

## Jó hírt hoz az RNS

Beszélgetés Karikó Katalin professzorral

Régi hagyománya van annak, hogy a szervezetre bízuk a gyógyulást. A messenger RNS-terápia is ezt az utat követi: a sejtjeinkkel gyártatja le a hatóanyagot – a kezeléshez szükséges fehérjéket –, méghozzá 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 hírvivő RNS gyógyszerre 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 töltésein 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 kifejtse a 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

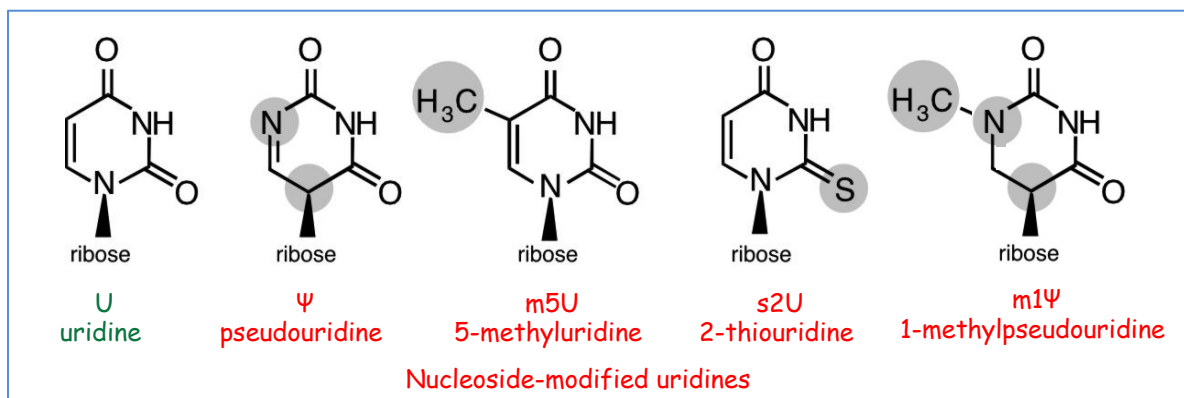
DNS esetében sokkal bizonytalanabb, hogy mennyi fehérje keletkezik. A DNS beépülhet a kromoszómába, és mutációkat okoz, az mRNS viszont nem, és gyorsabb a bomlása is. Ennek az instabilitásnak újabb előnye van: úgy használhatjuk az mRNS-t, mint a hagyományos gyógyszereket. Ha hatásos, tovább adagoljuk, ha nem, akkor abbahagyjuk a kezelést. A szervezetbe beépülő DNS-nek nem múlik el a hatása, ezért a kezelés leállítása 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 polimerekbe 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 meg a sejten belül, akkor aktiválja az immunrendszert. A terápiás alkalmazásokhoz módosítanunk kell az mRNS-t, hogy ez ne történjen meg, és működésbe hozzuk a fehérjegyárat. Az mRNS-eket úgy módosítottam, hogy a molekula minél jobban hasonlítson a sejtjeinkben előforduló, természetes RNS-ekhez. Legelőször a transzfer RNS-ben is megtalálható pseudouridinre cseréltem a messenger RNS uridin nukleozidját – ami persze nem ment egyik napról a másikra. Az ilyen mRNS-t az immunrendszer nem érzékeli idegen anyagnak.



*A módosított uridint tartalmazó mRNS nem aktiválja az immunrendszert*

#### *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 betegnek 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, amelyikbe 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 összejétké újraprogramozni a sejteket vagy az immunválaszban részt vevő T-sejtek hatását fokozza. A legnagyobb mRNS-kutatási terület a fehérjehelyettesítés, 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 gyógyszergyárak 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 10 milliárd dollárra értékelt Moderna Therapeuticsszel; 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 találkozónkról, 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.



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

Kisújszálláson nagyon jó kémia- és biológiatanárom volt az általános iskolában. Ma is büszke vagyok arra, hogy nyolcadikos koromban harmadik lettem az országos élővilágversenyen. 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 matekot, 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 génterépiás munkáikat is megismertem. Rengeteget számít a jó tudományos környezet, a kiváló tanár, kolléga, aki lelkesít és példakép.



*Az RNS-laborban*

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 feladatomban 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 pseudouridin 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 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 összeszűkült erek kitágításához 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 kitágulnak. Ilyenkor nem is a fehérje a gyógyhatású, hanem az, amit a fehérje – az enzim – elkészít.

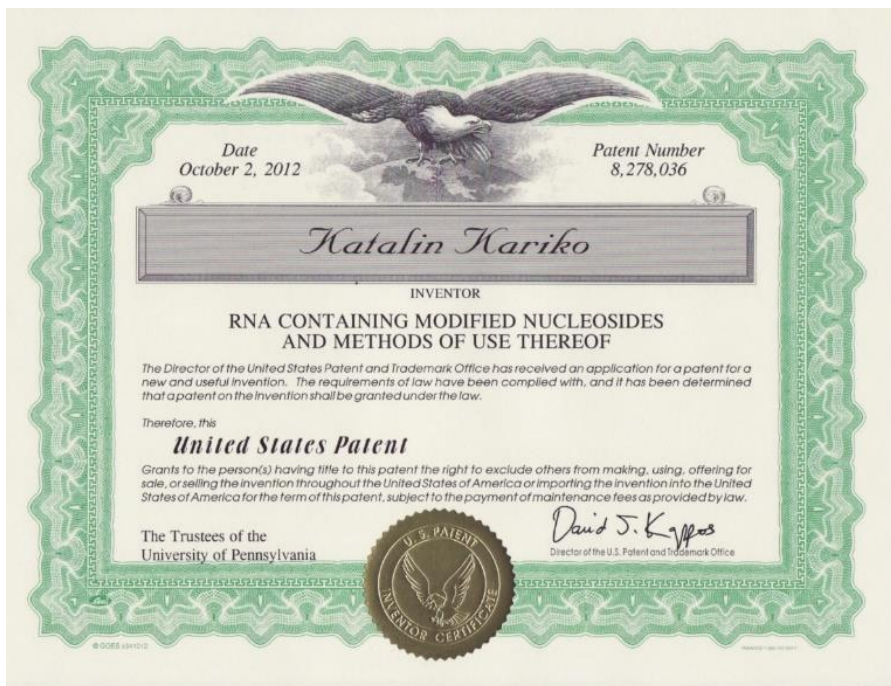
1998-ban Drew Weissman immunológus állást kapott a UPenn-en, és HIV elleni vakcinát akart csinálni. DNS-sel próbálkozott, de az nem működött. Én meg eldicsekedtem az RNS-tudományommal, és elkezdtünk együtt dolgozni. A szintetizált mRNS-ek meglepetésünkre – ilyet addig még senki sem észlelt – aktiválták 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 fejemben, hogy ezek miért nem aktiválhatják az immunrendszert. A transzfer RNS nukleozidjában sok módosítás van, a szintetizált mRNS-eimben egy sem volt!

Utánanéztam, hogyan módosíthatnám az mRNS-t. Szinte semmit sem találtam a folyóiratokban. Gondoltam, akkor majd én megcsinálom – de úgy, ahogy a természet, csak a négyféle nukleotidból kiindulva. Nem jutottam messzire, de megtudtam, hogy a módosított RNS-t meg is lehet rendelni. Megvettük, rátettük 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. 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, pseudouridin-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.<sup>1</sup>



*Szabadalmi igazolás (2012)*

Drew Weissman kollegámmal céget alapítottunk. Pályáztam az NIH-nél (Nemzeti Egészségügyi Intézetek), és megítéltek százezer dollárt. 2006-ot írtunk: annyi próbálkozás után most kaptam először pénzt mRNS-kutatásra. Be kellett bizonyítanunk, hogy ha eritropoetint kódoló mRNS-t adunk az egérnek, akkor meg tudjuk duplázni a retikulociták 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.

---

<sup>1</sup> 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.



*Karikó Katalin lánya,  
Francia Zsuzsanna kétsze-  
res olimpiai és ötszörös  
világbajnok evezős*

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 módosított mRNS-ek terápiás alkalmazására alakult, 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 elme gyünk 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.

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.

*Silberer Vera*