



Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики

Мотринчук А. Ш. ¹, Касимова А. Р. ^{1, 2}

¹ - ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
² - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

В данном обзоре описываются основы биосинтеза белка и процессы РНК-интерференции, рассматриваются полезные и уникальные свойства миРНК-терапии, её преимущества и недостатки в сравнении с другими методами сайленсинга генов, даётся краткий обзор техническим достижениям и модификациям миРНК-терапии, а также характеристика миРНК-зарегистрированных лекарственных средств и средств, находящихся на разных этапах клинических исследований.

Ключевые слова: миРНК; РНК-интерференция

Для цитирования: Мотринчук А. Ш., Касимова А. Р. Малая интерферирующая РНК: потенциал использования в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(1):3-13. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-46>. EDN: XVNITY

Поступила: 25.01.2024. В доработанном виде: 10.02.2024. Принята к печати: 11.03.2024. Опубликовано: 30.03.2024.

Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice

Aiten S. Motrinchuk ¹, Alina R. Kasimova ^{1, 2}

¹ - First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation
² - National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

This review describes the basics of protein biosynthesis and RNA interference processes, discusses the useful and unique properties of siRNA therapy, its advantages and disadvantages in comparison with other gene silencing methods, provides a brief overview of technical advances and modifications of siRNA therapy, and characterizes siRNA-registered drugs and agents at different stages of clinical trials.

Keywords: siRNA; RNA interference

For citations: Motrinchuk AS, Kasimova AR. Small interfering RNA: potential in real-world clinical practice. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(1):3-13. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-46>. EDN: XVNITY

Received: 25.01.2024. Revision received: 10.02.2024. Accepted: 11.03.2024. Published: 30.03.2024.

Введение / Introduction

Процесс биосинтеза белка происходит в ядре клетки и начинается с синтеза РНК на матрице ДНК. В результате этого процесса образуется матричная РНК, которая несёт информацию о генной структуре белка из ядра в цитоплазму, где на рибосомах происходит процесс трансляции-синтез бел-

ка на информационной матрице (матричной РНК). Таким образом в норме синтезируется белок, но существуют процессы, нарушающие биосинтез белка. Процессы, изменяющие биосинтез белка, изучались с момента открытия ДНК швейцарским врачом Фридрихом Мишером в 1869 году и последующего

описания её сложной двуспиральной структуры Уотсоном и Криком [1, 2]. В 1998 году американские учёные Эндрю Файер и Крейг Мелло открыли процесс РНК-интерференции, за что в 2006 были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины [3]. РНК-интерференция (*англ.* RNA interference; RNAi) — процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации матричной РНК при помощи малых молекул РНК. Процессы РНК-интерференции обнаружены в клетках эукариот: у животных, растений и грибов. Роль РНК-интерференции — это защита клеток от вирусов, паразитирующих генов (транспозонов), а также регуляция развития, дифференцировки и экспрессии генов организма. В настоящий момент РНК-интерференция — это технология посттранскрипционного подавления генов, с помощью которой сегодня создаются эффективные лекарственные средства [4].

Малые интерферирующие молекулы РНК (*англ.* small interfering RNA; siRNA) — это лекарственные средства, способные потенциально нацеливаться на экспрессию практически любого отдельного гена или белка, представляющего интерес, и воздействовать на мишени, которые могут оказаться недоступными для традиционных низкомолекулярных подходов. Уникальной отличительной особенностью данной технологии является то, что, зная последовательность гена-мишени, можно разработать подходящие миРНК, быстро оптимизировать и изготовить их.

Механизм, лежащий в основе лечения миРНК, включает нацеливание и инициирование прекращения транскрипции наиболее важных мРНК, которые кодируют основные патологические белки. Данная терапия может использоваться для лечения онкологии, многих орфанных заболеваний, наследственных болезней обмена веществ, гематологических и иммуноопосредованных, полигенных болезней, а также для лечения хронической неинфекционной патологии.

Первым зарегистрированным лекарственным средством миРНК стал патисиран — лекарственное средство для лечения наследственного транстиретино-опосредованного амилоидоза. За ним последовали гивосиран для лечения острой печёночной недостаточности, лумасиран и недосиран — средства для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа и инклисиран (семейная гиперхолестеринемия), вутрисиран — новое зарегистрированное средство для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (также известного как семейная амилоидная полинейропатия). Другие средства находятся в стадии разработки по различным показаниям к применению — от орфанных заболеваний до широко распространённых хро-

нических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и др.). Современные технологические достижения открывают путь к более широкому применению миРНК в клинической практике.

Механизм действия миРНК-терапии / Mechanism of action of siRNA therapy

миРНК-терапия основывается на процессе РНК-интерференции. Процесс РНК-интерференции начинается в цитоплазме с действия фермента Дайсер (эндорибонуклеаза Dicer), который разрезает длинные молекулы двуцепочечной РНК на короткие фрагменты порядка 21–25 нуклеотидов, называемые миРНК. Одна из 2 цепочек фрагмента называется «направляющей», эта одноцепочечная РНК далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC, в центре которого находится белок Аргонавт. Направляющая РНК в составе комплекса RISC комплементарно соединяется с молекулой матричной РНК и вызывает её разрезание белком Аргонавт [5]. Эти события приводят к подавлению экспрессии (сайленсингу) соответствующего гена и прекращению биосинтеза белка (см. рис. 1).

Это свойство позволяет использовать РНК-интерференцию в качестве инструмента для исследований с использованием культур клеток и живых организмов, так как синтетические двуцепочечные РНК, искусственно введённые извне в клетки, вызывают супрессию специфических целевых генов.

Преимущества и недостатки миРНК-терапии / Advantages and disadvantages of siRNA therapy

Терапия миРНК имеет преимущества перед другими терапевтическими подходами, включая способность специально разработанных миРНК потенциально воздействовать на любую матричную РНК и улучшение приверженности пациентов благодаря редкому введению лекарства, связанного с очень длительным периодом действия. После связывания с RISC миРНК защищены от деградации нуклеазой, что обеспечивает их длительное действие — пролонгированный эффект лекарственного средства [6]. миРНК не вносят необратимых изменений в геном и не вызывают привыкания к препарату. миРНК также позволяют воздействовать на редкие орфанные заболевания, для которых в настоящее время нет других методов эффективного лечения. У миРНК-терапии, как и у любого другого метода, имеются недостатки. Основными проблемами являются проблемы фармакокинетики и фармакодинамики, которые включают в себя адресное введение, плохое проникновение препарата к органу-мишени, а также быстрый метаболизм и элиминация (быстрый по-

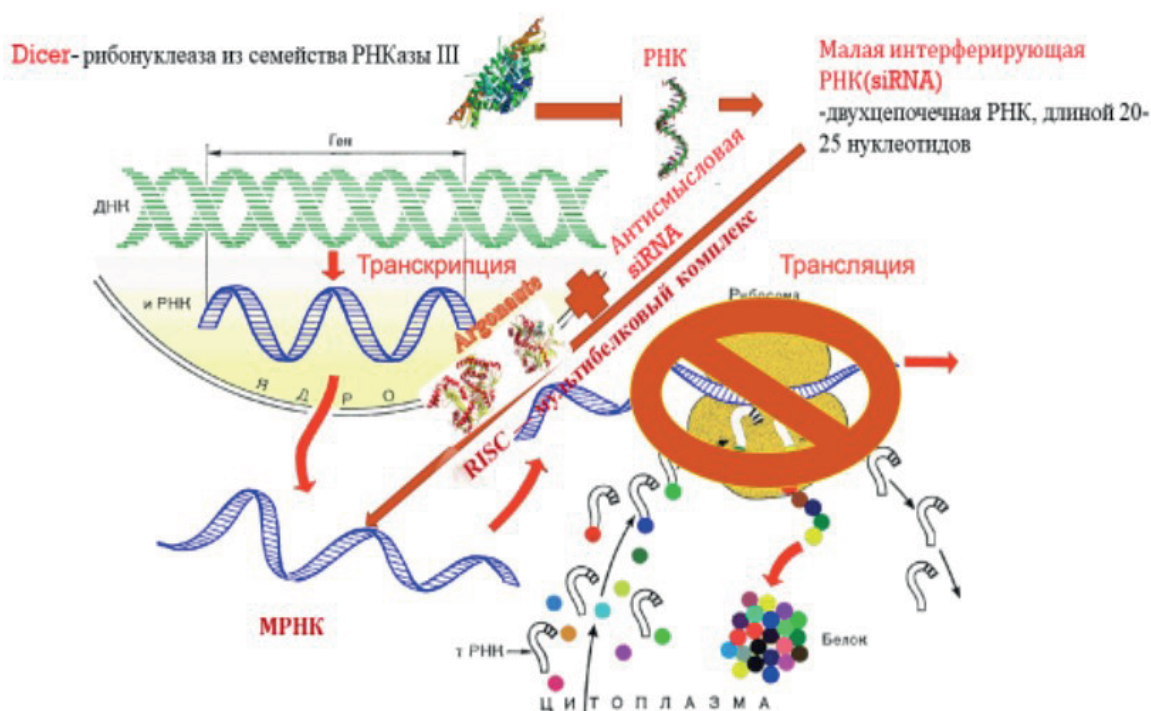


Рис. 1. Механизм РНК-интерференции
Figure 1. Mechanism of RNA interference

чечный клиренс и деградация нуклеазами), а также иммунная инактивация (стимуляция толл-подобных рецепторов и продукция цитокинов) и нецелевые эффекты (неполное сопряжение с матричной РНК). Эти проблемы были решены путём химической модификации миРНК и использованием различных систем доставки, повышающих биодоступность и стабильность, что позволило успешно внедрить препараты в клиническую практику.

На сегодняшний день большинство успешных стратегий с использованием миРНК направлено на заболевания печени и злокачественные опухоли [7, 8], так как в опухолевых участках и в печени миРНК могут накапливаться в концентрациях на 20–40% выше, чем в нормальной ткани [9]. Объясняется это тем, что после всасывания миРНК обычно быстро попадают в системный кровоток [10], их внутриклеточное место действия требует проникновения в сосудистый эндотелий, что ограничено анионным зарядом миРНК. Проникновение в эндотелий зависит от размера капиллярных пор, который является пределом максимального размера частиц. В печени имеются синусоидальные (прерывистые) капилляры, обеспечивающие обмен ма-

кромолекул и более лёгкий доступ для миРНК [11]. При этом миРНК могут накапливаться и в других местах с фенестрированными «негерметичными» капиллярами, например, в опухолях, где быстрый ангиогенез и прерывистость эндотелия способствуют проникновению. Накопление миРНК в печени и других местах с фенестрированными капиллярами также может привести к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР), когда терапевтической мишенью являются другие системные участки [12]. Опасение вызывает длительность действия лекарственного средства и сложность обратного развития НЛР. Но, если сравнивать миРНК с другими методами сайленсинга генов, например, с использованием антисмысловых олигонуклеотидов¹, преимущество миРНК становится очевидным. Антисмысловые олигонуклеотиды менее стабильны, чем миРНК, но проникают в клетки более эффективно, при этом вызывая развитие толерантности, что связано с увеличением транскрипции и продукции пре-мРНК после связывания антисмыслового олигонуклеотида с мРНК-мишенью. Это сокращает продолжительность их действия и требует более частого введения [13].

¹ Антисмысловые олигонуклеотиды — химически модифицированные одноцепочечные молекулы (8–50 нуклеотидов) — связываются с комплементарными специфическими мРНК посредством сопряжения оснований. Приводят к посттранскрипционному «глушению» генов либо за счёт сопряжения оснований и расщепления специфической мРНК РНКазой H, либо за счёт захвата целевой мРНК и блокирования взаимодействия с РНК-связывающими белками и, соответственно, трансляции мРНК.

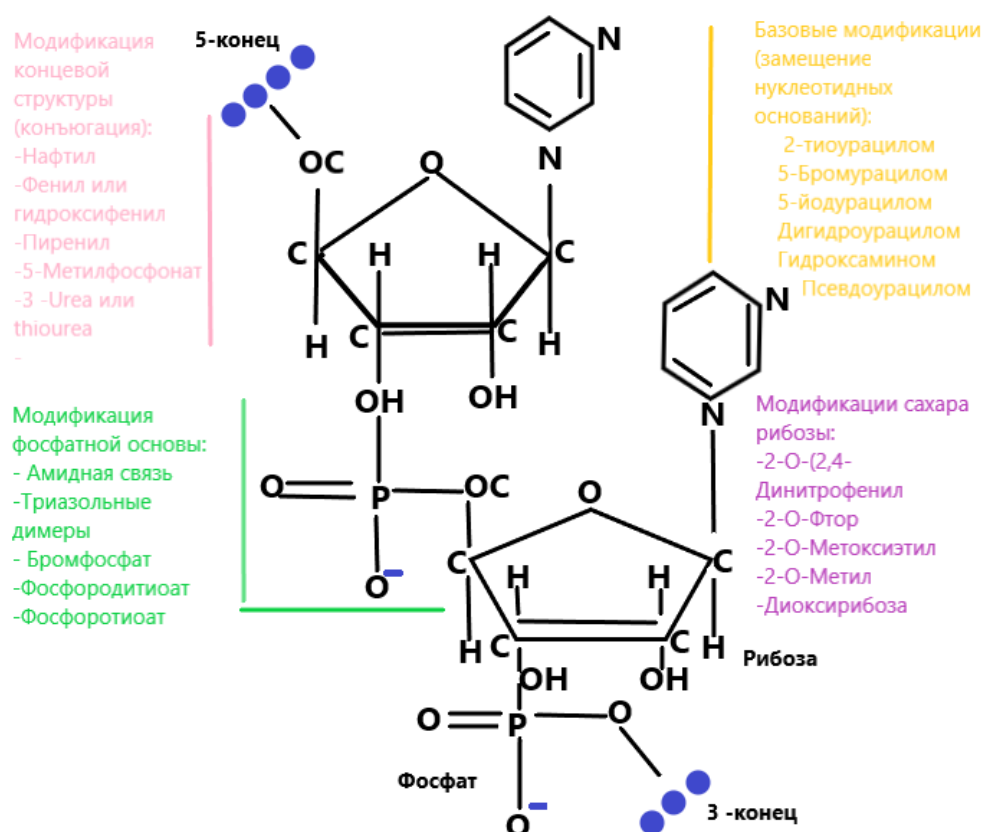


Рис. 2. Химические модификации малой интерферирующей РНК
Figure 2. Chemical modifications of small interfering RNA

Технологические достижения: модификации миРНК / Technological advances: siRNA modifications

Чтобы обеспечить подходящий фармакологический профиль для системной терапии и максимальную эффективность, необходимо модифицировать «голые» миРНК. Это достигается либо химической модификацией, либо использованием различных систем доставки для повышения стабильности и биодоступности миРНК.

Химическая модификация миРНК включает модификацию сахаров, фосфатной основы и оснований олигорибонуклеотидов, а также модификацию концевых участков и структуры дуплекса [14–19] (см. рис. 2).

Системы доставки миРНК / siRNA delivery systems

миРНК должны избегать клиренса в нецелевых органах и тканях, обладать способностью проникать в нужные ткани и клетки-мишени и взаимодействовать с ними, не вызывая вредных иммунных реакций и других НЛР [20], поэтому были разра-

ботаны специальные системы доставки: вирусные и невирусные (см. рис. 3).

Вирусные системы доставки миРНК используют целый ряд вирусных векторов, таких как ретровирусы, лентивирусы и аденовирусы, и обладают неотъемлемым преимуществом — высокой эффективностью трансфекции² клеток-мишеней [21]. Однако их эффективность и клиническое применение ограничены существующим иммунитетом реципиента к вирусным векторам, риском инициирования иммунного ответа в организме хозяина [22], что приводит к потере эффективности при последующем дозировании и неблагоприятным исходам, возможностью нежелательного встраивания в ДНК хозяина и затратами на производство безопасных векторов для использования человеком. В связи с этими ограничениями в настоящее время всё большее внимание уделяется невирусной доставке.

В настоящее время в терапии миРНК используются два невирусных метода доставки: конъюгация с лигандами, обеспечивающими более точечную доставку в нужные ткани и клетки, и инкапсуляция миРНК в везикулы [20].

² Трансфекция — это процесс доставки экзогенной ДНК или РНК в эукариотическую клетку.

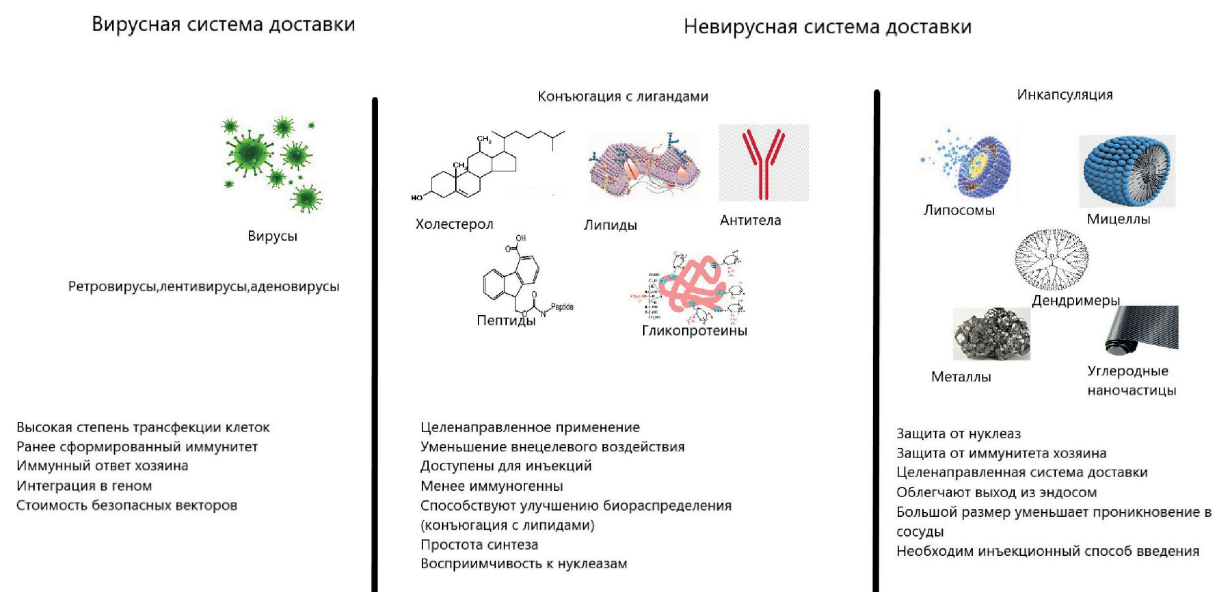


Рис. 3. Системы доставки миРНК

Figure 3. siRNA delivery systems

Лигандами для конъюгации являются: липофильные молекулы, пептиды, одноцепочечные олигонуклеотиды (аптамеры) и антитела [23]. Конъюгаты имеют естественные механизмы транспорта в клетку, усиливают фармакологические свойства миРНК, менее иммуногенны, высоко специфичны, быстро абсорбируются при внутривенном введении, имеют длительный период полураспада и низкую токсичность.

Внеклеточные везикулы являются эффективным эндогенным транспортом для переноса мРНК между клетками [24]. Этот подход успешно применяется для терапии миРНК, включая использование липосом, наномульсий, дендримеров и синтетических полимеров, а также наночастиц, полученных из металлов, оксидов металлов и материалов на основе углерода [21]. Наночастицы защищают миРНК от нуклеаз и воздействия иммунной системы хозяина, снижают почечный клиренс, способствуют эндоцитозу, опосредованному клеточному поглощению, обеспечивают возможность адресной доставки.

миРНК, одобренные для применения в мире / siRNAs approved for use worldwide

На данный момент в мире зарегистрированы 6 лекарственных средств миРНК терапии:

1. патисиран (2018 г.);
2. гивосиран (2019 г.);
3. лумасиран (2020 г.);
4. инклизисан (2021 г.);
5. вутрисиран (2022 г.);
6. недосиран (2023 г.).

Патисиран — первое лекарственное средство миРНК-терапии, нацеленное на транстиретин как дикого, так и мутантного типа и в настоящее время показан для внутривенного введения при полинейропатии (1 или 2 стадия) у пациентов с семейным транстиретиновым амилоидозом. Молекула патисирана представляет собой короткую двухцепную рибонуклеиновую кислоту (малую интерферирующую РНК), в которой ряд нуклеотидов модифицирован (расчётная доза: 300 мкг/кг — внутривенно 1 раз в сутки каждые 3 недели; максимальная доза — 30 мг).

Одна из цепей РНК препарата связывается с молекулой матричной РНК, считанной с гена TTR, что приводит к угнетению синтеза белка транстиретина. У пациентов, страдающих наследственной амилоидной полинейропатией в этом гене имеются мутации, которые приводят к патологической функции этого белка в печени, что и вызывает заболевание. Угнетение синтеза белка снижает его количество и имеет следствием уменьшение нарушений в нервной системе и в других органах.

Нежелательные лекарственные реакции патисирана: инфузионные реакции, снижение уровня витамина А (из-за снижения транстиретина), артралгия, диспепсия, одышка, повышенный риск инфекций, мышечные спазмы, периферические отёки и головокружение [25].

Вутрисиран — это миРНК, таргетированная против мРНК транстиретина мутантного и дикого типа, одобренная для лечения наследственного транстиретинового амилоидоза с полинейропатией (также известного как семейная амилоидная полинейропатия).

Вутрисиран — двухцепочечный конъюгат, заглушающий ген миРНК — GalNAc, который вызывает деградацию мутантной мРНК TTR и мРНК дикого типа посредством РНК-интерференции путём связывания и заглушения мРНК, кодирующей белок, вызывающий заболевание (транстиретин), что приводит к снижению уровня сывороточного белка TTR и отложений белка TTR в тканях [26]. Способ введения: подкожно 1 раз в 3 месяца.

Гивосиран — это миРНК, нацеленная на синтазу 1 аминоклевулиновой кислоты (ALAS1). Используется для лечения острой печёночной порфирии. При острой печёночной порфирии происходит повышение регуляции печёночной δ -аминоклевулиновой кислоты синтазы 1 (ALAS1), что приводит к накоплению токсичных промежуточных продуктов гема — порфобилиногена и δ -аминоклевулиновой кислоты (δ -ALA). Гивосиран ингибирует печёночный синтез ALAS1, снижая концентрацию порфобилиногена и δ -ALA [27].

Нежелательные лекарственные реакции: тошнота, реакции в месте введения.

Способ введения: подкожно.

Лумасиран — это миРНК, нацеленная на ген гидроксикислотной оксидазы 1 (HAO1). Препарат показан для лечения первичной гипероксалурии 1 типа. Первичная гипероксалурия 1-го типа характеризуется повышенным образованием оксалата в печени, который откладывается в виде кристаллов в почках и других органах, вызывая их повреждение и дисфункцию, вследствие мутации в гене AGT, кодирующем фермент гликолат-оксидазы, метаболизирующей глиоксидат до пировата

и глицина, что приводит к накоплению глиоксидата. Лумасиран снижает синтез печёночного фермента гликолат-оксидазы с последующим уменьшением синтеза оксалата уменьшением синтеза оксалата [28].

Нежелательные лекарственные реакции: реакции в месте введения.

Способ введения: подкожно.

Недосиран — это миРНК, нацеленная на ген лактатдегидрогеназы A (LDHA), предназначенная для лечения первичной гипероксалурии 1 типа у пациентов с относительно сохранной функцией почек [28].

Способ введения: подкожно.

Инклисиран — это миРНК, таргетированная против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинного типа 9 (PCSK9), назначаемая в дополнение к диете и максимально переносимой дозе статинов с целью дополнительного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или клиническим атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием [29].

Рекомендуемая доза инклисирана составляет 284 мг в виде 1-кратной подкожной инъекции 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев.

Способ введения: подкожно в область живота.

Ещё 3 лекарственных средства миРНК находятся на III фазе клинических исследований (см. табл. 1), 14 — на II фазе (см. табл. 2), ещё 5 проходят I фазу (см. табл. 3) испытаний в сумме по 12 нозологиям.

Таблица 1. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки III фаза
Table 1. Drugs using siRNA: in phase III development

Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
Фитусиран (ALN-AT3, Alnylam Pharmaceuticals / Sanofi)	Гемофилия A/B	Антитромбин; печень	Фаза III / продолжается	Остов (PsT [6]), сахар (2'-OMe [23], 2'-OF [21]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT03549871; NCT03417102; NCT03417245
Тиванизиран (SYL1001, Sylentis Pharmaceuticals)	Синдром сухого глаза	Рецептор TRPV1; глаз	Фаза III / продолжается	Отсутствует; голая миРНК; глазные капли для местного применения	NCT03108664; NCT04819269
Тепразиран (QPI-1002, Quark Pharmaceuticals)	Профилактика острого повреждения почек	p53; почки	Фаза III / прекращена	Сахар (2'-OMe [19]); голая миРНК; внутривенная инфузия	NCT03510897

Таблица 2. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки II фаза Table 2. Drugs using siRNA: in phase II development					
Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]): система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
ARO-AAT (Arrowhead Pharmaceuticals)	Дефицит альфа-1 антитрипсина	Альфа-1 антитрипсин; печень	Фаза II / продолжается	Основа (Ps-T [6]), сахар (2'-OMe [31], 2'-OF [11]); конъюгат GalNAC; внутривенная инъекция	NCT03362242; NCT03946449; NCT03945292
Белчесиран (Dicerna Pharmaceuticals)	Дефицит альфа-1 антитрипсина	Альфа-1 антитрипсин; печень	Фаза II / продолжается	Основа (Ps-T [6], MeP [1]), сахар (2'-OMe [39], 2'-OF [15]); конъюгат GalNAC; внутривенная инъекция	NCT04174118; NCT04764448; NCT05146882
Олпасиран (AMG 890, Amgen Biopharmaceuticals)	Гиперхолестеринемия	Аполипопротеины (A); печень	Фаза II / продолжается	Основа (Ps-T [7]), сахар (2'-OMe [30], 2'-OF [11]), основание (дезоксикаденозин [1]); конъюгат GalNAC; внутривенная инъекция	NCT04987320; NCT04270760
Зилебезиран (ALN-AGT01, Alnylam Pharmaceuticals)	Гипертония	Ангитензиноген; печень	Фаза II / продолжается	Основа (Ps-T [6]), сахар (2'-OMe [36], 2'-OF [7]); основание (тимидин [1]); конъюгат GalNAC; внутривенная инъекция	NCT03934307; NCT04936035; NCT05103332
siG12D (Silenseed)	Рак поджелудочной железы	Онкоген KRAS G12D; опухоль	Фаза II / продолжается	Отсутствует; мини-биоразлагаемая полимерная матрица (LODER™); Доставка IL по рекомендациям США	NCT01188785; NCT01676259
Atu027 (Silence Therapeutics)	Распространённые солидные опухоли	Протеинкиназа N3; эндотелий сосудов	Фаза II / завершена	Сахар (2'-OMe [нераскрыто]); липосомальные частицы; внутривенная инфузия	NCT00938574; NCT01808638
TKM-PLK1 (TKM 080301, Arbutus Biopharma)	Распространённые солидные опухоли	Белок поло-подобной киназы; опухоль	Фаза II / завершена	Сахар (2'-OMe [нераскрыто]); LNP; внутривенная инфузия	NCT01437007; NCT02191878; NCT01262235
Бамосиран (SYL040012, Sylentis Pharmaceuticals)	Глаукома	2-адренергический рецептор; глаз	Фаза II / завершена	Термини (5'-тимидин [4]); голая миРНК; глазные капли для местного применения	NCT02250612
Цемдисиран (ALN-CC5, Alnylam Pharmaceuticals)	Заболевания, опосредованные компонентом	Комплемент C5; печень	Фаза II / продолжается	Остов (Ps-T [6]), сахар (2'-OMe [27], 2'-OF [17]), окончания (5'-тимидин [2]); конъюгат GalNAC; внутривенные инъекции	NCT03841448; NCT03303313
ND-L02-s0201 (BMS-986263, Бристоль-Майерс Сквибб)	Идиопатический лёгочный фиброз и фиброз печени	HSP47; лёгкие и печень	Фаза II / продолжается	Нераскрыто; липидные наночастицы, конъюгированные с ретиноидами; внутривенная инфузия	NCT01858935; NCT0227459; NCT03241264; NCT03538301
Коцираниб (STR705, мирнаомика)	Гипертрофические рубцы / келоиды	TGF 1 и COX-2; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / завершена	нераскрыто; сополимер гистидина и лизина в наночастицах; инъекция IL	NCT02956317

Таблица 2. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки II фаза Table 2. Drugs using siRNA: in phase II development					
Название лекарственного средства	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
RXI-109 (RXI Pharmaceuticals)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / завершена	Нераскрыто; соединение с самоотправляющейся миРНК; инъекция IL	NCT01780077; NCT01640912; NCT02079168; NCT02030275
BMT101 (Hugel Pharma)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / продолжается	Нераскрыто; соединение миРНК, модифицированное холестерином; инъекция IL	NCT03133130; NCT04012099
OLX10010 (Olix Pharmaceuticals)	Гипертрофические рубцы / келоиды	CTGF; рубцовая / келоидная ткань	Фаза II / продолжается	Основа (PsT [4]), сахар (2'-O MoE [25]); соединение миРНК, модифицированное холестерином; инъекция IL	NCT03569267; NCT04877756

Таблица 3. Лекарственные средства с использованием миРНК: на стадии разработки I фаза Table 3. Drugs using siRNA: in phase I development					
Название ЛС	Болезнь	Мишень	Статус	Химические модификации (тип [количество]); система доставки; способ введения	Идентификатор клинического исследования
ALN-VSP02 (Alnylam Pharmaceuticals)	Распространённые солидные опухоли	VEGF-A и KSP; опухоль	Фаза I / завершена	миРНК 1 (VEGF-A): Остов (PsT [2]), сахар (2'-OMe [9]); миРНК 2 (KSP): Остов (PsT [2]), сахар (2'-OMe [11]); основание (тимидин [4]); LNP; внутривенная инфузия	NCT01158079; NCT00882180
миРНК EprA2 (EPHARNA, онкологический центр доктора медицинских наук Андерсона)	Распространённые или рецидивирующие солидные опухоли	TK рецептора EprA2; опухоль	Фаза I / продолжается	нераскрыто; LNP; внутривенная инфузия	NCT01591356
CEQ508 (Adhera Therapeutics)	Семейный аденоматозный полипоз	-катенин; слизистая оболочка кишечника	Фаза I / завершена	Нераскрытый; живой носитель Escherichia coli; вводимый перорально	-
SLN124 (Silence Therapeutics)	Железонасыщенные анемии	TMPRSS6; печень	Фаза I / продолжается	Сахар (2'-OMe [нераскрыто], 2'-ОФ [нераскрыто]); конъюгат GalNAc; внутривенная инъекция	NCT04559971; NCT04718844
ALN-HSD (Alnylam Pharmaceuticals)	Неалкогольный стеатогепатит	HSD17B13; печень	Фаза I / продолжается	нераскрыто; конъюгат GalNAc; пероральная инъекция	NCT04565717

Выводы / Conclusions

Открытие РНК-интерференции в 1998 г. позволило разработать миРНК-лекарственные средства, способные нацеливаться на экспрессию практически любого отдельного гена или белка. Первоначально разработанные миРНК сталкивались с проблемами доставки лекарственного средства из-за технологических проблем и фармакологических барьеров внутренней биологической среды человека. Сейчас достижения в области молекулярной биотехнологии позволили разработать химически

модифицированные миРНК с новыми стратегиями доставки.

На данный момент миРНК-терапия является самым перспективным и широко используемым методом «глушения» генов. Одобрены для применения 6 лекарственных средств для 4 нозологий: патисиран, гивосиран, лумасиран, инклизипан, вутрисипан, недосиран. 3 лекарственных средства находятся на III фазе клинических исследований, 14 — на II фазе, ещё 5 проходят I фазу испытаний в сумме по 12 нозологиям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Мотринчук А. Ш. — написание текста; Касимова А. Р. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мотринчук Айтэн Шерифовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

РИНЦ SPIN-код: 3131–4385

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

Participation of authors. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Motrinchuk ASH — text writing; Kasimova AR — text writing, editing, article design.

ABOUT THE AUTHORS

Aiten S. Motrinchuk — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: aitesha555@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2863-792X>

Alina R. Kasimova — PhD, associate professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov; Clinical pharmacologist of the Department of Clinical Pharmacology, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

RSCI SPIN-code: 3131–4385

Литература/References

1. Dahm R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol.* 2005 Feb 15;278(2):274-88. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.11.028.
2. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953 Apr 25;171(4356):737-8. doi: 10.1038/171737a0.
3. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 1998 Feb 19;391(6669):806-11. doi: 10.1038/35888.
4. Liu Y, Liu J, Quimbo A, Xia F, Yao J, Clamme JP, Zabudoff S, Zhang J, Ying W. Anti-HSP47 siRNA lipid nanoparticle ND-L02-s0201 reverses interstitial pulmonary fibrosis in preclinical rat models. *ERJ Open Res.* 2021 Jun 7;7(2):00733-2020. doi: 10.1183/23120541.00733-2020.
5. Sheu-Gruttadauria J, MacRae IJ. Structural Foundations of RNA Silencing by Argonaute. *J Mol Biol.* 2017 Aug 18;429(17):2619-2639. doi: 10.1016/j.jmb.2017.07.018.
6. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):41-51. doi: 10.1056/NEJMoa1609243.
7. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, Bissell DM, Bonkovsky HL, Windyga J, Anderson KE, Parker C, Silver SM, Keel SB, Wang JD, Stein PE, Harper P, Vassiliou D, Wang B, Phillips J, Ivanova A, Langendonk JG, Kauppinen R, Minder E, Horie Y, Penz C, Chen J, Liu S, Ko JJ, Sweetser MT, Garg P, Vaishnav A, Kim JB, Simon AR, Gouya L; ENVISION Investigators. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147.
8. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1520-1530. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
9. Leng Q, Woodle MC, Mixson AJ. Targeted Delivery of siRNA Therapeutics to Malignant Tumors. *J Drug Deliv.* 2017;2017:6971297. doi: 10.1155/2017/6971297.
10. Huang Y, Hong J, Zheng S, Ding Y, Guo S, Zhang H, Zhang X, Du Q, Liang Z. Elimination pathways of systemically delivered siRNA. *Mol Ther.* 2011 Feb;19(2):381-5. doi: 10.1038/mt.2010.266.
11. Lau S, Graham B, Cao N, Boyd BJ, Pouton CW, White PJ. Enhanced extravasation, stability and in vivo cardiac gene silencing via in situ siRNA-albumin conjugation. *Molecular Pharmaceutics.* 2012;9(1):71-80. doi: 10.1021/mp2002522.
12. Sun Y, Zhao Y, Zhao X, Lee RJ, Teng L, Zhou C. Enhancing the Therapeutic Delivery of Oligonucleotides by Chemical Modification and Nanoparticle Encapsulation. *Molecules.* 2017; 22(10):1724. <https://doi.org/10.3390/molecules22101724>.
13. Cedillo I, Chreng D, Engle E, Chen L, McPherson AK, Rodriguez AA. Synthesis of 5'-GalNAc-Conjugated Oligonucleotides: A Comparison of Solid and Solution-Phase Conjugation Strategies. *Molecules.* 2017 Aug 15;22(8):1356. doi: 10.3390/molecules22081356.
14. Selvam C, Mutisya D, Prakash S, Ranganna K, Thilagavathi R. Therapeutic potential of chemically modified siRNA: Recent trends. *Chem Biol Drug Des.* 2017 Nov;90(5):665-678. doi: 10.1111/cbdd.12993.
15. Amarzguioui M, Holen T, Babaie E, Prydz H. Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 15;31(2):589-95. doi: 10.1093/nar/gkg147.
16. Wu J, Yang J, Cho WC, Zheng Y. Argonaute proteins: Structural features, functions and emerging roles. *J Adv Res.* 2020 Apr 29;24:317-324. doi: 10.1016/j.jare.2020.04.017.
17. Anderson BR, Muramatsu H, Nallagatla SR, Bevilacqua PC, Sansing LH, Weissman D, Karikó K. Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation. *Nucleic Acids Res.* 2010 Sep;38(17):5884-92. doi: 10.1093/nar/gkq347.
18. Selvam C, Mutisya D, Prakash S, Ranganna K, Thilagavathi R. Therapeutic potential of chemically modified siRNA: Recent trends. *Chem Biol Drug Des.* 2017 Nov;90(5):665-678. doi: 10.1111/cbdd.12993.
19. Bramsen JB, Laursen MB, Damgaard CK, Lena SW, Babu BR, Wengel J et al. Improved silencing properties using small internally segmented interfering RNAs. *Nucleic Acids Research.* 2007;35(17):5886-5897. doi: 10.1093/nar/gkm548.
20. Cheng CJ, Tietjen GT, Saucier-Sawyer JK, Saltzman WM. A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Apr;14(4):239-47. doi: 10.1038/nrd4503.
21. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials (Basel).* 2017 Apr 5;7(4):77. doi: 10.3390/nano7040077.

22. Bryson TE, Anglin CM, Bridges PH, Cottle RN. Nuclease-Mediated Gene Therapies for Inherited Metabolic Diseases of the Liver. *Yale J Biol Med.* 2017 Dec 19;90(4):553-566.
23. Chernikov IV, Vlassov VV, Chernolovskaya EL. Current Development of siRNA Bioconjugates: From Research to the Clinic. *Front Pharmacol.* 2019 Apr 26;10:444. doi: 10.3389/fphar.2019.00444.
24. Buck AH. Cells choose their words wisely. *Cell.* 2022 Mar 31;185(7):1114-1116. doi: 10.1016/j.cell.2022.03.010.
25. Urits I, Swanson D, Swett MC, Patel A, Berardino K, Amgalan A, Berger AA, Kassem H, Kaye AD, Viswanath O. A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther.* 2020 Dec;9(2):301-315. doi: 10.1007/s40120-020-00208-1.
26. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, Garg P, Vaishnaw AK, Sweetser MT, Robbie GJ, Vest J. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Feb;109(2):372-382. doi: 10.1002/cpt.1974.
27. Syed YY. Givosiran: A Review in Acute Hepatic Porphyria. *Drugs.* 2021 May;81(7):841-848. doi: 10.1007/s40265-021-01511-3.
28. Forbes TA, Brown BD, Lai C. Therapeutic RNA interference: A novel approach to the treatment of primary hyperoxaluria. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jun;88(6):2525-2538. doi: 10.1111/bcp.14925.
29. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong XB. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol.* 2021 Jul;189:114432. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114432.