

## 基于 siRNA 全身给药的治疗肿瘤的临床研究

小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 可在体内选择性地沉默特定基因, 这对探索人类疾病的发病机制有着重要意义。但 siRNA 是否适用于人类疾病的治疗仍需进一步研究。siRNA 是目前公认的极可能为治疗癌症带来全新的治疗手段, 其具有同时抑制多种目标基因表达的潜力, 有望实现最大限度发挥抗肿瘤功效的同时而不伴随毒性增加。siRNA 的抗癌作用在癌症动物模型中已得到证实, 应用在人类疾病的治疗是否也有着同样的效果仍有待进一步确证。现阶段, siRNA 用于治疗实体瘤的 I 期临床

试验已部分完成。基于 siRNA 的疗法, 正在成为一种令人期待的全新肿瘤疾病治疗途径。

迄今为止, 所有临床试验均采用封装 siRNA 的纳米颗粒输送系统予以全身给药。给药后, 药物必须在合适的部位和合适的时间执行多种功能以产生抗肿瘤效应。首先, 将纳米制剂通过静脉输注方式对患者进行给药 (步骤 1-2); 其次, 纳米颗粒经循环系统达到肿瘤部位, 并与肿瘤细胞密切接触并内化进入细胞 (步骤 3-5); 纳米粒子进入细胞后, 将释放 siRNA 到细胞质 (步骤 6); 最后, 释放的 siRNA 参与 RNAi 途径, 从而阻断肿瘤相关 mRNA 和蛋白质的生成 (步骤 7-9)。这种纳米颗粒输送系统可将治疗区域扩展到原位肿瘤和转移性肿瘤多个区域, 对难治性肿瘤的治疗意义重大。

当然, siRNA 用于癌症治疗也存在一些挑战, 如受试者均为对标准疗法没有响应的实体瘤患者, 很多种类型的癌症均被纳入治疗范畴。这些研究所选择的 siRNA 靶点并不

限于一个特定类型的癌症。

另外, 人们担忧 siRNA 在治疗过程中可能发生免疫刺激反应, 但目前所有报道的数据均表明其耐受性良好, 仅很小比例的受试者出现了免疫反应。多项临床试验结果已证实了治疗型 siRNA 可成功用于肿瘤靶向的传递系统, 这为基于 RNAi 疗法用于治疗人类癌症提供了原则上的证据。基于 siRNA 的开创性临床研究成果令人鼓舞, 临床试验结果也证实该肿瘤疗法可成功和安全地抑制癌症患者的靶基因产物的生成, 并在合适给药剂量和给药时间等方面提供了重要临床经验。

除了治疗癌症之外, 正在开展的临床试验尝试将 siRNA 递送至肝脏用于非癌症适应症。基于该策略的多组临床试验现已经处于 III 期阶段; 从这些试验的结果来分析, 其有望获得监管部门的批准。这些令人振奋的结果为批准 RNAi “瓶装药品” 的商业化应用铺平了道路。我们希望在不久的将来, siRNA 也可以被用在除肝脏以外的靶点。

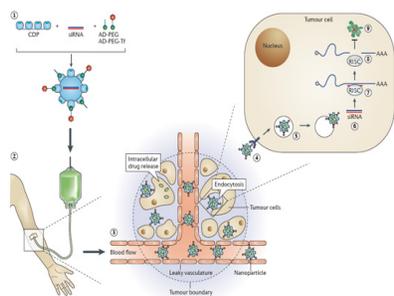


图 1 siRNA 通过纳米颗粒实现系统性递送

表 1 siRNA 癌症治疗的临床试验

公司	治疗药物	siRNA 靶点	传递媒介	输注时间	给药方案	临床试验号
Calando Pharmaceuticals	CALAA-01	RRM2	聚合物 (靶向)	30 min	2 次 / 周	NCT00689065
Alnylam Pharmaceuticals	ALN-VSP	VEGF AKSP	脂质体 (非靶向)	15 min	1 次 / 14 d	NCT00882180 NCT01158079
Silence Therapeutics	Atu027	PKN3	脂质体 (非靶向)	4 h	1 次 / d (0~3 周) 2 次 / 周 (4 周)	NCT00938574 NCT01808638
Tekmira Pharmaceuticals	TKM-PLK1	PLK1	脂质体 (非靶向)	30 min	1 次 / 周	NCT01262235 NCT01437007 NCT02191878 NCT01191775
ProNAi Therapeutics	PNT2258	BCL2	脂质体 (非靶向)	2 h	1 次 / d	NCT01733238 NCT02226965
Silenseed	siG12 DLODER	KRAS	可降解聚合物基质	-	-	NCT01188785 NCT01676259
Senesco Technologies	SNS01-T	eIF5AK50R plasmid eIF5A siRNA	聚乙烯亚胺 (非靶向)	-	2 次 / 周	NCT01435720
Mirna Therapeutics	MRX34	miR-34	脂质体 (非靶向)	-	1 次 / d	NCT01829971
Dicerna Pharmaceuticals	DCR-MYC	MYC	脂质体 (非靶向)	1 h	1 次 / 周	NCT02110563 NCT02314052
M.D. Anderson Cancer Center	siRNA-EPHA2-DOPC	EPHA2	脂质体 (非靶向)	-	2 次 / 周	NCT01591356

(周辛波 综述)