

适配子介导的 siRNA 转运*

谭 燕 张兴梅**

(南方医科大学基础医学院神经生物学教研室, 广州 510515)

摘要 小分子干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 因能快速抑制哺乳动物特定基因的表达而用于各种疾病的治疗, 然而选择合适的载体将 siRNA 安全有效地转运进入靶细胞仍是制约 siRNA 应用于临床治疗的重要因素。越来越多的转运载体被开发出来, 其中包括针对细胞表面蛋白的适配子 (aptamer)。Aptamer 是一种能与靶分子高特异性和高亲和结合的寡核苷酸, 已经越来越多地用于疾病的诊断和治疗。Aptamer 作为载体介导 siRNA 转运可提高治疗的靶向性并减少副作用, 这将为 siRNA 应用于临床靶向治疗提供一种特异有效的途径。目前, 已经发现几种 aptamers 可以介导 siRNA 的转运, 如 anti-PSMA aptamer, anti-HIV gp120 aptamer, anti-CD4 aptamer 等。本文将综述 aptamer 介导 siRNA 转运的最新研究进展。

关键词 SELEX, 适配子, siRNA, 转运

学科分类号 Q782, Q522

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00619

近年来, 经过指数级富集的配基进化系统 (systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX) 技术筛选而得到的寡核苷酸适配子 (aptamer) 的应用研究成为热点。该技术应用大容量的随机寡核苷酸文库并结合体外 PCR 技术, 以指数级富集与靶分子特异结合的寡核苷酸。经过多轮筛选, 获得高亲和力、特异性强的寡核苷酸适配子^[1]。Aptamer 由约 80~100 个核苷酸组成, 能形成特定的三维空间结构。Aptamer 的靶分子广泛, 可以是蛋白质、核酸、小肽、氨基酸、有机物、金属离子等, 甚至可以是细胞、病毒、细菌等混合靶分子^[2]。Aptamer 在体外易合成或修饰, 稳定性好, 与抗体相比, 有较低的免疫原性, 这些特点使得 aptamer 也被作为一种新型的“化学抗体”^[3]应用于疾病的治疗和诊断。然而筛选获得的 DNA 或 RNA 适配子很少能直接被摄取进入细胞, 使得其在体内的应用受到限制, 所以目前筛选的蛋白质靶标多为细胞膜表面的分子。

RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 最初是在秀丽隐杆线虫体内发现的一种现象, 并称之为转录后基因沉默 (post-transcription gene silencing, PTGS)。研究表明, siRNA 可以经由 RNAi 通路成功阻断哺

乳动物细胞内 RNA 的表达^[4]。体内实验均表明 siRNA 有潜在的治疗作用。目前体内研究的最大挑战仍是 siRNA 的有效转运问题, 即如何将 siRNA 转运到靶向的系统、特殊细胞 (如肿瘤细胞) 或者病变组织中^[5-6], 而不会对正常细胞或者组织产生伤害, 这是制约 RNAi 应用于治疗的关键因素^[7]。siRNA 在体内不稳定, 血浆中核酸酶的存在使其半衰期短; 同时 siRNA 的极性, 使其很难穿透磷脂双分子层构成的细胞膜, 不能迅速通过血管内皮, 易滞留于肝脾等储血器官而被肾脏排泄。全身给药会使体细胞对 siRNA 产生强烈的炎症反应和非靶向细胞摄取大量的 siRNA。所以 siRNA (合适的剂量) 转运的效率、体内分布、生物利用度、转运载体带来的毒性等方面是 siRNA 用于治疗需考虑的因素。目前研究证明, 用 aptamer 介导 siRNA 传递至细胞内导致相应基因沉默达到治疗效果是一种可行的途径。

* 国家自然科学基金资助项目 (30500608, 30973481)。

** 通讯联系人。

Tel: 020-61648215, E-mail: zxmray@hotmail.com

收稿日期: 2011-12-27, 接受日期: 2012-04-16

1 siRNA 的转运方法

目前 siRNA 转运的方法有三类: 第一类是体外合成 siRNA 所使用的外源性方法; 第二类是基因治疗方法, 即通过质粒或病毒载体把 siRNA 转入细胞后进行表达, 其他的则有高压注射法^[8], 但是此种方法对人体毒性很大, 不适合体内使用^[9]; 第三类是对 siRNA 进行体外修饰(如: 加入类脂、胆固醇、蛋白质)^[10]后进行转运。

1.1 外源性转运的方法

体外化学合成相应靶基因的 siRNA, 通过对 siRNA 2'位的改造及骨架的修饰可延长其半衰期。合成的 siRNA 可通过脂质体转染的方式转运至细胞内。目前阳离子脂质载体^[7]在治疗方面已经成为最常用的核酸转运方法。体内试验表明, 少部分脂质载体能促进核酸的摄取, 但外源 siRNA 被普通组织摄取会产生副作用。为了增强 siRNA 的临床效果, 必须开发细胞或者组织特异性的转运系统。

1.2 内源性转运的方法

除质粒转染外, 其他载体如腺病毒和慢病毒载体也被成功开发。虽然病毒载体^[11]在体外试验中有很高的转染率而能被广泛应用于基因转运, 但对于生物体来说, 其生物安全性问题仍难以克服。因此 siRNA 治疗真正运用于临床之前, 还需重视提高病毒载体的安全性以及向特定靶向组织的转运效率。

1.3 最新的 siRNA 传递

利用转铁蛋白与 β -环糊精共轭装载 siRNA, 胆固醇共轭结合 siRNA 可阻止 HSV-2 病毒的转移, 且对黏膜内皮细胞毒性小^[12], 但是此种方法不能抑制 HIV 病毒的传播。

有研究表明, 抗体碎片与鱼精蛋白形成共轭蛋白(F105-P)可以将 siRNA 转运到 HIV 感染的细胞中去, 通过细胞的内吞作用介导 siRNA 的转运^[13]。

综上所述, RNAi 用于治疗人类疾病的临床试验尚存在两个关键问题, 一是合适的转运方式, 二是 siRNA 的靶向转运的特异性及转运载体对人体安全性。

2 Aptamer 与 siRNA 嵌合

Aptamer 的特异性和靶向性使其成为一种有前景的 siRNA 转运载体。通过 SELEX 技术筛选获得的与细胞膜表面特定蛋白结合的 aptamer 能介导 siRNA 的转运, 这些蛋白质能被细胞内吞。近来发现能介导 siRNA 转运至细胞内最常见的几种

aptamers 有 PSMA-aptamer, HIV gp120-aptamer, CD4-aptamer 等。大多数是以 aptamer- siRNA 的嵌合形式介导 siRNA 进入靶细胞。

2.1 针对前列腺特异膜抗原的 aptamer 介导 siRNA 的转运

以往研究表明, 前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一种内化蛋白, 可不断地从细胞膜内化至前列腺癌细胞内, PSMA 单抗的使用还能加速其内化速度^[14]。Farokhzad 等^[15-16]获得与 PSMA 具有纳摩尔级结合亲和力的 aptamer 并证明该 aptamer 能被细胞内化。将 PSMA 的 aptamer 与纳米颗粒偶联, 证实了该偶联结构能以受体依赖的方式进入靶细胞。2006 年, McNamara 等^[17]首次利用 PSMA 的 aptamer 与 siRNA 嵌合, 成功地将 siRNA 递送至 PSMA 过表达的细胞中, 在肿瘤异种移植鼠模型中注射 PSMA aptamer-PLK1-siRNA 复合体到 PSMA 表达的肿瘤细胞中能导致肿瘤退化。Chu 等^[18]通过链亲和素标记针对核纤层蛋白 A/C 的 siRNA 与生物素化的 anti-PSMA aptamer 连接, 诱使 PSMA 表达阳性细胞中的靶基因发生沉默。抗 PSMA aptamer 的靶向特异性还被成功用于递送其他肿瘤治疗制剂, 包括放射性核素、毒素和阿霉素等^[19-22]。

由 siRNA 融合 aptamer(通过筛选得到的具有三维空间结构, 能与细胞膜蛋白高效结合的 aptamer)组成稳定的嵌合体, 可用于 siRNA 的转运并导致体内目的基因沉默。Aptamer-siRNA(Aptamer-siRNA Chimeras, AsiCs)的有效转染介导基因沉默取决于 aptamer 对靶细胞膜上蛋白质的识别和结合。静脉注射 PSMA-AsiCs 可沉默前列腺癌动物模型上的靶基因表达^[23]。

2.2 针对人类免疫缺陷病毒感染细胞上特异蛋白的 aptamer 介导 siRNA 的转运

利用人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV) I 型包膜糖蛋白(HIV gp120)的特异 aptamer 和 siRNA 嵌合, 能特异地将作用于 Dicer 底物的 siRNA 分子转运至细胞内, 通过 siRNA 以及 aptamer 的双重作用抑制 HIV-1 病毒的复制^[24-25]。最近, Zhou 等^[26]报道了细胞类型特异性 anti-HIV gp120 aptamers 介导 siRNA 的转运。HIV-1 gp120 在 HIV-1 病毒入侵 CD4 细胞中起重要作用。阻断 gp120 与 CD4 相互作用而使 HIV-1 无法进入并启动细胞融合, 是临床上用于治疗 HIV 药物研究的一个突破口。Anti-HIV gp120 的 RNA aptamer 进行

2'-F 修饰后, 能特异识别并迅速进入表达 HIV-1 包膜蛋白的细胞从而抵制 HIV-1 病毒的感染. 其中 aptamer A-1 连接上 siRNA 形成嵌合体可将 siRNA 转运到 HIV-1 感染的细胞中. 这种双重功能复合体, 使得合成核酸治疗制剂(aptamer-siRNA)用来抑制 HIV-1 病毒的感染成为可能, 并可应用于抗逆转录病毒疗法失效的艾滋病人的治疗. 荧光定量 PCR 结果表明, anti-gp120 aptamer A-1 和 siRNA 的嵌合体作用于 CEM 细胞和人 PBMCs 细胞后, tat/rev 基因的相对表达量比 aptamer 或者 siRNA 单独作用于细胞时低 50%, 证明 anti-gp120 aptamer 能介导 siRNA 转运至细胞内并启动 RNA 干扰作用.

CD4-AsiCs 即 CD4-aptamer 与 CCR5-siRNA 的嵌合体, 也可有效地抑制 HIV 病毒的复制^[27]. CD4-AsiCs 通过 CD4-aptamer 的靶向性进入 CD4 阳性细胞中, 干扰趋化因子 CCR5 的表达, 并能有效地被 CD4 细胞摄取, 也能被单核细胞衍生的巨噬细胞(MDMs)吞噬从而发挥基因沉默作用. 体外实验发现, CD4-AsiCs 可抑制性传播的 HIV 病毒感染, 对照组 PSMA-AsiCs 则需通过转染才能进入免疫细胞内(用阳离子脂质体转染到 MDMs 或者电穿孔法进入 T 细胞). 将 MDMs 和 CD4⁺T 细胞同时感染 HIV-1BaL 和 HIV-1IIIb 病毒 48 h 后, 分别用 CD4-aptamer、PSMA-aptamer 装载上 gag(编码 p24 抗原的结构基因)和 vif(病毒颗粒感染性因子)两种基因的 siRNA 形成 CD4-AsiCs、PSMA-AsiCs 作用于感染细胞, 用 scrambled siRNA 和 CD4-aptamer 作为对照, 流式细胞技术检测胞内 p24(HIV 感染的标志抗原)表达水平的变化. 结果显示, 经过 CD4-AsiCs 作用的细胞 p24 表达显著下降; 在 4 μ mol/L CD4-AsiCs 处理 MDMs 细胞后, FITC 标记的 HIV RNA 的荧光强度几乎检测不到. 同时, 实验证明 CD4-AsiCs 并不引起细胞免疫反应.

2.3 鸡尾酒疗法: 硼烷代磷酸盐-siRNA-aptamer 复合物用于前列腺癌或乳腺癌的治疗

硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)即应用热中子照射靶向聚集在肿瘤部位的 ¹⁰B, ¹⁰B 俘获中子后产生重离子 α 和 ⁷Li 从而杀灭肿瘤细胞. Shaw 等^[28]采用鸡尾酒疗法即形成硼烷代磷酸盐-siRNA-aptamer 的嵌合体, aptamer 将硼烷代磷酸盐修饰的 siRNA 递送进靶细胞介导基因沉默, 并联合硼中子俘获技术, 共同用于前列腺癌

或乳腺癌的治疗. 利用靶向抗癌的硼烷代磷酸盐-siRNA 来控制细胞的新陈代谢, 特异识别肿瘤细胞的 anti-PSMA aptamer、anti-ERB2 aptamer 作为运载试剂, 硼中子俘获治疗技术用于照射癌细胞以达到杀灭癌细胞的目的.

3 Aptamer-siRNA 的优点

Aptamer-siRNA 嵌合体的应用有以下特点: 低免疫原性, 低毒性; 靶向性高, 副作用少; 能在体外大量合成且花费不高; 很容易进行化学修饰改造以减少降解并能改善药物在体内的药代动力学参数等. 相比抗体而言, aptamer 分子质量小、组织渗透性更好^[29-30]. 例如: A10 aptamer-siRNA 嵌合体能进入过表达 PSMA 的细胞并且在 48h 后干扰 PLK1 和 BCL2 的表达, 这是关于 aptamer 介导 siRNA 转运至胞内从而导致基因沉默的一个重要例子^[7].

4 Aptamer 被靶细胞内吞

Chen 等^[31]筛选得到针对转铁蛋白受体的 DNA 和 RNA aptamer, 其中 DNA-aptamer(GS24)与去磷酸 a-L- 艾杜糖醛酸酶共轭(GS24-dePIdu)能被 a-L- 艾杜糖醛酸酶敲除的老鼠纤维母细胞(Idua^{-/-})摄取. 酶与 aptamer 的共轭体相对单个 aptamer 来说不易降解, 能在一定浓度范围内被内吞进入细胞. 同样 aptamer 与标记 Cy5 的链亲和素共轭形成复合物, 内化到细胞后可通过激光共聚焦显像. 该实验证明复合物的 aptamer 结合到转铁蛋白受体胞外结构域后能启动受体介导复合物内吞作用并到达溶酶体. Xiao 等^[32]筛选到针对 T 细胞的 aptamer 并证明了这种 aptamer 能被内化进入细胞. 随后他们用此种 aptamer 形成酸稳定的药物共轭复合物介导抗癌药物阿霉素的靶向转运^[33].

研究证明针对前列腺癌细胞上 PSMA 的适配子有内化作用^[34-35]. 核内体(endosome)都含有酸性物质, aptamer 装载药物被内吞之后在 pH 较低的环境下结构发生改变从而将药物释放出来. 最近, Zhang 等^[36]证明, 特异识别乳腺癌细胞 MCF-10AT1 的 aptamer, KMF2-1a, 能被内化进入细胞, 胰酶处理的方法来排除结合在细胞表面 aptamer 的干扰, 流式细胞检测结果证明了内化进入细胞内的 aptamer 的存在. 在整个过程中用链亲和素-Cy5.5 标记 aptamer 以作监测, 结果显示 aptamer 是被核内体内吞进入细胞的. 因此 aptamer 内化进入靶细胞是用于介导 siRNA 及其他药物转运的重要条件.

5 Aptamer-siRNA 嵌合方式

合成 aptamer-siRNA 嵌合体的方法有将 aptamer 与 siRNA 直接连接在一起. 也有通过媒介使两者模块化, 这样复合体更加稳定有效, 如用链亲和素作为非共价连接桥, 易操作, 易模块化.

如图 1 所示, Chu 等^[18]合成了带有 biotin 标记的 siRNA(B-siRNA), 中间连接有二硫键的 biotin 标记的 siRNA(BSS-siRNA), 二硫键(BB)有利于作用于细胞时 siRNA 的释放. 同样带有 biotin 标记的 anti-PSMA aptamer 与有 4 个结合位点的链亲和素一起进行孵育, 在链亲和素桥上, 通过链亲和素 - 生物素结合使 siRNA、链亲和素、aptamer 三

者形成了稳定的共轭复合物(图 1). LNCaP 细胞是过表达 PSMA 的细胞. 实时荧光定量 PCR 结果显示: 与用转染试剂盒 Oligofectamine 转染 siRNA 作对比, 未经过其他方式处理的链亲和素和素桥、anti-PSMA aptamer 和 B-siRNA 加入至 LNCaP 细胞可在 30 min 内抑制 lamin A/C mRNA 的表达. 该实验还证明庞大体积的链亲和素的存在不影响 siRNA 的功能. 很显然, aptamer 有效介导 siRNA 的转运方法可能适用于任何只要有表达 PSMA 或者可以设计表达 PSMA 的细胞. 这种多价模块能增加嵌合体的活性, Wullner 等^[17]也用这种性能开发了二价 aptamer 嵌合体来介导 siRNA 的传递.

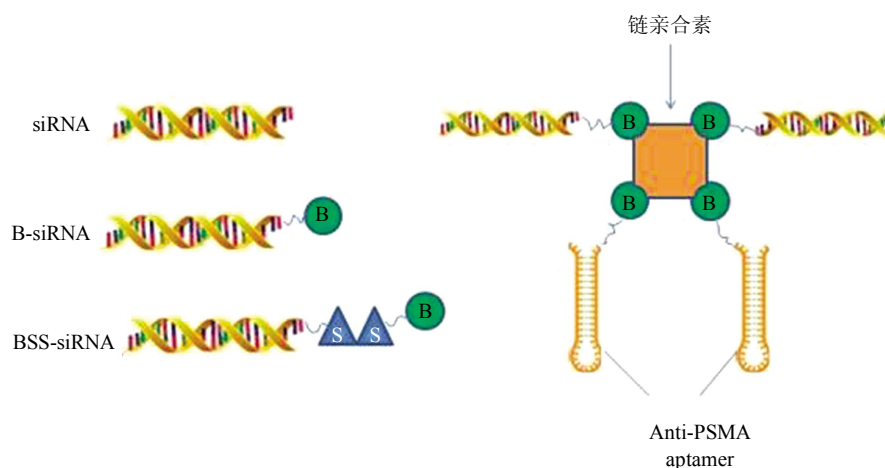


Fig. 1 Aptamer and siRNA connected by streptavidin^[18]

图 1 链亲和素桥连接的 aptamer-siRNA 嵌合体^[18]

6 Aptamer 介导 siRNA 传递的开发前景

随着特异受体靶向 aptamer 的发现, 针对许多疾病的病变细胞、组织器官、某些病毒的生物标记物的开发, aptamer-siRNA 作为一种能阻断基因表达并能促进细胞凋亡的制剂, 具有方便、经济、安全等特点, 有着广阔的应用前景. Aptamer 特异识别膜蛋白并可作为载体转运 siRNA 进入靶细胞或组织用于治疗细胞特异性疾病^[38], 此应用的前提是这些疾病的病变细胞或者组织表达某些特异的蛋白质, 能通过筛选找到对应的 aptamer. 目前越来越多的能介导 siRNA 转运的 aptamer 被发现, 这为 aptamer-siRNA 共轭复合物的应用提供了方便, 但 aptamer 与 siRNA 结合的方法也需得到改进. 目前

主要存在的问题是 aptamer 大都是通过体外筛选得到, 由于空间结构的差异, 体外筛选得到的 aptamer 不一定能特异识别体内的靶标分子. 同时, 治疗和诊断疾病的精确的病变生物标志物不明确, 就无法找到针对性强的 aptamer, 如肿瘤细胞因为不同的类型、分化程度及其病变位置都会影响生物标志物的类型或者表达水平. 所以针对活细胞及病变组织 aptamer 的筛选更能切合实际, 适用于介导 siRNA 的靶向转运和治疗并能为临床诊断提供有价值的方法. 筛选 aptamer 新方法的建立与开发也为 aptamer 介导 siRNA 转运系统的发展提供了有利条件. 相信 aptamer-siRNA 嵌合体的开发和利用将成为 siRNA 应用于临床治疗中经济有效的方法.

参 考 文 献

- [1] 詹林盛, 邵宁生, 彭剑淳, 等. 随机单链 DNA 文库 SELEX 筛选寡核苷酸适配子方法的建立. 生物化学与生物物理进展, 2003, **30**(1): 151-155
Zhan L S, Shao N S, Peng J C, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2003, **30**(1): 151-155
- [2] 邵宁生, 李少华, 黄燕苹, 等. SELEX 技术及 Aptamer 研究的新进展. 生物化学与生物物理进展, 2006, **33**(4): 329-335
Shao N S, Li S H, Huang Y P, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2006, **33**(4): 329-335
- [3] Zhou J, Rossi J J. Bivalent aptamers deliver the punch. Chem Biol, 2008, **15**(7): 644-645
- [4] Elbashir S M, Harborth J, Lendeckel W, *et al.* Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. Nature, 2001, **411**(6836): 494-498
- [5] Xie F Y, Woodlee M C, Lu P Y. Harnessing *in vivo* siRNA delivery for drug discovery and therapeutic development. Drug Discov Today, 2006, **11**(1-2): 67-73
- [6] Sioud M. On the delivery of small interfering RNAs into mammalian cells. Expert Opin Drug Deliv, 2005, **2**(4): 639-651
- [7] Behlke M A. Progress towards *in vivo* use of siRNAs. Mol Ther, 2006, **13**(4): 644-670
- [8] Fountaine T M, Wood M J, Wade-Martins R. Delivering RNA interference to the mammalian brain. Curr Gene Ther, 2005, **5**(4): 399-410
- [9] Lewis D L, Wolff J A. Delivery of siRNA and siRNA expression constructs to adult mammals by hydrodynamic intravascular injection. Methods Enzymol, 2005, **392**: 336-350
- [10] Anderson J, Banerjee A, Planelles V, *et al.* Potent suppression of HIV type 1 infection by a short hairpin anti-CXCR4 siRNA. AIDS Res Hum Retroviruses, 2003, **19**(8): 699-706
- [11] Devroe E, Silver P A. Therapeutic potential of retroviral RNAi vectors. Expert Opin Biol Ther, 2004, **4**(3): 319-327
- [12] Wu Y, Navarro F, Lal A, *et al.* Durable protection from Herpes Simplex Virus-2 transmission following intravaginal application of siRNAs targeting both a viral and host gene. Cell Host Microbe, 2009, **5**(1): 84-94
- [13] Song E, Zhu P, Lee S K, *et al.* Antibody mediated *in vivo* delivery of small interfering RNAs via cell-surface receptors. Nat Biotechnol, 2005, **23**(6): 709-717
- [14] Liu H, Rajasekaran A K, Moy P, *et al.* Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. Cancer Res, 1998, **58**(18): 4055-4060
- [15] Lupold S E, Hicke B J, Lin Y, *et al.* Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. Cancer Res, 2002, **62**(14): 4029-4033
- [16] Farokhzad O C, Jon S, Khademhosseini A, *et al.* Nanoparticle-aptamer bioconjugates: A new approach for targeting prostate cancer cells. Cancer Res, 2004, **64**(21): 7668-7672
- [17] McNamara J O 2nd, Andrechek E R, Wang Y, *et al.* Cell type-specific delivery of siRNAs with aptamer-siRNA chimeras. Nat Biotechnol, 2006, **24**(8): 1005-1015
- [18] Chu T C, Twu K Y, Ellington A D, *et al.* Aptamer mediated siRNA delivery. Nucleic Acids Res, 2006, **34**(10): e73
- [19] Hicke B J, Stephens A W, Could T, *et al.* Tumor targeting by an aptamer. J Nucl Med, 2006, **47**(4): 668-678
- [20] Perkins A C, Missailidis S. Radiolabelled aptamers for tumour imaging and therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2007, **51**(4): 292-296
- [21] Chu T C, Marks J W 3rd, Lavery L A, *et al.* Aptamer: toxin conjugates that specifically target prostate tumor cells. Cancer Res, 2006, **66**(12): 5989-5992
- [22] Bagalkot V, Farokhzad O C, Langer R, *et al.* An aptamer-doxorubicin physical conjugate as a novel targeted drug-delivery platform. Angew Chem Int Ed Engl, 2006, **45**(48): 8149-8152
- [23] Dassie J P, Liu X Y, Thomas G S, *et al.* Systemic administration of optimized aptamer-siRNA chimeras promotes regression of PSMA-expressing tumors. Nat Biotechnol, 2009, **27**(9): 839-849
- [24] Zhou J, Li H, Li S, *et al.* Novel dual inhibitory function aptamer-siRNA delivery system for HIV-1 therapy. Mol Ther, 2008, **16**(8): 1481-1489
- [25] Zhou J, Swiderski P, Li H, *et al.* Selection, characterization and application of new RNA HIV gp 120 aptamers for facile delivery of Dicer substrate siRNAs into HIV infected cells. Nucleic Acids Res, 2009, **37**(9): 3094-3109
- [26] Zhou J, Li H, Zhang J, *et al.* Development of cell-type specific anti-HIV gp120 aptamers for siRNA delivery. J Vis Exp, 2011, (52). pii: 2954
- [27] Wheeler L A, Trifonova R, Vrbanc V, *et al.* Inhibition of HIV transmission in human cervicovaginal explants and humanized mice using CD4 aptamer-siRNA chimeras. J Clin Invest, 2011, **121**(6): 2401-2412
- [28] Shaw B R, Moussa L, Sharaf M, *et al.* Boranophosphate siRNA-aptamer chimeras for tumor-specific downregulation of cancer receptors and modulators. Nucleic Acids Symp Ser (Oxf), 2008, (52): 655-656
- [29] Pestourie C, Tavittian B, Duconge F. Aptamers against extracellular targets for *in vivo* applications. Biochimie, 2005, **87**(9-10): 921-930
- [30] Nimjee S M, Rusconi C P, Sullenger B A. Aptamers: an emerging class of therapeutics. Annu Rev Med, 2005, **56**: 555-583
- [31] Chen C H, Dellamaggiore K R, Ouellette C P, *et al.* Aptamer-based endocytosis of a lysosomal enzyme. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(41): 15908-15913
- [32] Xiao Z, Shanguan D, Cao Z, *et al.* Cell-specific internalization study of an aptamer from whole cell selection. Chemistry, 2008, **14**(6): 1769-1775
- [33] Huang Y F, Shanguan D, Liu H, *et al.* Molecular assembly of an aptamer-drug conjugate for targeted drug delivery to tumor cells. ChemBiochem, 2009, **10**(5): 862-868
- [34] Liu H, Rajasekaran A K, Moy P, *et al.* Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen.

- Cancer Res, 1998, **58**(18): 4055–4060
- [35] Lupold S E, Hicke B J, Lin Y, *et al.* Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells *via* the prostate-specific membrane antigen. Cancer Res, 2002, **62**(14): 4029–4033
- [36] Zhang K, Sefah K, Tang L, *et al.* A novel aptamer developed for breast cancer cell internalization. Chem Med Chem, 2012, **7**(1): 79–84
- [37] Wullner U, Neef I, Eller A, *et al.* Cell-specific induction of apoptosis by rationally designed bivalent aptamer-siRNA transcripts silencing eukaryotic elongation factor 2. Curr Cancer Drug Targets, 2008, **8**(7): 554–565
- [38] Zhou J, Rossi J J. The therapeutic potential of cell-internalizing aptamers. Curr Top Med Chem, 2009, **9**(12): 1144–1157

Aptamer Mediated Delivery of Small Interfering RNAs*

TAN Yan, ZHANG Xing-Mei**

(Department of Neurobiology, School of Basic Medical Science, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract The ability of small interfering RNA (siRNA) to inhibit mammalian gene expression is being exploited as a new class of therapeutics for a variety of diseases. However, the efficient and safe delivery of siRNAs into specific cell populations is still the principal challenge in the clinical development of RNAi therapeutics. Many potential delivery vehicles and vectors have been explored including the aptamers targeting cell surface proteins. Selected nucleic acid binding species (aptamers) are high affinity and specificity for their targets, and they have been effectively applied in targeted therapy and diagnostics of diseases. The aptamer-based delivery of siRNAs can often enhance the therapeutic efficacy and reduce the unwanted off-target effects of siRNAs. Nowadays, some kinds of aptamers are able to mediate the delivery of siRNA, such as anti-PSMA aptamer, anti-gp120 aptamer. I will review the latest progress about aptamer mediated siRNA.

Key words SELEX, aptamer, siRNA, delivery

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00619

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(30500608, 30973481).

**Corresponding author.

Tel: 86-20-61648215, E-mail: zxmray@hotmail.com

Received: December 27, 2011 Accepted: April 16, 2012