Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Katalin Karikó

Prize share: 1/2

Ill. Niklas Elmehed © Nobel Prize Outreach

Drew Weissman

Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 was awarded jointly to Katalin Karikó and Drew Weissman "for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19"

مُنحت جائزة نوبل في الفسيولوجيا أو الطب لعام 2023 مناصفة لكاتالين كاريكو ودرو وايزمان "لاكتشافاتهم المتعلقة بتعديلات قاعدة النيوكليوزيد التي مكنت من تطوير لقاحات كوفيد-19".

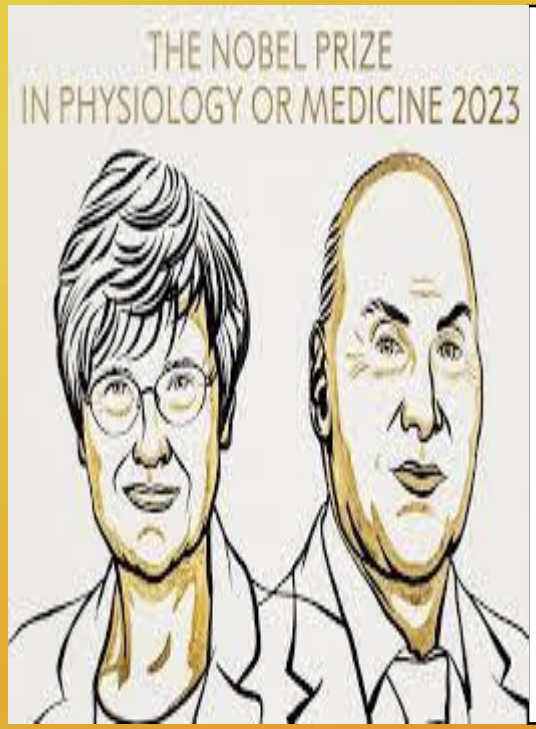
كانت إكتشافات
حاسمة في تطوير
الحمض النووي الريبوزي
المرسال

mRNA

ساهما في تطوير لقاح فعال بشكل غير مسبوق

ساهما

فى اسراع معدل تطوير اللقاحات خلال أحد أكبر التهديدات لصحة الإنسان في العصر الحديث



اللقاحات قبل الوباء
يحفز التطعيم تكوين استجابة مناعية لمسبب مرض معين.
وهذا يمنح الجسم السبق في مكافحة المرض في حالة التعرض له لاحقًا.

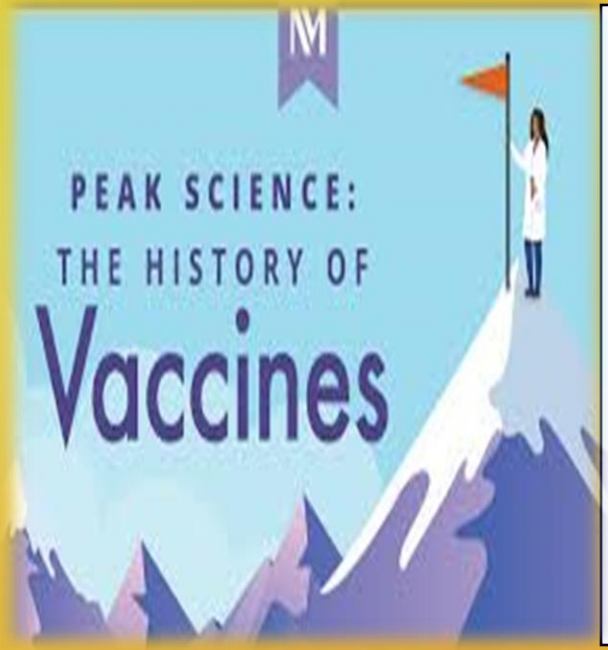
وكانت اللقاحات القائمة على الفيروسات الميتة أو المضعفة متاحة منذ فترة طويلة وتمثلت في اللقاحات ضد شلل الأطفال والحصبة والحمى الصفراء.

في عام 1951، حصل ماكس ثيلر على جائزة نوبل في الفسيولوجيا أو الطب لتطوير لقاح الحمى الصفراء.

بفضل التقدم في البيولوجيا الجزيئية في العقود الأخيرة تم تطوير لقاحات تعتمد على مكونات فيروسية فردية وليس فيروسات كاملة.

تُستخدم أجزاء من الشفرة الوراثية الفيروسية والتي عادةً ما تشفر البروتينات الموجودة على سطح الفيروس في صنع البروتينات التي تحفز تكوين الأجسام المضادة التي تحجب الفيروس. ومن الأمثلة على ذلك اللقاحات ضد فيروس التهاب الكبد بى وفيروس الورم الحليمي البشري

وبدلاً من ذلك، يمكن نقل أجزاء من الشفرة الوراثية الفيروسية إلى فيروس حامل غير ضار، "ناقل". وتستخدم هذه الطريقة في اللقاحات ضد فيروس الإيبولا. عندما يتم حقن لقاحات ناقلات الأمراض، يتم إنتاج البروتين الفيروسي المحدد في خلايانا، مما يحفز الاستجابة المناعية ضد الفيروس المستهدف



يتطلب إنتاج لقاحات كاملة تعتمد على الفيروسات والبروتينات والنواقل زراعة الخلايا على نطاق واسع. وتحد هذه العملية كثيفة الاستخدام للموارد من إمكانيات الإنتاج السريع للقاحات استجابة لتفشي الأوبئة والأوبئة. لذلك، حاول الباحثون منذ فترة طويلة تطوير تقنيات لقاحات مستقلة عن زراعة الخلايا، لكن ثبت أن ذلك يمثل تحديًا.

فكرة واعدة في خلايانا، :لقاحات الرناالرسول
يتم نقل المعلومات الوراثية المشفرة في الحمض النووي إلى الحمض النووي الريبي ، والذي يستخدم (المرسال (الرنا الرسول كقالب لإنتاج البروتين. خلال الثمانينات، تم بدون تقديم طرق فعالة لإنتاج الرنا الرسول زراعة الخلايا، والتي تسمى النسخ المختبري. أدت هذه الخطوة الحاسمة إلى تسريع تطوير تطبيقات البيولوجيا الجزيئية في العديد من المجالات. وانطلقت أيضًا أفكار استخدام لأغراض اللقاحات تقنيات الرنا الرسول والعلاج، ولكن لا تزال هناك حواجز في الطريق

كان الرنا الرسول المنسوخ في المختبر يعتبر غير مستقر ويشكل تحديًا في توصيله، مما يتطلب تطوير أنظمة دهنية حاملة متطورة لتغليف الرنا الرسول. علاوة على ذلك، أدى المنتج في المختبر من الرنا الرسول حدوث تفاعلات التهابية.

ذلك كان الحماس لتطوير تقنية الرنا
للأغراض السريرية محدودًا في البداية.

لم تثبط هذه العقبات عزيمة عالمة الكيمياء الحيوية المجرية كاتالين كاريكو، التي كرست جهودها لتطوير طرق لاستخدام الحمض النووي الريبوزي المرسال في العلاج. خلال أوائل التسعينيات، عندما كانت أستاذة مساعدة في جامعة بنسلفانيا، ظلت وفية لرؤيتها المتمثلة في استخدام الرنا الرسول كتحصين اوعلاج

كان زميل كاريكو الجديد في جامعتها الثالثة هو عالم المناعة درو وايزمان. كان مهتمًا بالخلايا الجذعية، التي لها وظائف مهمة في المراقبة المناعية وتنشيط الاستجابات المناعية الناجمة عن اللقاح. وسرعان ما بدأ تعاون مثمر بين الاثنين، مدفوعًا بأفكار جديدة، مع التركيز على كيفية تفاعل أنواع مختلفة من الحمض النووي الريبوزي مع الجهاز المناعي

لاحظ كاريكو وويسمان أن الخلايا الجذعية تتعرف في المختبر على الحمض النووي الريبوزي المرسال (المنتسخ باعتباره مادة غريبة، مما يؤدي إلى تنشيطها وإطلاق جزيئات الإشارة الالتهابية. لقد تساءلوا عن سبب التعرف على الرنا المرسال (المنقول في المختبر على أنه أجنبي في حين أن الرنا المرسال (من خلايا الثدييات لم يؤدي إلى نفس التفاعل.

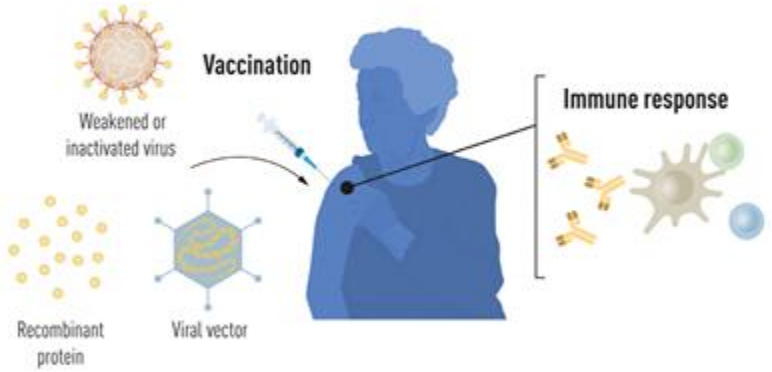


Fig. 1 Methods for vaccine production before the COVID-19 pandemic.

أدرك كاريكو وويسمان أن بعض الخصائص المهمة يجب أن تميز الأنواع المختلفة من الرنا المرسال. يحتوي الحمض النووي الريبوزي (على أربع قواعد، مختصرة A U G C،

في الحمض النووي، A T G C وتتوافق مع وهي حروف الشفرة الوراثية.

عرفت كاريكو وويسمان أن قواعد النيوكليوزيد في الحمض النووي الريبوزي (من خلايا الثدييات يتم تعديلها كيميائيًا في كثير من الأحيان

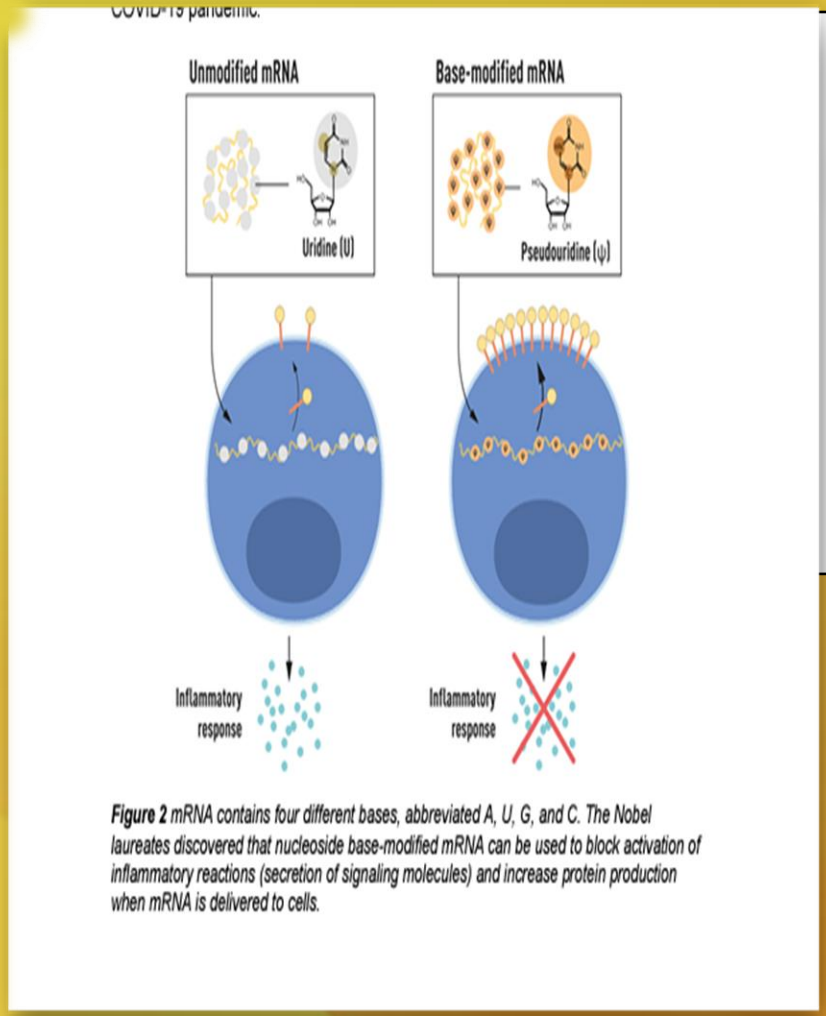


Figure 2 mRNA contains four different bases, abbreviated A, U, G, and C. The Nobel laureates discovered that nucleoside base-modified mRNA can be used to block activation of inflammatory reactions (secretion of signaling molecules) and increase protein production when mRNA is delivered to cells.

أنتجوا أنواعًا مختلفة من الحمض النووى الريبوزى يحتوي على تغييرات كيميائية فريدة في قواعده، والتي تم تسليمها إلى الخلايا الجذعية. وكانت النتائج مذهلة: فقد تم إلغاء الاستجابة الالتهابية تقريبًا عندما تم تضمين التعديلات الأساسية في الحمض النووي الريبوزي المرسال.

كان هذا بمثابة تغيير نموذجي في فهمنا لكيفية تعرف الخلايا على أشكال مختلفة من الرنا المرسال والاستجابة لها. أدرك كاريكو وويسمان على الفور أن اكتشافهما كان له أهمية كبيرة في استخدام كعلاج. نُشرت هذه النتائج الأساسية في عام 2005، أي قبل خمسة عشر عامًا من ظهور جائحة كوفيد-19.

في مزيد من الدراسات التي نشرت في عامي 2008 و2010، أظهر كاريكو وويسمان أن تسليم الرنا المرسال المتولد مع تعديلات القاعدة أدى إلى زيادة إنتاج البروتين بشكل ملحوظ مقارنة بالرنا المرسال غير المعدل

وكان التأثير بسبب انخفاض تنشيط الإنزيم الذي ينظم إنتاج البروتين. ومن خلال اكتشافاتهما بأن التعديلات الأساسية أدت إلى تقليل الاستجابات الالتهابية وزيادة إنتاج البروتين، تمكن كاريكو وويسمان من إزالة العقبات الحاسمة في طريقهما إلى التطبيقات السريريةmRNA لـ

في عام 2010، كانت العديد من الشركات تعمل على تطوير هذه الطريقة. وتمت متابعة اللقاحات ضد فيروس زيكا وفيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية؛ ويرتبط الأخير ارتباطًا وثيقًا بـ SARS-CoV-2

بعد تفشي جائحة كوفيد-19، تم تطوير لقاحين من الرنا المرسال المعدل بقاعدة النيوكليوزيد لتشفير البروتين السطحي لـ SARS-CoV-2 بسرعة قياسية. تم الإبلاغ عن تأثيرات وقائية تبلغ حوالي 95٪، وتمت الموافقة على كلا اللقاحين في وقت مبكر من ديسمبر 2020.

تمهد المرونة والسرعة المذهلة التي يمكن بها تطوير لقاحات الرنا المرسال الطريق لاستخدام المنصة الجديدة أيضًا للقاحات ضد الأمراض المعدية الأخرى. وفي المستقبل، يمكن أيضًا استخدام هذه التكنولوجيا لتوصيل البروتينات العلاجية وعلاج بعض أنواع السرطان

كما تم تقديم العديد من اللقاحات الأخرى ضد السارس-كوف-2، بناءً على منهجيات مختلفة، بسرعة، وتم تقديم أكثر من 13 مليار جرعة لقاح لكوفيد-19 على مستوى العالم. لقد أنقذت اللقاحات حياة الملايين

منعت الإصابة بأمراض خطيرة لدى كثيرين آخرين، مما سمح للمجتمعات بالانفتاح والعودة إلى الظروف الطبيعية. ومن خلال اكتشافاتهم الأساسية لأهمية التعديلات الأساسية في الحمض النووي الريبوزي المرسال