

2023 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü Sahiplerini Buldu!



Illustrations: Niklas Elmehed

HE

Katalin Karikó

Drew Weissman

2023 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü Sahiplerini Buldu!

Özge Altıntaş ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün 2023 yılı sahipleri Katalin Karikó ve Drew Weissman oldu. Karolinska Enstitüsü'nden yapılan açıklamada, araştırmacıların "COVID-19'a karşı etkili mRNA aşılarının geliştirilmesini sağlayan nükleosid baz modifikasyonlarına ilişkin keşifleri" için ödüle layık görüldükleri belirtildi.

Katalin Karikó

Katalin Karikó 1955 yılında Macaristan'ın Szolnok şehrinde doğdu. Doktora derecesini 1982 yılında Szeged Üniversitesi'nde biyokimya alanında aldı. Szeged'deki Macar Bilimler Akademisi'nde, Philadelphia'daki Temple Üniversitesi ve Bethesda Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde doktora sonrası araştırmalar yaptı. 1989 yılında Pensilvanya Üniversitesi'ne yardımcı doçent olarak atandı ve 2013 yılına kadar bu görevde kaldı. Daha sonra BioNTech RNA Pharmaceuticals'da başkan yardımcısı ve daha sonra kıdemli başkan yardımcısı oldu. 2021 yılından bu yana Szeged Üniversitesi'nde profesör ve Pensilvanya Üniversitesi Perelman Tıp Fakültesi'nde yardımcı profesör olarak görev yapmaktadır.





Drew Weissman

Drew Weissman 1959'da Lexington, Massachusetts, ABD'de doğdu. Doktora derecesini 1987 yılında Boston Üniversitesi'nde immünoloji/mikrobiyoloji alanında aldı. Klinik eğitimini Harvard Tıp Fakültesi Beth Israel Deaconess Tıp Merkezi'nde, doktora sonrası araştırmalarını ise Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde yaptı. 1997 yılında Weissman, Pennsylvania Üniversitesi Perelman Tıp Fakültesi'nde araştırma grubunu kurdu. Aşı araştırmalarında Roberts Ailesi profesörü ve Penn RNA Yenilikleri Enstitüsü yöneticisi ve Pensilvanya Üniversitesi (Penn) Perelman Tıp Fakültesi'nde tıp profesörüdür.

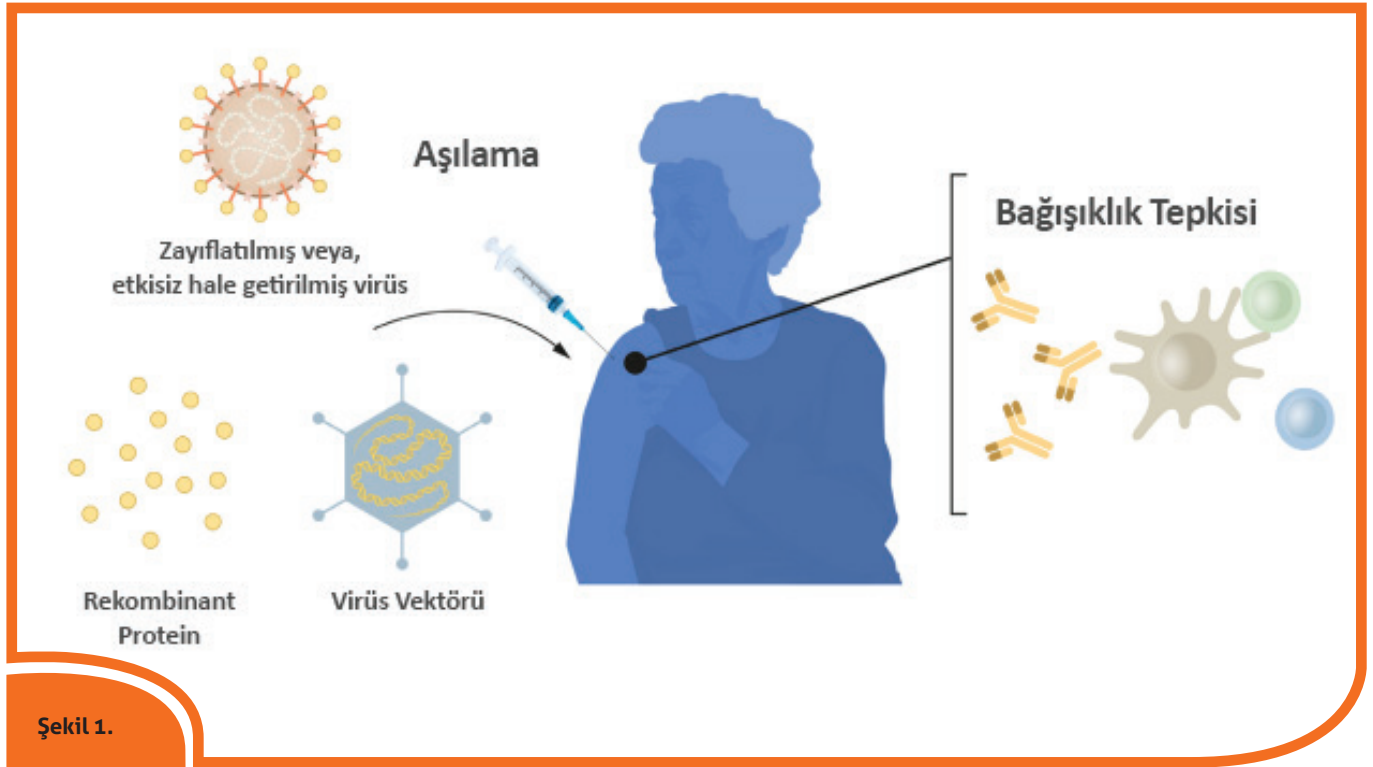
Covid-19 Salgını Öncesi Aşılar

Aşıların temel işlevi bağışıklık tepkisi oluşturmaktır. Böylece bağışıklık sistemi patojeni tanımaya başlar. İleri bir tarihte vücut yeniden aynı patojenle karşılaştığında bağışıklık sistemi hızla tepki vererek hastalığın ilerlemesinin önüne geçer. Uzun zamandır aşı geliştirmek için kullanılan yöntemlerden biri, öldürülmüş ya da zayıflatılmış virüslere dayalıdır. Bu "tam virüs" aşılarında ölü ya da zayıflatılmış patojenler vücuda enjekte edilir. Böylece bağışıklık sisteminin patojeni tanınması sağlanır. Bu tür aşıların kullanıldığı hastalıklar arasında çocuk felci, kızamık ve sarı humma vardır. 1951'de Max Theiler, sarı humma aşısını geliştirdiği için Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Moleküler biyolojide yaşanan gelişmelerden sonra virüs

parçalarına dayalı aşılar da geliştirilmeye başlandı. Bu yöntemde virüsün genetik kodunun bir kısmı, genellikle de virüsün yüzeyinde bulunan proteinleri kodlayan genetik kodlar kullanılarak üretilen proteinler, bağışıklık sistemi tepkisi oluşturmak için kullanılır. Bu protein bazlı aşıların kullanıldığı virüslerden bazıları hepatit B ve papilloma virüsüdür. Aşı üretmenin bir diğer yolu, patojenin genetik kodunun bir kısmını "vektör" olarak adlandırılan zararsız bir taşıyıcı virüse aktarmaktır. Vücuda enjekte edilen vektörler viral proteinlerin üretimini tetikler ve böylece bağışıklık sistemi uyarılır. Hem tam virüs hem de vektör bazlı aşıların zayıf taraflarından biri, büyük ölçekte hücre kültürlerine ihtiyaç duyulmasıdır. Bu durum aşı geliştirme sürecini yavaşlatır.

mRNA Aşıları: Umut Verici Bir Fikir

Mesajcı RNA (mRNA) molekülleri protein üretimine aracılık eder. DNA'larda kodlanmış bilgiler önce mRNA moleküllerine aktarılır. Bu mRNA molekülleri de protein üretiminde "kalıp" görevi görür. 1980'lerde mRNA moleküllerini hücre kültürlerine ihtiyaç duymadan üretmek için, in vitro transkripsiyon olarak adlandırılan, verimli yöntemler geliştirildi. Bu yöntemlerin potansiyel uygulama alanlarından biri de yeni aşılar geliştirilmesiydi. Ancak bu hedefe ulaşmanın önünde çeşitli engeller vardı. Birincisi, in vitro transkripsiyonla üretilen mRNA'lar kararsızdı. Bu durum mRNA'ları vücuda aktarmak için karmaşık taşıyıcı sistemler kullanılmasını gerektiriyordu. İkincisi, cansız ortamda üretilen bu mRNA'lar vücutta yangıya sebep oluyordu.



Şekil 1.

COVID-19 salgını öncesi aşı üretim yöntemleri

Katalin Karikó ve Drew Weissman'ın yaptığı çalışmalar bu sorunların aşılmasını sağladı ve mRNA aşılarının geliştirilmesinin yolunu açtı. Karikó ve Weissman, 2005 yılında yayınladıkları bir makalede, mRNA'daki bazlarda kimyasal değişimler yapılması durumunda vücutta yangı oluşmadığını keşfettilerini açıkladılar. Araştırmacıların takip eden yıllarda yaptığı çalışmalar ise kimyası değiştirilmiş mRNA'ların protein üretimini artırdığını gösterdi. Böylece mRNA aşılarının geliştirilmesinin önündeki engeller aşıldı.

RNA, genetik kodun harfleri olan DNA'daki A, T, G ve C'ye karşılık gelen A, U, G ve C olarak kısaltılmış dört baz içerir. Karikó ve Weissman, memeli hücrelerinden alınan RNA'daki nükleosid bazlarının sıklıkla kimyasal olarak değiştirildiğini, ancak in vitro kopyalanan mRNA'nın böyle olmadı-

ğını biliyorlardı. In vitro kopyalanan RNA'da değiştirilmiş bazların bulunmamasının, istenmeyen inflamatuvar reaksiyonu açıklayıp açıklayamayacağını merak ettiler. Bunu araştırmak için, her biri bazlarında benzersiz kimyasal değişikliklere sahip olan ve dendritik hücrelere ilettikleri mRNA'nın farklı varyantlarını ürettiler. Sonuçlar çarpıcıydı: Baz modifikasyonları mRNA'ya dahil edildiğinde inflamatuvar yanıt neredeyse ortadan kalktı. Bu, hücrelerin farklı mRNA formlarını nasıl tanıdığına ve bunlara nasıl tepki verdiğine dair anlayışında bir paradigma değişikliğiydi. Karikó ve Weissman, keşiflerinin mRNA'nın terapi olarak kullanılması açısından derin bir öneme sahip olduğunu fark ettiler. Bu ufuk açıcı sonuçlar 2005 yılında, yani COVID-19 salgınından on beş yıl önce yayınlandı.

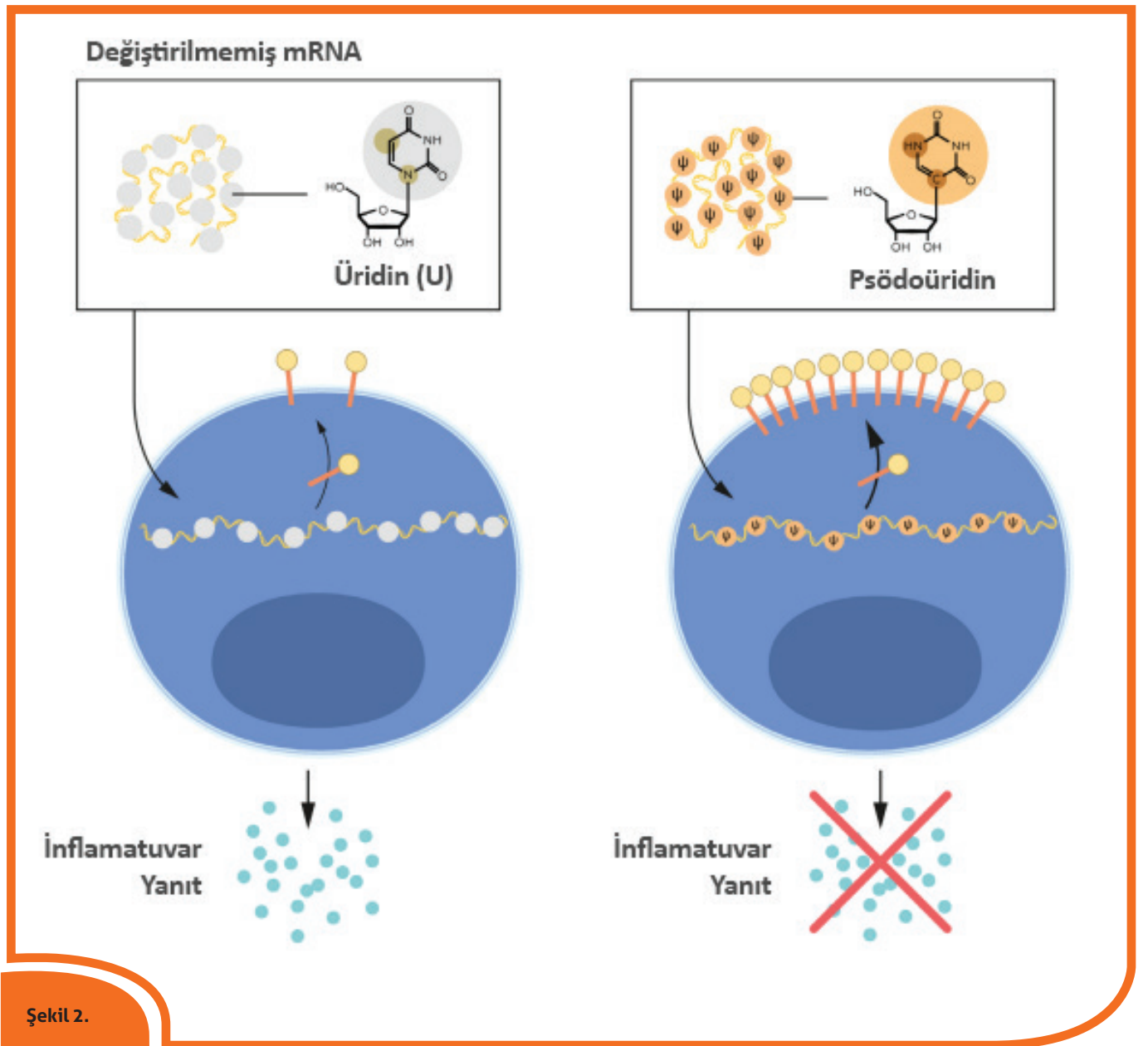
2008 ve 2010'da yayınlanan diğer çalışmalarda Karikó ve Weissman, baz modifikasyonları ile oluşturulan mRNA'nın verilmesinin, değiştirilmemiş mRNA'ya kıyasla protein üretimini belirgin şekilde artırdığını gösterdi. Etki, protein üretimini düzenleyen bir enzimin azalmış aktivasyonundan kaynaklanıyordu. Karikó ve Weissman, baz modifikasyonlarının hem inflamatuvar yanıtları azalttığını hem de protein üretimini artırdığını keşfetmeleri sayesinde, mRNA'nın klinik uygulamalarına giden yolda kritik engelleri ortadan kaldırdı.

mRNA Aşıları Potansiyellerinin Farkına Varıldı

mRNA teknolojisine ilgi artmaya başladı ve 2010 yılında birçok şirket bu yöntemi geliştirmek için çalışıyordu. Zika virüsü ve MERS-CoV'ye karşı aşıların takibine başlandı (ikincisi SARS-CoV-2 ile yakından ilişkilidir). COVID-19 salgınının patlak vermesinden sonra, SARS-CoV-2 yüzey proteinini kodlayan nükleosid bazı ile modifiye edilmiş iki mRNA aşısı geliştirildi. Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından rekor hızla geliştirilen aşılar mRNA teknolojisi kullanıldı. Yaklaşık %95 oranında koruyucu etki rapor edildi ve her iki aşı da Aralık 2020 gibi erken bir tarihte onaylandı. mRNA aşılarının geliştirilebileceği etkileyici esneklik ve hız, yeni platformun diğer bulaşıcı hastalıklara karşı aşılar için de kullanılmasının

önünü açmaktadır. Gelecekte teknoloji, terapötik proteinlerin sağlanması ve bazı kanser türlerinin tedavisinde de kullanılabilir. Farklı metodolojilere dayanan SARS-CoV-2'ye karşı başka aşılar da hızla tanıtıldı ve birlikte dünya çapında 13 milyardan fazla COVID-19 aşı dozu uygulandı. Aşılar milyonlarca hayat kurtardı ve çok daha fazlasında ciddi hastalıkları önleyerek toplumların açılmasına ve normal koşullara dönmesine olanak sağladı.

Bu yılın Nobel ödüllüleri, mRNA'daki baz modifikasyonlarının önemine ilişkin temel keşifleriyle, zamanımızın en büyük sağlık krizlerinden biri sırasında bu dönüştürücü gelişmeye kritik bir katkıda bulundular.



Şekil 2.

mRNA, A, U, G ve C olarak kısaltılmış dört farklı baz içerir. Nobel ödüllüleri, nükleosid bazıyla modifiye edilmiş mRNA'nın, inflamatuvar reaksiyonların aktivasyonunu (sinyal moleküllerinin salgılanması) bloke etmek ve mRNA bağlandığında protein üretimini arttırmak için kullanılabileceğini keşfettiler. hücrelere teslim edilir.