



Kanser İmmünoterapisinde mRNA Temelli Terapötik Stratejiler mRNA Based Therapeutic Strategies in Cancer Immunotherapy

Erman ATAŞ¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Pediatrics, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Geliş Tarihi (Received): 29.12.2020. Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 20.01.2021.

İletişim [Correspondence]: Erman Ataş; Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: eatasdr@gmail.com [Erman Ataş; Assoc.Prof., Department Pediatrics, Division of Pediatric Oncology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: eatasdr@gmail.com]

Özet

Haberci RNA (messenger RNA, mRNA), mikroRNA ve küçük engelleyici RNA (small interfering RNA, siRNA) temelli terapötik yaklaşımlar fizyolojik veya patolojik süreçlere hücresel düzeyde müdahaleyi mümkün kılan yeni bir tedavi sınıfıdır. RNA temelli teknolojinin kullanıldığı bir siRNA sisteminin 2018 yılında kullanım onayı almasından kısa bir süre sonra patlak veren SARS-CoV-2 pandemisinde çok sayıda mRNA temelli aşı platformunun klinik öncesi ve klinik çalışma aşamalarına gelmesi ve 2020 Aralık ayı içerisinde iki farklı mRNA aşısının birçok gelişmiş ülkede acil kullanım onayları alması bu yeni teknolojinin önündeki en büyük engellerden biri olan güvenlik kaygılarını önemli ölçüde ortadan kaldırmıştır. Enfeksiyöz etkenlere karşı geliştirilen aşılardan farklı olarak, kanser immünoterapisi "mRNA temelli aşılama prensibi ile otolog dendritik hücrelerin kullanıldığı hücresel tedavi yaklaşımının" kombine edilmesini içerir. Antikanser mRNA aşıları olarak da adlandırılan bu sistem bilinen aşı yaklaşımlarının temel hedefi olan bağışıklık sistemini uyarma ve aktive etme prensibi yanında bazı genlerin baskılanması gibi farklı terapötik amaçları da içeren daha karmaşık bir tedavi yaklaşımıdır. Bu teknolojinin başta malign melanom ve glioblastoma olmak üzere çeşitli kanserlere yönelik tedavi amaçlı kullanımının yaygınlaşmasında "immün sistemin temel fonksiyonların gün geçtikçe daha iyi anlaşılması, yüksek kapasiteli dizi analizi sistemleri gibi moleküler biyolojideki teknik ilerlemeler ve genetik mühendisliği alanındaki yeni gelişmelerin" önemli katkıları olmuştur. Bu makalede mRNA temelli kanser immünoterapisinin temel prensipleri ele alınmış ve kişiselleştirilmiş kanser immünoterapisi gibi bu alandaki yeni gelişmelere değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Melanom, Neoepitop, Dendritik hücre, Lipit nanopartikül, TriMix.

Abstract

Therapeutic approaches based on messenger RNA (messenger RNA, mRNA), microRNA and small interfering RNA (siRNA) are a new class of therapies that enable intervention in physiological or pathological processes at the cellular level. In the SARS-CoV-2 pandemic, which broke out shortly after an siRNA system using RNA-based technology was approved for clinical use in 2018, numerous mRNA-based vaccine platforms reached in pre-clinical and clinical trial stages and in December 2020, two different mRNA vaccines were approved for emergency use in many developed countries. Thus, safety concerns, which are one of the biggest obstacles to this new technology, have been removed to a great extent. Unlike vaccines developed against infectious agents, cancer immunotherapy involves the combination of "mRNA-based vaccination principle and cellular therapy approach using autologous dendritic cells". This system, also called anticancer mRNA vaccines,

is a more complex treatment approach that includes different therapeutic purposes such as suppression of some genes as well as the principle of stimulating and activating the immune system, which is the main target of known vaccine approaches. "Better understanding of the basic functions of the immune system, technical advances in molecular biology such as high-capacity sequence analysis systems and new developments in the field of genetic engineering" have contributed significantly to the widespread use of this technology for therapeutic purposes for various cancers, especially malignant melanoma and glioblastoma. In this article, basic principles of mRNA-based cancer immunotherapy are discussed and new developments in this field such as personalized cancer immunotherapy are mentioned.

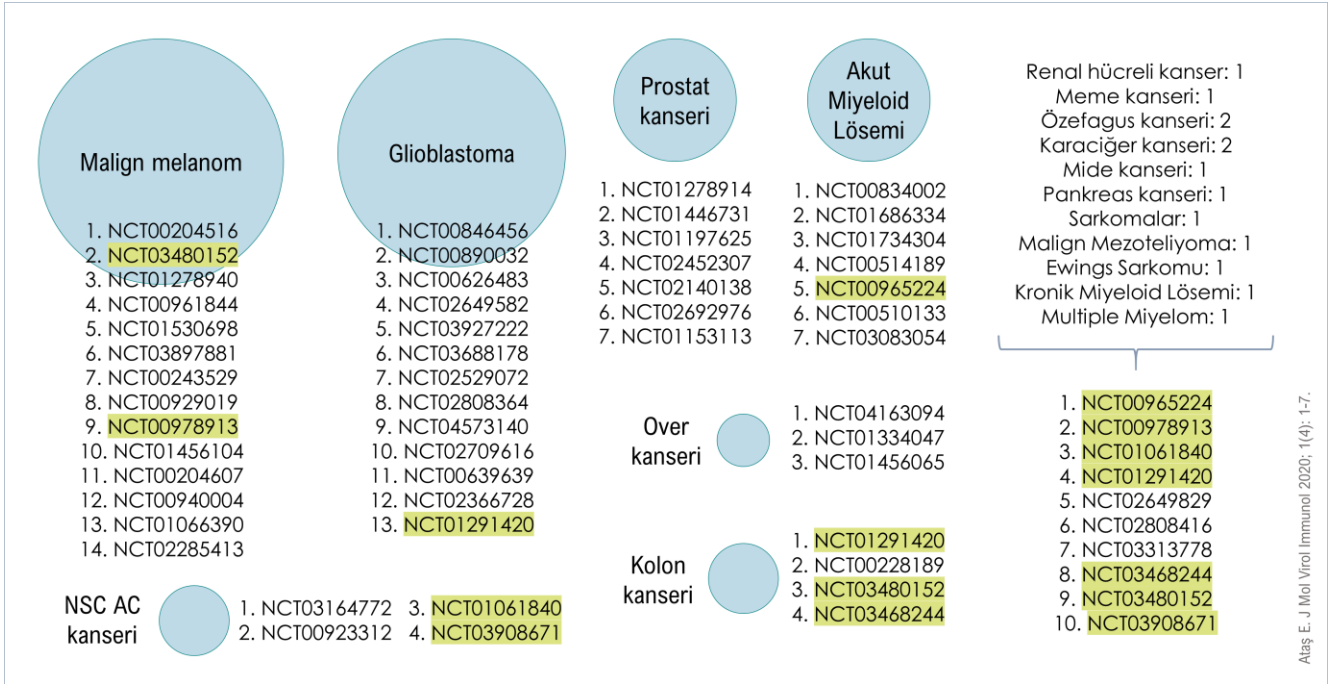
Keywords: Melanoma, Neopepitop, Dendritic cell, Lipid nanoparticle, TriMix.

Giriş

Kanser aşılı ve diğere immünoterapi yaklaşımları, maligniteleri tedavi etmek için umut verici alternatif stratejileri temsil etmektedir. Geleneksel küçük moleküler ilaçlar veya proteinler (özellikle antikorlar) ile karşılaştırıldığında, RNA terapötikleri, belirli bir proteinin ekspresyonunu artırarak veya hedeflenen genleri çeşitli derecelerde devre dışı bırakarak dikkate değer düzenleyici roller oynayabilmektedir [1]. RNA temelli terapötik sistemler, başlıca sitokin ekspresyonlarını düzenleyerek doğuştan (innate) ve edinilmiş (adaptive) immün sistemi aktive etmek, immün kontrol noktası genlerini susturmak ve tümör antijen aşılı gibi davranmak gibi çok yönlü potansiyel kullanıma sahiptir [1].

Spesifik kanser aşılı malign hücrelerden eksprese edilen büyümeyle ilişkili faktörler veya somatik mutasyonların sonucu ortaya çıkan kanser hücrelerine özgü antijenler gibi "tümör-ilişkili antijenleri" üretmek üzere tasarlanabilir. Bu neoantijenler veya bunların içindeki neopeptoplar, insanlarda messenger (haberci) ribonükleik asit (mRNA) aşılı hedefleri olarak konuşlandırılmıştır. Çoğu kanser aşılı, profilaktik olmaktan çok terapötiktir ve tümör yükünü temizleyebilen veya azaltabilen sitotoksik T lenfositler (*cytotoxic T cell*, CTL) gibi hücre aracılı bağışıklık yanıtı uyarmayı amaçlar [2]. Dendritik hücrelerin (DH) 1973 yılındaki keşfinden kısa bir süre sonra, bu hücre tipinin T hücre yanıtını başlatmak için gerekli olan aracı hücre olduğu tanımlandı [3,4]. DH'ler, protein yapılı antijenleri hücre içine alıp işledikten sonra "doğuştan ve edinilmiş immün sistemleri birbirine bağlayan" hücreler olan T lenfositlere sunmakla görevli özelleşmiş hücrelerdir. DH'ler tarafından antijen sinyalleme "hücre içi üretilen (sitoplazmik) antijenik peptitlerin majör doku-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I molekülleri

aracılığı ile sunumunu" ve "endositoz veya fagositiz ile hücre içerisine alınan ve lizozomlarda fragmanlarına ayrılan antijenlerin MHC sınıf II molekülleri aracılığı" ile sunulmasını içerir. Hücre içi veya hücre dışı antijenlerle yüklenen bu antijen-MHC kompleksleri, daha sonra sırasıyla CD8⁺ veya CD4⁺ T hücrelerinin T hücre reseptörleri (*T cell receptor*, TCR) tarafından tanınır [4]. Bu antijen sinyallemesine ek olarak DH'ler, antijene özgü T hücrelerinin aktivasyonunu tetiklemek için gerekli yardımcı uyarı (*co-stimulation*) sağlayarak bağışıklıktaki temel görevlerini yerine getirirler. Sonuç olarak, aktive CD8⁺ CTL'ler yabancı antijen eksprese eden enfekte konakçı hücreleri ve anormal proteinleri eksprese eden tümör hücrelerini seçici olarak ortadan kaldırılabirler. CD4⁺ T yardımcı (*T helper*) hücreler ise CTL'leri daha fazla aktive etmek ve desteklemek için aynı kökenli antijenle (*cognate or specific antigen*) tekrar karşılaşıldığında TCR ile bu antijeni tanır ve CTL'lere yardım sağlayabilir. Humoral bağışıklığın elde edilmesi için ise B hücreleri, hücre dışı antijenlerin B hücre reseptörü (BCR) tarafından tanınmasının yanı sıra, çok işlevli ve yüksek afiniteli antikorların üretimini sağlamak için MHC sınıf II yolu ile aktive T yardımcı hücrelerle etkileşime ihtiyaç duyar. DH'lerin, antijenin kaynağına ve hücre içi konumuna bağlı olarak farklı spesifik efektör hücreleri devreye sokarak bağışıklık tepkilerini nasıl yönlendirdiğine dair bu bilgiler, farklı antijen türlerini kullanılarak kanser aşılılarının araştırılmasını teşvik etmiştir [4]. mRNA temelli kanser immünoterapisinin en yoğun olarak çalışıldığı kanserler malign melanom ve glioblastoma iken, prostat kanseri, akut miyeloid lösemi, kolon ve over kanserleri gibi çeşitli kanser tipleri için bu aşılıların terapötik etkinliği çok sayıda klinik çalışmada denenmeye ve geliştirilmeye devam etmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. <https://www.clinicaltrials.gov/> adresine kayıtlı devam eden veya tamamlanmış 53 farklı mRNA temelli kanser aşı çalışması, Aralık 2020 [5]. Not: şekil üzerinde farklı kanser türleri için mükerrer olarak yer alan çalışmalar **renkli** olarak vurgulanmıştır. NSC AC: *Non small cell* akciğer kanseri.

Dentritik Hücre mRNA Kanseri Aşları

DH'ler antijene özgü immün yanıtının başlatılmasında merkezi oyuncular olduklarından, kanser immünoterapisinde bu hücreleri kullanmak mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir [2]. mRNA ile elektropore edilmiş DH'lerin tümör antijenlerine karşı güçlü immün yanıtlar ortaya çıkarabildiği ilk olarak 1996'da bildirildi [6]. Bu çalışmada, ovalbumin (OVA) kodlayan mRNA veya tümörden türetilmiş RNA'ların elektroporasyonla (*pulsed*) yüklendiği DH'ler, farelerde OVA eksprese eden melanom ve diğer melanom modellerinde tümör dokusunda küçülmeye (*reducing*) yol açan bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmıştır. DH kanser aşlarının potensini artırabilen "mRNA kodlu adjuvanlar formunda" çeşitli immün düzenleyici proteinler de tanımlanmıştır [2]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda DH'lerin, CD83, tümör nekroz faktör reseptörü süper ailesi üyesi 4 (TNFRSF4; OX40 olarak da adlandırılır) ve 4-1BB ligand (4-1BBL) gibi ko-stimülatör molekülleri kodlayan mRNA'larla elektroporasyonunun bu hücrelerin bağışıklık uyarıcı aktivitesinde önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [2]. DH fonksiyonları ayrıca IL-12 gibi mRNA ile kodlanan pro-inflamatuar sitokinlerin veya hücrel trafikle

ilişkili moleküllerin kullanılması ile de modüle edilebilmektedir [2]. TriMix, mRNA ile kodlanan bir adjuvan kokteylidir ve CD70, CD40L ve yapısal olarak aktif TLR4'ü kodlar. Bu adjuvanlara ait mRNA kodları protein kodlayan mRNA veya mRNA'lar ile kombinasyon halinde hücrelere elektropore edilebilir [2]. Klinik öncesi çalışmalar bu formülasyonun, DH aktivasyonunu artırdığını ve CD4⁺ T hücre fenotipini T düzenleyici (*regulatory*) hücrelerden T yardımcı 1 (TH1) benzeri hücrelere kaydırarak immünregülasyon üzerine etkili olduğunu göstermiştir [2]. Özellikle evre III veya evre IV melanomalı hastaların, melanomla ilişkili antijenleri kodlayan mRNA ve TriMix adjuvanı ile yüklenmiş DH'ler kullanılarak aşılmasının, tedavi edilen bireylerin %27'sinde tümör gerilemesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir [7]. Başka bir çalışmada, metastatik melanomu olan hastalar, tirozinaz veya gp100'ü kodlayan mRNA ve TriMix ile elektropore edilmiş DH'lerin intranodal olarak uygulanması ile tedavi edilmiştir [8]. Yakın geçmişte; metastatik prostat kanseri, metastatik akciğer kanseri, renal hücre karsinomu, beyin kanserleri, melanom, akut miyeloid lösemi, pankreas kanseri ve diğer çeşitli kanser türlerini hedefleyen DH aşları kullanılarak çoklu klinik deneyler gerçekleştirilmiştir [9,10].

Farklı bir araştırma tekniğinde ise DH'lerin mRNA elektroporasyonu ile immün kontrol noktası inhibitörleri veya geleneksel kemoterapi ajanlarının kullanımı kombine edilmektedir [2]. Onkolojide mRNA terapötikleri için veya genel olarak kanser aşılıları için, kansere karşı efektör bağışıklık tepkilerini aktive etmek klinik etkinlik için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, ek olarak, bağışıklık sistemini süprese eden mekanizmaları yakından takip etmek de çok önemlidir [4]. Birkaç çalışmada, mRNA kanser aşılılarının, immün kontrol noktası moleküllerinin efektör T hücreleri üzerinde ekspresyonunu yukarı doğru düzenlediği (*upregulation*) gösterilmiştir; programlanmış hücre ölüm proteini 1 (*programmed cell death*, PD-1) ve bu molekülün "tümör hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki ligandı" (PD-L1). Bu nedenle, mRNA aşılılarını anti-PD-1(L) gibi immün kontrol noktası inhibitörleri ve ayrıca anti-CTLA-4 antikörlerinin kullanıldığı tedavilerle birleştirmenin yeni bir fırsat oluşturacağı düşünülmektedir [4]. Bir çalışmada [11], evre III veya IV melanomalı hastalar ipilimumab (CTL antijen 4'e-CTLA4-, karşı bir monoklonal antikör) ve melanomla ilişkili antijenler ve TriMix'i kodlayan mRNA'lar ile yüklenmiş DH'ler ile tedavi edilmiş ve nükseden veya refrakter melanomu olan bireylerin bir kısmında kalıcı tümör küçülmesi elde edilmiştir.

Doğrudan Verilen mRNA Kanser Aşılıları

Kanser tedavisinde kullanılan bazı mRNA aşılıları ise hücre veya taşıyıcı bir sistem olmaksızın doğrudan dokulara enjekte edilir ve bu şekilde doku hedefli aşı uygulamasının avantajlarından yararlanır. Hücre dışı RNA'lar tarafından hızlı yıkılma riskine karşın, düşük maliyet ve hazırlama kolaylığı gibi avantajları olan bu tekniğin etkinliği çeşitli çalışmalarla test edilmiştir.

Intranodal aşı uygulaması

Çıplak mRNA'nın intranodal uygulaması yaygın aşı uygulamalarından farklı (*alışılmadık*) ancak etkili bir aşı uygulama yoludur. İkincil lenfoid dokuya doğrudan mRNA enjeksiyonu, DH göçü gereksinimini ortadan kaldırarak, hedeflenen antijenlerin antijen sunan hücrelere T hücreleri aktivasyon bölgesinde verilmesi avantajını sunar [2]. Çeşitli çalışmalar, intranodal olarak enjekte edilen çıplak mRNA'nın seçici olarak DH'ler tarafından alınabileceğini ve güçlü profilaktik veya

terapötik anti-tümör T hücreleri tepkilerini ortaya çıkarabileceğini göstermiştir [12,13]; intrasplenik uygulama yapılan erken bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır [14]. DH'leri aktive eden bir protein olan "FMS ilişkili tirozin kinaz 3 ligandının (FLT3L)" aşı ile birlikte uygulanmasının bazı durumlarda intranodal mRNA aşılılamasına karşı immün tepkileri daha da güçlendirdiği ve iyileştirdiği gösterilmiştir [2].

TriMix ile birlikte insan papilloma virusu (HPV) 16'nın E7 proteinini kodlayan mRNA'nın intranodal enjeksiyonunun, tümörü infiltre eden CD8⁺ T hücrelerinin sayısını arttırdığı ve farelerde E7 eksprese eden bir tümör modelinin büyümesini engellediği gösterilmiştir [15].

Klinik öncesi çalışmaların başarılı sonuçları, ilerlemiş melanomalı ve hepatoselüler karsinomalı hastalara tümörle ilişkili antijenleri kodlayan ve intranodal olarak enjekte edilen çıplak mRNA aşılılarının verilmesini içeren klinik çalışmaların başlatılmasına öncülük etmiştir [2].

İntratümöral aşı uygulaması

İntratümöral mRNA aşılılaması, tümörde yerleşik T hücrelerinin hızlı ve spesifik aktivasyonu avantajını sunan etkili bir yaklaşımdır. Çoğu zaman, bu aşılılar tümörle ilişkili antijenleri kodlayan mRNA'ları içermez, ancak immün uyarıcı molekülleri kullanarak tümöre özgü in-situ bağışıklığı etkinleştirmeyi amaçlar.

Erken bir çalışma, çıplak mRNA'nın veya tümörle ilişkili olmayan bir geni (GLB1) kodlayan protaminle stabilize edilmiş mRNA kullanılımasının, mRNA'nın içsel immünojenik özelliklerinden yararlanarak bir glioblastoma fare modelinde koruma sağladığını göstermiştir [16]. Daha yeni bir çalışma ise, interferon-(IFN β) temelli bir sitokin ile bir TGF β antagonistinin füzyonu şeklinde tasarlanmış bir geni kodlayan mRNA'nın intratümöral yolla verilmesinin, CD8⁺ T hücrelerin sitolitik kapasitesini artırdığını ve OVA eksprese eden lenfoma veya akciğer karsinomu fare modellerinde tümör büyümesini kısmen (*modestly*) geciktirdiğini göstermiştir [17].

Tümörle ilişkili antijenleri kodlamayan TriMix mRNA'nın tümör içi uygulamasının, çeşitli fare modellerinde tümör büyümesini geciktiren CD8 α^+ DH'lerin ve tümöre özgü T hücrelerinin aktivasyonuna yol açtığı da gösterilmiştir [18].

Kişiselleştirilmiş Neoepitop Kanser Aşıları

Terapötik kanser aşlarına olan ilgi, kanser araştırmalarındaki birçok gelişme ile beraber son yıllarda büyük bir ilgi gördü. Bu gelişmeler arasında, başarılı immün kontrol nokta (*checkpoint*) blokaj tedavilerinin neoantijen spesifik T hücrelerini aktive ettiği bulgusu ve başarılı adaptif hücre tedavilerinin neoantijenlere yönelik olduğunun gösterilmesi en dikkat çekici olanlardır [2,4]. Neoantijenler, yüksek oranda immünojenik olabilen ve santral toleransa tabi olmayan kanser hücresi genomundaki somatik mutasyonlardan gelişen kansere özgü antijenlerdir. Neoantijenlerin çoğu her hastanın kendi kanser hücrelerine özel olduğundan, kişiselleştirilmiş neoantijen aşılarının geliştirilmesi için esnek ve güçlü bir aşı teknolojisi gereklidir. İn-vitro transkribe edilmiş (IVT) mRNA aşı sistemleri buna uygun bir teknoloji platformudur ve spesifik neoantijenlerin profesyonel antijen sunan hücrelere hem ex-vivo hem de in-vivo verilmesi açısından değerlendirilmiştir. Ek olarak, tümör mikro ortamında T hücre aktivitesini destekleyen ve aşılama ile kalıcı veya uzun süreli T hücresi aktivitesi sağlamayı hedefleyen stratejiler de geliştirilmiştir [19].

Kişiselleştirilmiş neoepitop mRNA kanser aşılarının kullanımına öncülük eden Şahin ve ark. [20], tek bir hastanın tümör örneğindeki mutanom adı verilen somatik mutasyonlarının tümünü tanımlamak için yüksek verimli dizi analizi tekniğini ile elde ettikleri verileri kansere yönelik kişiselleştirilmiş mRNA aşı tasarımında kullandılar. Neoepitop kanser aşılarının hastaya özgü bir şekilde rasyonel tasarımını mümkün kılan bu yaklaşım, santral tolerans mekanizmalarıyla ortadan kaldırılmaması gereken non-self antijenleri hedefleme avantajına sahiptir [2]. Bu tür neoepitopları kodlayan mRNA aşılarının, B16-F10 melanom ve CT26 kolon kanseri fare modellerinde tümör büyümesini kontrol altına aldığı gösterilmiştir [21]. Yakın tarihli bir klinik çalışmada ise, yüksek somatik mutasyon sıklığı ve dolayısıyla yüksek neoepitopların varlığı ile bilinen bir kanser olan metastatik melanomlu 13 hasta için kişiselleştirilmiş neoepitop temelli mRNA aşıları denenmiştir [22]. Çıplak mRNA'yı intranodal olarak enjekte ederek kişi başına on neoepitopa karşı bağışıklamanın yapıldığı bu

çalışmada neoepitopların çoğuna karşı CD4⁺ T hücre yanıtları tespit edilmiş ve birkaç aylık takipten sonra düşük bir metastatik hastalık sıklığı gözlemlendiği bildirilmiştir [22]. İlginç bir şekilde mRNA yerine, sentetik peptitleri immünojen olarak kullanan benzer bir tasarım çalışmasında da bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir [23]. Bu çalışmalar kişiselleştirilmiş aşı metodolojisinin potansiyel faydasını ortaya koymaktadır [2].

Taşıyıcı Sistemlerin Kullanıldığı mRNA Aşıları

mRNA aşılarının sistemik uygulaması, serum proteinleri ile agregasyon ve hızlı hücre dışı mRNA degradasyonu ile ilgili endişelerden dolayı yaygın değildir; bu nedenle mRNA'ları taşıyıcı moleküller halinde formüle etmek gerekebilmektedir [2]. Hücrel mRNA alımını kolaylaştırmak, protein translasyonunu arttırmak ve mRNA'yı RNazlardan korumak için çok sayıda uygulama formülasyonu geliştirilmiştir.

Diğer bir önemli konu, sistemik uygulamadan sonra mRNA aşılarının biyolojik olarak vücuda dağılması (farmakokinetik) sürecidir. mRNA ile kompleks oluşturan bazı katyonik lipid nanopartiküller (LNP) intravenöz akımı esas olarak mRNA taşıyan partikülleri karaciğere iletmektedir, ancak bu DH aktivasyonu için ideal bir yaklaşım olmayabilir [2]. mRNA ile formüle edilmiş katyonik lipidler ve nötral yardımcı lipidler kullanılarak oluşturulan mRNA-lipoplex (mRNA-lipozom kompleksi) iletim platformlarında lipid / mRNA oranının (ve dolayısıyla partiküllerin net yükünün) aşının biyolojik dağılımı üzerinde derin bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [2]. Pozitif yüklü lipid partikülleri öncelikle akciğeri hedeflerken, negatif yüklü bir partikül öncelikli olarak DH'leri, ikincil lenfoid dokuları ve kemik iliğini hedeflemektedir [2].

Negatif yüklü partiküllerin kullanılmasıyla, çeşitli fare modellerinde tümör dokusunda önemli ölçüde azalma ile bağlantılı olan tümöre özgü antijenlere karşı güçlü bağışıklık tepkilerinin uyarıldığı gösterilmiştir [24]. Farelerde veya insan dışı primatlarda toksik etkinin gözlenmediği bu yaklaşımın ilerlemiş melanom veya üçlü negatif (*triple-negative*) göğüs kanseri olan hastaları tedavi etmek için kullanıldığı klinik deneylere de geçilmiştir [2].

Burun içi aşı uygulaması, DH'ler tarafından hızlı antijen alımını mümkün kılan invaziv olmayan (iğnesiz) diğer bir aşı verme şeklidir. LNP ile kompleks haline getirilmiş intranazal uygulanan mRNA'nın, OVA-eksprese eden E.G7-OVA T lenfoblastik hücre hattının kullanıldığı profilaktik ve terapötik fare tümör modellerinde gecikmiş tümör başlangıcı ve artmış hayatta kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25].

Sonuç

Geleneksel kemoterapi, radyoterapi ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri gibi yardımcı tedavilerle mRNA aşılmasının kombinasyonu, bazı klinik öncesi çalışmalarda aşılamanın

etkinliğini ve klinik yararlılığını artırmıştır. Son 20 yılda immünoloji bilimi ve gen tedavisi alanındaki gelişmelerle eşzamanlı olarak kanser immünoterapisi alanında bu yeni teknolojilerin kullanılması ile umut verici sonuçlar elde edildi. Henüz bu alanda yüksek etkinlik gösteren bir protokol bulunmasa da elde edilen sonuçlar ve mRNA teknolojisinin kullanıldığı diğer alanlardaki başarılar gelecek için umut vadetmektedir. Genel olarak, mRNA kanser aşılarının insanlarda immünojenik olduğu kanıtlanmıştır, ancak daha büyük klinik faydalar elde etmek için temel immünojenik araştırmalarla ortaya konulduğu üzere muhtemelen aşılama yöntemlerinin daha fazla iyileştirilmesi gerekmektedir.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur.

Finansal destek: Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Lin YX, Wang Y, Blake S, Yu M, Mei L, Wang H, et al. RNA Nanotechnology-Mediated Cancer Immunotherapy. *Theranostics* 2020; 10(1): 281-99. [Crossref]
2. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17(4): 261-79. [Crossref]
3. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137(5): 1142-62. [Crossref]
4. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019; 28: 100766. [Crossref]
5. National Institutes of Health (NIH), New York, USA. National Library of Medicine (NLM); ClinicalTrials.gov. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/> [Accessed December 23, 2020].
6. Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1996; 184(2): 465-72. [Crossref]
7. Wilgenhof S, Van Nuffel AMT, Benteyn D, Corthals J, Aerts C, Heirman C, et al. A phase IB study on intravenous synthetic mRNA electroporated dendritic cell immunotherapy in pretreated advanced melanoma patients. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2686-93. [Crossref]
8. Bol KF, Figdor CG, Aarntzen EH, Welzen ME, van Rossum MM, Blokx WA, et al. Intranodal vaccination with mRNA-optimized dendritic cells in metastatic melanoma patients. *Oncoimmunology* 2015; 4(8): e1019197. [Crossref]
9. Van Lint S, Renmans D, Broos K, Dewitte H, Lentacker I, Heirman C, et al. The ReNAissanCe of mRNA-based cancer therapy. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(2): 235-51. [Crossref]
10. Benteyn D, Heirman C, Bonehill A, Thielemans K, Breckpot K. mRNA-based dendritic cell vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14(2): 161-76. [Crossref]
11. Wilgenhof S, Corthals J, Heirman C, van Baren N, Lucas S, Kvistborg P, et al. Phase II Study of Autologous Monocyte-Derived mRNA Electroporated Dendritic Cells (TriMixDC-MEL) Plus Ipilimumab in Patients With Pretreated Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1330-8. [Crossref]
12. Kreiter S, Selmi A, Diken M, Koslowski M, Britten CM, Huber C, et al. Intranodal vaccination with naked antigen-encoding RNA elicits potent prophylactic and therapeutic antitumoral immunity. *Cancer Res* 2010; 70(22): 9031-40. [Crossref]
13. Diken M, Kreiter S, Selmi A, Britten CM, Huber C, Türeci Ö, et al. Selective uptake of naked vaccine RNA by dendritic cells is driven by macropinocytosis and abrogated upon DC maturation. *Gene Ther* 2011; 18(7): 702-8. [Crossref]
14. Zhou WZ, Hoon DS, Huang SK, Fujii S, Hapcimoto K, Morishita R, et al. RNA melanoma vaccine: induction of antitumor immunity by human glycoprotein 100 mRNA immunization. *Hum Gene Ther* 1999; 10(16): 2719-24. [Crossref]
15. Białkowski L, van Weijnen A, Van der Jeught K, Renmans D, Daszkiewicz L, Heirman C, et al. Intralymphatic mRNA vaccine induces CD8 T-cell

responses that inhibit the growth of mucosally located tumours. *Sci Rep* 2016; 6: 22509. [[Crossref](#)]

16. Scheel B, Aulwurm S, Probst J, Stitz L, Hoerr I, Rammensee HG, et al. Therapeutic anti-tumor immunity triggered by injections of immunostimulating single-stranded RNA. *Eur J Immunol* 2006; 36(10): 2807-16. [[Crossref](#)]

17. Van der Jeught K, Joe PT, Bialkowski L, Heirman C, Daszkiewicz L, Liechtenstein T, et al. Intratumoral administration of mRNA encoding a fusokine consisting of IFN- β and the ectodomain of the TGF- β receptor II potentiates antitumor immunity. *Oncotarget* 2014; 5(20): 10100-13. [[Crossref](#)]

18. Van Lint S, Renmans D, Broos K, Goethals L, Maenhout S, Benteyn D, et al. Intratumoral Delivery of TriMix mRNA Results in T-cell Activation by Cross-Presenting Dendritic Cells. *Cancer Immunol Res* 2016; 4(2): 146-56. [[Crossref](#)]

19. Esprit A, de Mey W, Bahadur Shahi R, Thielemans K, Franceschini L, Breckpot K. Neo-Antigen mRNA Vaccines. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(4): 776. [[Crossref](#)]

20. Türeci Ö, Vormehr M, Diken M, Kreiter S, Huber C, Sahin U. Targeting the Heterogeneity of Cancer with

Individualized Neopeptide Vaccines. *Clin Cancer Res* 2016; 22(8): 1885-96. [[Crossref](#)]

21. Kreiter S, Vormehr M, van de Roemer N, Diken M, Löwer M, Diekmann J, et al. Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature* 2015; 520(7549): 692-6. [[Crossref](#)]

22. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547(7662): 222-6. [[Crossref](#)]

23. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547(7662): 217-21. [[Crossref](#)]

24. Kranz LM, Diken M, Haas H, Kreiter S, Loquai C, Reuter KC, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016; 534(7607): 396-401. [[Crossref](#)]

25. Phua KK, Staats HF, Leong KW, Nair SK. Intranasal mRNA nanoparticle vaccination induces prophylactic and therapeutic anti-tumor immunity. *Sci Rep* 2014; 4: 5128. [[Crossref](#)]