

Gen Tedavisi İçin Tasarlanan ve Patent Başvurusu Yapılan Farmasötiklerin İncelenmesi ve Değerlendirilmesi

Lale KUŞCU, Ali Demir SEZER

ÖZ

Son yıllarda, ilaç biyoteknolojisinin en popüler konularından biri de gen tedavi ürünleridir.

İnsan Genom Projesi tamamlandığında, istenilen genlere erişim kolaylaşmış ve bu veriler, çeşitli hastalıklara daha iyi tanısal (diyagnostik) araçlar, koruyucu önlemler ve tedavi yöntemleri gibi yeni bakış açıları getirmiştir. Nitekim DNA-bazlı ilaç ve aşılar için erken patent koruması amacıyla bu alanda binlerce patent başvurusu yapılmıştır.

Bu gelişmeler, DNA patentinin inovasyona, hastanın tedaviye erişimine ve etik konulara potansiyel olumsuz etkileri ile ilgili tartışmaları beraberinde getirmiş ve özellikle tanısal alanda ihtilaflara yol açarak mahkemeye taşınmıştır.

Şimdilik, tedavi için onaylı gen ürünleri oldukça sınırlı sayıda

olup; bu alanla ilgili çalışmaların çoğunluğu klinik deneme fazındadır. Fakat, gen tedavisi kanser, kardiyovasküler sistem, otoimmün, enfeksiyon hastalıkları, nörolojik ve genetik bozukluklar gibi kritik hastalıklar için gelecek vaat etmektedir.

Bu araştırmada, lisanslı ve patent başvurusu yapılmış gen tedavi ürünleri ile ilgili veriler toplanıp; gen tedavi ürünlerinin çeşitleri, uygulama yöntemleri ve kullanım alanları saptanmıştır. Ardından, vaka raporları, ulusal/uluslararası patent yönetmelikleri ve mevcut uygulamalar ışığında, gen patenti ile sağlanan korumanın kapsamı ve sınırları ve bu durumun kamu sağlığı, araştırma alanı ve etik anlayışa etkileri irdelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Gen tedavisi, DNA dizisi, patent, fikri haklar

GİRİŞ

İnsan gen tedavisi; hastalığın gelişmesinden sorumlu kusurlu (defektif) genleri düzeltmek için, nükleik asitlerin (DNA veya RNA) hastaya transfer edilmesi ve tedavisel etki ile sonuçlanmasıdır (1).

Gen tedavisi; eksik proteinin vücutta üretilmesi, tedavi edici proteinlerin ekspresyonunun artırılması ya da zararlı proteinlerin üretimini inhibisyonu (gen susturma yöntemi) yolları ile sağlanır (1).

Gen tedavisi, gen transferinden öte ilgili genin tanımlanması, üretimi, gen transfer sistemleri, klinik öncesi testler, klinik gelişim gibi çok katmanlı prosesler ile ruhsat ve patent süreçlerini de kapsayan kompleks bir alandır (1, 2).

Gen tedavisi, eşey hücre hattı (germline) gen tedavisi ve somatik gen tedavisi olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir (3).

Lale KUŞCU, Ali Demir SEZER

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 34668, Haydarpaşa, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar:

Ali Demir SEZER

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 34668, Haydarpaşa, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 216 414 2963 / 1182; Fax: +90 216 414 2952

E-posta: adsezer@marmara.edu.tr

Gönderilme/Submitted: 19.12.2015

Kabul/Accepted: 03.01.2016

Tablo 1. Germline gen tedavisi- somatik gen tedavisi özellikleri (3)

Eşey Hücre Hattı Gen Tedavisi	Somatik Gen Tedavisi
Tedavi edici gen kalıtsal hücrelere (yumurtalık, sperm) aktarılır	Tedavi edici gen kalıtsal hücreler hariç vücuttaki diğer tüm hücrelere (somatik hücreler) aktarılır
Gen aktarımı kalıtsal olup sonraki nesillerde kalıcı etki bırakır	Kalıtsal değildir, tedavi edici genin somatik hücrede yaptığı değişiklik sadece ilgili bireyi etkiler
Gen tedavisine tercih edilmez, çoğu ülkede yasaktır.	Gen tedavisinde bu yöntem tercih edilir.

Somatik gen tedavisi; *ex-vivo* (canlı dışında, *in vitro* koşullarda), *in-situ* (doğrudan ilgili dokuya), ve *in-vivo* (direkt olarak hasta kanına) olmak üzere üç şekilde gerçekleştirilebilir (1, 3).

Gen tedavisinde, “etken madde” niteliğinde olan nükleik asit-bazlı moleküller (DNA, komplementer DNA, bütün genler, RNA ve oligonükleotidler) kullanılmaktadır. Bunlar; (2)

1. DNA-bazlı moleküller; plazmidler, antisens için oligonükleotidler ve Aptamerler, DNazimler (Ribozim analogları)
2. RNA-bazlı moleküller; RNA aptamerler, antisens RNA, ribozimler, siRNA, mikroRNA.

Gen tedavisinin başarısı, nükleik asit bazlı molekülün hedef hücreye ulaştırılması ve etkili ekspresyonuna bağlıdır. Nükleik asit bazlı moleküller fiziksel özellikleri açısından, vücutta uygulandıkları zaman, kan dolaşımında, ekstraselüler (hücre dışı) ve intraselüler (hücre içi) ortamlarda birçok biyolojik bariyere takılırlar (4, 5).

Gen tedavisinde nükleik asitlerin bariyerleri aşması ve hedef dokuda ekspresyonunun modülasyonu için gen transfer sistemleri geliştirilmiştir. Gen transfer vektörü de denilen bu sistemler; hedef dokudaki hücrelerin spesifik reseptörleri (Rv) tarafından tanınır ve hücre membranından girip nükleusa ulaşır. Nükleusta, transgen transkripte olur ve hücrede ilgili proteinin üretimini sağlayarak tedavi edici yararlar sonuçlanır (1, 7).

“Gen düzeltme” ya da “gen susturma” yaklaşımlarında da benzer adımlar mevcut olup, sadece son aşamada endojen gen modifikasyonu ya da mRNA transkripsiyonunun blokajı söz konusudur (1, 7). Gen susturma yaklaşımı; Antisens, RNA interferens (siRNA), mikrorna (miRNA), aptamer ve ribozim teknolojilerini içermektedir. Gen susturma transkripsiyon ya da translasyon sırasında olabilmektedir (1, 2, 6).

İlgili genin hedef hücreye ulaştırılmasında viral, viral olmayan ve karma (hibrit) vektörler gibi çeşitli gen transfer sistemleri kullanılmaktadır ve her biri kendine özgü avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Hedef gen üretimi, viral vektörler aracılığıyla yapıldığında buna “transdüksiyon”, viral olmayan vektörler ile yapıldığında ise “transfeksiyon” olarak adlandırılmaktadır (2, 4, 7).

Viral vektörler, gen transferinde en çok kullanılan sistemler olup çeşitli virüsler (adenovirüs, retrovirüs, herpes virüs gibi) kullanılmaktadır. Viral vektörler ile transdüksiyon etkinliği oldukça yüksektir (4, 8).

Tablo 2. Viral gen dağıtım sistemleri (4, 8)

Viral Gen Dağıtım Sistemleri
Hayvan patojenleri: Retrovirüsler (MLV, Lentivirüs), Poksivirüs, SV40
Hafif insan patojenleri: Adenovirüs, Adeno-ilişkili Virüs, Vasinia Virüs
Ciddi patojenik insan virüsleri: Alfa Virüs, Polio Virüs, Herpes Virüs, HIV (Lentivirüs)

Viral olmayan sistemler ise; çıplak plazmid DNA doğrudan vücuda uygulanabildiği ya da tedavi edici geni taşıyan plazmid DNA'nın ve kısa nükleik asitlerin (oligonükleotidler, siRNA gibi) transfeksiyon etkinliğini artırmak amaçlı çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemler aracılığıyla da uygulanabilmektedir. Modern viral olmayan sistemler genelde transgenlerin lipidler, polimerler ya da polipeptidlerle kompleks yaparak/paketlenerek uygulanmasını baz almaktadır. Bu sistemler ile DNA'nın stabilitesi, spesifikliği ve transfeksiyon etkinliği artırılmaktadır (6, 8, 9).

Tablo 3. Viral olmayan gen dağıtım sistemleri (6, 8, 9)

Viral Olmayan Gen Dağıtım Sistemleri

Çıplak Plazmid DNA'nın Doğrudan Uygulanması

Fiziksel Gen Transfer Teknolojileri ile DNA Transferi: Elektroporasyon, Sonaporasyon, Biyolistik Gen Transferi (Gen Tabancası), Jet Enjeksiyon, Hidrodinamik Gen Transferi, Aeroselleştirme (doğrudan akciğere gen transferi için), Lazer ışını gen transferi

Kimyasal Gen Transfer Teknolojileri ile DNA Transferi: Lipofleklar (Lipozom ve Katyonik Lipidler), Polifleksler (Polimerik Transfer Sistemleri), Proteinler

Bakteriler ile Gen Dağıtım: Baktofeksiyon (*Escherichia Coli*, *Shigella*, *Salmonella* türleri)

Gen transferinin etkinlik ve güvenliğini geliştirmek amaçlı karma vektör (viral ve viral olmayan vektör kombinasyonları) yaklaşımları da mevcuttur (9).

Tablo 4. Karma gen dağıtım sistemleri (9)

Karma gen dağıtım sistemleri

Tüm gen dağıtım vektörlerinin kombinasyon olabilmeleri;

Viral vektör kombinasyonları, Virozomlar (Viral Vektör/Lipofleksler), Viral Vektör/Protein kombinasyonları, Viral Vektör/Lipofleks/Polifleks kombinasyonları

Tedavide kullanım için onay alan gen ilaçları, Tablo 5'de verildiği üzere oldukça sınırlı sayıdadır. Macugen (ABD, 2004) adlı ilaç Türkiye'de de ruhsat almıştır. Fakat, çalışmaların büyük çoğunluğu henüz klinik denemeler safhasında olup kanser, AIDS, kardiyovasküler ve nörolojik pek çok ciddi hastalığın tedavisinde gelecek vaat etmektedir (10,11).

Tablo 5. Onaylı gen tedavi ürünleri (10,11)

İlaç adı	Ticari isim	Etki mekanizması	Onaylı endikasyonlar	Ülke / firma adı	Onay tarihi
Fomivirsen sodyum	Vitravene	Antisens Teknolojisi	AIDS Hastalarında Gelişen Sitomegalovirüs Retinit Enfeksiyonu Tedavisi	ABD / Isis Pharmaceuticals	1998
Tümör Süpresör p53 gen	Gendicine	<i>In vivo</i> Adenoviral vektör ile tümör süpresör p53 gen ekspresyonu	Baş-Boyun Hücre Karzinoması	ÇİN / Shenzhen SiBiono GeneTech	2003
Pegaptanib sodyum	Macugen	Aptamer teknolojisi	Yaşa-Bağlı Maküler Dejenerasyon	ABD, Avrupa, Kanada / Pfizer - Eyetech Pharmaceuticals	2004, 2005, 2006
Alipogene tiparovec	Glybera	<i>In vivo</i> AAV vektör ile Lipoprotein lipaz gen ekspresyonu	Lipoprotein Lipaz Eksikliğine Bağlı Gelişen Pankreatit	Hollanda / Unique, Gilead-Frobion Capital Partners	2012
Mipomersen sodyum	Kynamro	Antisens teknolojisi	Ailesel Hiperkolesterolemi	ABD / Genzyme-Sanofi	2013

Patent Kavramı ve Gen Ürünlerinin Patentlenebilirliği İle İlgili Yasal Düzenlemeler

Patent; sınırlı bir süre ve yer için üçüncü kişiler tarafından buluşun izinsiz olarak üretilmesini, satılmasını, kullanılmasını veya ithal edilmesini engelleme yoluyla sahibine belli bir süre için (20 yıl) tanınan tekel haklardır (12).

Patentin tarihsel amacı, araştırma ve inovasyonu teşvik etmek için buluşu yapanın yatırımını karşılayacak şekilde tekel süresinden faydalanmasıdır. Bu, buluş sahibinin buluşunu açıklaması ve bu bilgiler ışığında başkalarının yeni buluşlar yapılmasını özendirerek sağlanmaktadır (12, 13).

Patentle ilgili her ülkenin kendi yasası mevcut olsa da, patente dünya çapında bir standardizasyon getirmek adına hem bölgesel hem de uluslar arası birçok düzenleme

mevcuttur. Bunlardan en kapsamlısı, 1995 yılında kabul edilen “Fikir Mülkiyeti Haklarının Ticari Niteliklerine İlişkin Anlaşmadır (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, TRIPS). TRIPS’in en önemli özelliklerinden biri, üye ülkelere ilk defa ilaç ürün ve usulleri ile ilgili uluslar arası alanda patent koruması zorunluluğu getirilmesidir (14).

Uluslar arası düzenlemelerin temel amacı; bu alanda neyin patentlenebileceğinin ve neyin patentlenemeyeceğinin net bir şekilde ortaya koyarak ülkeler arası tutarsızlıkların aza indirmektir. Buna göre, aşağıdaki koşullar tüm dünyada genel kabul gören temel patentlenebilirlik kriterleridir (12, 14-17);

- **Yenilik**; buluşun daha önce var olmaması, tekniğin bilinen durumuna dahil olmaması
- **Aşık olmama (buluş basamağı)**; buluşun, ilgili olduğu teknik alanda uzman bir kişi tarafından tekniğin bilinen durumundan aşık bir şekilde çıkarılmayacak nitelikte olması
- **Sanayiye uygulanabilirlik**; buluşun tarım dahil sanayinin herhangi bir dalında üretilebilir, uygulanabilir veya kullanılabilir nitelikte olması

koşullarını yerine getiren teknolojinin her alanında, ürünlerle veya usullerle ilgili her türlü buluş için patent verilebilecektir.

Bir patente, buluşun korunması istenilen unsurlarının tanımlandığı kısım “İstemler” kısmı olup istemlerde belirtilmeyen unsurlar koruma kapsamına giremezler. İstemler ise, tarifnamede (tekniğin bilinen durumunu anlatan kısım) tanımlanan buluşun kapsamını aşamazlar (12, 17).

Sağlık alanında patentin uygulanmasındaki amaç, yeni, daha etkin ve olumsuz etkilerinin azaltıldığı tedavilerin bulunmasıdır. Patent sisteminin bu doğrultuda ilerlemesi için, patent verilecek buluşların belli ölçütlere uygun olması gerekmektedir. Bu alanda, tüm dünyada etik kaygılar uyandıran ya da ihtilaflara yol açan bazı hususlar (12, 14-17);

- insanların veya hayvanların tedavisinde kullanılan teşhis, tedavi ve cerrahi usuller,
- mikroorganizmalar dışında bitki ve hayvanlar ile esas olarak, biyolojik olmayan ve mikrobiyolojik usuller dışında bitki veya hayvanların üretimi ile ilgili biyolojik usuller
- insan klonlama,
- insanda kalıcı genetik modifikasyonlara (eşey hücreye gen transferi) yol açan uygulamalar ve
- insan vücudu, ve gen dizisi (sekans) dahil onun herhangi bir elementinin keşfi patentlenemez olarak kabul edilmiştir.

Fakat, “insan vücudundan izole edilen ve teknik bir yöntem ile üretilen gen dizileri patentlenebilir” olarak kabul edilmiş olup gen tedavisi alanındaki patent başvurularına yasal zemin niteliğindedir. Gen ürünlerinin patentlenmesi, diğer tüm patentler gibi, patent sahibine 20 yıl süreyle buluşun başkaları tarafından üretilme, kullanılma ya da ithal edilmesini engelleme hakkı vermektedir (16, 18).

Gen tedavisi alanındaki buluşların patentlenmesiyle ilgili çeşitli rehberler mevcut olup bunlardan Trilateral Ofisler* tarafından kullanılan Biyoteknoloji Alanında Trilateral Araştırma Rehberi oldukça kapsamlıdır (19).

Biyoteknoloji Alanında Trilateral Araştırma Rehberi bağlayıcılığı olmayan bir başvuru kitabı olup iki bölümden oluşmaktadır (19);

- Veri tabanları / arama araçları
- Biyoteknoloji ile ilgili başvurulardaki benzer istem türleri için araştırma stratejilerinden oluşmaktadır.

Tablo 6. Patent arama veritabanları (17)

Patent Arama Veritabanları	
Ülke / Bölge	Veritabanı URL
Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü(WIPO), Uluslar Arası Patent İşbirliği Anlaşması (PCT) kapsamında	https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf
Avrupa Patent Ofisi (EPO)	http://ep.espacenet.com/
ABD Patent Ofisi(USPTO)	http://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents
Japon Patent Ofisi(JPO)	https://www19.j-platpat.inpit.go.jp/
Kanada Patent Ofisi(CPO)	http://www.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/eng/search/basic.html
Çin Patent Ofisi (SIPO)	http://www.pss-system.gov.cn/sipopublicsearch/

Tablo 7. Patent dışı literatürler (19)

Kaynak Adı	Açıklama
BIOSIS	Biyolojik ve biyomedikal özetler
MEDLINE	A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (US National Library of Medicine, NLM) özetlerini içerir.
Science Direct Koleksiyonu (Elsevier)	Dünyada bulunan bilim, teknoloji ve tıp tam metin ve bibliyografik bilginin %25'ten fazlasını kapsar.
Merck Çevrimiçi Endeks (Merck Index Online)	Merck Endeks'in 14. edisyonu; 19. yüzyıldan itibaren önemli kimyasallar, ilaçlar ve biyolojik, zirai ve doğal ürünlerle ilgili tanımlamaları içerir.
DIALOG	Dialog, 15 terabayttan (Tb) fazla araştırma içeriğine ulaşım sunar.
Registry (CAS Registry)	Amino asit ve nükleotidlere ait kodlar kullanılarak protein ve nükleik asit dizileriyle ilgili bilgilere ulaşılır.
STN International	Literatür, patentler ve kimyasal kataloqlarla bağlantılı olarak 200'den fazla bilimsel, teknik, ticari ve patent veri tabanlarına erişim sağlayan çevrimiçi bilimsel ve teknik bilgi servisidir.

* Trilateral ofisler, patent başvurularındaki dramatik artışa bağlı olarak, ekonomik şekilde depolanacak, etkili şekilde işlenecek ve hızlı bir şekilde büyük dataları paylaşabilecek bir sisteme gereksinim duyan Avrupa Patent Ofisi (EPO), ABD Patent Ofisi (USPTO) ve Japon Patent Ofisi (JPO) tarafından kurulmuştur.

Nükleik Asit ve Protein Dizisi (Sekans) Veri Havuzları

Biyoteknolojik buluşlarla ilgili patent incelemelerinde patent ofisleri tarafından, dışarıya kapalı olan ve nükleik asit ve protein dizilerine ait veri havuzları içeren sistemler kullanılmaktadır. Örneğin, USPTO Otomatikleştirilmiş Biyoteknoloji Sekans Araştırma Sistemi kullanırken, EPO ise Avrupa Biyoinformatik Enstitüsü (EBI) uygulamasını kullanmaktadır (19).

Bu veri havuzlarına, patent ofisleri dışındaki kullanıcılar tarafından da aşağıdaki veri tabanları kullanılarak ulaşılabilmektedir. Bunlardan; EMBL/GenBank/DDBJ veri tabanları ABD, Avrupa ve Japon nükleotid dizi kaynaklarını sunarken, GENESEQ veri tabanı Derwent WPI dünya patent

indeksindeki nükleik asit ve amino asit dizisi ile ilgili en kapsamlı bilgi kaynağıdır (19).

Bu veri havuzlarındaki bilgilerden faydalanmak için biyolojik dizileri karşılaştıran çeşitli araştırma algoritmaları geliştirilmiştir. Bunlardan; BLAST, FASTA, Smith-Waterman Algoritması ve GenePast- Fragman Arama en bilenenleridir (19).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, patent başvuru veritabanı olan <http://patentscope.wipo.int/search/en/search> adresinden “gen tedavisi” anahtar kelimeleriyle 2007-2014 yılları arasındaki patent başvuruları taranarak patent koruması istenen gen tedavi ürünlerinin çeşitleri, kullanım alanları ve yöntemleri ile ilgili bilgiler derlenmiştir. Bazı patent başvuruları için, USPTO (ABD) ve ESPACENET (Avrupa Birliği) veritabanlarından da yararlanılmıştır (20).

Patentscope veri tabanı; Dünya Fikri Mülkiyet Teşkilatı'nın (WIPO) çevrimiçi patent araştırma veritabanı olup 43 bölge ve ülke patent organizasyonlarının 49 milyon patent dökümanı içeriğiyle dünyadaki en kapsamlı tarama sistemlerinden biridir. Patentscope, Uluslararası Patent İşbirliği Anlaşması (PCT) başvurularını yayınlanma gününde tam metin formatında ve ulusal/bölgesel patent ofislerinin patent dökümanlarını içermektedir. Patent taraması; anahtar kelimeler, başvuran isimleri, Uluslararası Patent Sınıflandırması (IPC) ve 9 dilde çok farklı arama kriterlerine göre yapılabilmektedir (20).

Veri tabanında patent taraması, “Basit Arama” (Simple Search) ve “Gelişmiş Arama” (Advanced Search) olarak iki şekilde yapılabilmektedir. “Gelişmiş Arama”da, limitsiz sayıda terim kullanılarak kompleks arama sorguları oluşturulabildiğinden; belli bir gen, gen dizisi, hastalık, tedavi alanı/yöntem, uygulama alanı/yöntemi gibi daha spesifik patent taramaları için bu seçenekten yararlanılmaktadır (20).

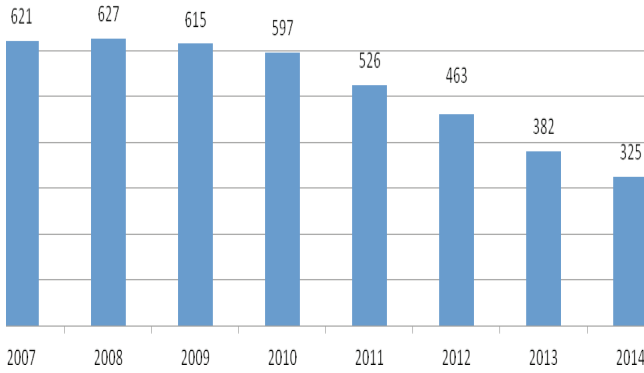
Çalışmamızda, gen tedavisi ile ilgili tüm başvuru türlerini değerlendirmek amaçlı “Basit Arama” seçeneği tercih edilmiştir (20).

Patentscope veritabanından 2007- 2014 yılları arasında yapılan taramalar, Microsoft Office Excel 2013 adlı ofis programında incelenip sınıflandırılmıştır. Tüm patent başvuruları, istemlerdeki patent koruma kapsamına göre tek tek incelenerek kategorize edilmiştir. Bu verilerden, yine Microsoft Office Excel 2013 adlı ofis programında pivot tablolar oluşturularak Bulgular bölümündeki grafikler elde edilmiştir (20).

BULGULAR

Çalışmada, gen tedavisiyle ilgili, 2007-2014 yılları arasında (bu yıllar da dahil) toplam 4156 adet patent başvurusu tespit edilmiştir.

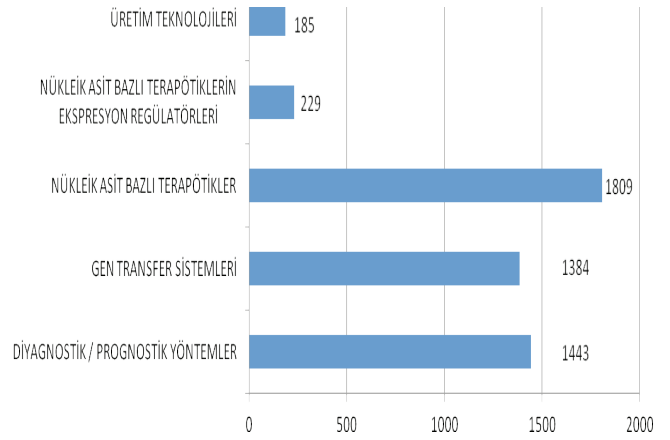
Patent başvurularının yıllara göre dağılımı Şekil 1'de görüldüğü gibidir. Başvuru sayıları 2007-2010 yılları arasında benzer seviyelerde seyrederken, 2011 yılından itibaren düşüşe geçerek 2014 yılındaki başvuru sayısının 2007 yılındaki sayının neredeyse yarısına düştüğü görülmektedir.



Şekil 1. 2007-2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları - yıllara göre dağılım.

Çalışmadaki veriler baz alınarak, gen tedavisi teknoloji alanlarına göre patent başvuruları aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (20);

- **Nükleik-asit bazlı farmasötikler;** belirli proteini kodlayan, gen ekspresyonunu düzenleyen DNA dizleri ile gen aktivasyon/inaktivasyon veya diğer fonksiyonları kontrol eden (gen susturma) RNA dizileri dahil
- **Tanısal/prognostik yöntemler;** hastalıkları moleküler boyutta karakterize etme/tarama ya da genetik varyasyonları analiz etme, tedavi etkinliğinin düzenlenmesi
- **Gen transfer sistemleri;** viral, viral olmayan, karma sistemler
- **Üretim teknolojileri;** modifiye hücre hatları, nükleik asit/vektör üretimi, saflaştırma yöntemleri, transgenik hayvan/bitkiler (üretimde gen eksprese etme ya da araştırma çalışmaları için hastalık modeli geliştirme amaçlı)
- **Nükleik asit bazlı farmasötiklerin ekspresyon regülatörleri;** promoter, poliadenilasyon sinyali, ekspresyon kasetleri, sentetik genler, poligenler, polinükleotidler, reseptör-bazlı indüklenebilir gen ekspresyon sistemleri



Şekil 2. 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları – teknoloji alanlarına göre dağılım.

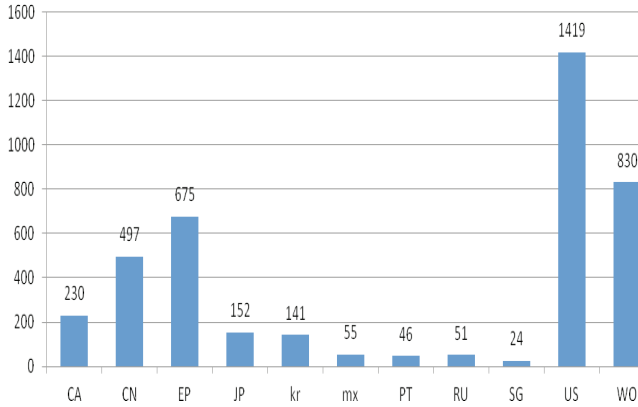
Patent başvuruları incelendiğinde, tek bir başvuruda teknolojik alanlardan biri veya birden fazlasını kapsayacak şekilde istemler bölümünün hazırlandığı saptanmıştır. Örneğin, tanısal alanda patent başvurusu yapılan buluş konusu için (genetik belirteç, marker) tedavi alanlarındaki kullanımını da kapsayacak şekilde koruma talep edildiği ya da; birçok tedavi edici gen ürününün koruma istemlerinin bu ürüne ait gen dizisi ile, üretim yöntemi ve transfer sistemlerini de kapsayacak şekilde düzenlendiği tespit edilmiştir. Şekil 2'deki veriler elde edilirken, koruma talebi yapılan bu teknolojik alanların her biri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Şekil 3'te ise, ülke bazında başvuru dağılımı ile ilgili veriler mevcut olup, ABD (US) 1419 patent başvuru sayısı en fazla olan ülkedir. Bunu, 675 başvuru sayısı ile Avrupa Birliği (EP) ve 459 başvuru sayısı ile Çin (CN) takip etmektedir.

ABD'de patent başvuru sayısının diğer ülkelere göre daha fazla olmasının belli sebepleri mevcuttur. Bunlardan başlıcaları (21, 22);

- ABD'de kurallar gereği yukarıda sayılan teknoloji alanlarının her biri için farklı patent başvurusu yapılması gerekirken, Avrupada birden fazla alan için tek bir başvuru yapılabilmesi
- patentlerin onaylanması hususunda ABD'nin Avrupa ve diğer ülkelere göre daha liberal olması
- Avrupada patentlenebilirlik kriterleri daha sıkı uygulanıp, onaylama süreci de daha uzun olduğundan masraflar arttığı için EPO'da inceleme fazında patent başvurusunun reddedilme veya geri çekilmesi oranının daha fazla olmasıdır.

Çalışmada, aynı buluş için hem uluslararası başvuru sistemi PCT'ye (W0) ve koruma talep edilen ilgili ülkelerin patent ofislerine (US, EP, JP, CN gibi) başvuru yapıldığı saptanmıştır. Bu nedenle 4156 patent başvurusunun hepsi farklı bir buluşu temsil etmemektedir.

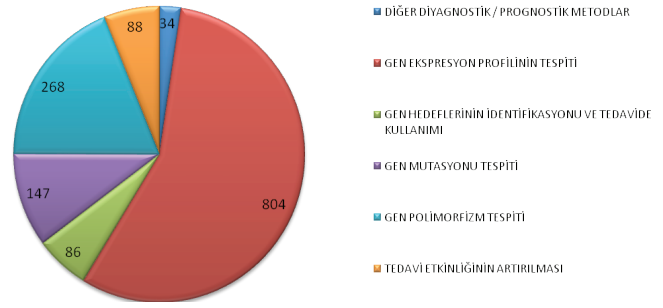


Şekil 3*. 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları - ülkeler bazında dağılımı.

Tanısal alandaki gen patentleri; hastalıkla-ilişkili gen, o gendeki mutasyonlar ve bu mutasyonların tespiti için geliştirilen testleri içermektedir. Genetik testlerde, izole edilen genin tümü değil ilgili dizileri izole edillip, hibritlenip, amlifiye edilerek mutasyonlar analiz edilir. Genetik testlerin patentlenmesi (20, 22);

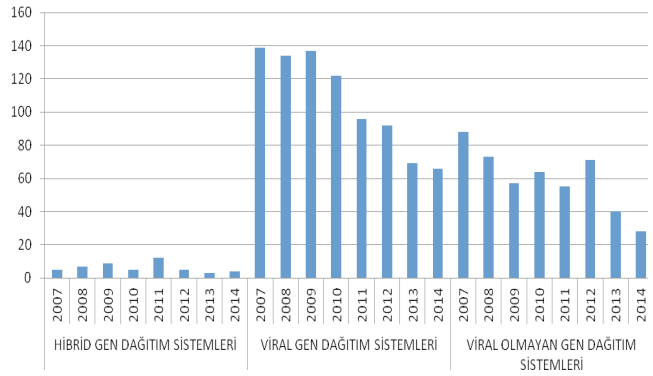
- Tek gendeki farklı polimorfizmleri saptayarak her polimorfizm için ayrı patent başvurusu yapılmaktadır.
- Tek gendeki çeşitli mutasyonları için farklı patent başvuruları yapılmaktadır; örneğin kistik fibrozis hastalığı için çeşitli CTFR mutasyonları saptama
- Tek bir hastalık için birden fazla gendeki çeşitli mutasyonları saptamak için patent başvuruları yapılmaktadır; örneğin BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonları ile ailesel meme ve rahim kanseri geliştirme riskini saptama
- Tek gendeki tek mutasyonu saptamak için patent başvuruları yapılmaktadır; huntington hastalığı için huntington genindeki CAG tekrarlarını saptama şeklinde hastalığa göre çeşitlilikler göstermektedir.

* Ca: Kanada , CN: Çin, EP:Avrupa Patent ofisi, Jp: Japonya, US: Amerika Birleşik Devletleri, WO: WIPO Uluslararası Bürosunun Patenscope'da kullanılan ülke kodlarıdır.



Şekil 4. 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları – tanısal/prognostik yöntem çeşitlerine göre.

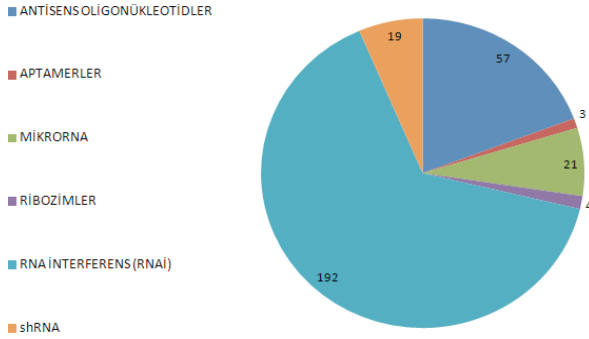
Gen transfer sistemleriyle ilgili başvurular incelendiğinde ise, Şekil 5'te görüldüğü üzere, viral gen dağıtım sistemlerinin (toplam 855 adet patent başvurusu) viral olmayan sistemlerine (459 adet başvuru) bariz bir üstünlük sağladığı görülmektedir. Bunun sebebi, viral vektörlerin etkin transdüksiyonu ile gen transferinde en çok tercih edilen vektörler olmalarıdır. Patent başvuruları incelendiğinde, gerek üniversite/enstitüler gerekse innovatör firmalar tarafından viral vektörlere çeşitli modifikasyonlar uygulanarak, tedavi alanında daha güvenli ve daha etkin vektörlerin elde edilmesinin hedeflendiği gözlenmiştir. Fakat aynı zamanda, plazmidlerin ve küçük nükleik asitlerin (oligonükleotidler, siRNA gibi) çıplak veya taşıyıcı sistemler (fiziksel sistemler, lipofleksler, polifleksler) aracılığıyla uygulanabilmesi bu alandaki çalışmalara hız kazandırmış olup alternatif transfer yollarıyla ilgili azımsanmayacak sayıda patent başvuruları mevcuttur.



Şekil 5. 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları – gen transfer sistemleri yıllara göre dağılımı.

Gen patentinin önemli bir alanı olan gen susturma teknolojileri ile ilgili toplam 296 adet patent başvurusu tespit edilmiş olup, Şekil 6'da yöntem detayları ile ilgili veriler mevcuttur. Bu verilere göre, başvuru sayısı en çok olan

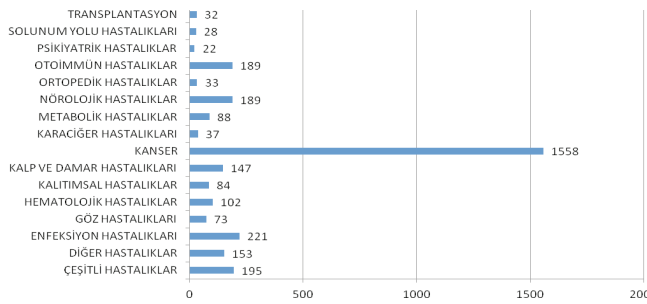
RNAi yöntemi ile ilgili özellikle ABD, Çin ve Avrupa patent ofislerine talep yapıldığı gözlenmiştir.



Şekil 6. 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları – nükleik asit bazı terapötiklerin alt grubu olan gen susturma yöntemleri.

Mevcut veriler ışığında; tanısal alanda gen ekspresyon profili, gen susturma yöntemlerinin RNAi teknolojisi ile gen transfer sistemlerinden viral vektörlerle ilgili patent başvuruları ön plana çıkarken, kanser bu üç alanın da geliştirildiği hedef hastalık konumundadır.

Şekil 7'de patent başvuruları hastalık çeşidine göre gruplandırılmıştır. Tabloda, kanser tedavisi ile ilgili başvuru sayısının diğer hastalıklarla ilgili başvurulara olan dramatik farkı göze çarpmaktadır. Bunun yanında, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, enfeksiyon, kalp damar hastalıkları, metabolik ve kalıtsal hastalıklarla ilgili başvurular da azınsanmayacak sayıdadır.



Şekil 7.** 2007 -2014 yılları arasında Patenscope veri tabanında yapılan gen tedavi alanındaki patent başvuruları – hastalıklar bazında dağılımı

** Diğer hastalıklar; ağrı tedavisi, akut toksik durumlar, alerjik hastalıklar, bağımlılık, gastrointestinal, beyin, böbrek, dermatolojik, diş, endokrin, enflamatuvar ve ürolojik hastalıklar, erektil disfonksiyon, epigenetik, fetal büyüme ve plasental bozukluklar, fibrozise bağlı hastalıklar, immün yetmezlik, kısırlık, kulak rahatsızlıkları, özefagus bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, proliferatif hastalıklar, saçkıran, toksisite, yara ve yaşa bağlı bozuklukları kapsamaktadır. Çeşitli hastalıklar ise birden fazla hastalıkla ilgili patent başvurularını kapsamaktadır.

Çalışmamızda, kanser ile ilgili patent başvuruları incelendiğinde; hemen hemen tüm kanser türleri ile ilgili başvuruların mevcut olduğu; meme kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri, lösemi ve prostat kanserlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Bu alanla ilgili, en çok prognostik amaçlı tedavi etkinliğinin tespitinde (482 adet patent başvurusu), tedavi amaçlı tümör süpresyonu/inhibisyonunda (482 adet) ve tanısal amaçlı gen ekspresyon profili tespitlerinde (266 adet) kullanılan gen ürünü/yöntemleri için koruma talep edildiği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Patent, tarihsel olarak inovasyonu teşvik etmek için buluş sahibine verilen yasal haklar olsa da her zaman bu amaca ulaşamamaktadır (21).

Patent sahibi, koruma kapsamındaki buluşun ihlali durumunda yasal yollarla durdurulması/ geri çekilmesi veya lisans yoluyla kullanılmasını talep etme haklarını elde eder. Bu hak bazen, patent sahibinin tekel oluşturması ve sağlık alanında araştırmayı engelleyici ve hastanın tedaviye erişimini sınırlandırıcı sonuçlar doğurabilmektedir. Bu durum da, kamuoyunda çeşitli tartışmalara yol açmaktadır (21).

Gen tedavisi klinik tıp uygulamalarında daha fazla yer buldukça, DNA dizilerinin patentlenmesi ile ilgili tartışmalar ve ihtilaflar da etki alanını genişletmektedir. DNA dizilerinin patentlenmesi, ilk önce tedavi edici proteinleri kodlayan gen dizilerinin patentlenmesi şeklinde başlayıp zamanla ilaç geliştirme, araştırma ve tanısal teknoloji alanlarına yayılmıştır (23).

Gen tedavisi ile ilgili tartışmalar iki ana eksen üzerinde yürütülmektedir. Bunlardan ilki, insan DNA'sının patentlenmesinin etik açıdan aykırı bir durum olduğu yönündeki tartışmalardır. Diğer tartışma konusu ise, DNA patentlerinin, inovasyona ve hastanın tedaviye erişimine olası olumsuz etkileriyle ilgili endişelerdir (21, 22).

Gen tedavisiyle ilgili etik tartışmalar, DNA'nın patentlenmesinin "insan hayatının patentlenmesi" olarak algılanması ve eşey hücrelerine gen transferi ihtimalidir. Eşey hücresine gen transferi gen tedavi çalışmalarında tercih edilmeyen ve dünya çapında yasak bir yöntem olsa da gelecek yıllarda patolojik genlerden öte normal özelliklerin değiştirilmesi için de kullanılma durumu (boy, güç, zeka gibi) söz konusu olması etik kaygıları beraberinde getirmektedir (4).

Diğer tartışma konusu ise patentin sağladığı tekel haklar

ekseninde gelişmiş olup; patent/lisans hak sahipleri ile araştırma camiası, sağlık hizmet kurumları ve geri ödeme kurumları arasında yaşanmaktadır (4, 21, 22).

İlaç endüstrisi açısından, özellikle patentli gen ürünlerinin lisanslanması ile ilgili mevcut düzenlemeler yetersiz bulunurken, sağlık kurumları her patentli gen dizisi için lisans gereksinimlerinin getireceği mali yükün, sağlık hizmetinin kalitesini düşüreceği ve tedaviye erişimi kısıtlayacağı görüşünü öne sürmektedir. Araştırma camiası ise, genlerin ya da mutasyonların tanımlanması veya genetik bozukluk/hastalıkla ilişkisinin buluş değil keşif olduğu ve bunun gerek Amerika gerekse Avrupa patent yasalarına göre patentlenemez olduğunu savunmaktadırlar (21, 22).

Genetik testlerle ilgili ihlaller, ihtilafı vakalar

Günümüzde, gen dizisinin patentlenmesiyle ilgili sorunların en net görüldüğü bu alanda; tartışmalardan en bilineni meme kanser teşhisinde genetik belirteç görevi gören insan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin patentlenmesi ve bu genlerin ekspresyon seviyelerinin tespitinin patent sahibi firması olan Myriad Genetics tekelinde olması durumunun yol açtığı sorunlardır (24, 25).

Amerikan moleküler genetik şirketi olan Myriad Genetics, Utah Üniversitesi (ABD) ile birlikte meme ve rahim kanserine yatkınlıkla bağlantılı olan BRCA1 ve polipeptidini kodlayan izole cDNA dizileri için patent almışlardır. Bu patentlerle Myriad, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarla ilgili genetik taramalar için tek yetkili firma konumunu kazanmıştır. Firma, patent haklarını uygulamak amacıyla 2001 yılında, tüm dünyadaki laboratuvarlara bu genlerle ilgili testlerin sadece lisanslı Myriad laboratuvarlarında yapılmasının zorunlu olduğuna dair mektuplar göndermiş ve bazı laboratuvarlara patent ihlali iddiasıyla dava açmıştır. Bu mektuplar, araştırmacıların, sağlık profesyonellerinin ve devletlerin büyük tepkisini toplamıştır (24, 25).

Öte yandan Myriad firmasına karşı, genlerle ilgili patentinin geçersiz olduğu iddiasıyla dava açılmış ve en son yüksek mahkemeye taşınan dava, Myriad firmasının lehine sonuçlanmıştır. Bu kararın dayanağı da, "cDNA'nın doğada bulunan DNA'dan yola çıkılarak laboratuvar ortamında yapıldığı için "yeni" gen dizisi olarak kabul edilmesi"dir. Aynı kararda, "ortamdan izole edilen DNA'nın ise patentlenemeyeceği belirtilmiştir (25).

ABD'nin aksine, Kanadada, Ontario Sağlık Bakanlığı Myriad firmasının Kanada lisansını resmen reddetmiş ve şimdiki kadar patent ihlali davası da açılmamıştır. Avrupada, bir

grup kar amacı gütmeyen enstitünün etkisiyle BRCA1 patentinin kapsamı daraltılmış, BRCA2 patenti ise karara bağlanmamıştır. İngiltere'de, BRCA2 patenti kanser araştırma kampanyası adlı derneğe verilmiş olup dernek tarafından amaçlarının, genin kullanımına kısıtlamasız erişimi sağlamak olduğu bildirilmiştir. Myriad firması, ABD'de testlerin sağlayıcısı olarak BRCA patent haklarını elinde bulundursa da; bu ülkede de firmanın BRCA testleriyle ilgili tekeli tartışmalı konumdur (24).

Myriad firmasının elde ettiği bu tekel hakkı, aynı zamanda oldukça geniş bir popülasyona ait genetik bilgileri ve hastalıkla ilişkisini içeren bilgileri kendi veritabanlarında toplanmasını sağlamaktadır. Bu da, firmayı patent haklarının sona ermesinden sonra da diğer firmalarla rekabet konusunda daha avantajlı konuma sokmaktadır (26).

RNAi patentleri

Genetik alan dışında, gen susturma teknolojisi de gen tedavisinin ilgi uyandıran bir dalıdır. Piyasada ruhsatlı bulunan 6 gen tedavi ürünlerinden 3'ü gen susturma yöntemleriyle geliştirilen ürünlerdir (11, 27).

Hücrelerde doğal olarak da bulunan çift-zincirli RNAi'nin Nobel ödülü almasıyla gen susturma teknolojisine ilgi daha da artmıştır. Fakat keşfedilen bu RNAi molekülleri 25 ve daha fazla zincirli olup ciddi immün yanıt geliştirmiştir. Max Planck Enstitüsü'nden Thomas Tuschl ve arkadaşları tarafından daha küçük nükleotid sayılı RNAi'lerin immün yanıtı yol açmadığı keşfedilmiş ve 19-25 nükleotidli modifiye edilmiş/edilmemiş siRNA (RNAi) molekül istemlerini içeren Tuschl I adlı patent başvurusu yapılmıştır. Bu keşfi yapan bilim adamları tarafından kurulan Anylam adlı şirket, Tuschl I ve modifiye siRNA yapısını (yapının sonunda 3 temel "overhangs" yapılarının eklenmesi) kapsayan Tuschl II patent haklarını elinde bulundurmaktadır. Bu sayede Anylam şirketi, siRNA ile ilgili temel patentlere (güçlü) sahiptir. Bu patentler için, şirket Roche firması ile 300 milyon dolar karşılığında lisans sözleşmesi yapmıştır (27).

Bu gelişmeler, ilaç firmalarının ilgisini artırmış ve Anylam dahil birçok şirket tarafından siRNA'nın tedavi, tanısal ve araştırma alanlarında kullanımı ile ilgili yüzlerce patent başvuruları yapılmıştır. Bunlardan, Alman Atugen firması AMD hastalığının tedavisi için künt-uçlu siRNA (overhangs uzantıları içermeyen) geliştirerek, bu teknolojiyi Avrupada patentlemiştir (27).

Öncelikle, DNA dizisini içeren her patentin koruma kapsamı, diğerlerinin patent ihlali yapmadan bu teknolojiyi dolaylı

yollarla kullanması ya da geliştirmesine engel teşkil etmez. Bunun yanında, bazı patentler çok güçlü “patent bloğu” oluşturabilir. Yeni bir tedavi edici molekülün araştırılma ve geliştirilmesi için onlarca yıl ve milyarlarca dolar harcadığı göz önünde bulundurulduğunda, patent sahiplerinin tekel hakkını sonuna kadar kullanma çabaları kaçınılmazdır (21, 28).

Genetik tanısal alandaki güçlü patentler; buluş konusunun bilinen patolojik mutasyonla ilgili gen dizisini içeren ya da gen ile hastalık arasındaki ilişkiyi saptayan çok spesifik yöntemleri içeren temel patentlerdir. Bundan dolayı da, üçüncü şahıslar tarafından alternatiflerinin geliştirilmesi ya da buluş konusunun etrafından dolanarak (invent around) ilgili teknolojiyi kullanması ya da geliştirmesi imkansızdır. Kullanmak istedikleri zaman tek yasal yol patent sahibinin ya da lisans sahibinin izni gerekmektedir. Bu durum da, hak sahiplerinin patentli genle ilgili genetik testlerde, Myriad firmasında olduğu gibi tekel haline gelmesine sebep olabilir (21, 28).

Gen patenti ile ilgili bir diğer engelleyici nitelik ise “patent sıklığı” (patent thicket)dir. Patent sıklığı, belirli bir gen panelinin içerdiği her bir gen dizisine ait farklı patent korumalarının olması ve patentlenen teknolojiye lisans yolundan başka “bütün olarak ulaşmanın imkansız hale gelmesi”ni ifade eder. Bu durum, hem genetik alanda hem de RNAi teknolojisiyle ilgili karşımıza çıkmaktadır (21, 22, 24, 27).

tanısal alandaki teknolojinin gelişmesiyle (biyoçipler), tek bir testte çok sayıda patentli genetik dizinin kullanılması söz konusu olup, bu da lisans ücretlerinden dolayı maliyetin artması anlamına gelmektedir. Bu durum gelecekte, üreticilerin bu araçları geliştirip üretmesini engellemesine ya da patent ihlalinden kaçınmak için yetersiz tanısal araçların geliştirilmesine sebebiyet verebilir. İşin ruhsatlandırma boyutunda ise; klinik geçerlilik ve yararlılığın ve laboratuvarlar tarafından sağlanan hizmetlerin kalitesinin farklılığına ve yöntemlerin validasyonundaki olası eksikliklere yol açma potansiyeli taşımaktadır (21, 22, 24, 27).

RNAi ile ilgili patent başvurularındaki artış, hem temel patentlerden dolayı “patent bloğu” hem de patent sayısından dolayı “patent sıklığı” risklerini de beraberinde getirmiştir. Fakat Atugen firmasında da görüldüğü üzere, ilaç firmaları siRNA üzerine uyguladıkları çeşitli modifikasyonlarla patent bloğunu aşma arayışındadır (27).

Tartışmanın araştırma camiası boyutunda ise, öne sürülen en güçlü argümanlardan biri, araştırmacıların yaptırımlarla

uğraşmamak için patentli genleri içeren araştırmalardan kaçınacağı varsayımına dayanmaktadır. Fakat, buluş konusu ile ilgili “deneme amaçlı fiiller”in patent yönetmeliklerine göre patent ihlali olarak sayılmaması ve araştırmaların aynı zamanda patent sahiplerine de fayda sağlaması gibi sebeplerden ötürü akademik araştırmalarda patentli bir genin çalışılması ya da kullanılmasını engellemeye yönelik güçlü bir tavır sergilenmemektedir. Aksine, patentten doğan haklardan yararlanmak amaçlı, gerek enstitüler gerekse üniversiteler tarafından yapılan araştırmalarla ilgili binlerce patent başvurusu yapılarak, firmalarla ciddi bir rekabet sürdürülmektedir (21, 22, 24, 28).

Patent ve lisans haklarından kaynaklı mali yükün sağlık hizmeti ve tedaviye erişimle ilgili olumsuz etkileri ise daha elle tutulur boyuttadır. Bu etki, BRCA genleriyle ilgili tekel haklarının kullanılmasında net bir şekilde görülmüş olup gen ürünlerinin tedavide yaygınlaşmasıyla birlikte ilerleyen yıllarda daha fazla hissedilecektir (21, 22).

SONUÇ

İnsan genomunun yayınlanmasıyla artan DNA patent başvuruları, özellikle son yıllarda düşüşe geçmiştir. Bunda, patent başvurularının zamanla belli bir doyuma ulaşması ve patentlenebilirlik kriterlerinin geliştirilmesiyle patent ofislerinin daha dar kapsamlı ve daha sağlam istemler içeren patentleri onaylama eğilimine girmesi etken olarak gözükmektedir. Fakat ilerleyen dönemde başta Çin olmak üzere, Hindistan ve Kore ve Rusya’daki gen tedavisiyle ilgili araştırmaların artmasıyla birlikte patent başvuru sayısı tekrar artışa geçme potansiyeline sahiptir (20, 22, 29).

Gen dizilerinin patentlenmesi ile ilgili tartışmaların temelinde; gen tedavisinin halen büyük oranda deneysel aşamada olup, ciddi güvenlik sorunları taşınması ve bu alanla ilgili başta ABD ve Avrupa olmak üzere patentleme ve lisanslama prosedürlerinin harmonizasyon ve standardizasyon eksikliği yatmaktadır (4).

Ortaya çıkan sorunlar, uluslar arası organizasyonların yaptığı çeşitli düzenlemelerle ya da ülkelerin kendi aralarında kurdukları anlaşmalarla (Trilateral Kooperasyon gibi) giderilmeye çalışılsa da; gen tedavisinin klinik uygulaması ile etik açıdan kabul edilemez olanları arasındaki doğru sınırı bulmak her zaman kolay olmamaktadır. Fiziksel ve mental karakteristiklerimizi kontrol eden genlerin tanımlanmasındaki hızlı gelişmelerle yakın gelecekteki problemler çok daha zorlayıcı olacaktır (4, 21, 29).

Examination and evaluation of pharmaceutical designed and made patent applications for gene therapy

ABSTRACT

In recent years, one the most popular subjects of drug biotechnology is "gene therapy products".

When "Human Genome Project" was accomplished, accessing to desired genes became so much easier and this data brought a new perspective to various diseases; such as better diagnostic vehicles, protective measures and therapeutic methods. Thus, with the purpose of early patent protection of DNA-based drugs and vaccines, there have been thousands of patent applications in this area so far.

These developments have brought various discussions about potential negative effects of DNA patents on innovation, right access to therapy and ethical issues and caused conflicts

particularly in diagnostic field and brought to courts.

For now, approved gene products for medication are extremely limited numbers and a great majority of studies are in clinical trial phase. However, gene therapy is promising for critical diseases such as cancer, cardiovascular system, autoimmune, infectious diseases, neurological and genetical disorders.

In this research,, we collect data about the gene therapy products licensed and applied for patent protection; particularly their types, application methods and areas of usage. Then, in the light of case reports, national/international patent regulations and current applications, the scope and boundaries of protection provided by gene patents are analyzed and effects of this situation to public health, research area, economy and ethical approach are discussed.

Keywords: Gene therapy, DNA sequence, patent, intellectual property

KAYNAKLAR

- Cox Gad S. Handbook of Pharmaceutical Biotechnology. John Wiley & Sons, Inc. New York. 2007.
- Pushpendra S, Arvind P, Anil B. Nucleic Acids as Therapeutics. In: From Nucleic Acids Sequences to Molecular Medicine. Editors: Erdmann, Volker A, Barciszewski, Jan. Springer-Verlag, Inc. Berlin Heidelberg. 2012, pp. 19-45.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. An Introduction to Genetic Analysis. 7th edition. W. H. Freeman and Company, New York. 2000.
- Giacca M. Gene Therapy. Springer-Verlag, Italia. 2010.
- Colin W Pouton. Biological Barriers to Gene Transfer. In: Advanced Gene Delivery, From Concepts to Pharmaceutical Products. Editors: Alain Rolland. CRC Press, Taylor & Francis Group, Abingdon. 2003, pp.59-93.
- Gary Walsh. Nucleic-Acid- and Cell-Based Therapeutics. In: Pharmaceutical Biotechnology, Concepts and Applications. John Wiley & Sons, Republic of Ireland. 2007, pp.419-453.
- Scherman D. Advanced Textbook on Gene Transfer, Gene Therapy and Genetic Pharmacology: Principles, Delivery and Pharmacological and Biomedical Applications of Nucleotide-Based Therapies. National Scientific Research Center (CNRS), France. 2014.
- Gardlik R, Palffy L, Hodosy J, Lukasc J, Turna J, Celec P. Vectors and delivery systems in gene therapy Review Article. Med Sci Monit 2005;11: 110-21.
- Akhtar S. Beyond Delivery. Gene Therapy J 2006;13: 739-40.
- European Medicine Agency: <http://www.ema.europa.eu/ema> [Erişim Tarihi: 26 Eylül 2015].
- Amerika Gıda Ve İlaç Kurumu (FDA): <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/default.htm> [Erişim Tarihi: 26 Eylül 2015]
- 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkındaki Kanun Hükümünde Kararname, Resmi Gazete No : 22326 , 27/6/1995.
- Sezgin Uysal A. İlaç Patentleri. Vedat Kitapçılık, 2010.
- Fikir Mülkiyeti Haklarının Ticari Niteliklerine İlişkin Anlaşma (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, TRIPS). 1994.
- Biyoteknolojik Buluşların Hukuki Koruması Hakkında Avrupa Parlamentosu Konsey Direktifi 98/44/EC. 1998.
- ABD Patent Kanunu (U.S.C). 2007 Versiyonu.
- Türk Patent Enstitüsü Patent/Faydalı Model Kılavuzu. Mart 2014.
- Cook-Deegan R. Gene Patents. In: From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing Book. Editor: Mary Crowley. The Hastings Center, New York. 2008, pp. 69-72.
- Trilateral Search Guidebook in Biotechnology. Ver.2. United States Patent and Trademark Office, European Patent Office, Japan Patent Office. 2007.
- Dünya Fikri Mülkiyet Örgütü (WIPO): Patent Başvuruları Veritabanı; <http://patentscope.wipo.int/search/en/search> [Erişim Tarihi: 27 Nisan 2015].
- Berthels N, Matthijs G, Van Overwalle G. Impact of gene patents on diagnostic testing: a new patent landscaping method applied to spinocerebellar ataxia. Eur J Hum Genet 2011;19: 1114-21.
- Aymé S, Matthijs G, Soini S; ESHG Working Party on Patenting and Licensing. Collaborators: Aymé S, Matthijs G, Anastasiadou V, Fatmahan A, Braga S, Burn J, Cassiman JJ, Cornel M, Coviello D, Evers-Kiebooms G, Gorry P, Hodgson S, Kääriäinen H, Kosztolányi G, Kristoffersson U, Macek M Jr, Patch C, Schmidtke J, Sequeiros J, Stoppa-Lyonnet D, Tranebjaerg L, Heyningen Vv, van Ommen GJ. Patenting and licensing in genetic testing: recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet 2008;16 Suppl 1:S10-9.
- Verbeure B, Matthijs G, Van Overwalle G. Analysing DNA patents in relation with diagnostic genetic testing. Eur J Hum Genet 2006;14: 26-33.
- Cook-Deegan R. Gene Patents. In: From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing

- Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns. Editors: Mary Crowley, The Hastings Center, New York. 2008, pp. 69-72.
25. Baldwin AL, Cook-Deegan R. Constructing narratives of heroism and villainy: case study of Myriad's BRACAnalysis' compared to Genentech's Herceptin. *Genome Med* 2013; 5: 8.
 26. Bayramoğlu E. Gen Patentleri ve ilaç sektörünün geleceği. Koç Üniversitesi FENER. 2013; 8: 21-23.
 27. Charlie Schmidt. Negotiating the RNAi Patent Thicket. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 273-5
 28. Merz JF, Cho MK. are gene patents and why are people worried about them what are gene patents and why are people worried about them?. *Community Genet* 2005; 8: 203-8.
 29. Hopkins MM, Mahdi S, Patel P, Thomas SM. DNA patenting: The end of an era? *Nat Biotechnol* 2007; 25: 185-7.