

POTENSI SIRNA TERENKAPSULASI NANOPARTIKEL SEBAGAI AGEN *SILENCING* SFLT-1 DAN NRF-2: INOVASI TERAPI EFEKTIF TERHADAP PREEKLAMSI

Raimond Loa,¹Sanjaya Winarta,² Renaldo Thosal,³

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Korespondensi:

Sanjaya Winarta

Email Korespondensi:

Sanjayawinarta2002@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 06 – 08 – 2021

Selesai revisi: 16 – 02 – 2022

DOI :

10.53366/jimki.v9i3.433

Pendahuluan: Preeklamsia adalah salah satu penyebab terbanyak kematian ibu. Preeklamsia biasanya dialami oleh ibu hamil dengan kehamilan yang berusia lebih dari 20 minggu, dimana terjadi peningkatan tekanan darah, proteinuria, dan komplikasi lainnya. Terapi definitif preeklamsia yang ada saat ini hanyalah terminasi kehamilan yang bisa memberikan banyak dampak negatif terhadap janin, seperti kelahiran *preterm*. Saat ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa molekul *small interfering RNA* (siRNA) mempunyai potensi untuk menjadi agen terapi yang lebih efektif terhadap preeklamsia. Oleh karena itu, telaah literatur ini bertujuan untuk menganalisis potensi siRNA sebagai inovasi pengobatan preeklamsia.

Metode: Telaah literatur ini dilakukan pada artikel tahun 2011 hingga 2021 dari beberapa *database* medis berupa NCBI pubmed, Elsevier, dan Google Scholar, dengan pencarian kata kunci “Nanopartikel”, “Nrf2”, “Preeklamsia”, “sFlt1”, dan “siRNA”.

Hasil: Didapatkan 6 jurnal utama yang berkorelasi dengan pembuatan telaah literatur ini dan diperoleh informasi bahwa molekul siRNA dapat melakukan *silencing* terhadap komponen *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *Nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) yang berperan dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia. Selain itu, stabilisasi penggunaan formulasi ini dapat ditingkatkan dengan mengenkapsulasi siRNA di dalam nanopartikel.

Simpulan: Formulasi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 dapat menjadi formulasi baru terapi preeklamsia yang lebih efektif.

Kata Kunci: Nanopartikel, Nrf2, Preeklamsia, sFlt1, dan siRNA

THE POTENTIAL OF SIRNA ENCAPSULATED BY NANOPARTICLE AS SILENCING AGENT FOR SFLT-1 AND NRF-2: EFFECTIVE THERAPY INOVATION AGAINST PREECLAMPSIA

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is one of the biggest cause of maternal death. Preeclampsia is usually experienced by pregnant mother with a pregnancy period more than 20 weeks, where there are an elevated blood pressure, proteinuria, and many complications. Nowadays, the only definitive preeclampsia treatment is termination of pregnancy which could cause many bad things to infant, likes preterm birth. Some research show that small interfering RNA (siRNA) molecule has a potential to become a treatment agent for preeclampsia. Therefore, this literature review intends to analyze the potential of siRNA as an innovation of preeclampsia treatment.

Method: This literature review was carried out on 2011 until 2021 articles from several databases such as NCBI pubmed, Elsevier, and Google Scholar with the keywords use are "Nanoparticle", "Nrf2", "Preeclampsia", "sFlt1", and "siRNA".

Result: 6 major journals that correlate with the aim of this literature review were yielded. siRNA can silence Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and Nuclear factor erythroid 2-like 2 (Nrf-2) molecule, that contribute to the pathophysiology of preeclampsia. Stabilization of this formulation can be increased by encapsulating the siRNA in nanoparticle.

Conclusion: The formulation of siRNA against sFlt-1 and Nrf-2 can be a novel formulation to treat preeclampsia effectively.

Keywords: Nanoparticle, Nrf2, Preeclampsia, sFlt1, and siRNA

1. PENDAHULUAN

Menurut defenisi *World Health Organization* (WHO), kematian ibu adalah kematian yang terjadi pada waktu kehamilan atau 42 jam pasca terminasi kehamilan, tanpa memperhitungkan durasi ataupun tempat kehamilan, yang disebabkan atau diperparah oleh kehamilan ataupun pengelolaan kehamilan tersebut. Data dari WHO menunjukkan terdapat sekitar 295.000 angka kematian ibu (AKI) di dunia selama kehamilan dan persalinan pada tahun 2017.^[1] Sementara itu, Indonesia sendiri merupakan salah satu negara berkembang dengan Angka Kematian Ibu (AKI) tertinggi ke-3 di Asia Tenggara, dimana data statistik dari Bank Dunia menunjukkan bahwa AKI di Indonesia berjumlah 177 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2017.^[2,3] Salah satu penyebab utama dari tingginya Angka Kematian Ibu adalah preeklamsia (PE)

yaitu sekitar 15%^[4].

PE adalah suatu keadaan hipertensi ($\geq 140/\geq 90$ mmHg) dan proteinuria ($>300\text{mg}/24\text{jam}$) yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu pada wanita yang sebelumnya hanya mengalami normotensi.^[5] PE dapat menyebabkan terjadinya komplikasi berupa sakit kepala, gangguan visual (kebutaan), nyeri epigastrium, mual dan muntah, insufisiensi hati dan ginjal serta edema pulmonum. Selain itu, preeklamsia juga dapat berkembang menjadi eklamsia, yakni kejadian akut dari preeklamsia yang disertai dengan kejang menyeluruh dan koma yang kemudian dapat menyebabkan kematian.^[6]

Terminasi kehamilan masih menjadi satu-satunya terapi definitif dari PE hingga saat ini, tetapi terdapat beberapa masalah yang dapat timbul dari terminasi kehamilan bagi neonatus yang dilahirkan, seperti kelahiran prematur yang

dapat mengakibatkan hambatan pertumbuhan intrauterin, gangguan pernapasan, dan pendarahan intraventricular. Selain itu, anak-anak yang dilahirkan dari ibu yang menderita PE menjadi lebih rentan terhadap masalah perkembangan saraf, perilaku dan kardiovaskular seiring dengan bertambahnya usia.^[7]

Penelitian terkait terapi terbaru preeklamsia dilakukan oleh Li *et al.* pada tahun 2020 dengan mengembangkan metode terapi molekular pada tikus hamil. Metode terapi tersebut adalah penggunaan *short interfering RNA* (siRNA), sebuah potongan kecil untai ganda RNA yang berperan dalam menghambat translasi protein dengan mengikat dan mendegradasi *messenger RNA* (mRNA), terenkapsulasi nanopartikel dengan metode *silencing* terhadap serum protein *Soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) dan faktor transkripsi *nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) pada plasenta. Dua protein ini dipilih sebagai target terapi preeklamsia karena mempunyai peranan penting dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia. Nanopartikel yang mengenkapsulasi siRNA terhadap Nrf-2 dan sFlt-1 akan dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) yang akan menjadi navigator dalam mengarahkan nanopartikel tersebut bergerak menuju membran plasenta trofoblast secara akurat. Penelitian ini menunjukkan perbaikan keadaan PE yang baik dari tikus dan janin yang dikandung tersebut, serta tidak menunjukkan adanya efek toksisitas pada janin.^[8,9] Hal ini memberikan informasi bahwa formulasi baru ini mempunyai potensi yang menjanjikan untuk menjadi inovasi terapi PE. Oleh karena itu, kami membuat tinjauan literatur ini untuk mengkaji potensi dari formulasi ini sebagai agen terapi preeklamsia.

2. METODE

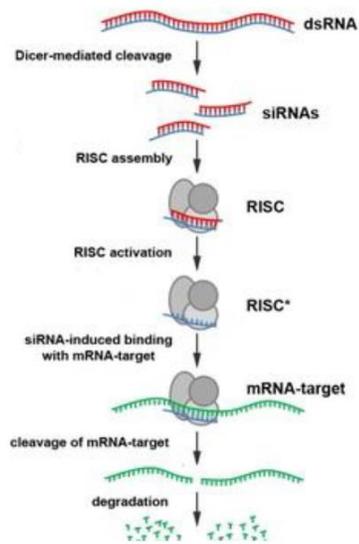
Literature review ini disusun dengan metode studi pustaka dengan mengumpulkan berbagai referensi yang valid mengenai potensi siRNA sebagai

inovasi terapi preeklamsia (PE). Kata kunci pencarian yang digunakan dalam penyusunan literature review ini antara lain: Nanopartikel, Nrf2, Preeklamsia, sFlt1, dan siRNA sehingga diperoleh 6 jurnal utama yang menjadi patokan dalam penyusunan karya literature review ini. Adapun jurnal yang digunakan sebagai referensi dari literature review ini berasal dari referensi ilmiah yang valid seperti NCBI pubmed, Elsevier, Google Scholar, dan Clinical Key. Referensi tersebut dipublikasikan pada tahun 2011-2021. Informasi yang dikumpulkan dianalisis secara sistematis dengan metode pendekatan terhadap masalah yang terkait dengan topik studi. Metode *referencing* yang digunakan dalam *literature review* ini adalah metode Vancouver.

3. PEMBAHASAN

3.1 *Small interfering RNA* (siRNA)

Small interfering RNA (siRNA) adalah sebuah molekul RNA non-coding dari *double stranded RNA* (dsRNA) rantai ganda. Saat ini, siRNA digunakan sebagai agen terapi yang berperan dalam melakukan *silencing* terhadap gen penyakit tertentu.^[10] siRNA berasal dari dsRNA rantai panjang yang kemudian dipecah oleh enzim endo-ribonuklease yang disebut *dicer*. *Dicer* akan memotong dsRNA rantai panjang menjadi siRNA. Kemudian, siRNA akan memasuki sel dan bergabung dengan protein lain untuk membentuk *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC). Setelah menjadi bagian dari RISC, siRNA akan dilepaskan membentuk siRNA rantai tunggal. SiRNA rantai tunggal yang dilepaskan akan mencari *messenger RNA* (mRNA) target dan menginduksi pembelahan dari mRNA tersebut. mRNA yang diinduksi oleh siRNA akan menjadi berbeda dan dianggap asing oleh sel. Hal tersebut menyebabkan terjadinya degradasi mRNA sehingga tidak terjadi translasi dan tidak terbentuk asam amino. Akhirnya, akan terjadi *silencing* terhadap gen yang mengkode asam amino tersebut. Mekanisme kerja dari siRNA ini dapat dilihat pada gambar 1.^[11-13]



Gambar 1. Mekanisme kerja siRNA.^[12]

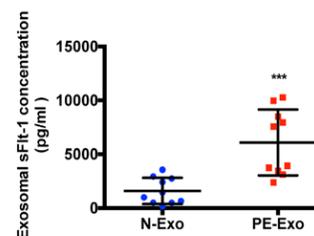
siRNA mempunyai kelemahan dalam pengantarannya menuju sel target. siRNA juga mempunyai bioavailabilitas dan imunogenisitas yang buruk sehingga kurang memberikan efek pada target ketika diberikan secara langsung. Oleh karena itu, diperlukan modifikasi pada penggunaan siRNA dengan mengenkapsulasi molekul tersebut di dalam sebuah nanopartikel^[14]. Nanopartikel tersebut harus dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) agar dapat membawa siRNA menuju plasenta secara spesifik dengan menargetkan *chondroitin sulfate A* (CSA) yang ada pada membran plasenta. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* pada tahun 2020, didapatkan bahwa efisiensi konjugasi CSA *binding* peptida ke nanopartikel pembawa siRNA bernilai sekitar 53,2%.^[9]

3.2 Peran *Soluble fms-like tyrosine kinase* (sFlt-1) dalam Preeklamsia

Soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) adalah reseptor dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF) yang bersifat solubel di dalam sirkulasi darah ibu. Reseptor ini dihasilkan oleh sel-sel trofoblas pada masa kehamilan dengan tujuan untuk meregulasi invasi dan mempertahankan posisi plasenta pada

dinding uterus. Pada kondisi hipoksia di plasenta, *Jumonji domain-containing protein 6* (JMJD6), sebuah protein pendeteksi kadar oksigen, akan menginduksi pembentukan sFlt-1 secara masif dari sel endotel.^[15] Peningkatan jumlah sFlt-1 akan mengikat dan menghambat molekul VEGF dan PlGF yang seharusnya bersifat proangiogenik. Hal ini juga kemudian mengakibatkan vasokonstriksi pembuluh darah perifer dan peningkatan aliran darah maternal yang teroksidasi menuju ke janin, sebagai bentuk kompensasi terhadap kondisi hipoksia yang dialami. Hasil akhir dari proses ini adalah terjadinya peningkatan tekanan darah hingga proteinuria pada ibu hamil dan berakhir pada preeklamsia.^[16]

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chang *et al* pada tahun 2018, komponen sFlt-1 akan dibawa menuju sel-sel endotel melalui nanopartikel eksosom. Eksosom yang membawa sFlt-1 ini akan mengganggu proliferasi, migrasi, dan formasi dari sel endotel pembuluh darah umbilikalis. Penelitian ini membuktikan bahwa jumlah *exosomal sFlt-1* yang diukur dengan metode *western blotting* pada pasien PE lebih tinggi secara signifikan jika dibandingkan pada orang normal, seperti yang tampak pada grafik 1.^[17]



Grafik 1. Perbandingan jumlah eksosomal sFlt-1 pada kelompok normal dan preeklamsia.^[17]

3.3 Peran *Nuclear factor erythroid 2-like 2* (Nrf-2) dalam Preeklamsia

Nuclear factor erythroid 2-like 2 (Nrf-2) adalah sebuah aktivator transkripsi potensial yang memainkan peranan penting dalam induksi dari beberapa gen sitoprotektif sebagai respon terhadap stress oksidatif dan elektrofilik. Nrf-2 merupakan bagian dari kelompok faktor

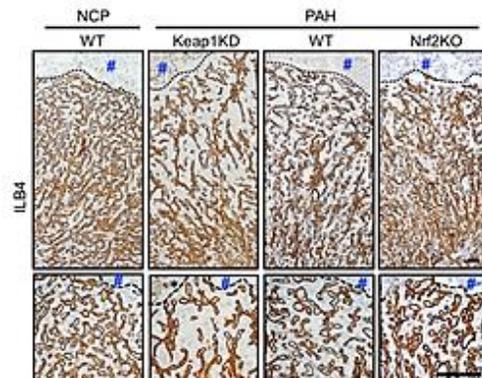
transkripsi *cap and collar* dengan *leucine zipper domain* sebagai dasar yang akan mengikat *Antioxidant Response Element* (ARE), elemen pengatur yang akan mengkode enzim detoksifikasi fase II, seperti *glutathione S transferase* dan protein antioksidan, seperti *heme oxygenase*.^[18,19]

Nrf-2 akan terikat dengan regulator negatif Keap1 (*Kelch-like ECH-associate protein 1*) dan mengalami degradasi melalui jalur *ubiquitin-proteasomal* yang dimediasi oleh Keap1 dalam kondisi normal. Sementara itu, dalam kondisi stres oksidatif, Keap1 akan kehilangan aktivitas *Nrf2-sequestering*, yang mengakibatkan terjadinya stabilisasi Nrf-2. Nrf-2 yang distabilkan akan berpindah ke dalam nukleus sel. Di dalam nukleus, Nrf-2 akan membentuk heterodimer dengan protein Maf kecil dan mentransaktivasi gen target yang menyandikan enzim detoksifikasi fase II dan protein antioksidan. Nrf-2 memediasi serangkaian respon adaptif terhadap tekanan seluler intrinsik dan ekstrinsik. Beberapa penelitian melaporkan bahwa Nrf-2 memberikan perlindungan seluler terhadap berbagai zat beracun, seperti karsinogen, elektrofil, *reactive oxygen species* (ROS), sinar ultraviolet dan rokok.^[18,20]

Dalam perkembangan dan proses angiogenesis uterus dan plasenta, jaringan plasenta berada di dalam tekanan oksigen yang rendah. Selama proses pematangan plasenta, antioksidan akan mengalami peningkatan yang berguna untuk menghambat kerusakan yang disebabkan oleh ROS dan lipid peroksidase.^[9] Akumulasi dari plasenta dan aktivasi dari Nrf-2 memainkan peranan yang penting dalam patofisiologi preeklamsia. Nrf-2 akan secara aktif berada dalam sitotrofoblas plasenta yang mengalami stres oksidatif yang disebabkan oleh produksi ROS yang berlebihan pada proses perkembangannya. Selain di dalam sitotrofoblas, Nrf-2 juga dapat ditemukan pada sinsitiotrofoblast, endothelium dan vili sel stroma.^[20]

Saat ini, peranan dari Nrf-2 masih menjadi kontroversial. Di satu sisi, Nrf-2 dilaporkan dapat mengaktifasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di dalam sirkulasi darah dan melindungi jaringan serta mengurangi risiko komplikasi dari PE. Di sisi lain, inaktivasi Nrf-2 akan menyebabkan proses angiogenesis dari plasenta dan meningkatkan hasil luaran yang lebih baik dari penderita PE dan juga janin yang dikandungnya.^[9] Dampak baik dari inaktivasi Nrf-2 telah dibuktikan oleh Nezu *et al* pada tahun 2017.^[20]

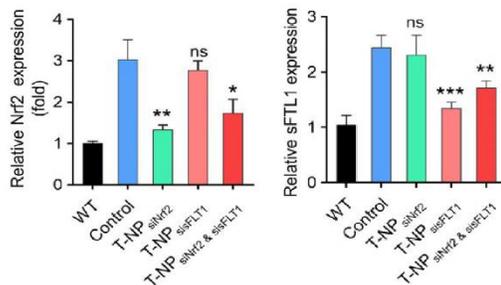
Penelitian yang dilakukan oleh Nezu *et al* pada tahun 2017 dengan menggunakan tikus hamil menunjukkan bahwa inaktivasi dari Nrf-2 dapat meningkatkan angiogenesis pada plasenta. Modulasi genetik dari jalur Keap1-Nrf2 akan memengaruhi pertukaran fetomaternal yang terjadi melalui darah janin dan ibu di plasenta. Untuk menganalisis angiogenesis plasenta, digunakan pewarnaan *isolektin B4* (ILB4) yang secara spesifik akan mengikat sel endotel. Pada gambar 2 dapat dilihat bahwa jaringan vaskuler plasenta pada tikus *pregnancy-associated hypertension wild type* (PAH-WT) akan tampak lebih tipis dibandingkan dengan tikus *normal control pregnancy wild type* (NCP-WT). Hal ini sejalan dengan hasil plexus vaskuler plasenta pada tikus yang diaktivasi dengan Nrf-2 (PAH-Keap1KD) akan tampak lebih jarang dan tipis sedangkan tampak padat pada tikus yang tidak diaktivasi oleh Nrf-2 (PAH-Nrf2KO).^[20]



Gambar 2. Perbandingan jaringan vaskuler plasenta pada tikus NCP WT, PAH-Keap1KD, PAH-WT, dan PAH-Nrf2KO.^[20]

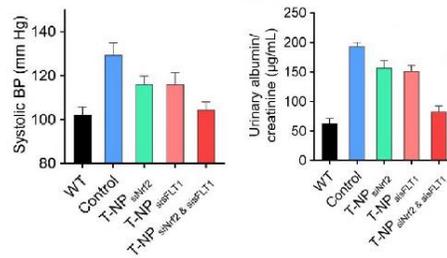
3.4 Formulasi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 Terenkapsulasi Nanopartikel

Pada tahun 2020, Li *et al* melakukan suatu penelitian untuk menguji efektivitas penggunaan siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 terenkapsulasi nanopartikel (T-NP siNrf2 & sisFLT1) terhadap beberapa aspek. Nanopartikel yang digunakan pada penelitian ini adalah *cationic lipid 2,3-dioleoyloxy-propyl* (DOTAP) dan dimodifikasi dengan penambahan ligan *chondroitin sulfate A* (CSA) untuk penargetan menuju plasenta trofoblas secara spesifik. Aspek pertama yang dinilai melalui penelitian ini adalah kadar sFlt-1 dan Nrf-2 yang berperan dalam patofisiologi terjadinya preeklamsia melalui pengujian *in vivo* pada hewan coba. Hasil dari penelitian ini dapat dilihat pada grafik 2.^[9]



Grafik 2. Perbandingan kadar sFTL-1 dan Nrf-2 pada berbagai kelompok penelitian.^[9]

Melalui grafik penelitian tersebut, dapat dilihat bahwa penggunaan formulasi ini dapat menurunkan kadar dari sFlt-1 dan Nrf-2 secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, penelitian ini juga mengevaluasi formulasi T-NP siNrf2 & sisFLT1 dari aspek klinis pada hewan coba, yaitu tekanan darah sistolik dan kadar protein (rasio albumin-kreatinin) dalam urin. Hasilnya, didapatkan penurunan yang signifikan dari 2 variabel ini jika dibandingkan pada kelompok kontrol seperti yang tampak pada grafik 3.^[9]



Grafik 3. Perbandingan tekanan darah sistolik dan rasio albumin-kreatinin urin pada berbagai kelompok penelitian^[9]

Hingga saat ini, belum ada penelitian lain yang menguji penggunaan siRNA secara langsung terhadap protein sFlt-1 ataupun Nrf-2 sekaligus selain daripada penelitian Li *et al*. Hanya terdapat beberapa penelitian yang mirip dengan penelitian Li *et al* yang hanya menguji penggunaan siRNA secara tunggal terhadap sFlt-1 ataupun Nrf-2 ataupun melihat peran dari protein tersebut dalam patofisiologi preeklamsia. Namun, penelitian tersebut cukup kuat untuk mendukung hasil penelitian yang diperoleh oleh Li *et al*. Penelitian pertama adalah penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* pada tahun 2021, dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa Aktivasi jalur Nrf-2 dapat mengurangi stres oksidatif pada tikus PE dan sel trofoblas yang diinduksi oleh Ang II, dan meningkatkan perburukan PE melalui peningkatan heme oxygenase-1 (HO-1). Sementara itu, penelitian ini juga melaporkan bahwa penghambatan Nrf-2 dapat meningkatkan stres oksidatif, apoptosis dan inflamasi pada jaringan plasenta, untuk mendukung pemulihan angiogenesis yang telah rusak. Penghambatan Nrf-2 dapat mengurangi peningkatan tekanan darah sistolik dan protein urin pada tikus PE sehingga pada akhirnya dapat digunakan dalam pengobatan PE.^[21]

Penelitian klinis lain yang dilakukan oleh Collier *et al* pada tahun 2019 menunjukkan bahwa ekspresi sFlt-1 berkorelasi terhadap peningkatan aktivasi dan kerusakan kompleks plasenta pada pasien preeklamsia. Penelitian ini juga

bisa menjadi dasar dan alasan mengapa perlu dilakukan *silencing* terhadap protein sFlt-1.^[22]

4. KESIMPULAN

Penggunaan siRNA berpotensi untuk menjadi agen terapi preeklamsia dengan melakukan *silencing* terhadap protein sFlt-1 dan Nrf-2 yang berperan dalam patofisiologi preeklamsia. Selain itu, penggunaan siRNA yang dienkapsulasi dengan nanopartikel termodifikasi ligan CSA dapat meningkatkan bioavailabilitas, dan spesifikasi penargetan dari agen terapi, serta menurunkan efek imunogenesitas dari siRNA. Melihat berbagai penelitian yang telah dilakukan, formulasi ini berpotensi untuk menjadi suatu inovasi terapi preeklamsia yang lebih efektif.

Hingga saat ini, penelitian formulasi terapi siRNA terhadap sFlt-1 dan Nrf-2 terenkapsulasi nanopartikel masih terbatas pada hewan coba. Oleh karena itu, pengujian tingkat klinis pada manusia untuk analisis efektivitas dan efek samping pascaintervensi masih perlu dilakukan agar formulasi ini dapat diimplementasikan secara luas di masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). Maternal health. 2021. Diakses dari: https://www.who.int/health-topics/maternal-health#tab=tab_1. [diakses tanggal 5 Mei 2021]
- The Association of Southeast Asian Nations. ASEAN Statistical Report on Millenium Development Goals 2017. 2017.
- Susiana S. Angka Kematian Ibu: Faktor Penyebab dan Upaya Penanganannya. *Info Singkat*. 2019; 9(24): 13 – 18.
- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36(1): 56 – 59.
- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circ Res*. 2019 ;124(7):1094 – 1112.
- Peres CM, Mariana M, Cairrão E. Pre-Eclampsia and Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018; 5(1).
- Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2017; 19(8).
- Nikam RR, Gore KR. Journey of siRNA: Clinical Developments and Targeted Delivery. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2018; 28(4): 209 – 224
- Li L, Li H, Xue J, Chen P, Zhou Q, Zhang C. Nanoparticle-Mediated Simultaneous Downregulation of Placental Nrf2 and sFlt1 Improves Maternal and Fetal Outcomes in a Preeclampsia Mouse Model. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(10):5866 – 5873.
- Laganà A, Veneziano D, Russo F, Pulvirenti A, Giugno R, Croce CM ari., et al. Computational design of artificial RNA molecules for gene regulation. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 15];1269:393–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577393/>
- Yamankurt G, Stawicki RJ, Posadas DM, Nguyen JQ, Carthew RW, Mirkin CA. The effector mechanism of siRNA spherical nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2021 May 15];117(3):1312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900365/>
- Shen J, Zhang W, Qi R, Mao ZW, Shen H. Engineering functional inorganic-organic hybrid systems: Advances in siRNA therapeutics. Vol. 47, *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry; 2018. p. 1969–95.
- Saw PE, Song EW. siRNA therapeutics: a clinical reality [Internet]. Vol. 63, *Science China Life Sciences*. Science in China Press; 2020 [cited 2021 May 17]. p. 485–500. Available

- from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054052/>
14. Chen CJ, Wang JC, Zhao EY, Gao LY, Feng Q, Liu XY, et al. Self-assembly cationic nanoparticles based on cholesterol-grafted bio-reducible poly(amidoamine) for siRNA delivery. *Biomaterials*. 2013 Jul 1;34(21):5303–16.
 15. Jena MK, Sharma NR, Petitt M, Maulik D, Nayak NR. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*. 2020; 10(6).
 16. Herraiz I, Llubra E, Verlohren S, Galindo A. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2017; 43(2): 81-89.
 17. Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K. Exosomes From Women With Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. *Hypertension*. 2018; 72(6): 1381-1390.
 18. Kweider N, Wruck CJ, Rath W. New insights into the pathogenesis of preeclampsia - The role of Nrf2 activators and their potential therapeutic impact. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2013 Dec 5 [cited 2021 May 14];73(12):1236–40. Available from: [/pmc/articles/PMC3964349/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811111/)
 19. Kweider N, Huppertz B, Kadyrov M, Rath W, Pufe T, Wruck CJ. A possible protective role of Nrf2 in preeclampsia. Vol. 196, *Annals of Anatomy*. Urban und Fischer Verlag Jena; 2014. p. 268–77.
 20. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Takahashi N, Zu-Sern Wei A, et al. Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci Signal*. 2017 May 16;10(479).
 21. Zhang Y, Liang B, Meng F, Li H. Effects of Nrf-2 expression in trophoblast cells and vascular endothelial cells in preeclampsia. 2021; 13(3): 1006-1021.
 22. Collier AY, Zsengeller Z, Pernicone E, Salahuddin S, Khankin EV, Karumanchi SA. Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. 2019.