聂广军团队与余家阔团队联合在纳米药物治疗骨关节炎研究中取得进展

发布时间：2024-02-22 | 【打印】 【关闭】

近日，聂广军团队与余家阔团队合作在骨关节炎治疗纳米药物库方面取得重要进展。相关研究成果以*Chondrocyte membrane-coated nanoparticles promote drug retention and halt cartilage damage in rat and canine osteoarthritis*为题在线发表于《科学-转化医学》（*Science Translational Medicine*, 2024, DOI:10.1126/scitranslmed.adh9751）杂志上。

骨关节炎（Osteoarthritis, OA）是一种常见的关节退行性衰老疾病，其特征在于关节软骨的进行性磨损、滑膜炎症和病理性软骨下骨重塑，导致患者关节长期慢性疼痛并最终发展为关节功能障碍。在药物治疗方面，尽管目前具有多种干预手段可供选择，但尚无能够改变疾病进程的治疗方法，多数患者最终需要进行人工关节置换。尽管一些生物制剂和小分子药物，例如生长因子、基质金属蛋白酶抑制剂和抗炎小分子在临床前研究中展现出了抑制软骨退化的潜力。然而，由于这些候选药物在临床试验中对患者的益处有限，大多未能成功转化至临床应用。

在OA药物治疗中的一个重要挑战是维持软骨组织内有效药物浓度从而长效诱导所需的生物学响应。由于关节软骨无血管的特性，全身系统性给药会导致软骨内药物的分布不足。直接关节腔内注射是增加药物在关节内的生物利用度和最小化全身不良反应的一种合理方法；然而，即使是通过关节腔局部给药，药物也会通过关节滑膜毛细血管和淋巴引流迅速被清除，导致药物在关节腔内的滞留时间短暂。而在关节腔内残留的少量药物进一步被关节软骨细胞外基质（ECM）致密的空间结构限制，阻碍了药物向软骨组织内渗透和进一步的软骨细胞摄取。而临床应用需要最小化关节腔内注射频率，以减少引起感染的风险。总之，关节内药物的短半衰期和软骨扩散的不足，限制了OA药物长效治疗的可能性。因此，治疗OA的理想药物递送系统应该能够在被滑膜毛细血管及淋巴管清除之前充分渗透进软骨组织，并能够与软骨ECM内的成分结合，以减少软骨在运动过程中物理变形而排出药物，从而形成软骨特异性药物库以持续进行OA治疗。

研究团队受启发于软骨细胞-基质相互作用的独特特性，巧妙利用纳米技术，将含有多种软骨细胞黏附受体的天然细胞膜展示于聚合物纳米颗粒表面（CM-NPs），以构建模仿软骨细胞的纳米药物库，赋予了软骨药物递送系统增强的特异性和结合能力。实验结果表明，CM-NPs从纳米尺度模拟了软骨细胞，继承了软骨细胞表面膜蛋白的功能，并主要通过E-钙粘蛋白、网格蛋白介导的内吞及巨胞饮从而具有原代软骨细胞同源靶向性。CM-NPs能够特异性黏附于大鼠及人源退变软骨ECM，并在大鼠软骨组织内滞留超过34天。体外模拟的滑液清除实验表明，负载Wnt信号通路抑制剂的CM-NPs (CM-NPs-Ada)显著下调了炎症条件下大鼠及人软骨移植物的分解代谢活性。在大鼠及比格犬OA模型中，CM-NPs-Ada有效恢复了模型动物的病理性步态、软骨下骨重塑及有效减缓了软骨组织的退变。总之，该合作团队构建的软骨组织特异性药物储库平台，可以显著改善抗OA药物的药代动力学，提升了抗OA药物长效治疗的可能性。

北京大学第三医院与国家纳米科学中心联合培养博士生邓荣辉、国家纳米科学中心赵瑞芳为该文章的共同第一作者。赵瑞芳副研究员、聂广军研究员和余家阔教授为文章的共同通讯作者。上述研究工作得到了国家自然科学基金基础科学中心项目，北京市自然科学基金项目，中国科学院战略性先导科技专项等项目支持。

聂广军团队长期致力于利用细胞膜-纳米技术增强多种疾病治疗方面的研究。通过肿瘤细胞膜与细菌内膜的共同递送，制备成个性化的杂合膜纳米肿瘤疫苗（*Science Translational Medicine* 2021；*Nature Protocols* 2022）;利用中性粒细胞膜中和炎症因子的特性及微针经皮递送系统，用于炎症性疾病的广谱抗炎治疗（*Nano Today* 2023）;提出利用血小板膜纳米海绵对抗血小板药物特异性逆转的策略（*Circulation Research* 2023）等。余家阔团队长期致力于骨与关节伤病的基础与临床研究，通过生物力学、结构及生化刺激的协同作用构建异质性工程半月板（*Science Translational Medicine* 2019）；利用DNA水凝胶抗摩擦系统提升干细胞治疗骨关节炎疗效（*Advanced Materials* 2021）；发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过抑制Tnnt3表达从而减缓软骨退变（*Nano Letters* 2023）等。该工作是两个团队互补优势，深层次合作的结果，充分体现了多学科交叉、融合、渗透及以临床需求为导向的重要性。

原文链接：https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.adh9751

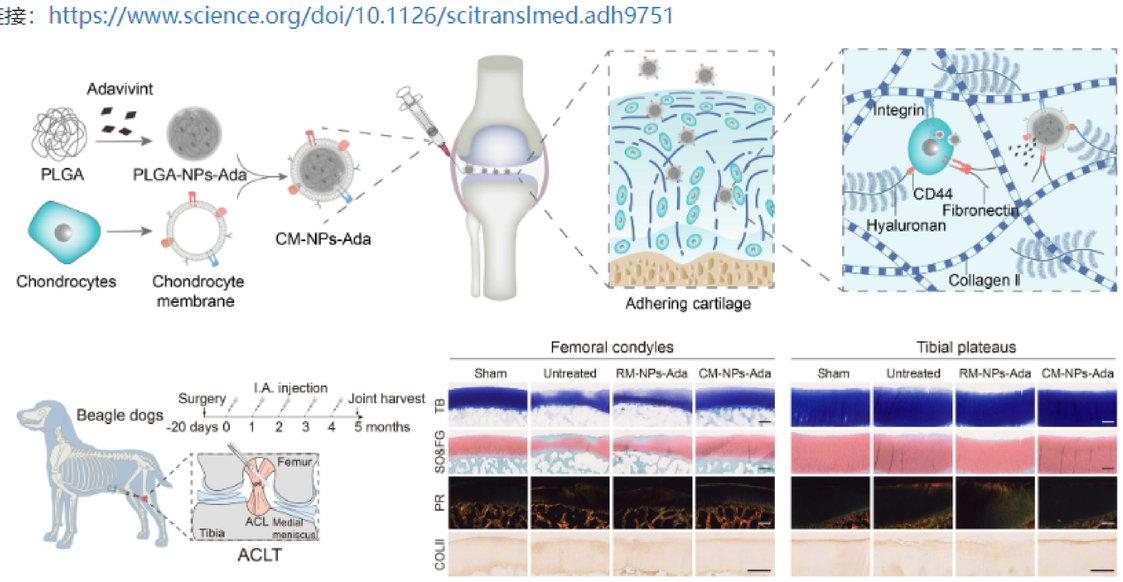

图. 仿生软骨细胞纳米药物制备流程、作用机制和大动物疗效评估

中国科学院 CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 © 2017-2018 国家纳米科学中心 京ICP备05064431号-1 京公网安备：110402500013

地址：北京市海淀区中关村北一条11号 邮编：100190
电话：010-62652116 传真：010-62656765 Email：webmaster@nanoctr.cn