
水凝胶用于RNA装载和控释的生物医学应用

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22572.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

水凝胶用于RNA装载和控释的生物医学应用。

2023年3月20日，美国哈佛医学院布列根妇女医院的施进军教授团队在Nature Materials期刊上发表题为Hydrogels for RNA delivery的综述文章。

基于RNA的疗法在很大程度上取决于对RNA使用化学修饰、配体缀合或非病毒纳米粒子来提高RNA稳定性并促进细胞内递送。与分子水平或纳米级的方法不同，宏观水凝胶是柔软的、遇水膨胀的三维结构，具有生物降解性、可调理化性质和可注射性等显著特征，最近它们在RNA治疗中的应用引起了广泛关注。具体来说，可以用设计水凝胶来对RNA释放进行精确的时空控制，最大限度地减少全身毒性并提高体内疗效。该综述全面概述了用于RNA装载和控释的水凝胶，介绍了它们的生物医学应用，并对RNA递送这一激动人心领域的机遇和挑战提出了一些看法。

论文通讯作者是João Conde、施进军教授，第一作者是Ruibo Zhong, Sepehr Talebian, Bárbara B. Mendes。

到目前为止，siRNA和mRNA疗法主要被临床批准用于不同的疾病，还有许多其他疗法正在进行临床试验。尽管RNA具有相当大的治疗潜力，但其体内递送存在局限性，包括酶敏感性、细胞外和细胞屏障，以及难以运输到货物活跃的亚细胞区室。因此，大多数临床阶段的RNA疗法基于化学修饰(硫代磷酸酯键)、配体缀合(N-乙酰半乳糖胺(GalNAC))或非病毒纳米颗粒(NP)递送(脂质NP)。尽管这些方法能够提高RNA的稳定性，改善药代动力学，但是仍有自身的局限性。水凝胶由水溶胀的三维网络组成，具有类似天然细胞外基质的特性，生物可降解，理化性质可调，可注射性等显著特征，使其可用于组织工程、药物输送、细胞形态发生等领域。水凝胶独特的物理化学特性使其成为一种极具吸引力的RNA递送系统。最近已经有大量努力来探索使用水凝胶进行RNA递送，从基因沉默和蛋白质替代到免疫调节的各种生物医学应用。

哈佛医学院布列根妇女医院的施进军教授团队从水凝胶用于RNA递送的历史开始，详细对比了RNA在水凝胶中的装载方式，包括直接装载裸RNA和装载RNA纳米载体复合物，然后进一步讨论了水凝胶控释的设计(持续释放或刺激响应释放)，最后列举了一些水凝胶递送RNA在生物医学应用中的具体应用，范围从组织再生到癌症治疗。文章讨论的研究表明，水凝胶系统不仅能够持续局部递送RNA(避免重复给药)，而且能够对释放速率进行空间和时间控制。

Table 1 | RNA therapeutics approved for clinical use

Product name	RNA type	Carrier	Target	Administration route	Indication
Onpattro	siRNA	Lipid nanoparticle	TTR	Intravenous infusion	Polyneuropathy of hATTR amyloidosis
Givlaari	siRNA	GalNAC conjugation	5-Aminolevulinic acid synthase	Subcutaneous injection	Acute hepatic porphyria
Oxlumo	siRNA	GalNAC conjugation	Hydroxyacid oxidase 1	Subcutaneous injection	Primary hyperoxaluria type 1
Leqvio	siRNA	GalNAC conjugation	PCSK9	Subcutaneous injection	Primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidaemia
Amvuttra	siRNA	GalNAC conjugation	TTR	Subcutaneous injection	Polyneuropathy of hATTR amyloidosis
Comirnaty	mRNA	Lipid nanoparticle	SARS-CoV-2 spike protein	Intramuscular injection	COVID-19
Spikevax	mRNA	Lipid nanoparticle	SARS-CoV-2 spike protein	Intramuscular injection	COVID-19

hATTR, hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TTR, transthyretin.

表1：临床已批准的RNA疗法。

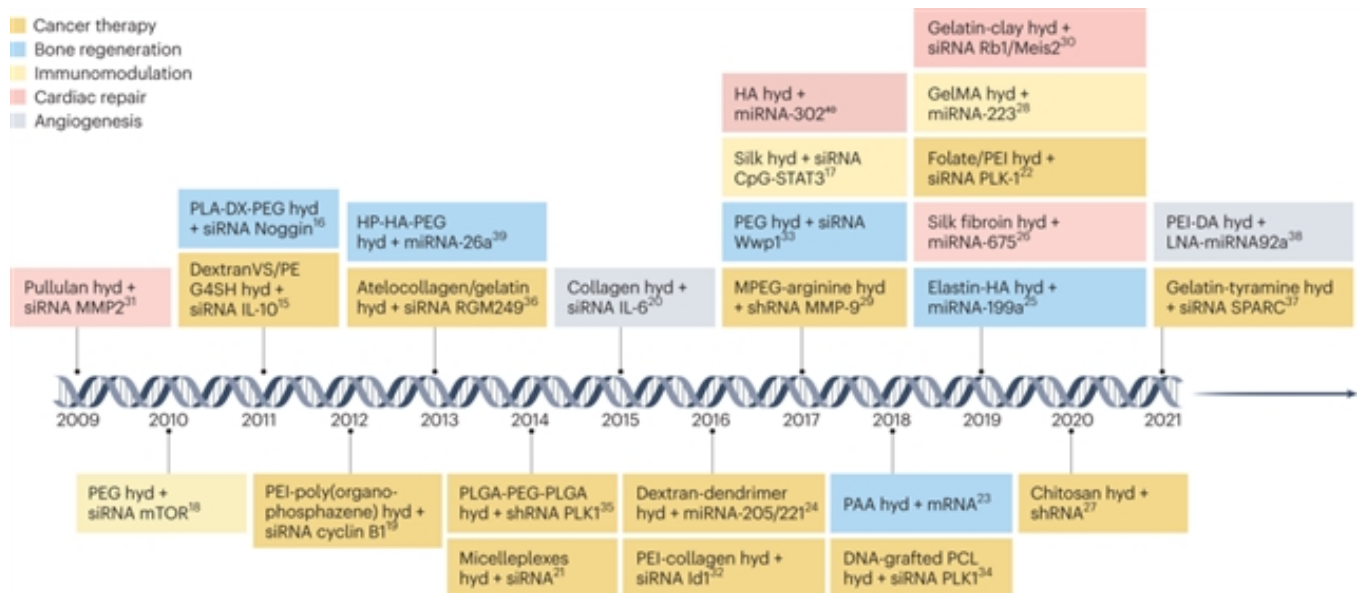


图1：基于水凝胶的RNA递送简史。

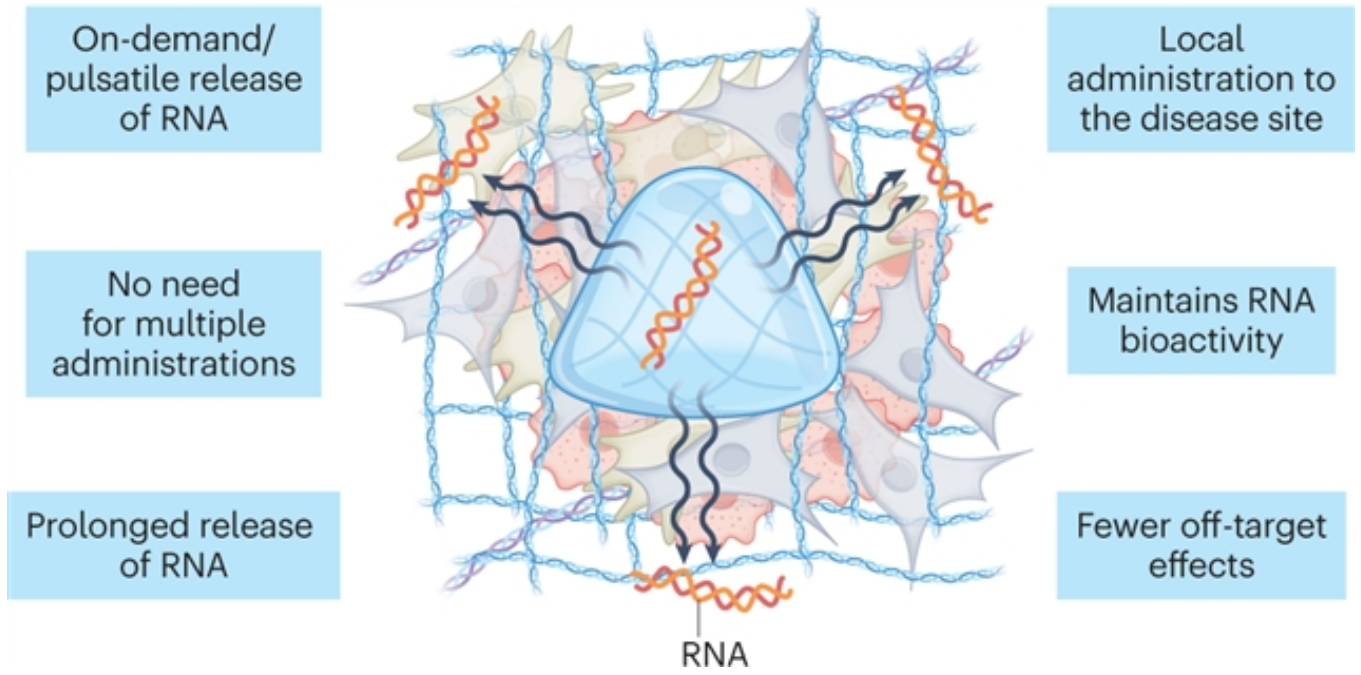


图2：水凝胶作为RNA递送系统的优势。

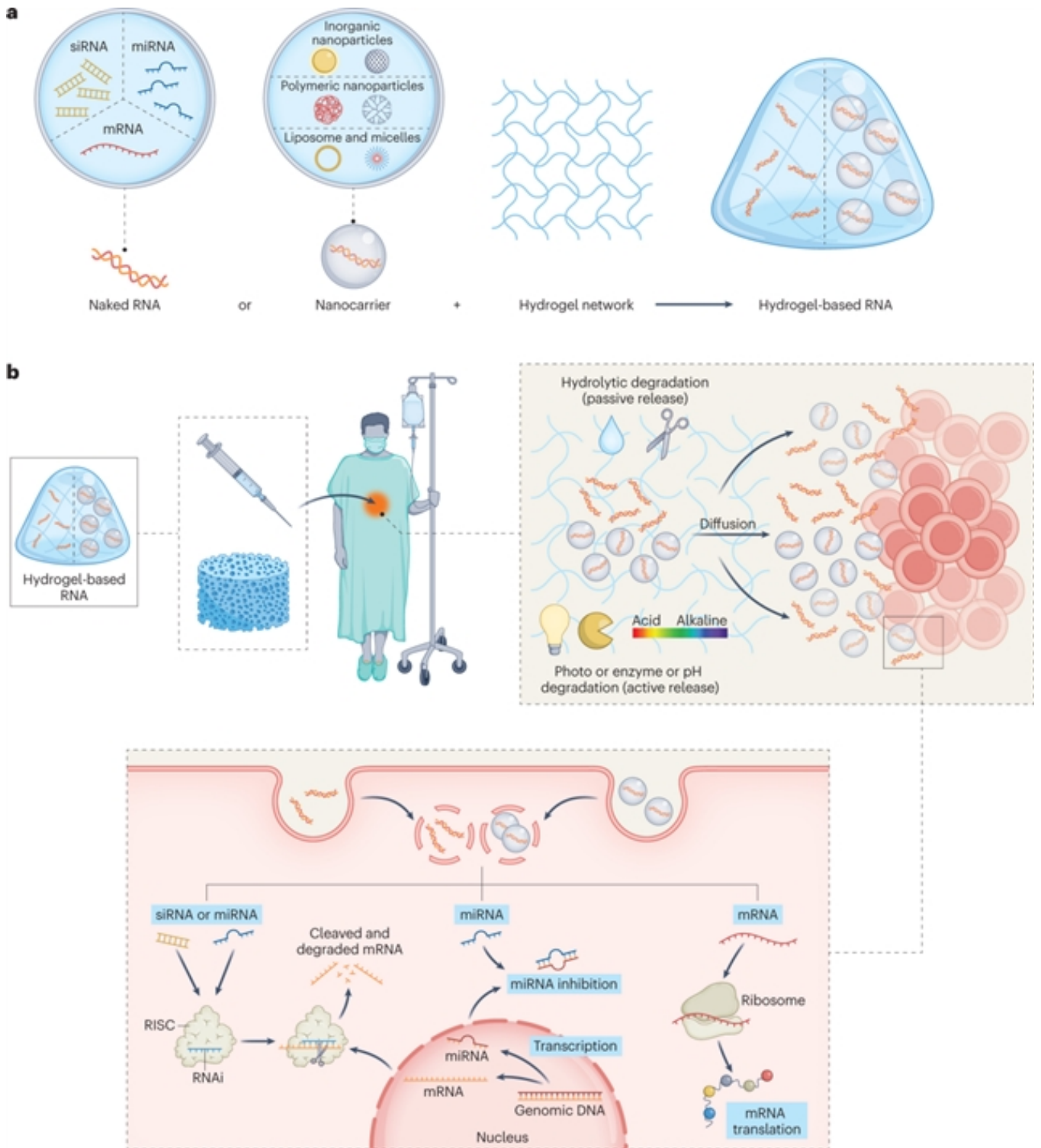


图3：用于装载和递送RNA的功能性水凝胶。

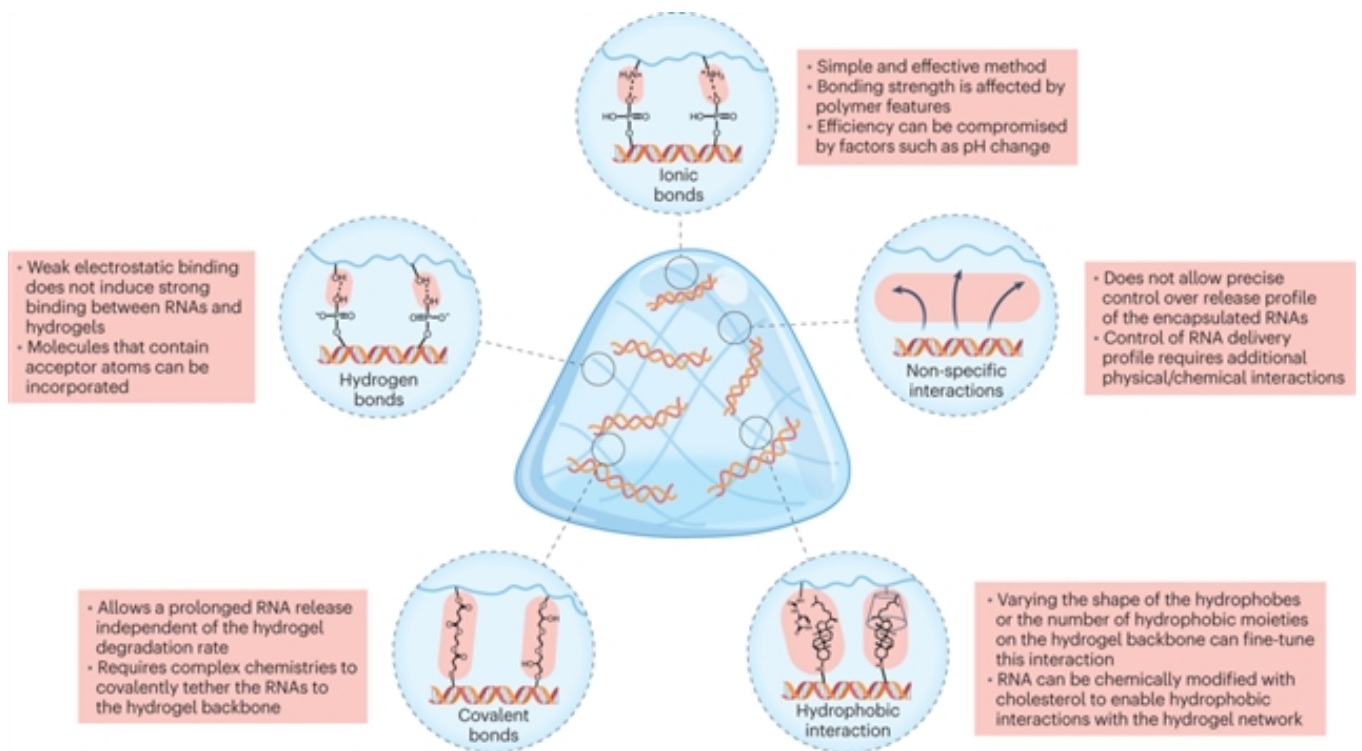


图4：水凝胶装载裸RNA。

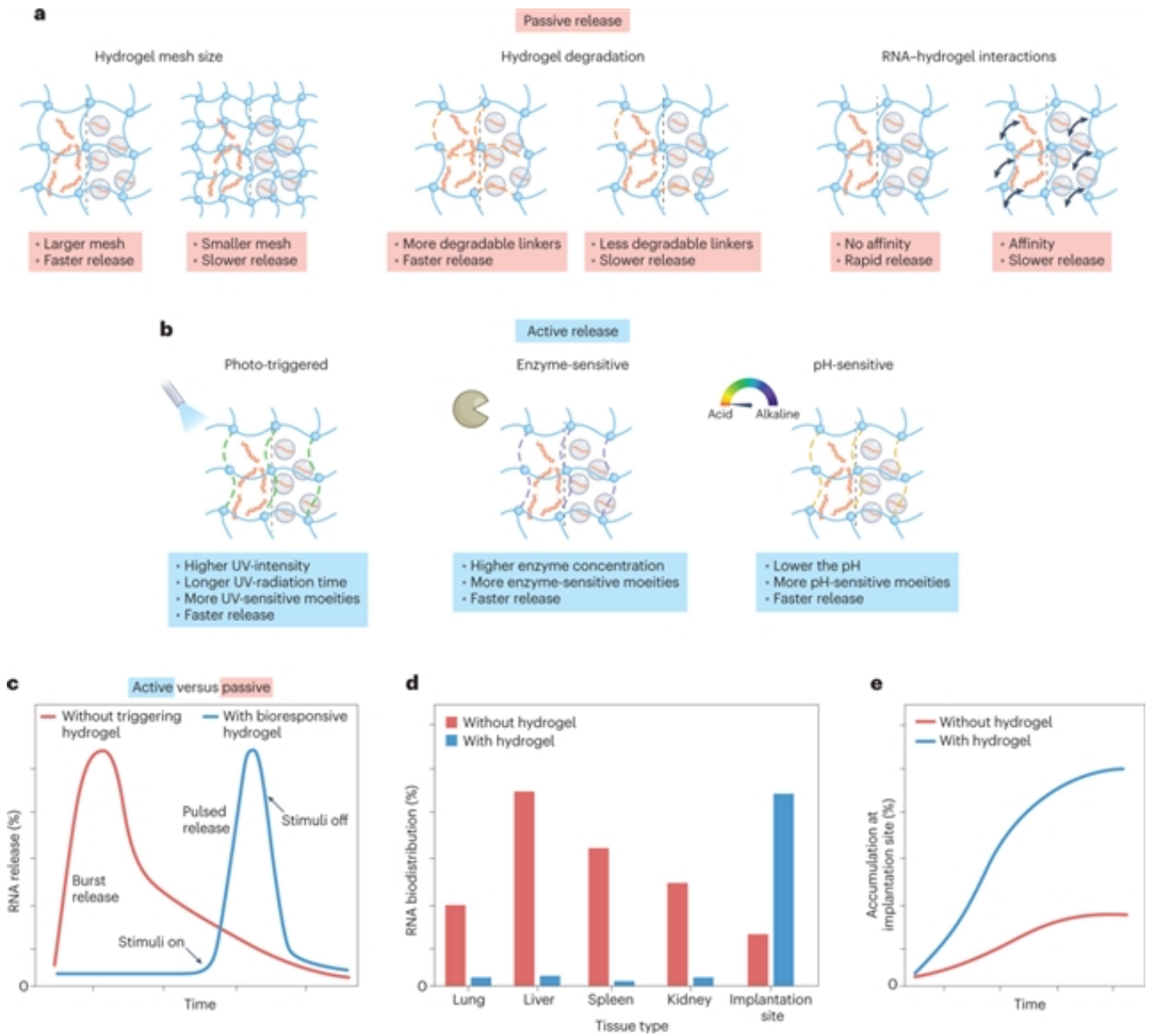


图5：水凝胶控释RNA的功能特性。

Table 2 | Biomedical applications of hydrogel-based RNA delivery

Application	RNA	Hydrogel	Reference
Cancer	siRNA	PEG-PEI; poly(organophosphazenes); PAMAM-dextran; mPECT(D)/GDCC-4(R); PFF; Collagen; Chitosan	19,21,22,67,68,104
	shRNA	PLGA-PEG-PLGA	35
	miRNA	PAMAM-dextran	24,81
Immunomodulation	siRNA	Chitosan	105
	miRNA	GelMA	28
	mRNA	Chitosan-Alginate	60
	Plasmid DNA/siRNA	Dextran-PEG	96
Bone regeneration	miRNA	HyStem-HP; PEG; PEG-PLGA-PNIPAM; PEG-GelNB	39,72,106
	siRNA	PEG; PLA-DX-PEG; PEI; DEX-MAES; Fibrin	16,59,73,80,107
	mRNA	Fibrin; Collagen	108,109
Angiogenesis	siRNA	PTK-UR; PEUR; PUR; Agarose	98,110
Cardiovascular disease	siRNA	PEI-PEG; HA; Pullulan	31,44,78
	miRNA	HA; Elastin-like protein-HA; HyStem-HP	40,111
Spinal cord injury	miRNA	Collagen	112
Intervertebral disk degeneration	miRNA	PEG-thiol	113
Chronic rhinosinusitis	siRNA	Chitosan	114
Allergic rhinitis	miRNA	Chitosan	115
Rheumatoid arthritis	siRNA	Sericin	116
Fibrosis	siRNA	Agarose	117
Fibrous encapsulation	siRNA	PEG	18
Ventral root avulsion	shRNA	Pluronic F-127	118
Tendon adhesions	miRNA/Plasmid DNA	HA/PEG	65
Ageing-induced vascular dysfunction	miRNA	Silk fibroin	26
Atopic dermatitis	siRNA	Sericin	119

DEX-MAES, dextran-mono(2-acryloyloxyethyl) succinate; FA, folic acid; PAMAM-dextran, amide and ester conjugates of aceclofenac with polyamidoamine dendrimers-dextran; PEO, poly(ethylene oxide); PFF, precursor fluid formulation.

表2：基于水凝胶递送RNA的生物医学应用。

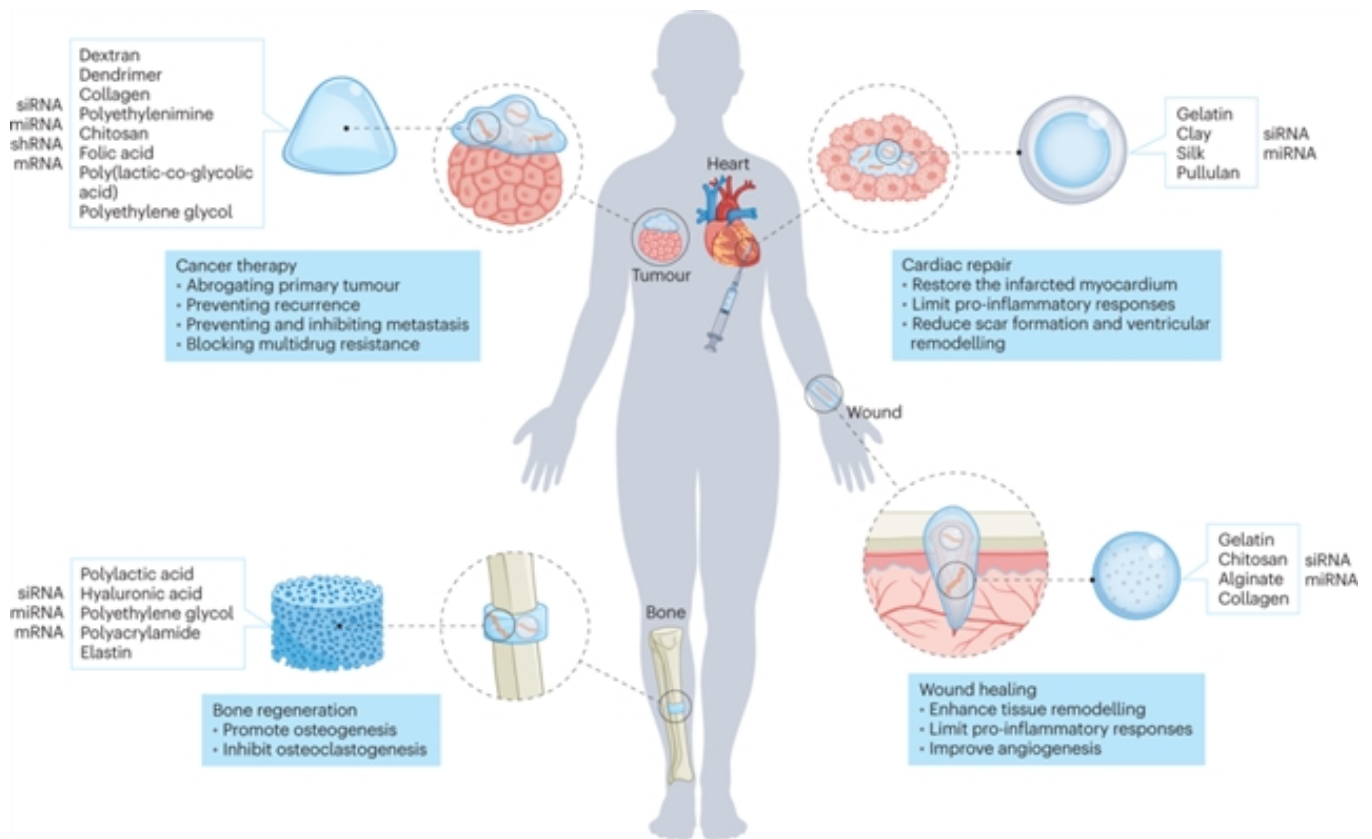


图6：基于水凝胶递送RNA的生物医学应用。

现在迫切需要在体内进一步研究载有RNA的水凝胶的特性，例如可降解性、清除率、控制释放和异物反应。预计水凝胶设计和制造的不断改进将使这些令人兴奋的材料更接近RNA疗法的临床应用。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41563-023-01472-w>

作者：施进军等 来源：《自然—材料》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发