



## חיסוני mRNA – שימוש בננו-חלקיקים שומניים של mRNA למאבק בנגיפים

Inbal Hazan-Halevy, Edo Kon, Lior Stotsky-Oterin, Dan Peer\*

המעבדה לננו-רפואה מדויקת, המחלקה לחקר התא ואימונולוגיה, הפקולטה למדעי החיים, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל

### סוקר צעיר

HILEL  
גיל: 13



ננו-חלקיקים הם מְכֹלִים זעירים שמדענים מהנדסים כדי לשאת מולקולות. עד כמה זעירים? ניתן לומר שֶׁנְנו-חלקיק קטן בערך פי 100,000 מסוכריית m&m אחת. מדענים משתמשים בננו-חלקיקים מיוחדים כדי לטפל במחלות שונות. לדוגמה, חיסוני ה-mRNA החדשים הם ננו-חלקיקים הנושאים מולקולות mRNA במטרה להגן על אנשים מפני מחלת נגיף הקורונה (קוביד-19). במאמר זה נענה על כמה שאלות מעניינות. ממה הננו-חלקיקים הללו עשויים, ואיך הם פועלים? מְהֵן מולקולות ה-mRNA הארוזות בתוך הננו-חלקיקים? כיצד מדענים יוצרים חיסוני mRNA חדשים ו'חכמים', ובאיזה אופן חיסונים אלה מגינים עלינו מפני קוביד-19?

### קצת על אודות חיסונים

כל החיסונים פועלים באופן דומה. הרעיון הוא להכניס לגוף גורם מחולל-מחלה מוחלש (כמו נגיף או חיידק), או אפילו רק חלק ממנו, אשר לא יגרום נזק, אך בכל זאת יעורר תגובה

במערכת החיסונית של הגוף. כך הגוף יכול 'להתאמן' על גרסה בלתי מזיקה של הגורם מחולל-המחלה, ולהיות מוכן להגן עלינו בהגיע גרסה אלימה של הנגיף או החיידק. מערכת החיסון בגוף האדם מדויקת מאוד, ובעלת זיכרון חיסוני. לדוגמה, אם אנו מתחסנים כנגד נגיף, המערכת החיסונית מזהה אותו ומגינה עלינו מפניו לפְּרָק זמן ממושך לאחר שהגוף חוסן. ברוב המקרים, מערכת החיסון האנושית מזהה חלבונים מסוימים של הנגיף, המצויים על פני השטח הפנים שלו.

התגובה החיסונית היא מורכבת, וכוללת כמה סוגים של תאים חיסוניים. בהם, **תאי T** (סוג של תא דם לבן, בעלי תפקיד בתגובה החיסונית התאית) שיכולים להיקשר לתאים הנגועים בנגיפים ולהשמידם, ו**תאי B** (סוג נוסף של תא דם לבן) המייצרים חלבונים שנקראים **נוגדנים**. הנוגדנים מסייעים להגן על הגוף בכך שהם מזהים את הנגיפים וצמדים אליהם, ומסמנים אותם להשמדה. לאחר ייצורם, הנוגדנים נשארים בגוף כך שהמערכת החיסונית יכולה להגיב במהירות אם היא נחשפת שוב לאותו נגיף.

החיסונים הראשונים שנוצרו, נתנו למערכת החיסונית הזדמנות להגיב כנגד רכיבים נגיפיים, על ידי הכנסת נגיפים שלמים לגוף בצורתם המוחלשת או המתה. הודות לחידושים טכנולוגיים, כיום מדענים יכולים ליצור חיסונים המתבססים על החלבונים המסוימים שכנגדם המדענים מעוניינים שהמערכת החיסונית תגיב. זאת, בלי להכניס את הנגיף השלם אל תוך הגוף. ישנן כמה שיטות לעשות זאת, ואנו נתמקד בדרך שבה מדענים משתמשים בחיסוני ננו-חלקיקים שומניים (LNP) של mRNA, שנמצאו יעילים מאוד במאבק במגפת הקורונה (קוביד 19) [1]. חיסונים אלה עשויים משני רכיבים עיקריים: mRNA, וננו-חלקיקים שומניים. ראשית, נתמקד בתפקיד מולקולת ה-mRNA, ונתאר כיצד משתמשים בה בחיסונים.

## "הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית" – מדנ"א לחלבון

רצף האירועים שמתרגמים את המידע מה**דנ"א** לייצור חלבונים מכונה "הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית" [2]. הדנ"א הוא מולקולה יציבה מאוד אשר מכילה את הקוד לייצור חלבונים. אולם הדנ"א ממוקם בתוך גרעין התא, והסִינְטֶזָה (תהליך הייצור) של חלבונים מתרחשת בציטופלזמה, מחוץ לגרעין, במפעל מולקולרי שנקרא **ריבוזום**. שליח מולקולרי בשם **חומצה ריבונוקלאית שְלִיחָה (mRNA)**, נושא את הקוד מהדנ"א בגרעין אל הריבוזומים שבציטופלזמה. לכן, כל מולקולת mRNA היא עותק של גֶן דנ"א, המנחה לגבי הסינתזה של חלבון מסוים. ההוראה לגבי סוג החלבון שיש לסנתֵז, מועברת הלאה באמצעות **הקוד הגנטי**. חלבונים הם שרשראות ארוכות של **חומצות אַמִּינו**. באופן טבעי, יש לנו 20 חומצות אמינו שיכולות להיקשר יחד בשילובים ובאורכים שונים, ליצירת חלבונים שונים על ידי הריבוזומים. הריבוזומים יודעים איזו חומצת אמינו לשלב בהתבסס על הקוד ב-mRNA. כעת נסביר על אודות הקודים בחומצות הגרעין-דנ"א ו-mRNA.

## מהן חומצות הגרעין ומה תפקידן בהיווצרות החלבונים?

כשם שחלבונים הם שרשראות ארוכות של חומצות אמינו, כך חומצות הגרעין הן שרשראות של **נוקלאוטידים** מחוברים. תאי הגוף מכילים שני סוגים של חומצות גרעין: **חומצה**

### נוגדנים (Antibodies)

חלבונים המיוצרים על ידי תאים חיסוניים כדי להילחם בפלישת פתוגנים-מיקרואורגניזמים מחוללי-מחלה.

### ריבוזום (Ribosome)

"מפעל" תאי לייצור של חלבונים.

### חומצה ריבונוקלאית (mRNA) שליחה (Messenger ribonucleic acid)

זוהי מולקולת רנ"א המתאימה לרצף גנטי של דנ"א, שאותה הריבוזום קורא כדי לייצר חלבון.

### חומצות אמינו (Amino acids)

אבני הביניין שמרכיבים את החלבונים.

**דאוקסיריבונוקלאית (DNA, דנ"א), וחומצה ריבונוקלאית (RNA, רנ"א).** הדנ"א מורכב מארבעה אבני בניין של נוקלאוטידים: אַדֶּנִין (A), תימין (T), גואנין (G) וציטוזין (C). הם מתחברים זה לזה ליצירת שני גדילים ארוכים. שני גדילי הדנ"א מחוברים על ידי זוג בסיסים של הנוקלאוטידים (A עם T, ו-G עם C) [2]. גם למולקולות רנ"א יש ארבע אבני בניין של נוקלאוטידים, מתוךן, שלוש זהות לאלה של הדנ"א: A, G ו-C, אך במקום T מולקולות הרנ"א מכילות את הנוקלאוטיד אורגניל (U). שילובים שונים של שלושה נוקלאוטידים בשרשראות מקודדים חומצות אמינו שונות. לדוגמה, אם מופיע הקידוד GUU, הריבוזום ישלב בשרשרת החלבונים חומצת אמינו שנקראת גלין, בעוד שאם מופיע הקידוד GCU, הריבוזום ישלב בשרשרת חומצת אמינו בשם אַלָּן.

לאחר שמדענים גילו את הקוד הגנטי, הם יכלו לייצר הוראות לכל חלבון על ידי יצירה של מולקולות ה-mRNA שמקודדות עבור החלבון הרצוי. במקרה של **חיסוני ננו-חלקיקים שומניים (LNP) של mRNA** (להלן: חיסוני mRNA-LNP), ה-mRNA מקודד באופן ייחודי לחלבון שנמצא על שטח הפנים של הנגיף, שעליו המדענים מעוניינים שהמערכת החיסונית תתאמן. אולם, האתגר הטמון במולקולות mRNA הוא שהן שברירות, ואינן נכנסות בקלות לתאים. מסיבה זו, מדענים המציאו את הרכיב השני בחיסוני ה-mRNA-LNP-הננו-חלקיקים השומניים, אשר מגינים על מולקולות ה-mRNA, ונושאים אותן אל תוך התאים.

## עולם הננו

**ננו-חלקיקים** הם חלקיקים זעירים שגודלם נע בין 1 ל-100 ננומטר (nm). ננומטר אחד קטן פי מיליון ממילימטר (מילימטר אחד הוא גודלו הממוצע של גרגיר חול). הננו-חלקיקים הם כה קטנים שלא ניתן לראותם בעין האנושית, ואפילו לא באמצעות מיקרוסקופ אור. כדי לצלם אותם נדרש מיקרוסקופ מתקדם מאוד, שנקרא מיקרוסקופ אלקטרוני (איור 1). מיקרוסקופ זה מייצר תמונות ברזולוציה גבוהה יותר ממיקרוסקופ אור רגיל (איור 2). במהלך השנים, מדענים הנדסו סוגים רבים של ננו-חלקיקים העשויים חומרים שונים.

## מהם ננו-חלקיקים שומניים?

**ננו-חלקיקים שומניים (LNPs)** מיוצרים על ידי ערבוב של אבני בניין שניתן למצוא בטבע; ליפידים וחומצות גרעין. הן הליפידים והן חומצות הגרעין קיימים בכל תא בגוף האנושי. ליפידים הם המרכיב העיקרי של קרום התא (מִמְבְּרָה). אם תסתכלו על מבנה הננו-חלקיקים השומניים, תבחינו בכך שמולקולות ה-RNA דחוסות בתוך מבני הליפידים (איור 2).

הרכיב המרכזי במבנה הננו-חלקיקים השומניים הוא ליפיד המכונה **ליפיד הניתן ליינון**. יונים הם מולקולות טעונות; יש להם מטען חשמלי חיובי (+) או שלילי (-). בטבע, מולקולות בעלות מטען חיובי נמשכות למולקולות בעלות מטען שלילי, ויחד הן יוצרות מכלול. כאשר מייצרים ננו-חלקיקים שומניים, מערבבים במהירות ליפידים הניתנים ליינון עם מולקולות mRNA. בתערובת הזו, לליפידים הניתנים ליינון יש מטען חיובי (ליפיד +), בעוד שמולקולות ה-mRNA (חומצות גרעיניות -) יש מטען שלילי, לכן, נוצר מכלול של שני הרכיבים הללו. כל

### חיסוני ננו-חלקיקים שומניים של mRNA (mRNA-LNP Vaccines)

חיסונים המיוצרים מננו-חלקיקים שומניים עם mRNA המקודד לחלבון הנגיפי.

### ננו-חלקיקים (Nanoparticles)

חלקיקים קטנים שגודלם נע בין ננומטר אחד ל-100 ננומטרים.

### ננו-חלקיקים שומניים (Lipid nanoparticles)

אלה הם ננו-חלקיקים המורכבים מליפידים ומחומצות גרעין.

### ליפיד הניתן ליינון (Ionizable lipid)

סוג של ליפיד שיכול להיות טעון חיובית או ניטרלי (לא טעון).

## איור 1

הננו-סקאלה. הננו-סקאלה היא הטווח שבין ננומטר אחד ל-100 ננומטרים.

ננו-חלקיקים שומניים הם מבנים עגולים

על הננו-סקאלה. מקרא (מלמעלה למטה ומשמאל לימין):

Nucleotides = נוקלאוטידים

Lipid nanoparticles = ננו-חלקיקים שומניים

Immune cell = תא חיסוני

Sand grains = גרגרי חול

m&m = סוכריית שוקולד

Baby = תינוק

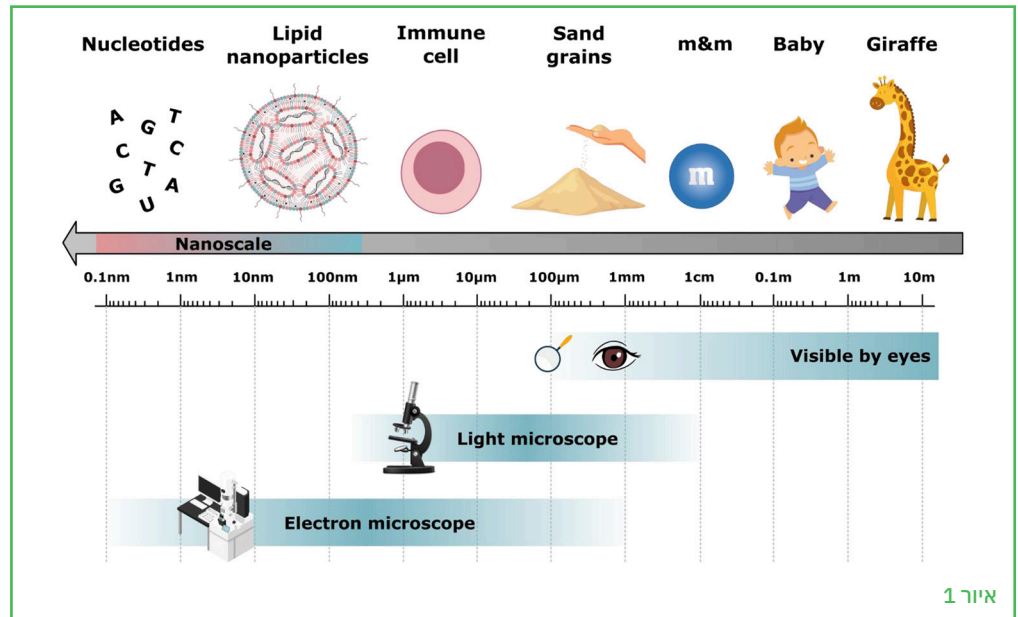
Giraffe = ג'ירף

Nanoscale = ננו-סקאלה

Visible by eye = ניתן לראות בעין

Light microscope = מיקרוסקופ אור

Electron microscope = מיקרוסקופ אלקטרוני.



איור 1

## איור 2

ננו-חלקיקים שומניים.

ננו-חלקיקים שומניים נוצרים על ידי ערבוב מהיר של

חומצות גרעין ושל ליפידים.

ניתן להשתמש במיקרוסקופ

אלקטרוני כדי לראות את

גודלם ואת צורתם העגולה

של ננו-חלקיקים אלה.

מקרא:

Ionizable lipid = ליפיד

הניתן ליינון

Structural lipid = ליפיד מבני

Nucleic acid = חומצת גרעין

Rapid mixing = ערבוב מהיר

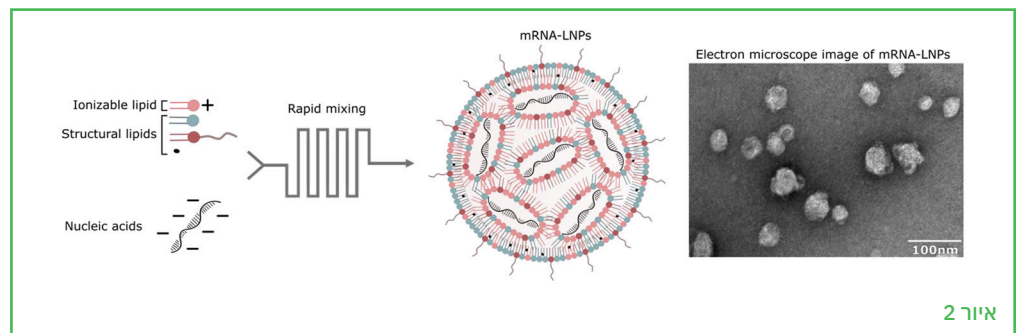
mRNA-LNPs = ננו-חלקיקים שומניים

של mRNA

Electron microscope = תמונת ננו-חלקיקים שומניים

של mRNA שצולמה על ידי

מיקרוסקופ אלקטרוני.



איור 2

מולקולת mRNA נמשכת לכמה מולקולות של ליפידים הניתנים ליינון. בדרך זו מתארגנות קבוצות זעירות של מולקולות mRNA המוקפות ליפידים. הליפידים האחרים בתערובת גם משתתפים בארגון המבנה של הננו-חלקיק, יחד עם החומצה הגרעינית והליפיד הניתן לינון [3]. כשאנו מתבוננים בננו-חלקיקים שומניים באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני, ניתן לראות שהם בעלי מבנה עגול בגודל של כ-60 עד 100 ננומטר, שבתוכו קבוצות של ליפידים וחומצות גרעין (איור 2).

## מולקולות RNA-בעלות יכולת ריפוי

השילוב של mRNA עם ננו-חלקיקים שומניים (LNP), מאפשר למדענים ליצור כל חלבון שירצו בתוך תאים, ויש בידיהם כלי המבצע זאת ביעילות. ניתן להשתמש בננו-חלקיקים שומניים גם כדי לשנע סוגים אחרים של מולקולות חומצות גרעין. לדוגמה, תרופת ה-LNP הראשונה שאושרה ב-2018 שינעה RNA המונע יצירת חלבונים בתאי כבד של חולים שסבלו ממחלת כבד בשם עמילואידוזיס. לאחרונה אושרו שני חיסוני mRNA-LNP שמטרתם להגן על האוכלוסייה מפני מחלת הקורונה. חיסונים אלה משתמשים ב-LNP כמשנעי מולקולות mRNA שמקודדות חלבון מסוים המצוי על פני השטח של נגיף הקורונה – חלבון הזיז (Spike)–לאימון מערכת החיסון.

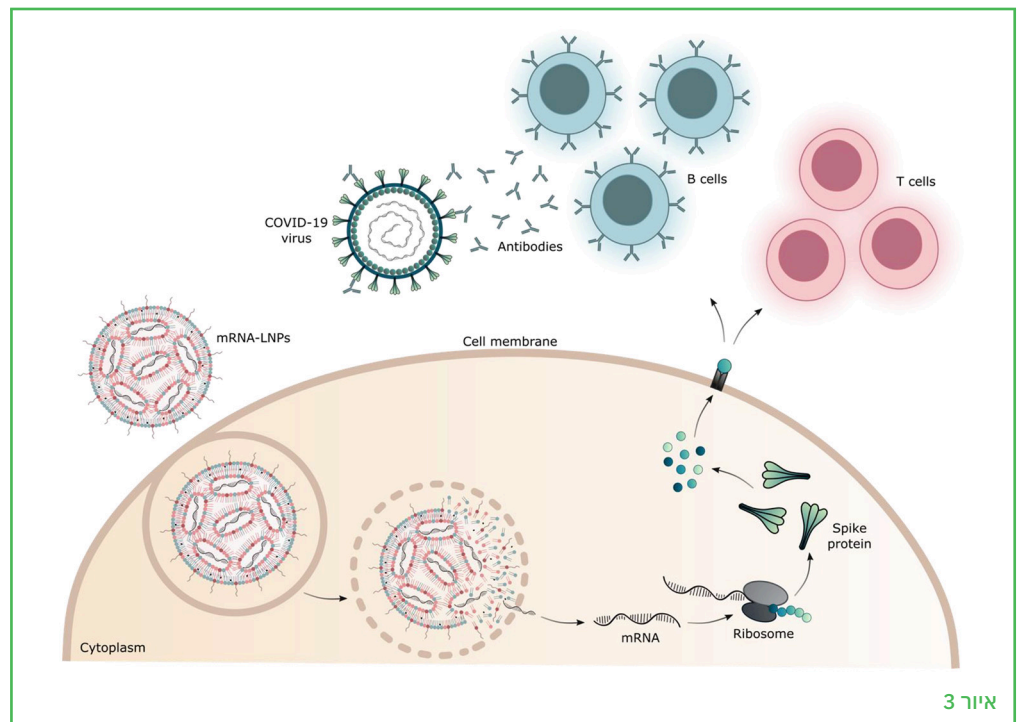


## כיצד פועל חיסון ה-mRNA כנגד מחלת הקורונה?

חיסוני ה-mRNA-LNP החדשים מוזרקים לתוך שרירי הגוף, שם הם נבלעים על ידי תאי שריר ותאי מערכת החיסון. אחרי שהם נכנסים לתאים, ה-mRNA-LNP משחררים את מולקולות ה-mRNA לתוך הציטופלזמה של התא. בציטופלזמה, הריבוזומים פועלים הודנית ו'קוראים' את הקוד על ה-mRNA, כדי לייצר את חלבון הזיז של הנגיף. בשלב זה חלבון הזיז מתפרק לחתיכות קטנות יותר. חתיכות אלה מועברות לממברנת התא, שם הן מוצגות לתאים אחרים של מערכת החיסון; תאי T ותאי B [4]. התאים החיסוניים מזהים את חלבון הזיז כזר, ויוצרים תגובה חיסונית יחודית כנגדו. לבסוף, התאים מפרקים את ה-mRNA, והדבר היחיד שנותר הוא הזיכרון החיסוני (איור 3).

### איור 3

תגובת מערכת החיסון לחיסוני mRNA-LNP. תאי שריר ותאים אחרים בולעים את ה-mRNA-LNPs. הריבוזום (Ribosome) מתרגם את הקוד שב-mRNA לכדי חלבון הזיז (Spike protein). חלבון הזיז מעורר תגובה של תאים חיסוניים מסוימים; תאי T (T cells) ותאי B (B cells), כנגד נגיף סארס קוב-2, המחולל את מחלת הקורונה (קוביד 19).  
Antibodies = נוגדנים  
Cell membrane = קרום התא  
Cytoplasm = ציטופלזמה



איור 3

## מדוע חיסוני ה-mRNA-LNP מהווים פריצת דרך?

חיסוני ה-mRNA-LNP הם בטוחים ויעילים מאוד, וניתן לייצרם במהירות. מדענים יכולים פשוט לייצר כל mRNA רצוי המקודד חלבון מסוים, ולארוז אותו בתוך ננו-חלקיקים שומניים. תהליך זה הופך את החלקיקים הללו לכלי שימושי במיוחד. כמו כן, כיוון שמולקולות ה-mRNA מפורקות בתוך הציטופלזמה, אינן נכנסות לגרעין ולא משפיעות על הדנ"א, החיסונים הללו נחשבים בטוחים. פלטפורמה זו היא תוצאה של שנות מחקר רבות שהושקעו על ידי טובי המדענים, אשר סייעו מאוד למאבק במגפת הקורונה.

## מקורות

1. Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., and Pierce, B. F. 2021. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants vs. efficacy, effectiveness

- and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 21:626–36. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
- Kon, E., Elia, U., and Peer, D. 2022. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine. *Curr. Opin. Biotechnol.* 73:329–36. doi: 10.1016/J.COPBIO.2021.09.016
  - Dammes, N., and Peer, D. 2020. Paving the road for RNA therapeutics. *Trends Pharmacol. Sci.* 41:755–75. doi: 10.1016/j.tips.2020.08.004
  - Alameh, M. G., Tombácz, I., Bettini, E., Lederer, K., Sittplangkoon, C., Wilmore, J. R., et al. 2021. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity* 54:2877–92.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2021.11.001

פורסם אונליין: 26 במאי 2023

נערך על ידי: Idan Segev

מנחה מדעית: Yachel Baker

**ציטוט:** Hazan-Halevy I, Kon E, Stotsky-Oterin L and Peer D (2023) חיסוני mRNA–שימוש בננו-חלקיקים שומניים של mRNA למאבק בנגיפים. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2023.1100502-he

Hazan-Halevy I, Kon E, Stotsky-Oterin L and Peer D (2023) mRNA : **תורגם והותאם מ:** Vaccines: Using Tiny Particles to Fight Viruses. *Front. Young Minds* 11:1100502. doi: 10.3389/frym.2023.1100502

**הצהרת ניגוד אינטרסים:** המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

**COPYRIGHT** © 2023 © Hazan-Halevy, Kon, Stotsky-Oterin and Peer 2023. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקר צעיר

**HILEL, גיל: 13**

אני גר בתל אביב. לומד בכיתה מחוננים, ואוהב לשלב אומנות ומדע. זכיתי באולימפיאדה ארצית במתמטיקה, ואני משתתף בתוכנית דה-וינצ'י באוניברסיטת תל אביב. הפסנתר מלווה אותי מגיל צעיר–אני מלחין, מנגן בכלים שונים ושר בהרכב מוזיקלי.



## הכותבים

### INBAL HAZAN-HALEVY

ד"ר ענבל הלוי היא חוקרת במעבדה לננו-רפואה מדויקת באוניברסיטת תל אביב. לאחר שהשלימה את לימודי הדוקטורט שלה בישראל, עשתה את הכשרת הפוסט-דוקטורט ביוסטון, טקסס, ארה"ב. במעבדה, היא מפתחת LNP לנשיאת מולקולות RNA מרפאות לתאי סרטן, ומתמחה בסרטן הדם. בזמנה הפנוי, היא נהנית לתרגל פילאטיס, לקרוא ולבלות עם משפחתה. [hinbal@tauex.tau.ac.il](mailto:hinbal@tauex.tau.ac.il)



### EDO KON

ד"ר עידוקון השלים את לימודי הדוקטורט שלו באוניברסיטת תל אביב, במהלכם פיתח חיסוני mRNA-LNP חדשים. במסגרת מחקרו, למד כיצד חיסוני mRNA-LNP פועלים, וכיצד לתרגם את הֶצְלָחָתָם בתחום הנגיפי, כנגד פתוגנים חידקיים. עידו מנסה ליצור טיפולים חדשים מבוססי RNA-LNP בהתבסס על סוגים שונים של מולקולות RNA, לטיפול במחלות רבות. בזמנו הפנוי, הוא נהנה לבלות עם משפחתו, לקרוא ולצפות בסרטים ישנים. [Edokon89@gmail.com](mailto:Edokon89@gmail.com)



### LIOR STOTSKY-OTERIN

אני תלמידת דוקטורט במעבדה של דן פאר לננו-רפואה מדויקת באוניברסיטת תל אביב. המחקר שלי מתמקד בפיתוח טיפולים אפשריים חדשים לסוג של סרטן הדם שנקרא 'לימפומה של תאי מעטפת'. אני מעוניינת ללמוד עוד על אודות גנים המעורבים בפתולוגיית הסרטן, ולהשתמש בידע הזה לפיתוח אסטרטגיות חדשות לטיפול משופרים לסרטן. בזמני הפנוי, אני נהנית לבלות עם משפחתי, בכלל זה עם הכלב האהוב שלי לוקה, ולהכין קינוחים טעימים-בעיקר בראוניז. [liorstotsky@mail.tau.ac.il](mailto:liorstotsky@mail.tau.ac.il)



### DAN PEER

פרופ' דן פאר הוא ראש המעבדה לננו-רפואה מדויקת באוניברסיטת תל אביב. מעבדתו מתכננת שיטות חדשות לשינוי תפקודי התא באמצעות ננו-חלקיקים שומניים ממוקדים ובטוחים. זוהי הטכנולוגיה המתקדמת ביותר לשינוע חומצת גרעין. המעבדה משתמשת בכלים ננו-טכנולוגיים כדי לפתח אסטרטגיות חדשות לטיפול במחלות דלקתיות, במחלות גנטיות נדירות ובסוגים שונים של סרטן. בזמנו הפנוי, דן אוהב לטייל ולייצר יין. [\\*peer@tauex.tau.ac.il](mailto:peer@tauex.tau.ac.il)



מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK