·生物医药前沿·

mRNA 技术产品最新临床研究进展

易应磊,徐聪聪,姚卫国,张育坚,张爱华,李航文
(斯微(上海)生物科技有限公司,上海 201206)

[摘要] 2020 年全球首款 mRNA 新型冠状病毒肺炎疫苗获得紧急使用授权,并在临床试验和真实世界中展现出了优异的安全性和保护效力。由于 mRNA 技术原理的优势,mRNA 能够有效激起体液免疫和细胞免疫反应。目前,mRNA 技术在传染病预防和肿瘤治疗是重点研究方向,其在蛋白补充和基因治疗等方面也崭露头角。基于 mRNA 的技术产品将迎来更大的发展空间,对生物医药行业产生颠覆性的影响。

[关键词] mRNA;新型冠状病毒肺炎;疫苗;肿瘤;抗体治疗;蛋白补充;免疫治疗
[中图分类号] R978.7 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2021)19-1768-07

Recent progress in clinical research of mRNA technologies

YI Ying-lei, XU Cong-cong, YAO Wei-guo, ZHANG Yu-jian, ZHANG Ai-hua, LI Hang-wen
(*Stemirna Therapeutics Co., Ltd.*, *Shanghai* 201206, *China*)

[**Abstract**] As the first mRNA-based COVID-19 vaccine received Emergency Use Authorization (EUA) in 2020, its great safety profile and high protection efficacy has been well demonstrated. As a result of its unique advantage in the mechanism of action, mRNA can effectively trigger strong humoral and cellular immune response. Of note, many other prophylactic or therapeutic mRNA vaccines developed for preventing different infectious diseases or treatment of cancer are under clinical trial investigations. mRNA-based protein supplementation and gene therapy also begin to emerge. There will be bigger stage for the development of mRNA technology-based products, posing a revolutionary effect in the field of biopharmaceuticals.

[**Key words**] mRNA; COVID-19; vaccines; tumor; antibody therapy; protein supplements; immunotherapy

2020 年全球新型冠状病毒肺炎(COVID-19,以下简称“新冠肺炎”)疫情极大加速了 mRNA 技术的发展,新冠 mRNA 疫苗的快速问世宣告第 3 代核酸疫苗时代来临。回溯新冠病毒 mRNA 疫苗研发到紧急授权使用时间线,在 2020 年初,中国科学家公布了新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”)基因序列,BioNTech 公司和 Moderna 公司紧急启动了 mRNA 疫苗的研发项目。2020 年 12 月 2 日,全球首款 mRNA 疫苗 BNT162b2 在英国获得紧急使用授权。2021 年 8 月 23 日,BNT162b2 在美国获得 FDA 正式批准上市。截至 2021 年 7 月,新冠病毒 mRNA 疫苗接种剂量已经超过 4 亿剂次。由于其在医学领域掀起的巨大变革,mRNA 技术荣登《麻省理工科技评论》发布的 2021 年“全球十大突破性技术”名单榜首。

mRNA 技术产品是基于 mRNA 指导蛋白合成的“中心法则”,在体外设计合成含有编码特定抗原的 mRNA 序列,经过序列优化、化学修饰和纯化等加工,采用不同方式递送至人体细胞,利用机体细胞翻译产生蛋白、诱导免疫应答、补充机体蛋白、调节免疫等作用,从而预防或治疗疾病。人类 90% 以上的疾病与蛋白质相关,基于 mRNA 特性,mRNA 技术在预防与治疗疾病方面前景广阔。

mRNA 技术产品首先进入的是肿瘤治疗领域,随着 mRNA 的优化,引起的不良反应逐渐降低,mRNA

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2019YFA0905904);新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目(2020YFC0860300)
[作者简介] 易应磊,男,硕士研究生,研究方向:传染病 mRNA 疫苗研究。E-mail: yiyinglei@stemirna.com。
[通讯作者] 李航文,男,博士,研究方向:RNA 治疗、癌症治疗和免疫治疗领域。E-mail: lihangwen@stemirna.com。

进入了预防性疫苗领域。此外,mRNA 技术应用于编码抗体或蛋白补充治疗等也在进行研究。最近,mRNA 技术在基因编辑领域也崭露头角。本文就此方面的最新研究进展进行综述。

1 mRNA 传染病疫苗

1.1 新冠病毒 mRNA 疫苗

1.1.1 临床研究进展 2020 年 12 月,全球 2 款新冠 mRNA 疫苗(mRNA-1273 和 BNT162b2)获得紧急使用授权,该 2 款疫苗的对比见表 1。Ⅲ期临床试验表明预防有症状新冠肺炎的有效性高达 94%。二者的免疫剂量、储存条件和适用人群等有所不同。与免疫 100 μg mRNA-1273 相比,免疫 30 μg BNT162b2 mRNA 的不良反应发生率更低。国外 BioNTech 公司、Moderna 公司、Arcturus 公司等都在积极布局新冠病毒 mRNA 疫苗,其进展情况见表 2。Curevac 公司的 mRNA 疫苗Ⅲ期临床试验显示,对任何严重程度的新冠病毒病例总体效力为 48%,可能与其采用未修饰核苷技术以及低免疫剂量有关。国内以斯微生物公司为代表的多家企业也在积极开展新型冠状病毒 mRNA 疫苗临床研究,有望用于预防新冠病毒的感染。

表 1 2 款已经获得紧急使用授权新冠病毒 mRNA 疫苗比较

项目	BNT162b2	mRNA-1273
厂家	Pfizer-BioNTech 公司	Moderna 公司
靶抗原	COVID-19 S 蛋白	COVID-19 S 蛋白
递送系统	LNP	LNP
免疫程序	0 和 21 d	0 和 28 d
免疫剂量/μg	30	100
适用人群	12 岁以上	18 岁以上
保存条件	-70 ℃	-20 ℃
Ⅲ期临床效果		
保护效力/%	95.0	94.1
局部不良反应发生率		
注射部位疼痛/%	84.1	92.0
局部肿胀/%	10.5	14.7
局部红斑/%	9.5	10.0
全身不良反应发生率		
疲劳/%	62.9	70.0
头痛/%	55.1	64.7
肌肉痛/%	38.3	61.5
寒战/%	31.9	45.4
关节痛/%	23.6	46.4
发烧/%	14.2	15.5
恶心/呕吐/%	1.1	23.0
腋窝肿胀/%	0.3	19.8

表 2 新冠病毒 mRNA 疫苗临床研究进展

疫苗	研发单位	临床研究阶段	递送系统	临床研究登记号
CVnCoV	CureVac 公司	Ⅲ期	LNP	EudraCT2020-004066-19 EudraCT2020-003998-22 NCT04652102 NCT04449276
ARCoV	艾博生物公司	Ⅲ期	LNP	NCT04847102
ARCT-021	Arcturus 公司	Ⅱ期	LNP	NCT04480957 NCT04668339 NCT04728347
mRNA-1273.211 mRNA-1273.617.2	Moderna 公司	Ⅱ期 Ⅲ期	LNP	NCT04927065
mRNA-1273.351	Moderna 公司	Ⅱ期	LNP	NCT04785144 NCT04405076
SARS-CoV-2 mRNA vaccine	Sanofi Pasteur 公司	Ⅰ/Ⅱ期	LNP	NCT04798027
mRNA-1283	Moderna 公司	Ⅰ期	LNP	NCT04813796
SW0123	斯微生物公司	Ⅰ期	LPP	CTR20210542
BNT162b1	复星医药公司 BioNtech 公司	Ⅰ期	LNP	ChiCTR2000034825
LNP-nCoVsaRNA	伦敦帝国学院	Ⅰ期	LNP	EUCT2020-001286-36
ChulaCov19	朱拉隆功大学	Ⅰ期	LNP	NCT04566276
PTX-COVID19-B	Providence Therapeutics 公司	Ⅰ期	LNP	NCT04765436
CoV2 SAM	GlaxoSmithKline 公司	Ⅰ期	LNP	NCT04758962
DS-5670a	Daiichi Sankyo Co., Ltd.	Ⅰ/Ⅱ期	LNP	NCT04821674
LNP-nCoVsaRNA-02	MRC/URI and SHIM Uganda Research Unit	Ⅰ期	LNP	NCT04934111

1.1.2 真实世界应用 多项真实世界研究表明,新冠 mRNA 疫苗能有效预防病毒感染及减轻感染后遗症。一项近 60 万例的真实世界研究显示,接种 2 剂 BNT162b2 疫苗保护效力与Ⅲ期临床结果一致[1]。接种 BNT162b2 疫苗后感染 COVID-19 患者的病毒载量低于未接种者[2-5]。研究表明,BNT162b2 疫苗在第 2 剂接种 14 d 后对 α(B.1.1.7)和 β(B.1.351)感染保护效力分别为 90% 和 75%;对严重、危重或死亡保护效力为 100%[6]。英格兰公共卫生署近期调查报告表明,完整接种 2 剂 BNT162b2 疫苗,预防 δ 株有症状感染有效率为 88%,预防住院的有效率为 95%[7]。多项研究评估了 mRNA-1273 或 BNT162b2 接种者的 CD_4^+ T 和 CD_8^+ T 细胞识别野生型病毒毒株和 α(B.1.1.7),β(B.1.351),γ(P.1)和 λ(B.1.427)突变株的差异,结果显示细胞免疫差异较小[8-12]。该研究提示细胞免疫可能缓解由突变株突破性感染引起的疾病。

科学家检测了 33 例参与 mRNA-1273 疫苗关键临床试验的受试者的抗体活性,在接种后 d 209,所有年龄组受试者体内的抗体活性均保持在较高水平。随着年龄增长,抗体水平有所下降[13]。接种第 1 剂 BNT162b2 疫苗 3 周后,14 例志愿者体内都形成了“生发中心”,并产生了特异性 B 细胞。接种第 2 剂后,形成“生发中心”的反应更强烈[14]。上述研究表明 mRNA 疫苗可诱导持久较强的体液免疫。

1.1.3 特殊人群使用 美国疾控中心 v-safe 平台 COVID-19 团队统计了 3 万余例接种 mRNA 疫苗的孕妇未发现明显的不安全信息,正在持续随访评估安全性[15]。

在青少年中开展的Ⅲ期临床试验表明,BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗效力为 100%。2021 年 5 月,美国 FDA 批准将 12 ~ 15 岁青少年纳入 BNT162b2 紧急使用授权人群。但目前数据表明,青少年接种 mRNA 疫苗后,心肌炎的发病率有所增加。

在老年人Ⅲ期临床研究中 mRNA-1273 和 BNT162b2 疫苗效力分别为 86.4% 和 94.7%。真实世界分析了 80 ~ 83 岁人群接种 BNT162b2 疫苗可有效减少 COVID-19 有关的住院和感染[16]。Gupta 等[17]对比了 80 例老年人和 60 例年轻医护人员接种疫苗后的免疫应答。在接种第 1 剂 BNT162b2 疫苗 3 ~ 12 周内,约 50% 80 岁以上人群没有检测到中和抗体。对比年轻组,老年组出现中和抗体的比例更低。采用假病毒检测不同组的血清对野生型和 α(B.1.1.7),β(B.1.351)和 γ(P.1)突变毒株中和效果,结果表明,80 岁以上的受试者血清中和突变毒株的能力显著降低。

1.2 其他 mRNA 预防性疫苗

除新冠病毒疫苗外,多家单位陆续开展了流感、狂犬、巨细胞、呼吸道合胞病毒等多项 mRNA 预防疫苗的临床研究,见表 3。CureVac 公司研制的狂犬疫苗 CV7202(LNP 递送),受试者抗体阳转率为 100%[18]。采用 LNP 递送流感病毒 H10N8 和 H7N9 血凝素蛋白的 mRNA 疫苗已经完成Ⅰ期临床试验[19]。2021 年 7 月四价季节性流感 mRNA 疫苗Ⅰ/Ⅱ期临床试验完成了首例受试者接种。

表 3 mRNA 预防性疫苗临床研究进展

药物名称	研发单位	适应证	靶抗原	递送系统	临床阶段	临床登记号
mRNA-1647	Moderna 公司	巨细胞病毒	gB 和 pp65	LNP	Ⅰ/Ⅱ期	NCT03382405
						NCT04232280
mRNA-1893	Moderna 公司	寨卡病毒	prM 和 E 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT04064905
mRNA-1653	Moderna 公司	人间质肺炎病毒和人副流感病毒 3	F 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT04144348
						NCT03392389
mRNA-1345	Moderna 公司	呼吸道合胞病毒	F 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT04528719
VAL-506440	Moderna 公司	H10N8 流感病毒	HA 蛋白	LNP	Ⅰ期	EUCT2015-003452-48
VAL-339851	Moderna 公司	H7N9 流感病毒	HA 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT03345043
mRNA-1010	Moderna 公司	四价季节性流感	HA 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT04956575
CV7201	CureVac 公司	狂犬病毒	G 蛋白	鱼精蛋白	Ⅰ期	EUCT2013-0002171-17
CV7202	CureVac 公司	狂犬病毒	G 蛋白	LNP	Ⅰ期	EUCT2017-002856-10
GSK3903133A	GlaxoSmithKline 公司	狂犬病毒	G 蛋白	LNP	Ⅰ期	NCT04062669
mRNA-1644	Moderna 公司	HIV	eOD-GT8 60mer	LNP	Ⅰ期	NCT05001373

2 mRNA 治疗性肿瘤产品

mRNA 治疗性肿瘤产品主要有 3 类:基于树突状细胞(dendritic cells,DC)装载 mRNA、直接注射 mRNA 肿瘤抗原及 mRNA 编码免疫调节剂。2010 首次实施了用于晚期黑色素瘤治疗的 TriMix-DC[20]。Antwerp 大学发起了多项临床试验研究自体 DC 中装载了编码 WT1 抗原的 mRNA 治疗癌症。一些研究表明结节内注射裸露的 mRNA 可以被 DC 选择性地摄取从而引起抗肿瘤 T 细胞反应[21]。

mRNA 表达肿瘤特异性抗原不仅诱导体液免疫,更能诱导特异性 T 细胞应答,其进入细胞后,通过自身细胞短暂持续产生外源蛋白,诱导特异免疫,杀伤肿瘤细胞。mRNA 编码的免疫调节剂包括细胞因子及共刺激配体和受体。通过体内或瘤内注射表达免疫调节因子的 mRNA,干预肿瘤微环境,激活或调节肿瘤组织内的免疫反应,杀伤肿瘤细胞。

目前已有多种 mRNA 治疗性肿瘤产品处于临床研究中,见表 4 ~ 表 6。

表 4 基于 DC 装载 mRNA 的技术产品临床进展

药物名称	靶点	临床阶段	适应证	给药方式	联合用药	临床登记号	研发单位
dendritic cell vaccination	肿瘤抗原 WT1	Ⅱ期	多发性骨髓瘤	瘤内	化疗	NCT00965224	University Hospital, Antwerp Zwi Berneman
		Ⅱ期	急性髓系白血病		巩固性化疗	NCT01686334	
		Ⅰ/Ⅱ期	脑多形性胶质母细胞瘤		temozolomide	NCT02649582	
		Ⅰ/Ⅱ期			化疗	NCT02649829	
autologous DC vaccine	肿瘤细胞裂解物和 RNA	Ⅰ期	胰腺癌	瘤内	化疗	NCT04157127	Baylor College of Medicine
mRNA transfected dendritic cell	PSA, PAP, survivin 和 hTERT mRNA	Ⅱ期	前列腺肿瘤	瘤内	docetaxel	NCT01446731	Herlev Hospital
vaccination with IKKb matured dendritic dells	自体肿瘤 RNA	Ⅰ期	葡萄膜黑色素瘤	静脉	—	NCT04335890	Hasumi International Research Foundation
therapeutic autologous dendritic cells	CMV pp65-LAMP mRNA	Ⅰ期	脑恶性肿瘤	瘤内	tetanus toxoid	NCT00639639	Duke University
		Ⅱ期	胶质母细胞瘤		tetanus toxoid	NCT02366728	
		Ⅱ期	胶质母细胞瘤		temozolomide varlilumab tetanus toxoid	NCT03688178	
GRNVAC1	hTERT 和 LAMP1	Ⅱ期	急性髓系白血病	瘤内	—	NCT00510133	Asterias Biotherapeutics, Inc.
肿瘤 mRNA	个性化肿瘤抗原	Ⅰ期	脑癌转移瘤		—	NCT02808416	北京启辰生生物科技有限公司,泰诺麦博生物技术有限公司
肿瘤 mRNA		Ⅰ期	胶质母细胞瘤		—	NCT02808364	
肿瘤相关抗原 mRNA		Ⅰ期	胶质母细胞瘤		—	NCT02709616	

表 5 直接注射肿瘤 mRNA 技术产品临床进展

药物名称	靶点	临床阶段	适应证	给药方式	联合用药	临床登记号	研发单位
AGS-003	个性化肿瘤抗原	Ⅱ/Ⅲ期	肾细胞癌	瘤内	—	NCT00678119 NCT01582671	Argos Therapeutics 公司
BNT-111	NY-ESO-1、MAGE-A3、酪氨酸酶、TPTE	Ⅱ期	晚期黑色素瘤	瘤内	cemiplimab	NCT02410733 NCT04526899	BioNtech 公司
BNT113	HPV-16 衍生的 E6 和 E7	Ⅱ期	头颈癌	瘤内	pembromizumab	NCT04534205	BioNtech 公司
BNT122/RO7198457	RBL038, RBL039, RBL-040, RBL-041 和 RBL-045	Ⅱ期	黑色素瘤/晚期或转移实体瘤	静脉	embromizumab/atezolizumab	NCT04486378 NCT03289962 NCT04267237	BioNtech 公司 GENETECH 公司

续表 5

药物名称	靶点	临床阶段	适应证	给药方式	联合用药	临床登记号	研发单位
mRNA-4157	个性化肿瘤抗原	Ⅱ期	实体瘤	静脉	pembromizumab	NCT03313778 NCT03897881	Moderna 公司 Merck 公司
mRNA-5671	KRAS 突变体(G12C,G12D,G12V 和 G13C)	Ⅰ期	NSCLC/结肠直肠癌/胰腺癌	肌肉	pembromizumab	NCT03948763	Moderna 公司 Merck 公司
CV9202/BI1361849	NY-ESO-1,MAGE-C2,MAGE-C1,survivin,5T4 和 MUC1	Ⅰ/Ⅱ期	非小细胞肺癌 NSCLC	皮内	duvalumab/tremelimumab	NCT03164772	CureVac 公司 BI 公司
RBL001/RBL002	恶性黑色素瘤靶抗原	Ⅰ期	黑色素瘤	淋巴结内	—	NCT01684241	BioNtech 公司
IVAC_W_bre1_uID/IVAC_M_uID	新生抗原	Ⅰ期	乳腺癌	瘤内	—	NCT02316457	BioNTech 公司
mRNA 个性化肿瘤疫苗	新生抗原	Ⅰ期	实体瘤		—	ChiCTR 1900023000	斯微生物公司
		Ⅰ期	消化道肿瘤		—	NCT03468244	
		Ⅰ期	肺癌 食管癌		—	NCT03908671	

表 6　mRNA 编码免疫调节剂临床进展

药物名称	靶抗原	适应证	给药方式	临床阶段	联合用药	临床登记号	研发单位
BNT131/SAR441000	IL-12,IT-15,GM-CSF,IFN-α	转移性肿瘤	肌肉	Ⅰ期	cemiplimab	NCT03871348	BioNtech 公司 Sanofi 公司
BNT151	编码 IL-2	实体瘤	静脉	Ⅰ/Ⅱ期	标准治疗	NCT04455620	BioNtech 公司
BNT152 BNT153	编码 IL-7 和 IL-2	实体瘤	静脉	Ⅰ期	—	NCT04710043	BioNtech 公司
mRNA-2416	细胞膜蛋白 OX40L	实体瘤淋巴瘤卵巢癌	瘤内	Ⅰ/Ⅱ期	duvalumab	NCT03323398	Moderna 公司
mRNA-2752	OX40L,IL-23,IL-36	实体瘤 淋巴瘤	瘤内	Ⅰ期	duvalumab	NCT03739931 NCT02872025	Moderna 公司
MEDI1191	IL-12	实体瘤	静脉	Ⅰ期	duvalumab	NCT03946800	Medimmune 公司 Moderna 公司
CV8102	TLR-7/8 和 RIG-1 激动剂	浅表型肿瘤	肌肉	Ⅰ期	标准治疗	NCT03291002 NCT03203005	CureVac 公司
ECI-006	TriMix(CD70,CD40L,caTLR4)和 TAAmRNA	黑色素瘤	静脉	Ⅰ期	—	NCT03394937	eTheRNA immunotherapies 公司
Trimix	TriMix(CD70,CD40L,caTLR4)	早期乳腺癌	肌肉	Ⅰ期	—	NCT03788083	Universitair Ziekenhuis Brussel,eTheRNA immunotherapies 公司

3　mRNA 编码抗体

除 mRNA 疫苗外,多款 mRNA 编码抗体的技术产品已经进入临床阶段,见表 7。研究表明,在具有较大卵巢肿瘤的异种移植小鼠模型中测试 mRNA,治疗 3 周完全消除了肿瘤,与相应的重组双特异性抗体的有效性相当[22]。研究人员根据抗基孔肯雅热病毒单克隆抗体设计了 mRNA 序列,并使用脂质纳米颗粒封装后注射到小鼠体内,成功表达 CHKV-24 抗体,并对致死量的病毒产生了抵抗力[23]。

表 7　mRNA 编码抗体临床进展

药物名称	靶点	适应证	临床研究阶段	临床登记号	研发单位
BNT141(Claudin 18.2 抗体)	CLDN18.2-positive 实体瘤	肿瘤	Ⅰ期	NCT04683939	BioNtech 公司
mRNA-1944	基孔肯雅热病毒	传染病	Ⅰ期	NCT03829384	Moderna 公司

4　mRNA 蛋白补充治疗

mRNA 理论上拥有合成任意一种蛋白的潜能，可作为蛋白质补充或替代疗法治疗多种疾病。由于需要 mRNA 靶向表达和重复给药，甚至是全身给药，这对其安全性要求更高。目前，mRNA 蛋白补充治疗已经进入临床阶段，见表 8，通过递送 mRNA，实现体内表达补充蛋白质，用于治疗如二型糖尿病、心衰、甲基丙二酸血症和囊性纤维化等不同的疾病[24]。

表 8　mRNA 蛋白补充治疗临床进展

药物名称	靶抗原	适应证	临床阶段	给药方式	临床登记号	研发单位
AZD8601	VEGF-A	2 型糖尿病	Ⅰ期	皮内注射	NCT02935712	Moderna
		心衰	Ⅱ期	心外膜注射	NCT03370887	
mRNA-3704	编码甲基丙二酰辅酶 A 变位酶	甲基丙二酸血症/酸尿症	Ⅰ/Ⅱ期	静脉	NCT03810690	
MRT5005	编码 CF 跨膜电导调节剂	囊性纤维化	Ⅰ/Ⅱ期	雾化吸入	NCT03375047	Translate Bio
MRT5201	编码全功能 OTC 酶	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	Ⅰ/Ⅱ期	静脉	NCT03767270	

5　mRNA 其他疗法

mRNA 在其他领域也有广泛应用空间，如诱导多能干细胞、基因编辑、自身免疫病等多个领域。

Warren 等[25]转染 mRNA 重新编程体细胞使其成为多能细胞。Intellia Therapeutics 公司的 NTLA-2001 通过脂质纳米颗粒递送编码 Cas9 蛋白的 mRNA 及 sgRNA 实现体内的基因编辑，靶向敲除转甲状腺素蛋白(*transthyretin*，*TTR*)基因，降低血清 TTR 蛋白浓度，在Ⅰ期临床试验(临床试验登记号：NCT04601051)中获得积极结果[26]。BioNtech 公司研发一种非炎症性 mRNA 疫苗用于治疗自身免疫病多发性硬化症[27]。

6　展望

2020 年新冠疫情暴发之初，国家前瞻性地布局 mRNA 疫苗作为技术路线之一，极大地支持了 mRNA 技术的发展。2021 年国家重点研发计划“新型 mRNA 疫苗平台体系研究”项目，旨在进一步促进我国 mRNA 领域基础研究及产业链的完善。在国家和政府的大力支持和引导下，国内机构开展了包括新冠疫苗在内的多种传染病 mRNA 技术产品研究，相继获得了新冠病毒 mRNA 疫苗临床批件并开展临床研究。在肿瘤治疗领域，斯微生物公司等多家单位也在积极布局 mRNA 技术产品，初步临床试验结果表明安全性和免疫应答较好，有望大规模应用，为生命健康做贡献。

随着增强核酸稳定性和递送系统等技术的进步，国内将会有越来越多的 mRNA 技术产品从临床试验走向应用，应用范围也将不断拓展。但当前体内精准靶向递送 mRNA 仍是难点。mRNA 药物在动物模型和临床应用的安全性和有效性数据差异较大，仍需要克服 mRNA 及递送组分的潜在毒性可能引起的不良反应。综上所述，mRNA 领域已有产品获批上市，但仍刚刚起步，发展空间巨大。

[参 考 文 献]

[1] DAGAN N, BARDA N, KEPTEN E, *et al*. BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1412 - 1423.

[2] LEVINE-TIEFENBRUN M, YELIN I, KATZ R, *et al*. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination[J]. *MedRxiv*(*preprint*), 2021.

[3] JONES NK, RIVETT L, SEAMAN S, *et al*. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection[J]. *ELife Sciences*, 2021, 10, DOI:10.7554/eLife.68808.

[4] LEVINE-TIEFENBRUN M, YELIN I, KATZ R, *et al*. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine[J]. *Nat Med*, 2021, 27(5): 790 - 792.

[5] SHAH ASV, GRIBBEN C, BISHOP J, *et al*. Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2[J]. *N Engl J Med*, 2021, Doi:10:1056/NEJMc2106757.

[6] ABU-RADDAD LJ, CHEMAITELLY H, BUTT AA, *et al*. Effectiveness of the BNT162b2 covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(2): 187 - 189.

[7] Public Health of England. COVID-19 vaccine surveillance report Week 20 COVID-19 vaccine surveillance report-week 20[EB/OL]. [2021 - 08 - 06]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990089/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf.

[8] SKELLY DT, HARDING AC, GILBERT-JARAMILLO J, *et al*. Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of

concern[EB/OL]. [2021 - 08 - 06]. https://www.researchgate.net/publication/349389286_Vaccine-induced_immunity_provides_more_robust_heterotypic_immunity_than_natural_infection_to_emerging_SARS-CoV-2_variants_of_concern.

[9] STANKOV MV, COSSMANN A, BONIFACIUS A, *et al*. Humoral and cellular immune responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants and human coronaviruses after single BNT162b2 vaccination[J]. *Clin Infect Dis*, 2021: doi (10.1093).

[10] LILLERI D, CASSANITI I, BERGAMI F, *et al*. SARS-CoV-2 mRNA vaccine BNT162b2 elicited a robust humoral and cellular response against SARS-CoV-2 variants[EB/OL]. [2021 - 08 - 06]. https://www.researchgate.net/publication/350773558_SARS-CoV-2_mRNA_vaccine_BNT162b2_elicited_a_robust_humoral_and_cellular_response_against_SARS-CoV-2_variants.

[11] LEIER HC, BATES TA, LYSKI ZL, *et al*. Previously infected vaccinees broadly neutralize SARS-CoV-2 variants[J]. *MedRxiv* (*preprint*), 2021, DOI:10.1101/2021.04.25.21256049.

[12] ALENQUER M, FERREIRA F, LOUSA D, *et al*. Amino acids 484 and 494 of SARS-CoV-2 spike are hotspots of immune evasion affecting antibody but not ACE2 binding[J]. *BioRxiv* (*preprint*), 2021, DOI:10.1101/2021.04.22.441007.

[13] DORIA-ROSE N, SUTHAR MS, MAKOWSKI M, *et al*. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (23): 2259 - 2261.

[14] TURNER JS, O'HALLORAN JA, KALAIDINA E, *et al*. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses[J]. *Nature*, 2021, 596(7870): 109 - 113.

[15] SHIMABUKURO TT, KIM SY, MYERS TR, *et al*. Preliminary findings of mRNA covid-19 vaccine safety in pregnant persons [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(24): 2273 - 2282.

[16] MASON T, WHITSTON M, HODGSON J, *et al*. Effects of BNT162b2 mRNA vaccine on Covid-19 infection and hospitalisation among older people: matched case control study for England [J]. *MedRxiv* (*preprint*), 2021, DOI:10.1101/2021.04.19.21255461.

[17] COLLIER DA, FERREIRA IATM, KOTAGIRI P, *et al*. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2[J]. *Nature*, 2021, 596: 417 - 422.

[18] ALDRICH C, LEROUX-ROELS I, HUANG KB, *et al*. Proof-of-concept of a low-dose unmodified mRNA-based rabies vaccine formulated with lipid nanoparticles in human volunteers: a phase 1 trial[J]. *Vaccine*, 2021, 39(8): 1310 - 1318.

[19] BAHL K, SENN JJ, YUZHAKOV O, *et al*. Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses[J]. *Mol Ther*, 2017, 25 (6): 1316 - 1327.

[20] VAN NUFFEL AM, BENTEYN D, WILGENHOF S, *et al*. Dendritic cells loaded with mRNA encoding full-length tumor antigens prime CD_4^+ and CD_8^+ T cells in melanoma patients[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(5): 1063 - 1074.

[21] DIKEN M, KREITER S, SELMI A, *et al*. Selective uptake of naked vaccine RNA by dendritic cells is driven by macropinocytosis and abrogated upon DC maturation[J]. *Gene Ther*, 2011, 18 (7): 702 - 708.

[22] VAN HOECKE L, ROOSE K. How mRNA therapeutics are entering the monoclonal antibody field[J]. *J Transl Med*, 2019, 17 (1): 54.

[23] KOSE N, FOX JM, SAPPARAPU G, *et al*. A lipid-encapsulated mRNA encoding a potently neutralizing human monoclonal antibody protects against chikungunya infection[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(35): eaaw6647.

[24] SAHIN U, KARIKÓ K, TÜRECI Ö. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(10): 759 - 780.

[25] WARREN L, MANOS PD, AHFELDT T, *et al*. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA[J]. *Cell Stem Cell*, 2010,7(5):618 - 630.

[26] GILLMORE JD, GANE E, TAUBEL J, *et al*. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 493 - 502.

[27] KRIENKE C, KOLB L, DIKEN E, *et al*. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Science*, 2021, 371(6525): 145 - 153.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 08 - 26