KOÇ ÜNİVERSİTESİ'NDEN COVID-19'LA SAVAŞTA YENİ BİR AŞAMA

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden doktora sonrası (Postdoc) araştırmacı Dr. Alişan Kayabölen ve ekip arkadaşları, çok önemli bir başarıya imza atarak Covid-19 salgınına neden olan SARS-CoV2 ile mücadelede yeni bir molekül tasarladılar. Tuğba Bağcı Önder ile bu çalışmanın detaylarını konuştuk.

Küresel pandemide 2,5 yılı geride bırakırken artık daha güçlüyüz. Bilim insanları değerli çalışmalarıyla bize hastalıkla savaş için yeni silahlar sunmaya devam ederken Koç Üniversitesi araştırmacıları bu konuda çok büyük bir adım attı. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (KUTTAM) araştırmacı Dr. Alişan Kayabölen ve ekip arkadaşları, Covid-19 salgınına neden olan SARS-CoV2'ye karşı bir molekül tasarlayarak çok önemli bir başarıya imza attı. Araştırmalarının sonuçları ise geçtiğimiz haftalarda, etki değeri çok yüksek olan "Advanced Science" adlı bilimsel yayın organında yayımlandı. Konunun ayrıntılarını Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder'den dinledik.

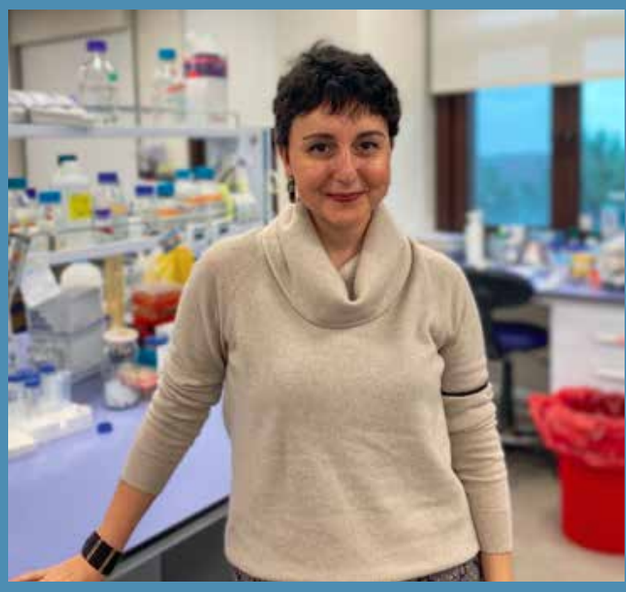
Covid-19'a karşı geliştirdiğiniz molekülün çalışma prensibini bir de sizden dinleyebilir miyiz?

Pek çoğunuzun bildiği gibi, Covid-19'a neden olan SARS-CoV-2'nin (şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2) hücrelere girmek için kullandığı bir reseptör var. Yuvarlak yapıdaki bu virüsün üzerinde bulunan "spike" yani "diken" proteinleri, "host" yani "konak" hücrelerinin üzerindeki ACE2 reseptörüne bağlanarak hücrelerin içine giriyor. Günümüzde pek çok virüsün hangi yolla ve hangi reseptörleri kullanarak hücrelere girdiği biliniyor. Bizim geliştirdiğimiz molekül, bir nevi yalancı reseptör. Yani ACE2 reseptörü gibi, fakat virüsün hücreye girmeden önce onun etrafını çevreleyip onu bloke eden ve virüsün hücrelerin içine girmesini engelleyen, protein bazlı bir molekül. Virüs, hücreden bağımsız bir şekilde bizim molekülle karşılaştığında gidip ona bağlanacak. Yani bu sayede konak hücreleri enfekte edemeyecek. Dolayısıyla enfeksiyon kapasitesini istenen miktarda düşürebilen bir molekül. Bizim çalışmamızdaki yenilik, molekülümüzü ACE2 reseptörünü baz alarak özel bir tasarımla yaratmamız. Burada neyi sağladık? Normalde tek tek bulunan ACE2 bazlı moleküller, bizim tasarımımızla birbirine kenetlenerek virüse çok daha verimli şekilde bağlanıyor. Dolayısıyla virüsle karşılaştığında çok hızlı bir şekilde virüsü kavrayıp onların enfeksiyon kapasitesini bloke etmesini sağlıyor diyebiliriz.

> *"Virüs, hücreden bağımsız bir şekilde bizim molekülle karşılaştığında gidip ona bağlanacak. Yani bu sayede konak hücrelerini enfekte edemeyecek. Dolayısıyla enfeksiyon kapasitesini istenen miktarda düşürebilen bir molekül."*

Araştırmanızın sonuçlarında göze çarpan bulgular nelerdir?
Pek çok şey söylenebilir aslında ama göze çarpan iki çok önemli kısım var. Birincisi, bizim tasarladığımız bu molekül, muadillerine ya da virüs reseptör bazlı diğer çalışmalarda kullanılan moleküllere oranla 100 kat daha etkili. Deneysel çalışmalarımızda, laboratuvarda yalancı virüs sistemlerinde de 100 kat daha etkili olduğunu ortaya koyduk. Hastanemizde bulunan Koç Üniversitesi İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUİSCİD) bünyesindeki BSL-3 laboratuvarlarında ve Prof. Dr. Füsun Can ve ekibi ile yaptığımız çalışmalarda, molekülümüzün canlı virüse karşı da çok etkili olduğu görüldü. Bu çok çarpıcı bir sonuç. Biz de bu kadar iyi bir verim beklemiyorduk. Makaleyi de güzel bir yere taşıyan, özelleşmiş bu yapının gerçekten çok verimli olduğunu göstermemiz oldu. İkinci önemli nokta ise bu molekül test ettiğimiz tüm varyantlara karşı etkili, omicron dâhil. Biz çalışmamızı tamamladığımızda henüz omicron vardı, sonraki varyantlar henüz oluşmamıştı. Fakat bizim hipotezimiz bu moleküler yapının diğer varyantlara karşı da etkili olacağı yönünde. Çünkü virüs hücreye girmek için ister istemez reseptörü kullanıyor. Virüs ne kadar mutasyona uğrarsa uğrasın reseptöre bağlanma kapasitesini güçlendiriyor ve hücreleri enfekte ediyor. Bizim molekülümüz de virüsün bu özelliğini kullanmış oluyor. O hücreye ne kadar çok girmek isterse bizim molekül de virüse o kadar çok yapışmak isteyecek ve başarılı olacak. Bunu omicron dâhil 6-7 varyantta gösterdik.

PROF. DR. TUĞBA BAĞCI ÖNDER



Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder, lisans eğitimini Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde tamamladı, doktora çalışmalarını Tufts University School of Medicine'da gerçekleştirdi. Daha sonra doktora sonrası araştırmacı olarak Harvard Medical School'da görev yaptı, 2012 yılında Koç Üniversitesi'ne katılarak "Beyin Kanseri Araştırma Laboratuvarı"nı kurdu. Bugüne dek TÜBİTAK, Royal Society, European Union ve KUTTAM başta olmak üzere pek çok kurumdan destek aldı; Loreal Women in Science, BAGEP ve Sedat Simavi Sağlık Bilimleri ödülleri sahibi.

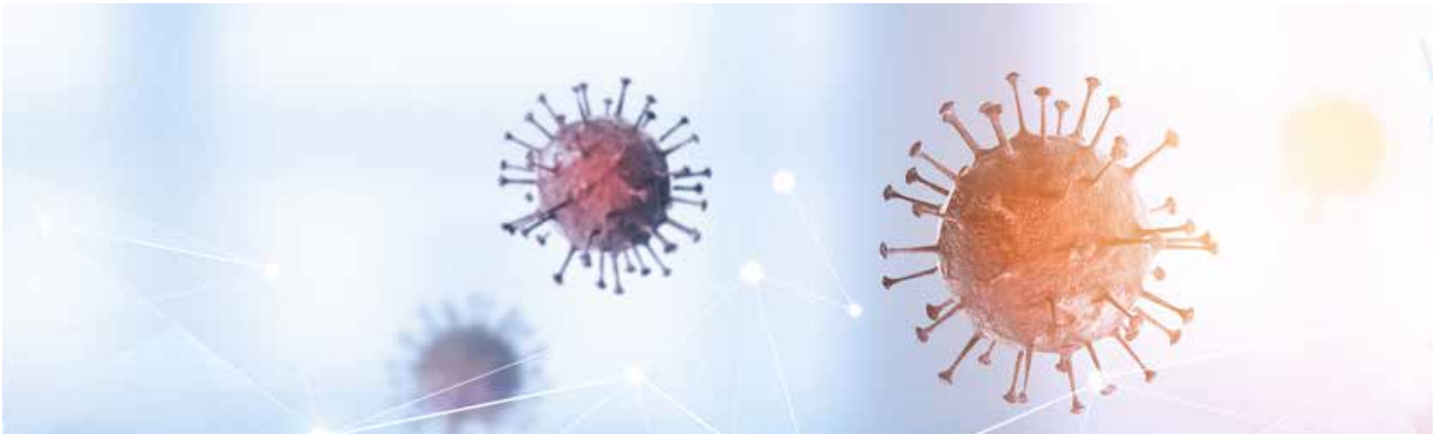
Bu molekül hangi formlarda uygulanarak vücuda yerleştirilmesi hâlinde Covid-19'a karşı önleyici olabilir?

Bunu aşı gibi düşünmeyelim, çünkü bu molekülün bir bağışıklık cevabı yaratma kapasitesi yok. Biz bunu bir ilaç olarak tasarladık. Günümüzde kullanılan pek çok antiviral ilaç, virüsün hücreye girdikten sonra içerde çoğalmasını engelliyor. Bizim tasarladığımız ilaç ise virüsün içeriye girmesini engelleyen, tamamen virüse spesifik tasarlanmış bir ilaç. Biz bu ilacı hastalık teşhisinden hemen sonra verirsek oldukça etkili olabileceğini düşünüyoruz. Yani aşı gibi değil, ilaç gibi uygulandığında virüsün civardaki hücreleri enfekte edip tamamen yayılmasını epey iyi engelleyebileceğini öngörüyoruz.

Geliştirilmesi muhtemel bu ilaç, hasta semptom gösterdikten ya da ağırlaştıktan sonra alındığında ne derece faydalı olur?
Bunların çalışılması gerekiyor; henüz klinik çalışmaları yapılmış bir ilaç değil. Bizim molekülle yapılacak bir ilacın ne kadar efektif olacağı, hangi aşamalarda uygulandığında hastalığın gidişatını durduracağı çok önemli konular. Bunların klinik çalışmalarda ele alınması gerekir. Her şekilde virüsün bir yükü var, dolayısıyla semptomlar da virüsün yüküyle ilişkili. Yüksek virüs miktarına maruz kalınca hastalık ağır geçiyor. Tabii ki vücuttaki başka faktörler, bağışıklık sisteminin ne kadar güçlü olduğu vs. çok önemli ama virüs yükü de önemli. Dolayısıyla ilacı ileriki aşamalarda alsanız bile virüsün çoğalma döngüsünü yavaşlatabilirsiniz. Öte yandan, "long-covid" yani Covid-19'un uzun vadeli etkilerine ne kadar faydalı olabileceğine dair henüz bir fikrimiz yok. Ağır seyreden hastalıklarda, hastanede oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda alternatif bir ilaç tedavisi olabilir.

> *"Pek çok antiviral ilaç, virüsün hücreye girdikten sonra içerde çoğalmasını engelliyor. Bizim tasarladığımız ilaç ise virüsün içeriye girmesini engelleyen, tamamen virüse spesifik tasarlanmış bir ilaç."*

Koç Üniversitesi'nin bu araştırmayı yapmanıza olanak kılan imkânları neler oldu?
Koç Üniversitesi olmasa biz bu araştırmayı yapamazdık. Biz normalde immünoloji veya viroloji çalışan bir laboratuvar değiliz. Biz kanser biyolojisi laboratuvarıyız. İlaçlarla, ilaç tasarımlarıyla ilgileniyoruz ve hiç enfeksiyon hastalıklarıyla ilgimiz olmamıştı. Pandemi başladığında ve laboratuvarlara erişim kısıtlandığında kafa kafaya verdik ve bu konuda okumaya başladık. Özellikle Alişan Kayabölen ve yine KUTTAM'da doktora yapan iki arkadaşı, Uğur Akcan ve Doğancan Özturan, bu molekülün tasarımıyla ilgili fikirlerini ortaya attı. “Hocam, yapalım mı?” dediler ama biz laboratuvara giremiyoruz. Nasıl yapacağız? Her şeyden önce KUTTAM bize kapılarını açtı. Fikri beğendi. O zamanki KUTTAM Direktörü Prof. Dr. İhsan Solaroğlu, bize çok büyük destek verdi. Hem manevi destek verdi ve kapıları açtı, “Girin çalışın” dedi; hem de maddi destek verildi, bu iş için fon ayrıldı. Dolayısıyla tüm malzemelere ve cihazlara erişimimiz Koç Üniversitesi laboratuvarlarında sağlandı. Çalışmanın başarılı olmasındaki en önemli etken ise küçük bir ekiple, kendi kendimize laboratuvarın bir köşesinde, “Ne yapsak, şöyle mi yapsak, böyle mi yapsak?” diye başladığımız bu çalışmanın ortak bir çalışmaya dönüşebilmiş olması. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çok güçlü bir enfeksiyon hastalıkları bölümü var. Bu bölümle iç içe çalışan KUISCID, BSL-3 laboratuvarlarında gerçek virüsle deneyler yapabilen Türkiyede’ki çok az sayıdaki merkezden biri. Onlara hemen, “Bizim böyle bir molekülümüz var, test eder misiniz?” dedik. Onlar da zaman ayırdılar, fon ayırdılar ve bizim moleküllerin etkinliğini test ettiler. İş burada bitmedi. Bir de hayvan deneyleri yapalım dedik. Ülkemizde Covid-19 hastalık modellerini hayvanlarda çalışabilen çok az sayıdaki merkezden birisi TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi. Oradaki hocalarla görüştük. Onlar da bizim molekülümüzü kendi enfeksiyon modellerinde, covid enfeksiyon modellerinde hızla denediler. Orada da iyi bir sonuç aldık. Koç Üniversitesi, sıra dışı fikirleri destekleyen bir kurum. Hiç kimse laboratuvara giremiyorken bu çalışmayı iyi yapabilmemiz için bize laboratuvar kapılarını açtılar ve her türlü desteği verdiler. Yurt dışında yapabileceğimiz kadar iyi bir çalışmayı tamamen yurt içinde yapabildik.



Peki bu teknoloji sadece Covid-19'a karşı mı önleyici? Yoksa başka viral hastalıklara da uygulanabilir mi?
Aslında bu molekül covid'e özgü. Fakat teorisi pek çok viral enfeksiyona uygulanabilir. Zira daha önce de söylediğim gibi çoğu virüsün hücreye giriş mekanizması biliniyor, reseptörü biliniyor. Yeni ortaya çıkan virüslerle ilgili ilk araştırılan bilgi de genelde hücreye hangi reseptörle girdiği. Reseptörlerin bilindiği her viral enfeksiyon için bu virüsü dışarıdan kaplayıp yakalayacak reseptör bazlı molekülün geliştirilmesi mümkün. Dolayısıyla fikir, teoride birçok viral enfeksiyon için kullanılabilir. Ama pratikte şu an için ürettiğimiz, covid özelindeydi.

DR. ALİŞAN KAYABÖLEN

Dr. Alişan Kayabölen lisans eğitimini 2012 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nde tamamladı, yüksek lisans derecesini yine ODTÜ'de Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nden aldı. Doktora çalışmalarına Koç Üniversitesi Hücresel ve

Moleküler Tıp Bölümü'nde devam etti, Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder'in danışmanlığında "beyin tümörlerinde IDH mutasyonunun etkisi ve IDH-mutant tümörlerin epigenetik tedavi yaklaşımlarına cevabı" üzerine çalıştı. Aynı zamanda, CRISPR-temelli gen düzenleme sistemleri geliştirerek, dirençli beyin tümörü hücrelerinde ilaç hassasiyetini artırma amaçlı projelerde çalıştı. Covid-19 pandemi sürecinden itibaren KUTTAM bünyesinde doktora sonrası araştırmacı olarak çalışmaya başlayan Dr. Kayabölen genetik mühendislik yaklaşımlarıyla koronavirüs enfeksiyonunu bloklamaya yönelik araştırmalar yürüttü. Dr. Kayabölen, lisans ve yüksek öğrenimi boyunca TÜBİTAK BİDEB tarafından doğrudan bursiyer olarak desteklendi. Temmuz 2022'den itibaren Massachusetts Institute of Technology (MIT) Abudayyeh-Gootenberg Laboratuvarı'nda doktora sonrası araştırmacı olarak çalışmalarını sürdürüyor.

Bu konuda önümüzdeki günlerde nasıl bir yol izleyeceksiniz?
Zor bir soru. Bu molekülün büyük çapta üretilmesi gerekiyor ve pahalı bir molekül. Aslında pandeminin ilk zamanlarında dünyada virüslerin hücreleri enfekte etme yetkinliğinin bu tür yaklaşımlarla engellenebildiği çalışıldı. Bunun üzerine bizimkinden daha basit reseptör bazlı moleküller üretildi, klinik denemelerde de çalışıldı. Fakat başarılı sonuçlar alınamadı. Daha sonra bunları biraz daha geliştirdiler. İkili, üçlü versiyonları yapıldı. Şimdi onlar klinik denemelere hazırlanıyor. Bizim molekülümüz bunlardan daha iyi çalışıyor, ama ilaç firmaları tarafından geliştirilmesi, insan kullanımına hazır hâle getirilmesi gerekiyor.
Protein bazlı bir ilaç, dolayısıyla tasarımını ortaya koymuş olsanız bile üretim aşaması biraz meşakkatli. Çok yüksek düzeyde üretilmesi ve klinik deneylerle test edilmesi gerekiyor. Biz bunu üniversite bütçesiyle ya da bireysel çalışmayla yapamayız. Dolayısıyla şu anda bunun patent başvurusuyla da ilgileniyoruz. Bir ilaç firması bizi destekleyip üretime girmeyi kabul ederse o zaman biz de hastalarda uygulayabilecek miktarda ve kalitede molekül üretebilir ve bunu test edebiliriz.
Öte yandan bilimsel anlamda benim laboratuvarımın bir kolu artık bu alanda devam edecek. Madem böyle başladık, dosyayı kapatmıyoruz. Bir ekip kurdum. Bu ekip, reseptör bazlı hastalıklarda bu tür moleküllerin dizaynı ve uygulamasıyla ilgili çalışmaya devam edecek. Fakat dediğim gibi klinik anlamda bizim laboratuvar kapasitemiz yeterli gelmez.

> *"Koç Üniversitesi, sıra dışı fikirleri destekleyen bir kurum. Hiç kimse laboratuvara giremiyorken bu çalışmayı iyi yapabilmemiz için kapılarını açtılar ve her türlü desteği verdiler."*

Bu reseptörü bloke etmeyi hedefleyen yaklaşımlar dünyada öncelikli hâle gelmiş. Diğer araştırmalar ne durumda?
Reseptörün ilk hâli klinikte denendi. Fakat Faz 2 aşamasında geri çekildi çünkü etkisinin yeterince iyi olmadığı ortaya çıktı. Henüz pandeminin başıydı, ilk varyantlar vardı. Ardından aşılar çıktı. Aşı, bu pandemilere ve viral enfeksiyonlara karşı en önemli silahımız. O süreçte reseptör bloke etmeyi hedefleyen çalışmalar biraz yavaşladı. Fakat daha sonra bu reseptörlerin daha iyi formları dünyadaki başka gruplar tarafından oluşturuldu. Şimdi onlar da deneniyor. Yani bizden ötede olan çalışmalar var. Fakat sonuçları henüz yayımlanmadı. Bizim molekülümüz laboratuvar ortamında hepsinden daha iyi çalışıyor.

Prof. Dr. Tuğba Bağcı Önder ve Dr. Alişan Kayabölen laboratuvarda çalışırken...

Bilimsel olarak bu çalışmalara devam edebilmek için bir ekip kurduğunuzu söylediniz. Neler yapacaksınız birlikte?
Şimdi biz reseptör sayesinde virüsün içeri girmesini engelliyoruz. Bununla beraber yapmak istediğimiz başka şeyler de var. Geçtiğimiz yıllarda Nobel ödülü alan genom düzenleme aracı CRISPR-Cas9 teknolojisiyle virüsün kendi genomunu parçalamayı düşünüyoruz. Buna benzer birkaç yaklaşım daha tasarladık. Epey yenilikçi yaklaşımlar oldukları için sadece Koç Üniversitesi fonuyla devam ediyoruz. Öte yandan bizim bu molekülle ilgili makalemiz yayımlandıktan sonra büyük iş birliği teklifleri geldi. Mesela Avustralya'da tamamen covid üzerine çalışan ekiple iş birliği içinde çalışmaya devam ediyoruz. Bu molekülleri biz üretiyoruz ama oraya göndermede sıkıntı yaşıyoruz, çünkü Türkiye'den Avustralya'ya biyolojik materyal gönderimi olmuyormuş. Buna benzer sorunlar yaşasak da dünyanın öncü ekipleriyle iş birliği içinde çalışmaya devam edeceğiz. Bilimsel anlamda yenilikçi tasarımlara, biyolojik tasarımlara da devam edeceğiz. Bu üç kişilik ekip şu an için bu çalışmalara devam edecek. Ama laboratuvarda, benim asıl araştırma alanım olan kanser biyolojisi ve kanser ilaç direnci konuları da daha geniş bir ekiple çalışılmaya devam edilecek elbette.

“Önümüzdeki dönemde yapmak istediğimiz başka şeyler de var. Buna benzer birkaç yaklaşım daha tasarladık. Epey yenilikçi yaklaşımlar oldukları için henüz sadece Koç Üniversitesi fonuyla devam ediyoruz.”

Aslında çalışmalarınızı birkaç farklı alanda yürütüyor olacaksınız...

Evet. Ben sinir bilimciyim, yıllardır beyin kanserleri üzerine çalışıyorum. Orada sorulmamış ve cevaplanmamış çok soru var. “Tuğba Bağcı Önder kimdir, ne çalışır?” dendiğinde “Covid çalışır” veya “İmmünoloji çalışır” cevabını alamazsınız aslında. Şans eseri kendimi bu alanda buldum ama çok şey öğrendim. Covid uzmanı değilim ama moleküler mühendislik yaklaşımıyla ilaç tasarımları yapıp burada kendimi konumlamış oldum.