Journal of Marine Medicine
Winter 2026, Volume 7, Issue 4 (Special Issue: Policy Brief)
Pages: 63-72
10.30491/7.4.63

mRNA Technology: Opportunities and Future Challenges

Hamid Kooshki [1], Leyli Kooshki [1*]

[1] *Nanobiotechnology Research Center, New Health Technologies Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 7 January 2026 **Accepted:** 23 January 2026

Abstract

mRNA technology is a revolutionary pharmaceutical platform that gained global prominence with the successful development of COVID-19 vaccines. Its core advantages lie in its rapid adaptability allowing swift vaccine design against emerging pathogens and its high safety profile, as it doesn't integrate into the host genome and enables precise antigen production within cells. As a versatile platform, mRNA extends beyond infectious disease vaccines to include cancer immunotherapies, protein replacement therapies (e.g., for hemophilia), and gene-editing tools like CRISPR-Cas9. It holds particular promise for developing nations due to its scalable production process and independence from viral vectors, avoiding associated immunity issues. However, significant challenges remain. Extreme cold-chain requirements (down to -80°C) hinder global distribution, especially in low-income regions. Manufacturing complexities including mass production of mRNA and specialized lipid nanoparticles rely on limited global facilities. Additional barriers include supply chain dependencies, intellectual property constraints, and the need for specialized infrastructure and workforce development. Future progress centers on overcoming these limitations through stability improvements for refrigerator-temperature storage, development of self-amplifying mRNA (dramatically reducing dose requirements), and establishing regional, small-scale production hubs to ensure equitable access. The technology's modular nature also paves the way for personalized cancer vaccines and therapies for rare diseases. In essence, mRNA technology represents a transformative shift in biomedicine, balancing extraordinary potential against practical challenges in distribution, manufacturing, and global equity-with its ultimate impact depending on collaborative efforts to make these advanced therapies universally accessible.

Keywords: mRNA technology, Self-amplifying mRNA, Therapeutic vaccine

[*]**Corresponding author:** Leyli Kooshki, **Email**: hmdkooshki@gmail.com
Address: Nanobiotechnology Research Center, New Health Technologies Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

مجله طب دریا
دوره ۷، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۴ (ویژه نامه خلاصه سیاستی)
صفحات: ۷۲-۶۳
10.30491/7.4.63

فناوری mRNA: فرصت‌ها و چالش‌های پیشِ رو

حمید کوشکی [۱]، لیلی کوشکی [*۱]

[۱] مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، پژوهشکده فناوری های نوین سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱۰/۱۷ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۴/۱۱/۰۳

چکیده

فناوری mRNA به‌عنوان یک پلتفرم نوین دارویی و واکسنی می باشد که به‌طور چشمگیری پس از موفقیت واکسن‌های کووید-۱۹ مورد توجه جهانی قرار گرفته است. این فناوری دارای مزایا، چالش‌ها، کاربردهای گسترده و راهکارهایی برای آینده می‌باشد. سازگاری سریع و تولید چابک آن امکان طراحی و تولید سریع واکسن‌ها در برابر پاتوژن‌های نوظهور (مانند SARS-CoV-2) را فراهم می‌کند. در حوزه واکسن این فناوری سبب ایمنی و کارایی بالا می شود عدم نیاز به ورود به هسته سلول و نداشتن خطر ادغام در ژنوم میزبان. همچنین، بیان پروتئین درون سلولی، تقلید دقیقی از آنتی‌ژن طبیعی را ممکن می‌سازد. که این موضوعات از اصلی ترین مزایای این فناوری می‌باشند. فناوری mRNA سکوئی چندمنظوره باکاربردهای وسیع از قبیل واکسن‌های عفونی و سرطان گرفته تا درمان‌های جایگزینی پروتئین (مثل هموفیلی و فنیل‌کتونوری) و ویرایش ژن (مثل CRISPR-Cas9) می باشد. عدم ایجاد ایمنی در برابر وکتور، امکان تجویز مکرر و سهولت نسبی در مقیاس‌پذیری تولید سبب برتری آن نسبت به وکتورهای ویروسی می شود. برای کشورهای در حال توسعه پتانسیل ایجاد استقلال در تولید واکسن به‌واسطه فرآیند تولید نسبتاً کوچک و موثر.چالش‌های اصلی این فناوری عبارتند از ناپایداری و نیاز به زنجیره سرد شدید و ذخیره‌سازی در دمای بسیار پایین (تا °۸۰- سانتی‌گراد) که توزیع جهانی، به‌ویژه در کشورهای کم‌درآمد، را دشوار می‌کند. اگرچه واکسن‌های موجود ایمن هستند، اما پایش عوارض بلندمدت و مدیریت پاسخ‌های ایمنی (مانند التهاب) همچنان مهم است. تولید مقادیر عظیم mRNA و لیپیدهای تخصصی مورد نیاز برای نانوذرات (LNP)، وابستگی به تعداد محدودی تأسیسات تولیدی در جهان دارد. وابستگی به واردات مواد اولیه، نیاز به آموزش نیروی متخصص، محدودیت‌های مالکیت فکری و لزوم ایجاد زیرساخت‌های تولیدی مطابق با استانداردهای بین‌المللی نیز از دیگر چالش‌های این فناوری می‌باشد. چشم‌اندازه آینده‌ای فناوری شامل بهبود میزان پایداری و امکان ذخیره‌سازی در دمای یخچال (°۴ سانتی‌گراد)، توسعه mRNA خودتکثیرشونده، حرکت به سمت ایجاد تأسیسات تولیدی کوچک‌مقیاس و چندمنظوره در مناطق مختلف جهان (از جمله آفریقا) برای دسترسی عادلانه‌تر و پاسخ سریع‌تر به پاندمی‌ها و همچنین توسعه داروهای شخصی شده به ویژه در حوزه سرطان می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: فناوری mRNA، واکسن درمانی، mRNA خود تکثیر شونده

*نویسنده مسئول: **حمید کوشکی**. پست الکترونیک: hmdkooshki@gmail.com
آدرس: مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، پژوهشکده فناوری های نوین سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله(عج)، تهران، ایران.

مقدمه

دسترسی کم، کارایی پایین یا عدم وجود کامل واکسن‌ها و درمان‌های مناسب برای بیماری‌های عفونی، اختلالات ژنتیکی و سرطان‌ها، نیاز به فناوری‌های نوین برای غلبه بر این موانع را برجسته کرده است. هرچند که RNA پیام‌رسان (mRNA) برای اولین بار در سال ۱۹۹۲ به عنوان یک درمان مورد بررسی قرار گرفت، اما عوارضی از جمله پایداری و ایمنی‌زایی، قابلیت استفاده از این فناوری را برای توسعه داروهای بیشتر محدود کرد و منجر به اولویت‌بندی پلتفرم‌های مبتنی بر DNA شد. پیشرفت‌های اخیر در القاء ایمنی mRNA، پایداری، تخلیص و تحویل آن، mRNA را به خط مقدم توسعه درمان‌های اسید نوکلئیک رسانده است (۱،۲). پذیرش سریع واکسن‌های mRNA برای مقابله با پاندمی کووید-۱۹، پتانسیل این فناوری را به ویژه برای آمادگی در برابر پاندمی‌ها نسبت به فناوری‌های تثبیت‌شده‌تر مانند ویروس‌های نوترکیب نشان می‌دهد. ویروس‌های نوترکیب در تحویل توالی‌های واکسن و درمانی برای بیان درون سلول‌های هدف بسیار کارآمد هستند و به همین دلیل استفاده از آن‌ها به طور فعال در این زمینه‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. با این حال، mRNA سنتز شده در آزمایشگاه چندین مزیت نسبت به وکتورهای ویروسی مانندآدنو ویروس‌ها و لنتی‌ویروس‌ها دارد. یکی از نکات مهم برای استفاده بالینی، پاسخ ایمنی به وکتور است که محدودیت‌هایی برای تجویز مجدد ایجاد می‌کند. زمانی که یک وکتور ویروسی تجویز می‌شود، میزبان ایمنی مرتبط با وکتور را توسعه می‌دهد و در نتیجه به طور مؤثری از تجویز مجدد همان نوع سرولوژیک جلوگیری می‌کند. mRNA سنتز شده در آزمایشگاه با استفاده از وکتورهای غیر ویروسی تحویل داده می‌شود که از این مشکل رنج نمی‌برند. یکی دیگر از مزایای استفاده از فناوری mRNA نسبت به وکتورهای ویروسی نوترکیب، سهولت نسبی در مقیاس‌پذیری تولید است. از آنجا که mRNA با استفاده از فرآیندهای بدون سلول تولید می‌شود، نیازی به سلول‌های تولیدکننده، مانند آنچه در تولید وکتورهای ویروسی وجود دارد، نیست. یکی از معایب فناوری mRNA، ناپایداری ذاتی RNA است که نیاز به ذخیره‌سازی محصول دارویی در دماهای پایین تا -۸۰ درجه سانتی‌گراد دارد، که به دلایل لجستیکی در کشورهای با درآمد پایین و متوسط غیرقابل اجرا می‌شود. بهبود در پایداری حرارتی و لیوفیلیزاسیون فرمولاسیون‌هایی که اجازه ذخیره‌سازی در دماهای ۴ درجه سانتی‌گراد و ۲۵ درجه سانتی‌گراد را می‌دهند، به طور فعال در حال بررسی است تا نیاز به فریزرهای فوق‌العاده سرد را کاهش دهد. تنوع و اهمیت بالینی فناوری‌های mRNA برای آمادگی در برابر پاندمی، تقاضای جهانی برای تولید این واکسن‌ها و درمان‌ها ایجاد کرده است (۵-۳).

روش های تهیه و تولید mRNA

دو نوع اصلی فناوری mRNA وجود دارد: mRNA سنتی و mRNA خودتکثیر شونده (saRNA). اجزای پایه یک رونویسی RNA شامل یک کلاهک ۵'، ناحیه غیرقابل ترجمه ۵' (UTR)، چارچوب خواندن باز (ORF)، ناحیه غیرقابل ترجمه ۳' (UTR) و دم پلی‌آدنیل (polyA) است که همگی برای ترجمه پروتئین در محل ضروری هستند. saRNAها به اجزای اضافی به صورت توالی‌هایی که چهار پروتئین غیرساختاری (nsP1-4) مشتق از ژنوم‌های آلفاویروس را کد می‌کنند، نیاز دارند که مجموعه پیچیده RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) را تشکیل می‌دهند، و همچنین اجزای توالی محافظت‌شده ۵' و ۳' (CSEs) که هر دو برای خودتکثیری RNA ضروری هستند. توالی کدکننده ژن مورد نظر معمولاً در پایین nsP1-4 گنجانده می‌شود و تحت کنترل یک پروموتر زیرژنومی قرار دارد. تولید mRNA سنتزی (یا saRNA) با طراحی و سنتز یک الگوی DNA آغاز می‌شود که اجزای لازم برای رونویسی را در پایین یک پروموتر باکتریوفاژی (معمولاً T7، T3 یا SP6) کد می‌کند. سپس mRNA می‌تواند از الگوی خطی در یک فرآیند بسیار کارآمد و بدون سلول به نام رونویسی درون آزمایشگاهی (IVT) رونویسی شود. در ساده‌ترین شکل، این فرآیند به یک RNA پلی‌مراز متناسب با پروموتر کد شده در الگو، ریبونوکلئوتید تری‌فسفات‌ها (rNTPs) و بافر مناسب نیاز دارد. کلاهک‌گذاری mRNA می‌تواند در طول IVT با استفاده از آنالوگ‌های کلاهک هم‌رونویسی انجام شود. به‌طور جایگزین، افزودن آنزیمی یک کلاهک ۵' نیز ممکن است (۶).

mRNA تخلیص شده سپس در یک نانوذره چربی فرمول‌بندی می‌شود که شامل مخلوطی از لیپیدهای کاتیونی یا قابل یونیزه و مواد افزودنی است. پس از ورود به سلول هدف، پروتئین بلافاصله با استفاده از ماشین‌آلات ترجمه میزبان ترجمه می‌شود و می‌تواند در سیتوپلاسم عمل کند، به غشای سلولی یا هسته منتقل شود، یا ترشح شود، بسته به طراحی mRNA. در مورد saRNA، ترجمه اولیه در محل پروتئین‌های nsP1-4 تضمین می‌کند که تکثیر نمایی و ترجمه بعدی RNA زیرژنومی انجام شود. یک مزیت عمده این پلتفرم این است که ترجمه در محل mRNA در سیتوپلاسم سلول‌های میزبان اجازه می‌دهد تا پروتئین به طور طبیعی تا شود و تغییرات پس از رونویسی انجام شود. به این ترتیب، درمان‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فرم‌هایی بیان می‌شوند که اغلب شبیه پروتئین‌های بومی میزبان یا اپیتوپ‌های ویروسی هستند. سایر ویژگی‌های کلیدی، از جمله کاهش ژنوتوکسیک، اصول طراحی مدولار انعطاف‌پذیر و نیاز به فضای تولید کوچک، به پلتفرم‌های mRNA کمک کرده‌اند تا محدودیت‌های خطوط تولید واکسن‌های سنتی را پشت سر بگذارند. به‌طور مهم، این پلتفرم می‌تواند به عنوان یک پل برای کشورهای در حال توسعه که با بار بیماری مواجه هستند، برای دستیابی به استقلال در تولید واکسن در نظر گرفته شود (۷).

کاربردها

با چنین پلتفرم چندمنظوره‌ای، فناوری‌های mRNA در حال حاضر به طیف وسیعی از درمان‌ها و واکسن‌ها از جمله ابزارهای ویرایش ژن، درمان‌های جایگزینی پروتئین، داروهای ایمنی‌مدار و واکسن‌هایی علیه بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها سازگار شده‌اند. به عنوان درمان‌های جایگزینی پروتئین، mRNA یک کاندیدای مناسب برای درمان اختلالات تک‌ژنی است، زیرا تا شدن طبیعی پروتئین و تغییرات لازم رخ خواهد داد. mRNA کدکننده فاکتور IX انسانی برای درمان هموفیلی B استفاده شد که اثر درمانی طولانی‌تری نسبت به درمان پروتئین نوترکیب داشت و پتانسیل بهبود بیشتر فعالیت لخته‌سازی را نیز دارد. درمان‌های جایگزینی پروتئینی مبتنی بر mRNA همچنین در بیماری‌های مختلف ریه، قلب و کبد نویدبخش بوده‌اند. به تازگی، شرکت Arcturus Therapeutics یک درمان جایگزینی آنزیمی نوآورانه را برای درمان فنیل کتونوری بررسی کرده است. mRNA کدکننده هیدروکسیلاز فنیل‌آلانین (PAH) که فنیل‌آلانین (Phe) را متابولیزه می‌کند، با استفاده از نانوذرات چربی اختصاصی LUNAR آن‌ها تحویل داده شد. نویسندگان انتخاب UTR و طراحی ژن مورد نظر را ترکیب کردند تا mRNA بهینه‌ای برای بیان PAH توسعه دهند و انتخاب LNP بر کارایی درمان تأثیر گذاشت، زیرا کاهش نرخ پاکسازی باعث بهبود کاهش Phe پس از درمان شد. پلتفرم LUNAR همچنین برای درمان کمبود ترانسکاربامیل‌تولازین اورنیتین به کار رفته است و آزمایش‌های بالینی در حال انجام است. به طور مشابه، درمان جایگزینی آنزیمی مبتنی بر mRNA برای بیماری ذخیره‌سازی گلیکوژن نوع a۱ و نوع III در حال حاضر توسط Moderna و Ultragenyx Pharmaceutical Inc به ترتیب در حال ارزیابی بالینی است. اگرچه اصلاحات و پلتفرم‌های تحویلی اخیر پایداری، قابلیت ترجمه و ماندگاری mRNA را بهبود بخشیده‌اند، این بهبودها ممکن است برای حفظ بیان طولانی‌مدت پروتئین‌های درمانی به منظور درمان اختلالات ژنتیکی کافی نباشد و به طور قطع نیاز به تزریق‌های مکرر mRNA خواهد بود. دوره‌های بیان به طور قابل توجهی طولانی‌تر (تا ۶۰ روز) می‌تواند با استفاده از saRNAها به دست آید که با هم‌بیانی مهارکننده‌های ذاتی، امکان کاهش فراوانی دوز را فراهم می‌کند. خوشبختانه، ماهیت گذرای پلتفرم mRNA می‌تواند برای اصلاح اختلالات ژنتیکی به جای جایگزینی منظم پروتئین‌های ناکارآمد یا کمبود استفاده شود (۸).

نوکلئازهای طراحی‌شده از جمله نوکلئازهای انگشت روی (ZFNs)، نوکلئازهای اثرگذار شبیه فعال‌کننده رونویسی (TALENs) و CRISPR (تکرارهای کوتاه متناوب خوشه‌ای)–Cas9، همه به پلتفرم‌های mRNA سازگار شده‌اند که اجازه ویرایش ژن درون‌زای و برون‌زای را فراهم می‌کند. برخلاف DNA، نیمه‌عمر کوتاه mRNA اثرات خارج از هدف را کاهش می‌دهد و در عین حال طول و ماندگاری کافی برای ویرایش مؤثر را حفظ می‌کند، به‌ویژه به دلیل اصلاحات اخیر که ایمنی‌زایی mRNA را کاهش و پایداری آن را بهبود می‌بخشد.به‌تازگی، mRNA کدکننده Cas9 با استفاده از نانوذرات چربی نوآورانه تحویل داده شد، در حالی که RNAهای راهنمای تکی در نانوذرات چربی جداگانه برای درمان دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) تحویل داده شدند. یک پاسخ وابسته به دوز پس از تزریق مستقیم به یک رگ عضلانی مشاهده شد و با محدود کردن تحویل به عضله، دیستروفین بازیابی شد. این مطالعه همچنین نشان داد که می‌توان دوزهای متعدد را بدون فعال‌سازی ایمنی پایدار یا القای تیترهای آنتی‌بادی ضد–Cas9 تجویز کرد. mRNA مزایایی نسبت به تحویل پروتئین Cas9 دارد، زیرا پروتئین‌های خارجی می‌توانند به احتمال زیاد باعث فعال‌سازی ایمنی شوند. واکسن‌های آنتی‌ژن (آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور یا نئوآنتی‌ژن)، سلول‌های CAR (گیرنده آنتی‌ژن شیمیایی) و درمان‌های آنتی‌بادی همه به عنوان درمان‌ها و واکسن‌های مبتنی بر mRNA در سرطان‌ها پتانسیل نشان داده‌اند. واکسن‌های آنتی‌ژن به عنوان ایمنوتراپی‌های بسیار مورد بررسی قرار گرفته‌اند و چندین آزمایش بالینی در حال انجام است. به دلیل سرکوب ایمنی در بیماران سرطانی، تحویل mRNA با آدجوانت‌ها، مهارکننده‌های نقطه کنترلی و سایتوکین‌ها مفید بوده است. افزودن mRNAهای کدکننده گیرنده‌های هم‌تحریکی و/یا لیگاندها نشان داده است که واکسن‌های سلول دندریتی (DC) را بهبود می‌بخشد. استفاده از mRNA برای بیان موقتی CARها به جلوگیری از ادغام ویروسی ژن‌ها کمک می‌کند، که در هنگام استفاده از وکتورهای لنتی‌ویروسی رخ می‌دهد، در حالی که تولید را ساده می‌کند(۹–۱۲).

mRNA سنتی و saRNA همچنین به طور گسترده‌ای برای پیشگیری از بیماری‌های عفونی از جمله SARS-CoV-2، ویروس زیکا، سیتومگالوویروس، ویروس سن‌سیشیال تنفسی (RSV) و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) بررسی شده‌اند. در حالی که اکثریت آزمایش‌های بالینی بر روی واکسن‌های کاندیدای mRNA سنتی متمرکز شده‌اند، مطالعات اخیر واکسن‌های saRNA SARS-CoV-2 و هاری در انسان می‌تواند در تعیین پتانسیل بالینی این پلتفرم مفید باشد. توانایی آن در خودتکثیری و در نهایت بهبود بیان آنتی‌ژن می‌تواند منجر به نیاز به دوزهای کمتری در مقایسه با mRNA سنتی شود. در یک مطالعه پیش‌بالینی SARS-CoV-2، بلکنی و همکاران نشان دادند که تحویل iLNP با دوز ۰٫۰۱ میکروگرم saRNA می‌تواند یک پاسخ آنتی‌بادی خنثی‌کننده پس از یک دوز واحد ایجاد کند و ۰٫۱ میکروگرم saRNA می‌تواند آنتی‌بادی‌های IgG خاص SARS-CoV-2 و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قوی و همچنین پاسخ‌های ایمنی سلولی تولید کند. اگرچه آزمایش بالینی واکسن کووید–۱۹ saRNA شرکت Arcturus Therapeutics تنها ۵۵٪ کارایی را نشان داد (۹۵٪

کارایی برای پیشگیری از بیماری شدید و مرگ)، این ممکن است به گونه‌های جدید در حال گردش نسبت داده شود. ایمن‌سازی غیرفعال نیز به شکل رونویسی‌های mRNA که آنتی‌بادی‌های HIV، RSV و به‌تازگی آنتی‌بادی‌های ویروس هپاتیت B (HBV) را بیان می‌کنند، مورد بررسی قرار گرفته است. در مورد RSV، آنتی‌بادی‌ها با نئبولیزه کردن به ریه‌ها هدف‌گذاری شدند. saRNA ممکن است یک پلتفرم امیدوارکننده‌تر برای ایمن‌سازی غیرفعال باشد زیرا ماندگاری بیان پروتئین را فراهم می‌کند و اجازه می‌دهد دوز کمتری و حفاظت طولانی‌مدت ایجاد شود، همانطور که در عفونت‌های ویروس زیکا نشان داده شده است. واکسن‌های mRNA همچنین می‌توانند برای پیشگیری از پاسخ‌های ایمنی ناخواسته مانند آلرژی‌های نوع ۱ و درمان بیماری‌های خودایمنی استفاده شوند. نانوذرات چربی با بار منفی که به طحال هدف‌گذاری شده‌اند، برای ایجاد یک واکسن mRNA اصلاح‌شده غیرالتهابی به منظور درمان آنسفالومیلیت خودایمنی با استفاده از نسبت N:P پایین به کار رفته‌اند. این امر ارائه آنتی‌ژن خودی توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن با بیان کم مولکول‌های هم‌تحریکی را امکان‌پذیر می‌کند و تحمل طبیعی را شبیه‌سازی می‌کند، که می‌تواند مدل موشی از اسکلروز چندگانه را درمان کند. آلرژی‌های نوع ۱ که سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۲ CD4+ را القا می‌کنند، می‌توانند با واکسن‌هایی که پاسخ سلول T CD4+ Th1 را القا می‌کنند، مقابله شوند، اما باید از پاسخ IgE جلوگیری شود. این شامل القای آنتی‌بادی‌های IgG2a است که تعاملات آلرژن با آنتی‌بادی‌های IgE را مسدود می‌کند و ترشح اینترفرون-گاما (IFN-g) توسط سلول‌های T CD8+ برای پاسخ ضدالتهابی مهم است. یک پنل از ۲۹ mRNA/saRNA که آنتی‌ژن‌های مختلف را کد می‌کند، منجر به پاسخ با تمایل Th1 با افزایش سایتوکین‌های مرتبط (IFN-g) و کاهش یا عدم وجود IgE خاص آنتی‌ژن پس از حساس‌سازی شد. بعداً، نشان داده شد که این امر اجازه می‌دهد برای پیشگیری طولانی‌مدت از آزادسازی IgE و پاسخ حافظه Th1 با سایتوکین‌های مرتبط فراهم شود. با این حال، mRNA خالص در این مطالعات استفاده شد و پاسخ ایمنی و دوز می‌تواند با فرمولاسیون mRNA در وکتورهای غیرویروسی بهبود یابد (۱۳).

بهبود شرایط ذخیره سازی

روش‌های ذخیره‌سازی فعلی داروهای mRNA-LNP نیز نگرانی‌هایی را به وجود می‌آورند، به ویژه برای واکسن‌های mRNA که نیاز به حمل و نقل در زنجیره سرد دارند. در حالی که واکسن‌های سنتی معمولاً می‌توانند در دماهای ۴-۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شوند، واکسن‌های mRNAکووید-۱۹ که در حال حاضر مجوز دارند، نیاز به دماهای ذخیره‌سازی -۲۰ درجه سانتی‌گراد و بین -۸۰ تا -۶۰ درجه سانتی‌گراد برای Spikevax (مدرنا) و Comirnaty (فایزر-بیون‌تک) دارند. این الزامات ذخیره‌سازی در دماهای فوق‌العاده پایین بر توزیع جهانی تأثیر می‌گذارد، به ویژه در کشورهای با درآمد پایین و متوسط که ممکن است زیرساخت مناسب برای ذخیره‌سازی این واکسن‌ها، به ویژه در حین حمل و نقل، وجود نداشته باشد. تا به‌حال، ذخیره‌سازی درمان‌های ژنی LNP-mRNA تمرکز اصلی تحقیقات نبوده است. با این حال، محدودیت‌های اخیر در دسترسی به واکسن‌های mRNAکووید-۱۹ تأکید بر اهمیت بهینه‌سازی ذخیره‌سازی درمان‌ها و واکسن‌های mRNA در دماهای بالاتر در حالی که پایداری فیزیکی و کارایی حفظ می‌شود، داشته است. ذخیره‌سازی نادرست mRNA می‌تواند منجر به ناپایداری شیمیایی به دلیل فرآیندهایی مانند اکسیداسیون و هیدرولیز شود که تغییراتی در ویژگی‌های فیزیکی محصول دارویی ایجاد می‌کند و ممکن است عملکرد آن را تغییر دهد. به عنوان مثال، هیدرولیز پیوند فسفودی‌استر ممکن است از طریق دپروتونه شدن گروه ۳′-هیدروکسیل (OH) قند ریبوز یا ایزومریزه معکوس کاتالیز شده با اسید رخ دهد. پایداری به شدت به عواملی مانند pH، ترکیب و غلظت بافر، حضور کاتیون‌های فلزی و همچنین ترکیب و خواص فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون وکتور غیر ویروسی بستگی دارد. یک مطالعه نشان می‌دهد که بر اساس شواهد نظری، تعاملات LNP-mRNA ممکن است قابلیت تخریب mRNA را در حین ذخیره‌سازی افزایش دهد. ذخیره‌سازی بلندمدت داروها و واکسن‌های LNP-mRNA در حال حاضر شامل استفاده از یک محافظ یخ‌زدا برای جلوگیری از تجمع است. محافظ‌های یخ‌زدا غیرقابل نفوذ مانند ساکارز و ترهالوز برای اجازه دادن به شفاف‌سازی محلول آبی اطراف استفاده می‌شوند. واکسن‌های Spikevax و Comirnaty هر دو از ساکارز با غلظت‌های ۸۷ mg/ml و ۲۰ mg/ml به ترتیب استفاده می‌کنند. لیوفیلیزاسیون، که به عنوان خشک‌کردن انجمادی نیز شناخته می‌شود، یک روش ذخیره‌سازی جایگزین رایج است که به تازگی برای واکسن‌های مبتنی بر mRNA مورد بررسی قرار گرفته و می‌تواند به حفظ پایداری طولانی‌مدت در دماهای بالاتر کمک کند. این فرآیند شامل حذف آب از mRNA-LNPها از طریق سوبلیمیشن در دماهای پایین است که یک "کیک" نیمه‌شفاف تشکیل می‌دهد که می‌تواند سپس در آب بدون نوکلئاز یا بافر مورد نظر بازسازی شود (۱۴-۱۶).

مطالعه‌ای نشان داد که mRNA محصور شده در LNPهای مشابه لیپیدی قابل یونیزه (LLNs) در ذخیره‌سازی بلندمدت مؤثر است. در حالی که ۵٪ ساکارز و ترهالوز برای mRNA-LLNs که در حالت یخ‌زده و در نیتروژن مایع ذخیره شده بودند، کافی بود تا اندازه و بیان mRNA را حفظ کند، حداقل ۲۰٪ شکر برای دستیابی به نتایج مشابه برای لیوفیلیزاسیون لازم بود. هنگامی که در vivo ارزیابی شد، mRNA-LLNs ذخیره‌شده با ۵٪ ساکارز یا ترهالوز

در نیتروژن مایع برای ۱ هفته و سه ماه بیان لوکiferase مشابهی با LNPهای تازه داشتند. با این حال، mRNA-LLNs لیوفیلیزه شده پس از تنها ۱ هفته ذخیره‌سازی بیان به‌طور قابل توجهی کمتری داشتند. در غیاب یک محافظ یخ‌زدا در حین لیوفیلیزاسیون، نشان داده شد که بازتعلیق کیک‌های لیوفیلیزه شده siRNA-Lipidoid Nanoparticle نیاز به حداقل ۳۰٪ اتانول برای حفظ توانایی خاموش‌سازی، کارایی محصورسازی و اندازه LNP دارد. درصدهای بالاتر ساکارز یا ترهالوز در نمونه‌های لیوفیلیزه شده تمامی پارامترها را پس از بازتعلیق کیک RNA-LNP در آب دیونیزه تنها حفظ کردند. pH بافر هیچ تفاوتی در قدرت siRNA پس از ذخیره‌سازی در دماهای مختلف در غیاب یک محافظ یخ‌زدا نشان نداد. با این حال، pH و ترکیب یا غلظت بافر برای لیوفیلیزاسیون بررسی نشد که می‌تواند بر پایداری و یکپارچگی RNA و LNPها و همچنین تعاملات آن‌ها (یعنی کارایی محصورسازی) تأثیر بگذارد. اگرچه این مطالعات فعالیت، ویژگی‌های فیزیکی، کارایی محصورسازی RNA-LNPها، یکپارچگی RNA، ترکیب لیپید و بازسازی این LNPها در زمان‌ها و دماهای مختلف را اندازه‌گیری می‌کنند، اما اطلاعات در مورد این پارامترها هنوز ناشناخته است. اخیراً Ai و همکاران ویژگی‌های فیزیکی LNP، کارایی محصورسازی و اندازه mRNA-LNPهای لیوفیلیزه شده را در دماها و زمان‌های مختلف بررسی کردند، هرچند فقط برای ۱۸ روز. mRNA-LNPهای لیوفیلیزه شده در دماهای C۴° و C°۲۵ برای حداقل ۱۸ روز پایدار بودند و هیچ تغییری در اندازه، محصورسازی و یکپارچگی RNA نشان ندادند، در حالی که آن‌هایی که در C°۴۰ ذخیره شده بودند، افزایش اندازه را نشان دادند، بدون از دست دادن یکپارچگی RNA یا کارایی محصورسازی. نتایج in vivo نشان داد که بیان لوکiferase و تیترهای آنتی‌بادی ضد SARS-CoV-2 مشابهی در مقایسه با mRNA-LNPهای تازه وجود داشت. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه گونه‌های مختلف SARS-CoV-2 ایجاد شد و موش‌های ترانسژنی در یک مدل مبتنی بر عفونت محافظت شدند.تحقیقات عمیق‌تری در مورد لیوفیلیزاسیون mRNA-LNPها اخیراً نشان داد که ذخیره‌سازی در دماهای C°۴ و پایین‌تر اجازه حفظ اندازه LNP، شاخص پخش‌پذیری و کارایی محصورسازی را برای ۲۴ هفته می‌دهد. دماهای اتاق (RT) و پایین‌تر قادر بودند غلظت RNA را برای حداقل ۲۴ هفته حفظ کنند، با این حال یکپارچگی RNA حساس‌تر بود، به طوری که فقط ذخیره‌سازی در C°۸۰- و C°۲۰- کافی بود تا از تخریب جلوگیری کند، در حالی که ثبات لیپید و نسبت آن‌ها بدون توجه به دمای ذخیره‌سازی حفظ شد. با وجود این کاهش در یکپارچگی RNA، بیان لوکiferase in vivo برای ذخیره‌سازی در RT و پایین‌تر تا ۴ هفته و در C°۴ و پایین‌تر تا ۲۴ هفته حفظ شد. زمانی که به طور عملی‌تر برای یک واکسن آنفولانزا ارزیابی شد، هیچ تفاوتی در تیترهای آنتی‌بادی بین mRNA-LNPهای منجمد (ذخیره‌سازی سنتی) و mRNA-LNPهای لیوفیلیزه شده در دماهای اتاق و C°۴ که به ترتیب برای ۱۲ و ۲۴ هفته ذخیره شده بودند، مشاهده نشد (۱۷).

Zhang و همکاران بیان کردند که LNPهای مبتنی بر دندریمر آن‌ها در دمای C°۵ پایدار هستند، اما این تنها بر اساس اندازه بود و اندازه‌گیری سایر ویژگی‌ها (مانند یکپارچگی RNA) و بیان پروتئین هنوز برای تأیید این موضوع لازم است. این مطالعات پایه‌گذاری برای ذخیره‌سازی آینده واکسن‌ها و درمان‌های mRNA در دماهایی مشابه با واکسن‌های سنتی کنونی فراهم می‌کنند. با این حال، روش‌های جدید خشک‌کردن انجمادی نیاز به بهینه‌سازی بیشتری دارند زیرا فرآیند خشک‌کردن دسته‌ای سنتی بسیار زمان‌بر است که می‌تواند زمان تولید واکسن را کند کند. اخیراً، خشک‌کردن انجمادی چرخشی به عنوان یک فناوری جایگزین ظهور کرده است که می‌تواند زمان کل خشک‌کردن را به طور قابل توجهی کاهش دهد. این فرآیند شامل یخ‌زده کردن محصول با چرخاندن سریع ویال در محور طولی خود در حین یخ‌زدن با استفاده از گاز بی‌اثر است. این مرحله با یک مرحله خشک‌کردن با استفاده از یک بخاری مادون قرمز دنبال می‌شود. چرخش منجر به لایه نازک‌تری با سطح مقطع بزرگ‌تر می‌شود که منجر به بهبود سوبلیمیشن می‌شود. این پردازش همچنین اجازه نظارت مداوم بر دما را می‌دهد و ویال‌ها و دسته‌های مختلف تحت شرایط یکسانی قرار می‌گیرند که بازتولیدپذیری و مقیاس‌پذیری را بهبود می‌بخشد. در حالی که لیوفیلیزاسیون هنوز در حال توسعه است، یک دستگاه ذخیره‌سازی زنجیره سرد فوق‌العاده موقت به نام Cryo-Vacc توسط یک شرکت آفریقای جنوبی به نام Renergen توسعه یافته است. این دستگاه کوچک، که با هلیوم کار می‌کند، دارای دامنه کنترل دما قابل تنظیم بین C°۷۰- و C°۱۵۰- است و به آن اجازه می‌دهد تا واکسن‌ها (حداقل ۱۰۰ دوز) را که نیاز به ذخیره‌سازی در دماهای فوق‌العاده پایین دارند، برای مدت زمان حداکثر ۳۰ روز حمل و ذخیره کند. با این حال، این برای ذخیره‌سازی بلندمدت واکسن‌های mRNA مناسب نیست، بنابراین زیرساخت برای توسعه واکسن‌های mRNA-LNP لیوفیلیزه شده در مقیاس بزرگ ممکن است هنوز برای آفریقا ضروری باشد. تجربه پاندمی کووید-۱۹ نشان داد که چگونه همکاری‌های بین‌المللی بین محققان، شرکت‌های بیوتکنولوژی و داروسازی، دولت‌ها، خیریه‌ها، سرمایه‌گذاران و سازمان‌های غیردولتی می‌تواند به توسعه واکسن‌ها و درمان‌ها کمک کند، اما همچنین یادآور نابرابری‌های جهانی در دسترسی به واکسن‌ها در کشورهای با درآمد پایین و متوسط است. برای آفریقا، دسترسی عادلانه به واکسن‌ها یک چالش دیرینه بوده است، زیرا بار بیماری‌های عفونی ناشی از بیماری‌های قابل پیشگیری با واکسن همچنان بالا است. آغاز پاندمی کووید-۱۹ وابستگی آفریقا به شرکای جهانی برای واکسن‌ها و درمان‌ها و نبود

زیرساخت‌های محلی برای آمادگی در برابر پاندمی‌ها و اپیدمی‌ها را برجسته کرد. برای ایجاد قابلیت‌های تولید واکسن محلی در کشورهای با درآمد پایین و متوسط، سازمان بهداشت جهانی (WHO) به همراه استخر حقایق دارویی (MPP) و ابتکار تسریع‌کننده عمل/COVAX برنامه انتقال فناوری mRNA را راه‌اندازی کرده است. هدف اصلی این برنامه ایجاد ظرفیت تولید واکسن mRNA کووید-۱۹ در سطح محلی است، با نام‌بردن از مصر، کنیا، نیجریه، سنگال، آفریقای جنوبی و تونس به عنوان اولین دریافت‌کنندگان این فناوری در آفریقا. در حالی که تمرکز اولیه بر تولید واکسن‌های کووید-۱۹ است، پلتفرم mRNA چندمنظوره است و می‌تواند در آینده برای واکسن‌ها و درمان‌های مختلف به کار رود (۱۸-۲۰).

مزایای تأسیس مراکز تولید واکسن mRNA در آفریقا واضح است. با این حال، پیاده‌سازی موفقیت‌آمیز این برنامه نیازمند حل چندین چالش فنی و اجتماعی-سیاسی است. برخی از ملاحظات مهم عبارتند از:

۱. مواد لازم برای تولید mRNA: این مواد به ندرت به طور محلی تولید می‌شوند و کشورهای آفریقایی معمولاً به واردات مواد شیمیایی مانند آنزیم‌ها و نوکلئوتیدهای اصلاح‌شده وابسته هستند. این موضوع به هزینه و پیچیدگی لجستیکی در خط تولید اضافه می‌کند.

۲. افزایش مهارت‌ها: برای افزایش ظرفیت انسانی با تخصص در زمینه‌های مرتبط با پلتفرم‌های mRNA، نیاز به آموزش و توانمندسازی است تا قابلیت‌های تولید واکسن در قاره ایجاد شود.

۳. وابستگی به مالکیت فکری: کشورهای آفریقایی عمدتاً به مالکیت فکری که در آنچه به عنوان شمال جهانی شناخته می‌شود، تولید می‌شود، وابسته هستند که آزادی عمل را محدود می‌کند. یک اولویت برای هاب واکسیناسیون mRNA آفریقایی تحت حمایت WHO و MPP، تولید IP جدید است که امکان تولید واکسن بدون محدودیت را فراهم کند

۴. مراکز تولید معتبر: تأسیسات تولید معتبر mRNA محدود هستند و ایجاد منابع مورد نیاز برای تولید در مقیاس بزرگ ضروری خواهد بود. یکی از مزایای تأسیس مراکز واکسن mRNA نسبت به سایر فناوری‌ها، فضای تولید نسبتاً کوچک آن است. توجه به اطمینان از رعایت استانداردهای بین‌المللی ضروری است.

۵. غلبه بر شک و تردید نسبت به واکسن‌ها: این مشکل منحصر به آفریقا نیست و ممکن است مانع از پذیرش گسترده فناوری‌های جدید شود.

اگرچه مشکلات فوق واقعی هستند و تهدیدی برای موفقیت برنامه محسوب می‌شوند، اما با همکاری و سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های محلی، آموزش و توسعه فناوری، می‌توان بر این چالش‌ها غلبه کرد و به دسترسی عادلانه‌تر به واکسن‌ها در آفریقا کمک کرد (۲۰-۲۳).

چالش های پیش روی فناوری mRNA

فناوری mRNA به عنوان یک روش نوین در تولید واکسن‌ها و درمان‌های ژنتیکی، پتانسیل‌های زیادی دارد، اما با چالش‌هایی نیز روبه‌رو است. در زیر به برخی از این چالش‌ها اشاره می‌کنم:

۱. پایداری و نگهداری:mRNA به طور طبیعی ناپایدار است و نیاز به شرایط خاصی برای نگهداری دارد. این مسأله می‌تواند توزیع و ذخیره‌سازی واکسن‌ها را دشوار کند.

۲. ایمنی و عوارض جانبی: واکسن‌های مبتنی بر mRNA ممکن است عوارض جانبی داشته باشند که نیاز به تحقیقات بیشتر برای ارزیابی ایمنی در درازمدت دارند

۳. تولید و هزینه: فرآیند تولید mRNA پیچیده و هزینه‌بر است. افزایش مقیاس تولید برای تأمین نیازهای جهانی یک چالش بزرگ است.

۴. پاسخ ایمنی: واکنش سیستم ایمنی به mRNA ممکن است متفاوت باشد و در برخی افراد پاسخ ضعیف‌تری ایجاد کند.

۵. محدودیت‌های درمانی: در حالی که mRNA در واکسن‌ها موفق بوده است، کاربرد آن در درمان بیماری‌های دیگر (مانند سرطان) هنوز در مراحل تحقیقاتی است و نیاز به توسعه و آزمایش بیشتری دارد.

۶. مسائل اخلاقی و اجتماعی: نگرانی‌های مربوط به استفاده از فناوری‌های ژنتیکی و تأثیرات آن بر روی نسل‌های آینده وجود دارد.

۷. تنظیمات و قوانین: نیاز به قوانین و مقررات جدید برای نظارت بر تولید و استفاده از واکسن‌های mRNA وجود دارد.

چشم انداز آینده

مانند mRNA، RNA خودتقویت‌کننده (saRNA) نه تنها دارای یک کلاهک ۵′، یک دم پلی-آ و نواحی غیرترجمه‌ای ۵′ و ۳′ است، بلکه پروتئین‌های غیرساختاری را نیز کدگذاری می‌کند که یک تکثیرکننده را تشکیل می‌دهند تا امکان تقویت پس از تحویل درون‌سلولی را فراهم کنند. مطالعات محدودی وجود دارد که به‌طور مستقیم واکسن‌های mRNA و saRNA را با استفاده از یک فرمولاسیون یکسان مقایسه می‌کنند. در مطالعاتی که توسط وگل و همکاران و بریتو و همکاران انجام شد، مشخص شد که saRNA حداقل ۶۴ برابر قوی‌تر از mRNA است. به‌علاوه، هنگام بررسی مستقیم فرمولاسیون‌های SARS-CoV-2، ما به‌طور مستقیم mRNA و saRNA را با همان فرمولاسیون استفاده‌شده در آزمایش‌های پیش‌بالینی/بالینی مقایسه کردیم و دریافتیم که saRNA بین ۶ تا ۱۰۰ برابر قوی‌تر از mRNA است. برای کمی‌سازی نیازهای حجم افزایش‌یافته واکسن‌های mRNA در مقایسه با واکسن‌های saRNA، فرض بر این بود که IVT (ترانسکریپتاز درون‌سلولی) mRNA و saRNA منجر به تولید

جرم یکسانی از یک حجم معادل و کارایی‌های کپسوله‌سازی می‌شود. پس از تولید ذرات، فرض بر این بود که هر دو mRNA و saRNA منجر به کارایی تصفیه یکسانی می‌شوند و بازده به‌طور خطی با حجم تولید افزایش می‌یابد. بر اساس مطالعات فوق، تولید saRNA به ۶ تا ۱۰۰ برابر RNA کمتری نیاز دارد و از آنجا که نسبت نیتروژن/فسفات (N/P) ثابت نگه داشته می‌شود، به ۶ تا ۱۰۰ برابر لیپید کمتری نیز نیاز دارد. بنابراین، در زمینه یک پاندمی، از نظر نظری ممکن است بتوان ۶ تا ۱۰۰ برابر دوزهای بیشتری از یک واکسن با همان حجم دسته‌ای تولید کرد و به‌طور متعاقب هزینه و زمان مورد نیاز برای تولید را کاهش داد. برای تأکید بر مزایای واکسن‌های saRNA، نیازهای حجم افزایش‌یافته واکسن mRNA فایزر/بیون‌تک و یک واکسن saRNA را مقایسه کردیم. هر دوز واکسن کووید-۱۹ فایزر/بیون‌تک شامل ۰٫۳ میلی‌لیتر است و در حال حاضر قیمت آن ۱۹٫۵۰ دلار آمریکا است. فرض بر این است که کل جمعیت شامل ۷٫۷ میلیارد نفر است و هر نفر دو دوز دریافت می‌کند، بنابراین مجموعاً به ۱۵٫۴ میلیارد دوز یا ۴٫۵ میلیون لیتر واکسن نیاز است. در مقایسه، ۴٫۵ میلیون لیتر می‌تواند دو استخر الماس اندازه الماس (۲۵۰۰ متر مکعب) را پر کند، در حالی که واکسن‌های saRNA که فرض می‌کنیم ۱۰۰ برابر قوی‌تر هستند، تنها به ۰٫۰۲ استخر الماس نیاز دارند. فرض بر این است که هزینه‌های تولید، که شامل مواد، RNA و تولید LNP می‌شود، به‌طور خطی افزایش می‌یابد، واکسیناسیون کل جمعیت با واکسن mRNA فایزر/بیون‌تک تقریباً ۱۵۰ میلیارد دلار هزینه خواهد داشت. در مقابل، با saRNA، این هزینه تقریباً ۱٫۵ میلیارد دلار خواهد بود. در نهایت، استفاده از saRNA برای تولید واکسن احتمالاً بار تولید و هزینه را به شدت کاهش خواهد داد(۲۳-۲۵).

چشم‌اندازها در مورد مدل تولید تجاری در حال تحول برای RNA-LNP

در حال حاضر، تولید بزرگ و متمرکز وضعیت موجود برای توسعه درمانی است. از آنجا که تولید دارو باید استانداردهای کیفیت و ایمنی بالایی را رعایت کند، هر سایت باید دانش، نیروی کار ماهر و زیرساخت‌های لازم برای برآورده کردن این الزامات را داشته باشد. با تشدید توسعه RNA، روند رو به رشد داروهای شخصی‌سازی شده که به ژنوتیپ‌های خاص بیماری‌ها اختصاص یافته‌اند، نیز افزایش خواهد یافت. این روند اجازه می‌دهد درمان‌هایی که برای بخش‌های کوچکی از جمعیت مؤثر هستند، و به‌طور قابل تصور درمان‌هایی برای افراد خاص ارائه شود.

علاوه بر این، به‌ویژه در طول یک پاندمی، چالش‌های زنجیره تأمین می‌تواند به دلیل قرنطینه‌ها، تعطیلی فرآیندهای بالادستی، کاهش نیروی کار به دلیل نگرانی‌های بهداشتی و سفر، منجر به اختلالات شدید در تأمین جهانی داروهای ضروری شود، علاوه بر کمبود اجزایی مانند ویال‌ها، فیلترهای جریان و سرنگ‌ها که همه اینها چالش‌های افزایش مقیاس را از تقاضای بی‌سابقه تولید واکسن نمایان می‌سازد. شکل -- نقشه‌ای از تأسیسات عمومی اعلام‌شده را نشان می‌دهد که در تولید واکسن‌های mRNA SARS-CoV-2 مدرنا و فایزر/بیون‌تک درگیر هستند. هر دو واکسن به یک شبکه از تأسیسات مختلف مستقر در ایالات متحده و اروپا وابسته هستند. با محدود شدن تولید به این دو منطقه، تأمین جهانی این واکسن‌ها از نسبتاً تعداد کمی از سایت‌های پر کردن/پایان‌دادن در مرزهای بین‌المللی توزیع شد. در پاسخ، چندین کشور از جمله استرالیا، کانادا، چین، سنگاپور، آفریقای جنوبی و کره جنوبی برنامه‌ها و شراکت‌هایی را برای امکان تولید داخلی داروهای mRNA اعلام کرده‌اند (۲۶).

موانع عمده برای آینده نزدیک

تسریع در توسعه درمان‌های mRNA به‌واسطه کووید-۱۹ چشمگیر بوده است، به‌طوری که مدرنا تنها ۶۳ روز پس از انتشار توالی‌های ژنوم SARS-CoV-2 وارد یک آزمایش بالینی شد. با وجود این فرآیند توسعه سریع، شرکت‌ها با چالش‌هایی در تولید انبوه واکسن‌ها برای پاسخگویی به تقاضای جهانی مواجه شده‌اند. در این زمینه، تأمین مقدار کافی لیپیدها که نقش اصلی را در انتقال mRNA به بدن ایفا می‌کنند، چالش‌برانگیز است. به‌عنوان مثال، واکسن فایزر-بیون‌تک تقریباً به ۱٫۵ تن لیپید کل برای ۱ میلیارد نفر (۲ میلیارد دوز واکسن) نیاز دارد که نشان‌دهنده افزایش قابل توجهی در تولید انبوه لیپیدها برای تأمین تقاضای جهانی واکسن است. به‌ویژه، لیپیدهای کاتیونی و PEG قابل یونیزه‌سازی اختصاصی دارای مراحل سنتز پیچیده‌ای هستند و به تخصص‌های تولید خاصی نیاز دارند. به‌طور کلی، مکان‌های معدودی برای تولید لیپیدها وجود دارد و فایزر یک قرارداد تأمین لیپید به مدت ۵ سال با Croda داشت، و بیون‌تک با Evonik و Merck KGaA توافق کرد، در حالی که Corden Pharma لیپیدها را برای مدرنا تأمین می‌کند. تولید mRNA نیز یک مانع عمده دیگر است؛ به‌عنوان مثال، واکسن‌های فایزر-بیون‌تک، مدرنا و کیورواک به ترتیب به ۶۰ کیلوگرم، ۲۰۰ کیلوگرم و ۲۴ کیلوگرم mRNA برای واکسیناسیون ۱ میلیارد نفر نیاز دارند. یک مطالعه درباره امکان‌سنجی تکنو-اقتصادی تولید واکسن‌های mRNA نشان داد که مقادیر تولید سالانه واکسن‌ها به‌طور قابل توجهی به دوز RNA بستگی دارد و مثالی شگفت‌انگیز ارائه داد: زمان تولید ۸ میلیارد دوز واکسن می‌تواند از ۲٫۶ ماه به ۸ روز کاهش یابد اگر دوز از ۱ میکروگرم به ۰٫۱ میکروگرم کاهش یابد. این کاهش دوز می‌تواند با واکسن‌های saRNA که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را با دوز کمتری نسبت به دوز mRNA فراهم کنند، تحقق یابد(۲۷-۳۰).

نتیجه گیری

ماژولار بودن داروهای RNA امکان سازگاری سریع فناوری را برای توسعه واکسن‌ها به منظور مبارزه با پاندمی کووید-۱۹

فراهم کرد. این ماژولار بودن همچنین انقلاب RNA را در صنعت بیوفارماسیوتیک به ارمغان خواهد آورد، زیرا پیشرفت‌های واکسنی برای تسریع در توسعه سایر درمان‌های ژنی و سلولی مبتنی بر RNA مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال ۲۰۲۱، انتشار مقالات و ثبت‌نام‌های آزمایش بالینی به‌طور چشمگیری افزایش یافت و تقاضا برای تولید RNA DS و LNP DP ایجاد کرد که قبلاً تحت فشار برای تأمین واکسن‌های SARS-CoV-2 در سطح جهانی بود. با این چالش‌های تولید و چالش‌های آینده، فرصت‌هایی برای نوآوری‌ها و فناوری‌های جدید به وجود می‌آید. فناوری‌هایی مانند saRNA می‌توانند دوز را تا ۱۰۰ برابر کاهش دهند و بدین ترتیب ظرفیت تولید زیرساخت موجود را افزایش دهند و اجازه دهند زیرساخت‌های جدید در مقیاس‌های کوچک‌تر ساخته شوند. تولید در مقیاس کوچک به ادغام تولید DP، فرمولاسیون DS و فعالیت‌های پر کردن/پایان‌دادن در یک مجموعه واحد کمک می‌کند، در حالی که مدل فعلی به‌طور جداگانه نیاز به حمل و نقل واسطه‌های عمده بین ایالت‌ها و کشورهای مختلف دارد. علاوه بر این، فناوری میکروفلودیک که قبلاً برای توسعه پیش‌بالینی RNA-LNPها تأسیس شده بود، به‌تازگی شاهد راه‌اندازی میکسرهای نسل جدید تجاری است که اجازه می‌دهد خروجی از یک میکسر به‌گونه‌ای مقیاس‌گذاری شود که مناسب تمام مراحل توسعه دارو باشد. روند ادغام مراحل تولید با اعلامیه‌های متعدد کشورها برای به‌دست‌آوردن ظرفیت تولید داروهای RNA داخلی در پاسخ به کمبود واکسن‌های SARS-CoV-2 که تنها در چند حوزه تولید می‌شدند، هم‌راستا است. این تأسیسات می‌توانند داروهایی را که جمعیت محلی نیاز دارد تولید کنند و اجازه دهند واکسن‌هایی که به گونه‌های منطقه‌ای هدف‌گذاری شده‌اند، به‌سرعت در شرایط پاندمی توسعه و تولید شوند. صرفه‌جویی‌های اقتصادی از این تأسیسات کوچک‌تر می‌تواند از طریق یک مدل تولید چندمحصولی به‌دست آید، جایی که توالی‌های مختلف RNA DS برای خاموش‌سازی ژن، جایگزینی پروتئین، واکسن‌ها و درمان‌های سلولی مهندسی‌شده RNA به‌صورت دیجیتالی ذخیره و به‌صورت درخواستی تولید می‌شوند. چنین مدلی همچنین می‌تواند اقتصاد تولید داروها برای بیماری‌های نادر را بهبود بخشد و نمایانگر یک گام اساسی به‌سوی تحقق آینده‌ای با داروهای RNA واقعاً شخصی‌سازی‌شده باشد

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Jirikowski GF, Sanna PP, Maciejewski-Lenoir D, Bloom FE. Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. Science. 1992;255(5047):996-8.
2. Weissman D, Karikó K. mRNA: fulfilling the promise of gene therapy. Mol Ther. 2015;23(9):1416.
3. Travieso T, Li J, Mahesh S, Mello JDFRE, Blasi M. The use of viral vectors in vaccine development. NPJ Vaccines. 2022;7(1):1-10.
4. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):1-24.
5. Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. Gene Ther. 2020;28(3-4):1-13.
6. Pollard C, Rejman J, De Haes W, Verrier B, Van Gulck E, Naessens T, et al. Type I IFN counteracts the induction of antigen-specific immune responses by lipid-based delivery of mRNA vaccines. Mol Ther. 2013;21(1):251-9.
7. Blakney A, Ip S, Geall A. An update on self-amplifying mRNA vaccine development. Vaccines. 2021;9(2):1-26.
8. Gustafsson C, Govindarajan S, Minshull J. Codon bias and heterologous protein expression. Trends Biotechnol. 2004;22(7):346-53.
9. Webster MW, Chen YH, Stowell JAW, Alhusaini N, Sweet T, Graveley BR, et al. mRNA deadenylation is coupled to translation rates by the differential activities of Ccr4-not nucleases. Mol Cell. 2018;70(6):1089-100.e8.
10. Vaidyanathan S, Azizian KT, Haque AKMA, Henderson JM, Hendel A, Shore S, et al. Uridine depletion and chemical modification increase Cas9 mRNA activity and reduce immunogenicity without HPLC purification. Mol Ther Nucleic Acids. 2018;12:530-42.
11. Mauro VP, Chappell SA. A critical analysis of codon optimization in human therapeutics. Trends Mol Med. 2014;20(11):604-13.
12. Karikó K, Ni H, Capodici J, Lamphier M, Weissman D. mRNA is an endogenous ligand for toll-like receptor 3. J Biol Chem. 2004;279(13):12542-50.
13. Hogan MJ, Pardi N. mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. Annu Rev Med. 2022;73:17-39.
14. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. Immunity. 2005;23 (2): 165-75.
15. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. Mol Ther. 2008;16(11):1833-40.

16. Morais P, Adachi H, Yu YT. The critical contribution of pseudouridine to mRNA COVID-19 vaccines. Front Cell Dev Biol. 2021;9:789427.
17. Ramanathan A, Robb GB, Chan SH. mRNA capping: biological functions and applications. Nucleic Acids Res. 2016;44(16):7511-26.
18. Henderson JM, Ujita A, Hill E, Yousif-Rosales S, Smith C, Ko N, et al. Cap 1 messenger RNA synthesis with co-transcriptional CleanCap® analog by in vitro transcription. Curr Protoc. 2021;1(2):e39.
19. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature. 2021;592(7853):283-9.
20. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature. 2020;586(7830):567-71.
21. Leppek K, Das R, Barna M. Functional 5′ UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017;19(3):158-74.
22. Yoshioka N, Gros E, Li HR, Kumar S, Deacon DC, Maron C, et al. Efficient generation of human iPSCs by a synthetic self-replicative RNA. Cell Stem Cell. 2013;13(2):246-54.
23. Mizuguchi H, Xu Z, Ishii-Watabe A, Uchida E, Hayakawa T. IRES-dependent second gene expression is significantly lower than cap-dependent first gene expression in a bicistronic vector. Mol Ther. 2000;1(4):376-82.
24. Hennecke M, Kwissa M, Metzger K, Oumard A, Kröger A, Schirmbeck R, et al. Composition and arrangement of genes define the strength of IRES-driven translation in bicistronic mRNAs. Nucleic Acids Res. 2001;29(16):3327-34.
25. Ko HL, Park HJ, Kim J, Kim H, Youn H, Nam JH. Development of an RNA expression platform controlled by viral internal ribosome entry sites. J Microbiol Biotechnol. 2019;29(1):127-40.
26. Hyde JL, Chen R, Trobaugh DW, Diamond MS, Weaver SC, Klimstra WB, et al. The 5′ and 3′ ends of alphavirus RNAs – non-coding is not non-functional. Virus Res. 2015;206:99-107.
27. Beissert T, Koste L, Perkovic M, Walzer KC, Erbar S, Selmi A, et al. Improvement of in vivo expression of genes delivered by self-amplifying RNA using vaccinia virus immune evasion proteins. Hum Gene Ther. 2017;28(12):1138-46.
28. Jensen S, Thomsen AR. Sensing of RNA viruses: a review of innate immune receptors involved in recognizing RNA virus invasion. J Virol. 2012;86(6): 2900-10.
29. Zhang Z, Ohto U, Shibata T, Krayukhina E, Taoka M, Yamauchi Y, et al. Structural analysis reveals that toll-like receptor 7 is a dual receptor for guanosine and single-stranded RNA. Immunity. 2016;45(4): 737-48.
30. Tanji H, Ohto U, Shibata T, Taoka M, Yamauchi Y, Isobe T, et al. Toll-like receptor 8 senses degradation products of single-stranded RNA. Nat Struct Mol Biol. 2015;22(2):109-15.