

## Kanser Aşılarının İmmünoterapötik Açıdan Değerlendirilmesi

MSc. Burçin ERKAL<sup>1</sup>, Dr.Öğr.Üyesi Ceyda HAYRETDAG ÖRS<sup>2</sup>, Doç. Dr. Sevgi KALKANLI TAŞ<sup>3</sup>, BSc. Nisa Begüm ERDOĞAN<sup>4</sup>, BSc. Arzum ŞAMLI<sup>5</sup>, Doç. Dr. Ender COŞKUNPINAR<sup>6\*</sup>

**Geliş tarihi:** 04.11.2018

**Kabul tarihi:** 28.11.2018

**Atıf bilgisi:** *Izlek AkademikDergi (izlek)*

**Cilt:** 1 **Sayı:** 1

**Sayfa:** 1-11 **Yıl:** 2018

**Dönem:** Güz

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Türkiye, [burcinerkall@gmail.com](mailto:burcinerkall@gmail.com), **ORCID ID** 0000-0002-0275-5613

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD. Türkiye, [hayretdag@yahoo.com](mailto:hayretdag@yahoo.com), **ORCID ID** 0000-0003-0636-9354

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD. Türkiye, [skalkanlitas@gmail.com](mailto:skalkanlitas@gmail.com), **ORCID ID** 0000-0001-5288-6040

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye, [nisaerdogan@gmail.com](mailto:nisaerdogan@gmail.com), **ORCID ID** 0000-0003-1692-6572

<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Türkiye, [arzumsamli@hotmail.com](mailto:arzumsamli@hotmail.com), **ORCID ID** 0000-0002-6411-4491

<sup>6</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD. Türkiye, [ecoskunpinar@gmail.com](mailto:ecoskunpinar@gmail.com), **ORCID ID** 0000-0002-1003-5544

\* Sorumlu yazar

### ÖZ

İmmünoterapi yöntemleri arasında yer alan tümör aşıları, kanserle savaşta diğer tedavi yöntemlerine karşı önemli bir yere sahiptir. İmmünoterapinin amacı, immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak onları yok etmelerini sağlamaktır. Bu sebeple en çok kullanılan immünoterapi yöntemlerinin arasında monoklonal antikorlar ve özellikle de kanser aşıları yer almaktadır. Kanser aşıları çok daha spesifik bir yöntem olup hastaların T lenfosit hücrelerini aktive eder ve tümör hücrelerine karşı organizmanın savunmasını güçlendirmeye çalışır. Bu sebeple, kanserle savaşta diğer yöntemlerin aksine daha özgün bir tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmaların ileriye taşınmasıyla birçok yeni ve etkili kanser aşılarının ortaya çıkması muhtemeldir. Hali hazırda devam eden ve FDA'dan (Food and Drug Administration) onay almayı bekleyen faz II ve III çalışmaları arasında yer alan aşılar bulunmaktadır. Kanser aşılarıyla yapılan araştırmaların ilerlemesi ve FDA onaylı yeni aşıların bulunması kanser hastaları için yeniden bir umut kaynağı olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** İmmünoterapi, kanser aşısı, monoklonal antikor

## Immunotherapeutic Evaluation of Cancer Vaccines

MSc.Burcin ERKAL<sup>1</sup>, Assistant Prof. Dr. Ceyda HAYRETDAG ORS<sup>2</sup>, Assoc. Prof. Dr. Sevgi KALKANLI TAS<sup>3</sup>, BSc. Nisa Begüm ERDOGAN<sup>4</sup>, BSc. Arzum SAMLI<sup>5</sup>, Assoc. Prof. Dr. Ender COSKUNPINAR<sup>6\*</sup>

**First received:** 04.11.2018

**Accepted:** 28.11.2018

**Citation:**

*Izlek AcademicalJournal (izlek)*

**Volume:** 1      **Issue:** 1

**Pages:** 1-11      **Year:** 2018

**Session:** Fall

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology.Turkey. burcinerkall@gmail.com,

**ORCID ID 0000-0002-0275-5613**

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Turkey. hayretdag@yahoo.com

**ORCID ID 0000-0003-0636-9354**

<sup>3</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Immunology, skalkanlitas@gmail.com

**ORCID ID 0000-0001-5288-6040**

<sup>4</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, nisaerdogan@gmail.com

**ORCID ID 0000-0003-1692-6572**

<sup>5</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, arzumsamli@hotmail.com

**ORCID ID 0000-0002-6411-4491**

<sup>6</sup>University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology.Turkey. ecoskunpinar@gmail.com

**ORCID ID 0000-0002-1003-5544**

\* Corresponding author

### ABSTRACT

Tumor vaccines which are among the methods of immunotherapy have an important place against other treatment methods in the fight with cancer. The aim of immunotherapy is to allow the cells of the immune system to destroy cancer cells by targeting them. For this reason, commonly used immunotherapy methods include monoclonal antibodies, and in particular cancer vaccines. In comparison to other methods, cancer vaccines are more specific that activate T lymphocytes of patients and tries to strengthen the defense of the organism against cancer cells. For this reason, unlike other methods in the fight against cancer, cancer vaccination has been used as a more specific treatment. Many new and effective cancer vaccines are likely to arise with the advancement of studies. There are vaccines currently in progress between phase II and III, which are pending approval from the Food and Drug Administration (FDA). The progress of research on cancer vaccines and the availability of new FDA-approved vaccines has been a source of hope for cancer patients.

**Keywords:** Immunotherapy, cancer vaccine, monoclonal antibody

## GİRİŞ

Kanser, düzenleyici proteinleri kodlayan genlerde kalıtsal ya da çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan mutasyonların birikimi sonucu meydana gelen ve organizmayı ölüme kadar götüren bir hastalıktır. Hücrelerin anormal davranış sergilemesine ve sürekli bölünme kapasitesinin artmasına sebep olarak çevresinde bulunan normal dokuya zarar verir ve hayati organların normal işlevini bozarak organizmayı olumsuz etkiler. Tüm dünyada kanser insidansı yükseliş göstermekte ve insanların sağlığını tehdit etmektedir. Gelişmemiş ülkelerin aksine gelişmiş ülkelerdeki tedavi olanaklarının çok olmasına rağmen kanserin görülme riskinin çok daha fazla olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde yapılan araştırmalara göre 2000 yılında kanser, 6,7 milyon insanın ölümüne sebep olmuş ve kontrol altına alınamazsa yıllık küresel kanser ölümlerinin 2020 yılına kadar 15 milyona ulaşabileceği Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıklanmıştır (Menaria, Kitawat ve Verma, 2013). Birçok çalışmanın baş aktörü olan kanserin tedavisi için farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tedavilerin arasında; kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu, cerrahi müdahale, kök hücre tedavisi, hormon terapisi ve gen terapi yer almaktadır (Baykara, 2016).

Kanserle savaşta bağışıklık sisteminin önemli bir yeri vardır. Bağışıklık sistemi; organizmaya zarar verebilecek bakteri, virüs ve parazitlerin oluşturabileceği herhangi bir enfeksiyona karşı koruma sağlar. Kanser, özellikle lösemi ve lenfomada, meydana gelen enfeksiyonlarla mücadele veren hücrelerin kaynağı olan kemik iliğine zarar vererek bağışıklık sisteminin etkinliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca uygulanan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerde kemik iliği tarafından üretilen beyaz kan hücrelerinin sayısını azaltmaktadır. Kısaca uygulanan bazı tedaviler kanserli hücreleri öldürmeye çalışırken organizmanın sağlıklı hücrelerine de zarar verebilmektedir. Bu sebeple yeni tedavi metodlarının bulunabilmesi için arayışlar devam etmektedir.(Praveen Kumar, Prasanthi, Lakshmi, ve Sai Santosh, 2010).

Günümüzdeki son gelişmelerle birlikte kişiselleştirilmiş tıp ve immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları kanserde sağkalımı önemli ölçüde etkileyebilme potansiyelinin olduğu ortaya çıkmış ve kanser tedavileri için yeni bir umut oluşturmuştur (Fitzmaurice ve arkadaşları, 2018).

İmmünoterapi, bir kişinin kendi bağışıklık sistemine ait hücrelerin, kanseri de içeren bir grup hastalıkla mücadele etmek üzere kullanıldığı bir tedavi şeklidir. Bu yöntemin kullanılmasındaki amaç; immün sistemin içinde yer alan hücrelerin kanser hücrelerini tanımlayabilmesini ve onlara karşı savunma mekanizmasını aktifleştirebilmesini sağlamaktır. Tedavi şekilleri değişkenlik gösterebilmektedir. İmmünoterapinin, bazı kanser türlerinde tek başına etkili olduğu görülürken bazı kanser türlerinde ise kombine tedavi yöntemleriyle daha iyi sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir (Özlük, Güner Oytun ve Güneş, 2017).

Mevcut kanserlere karşı immünoterapiler; aktif, pasif veya immüno-modülatör olarak etki göstermektedir. Aktif immünoterapiler, hastanın kendi bağışıklık sisteminin, tümörle ilişkili antijenleri tanımak ve habis hücreleri elimine etmek için bir bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneğini arttırırken, pasif immünoterapi; bir bağışıklık yanıtına aracılık etmek üzere, lenfositler veya antikorlar gibi ekzojen olarak üretilen bileşenlerin kullanım metotlarına dayanır. İmmünomodülatör ajanlar ise spesifik antijenleri hedef almaz, fakat genel immün yanıtı güçlendirir ve kansere karşı gelişen immün yanıtları arttırmaya yönelik çalışır. Bu kategoriler arasında bazı olumsuz durumlar ortaya çıksa da, kansere karşı bir cevap oluşturmada önemli roller üstlenmektedirler (Melero ve arkadaşları, 2014).

Tüm yöntemlerdeki amaç immün sisteme ait hücrelerin kanser hücrelerini hedef alarak yok etmesini sağlamak ve immün sistemin etkisini arttırarak doğal bağışıklık sistemin gücünü ortaya koymasını sağlamaktır. Bu amacın gerçekleştirilmesi için kullanılan yöntemler arasında ön plana çıkanlar; monoklonal antikorlar ve kanser aşılardır (Şakalar, İzgi ve Canatan, 2013).

## Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar, bir tür bağışıklık hücresi tarafından üretildikleri için özdeş olan antikorlardır ve hepsi tek bir ana hücrenin klonlarından meydana gelmektedir. Monoklonal antikorlar, olumsuz etkilerin

azalmasına ve yararlılığının artmasına sebep olan ve böylece çeşitli hastalıkların ayrılmaz bir parçasını oluşturan hedefe yönelik bir tedavi yöntemidir. Hücre yüzeyindeki çeşitli reseptörleri veya çeşitli büyüme faktörlerini hedef alarak, yaşamsal işlevleri modüle eder ve çeşitli mekanizmalarla kanser hücresinin ölümüne neden olurlar (Rayasam, Dudhgaonkar, Deshmukh, Sarda, Kinge ve Hire, 2013).

Geleneksel hibridom tekniği ile üretilen bu monoklonal antikorlar ilk olarak 1975 yılında Georges Köhler, César Milstein ve Niels Kaj Jerne tarafından fare x fare hibridomu kullanılarak oluşturuldu. Bu çalışma sonucunda da 1984 yılında Fizyoloji veya Tıp alanında Nobel Ödülü'nü paylaşmaya hak kazandılar. 1992 yılında ise FDA, organ nakli yapılan hastalarda akut rejeksiyonu azaltmak için ilk terapötik mAb Muromonab-CD3 (ticari adı Orthoclone OKT3) isimli ajanı onayladı. O tarihlerden günümüze kadar FDA 80 terapötik monoklonal antikorun kullanımına onay verdi (Cai, 2018).

Monoklonal antikorlar; çıplak monoklonal, konjuge monoklonal ve bispesifik monoklonal olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Çıplak monoklonal antikorlar; kanser hücre yüzeyinde yer alan antijenlere bağlanarak hareket eder. Bu monoklonal antikorlar kanser hücrelerinin yanı sıra normal hücrelere de bağlanarak çalışabilmektedir. Birçok farklı yollarla çalışabilen çıplak monoklonal antikora kronik lenfositik lösemili (KLL) bazı hastaların tedavisinde kullanılan Alemtuzumab ve mide ve meme kanseri hücresi yüzey proteinlerinden olan HER2'ye bağlanarak hareket eden Trastuzumab örnek olarak verilebilir. Böylelikle çıplak monoklonal antikorlar bağışıklık sisteminde yer alan hücreleri aktive ederek sağ kalımı arttırabilmektedir (Verma ve arkadaşları, 2012).

Kemoterapötik ilaçlara veya radyoaktif partiküllere eklenerek hareket eden konjuge monoklonal antikorlar ise kemoterapötik ilaçları veya radyoaktif partikülleri kanser hücrelerine götürmek için hedef olarak çalışırlar. Radyoaktif işaretli monoklonal antikora da Ibritumomab ve Tiuxetan örnek olarak verilmektedir. Kimyasal olarak işaretlenmiş antikora örnek olarak ise Brentixumab gösterilmektedir ve lenfositlerin üzerinde bulunan CD30 antijenini hedef alan monoklonal antikorlar olarak Hodgkin hastalığında ve Anaplastik büyük hücreli lenfomanın tedavisinde kullanılmaktadır (Özlük, Güner Oytun ve Güneç, 2017).

Son olarak bispesifik monoklonal antikorlar bulunmaktadır. Bu monoklonal antikorlar iki farklı monoklonal antikordan oluşmaktadır. Böylelikle aynı anda iki farklı antijene karşı reaksiyon gösterebilirler. Buna örnek olarak Blinatumomab verilebilir. Blinatumomab, bazı akut lenfositik lösemi tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Blinatumomab'ın bir parçası lösemi ve lenfoma hücreleri üzerinde bulunan CD19'a bağlanma görevini üstlenirken, diğer parçası kök hücre veya T lenfosit üzerinde bulunan CD3'e bağlanarak hareket edebilmektedir (Özlük, Güner Oytun ve Güneç, 2017).

### Kanser Aşıları

Aşılar; grip, tüberküloz, kızamık, kabakulak, tifo gibi bazı enfeksiyonel hastalıkların oluşumunu engellemek için kullanılır. Bağışıklık sisteminin uyarılmasında bir rol üstlenirken, organizmanın virüs ve bakterilere karşı direnç sağlamasına yardımcı olur. Kanser aşılarının amacı da anormal büyüyen kanser hücrelerini tanıyabilmek ve yok etmek için bağışıklık sistemini uyarmaktır (Praveen Kuma ve diğerleri, 2010).

Uygulanan standart kanser tedavileriyle kıyaslandığında, tümör aşılarının bazı avantajları bulunmaktadır. Bu yöntemlerle spesifik kanser terapisi oluşturmak mümkündür. Tümöre spesifik bellek T-lenfositlerinin indüklenmesi ile, uzun ömürlü antitümör cevaplar görülebilmektedir. Kanser aşılarının bazı dezavantajları bulunmakla birlikte bu aşıların yan etkilerinin bireylerde görülme sıklığı nadirdir. Bu yan etkilerin arasında; geçici yükselmiş vücut ısısı, grip oluşumu ya da otoimmün reaksiyonlar yer almaktadır (Frank ve Ihan, 2006). Günümüzde, kanserle savaşta immün sistemi güçlendirmeye yönelik aşılar önemli bir tedavi alanını oluşturmaktadır (Lollini, Cavallo, Nanni ve Forni, 2006).

### Kanser Aşılarının Çeşitleri

Tüm kanser aşısı tipleri, tümör hücrelerini veya antijenlerini içeren, kanser hücrelerini öldüren ve kanserin nüksetmesini önleyen özel hücreler üreten, hastanın bağışıklık sistemini harekete geçiren ortak

bir temel prensip ile çalışır. Bu kapsamda kanser oluşumu ortaya çıktıktan sonra hastalığın seyrini etkileyecek aşilar, hastalığın oluşmasını engelleyen diğer aşılardan daha çoktur. Bunun yanı sıra kansere sebep olma riski taşıyan virüslere karşı profilaktik aşı çalışmaları da yer almaktadır. Kanser aşıları arasında; antijen aşıları, anti idiyotip aşılar, dendritik hücre aşıları, genetik bazlı aşılar ve tümör hücre aşıları yer almaktadır (Tablo 1) (Praveen Kuma ve arkadaşları, 2010).

**Tablo 1: Kanser aşı çeşitleri ve kullanım yöntemleri**

Kanser Aşı Çeşitleri	Kullanılan Yöntemler		
	Antijen / Antijen + Adjuvan Aşıları	Peptid	Gangliozid
Dendritik Hücre Aşıları	Peptid İmmüoglobülin idiyotip	Tümör lizat	DNA ya da RNA
Tümör Hücre Aşıları	Otolog	Allojenik	Otolog + Allojenik
Genetik bazlı Aşılar	DNA aşıları	RNA aşıları	Viral Tabanlı Aşılar

### Antijen Bazlı Aşılar

Karsinogenezin özelliği olan genetik ve epigenetik değişiklikler, kanser hücrelerini normal insan hücrelerinden antijenik olarak farklı kılar. Kanser hücreleri, tümöre özgü antijenleri ve tümörle ilişkili antijenleri eksprese eder. Tümöre özgü antijenler, antitümör tedavisi için ideal hedeflerdir. Bunlar mutasyona uğramış normal hücre genlerinin protein ürünleridir ve sadece kanser hücreleri tarafından üretilirler. Bağışıklık sistemine yabancıdırlar ve bu nedenle yüksek afiniteli antitümör T-lenfosit cevaplarını ortaya çıkarırlar (Frank ve arkadaşları 2006).

Antijen aşıları, protein-peptid ve gangliozid yapıda olan antijenlerdir. Bu antijenler hastanın kanserli bölgesine enjekte edilir ve bağışıklık sistemi tarafından antikor veya sitotoksik T hücrelerinin üretimi artırılır (Graziano ve Finn, 2005). Antijen aşıları genel olarak sadece bir antijene karşı bağışıklık sistemini güçlendirmeye çalışmaktadır, ancak bağışıklık sistemi yanıtını değiştirmek için bu tip aşılarda çoklu antijenlerin kullanımını görmek mümkündür (Frank ve arkadaşları 2006).

### Tümör Hücre Bazlı Aşılar

Bütün tümör hücreleri, organizmadaki CD8+ ve CD4+ T hücreleri tarafından tanımlanmasını kolaylaştıracak ve spesifik immün reaksiyon oluşturacak tümör spesifik antijeni ve tümör ilişkili antijeni hücre yüzeyinde taşımaktadır. Buna rağmen çoğu tümörün immün değişimler sonucu güçlü bir immünojenitesi kalmaz ve organizmanın bağışıklık sistemi bu hücreleri tanımlamakta zorlanır ve gereken savunmayı oluşturamaz. Bu nedenle, tümör hücrelerinin immünojenitesini geliştirmek çok önemlidir. Tümör immünojenitesini arttırmak ve anti-tümör immün yanıtlarını indüklemek için, uyarıcı molekülleri eksprese eden veya sitokinleri aktive eden genetik olarak değiştirilmiş veya transdüksiyona uğramış tümör hücreleriyle yapılan birçok çalışma rapor edilmiştir (Sheikhi, Jafarzadeh, Kokhaei ve Hojjat-Farsangi, 2016).

Tümör aşı çeşitleri arasında ilk kullanılanlar, Otolog (bir hastanın kendi kanser hücrelerinden alınan ve antijenlerinden yapılan aşılar) ve allojenik (hasta dışındaki bireylerden alınan kanser hücrelerinden yapılan aşılar) tümör hücreleridir. Tümör hücre bazlı aşı kullanımının en büyük avantajı, otolog hücreler kullanılıyorsa teorik olarak, etkili bir antitümör yanıtı oluşturmak için bağışıklık sistemi tarafından

ihtiyaç duyulan tüm ilgili tümör antijenlerine sahip olmalarıdır. İkinci bir avantajı ise tümör hücre bazlı bağışıklanmanın, spesifik antijenleri bilmeden kanser aşılarının geliştirilmesine izin vermesidir. Tümör hücre bazlı kanser aşılarının avantajlarının yanında iki önemli dezavantajı da mevcuttur. Bunlar; otoimmünite geliştirme potansiyeli ve tümör hücrelerindeki fonksiyonel uyarıcı moleküllerin eksikliğinden dolayı oluşan artmış T hücre allerjisidir (Delgado, 2002).

### Dendritik Hücre Aşıları

Dendritik hücreler (DC), tümör antijenlerinin T hücrelerine alınması, işlenmesi ve sunulması yoluyla immün cevabın başlatılmasında önemli bir rol oynayan profesyonel antijen sunan hücrelerdir (APC) (Palucka ve Banchereau, 2013).

DC'ler, hem pasif hem de naif T hücrelerini aktive edebilen en güçlü ve etkili APC'ler olarak tarif edilmiştir. Klinik öncesi çalışmalar, antijen sunan DC'lerin tümörlere karşı koruyucu bağışıklık oluşturabildiğini açıkça göstermiştir. Bazı klinik çalışmalarda da; melanom, lenfoma, multipl miyelom, kolon kanseri, prostat kanseri ve glioblastoma dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde, monosit türevli DC'lerin, insanlarda antijen-spesifik immün cevapları ortaya çıkarma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. DC bazlı kanser aşısı kullanan klinik çalışmaların çoğunluğu metastatik melanomlu hastalarda gerçekleştirilmiştir (Sabado ve Bhardwaj, 2015).

DC aşılarının uzun süreli antitümör immün cevapları güvenle uyurabileceği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Bu aşıların kullanımında ilerlemiş kansere sahip bazı hastalarda önemli klinik sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, sipuleucel-T prostat kanseri olan hastalarda dört ay boyunca sağkalım süresinin artmasına neden olmuştur. Bu yönteminde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında; kullanılan DC'lerin kaynağı ve türü, enjeksiyon yeri ve sıklığı ve DC'lerin lenf düğümlerine göç etme yeteneği yer almaktadır. Bunun yanı sıra enjekte edilen DC'lerin kendisi doğrudan bir bağışıklık yanıtı oluşturamaz. Bunun yerine lenf düğümünde hali hazırda bulunan DC'ler aracılığıyla dolaylı olarak hareket edebilmektedirler (Sabado ve Bhardwaj, 2015).

### Genetik Bazlı Aşılar

DNA aşıları, in vivo uygulamalarında, hücre transfeksiyonunu takiben kodlanmış bir proteini eksprese etmek için yapılandırılan bakteriyel plazmidlerdir. DNA aşılarının, tümör antijenleri için birçok avantajı vardır; kodlanmış antijenler, bağışıklık sisteminin işleme ve sunum yollarına girebilir ve doğal enfeksiyona benzer bir şekilde edinsel (antikorlar, yardımcı T hücreleri ve sitotoksik lenfosit) ve doğal bağışıklık cevaplar oluşturabilir. Ayrıca, bakteriyel DNA omurgası tarafından tümör büyümesine karşı hareket edebilen spesifik olmayan doğal immünite uyarımı gerçekleştirebilir (Menaria, Kitawat ve Verma, 2013).

DNA aşılarının insanlarda güçlü bir bağışıklık yanıtını tam olarak oluşturamamasının nedenleri açıklanamamakla birlikte ileri optimizasyon çalışmaları ile yeni DNA aşı stratejileri geliştirilebileceği ifade edilmiştir. DNA aşılarını geliştirmeye yönelik çabalar, hayvanlarda etkinliklerinin geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (Menaria ve arkadaşları, 2013).

Diğer genetik tabanlı aşılar arasında RNA aşıları yer almaktadır. Otolog tümör dokularından alınan haberci RNA (mRNA) ayrıca spesifik bir CTL (sitotoksik T lenfositleri) yanıtını indüklemek için kullanılabilir (Carralot, Weide, Schoor ve arkadaşları, 2005). RNA'nın bir aşı olarak uygulanması, tümörün kaçma olasılığını azaltmak için çeşitli tümör antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı sağlar. DNA aşılarının aksine, RNA aşılarının hızlı bozulma ve çabuk yok olma özelliğinin bulunması ve otoimmün hastalıklara neden olma olasılığının daha az olması RNA aşılarını ön plana çıkartan özelliklerdendir. RNA aşılması genellikle lipozomlar veya protaminler gibi stabilizasyon veya adjuvan etkiler için başka ajanlarla birlikte gerçekleştirilir. Fosfodiester omurgasının (fosforotioat RNA) kimyasal modifikasyonu, DC'lerin MyD88 yolu boyunca uyarılması için bir "tehlike" sinyali de sağlayabilir (Scheel, Braedel, Probst ve arkadaşları, 2004). RNA aşısının stabilize edilmesi için "self-replicating" RNA oluşturulur. Bu işlem Semliki orman virüsünden türetilen bir RNA replikaz poliproteinini entegre ederek veya RNA aşısını stabilize etmek için glo-globin UTR'yi kullanarak RNA aşılarının antijene özgü bağışıklık tepkilerinin artmasına neden olur. RNA bazlı kanser aşıları sadece melanom veya renal hücreli karsinom

(RCC) hastaları ile faz I / II çalışmalarında klinik olarak test edilmiştir (Guo, Manjili, Subjeck, Sarkar, Fisher ve Wang, 2013).

Son olarak viral tabanlı aşilar yer almaktadır. Rekombinant viral vektörler, gen transferini kullanarak tanımlanan tümör antijenlerini iletmek için üçüncü bir stratejiyi temsil eder. Bu vektörler arasında pox virüsleri, adenovirüsler, adeno ilişkili virüsler, herpesvirüsler ve retroviral veya lentiviral vektörler yer alır. Plazmid DNA vektörlerinden farklı olarak, viral vektörlerin immünojenik ve toksisite potansiyeli çok daha yüksektir. Ayrıca enfeksiyöz virüsler veya endojen retrovirüslerle rekombinasyon riski mevcuttur (Emens, 2008).

### Anti-İdiyotip Antikor Bazlı Aşilar

Anti-idiotip (Id) antikorların antitümör immünitesini stimüle etmek için aşı olarak kullanılması kanser tedavisine umut veren çeşitli immünolojik yaklaşımlardan biridir. Anti-idiyotipik aşilar, hücre reseptörlerine bağlanabilen ve belli protein sekanslarından oluşan üç boyutlu immünojenik bölgelere ve idiotoplara sahip antikorlar içerir. İdiotoplara, hedef antijenlerine özgü idiyotipler halinde toplanır (Creative biolabs vaccine, 2018).

İdiyotipik aşilar, bir antijen olarak B-lenfosit membran immüoglobulinin değişken bölgesini kullanır. Değişken bölge, habis B-lenfosit klonuna özgü epitoplara içerir ve bu nedenle tümör için oldukça spesifiktir. İdiyotipik epitoplara, poliklonal immün tepkileri ortaya çıkarır. Multiple miyeloma hastalarının kanlarında anti-idiyotipik antikorlar ve idiyotipe özgü T-lenfositleri vardır. İn vitro deneyler ve hayvan tümör modelleri, anti-idiyotipik immün tepkisinin habis miyelom hücrelerini yok edebileceğini göstermiştir (Frank ve arkadaşları, 2006).

Hayvan tümör modellerinde yapılan kapsamlı çalışmalar, anti-id aşilarının, tümör büyümesini ve yerleşik tümörlerle tedavi edilen farelerdeki tedavi etkinliğini göstermiştir. Farklı insan tümör ilişkili antijenleri (TAA) taklit eden bir dizi monoklonal anti-Id antikorunu klinikte geliştirilmiş, test edilmiş ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır.

### Tedavide Kullanılan Aşilar

Yapılan çalışmalar arasında birçok aşı denemeleri bulunmaktadır. Bazı aşilar klinikte kullanılmaya başlasada faz II (Aivita Biomedical, Inc., AV-GBM-1) (Immuno Oncology News, 2018) ve faz III denemelerinde bulunan aşı çalışmaları devam etmektedir. Günümüz klinik çalışmalarında tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanan ve FDA onayı almış aşilar tabloda belirtilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2: Kanser tiplerine göre kullanılan terapötik aşı çeşitleri**

Kanser Tipi	Kullanılan Aşilar	FDA onayı
Servikal Kanseri	Gardasil – Cervarix	2008 yılı FDA onaylı
Prostat Kanseri	PROVENGE (sipuleucel-T)	2010 yılı FDA onaylı
Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri	CIMAvax-EGF	-

### Servikal Kanseri Aşısı

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), cinsel yolla bulaşabilen, genç kadınların %30-50'sini etkileyen ve özellikle servikal kanser gelişiminde en büyük rolü oynayan virüs türüdür. Yapılan araştırmalar sonucunda serviks kanseri olgularının yaklaşık %99'undan HPV DNA'sı elde edilmiştir. Bu hastalıktan ötürü artmış mortalite ve morbidite oranını azaltmak için HPV'den primer korunma önem kazanmaktadır. Bu sebeple de profilaktik aşı uygulamaları önemli bir yer edinmiştir (Güvenç, Akyüz ve Seven, 2012).

HPV aşısı, ilk olarak 2008 yılında İngiltere'de genç yaşta kız çocuklarında uygulamaya konulmuştur. Profilaktik aşıların geliştirilmesi, bir HPV kapsid proteininin (L1) insan papilloma viryonlarından immünojenik olarak ayırt edilemeyen partiküller (virüs benzeri partiküller, VLP'ler) oluşturabildiği keşfiyle başlamıştır. Bu VLP'ler DNA içermediğinden bulaşıcı değildir. Ancak yeni HPV enfeksiyonunu bloke edebilen nötralize edici antikörlerin indüksiyonu ile etkili bir bağışıklık tepkisi ortaya koymaktadırlar (Aref-Adib ve Freeman-Wang, 2012).

HPV, kanserojen özelliklerine göre düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Düşük riskli grupta; servikal lezyonlar ve genital siğillere neden olan HPV 6 ile 11 yer alırken, yüksek riskli grupta vajina, vulva, anüs, penis ve serviksın skuamöz kaynaklı karsinomuna neden olan HPV 16 ile 18 yer almaktadır (Aydoğdu ve Özsoy, 2018).

Koruyucu aşı kategorisinde yer alan, FDA onayı almış ve servikal kanser hastalarında klinik olarak kullanılmaya başlanılan aşılar arasında Gardasil ve Cervarix yer almaktadır. Şu an için bu aşıların servikal kanserden koruyuculuğu en az beş yıl olarak bildirilmektedir. Gardasil, HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili olan CIN II/III (Servikal İntraepitelyal Neoplazi) lezyonlarından korunmada bu HPV tipleri açısından riskli olan kadınlarda %100 sonuç vermektedir. Cervarix ise HPV 16 ve 18'i kapsamaktadır. Türkiye'de ise bu aşıların kullanımı serbest olmakla birlikte henüz ulusal aşı takviminde yer almamaktadır (Aydoğdu ve arkadaşları, 2018).

### **Prostat Kanseri Aşısı**

Prostat kanseri, en yaygın deri dışı kanseridir. Yeni vakalar tüm erkek kanserlerinin üçte birini ve kanser sebebi ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA) ile artan kanser taraması, kısmen tanı anında hastalığın lokalize evrelemesinden sorumludur. Lokalize prostat kanseri için tedavi tipik olarak radikal prostatektomi, eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT), brakiterapi yöntemlerini içermektedir. Maalesef, hastaların %30 ile %40'ında lokal terapi başarısız olmaktadır. Bu sebeple prostat kanseri hastaları için yeni terapötik tedavi yöntemleri arayışına gidilmiştir (Tarassoff, Arlen ve Gulley, 2006).

2010 yılı Nisan ayında FDA tarafından asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (mCRPC) hastaların tedavisi için DC bazlı bir otolog hücreli immünoterapi olan PROVENGE (sipuleucel-T; Dendreon) aşısı onaylandı. Sipuleucel-T, prostat kanseri hücreleri tarafından ekspres edilen bir doku antijeni olan prostat asit fosfatazi (PAP) hedefleyerek prostat kanseri hücrelerine bir bağışıklık yanıtını uyarmak için formüle edilen bir terapötik aşıdır. Terapötik amaç, PAP'yi ekspres eden prostat kanseri hücrelerini tanıyabilen ve öldüren PAP-spesifik T hücrelerini üretmektir. Radikal prostatektomiden sonra vücutta kalan PAP' nin ana kaynağı, kanserli prostat dokusudur. PAP aşısı immünojen, rekombinant PAP'ı rekombinant granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ile birleştiren bir füzyon proteini olan PA2024 olarak formüle edilir. PAP-GM-CSF füzyon proteini, lökoferez ile elde edilen otolog periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC) ile inkübe edilir. GM-CSF, otolog PBMC ürünü içinde antijen sunan hücreleri (APC) aktive etmek için kullanılır. Aktive edilmiş APC'ler, PAP-pozitif prostat kanseri hücrelerini tanıma ve öldürme kapasitesi ile PAP-spesifik immün T hücrelerinin replikasyonunu aktive etme ve indükleme yeteneğine sahiptir (Cheever ve Higano, 2011).

### **Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Aşısı**

Akciğer kanseri, dünya çapında en yüksek insidans ve ölüm oranına sahip yaygın ölümcül bir hastalıktır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) en sık görülen histolojik tipidir. KHDAK, melanoma veya renal hücreli karsinom gibi klasik "immün duyarlı" bir kanser değildir (Saavedra ve Crombet, 2017).

Kanseri önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gören ve yükselen kanser insidansının ve ölüm oranının kontrol altına alınması gerektiğini öngören Küba Halk Sağlığı Bakanlığı, ulusal halk sağlığı sisteminin her seviyesinde faaliyet gösteren Kapsamlı Kanser Kontrol Programı'nı uygulamaya başlamıştır. Bu program ile temel immünoloji araştırmaları ve halk sağlığı arasında bir köprü görevi gören biyoteknoloji ile hastalığa yeni bir terapötik yaklaşım oluşturmak hedeflenmiştir (Rodríguez, Rodríguez, González ve Lage, 2010).



Küba'da yapılan çalışmalar sonucunda aktif bir immünoterapi çeşidi olan CIMAvax-EGF aşısı geliştirilmiştir. CIMAvax-EGF, tümör hücreleri tarafından epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonu, kontrolsüz proliferasyonu, anjiyogenez ve anti-apoptotik sinyallerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. CIMAvax-EGF aşısı, adjuvan olarak Meningitis B bakterisinden ve Montanide ISA 51'den türetilen P64 proteini ile EGF'nin bir kimyasal konjugatından oluşur (Pérez, Dickinson, Cinza ve arkadaşları, 2001).

Aşı, EGF'ye karşı EGF antikorlarını uyararak hareket eder ve böylelikle EGF-EGFR etkileşimini bloke edebilecek şekilde etki gösterir (Rodriguez, Popa ve arkadaşları, 2016). Yapılan çalışmalar sonucunda da CIMAvax-EGF'nin KHDAK hastalarında güvenli ve immünojenik olduğu gösterilmiş ve Evre IIIB / IV KHDAK'lı olan erişkin hastalarda kullanılmak üzere Küba'da lisanslanmıştır (Rodríguez ve diğerleri, 2010).

### Sonuç

Son yıllardaki gelişmeler immünoterapi için önemli çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar sayesinde kanserle savaşta önemli adımlar atılmış ayrıca hücrel ve moleküler immünoloji alanında büyük gelişmelere sebep olmuş; tümör, mikroçevresi ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimleri çözebilmek konusunda büyük gelişmeler yaşanmıştır. Buna servikal kanser ya da prostat kanseri gibi FDA onayı almış kanser aşıları örnek olarak verilebilir.

Terapötik kanser aşılarının geliştirilmesi, organizmanın etkili bir antitümör cevabını oluşturması için çok önemlidir. Yapılan çalışmalarla birlikte kanser hücreleri üzerinde eksprese edilen spesifik moleküllerin hedeflendiği ve aktif immünoterapi uygulamalarının ortaya çıktığı bir döneme adım atılmıştır.

Tümör aşılarının gelişmesinin kanserle savaşta önemli bir umut kaynağı olmasına rağmen bu aşıların yeterli seviyede uyumluluk gösterememesi ve immün bağışıklık oluşturamaması, tümör hücre yüzeylerindeki değişken antijen ekspresyon seviyeleri ve tümör mikroçevresindeki düzensizlikler gibi bazı kısıtlamalar da bulunmaktadır ( Maciejko, Smalley ve Goldman, 2017).

Sonuç olarak bu alanda yapılan çalışmalar artış göstermektedir. Hedef antijenlerin belirlenmesi, yeni yolların keşfi, kanser oluşumuna sebep olan etkenlerin bulunması, immün sistemin kanser hücrelerine karşı geliştireceği savunma mekanizmasının çok daha iyi aydınlatılması, uygulamalarda karşılaşılan problemlerin çözüme kavuşturulması ve sadece kanser sonrası değil öncesinde de korunma yollarının bulunmasıyla beraber gelecekte pek çok kanser türünün tedavisinde kemoterapinin yerini immünoterapinin alacağı ve kanser oluşum riskinde azalış göstereceği inancını arttırmıştır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### KAYNAKÇA

- Menaria, J., Kitawat, S. ve Verma, V. (2013). Cancer Vaccine: An Overview. *Sch. J. App. Med. Sci.*, 1(3):161-171. Erişim adresi: <https://pdfs.semanticscholar.org/7eb6/b0198a37ede3459a7894d97a6be4329d80a8.pdf>
- Baykara, O. (2016). KANSER TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. *Balikesir Saglik Bil Derg.*, 5:154-165. doi: 10.5505/bsbd.2016.93823.
- Praveen Kumar, V., Prasanthi, S., Lakshmi, V.R.S. ve Sai Santosh, M.V. (2010). Cancer Vaccines: A Promising Role in Cancer Therapy. *Academic Journal of Cancer Research.* 3 (2): 16-21. Erişim adresi: <https://pdfs.semanticscholar.org/deef/86f0c852155714c3215ef6cbabdf27a953c.pdf>

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C ve diğerleri. (2018) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2706.
- Özlük, A.A., Güner Oytun, M. ve Güneç, D. (2017). Kanser İmmünoterapisi. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi.* 2(1):21-23. doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2017.004
- Melero, I., Gaudernack, G., Gerritsen, W. ve diğerleri. (2014). Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 11(9):509-24. Doi: 10.1038/nrclinonc.2014.111. Epub 2014 Jul 8.
- Şakalar, Ç., İzgi, K. ve Canatan H. (2013). Kanser İmmün Terapi ve Monoklonal Antikorlar. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* 27 (2): 105 – 110. Erişim adresi: [http://tip.fusabil.org/pdf/pdf\\_FUSABIL\\_929.pdf](http://tip.fusabil.org/pdf/pdf_FUSABIL_929.pdf).
- Rayasam, S., Dudhgaonkar, S., Deshmukh, P., Sarda, S., Kinge, P. ve Hire, R. (2013) Monoclonal Antibodies in Therapeutics. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 3(19), 35-39. Erişim adresi: <https://www.alliedacademies.org/articles/monoclonal-antibodies-in-therapeutics.pdf>
- Cai, H.H. (2018). Therapeutic monoclonal antibodies approved by FDA in 2017. *MOJ Immunol.* 6(3):82–84. Erişim adresi: <http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-06-00198.pdf>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I.E., Welslau, M., Baselga, J. ve diğerleri. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
- Frank, M. ve Ihan A. (2006). Tumor vaccines. *Radiol Oncol.* 40(4): 219-29. Erişim adresi: [https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/radiology\\_onkology\\_40\\_4\\_6.pdf](https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/radiology_onkology_40_4_6.pdf)
- Lollini, P.L., Cavallo, F., Nanni, P. ve Forni, G. (2006). Vaccines for tumour prevention. *Nature Reviews Cancer.* 6:204–216. Doi: 10.1038/nrc1815.
- Graziano, D.F. ve Finn, O.J. (2005). Tumor antigens and tumor antigen discovery. *Cancer Treat Res.* 123:89-111. Review. PubMed PMID: 16211867.
- Sheikhi, A., Jafarzadeh, A., Kokhaei, P. ve Hojjat-Farsangi, M. (2016). Whole Tumor Cell Vaccine Adjuvants: Comparing IL-12 to IL-2 and IL-15. *Iran J Immunol.* 13(3):148-66. doi: IJIV13i3A1. Review. PubMed PMID: 27671507.
- Delgado, I.E. (2002). Cancer Vaccines. *The Oncologist.* 7:20-33. doi: 10.1634/theoncologist.7-suppl\_3-20.
- Palucka, K. ve Banchereau, J. (2013). Dendritic cell-based cancer therapeutic vaccines. *Immunity.* 39(1): 38–48. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.004.
- Sabado, R.L. ve Bhardwaj, N. (2015). Cancer immunotherapy: Dendritic-cell vaccines on the move. *Nature.* 300–301. doi: 10.1038/nature14211
- Carralot, J.P., Weide, B. ve Schoor, O. ve diğerleri. (2005). Production and characterization of amplified tumor-derived cRNA libraries to be used as vaccines against metastatic melanomas. *Genet Vaccines Ther.* 3: 6. doi: 10.1186/1479-0556-3-6.
- Scheel, B., Braedel, S. ve Probst, J. ve diğerleri. (2004). Immunostimulating capacities of stabilized RNA molecules. *Eur J Immunol.* 34(2):537-47. PubMed PMID: 14768059. DOI: 10.1002/eji.200324198.
- Guo, C., Manjili, M.H., Subjeck, J.R., Sarkar, D., Fisher, P.B. ve Wang X.Y. (2013). Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res.* 119:421-75. doi:10.1016/B978-0-12-

- 407190-2.00007-1. Review. PubMed PMID: 23870514; PubMed Central PMCID: PMC3721379.
- Emens, L.A. (2008). Cancer vaccines: on the threshold of success. *Expert Opin Emerg Drugs*. 13(2):295-308. doi: 10.1517/14728214.13.2.295 . Review. PubMed PMID: 18537522; PubMed Central PMCID: PMC3086397.
- Creative biolabs vaccine. Erişim tarihi: 27 Ağustos 2018. Erişim adresi: <https://www.creative-biolabs.com/vaccine/anti-idiotypic-vaccines.htm>
- Immuno Oncology News. Erişim tarihi: 1 Eylül 2018. Erişim adresi: <https://immunooncologynews.com/2018/07/03/ai-vita-launches-phase-2-trial-anti-cancer-vaccine-brain-cancer/>
- Güvenç, G., Akyüz, A. ve Seven M. (2012). Hemşirelik yüksek okulu öğrencilerinin human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşıları ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Gülhane Tıp Derg.* 54: 104-110. doi:10.5455/gulhane.18912.
- Aref-Adib, M. ve Freeman-Wang T. (2016). Cervical cancer prevention and screening: The role of human papillomavirus testing. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 18:251-63. DOI: 10.1111/tog.12279.
- Aydoğdu, S.G.M. ve Özsoy, Ü. (2018). Serviks kanseri ve HPV. *Androl Bul.* 20:25-29 <https://www.doi.org/10.24898/tandro.2018.62533>.
- Tarassoff, C.P., Arlen, P.M. ve Gulley, J.L. (2006). Therapeutic vaccines for prostate cancer. *Oncologist*. 11(5):451-62. Review. PubMed PMID: 16720845.
- Cheever, M.A. ve Higano, C.S. (2011). PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res*. 17(11):3520-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126. Epub 2011 Apr 6. PubMed PMID: 21471425.
- Saavedra, D. ve Crombet, T. (2017). CIMAvax-EGF: A New Therapeutic Vaccine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Immunol*. 8:269. doi:10.3389/fimmu.2017.00269. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28348561; PubMed Central PMCID: PMC5346887.
- Rodríguez, P.C., Rodríguez, G., González, G. ve Lage, A. (2010). Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev*. 12(1):17-23. Review. PubMed PMID: 20387330.
- Pérez, A., Dickinson, F., Cinza, Z. ve diğerleri. (2001) Safety and preliminary immunogenicity of the recombinant outer membrane protein P64k of Neisseria meningitidis in human volunteers. *Biotechnol Appl Biochem*. 34(Pt2):121-5. PubMed PMID: 11592918.
- Rodríguez, P.C., Popa, X. ve diğerleri. (2016). A Phase III Clinical Trial of the Epidermal Growth Factor Vaccine CIMAvax-EGF as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 22(15):3782-90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0855. Epub 2016 Feb 29. PubMed PMID: 26927662.
- Maciejko, L., Smalley, M. ve Goldman, A. (2017) Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine: Emerging Technologies and Biomarker-Based Approaches. *J Mol Biomark Diagn*. 8(5): 350. doi: 10.4172/2155-9929.1000350.