

一次偶然的相遇让 mRNA 落地

● 丁思月

今年诺贝尔生理学或医学奖颁给了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)。他们在核苷碱基修饰方面的发现从根本上改变了人们对 mRNA 与免疫系统相互作用的理解,让 mRNA 疫苗走向临床。

mRNA 与疫苗

接种疫苗可刺激机体形成对特定病原体的免疫反应,使人体之后暴露于病原体时能先发制人。以灭活或减活病毒为基础的疫苗早已问世,如小儿麻疹疫苗、麻疹疫苗和黄热病疫苗。1951年,Max Theiler 因研制出黄热病疫苗而获得诺贝尔生理学或医学奖。

近几十年来分子生物学不断进步,基于单个病毒成分而非整个病毒的疫苗已经被开发出来。病毒遗传密码的部分内容通常是对病毒表面蛋白质的编码,被用来制造蛋白质,以刺激阻断病毒抗体的形成。乙型肝炎病毒和人类乳头瘤病毒的疫苗就是例子。

另一种方法是将病毒的部分遗传密码转移到无害的载体病毒上。埃博拉病毒疫苗就采用了这种方法。当注射载体疫苗时,被选中的病毒蛋白质会在细胞中产生,从而激发针对目标病毒的免疫反应。

生产全病毒、蛋白和载体疫苗需要大规模细胞培养。这种资源密集型工艺限制了为应对疾病暴发和大流行而快速生产疫苗的可能性。因此,研究人员长期以来一直试图开发独立于细胞培养的疫苗技术,但事实证明这具有挑战性。

20世纪80年代,科研人员直接为动物注射 mRNA 后发现,这些 mRNA 可产生活性蛋白质,发挥特定生物学功能,这意味着传统使用蛋白质可以实现的目标,mRNA 也可以完成,这决定性的一步加速了分子生物学在多个领域应用的发展。将 mRNA 技术用于疫苗和治疗目的的研究也开始兴起,但前路上仍有障碍。合格疫苗需满足两个基本条件,首先是安全性,由于疫苗是为健康人所使用,故对安全性要求极为严格;其次是有效性,只有达到一



德鲁·韦斯曼 图片来源:Penn Medicine



卡塔林·考里科 图片来源:视觉中国

定保护率才能真正遏制疾病的传播。

而 mRNA 作为疫苗在这两方面都有欠缺。首先,将 mRNA 直接注射到实验动物体内可引发强烈的非特异性免疫反应,甚至造成死亡;其次,mRNA 稳定性差,对保存条件要求较为严格,在体内表达效率低,无法产生足量蛋白质,无法真正激发抗病毒能力。因此科学界和制药界对 mRNA 应用前景并不看好,许多研究人员在经过尝试后纷纷放弃。但考里科坚持了下来,她最终与韦斯曼合作解决了 mRNA 疫苗应用过程中的诸多问题。

复印机偶遇

1955年,考里科出生于匈牙利东部小镇小新萨拉什,从小就对自然科学感兴趣。1972年,考里科进入匈牙利最著名的大学之一塞格德大学就读。1978年,考里科在塞格德大学拿到博士学位,随后进入塞格德生物研究中心工作,主要研究 RNA。1985年,塞格德生物研究中心因缺少经费开始减员,考里科被裁后申请到了美国天普大学的博士后职位,便离开了匈牙利。1989年,她以助理研究员的身份从天普大学来到宾夕法尼亚大学医学院埃利奥特·巴纳森实验室。当时她与巴纳森一起尝试将 mRNA 注射到细胞中,观察是否能产生蛋白质,然后利用同位素技术看这些蛋白质在细胞中哪个位置以及如何发挥作用。然而当时 RNA 技术不被外界接受,后来巴纳森离开学术界去了一家制药公司,考里科失去了依靠,就此彻底地失去了研究经费来源。

1997年是考里科研究生涯的重要

转折点,她在宾夕法尼亚大学医学院遇见刚加入医学院的新教员韦斯曼。二人在使用学校中的复印机时偶遇,等待中攀谈起来并互相介绍自己的工作,韦斯曼向她介绍自己的研究方向是艾滋病病毒疫苗,而考里科则介绍说,“我是一个 RNA 科学家,可以做有关 mRNA 的任何事”。

当时韦斯曼一心想研制出艾滋病疫苗,他觉得也许可以试试考里科的 mRNA 技术,就这样韦斯曼将考里科引入自己的实验室。

1959年8月31日,韦斯曼出生于美国马萨诸塞州列克星敦,儿时就显现出较好的科学天赋,最喜欢的事情就是拆解,超强动手能力也促使韦斯曼更倾向于自然科学的学习。1981年,韦斯曼从布兰迪斯大学毕业,获得学士和硕士学位,专业为生物化学/酶学。随后进入波士顿大学医学院,最终于1987年获得医学学位和免疫学/微生物博士学位,韦斯曼在贝斯以色列女执事医疗中心(BIDMC)完成住院医师培训。1989年,韦斯曼放弃了成为一名医生而选择加入美国国立卫生研究院福奇实验室从事博士后研究,重点是研究传染性疾病。1997年,38岁的韦斯曼加入宾夕法尼亚大学,正式开启自己独立的职业生涯,结识了科研挚友考里科。

将基础研究推向临床

韦斯曼和考里科合作重点研究不同 RNA 类型如何与免疫系统相互作用。

考里科和韦斯曼注意到,树突细胞会把于体外环境转录的 mRNA 识别为外源物质,进而导致树突细胞的激活

和炎症信号因子的释放。他们惊讶于为何体外环境转录的 mRNA 会被树突细胞识别,而哺乳动物细胞转录的 mRNA 则并不会引发同样的反应。他们意识到,树突细胞一定是靠某些重要特征区分了不同类型的 mRNA。

RNA 由腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)4种碱基构成,相应的,遗传密码的载体 DNA 由四种缩写为 A、T(胸腺嘧啶)、C、G 的碱基构成。考里科和韦斯曼知道,哺乳动物细胞中的 RNA 核苷酸碱基常存在化学修饰,而体外环境转录的 mRNA 并非如此。他们还惊讶于体外环境转录的 mRNA 中碱基修饰的缺失可以解释非预期炎症反应的发生。

为了研究这一点,他们合成了多种不同的 mRNA,每种都在碱基上有独特的修饰,并将这些 mRNA 输送至树突细胞中。研究结果令人震惊,当 mRNA 中引入碱基修饰时,炎症反应几乎消失。这改变了人们对细胞识别和响应不同种类的 mRNA 的典型认知。他们这一具有重大意义的研究成果于2005年,也就是新冠病毒流行的15年前发表。

在2008年和2010年发布的后续研究中,考里科和韦斯曼阐明了相比未修饰的 mRNA,碱基修饰后的 mRNA 可以显著增加蛋白合成。这一效应可归结于调节蛋白质合成的酶的激活减少。通过这一发现,即碱基修饰可以同时降低炎症反应和增加蛋白质合成,考里科和韦斯曼根除了 mRNA 临床应用中的关键障碍。

2015年后,mRNA 疫苗进入人体试验阶段,但最终没有一个 mRNA 疫苗成功获批上市,因为人们不太相信这个技术有很大的价值。没想到新冠疫情加快了 mRNA 疫苗的临床进展,它被逐渐证明是一款高有效率的疫苗工具,成为遏制新冠疫情的重要工具。此前,考里科和韦斯曼的合作者罗西在接受媒体采访时表示,考里科和韦斯曼应该获诺贝尔奖,“如果有一天让我推荐诺贝尔奖候选人的话,我会推荐他们,因为他们将基础科学研究推向临床并挽救了整个世界”。