اکتشافات مربوط به اصلاحات بازهای نوکلئوزیدی، عامل موثری در تولید واکسن‌های mRNA مؤثر علیه COVID-19

● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سلامت سالمندی، کلینیک ژنتیک

● فرشته خلیل زاده

کارشناس ارشد سلولی مولکولی، کلینیک ژنتیک

چکیده

جایزه نوبل ۲۰۲۳ میلادی در پزشکی به کاتالین کاریکو[1] و درو وایزمن[2] به دلیل تولید واکسن COVID-19 بر پایه mRNA، اعطا شد. این دو دانشمند در اوایل دهه ۱۹۹۰ تحقیقات mRNA را به عنوان بستری برای درمان‌های جایگزین پروتئین آغاز کردند، اما به دلیل خواص التهابی، با مشکل مواجه شدند. کشف موفقیت آمیز آن‌ها در سال ۲۰۰۵ نشان داد که جایگزینی یوریدین[3] با سودوریدین[4]، mRNA را غیر ایمنی زا می‌کند. این امر راه را برای توسعه واکسن‌های مبتنی بر mRNA با سرعت بی‌سابقه‌ای هموار کرد و جان افراد بی‌شماری را در طول همه‌گیری COVID-19 نجات داد. هدف از این مقاله، بیان مکانیسم واکسن‌های تولید شده بر پایه mRNA و شرح تحقیقات انجام شده مرتبط با آن می‌باشد.

کلمات کلیدی: نوبل ۲۰۲۳، کووید-۱۹، تحقیقات، واکسن، بازهای نوکلئوتیدی،mRNA

شکل ۱: درو وایزمن و کاتالین کاریکو برندگان جایزه نوبل پزشکی ۲۰۲۳ میلادی

مقدمه

مفهوم استفاده از mRNA برای واکسیناسیون در داخل بدن، بیش از ۳۰ سال پیش مطرح شد، اما برای تبدیل این موضوع به واقعیت بالینی، باید بر موانع متعددی غلبه کرد. کشف کاتالین کاریکو و درو وایزمن، نقطه عطفی بود که نشان داد mRNA تولید شده با بازهای نوکلئوزیدی اصلاح

1- Katalin Kariko
2- Drew Weissman
3- Uridine
4- Pseudouridine

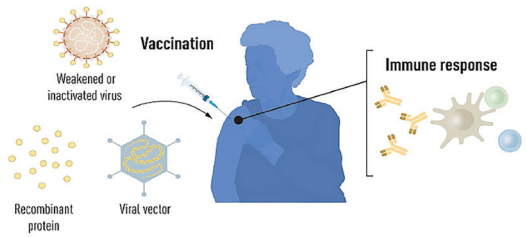
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

شـــده، از تشخیص ایمنی ذاتی فرار می‌کند و بیان پروتئین را بهبود می‌بخشد. این یافته‌ها، همراه با توسعه سیستم‌های کارآمد بـــرای دریافت mRNA در داخل بدن، تثبیت آنتی ژن اســـپایک SARS-CoV-2 و سرمایه گذاری صنعت و دولت، منجر به تأیید دو واکسن بسیار موفق COVID-19 مبتنی بر mRNA در اواخر سال ۲۰۲۰ شد. کشف توسط کاتالین کاریکو و درو وایزمن برای مناســـب ساختن ساختار واکسن mRNA برای استفاده بالینی در زمانی که بیش از همه مورد نیاز بود، بسیار مهم بود.

این کمک خارق العاده‌ای در پزشکی شناخته شد و راه را برای کاربردهای mRNA در آینده هموار کرد که در ادامه به ســـاختار واکسن‌های قبل و بعد کووید-۱۹ می‌پردازیم و همچنین روند تحقیقات طی شده را بررسی خواهیم کرد.

❑ ساختارهای واکسن ویروس قبل از COVID-19

اکثر واکســـن‌های ضد ویروســـی دارای مجوز، امروزه با تکنیک‌های سنتی مبتنی بر ویروس‌های کامل ضعیف شده یا غیرفعال شده تولید می‌شوند [۱](شکل ۱).



شکل ۲: روش‌های تولید واکسن قبل از همه گیری COVID-19 [۲۵]

واکسن‌های مورد اســـتفاده در حال حاضر از ویروس‌های ضعیف یا غیر فعال شده، اجزای پروتئین نوترکیب ویروسی، یا ناقل‌های ویروســـی که آنتی ژن‌های مورد نظر را تحویل می‌دهند (واکســـن‌های ناقل)، ســـاخته می‌شـــوند. رویداد واکسیناسیون باعث تحریک پاســـخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی ژن می‌شـــود که اگر فرد واکسینه شده بعداً در معرض پاتوژن زنده قرار گیرد، محافظت می‌کند [۳].

واکســـن‌های ویروسی زنده ضعیف شـــده، مانند واکسن ترکیبی ســـرخجه، اوریون، ســـرخک و واکسن ویروس تب زرد، آنتـــی بـــادی قوی و با عمر طولانی و ایمنی ناشـــی از ســـلول‌های T را القا می‌کنند. ماکس تیلر[5] در سال ۱۹۵۱، برای ساخت واکسن ویروس تب زرد جایزه نوبل پزشکی را دریافت کرد [۲]. بنابراین، محققان واکسن، مدت‌هاست به توسعه واکسن‌های زیر واحدی علاقه مند بوده‌اند که نیاز به کشت‌های ســـلولی در مقیاس بزرگ را با دریافت نوکلئیک اســـید (DNA یا mRNA) به طور مستقیم به گیرندگان واکســـن می‌زنند و از ظرفیت خودِ بدن برای تولید پروتئین اســـتفاده می‌کنند. این فرضیه وجود داشت که در دسترس بودن چنین ساختاری نه تنها ظرفیت جهان را برای ساخت واکســـن افزایش می‌دهد، بلکه تولید سریع‌تر و کم هزینه‌تر واکسن را در پاسخ به شیوع، تسهیل می‌کند.

❑ مطالعات اولیه بر روی واکســـن‌های مبتنی بر اسید نوکلئیک و ناقل ویروسی

یک مزیت بیولوژیکی این اســـت که علاوه بر پاســـخ‌های سلول‌های $CD4^+$ T محدود شده با آنتی بادی و کمپلکس اصلی ســـازگاری بافتی[6] (MHC) که توســـط ســـایر انواع واکســـن نیز ایجاد می‌شـــود، واکســـن‌های مبتنی بر ناقل ویروســـی و اسید نوکلئیک پتانسیل تحریک سیتوتوکسیک پاســـخ ســـلول‌های $CD8^+$ T را دارند. با این حال، با وجود مزایای بالقوه واکسن‌های مبتنی بر اسید نوکلئیک، این که آیا آن‌ها به خوبی تحمل می‌شوند و یا پاسخ ایمنی به اندازه کافی قوی را در انســـان تحریک می‌کنند تا نشـــان دهنده مسیری مناسب برای توسعه واکسن بالینی باشند، مشخص نیست. این مطالعات اولیه این زمینه را تحریک کرد و منجر به نمایش نتایج امیدوار کننده‌ای در مدل‌های حیوانی شد، امـــا بیش از دو دهه طول کشـــید تا اولین واکســـن مبتنی بر mRNA علیـــه عفونت در آزمایش‌های بالینی انســـانی آزمایش شود [۳،۴].

5- Max Theiler
6- Major Histocompatibility Complex

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

کشف mRNA و مکانیسم‌هایی برای رونویسی آزمایشگاهی

برای کشف پتانسیل کاربردهای مبتنی بر mRNA، یک سیستم کارآمد برای تولید و دستکاری mRNA مورد نیاز بود. پس از اکتشافات برجسته DNA به عنوان ماده ژنتیکی موروثی، جستجو برای مولکول میانی که از DNA هسته‌ای رونویسی شده و به ریبوزوم‌های سیتوپلاسم منتقل شده بود تا سنتز پروتئین را مشخص کند، آغاز شد. تقریباً در همان زمان، بینشی در مورد چگونگی تولید RNA از DNA توسط سلول‌ها از طریق کشف RNA پلیمراز به دست آمد [۵،۶].

پل کریگ[۷] و داگلاس ملتون[۸] با تکیه بر کشف RNA پلیمرازهای باکتریوفاژ را نشان دادند که mRNA مصنوعی را می‌توان در مقادیر زیادی در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از SP6 RNA پلیمراز و کلون‌های cDNA حاوی پروموتر SP6 تولید کرد [۷،۸]. علاوه بر این، mRNA ژن SP6 تولید شده در شرایط آزمایشگاهی هنگامی که به تخمک‌های قورباغه تزریق می‌شد، به طور مؤثر به پروتئین ترجمه شد[۷]. تقریباً در این زمان،T7 RNA پلیمراز توسط آزمایشگاه ویلیام استودیر[۹]کلون شد و با ثبت اختراع در سال ۱۹۸۴، به یک سیستم رونویسی آزمایشگاهی کارآمد و القایی تبدیل شد[۸].

RNA پلیمراز T7 چندین ویژگی سودمند، از جمله اتصال بسیار ویژه به پروموتر T7 و توانایی رونویسی RNA با سرعت بالا داشت. تلاش‌های مشابهی برای مهار ظرفیت رونویسی در شرایط آزمایشگاهی T7 RNA پلیمراز پیگیری شد. سیستم رونویسی آزمایشگاهی T7 به یک سیستم بدون سلول بسیار کارآمد برای تولید در مقیاس بزرگ هر mRNA مورد علاقه، با تأثیر عمده بر علم و بیوتکنولوژی، بهینه شد [۹].

انتقال mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی به سلول‌ها و بافت‌ها

فیلیپ فلگنر[۱۰] اولین لیپید کاتیونی را سنتز کرد و نشان داد که می‌تواند لیپوزوم های پایدار با اسیدهای نوکلئیک تشکیل دهد [۱۰]. لیپیدها دارای بار مثبت، هم گیر افتادن اسیدهای نوکلئیک با بار منفی از طریق تعاملات الکترواستاتیکی و همجوشی با غشاهای سلولی با بار منفی و در نتیجه انتقال به سلول‌ها را بهبود می‌بخشند. لیپوزوم‌های مبتنی بر لیپید کاتیونی (لیپوفکتین) زمینه ساز تحویل مهندسی شده DNA و RNA به سلول‌ها، شدند. لیپوفکتین برای انتقال mRNA رونویسی شده آزمایشگاهی به سلول‌های کشت شده برای نشان دادن تولید پروتئین مورد استفاده قرار گرفت و کاربردهای درمانی آینده را تشویق کرد.

با این حال، کاربردهای داخل بدن موجود زنده لیپوفکتین، عوارض جانبی ناخواسته‌ای را نشان داد و محققان به جستجو برای سیستم‌های تحویل بهبود یافته ادامه دادند. تشکیل این نانو ذرات لیپیدی[۱۱] (LNPs) در pH پایین دارای مزایای لیپیدهای کاتیونی در به دام انداختن مؤثر mRNA با بار منفی در داخل وزیکول‌ها بود [۱۱].

استفاده از mRNA برای تحویل پروتئین‌های درمانی

توانایی استفاده از تکنیک‌های زیست شناسی مولکولی جدید برای ایجاد واکسن‌های مبتنی بر mRNA یا درمان بیماری‌های انسانی با ارائه mRNA برای جایگزینی ژن‌های معیوب با ژن‌های کاربردی، یا با بیان بیش از حد یک پروتئین درمانی، علاقه زیادی را برانگیخت [۱۲]. در همین زمان، یک دانشمند مجارستانی در دانشگاه پن سیلوانیا، کاتالین کاریکو، شکل‌های مختلف RNA را با هدف بهینه سازی بیان پروتئین‌های درمانی آزمایش کرد. کاریکو انگیزه قوی برای پیشبرد ساختار mRNA داشت و به طور سیستماتیک اجزای مختلف mRNA رونویسی شده در محیط آزمایشگاه را برای شناسایی الزامات بیان پروتئین بهینه در سلول‌ها و

7- Paul Krieg
8- Douglas Melton
9- William Studier's Lab
10- Philip Felgner
11- Lipid Nano Particles

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

بافت‌ها بررسی کرد[۱۳]. در میان چندین یافته، او نشان داد که mRNA کمپلکس با لیپوفکتین که لوسیفراز را کد می‌کند، یک پروتئین گزارشگر، می‌تواند به مغز موش تحویل داده شود و او نشان داد که بیان بهبود می‌یابد زمانی که یک دم پلی (A) بلندتر به انتهای 3′ mRNA اضافه شود. کاریکو که از این نتایج دلگرم شد، به تلاش خود برای مناسب ساختن رویکرد mRNA برای استفاده بالینی ادامه داد.

تحویل mRNA به سلول‌های دندریتیک و نقش حس ذاتی

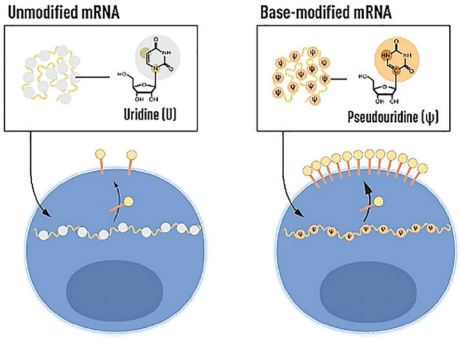
کاریکو و وایزمن با هم بررسی کردند که آیا mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی می‌تواند به سلول‌های دندریتی تحویل داده شود تا از پتانسیل ارائه آنتی ژن آن‌ها استفاده کند.

کاریکو و وایزمن نشان دادند که سلول‌های دندریتیک با mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی که پروتئین ساختاری HIV-1، به نام Gag را کد می‌کند، پاسخ سلول‌های T اولیه CD4 و CD8 را در شرایط آزمایشگاهی تحریک خواهد کرد [۱۴]. اتصال TLR به PAMP ها منجر به سیگنال دهی داخل سلولی و تولید سیتوکین های ضد ویروسی از جمله اینترفرون های نوع ۱ می‌شود که یک سیستم هشدار مؤثر برای تشخیص پاتوژن های ورودی است[۱۵]. در سال ۲۰۰۴، کاریکو و وایزمن گزارش دادند که mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی حاوی RNA دو رشته‌ای است که می‌تواند TLR3 را فعال کند و منجر به پاسخ سیتوکین شود[۱۶].

پیشرفت کاتالین کاریکو و درو وایزمن

آن‌ها نشان دادند که mRNA و tRNA یوکاریوتی، که در آن‌ها تغییرات بازهای نوکلئوتیدی فراوان است، پاسخ سیتوکین را تحریک نکردند در حالی که mRNA پروکاریوتی و رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی این کار را انجام داد. آن‌ها همچنین نشان دادند که ادغام پسودوریدین (Ψ)، ۵- متیل سیتیدین(m5C)، N-6 متیل آدنوزین (m6A)، ۵-متیلوریدین (m5U) یا ۲-تیوریدین (s2U) در mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی، فعال سازی پاسخ‌های التهابی را mRNA ها به سلول‌های دندریتیک اضافه شدند لغو کرد.

پس از کشف موفقیت آمیز خود مبنی بر اینکه ادغام بازهای اصلاح شده از فعال سازی ایمنی ناخواسته توسط mRNA رونویسی شده در شرایط آزمایشگاهی فرار می‌کند، کاریکو و وایزمن نشان دادند که mRNA حاوی پسودوریدین نیز به طور موثرتر ترجمه شده است و منجر به تولید پروتئین بالاتر در سلول‌هایی می‌شود که mRNA را گرفته‌اند [۱۷]. ترجمه پروتئین این تیم نشان داد که استفاده از بازهای اصلاح شده باعث کاهش فعال شدن PKR و بهبود تولید پروتئین می‌شود [۱۸](شکل ۳).



شکل ۳. بیان پروتئین بالاتر از mRNA تغییر یافته در شرایط in vitro رونویسی شده با باز نوکلئوتیدی [۲۵]

تحقیقاتی که منجر به ساخت واکسن‌های mRNA علیه COVID-19 شد

در سال ۲۰۱۷، اولین واکسن مبتنی بر mRNA علیه بیماری عفونی، هاری، در آزمایش‌های بالینی آزمایش شد [۱۹]. در سال ۲۰۱۷، مدرنا از آغاز کارآزمایی بالینی با واکسن مبتنی بر mRNA علیه ویروس زیکا خبر داد. همچنین دو آزمایش بالینی فاز ۱ را برای ارزیابی ایمنی و ایمنی زایی واکسن mRNA خود در برابر ویروس آنفلوانزا H10N8 و H7N9، دو سویه آنفلوانزای پرندگان با پتانسیل همه گیر، آغاز کرد. شکل تثبیت شده با پیش فیوژن سنبله SARS-CoV-2 در واکسن‌های mRNA

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

تولید شـــده توسط فایزر و مدرنا و همچنین در واکسن ناقل توســـط جانسن و واکســـن مبتنی بر پروتئین ساخته شده توسط نواواکس استفاده شد[۲۰،۲۱].

❑ فرا رسیدن زمان تولید واکسن‌های mRNA

شـــرکت بیوتک که در ســـال ۲۰۰۸ تأسیس شد، هدف توســـعه واکسن‌های شخصی سازی شده سرطان را داشت و شرکت مدرنا که در سال ۲۰۱۰ تأسیس شد، برنامه‌ریزی کرد تا از ســـاختار mRNA برای برنامه ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک به سلول‌های پر توان و ارائه پروتئین‌های درمانی، به عنوان مثال برای ترمیم بافت آســـیب دیده استفاده کند. در ســـال ۲۰۱۲، تیم کیـــورواک[12] برانگیختن پاســـخ‌های ایمنی محافظتـــی در برابر عفونت ویـــروس آنفولانزا را در چندین مدل حیوانی گزارش کـــرد، کارآزمایی های فاز ۳، که بر اســـاس نتایج به دست آمده پس از دو واکسیناسیون mRNA بودند، نشـــان دادند که ســـطح محافظت در برابر علائم COVID-19 بســـیار بالا بوده است. ۹۵ درصد برای واکسن فایزر و ۹۴ درصد برای واکسن مدرنا در سال گذشته نشان داد که ســـاختار mRNA برای تولید واکسن‌های به روز شده با سرعتی که در حال حاضر با سایر ساختار واکسن مطابقت ندارد، قابل قبول است [۲۲].

❑ آیا بازهای اصلاح شده برای همه کاربردهای mRNA بالینی مورد نیاز است؟

سطح قابل قبول واکنش زایی باید برای هر محصول خاص واکسن تعیین شود و این بســـتگی به میزان مزیت القای یک پاسخ محافظتی دارد. خوری[13] و همکاران گزارش داد که اثرات محافظتی همه واکسن‌های کووید-۱۹ که نتایج آن‌ها تا اواســـط سال ۲۰۲۱ در دســـترس بود، با میانگین تیتر آنتی بادی خنثـــی کننده علیه ویروس پایه گذار که در هر یک از کارآزمایی ها استخراج شد، همبستگی دارد [۲۳،۲۴].

❑ نتیجه گیری

چندین واکسن دیگر علیه SARS-CoV-2، بر اساس روش‌هـــای مختلف، نیز به ســـرعت معرفی شـــدند و در مجموع، بیش از ۱۳ میلیارد دوز واکســـن کووید-۱۹ در سراســـر جهان تزریق شده است. واکسن‌ها جان میلیون‌ها نفر را نجات داده و از بیماری‌های شدید در بسیاری دیگر جلوگیری کرده‌اند و به جوامع اجازه می‌دهند تا به شرایط عادی زندگـــی بازگردند. برندگان جایزه نوبل امســـال از طریق اکتشافات اساســـی خود در مورد اهمیت تغییرات بازهـــای نوکلئوتیدی در mRNA، نقـــش مهمی در این تحول دگرگون کننده داشتند.

نتایـــج حاکـــی از آن اســـت کـــه اســـتفاده از بازهای نوکلئوتیدی تغییر یافته در mRNA رونویســـی شده، در محیط آزمایشگاهی که SARS-CoV-2 را کد می‌کند، بـــرای توســـعه واکســـن‌های mRNA کـــه می‌توانند در دوزهای بالا برای محافظت در برابر COVID-19 تجویز شوند، حیاتی است.

12- CureVac
13- Khoury

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]

References:

1- Stanley, M., Tumour virus vaccines: hepatitis B virus and human papillomavirus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2017. 372(1732).

2- Woolsey, C. and T.W. Geisbert, Current state of Ebola virus vaccines: A snapshot. PLoS Pathog, 2021. 17(12): p. e1010078.

3- Johanning, F.W., et al., A Sindbis virus mRNA polynucleotide vector achieves prolonged and high level heterologous gene expression in vivo. Nucleic Acids Res, 1995. 23(9): p. 1495-501.

4- Zhou, X., et al., Self-replicating Semliki Forest virus RNA as recombinant vaccine. Vaccine, 1994. 12(16): p. 1510-4.

5- Hurwitz, J., A. Bresler, and R. Diringer, The Enzymic Incorporation of Ribonucleotides into Polyribonucleotides and the Effect of DNA. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1960. 3(1): p. 15-19.

6- Weiss, S.B. and L. Gladstone, A Mammalian System for the Incorporation of Cytidine Triphosphate into Ribonucleic Acid. Journal of the American Chemical Society, 1959. 81(15): p. 4118-4119.

7- Krieg, P.A. and D.A. Melton, Functional messenger RNAs are produced by SP6 in vitro transcription of cloned cDNAs. Nucleic Acids Res, 1984. 12(18): p. 7057-70.

8- Melton, D.A., et al., Efficient in vitro synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter. Nucleic Acids Res, 1984. 12(18): p. 7035-56.

9- Studier, F.W. and B.A. Moffatt, Use of bacteriophage T7 RNA polymerase to direct selective high-level expression of cloned genes. J Mol Biol, 1986. 189(1): p. 113-30.

10- Tabor, S. and C.C. Richardson, A bacteriophage T7 RNA polymerase/promoter system for controlled exclusive expression of specific genes. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. 82(4): p. 1074-8.

11- Felgner, P.L., et al., Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. 84(21): p. 7413-7.

12- Malone, R.W., P.L. Felgner, and I.M. Verma, Cationic liposome-mediated RNA transfection. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. 86(16): p. 6077-81.

13- Jirikowski, G.F., et al., Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. Science, 1992. 255(5047): p. 996-8.

14- Kariko, K., A. Kuo, and E. Barnathan, Overexpression of urokinase receptor in mammalian cells following administration of the in vitro transcribed encoding mRNA. Gene Ther, 1999. 6(6): p. 1092-100.

15- Weissman, D., et al., HIV gag mRNA transfection of dendritic cells (DC) delivers encoded antigen to MHC class I and II molecules, causes DC maturation, and induces a potent human in vitro primary immune response. J Immunol, 2000. 165(8): p. 4710-7

16- Hemmi, H., et al., A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. Nature, 2000. 408(6813): p. 740-5.

17- Kariko, K., et al., Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. Mol Ther, 2008. 16(11): p. 1833-40.

18- Anderson, B.R., et al., Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. Nucleic Acids Res, 2010. 38(17): p. 5884-92.

19- Anderson, B.R., et al., Nucleoside modifications in RNA limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L. Nucleic Acids Res, 2011. 39(21): p. 9329-38.

20- Petsch, B., et al., Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. Nat Biotechnol, 2012. 30(12): p. 1210-6.

21- Bahl, K., et al., Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. Mol Ther, 2017. 25(6): p. 1316-1327.

22- Feldman, R.A., et al., mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. Vaccine, 2019. 37(25): p. 3326-3334.

23- Khoury, D.S., et al., Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med, 2021. 27(7): p. 1205-1211.

24- Barbier, A.J., et al., The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. Nat Biotechnol, 2022. 40(6): p. 840-854.

25-https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04]