



A végjátékot megváltoztató mRNS-oltás Egy Nobel-díj krónikája

A Nobel Alapítvány bejelentette, hogy sok magyar várakozásának, reményeinek megfelelően Karikó Katalinnak és Drew Weissmannek ítéli az idei orvosi és fiziológiai Nobel-díjat, a Covid-oltásokat megalapozó módosított mRNS-technológia kifejlesztéséért. Duda Ernő virológussal, a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar emeritus professzorával, Karikó Katalin volt munkatársával beszélgettünk a díj háttérérl, Karikó ifjú éveirrl, illetve az mRNS-ben rejlő reális terápiás potenciárlról.

– A Nobel-díj október 2-i bejelentése óta találkozott már Karikó Katalinnal?

– Nem, csak önéletrajzi könyvének bemutatóján fogunk találkozni. E-mailen keresztül váltottunk pár levelet. A díj odaítélése óta napi tízezer levelet kap, biztosan nem én gratuláltam neki elsőként.

– Miközben mindenki reménykedik két éve, hogy Karikó Katalin Nobel-díjas lesz, voltak olyan hangok is, amelyek szerint a Nobel-díjakat egyre később, sokszor évtizedek múlva ítélik oda a felfedezések után. A természettudományos Nobel-díjasok egyre idősebbek a díjazás pillanatában, és vannak olyanok is, akik azért nem kaphatják meg a díjat, mert elhunytak, még a Nobel-díj odaítélése előtt. Ön számított arra, hogy Karikó Katalin ilyen gyorsan megkapja a díjat?

– Reméltem, de nem hittem, hogy alig három évvel a vakcina kifejlesztése után Nobel-díjjal tüntetik ki. Sőt, elárulom, hogy én komolyan attól tartottam, hogy egyáltalán nem fogja megkapni a díjat. Természetesen szó sincs arról, hogy ne érdemelte volna meg. Inkább arról van szó, hogy a 20–21. század nem a magányos kutatókról szól. A nagy felfedezések tucatnyi, vagy akár több ezer ember közös erőfeszítéseként jönnek létre. Nobel-díjat általában olyan kutatók kapnak, akik hatalmas kutatócsoportokat vezetnek, évi sok millió dollár áll a rendelkezésükre a kutatáshoz, sok száz, akár ezer tudományos közleményt termeltek a karrierjük során, és akiket évtizedek óta a legnagyobb szaktekintélyek kö-



Duda Ernő

zött tart számon a tudományos közvélemény. Karikó Katalin ebből a szempontból a klasszikus Nobel-díj-jelöltek tökéletes antitézise.

– Mert a Covid-járvány előtt kevéssé volt ismert?

– Kétségtelen, hogy öt évvel ezelőtt a tudományos világban sem sokan ismerték Karikó Katalin nevét, és soha nem dolgozott több tucatnyi tagot számláló kutatócsoportok vezetőjeként. Kati mindig is fillérekből kutatott, és három évtizeden keresztül többször próbálták bizonyítani, hogy alkalmatlan. Bár félttem attól, hogy Karikó Katalin nem felel meg a Nobel-díjas kutatóval szemben támasztott modern elvárásoknak, mégis reménykedtem a díjazásában, mégpedig Alfred Nobel végrendeletének szavai miatt (amit gyakran nem vesznek figyelembe). Hiszen Nobel az emberiség számára nagy szolgálatot tevő tudósoknak szánta a díjat, és ki más jöhet szóba e szempontból a jelenlegi helyzetben jobban, mint Karikó Katalin? Kati kutatásai a legóvatosabb becslések szerint is tízmillió nagyságrendű emberélet megmentését tették lehetővé a koronavírus elleni mRNS-vakcina révén. Alfred Nobel biztosan Karikó Katalinnak adta volna a díjat, és szerencsére végül a Nobel-bizottság is erre a döntésre jutott.

– *Miért nem kapta meg tavaly vagy tavalyelőtt?*

– A Nobel-bizottság a múltban már többször is megütötte a bokáját a díjak elhamarkodott odaítélése miatt. Jó néhány olyan tudóst lehet felsorolni, akik nagyon megérdemelték volna a díjat (például Röntgen, Mengyelejev, Sabin), és bizony olyanok is vannak, akik megkapták, de később kiderült róluk, hogy nem voltak érdemek rá. Érthető a bizottság hozzáállása, hogy legalább néhány évet, sőt inkább még többet várnak a kitüntetésekkel egy-egy felfedezés után. Karikó Katalin abból a szempontból is kivételes, hogy a 21. században (rajta kívül) alig létezik eredményes magányos kutató, de ez már a 20. század végén is így volt. Egy-egy nagy felfedezés eredményeit (például a humán genom-projekt befejezését) közlő cikkekben oldalakon keresztül sorolják a több száz vagy akár ezer résztvevő kutató neveit. Tipikusan e tömeges kutatócsoportok vezetői szoktak Nobel-díjat kapni.

– *Karikó Katalin már akkor is magányos farkas volt, amikor megismerte őt?*

– Azért nem, mert én még egyetemi hallgató korában ismertem meg. Az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjában dolgoztam, és speciálkollégiumokat tartottam az akkori József Attila Tudományegyetemen. Az előadások során ismertem meg Karikó Katalint mint az évfolyama egyik legjobbját. Sok tehetséges hallgató volt az akkori évfolyamokon, Kati egyértelműen a legjobb diákok közé tartozott, de nem volt a homlokára írva, hogy Nobel-díjas lesz. Hamar nyilvánvalóvá vált azonban, hogy nagyon érdeklődik minden új ismeret iránt, és mindenben részt akar venni. Amikor elvégezte az egyetemet, ő is a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban kezdett dolgozni, tehát gyakorlatilag kollégák lettünk, bár ő a Biofizikai, én pedig a Biokémiai Intézetben dolgoztam. Hivatalosan nem volt munkakapcsolat közöttünk, de Kati minden érdekelte, és hallotta, hogy a laborunkban sejtenyészeteket tartunk fenn, azokat próbáljuk genetikailag módosítani. Egyszer megjelent nálunk, és megkérdezte, hogy bejárhatna-e hozzánk, megtanulni az általunk használt módszereket.

– *És attól kezdve közös kutatásokba kezdtek?*

– Olyan sok időt töltött a mi laborunkban, hogy egy idő után az érdeklődő külsőből munkatárs lett, bár hivatalosan soha nem volt a csoportunk tagja. Ettől függetlenül rövidesen már közölhető eredményeink születtek, így közös közleményünk is van Katalival.

– *Az mRNS már egészen korán érdekelni kezdte őt?*

– Őt a nukleinsavlaborba vették fel, ahol Tomasz Jenővel rutinszerűen szintetizáltak, módo-



Fotó: Sabin-Tóth István/Szegedi Tudományegyetem

Karikó Katalin Szent-Györgyi Albert szobra mellett

sítottak nukleotidokat és nukleinsavakat. Szerintem ott fertőzhetette meg őt az mRNS.

– *Mennyire volt előrelátható, hogy el fogja hagyni az országot?*

– Sajnos ez akkoriban teljesen természetes folyamat volt, bár Kati – érthető módon, másokhoz hasonlóan – ezt tragédiaként élte meg. Az az igazság, hogy a Szegedi Biológiai Kutatóközpontban sohasem volt annyi „státusz” és pénz, hogy a tehetséges fiatal kutatókat ott tudjuk tartani. Egykori csoportomból egy focicsapatnyi kutató távozott külföldre, és ma Berlintől Uppsalán, Aarhuson keresztül Bethesdáig, Bostonig és New Yorkig számos vezető kutató, professzor, akadémikus található, aki a mi laborunkban tanulta meg a kutatás alapjait. Sokszor állt elő az a helyzet, hogy amint megírta valaki a doktori disszertációját, rögtön állást kellett keresnie, mert nem tudtunk neki kutatói pozíciót biztosítani. És ezeket az embereket nagyon sok esetben külföldre „exportáltuk”, hiszen jó nemzetközi kapcsolataink voltak, és kint boldogan fogadták a fiataljainkat.

– *A „mi történt volna, ha” típusú kérdések értelmetlenek, de ön szerint, ha nincsen koronavírus-pandémia, valaha is felfedezik Karikó Katalin eredményeit? Kaphatott volna úgy is Nobel-díjat?*

– Hogy mi történt volna évtizedek távlatában, azt nem tudom, de az teljesen biztos, hogy a világjárvány nélkül ma kevesen ismernék Karikó

Katalin nevét. Ugyanakkor, ha a rákellenes módosított mRNS-vakcinák a jövőben beváltják a hozzájuk fűzött reményeket, akkor lehet, hogy öt-tíz év múlva azokért kapott volna Nobel-díjat.

– *Az mRNS orvosi alkalmazásához fűzött mostani remények mennyire túlfűtöttek ön szerint?*

– A vakinatechnológiában biztosan hatalmas szerepe lesz az mRNS-oltásoknak, hiszen az első módosított mRNS-en alapuló vakcinákat nem is a Covid vírusa ellen hozták létre, hanem az ebola- és a zikavírus ellen fejlesztették ki. Persze, a pandémia miatt kialakult vészhelyzetben végül a koronavírus elleni oltást kellett először bevetni élesben is, de a technológia bizonyította, hogy más kórokozók ellen is hatékony. Itt nemcsak a vírusokra kell gondolni, de más patogénekre: baktériumokra, gombákra és egyszélű parazitákra, például a malária kórokozójára is. Úgy tudom, hogy Karikó Katalin egyik kollégája, Pardi Norbert és kutatócsoportja jelenleg olyan mRNS-alapú influenzaoltáson dolgozik, amely nem szezonális, hanem legalább öt-tíz évig hatékony marad az összes influenzatörzs ellen. Ezt úgy érik el, hogy számos influenzavírus kevésbé változékony fehérjéiből raknak össze antigéneket. Húsz felett van azoknak a védőoltásoknak a száma, amelyeket daganatos betegségek elleni terápiára fejlesztenek, mások mellett a BioNTech cégnél is.

– *A rákellenes mRNS-vakcinák fejlesztése ugyanennyire reményteljes?*

– Itt különbséget kell tennünk a már kialakult daganatok és az úgynevezett tumorössejtek támadása között. Sajnos, a jelenlegi ismereteink szerint rendkívül csekély esélyét látom annak, hogy a kialakult daganatok ellen *önmagukban* a rákellenes vakcinák (akár mRNS-alapúak, akár más fajták) áttörést hozhatnak. A daganatok elleni immunválaszokat általában az gátolja, hogy a tumor mikrokozonyete megakadályozza, hogy az immunsejtek elpusztítsák a tumorsejteket. Emiatt a kialakult tumorok ellen se a sejtes, se a humorális immunitás nem tud igazán hatásos lenni. A tumorsejtekben nagyon gyakori a mutáció, a sejtek genetikailag gyorsan változnak. Ennek eredményeképpen egy daganaton belül is a sejtek genetikailag mindig heterogének. Bármelyik ellen immunizálunk, van másik tíz, amelyik más tulajdonságokkal rendelkezik, így ellenük nem véd a kialakult immunitás. De van egy terület, ahol komoly esélye van a védőoltásnak megváltoztatni a végjátékot. Ahogy a sejtek osztódnak, bizonyos utódsejtek egyre távolabb kerülnek a vérerektől, és így romlik az oxigén- és tápanyag-ellátottságuk. Erre kétféle módon reagál-

hatnak: vagy elpusztulnak, vagy visszaalakulnak, „dedifferenciálódnak” – az össejtekhez hasonló – tumorössejteké. Ezek az össejtek ezután – a szokványos daganatsejtekkel ellentétben – akár évekig-évtizedekig lapulnak, szunnyadnak osztódás nélkül, amíg valamilyen kiváltó hatás (trigger) szaporodásra nem bírja őket.

– *Mit okoz a rákterápia szempontjából, hogy a tumorössejtek nem osztódnak?*

– A tumorössejtek nyugalmi állapota azért nagy probléma, mert a kemoterápia és a sugárkezelés hatékonysága azon alapszik, hogy a folyamatosan osztódó tumorsejtek nagyon érzékenyek a DNS-t károsító környezeti hatásokra. Ezért tudja őket a sugárzás vagy a kemoterápiás hatóanyag elpusztítani. Vagyis a kemo- és sugárterápia elpusztíthatja akár az összes osztódó tumorsejtet, viszont semmi kárt nem okoz a tumorössejtekben. Ezek ott maradhatnak a daganat eredeti helyén, vagy áttét esetén egy másik szövetben. Ezután tíz vagy akár tizenöt évig szunnyadnak, míg végül valamilyen, ma még nem teljesen értett hatásra aktiválódnak, és kiújulhat – rendszerint egy sokkal rosszabb inzulatú – daganat.

– *A rákellenes védőoltások képesek támadni a tumorössejteket?*

– A tumorössejteket nem védi az immunitást gátló mikrokozonyet, amelyet az aktívan szaporodó tumorsejtek ki tudnak alakítani. A tumorössejtek markereit fel lehet kutatni: a genetikai analízis kiderítheti, hogy melyek azok a fehérjék, amelyek csak rájuk jellemzők, amelyek más sejtekben nem fejeződnek ki. E fehérjék ellen kell vakcinát kifejleszteni (akár mRNS-vakcinával), lehetőleg olyat, amelyik nem csak humorális (ellenanyag), hanem sejtes immunitást is ki tud váltani. Akkor a citotoxikus T-lymphocyták elpusztíthatják a tumorössejteket, vagy az ellenanyagokkal megjelölt tumorsejtekkel végeznek a makrofágok, vagy az aktiváló komplementrendszer. Így az oltások képesek lehetnek elpusztítani azokat a daganatsejteket is, amelyeket sem a kemoterápia, sem a sugárkezelés nem ér el. Vagyis a primer, már kialakult daganatok ellen a védőoltások *önmagukban* nem gondolom, hogy nagyon hatékonyak lehetnek a jövőben, viszont a tumorössejtek elpusztítása miatt jó kiegészítő terápiaként működhetnek a kemo- és sugárterápia mellett.

– *Mindez eléggé korlátozza a daganatellenes immunterápiában rejlő lehetőségeket.*

– A kialakult daganat nagyon sikeresen blokkolja az immunrendszer ellene való fellépését. Úgy kell elképzelni a daganatot, mint egy maffiafőnököt, aki lefizeti a rendőrséget, katonasá-

got, hogy ne zavarják a tevékenységét. Sőt, még ennél is hatékonyabb, mert nemcsak blokkolja az immunrendszert, hanem rá is veszi az immunsejteket, hogy álljanak át a „maffia oldalára”, és ezután már azok az immunsejtek fogják védelmezni a daganatot, amelyek feladata lenne az elpusztítása. Emiatt a kialakult tumor a védőoltás kiváltotta immunválaszt is általában blokkolni tudja. A tumoros sejtek, amelyek az osztódó daganatsejtek elpusztítása után ott maradnak, viszont már nem rendelkeznek védelemmel az immunrendszer ellen, ezért ellenük lehet szerepe az immunterápiának, és ezen belül például az mRNS-alapú oltásoknak. De a következő évek el fogják dönteni, hogy mindebből mi válik valóra.

– *Karikó Katalin, illetve Krausz Ferenc Nobel-díja kapcsán sokan megjegyzik, hogy velük nem gyarapodott a magyarországi kutatómunkájukért díjazott tudósok száma, hiszen mindkettejüknek „disszidálniuk” kellett, hogy a tehetségük kiteljesedhessen. Ön szerint a magyar tudomány csupán a tehetségek elindításában játszhat szerepet a világ élvonalába tartozó kutatásokban?*

– Karikó helyzete azért egyedülálló, mert a felfedezéseit olyan áldatlan körülmények között (szinte egyedül, alig érezhető kutatási támogatásokból) érte el, ami tulajdonképpen Magyarországon is adott lett volna. De ahogy már említettem, ez inkább rendellenesség, nem ez jellemzi a legnagyobb presztízsű, legnagyobb hatást kiváltó, paradigmaváltást hozó kutatómunkát, amit általában Nobel-díjjal jutalmaznak. Gondoljunk csak arra, milyen sci-fibe illő csodaberendezések segítettek másik díjazottunk, Krausz Ferenc kutatásait! Ha megvizsgáljuk, hogy az utóbbi évtizedekben milyen hatalmas infrastruktúrát, rengeteg pénzt és nagy kutatócsoportokat igénylő eredmények kapták a Nobel-díjakat, akkor azt kell mondjuk, hogy ezek Magyarországon jószíval elképzelhetetlenek lennének.

– *Ön szerint mit köszönhet Karikó Katalin Magyarországnak?*

– Persze, most sokan verik a mellüket, és azt állítják, hogy a mai Magyarországnak milyen sok köze van ezekhez a díjakhoz. De Karikó Katalin és Krausz Ferenc is évtizedekkel ezelőtt végeztek el az egyetemet. Az akkori (sok szempontból nehezen elviselhető) viszonyok között elég természetes volt, hogy falusi gyerekek számára is adott volt a lehetőség, hogy egyetemre járhassanak, és később akár kutató legyen belőlük. Ma sokkal nehezebb kitörni a földpadlós, nádtetős elszigeteltségből. A ma ott élő emberek hozzáállása, de a társadalom hozzáállása is más. Ahogy mindkét friss Nobel-díjasunk hangsúlyozta, akkoriban sok olyan tanár volt, akik meglátták a



Fotó: Sahin-Tóth István/
Szegedi Tudományegyetem

Karikó Katalin, a Szegedi Tudományegyetemen a tiszteletére szervezett ünnepségen

tehetséges gyerekekben a lehetőséget, és egyengették, egyengetni tudták azok pályáját az egyetem felé. Karikó is, Krausz is nem győzik ismételni, hogy az általános és középiskolai tanáraik milyen sokat tettek azért, hogy végül kutatók lehessenek.

– *Ez miben változott ön szerint?*

– Ma az a hivatalos álláspont, hogy „nem kell minden iskolában kémia tanár”. Amikor a mai iskolákban sokszor képesítés nélküli vagy más szakos tanár tanítja a természettudományokat (mert a csökkenő óraszámok miatt nem lenne meg a heti kötelező óraszám, szaktanárok pedig nincsenek), akkor nem hiszem, hogy fel lehet fedezni az összes tehetséges gyereket. Milyen szintű fizikát fognak tanítani a középiskolában azok a tanárok, akiket közepes érettségivel vesznek fel manapság az egyetemre? Óriási baklövés, hogy már a nyelvvizsgát sem követeljük meg a diplomásoktól, amivel nyelvi karanténba zárva hagyjuk őket, mert az a vélemény, hogy az oktatás ingyenes, csak a diplomáért kell fizetni. Miközben az angolul tudók számára a világ legjobb egyetemlein oktató legjobb professzorok előadásai hozzáférhetők az interneten. Karikó Katalin annak idején egyetemistaként közel világszínvonalú laborokban, az akkor legkorszerűbb műszerek között tanulta a szakmát. Ma egyre több hallgatónk van, de ez a lehetőség egyre kevesebb hallgatónk számára hozzáférhető.

Az interjút készítette:
Kovács Sándor