

10月2日在瑞典斯德哥尔摩拍摄的2023年诺贝尔生理学或医学奖公布现场。



## mRNA疫苗： 人类与疫病抗战的新武器



大  
讲  
堂

上周,在我们欢度国庆的时候,2023年诺贝尔生理学或医学奖于10月2日在瑞典揭晓。匈牙利科学家卡塔琳·考里科(Katalin Karikó)和美国科学家德鲁·韦斯曼(Drew Weissman)摘取了桂冠。两位科学家在信使核糖核酸(mRNA)研究上的突破性发现,开辟了mRNA研究的新领域,极大推进了mRNA疫苗的研发,为全球抗击新冠疫情做出了突出贡献。

mRNA疫苗,疫情期间,大家都听说过,但什么是mRNA,mRNA疫苗意味着什么?它和别的疫苗有什么区别?为什么这两位科学家在信使核糖核酸(mRNA)研究上的突破性发现,会获得诺贝尔奖?

本期大讲堂,我应邀和同学们、家长们聊聊。

主讲人

宁波大学医学部  
陈晓薇(教授)  
苗萌萌(研究生)

### A 信使核糖核酸有什么作用?

科学家们很早就发现DNA中编码的遗传信息可以传递到信使核糖核酸(mRNA)中,而mRNA可作为生产蛋白质的模板,指导细胞将遗传信息进一步“翻译”成蛋白质。如果把蛋白质比作执行机体正常生理功能的“分子机器”,那么

mRNA则是制造蛋白质的“模板”。目前的分子生物学技术可以在体外合成任意mRNA,那么理论上我们可以利用人工合成的mRNA制造想要的蛋白质,就好比一台3D打印机,只要根据需要设计好程序,就可以轻松打印出形状各异的作品。

### B 什么是mRNA疫苗?

要回答这个问题,首先我们要了解常见的减毒和灭活疫苗是怎么发挥作用的。

在传统疫苗研发中,研究人员先获取病毒样本,再通过加热或化学物质使病毒降低毒性(减毒)或干脆完全失去毒力(灭活),但病毒特有的标记(比如病毒外壳的蛋白质)仍然被保留下来。这些减毒或灭活病毒被制成疫苗后注射到人体,就可以使人体在轻微感染(减毒疫苗)或是不感染疾病(灭活疫苗)的情况下激活体内的免疫系统,产生特异性抗体。

这个过程相当于使用疫苗把病毒的特征制成“通缉令”,先让机体的免疫系统“熟悉”并产生记忆,经过一段时间后,人体的免疫系统就可以识别病毒和产生抗体。当再次感染病毒时,机体就可以迅速响应,产生特异性抗体,提高自身对病毒的免疫力,降低感染的概率。随着科技

的进步,一些疫苗的生产已经不需要使用完整的病毒,只需要使用一些带有病毒特征的蛋白,就能够发挥刺激免疫系统的作用。但是生产这些疫苗的过程非常复杂和漫长,很多时候生产疫苗的速度赶不上病毒变异的速度。

但是如果我们在体外合成编码病毒特征蛋白的mRNA,再将mRNA注入体内,机体细胞就可以自己合成病毒蛋白,激活免疫系统产生抗体。这样不就可以制成mRNA疫苗,避免传统疫苗的缺陷,轻松应对不断变异的病毒了吗?

然而,理想是丰满的,而现实是骨感的。mRNA非常脆弱,在体外和体内都非常容易降解,就如同一根细面条,一不小心就会碎裂成小片段。体外合成的mRNA还会拉响免疫系统的警报,引发严重的炎症反应。这些因素都是mRNA疫苗应用的拦路虎。

### C 两位科学家起到了什么作用?

免疫系统是我们体内的警卫和保护系统,时刻不停地监视机体是不是被外界有害物质入侵。一旦发现有害外来物质,免疫系统就会迅速响应,让免疫细胞释放炎症因子,并杀伤和吞噬外来物质。在这个过程中,如果免疫反应过于强烈,就会杀敌一千,自损八百,杀伤正常的细胞。

本世纪初,卡塔琳·考里科和德鲁·韦斯曼就发现了体外转录的mRNA会被免疫细胞识别为外来物质,因此这些mRNA还没等发挥作用,就被免疫系统清除了,清除过程还会引起不必要的炎症反应。然而哺乳动物细胞自己产生的mRNA却能和免疫系统和平共处。两位科学家经过不懈努力,终于发现了原因在于两种mRNA存在不同修饰,就像两个外表相同的双胞胎却有着不同的打扮,因此免疫系统可以轻易区分它们。两位科学家巧妙地利用化学修饰的方法将体外转录的mRNA进行了一番改头换面。这种改造不会影响mRNA产生所需

要的蛋白,更为重要的是,免疫细胞会把经过“修饰”的mRNA误认为是自家人,不会产生过度反应。利用这种方法,体外合成mRNA也就瞒天过海,避免了过度激活免疫细胞。

前面我们提到mRNA就像一根细长的干面条一样非常脆弱。想要真正使用mRNA疫苗,就要想办法解决mRNA容易降解的难题。科学家们想到了一个解决办法:把脆弱的mRNA用一个外壳包裹起来,再送到细胞里,这样就可以有效地避免mRNA降解。经过很长时间的研究和实验,科学家们发现可以用脂质纳米颗粒将mRNA包裹起来运送到细胞里,研究也证实了脂质体作为mRNA的载体对人体是安全的。

在新冠疫情暴发之前,mRNA技术已经小范围应用于一些临床研究,新冠的全球大流行推动了mRNA疫苗的发展。mRNA技术显示出良好的应用价值和广阔前景。

### C mRNA疫苗 为什么被誉为革命性突破?

mRNA疫苗最大的优势是研发速度快。获得一款传统疫苗往往需要一年甚至数年时间,而mRNA疫苗的制备相对简单快速,科学家们可以根据病原体的遗传信息快速制备mRNA疫苗,最快几个月就可以完成。因此,当面临新传染病的威胁时,mRNA疫苗可以在短时间内被迅速研发出来,帮助我们对抗疾病的流行。

mRNA疫苗还具有很强的适应性。传统疫苗在制备过程中通常需要从病原体中提取抗原蛋白,但是一些病原体并不容易培养或提取抗原,这限制了传统疫苗的应用。而mRNA疫苗则可以根据病原体的基因序列直接合成mRNA。当病毒发生变异时,由于技术人员可以方便快捷地修改核酸序列,生产新的mRNA疫苗,这让我们可以更加灵活地应对病原体的变异。

此外,mRNA疫苗的安全性也得到了保证。mRNA不会对人体基因组产生永久性影响。目前可用的mRNA疫苗在严格的临床试验中显示了很高的安全性和有效性。新冠mRNA疫苗通过大规模接种,已经在全球范围内证明了其卓越的保护功效。

### D mRNA生物技术 前景几何?

未来,mRNA疫苗技术有着广阔的应用前景。在肿瘤性疾病方面,mRNA技术可以帮助我们开发针对特定癌症相关蛋白质的mRNA“肿瘤疫苗”。由于一些蛋白质在癌细胞的生长和扩散过程中起着关键作用,通过注射含有编码这些蛋白质的mRNA的疫苗,我们可以刺激免疫系统产生特异性抗体来攻击癌细胞,从而抑制肿瘤的生长和扩散。对于遗传性疾病,mRNA技术也可以发挥重要作用。许多遗传性疾病是由突变引起的蛋白质功能异常引起的。通过mRNA技术,我们可以将编码正常蛋白质的mRNA疫苗注入机体,促使细胞表达正常的蛋白,用以修复或替代突变的蛋白质,这将有助于恢复受影响细胞的正常功能。此外,mRNA技术还望用于治疗免疫系统失调引起的自身免疫性疾病,如风湿性关节炎、炎症性肠病等。通过mRNA技术,我们可以制成编码特定免疫调节蛋白的mRNA疫苗或生物制剂,改善免疫系统的功能,最终减轻疾病症状,提高患者生活质量。

结语

mRNA疫苗是科学研究和技术积累的大树上结出的果实,是人类又一个对抗疾病的强大武器。当然,mRNA技术也存在不少缺陷,比如mRNA疫苗需要保持冷冻状态以维持活性,因此存储和运输条件比常规的疫苗苛刻;mRNA疫苗对人体的长期安全性还需要进一步进行科学严谨的观察和验证等。但是随着科学家对生命科学的深入研究和生物科技的开发,将来有望攻克种种难关,充分发挥mRNA技术高效灵活的优势,为治疗癌症、遗传疾病等多种疾病带来新的希望。