



Jó hírt hoz a messenger RNS

Beszélgetés Karikó Katalin professzorral

Régi hagyománya van annak, hogy a szervezetre bízunk a gyógyulást. A messenger RNS-terápia is ezt az utat követi: a sejtjeinkkel gyártatja le a hatóanyagot – a kezeléshez szükséges fehérjéket –, még hozzá gyorsan. Az univerzális eljárásról Karikó Katalin, a mainzi BioNTech RNA Pharmaceuticals alelnöke beszél, aki harminc éve kezdte el győzködni kollégáit arról, hogy a pillanatok alatt elbomló messenger RNS-molekula alkalmas a gyógyításra. Kutatásai és felfedezései kulcsszerepet játszanak abban, hogy a hírvívő RNS gyógyszeré váljon.

A messenger RNS-terápia

A géneket alkotó DNS-szakaszoktól a messenger RNS-ek (mRNS-ek) viszik el a hírt, hogy milyen fehérjéket készítsen a sejt. Ha elromlik vagy hiányzik valamelyik fehérje, megbetegszünk. Száz éve már fehérje-alapanyagból is készülnek gyógyszerek. Az első az inzulin volt, ezt követték a hormonok, ellenanyagok, enzimek, citokinek (jelzőmolekulák). Ma nagyon sokféle ellenanyagot gyártanak a tumorok kezelésére, a rákos sejtek elpusztítására. A fehérjealapú gyógyszerek előállítása és tisztítása azonban drága, mert mindegyikre új eljárást kell kidolgozni: emiatt a kezelés is sokba kerül.

Az összes ma kapható fehérjealapú gyógyszert előállíthatjuk mRNS-sel. Az mRNS elkészítése olcsó és gyors, hiszen a molekula csak négyféle nukleotidból áll, és csak egyszerű tisztítási módszert kell használni, amit már kidolgoztunk – *mondja Karikó Katalin*. A betegbe injekciózott mRNS-ről a sejtek leolvassák, hogy milyen fehérjét, például enzimet vagy ellenanyagot kell készíteniük.

Az mRNS-t ki is lehet szárítani – a fehérjét nem, mert tönkremegy. Így nem kell hűteni, könnyebb szállítani és tárolni.

A mostani fehérjealapú gyógyszerek csak extracelluláris fehérjéket pótolhatnak, de a sejtekbe bejutó mRNS terápiás intracelluláris fehérjéket is kódolhat. Már vannak olyan mRNS-készítmények, amelyek szelektíven, a lép, a tüdő vagy a máj sejtjeibe lépnek csak be. Mindez az mRNS-t védő „csomagoló”-molekulák elektromos töltésén múlik.

Az mRNS-en alapuló terápia forradalmasíthatja a gyógyítást, mert leegyszerűsíti a gyógyszergyártást, és mindenki számára elérhetővé teszi az orvosságot.

Miért jobb az mRNS, mint a DNS?

A DNS-ben két szál van, az mRNS-ben csak egy. Ahhoz, hogy kifejtsa hatását, a DNS-nek a sejtmagba kell bejutnia, az mRNS-nek csak a citoplazmába, ami sokkal könnyebb feladat. Ezért ha egy mRNS-t ráteszünk a sejt kultúránkra, a kódolt fehérjéket már percek alatt követhetjük. Hasonlót tapasztaltunk, amikor állatkísérletekben alkalmaztuk az mRNS-t. A beadott mRNS mennyiségével nagyjából arányosan nő a képződő fehérje mennyisége, míg a DNS esetében sokkal bizonytalanabb, hogy mennyi fehérje keletkezik. A DNS beépülhet a kromoszómába, és mutációkat okoz, az mRNS viszont nem, és gyorsabb a bomlása is.

Ennek az instabilitásnak újabb előnye van: úgy használhatjuk az mRNS-t, mint a hagyományos gyógyszereket. Ha hatásos, tovább adagoljuk, ha nem, akkor abbahagyjuk a kezelést. A szervezetbe beépülő DNS-nek nem múlik el a hatása, ezért a kezelés leállítására nem segít.

Miért kell becsomagolni az mRNS-t?

A nukleinsav az összes élőlény számára veszélyt jelent, mert újraprogramozhatja a sejtjeiket. Emiatt már a baktériumok is gyártanak maguknak DNS-t hasító restriktív enzimeket, hogy felaprítsák az „idegen” géneket. A szervezetünkben mindenütt, a vérünkben, de még a bőrünkön is rengeteg nukleinsav-bontó enzim van. Az mRNS-készítményeket ezért lipidbe vagy polimerbe csomagolt nanoméretű részecskék formájában juttatjuk be a szervezetbe.

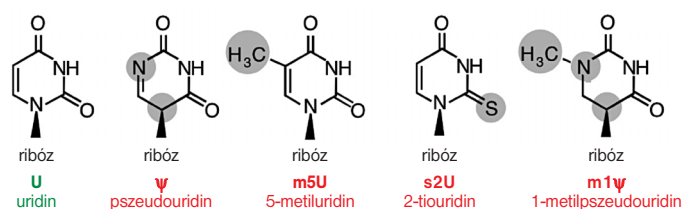
Mi történik, ha az mRNS kikerül a csomagból?

Ha erre a sejten kívül kerül sor, azonnal elbomlik, ha pedig a sejten belül, akkor aktiválja az immunrendszert. A terápiás alkalmazásokhoz módosítanunk kell az mRNS-t, hogy ez ne történjen meg, és működésbe hozzuk a fehérjegyártat. Az mRNS-eket úgy módosítottam, hogy a molekula minél jobban hasonlítson a sejtjeinkben előforduló, természetes RNS-ekhez. Legelőször a transzfer RNS-ben is megtalálható pszeudouridinre cseréltem a messenger RNS uridin nukleozidját – ami persze nem ment egyik napról a másikra. Az ilyen mRNS-t az immunrendszer nem érzékeli idegen anyagnak.

Mit gyógyíthatnak mRNS-sel?

Az mRNS-gyógyszereknek még ki kell állniuk a klinikai próbákat, de már ez a folyamat is elindult. Az mRNS nagyon sok betegre segíthet. Ha az állatok tumorjába juttatunk mRNS-t, a frissen kódolt fehérjék odahívják az immunsejteket. Már arra is van példánk, hogy ilyenkor nemcsak az a tumor sorvad el, amelyik-

A módosított uridint tartalmazó mRNS nem aktiválja az immunrendszert





be az mRNS-t injektáltuk, hanem az áttét is. A fertőzések elleni védőoltások kidolgozására szintén folynak kísérletek. Ha influenzajárvány tör ki, az mRNS-vakcina sokkal gyorsabban elkészülhet, mint a hagyományos, tojásban tenyésztett változat. Zika-vírus elleni szerrel is próbálkoznak. Nagy áttörés volt, amikor a szívinfarktus után 24 órával az egér szívébe injektált, vaszkuláris endotéliás növekedési faktort (VEGF) kódoló mRNS hatására nem halt el a szívizom szövete. A kísérletet most már nagy állatokon folytatják. Belélegezhető mRNS-sel a koraszülöttek tüdőkárosodását szeretnék megelőzni, az állatkísérletek eredményei nagyon biztatóak. Néhány kutatócsoport a gének hibáit próbálja kijavítani mRNS-sel, megkísérli összeállítani újraprogramozni a sejteket vagy az immunválaszban részt vevő T-sejtek hatását fokozni. A legnagyobb mRNS-kutatási terület a fehérvérsejt-terápia, amit korábban génterápiával próbáltak megoldani. Ma már úgy tűnik, hogy a génterápiához fűzött reményeket az mRNS-terápia váltja be.

Mikorra jelenhetnek meg az új gyógyszerek?

Talán a húszas évek közepén már a polcon lesznek az elsők. Egyelőre felszálló szakaszban van a kutatás, és a nagy gyógyszerárak sokat költenek az mRNS-terápiára, mert lehetőséget látnak benne. Nincs idejük az mRNS-szintézis kidolgozására, inkább szövetségre lépnek a három vezető, mRNS-kutatást folytató cég valamelyikével, a Bostonban működő és 7,5 milliárd dollárra értékelt Moderna Therapeuticsszel;¹ a 2001-ben elsőként alapított mRNS-céggel, a tübingeni székhelyű CureVackel; vagy éppen velünk, a 900 főt foglalkoztató BioNTechkel, amely Európa legnagyobb, magántulajdonban levő biotechnológiai vállalata. A többi folyamatot, a klinikai kipróbálást már olajozottan működtetik a nagy gyógyszergyártók.

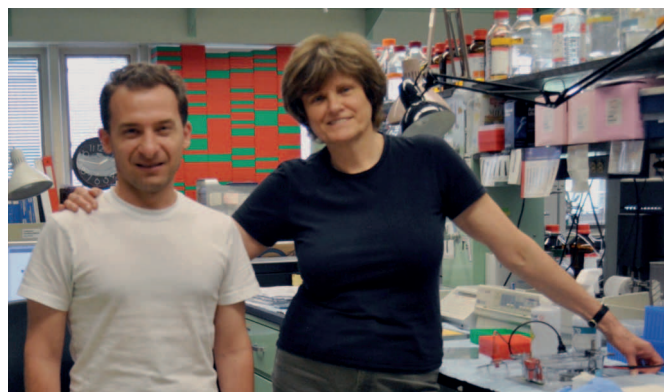
Nekem nagyon fontos, hogy olcsó legyen a termék, hogy mindenki hozzájuthasson, akinek szüksége van rá.

Egy felfedezés története

Itt abba is hagyhattuk volna a beszélgetést, de nagyon érdekelt, hogyan indult el az mRNS-kutatás, hogyan lehet gyógyszer egy felfedezésből.

Akkor odáig kellene visszamenni, hogy miért szerettem meg a kémiát és a biológiát – válaszolta Karikó Katalin. – Éppen most jöttem vissza Magyarországról, a 45. érettségi találkozómról, és a „kisújszállási biológusbrigád”-dal is találkoztam. Pardi Norbert, aki mellettem áll a fotón, Szegeden végzett biológus szakot és ott szerzett PhD-t biokémiából ugyanúgy, mint én. Norbival régóta ismerjük egymást. Ő arra is emlékszik, hogy még egyetemista volt, amikor először meséltem neki a pszeudouridines mRNS-ről. 2011-ben kijött hozzám Amerikába, és amikor átköltöztem Németországba, ő vette át a philadelphiai laboromat. Egy másik kisújszállási biológustársunk Bécsben dolgozik, őt most vonjuk be a terápiás mRNS kutatásába.

Kisújszálláson nagyon jó kémia- és biológiatanárom volt az általános iskolában. Ma is büszke vagyok arra, hogy nyolcadikos koromban harmadik lettem az országos élővilág-versenyen. A középiskolában is kiváló tanárok tanítottak – ők csináltak kedvet a kémiához és a biológiához. 1973-ban vettek fel a JATE-ra, Szegedre. A felvételem azért sikerült olyan jól, mert lelkes tanáraink voltak Kisújszálláson, akik megértették velünk a fizikát, a mate-



Pardi Norbert és Karikó Katalin a Pennsylvanai Egyetem laborjában (2012)

mat, a kémiát és a biológiát. Még egyetemistaként Farkas Tibor biokémikushoz kerültem, az SZBK-ba, aki lipidekkel foglalkozott. Nagyon szerettem ott dolgozni. Kondorosi Éva és Duda Ernő DNS-t akart liposzómába csomagolni, és a lipideken keresztül az ő génterápiás munkáikat is megismertem. Rengeteget számít a jó tudományos környezet, a kiváló tanár, kolléga, aki lelkesít és példakép.



Az RNS-laborban, 1980

A diplomázás után akadémiai ösztöndíjat kaptam, és Tomasz Jenő szerves kémikus hívott meg a csoportjába. Mi voltunk az „RNS-labor”. Simoncsics András asztalát kaptam meg, aki az RNS-szekvenálásra kifejlesztett módszeréről a leghíresebb. Az én feladatom egy antivirális molekula szintézise lett. Akkoriban azt éreztem, hogy minden, amit csinálok, hallatlanul fontos. Ez a lelkesedés és felelősségérzet azóta is velem maradt. A Tomasz-laborban ismerkedtem meg Ludwig Jánossal, akivel máig szoros munkakapcsolatban állok. Ő szintén Németországban dolgozik. 1985 táján létszámcsökkentés volt az SZBK-ban, és bizony elküldtek – éppen a 30. születésnapomon kaptam meg az értesítést. Végül a Temple Egyetemen, Philadelphiában sikerült állást szereznem. Az ottani főnököm módosított nukleozidokkal foglalkozott, ő fedezte fel, hogy a baktériumok képesek pszeudouridin előállítására. Nagyon produktív három év után a Temple-ről is el kellett mennem, mert más irányban akartam folytatni a kutatást, mint a labor.

Nemrégiben a Harvardon felkértek, hogy – mint sikeres kutató – tartsak előadást a karrieremről, különös tekintettel a kudarcokról. Hát volt miről mesélnem. A Temple után Washingtonba kerültem, ahol interferonokkal dolgoztunk. Ott tanultam

¹ Az interjú óta a Karikó Katalin mRNS-módosítási eljárását alkalmazó Moderna cég a tőzsdére ment. A Moderna az egyik legnagyobbra értékelt, magántulajdonban levő biotechnológiai részvénytársaság, amely megkezdte nyilvános működését.



meg igazán a molekuláris biológiát. A férjem, Francia Béla és a lányunk (aki még Szegeden született) Philadelphiában maradt, úgyhogy egy éven át hetente ingáztam: hétfőn hajnalonként indultam munkába. Hétközben az összes időmet a kísérleteknek szenteltem. RNS-t izoláltam sejtekből, azután megpróbáltam visszajuttatni őket és követni a hatásukat.

1989-ben újra Philadelphiába, a Pennsylvaniai Egyetemre (UPenn) kerültem. Huszonnégy évig kutattam ott. A kardiológián kezdtem, mint molekuláris biológus. A főnököm nagyon lelkes volt, és támogatta az ötleteimet, ezért indíthattam el az mRNS-kutatást. Igaz, hogy 1990-ben visszautasították az első mRNS-pályázatomat, de nem csüggedtem. Az elutasító levelet is bemutattam a Harvardon, mert most, amikor az mRNS-terápia sikeres, érdekességnek számít, amit harminc éve írtak – hogy ez képtelenség, az mRNS nem való terápiára, hiszen azonnal lebomlik. Minden évben pályáztam támogatásra, és bár egyre jobbak lettek az eredmények, nem voltak eléggé meggyőzőek. A sikertelenség miatt a kardiológiáról átkerültem az idegsebészetre, ahol az orvoskollegámnak tetszett az mRNS-terápia ötlete. Ő arra gondolt, hogy ha például nitrogén-monoxidra van szükség az összeszűkültek kitégítéséhez egy szélütéses beteg agyában, akkor olyan mRNS-t kell készítenünk, amelyik a nitrogén-monoxid előállítására alkalmas enzimet kódolja. Ezt utána bejuttatjuk az érfalba, és az erek kitégülnak. Ilyenkor nem is a fehérje a gyógyhatású, hanem az, amit a fehérje – az enzim – elkészít.

1998-ban Drew Weissman immunológus állást kapott a UPenn-en, és HIV elleni vakcinát akart csinálni. DNS-sel próbálkozott, de az nem működött. Én meg eldicskedtem az RNS-tudományommal, és elkezdtünk együtt dolgozni. A szintetizált mRNS-ek meglepetésünkre – ilyet addig még senki sem észlelt – aktiválták az immunsejteket. Persze fogalmunk sem volt, hogy miért. Elkezdtük keresni.

Másokkal is dolgoztam együtt – egész életemben szerettem a labort, a kísérletezést. Mindenféle RNS-t kipróbáltunk az immunsejteken, hogy megértsük az aktiválás folyamatát. Teszteltünk transzfer RNS-eket is, de csak fél év múlva ütött szöveget a fejemből, hogy ezek miért nem aktiválhatják az immunrendszert. A transzfer RNS nukleozidjában sok módosítás van, a szintetizált mRNS-eimben egy sem volt!

Utánanéztem, hogyan módosíthatnám az mRNS-t. Szinte semmit sem találtam a folyóiratokban. Gondoltam, akkor majd én megcsinálom – de úgy, ahogy a természet, csak a négyféle

Szabadalmi igazolás (2012)



nukleotidból kiindulva. Nem jutottam messzire, de megtudtam, hogy a módosított RNS-t meg is lehet rendelni. Megvettük, rá tettük az anyagokat a dendritikus sejtre, ami „bemutatja” az antigéneket az immunrendszernek, de semmi változást nem tudtunk kimérni. Közben Ludwig János javaslatára módosított nukleozid-trifoszfátokat vásároltam az RNS-szintézishez. Korábban segítséget kértem Kiss Tamás biológustól is, akit – Jánoshoz hasonlóan – évtizedek óta ismerek az SZBK-ból. Tőle azt tudakoltam, hogy milyen enzimet használhatnék a módosított mRNS előállításához. Azért fordultam hozzá, mert ő volt az RNS-módosítások nemzetközi szakértője: amikor egy konferencián előadást tartott a riboszomális RNS érésekor lejátszódó, pszeudouridin-képződéssel kapcsolatos felfedezéséről, a résztvevők állva tapsolták meg, ami egyáltalán nem szokás. Mondom is a tanítványaimnak: nagyon fontos, hogy ápolják a kapcsolataikat a társaikkal, kollégáikkal, és kövessék a munkájukat.

Végül a módosított nukleotidokból kiindulva, enzimekkel elkészítettem a kívánt mRNS-eket. Sokkal több fehérje képződött róluk, mint az eredeti, módosítatlan RNS-ről. Az egyetem szabadalmaztatta a módszert, és 2005-ben, éppen az ötvenedik születésnapomon küldtem el a cikkünket az *Immunity*-be.²

Drew Weissman kollégámmal céget alapítottunk. Pályáztam az NIH-nél (Nemzeti Egészségügyi Intézetek), és megítélték száz-ezer dollárt. 2006-ot írtunk: annyi próbálkozás után most kaptam először pénzt mRNS-kutatásra. Be kellett bizonyítanunk,



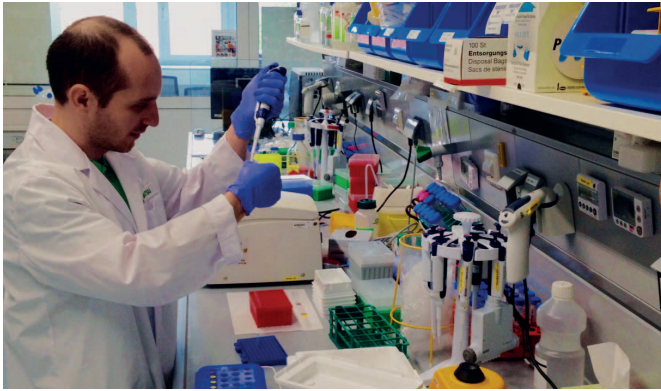
Karikó Katalin lány, Francia Zsuzsanna kétszeres olimpiai és ötszörös világbajnok evezős

hogy ha eritropoetint kódoló mRNS-t adunk az egernek, akkor meg tudjuk duplázni a retikulocitáik számát. (Az eritropoetin elősegíti a vörösvértestek képződését, a retikulocita a vörösvértestek éretlen formája.) Ez volt a feltétele annak, hogy a következő évben egymillió dollárt kapjon a cégünk. Sikerült.

Ekkor már fokozódott az érdeklődés az mRNS-terápia iránt, és többfelé hívtak, hiszen az induló cégeknek szükségük volt mRNS-szakértőre. Nekem sem kellett már az egyetemen maradnom, mert a lányom befejezte a tanulmányait: a UPenn-en szerzett kriminológiából mester fokozatot. Ott kezdett el evezni, 19 évesen, és egy évtizeden át az amerikai evezős válogatott tagja volt. Két olimpián nyert aranyérmet nyolcasban.

2013-ban az amerikai Moderna Therapeutics, amely csak három évvel korábban alakult a módosított mRNS-ek terápiás alkalmazására, hallatlan összeget, 240 millió dollárt kapott az AstraZenecától VEGF-et kódoló, módosított mRNS fejlesztésére. Ekkor a japán kollégámmal, Hiromi Muramatsuval – akivel gyakran még a hétvégeket is a laborban töltöttük –, elhatároztuk, hogy elmegyünk egy klinikai programmal rendelkező céghez, és az mRNS-terápia megvalósításán dolgozunk. A mainzi BioNTechet azért választottam, mert ők már készítették mRNS-t terápiás célra. Mi pedig beindítottuk a BioNTech módosított mRNS-programját.

² K. Karikó et al.: Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity* (2005), 23, 165–175.



Boros Gábor egy debreceni együttműködés kapcsán került a BioNTechhez

Kollégákkal beszélgetve felvetődött, hogy szervezzünk konferenciát az mRNS-terápiáról. Úgy gondoltuk, legfeljebb ötven kutatóra számíthatunk. 2013-ban tartottuk meg az első mRNS-terápiás konferenciát Tübingenben. Végül százötvenen jöttünk össze, és nekem jutott a „key-note speaker” megtisztelő feladata, mert én voltam a legkitartóbb, és én dolgoztam a legrégebben az mRNS-terápián.

A módosított mRNS több területen eljutott a klinikai kipróbálás szakaszába, embereket kezelnek már vele. Azért jó lenne megérni, hogy a gyógyszertárakban is árulják. De így is nagyon szerencsésnek érzem magam, hiszen ritkán adatik meg egy kutatónak, hogy a laborasztaltól a betegágyig követhesse a felfedezését.

2018. október

Silberer Vera

.....

Tomasz Jenő

Kutatópályám emlékezete

Miert lettem kutató? – nehéz a kérdésre válaszolni. Valószínűleg génjeimben volt kódolva néhány olyan tulajdonság, melyek vonzóvá tették számomra a kutatói pályát. Igazi kutató azonban sohasem lehettem volna, ha az egyetem elvégzése után három évet nem tölthettem a *Bruckner*-tanszéken. Itt tanultam meg, valójában mit is jelent a szó, kutatás, itt ismerhettem meg az igazi kutatóembert jellemző tulajdonságokat, melyeket Diószegi Sámuel és Fazekas Mihály a Magyar Fűvészkönyvben már 1807-ben oly csodálatosan megfogalmazott: „... Maga az esméret-terjedése és szélesedése az ember okos lelkében a’ legtisztább és nemesebb gyönyörűség-érzések kútfeje. A’ ki abból magából is gyönyörűséget érezni nem tud: tegye félre a’ Természet vizsgálatát; sőt a’ Tudománynak minden névvel nevezendő nemét tegye félre; nem néki való.”

A kutatómunka lekötötte életemet, boldoggá tett, nemcsak hivatásom, hobbim is volt. Ezért szerencsés embernek tartom magam.

Kutatói pályafutásom tizenévesen madármegfigyelésekkel kezdődött. A II. világháború befejezése után Budán, az Eötvös Collegium gyerek szemmel hatalmasnak tűnő parkjában lestem-figyeltem a madarakat. Hamarosan a Magyar Madártani Intézet önkéntes munkatársa lettem. Lelkesen jártam havonta egyszer az Intézet délelőtti „aktívaiüléseire”. Nem tudtam elképzelni, hogy ne legyek ott! Iskolakerülés szülői beleegyezéssel! Később rájöttem, hogy amit látok, tapasztalok, le kell írnom. Amikor a különböző szempontok szerint rendszerezett, írásba foglalt megfigyeléseimet a Madártani Intézetben bemutattam, munkámat közlésre beküldött tudományos dolgozatnak tekintették. Természetesen fogalmam nem volt róla, mi a tudományos publikáció, így nagyon meglepődtem. A dolgozat változtatás nélkül jelent meg magyarul és angolul az Intézet egyetlen tudományos évkönyvében, az *Aquila* soron következő számában. Mindössze tizennégy éves voltam, amikor elköttem életem első és egyben leghosszabb (27 oldal!) tudományos közleményét. A több mint hetven dolgozatomból közül mind a mai napig talán erre az elsőre vagyok legbüszkébb.

Tizenöt-tizenhat éves lehettem, amikor jött a nagy kiábrándulás az ornitológiából. Nem is az ornitológiából, inkább a Madártani Intézet vadászgatni járó munkatársaiból. Váratlanul eldöntöttem, vegyész leszek, anélkül, hogy különösebb érdeklődést mutattam volna a kémia iránt. Ez minden bizonnyal kémiatanár-nóm, *Szentes Márta* néni varázslatos egyéniségének hatására történt. Kémiával továbbra sem foglalkoztam, de magától értetődő volt, hogy az érettségi után felvételi kérelmemet az ELTE vegyész szakára adtam be.

A szerves kémia iszonyú ismeretanyagával nem tudtam mit kezdeni, az első kollokviumra képtelen voltam felkészülni úgy, ahogyan szerettem volna. Szerencsém volt, jó kérdéseket húztam, és *Mészáros Miomírnál* jelesre vizsgáztam. Szárnyakat kaptam, és ahelyett, hogy január utolsó, vizsgamentes hetét lógással töltöttem volna, újra nekiláttam szerves kémiát tanulni. Hirtelen olyan vonzalmam támadt a tárgy iránt, hogy a második félévben már minden hétfőn szerves kémiát „seggeltem”. Természetes volt, hogy szerves kémiára szakosodom. IV–V. éves lehettem, mikor felkeltették érdeklődésemet a nukleinsavak. 1958 karácsonyára bátyámtól ajándékba kaptam a természetes szénvegyületek kémiájának legújabb eredményeit összefoglaló *Perspectives in Organic Chemistry* című könyvet. A könyv *Sir Alexander Todd* által írt nukleinsav-fejezete olyan mély benyomást tett rám, hogy életre szólóan beleszerettem a vegyületcsaládba.

Hála a Sorsnak, ez a szerelem nem maradt beteljesületlen. Igaz, a közelebbi kapcsolatra még éveket kellett várnom, s először az is csupán reprodukív munka volt a Reanal Finomvegyészgyárban. Ennek ellenére az iparban *Bihari István* főmérnöksége alatt töltött csaknem tíz esztendő mind szakmai, mind emberi szempontból igen hasznos és szép időszak volt. A Reanalban nagyon sokat dolgoztam. Többek között sikerült egy új termékcsalád gyártását meghonosítanom. Ennek eredménye lett a Kémia IV, egy 1968-ban létesült új üzem, melynek vezetője lettem. Számomra nagyon hízelgő volt a főmérnöki mondat: „Jenőből egy egész üzem lett.” Amennyire a lehetőségek megengedték, meg-