



Ingileif Jónsdóttir

prófessor emerita í ónæmisfræði við lækna-deild Háskóla Íslands og deildarstjóri smit- og bólgusjúkdóma hjá Íslenskri erfðagreiningu

Nóbelsverðlaunin í lífeðlisfræði eða læknisfræði 2023

Uppgötvanir nóbelsverðlaunahafanna Katalin Karikó og Drew Weissman skiptu sköpum fyrir þróun mRNA-bóluefna gegn SARS-CoV-2 veirunni sem veldur COVID-19. Karikó er ungverskur lífefnafræðingur sem vann að þróun aðferða til að nota mRNA til meðferðar en Weissman er bandarískur ónæmisfræðingur sem vann að rannsóknum á angafrumum, en þær gegna lykilhlutverki við að greina sýkla og ræsa T-frumur og vekja ónæmissvar gegn sýklum og bóluefnum. Samstarf Karikó og Weissman við Háskólann í Pennsylvaníu um rannsóknir á áhrifum ólíkra gerða mRNA á ónæmiskerfið leiddi til uppgötvana sem gjörbreyttu skilningi okkar á þeim og voru forsenda þess að það tókst að þróa bóluefni gegn COVID-19.

Bólusetning vekur ónæmissvar gegn sýkli og getur verndað einstaklinga gegn sjúkdómi af hans völdum. Sum bóluefni vernda líka gegn sýkingu, smiti og dreifingu sýkils og geta jafnvel útrýmt sýklum, eins og bólusóttarveirunni sem var útrýmt árið 1979. Flest veirubóluefni byggja á dauðum eða skaðlausum veikluðum veirum, einstökum veirusameindum eða veirufurjum, sem innihalda gen fyrir yfirborðsprótein veira.

Tímabrek frumuræktun er flöskuháls við framleiðslu hefðbundinna veirubóluefna. Þróun DNA- og mRNA-bóluefna hófst fyrir um 30 árum^{1,2} og framleiðsla þeirra er fljótvirkari og án frumuræktunar. DNA-bóluefni vekja dauf ónæmissvör í mönnum, þrátt fyrir lofandi niðurstöður rannsókna í tilraunadýrum. Þegar tókst að framleiða mRNA án frumuræktar með *in vitro* umritun fæddust hugmyndir um notkun mRNA til að þróa bóluefni og meðferðarúræði. mRNA getur ekki innlimast í erfðamengi lífvera, sem er mikilvægt öryggisatriði. Ókostur *in vitro* framleidds mRNA er óstöðugleiki, svo hjúpun í fituagnir er nauðsynleg til að forða niðurbroti. Annar ókostur *in vitro* framleidds mRNA, sé því sprautað í lífverur, er myndun bólgusvars, sem er óæskilegt fyrir klíniska notkun.

Karikó og Weissman uppgötvaðu að mRNA sem er framleitt *in vitro* er ólíkt því sem myndast í okkar frumum og angafrumum greina *in vitro* framleitt mRNA sem framandi og mynda bólgusvar. Þau framleiddu því mRNA *in vitro* sem innihélt samskonar núkleósíðbasabreytingar og verða á mRNA sem frumur líkamans framleiða og gátu þannig komið í veg fyrir bólgusvar angafrumna. Breyttir núkleósíðbasar draga úr tengingu mRNA við viðtakana TLR3, TLR7 og TLR8, en hlutverk þeirra er að greina veiru-RNA og virkja angafrumur. Aðeins breytt úridín (m5U, s2U og Ψ)

koma alveg í veg fyrir bólguvirkjun angafrumna. Niðurstöðurnar voru birtar í tímamótageinu 2005,³ sem styrkti trú manna á að hægt yrði að nota mRNA í lækningaskyni. Þau skilgreindu breytingar á *in vitro* mRNA sem auka stöðugleika þess og próteinframleiðslu, auk þess að fyrirbyggja bólgusvörum.^{4,5} Ein slík, methýl-pseudouridín, er í öllum mRNA-bóluefnum í dag.

Þróun mRNA-bóluefna tók stökk um 2010, meðal annars gegn Zika-veiru og MERS, sem er náskyld SARS-CoV-2. Í janúar 2020 var ljóst að skaður heimsfaraldur var að hefjast og tókst að raðgreina SARS-CoV-2 veiruna. Þá hófst þróun á tveim núkleósíðbasabreyttum bóluefnum úr mRNA fyrir broddprótín SARS-CoV-2. Þau veittu um 95% vernd gegn COVID-19 (BioNTech/Pfizer og Moderna) og fengu leyfi lyfjastofnana í desember 2020. Kostir mRNA-bóluefna eru að próteinin myndast inni í frumum þess bólusetta og vekja svipað ónæmissvar eins og við veirusýkingu. Einnig að hraðvirk framleiðsla á stórum skala er auðveld, sem skiptir sköpum í faraldri, og auðvelt er að breyta mRNAinu til að auka virkni gegn breyttum veirustofnum. Bóluefnin hafa komið í veg fyrir milljónir dauðsfalla og verndað gegn alvarlegum veikindum. Með sömu aðferðafræði er unnið að þróun mRNA-bóluefna gegn öðrum veirum og lyfja til að meðhöndla krabbamein.

Uppgötvanir nóbelsverðlaunahafanna eru stórmerkar. Í fyrsta lagi uppgötvaðu þau grundvallar- mun á viðbrögðum ónæmiskerfisins við mRNA sem er framleitt af okkar eigin frumum og mRNA sem er framleitt *in vitro*. Í öðru lagi fundu þau út hvernig núkleósíðbasabreytingar geta gert *in vitro* framleitt mRNA skaðlaust og stöðugt. Þessar uppgötvanir eru gott dæmi um hvernig grundvallarþekking á líffræðilegum ferlum skipti sköpum fyrir byltingarkennda þróun bóluefna gegn einni mestu heilsuögn samtímans.

Heimildir

1. Tang DC, DeVit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 1992; 356: 152-4.
2. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1719-22.
3. Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23: 165-75.
4. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16: 1833-40.
5. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5884-92.

Nóbelsverðlaunin í læknisfræði voru í ár veitt Katalin Karikó og Drew Weissman fyrir grundvallaruppgötvanir þeirra á breytingum á núkleósíðbösum, sem gerðu kleift að þróa verndandi mRNA-bóluefni gegn COVID-19 á methraða.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023

Ingileif Jónsdóttir, Fil.Dr. Professor of immunology, Faculty of Medicine, University of Iceland, Head, infectious and inflammatory diseases, deCODE genetics, Reykjavik, Iceland

doi 10.17992/ibl.2023.12.769