

# mRNA

## Teknolojisinde Bir Sonraki Adım

Dr. Özlem Ak [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

**B**u yıl mRNA teknolojisinin aşısı geliştirmekten çok daha fazlası için kullanılıp kullanılmayacağı öğrenilecek. mRNA teknolojisi ile çok pahalı olan ilaçları bizzat vücudun üretmesi ve böylece çok sayıda hastalığın tedavisine kapı açılması umut ediliyor. mRNA, aslında genetik olarak kodlanmış reçetelerdir. Bu reçeteler, vücudumuzdaki hücrelere yaşam mekanizmasının çoğunu oluşturan büyük moleküller olan proteinleri nasıl yapacaklarını bildirir. mRNA aşısı söz konusu olduğunda, mRNA'lar, bir bağışıklık tepkisini tetikleyen viral proteinleri kodlamaya yarar.

Koronavirüs pandemisi başladığında, mRNA aşısı deneysel süreçte bir teknolojiydi. Sadece birkaç küçük deneme yapılmıştı ve mRNA ile üretilen hiçbir aşı henüz onaylanmamıştı. Günümüzde yüz milyonlarca insan Pfizer/BioNTech'in ve Moderna'nın mRNA aşılarını yaptırdı ve bunların hem güvenli

hem de etkili olduğu bulundu. mRNA'ların hemen hemen her proteini kodlayabilmesi nedeniyle aynı temel teknolojinin her türlü tedaviyi geliştirmeye imkân tanıyacağı düşünülüyor. Örneğin, kistik fibrozis hastalığı genellikle akciğer hücrelerinde CFTR adı verilen bir proteinin eksikliğinden kaynaklanır. Moderna ile Vertex adlı başka bir şirket, CFTR proteinini kodlayan mRNA'lardan oluşan ve kod adı VXc-522 olan potansiyel bir tedavi geliştiriyor. VXc-522 şu anda güvenlik testinden geçiyor ve her şey yolunda giderse kısa sürede insan denemelerine başlanması planlanıyor.

Moderna ayrıca, hücrelerin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) adı verilen bir protein üretimini sağlamak için de başka bir mRNA tedavisi projesinde AstraZeneca ile birlikte çalışıyor. AZD8601 kod adlı bu tedavi, iyileşmeyen yaralardan kalp hastalıklarına



kadar pek çok sağlık sorunu için kullanılabilecek. Şirketler geçtiğimiz yıl kasım ayında düzenlenen bir konferansta, AZD8601'in ameliyat sırasında hasarlı kalp kaslarına doğrudan enjekte edilmesini içeren ilk denemede güvenli olduğunun anlaşıldığını ve etkinliğini test etmek için tasarlanan daha büyük denemelere artık başlanabileceğini duyurdular.



mRNA aşlarının COVID-19'a karşı inanılmaz başarısının ardından BioNTech, dikkatini kansere çevirdi. Sonuçları *Science Translational Medicine* dergisinde yayınlanan ve benzer teknolojiyi kullanan yeni bir tedavi yöntemi fare deneylerinde büyük umut vaat etti, şimdi ise bilim insanları aynı başarıya ulaşımaya çalışacaklarını görmek için insan denemelerine başladılar. SAR441000 (BNT131) isimli tedavide, Pfizer-BioNTech aşısı gibi, vücuda protein üretme talimatları veren mRNA kullanılıyor. Araştırmacılar bu yöntemle vücutta anti-tümör etkileri olabilen sitokin adı verilen proteinler üretilmesini tetiklemeyi umuyor. Sitokinler vücutta bağışıklık hücreleri tarafından doğal olarak üretiliyor. Daha önce yürütölen bilimsel çalışmalar sitokinlerin tümörlü bölgelerde sayılarının artmasıyla tümörleri küçöltebileceklerini ve hatta onları tamamen yok edebileceklerini göstermişti. Buradan yola çıkan araştırmacılar kanser hücrelerine saldırmak üzere sitokin adı verilen dört proteini üretme talimatını veren dört mRNA'nın bir karışımını yaptı. Bu mRNA'ları 20 farede doğrudan melanomlara enjekte ettiklerinde, tümörlerin içindeki bağışıklık hücreleri, istenen sitokinlerden büyük miktarlarda üretmeye başladı. Bu durum, farelerden biri hariç tümünde deri tümörlerinin 40 günden daha kısa bir sürede tamamen kaybolmasını sağlayan bir bağışıklık tepkisine yol açtı.

Başka bir deneyde, akciğer tümörlerinin yanı sıra melanomları olan fareler mRNA karışımı ile tedavi edildi. mRNA'lar yalnızca melanomlara enjekte edildiği hâlde akciğer tümörlerinin büyümesini de engellediler. Tedaviyi geliştirmek için BioNTech ile ortaklık yapan bir ilaç şirketi olan Sanofi'den Timothy Wagenaar'a göre, bunun nedeni mRNA'lar tarafından aktive edilen bağışıklık hücrelerinin uzaktaki tümörlere de taşınması olabilir. Fareler, tedavi sırasında herhangi bir yan etki göstermedi ve kilo vermedi. Bu umut verici sonuçların ardından, BioNTech ve Sanofi şimdi ileri melanom, meme kanseri ve diğer katı tümörlerden muzdarip 231 kişide mRNA karışımının güvenliğini test ediyor. Araştırmayı yürüten bilim insanları, Kasım 2020'de Kanser İmmünoterapi Derneğinin yıllık toplantısında ilk 17 hastanın ön sonuçlarını sundular ve tedavinin ciddi yan etkileri olmadığını gösterdiler. Gelecekteki denemeler, terapinin ne kadar iyi çalıştığını test edecek. Şimdilik bu tedavi yöntemi sadece vücudun yüzeyine yakın olan tümörler için uygun çünkü mRNA'ların doğrudan tümörlere enjekte edilmesi gerekiyor. Wagenaar gelecekte, enjeksiyonları daha derin tümörlere yönlendirmek için ultrason veya diğer görüntöleme tekniklerini kullanmanın mümkün olabileceğini söylüyor. ■

#### Kaynaklar

<https://www.nature.com/articles/d41573-021-00110-x>  
<https://www.newscientist.com/article/2289334-mrna-cancer-therapy-now-in-human-trials-after-shrinking-mouse-tumours/>  
<https://www.newscientist.com/article/mg25233661-300-2022-preview-mrna-tech-behind-covid-19-vaccines-could-get-new-uses/>