

Mika Rämets, Leo Starck ja Seppo Meri

Fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto Katalin Karikólle ja Drew Weissmanille

Ruotsin kuninkaallisen tiedeakatemian Nobel-komitea valitsi fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinnon saajiksi Katalin Karikón ja Drew Weissmanin (KUVA 1) heidän ansioistaan mRNA-rokotteiden kehittämisessä. Karikón ja Weissmanin työ mahdollisti koronarokotteiden nopean ja onnistuneen kehittämisen. Sekä Pfizer/BioNTechin että Modernan koronarokotteet pohjaavat palkinnon saajien työhön.

Unkarilaissyntyinen Karikó on 1980-luvulta lähtien tutkinut RNA:n lääkkeenomaista käyttöä. Tärkeimpiin löytöihin johtanut yhteistyö yhdysvaltalaisen Weissmanin kanssa alkoi Pennsylvaniassa yliopiston kopiokoneella 1990-luvun lopulla. Idea RNA:n käytöstä on

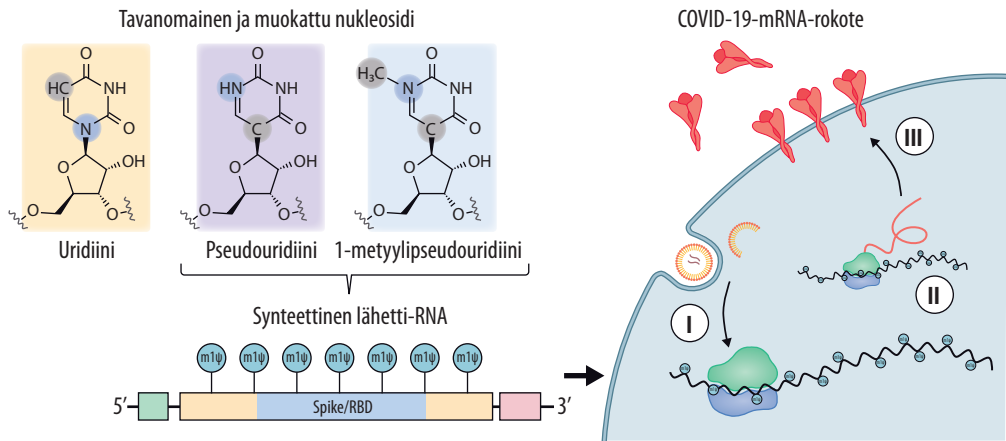
soluopillisesti sinällään yksinkertainen – elimistölle annetaan lähetti-RNA-molekyylejä (mRNA), joista solut tuottavat haluttua valkuaisainetta. Luonnontieteen näkökulmasta melkein mitä tahansa valkuaisainetta, kuten puuttuvia entsyymejä, voisi tuottaa tällä tavalla. Matkassa on kuitenkin ollut monta mutkaa.

Solumme reagoivat voimakkaasti sisälleen päätyneisiin vääränlaisiin RNA-molekyyleihin. Solu tunnistaa sinne kuulumattoman perimäaineksen ja reagoi siihen vastaavasti kuin virusinfektion yhteydessä eli tuhoamalla kyseisen RNA:n. Karikó ja Weissman osoittivat, että tämän puolustusvasteen taustalla ovat Toll-reseptorit, jotka tunnistavat mRNA:ta (1). Erityisen merkitykselliseksi osoittautui havainto, että



Kuva: SipaUSA / Lehtikuva

KUVA 1. Drew Weissman ja Katalin Karikó.



KUVA 2. Nobelin palkinto myönnettiin keinoista, joilla rokotukseen käytetty lähetti-RNA (mRNA) voitiin muokata siten, ettei ihmisen puolustusjärjestelmä tuhoa sitä (6). Uridiinin asemesta mRNA:ssa käytettiin pseudouridiinia tai 1-metyyllpseudouridiinia. Lipidinanopartikkelin sisään pakattu muokattu mRNA (LNP-mRNA) päätyy rokotettaessa solun sisään, jossa mRNA vapautuu (I). Solu tuottaa mRNA:sta valkuaisainetta (II). Koronarokotteiden tapauksessa rokote ilmentää SARS-CoV-2:n piikkiproteiinia (III), jota vastaan keho käynnistää immuunivasteen.

tämä puolustusvasteen aktivoituminen voitiin välttää käyttämällä muunneltuja emäksiä, niin kutsuttuja nukleosidimodifioituja RNA-molekyyliä (2).

Palkinnonsaajat osoittivat, että koeputkessa tuotettu uridiinia sisältävä mRNA aktivoi Toll-reseptoreita 3, 7 ja 8 (TLR3, TLR7 ja TLR8), mutta muokattua uridiinia, pseudouridiinia, sisältävä mRNA ei herätä samaa TLR:ien välittämää puolustusvastetta. Tämä löytö mahdollistaa mRNA:n käyttämisen halutun valkuaisaineen tuottamiseen ihmissoluissa, kun solumme eivät tuhoa ulkoa tuotua mRNA:ta, vaan muodostavat haluttua valkuaista. Koronarokotteissa löytöä sovelletaan koronaviruksen piikkiproteiinin tuottamiseen ja siten toivotun spesifisen immuunivasteen muodostamiseen (KUVA 2).

Nämä perustutkimuksen havainnot ovat pohja myös muille soveltaville innovaatioille. Jo ennen koronapandemiaa Weissmanin ryhmässä osoitettiin, että lipidinanopartikkeleihin pakatut nukleosidimodifioidut mRNA-rokotteet saavat aikaan voimakkaan neutraloivan vasta-aineen ja suojan Zika-virusta vastaan (3). Myöhemmin tätä tekniikkaa sovellettiin nykyisiin BioNTechin ja Modernnan kehittämiin COVID-19-mRNA-rokotteisiin.

mRNA-rokote, jossa ei käytetty pseudouridiinilla modifioituja emäksiä, tarjosi huonon

suojan SARS-CoV-2:ta vastaan. Tämä korostaa Karikón ja Weissmanin tekemien perustutkimuslöydösten merkitystä. Zika-virus- ja COVID-19-rokotteiden lisäksi kehitteillä on monia muitakin mRNA-pohjaisia rokotteita lukuisia tartuntatauteja, esimerkiksi influenssaa, RSV:tä, metapneumovirusta ja CMV:tä vastaan. Useaa näistä rokotteista on tutkittu tai tutkitaan myös meillä Suomessa.

Kyky käyttää eksogeenista mRNA:ta proteiinien ilmentämiseen tarjoaa virusrokotteiden kehittämisen lisäksi muitakin translaatiomahdollisuuksia. Samalla periaatteella aikaansaatu vasta-aine syöpäkudoksen antigenejä vastaan antaa toiveita uusista syöpähoidoista (4). Lisäksi teknologiaa voidaan käyttää korjaamaan geneettisiä sairauksia, jotka johtuvat tietyn proteiinin puutteesta tai viallisesta toiminnasta. Esimerkki tästä on viallisen hemoglobiinigeenin ilmentymisen korvaaminen eksogeenisella mRNA:lla sirppisoluanemian hoitamiseksi.

Karikolla ei kuitenkaan ollut helppo tie nobelistiksi. Unkarin Szegedin yliopistosta Yhdysvaltoihin 1980-luvulla ponnistanut nainen teki pitkiä päiviä laboratorioissa, selvisi syövästä, kirjoitti lukemattomia hylättyjä apurahahakemuksia vuosikymmenten mittaan ja sai lopulta 2010-luvun alussa lähtöpassin Pennsylvanian yliopistosta. Apurahoja ei ollut tullut, eivätkä siihenastiset tutkimuslöydökset kantaneet.

Karikó siirtyi vuonna 2013 töihin saksalaiseen BioNTech-yritykseen. Yritystä perustamassa ovat olleet turkkilaissyntyinen Uğur Şahin ja hänen vaimonsa Özlem Türeci, jotka ovat ansioituneet paitsi mRNA-rokotteisiin liittyvässä tutkimuksessa myös sen kaupallistamisessa.

Sittemmin koronapandemian ja rokotteen kehittämisen myötä Karikósta tuli kolmas-toista nainen, jolle on myönnetty lääketieteen tai fysiologian Nobel. Vuoden 1985 tutkimusartikkelin otsikosta ei heti arvaisi, että tämä tutkijahaara johtaa erääseen meidän aikamme tärkeimpään ja kipeimmin tarvittuun lääketieteelliseen löytöön: ”n-Decyl-NHpppA2’p5’A2’p5’A A phosphatase-resistant, active pppA2’p5’A2’p5’A analog” (5).

Karikón ja Weissmanin löydöksillä on siis ollut huomattavan laajat vaikutukset rokotekehitykseen, ja edessä ovat laajat näkymät syöpä-

hoitojen ja perinnöllisten sairauksien hoidon kehittämiseen. Voimmekin viitata mRNA-rokotteiden tärkeyteen COVID-19-pandemiassa lainaamalla Sir Winston Churchillia: ”Niin monet eivät ole koskaan olleet niin paljon velkaa niin harvoille.” ■

KIRJALLISUUTTA

1. Karikó K, Ni H, Capodici J, ym. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *J Biol Chem* 2004;279:12542–50.
2. Karikó K, Buckstein M, Ni H, ym. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005;23:165–75.
3. Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, ym. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* 2017; 543:248–51.
4. Stadler CR, Bähr-Mahmud H, Celik L, ym. Elimination of large tumors in mice by mRNA-encoded bispecific antibodies. *Nat Med* 2017;23:815–7.
5. Karikó K, Ludwig J. n-Decyl-NHpppA2’p5’A2’p5’A A phosphatase-resistant, active pppA2’p5’A2’p5’A analog. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;128:695–8.
6. Nance KD, Meier JL. Modifications in an emergency: the role of N1-methylpseudouridine in COVID-19 vaccines. *ACS Cent Sci* 2021;7,748–56.

SIDONNAISUUDET

Mika Rämetsä: Luottamustoimet (Biotieteiden, terveyden ja ympäristön tutkimuksen toimikunta, Suomen Akatemia, Apurahalautakunta, Stiftelsen Alma och K. A. Snellman Säätiö, VTR-seurantaryhmä, STM), hankkeet (MEDigi-hanke, lastentautialojen jaosto)

Leo Starck: Ei sidonnaisuuksia

Seppo Meri: Apuraha (Huslab), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Blueprint Genetics, Alexion, MSD, Pfizer, Roche), muut sidonnaisuudet (lisenssitulo tai tekijänpalkkio Duodecim)

MIKA RÄMET, LT

Lääketieteellinen johtaja, FVR - Suomen rokotetutkimus Kokeellisen immunologian professori, Tampereen yliopisto

LEO STARCK, LL

Väitöskirjatutkija, Bakteriologian ja immunologian osasto, Medicum, Helsingin yliopisto

SEPPO MERI, LKT

Immunologian professori, Bakteriologian ja immunologian osasto ja Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto