

Sajtóközlemény

A [Karolinska Intézet Nobel-bizottsága](#)

ma úgy döntött, hogy a 2023-as orvosi és élettani Nobel-díjat

megosztva

Karikó Katalinnak és Drew Weissmannak ítéli

a nukleozidbázis-módosítás terén tett felfedezéseikért, amelyek lehetővé tették a Covid-19 ellen hatásos mRNS-vakcinák kifejlesztését.

A két Nobel-díjas felfedezéseinek alapvető szerepük volt a Covid-19 elleni hatékony mRNS-vakcinák kifejlesztésében a 2020 elején kezdődött pandémia során. Korszakalkotó eredményeik alapjaiban változtatták meg az mRNS és az immunrendszer kölcsönhatásáról meglévő tudásunkat. Ezzel hozzájárultak ahhoz, hogy a jelenkor egyik legnagyobb közegészségügyi fenyegetésével szemben példátlan gyorsasággal sikerült megalkotni a védőoltást.

Vakcinák a pandémia előtt

A védőoltások elősegítik, hogy egy meghatározott kórokozó ellen immunválasz alakuljon ki a szervezetben. Ennek köszönhetően az immunrendszer már előnyös helyzetből kezdheti meg a harcot, ha később valóban találkozik az adott patogénnel. Már régóta léteznek előtt vagy legyengített vírusokon alapuló védőoltások, amelyekre jó példa a gyermekbénulás (poliomielitisz), a kanyaró vagy a sárgaláz elleni vakcina. 1951-ben Max Theiler kapta az orvosi-élettani Nobel-díjat a sárgaláz elleni vakcina kifejlesztéséért.

A molekuláris biológia utóbbi évtizedekben lezajlott fejlődésének hála a kutatók kifejleszthették a különálló víruskomponenseket – és nem a teljes vírust – tartalmazó védőoltásokat is. Ezekhez a vírus genetikai kódjának részleteit használják – általában azokat a géneket, amelyek a kórokozó felszíni fehérjéit kódolják. E gének segítségével legyártják azokat a fehérjéket, amelyek a vírust semlegesítő antitestek képződését stimulálják. Ilyen elven működik a hepatitisz B és a HPV (humán papillomavírus) elleni oltás.

Emellett a vírus genomjának részleteit ártalmatlan hordozóvírusba (vektorba) is zárhatják, mint például az ebola elleni vakcinában. Amikor a vektorvakcinákat beadják az embernek, a sejtekben elkezdnek termelődni a kiválasztott vírusfehérjék, majd stimulálják a megcélzott vírus elleni immunválaszt.

A teljes vírust, fehérjét, illetve vektort tartalmazó vakcinák előállításához hatalmas méretű sejt kultúrákra van szükség. Ez az eljárás nagyon forrásigényes, így a gyors oltóanyaggyártás kapacitása korlátozott, ami hátráltatja a helyi és világszerte elleni fellépést. Ezért a kutatók már régen próbáltak olyan vakcinatechnológiát kidolgozni, amely független a sejt kultúráktól – de e cél nagyon nehéznek bizonyult.

Az mRNS-vakcinák: egy reményteljes ötlet

A sejteinkben a DNS-ben kódolt genetikai információ először hírvivő RNS-ekre (mRNS) kerül át, amelyek aztán a fehérjeszintézis mintájául szolgálnak. Az 1980-as években sejt kultúrát nem igénylő mRNS-termelő eljárásokat fejlesztettek ki – ezeket nevezték *in vitro* transzkripciónak. E lépés döntő jelentőségűnek bizonyult, és számos területen felgyorsította a molekuláris biológiai módszerek fejlődését. Ezzel egy időben az mRNS-technológia védőoltások és gyógyító eljárások kifejlesztésére való felhasználásának ötlete is megszületett, de ekkor még számos akadályba ütközött. Az *in vitro* transzkripcióval készített mRNS-ről azt tartották, hogy instabil, és nagyon nehéz célba juttatni. Ezért kifinomult lipid hordozórendszert kellett kifejleszteni az mRNS beburkolására. Emellett az *in vitro* termelt mRNS gyulladásszerű folyamatokat indított be. Így a klinikai célú mRNS-technológia iránti lelkesedés korlátozott maradt.

De ezek az akadályok nem szegték kedvét Karikó Katalin magyar biokémikusnak, aki elhivatottan fejlesztette a terápiás célú mRNS-eljárásokat. Víziónál, miszerint a gyógyításban használható mRNS megalkotása lehetséges, az 1990-es években is hű maradt, amikor a Pennsylvániai Egyetem docenseként dolgozott – annak ellenére, hogy nem volt egyszerű meggyőznie a kutatási támogatásokról döntő intézményeket a projekt finanszírozásáról. Ekkor ismerkedett meg egy új egyetemi kollégával, az immunológus Drew Weissmannel. Weissmant a dendritikus sejtek érdekelték, amelyek fontos szerepet játszanak a kórokozók immunrendszer általi felderítésében, illetve a vakcinák kiváltotta immunválaszban. Hamarosan gyümölcsöző együttműködés alakult ki közöttük, amit új ötleteik még jobban megerősítettek: arra fókuszáltak, milyen kölcsönhatás van az RNS különböző típusai és az immunrendszer között.

Az áttörés

Karikó és Weissman felfedezték, hogy a dendritikus sejtek idegen anyagként ismerik fel az *in vitro* átírt mRNS-eket, ami miatt aktiválódnak, és gyulladásos választ kiváltó jelzőmolekulákat bocsátanak ki. A kutatók azon töprengtek, hogy ezeket az *in vitro* átírt RNS-molekulákat miért tekinti idegennek az immunrendszer, miközben az emlőssejtekből származó mRNS-ek nem váltottak ki ilyen reakciót. Karikó és Weissman felismerték, hogy a különböző típusú mRNS-eknek valamilyen kritikus fontosságú tulajdonságukban különbözniük kell egymástól.

Az RNS négy bázist tartalmaz, amelyeket A, U, G és C betűkkel rövidítenek. Ezek a DNS A, T, G és C bázisainak felelnek meg – ezek a genetikai kód betűi. Karikó és Weissman tudták, hogy az emlőssejtekből származó RNS bázisai gyakran módosultak kémiaiailag, miközben az *in vitro* átírt RNS-ek bázisai nem. Felmerült bennük, hogy talán az *in vitro* átírt RNS-ekből hiányzó módosult bázisok magyarázhatják a nem kívánt gyulladásos reakciót. Ezt megvizsgálandó különböző mRNS-variánsokat hoztak létre, mindegyikben egyedi módon módosítva a bázisokat. Ezután e molekulákat bemutatták a dendritikus sejteknek. Az eredmény megdöbbenő volt: a gyulladásos válasz szinte teljesen eltűnt, amikor az mRNS módosított bázisokat tartalmazott. Ez a felismerés paradigmaváltást hozott a tudásunkban arról, hogy a sejtek hogyan ismerik fel, és hogyan reagálnak az mRNS különböző típusaira. Karikó és Weissman azonnal megértették, hogy a felfedezésüknek mélyreható következményei vannak az mRNS terápia felhasználására. E kulcsfontosságú eredményeket 2005-ben, vagyis 15 évvel a koronavírus-járvány előtt publikálták.

A 2008-ban, majd 2010-ben publikált újabb vizsgálataikban Karikó és Weissman kimutatták, hogy a módosítatlan bázisokat tartalmazó mRNS-ekkel ellentétben a módosított bázisú mRNS bejuttatása jóval intenzívebbé tette a fehérjetermelést. E hatás annak volt köszönhető, hogy ekkor a fehérjetermelést szabályozó egyik enzim kevésbé aktiválódott. Karikó és Weissman felfedezései tehát egyszerre csökkentették a gyulladásos választ és növelték a fehérjetermelést – ezzel elhárították az mRNS klinikai alkalmazása előtt álló legnagyobb akadályokat.

Az mRNS vakcinák a gyakorlatban is bizonyították a bennük rejlő lehetőségeket

Az mRNS-technológia iránti érdeklődés elkezdett erősödni, mígnem 2010-ben már több cég is az eljárás kifejlesztésén dolgozott. Igyekeztek védőoltásokat fejleszteni a Zika-vírus és a

MERS-CoV ellen (utóbbi a SARS-CoV-2 közeli rokona). A Covid-19-pandémia kitörése után két vakcinát is rekordsebességgel fejlesztettek ki, amelyek a SARS-CoV-2 felszíni fehérjéjét kódoló, bázismódosított mRNS-t tartalmaztak. Nagyjából 95 százalékos védőhatásukról számoltak be, és már 2020 decemberében engedélyezték mindkét védőoltást.

Az mRNS-vakcinák kifejlesztésének lenyűgöző rugalmassága és gyorsasága kikövezte az új platform más fertőző betegségek elleni bevetéséhez vezető utat. A jövőben a technológia bizonyos ráktípusok elleni terápiás fehérjék bejuttatására is alkalmas lehet.

A SARS-CoV-2 ellen gyorsan kifejlesztettek számos más, eltérő módszert alkalmazó védőoltást is, és együttesen több mint 13 milliárd dózis Covid-19-vakcinát adtak már be a világon. A vakcinák több millió életet mentettek meg, és sokkal több súlyos megbetegedést előztek meg – ez pedig lehetővé tette, hogy az élet visszatérjen a megszokott kerékvágásba. Az RNS bázismódosításának jelentőségével kapcsolatos alapvető felfedezéseik révén az ez évi Nobel-díjasok alapvető módon járultak hozzá e sorsfordító eredményhez korunk egyik legnagyobb egészségügyi fenyegetésének idején.

Kulcsfontosságú publikációk

Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. and Weissman, D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23, 165–175 (2005).

Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S. and Weissman, D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 16, 1833–1840 (2008).

Anderson, B. R., Muramatsu, H., Nallagatla, S. R., Bevilacqua, P. C., Sansing, L. H., Weissman, D. and Karikó, K. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res* 38, 5884–5892 (2010).

Karikó Katalin 1955-ben született a magyarországi Szolnokon. A szegedi József Attila Tudományegyetemen szerzett PhD-t 1982-ben, majd 1985-ig az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjában végzett posztdoktori kutatásokat. Ezután a philadelphiai Temple Egyetemen, illetve a bethesdai Egészségtudományi Egyetemen folytatta posztdoktori kutatásait. 1989-ben docenssé nevezték ki a philadelphiai egyetemen, ahol 2013-ig dolgozott. Ezután a BioNTech RNA Pharmaceuticals cég alelnöke, később pedig szenior

alelnöke lett. 2021 óta a Szegedi Tudományegyetem professzora és a Pennsylvaniai Egyetem Perelman Orvosi Karának adjunktusa.

Drew Weissman 1959-ben született az Egyesült Államokban, a massachusettsi Lexingtonban. Orvosi diplomáját, majd PhD-fokozatát a Bostoni Egyetemen szerezte 1987-ben. A klinikai gyakorlatát a Harvard Egyetem Orvosi Karához tartozó Beth Israel Diakónus Orvosi Központban, posztdoktori kutatásait pedig az USA Országos Egészségi Intézeténél (NIH) végezte. 1997-ben Weissman kutatócsoportot alapított a Pennsylvaniai Egyetem Perelman Orvosi Karán. Jelenleg a vakcinakutatás „Roberts család” professzora, illetve az egyetem RNS-innovációs Intézetének igazgatója.