

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



mRNA 技术与 mRNA 药物研发及应用

回爱民*, 费正弦

(呼吸疾病全国重点实验室 惠正奇医药(广州)有限公司, 广东 广州 510005)

[摘要] RNA 作为一种关键的生物大分子, 其重要性在近几十年研究中逐渐被认识和重视。RNA 不仅是 DNA 遗传信息的携带者, 还广泛参与众多生命过程的调控。RNA 以其独特的生物学属性推动了一系列开创性发现, 因此也促使 RNA 相关研究领域多项诺贝尔奖的诞生。综述以诺贝尔奖为切入点, 系统梳理近几十年 RNA 科学理论体系的构建, 重点介绍 mRNA 技术与 mRNA 药物从基础研究到产业化应用的发展历程, 并对该领域未来发展方向进行展望。

[关键词] 信使 RNA; 小干扰 RNA; 微小 RNA; mRNA 技术; mRNA 药物

[中图分类号] Q522

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 10-0809-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250069

mRNA Technology and Its Progress in Drug Development and Application

HUI Aimin, FEI Zhengxian

(State Key Laboratory of Respiratory Disease, enCureGen Pharma (Guangzhou) Co., Ltd., Guangzhou 510005, China)

[Abstract] RNA, as a key biological macromolecule, has gradually gained its recognition and importance in research over the past several decades. It is not only the carrier of genetic information in DNA but also widely involved in the regulation of numerous biological processes. Its unique biological properties have driven a series of ground-breaking discoveries, which have led to several Nobel prizes in the field of RNA research. This review uses the Nobel prize as a starting point to systematically outline the development of the theoretical framework of RNA over the past decades, focusing on the progression of mRNA technology and mRNA drugs from fundamental research to industrial applications, aiming to provide an outlook on the future development directions of this field.

[Key words] messenger RNA; small interfering RNA; microRNA; mRNA technology; mRNA medicine

RNA 作为遗传信息的载体和基因表达的调控分子, 在生命过程中发挥关键作用。近几十年来, 科学家们对 RNA 的认识不断深入, 特别是在信使 RNA (messenger RNA, mRNA)、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) 这 3 类 RNA 分子的研究方面取得了突破性进展^[1]。这 3 类 RNA 分子研究进展不仅推动了基础科学的发展, 还为医学治疗和生物技术产业带来了革命性变革。

mRNA、siRNA 和 miRNA 相关研究成果分别于 2023 年、2006 年及 2024 年获得诺贝尔生理学或医学奖^[2]。因此, 本文以诺贝尔奖为切入点, 系统

梳理近几十年 RNA 科学理论体系的构建, 重点介绍 mRNA 从基础研究到产业化应用的发展历程, 并对该领域未来发展方向进行展望。

1 RNA 科学理论体系与诺贝尔奖

RNA 作为一种关键的生物大分子, 其重要性在近几十年中逐渐被认识和重视。RNA 不仅是 DNA 遗传信息的携带者, 还广泛参与众多生命过程的调控。RNA 以其独特的生物学属性推动了一系列开创性发现, 因此也促使 RNA 相关研究领域多项诺贝尔奖的诞生。

1953 年, James Watson、Francis Crick 和 Maurice Wilkins 发表研究成果, 阐明 DNA 双螺旋结构, 并因此获得 1962 年诺贝尔生理学或医学奖^[3]。该研究虽聚焦于 DNA, 但也首次暗示 RNA 在遗传信息传递过程中的关键作用, 为后续 RNA 研究构建了重

接受日期: 2025-05-20

* 通信作者: 回爱民, 博士

研究方向: 生物制药及 mRNA 医学

E-mail: aimin.hui@encuregenpharma.com

要的理论框架。1958年, Francis Crick 提出生物学中心法则, 成为现代分子生物学中描述遗传信息流动方向的基本法则^[4]。1961年, Brenner 等^[5]首次发现 mRNA, 并提出 DNA 的遗传信息通过 mRNA 瞬时转录翻译, 由核糖体根据 mRNA 提供的模板合成蛋白质。1989年, Sidney Altman 和 Thomas Cech 因发现 RNA 的酶催化活性共同获得诺贝尔化学奖^[6-7]。该突破性发现推翻了早期“蛋白质是唯一具有催化功能的生物大分子”的观点, 首次证明 RNA 本身即可发挥酶功能。

此后, RNA 领域的科学理论研究不断丰富。1998年, 美国分子生物学家 Andrew Fire 和 Craig Mello 发现 siRNA 介导的基因沉默机制, 因此获得 2006 年诺贝尔生理学或医学奖^[2]。该研究发现, 在秀丽隐杆线虫体内双链 RNA 可有效抑制目标基因表达, 为 RNA 干扰技术的发展奠定基础^[8]。2005年, Katalin Karikó 和 Drew Weissman 发现经修饰的核苷酸可显著降低 mRNA 的免疫原性, 从而开发出有效的 mRNA 疫苗技术, 并获得 2023 年诺贝尔生理学或医学奖^[2]。该研究通过对 mRNA 核苷酸进行假尿苷等修饰, 降低了 mRNA 的免疫原性, 使其能够在体内有效表达蛋白质而不引发强烈的免疫反应^[9]。该研究成果为 mRNA 疫苗的快速发展奠定了基础, 在传染病预防和癌症治疗等领域展现出巨大的应用潜力^[10]。2024年, Victor Ambros 和 Gary Ruvkun 因发现 miRNA 及其在基因表达调控中的关键作用而获得诺贝尔生理学或医学奖^[2]。该研究揭示了 miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区不完全互补配对结合, 抑制 mRNA 的翻译过程或促使其降解, 从而在转录后水平调控基因表达^[11-12]。这一发现揭示了基因表达调控的新机制, 为理解细胞分化、发育及疾病发生机制提供了重要线索。

经过科学家们数十年的持续探索, 以 mRNA、siRNA 和 miRNA 为核心的 RNA 理论体系及其基因调控机制逐渐明晰。mRNA 作为遗传信息传递者, 是蛋白质翻译的指令模板。siRNA 和 miRNA 均通过靶向 mRNA 发挥基因沉默的调控作用, 二者虽共享部分机制通路, 但在起源、结构、靶向特异性、沉默机制、功能和应用上不尽相同^[13-19]。上述科学理论的发展, 也有力推动了 mRNA、siRNA 和 miRNA 在疾病诊疗领域的产业化进程。

2 mRNA 药物研发

2.1 mRNA 与 mRNA 技术

mRNA 以 DNA 为模板转录合成, 携带 DNA

上的遗传信息。mRNA 从细胞核转运至细胞质后, 与核糖体等细胞内结构协同, 按照密码子规则指导蛋白质合成。天然 mRNA 自 5' 端至 3' 端依次包含 5' 帽子结构、5' 非翻译区 (untranslated region, UTR)、编码区、3'UTR 及多聚腺苷酸 [poly (A)] 尾。5' 帽子结构能保护 mRNA 免受核酸外切酶降解, 并协助核糖体识别结合以启动翻译; UTR 可调控 mRNA 的稳定性与翻译效率; poly (A) 尾有助于维持 mRNA 的稳定性并参与细胞内转运等^[1]。mRNA 在生物学中心法则中发挥承上启下的核心作用, 作为蛋白质合成的直接模板, 其合成与翻译调控构成生命活动的核心过程^[20]。

mRNA 技术是通过递送系统将 mRNA 导入生命体, 利用 mRNA 指导细胞合成特定蛋白质的生物学功能, 以达到预防或治疗疾病的目的。例如, 作为蛋白替代疗法, mRNA 技术可重新编码缺失或功能异常的蛋白质, 使患者体内直接产生所需治疗蛋白质^[1]。这种方法避免了重组蛋白质治疗中的蛋白质稳定性差和细胞摄取效率低等问题, 有望提升治疗效果^[10]。在疫苗应用中, mRNA 可编码病原体的抗原蛋白, 如严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的刺突蛋白。当 mRNA 进入细胞后, 利用宿主细胞的翻译机制产生抗原蛋白, 后者被递送至免疫系统, 同时诱导产生体液免疫和细胞免疫双重应答, 从而为机体提供免疫保护^[10, 21]。

2.2 mRNA 药物研发的关键环节

mRNA 药物作为高度复杂的生物制剂, 其研发过程涉及诸多重要环节。其中, mRNA 序列设计优化与递送系统构建是最为关键的 2 个环节。

准确合理的序列设计是 mRNA 药物有效性的基础。一方面, 需依据目标蛋白的氨基酸序列精确选择密码子, 并充分考虑不同细胞类型的密码子偏好性, 以确保高效翻译; 另一方面, UTR 区域的设计需通过生物信息学分析及大量实验验证, 精细调控其对 mRNA 稳定性、翻译起始等方面的影响, 最终确保编码出功能性治疗蛋白质^[22]。

目前, 在人工智能赋能下, mRNA 技术的研发效率和精准度得到显著提升。基于机器学习的算法能够在多个方面优化 mRNA 序列设计, 以提高其稳定性和翻译效率。

在 5'UTR 序列设计方面, Sample 等^[23]利用人工智能技术, 开发构建了 5'UTR 序列与平均核糖体载荷相关性的神经网络预测模型 (Optimus 5-Prime 模型)。该模型能够预测 5'UTR 序列的平均核糖体载荷水平, 间接反映 5'UTR 的翻译效率。Tang 等^[24]

考虑到 mRNA 的 N1-甲基假尿苷 (m1 Ψ) 修饰可能影响 5'UTR 的翻译效率, 开发了 SMART5UTR 算法, 基于深度生成模型实现对 m1 Ψ -5'UTR 的评估与设计。值得注意的是, 经 SMART5UTR 设计优化的 5'UTR 显著提升了针对 SARS-CoV-2 Delta 和 Omicron 变体的新型冠状病毒感染 (COVID-19) mRNA 疫苗诱导的抗体滴度, 其性能优于采用高表达内源基因 5'UTR 的疫苗。在密码子优化方面, Zhang 等^[25] 开发了 LinearDesign 算法, 将 mRNA 序列设计问题转化为多目标优化问题。该算法引入热力学模型来评估 mRNA 二级结构的稳定性, 并结合密码子适应

指数等指标量化翻译效率, 显著提高了 mRNA 的半衰期和蛋白质表达水平。在肿瘤新抗原方面, 目前机器学习和深度学习模型已应用于多肽-主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 结合性预测, 用于指导肿瘤新抗原靶点的选择^[26-27]。

除序列设计和优化外, 递送系统是 mRNA 药物研发的另一关键环节, 其直接影响 mRNA 药物成药的多个方面, 包括生产成本和工艺、免疫原性、稳定性、递送效率及药物运输与贮存等。Iqbal 等^[28] 系统总结了不同 mRNA 递送载体的优势与局限 (见表 1)。

表 1 不同 mRNA 递送载体的优劣势比较^[28]

Table 1 Pros and cons of different carriers in mRNA delivery

递送系统	优势	劣势
病毒样颗粒	高转染率; 长期表达; RNA 酶降解抗性; 高效的胞内递送	基因载量低; 潜在致癌性; 自身免疫原性; 制备成本高; 生产工艺冗长
外泌体	免疫相容性良好; 天然的细胞间分子递送过程; 跨生物膜能力极强; 良好的生物相容性	药物载量低; 体内给药时易被血液清除; 生产、分离、纯化难度大
脂质纳米颗粒	大量临床研究证据; 抗 RNA 酶降解; 细胞递送效率高; 可按需调整脂质配方比例	潜在的免疫相容性问题; 依赖于渗透和积聚效应; 药物载量有限; 制备工艺复杂
聚合物纳米颗粒	可瞬间表达; 高药物载量; 抗 RNA 酶降解; 易制备	多分散性和自聚集; 递送效率低; 低生物可降解性
细胞穿透肽	增强 RNA 酶降解抗性; 提高细胞摄入; 细胞靶向性; 低免疫原性	递送效率低; 穿透肽选择少; 制剂工艺复杂; 潜在细胞毒性
裸 mRNA	易于储存; 制备和生产放大; 成本低; 简单递送	易降解; 易清除; 具有免疫原性; 递送效率低
无机纳米颗粒	封装容量高; 转染时间短; 易制备; 潜在的靶向和缓释能力	递送效率较低; 稳定性较差; 潜在的金属蓄积毒性; 生物利用率和降解率较差
混合纳米颗粒	降低现有载体毒性; 提高转染效率	高剂量毒性; 制剂工艺复杂; 稳定性问题

上述各类递送载体中, 脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP) 是目前 mRNA 药物最常用的递送载体^[29]。LNP 一般由可离子化脂质、磷脂、胆固醇和聚乙二醇化脂质等成分组成。可离子化脂质在酸性环境下带正电, 便于与带负电的 mRNA 结合; 在生理 pH 条件下呈电中性, 可减少与血液成分的非特异性相互作用, 从而保障其在体内循环并有效将 mRNA 递送至细胞内。多款 COVID-19 mRNA 疫苗即借助 LNP 实现高效递送^[30]。在此基础上, 科研人员还采用选择性器官靶向 (selective organ targeting, SORT) 的策略改良 LNP, 通过在 LNP 表面偶联糖、核酸、多肽、抗体片段或全长抗体等分子, 实现 mRNA 对特定细胞、组织、器官或肿瘤等精准靶向。例如, 利用抗 CD3、CD4、CD5 抗体修饰 LNP 可靶向 T 细胞, 用于体内编辑 T 细胞以表达嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 分子^[31]。随着 SORT 策略在 LNP 中的应用, mRNA 与成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/associated protein 9, CRISPR/Cas9) 基因编辑系统的结合方面也取得进展。Cheng 等^[32] 研究证

实了 SORT、mRNA、CRISPR 这 3 项技术的相容性和可行性, 利用靶向肺、脾、肝的 SORT LNP 递送 Cas9 mRNA 和单链向导 RNA (single guide RNA, sgRNA), 在小鼠体内实现了器官靶向性的基因编辑。

除 LNP 外, 其他新型递送载体也在积极研发中, 并取得一定进展。其中, 近期外泌体在 mRNA 递送中的研究进展备受关注, 外泌体递送 mRNA 在中枢神经系统、肿瘤、感染性疾病、代谢性疾病、心血管疾病中均显示出良好的应用潜力^[28]。尽管外泌体具备诸如免疫原性低、生物相容性好、天然细胞间分子递送等优势, 但其在规模化生产、高效分离及纯化等方面仍面临挑战。

随着 AI 技术的深度融合, mRNA 在序列设计和优化方面将显著提升。同时, 随着递送技术的不断发展和成熟, mRNA 药物的应用领域也将不断拓展。

2.3 mRNA 药物研发的优势

基于前述 mRNA 技术的原理, 与传统疫苗相比, mRNA 疫苗具备更快的研发和生产周期^[10]。此外, mRNA 疫苗研发优势还包括可表达胞内外靶点蛋白、诱导体液和细胞双重免疫、无需额外佐剂、无病毒

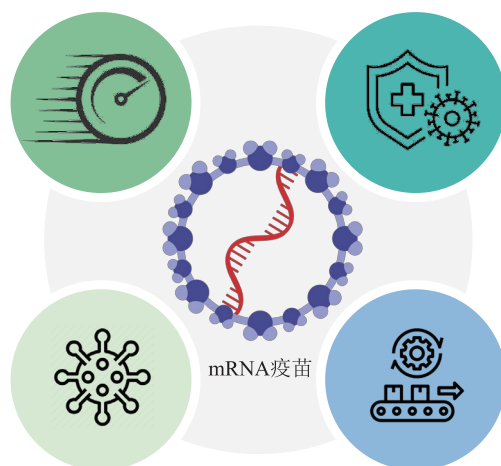
感染和基因整合风险、副作用小、生产成本低等(见图1)^[33]。

快速

- 研发周期短
- 灵活性强
- 结合AI实现快速个性化治疗

安全

- 无细胞生产
- 无病毒感染风险
- 无基因整合风险
- 副作用较少



强力

- 激活天然免疫
- 同时激活体液免疫和细胞免疫
- 无需额外佐剂

高产

- 生产周期短
- 成本显著降低
- 易大规模生产
- 可供应全球

图1 mRNA疫苗的主要优势

Figure 1 Main advantages of mRNA vaccine

从药物类型和机制角度, mRNA 技术涉及多种疗法领域, 包括疫苗、蛋白替代疗法、治疗性抗体、细胞治疗和基因编辑^[34]; 从疾病领域角度, 基于 mRNA 的药物研发覆盖的适应证较为广泛, 包括传染病、肿瘤、代谢性疾病、心血管疾病、遗传病等^[35]。

上述 mRNA 药物的研发优势, 随 mRNA 疫苗的成功研发已大多获得验证。可以预见, mRNA 药物将应用于更广阔的治疗领域。

3 mRNA 技术到临床应用

近 60 多年, mRNA 技术历经从早期发现和探索、技术验证和发展至人类首个 mRNA 疫苗成功上市, 见证了 mRNA 技术从实验室向临床应用及商业化的进化。

自 1961 年, Sydney Brenner 首次发现 mRNA 之后, 科学家们开始系统研究 mRNA 的生物学功能, 并尝试利用合成 mRNA 进行基因表达调控^[31]。1969 年, Jerry Lingrel 首次利用分离出的 mRNA 合成蛋白质; 1984 年, Paul Kreig 首次实验室体外合成 mRNA; 1990 年, Jon Wolff 首次利用脂质体将 mRNA 递送至动物体内; 2001 年, LNP 首次用于 DNA 递送; 2005 年, Katalin Karikó 和 Drew Weissman 利用假尿苷嘧啶修饰可增强 mRNA 稳定性, 降低 mRNA 免疫原性和炎症反应; 2005 年, LNP 实现规模化生产; 2012 年, 首个 LNP 包裹的 mRNA 疫苗在小鼠体内进行研究; 2013 年, 首个鱼精蛋白递送的 mRNA 狂犬疫苗进入临床研究; 2015 年, 首个 LNP 包裹的 mRNA 流感疫苗进入临床研究; 2018 年, 首个 LNP 为载体的 RNA 药物 patisiran 获批上市^[36]。

2019 年末, COVID-19 暴发。2020 年 1 月, 德国 BioNTech 公司迅速启动“光速计划”, 分别与美国辉瑞公司、中国上海复星医药公司合作开发 BNT162b2 COVID-19 mRNA 疫苗^[37-38]。2020 年, BioNTech 公司和辉瑞公司的临床研究显示, BNT163b2 在 16 岁及以上人群中的保护率高达 95%^[39]。2020 年 4 月、7 月和 12 月, 上海复星医药的回爱民博士带领团队完成首个动物保护实验结果、开展中国人群 I 期临床及 II 期桥接临床试验, 并于 2021 年和 2022 年陆续发布结果^[40-42]。2020 年 12 月 2 日, 英国率先批准 BNT162b2 有条件上市, 随后欧美国相继批准其紧急使用^[43]。2021 年 1 月和 2 月, BNT162b2 分别在中国香港地区和中国澳门地区获批紧急使用和特别许可进口, 中文商品名为复必泰[™]^[44-45]。2021 年 8 月 23 日, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 正式批准 BNT162b2 上市, 商品名为 COMIRNATY[®]^[46]。2022 年 12 月 20 日, 上海复星医药宣布复必泰[™]及复必泰[™]二价疫苗在中国香港地区正式获批^[47]。2021 年和 2022 年, 根据辉瑞公司财报, COMIRNATY[®] 销量分别达到 368 亿美元和 320 亿美元^[48]。

自 BioNTech 公司宣布启动“光速计划”, 历时不到一年, 其研究成果便在全球多个国家和地区获批紧急使用; 历时 20 个月获得美国 FDA 正式批准。因此, 基于 mRNA 技术的药物研发周期短、灵活性强、免疫效果好、副作用小、易生产和全球供应等优势, 也得到了充分体现和验证。

COVID-19 mRNA 疫苗 COMIRNATY[®] 成功快速研发并大规模应用, 在遏制 COVID-19 方面发挥

了关键作用,更催化了基于 mRNA 技术的药物研发热潮^[31,49]。2024 年 5 月,美国 Moderna 公司研发的呼吸道合胞病毒(RSV) mRNA 疫苗 mRESVIA[®] 获美国 FDA 批准,成为全球首个获批用于非新型冠状病毒的 mRNA 疫苗^[31]。

历经数十年发展, mRNA 技术已成功实现临床应用。目前,全球多个 mRNA 药物研发项目均已进入临床阶段,虽以传染病和肿瘤疫苗为主,但其适应证已覆盖多种疗法及疾病领域^[33-34,50]。mRNA 技术未来将与更多的学科和技术深度融合,逐步拓展至更广泛的医学临床应用场景。

4 挑战与展望

尽管 mRNA 技术在疫苗领域上取得巨大成功,但其在治疗领域的进一步开发和应用仍面临关键挑战。

mRNA 的稳定性和递送是主要挑战之一。天然 mRNA 易被核酸酶降解,且难以穿透细胞膜进入细胞内^[1]。为此,研究人员开发了 LNP 等递送系统,用于保护 mRNA 并促进其细胞摄取^[29]。然而,进一步优化 LNP 的组成和结构以提高递送效率仍具挑战性。此外,诸如自复制 mRNA、环状 RNA 等新型 mRNA 技术也在不断发展,以期提高 mRNA 的稳定性、翻译效率和表达持续性^[31]。

另一关键挑战是 mRNA 的免疫原性。天然 mRNA 可能激发机体固有免疫反应,造成炎症反应和毒性^[9]。通过化学修饰 mRNA 核苷酸(如使用谷氨酰胺取代尿嘧啶),可降低其免疫原性并提高安全性^[51]。然而,仍需深入研究 mRNA 免疫原性的分子机制,开发新型核苷修饰技术,以进一步优化 mRNA 设计。

此外, mRNA 疗法的长期安全性也是一个关键问题。尽管 mRNA 表达的瞬时性有利于降低长期副作用风险,且在生产过程中无需病毒载体和细胞培养,但仍需长期随访患者以评估其安全性^[52]。同时,需确保 mRNA 不会通过细胞核整合或其他途径产生意外的基因修饰效应。

mRNA 技术正处于快速发展阶段,尽管面临挑战, mRNA 技术仍展现出广阔的应用前景。mRNA 疫苗已被证实具有快速开发、高效免疫等优势,不仅可用于预防多种已知传染病,还能快速应对未来可能出现的新型传染病^[10]。另一方面, mRNA 治疗为许多遗传性和获得性疾病提供了新的治疗手段,有望填补现有治疗方案的空白^[53]。此外, mRNA 技术已应用于个性化医疗领域。通过测序分析患者的基因组,设计针对性 mRNA 药物,为肿瘤患者带来副作用更小、效果更佳精准治疗方案^[54]。

5 结语

mRNA 技术作为革命性生物技术,在过去数十年中取得了显著进展,从基础研究到临床应用均取得了令人瞩目的成果。本文详细阐述了 mRNA 技术从理论到应用的历程,包括其在蛋白质合成中的核心作用、mRNA 药物研发的关键步骤及 mRNA 疫苗的成功案例等。尽管 mRNA 技术的应用仍面临 mRNA 的稳定性、递送效率及免疫原性等挑战,但相关研究正积极推进突破。随着技术的不断进步和科研人员的持续努力, mRNA 技术的应用前景将更加广阔,有望在传染病预防、肿瘤治疗、遗传病治疗及个性化医疗等领域发挥更大作用,为人类健康做出更多贡献。mRNA 技术的快速发展和应用,也推动未来医学将进入更精准、更高效的新时代。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] NobelPrize.org. All nobel prizes in physiology or medicine[EB/OL]. (2025-03-09)[2025-03-10]. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine>.
- [3] Watson J D, Crick F H C. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid[J]. *Nature*, 1953, 171(4356): 737-738.
- [4] Crick F H. On protein synthesis[J]. *Symp Soc Exp Biol*, 1958, 12: 138-163.
- [5] Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis[J]. *Nature*, 1961, 190: 576-581.
- [6] Guerrier-Takada C, Gardiner K, Marsh T, et al. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme[J]. *Cell*, 1983, 35(3 Pt 2): 849-857.
- [7] Kruger K, Grabowski P J, Zaug A J, et al. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*[J]. *Cell*, 1982, 31(1): 147-157.
- [8] Fire A, Xu S, Montgomery M K, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 1998, 391(6669): 806-811.
- [9] Karikó K, Buckstein M, Ni H, 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.
- [10] Pardi N, Hogan M J, Porter F W, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 261-279.

- [11] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843–854.
- [12] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, *et al.* The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901–906.
- [13] Ghildiyal M, Zamore P D. Small silencing RNAs: an expanding universe[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(2): 94–108.
- [14] Lau N C, Lim L P, Weinstein E G, *et al.* An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Science*, 2001, 294(5543): 858–862.
- [15] Lim L P, Lau N C, Garrett-Engele P, *et al.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs[J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 769–773.
- [16] Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(2): 99–110.
- [17] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597–610.
- [18] Peng Y, Croce C M. The role of microRNAs in human cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 15004.
- [19] Lam J K W, Chow M Y T, Zhang Y, *et al.* siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4(9): e252.
- [20] Cieřla J. Metabolic enzymes that bind RNA: yet another level of cellular regulatory network?[J]. *Acta Biochim Pol*, 2006, 53(1): 11–32.
- [21] Jackson N A C, Kester K E, Casimiro D, *et al.* The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective[J]. *NPJ Vaccines*, 2020, 5: 11.
- [22] Cetnar D P, Salis H M. Systematic quantification of sequence and structural determinants controlling mRNA stability in bacterial operons[J]. *ACS Synth Biol*, 2021, 10(2): 318–332.
- [23] Sample P J, Wang B, Reid D W, *et al.* Human 5' UTR design and variant effect prediction from a massively parallel translation assay[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(7): 803–809.
- [24] Tang X, Huo M, Chen Y, *et al.* A novel deep generative model for mRNA vaccine development: designing 5' UTRs with *N* 1-methylpseudouridine modification[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1814–1826.
- [25] Zhang H, Zhang L, Lin A, *et al.* Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity[J]. *Nature*, 2023, 621(7978): 396–403.
- [26] Mei S, Li F, Leier A, *et al.* A comprehensive review and performance evaluation of bioinformatics tools for HLA class I peptide-binding prediction[J]. *Brief Bioinform*, 2020, 21(4): 1119–1135.
- [27] Wang X, Wu T, Jiang Y, *et al.* RPEMHC: improved prediction of MHC-peptide binding affinity by a deep learning approach based on residue-residue pair encoding[J]. *Bioinformatics*, 2024, 40(1): btad785.
- [28] Iqbal Z, Rehman K, Mahmood A, *et al.* Exosome for mRNA delivery: strategies and therapeutic applications[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 395.
- [29] Hou X, Zaks T, Langer R, *et al.* Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12): 1078–1094.
- [30] Kulkarni J A, Cullis P R, van der Meel R. Lipid nanoparticles enabling gene therapies: from concepts to clinical utility[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3): 146–157.
- [31] Lu R M, Hsu H E, Perez S J L P, *et al.* Current landscape of mRNA technologies and delivery systems for new modality therapeutics[J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 89.
- [32] Cheng Q, Wei T, Farbiak L, *et al.* Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(4): 313–320.
- [33] Wang B, Pei J, Xu S, *et al.* Recent advances in mRNA cancer vaccines: meeting challenges and embracing opportunities[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1246682.
- [34] Wang Y S, Kumari M, Chen G H, *et al.* mRNA-based vaccines and therapeutics: an in-depth survey of current and upcoming clinical applications[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 84.
- [35] Gao Y, Yang L, Li Z, *et al.* mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 93.
- [36] Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines[J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 318–324.
- [37] Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, *et al.* Efficacy and safety of COVID-19 vaccines[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 12(12): CD015477.
- [38] 上海复星医药集团. 复星医药联手全球领先 mRNA 疗法企业 BioNTech 启动新冠疫苗战略合作 [EB/OL]. (2020-03-16)[2025-03-10]. https://www.fosunpharma.com/content/details37_7319.html.
- [39] Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603–2615.
- [40] Ji R R, Qu Y, Zhu H, *et al.* BNT162b2 vaccine encoding the SARS-CoV-2 P2 S protects transgenic hACE2 mice against COVID-19[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(4): 324.
- [41] Li J, Hui A, Zhang X, *et al.* Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study[J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 1062–1070.
- [42] Hui A M, Li J, Zhu L, *et al.* Immunogenicity and safety of BNT162b2 mRNA vaccine in Chinese adults: a phase 2 randomised clinical trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 29: 100586.
- [43] Abbas N, Babar Z U D. Marketing authorization of COVID-19 vaccines across UK, EU, and the US: fact-checking and the implications for future research[J]. *J Pharm Policy Pract*, 2021,

- 14(1): 110.
- [44] 上海复星医药集团. 复星医药和 BioNTech 共同宣布 mRNA 新冠疫苗于中国香港获紧急使用认可[EB/OL]. (2021-01-25)[2025-03-10]. https://www.fosunpharma.com/content/details165_7629.html.
- [45] 上海复星医药集团. 复星医药和 BioNTech 共同宣布 mRNA 新冠疫苗于中国澳门获特别许可进口批准[EB/OL]. (2021-02-25)[2025-03-10]. https://www.fosunpharma.com/content/details165_7625.html.
- [46] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2021-08-23)[2025-03-10]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>.
- [47] 复星国际有限公司. 复必泰疫苗于中国香港获批成为正式注册药品[EB/OL]. (2022-12-20)[2025-03-10]. https://www.fosun.com/content/details46_3448.html.
- [48] Richter F. Pfizer revenue boosted by Covid-19 drugs[EB/OL]. (2022-02-09)[2025-03-10]. <https://www.statista.com/chart/25434/pfizer-annual-revenue/>.
- [49] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development[J]. *Nature*, 2020, 586(7830): 516–527.
- [50] Webb C, Ip S, Bathula N V, *et al.* Current status and future perspectives on mRNA drug manufacturing[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(4): 1047–1058.
- [51] Karikó K, Muramatsu H, Welsh F A, *et al.* Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability[J]. *Mol Ther*, 2008, 16(11): 1833–1840.
- [52] Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, *et al.* Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 102.
- [53] Hajj K A, Whitehead K A. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17056.
- [54] Rojas L A, Sethna Z, Soares K C, *et al.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144–150.



【本期栏目主编】回爱民: 博士, 惠正奇医药(广州)有限公司创始人、董事长、首席执行官。兼任广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室产业教授, 中国生物医药产业链创新转化联合体副理事长。mRNA 技术及肿瘤创新药领域专家, 曾担任复星医药执行总裁、科学委员会主任兼全球研发总裁、全球合伙人, 赛诺菲制药全球研发副总裁。在分子生物学、转化医学、临床诊疗及药物研发积累了丰富的经验。曾主导伊沙佐米、艾沙妥昔单抗等多款重磅生物药及小分子抗癌药的全球研发、注册和商业化。2013 年首创全球 III 期临床中国延展性试验的临床注册模式, 使伊沙佐米成为首个按此模式在中国上市的药物。2020—2021 年主导全球首个 mRNA COVID-19 疫苗复必泰(BNT162b2) 在中国的联合研发及中国港澳台地区上市。在 *NEJM*, *Lancet Oncology*, *Cancer Cell*, *Blood* 等期刊发表 SCI 论文 100 余篇, 编著专著 8 部, 曾获第四届转化医学奖·国际合作奖等国内、国际奖项 20 余项。

(责任编辑: 康银花)