



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0107004
(43) 공개일자 2018년10월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0032490
(22) 출원일자 2018년03월21일
심사청구일자 2018년03월21일
(30) 우선권주장
1020170035167 2017년03월21일 대한민국(KR)

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김국성
대전광역시 중구 충무로107번길 100, 109동 901호
(대흥동, 센트럴자이)
김성민
대전광역시 유성구 유성대로736번길 40-1 (장대동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김원준

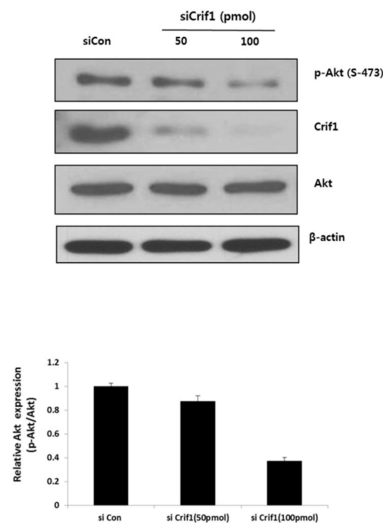
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 CRIF1 억제제를 함유하는 항암 및 암전이 억제용 조성물

(57) 요약

본 발명은 세포의 이동을 억제하는 것에 의해 항암 및 암전이 억제에 효과적인 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 CRIF1(CR6 interacting factor 1) 유전자의 발현 억제제 또는 CRIF1 단백질의 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이익준

경상남도 창원시 의창구 용지로239번길 19-30, 20
9동 401호 (용호동, 롯데맨션)

하르샤

대전광역시 중구 대흥로 7-6, 404호 (문화동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI17C-1202-010017

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 미토콘드리아 기능부전 동물 모델을 이용한 동맥경화증 치료물질 발굴

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교의과대학

연구기간 2017.04.10 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

CRIF1(CR6 interacting factor 1) 유전자의 발현 억제제 또는 CRIF1 단백질의 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 유전자의 발현 억제제는 CRIF1 유전자에 특이적으로 결합하는 안티센스 뉴클레오티드 또는 siRNA인 것을 특징으로 하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 siRNA는 서열번호 1 및 2의 서열을 갖는 것을 특징으로 하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 단백질의 활성억제제는 CRIF1 단백질에 특이적인 항체인 것을 특징으로 하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암에 대한 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암세포의 증식과 세포의 이동 억제 효능이 우수한 항암 및 암전이 억제용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 세계적으로 높은 사망률을 보이고 있으며, 서구사회에서는 심혈관 질환 다음으로 가장 일반적인 사망원인이다. 암세포는 혈관신생을 유도함으로써, 영양분과 산소를 공급받아 특정 부위에서 무한 성장을 할 뿐만 아니라, 혈관신생에 의해 기존의 성장부위를 이탈하여 새로운 부위로 이동하여 성장을 하는데 이러한 과정을 전이(metastasis)라고 한다. 암은 양성종양(benign tumor)과 악성종양(malignant tumor)으로 구분되어지는데, 양성종양은 비교적 성장속도가 느리고 전이가 되지 않는 것에 반해 악성종양은 원발부를 떠나 다른 조직으로 침윤되어 빠르게 성장하는 특징을 가짐으로써 생명을 위협하며 사망에 이르는 아주 중요한 원인이 된다. 암이 원발부 부위를 떠나 전이까지 진행된다면, 대개 심각한 단계에 이른 것으로 간주되기 때문에 암의 치료에 있어 전이를 막는 것은 대단히 중요하다. 특히, 암 재발 시 치료가 어려워면서 예후가 나쁘고 환자의 생존율을 떨어뜨리는 암전이는 암 병력이 있는 환자에게 있어서 조기에 검진할 필요가 있으며, 암 병력이 있는 환자에게 암전이를

사전에 예방할 수 있는 방법에 대한 사회적 요구는 매우 높다고 할 수 있다. 한편, 일부 종양에서 수술적인 치료 후 보조 항암 화학요법 및 방사선 치료를 이용하여 재발 및 전이를 예방할 수 있다고 알려져 있으나 이러한 치료법은 정상세포들에게도 영향을 주어 심각한 부작용을 초래하는 문제가 있다.

- [0003] 암세포는 신생혈관의 형성, 세포의 기질의 침윤, 세포의 기질에 종양세포의 부착, 세포의 기질의 분해, 종양세포의 이동, 종양세포의 혈관 파종과 귀소와 같은 여러 단계를 거쳐서 다른 장기로 전이한다.
- [0004] 세포의 이동은 동물의 성장 및 생리 활동을 위해 필수적인 중요한 과정으로, 신경관과 맥관의 발달이나 상피조직의 상처 치유 과정에서 주로 일어난다. 그러나 세포의 이동은 혈관의 신생을 유도하고, 종양의 전이에도 기여한다. 등록특허 제10-1532307호는 세포의 이동과 신생혈관의 형성을 저해하는 케시아 운둘라타 추출물을 함유하는 암전이 억제용 조성물을 개시하였다.
- [0005] 암의 전이와 관련하여 Akt는 가장 핵심적인 효소 중 하나로 Akt는 세포 내 스위치로 역할하며 Akt가 인산화되는 것에 의해 활성화된다. 특히 재발 및 전이된 암세포에서는 원발성 암세포에 비해 Akt 인산화 정도가 매우 높아 Akt의 인산화 억제는 암재발 및 전이의 억제 연구에서 주요 타겟이 되어 왔다. 공개특허 제10-2012-0112196호는 Akt를 분해시켜 Akt의 활성을 억제하는 Hades 단백질이 암세포의 증식 및 이주를 억제함을 보고하였으며, 등록특허 제10-1547297호는 Akt의 저해가 세포의 이동을 억제하고 암전이에 효과적임을 보고하였다.
- [0006] CRIF1(CR6 interacting factor 1)은 미토콘드리아에 존재하는 단백질로 CRIF1의 결핍은 미토콘드리아의 기능장애를 유도하고, ROS 생성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 공개특허 제10-2016-0022628호는 CRIF1의 결핍은 내피세포 기능장애와 혈관 염증을 유발시켜, 내피세포 기능장애 및 혈관 염증과 관련된 혈관질환의 진단 및 치료에 효과적으로 이용될 수 있음을 보고하였다. 공개특허 제10-2009-0103763호는 CRIF1 단백질이 C-말단에 존재하는 cc-도메인을 통한 geminin의 기능조절을 통하여 DNA의 비정상적인 복제를 제어하는 것에 의해 암에 대한 치료효과가 있음을 보고하였다.
- [0007] 그러나, CRIF1이 세포의 이동에 영향을 미치거나, 암전이 기작과 관련된 요소들에 영향을 미친다는 것에 대해서는 전혀 알려진 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 등록특허 제10-1532307호
(특허문헌 0002) 공개특허 제10-2012-0112196호
(특허문헌 0003) 등록특허 제10-1547297호
(특허문헌 0004) 공개특허 제10-2016-0022628호
(특허문헌 0005) 공개특허 제10-2009-0103763호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 암세포의 증식을 억제하며 암세포의 이동을 억제하는 것에 의해 암의 재발 및 전이를 억제할 수 있는 항암 및 암전이 억제용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 CRIF1(CR6 interacting factor 1) 유전자의 발현 억제제 또는 CRIF1 단백질의 활성 억제제를 유효성분으로 포함하는 항암 및 암전이 억제용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0011] CRIF1의 발현이 억제되는 경우, 종래 암전이에 핵심적인 효소 중 하나로 알려진 Akt 인산화를 억제하여 Akt 활성을 저해한다. 또한, CRIF1의 발현 억제는 암전이의 중요한 단계 중 하나인 세포의 이동을 억제하는 것을 확인하였으며, 세포의 이동 억제는 종래 세포의 이동을 조절하는 것으로 알려진 Rho GDI2의 발현을 조절하는 것에 의해 이루어진다. 이러한 Akt 활성 저해나 세포의 이동 억제는 암전이의 억제에 필수적인 것으로, CRIF1 유전

자의 발현 억제제 또는 CRIF1 단백질의 활성 억제제가 암전이의 억제에 유용함을 의미한다.

[0012] 실제로 유방암 세포주에서 CRIF1의 녹다운에 의해 CRIF1의 결핍을 유도한 결과, CRIF1의 발현을 억제하는 것이 암세포의 증식을 억제하는 항암 효과를 나타낸다는 종래 보고와는 달리 CRIF1의 결핍이 암세포의 증식이 억제되는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 증식 억제 효과는 글루코오스 농도가 낮을수록 더욱 현저하였는데, 이는 CRIF1이 OXPHOS 복합체의 전사를 조절하는 미토콘드리아 단백질로 암세포에 치료목적으로 타겟팅하는 곳이 미토콘드리아 내의 OXPHOS 복합체이기 때문에 글루코오스 농도가 높은 경우에는 암세포가 충분한 글루코오스로 인해 CRIF1 결핍에 의한 증식 억제 효과가 감소하는 것으로 사료된다.

[0013] CRIF1의 결핍은 유방암 세포주의 세포이동 역시 감소시켜, 암세포 전이를 효과적으로 억제함을 보여주었다.

[0014] 상기 CRIF1 유전자의 발현 억제제는 CRIF1 유전자에 특이적으로 결합하는 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 siRNA일 수 있다. 본 명세서에서 "CRIF1 유전자에 특이적으로 결합하는 안티센스 뉴클레오티드"란 CRIF1의 mRNA의 특정부위에 상보적인 서열을 갖는 것에 의해 CRIF1의 mRNA와 특이적으로 결합하여 mRNA가 단백질로 번역되는 것을 저해하는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 상기 안티센스 뉴클레오티드는 DNA, RNA, PNA 또는 이들의 유도체로 이루어질 수 있다. 본 명세서에서 "siRNA"는 CRIF1의 mRNA를 절단 분해하는 것에 의해 단백질의 생산을 억제하는 2중 나선 RNA를 의미한다. 상기 CRIF1 유전자에 특이적으로 결합하는 안티센스 뉴클레오티드와 siRNA는 당업자라면 당업계에 공지된 인간 CRIF1의 mRNA 서열을 참조하여 용이하게 디자인할 수 있을 것이다. 하기 실시예에서는 서열번호 1과 서열번호 2로 이루어진 2중 나선 RNA를 siRNA로 사용하였으나, 이에 한정되는 것이 아님은 당연하다.

[0015] 센스 : 5'-UGGAGGCCGAAGAACGCGAAUGGUA-3' (서열번호 1)

[0016] 안티센스 : 5'-UACCAUUCGCGUUCUUCGGCCUCCA-3' (서열번호 2)

[0017] 상기 단백질의 활성억제제는 CRIF1 단백질에 특이적인 항체일 수 있다. 상기 항체는 CRIF1 단백질과 특이적으로 결합하여 CRIF1 단백질의 활성을 억제하는 것으로, 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체일 수 있다. CRIF1 단백질에 대한 항체는 당업계에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0018] 상기 약학 조성물은 약제학적 분야에서 공지의 방법에 의하여, 그 자체 또는 약학적 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 상기 '약제학적으로 유효한 양'이란 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 유효용량 수준은 환자의 질병 종류, 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 단독 또는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있을 것이다.

발명의 효과

[0019] 이상과 같이 본 발명의 조성물에 의하면 Akt 인산화 및 세포의 이동을 억제하는 것에 의해 암의 전이를 저해하며, 암세포의 증식 및 암세포의 이동을 억제하므로 항암 및 암전이 억제용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 CRIF1 녹다운에 의한 Akt 인산화 저해를 보여주는 전기영동 이미지 및 정량 그래프.

도 2는 CRIF1 녹다운에 의한 Rho GDI2 발현 증가를 보여주는 전기영동 이미지 및 정량 그래프.

도 3은 CRIF1 녹다운에 의한 세포이동 억제 효과를 보여주는 이미지 및 정량 그래프.

도 4는 유방암 세포주에서 CRIF1 녹다운에 의한 CRIF1 발현 감소를 보여주는 그래프.

도 5는 유방암 세포주에서 CRIF1 녹다운에 의한 세포증식 억제효과를 보여주는 그래프.

도 6은 유방암 세포주에서 CRIF1 녹다운에 의한 세포이동 억제효과를 보여주는 이미지 및 정량 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 이하 첨부된 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한 변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.
- [0022] [실시예]
- [0023] 실시예 1 : CRIF1이 혈관내피세포의 세포이동에 미치는 영향 평가
- [0024] 1) 세포배양 및 siRNA 감염에 의한 CRIF1 유전자의 억다운
- [0025] HUVECs(Human umbilical vein endothelial cells)는 Clonetics(USA)로부터 구입하여, Endothelial Growth Medium-2(Lonza, USA)에서 제조사의 지시에 따라 37℃, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 2~8 계대(passages)에서 아용합(sub-confluent)의 증식성 HUVECs를 사용하였다. HUVECs는 Lipofectamine 2000(Invitrogen, USA)를 사용하여 제조사의 매뉴얼에 따라 전술한 서열번호 1, 2의 CRIF1에 대한 siRNA로 감염시켰다. 감염된 세포는 CRIF1 유전자의 억다운(knockdown)을 위하여 37℃, 5% CO₂ 조건에서 48시간 배양하였다. 대조군으로는 서열번호 1과 2의 siRNA 대신 Stealth RNAi Negative Control Duplexes, Medium GC Duplex(Invitrogen)를 사용하여 감염시켰다.
- [0026] 2) CRIF1 억다운에 의한 Akt 인산화 저해 확인
- [0027] 1)에서 siRNA를 감염시키고 배양한 세포를 RIPA(10mM Tris-HCl at pH 8.0, 1mM EDTA, 140mM NaCl, 0.1% SDS, 0.1% 200 sodium deoxycholate, and 1% Triton X-100)와 protease inhibitor cocktail (Roche)을 사용하여 용균(lysis)하였다. 30μg의 용균액을 SDS-PAGE에 용해시킨 후 PVDF 멤브레인으로 옮겨 당업계에서 알려진 통상의 웨스턴 블랏 방법에 의해 CRIF1, Akt 및 p-Akt 단백질을 정량하였다. 웨스턴 블랏을 위한 항체로, Anti-CRIF1, anti-phospho Akt 항체는 Santa Cruz Biotechnology(Santa Cruz, CA, USA)에서, Akt 항체는 Cell Signaling Technology (Beverly, MA, USA)에서 구입하여 사용하였다. 분리된 단백질들의 시각화를 위해 peroxidase가 접합된 이차 항체(Santa Cruz)를 처리하고, Thermo Fisher Scientific 사의 Super Signal West Pico 또는 Femto Substrate를 사용하여 화학발광 신호를 현상하였다. 현상된 블랏과 밴드의 밀도는 Quantity One software (Bio-Rad, Hercules, CA)를 사용하여 Gel Doc 2000 Chemi Doc system으로 정량하였다.
- [0028] 도 1은 웨스턴 블랏 결과를 보여주는 전기영동 이미지와 정량 그래프로 siRNA의 감염에 의해 CRIF1의 발현이 감소함에 따라 Akt 인산화 과정 역시 저해됨을 보여준다.
- [0029] 3) CRIF1 억다운에 의한 Rho GDI2의 발현 수준 평가
- [0030] Rho GDI2는 세포의 이동을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이에 CRIF1의 억다운이 Rho GDI2의 발현에 영향을 미치는 지 웨스턴 블랏에 의해 확인하였다. 웨스턴 블랏은 2)와 동일한 방법으로 실시하였으며, 항체로는 anti-Rho GDI2 항체(Santa Cruz Biotechnology)를 사용하였다.
- [0031] 도 2는 웨스턴 블랏 결과를 보여주는 전기영동 사진 및 정량 그래프이다. 도 2로부터 CRIF1은 Rho GDI2의 발현을 조절하는 것에 의해 세포의 이동성을 조절할 수 있음을 보여준다.
- [0032] 4) 상처 회복능에 의한 세포 이동성 평가(Wound healing assay)
- [0033] HUVECs를 6-웰 플레이트에서 1)에 기재된 방법에 따라 배양하고, CRIF1에 대한 siRNA로 감염시켰다. 이후 24시간 추가로 배양하고, 용합된 세포 단층에 살균된 200 μl 피펫 팁을 사용하여 일정한 넓이로 상처를 내고, 잔해를 PBS를 사용하여 세척하였다. 이후 추가로 48시간 배양하고 배양 전·후의 사진으로부터 Image J software를 사용하여 상처 부위의 세포의 이동 거리를 측정하는 것에 의해 상처 회복능을 평가하였다.
- [0034] 도 3은 상처 회복능 평가 실험의 현미경 이미지와 상처 회복능을 정량화한 그래프이다. 도 3은 CRIF1을 억다운시킨 경우 대조군에 비해 상처 회복능이 크게 감소하는 것을 보여주며, 이로부터 CRIF1의 발현이 억제되면 세포의 이동성이 저하됨을 알 수 있었다. 이는 3)의 세포의 이동성을 억제하는 Rho GDI2의 발현이 증가한 것과 일치하는 것으로, CRIF1이 Rho GDI2의 발현을 조절하는 것에 의해 세포의 이동성에 영향을 주는 것을 시사한다.
- [0035] 실시예 2 : 암세포에서 CRIF1이 암세포의 증식 및 세포이동에 미치는 영향 평가

[0036] 1) 세포배양 및 siRNA 감염에 의한 CRIF1 유전자의 억다운

[0037] MCF-7(ER+, PR+, Her2-) 세포주는 ATCC로부터 구입하였으며, 4mM L-glutamine, 100ug/ml streptomycin, 100U/ml penicillin, 10% FBS, 0.1mM non-essential amino acid를 첨가한 DMEM 배지를 사용하여 37℃, 5% CO₂의 조건에서 배양하였다.

[0038] BT-549(삼중음성유방암) 세포주 역시 ATCC로부터 구입하였으며, 4mM L-glutamine, 100ug/ml streptomycin, 100U/ml penicillin, 10% FBS, 0.1mM non-essential amino acid를 첨가한 RPMI 배지를 사용하여 37℃, 5% CO₂의 조건에서 배양하였다.

[0039] 상기 방법에 의해 배양된 유방암 세포주를 Lipofectamine 2000(Invitrogen, USA)를 사용하여 제조자의 매뉴얼에 따라 전술한 서열번호 1, 2의 CRIF1에 대한 siRNA로 감염시켰다. 감염된 세포는 CRIF1 유전자의 억다운(knockdown)을 위하여 37℃, 5% CO₂ 조건에서 48시간 배양하였다. 대조군으로는 서열번호 1과 2의 siRNA 대신 Stealth RNAi Negative Control Duplexes, Medium GC Duplex(Invitrogen)를 사용하여 감염시켰다.

[0040] siRNA에 의해 감염된 세포를 사용하여 실시예 1의 2)의 방법에 따라 웨스턴 블랏에 의해 CRIF1의 발현량을 정량하였다. 도 4는 그 결과를 보여주는 그래프로 siRNA의 감염에 의해 MCF-7 및 BT-549 세포주 모두에서 CRIF1 유전자가 효과적으로 억다운되었음을 확인할 수 있었다.

[0041] 2) CRIF1 유전자의 억다운에 의한 암세포의 증식 억제 효과 확인

[0042] MCF-7 및 BT-549 세포를 각각 6-well plate에서 위 1)의 방법대로 배양 후, CRIF1 유전자를 같은 방법으로 억다운 시켰다. 48시간 배양 이후에 CCK-8 kit (Dojindo, Japan)의 시약을 50 μ l 처리한 뒤 1시간 뒤에 OD값을 450nm에서 측정하는 것에 의해 세포 증식률을 측정하였다. 대조군의 세포수를 100으로 하여 상대적인 증식률을 구하고 그 결과를 도 5에 도시하였다. 도 5로부터 MCF-7 및 BT-549 세포주 모두에서 CRIF1의 발현이 억제됨에 따라 암세포의 증식 역시 억제됨을 확인할 수 있다.

[0043] 특히, 글루코오스의 농도가 낮은 경우 암세포 증식 억제 효과가 더욱 현저하였는데, 이는 글루코오스 농도가 높은 경우에는 암세포 증식에 필요한 영양분이 충분하기 때문에 별도로 에너지 대사를 요하지 않기 때문으로 사료된다.

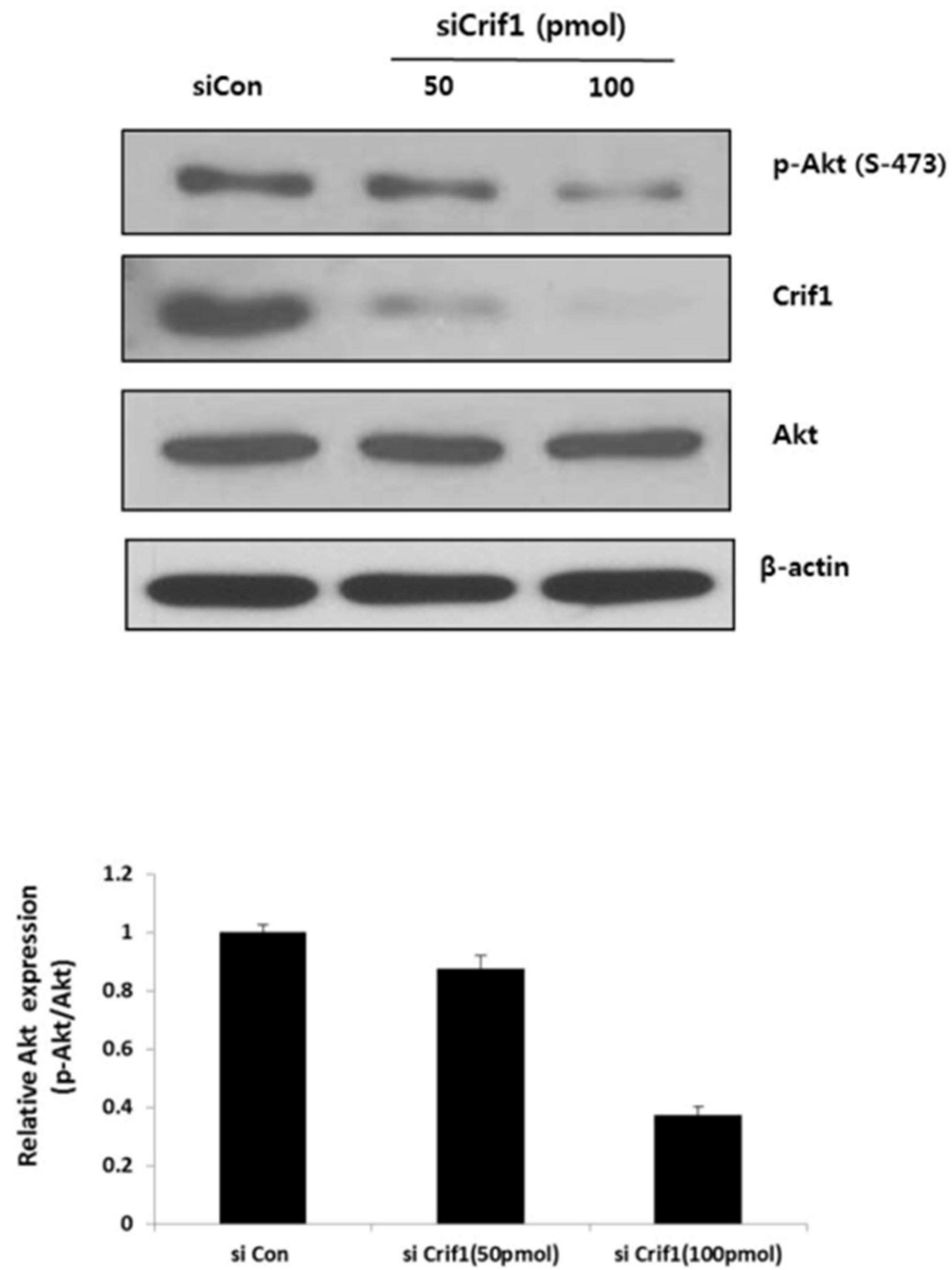
[0044] 3) CRIF1 유전자의 억다운에 의한 암세포의 이동 억제 효과 확인

[0045] MCF-7 및 BT-549 세포주에 대해 실시예 1의 4)와 동일한 방법에 의해 CRIF1 유전자가 암세포의 이동에 미치는 영향을 평가하였다.

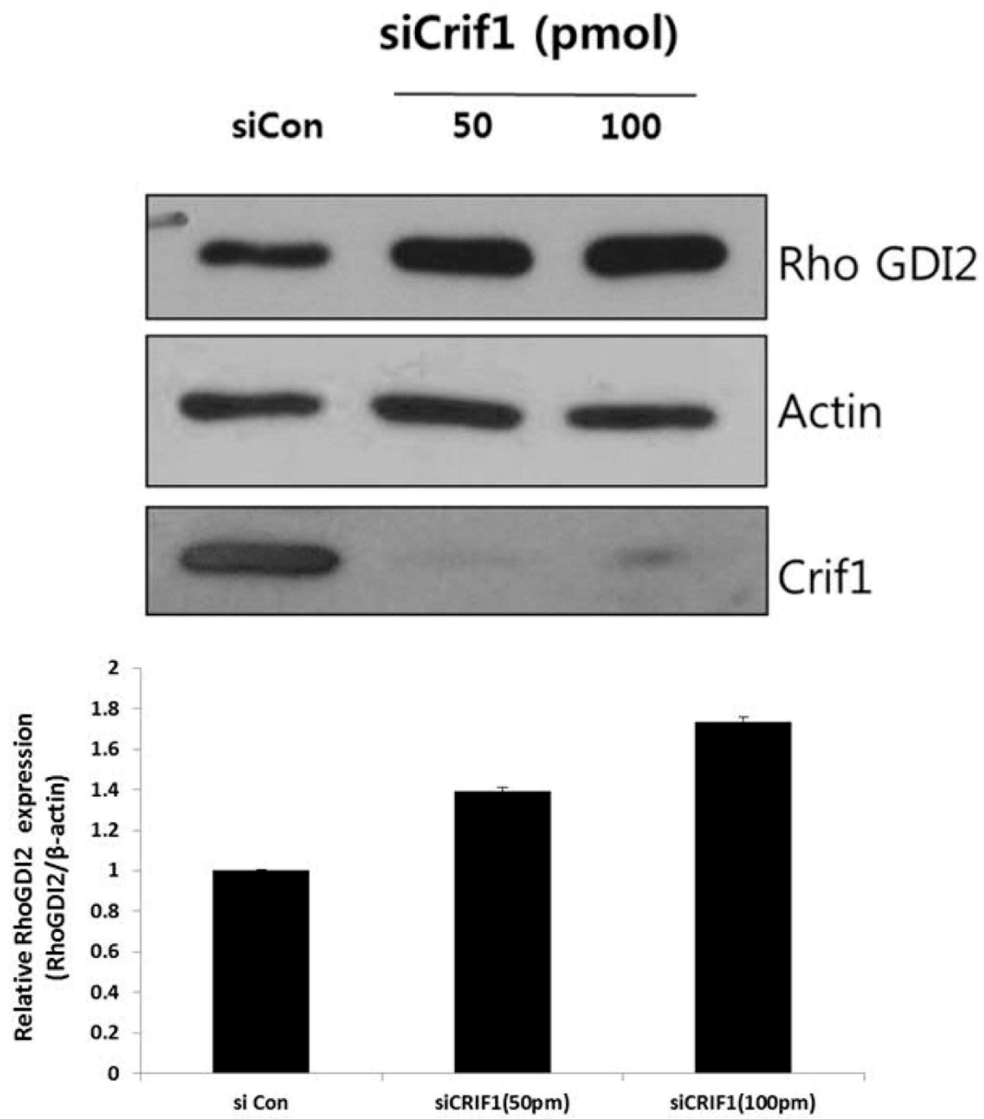
[0046] 도 6은 그 결과를 보여주는 상처 회복능 평가 실험의 현미경 이미지와 상처 회복능을 정량화한 그래프로, (A)는 MCF-7 세포주, (B)는 BT-549 세포주에 대한 결과이다. 도 6에서 CRIF1을 억다운 시킨 경우 대조군에 비해 상처 회복능이 크게 감소하는 것을 보여주며, 이로부터 CRIF1의 발현이 억제되면 암세포의 이동성 역시 저하되는 것을 알 수 있다. 따라서 CRIF1 유전자의 발현 억제제 또는 CRIF1 단백질의 활성 억제제는 암전이의 억제에 유용하게 이용될 수 있다.

도면

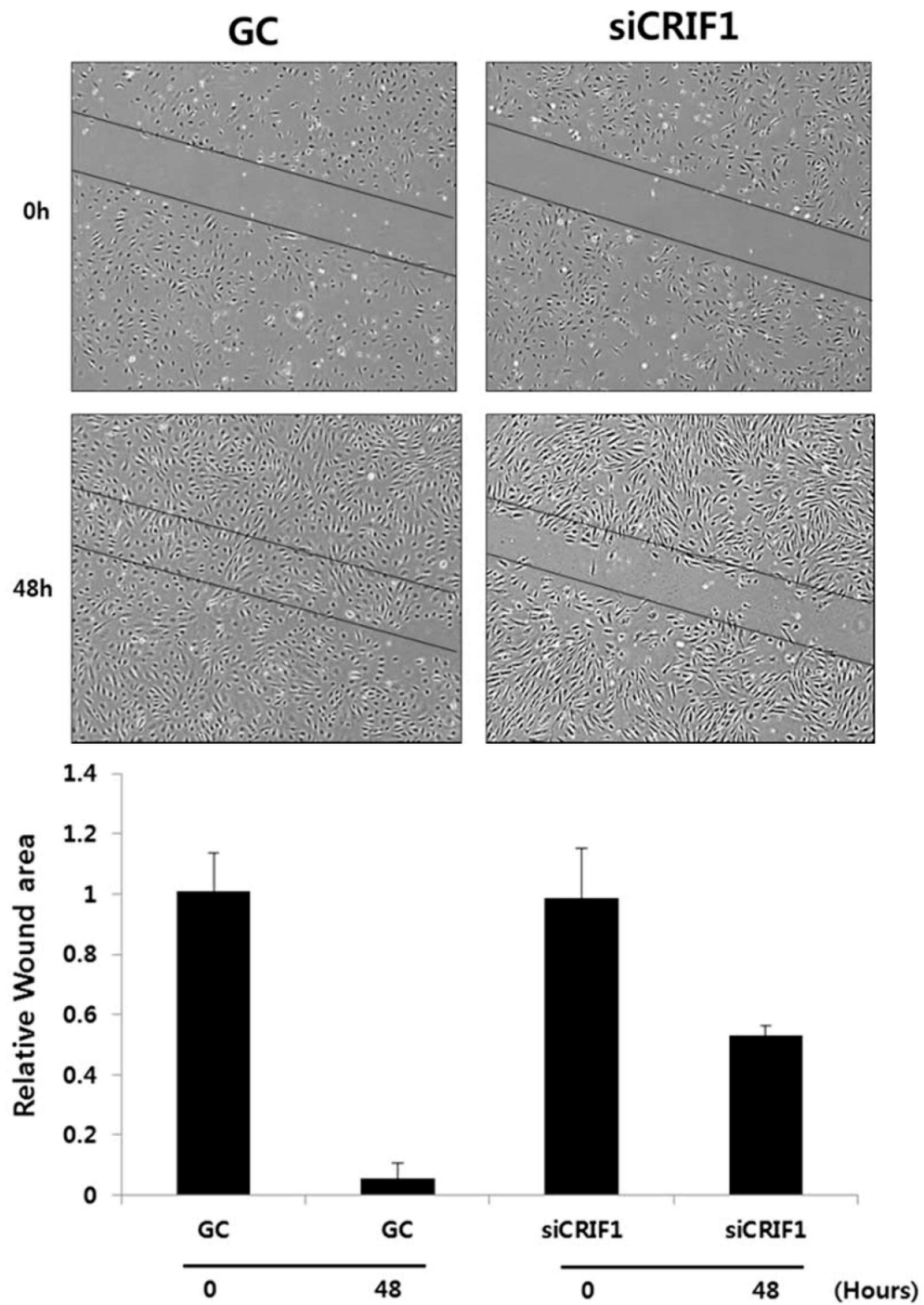
도면1



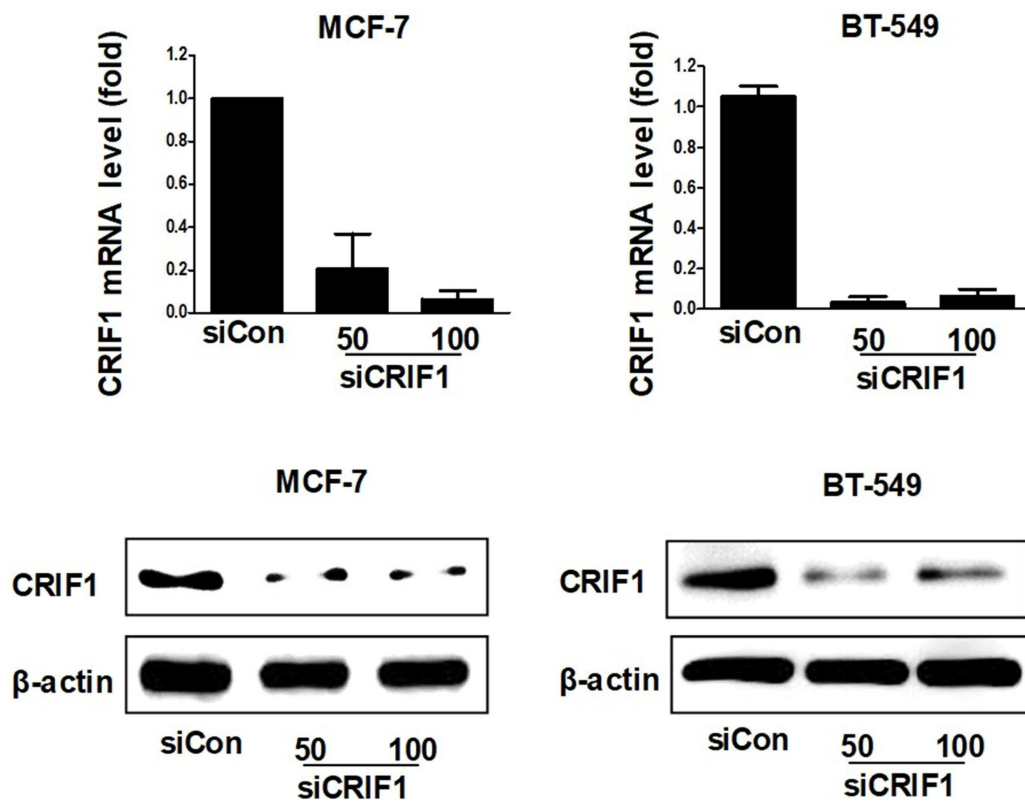
도면2



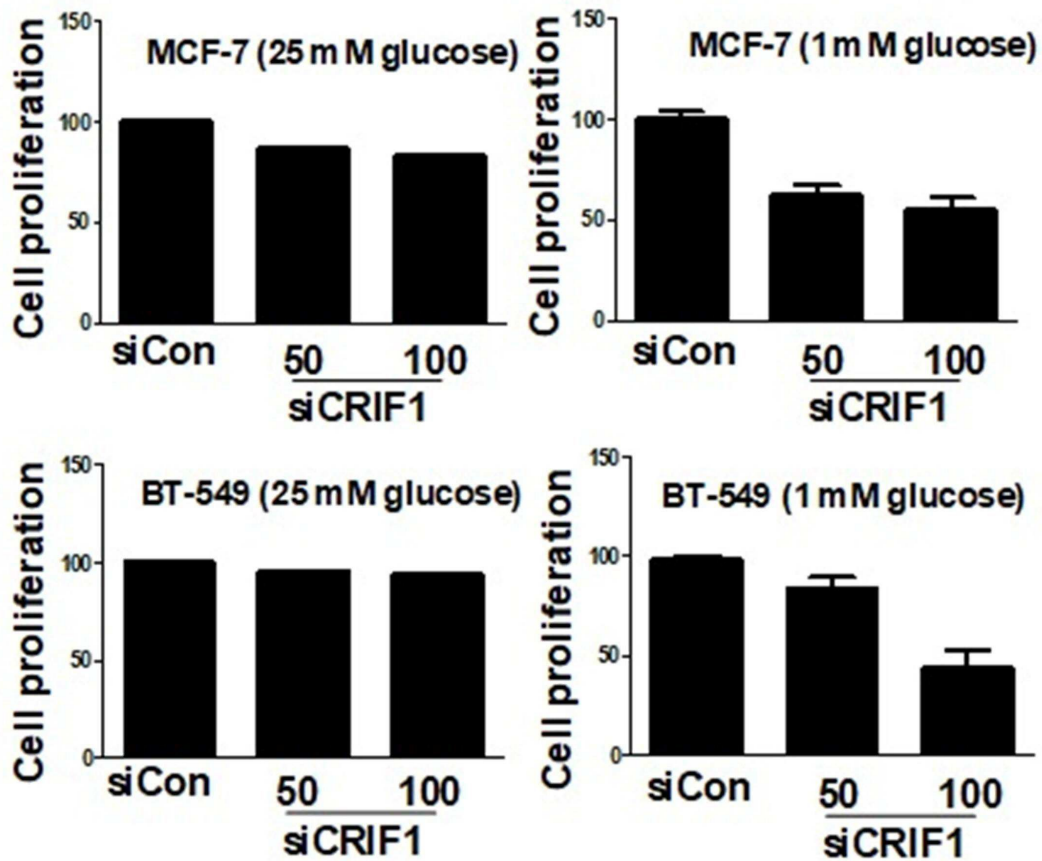
도면3



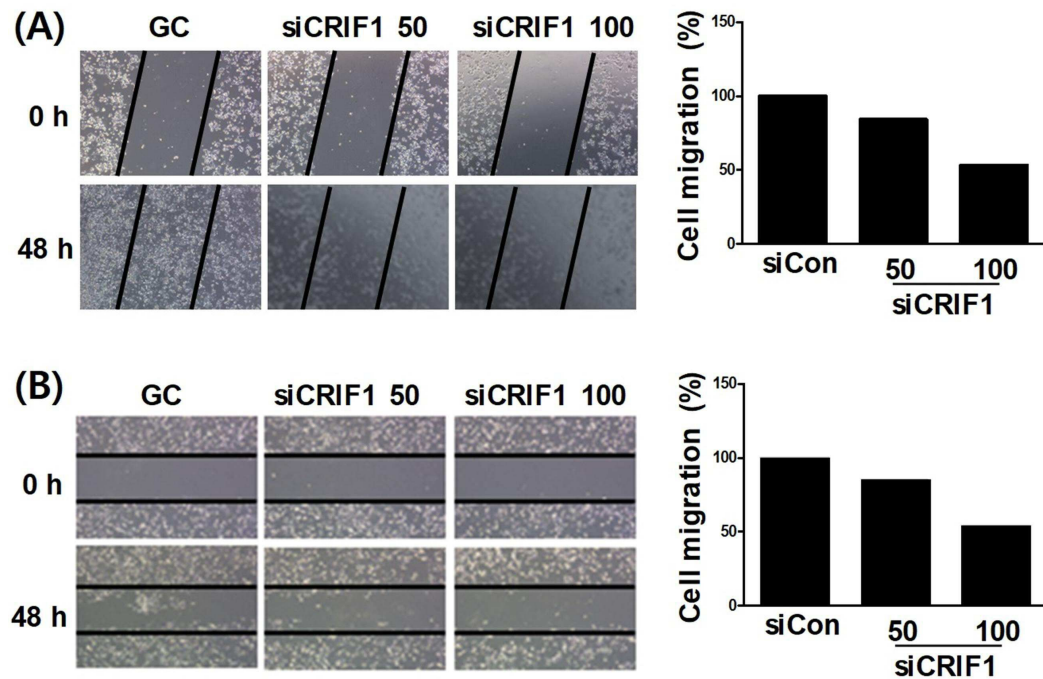
도면4



도면5



도면6



서열 목록

<110> The Industry & Academic Cooperation in Chungnam National University (IAC)

<120> Anti-Cancer and Anti-Metastasis Composition Comprising CRIF1
Antagonist

<130> P0318-172

<150> KR 10-2017-0035167

<151> 2017-03-21

<160> 2

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> sense siRNA for CRIF1

<400> 1

uggaggccga agaacgcgaa uggua

25

<210> 2

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> antisense siRNA for CRIF1

<400> 2

uaccuuugc guucuucggc cucca

25