

· 科技评述:2023 年诺贝尔奖评述 ·

不一样的 mRNA:2023 年诺贝尔生理学或医学奖

秦成峰* 张蓉蓉

军事科学院军事医学研究院 微生物流行病学研究所/病原微生物生物安全全国重点实验室,北京 100071

[摘要] 2023 年 10 月 2 日,2023 年度诺贝尔生理学或医学奖正式颁布,授予美籍奥地利科学家 Katalin Karikó 和美国科学家 Drew Weissman,以表彰他们在核苷碱基修饰方面的原创发现,使得开发有效的新型冠状病毒 mRNA 疫苗成为可能。新型冠状病毒 mRNA 疫苗自研发开始,在不到一年的时间内问世,目前已在全球 180 多个国家和地区获批使用,并挽救了无数人的生命。更重要的是,mRNA 技术作为通用平台性技术,其研发路径和生产工艺显著区别于传统的生物药研发模式,有望在传染病疫苗、治疗性抗体、免疫治疗、肿瘤疫苗、蛋白替代疗法等多个领域得到广泛应用,引领未来药物研发进入新纪元。

[关键词] mRNA 疫苗;核苷碱基修饰;大流行;病毒;mRNA 抗体;蛋白替代疗法

2023 年度诺贝尔生理学或医学奖被授予美籍奥地利科学家卡塔林·卡里科(Katalin Karikó)和美国科学家德鲁·魏斯曼(Drew Weissman),以表彰他们在“核苷碱基修饰”方面的发现,使得开发有效的“新型冠状病毒 mRNA(messenger RNA)疫苗”成为可能。这项工作不仅是生命科学领域极具代表性的原创性基础研究成果,更是成功被应用于临床,挽救了无数人的生命,并引领了未来医药革命的起点,意义非凡。

1 mRNA 核苷修饰的重要性

最近几十年来,甲型 H1N1 流感病毒、寨卡病毒、新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”)等先后导致全球性大流行,严重威胁人类健康和社会稳定。如何在短时间内开发有效的疫苗成为科学界亟需解决的重大难题。利用 mRNA 开发疫苗的概念由来已久。早在 20 世纪 60 年代,科学家就已经发现直接从细胞中分离获得的 mRNA 分子可在体外或者在体内翻译出蛋白质^[1,2]。随着 mRNA 加帽酶和合成酶先后被发现并广泛应用,在体外生产能编码特定蛋白质的 mRNA 分子开始成为实验室的常规技术。

因此,科学家开始尝试如何通过“定制 mRNA 分子在体内翻译产生特定蛋白质”的策略,来达到



秦成峰 军事科学院军事医学研究院研究员,国家杰出青年科学基金获得者。主要从事新发病毒的防控基础与疫苗研究,牵头研发了我国第一个进入临床的 mRNA 疫苗。以通讯作者(含共同通讯)在 *Science*、*Cell* 和 *Nature* 等期刊发表论文 150 余篇,累计被引超过 25 000 次,2019 年以来连续入选科睿唯安“全球高被引科学家”、爱思唯尔“中国高被引科学家”。曾获吴阶平保罗杨森医学药学奖、中国青年科技奖、求是杰出青年奖、谈家桢生命科学创新奖、树兰医学青年奖和药明康德生命化学杰出成就奖,领衔获北京市自然科学奖一等奖和军队科技进步奖一等奖各 1 项,获批临床试验批件和军特药批件多项。

“预防或治疗特定疾病”的目的。然而,早期研究发现:与自然来源的 mRNA 不同,合成的 mRNA 虽然可以在体内表达出目的蛋白,但人体的免疫系统(如 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)等)会迅速识别这些外源的 mRNA,并快速降解这些分子,从而引发系列炎症反应,进而出现细胞死亡和发热等严重副反应。这些问题使得 mRNA 分子的成药性几乎不可能。因此 mRNA 疫苗或药物在很长一段时间内似乎只能是空中楼阁。

Katalin Karikó 一直对 mRNA 技术情有独钟,在宾夕法尼亚大学工作期间与 Drew Weissman 合作,取得了一系列重要进展,尤其是 2005 年发表在

收稿日期:2023-11-03;修回日期:2023-11-07

* 通信作者,Email:chengfeng_qin@126.com

本文受到国家重点研发计划(2021YFC2302400)和国家自然科学基金项目(82241069,81925025)的资助。

Immunity 的论文^[3],首次提出了利用特定核苷修饰提高 mRNA 的稳定性,降低炎症反应,为 mRNA 成药研究扫清了最后的障碍。在这项研究中,他们向体外转录的 RNA 分子中引入特定核苷修饰(如假尿苷、m5U、s2U、m6A 等),实现了 mRNA 分子高效表达外源蛋白质的目的。特别是“假尿苷修饰”不仅提高了 mRNA 的蛋白表达水平,同时还可以有效地避免 TLR 介导的免疫激活,降低树突状细胞中炎症性细胞因子的产生。而且,两位科学家也进一步在动物模型中验证了“假尿苷修饰”的生物学效能^[4]。尽管后续类似的研究成果如雨后春笋^[5-7],但 Katalin Karikó 与 Drew Weissman 的“假尿苷修饰”研究成果毫无疑问是最具原创性的。

2 新冠病毒 mRNA 疫苗的成功应用

在科学家攻克 mRNA 核苷修饰的难题之后,利用脂质纳米颗粒(Lipid Nanoparticle, LNP)递送 mRNA 的研究日渐成熟,快速地推进了 mRNA 疫苗向临床转化的步伐。同时,相关生物技术公司(CureVac、BioNTech 和 Moderna 公司)的成立更是极大地推动了该领域的发展。2013 年以来,先后有包括狂犬、流感、寨卡、埃博拉等数十个 mRNA 疫苗品种顺利进入临床研究,积累了大量临床安全性的数据。新冠疫情暴发后,新冠病毒 mRNA 疫苗以前所未有的速度进入临床试验阶段,在 III 期临床试验中展示出了高达 95% 的人群新冠病毒感染保护力^[8],并顺利在美国、欧盟等国家和地区获批上市。

mRNA 疫苗的一系列的优点已有较多论文进行了详细介绍,本文不再赘述。其中一条最为显著的优势就是可作为一种通用性的平台技术,适用于不同品种的研发,且更新迭代更为迅速。针对高度变异的新冠病毒,mRNA 技术可以通过 mRNA 序列的简单替换进行疫苗更新,目前 Moderna 和 BioNTech 的新冠病毒 mRNA 疫苗均已更新至针对奥密克戎变异株 XBB. 1. 5 的第三代疫苗^[9, 10]。同时,其他传染病 mRNA 疫苗的研究也在快速同步推进。目前,流感、呼吸道合胞病毒的 mRNA 疫苗都已经完成了 III 期临床试验,并有望在近期获批上市。与此同时,在疟疾、莱姆病、鼠疫等非病毒性 mRNA 疫苗的研究中,科学家近期也取得了可喜的研究进展^[11-15]。

mRNA 技术的应用不仅限于传染病疫苗,理论

上对于任何具有生物学活性的蛋白质药物,都可以利用 mRNA 技术进行开发和生产。近十余年来,mRNA 修饰在肿瘤靶向治疗研究领域进展迅速,部分研究成果已在临床试验中展现出了很好的临床疗效。Moderna 公司开发的 mRNA-4157 肿瘤疫苗可同时编码多达 34 个新抗原^[16],这是其他药物研发平台无法实现的创举。最近,科学家利用 mRNA-LNP 技术成功对 T 细胞受体进行重编码,使其能靶向活跃的成纤维细胞,并显著抑制心衰小鼠的心肌细胞纤维化,最终有效改善小鼠心功能^[17]。此外,mRNA 技术为单克隆抗体等生物医药的研发和生产提供了新思路,其中基孔肯雅病毒 mRNA 抗体已经进入临床研究阶段^[18],我们也先后设计开发了包括新冠病毒等在内的多种高效 mRNA 抗体,且在临床前研究中展现出很好的预防和治疗效果^[19]。

3 未来挑战与机遇

mRNA 疫苗在新冠病毒大流行期间的快速上市凸显了 mRNA 技术的巨大潜力,为整个药物开发行业开拓了一条新的赛道。当然,目前的 mRNA 疫苗并非完美,基于 mRNA 技术的药物开发也不会完全一帆风顺。在 mRNA 分子的设计和优化、新型递送系统的开发、抗原设计和临床评价等领域仍存在一系列基础和技术问题需要解决。我国 mRNA 疫苗研究及产业化由于起步较晚,存在一定技术和专利壁垒,但与其他先进技术的发展历程类似,我们可以借鉴国外科学家积累的大量经验和教训,通过引进吸收和自主创新,同样存在后发优势。更重要的是,我国政府及相关科技部门对 mRNA 疫苗及相关技术尤为重视,科学与技术部和国家自然科学基金委员会先后布局“揭榜挂帅”“原创探索”等创新项目给予重点支持。我国自主研发的新冠病毒 mRNA 疫苗也成功在国内外获批多项紧急使用许可,显示出蓬勃的发展潜力。

小小的 mRNA 分子,在自然界中广泛存在,Katalin Karikó 与 Drew Weissman 巧妙地对这些 mRNA 进行修饰,最终将这些“不一样的 mRNA”转化为拯救人类的疫苗,并成功应用于临床。与其他诺贝尔奖研究工作一样,诺贝尔奖授予这些激动人心的发现既是对科学家原创发现的褒奖,也是对未来研究领域发展的期许。有理由相信,在不远的将来,越来越多更加安全、更加有效的 mRNA 疫苗和

药物将会不断进入临床,挽救人类生命,改善生活质量。正如特斯拉创始人埃隆·马斯克所说:“医学的未来是 mRNA,基本上你可以使用 mRNA 治愈一切”。让我们拭目以待!

参 考 文 献

- [1] Lockard RE, Lingrel JB. The synthesis of mouse hemoglobin chains in a rabbit reticulocyte cell-free system programmed with mouse reticulocyte 9S RNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1969, 37(2): 204—212.
- [2] Gurdon JB, Lane CD, Woodland HR, et al. Use of frog eggs and oocytes for the study of messenger RNA and its translation in living cells. *Nature*, 1971, 233(5316): 177—182.
- [3] Karikó K, Buckstein M, Ni HP, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 2005, 23(2): 165—175.
- [4] Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Molecular Therapy*, 2008, 16(11): 1833—1840.
- [5] Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(5): 618—630.
- [6] Kormann MSD, Hasenpusch G, Aneja MK, et al. Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice. *Nature Biotechnology*, 2011, 29(2): 154—157.
- [7] Mays LE, Ammon-Treiber S, Mothes B, et al. Modified Foxp3 mRNA protects against asthma through an IL-10-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(3): 1216—1228.
- [8] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(27): 2603—2615.
- [9] Moderna. Moderna Receives U. S. FDA Approval for Updated COVID-19 Vaccine. (2023-09-11)/[2023-11-03]. <https://news.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-Receives-U.S.-FDA-Approval-for-Updated-COVID-19-Vaccine/default.aspx>.
- [10] Pfizer. Pfizer and BioNTech Receive U. S. FDA Approval for 2023-2024 COVID-19 Vaccine. (2023-09-11)/[2023-11-03]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-us-fda-approval-2023-2024-covid>.
- [11] Hayashi CTH, Cao Y, Clark LC, et al. mRNA-LNP expressing PfCSP and Pfs25 vaccine candidates targeting infection and transmission of *Plasmodium falciparum*. *NPJ Vaccines*, 2022, 1;7(1):155.
- [12] Ganley M, Holz LE, Minnell JJ, et al. mRNA vaccine against malaria tailored for liver-resident memory T cells. *Nature Immunology*, 2023, 24(9): 1487—1498.
- [13] Pine M, Arora G, Hart TM, et al. Development of an mRNA-lipid nanoparticle vaccine against Lyme disease. *Molecular Therapy*, 2023, 31(9): 2702—2714.
- [14] Sajid A, Matias J, Arora G, et al. mRNA vaccination induces tick resistance and prevents transmission of the Lyme disease agent. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(620): eabj9827.
- [15] Kon E, Levy Y, Elia U, et al. A single-dose F1-based mRNA-LNP vaccine provides protection against the lethal plague bacterium. *Science Advances*, 2023, 9(10): eadg1036.
- [16] Carvalho T. Personalized anti-cancer vaccine combining mRNA and immunotherapy tested in melanoma trial. *Nature Medicine*, 2023, 29(10): 2379—2380.
- [17] Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury. *Science*, 2022, 375(6576): 91—96.
- [18] August A, Attarwala HZ, Himansu S, et al. A phase 1 trial of lipid-encapsulated mRNA encoding a monoclonal antibody with neutralizing activity against Chikungunya virus. *Nature Medicine*, 2021, 27(12): 2224—2233.
- [19] Deng YQ, Zhang NN, Zhang YF, et al. Lipid nanoparticle-encapsulated mRNA antibody provides long-term protection against SARS-CoV-2 in mice and hamsters. *Cell Research*, 2022, 32(4): 375—382.

The Different mRNA: The 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Chengfeng Qin* Rongrong Zhang

State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071

Abstract The 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to American-Austrian scientist Katalin Karikó and American scientist Drew Weissman for their original discovery in nucleoside base modification, which made the development of effective COVID-19 mRNA vaccines possible. The COVID-19 mRNA vaccine was developed within less than a year and has been approved for market in more than 180 countries and regions, saving countless lives worldwide. More importantly, as a universal platform technology, mRNA technology has significantly different research and development paths and production processes from traditional biopharmaceutical research and development models. It is expected to be widely used in various fields such as infectious disease vaccines, therapeutic antibodies, immunotherapy, tumor vaccines, protein replacement therapy, and lead the future drug development into a new era.

Keywords mRNA vaccine; nucleoside base modification; pandemic; virus; mRNA antibodies; protein replacement therapy

(责任编辑 陈 磊 张 强)

* Corresponding Author, Email: chengfeng_qin@126.com