

Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 2023

Angelo Messina

I premi Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 2023 sono stati assegnati a Katalin Karikò e Drew Weissman per le loro scoperte concernenti le modificazioni dei nucleosidi base che facilitano lo sviluppo di vaccini mRNA efficaci contro il COVID-19

Katalin Karikò è nata nel 1955 a Szolnok, Ungheria. Ha conseguito il suo PhD presso l'Università di Szeged e dal 1982 postdoc all'Accademia Ungherese delle Scienze di Szeged fino al 1985. Successivamente è stata a Temple University, Philadelphia, e poi presso l'University of Health Science, Bethesda. Nel 1989, diviene Assistant Professor presso la University of Pennsylvania, dove lavora fino 2013. Dopo questa esperienza Karikò viene nominata vice presidente e successivamente senior vice presidente di BioNTech RNA Pharmaceuticals. Dal 2021, Karikò è professore alla Szeged University e Adjunct Professor alla Perelman School of Medicine della University of Pennsylvania.

Drew Weissman è nato nel 1959 a Lexington, Massachusetts, USA. Weissman si è laureato in Medicina e conseguito il PhD presso la Boston University nel 1987. Ha svolto attività clinica presso Beth Israel Deaconess Medical Center della Harvard Medical School e ricerca presso il National Institutes of Health con il dr. Antony Fauci. Nel 1997 Weissman ha costituito un suo gruppo di ricerca presso la Perelman School of Medicine della University of Pennsylvania. Attualmente egli è Roberts Family Professor in Vaccine Research e direttore del Penn Institute for RNA Innovations.

Le vaccinazioni.

Le vaccinazioni stimolano una risposta immune verso un patogeno particolare e attivano una resistenza contro la malattia nel caso di una successiva esposizione. Vaccini basati su virus uccisi o resi inefficaci sono stati sempre disponibili. Esempi: vaccini contro la polio, il morbillo e la febbre gialla. Nel 1951 Max Theiler fu premiato con il Nobel per la Fisiologia e Medicina per avere sviluppato quest'ultimo vaccino.

Grazie ai progressi nella biologia molecolare degli ultimi decenni, sono stati sviluppati vaccini basati su singole componenti virali, piuttosto che su virus interi. Parti di codici genetici virali, usualmente codificanti proteine presenti sulla superficie virale, sono state usate per la sintesi di proteine che stimolano la formazione di anticorpi neutralizzanti i virus. Esempi sono i vaccini contro il virus dell'epatite B e il Papilloma virus umano. Alternativamente parte del codice genetico virale modificato può essere utile per la produzione di virus carrier innocui detti "vettori". Questo metodo è usato nei vaccini contro il virus Ebola. Quando vaccini vettori sono iniettati le proteine virali selezionate sono prodotte nelle nostre cellule e così stimolano una risposta immune contro il virus bersaglio.

La produzione di vaccini basati su virus interi, proteine, e vettori richiede culture cellulari su larga scala. Questo processo limita la possibilità di una rapida produzione di vaccini in caso di epidemie o pandemie. Tuttavia i ricercatori hanno tentato a lungo di sviluppare tecnologie per i vaccini indipendentemente dalle culture cellulari, ma questa è la sfida.

Vaccini mRNA: Un'idea promettente.

Nelle nostre cellule l'informazione genetica codificata dal DNA è trasferita all'RNA messaggero (mRNA) che è usato come modello per la produzione di proteine. Nel 1980 furono introdotti metodi più efficienti di produzione di mRNA senza l'uso di colture cellulari detti **trascrizione in vitro**. L'idea di usare le tecnologie di mRNA per vaccini a scopi terapeutici decollò rapidamente ma si incontrarono degli ostacoli. **In vitro** l'mRNA trascritto era considerato instabile per cui era necessario lo sviluppo di sofisticati carrier lipidici utili per incapsulare l'mRNA. **In vitro** l'mRNA prodotto dava un aumento delle reazioni infiammatorie. Tuttavia questi ostacoli non scoraggiarono la biochimica ungherese Katalin Karikò che era interessata allo sviluppo di metodi per l'uso di mRNA a scopo terapeutico. Nei primi anni 90 quando era assistant professor all'Università di Pennsylvania rimase fedele alla sua visione di realizzare mRNA come strumento terapeutico nonostante incontrasse delle difficoltà a trovare finanziamenti per questo progetto. Decisivo allora fu l'incontro con l'immunologo Drew Weissman uno specialista di cellule dendritiche che hanno un ruolo importante nella immunosorveglianza e nelle risposte immuni indotte da vaccini.

La svolta.

Karikó e Weissman si accorsero che le cellule dendritiche *in vitro* riconoscono l'mRNA come una sostanza estranea che provoca la loro attivazione e la liberazione di molecole infiammatorie. L'mRNA trascritto era riconosciuto come estraneo mentre l'mRNA da cellule di mammifero non produceva la stessa reazione. Karikó e Weissman supposero che alcune proprietà critiche dovevano distinguere i due differenti tipi di mRNA. L'RNA contiene 4 basi abbreviate A, U, G e T che corrispondono a A, T, G e C nel DNA, le lettere del codice genetico. Karikó e Weissman sapevano che queste basi nell'RNA da cellule di mammifero chimicamente sono frequentemente modificate mentre in *in vitro* l'mRNA trascritto no.

Essi si chiesero se l'assenza di basi alterate nell'RNA trascritto *in vitro* poteva spiegare una reazione infiammatoria non desiderata. Per studiare questo essi produssero differenti varianti di mRNA ciascuno con una sola alterazione chimica nelle loro basi che essi misero a contatto con le cellule dendritiche. I risultati furono impressionanti: la risposta infiammatoria era quasi abolita quando le basi dell'mRNA erano modificate. Questo era un cambiamento paradigmatico nella comprensione di come le cellule riconoscono e rispondono a diverse forme di mRNA. Karikó e Weissman immediatamente capirono che la loro scoperta aveva un significato profondo per l'uso di mRNA a scopi terapeutici. Questi risultati vennero pubblicati nel 2005 15 anni prima della pandemia da Covid 19

Potenziale dei vaccini mRNA

L'interesse sulla tecnologia mRNA cominciò a diffondersi e nel 2010 numerose compagnie lavoravano sullo sviluppo del metodo. Furono prodotti vaccini contro Zika, e MERS-CoV e subito dopo contro SARS-CoV-2. Allo scoppio della pandemia di COVID-19 furono sviluppati a una velocità record due vaccini mRNA con base modificata codificanti per una proteina *spike* di superficie SARS-CoV-2. Gli effetti protettivi erano intorno al 95% nei soggetti trattati ed entrambi i vaccini furono registrati nei primi di Dicembre 2020.

L'impressionante flessibilità e la velocità con cui i vaccini mRNA potevano essere sviluppati indicarono la via per l'uso di una nuova piattaforma per la produzione di vaccini contro altre malattie infettive. Nel futuro la tecnologia può anche essere usata per produrre proteine terapeutiche per il trattamento di alcuni tipi di tumori.

Numerosi altri vaccini contro SARS-CoV-2 basati su differenti metodologie sono stati introdotti rapidamente e tutti insieme, più di 13 miliardi di dosi di vaccino sono stati distribuiti globalmente. Questi vaccini hanno salvato milioni di vite e prevenuto malattie severe e aiutato la società civile a un ritorno alla normalità. Per queste scoperte fondamentali sulla base di modificazioni di mRNA i laureati NOBEL quest'anno hanno contribuito a questo sviluppo eccezionale durante una delle più grandi crisi della salute dei nostri tempi

Bibliografia

Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. and Weissman, D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* **23**, 165-175 (2005)

Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F.A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S. and Weissman, D. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol. Ther.* **16**, 1833-1840 (2008)

Anderson, B.R., Muramatsu, H., Nallagatla, S.R., Bevilacqua, P.C., Sansing, L.H., Weissman, D. and Karikó, K. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acid Res.* **38**, 5884-5892, (2010)