动物所等开发出器官和细胞双重特异性mRNA靶向递送技术

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29894.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！

动物所等开发出器官和细胞双重特异性mRNA靶向递送技术。

mRNA疗法因研发周期短、生产成本低、制备工艺简单、起效快等优势，被广泛应用于疫苗研发、蛋白替代疗法和基因编辑等领域。脂质纳米颗粒（LNP）是目前递送mRNA的最佳载体之一，但LNP的靶向递送能力存在限制。LNP在肝脏和肌肉递送方面已取得进展，但对肝外器官的靶向递送面临挑战。此前，科学家开发了通用的器官选择性递送策略（SORT技术）。SORT技术通过在传统的四组分LNP中引入带有不同电荷的SORT脂质分子，可将mRNA特异性地递送至小鼠的肝脏、脾脏或肺部。然而，SORT技术局限于器官层面的靶向，无法实现对靶器官内特定细胞类型的选择性递送。

10
月10
日，中国科学院动物研究所魏妥研究组与北京大学程强课题组合作，在《先进材料》（*Advanced Materials*）上发表了题为*Simplified Lipid Nanoparticles for Tissue- And Cell-Targeted mRNA Delivery Facilitate Precision Tumor Therapy in a Lung Metastasis Mouse Model*
的研究论文。该研究结合基于LNP的器官靶向递送和mRNA序列的受控表达，开发了器官和细胞双重特异性的mRNA-LNP递送平台（SELECT平台）。这一平台通过系统优化开发出三组分LNPs，可将mRNA靶向递送到肺脏、肝脏和脾脏；在mRNA骨架中引入特定的microRNA（miRNA）靶点的反向互补序列，实现了mRNA在靶组织特定细胞类型中的受控蛋白质表达。

该研究借助SORT技术获得靶向肺部的五组分SM-102 LNP，进而通过正交实验优化LNP组分。结果发现，与五组分LNP和四组分LNP相比，去除磷脂DSPC和胆固醇的三组分LNP（stLNP）在递送效率和器官特异性方面表现更佳。stLNP不仅为靶向递送至肺脏、脾脏和肝脏提供了通用策略，而且简化了LNP的优化过程。同时，研究人员在mRNA骨架中引入miR-142的反向互补序列（miR-142ts），解决了肺靶向stLNP和肝靶向stLNP在脾脏器官中的表达泄漏问题，并提高了stLNP在肺脏和肝脏中的递送效率。

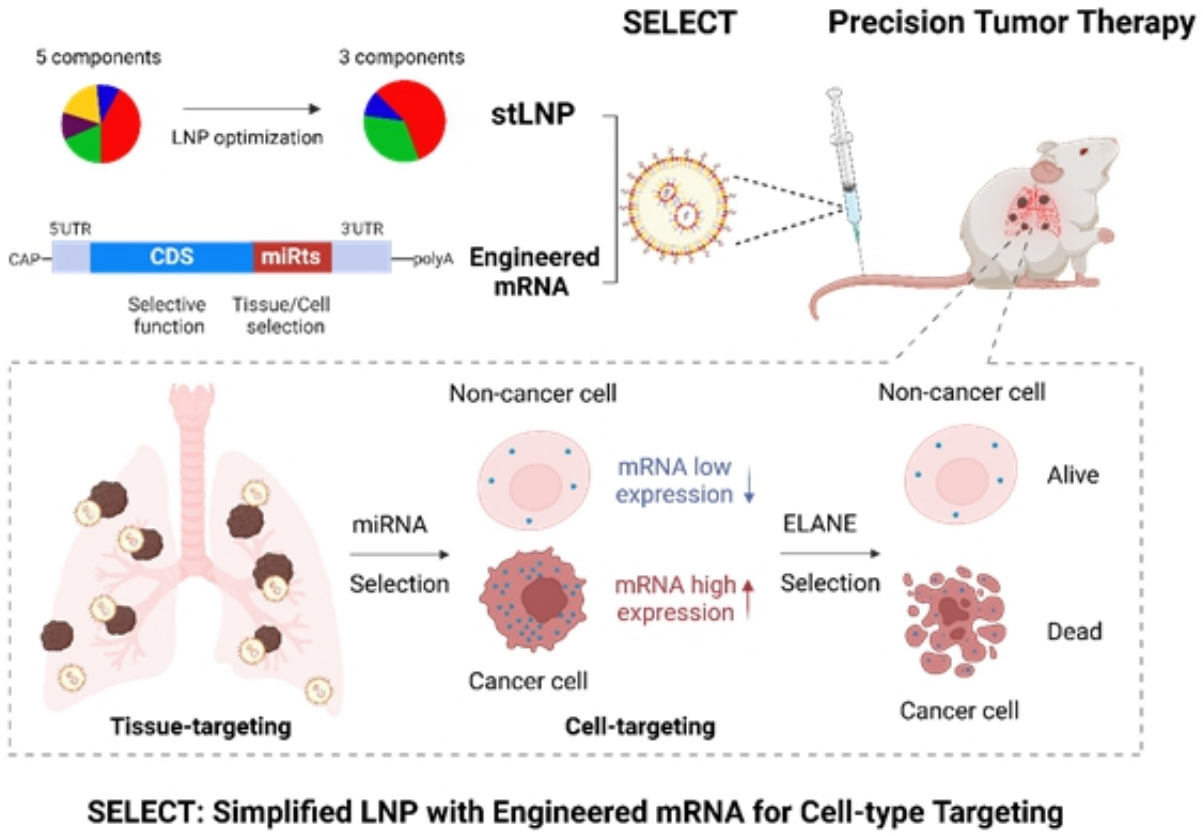
进一步，该研究分析肿瘤细胞与肺部正常组织细胞中miRNA的表达丰度差异发现，miR-126在肺部正常组织细胞中表达高而在肿瘤细胞中表达低。借助细胞内源性miRNA的表达差异，科研人员将miR-142ts和miR-126ts双靶点整合到mRNA骨架中，降低了mRNA在肺部正常组织细胞中的表达且不影响其在肿瘤细胞中的高表达，提出了将mRNA精确递送到肺内肿瘤细胞的方法，并将这

一方法命名为SELECT。为了验证SELECT技术能否实现精准肿瘤治疗，该团队筛选并合成了来源于人中性粒细胞的弹性蛋白酶（hELANE）mRNA。这一靶点可以特异性杀伤肿瘤细胞，且对正常细胞造成的损伤最小。在黑色素瘤肺转移
模型中，$^{miR142ts\text{-}126ts}$SELECT-
hELANE实现了针对肿瘤细胞的mRNA药物精准递送，并产生了高效的抑瘤效果。

该研究开发了简化LNP平台与工程化mRNA结合的精准肿瘤治疗策略，提高了mRNA疗法在肺转移肿瘤中的治疗效果。这一策略具有临床应用潜力，为实现精准肿瘤治疗提供了新的技术方向，并在其他特定细胞类型的mRNA疗法方面展现了潜在应用前景。

研究工作得到国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。

论文链接



SELECT: Simplified LNP with Engineered mRNA for Cell-type Targeting

SELECT技术介导器官和细胞双重特异性mRNA递送

研究团队单位：动物研究所

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