

2023年度诺奖解读



生理学或医学奖：mRNA疫苗成功背后的科学发现

撰文/蓝佳明，徐咏芬，晁彦杰（中国科学院上海免疫与感染研究所）



10月2日，瑞典卡罗林斯卡医学院宣布将“2023年诺贝尔生理学或医学奖”授予匈牙利塞格德大学教授卡塔琳·考里科（Katalin Karikó）和美国宾夕法尼亚大学教授德鲁·韦斯曼（Drew Weissman）。考里科和韦斯曼两人将共享1100万瑞典克朗（约730万元人民币）奖金，用以表彰他们发现的核苷修饰，为新冠mRNA疫苗的成功研发提供了科学基础。

过去三年，新冠病毒在全球范围内大规模传播，对人们的健康和生活产生了巨大影响。通过全世界科研人员的努力，新冠疫苗的快速研发和广泛使用有效缓解了疫情的严重程度。这其中信使核糖核酸（即mRNA）疫苗功不可没，在疫情防控中发挥了重要作用。mRNA技术在疫苗领域的巨大成功，也赢得了世人的瞩目，从疫情前仅被少数几家初创公司珍藏的独角兽技术，短时间内华丽变身为生物医药领域的主流新赛道，一时间风头无两。

mRNA疫苗取得成功的关键在于将mRNA技术和新发传染病的需求高效融合在一起。早在新冠疫情之前，莫德纳（Moderna）和BioNTech这样的初创公司已经开始尝试利用mRNA技术开发治疗肿瘤和遗传性疾病的新药。但是由于新药漫长的研发周期，几款mRNA药物一直停留在临床前和I期临床试验阶段，推进十分缓慢，距离上市更是遥遥无期。随着新冠疫情呼啸而来，全球急需快速、高效的新新冠病毒疫苗，mRNA技术找到了最佳

的用武之地。新冠mRNA疫苗以不到100天的研发速度腾空出世并实现大规模量产，为新冠防控做出巨大贡献的同时，也为人类提供了一种预防传染病、治疗癌症和其他疾病的全新技术。

疫苗是人类预防传染病的有力武器之一，它通过提前激活免疫系统从而有效保护人体后期免受病原体的侵扰，可以预防细菌、病毒、真菌和寄生虫等各种有害病原体。早在我国宋朝时期，古人就发现将少量的人痘病毒提前暴露给孩童（种痘），可以避免天花的发生。后来直到1796年间，英国乡村医生爱德华·詹纳使用对人体毒性更小的牛痘病毒，开发出了更安全高效的牛痘疫苗并广泛在人群中接种，开创了疫苗学的先河，使人类彻底根除了天花。由此可见，开发疫苗的关键是将特定病原体接种到机体中刺激免疫系统，产生具有记忆力的免疫细胞和中和抗体，使机体对这种病原体产生免疫保护。由于直接接种病毒、细菌等病原体具有一定的安全风险，人们逐渐开始采用不具有繁殖能力的病原体（灭活疫苗）或者病原体的某些主要成分，特别是病原体表面暴露出来的蛋白质来研发疫苗（亚单位疫苗）。这些传统疫苗的广泛使用，使脑膜炎、脊髓灰质炎等许多传染病的发病率明显下降，也使全世界5岁以下儿童的死亡率大幅降低。

虽然病原体和蛋白质可以用于疫苗的开发，但是人工合成蛋白质或者制备灭活疫苗的时间和经济成本都很高。蛋白质是由20种不同的氨基酸组成的一条长链，需要经过折叠之后形成复杂的三维结构，并经过一定的修饰后，才能被机体免疫系统准确识别并产生应答反应。对比之下，mRNA仅由A（腺嘌呤）、U（尿嘧啶或尿

昔)、C (胞嘧啶) 和G (鸟嘌呤) 这4种核苷组成, 可以在试管中利用化学反应大量地合成与生产。经生产、修饰并纯化后的mRNA分子进入人体后能够利用细胞的原材料自动翻译产生大量的功能性蛋白质, 由此可见mRNA技术是一种有效的蛋白质替代技术。然而该技术被人们认识并使用的过程并非一帆风顺。

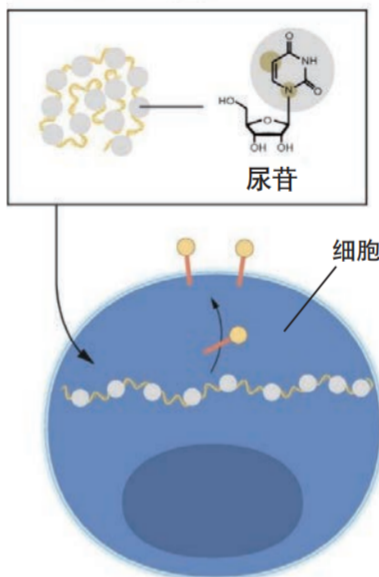
在生命基本过程中, 以DNA形式保存的遗传信息首先需要转录成为mRNA, 然后才能在细胞中翻译产生蛋白质。但mRNA的自身特性就是不稳定性, 容易受到各种核酸酶的攻击和降解, 生存时间以小时或者分钟计算。另外作为生物大分子, 外源的mRNA很难自主进入细胞内; 即使侥幸进入细胞, 也会被识别为异常分子被快速降解, 同时在人体内诱发强烈的炎症反应。可见将mRNA技术转化为蛋白质替代技术, 最初面临的情境是“理想很丰满, 现实很骨感”。而本届诺贝尔生理学或医学奖的获得者之一考里科自从开始和mRNA分子打交道后, 一直是mRNA技术的忠实粉丝, 整个科研生涯都致力于克服mRNA应用的诸多壁垒。其中最为重要的贡献, 就是她和韦斯曼教授一起发现: 经过核苷修饰的mRNA可逃避免疫系统的识别和清除, 使外源的mRNA可在宿主体内稳定表达和翻译产生蛋白质, 进而发挥生物学功能。

考里科在20世纪90年代就开始了mRNA技术的研究, 她在文献中发现将mRNA递送到哺乳动物细胞如大鼠脑细胞后, 可以实现蛋白质的表达。她对这一研究结果感到惊喜, 并从此致力于将这一技术推进至临床应用。然而, 此时科学界对mRNA技术并未有足够的信心。在多个科研课题均未获得资助的时候, 她的科研生涯面临结束的窘境。此时, 在宾夕法尼亚大学的公共打印机前, 考里科遇到了她人生的伯乐——本届诺贝尔生理学或医学奖的另一名获得者韦斯曼先生。听完考里科对mRNA技术现状和前景的描述, 他决定招收考里科至他本人的实验室, 并开始和她并肩作战, 一起致力于攻克mRNA的技术壁垒。

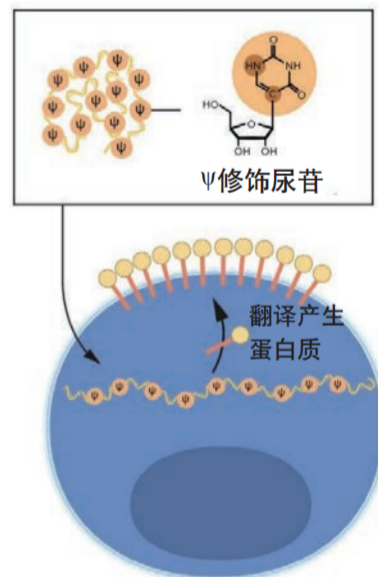
两人在随后的合作研究中发现免疫细胞

修饰后的mRNA可逃避免疫系统的识别和清除

未修饰的mRNA



修饰后的mRNA



化学修饰是指通过添加或去除蛋白质或核酸等分子上的某些功能基团而改变酶、蛋白质或基因活性的过程。上图展示了天然的尿昔结构(左)和mRNA疫苗中使用的 Ψ 修饰尿昔(右)。天然的尿昔通过化学修饰可使合成mRNA分子逃避天然免疫系统的识别与清除, 并降低其引起的免疫炎症反应。

能够将人工合成的mRNA分子识别为外来物质, 导致天然免疫被激活进而产生大量炎症分子, 而来自哺乳动物细胞自身的mRNA分子却没有引起炎症反应。深挖这背后的原因, 他们发现哺乳动物细胞来源的mRNA分子中的核苷带有一些特殊的化学修饰, 而体外人工合成的mRNA缺乏修饰。为了证明这些修饰的核苷在诱导天然免疫应答反应中的作用, 他们合成了含有各种化学修饰(如m5C、m6A、 Ψ 、s2U和m5U等)的mRNA分子, 并将这些修饰后的核苷递送至细胞, 惊喜地发现含有假尿昔(Ψ)修饰的mRNA不再引起免疫细胞的炎症反应, 能够逃避天然免疫系统的识别与清除, 让人工合成mRNA在细胞内产生蛋白质成为可能。这个开创性的成果于2005年在免疫学专业期刊《免疫》(*Immunity*)上公开发表^{*}, 成为两人获得诺贝尔奖的主要依据。后来, Tasuku Kitada团队发现另一种尿昔修饰(N1-甲基假尿昔, m1 Ψ)也有类似作用, 且能产生更多的蛋白和更低的炎症反应, 在mRNA疫苗中广泛使用。

^{*} Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. *Immunity*. 2005. 23(2):165-75.

合成mRNA引起炎症反应的问题被攻克后，横亘在mRNA技术面前的另一个障碍就是mRNA分子如何进入到细胞内？这一问题的解决方案来自于加拿大教授皮特·库里斯（Pieter Cullis）研究的脂质纳米颗粒（LNP）递送系统。如果将mRNA分子包裹在一个脂质纳米颗粒中，随着这些脂质跟细胞膜的融合，mRNA分子就能够被递送进细胞内，然后进一步翻译产生蛋白质，诱导有效的免疫应答和免疫保护反应。正是借助这一技术，mRNA分子应用获得了进一步的突破，新冠mRNA疫苗研发成功，mRNA技术也实现了实验室到临床应用的转化。

与脂质纳米颗粒递送系统结合后，mRNA技术成为一种高效且通用的平台型技术，只需要改变mRNA中4个核苷的组成顺序，就可以在细胞内表达出不同的蛋白质，快速开发出针对不同病原体（如流感病毒、狂犬病毒、寨卡病毒、鼠疫杆菌、疟原虫等）的mRNA疫苗。除了开发疫苗之外，mRNA技术也可以用于表达任何人体缺乏的蛋白质，用于治疗遗传缺陷、自身免疫病甚至癌症等许多重大疾病。肺癌、胰腺癌、

黑色素瘤等治疗性疫苗的曙光已经初现，mRNA技术在多发性硬化症、转甲状腺素淀粉样变性等遗传性疾病的治疗中也给了人们更多的希望。

经过考里科、韦斯曼和库里斯等许多科学家的共同努力，目前人类克服了mRNA使用过程中的稳定性、天然免疫原性和体内递送等技术瓶颈。然而，mRNA技术在传染性疾病、癌症疫苗、基因治疗以及基因组编辑中发挥巨大潜能的路径上仍有未竟事业，例如mRNA疫苗的低温或常温储存和运输过程中的稳定性问题尚未得到有效解决。未来仍需要科学家和企业家通过进一步优化mRNA设计（如采用环状RNA）、改善配方及生产工艺等，继续开发更高效、更稳定的新一代mRNA药物，也需要监管部门进一步完善评价机制来管控mRNA产品的稳定性和安全性问题，使新兴技术更好地服务于人类。

mRNA疫苗的成功有着科学家的个人坚守，也有着决策者、产业界和学术界之间的集体通力合作。这些个人和集体拼搏奋斗、团结合作的精神延续将继续推进mRNA技术的应用和升级换代，使这一革命性的技术给人类带来更多的福音。✎ 责任编辑/蔡璐

新冠mRNA疫苗产生刺突蛋白并被B细胞识别

编码新冠病毒刺突蛋白基因的mRNA分子，经脂质纳米颗粒（LNP）包裹后被递送到细胞内。释放的mRNA分子翻译后产生刺突蛋白。刺突蛋白会在细胞表面瞬时表达，并被B细胞识别，刺激人体产生中和抗体。

