



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113476606 B

(45) 授权公告日 2023.02.17

(21) 申请号 202110788839.6

A61K 31/7088 (2006.01)

(22) 申请日 2021.07.13

A61K 31/7115 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/712 (2006.01)

申请公布号 CN 113476606 A

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.10.08

(56) 对比文件

(73) 专利权人 南方医科大学南方医院

Dong-Yan Zhang等.Long noncoding RNA UPK1A-AS1 indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation through interaction with EZH2.《Journal of Experimental & Clinical Cancer Research》.2020,第39卷(第229期),第1-18页.

地址 510515 广东省广州市白云区广州大道北1838号

(72) 发明人 张冬艳 吴德华 刘莉 邹雪晶
宋旻 张雅璇

审查员 毛骥

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

专利代理师 齐键

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页
序列表1页 附图4页

(54) 发明名称

UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用

(57) 摘要

本发明属于药物技术领域,公开了UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明首次公开了UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用,这是基于发明人发现抑制UPK1A-AS1表达和/或活性可以抑制肿瘤细胞及肿瘤组织的增殖,并且对给药动物的体重无显著影响,同时,给药期间,未观察到药物治疗副作用;表明:UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐可以抑制肿瘤组织的增殖,且无副作用,可用于制备抗肿瘤药物。

1. UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用；
所述UPK1A-AS1抑制剂为靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸；
所述靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸为序列为TCTTTGCCCACTTTAC (SEQ ID NO.3)的锁核苷酸；
所述肿瘤为肝癌。
2. 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：
所述抗肿瘤药物还包含药学上可接受的载体或稀释剂。
3. 根据权利要求2所述的应用，其特征在于：
所述药学上可接受的载体为胶体分散系统、大分子复合物、纳米胶囊、纳米颗粒、微球、水包油乳剂、胶束或脂质体。
4. 根据权利要求2所述的应用，其特征在于：
所述稀释剂为PBS。
5. 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：
所述抗肿瘤药物的剂型为固体制剂、液体制剂或半固体制剂。
6. 根据权利要求5所述的应用，其特征在于：
所述固体制剂包括片剂、颗粒剂、粉剂和胶囊剂。
7. 根据权利要求5所述的应用，其特征在于：
所述液体制剂包括注射剂。
8. 根据权利要求5所述的应用，其特征在于：
所述半固体制剂包括软膏剂和霜剂。
9. 一种抗肿瘤药物，包含：
 - (1) UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐；和
 - (2) 药学上可接受的载体或稀释剂；所述UPK1A-AS1抑制剂为靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸；
所述靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸为序列为TCTTTGCCCACTTTAC (SEQ ID NO.3)的锁核苷酸；
所述肿瘤为肝癌。

UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体涉及UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

[0002] 原发性肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma,HCC,简称肝癌)是临床上最常见的恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤第4位,死亡率高居第3位。肝癌具有发病隐匿,进展迅速的特点,大部分患者确诊即为晚期,失去外科手术等根治性治疗机会,5年生存率仅为14.1%,严重威胁我国人民生命健康。索拉非尼和仑伐替尼等靶向药物治疗是晚期肝癌的一线治疗方案,但治疗获益人群少,且患者于治疗后常出现获得性耐药;而免疫检查点抑制剂单药总体有效率仅在20%左右。因此,迫切需要新的抗肝癌药物面市。

[0003] 长链非编码RNA是一类长度超过200个核苷酸,具有较弱甚至缺乏蛋白编码能力的一类RNA。LncRNA作为一类新的病理生理调节因子,可调控肿瘤的侵袭、转移和增殖,有望成为判断肿瘤预后的分子标志物和潜在治疗靶点。

发明内容

[0004] 本发明第一个方面的目的,在于提供UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0005] 本发明的第二方面的目的,在于提供一种药物。

[0006] 为了实现上述目的,本发明所采取的技术方案是:

[0007] 本发明的第一个方面,提供UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0008] 优选地,所述UPK1A-AS1的登录号(Gene ID)为100862728。

[0009] 优选地,所述UPK1A-AS1抑制剂为抑制UPK1A-AS1表达和/或降低UPK1A-AS1活性的试剂。

[0010] 优选地,所述UPK1A-AS1抑制剂为靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸、靶向UPK1A-AS1的干扰RNA、靶向UPK1A-AS1的CRISPR、靶向UPK1A-AS1的TALEN和靶向UPK1A-AS1的锌指核酸酶中的至少一种。

[0011] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸含有至少一个修饰的核苷酸基团,从而改善反义寡核苷酸的稳定性和活性,所述修饰的核苷酸基团不会导致靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸的功能丧失。

[0012] 优选地,所述修饰的核苷酸基团为(1)~(3)中的至少一种:

[0013] (1) 磷酸基团修饰的核苷酸基团;

[0014] (2) 核糖基团修饰的核苷酸基团;

[0015] (3) 碱基修饰的核苷酸基团。

[0016] 优选地,所述磷酸基团修饰是对磷酸基团中的氧进行修饰,包括硫代修饰和硼烷

化修饰。

[0017] 优选地,所述核糖基团修饰是对核糖基团中2'-羟基进行修饰,包括2'-氟修饰、2'-甲氧基修饰、2'-甲氧乙基修饰、2'-2,4-二硝基苯酚修饰、锁核酸修饰、2'-氨基修饰和2'-脱氧修饰。

[0018] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸为靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸。

[0019] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸为(4)~(6)中的至少一种;进一步为(5)~(6)中的至少一种:

[0020] (4)序列为AGCAGACCTTCCTAAC (SEQ ID NO.1)的锁核苷酸;

[0021] (5)序列为AACAGCACTGTCAAGG (SEQ ID NO.2)的锁核苷酸;

[0022] (6)序列为TCTTTGCCCACTTTAC (SEQ ID NO.3)的锁核苷酸。

[0023] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的干扰RNA包括靶向UPK1A-AS1的dsRNA、siRNA和shRNA。

[0024] 优选地,所述肿瘤为肝癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、食管癌、乳腺癌、甲状腺癌、宫颈癌、脑瘤和胰腺癌中的至少一种;进一步为肝癌。

[0025] 优选地,所述抗肿瘤药物还包含药学上可接受的载体或稀释剂。

[0026] 优选地,所述药学上可接受的载体为胶体分散系统、大分子复合物、纳米胶囊、纳米颗粒、微球、珠子、水包油乳剂、胶束、混合胶束或脂质体。

[0027] 优选地,所述稀释剂为PBS。

[0028] 优选地,所述抗肿瘤药物的剂型为固体制剂、液体制剂和半固体制剂中的至少一种。

[0029] 优选地,所述固体制剂包括片剂、颗粒剂、粉剂和胶囊剂。

[0030] 优选地,所述液体制剂包括注射剂。

[0031] 优选地,所述半固体制剂包括软膏剂和霜剂。

[0032] 优选地,所述的给药剂量为8~20mg/kg小鼠。

[0033] 优选地,所述抗肿瘤药物的给药方式为注射。

[0034] 本发明的第二方面,提供一种药物,包含:

[0035] (1) UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐;和

[0036] (2) 药学上可接受的载体或稀释剂。

[0037] 优选地,所述UPK1A-AS1的登录号(Gene ID)为100862728。

[0038] 优选地,所述UPK1A-AS1抑制剂为抑制UPK1A-AS1表达和/或降低UPK1A-AS1活性的试剂。

[0039] 优选地,所述UPK1A-AS1抑制剂为靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸、靶向UPK1A-AS1的干扰RNA、靶向UPK1A-AS1的CRISPR、靶向UPK1A-AS1的TALEN和靶向UPK1A-AS1的锌指核酸酶中的至少一种。

[0040] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸含有至少一个修饰的核苷酸基团,从而改善反义寡核苷酸的稳定性和活性,所述修饰的核苷酸基团不会导致靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸的功能丧失。

[0041] 优选地,所述修饰的核苷酸基团为(1)~(3)中的至少一种:

[0042] (1) 磷酸基团修饰的核苷酸基团;

- [0043] (2) 核糖基团修饰的核苷酸基团；
- [0044] (3) 碱基修饰的核苷酸基团。
- [0045] 优选地,所述磷酸基团修饰是对磷酸基团中的氧进行修饰,包括硫代修饰和硼烷化修饰。
- [0046] 优选地,所述核糖基团修饰是对核糖基团中2'-羟基进行修饰,包括2'-氟修饰、2'-甲氧基修饰、2'-甲氧乙基修饰、2'-2,4-二硝基苯酚修饰、锁核酸修饰、2'-氨基修饰和2'-脱氧修饰。
- [0047] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的反义寡核苷酸为靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸。
- [0048] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸为(4)~(6)中的至少一种;进一步为(5)~(6)中的至少一种:
- [0049] (4) 序列为AGCAGACCTTCCTAAC (SEQ ID NO.1)的锁核苷酸;
- [0050] (5) 序列为AACAGCACTGTCAAGG (SEQ ID NO.2)的锁核苷酸;
- [0051] (6) 序列为TCTTTGCCCACTTTAC (SEQ ID NO.3)的锁核苷酸。
- [0052] 优选地,所述靶向UPK1A-AS1的干扰RNA包括靶向UPK1A-AS1的dsRNA、siRNA和shRNA。
- [0053] 优选地,所述药学上可接受的载体为胶体分散系统、大分子复合物、纳米胶囊、纳米颗粒、微球、珠子、水包油乳剂、胶束、混合胶束或脂质体。
- [0054] 优选地,所述稀释剂为PBS。
- [0055] 优选地,所述抗肿瘤药物的剂型为固体制剂、液体制剂和半固体制剂中的至少一种。
- [0056] 优选地,所述固体制剂包括片剂、颗粒剂、粉剂和胶囊剂。
- [0057] 优选地,所述液体制剂包括注射剂。
- [0058] 优选地,所述半固体制剂包括软膏剂和霜剂。
- [0059] 本发明的有益效果是:
- [0060] 本发明首次公开了UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用,这是基于发明人发现抑制UPK1A-AS1表达和/或活性可以抑制肿瘤细胞及肿瘤组织的增殖,并且对给药动物的体重无显著影响,同时,给药期间,未观察到药物治疗副作用;表明:UPK1A-AS1抑制剂或其药学上可接受的盐可以抑制肿瘤组织的增殖,且无副作用,可用于制备抗肿瘤药物。
- [0061] 本发明通过限定UPK1A-AS1抑制剂为靶向UPK1A-AS1的锁核苷酸,并限定锁核苷酸的序列为TCTTTGCCCACTTTAC,该锁核苷酸可以显著抑制肿瘤细胞中UPK1A-AS1的表达($P < 0.001$),以及肿瘤细胞及肿瘤组织的增殖($P < 0.01$),具有更优异的抗肿瘤效果。

附图说明

[0062] 图1是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞中UPK1A-AS1表达水平的影响图:其中,A是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞MHCC-97H中UPK1A-AS1表达水平的影响图;B是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞SK-Hep-1中UPK1A-AS1表达水平的影响图。

[0063] 图2是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞克隆形成的影响图:

其中,A是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞MHCC-97H克隆形成影响的直观图;B是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞SK-Hep-1克隆形成影响的直观图;C是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞MHCC-97H克隆形成影响的统计图;D是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对肝癌细胞SK-Hep-1克隆形成影响的统计图。

[0064] 图3是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对小鼠体内肿瘤组织的影响图:其中,A是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体内肿瘤组织随时间变化的直观图;B是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体内肿瘤组织随时间变化的折线图;C是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体内肿瘤组织随时间变化的统计图。

[0065] 图4是UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对小鼠体重的影响图:其中,A是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体重随时间变化的直观图;B是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体重随时间变化的折线图;C是小鼠注射UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)后,体重随时间变化的统计图。

具体实施方式

[0066] 以下通过具体的实施例对本发明的内容作进一步详细的说明。

[0067] 本实施例中采用的原料,除特殊说明外,均通过常规手段制备或者通过商业渠道购买。

[0068] 实验材料:

[0069] BALB/c裸鼠: BALB/c裸鼠(4~6周龄,雄性),由南方医科大学实验动物中心提供,饲养于南方医科大学南方医院SPF级动物房内,鼠笼和所用器皿均严格消毒,自由采食和饮用纯净水;实验前观察裸鼠有无临床症状,备用。

[0070] 实施例1 UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)对UPK1A-AS1的沉默效果和对肝癌细胞增殖的影响

[0071] 1. 实验材料

[0072] 肝癌细胞株:肝癌细胞株MHCC-97H和SK-Hep-1购自中国科学院上海细胞库,用含有10%血清的DMEM培养基,置于含5%CO₂,37℃的恒温箱内培养,待细胞密度达到85%左右进行传代和后续实验,每1~2天换液。

[0073] 药物:LNA-i-UPK1A-AS1-1(序列为AGCAGACCTTCCTAAC,SEQ ID NO.1,分子量是:5205.2Da,LNA-i-AS1-1)、LNA-i-UPK1A-AS1-2(序列为AACAGCACTGTCAAGG,SEQ ID NO.2,分子量是:5280.2Da,LNA-i-AS1-2)、LNA-i-UPK1A-AS1-3(序列为TCTTTGCCCACTTTAC,SEQ ID NO.3,分子量是:5139.1Da,LNA-i-AS1-3)和LNA-i-NC(LNA-i-NC),购自Exiqon公司,货号:300600,Design ID:683533-3;LNA-i-UPK1A-AS1-1、LNA-i-UPK1A-AS1-2、LNA-i-UPK1A-AS1-3中所有的碱基都进行LNA修饰。将2nmol LNA溶解于100μL RNase-free H₂O中配成20μM储存液,储存于-20℃中,分装保存,避免反复冻融。

[0074] 2. UPK1A-AS1表达水平实验

[0075] (1) 分别取 1×10^5 /孔MHCC-97H细胞、SK-Hep1-1细胞接种于六孔板中,待细胞融合度达70%,分别转染LNA-i-UPK1A-AS1-1、LNA-i-UPK1A-AS1-2、LNA-i-UPK1A-AS1-3和LNA-

i-NC (LNC的终浓度为100nM),继续培养24h,每种处理重复3次;

[0076] (2)收集上述处理的细胞,弃培养基,用PBS洗细胞2次,随后用1mL Trizol裂解液(Takara)裂解细胞,经异丙醇沉淀、75%的酒精洗涤后,初步提取总RNA,用DNase I处理粗提的RNA,去除RNA中混有的基因组DNA,以纯化RNA;

[0077] (3)按PrimeScript逆转录试剂盒(Takara)说明书进行RNA逆转录,按Real-Time PCR试剂SYBR I Premix Ex Taq™(Takara)试剂盒说明书操作进行Real-time PCR,PCR反应采用Roche Light Cycle480 Real-Time PCR系统。UPK1A-AS1引物序列为:F:5'-AGAGCGGTGGGTTAGGAA-3'(SEQ ID NO.4),R:5'-GGGCAGATGGACCAAGCA-3'(SEQ ID NO.5)。

[0078] 3. 平板克隆形成实验

[0079] (1)分别取 1×10^5 /孔MHCC-97H细胞、SK-Hep1-1细胞接种于六孔板中,待细胞融合度达70%,分别转染LNA-i-UPK1A-AS1-1、LNA-i-UPK1A-AS1-2、LNA-i-UPK1A-AS1-3和LNA-i-NC (LNC的终浓度为100nM),继续培养24h,每种处理重复3次。

[0080] (2)分别取对数生长期的肝癌细胞(MHCC-97H细胞、SK-Hep-1细胞),用0.25%的胰酶消化并吹打成单个细胞,使细胞悬浮在含10%胎牛血清的DMEM中备用。

[0081] (3)将细胞悬液作梯度倍数稀释,取100个细胞接种于六孔板中,轻轻混匀使细胞均匀分布于六孔板中,置于37℃5%CO₂及饱和湿度的细胞孵箱中,培养2或3周(其中,MHCC-97H 3周,SK-Hep-1 2周),每周换液1次。

[0082] (4)每日观察细胞,待培养板中出现肉眼可见的克隆时,终止培养,弃培养基,用PBS洗细胞2次,甲醇固定15min,去固定液,加结晶紫染色30min,弃结晶紫染液,流水冲洗细胞,空气干燥。

[0083] (5)显微镜下计数大于10个细胞的克隆数。

[0084] 4. 统计方法

[0085] 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析,所有结果以mean±SEM形式表达。采用两独立样本t检验进行两组间的差异比较。P<0.05表示差异有统计学意义,*表示P<0.05;**表示P<0.01;***表示P<0.001。

[0086] 5. 结果

[0087] 肝癌细胞(MHCC-97H和SK-Hep1-1)经不同LNA处理后,LncRNA UPK1A-AS1表达水平结果如图1所示:UPK1A-AS1的锁定核酸可以抑制LncRNA UPK1A-AS1表达,尤其LNA-i-UPK1A-AS1-2和LNA-i-UPK1A-AS1-3可以显著抑制UPK1A-AS1的表达。

[0088] 肝癌细胞(MHCC-97H和SK-Hep1-1)经不同LNA处理后,克隆形成实验结果如图2所示:UPK1A-AS1的锁定核酸可以抑制肝癌细胞(MHCC-97H和SK-Hep1-1)的增殖,尤其LNA-i-UPK1A-AS1-2和LNA-i-UPK1A-AS1-3可以显著抑制抑制肝癌细胞(MHCC-97H和SK-Hep1-1)的增殖。

[0089] 实施例2 UPK1A-AS1抑制剂(UPK1A-AS1的锁定核酸)治疗BALB/c裸鼠肝癌皮下瘤模型实验

[0090] 1. 实验材料

[0091] BALB/c裸鼠: BALB/c裸鼠(4~6周龄,雄性),由南方医科大学实验动物中心提供,饲养于南方医科大学南方医院SPF级动物房内,鼠笼和所用器皿均严格消毒,自由采食和饮用纯净水;实验前观察裸鼠有无临床症状,备用。

[0092] 药物:LNA-i-UPK1A-AS1-3 (序列为TCTTTGCCCACTTTAC,SEQ ID NO.3,分子量是:5139.1Da,LNA-i-AS1-3)和LNA-i-NC (LNA-i-NC),购自Exiqon公司,货号:300600,Design ID:683533-3。实验组注射药物配置:先将LNA-i-UPK1A-AS1-3 50mg溶于4mL PBS中,配置成12.5mg/mL储存液,-80℃保存。取1mL LNA-i-UPK1A-AS1-3储存液,完全溶解后于注射前溶于10mL PBS中制成1.25mg/mL的工作液。对照组注射药物配置:先将LNA-i-NC50mg溶于4mL PBS中,配置成12.5mg/mL储存液,-80℃保存。取1mL LNA-i-NC储存液,完全溶解后于注射前溶于10mL PBS中制成1.25mg/mL的工作液。

[0093] 2.UPK1A-AS1抑制剂 (UPK1A-AS1的锁定核酸) 治疗BALB/c裸鼠肝癌皮下瘤模型实验

[0094] (1) 构建裸鼠皮下瘤模型:体外培养人肝癌细胞 (MHCC-97H),将对数生长期细胞用胰酶消化,800rpm×3min离心,用PBS试剂洗涤肝癌细胞3遍,计数后调整细胞数为 1×10^8 /mL,将100μL肝癌细胞悬液注射于BALB/c裸鼠 (4~6周龄,雄性)背部,以备后续实验。

[0095] (2) 分组:待荷瘤小鼠的肿瘤长至约100-150mm³,逐只测量小鼠体重及瘤子体积,淘汰体重及肿瘤体积离群者,再将荷瘤小鼠随机分为对照组和实验组 (每组6只)。

[0096] (3) 处理:根据小鼠体重,实验组从接种肿瘤细胞后第12天开始,隔日给与颈部褶皱处皮下注射12.5mg/kg LNA-i-UPK1A-AS1-3;对照组从接种肿瘤细胞后第12天开始,隔日给与颈部褶皱处皮下注射12.5mg/kg LNA-i-NC。每天用游标卡尺测量肿瘤长径和短径,计算肿瘤体积((长径×短径²)/2),称量小鼠体重,并每天观察并记录小鼠的精神状况、皮肤状态、采食量等基本情况。

[0097] 3.药效判定方法:记录小鼠肿瘤体积,及小鼠体重。处死小鼠并解剖分离肿瘤后,称量各组小鼠皮下瘤重量。对比对照组及实验组两组荷瘤小鼠的体重变化、瘤子体积及重量的差异,使用Two-way ANOVA方法对结果进行统计分析:P<0.05表示差异有统计学意义,**表示P<0.01;***表示P<0.001。

[0098] 小鼠肿瘤重量及体积的结果如图3所示:与对照组 (LNATM-i-NC) 相比,给与LNATM-i-UPK1A-AS1-3注射液治疗小鼠的肿瘤增殖 (体积) 明显受抑制 (p<0.001),处死小鼠后分离肿瘤称重,相对于对照组,LNATM-i-UPK1A-AS1-3注射液治疗小鼠的肿瘤重量明显减少 (p=0.003);可见,UPK1A-AS1抑制剂 (UPK1A-AS1的锁定核酸) 可以抑制肿瘤组织的增殖。小鼠体重的结果如图4所示 (LNA-i-AS1-3-Before表示注射LNA-i-AS1-3前,LNA-i-AS1-3-After表示注射LNA-i-AS1-3后,LNA-i-NC-Before表示注射LNA-i-NC前,LNA-i-NC-After表示注射LNA-i-NC后):对照组和实验组小鼠的体重无明显变化,且药物处理期间未观察到药物治疗副作用,可见,UPK1A-AS1抑制剂 (UPK1A-AS1的锁定核酸) 对动物无副作用,可用于抗肿瘤。

[0099] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

- [0001] SEQUENCE LISTING
[0002] <110> 南方医科大学南方医院
[0003] <120> UPK1A-AS1抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用
[0004] <130>
[0005] <160> 5
[0006] <170> PatentIn version 3.5
[0007] <210> 1
[0008] <211> 16
[0009] <212> DNA
[0010] <213> 人工序列
[0011] <400> 1
[0012] agcagacctt cctaac 16
[0013] <210> 2
[0014] <211> 16
[0015] <212> DNA
[0016] <213> 人工序列
[0017] <400> 2
[0018] aacagcactg tcaagg 16
[0019] <210> 3
[0020] <211> 16
[0021] <212> DNA
[0022] <213> 人工序列
[0023] <400> 3
[0024] tctttgcca ctttac 16
[0025] <210> 4
[0026] <211> 18
[0027] <212> DNA
[0028] <213> 人工序列
[0029] <400> 4
[0030] agagcggtag gttaggaa 18
[0031] <210> 5
[0032] <211> 18
[0033] <212> DNA
[0034] <213> 人工序列
[0035] <400> 5
[0036] gggcagatgg accaagca 18

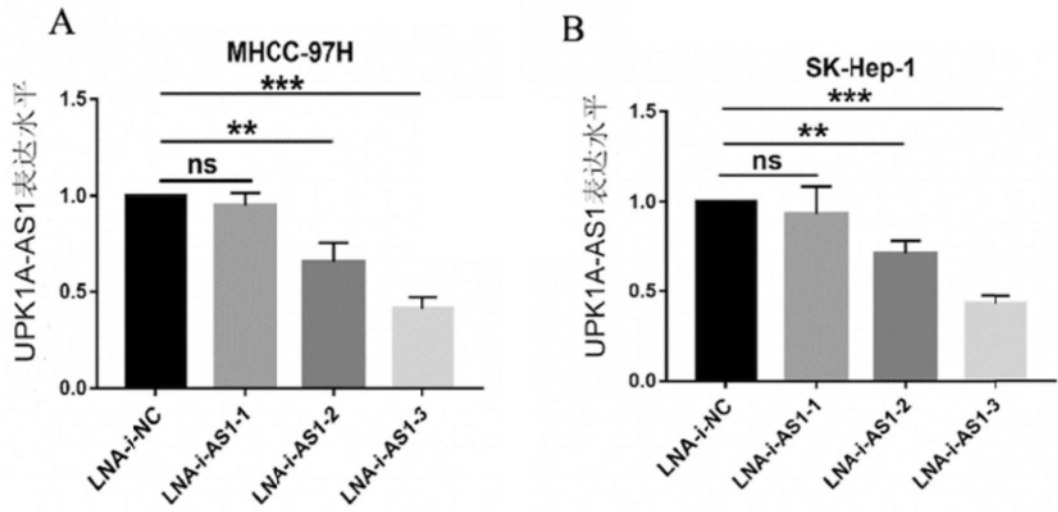


图1

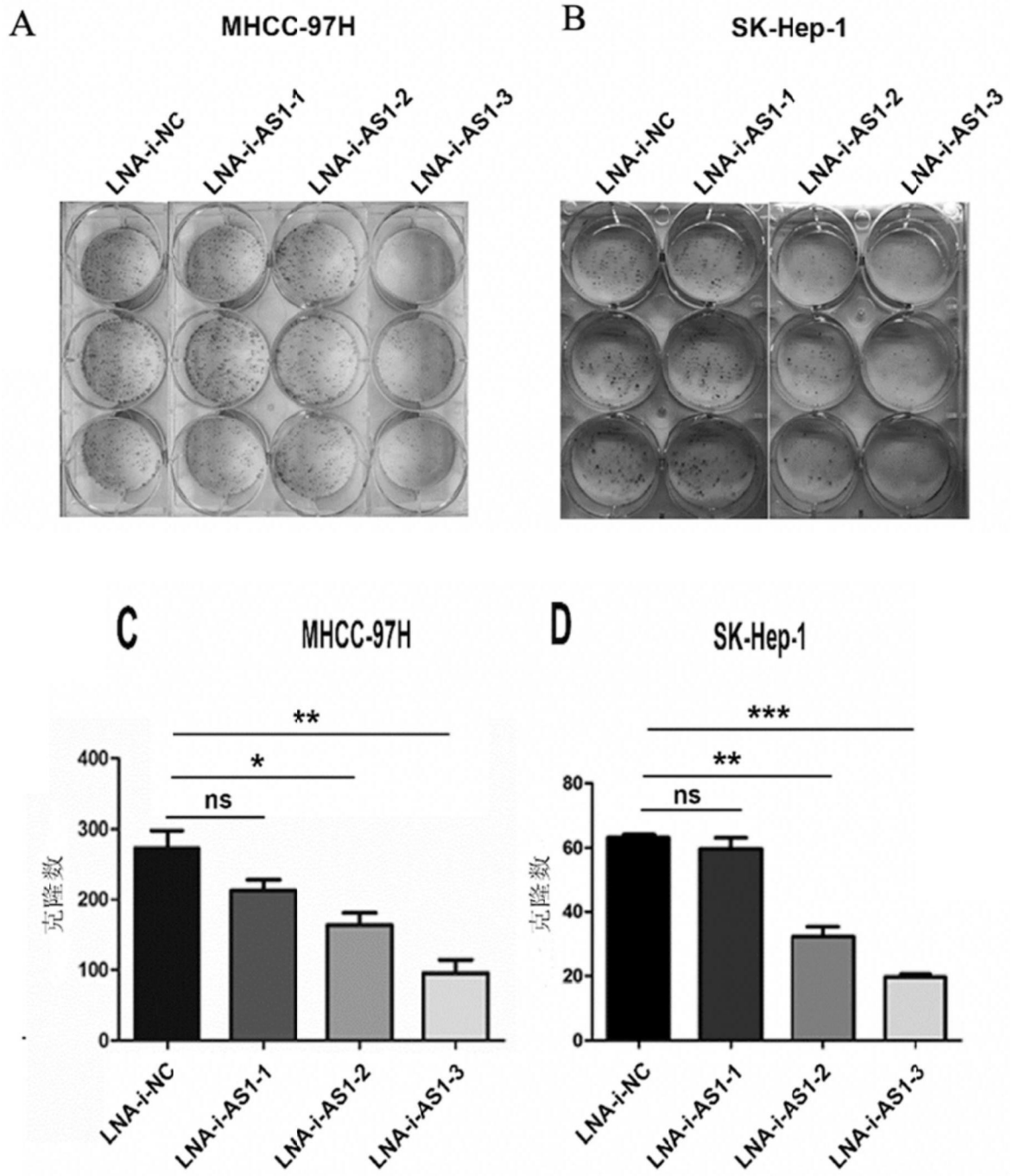


图2

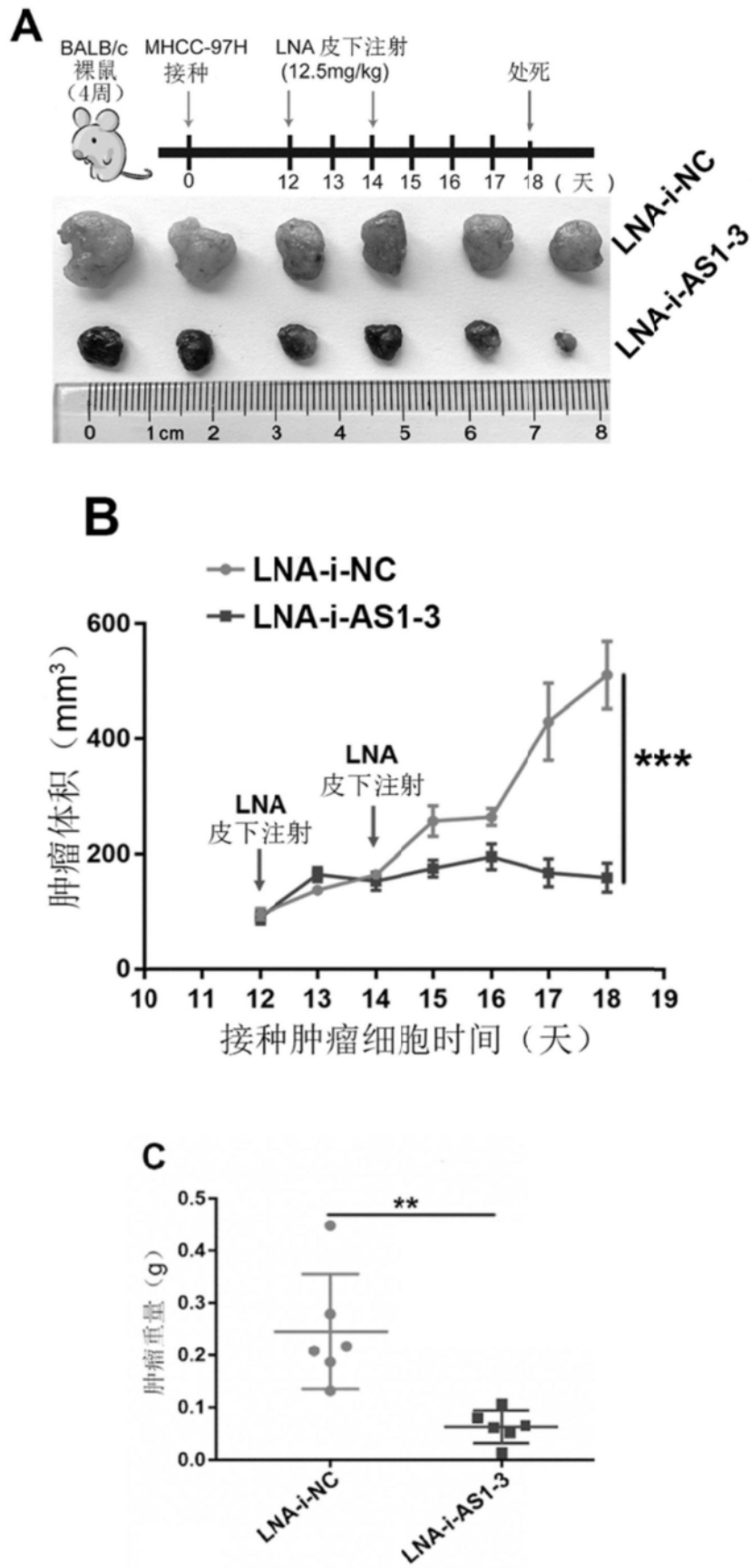
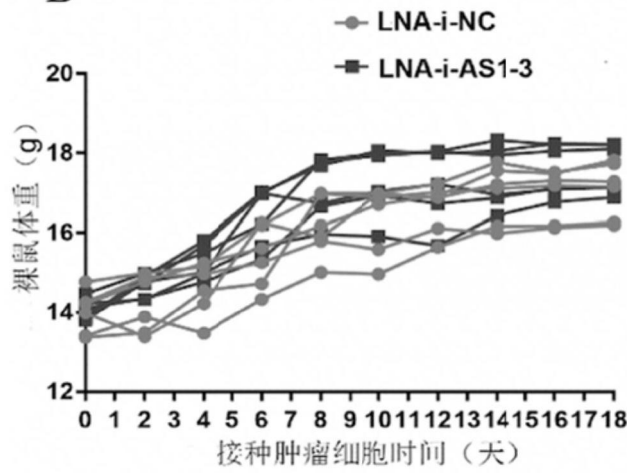


图3

A



B



C

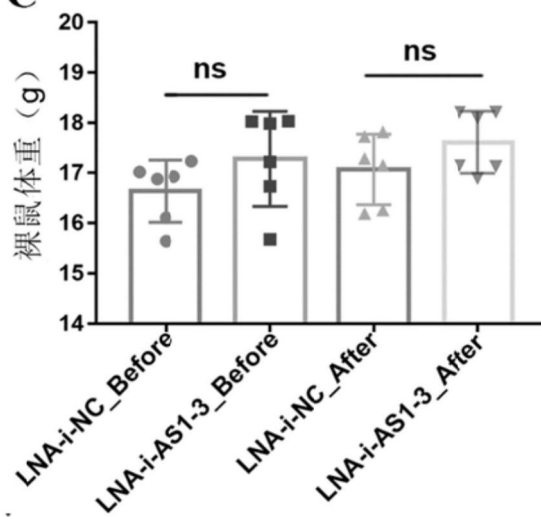


图4