

Nobel-díj, 2023

„...AKIK A LEGTÖBB JÓT TETTÉK AZ EMBERISÉG JAVÁRA”
A 2023. évi orvosi Nobel-díj nyertesei, Karikó Katalin és Drew Weissman:
„A nukleozid bázisok módosításáról szóló felfedezéseikért, amelyek
lehetővé tették a Covid19 elleni hatásos mRNS-vakcinák kifejlesztését”

“...THOSE WHO HAVE CONFERRED THE GREATEST BENEFIT
TO HUMANKIND”

The Winners of the 2023 Nobel-prize in Medicine, Katalin Karikó
and Drew Weissman: “for their discoveries concerning nucleoside
base modifications that enabled the development of effective
mRNA vaccines against COVID-19”

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja, HUN-REN Szegedi Biológiai Központ, Szeged
venetpal@brc.hu

Összefoglalás

A cikk bevezetesként ismerteti a messenger-RNS felfedezésének történetét, majd Karikó Katalin életútját, a szegedi egyetem tudományos diákkörétől a Szegedi Biológiai Központban végzett kutatómunkáján át a különböző USA-beli egyetemi kutatóhelyeken, majd a BioNTech cégnél Németországban, végül ismét az USA-ban töltött életszakaszt. Leírja a sorsdöntő találkozást Drew Weissmannal, majd közös munkájukat, amelynek eredményeként rájöttek arra, hogy a messenger-RNS sejtbe történő bevitelének és sejten belüli eredményes működésének kulcsa az, hogy az RNS-be uridin helyett annak izomerje, a pszeudouridin kerüljön. Végül ismerteti a Covid19 elleni védőoltás megszületését és az azt követő diadalutát.

ABSTRACT

The article introduces the story of the discovery of messenger RNA, and then describes Katalin Karikó's life, from her time in the Scientific Students' Association at the University of Szeged, through her research at the Szeged Biological Research Centre, to her time at various university research centres in the USA, then at BioNTech in Germany, and finally back in the USA. It describes

the decisive moment of her encounter with Drew Weissman and their joint work, which led to the discovery that the key to the delivery of messenger RNA into the cell and its efficient functioning within the cell is the substitution of uridine with its isomere, pseudouridine in the RNA chain. Finally, it gives account of the birth of the COVID-19 vaccine and the subsequent triumphal process.

Kulcsszavak: mRNS, lipid nanopartikulum, pszeudouridin, Covid19, immunogenitás

Keywords: mRNA, lipid nanoparticle, pseudouridine, COVID-19, immunogenity

A cím idézet Alfred Nobel végrendeletéből. Húsz évvel ezelőtt írtam egy könyvet a molekuláris biológia Nobel-díjasairól (Venetianer, 2003). Annak utolsó fejezetében megkísértem különböző kategóriákba sorolni a könyv hőseit, mint nagy beteljesítők, új irányt mutatók, a semmiből egy új világot teremtők stb. A negyvenhárom zseniális tudós között azonban egy sem volt, aki Nobel idézett végakaratának a szó szoros értelmében megfelelt volna. Karikó Katalin és Drew Weissman viszont igen. Azt nehéz volna megmondani, hogy az a Covid elleni vakcina, amelyet az ő alapkutatói felfedezésüknek köszönhetően lehetett ilyen gyorsan kifejleszteni, hány millió ember életét mentette meg. Arról azonban van tárgyilagos, szaktudományos elemzés (Hotez, 2023), hogy hány embert gyilkolt meg (a szó nem túl erős, valóban erről van szó) a politikusok, közírók és konteóhívó egyszerű emberek által terjesztett gonosz és ostoba oltásellenesség. Ez a szám csak az USA-ban mintegy 200 000 fő (hazai adat nem áll rendelkezésre, de az is tekintélyes szám lehet, hiszen a több mint 40 000 halálos áldozat döntő többsége oltatlan volt, illetve az idősekre kétes hatásosságú kínai vakcinával volt oltva).

A Nobel-díjas felfedezés – amelyet röviden úgy nevezhetünk, hogy „módosított mRNS-alapú vakcina” – ismertetését talán érdemes az mRNS felfedezésével kezdeni, amely 1961-ben történt. Egy híres – baktériumokkal végzett – kísérlet, amely a tudománytörténeti folklórba „pizsamakísérlet” néven vonult be (a név a szerzők: Arthur B. Pardee, François Jacob, Jacques Monod, vezetőkevei kezdetének tréfás összevonásából ered), eredményéből a párizsi Pasteur Intézet két zseniális biológusa, Jacob és Monod levonták a következtetést, hogy léteznie kell egy eddig még senki által nem észlelt, feltehetően rendkívül rövid élettartamú molekulatípusnak, amely közvetíti, hordozza a genetikai információt a sejtmagi DNS-től a fehérjés szintézis helyére, a citoplazmában lévő riboszómákhoz. A megjósolt, de addig még meg nem figyelt entitás létét azután Matthew Meselson kaliforniai és James Watson harvardi laboratóriumában egy időben bizonyították be. Ezért az eredményért nem járt ugyan Nobel-díj, de a két *Nature*-cikk szerzői közül később négyen kapták meg a díjat. Az új típusú RNS a messenger (küldőnc) nevet kapta. Nem sokkal később, állati sejtekben, ahol nem percekben, hanem órákban

vagy napokban mérhető az élettartama, már elektronmikroszkóppal láthatóan is meggyőződhetett a tudományos világ az mRNS létezéséről. Ez az mRNS volt az a „Szent Grál”, amely Karikó Katalin pályafutásában és majdani diadalában döntő szerepet játszott.

Karikó a szegedi egyetem tudományos diákköröseként a Szegedi Biológiai Központban (SZBK) először Farkas Tibor laboratóriumába került (Farkas nevét talán kevesen ismerik, pedig ő volt az egyetlen olyan magyar tudós, aki – noha szinte kizárólag itthon, Tihanyban és Szegeden dolgozott – előbb lett az USA tudományos akadémiajának tagja, mint a magyarénak). Végzése után állást az SZBK Biofizikai Intézetében egy kiváló szerves vegyész, Tomasz Jenő csoportjában kapott. Itt az RNS-komponenseinek, a nukleotidoknak és azok módosított változatainak a biokémiájával foglalkozott, ebből a témából írta „kisdoktori” (ekkor még nem volt PhD) disszertációját. Tomasz azonban meghívást kapott az USA-ba. Főnöke távoztával Karikó, a rá mindig jellemző csillapíthatatlan tudásvágytól hajtva, igyekezett új módszereket tanulni, ezért fordult a Biokémiai Intézetben Duda Ernőhöz, hogy megtanulja a szövettenyésztés technológiáját. Ebből az együttműködésből született – két másik fiatal kutatóval, Somlyai Gáborral és Kondorosi Évával együtt – egy akkor minimális visszahangot keltő, magyar folyóiratban megjelent közlemény (Somlyai et al., 1985), amit a Nobel-díj fényében akár profetikusként is tekinthetünk. A cikk ugyanis arról szól, hogyan lehet nukleinsavat (ebben az esetben DNS-t, nem RNS-t) liposzómákkal (azaz lipidburkolatú részecskékkel) élő sejtbe bejuttatni (ismeretes, hogy az mRNS-alapú Covid elleni vakcinákat is lipidburkolatú nanorészecskékkel juttatják be a sejtekbe).

Sajnos Tomasz nem tért vissza az USA-ból, ezért – megfelelő vezető híján – a csoportját, amelynek témája amúgy is némileg idegen volt az intézet fő profiljától, és külső támogatása (a Reanal cégtől) is elfogyott, megszűntették. Az ott dolgozó három fiatal kutató közül ketten az SZBK más csoportjaihoz csatlakoztak, Karikó azonban nem talált olyan csoportot, ahol érdeklődésének megfelelő témán dolgoztak, és szabad álláshely is volt, ezért külfölddel próbálkozott, először több európai intézménynél, sikertelenül, majd az USA-beli Pennsylvanai Egyetemről kapott olyan ajánlatot, amely megfelelő témát és fizetést is ajánlott. Ezt választotta tehát. Ellentétben számos, a magyar sajtóban megjelent cikk állításával, senki nem üldözte el az országból, és senki sem rúgta ki az SZBK-ból. A Szegedi Biológiai Központ alkalmazottjaként kért és kapott útlevelet, kint tartózkodásának első éveiben még formálisan az SZBK dolgozója is volt (a Kádár-korban állás nélküli kutatóként nem is kaphatott volna útlevelet).

A Pennsylvanai Egyetemen Robert J. Suhadolnik laboratóriumában a következő években számos közleményt publikáltak, amelyekben különböző módosított nukleotidok, illetve az azokat tartalmazó RNS-ek biokémiájával és a humán patológiában játszott szerepükkel foglalkoztak. Szerződése lejártával – viharos körülmények között – távozott első amerikai munkahelyéről. Ekkor már foglal-

koztatta „rögeszméje”, miszerint messenger-RNS bejuttatásával lehetne sejteket rábírní idegen fehérje termelésére, terápiás célból. Erre mások is gondoltak, de a kutatók többségét visszariasztotta az a tény, hogy az mRNS rendkívül labilis, bomlékony molekula, és a bomlásért felelős ribonukleáz enzim, amely minden sejtndvben jelen van, nagyon aktív és stabil. Ha a kutató óvatlanul kesztyű nélkül nyúl bármely eszközhöz vagy edényhez, biztosan tönkreteszi a kísérletben szereplő mRNS-t. (E sorok írója ezt számos keserű személyes tapasztalatával tudja megerősíteni.) Karikót emiatt legtöbb kollégája óva intette öngyilkos tervei kipróbálásától, és nyilván ez is volt az egyik oka, hogy *grant* applikációit rendre elutasították.

A nyilvánvaló nehézségek ellenére azért akadt pozitív példa is. 1990-ben jelent meg egy közlemény (Wolff et al., 1990) amely arról számolt be, hogy *in vitro* DNS-ről szintetizált mRNS-t egér izomsejtekbe injektálva, azokban megjelent az mRNS által kódolt fehérje. Ez az eredmény nyilván bátorítást adott Karikó küzdelméhez, amit a külső karrier szempontjából további kudarcok öveztek. Az első – valóban fontos – siker ezen az úton az volt, amikor *in vitro* szintetizált messenger bejuttatásával sikerült elérnie az urokináz receptor magas szintű kifejeződését. Ez az eredmény már felcsillantotta a gyakorlati, terápiás alkalmazás lehetőségét (Karikó et al., 1999). A problémát az jelentette, hogy az idegen RNS többnyire aspecifikus immunválaszt, gyulladást váltott ki. A kiváltó tényező tehát nem a messenger által kódolt fehérje, hanem maga az RNS volt. Ezzel az akadályozó tényezővel küzdött Karikó, amikor egy véletlen találkozás új irányba terelte a kutatását. Az intézeti xerox gépnél, sorára várva futott össze egy általa addig nem ismert kollégával, az immunológus Drew Weissmannal.

Weissman már jelentős szakmai múlttal rendelkezett, a szakma egyik legjelentősebb egyéniségének, a Covid elleni küzdelemben fontos, országos politikai szerepet játszó Anthony Faucinak volt a munkatársa, és az AIDS elleni vakcina kifejlesztése volt a fő kutatási témája (Fauci et al., 1996). A másológép mellett, sorukra várva megkérdezték egymástól, hogy mivel foglalkoznak, és ez a beszélgetés sorsdöntőnek bizonyult. Karikó felismerte, hogy Weissman immunológiai tudása segíthet az ő problémájának megoldásában, Weissman pedig új lehetőséget látott az mRNS-alapú vakcinában, és támaszkodhatott Karikó biokémiai ismereteire. Elkezdtek tehát a szisztematikus közös munkát, annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy miért immunogén a mesterségesen szintetizált, kívülről bevitt RNS, míg a sejt saját RNS-molekulái nem azok. A győztesnek bizonyult ötlet az volt, hogy kipróbálták egy másfajta természetes RNS-molekula, a szállító (transzfer)-RNS bevitelét. Kiderült, hogy ez nem immunogén. Ebből arra következtettek, hogy a különbség oka az lehet, hogy a szállító RNS-t alkotó nukleozidok számos helyen kémiaiilag módosítottak. Ezek a módosított nukleozidok nem fordulnak elő szabad állapotban a sejtekben, a módosulások utólag kerülnek rá a már elkészült RNS-láncokra.

A két kutató tehát végigböngészte a nukleozidok előadásával és forgalmazásával foglalkozó cégek árulistáját, hogy elérhetők-e ezek a módosított nukleozidok (vagy nukleotidok) szabad formában, és ha igen, beépülhetnek-e az *in vitro* készíthető RNS-láncokba. Az évekig tartó, fáradtságos és szisztematikus kutatás eredményre vezetett. Kiderült, hogy ha az RNS-szintézisnél uridin helyett annak izomerjét, a pszeudouridint használják (a szállító RNS láncának számos helyén pszeudouridin van uridin helyett), akkor az RNS-lánc zavartalanul felépül, kódolási képessége ugyanaz, mint az uridintartalmú láncé, viszont, ellentétben azzal, nem immunogén, sőt az általa kódolt fehérje magasabb szinten termelődik. Ez a kísérleti eredmény volt Karikó és Weissman „csillagórája”, ez vezetett a Nobel-díjhoz. Az odáig vezető út azonban még hosszú volt, és küzdelmes. Noha ők maguk felismerték a felfedezés jelentőségét, és a tudományos közlemény mellett (Karikó et al., 2005) szabadalmaztatták is azt (Karikó–Weissman, 2006), a felismerés fontosságát intézményük nem osztotta, és, ha szabad ezt a kifejezést használni, az egyetem „elkótyavetyélte” a szabadalmi jogot.

Ekkoriban azonban már néhány fejlesztő cég, elsősorban az újonnan alakult Moderna, felismerte az mRNS-alapú intracelluláris fehérjeszintézisben rejlő lehetőségeket, és kezdtek érdeklődni Karikóék eredménye, illetve személyük iránt. Mint Karikó a Nobel-díj kihirdetésének napján némi (jogos) gúnyal közölte: éppen tíz éve, ezen a napon veszítette el állását a Pennsylvániai Egyetemen. Az ekkor már kínálgató álláslehetőségek közül ő a németországi – szintén viszonylag új – céget, a BioNTech-et választotta, amelyet a kiváló török–német Uğur Şahin–Özlem Türeci házaspár vezetett, itt elnökhelyettesi pozíciót kapott, és teljes energiáját az ott folyó fejlesztési munkának szentelte. Mint önéletrajzában írja, kifejezetten élvezte a tőle addig meglehetősen idegen, gyakorlati célokra kitűző fejlesztői munkát. A működőképes, mRNS-alapú vakcinák fejlesztéséhez azonban még egy kulcslépés hiányzott: az mRNS sejtekbe történő bejuttatásának hatékony módszere. Dudáék közel negyven évvel korábbi sikeres kísérlete utalt a lehetőségre, hogy a kulcs a lipidburkolat lehet, de az ilyen részecskék tömeges, reprodukálható és megfelelő méretű előállításához az akkori kezdetleges módszer nem volt megfelelő. E téren a kulcslépést Pieter Cullis kanadai kutató dolgozta ki (Allen–Cullis, 2013), de az ő eljárásának jogait elég nehezen sikerült megszerezni. Ezután azonban minden akadály elhárult a sikeres fejlesztés előtt. Karikó pályája ekkor már sínen volt, bár személyét még a tudományos világban is csak egy szűk kör ismerte. A megérdemelt világhírt és a Nobel-díjat megelőző több mint száz tudományos díjat és jutalmat (köztük a legnagyobb tekintélyű Breakthrough Prize-t és a Lasker-díjat), amelyeket vagy ők ketten, vagy más fontos szereplőkkel (Şahin, Türeci, Cullis stb.) megosztva nyert el Karikó és Weissman, a Covid-járvány hozta el számukra. E diadalút első csúcspontja az volt, amikor 2020. december 23-án Karikó örömkönnyekeket síró, éljenző orvosok és ápolók körében felvette az ő felfedezésére alapozott, a Moderna, illetve

a Pfizer/BioNTech cégek által kifejlesztett mRNS-alapú oltást, amelyet azután milliárdok követtek,

Ezt a cikket talán a legjobban egy idézettel lehet befejezni. A *Nature*-ben Jessica Foster, egy onkológus, aki együtt dolgozott Karikóval, így írt róla a Nobel-díj kihirdetése után: „...ez a díj annyira megérdemelt... az ő szilárdsága és határozottsága, amivel követte tudományos meggyőződését, annak ellenére, hogy sokan mondták neki, hogy nem sikerülhet, mindenki számára inspirációt jelenthet. Ő nagyszerű tudós, hihetetlenül jó mentor, aki a világ minden női tudósa számára követendő szerepmódel. Az az út, amit felfedezése megnyitott, századokra fogja megváltoztatni az életünket.”

IRODALOM

- Allen, Theresa M. – Cullis, Pieter R. (2013): Liposomal Drug Delivery Systems: From Concept to Clinical Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65, 36–48. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.037, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X12002980?via%3Dihub>
- Fauci, Anthony S. – Pantaleo, Giuseppe – Stanley, Sharilyn et al. (1996): Immunopathogenic Mechanisms of HIV Infection. *Annals of Internal Medicine*, 124, 7, 654–663. DOI: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00006
- Hotez, Peter J. (2023): *The Deadly Rise of Anti-Science*. Johns Hopkins University Press, ISBN 9781421447223
- Karikó Katalin – Buckstein, Michael – Ni, Houping et al. (2005): Suppression of RNA Recognition by Toll-Like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*, 23, 165–175. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.008, [https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(05\)00211-6.pdf](https://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(05)00211-6.pdf)
- Karikó Katalin – Kuo, Alice – Barnathan, Elliot S. (1999): Overexpression of Urokinase Receptor in Mammalian Cells Following Administration of the in Vitro Transcribed Encoding mRNA. *Gene Therapy*, 6, 6, 1092–1100. DOI: 10.1038/sj.gt.3300930, <https://tinyurl.com/5n8mztsu>
- Karikó Katalin – Weissman, Drew (2006): RNA Containing Modified Nucleosides and Methods of Use Thereof. 2006-08-21. US 8278036. PATENT Assigned to University of Pennsylvania. <https://patents.google.com/patent/US8278036B2/en>
- Somlyai Gábor – Kondorosi Éva – Karikó Katalin – Duda Ernő (1985): Liposome Mediated DNA-Transfer into Mammalian Cells. *Acta Biochimica et Biophysica Hungarica*, 20, 203–211. https://univ.bibl.u-szeged.hu/58811/1/MTA_ActaBiochimicaBiophysica_20__pages231-239.pdf
- Venetianer Pál (2003): *Csillagórák a tudományban*. Budapest: Medicina Kiadó, ISBN 9632427998
- Wolff, Jon A. – Malone, Robert W. – Williams, Phillip et al. (1990): Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo. *Science*, 247, 4949, 1465–1468. DOI: 10.1126/science.1690918, https://www.researchgate.net/publication/21464693_Direct_Gene_Transfer_into_Mouse_Muscle_in_Vivo