

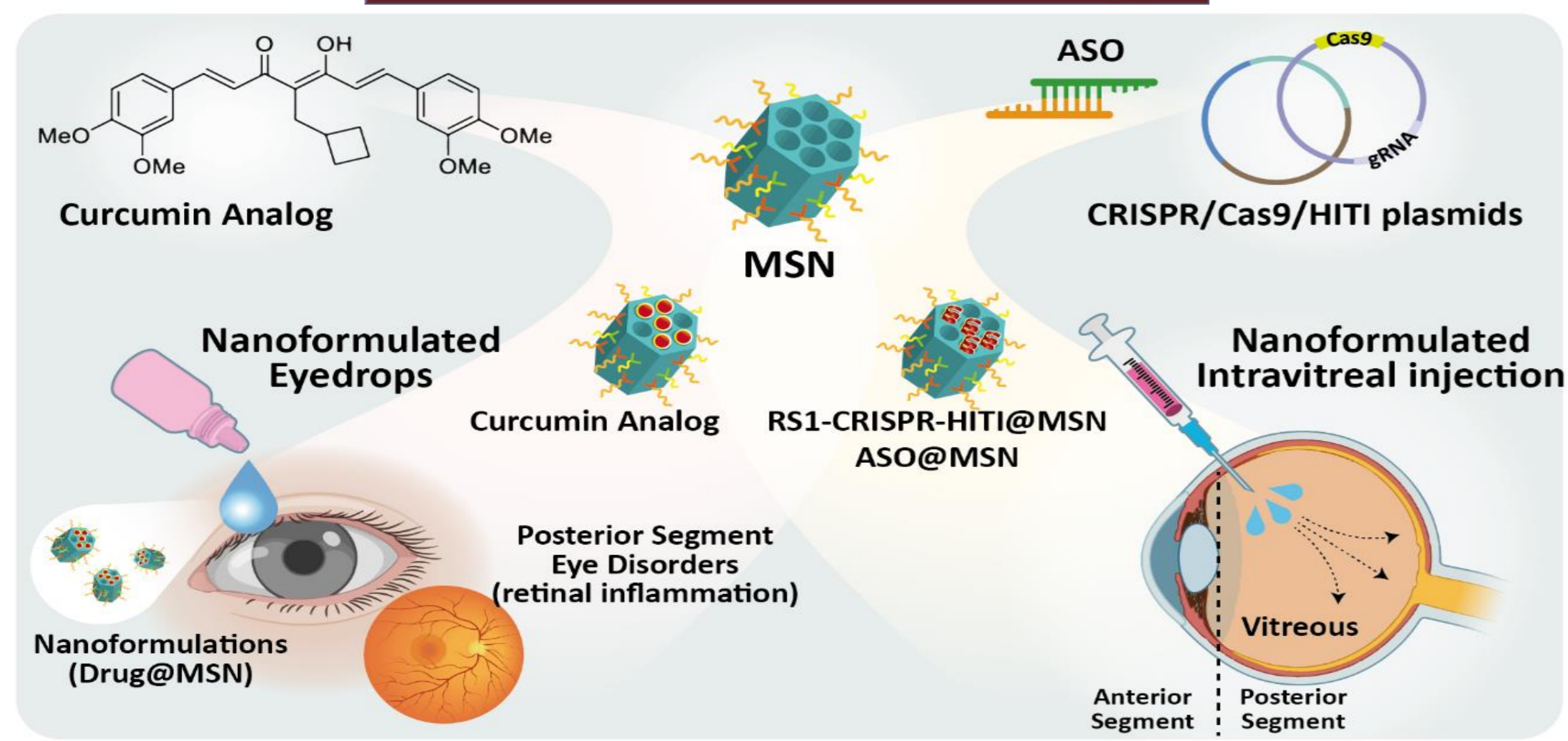
開發用於治療遺傳性視網膜病變的基因治療遞送系統-眼內注射和滴眼液配方 (1/3)

Chung-Yuan Mou (牟中原)¹, Shih-Hwa Chiou (邱士華)² and Yi-Ping Chen (陳奕平)¹

1. Graduate Institute of Nanomedicine and Medical Engineering, Taipei Medical University (臺北醫學大學 奈米醫學工程研究所)

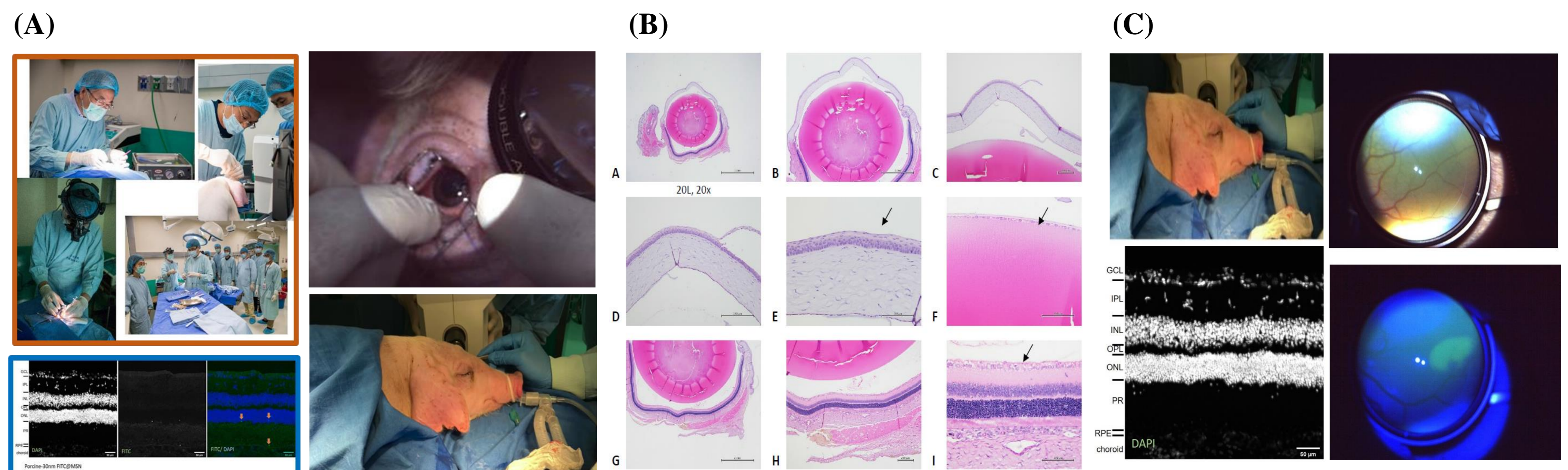
2. The Department and Institute of Anatomy and Cell Biology, National Yang Ming Chiao Tung University (國立陽明交通大學 解剖學及細胞生物學研究所)

計畫目標



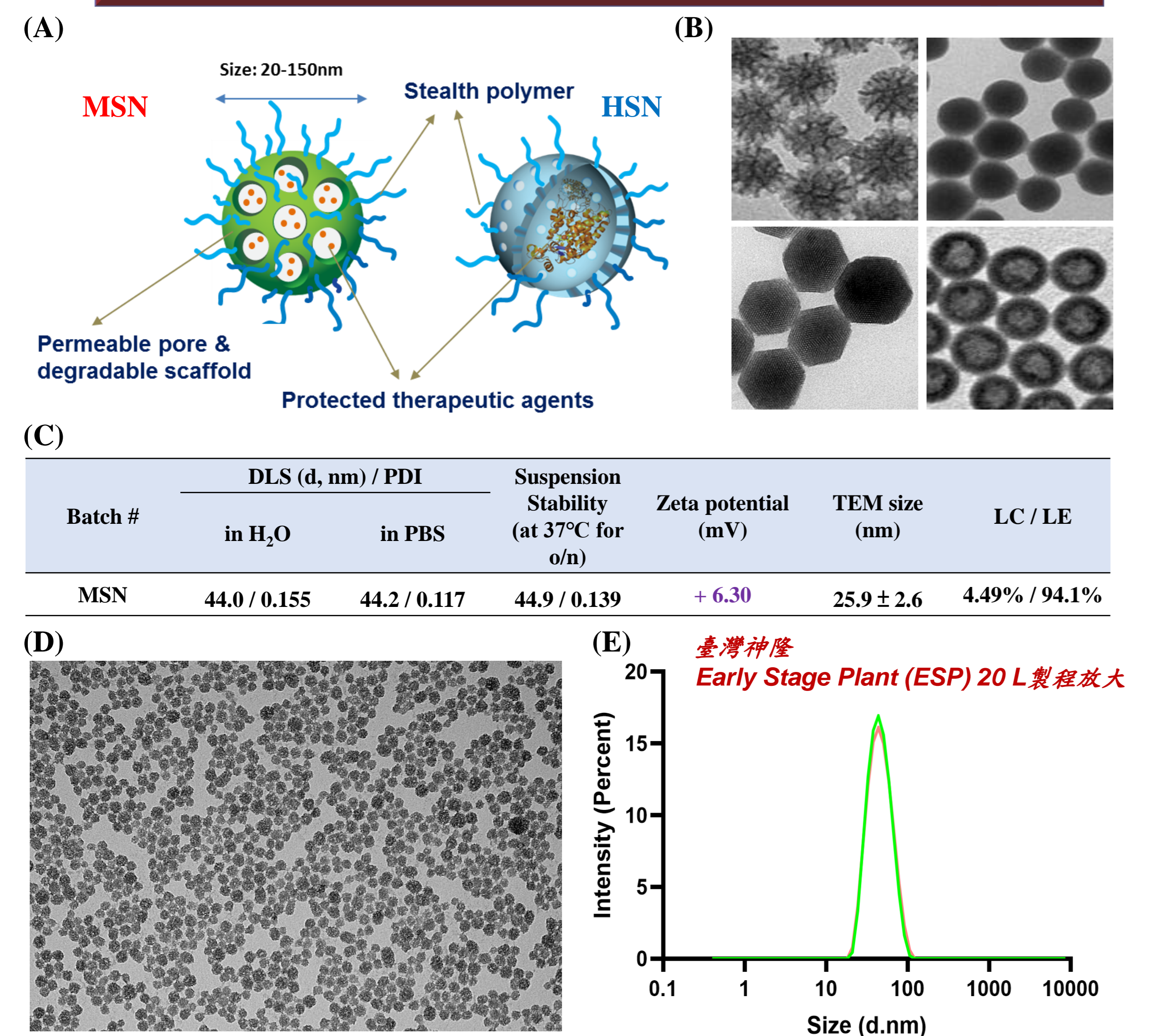
- 發展MSN基因遞送技術
- 開發裝載小分子藥物之MSN滴眼液配方
- 建立體內疾病分析模型用於療效驗證
- 大規模製程放大 (GMP)
- 實現產品專利申請及技術授權

MSN生物相容性與安全性評估



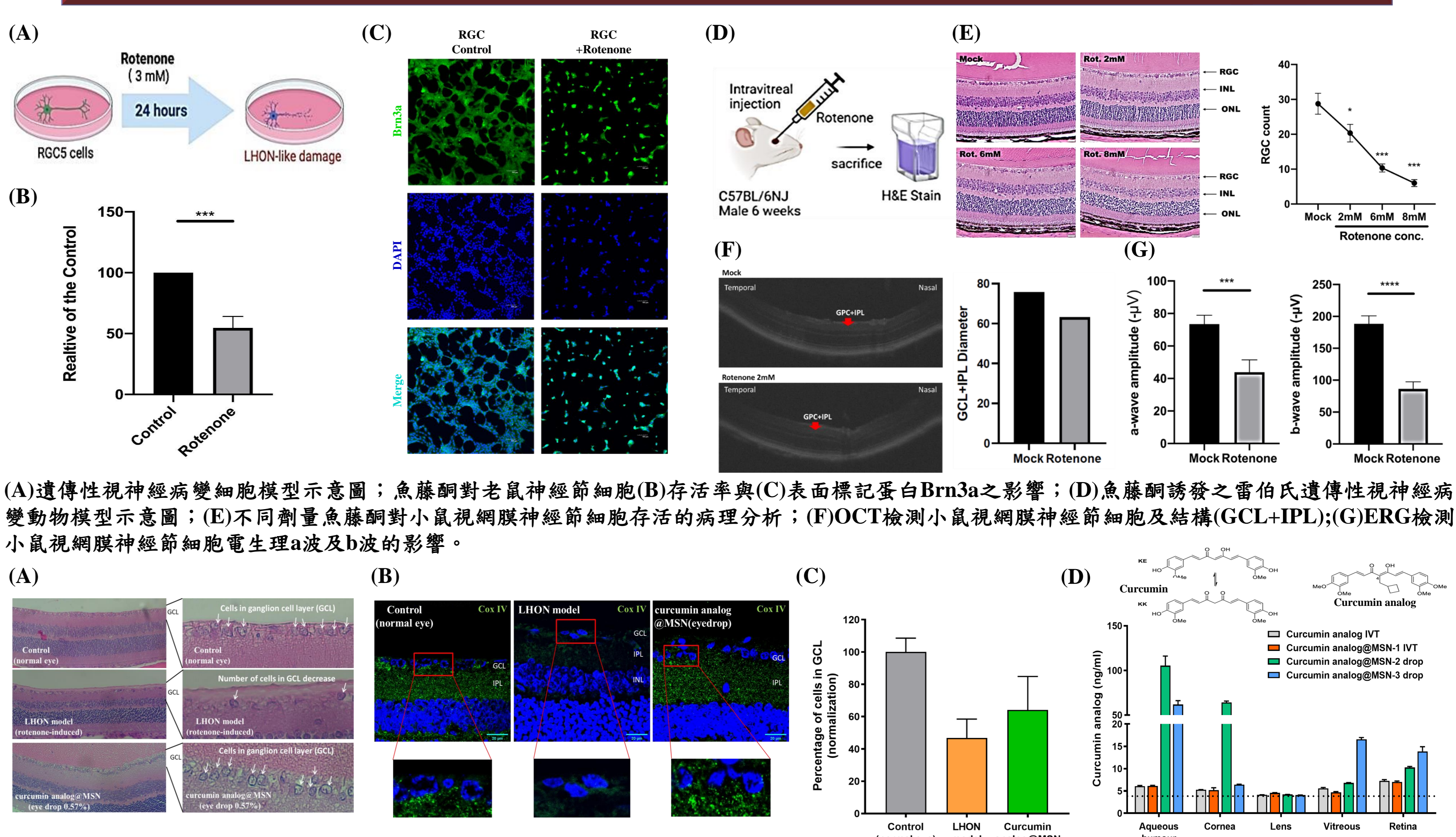
(A)臺北藥總大動物實驗團隊；(B)大鼠以眼藥水劑型投予二氧化矽奈米粒子後進行眼組織病理判讀；(C)豬以玻璃體內注射方式投予二氧化矽奈米粒子後進行眼組織病理判讀。

中孔洞二氧化矽奈米粒子與製程放大



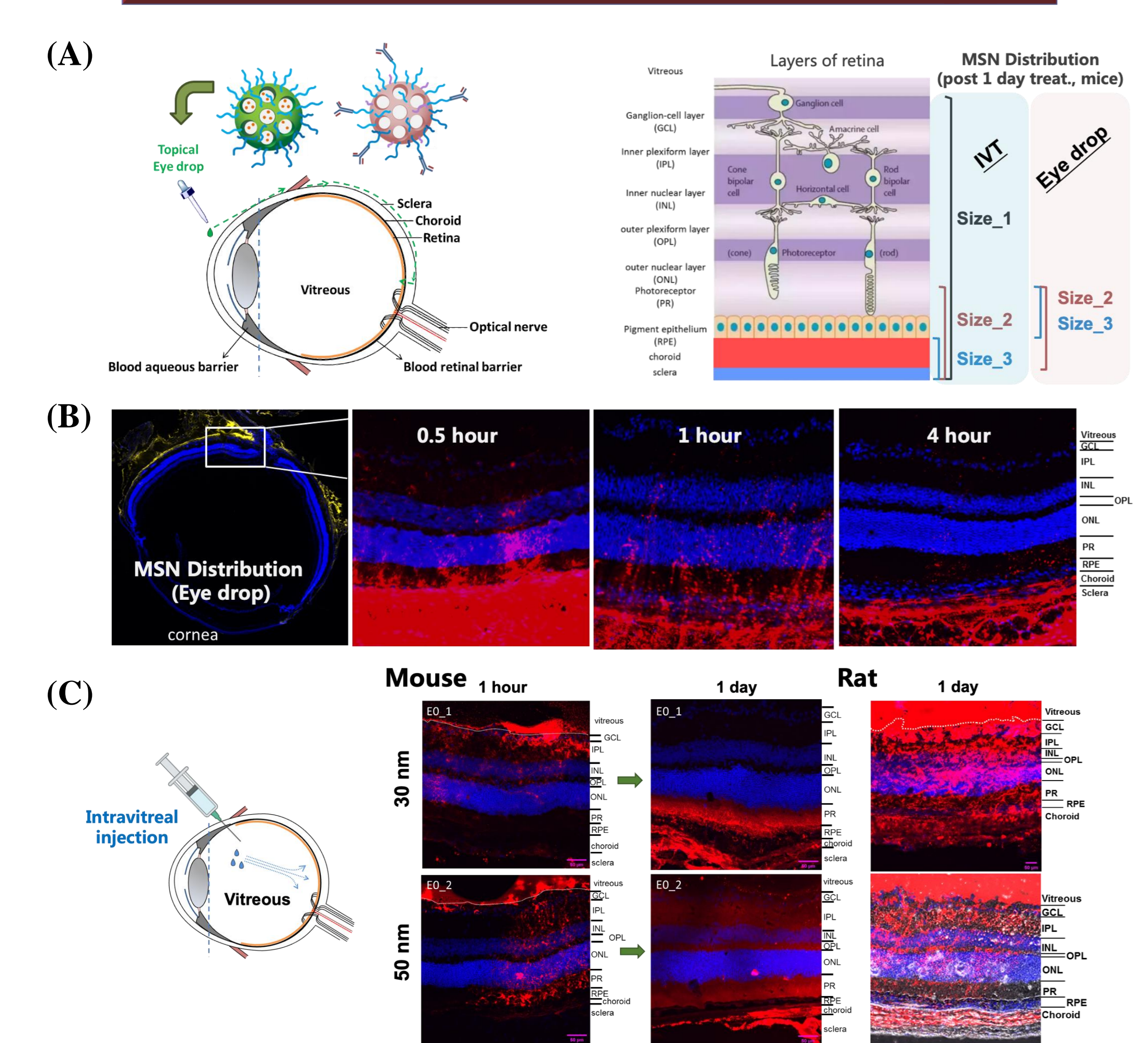
(A)中孔洞二氧化矽奈米粒子 (mesoporous silica nanoparticle, MSN) 及hollow silica nanosphere (HSN) 示意圖；(B)不同形態二氧化矽奈米粒子之TEM影像；20 L放大製程之(C)MSN性質鑑定、(D)TEM影像及(E)PBS溶液中之DLS粒徑分析。

LHON疾病建立與MSN裝載小分子藥物治療



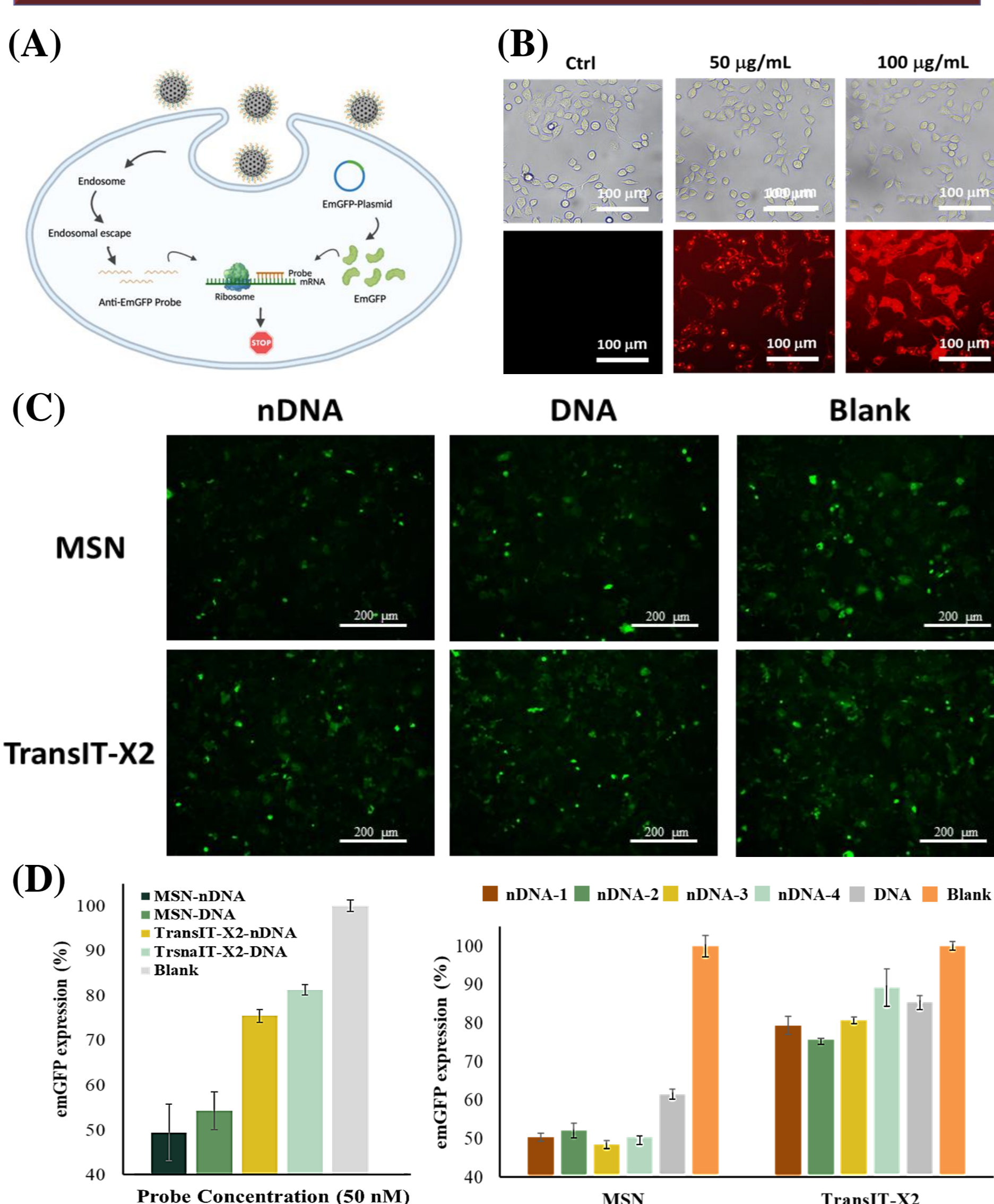
(A)遺傳性視神經病變細胞模型示意圖；魚藤酮對老鼠神經節細胞(B)存活率與(C)表面標記蛋白Brn3a之影響；(D)魚藤酮誘發之雷伯氏遺傳性視神經病變動物模型示意圖；(E)不同劑量魚藤酮對小鼠視網膜神經節細胞存活的病理分析；(F)OCT檢測小鼠視網膜神經節細胞及結構(GCL+IPL)；(G)ERG檢測小鼠視網膜神經節細胞電生理a波及b波的影響。

MSN高眼後段穿透能力與分布



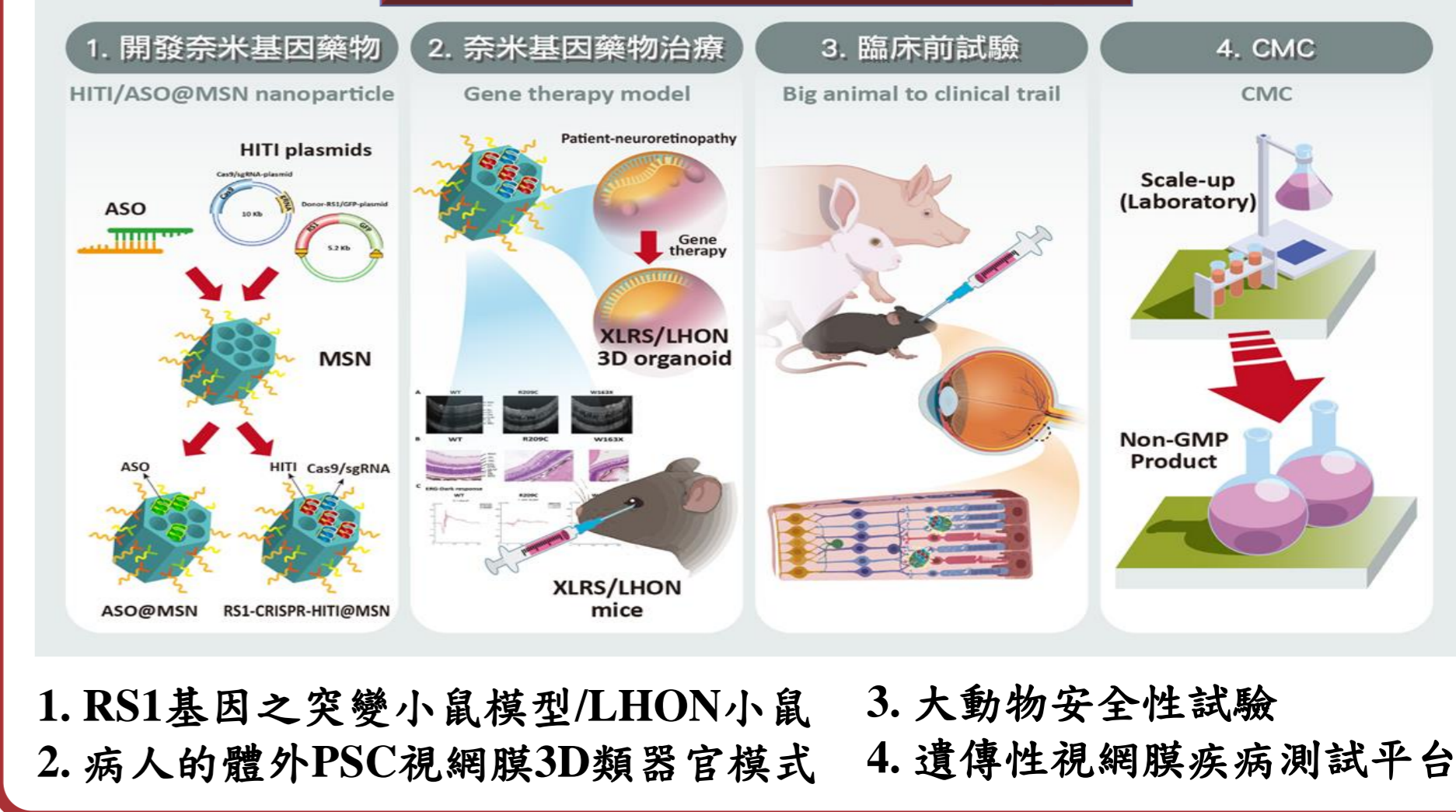
(A)眼藥水給藥途徑及眼睛組織示意圖；(B)以眼藥水方式投於MSN後不同時間點觀測，證實奈米粒子可穿透眼後段區域(視網膜、脈絡膜、鞏膜)；(C)以玻璃體內注射後，證實MSN可穿透小鼠及大鼠眼後段，分佈於視網膜各層維持1天。

MSN作為基因治療載體



(A)ASO@MSN作用機制示意圖；(B)MSN提高ASO細胞吞噬；(C)ASO@MSN有效抑制HCT116-GFP中GFP蛋白表現；(D)MSN與市售TransIT-X2基因沉默效率之比較。

後續工作



- RS1基因之突變小鼠模型/LHON小鼠
- 病人的體外PSC視網膜3D類器官模式
- 大動物安全性試驗
- 遺傳性視網膜疾病測試平台

研發團隊

牟中原教授 邱士華醫師 陳奕平副教授 許立博士後

總主持人 眼科臨床醫師 奈米毒性分析 動物模式

Objective: Development of MSN based gene therapeutic strategy for XLRS disease

Therapeutic Agents: CRISPR-HITI Specific site gene knockdown
Delivery carrier: Dr. Mou
Experimental Models: In vitro model, In vivo model, Histological observation
Drug safety test: Dr. Chen

簡述 高級助理研究員
博士研究生：2人
碩士研究生：2人
碩士級研究助理：2人