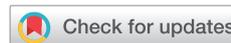


УДК 577.113:577.218

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-157-171>

Обзор | Review



## Применение терапевтических нуклеиновых кислот и интерференции РНК для создания средств персонализированной медицины

И.П. Шиловский<sup>1,✉</sup>, Г.Б. Пасихов<sup>1</sup>, В.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, И.А. Кофиади<sup>1</sup>,  
М.В. Попова<sup>1,3</sup>, П.А. Струева<sup>1,4</sup>, М.Р. Хаитов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115522, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Шиловский Игорь Петрович; [igorshilovski@gmail.com](mailto:igorshilovski@gmail.com); [ip.shilovsky@nrcki.ru](mailto:ip.shilovsky@nrcki.ru)

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Малые интерферирующие РНК (миРНК) относятся к типу терапевтических нуклеиновых кислот, направленных на подавление экспрессии патогенетически значимых генов посредством механизма интерференции РНК. Однако потенциал препаратов на основе миРНК и их клиническое применение остаются ограниченными, что связано с проблемами биодоступности и иммуногенности миРНК, а также несовершенством систем доставки.

**ЦЕЛЬ.** Обобщить основные достижения в области создания лекарственных препаратов на основе миРНК, в том числе систем их доставки, рассмотреть итоги клинических исследований и обозначить перспективы разработки препаратов данной группы.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Рассмотрены молекулярные основы РНК-интерференции, особенности разработки миРНК и методы их эффективной доставки. Представлены сведения о системах доставки нуклеиновых кислот до клеток-мишеней. Наиболее перспективны невирусные системы доставки: липосомы, экзосомы, наночастицы, полимеры, клеточно-проникающие пептиды и системы с лигандом GalNAc. К основным преимуществам перечисленных систем доставки относятся простота получения комплексов с нуклеиновыми кислотами, возможность модификации и функционализации систем доставки, благоприятный профиль безопасности, способность прохождения биологических барьеров, тропизм к тканям-мишеням. Обобщены результаты клинических исследований за последние несколько лет миРНК-препаратов для лечения метаболических нарушений, инфекционных, онкологических и наследственных заболеваний, патологий органов зрения, почек, печени. Особое внимание уделено препаратам на основе миРНК, которые проходят клинические исследования (более 10 препаратов), а также одобренным для клинического применения (6 препаратов), в том числе первому зарегистрированному российскому препарату на основе миРНК – МИР 19.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Препараты миРНК – перспективные средства персонализированной медицины, демонстрирующие возможности для терапии широкого спектра различных патологий. Дальнейшие исследования препаратов данной группы должны быть направлены на совершенствование технологии получения молекул миРНК – для увеличения биодоступности и периода полувыведения – и систем их доставки в целевые клетки – для снижения риска токсичности и повышения эффективности.

**Ключевые слова:** терапевтические нуклеиновые кислоты; интерференция РНК; малые интерферирующие РНК; миРНК; персонализированная медицина; системы доставки РНК; GalNAc; клеточно-проникающие пептиды; клинические исследования; безопасность препаратов миРНК; эффективность препаратов миРНК

**Для цитирования:** Шиловский И.П., Пасихов Г.Б., Смирнов В.В., Кофиади И.А., Попова М.В., Струева П.А., Хаитов М.Р. Применение терапевтических нуклеиновых кислот и интерференции РНК для создания средств персонализированной медицины. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(2):157–171. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-157-171>

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10031.

**Потенциальный конфликт интересов.** М.Р. Хаитов – заместитель главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» (с 2021 г.). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Application of therapeutic nucleic acids and RNA interference to create products for personalised medicine

Igor P. Shilovskiy<sup>1,✉</sup>, George B. Pasikhov<sup>1</sup>, Valery V. Smirnov<sup>1,2</sup>, Ilya A. Kofidi<sup>1</sup>, Maïia V. Popova<sup>1,3</sup>, Polina A. Strueva<sup>1,4</sup>, Musa R. Khaitov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> National Research Center–Institute of Immunology, 24 Kashirskoe Hwy, Moscow 115522, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117513, Russian Federation

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Igor P. Shilovskiy; [igorshilovski@gmail.com](mailto:igorshilovski@gmail.com); [ip.shilovsky@nrcii.ru](mailto:ip.shilovsky@nrcii.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Small interfering RNAs (siRNAs) are among the most promising types of therapeutic nucleic acids aiming at the inhibition of pathogenetically relevant gene expression through the RNA interference mechanism. However, the limited bioavailability and immunogenicity of siRNAs and imperfect delivery systems hinder the clinical potential and applicability of siRNA medicinal products.

**AIM.** This study aimed to summarise recent advances in the development of siRNA medicinal products and the corresponding delivery systems, review clinical trial results, and outline future development prospects for these medicinal products.

**DISCUSSION.** This article covers the molecular mechanisms underlying RNA interference, the considerations for siRNA development, and the techniques for effective siRNA delivery. The article dwells upon various systems for nucleic acid delivery to targeted cells. The most promising delivery systems are non-viral systems, including liposomes, exosomes, nanoparticles, polymers, cell-penetrating peptides, and GalNAc ligands. Their main advantages include their ease of complexation with nucleic acids, modification and functionalisation

potential, favourable safety profile, ability to cross biological barriers, and tropism to target tissues. The article summarises the information that has accumulated over the past few years in clinical trials of siRNA medicinal products for a range of conditions, including metabolic disorders, infections, and cancers, as well as hereditary, ophthalmic, renal, and hepatic diseases. Special attention is paid to siRNA medicinal products undergoing clinical trials (over 10 products) and approved for clinical use (6 products, including MIR 19, the first authorised Russian siRNA medicinal product).

**CONCLUSION.** Ultimately, siRNA medicinal products are a promising tool for personalised medicine, exhibiting therapeutic potential for a wide range of pathological conditions. Further studies of siRNA medicinal products should aim at improving siRNA production technology to increase their bioavailability and half-life period. In addition, these studies should aim at enhancing delivery systems for these products to mitigate toxicity risks and maximise efficacy.

**Keywords:** therapeutic nucleic acids; RNA interference; small interfering RNA; siRNA; personalised medicine; RNA delivery systems; GalNac; cell-penetrating peptides; clinical trials; safety of siRNA medicinal products; efficacy of siRNA medicinal products

**For citation:** Shilovskiy I.P., Pasikhov G.B., Smirnov V.V., Kofiadi I.A., Popova M.V., Strueva P.A., Khaitov M.R. Application of therapeutic nucleic acids and RNA interference to create products for personalised medicine. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(2):157–171. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-157-171>

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-45-10031).

**Disclosure.** M.R. Khaitov has been a Deputy Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия количество новых лекарственных препаратов, в состав которых в качестве фармацевтических субстанций входят нуклеиновые кислоты (НК), существенно выросло. Благодаря высокой специфичности, функциональному разнообразию и низкой токсичности терапевтические НК имеют значительные перспективы использования в медицине [1]. Терапевтические НК могут отличаться по структуре, стабильности в организме, механизму действия и др. Согласно экспертному мнению среди терапевтических НК наиболее перспективными являются молекулы малых интерферирующих РНК (миРНК) – двухцепочечные молекулы РНК размером 21–25 пар нуклеотидов (пн), способные специфично подавлять экспрессию генов по механизму интерференции РНК [2].

Существует множество заболеваний, которые на данный момент не поддаются лечению низкомолекулярными препаратами и моноклональными антителами, что обусловлено крайне затруднительным поиском биомишеней, по отношению к которым препарат обладал бы высокой активностью, сродством и специфичностью. В то же время любой интересующий ген может стать мишенью для миРНК – для этого необходимо выбрать только правильную нуклеотидную последовательность внутри целевой мРНК. Препараты миРНК могут оказаться эффективным средством для проведения персонализированной терапии,

к тому же они требуют существенно меньше времени на разработку.

Цель работы – обобщить основные достижения в области создания лекарственных препаратов на основе миРНК, в том числе систем их доставки, рассмотреть итоги клинических исследований и обозначить перспективы разработки препаратов данной группы.

Поиск публикаций по разработке и клиническим исследованиям препаратов на основе миРНК был выполнен по базам данных PubMed, eLibrary, clinicaltrials.gov за период 2009–2024 гг.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Молекулярный механизм интерференции РНК

Механизм интерференции РНК включает два этапа – этап инициации и эффекторный этап. На первом этапе основная роль принадлежит ферменту Dicer, который находится в цитоплазме и разрезает крупные молекулы двухцепочечной РНК на короткие фрагменты – миРНК. На втором этапе миРНК соединяются с белковыми факторами, образуя мультисубъединичный сайленсинговый комплекс RISC (RNA-induced silencing complex). В состав комплекса входит белок Ago, который расплетает двойную спираль миРНК, при этом направляющая (антисмысловая) цепь остается в комплексе и обеспечивает специфичность взаимодействия с мРНК-мишенью. После связывания

с целевой мРНК комплекс RISC осуществляет ее разрезание, а в дальнейшую деградацию вовлекаются экзонуклеазы клетки [1]. После разрезания мРНК целевого гена антисмысловая цепь миРНК в составе RISC может осуществлять деградацию новой копии мРНК и т.д. Благодаря такой цикличности одна молекула миРНК способна катализировать разрушение большого количества мРНК, что делает механизм интерференции очень эффективным в подавлении активности целевых генов [3].

Учитывая то, что интерференция РНК – это ферментативный процесс, молекулы миРНК являются более эффективными в сравнении с другими терапевтическими НК (антисмысловые олигонуклеотиды, аптамеры, ДНК-ловушки и др.), в механизме которых не задействованы ферменты [1]. Использование синтезированных миРНК (~21 пн) с заданной последовательностью позволяет избежать процессинга ферментом Dicer, в результате чего они сразу же включаются в комплекс RISC и осуществляют специфическое подавление экспрессии гена-мишени [1]. Благодаря относительной простоте и доступности прямого химического синтеза миРНК эту технологию активно используют для создания лекарственных препаратов нового поколения.

Двухцепочечные молекулы миРНК более устойчивы в биологических средах в сравнении с другими терапевтическими РНК-олигонуклеотидами, которые, как правило, представлены лишь одной цепью (рибозимы, EGS, U1-адапторы и мРНК). К тому же для увеличения их устойчивости и эффективности разработаны разные способы модификации нуклеотидов [1, 4].

Действие миРНК основано на полном сопряжении оснований с мРНК-мишенью, в то время как низкомолекулярные препараты и моноклональные антитела должны распознавать определенную пространственную конформацию белков-мишеней. Благодаря этому разработка препаратов миРНК занимает меньше времени и может оказаться весьма эффективной [5].

### Способы доставки миРНК

Одно из главных препятствий, ограничивающих широкое применение терапевтических НК, включая миРНК, – это сложность доставки в целевые клетки. Известно, что миРНК самопроизвольно не проникают в цитоплазму клеток, поэтому для их доставки используют векторы (или носители). Вирусные средства доставки НК основаны на использовании ретровирусов, аденоассоциированных вирусов, аденовирусов и др. К невирусным векторам относятся липосомы,

экзосомы, наночастицы различной природы, катионные полимеры, пептиды и др. [1, 6]. В настоящее время наибольшее предпочтение среди разработок препаратов миРНК отдаются именно невирусным векторам.

Липосомы широко используются для доставки НК, в частности, миРНК. Наиболее часто применяют липосомы, состоящие из катионных и/или амфифильных липидов и холестерина. Широкое использование липосом в качестве векторов объясняется простотой образования комплексов с НК, высокой эффективностью доставки в клетки-мишени, а также возможностью функционализации их поверхности различными специфическими к целевым клеткам лигандами, что повышает тропизм к тканям. В настоящее время зарегистрировано не менее трех РНК-препаратов, содержащих липосомы в качестве системы доставки: BNT162b2 (Pfizer), мРНК-1273 (Moderna) и препарат миРНК патисиран (Alnylam Pharmaceuticals) [1, 7].

Экзосомы – везикулы липидного бислоя, секретирующиеся эукариотическими клетками, могут выступать в качестве потенциальных систем доставки. Они обладают более благоприятным в сравнении с липосомами профилем безопасности и могут проходить через биологические барьеры, такие как гематоэнцефалический барьер. В настоящее время несколько препаратов на основе экзосом проходят КИ, в том числе разработки компаний Codiak Biosciences и Evox Therapeutics [1, 8].

В качестве систем доставки препаратов считаются перспективными носители на основе наночастиц различной природы, например гибридные наночастицы, включающие в свой состав липиды, полимеры и пептиды [6], наночастицы золота [6], диоксида кремния и др. [1, 7].

Полимерные системы доставки имеют ряд характерных преимуществ, в том числе в сравнении с липосомами. Они менее иммуногенны и легко модифицируются, за счет чего формируются прогнозируемые физико-химические свойства итогового препарата, такие как общий заряд, молекулярная масса, гидрофильные/гидрофобные свойства, возможность биодеградации и стабильность. Это позволяет регулировать растворимость, тропность и в целом фармакокинетику лекарственного средства. Полиэтиленимин и его различные химические производные стали применяться как первые полимеры-носители НК [1].

Подходы, направленные на химическую модификацию НК, позволили повысить стабильность препаратов, а также конъюгировать миРНК с клеточно-специфическими лигандами.

Наиболее популярным лигандом для конъюгации миРНК является N-ацетил-D-галактозамин (GalNAc), производное сахара галактозы, которое связывается с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR) с высокой аффинностью и специфичностью. Эти рецепторы гиперэкспрессированы на поверхности гепатоцитов (около 500000 молекул на клетку), что может обеспечить высокий уровень проникновения НК в клетки-мишени даже при однократном введении комплекса GalNAc-миРНК. Конъюгаты GalNAc-миРНК характеризуются приемлемым профилем безопасности, высокой длительностью действия и возможностью оптимизации схемы введения за счет снижения числа инъекций. В настоящее время система GalNAc-миРНК часто используется для создания препаратов против патологий печени (гивосиран, лумасиран, инклизасиран, вутрисиран и недосиран) [1, 9].

В качестве перспективных систем доставки могут использоваться клеточно-проникающие пептиды (cell-penetrating peptides, CPP), как природные (мелиттин, кателицидин и пр.), так и синтетические. CPP имеют размер 5–30 аминокислот, при этом в их составе присутствует значительное количество основных аминокислот (аргинин и лизин), которые обеспечивают положительный заряд в водных растворах при физиологическом pH. Обычно CPP имеют амфипатичную структуру, в результате чего часть пептида обладает гидрофобными свойствами, а другая – гидрофильными. CPP способны проникать внутрь клетки-мишени, транспортируя в цитоплазму различные терапевтические молекулы, включая НК [10, 11].

Ранее авторами данной статьи был описан катионный дендримерный пептид LTP, богатый остатками аргинина и лизина [12], с помощью которого осуществляли доставку молекул миРНК, направленных против генов, кодирующих провоспалительные цитокины IL-4 и IL-13, в клетки респираторного тракта мышей с индуцированным аллергическим ринитом [13]. При помощи пептида LTP также доставляли молекулы миРНК, активные в отношении гена *Stat3*, вовлеченного в нейтрофильное воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме [14]. Разветвленный (дендримерный) пептид KK-46 был использован в качестве носителя молекул миРНК, направленных против геномной РНК вируса SARS-CoV-2 [1, 15].

Таким образом, применение невирусных систем доставки миРНК (липосомы, экзосомы, наночастицы, полимеры, GalNAc, CPP) позволило использовать технологии интерференции РНК для создания препаратов нового поколения.

## Препараты на основе миРНК в клинических исследованиях

В настоящее время на этапе клинических испытаний (КИ) находится значительное количество миРНК-содержащих препаратов (табл. 1), которые предназначены для лечения заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, инфекционных, онкологических и наследственных заболеваний, а также патологий почек, печени, органов зрения, кожных покровов и др. [16].

### Лечение заболеваний, связанных с нарушением метаболизма

Препарат цемдисиран (cemdisiran, ALN-CC5, Alnylam Pharmaceuticals) направлен на лечение патологий печени. Препарат представляет собой конъюгат GalNAc и миРНК, нацеленный на инактивацию белка комплемента 5 (C5) [16]. Цемдисиран предназначен для лечения редких угрожающих жизни комплемент-опосредованных заболеваний, к которым относятся пароксизмальная ночная гемоглобинурия, IgA-нефропатия, атипичный гемолитико-уремический синдром и генерализованная миастения гравис. Снижение уровня циркулирующего белка C5 подавляет активацию терминального пути комплемента, что предотвращает образование мембранного атакующего комплекса и высвобождение анафилатоксина C5a [16]. Ранние этапы КИ выявили быстрое и устойчивое подавление C5, сохраняющееся до 13 мес. после курса введения препарата [17]. При проведении КИ фазы II изучалось влияние препарата на уровень протеинурии у взрослых с IgA-нефропатией. Результаты исследования показали, что применение цемдисирана приводит к стабильному улучшению состояния пациентов по уровню протеинурии, а также хорошо переносится пациентами [18].

Препарат фитузиран (fitusiran, ALN-AT3SC, Alnylam Pharmaceuticals) предназначен для лечения гемофилии А и В. Представляет собой конъюгат GalNAc-миРНК, нацеленный на мРНК гена *SERPINC1* белка антитромбина [16]. Под влиянием препарата происходит уменьшение синтеза антитромбина и увеличивается уровень тромбина, что способствует предотвращению кровотечений, связанных с нарушениями коагуляции. В ходе КИ фаз I и II использование фитузирана приводило к значительному дозозависимому снижению уровня антитромбина [19]. В настоящее время продолжают исследования фитузирана в рамках КИ фазы III. В ходе исследований показано обратимое воздействие препарата на уровень антитромбина и не выявлено образования антител к препарату (в отличие от других

Таблица 1. Препараты на основе миРНК на этапе клинических исследований

Table 1. siRNA medicinal products at the stage of clinical trials

Препарат <i>Medicinal product</i>	Разработчик/ Производитель <i>Developer/ Manufacturer</i>	Мишень <i>Target</i>	Заболевание <i>Indication</i>	Фаза клинических исследований <i>Clinical trial phase</i>
Цемдисиран <i>Cemdisiran</i> (ALN-CC5)	Alnylam Pharmaceuticals	Белок комплемента 5 <i>Complement compo- nent 5</i>	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия; нефропатия иммуноглобу- лина А; атипичный гемоли- тико-уремический синдром; генерализованная миасте- ния гравис <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; immunoglobulin A nephropathy; atypical haemolytic uraemic syndrome; generalised myasthenia gravis</i>	Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT05744921) Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT05070858)
Фитусиран <i>Fitusiran</i> (ALN-AT3SC)	Alnylam Pharmaceuticals	Антитромбин <i>Antithrombin</i>	Гемофилия А и В <i>Haemophilia A and B</i>	Фаза II/III / <i>Phase II/III</i> (NCT03974113 ATLAS-PEDS) Фаза I / <i>Phase I</i> (NCT06145373) Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT03754790 ATLAS-OLE) Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT05662319 ATLAS-NEO)
Ксалнезиран <i>Xalnesiran</i> (RG6346)	Dicerna Pharmaceuticals	Поверхностный антиген вируса гепатита В <i>Hepatitis B virus surface antigen</i>	Вирусный гепатит В <i>Viral hepatitis B</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT04225715)
ALN-RSV01	Alnylam Pharmaceuticals	N-белок респираторно- синцитиального вируса <i>Respiratory syncytial virus nucleoprotein</i>	Респираторно- синцитиальная вирусная инфекция <i>Respiratory syncytial virus infection</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT01065935): завершена / <i>completed</i>
NU-0129	Northwestern University	Белок Bcl2L12 <i>Bcl2L12 protein</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	Фаза I / <i>Phase I</i> (NCT03020017): завершена / <i>completed</i>
Бевасираниб <i>Bevasiranib</i> (Cand5)	OPKO Ophthalmologics	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) <i>Vascular endothelial growth factor (VEGF)</i>	Диабетический макулярный отек; Возрастная макулярная дегенерация <i>Diabetic macular oedema; Age-related macular degeneration</i>	Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT00499590): отменена / <i>cancelled</i> Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT00557791): отменена / <i>cancelled</i>
Sirna-027 (AGN211745)	Allergan	Рецептор VEGFR1 <i>VEGFR1 receptor</i>	Возрастная макулярная дегенерация <i>Age-related macular degeneration</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT00395057): отменена из-за проблем с безопасностью / <i>cancelled due to safety concerns</i>
SYL040012	Sylentis, S.A.	β2-адренергический рецептор <i>β2-adrenergic receptor</i>	Глаукома <i>Glaucoma</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT02250612): завершена / <i>completed</i>
Тиванисиран <i>Tivanisiran</i> (SYL-1001)	Sylentis, S.A.	Капсаициновый рецептор <i>Capsaicin receptor</i>	Глазная боль, синдром сухого глаза <i>Eye pain, dry eye syndrome</i>	Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT05310422): завершена / <i>completed</i> Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT04819269): завершена / <i>completed</i>
STP705	Sirnaomics	Трансформирующий фактор роста β1; циклооксигеназа-2 <i>Transforming growth factor β1; cyclooxygenase-2</i>	Плоскоклеточная карцинома <i>Squamous cell carcinoma</i>	Фаза I/II / <i>Phase I/II</i> (NCT05196373)

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Препарат <i>Medicinal product</i>	Разработчик/ Производитель <i>Developer/ Manufacturer</i>	Мишень <i>Target</i>	Заболевание <i>Indication</i>	Фаза клинических исследований <i>Clinical trial phase</i>
BMT101 (OLX-101A)	Olix Pharmaceuticals	Фактор роста соединительной ткани <i>Connective tissue growth factor</i>	Гипертрофический рубец <i>Hypertrophic scars</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT04012099): отменена / <i>cancelled</i> Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT03133130): завершена / <i>completed</i>
OLX10010	Olix Pharmaceuticals	Фактор роста соединительной ткани <i>Connective tissue growth factor</i>	Гипертрофический рубец <i>Hypertrophic scars</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT0487756): завершена / <i>completed</i>
RXI-109	Phio Pharmaceuticals	Фактор роста соединительной ткани <i>Connective tissue growth factor</i>	Гипертрофический рубец <i>Hypertrophic scars</i>	Фаза II / <i>Phase II</i> (NCT02246465) Фаза I/II / <i>Phase I/II</i> (NCT02599064)
Тепрасиран <i>Teprasiran</i> (I5NP, QPI-1002)	Quark Pharmaceuticals	p53	Острая почечная недостаточность <i>Acute renal failure</i>	Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT02610296): завершена / <i>completed</i> Фаза III / <i>Phase III</i> (NCT03510897): отменена / <i>cancelled</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

иммунотерапевтических средств). Важными аспектами применения препарата являются простой режим дозирования (подкожное введение 1 раз в мес.) и благоприятный профиль безопасности [20].

#### Лечение инфекционных заболеваний

К настоящему моменту расшифрованы геномы многих патогенных вирусов, что открыло больше возможностей в разработке противовирусных средств, реализующих эффект с использованием механизма интерференции РНК. Препараты на основе миРНК, нацеленные на наиболее значимые для жизненного цикла вируса гены, могут быть весьма эффективны для лечения заболеваний, вызванных вирусными инфекциями [5].

Препарат ксалнезиран (xalnesiran, RG6346, Dicerna Pharmaceuticals) содержит молекулы миРНК, направленные против гена, кодирующего поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). В составе препарата миРНК конъюгирована с GalNAc [16]. Результаты КИ фазы I, представленные в 2020 г., показали, что лечение препаратом на протяжении 4 мес. приводило к значительному и стойкому снижению уровня HBsAg, сохраняющемуся до 1 года после окончания лечения. В 2021 г. стартовало КИ фазы II. В исследовании установлено, что, кроме значительного устойчивого снижения уровня HBsAg,

препарат также способствовал уменьшению уровня вирусной РНК и ДНК [21].

Препарат ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals) предназначен для лечения инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Препарат содержит миРНК, направленные против консервативного участка гена N-белка РСВ. ALN-RSV01 воздействует на один из самых консервативных генов этого вируса, в связи с чем его активность распространяется на большинство изолятов РСВ [22]. Аэрозольное введение ALN-RSV01 приводило к статистически значимому противовирусному эффекту, снижению частоты инфицирования, а в случае заражения – уменьшению частоты и тяжести симптомов [23]. В период с 2009 по 2012 гг. были завершены два исследования II фазы у пациентов с острой РСВ-инфекцией, перенесших трансплантацию легких. Препарат ALN-RSV01 характеризовался безопасностью и хорошей переносимостью. Несмотря на отсутствие явного противовирусного эффекта, препарат улучшал состояние пациентов, перенесших трансплантацию [24].

#### Лечение онкологических заболеваний

Возникновение и прогрессия опухоли часто определяются активностью ряда генов (онкогенов), которые регулируют клеточный цикл и пролиферацию. Препарат NU-0129 (Northwestern University) содержит миРНК, подавляющую

экспрессию гена *Bcl2L12*, играющего значительную роль в развитии глиобластомы. Для доставки миРНК в препарате использованы наночастицы золота, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и достигают клеток мозга. В небольшом пилотном исследовании с участием пациентов с рецидивом глиобластомы было показано, что применение NU-0129 приводило к значительному снижению уровня белка *Bcl2L12* в опухолевой ткани. При этом не было выявлено серьезных побочных эффектов, связанных с применением препарата [16, 25].

### **Лечение заболеваний органов зрения**

Несколько препаратов на основе миРНК разрабатываются в настоящее время для лечения заболеваний органов зрения, таких как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, синдром сухого глаза, диабетический макулярный отек и наследственные заболевания сетчатки [16]. Ввиду относительно короткого периода полувыведения молекул миРНК (особенно немодифицированных) данные препараты изначально рассматривались для местного использования, например в виде глазных капель.

Препарат бевасираниб (*bevasiranib*, Cand5, ОРКО Ophthalmologics) разработан в 2004 г. на основе миРНК, направленной против гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), и предназначен для лечения диабетического макулярного отека и возрастной макулярной дегенерации. КИ фазы I и II продемонстрировали перспективные результаты [26], однако исследование III фазы, направленное на подтверждение эффективности бевасираниба, было прекращено из-за недостаточного восстановления зрения у пациентов (NCT00499590). Другое исследование III фазы также было отменено [27].

Препарат *Sirna-027* (Allergan) содержит миРНК, подавляющую экспрессию гена рецептора *VEGF* (*VEGFR1*), и предназначен для лечения возрастной макулярной дистрофии. На этапе КИ выявлено значительное улучшение остроты зрения, но корреляции между изменением этого показателя и дозой препарата не обнаружено. Из-за побочных явлений, связанных с активацией препаратом TLR3 (толл-подобного рецептора 3) и невозможностью достичь желаемых показателей эффективности, исследование II фазы было приостановлено [28].

Препараты миРНК могут оказаться весьма эффективны при глаукоме. Считается, что главный фактор риска развития глаукомы – повышение внутриглазного давления – является следствием дисбаланса между притоком и оттоком жидкости. Учитывая, что  $\beta$ 2-адренергический

рецептор (*ADRB2*) участвует в притоке жидкости, был разработан препарат SYL040012 (Sylentis, S.A.), который содержит миРНК, направленную против гена *ADRB2*. КИ фазы II с участием пациентов с глаукомой или повышенным внутриглазным давлением продемонстрировало статистически значимое снижение внутриглазного давления, при этом препарат хорошо переносился как при местном, так и при системном применении [29].

Препараты миРНК могут быть использованы в лечении синдрома сухого глаза – заболевания, характеризующегося нарушением работы слезных желез и повреждением поверхности глаза. Препарат тиванизиран (*tivanisiran*, SYL-1001, Sylentis, S.A.) содержит миРНК, которая подавляет экспрессию гена капсаицинового рецептора *TRPV1*, участвующего в регуляции воспалительной реакции и передаче болевых сигналов [30]. Исследования показали, что тиванизиран является безопасным и эффективным препаратом, уменьшающим глазную боль и покраснение конъюнктивы при местном применении [30].

### **Лечение заболеваний кожных покровов**

В настоящее время проходят КИ четыре препарата миРНК, направленные на лечение гипертрофических рубцов: STP705, BMT101, OLX10010 и RXI-109. Действие препарата STP705 (Sirnaomics) нацелено на TGF- $\beta$ 1 и COX-2, которые регулируют процессы, приводящие к образованию гипертрофических рубцов. Согласно данным КИ фазы IIb у 78% пациентов после применения препарата STP705 наблюдали регенеративные процессы и гистологически подтвержденное снижение доли рубцовой ткани в сравнении с группой плацебо. Действие препаратов BMT101, OLX10010 и RXI109 направлено на ген фактора роста соединительной ткани (CTGF), участвующего в образовании гипертрофических и келоидных рубцов [31]. Препарат BMT101 (OliX Pharmaceuticals) в настоящее время проходит II фазу КИ. Данный препарат применяется для терапии гипертрофических рубцов местно, интрадермально и подкожно. Согласно результатам КИ фазы II препарата OLX10010 (OliX Pharmaceuticals) показано, что через 24 нед. еженедельное внутрикожное введение препарата приводило к значительному улучшению внешнего вида гипертрофических рубцов. В КИ также подтверждена безопасность и переносимость препарата. Результаты КИ фазы II препарата RXI-109 (Phio Pharmaceuticals) продемонстрировали, что в группе с использованием препарата было достигнуто статистически

значимое улучшение внешнего вида рубцов по сравнению с контролем в 3-, 6- и 9-месячные сроки [16, 31].

#### Лечение заболеваний почек

Один кандидатный препарат миРНК находится на стадии КИ – тепрасиран (I5NP, QPI-1002, Quark Pharmaceuticals). Это стабильный препарат на основе «голой» молекулы миРНК (без носителя), нацеленный на подавление экспрессии белка p53, предназначен для лечения острого повреждения почек, связанного с нарушением функций после пересадки и кардиохирургических операций. Тепрасиран вызывает снижение экспрессии проапоптотического белка p53, что способствует защите клеток почки от гибели вследствие острого ишемическо-реперфузионного повреждения [16, 32].

#### Препараты на основе миРНК в клинической практике

В период с 2018 по 2023 гг. ряд препаратов миРНК был одобрен для медицинского применения (табл. 2). В 2018 г. препарат патисиран (patisiran, Onpattro, Alnylam Pharmaceuticals) был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для клинического применения при терапии наследственного транстриетинового амилоидоза, что стало отправной точкой в использовании препаратов нового типа, действие которых основано на механизме РНК-интерференции.

Препарат патисиран разработан на основе молекул миРНК с включением 2'-О-метилмодификаций в последовательность нуклеотидов, что позволило улучшить стабильность и пролонгировать биологический эффект препарата. В качестве системы доставки миРНК в препарате используются липидные наночастицы, включающие холестерин, дистеароилфосфатидилхолин, полиэтиленгликоль, которые обеспечивают стабильность комплекса и облегчают транспортировку миРНК к клеткам [33]. После поглощения гепатоцитами молекулы миРНК высвобождаются из эндосом в цитоплазму, где оказывают биологический эффект, вызывая подавление транскрипции гена транстриетина (*TTR*), что приводит к снижению уровня белка *TTR* в крови [34].

На этапе КИ патисирана (NCT01559077, NCT02053454) оценивалась его безопасность при дозировке от 0,01 до 0,5 мг/кг [35]. Было показано, что при внутривенном введении препарат не накапливается в нецелевых органах, что позволило предположить, что миРНК патисирана разрушается нуклеазой [35]. В плацебо-

контролируемых КИ фазы II изучались краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты препарата. В ходе КИ (NCT01617967) анализировались результаты многократного применения препарата в возрастающих дозах у больных наследственным транстриетиновым амилоидозом [35–37]. Для оценки долгосрочных эффектов проводилось открытое плацебо-контролируемое КИ (NCT01961921), в котором было продемонстрировано быстрое и устойчивое снижение (~82%) уровня транстриетина у пациентов в сравнении с контролем в течение 24 мес. В исследовании оценивались двигательные функции и общее качество жизни пациентов, которые оставались стабильными на протяжении всего срока исследования. Также не наблюдалось значительных изменений эхокардиографических показателей и уровня биомаркеров сердечных патологий [37].

В плацебо-контролируемых КИ фазы III (NCT1960348) при исследовании патисирана в дозе 0,3 мг/кг один раз каждые 3 нед. в течение полутора лет была продемонстрирована эффективность и безопасность препарата. Препарат благоприятно влиял на функции сердца у пациентов с наследственным транстриетиновым амилоидозом – происходило уменьшение толщины сердечной стенки и общей продольной деформации органа, а также увеличение диастолического объема и сердечного выброса [38].

Таким образом, разработка препарата патисирана стала важным вкладом в развитие направления генотерапевтических лекарственных средств. Это первый препарат на основе миРНК, одобренный FDA, реализующий механизм РНК-интерференции для контроля экспрессии белков, связанных с заболеваниями. Создание данного препарата позволило установить стандарты для разработчиков подобных препаратов.

Гивосиран (givosiran, Givlaari, Alnylam Pharmaceuticals) стал вторым препаратом на основе миРНК, получившим одобрение FDA в 2019 г. Препарат предназначен для лечения острой перемежающейся (печеночной) порфирии (ОПП), редкого генетического заболевания печени, вызванного дисфункцией синтеза белка гема. Заболевание связано с активацией гена аминолевулинатсинтазы 1 (*ALAS1*) и увеличением экспрессии белка *ALAS1*, что приводит к последующему повышению уровня нейротоксичных метаболитов, 5-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена [39]. Механизм действия гивосирана связан с уменьшением уровня белка *ALAS1* путем воздействия на кодирующую часть миРНК гена *ALAS1*. В отличие от патисирана гивосиран вводится подкожно [39]. Препарат состоит

Таблица 2. Препараты на основе миРНК, одобренные для клинического применения

Table 2. siRNA medicinal products approved for clinical use

Название препарата <i>Medicinal product name</i>	Заболевание <i>Indication</i>	Мишень <i>Target</i>	Регуляторный орган, год одобрения <i>Regulatory authority, year of approval</i>	Разработчик/производитель <i>Developer/manufacturer</i>
Патисиран <i>Patisiran</i> (Onpattro)	Наследственный транстиретиновый амилоидоз <i>Hereditary transthyretin amyloidosis</i>	Транстиретиин <i>Transthyretin</i>	FDA, 2018 EMA, 2018	Alnylam Pharmaceuticals
Гивосиран <i>Givosiran</i> (Givlaari)	Острая печеночная порфирия <i>Acute hepatic porphyria</i>	5-аминолевулинат-синтаза 1 <i>5-aminolevulinat synthase 1</i>	FDA, 2019 EMA, 2020	Alnylam Pharmaceuticals
Лумасиран <i>Lumasiran</i> (Oxlumo)	Первичная гипероксалурия типа 1 <i>Primary hyperoxaluria type 1</i>	Гидроксикислая оксидаза 1 <i>Hydroxyacid oxidase 1</i>	FDA, 2020 EMA, 2020	Alnylam Pharmaceuticals
Инклисиран <i>Inclisiran</i> (Leqvio)	Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; Ишемическая болезнь сердца <i>Heterozygous familial hypercholesterolemia; Coronary heart disease</i>	Пропротейн-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>	FDA, 2021 EMA, 2020	Novartis Pharmaceuticals
Недосиран <i>Nedosiran</i> (Rivfloza)	Первичная гипероксалурия 1, 2 и 3 типа <i>Primary hyperoxaluria type 1, 2 and 3</i>	Печеночная лактатдегидрогеназа <i>Liver lactate dehydrogenase</i>	FDA, 2023	Dicerna Pharmaceuticals
Вутрисиран <i>Vutrisiran</i> (Amvuttra)	Наследственный транстиретиновый амилоидоз <i>Hereditary transthyretin amyloidosis</i>	Транстиретиин <i>Transthyretin</i>	FDA, 2022 EMA, 2022	Alnylam Pharmaceuticals
МИР 19 <i>MIR 19</i> (siR-7-EM/ KK-46)	COVID-19	РНК-зависимая РНК-полимераза вируса SARS-CoV-2 <i>RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 virus</i>	Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021 <i>Ministry of Health of the Russian Federation, 2021</i>	ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России <i>National Research Center – Institute of Immunology, Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. FDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам.

Note. FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency.

из двухцепочечной миРНК длиной 23 нуклеотида (антисмысловая цепь) и 21 нуклеотида (смысловая цепь), присоединенной к молекуле GalNAc для улучшения доставки в печень. Обе цепи химически модифицированы для улучшения стабильности миРНК.

В ходе плацебо-контролируемого КИ фазы I (NCT02452372) доказана безопасность применения гивосирана [39, 40]. При поведении КИ фазы I/II продемонстрировано, что у пациентов происходило быстрое устойчивое снижение уровня мРНК гена *ALAS1* в печени и уровня

нейротоксичных метаболитов в моче, а также уменьшение частоты обострений ОПП [39, 40]. В ходе КИ фазы III (NCT03338816), проводившегося среди пациентов, получавших ежемесячные подкожные инъекции гивосирана в дозе 2,5 мг/кг на протяжении 6 мес., было отмечено устойчивое снижение уровня 5-аминолевулиновой кислоты и нейротоксических метаболитов порфибилиногена в моче, значительное уменьшение риска приступов, обострений ОПП и интенсивности болевого синдрома, а также улучшение качества жизни [39, 41].

Лумасиран (lumasiran, Oxlumo, Alnylam Pharmaceuticals) стал третьим препаратом на основе мРНК, получившим одобрение FDA в 2020 г. Препарат предназначен для лечения первичной гипероксалурии 1 типа (ПГ 1 типа), редкого аутосомно-рецессивного заболевания печени, которое возникает из-за снижения уровня пероксисомального фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы, ответственного за метаболизм глиоксилата. Заболевание приводит к отложению оксалатов кальция в почках и мочевых путях [42]. Терапия препаратом направлена на уменьшение количества оксалатных отложений за счет подавления экспрессии мРНК гена фермента гидроксикислой оксидазы 1 (HAO1), играющего ключевую роль в образовании оксалатных соединений [42]. Лумасиран рассматривается как альтернатива диализу и пересадке почки [42]. Препарат содержит модифицированную двухпочечную миРНК; антисмысловая цепь имеет размер 23 нуклеотида, смысловая цепь – 21 нуклеотид. МиРНК направлена на 3'-нетранслируемую область мРНК гена HAO1 и конъюгирована с GalNAc для доставки в печень. В КИ фазы I/II (NCT02706886) проводилось изучение различных режимов дозирования лумасирана и показана безопасность препарата [43]. Плацебо-контролируемые КИ фазы III были разделены на 3 исследования: ILLUMINATE-A (NCT03681184) – изучение эффектов лумасирана для взрослых и детей старше 6 лет с последующим ежеквартальным введением поддерживающей дозы 3 мг/кг в течение 3 мес. (исследование продолжалось до 54 мес.) [42]; ILLUMINATE-B (NCT03905694) – пациенты в возрасте до 6 лет получали аналогичное лечение лумасираном [44]; ILLUMINATE-C (NCT03681184) – оценка безопасности и эффективности лумасирана у пациентов с поздней стадией ПГ 1 типа при долгосрочном применении (исследование в настоящее время продолжается, предполагаемая дата завершения – июль 2025 г.) [45]. Лумасиран показал хорошую переносимость у детей и взрослых, приемлемый профиль безопасности и эффективное снижение уровня оксалатов вне зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, функциональных нарушений почек, приема витамина B6 и наличия в анамнезе почечных камней.

В 2021 г. FDA был одобрен препарат на основе миРНК инклисиран (inclisiran, Leqvio, Novartis Pharmaceuticals), предназначенный для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (СГХ) и ишемической болезни сердца, характеризующихся увеличением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови

[46]. СГХ – семейное аутосомно-кодминантное генетическое заболевание, вызванное мутацией гена белка, участвующего в метаболизме липопротеинов, что приводит к накоплению холестерина и ЛПНП в плазме крови. МиРНК в составе препарата направлена против мРНК гена PCSK9, который кодирует пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), участвующую в регулировании уровня холестерина в крови по механизму деградации рецепторов ЛПНП на поверхности клеток. PCSK9 также может играть роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку повышение его уровня связано с повышенным риском развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [47]. Инклисиран включает полностью модифицированную миРНК, конъюгированную с GalNAc [48]. Этот препарат вводится пациентам подкожно и приводит к подавлению синтеза белка PCSK9, уменьшая его влияние на метаболизм ЛПНП [48, 49]. Инклисиран используется в качестве дополнительной терапии к статинам для улучшения их эффективности [46].

Плацебо-контролируемые КИ фазы I (NCT02314442) проводились в две стадии, в ходе которых изучали безопасность инклисирана при однократном и курсовом применении [50]. В плацебо-контролируемых КИ фазы II (NCT02597127) у пациентов с высоким уровнем ЛПНП, холестерина и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний исследовали различные режимы дозирования. КИ фазы III включали три отдельных исследования: ORION-9 (NCT03397121) – среди взрослых с гетерозиготной СГХ, ORION-10 (NCT0339990) и ORION-11 (NCT0340100) – среди пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших статины, и пациентов, принимавших различные дозы инклисирана, соответственно. Результаты КИ показали, что применение инклисирана приводило к снижению уровня ЛПНП и холестерина примерно на 50% при лечении препаратом каждые 6 мес. [51]. Для оценки эффективности, безопасности и переносимости долгосрочного применения инклисирана проводятся дополнительные исследования: ORION-8 (NCT03814187), ORION-13 (NCT04659863) и ORION-16 (NCT04652726) [52]. Инклисиран в настоящее время доступен для применения и обычно назначается в сочетании со статинами.

Недосиран (nedosiran, Rivfloza, Dicerna Pharmaceuticals) – препарат, разработанный для лечения ПГ, представляющий собой конъюгат молекул миРНК, подавляющих экспрессию гена LDHA, и GalNAc. Недосиран был одобрен в 2023 г. в США для снижения уровня оксалатов в моче

у детей в возрасте старше 9 лет и взрослых с ПГ 1 типа и относительно нормальной функцией почек. Препарат вводится подкожно 1 раз в мес. и специфически ингибирует экспрессию основной изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в печени [53]. Следует отметить, что подавление экспрессии ЛДГ также эффективно для лечения других подтипов первичной гипероксалурии – ПГ 2 и 3 типа. По результатам доклинических исследований доказана безопасность препарата и продемонстрирована его биологическая активность [54]. Результаты КИ подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата, а также было продемонстрировано, что он вызывает устойчивое долгосрочное снижение уровня оксалатов в моче у пациентов с ПГ 2 и 3 типа до нормальных или близких к нормальным значениям [55].

Вутрисан (*nutrisiran*, Amvuttra, Alnylam Pharmaceuticals) разработан для лечения наследственного транстриетинового амилоидоза и представляет собой конъюгат GalNAc и миРНК, направленной против гена *TTR*, кодирующего белок транстриетин. Предполагается, что благодаря улучшенной системе доставки в печень за счет конъюгации с GalNAc вутрисан более эффективен, чем патисан, но при этом действует в гепатоцитах аналогичным образом, воздействуя на консервативную последовательность всех вариантов мРНК гена *TTR* [56]. Вутрисан был одобрен для медицинского применения в США в 2022 г. [57].

В 2021 г. был зарегистрирован препарат МИР 19, предназначенный для лечения COVID-19 (заболевание, вызванное инфекцией SARS-CoV-2). В его составе содержится молекула миРНК, направленная против жизненно важного гена вируса *RdRp*, кодирующего РНК-зависимую РНК-полимеразу. В качестве носителя для миРНК в составе препарата использован дендримерный (разветвленный) пептид КК-46. За счет положительного заряда пептид КК-46 взаимодействует с отрицательно заряженной миРНК, формируя в водных растворах наноструктуры, которые по механизму эндоцитоза проникают в цитоплазму зараженных клеток, где вирус наиболее уязвим [58].

В экспериментах *in vitro* на культуре клеток Vero E6 (при множественности заражения SARS-CoV-2, равной 0,0001) продемонстрировано, что препарат приводил к уменьшению репликации вируса более чем в 10000 раз [59, 15].

В доклинических исследованиях на модели инфекции у сирийских хомячков показа-

но, что ингаляции препаратом МИР 19 (в дозе 3,453 мг/кг) уменьшали вирусную нагрузку в легких более чем в 200 раз, а также происходило снижение выраженности вирус-индуцированного воспаления респираторного тракта [59, 15].

В ходе КИ фазы I была установлена безопасность препарата МИР 19 как при однократном, так и при многократном применении у здоровых добровольцев. Это послужило основанием для проведения многоцентрового рандомизированного контролируемого КИ фазы II (NCT05184127), в ходе которого изучалась эффективность и безопасность препарата МИР 19 у пациентов с COVID-19 средней тяжести. Результаты исследований показали, что получавшие препарат ингаляционно пациенты достигли первичной конечной точки (снижение температуры, нормализация частоты дыхательных движений, уменьшение кашля и восстановления уровня кислорода в крови до 95% в течение 48 ч) значительно быстрее (в среднем за 6 сут) по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими стандартную этиотропную терапию (в среднем за 8 сут) [58].

Таким образом, было продемонстрировано, что препарат МИР 19 безопасен и хорошо переносится пациентами, а также значительно ускоряет период восстановления пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19 средней степени тяжести. В настоящее время препарат МИР 19 зарегистрирован (регистрационное удостоверение ЛП-007720), включен в документ «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»<sup>1</sup> и активно применяется в клинической практике [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные применения препаратов на основе миРНК свидетельствуют об их значительном потенциале для коррекции аномальной экспрессии генов или мутаций, ассоциированных с болезнями, включая онкологические и генетические заболевания, вирусные инфекции и прочие патологии. Важным преимуществом является то, что продолжительность разработки и исследований препаратов на основе миРНК гораздо короче, чем у низкомолекулярных лекарственных веществ, моноклональных антител и белковых препаратов.

Клиническое применение миРНК, несмотря на высокий потенциал данного типа препаратов, остается в настоящее время несколько ограниченным. Это связано с проблемами,

<sup>1</sup> «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)» (утв. Минздравом России).

присущими как самим миРНК (короткий период полувыведения и низкая биодоступность), так и системам их доставки (риск токсичности и недостаточная эффективность). Тем не менее возможности миРНК в регуляции любого целевого гена побуждают разработчиков к поиску путей решения обозначенных проблем. Так, для повышения стабильности миРНК применяют различные способы модификаций,

а для увеличения биодоступности создают различные варианты векторов для доставки в целевые ткани и органы.

Несмотря на вышеупомянутые ограничения миРНК, в настоящее время одобрено 6 препаратов, содержащих эти молекулы, и более 10 проходят клинические исследования, что демонстрирует значительные перспективы развития данного направления в ближайшие годы.

## Литература/References

1. Тимотиевич ЕД, Шиловский ИП, Хаитов МР. Пептидные носители как средства доставки терапевтических нуклеиновых кислот. Механизмы и потенциал применения в медицине. *Биохимия*. 2023;88(11):2183–205. <https://doi.org/10.31857/S032097252311012X>
2. Timotievich ED, Shilovskiy IP, Khaitov MR. Cell-penetrating peptides as vehicles for delivery of therapeutic nucleic acids. Mechanisms and application in medicine. *Biochemistry (Moscow)*. 2023;88:1800–17. <https://doi.org/10.1134/S0006297923110111>
3. Agrawal N, Dasaradhi PVN, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67(4):657–85. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003>
4. Wilson RC, Doudna JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys*. 2013;42:217–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130404>
5. Gangopadhyay S, Gore KR. Advances in siRNA therapeutics and synergistic effect on siRNA activity using emerging dual ribose modifications. *RNA Biol*. 2022;19(1):452–67. <https://doi.org/10.1080/15476286.2022.2052641>
6. Kang H, Ga YJ, Kim SH, Cho YH, Kim JW, Kim C, et al. Small interfering RNA (siRNA)-based therapeutic applications against viruses: principles, potential, and challenges. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):88. <https://doi.org/10.1186/S12929-023-00981-9>
7. Wang Y, Zhang R, Tang L, Yang L. Nonviral delivery systems of mRNA vaccines for cancer gene therapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):512. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030512>
8. Yan Y, Liu XY, Lu A, Wang XY, Jiang LX, Wang JC. Non-viral vectors for RNA delivery. *J Control Release*. 2022;342:241–79. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.008>
9. Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):673–94. <https://doi.org/10.1038/S41573-020-0075-7>
10. An G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-Conjugated siRNAs. *J Clin Pharmacol*. 2024;64(1):45–57. <https://doi.org/10.1002/JCPH.2337>
11. Khan MM, Filipczak N, Torchilin VP. Cell penetrating peptides: a versatile vector for co-delivery of drug and genes in cancer. *J Control Release*. 2021;330:1220–8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.028>
12. Falato L, Gestin M, Langel Ü. Cell-penetrating peptides delivering siRNAs: an overview. *Methods Mol Biol*. 2021;2282:329–52. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1298-9\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1298-9_18)
13. Kozhikhova KV, Shilovskiy IP, Shatilov AA, Timofeeva AV, Turetskiy EA, Vishniakova LI, et al. Linear and dendrimeric antiviral peptides: Design, chemical synthesis and activity against human respiratory syncytial virus. *J Mater Chem B*. 2020;8:2607–17. <https://doi.org/10.1039/C9TB02485a>
14. Shilovskiy I, Nikonova A, Barvinskaia E, Kaganova M, Nikolskii A, Vishnyakova L, et al. Anti-inflammatory effect of siRNAs targeted IL-4 and IL-13 in a mouse model of allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;77(9):2829–32. <https://doi.org/10.1111/ALL.15366>
15. Nikol'skii AA, Shilovskiy IP, Yumashev KV, Vishniakova LI, Barvinskaia ED, Kovchina VI, et al. Effect of local suppression of *Stat3* gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation. *Immunologiya*. 2021;42(6):600–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
16. Khaitov M, Nikonova A, Shilovskiy I, Kozhikhova K, Kofadi I, Vishnyakova L, et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021;76(9):2840–54. <https://doi.org/10.1111/ALL.14850>
17. Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: state-of-the-art and future perspectives. *Biodrugs*. 2022;36(5):549–71. <https://doi.org/10.1007/S40259-022-00549-3>
18. Badri P, Jiang X, Borodovsky A, Najafian N, Kim J, Clausen VA, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cemdisiran, an RNAi therapeutic targeting complement component 5, in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(3):365–78. <https://doi.org/10.1007/S40262-020-00940-9>
19. Barratt J, Liew A, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, et al. Phase 2 trial of cemdisiran in adult patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(4):452–62. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000384>
20. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran: results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1436–46. <https://doi.org/10.1111/JTH.15270>
21. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(5):322–32. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00037-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00037-6)
22. Gane EJ, Kim W, Lim TH, Tangkijvanich P, Yoon JH, Sievert W, et al. First-in-human randomized study of RNAi therapeutic RG6346 for chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2023;79(5):1139–49. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.026>
23. Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, Musk AW, Sommerwerk U, Dilling D, et al. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(2):213–21. <https://doi.org/10.1016/j.HEALUN.2015.08.012>

23. DeVincenzo J, Lambkin-Williams R, Wilkinson T, Cehelsky J, Nochur S, Walsh E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(19):8800–5. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0912186107>
24. Zamora MR, Budev M, Rolfe M, Gottlieb J, Humar A, DeVincenzo J, et al. RNA interference therapy in lung transplant patients infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):531–8. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201003-0422OC>
25. Kumthekar P, Ko CH, Paunesku T, Dixit K, Sonabend AM, Bloch O, et al. A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference-based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2021;13(584):3945. <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ABB3945>
26. Singerman L. Combination therapy using the small interfering RNA bevasiranib. *Retina*. 2009;29(6 Suppl):49–50. <https://doi.org/10.1097/IAE.0B013E3181AD2341>
27. Garba AO, Mousa SA. Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Ophthalmol Eye Dis*. 2010;2:75–85. <https://doi.org/10.4137/OED.S4878>
28. Cho WG, Albuquerque RJC, Kleinman ME, Tarallo V, Greco A, Nozaki M, et al. Small interfering RNA-induced TLR3 activation inhibits blood and lymphatic vessel growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(17):7137–42. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0812317106>
29. Lu LJ, Tsai JC, Liu J. Novel pharmacologic candidates for treatment of primary open-angle glaucoma. *Yale J Biol Med*. 2017;90(1):111–18. PMID: PMC5369028
30. Moreno-Montañés J, Bleau AM, Jimenez AI. Tivanisirán, a novel siRNA for the treatment of dry eye disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(4):421–6. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1457647>
31. Ahn I, Kang CS, Han J. Where should siRNAs go: applicable organs for siRNA drugs. *Exp Mol Med*. 2023;55(7):1283–92. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00998-y>
32. Thielmann M, Corteville D, Szabo G, Swaminathan M, Lamy A, Lehner LJ, et al. Tepasiran, a small interfering RNA, for the prevention of acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical study. *Circulation*. 2021;144(14):1133–44. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053029>
33. Paunovska K, Loughrey D, Dahlman JE. Drug delivery systems for RNA therapeutics. *Nat Rev Genet*. 2022;23(5):265–80. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00439-4>
34. Zhang X, Goel V, Robbie GJ. Pharmacokinetics of patisirán, the first approved RNA interference therapy in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Clin Pharmacol*. 2019;60(5):573–85. <https://doi.org/10.1002/jcph.1553>
35. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisirán for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:109. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6>
36. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1053–67. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0578-5>
37. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(1):5–23. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0033>
38. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of patisirán, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019;139(4):431–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
39. Sardh E, Harper P. RNAi therapy with givosiran significantly reduces attack rates in acute intermittent porphyria. *J Intern Med*. 2022;291(5):593–610. <https://doi.org/10.1111/joim.13443>
40. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2019;380(6):549–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1807838>
41. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2289–301. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913147>
42. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O’Riordan WD, Cochat P, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1216–26. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021712>
43. Frishberg Y, Deschenes G, Groothoff JW, Hulton SA, Magen D, Harambat J, et al. Phase 1/2 study of lumasiran for treatment of primary hyperoxaluria type 1: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(7):1025–36. <https://doi.org/10.2215/CJN.14730920>
44. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: a new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*. 2022;24(3):654–62. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2021.10.024>
45. Scott LJ, Keam SJ. Lumasiran: first approval. *Drugs*. 2021;81(2):277–82. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01463-0>
46. Bardolia C, Amin NS, Turgeon J. Emerging non-statin treatment options for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:789931. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.789931>
47. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–6. <https://doi.org/10.1038/ng1161>
48. Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014;136(49):16958–61. <https://doi.org/10.1021/ja505986a>
49. Lamb YN. Inclisiran: first approval. *Drugs*. 2021;81(3):389–95. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
50. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017;376(1):41–51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609243>
51. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>
52. Reijman MD, Schweizer A, Peterson ALH, Bruckert E, Stratz C, Defesche JC, et al. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(9):1361–8. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>
53. Syed YY. Nedosiran: first approval. *Drugs*. 2023;83(18):1729–33. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01976-4>

54. Lai C, Pursell N, Gierut J, Saxena U, Zhou W, Dills M, et al. Specific inhibition of hepatic lactate dehydrogenase reduces oxalate production in mouse models of primary hyperoxaluria. *Mol Ther*. 2018;26(8):1983–95. <https://doi.org/10.1016/j.ymt.2018.05.016>
55. Hoppe B, Koch A, Cochat P, Garrelfs SF, Baum MA, Groot-hoff JW, et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria. *Kidney Int*. 2022;101(3):626–34. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.015>
56. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of transthyretin targeting N-acetylgalactosamine-small interfering ribonucleic acid conjugate, vutrisiran, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):372–82. <https://doi.org/10.1002/cpt.1974>
57. Mullard A. FDA approves fifth RNAi drug—Alnylam’s next-gen hATTR treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(8):548–9. <https://doi.org/10.1038/D41573-022-00118-X>
58. Хаитов МР, Никонова АА, Кофиади ИА, Шиловский ИП, Смирнов ВВ, Елисютина ОГ и др. Результаты I и II фазы клинических исследований препарата МИР 19®. *Иммунология*. 2023;44(3):291–316. Khaitov MR, Nikonova AA, Kofiadi IA, Shilovskiy IP, Smirnov VV, Elisyutina OG, et al. Results of clinical trials phases I and II of MIR 19®. *Immunologiya*. 2023;44(3):291–316 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-291-316>
59. Khaitov M, Nikonova A, Kofiadi I, Shilovskiy I, Smirnov V, Elisyutina O, et al. Treatment of COVID-19 patients with a SARS-CoV-2-specific siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2023;78(6):1639–53. <https://doi.org/10.1111/ALL.15663>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **И.П. Шиловский, Г.Б. Пасихов, В.В. Смирнов, И.А. Кофиади** – концепция работы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; **М.В. Попова, П.А. Струева** – анализ источников литературы, оформление рукописи; **М.Р. Хаитов** – участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Authors’ contributions.** All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. **I.P. Shilovskiy, G.B. Pasikhov, V.V. Smirnov, and I.A. Kofiadi** conceptualised the study, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. **M.V. Popova and P.A. Strueva** analysed literature sources and designed the manuscript. **M.R. Khaitov** formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

## Об авторах / Authors

**Шиловский Игорь Петрович**, д-р биол. наук / **Igor P. Shilovskiy**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

**Пасихов Георгий Борисович** / **George B. Pasikhov**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8916-3322>

**Смирнов Валерий Валерьевич**, д-р фарм. наук / **Valery V. Smirnov**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Кофиади Илья Андреевич**, д-р биол. наук / **Ilya A. Kofiadi**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>

**Попова Майя Владиславовна** / **Maiia V. Popova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-780X>

**Струева Полина Александровна** / **Polina A. Strueva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7718-0767>

**Хаитов Муса Рахимович**, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН / **Musa R. Khaitov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Поступила 12.04.2024

После доработки 13.06.2024

Принята к публикации 21.06.2024

Received 12 April 2024

Revised 13 June 2024

Accepted 21 June 2024