

تاریخچه جایزه نوبل پزشکی سال ۲۰۲۳ و پیشرفت‌های تغییرات پایه نوکلئوتیدی و توسعه واکسن‌های mRNA

شیدا زرغامی^۱، یحیی سفیدبخت^{۱*}، سینا مظفری جوین^{۲**}

چکیده

توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ (mRNA) مؤثر، علیه بیماری کووید-۱۹ یک دستاورد علمی و پزشکی بسیار مهم و قابل توجه است. این دستاورد بدون شک از عملکرد مشترک تیم‌های متعددی از پژوهشگران و دانشمندان در حوزه‌های مختلف به دست آمده است. واکسن‌های ام.آر.ان.آ دسته جدیدی از واکسن‌ها هستند که از ماشین‌های سلولی بدن برای تولید آنتی‌ژن‌های خاص استفاده می‌کنند و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های تولید شده را تحریک می‌کنند. جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی ۲۰۲۳ به کاتالین کاریکو و درو وایسمن به دلیل اکتشافاتشان در مورد تغییرات پایه نوکلئوتیدی که امکان ساخت واکسن‌های ام.آر.ان.آ مؤثر علیه کووید-۱۹ را فراهم کرده بود، اعطا شد. استفاده از ام.آر.ان.آ اصلاح شده با نوکلئوزید برای توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ یک سؤال مهم با پیامدهای مهم برای توسعه واکسن‌ها است. واکسن‌های ام.آر.ان.آ رویکرد امیدوارکننده‌ای هستند زیرا فرآیند تولید آنها ساده، پروفایل ایمنی بهتر از واکسن‌های حاوی دی.ان.آ (DNA) دارند. این واکسن‌های حداکثر انعطاف‌پذیری را برای توسعه ارائه می‌دهند. تاریخچه فناوری واکسن ام.آر.ان.آ به دهه‌ها قبل بازمی‌گردد، زمانی که کمتر مورد توجه بوده است و سپس در سال‌های اخیر شرکت‌ها و دولت‌ها مبالغ زیادی را صرف تجاری‌سازی آن کردند. جایزه نوبل پزشکی در سال ۲۰۲۳ بر تأثیر قابل توجه پیشرفت در تغییرات نوکلئوتیدی و توسعه واکسن ام.آر.ان.آ بر پزشکی و سلامت عمومی، به‌ویژه در طول همه‌گیری کووید-۱۹ تأکید می‌کند. در این مقاله، به بررسی و تحلیل پیشرفت‌های مهم و نقش آن در توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ همچنین به بررسی تاریخچه جایزه نوبل پزشکی می‌پردازیم و در آخر تاریخچه مقالات و پیشرفت‌های آن در طول زمان و کاربرد این دانش در آینده بررسی می‌گردد.

واژگان کلیدی: جایزه نوبل سال ۲۰۲۳، واکسن کووید-۱۹، ام.آر.ان.آ، تاریخچه، تغییرات پایه نوکلئوتیدی

*عهده‌دار مکاتبات، استادیار، تلفن/نمبر: ۰۳-۲۹۹۰۵۰۲۱-۲۹۹۰۵۰۲۱ (۰۲۱)، آدرس الکترونیکی y_sefidbakht@sbu.ac.ir

**عهده‌دار مکاتبات، استادیار، آدرس الکترونیکی mozaffaris@mums.ac.ir

^۱ مرکز تحقیقات پروتئین، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مقدمه

می‌شد که این موضوع باعث کاهش کارایی واکسن‌ها می‌گشت. اما نقطه عطفی مهم در این راه به‌وجود آمد. دو محقق به نام‌های کاریکو و وایسمن^۳ کشف کردند که اگر mRNA با بازهای نوکلئوتیدی تغییر یافته مانند سودوئوریدین^۴ تولید شود، می‌تواند از تشخیص سیستم ایمنی طبیعی بدن گریخته و در نتیجه عملکرد بهتری در تولید پروتئین ایجاد کند [۳-۵].

این کشف مهم، به همراه توسعه سیستم‌های کارآمد برای تحویل mRNA به درون بدن، استحکام آنتی‌ژن نوکلئوزیدی اسپایک، و سرمایه‌گذاری‌های بی‌نظیری از سوی صنعت و دولت‌ها، منجر به ساخت دو واکسن بسیار موفق بر پایه mRNA در سال ۲۰۲۰ شد. این کشف از اهمیت بسزایی برخوردار بود چون که نیاز به واکسن‌های mRNA به شدت حس می‌شد و به‌عنوان یک مشارکت فوق‌العاده در پزشکی شناخته شد که راه را برای کاربردهای آینده mRNA درمانی و واکسن‌سازی باز کرد.

قبل از این اتفاق عدم پیوستگی بین توسعه در علوم پایه با سیاست‌گذاری‌های علمی و صنعتی به‌خوبی دیده می‌شد و می‌توان گفت به‌نحوی بخش پایه‌گذار علمی با نهادهای سرمایه‌گذاری و یا تولیدکننده‌ها فاصله داشتند و ایجاد شرایط اضطراری بعد از همه‌گیری کرونا و فشار اقتصادی و انسانی ناشی از آن باعث ارتباط این دو قسمت با هم شد به‌نحوی که شاید آنگاه همه‌گیری رخ نمی‌داد احتمالاً توسعه این فناوری به سال‌های بیشتری نیاز داشت. امروزه گروه‌های مطالعاتی و همچنین شرکت‌های متعددی وارد توسعه بیشتر و سریع‌تر این موضوع شده‌اند و اکنون شرایط به‌صورت کاملاً رقابتی درآمده است. در نتیجه این تجربه نشان دهنده اهمیت شناخت زمینه‌های آینده پژوهشی و ایجاد بسترهای مناسب برای سرمایه‌گذاری از قبل را نشان می‌دهد. همچنین امروزه با تحولات هوش مصنوعی سرعت توسعه و افزایش بهره‌وری و شخصی‌سازی واکسن‌ها نیز وارد این عرصه رقابت شده‌اند که لزوم پیشرفت همه‌جانبه را به ما یادآوری می‌کند.

در جوامع جهانی امروزی مخصوصاً به‌دلیل درهم آمیختگی‌های زیست محیطی و همچنین انجام تحقیق‌های غیراستاندارد، خطر

م.آر.ان.آ (آر.ان.آ^۱ پیام‌رسان) نوعی آر.ان.آ تک‌رشته‌ای است که در سنتز پروتئین نقش دارد. در طول فرآیند رونویسی از یک الگوی دی.ان.آ سنتز می‌شود [1]. اگر بخواهیم در مورد نقش م.آر.ان.آ در سلول توضیح دقیق‌تری بیاوریم اینگونه است که نقش اصلی م.آر.ان.آ انتقال اطلاعات پروتئینی از دی.ان.آ در هسته سلول به سیتوپلاسم سلول است، جایی که دستگاه پروتئین‌ساز (ریبوزوم‌ها) توالی م.آر.ان.آ را می‌خواند و هر کدون را که از سه باز آلی تشکیل شده است به اسید آمینه مربوط به خود در یک زنجیره پروتئینی در حال رشد ترجمه می‌کند در واقع م.آر.ان.آ به‌عنوان یک مترجم بین کد دی.ان.آ و ماشین سلولی که اسیدهای آمینه را به پروتئین‌ها مونتاژ می‌کند، عمل می‌نماید. این شکل ترجمه شده دی.ان.آ است که سلول می‌تواند آن را تشخیص دهد و برای ساختن یک موجود زنده از آن استفاده کند [۱]. ثابت شده است که م.آر.ان.آ یک پلتفرم عالی برای توسعه واکسن است، زیرا می‌تواند به سلول‌های بدن دستور دهد تا پروتئین‌های خاصی بسازند. این ویژگی در توسعه واکسن‌های کووید-۱۹ مبتنی بر م.آر.ان.آ استفاده شده است [۲].

وقتی کروناویروس سندرم حاد تنفسی-۲^۲ در اواخر سال ۲۰۱۹ ظهور کرد و به‌سرعت به تمام نقاط جهان پخش شد، تصور کمی وجود داشت که بتوان واکسن‌هایی را به‌موقع توسعه داد تا در کنترل این بیماری جهانی رو به رشد کمک کنند. با این وجود، چندین واکسن با سرعت بی‌سابقه و با بهترین کارایی تأیید شدند، که از فناوری جدید م.آر.ان.آ برای تولید استفاده کردند. این در حالی است که پایه توسعه این فناوری اساسی در این مسیر به سال‌ها قبل و به تحقیقات بر روی مولکول‌های م.آر.ان.آ برمی‌گردد. ایده استفاده از م.آر.ان.آ برای واکسیناسیون و تحویل پروتئین‌های درمانی درون بدن ابتدا بیش از ۳۰ سال پیش مطرح شد، اما به‌علت وجود موانعی موجب این تأخیر در تبدیل ایده به واقعیت بالینی شد. یکی از این موانع این بود که م.آر.ان.آ تولید شده در آزمایشگاه بعد از تزریق باعث تحریکات التهابی غیرمطلوب و تولید نامناسب پروتئین در سلول‌های دریافت‌کننده

¹ RNA

² SARS-CoV-2

³ Katalin Karikó and Drew Weissman

⁴ Pseudouridine(Ψ)

بروز ویروس‌های جدیدی که بیماری‌های منتقله از حیوانات به انسان‌ها (ویروس‌های زئونوزی^۱) ایجاد می‌کنند و از طریق قطرات یا آئروسول‌ها^۲ منتقل می‌شوند، بزرگتر از همیشه است. این ویروس‌ها عمدتاً عفونت‌های مجاری تنفسی ایجاد می‌کنند. توسعه و توزیع سریع واکسن‌ها برای کاهش بیماری در یک همه‌گیری فوری چالش عظیمی است که تا قبل از کووید-۱۹ چندان مورد توجه نبود. به اشتراک گذاری سریع توالی ژنوم سارس-کووید-۲، به همراه توسعه‌های گسترده پیشین در زمینه زیست‌شناسی مولکولی، تحقیقات واکسن و تحویل داروها در دهه‌های گذشته، فعالیت‌های بی‌نظیری را در میان پژوهشگران واکسن در سال ۲۰۲۰ به وجود آورد. دانشمندان در دانشگاه‌ها و صنعت با زمان‌بندی سریع و با حمایت مالی و لجستیک^۳ از سوی دولت‌ها، صنعت و سازمان‌های غیرانتفاعی پروژه‌هایی را راه‌اندازی کردند. پلنفرم واکسن ام‌آر.ان.آ جدید یکی از گزینه‌های جالبی است، با وجود این که عملکرد خوب علیه این ویروس نامعلوم بود، ولی بعد از گذشت چند سال از منظر کارشناسان مختلف تأیید گردید.

تاریخچه توسعه واکسن ام‌آر.ان.آ

توسعه واکسن‌های ام‌آر.ان.آ سابقه طولانی دارد و به اوایل دهه ۱۹۶۰ باز می‌گردد. تحقیقات در مورد چگونگی تحویل ام‌آر.ان.آ به سلول‌ها در دهه ۱۹۷۰ توسعه یافت. در ادامه تاریخچه مختصری از توسعه واکسن ام‌آر.ان.آ آورده شده است: دهه ۱۹۶۰: ام‌آر.ان.آ پیام‌رسان کشف شد. دهه ۱۹۷۰: تحقیق در مورد اینکه چگونه ام‌آر.ان.آ می‌تواند به سلول‌ها تحویل داده شود، توسعه یافت. دهه ۱۹۸۰: اولین واکسن نو ترکیب تولید شده با بیان آنتی‌ژن سطحی هپاتیت ب^۴ مجوز گرفت.

سال ۱۹۸۹: نشان دادن که ام‌آر.ان.آ خارجی کدکننده لوسیفراز می‌تواند با استفاده از لیپوزوم‌ها به رده سلولی تحویل داده شود و منجر به بیان آنزیم شود که یک کشف کلیدی در مسیر واکسن‌های ام‌آر.ان.آ بود.

دهه ۱۹۹۰: ام‌آر.ان.آ کدکننده وازوپرسین (هورمون ضدادراری^۵) به موش‌ها تزریق شد و علائم دیابت بی‌مزه^۶ آنها را برطرف کرد. اوایل دهه ۲۰۱۰: توسعه واکسن‌های ام‌آر.ان.آ برای بیماری‌های عفونی آغاز شد. محققان دانشگاه پنسیلوانیا و مؤسسه ملی بهداشت، واکسن ام‌آر.ان.آ برای ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه^۷ تولید کردند.

۱۱ دسامبر ۲۰۲۰: اولین واکسن ام‌آر.ان.آ مجاز برای استفاده اضطراری در انسان توسط شرکت فایزر-بایونتک^۸ ساخته شد و برای استفاده اضطراری توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده^۹ برای جلوگیری از کووید-۱۹ مجاز شد.

پس از کشف ام‌آر.ان.آ در سال ۱۹۶۱، ۶۰ سال طول کشید تا ام‌آر.ان.آ برای محصول مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده تولید شود که در این ۶۰ سال اتفاقات زیادی می‌افتد.

بنابراین کار در سال ۱۹۶۱ شروع شد، زمانی که دو مقاله در نیچر^{۱۰}، توصیف کردند که اطلاعات در ارگانیزم زنده از دی.ان.آ به ام‌آر.ان.آ و بعد به پروتئین منتقل می‌شود، البته دانشمندان در آن سال نتوانستند ام‌آر.ان.آ را سنتز کنند، اما آنها شروع به جداسازی ام‌آر.ان.آ و شروع به تجزیه و تحلیل آنها کردند [۶].

در سال ۱۹۷۵ آنها کشف کردند که یک ساختار کلاهیک در ام‌آر.ان.آ وجود دارد که نوکلئوزیدهای اصلاح‌شده در آن وجود دارد. اگر واکسن را از فن‌آوری فایزر تهیه کنید، این کلاهیک در طول سنتز گنجانده شده است. اهمیت این کلاهیک این است که برای ترجمه لازم می‌باشد و تا پایان سال برنارد ماس^{۱۱} و همکارانش نیز کشف کردند که آنزیم‌های ویروسی وجود دارند که می‌توانند این

¹ Zoonosis

² Aerosol

³ Logistics

⁴ Hepatitis B

⁵ antidiuretic

⁶ diabetes insipidus

⁷ MERS

⁸ Pfizer-BioNTech

⁹ FDA

¹⁰ Nature

¹¹ Bernard Moss

ام.آر.ان.آهای امروزی دارای نوآوری‌هایی هستند که سال‌ها پس از زمان مالون در آزمایشگاه اختراع شدند، از جمله آر.ان.آهای اصلاح‌شده شیمیایی و انواع مختلف حباب‌های چربی برای انتقال آنها به سلول‌ها. با این حال، مالون که خود را «مخترع واکسن‌های ام.آر.ان.آ» می‌خواند، فکر می‌کند که به کارش اعتبار کافی داده نشده است.

در کل نیمه دوم دهه ۸۰ زمان بسیار هیجان‌انگیزی بود، زیرا پی.سی.آر^۱ معرفی شد، زمانی که t7 و sp6^۲ آر.ان.آ پلیمریز در همان سال گزارش شد بنابراین دانشمندان هیجان‌زده بودند زیرا می‌توانستند از آر.ان.آ برای درمان استفاده کنند.

در سال ۱۹۹۰، دانشمندان کشف کردند که می‌توانند به موش‌ها ام.آر.ان.آ و دی.ان.آ تزریق کنند تا سلول‌های موش، پروتئین تولید کنند. این تولید پروتئین چند هفته طول کشید. در سال ۱۹۹۲، ام.آر.ان.آ کدکننده وازوپرسین (هورمون ضد دیورتیک) به موش‌ها تزریق شد و علائم دیابت بی‌مزه را برطرف کرد. از این یافته‌ها، این نظریه مطرح شد که یک پروتئین ویروسی یا باکتریایی می‌تواند توسط سلول‌های یک حیوان زنده ایجاد شود و سپس سیستم ایمنی حیوان علیه آن واکنش نشان دهد. تنها چیزی که سد راه بود، ناپایداری ذاتی ام.آر.ان.آ بود.

از دهه ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰، رقابت برای ایجاد راهی برای ارائه ام.آر.ان.آ بدون ناپایدار شدن در جریان بود. در آن زمان پیشرفت‌هایی در توسعه واکسن‌های سرطان، واکسن‌های آلرژی و واکسن‌های انگل وجود داشت.

مطالعات معروف در سال ۲۰۰۵ توسط کاریکو و ایسمن اولین مطالعاتی بود که خواص تحریک‌کننده ایمنی ام.آر.ان.آ را از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های Toll مانند^۴ شناسایی کرد، و همچنین نشان داد که تغییرات جزئی نوکلئوتید می‌تواند با اجتناب از سیستم ایمنی ذاتی و تولید مقدار زیادی پروتئین با مشخصات ایمنی نسبتاً بالا، ام.آر.ان.آ را به‌عنوان یک داروی درمانی انسانی مهندسی کند.

در سال ۲۰۰۷، موکی^۵ و همکارانش یک استراتژی برای متوقف کردن پیشرفت ملانوم در مدل‌های موش از طریق تجویز

کلاهک را روی ام.آر.ان.آ قرار دهند و اگر واکسن مدرن را دریافت کنید، در واقع از این آنزیم‌ها برای گرفتن آر.ان.آ استفاده می‌کنند.

دانشمندان دیگر با آزمایشات بیشتر آنها را تجزیه و تحلیل کردند، اما همه آنها آر.ان.آ ایزوله و جدا شده بودند. آر.ان.آ را از رتیکولوسیت‌ها جدا کردند و آنها را به همی سلول‌های بزرگ قورباغه تزریق کردند و سپس ترجمه این آر.ان.آ جدا شده را دنبال کردند.

در سال ۱۹۷۸ دو مقاله توضیح دادند زمانی که ام.آر.ان.آ درون یک ساختار غشایی به نام لیپوزوم قرار می‌گیرد، می‌تواند به سلول‌های موش و انسان منتشر شود و سپس بیان پروتئین را القا کند، بنابراین لیپوزوم‌ها ام.آر.ان.آ را بسته‌بندی و محافظت کردند و سپس با غشای سلولی ترکیب شدند تا ماده ژنتیکی را به سلول‌ها برسانند. این اولین بار بود که دانشمندان متوجه شدند شاید آر.ان.آ می‌تواند برای نوعی درمان استفاده شود.

در سال ۱۹۸۴، پل کریگ^۱ و همکارانش در دانشگاه هاروارد در کمبریج، از یک آنزیم آر.ان.آ سنتاز (برگرفته از یک ویروس) و ابزارهای دیگر برای تولید ام.آر.ان.آ فعال بیولوژیکی در آزمایشگاه استفاده کردند - روشی که امروزه مورد استفاده باقی مانده است. کریگ سپس ام.آر.ان.آ ساخته شده در آزمایشگاه را به تخم قورباغه تزریق کرد و نشان داد که درست مانند واقعی عمل می‌کند.

در اواخر سال ۱۹۸۷، رابرت مالون^۲ یک آزمایش مهم انجام داد. او رشته‌های آر.ان.آ پیام‌رسان را با قطرات چربی مخلوط کرد تا نوعی خورشت مولکولی ایجاد کند. سلول‌های انسانی ام.آر.ان.آ را جذب کردند و شروع به تولید پروتئین از آن کردند.

در اواخر همان سال، آزمایش‌های مالون نشان داد که جنین‌های قورباغه می‌توانند ام.آر.ان.آ را جذب کنند. این اولین بار بود که کسی از قطرات چربی برای تسهیل عبور ام.آر.ان.آ به یک موجود زنده استفاده کرد. این آزمایش‌ها پله‌ای به سوی دو مورد از مهم‌ترین و سودآورترین واکسن‌های تاریخ بود: واکسن‌های مبتنی بر کووید-۱۹ که به صدها میلیون نفر در سراسر جهان داده شد.

¹ Paul Krieg

² Robert Malone

³ PCR

⁴ TLRs

⁵ Mockey

اما پایه و اساس تحولات بسیار مهمی بود که در طول همه‌گیری کووید-۱۹ به بشریت خدمت کرده است بنابراین مجمع نوبل در مؤسسه کارولینسکا در سال ۲۰۲۳ یافته‌های پیشگامانه‌ی آنها را به رسمیت شناخت و جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی ۲۰۲۳ به کاریکو و وایسمن به دلیل اکتشافاتشان در مورد تغییرات باز نوکلئوتیدی، اعطا شد [۱۰] زیرا اساساً آنها درک ما را از نحوه تعامل ام.آر.ان.آ با سیستم ایمنی ما تغییر دادند و به ساخت واکسن در یکی از بزرگترین تهدیدات برای سلامت انسان در دوران مدرن کمک کردند.

کار کاریکو و وایسمن بر اساس تحقیقات قبلی دانشمندان دیگر، از جمله رالف استاینمن^۱، که جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی را برای کشف سلول‌های دندریتیک در سال ۲۰۱۱ دریافت کرد، تشکیل داده شده است. با سابقه وایسمن در ایمونولوژی و تخصص کاریکو در بیوشیمی آر.ان.آ، این دو دانشمند به خوبی یکدیگر را تکمیل کردند و اشتیاق مشترکی برای بهره‌برداری از ام.آر.ان.آ در کاربردهای پزشکی داشتند.

همکاری آنها تا ۲۰ سال معطوف به این بود که چگونه از این مولکول یا پلیمر حیاتی می‌توان واکسن مناسبی ساخت. کاریکو، استادیار و زیست‌شیمی‌دان، در حال تحقیق در زمینه فناوری ام.آر.ان.آ بود و وایسمن، ایمونولوژیستی بود که به تازگی از مؤسسه ملی بهداشت ملی به دانشگاه پنسیلوانیا پیوسته بود. در مدت انجام پژوهش خود نقل می‌کند که به سختی تلاش می‌کردند که بودجه‌های تحقیقات خود را تهیه کنند و بتوانند نتایج را نیز منتشر کنند. در ارتباط به این دوره از پژوهش‌ها دکتر وایسمن در این باره گفته است که: (ما نمی‌توانسیم بقیه را متقاعد کنیم که آر.ان.آ ایده جالبی است). با وجود عدم حمایت‌های مناسب چون به ایده خود معتقد بودند به تحقیق در این موضوع ادامه دادند. در سال ۲۰۱۵ کاریکو مجبور به بازنشستگی از دانشگاه شد ولی ۳ سال بعد با کمک همسرش به شرکت بایونتک پیوست.

ام.آر.ان.آ کدکننده آنتی‌ژن مرتبط با ملانوم کشف کرد. این رویکرد شامل تحویل ام.آر.ان.آ به سیتوزول سلول‌های دندریتیک در شرایط آزمایشگاهی بود، که سپس پروتئین آنتی‌ژنی را تولید می‌کرد و آن را به لنفوسیت‌های تی^۱ سیتوتوکسیک CD8 ارائه می‌کرد، آنها را فعال می‌کرد و آنها را قادر می‌کرد سلول‌های تومور را لیز کنند.

زمانی که همه‌گیری ویروس کرونا آغاز شد، چندین شرکت روی واکسن‌های ام.آر.ان.آ با سیستم‌های تحویل نسبتاً پایدار کار می‌کردند. به دلیل فوریت همه‌گیری و بودجه دولتی که دریافت کردند به آنها این امکان را داد که آزمایش‌های بالینی در مقیاس بزرگ را تقریباً همزمان با اصلاح فرمول‌های خود انجام دهند.

همانطور که دیدیم نتایج موفقیت‌آمیز برای ایجاد واکسن‌های ام.آر.ان.آ نیازمند مشارکت در حوزه‌های بسیار متفاوت، از جمله زیست‌شناسی مولکولی، شیمی لیپید، میکروبیولوژی و ایمونولوژی بود. واکسن‌های اخیر ام.آر.ان.آ کووید-۱۹، مانند فایزر و مدرنا^۲، حاصل این تحقیقات بودند که توسط دو تیم محقق ساخته شدند [۷].

تاریخچه جایزه نوبل پزشکی

جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی ۱۱۴ بار به ۲۲۷ برنده جایزه نوبل بین سال‌های ۱۹۰۱ تا ۲۰۲۳ اعطا شده است. کمیته نوبل متشکل از ۵۰ استاد در مؤسسه کارولینسکا^۳، نامزدها را ارزیابی می‌کند و جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی را اعطا می‌کند [۸].

همکاری کاریکو و وایسمن در سال ۱۹۸۸ آغاز شد، زمانی که آنها در یک صف برای دستگاه فتوکپی ملاقات کردند. کار آنها در سال ۲۰۰۵، که با ایجاد «اصلاحات پایه نوکلئوتیدی» بر یک مانع بزرگ در استفاده از فناوری آر.ان.آ پیام رسان (ام.آر.ان.آ) غلبه کرد که برای بهبود دادن پلتفرم واکسن ام.آر.ان.آ برای استفاده بالینی بسیار مهم بود. اصلاحات، ام.آر.ان.آ را پایدارتر کرده و احتمال تخریب آن توسط سیستم ایمنی بدن را کاهش می‌دهد و به آن اجازه می‌دهد تا به‌عنوان واکسن استفاده شود [۹].

نتایج منتشر شده توسط کاتالین کاریکو و درو وایسمن در مقاله مهم خود در سال ۲۰۰۵ در آن زمان مورد توجه کمی قرار گرفت،

¹ T lymphocytes

² Moderna

³ Karolinska Institute

⁴ Ralph M. Steinman

می‌شود، اما وارد کردن نوکلئوزیدهای متیله شده مانند m5C، m6A، m5U، s2U یا سودوریدین این فعالیت را از بین می‌برد. سلول‌های دندریتیک^۸ که به این آر.ان.آهای تغییر یافته تعریض می‌شوند، به میزان قابل توجهی کمتر سیتوکین‌ها و نشانگرهای فعال‌سازی را نسبت به کسانی که با آر.ان.آهای طبیعی تعریض شده‌اند، بیان می‌کنند. سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دارای گیرنده‌های تول-لایک به شدت توسط آر.ان.آهای باکتریایی و آر.ان.آهای میتوکندریال تحریک می‌شوند، اما توسط آر.ان.آ کلی پستاندار که در نوکلئوزیدهای تغییر یافته فراوان است، تحریک نمی‌شوند. از این رو به نتیجه می‌رسیم که تغییرات نوکلئوزیدها توانایی آر.ان.آ را در فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک کاهش می‌دهند. بنابراین، سیستم ایمنی ذاتی ممکن است آر.ان.آ خالی از تغییر نوکلئوزیدی را به عنوان روشی برای واکنش انتخابی به باکتری‌ها یا بافت‌های نکروتیک تشخیص دهد.

تغییرات پایه نوکلئوتیدی

تغییرات پایه نوکلئوتیدی به تغییراتی اطلاق می‌شود که در ساختار نوکلئوتیدها (پایه‌ها) در آر.ان.آ و دی.ان.آ ایجاد می‌شود. از جمله تغییرات معروف در این زمینه تغییرات مانند سودوریدین^۹ است که به طور طبیعی در آر.ان.آهای مختلف وجود دارد. سودوریدین تثبیت آر.ان.آ را افزایش می‌دهد و کارایی ترجمه‌ای آن را بهبود می‌بخشد.

نقش سودوریدین

سودوریدین به عنوان یک تغییر پایه نوکلئوتیدی مهم در آر.ان.آ اهمیت زیادی در توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ برای کووید-۱۹ دارد. این تغییر پایه نوکلئوتیدی به تثبیت آر.ان.آ و افزایش کارایی ترجمه‌ای آن کمک می‌کند. پژوهش‌های مختلف در زمینه تغییرات پایه نوکلئوتیدی مانند سودوریدین در آر.ان.آ به ما کمک

کارهای کاریکو و وایسمن علاوه بر جایزه نوبل، با جوایز و افتخارات متعددی از جمله جایزه بریکترو در علوم زیستی^۱، جایزه مرکز پزشکی آلبانی در پزشکی و تحقیقات زیست‌پزشکی، و جایزه تحقیقات پزشکی بالینی لاسکر-دی بیکی^۲ شناخته شده است. کار آنها همچنین الهام‌بخش نسل جدیدی از دانشمندان برای کشف پتانسیل ام.آر.ان.آ به عنوان ابزاری برای درمان و پیشگیری از بیماری شده است.

نحوه همکاری علمی یک الگو

در حالی که کاریکو قسمت طراحی و ساخت ام.آر.ان.آ را پیش می‌برد و وایسمن بررسی پاسخ سیستم ایمنی را بررسی می‌کرد. مقاله کلیدی این تحقیقات در سال ۲۰۰۵ در مجله ایمنی‌شناسی از سری مجله‌های انتشارات سل^۳ چاپ شد [۱۱]. بعد از آن حدود ۵ مطالعه پری‌کلینیک (مطالعه واکسن بر دیگر پستانداران که می‌بایست قبل از مطالعات بالینی انجام گیرد) توسط این دو محقق انجام شد و برای آنها مشخص شده بود که این واکسن توانایی خارق‌العاده‌ای در تحریک سیستم ایمنی دارد و حتی دو سال قبل از کووید-۱۹ شرکت مدرنا همین واکسن را برای آنفولانزا تولید کرد. هرچند در آن زمان در رسانه‌ها مورد توجه قرار نگرفت.

خلاصه مقاله سال ۲۰۰۵ به شرح زیر است:

دی.ان.آ و آر.ان.آ از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های تول-لایک^۴ سیستم ایمنی ذاتی پستانداران را تحریک می‌کنند. اما دی.ان.آ حاوی موتیف‌های CpG متیله شده تحریک‌کننده نیست. برخی از نوکلئوزیدها در آر.ان.آهای طبیعی نیز متیله شده یا به طرق دیگر تغییر می‌کنند، اما اثرات ایمنی‌تنظیمی این تغییرات هنوز آزمایش نشده است. ما نشان می‌دهیم که آر.ان.آ از طریق گیرنده‌های تول-لایک^۵، تول-لایک^۶ و تول-لایک^۷ در انسان تحریک

¹ Breakthrough Prize in Life Sciences

² Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award

³ www.cell.com/immunity

⁴ TLRs

⁵ TLR3

⁶ TLR7

⁷ TLR8

⁸ DCs

⁹ pseudouridine یا Ψ

در میان جریان ویروس کووید-۱۹ در دهه ۲۰۲۰، واکسن‌های ام.آر.ان.آ به‌عنوان یک ابزار قدرتمند در مبارزه با ویروس به شکل گسترده به‌کار گرفته شدند. این واکسن‌ها برای استفاده اضطراری و سپس تأیید کامل مجاز شدند و منجر به کمک به کنترل پاندمی شدند.

۶. تحقیقات پیشرو و متنوع (در حال ادامه):

تحقیقات در زمینه تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ به‌صورت مداوم ادامه دارد. دانشمندان نه تنها تغییرات موجود مانند سودوریدین را مورد بررسی قرار می‌دهند، بلکه تغییرات جدیدی را نیز توسعه می‌دهند. این تغییرات امکانات و کاربردهای فراوانی در زمینه‌های مختلف پزشکی و بیوتکنولوژی از جمله درمان بیماری‌های ژنتیکی، سرطان و دیگر مداخلات درمانی را دربر دارند [۱۲].

مراکز دانشگاهی و تحقیقاتی مهم در ارتباط با

این فناوری به شرح زیر است:

۱- دانشگاه پنسیلوانیا:

ارتباط این دانشگاه با تحقیقات آر.ان.آ به‌خصوص به تلاش‌های دکتر کاتالین کاریکو و دکتر درو وایسمن برمی‌گردد. آنها به کشف نقش سودوریدین در تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ و توسعه روش‌هایی برای کاهش پتانسیل ایمنی آر.ان.آ مصنوعی پرداختند. تحقیقات این دانشگاه در زمینه آر.ان.آ شامل مطالعات در تی.آر.ان.آ و آر.آر.ان.آ و همچنین توسعه آر.ان.آهای درمانی جدید می‌شود.

۲- دانشگاه هاروارد:

این دانشگاه یک مرکز برجسته در تحقیقات مولکولی آر.ان.آ است و به توسعه تکنولوژی‌های جدید برای تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ می‌پردازد. پژوهشگران در دانشکده بیولوژی مولکولی هاروارد تلاش می‌کنند تا به تفهیم بهتری از تأثیر تغییرات پایه نوکلئوتیدی بر ویژگی‌های آر.ان.آ برسند و از آنها در توسعه داروها و درمان‌های جدید استفاده کنند.

۳- مؤسسه ماساچوست برای تکنولوژی:

می‌کنند تا نحوه مهندسی مولکول‌های ام.آر.ان.آ برای دستیابی به پایداری بیشتر و کارایی ترجمه‌ای مناسبتر را در واکسن‌ها بفهمیم. تغییرات و پیشرفت‌های مهم در این ارتباط آورده شده است:

۱. کشف سودوریدین دهه ۱۹۵۰:

سودوریدین یکی از اولین و مطرح‌ترین تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ بود که در دهه ۱۹۵۰ کشف شد. این تغییرات پایه نوکلئوتیدی معمولاً با ایزومریزه شدن اوریدین به سودوریدین تعریف می‌شود. سودوریدین به‌عنوان یک تغییر پایه نوکلئوتیدی در تی.آر.ان.آ^۱ و آر.آر.ان.آ^۲ شناخته شده و نقش مهمی در استحکام ساختار آر.ان.آ ایفا می‌کند.

۲. ظهور آر.ان.آهای ایمنی‌محور دهه ۱۹۹۰:

در دهه ۱۹۹۰، تحقیقات نشان داد که برخی از مولکول‌های آر.ان.آ، به‌ویژه آر.ان.آ دابل استرند و دو رشته‌ای^۳، دارای خواص ایمنی‌محور هستند. حضور این آر.ان.آها در بدن به‌عنوان یک سیگنال خطر شناخته می‌شد که می‌توانست پاسخ ایمنی ناخودآگاهی را فعال کند. این ویژگی‌ها چالش‌هایی را برای کاربردهای درمانی آر.ان.آ ایجاد می‌کرد.

۳. تحقیقات دکتر کاتالین کاریکو و دکتر درو وایسمن در

دهه‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰:

همانطور که میدانیم دکتر کاتالین کاریکو و دکتر درو وایسمن تحقیقات پیشگامانه در زمینه تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ انجام دادند. آنها به بررسی استفاده از سودوریدین و سایر تغییرات پایه نوکلئوتیدی برای کاهش پتانسیل ایمون‌استیمولاتوری آر.ان.آ مصنوعی پرداختند. این تحقیقات نشان داد که با جایگزینی اوریدین با سودوریدین در آر.ان.آ مصنوعی، می‌توان پاسخ ایمنی ذاتی را کاهش داد و همچنان کارایی ترجمه‌ای را حفظ کرد.

۴. توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ در دهه ۲۰۱۰ و ۲۰۲۰:

دانش کسب شده از تحقیقات کاریکو و وایسمن، پایه‌گذار توسعه واکسن‌های آر.ان.آ پیام رسان (ام.آر.ان.آ) شد. شرکت‌هایی چون فایزر و مدرنا از نوکلئوتیدهای تغییر یافته مانند سودوریدین در طراحی واکسن‌های کووید-۱۹ استفاده کردند. این واکسن‌ها تأثیر بسزایی در کنترل گسترش ویروس داشتند.

۵. تأثیر جهانی واکسن‌های ام.آر.ان.آ در دهه ۲۰۲۰:

¹ tRNA

² rRNA

³ dsRNA

تولید سریع‌تر: واکسن‌های ام‌آر.ان.آ را می‌توان سریع‌تر از واکسن‌های سنتی تولید کرد، زیرا نیازی به کشت ویروس یا پروتئین‌های ویروسی ندارند.

انعطاف پذیری: پلتفرم ام‌آر.ان.آ را می‌توان به راحتی با تغییر توالی ام‌آر.ان.آ برای هدف قرار دادن ویروس‌ها یا انواع مختلف سازگار کرد.

ایمنی: واکسن‌های ام‌آر.ان.آ حاوی ویروس‌های زنده نیستند و در ژنوم گیرنده ادغام نمی‌شوند به همین دلیل استفاده از آنها را ایمن می‌سازد [12].

واکسن‌های ام‌آر.ان.آ تولید شده توسط فایزر و مدرنا اولین واکسن‌های ام‌آر.ان.آ بودند که برای استفاده در انسان تأیید شدند که نرخ اثربخشی آنها حدود ۹۵ درصد است. موفقیت این واکسن‌ها راه را برای کاربردهای آینده ام‌آر.ان.آ در پزشکی هموار کرده است. این شامل استفاده بالقوه از واکسن‌های ام‌آر.ان.آ در پیشگیری و درمان سایر بیماری‌های عفونی و همچنین در توسعه واکسن‌ها و درمان‌های شخصی‌سازی شده در سرطان می‌شود.

سرعت تولید واکسن‌های ضدکویید-۱۹ بی‌سابقه بود. در زمان نگارش این مقاله، بیش از ۱۳/۵ میلیارد دوز واکسن کویید-۱۹ تجویز شده است و بیش از ۷۰ درصد از جمعیت جهان حداقل یک دوز دریافت کرده‌اند [۱۳].

این واکسن‌ها با وارد کردن یک قطعه کوچک از ماده ژنتیکی ویروس به نام آر.ان.آ پیام رسان (ام‌آر.ان.آ) به بدن عمل می‌کنند. ام‌آر.ان.آ به سلول‌های بدن دستور می‌دهد تا پروتئینی را که در سطح ویروس یافت می‌شود، تولید کنند. سیستم ایمنی این پروتئین را به‌عنوان خارجی می‌شناسد و یک پاسخ ایمنی در برابر آن ایجاد می‌کند. اگر فرد بعداً در معرض ویروس قرار گیرد، سیستم ایمنی بدن او برای شناسایی و مبارزه با آن آماده شده است [۱۴].

چالش‌ها در توسعه واکسن‌های ام‌آر.ان.آ

توسعه واکسن‌های ام‌آر.ان.آ چالش‌های متعددی را ارائه می‌کند که باید برای اطمینان از اثربخشی، ایمنی و مقیاس‌پذیری آنها برطرف شود. برخی از چالش‌های کلیدی در توسعه واکسن‌های ام‌آر.ان.آ عبارتند از:

ام‌آی تی^۱ به‌عنوان یکی از مؤسسات علمی و تحقیقاتی بزرگ در زمینه تکنولوژی و بیولوژی مولکولی شناخته می‌شود و تحقیقات پیشرفته در زمینه آر.ان.آ انجام می‌دهد. این مؤسسه به توسعه تکنولوژی‌های آر.ان.آ مثل تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ و بهینه‌سازی مولکول‌های آر.ان.آ برای کاربردهای درمانی اختصاص داده است.

۴- مؤسسه کالیفرنیا برای تکنولوژی پزشکی:

کالیبر^۲ به‌عنوان یک مؤسسه تحقیقاتی مستقل به توسعه آر.ان.آهای درمانی و داروهای مبتنی بر آر.ان.آ اختصاص داده است. این مؤسسه به همکاری با صنعت داروسازی معتبر جهانی همچون شرکت‌های داروسازی بزرگ می‌پردازد. ارتباطات بین کالیبر و شرکت‌های داروسازی از طریق تحقیقات مشترک و همکاری‌های صنعتی در زمینه آر.ان.آ ایجاد می‌شود.

۵- دانشگاه کمبریج:

دانشگاه کمبریج در انگلستان به تحقیقات بسیاری در زمینه تغییرات پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ و کاربردهای آن پرداخته است. این دانشگاه به توسعه تکنولوژی‌های جدید برای تغییر پایه نوکلئوتیدی در آر.ان.آ و کاربردهای درمانی آن می‌پردازد.

توسعه و بهبود تکنولوژی واکسن ام‌آر.ان.آ

توسعه واکسن‌های پایه نوکلئوتیدی و ام‌آر.ان.آ زمینه واکسیناسیون را متحول کرده است و امکان تولید سریع‌تر و هدفمندتر واکسن را فراهم کرده است. واکسن‌های مبتنی بر اجزای ویروسی منفرد، به جای ویروس‌های کامل، به لطف پیشرفت در زیست‌شناسی مولکولی در دهه‌های اخیر امکان‌پذیر شده است.

واکسیناسیون تشکیل یک پاسخ ایمنی به یک پاتوژن خاص را تحریک می‌کند و در صورت مواجهه بعدی، بدن را در مبارزه با بیماری کمک می‌کند. واکسن‌های مبتنی بر ویروس‌های کشته یا ضعیف‌شده از دیرباز در دسترس بوده‌اند که نمونه‌ای از آن واکسن‌های ضدفلج اطفال، سرخک و تب زرد است.

استفاده از ام‌آر.ان.آ در ساخت واکسن چندین مزیت دارد، از جمله:

¹ MIT

² Calibr

در سیستم‌های تحویل نانوذرات لیپیدی تأثیر بسزایی در کارایی واکسن‌ها داشته است.

بهینه‌سازی ام.آر.ان.آ مصنوعی

بهینه‌سازی توالی ام.آر.ان.آ، از جمله استفاده از کدون‌ها، مناطق ترجمه‌نشده^۱ و سایر عناصر، به بهبود ترجمه و بیان پروتئین اسپایک در واکسن‌ها کمک کرد. شرکت‌های مانند فایزر و مدرنا به تحقیقات در این زمینه پرداختند [۱۸،۱۹،۲۰].

آزمایشات پیش‌بالینی و بالینی

برای ارزیابی ایمنی و کارایی واکسن‌ها، آزمایشات پیش‌بالینی و بالینی دقیقی در مراحل مختلف انجام شد. این آزمایشات با مشارکت هزاران نفر از مشارکت‌کنندگان در سراسر جهان انجام شدند.

نتیجه‌گیری

توسعه واکسن‌های ام.آر.ان.آ علیه کووید-۱۹ نمونه‌ای از تلاش مشترک دانشمندان و پژوهشگران از سراسر جهان در مواجهه با بحران جهانی است. جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی ۲۰۲۳ به کاتالین کاریکو و درو وایسمن برای اکتشافاتشان در مورد تغییرات پایه نوکلئوتیدی که امکان ساخت واکسن‌های ام.آر.ان.آ مؤثر علیه کووید-۱۹ را می‌دهد، اعطا شد. تحقیقات پیشگامانه آنها اساساً درک ما را از نحوه تعامل ام.آر.ان.آ با سیستم ایمنی ما تغییر داده است و به سرعت بی‌سابقه تولید واکسن در یکی از بزرگترین تهدیدات برای سلامت انسان در دوران مدرن کمک کرده است. همکاری علمی و اعمال نتایج تحقیقات در عمل می‌تواند به رسیدن به راه‌حل‌های نوین و مؤثر در مقابله با چالش‌های بهداشت عمومی جهانی کمک کند. توسعه واکسن‌های پایه نوکلئوتیدی و ام.آر.ان.آ زمینه واکسیناسیون را متحول کرده است و امکان تولید سریع‌تر و هدفمندتر واکسن را فراهم کرده است. همچنین همکاری بین‌المللی بین دانشمندان، دولت‌ها و شرکت‌های داروسازی، توسعه تحقیقات و توزیع واکسن‌ها را سریع‌تر کرد. این همکاری‌های جهانی نشان‌دهنده توانایی علوم پایه و زیست‌فناوری در مواجهه با چالش‌های بهداشت عمومی جهانی است.

کارایی تحویل: اطمینان از اینکه ام.آر.ان.آ به طور مؤثر به سلول‌های هدف تحویل داده شود، برای کارایی واکسن بسیار مهم است. محققان روی بهبود روش‌های انتقال، مانند نانوذرات لیپیدی، برای افزایش جذب ام.آر.ان.آ توسط سلول‌ها کار کرده‌اند [۱۵]. ذخیره‌سازی و پایداری: واکسن‌های ام.آر.ان.آ برای حفظ پایداری خود برای ذخیره‌سازی به سرما نیاز دارند، که می‌تواند چالش برانگیز باشد. توسعه استراتژی‌هایی برای بهبود پایداری واکسن‌های ام.آر.ان.آ در دماهای بالاتر بدون به‌خطر انداختن کارایی آنها، یک حوزه تحقیقاتی مداوم است [۱۶].

پیش‌بینی و تنوع آنتی‌ژن: واکسن‌های ام.آر.ان.آ بر شناسایی و انتخاب آنتی‌ژن ویروسی مناسب برای هدف قرار دادن پاسخ ایمنی متکی هستند. با این حال، سرعت جهش سریع برخی از ویروس‌ها، مانند آنفولانزا، چالشی را در پیش‌بینی و ترکیب مؤثرترین آنتی‌ژن‌ها در طراحی واکسن ایجاد می‌کند [۱۷]. پیچیدگی ساخت: در حالی که واکنش آزمایشگاهی برای تولید و تقویت رونوشت‌های ام.آر.ان.آ نسبتاً ساده و سریع است، فرآیندهای سنتز و خالص‌سازی برای به‌دست آوردن ام.آر.ان.آ خالص و بدون آلودگی پیچیده و زمان‌بر است. توسعه فرآیندهای تولید کارآمد و مقیاس‌پذیر برای تولید گسترده واکسن‌های ام.آر.ان.آ بسیار مهم است [۱۶].

ایمنی و پاسخ ایمنی: پاسخ ایمنی بدن به ام.آر.ان.آ مصنوعی در ابتدا یک چالش در پیشرفت واکسن‌های ام.آر.ان.آ بود. با این حال، پیشرفت قابل‌توجهی در بهینه‌سازی توالی‌های ام.آر.ان.آ و سیستم‌های تحویل برای به‌حداقل رساندن واکنش‌های نامطلوب و افزایش پاسخ ایمنی مورد نظر صورت گرفته است [۱۶]. پرداختن به این چالش‌ها مستلزم همکاری بین محققان، شرکت‌های بیوتکنولوژی و داروسازی و آژانس‌های نظارتی است. توسعه و اصلاح مداوم فناوری واکسن ام.آر.ان.آ پتانسیل ایجاد انقلابی در زمینه واکسینولوژی و ارائه پاسخ‌های سریع و مؤثر به بحران‌های بهداشتی در حال ظهور را دارد [۱۲].

سیستم‌های تحویل نانوذرات لیپیدی

پیشرفت‌هایی در زمینه تکنولوژی نانوذرات لیپیدی، تحویل مؤثر و هدفمند ام.آر.ان.آ واکسن‌ها به سلول‌ها را تسهیل کرد. این بهبود

¹ UTRs

- and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity* 2005, 23, 165–175, doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- [12]. Schlake, T.; Thess, A.; Fotin-Mleczek, M.; Kallen, K.-J. Developing mRNA-Vaccine Technologies. *RNA Biol* 2012, 9, 1319–1330, doi:10.4161/rna.22269.
- [13]. Edouard Mathieu and Hannah Ritchie and Lucas Rodés-Guirao and Cameron Appel and Charlie Giattino and Joe Hasell and Bobbie Macdonald and Saloni Dattani and Diana Beltekian and Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data 2020.
- [14]. Pardi, N.; Hogan, M.J.; Porter, F.W.; Weissman, D. mRNA Vaccines — a New Era in Vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018, 17, 261–279, doi:10.1038/nrd.2017.243.
- [15]. Rosa, S.S.; Prazeres, D.M.F.; Azevedo, A.M.; Marques, M.P.C. mRNA Vaccines Manufacturing: Challenges and Bottlenecks. *Vaccine* 2021, 39, 2190–2200, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038.
- [16]. Wadhwa, A.; Aljabbari, A.; Lokras, A.; Foged, C.; Thakur, A. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-Based Vaccines. *Pharmaceutics* 2020, 12, 102, doi:10.3390/pharmaceutics12020102.
- [17]. Lin, L.; Pei, Y.; Li, Z.; Luo, D. Progress and Challenges of mRNA Vaccines. *Interdisciplinary Medicine* 2023, 1, doi:10.1002/INMD.20220008.
- [18]. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Pérez Marc, G.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020, 383, 2603–2615, doi:10.1056/NEJMoa2034577.
- [19]. Baden, L.R.; El Sahly, H.M.; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemert, D.; Spector, S.A.; Rouphael, N.; Creech, C.B.; et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021, 384, 403–416, doi:10.1056/NEJMoa2035389.
- [20]. Bayani, F.; Hashkavaei, N.S.; Arjmand, S.; Rezaei, S.; Uskoković, V.; Alijanianzadeh, M.; Uversky, V.N.; Ranaei Siadat, S.O.; Mozaffari-Jovin, S.; Sefidbakht, Y. An Overview of the Vaccine Platforms to Combat COVID-19 with a Focus on the Subunit Vaccines. *Prog Biophys Mol Biol* 2023, 178, 32–49, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.02.004.
- [1]. James D. Watson *Molecular Biology of the Gene*; 7th edition.; 2004;
- [2]. Schlake, T.; Thess, A.; Fotin-Mleczek, M.; Kallen, K.-J. Developing mRNA-Vaccine Technologies. *RNA Biol* 2012, 9, 1319–1330, doi:10.4161/rna.22269.
- [3]. Karikó, K.; Weissman, D. Naturally Occurring Nucleoside Modifications Suppress the Immunostimulatory Activity of RNA: Implication for Therapeutic RNA Development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007, 10, 523–532.
- [4]. Zamani, P.; Mashreghi, M.; Rezazade Bazaz, M.; Zargari, S.; Alizadeh, F.; Dorrigiv, M.; Abdoli, A.; Aminianfar, H.; Hatamipour, M.; Zarqi, J.; et al. Characterization of Stability, Safety and Immunogenicity of the mRNA Lipid Nanoparticle Vaccine Iribovax® against COVID-19 in Nonhuman Primates. *Journal of Controlled Release* 2023, 360, 316–334, doi: 10.1016/j.jconrel.2023.06.025.
- [5]. Pilkington, E.H.; Suys, E.J.A.; Trevaskis, N.L.; Wheatley, A.K.; Zukancic, D.; Algarni, A.; Al-Wassiti, H.; Davis, T.P.; Pouton, C.W.; Kent, S.J.; et al. From Influenza to COVID-19: Lipid Nanoparticle mRNA Vaccines at the Frontiers of Infectious Diseases. *Acta Biomater* 2021, 131, 16–40, doi: 10.1016/j.actbio.2021.06.023.
- [6]. Dolgin, E. The Tangled History of mRNA Vaccines. *Nature* 2021, 597, 318–324, doi:10.1038/d41586-021-02483-w.
- [7]. Casadevall, A. The mRNA Vaccine Revolution Is the Dividend from Decades of Basic Science Research. *Journal of Clinical Investigation* 2021, doi:10.1172/JCI153721.
- [8]. Press Release. NobelPrize.Org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Wed. 25 Oct 2023. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>>.
- [9]. Karikó, K. Modified Uridines Are the Key to a Successful Message. *Nat Rev Immunol* 2021, 21, 619–619, doi:10.1038/s41577-021-00608-w.
- [10]. Advanced Information. NobelPrize.Org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Wed. 25 Oct 2023. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/advanced-information/>>.
- [11]. Karikó, K.; Buckstein, M.; Ni, H.; Weissman, D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification

The History of the 2023 Nobel Prize in Medicine and Advancements in Nucleoside Base Modifications and mRNA Vaccine Development

Sheyda Zarghami¹, Yahya Sefidbakht¹, Sina Mozaffari-Jovin^{**2}

The development of effective mRNA vaccines against COVID-19 is a highly significant scientific and medical achievement. This achievement undoubtedly resulted from the collaborative efforts of numerous teams of researchers and scientists in various fields. The mRNA vaccines represent a new class of vaccines that harness the body's cellular machinery to produce specific antigens, which will trigger the immune responses against the produced antigens. The recent 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Katalin Karikó and Drew Weissman for their discoveries related to fundamental nucleotide changes that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19. The groundbreaking findings have fundamentally changed our understanding of how mRNA interacts with our immune system, contributing to the unprecedented rate of vaccine development during one of the greatest threats to human health in modern times. The use of nucleoside-modified mRNA for the development of mRNA vaccines remains an outstanding question with important implications for vaccine development. mRNA vaccines are a promising approach as the production process is simple, safety profiles are better than those of DNA vaccines, and these vaccines offer flexibility with respect to development. The history of mRNA vaccine technology goes back decades; however, it was in recently that companies and governments spending large budget on it. The Nobel Prize in Medicine for 2023 highlights the significant impact of advancements in nucleotide changes and mRNA vaccine development on medicine and public health, particularly during the COVID-19 pandemic. Here, the fundamental advancements related to nucleotide changes and their role in developing mRNA vaccines is mentioned. We will also delve into the history of the Nobel Prize in Medicine and, finally, explore the history of the research and its progress over time, along with the potential applications of this knowledge in the future.

Keywords: Nobel prize 2023, COVID-19 Vaccine, mRNA, History, Nucleoside Base Modifications

* Corresponding Author, assistant professor, Tel/Fax: (+98 21) 29905021-29905003, E-mail: y_sefidbakht@sbu.ac.ir

** Corresponding Author, assistant professor, E-mail: mozaffaris@mums.ac.ir

¹ Protein Research Center, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

² Department of Medical Genetics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran