

反义寡核苷酸抑制 Fas 表达用于治疗肝脏疾病

Hong Zhang^{1*} 2**

(1 Isis Pharmaceuticals Inc Carlsbad California 92008 USA 2 ~ 2 v Đ ý < 3 p / Ą• â † × Ä L i í 214036)

摘要 Fas (CD95) ~ · · ~ ¸ ~ 1 / (TNFR) fi fl Ł ł b Ž ž ! " , Fas # \$ % & ' () * + , - . ž / 0 1 2 3 4 5 6 7 b 8 Ž 9 : ; < = > ? , ž ! Fas % @ A B 3 C D b Ž : E F G ž H I J K L " , ž M N O Fas @ A P / O & ' Q R b ĸ S T K , Fas @ A U V - W , X Y W Z ž ! " K [P \] % / O & ' , ^ E _ ` a b % c d ž ! % e f g h b i j k l m n o p q r s t 7 u Ž v : w x " y Z z { | ĸ % @ A b 7 i j k l m n y Z ž ! Fas @ A , * } c d l ~ € , f / O & ' Y „ Ł % ž M N } ... † I ‡ ž ; ~ ' b ^ % Š Fas Ž < E ž ! Ą H " % H ' 6 7 P ' 7 i j k l m n o p " P W Z • - ž ! Ą H % H — b

关键词 Fas i j k l m n & ' ž ;

Fas ^ I ~ ' â , < ž Ö ? Ê µ y 0 s 8 E B î ô b Fas , ,] % F ® „ 2 İ (V r b Â ¥ T „ B % , É # a / # a k a x x a 0 İ (V r b ' Fas Đ Fas ¥ 8 ² † , 1 & ĩ Ø 8 ² † 7 H, ™ î µ § S • | - † 8 7 ? % = † Ó § • | Y ^ b f ñ • | s ž B " % = y Á p ¥ Ø e , K Ô V P % " I H = Ó § b X µ í £ V ü , Fas ° • V % Ó § „ ,] Ě ~ É İ µ × 1 T ~ b Q I * , Ö X \$ £ L É # İ ? e Å Ū y ¥ V r 7 A U µ r 0 Ø T ~ b y N , æ " Q I * , Ö] Å Fas V r „ É % Ó § M 1 ¥ É h İ µ × 1 ¥ í < " N ' b

1 Fas 对肝脏的正常和病理的作用

1.1 Fas 在正常肝脏中的表达和功能

ž È É # V r Fas , - 7 , f B 3 Ø £ Ü ¥ Fas ^ Ž [# Â ... Ø « É # 3 Ø ž ? ~ , b # b I Š € " Fas y a , " % Ø ² h M „ Á Ö v , î C ô Ū É % , 9 v „ É L É % 9 ¥ É Ö v b f a ü É # V r ¥ Fas V ? Y V Ø « É % Ó § Ÿ » Ū É # ' ¥ Ü ™ b ó ž È I Š ž F Fas

F 8 V Fas 7 „ É % Ó § , / î É # â [# ? Ÿ µ § b Fas Ą J I Š 5 ? • F f Ō Ó § T ~ b É # † s M " a ¥ É # 3 ù W Fas • | î A U \ Ě É % 3 É ¥ T " [1] b f t ,] ² T 4 U , Fas ž È É % ¥ V r V ? ū % µ § „ 9 ² ¥ ž ' 1 è " T ~ , V 7 » ū É # 3 Ø ž ? î ž Ū ™ „ x ç b Đ Fas y € " I Š ¥ j M Ě » , I ¥ Fas y Ą J Ñ € (B Ō µ L . % h) ö ? Z î B Ō " É Ö v ¥ 8 † i b y N , Fas 9 \$ a 1 " » ū ! Ě É # ž È 3 Ø ž ? ¥ T ~ b

1.2 Fas 在肝脏中的异常表达和病理作用

„ h Ø y í ? O É # Fas V r 9 F b è Â , % ÷ ? Y V 9 É v Š É % = % É İ ¥ 7 „ % V ě Fas V r 9 F 6 [2] ; Y ž ¼ p (ê £ e) İ ý „ I Š É # İ Fas V r 9 F 1.5 [3] ; ô — ø o ' â - A , = ý í , 1 o Ä , t 2 d Ö Ą) © ? „ I Š É # Fas mRNA V r 6 b t ö 1 % ° í " V ? O Fas V r „ % Ó § İ T ~ b Â y V r Ä í - y ? „ I Š É # „ ¨ Ÿ É İ ¥ Fas „ Fas ¥ 8 mRNA V r 9 F [4] b â ° í - 4 V r , V „ [É % Ó § 1 + ~ ¥ Á µ Ÿ É b i O , É % Ó § Đ É # İ Ä í - y , Ö ? Ê µ y 0 - α „ Fas ¥ 8 ¥ V r M 1 ó b Fas Ą J I Š 5 A U B ç ñ ¥ 1 7 ç ž µ § , a ü Fas • | İ " T ~ [5] b

I à ° ù : 2003-04-18 © í ° ù : 2003-08-01

* È 0 • Q : hzhang@isisph.com

** Y ß T € , È 0 • Q : Panzh1976@21cn.com

, L V ü, V Fas • | „ s È % Ó §
Đ i Ě Ō É h μ 1 b ° ¢ " 5 ù î V ü, Fas V
r ¥ 9 „ ? Ÿ É [6] a Y ~ É [7] ad ~ É
[8] a ð ? Ÿ % ¯ É — Ä [9] „ É ø , M Ÿ K 1 á
M M 1 [10] (V 1) b

表 1 人类肝脏疾病的肝脏中 Fas/ Fas 配体的表达
和细胞凋亡

% h Ě ~	Fas V r	Fas ¥ 8 V r	É %	• l Ó D
\$ Ÿ J, Y, d ~ É	9 F			[11]
¤ Ÿ Y ~ É	9 F	9 F	Ó §	[7]
¤ Ÿ d ~ É	9 F (É #, Ó)	9 F	Ó §	[8]
É ø , M Ÿ	9 F	9 F		[10]
õ Ú Ÿ É	9 F (Ó)	9 F		[12]
? Ÿ É	9 F			[6]
É % ' .	9 F			[13]
ð ? Ÿ % ¯ Ÿ É — Ä	9 F		Ó §	[9]

1.2.1 Fas

ð Ý, h ý Ÿ É ^ / î ? Ÿ É ¥ ö
1 ð y b K í V ? Ÿ É Ñ € É š ° F ® —
İ £ ü: μ v ¥ É % Ó § i [6]; Fas É %
İ ¥ V r Ú 9 F; Ó b İ 3 Ö ¥ Fas „ Fas ¥ 8
9 9 F i Đ ` Ó ½ ð H W M 1 b f a ü Fas ° •
¥ É % á î Ó § V ? ^ / î ? Ÿ É H É
Ÿ ? š ° ¥ ð y b

Y Ÿ Ä p V P ¨ „ \$ Ÿ õ Ú Ÿ É ^
„ ? Ÿ É ¥ 6 B K 1 È n ¥ y í b Y
Ÿ Ä p İ ý ¥ İ Š É # İ, Fas ¥ V r 9 F;
¨ + s Ÿ Q İ * , Ö] Ä Fas V r İ Š É #
Ó § á „ ? Ÿ μ § μ 1 T ¨ b f V ü, ®
Y Ÿ Ä p / î ¥ É # á Ä μ † s ^ ® Fas
ø e ¥ Ó § „ ¥ [3] b İ Ě õ Ú Ÿ É — Ä İ, É
Fas V r £ Ü Đ ž È i í ,] , œ ^ Fas ¥ 8 V
r • ü A 9 F b 3 Ö Fas „ Fas ¥ 8 ¥ V r \$ Ÿ
õ Ú Ÿ É „ õ Ú Ÿ É — Ä ¥ Ñ € Ó } İ (μ A
÷ 9 F b , ð ¥ d Ě Ñ € İ, É % Ó § ÷ 1 A
÷; 7 O, ð , É % Ó § ü ß A ÷ [14] b õ Ú
Ÿ É İ 9 Ú V r ¥ Fas ¥ 8, V ? Y V 1 %

Ū H % ¥ Fas s 8 7 \ P É % Ó § b
õ Ú É — Ä v Š ~ İ, É % ¥ Ó § „ Caspase 3
£ Ü 6, a ü Fas f h Ø V ñ İ " T
¨ b 7 ® ÷ õ Ú ¥ T ¨ , Ÿ ÷ ÷ Ě i ¥ = ý í „ Ö

? Ê μ y 0 9 ? • Á _ İ Ÿ ì % İ İ „ / î É
] b î [, ð Ú Ÿ É ù W, Fas ø e ¥ %
Ó § “ V ? ð F É # ¥ á b

1.2.2 Fas h ý

Ÿ É İ, É # Fas V r £ Ü \$ _ Ø « b ,
ù î A U, d ~ É h İ É # İ Fas V r 9 F, i
O „ d É ¥ ,] h Ø ¨ M 1 b f Ō M 1 İ V C
Ä İ - α İ - - „ - a [8] b ¢ Ÿ i ù W
d É h ý Ě TM • Á ¥ + s Ÿ % ý T % Ø % , Y
V Fas ¥ 8 „ É # İ 9 F V r ¥ Fas 2 †, V ?
ö / î V Fas Ó § 7 „ É # ¥ á b 6 “ ,

T % Ø % ¥ Fas ¥ 8 g V ? Đ ž È É % ¥
Fas 2 † (“ • 4 € ê ¨ ¥ Ä) 7 F É # ¥ Ó §
á b y N, İ P \$ h ý Ě TM ¥ % Ó § V P € h
ý % ¢ [\$ b ¨ , 5 < W E , V % μ § 5 V
[h ^ h ý ç f Q (î / î ¥ É á b

V Ó § % s Ÿ ¥ Ó § İ 8 ö c μ h ý
R i , V ? \$ # í % } ` , / î • ¥ Ě TM b f
Ö C ` Ö Ö h ý - Ä İ X \$ 4 3 ž [15] b f ¨
¥ h ý V % ž % ¥ . İ V ñ, V ? μ ù ç h ý
h ç f ¨ d ¥ O b Ä T d É h ý ¥ M İ
% Ó § ' L μ N ú ù T ¨ , L V [Y V] Ä %
Ó § (Fas ø e ¥) Ÿ h h ý ¥ M b Ä N B ^ V
[h c μ h ý ¥ Ó § İ 8 7 h Q) Ě TM = ^
V [» ù X \$ Ě TM % P \$ ç f Q (¥ % ý
Ÿ i ê μ b

1.2.3 Fas

ð ? % ¯ Ÿ É — M Đ % ¯ ÷ „ ? ¥ É „ % o j %
Ó § μ 1 b h İ É % Fas V r „ É — M É ñ
Ú M 1 [9] b ó v Š İ Š Ÿ ý Ÿ % ¯ ÷, V „
? Fas ¨ , FADD Đ Fas 2 †, caspase 8 , [#
É % Ó § b 7 Fas œ J İ Š f Ō Q (5 ö h ^ b
İ İ Š ¥ % 5 2 = 7 „ % ¯ Ÿ É — Ä, Fas œ J
İ Š 9 Ä μ ^ ð İ Š * ¨ ? 3 É á „ % Ó
§ b % o j 2 = a ¥ ž ¨ , İ İ C Ÿ ë ç
Fas Ä ¥ Ó § Ÿ á b y N,] Ä % o j „ É # %
Ó § ^ B Ō Í ð ? % ¯ Ÿ É — Ä ¥ o á b

2 反义寡核苷酸抑制 Fas 表达用于治疗肝
脏疾病的进展

2.1 反义寡核苷酸作用的机制和药物动力学性质
Q İ * , Ö ^ B Ō ç v Ū S R N A ½ ! 9
¥ Ä Đ © e ¥ ý , Ö b ' Q İ * , Ö Đ

ÛSRNA ²†ª, ? • Á®f ½ l' ¥' â
É¥Vr ? 3 ç Mb í µ 1 QI * , ÖYV
ÐÛ¥RNA Æ7 Øe' âÉVr¥ ÅX\$ 4
bµ4 Õ Å\$ L £ü^[16, 17], ñì^: ! û\$
Æ¥ÛSRNA ®RNA ½H†³; E , 8v
l ð ¥, , 8 RNA ý ¥Mî, 7E
' âÉ¥Jr; çM- 8RNA ¥gM„ Öá, V7
VÉ4ÿ çMÛSmRNA Vr £Ü; [# ÷ ç - 8
RNA F polyA Á¥ÊÂ7P+çîf¥mRNA
÷xçb İK\$ < W< " ¥^æ" RNA ½H†
³ÛSmRNA ¥ Åb
; } Ö= oQI * , Ö? \$v†s i
! İ¥% î l, i AU Û yµ+sÿ¹a
Ði M1¥] ÅT" b" • ; S: ¥*, Ö
) ØI ŠÉ% , V4³ž*, ÖÉÆ% , i
O % , = % É=µ ¥sf(m1)b
†&" d ó0ª, *, ÖVáî¥sfç,]¥
F®„ 2İb É#a/ #a Ýa ½„ Å' ©
µ Úsfb É#İ, ÉLÉ% a= Å% aj
Žf % (l *, Öb

2.2 反义寡核苷酸在肝脏中的药理作用

íMY„ QI * , Ö îþL İAU
µr¹] ÅÐÉ#%hM1¥ yb, ùîî
ÉB„ £ü QI * , Ö %h ~İ¥0Ø
T" (V2) báì; W%í • Bñô l ŠFas
Û y½ ! 9¥¿-O(2-J Y) ©e¥QI
*, Ö Fas F8 „ YÿÂ pİý
~İ? Pl Šçs h É#â [# ? ÿ
µ§^[3] bL b#Vü, ft ¹ÿ0ØT" ^Y
V+sÿ] ÅFas É#İ¥Vr £Ü7rž¥b
èÂ, vFİ, ÐFas " ½µ" ña , ° €
7ÄÐFî„ ©e (M) ¥QI * , Ö5, •
YFas ¥Vr; Fas QI * , Ö Å\$Ûç¥

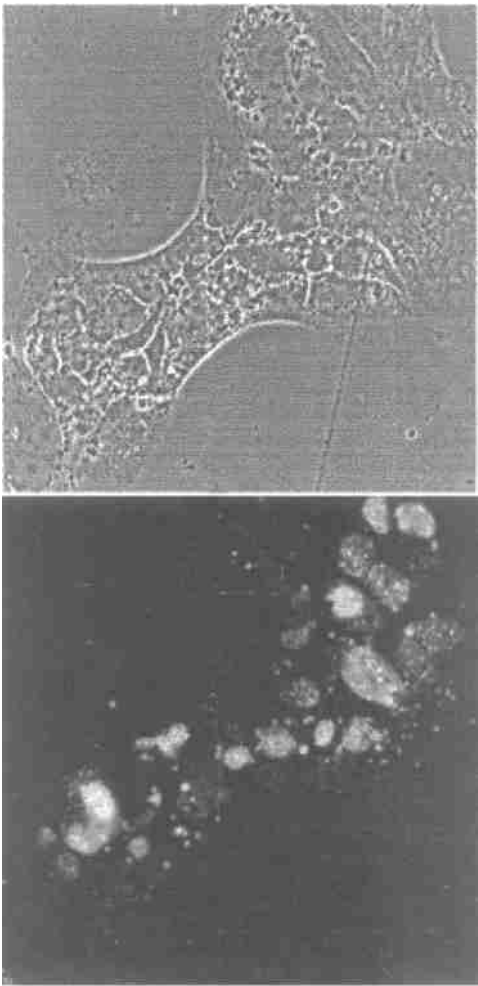


图1 小鼠肝细胞中的寡核苷酸
i ! ¥I ŠÉ% İFÆ•; S: ¥*, Ö, m¹
ôY; ÐA±ä m^, / m¹ • ; A±ä m^
y í] ÅT" b6“, Fas Vr ¥h „ Fas QI
*, Ö É#İ, - ÉLÉ% İ¥i Å
áM1^[18] b

2.3 反义寡核苷酸抑制肝脏 Fas 表达的治疗原理
和应用进展

2.3.1 Fas ! "

Û y	î þ	É#İÛ y	0 Ør T	• I ÓD
Fas	l Š	Vr] Å	¹ î þ ç ç É#â „ ? ÿÉ µ\$	[3]
Ö? Êµy0s8l	l Š	Vr] Å	¹ î þ ç ç É#â „ ? ÿÉ µ\$	Å? V
dÉhý	l Š	Vr] Å] ÅdÉ y¥Vr	[19]
àYÉhý	â	Vr] Å] ÅàYÉhý¥- Å„ Vr	[20]
Bil	l Š	Vr] Å	h %oj ² = / î ¥É# Ö\$â	[21]
Bç2	v Š	Vr] Å] ÅÉ% ´	[22]
p53	v Š	Vr] Å	9F 3É#¥x	[23]
Ó5 Åf í ð	v Š	Vr] Å	†®ÓAİ¥Ó5 Åf í ð„ Óâ	[24]

É% Ó§“ V?^ BÕÓö] Þ< Mb è Â,
VPsh ý Ë™¥% „ s â ¥% µ §, 9 V
b" X\$ ° M7, ? ©⁻ ¥% b-7,, ' ¥
>€e Å¥ Fas Ó§ 5 ö „ V É% µ §
7/ î Éÿ? > Èb • ò ÕÉhf f Ĩ, Fas
v ÁVYVØÕ,] Å\$ 7 „ ?% Ó§
• | b f t Å “ Fas „ Fas ¥ 8 ° ¢² †(f
t ¥ 8 ÿ 1 ç Ĩ Ĩ ÿ¥, µ + s ÿ „ d + s ÿ%

ý ÿ¥ â% , è Â\$ ÿ „ d\$ ÿ¥ Y~ É „
d~ É); É% 1 s ß „ / • s ß Fas Fas ¥
8 M² †(è Â õ ÚÿÉ „ É ø , Mÿ); Fas
1 & (è Â %⁻ ÷ • Á¥ %⁻ ¾ ÿÉ —Ä) b
f t f f / , e ÅFas Vr (V ž h ® Fas Ó
§ • | ¥T⁻ b y N,] ÅFas Vr 7 ¹ É# ç
s V Ó§ â ^ B ñ „ ĩ ¥ í n @
(m2) b

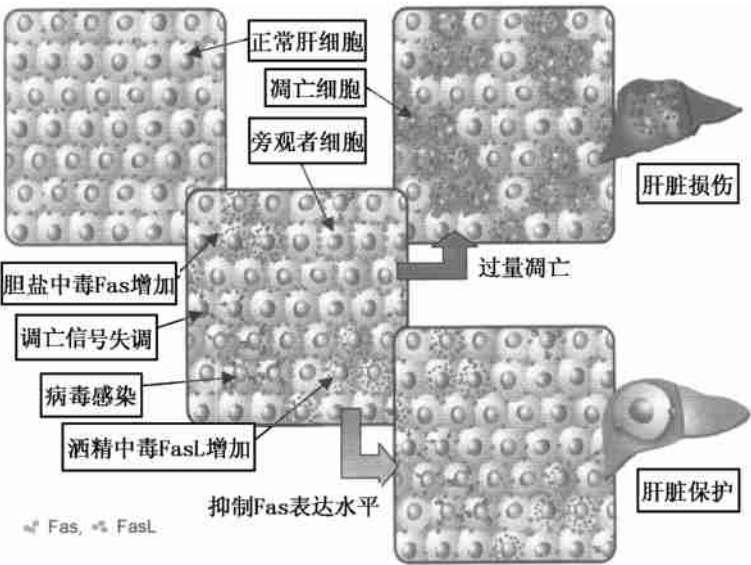


图2 抑制 Fas 表达可保护肝细胞免受过度凋亡的损伤

Éhf f / (è Â: h ý Ë™a% y 0 O a ĩ ý ©) V „ Fas Fas ¥ 8 V
r 9 F, i % Fas • | , P\$ ¥% ÉÆÓ§, V7 • ÁÉ# â b
H ù „ V Ĩ ¥] ÅÉ# Ĩ Fas Vr ¥ £ Ü? ¹ É% ç s V ¥ Ó§ â
, V7 ¹ É# ÿ?

2.3.2 # \$ % & ' (Fas) * + , Q I
* , Ö ^ B ñ “ z ¥, M L V > ¥ 0 Þ Ä † Þ ÿ
] Å Fas b » B, Q I * , Ö Fas ¥ É 4 ÿ „
0 Þ T ⁻ ^ RNA £ Ü , ö ^ † X H F 8
t © ð 0 Þ µ Fas ‘ â ¥ . ² B b »
= , ; } Ö = o ¥ * , Ö † & " d ó 0 ^
É # ĩ µ “ Ú ¥ 0 Þ µ r i , f Õ É # ĩ ¥ M
Ú i V † " Fas ð # Ĩ ž È ÿ ? ¥
• Y, V 7 h „ ⁻ T ⁻ ¥ V ? (Â T % „ B
%); » Ø, V Y V * , Ö 4 ¥ e Å, ç
¹ a H¹ „ V Ĩ ¹ e ÅFas Vr £ Ü; » ¹, Q
I * , Ö V] Å î µ Ø ÕÉ # % ¥ Fas V
r [25], V 7 V ó í É # ÷ > œ ¥ ¹ T ⁻ b

2.3.3 - Fas # \$ % & ' () * . /
Ü- ž ÈÉ# Ĩ, Fas ¥ ÿ ? V? ^ ú ù Ø e É
% µ § „ 9² - W¥ Ü™b œ ^, ñ ¥ f B “ ž
È ÿ ? ” - µ € £ L b œ Fas Ó§ M 1 ¥ \$ ÿÉ
, Â ? ÿÉ „ x ÿÉ , ù] Å Fas Ó§
• | V µ r ¹ ¹ É# ÿ ? b 7 ¢ ÿÉ ¥ É
ù] Å Fas í , 5 A ¶ ĩ n Fas “ ž È ÿ ? ” ¥
• Y b " - , ? ÿÉ ¥ Q I * , Ö F Fas í
X î Þ & L , i A U . r , V ?
ÿÉ ? ¹ u É > " 5 k b ð É ¥ F Fas
Ó§ í - ³ a ' ¥ É î Þ ~ Ĩ £ b 7
? ÿÉ ¥ " 5 k " | Q I * , Ö F
Fas ð É h Ĩ ¥ í < " µ × 1 ¥ ĩ l b
" Fas - “ , æ ⁻ Q I * , Ö / œ] " V

É # ĩ ñ Ó § s 8 „ % = Ó § M 1 Ø e y
 É > ' Æ ¥ ù î , [4 ÷ < W ¥ , + s Ÿ ÷ Ú ¥ ,
 ' ,] É # % h ĩ ¥ V % Ó § / î ¥ É
 â µ í r T ¥ 0 p b
 致谢 ~ TM Nicholas M. Dean š > , œ Ÿ % | ċ P
 Wanda Schuelke £ > □ œ Ÿ ¥ 6 % | @ b

参考文献

- [1] Desbarats J, Newell K. Fas engagement accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Nature Medicine*, 2000, 6 (8) : 920~ 923
- [2] Sodeman T, Bronk S F, Roberts P J, et al. Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278 (6) : G992~ 999
- [3] Zhang H, Cook J, Nickel J, et al. Reduction of liver Fas expression by an antisense oligonucleotide protects mice from fulminant hepatitis. *Nature Biotechnology*, 2000, 18 (8) : 862~ 867
- [4] Okamoto T, Yamakawa T, Yamamura K, et al. Induction of Fas ligand and Fas antigen mRNA expression in interferon gamma transgenic mouse liver. *Jpn J Pharmacol*, 1998, 78 (2) : 233~ 235
- [5] Guillot C, Coathale H, Chetritt J, et al. Lethal hepatitis after gene transfer of IL-4 in the liver is independent of immune response and dependent on apoptosis of hepatocytes: a rodent model of IL-4 induced hepatitis. *J Immunol*, 2001, 166: 5225~ 5235
- [6] Ryo K, Kamogawa Y, Ikeda I, et al. Significance of Fas antigen mediated apoptosis in human fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (8) : 2047~ 2055
- [7] Mochizuki K, Hayashi N, Hiramatsu N, et al. Fas antigen expression in liver tissues of patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 1996, 24: 1~ 17
- [8] Okazaki M, Hino K, Fujii K, et al. Hepatic Fas antigen expression before and after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dis Sci*, 1996, 41: 2453~ 2458
- [9] Kuroki T, Seki S, Kawakita N, et al. Expression of antigens related to apoptosis and cell proliferation in chronic nonsuppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Virchows Arch*, 1996, 429 (2~ 3) : 119~ 129
- [10] Strand S, Hofmann W J, Grambihler A, et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APG-1 / Fas) mediated apoptosis. *Nature Medicine*, 1998, 4: 588~ 593
- [11] Mita E, Hayashi N. Apoptosis in human diseases: role of Fas system in liver cell injury by viral hepatitis. *Rinsho Byori*, 1997, 45: 477~ 482
- [12] Taieb J, Mathurin P, Poynard T, et al. Raised plasma soluble fas and fas ligand in alcoholic liver disease. *The Lancet*, 1998, 351: 1930

~ 1931

- [13] Roskams T, Libbrecht L, Van Damme B, et al. Fas and Fas ligand: strong *or* expression in human hepatocytes surrounding hepatocellular carcinoma; can cancer induce suicide in peritumoral cells. *J Pathol*, 2000, 191 (2) : 150~ 153
- [14] Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroentero Hepatol*, 2000, 15 (7) : 798~ 805
- [15] Jeurissen S H, Wagenaar F, Pol J M A, et al. Chicken anemia virus causes apoptosis of thymocytes after *in vivo* infection and of cell lines after *in vitro* infection. *J Virol*, 1992, 66: 7383~ 7388
- [16] Taylor J K, Zhang Q Q, Wyatt J R, et al. Induction of endogenous Bcl-xS through the control of Bcl-x pre-mRNA splicing by antisense oligonucleotides. *Nature Biotechnology*, 1999, 17: 1097~ 1100
- [17] Vickers T A, Wyatt J R, Burckin T, et al. Fully modified 2' MOE oligonucleotides redirect polyadenylation. *Nucleic Acids Research*, 2001, 29 (6) : 1293~ 1299
- [18] Yu R Z, Zhang H, Geary R S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an antisense phosphorothioate oligonucleotide targeting Fas mRNA in mice. *J Pharmacol Exptl Therap*, 2001, 296 (2) : 388~ 395
- [19] Zhang H, Hanecak R, Brown Driver V, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of hepatitis C virus (HCV) gene expression in livers of mice infected with an HCV-vaccinia virus recombinant. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999, 43 (2) : 347~ 353
- [20] Offensperger W B, Offensperger S, Blum H E. Antisense therapy of hepatitis B virus infection. *Mol Biotechnol*, 1998, 9 (2) : 161~ 170
- [21] Higuchi H, Miyoshi H, Bronk S F, et al. Bid antisense attenuates bile acid induced apoptosis and cholestatic liver injury. *J Pharmacol Exptl Therap*, 2001, 299 (3) : 866~ 873
- [22] Baba M, Ishi H, Tatsuta M. *In vivo* electroporetic transfer of Bcl-2 antisense oligonucleotide inhibits the development of hepatocellular carcinoma in rats. *Int J Cancer*, 2000, 85: 260~ 266
- [23] Arora V, Iversen P L. Antisense oligonucleotides targeted to the p53 gene modulate liver regeneration *in vivo*. *Drug Metabolism and Disposition*, 2000, 28: 131~ 138
- [24] Makino N, Sugano M, Ohtsuka S, et al. Intravenous injection with antisense oligodeoxynucleotides against angiotensinogen decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1998, 31 (5) : 1166~ 1170
- [25] Gaham M, Lemonidis K M, Dean N M, et al. Correlation of the *in vivo* pharmacokinetics and target gene reduction by antisense oligonucleotides as a function of murine liver cell type. *Hepatology* 2000, 32 (4) : Pt. 2, 332A

Antisense Inhibition of Fas Expression for Treatment
of Liver Disease

Hong Zhang¹ Pan Zhenhua²

(1 Isis Pharmaceuticals Inc Carlsbad California 92008 USA

2 The Key Laboratory of Industrial Biotechnology Ministry of Education Southern Yangtze University Wuxi 214036)

Abstract Fas (CD95) belongs to tumor necrosis factor receptor (TNFR) family. Fas is constitutively expressed in liver. While its role in controlling homeostasis of cellularity in normal liver remains to be elucidated, many studies have demonstrated that Fas expression in liver is up-regulated under certain inflammatory conditions. In a number of clinical reports, liver damage appears correlated with Fas expression and apoptosis during progression of several hepatic diseases. Therefore, Fas likely represents an attractive therapeutic target to control excessive or abnormal apoptosis in liver. Antisense oligonucleotides have been broadly applied in specific inhibition of gene expression in many organs, including liver. Using antisense oligonucleotide inhibiting Fas, it has been demonstrated an effective protection of animals from liver apoptotic injury and fulminant death. This article will review the evidence of a role for Fas in mediating a number of liver diseases and describe how antisense oligonucleotides can be used to prevent or control this pathology.

Key words Fas Antisense oligonucleotide Apoptosis Hepatitis

第二届中国(广州)国际生物技术及仪器装备
展览会暨生物技术高峰论坛

§ ¨ : 2003 © 9 ª 17~ 19 « ¯ ¯ : s ® " ¯ ° ± ² ³ ´ μ ¶ J .

主办单位: < ê 8 S Ð / CEO aĭ S 3 p ý ñ 7 ? Ĩ • aĭ S 3 p ý ñ Ð ö

承办单位: < ê 8 " S / OE@ĭ • a< ê 8 s © k x ö aĭ S < Ü s © k Ĩ • a< Ü / OEÁ f OE
^ î a< Ü 3 p ý ñ Ĩ • a< ê S = S / , ^ Z « ³

生物技术高峰论坛主要内容: 3 p / OEÁ < Ä á y < 3 p / OE- a3 p D 0 Ú • / OEù ? T ¥
) a y ý ñ 0 p ¥ ù î 7 ? aÖ ? 3 p Í 0 p Á < Ä 7 ? aP ô ± 3 p / OE# Ĩ S ¥ Á < Ä - ß a
y % Ë / OE¥ • É Z aZ 3 p Å 0 aZ 3 p / OEÐ Z Ü 6 a y F „ ‘ â É F ù î / OEÐ ! È %
h ù î a1 ó É ö / OE • 0 ù î Ĩ ¥ (¨ , ©

展会及论坛请联系: < ê S = S / , ^ Z « ³

, ¹ º : » ¯ ¼

½ ¾: 020-83549125/83558312

¿ À : 020-83549078/83561724

½ ~ (Á : ste@ste.com.cn