

· 生命科学与新药探索 ·

siRNA 药物在肿瘤靶向治疗中的研究进展

张从一[#], 牧原[#], 李振海, 王欣月, 蔡文秋, 刘晓婧, 邹倩, 李梦玮^{*}

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 210009)

[摘要] 小干扰 RNA (siRNA) 是一种新型核酸药物, 其通过 RNA 干扰 (RNAi) 机制, 在转录后水平靶向沉默靶基因的表达, 从而发挥治疗疾病的作用。siRNA 作为一种精准、特异、高效的基因沉默疗法, 在肿瘤靶向治疗领域备受瞩目。目前, 已有多款抗肿瘤 siRNA 疗法进入临床试验阶段。综述了近年来 siRNA 在肿瘤靶向治疗中的研究进展, 包括 siRNA 作用机制、抗肿瘤 siRNA 药物研发近况, 以及 siRNA 药物体内递送的优化策略, 旨在为抗肿瘤 siRNA 药物的研发与临床应用提供新思路。

[关键词] RNA 干扰; 小干扰 RNA; 肿瘤靶向治疗; 肝外靶向; 纳米载体

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2024) 07-0548-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.07.007

Research Progress of siRNA Drugs in Tumor-targeted Therapy

ZHANG Congyi, MU Yuan, LI Zhenhai, WANG Xinyue, CAI Wenqiu, LIU Xiaojing, ZOU Qian, LI Mengwei

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Small interfering RNA (siRNA) is a new type of nucleic acid drug that plays its therapeutic roles through the RNA interference (RNAi) mechanism to target and silence the expression of target genes at the post-transcriptional level. As a precise, specific and efficient gene silencing therapy, siRNA has attracted much attention in the field of tumor-targeted therapy. Currently, several anti-tumor siRNA therapies have entered the clinical trial stage. This article summarizes the research progress of siRNA in tumor-targeted therapy in recent years, including the mechanism of action for siRNA, the recent development of anti-tumor siRNA drugs, and the optimization strategies for the *in vivo* delivery of siRNA drugs, aiming to provide new insights for the development and clinical application of anti-tumor siRNA drugs.

[Key words] RNA interference; small interfering RNA; tumor-targeted therapy; extra-hepatic targeting; nanocarrier

随着全球癌症负担持续增长, 肿瘤治疗已成为一项极为严峻的公共卫生挑战。尽管传统手术切除、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等方法已经让众多癌症患者受益, 但由于肿瘤存在高度异质性、耐药性以及发病机制尚未完全阐明等种种问题, 其精准治疗仍然面临巨大的挑战^[1]。因此, 迫切需要开发新的治疗策略。因揭示了双链 RNA 在秀丽隐杆线虫中的基因沉默效应及 RNA 干扰 (RNAi) 机制, 特别是小干扰 RNA (siRNA) 在基因调控中的作用, Andrew Fire 和 Craig Mello 获得了 2006 年的诺贝尔生理学或医学奖。基于 RNAi 原理开发的 siRNA

药物开始在疾病精准治疗领域受到广泛关注。2018 年, 全球首款新型 siRNA 药物 patisiran (商品名: Onpattro) 获得美国 FDA 批准上市, 主要用于治疗由遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性 (hATTR) 引起的周围神经疾病。该产品的成功上市标志着 RNAi 疗法及其递送系统迈向了新的里程碑^[2]。迄今为止, 已有 6 款 siRNA 药物先后上市, 而目前处于不同临床阶段的多款 siRNA 药物, 为遗传性疾病、血液病、眼部疾病以及肿瘤等多种疾病开辟了新的治疗途径。

siRNA 通过精准靶向与肿瘤细胞增殖、迁移、凋亡、药物耐受等相关的通路的关键基因, 在抗肿瘤疗法开发方面极具潜力。但由于肿瘤的发病机制复杂、肿瘤组织靶向递送难度大、肿瘤细胞摄取率低等问题, 抗肿瘤 siRNA 药物的研发仍存在许多困难。本文综述近年来 siRNA 在肿瘤靶向治疗中的研究进展, 包括 siRNA 药物作用机制、抗肿瘤 siRNA

接受日期: 2023-11-07

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 82103118); 江苏省自然科学基金 (No. BK20210418)

*** 通信作者:** 李梦玮, 副研究员;

研究方向: 非编码 RNA 及全新微肽的发现和机制研究;

E-mail: mengweilee@163.com

贡献等同

药物研发近况、siRNA 药物体内递送的难点及优化策略, 以期为推进 siRNA 药物在肿瘤治疗中的应用提供新思路。

1 RNAi 简介及 siRNA 药物的抗肿瘤作用机制

1.1 RNAi 简介

RNAi 技术是将外源或内源的双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 导入细胞后引起与 dsRNA 同源的靶基因降解, 进而抑制靶基因表达的一种技术^[3]。RNAi 的发生依赖 3 种 dsRNA: 短发

夹 RNA (shRNA)、内源性小 RNA (miRNA) 和 siRNA。其中 siRNA 是一类长度为 21~23 nt 的 dsRNA, 由 RNase III 家族成员 Dicer 酶在细胞质中分解长的 dsRNA 而产生。siRNA 首先在细胞质内与 Argonaute (Ago) 蛋白结合形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC), 随后 siRNA 基于碱基互补配对原则驱动 RISC 识别并剪切 mRNA 中的靶标序列, 促进靶 mRNA 被切割或发生降解, 从而下调特定蛋白的翻译水平^[4], 具体作用机制如图 1 所示。

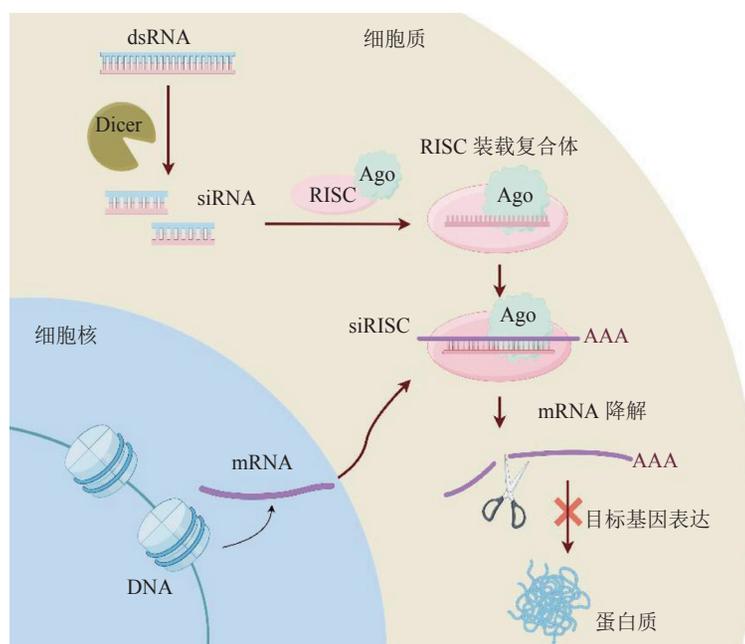


图 1 siRNA 作用机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of mechanism of action for siRNA

1.2 siRNA 药物的抗肿瘤作用机制

siRNA 在药物开发中具有特异性高、开发时间短、生产成本低、疗效持续时间长等优势, 使得 siRNA 疗法在多种肿瘤治疗中具有巨大潜力。siRNA 不仅能通过与 mRNA 的互补配对阻止 mRNA 翻译, 同时也能靶向降解一些非编码 RNA, 如长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)、环状 RNA 分子 (circular RNA, circRNA) 等。诸多研究证实 lncRNA 和 circRNA 在调控肿瘤细胞凋亡、迁移侵袭、上皮-间质转化 (EMT)、血管生成、药物耐受、肿瘤炎症微环境形成等关键过程中发挥重要作用^[5-6]。因此, 肿瘤细胞中高表达的 mRNA、

lncRNA 和 circRNA 均可作为 siRNA 药物的潜在靶点。通过设计能够针对这些靶点的特异性 siRNA, 可以有效沉默相关基因的表达, 从而开发出新型的癌症治疗策略, 为肿瘤患者提供个性化的治疗方案。

1.2.1 抑制肿瘤细胞增殖和迁移 乳腺癌 (breast cancer, BC) 是女性最常见的癌症之一, 近年来其治疗手段已获得巨大突破, 但肿瘤异质性及多药耐药性问题仍难以攻克。CD44 作为一种公认的肿瘤细胞标志物, 是 EMT 进程的关键调节蛋白, 参与肿瘤的发生、发展和转移。研究表明 CD44 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 和 Wnt/ β -catenin 等通路促进乳腺癌细胞增殖和迁移, 同时抑制细

胞的凋亡^[7-8]。Dehbokri 等^[9]发现, 利用 siRNA 沉默 CD44 能显著促进乳腺癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖和迁移。此外, 沉默 CD44 能显著降低趋化因子 CXCL12 受体 (CXCR4)、原癌基因 c-myc 家族、波形蛋白 (vimentin)、Rho 激酶 (ROCK) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达。Liu 等^[10]在三阴性乳腺癌 (TNBC) 肿瘤组织和细胞中发现了一种高表达的新型 lncRNA——*lnc-DARS-AS1*, 其通过抑制 *miR-129-2-3p* 和上调 *CDK1* 激活 NF- κ B/STAT3 信号通路, 显著促进 TNBC 肿瘤细胞的迁移和侵袭。使用 siRNA 抑制 *lnc-DARS-AS1* 表达, 可显著减缓慢性不可预知性温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 诱导的 TNBC 细胞生长和肝转移, 提示 *lnc-DARS-AS1* 是转移性 TNBC 的潜在治疗靶点。Kong 等^[11]发现 lncRNA *lnc-LINC01605* 在多数宫颈癌细胞中高表达, 其通过上调 *miR-149-3p* 的下游靶基因 *WNT7B* 促进宫颈癌的进展, 利用 siRNA 沉默 *lnc-LINC01605*, 可显著抑制宫颈癌细胞的增殖与迁移。Ha 等^[12]发现 lncRNA *lnc-UCA1* 表达升高能增强高级别浆液性卵巢癌细胞的增殖、迁移和耐药性, 而使用 siRNA 沉默 *lnc-UCA1* 可逆转上述恶性表型, 表明靶向 *lnc-UCA1* 的 siRNA 具有潜在的卵巢癌治疗作用。神经胶质瘤是一种发病率高、侵袭性强的中枢神经系统恶性肿瘤, 患者预后较差。Chen 等^[13]发现 circRNA *circ-CDK14* 在神经胶质瘤组织和细胞中高表达, *circ-CDK14* 通过作为 *miR-3938* 的分子海绵来上调 *miR-3938* 的靶基因——血小板衍生生长因子受体 α (*PDGFRA*) 基因的表达, 进而促进神经胶质瘤细胞的增殖、迁移与侵袭以及体内肿瘤的发生, 在 U251 细胞中使用 siRNA 靶向沉默 *circ-CDK14*, 能有效抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

1.2.2 抑制血管生成 新生血管为肿瘤提供必要的营养物质和氧气, 维持肿瘤细胞生长的微环境, 是实体瘤生长的必要条件。因此, 抗血管生成疗法一直是减缓肿瘤生长和进展的重要策略。然而, 传统抗血管生成药物的临床应用面临一些挑战, 例如, 酪氨酸激酶抑制剂存在脱靶效应, 单抗药物在治疗实体瘤时的渗透性较低。血管内皮生长因子 (VEGF)

可刺激血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成, 缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是 VEGF 的上游调节因子。在缺氧条件下, HIF-1 α 会积累并通过与 HIF-1 β 二聚化形成具有转录活性的复合物, 该复合物与靶基因中的缺氧反应元件 (HRE) 结合, 诱导 VEGF 表达。Li 等^[14]使用环状 RGD 肽 (cRGD) 修饰的脂质纳米颗粒共同递送可靶向沉默 *VEGF* 的 siRNA 和具有抗肿瘤作用的异硫氰酸苯乙酯 (PEITC), 分别作用于血管内皮细胞和肿瘤细胞, 以抑制肿瘤血管生成并诱导肿瘤细胞凋亡。lncRNA *lnc-MYLK-AS1* 已被发现在肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 组织和细胞系中的表达显著上调, 并与血管生成和肿瘤进展有关^[15]。研究进一步证实, *miR-424-5p* 是 *lnc-MYLK-AS1* 的直接靶标, *lnc-MYLK-AS1* 通过竞争性结合 *miR-424-5p*, 释放被其靶向抑制的 E2F 转录因子 7 (E2F7), 进一步激活血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR-2) 信号传导通路, 从而促进血管生成和肿瘤增殖。通过靶向沉默 *lnc-MYLK-AS1*, 可有效抑制 HCC 体内血管生成和肿瘤进展。蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 在多种肿瘤中高表达, 其通过介导生长因子表达参与调控血管的发育和稳态。Xu 等^[16]发现 SHP2 通过去磷酸化稳定 ASK1, 活化 JNK-c-Jun 信号轴, 调控促血管新生转录因子 SOX7 的转录, 发挥促进肿瘤血管生成和维持肿瘤血管非正常化的作用。在乳腺癌细胞中敲低 SHP2 会破坏肿瘤血管生成信号, 使 SOX7 表达降低, 肿瘤血管减少, 且肿瘤血管非正常化特征如血管通透性、血流和肿瘤组织缺氧等显著逆转。Shamshiripour 等^[17]利用树突状细胞 (DC) 外泌体 (exosome) 负载 *VEGF-A* siRNA 和多柔比星 (DOX), 将其用于神经胶质瘤治疗。研究结果表明, 该系统不仅通过沉默 *VEGF-A* 抑制肿瘤血管生成, 还能利用 DOX 的细胞毒性抑制神经胶质瘤生长, 为新型抗血管生成剂的研发提供了重要的数据参考。因此, 通过 RNAi 技术对肿瘤血管生成及维持血管非正常化特征的相关信号分子进行靶向沉默, 可为临床抗肿瘤新策略的发现提供全新思路。

1.2.3 逆转肿瘤耐药 铂类药物在精准治疗和免疫治疗中始终是组合用药的主力, 然而在临床应用中, 药

物耐药问题的出现严重影响了治疗效果。Jiang 等^[18]研究发现 VN1R5 (vomer nasal type-1 receptor 5) 蛋白在对顺铂耐药的头颈鳞癌 (HNSCC) 细胞和组织中高表达, lncRNA *lnc-POPI-1* 被证实是 VN1R5 下游靶标, *lnc-POPI-1* 能直接与小染色体维持缺陷 5 蛋白 (MCM5) 结合, 通过抑制 MCM5 蛋白的泛素化减缓 MCM5 的降解, 从而促进 HNSCC 细胞对 DNA 损伤的修复。沉默 *lnc-POPI-1* 可逆转 HNSCC 对顺铂的耐药性, 且能显著抑制荷瘤裸鼠的肿瘤生长^[18]。Azadi 等^[19]发现, 使用靶向 lncRNA *lnc-DLGAPI-AS2* 的 siRNA 能显著降低奥沙利铂的给药剂量, 并增加胃癌细胞对奥沙利铂的敏感性。联合治疗显著降低了胃癌细胞的增殖和转移, 并促进胃癌细胞凋亡。通过 siRNA 抑制 *lnc-DLGAPI-AS2* 的表达, 同时与奥沙利铂联合使用, 有望成为一种有效的新型胃癌治疗策略。与 lncRNA 作用类似, circRNA 对多种肿瘤的耐药性具有促进作用, 提示 circRNA 可能成为抗肿瘤药物研究的新方向。Xu 等^[20]发现了一种在索拉非尼耐药的肝癌细胞中上调的一种 circRNA——*circ-SORE*。进一步研究揭示, *circ-SORE* 能够与细胞质中的致癌蛋白 YBX1 结合, 阻止 YBX1 与 E3 泛素连接酶 PRP19 的相互作用, 从

而阻断 PRP19 介导的 YBX1 降解, 诱导肝癌细胞对索拉非尼产生耐药性。用 siRNA 靶向干扰 *circ-SORE* 可逆转肿瘤细胞对索拉非尼的耐药性。Meng 等^[21]在膀胱癌 (BCa) 组织中发现了一种高表达的 circRNA——*circ-PTK2*。*circ-PTK2* 与细胞质多聚腺苷酸结合蛋白 1 (PABPC1) 结合后, 提高了其稳定性, 并增强了其对 SET 结构域分叉组蛋白赖氨酸甲基转移酶 1 (SETDB1) mRNA 的调控能力, 进而促进 SETDB1 介导的 EMT。这一过程导致膀胱癌转移和肿瘤对吉西他滨耐药性的增强。使用 siRNA 靶向沉默 *circ-PTK2*, 不仅显著抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力, 同时还逆转了膀胱癌对吉西他滨的耐药性。综上所述, siRNA 可通过精准靶向肿瘤耐药的关键调节分子, 增强现有治疗方式的抗癌效果, 在新型抗肿瘤治疗策略的开发方面具有重要潜力。

2 处于临床研究阶段的抗肿瘤 siRNA 药物

Patisiran 的成功上市拉开了 siRNA 药物靶向治疗的序幕。继 patisiran 之后, 也有诸多抗肿瘤 siRNA 药物进入了临床研究阶段 (见表 1), 以下将从实体瘤和血液瘤两个方面, 详细介绍 siRNA 药物的作用靶点、临床疗效等研究进展。

表 1 处于临床研究阶段的抗肿瘤 siRNA 药物
Table 1 Anti-tumor siRNA drugs in clinical trials

药物名称	研发机构	作用靶标	适应证	给药方式	递送载体或方法	临床阶段
NU-0129	Northwestern University	<i>Bcl2L12</i>	胶质肉瘤, 复发性胶质母细胞瘤	静脉注射	金纳米颗粒	I 期 (已完成)
装载 <i>KRAS G12D</i> siRNA 的间充质细胞外泌体	M.D. Anderson Cancer Center	<i>KRAS G12D</i>	转移性胰腺癌, 胰腺导管腺癌, IV 期胰腺癌	静脉注射	外泌体	I 期 (进行中)
TKM-080301	National Cancer Institute	<i>PLK1</i>	伴有肝转移的结直肠癌, 胰腺癌, 胃癌, 乳腺癌, 卵巢癌	肝动脉输注	脂质纳米颗粒	I 期 (已完成)
NBF-006	Nitto BioPharma, Inc.	<i>GSTP1</i>	非小细胞肺癌, 胰腺癌, 结直肠癌	静脉注射	脂质纳米颗粒	I 期 (进行中)
siG12D LODER	Silenseed Ltd.	<i>KRAS G12D</i>	胰腺导管腺癌, 胰腺癌	瘤内植入	聚合物纳米粒	I 期 (已完成)
靶向 <i>EphA2</i> 的 DOPC 封装的 siRNA	M.D. Anderson Cancer Center	<i>EphA2</i>	晚期恶性实体瘤	静脉注射	中性脂质体纳米颗粒	I 期 (招募中)
APN401	invIOs GmbH	<i>Cbl-b</i>	晚期实体瘤	静脉注射	离体电穿孔	I 期 (招募中)
负载 <i>MiHA</i> 的可沉默 <i>PD-L1/PD-L2</i> 的 DC 疫苗	Radboud University Medical Center	<i>PD-L1/PD-L2</i>	血液系统恶性肿瘤	静脉注射	离体转染	I / II 期 (已完成)
DCR-MYC	Dicerna Pharmaceuticals, Inc.	<i>MYC</i>	肝癌	静脉注射	脂质纳米颗粒	I / II 期 (已终止)

续表 1

药物名称	研发机构	作用靶标	适应证	给药方式	递送载体或方法	临床阶段
SLN124	Silence Therapeutics	<i>TMPRSS6</i>	真性红细胞增多症	皮下注射	GalNAc-siRNA 偶联物	I / II 期 (招募中)
STP705	Sirnaomics	<i>TGF-β1</i> , <i>COX-2</i>	胆管癌 (CCA), 肝细胞癌 (HCC)	瘤内注射	聚合物纳米粒	I 期 (已完成)
STP705	Sirnaomics	<i>TGF-β1</i> , <i>COX-2</i>	原位鳞状细胞癌 (isSCC), 皮肤基底细胞癌 (BCC), 瘢痕	局部注射	聚合物纳米粒	II 期 (已完成)

数据来源: ClinicalTrials.gov

DOPC: 二油酰基卵磷脂; *PLK1*: Polo 样激酶 1 基因; *GSTP1*: 谷胱甘肽 S-转移酶 $\pi 1$ 基因; *EphA2*: A 型红细胞生成素肝配蛋白受体 2 基因; *Cbl-b*: Casitas B 淋巴瘤原癌基因-b; *PD-L1*: 程序性死亡受体配体 1 基因; *PD-L2*: 程序性死亡受体配体 2 基因; *MYC*: 骨髓细胞瘤病毒癌基因; *TMPRSS6*: 跨膜丝氨酸蛋白酶 6 基因; *TGF-β1*: 转化生长因子- $\beta 1$ 基因; *COX-2*: 环氧合酶-2 基因; *MiHA*: 次要组织相容性抗原基因

2.1 针对实体瘤的 siRNA 药物

siRNA 药物作为分子靶向治疗的重要策略, 在实体肿瘤治疗领域展现出独特的开发价值。目前, 有多项关于 siRNA 疗法治疗实体瘤的临床研究正在进行, 包括针对胶质肉瘤、胰腺癌、胆管癌、肝癌等多种类型肿瘤的研究。这些研究不仅重点评估 siRNA 疗法的抗肿瘤活性, 还探讨了其安全性和耐受性。

STP705 是圣诺医药 (Sirnaomics) 自主研发的一种 siRNA 疗法, 其包含 2 种 siRNA, 分别直接靶向 *TGF-β1* 和 *COX-2* 的 mRNA, 从而同时下调上述 2 个基因的表达。目前正在开展有关该疗法的 7 项临床试验, 适应证包括 isSCC、皮肤基底细胞癌 (BCC)、胆管癌 (CCA)、HCC、瘢痕等。在针对 isSCC 的 IIa 期临床试验中, 研究人员通过局部给药的方式评价了 STP705 不同剂量 (10~120 μg) 的有效性和安全性。结果显示, 66% 患者实现了完全的组织学清除。在 10 和 20 μg 剂量组中, 有 60% 的患者实现了完全的组织学清除, 在 30 μg 剂量组中, 有 80% 的患者实现了完全的组织学清除。由此看出, STP705 的药效呈剂量依赖性。在安全性方面, 未观察到与药物治疗相关的不良事件和严重不良事件, 且所有治疗组中均未发现明显的皮肤不良反应。此外, 圣诺医药已于 2023 年 8 月完成了其另一款靶向 *TGF-β1* 和 *COX-2* mRNA 的 siRNA 药物 STP707 的 I 期临床试验, 该药物可用于治疗多种实体瘤 (包括但不限于胰腺癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌和黑色素瘤)。初步疗效观察显示, 74% 受试者的疾病得到稳定控制, 有数名患者的肿瘤负荷量得到了减轻。

此外, 研究显示 STP707 表现出了较高的安全性。STP707 是一种纳米颗粒制剂, 由 2 个 siRNA 与组氨酸-赖氨酸共聚肽结合而成, 能同时抑制 *TGF-β1* 和 *COX-2* 的表达, 进而产生协同抗肿瘤作用。

Cbl-b 是 Cbl 接头蛋白家族的成员, 具有 RING E3 泛素连接酶活性, 是限制淋巴细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活化的重要细胞内检查点。抑制 Cbl-b 活性可促使免疫细胞激活, 这一发现为免疫肿瘤学的治疗策略开辟了新的途径。APN401 是由 invIOs GmbH 公司开发的一种自体细胞免疫疗法, 该疗法通过利用 siRNA 瞬时降低自体外周血单核细胞 (PBMC) 中的 *Cbl-b* 的表达来增强免疫反应。最近进行的一项关于 APN401 治疗实体瘤的 I 期临床试验显示, 在静脉注射 APN401 后, 4 例患者 (2 例胰腺癌, 1 例结肠癌, 1 例肾癌) 在研究期间疾病稳定, 同时患者对治疗耐受性良好, 并且未观察到剂量限制性毒性。

研究表明, 大多数胰腺导管腺癌存在 *KRAS* 基因突变, 其中最常见的一类是 *G12D*。采用 siRNA 可靶向沉默 *KRAS G12D*, 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而减缓甚至阻止肿瘤的生长。siG12D LODER 是由 Silenseed Ltd. 开发的一种抗肿瘤 siRNA 疗法, 该产品是一种微型可生物降解的聚合物, 其中包含 *KRAS G12D* siRNA (siG12D), 可在 12~16 周内局部缓慢释放靶向 *KRAS G12D* 的 siRNA。2011 年, Silenseed Ltd. 启动了 siG12D LODER 的 I 期临床试验。在这项研究中, 15 名局部晚期胰腺癌 (LAPC) 患者接受 siG12D LODER 治疗, 同时接受标准化疗。结果显示, 研究人员在对 12 名患者进行 CT 扫描分

析后,未发现患者肿瘤恶化的情况,其中大部分患者(10/12)病情维持稳定,有2例患者病情有所缓解。同时,在70%(7/10)的患者中,观察到肿瘤标志物CA19-9水平下降。在接受siG12D LODER治疗后6~8.5个月,60%的患者出现部分缓解,40%的患者病情维持稳定。上述结果表明,siG12D LODER联合化疗的治疗方案可被良好耐受,且具有较高的安全性。2018年,该药物进入II期临床阶段,目前研究仍在进行中。

2.2 针对血液瘤的 siRNA 药物

血液瘤是一类源自造血系统的恶性肿瘤,主要包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。近年来,血液瘤的发病率逐年增高,临床表现和预后呈现高度的异质性。尽管现有治疗手段的进步显著改善了血液瘤患者的疗效,但仍有部分患者面临复发的问题。siRNA疗法因其高度特异性和较低的脱靶效应,在血液瘤治疗中展现出光明的前景,未来有望为患者提供更加个性化和有效的治疗方案。

SLN124是由Silence Therapeutics公司开发的一款用于治疗真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)的siRNA药物。PV是一种慢性骨髓增殖性肿瘤,患者常面临血栓形成和出血等并发症的风险,严重者可能发展为急性白血病。SLN124是一种N-乙酰半乳糖胺偶联的长度为19个核苷酸的siRNA,能够靶向肝脏,沉默*TMPRSS6*,从而恢复铁调素(Hepcidin, Hpc)表达,并促使 β -地中海贫血中铁稳态趋于正常化^[22-23]。2020年9月,Silence Therapeutics启动了一项I期临床试验,旨在评估SLN124的安全性、耐受性、药代动力学(PK)和药效学(PD)。结果显示,研究中未发生严重不良事件,且SLN124能够被快速吸收,所有治疗组的中位最大吸收时间为4~5 h,大部分药物在48 h内从血浆中清除^[24]。2023年,Silence Therapeutics进一步启动了针对PV患者的I/II期临床试验,旨在评估SLN124的安全性、耐受性和有效性。目前,该试验正在招募受试者。

3 抗肿瘤 siRNA 药物递送策略

尽管siRNA药物具有巨大的开发潜力和临床应

用前景,但同样面临着多重挑战。首先,siRNA作为一种带有负电荷且相对分子质量较大的亲水性生物分子,难以直接穿透细胞膜进入细胞内部,且进入细胞内的siRNA极易被核酸酶降解并快速清除。其次,siRNA必须从内体和溶酶体中有效逃逸,才能到达其作用位点,并与目标基因结合,从而沉默靶基因。因此,如何实现有效的内体逃逸并避免溶酶体降解,是确保siRNA治疗效果最大化的关键瓶颈。此外,siRNA可能在非靶标部位积累,引发一系列毒副作用。目前,已上市的siRNA药物主要用于治疗肝脏疾病,但如何高效、精准地将siRNA递送到肝外特定组织/细胞,仍是亟待解决的问题。基于此,科学家们正在积极探索多种新型的偶联技术和纳米递送系统,以增强siRNA的稳定性并提高其对肿瘤组织的靶向性。以下重点介绍几种常用递送策略。

3.1 化学修饰

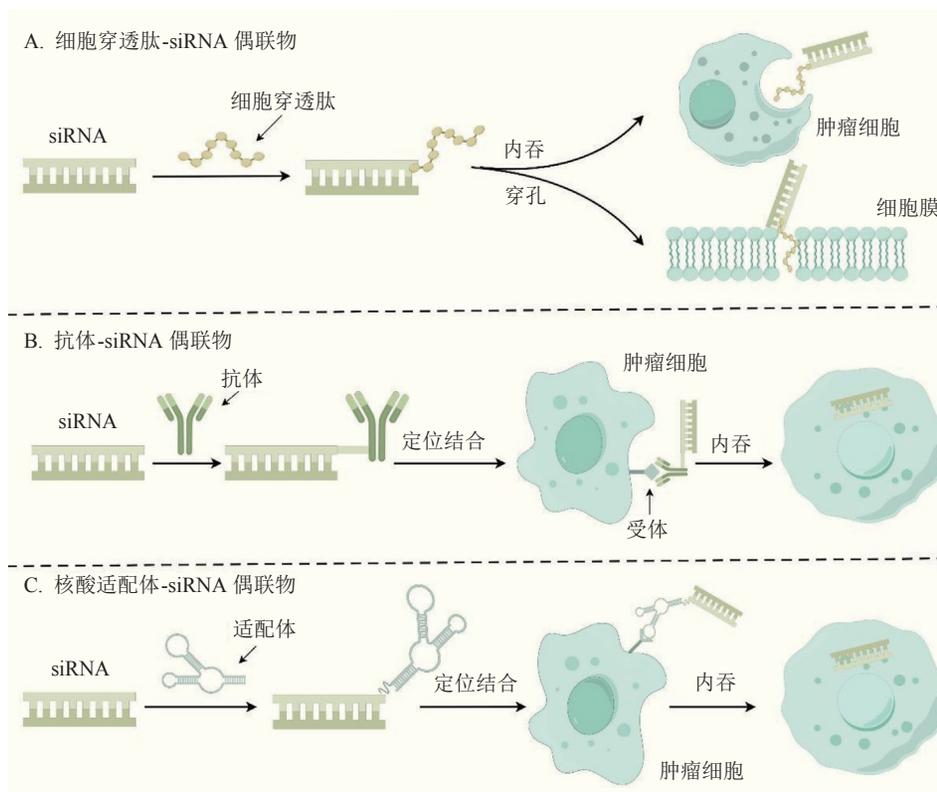
对siRNA骨架进行适当的化学修饰是增强其稳定性、降低毒性和免疫原性,并减轻潜在的脱靶效应的重要手段。基于核苷酸的天然结构,目前较为主流的修饰方式主要包括3种:1)对核糖部分进行修饰;2)对碱基进行修饰;3)对磷酸骨架进行修饰。最常见的核酸修饰方式是将核苷酸的2'-OH修饰为2'-OCH₃,该策略可显著增强siRNA对靶基因的亲和力和核酸酶抗性^[25],同时几乎不影响siRNA的活性。FDA批准的首个siRNA药物patisiran正是将正义链和反义链上核苷的2'-OH修饰为2'-OCH₃,从而显著提高了patisiran的稳定性和治疗效果。常见的碱基修饰位点包括嘧啶环的5'位置和嘌呤环的2'位置。常用的取代物有假尿嘧啶核苷、2-硫尿核苷、N⁶-甲基腺苷和5-甲基胞苷等^[26],这些取代物具有增强siRNA的稳定性以及降低其免疫原性的作用。对于磷酸骨架的修饰,通常采用硫代磷酸酯(PS)键替换磷酸二酯键,以保护siRNA免受核酸酶的降解,延长siRNA在体内的半衰期。然而,一些研究指出,过多的PS修饰可能会导致严重的毒副作用和基因沉默效率降低^[27]。其他可用于修饰的磷酸酯还包括二硫代磷酸酯(PS2)、甲基磷酸酯(MP)和甲氧基丙基磷酸酯(MOP)。这些修饰

手段对于提高 siRNA 药物的有效性和安全性具有重要意义。

3.2 偶联技术

通过对 siRNA 进行化学修饰, 确实能在一定程度上改善其稳定性和固有的免疫原性等问题。然而, 如何实现 siRNA 在肝外组织/器官的主动靶向, 以

及 siRNA 的高效跨膜递送, 仍是 siRNA 研究领域亟待突破的难题。目前已有多种偶联物处于不同开发阶段, 旨在实现 siRNA 在肝外靶组织的精准递送。这些偶联物包括细胞穿透肽 (CPP)-siRNA 偶联物、抗体-siRNA 偶联物 (ARC) 与核酸适配体-siRNA 偶联物 (见图 2)。



A: 细胞穿透肽-siRNA 偶联物; B: 抗体-siRNA 偶联物; C: 核酸适配体-siRNA 偶联物

图 2 三种不同的 siRNA 偶联物及其作用机制

Figure 2 Three different siRNA conjugates and their mechanisms of action

3.2.1 细胞穿透肽-siRNA 偶联物 CPP 是一类少于 30 个氨基酸的短肽, 可通过细胞膜穿孔、内吞作用等机制将不同物质运送至细胞内。目前常用的 CPP 是源自 HIV-1 的 TAT 转录激活蛋白, 该蛋白可通过静电相互作用与细胞表面结合, 然后经内吞作用进入到细胞内^[28]。CPP 与 siRNA 的化学偶联能够促进后者与细胞或内体膜的融合, 从而提高 siRNA 转染效率或内体逃逸能力。然而, 由于 CPP 携带正电荷, 与生物膜的结合机制为非选择性, 因此 CPP 也会进入正常细胞, 产生脱靶毒性。为提高 CPP 的特异性, Jing 等^[29]将 CPP-siRNA 偶联物包覆在二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 (DSPE)-聚乙二醇₂₀₀₀ (PEG₂₀₀₀)

修饰的纳米气泡 (NB) 外表面, 制备了一种新型的基因递送系统。当 NB 到达目标位点时, 在外部超声波作用下破裂并释放 CPP, 其穿透靶细胞并增强 siRNA 被靶细胞的摄取。

3.2.2 抗体-siRNA 偶联物 抗体通过与靶细胞表面的特定受体 (抗原) 结合, 诱导一系列免疫反应, 最终导致靶细胞的降解与死亡。基于抗体的特异性和靶向性, ARC 已成为一种高效的靶向递送系统, 用于将 siRNA 精确地递送到特定的靶细胞或组织, 以克服目前 siRNA 递送所面临的挑战^[30-32]。目前, Avidity Biosciences 公司研发的 AOC 1001 在这一领域取得了显著进展。该 ARC 包括靶向转铁蛋白

受体 1 (TfR1) 的单抗、桥接基序 (带有或不带有 CPP 的双功能连接器) 以及靶向强直性肌营养不良蛋白激酶 (DMPK) mRNA 的 siRNA。作为一种治疗 1 型强直性肌营养不良 (DM1) 的新疗法, AOC 1001 利用 TfR1 抗体的靶向性, 将 siRNA 精准递送到肌肉细胞中。AOC 1001 于 2024 年 5 月获得 FDA 的突破疗法认证, 公司将启动该产品的 III 期临床试验。Wang 等^[33]报道了一种新型光响应性抗体-siRNA 偶联物 (PARC), 用于远程控制 siRNA 递送和肿瘤免疫基因治疗。该 PARC 将 PD-L1 抗体、可光裂解的邻硝基苯基桥接物以及靶向 PD-L1 mRNA 的 siRNA (*siPD-L1*) 偶联。在特定时间点, 通过光触发, PARC 的光裂解桥接物被破坏, *siPD-L1* 从 PARC 释放并从溶酶体逃逸到细胞质中, 从而降解细胞内的 PD-L1 mRNA; 同时, PD-L1 抗体 (α PD-L1) 也能阻断细胞膜上的 PD-L1, 增强免疫细胞的活性。这项研究为利用 ARC 系统递送 siRNA, 并进行肿瘤免疫治疗提供了新的思路与方法。

3.2.3 核酸适配体-siRNA 偶联物 核酸适配体是一种长度在 20~100 个核苷酸之间的 DNA 或 RNA 序列, 通常是利用指数富集的配体系统进化技术 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX) 从随机单链核酸序列库中筛选出来, 具有与特定靶序列高度亲和的特性。基于其独特的三级结构, 适配体能够通过其三维构象识别靶标分子, 并具有合成时间短、成本低、稳定性高、特异性强等优点。以适配体作为 siRNA 偶联物与传统的抗体相比更具优势: 1) 由于 siRNA 和核酸适配体都是核酸分子, 更易通过碱基互补配对或共价连接的方式进行偶联; 2) 核酸适配体通过化学合成制备, 生产成本大幅降低; 3) 核酸适配体的相对分子质量较小, 与传统抗体相比, 免疫原性和毒性更低, 同时具有较强的组织渗透性, 有利于药物的递送。在药物靶点方面, 近年来已有针对信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、VEGFR 家族、细胞上皮黏附分子 (EpCAM) 的核酸适配体的研究报道^[34]。骨桥蛋白 (OPN) 是由肿瘤细胞和骨髓细胞产生的一种蛋白质, 其在许多肿瘤的肿瘤微环境 (TME) 中富集。研究人员构建了 2 种新型的核酸

适配体-siRNA 偶联物, 一种是靶向核仁蛋白的适配体 (*Ncl*) 与 *siOPN* 的偶联物 (*Ncl-siOPN*), 另一种是靶向 CpG 寡脱氧核苷酸的适配体 (*CpG-ODN*) 与 *siOPN* 的偶联物 (*CpG-ODN-siOPN*), 分别用于对肿瘤细胞和髓系细胞中的 OPN 进行靶向抑制。为了提高偶联物的稳定性, 防止其被核酸酶降解, 研究人员对 siRNA 和适配体中的部分核苷酸进行了修饰。体内实验结果显示, 上述核酸适配体-siRNA 偶联物在建立的免疫活性肺癌和乳腺癌模型中可显著抑制肿瘤生长, 且在胶质瘤和脑转移的乳腺癌模型中展现出良好的治疗活性^[35]。此外, Camorani 等^[36]报道了一种经 2'-氟嘧啶修饰的核酸适配体 sTN145, 用于递送 siRNA 分子, 该适配体经过修饰后对核酸酶的抗性显著提升。

3.2.4 具有多种偶联形式的配体-siRNA 偶联物 随着偶联技术不断发展, 研究人员陆续开发出多种偶联形式同时存在的配体-siRNA 偶联物, 目的是弥补单一偶联方式的不足。Yu 等^[37]设计了一种新型抗体-CPP-底物肽 (SP)-siRNA 偶联物, 采用抗体与 CPP 相结合的设计, 不仅可以弥补各自偶联物的缺陷, 还可以增强 siRNA 的靶向递送、位点特异性释放和细胞摄取。在体内循环过程中, 由于抗体的掩蔽作用, CPP 的细胞穿透能力会被掩蔽而保持不活跃状态, 从而阻止 siRNA 被正常细胞摄取。当偶联物到达肿瘤附近时, SP 会被蛋白酶分解, 暴露的 CPP 将 siRNA 选择性地递送到靶细胞内, 从而实现肿瘤的精准靶向。随着配体-siRNA 偶联物在临床上的成功应用以及对新型高效靶向偶联物的深入研究, 配体-siRNA 偶联物有望在肿瘤靶向治疗中取得新的突破。

3.3 基于纳米颗粒的递送技术

研究人员利用不同的偶联方式提高了 siRNA 药物对肿瘤的靶向性, 但其在体内安全有效的递送仍然面临许多挑战。病毒载体因具有强大的转染能力可用于核酸递送, 然而其在临床应用中存在着一系列不可忽视的潜在风险, 例如免疫原性和可能导致基因突变等问题。相较之下, 非病毒纳米载体具有价格低廉、易于合成、易于纯化的特点, 同时具备高效的核酸转染效率和较低的免疫原性, 在核酸药物递送研究中备受关注^[38-39]。以下将重点

介绍 3 种类型的纳米载体——脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP)、聚合物纳米颗粒 (polymeric nanoparticle, PNP) 和外泌体, 旨在为 siRNA 药物的进一步应用提供理论支持。

3.3.1 脂质纳米颗粒递送系统 LNP 是由脂质、胆固醇、辅助脂质和 PEG 4 种成分构建而成的脂质递送载体, 该载体能有效保护作为载荷的核酸, 避免其被降解, 或阻止其激活 RNA 传感机制, 从而有效防止先天免疫反应的发生。同时, LNP 可以将核酸有效地引入细胞质。LNP 因其良好的生物相容性、稳定性、易合成和较高载药效率, 已成为最广泛的药物递送系统之一^[40]。目前, 广泛应用于药物装载的脂质体主要包括普通脂质体、长循环脂质体、配体修饰的脂质体以及物理/化学靶向脂质体^[41]。肝脏中的特殊结构肝窦在促进纳米颗粒外渗和清除方面起着关键作用, 从而阻止其向患病组织的传递, 这是纳米药物临床转化过程中的主要生物学障碍。目前研究人员已经开发了 3 种主要的策略来进行 siRNA 药物的肝外递送。1) 赋予 LNP 靶向性以实现重定向。Dammes 等^[42]开发了一种名为“Anchored Secondary scFv Enabling Targeting” (ASSET) 的细胞靶向平台, 该平台利用单克隆抗体包裹的 LNP 来递送 siRNA 或 mRNA, 具体原理是在负载 siRNA 的 LNP 表面掺入一种膜锚定的脂蛋白, 并将其与抗体的 Fc 结构域结合, 通过转换抗体的可变区实现对不同细胞亚群的特异性靶向。课题组在淋巴瘤异种移植模型中证实, ASSET 平台具有治疗潜力, 能够通过靶向肿瘤细胞诱导细胞死亡并提高荷瘤小鼠的存活率。2) 通过脂质体预处理降低肝脏对 LNP 的摄取。研究发现静脉注射 LNP 基本上会在肝脏中积累, 并被网状内皮系统 (RES) 吸收, Saunders 等^[43]设计了一种具有特殊理化性质的脂质体 [即纳米引物 (nanoprimer)], 该脂质体可瞬时占据肝细胞, 降低 RES 对 LNP 的吸收, 从而改变 LNP 在体内的分布方式, 并分别将此脂质体与装载 2 种不同类型 RNA [人促红细胞生成素 (hEPO) mRNA 与凝血因子 VII 的 siRNA] 的 LNP 联用, 结果表明, 利用脂质体对肝脏进行预处理后, 能显著提高上述 2 种 LNP 的生物利用度和活性。3) 将 DNA 条形码标识的纳

米颗粒用于筛选非肝细胞趋向性 LNP。将核酸条形码封装在由不同化学成分组装的 LNP 中, 采用体内高通量测序方法, 实现对组织和细胞中的核酸条形码精准定量, 从而筛选具有不同组织和器官分布的 LNP。Xue 等^[44]通过体内外高通量筛选, 从 180 个不同化学组成的阳离子可降解 (CAD) 的 LNP 中成功得到在肺部递送效率最佳的 LNP。此外, 调整脂质体的组成、大小和电荷可以进一步增强脂质体在体内的循环时间, 并提高肿瘤细胞对脂质体的摄取能力^[45]。Darvishi 等^[46]发现, 阳离子可以与脂质的头部基团和带负电荷的 siRNA 分子凹槽结合, 并在 siRNA 和脂质双分子层表面之间形成桥梁, 从而促进 siRNA 在膜表面的附着和被靶细胞的高效摄取。

3.3.2 聚合物纳米颗粒递送系统 PNP 是一类利用天然聚合物 (如葡聚糖、壳聚糖、环糊精) 或合成聚合物制备的具有不同组成和结构的纳米颗粒, 主要分为纳米球、纳米胶囊和纳米胶束。在纳米球中, 药物被均匀分散并吸附在聚合物基质或孔中, 或被偶联在纳米颗粒表面。纳米胶囊受到的外部影响较小, 其具有携带水腔或油腔的核壳结构, 这种结构使得治疗药物可被固定在聚合物室中。纳米胶束是一种典型的具有超微观 (10~100 nm) 球状结构的聚合物, 由单层自组装的两亲性聚合物分子组成, 在溶质浓度超过临界胶束浓度 (CMC) 时, 会形成具有亲水性头部和疏水性尾部的内部核心。这种结构使得纳米胶束能够有效地包裹疏水性药物, 将其溶解在内部的疏水核中。同时, 亲水性尾部有助于增强药物在水溶液中的溶解度^[39]。PNP 具有高纯度、良好的生物降解性与生物相容性、强大的稳定性、有效的细胞内摄取以及高效的生物分布等诸多优势^[47]。Huang 等^[48]利用 cRGD 封端的 PEG 嵌段 (cRGD-PEG) 和含硫醇的聚天冬氨酸 (PAsp) 等材料, 设计合成了一种含有二硫键的 siRNA 纳米胶囊 T-SS (-)。在肿瘤细胞内, 高浓度的谷胱甘肽 (GSH) 会切割二硫键, 从而触发 T-SS (-) 内 siRNA 释放。体内外的有效性评价结果均显示, T-SS (-) 具有显著的肿瘤靶向性和抑制肿瘤生长的作用。研究发现, 透明质酸受体 CD44 在许多肿瘤中高表达。Yang 等^[49]以透明质酸 (HA) 包裹细胞穿透肽

DP7-C, 设计了一种具有核壳结构的纳米胶束 HA/DP7-C。该纳米胶束被用作 siRNA 药物的载体, 通过鼻腔递送, 用于神经胶质瘤治疗。HA 与 CD44 的结合赋予了 HA/DP7-C 特异性靶向肿瘤细胞的能力, 并增加了药物在肿瘤区域的富集。此外, HA/DP7-C 表现出优异的稳定性和高效的转染效率, 显著减少内体逃逸, 并明显提高 siRNA 从鼻腔到大脑的递送效率。

3.3.3 外泌体递送系统 外泌体是细胞主动释放的一种直径约为 40~100 nm 的囊泡, 通过携带遗传物质和生物大分子来实现细胞间的信息传递, 因此被认为是一种良好的天然纳米载体^[50]。Alvarez-Erviti 等^[51]首次利用 DC 外泌体验证了脑靶向 siRNA 的概念。与其他纳米载体相比, 外泌体具有以下独特优势。首先, 外泌体直径较小, 可避免被单核巨噬细胞清除^[52], 进而提高药物递送效率。此外, 有研究表明外泌体还具有突破血脑屏障的潜力^[53]。其次, 外泌体本身来源于细胞, 因此具有较低的免疫原性和毒性^[54]。最后, 外泌体因其归巢特性^[55], 具有潜在的靶向能力。为了进一步提高外泌体对靶细胞的亲和力, 研究人员尝试对外泌体表面进行修饰, 如 Liu 等^[56]使用靶向表皮生长因子受体 (EGFR) 基因的适配体 CL4 修饰外泌体, 以增强其靶向能力。另一项研究中, 科学家通过将组蛋白去乙酰化酶 SIRT6 的 siRNA 电转入外泌体, 并利用巯基-马来酰亚胺交联反应实现外泌体和 E3 核酸适配体的共轭连接, 从而赋予外泌体更强的靶向性^[57]。最新研究指出, 牛奶、植物等来源的外泌体具有成本效益高、生物相容性好、肿瘤靶向性较强且无毒副作用等优势^[58], 可以克服外泌体制备成本较高以及难以规模化生产的问题, 有助于加速外泌体递送系统在临床应用中的推广。

4 结语与展望

RNAi 技术在 20 多年的探索过程中, 经历了诸多波折。2018 年首个 siRNA 药物的获批, 成功掀起了创新生物药发展的浪潮。siRNA 药物代表了一种前景广阔的新型基因治疗方法, 其通过高效靶向沉默与肿瘤生长、转移、血管生成、药物耐受等过程相关的关键靶点, 实现对恶性肿瘤的特异性杀伤, 进而改善患者预后。本文重点探讨了 RNAi 的作用机制, 并总结了 siRNA 药物在肿瘤治疗领域的研究进展。此外, 还介绍了可改善 siRNA 药物稳定性、安全性、生物利用度和肿瘤组织特异靶向的策略的最新进展, 旨在为 siRNA 药物的研发和临床应用提供参考。

高通量测序技术的迅速发展极大地推动了生命科学和医学研究的进步, 其在 siRNA 药物的靶基因发现、有效性和脱靶效应评估、药物代谢动力学研究、药物疗效和安全性监测等多个阶段发挥了重要作用, 加速了 siRNA 药物从基础研究到临床应用的转化过程。通过个性化治疗方案的设计, siRNA 药物有望克服肿瘤的异质性问题。

为了实现肝外的 siRNA 药物递送, 研究人员利用化学修饰或偶联技术, 显著提高了 siRNA 的治疗效果, 减少了脱靶效应和毒副作用。核酸适配体作为 siRNA 偶联物具有制备简便、生产成本低、免疫原性和毒性较低, 以及组织渗透性较强的优势, 更有利于药物的递送。此外, 外泌体作为药物载体具有更高的载药能力和较低的免疫原性, 被认为是最具潜力的 siRNA 药物载体之一。随着化学修饰方式、新型偶联技术以及递送平台技术的不断创新, siRNA 药物在肿瘤治疗领域展现出广泛的应用前景, 有望为人类健康作出重要贡献。

[参考文献]

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Hu B, Zhong L, Weng Y, et al. Therapeutic siRNA: state of the art[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 101. DOI:10.1038/s41392-020-0207-x.
- [3] Cuciniello R, Filosa S, Crispi S. Novel approaches in cancer treatment: preclinical and clinical development of small non-coding RNA therapeutics[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 383. DOI:0.1186/s13046-021-02193-1.
- [4] Zhang J, Chen B, Gan C, et al. A comprehensive review of small interfering RNAs (siRNAs): mechanism, therapeutic targets, and

- delivery strategies for cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 7605–7635.
- [5] Kristensen L S, Jakobsen T, Hager H, *et al.* The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 188–206.
- [6] Goodall G J, Wickramasinghe V O. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22–36.
- [7] Al-Othman N, Alhendi A, Ihbaisha M, *et al.* Role of CD44 in breast cancer[J]. *Breast Dis*, 2020, 39(1): 1–13.
- [8] Jain Singhai N, Ramteke S. CNTs mediated CD44 targeting; a paradigm shift in drug delivery for breast cancer[J]. *Genes Dis*, 2019, 7(2): 205–216.
- [9] Dehbokri S G, Noorolyai S, Baghbani E, *et al.* Effects of CD44 siRNA on inhibition, survival, and apoptosis of breast cancer cell lines (MDA-MB-231 and 4T1)[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 646. DOI:10.1007/s11033-024-09572-9.
- [10] Liu X, Zhang G, Yu T, *et al.* Exosomes deliver lncRNA DARS-AS1 siRNA to inhibit chronic unpredictable mild stress-induced TNBC metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2022, 543: 215781. DOI:10.1016/j.canlet.2022.215781.
- [11] Kong X, Xiong Y, Li L. LINC01605 promotes malignant phenotypes of cervical cancer via miR-149-3p/WNT7B axis[J]. *Gene*, 2024, 921: 148518. DOI:10.1016/j.gene.2024.148518.
- [12] Ha J H, Radhakrishnan R, Nadhan R, *et al.* Deciphering a GPCR-lncRNA-miRNA nexus: identification of an aberrant therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216891. DOI:10.1016/j.canlet.2024.216891.
- [13] Chen S, Zhang Z, Zhang B, *et al.* CircCDK14 promotes tumor progression and resists ferroptosis in glioma by regulating PDGFRA[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 841–857.
- [14] Li B, Niu H, Zhao X, *et al.* Targeted anti-cancer therapy: co-delivery of VEGF siRNA and phenethyl isothiocyanate (PEITC) via cRGD-modified lipid nanoparticles for enhanced anti-angiogenic efficacy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(2): 100891. DOI:10.1016/j.ajps.2024.100891.
- [15] Teng F, Zhang J X, Chang Q M, *et al.* LncRNA MYLK-AS1 facilitates tumor progression and angiogenesis by targeting miR-424-5p/E2F7 axis and activating VEGFR-2 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 235. DOI:10.1186/s13046-020-01739-z.
- [16] Xu Z, Guo C, Ye Q, *et al.* Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6310. DOI:10.1038/s41467-021-26697-8.
- [17] Shamshiripour P, Rahnama M, Nikoobakht M, *et al.* Extracellular vesicles derived from dendritic cells loaded with VEGF-A siRNA and doxorubicin reduce glioma angiogenesis *in vitro*[J]. *J Control Release*, 2024, 369: 128–145.
- [18] Jiang Y, Guo H, Tong T, *et al.* lncRNA lnc-POP1-1 upregulated by VN1R5 promotes cisplatin resistance in head and neck squamous cell carcinoma through interaction with MCM5[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1): 448–467.
- [19] Azadi S S, Safaralizadeh R, Amini M, *et al.* Investigating the effect of LncRNA DLGAP1-AS2 suppression on chemosensitivity of gastric cancer to chemotherapy[J/OL]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024 [2024-06-05]. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03130-7>.
- [20] Xu J, Ji L, Liang Y, *et al.* CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 298. DOI:10.1038/s41392-020-00375-5.
- [21] Meng X, Xiao W, Sun J, *et al.* CircPTK2/PABPC1/SETDB1 axis promotes EMT-mediated tumor metastasis and gemcitabine resistance in bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216023. DOI:10.1016/j.canlet.2022.216023.
- [22] Schmidt P J, Liu K, Visner G, *et al.* RNAi-mediated reduction of hepatic TM6SS6 diminishes anemia and secondary iron overload in a splenectomized mouse model of β -thalassemia intermedia[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(6): 745–750.
- [23] Vadolas J, Ng G Z, Kysenius K, *et al.* SLN124, a GalNac-siRNA targeting transmembrane serine protease 6, in combination with deferiprone therapy reduces ineffective erythropoiesis and hepatic iron-overload in a mouse model of β -thalassaemia[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(1): 200–210.
- [24] Porter J B, Scrimgeour A, Martinez A, *et al.* SLN124, a GalNac

- conjugated 19-mer siRNA targeting TMPRSS6, reduces plasma iron and increases hepcidin levels of healthy volunteers[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(9): 1425–1435.
- [25] Li J, Tan S, Kooger R, *et al.* MicroRNAs as novel biological targets for detection and regulation[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(2): 506–517.
- [26] Wang J, Tian T, Li X, *et al.* Noncoding RNAs emerging as drugs or drug targets: their chemical modification, bio-conjugation and intracellular regulation[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6717. DOI:10.3390/molecules27196717.
- [27] Dong Y Z, Siegwart D J, Anderson D G. Strategies, design, and chemistry in siRNA delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 133–147.
- [28] Endo S, Kubota S, Siomi H, *et al.* A region of basic amino-acid cluster in HIV-1 TAT protein is essential for trans-acting activity and nucleolar localization[J]. *Virus Genes*, 1989, 3(2): 99–110.
- [29] Jing H, Cheng W, Li S, *et al.* Novel cell-penetrating peptide-loaded nanobubbles synergized with ultrasound irradiation enhance EGFR siRNA delivery for triple negative breast cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 146: 387–395.
- [30] Song E W, Zhu P C, Lee S K, *et al.* Antibody mediated *in vivo* delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors[J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(6): 709–717.
- [31] Kumar P, Ban H S, Kim S S, *et al.* T cell-specific siRNA delivery suppresses HIV-1 infection in humanized mice[J]. *Cell*, 2008, 134(4): 577–586.
- [32] Yao Y D, Sun T M, Huang S Y, *et al.* Targeted delivery of PLK1-siRNA by ScFv suppresses Her2⁺ breast cancer growth and metastasis[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(130): 130ra48. DOI:10.1126/scitranslmed.3003601.
- [33] Wang X X, Xiao X, Feng Y, *et al.* A photoresponsive antibody-siRNA conjugate for activatable immunogene therapy of cancer[J]. *Chem Sci*, 2022, 13(18): 5345–5352.
- [34] 吕子阳, 任欢欢, 聂盛丹, 等. 核酸适配体靶向递送 siRNA 的设计策略及应用进展 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(8): 1141–1146.
- [35] Wei J, Song R, Sabbagh A, *et al.* Cell-directed aptamer therapeutic targeting for cancers including those within the central nervous system[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2062827. DOI:10.1080/2162402X.2022.2062827.
- [36] Camorani S, Tortorella S, Agnello L, *et al.* Aptamer-functionalized nanoparticles mediate PD-L1 siRNA delivery for effective gene silencing in triple-negative breast cancer cells[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2225. DOI:10.3390/pharmaceutics14102225.
- [37] Yu Z L, Zhang X J, Pei X, *et al.* Antibody-siRNA conjugates (ARCs) using multifunctional peptide as a tumor enzyme cleavable linker mediated effective intracellular delivery of siRNA[J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120940. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120940.
- [38] 卢安, 王向宇, 闫仪, 等. 小干扰 RNA 的非病毒载体: 从实验室走向临床 [J]. *药学进展*, 2022, 46(4): 270–281.
- [39] Kandasamy G, Maity D. Current advancements in self-assembling nanocarriers-based siRNA delivery for cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 221: 113002. DOI:10.1016/j.colsurfb.2022.113002.
- [40] Nsairat H, Khater D, Sayed U, *et al.* Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications[J]. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09394. DOI:10.1016/j.heliyon.2022.e09394.
- [41] 庄雅利, 高芸芬, 游欣如, 等. 功能性免疫调节纳米载体用于协同增强肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. *药学进展*, 2022, 46(9): 658–672.
- [42] Dammes N, Goldsmith M, Ramishetti S, *et al.* Conformation-sensitive targeting of lipid nanoparticles for RNA therapeutics[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(9):1030–1038.
- [43] Saunders N R M, Paolini M S, Fenton O S, *et al.* A nanoprimer to improve the systemic delivery of siRNA and mRNA[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(6): 4264–4269.
- [44] Xue L, Hamilton A G, Zhao G, *et al.* High-throughput barcoding of nanoparticles identifies cationic, degradable lipid-like materials for mRNA delivery to the lungs in female preclinical models[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1884. DOI:10.1038/s41467-024-45422-9.
- [45] Chadar R, Afsana, Kesharwani P. Nanotechnology-based siRNA delivery strategies for treatment of triple negative breast cancer[J]. *Int J Pharm*, 2021, 605: 120835. DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120835.
- [46] Darvishi M H, Allahverdi A, Hashemzadeh H, *et al.* Investigation of the ionic conditions in siRNA-mediated delivery through its carriers in the cell membrane: a molecular dynamic simulation[J]. *Sci Rep*,

- 2022, 12(1): 17520. DOI:10.1038/s41598-022-22509-1.
- [47] Ashrafizadeh M, Delfi M, Hashemi F, *et al.* Biomedical application of chitosan-based nanoscale delivery systems: potential usefulness in siRNA delivery for cancer therapy[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 260: 117809. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.117809.
- [48] Huang X, Li J, Li G, *et al.* Cation-free siRNA-cored nanocapsules for tumor-targeted RNAi therapy[J]. *Acta Biomater*, 2023, 161: 226–237.
- [49] Yang Y, Zhang X, Wu S, *et al.* Enhanced nose-to-brain delivery of siRNA using hyaluronan-enveloped nanomicelles for glioma therapy[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 66–80.
- [50] Gharavi A T, Irian S, Niknejad A, *et al.* Harnessing exosomes as a platform for drug delivery in breast cancer: a systematic review for *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(2): 200800. DOI:10.1016/j.omton.2024.200800.
- [51] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H F, *et al.* Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341–345.
- [52] Lu M, Xing H, Xun Z, *et al.* Exosome-based small RNA delivery: progress and prospects[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, 13(1): 1–11.
- [53] Felker J, Agnihotri S. Hurdling over the blood-brain barrier with exosome technology[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(11): 1884–1885.
- [54] Zhang W, Zhong W, Wang B, *et al.* ICAM-1-mediated adhesion is a prerequisite for exosome-induced T cell suppression[J]. *Dev Cell*, 2022, 57(3): 329–343.
- [55] Xin L, Sansanaphongpricha K, Myers I, *et al.* Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(6): 754–763.
- [56] Liu X, Zhang G, Yu T, *et al.* CL4-modified exosomes deliver lncRNA DARS-AS1 siRNA to suppress triple-negative breast cancer progression and attenuate doxorubicin resistance by inhibiting autophagy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 250: 126147. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.126147.
- [57] Han Q, Xie Q R, Li F, *et al.* Targeted inhibition of SIRT6 via engineered exosomes impairs tumorigenesis and metastasis in prostate cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6526–6541.
- [58] Han G, Kim H, Jang H, *et al.* Oral TNF- α siRNA delivery via milk-derived exosomes for effective treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Bioact Mater*, 2023, 34: 138–149.



【专家介绍】李梦玮：博士，中国药科大学生物药物系副研究员，硕士生导师。长期致力于研究由传统非编码 RNA 翻译全新多肽或蛋白在肿瘤致病机制中的相关功能；利用多组学技术联合分析、基因编辑、类器官模型等手段揭示肿瘤转移的调控网络，以发现可用于肿瘤诊疗的新靶标分子。以第一作者在 *J Am Chem Soc*、*Mol Cancer*、*Signal Transduct Target Ther*、*Acta Pharm Sin B*、*Cell Death Dis* 等国际一流学术期刊发表多篇论文，申请发明专利 4 项（其中授权 2 项）；主持国家自然科学基金、江苏省自然科学基金、国家重点研发计划一级子课题等项目共 4 项。