

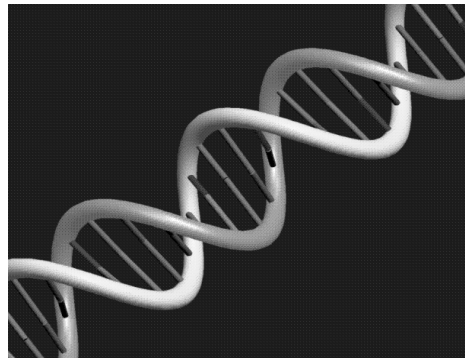
ד"ר מרדכי הלפרין

מהם חיסוני רנ"א-שליח (mRNA)?

א. מהו דנ"א (DNA)?

כמעט כל התכונות הגנטיות של אדם מוצפנות בהרכב הביוכימי של הכרומוזומים המצויים בכל תא מגורען¹ בגופנו. הכרומוזומים הללו ממוקמים בגרעין התא, ובנויים משרשרת כימית כפולה הקרויה דנ"א. הדנ"א הוא בעצם סליל המורכב משני "חוטים" מותאמים המתפתלים האחד מול השני במבנה לולייני. כל סליל מורכב מאלפי אבני בניין (נוקליאוטידים), כשכל נוקליאוטיד מורכב משלושה חלקים: קבוצה זרחנית, מולקולת סוכר (דאוקסיריבוז) ואחד מארבעה בסיסים אורגנים – אדנין, גואנין, ציטוזין, או תימין. שני הסיבים של הסליל קשורים זה לזה באמצעות קשרי מימן חלשים יחסית, המצמידים את הבסיסים האורגניים של שני הסיבים.

המבנה הכימי הוא כזה שלכל בסיס אורגני אחד יכול להתאים אך ורק בסיס אורגני מסוים בסיב השני. כלומר, במבנה הסלילי של הדנ"א, תימין יכול להתקשר אך ורק לאדנין, וגואנין יכול להתקשר אך ורק לציטוזין. במילים אחרות, מבנה של סיב אחד קובע באופן חד ערכי את מבנהו של הסיב השני, כאשר לכל נוקליאוטיד בסיב אחד מתאים נוקליאוטיד יחיד בסיב השני. תמונת מודל סכמאטי של קטע מסליל כפול מובאת בתמונה מס' 1.



תמונה 1 :

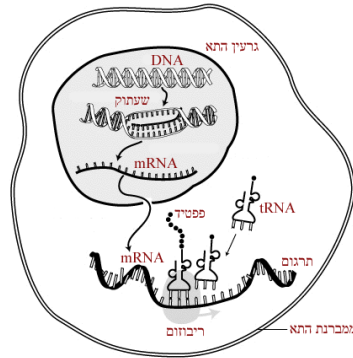
מודל סכמאטי של שתי שרשרות הדנ"א בסליל הכפול. ה"מקלונים" הדקים המחברים את שני הסלילים, מסמלים את הבסיסים הנוקליאוטידים המחברים זה לזה בקשרי מימן.

¹ תא מגורען הוא מעין בית חרושת ביולוגי זעיר, הכולל גם ציטופלזמה וגם גרעין. הגרעין של התא מכיל בעיקר את הכרומוזומים, נושאי האינפורמציה הגנטית, בעוד שאר חלקי התא מכילים, בין היתר, את מערכת אספקת האנרגיה של התא ואת מערכת ייצור החלבונים השונים אותם הוא מייצר.

ה-דנ"א מהווה את מאגר המידע של התא, הקובע מתי ומה ייוצר בתוך הציטופלזמה של התא, שהיא מהווה את "בית החרושת" – מרכז הייצור של התא. בציטופלזמה ממוקמים אברונים מיוחדים הנקראים "ריבוזומים", והם מהווים את "מכונות הייצור" של החלבונים שמהם בנוי גוף האדם.

השאלה המתבקשת: איך עוברת האינפורמציה מהדנ"א שבגרעין התא אל הריבוזומים, מרכז ייצור החלבונים הנמצא בציטופלזמה שמחוץ לגרעין?

התשובה היא: **רנ"א-שליח** – messenger RNA (בקיצור: mRNA), שהיא אחת מסוגי מולקולת רנ"א (RNA).

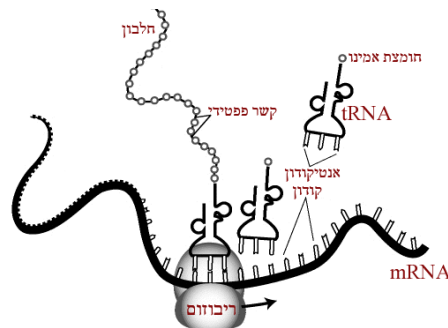


בניגוד למבנה הגדיל הכפול האופייני בדרך כלל למולקולות דנ"א, מולקולת רנ"א מצויה לרוב בטבע במבנה של גדיל בודד. יש סוגים רבים של מולקולות רנ"א, כאשר **רנ"א-שליח** הוא רק אחד מהם. **רנ"א-שליח** הוא המולקולה המעבירה את האינפורמציה ואת ההוראות מהגרעין אל הציטופלזמה.

ב. מהו רנ"א-שליח?

כאמור, רנ"א-שליח מהווה מתווך בין הדנ"א והריבוזומים, בהם נוצר החלבון. מולקולת **רנ"א-שליח** היא שרשרת נוקליאוטידים, המורכבים מבסיסים חנקניים, זרחן וסוכר ריבוז. בדומה לדנ"א, ההבדל בין הפולימרים בא לידי ביטוי במבנה הבסיס החנקני. גם מולקולות RNA מורכבות מארבעה סוגי בסיסים: אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) וואורציל (U), בשונה ממולקולת DNA שבה יש **טימין** (T) במקום אורציל.

במצבים רגילים, **הרנ"א-שליח** נוצר בגרעין התא כהעתק כמעט מלא² של קטע דנ"א, קטע שמתייחס ליצירת חלבון מסויים. לאחר היווצרותו, נודד **הרנ"א-שליח** אל מחוץ לגרעין ויוצר מגע הדוק עם הריבוזום. הריבוזום קורא את

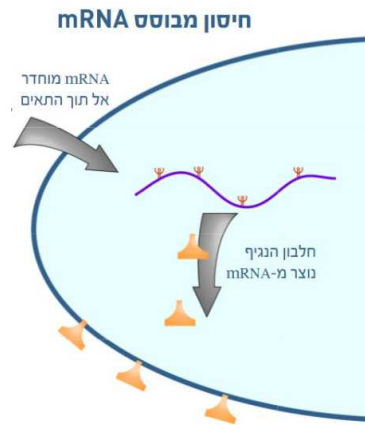


² פרט להבדל בין **טימין** לאורציל.

האינפורמציה המקודדת בשרשרת הרנ"א-שליח, ועל פיה מייצר את הפרודה (המולקולה) של החלבון הנדרש.³

מכל מולקולה של רנ"א-שליח, מיוצרים עשרות או מאות עותקים של אותו החלבון. עם סיום תפקידו בתא – לפי הצורך של התא בחלבון המסוים הזה – מנגנונים שונים בתא מפרקים את הרנ"א-שליח.

ג. מהו חיסון RNA שליח?



החיסונים ה"קלאסיים" משתמשים בנגיפים מוחלשים או מומתים המוזרקים לבני אדם כדי לעורר תגובה חיסונית נגדם. הרעיון של חיסון ע"י רנ"א-שליח הוא בכך שאין צורך להזריק נגיפים, או חלבונים של הנגיף. במקום זאת, מזריקים פרודות של רנ"א-שליח מלאכותי, שקודד במעבדה לחלבון בלתי מזיק – חלבון "ספייק", הדומה לחלבון "הקוף" של הנגיף. הרנ"א-שליח שמוזרק לגוף חודר לתאים בגוף המתחנך,⁴ ואז התאים עצמם מייצרים את החלבון המסוים הזה בכמויות גדולות, מציגים אותו לתאי מערכת החיסון, ובכך מעוררים תגובה חיסונית. (ראה תרשים).⁵

כבר לפני יותר מעשרים שנה, בשנת 1990, פורסם שאפשר להזריק רנ"א-שליח לעכברים, ואז התאים של העכברים מייצרים את החלבון שהרנ"א מקודד להם.

מאז חלפו כעשרים שנה. הטכנולוגיה התקדמה מאוד. החוקרים מצאו פתרונות יעילים לבעיות שנצפו בשלבים הראשונים של המחקר.⁶

³ מקור תרשימים 2-3: <https://he.wikipedia.org/wiki/MRNA>

⁴ כדי להקל על חדירת רנ"א שליח לתאים, עוטפים אותו בבוטיות שומניות שמקלות על כניסתו לתוך התא.

⁵ מקור תרשים 4:

<https://www.technion.ac.il/2020/12/%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%9E%D7%99-%D7%9E%D7%AA%D7%95%D7%97%D7%9B%D7%9D-%D7%95%D7%A8%D7%92%D7%99%D7%A9-%D7%9C%D7%A1%D7%91%D7%99%D7%91%D7%94-%D7%9B%D7%9A-%D7%9E%D7%A0%D7%A1%D7%97-%D7%94-mrna-%D7%90>

⁶ את פריצת הדרך לחיסוני רנ"א הובילו החוקרת קתלין קריקו (Kariko) ושותפה דרו וייסמן (Weissman).

אחרי חדירת הרנ"א-שליח לתוך התא וייצור חלבוני "הספייק" לפי פקודתו, מערכת החיסון מזהה את חלבון הספייק כחלבון זר, ומתחיל תהליך של תגובה חיסונית וייצור נוגדנים, בדומה לתהליך החיסון בחשיפה לנגיף המקורי. במקביל, הרנ"א-שליח עצמו מתפרק תוך שעות וחדל מלהתקיים. חשוב להדגיש כי רנ"א-שליח לא יכול להכנס לגרעין התא ולא יכול לגרום למוטציות או שינויים גנטיים אחרים.

ד. יתרונות של חיסון מסוג רנ"א שליח

- החומר המוחדר לגוף לא כולל שום נגיף, שלם או חלקי. לכן ההשפעה על הגוף קלה במידה ניכרת. אין חשש סכנת הידבקות בקורונה מהחיסון, ואין סכנה של הדבקה הסביבה אחרי קבלת החיסון. משום כך, בניגוד לחיסון עם וירוס מוחלש היכול להיות קטלני למדוכאי חיסון, חיסון רנ"א-שליח בטוח גם למדוכאי חיסון.
- שרשרות רנ"א-שליח המוחדרות לגוף, חודרות לחלק מתאי הגוף, אך לא חודרות לגרעין התא ואינן יכולות להשפיע על מבנה הדנ"א.
- מאחר ואין שימוש בנגיף הביולוגי אלא בחומר מלאכותי המיוצר במעבדה, תהליכי הייצור בטוחים ופשוטים.
- ניתן להתאים את החיסון לפתוגנים שונים, ותוך זמן קצר ניתן להתאימו למוטציות חדשות. מאחר ותהליך יצירת החיסון הוא מהיר ויעיל, קל מאד לתת מענה מהיר למוטציות עתידיות.

ה. יעילות החיסון

הניסיונות המוקדמים של שתי החברות – פייזר ומודרנה – הראו שלחיסונים אלו יש יעילות של 95 אחוזים במניעת מחלה בינונית של Covid-19, וכ-99% במניעת מחלה קשה המחייבת אישפוז ביחידה לטיפול נמרץ.

התוצאות בשטח, אחרי חמישה מליון מתחסנים בישראל, טובות עוד יותר. היעילות המוכחת היא מעל 98%.⁷ נכון לר"ח ניסן תשפ"א, אף מתחסן שקבל את שתי מנות החיסון בארץ, לא חלה ונזקק לטיפול לבבי-נשימתי במכשיר האקמו (ECMO).

⁷ ראה:

Idan Yekin et al., Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities.

Corresponding author. Email: rkishony@technion.ac.il.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.16.21253686v1.full.pdf>