

# 新晉諾獎得主：中年失業、患癌，她用四十年逆襲拯救全人類，還培養了一個奧運冠軍

原創：郭曉強

離開匈牙利白手起家，要想成功，必須為我們的生活、我們的生存和我們的不懈努力。祝賀她成為 2023 年諾貝爾生理學或醫學獎得主！

撰文：郭曉強

2020 年 12 月起，英國、加拿大、美國等國家相繼批准了輝瑞製藥與德國 BioNTech 聯合開發的新冠病毒 mRNA 疫苗緊急使用，人們終於看到了結束全球新冠疫情的希望。

與其他疫苗相比，mRNA 疫苗具有諸多優點：首先是安全性高，mRNA 不具備感染性，也不必整合到基因組，其在體內壽命可根據需要通過體外操作來實現（避免長期滯留帶來危害）；第二是免疫性好，目前的 mRNA 疫苗已較為穩定，可在細胞內進行高效表達產生蛋白質，啟動高效免疫反應；第三，量產迅速，mRNA 體外制備技術非常成熟，可根據需要快速、便捷地制備出大量疫苗。

隨着全世界的目光聚集在新冠 mRNA 疫苗上，這項技術背後曾經默默無聞的關鍵科學家也浮出水面，接受各大媒體的採訪。她就是來自匈牙利的女生物化學家卡里科 (Katalin Karikó)，今年 65 歲了。



卡里科在賓州家中工作。from STAT — 有回頭路

1955 年 1 月 17 日，卡里科出生於匈牙利東部小鎮小薩拉什 (Kisújszállás) 一間燒着木屑爐子的小屋。仔細檢查父親每日屠宰的豬，便是她的科學啟蒙課。

1973 年，卡里科考入匈牙利名校塞格德大學 (University of Szeged)，義無反顧地選擇了理科。在大學里，她第一次在一場學術報告中聽說了信使 RNA (mRNA)，它攜帶着 DNA 中的遺傳信息，直接指導蛋白質的合成，承擔着「傳訊者」的角色。卡里科對這種神奇的分子產生了濃厚的興趣。1978 年，她選擇攻讀博士學位，重點研究 mRNA 的應用。

20 世紀七十年代，基因工程誕生，不久基因治療的概念也應運而生，但這些操作均是以 DNA 為目標，而卡里科卻認為 mRNA 更有前途。畢業後，她選擇了進入匈牙利科學院塞格德生物中心 (Biological Research Centre, Szeged) 生物物理研究所。當時，許多人博士畢業後去美國留學深造，但卡里科對此並不動心，她認為國內同樣可以實現自己的願望。遺憾的是，卡里科這個美好願望於 1985 年破滅了，她被單位解雇了。

多年後，卡里科在一次接受採訪時曾表示，如果她繼續留在匈牙利國內，很有可能成爲一個充滿抱怨的、平庸的科研人員。無路可退的卡里科不得不重新開始找工作。一開始她想在歐洲找個職位，但最終，她只能遠赴大西洋彼岸的費城。在那里，美國天普大學 (Temple University) 爲她提供了一個博士後職位。

沒有手機，沒有信用卡，夫婦兩人帶着年僅兩歲的女兒，踏上了異國他鄉。政府不允許兌換超過 100 美元的現金，他們就在黑市賣掉了車，把 900 英鎊藏在女兒的泰迪熊里偷偷帶出境。卡里科說：「我們沒有回頭路。我們在那里舉目無親。」

1985 年，卡里科在美國天普大學 (Temple University) 重啓科研道路。遺憾的是，首站並不順利。四年後，她與導師發生了一次衝突，主要原因還是兩人對待 mRNA 觀念有差異。像當時的許多科研工作一樣，導師也不看好 mRNA 的研究。1990 年，卡里科加入賓夕法尼亞大學。這時，一項最新進展進一步堅定了她開展 mRNA 應用的決心。

## 二 也許我不夠優秀，不夠聰明

1990 年，威斯康星大學一個研究小組首次將 mRNA 注射到小鼠體內 (doi: 10.1126/science.1690918)，並檢測到了相應的蛋白表達；兩年後，另一個研究小組進一步在大鼠中證明，體外注入的 mRNA 表達出的蛋白還具有生理活性。如果這兩個結果成立，就意味着採用病原體關鍵蛋白的 mRNA，也會產生病毒蛋白，並激發免疫反應，從而發揮疫苗的作用。

這個邏輯推理很容易獲得，但是許多科學家對此並不看好。因爲這麼做存在諸多現實問題，用 mRNA 做疫苗至少有三大缺陷：穩定性差

(目前這個問題依然存在)、體內效率低下和激發機體先天免疫系統 (引起嚴重炎症反應，導致動物立即死亡)。在許多科學家看來，這些困難都是難以逾越的科學鴻溝，尤其是第三個缺陷，可能最終都難以搞定。這種費力不討好的事情自然沒幾個人願意做，再說傳統的疫苗制備策略已足足夠用，何必捨近求遠？

「主流看法」勢必會影響一個領域的發展。許多 mRNA 研究的大牛都退避三舍，不再提起用 mRNA 做疫苗這碼事，領域內默默無聞的新兵遇到的阻力也就可想而知。

進入賓夕法尼亞大學的當年，卡里科就提交了基金申請，想嘗試採用 mRNA 開發疫苗。在這樣的主流背景下，申請失敗了。然而沒想到，隨後幾年，年年申請，年年被拒，竟達八年無法爲這一課題申請到基金。她回憶道：「我每天晚上都在寫基金、寫基金、寫基金，結果每次都被打回來、打回來、打回來。」你有千條妙計，我有一定之規：任你說得天花亂墜，我就不給你基金。這一天天看來並不怎麼「大逆不道」的想法，同行專家就是不予通過。2004 年諾貝爾化學獎得主赫什科 (Avram Hershko) 就認爲，專家總是墨守成規，許多觀點不值得接受 (由於泛素加熱後仍保持活性，由此他們認定泛素不可能是蛋白質)。

老闆們終於看不下去了。1995 年，來到賓大的第六年，卡里科迎來了降級降薪。她回憶到，她當時剛剛做出一些重要的發現，學校把她轟出了實驗室，在動物房邊上給她安排了一個小房間辦公做實驗。更慘的是，這個節骨眼，她又被診斷出癌症，需要進行兩次手術，而她的丈夫由於簽證問題不得不滯留在匈牙利，長達半年無法返美。她只能一邊接受治療，一邊照顧孩子。一般人有此遭遇，早就離開學術界了，但卡里科還是熬了下來：「我想過去別的地方，研究別的東西。我還想過可能是我不夠優秀，不夠聰明。我努力說服自己：萬事已經俱備，我只需要把實驗做得更漂亮就行了。」

2006 年，卡里科和韋斯曼申請了第一個 mRNA 相關專利——含修飾核苷酸的 mRNA 製備及應用，主要涉及無免疫原性、包含核苷酸修飾特性的 mRNA (專利號：US 8278036)。迄今爲止，她已擁有十幾個專利，全部圍繞着 mRNA 製備方法的改進、實用化操作和應用。當年，她與人和合作共同成立了一家生物技術公司——RNARx，嘗試開發 mRNA 藥物 (主要開發治療貧血的 EPO mRNA)，但公司最終於 7 年後關閉。卡里科期望的 mRNA 應用熱潮並未出現，市場對這項研究並不熱衷，因此也少人問津。

2010 年，轉機再次出現。正在斯坦福大學做博士後的羅西 (Derrick Rossi) 發現了卡里科的文章，並敏銳意識到這一方法的巨大應用潛力。他成立了一家生物技術公司——也就是 Moderna，應用 mRNA 開發疫苗和藥物。與此同時，卡里科也將自己的技術轉讓給德國一家新興生物技術公司 BioNTech。彼時，BioNTech 還蝸居在德國美因茨大學 (Mainz university) 的校園內，連公司網站都沒做起來。

2013 年，卡里科與賓夕法尼亞大學又發生一次不愉快，校方拒絕恢復她 1995 年降薪的教師職位，又在知識產權許可上與她產生分歧 (賓大將知識產權賣給了另一家公司)。最終，卡里科選擇辭職，加入 BioNTech 並擔任高級副總裁。校方對卡里科極盡刻薄，稱 BioNTech 是一家連網站都不存在、名不見經傳的小公司，暗示卡里科的選擇毫無價值。

隨着 mRNA 技術在應用過程中的進一步改進，兩家公司距離真正的市場成功越來越近。2017 年，Moderna 開始開發寨卡病毒 mRNA 疫苗；2018 年，BioNTech 與輝瑞公司合作開發流感 mRNA 疫苗，嘗試從實驗室走向應用。但市場仍不買賬，投資者對 mRNA 疫苗應用前景並不看好。

幸運的是，卡里科最終康復了，並繼續開展自己的實驗。由於各方限制，做事可謂舉步維艱。沒經費訂雜誌，爲了看到最新的論文，她還得去複印。在 1997 年一次複印時，卡里科結識了剛到賓大不久的免疫學家韋斯曼 (Drew Weissman)。韋斯曼對卡里科的想法很感興趣，決定資助她繼續開展研究，她的項目也正式成爲「韋斯曼-卡里科項目」。卡里科當時的境遇可說降到了冰點，待遇比技術員都要低，韋斯曼的幫助可謂是雪中送炭，不僅僅是資金支持，同樣重要的還有精神鼓勵。

## 三 峰迴路轉，再起波瀾

卡里科的研究逐漸有所起色。1998 年，期盼已久的基金終於得到批准，儘管只有區區 10 萬美元，但至少是一個好的開始。第二年，又獲得 100 萬美元資助。卡里科和韋斯曼商討後達成一致——需要首先解決 mRNA 應用的安全性問題，也就是理解 mRNA 誘發機體炎症反應的原因。

上世紀九十年代，先天免疫機制的闡明拓展了人們對免疫系統的認識。1998 年，美國免疫學家巴特勒 (Bruce Beutler) 發現樹突細胞等免疫細胞的表面存在 Toll 樣受體 (TLR)？家族，能識別細菌成分 (如脂多糖)，兩者結合就會激活並啟動先天免疫反應，巴特勒也因爲這一發現分享 2011 年諾貝爾生理學或醫學獎。

卡里科推測，mRNA 注射到動物體內誘發炎症，可能是因爲它們可被 TLR 分子識別。爲驗證自己假設的正確性，卡里科首先建立一個體外系統模擬炎症反應，應用人工合成的 mRNA 直接處理細胞，確實激活了免疫反應，釋放出大量免疫因子。進一步研究發現，多種 TLR 分子 (包括 TLR7,8 等) 確實可以識別體外注入的 mRNA。

2004 年，卡里科完成了一個關鍵實驗。她從哺乳動物和細菌中直接提取 mRNA，並用它們處理細胞，結果發現哺乳動物 mRNA 基本不激活免疫反應 (線粒體 mRNA 除外)，而細菌 mRNA 則誘導細胞因子的釋放，這一結果說明，誘發免疫反應的原因不在 mRNA 本身，而應該在其結構差異。當時已知，哺乳動物 mRNA 存在廣泛的碱基修飾現象，而細菌等原核生物則通常不存在這一現象 (與體外合成的 mRNA 類似)。於是，卡里科對體外合成的 mRNA 也進行了碱基修飾，結果使免疫反應能力大大減弱 (後來動物實驗也證明修飾後的 mRNA 不再產生嚴重炎症反應)。其實，哺乳動物非修飾 mRNA (外源物成分)，但對修飾 mRNA 視而不見的能力恰恰是免疫系統的基本特徵——區分「非我」，也是機體對自身的保護。這一發現意味着，mRNA 體內應用的安全性得到了有效解決 (通過體外碱基修飾來實現)。

卡里科進一步研究還發現，體外合成的 mRNA 通常會污染一定量的雙鏈 RNA，而雙鏈 RNA 也會引發免疫反應，因此她對最初合成的 RNA 進行純化，除去雙鏈 RNA。這種操作一方面減少了炎症發生，更重要的是極大增加了 mRNA 在體內的蛋白生成效率，從而解決 mRNA 應用過程中效率低下的難題。卡里科共發表 70 多篇論文，絕大多數聚焦於 mRNA 體外制備方法的改進和完善，解決實際應用過程中面臨的諸多問題。

2006 年，卡里科和韋斯曼申請了第一個 mRNA 相關專利——含修飾核苷酸的 mRNA 製備及應用，主要涉及無免疫原性、包含核苷酸修飾特性的 mRNA (專利號：US 8278036)。迄今爲止，她已擁有十幾個專利，全部圍繞着 mRNA 製備方法的改進、實用化操作和應用。當年，她與人和合作共同成立了一家生物技術公司——RNARx，嘗試開發 mRNA 藥物 (主要開發治療貧血的 EPO mRNA)，但公司最終於 7 年後關閉。卡里科期望的 mRNA 應用熱潮並未出現，市場對這項研究並不熱衷，因此也少人問津。

2010 年，轉機再次出現。正在斯坦福大學做博士後的羅西 (Derrick Rossi) 發現了卡里科的文章，並敏銳意識到這一方法的巨大應用潛力。他成立了一家生物技術公司——也就是 Moderna，應用 mRNA 開發疫苗和藥物。與此同時，卡里科也將自己的技術轉讓給德國一家新興生物技術公司 BioNTech。彼時，BioNTech 還蝸居在德國美因茨大學 (Mainz university) 的校園內，連公司網站都沒做起來。

2013 年，卡里科與賓夕法尼亞大學又發生一次不愉快，校方拒絕恢復她 1995 年降薪的教師職位，又在知識產權許可上與她產生分歧 (賓大將知識產權賣給了另一家公司)。最終，卡里科選擇辭職，加入 BioNTech 並擔任高級副總裁。校方對卡里科極盡刻薄，稱 BioNTech 是一家連網站都不存在、名不見經傳的小公司，暗示卡里科的選擇毫無價值。

隨着 mRNA 技術在應用過程中的進一步改進，兩家公司距離真正的市場成功越來越近。2017 年，Moderna 開始開發寨卡病毒 mRNA 疫苗；2018 年，BioNTech 與輝瑞公司合作開發流感 mRNA 疫苗，嘗試從實驗室走向應用。但市場仍不買賬，投資者對 mRNA 疫苗應用前景並不看好。

好，兩家公司只能「艱難度日」。

在這沉默苦悶的研究歲月中，比卡里科出名更早的是她的女兒祖薩娜·弗朗西亞 (Zsuzsanna Francia)。也許是繼承了母親堅忍不拔的精神，祖薩娜在 2008 年北京奧運會和 2012 年倫敦奧運會上連續奪得了划船比賽冠軍。

2012 年倫敦奧運會，卡里科夫婦祝賀女兒奪取奧運金牌。Katalin Karikó 供圖

## 四 完美救贖

2020 年初，新冠肺炎暴發，新冠病毒蔓延全球。

1 月 11 日，中國疾控中心張永振研究團隊在病毒學網站 (virological.org) 公佈了新型冠狀病毒全基因組序列。

序列剛剛公開，歐美的製藥公司就開始研究 mRNA 疫苗將要使用的序列。

1 月 13 日，序列確定，Moderna 開始製作 mRNA。

後來的事情，我們都知道了。

在全球多國參與的新冠 mRNA 疫苗開發競賽中，mRNA 疫苗的優勢 (研發時間短) 充分體現，在得到新冠病毒刺突蛋白 (S)mRNA 信息基礎上，快速開設計、制備、動物實驗、臨床實驗等步驟。11 月 9 日，輝瑞與 BioNTech 聯合宣佈，基於 III 期臨床結果，其研發的新冠 mRNA 疫苗 BNT162b2 有效率超過 90% (最終數據顯示有效率可達 95%)；一週後，Moderna 宣佈，其研發的新冠 mRNA 疫苗 mRNA-1273 有效率也接近 95%。

當卡里科聽到 BioNTech 三期臨床振奮人心的結果後，她的第一反應是：「得救了！我拼命地吸氣，我太興奮了，我真怕我死了……」懸了許久的心終於可以得到些許休息。卡里科希望 mRNA 疫苗能在隨後新冠肺炎預防方面發揮重要作用，並期望 mRNA 技術能在更多疾病治療方面得到廣泛應用。

現在已經是哈佛大學干細胞研究所教授的羅西認爲，如果 mRNA 疫苗最終在新冠肺炎疫情方面發揮了關鍵性作用，卡里科和韋斯曼絕對配得上諾貝爾化學獎。

此時距卡里科最初開始研究 mRNA 已有四十多年，距離她的關鍵技術突破也有了十五年。

## 主要參考文獻

- 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. *Immunity*. 2005;23(2):165-175.
- 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. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(21):e142.
- Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(10):759-780.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990;247(4949 Pt 1):1465-1468.
- Jirkowski GF, Sanna PP, Maciejewski-Lenoir D, et al. Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. *Science*. 1992;255(5047):996-998.
- COX D. How mRNA went from a scientific backwater to a pandemic crusher. (<https://www.wired.co.uk/article/mrna-coronavirus-vaccine-pfizer-biontech>)
- A TYPICAL HUNGARIAN STORY: KATALIN KARIKÓ? (<https://hungarianspectrum.org/2020/11/22/a-typical-hungarian-story-katalin-kariko/>)
- BioNTech scientist Katalin Karikó risked her career to develop mRNA vaccines. Americans will start getting her coronavirus shot on Monday. (<https://www.businessinsider.com/mrna-vaccine-pfizer-moderna-coronavirus-2020-12>)
- The story of mRNA: How a once-dismissed idea became a leading technology in the Covid vaccine race (<https://www.statnews.com/2020/11/10/the-story-of-mrna-how-a-once-dismissed-idea-became-a-leading-technology-in-the-covid-vaccine-race/>)
- 'Redemption': How a scientist's unwavering belief in mRNA gave the world a Covid-19 vaccine (<https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/redemption-one-scientists-unwavering-belief-mrna-gave-world/>)

