

mRNA-ROKOTTEET

Eero Sillanpää

LuK-tutkielma

Bio-organinen kemia

Kemian laitos

Turun yliopisto

Tammikuu 2026

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun
alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Kemian laitos

SILLANPÄÄ EERO: mRNA-rokotteet

LuK-tutkielma, 19.s; 0 liites.

Kemia

Tammikuu 2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

mRNA-rokotteet ovat rokotetyyppi, joka perustuu perinteisten rokotteiden tavoin immuniteetin saavuttamiseen immuunivasteen avulla. Perinteisissä rokotteissa immuunivaste saavutetaan injektoidaan soluun patogeenin eli taudinaiheuttajan osia, kun taas mRNA-rokotteissa soluun injektoidaan mRNA-molekyylit, jotka sisältävät ohjeet halutun antigeenin, kuten viruksen piikkiproteiinin valmistamiseksi. Solun ribosomit tulkitsevat mRNA:n ja valmistavat sen mukaisen proteiinin, jonka solu tunnistaa vieraaksi aiheuttaen immuunivasteen ja siten vasta-ainetuotannon, mikä johtaa immuniteettiin.

mRNA tarvitsee kuljettajan päästäkseen solun sisälle, sillä se on liian suuri molekyylit kulkeutuakseen solukalvon lävitse passiivisella diffuusiolla. Kuljettaja myös suojaa mRNA:ta sitä pilkkovilta entsyymeiltä ja mahdollisesti parantaa myös mRNA:n vakautta ja translaatiota riippuen käytettävästä kuljettajasta. Yleisimmät käytettävät kuljettajat koostuvat lipideistä, joista liposomien nanopartikkelit ovat tämän hetken edistyneimmät kuljettajat. Kuljettajan ohella mRNA-rokotteiden vakauteen ja translaatiotehokkuuteen vaikuttaa mRNA:n rakenne, ja etenkin ne rakenteen osa-alueet, jotka eivät sisällä informaatiota sisältäviä kodoneita.

mRNA-rokotteita käytettiin SARS-CoV-2:ta vastaan Covid-19 pandemiassa, mikä oli niiden ensimmäinen laaja käyttötarkoitus. mRNA-rokotteet ovat melko uusi rokotetyyppi, joiden kehitys on tapahtunut enimmäkseen viimeisen viidentoista vuoden aikana. mRNA-rokotteilla on valtava terapeuttinen potentiaali, sillä niiden on havaittu toimivan tartuntatautien ohella myös esimerkiksi syövän hoidossa.

Avainsanat: mRNA-rokotteet, immuunivaste, kuljettaja

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
2. mRNA-rokotteiden historia ja kehitys	2
3. Toimintaperiaate	4
3.1. mRNA:n kuljettajat	5
3.2. mRNA:n rakenne	7
3.3. Nukleosidien modifikaatiot	8
4. Tutkimus ja käyttö tällä hetkellä	11
4.1. SARS-CoV-2 mRNA-rokotteet	11
4.2. mRNA-rokotteiden tutkimuskohteet	14
5. Tulevaisuuden sovellukset	15
6. Yhteenveto	16
7. Viitteet	17

Lyhenneluettelo

RNA – ribonukleiinihappo

DNA - deoksiribonukleiinihappo

mRNA – lähetti-RNA

tRNA – siirtäjä-RNA

rRNA- ribosomaalinen RNA

RNA:asi – ribonukleaasi

LNP – liposomi nanopartikkelit

SAM – self amplifying mRNA

RNAi – RNA-interferenssi

SARS-CoV – severe acute respiratory syndrome coronavirus

LP – lipoplex

UTR – untranslated region

ORF – open reading frame

BNT162b2 – Pfizer-BioNTech koronavirusrokote

mRNA1273 – Moderna koronavirusrokote

APC – antigen presenting cell

1. Johdanto

mRNA-rokotteet ovat rokotetyyppi, joilla pyritään tuottamaan immuniteetti haluttua tautia tai virusta vastaan. Toisin kuin perinteisissä rokotteissa, joiden toiminta perustuu patogeenin eli taudinaiheuttajan osien injektointiin soluun immuunivasteen ja siten immuunipuolustuksen käynnistämiseksi, mRNA rokotteissa solun sytosoliin eli solulimaan injektoidaan mRNA molekyyli, joka sisältää eräänlaiset ohjeet halutun antigeenin, kuten viruksen piikkiproteiinin valmistamiseksi.¹ Solun ribosomit tulkitsevat mRNA:n ja valmistavat sen mukaisen proteiinin. Tämä aikaansaa solussa immuunivasteen, mikä johtaa edelleen immuniteettiin haluttua tautia vastaan.¹

Päästäkseen solun sisään negatiivisesti varautuneen fosfolipidikalvon lävitse mRNA tarvitsee kuljettajan, sillä se on itsessään liian suuri molekyyli kulkeutumaan kalvon läpi passiivisella diffuusiolla.² Lisäksi solujen ulkopuoliset RNA:asit eli ribonukleaaasit hajottaisivat puhtaan RNA:n ilman suojausta.^{2,3} mRNA-rokotteille on siksi kehitetty paljon erilaisia kuljettajatyyppejä, sillä toimiakseen halutulla tavalla, mRNA:n on päästävä ehjänä soluun. Kuljetukseen voidaan käyttää esimerkiksi kationisia liposomikomplekseja, liposomien nanopartikkeleja eli LNP:ta, polymeereja sekä muita nanopartikkeleita, mitkä lasketaan ei-virusperäisiksi vektoreiksi.² Virusperäisissä vektoreissa käytetään puolestaan hyödyksi vaaratonta modifioitua versiota viruksesta. mRNA rokotteen kuljetusmekanismi vaikuttaa suuresti sen tehoon ja toimintaan ja siksi kuljetusmekanismit ovat yksi mRNA rokotteiden tärkeimmistä kehityskohteista.^{2,3}

mRNA-rokotteet voidaan jakaa kahteen eri tyyppiin: ei-replikoituihin (nonreplicating/conventional) ja itseään vahvistaviin (self amplifying mRNA) SAM-rokotteisiin.^{2,3} Ei-replikoituvat rokotteet sisältävät vain ohjeet halutun antigeenin valmistamiseksi, kun taas itseään vahvistavat rokotteet sisältävät myös viruksesta peräisin olevan RNA:n kopiointirakenteen mahdollistaen solunsisäisen RNA:n vahvistumisen ja siten paremman proteiinin ilmentymisen.²⁻⁴

Perinteisiin rokotteisiin verrattuna mRNA-rokotteet ovat melko uusi rokotetyyppi. Idea käyttää mRNA:ta lääketieteellisiin tarkoituksiin on peräisin 1990-luvun alusta.² Niistä tuli kuitenkin tieteellisesti relevantteja vasta 2000-luvun alussa, sillä yksi alkuperäisistä mRNA:n käytön ongelmista oli sen epävakaus ja alttius hajota RNA:asin vaikutuksesta.^{1,2} Tähän ongelmaan löytyi kuitenkin osittainen ratkaisu 2000-luvun alussa RNA-interferenssin eli RNAi:n löytymisen myötä. Se sai tiedemaailman kiinnostumaan RNA:n sovelluksista lääketieteessä ja johti pian mRNA-rokotteiden kehittämiseen.²

mRNA-rokotteet ovat olleet relevantteja pitkälti 2000-luvun alusta saakka niiden potentiaalinen vuoksi, mutta etenkin lähivuosina niiden merkitys ja huomio on korostunut entisestään Covid-19 pandemian myötä.¹ mRNA-rokotteita oli kehitetty ja testattu pandemian alkaessa 2019 jo yli kymmenen vuotta, mutta SARS-CoV-2:ta vastaan kehitetyt mRNA-rokotteet olivat ensimmäinen laaja käyttötarkoitus.¹ SARS-CoV-2:ta varten valmistetut rokotteet kehitettiin mRNA-rokotteina pitkälti niiden etujen takia vallitsevassa maailmantilanteessa. Perinteisiin rokotteisiin verrattuna mRNA-rokotteet ovat halpoja ja nopeita niin kehittää kuin valmistaa.² Lisäksi mRNA-rokotteet eivät sisällä patogeenin osia, joten riskiä virustartuntaan tai insertiomutageneesiin ei ole.³

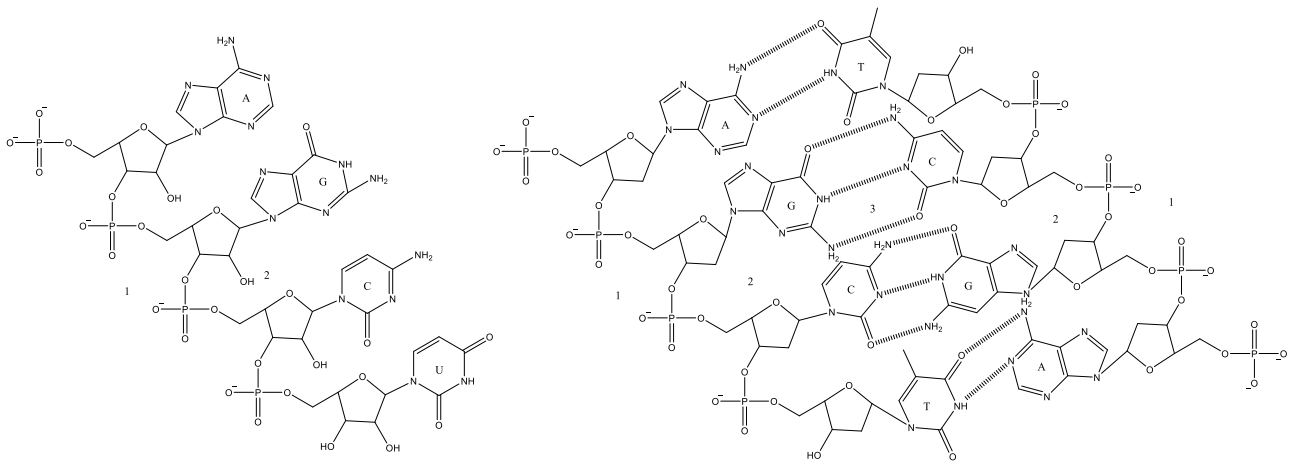
Virustaudit eivät ole ainoa mahdollinen käyttökohde mRNA-rokotteille. Niitä voidaan käyttää myös terapeuttisesti esimerkiksi syöpää ja ei kohdistettuja geenitauteja vastaan.^{2,3} mRNA-rokotteilla on siis lupaavat tulevaisuuden näkymät sovelluksien kannalta. mRNA-rokotteiden suurimmat haasteet ovat edelleen RNA:n epävakaus sekä translaatiotehokkuus solussa.²

2. mRNA-rokotteiden historia ja kehitys

RNA, eli ribonukleiinihappo on polymeeri, joka koostuu hyvin samankaltaisen molekyylin DNA:n eli deoksiribonukleiinihapon tavoin nukleotideista.⁵ Nukleotidit ovat RNA:n ja DNA:n perusosia, jotka koostuvat kolmesta osasta: fosfaattisillasta, emäksestä ja sokerista. RNA:n ja DNA:n erottaa rakenteellisesti niiden sokeriosat, riboosi RNA:lla ja deoksiriboosi DNA:lla, sekä yksi neljästä nukleoemäksestä, urasiili RNA:lla ja tymiini DNA:lla. Lisäksi DNA esiintyy kaksijuosteisena molekyylinä, jossa kahden juovan emäsosat ovat liittyneet toisiinsa vetysidoksilla. RNA puolestaan on useimmiten yksijuosteinen molekyyli.⁵ RNA:n ja DNA:n kyky sisältää biologista informaatiota perustuu järjestykseen, jossa nukleoemäkset, adeniini, guaniini, sytosiini, tymiini ja urasiili niissä esiintyvät.^{5,6} Kolmen nukleoemäksen sarjaa kutsutaan kodoniksi. Nukleoemäkset pyrkivät muodostamaan aina tiettyjä pareja. Adeniini muodostaa parin joko tymiinin tai urasiilin kanssa ja guaniini muodostaa parin sytosiinin kanssa.^{5,6}

DNA:n tehtävä eliöissä on muodostaa genomi, eli geeniperimä, kun taas RNA:lla on monia eri biologisia tehtäviä.^{5,6} Lähetti-RNA eli mRNA sisältää proteiinisynteesin vaatiman informaation nukleoemäsjärjestyksessään.⁵ Siirtäjä-RNA eli tRNA auttaa proteiinisynteesissä tulkitsemalla mRNA:n nukleoemäkset ja liittämällä muodostuvaan aminohappoketjuun kutakin kodonia vastaavan aminohapon.⁵ Ribosomaalinen-RNA eli rRNA muodostaa ribosomit, joiden pinnalla proteiinisynteesi tapahtuu.⁵ Tavallisimmin solut valmistavat proteiineja DNA:n sisältämän

informaation mukaan, joka kopioidaan ensin mRNA:ksi transkriptioksi kutsutussa tapahtumassa.⁷ Transkriptio tapahtuu RNA-polymeraasi nimisen entsyymin avulla.⁷ mRNA:n tulkintaa ribosomien pinnalla ja proteiinin valmistusvaihetta kutsutaan puolestaan translaatioksi.³ RNA:n ja DNA:n kemialliset rakenteet on esitetty **kuvassa 1**.



Kuva 1. RNA:n (vasemmalla) ja DNA:n (oikealla) kemialliset rakenteet. Kuvassa on merkitty nukleinihappojen tärkeät rakenteet; fosfaattisillat (1), sokeriosat (2), DNA:n juosteiden väliset vetysidokset (3) ja nukleoemäkset: adeniini (A), guaniini (G), sytosiini (C), urasiili (U) ja tymiini (T).

RNA:n mahdollinen käyttö lääketieteessä huomattiin 1990-luvun alussa, kun hiirissä havaittiin proteiinituotantoa repressio-geeni mRNA:n injektioimisen jälkeen.^{2,8} Koska RNA oli kuitenkin altis hajoamaan elimistössä RNA:asiin vaikutuksesta, ja mRNA:n saamisessa solun sisälle ehjänä oli haasteita, olivat sen ajan sovelluskohteet rajalliset, eikä aiheesta tapahtunut merkittävää edistystä vähään aikaan.²

RNA:n lääketieteellisen käytön tutkimuksessa tapahtui vuonna 2006 läpimurto, kun tutkijat Andrew Fire ja Craig Mello saivat Nobelin palkinnon geeniekspression hiljentävän mekanismin, RNA-interferenssin eli RNAi:n löytämisestä vuosituhaten vaihteessa.^{2,9} Tämä johti RNA:n terapeuttisen käytön tutkimuksen merkittävään lisääntymiseen.² Itse rokotteet seurasivat pian perässä, sillä tutkimuksen kehittymisen ohella, myös teknologia oli kehittynyt merkittävästi 1990-luvun alusta. Merkittävä osa mRNA-rokotteiden tutkimuksesta onkin siksi tapahtunut viimeisen kymmenen vuoden aikana, sillä vasta lähivuosina on onnistuttu kehittämään mRNA:lle sopivia kuljettajia solukalvon läpäisemiseksi ja mRNA:n vakautta on saatu parannettua, vaikka se on edelleen suuri

ongelma mRNA-rokotteiden kehityksessä. RNA-sekvenssiä muovaamalla ollaan saatu parannettua myös mRNA:n translaatiota solussa.³

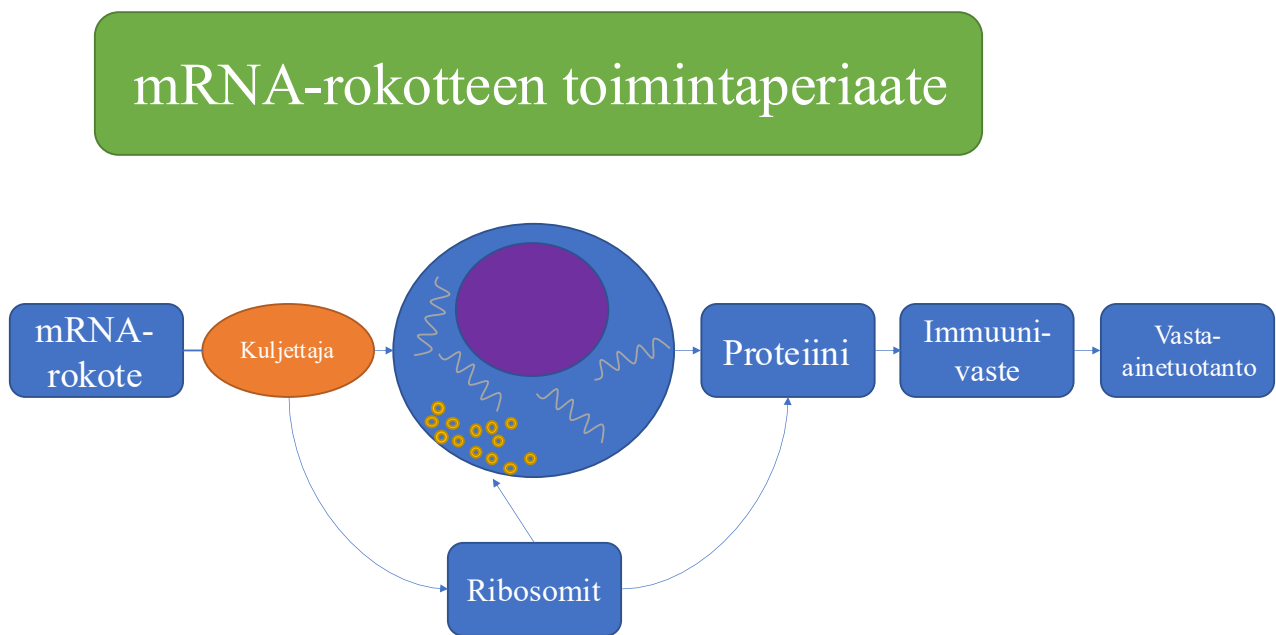
Kun mRNA rokotteiden suurimpiin ongelmiin eli mRNA:n epävakauteen ja translaatioon löydettiin ainakin osittaisia ratkaisuja, sai se suuret yritykset kuten Pfizerin ja BioNTechin kiinnostumaan RNA:n terapeuttisesta käytöstä.² Suurten yritysten kiinnostusta mRNA-rokotteisiin selittää niiden valtavan potentiaalinen ja tulevaisuuden sovelluksien ohella myös niiden edut perinteisiin rokotteisiin verrattuna. mRNA-rokotteiden kehittäminen ja valmistaminen on halvempaa ja nopeampaa kuin muiden rokotteiden.² Tämä mahdollistaa laajan kokoluokan massatuotannon ja on yksi syy sille, miksi Covid-19 pandemian alkaessa SARS-CoV-2:ta varten kehitetyt rokotteet olivat mRNA-rokotteita, toisen syyn ollessa se, että kokeellisia mRNA-rokotteita oltiin jo aiemmin kehitetty ja tutkittu muita viruksia, kuten zikaa, ebolaa, influenssaa ja alkuperäistä SARS-virusta SARS-CoV-1:tä vastaan.¹

3. Toimintaperiaate

mRNA-rokotteiden toiminta perustuu solun ribosomien eli proteiinisynteesistä vastaavien soluelimien kykyyn tulkita RNA:ta ja valmistaa sen perusteella aminohapoista proteiineja. Eräs mRNA:n etu DNA-rokotteisiin verrattuna on, että mRNA:n ei tarvitse päästä tuman sisään transkriptiota varten, vaan se siirtyy suoraan translaatioon soluun päästyään.¹⁰ mRNA ei sellaisenaan sovellu käytettäväksi rokotteessa kovin hyvin, sillä se ei kokonsa vuoksi kykene läpäisemään solukalvoa, ja on altis hajoamaan eliössä RNA:asiensa vaikutuksesta.^{2,3} mRNA tarvitsee tästä syystä kuljettajan, joka suojelee sitä RNA:asiensa vaikutukselta ja saattaa sen solukalvon läpi sytosoliin. Mahdollisia kuljettajia mRNA:lle on monenlaisia ja niillä on suuri vaikutus esimerkiksi mRNA:n translaatioon ja siten rokotteen tehokkuuteen ja toimintaan.^{2,3} Kuljettajat jaetaan virusperäisiin kuljettajiin ja ei-virusperäisiin kuljettajiin.^{2,3} Osa mahdollisista kuljettajista sopii paremmin tiettyihin käyttötarkoituksiin kuin toiset.

Läpäistyään solukalvon ja päädyttyään sytosoliin, solun ribosomit tulkitsevat mRNA:n eli tapahtuu translaatio, ja kokoavat sen ohjeiden mukaisen proteiinin liittämällä aminohappoja toisiinsa.³ Proteiinin tehtävä on läsnäolollaan aiheuttaa immuunivaste eli toimia antigeeninä. Siksi haluttu antigeeninä toimiva proteiini on usein esimerkiksi viruksen piikkiproteiini, joka on itsessään vaaraton, mutta solu tunnistaa sen vieraaksi, mikä aiheuttaa immuunivasteen.^{2,11} Immuunivasteen myötä käynnistyy vasta-ainetuotanto ja T- ja B-solut oppivat tunnistamaan halutun antigeenin, mikä

johtaa edelleen immunitettiin. mRNA itsessään tuhoutuu solujen toimesta proteiinisynteesin jälkeen.^{1,12} mRNA-rokotteen toimintaperiaate on havainnollistettu **kuvassa 2**.



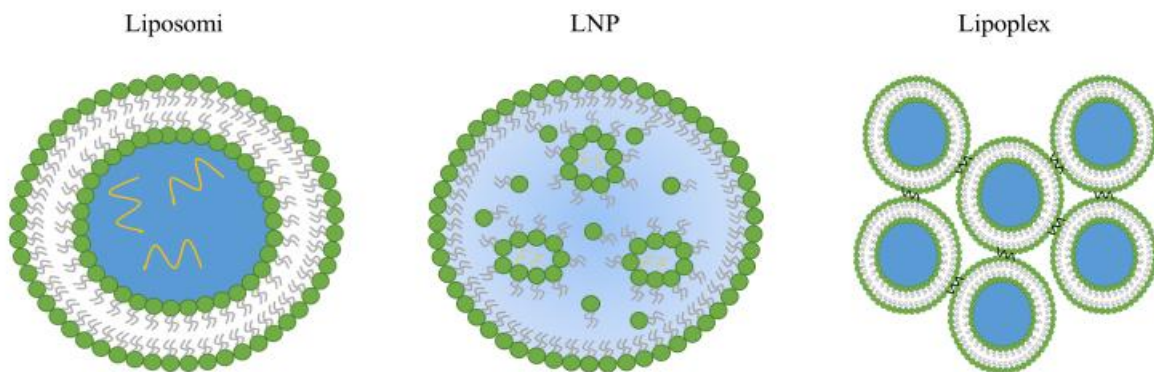
Kuva 2. mRNA-rokotteen toimintaperiaate¹

3.1 mRNA:n kuljettajat

Ensimmäiset kehitetyt kuljettajat mRNA-molekyylille olivat kationisia liposomikomplekseja.² Rakkulan muotoiset liposomit koostuvat yhdestä tai useammasta fosfolipidikerroksesta, joiden sisällä on vesiydin.² Negatiivisesti varautunut mRNA ja positiivisesti varautunut kationinen liposomi reagoivat toistensa kanssa elektrostaattisesti muodostaen lipoplexin (LP), monikerroksisen kystisen kompleksin.² Lipoplex kykenee suojaamaan mRNA:ta RNA:asien vaikutukselta, mutta koska lipoplex itsessään on positiivisesti varautunut, on sillä taipumus reagoida muiden negatiivisesti varautuneiden molekyylien kanssa elimistössä, ja ne joutuvat helposti immuunisolujen sieppaamaksi.² Tämä laskee LP:n tehoa kuljettajana huomattavasti.²

Tämän hetken edistyneimmät kuljettajat ovat liposomien nanopartikkeleita eli LNP:ta, joita käytettiin alun perin hyödyksi RNA-interferenssissä.² Ne koostuvat niin ikään vesiytimestä, johon RNA sijoitetaan, jota ympäröi kaksoiskerros, joka koostuu kationisista lipideistä, apulipideistä, kolesterolista ja polyetyleeniglykolista (PEG).^{2,13,14} Toisin kuin liposomeissa, LNP:t sisältävät lipidejä myös ytimessään.¹⁴ LNP parantaa mRNA-rokotteen tehokkuutta huomattavasti ja niitä

käyttämällä saadaan aikaan myös vahvempi immuunivaste.² LNP:n ominaisuudet vaihtelevat niiden valmistajan mukaan ja niiden tarkat koostumukset ovat yrityssalaisuuksia.¹² Niiden yleisiä ominaisuuksia ovat tehokas suojaus RNA:aseja vastaan, nopea translaatio ja siten myös nopea immuunivaste. mRNA:ta sisältävän LNP:n koko on noin 60-100 nm.¹⁴ Lipidipohjaiset kuljettajat on esitelty **kuvassa 3**.



Kuva 3. mRNA:n lipideistä koostuvat kuljettajat.^{13,14}

Kuljetukseen voidaan käyttää LNP:n lisäksi myös muita nanopartikkeleita kuten bioepäorgaanisia ferritiininanopartikkeleita.² Muun tyyppisillä nanopartikkeleilla kuten verihituleiden solukalvolla päällystetyillä nanopartikkeleilla (PNP) on huomattu olevan hyötyä kuljettajina etenkin syöpää ja kasvaimia vastaan käytettäessä, sillä niiden on havaittu estävän etäpesäkkeitä ja viivyttävän kasvaimien kasvua.²

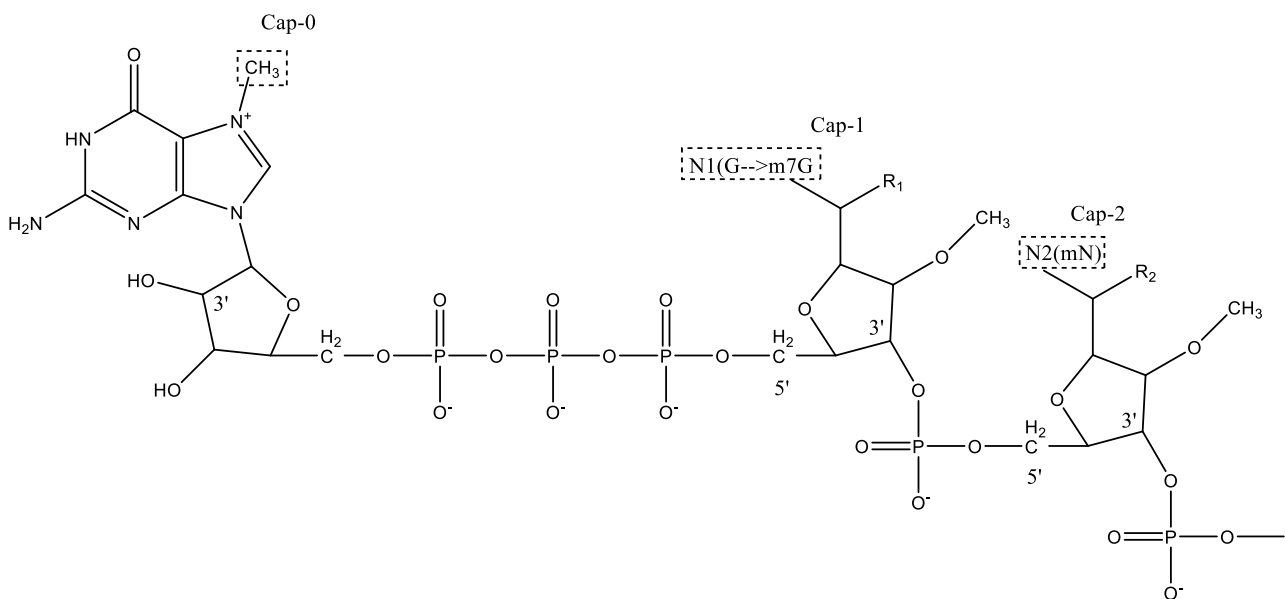
Myös polymeereillä on havaittu olevan kyky toimia kuljettajana mRNA-rokotteessa. Esimerkiksi polyamidiamiini (PAA) ja poly-beta amiiniesterit (PBAEs) ovat tämän hetken yleisiä polymeerikuljettajia.² Polymeerikuljettajia käytetään ja niitä on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin lipideistä koostuvia kuljettajia.¹⁵⁻¹⁷ Polymeerikuljettajien tuottamisessa suurissa määrin ja niiden käyttämisessä kliinisesti on vielä toistaiseksi haasteita, mutta ne voivat tulevaisuudessa tarjota mRNA-rokotteisiin ominaisuuksia, joita ei voida lipidikuljettajilla saavuttaa, kuten mikroneulujen käytön rokotuksissa.¹⁸ Polymeerikomplekseista koostuvat kuljettajat voivat myös olla huomattavasti

vakaampia lipidikuljettajiin verrattuna, mikä mahdollistaa niiden käytön vaihtoehtoisissa rokotustavoissa, kuten limakalvorokotuksissa.¹⁸

3.2 mRNA:n rakenne

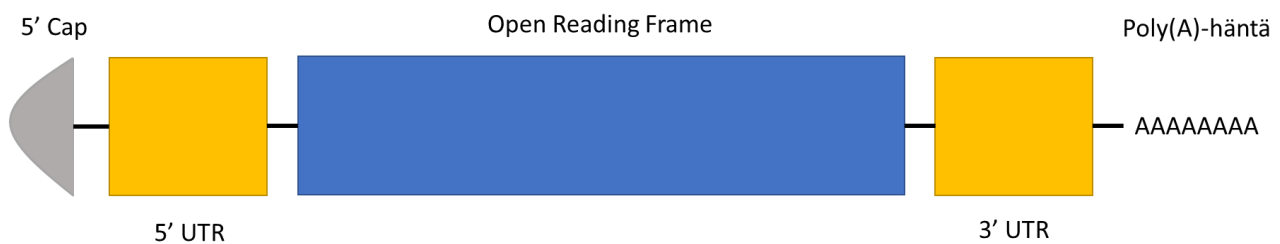
mRNA:n rakenteella on merkitystä rokotteen toiminnassa ja se määrittää sen onko rokote ei-replikoituva vai itseään vahvistava SAM-rokote. Lääketieteelliseen käyttöön tarkoitettu ei-replikoituva mRNA muistuttaa rakenteeltaan eukaryoottista RNA:ta ja koostuu 5'-capista, 5'-UTR:sta (Untranslated Region), 3'-UTR:sta, ORF:sta (Open Reading Frame) ja poly(A)-hännästä.^{2,19} ORF sisältää kodonit joiden mukaan solun ribosomit rakentavat halutun proteiinin.¹⁶ mRNA:n muut rakenteelliset osat ovat välttämättömiä sen vakauden ja translaatiotehokkuuden kannalta ja niitä voidaan muokata mRNA:n ominaisuuksien parantamiseksi.¹⁶

5'-cap koostuu positiivisesti varautuneesta emäksestä N7-metyyliguanosiinista (m⁷G) ja negatiivisesti varautuneesta 5'-5'-trifosfaattisillasta.^{2,16} Tällaista guanosiinia, joka on metyloitu seitsemännestä asemastaan kutsutaan nimellä cap-0.² Jos mRNA:n 5'-pään kahden ensimmäisen riboosien 2'-OH-ryhmät on myös metyloitu, kutsutaan niitä nimillä cap-1 ja cap-2.² 5'-cap on tärkeä rakenne mRNA:n toiminnan kannalta sillä se vaaditaan onnistuneeseen translaatioon ja sen aloittamiseen solulimassa.^{2,11} Toinen tärkeä 5'-capin ominaisuus on vakauttaa mRNA:ta ja suojata sitä RNA:aseilta.² 5'-capin rakenne on esitetty **kuvassa 4**.



Kuva 4. mRNA:n 5'-cap rakenteen kemiallinen koostumus.²

ORF on mRNA:n tärkein ja vähiten muokattavissa oleva osa.^{15,16} Se sisältää halutun proteiinin rakennusohjeet kodoneissaan. ORF voidaan kuitenkin optimoida korvaamalla harvoin esiintyvät kodonit useammin esiintyvillä, jotka koodaavat samaa aminohappoa.¹⁵ Tällöin proteiinijärjestys ei muutu, mutta translaatiotehokkuus nousee. 5'-UTR:n rakenne vaikuttaa myös mRNA:n translaatiotehokkuuteen ja translaation aloitukseen.² 3'-UTR sisältää mRNA:ta epävakauttavia tekijöitä, kuten tiettyjä adenylaatti-uridylaatti nukleotidisekvenssejä, joita välttämällä mRNA:n syntetisoinnin aikana saadaan parannettua mRNA:n vakautta.² 3'-UTR:n voi myös mallintaa esimerkiksi ihmisen α - ja β - globuliinien 3'-UTR:n mukaan, mikä lisää myös mRNA:n vakautta ja pidentää sen puoliintumisaikaa.² mRNA:n 3'-päässä sijaitseva Poly(A)-häntä koostuu ketjusta adensiiniemäksiä, joita voi olla kymmenistä satoihin kappaletta.² Poly(A)-hännän pituutta muokkaamalla saadaan vaikutettua vakauteen ja translaatiotehokkuuteen, sillä se toimii yhdessä muun muassa 5'-cap rakenteen kanssa.^{2,15} mRNA:n koko rakenne on esitetty **kuvasa 5**.

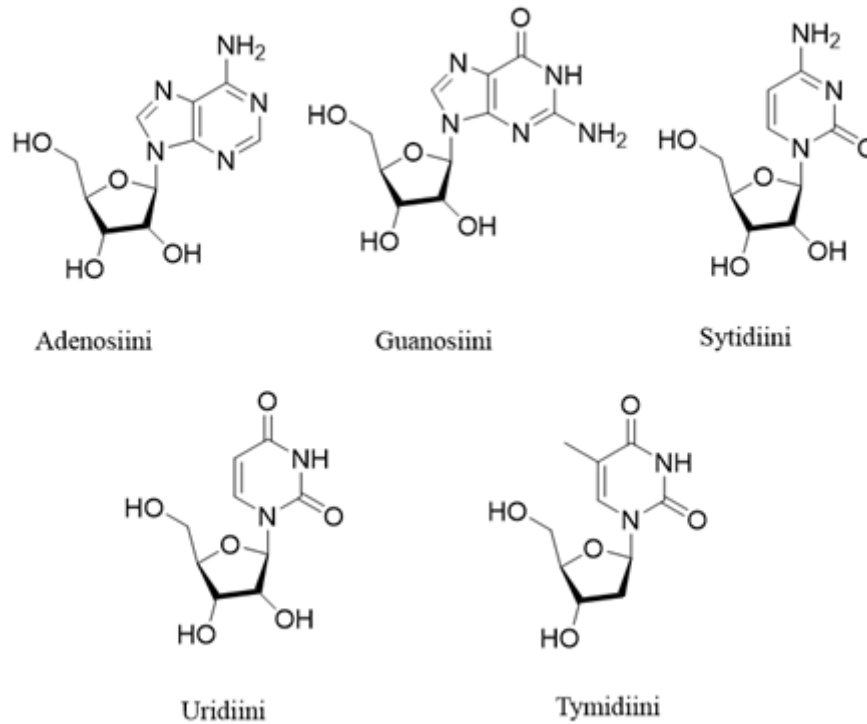


Kuva 5. mRNA:n rakenne.¹⁴

3.3 Nukleosidien modifikaatiot

Nukleotidia ilman fosfaattiosaa, eli nukleoemäksen ja sokerin kokonaisuutta kutsutaan nukleosidiksi. RNA:lla on neljä kanonista nukleosidia: adensiini, guanosiini, sytosiini sekä uridiini. DNA:lla uridiinin korvaa tymidiini. Nukleosidien järjestys nukleiinihappoissa määrittää niiden sisältämän biologisen informaation. mRNA:n nukleosidejä modifioimalla voidaan vaikuttaa translaatioon ja tehostaa siten mRNA-rokotteen toimivuutta. Modifioituja nukleosideja esiintyy myös luonnollisesti. Tyypillinen nukleosidin modifikaatio mRNA-rokotteissa ja RNA:n malliyhdisteissä on nukleosidi, joka on metyloitu jostain nukleoemäksen asemasta.²⁰ Nukleosidien modifikaatiot eivät kuitenkaan rajoitu tähän, vaan modifioitu nukleosidi voi esimerkiksi sisältää C-N-glykosididoksen sijaan C-C-glykosididoksen.²⁰ Tässä kappaleessa on esitelty yleisimpiä mRNA-rokotteissa esiintyviä

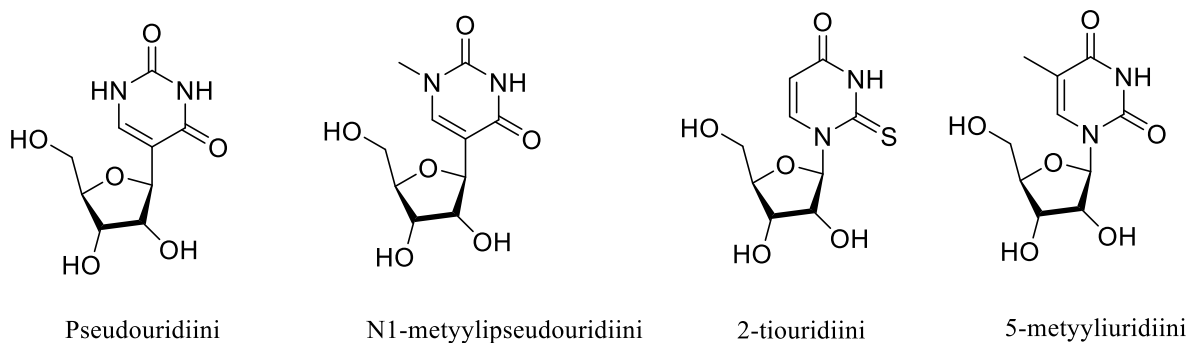
nukleosidien modifikaatioita ja niiden vaikutuksia rokotteen toimintaan. Kanoniset nukleosidit on esitetty **kuvassa 6**.



Kuva 6. RNA:n ja DNA:n kanoniset nukleosidit.

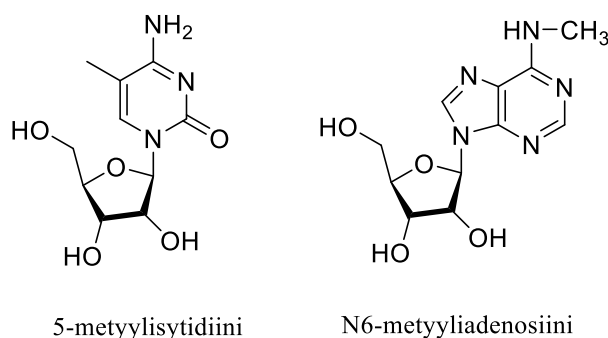
Pseudouridiini Ψ ja N1-metyylipseudouridiini $m^1\Psi$ ovat yleisimmät mRNA:n nukleosidimodifikaatiot.²⁰ Niiden rakenteet muistuttavat lähes täysin uridiinia, mutta sokeriosan voi ajatella sitoutuvan pyrimidiinirenkaaseen eri asemasta. Pseudouridiini ja N1-metyylipseudouridiini sisältävät siis kahden hiilen välisen sidoksen sokeri- ja emäsosien välillä. Pyrimidiinirenkaan voi ajatella kiertyneen, sillä emäksen rakenne itsessään säilyy muuttumattomana lukuunottamatta ylimääräistä metyyliryhmää N1-metyylipseudouridiinissa. Näitä nukleosidimodifikaatioita voidaan käyttää korvaamaan täysin halutun mRNA:n sisältämät uridiinit, jolloin niiden on havaittu edesauttavan translaatiota poistamalla translaatiota estäviä tekijöitä.²⁰ Lisäksi N1-metyylipseudouridiinin tapauksessa, N1 typhen metylointi estää vetysitoutumista, mikä mahdollistaa

ribosomien tehokkaamman toiminnan translaation aikana.²⁰ Pseudouridiinimodifikaatioiden on myös havaittu vakauttavan mRNA:ta.²¹ 2-tiouridiini s²U on uridiinijohdannainen nukleosidimodifikaatio, jonka on myös havaittu parantavan mRNA:n translaatiota. Se ei kuitenkaan ole yhtä yleinen modifikaatio kuin esimerkiksi N1-metyylipseudouridiini, sillä m¹Ψ on havaittu tehokkaammaksi vaihtoehdoksi.^{20,21} 5-metyyliuridiini on yleinen modifikaatio, joka muistuttaa DNA:n nukleosidia tymidiiniä. Emäsosa itsessään on identtinen tymidiiniin nähden eli nukleosidin emäsosa on tymiini. Ainoa ero tymidiiniin löytyy nukleosidin sokeriosasta, joka on RNA:lle tyypillinen riboosi. Toisin sanoen 5-metyyliuridiinin sokerin 2'-asemassa on hydroksyyliiryhmä. 5-metyyliuridiinin käytöllä on havaittu olevan samanlaisia vaikutuksia mRNA:n translaatioon kuin muillakin mainituilla uridiinipohjaisilla nukleosidimodifikaatioilla.^{20,21} Kaikkien mainittujen uridiinijohdannaisten nukleosidimodifikaatioiden kemialliset rakenteet on esitetty **kuvassa 7**.



Kuva 7. Uridiinipohjaisten nukleosidimodifikaatioiden kemialliset rakenteet.

5-metyylisytidiini m⁵C ja N6-metyyliadenosiini m⁶A ovat myös yleisiä mRNA:n nukleosidien modifikaatioita.^{20,21} 5-metyylisytidiini poikkeaa sytidiinistä vain 5-aseman metyyliiryhmän osalta. N6-metyyliadenosiini poikkeaa edellä esitetyistä metyyli-modifikaatioista siten, että metyloitu asema on eksosyklinen, eli siis sijaitsee emäsrenkaan ulkopuolella olevassa aminoryhmässä. Näilläkin modifikaatioilla on havaittu olevan samanlaisia hyötyjä kuin uridiinipohjaisilla nukleosidimodifikaatioilla.^{20,21} Näiden modifikaatioiden kemialliset rakenteet on esitetty **kuvassa 8**.



Kuva 8. 5-metyylisytidiinin ja N6-metyyliadenosiinin kemialliset rakenteet.

4. Tutkimus ja käyttö tällä hetkellä

mRNA-rokotteiden tutkimus ja käyttö keskittyy tällä hetkellä pääosin virusrokotteisiin. Koska mRNA-rokotteet ovat edelleen hyvin uusi rokotetyyppi, ei niillä vielä toistaiseksi ole muuta laajaa käyttötarkoitusta kuin SARS-CoV-2. Kokeellisilla mRNA-rokotteilla on saatu lupaavia tuloksia niin muita viruksia vastaan kuin terapeuttisessa käytössä syöpää vastaan. mRNA-rokotteet voivat tarjota mahdollisuuksia kehittää rokotteita sellaisia tauteja vastaan, joilla ei vielä ole olemassa rokotetta tai parannuskeinoa.

4.1 SARS-CoV-2 mRNA-rokotteet

Kokeellisia mRNA-rokotteita on tutkittu ja kehitetty 2000-luvun alusta asti, mutta ensimmäinen laaja käyttötarkoitus oli vasta Covid-19 pandemian aikana SARS-CoV-2:ta vastaan kehitetyt mRNA-rokotteet.¹ Pandemian hillitsemiseksi rokotteet virusta vastaan tuli saada kehitettyä nopeasti ja niitä tarvittiin paljon riittävän rokotuskattavuuden saavuttamiseksi. Tätä voidaan pitää yhtenä syynä sille miksi SARS-CoV-2:ta vastaan kehitettiin juuri mRNA-rokotteita, sillä mRNA-rokotteet ovat nopeampia ja halvempia kehittää ja tuottaa kuin perinteiset rokotteet.² Markkinoilla olevista Covid-19 rokotteista esimerkiksi Pfizer-BioNTechin BNT162b2, Modernan mRNA1273 ja CureVacin CVnCoV ovat ei-replikoituvia mRNA-rokotteita, kun taas rokotteet kuten JNJ-78436735 (Johnson & Johnson) ja AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) ovat DNA-rokotteita, jotka kuljetetaan virusvektorilla.^{14,22} BNT162b2, mRNA1273 ja CVnCoV käyttävät LNP:ta kuljettajinaan, joiden ominaisuudet ovat kullekin rokotteelle ominaisia.¹⁴

Sekä BNT162b2 että mRNA1273 sisältävät nukleosidirakenteissaan N1-metyylipseudouridiini ($m^1\Psi$) modifikaation uridiinin tilalla, mikä parantaa niiden translaatiotehokkuutta kymmenkertaisesti.¹² Kyseisellä modifikaatiolla vältetään patogeeneihin liittyvät molekyylikuvion tunnistavat mekanismit, jotka aiheuttaisivat liiallista tulehdusta ja siten sivuoireita.¹² BNT162b2 ja mRNA1273 myös käyttävät antigeeninään samaa SARS-CoV-2-S glykoproteiinia, joka on SARS-CoV-2:n pinnan piikkiproteiini.¹² mRNA-SARS-Cov-2-rokotteet injektoidaan lihaksensisäisesti ja translaatio SARS-CoV-2-S glykoproteiiniksi tapahtuu lihassolussa, josta antigeeni kulkeutuu APC-soluihin (antigen-presenting cell) ja sytotoksiin T-soluihin luokan I MHC-molekyylien (major histocompatibility complex) avulla.^{12,22} APC-soluista piikkiproteiini päätyy auttaja T-soluihin ja B-soluihin, jotka aiheuttavat immuunivasteen soluissa ja kudoksessa. Seurauksena B-solut kehittävät vasta-aineita piikkiproteiinia vastaan ja syntyy lisää B-soluja sekä T-muistisoluja.²²

Kliinisen testauksen kolmannen vaiheen tuloksina BNT162b2:lla havaittiin kahden annoksen seurauksena olevan 95,0 % tehokkuus alkuperäistä virusvarianttia vastaan kahden viikon kuluttua toisesta rokotuksesta, kun taas mRNA1273:lla vastaava kahden annoksen tehokkuus oli 94,1 %.²² Molemmat rokotteet suojasivat täysin vakavaa tautimuotoa vastaan.²² BNT162b2:n ja mRNA1273:n kolmannen vaiheen testaus tapahtui ennen useiden virusvarianttien ilmenemistä.²² SARS-CoV-2:n alfamuunnosta vastaan havaittiin Israelin rokotusohjelman aikana vielä yli 90 % suoja.²² Deltavariantin tarttumista vastaan kahdella annoksella BNT162b2:ta havaittiin Qatarissa tehdyssä tutkimuksessa 51,9 % suoja.²³ Vastaava luku mRNA1273:lle oli 73,1 %.²³ Molemmilla rokotteilla saavutettiin kuitenkin edelleen tehokas suoja SARS-CoV-2:n aiheuttamaa vakavaa tautimuotoa vastaan: 93,4 % BNT162b2:lla ja 96,1 % mRNA1273:lla.²³ Molempien rokotteiden antamaa suojaa on saatu kasvatettua antamalla kolmansiä annoksia rokotetta.²⁴ Kolmannella annoksella BNT162b2:ta suojaa deltavarianttia vastaan saatiin kasvatettua 86,1 %:iin.²⁴ Kolmen annoksen tuottama suoja omikronvarianttia vastaan oli 49,4 % BNT162b2:lla ja 47,3 % mRNA1273:lla.²⁴ Näiden rokotteiden tehot eri virusvariantteja vastaan on koottu **taulukkoon 1**.

Taulukko 1. Pfizerin ja Modernan rokotteiden havaittu tehokkuus eri virusvariantteja vastaan ^{22-24,26,27}

Virusvariantti ja annosmäärä	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Tehokkuus	mRNA1273 (Moderna) Tehokkuus
Wuhan*, 2 annosta	95,0 %	94,1 %
Alfa, 2 annosta	90,0 %	~ 90,0 %
Delta, 2 annosta	51,9 %	73,1 %
Delta, 3 annosta	86,1 %	86,0 %
Omikron, 3 annosta	49,4 %	47,3 %

*Alkuperäinen Wuhanissa havaittu koronavirus

Yleisimmät mRNA-SARS-CoV-2-rokotteiden aiheuttamat sivuoireet ovat kipu, punoitus tai turvotus pistoalueella, joita esiintyi 60-80 %:lla kolmannen vaiheen kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla perusterveillä ihmisillä.^{1,22} 30-60 %:lla ihmisistä esiintyi lisäksi myös lieviä flunssaoireita kuten väsymystä, nuhaa, kuumetta, päänsärkyä, nivel- ja lihaskipuja.²² Sivuoireita havaittiin esiintyvän enemmän nuoremmilla (16-55 vuotta) kuin vanhemmilla ihmisillä (<55 vuotta).¹ Harvinaisempina haittavaikutuksia havaittiin esimerkiksi anafylaktisia reaktioita noin yhdellä ihmisellä kahdestasadastuhannesta, mikä on yli viisinkertainen määrä muihin rokotteisiin verrattuna, sekä erilaisia kasvojen oireita kuten turvotusta (1:1000) ja erittäin harvinaisena Bellin halvausta.¹ mRNA-SARS-CoV-2-rokotteiden on havaittu myös aiheuttavan erittäin harvinaisena haittavaikutuksena riskiä sydänlihastulehdukselle (0,004 %), sydänpussitulehdukselle (0,004 %) ja rytmihäiriöille (1,0 %).²⁵

4.2 mRNA-rokotteiden tutkimuskohteet

mRNA-rokotteiden suurin tämänhetkinen tutkimuskohde on virusrokotteet. Lupaavia tuloksia on saavutettu esimerkiksi ebola-, zika- ja rabiesvirusta vastaan hamstereissa ja hiirissä testaamalla.^{10,28-30} mRNA-rokotteet voisivat tarjota esimerkiksi ebolaa vastaan tehokkaamman vaihtoehdon kuin esimerkiksi nykyinen olemassa oleva rVSV-ZEBOV rokote, joka suojaa vain yksittäistä ebolavirusta (Zaire-ebolavirus) vastaan.³¹ Koska mRNA-rokotteen tuottama proteiini on hyvin muokattavissa, tarkoittaa se, että mRNA-rokotteilla olisi mahdollista tuottaa suoja ei vain ebolaviruksia vastaan, mutta myös muita filovirusten heimoon kuuluvia viruksia vastaan.³¹ Sama pätee myös flavivirusten heimoon, joihin zikavirus lukeutuu muun muassa dengue- ja powassanviruksen ohella.²⁹ Kaikissa mainituissa flaviviruksia vastaan kehitettävien rokotteiden tutkimuksissa on havaittu hiirissä merkittävää vasta-ainetuotantoa, vähentynyttä painonmenetystä ja viremiaa eli viruspartikkeleiden läsnäoloa veressä.²⁹

Virusrokotteiden ohella mRNA-rokotteilla on valtavaa potentiaalia rokotteina syöpää ja kasvaimia vastaan.^{2,3,32} Suurin osa tämänhetkisistä kokeellisista syöpärokotteista on terapeuttisia eikä ennaltaehkäiseviä eli niiden tarkoituksena on hallita jo olemassa olevaa syöpää esimerkiksi pienentämällä kasvaimia.³ Syöpään tarkoitettut mRNA-rokotteet voivat toimia esimerkiksi dendriittisolujen avulla, jotka lukeutuvat APC:in.³ Dendriittisolujen läpi johdetaan sähkövirtaa elektroporaatioksi kutsutulla menetelmällä, mikä aiheuttaa solukalvossa reikiä, joiden läpi mRNA voi kulkeutua.³ Dendriittisolut voivat aiheuttaa kullekin antigeenille spesifin immuunireaktion, joten ne soveltuvat hyvin käytettäväksi syöpärokotteissa.^{3,32} Dendriittisoluihin perustuvia mRNA-syöpärokotteita ollaan jo testattu kliinisesti melanoomapotilailla, joista 27 %:lla havaittiin kasvaimen regressio.³

Tämänhetkisissä tutkimuksissa pyritään tuottamaan terapeuttisia mRNA-rokotteita, jotka voisivat opettaa immuunijärjestelmän tuhoamaan syöpäsoluja.³³ Tällaiset mRNA-rokotteet tuovat vaihtoehtoja esimerkiksi sellaisten kasvaimien hoitamiseksi, jotka ovat vastuskykyisiä nykyisiä lääkkeitä vastaan. Syöpärokotteiden tutkimukset ovat toistaiseksi olleet lupaavia, mutta niissä on edelleen haasteita esimerkiksi sopivien antigeenien valinnassa.³³

Syöpärokotteiden ohella erityisenä tutkimuskohteena ovat esimerkiksi terapeuttiset mRNA-rokotteet HI-virusta, papilloomavirusta ja sytomegalovirusta vastaan.³⁴ Etenkin HI-virusta varten on tällä hetkellä kehitteillä useita eri mRNA pohjaisia rokotteita, joista osa hyödyntää saRNA:ta eli itseään vahvistavaa RNA:ta.³⁵

5. Tulevaisuuden sovellukset

Tartuntatautiin vastaisten mRNA-rokotteiden tärkeimmät kehityskohteet ovat mRNA:n vakauden parantaminen, translaation tehostaminen ja parempien kuljettajien kehittäminen rokotteiden tehon parantamiseksi. SARS-CoV-2:ta vastaan kehitetyt rokotteet autoivat pandemian rauhoittamisessa ja lientymisessä, mutta etenkin virusvariantteja vastaan niiden teho ei ole ollut ennustetulla tasolla.^{23,24} Uusia mRNA-SARS-CoV-2-rokotteita tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti, joista osa on yksijuosteisen mRNA-viruksen, kuten alfaviruksen geeniperimää hyödyntäviä SAM-rokotteita (Self amplifying mRNA).⁴

SAM-rokotteet eroavat vain antigeenin rakennusohjeen sisältävistä ei-replikoituvista mRNA-rokotteista siten, että ne sisältävät myös viruksen mRNA:n kopiointirakenteet, jotka muokataan tuottamaan haluttua antigeeniä.²⁻⁴ Seurauksena solussa saadaan suuri määrä antigeeniä pienellä rokotemäärällä ja siten myös vahvempi immuunivaste.³ SAM-rokotteet voivat vahvistaa itseään ajan kuluessa.³ Niillä on myös kyky tuottaa useita antigeenejä samassa replikonissa.³⁶ Itseään vahvistava mRNA-molekyylillä on myös huomattavasti normaalia mRNA-molekyylää suurempi, johtuen sen sisältämisestä kopiointirakenteista, jotka sijoittuvat 5' UTR:n ja ORF:n väliin.³⁷

SAM-rokotteilla on myös havaittu olevan tehoa tiettyjä bakteeritaudinaiheuttajia kuten streptokokkeja vastaan, mikä tekee niistä erittäin lupaavan ja monipuolisen tulevaisuuden mRNA-rokotevaihtoehdon.³ SAM-SARS-CoV-2-rokotteilla on toistaiseksi saatu lupaavia tuloksia hiirissä, rotissa ja hamstereissa SAM-rokotteiden tehon ja turvallisuuden kannalta.⁴ Lisäksi SAM-rokotteiden etuna on niiden tuotannon ja muokkaamisen joustavuus, mikä tarkoittaa, että niillä voidaan helposti reagoida uusiin virusvariantteihin.⁴ SAM-rokotteiden tutkimus tällä hetkellä ei rajoitu ainoastaan SARS-CoV-2:een, vaan myös esimerkiksi aiemmin mainitut kehitteillä olevat saRNA:ta hyödyntävät HIV-rokotteet lukeutuvat SAM-rokotteisiin.³⁵

mRNA-rokotteet voivat myös tulevaisuudessa korvata aiempia perinteisiä rokotteita, joita käytetään tiettyjen tautien ennaltaehkäisyssä. Esimerkiksi poliorokotusten siirtyminen käyttämään mRNA-rokotteita vähentäisi riskiä ja raportoituja poliotapauksia, jotka syntyvät poliovirusten käsittelemisestä tämänhetkissä rokotteissa.³⁰ Lisäksi esimerkiksi aiemmat ebolaa vastaan kehitetyt rokotteet vaativat säilytyksen erittäin kylmässä, jopa -80 °C lämpötilassa. mRNA-rokotteisiin siirtyminen voisi tarkoittaa huomattavasti helpompaa säilytystä ja kuljetusta etenkin kuumissa kehittyvissä maissa.¹⁰

mRNA-rokotteilla käyttämällä voidaan myös mahdollisesti saada suojaa sellaisia tauteja vastaan, joilla ei vielä toistaiseksi ole toimivaa rokotetta, kuten flaviviruksiin kuuluva powassanvirus, jota vastaan ollaan jo saatu mRNA-rokotteella lupaavia tuloksia hiirissä testaamalla.²⁹

6. Yhteenveto

mRNA-rokotteet ovat melko uusi edelleen kehittyvä lupaava rokotetyyppi, jotka soveltuvat etenkin virusperäisten tautien ehkäisyyn ja lieventämiseen sekä terapeuttisessa käytössä esimerkiksi syöpien ja kasvaimien hoitoon.² mRNA-rokotteiden etuna ovat niiden perinteisiin rokotteisiin verrattuna nopea kehitysaika, halpuus kehittää ja tuottaa sekä niiden muokattavuus mahdollisia virusvariantteja vastaan.^{2,4}

Ne toimivat toimittamalla halutun antigeenin rakennusohjeet kuljettajan avulla solun sisälle, jossa ribosomit kokoavat halutun antigeenin. Antigeeni aiheuttaa solussa ja kudoksessa immuunivasteen, mikä johtaa vasta-ainetuotantoon ja siten immunitettiin.¹

mRNA-rokotteiden suurimpia ongelmia on mRNA:n epävakaas ja heikko translaatiotehokkuus. Rokotetta kehittäessä mRNA:n rakenne suunnitellaan siten, että vakaus ja translaatiotehokkuus saadaan mahdollisimman suureksi.² Myös mRNA-molekyylin kuljettajalla on vaikutusta rokotteen tehokkuuteen.^{2,16} Tämän hetken merkittävimmät mRNA-rokotteet hyödyntävät kuljettajinaan liposomien nanopartikkeleita, mutta myös esimerkiksi polymeerejä tutkitaan potentiaalisena kuljetuskeinona mRNA:lle.¹⁴

mRNA:n rakennetta voidaan muokata vakauden ja translaatiotehon parantamiseksi. Muokkauksia ja optimointia voidaan suorittaa eri mRNA:n osille kuten esimerkiksi UTR:lle tai poly(A)-hännälle.² Lisäksi modifioitujen nukleosidien, kuten pseudouridiinin käyttö on yleistä mRNA-rokotteissa.²⁰

mRNA-rokotteilla saatiin hillittyä Covid-19 pandemiaa, mutta rokotteiden teho ei ollut ennustetulla tasolla etenkin koronaviruksen variantteja vastaan.^{23,24} Covid-19 mRNA-rokotteiden voidaan kuitenkin yleisesti katsoa olevan onnistuneita ja mRNA-rokotteiden tutkimus on edistynyt huomattavasti pandemian myötä.

mRNA-rokotteiden tulevaisuuden näkymät ovat lupaavat, sillä niillä on paljon jo havaittuja sovelluskohteita ja ominaisuuksia, jotka mahdollistavat mahdollisia parannus-, terapia- tai estokeinoja taudeille, joilla niitä ei vielä toistaiseksi ole.²⁹ mRNA-rokotteet myös tarjoavat vaihtoehtoja tiettyjen perinteisten rokotteiden korvaamiselle, joiden käsittely ja säilyttäminen on

hankalaa ja riskialtista kuten poliorokotteet.³⁰ Yksi tärkeimmistä tutkimus- ja kehityskohteista mRNA-rokotteissa on itseään vahvistavat SAM-rokotteet, joilla on mahdollistaa tuottaa vahva immuunireaktio erittäin pienellä rokotemäärällä.³⁷

7. Viitteet

1. Anand, P; Stahel, V. P. *Patient. Saf. Surg.* **2021**, 15, 1–9.
2. Liu, T; Liang, Y; Huang, L. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 9, 1–10.
3. Pardi, N; Hogan, M. J; Porter, F. W; Weissman, D. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2018**, 17, 261–279.
4. Maruggi, G; Mallett, C. P; Westerbeck, J. W; Chen, T; Lofano, G; Friedrich, K; Qu, L; Tong Sun, J; McAuliffe, J; Kanitkar, A; Arrildt, K. T; Wang, K; McBee, I; McCoy, D; Terry, R; Rowles, A; Abraham, M. A; Ringenberg, M. A; Gains, M. J; Spickler, C; Xie, X; Zou, J; Shi, P; Dutt, T; Henao-Tamayo, M; Ragan, I; Bowen, R. A; Johnson, R; Nuti, S; Luisi, K; Ulmer, J. B; Steff, A; Jalah, R; Bertholet, S; Stokes, A. H; Yu, D. *Mol. Ther.* **2022**, 30, 1–16.
5. Higgs, P. G. *Q. Rev. Biophys.* **2000**, 33, 199–253.
6. Travers, A; Muskhelishvili, G. *FEBS. J.* **2015**, 282, 2279–2295.
7. Hirose, Y; Manley, J. L. *Genes. Dev.* **2000**, 14, 1415–1429.
8. Kitsis, R. N; Buttrick, P. M; McNally, E. M; Kaplan, M. L; Leinwand, L. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1991**, 88, 4138–4142.
9. Mello, C. C; Conte, D. Jr. *Nature.* **2004**, 431, 338–342.
10. Meyer, M; Huang, E; Yuzhakov, O; Ramanathan, P; Ciaramella, G; Bukreyev, A. *J. Infect. Dis.* **2018**, 217, 451–455.
11. Park, J. W; Lagniton, P. N. P; Liu, Y; Xu, R. *Int. J. Biol. Sci.* **2021**, 17, 1446–1460.
12. Bettini, E; Locci, M. *Vaccines.* **2021**, 9, 1–20.
13. Hou, X; Zaks, T; Langer, R; Dong, Y. *Nat. Rev. Mater.* **2021**, 6, 1078–1094.
14. Schoenmaker, L; Witzigmann, D; Kulkarni, J. A; Verbeke, R; Kersten, G; Jiskoot, W; Crommelin, D. J. A. *Int. J. Pharm.* **2021**, 601.

15. Chaudhary, N; Weissman, D; Whitehead, K. A. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2021**, 20, 817–838.
16. Wang, Y; Zhang, Z; Luo, J; Han, X; Wei, Y; Wei, X. *Mol. Cancer.* **2021**, 20, 1–23.
17. Buschmann, M. D; Carrasco, M. J; Alishetty, S; Paige, M; Alameh, M. G; Weissman, D. *Vaccines.* **2021**, 9, 1–30.
18. Kim, J; Eygeris, Y; Gupta, M; Sahay, G. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2021**, 170, 83–112.
19. Schlake, T; Thess, A; Fotin-Mleczek, M; Kallen, K. J. *RNA. Biol.* **2012**, 9, 1319–1330.
20. Liu, A; Wang, X. *Front. Cell. Dev. Biol.* **2022**, 10, 1-11.
21. Rahman, M. M; Zhou, N; Huang, J. *Vaccines.* **2021**, 9, 1-20.
22. Golob, J. L; Lugogo, N; Luring, A. S; Lok, A. S. *JCI. Insight.* **2021**, 6.
23. Tang, P; Hasan, M. R; Chemaitelly, H; Yassine, H. M; Benslimane, F. M; Al Khatib, H. A; AlMukdad, S; Coyle, P; Ayoub, H. H; Al Kanaani, Z; Al Kuwari, E; Jeremijenko, A; Kaleeckal, A. H; Latif, A. N; Shaik, R. M; Rahim, H. F. A; Nasrallah, G. K; Al Kuwari, M. G; Al Romaihi, H. E; Butt, A. A; Al-Thani, M. H; Al Khal, A; Bertollini, R; Abu-Raddad, L. J. *Nat. Med.* **2021**, 27, 2136–2143.
24. Abu-Raddad, L. J; Chemaitelly, H; Ayoub, H. H; AlMukdad, S; Yassine, H. M; Al-Khatib, H. A; Smatti, M. K; Tang, P; Hasan, M. R; Coyle, P; Al-Kanaani, Z; Al Kuwari, E; Jeremijenko, A; Kaleeckal, A. H; Latif, A. N; Shaik, R. M; Abdul-Rahim, H. F; Nasrallah, G. K; Al-Kuwari, M. G; Butt, A. A; Al-Romaihi, H. E; Al-Thani, M. H; Al-Khal, A; Bertollini, R. *N. Engl. J. Med.* **2022**, 386, 1804-1816.
25. Patone, M; Mei, X. W; Handunnetthi, L; Dixon, S; Zaccardi, F; Shankar-Hari, M; Watkinson, P; Khunti, K; Harnden, A; Coupland, C. A. C; Channon, K. M; Mills, N. L; Sheikh, A; Hippisley-Cox, J. *Nat. Med.* **2022**, 28, 410–422.
26. Tseng, H. F; Ackerson, B. K; Luo, Y; Sy, L. S; Talarico, C. A; Tian, Y; Bruxwoort, K. J; Tubert, J. E; Florea, A; Ku, J. H; Lee, G. S; Choi, S. K; Takhar, H. S; Aragones, M; Qian, L. *Nat. Med.* **2022**, 28, 1063–1071.
27. Tregoning, J. S; Flight, K. E; Higham, S. L; Wang, Z; Pierce, B. F. *Nat. Rev. Immunol.* **2021**, 21, 626–636.
28. Richner, J. M; Himansu, S; Dowd, K. A; Butler, S. L; Salazar, V; Fox, J. M; Julander, J. G; Tang, W. W; Shresta, S; Pierson, T. C; Ciaramella, G; Diamond, M. S. *Cell.* **2017**, 168, 1114-

1125.

29. Wollner, C. J; Richner, J. M. *Vaccines*. **2021**, 9, 1–13.
30. Armbruster, N; Jasny, E; Petsch, B. *Vaccines*. **2019**, 7.
31. Kozlov, M. *Nature*. **2022**, 611, 439.
32. Miao, L; Zhang, Y; Huang, L. *Mol. Cancer*. **2021**. 20, 1–23.
33. Barbier, A. J; Jiang, A. Y; Zhang, P; Wooster, R; Anderson, D. G. *Nat. Biotechnol.* **2022**, 40, 840–854.
34. Zhang, C; Maruggi, G; Shan, H; Li, J. *Front. Immunol.* **2019**, 10.
35. Mu, Z; Haynes, B. F; Cain, D. W. *Vaccines*. **2021**, 9, 1–22.
36. Maruggi, G; Zhang, C; Li, J; Ulmer, J. B; Yu, D. *Mol. Ther.* **2019**, 27, 757–772.
37. Blakney, A. K; Ip, S; Geall, A. J. *Vaccines*. **2021**, 9, 1–26.