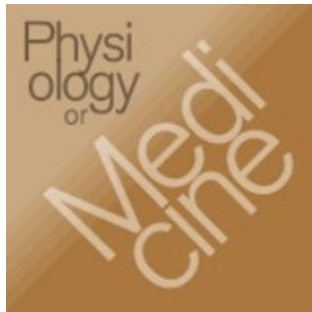


PREMIO NOBEL PER FISILOGIA O MEDICINA 2023

di Maria Cristina Speciani*

La rapidità con cui, nel 2020, sono stati prodotti vaccini che hanno contribuito a limitare i danni della pandemia da Covid-19 ha le sue radici nelle ricerche di parecchi scienziati e in particolare in alcune scoperte di Katalin Karikó e di Drew Weissman che, proprio per questo, sono stati premiati con il Nobel per la medicina. I risultati «rivoluzionari», pubblicati nel 2005 nell'ambito delle ricerche sull'uso clinico di mRNA trascritto in vitro, hanno mostrato che l'uso di basi modificate aggira risposte infiammatorie indesiderate e aumenta la produzione di proteine risultando quindi efficace per stimolare le difese immunitarie. Una tecnologia che potrebbe avere applicazioni utili anche per le terapie anticancro.

* Giornalista scientifico, già docente di Scienze Naturali nei licei, esperta in didattica delle scienze, membro della redazione di Emmeциquadro.



Il premio Nobel per la fisiologia o la medicina 2023 è stato assegnato congiuntamente a Katalin Karikó e a Drew Weissman «per le loro scoperte sulle modifiche delle basi nucleosidiche che hanno consentito lo sviluppo di vaccini mRNA efficaci contro il Covid-19».

Katalin Karikó (1955- ...) è una biochimica di origine ungherese, naturalizzata statunitense, che ha svolto le sue ricerche a Filadelfia, a Bethesda e all'Università della Pennsylvania dove insegna tuttora.

Drew Weissman (1959-....) è un medico e immunologo statunitense; ha lavorato alla Harvard poi a Filadelfia e ai *National Institutes of Health*. Dal 1997 ha diretto un suo gruppo di ricerca alla Università della Pennsylvania. In questa università, a Filadelfia, è attualmente direttore del *Penn Institute for RNA Innovations*.

Il Nobel per la medicina è stato istituito per premiare scoperte che migliorano la salute dell'umanità e proprio in questo ambito, per la ricaduta sulla produzione dei vaccini anti Covid-19, si collocano gli studi di Karikó e Weissman sul mRNA. Tuttavia, come sottolineato dai membri del *Karolinska Institutet* che hanno assegnato il premio, le scoperte riguardanti le basi nucleosidiche hanno un grande valore teorico: hanno «rivoluzionato» la comprensione di come il mRNA interagisce con il sistema immunitario.

Per capire meglio in che cosa consiste la tecnologia messa a punto dai premiati e dalle loro equipe di ricerca occorre ricordare che, fino all'inizio degli anni Novanta del secolo



Katalin Karikó e Drew Weissman

scorso, la risposta immunitaria tramite vaccinazione veniva indotta attraverso virus attenuati o frammenti di essi.

Tuttavia, sia i vaccini a base di virus interi che i vaccini a base di vettori virali si basano su colture cellulari e lunghi tempi di produzione. Perciò gli immunologi sono stati da tempo alla ricerca di alternative basate sulla produzione di proteine virali capaci di indurre risposte immunitarie specifiche.

Gli studi su mRNA e i nuovi vaccini

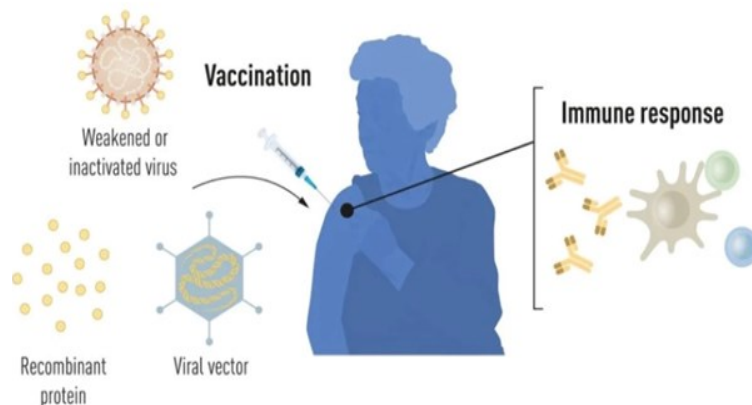
Gli studi su mRNA partono all'inizio degli anni Sessanta del secolo scorso, quando si individua la molecola che porta segmenti trascritti di DNA ai ribosomi, dove le istruzioni vengono tradotte in proteine. Durante gli anni Ottanta si studia in particolare la produzione di mRNA in vitro e la possibilità di sviluppare vaccini a base di acidi nucleici indipendenti dalla coltura cellulare - possibilità testata per la prima volta nei topi all'inizio degli anni Novanta.

In quel periodo le ricerche erano focalizzate sulle proteine spike del virus HIV per tentare di arginare l'espansione dell'AIDS. Infatti, una volta conosciuta la sequenza genica che specifica la proteina spike (l'antigene contro cui sviluppare il vaccino), si può usare mRNA per produrre pezzetti di virus capaci di indurre risposte immunitarie specifiche. Purtroppo, mRNA trascritto in vitro una volta introdotto nel corpo, veniva degradato rapidamente e portava a reazioni infiammatorie indesiderate.

In questo periodo comincia la collaborazione tra Katalin Karikó esperta nella biochimica dell'RNA e l'immunologo Drew Weissman, il cui interesse era rivolto alle cellule dendritiche (cfr.: Emmecciquadro n. 43) nell'innesco delle risposte immunitarie. Soprattutto, i due scienziati condividevano la passione per l'uso di mRNA nelle applicazioni mediche.

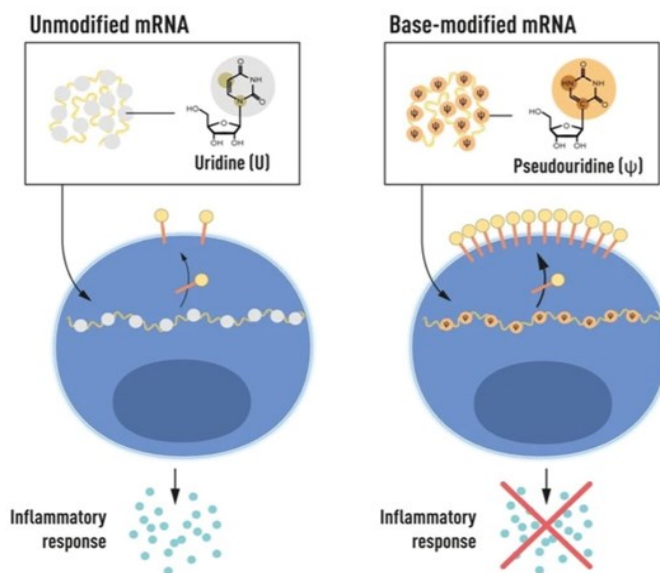
Il loro lavoro ha portato, nel 2005, a un punto di svolta. Karikó e Weissman capirono che nei trascritti naturali c'erano piccole alterazioni nelle basi dell'RNA che non erano presenti nel mRNA sintetico e che, per questo motivo, le cellule dendritiche identificavano mRNA trascritto in vitro come sostanza infiammatoria.

I risultati ottenuti studiando diversi tipi di RNA hanno mostrato che, modificando le basi di mRNA, si modifica la risposta delle cellule dendritiche. In particolare, sostituendo il nucleoside uridina (U= ribosio + uracile) con una pseudouridina (ψ) si inibisce la reazione infiammatoria indesiderata.



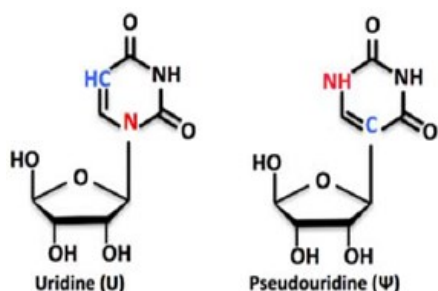
I vaccini «tradizionali» sono costituiti da virus interi indeboliti o inattivati, componenti proteici virali ricombinanti o vettori virali che forniscono antigeni di interesse

(© Il Comitato Nobel per la fisiologia o la medicina. III. Mattias Karlén)



Nel 2005 è stato prodotto mRNA sintetico sostituendo il nucleoside uridina (U) con pseudouridina (ψ). Questo mRNA modificato, introdotto nelle cellule, non ha provocato reazioni infiammatorie indesiderate. Inoltre si è osservato un aumento della produzione proteica rispetto a quella raggiunta con mRNA non modificato.

(© Il Comitato Nobel per la fisiologia o la medicina. III. Mattias Karlén)

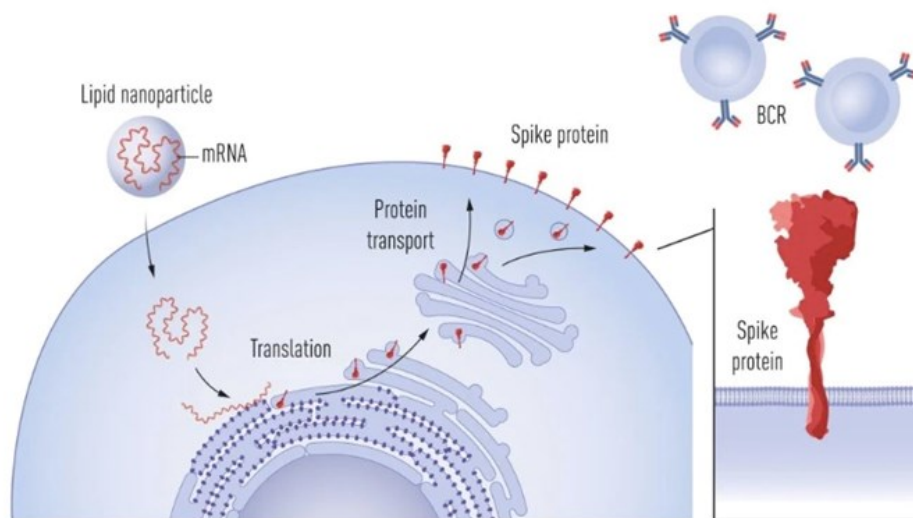


Come si vede nello schema a lato la pseudouridina differisce dalla uridina perché ha l'anello pirimidinico legato alla molecola di ribosio con legame C-C anziché C-N.

Vaccini a mRNA e altre applicazioni terapeutiche

L'idea di utilizzare le nuove tecniche di biologia molecolare per creare vaccini basati su mRNA o per trattare le malattie umane fornendo mRNA per sostituire i geni difettosi con quelli funzionali, o sovraesprimendo una proteina terapeutica, ha stimolato un enorme interesse.

In particolare, intorno al 2010 tre aziende seguivano progetti basati sulla nuova tecnologia mRNA: CureVac, fondata nel 2000 e BioNTech, fondata nel 2008, avevano l'obiettivo di sviluppare vaccini contro il cancro; Moderna, fondata nel 2010, studiava il modo di riprogrammare le cellule somatiche in cellule pluripotenti e fornire proteine terapeutiche, per esempio per riparare i tessuti danneggiati. Tutte e tre le aziende hanno collaborato con ricercatori accademici per produrre i vaccini anti Covid in tempi rapidissimi.



Dopo l'assorbimento di mRNA nelle cellule, facilitato dalle nanoparticelle lipidiche, mRNA funge da modello per la produzione di proteine spike. Queste vengono espresse sulla superficie cellulare dove vengono riconosciute dalle cellule B (BCR), stimolando la formazione di anticorpi specifici.

© Il Comitato Nobel per la fisiologia o la medicina. III. Mattias Karlén

Come sempre nella scienza, i percorsi e le scoperte aprono nuove domande. In particolare per quanto riguarda le interazioni tra mRNA, cellule dendritiche (DC) e recettori di segnale (*Toll-like receptors, TLR*) - scoperte premiate con il Nobel nel 2011 - nella organizzazione della risposta immunitaria. A oggi, i ricercatori hanno scoperto più di cento diverse modifiche post-trascrizionali nell'RNA ed è ancora aperta la ricerca per comprendere le implicazioni fisiologiche di queste modifiche.

Andrea Sironi, presidente di Fondazione AIRC, ha ricordato che «i vaccini a mRNA sono stati sviluppati grazie agli sforzi compiuti negli anni passati anche nell'ambito della ricerca oncologica, la quale beneficerà a sua volta, in un circolo virtuoso, dei progressi realizzati nel campo dei vaccini». Attualmente sono in fase di sperimentazione «vaccini» a mRNA contro il cancro che non servirebbero a prevenire la malattia, ma a potenziare la risposta immunitaria dei pazienti contro una malattia già in atto. In altri termini, la potenzialità di mRNA nello stimolare le difese di ogni organismo potrà offrire nuove prospettive di cura sempre più personalizzate.

Maria Cristina Speciani

(Giornalista scientifico, già docente di Scienze Naturali nei licei, esperta in didattica delle scienze, membro della redazione di Emmeциquadro).

