



Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet har idag beslutat att

Nobelpriset i fysiologi eller medicin år 2023

skall tilldelas

Katalin Karikó och Drew Weissman

**för deras upptäckter rörande nukleosidbasmodifieringar som möjliggjorde  
utveckling av effektiva mRNA-vacciner mot covid-19**

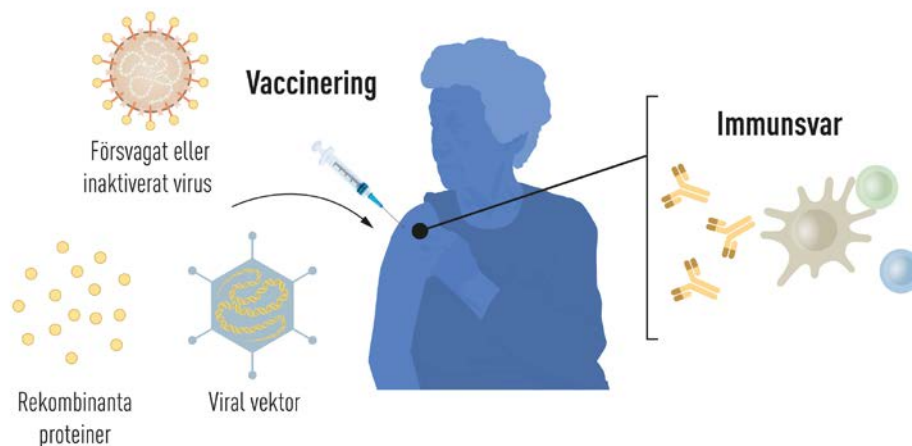
De belönade upptäckterna blev avgörande för utvecklingen av effektiva mRNA-vacciner mot covid-19 under den pandemi som drabbade världen i början av 2020. Pristagarnas banbrytande forskning har på ett fundamentalt sätt ändrat vår förståelse för hur mRNA samspelar med immunsystemet. Detta bidrog till den enastående snabba utvecklingen av vaccin under ett av vår tids största hot mot människors hälsa.

## Vacciner innan pandemin

Vaccination stimulerar bildandet av immunsvår mot specifika patogener, vilket ger kroppen ett försprång som skyddar mot sjukdom vid senare exponering. Vacciner baserade på avdödade eller försvagade virus har funnits länge. Exempel på detta är vaccinerna mot polio, mässling och gula febern. 1951 belönades Max Theiler med Nobelpriset i fysiologi eller medicin för utvecklingen av ett vaccin mot gula febern.

Tack vare molekylärbiologins framsteg under de senare decennierna har metoder kunnat utvecklas för framställning av vacciner som innehåller enskilda viruskomponenter i stället för hela virus. Delar av virusets genetiska kod, oftast med instruktionen för ytproteiner, används för att producera proteinvaccin som används för att stimulera bildandet av antikroppar som blockerar virusets livscykel. Vaccinerna mot hepatit B-viruset och humant papillomvirus är baserade på denna princip. En alternativ metod är att flytta delar av virusets genetiska kod till ett ofarligt bärarvirus, en så kallad "vektor". Denna strategi används exempelvis för vacciner mot ebolaviruset. När vektorvacciner injiceras i kroppen, produceras det utvalda virusproteinet i våra egna celler och aktiverar immunsystemet.

Tillverkning av traditionella helvirusvacciner, liksom protein- och vektorbaserade vacciner, kräver storskalig cellodling. Dessa processer är resurskrävande och begränsar möjligheterna till en snabb vaccinproduktion vid utbrott och pandemier. Forskare har därför länge försökt att utveckla vaccinteknologier som är oberoende av cellodling, något som har visat sig vara utmanande.



**Figur 1** Metoder för att framställa vaccin innan covid-19-pandemin.

## mRNA som vaccin: En lovande idé

I våra celler överförs genetisk information i DNA till budbärar-RNA, även kallat mRNA (*messenger RNA*), som används som mall för proteintillverkning. Under 1980-talet utvecklades effektiva metoder för celloberoende framställning av mRNA, så kallat *in vitro*-transkriberat mRNA. Det var ett avgörande steg som skyndade på utvecklingen av molekylärbiologiska tillämpningar inom en rad områden. Även idéer om att kunna använda mRNA som vaccin och i behandlingssyfte tog fart, men det fanns hinder på vägen. *In vitro*-transkriberat mRNA ansågs instabilt och svårt att leverera in i celler, vilket krävde utveckling av sofistikerade bärarlipider för paketering av mRNA. Dessutom gav *in vitro*-producerat mRNA upphov till inflammatoriska reaktioner. Entusiasmen för att använda mRNA-tekniken för kliniska ändamål var därför inledningsvis begränsad.

Svårigheterna avskräckte emellertid inte den ungerska biokemisten Katalin Karikó, som var hängiven idén att utveckla metoder för att använda mRNA i behandlingssyfte. I början av 1990-talet var hon anställd som forskare vid University of Pennsylvania i USA.

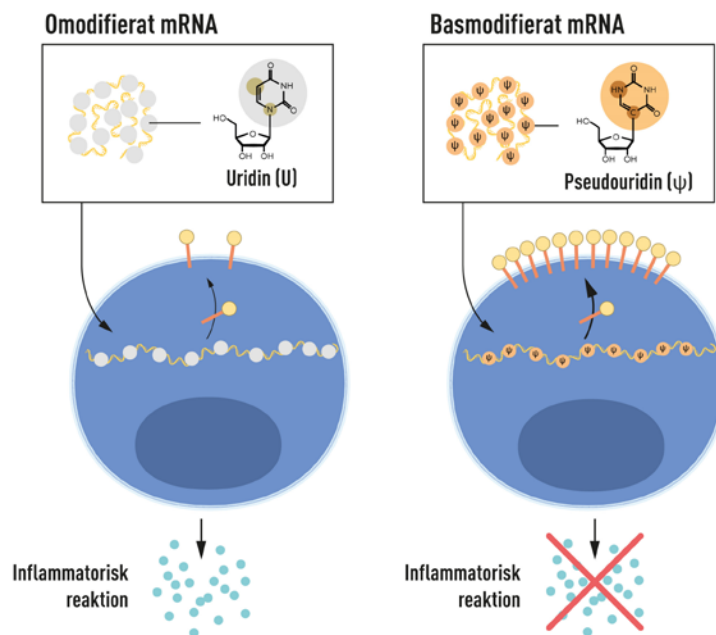
Hon var fast besluten att förverkliga sin dröm om att utveckla mRNA-tekniken för kliniska tillämpningar, trots betydande svårigheter att övertyga forskningsfinansiärer om projektets stora betydelse.

En kollega till Karikó vid samma universitet var immunologen Drew Weissman. Han var intresserad av dendritiska celler, vilka fungerar som immunsystemets övervaknings-system och är viktiga för aktivering av vaccinducerade immunsvår. Nya forskningsfrågor uppstod i gränsområdet mellan deras forskningsfält och snart inleddes ett fruktbart samarbete dem emellan, som alltmer inriktades mot samspelet mellan immunsystemets celler och olika sorters RNA.

### Genombrottet

Karikó och Weissman noterade att dendritiska celler känner igen *in vitro*-transkriberat mRNA som en främmande substans, vilket leder till att de aktiveras och frisätter inflammatoriska signalämnen. De ville förstå varför *in vitro*-transkriberat mRNA känns igen som främmande medan mRNA från däggdjursceller inte ger upphov till samma reaktion. Karikó och Weissman insåg att någon viktig egenskap måste skilja de olika typerna av mRNA.

RNA innehåller fyra baser som förkortas A, U, G och C, vilka motsvarar A, T, G och C i DNA och utgör bokstäverna i den genetiska koden. Karikó och Weissman visste att nukleosidbaserna i RNA från däggdjursceller blir modifierade medan *in vitro*-transkriberat mRNA saknar sådana kemiska förändringar. De undrade om frånvaron av modifieringar i mRNA kunde förklara den oönskade inflammationen. De framställde därför olika varianter av mRNA, med olika modifieringar i sina baser, och levererade dem till dendritiska celler. Resultaten var slående: När mRNA framställdes med basmodifieringar reducerades det oönskade inflammatoriska svaret kraftigt. Detta var ett paradigmskifte för vår förståelse av hur celler känner igen och reagerar på olika slags RNA. Karikó och Weissman insåg omedelbart att deras upptäckt hade en avgörande betydelse för möjligheterna att använda mRNA som läkemedel. Denna nyckelupptäckt publicerades 2005, femton år innan covid-19-pandemin.



**Figur 2** mRNA innehåller baser som förkortas A, U, G och C. Pristagarna upptäckte att nukleosidbasmodifierat mRNA kan användas både för att förhindra en inflammatorisk reaktion med utsöndring av signalämnen och för att öka proteinproduktionen då mRNA levereras in i celler.

I ytterligare studier publicerade 2008 och 2010 visade Karikó och Weissman att mRNA som framställts med basmodifieringar också gav en markant ökad proteinproduktion jämfört med icke-modifierat mRNA. De kunde härleda effekten till en minskad aktivering av ett enzym som reglerar cellernas produktion av proteiner. Genom sina upptäckter av att basmodifieringar reducerar den inflammatoriska reaktionen och samtidigt ökar proteinproduktionen hade Karikó och Weissman avlägsnat avgörande hinder på vägen mot kliniska mRNA-tillämpningar.

### **mRNA-vacciner når sin rätta potential**

Intresset för mRNA-teknologin började nu ta fart och runt 2010 fanns redan flera företag som arbetade med att utveckla metoden. Det pågick bland annat försök att utveckla vacciner mot zikavirus och mers-cov, det senare ett virus nära besläktat med sars-cov-2. Efter utbrottet av covid-19-pandemin kunde två basmodifierade mRNA-vacciner som kodade för virusets ytprotein framställas i rekordfart. Skyddseffekten var omkring 95% och vaccinerna godkändes redan i december 2020. Den överlägsna flexibilitet och hastighet varmed mRNA-vacciner kan tillverkas banar väg för att använda den nya plattformen för utveckling av vacciner mot andra infektionssjukdomar. I framtiden kan mRNA-tekniken också komma att användas för att administrera terapeutiska proteiner och i behandlingen av vissa typer av cancer.

Flera andra sorters vacciner mot sars-cov-2 utvecklades också snabbt och sammantaget har mer än 13 miljarder vaccindoser givits globalt. Vaccinerna har bidragit till att miljontals människoliv kunnat räddas och att sjukdom förhindrats och lindrats, vilket inneburit att samhällen har kunnat öppnas upp och återgå till normala förhållanden. Genom sina fundamentala upptäckter om betydelsen av basmodifieringar i mRNA har årets Nobelpristagare bidragit till denna för världen helt avgörande utveckling under en av vår tids största hälsokriser.

### **Nyckelpublikationer:**

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 Acids Res.* **38**, 5884–5892 (2010).



**Katalin Karikó** föddes 1955 i Szolnok i Ungern. Hon doktorerade vid Szegeds universitet 1982 och genomförde postdoktoral forskning vid den ungerska vetenskapsakademien i Szeged fram till 1985. Hon genomförde ytterligare perioder av postdoktoral forskning vid Temple University i Philadelphia och senare vid University of Health Sciences, Bethesda. 1989 blev hon utnämnd till Assistant Professor vid University of Pennsylvania, vilket hon förblev fram till 2013 då hon utnämndes till vice president och senare senior vice president vid BioNTech RNA Pharmaceuticals. Hon är sedan 2021 professor vid Szegeds universitet och är adjungerad professor vid Perelman School of Medicine vid University of Pennsylvania.



**Drew Weissman** föddes 1959 i Lexington, Massachusetts, USA. Han tog sin MD, PhD-examen vid Boston University 1987 och genomgick klinisk utbildning vid Beth Israel Deaconess Medical Center vid Harvard Medical School. Detta följdes av postdoktoral forskning vid National Institutes of Health. 1997 inledde Weissman forskning vid Perelman School of Medicine vid University of Pennsylvania och han är där Roberts Family Professor i vaccinforskning och föreståndare för the Penn Institute for RNA Innovations.

---

*Nobelförsamlingen, som består av 50 professorer vid Karolinska Institutet, utser Nobelpristagare i fysiologi eller medicin. Utredningsarbetet genomförs av dess Nobelkommitté. Nobelpriset har sedan 1901 belönat de forskare som gjort de viktigaste upptäckterna till mänsklighetens nytta. Nobelpriset® är Nobelstiftelsens registrerade varumärke*