

NOBELPREIS FÜR PHYSIOLOGIE ODER MEDIZIN 2023

mRNA als revolutionäre Wirkstoffklasse

Katalin Karikó und Drew Weissman werden für „Erkenntnisse über Nukleosid-Basenmodifikationen, die die Entwicklung wirksamer mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 ermöglichten“ mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet.

Die beiden Laureaten leisteten Pionierarbeit für den Einsatz von mRNA als Medikamente oder Impfstoffe. Bei diesem neuartigen Konzept produziert der Körper selbst den eigentlichen Wirkstoff, das von der mRNA kodierte Protein. So entfällt der enorme Zeitaufwand für die Produktion und Reinigung der betreffenden Proteine und – im Gegensatz zu rekombinanter Produktion – erfahren die Proteine in menschlichen Zellen posttranslationale Modifizierungen, die unter Umständen funktionell wichtig sind. Ungeachtet der gegenüber DNA geringeren Stabilität fiel die Wahl auf mRNA, die direkt als Matrize für die Proteinsynthese dient und nicht erst den Weg in den Zellkern, den Ort der Transkription von DNA, finden muss. Vorteilhaft ist weiterhin, dass nach dem gegenwärtigen Wissensstand die genetische Information der mRNA mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht in das Genom der Empfängerzelle integriert wird.

Auch wenn – oder vielleicht weil – die COVID-19-Impfstoffe bei der Würdigung durch das Nobel-Komitee dominieren, muss an dieser Stelle an weitere, breit gefächerte Anwendungsoptionen erinnert werden. Dass sich mRNA schnell und kostengünstig produzieren sowie an wechselnde Bedingungen anpassen lässt, begünstigt zwar den Einsatz als Impfstoff gegen wandelbare Erreger wie Influenza- oder Coronaviren. Aber auch für die Therapie von Tumoren, deren Antigene in der Regel schwerer zugänglich sind als die von Infektionserregern, eröffnen sich dadurch völlig neue Perspektiven. Weiteres Anwendungspotenzial ergibt sich für die Therapie von Erbkrankheiten: Mit Hilfe der als Medikament applizierten

mRNA kann der Körper fehlende körpereigene Proteine selbst herstellen bzw. funktionslose ersetzen.

In allen Fällen bleibt die therapeutische Anwendung von mRNA eine Herausforderung, nicht nur bezüglich ihrer Stabilisierung und Verpackung in für eine zielgerichtete Applikation speziell entwickelte Liposomen oder der Effizienz der Proteinproduktion. Die Vermeidung unerwünschter Wirkungen, d. h. die Sicherheit bei der Anwendung, war ein wesentliches Anliegen der Laureaten. Sie hatten festgestellt, dass synthetische bzw. durch *in vitro*-Transkription generierte mRNA nicht nur die für Impfstoffe gewünschte Bildung spezifischer Antikörper auslöst, sondern auch die unspezifische angeborene Immunantwort, d. h. durch Cytokine gesteuerte Entzündungsreaktionen. Vermittelt wird diese Reaktion einerseits durch Toll-ähnliche Rezeptoren (TLR), andererseits durch die 2'5'-Oligoadenylat-Synthase (OAS) – eine Komponente der Abwehr fremder Nukleinsäuren im Cytoplasma. Demnach wird *in vitro* transkribierte mRNA als fremd erkannt, muss sich also von der zelleigenen unterscheiden. Indem Katalin Karikó mRNA mit verlängertem stabilisierendem Poly-A-Schwanz einsetzte, konnte sie die unspezifische Immunantwort abschwächen und die Effizienz der Translation verbessern. Doch den Durchbruch brachte erst die Berücksichtigung von Basenmodifikationen der körpereigenen mRNA, die der *in vitro*-transkribierten fehlen. Dazu gehören die Methylierung von Cytosin, Adenin oder Uracil und die Isomerisierung von Uridin zu Pseudouridin (Abbildung 1). Sie sind zwar bei mRNA wesentlich seltener als bei tRNA,

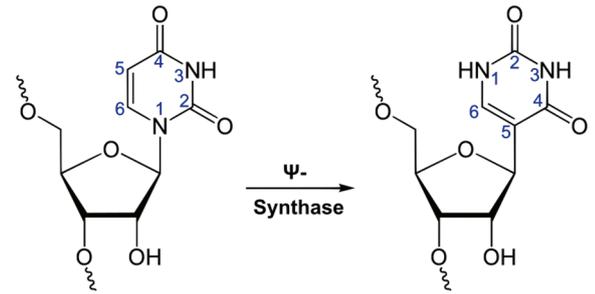


ABB. 1 Bei der enzymatischen Isomerisierung von Uridin zu Pseudouridin (Ψ) wird die Position der beiden Keto-Gruppen der Nucleobase vertauscht. Die Basenpaarung mit Adenin sowie die Codierung durch Pseudouridin enthaltende Basentriplets bleiben davon unbeeinflusst. Abb.: Wikimedia Commons.

doch nicht minder bedeutsam, um mRNA als körpereigen zu kennzeichnen. Dabei sind nach den Erkenntnissen der Laureaten Uridin-Modifizierungen entscheidend für die Vermeidung der unspezifischen Cytokin-Antwort. Bei der Produktion von Impfstoffen wie den COVID-19-Vakzinen wird dem meist durch Inkorporation von *N1*-Methyl-Pseudouridin in die mRNA Rechnung getragen.

Bemerkenswert ist, dass die mRNA-Impfstoffe – im Gegensatz zu herkömmlichen – nicht nur die CD⁴⁺-T-Zell-Antwort und damit die Produktion zirkulierender Antikörper stimulieren können, sondern auch die für die Elimination von Tumoren oder mit Viren-infizierten Zellen erforderliche cytotoxische CD⁸⁺-T-Zell-Antwort.

Katalin Karikó, gebürtige Ungarin, wirkte seit ihrer Postdoktorandenzeit als Biochemikerin an der Universität von Pennsylvania, wo sie auf den Immunologen Drew Weissman traf. Ihre durch komplementäre Expertise zweier Fachgebiete befruchtete Zusammenarbeit lieferte bahnbrechende Erkenntnisse, die bis zuletzt in der Öffentlichkeit wenig beachtet wurden. Neben der anwendungsorientierten Forschung agiert Katalin Karikó als externe Beraterin für BioNTech RNA Pharmaceuticals.

Literatur

- [1] K Karikó et al. (2008). Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther.* 16, 1833–1840.

Annette Hille-Rehfeld, Stuttgart



III. Niklas Elmhed © Nobel Prize Outreach.