

mRNA Aşılarının Anneleri: Katalin Karikó ve Özlem Türeci

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Güvenli ve etkili bir aşının geliştirilmesiyle araştırmacılar dünya çapında milyonlarca insanın hayatını kurtardı ve bir yıl içinde COVID-19 pandemisine karşı mücadelede bir dönüm noktası yaşandı. mRNA teknolojisiyle geliştirilen aşıların aslında uzun bir hikâyesi var ve bu hikâyede pes etmeyen bir kadın başrolde: Katalin Karikó. Hikâyenin bir diğer önemli ismi ise Özlem Türeci.

Katalin Karikó, Moderna ve Pfizer-BioNTech şirketlerinin mRNA aşılarını geliştirirken kullandıkları teknolojinin arkasındaki bilim insanı. Babası bir kasap olan Katalin Karikó, 1955'te küçük bir Macar kasabası olan Kisujszallas'ta doğdu. Küçük yaşlardan itibaren bilime ilgi duyan Karikó, kariyerine 23 yaşında Szeged Üniversitesi Biyolojik Araştırma Merkezinde başladı. RNA'ya olan ilgisi de ilk burada ortaya çıktı. 1980'lerin sonunda bilim camiası kanser gibi hastalıkların tedavisinin nasıl geliştirileceğini anlamamanın anahtarı olarak görülen DNA'ya odaklandı. Karikó'nun asıl ilgi alanı ise hücrelerde proteinlerin nasıl sentezleneceğine dair talimatlar veren RNA idi. Daha sonra mRNA'nın virüsleri hedef almak için nasıl kullanılabileceğini inceleyerek doktora tezini de bu alanda yaptı ve doktora derecesini Szeged Üniversitesinden aldı. Karikó,

1985 yılında, üniversitenin araştırma programına ayırdığı bütçe tükenince, doktora sonrası çalışmalarını Philadelphia'daki Temple Üniversitesinde sürdürmek üzere eşi ve iki yaşındaki kızıyla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'ne (ABD) taşındı.

Ancak 4 yıl sonra akademik danışmanı ile yaşadığı bir anlaşmazlığın ardından Temple Üniversitesinden ayrılmak zorunda kaldı. Daha sonra sınır dışı edilme tehlikesiyle bile karşı karşıya kalan Macar bilim insanı, bu süre içinde maddi sıkıntılar yaşadı ve hiçbir destek bulamadı. Hatta mRNA ile ilgili araştırmalarının zaman kaybı olduğunu söyleyen üniversite yöneticileri bile oldu ve Karikó'ya mRNA ile çalışmaya devam etmek isterse, fakültedeki konumunu kaybedeceğini ve önemli bir maaş kesintisiyle karşılaşacağını hatırlattılar. Ancak Karikó pes etmedi ve



üniversitede, yeni nakledilen damarları canlı tutmak için protein üretiminde kullanılacak mRNA terapileri üzerinde çalışmaya devam etti. 1995 yılında, yani ABD'ye gittikten 10 yıl sonra, Pennsylvania Üniversitesinde bulunduğu pozisyondan daha düşük bir pozisyona getirildiği sırada, Karikó'ya kanser teşhisi kondu. Karikó'nun iki ameliyat olması gerekiyordu,



Katalin Karikó

üstelik tam da o sıralarda eşi Green Card başvurusu için Macaristan'a dönmüş ve çıkan vize sorunu nedeniyle orada 6 ay kadar mahsur kalmıştı. Ama yaşananların hiçbiri Karikó'yu yıldırmadı, pozisyonunun düşürülmesini de göze alarak metanetle araştırmalarına devam etmeye karar verdi.

Talihin Döndüğü An

1998'de, yani bilim insanlarının akademik yayınlara çevrim içi ulaşamadığı ve en son araştırmaları takip etmesinin tek yolunun dergilerden fotokopi çekmek olduğu o günlerden birinde fotokopi makinesinin başındaki Karinko aynı üniversitede AIDS aşısı üzerine çalışan immünolog Drew Weissman ile tanıştı. Sohbet etmeye başladıklarında ise ortak ilgi alanlarının olduğunu gördüler. Böylece mRNA'nın hastalık tedavilerinde kullanımı üzerine çalışmalara başladılar. Tam da bu sıralarda başarılı bir

mRNA aşısı yapmak için Karikó'nun büyük bir engelin üstesinden gelmesi gerekiyordu: Geliştirdiği sentetik RNA yaklaşımı farelerde tehlikeli bir bağışıklık tepkisini tetikliyordu. Bu nedenle vücudun bağışıklık sistemi tarafından tanınmamasının

ve tepki göstermemesinin bir yolunu bulmak için iş birliği yapmaya başlayan iki bilim insanı, bağışıklık sistemi savunmasını uyardıran hücrelere gizlice girebilen yapay RNA'yı lipid nanoparçacıklarına yerleştirmeyi başardılar. Bu gelişme, son zamanlarda modern bilimin en büyük başarılarından birinin yolunu açtı: dünyanın ilk mRNA aşısı.

Karikó ve Weissman yaptıkları işin çok önemli olacağını, geliştirdikleri yöntemin aşılarla ve hastalıkları tedavide kullanılabileceğini henüz çalışma aşamasındayken bildiklerini belirtiyorlar. Yaptıkları çalışmaları 2005 yılında yayınlayan iki araştırmacı, klinik çalışmalar konusunda destek görmedikleri için ilerleme sağlayamadıklarından yakındılar. Bu arada bağlı buldukları üniversitenin, patentlerinin lisansını CellScript adlı üçüncü bir tarafa sattığını da öğrendiler. O dönemde Stanford Üniversitesinde doktora sonrası çalışmalarını sürdüren Kanada asıllı Derrick Rossi, Karikó ve Weissman'ın makalesini okuduğunda oldukça etkilendi ve konuyla yakından ilgilendi. Rossi, 2010 yılında, modifiye mRNA kullanarak aşı ve terapi yöntemleri geliştirmek üzere Harvard Üniversitesi ve MIT'den bir grup profesörle birlikte Massachusetts'te Moderna adlı biyoteknoloji şirketini kurdu. Katalina Karikó, 2013'te Moderna'dan iş teklifi almasına rağmen Almanya'nın Mainz şehrindeki BioNTech firmasında çalışmaya başladı.

Özlem
Türeci



Ve Özlem Türeci...

Bu arada Moderna, Pensilvanya Üniversitesinin CellScript'e sattığı patenti kullanmak için Haziran 2017'de lisans anlaşması imzaladı. Yine aynı yılın eylül ayında BioNTech de CellScript'in patentini kullanmak üzere anlaşmaya imza attı. Karikó ve Weissman, teknolojilerini Pfizer ile ortak olan BioNTech adlı küçük bir Alman şirketine lisanslayarak bulgularını ticarileştirmeyi de başardılar. Çok geçmeden, Kasım 2020'de ise Pfizer ve BioNTech, koronavirüs aşılarının %90'ın üzerinde etkili olduğunu açıklayarak tarihe geçti.

Şu anda 65 yaşında olan Karikó, hâlen BioNTech firmasında kıdemli başkan yardımcısı unvanı ile görevini sürdürüyor. Bunun yanı sıra Pennsylvania Üniversitesinde de ders veriyor. Yine aynı üniversitede grip, herpes ve AIDS'e karşı RNA aşı çalışmalarını sürdürüyor.

Biyoteknoloji şirketi BioNTech'in kurucu ortağı olan Özlem Türeci, sadece bir bilim insanı değil, aynı zamanda bir doktor, girişimci ve küresel sağlık sektöründe bir lider! Özlem

Türeci eşi görülmemiş bir kriz yılında, adı tarihe geçen bilim insanlarının arasında yerini aldı.

Özlem Türeci 1967 yılında Almanya'nın kuzey eyaletlerinden Aşağı Saksonya'daki Lastrup kasabasında dünyaya geldi. Cerrah olan babası, St. Elisabeth-Stift hastanesinde çalışıyordu. Türeci lise eğitiminin ardından Hamburg'daki Saarland Üniversitesinde tıp eğitimi aldı ve doktorasını da orada tamamladı. Eğitiminin son yıllarında eşi Uğur Şahin ile tanıştı. İkisini birleştiren tutku, kanserle savaşmak için vücudun bağışıklık sistemini kullanmaya duydukları ilgi oldu.

BioNTech'in baş sağlık görevlisi ve Kanser İmmünoterapi Derneğinin (CİMT) Başkanı olan Türeci, aynı zamanda Mainz'daki Johannes Gutenberg Üniversitesinde ders veriyor. Ayrıca Mainz'daki Bireyselleştirilmiş Bağışıklık Müdahale Ekibinin (Ci3)

kurucularından. Bir süre Mainz Üniversitesinde kansere karşı bağışıklık alanında araştırmalarını yürüten Türeci, bu süreçte, araştırma sonuçlarının hastalara her zaman ulaşmadığını fark etti ve insanların iyileşme süreçlerine destek olmak için 2002'de ilk firmasını kurdu.

2001 yılında kurulan Ganymed Pharmaceuticals'ın kurucu ortağı olan Türeci, öncelikle araştırma ve öğretim alanında çalıştı. Bu şirkette, ideal monoklonal antikorlar adı verilen yeni bir kanser ilacı sınıfına odaklandı; özofagus ve mide kanserini tedavi etmek için kullanılan zolbetuximab'ı geliştirildi. Özlem Türeci 2001'den 2008'e kadar Ganymed'in baş bilim sorumlusu, 2008'den 2016'ya kadar şirketin CEO'su olarak görev yaptı. Ganymed Pharmaceuticals firması, 2016'da Japon şirketler grubu Astellas'a satıldı.

Diğer yandan, 2008'de Türeci, Uğur Şahin ve Christoph Huber ile birlikte, Biopharmaceutical New Technologies'den türetilen bir isim seçerek Mainz merkezli biyoteknoloji şirketi BioNTech'i kurdu. Şirkette 2009'dan 2018'e kadar bilimsel danışma



kurulu başkanı olarak çalıştı. Türeci, 2018 yılından bu yana şirketin klinik araştırma ve geliştirmeden sorumlu baş tıbbi sorumlusu olarak görev yapıyor. BioNTech, kanser ve diğer ciddi hastalıkların tedavisinde hastaya özel bir yaklaşım için mRNA ve diğer teknolojilere dayalı aktif immünoterapilerin geliştirilmesine ve üretilmesine odaklandı.

Ocak 2020’de Uğur Şahin *The Lancet* dergisinde daha sonra COVID-19 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs hakkında bir makale okudu. Bir pandeminin gelebileceğinden endişe eden çift, yirmi yıldır çalıştıkları mRNA aşısı teknolojisini, o sırada Çin’de yayılmakta olan hastalığa karşı aşısı geliştirmek için uygulamaya karar verdi. Daha önce bir grip aşısı üzerinde birlikte çalışmaya başladıkları Amerikan ilaç şirketi Pfizer’i, geliştirme ve dağıtım maliyetlerine yardımcı olması için ikna ettiler. Türeci ve eşi, virüsün genetik dizisinin açıklanmasından bir yıl geçmeden COVID-19 için güvenli ve etkili bir aşısı üretimine başladılar.

Bu fikirden sadece dokuz ay sonra bir koronavirüs aşısının ortaya koyulabilmesinin temelinde, Türeci’nin laboratuvarında gösterdiği yoğun çalışmalar yatıyor. Firmanın tıbbi sorumlusu; aşısı çalışmalarını planladı, aktif bileşenleri seçti, 20 aşısı adayını hızla tek bir aşısı indiren bir ekibe liderlik etti ve Pfizer ile yürütülen



ortaklığı koordine etti. ABD’li ilaç firmasıyla birlikte Türeci, 40 binin üzerinde katılımcıya uygulanan klinik denemeleri yürüttü. Kasım 2020’ye kadar sonuçlar aşının %90’dan fazla etkili olduğunu gösterdi. Ertesi ay, aşının İngiltere ve ABD’de kullanılmasına izin verildi ve ilk hastaya Coventry’deki bir hastanede aşısı yapıldı. Pfizer-BioNTech aşısı (BNT162b2), dünyanın ilk onaylanmış COVID-19 aşısıydı ve bir milyardan fazla insanın koronavirüsten korunmasına yardımcı oldu.

BioNTech, mRNA tabanlı bir kanser aşısı geliştirme hedefine ulaşmak için çalışmalarına devam ediyor. Türeci tüm gücünü ve bilgisini, hâlihazırda 1.800 civarında çalışan olan ve büyük bir hızla büyümeye devam eden BioNTech firmasına aktarıyor. Şirketin tıbbi sorumlusu olarak şu an, kansere karşı mRNA temelli ilaç üretimi üzerine

yürütülen 11 klinik çalışmayı denetliyor. Ayrıca BioNTech firması, sıtmayı önlemek için bir mRNA aşısı üzerinde çalışıyor ve Afrika’da aşısı üretimini araştırıyor.

Yıllarca sıkıntı çekerek insanları araştırmaları konusunda ikna etmeye çabalayan Katalin Karikó, en sonunda dünyadaki milyarlarca insanın hayatını değiştirebilecek bir başarıya Uğur Şahin ve Özlem Türeci ile beraber imza attı. Şahin-Türeci- Karikó üçlüsü küresel salgının sona ermesi için dünyaya bir umut oldular.

Bu hikâyeden tüm gençlerin, özellikle de kız çocuklarının ilham alması dileğiyle...

8 Mart Dünya Kadınlar Günü başta Katalin Karikó ve Özlem Türeci olmak üzere insanlığa, topluma katkı sağlayan ve emek veren tüm kadınlara kutlu olsun. ■

Kaynaklar

<https://www.scientificamerican.com/article/an-mrna-pioneer-discusses-how-her-work-led-to-the-covid-vaccines/>
<https://science-teaching.org/en/science/the-mother-of-the-covid-19-vaccine>
<https://www.wired.co.uk/article/mrna-coronavirus-vaccine-pfizer-biontech>
<https://www.deutschland.de/en/topic/knowledge/coronavirus-vaccine-ozlem-tureci-of-biontech>