

# 今年诺奖给了 mRNA 的研究者

丁思月

近日,瑞典卡罗林斯卡医学院诺贝尔奖委员会宣布,2023年诺贝尔生理学或医学奖授予匈牙利科学家卡塔林·考里科(Katalin Karikó)和美国科学家德鲁·韦斯曼(Drew Weissman),以表彰他们在核苷碱基修饰方面的发现,这些发现使针对新冠病毒感染的有效信使核糖核酸(mRNA)疫苗的开发成为可能。

评奖委员会在当天发布的新闻公报中说,两位获奖者的研究成果“从根本上改变了对 mRNA 如何与免疫系统相互作用的理解”,对于在新冠疫情期间开发有效的 mRNA 疫苗至关重要。在现代人类健康面临威胁时,获奖者的研究以前所未有的疫苗开发速度为人类作出了重要贡献。

评奖委员会说,生产基于全病毒、病毒蛋白质和病毒载体的疫苗需要大规模细胞培养,其资源密集型过程限制了疫情暴发时快速生产疫苗的可能性。与病毒基因片段相对应的 mRNA 可以让机体细胞生成病毒的蛋白,从而激发免疫反应,因而也可以作为疫苗候选,但细胞外生产的 mRNA 依然不稳定且传递效果差。

两位获奖者研究发现,只要对细胞外生产的 mRNA 进行核苷碱基修饰,就可以让机体将外源 mRNA “识别”为自身的 mRNA,递送后既能减少炎症反应,又能增加蛋白质产量。这一成果消除了 mRNA 临床应用道路上的关键障碍,开发 mRNA 疫苗的灵活性和速度为针对其他传染病疫苗的开发铺平了道路。未来该技术还可用于输送治疗性的蛋白质并治疗某些癌症类型。

## 最初研究目标并不是疫苗

据中国科学院生物物理研究所研究员薛愿超介绍,与传统的灭活疫苗相比,mRNA 疫苗主要有 3 点优势。一是可以快速设计,只要我们知道了病毒的蛋白质序列,马上就可以利用计算机设计疫苗,就像编程一样。二是可以在体外大规模生产。三是导入体内后,产生的特定抗原比灭活疫苗更多,引起的特异性免疫反应更强。所以接种过 mRNA 疫苗的人,其体内有效抗体滴度更高。

中国科学院微生物研究所研究员施一补充道,mRNA 可以缩短疫苗研发时间,在生产上比灭活、减毒或蛋白亚单位

疫苗更快。

中国科学院院士、中国科学院微生物研究所研究员高福指出,两位科学家在这个时间节点获奖凸显诺奖“为人民服务”的意识,就是我们所说的“人民至上、生命至上”。在新冠疫情期间,mRNA 疫苗拯救了生命,将一个基础研究直接推向应用,为人民服务,这是我们应该学习的坚持“四个面向”的理念。

薛愿超表示,“我认为这两位科学家的获奖一点都不意外。疫情至今,3 年的时间充分证明了 mRNA 疫苗的安全性和有效性。”

北京大学医学院客座教授、科普作家李治中说,“我在美国诺华制药期间,从事 mRNA 研究的公司曾经做过一个演讲,现在想起来很有意思,因为他们没有一个字提到疫苗。所以我相信,Karikó 和 Weissman 发明的技术,最初并不是奔着疫苗去的。当时,做疫苗并不是很有‘钱景’的一件事,他们想把 mRNA 递送到人体中让它生产特定的蛋白质,以治疗缺少某种蛋白质的患者,包括很多罕见病患者,具有广阔应用前景。”

## 应用前景广阔

“目前来看,它不仅可以用来做预防性疫苗,还可以做治疗性疫苗。”薛愿超介绍了 mRNA 疫苗的应用前景,“从另一个方面说,如果能够操纵 mRNA 的结构,就可以干预它的表达,从而达到治疗的目的。”

施一介绍,目前为了应对其他传染病,也有不同的 mRNA 疫苗进入临床前和临床研究,包括针对流感的广谱疫苗、以登革病毒为代表的黄病毒疫苗,以及针对人呼吸道合胞病毒等的疫苗。另一方面,mRNA 疫苗在肿瘤防治上也具有潜力。

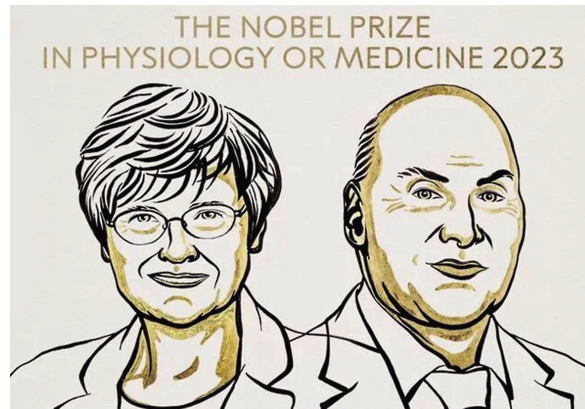
李治中随即补充道,目前的癌症疫苗和新冠疫苗这样的预防性疫苗不同,它属于治疗型疫苗。一般来说,是根据患者已知的基因突变或者特征定制化设计疫苗。有了这样的疫苗,再结合其他免疫治疗,可显著增强人体内对于癌细胞的免疫反应,有可能清除手术等其他治疗后体内残留的癌细胞,降低癌症复发

率,从而对患者产生更强保护。

事实确实如此,考里科、韦斯曼和其他研究小组已在尝试将该技术应用于自身免疫性疾病、癌症、食物和环境过敏、细菌性疾病和虫媒疾病。今年 7 月,韦斯曼等人在《科学》杂志上发表了一篇论文,表明他们可将 RNA 基因编辑机器直接传递到骨髓干细胞,这可能是治疗镰状细胞性贫血等疾病的关键。

## 中国的药盒要国人自己生产

对于未来我国在 mRNA 研究领域的布局,施一表示,“我们有能力自己设计、生产这款疫苗,国内多家公司都有生产 mRNA 疫苗的平台。”不过这一技术还有待完善。他建议,在基础研究方面,增加 mRNA 疫苗的稳定性和降低研发、生产以及储存、运输成本是一个发展方向。科学界已经在尝试通过改变疫苗制剂以及环状 RNA 疫苗等技术解决这一问题。此外,RNA 疫苗递送系统是一个重要研



2023 年诺贝尔生理学或医学奖授予卡塔林·考里科(左)和美国科学家德鲁·韦斯曼。

究方向。目前主要通过脂质纳米颗粒系统把 mRNA 疫苗送到细胞内部,科学界正在尝试不同的脂质纳米颗粒成分和比例组合,也在尝试不同的递送介质,实现特定器官或特定组织靶向,更安全高效地针对某些疾病。

薛愿超表示,“在国内,mRNA 这个领域刚刚起步,有一批顶尖科学家在做这方面研究,今年获得诺奖给整个 RNA 领域带来了很大希望。”

放眼未来,高福表示,中国一定要迎头赶上,和“中国的饭碗要端在中国人手上”一样,中国的药盒也要中国人自己生产,广泛吸纳全人类的共同创新性成果,为人民服务。中国要进一步加大基础研究投入,尤其是在人民生命健康领域,为世界文明进步作出中国贡献。

## 延伸阅读

### 过去 8 年诺贝尔生理学或医学奖得主名单

2022 年:瑞典科学家 Svante Pääbo 获奖,获奖理由是“在已灭绝古人类基因组和人类进化方面的发现”。

2021 年:美国科学家 David Julius、Ardem Patapoutian 获奖,获奖理由是“发现温度和触觉的受体”。

2020 年:美英三位科学家 Harvey J. Alter、Michael Houghton 和 Charles M. Rice 获奖,获奖理由是“发现丙型肝炎病毒”。

2019 年:美英三位科学家 William G. Kaelin Jr、Sir Peter J. Ratcliffe 和 Gregg L. Semenza 获奖,获奖理由是“发现了细胞如何感知和适应氧气的可用性”。

2018 年:美国科学家 James P.

Allison 和日本科学家 Tasuku Honjo 获奖,获奖理由是“发现了抑制负面免疫调节的癌症疗法”。

2017 年:三位美国科学家 Jeffrey C. Hall、Michael Rosbash 和 Michael W. Young 获奖,获奖理由是“发现了调控昼夜节律的分子机制”。

2016 年:日本科学家 Yoshinori Ohsumi 获奖,获奖理由是“发现了细胞自噬机制”。

2015 年:中国科学家屠呦呦获奖,获奖理由是“有关疟疾新疗法的发现”;另外两位获奖科学家为爱尔兰的 William C. Campbell 和日本的 Satoshi Ōmura,获奖理由是“有关蛔虫寄生虫感染新疗法的发现”。