

## **8. GEN DÜZENLEYİCİ ARAÇLAR VE BUNLARIN TRANSLASYONEL YÖNLERİ**

### **8. GENE REGULATORY TOOLS AND THEIR TRANSLATIONAL APPLICATIONS**

**Dr. Fatma Özdemir  
Bilim Uzm. Halit Yusuf Altay  
Bilim Uzm. İskalen Cansu Topçu Okan  
Bilim Uzm. Yeşim Tütüncü  
Dr. Öğr. Üyesi Cavit Ağca**



## GEN DÜZENLEYİCİ ARAÇLAR VE BUNLARIN TRANSLASYONEL YÖNLERİ

**Dr. Fatma Özdemir**  
*Sabancı Üniversitesi*

**Bilim Uzm. Halit Yusuf Altay**  
*Sabancı Üniversitesi*

**Bilim Uzm. İskalen Cansu Topçu Okan**  
*Sabancı Üniversitesi*

**Bilim Uzm. Yeşim Tütüncü**  
*Sabancı Üniversitesi*

**Dr. Öğr. Üyesi Cavit Ağca**  
*Sabancı Üniversitesi*

### Özet

Gen düzenleme araçlarının ve yapay transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra gen aktarım vektörleri ile ilgili son keşif ve ilerlemeler, gen tedavisi alanındaki potansiyel uygulamalar için sınırları genişletmektedir. Düzenli aralıklarla kümelenmiş kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) - Cas9, transkripsiyon aktivatör benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler) ve çinko-parmak nükleazlar (ZFN'ler) gibi gen düzenleme araçları esas olarak hastalık mutasyonlarını düzeltmek veya araştırma amacıyla genomu değiştirmek için kullanılır. Bunun yanında yapay transkripsiyon faktörleri (kesici olmayan gen düzenleme araçları) transkripsiyonel aktivatörler veya represörlerle birlikte, çoğunlukla birkaç geni kontrollü bir şekilde aşırı ifade edecek veya susturacak sentetik gen düzenleyici ağlar oluşturmak için kullanılır. İnsanlarda gen düzenleme araçlarının ve yapay transkripsiyon faktörlerinin uygulamaları yıllardır araştırmaların odak noktası haline gelmiştir, ancak gerekli verimlilik, güvenlik ve uygulanabilirlik yakın zamana kadar sağlanamamıştır. Ek olarak, gen tedavisi uygulamalarında, bu araçların kullanıldığı tedavi denemelerinin sayısı muazzam bir şekilde artmaktadır. Yakın zamanda son derece verimli bir protein aktarım metodunun keşfedilmesi sayesinde gen düzenleme araçlarından daha fazla yararlanılabilecektir. Proteinin etkisi kalıcı olmayacağı için istenmeyen yan etkileri ve hedef dışı modifikasyonları en aza indirecek olan bu metod çok daha fazla sayıda geçici gen tedavi uygulamasının geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu bölümde, transkripsiyonel tıp uygulamalarına odaklanarak gen regülasyonu ve gen düzenleme araçları üzerindeki kökenleri, mekanizmaları ve son gelişmeleri derledik.

### Anahtar Kelimeler

*Crispr-cas9, Talen, Zfn, Yapay transkripsiyon faktörleri, Gen tedavisi, Nadir hastalıklar*

## GENE REGULATORY TOOLS AND THEIR TRANSLATIONAL APPLICATIONS

### **Abstract**

Recent discoveries and advancements of gene editing tools and artificial transcription factors as well as delivery vectors are extending the frontiers for potential applications in the gene therapy field. Gene-editing tools like CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats)-Cas9, transcription activator-like effector nucleases (TALENs), and zinc-finger nucleases (ZFNs) are mainly used for correcting disease mutations or modifying genome for research purposes. However, artificial transcription factors (non-cutting gene-editing tools) together with transcriptional activators or repressors are mostly used for establishing synthetic gene regulatory networks that will either overexpress or repress several genes in a controlled manner. Applications of gene editing tools and artificial transcription factors in humans have been the focus of research for years, however, the required efficiency, safety, and applicability were not achieved until recently. Moreover, the number of human trials using these tools for gene therapy applications is increasing tremendously. With the recent discovery of a highly efficient protein delivery method, we can now further benefit from gene regulatory and gene editing tools in a transient fashion, which will minimize the undesired side effects and off-target modifications. In this chapter, we summarized the origins, mechanisms, and recent progress on gene regulation and gene editing tools with a focus on the recent translational applications.

### **Keywords**

*Crispr-cas9, Talen, Zfn, Artificial transcription factors, Gene therapy, Rare diseases*