

Das Nobelkomitee des Karolinska-Instituts hat den Nobelpreis 2023 für Physiologie oder Medizin an Katalin Karikó und Drew Weissman für ihre Entdeckungen im Zusammenhang mit Nukleosid-Basenmodifikationen verliehen, die die Entwicklung wirksamer mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 ermöglichten.

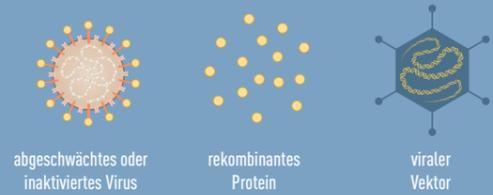
Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2023



Von der Grundlagenforschung zu mRNA-Impfstoffen

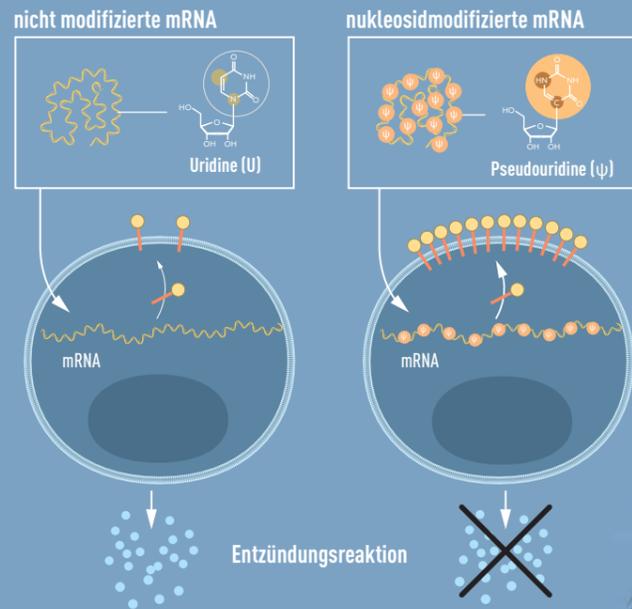
Katalin Karikó und Drew Weissman revolutionierten unser Verständnis davon, wie mRNA mit unserem Immunsystem in Wechselwirkung tritt. Ihre Entdeckungen trugen wesentlich zur Impfstoffentwicklung während der COVID-19-Pandemie bei.

Impfstoffe auf der Grundlage abgetöteter oder abgeschwächter Viren stehen schon seit Jahrzehnten zur Verfügung. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie wurden zuletzt Impfstoffe auf Proteinbasis sowie virale Vektorvakzine, die die Immunantwort auf einzelne Virusbestandteile lenken, entwickelt. Für die Herstellung dieser Impfstoffe müssen in großem Maßstab technisch anspruchsvolle und zeitaufwändige Zellkulturen angelegt werden. Ließe sich möglicherweise eine zellkulturunabhängige Vakzin-Plattform entwickeln?



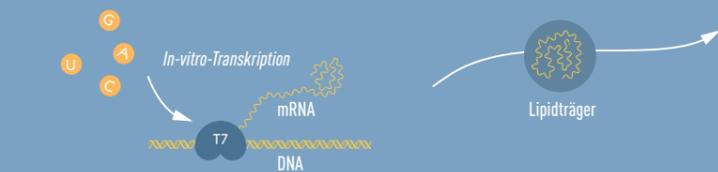
In unseren Zellen dient mRNA als Schablone für die Proteinherstellung. Es wurden Verfahren für die zellfreie mRNA-Herstellung (In-vitro-Transkription) und die Verpackung der mRNA in Lipidträgern zur Verbesserung der Aufnahme in die Zellen entwickelt. Damit bot sich eine Nutzung im Labor erzeugter mRNA als Impfstoffstrategie für die Proteinexpression in vivo an. Unter Expression versteht man die Aktivierung von Genen zur Herstellung der benötigten Proteine. Erste Versuche führten jedoch zu Entzündungsreaktionen und lediglich einer geringen Proteinexpression, was das Interesse für die mRNA-Impfstoff-Technologie bremsste.

Karikó und Weissman beobachteten, dass im Labor erzeugte mRNA Entzündungsreaktionen auslöste, mRNA aus Säugetierzellen jedoch nicht. Sie vermuteten, dass die Zellen die nicht modifizierten Nukleoside (eingesetzt für im Labor hergestellte mRNA) als fremd einstufen. In ihrem entscheidenden Experiment erzeugten sie mRNA mit unterschiedlichen Nukleosid-Basenmodifikationen und stellten fest, dass sich damit die unerwünschten Entzündungsreaktionen umgehen lassen und die Proteinexpression gesteigert werden kann.

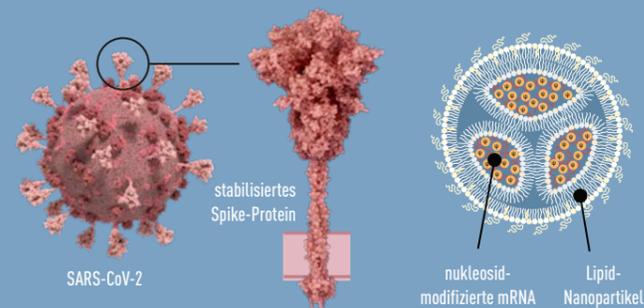


COVID-19-Impfstoffe auf mRNA-Basis

Nach dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie wurden in Rekordzeit zwei nukleosidmodifizierte mRNA-Impfstoffe entwickelt, die das Oberflächen-Spikeprotein des SARS-CoV-2-Virus codieren. Die Flexibilität und Schnelligkeit, mit der mRNA-Impfstoffe hergestellt werden können, ebnet den Weg für den Einsatz der neuen Vakzin-Plattform gegen weitere Infektionskrankheiten. Die Technologie könnte auch für den Einsatz von therapeutischen Proteinen sowie für die Behandlung bestimmter Krebsarten eingesetzt werden. Gegen SARS-CoV-2 wurden auch rasch verschiedene Impfstoffe entwickelt, die auf anderen Methoden basieren. Insgesamt konnten mit Hilfe der COVID-19-Impfstoffe Millionen von Menschenleben gerettet und noch mehr Menschen vor einem schweren Krankheitsverlauf bewahrt werden, so dass sich die Gesellschaft wieder öffnen und zur Normalität zurückkehren konnte.



Die mRNA besteht aus vier Basen: A, U, G und C. Die Pseudouridin-Modifikation erwies sich als besonders wirksam dabei, die Ausschüttung entzündlicher Signalmoleküle zu blockieren und die Proteinproduktion zu steigern, wenn mRNA in Zellen eingebracht wurde.



Auf Grundlage der Entdeckungen der Preisträger*innen und der Arbeiten anderer Forscher*innen auf dem Gebiet der stabilisierten Spike-Proteine und des mRNA-Transports mittels Lipid-Nanopartikeln wurden in Rekordzeit zwei hochwirksame mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 entwickelt und zugelassen.

Zusammenarbeit mit großer Wirkung

Zu Beginn der 1990er Jahre war die ungarische Biochemikerin Katalin Karikó als Assistenz-Professorin an der University of Pennsylvania tätig. Sie wurde von der Vision angetrieben, mRNA als therapeutische Plattform zu etablieren, obwohl sie Schwierigkeiten hatte Förderorganisationen von der Bedeutung des Projekts zu überzeugen. Dann traf sie am Kopierer den Immunologen Drew Weissman. Angespornt durch neue Ideen beschlossen sie eine Zusammenarbeit, die letztendlich zu der Entdeckung führte, für die sie letztlich mit dem Nobelpreis geehrt wurden: wie unterschiedliche RNA-Formen mit dem Immunsystem in Wechselwirkung treten.



Katalin Karikó und Drew Weissman

