

רנ"א שליח: החיסונים החדשים הם פריצת דרך מדעית שחורגת מהמאבק בקורונה, או: הוראות הייצור של האדם נרתמות למאבק בקורונה

החיסונים של החיסונים של מודרנה ופייזר מתבססים על רנ"א שליח – מולקולות שמעבירות את הוראות ייצור החלבונים לריבזום. הטכנולוגיה שעל בסיסה הם פותחו מאפשרת לדלג על שלבים בתהליך ההתחסנות המוכר, ואם יתברר ששיטה זו יעילה, ייתכן שהיא תשמש תחליף לחיסונים למחלות רבות נוספות.



החולה הראשון שקיבל את החיסון של פייזר במרילנד, במאי. אחד היתרונות הגדולים של חיסוני הרנ"א-שליח, אם יעילותם תבוסס, הוא קלות הייצור של חיסונים בפני נגיפים חדשים צילום: /אי-פי

[אסף רונאל](#)

הארץ, 19.11.20

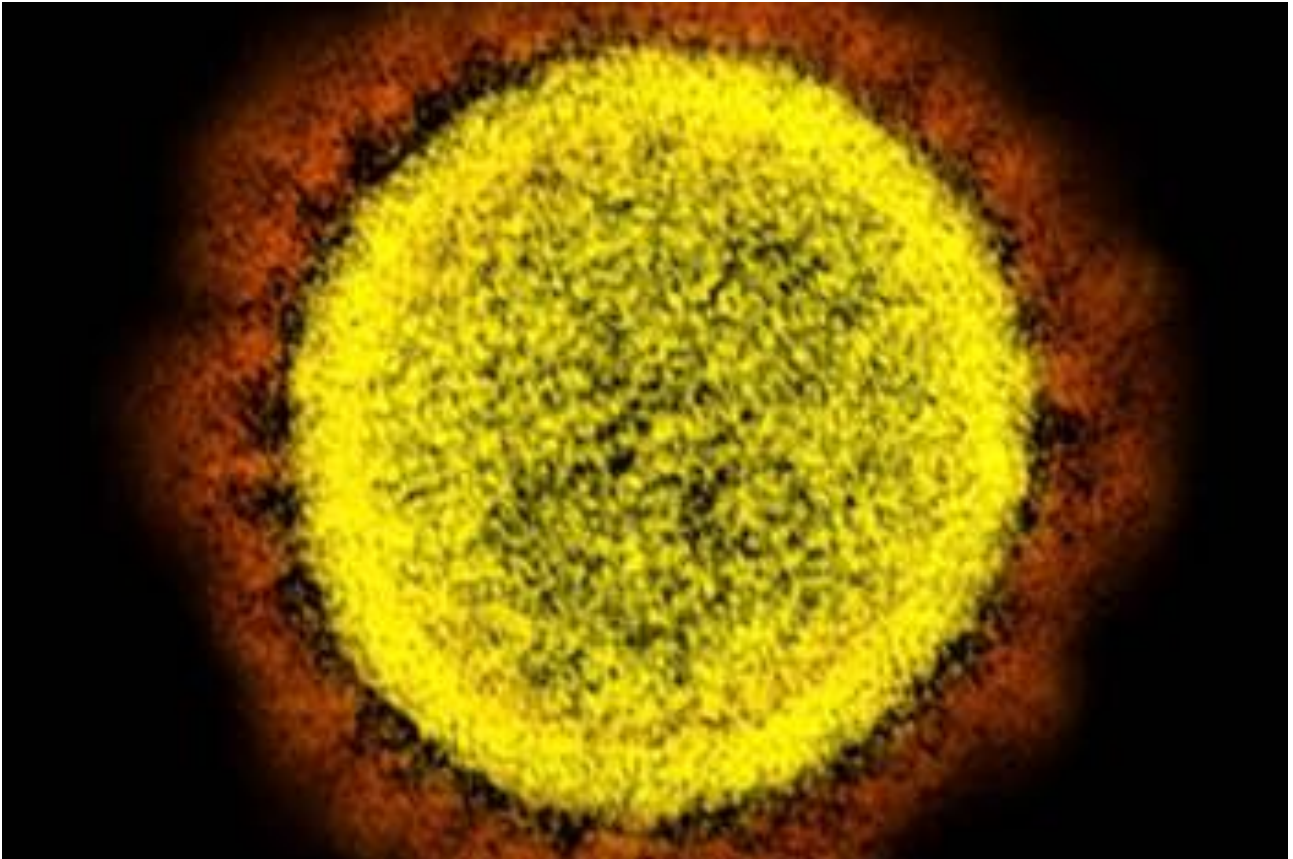
המולקולות הביולוגיות המדוברות ביותר בימים האחרונים נקראות רנ"א שליח. מולקולות אלה ממלאות את תפקיד המפתח בחיסונים מפני נגיף הקורונה שמפתחות החברות מודרנה ופייזר, ושזכו להצלחה ניכרת, לפחות לפי סיכום תוצאות הביניים שפורסמו בשבועיים האחרונים.

[כולם מחפשים חיסון לקורונה. מי מוביל במרוץ?](#)

הרנ"א זוהה לראשונה לפני יותר ממאה שנה, כבר קרוב ל-40 שנה יודעים כיצד ניתן לייצר אותו במעבדה, והוא ממלא תפקיד מפתח בפעילות הביולוגיה האנושית. אולם [החיסונים החדשים, אם יאושרו](#), יהיו הפעם הראשונה שהצליחו לרתום את כוחו של הרנ"א שליח לטיפול רפואי בבני אדם. אם כן, מה הן אותן מולקולות, מדוע נדרשו זמן כה כדי להשתמש בהם בטיפול קליני, ומה ההצלחה החדשה מבשרת לגבי העתיד של הרנ"א?

מולקולות הרנ"א הן פולימרים – מולקולות המורכבת ממספר רב של אבני בניין. אבני הבניין נקראות נוקלאוטידים, או בסיסים. פרופ' איגור אוליצקי, חוקר רנ"א ממכון ויצמן למדע, מסביר כי הרנ"א ממלא תפקידים שונים בתאים, כשהמפורסם בהם הוא שלב הביניים בין הדנ"א, ספר ההוראות של החיים, לבין החלבונים, המכשירים העיקריים איתם פועלת הביולוגיה.

עברו לתצוגת גלריה



נגיף הקורונה תחת מיקרוסקופ אלקטרוני. החלבון שמשמש את הנגיף לחדור לתאים הוא ה"ספייק" המפורסם. צילום: /אי-פי

הרנ"א, כמו הדנ"א מורכב מאבני בניין הנושאות אחד מארבעה סוגי בסיסים, שכל אחד מהם מייצג אות אחרת בצופן החיים. שלושה מארבעת הבסיסים זהים בין הרנ"א לדנ"א: אדנין, שמיוצג באות A, גואנין, שמיוצג באות G, ציטוזין, שמיוצג באות C. בסיס אחד שונה – תימין (T) בדנ"א ואורציל (U) ברנ"א. הבסיסים בנויים כך שבזמן הסינתזה של החומר הגנטי, כל בסיס יכול להיקשר רק לבסיס התואם לו G. נקשר רק ל C, ו A נקשר רק ל T בדנ"א, ול U ברנ"א.

הדנ"א נמצא בגרעין התא, ואוצר בתוכו את הגנים, או "המתכון" של החלבונים: רצפי האותיות שלפיהם התא בונה את החלבון. בגרעין התא יש גם חלבונים שתפקידם להעתיק את הגנים מהדנ"א לרנ"א. כדי לייצר חלבון חדש, קודם כל חלבונים אלה מרכיבים את מולקולת הרנ"א בהתאמת כל בסיס לבסיס התואם לו בגן. לדוגמה, אם רצף הדנ"א של הגן הוא הבסיסים GCCA, החלבונים בונים מולקולת רנ"א שהבסיסים שלה הם CCGU. אז המולקולה הזו נודדת מחוץ לגרעין התא, אל הריבוזום.

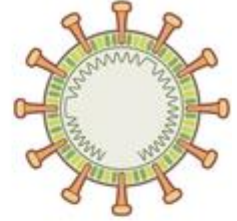
הריבוזום הוא מכונה מולקולרית משוכללת, שעשויה בעצמה משני שלישים רנ"א ושליש חלבון. תפקיד הריבוזום הוא לתרגם את המידע הגנטי לחלבון. את רצף הבסיסים של הדנ"א והרנ"א ניתן לחלק גם

לקבוצות של שלושה בסיסים. ולכל שלישיית בסיסים כזו יש חומצת אמינו מסוימת התואמת לה. כפי שהנוקלאוטידים הם אבני הבניין של החומר הגנטי, חומצות אמינו הן אבני הבניין של החלבון. הריבויים בונה את החלבון בחיבור שרשרת של חומצות אמינו, בהתאם לרצף שלשות הבסיסים במולקולת הרנ"א שהגיעה אליו מגרעין התא.

אוליפקי מספר כי מולקולות הרנ"א זוהו לראשונה בסוף המאה ה-19. לפני גילוי הדנ"א ותפקידו, היו שסברו שהתורשה מועברת בעזרת הרנ"א. בשנות ה-60, לאחר שג'יימס ווטסון ופרנסיס קריק פרסמו את מבנה הסליל הכפול של הדנ"א, הבין האחרון (יחד עם חוקרים נוספים) כי הרנ"א ממלא את שלב הביניים בין הדנ"א לחלבון והציע את "הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית", לפיה דנ"א יוצר רנ"א ורנ"א יוצר חלבון.

תהליך ההתחסנות

הנגיף עצמו



- 1.** הנגיף גורם לתא לייצר את החלבונים שהוא זקוק להם כדי להתרבות, למשל ה"ספייק" של וירוס הקורונה
- 2.** הנגיף ממשיך להתרבות בגופו של החולה, עד שמערכת החיסון לומדת להביסו
- 3.** התא מציג את החלבונים הללו על המעטפת שלו, כדי שמערכת החיסון תלמד לזהות אותו

חיסון "מסורתי"



- 1.** מדענים גורמים לנגיף שאינו מזיק לאדם לבדל את החלבונים שהם רוצים שמערכת החיסון תלמד לזהות
- 2.** הנגיף המהונדס גורם לתא לייצר את אותם החלבונים — והוא מציג אותם על המעטפת שלו
- 3.** מערכת החיסון לומדת לזהות את החלבונים הללו, והיא מוכנה להתמודד עם הנגיף שהחיסון נועד אליו

חיסון עם רנ"א שליח



- 1.** מדענים יוצרים רנ"א שמכיל את המידע הדרוש לייצור החלקים הרלוונטיים של הנגיף, למשל ה"ספייק" של הקורונה
- 2.** הרנ"א שליח נקשר ישירות לריבוזום, יצרן החלבונים של התא, וגורם לו לייצר רק את החלבונים הללו
- 3.** התא מציג את החלבונים על המעטפת שלו, בלי שהיה צורך להדביק אותו בנגיף כלשהו



כתובתה קישור לסרטון:

<https://youtu.be/an9W0tAOe80>

בשנות ה-80, גילו חוקרים גם כיצד ניתן להכניס למבחנה מקטעי דנ"א מעניינים, להוסיף בסיסי רנ"א וחלבון שיודע להעתיק דנ"א לרנ"א, ולקבל מולקולות רנ"א לפי הדנ"א המבוקש. מאז, הרנ"א הפך לכלי חשוב ביותר בביוכימיה מולקולרית. השתכללות היכולות המדעיות אפשרו בהמשך לבנות בקלות רצפי דנ"א ארוכים ומדויקים וכך לקבל כל מולקולת רנ"א שרוצים.

היכולת להפיק את הוראות הבנייה לפיהן הריבוזום מייצר חלבונים ישירות במבחנה מעורר תקוות שניתן יהיה לרתום את היכולת הזו לטיפולים רפואיים. למשל, אם מחלה מסוימת קשורה למחסור בחלבון, ניתן להחדיר לתאים את הרנ"א הדרוש, הוא יתחבר ישירות לריבוזומים של התאים ויגרום להם לייצר עוד מהחלבון.

אולם כדי לעשות זאת, מסביר אוליצקי, היה צורך להתגבר על כמה מכשולים לא פשוטים. הראשון הוא שמולקולת הרנ"א עצמה לא יציבה במיוחד, ונוטה להתפרק במהירות. זו אחת הסיבות לכך שקשה להביא כמות מספקת ממנה לתאים מסוימים בגוף שתהיה לה השפעה על הבריאות.

מולקולות הרנ"א צריכות גם להגיע לתאים ולפעול בהם בלי שמערכת החיסון תזהה את הרנ"א כחומר גנטי זר, ולתאי אדם יש מנגנונים רבים שמיועדים להילחם ברנ"א זר שמסתובב בתוכו, כמו רנ"א של נגיפים. "30 שנים לקח למצוא דרכים להסוות את המולקולה בתוך הגוף ואז בתוך התא שאליו היא מגיעה", אומר אוליצקי.



מטה מודרנה במסצ'וסטס, ב-2018. צילום: Brian Snyder רויטרס

שני פיתוחים ביוטכנולוגיים אפשרו פריצת דרך זו, מסביר החוקר ממכון ויצמן. ראשית, בשנים האחרונות החלו מדעניות ומדענים לשנות את מבנה הבסיסים עצמם. מחקרים שונים הראו כי הוספת בסיסים משודרגים אלה לקצוות הרנ"א ולנקודות אסטרטגיות בתוך הרצף הגנטי, משפרים את יציבות המולקולה. שינויים אלה מאפשרים לרנ"א להגיע אל הריבזום בתאים בלי להתפרק בדרך ובלי להפעיל את מערכת החיסון (שעלולה לזהות את הרנ"א כפולש).

השינויים בבסיסים הם גם עדינים מספיק שהם לא מפריעים לרנ"א להיקשר לריבזום ולגרום לו לייצר את החלבונים הדרושים. שנית, מחקרים רבים הוקדשו למציאת ההרכב המדויק של המעטפת השומנית שגם תחזיק מעמד בדרכה בגוף, גם תגיע לתאים עליהם רוצים להשפיע וגם תאפשר לרנ"א להיכנס לתוך אותם תאים.

ההבדלים בסוג השינויים שנעשו בבסיסים ובמיקום שלהם, כמו גם בהרכבים המדויקים של בועיות השומן שמקיפות את הרנ"א, הם עיקר השוני בין שני החיסונים, של מודרנה [ופייזר](#), והסיבה להבדל בתנאי האחסון וההובלה הנדרשים לחיסונים. אוליצקי מתייחס לפרטים הללו כ"אמנות" של המדע של עבודה עם רנ"א, ומוסיף שהמידע המדויק נשמר בסוד על ידי החברות, "כמו המתכון של קוקה קולה".

כאשר נגיף חודר לגוף, הוא נקשר לתאי האדם בעזרת חלבונים מסוימים, ומחדיר דרכם את החומר הגנטי שלו אל התאים. אצל הקורונה, החלבון שמשמש את הנגיף לחדור לתאים הוא ה"ספייק" המפורסם. החומר הגנטי של הנגיף חוטף את הריבזומים ומנגנונים אחרים בתוך התא, וגורם להם לייצר את החלבונים הנדרשים לו כדי להשתכפל. התא משיב מלחמה בדרכים שונות. אחת מהן היא לקחת את אותם חלבונים שהוא מייצר עבור הנגיף, ולהציג אותם על צדה החיצוני של המעטפת שלו. כך תאי מערכת החיסון יכולים לאתר את החלבונים הזרים הללו וללמוד כיצד לזהות אותם ולהילחם בהם.

חיסוני הקורונה שמפותחים בטכנולוגיות המסורתיות יותר מתבססים על הרעיון של לקחת נגיף אחר, שלא מזיק לאדם, ולגרום לו לגדל על פניו את אותו חלבון ספייק של הקורונה. כך הנגיף הלא מזיק הופך לנשא, או וקטור, של החלבון שרוצים ללמד את הגוף להילחם בו. אז, מדביקים את המתחסנים בנגיף התמים. הוא

חודר לתאי האדם, והתאים מפרקים אותו ומציגים את חלקיו, ובהם חלבון הספייק של הקורונה, על המעטפת שלהם כדי שמערכת החיסון תילמד להילחם בהם. אם הכל פועל כראוי, כאשר נגיף הקורונה עצמו מגיע לגוף, מערכת החיסון כבר יודעת לזהות את הספייק שלו ולנטרל את פעולתו, וכך הוא לא מצליח לחדור לתאים ולהתרבות.

פריצת הדרך של חיסוני הרנ"א-שליח היא בכך שהם "עושים האקינג" לתהליך יצירת החיסונית הטבעי - כמו מי שמתעסק ישירות בקוד של משחק מחשב כדי לדלג על שלבים ולהתחיל בשלב ארבע. מולקולות הרנ"א מגיעות לתאים בעזרת בועיות השומן. בתאים הרנ"א-שליח נקשר ישירות אל הריבוזומים, וגורם להם לייצר חלק מחלבון הספייק של הקורונה, אבל לא את שאר חלקי הנגיף. אז התאים מציגים את אותו חלבון על המעטפת שלהם, וכך מערכת החיסון יכולה ללמוד לזהות את הנגיף ולהילחם בו.

אחד היתרונות הגדולים של חיסוני הרנ"א-שליח, אם יעילותם תבוסס, הוא קלות הייצור של חיסונים בפני נגיפים חדשים. כל מה שהחוקרים יזדקקו לו הוא רצף אותיות הגנום של הנגיף, בחירת המקטע שיאפשר זיהוי יעיל שלו בידי מערכת החיסון, ואז החלפת התוכן של המעטפת השומנית ששימשה בחיסונים הנוכחיים, ברנ"א הרלוונטי של הנגיף הבא.

מכיוון שמדובר במולקולות רנ"א שאינן רעילות והן מתפרקות מהר ולא משפיעות על הדנ"א עצמו, אין גם חשש משינוי קבוע של הגנום, שיכול להביא להשלכות בלתי צפויות. חשש מסוג זה מתעורר לנוכח ההתקדמות בפיתוח טיפולים גנטיים חדשניים אחרים, בעזרת כלים שכן משפיעים ישירות על הדנ"א כמו מערכת קריספר קאס-9, שמגליה זכו בפרס נובל בכימיה השנה.

גם ייצור החיסונים הללו יהיה פשוט בהרבה בהשוואה לחיסונים שנעזרים בנגיפים אחרים כווקטור. בייצור חיסונים של וקטור נגיפי משתמשים בתרביות תאים, שמסובך בהרבה לעבוד איתן, בייחוד בייצור המוני - בין השאר בגלל הסיכוי לחדירת זיהומים. בניגוד לכך, את מולקולות הרנ"א והמעטפת ניתן לייצר בקלות רבה בהרבה בערבוב חומרים שונים במבחנות.

אוליצקי מסייג את דבריו ואומר שבגלל החדשנות שבשיטה, "עד היום לא ייצרו כל כך הרבה רנ"א בזמן כה קצר", ולכן קשה לדעת אילו אתגרים יצוצו בדרך להפקת מיליארדי מנות חיסון עם המולקולות הללו. אולם הוא אומר שייתכנו גם הפתעות חיוביות, כמו [הודעת חברת מודרנה](#) שהחיסון שלהם יכול להישמר בטמפרטורה של מינוס ארבע מעלות בלבד וכי הוא מחזיק מעמד עד 12 שעות גם בטמפרטורת החדר. ככל הנראה גילוי זה הפתיע אף את מפתחי החיסון עצמם.

הסיבה שההצלחה הראשונה של השימוש הרפואי ברנ"א שליח היא בפיתוח חיסונים, מסביר אוליצקי, היא שבמקרה של החיסון, פחות חשוב למפתחי איליו תאים בגוף הרנ"א נכנס - אלא רק שהתאים האלה ייצרו את חלבון הספייק של הקורונה ויציגו אותו בפני מערכת החיסון. "ולמעשה לא ברור אם זה קורה בעיקר בשריר בו ניתנת הזריקה, בכבד או אולי בכלל במקום אחר", הוא מוסיף. מה שחשוב זה שמערכת החיסון נחשפת לספייק, וכך לומדת להתגונן מפני הנגיף.

אם רוצים להשתמש ברנ"א כדי לעודד תאים מסוימים לייצר יותר חלבון, למשל בלבו של אדם עם מחלת לב, צריך למצוא דרך לגרום למולקולות להגיע בדיוק לתאים הללו. עד כה לא נמצא פתרון טוב מספיק לאתגר זה, אומר אוליצקי, ולכן המהפכה הרפואית של הרנ"א, שנראה כי מניבה פירות חשובים ראשונים בדמות חיסונים לקורונה, מוגבלת כרגע בעיקר לפיתוח חיסונים חדשים.

גם בחיסונים החדשים, חוסר היכולת לבחור את התאים שבהם יפעל הרנ"א יוצרת מגבלה מסוימת. הדבקת תאים באיברים שונים בגוף יכולה לעורר תגובות חיסוניות שונות באופיין בהתאם לאיבר, למשל בסוגי הנוגדנים שנוצרים. בין אם זה בשריר או בכבד, התגובה החיסונית שחיסוני הרנ"א-שליח צפויים לעורר היא

בעיקר ייצור נוגדנים שאופייניים לאיברים שונים, ובהם מערכת הנשימה התחתונה – אבל פחות נוגדנים המאפיינים את מערכת הנשימה העליונה .

לכן, מסביר החוקר במכון ויצמן, ההנחה היא שהחיסונים יוכלו למנוע את נזקי הנגיף בריאות – ולמנוע תחלואה ובעיקר תחלואה קשה בקורונה. אולם פחות ברור אם החיסונים יוכלו למנוע הידבקות בנגיף, שמתרחשת בעיקר בגרון ובאף, והדבקה של אחרים בעקבות זאת. זו גם אחת הסיבות לכך שמניעת הדבקה לא נכללת ביעדים הרשמיים של פיתוח הדור הנוכחי של החיסונים, אם כי ניתן יהיה להגיע למסקנות ברורות יותר לגבי שאלה זו עם תום השלב השלישי של בדיקות החיסונים, ובעקבות חיסון נרחב באוכלוסייה.

שאלה פתוחה נוספת היא משך הזמן החסינות מפני הנגיף שחיסוני הרנ"א-שליח מספקים. אוליצקי אומר כי בהשוואה לחיסונים המציגים בפני מערכת החיסון על חלקי הקורונה וקטור נגיפי לא מזיק, ייתכן שהתגובה החיסונית למולקולות הרנ"א עצמן תיעלם בתוך זמן קצר יותר. "אולם את זה אין דרך לדעת עכשיו – ואת זה נוכל לגלות רק בעוד כשנה", מסכם החוקר.