上海药物所等揭示胆固醇在外泌体递释RNA药物中的作用

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29469.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！

上海药物所等揭示胆固醇在外泌体递释RNA药物中的作用。

9月19日，中国科学院上海药物研究所研究员甘勇、副研究员俞淼荣，联合浙江大学教授胡国庆，在《自然-纳米技术》（*Nature Nanotechnology*）上在线发表了题为*Direct Cytosolic Delivery of siRNA via Cell Membrane Fusion Using Cholesterol-Enriched Exosomes*
的研究论文。科研人员结合理论建模和实验研究揭示了胆固醇在调控外泌体递释RNA药物中的作用与机制，开发了高效的工程化外泌体RNA递释系统，为基因治疗提供了安全高效的创新递释策略。

近年来，RNA干扰（RNAi）技术在基因表达调控领域具有潜力，逐渐成为治疗遗传性疾病和癌症等疾病的前沿技术。然而，RNA的递释效率和安全性是临床应用的难题。虽然已有RNA递释系统在临床中使用，但它们在细胞内溶酶体的逃逸效率较低，限制了其疗效。

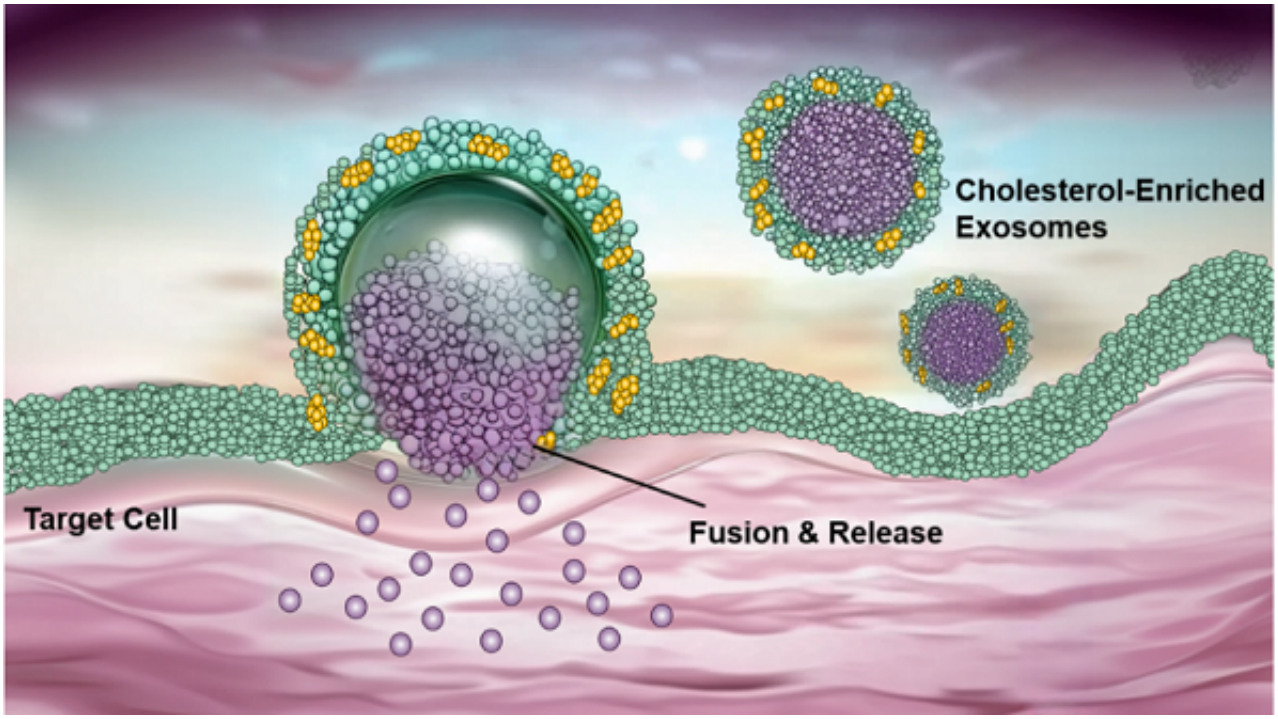
外泌体作为天然的纳米级细胞外囊泡，因出色的生物相容性、稳定性、长效的体内循环时间以及精准的组织靶向能力，逐渐成为优化RNA递释的研究热点。然而，天然外泌体进入细胞主要依赖内吞作用，导致RNA分子易在溶酶体中被迅速降解，限制了其递释效率。

该团队采用外泌体工程化可控修饰策略，定量化调控了不同种类外泌体中胆固醇的含量如牛奶外泌体、生姜外泌体、肿瘤细胞来源的外泌体等，并利用透射电子显微镜等技术对其进行了全面表征。研究表明，外泌体膜中胆固醇含量的增加增强了其与靶细胞膜的相互作用，促使外泌体通过膜融合而非内吞途径进入细胞，降低了溶酶体降解的限制。同时，分子模拟研究显示，富含胆固醇的外泌体具有更强的膜变形能力，能够扩大其与细胞膜的接触面积，从而通过膜融合机制将小干扰RNA（siRNA）直接高效递送至细胞质内。

体外实验中，富含30%胆固醇的牛奶外泌体（30% Chol/MEs）递送了PLK1 siRNA，下调了PLK1 mRNA和蛋白表达水平，诱导了肿瘤细胞凋亡，且其效果优于传统的转染试剂Lipo 2000和RNAiMAX。进一步，体内实验证实，30% Chol/MEs/siPLK1通过口服或静脉注射方式，在小鼠结直肠肿瘤模型中均能够有效抑制肿瘤生长，展现了其作为基因治疗载体的潜力。

研究工作得到国家杰出青年科学基金和国家重点研发计划等的资助，并获得中国科学院上海高等研究院国家蛋白质科学研究（上海）设施的技术支持。

论文链接



富含胆固醇的外泌体递释RNA药物示意图

研究团队单位：上海药物研究所

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转发