

Radovednost, vnema, vztrajanje in trma

- Letošnja Nobelova nagrajenca za medicino sta s svojimi prelomnimi ugotovitvami, ki so temeljito spremenile razumevanje interakcije mRNK z našim imunskim sistemom, zaslužna za hitrost razvoja cepiv
- Kritike, ki so jih deležna nova cepiva mRNK, niso presenetljive, saj je njihov mehanizem in razvoj zapleten, preboj pa je bil možen le zaradi izjemno velikega investiranja in hkratnega raziskovanja v več institucijah
- Potekajo intenzivne raziskave, kako razviti podobno cepivo mRNK tudi proti raku

Letošnja Nobelova nagrajenca za medicino sta 68-letna madžarska znanstvenica Katalin Karikó in 64-letni ameriški znanstvenik Drew Weissman. Njuni raziskovalni poti sta se v devetdesetih letih prejšnjega stoletja za nekaj časa križali v Pensilvaniji, kjer sta na znameniti pensilvanski univerzi sodelovala v proučevanju nove generacije cepiv na podlagi mRNK. Njuno ukvarjanje z modifikacijo nukleotidnih baz je, ko se je svet nenadoma znašel sredi pandemije covid-19, omogočilo razvoj učinkovitih cepiv mRNK proti covidu-19 in jima zaslužno pridobilo letošnjo Nobelovo nagrado za medicino.

Zaslužno, ker po definiciji in namenu ustanovitelja teh najbolj uglednih znanstvenih nagrad, izumitelja Alfreda Nobela, to nagrado zaslužijo tisti znanstveniki, katerih delo je v dobrobit človeštva. Cepivo mRNK je v zadnjih treh letih rešilo na sto tisoče življenj po vsem svetu in v obdobju vsesplošnega krča ob pandemiji covid-19 milijonom vlilo upanje, da se bomo iz nenadnega napada do tedaj neznanega virusa uspešno izvlekli in znova normalno zaživel.

Letošnja nagrajenca sta s svojimi prelomnimi ugotovitvami, ki so temeljito spremenile razumevanje interakcije mRNK z našim imunskim sistemom, zaslužna za hitrost razvoja cepiv, ki je bila brez primere, in to v času ene največjih groženj zdravju ljudi v sodobnem času, pandemiji, ki ni prizanesla ne bogatim in ne revnim in se kljub neštetim ukrepom ni ustavila na državnih mejah.

Raziskovanje v oblakih?

Čprav so bila cepiva na podlagi njunega dela nepričakovano in izjemno hitro razvita, pa njuno delo nikakor ni bilo hitro in brez težav. Nasprotno, pri svojih domnevah in ugotovitvah sta pogosto naletela na dvome, ki bi marsikoga drugega ustavili. Katalin Karikó se tako dobro spominja, kako ji je bilo veliko bolj težavno od samega raziskovanja in prebijanja skozi znanstvene enigme pravzaprav

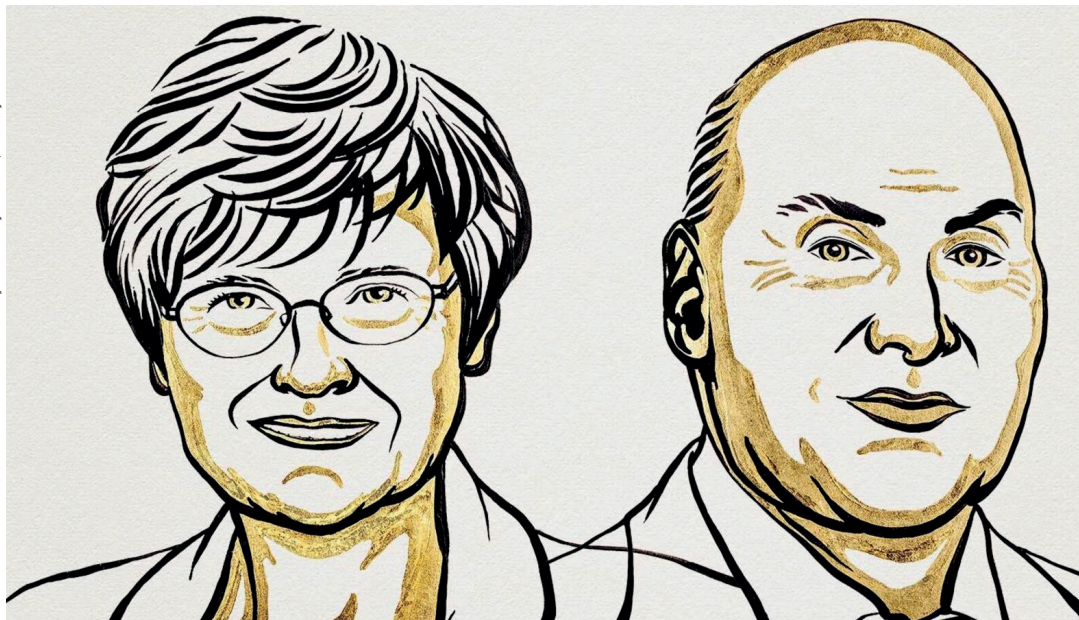
NOBELOVA NAGRAJENCA, KATERIH DELO JE OMOGOČILO RAZVOJ CEPIV MRNK

Katalin Karikó se je rodila leta 1955 v Szolnoku na Madžarskem. Leta 1982 je doktorirala na Univerzi v Szegedu in opravljala podoktorske raziskave na Madžarski akademiji znanosti v Szegedu do leta 1985. Nato je vodila podoktorske raziskave na Univerzi Temple v Filadelfiji in na Univerzi za zdravstvene vede v Bethesda. Leta 1989 je bila imenovana za docentko na Univerzi v Pensilvaniji, kjer je ostala do leta 2013. Po tem je postala podpredsednica in pozneje višja podpredsednica pri BioNTech RNA Pharmaceuticals. Od leta 2021 je profesorica na Univerzi v Szegedu in izredna profesorica na Medicinski fakulteti Perelman na Univerzi v Pensilvaniji. Drew Weissman se je rodil leta 1959 v Lexingtonu v Massachusettsu v ZDA. Leta 1987 je doktoriral na Univerzi v Bostonu. Klinično usposabljanje je opravljal v medicinskem centru Beth Israel Deaconess na medicinski šoli Harvard in podoktorsko raziskavo na Nacionalnem inštitutu za zdravje v Bethesda, Maryland. Leta 1997 je Weissman ustanovil svojo raziskovalno skupino na Medicinski fakulteti Perelman na Univerzi v Pensilvaniji. Je direktor Pennovega inštituta za inovacije RNK.

prepričevati razne fundacije, komisije in odbore, naj vendarle še naprej financirajo njeno delo. Njeno raziskovanje se jim je zdelo preveč v oblakih, odmaknjeno od konkretnih, vidnih koristi ...

A prav za letošnjo Nobelovo nagrado za medicino velja, da za razliko od večine do zdaj ni bila podeljena za fundamentalno delo, pač pa za zelo uporabno – za spoznanja, ki so v hudi krizi, v nenadni pandemiji neznanega virusa omogočila hiter razvoj cepiva. In to ne kakršnegakoli, ampak izjemno učinkovitega in poleg tega še sposobnega razmeroma hitrega prilagajanje na mutiranje virusa. Kot se pogosto dogaja, pa so se olajšanju po ugotovitvi, da se lahko

Vir: © Švedska kraljeva akademija znanosti, ilustracija Niklas Elmehed



Čprav so bila cepiva na podlagi njunega dela nepričakovano in izjemno hitro razvita, pa njuno delo nikakor ni bilo hitro in brez težav.

Cepivo mRNK je v zadnjih treh letih rešilo na sto tisoče življenj in v obdobju vesplošnega krča ob pandemiji covid-19 milijonom vlilo upanje, da se bomo uspešno izvlekli in znova normalno zaživel.



ubranimo pred virusom covid-19, pridružile kritike in dvomi. Cepivo, ki je bilo tako izjemno hitro narejeno, naj namreč ne bi bilo varno, dovolj proučeno in naj bi povzročalo številne zdravstvene težave. Očitki v glavnem niso bili podprti z ustreznimi verodostojnimi podatki, a dosegli so svoj učinek in ga še dosegajo: vcepili so dvom pri nepoznavalcih.

Cepiva pred pandemijo

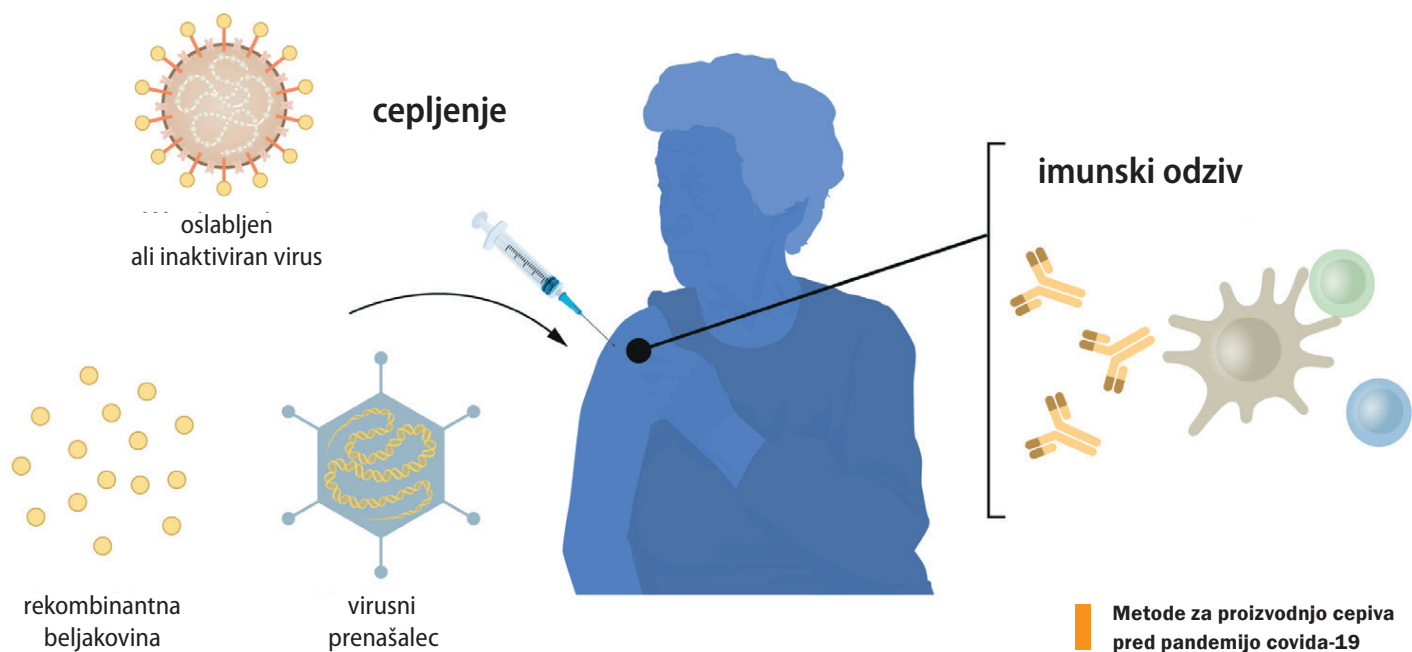
Kako ga preseči? Samo z raziskovanjem, in prav to se intenzivno dogaja. Delo, ki sta ga dosegla letošnja Nobelova nagrajenca Katalin Karikó in Drew Weissman, je podlaga za nadaljnje intenzivno raziskovanje, ki, če bo uspešno, utegne spremeniti v Nobelovega nagrajenca še koga. Trenutno namreč potekajo intenzivne raziskave, kako razviti podobno cepivo mRNK tudi proti raku, konkretno melanomu in raku na trebušni slinavki.

Dosedanje delo na razvoju cepiv in predvsem njihova korist za človeštvo gotovo zasluži hvalo. Od kod torej očitki in trditve o njihovi

škodljivosti in celo nevarnosti? Znanstveniki menijo, da izvirajo predvsem iz nevednosti. Največ kritik so deležna prav nova cepiva mRNK, nagrajena z letošnjo Nobelovo nagrado. To ni presenetljivo, saj je njihov mehanizem in razvoj zapleten in je bil hiter preboj možen le zaradi izjemno velikega investiranja ob šoku pandemije in hkratnega raziskovanja v več institucijah.

Kako je bilo s cepivi pred pandemijo? Za ta in za nova velja, da cepljenje spodbuja nastanek imunskega odziva na določen patogen. S tem omogoči telesu veliko prednost v boju proti bolezni ob poznejši izpostavljenosti. Cepiva, ki temeljijo na mrtvih ali oslabljenih virusih, so že dolgo na voljo, na primer cepiva proti otroški paralizi, ošpicam in rumeni mrzlici. Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino za razvoj cepiva proti rumeni mrzlici je Max Theiler prejel že leta 1951.

Razvoj molekularne biologije v zadnjih desetletjih pa je omogočil razvoj cepiv, ki temeljijo na posameznih virusnih komponentah, namesto na celih virusih. Deli virusne genetske kode, ki običajno



Vir: © Nobelov odbor za fiziologijo ali medicino, Il. Matias Karfén

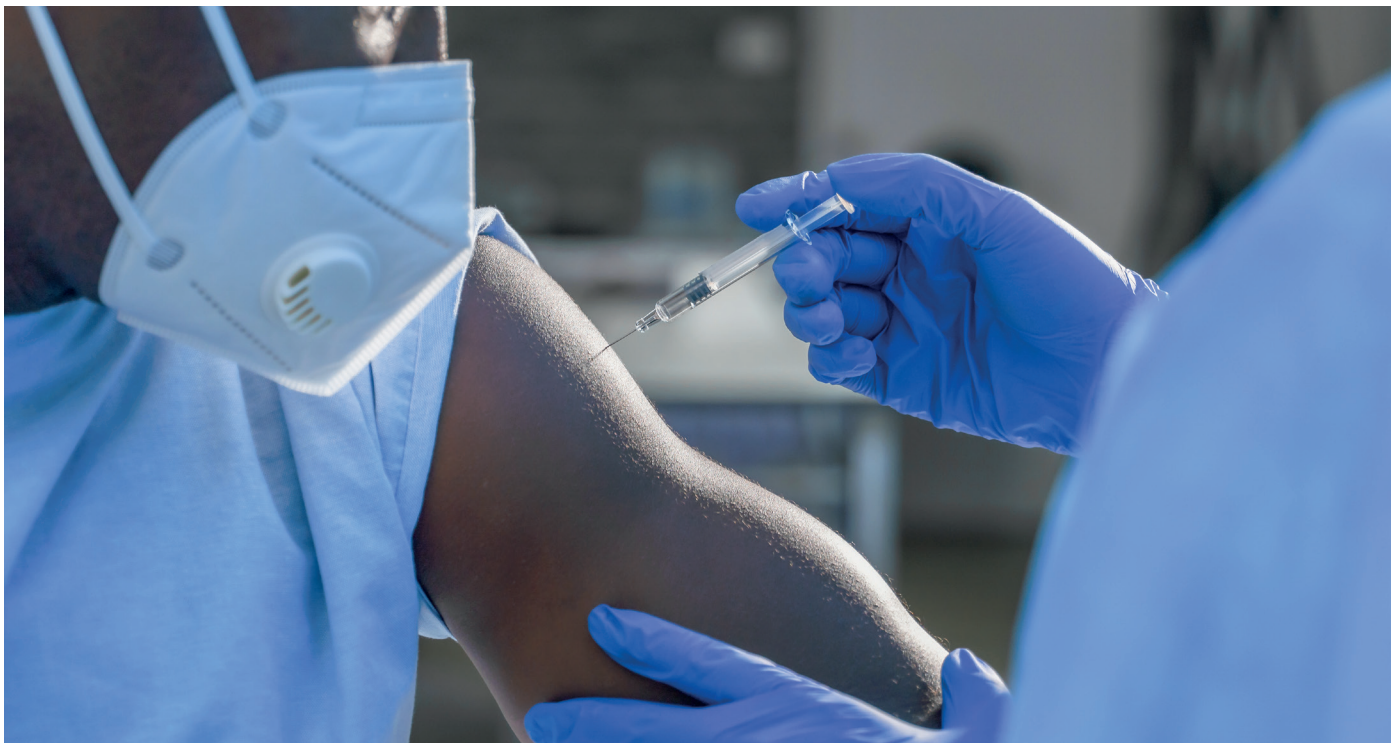
kodirajo beljakovine na površini virusa, se uporabljajo za izdelavo beljakovin, ki spodbujajo tvorbo protiteles, in ta potem blokirajo virus. Takšno je na primer cepivo proti virusu hepatitisa B in proti humanemu papiloma virusu. Druga možnost je, da se deli virusne genetske kode dodajo v neškodljiv virus prenašalec, v »vektor«. Takšno je na primer cepivo proti virusu ebrole. Ko dobimo odmerek takega vektorskega cepiva, se v naših celicah proizvaja izbrani virusni protein. Ta spodbuja imunski odziv proti tarčnemu virusu. Sliši se odlično. Zakaj torej razvoj novih, za laike tudi »spornih« cepiv mRNK? Problem je v tem, da proizvodnja cepiv na podlagi celih virusov, beljakovin in vektorjev zahteva obsežno celično kulturo. Ta proces, ki zahteva veliko virov, omejuje možnosti za hitro pro-

izvodnjo cepiva, ki bi bila nujna ob izbruhih določenih virusov in ob pandemiji. Zato so raziskovalci dolgo poskušali razviti tehnologije cepiv, ki niso odvisne od celične kulture. Vendar pa je to vse prej kot enostavno.

Cepiva mRNK: obetavna ideja

V naših celicah se genetske informacije, kodirane v DNK, prenesejo na nosilec genetske kode ali messenger RNK (angl. mRNA), ki se uporablja kot predloga za proizvodnjo beljakovin. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja so molekularni biologi razvili učinkovite metode za proizvodnjo mRNA brez celične kulture. To je t. i. transkripcija in vitro. Ta odločilni korak je pospešil razvoj aplikacij molekularne

Foto: Shutterstock



biologije na več področjih, zlasti pa so se pomnožile ideje o uporabi tehnologij mRNK za cepiva in terapevtske namene. Toda naletela so na ovire. In vitro prepisana mRNK je veljala za nestabilno in zahtevno za dostavo, kar je zahtevalo razvoj sofisticiranih nosilnih lipidnih sistemov za inkapsulacijo mRNK. Poleg tega je in vitro proizvedena mRNK povzročila vnetne reakcije. Navdušenje za razvoj tehnologije mRNK za klinične namene je bilo zato sprva precej omejeno.

Te ovire pa niso odvrnile madžarske biokemičarke Katalin Karikó, ki se je posvetila razvoju metod za uporabo mRNK za terapijo. Kljub težavam pri prepričevanju financierjev raziskav o pomenu svojega projekta v zgodnjih devetdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bila docentka na Univerzi v Pensilvaniji, je ostala zvesta svoji viziji uresničevanja mRNK kot terapevtika. Se je pa takrat njena pot križala s potjo imunologa Drewa Weissmana. Njega so zanimale dendritične celice, ki imajo pomembne funkcije pri imunskem nadzoru in aktivaciji imunskih odzivov, ki jih povzročijo cepiva. Ko je slišal za ideje Katalin Karikó, sta začela sodelovati. Osredotočila sta se na interakcijo različnih vrst RNK z imunskim sistemom.

Preboj

Opazila sta, da dendritične celice prepoznajo in vitro prepisano mRNK kot tujo snov, kar vodi do njihove aktivacije in sproščanja vnetnih signalnih molekul. Spraševala sta se, zakaj je bila in vitro prepisana mRNK prepoznana kot tuja, medtem ko mRNK iz celic sesalcev ni povzročila enake reakcije. Ugotovila sta, da morajo nekatere kritične lastnosti razlikovati med različnimi vrstami mRNK.

RNK vsebuje štiri baze, okrajšane A, U, G in C, ki ustrezajo A, T, G in C v DNK, črkam genetske kode. Katalin Karikó in Drew Weissman sta vedela, da so nukleozidne baze v RNK iz celic sesalcev pogosto kemično spremenjene, medtem ko in vitro prepisana mRNK ni. Spraševala sta se, ali bi lahko odsotnost spremenjenih baz v in vitro prepisani RNK pojasnila neželeno vnetno reakcijo. Da bi to raziskala, sta izdelala različice mRNK, od katerih je vsaka imela edinstvene kemične spremembe v svojih bazah. Dostavila sta jih dendritskim celicam. Rezultati, ki sta jih s tem dobila, so bili presenetljivi: ko so bile v mRNK vključene modifikacije baz, vnetnega odziva skoraj ni bilo.

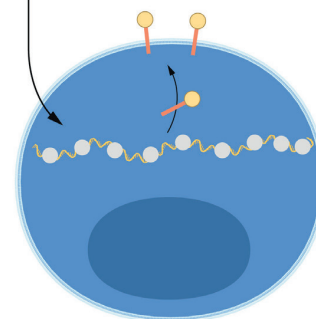
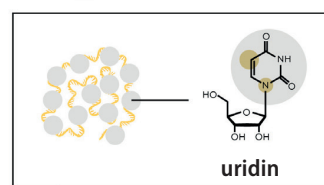
To je bila sprememba paradigme v razumevanju, kako celice prepoznajo in se odzivajo na različne oblike mRNK. Katalin Karikó in Drew Weissman sta takoj razumela, da ima njuno odkritje velik pomen za uporabo mRNK kot terapije. Ti prelomni rezultati so bili objavljeni leta 2005, petnajst let pred pandemijo covid-19.

V nadaljnjih raziskavah, objavljenih leta 2008 in 2010, sta Katalin Karikó in Drew Weissman pokazala, da je dostava mRNK, ustvarjene z baznimi modifikacijami, izrazito povečala proizvodnjo beljakovin v primerjavi z nespremenjeno mRNK. To se je zgodilo zaradi zmanjšane aktivacije encima, ki uravnava proizvodnjo beljakovin. S svojimi odkritji, da modifikacije baz zmanjšajo vnetne odzive in povečajo proizvodnjo beljakovin, sta Karikó in Weissman odpravila kritične ovire na poti do klinične uporabe mRNK.

Odkrit potencial cepiv mRNK

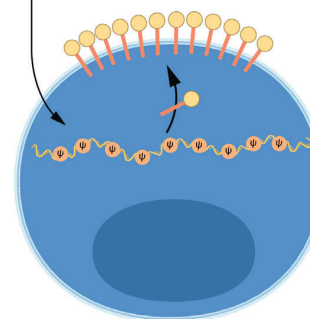
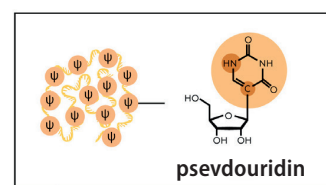
Zanimanje za tehnologijo mRNK se je začelo krepiti in leta 2010 se je z razvojem metode ukvarjalo več podjetij. Prizadevali so si

nespremenjena mRNK



vnetni odziv

bazno modificirana mRNK



vnetni odziv

Vir: © Nobelov odbor za fiziologijo ali medicino, Il. Matias Karlen

mRNK vsebuje štiri različne baze, okrajšane A, U, G in C. Nobelovi nagradenci so odkrili, da se lahko mRNK, modificirana z nukleozidno bazo, uporablja za blokiranje aktivacije vnetnih reakcij (izločanje signalnih molekul) in povečanje proizvodnje beljakovin, ko je mRNK dostavljena v celice.

razviti cepivi proti virusu Zika in MERS-CoV, ki je tesno povezan s SARS-CoV-2. Po izbruhu pandemije covid-19 sta bili rekordno hitro razviti dve cepivi mRNK, modificirani z nukleozidno bazo, ki kodirata površinski protein SARS-CoV-2. Njuno učinkovanje se je pokazalo učinkovito kar v 95 odstotkih primerov, obe cepivi pa sta bili odobreni že decembra 2020.

Izjemna prilagodljivost in hitrost, s katero je mogoče razviti cepiva mRNK, utirata pot za uporabo nove platforme tudi za cepiva proti drugim nalezljivim boleznim. Znanstveniki poleg tega napovedujejo oziroma upajo, da bodo že v bližnji prihodnosti to tehnologijo lahko uporabili tudi za dostavo terapevtskih beljakovin in zdravljenje nekaterih vrst raka.

Kmalu je bilo predstavljenih tudi več drugih cepiv proti SARS-CoV-2, ki temeljijo na različnih metodologijah, skupaj pa je bilo po vsem svetu danih več kot 13 milijard odmerkov cepiva proti covidu-19. Cepiva so rešila milijone življenj in preprečila hude bolezni pri mnogih drugih, kar je družbam omogočilo odprtje in vrnitev v normalne razmere. Letošnja Nobelova nagradenca sta s svojimi temeljnimi odkritji o pomembnosti baznih modifikacij v mRNK pomembno prispevala k temu transformativnemu razvoju med eno največjih zdravstvenih kriz našega časa. ■