

## 【論文紹介】 cEt~cEt ASO で PKM のスプライシングを制御〜

New

The potential of ASO-based PKM splice switching as a targeted therapy for liver cancer:

A more potent lead constrained-ethyl (cEt) /DNA ASO induced PKM splice switching and inhibited the growth of cultured hepatocellular carcinoma (HCC) cells.

cEt

constrained ethyl bridged nucleic acid  
2'-O-ethyl bridged nucleic acid

cEt 挿入オリゴヌクレオチド合成を開始いたしました！

⇒[詳細はこちら](#)

cEt は架橋型人工核酸の一つであり、LNA のメチレン架橋にメチル基が導入された構造をしています。gapmer 型アンチセンスオリゴヌクレオチド (gapmer ASO)、スプライシング制御オリゴヌクレオチド (SSO) などに利用されます。『LNA に比べて毒性が減少、LNA に比べてヌクレアーゼ耐性アップ、2'修飾に比べて結合親和性がアップ (LNA とは同等)』という特性があるとされます。

cEt は主に ASO において利用価値が見出されています。前回ご紹介したのは gapmer ASO に関する論文でしたが、今回は SSO に関する論文をご紹介します。今回も、肝臓を標的とするために GalNAc を結合した ASO が登場しています。この論文においてターゲットとなっている PKM アイソフォームと癌との関連性については諸説ありますが、ここで登場する癌増殖の抑制戦略は、その中の一説を根拠に実施されています。

▶ ASO-Based PKM Splice-Switching Therapy Inhibits Hepatocellular Carcinoma Growth  
ASO ベースの PKM スプライススイッチング療法が肝細胞癌の増殖を抑制する

PKM 遺伝子の選択的スプライシングのアイソフォームである M2 ピルビン酸キナーゼ (PKM2) は、ほとんどの癌で発現が上昇し、ワールブルグ効果の制御に重要な役割を果たすため、治療標的として有望であるとしています。ここでは、ASO に基づく PKM スプライススイッチングが肝臓がんの標的治療薬となる可能性を探索しています。用いている SSO は cEt/DNA ASO であり、PKM スプライススイッチングを誘導することで培養肝細胞癌 (HCC) 細胞の増殖が阻害されたことを報告しています。ここで実証された HCC モデルにおける有効性は、肝臓がん治療における臨床的な可能性を示唆するものであると報告しています。

Ma, Wai Kit, et al. "ASO-based PKM splice-switching therapy inhibits hepatocellular carcinoma growth." *Cancer research* 82.5 (2022): 900-915.

### そのオリゴ合成、承ります！

文献のアプリケーションには、日本遺伝子研究所のオリゴヌクレオチドをお勧めします！

今回ご紹介した論文で登場した、ホスホロチオエート化 (S オリゴ)、GalNAc 修飾などの合成を承ります。

アンチセンスオリゴ (ホスホロチオエート化、リボース 2'位修飾)

⇒[詳細はこちら](#)

GalNAc 修飾オリゴヌクレオチド

⇒[詳細はこちら](#)