



2023年诺贝尔生理学或医学奖解读——核苷碱基修饰与mRNA疫苗

宋新强, 易朝辉, 张牧, 张婉莹, 王雨洋

引用本文:

宋新强, 易朝辉, 张牧, 张婉莹, 王雨洋. 2023年诺贝尔生理学或医学奖解读——核苷碱基修饰与mRNA疫苗[J]. 信阳师范学院学报自然科学版, 2024, 37(3): 412-420. doi: 10.3969/j.issn.1003-0972.2024.03.019

SONG Xinqiang, YI Zhaohui, ZHANG Mu, ZHANG Wanying, WANG Yuyang. Introduction of the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Nucleoside Base Modification and mRNA Vaccine[J]. Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition), 2024, 37(3): 412-420. doi: 10.3969/j.issn.1003-0972.2024.03.019

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2024.03.019>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

表面活性氧物种对A-H(A=C, O, N)键活化机理的研究进展

Progress of Study on the Activation Mechanism of A-H (A=C, O, N) Bonds Induced by the Surface Active Oxygen Species

信阳师范学院学报自然科学版, 2018, 31(2): 333-338. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2018.02.031>

基于氧化碳纳米颗粒为受体的荧光共振能量转移体系的构建及汞离子检测应用

Construction of Fluorescence Resonance Energy Transfer System Using Oxidized Carbon Nanoparticles as Acceptors and the Application of Mercury Ion Detection

信阳师范学院学报自然科学版, 2020, 33(4): 630-634. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2020.04.020>

氢氧化钠刻蚀多孔氧化铝表面形貌与疏水性能相关关系

The Relationship Between the Hydrophobicity and the Surface Morphology of NaOH Solution Etched Porous Anodic Aluminum Oxide

信阳师范学院学报自然科学版, 2019, 32(2): 281-286. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2019.02.019>

聚甲基蓝/乙炔黑修饰玻碳电极用于测定对乙酰氨基酚

Determination of Acetaminophen by an Electrochemical Sensor Based on Polymethyl Blue/Acetylene Black

信阳师范学院学报自然科学版, 2018, 31(4): 628-631. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2018.04.021>

基于中空PtCu纳米复合材料的电化学传感界面构建及其对2-羟基蒽醌的测定

Construction of Electrochemical Sensing Interface Based on Hollow PtCu Nanocomposite and Its Detection for 2-Hydroxyanthraquinone

信阳师范学院学报自然科学版, 2021, 34(1): 109-114. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0972.2021.01.018>

2023年诺贝尔生理学或医学奖解读

——核苷碱基修饰与 mRNA 疫苗

宋新强^{1a*}, 易朝辉², 张牧^{1b}, 张婉莹^{1a}, 王雨洋^{1a}

(1. 信阳师范大学 a. 生命科学学院; b. 校医院, 河南 信阳 464000;

2. 信阳职业技术学院 学生处, 河南 信阳 464000)

摘要:2023年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家卡塔琳·卡里科(Katalin KARIKÓ)和德鲁·魏斯曼(Drew WEISSMAN),以表彰他们在核苷碱基修饰方面的发现,为研发有效的抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的 mRNA 疫苗做出了杰出贡献。掺入修饰碱基的 mRNA 可以逃避不良的免疫反应,而且含假尿苷的 mRNA 能更有效地进行翻译。以两位科学家的研究为基础,科研人员完善了 mRNA 疫苗的研发技术体系。展望了核苷碱基修饰、mRNA 疫苗、脂质纳米颗粒技术、mRNA 疫苗的应用前景。

关键词:诺贝尔生理学或医学奖; mRNA 疫苗; 核苷修饰; 脂质纳米颗粒; 新型冠状病毒疫苗

中图分类号:Q522 文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Introduction of the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine:

Nucleoside Base Modification and mRNA Vaccine

SONG Xinqiang^{1a*}, YI Zhaohui², ZHANG Mu^{1b}, ZHANG Wanying^{1a}, WANG Yuyang^{1a}

(1a. College of Life and Sciences; b. Hospital Attached to Xinyang Normal University,

Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China;

2. Students Affairs Department, Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang 464000, China)

Abstract:The 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Katalin KARIKÓ and Drew WEISSMAN for their discovery of nucleoside base modification. The study of two scientists found that in vitro transcribed mRNA with modified bases can escape adverse immune reaction and also found that mRNA containing pseudouridine can be translated more effectively. Based on the research of two scientists, the delivery systems have been developed efficiently. The nucleoside modification, mRNA vaccine, lipid nanoparticles, mRNA vaccine application prospect were introduced.

Key words: Nobel Prize in Physiology or Medicine; mRNA vaccine; nucleoside modification; lipid nanoparticles; SARS-CoV-2 vaccine

0 引言

2023年诺贝尔生理学或医学奖授予卡塔琳·卡里科(Katalin KARIKÓ)和德鲁·魏斯曼(Drew WEISSMAN),以表彰他们在核苷碱基修饰方面

的开创性贡献。两位科学家的发现拓展了 mRNA 与免疫系统相互作用的规律,加速了针对新型冠状病毒(Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS CoV-2)感染的 mRNA (Messenger ribonucleic acid, mRNA)疫苗开发与

收稿日期:2024-04-03;修回日期:2024-05-22;*.通信联系人,E-mail:xqsong2021@126.com

基金项目:国家自然科学基金项目(U1804179);河南省科技攻关项目(202102310190);河南省创新型科技团队项目(2017083)

作者简介:宋新强(1974—),男,河南商城人,教授,博士,主要从事癌症发病机制研究。

引用格式:宋新强,易朝辉,张牧,等.2023年诺贝尔生理学或医学奖解读——核苷碱基修饰与 mRNA 疫苗[J].信阳师范学院学报(自然科学版),2024,37(3):412-420.

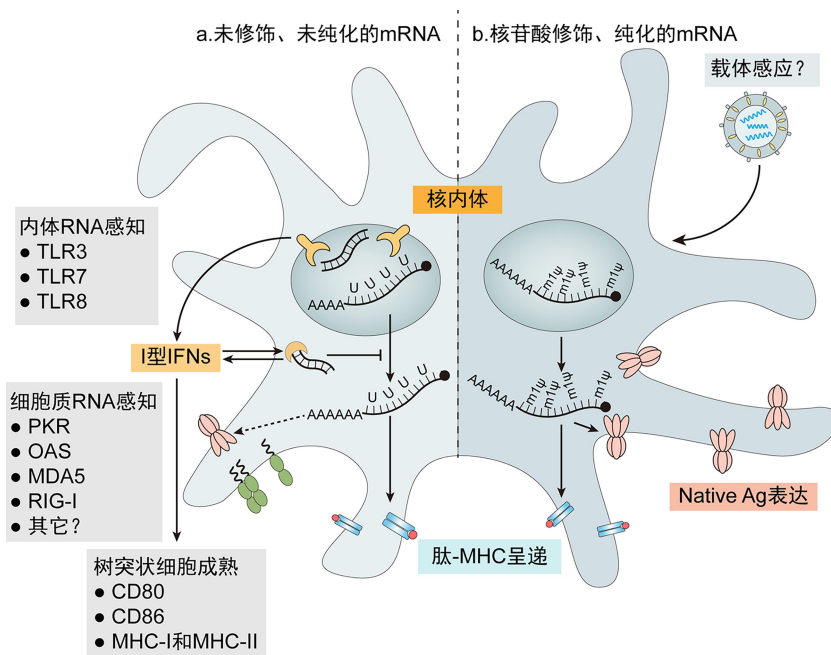
SONG Xinqiang, YI Zhaohui, ZHANG Mu, et al. Introduction of the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Nucleoside Base Modification and mRNA Vaccine[J]. Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition), 2024, 37(3): 412-420.

应用,同时也为治疗其他传染病、肿瘤等疾病开辟了新的途径。本文综述了 2023 年诺贝尔生理学或医学奖的获奖贡献以及此技术的应用前景。

1 核苷碱基修饰

在机体细胞中,遗传信息大多数以脱氧核糖核酸(DNA)编码的形式存在,这些信息需要转录成 mRNA,然后以 mRNA 为“模板”翻译出蛋白质,这也是最早 Crick 提出的“中心法则”。20 世纪 80

年代,体外转录技术已经开发出来,转录产物 mRNA,包括目的产物单链 RNA (Single strain RNA, ssRNA),即 mRNA,有时还含有双链 RNA (Double strain RNA, dsRNA)。单链 RNA 可以被 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)7、TLR8 识别(图 1)。dsRNA 可以被 TLR3、视黄酸诱导基因 1 蛋白(Retinoic acid-inducible protein 1, RIG-1)等识别^[1-5]。



注:树突状细胞(DC)对两种 mRNA 疫苗的先天性免疫反应,其中 RNA 感受器为黄色,抗原为红色,DC 成熟因子为绿色,肽-主要组织相容性复合体(MHC)为浅蓝色和红色;一个脂质纳米颗粒载体的例子显示在右上方。Ag 为抗原;PKR 为蛋白激酶受体;MDA5 为黑色素瘤分化相关蛋白 5;IFN 为干扰素;m1Ψ 为 1-methylpseudouridine;OAS 为 2'-5'-寡腺苷酸合酶;TLR 为 Toll 样受体。

图 1 mRNA 疫苗的先天性免疫反应

Fig. 1 Innate immune of mRNA vaccine

直接注射 mRNA 到动物体内可产生强烈的非特异性免疫应答,TLR 的激活会产生大量 IFN- α 等 I 型干扰素。IFN- α 诱导 2'-5'-寡腺苷酸合酶(2'-5'-oligo-adenylate synthase, OAS) 基因的表达,dsRNA 激活 OAS, OAS 再催化合成 2'-5'-寡核苷酸,2'-5'-寡核苷酸激活核糖核酸酶(RNase L),RNase L 降解外来 mRNA。针对 dsRNA 的问题,可以采取纯化的方式解决,但体外合成的 mRNA 也可能因为高免疫原性,在机体会被降解^[6]。

卡塔琳和魏斯曼发现,外来 mRNA 缺乏核苷修饰,于是就激活了 TLR3、TLR7 等^[7]。而哺乳动物 mRNA 具有 m6A(N6-methyladenosine)和

假尿苷(Pseudouridine, Ψ)等核苷修饰,则不会产生免疫应答。当外来 mRNA 中掺入这些核苷时,则会限制 TLR 的被激活能力。m6A 可以限制 TLR3 的激活,m6A 和假尿苷限制 TLR7 和 TLR8 的激活,这样就大大降低了 RNase L 的活性^[8-10]。

2 mRNA 疫苗

炎症反应的消除,为 mRNA 疫苗的研制提供了可能^[11]。有别于灭活、减毒等疫苗,mRNA 疫苗是将编码抗原的 mRNA 分子,与脂质体混合,形成脂质体纳米颗粒,再注入体内,该 mRNA 分子则可在体内翻译出病原体的特定蛋白质(如新型冠状病毒的刺突蛋白)(图 2)。

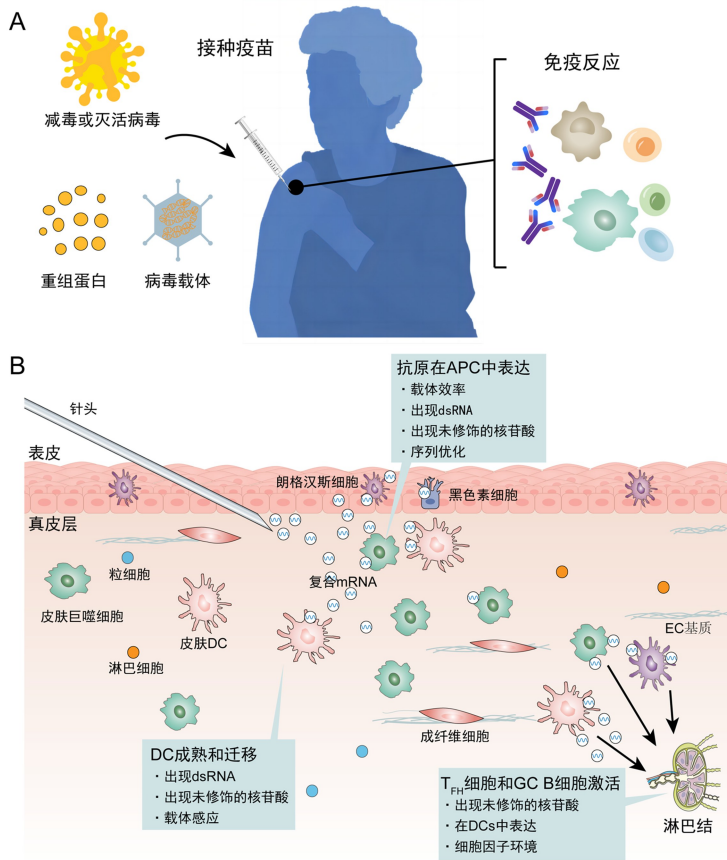


图 2 常规疫苗与未修饰的 mRNA 疫苗

Fig. 2 Traditional vaccine and unmodified mRNA vaccine

传统疫苗制备方法主要包括减毒或灭活的病毒或载体疫苗(图 2a)。疫苗接种后刺激抗原特异性免疫反应,提供免疫保护。直接注射 mRNA 疫苗(图 2b)有效性的主要考虑因素包括:抗原在专业抗原提呈细胞(APCs)中的表达水平,其受载体效率、病原体相关分子模式(PAMP)以双链 RNA(dsRNA)或未修饰核苷形式存在以及 RNA 序列优化水平(密码子使用、G:C 含量、5'和 3'非翻译区(UTR)等)的影响;树突状细胞(DC)成熟和向次级淋巴组织迁移,PAMPs 增加了这一过程以及疫苗激活强大的 T 滤泡辅助细胞(TFH)和生发中心

(GC) B 细胞反应的能力——这一领域仍然知之甚少。

mRNA 疫苗是以 DNA 为模板在体外合成的单链 RNA,通过各种递送方式注入体内,在体内表达出目标抗原,激活免疫应答。mRNA 由以下几个关键结构元件构成:5'帽子(5' cap)、5'非翻译区(5' Untranslated regions, 5' UTR)、编码序列(Coding sequence region, CDS)、3'非翻译区(3' Untranslated regions, 3' UTR)和 poly(A)尾^[12-15](图 3)。

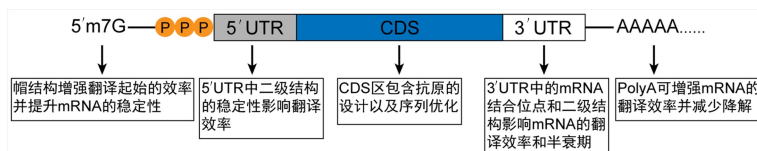


图 3 传统 mRNA 疫苗的元素和功能

Fig. 3 Components and functions of traditional mRNA

5'帽子是真核生物 mRNA 5'端的结构,可以保护 mRNA 避免被核酸外切酶酶切,同时也为翻译

提供识别信号^[16]。

多聚腺苷酸尾(PolyA)可以提高 mRNA 的稳

定性和翻译效率,也可以抑制脱帽酶的结合,阻止核酶对 mRNA 的降解,提高 mRNA 的稳定性。

非编码区(Untranslated regions, UTRs)包括 5'UTR 和 3'UTR,有利于 mRNA 的稳定性和翻译效率,但不直接编码蛋白。5'UTR 主要功能是招募核糖体、扫描 mRNA 以及寻找起始密码子^[17]。3'UTR 可以通过 AU 和 GU 富集区域等影响 mRNA 的稳定性、翻译效率及亚细胞分布。通常使用珠蛋白、血红蛋白、热休克蛋白的 UTRs 序列加入目的编码序列的后面。

开放阅读框(Open reading frame, ORF)是编码蛋白质的序列,目的蛋白的产生直接受其影响。不同物种对遗传密码的选择有自己的喜好。通过对 ORF 的密码子进行优化,可以提高产物的翻译效率。

核苷修饰 mRNA 可以降低外来 mRNA 免疫原性,通常应用假尿嘧啶修饰(图 4)。有科学家还发现,引入假尿嘧啶越多,mRNA 的免疫原性降低越多^[18-19]。

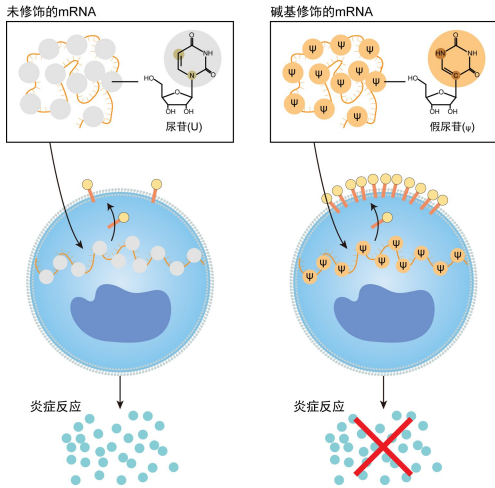


图 4 mRNA 中核苷碱基修饰

Fig. 4 Nucleoside base modification in mRNA

3 脂质纳米颗粒技术

mRNA 疫苗的成功生产取决于翻译效率、稳定性、免疫原性、体内递送效率等几个方面。第一方面可以通过序列优化实现,第二方面可以通过掺入修饰核苷实现,第三方面可以通过纯化实现。因为细胞捕获 mRNA 效率低,所以如何提高体内递送效率便成为 mRNA 疫苗的剩余问题了^[20-26]。外源 mRNA 必须穿过脂质细胞膜才能进入细胞质并被成功翻译为蛋白质。现在 mRNA 疫苗的递送方式主要通过直接注射、载体带入或者通过细

胞带入。直接注射 mRNA 是相对快速和经济的,尽管最近在这方面取得了进展^[27-28],但它还不能实现精确和高效的细胞特异性递送(图 5)。

图 5 所示为 mRNA 疫苗常用的递送方法和载体分子以及颗粒复合物的典型直径。其中:a)为裸 mRNA;b)体外电穿孔裸 mRNA;c)为鱼精蛋白(阳离子肽)复合物 mRNA;d)为与带正电的水包油阳离子纳米乳相关的 mRNA;e)为与化学修饰的树状大分子相关并与聚乙二醇(PEG)-脂络合的 mRNA;f)为聚乙二醇脂质纳米颗粒中的蛋白复合物 mRNA;g)为与阳离子聚合物如聚乙烯亚胺(PEI)相关的 mRNA;h)为与阳离子聚合物(如 PEI)和脂质组分相关的 mRNA;i)为与多糖(如壳聚糖)颗粒或凝胶相关的 mRNA;j)为阳离子脂质纳米颗粒中的 mRNA(例如,1,2-二聚乙二醇氧基-3-三甲基丙烷胺(DOTAP)或二聚乙二醇磷脂酰乙醇胺(DOPE)脂质);k)为 mRNA 与阳离子脂质和胆固醇络合;l)为 mRNA 与阳离子脂质、胆固醇和聚乙二醇脂质络合。

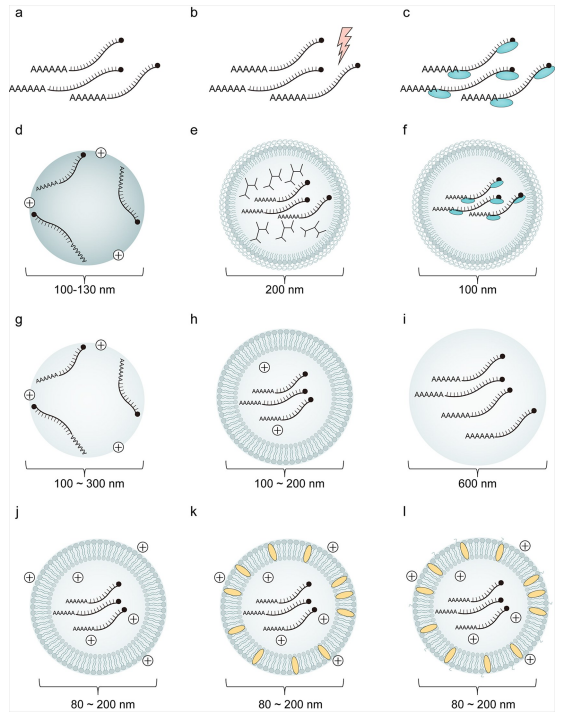


图 5 mRNA 疫苗的主要递送方法

Fig. 5 Major delivery methods for mRNA vaccines

目前应用最广泛的是脂质体纳米颗粒(Liposome nanoparticles, LNPs)递送系统。PARDI 等^[29]最初用 LNPs 来递送 siRNA,后来发现 LNPs 也可以递送 mRNA。LNPs 主要由胆固醇、PEG-脂质、可电离阳离子脂质、磷脂酰胆碱

(distearoyl phosphatidylcholine, DSPC) 等 4 个部分组成^[30-31](图 6)。每种成分对形成的 LNP 的稳定性、转染效率和安全性都起着至关重要的作用。对于 mRNA-LNP 的形成,不同的脂质和 mRNA 通常分别溶解在乙醇和酸性水相中(例如 pH4.0 的柠檬酸缓冲液)。然后,将乙醇和水相以 1:3 的体积比与微流控装置混合,完成自组装过程。在形成过程中,可电离的阳离子脂质被质子化带正电,然后通过静电相互作用与带负电的 mRNA 结合,从而将 mRNA 包裹在 LNP 内。同时,其他辅助性脂质,包括磷脂、胆固醇和聚乙二醇化脂质,在其上自组装以稳定形成的 mRNA-LNP。随后,通过缓冲交换将 mRNA-LNP 溶液调节到中性 pH,在此期间,可电离脂质变得不带电,使其在生理 pH 下稳定且毒性较小^[32]。

当 LNP mRNA 被细胞内吞时,LNP 上的可电离的脂质会带正电,融合内涵体膜,释放 mRNA

到细胞质中^[33-34]。然后通过翻译系统,合成蛋白质。这些蛋白质再通过内源性抗原加工途径,启动细胞毒性 T 细胞,激活细胞免疫。

蛋白质也可以分泌到细胞外,在循环系统中被 APC 摄取。通过外源性抗原加工途径,启动体液免疫应答,产生抗体消除病原体(图 7)。MURAMATSU 等^[31]发现,冻干有利于 mRNA 疫苗的储存,维持稳定性,有利于长途运输和保存。

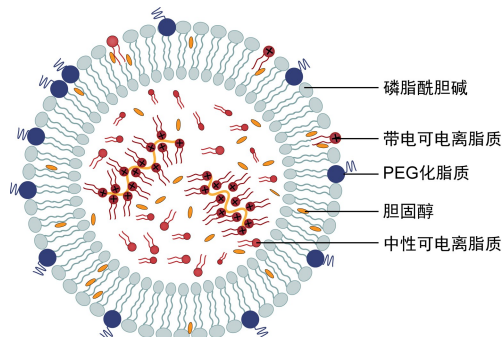
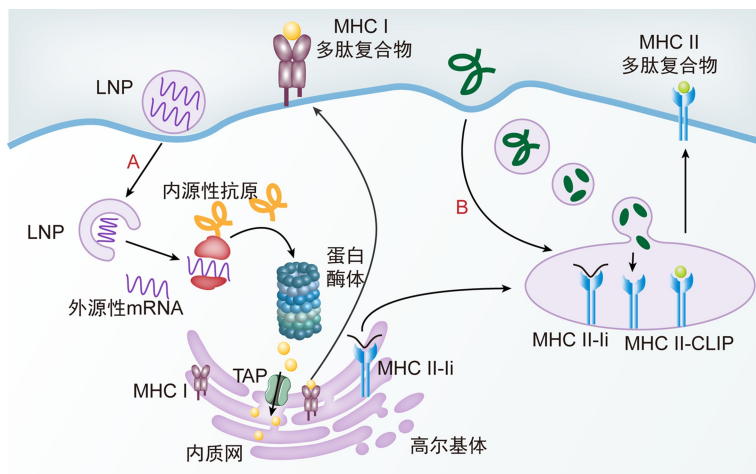


图 6 LNP 结构图

Fig. 6 LNPs structure diagram



注:(A)病原或自身来源的内源性蛋白主要在 MHC I 通路上显示。这些蛋白质被蛋白酶体分解成更小的肽。多肽被转运到内质网,装载到 MHC I 类分子上。这种 MHC I 肽复合物随后在细胞表面展示给 CD8 T 细胞。(B)另一方面,通过内吞途径进入细胞的蛋白质在 MHC II 途径上显示。为此,MHC II 类分子受到不变性链(II)的保护,不与内质网中的内源性肽结合。MHC II-li 复合体通过高尔基体传输到 MIIC/CIIV 复合物,在这里,不变链被抗原取代。然后 MHC II 肽复合物在细胞表面显示给 CD4 T 细胞。

图 7 树突状细胞 MHC I 和 II 通路抗原呈递

Fig. 7 Antigen presentation on MHC I and II pathways in dendritic cells

4 mRNA 修饰技术的应用

开发针对传染性病原体的预防性或治疗性疫苗是控制和预防流行病的最有效手段。然而,传统的疫苗方法在很大程度上未能生产出有效的疫苗,以对抗引起慢性或反复感染的挑战性病毒,如 SARS CoV-2、HIV-1、单纯疱疹病毒和呼吸道合胞病毒(RSV)^[35-36]。临床前研究显示,mRNA 疫苗

将满足临床疫苗的许多方面。它们在动物身上显示出良好的安全性,具有通用性,可快速设计用于新出现的传染病,并且符合质量管理规范(GMP)。与蛋白质免疫不同,几种格式的 mRNA 疫苗诱导强烈的 CD8+T 细胞反应,可能是由于内源性产生的抗原在 MHC I 类分子上的有效呈递以及有效的 CD4+T 细胞反应。与 DNA 免疫不同的是,mRNA 疫苗已显示出仅用一两次低剂量免疫就能

在动物中产生有效的中和抗体反应的能力^[37-38]。因此, mRNA 疫苗在动物模型中引发了针对多种传染性病原体的保护性免疫, 因此产生了相当乐观的结果^[39]。然而, 最近发表的两项传染病 mRNA 疫苗临床试验的结果有些温和, 导致对临床前成功转化为临床的期望更加谨慎^[40]。

新冠疫情发生后, Pfizer/BioNTech 和 Moderna 公司合作通过 SARS CoV-2 刺突蛋白基因序列研制 mRNA 疫苗, 导入人体后, 产生了特异性免疫反应, 经过美国食品和药物管理局 (Food And Drug Administration, FDA) 批准, 推出并采用了两人创建的 mRNA 疫苗^[41-45]。新冠疫苗的研发让 mRNA 技术一战成名, 成为全人类抗击病毒的重要武器^[46-52]。商业疫苗开发和批准的缓慢

步伐不足以应对急性病毒性疾病的迅速出现, 正如 2014 年至 2016 年埃博拉病毒和寨卡病毒的暴发所表明的那样。因此, 开发更有效、更通用的疫苗平台至关重要。

癌症疫苗和其他免疫疗法是治疗恶性肿瘤的有希望的替代策略(图 8)。

癌症疫苗可以设计成针对癌细胞中优先表达的肿瘤相关抗原, 例如, 生长相关因子, 或由于体细胞突变而为恶性细胞所特有的抗原。这些新抗原, 或其中的新表位, 已经作为 mRNA 疫苗在人类中的靶点^[53-54]。大多数癌症疫苗是治疗性的, 而不是预防性的, 并且寻求刺激细胞介导的反应, 例如来自 CTL 的反应, 能够清除或减少肿瘤负担^[55-56]。

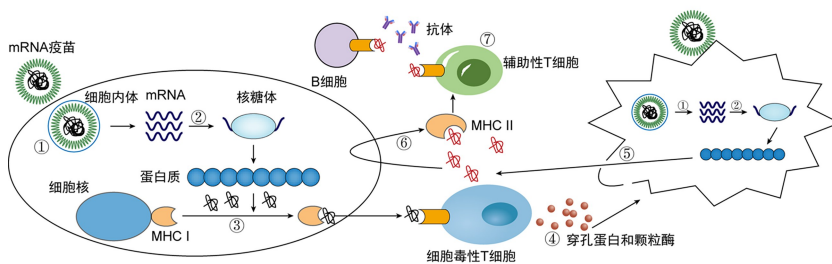


图 8 mRNA 疫苗引发免疫反应的过程图

Fig. 8 Process of mRNA vaccine-induced immune response

5 展望

当新冠病毒大规模爆发时, mRNA 疫苗技术的优势显现出来。传统的疫苗开发需要对病毒进行灭活处理或使用腺病毒载体, 研发周期长且风险大。而 mRNA 疫苗只需要病毒的基因序列就能快速开发, 这种设计的优势在于它的灵活性和速度。传统的疫苗需要在实验室中培养大量的病毒, 这个过程需要数月甚至数年。而 mRNA 疫苗只需要病毒的基因序列, 这意味着疫苗可以在病毒被识别后的几周内就制造出来。如果病毒发生变异, 科学家们只需要调整 mRNA 序列, 就可以快速制造出新的疫苗。这不仅是对科学技术的突破, 更是

对人类生存与发展的深刻影响。与传统蛋白质类药物相比较, 虽然 mRNA 具有开发迅速、实用高效、经济安全的优势, 但同时也存在许多问题, 如疫苗接种会有不良反应, mRNA 对核酸外切酶具有较高的敏感性, 对生产要求较高, 需要在超低温条件下运输和储存 mRNA 疫苗, mRNA 疫苗的稳定性和递送体系有待进一步探索和优化。mRNA 技术的成功, 打开了一个崭新的领域。以它为基础的疫苗开发技术, 不仅可以对抗新冠病毒, 未来还可能用于对抗其他许多疾病。此外, 由于 mRNA 可以编程生产任何蛋白质, 因此它在治疗遗传病、癌症以及其他一些疾病方面也有巨大的潜力。

参考文献:

- [1] ANDERSON B R, MURAMATSU H, NALLAGATLA S R, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(17): 5884-5892.
- [2] VERBEKE R, HOGAN M J, LORÉ K, et al. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines[J]. *Immunity*, 2022, 55(11): 1993-2005.
- [3] CALLAWAY E, NADDAF M. Pioneers of mRNA COVID vaccines win medicine Nobel[J]. *Nature*, 2023, 622(7982): 228-229.

- [4] 鲍昱卉, 金容. 2023 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. 生理科学进展, 2023, 54(5): 415-416.
BAO Yuhui, JIN Rong. The nobel prize in physiology or medicine 2023-nucleoside base modifications and mRNA vaccines[J]. Progress in Physiological Sciences, 2023, 54(5): 415-416.
- [5] 秦成峰, 张蓉蓉. 不一样的 mRNA: 2023 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. 中国科学基金, 2023, 37(6): 1007-1010.
QIN Chengfeng, ZHANG Rongrong. The different mRNA: The 2023 nobel prize in physiology or medicine[J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2023, 37(6): 1007-1010.
- [6] 杜沛, 王奇慧. 开启 mRNA 技术实用化大门的钥匙——浅析 2023 年度诺贝尔生理学或医学奖[J]. 科学通报, 2023, 68(36): 4943-4947.
DU Pei, WANG Qihui. The key to practical application of mRNA technology: A brief analysis of the 2023 nobel prize in physiology or medicine[J]. Chinese Science Bulletin, 2023, 68(36): 4943-4947.
- [7] KARIKÓ K, BUCKSTEIN M, NI Houping, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. Immunity, 2005, 23(2): 165-175.
- [8] ANDERSON B R, MURAMATSU H, JHA B K, et al. Nucleoside modifications in RNA limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(21): 9329-9338.
- [9] 肖子怡, 吴晓敏, 关凡, 等. mRNA 疫苗: 战胜新型冠状病毒感染的重要突破[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(12): 2779-2790.
XIAO Ziyi, WU Xiaomin, GUAN Fan, et al. mRNA vaccine: An important breakthrough in defeating COVID-19[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2023, 50(12): 2779-2790.
- [10] 肖子怡, 吴晓敏, 关凡, 等. mRNA 疫苗: 战胜新型冠状病毒感染的重要突破[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(12): 2779-2790.
XIAO Ziyi, WU Xiaomin, GUAN Fan, et al. mRNA vaccine: An important breakthrough in defeating COVID-19[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2023, 50(12): 2779-2790.
- [11] YOUNGER D S, YOUNGER A P J, GUTTMACHER S. Childhood vaccination: Implications for global and domestic public health[J]. Neurologic Clinics, 2016, 34(4): 1035-1047.
- [12] XU Shuqin, YANG Kunpeng, LI R, et al. mRNA vaccine era-mechanisms, drug platform and clinical prospecton [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(18): 6582.
- [13] ZHANG Gang, TANG Tianyu, CHEN Yinfeng, et al. mRNA vaccines in disease prevention and treatment[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 365.
- [14] DENG Zhuoya, TIAN Yuying, SONG Jianxun, et al. mRNA vaccines: The dawn of a new era of cancer immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 887125.
- [15] SAHIN U, KARIKÓ K, TÜRECI Ö. mRNA-based therapeutics: Developing a new class of drugs[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13(10): 759-780.
- [16] DOLGIN E. The tangled history of mRNA vaccines[J]. Nature, 2021, 597(7876): 318-324.
- [17] PARDI N, HOGAN M J, WEISSMAN D. Recent advances in mRNA vaccine technology[J]. Current Opinion in Immunology, 2020, 65: 14-20.
- [18] PARDI N, SECRETO A J, SHAN Xiaochuan, et al. Administration of nucleoside-modified mRNA encoding broadly neutralizing antibody protects humanized mice from HIV-1 challenge[J]. Nature Communications, 2017, 8: 14630.
- [19] IAVARONE C, O' HAGAN D T, YU Dong, et al. Mechanism of action of mRNA-based vaccines[J]. Expert Review of Vaccines, 2017, 16(9): 871-881.
- [20] KOWALSKI P S, RUDRA A, MIAO Lei, et al. Delivering the messenger: Advances in technologies for therapeutic mRNA delivery[J]. Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy, 2019, 27(4): 710-728.
- [21] SCHLAKE T, THESS A, FOTIN-MLECZEK M, et al. Developing mRNA-vaccine technologies[J]. RNA Biology, 2012, 9(11): 1319-1330.
- [22] LIU Tiancai, LIANG Yongjun, HUANG Liping. Development and delivery systems of mRNA vaccines [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021, 9: 718753.
- [23] BAIERSDÖRFER M, BOROS G, MURAMATSU H, et al. A facile method for the removal of dsRNA contaminant

- from *in vitro*-transcribed mRNA[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2019, 15: 26-35.
- [24] KARIKÓ K, MURAMATSU H, LUDWIG J, et al. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39(21): e142.
- [25] REICHMUTH A M, OBERLI M A, JAKLENEC A, et al. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles[J]. *Therapeutic Delivery*, 2016, 7(5): 319-334.
- [26] SHEPHERD S J, HAN Xuexiang, MUKALEL A J, et al. Throughput-scalable manufacturing of SARS-CoV-2 mRNA lipid nanoparticle vaccines[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(33): e2303567120.
- [27] KORMANN M S D, HASENPUSCH G, ANEJA M K, et al. Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice[J]. *Nature Biotechnology*, 2011, 29(2): 154-157.
- [28] 娄瑞, 林超龙, 黄承浩. RNA 药物递送载体的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(8): 1012-1022.
LOU Rui, LIN Chaolong, HUANG Chenghao. Research progress of vector for RNA drugs delivery[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2023, 35(8): 1012-1022.
- [29] PARDI N, TUYISHIME S, MURAMATSU H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2015, 217: 345-351.
- [30] SWINGLE K L, SAFFORD H C, GEISLER H C, et al. Ionizable lipid nanoparticles for *in vivo* mRNA delivery to the placenta during pregnancy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(8): 4691-4706.
- [31] MURAMATSU H, LAM K, BAJUSZ C, et al. Lyophilization provides long-term stability for a lipid nanoparticle-formulated, nucleoside-modified mRNA vaccine[J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2022, 30(5): 1941-1951.
- [32] BUSCHMANN M D, CARRASCO M J, ALISHETTY S, et al. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines [J]. *Vaccines*, 2021, 9(1): 65.
- [33] 薛愿超. mRNA 药物新时代[J]. *中国科学(生命科学)*, 2024, 54(2): 364-366.
XUE Yuanchao. A new era of mRNA drugs[J]. *Scientia Sinica(Vitae)*, 2024, 54(2): 364-366.
- [34] 魏绿, 薛愿超. mRNA 疫苗的突破与药物研发革新[J]. *科学通报*, 2023, 68(36): 4948-4953.
WEI Lu, XUE Yuanchao. Breakthroughs in mRNA vaccines and innovations in drug development[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2023, 68(36): 4948-4953.
- [35] FREYN A W, RAMOS DA SILVA J, ROSADO V C, et al. A MULTI-TARgeting, nucleoside-modified mRNA influenza virus vaccine provides broad protection in mice[J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2020, 28(7): 1569-1584.
- [36] PARDI N, HOGAN M J, PELC R S, et al. Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination[J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 248-251.
- [37] GURDON J B, LANE C D, WOODLAND H R, et al. Use of frog eggs and oocytes for the study of messenger RNA and its translation in living cells[J]. *Nature*, 1971, 233(5316): 177-182.
- [38] 赵小蒙, 尹一凡, 林敏, 等. 新冠 RNA 疫苗研究进展[J]. *病毒学报*, 2024, 40(1): 151-159.
ZHAO Xiaomeng, YIN Yifan, LIN Min, et al. Research advances on COVID-19 RNA vaccine[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2024, 40(1): 151-159.
- [39] BARBIER A J, JIANG A Y, ZHANG Peng, et al. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies [J]. *Nature Biotechnology*, 2022, 40(6): 840-854.
- [40] TOMBÁCZ I, WEISSMAN D, PARDI N. Vaccination with messenger RNA: A promising alternative to DNA vaccination[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2021, 2197: 13-31.
- [41] HAN Xuexiang, ALAMEH M G, BUTOWSKA K, et al. Adjuvant lipidoid-substituted lipid nanoparticles augment the immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccines[J]. *Nature Nanotechnology*, 2023, 18(9): 1105-1114.
- [42] SZABÓ G T, MAHINY A J, VLATKOVIC I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments [J]. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2022, 30(5): 1850-1868.
- [43] HASHIMOTO T, OZAKI A, BHANDARI D, et al. High anaphylaxis rates following vaccination with the Pfizer

- BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Japanese healthcare workers: A secondary analysis of initial post-approval safety data[J]. *Journal of Travel Medicine*, 2021, 28(7): taab090.
- [44] POLACK F P, THOMAS S J, KITCHIN N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(27): 2603-2615.
- [45] CORBETT K S, EDWARDS D K, LEIST S R, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness[J]. *Nature*, 2020, 586(7830): 567-571.
- [46] FANG Enyue, LIU Xiaohui, LI Miao, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 94.
- [47] OFFORD C, COHEN J. Award honors pair for mRNA work key to COVID-19 vaccines[J]. *Science*, 2023, 382(6666): 22.
- [48] CHALKIAS S, HARPER C, VRBICKY K, et al. A bivalent omicron-containing booster vaccine against COVID-19 [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387(14): 1279-1291.
- [49] MEVORACH D, ANIS E, CEDAR N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Israel[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(23): 2140-2149.
- [50] NOORI M, NEJADGHADERI S A, ARSHI S, et al. Potency of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccine-induced neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome-CoV-2 variants of concern: A systematic review of *in vitro* studies[J]. *Reviews in Medical Virology*, 2022, 32(2): e2277.
- [51] 王琪, 张杰, 赵学森, 等. 新型信使核糖核酸疫苗研究: 开启革命性疫苗科学——解读 2023 年诺贝尔生理学或医学奖[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, 15(12): 1-7.
- WANG Qi, ZHANG Jie, ZHAO Xuesen, et al. New mRNA vaccine research: Pioneering revolutionary vaccine science: Interpretation of the 2023 nobel prize in physiology or medicine[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version)*, 2023, 15(12): 1-7.
- [52] 于永利. 在孤独中前行的卡里科——研制 SARS-CoV-2 mRNA 疫苗获得诺贝尔奖的生物化学家[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(12): 1659-1663.
- YU Yongli. Walking in solitude: Dr. Katalin Karikó: Biochemist who wins nobel prize for developing SARS-CoV-2mRNA vaccines[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 39(12): 1659-1663.
- [53] LIU Yixuan, YAN Qijia, ZENG Zhaoyang, et al. Advances and prospects of mRNA vaccines in cancer immunotherapy[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2024, 1879(2): 189068.
- [54] MEI Yingxue, WANG Xiang. RNA modification in mRNA cancer vaccines[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2023, 23(6): 1917-1931.
- [55] LORENTZEN C L, HAANEN J B, MET Ö, et al. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment[J]. *The Lancet Oncology*, 2022, 23(10): e450-e458.
- [56] KUDLA G, LIPINSKI L, CAFFIN F, et al. High guanine and cytosine content increases mRNA levels in mammalian cells[J]. *PLoS Biology*, 2006, 4(6): e180.

责任编辑:任长江