



# COVID-19'a Yönelik mRNA Aşılarının Temelini Atan İki Bilim İnsanına 2023 Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü



Çeviri ve Uyarlama: İlay Çelik Sezer [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Her yıl olduğu gibi bu yıl da merakla beklenen, hatta bilim çevrelerinde ve bilim meraklıları arasında zaman zaman tahmin yarışlarına konu olan Nobel ödüllerinin sahipleri geçtiğimiz ay açıklandı. İlk açıklanan Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü, 2020 yılında başlayıp tüm dünyada büyük korku ve kaygıya neden olan COVID-19 pandemisi sırasında etkin mRNA aşıları geliştirilebilmesini mümkün kılan çok önemli temel bilimsel keşiflerinden dolayı Katalin Karikó and Drew

Weissman adlı iki bilim insanına verilecek. Karikó ve Weissman'ın mRNA'nın bağışıklık sistemimizle nasıl etkileştiğine ilişkin çığır açıcı keşifleri, daha önce görülmemiş bir hızla aşılarda geliştirilebilmesine ve dolayısıyla modern zamanların en önemli küresel sağlık krizlerinden biri olan COVID-19 pandemisine vakitlice yanıt verilebilmesine imkân tanıdı. Bu ödül, temel bilimsel keşifler olmadan teknoloji geliştirilmesinin mümkün olmayacağını sergilemesi açısından da önem taşıyor.



ismagilov / iStock

2019 sonlarında SARS-CoV-2 virüsü ortaya çıkıp hızla tüm dünyaya yayıldığında çoğu kimse bu virüse karşı etkili aşuların vakitlice geliştirilerek bu küresel sağlık tehdidinin kontrol altına alınabileceğine inanmıyordu. Ancak neyse ki bilim insanları rekor süreler içinde birkaç aşı geliştirmeyi başardı. Bu aşuların en çabuk onay alan ve en etkili olanlarından ikisi ise yeni mRNA teknolojisi ile geliştirilmişti. mRNA'nın aşılama ve tedavi edici proteinlerin vücuda verilmesi amaçlarıyla kullanılması kavramı 30 yıldan uzun bir süre önce ortaya atılmıştı. Ancak bu fikrin gerçekliğe dönüşebilmesi için bazı engellerin aşılması gerekti. Başlarda yapılan deneylerde *in vitro* olarak (laboratuvar ortamında vücut dışında) sentezlenen mRNA'nın hücrelerde ve dokularda istenmeyen bağışıklık tepkilerini tetiklediği ve protein üretimi açısından düşük etkinlik gösterdiği görülmüştü. Karikó ve Weissman'ın kimyasal değişikliğe uğratılmış nükleositlerle (DNA ve RNA'nın yapıtaşı olan birim moleküller) üretilen mRNA'nın bağışıklık sistemi tarafından tanınmamayı başardığını ve protein sentezini artırdığını gösteren keşifleri ise önemli bir dönüm noktası oldu. Bu bulgular, mRNA'nın *in vivo* olarak (vücut içinde) etkin şekilde hücrelere ulaşmasını sağlayan sistemlerin geliştirilmesi, SARS-CoV-2 diken antijeninin stabilize edilmesi ve hem endüstriden hem

de hükümetlerden gelen, daha önce benzeri görülmemiş yatırımlarla bir araya gelerek COVID-19'a karşı etkili mRNA temelli iki aşının 2020 sonlarında onay almasının yolunu açtı. Karikó ve Weissman'ın keşfi, mRNA aşu platformunun tam da en ihtiyaç duyulduğu anda klinik uygulamalara uygun hâlde olmasını sağladığı için kritik bir öneme sahipti. Bu açıdan keşif, hem günümüz tıbbına olağanüstü bir katkı sunmuş hem de geleceğin tıbbi için mRNA uygulamalarının yolunu açmış oldu.

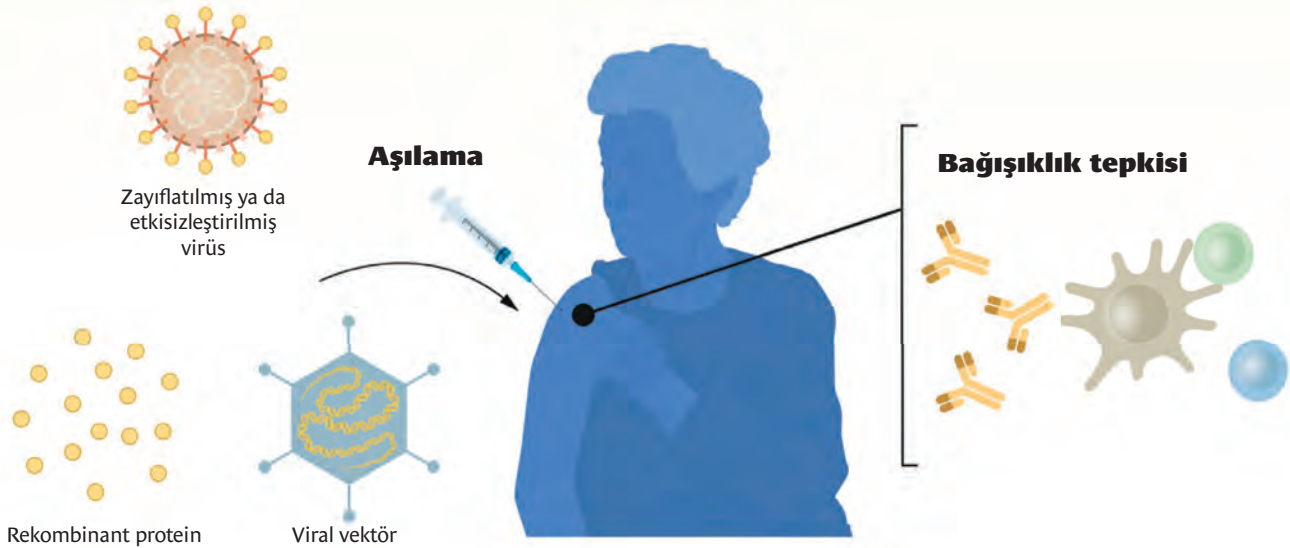
Tüm dünyada insanların birbiriyle çeşitli şekillerde bağlantılı olduğu günümüz toplumunda yeni pandemilerin ortaya çıkma riski her zamankinden daha büyük. Pandemiler genellikle zoonotik, yani omurgalı hayvanlarda bulunan virüslerin türler arası bariyeri aşarak insanlara geçmesi sonucu ortaya çıkıyor ve havadaki aerosol adı verilen damlacıklar aracılığıyla bulaşarak solunum yolu enfeksiyonlarına neden oluyor. Sürmekte olan bir pandemiyi durdurmak üzere gerekli aşuların geliştirilip kullanılması, COVID-19 pandemisine kadar başarısız bir şeydi. SARS-CoV-2 genom diziliminin hızlı bir şekilde paylaşılmasının yanı sıra COVID-19 pandemisinden önceki 20-30 yıllık süre zarfında moleküler biyolojide, aşu araştırmalarında ve ilaç taşıma sistemlerinde sağlanan kapsamlı gelişmeler

2020'de aşı araştırmacıları arasında benzersiz bir seferberlik oluşmasına imkân tanıdı. Bu süreçte yeni mRNA aşı platformu en ilginç seçeneklerden biri olarak görünüyordu ancak mRNA temelli bir aşının yeni virüse karşı ne kadar etkili olacağı bilinmiyordu. Zira o zamana kadar mRNA temelli hiçbir aşı insan kullanımı için onay almamıştı.

## Pandemi Öncesinde Aşılarda COVID-19 Öncesindeki Virüs Aşısı Platformları

Aşılama belirli bir patojene karşı bağışıklık tepkisi oluşumunu tetikleyen bir işlem. Bu işlem, daha sonra patojene maruz kalınması durumunda hastalıkla savaş için vücuda bir başlangıç avantajı sağlıyor. Günümüzde lisans almış çoğu virüs aşısının temelinde zayıflatılmış ya da etkisizleştirilmiş bütün hâldeki virüsler bulunuyor. Zayıflatılmış canlı virüs aşıları, örneğin kızamık-kızamıkçık-kabakulak karma aşısı ile sarı humma virüsü aşısı, kararlı ve uzun ömürlü nitelikte

antikor ve T hücresi aracılı bağışıklık oluşturuyor. 1951 yılında Max Theiler sarı humma virüsüne karşı bir aşı geliştirmesinden ötürü Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nü kazanmıştı. Kene kaynaklı ensefalit ve hepatit A aşıları gibi etkisizleştirilmiş virüs temelli aşılarda ise hatırlatma dozlarını gerekli kılan daha kısa süreli bağışıklık tepkileri oluşturuyor. Moleküler biyolojideki çığır açıcı gelişmeler ve rekombinant (farklı özelliklerin yapay olarak bir araya getirildiği) protein üretimi teknolojilerinin gelişmesi daha hedefe yönelik aşı yaklaşımlarının ortaya çıkmasına imkân tanıdı. Bu yaklaşımla üretilen ilk aşı, 1986'da onay alan hepatit B (HBV) aşısıydı. Bunu 2006'da onay alan ilk insan papillomavirüs (HPV) aşısı izledi. HBV ve HPV aşıları, ilgili virüslere ait tek bir protein bileşenini içeriyor ve alt birim aşılarda olarak adlandırılıyor. Bu aşılarda virüslerin tetiklediği kanserlere karşı koruyucu etki gösteriyor ve hayat kurtarma açısından birer başarı hikâyesi niteliği taşıyor. Moleküler biyolojideki gelişmeler ayrıca hedef virüslere karşı bağışıklık oluşturan bileşenleri (örn. antijenler) üretme özelliğine sahip taşıyıcı virüsler oluşturulmasına da imkân sağladı. Moleküler biyolojide viral vektör diye



### COVID-19 pandemisi öncesindeki aşı üretim yöntemleri

Günümüzde kullanılmakta olan aşılarda zayıflatılmış ya da etkisizleştirilmiş bütün hâldeki virüsler, rekombinant viral protein bileşenleri (altbirim aşılarda) ya da ilgili antijenleri hücrelere ulaştıran viral vektörler (vektör aşılarda) kullanılarak yapılıyor. Aşılama işlemi antijene özel bağışıklık tepkilerini tetikliyor, bu da aşılanan kişinin daha sonra canlı patojene maruz kalması durumunda hastalıktan korunmasını sağlıyor.



Katalin Karikó 1955'te Macaristan'ın Szolnok kentinde dünyaya geldi. Doktorasını Szeged Üniversitesi'nde 1982 yılında tamamladı ve yine Szeged'de bulunan Macar Bilimler Akademisi'nde doktora sonrası araştırmalar yaptı. Doktora sonrası araştırmalarına önce Temple University (ABD) , Philadelphia ve daha sonra da the University of Health Science, Bethesda'da (ABD) devam etti. 1989'da University of Pennsylvania'da (ABD) 2013 yılına kadar sürdürdüğü öğretim üyeliği görevine başladı. Daha sonra BioNTech RNA Pharmaceuticals şirketinde yönetim kurulu başkan yardımcılığı ve kıdemli başkan yardımcılığı görevlerinde bulundu. 2021'den bu yana da Szeged Üniversitesi'nde profesör ve Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania'da (ABD) misafir öğretim üyesi olarak görev yapıyor.

adlandırılan bu tür taşıyıcı virüsler etkin biçimde hücrelerin içine giriyor ve taşıdıkları antijen genleri, içine girdikleri hücrenin protein sentez mekanizmaları tarafından kullanılarak ilgili antijen üretiliyor. Bu antijen de hedeflenen bağışıklık tepkisini oluşturuyor. Viral vektör temelli aşuların onay alan ilk örneği Ebola'ya karşı üretilen Vesicular stomatitis virüsü temelli aşıydı. 2019'da onaylanan bu aşuyu kısa bir süre sonra adenovirüs temelli başka bir Ebola aşısı izledi.

Hem geleneksel virüs temelli aşular hem de viral vektör temelli aşular hücre kültürüne dayalı üretim tesisleri gerektiriyor. Bu da aşı üretimini yavaşlatan, zorlaştıran ve birim zamanda üretilen miktarı sınırlandıran bir sorun. Bu yüzden aşı araştırmacıları büyük ölçekli hücre kültürlerine ihtiyacı ortadan kaldıracak, nükleik asitlerin (DNA'nın ya da mRNA'nın) aşı alıcılarına doğrudan verileceği alt birim aşularını geliştirmekle uzun zamandır ilgileniyordu. Bu tür platformların dünyadaki aşı üretme kapasitesini artırmakla kalmayıp pandemilere yanıt olarak daha hızlı ve daha düşük maliyetle aşular geliştirilmesine de imkân sağlayacağı yönünde güçlü bir kanı vardı.

## Nükleik Asitler ve Viral Vektörlerle İlk Çalışmalar

Nükleik asit temelli aşuların işe yarayabileceğine ilişkin ilk bulgular 1990'larda DNA ve mRNA aşularının farelerde denenmesiyle elde edildi. Bu yaklaşımlar bir dizi avantaj sunuyordu. Nükleik asit temelli aşuları üretmenin kolay olmasının yanı sıra nükleik asitlerin dizilimi kolayca değiştirilebildiği için farklı antijenleri kodlayan nükleik asitler hızlıca ve kolayca sunanabiliyordu. Üretim kolaylığı da işin içine girince bu avantaj aday aşular geliştirilirken yaşanan deneme yanılma süreçlerini ve mevcut aşuların güncellenme süreçlerini hızlı ve etkin kılıyordu. Viral vektör ve nükleik asit temelli aşuların bir başka önemli avantajı da diğer aşı türlerinin de tetiklediği majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II ile sınırlı CD4+ T hücresi tepkisine ek olarak sitotoksik CD8+ T hücresi tepkisini tetikleme potansiyeline sahip olmaları. CD8+ T hücrelerinin tetiklenmesi, özellikle hedeflenen tümör hücrelerini öldürmeyi amaçlayan kanser aşularını ve enfekte hücrelerin öldürülmesini hedefleyen antiviral aşular bağlamında önem arz ediyor.

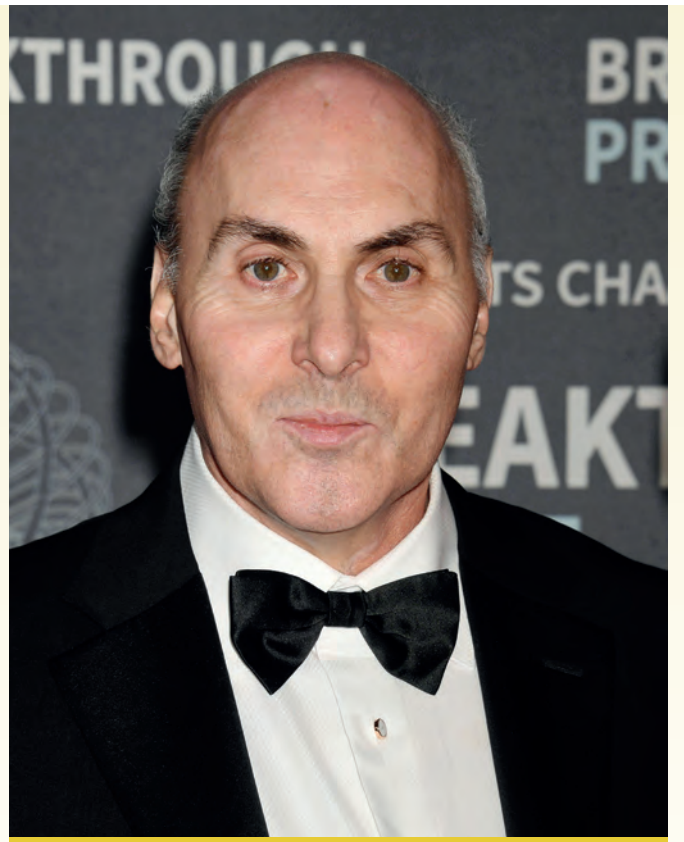
Ancak potansiyel avantajlarına rağmen nükleik asit temelli aşuların insan vücudunda iyi bir şekilde tolere edilmek ve yeterince kararlı bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak suretiyle klinik aşular geliştirmeye yönelik hayata geçirilebilir bir alternatif oluşturup oluşturamayacağı pek de açık değildi.

Başlangıçta DNA aşularının mRNA aşularından daha ümit verici olduğu düşünölmüştü çünkü DNA daha kararlı bir moleküldü. Ancak bu konudaki ilerleme çok yavaş seyretti ve DNA aşularıyla ilgili ilk zamanlarda elde edilen cesaret verici sonuçların insanlarda tekrarlanma çabaları



Dr. Microbe / iStock

Çift zincirli yapıya sahip DNA'dan farklı olarak mRNA tek bir zincirden oluşur ve bu yüzden canlı doku içinde kolayca parçalanma özelliğine sahiptir, yani DNA'ya göre kararsız bir yapıdadır. Bu yüzden DNaya üstün gelen çeşitli avantajlarına rağmen klinik uygulamalarda kullanım potansiyeline uzunca bir süre şüphe ile yaklaşıldı. Ancak hem mRNA'nın hücrelerin içine "sağ salım" ulaşmasını sağlayan gelişmiş moleküler taşıma ve iletim teknolojilerinin gelişmesi hem de hücre içine gönderilen mRNA'dan protein üretilmesini sağlayan moleküler "püf noktalarının" keşfedilmesi ve uygulanması sayesinde mRNA gerçek potansiyeline kavuşma yoluna girebildi.



Jeffrey Mayer / Alamy

Drew Weissman ABD'nin Massachusetts eyaletinin Lexington kentinde 1959 yılında dünyaya geldi. Tıpta uzmanlık (MD) ve doktora derecelerini (PhD) 1987'de Boston Üniversitesi'nde aldı. Klinik eğitimini Harvard Medical School (ABD) bünyesindeki Beth Israel Deaconess Medical Center'da aldı. 1997'de Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania'da (ABD) kendi araştırma grubunu kuran Weissman Roberts Family Professor in Vaccine Research kürsüsü sahibi ve Penn Institute for RNA Innovations'ın yöneticisi konumunda.

başarısız oldu. Olası nedenlerden biri enjekte edilen DNA'nın, transkripsiyonun (DNA'daki genetik bilgi doğrultusunda mRNA'nın sentezlenme işlemi) gerçekleştiği yer olan hücre bölmesine ulaşmak için iki bariyeri, plazma zarını ve çekirdek zarını aşmasının gerekmesiydi. Buna karşılık mRNA temelli aşuların translasyonun (mRNA'daki genetik bilgi doğrultusunda proteinin sentezlenmesi süreci) gerçekleştiği hücre sitoplazmasına ulaşması yeterlidir. Bu da bu aşuların hedefe daha kolay ulaşması anlamına geliyor. mRNA aşularını ile ilgili bir başka avantaj da mRNA'nın, içine gönderildiği hücrenin genomuna

entegre olamaması. Bu özellik mRNA temelli aşı platformları için önemli bir güvenlik unsuru. Bu avantajlara rağmen yaklaşımın uygulanabilirliğine ilişkin kuşklar devam etti çünkü mRNA tıbbi uygulamalar için fazla kararsız bir molekül olarak kabul ediliyordu.

Sonuçta aşı çalışmalarında genetik mühendisliği teknikleriyle elde edilen viral vektörlerin kullanımına ağırlık verildi çünkü bu vektörler, hücreye girmelerini ve taşıdıkları genetik yükü bırakmalarını sağlayan mekanizmalara doğuştan sahipti. 1990'lardan bu yana çeşitli patojenlere karşı viral vektör temelli çok sayıda farklı aşı klinik öncesi testlerde sınanmıştı. Bu testlerde bir yandan ümit verici sonuçlar alınırken bir yandan bazı aksaklıklar belirlendi. Viral vektör temelli aşılarda önemli bir kusuru ilgili antijene karşı oluşması istenen bağışıklık tepkisinin yanında vektörün paketlenmesinde kullanılan yapısal proteinlere karşı antikorların da tetiklenebilmesi. Bu durum eğer aynı vektör kullanılacaksa hatırlatma dozlarının uygulanmasını zorlaştıran bir durum. Yine de COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen bazı vektör aşılarda vektör olarak genetik müdahalelerle üzerinde değişiklikler yapılan farklı türlerde adenovirüsler kullanılarak viral vektör temelli aşılarda da büyük ölçekli uygulamalarda faydalı olabildiği, özellikle pandeminin erken dönemlerinde ortaya kondu.

Öte yandan 1990'lı yıllarda küçük bir araştırmacı topluluğu mRNA'nın potansiyel bir aşı platformu olarak kullanımı üzerinde çalışmaya devam etti. Bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar alanı hareketlendirdi ve hayvan modellerinde de ümit verici sonuçların alındığı araştırmaları tetikledi. Ancak bir enfeksiyona karşı geliştirilen mRNA temelli bir aşının ilk kez insanlı klinik denemelerde sınanması için 20 yıldan uzun bir süre geçmesi gerekecekti.

libre de droit / iStock



## mRNA'nın *in vitro* Üretimi ile Hücrelere ve Dokulara Taşınması Problemleri

mRNA temelli uygulamaların gerçek potansiyelinin anlaşılabilmesi için mRNA'nın laboratuvar ortamında üretilebilmesini ve üzerinde müdahaleler yapılabilmesini sağlayacak bir sistemin geliştirilmesi gerekiyordu. 1960'ların başında RNA polimeraz keşfedilerek hücrelerin DNA'dan nasıl RNA ürettiğinin anlaşılmasından sonraki 20-30 yıllık süre zarfında bakterilerde ve ökaryotik hücrelerde birkaç RNA polimeraz türü keşfedildi. Bu keşifler üzerine bilim insanları bu enzimleri kullanarak mRNA'yı *in vitro* olarak üretmeye yönelik çalışmalar yapmaya başladı. Bunlardan T7 *in vitro* transkripsiyon sistemi ileri düzeyde optimize edilip istenilen herhangi mRNA'nın büyük ölçekli üretimi için hücre dışında çalışan yüksek verimlilikte bir sistem olarak bilimsel çalışmalarda ve biyoteknolojide önemli bir etki oluşturdu.

mRNA'nın tıbbi kullanımının önündeki bir diğer önemli engel ise mRNA'nın hücrelere nasıl ulaştırılacağı sorunuydu. Genel olarak nükleik asitleri hücrelere ulaştırmanın yollarını arayan

çok sayıda araştırma yapıyordu. İlk zamanlarda üzerinde çalışılan bir stratejide fosfolipidlerden ve kolesterolden oluşan hücre zarı benzeri kesecikler olan lipozomların kullanımı denendi. Nükleik asitlerin hücrelere ulaştırılmasıyla ilgili araştırma alanı Philip Felgner adlı araştırmacının Syntex Research'teki öncü çalışmaları sayesinde seviye atladı. Felgner ilk katyonik lipidi (DOTMA) sentezledi ve bunun nükleik asitlerle kararlı lipozomlar oluşturabildiğini gösterdi. Katyonik lipid temelli lipozomlar (lipofektin) o dönemde genetik mühendislik ürünü DNA ve RNA'ların hücrelere ulaştırılmasına yönelik uygulamalar için cesaretlendirici bir seçenek olarak kabul görmüş olsa da lipofektinin *in vivo* uygulamalarda istenmeyen yan etkiler göstermesi üzerine araştırmacılar daha gelişmiş sistemlerin arayışına girdi.

Bu alandaki ikinci önemli gelişme University of British Columbia'dan Peter Cullis'in laboratuvarında iyonlaştırılabilir katyonik lipitlerin geliştirilmesi oldu. Cullis ve ekibinin keşfi endüstriden de büyük ilgi ve yatırım gördü. Yıllar içinde geliştirilen ve optimize edilen, iyonlaştırılabilir katyonik lipitlerle oluşturulan lipit nanoparçacıkları (LNP'ler) bugün mRNA da dâhil olmak üzere nükleik asitlerin insan hücrelerine güvenli ve etkin bir şekilde ulaştırılmasına olanak sağlıyor. Bu gelişme nükleik asit temelli teknolojilerin klinik uygulamaları açısından büyük bir önem taşıyor.

## mRNA'yı Tedavi Edici Proteinleri Taşımak İçin Kullanma Fikri

Yeni moleküler biyoloji tekniklerinin, mRNA temelli aşilar üretmeye, bozuk genlerin eksikliğini işlevsel olanlarla telafi etmek ya da tedavi edici bir proteini fazla miktarda üretirmek üzere hücrelere mRNA göndererek insanlardaki hastalıkları iyileştirmeye yönelik olarak kullanma potansiyeli bilim dünyasında büyük bir ilgi uyandırdı. Bu dönemde University of Pennsylvania'da görev yapan Macar bilim insanı



Tüm dünyayı kasıp kavuran, büyük bir korku ve dehşet kaynağı haline gelen, toplumların yaşama düzenini alt üst eden ve hiçbirimizin hatırlamak bile istemediği pandemi günleri aşilar sayesinde geride kaldı.

Katalin Karikó da tedavi edici proteinlerin vücut içinde üretimini optimize etmek için RNA'nın çeşitli formlarıyla deneyler yapıyordu. Karikó doktorasını Segedin'deki (Macarsitan) Biyolojik Araştırma Merkezinde, 1982 yılında tamamlamıştı. Sonraki yıllarda çeşitli araştırma merkezlerindeki çalışmalarının ardından 1997'de University of Pennsylvania'daki Nöroşirurji Bölümünde kendi araştırma grubunu kurdu. Karikó mRNA platformunu geliştirmeye yönelik güçlü bir motivasyona sahipti ve hücrelerde ve dokularda optimum protein üretimine yönelik gereklilikleri saptamak amacıyla *in vitro* olarak sentezlenmiş mRNA'nın çeşitli bileşenlerini sistematik olarak inceliyordu. Karikó başka bulguların yanı sıra lipofektinle karıştırılmış ve lusiferaz adlı haberci proteini kodlayan mRNA'nın sıçan beynine iletebildiğini ve mRNA'nın 3' ucuna daha uzun bir poly(A) kuyruğu eklenmesi durumunda protein üretiminin arttığını gösterdi. Bu sonuçlardan cesaret alan Karikó, mRNA platformunu klinik kullanım için uygun hâle getirmeye yönelik bir yöntem arayışına devam etti.

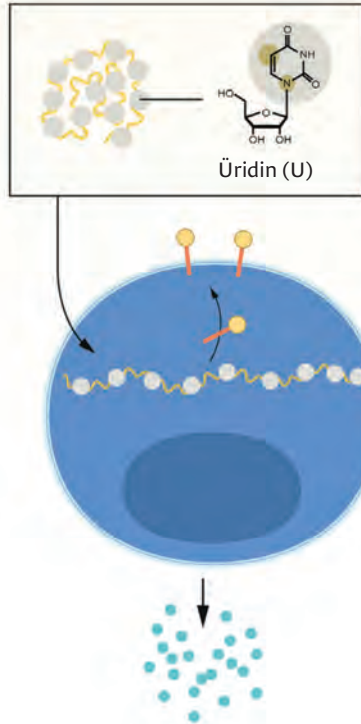
1990'ların sonlarında Karikó, temel immünoloji (bağışıklıkla ilgili tıp dalı) ve aşı geliştirme konularına ilgi duyan bir hekim ve bilim insanı olan Drew Weissman ile birlikte çalışmaya başladı. Tıpta uzmanlık ve doktora derecelerini Boston Üniversitesinde immünoloji ve mikrobiyoloji alanlarında 1987 yılında tamamlayan Weissman, 1997'de University of Pennsylvania'da göreve başlamıştı. Burada kendi araştırma grubunu oluşturduktan sonra giderek aşı araştırmalarına ve bağışıklık tepkisinin başlatılması için dendritik hücrelerin kullanımı konusuna odaklandı. Weissman'ın immünoloji alanındaki birikimi ve Karikó'nun RNA biyokimyası konusundaki uzmanlığı sayesinde iki bilim insanı birbirini çok iyi tamamladı ve mRNA'nın tıbbi uygulamalardaki kullanım potansiyelini gerçekleştirmeye yönelik ortak bir amaca odaklandılar.

Karikó ve Weissman dendritik hücrelerin *in vitro* olarak sentezlenen mRNA'yı yabancı bir madde olarak algıladığını fark etti. Bu durum hücreleri etkinleştiriyor ve yangıyla ilintili sinyali moleküllerin salgılanmasına neden oluyor. *In vitro* olarak sentezlenen mRNA yabancı gibi algılanırken memeli hücrelerinden gelen mRNA'nın neden aynı tepkiyi oluşturmadığını merak eden ikili farklı tipteki mRNA'ları birbirinden ayıran bazı kritik özellikler olması gerektiğini fark etti.

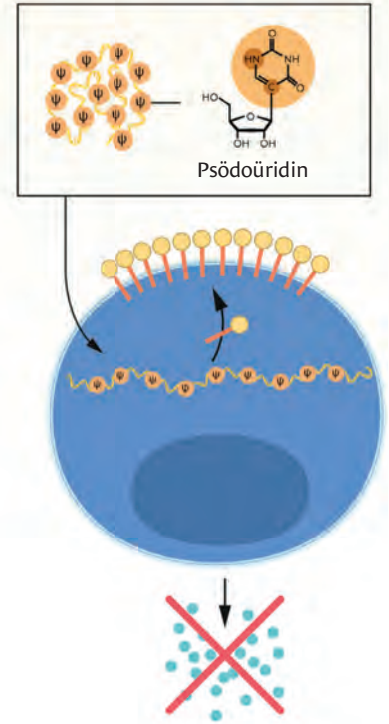
RNA'nın yapısında A, U, G ve C olarak kısaltılan, DNA'daki A, T, C ve G'ye (genetik kodun harfleri) karşılık gelen dört çeşit baz bulunur. Karikó ve Weissman memeli hücresi kaynaklı RNA'lardaki nükleosid bazlarının sıklıkla kimyasal değişikliğe uğramış hâlde olduğunu, buna karşılık *in vitro* olarak sentezlenen mRNA'daki

bazların ise bu tür değişiklikler taşımadığını biliyorlardı. İkili, *in vitro* olarak sentezlenen mRNA'da değişikliğe uğramış bazların bulunmamasının, *in vitro* sentezlenmiş mRNA temelli klinik denemelerde ortaya çıkan yangı biçimindeki istenmeyen bağışıklık tepkisini açıklayıp açıklayamayacağını merak etti. Bunu araştırmak amacıyla, her biri içerdiği bazlarda farklı kimyasal değişiklikler barındıran farklı mRNA çeşitleri ürettiler ve bu mRNA'ları dendritik hücrelere gönderdiler. Sonuçlar çarpıcıydı: mRNA baz değişiklikleri içerdiği zaman bağışıklık tepkisi neredeyse ortadan kalkıyordu. Bu bulgu, hücrelerin mRNA'yı nasıl tanıdığı ve mRNA'nın farklı formlarına nasıl tepki verdiğine ilişkin anlayışımızda bir paradigma değişimini temsil ediyordu. Karikó ve Weissman keşiflerinin mRNA'nın tedavi amaçlı

#### Değişikliğe uğramamış mRNA



#### Bazlarında değişiklik yapılmış mRNA



RNA'nın yapısında A, U, G ve C olarak kısaltılan dört çeşit baz bulunur. Karikó ve Weissman, nükleosidlerdeki bazlarda değişiklik yapılmış mRNA'ların -ilgili sinyalleşme moleküllerinin salgılanması yoluyla oluşan- yangısal bağışıklık tepkilerini engellediğini ve bu mRNA'lar hücrelere gönderildiğinde protein üretiminin değişikliğe uğramamış mRNA'lara göre arttığını keşfetti.



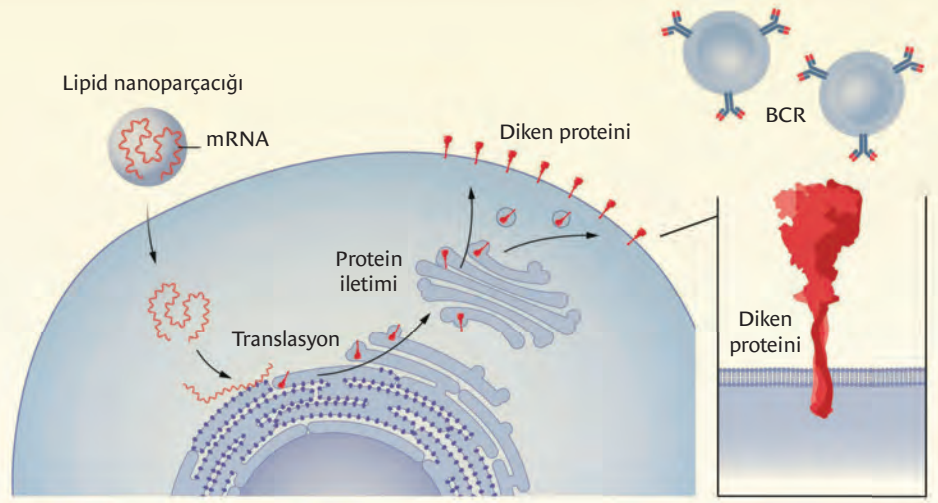
kullanımı için büyük bir önem taşıdığını hemen fark etti. Bu çığır açıcı bulgular COVID-19 pandemisinden on beş yıl önce, 2005 yılında yayımlandı.

Karikó ve Weissman, sonuçları 2008 ve 2010'da yayımlanan daha sonraki çalışmalarında da baz değişiklikleri ile üretilen mRNA'nın hücrelere gönderilmesinin protein üretimini, değişikliğe uğramamış mRNA'ya göre kayda değer ölçüde artırdığını gösterdi. Bu etkinin protein üretimini düzenleyen bir enzimin azalan etkinliğine bağlı olduğu anlaşıldı.

Karikó ve Weissman, baz değişikliklerinin hem yangısal bağışıklık tepkisini azalttığını hem de protein üretimini artırdığını keşfetmek suretiyle mRNA'nın klinik uygulamalarının önündeki kritik engelleri ortadan kaldırdı.

## ... ve mRNA Aşılarının Potansiyeli Gerçekleşir!

mRNA teknolojisine yönelik ilgi zaman içinde artmaya başladı. 2010'a gelindiğinde yöntemi geliştirmek üzere çalışmakta olan birkaç şirket bulunuyordu. Zika virüsüne ve COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün yakın akrabası olan MERS-CoV virüsüne karşı mRNA temelli aşılar geliştirildi. 2020 başlarında COVID-19 pandemisi patlak verdiğinde mRNA üzerinde çalışan şirketler COVID-19 aşıları geliştirmek üzere hızla eyleme geçti. BioNTech ve Moderna, Karikó ve Weissman'ın keşiflerinden yola çıkarak bazlarında değişiklik yapılmış mRNA'lar kullanmayı tercih etti. Uğur Şahin ve Özlem Türeci'nin liderliğindeki Biontech, aşının büyük ölçekte üretimi ve dağıtımı için Pfizer ile iş birliği yaptı. Moderna ise Barney Graham



### mRNA aşısını takiben diken proteini üretimi ve diken proteininin B bağışıklık hücreleri tarafından tanınması.

mRNA'nın lipid nanoparçacıkları yardımıyla hücreye girmesini takiben mRNA, diken proteininin üretimi için kalıp vazifesi görür. Daha sonra diken proteini geçici olarak hücre yüzeyinde görünür ve B bağışıklık hücreleri sahip oldukları B hücresi almaçları (BCR) sayesinde diken proteinlerini tanıyıp diken proteinine özgü antikorların salgılanmasını tetiklerler.

liderliğindeki karma bir ekibin aşı değerlendirme sürecini yürüteceği, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health, NIH) bünyesindeki Aşı Araştırma Merkezi (Vaccine Research Center, VRC) ile yakın iş birliğine gitti. SARS-CoV-2 pandemisi hiç kuşkusuz mRNA aşı teknolojisine büyük ölçekli yatırımlar yapılması sonucunu doğuran belirleyici bir olay niteliğindedir. Örneğin bu tür yatırımlar sayesinde klinik denemelerin aşamaları normal aşı geliştirme süreçlerindeki gibi birbirini takiben değil, paralel olarak yürütüldü. Bu da diğer tüm gerekli aşamalar tamamlanırken klinik denemelerin süresini önemli ölçüde kısalttı. Hükümetlerden, uluslararası organizasyonlardan ve endüstriden el birliğiyle sağlanan fonlar, hem Pfizer/BioNTech'in hem de Moderna'nın mRNA aşılarının güvenlik ve etkinlik denemelerinin rekor sürelerde tamamlanmasını ve böylece bu aşıların pandeminin ortaya çıkışını takip eden bir yıl içinde onay almasını sağladı.

İki mRNA aşı dozunun uygulanmasından sonra elde edilen bulgulara dayanan Faz 3 denemeleri, her iki aşının da semptomatik COVID-19'a karşı koruma oranlarının hayli yüksek olduğunu gösterdi. Pfizer/BioNTech aşısı için %95, Moderna aşısı için %94

düzeyinde koruyuculuk oranı tespit edildi. Her iki aşı da güçlü antikor yanıtının yanı sıra bellek B ve T hücrelerine dayalı yanıtlar da oluşturarak şiddetli hastalığa ve ölüme karşı korunma sağladı. mRNA aşuların piyasaya sürülmesi sonrasında yapılan araştırmalarda koruma sağlayan antikor düzeyinin zamanla düştüğü görüldü ve takviye aşılama dozlarının koruyuculuğu, özellikle de daha bulaşıcı olan Omicron varyantına karşı önemli ölçüde artırdığı gösterildi.

SARS-CoV-2'nin yeni varyantları iyi bir şekilde belgelenmiş durumda ve Omicron'un birkaç alt varyantının hâlâ dolaşımında olduğu biliniyor. Bilim camiası yeni varyantların ortaya çıkışını tespit edip aşılarda güncelleme gerekliliklerine karar verebilmek için virüsün değişimini sürekli izliyor. Geçtiğimiz yıl yaşananlar gösterdi ki mRNA platformu aşılardaki güncellemelerin başka hiçbir aşı platformuyla mümkün olmayan bir hızda yapılmasına olanak sağlıyor.

mRNA aşularının etkileyici bir esneklik ve çabuklukla geliştirilebildiğinin gösterilmesi bu yeni platformun başka enfeksiyon hastalıkları için de kullanılabilmesinin yolunu açtı. Gelecekte bu teknoloji, tedavi edici proteinlerin hücrelere verilmesi ve bazı kanser türlerinin tedavi edilmesi gibi amaçlarla da kullanılabilir.

SARS-CoV-2'ye karşı farklı yöntemlerle başka aşular da geliştirildi ve yine hızlı bir şekilde piyasaya sunuldu. mRNA temelli aşularla birlikte tüm dünyada toplam 13 milyardan fazla aşı dozu uygulandı. Aşular milyonlarca kişinin hayatını kurtarıp pek çok insanın da hastalığı hafif geçirmesini sağlayarak toplumların normal koşullara geri dönmelerini mümkün kıldı. Bu yılın Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü'ne layık görülen iki



Özlem TÜreci ve Uğur Şahin, pandemiden önce BioNTech bünyesinde zaten belirli bir olgunluk düzeyine getirmiş oldukları mRNA teknolojisini kullanarak COVID-19'a karşı aşı geliştirmek üzere zamanla yarışarak rekor sürede onay alan mRNA aşularından birini geliştirmeyi başardı. Böylece pandeminin seyrini değiştirip insanlığın bu küresel sağlık krizini en az kayıp ve zararlarla atlatabilmesini sağlayan aktörler arasına girerek tarihe geçtiler. Bu başarının iki Türk bilim insanının imza atması milletimiz için büyük bir sevinç ve gurur kaynağı oldu. Nobel Ödülü alan ilk bilim insanımız Aziz Sancar'dan sonra TÜreci ve Şahin ikilisinin bu başarısı da genç kuşaklara bilimsel kariyer yapma ve özellikle de zorluklar karşısında pes etmeden çalışma konusunda ilham verici oldu. Elbette bu iki bilim insanından birinin kadın olması kuşkusuz kız çocuklarımız için ayrıca rol model etkisi gösteriyor. Özlem TÜreci ve Katalin Karikó'nun COVID-19'a yönelik mRNA aşularının geliştirilmesindeki rolünü daha ayrıntılı olarak anlatan, yazarlarımızdan Özlem Ak'ın 8 Mart Kadınlar Günü vesilesiyle geçen yıl kaleme aldığı "mRNA Aşularının Anneleri: Katalin Karikó ve Özlem TÜreci" adlı yazıyı arşivimizde bulabilirsiniz.

bilim insanı, mRNA'daki bazı değişikliklerinin önemini ortaya koyan temel keşifleri sayesinde günümüzün en büyük sağlık krizlerinden biri olan COVID-19 pandemisi sırasında aşuların kısa sürede geliştirilmesini sağlayarak insanlığa en büyük katkılardan birini sundu. ■

#### Kaynak

Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Mon. 16 Oct 2023.

<https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2023/press-release/>

Hedestam, G.K., Sandberg, R., "Scientific background 2023 - Discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19", The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, 2023.

<https://www.nobelprize.org/uploads/2023/10/advanced-medicinprize2023-3.pdf>