

BİLİM KÜLTÜR VE EĞİTİM

Çığır açan mRNA aşıları ve Nobel 2023 Fizyoloji Tıp Ödülü

Prof.Dr. Nihal Sarier

İstanbul Kültür Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi

Nobel Fizyoloji/Tıp 2023 Ödülü, "COVID-19'a karşı etkili mRNA aşılarının geliştirilmesini sağlayan nükleosit baz modifikasyonlarına ilişkin keşifleri nedeniyle" Katalin Karikó ve Drew Weissman'a ortaklaşa verildi. Kovid-19 salgını sürerken, SARS CoV-2'ye karşı etkili mRNA aşılarının geliştirilmesi kritik öneme sahipti. Nobel Ödül Komitesi Fizyoloji/Tıp 2023 ödülünün gerekçesini "*Katalin Karikó ve Drew Weissman, mRNA'nın bağışıklık sistemiyle nasıl etkileşime girdiğine dair anlayışımızı temelden değiştiren çığır açıcı buluşları sayesinde, modern zamanlarda insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri sırasında benzeri görülmemiş bir hızda aşı geliştirilmesine katkıda bulundular.*" şeklinde açıkladı.

Haberci RNA (mRNA) tipi aşıların gelişimi

mRNA tipi aşıların arkasındaki bilimsel gelişme bir anda ortaya çıkmamıştır. Aslında, bu aşılar onlarca yıllık bilimsel araştırma üzerine kuruludur. Hastalıklarla savaşmak için mRNA'nın gücünden yararlanma mücadelesinde kırk yıl hiçbir kurumsal fon desteği alamayan, hatta kendi meslektaşları tarafından da hipotezleri fazla kabul görmeyen Katalin Karikó'nun inatçı bir şekilde çalışmalarını sürdürmesi sayesinde oluşan bir başarı öyküsünden söz edilebilir. Katalin Karikó (Macaristan, d. 1955), biyolog olarak mezun olduğu Szeged Üniversitesi'nde (Macaristan) doktora çalışmalarında yapay RNA'nın antiviral etkilerini inceledi. 1985 yılında, üniversitenin araştırma programı parası tükendiğinde, Karikó, kocası ve iki yaşındaki kızları Susan (kürek dalında 2008 ve 2012 Olimpiyat Oyunları altın madalyası sahibi) ile birlikte, Philadelphia'daki Temple Üniversitesi'nde çalışmak üzere ABD'ye taşındı. Macar hükümeti ülke dışına çıkışlarda sadece 100 dolar alınmasına izin verdiği için, karı koca 2000 dolara sattıkları arabalarının parasını Susan'ın oyuncak ayısına saklayarak çıkardı.

mRNA, hücrelerimizde dolaşan, hücrelerin "okuyabildiği" ve vücudun bir protein yapmak için nihai talimatları veren, nükleik asitten (DNA'mızla benzer yapıda) yapılmış genetik bir materyaldir. RNA'nın insanlara enjekte edildiğinde hızlı bir bağışıklık sistemi tepkisine neden olduğu biliniyordu. Bu tepki, RNA'yı hücrelere ulaşmadan ve protein üretimine başlamadan çok önce yok ediyordu. Karikó'ya göre "*Vücuda verilen mRNA'nın alerjik reaksiyona neden olması sorununun nasıl aşılanacağını anlamının ilk adımı, mRNA'nın yapısındaki hangi bölümünün bağışıklık tepkisine neden olduğunu bulmaktır.*"... Karikó, Temple'dayken mRNA ile çalışarak bunun AIDS, hematolojik hastalıklar ve kronik yor-

gunluk üzerindeki etkisini araştırdı.

1990'da Pensilvanya Üniversitesi'nde Perelman Tıp Fakültesinde kadrolu bir araştırmacı pozisyonu teklif edildi.

Karikó, burada mRNA tabanlı gen tedavisi geliştirmek üzere proje başvurusu yaptı. Karikó'ya göre "*Hastalıkla ilgili proteinleri kodlayan mRNA insan hücrelerine iletilbilseydi, bu hücreler küçük protein fabrikaları haline gelirdi. Bağışıklık sistemi daha sonra bu proteinlere karşı savunma geliştirecek ve gerçek hastalığı tanıyıp yok edebilecekti.*"... O zamandan beri, mRNA tabanlı terapi Karikó'nun birincil araştırma ilgi alanı oldu. Pensilvanya Üniversitesi'nde altı yıl çalıştıktan sonra, projelerine mali destek bulamayan Karikó'nun araştırmacı profesör unvanı elinden alındı. Bu tür bir indirgeme genellikle bilimsel bir kariyerin sona ermesine yol açtığı halde, Karikó yılmadı. Dr. Öğretim Üyesi unvanı ile derslere girerek, daha düşük bir maaşla Üniversite'de kalmaya devam etti. Aynı yıl meme kanseri tedavisi gördü, vize sorunu yaşayan kocası geçici olarak Macaristan'a geri döndü.

Katalin Karikó ve Drew Weissman buluşması

Biyokimyacı ve immünolog olan Drew Weissman (A. B.D, d. 1959) doktora ve doktora sonrası araştırmalarında HIV aşısı üzerinde çalışıyordu. 1998'de Pennsylvania Üniversitesi'ne katıldı. Karikó, Doktor Weissman'la karşılaşmalarını "*Onunla Xerox yazıcıdan çıktı alırken tanıştım ve kendisine herhangi bir RNA'yı sentezleyebileceğimi söyledim*" diye anlatır. Karikó ve yeni meslektaşı Drew Weissman arasında kısa süre içinde farklı RNA türlerinin bağışıklık sistemiyle nasıl etkileşime girdiğine odaklanan verimli bir işbirliği başladı.

Karşılaştıkları en büyük engel, RNA'nın istenmeyen bağışıklık reaksiyonlarına ve iltihaplanmaya neden olmasıydı. Karikó ve Weissman, 2005 yılında "*sentetik RNA'nın vücudun bağışıklık sistemi tarafından tanınmamasını sağlayacak bir yol geliştirmek*", RNA'yı lipid nanotaniciklerin içine yerleştirmeyi başardı. Bu kaplama RNA'ların çok hızlı bir şekilde parçalanmasını önledi, hücrelere girişlerini kolaylaştırdı. Ertesi yıl, Karikó ve Weissman, mRNA ilaçları geliştirmek için Karikó'nun önderlik ettiği bir şirket kurdu. Ancak hiçbir zaman klinik deneylerden daha ileri gidemediler. Üniversite, patentlerinin özel lisansını üçüncü bir tarafa sattı. Bu arada, ikilinin çığır açan 2005 makalelerini okuyan Kanadalı bir kök hücre biyoloğu olan Rossi, güçlü finansal destekçiler buldu ve 2010'da Cambridge, Massachusetts'te Moderna'yı kurdu.



Katalin Karikó ve Drew Weissman



ts'te Moderna'yı kurdu.

Kovit 19 için mRNA aşısının üretildiği günlerde, Weissman "*Diğer aşıların aksine, canlı veya zayıflatılmış bir virüs, mRNA aşısının üretilmesinde gerekli değildir. Gerekli olan tek şey genetik dizilimdir. Aşı üreticilerinin virüsün kendisine bile ihtiyacı yoktur, sadece dizilime ihtiyaç vardır. Çinliler SARS-CoV-2 virüsünün dizilimini yayınladığında, ertesi gün mRNA yapma sürecine başladık. Birkaç hafta sonra da hayvanlara aşı enjekte etmeye başladık*" dedi. Karikó, o dönemde Pfizer ve Moderna tarafından yürütülen denemelerin başarılı sonuçlarının kendisini hiç şaşırtmadığını söyledi. "*İşe yarayacağını bekliyordum, çünkü zaten yeterince deney yapmıştık*" dedi.

Nobel komitesi, kamuoyuna açıklama yapmadan önce hem Dr.Karikó hem de Dr.Weissman'ı telefonla aradı. Weissman'ın "*son derece mutlu*" olduğu, Karikó'nun haberi aldığıda "*çok şaşırdığı*" bildirildi. Dr. Karikó, ödül açıklandıktan sonra Pennsylvania Üniversitesi tarafından yayınlanan röportajında, uzun yıllar boyunca akademi dünyasının kenarlarına itilmesine atıfta bulundu. Röportajda Dr. Karikó, annesinin her Ekim ayında kendisine "*Radyoyu dinleyeceğim, belki Nobel Ödülü'nü alırsın*" dediğini, kendisinin de "*Anne, biliyorsun, ben burs bile alamadım.*" diye cevap verdiğini söyledi. Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülü, 1901 yılından bugüne kadar 114 kez verilmiştir. Bu yılın kazananları da dahil olmak üzere toplam 227 bilim insanı Fizyoloji/Tıp alanında ödül aldı. Dr. Karikó Nobel Fizyoloji/Tıp Ödülünü alan on üçüncü kadın bilim insanı oldu.

Kaynaklar:

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Mon. 2 Oct 2023. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/summary/>>

Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. and Weissman, D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23, 165-175 (2005).

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature reviews Drug discovery*, 17(4), 261-279.

https://biontech.de/sites/default/files/2019-08/20140202_BioNTEch_Katalin%20Kariko_ENG_final.pdf

<https://www.advancedsciencenews.com/pioneers-in-science-katalin-kariko/>

<https://the-dna-universe.com/2021/04/15/the-history-of-mrna-applications/>

<https://www.theguardian.com/science/2020/nov/21/covid-vaccine-technology-pioneer-i-never-doubted-it-would-work>



T.C.
İSTANBUL
KÜLTÜR
ÜNİVERSİTESİ

ÜNİVERSİTE
KÜLTÜR'DÜR