



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105125572 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201510486187. 5

(22) 申请日 2010. 12. 16

(30) 优先权数据

61/288, 137 2009. 12. 18 US

(62) 分案原申请数据

201080057690. 4 2010. 12. 16

(71) 申请人 箭头研究公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·欣克尔 S·库奇曼奇

S·米尔斯坦 M·瓦尔穆特 W·周

P·朱 T·S·齐默曼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 史文静 黄革生

(51) Int. Cl.

A61K 31/713(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书154页 附图1页

(54) 发明名称

用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物

(57) 摘要

一种用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物。

本文公开内容涉及使用治疗有效量的针对 HSF 的 RNAi 活性剂来治疗热激因子 1 (HSF1) 相关疾病 (例如癌症和病毒疾病) 的方法。

1. 包含针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的组合物, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链的序列包含 SEQ ID NO: 638、639、681、781、782、783、784 或 785 的序列, 并且其中所述第一和 / 或第二链是修饰的或未修饰的, 并且其中所述第一链和 / 或第二链长度均为大约 30 个核苷酸或更少核苷酸。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 活性剂。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第一链和 / 或第二链长度均为大约 19 至大约 23 个核苷酸。

4. 权利要求 1-3 的任一项的组合物, 其中所述 RNAi 活性剂包含修饰的糖主链、硫代磷酸键或 2' - 修饰的核苷酸。

5. 权利要求 1-4 的任一项的组合物, 其中所述 RNAi 活性剂包含选自下组的 2' - 修饰, 所述组由 2' - 脱氧、2' - 脱氧 - 2' - 氟代、2' - O- 甲基、2' - O- 甲氧基乙基 (2' - O-MOE)、2' - O- 氨基丙基 (2' - O-AP)、2' - O- 二甲基氨基乙基 (2' - O-DMAOE)、2' - O- 二甲基氨基丙基 (2' - O-DMAP)、2' - O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' - O-DMAEOE) 和 2' - O-N- 甲基乙酰氨基 (2' - O-NMA) 构成。

6. 权利要求 1-5 中任一项的组合物, 其中所述 RNAi 活性剂包含平端和 / 或具有 1 至 4 个未配对核苷酸的突出端。

7. 权利要求 1-6 中任一项的组合物, 其中所述 RNAi 活性剂与一种或多种诊断性化合物、报道基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或非常见核苷碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基、无羁萜、无羁萜 - 3 β - 醇 - 衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、右旋糖酐、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合活性剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白连接。

8. 权利要求 1-7 的任一项的组合物, 其中第二链包含 SEQ ID NO: 126、127、169、269、270、271、272 或 273 的序列。

9. 权利要求 1-8 的任一项的组合物, 其还包含额外的癌症治疗。

10. 前述权利要求任一项的组合物用于制备药物的用途, 所述药物用于减少 HSF1 在个体中的表达。

用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物

[0001] 本申请为 2010 年 12 月 16 日提交的、发明名称为“用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物”的 PCT 申请 PCT/EP2010/069917 的分案申请,所述 PCT 申请进入中国国家阶段的日期为 2012 年 6 月 18 日,申请号为 201080057690.4。

[0002] 发明背景

[0003] HSF1 是热激应答(其中多个基因应答于温度增加和其它应激而被诱导)的主要调节物。在人和其它脊椎动物中,于非休克(non-shock)温度下,HSF1 组成性产生,但是无活性并且被蛋白 HSP90 结合。在升高的温度下,HSF1 被 HSP90 释放,从细胞质移动到细胞核,并三聚化。该活性 HSF1 结合 DNA 中的热激元件(HSE)并活化由 RNA 聚合酶 II 对热激基因的转录。HSE 具有三个 NGAAN 重复的共有序列,并且存在于 HSP90、HSP70 和 HSP27 基因的启动子区域中。在热激应答休止期间,HSF1 被促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和糖原合酶激酶 3(GSK3)磷酸化,并且回到无活性状态。HSF1 的生物化学情况被描述于 Chu 等人,1996 J. Biol. Chem. 271 :30847-30857 ;Huang 等人,1997 J. Biol. Chem. 272 :26009-26016 和 Morimoto 等人,1998 Nat. Biotech. 16 :833-838 等等中。

[0004] HSF1 与另外的因子相互作用。HSF1 与 DNA 修复所涉及的 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)结合。HSF1 是促分裂原活化蛋白激酶的靶,并且其活性在 RNA 信号级联放大有活性时被下调。

[0005] 人中另外的热激因子蛋白包括 HSF2、HSF3 和 HSF4。HSF1、HSF2 和 HSF3 是热激基因表达的正调节物,而 HSF4 是负调节物。HSF1、HSF2 和 HSF4 在对其它热激蛋白的转录控制中具有作用。多种 HSF 蛋白共享大约 40% 的序列同一性。

[0006] HSF1 已被牵连于若干种疾病,包括癌症和病毒疾病。HSF1 和其它热激蛋白(其表达被 HSF1 增加的)过表达于或已另外被牵连于乳腺、子宫内膜、纤维肉瘤、胃、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's 肉瘤、前列腺、皮肤、鳞状细胞和睾丸的癌症,白血病(例如早幼粒细胞白血病)和霍奇金氏病。

[0007] 不希望被特定理论束缚的情况下,人们相信,热激蛋白(HSP)尽管在转化期间触发凋亡信号,但其可阻断凋亡途径,并且允许恶性细胞出现。HSP 表达还可提供对癌细胞的保护,以抵挡治疗例如化疗和过热疗法,这通过阻挠这些方式(modalities)的促凋亡(pro-apoptotic)影响来实现。

[0008] 因为 HSF1 对 HSPs 正调控,因此存在对调节 HSF1 的疗法的需要。

[0009] 附图简述

[0010] 图 1 阐述了对针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的多种 5' - 端修饰。

[0011] 发明简述

[0012] 本文公开内容包括针对 HSF1 的 RNAi 活性剂,其可用于对 HSF1 相关疾病(例如癌症和病毒疾病)的治疗。

[0013] 本文公开内容提供了针对 HSF1(热激因子 1)基因的 RNAi 活性剂。HSF1 是热激应答(其中多个基因应答于温度增加和其它应激而被诱导)的主要调节物。

[0014] HSF1 已被牵连于若干种 HSF 相关疾病,包括癌症和病毒疾病。HSF1 和其它热激蛋

白（其表达被 HSF1 增加的）过表达于或已另外被牵连于乳腺、子宫内膜、纤维肉瘤、胃、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's 肉瘤、前列腺、皮肤、鳞状细胞和睾丸的癌症，白血病（例如早幼粒细胞白血病）和霍奇金氏病。

[0015] 因为 HSF1 对 HSP 正调控，因此存在对调节 HSF1 的疗法的需要。本文公开内容的 RNAi 活性剂对 HSF1 特异性，并且可降低 HSF1 的表达。这些 RNAi 活性剂因此可用于治疗癌症和病毒疾病。

[0016] 发明详述

[0017] 本文公开内容包括可用于治疗 HSF1 相关疾病（例如癌症和病毒疾病）的、针对 HSF1 的 RNAi 活性剂。

[0018] 本文公开内容的多种实施方式包括下述。

[0019] 包含本文描述的 RNAi 活性剂的反义链的 RNAi 活性剂。

[0020] 在一种实施方式中，本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物，所述 RNAi 活性剂包含反义链，其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸，所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文表（例如表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A、表 9B 等等）中提供的任何序列的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。在另一实施方式中，本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物，所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链，其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸，所述至少 15 个连续核苷酸与来自本文提供的任何序列的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。在另一实施方式中，本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物，所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链，其中所述正义链包含至少 15 个连续核苷酸，所述至少 15 个连续核苷酸与前文刚刚列出的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的正义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同，并且所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸，所述至少 15 个连续核苷酸与前文刚刚列出的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。

[0021] 特定双链体 (duplexes) 包括下述这些，其中每个双链体包含一组 SEQ ID NOs，其中第一 SEQ ID NO 对应正义链，以及第二 SEQ ID NO 对应反义链：AD-20403 (SEQ ID NO :131 和 643 ;或 SEQ ID NO :1155 和 1667) ;AD-20437 (SEQ ID NO :166 和 678 ;或 SEQ ID NO :1190 和 1702) ;AD-20438 (SEQ ID NO :167 和 679 ;或 SEQ ID NO :1191 和 1703) ;AD-20439 (SEQ ID NO :168 和 680 ;或 SEQ ID NO :1192 和 1704) ;AD-20487 (SEQ ID NO :169 和 681 ;或 SEQ ID NO :1193 和 1705) ;AD-20489 (SEQ ID NO :171 和 683 ;或 SEQ ID NO :1195 和 1707) ;AD-20490 (SEQ ID NO :172 和 684 ;或 SEQ ID NO :1196 和 1708) ;AD-20491 (SEQ ID NO :173 和 685 ;或 SEQ ID NO :1197 和 1709) ;AD-20548 (SEQ ID NO :234 和 746 ;或 SEQ ID NO :1258 和 1770) ;AD-20560 (SEQ ID NO :269 和 781 ;或 SEQ ID NO :1293 和 1805) ;AD-20562 (SEQ ID NO :271 和 783 ;或 SEQ ID NO :1295 和 1807) ;AD-20563 (SEQ ID NO :272 和 784 ;或 SEQ ID NO :1296 和 1808) ;AD-20564 (SEQ ID NO :273 和 785 ;或 SEQ ID NO :1297 和 1809) ;AD-20578 (SEQ ID NO :285 和 797 ;或 SEQ ID NO :1309 和 1821) ;AD-20626 (SEQ ID NO :290 和 802 ;或 SEQ ID NO :1314 和 1826) ;AD-20627 (SEQ ID NO :291 和 803 ;或 SEQ ID NO :1315 和 1827) ;AD-20644 (SEQ ID NO :308 和 820 ;或 SEQ ID NO :1332 和 1844) ;AD-20648 (SEQ ID NO :312 和 824 ;或 SEQ ID NO :1336 和 1848) ;AD-20652 (SEQ ID NO :316 和 828 ;或 SEQ ID NO :1340 和 1852) ;AD-20660 (SEQ ID NO :324 和 836 ;或 SEQ ID NO :1348 和 1860) ;

AD-20694(SEQ ID NO:377 和 889 ;或 SEQ ID NO:1401 和 1913) ;AD-20707(SEQ ID NO:393 和 905 ;或 SEQ ID NO:1417 和 1929) ;AD-20730(SEQ ID NO:415 和 927 ;或 SEQ ID NO:1439 和 1951) ;AD-20437.4(SEQ ID NO:3218 和 SEQ ID NO:3219) ;AD-20487.7(SEQ ID NO:3220 和 SEQ ID NO:3221) ;AD-20489.2(SEQ ID NO:3222 和 SEQ ID NO:3223) ;AD-20560.4(SEQ ID NO:3224 和 SEQ ID NO:3225) ;AD-37718.1(SEQ ID NO:3226 和 SEQ ID NO:3227) ; AD-37719.1(SEQ ID NO:3242 和 SEQ ID NO:3243) ;AD-37721.1(SEQ ID NO:3228 和 SEQ ID NO:3229) ;AD-37722.1(SEQ ID NO:3244 和 SEQ ID NO:3245) ;AD-37724.1(SEQ ID NO:3230 和 SEQ ID NO:3231) ;AD-37725.1(SEQ ID NO:3246 和 SEQ ID NO:3247) ; AD-37727.1(SEQ ID NO:3232 和 SEQ ID NO:3233) ;AD-37728.1(SEQ ID NO:3248 和 SEQ ID NO:3249) ;AD-37730.1(SEQ ID NO:3234 和 SEQ ID NO:3235) ;AD-37733.1(SEQ ID NO:3236 和 SEQ ID NO:3237) ;AD-37736.1(SEQ ID NO:3238 和 SEQ ID NO:3239) ; AD-37740.1(SEQ ID NO:3240 和 SEQ ID NO:3241) ;AD-36969.2(SEQ ID NO:3250 和 SEQ ID NO:3251) ;AD-30071.2(SEQ ID NO:3252 和 SEQ ID NO:3253) ;AD-36970.2(SEQ ID NO:3254 和 SEQ ID NO:3255) ;AD-37739.1(SEQ ID NO:3256 和 SEQ ID NO:3257) ; AD-37731.1(SEQ ID NO:3258 和 SEQ ID NO:3259) ;AD-37734.1(SEQ ID NO:3260 和 SEQ ID NO:3261) ;AD-37737.1(SEQ ID NO:3262 和 SEQ ID NO:3263) ;AD-37741.1(SEQ ID NO:3264 和 SEQ ID NO:3265) ;AD-37720.1(SEQ ID NO:3266 和 SEQ ID NO:3267) ; AD-37723.1(SEQ ID NO:3268 和 SEQ ID NO:3269) ;AD-37726.1(SEQ ID NO:3270 和 SEQ ID NO:3271) ;AD-37729.1(SEQ ID NO:3272 和 SEQ ID NO:3273) ;AD-37732.1(SEQ ID NO:3274 和 SEQ ID NO:3275) ;AD-37735.1(SEQ ID NO:3276 和 SEQ ID NO:3277) ; AD-37738.1(SEQ ID NO:3278 和 SEQ ID NO:3279) ;AD-37742.1(SEQ ID NO:3280 和 SEQ ID NO:3281) ;AD-20303(SEQ ID NO:30 和 542 ;或 SEQ ID NO:1054 和 1566) ;AD-20313(SEQ ID NO:40 和 552 ;或 SEQ ID NO:1064 和 1576) ;AD-20315(SEQ ID NO:42 和 554 ;或 SEQ ID NO:1066 和 1578) ;AD-20348(SEQ ID NO:56 和 568 ;或 SEQ ID NO:1080 和 1592) ; AD-20362(SEQ ID NO:70 和 582 ;或 SEQ ID NO:1094 和 1606) ;AD-20364(SEQ ID NO:72 和 584 ;或 SEQ ID NO:1096 和 1608) ;AD-20365(SEQ ID NO:73 和 585 ;或 SEQ ID NO:1097 和 1609) ;AD-20366(SEQ ID NO:74 和 586 ;或 SEQ ID NO:1098 和 1610) ;AD-20373(SEQ ID NO: 81 和 593 ;或 SEQ ID NO:1105 和 1617) ;AD-20376(SEQ ID NO:84 和 596 ;或 SEQ ID NO: 1108 和 1620) ;AD-20378(SEQ ID NO:85 和 597 ;或 SEQ ID NO:1109 和 1621) ;AD-20386(SEQ ID NO:93 和 605 ;或 SEQ ID NO:1117 和 1629) ;AD-20389(SEQ ID NO:117 和 629 ;或 SEQ ID NO:1141 和 1653) ;AD-20391(SEQ ID NO:119 和 631 ;或 SEQ ID NO:1143 和 1655) ; AD-20392(SEQ ID NO:120 和 632 ;或 SEQ ID NO:1144 和 1656) ;AD-20397(SEQ ID NO:125 和 637 ;或 SEQ ID NO:1149 和 1661) ;AD-20398(SEQ ID NO:126 和 638 ;或 SEQ ID NO:1150 和 1662) ;AD-20399(SEQ ID NO:127 和 639 ;或 SEQ ID NO:1151 和 1663) ;AD-20401(SEQ ID NO:129 和 641 ;或 SEQ ID NO:1153 和 1665) ;AD-20402(SEQ ID NO:130 和 642 ;或 SEQ ID NO:1154 和 1666) ;AD-20404(SEQ ID NO:132 和 644 ;或 SEQ ID NO:1156 和 1668) ; AD-20406(SEQ ID NO:136 和 648 ;或 SEQ ID NO:1160 和 1672) ;AD-20407(SEQ ID NO:137 和 649 ;或 SEQ ID NO:1161 和 1673) ;AD-20408(SEQ ID NO:138 和 650 ;或 SEQ ID NO:1162 和 1674) ;AD-20409(SEQ ID NO:139 和 651 ;或 SEQ ID NO:1163 和 1675) ;AD-20410(SEQ

ID NO:140 和 652 ;或 SEQ ID NO:1164 和 1676) ;AD-20411 (SEQ ID NO:141 和 653 ;或 SEQ ID NO:1165 和 1677) ;AD-20413 (SEQ ID NO:2042 和 2043 ;或 SEQ ID NO:2046 和 2047) ;AD-20422 (SEQ ID NO:151 和 663 ;或 SEQ ID NO:1175 和 1687) ;AD-20428 (SEQ ID NO:157 和 669 ;或 SEQ ID NO:1181 和 1693) ;AD-20434 (SEQ ID NO:163 和 675 ;或 SEQ ID NO:1187 和 1699) ;AD-20435 (SEQ ID NO:164 和 676 ;或 SEQ ID NO:1188 和 1700) ;AD-20488 (SEQ ID NO:170 和 682 ;或 SEQ ID NO:1194 和 1706) ;AD-20493 (SEQ ID NO:175 和 687 ;或 SEQ ID NO:1199 和 1711) ;AD-20495 (SEQ ID NO:177 和 689 ;或 SEQ ID NO:1201 和 1713) ;AD-20502 (SEQ ID NO:184 和 696 ;或 SEQ ID NO:1208 和 1720) ;AD-20507 (SEQ ID NO:189 和 701 ;或 SEQ ID NO:1213 和 1725) ;AD-20513 (SEQ ID NO:195 和 707 ;或 SEQ ID NO:1219 和 1731) ;AD-20527 (SEQ ID NO:209 和 721 ;或 SEQ ID NO:1233 和 1745) ;AD-20535 (SEQ ID NO:217 和 729 ;或 SEQ ID NO:1241 和 1753) ;AD-20544 (SEQ ID NO:230 和 742 ;或 SEQ ID NO:1254 和 1766) ;AD-20545 (SEQ ID NO:231 和 743 ;或 SEQ ID NO:1255 和 1767) ;AD-20546 (SEQ ID NO:232 和 744 ;或 SEQ ID NO:1256 和 1768) ;AD-20547 (SEQ ID NO:233 和 745 ;或 SEQ ID NO:1257 和 1769) ;AD-20549 (SEQ ID NO:235 和 747 ;或 SEQ ID NO:1259 和 1771) ;AD-20552 (SEQ ID NO:238 和 750 ;或 SEQ ID NO:1262 和 1774) ;AD-20555 (SEQ ID NO:241 和 753 ;或 SEQ ID NO:1265 和 1777) ;AD-20556 (SEQ ID NO:242 和 754 ;或 SEQ ID NO:1266 和 1778) ;AD-20557 (SEQ ID NO:243 和 755 ;或 SEQ ID NO:1267 和 1779) ;AD-20558 (SEQ ID NO:267 和 779 ;或 SEQ ID NO:1291 和 1803) ;AD-20561 (SEQ ID NO:270 和 782 ;或 SEQ ID NO:1294 和 1806) ;AD-20565 (SEQ ID NO:274 和 786 ;或 SEQ ID NO:1298 和 1810) ;AD-20566 (SEQ ID NO:275 和 787 ;或 SEQ ID NO:1299 和 1811) ;AD-20572 (SEQ ID NO:280 和 792 ;或 SEQ ID NO:1304 和 1816) ;AD-20574 (SEQ ID NO:2044 和 2045 ;或 SEQ ID NO:2048 和 2049) ;AD-20575 (SEQ ID NO:282 和 794 ;或 SEQ ID NO:1306 和 1818) ;AD-20577 (SEQ ID NO:284 和 796 ;或 SEQ ID NO:1308 和 1820) ;AD-20579 (SEQ ID NO:286 和 798 ;或 SEQ ID NO:1310 和 1822) ;AD-20625 (SEQ ID NO:289 和 801 ;或 SEQ ID NO:1313 和 1825) ;AD-20633 (SEQ ID NO:297 和 809 ;或 SEQ ID NO:1321 和 1833) ;AD-20634 (SEQ ID NO:298 和 810 ;或 SEQ ID NO:1322 和 1834) ;AD-20640 (SEQ ID NO:304 和 816 ;或 SEQ ID NO:1328 和 1840) ;AD-20646 (SEQ ID NO:310 和 822 ;或 SEQ ID NO:1334 和 1846) ;AD-20650 (SEQ ID NO:314 和 826 ;或 SEQ ID NO:1338 和 1850) ;AD-20653 (SEQ ID NO:317 和 829 ;或 SEQ ID NO:1341 和 1853) ;AD-20661 (SEQ ID NO:325 和 837 ;或 SEQ ID NO:1349 和 1861) ;AD-20671 (SEQ ID NO:337 和 849 ;或 SEQ ID NO:1361 和 1873) ;AD-20693 (SEQ ID NO:376 和 888 ;或 SEQ ID NO:1400 和 1912) ;AD-20700 (SEQ ID NO:383 和 895 ;或 SEQ ID NO:1407 和 1919) ;AD-20702 (SEQ ID NO:385 和 897 ;或 SEQ ID NO:1409 和 1921) ;AD-20709 (SEQ ID NO:394 和 906 ;或 SEQ ID NO:1418 和 1930) ;AD-20710 (SEQ ID NO:395 和 907 ;或 SEQ ID NO:1419 和 1931) ;AD-20714 (SEQ ID NO:399 和 911 ;或 SEQ ID NO:1423 和 1935) ;AD-20716 (SEQ ID NO:401 和 913 ;或 SEQ ID NO:1425 和 1937) ;AD-20728 (SEQ ID NO:413 和 925 ;或 SEQ ID NO:1437 和 1949) ;AD-20741 (SEQ ID NO:429 和 941 ;或 SEQ ID NO:1453 和 1965) ;AD-20764 (SEQ ID NO:452 和 964 ;或 SEQ ID NO:1476 和 1988) ;AD-20783 (SEQ ID NO:471 和 983 ;或 SEQ ID NO:1495 和 2007) ;AD-20278 (SEQ ID NOs:2053 和 2064 ;或 SEQ ID NOs:2075 和 2086) ;AD-20279 (SEQ ID NOs:2054 和 2065 ;或 SEQ ID

NOs :2076 和 2087) ;AD-20280 (SEQ ID NOs :2055 和 2066 ;或 SEQ ID NOs :2077 和 2088) ;AD-20281 (SEQ ID NOs :2056 和 2067 ;或 SEQ ID NOs :2078 和 2089) ;AD-20282 (SEQ ID NOs :2057 和 2068 ;或 SEQ ID NOs :2079 和 2090) ;AD-20283 (SEQ ID NOs :2058 和 2069 ;或 SEQ ID NOs :2080 和 2091) ;AD-20377 (SEQ ID NOs :2059 和 2070 ;或 SEQ ID NOs :2081 和 2092) ;AD-20570 (SEQ ID NOs :2060 和 2071 ;或 SEQ ID NOs :2082 和 2093) ;AD-20580 (SEQ ID NOs :2061 和 2072 ;或 SEQ ID NOs :2083 和 2094) ;AD-20597 (SEQ ID NOs :2062 和 2073 ;或 SEQ ID NOs :2084 和 2095) ;和 AD-20598 (SEQ ID NOs :2063 和 2074 ;或 SEQ ID NOs :2085 和 2096) 。这些示例双链体和针对具体正义链 (SS) 和反义链 (AS) 的 SEQ ID NOs 与其核苷酸序列一起提供于本文中,例如,表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中列出的。上述每种组合物和表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中列出的每种 RNAi 活性剂的经修饰的序列 (例如包含一个或多个经化学修饰的碱基的序列) 也作为本文公开内容的部分被包括。

[0022] 特定组合物

[0023] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物,所述 RNAi 活性剂包含反义链,其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中的任何一种或多种序列的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。在另一实施方式中,本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中任何一种或多种列出的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。在另一实施方式中,本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述正义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与前文刚刚列出的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的正义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同,并且所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与前文刚刚列出的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。特定的双链体包含上文提供的以及表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A、表 9B 中任何一种或多种列出的那些具体的双链体。上述每种组合物的额外的经修饰的序列 (例如包含一个或多个经修饰的碱基的序列) 也作为本文公开内容的部分被包括。

[0024] 表 A1 针对本发明 RNAi 活性剂的正义链 (SS) 和反义链 (AS) 的 SEQ ID NO

[0025]

RNAi 活性剂	SEQ ID NO:			
链：	SS	AS	SS	AS
AD-20403	131	643	1155	1667
AD-20437	166	678	1190	1702
AD-20438	167	679	1191	1703
AD-20439	168	680	1192	1704
AD-20487	169	681	1193	1705
AD-20489	171	683	1195	1707
AD-20490	172	684	1196	1708
AD-20491	173	685	1197	1709
AD-20548	234	746	1258	1770
AD-20560	269	781	1293	1805
AD-20562	271	783	1295	1807
AD-20563	272	784	1296	1808
AD-20564	273	785	1297	1809
AD-20578	285	797	1309	1821
AD-20626	290	802	1314	1826
AD-20627	291	803	1315	1827
AD-20644	308	820	1332	1844
AD-20648	312	824	1336	1848
AD-20652	316	828	1340	1852

[0026]

AD-20660	324	836	1348	1860
AD-20694	377	889	1401	1913
AD-20707	393	905	1417	1929
AD-20730	415	927	1439	1951
AD-20437.4	3218	3219		
AD-20487.7	3220	3221		
AD-20489.2	3222	3223		
AD-20560.4	3224	3225		
AD-37718.1	3226	3227		
AD-37719.1	3242	3243		
AD-37721.1	3228	3229		
AD-37722.1	3244	3245		
AD-37724.1	3230	3231		
AD-37725.1	3246	3247		
AD-37727.1	3232	3233		
AD-37728.1	3248	3249		
AD-37730.1	3234	3235		
AD-37733.1	3236	3237		
AD-37736.1	3238	3239		
AD-37740.1	3240	3241		
AD-36969.2	3250	3251		
AD-30071.2	3252	3253		
AD-36970.2	3254	3255		
AD-37739.1	3256	3257		
AD-37731.1	3258	3259		
AD-37734.1	3260	3261		
AD-37737.1	3262	3263		
AD-37741.1	3264	3265		
AD-37720.1	3266	3267		
AD-37723.1	3268	3269		
AD-37726.1	3270	3271		
AD-37729.1	3272	3273		
AD-37732.1	3274	3275		
AD-37735.1	3276	3277		
AD-37738.1	3278	3279		
AD-37742.1	3280	3281		
AD-20303	30	542	1054	1566
AD-20313	40	552	1064	1576
AD-20315	42	554	1066	1578
AD-20348	56	568	1080	1592
AD-20362	70	582	1094	1606
AD-20364	72	584	1096	1608
AD-20365	73	585	1097	1609
AD-20366	74	586	1098	1610
AD-20373	81	593	1105	1617
AD-20376	84	596	1108	1620
AD-20378	85	597	1109	1621
AD-20386	93	605	1117	1629
AD-20389	117	629	1141	1653
AD-20391	119	631	1143	1655
AD-20392	120	632	1144	1656
AD-20397	125	637	1149	1661
AD-20398	126	638	1150	1662

[0027]

AD-20399	127	639	1151	1663
AD-20401	129	641	1153	1665
AD-20402	130	642	1154	1666
AD-20404	132	644	1156	1668
AD-20406	136	648	1160	1672
AD-20407	137	649	1161	1673
AD-20408	138	650	1162	1674
AD-20409	139	651	1163	1675
AD-20410	140	652	1164	1676
AD-20411	141	653	1165	1677
AD-20413	2042	2043	2046	2047
AD-20422	151	663	1175	1687
AD-20428	157	669	1181	1693
AD-20434	163	675	1187	1699
AD-20435	164	676	1188	1700
AD-20488	170	682	1194	1706
AD-20493	175	687	1199	1711
AD-20495	177	689	1201	1713
AD-20502	184	696	1208	1720
AD-20507	189	701	1213	1725
AD-20513	195	707	1219	1731
AD-20527	209	721	1233	1745
AD-20535	217	729	1241	1753
AD-20544	230	742	1254	1766
AD-20545	231	743	1255	1767
AD-20546	232	744	1256	1768
AD-20547	233	745	1257	1769
AD-20549	235	747	1259	1771
AD-20552	238	750	1262	1774
AD-20555	241	753	1265	1777
AD-20556	242	754	1266	1778
AD-20557	243	755	1267	1779
AD-20558	267	779	1291	1803
AD-20561	270	782	1294	1806
AD-20565	274	786	1298	1810
AD-20566	275	787	1299	1811
AD-20572	280	792	1304	1816
AD-20574	2044	2045	2048	2049
AD-20575	282	794	1306	1818
AD-20577	284	796	1308	1820
AD-20579	286	798	1310	1822
AD-20625	289	801	1313	1825
AD-20633	297	809	1321	1833
AD-20634	298	810	1322	1834
AD-20640	304	816	1328	1840
AD-20646	310	822	1334	1846
AD-20650	314	826	1338	1850
AD-20653	317	829	1341	1853
AD-20661	325	837	1349	1861
AD-20671	337	849	1361	1873
AD-20693	376	888	1400	1912
AD-20700	383	895	1407	1919
AD-20702	385	897	1409	1921

[0028]

AD-20709	394	906	1418	1930
AD-20710	395	907	1419	1931
AD-20714	399	911	1423	1935
AD-20716	401	913	1425	1937
AD-20728	413	925	1437	1949
AD-20741	429	941	1453	1965
AD-20764	452	964	1476	1988
AD-20783	471	983	1495	2007
AD-20278	2053	2064	2075	2086
AD-20279	2054	2065	2076	2087
AD-20280	2055	2066	2077	2088
AD-20281	2056	2067	2078	2089
AD-20282	2057	2068	2079	2090
AD-20283	2058	2069	2080	2091
AD-20377	2059	2070	2081	2092
AD-20570	2060	2071	2082	2093
AD-20580	2061	2072	2083	2094
AD-20597	2062	2073	2084	2095
AD-20598	2063	2074	2085	2096

[0029] 包含本文描述的 RNAi 活性剂的反义链的 RNAi 活性剂

[0030] 在一种特定的具体实施方式中, 本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物, 所述 RNAi 活性剂包含反义链, 其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中列出的具体双链体中那些反义链的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。

[0031] 下文描述了该实施方式的多个特定的具体实施方式。

[0032] 在一种实施方式中, 组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 活性剂。在多种实施方式中, 第二 RNAi 活性剂与第一 RNAi 活性剂物理上分开, 或者两者物理上相连 (例如共价连接或缀合)。

[0033] 在一种实施方式中, 反义链长度为大约 30 个或更少的核苷酸。

[0034] 在一种实施方式中, 反义链与正义链形成双链体区域, 其中所述双链体区域长度为大约 15 至 30 个核苷酸对。

[0035] 在一种实施方式中, 反义链大约 15 至大约 30 个核苷酸长, 包括大约 19 至大约 23 个核苷酸长。在一种实施方式中, 反义链至少具有选自大约 15 个核苷酸、大约 16 个核苷酸、大约 17 个核苷酸、大约 18 个核苷酸、大约 19 个核苷酸、大约 20 个核苷酸、大约 21 个核苷酸、大约 22 个核苷酸、大约 23 个核苷酸、大约 24 个核苷酸、大约 25 个核苷酸、大约 26 个核苷酸、大约 27 个核苷酸、大约 28 个核苷酸、大约 29 个核苷酸和大约 30 个核苷酸的长度。

[0036] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含导致 RNAi 活性剂在生物样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[0037] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含至少一种糖主链修饰 (例如硫代磷酸键 (phosphorothioate linkage)) 或至少一个 2' - 修饰的核苷酸。

[0038] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含: 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5'-ua-3') 二核苷酸, 其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸; 至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5'-ug-3') 二核苷酸, 其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸; 至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5'-ca-3')

二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3'(5'-uu-3')二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。这些二核苷酸基序特别倾向于血清核酸酶降解(例如 RNase A)。在基序中第一个嘧啶核苷酸 2' 位进行的化学修饰预防或减慢此类切割。该修饰方案也以术语“endo light”已知。

[0039] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含选自下组的 2'-修饰,所述组由 2'-脱氧、2'-脱氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和 2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)构成。在一种实施方式中,所有嘧啶(尿苷和胞苷)是 2'-O-甲基-修饰的核苷。

[0040] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含至少一个平端。

[0041] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含具有 1nt 至 4nt 未配对的突出端。

[0042] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含位于 RNAi 活性剂反义链 3'-端的突出端。

[0043] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂与一种或多种诊断性化合物、报道基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分(moiety)、天然或非常见核苷碱基(nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基(hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基(sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸(epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、右旋糖酐、普鲁兰多糖(pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体(oligo lactate 15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合活性剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子(polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和/或转铁蛋白连接。

[0044] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 60%。

[0045] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 70%。

[0046] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 75%。

[0047] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 80%。

[0048] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 90%。

[0049] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 95%。

[0050] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和/或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 99%。

[0051] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.1nM 的 EC50。EC50 是将基因表达降低 50%的有效浓度。

[0052] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.01nM 的 EC50。

- [0053] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.001nM 的 EC50。
- [0054] 包含本文描述的 RNAi 的正义链和反义链的 RNAi 活性剂。
- [0055] 在一种特定的具体实施方式中, 本文公开内容涉及包含 RNAi 活性剂的组合物, 所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链, 其中所述正义链和反义链包含分别与选自上文提供的和表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的正义链和反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同的至少 15 个连续核苷酸。
- [0056] 下文描述了该实施方式的多个特定的具体实施方式。
- [0057] 在一种实施方式中, 组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 活性剂。在多种实施方式中, 第二 RNAi 活性剂与第一 RNAi 活性剂物理上分开, 或者两者物理上相连 (例如化学连接或缀合)。
- [0058] 在一种实施方式中, 反义链长度为大约 30 个或更少的核苷酸。
- [0059] 在一种实施方式中, 正义链与反义链形成双链体区域, 其中所述双链体区域长度为大约 15 至 30 个核苷酸对。
- [0060] 在一种实施方式中, 反义链和正义链均为大约 19 至大约 23nt 长。
- [0061] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含导致 RNAi 活性剂在生物样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。
- [0062] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含经修饰的糖主链, 例如硫代磷酸键, 或包含 2' - 修饰的核苷酸。
- [0063] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含: 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5'-ua-3') 二核苷酸, 其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸; 至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5'-ug-3') 二核苷酸, 其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸; 至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5'-ca-3') 二核苷酸, 其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸; 或至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5'-uu-3') 二核苷酸, 其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。
- [0064] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含选自下组的 2' - 修饰, 所述组由 2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA) 构成。在一种实施方式中, 所有嘧啶 (尿苷和胞苷) 是 2' O- 甲基 - 修饰的核苷。
- [0065] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含至少一个平端。
- [0066] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含具有 1nt 至 4nt 未配对的突出端。
- [0067] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂包含位于 RNAi 活性剂反义链 3' - 端的突出端。
- [0068] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂与一种或多种诊断性化合物、报道基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或非常见核苷碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基、无羁萜、无羁萜 -3 β - 醇 - 衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、右旋糖酐、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合活性剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白连接。

[0069] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 60%。

[0070] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 70%。

[0071] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 80%。

[0072] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 90%。

[0073] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 95%。

[0074] 在一种实施方式中, RNAi 活性剂能在 WI-38 和 / 或 HeLa 细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少大约 99%。

[0075] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.1nM 的 EC50。

[0076] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.01nM 的 EC50。

[0077] 在一种实施方式中, RNAi 具有不超过大约 0.001nM 的 EC50。

[0078] 使用包含本文所述的 RNAi 活性剂的 RNAi 活性剂的治疗方法

[0079] 在一种特定的具体实施方式中, 本文公开内容涉及在个体中治疗 HSF1 相关疾病的方法, 所述方法包括下述步骤: 向所述个体施用治疗有效量的包含 RNAi 活性剂的组合, 所述 RNAi 活性剂包含反义链, 其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 和表 9B 中列出的那些具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。在一种实施方式中, 针对 HSF1 的 RNAi 活性剂包含与正义链成双链体的反义链, 其中所述正义链和反义链选自表 1、表 2、表 3、表 3A、表 8、表 9A 或表 9 提供的序列中的一种或多种。

[0080] 下文描述了该实施方式的多个特定的具体实施方式。

[0081] 在一种实施方式中, HSF1 相关疾病是增殖性疾病 (例如癌症) 或自身免疫性疾病, 或是病毒疾病。

[0082] 在一种实施方式中, HSF1 相关疾病是选自膀胱、骨、乳腺、宫颈 (cervical)、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃 (gastric)、造血 (haematopoietic)、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's 肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部 (stomach) 和睾丸的癌症, 白血病、早幼粒细胞白血病和霍奇金氏病的列表的癌症。

[0083] 在一种实施方式中, 所述方法还包括施用额外的癌症治疗的步骤。

[0084] 在一种实施方式中, 所述方法还包括施用选自放线菌素 D、HSP90 (热激蛋白 90) 的抑制剂、17-AAG (坦螺旋霉素 (tanespimycin))、17-DMAG (阿螺旋霉素 (alvespimycin))、IPI-504 (瑞他霉素 (retaspimycin))、IPI-493、SNX-5422 甲磺酸盐、AUY922、BIB021CNF-2024、BIIB028、STA-9090、KW-2478、ATI3387、XL888、HSP990、MPC-3100、ABI-010 (如 Kim 等人, 2009 Curr. Topics in Med. Chem. 9:1479-1492 中综述的) 或 2-氯脱氧腺苷、5-阿扎胞苷 (5-azacitidine)、5-氟-2'-脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、7-羟基星形孢菌素 (7-hydroxystaurosporine)、

13-顺-视黄酸、戈瑞林 (goserlin) 植入物、阿伦珠单抗 (alemtuzumab)、阿利维 A 酸 (alitretinoin)、全反式视黄酸、 α 干扰素、六甲蜜胺 (altretamine)、氨磷汀 (amifostine)、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、阿那格雷 (anagrelide)、阿那曲唑 (anastrozole)、阿糖胞嘧啶 (arabinosylcytosine)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、天冬酰胺酶、卡介苗 (bacillus calmette-guerin)、苯达莫司汀 (bendamustine)、贝伐单抗 (bevacizumab)、蓆萨罗丁 (bexarotene)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、博来霉素、硼替佐米 (bortezomib)、白消安 (busulfan)、喜树碱 (camptothecin)、卡培他滨 (capecitabine)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、西妥昔单抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、秋水仙酰胺 (colcemid)、环己酰亚胺 (Cycloheximide)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine)、胞嘧啶阿糖核苷 (cytosine arabinoside) (Ara-C)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、更生霉素 (dactinomycin)、达沙替尼 (dasatinib)、柔红霉素脂质体 (daunorubicin liposomal)、柔红霉素 (daunorubicin)、地西他滨 (decitabine)、地尼白介素 2 (denileukin diftitox)、地塞米松 (dexamethazone)、多西他赛 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin)、依地福新 (edelfosine)、ehlorambucil、表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)、表柔比星 (epirubicin)、埃罗替尼 (erlotinib)、雌氮芥 (estramustine)、依托泊甙 (etoposide)、依维莫司 (everolimus)、依西美坦 (exemestane)、芬维 A 胺 (fenretinide)、非那雄胺 (finasteride)、夫拉平度 (flavopiridol)、氮尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺 (flutamide)、氟维司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林 (goserelin)、六甲嘧胺 (hexamethylmelamine)、氢化可的松 (hydrocortisone)、羟基脲 (hydroxyurea)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、ibritumomab、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊马替尼 (imatinib)、咪唑羧酰胺 (imidazole carboxamide)、白介素 -11、白介素 -2、伊立替康 (irinotecan)、ixabepilone、拉帕替尼 (lapatinib)、L-天冬酰胺酶、雷利度胺 (lenalidomide)、来曲唑 (letrozole)、leukovorin、亮丙瑞林 (leuprolide)、氮芥 (mechlorethamine)、甲地孕酮 (megestrol)、美法仑 (melphalan)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、盐酸米托蒽醌 (mitixantrone)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、奈拉滨 (nelarabine)、氮芥 (nitrogen mustard)、奥曲肽 (octreotide)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、紫杉醇 - 白蛋白制剂、紫杉醇 - 蛋白质制剂、帕玛二磷酸 (pamidronate)、帕尼单抗 (panitumumab)、培美曲塞 (pemetrexed)、喷司他丁 (pentostatin)、苯丙氨酸氮芥 (phenylalanine mustard)、pirubicin、泼尼松龙 (prednisolone)、强的松 (prednisone)、丙卡巴肼 (procarbazine)、嘌呤霉素 (Puromycin)、雷洛昔芬 (raloxifene)、利妥昔 (rituxan)、红比霉素 (rubidomycin)、沙格司亭 (sargramostim)、索拉非尼 (sorafenib)、星形孢菌素 (staurosporine)、类固醇、链佐星 (streptozocin)、舒尼替尼 (sunitinib)、他莫西芬 (tamoxifen)、泰素 (Taxol)、喃氟啶 (tegafur)、替莫唑胺 (temozolomide)、西罗莫司脂化物 (temsirolimus)、替尼泊甙 (teniposide)、沙立度胺 (thalidomide)、硫代磷酰胺 (thiophosphoamide)、塞替派

(thiotepa)、托泊替坎 (topotecan)、托瑞米芬 (toremifene)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、维甲酸 (tretinoin)、UFT、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、伏立诺他 (vorinostat) 和 / 或唑来膦酸 (zoledronic acid) 的列表的额外癌症治疗的步骤。针对 HSF1 的 RNAi 活性剂可以适合疾病的方式与本文公开的任何额外治疗联合, 任选地, 还与一种或多种针对 HSF1 的额外 RNAi 活性剂联合。

[0085] 在一种实施方式中, HSF1 相关疾病是病毒疾病。

[0086] 在一种实施方式中, HSF1 相关疾病是选自整体或部分被腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV 和 / 或 Epstein-Barr 病毒介导的病毒疾病的列表的病毒疾病。

[0087] 在一种实施方式中, 所述方法还包括施用额外病毒疾病治疗的步骤。

[0088] 在一种实施方式中, 所述方法还包括施用选自阿巴卡韦 (Abacavir)、阿昔洛韦 (Aciclovir)、阿昔洛韦 (acyclovir) (无环鸟苷 (acycloguanosine))、阿德福韦 (Adefovir)、金刚烷胺 (Amantadine)、阿普林津 (Ampligen)、氨普那韦 (Amprenavir)、阿比朵尔 (Arbidol)、阿扎那韦 (Atazanavir)、Atripla、贝韦立马 (bevirimat)、博赛泼维 (Boceprevir)、广谱抑制剂、西多福韦 (Cidofovir)、双汰芝 (Combivir)、达芦那韦 (Darunavir)、地拉韦啉 (Delavirdine)、去羟肌苷 (Didanosine)、二十二醇 (Docosanol)、依度尿苷 (Edoxudine)、依法韦伦 (Efavirenz)、恩曲他滨 (Emtricitabine)、恩夫韦地 (Enfuvirtide)、恩替卡韦 (Entecavir)、进入抑制剂 (Entryinhibitor)、进入或融合抑制剂 (Entry or fusion inhibitor)、泛昔洛韦 (Famciclovir)、福米韦生 (Fomivirsen)、呋山那韦 (Fosamprenavir)、膦甲酸 (Foscarnet)、膦乙酸 (Fosfonet)、融合抑制剂、更昔洛韦 (Ganciclovir)、伊巴他滨 (Ibacitabine)、碘苷 (Idoxuridine)、咪喹莫特 (Imiquimod)、异丙酯肌苷 (Imunovir)、茚地那韦 (Indinavir)、肌苷 (Inosine)、整合酶抑制剂、整合酶抑制剂、干扰素、I 型干扰素、II 型干扰素、III 型干扰素、拉米夫定 (Lamivudine)、洛匹那韦 (Lopinavir)、洛韦胺 (Loviride)、马拉维若 (Maraviroc)、成熟抑制剂 (Maturationinhibitor)、吗啉胍 (Moroxydine)、奈非那韦 (Nelfinavir)、奈韦拉平 (Nevirapine)、Nexavir、非核苷逆转录酶抑制剂、NOV-205、核苷类似物、核苷酸类似物逆转录酶抑制剂、奥司他韦 (Oseltamivir) (达菲 (Tamiflu))、培干扰素 α -2a (Peginterferon alfa-2a)、喷昔洛韦 (Penciclovir)、帕拉米韦 (Peramivir)、普来可那立 (Pleconaril)、鬼臼毒素 (Podophyllotoxin)、蛋白质酶抑制剂、蛋白质酶抑制剂、雷特格韦 (Raltegravir)、雷特格韦 (Raltegravir)、逆转录酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、利巴韦林 (Ribavirin)、金刚乙胺 (Rimantadine)、利托那韦 (Ritonavir)、沙奎那韦 (Saquinavir)、沙奎那韦 (Saquinavir)、司他夫定 (Stavudine)、协同增强剂 (抗逆转录病毒剂)、替诺福韦 (Tenofovir)、替诺福韦酯 (Tenofovir disoproxil)、替拉那韦 (Tipranavir)、曲氟尿苷 (Trifluridine)、三协唯 (Trizivir)、曲金刚胺 (Tromantadine)、特鲁瓦达 (Truvada)、伐昔洛韦 (Valaciclovir) (维德思 (Valtrex))、缬更昔洛韦 (Valganciclovir)、马拉威若 (Vicriviroc)、阿糖腺苷 (Vidarabine)、Viramidine、扎西他滨 (Zalcitabine)、扎那米韦 (Zanamivir) (乐感清 (Relenza)) 和齐多夫定 (Zidovudine) 的列表的额外病毒疾病治疗。应当理解, 提到任何额外治疗 (例如病毒疾病治疗或癌症治疗或自身免疫性疾病治疗

等等)意味着还包括任何活性物质的可药用盐。如果组分(a)和/或(b)包含的活性物质具有例如至少一个碱性中心,则它们可形成酸加成盐。还可形成具有额外存在的碱性中心(如果想要的话)的相应的酸加成盐。具有酸性基团(例如COOH)的活性物质可与碱形成盐。组分(a)和/或(b)中包含的活性物质或其可药用盐还可以以水合物的形式使用,或者包括用于结晶的其它溶剂。

[0089] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是自身免疫性疾病。

[0090] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是狼疮或类风湿性关节炎。

[0091] 在一种实施方式中,组合物包含针对HSF1的第二RNAi活性剂。在多种实施方式中,第二RNAi活性剂与第一RNAi活性剂物理上分开,或者两者物理上相连(例如连接或缀合)。

[0092] 使用包含本文描述的RNAi活性剂的RNAi来抑制HSF1表达的方法。

[0093] 在一种特定的具体实施方式中,本文公开内容涉及在个体中抑制HSF1表达的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的包含本文公开的RNAi活性剂的组合物的步骤。在一种实施方式中,RNAi包含正义链和反义链,其中所述反义链包含至少15个连续核苷酸,所述至少15个连续核苷酸与选自上文提供的和表1、表2、表3、表3A、表8、表9A和表9B中列出的那些具体双链体的针对HSF1的RNAi活性剂的反义链有0、1、2或3个核苷酸不同。

[0094] 下文描述了该实施方式的多种特定的具体实施方式。

[0095] 在一种实施方式中,个体患(afflict)HSF1相关疾病或对HSF1相关疾病易感。

[0096] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是增殖性疾病,例如癌症。

[0097] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是选自膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃(gastric)、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部(stomach)和睾丸的癌症,白血病、早幼粒细胞白血病和霍奇金氏病的列表的癌症。

[0098] 在一种实施方式中,所述方法还包括施用额外癌症治疗的步骤。

[0099] 在一种实施方式中,所述方法还包括施用选自本文列出的任何癌症治疗的列表的或本领域已知的额外癌症治疗的步骤。

[0100] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是病毒疾病。

[0101] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是选自整体或部分被腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV和/或Epstein-Barr病毒介导的病毒疾病的列表的病毒疾病。

[0102] 在一种实施方式中,所述方法还包括施用额外病毒疾病治疗的步骤。

[0103] 在一种实施方式中,所述方法还包括施用选自本文列出的任何病毒疾病治疗的列表的额外病毒疾病治疗的步骤。

[0104] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是自身免疫性疾病。

[0105] 在一种实施方式中,HSF1相关疾病是狼疮或类风湿性关节炎。

[0106] 在一种实施方式中,组合物还包含针对HSF1的第二RNAi活性剂。在多种实施方式中,第二RNAi活性剂与第一RNAi活性剂物理上区分开,或者两者物理上相连(例如连接或缀合)。

[0107] 其它实施方式

[0108] 下文描述了本文公开内容的多种特定的具体实施方式。

[0109] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及根据上述任何实施方式的组合物,所述组合物用于在个体中治疗 HSF1 相关疾病的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据任何权利要求的组合物步骤。

[0110] 下文描述了该实施方式的多种特定的具体实施方式。

[0111] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及根据上述任何实施方式的组合物,所述组合物用于在个体中抑制 HSF1 表达的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据任何上述实施方式的组合物步骤。

[0112] 本文公开内容的一种实施方式是根据任何上述实施方式的组合物在制造用于治疗 HSF1 相关疾病的药物中的用途。

[0113] 在一种实施方式中,HSF1 相关疾病选自癌症、病毒疾病或自身免疫性疾病。

[0114] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及任何上述实施方式的组合物,所述组合物用于治疗 HSF1 相关疾病。

[0115] 在一种实施方式中,HSF1 相关疾病选自癌症、病毒疾病或自身免疫性疾病。

[0116] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及在细胞中抑制 HSF1 表达的方法,所述方法包括下述步骤:向细胞中引入包含下述 RNAi 活性剂的组合物,所述 RNAi 活性剂包含反义链,其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1 siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。

[0117] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及在细胞中抑制 HSF1 表达的方法,所述方法包括下述步骤:向细胞中引入包含下述 RNAi 活性剂的组合物,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1 siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同,并且所述正义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1 siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂的正义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸不同。

[0118] 热激因子 1 (HSF1)

[0119] “HSF1”表示基因或蛋白质的热激因子 1 或热激转录因子 1 (HSTF1)。HSF1 是热激应答(其中多个基因应答于温度增加和其它应激而被诱导)的主要调节物。HSF1 已被认定为染色体 8q24.3 上的 HGNC ID HGNC:5224。其(包括同源体)也被识别为:GeneID:3297;RefSeq IDs NM_005526;AccNo.M64673;小鼠基因组数据库(Mouse Genome Database)ID MGI:96238;大鼠基因组数据库(Rat Genome Database)ID RGD:620913;Entrez 基因 ID 3297;CCDS IDs CCDS6419.1;Pubmed IDs 1871105;Ensembl ID ENSG00000185122;OMIM ID (NCBI) 140580;UCSC ID (UCSC) uc003zbt.2;和/或 UniProt ID(经图谱定位的数据由 UniProt 提供) Q00613。

[0120] 人 HSF1 的氨基酸序列被提供为 SEQ ID NO 2050.:

[0121] MDLPVGPAAAGPSNVPFLTKLWTLVSDPD DALICWSPSGNSFHVFDQGGFAKEVLPKYFKHNNMASFVRQLNMYGFRKVVHIEQGGLVKPERDDTEFQHPCLRGQEQLLENIKRKVTSVSTLKSEDIKIRQDSVTKLLTDVQLMKGKQECMDSKLLAMKHENEALWREVASLRQKHAQQKVVNKL IQFLISLVQSNRILGVKRKIPLMLNDSGSAHSMPKYSRQFSLEHVHSGPY SAPSPAYSSSSLYAPDAVASSGPIISDITELAPASPMASPGGSIDERPLSSSPLVRVKEE

PPSPQQSPRVEEASGRPSSVDTLSPALTIDSILRESEAPASVTALT DARGHTDTEGRPPSPPTSTPEKCLSVACL
CLDKNELSDHLDAMDSNLDNLQTM LSSHGFSVDTSALLDLFSPSVTPDMSLPDL DSSLASI QELLSPQEPPRPPEA
ENSSPD SGKQLVHYTAQPLFL LDPGSVD TGSNDLPVLFELGEGSYFSEGDGFAEDPTI SLLTGSEPPKAKDPTVS
(SEQ ID NO:2050)

[0122] HSF1 的功能结构域已通过诱变被描述。N 末端附近的序列形成 DNA 结合结构域(编号为大约 aa 13-121;或 aa 16-120, Shi 等人)。与之邻近的是包含介导单体化和三聚化的三个“亮氨酸拉链”的疏水区域(编号为大约 aa 126-217;或 137-212;或 137-203)。第四疏水片区或亮氨酸拉链位于大约 aa 378-407;该区域参与非应激条件下的负调控。分子的中央部分含有调控转录活化结构域应答于应激的活性的区域。调控结构域内的序列应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化。富含丝氨酸和脯氨酸的该调控结构域位于大约 aa 221-310 或 201-370。HSF1 的 C-末端部分含有主要的转录活化区域;这包含 100 个最靠 C-端的氨基酸;或者 aa 395-503,或可能可在 aa 401-420 被降低至 AD1(Newton 等人)。这些结构域被描述于 Green 等人,1995 Mol. Cell. Biol. 15:3354-3362;和 Shi 等人,1995 Mol. Cell. Biol. 15:4309-4318 等等中。本文公开内容的 HSF1 RNAi 活性剂可与 HSF1 的一个或多个特别的功能结构域相互作用。

[0123] 在多种实施方式中,本文公开内容的 RNAi 活性剂在对应于功能结构域的序列中与 HSF1 mRNA 特异性结合,例如,在形成 DNA 结合结构域的 N 末端附近的序列中;在 4/3 疏水重复或“亮氨酸拉链”(介导三聚化)中;在第一、第二、第三或第四亮氨酸拉链中;在含有保持 HSF1 为其潜伏形式或调控转录活化结构域应答于应激的活性的数个元件的分子的中央部分中;在应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化的调控结构域内的序列中;在含有主要转录活化区域的 HSF1 C 末端部分中;在相互作用以形成卷曲螺旋的 HSF 家族蛋白质氨基末端结构域中的两亲性 α 螺旋残基的阵列中;和/或在羧基末端结构域中的两亲性 α 螺旋的第四区域中。在其它一些实施方式中,本文公开内容的 RNAi 活性剂与 5' 或 3' UTR[非翻译区域]结合。

[0124] 在多种实施方式中,本文公开内容的 RNAi 活性剂与 HSF1 mRNA 结合,但不在对应于功能结构域的序列中,例如,不在形成 DNA 结合结构域的 N 末端附近的序列中;不是 4/3 疏水重复或“亮氨酸拉链”(介导三聚化);不是第一、第二、第三或第四亮氨酸拉链;不是含有保持 HSF1 为其潜伏形式或调控转录活化结构域应答于应激的活性的数个元件的分子的中央部分;不在应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化的调控结构域内的序列中;不在含有主要转录活化区域的 HSF1 C 末端部分中;不在相互作用以形成卷曲螺旋的 HSF 家族蛋白质氨基末端结构域中的两亲性 α 螺旋残基的阵列中;不在羧基末端结构域中的两亲性 α 螺旋的第四区域中;或不在 5' 或 3' UTRs 中。在另一实施方式中,本文公开内容的 RNAi 活性剂与 HSF1 mRNA 结合,但是不在跨越 Rossi 等人 2006 Cancer Res. 66:7678-7685 所述的基因转录起始位点下游 nt 322 至 340 的序列中。

[0125] HSF1 相关疾病

[0126] 在本文中使用时,短语“HSF1 相关疾病”表示下述一种或多种:增殖性疾病,包括例如癌症,其中癌症选自膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃(gastric)、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's 肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部(stomach)和睾丸的癌症,白血病、早幼粒

细胞白血病和霍奇金氏病的一种或多种癌症；病毒疾病，其中病毒疾病选自整体或部分被腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV 和 / 或 Epstein-Barr 病毒介导的病毒疾病中的一种或多种；以及自身免疫性疾病，其中自身免疫性疾病选自狼疮和类风湿性关节炎中的一种或多种。

[0127] HSF1 已被牵连于若干种疾病，包括癌症和病毒疾病。HSF1 和其它热激蛋白（其表达被 HSF1 所增加的）过表达于或已被牵连于膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃（gastric）、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、Ewing's 肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部（stomach）和睾丸的癌症，白血病（例如早幼粒细胞白血病）和霍奇金氏病中。HSF1 过表达于转移性前列腺癌性细胞系 PC-3M（较之非转移 PC-3 系）和其它前列腺癌细胞中。

[0128] HSF1 的过表达与对热激蛋白 HSP27 的上调相关。Hoang 等人, 2000 Am. J. Pathol. 156 :857-864。HSP27 上调还与一些癌症（包括结肠、乳腺、早幼粒细胞白血病、睾丸和前列腺）的增加的肿瘤发生能力和侵袭力相关。HSF1 还在非应激条件下于癌细胞中具有功能性的作用；显性负调控的 HSF1 在 PC-3 细胞群中改变 DNA 含量并且抑制非整倍性。Wang 等人, 2004 J. Biol. Chem. 279 :32651-32659。很多肿瘤类型含有高浓度的 HSP27、Hsp70 和 HSP90 家族的热激蛋白，它们被 HSF1 上调。在不希望被任何特定理论束缚的情况下，申请人认为，已有提示，热激蛋白（HSP）尽管在转化期间触发凋亡信号，但其可封闭凋亡途径，并且允许恶性细胞出现。HSP 表达还可提供对癌细胞的保护，以抵挡诸如化疗和过热疗法等治疗，这通过阻挠这些方式的促凋亡影响来实现。Tang 等人, 2005 Cell Stress Chaperones 10 :46-58 及其中的参考文献。Rossi 等人还显示，减少 HSF1 水平增加了子宫颈癌细胞对顺铂相关的过热疗法的敏感性。热激蛋白的过表达还与保护癌细胞抵挡多柔比星和过热疗法以及其它抗癌治疗相关。Helmbrecht 等人, 2000 Cell Prolif. 33 :341-365。

[0129] 热激蛋白的过表达还与病毒感染（包括被腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV、Epstein-Barr 病毒介导的那些）相关。高热激蛋白水平还与自身免疫性疾病（包括狼疮和类风湿性关节炎）相关。对 HSF1 的抑制，例如通过使用抗 HSF1 RNAi 活性剂进行的抑制，也因此可以是针对癌症以及病毒疾病和其它疾病的有效治疗。仅极少 HSP 抑制剂是已知的，但是它们包括槲皮素（quercetin）（抑制 HSF1 的类黄酮）。Zanini 等人, 2007 J. Neurochem. 103 :1344-354 及其中的参考文献。槲皮素因此可针对在治疗病毒疾病或癌症中抑制 HSF1 的 RNAi 活性剂用作为阳性对照。

[0130] 多种物种中的 HSF1 基因序列

[0131] 人 HSF1 基因已被克隆，Rabindran 等人, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 :6906-6910。针对人 HSF1 可获得多种序列，包括 Genbank 标识符 NM_005526.2。小鼠（*Mus musculus*）HSF1 基因例如是 Genbank id NM_008296.2。另一小鼠 HSF1 序列可作为 Acc. Number XM_128055 获得（如用于 Yin 等人, 2005 J. Mol. Cell. Card. 39 :681-689 中）。

[0132] 较之人的序列（SEQ ID NO:2052），食蟹猴（简称为“Cyno”或 *Macaca fascicularis*）HSF1 序列（SEQ ID NO:2051）被显示于下表 A2 中。

[0133] 表 A2

[0134] 表 A2

[0135]

人
食蟹猴
TTCTGCGTGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCAA-GAGGAAAGTGACCAGTGTGTC
TTCTGCGCGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCANAGAGGAAAGTGACCAGTGTGTC

人
食蟹猴
CACCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCGCCAGGACAGCGTCACCAAGCTGCTGACGGA
CACCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCGTCAGGACAGTGTACCAAGCTGCTGACGGA

人
食蟹猴
CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA
CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA

人
食蟹猴
TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCAGCAACA
TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCAGCAACA

人
食蟹猴
GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTCACTTCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT
GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTCACTTCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT

人
食蟹猴
GGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC
GGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC

人
食蟹猴
CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCAGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC
CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCAGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC

人
食蟹猴
CTCCCCAGCCTACAGCAGCTCCAGCCTCTACGCCCCGATGCTGTGGCCAGCTCTGGACC
CTCCCCAGCCTACAGTAGCTCCAGCCTCTACGCCCCGATTCTGTGGCCAACTCCGGACC

人
食蟹猴
CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCATGGCCTCCCCGGCGGGAG
CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCGTTGGCTCCCCCTGGCGGGAG

人
食蟹猴
CATAGACGAGAGGCCCTATCCAGCAGCCCCCTGGTGGCTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG
CATAGACGAGAGGCCCTGTCTAGCAGCCCCCTGGTGGCTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG

人
食蟹猴
CCCGCCTCAGAGCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCATCTTCCGTGGACAC
CCCGCCTCAGAGCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCATCTTCCGTGGACAC

人
食蟹猴
CCTCTGTCCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTGCCCCCGC
CCTCTGTCCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTACCCCCGC

人
食蟹猴
CTCCGTACAGCCCTCAGGACGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC
CTCCGCCACAGCCCTCAGGATGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC

人
食蟹猴
CCCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA
ACCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA

人
食蟹猴
GCTCAGTGACCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGATAACCTGCAGACCATGCTGAG
GCTCAGTGATCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGACAACCTGCAGACCATGCTGAG

人
食蟹猴
CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCACTGCCCCTGCTGGACCTGTTACAGCCCTCGGTGAC
CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCACTGCCCCTGCTGGACCTGTTACAGCCCTCGGTGAC

人
食蟹猴
CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCCAGTATCCAAGAGCTCCT
CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCTAGTATCCAAGAGCTCCT

[0137]

人
食蟹猴
GTCTCCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCCGGATTTCAGGGAA
GTCTCCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCCGGATTTCAGGGAA

人
食蟹猴
GCAGCTGGTGCACCTACACAGCGCAGCCGCTGTTCTGCTGGACCCCGGCTCCGTGGACAC
GCAGCTGGTGCACCTACACAGCACAGCCACTGTTCTGCTCGACCCCGGCTCCGTGGGCAC

人
食蟹猴
CGCGAGCAACGACCTGCCCGTGTGTTTGAGCTGGGAGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG
CGGGAGCAGCGACTTGCCCGTGTGTTTGAGCTGGGGGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG

人
食蟹猴
GGACGGCTTCGCGGAGGACCCCAACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCGGAGCCTCCCAAAGC
GGACGGCTTCGCGAGAGGACCCCAACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCAGAGCCTCCCAAAGC

人
食蟹猴
终止
CAAGGACCCCACTGTCTCTCTAGAGGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCCACC
CAAGGACCCCACTGTCTCTCTAGGCGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCCACC

人
食蟹猴
CCCAGTGCAGGGCTGGTCTTGCGGAGGCAG-GGCAGCCTCCGGGTCTTGGGCACTGGTGG
CCCAGTGCAGGGCTGGCCTTGCGGAGGAAGAGGCAGCCTCGAGGTCTTGGCACTGGTGG

人
食蟹猴
GTCGGCCGCCATAGCCCCAGTAGGACAAAC--GGGCTCGGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT
GTGGGCCACCACAGCCCCAGTAGGACAAACAGGGGCTCAGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT
** *****

人
食蟹猴
CAGGAGGGTCACCCCTGGCCTGCCAGTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG
CAGGAGGGTCACCCCGGCCTCCAGTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG

人
食蟹猴
TTGGGGCTTCACAGCCACACCTGGACTGACCCCTGCAGGTGTTCATAGTCAGAATGTAT
TTGGGGCTTCGTAGCCACACCTGGACTGACCCCTGCAGGTGTTCATAATCAGAATGTAT

人
食蟹猴
TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCGTTCGCCGCTCCACAGAGATACACAGATATATACAC
TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCATTCCTGTTCCATAGAGATATACAGATATATACAC

人
食蟹猴
ACAG-TGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAGGCTCTATGCTAAA
ACAGGTGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAG-----

人
食蟹猴
AAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 2051)
----- (SEQ ID NO: 2052)

[0138] 人 HSF1 序列的起始 (ATG) 和终止 (TAG) 以及食蟹猴 HSF1 序列的推定的起始和终止以粗体下划线示出。N 表示在测序实验中该位置的核苷酸未测定。

[0139] 在一种实施方式中, 本文公开内容的 HSF1 RNAi 活性剂包含在人、小鼠和食蟹猴 HSF1 基因中相同的序列。这种序列同一性协助了在人测试之前进行动物测试。

[0140] 在一种实施方式中, HSF1 RNAi 活性剂包含不匹配任何其它基因的序列的序列。在一种实施方式中, HSF1 RNAi 活性剂包含与所有其它已知非 HSF1 基因有至少 0、1、2 或 3 个核苷酸不同的序列。

[0141] 在一种实施方式中, HSF1 RNAi 活性剂包含与 HSF2、HSF3 或 HSF4 中的序列相同的序列。在一种实施方式中, HSF1 RNAi 活性剂包含与 HSF2、HSF3 或 HSF4 中任何不相同的序列。

[0142] 用于治疗多种 HSF1 相关疾病的 HSF1 RNAi 活性剂

[0143] 在一种实施方式中, 本文公开内容的 HSF1 RNAi 活性剂包含本文公开的序列, 并被

施用给需要其的患者（例如，遭受癌症和 / 或病毒疾病和 / 或自身免疫性疾病和 / 或 HSF1 相关疾病的患者）。在一种实施方式中，本文公开内容的 HSF1 RNAi 活性剂与一种或多种适于该疾病的额外药物活性剂一起被施用给需要其的患者。例如，遭受癌症的患者可被施用药理有效量的一种或多种 HSF1 RNAi 活性剂与药理有效量的一种或多种本文列出的任何癌症治疗和 / 或本领域已知的任何其它癌症治疗。

[0144] 遭受病毒疾病的患者可被施用一种或多种针对 HSF1 的 RNAi 活性剂和一种或多种额外的病毒疾病治疗。该额外治疗可选自本文列出的任何病毒疾病治疗和 / 或本领域已知的任何抗病毒的列表。

[0145] 患者还可被施用不止一种的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂。

[0146] 在癌症、自身免疫性疾病和病毒疾病的情况下，一种或多种 RNAi 活性剂和一种或多种额外疾病治疗可以以任何顺序、同时或依序、或以多个剂量随时间被施用。RNAi 活性剂和额外治疗的施用可例如是同时 (simultaneous)、并行 (concurrent)、分开或依序的。

[0147] 同时施用可例如以两种或多种活性成分的一种固定组合的形式进行，或者可通过同时施用独立配制的两种或多种活性成分来进行。依序使用（施用）优选表示在一个时间点施用组合中的一种（或多种）组分，在不同的时间点施用其它组分，即，以长期交错 (chronically staggered) 方式，优选使得组合显示出比单种化合物独立施用更高的效率（尤其是显示出协同作用）。分开使用（施用）优选表示在不同时间点相互独立地施用组合的组分，优选表示：组分 (a) 和 (b) 被这样施用，使得两者化合物可测量到的血液水平的重叠没有以重叠方式（同时）存在。

[0148] 此外，依序、分开和同时施用中的两种或多种的组合是可能的，优选使得组合组分 - 药物显示出超过组合组分 - 药物以时间间隔独立使用时发现的效果的联合治疗效果，超过程度大到不能发现对它们治疗效率的相互影响，协同效果是尤其优选的。

[0149] 术语“进展的延迟”在本文中使用时表示向处于待治疗的疾病首次显现或复发的预阶段 (pre-stage) 或早期的患者施用组合，其中，患者被诊断为例如下述疾病的预形式，或者患者处于下述状况，例如医药治疗期间，或由意外导致的状况，在所述状况下有可能发展出相应的疾病。

[0150] “联合治疗活性”或“联合治疗效果”表示化合物可以被以使得它们优选在待被治疗的温血动物（尤其是人）中仍显示出（优选协同的）相互作用（联合治疗效果）的时间间隔分开给予（以长期交错的方式，尤其是顺序特异性方式）。可通过监视血液水平（显示两者化合物至少在某时间间隔期间均存在于待被治疗的人的血液中）等等，来确定是否是这种情况。

[0151] 定义

[0152] 为方便起见，用于说明书、实施例和所附权利要求中的某些术语和短语的含义提供于下文中。如果术语在本申请文件的其它部分的使用和本章节提供的其定义之间存在明显不同，以本章节的定义为准。

[0153] 在本文公开内容通篇中使用时，冠词例如单数形式（“a”和“an”）指一个 / 种或超过一个 / 种（至少一个 / 种）所述冠词的语法客体。

[0154] RNAi 活性剂

[0155] 在本文中使用时，术语“RNAi 活性剂”、“针对 HSF1 的 RNAi 活性剂”、“针对 HSF1 的

siRNA”、“HSF1 siRNA”等等表示与 HSF1 基因特异性结合的 siRNA (短抑制性 RNA)、shRNA (短或小发夹 RNA)、iRNA (干扰 RNA) 活性剂、RNAi (RNA 干扰) 活性剂、dsRNA (双链 RNA)、微小 RNA 等等。在本文中使用时,术语“iRNA”和“RNAi”指下述活性剂,所述活性剂含有 RNA,并且经由 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC) 途径介导另外的 RNA 转录本的靶向切割。在一种实施方式中, RNAi 活性剂是活化 RISC 复合体 / 途径的寡核苷酸组合物。在另一实施方式中, RNAi 活性剂包含反义链序列 (反义寡核苷酸)。在一种实施方式中, RNAi 包含单链。该单链 RNAi 活性剂寡核苷酸或多核苷酸可包含正义链或反义链,如 Sioud 2005 J. Mol. Biol. 348: 1079-1090 及其中的参考文献所述。因此,本公开内容包括具有下述单链的 RNAi 活性剂,所述单链包含本文所述的 RNAi 活性剂正义链或反义链。

[0156] RNA 干扰是转录后的靶向基因沉默技术,其使用双链 RNA (dsRNA) 以降解含有与 dsRNA 相同的序列的信使 RNA (mRNA)。RNAi 的过程在核糖核酸酶 III (Dicer) 将较长的 dsRNA 切割为被称为 siRNA 的较短片段时发生。siRNA (小干扰 RNA) 通常大约为 21 至 23 个核苷酸长,并且包含大约 19 个碱基对双链体。较小的 RNA 区段然后介导靶 mRNA 的降解。Dicer 还已被牵连于从翻译控制所涉及的保守结构的前体 RNA 切割 21 和 22 个核苷酸的小时序 RNA (stRNA)。Hutvagner 等人,2001, Science, 293, 834。RNAi 应答还可有下述特征: 内切核酸酶复合体 (常被称为 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC)), 其介导与 siRNA 的反义链互补的单链 mRNA 的切割。对靶 RNA 的切割发生在与 siRNA 双链体的反义链互补的区域中段。

[0157] 用于 RNAi 合成的试剂盒可商业获得,例如从 New England Biolabs 和 Ambion 获得。

[0158] 使用针对 HSF1 的 RNAi 活性剂导致 HSF1 活性、水平和 / 或表达的减少,例如,靶基因或靶序列的“敲低 (knock-down)”或“敲除”。

[0159] 可通过本领域已知的或本领域普通技术人员能想到的任何方法来选择合适的 RNAi 活性剂。例如,选择标准可包括下述步骤中的一个或多个: 对 HSF1 基因序列的初始分析和设计 RNAi 活性剂; 该设计可考虑到物种 (人、食蟹猴、小鼠等等) 间的序列相似性和与其它 (非 HSF1) 基因的相异性; 体外筛选 RNAi 活性剂 (例如在 WI-38 细胞中,以 10nM); 在 HeLa 细胞中测定 EC50; 测定用 RNAi 活性剂处理过的 WI-38、HeLa 和 GTL16 细胞的生存力,其中希望针对 HSF1 的 RNAi 活性剂不抑制这些细胞的生存力; 用人 PBMC (外周血单核细胞) 进行测试,例如测试 TNF- α 的水平以评估免疫原性,其中,免疫刺激性序列是较不被期望的; 在人全血测定中进行测试,其中用 RNAi 活性剂处理试新鲜的人血,测定细胞因子 / 趋化因子水平 [例如 TNF- α (肿瘤坏死因子 - α) 和 / 或 MCP1 (单核细胞趋化蛋白 1)], 其中免疫刺激性序列是较不被期望的; 在测试动物中使用 Hep3B 皮下肿瘤体内测定基因敲低; HSF1 靶基因调节分析,例如使用药效动力学 (PD) 标志,例如 HSP70 或 HSP27,其中 HSF1 敲低导致 A375 细胞中 HSFP70 和 HSP27 表达的剂量依赖性降低; 以及对 RNAi 活性剂的特定修饰的优化。

[0160] 靶和序列

[0161] 在本文中使用时,“靶序列”或“靶基因”指在基因 (例如 HSF1 基因) 转录期间形成的 mRNA 分子的核苷酸序列的连续部分,包括是对一级转录产物进行 RNA 加工的产物的 mRNA。序列的靶部分将至少长到足以用作为在该部分或该部分附近 iRNA 指导的切割的底物。例如,靶序列将通常为大约 9-36 个核苷酸 (“nt”) 长,例如大约 15-30 个核苷酸长,

这包括其间的所有子区域。作为非限制性的例子,靶序列可大约 15-30nt,大约 15-26nt、大约 15-23nt、大约 15-22nt、大约 15-21nt、大约 15-20nt、大约 15-19nt、大约 15-18nt、大约 15-17nt、大约 18-30nt、大约 18-26nt、大约 18-23nt、大约 18-22nt、大约 18-21nt、大约 18-20nt、大约 19-30nt、大约 19-26nt、大约 19-23nt、大约 19-22nt、大约 19-21nt、大约 19-20nt、大约 20-30nt、大约 20-26nt、大约 20-25nt、大约 20-24nt、大约 20-23nt、大约 20-22nt、大约 20-21nt、大约 21-30nt、大约 21-26nt、大约 21-25nt、大约 21-24nt、大约 21-23nt 或大约 21-22nt。

[0162] 在本文中使用,术语“包含序列的链”指下述寡核苷酸,其包含通过使用标准核苷酸命名法提到的序列描述的核苷酸的链。

[0163] 在本文中使用,并且如无另外指明,术语“互补”表示包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在某些条件下与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交并形成双链体结构的能力。此类条件可例如是严格的,例如 400mM NaCl, 40mM PIPES pH 6.4, 1mM EDTA, 50°C 或 70°C 进行 12-16 小时,接着进行洗涤。其它条件,例如在生物体内可能遇到的生理相关条件也可应用。技术人员将根据杂交的核苷酸的最终应用来确定最适用于测试两条序列的互补性的条件组。

[0164] iRNA 内(例如本文所述的 dsRNA 内)的互补序列包括包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在一条或两条序列全长上的碱基配对。在本文中此类序列可被称为互相“完全互补”。但是,当第一序列在本文中被称为与第二序列“实质上互补”时,两条序列可完全互补,或者它们可在针对多至 30 个碱基对的双链体进行杂交时形成一个或多个但通常不超过 5、4、3 或 2 个错配的碱基对,但保持在与它们的最终应用(例如,经由 RISC 途径抑制基因表达)最相关的条件下杂交的能力。但是,当两条寡核苷酸被设计来在杂交期间形成一个或多个单链突出端时,在测定互补性时此类突出端将被不认为是错配。例如,就本发明的目的而言,包含长度为 21nt 的一条寡核苷酸和长度为 23nt 的另一寡核苷酸的 dsRNA(其中,较长的寡核苷酸包含与较短的寡核苷酸完全互补的 21nt 的序列)仍可被认为是“完全互补”的。

[0165] “互补”序列在本文中使用,还可包括非 Watson-Crick 碱基对和/或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对,或完全由非 Watson-Crick 碱基对和/或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对形成,只要能满足关于其杂交能力的上述要求即可。此类非 Watson-Crick 碱基对包括但不限于 G:U Wobble 或 Hoogsteen 碱基配对。

[0166] 术语“互补”、“完全互补”和“实质上互补”在本文中可在提到 dsRNA 的正义链和反义链之间的碱基匹配或 iRNA 活性剂的反义链和靶序列之间的碱基匹配时使用,如从关于其用途的上下文中所理解的那样。

[0167] 在本文中使用,与信使 RNA(mRNA)“的至少部分实质上互补”的多核苷酸指与目标 mRNA(例如编码 HSF1 的 mRNA)的连续部分实质上互补的多核苷酸。例如,如果序列与编码 HSF1 的 mRNA 的非间断部分实质上互补的话,多核苷酸就与 HSF1 mRNA 的至少部分互补。

[0168] 双链 RNA

[0169] 术语“双链 RNA”或“dsRNA”在本文中使用,指下述 iRNA,所述 iRNA 包括具有杂交的双链体区域(包含两条反平行的并且实质上互补的核酸链,它们将被称为相对靶 RNA 具有“正义”和“反义”定向)的分子的复合体或 RNA 分子。相对于 mRNA 靶而言的反义链也被

称为“引导”链,正义链也被称为“过客”链。过客链可包括下述中的至少一种或多种:较之另一链而言的一个或多个额外核苷酸(例如凸起或 1nt 的环),较之另一链的切口(nick)、空位等等。

[0170] 双链体区域可以是允许通过 RISC 途径对想要的靶 RNA 进行特异性降解的任何长度的,但是其长度将通常在 9 至 36 个碱基对的范围内,例如长度为 15-30 个碱基对。关于 9 至 36 个碱基对之间的双链体,双链体可以是该范围内任何长度的,例如 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35 或 36 个碱基对,以及其间的任何子范围,包括但不限于 15-30 个碱基对(“bp”)、15-26bp、15-23bp、15-22bp、15-21bp、15-20bp、15-19bp、15-18bp、15-17bp、18-30bp、18-26bp、18-23bp、18-22bp、18-21bp、18-20bp、19-30bp、19-26bp、19-23bp、19-22bp、19-21bp、19-20bp、20-30bp、20-26bp、20-25bp、20-24bp、20-23bp、20-22bp、20-21bp、21-30bp、21-26bp、21-25bp、21-24bp、21-23bp 或 21-22bp。通过用 Dicer 和相似的酶进行加工在细胞中产生的 dsRNA 通常长度在大约 19-22 个碱基对的范围内。dsRNA 的双链体区域的一条链包含与靶 RNA 的区域实质上互补的序列。形成双链体结构的两条链可来自具有至少一个自身互补区域的单个 RNA 分子,或可从两个或多个分别的 RNA 分子形成。当双链体区域从单个分子的两条链形成时,分子可具有被形成双链体结构的一条链的 3' 端和各自另一链的 5' 端之间的核苷酸的单链型链(本文称为“发夹环”)分开的双链体区域。发夹环可包含至少一个未配对的核苷酸;在一些实施方式中,发夹环可包含至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 20 个、至少 23 个或更多个未配对的核苷酸。当 dsRNA 的两条实质上互补的链被分别 RNA 分子所包含时,这些分子无需但可以是共价相连的。当两条链通过并非发夹环的方式共价相连时,相连结构被称为“接头”。术语“siRNA”还在本文中用于表示上文所述的 dsRNA。

[0171] 在一个方面, RNA 干扰活性剂包含与靶 RNA 序列相互作用以指导对靶 RNA 的切割的单链 RNA。在不希望被理论束缚的情况下,通过已知为 Dicer 的 III 型内切核酸酶将被引入植物和无脊椎动物细胞的长双链 RNA 破碎成 siRNA (Sharp 等人, Genes Dev. 2001, 15: 485)。Dicer, 即核糖核酸酶 III 样的酶, 将 dsRNA 加工为具有特征性的两碱基 3' 突出端的 19-23 个碱基对的短干扰 RNA (Bernstein 等人, (2001) Nature 409:363)。siRNA 然后被并入 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC), 其中一个或多个蜗牛酶解开 siRNA 双链体, 使得互补的反义链能引导靶识别 (Nykanene 等人, (2001) Cell 107:309)。结合至合适的靶 mRNA 之后, RISC 内的一个或多个内切核酸酶对靶加以切割, 以诱导沉默 (Elbashir 等人, (2001) Genes Dev. 15:188)。因此, 在一个方面, 本文公开内容涉及促进 RISC 复合体形成以实现靶基因沉默的单链 RNA。

[0172] 对 HSF1 的下调

[0173] 在本文中使用, “下调”指 HSF1 生物活性和 / 或表达的任何统计上显著的减少, 包括完全封闭活性 (即, 完全抑制) 和 / 或表达。例如, “下调”可表示 HSF1 活性和 / 或表达至少大约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100% 的减少。

[0174] 在本文中使用, 术语“抑制”(或各种词性形式) HSF1 指 HSF1 生物活性和 / 或表达的任何统计上显著的减少, 包括完全封闭活性和 / 或表达。例如, “抑制”可表示 HSF1 活性和 / 或表达至少大约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100% 的减少。在本文中使用,

在提到任何其它生物活性剂或组合物时,术语“抑制”类似地表示活性和 / 或表达的显著减少。

[0175] 通过“水平”,表示 HSF1 RNAi 活性剂可干扰 HSF1 的可检测水平,例如,HSF1 mRNA 的水平或 HSF1 蛋白质的水平。

[0176] 通过“活性”,表示 HSF1 RNAi 活性剂可改变 HSF1 的任何已知活性,如本文所述或如文献中已知的。

[0177] “热激”(HS) 和“热激应答”(HSR) 表示对环境应激(例如升高的温度)的生物化学应答。在实验室中,实验动物和细胞可被保持于“非休克”温度(37℃或更低),热激可在升高的温度(例如,40、41、42、43、44 或 45 摄氏度或更高)下被诱导。实验中,热激通常被诱导于 42、43 或 44 摄氏度。

[0178] 热激特征在于多种蛋白质的错误折叠、变性和聚集;被诱导的热激蛋白(HSP 或 HSPs)包括伴侣蛋白质(陪伴蛋白)和修复和 / 或移除这些蛋白质的其它蛋白质。在热激应答期间诱导的基因包括 HSP90、HSP70 和 HSP27 等等。热激应答还可通过额外的环境条件来诱导(或模拟),例如氧化应激、化学应激、自由基、ATP 减少、酸中毒、重金属、醇、抗生物素的存在、能量代谢抑制剂、病理性条件例如缺血和再灌注(reperfusion)、炎症、组织损伤、感染和与遗传疾病相关的突变体蛋白质。Jolly 等人,2000 J. Natl. Cancer Inst. 92: 1564-1572; Dai 等人,2007 Cell 130: 1005-1018。

[0179] 针对 HSF1 的 RNAi 活性剂

[0180] 在一种实施方式中,本文公开内容涉及 HSF1 RNAi 活性剂或与 HSF1 基因(或其部分)互补的其它反义核酸,或编码所述反义核酸的重组表达载体。在本文中使用时,“反义”核酸包含与编码 HSF1 蛋白质的“正义”核酸互补的核苷酸序列(例如,与双链 DNA 的编码链互补、与 mRNA 互补、或与 HSF1 基因的编码链互补)。

[0181] 使用反义核酸在细胞中下调特定蛋白质的表达是本领域公知的。反义核酸包含与另外的核酸(例如 mRNA)的编码链互补并且能与之氢结合的序列。与 mRNA 互补的反义序列可与 mRNA 的编码区域、5' 或 3' 非翻译区域,和 / 或桥联编码区域和非翻译区域的区域,和 / 或其部分互补。此外,反义核酸可与编码 mRNA 的基因的调控区域(例如转录或翻译起始序列或调控元件)互补。优选地,反义核酸可与在编码链的起始密码子之前或跨越编码链的起始密码子的区域或 mRNA 的 3' 非翻译区域中的区域互补。

[0182] 可根据 Watson 和 Crick 碱基配对规则来设计反义核酸。反义核酸分子可与 HSF1 mRNA 的整个编码区域互补,但是在至少一个实施方式中,其是仅对 HSF1 mRNA 的编码或非编码区域的部分反义的寡核苷酸。例如,反义寡核苷酸可对 HSF1 mRNA 的翻译起始位点周围的区域互补。反义寡核苷酸长度可以是例如大约 5、大约 10、大约 15、大约 16、大约 17、大约 18、大约 19、大约 20、大约 21、大约 22、大约 23、大约 24、大约 25、大约 30、大约 35、大约 40、大约 45 或大约 50nt,或长度为 5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50nt。

[0183] siRNA 可在内部或在一个或两个末端具有修饰。5' 端的示例性修饰示于图 1 中。这些包括:C6-烷基(5'-己基磷酸)、5'-甲氧基;5'-反向 dT(idT) 和 5'-β-L-尿苷。在末端的修饰可协助稳定 siRNA,保护其抵挡血液中核酸酶的降解。siRNA 可任选地被指导至 HSF1 mRNA 的已知或预测在基因的剪接位点或其附近的区域;例如,外显子-内含子汇合

处。siRNA 还可任选地被设计为退火至 mRNA 的已知或预测的暴露区域和 / 或单链区域 (例如环)。

[0184] 可使用本领域已知的流程,使用化学合成和酶促连接反应,来构建反义核酸。例如,可使用天然存在的寡核苷酸或经多种修饰的核苷酸 (设计来减少脱靶效果,和 / 或增加分子的生物稳定性,或增加反义和正义核酸之间形成的双链体的物理稳定性),来化学合成反义核酸 (例如反义寡核苷酸)。在至少一种实施方式中,可使用经修饰的糖主链,包括硫代磷酸键或其衍生物,和经吡啶取代的核苷酸。

[0185] “G”、“C”、“A”、“T”和“U”中的每个通常代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶核苷和尿嘧啶作为碱基的核苷酸。但是术语“核糖核苷酸”或“核苷酸”还可表示经修饰的核苷酸或替代置换部分 (surrogate replacement moiety)。本领域技术人员熟知鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和尿嘧啶可被其它部分替换,而不会实质上改变包含具有此类置换部分的核苷酸的寡核苷酸的碱基配对性质。例如但不限于,包含肌苷作为其碱基的核苷酸可与含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸碱基配对。因此,在本文公开内容所涉及的 dsRNA 的核苷酸序列中,含有尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可被含有例如肌苷的核苷酸置换。在另一实例中,在寡核苷酸中任何位置的腺嘌呤和胞嘧啶可被鸟嘌呤和尿嘧啶分别替换,以与靶 mRNA 形成 G-U Wobble 碱基配对。含有此类置换部分的序列适用于本文公开内容所涉及的组合物和方法。

[0186] 修饰

[0187] 技术人员将认识到,术语“RNA 分子”或“核糖核酸分子”不仅包括在自然界中发现或表达的 RNA 分子,其还包括包含有本文所述或本领域已知的一个或多个核糖核苷酸 / 核糖核苷类似物或衍生物的 RNA 类似物和衍生物。严格地说,“核糖核苷”包括核苷碱基和核糖,而“核糖核苷酸”是核糖核苷与一个、两个或三个磷酸部分。但是,术语“核糖核苷”和“核糖核苷酸”在本文中使用时可被认为是等同的。RNA 可在核苷碱基结构或在核糖 - 磷酸主链结构中被修饰,例如如本文下文所述的。但是,包含核糖核苷类似物或衍生物分子必须保持形成双链体的能力。作为非限制性的例子,RNA 分子还可包括至少一个经修饰的核糖核苷,这包括但不限于:2' -O- 甲基修饰的核苷酸、包含 5' 硫代磷酸键基团的核苷、与胆固醇基衍生物或十二烷酸二癸酰胺基团连接的末端核苷、锁定核苷、无碱基核苷、2' -脱氧-2' -氟修饰的核苷、2' -氨基-修饰的核苷、2' -烷基修饰的核苷、吗啉代核苷、解锁核糖核苷酸 (例如无环核苷酸单体,如 WO 2008/147824 所述)、氨基磷酸酯或包含非天然碱基的核苷,或它们的任何组合。或者,RNA 分子可包含至少两个经修饰的核糖核苷,至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 15 个、至少 20 个或更多个,多至 dsRNA 分子的全长。对于 RNA 分子中多个经修饰的核糖核苷中的每个而言,修饰无须是相同的。在一种实施方式中,考虑用于本文所述的方法和组合物中的经修饰的 RNA 是具有形成所需双链体结构的能力并且允许或介导经由 RISC 途径对靶 RNA 的特异性降解的肽核酸 (PNA)。

[0188] 可用于产生反义核酸的经修饰的核苷酸的例子包括 5- 氟尿嘧啶、5- 溴尿嘧啶、5- 氯尿嘧啶、5- 碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤 (xantine)、4- 乙酰基胞嘧啶、5- (羧基羟甲基) 尿嘧啶、5- 羧基甲基氨基甲基-2- 硫尿苷、5- 羧基甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 β -D- 半乳糖基 Q 核苷 (β -D-galactosylqueosine)、肌苷、N6- 异戊烯基腺嘌呤、1- 甲

基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿嘧啶、 β -D-甘露糖基 Q 核苷、5'-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫代-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-羟乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、Q 核苷(queosine)、2-硫代胞嘧啶、5-甲基-2-硫代尿嘧啶、2-硫代尿嘧啶、4-硫代尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-羟乙酸甲基酯、尿嘧啶-5-羟乙酸(v)、5-甲基-2-硫代尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、(acp3)_w 和 2,6-二氨基嘌呤。

[0189] 在一个方面,经修饰的核糖核苷包括脱氧核糖核苷。在这种情况下,siRNA 活性剂可包含一个或多个脱氧核苷,包括例如,脱氧核苷突出端,或 dsRNA 双链部分内的一个或多个脱氧核苷。但是,不言而喻地,术语“iRNA”在任何情况下都不包括双链 DNA 分子。

[0190] 用脱氧核糖核苷酸替换具有两个核苷酸的 3' 突出端的 21 体 siRNA 双链体的 3' 末端核苷酸突出端区段,对 RNAi 活性没有不利影响。用脱氧核糖核苷酸替换 siRNA 每个末端的多至四个核苷酸已被良好容许,而用脱氧核糖核苷酸进行完全取代会导致没有 RNAi 活性。国际 PCT 公开 No. W000/44914 和 Beach 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/68836 初步暗示,siRNA 可将修饰包括至磷酸-糖主链或核苷上,以包括至少一个氮或硫杂原子。Kreutzer 等人,加拿大专利申请 No. 2,359,180 也描述了用于 dsRNA 构建体的某些化学修饰,以抵消双链 RNA 依赖性的蛋白质激酶 PKR 的活化,特别是 2'-氨基或 2'-O-甲基核苷酸,以及含有 2'-O 或 4'-C 亚甲桥的核苷酸。另外的 3'-末端核苷酸突出端包括 dt(脱氧胸苷)、2'-O, 4'-C-乙烯胸苷(eT) 和 2-羟乙基磷酸酯(hp)。

[0191] Parrish 等人(2000 Molecular Cell 6:1077-1087)使用长(>25nt)siRNA 转录本,在秀丽隐杆线虫(C. elegans)中测试了靶向 unc-22 基因的某些化学修饰。作者描述了通过用 T7 和 T3 RNA 聚合酶并入硫代磷酸核苷酸类似物,将硫代磷酸残基引入这些 siRNA 转录本,并且观察到,具有两个经硫代磷酸酯修饰的碱基的 RNA 与 RNAi 一样在有效性上也具有相当的减少。此外,Parrish 等人报道,对超过两个残基进行硫代磷酸修饰在体外使得 RNA 被大大去稳定,从而干扰活性不可测定。Id. at 1081。作者还测试了长 siRNA 转录本中核苷酸糖 2'-位的某些修饰,并发现用脱氧核苷酸取代核糖核苷酸,使得干扰活性大为减少,尤其是在尿苷到胸苷和/或胞苷到脱氧胞苷取代的情况下。Id. 此外,作者测试了某些碱基修饰,包括在 siRNA 的正义链和反义链中用 4-硫代尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基)尿嘧啶取代尿嘧啶以及用肌苷取代鸟苷。虽然 4-硫代尿嘧啶和 5-溴尿嘧啶取代显示出是容许的,Parrish 报道称,肌苷并入任一链时产生了干扰活性的实质性减少。Parrish 还报道称,5-碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基)尿嘧啶并入反义链导致 RNAi 活性也实质减少。

[0192] 本领域技术人员将认识到,可使用本领域已知的任何常规方法(见 Henschel 等人,2004 DEQOR:a web-based tool for the design and quality control of siRNA. Nucleic Acids Research 32(Web Server Issue):W113-W120),按需求合成和修饰 siRNA。此外,本领域技术人员还显而易见,有多种调控序列(例如组成型或可诱导启动子、组织特异性启动子或其功能片段等等)可用于反义寡核苷酸、siRNA 或 shRNA 表达构建体/载体。

[0193] 本领域中有多个例子描述了可被引入核酸分子并且显著增强了其核酸酶稳定性和效力的糖、碱基、磷酸和主链修饰。例如,修饰寡核苷酸以增强稳定性和/或增强生物

活性,这通过采用核酸酶抗性基团(例如,2'-氨基、2'-C-烯丙基、2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-H)的修饰,核苷酸碱基修饰来实现(综述见 Usman 和 Cedergren 1992 TIBS. 17:34;Usman 等人,1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31:163;Burgin 等人,1996 Biochemistry 35:14090)。对核酸的糖修饰已在本领域中被广泛描述过。

[0194] 对 RNAi 活性剂的另外的修饰和缀合已被描述过。Soutschek 等人,2004 Nature 432:173-178 展示了通过吡咯烷接头将胆固醇缀合到 siRNA 分子的正义链的 3' 端,由此产生共价和不可逆缀合物。还可对 siRNA 进行化学修饰(包括与其它分子缀合),以改进体内药物动力学驻留时间和效率。

[0195] 在多种实施方式中,针对 HSF1 的 RNAi 活性剂包含:至少一个 5'-尿苷-腺嘌呤-3' (5'-ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-尿苷-鸟嘌呤-3' (5'-ug-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-胞苷-腺嘌呤-3' (5'-ca-3') 二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3' (5'-uu-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。

[0196] 在多种实施方式中, RNAi 活性剂包含选自下组的 2'-修饰,所述组由 2'-脱氧、2'-脱氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基 (2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基 (2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基 (2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基 (2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基 (2'-O-DMAEOE) 和 2'-O-N-甲基乙酰氨基 (2'-O-NMA) 构成。

[0197] 在另一实施方式中, RNAi 包含缺口或丢失的碱基。例如,磷酸-糖主链可存在,但碱基丢失。

[0198] 在另一实施方式中, RNAi 活性剂具有单链切口(例如主链中的断裂或丢失的键)。该切口可例如在正义链中,产生小的内部片断化的干扰 RNA,或 sisiRNA,其可比没有切口的相应 RNAi 活性剂具有更少的脱靶效果。

[0199] 反义核酸或 RNAi 活性剂还可具有替代性的主链,例如锁核酸 (LNA)、吗啉代、肽核酸 (PNA)、苏糖核酸 (TNA) 或乙二醇核酸 (GNA),和 / 或其可被标记(例如经放射性标记或加标签的)。一条链或两条链可包含替代性的主链。

[0200] 在另一实施方式中,本文公开内容的方法所利用的反义核酸分子可包括 α -异头核酸分子。 α -异头核酸分子与互补 RNA 形成特异性双链杂交体,其中,与通常的 β -单元相反,链互相平行排列。Gaultier 等人,1987 Nucleic Acids. Res. 15:6625-6641。反义核酸分子还可包含 2'-O-甲基核糖核苷酸(Inoue 等人,1987 Nucleic Acids Res. 15:6131-6148) 或嵌合 RNA-DNA 类似物(Inoue 等人,1987 FEBS Lett. 215:327-330)。

[0201] 在还一实施方式中,反义核酸是核酶。核酶是具有核糖核酸酶活性的催化性 RNA 分子,其能切割与它们具有互补区域的单链核酸,例如 mRNA。因此,核酶[例如锤头核酶(被描述于 Haselhoff 等人,1988, Nature 334:585-591 中)]可用于催化性切割 HSF1 mRNA 转录本,由此抑制 HSF1 mRNA 的翻译。

[0202] 或者,可通过靶向与 HSF1 的调控区域(例如启动子和 / 或增强子)互补的核苷酸序列,以形成防止 HSF1 基因转录的三螺旋结构,来抑制基因表达。一般而言,见 Helene 1991 Anticancer Drug Des. 6(6):569-84; Helene 等人,1992 Ann. N. Y. Acad. Sci. 660:27-36; 和 Maher 1992, Bioassays 14(12):807-15。

[0203] 或者,可使用表达载体生物产生反义核酸,所述表达载体是其中已经以反义定向亚克隆了核酸的表达载体(即,转录自插入的核酸的 RNA 将是相对目标靶核酸来说反义定向的)。

[0204] 本发明的反义核酸分子通常被施用至受试者,或者原位产生,使得它们与编码 HSF1 的细胞 mRNA 和 / 或基因组 DNA 杂交,并且通过抑制转录和 / 或翻译来抑制表达。施用反义核酸分子的途径的例子包括在组织位点直接注射。或者,反义核酸分子可被修饰,以靶向选择的细胞,然后全身性施用。例如,就全身性施用而言,反义分子可被这样修饰,所述修饰使得它们特异性结合至选择的细胞表面上表达的抗原或受体,例如通过将反义核酸分子与结合至细胞表面受体或抗原的肽或抗体连接来实现。还可使用本领域公知的以及例如 US20070111230(其全部内容并如本文)中描述的载体,来将这些反义核酸分子递送至细胞。为获得足够的反义分子细胞内浓度,可使用下述载体构建体,其中反义核酸分子被放置于强 pol II 或 pol III 启动子的控制下。

[0205] RNA 干扰

[0206] RNAi(RNA 干扰)已在多种系统中被研究过。近来在果蝇胚裂解物(Elbashir 等人,2001 EMBO J. 20 :6877 和 Tuschl 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/75164)中的工作已揭示了对于介导高效 RNAi 活性来说必要的对 siRNA 长度、结构、化学组成和序列的某些要求。这些研究已经显示,21 个核苷酸的 siRNA 双链体在含有 3'-末端二核苷酸突出端是最具活性。用 2'-脱氧核苷酸(2'-H)对 3'-末端 siRNA 突出端核苷酸进行取代是容许的。此外,siRNA 双链体与靶互补的链上的 5' 磷酸通常是 siRNA 活性所需的。

[0207] 已经描述了对较长 dsRNA 的使用。例如,Beach 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/68836 描述了使用内源 dsRNA 来减弱基因表达。Tuschl 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/75164 描述了果蝇体外 RNAi 系统和使用特别的 siRNA 分子用于某些功能性的基因组应用和某些治疗性应用。Li 等人,国际 PCT 公开 No. WO 00/44914 描述了用于减弱某些靶基因的表达的、特别的长的(141bp-488bp)酶促合成的或载体表达的 dsRNA 的使用。Zernicka-Goetz 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/36646 描述了用于使用某些长的(550bp-714bp)酶促合成的或载体表达的 dsRNA 分子在哺乳动物细胞中抑制特定基因表达的某些方法。Fire 等人,国际 PCT 公开 No. WO99/32619 描述了用于将某些长 dsRNA 分子引入细胞以用于在线虫中抑制基因表达的特定方法。Plaetinck 等人,国际 PCT 公开 No. WO 00/01846 描述了使用特别的长 dsRNA 分子鉴定负责在细胞中赋予特定表型的特别的基因的某些方法。Mello 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/29058 描述了对涉及 dsRNA 介导的 RNAi 的特别的基因的鉴定。Pachuck 等人,国际 PCT 公开 No. WO 00/63364 描述了某些长的(至少 200nt)dsRNA 构建体。Deschamps Depaillette 等人,国际 PCT 公开 No. WO 99/07409 描述了由特定 dsRNA 分子组合某些抗病毒活性剂构成的特别的组合物。Waterhouse 等人,国际 PCT 公开 No. 99/53050 和 1998, PNAS, 95, 13959-13964 描述了使用某些 dsRNA 在植物细胞中减少核酸表型表达的某些方法。Driscoll 等人,国际 PCT 公开 No. WO 01/49844 描述了用于协助在靶生物中进行基因沉默的特别的 DNA 表达构建体。

[0208] 其他人已报道了多种 RNAi 和基因沉默系统。例如,Parrish 等人,2000, Molecular Cell 6 :1077-1087 描述了靶向秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)的 unc-22 基因的特别的经化学修饰的 dsRNA 构建体。Grossniklaus,国际 PCT 公开 No. WO 01/38551 描述了使用某些 dsRNA

在植物中调控果蝇 Pc 基因表达的某些方法。Churikov 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/42443 描述了使用某些 dsRNA 来修饰生物的遗传特征的某些方法。Cogoni 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/53475 描述了用于分离脉孢菌沉默基因的某些方法及其用途。Reed 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/68836 描述了用于在植物中进行基因沉默的某些方法。Honer 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/70944 描述了使用转基因线虫作为帕金森氏病模型使用某些 dsRNA 进行药物筛选的某些方法。Deak 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/72774 描述可能与果蝇中的 RNAi 相关的某些源于果蝇的基因产物。Arndt 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/92513 描述了通过使用增强 RNAi 的因子来介导基因阻抑的某些方法。Tuschl 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 02/44321 描述了某些合成的 siRNA 构建体。Pachuk 等人, 国际 PCT 公开 No. W000/63364 和 Satishchandran 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 01/04313 描述了使用某些长的 (超过 250bp)、载体表达的 dsRNA 来抑制某些多核苷酸序列的功能的某些方法和组合物。Echeverri 等人, 国际 PCT 公开 No. WO 02/38805 描述了通过 RNAi 鉴定的某些秀丽隐杆线虫基因。Kreutzer 等人, 国际 PCT 公开 Nos. WO 02/055692、WO 02/055693 和 EP 1144623 B1 描述了使用 dsRNA 来抑制基因表达的某些方法。Graham 等人, 国际 PCT 公开 Nos. WO 99/49029 和 WO 01/70949 以及 AU 4037501 描述了某些由载体表达的 siRNA 分子。Fire 等人, U. S. Pat. No. 6, 506, 559 描述了使用某些介导 RNAi 的长 dsRNA (299bp-1033bp) 构建体体外抑制基因表达的某些方法。Martinez 等人, 2002, Cell, 110, 563-574 描述了某些单链 siRNA 构建体, 包括在 HeLa 细胞中介导 RNA 干扰的某些 5' - 磷酸化的单链 siRNA。Harborth 等人, 2003, Antisense & Nucleic Acid Drug Development, 13, 83-105 描述了某些经化学和结构修饰的 siRNA 分子。Chiu 和 Rana, 2003, RNA, 9, 1034-1048 描述了某些经化学和结构修饰的 siRNA 分子。Woolf 等人, 国际 PCT 公开 Nos. WO 03/064626 和 WO 03/064625 描述了某些经化学修饰的 dsRNA 构建体。

[0209] 在多种实施方式中, 将针对 HSF1 的 RNAi 活性剂与一种或多种诊断化合物、报道基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或非常见核苷碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、蒽、三蒽、萨洒皂苷配基、无羁蒽、无羁蒽-3 β -醇-衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、右旋糖酐、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合活性剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白连接。

[0210] RNAi 活性剂的递送

[0211] 可通过本领域已知的任何方式来递送或引入本文公开内容的 RNAi 活性剂 (例如, 体外递送或引入至细胞, 或递送或引入至患者)。

[0212] 当提到 iRNA 时, “引入至细胞”表示协助或实现摄入或吸收进细胞, 如本领域技术人员所理解的。吸收或摄入 iRNA 可通过无协助的扩散性细胞过程或主动性细胞过程而发生, 或者通过辅助性活性剂或设备而发生。该术语的含义并不限于体外的细胞; iRNA 还可“被引入至细胞”, 其中所述细胞是活的生物的一部分。在此类情况下, 引入至细胞将包括递送至生物。例如, 为进行体内递送, iRNA 可被注射至组织位点, 或全身性施用。体内递送还可通过 β -葡聚糖递送系统来进行, 例如美国专利 Nos. 5, 032, 401 和 5, 607, 677 以及美国公开 No. 2005/0281781 中描述的, 它们都通过引用整体并入本文。体外引入至细胞包括本

领域已知的方法,例如电穿孔和脂质转染。其它手段被描述于下文中或者是本领域已知的。

[0213] 将 RNAi 活性剂递送至组织是一个问题,这是因为材料必须到达靶器官并且还必须进入靶细胞的胞质。RNA 不能穿透细胞膜,所以全身性递送裸 RNAi 活性剂不可能成功。RNA 会被血清中的 RNA 酶活性快速降解。就这些原因而言,递送 RNAi 活性剂至靶细胞的其它机制已被提出。本领域已知的方法包括但不限于:病毒递送(逆转录病毒、腺病毒、慢病毒、杆状病毒、AAV);脂质体(Lipofectamine、阳离子 DOTAP、中性 DOPC)或纳米颗粒(阳离子聚合物,PEI),细菌递送(tkRNAi)以及对 siRNA 化学修饰(LNA)以增加稳定性。Xia 等人,2002 Nat. Biotechnol. 20 和 Devroe 等人,2002. BMC Biotechnol. 2 1:15 公开了将 siRNA 并入病毒载体。用于递送 RNAi 活性剂的其它系统被考虑,并且可通过有待被发现的 / 或被 FDA 或其它管理机构批准的多种方法来递送本文公开内容的 RNAi 活性剂。

[0214] 脂质体之前已被用于药物递送(例如递送化疗剂)。脂质体(例如阳离子脂质体)被描述于 PCT 公开 W002/100435A1、W003/015757A1 和 W004029213A2;美国专利 Nos. 5,962,016;5,030,453 和 6,680,068;以及美国专利申请 2004/0208921 中。制造脂质体的方法还被描述于 W004/002453A1 中。此外,中性脂类已被加入至阳离子脂质体(例如 Farhood 等人,1995)。阳离子脂质体已被用于将 RNAi 活性剂递送至多种细胞类型(Sioud 和 Sorensen 2003;美国专利申请 2004/0204377;Duxbury 等人,2004;Donze 和 Picard,2002)。中性脂质体的使用公开于 Miller 等人,1998 和美国公开号 2003/0012812 中。

[0215] 在本文中使用时,术语“SNALP”指稳定的核酸-脂类颗粒。SNALP 代表脂类小泡,其包覆降低的水性内部(包含核酸,例如 iRNA 或 iRNA 从其中转录而来的质粒)。SNALPs 被描述于例如美国专利申请公开 Nos. 20060240093、20070135372 和国际申请 No. WO 2009082817 中。这些申请通过引用整体并入本文。

[0216] 使用基于脂类的、基于胺的和基于聚合物的技术进行的化学转染被公开于来自 Ambion Inc., Austin, Tex. 和 Novagen, EMD Biosciences, Inc, Merck KgaA 的旗下企业, Darmstadt 德国的产品中;Ovcharenko D(2003)“Efficient delivery of siRNAs to human primary cells.” Ambion TechNotes 10(5):15-16)。此外, Song 等人(Nat Med. 网络公开(Fete 1 0,2003)doi:10.1038/nm828)等等[Caplen 等人,2001 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 98:9742-9747 和 McCaffrey 等人,Nature 414:34-39] 公开了可通过将 siRNA 注射进哺乳动物循环系统来高效转染肝细胞。

[0217] 已经使用了多种分子用于细胞特异性 RNAi 活性剂递送。例如,鱼精蛋白的核酸凝聚(condensing)性质已与用于递送 siRNA 的特定抗体组合。Song 等人,2005 Nat Biotch. 23:709-717。自装配的 PEG 化的聚阳离子聚乙烯亚胺(PEI)也已被用于凝聚和保护 siRNA。Schiffelers 等人,2004 Nucl. Acids Res. 32:e149,141-1 10。

[0218] 然后,含有 siRNA 的纳米颗粒可被成功递送至过表达整联蛋白的肿瘤新血管系统。Hu-Lieskovan 等人,2005 Cancer Res. 65:8984-8992。

[0219] 本文公开内容的 RNAi 活性剂可经由例如脂类纳米颗粒(LNP);中性脂质体(NL);聚合物纳米颗粒;双链 RNA 结合基序(dsRBMs);或者经由对 RNAi 活性剂的修饰(例如共价连结至 dsRNA)而被递送。

[0220] 脂类纳米颗粒(LNP)是自装配的基于阳离子脂类的系统。它们可包含例如中性脂类(脂质体基础);阳离子脂类(用于 siRNA 装载);胆固醇(用于稳定脂质体);和

PEG-脂类（用于稳定制剂、电荷掩蔽和血流中的延伸的循环）。阳离子脂类可包含例如首基（headgroup）、接头、尾部和胆固醇尾。LNP 可具有例如良好的肿瘤递送、血液中延伸的循环、小颗粒（例如小于 100nm）和在肿瘤微环境中的稳定性（其具有低 pH 并且含氧量低）

[0221] 中性脂质体 (NL) 是基于非阳离子脂类的颗粒。

[0222] 聚合物纳米颗粒是自装配的基于聚合物的颗粒。

[0223] 双链 RNA 结合基序 (dsRBMs) 是自装配的 RNA 结合蛋白质, 其将需要修饰。

[0224] 针对 HSF1 的 RNAi 活性剂

[0225] 特别有助于本文公开内容的 siRNA 包括可与 HSF1 mRNA 的区域特异性结合的那些, 并且具有下述品质中的一种或多种: 在 HSF1 的编码区段中结合; 在编码区段的起始和 5' 非翻译区域的汇合处上或附近结合; 在 mRNA 的翻译起始位点上或附近结合; 在外显子和内含子的汇合处上或附近结合; 极少或不结合至其它基因的 mRNA (极少或没有“脱靶效果”); 在并非双链或茎区域的一个或多个区域中 (例如在环或单链部分中) 或附近结合至 HSF1 mRNA; 引发极少或不引发免疫原性; 在于多种动物物种 (包括人、小鼠、大鼠、食蟹猴等等) 中保守的 HSF1 mRNA 序列的区段中结合, 因为保守序列的存在能协助使用多种实验动物进行测试; 结合至 mRNA 的一个或多个双链区域; 结合至富含 AT 的区域 (例如至少大约 50、51、52、53、54、55、56、57、58、59 或 60% AT 富集的); 以及缺乏已知或怀疑能减少 siRNA 活性的特定序列, 例如, 在 5' 端存在 GG 序列, 其可减少 siRNA 双链部分的分离。

[0226] RNAi 活性剂可被设计为结合至 HSF1 mRNA 并协助降解 HSF1 mRNA 的 HSF1 RNAi 活性剂。抗 HSF1 RNAi 活性剂可被设计为结合编码区段或非编码区段 (例如, 5' 或 3' 非翻译区域或 UTRs)。优选地, RNAi 活性剂结合 mRNA 的编码区段。RNAi 活性剂可具有双链区域, 例如大约 17、18、19、20、21、22、23 或 24bp 的双链区域。优选地, RNAi 活性剂包含大约 19、20 或 21bp。当并入适于被 Dicer 复合体缩短的构建体中时, RNAi 活性剂可以更长 (例如可多至 49bp)。RNAi 还可被并入更长的构建体, 用于在进一步缩短和加工之前表达。

[0227] HSF1 RNAi 活性剂的正义链和反义链

[0228] RNAi 活性剂包含第一链和第二链。在一种实施方式中, 第一链和第二链分别是正义链和反义链。在其它一些实施方式中, 第一链和第二链分别是反义链和正义链。第一链因此可包含本文公开的任何序列的正义链或反义链, 或其包含具有可多至 3 处错配的 15 个连续核苷酸的变体序列; 并且第二链可因此包含本文公开的任何序列的相应反义链或正义链, 或其包含具有可多至 3 处错配的 15 个连续核苷酸的变体序列。

[0229] 术语“反义链”指 iRNA (例如 dsRNA) 的包括与靶序列实质上互补的区域的链。在本文中使用时, 术语“互补性区域”指反义链上与本文定义的序列 (例如靶序列) 实质上互补的区域。当互补性区域与靶序列不完全互补时, 错配可以在分子的内部或末端区域。通常, 最被容许的错配在末端区域, 例如, 在 5' 和 / 或 3' 末端的 5、4、3 或 2 个核苷酸内。

[0230] 术语“正义链”在本文中使用时指 iRNA 的、包括与反义链 (如该术语在本文中被定义的那样) 的区域实质上互补的区域的链。

[0231] 突出端和平端

[0232] RNAi 活性剂可具有 0、1 或 2 个突出端; 在 0nt 突出端的情况下, 两端均为平端。RNAi 活性剂可具有 0、1 或 2 个平端。在“平端 RNAi 活性剂”中, 没有链在末端含有未配对的核苷酸; 因此平端分子缺乏 3' 或 5' 单链核苷酸突出端。

[0233] 在本文中使用时,术语“突出端”或“核苷酸突出端”指从 iRNA (例如 dsRNA) 双链体结构突起的至少一个未配对核苷酸。例如,当 dsRNA 的一条链的 3' 端延伸超出另一链的 5' 端 (或者反过来) 时,即存在突出端。dsRNA 可包含至少一个核苷酸的突出端,或者突出端可包含至少 2nt、至少 3nt、至少 4nt、至少 5nt 或更多。突出端可包含核苷酸 / 核苷类似物,或由核苷酸 / 核苷类似物构成,所述核苷酸 / 核苷类似物包括脱氧核苷酸 / 核苷。突出端可在正义链、反义链或其任何组合上。突出端的核苷酸可存在 dsRNA 的反义链或正义链的 5' 端、3' 端或两端上。

[0234] 术语“平”或“平端”在本文中关于 dsRNA 使用时表示在 dsRNA 的给定末端没有未配对的核苷酸或核苷酸类似物,即,没有核苷酸突出端。dsRNA 的一个末端或两个末端可以是平的。当 dsRNA 的两个末端均是平的时,dsRNA 被说成是平端的。为清楚计,“平端”dsRNA 是在两个末端均为平的 dsRNA,即在分子的任何末端都没有核苷酸突出端。最通常地,此类分子将在其全长上为双链的。

[0235] 在一种实施方式中,通过加上 3' 帽对 RNAi 双链体的平端进行化学修饰,例如,WO 2005/021749 和 WO 2007/128477 中描述的那些。在此类实施方式中,3' 帽是非核苷酸性的,并且因此不构成突出端。

[0236] 基因的 mRNA 序列可各个体之间有所变动,尤其是在编码区段内的摆动位置,或者在非翻译区域中;各个体的编码序列也可互相不同,导致 mRNA 和相应的 RNAi 活性剂序列的额外差异。RNAi 活性剂还可在序列中被修饰,以降低免疫原性、与不想要的基因的结合 (例如“脱靶效果”) 或以增加在血液中的稳定性。(这些序列变体独立于对碱基化学修饰或对 RNAi 活性剂的 5' 或 3' 或其它末端帽)。

[0237] 示例性的抗 HSF1 的 RNAi 活性剂包括本文提供的与 HSF1 基因结合的那些。示例性的针对 HSF1 的 siRNA 提供于表 1、2、3、3A、8、9A 和 9B 中的任何一种或多种中。

[0238] 测量 RNAi 活性剂对 HSF1 活性、水平和 / 或表达的影响

[0239] 本领域已知的任何方法可用于测量被 HSF1 siRNA 所诱导的 HSF1 活性、水平和 / 或表达的变化。测量可在多个时间点进行,在施用 siRNA 之前、期间和之后进行,以测定 siRNA 的影响。

[0240] 本文公开内容的 RNAi 活性剂沉默、抑制 HSF1 的表达,下调 HSF1 的表达,和 / 或阻抑 HSF1 的表达。

[0241] 术语“沉默”、“抑制……的表达”、“下调……的表达”、“阻抑……的表达”等等在提到 HSF1 基因的时候在本文中是表示对 HSF1 基因表达的至少部分阻抑,表现为:在 HSF1 基因在其中转录并且已经受到处理以抑制 HSF1 基因表达的第一细胞或细胞组中,可分离或检测到的 HSF1 mRNA 量的降低,这是较之与第一细胞或细胞组基本上相同但是未受此类处理的第二细胞或细胞组 (对照细胞) 而言的。抑制的程度通常表示为:

[0242]

(对照细胞中的 mRNA) - (被处理的细胞中的 mRNA)

• 100%

(对照细胞中的 mRNA)

(式 1)

[0243] 或者,抑制的程度可以以与 HSF1 基因表达功能性关联的参数的降低来给出,所述

参数例如 HSF1 基因编码的蛋白质的量,或展示出某表型的细胞数目,所述表型例如对其表达受 HSF1 整体或部分介导的基因(例如 HSP70)的表达的调节。原则上,可在表达 HSF1 的任何细胞(组成型表达或通过基因组工程而表达)中,以及通过任何合适的测定来测定 HSF1 基因沉默。但是,当需要参照或对照,以确定给定的 iRNA 是否抑制 HSF1 的表达达到一定程度并且由此所述 iRNA 被本文公开内容所包括时,下文实施例中提供的测定将可用作此类参照。

[0244] 例如,在某些情况下,通过施用本文公开内容涉及的 iRNA,将 HSF1 基因的表达阻抑至少大约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 或 50%。在一些实施方式中,通过施用本文公开内容涉及的 iRNA,将 HSF1 基因阻抑至少大约 60%、70% 或 80%。在一些实施方式中,通过施用本文所述的 iRNA,将 HSF1 基因阻抑至少大约 85%、90% 或 95% 或更多。

[0245] 涉及 HSF1 RNAi 活性剂的治疗

[0246] 在本文中关于 HSF1 表达的上下文中使用时,术语“治疗”及其各种词性形式指缓解或减轻 HSF1 表达介导的病理过程。在本文公开内容的上下文中,在涉及下文所述的任何其它状况时(除了 HSF1 表达介导的病理过程),术语“治疗”及其各种词性形式表示缓解或减轻与此类状况相关的至少一种症状,或减慢或逆转此类状况的进展或预期进展,例如减慢脂类病症(例如动脉粥样硬化)的进展。

[0247] 在疾病标志或症状的上下文中,“降低”表示此类水平的统计上显著的减少。这种减少可例如为至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40% 或更多。针对特定疾病或针对遭受特定疾病的个体,如果 HSF1 的水平或表达升高,则用本文公开内容的 HSF1 RNAi 活性剂进行的治疗可优选地将 HSF1 的水平或表达降低至处于文献中认为对没有此类病症的个体来说正常的范围内的水平。

[0248] HSF1 的水平或表达可通过对 mRNA(例如通过 Northern 印迹或 PCR)或蛋白质(例如 Western 印迹)的评价来测量。RNAi 活性剂对 HSF1 表达的影响可通过测量 HSF1 基因转录速率来测定(例如通过 Northern 印迹;或逆转录酶聚合酶链式反应或实时聚合酶链式反应)。已用 RT-PCR 显示:HSF1 的 mRNA 水平在肾、胰腺和前列腺中较高,在肝和脾中中等。Brauner-Osborne 等人,2001. *Biochim. Biophys. Acta* 1518:237-248。直接测量可对(细胞表面表达的)HSF1 的水平进行,例如通过对其中表达 HSF1 的组织进行 Western 印迹来进行。

[0249] 在本文公开内容的另一实施方式中,包含 HSF1 RNAi 活性剂的组合物可被施用于非人动物。例如,组合物可提供给鸡、火鸡、家畜动物(例如羊、猪、马、牛等等)、伴侣动物(例如狗和猫),并且在对癌症和病毒疾病的治疗中具有效力。在每种情况下,将对针对 HSF1 的 RNAi 活性剂加以选择,以匹配动物基因组的 HSF1 序列,以及以优选含有较之动物基因组中所有其它基因而言的至少 1nt 的错配。

[0250] “治疗(treatment)”表示预防、治疗(therapy)、治愈或指示生理状况改善或无退化的患者状况的任何其它变化。“治疗”表示对 HSF1 相关疾病(例如癌症或病毒疾病)的治疗,或对患者具有的任何其它不适的任何合适治疗。在本文中使用时,术语“治疗”及其其它词性形式表示预防性(prophylactic 或 preventative)治疗和治愈性或疾病改善性治疗两者,包括对处于感染疾病风险中或怀疑具有疾病的患者以及已经生病或诊断为遭受状

况 (condition) 的患者进行治疗。术语“治疗”及其其它词性形式还表示在未遭受疾病但是可能对不健康状况 (例如氮不平衡或肌肉损失) 的发展易感的个体中保持和 / 或促进健康。在一种实施方式中,“治疗”不包括预防疾病状态。因此,本文公开内容可用于在患 HSF1 相关疾病的个体中或在对 HSF1 相关疾病易感的个体中阻抑 HSF1 的表达和 / 或治疗 HSF1 相关疾病。“患”HSF1 相关疾病的个体已显示出疾病特征性的可检测到的症状,或者已临床显示出暴露给或携带 HSF1 相关疾病的病原体或标志。作为非限制性的例子,患 HSF1 相关疾病的个体可显示出表面症状,或者可不显示表面症状但在临床测试中显示出携带与 HSF1 相关疾病相关的蛋白质标志、或血液中与病原体相关的蛋白质或遗传材料。

[0251] “有效量”或“治疗有效量”是治疗个体的疾病或医学状况的量,或者更一般性地,向个体提供营养、生理或医学益处的量。在本文中使用时,短语“治疗有效量”和“预防有效量”表示在对 HSF1 表达所介导的病理过程或 HSF1 表达所介导的病理过程的明显症状的治疗、预防或管理中提供治疗性益处的量。具体的治疗有效的量可容易地被普通执业医师确定,并且可取决于本领域已知的因素而变动,所述因素例如 HSF1 表达所介导的病理性过程的类型、患者的病史和年龄、HSF1 表达所介导的病理性过程的阶段以及抑制 HSF1 介导的病理性过程的其它活性剂的施用。

[0252] 在本文公开内容的多种实施方式中,患者年龄为至少大约 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70 或 75 岁。在多种实施方式中,患者年龄不超过大约 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、90 或 100 岁。在多种实施方式中,患者具有至少大约 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 或 400lbs 的体重。在多种实施方式中,患者具有不超过大约 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 或 400lbs 的体重。

[0253] 在本文公开内容的多种实施方式中,剂量 [仅测量活性成分] 可以是至少大约 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000ng, 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 微克, 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg。在多种实施方式中,剂量可以不超过大约 10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg。在多种实施方式中,剂量可以至少每天不止一次,每日、每周不止一次、每周、隔周、每月和 / 或每 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个月施用,或其组合施用。

[0254] 在多种实施方式中,剂量与个体的体重或体表面积相关。实际剂量水平可有所变动,以获得对于特定患者、组合物和施用模式有效但对患者无毒性的有活性的活性剂的量。所选择的剂量将取决于多种药物动力学因素,包括所用的特定 RNAi 活性剂的活性,施用途径, RNAi 活性剂排出速率,治疗持续期,与 RNAi 活性剂组合使用的其它药物、化合物和 / 或材料,患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和之前医疗史,以及医学领域公知的类似因素。具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定需要的 RNAi 活性剂的有效量。合适的剂量将是这样的量,其实对于产生治疗性效果来说有效的最低剂量,或者足够低到能产生治疗性效果但是不导致副作用的剂量。

[0255] 包含 HSF1 RNAi 活性剂的药物组合物

[0256] 在本文中使用时,“药物组合物”包含药理有效量的 iRNA 和可药用载体。在本文中

使用时,“药理有效量”、“治疗有效量”或简单的“有效量”表示能有效产生想要的药理、治疗或预防结果的 iRNA 的量。例如,如果当与疾病或病症相关的可测量参数有至少 10% 的降低时给定的临床治疗被认为有效的话,用于治疗该疾病或病症的药物的治疗有效量就是实现该参数至少 10% 降低所需的量。例如,靶向 HSF1 的 iRNA 的治疗有效量可将 HSF1 蛋白质水平降低至少 10%。

[0257] 术语“可药用载体”指的是施用治疗活性剂的载体。此类载体包括但不限于盐水、缓冲盐水、葡萄糖、水、丙三醇、乙醇、和它们的组合。术语明确排除细胞培养基。对于经口施用的药物,可药用载体包括但不限于可药用赋形剂,例如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。适当的惰性稀释剂包括钠和钙的碳酸盐、钠和钙的磷酸盐、以及乳糖,而玉米淀粉和褐藻酸则是适当的崩解剂。粘合剂可以包括淀粉和明胶,而润滑剂(如果存在的话)通常为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要的话,片剂可以用例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包衣来延迟在胃肠道的吸收。药物制剂中包括的活性剂在本文中被描述。

[0258] 包含 HSF1 RNAi 活性剂的药物组合物可以是固体形式的,例如粉末、颗粒、片剂、丸剂、软胶囊(gelcaps)、胶囊(gelatin capsules)、脂质体、栓剂、咀嚼形式或贴剂。包含 HSF1 RNAi 活性剂的药物组合物还可呈现为液体形式,例如溶液、乳液、悬浮液、酏剂或糖浆。合适的液体支持物可以是例如水、有机溶剂(例如多元醇,例如甘油或乙二醇,包括丙二醇和聚乙二醇)或乙醇、聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)或其混合物(以多种比例,在水中)。组合物可包含纳米尺寸的无定型或晶体颗粒,其被铝或表面活性剂涂覆。

[0259] 合适的支持物可包括例如,抗细菌和抗真菌剂,缓冲剂,磷酸钙,纤维素,甲基纤维素,氯丁醇(chlorobutanol),可可脂(cocoa butter),着色剂,糊精,乳化剂,肠溶衣(enteric coatings),调味剂,明胶,等张剂,卵磷脂,硬脂酸镁,芳香剂,多元醇例如甘露醇,可注射的有机酯类,例如油酸乙酯,对羟基苯甲酸酯(paraben),山梨酸苯酚(phenol sorbic acid),聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷(polyvinylpyrrolidone),磷酸缓冲盐溶液(PBS),防腐剂,丙二醇,羧甲基纤维素钠,氯化钠,山梨糖醇,多种糖(包括但不限于蔗糖、果糖、半乳糖、乳糖和海藻糖),淀粉,栓剂蜡(suppository wax),滑石,植物油,例如橄榄油和玉米油,维生素,蜡和/或润湿剂。对于 HSF1 RNAi 活性剂,特定的支持物包含右旋糖酐(dextran)和水,例如,水中 5% 右旋糖(D5W)。

[0260] 药物组合物的生物惰性部分可任选地是易蚀的,以允许 RNAi 活性剂随时间释放。

[0261] 包含 HSF1 的药物组合物可通过颊(buccal)、吸入(包括吹入或深度吸入(deep inhalation))、鼻、口服、肠胃外、植入、注射或输注(经由硬膜外、动脉内、关节内、囊内、心内、脑室内、颅内、皮内、肌内、眶内、腹膜内、脊柱内、胸骨内、鞘内、静脉内、蛛网膜下、被膜下(subcapsular)、皮下、表皮下、经内皮、经气管、经血管、直肠、舌下、局部和/或阴道途径)施用。这可通过注射、输注、皮肤贴片或本领域已知的任何其它方法来进行。制剂可以是粉末化的、雾化的、气溶胶化的(aerosolized)、颗粒化的或者经合适制备用于递送的。如果是液体的话,施用可以缓慢进行,或者通过推注(bolus)进行,虽然在本领域已知的一些情况下,推注注射可能导致材料经肾脏损失。

[0262] 可用本领域已知的医学设备来施用 HSF1 RNAi 活性剂。例如,在特定的具体实施方式中,可用无针头皮下注射设备,例如美国专利 Nos. 5, 399, 163、5, 383, 851、5, 312, 335、

5, 064, 413、4, 941, 880、4, 790, 824 或 4, 596, 556 中公开的设备, 来施用 RNAi 活性剂。可用于本文公开内容中的公知植入体和模块的例子包括: 美国专利 No. 4, 487, 603, 其公开了可植入的微输注泵, 用于以受控速率来分配药剂; 美国专利 No. 4, 486, 194, 其公开了用于经由皮肤施用药剂的治疗设备; 美国专利 No. 4, 447, 233, 其公开了用于以精确输注速率递送药剂的药剂输注泵; 美国专利 No. 4, 447, 224, 其公开了用于连续药物递送的可变流速可植入输注装置; 美国专利 No. 4, 439, 196, 其公开了具有多腔区室的渗透性药物递送系统; 以及美国专利 No. 4, 475, 196, 其公开了渗透性药物递送系统。很多其它此类植入体、递送系统和模块是本领域技术人员已知的。

[0263] 在某些实施方式中, 可对 RNAi 活性剂加以配制, 以确保体内正确分布。例如, 血脑屏障 (BBB) 排除了很多高度亲水性的化合物。为确保 HSF1 RNAi 活性剂穿过 BBB (如果需要的话), 可将它们配制于例如脂质体中。就制造脂质体的方法, 参见例如美国专利 4, 522, 811; 5, 374, 548 和 5, 399, 331。脂质体可包含被选择性运输进特别的细胞或器官的一种或多种部分, 由此增强靶向药物递送 (见例如 V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685)。示例性的靶向部分包括叶酸或生物素 (见例如 Low 等人的美国专利 5, 416, 016); 甘露糖苷 (Umezawa 等人, (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 抗生素 (P. G. Bloeman 等人 (1995) FEBS Lett. 357:140; M. Owais 等人 (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 表面活性剂蛋白 A 受体 (Briscoe 等人 (1995) Am. J. Physiol. 1233:134), 其不同种类可包含本文公开内容的制剂以及所发明的分子的组分; p120 (Schreier 等人 (1994) J. Biol. Chem. 269:9090); 还见 K. Keinänen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J. J. Killian; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273。

[0264] 特定的具体实施方式

[0265] 在一种特定的具体实施方式中, 本文公开内容是包含一种或多种 HSF1 RNAi 活性剂的组合物。

[0266] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20278 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0267] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20279 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0268] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20280 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0269] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20281 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0270] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20282 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0271] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20283 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0272] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20303 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0273] 在一种实施方式中, 本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成: AD-20313 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0274] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20315 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0275] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20348 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0276] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20362 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0277] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20364 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0278] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20365 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0279] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20366 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0280] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20373 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0281] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20376 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0282] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20377 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0283] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20378 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0284] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20386 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0285] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20389 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0286] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20391 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0287] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20392 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0288] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20397 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0289] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20398 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0290] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20399 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0291] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20401 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0292] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20402 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0293] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20403 或

其经修饰的或未经修饰的变体。

[0294] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20404 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0295] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20406 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0296] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20407 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0297] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20408 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0298] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20409 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0299] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20410 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0300] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20411 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0301] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20413 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0302] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20422 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0303] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20428 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0304] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20434 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0305] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20435 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0306] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20437.4 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0307] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20437 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0308] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20438 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0309] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20439 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0310] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20487.7 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0311] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20487 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0312] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20488 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0313] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20489.2 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0314] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20489 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0315] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20490 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0316] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20491 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0317] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20493 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0318] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20495 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0319] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20502 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0320] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20507 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0321] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20513 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0322] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20527 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0323] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20535 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0324] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20544 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0325] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20545 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0326] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20546 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0327] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20547 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0328] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20548 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0329] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20549 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0330] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20552 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0331] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20555 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0332] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20556 或

其经修饰的或未经修饰的变体。

[0333] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20557 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0334] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20558 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0335] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20560.4 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0336] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20560 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0337] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20561 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0338] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20562 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0339] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20563 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0340] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20564 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0341] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20565 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0342] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20566 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0343] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20570 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0344] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20572 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0345] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20574 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0346] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20575 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0347] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20577 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0348] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20578 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0349] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20579 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0350] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20580 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0351] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20597 或其经修饰的或未经修饰的变体。

- [0352] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20598 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0353] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20625 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0354] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20626 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0355] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20627 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0356] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20633 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0357] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20634 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0358] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20640 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0359] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20644 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0360] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20646 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0361] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20648 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0362] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20650 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0363] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20652 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0364] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20653 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0365] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20660 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0366] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20661 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0367] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20671 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0368] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20693 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0369] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20694 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0370] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20700 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0371] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20702 或

其经修饰的或未经修饰的变体。

[0372] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20707 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0373] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20709 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0374] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20710 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0375] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20714 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0376] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20716 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0377] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20728 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0378] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20730 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0379] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20741 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0380] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20764 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0381] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-20783 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0382] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-30071 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0383] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-36969 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0384] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-36970 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0385] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37718 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0386] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37719 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0387] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37720 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0388] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37721 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0389] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37722 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0390] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37723 或其经修饰的或未经修饰的变体。

- [0391] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37724 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0392] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37725 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0393] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37726 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0394] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37727 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0395] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37728 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0396] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37729 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0397] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37730 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0398] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37731 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0399] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37732 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0400] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37733 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0401] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37734 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0402] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37735 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0403] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-30071.2 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0404] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-36969.2 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0405] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-36970.2 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0406] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37718.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0407] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37719.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0408] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37720.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0409] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37721.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。
- [0410] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37722.1

或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0411] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37723.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0412] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37724.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0413] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37725.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0414] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37726.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0415] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37727.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0416] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37728.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0417] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37729.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0418] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37730.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0419] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37731.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0420] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37732.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0421] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37733.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0422] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37734.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0423] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37735.1 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0424] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37736 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0425] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37737 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0426] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37738 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0427] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37739 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0428] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37740 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0429] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37741 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0430] 在一种实施方式中,本文公开内容包含下述物质或由下述物质构成:AD-37742 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0431] 另外的特定具体实施方式

[0432] 在多种实施方式中,本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与本文公开的任何一种或多种 RNAi 活性剂的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与本文公开的任何一种或多种 RNAi 活性剂的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0433] 下文进一步描述了多种实施方式。

[0434] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20278 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20278 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0435] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20279 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20279 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0436] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20280 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20280 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0437] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20281 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20281 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0438] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20282 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20282 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0439] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20283 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20283 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0440] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20303 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20303 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0441] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20313 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20313 或其经修饰或未经修饰的变体

的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20378 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0452] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20386 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20386 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0453] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20389 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20389 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0454] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20391 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20391 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0455] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20392 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20392 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0456] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20397 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20397 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0457] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20398 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20398 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0458] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20399 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20399 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0459] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20401 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20401 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0460] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20402 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20402 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0461] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中

所述第一链包含与 AD-20403 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20403 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0462] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20404 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20404 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0463] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20406 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20406 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0464] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20407 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20407 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0465] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20408 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20408 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0466] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20409 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20409 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0467] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20410 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20410 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0468] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20411 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20411 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0469] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20413 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20413 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0470] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20422 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20422 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20527 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0491] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20535 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20535 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0492] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20544 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20544 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0493] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20545 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20545 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0494] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20546 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20546 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0495] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20547 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20547 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0496] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20548 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20548 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0497] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20549 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20549 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0498] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20552 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20552 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0499] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20555 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20555 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0500] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中

所述第一链包含与 AD-20556 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20556 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0501] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20557 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20557 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0502] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20558 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20558 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0503] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20560.4 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20560.4 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0504] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20560 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20560 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0505] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20561 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20561 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0506] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20562 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20562 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0507] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20563 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20563 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0508] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20564 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20564 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0509] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20565 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20565 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0510] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20566 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20566 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0511] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20570 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20570 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0512] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20572 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20572 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0513] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20574 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20574 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0514] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20575 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20575 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0515] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20577 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20577 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0516] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20578 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20578 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0517] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20579 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20579 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0518] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20580 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20580 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0519] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20597 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20597 或其经修饰或未经修饰的变体

的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0520] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20598 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20598 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0521] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20625 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20625 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0522] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20626 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20626 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0523] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20627 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20627 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0524] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20633 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20633 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0525] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20634 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20634 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0526] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20640 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20640 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0527] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20644 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20644 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0528] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20646 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20646 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0529] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20648 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同

的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20648 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0530] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20650 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20650 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0531] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20652 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20652 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0532] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20653 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20653 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0533] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20660 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20660 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0534] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20661 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20661 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0535] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20671 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20671 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0536] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20693 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20693 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0537] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20694 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20694 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0538] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20700 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20700 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0539] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中

所述第一链包含与 AD-20702 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20702 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0540] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20707 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20707 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0541] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20709 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20709 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0542] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20710 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20710 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0543] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20714 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20714 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0544] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20716 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20716 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0545] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-20728 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-20728 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0546] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20730 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20730 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0547] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20741 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20741 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0548] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-20764 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-20764 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0559] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37724 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37724 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0560] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-37725 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-37725 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0561] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-37726 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-37726 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0562] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-37727 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-37727 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0563] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37728 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37728 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0564] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37729 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37729 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0565] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37730 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37730 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0566] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37731 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37731 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0567] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37732 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37732 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0568] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-37733 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同

的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-37733 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0569] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37734 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37734 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0570] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链包含与 AD-37735 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸, 以及所述第二链包含与 AD-37735 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0571] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37736 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37736 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0572] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37737 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37737 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0573] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37738 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37738 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0574] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37739 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37739 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0575] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37740 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37740 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0576] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37741 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37741 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0577] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37742 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37742 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0578] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链, 其中

变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0598] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37735.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37735.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0599] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37736.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37736.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0600] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37737.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37737.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0601] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37738.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37738.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0602] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37739.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37739.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0603] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37740.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37740.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0604] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37741.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37741.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0605] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含第一链和第二链,其中所述第一链包含与 AD-37742.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第一链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸,以及所述第二链包含与 AD-37742.1 或其经修饰或未经修饰的变体的第二链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0606] 另外的特定具体实施方式

[0607] 在多种实施方式中,本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述反义链包含与本文公开的任何 RNAi 活性剂的反义链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续的核苷酸。

[0608] 因此,在多种实施方式中:

[0609] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中

所述反义链包含与任何一种或多种下述双链体或其经修饰的或未经修饰的变体的反义链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续的核苷酸：AD-20278、AD-20279、AD-20280、AD-20281、AD-20282、AD-20283、AD-20296、AD-20300、AD-20303、AD-20312、AD-20313、AD-20315、AD-20344、AD-20345、AD-20348、AD-20349、AD-20353、AD-20362、AD-20364、AD-20365、AD-20366、AD-20373、AD-20374、AD-20376、AD-20377、AD-20378、AD-20379、AD-20380、AD-20386、AD-20387、AD-20388、AD-20389、AD-20390、AD-20391、AD-20392、AD-20393、AD-20395、AD-20396、AD-20397、AD-20398、AD-20399、AD-20401、AD-20402、AD-20403、AD-20404、AD-20406、AD-20407、AD-20408、AD-20409、AD-20410、AD-20411、AD-20413、AD-20421、AD-20422、AD-20424、AD-20426、AD-20426、AD-20427、AD-20428、AD-20433、AD-20434、AD-20435、AD-20436、AD-20437、AD-20438、AD-20439、AD-20487、AD-20488、AD-20489、AD-20490、AD-20491、AD-20492、AD-20493、AD-20494、AD-20495、AD-20501、AD-20502、AD-20504、AD-20506、AD-20507、AD-20510、AD-20511、AD-20513、AD-20527、AD-20530、AD-20531、AD-20534、AD-20535、AD-20538、AD-20542、AD-20543、AD-20544、AD-20545、AD-20546、AD-20547、AD-20548、AD-20549、AD-20550、AD-20552、AD-20554、AD-20555、AD-20556、AD-20557、AD-20558、AD-20559、AD-20560、AD-20561、AD-20562、AD-20563、AD-20564、AD-20565、AD-20566、AD-20567、AD-20570、AD-20572、AD-20574、AD-20575、AD-20576、AD-20577、AD-20578、AD-20579、AD-20580、AD-20581、AD-20582、AD-20625、AD-20626、AD-20627、AD-20628、AD-20629、AD-20630、AD-20631、AD-20632、AD-20633、AD-20635、AD-20638、AD-20639、AD-20640、AD-20642、AD-20643、AD-20644、AD-20646、AD-20647、AD-20648、AD-20650、AD-20652、AD-20653、AD-20656、AD-20658、AD-20659、AD-20660、AD-20661、AD-20662、AD-20670、AD-20671、AD-20672、AD-20676、AD-20678、AD-20693、AD-20694、AD-20695、AD-20700、AD-20701、AD-20702、AD-20703、AD-20705、AD-20706、AD-20707、AD-20708、AD-20709、AD-20710、AD-20711、AD-20713、AD-20714、AD-20715、AD-20716、AD-20718、AD-20720、AD-20728、AD-20730、AD-20731、AD-20741、AD-20742、AD-20743、AD-20744、AD-20748、AD-20751、AD-20752、AD-20754、AD-20764、AD-20765、AD-20766、AD-20783、AD-20784、AD-20785、AD-20786、AD-20790、AD-20801 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0610] 另外的特定实施方式

[0611] 在多种实施方式中，本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂，所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链，其中所述反义链包含本文公开的任何 RNAi 活性剂的反义链或由本文公开的任何 RNAi 活性剂的反义链构成。

[0612] 因此，下述作为多种实施方式的实例提供。

[0613] 本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂，所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链，其中所述反义链包含下述物质的反义链或由下述物质的反义链构成：AD-20278、AD-20279、AD-20280、AD-20281、AD-20282、AD-20283、AD-20296、AD-20300、AD-20303、AD-20312、AD-20313、AD-20315、AD-20344、AD-20345、AD-20348、AD-20349、AD-20353、AD-20362、AD-20364、AD-20365、AD-20366、AD-20373、AD-20374、AD-20376、AD-20377、AD-20378、AD-20379、AD-20380、AD-20386、AD-20387、AD-20388、AD-20389、AD-20390、AD-20391、AD-20392、AD-20393、AD-20395、AD-20396、AD-20397、AD-20398、AD-20399、AD-20401、

AD-20402、AD-20403、AD-20404、AD-20406、AD-20407、AD-20408、AD-20409、AD-20410、AD-20411、AD-20413、AD-20421、AD-20422、AD-20424、AD-20426、AD-20426、AD-20427、AD-20428、AD-20433、AD-20434、AD-20435、AD-20436、AD-20437、AD-20438、AD-20439、AD-20487、AD-20488、AD-20489、AD-20490、AD-20491、AD-20492、AD-20493、AD-20494、AD-20495、AD-20501、AD-20502、AD-20504、AD-20506、AD-20507、AD-20510、AD-20511、AD-20513、AD-20527、AD-20530、AD-20531、AD-20534、AD-20535、AD-20538、AD-20542、AD-20543、AD-20544、AD-20545、AD-20546、AD-20547、AD-20548、AD-20549、AD-20550、AD-20552、AD-20554、AD-20555、AD-20556、AD-20557、AD-20558、AD-20559、AD-20560、AD-20561、AD-20562、AD-20563、AD-20564、AD-20565、AD-20566、AD-20567、AD-20570、AD-20572、AD-20574、AD-20575、AD-20576、AD-20577、AD-20578、AD-20579、AD-20580、AD-20581、AD-20582、AD-20625、AD-20626、AD-20627、AD-20628、AD-20629、AD-20630、AD-20631、AD-20632、AD-20633、AD-20635、AD-20638、AD-20639、AD-20640、AD-20642、AD-20643、AD-20644、AD-20646、AD-20647、AD-20648、AD-20650、AD-20652、AD-20653、AD-20656、AD-20658、AD-20659、AD-20660、AD-20661、AD-20662、AD-20670、AD-20671、AD-20672、AD-20676、AD-20678、AD-20693、AD-20694、AD-20695、AD-20700、AD-20701、AD-20702、AD-20703、AD-20705、AD-20706、AD-20707、AD-20708、AD-20709、AD-20710、AD-20711、AD-20713、AD-20714、AD-20715、AD-20716、AD-20718、AD-20720、AD-20728、AD-20730、AD-20731、AD-20741、AD-20742、AD-20743、AD-20744、AD-20748、AD-20751、AD-20752、AD-20754、AD-20764、AD-20765、AD-20766、AD-20783、AD-20784、AD-20785、AD-20786、AD-20790、AD-20801 或其经修饰的或未经修饰的变体。

[0614] 在多种实施方式中,本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述反义链包含与本文公开的任何 RNAi 活性剂或其经修饰的或未经修饰的变体的反义链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续的核苷酸,其中所述反义链任选还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任何范围,例如 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等等)。

[0615] 因此,在多种实施方式中,本文公开内容包含下述 RNAi 活性剂,所述 RNAi 活性剂包含正义链和反义链,其中所述反义链包含与 AD-20278、AD-20279、AD-20280、AD-20281、AD-20282、AD-20283、AD-20303、AD-20313、AD-20315、AD-20348、AD-20362、AD-20364、AD-20365、AD-20366、AD-20373、AD-20376、AD-20377、AD-20378、AD-20386、AD-20389、AD-20391、AD-20392、AD-20397、AD-20398、AD-20399、AD-20401、AD-20402、AD-20403、AD-20404、AD-20406、AD-20407、AD-20408、AD-20409、AD-20410、AD-20411、AD-20413、AD-20422、AD-20428、AD-20434、AD-20435、AD-20437、AD-20437、AD-20438、AD-20439、AD-20487、AD-20487、AD-20488、AD-20489、AD-20489、AD-20490、AD-20491、AD-20493、AD-20495、AD-20502、AD-20507、AD-20513、AD-20527、AD-20535、AD-20544、AD-20545、AD-20546、AD-20547、AD-20548、AD-20549、AD-20552、AD-20555、AD-20556、AD-20557、AD-20558、AD-20560、AD-20560、AD-20561、AD-20562、AD-20563、AD-20564、AD-20565、AD-20566、AD-20570、AD-20572、AD-20574、AD-20575、AD-20577、AD-20578、AD-20579、AD-20580、AD-20597、AD-20598、AD-20625、AD-20626、AD-20627、AD-20633、AD-20634、AD-20640、AD-20644、AD-20646、AD-20648、AD-20650、AD-20652、AD-20653、AD-20660、

AD-20661、AD-20671、AD-20693、AD-20694、AD-20700、AD-20702、AD-20707、AD-20709、AD-20710、AD-20714、AD-20716、AD-20728、AD-20730、AD-20741、AD-20764、AD-20783、AD-30071、AD-36969、AD-36970、AD-37718、AD-37719、AD-37720、AD-37721、AD-37722、AD-37723、AD-37724、AD-37725、AD-37726、AD-37727、AD-37728、AD-37729、AD-37730、AD-37731、AD-37732、AD-37733、AD-37734、AD-37735、AD-37736、AD-37737、AD-37738、AD-37739、AD-37740、AD-37741、AD-37742 或其经修饰的或未经修饰的变体的反义链有 0、1、2 或 3nt 不同的至少 15 个连续的核苷酸，其中所述反义链任选还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt（或其任何范围，例如 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等等）。

[0616] 在一种实施方式中，本文公开内容包含本文列出的任何一种或多种 RNAi 活性剂。

[0617] 另外的特定具体实施方式

[0618] 针对 HSF1 的某些 RNAi 活性剂公开于科学文献中，例如 Rossi 等人，2006 *Cancer Res.* 66 :7678-85 ;Dokladny 等 人，2008 *Am. J. Pathology* 72 :659-70 ;Jacobs 等 人，2007 *J. Biol. Chem.* 282 :33412-20 ;Page 等人，2006 *Mol. Biosystems* 2 :627-39 ;Zhao 等人，2007 *Diabetes* 56 :1436-1444 和 Du 等人，2009 *J. Cell. Phys.* 218 :631-637 中。本发明的组合物并不覆盖这些 RNAi 活性剂至它们在序列和修饰两方面均相同的程度。

[0619] 其它特定的具体实施方式包括包含这些 RNAi 活性剂中 1、2、3、4 种或更多种的组合物。另一实施方式是包含任何单种 RNAi 活性剂和与其有重叠的任何其它 RNAi 活性剂的组合物。另一实施方式包含不重叠并且因此靶向 RNA 分子的不同部分的两种、三种、四种或更多种 HSF1 RNAi 活性剂。当使用两种或多种 RNAi 活性剂时，它们可同时或依序施用。

[0620] 另一特定的具体实施方式包含下述 RNAi 活性剂，其中所述 RNAi 活性剂包含：包含列出的任何 RNAi 活性剂的正义链（序列上相同）的至少 15 个连续核苷酸的正义链，和包含同一 RNAi 活性剂的反义链（序列上相同）的至少 15 个连续核苷酸的反义链。在另一实施方式中，所述组合物包含一种、两种、三种、四种或更多此类 RNAi 活性剂。

[0621] 在一种实施方式中，组合物包含下述 RNAi 活性剂，所述 RNAi 活性剂包含下述反义链，所述反义链包含与本文描述的 RNAi 活性剂的反义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0622] 在一种实施方式中，组合物包含下述 RNAi 活性剂，所述 RNAi 活性剂包含下述反义链，所述反义链包含与本文描述的 RNAi 活性剂的反义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0623] 在另一实施方式中，组合物包含下述 RNAi 活性剂，所述 RNAi 活性剂包含下述正义链和下述反义链，所述正义链包含与列出的 RNAi 活性剂之一的正义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸，所述反义链包含与同一 RNAi 活性剂的反义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0624] “错配”在本文中定义为当两条序列被最大比对和比较时碱基序列或长度的差异。作为非限制性的例子，如果在一条序列特定位置的碱基和另一序列相应位置的碱基之间（例如在给定 RNAi 活性剂和本文列出的 RNAi 活性剂的序列之间）存在差异，则计为错配。因此，例如如果一条序列的位置上具有特定碱基（例如 A），而另一序列的相应位置上具有不同碱基（例如 G、C 或 U），则计为错配。此外，例如如果一条序列的某位置上具有碱基（例如 A）而另一序列的相应位置上没有碱基（例如该位置是包含磷酸-糖主链但是没有碱基

的无碱基核苷酸), 也计为错配。任何序列中(或正义链或反义链中)的单链切口不计为错配。因此, 作为非限制性的例子, 如果一条序列包含序列 A-G, 但是另一序列包含在 A 和 G 之间具有单链切口的序列 A-G, 则不计错配。碱基修饰也不考虑为错配。如果一条序列包含 C, 另一序列在相同位置包含经修饰的 C(例如具有 2' - 修饰), 将不计错配。因此, 除了对碱基的置换或改变之外对核苷酸的修饰将不构成错配。例如, 在是 A 的核苷酸和是具有 5' 修饰(例如图 1 中阐述的那些)和 / 或 2' - 修饰的 A 的核苷酸之间不发生错配。错配的关键特征(碱基置换)是其将不能够与相反链上相应碱基发生碱基配对。此外, 当计算错配数目时不计末端突出端例如“UU”或“dTdT”; 计算“15 个连续核苷酸”时也不包括末端“UU”和“dTdT”突出端。

[0625] 在这些实施方式中, 错配被定义为一条序列的碱基与另一序列的碱基不匹配的位置。

[0626] 在另一实施方式中, 组合物包含 1、2、3、4 或更多种此类 RNAi 活性剂。

[0627] 在另一实施方式中, 组合物包含下述 RNAi 活性剂, 所述 RNAi 活性剂包含下述正义链和下述反义链, 所述正义链包含与列出的 RNAi 活性剂之一的正义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸, 所述反义链包含与同一 RNAi 活性剂的反义链通过 0、1、2 或 3 处错配而不同的至少 15 个连续核苷酸。

[0628] HSF1 siRNA 的重叠组

[0629] 在多种实施方式中, 本文公开内容涉及具有重叠序列的 RNAi 活性剂的组。因此, 本文公开内容包括下述 RNAi 活性剂的组, 其中组中每种 RNAi 活性剂与相同组中每种其它 RNAi 活性剂有至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 个或更多个核苷酸的重叠。特别地, 在一种实施方式中, 重叠为至少 12nt。有重叠的序列的组显示于表 3A 中。

[0630] 表 3A 显示了: 例如, AD-20594 和 AD-20596 共享正义链中 ACGUCCCGGCCU 序列和反义链中 AGGCCGGGACGU 序列的共有技术特征。当然要注意: 虽然仅显示了重叠的 12-nt 部分, 但很多 RNAi 活性剂的组将重叠超过 12nt。基因内的位置也被示出。

[0631] 本文公开内容因此包括包含有重叠的 RNAi 活性剂的组的多种实施方式, 例如, (1) 包含 AD-20594 和 AD-20596 的序列的 RNAi 活性剂; (2) 由 AD-20594 和 AD-20596 的序列构成的 RNAi 活性剂; (3) 包含 AD-20594 和 AD-20596 的序列的 RNAi 活性剂; (4) 包含含有 AD-20594 和 AD-20596 的序列的正义链和 / 或反义链的 RNAi 活性剂; (5) 包含含有与 AD-20594 和 AD-20596 的序列有 0 至 3 处错配的 15 个连续 nt 的正义链和 / 或反义链的 RNAi 活性剂; (6) 包含含有与 AD-20594 和 AD-20596 的序列有 0 至 3 处错配的 15 个连续 nt 的正义链的 RNAi 活性剂; (7) 包含含有与 AD-20594 和 AD-20596 的序列有 0 至 3 处错配的 15 个连续 nt 的反义链的 RNAi 活性剂; 等等。本文公开内容还包括反映表 3A 所述的所有重叠 RNAi 活性剂组的相似实施方式。

[0632] 本文公开了 RNAi 活性剂的变体(例如包含不同修饰、帽等等), 例如表 2、3、9A 和 9B 中。在这些文本和表格中, 例如, AD-20437 与 AD-20437.4 共享相同的序列, 虽然 RNAi 活性剂在其修饰、帽(例如 5' 和 / 或 3' 帽)等等的方面有所差异。但是, 包含给定序列的 RNAi 活性剂的任何重叠组也包含具有相同序列但是在修饰、帽等方面具有不同变化的任何其它 RNAi 活性剂。因此, 包括 AD-20437 的任何重叠 RNAi 活性剂组也包括 AD-20437.4 和所述相同序列的其它变体(例如具有不同修饰、帽等等)。更多实施方式提供于本文中,

并被包括在本文公开内容的每种 RNAi 活性剂的范围内。

实施例

[0633] 实施例 1: 生物信息学

[0634] 转录本

[0635] 进行寡核苷酸设计, 以鉴定靶向来自人 (NCBI 符号 HSF1) 的基因“热激转录因子 1 (HSF1)”、来自恒河猴 (*Macaca mulatta*)、食蟹猴 (*Macaca fascicularis*) 和猩猩 (*Pongo pygmaeus*) 的直向同源序列的 siRNA。设计过程使用 HSF1 转录本: 来自人的 NM_005526.2 (NCBI GeneId 3297)、来自恒河猴的 ENSMUT00000020648 (来自 Ensembl)、最初被克隆和测序的食蟹猴 HSF1 序列 (例如 SEQ ID NO:2051) 和来自猩猩 (orangutan) 的 ENSPPYT00000022122 (来自 Ensembl)。设计策略如下所示: 以全部的完美 19- 体人 / 食蟹猴 HSF1 匹配开始。接着, 用全部完美 19 体人 / 猩猩 / 恒河猴匹配扩展该组。然后排除与设计时可获得的部分食蟹猴序列具有错配的任何 19 体。最后, 基于与 Novartis shRNA 文库的同源性选择七条序列。然后得到的 512 条 19 体序列的组 (全部与人 HSF1 基因完美匹配) 被进一步采样, 用于合成和筛选。这些序列列于表 1 中。这些序列未经修饰。

[0636] 术语“位置”指寡核苷酸 (例如 19 体) 在转录本上的起始位置。这相对于转录本的开头在核苷酸坐标中被测量。

[0637] 表 1 HSF1 19 体

[0638]

双链体 名称	位置	SEQ ID NO	正义5' -3' 未经修释	SEQ ID NO	反义5' -3' 未经修释
R0001	201	1	GGCCCCAGCAACGUCCCGG	513	CCGGGACGUUGCUGGGCCC
R0002	202	2	GGCCCAGCAACGUCCCGGC	514	GCCGGGACGUUGCUGGGCC
R0003	203	3	GCCCAGCAACGUCCCGGCC	515	GGCCGGGACGUUGCUGGGC
R0004	204	4	CCCAGCAACGUCCCGGCCU	516	AGGCCGGGACGUUGCUGGG
R0005	205	5	CCAGCAACGUCCCGGCCUU	517	AAGGCCGGGACGUUGCUGG
R0006	206	6	CAGCAACGUCCCGGCCUUC	518	GAAGGCCGGGACGUUGCUG
R0007	207	7	AGCAACGUCCCGGCCUUC	519	GGAAGGCCGGGACGUUGC
R0008	208	8	GCAACGUCCCGGCCUUCU	520	AGGAAGGCCGGGACGUUGC
AD-20594	209	9	CAACGUCCCGGCCUUCUG	521	CAGGAAGGCCGGGACGUUG
AD-20595	210	10	AACGUCCCGGCCUUCUGA	522	UCAGGAAGGCCGGGACGUU
AD-20596	211	11	ACGUCCCGGCCUUCUGAC	523	GUCAGGAAGGCCGGGACGU
AD-20285	212	12	CGUCCCGGCCUUCUGACC	524	GGUCAGGAAGGCCGGGACG
AD-20286	213	13	GUCCCGGCCUUCUGACCA	525	UGGUCAGGAAGGCCGGGAC
AD-20287	216	14	CCGGCCUUCUGACCAAGC	526	GCUUGGUCAGGAAGGCCGG
AD-20288	217	15	CGGCCUUCUGACCAAGCU	527	AGCUUGGUCAGGAAGGCCG
AD-20289	218	16	GGCCUUCUGACCAAGCUG	528	CAGCUUGGUCAGGAAGGCC
AD-20290	219	17	GCCUUCUGACCAAGCUGU	529	ACAGCUUGGUCAGGAAGGC
AD-20291	220	18	CCUUCUGACCAAGCUGUG	530	CACAGCUUGGUCAGGAAGG
AD-20292	221	19	CUUCUGACCAAGCUGUGG	531	CCACAGCUUGGUCAGGAAG
AD-20293	222	20	UUCUGACCAAGCUGUGGA	532	UCCACAGCUUGGUCAGGAA
AD-20294	223	21	UCCUGACCAAGCUGUGGAC	533	GUCCACAGCUUGGUCAGGA
AD-20295	224	22	CCUGACCAAGCUGUGGACC	534	GGUCCACAGCUUGGUCAGG
AD-20296	225	23	CUGACCAAGCUGUGGACCC	535	GGGUCCACAGCUUGGUCAG
AD-20297	226	24	UGACCAAGCUGUGGACCCU	536	AGGGUCCACAGCUUGGUCA
AD-20298	227	25	GACCAAGCUGUGGACCCUC	537	GAGGGUCCACAGCUUGGUC
AD-20299	228	26	ACCAAGCUGUGGACCCUCG	538	CGAGGGUCCACAGCUUGGU
AD-20300	229	27	CCAAGCUGUGGACCCUCGU	539	ACGAGGGUCCACAGCUUGG
AD-20301	230	28	CAAGCUGUGGACCCUCGUG	540	CACGAGGGUCCACAGCUUG
AD-20302	231	29	AAGCUGUGGACCCUCGUGA	541	UCACGAGGGUCCACAGCUU
AD-20303	232	30	AGCUGUGGACCCUCGUGAG	542	CUCACGAGGGUCCACAGCU
AD-20304	233	31	GCUGUGGACCCUCGUGAGC	543	GCUCACGAGGGUCCACAGC
AD-20305	234	32	CUGUGGACCCUCGUGAGCG	544	CGCUCACGAGGGUCCACAG
AD-20306	235	33	UGUGGACCCUCGUGAGCGA	545	UCGCUCACGAGGGUCCACA

[0639]

AD-20307	236	34	GUGGACCCUCGUGAGCGAC	546	GUCGCUCACGAGGGUCCAC
AD-20308	237	35	UGGACCCUCGUGAGCGACC	547	GGUCGCUCACGAGGGUCCA
AD-20309	238	36	GGACCCUCGUGAGCGACCC	548	GGGUCGCUCACGAGGGUCC
AD-20310	239	37	GACCCUCGUGAGCGACCCG	549	CGGGUCGCUCACGAGGGUC
AD-20311	240	38	ACCCUCGUGAGCGACCCGG	550	CCGGGUCGCUCACGAGGGU
AD-20312	241	39	CCCUCGUGAGCGACCCGGA	551	UCCGGGUCGCUCACGAGGG
AD-20313	242	40	CCUCGUGAGCGACCCGGAC	552	GUCCGGGUCGCUCACGAGG
AD-20314	243	41	CUCGUGAGCGACCCGGACA	553	UGUCCGGGUCGCUCACGAG
AD-20315	244	42	UCGUGAGCGACCCGGACAC	554	GUGUCCGGGUCGCUCACGA
AD-20316	245	43	CGUGAGCGACCCGGACACC	555	GGUGUCCGGGUCGCUCACG
AD-20317	246	44	GUGAGCGACCCGGACACCG	556	CGGUGUCCGGGUCGCUCAC
AD-20318	247	45	UGAGCGACCCGGACACCGA	557	UCGGUGUCCGGGUCGCUCA
R0009	248	46	GAGCGACCCGGACACCGAC	558	GUCGGUGUCCGGGUCGCUC
R0010	249	47	AGCGACCCGGACACCGACG	559	CGUCGGUGUCCGGGUCGCUC
R0011	250	48	GCGACCCGGACACCGACGC	560	GCGUCGGUGUCCGGGUCGC
AD-20319	270	49	CUCAUCUGCUGGAGCCCGA	561	UCGGGCUCACAGCAGAUGAG
AD-20320	271	50	UCAUCUGCUGGAGCCCGAG	562	CUCGGGCUCACAGCAGAUGA
AD-20344	306	51	GUGUUCGACCAGGGCCAGU	563	ACUGGCCUUGGUCGAACAC
AD-20345	307	52	UGUUCGACCAGGGCCAGUU	564	AACUGGCCUUGGUCGAACA
R0103	308	53	GUUCGACCAGGGCCAGUUU	565	AAACUGGCCUUGGUCGAAC
AD-20346	309	54	UUCGACCAGGGCCAGUUUG	566	CAAACUGGCCUUGGUCGAA
AD-20347	310	55	UCGACCAGGGCCAGUUUGC	567	GCAAACUGGCCUUGGUCGA
AD-20348	311	56	CGACCAGGGCCAGUUUGCC	568	GGCAAACUGGCCUUGGUCG
AD-20349	312	57	GACCAGGGCCAGUUUGCCA	569	UGGCAAACUGGCCUUGGUC
AD-20350	313	58	ACCAGGGCCAGUUUGCCAA	570	UUGCAAACUGGCCUUGGU
AD-20351	314	59	CCAGGGCCAGUUUGCCAAG	571	CUUGGCAAACUGGCCUUGG
AD-20352	315	60	CAGGGCCAGUUUGCCAAGG	572	CCUUGGCAAACUGGCCUUG
AD-20353	316	61	AGGGCCAGUUUGCCAAGGA	573	UCCUUGGCAAACUGGCCUC
AD-20354	317	62	GGGCCAGUUUGCCAAGGAG	574	CUCCUUGGCAAACUGGCC
AD-20355	318	63	GCCAGUUUGCCAAGGAGG	575	CCUCCUUGGCAAACUGGCC
AD-20356	319	64	GCCAGUUUGCCAAGGAGGU	576	ACCUCCUUGGCAAACUGGC
AD-20357	320	65	CCAGUUUGCCAAGGAGGUG	577	CACCUCCUUGGCAAACUGG
AD-20358	321	66	CAGUUUGCCAAGGAGGUGC	578	GCACCUCCUUGGCAAACUG
AD-20359	322	67	AGUUUGCCAAGGAGGUGCU	579	AGCACCUCCUUGGCAAACU
AD-20360	323	68	GUUUGCCAAGGAGGUGCUG	580	CAGCACCUCCUUGGCAAAC
AD-20361	324	69	UUUGCCAAGGAGGUGCUGC	581	GCAGCACCUCCUUGGCAA
AD-20362	325	70	UUGCCAAGGAGGUGCUGCC	582	GGCAGCACCUCCUUGGCAA
AD-20363	326	71	UGCCAAGGAGGUGCUGCCC	583	GGGCAGCACCUCCUUGGCA
AD-20364	327	72	GCCAAGGAGGUGCUGCCCA	584	UGGGCAGCACCUCCUUGGC
AD-20365	328	73	CCAAGGAGGUGCUGCCCAA	585	UUGGGCAGCACCUCCUUGG
AD-20366	329	74	CAAGGAGGUGCUGCCCAAG	586	CUUGGGCAGCACCUCCUUG
AD-20367	330	75	AAGGAGGUGCUGCCCAAGU	587	ACUUGGGCAGCACCUCCUU
AD-20368	331	76	AGGAGGUGCUGCCCAAGUA	588	UACUUGGGCAGCACCUCCU

[0640]

AD-20369	351	77	UUCAAGCACACAACAUGG	589	CCAUGUUGUUGUGCUUGAA
AD-20370	352	78	UCAAGCACACAACAUGGC	590	GCCAUGUUGUUGUGCUUGA
AD-20371	353	79	CAAGCACACAACAUGGCC	591	GGCCAUGUUGUUGUGCUUG
AD-20372	354	80	AAGCACACAACAUGGCCA	592	UGGCCAUGUUGUUGUGCUU
AD-20373	355	81	AGCACACAACAUGGCCAG	593	CUGGCCAUGUUGUUGUGCU
AD-20374	356	82	GCACAACAACAUGGCCAGC	594	GCUGGCCAUGUUGUUGUGC
AD-20375	357	83	CACAACAACAUGGCCAGCU	595	AGCUGGCCAUGUUGUUGUG
AD-20376	358	84	ACAACAACAUGGCCAGCUU	596	AAGCUGGCCAUGUUGUUGU
AD-20378	360	85	AACAACAUGGCCAGCUUCG	597	CGAAGCUGGCCAUGUUGUU
AD-20379	361	86	ACAACAUGGCCAGCUUCGU	598	ACGAAGCUGGCCAUGUUGU
AD-20380	362	87	CAACAUGGCCAGCUUCGUG	599	CACGAAGCUGGCCAUGUUG
AD-20381	363	88	AACAUGGCCAGCUUCGUGC	600	GCACGAAGCUGGCCAUGUU
AD-20382	364	89	ACAUGGCCAGCUUCGUGCG	601	CGCAGGAAGCUGGCCAUGU
AD-20383	365	90	CAUGGCCAGCUUCGUGCGG	602	CCGCACGAAGCUGGCCAUG
AD-20384	366	91	AUGGCCAGCUUCGUGCGGC	603	GCCGCACGAAGCUGGCCAU
AD-20385	367	92	UGGCCAGCUUCGUGCGGCA	604	UGCCGCACGAAGCUGGCCA
AD-20386	436	93	UGGUCAAGCCAGAGAGAGA	605	UCUCUCUCUGGCUGACCA
R0012	437	94	GGUCAAGCCAGAGAGAGAC	606	GUCUCUCUCUGGCUGACC
R0013	438	95	GUCAAGCCAGAGAGAGACG	607	CGUCUCUCUCUGGCUGAC
R0014	439	96	UCAAGCCAGAGAGAGACGA	608	UCGUCUCUCUCUGGCUGA
R0015	440	97	CAAGCCAGAGAGAGACGAC	609	GUCGUCUCUCUCUGGCUG
R0016	441	98	AAGCCAGAGAGAGACGACA	610	UGUCGUCUCUCUCUGGCUU
R0017	442	99	AGCCAGAGAGAGACGACAC	611	GUGUCGUCUCUCUCUGGCU
R0018	443	100	GCCAGAGAGAGACGACACG	612	CGUGUCGUCUCUCUCUGGC
R0019	444	101	CCAGAGAGAGACGACACGG	613	CCGUGUCGUCUCUCUCUGG
R0020	445	102	CAGAGAGAGACGACACGGA	614	UCCGUGUCGUCUCUCUCUG
R0021	446	103	AGAGAGAGACGACACGGAG	615	CUCCGUGUCGUCUCUCUCU
R0022	447	104	GAGAGAGACGACACGGAGU	616	ACUCCGUGUCGUCUCUCUC
R0023	448	105	AGAGAGACGACACGGAGUU	617	AACUCCGUGUCGUCUCUCU
R0024	449	106	GAGAGACGACACGGAGUUC	618	GAACUCCGUGUCGUCUCUC
R0025	450	107	AGAGACGACACGGAGUUC	619	GGAAUCCGUGUCGUCUCU
R0026	451	108	GAGACGACACGGAGUCCA	620	UGGAUCCGUGUCGUCUC
R0027	452	109	AGACGACACGGAGUCCAG	621	CUGGAUCCGUGUCGUCU
R0028	453	110	GACGACACGGAGUCCAGC	622	GCUGGAUCCGUGUCGUC
R0029	454	111	ACGACACGGAGUCCAGCA	623	UGCUGGAUCCGUGUCGU
R0030	455	112	CGACACGGAGUCCAGCAC	624	GUGCUGGAUCCGUGUCG
R0031	456	113	GACACGGAGUCCAGCACC	625	GGUGCUGGAUCCGUGUC
R0032	457	114	ACACGGAGUCCAGCACCC	626	GGGUGCUGGAUCCGUGU
AD-20387	489	115	GGCCAGGAGCAGCUCCUUG	627	CAAGGAGCUGCUCCUGGCC
AD-20388	490	116	GCCAGGAGCAGCUCCUUGA	628	UCAAGGAGCUGCUCCUGGC
AD-20389	491	117	CCAGGAGCAGCUCCUUGAG	629	CUCAAGGAGCUGCUCCUGG
AD-20390	492	118	CAGGAGCAGCUCCUUGAGA	630	UCUCAAGGAGCUGCUCCUG
AD-20391	493	119	AGGAGCAGCUCCUUGAGAA	631	UUCUCAAGGAGCUGCUCCU

[0641]

AD-20392	494	120	GGAGCAGCUCCUUGAGAAC	632	GUUCUCAAGGAGCUGCUC
AD-20393	495	121	GAGCAGCUCCUUGAGAACA	633	UGUUCUCAAGGAGCUGCUC
AD-20394	496	122	AGCAGCUCCUUGAGAACAU	634	AUGUUCUCAAGGAGCUGCUC
AD-20395	497	123	GCAGCUCCUUGAGAACAUC	635	GAUGUUCUCAAGGAGCUGC
AD-20396	498	124	CAGCUCCUUGAGAACAUCA	636	UGAUGUUCUCAAGGAGCUG
AD-20397	499	125	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	637	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU
AD-20398	500	126	GCUCUUGAGAACAUCAAG	638	CUUGAUGUUCUCAAGGAGC
AD-20399	501	127	CUCCUUGAGAACAUCAAGA	639	UCUUGAUGUUCUCAAGGAG
AD-20400	502	128	UCCUUGAGAACAUCAAGAG	640	CUCUUGAUGUUCUCAAGGA
AD-20401	503	129	CCUUGAGAACAUCAAGAGG	641	CCUCUUGAUGUUCUCAAGG
AD-20402	504	130	CUUGAGAACAUCAAGAGGA	642	UCCUCUUGAUGUUCUCAAG
AD-20403	505	131	UUGAGAACAUCAAGAGGAA	643	UUCUCUUGAUGUUCUCAAA
AD-20404	506	132	UGAGAACAUCAAGAGGAAA	644	UUUCCUCUUGAUGUUCUCA
R0033	507	133	GAGAACAUCAAGAGGAAAG	645	CUUCCUCUUGAUGUUCUC
R0034	508	134	AGAACAUCAAGAGGAAAGU	646	ACUUCCUCUUGAUGUUCU
AD-20405	509	135	GAACAUCAAGAGGAAAGUG	647	CACUUCCUCUUGAUGUUC
AD-20406	510	136	AACAUCAAGAGGAAAGUGA	648	UCACUUCCUCUUGAUGUU
AD-20407	511	137	ACAUCAAGAGGAAAGUGAC	649	GUCACUUCCUCUUGAUGU
AD-20408	512	138	CAUCAAGAGGAAAGUGACC	650	GGUCAGUUCCUCUUGAUG
AD-20409	513	139	AUCAAGAGGAAAGUGACCA	651	UGGUCACUUCCUCUUGAU
AD-20410	514	140	UCAAGAGGAAAGUGACCAG	652	CUGGUCACUUCCUCUUGA
AD-20411	515	141	CAAGAGGAAAGUGACCAGU	653	ACUGGUCACUUCCUCUUG
AD-20412	516	142	AAGAGGAAAGUGACCAGUG	654	CACUGGUCACUUCCUCUU
AD-20413	517	2042	AGAGGAAAGUGACCAGUGU	2043	ACACUGGUCACUUCCUCU
AD-20414	518	143	GAGGAAAGUGACCAGUGUG	655	CACACUGGUCACUUCCUC
AD-20415	519	144	AGGAAAGUGACCAGUGUGU	656	ACACACUGGUCACUUCCU
AD-20416	520	145	GGAAAGUGACCAGUGUGUC	657	GACACACUGGUCACUUCC
AD-20417	521	146	GAAAGUGACCAGUGUGUCC	658	GGACACACUGGUCACUUCC
AD-20418	522	147	AAAGUGACCAGUGUGUCCA	659	UGGACACACUGGUCACUU
AD-20419	523	148	AAGUGACCAGUGUGUCCAC	660	GUGGACACACUGGUCACU
AD-20420	524	149	AGUGACCAGUGUGUCCACC	661	GGUGGACACACUGGUCACU
AD-20421	525	150	GUGACCAGUGUGUCCACCC	662	GGUGGACACACUGGUCAC
AD-20422	526	151	UGACCAGUGUGUCCACCCU	663	AGGGUGGACACACUGGUCA
AD-20423	527	152	GACCAGUGUGUCCACCCUG	664	CAGGGUGGACACACUGGUC
AD-20424	528	153	ACCAGUGUGUCCACCCUGA	665	UCAGGGUGGACACACUGGU
AD-20425	529	154	CCAGUGUGUCCACCCUGAA	666	UUCAGGGUGGACACACUGG
AD-20426	530	155	CAGUGUGUCCACCCUGAAG	667	CUUCAGGGUGGACACACUG
AD-20427	531	156	AGUGUGUCCACCCUGAAGA	668	UCUUCAGGGUGGACACACU
AD-20428	532	157	GUGUGUCCACCCUGAAGAG	669	CUCUUCAGGGUGGACACAC
AD-20429	533	158	UGUGUCCACCCUGAAGAGU	670	ACUCUUCAGGGUGGACACA
AD-20430	534	159	GUGUCCACCCUGAAGAGUG	671	CACUCUUCAGGGUGGACAC
AD-20431	535	160	UGUCCACCCUGAAGAGUGA	672	UCACUCUUCAGGGUGGACA
AD-20432	536	161	GUCCACCCUGAAGAGUGAA	673	UUCACUCUUCAGGGUGGAC

[0642]

AD-20433	537	162	UCCACCCUGAAGAGUGAAG	674	CUUCACUCUUCAGGGUGGA
AD-20434	538	163	CCACCCUGAAGAGUGAAGA	675	UCUUCACUCUUCAGGGUGG
AD-20435	539	164	CACCCUGAAGAGUGAAGAC	676	GUCUUCACUCUUCAGGGUG
AD-20436	540	165	ACCCUGAAGAGUGAAGACA	677	UGUCUUCACUCUUCAGGGU
AD-20437	541	166	CCCUGAAGAGUGAAGACAU	678	AUGUCUUCACUCUUCAGGG
AD-20438	542	167	CCUGAAGAGUGAAGACAUAA	679	UAUGUCUUCACUCUUCAGG
AD-20439	543	168	CUGAAGAGUGAAGACAUAAA	680	UUADGUCUUCACUCUUCAG
AD-20487	544	169	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	681	UUUAUGUCUUCACUCUUCA
AD-20488	545	170	GAAGAGUGAAGACAUAAAAG	682	CUUUAUGUCUUCACUCUUC
AD-20489	546	171	AAGAGUGAAGACAUAAAAGA	683	UCUUUAUGUCUUCACUCUU
AD-20490	547	172	AGAGUGAAGACAUAAAAGAU	684	AUCUUUAUGUCUUCACUCU
AD-20491	548	173	GAGUGAAGACAUAAAAGAUC	685	GAUCUUUAUGUCUUCACUC
AD-20492	549	174	AGUGAAGACAUAAAAGAUCC	686	GGAUCUUUAUGUCUUCACU
AD-20493	550	175	GUGAAGACAUAAAAGAUCCG	687	CGGAUCUUUAUGUCUUCAC
AD-20494	579	176	GUCACCAAGCUGCUGACGG	688	CCGUCAGCAGCUUGGUGAC
AD-20495	580	177	UCACCAAGCUGCUGACGGGA	689	UCCGUCAGCAGCUUGGUGA
AD-20496	581	178	CACCAAGCUGCUGACGGAC	690	GUCCGUCAGCAGCUUGGUG
AD-20497	582	179	ACCAAGCUGCUGACGGACG	691	CGUCCGUCAGCAGCUUGGU
AD-20498	583	180	CCAAGCUGCUGACGGACGU	692	ACGUCCGUCAGCAGCUUGG
AD-20499	584	181	CAAGCUGCUGACGGACGUG	693	CACGUCCGUCAGCAGCUUG
AD-20500	585	182	AAGCUGCUGACGGACGUGC	694	GCACGUCCGUCAGCAGCUU
AD-20501	586	183	AGCUGCUGACGGACGUGCA	695	UGCACGUCCGUCAGCAGCU
AD-20502	587	184	GCUGCUGACGGACGUGCAG	696	CUGCAGGUCCGUCAGCAGC
AD-20503	588	185	CUGCUGACGGACGUGCAGC	697	GCUGCAGGUCCGUCAGCAG
AD-20504	589	186	UGCUGACGGACGUGCAGCU	698	AGCUGCACGUCCGUCAGCA
AD-20505	590	187	GCUGACGGACGUGCAGCUG	699	CAGCUGCACGUCCGUCAGC
AD-20506	591	188	CUGACGGACGUGCAGCUGA	700	UCAGCUGCACGUCCGUCAG
AD-20507	592	189	UGACGGACGUGCAGCUGAU	701	AUCAGCUGCACGUCCGUCA
AD-20508	593	190	GACGGACGUGCAGCUGAUG	702	CAUCAGCUGCACGUCCGUC
AD-20509	594	191	ACGGACGUGCAGCUGAUGA	703	UCAUCAGCUGCACGUCCGU
AD-20510	595	192	CGGACGUGCAGCUGAUGAA	704	UUCAUCAGCUGCACGUCCG
AD-20511	596	193	GGACGUGCAGCUGAUGAAG	705	CUUCAUCAGCUGCACGUCC
AD-20512	597	194	GACGUGCAGCUGAUGAAGG	706	CCUUCAUCAGCUGCACGUC
AD-20513	598	195	ACGUGCAGCUGAUGAAGGG	707	CCCUUCAUCAGCUGCACGU
AD-20514	660	196	GAGAAUGAGGCUCUGUGGC	708	GCCACAGAGCCUCAUUCUC
AD-20515	661	197	AGAAUGAGGCUCUGUGGCG	709	CGCCACAGAGCCUCAUUCU
AD-20516	662	198	GAAUGAGGCUCUGUGGCGG	710	CCGCCACAGAGCCUCAUUC
AD-20517	663	199	AAUGAGGCUCUGUGGCGGG	711	CCCGCCACAGAGCCUCAUU
AD-20518	664	200	AUGAGGCUCUGUGGCGGGA	712	UCCCGCCACAGAGCCUCAU
AD-20519	665	201	UGAGGCUCUGUGGCGGGAG	713	CUCCCGCCACAGAGCCUCA
AD-20520	666	202	GAGGCUCUGUGGCGGGAGG	714	CCUCCCGCCACAGAGCCUC
AD-20521	667	203	AGGCUCUGUGGCGGGAGGU	715	ACCUCCCGCCACAGAGCCU
AD-20522	668	204	GGCUCUGUGGCGGGAGGUG	716	CACCUCCCGCCACAGAGCC

[0643]

AD-20523	669	205	GCUCUGUGGCCGGGAGGUGG	717	CCACCUCUCCGCCACAGAGC
AD-20524	670	206	CUCUGUGGCCGGGAGGUGGC	718	GCCACCUCUCCGCCACAGAG
AD-20525	671	207	UCUGUGGCCGGGAGGUGGCC	719	GGCCACCUCUCCGCCACAGA
AD-20526	672	208	CUGUGGCCGGGAGGUGGCCA	720	UGGCCACCUCUCCGCCACAG
AD-20527	673	209	UGUGGCCGGGAGGUGGCCAG	721	CUGGCCACCUCUCCGCCACA
AD-20528	674	210	GUGGCCGGGAGGUGGCCAGC	722	GCUGGCCACCUCUCCGCCAC
AD-20529	675	211	UGGCCGGGAGGUGGCCAGCC	723	GGCUGGCCACCUCUCCGCCA
AD-20530	676	212	GGCGGGAGGUGGCCAGCCU	724	AGGCUGGCCACCUCUCCGCC
AD-20531	677	213	GCGGGAGGUGGCCAGCCUU	725	AAGGCUGGCCACCUCUCCGC
AD-20532	678	214	CGGGAGGUGGCCAGCCUUC	726	GAAGGCUGGCCACCUCUCCG
AD-20533	679	215	GGGAGGUGGCCAGCCUUCG	727	CGAAGGCUGGCCACCUCUCC
AD-20534	680	216	GGAGGUGGCCAGCCUUCGG	728	CCGAAGGCUGGCCACCUCUCC
AD-20535	681	217	GAGGUGGCCAGCCUUCGGC	729	GCCGAAGGCUGGCCACCUCU
AD-20536	682	218	AGGUGGCCAGCCUUCGGCA	730	UGCCGAAGGCUGGCCACCUCU
AD-20537	683	219	GGUGGCCAGCCUUCGGCAG	731	CUGCCGAAGGCUGGCCACC
AD-20538	684	220	GUGGCCAGCCUUCGGCAGA	732	UCUGCCGAAGGCUGGCCAC
AD-20539	685	221	UGGCCAGCCUUCGGCAGAA	733	UUCUGCCGAAGGCUGGCCA
R0035	686	222	GGCCAGCCUUCGGCAGAAAG	734	CUUCUGCCGAAGGCUGGCC
R0036	687	223	GCCAGCCUUCGGCAGAAAGC	735	GCUUCUGCCGAAGGCUGGC
R0037	688	224	CCAGCCUUCGGCAGAAAGCA	736	UGCUUCUGCCGAAGGCUGG
R0038	689	225	CAGCCUUCGGCAGAAAGCAU	737	AUGCUUCUGCCGAAGGCUG
AD-20540	690	226	AGCCUUCGGCAGAAAGCAUG	738	CAUGCUUCUGCCGAAGGCU
AD-20541	691	227	GCCUUCGGCAGAAAGCAUGC	739	GCAUGCUUCUGCCGAAGGC
AD-20542	692	228	CCUUCGGCAGAAAGCAUGCC	740	GGCAUGCUUCUGCCGAAGG
AD-20543	693	229	CUUCGGCAGAAAGCAUGCCC	741	GGGCAUGCUUCUGCCGAAG
AD-20544	694	230	UUCGGCAGAAAGCAUGCCCA	742	UGGGCAUGCUUCUGCCGAA
AD-20545	695	231	UCGGCAGAAAGCAUGCCCAG	743	CUGGGCAUGCUUCUGCCGA
AD-20546	696	232	CGGCAGAAAGCAUGCCCAGC	744	GCUGGGCAUGCUUCUGCCG
AD-20547	697	233	GGCAGAAAGCAUGCCCAGCA	745	UGCUGGGCAUGCUUCUGCC
AD-20548	698	234	GCAGAAAGCAUGCCCAGCAA	746	UUGCUGGGCAUGCUUCUGC
AD-20549	699	235	CAGAAAGCAUGCCCAGCAAC	747	GUUGCUGGGCAUGCUUCUG
AD-20550	700	236	AGAAGCAUGCCCAGCAACA	748	UGUUGCUGGGCAUGCUUCU
AD-20551	701	237	GAAGCAUGCCCAGCAACAG	749	CUGUUGCUGGGCAUGCUUC
AD-20552	702	238	AAGCAUGCCCAGCAACAGA	750	UCUGUUGCUGGGCAUGCUU
AD-20553	703	239	AGCAUGCCCAGCAACAGAA	751	UUCUGUUGCUGGGCAUGCU
AD-20554	704	240	GCAUGCCCAGCAACAGAAA	752	UUUCUGUUGCUGGGCAUGC
AD-20555	705	241	CAUGCCCAGCAACAGAAAAG	753	CUUUCUGUUGCUGGGCAUG
AD-20556	706	242	AUGCCCAGCAACAGAAAAGU	754	ACUUCUGUUGCUGGGCAU
AD-20557	707	243	UGCCCAGCAACAGAAAAGUC	755	GACUUCUGUUGCUGGGCA
R0039	708	244	GCCAGCAACAGAAAAGUCG	756	CGACUUCUGUUGCUGGGC
R0040	709	245	CCCAGCAACAGAAAAGUCGU	757	ACGACUUCUGUUGCUGGG
R0041	710	246	CCAGCAACAGAAAAGUCGUC	758	GACGACUUCUGUUGCUGG
R0042	711	247	CAGCAACAGAAAAGUCGUCA	759	UGACGACUUCUGUUGCUG

[0644]

R0043	712	248	AGCAACAGAAAGUCGUCAA	760	UUGACGACUUUCUGUUGCU
R0044	713	249	GCAACAGAAAGUCGUCAAC	761	GUUGACGACUUUCUGUUGC
R0045	714	250	CAACAGAAAGUCGUCAACA	762	UGUUGACGACUUUCUGUUG
R0046	715	251	AACAGAAAGUCGUCAACAA	763	UUGUUGACGACUUUCUGUU
R0047	716	252	ACAGAAAGUCGUCAACAAG	764	CUUGUUGACGACUUUCUGU
R0048	717	253	CAGAAAGUCGUCAACAAGC	765	GCUUGUUGACGACUUUCUG
R0049	718	254	AGAAAGUCGUCAACAAGCU	766	AGCUUGUUGACGACUUUCU
R0050	719	255	GAAAGUCGUCAACAAGCUC	767	GAGCUUGUUGACGACUUUC
R0051	720	256	AAAGUCGUCAACAAGCUCA	768	UGAGCUUGUUGACGACUUU
R0052	721	257	AAGUCGUCAACAAGCUCAU	769	AUGAGCUUGUUGACGACUU
R0053	722	258	AGUCGUCAACAAGCUCAUU	770	AAUGAGCUUGUUGACGACU
R0054	723	259	GUCGUCAACAAGCUCAUUC	771	GAAUGAGCUUGUUGACGAC
R0055	724	260	UCGUCAACAAGCUCAUUCA	772	UGAAUGAGCUUGUUGACGA
R0056	725	261	CGUCAACAAGCUCAUUCAG	773	CUGAAUGAGCUUGUUGACG
R0057	726	262	GUCAACAAGCUCAUUCAGU	774	ACUGAAUGAGCUUGUUGAC
R0058	727	263	UCAACAAGCUCAUUCAGUU	775	AACUGAAUGAGCUUGUUGA
R0059	728	264	CAACAAGCUCAUUCAGUUC	776	GAACUGAAUGAGCUUGUUG
R0060	729	265	AACAAGCUCAUUCAGUUCU	777	GGAACUGAAUGAGCUUGUU
R0061	730	266	ACAAGCUCAUUCAGUUCU	778	AGGAACUGAAUGAGCUUGU
AD-20558	731	267	CAAGCUCAUUCAGUUCUG	779	CAGGAACUGAAUGAGCUUG
AD-20559	732	268	AAGCUCAUUCAGUUCUGA	780	UCAGGAACUGAAUGAGCUU
AD-20560	733	269	AGCUCAUUCAGUUCUGAU	781	AUCAGGAACUGAAUGAGCU
AD-20561	734	270	GCUCAUUCAGUUCUGAUC	782	GAUCAGGAACUGAAUGAGC
AD-20562	735	271	CUCAUUCAGUUCUGAUCU	783	AGAUCAGGAACUGAAUGAG
AD-20563	736	272	UCAUUCAGUUCUGAUCUC	784	GAGAUCAGGAACUGAAUGA
AD-20564	737	273	CAUUCAGUUCUGAUCUCA	785	UGAGAUCAGGAACUGAAUG
AD-20565	738	274	AUUCAGUUCUGAUCUCAC	786	GUGAGAUCAGGAACUGAAU
AD-20566	739	275	UUCAGUUCUGAUCUCACU	787	AGUGAGAUCAGGAACUGAA
AD-20567	740	276	UCAGUUCUGAUCUCACUG	788	CAGUGAGAUCAGGAACUGA
AD-20568	741	277	CAGUUCUGAUCUCACUGG	789	CCAGUGAGAUCAGGAACUG
AD-20569	742	278	AGUUCUGAUCUCACUGGU	790	ACCAGUGAGAUCAGGAACU
AD-20571	744	279	UUCUGAUCUCACUGGUGC	791	GCACCAGUGAGAUCAGGAA
AD-20572	745	280	UCCUGAUCUCACUGGUGCA	792	UGCACCAGUGAGAUCAGGA
AD-20573	746	281	CCUGAUCUCACUGGUGCAG	793	CUGCACCAGUGAGAUCAGG
AD-20574	747	2044	CUGAUCUCACUGGUGCAGU	2045	ACUGCACCAGUGAGAUCAG
AD-20575	748	282	UGAUCUCACUGGUGCAGUC	794	GACUGCACCAGUGAGAUCA
AD-20576	749	283	GAUCUCACUGGUGCAGUCA	795	UGACUGCACCAGUGAGAUC
AD-20577	750	284	AUCUCACUGGUGCAGUCAA	796	UUGACUGCACCAGUGAGAU
AD-20578	751	285	UCUCACUGGUGCAGUCAA	797	UUUGACUGCACCAGUGAGA
AD-20579	752	286	CUCACUGGUGCAGUCAAAC	798	GUUGACUGCACCAGUGAG
AD-20581	754	287	CACUGGUGCAGUCAAACCG	799	CGGUUGACUGCACCAGUG
AD-20582	755	288	ACUGGUGCAGUCAAACCGG	800	CCGGUUGACUGCACCAGU
AD-20625	756	289	CUGGUGCAGUCAAACCGGA	801	UCCGGUUGACUGCACCAG

[0645]

AD-20626	757	290	UGGUGCAGUCAAAACCGGAU	802	AUCCGGUUUGACUGCACCA
AD-20627	758	291	GGUGCAGUCAAAACCGGAUC	803	GAUCCGGUUUGACUGCACC
AD-20628	759	292	GUGCAGUCAAAACCGGAUCC	804	GGAUCCGGUUUGACUGCAC
AD-20629	760	293	UGCAGUCAAAACCGGAUCCU	805	AGGAUCCGGUUUGACUGCA
AD-20630	761	294	GCAGUCAAAACCGGAUCCUG	806	CAGGAUCCGGUUUGACUGC
AD-20631	762	295	CAGUCAAAACCGGAUCCUGG	807	CCAGGAUCCGGUUUGACUG
AD-20632	763	296	AGUCAAAACCGGAUCCUGGG	808	CCCAGGAUCCGGUUUGACU
AD-20633	781	297	GGGUGAAGAGAAAGAUGCC	809	GGGAUCUUUCUCUACCCC
AD-20634	799	298	CCCUGAUGCUGAACGACAG	810	CUGUCGUUCAGCAUCAGGG
AD-20635	800	299	CCUGAUGCUGAACGACAGU	811	ACUGUCGUUCAGCAUCAGG
AD-20636	801	300	CUGAUGCUGAACGACAGUG	812	CACUGUCGUUCAGCAUCAG
AD-20637	802	301	UGAUGCUGAACGACAGUGG	813	CCACUGUCGUUCAGCAUCA
AD-20638	803	302	GAUGCUGAACGACAGUGGC	814	GCCACUGUCGUUCAGCAUC
AD-20639	804	303	AUGCUGAACGACAGUGGCU	815	AGCCACUGUCGUUCAGCAU
AD-20640	805	304	UGCUGAACGACAGUGGCUC	816	GAGCCACUGUCGUUCAGCA
AD-20641	806	305	GCUGAACGACAGUGGCUCA	817	UGAGCCACUGUCGUUCAGC
AD-20642	807	306	CUGAACGACAGUGGCUCAG	818	CUGAGCCACUGUCGUUCAG
AD-20643	808	307	UGAACGACAGUGGCUCAGC	819	GCUGAGCCACUGUCGUUCA
AD-20644	809	308	GAACGACAGUGGCUCAGCA	820	UGCUGAGCCACUGUCGUUC
AD-20645	810	309	AACGACAGUGGCUCAGCAC	821	GUGCUGAGCCACUGUCGUU
AD-20646	811	310	ACGACAGUGGCUCAGCACA	822	UGUGCUGAGCCACUGUCGU
AD-20647	812	311	CGACAGUGGCUCAGCACAU	823	AUGUGCUGAGCCACUGUCG
AD-20648	813	312	GACAGUGGCUCAGCACAUU	824	AAUGUGCUGAGCCACUGUC
AD-20649	814	313	ACAGUGGCUCAGCACAUUC	825	GAAUGUGCUGAGCCACUGU
AD-20650	815	314	CAGUGGCUCAGCACAUUC	826	GGAUGUGCUGAGCCACUG
AD-20651	816	315	AGUGGCUCAGCACAUCCA	827	UGGAUGUGCUGAGCCACU
AD-20652	817	316	GUGGCUCAGCACAUCCA	828	AUGGAUGUGCUGAGCCAC
AD-20653	818	317	UGGCUCAGCACAUCCAUG	829	CAUGGAUGUGCUGAGCCA
AD-20654	819	318	GGCUCAGCACAUCCAUGC	830	GCAUGGAUGUGCUGAGCC
AD-20655	820	319	GCUCAGCACAUCCAUGCC	831	GGCAUGGAUGUGCUGAGC
AD-20656	821	320	CUCAGCACAUCCAUGCCC	832	GGGCAUGGAUGUGCUGAG
AD-20657	822	321	UCAGCACAUCCAUGCCCA	833	UGGGCAUGGAUGUGCUGA
AD-20658	823	322	CAGCACAUCCAUGCCCAA	834	UUGGGCAUGGAUGUGCUG
AD-20659	824	323	AGCACAUCCAUGCCCAAG	835	CUUGGGCAUGGAUGUGCUG
AD-20660	825	324	GCACAUCCAUGCCCAAGU	836	ACUUGGGCAUGGAUGUGC
AD-20661	826	325	CACAUCCAUGCCCAAGUA	837	UACUUGGGCAUGGAUGUG
AD-20662	827	326	ACAUCCAUGCCCAAGUAU	838	AUACUUGGGCAUGGAUGU
AD-20663	847	327	GCCGGCAGUUCUCCUGGA	839	UCCAGGGAGAACUGCCGG
AD-20664	848	328	CCGGCAGUUCUCCUGGAG	840	CUCCAGGGAGAACUGCCGG
AD-20665	849	329	CGGCAGUUCUCCUGGAGC	841	GCUCCAGGGAGAACUGCCG
AD-20666	850	330	GGCAGUUCUCCUGGAGCA	842	UGCUCAGGGAGAACUGCC
AD-20667	851	331	GCAGUUCUCCUGGAGCAC	843	GUGCUCAGGGAGAACUGC
AD-20668	852	332	CAGUUCUCCUGGAGCACG	844	CGUGCUCAGGGAGAACUG

[0646]

AD-20667	853	333	AGUUCUCCUGGAGCACGU	845	ACGUGCUCCAGGGAGAACU
AD-20668	854	334	GUUCUCCUGGAGCACGUC	846	GACGUGCUCCAGGGAGAAC
AD-20669	855	335	UUCUCCUGGAGCACGUCC	847	GGACGUGCUCCAGGGAGAA
AD-20670	856	336	UCUCCUGGAGCACGUCCA	848	UGGACGUGCUCCAGGGAGA
AD-20671	857	337	CUCCUGGAGCACGUCCAC	849	GUGGACGUGCUCCAGGGAG
AD-20672	858	338	UCCUGGAGCACGUCCACG	850	CGUGGACGUGCUCCAGGGGA
AD-20673	859	339	CCUGGAGCACGUCCACGG	851	CCUGGACGUGCUCCAGGG
AD-20674	860	340	CCUGGAGCACGUCCACGGC	852	GCCUGGACGUGCUCCAGG
AD-20675	861	341	CUGGAGCACGUCCACGGCU	853	AGCCUGGACGUGCUCCAG
AD-20676	862	342	UGGAGCACGUCCACGGCUC	854	GAGCCUGGACGUGCUCCA
R0062	863	343	GGAGCACGUCCACGGCUCG	855	CGAGCCUGGACGUGCUCC
R0063	864	344	GAGCACGUCCACGGCUCGG	856	CCGAGCCUGGACGUGCUC
R0064	865	345	AGCACGUCCACGGCUCGGG	857	CCCGAGCCUGGACGUGCU
R0065	866	346	GCACGUCCACGGCUCGGGC	858	GCCCCAGCCUGGACGUGC
R0066	867	347	CACGUCCACGGCUCGGGCC	859	GGCCCGAGCCUGGACGUG
R0067	868	348	ACGUCCACGGCUCGGGCCC	860	GGGCCGAGCCUGGACGU
AD-20677	915	349	AGCUCCAGCCUCUACGCCC	861	GGGCGUAGAGGCUGGAGCU
R0068	954	350	GGACCCAUCAUCUCCGACA	862	UGUCGGAGAUGAUGGGUCC
R0069	955	351	GACCCAUCAUCUCCGACAU	863	AUGUCGGAGAUGAUGGGUC
R0070	956	352	ACCCAUCAUCUCCGACAUC	864	GAUGUCGGAGAUGAUGGGU
R0071	957	353	CCCAUCAUCUCCGACAUCA	865	UGAUGUCGGAGAUGAUGGG
R0072	958	354	CCAUCAUCUCCGACAUCAC	866	GUGAUGUCGGAGAUGAUGG
R0073	959	355	CAUCAUCUCCGACAUCACC	867	GCUGAUGUCGGAGAUGAUG
R0074	960	356	AUCAUCUCCGACAUCACCG	868	CGGUGAUGUCGGAGAUGAU
R0075	961	357	UCAUCUCCGACAUCACCGA	869	UCGGUGAUGUCGGAGAUGA
R0076	962	358	CAUCUCCGACAUCACCGAG	870	CUCGGUGAUGUCGGAGAUG
R0077	963	359	AUCUCCGACAUCACCGAGC	871	GCUCGGUGAUGUCGGAGAU
R0078	964	360	UCUCCGACAUCACCGAGCU	872	AGCUCGGUGAUGUCGGAGA
AD-20678	965	361	CUCCGACAUCACCGAGCUG	873	CAGCUCGGUGAUGUCGGAG
AD-20679	966	362	UCCGACAUCACCGAGCUGG	874	CCAGCUCGGUGAUGUCGGGA
AD-20680	967	363	CCGACAUCACCGAGCUGGC	875	GCCAGCUCGGUGAUGUCGG
AD-20681	968	364	CGACAUCACCGAGCUGGCU	876	AGCCAGCUCGGUGAUGUCG
AD-20682	969	365	GACAUCACCGAGCUGGCUC	877	GAGCCAGCUCGGUGAUGUC
AD-20683	970	366	ACAUCACCGAGCUGGCUEC	878	GCAGCCAGCUCGGUGAUGU
AD-20684	971	367	CAUCACCGAGCUGGCUECU	879	AGGAGCCAGCUCGGUGAUG
AD-20685	972	368	AUCACCGAGCUGGCUECUG	880	CAGGAGCCAGCUCGGUGAU
AD-20686	973	369	UCACCGAGCUGGCUECUGC	881	GCAGGAGCCAGCUCGGUGA
AD-20687	974	370	CACCGAGCUGGCUECUGCC	882	GCCAGGAGCCAGCUCGGUG
AD-20688	975	371	ACCGAGCUGGCUECUGCCA	883	UGGCAGGAGCCAGCUCGGU
AD-20689	976	372	CCGAGCUGGCUECUGCCAAG	884	CUGGCAGGAGCCAGCUCGG
AD-20690	977	373	CGAGCUGGCUECUGCCAGC	885	GCUGGCAGGAGCCAGCUCG
AD-20691	978	374	GAGCUGGCUECUGCCAGCC	886	GGCUGGCAGGAGCCAGCUC
AD-20692	979	375	AGCUGGCUECUGCCAGCCC	887	GGGCUGGCAGGAGCCAGCU

[0647]

AD-20693	1011	376	GGCGGGAGCAUAGACGAGA	888	UCUCGUCUAUGCUCCCGCC
AD-20694	1012	377	GCGGGAGCAUAGACGAGAG	889	CUCUCGUCUAUGCUCCCGC
AD-20695	1013	378	CGGGAGCAUAGACGAGAGG	890	CCUCUCGUCUAUGCUCCCG
AD-20696	1014	379	GGGAGCAUAGACGAGAGGC	891	GCCUCUCGUCUAUGCUCCC
AD-20697	1015	380	GGAGCAUAGACGAGAGGCC	892	GGCCUCUCGUCUAUGCUC
AD-20698	1016	381	GAGCAUAGACGAGAGGCC	893	GGGCCUCUCGUCUAUGCUC
AD-20699	1048	382	CCCUGGUGCGUGUCAAGGA	894	UCCUUGACACGCACCAGG
AD-20700	1049	383	CCUGGUGCGUGUCAAGGAG	895	CUCCUUGACACGCACCAG
AD-20701	1050	384	CUGGUGCGUGUCAAGGAGG	896	CCUCCUUGACACGCACCAG
AD-20702	1051	385	UGGUGCGUGUCAAGGAGGA	897	UCCUCCUUGACACGCACCA
AD-20869	1052	386	GGUGCGUGUCAAGGAGGAG	898	CUCCUCCUUGACACGCACC
AD-20703	1053	387	GUGCGUGUCAAGGAGGAGC	899	GCUCCUCCUUGACACGCAC
AD-20704	1054	388	UGCUGUCAAGGAGGAGCC	900	GGCUCUCCUUGACACGCA
AD-20705	1055	389	GCGUGUCAAGGAGGAGCCC	901	GGGCUCCUCCUUGACACGC
R0079	1074	390	CCCAGCCCCGCCUCAGAGCC	902	GGCUCUGAGGCCGGCUGGG
R0080	1075	391	CCAGCCCCGCCUCAGAGCCC	903	GGGCUCCUGAGGCCGGCUGG
AD-20706	1329	392	CACUUGGAUGCUAUGGACU	904	AGUCCAUAAGCAUCCAAGUG
AD-20707	1330	393	ACUUGGAUGCUAUGGACUC	905	GAGUCCAUAAGCAUCCAAGU
AD-20709	1332	394	UUGGAUGCUAUGGACUCCA	906	UGGAGUCCAUAAGCAUCCA
AD-20710	1333	395	UGGAUGCUAUGGACUCCAA	907	UUGGAGUCCAUAAGCAUCCA
AD-20711	1334	396	GGAUGCUAUGGACUCCAAC	908	GUUGGAGUCCAUAAGCAUCC
AD-20712	1335	397	GAUGCUAUGGACUCCAACC	909	GGUUGGAGUCCAUAAGCAUC
AD-20713	1336	398	AUGCUAUGGACUCCAACCU	910	AGGUUGGAGUCCAUAAGCAU
AD-20714	1337	399	UGCUAUGGACUCCAACCUG	911	CAGGUUGGAGUCCAUAAGCA
AD-20715	1338	400	GCUAUGGACUCCAACCUGG	912	CCAGGUUGGAGUCCAUAAGC
AD-20716	1339	401	CUAUGGACUCCAACCUGGA	913	UCCAGGUUGGAGUCCAUAAG
AD-20717	1359	402	AACCUGCAGACCAUGCUGA	914	UCAGCAUGGUCUGCAGGUU
AD-20718	1360	403	ACCUGCAGACCAUGCUGAG	915	CUCAGCAUGGUCUGCAGGU
AD-20719	1361	404	CCUGCAGACCAUGCUGAGC	916	GCUCAGCAUGGUCUGCAGG
AD-20720	1362	405	CUGCAGACCAUGCUGAGCA	917	UGCUCAGCAUGGUCUGCAG
AD-20721	1363	406	UGCAGACCAUGCUGAGCAG	918	CUGCUCAGCAUGGUCUGCA
AD-20722	1364	407	GCAGACCAUGCUGAGCAGC	919	GCUGCUCAGCAUGGUCUGC
AD-20723	1365	408	CAGACCAUGCUGAGCAGCC	920	GGCUGCUCAGCAUGGUCUG
AD-20724	1366	409	AGACCAUGCUGAGCAGCCA	921	UGGCUGCUCAGCAUGGUCU
AD-20725	1367	410	GACCAUGCUGAGCAGCCAC	922	GUGGCUGCUCAGCAUGGUC
AD-20726	1368	411	ACCAUGCUGAGCAGCCACG	923	CGUGGCUGCUCAGCAUGGU
AD-20727	1369	412	CCAUGCUGAGCAGCCACGG	924	CCGUGGCUGCUCAGCAUGG
AD-20728	1370	413	CAUGCUGAGCAGCCACGGC	925	GCCGUGGCUGCUCAGCAUG
AD-20729	1371	414	AUGCUGAGCAGCCACGGCU	926	AGCCGUGGCUGCUCAGCAU
AD-20730	1372	415	UGCUGAGCAGCCACGGCUU	927	AAGCCGUGGCUGCUCAGCA
AD-20731	1373	416	GCUGAGCAGCCACGGCUUC	928	GAAGCCGUGGCUGCUCAGC
AD-20732	1374	417	CUGAGCAGCCACGGCUUCA	929	UGAAGCCGUGGCUGCUCAG
AD-20733	1375	418	UGAGCAGCCACGGCUUCAG	930	CUGAAGCCGUGGCUGCUCA

[0648]

R0081	1376	419	GAGCAGCCACGGCUUCAGC	931	GCUGAAGCCGUGGCUGCUC
R0082	1377	420	AGCAGCCACGGCUUCAGCG	932	CGCUGAAGCCGUGGCUGCU
R0083	1378	421	GCAGCCACGGCUUCAGCGU	933	ACGCUGAAGCCGUGGCUGC
AD-20734	1379	422	CAGCCACGGCUUCAGCGUG	934	CACGCUGAAGCCGUGGCUG
AD-20735	1380	423	AGCCACGGCUUCAGCGUGG	935	CCACGCUGAAGCCGUGGCU
AD-20736	1381	424	GCCACGGCUUCAGCGUGGA	936	UCCACGCUGAAGCCGUGGC
AD-20737	1382	425	CCACGGCUUCAGCGUGGAC	937	GUCCACGCUGAAGCCGUGG
AD-20738	1383	426	CACGGCUUCAGCGUGGACA	938	UGUCCACGCUGAAGCCGUG
AD-20739	1384	427	ACGGCUUCAGCGUGGACAC	939	GUGUCCACGCUGAAGCCGU
AD-20740	1385	428	CGGCUUCAGCGUGGACACC	940	GGUGUCCACGCUGAAGCCG
AD-20741	1386	429	GGCUUCAGCGUGGACACCA	941	UGGUGUCCACGCUGAAGCC
AD-20742	1387	430	GCUCAGCGUGGACACCAG	942	CUGGUGUCCACGCUGAAGC
AD-20743	1407	431	GCCCUGCUGGACCUGUUCA	943	UGAACAGGUCCAGCAGGGC
AD-20744	1408	432	CCCUGCUGGACCUGUUCAG	944	CUGAACAGGUCCAGCAGGG
AD-20745	1409	433	CCUGCUGGACCUGUUCAGC	945	GCUGAACAGGUCCAGCAGG
AD-20746	1410	434	CUGCUGGACCUGUUCAGCC	946	GGCUGAACAGGUCCAGCAG
AD-20747	1411	435	UGCUGGACCUGUUCAGCCC	947	GGGCUGAACAGGUCCAGCA
AD-20748	1428	436	CCCUCGGUGACCUGUCCCG	948	CGGGCACGGUCACCGAGGG
AD-20749	1429	437	CCUCGGUGACCUGUCCCGA	949	UCGGGCACGGUCACCGAGG
AD-20750	1430	438	CUCGGUGACCUGUCCCGAC	950	GUCGGGCACGGUCACCGAG
AD-20751	1431	439	UCGGUGACCUGUCCCGACA	951	UGUCGGGCACGGUCACCGA
AD-20752	1432	440	CGGUGACCUGUCCCGACAU	952	AUGUCGGGCACGGUCACCG
AD-20753	1433	441	GGUGACCUGUCCCGACAU	953	CAUGUCGGGCACGGUCACC
AD-20754	1434	442	GUGACCUGUCCCGACAUGA	954	UCAUGUCGGGCACGGUCAC
AD-20755	1435	443	UGACCUGUCCCGACAUGAG	955	CUCAUGUCGGGCACGGUCA
AD-20756	1436	444	GACCUGUCCCGACAUGAGC	956	GCUCAUGUCGGGCACGGUC
AD-20757	1437	445	ACCGUGCCCGACAUGAGCC	957	GGCUCAUGUCGGGCACGGU
AD-20758	1438	446	CCGUGCCCGACAUGAGCCU	958	AGGCUCAUGUCGGGCACGG
AD-20759	1439	447	CGUGCCCGACAUGAGCCUG	959	CAGGCUCAUGUCGGGCACG
AD-20760	1440	448	GUGCCCGACAUGAGCCUGC	960	GCAGGCUCAUGUCGGGCAC
AD-20761	1441	449	UGCCCGACAUGAGCCUGCC	961	GGCAGGCUCAUGUCGGGCA
AD-20762	1442	450	GCCCGACAUGAGCCUGCCU	962	AGGCAGGCUCAUGUCGGGC
AD-20763	1443	451	CCCGACAUGAGCCUGCCUG	963	CAGGCAGGCUCAUGUCGGG
AD-20764	1444	452	CCGACAUGAGCCUGCCUGA	964	UCAGGCAGGCUCAUGUCGG
AD-20765	1445	453	CGACAUGAGCCUGCCUGAC	965	GUCAGGCAGGCUCAUGUCG
AD-20766	1446	454	GACAUGAGCCUGCCUGACC	966	GGUCAGGCAGGCUCAUGUC
AD-20767	1447	455	ACAUGAGCCUGCCUGACCU	967	AGGUCAGGCAGGCUCAUGU
AD-20768	1448	456	CAUGAGCCUGCCUGACCUU	968	AAGGUCAGGCAGGCUCAUG
AD-20769	1449	457	AUGAGCCUGCCUGACCUUG	969	CAAGGUCAGGCAGGCUCAU
AD-20770	1450	458	UGAGCCUGCCUGACCUUGA	970	UCAAGGUCAGGCAGGCUCA
AD-20771	1451	459	GAGCCUGCCUGACCUUGAC	971	GUCAAGGUCAGGCAGGCUC
AD-20772	1452	460	AGCCUGCCUGACCUUGACA	972	UGUCAAGGUCAGGCAGGCU
AD-20773	1453	461	GCCUGCCUGACCUUGACAG	973	CUGUCAAGGUCAGGCAGGC

[0649]

AD-20774	1454	462	CCUGCCUGACCUUGACAGC	974	GCUGUCAAGGUCAGGCAGG
AD-20775	1455	463	CUGCCUGACCUUGACAGCA	975	UGCUGUCAAGGUCAGGCAG
AD-20776	1456	464	UGCCUGACCUUGACAGCAG	976	CUGCUGUCAAGGUCAGGCA
AD-20777	1457	465	GCCUGACCUUGACAGCAGC	977	GCUGCUGUCAAGGUCAGGC
AD-20778	1458	466	CCUGACCUUGACAGCAGCC	978	GGCUGCUGUCAAGGUCAGG
AD-20779	1459	467	CUGACCUUGACAGCAGCCU	979	AGGCUGCUGUCAAGGUCAG
AD-20780	1460	468	UGACCUUGACAGCAGCCUG	980	CAGGCUGCUGUCAAGGUCA
AD-20781	1461	469	GACCUUGACAGCAGCCUGG	981	CCAGGCUGCUGUCAAGGUC
AD-20782	1462	470	ACCUUGACAGCAGCCUGGC	982	GCCAGGCUGCUGUCAAGGU
AD-20783	1482	471	AGUAUCCAAGAGCUCCUGU	983	ACAGGAGCUCUUGGAUACU
AD-20784	1483	472	GUAUCCAAGAGCUCCUGUC	984	GACAGGAGCUCUUGGAUAC
AD-20785	1484	473	UAUCCAAGAGCUCCUGUCU	985	AGACAGGAGCUCUUGGAUA
AD-20786	1485	474	AUCCAAGAGCUCCUGUCUC	986	GAGACAGGAGCUCUUGGAU
AD-20787	1486	475	UCCAAGAGCUCCUGUCUCC	987	GGAGACAGGAGCUCUUGGA
AD-20788	1487	476	CCAAGAGCUCCUGUCUCCC	988	GGGAGACAGGAGCUCUUGG
R0084	1533	477	GAGAACAGCAGCCCGGAUU	989	AAUCCGGGCUGCUGUUCUC
R0085	1534	478	AGAACAGCAGCCCGGAUUC	990	GAAUCCGGGCUGCUGUUCU
R0086	1535	479	GAACAGCAGCCCGGAUUCA	991	UGAAUCCGGGCUGCUGUUC
R0087	1536	480	AACAGCAGCCCGGAUUCAG	992	CUGAAUCCGGGCUGCUGUU
R0088	1537	481	ACAGCAGCCCGGAUUCAGG	993	CCUGAAUCCGGGCUGCUGU
R0089	1538	482	CAGCAGCCCGGAUUCAGGG	994	CCCUGAAUCCGGGCUGCUG
R0090	1539	483	AGCAGCCCGGAUUCAGGGA	995	UCCUGAAUCCGGGCUGCUG
R0091	1540	484	GCAGCCCGGAUUCAGGGAA	996	UUCCUGAAUCCGGGCUGC
R0092	1541	485	CAGCCCGGAUUCAGGGAAAG	997	CUUCCUGAAUCCGGGCUG
R0093	1542	486	AGCCCGGAUUCAGGGAAAGC	998	GCUUCCUGAAUCCGGGCUC
R0094	1543	487	GCCCGGAUUCAGGGAAAGCA	999	UGCUUCCUGAAUCCGGGC
R0095	1544	488	CCCGGAUUCAGGGAAAGCAG	1000	CUGCUUCCUGAAUCCGGG
R0096	1545	489	CCGGAUUCAGGGAAAGCAGC	1001	GCUGCUUCCUGAAUCCGG
R0097	1546	490	CGGAUUCAGGGAAAGCAGCU	1002	AGCUGCUUCCUGAAUCCG
AD-20789	1547	491	GGAUUCAGGGAAAGCAGCUG	1003	CAGCUGCUUCCUGAAUCC
AD-20790	1548	492	GAUUCAGGGAAAGCAGCUGG	1004	CCAGCUGCUUCCUGAAUCC
AD-20791	1549	493	AUUCAGGGAAAGCAGCUGGU	1005	ACCAGCUGCUUCCUGAAU
AD-20792	1602	494	CCCGGCUCCGUGGACACCG	1006	CGGUGUCCACGGAGCCGGG
AD-20793	1603	495	CCGGCUCCGUGGACACCGG	1007	CCGGUGUCCACGGAGCCGG
AD-20794	1604	496	CGGCUCCGUGGACACCGGG	1008	CCCGGUGUCCACGGAGCCG
AD-20795	1605	497	GGCUCCGUGGACACCGGGA	1009	UCCCGGUGUCCACGGAGCC
AD-20796	1606	498	GCUCGUGGACACCGGGAG	1010	CUCCCGGUGUCCACGGAGC
AD-20797	1607	499	CUCCGUGGACACCGGGAGC	1011	GCUCGUGUCCACGGAGG
AD-20871	1608	500	UCCGUGGACACCGGGAGCA	1012	UGCUCGUGUCCACGGGA
AD-20872	1633	501	UGCCGGUGCUGUUUGAGCU	1013	AGCUCAAACAGCACCGGCA
AD-20797	1634	502	GCCGGUGCUGUUUGAGCUG	1014	CAGCUCAAACAGCACCGGC
AD-20798	1635	503	CCGGUGCUGUUUGAGCUGG	1015	CCAGCUCAAACAGCACCGG
AD-20799	1636	504	CGGUGCUGUUUGAGCUGGG	1016	CCCAGCUCAAACAGCACCG

[0650]

AD-20873	1698	505	CCCACCAUCUCCUGCUGA	1017	UCAGCAGGGAGAUGGUGGG
AD-20800	1699	506	CCACCAUCUCCUGCUGAC	1018	GUCAGCAGGGAGAUGGUGG
AD-20801	1700	507	CACCAUCUCCUGCUGACA	1019	UGUCAGCAGGGAGAUGGUG
R0098	1725	508	GAGCCUCCCAAAGCCAAGG	1020	CCUUGGCUUUGGGAGGCUC
R0099	1726	509	AGCCUCCCAAAGCCAAGGA	1021	UCCUUGGCUUUGGGAGGCU
R0100	1727	510	GCCUCCCAAAGCCAAGGAC	1022	GUCCUUGGCUUUGGGAGGC
R0101	1728	511	CCUCCCAAAGCCAAGGACC	1023	GGUCCUUGGCUUUGGGAGG
R0102	1729	512	CUCCCAAAGCCAAGGACCC	1024	GGGUCCUUGGCUUUGGGAG
AD-20278		2053	GCAGGUUGUUAUAGUCAG	2064	CUGACUAUGAACAACCUGC
AD-20279		2054	CAGGUUGUUAUAGUCAGA	2065	UCUGACUAUGAACAACCUG
AD-20280		2055	AGGUUGUUAUAGUCAGAA	2066	UUCUGACUAUGAACAACCU
AD-20281		2056	GCCCAAGUACUUAAGCAC	2067	GUGCUUGAAGUACUUGGGC
AD-20282		2057	CCCAAGUACUUAAGCACA	2068	UGUGCUUGAAGUACUUGGG
AD-20283		2058	CCAAGUACUUAAGCACAA	2069	UUGUGCUUGAAGUACUUGG
AD-20377		2059	CAACAACAUGGCCAGCUUC	2070	GAAGCUGGCCAUGUUGUUG
AD-20570		2060	GUUCCUGAUCUCACUGGUG	2071	CACCAGUGAGAUCAGGAAC
AD-20580		2061	UCACUGGUGCAGUCAAAACC	2072	GGUUGACUGCACCAGUGA
AD-20597		2062	UUGGUCAGGAAGGCCGGGA	2073	UCCCGGCCUUCUGACCAA
AD-20598		2063	CCCGGCCUUCUGACCAAG	2074	CUUGGUCAGGAAGGCCGGG

[0651] 本领域技术人员可容易地构想对表 1 中序列的修饰。这些序列的实例和非限制性的修饰被构想。这些列于表 2 和 3 中。还考虑了另外的修饰。

[0652] 对于表 2 和 3 中列出的经修饰的序列而言，在预计对内切核酸酶敏感的位点放置了一些修饰。设计了一些修饰，以消除对 siRNA 的免疫应答同时保持活性。通常，正义链被重度修饰，反义链被轻度修饰。一些修饰是为超过一种目的而做出的。表 2 列出了用这些经修饰的序列制备的 RNAi 活性剂。

[0653] 筛选之后，产生来自食蟹猴的全长 HSF1 基因序列（见上文），并用其评估人/食蟹猴 19 体序列的身份。在针对在 WI38 和 HeLa 细胞中的单剂量效力进行筛选的 406 个 19 体中，375 个是人和食蟹猴之间的完美匹配（例如，零错配）。

[0654] 表 2 HSF1 RNAi 活性剂（具有经修饰的序列）

[0655]

双链体名称	位置	SEQ ID NO	正义 5' -3' 经修饰	SEQ ID NO	反义 5' -3' 经修饰
AD-20594	209	1033	cAAcGucccGGccuuccuGdTdT	1545	cAGGAAGGCCGGGACGUUGdTdT
AD-20595	210	1034	UcAGGAAGGCCGGGACGUdTdT	1546	AAcGucccGGccuuccuGAdTdT
AD-20596	211	1035	AcGucccGGccuuccuGAcdTdT	1547	GUcAGGAAGGCCGGGACGUdTdT
AD-20285	212	1036	cGucccGGccuuccuGAccdTdT	1548	GGUcAGGAAGGCCGGGACGdTdT
AD-20286	213	1037	GucccGGccuuccuGAccAdTdT	1549	UGGUcAGGAAGGCCGGGACdTdT

[0656]

AD-20287	216	1038	ccGGccuuccuGAccAAGcdTdT	1550	GCUUGGUcAGGAAGGCCGdTdT
AD-20288	217	1039	cGGccuuccuGAccAAGcdTdT	1551	AGCUUGGUcAGGAAGGCCGdTdT
AD-20289	218	1040	GGccuuccuGAccAAGcuGdTdT	1552	cAGCUUGGUcAGGAAGGCCdTdT
AD-20290	219	1041	GccuuccuGAccAAGcuGdTdT	1553	AcAGCUUGGUcAGGAAGGCCdTdT
AD-20291	220	1042	ccuuccuGAccAAGcuGdTdT	1554	cAcAGCUUGGUcAGGAAGGdTdT
AD-20292	221	1043	cuuccuGAccAAGcuGdTdT	1555	CcAcAGCUUGGUcAGGAAGdTdT
AD-20293	222	1044	uuccuGAccAAGcuGdTdT	1556	UCcAcAGCUUGGUcAGGAAdTdT
AD-20294	223	1045	uccuGAccAAGcuGdTdT	1557	GUCcAcAGCUUGGUcAGGAdTdT
AD-20295	224	1046	ccuGAccAAGcuGdTdT	1558	GGUCcAcAGCUUGGUcAGGdTdT
AD-20296	225	1047	cuGAccAAGcuGdTdT	1559	GGGUCcAcAGCUUGGUcAGdTdT
AD-20297	226	1048	uGAccAAGcuGdTdT	1560	AGGGUCcAcAGCUUGGUcAdTdT
AD-20298	227	1049	GAccAAGcuGdTdT	1561	GAGGGUCcAcAGCUUGGUcTdT
AD-20299	228	1050	AccAAGcuGdTdT	1562	CGAGGGUCcAcAGCUUGGUdTdT
AD-20300	229	1051	ccAAGcuGdTdT	1563	ACGAGGGUCcAcAGCUUGGdTdT
AD-20301	230	1052	cAAGcuGdTdT	1564	cACGAGGGUCcAcAGCUUGdTdT
AD-20302	231	1053	AAGcuGdTdT	1565	UcACGAGGGUCcAcAGCUdTdT
AD-20303	232	1054	AGcuGdTdT	1566	CUcACGAGGGUCcAcAGCUdTdT
AD-20304	233	1055	GcuGdTdT	1567	GCUCACGAGGGUCcAcAGCdTdT
AD-20305	234	1056	cuGdTdT	1568	CGCUCACGAGGGUCcAcAGdTdT
AD-20306	235	1057	uGdTdT	1569	UCGCUcACGAGGGUCcAcAdTdT
AD-20307	236	1058	GuGdTdT	1570	GUCGCUcACGAGGGUCcAcTdT
AD-20308	237	1059	uGGdTdT	1571	GGUCGCUcACGAGGGUCcAdTdT
AD-20309	238	1060	GGdTdT	1572	GGGUCGCUcACGAGGGUCCdTdT
AD-20310	239	1061	GAdTdT	1573	CGGGUCGCUcACGAGGGUCdTdT
AD-20311	240	1062	AcccucGuGAGcGAdTdT	1574	CCGGGUCGCUcACGAGGGUdTdT
AD-20312	241	1063	cccucGuGAGcGAdTdT	1575	UCCGGGUCGCUcACGAGGGdTdT
AD-20313	242	1064	ccucGuGAGcGAdTdT	1576	GUCGGGUCGCUcACGAGGdTdT
AD-20314	243	1065	cucGuGAGcGAdTdT	1577	UGUCCGGGUCGCUcACGAGdTdT
AD-20315	244	1066	ucGuGAGcGAdTdT	1578	GUGUCCGGGUCGCUcACGAdTdT
AD-20316	245	1067	cGuGAGcGAdTdT	1579	GGUGUCCGGGUCGCUcACGdTdT
AD-20317	246	1068	GuGAGcGAdTdT	1580	CGGUGUCCGGGUCGCUcAcAdTdT
AD-20318	247	1069	uGAGcGAdTdT	1581	UCGGUGUCCGGGUCGCUcAdTdT
AD-20319	270	1073	cucAucGuGAGcccGAdTdT	1585	UCGGGCUcAGcAGAUGAGdTdT
AD-20320	271	1074	ucAucGuGAGcccGAdTdT	1586	CUCGGGCUcAGcAGAUGAdTdT
AD-20344	306	1075	GuGuucGAccAGGGccAGudTdT	1587	ACUGGCCUUGGUCGAACAdTdT
AD-20345	307	1076	uGuucGAccAGGGccAGudTdT	1588	AACUGGCCUUGGUCGAAdTdT
AD-20346	309	1078	uucGAccAGGGccAGuuGdTdT	1590	cAAACUGGCCUUGGUCGAAdTdT
AD-20347	310	1079	ucGAccAGGGccAGuuGdTdT	1591	GcAAACUGGCCUUGGUCGAdTdT
AD-20348	311	1080	cGAccAGGGccAGuuGdTdT	1592	GGcAAACUGGCCUUGGUCGdTdT
AD-20349	312	1081	GAccAGGGccAGuuGdTdT	1593	UGGcAAACUGGCCUUGGUCdTdT
AD-20350	313	1082	AccAGGGccAGuuGdTdT	1594	UUGGcAAACUGGCCUUGGdTdT
AD-20351	314	1083	ccAGGGccAGuuGdTdT	1595	CUUGGcAAACUGGCCUUGGdTdT
AD-20352	315	1084	cAGGGccAGuuGdTdT	1596	CCUUGGcAAACUGGCCUUGdTdT

[0657]

AD-20353	316	1085	AGGGccAGuuuGccAAGGAdTdT	1597	UCCUUGGcAAACUGGCCcTdTdT
AD-20354	317	1086	GGGccAGuuuGccAAGGAGdTdT	1598	CUCCUUGGcAAACUGGCCcTdTdT
AD-20355	318	1087	GGccAGuuuGccAAGGAGdTdT	1599	CCUCCUUGGcAAACUGGCCcTdTdT
AD-20356	319	1088	GccAGuuuGccAAGGAGGdTdT	1600	ACCUCUUGGcAAACUGGCCcTdTdT
AD-20357	320	1089	ccAGuuuGccAAGGAGGdTdT	1601	cACCUCUUGGcAAACUGGdTdT
AD-20358	321	1090	cAGuuuGccAAGGAGGdTdT	1602	GcACCUCUUGGcAAACUGdTTdT
AD-20359	322	1091	AGuuuGccAAGGAGGdTTdT	1603	AGcACCUCUUGGcAAACUdTTdT
AD-20360	323	1092	GuuuGccAAGGAGGdTTdT	1604	cAGcACCUCUUGGcAAACdTTdT
AD-20361	324	1093	uuuGccAAGGAGGdTTdT	1605	GcAGcACCUCUUGGcAAAdTdT
AD-20362	325	1094	uuGccAAGGAGGdTTdT	1606	GGcAGcACCUCUUGGcAAdTTdT
AD-20363	326	1095	uGccAAGGAGGdTTdT	1607	GGGcAGcACCUCUUGGcAdTdT
AD-20364	327	1096	GccAAGGAGGdTTdT	1608	UGGGcAGcACCUCUUGGcTdTdT
AD-20365	328	1097	ccAAGGAGGdTTdT	1609	UUGGGcAGcACCUCUUGGdTTdT
AD-20366	329	1098	cAAGGAGGdTTdT	1610	CUUGGGcAGcACCUCUUGdTTdT
AD-20367	330	1099	AAGGAGGdTTdT	1611	ACUUGGGcAGcACCUCUUGdTTdT
AD-20368	331	1100	AGGAGGdTTdT	1612	uACUUGGGcAGcACCUCUdTTdT
AD-20369	351	1101	uucAAGcAcAAcAAcAuGGdTdT	1613	CcAUGUUGUUGUGCUUGAdTdT
AD-20370	352	1102	ucAAGcAcAAcAAcAuGGdTTdT	1614	GCcAUGUUGUUGUGCUUGAdTdT
AD-20371	353	1103	cAAGcAcAAcAAcAuGGcTdTdT	1615	GGCcAUGUUGUUGUGCUUGdTTdT
AD-20372	354	1104	AAGcAcAAcAAcAuGGcAdTdT	1616	UGGCcAUGUUGUUGUGCUdTTdT
AD-20373	355	1105	AGcAcAAcAAcAuGGcAGdTTdT	1617	CUGGCcAUGUUGUUGUGCUdTTdT
AD-20374	356	1106	GcAcAAcAAcAuGGcAGdTTdT	1618	GCUGGCcAUGUUGUUGUGCdTTdT
AD-20375	357	1107	cAcAAcAAcAuGGcAGcTdTdT	1619	AGCUGGCcAUGUUGUUGUGdTTdT
AD-20376	358	1108	AcAAcAAcAuGGcAGcTdTdT	1620	AAGCUGGCcAUGUUGUUGdTTdT
AD-20378	360	1109	AAcAAcAuGGcAGcTdTdT	1621	CGAAGCUGCCcAUGUUGUdTTdT
AD-20379	361	1110	AcAAcAuGGcAGcTdTdT	1622	ACGAAGCUGCCcAUGUUGdTTdT
AD-20380	362	1111	cAAcAuGGcAGcTdTdT	1623	cACGAAGCUGCCcAUGUUGdTTdT
AD-20381	363	1112	AAcAuGGcAGcTdTdT	1624	GcACGAAGCUGCCcAUGUdTTdT
AD-20382	364	1113	AcAuGGcAGcTdTdT	1625	CGcACGAAGCUGCCcAUGdTTdT
AD-20383	365	1114	cAuGGcAGcTdTdT	1626	CCGcACGAAGCUGCCcAUGdTTdT
AD-20384	366	1115	AuGGcAGcTdTdT	1627	GCCGcACGAAGCUGCCcAUdTTdT
AD-20385	367	1116	uGGcAGcTdTdT	1628	UGCCGcACGAAGCUGCCcAdTdT
AD-20386	436	1117	uGGcAAGccAGAGAGAdTdT	1629	UCUCUCUCUGGCUGACcAdTdT
AD-20387	489	1139	GGccAGGAGcAGcuccuuGdTdT	1651	cAAGGAGCUGCUCUGGCCdTdT
AD-20388	490	1140	GccAGGAGcAGcuccuuGAdTdT	1652	UcAAGGAGCUGCUCUGGCdTTdT
AD-20389	491	1141	ccAGGAGcAGcuccuuGAGdTTdT	1653	CUcAAGGAGCUGCUCUGGdTTdT
AD-20390	492	1142	cAGGAGcAGcuccuuGAGAdTdT	1654	UCUcAAGGAGCUGCUCUGdTTdT
AD-20391	493	1143	AGGAGcAGcuccuuGAGAdTdT	1655	UUCUcAAGGAGCUGCUCUdTTdT
AD-20392	494	1144	GGAGcAGcuccuuGAGAcTdTdT	1656	GUUCUcAAGGAGCUGCUCdTTdT
AD-20393	495	1145	GAGcAGcuccuuGAGAcAdTdT	1657	UGUUCUcAAGGAGCUGCUCdTTdT
AD-20394	496	1146	AGcAGcuccuuGAGAcAdTdT	1658	AUGUUCUcAAGGAGCUGCUCdTTdT
AD-20395	497	1147	GcAGcuccuuGAGAcAdTdT	1659	GAUGUUCUcAAGGAGCUGCdTTdT
AD-20396	498	1148	cAGcuccuuGAGAcAdTdT	1660	UGAUGUUCUcAAGGAGCUGdTTdT

[0658]

AD-20397	499	1149	AGuccuuGAGAAcAucAAdTdT	1661	UUGAUGUUCUcAAGGAGCudTdT
AD-20398	500	1150	GuccuuGAGAAcAucAAGdTdT	1662	CUUGAUGUUCUcAAGGAGCdTdT
AD-20399	501	1151	cuccuuGAGAAcAucAAGAdTdT	1663	UCUUGAUGUUCUcAAGGAGdTdT
AD-20400	502	1152	uccuuGAGAAcAucAAGAGdTdT	1664	CUCUUGAUGUUCUcAAGGAdTdT
AD-20401	503	1153	ccuuGAGAAcAucAAGAGGdTdT	1665	CCUCUUGAUGUUCUcAAGGdTdT
AD-20402	504	1154	cuuGAGAAcAucAAGAGGAdTdT	1666	UCCUCUUGAUGUUCUcAAGdTdT
AD-20403	505	1155	uuGAGAAcAucAAGAGGAAdTdT	1667	UCCUCUUGAUGUUCUcAAdTdT
AD-20404	506	1156	uGAGAAcAucAAGAGGAAAdTdT	1668	UUUCCUCUUGAUGUUCUcAdTdT
AD-20405	509	1159	GAAcAucAAGAGGAAAGuGdTdT	1671	cACUUCCUCUUGAUGUUCdTdT
AD-20406	510	1160	AAcAucAAGAGGAAAGuGAdTdT	1672	UcACUUCCUCUUGAUGUUDTdT
AD-20407	511	1161	AcAucAAGAGGAAAGuGAcdTdT	1673	GUcACUUCCUCUUGAUGUDTdT
AD-20408	512	1162	cAucAAGAGGAAAGuGAcdTdT	1674	GGUcACUUCCUCUUGAUGdTdT
AD-20409	513	1163	AucAAGAGGAAAGuGAcdTdT	1675	UGGUcACUUCCUCUUGAUdTdT
AD-20410	514	1164	ucAAGAGGAAAGuGAcdTdT	1676	CUGGUcACUUCCUCUUGAdTdT
AD-20411	515	1165	cAAGAGGAAAGuGAcdTdT	1677	ACUGGUcACUUCCUCUUGdTdT
AD-20412	516	1166	AAGAGGAAAGuGAcdTdT	1678	cACUGGUcACUUCCUCUUDTdT
AD-20413	517	2046	AGAGGAAAGuGAcdTdT	2047	AcACUGGUcACUUCCUCUdTdT
AD-20414	518	1167	GAGGAAAGuGAcdTdT	1679	cAcACUGGUcACUUCCUCdTdT
AD-20415	519	1168	AGGAAAGuGAcdTdT	1680	AcAcACUGGUcACUUCCUCdTdT
AD-20416	520	1169	GGAAAGuGAcdTdT	1681	GAcAcACUGGUcACUUCCdTdT
AD-20417	521	1170	GAAAGuGAcdTdT	1682	GGAcAcACUGGUcACUUCCdTdT
AD-20418	522	1171	AAAGuGAcdTdT	1683	UGGAcAcACUGGUcACUUdTdT
AD-20419	523	1172	AAGuGAcdTdT	1684	GUGGAcAcACUGGUcACUdTdT
AD-20420	524	1173	AGuGAcdTdT	1685	GGUGGAcAcACUGGUcACUdTdT
AD-20421	525	1174	GuGAcdTdT	1686	GGUGGAcAcACUGGUcACdTdT
AD-20422	526	1175	uGAcdTdT	1687	AGGGUGGAcAcACUGGUcAdTdT
AD-20423	527	1176	GAcdTdT	1688	cAGGGUGGAcAcACUGGUcdTdT
AD-20424	528	1177	AccAGuGuGuccAccuGAdTdT	1689	UcAGGGUGGAcAcACUGGUdTdT
AD-20425	529	1178	ccAGuGuGuccAcccuGAAdTdT	1690	UUcAGGGUGGAcAcACUGGdTdT
AD-20426	530	1179	cAGuGuGuccAcccuGAAGdTdT	1691	CUUcAGGGUGGAcAcACUGdTdT
AD-20427	531	1180	AGuGuGuccAcccuGAAGAdTdT	1692	UCUUcAGGGUGGAcAcACUdTdT
AD-20428	532	1181	GuGuGuccAcccuGAAGAGdTdT	1693	CUCUUcAGGGUGGAcAcACdTdT
AD-20429	533	1182	uGuGuccAcccuGAAGAGudTdT	1694	ACUCUUcAGGGUGGAcAcAdTdT
AD-20430	534	1183	GuGuccAcccuGAAGAGuGdTdT	1695	cACUCUUcAGGGUGGAcAcdTdT
AD-20431	535	1184	uGuccAcccuGAAGAGuGAdTdT	1696	UcACUCUUcAGGGUGGAcAdTdT
AD-20432	536	1185	GuccAcccuGAAGAGuGAAdTdT	1697	UUcACUCUUcAGGGUGGAcdTdT
AD-20433	537	1186	uccAcccuGAAGAGuGAAGdTdT	1698	CUUcACUCUUcAGGGUGGAdTdT
AD-20434	538	1187	ccAcccuGAAGAGuGAAGAdTdT	1699	UCUUcACUCUUcAGGGUGGdTdT
AD-20435	539	1188	cAcccuGAAGAGuGAAGAcdTdT	1700	GUCUUcACUCUUcAGGGUGdTdT
AD-20436	540	1189	AcccuGAAGAGuGAAGAcAdTdT	1701	UGUCUUcACUCUUcAGGGUdTdT
AD-20437	541	1190	ccuGAAGAGuGAAGAcAdTdT	1702	AUGUCUUcACUCUUcAGGGdTdT
AD-20438	542	1191	ccuGAAGAGuGAAGAcAdTdT	1703	uAUGUCUUcACUCUUcAGGdTdT
AD-20439	543	1192	cuGAAGAGuGAAGAcAdTdT	1704	UuAUGUCUUcACUCUUcAGdTdT

[0659]

AD-20487	544	1193	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAdTdT	1705	UUuAUGUCUUCACUCUUCAdTdT
AD-20488	545	1194	GAAGAGuGAAGAcAuAAAGdTdT	1706	CUUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20489	546	1195	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAdTdT	1707	UCUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20490	547	1196	ACAGuGAAGAcAuAAAGAdTdT	1708	AUCUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20491	548	1197	GAGuGAAGAcAuAAAGAdTdT	1709	GAUCUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20492	549	1198	AGuGAAGAcAuAAAGAdTdT	1710	GGAUCUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20493	550	1199	GuGAAGAcAuAAAGAdTdT	1711	CGGAUCUuAUGUCUUCACUCUUCdTdT
AD-20494	579	1200	GucAccAAGGcuGcuGAcGGdTdT	1712	CCGUcAGcAGCUUGGUGAdTdT
AD-20495	580	1201	ucAccAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1713	UCCGUcAGcAGCUUGGUGAdTdT
AD-20496	581	1202	cAccAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1714	GUCCGUcAGcAGCUUGGUGdTdT
AD-20497	582	1203	AccAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1715	CGUCCGUcAGcAGCUUGGUGdTdT
AD-20498	583	1204	ccAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1716	ACGUCCGUcAGcAGCUUGGdTdT
AD-20499	584	1205	cAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1717	cACGUCCGUcAGcAGCUUGdTdT
AD-20500	585	1206	AAAGGcuGcuGAcGGAdTdT	1718	GcACGUCCGUcAGcAGCUUGdTdT
AD-20501	586	1207	AGGcuGcuGAcGGAdTdT	1719	UGcACGUCCGUcAGcAGCUdTdT
AD-20502	587	1208	GcuGcuGAcGGAdTdT	1720	CUGcACGUCCGUcAGcAGCdTdT
AD-20503	588	1209	cuGcuGAcGGAdTdT	1721	GCUGcACGUCCGUcAGcAGdTdT
AD-20504	589	1210	uGcuGAcGGAdTdT	1722	AGCUGcACGUCCGUcAGcAdTdT
AD-20505	590	1211	GcuGAcGGAdTdT	1723	cAGCUGcACGUCCGUcAGCdTdT
AD-20506	591	1212	cuGAcGGAdTdT	1724	UcAGCUGcACGUCCGUcAGdTdT
AD-20507	592	1213	uGAcGGAdTdT	1725	AUcAGCUGcACGUCCGUcAdTdT
AD-20508	593	1214	GAcGGAdTdT	1726	cAUcAGCUGcACGUCCGUcAdTdT
AD-20509	594	1215	AcGGAdTdT	1727	UcAUcAGCUGcACGUCCGUdTdT
AD-20510	595	1216	cGGAdTdT	1728	UUcAUcAGCUGcACGUCCGUdTdT
AD-20511	596	1217	GGAdTdT	1729	CUUcAUcAGCUGcACGUCCdTdT
AD-20512	597	1218	GAcGuGcAGGcuGAuGAAGdTdT	1730	CCUUCcAUcAGCUGcACGUCCdTdT
AD-20513	598	1219	AcGuGcAGGcuGAuGAAGGdTdT	1731	CCCUUCcAUcAGCUGcACGUdTdT
AD-20514	660	1220	GAGAAuGAGGcucuGuGGdTdT	1732	GCcAcAGAGCCUcAUUCUcAdTdT
AD-20515	661	1221	AGAAuGAGGcucuGuGGdTdT	1733	CGCcAcAGAGCCUcAUUCUdTdT
AD-20516	662	1222	GAAuGAGGcucuGuGGdTdT	1734	CCGCcAcAGAGCCUcAUUCdTdT
AD-20517	663	1223	AAuGAGGcucuGuGGdTdT	1735	CCCGCcAcAGAGCCUcAUUdTdT
AD-20518	664	1224	AuGAGGcucuGuGGdTdT	1736	UCCCGCcAcAGAGCCUcAUdTdT
AD-20519	665	1225	uGAGGcucuGuGGdTdT	1737	CUCCCGCcAcAGAGCCUcAdTdT
AD-20520	666	1226	GAGGcucuGuGGdTdT	1738	CCUCCCGCcAcAGAGCCUcAdTdT
AD-20521	667	1227	AGGcucuGuGGdTdT	1739	ACCUCcCGCcAcAGAGCCUdTdT
AD-20522	668	1228	GGcucuGuGGdTdT	1740	cACCUCcCGCcAcAGAGCCdTdT
AD-20523	669	1229	GcucuGuGGdTdT	1741	CcACCUCcCGCcAcAGAGCdTdT
AD-20524	670	1230	cucuGuGGdTdT	1742	GCcACCUCcCGCcAcAGAGdTdT
AD-20525	671	1231	ucucuGuGGdTdT	1743	GGCcACCUCcCGCcAcAGAdTdT
AD-20526	672	1232	cuGuGGdTdT	1744	UGGCcACCUCcCGCcAcAGdTdT
AD-20527	673	1233	uGuGGdTdT	1745	CUGGCcACCUCcCGCcAcAdTdT
AD-20528	674	1234	GuGGdTdT	1746	GCUGGCcACCUCcCGCcAcAdTdT
AD-20529	675	1235	uGGdTdT	1747	GGCUGGCcACCUCcCGCcAdTdT

[0660]

AD-20530	676	1236	GGcGGGAGGuGGccAGccudTdT	1748	AGGCUGGCcACCUCcCGCdTdT
AD-20531	677	1237	GcGGGAGGuGGccAGccudTdT	1749	AAGGCUGGCcACCUCcCGCdTdT
AD-20532	678	1238	cGGGAGGuGGccAGccuudTdT	1750	GAAGGCUGGCcACCUCcCGCdTdT
AD-20533	679	1239	GGGAGGuGGccAGccuucGdTdT	1751	CGAAGGCUGGCcACCUCcCGCdTdT
AD-20534	680	1240	GGAGGuGGccAGccuucGGdTdT	1752	CCGAAGGCUGGCcACCUCcCGdTdT
AD-20535	681	1241	GAGGuGGccAGccuucGGdTdT	1753	GCCGAAGGCUGGCcACCUCdTdT
AD-20536	682	1242	AGGuGGccAGccuucGGcAdTdT	1754	UGCCGAAGGCUGGCcACCUCdTdT
AD-20537	683	1243	GGuGGccAGccuucGGcAGdTdT	1755	CUGCCGAAGGCUGGCcACCdTdT
AD-20538	684	1244	GuGGccAGccuucGGcAGAdTdT	1756	UCUGCCGAAGGCUGGCcACdTdT
AD-20539	685	1245	uGGccAGccuucGGcAGAAAdTdT	1757	UUCUGCCGAAGGCUGGCcAdTdT
AD-20540	690	1250	AGccuucGGcAGAAAGcAuGdTdT	1762	cAUGCUUCUGCCGAAGGCudTdT
AD-20541	691	1251	GccuucGGcAGAAAGcAuGcdTdT	1763	GcAUGCUUCUGCCGAAGGCdTdT
AD-20542	692	1252	ccuucGGcAGAAAGcAuGcdTdT	1764	GGcAUGCUUCUGCCGAAGGCdTdT
AD-20543	693	1253	cuucGGcAGAAAGcAuGccdTdT	1765	GGGcAUGCUUCUGCCGAAGdTdT
AD-20544	694	1254	uucGGcAGAAAGcAuGcccAdTdT	1766	UGGGcAUGCUUCUGCCGAAdTdT
AD-20545	695	1255	ucGGcAGAAAGcAuGcccAGdTdT	1767	CUGGGcAUGCUUCUGCCGAdTdT
AD-20546	696	1256	cGGcAGAAAGcAuGcccAGdTdT	1768	GCUGGGcAUGCUUCUGCCGdTdT
AD-20547	697	1257	GGcAGAAAGcAuGcccAGcAdTdT	1769	UGCUGGGcAUGCUUCUGCCdTdT
AD-20548	698	1258	GcAGAAAGcAuGcccAGcAAAdTdT	1770	UUGCUGGGcAUGCUUCUGcdTdT
AD-20549	699	1259	cAGAAAGcAuGcccAGcAAcdTdT	1771	GUUGCUGGGcAUGCUUCUGdTdT
AD-20550	700	1260	AGAAGcAuGcccAGcAAcAdTdT	1772	UGUUGCUGGGcAUGCUUCudTdT
AD-20551	701	1261	GAAGcAuGcccAGcAAcAGdTdT	1773	CUGUUGCUGGGcAUGCUUCdTdT
AD-20552	702	1262	AAAGcAuGcccAGcAAcAGAdTdT	1774	UCUGUUGCUGGGcAUGCUUDTdT
AD-20553	703	1263	AGcAuGcccAGcAAcAGAAAdTdT	1775	UUCUGUUGCUGGGcAUGCUdTdT
AD-20554	704	1264	GcAuGcccAGcAAcAGAAAdTdT	1776	UUUCUGUUGCUGGGcAUGCdTdT
AD-20555	705	1265	cAuGcccAGcAAcAGAAAGdTdT	1777	CUUUCUGUUGCUGGGcAUGdTdT
AD-20556	706	1266	AuGcccAGcAAcAGAAAGudTdT	1778	ACUUUCUGUUGCUGGGcAUGdTTdT
AD-20557	707	1267	uGcccAGcAAcAGAAAGudTdT	1779	GACUUUCUGUUGCUGGGcAdTdT
AD-20558	731	1291	cAAGcucAuucAGuuccuGdTdT	1803	cAGGAACUGAAUGAGCUUGdTdT
AD-20559	732	1292	AAGcucAuucAGuuccuGAdTdT	1804	UcAGGAACUGAAUGAGCUdTdT
AD-20560	733	1293	AGcucAuucAGuuccuGAudTdT	1805	AUcAGGAACUGAAUGAGCUdTdT
AD-20561	734	1294	GcucAuucAGuuccuGAudTdT	1806	GAUcAGGAACUGAAUGAGCdTdT
AD-20562	735	1295	cucAuucAGuuccuGAucudTdT	1807	AGAUcAGGAACUGAAUGAGdTdT
AD-20563	736	1296	ucAuucAGuuccuGAucudTdT	1808	GAGAUcAGGAACUGAAUGAdTdT
AD-20564	737	1297	cAuucAGuuccuGAucucAdTdT	1809	UGAGAUcAGGAACUGAAUGdTdT
AD-20565	738	1298	AuucAGuuccuGAucucAcdTdT	1810	GUGAGAUcAGGAACUGAAUdTdT
AD-20566	739	1299	uucAGuuccuGAucucAcudTdT	1811	AGUGAGAUcAGGAACUGAAdTTdT
AD-20567	740	1300	ucAGuuccuGAucucAcuGdTdT	1812	cAGUGAGAUcAGGAACUGAdTdT
AD-20568	741	1301	cAGuuccuGAucucAcuGGdTdT	1813	CcAGUGAGAUcAGGAACUGdTTdT
AD-20569	742	1302	AGuuccuGAucucAcuGGudTdT	1814	ACcAGUGAGAUcAGGAACUdTdT
AD-20571	744	1303	uuccuGAucucAcuGGuGdTdT	1815	GcACCAGUGAGAUcAGGAAdTdT
AD-20572	745	1304	uccuGAucucAcuGGuGcAdTdT	1816	UGcACCAGUGAGAUcAGGAdTdT
AD-20573	746	1305	ccuGAucucAcuGGuGcAdTdT	1817	CUGcACCAGUGAGAUcAGGdTTdT

[0661]

AD-20574	747	2048	cuGAucucAcuGGuGcAGuTdT	2049	ACUGcACcAGUGAGAUcAGdTdT
AD-20575	748	1306	uGAucucAcuGGuGcAGucdTdT	1818	GACUGcACcAGUGAGAUcAdTdT
AD-20576	749	1307	GAucucAcuGGuGcAGucAdTdT	1819	UGACUGcACcAGUGAGAUcTdT
AD-20577	750	1308	AucucAcuGGuGcAGucAAAdTdT	1820	UUGACUGcACcAGUGAGAUdTdT
AD-20578	751	1309	ucucAcuGGuGcAGucAAAdTdT	1821	UUUGACUGcACcAGUGAGAdTdT
AD-20579	752	1310	cucAcuGGuGcAGucAAAdTdT	1822	GUUGACUGcACcAGUGAGdTdT
AD-20581	754	1311	cAcuGGuGcAGucAAAccGdTdT	1823	CCGUUUGACUGcACcAGUGdTdT
AD-20582	755	1312	AcuGGuGcAGucAAAccGGdTdT	1824	CCGUUUGACUGcACcAGUdTdT
AD-20625	756	1313	cuGGuGcAGucAAAccGGAdTdT	1825	UCCGUUUGACUGcACcAGdTdT
AD-20626	757	1314	uGGuGcAGucAAAccGGAudTdT	1826	AUCCGUUUGACUGcACcAdTdT
AD-20627	758	1315	GGuGcAGucAAAccGGAucdTdT	1827	GAUCCGUUUGACUGcACcTdT
AD-20628	759	1316	GuGcAGucAAAccGGAuccdTdT	1828	GGAUCCGUUUGACUGcACdTdT
AD-20629	760	1317	uGcAGucAAAccGGAuccdTdT	1829	AGGAUCCGUUUGACUGcAdTdT
AD-20630	761	1318	GcAGucAAAccGGAuccuGdTdT	1830	cAGGAUCCGUUUGACUGcTdT
AD-20631	762	1319	cAGucAAAccGGAuccuGGdTdT	1831	CcAGGAUCCGUUUGACUGdTdT
AD-20632	763	1320	AGucAAAccGGAuccuGGdTdT	1832	CCcAGGAUCCGUUUGACUdTdT
AD-20633	781	1321	GGUGAAGAGAAAGAUccdTdT	1833	GGGAUCUUUCUUcACCCdTdT
AD-20634	799	1322	cccuGAuGcuGAACGAcAGdTdT	1834	CUGUCGUUcAGcAUcAGGGdTdT
AD-20635	800	1323	ccuGAuGcuGAACGAcAGuTdT	1835	ACUGUCGUUcAGcAUcAGGdTdT
AD-20636	801	1324	cuGAuGcuGAACGAcAGuGdTdT	1836	cACUGUCGUUcAGcAUcAGdTdT
AD-20637	802	1325	uGAuGcuGAACGAcAGUGdTdT	1837	CcACUGUCGUUcAGcAUcAdTdT
AD-20638	803	1326	GAuGcuGAACGAcAGUGGdTdT	1838	GCcACUGUCGUUcAGcAUcTdT
AD-20639	804	1327	AuGcuGAACGAcAGUGGcuTdT	1839	AGCcACUGUCGUUcAGcAUdTdT
AD-20640	805	1328	uGcuGAACGAcAGUGGcuTdT	1840	GAGCcACUGUCGUUcAGcAdTdT
AD-20641	806	1329	GcuGAACGAcAGUGGcuAdTdT	1841	UGAGCcACUGUCGUUcAGcTdT
AD-20642	807	1330	cuGAACGAcAGUGGcuAdTdT	1842	CUGAGCcACUGUCGUUcAGdTdT
AD-20643	808	1331	uGAACGAcAGUGGcuAdTdT	1843	GCUGAGCcACUGUCGUUcAdTdT
AD-20644	809	1332	GAACGAcAGUGGcuAGcAdTdT	1844	UGCUGAGCcACUGUCGUUcTdT
AD-20645	810	1333	AAcGAcAGUGGcuAGcAdTdT	1845	GUGCUGAGCcACUGUCGUUdTdT
AD-20646	811	1334	AcGAcAGUGGcuAGcAdTdT	1846	UGUGCUGAGCcACUGUCGUdTdT
AD-20647	812	1335	cGAcAGUGGcuAGcAdTdT	1847	AUGUGCUGAGCcACUGUCGdTdT
AD-20648	813	1336	GAcAGUGGcuAGcAuudTdT	1848	AAUGUGCUGAGCcACUGUCdTdT
AD-20649	814	1337	AcAGUGGcuAGcAuuccdTdT	1849	GAAUGUGCUGAGCcACUGUdTdT
AD-20650	815	1338	cAGUGGcuAGcAuuccdTdT	1850	GGAAUGUGCUGAGCcACUGdTdT
AD-20651	816	1339	AGUGGcuAGcAuuccAdTdT	1851	UGGAAUGUGCUGAGCcACUdTdT
AD-20652	817	1340	GuGGcuAGcAuuccAdTdT	1852	AUGGAAUGUGCUGAGCcACdTdT
AD-20653	818	1341	uGGcuAGcAuuccAuGdTdT	1853	cAUGGAAUGUGCUGAGCcAdTdT
AD-20654	819	1342	CGcuAGcAuuccAuGdTdT	1854	GcAUGGAAUGUGCUGAGCcTdT
AD-20655	820	1343	GcuAGcAuuccAuGccdTdT	1855	GGcAUGGAAUGUGCUGAGCcTdT
AD-20656	821	1344	cucAGcAuuccAuGccdTdT	1856	GGGcAUGGAAUGUGCUGAGdTdT
AD-20657	822	1345	ucAGcAuuccAuGcccAdTdT	1857	UGGGcAUGGAAUGUGCUGAdTdT
AD-20658	823	1346	cAGcAuuccAuGcccAdTdT	1858	UUGGGcAUGGAAUGUGCUGdTdT
AD-20659	824	1347	AGcAuuccAuGcccAAGdTdT	1859	CUUGGGcAUGGAAUGUGCUDTdT

[0662]

AD-20660	825	1348	GcAcAuuccAuGcccAAGudTdT	1860	ACUUGGGcAUGGAAUGUCdTdT
AD-20661	826	1349	cAcAuuccAuGcccAAGuAdTdT	1861	uACUUGGGcAUGGAAUGUCdTdT
AD-20284	827	1350	AcAuuccAuGcccAAGuAdTdT	1862	AuACUUGGGcAUGGAAUGUCdTdT
AD-20662	847	1351	GccGGcAGuucucccuGGAdTdT	1863	UCcAGGGAGAACUGCCGGdTdT
AD-20668	848	1352	ccGGcAGuucucccuGGAGdTdT	1864	CUCcAGGGAGAACUGCCGGdTdT
AD-20663	849	1353	cGGcAGuucucccuGGAGcdTdT	1865	GCUCcAGGGAGAACUGCCGdTdT
AD-20664	850	1354	GGcAGuucucccuGGAGcAdTdT	1866	UGCUCcAGGGAGAACUGCCdTdT
AD-20665	851	1355	GcAGuucucccuGGAGcAcTdTdT	1867	GUGCUCcAGGGAGAACUGCdTdT
AD-20666	852	1356	cAGuucucccuGGAGcAcGdTdT	1868	CGUCUCcAGGGAGAACUGdTdT
AD-20667	853	1357	AGuucucccuGGAGcAcGudTdT	1869	ACGUGCUCcAGGGAGAACUdTdT
AD-20668	854	1358	GuucucccuGGAGcAcGudTdT	1870	GACGUGCUCcAGGGAGAACdTdT
AD-20669	855	1359	uuucucccuGGAGcAcGuccdTdT	1871	GGACGUGCUCcAGGGAGAAdTdT
AD-20670	856	1360	ucucccuGGAGcAcGuccAdTdT	1872	UGGACGUGCUCcAGGGAGAdTdT
AD-20671	857	1361	cucccuGGAGcAcGuccAcTdTdT	1873	GUGGACGUGCUCcAGGGAGdTdT
AD-20672	858	1362	ucccuGGAGcAcGuccAcGdTdT	1874	CGUGGACGUGCUCcAGGGAdTdT
AD-20673	859	1363	cccuGGAGcAcGuccAcGGdTdT	1875	CCGUGGACGUGCUCcAGGGdTdT
AD-20674	860	1364	ccuGGAGcAcGuccAcGGcdTdT	1876	GCCGUGGACGUGCUCcAGGdTdT
AD-20675	861	1365	cuGGAGcAcGuccAcGGcudTdT	1877	AGCCGUGGACGUGCUCcAGdTdT
AD-20676	862	1366	uGGAGcAcGuccAcGGcudTdT	1878	GAGCCGUGGACGUGCUCcAdTdT
AD-20677	915	1373	AGcuccAGccucuAcGcccdTdT	1885	GGCGuAGAGGCUGGAGCUdTdT
AD-20678	965	1385	cuccGAcAucAccGAGcuGdTdT	1897	cAGCUCGGUGAUGUCGGAdTdT
AD-20679	966	1386	uccGAcAucAccGAGcuGGdTdT	1898	CcAGCUCGGUGAUGUCGGAdTdT
AD-20680	967	1387	ccGAcAucAccGAGcuGGcdTdT	1899	GCcAGCUCGGUGAUGUCGGdTdT
AD-20681	968	1388	cGAcAucAccGAGcuGGcudTdT	1900	AGCcAGCUCGGUGAUGUCGdTdT
AD-20682	969	1389	GAcAucAccGAGcuGGcudTdT	1901	GAGCcAGCUCGGUGAUGUCdTdT
AD-20683	970	1390	AcAucAccGAGcuGGcuccdTdT	1902	GGAGCcAGCUCGGUGAUGuTdT
AD-20684	971	1391	cAucAccGAGcuGGcuccdTdT	1903	AGGAGCcAGCUCGGUGAUGdTdT
AD-20685	972	1392	AucAccGAGcuGGcuccuGdTdT	1904	cAGGAGCcAGCUCGGUGAUdTdT
AD-20686	973	1393	ucAccGAGcuGGcuccuGcdTdT	1905	GcAGGAGCcAGCUCGGUGAdTdT
AD-20687	974	1394	cAccGAGcuGGcuccuGccdTdT	1906	GGcAGGAGCcAGCUCGGUGdTdT
AD-20688	975	1395	AccGAGcuGGcuccuGccAdTdT	1907	UGGcAGGAGCcAGCUCGGUdTdT
AD-20689	976	1396	ccGAGcuGGcuccuGccAGdTdT	1908	CUGGcAGGAGCcAGCUCGGdTdT
AD-20690	977	1397	cGAGcuGGcuccuGccAGcdTdT	1909	GCUGGcAGGAGCcAGCUCGdTdT
AD-20691	978	1398	GAGcuGGcuccuGccAGccdTdT	1910	GGCUGGcAGGAGCcAGCUCdTdT
AD-20692	979	1399	AGcuGGcuccuGccAGcccdTdT	1911	GGGCUGGcAGGAGCcAGCUdTdT
AD-20693	1011	1400	GGcGGGAGcAuAGAcGAGAdTdT	1912	UCUCGUCuAUGCUCGCCdTdT
AD-20694	1012	1401	GcGGGAGcAuAGAcGAGAdTdT	1913	CUCUCGUCuAUGCUCGCCdTdT
AD-20695	1013	1402	cGGGAGcAuAGAcGAGAGdTdT	1914	CCUCUCGUCuAUGCUCGCCdTdT
AD-20696	1014	1403	GGGAGcAuAGAcGAGAGcdTdT	1915	GCCUCUCGUCuAUGCUCGCCdTdT
AD-20697	1015	1404	GGAGcAuAGAcGAGAGgcdTdT	1916	GGCCUCUCGUCuAUGCUCcdTdT
AD-20698	1016	1405	GAGcAuAGAcGAGAGgcdTdT	1917	GGGCCUCUCGUCuAUGCUCdTdT
AD-20699	1048	1406	cccuGGuGcGuGucAAGGAdTdT	1918	UCCUUGAcACGcACcAGGGdTdT
AD-20700	1049	1407	ccuGGuGcGuGucAAGGAdTdT	1919	CUCUUGAcACGcACcAGGdTdT

[0663]

AD-20701	1050	1408	cuGGuGcGuGucAAGGAGGdTdT	1920	CCUCCUUGAcACGcACcAGdTdT
AD-20702	1051	1409	uGGuGcGuGucAAGGAGGAdTdT	1921	UCCUCCUUGAcACGcACcAdTdT
AD-20869	1052	1410	GGuGcGuGucAAGGAGGAGdTdT	1922	CUCCUCCUUGAcACGcACcAdTdT
AD-20703	1053	1411	GuGcGuGucAAGGAGGAGcAdTdT	1923	GCUCUCCUUGAcACGcACcAdTdT
AD-20704	1054	1412	uGcGuGucAAGGAGGAGcAdTdT	1924	GGCUCUCCUUGAcACGcACcAdTdT
AD-20705	1055	1413	GcGuGucAAGGAGGAGcAdTdT	1925	GGCUCUCCUUGAcACGcACcAdTdT
AD-20706	1329	1416	cAcuuGGAuGcuAuGGAcuAdTdT	1928	AGUCcAuAGcAUCcAAGUGdTdT
AD-20707	1330	1417	AcuuGGAuGcuAuGGAcuAdTdT	1929	GAGUCcAuAGcAUCcAAGUGdTdT
AD-20709	1332	1418	uuGGAuGcuAuGGAcuAdTdT	1930	UGGAGUCcAuAGcAUCcAAGdTdT
AD-20710	1333	1419	uGGAuGcuAuGGAcuAdTdT	1931	UUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20711	1334	1420	GGAuGcuAuGGAcuAdTdT	1932	GUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20712	1335	1421	GAuGcuAuGGAcuAdTdT	1933	GGUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20713	1336	1422	AuGcuAuGGAcuAdTdT	1934	AGGUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20714	1337	1423	uGcuAuGGAcuAdTdT	1935	cAGGUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20715	1338	1424	GcuAuGGAcuAdTdT	1936	CcAGGUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20716	1339	1425	cuAuGGAcuAdTdT	1937	UCcAGGUUGGAGUCcAuAGcAUCcAdTdT
AD-20717	1359	1426	AAccuGcAGAccAuGcuGAdTdT	1938	UcAGcAUGGUCUGcAGGUGdTdT
AD-20718	1360	1427	AccuGcAGAccAuGcuGAdTdT	1939	CUcAGcAUGGUCUGcAGGUGdTdT
AD-20719	1361	1428	ccuGcAGAccAuGcuGAdTdT	1940	GCUCcAGcAUGGUCUGcAGGdTdT
AD-20720	1362	1429	cuGcAGAccAuGcuGAdTdT	1941	UGCUCcAGcAUGGUCUGcAGdTdT
AD-20721	1363	1430	uGcAGAccAuGcuGAdTdT	1942	CUGCUCcAGcAUGGUCUGcAdTdT
AD-20722	1364	1431	GcAGAccAuGcuGAdTdT	1943	GCUGCUCcAGcAUGGUCUGcAdTdT
AD-20723	1365	1432	cAGAccAuGcuGAdTdT	1944	GGCUGCUCcAGcAUGGUCUGdTdT
AD-20724	1366	1433	AGAccAuGcuGAdTdT	1945	UGGCUGCUCcAGcAUGGUCUGdTdT
AD-20725	1367	1434	GAccAuGcuGAdTdT	1946	GUGGCUGCUCcAGcAUGGUCdTdT
AD-20726	1368	1435	AccAuGcuGAdTdT	1947	CGUGGCUGCUCcAGcAUGGUGdTdT
AD-20727	1369	1436	ccAuGcuGAdTdT	1948	CCGUGGCUGCUCcAGcAUGGdTdT
AD-20728	1370	1437	cAuGcuGAdTdT	1949	GCCGUGGCUGCUCcAGcAUGdTdT
AD-20729	1371	1438	AuGcuGAdTdT	1950	AGCCGUGGCUGCUCcAGcAUGdTdT
AD-20730	1372	1439	uGcuGAdTdT	1951	AAGCCGUGGCUGCUCcAGcAdTdT
AD-20731	1373	1440	GcuGAdTdT	1952	GAAGCCGUGGCUGCUCcAGcAdTdT
AD-20732	1374	1441	cuGAdTdT	1953	UGAAGCCGUGGCUGCUCcAGdTdT
AD-20733	1375	1442	uGAdTdT	1954	CUGAAGCCGUGGCUGCUCcAdTdT
AD-20734	1379	1446	cAGcAcGGcuucAGcGuGdTdT	1958	cACGCUGAAGCCGUGGCUGdTdT
AD-20735	1380	1447	AGccAcGGcuucAGcGuGGdTdT	1959	CcACGCUGAAGCCGUGGCUGdTdT
AD-20736	1381	1448	GccAcGGcuucAGcGuGGAdTdT	1960	UCCACGCUGAAGCCGUGGCdTdT
AD-20737	1382	1449	ccAcGGcuucAGcGuGGAdTdT	1961	GUCcACGCUGAAGCCGUGGdTdT
AD-20738	1383	1450	cAcGGcuucAGcGuGGAdTdT	1962	UGUCcACGCUGAAGCCGUGdTdT
AD-20739	1384	1451	AcGGcuucAGcGuGGAdTdT	1963	GUGUCcACGCUGAAGCCGUGdTdT
AD-20740	1385	1452	cGGcuucAGcGuGGAdTdT	1964	GGUGUCcACGCUGAAGCCGdTdT
AD-20741	1386	1453	GGcuucAGcGuGGAdTdT	1965	UGGUGUCcACGCUGAAGCCdTdT
AD-20742	1387	1454	GcuucAGcGuGGAdTdT	1966	CUGGUGUCcACGCUGAAGCCdTdT
AD-20743	1407	1455	GcccuGcuGGAccuGuucAdTdT	1967	UGAAcAGGUCcAGcAGGGcAdTdT

[0664]

AD-20744	1408	1456	cccuGcuGGAccuGuucAGdTdT	1968	CUGAAcAGGUCcAGcAGGGdTdT
AD-20745	1409	1457	ccuGcuGGAccuGuucAGcdTdT	1969	GCUGAAcAGGUCcAGcAGGdTdT
AD-20746	1410	1458	cuGcuGGAccuGuucAGccdTdT	1970	GGCUGAAcAGGUCcAGcAGdTdT
AD-20747	1411	1459	uGcuGGAccuGuucAGcccdTdT	1971	GGCUGAAcAGGUCcAGcAdTdT
AD-20748	1428	1460	cccucGGuGAccGuGcccGdTdT	1972	CGGGcACGGUcACCGAGGGdTdT
AD-20749	1429	1461	ccucGGuGAccGuGcccGAdTdT	1973	UCGGGcACGGUcACCGAGGdTdT
AD-20750	1430	1462	cucGGuGAccGuGcccGAdTdT	1974	GUCGGGcACGGUcACCGAGdTdT
AD-20751	1431	1463	ucGGuGAccGuGcccGAcAdTdT	1975	UGUCGGGcACGGUcACCGAdTdT
AD-20752	1432	1464	cGGuGAccGuGcccGAcAdTdT	1976	AUGUCGGGcACGGUcACCGdTdT
AD-20753	1433	1465	GGuGAccGuGcccGAcAuGdTdT	1977	cAUGUCGGGcACGGUcACCGdTdT
AD-20754	1434	1466	GuGAccGuGcccGAcAuGAdTdT	1978	UcAUGUCGGGcACGGUcACdTdT
AD-20755	1435	1467	uGAccGuGcccGAcAuGAGdTdT	1979	CUcAUGUCGGGcACGGUcAdTdT
AD-20756	1436	1468	GAccGuGcccGAcAuGAGdTdT	1980	GCUcAUGUCGGGcACGGUCdTdT
AD-20757	1437	1469	AccGuGcccGAcAuGAGcdTdT	1981	GGCUcAUGUCGGGcACGGUdTdT
AD-20758	1438	1470	ccGuGcccGAcAuGAGccdTdT	1982	AGGCUcAUGUCGGGcACGGdTdT
AD-20759	1439	1471	cGuGcccGAcAuGAGccuGdTdT	1983	cAGGCUcAUGUCGGGcACGdTdT
AD-20760	1440	1472	GuGcccGAcAuGAGccuGdTdT	1984	GcAGGCUcAUGUCGGGcACdTdT
AD-20761	1441	1473	uGcccGAcAuGAGccuGcdTdT	1985	GGcAGGCUcAUGUCGGGcAdTdT
AD-20762	1442	1474	GcccGAcAuGAGccuGccdTdT	1986	AGGcAGGCUcAUGUCGGGcdTdT
AD-20763	1443	1475	cccGAcAuGAGccuGccuGdTdT	1987	cAGGcAGGCUcAUGUCGGGdTdT
AD-20764	1444	1476	ccGAcAuGAGccuGccuGAdTdT	1988	UcAGGcAGGCUcAUGUCGGdTdT
AD-20765	1445	1477	cGAcAuGAGccuGccuGAdTdT	1989	GUcAGGcAGGCUcAUGUCGdTdT
AD-20766	1446	1478	GAcAuGAGccuGccuGAccdTdT	1990	GGUcAGGcAGGCUcAUGUCdTdT
AD-20767	1447	1479	AcAuGAGccuGccuGAccdTdT	1991	AGGUcAGGcAGGCUcAUGUdTdT
AD-20768	1448	1480	cAuGAGccuGccuGAccuudTdT	1992	AAGGUcAGGcAGGCUcAUGdTdT
AD-20769	1449	1481	AuGAGccuGccuGAccuudTdT	1993	cAAGGUcAGGcAGGCUcAUdTdT
AD-20770	1450	1482	uGAGccuGccuGAccuGAdTdT	1994	UcAAGGUcAGGcAGGCUcAdTdT
AD-20771	1451	1483	GAGccuGccuGAccuGAdTdT	1995	GUcAAGGUcAGGcAGGCUcdTdT
AD-20772	1452	1484	AGccuGccuGAccuGAcAdTdT	1996	UGUcAAGGUcAGGcAGGCUdTdT
AD-20773	1453	1485	GccuGccuGAccuGAcAGdTdT	1997	CUGUcAAGGUcAGGcAGGcdTdT
AD-20774	1454	1486	ccuGccuGAccuGAcAGcdTdT	1998	GCUGUcAAGGUcAGGcAGGdTdT
AD-20775	1455	1487	cuGccuGAccuGAcAGcAdTdT	1999	UGCUGUcAAGGUcAGGcAGdTdT
AD-20776	1456	1488	uGccuGAccuGAcAGcAGdTdT	2000	CUGCUGUcAAGGUcAGGcAdTdT
AD-20777	1457	1489	GccuGAccuGAcAGcAGcdTdT	2001	GCUCUGUcAAGGUcAGGcdTdT
AD-20778	1458	1490	ccuGAccuGAcAGcAGcdTdT	2002	GGCUGCUGUcAAGGUcAGGdTdT
AD-20779	1459	1491	cuGAccuGAcAGcAGccdTdT	2003	AGGCUcUGUcAAGGUcAGdTdT
AD-20780	1460	1492	uGAccuGAcAGcAGccuGdTdT	2004	cAGGCUcUGUcAAGGUcAdTdT
AD-20781	1461	1493	GAccuGAcAGcAGccuGGdTdT	2005	CcAGGCUcUGUcAAGGUcdTdT
AD-20782	1462	1494	AccuGAcAGcAGccuGGcdTdT	2006	GCcAGGCUcUGUcAAGGUdTdT
AD-20783	1482	1495	AGuAuccAAGAGcuccuGudTdT	2007	AcAGGAGCUCUUGGAuACudTdT
AD-20784	1483	1496	GuAuccAAGAGcuccuGudTdT	2008	GAcAGGAGCUCUUGGAuACdTdT
AD-20785	1484	1497	uAuccAAGAGcuccuGucdTdT	2009	AGAcAGGAGCUCUUGGAuAdTdT
AD-20786	1485	1498	AuccAAGAGcuccuGucdTdT	2010	GAGAcAGGAGCUCUUGGAudTdT

[0665]

AD-20787	1486	1499	uccAAGAGcuccuGucuccdTdT	2011	GGAGAcAGGAGCUCUUGGAdTdT
AD-20788	1487	1500	ccAAGAGcuccuGucuccdTdT	2012	GGGAGAcAGGAGCUCUUGGdTdT
AD-20789	1547	1515	GGAuucAGGGAAGcAGcUGdTdT	2027	cAGCUGCUUCCUGAAUCCdTdT
AD-20790	1548	1516	GAuucAGGGAAGcAGcUGdTdT	2028	CcAGCUGCUUCCUGAAUCCdTdT
AD-20791	1549	1517	AuucAGGGAAGcAGcUGdTdT	2029	ACcAGCUGCUUCCUGAAUdTdT
AD-20792	1602	1518	cccGGcuccGuGGAcAccGdTdT	2030	CGGUGUCcACGGAGCCGGdTdT
AD-20793	1603	1519	ccGGcuccGuGGAcAccGGdTdT	2031	CCGGUGUCcACGGAGCCGGdTdT
AD-20794	1604	1520	cGGcuccGuGGAcAccGGdTdT	2032	CCCGGUGUCcACGGAGCCdTdT
AD-20795	1605	1521	GGcuccGuGGAcAccGGAdTdT	2033	UCCCGGUGUCcACGGAGCCdTdT
AD-20796	1606	1522	GcuccGuGGAcAccGGAGdTdT	2034	CUCCCGGUGUCcACGGAGCdTdT
AD-20870	1607	1523	cuccGuGGAcAccGGAGcdTdT	2035	GCUCCCGGUGUCcACGGAGdTdT
AD-20871	1608	1524	uccGuGGAcAccGGGAGcAdTdT	2036	UGCUCCCGGUGUCcACGGAdTdT
AD-20872	1633	1525	uGccGGuGcuGuuuGAGcudTdT	2037	AGCUcAAAcAGcACCGGcAdTdT
AD-20797	1634	1526	GccGGuGcuGuuuGAGcUdTdT	2038	cAGCUcAAAcAGcACCGGcdTdT
AD-20798	1635	1527	ccGGuGcuGuuuGAGcUGdTdT	2039	CcAGCUcAAAcAGcACCGGdTdT
AD-20799	1636	1528	cGGuGcuGuuuGAGcUGGdTdT	2040	CCcAGCUcAAAcAGcACCGdTdT
AD-20873	1698	1529	cccAccAucucccuGcuGAdTdT	2041	UcAGcAGGGAGAUGGUGGGdTdT
AD-20800	1699	1530	ccAccAucucccuGcuGAdTdT	3282	GUcAGcAGGGAGAUGGUGGGdTdT
AD-20801	1700	1531	cAccAucucccuGcuGAdTdT	3283	UGUcAGcAGGGAGAUGGUGdTdT
AD-20278		2075	GcAGGuuGuucAuAGucAGdTdT	2086	CUGACuAUGAAcAACCUGcdTdT
AD-20279		2076	cAGGuuGuucAuAGucAGAdTdT	2087	UCUGACuAUGAAcAACCUGdTdT
AD-20280		2077	AGGuuGuucAuAGucAGAdTdT	2088	UUCUGACuAUGAAcAACCUDdTdT
AD-20281		2078	GcccAAGuAcuucAAGcAcdTdT	2089	GUGCUUGAAGuACUUGGGcdTdT
AD-20282		2079	cccAAGuAcuucAAGcAcAdTdT	2090	UGUGCUUGAAGuACUUGGGdTdT
AD-20283		2080	ccAAGuAcuucAAGcAcAdTdT	2091	UUGUGCUUGAAGuACUUGGdTdT
AD-20377		2081	cAAcAAcAuGGccAGcuccdTdT	2092	GAAGCUGGCcAUGUUGUUGdTdT
AD-20570		2082	GuuccuGAucucAcuGGUGdTdT	2093	cACcAGUGAGAUcAGGAACdTdT
AD-20580		2083	ucAcuGGUGcAGcAAAcddTdT	2094	GGUUGACUGcACcAGUGAdTdT
AD-20597		2084	UUGGUcAGGAAGGCCGGAdTdT	2095	ucccGGccuuccuGAccAAdTdT
AD-20598		2085	cccGGccuuccuGAccAAGdTdT	2096	CUUGGUcAGGAAGGCCGGGdTdT

[0666] 本文中核苷酸序列的缩写如表 2A 所示

[0667] 表 2A 缩写

[0668]

缩写	(多种) 核苷酸
A	腺苷 -5' - 磷酸
C	胞苷 -5' - 磷酸
G	鸟苷 -5' - 磷酸
dT	2' - 脱氧 - 胸苷 -5' - 磷酸

[0669]

缩写	(多种)核苷酸
U	尿苷-5'-磷酸
c	2'-O-甲基胞苷-5'-磷酸
u	2'-O-甲基尿苷-5'-磷酸
Ts	2'-脱氧-胸苷-5'-硫代磷酸
Q128	5'-(6-羟基己基)磷酸
idT	反向2'-脱氧胸苷-3'-磷酸
Ab	β -L-腺苷-3'-磷酸
Ub	β -L-尿苷-3'-磷酸
Cb	β -L-胞苷-3'-磷酸

[0670] 按照实施例 2 所述,制备表 2 列出的 RNAi 活性剂。

[0671] 针对表 1 列出的其它 19 体构想经修饰的序列。这些经修饰的序列列于表 3 中。如表 2 一样,表 3 中的经修饰的序列是实例并且非限制性;本领域普通技术人员易于构想可选修饰,本文其它地方也描述了另外的或可选的碱基修饰。

[0672] 表 3 针对另外的 19 体的经修饰的序列

[0673]

位置	SEQ ID NO	正义5' -3' 经修释	SEQ ID NO	反义5' -3' 经修释
201	1025	GGGcccAGcAAcGucccGGdTdT	1537	CCGGGACGUUGCUGGGCCCCdTdT
202	1026	GGcccAGcAAcGucccGGcdTdT	1538	GCCGGGACGUUGCUGGGCCdTdT
203	1027	GcccAGcAAcGucccGGcdTdT	1539	GGCCGGGACGUUGCUGGGCdTdT
204	1028	cccAGcAAcGucccGGcuuTdT	1540	AGGCCGGGACGUUGCUGGGdTdT
205	1029	ccAGcAAcGucccGGccuudTdT	1541	AAGGCCGGGACGUUGCUGGdTdT
206	1030	cAGcAAcGucccGGccuudTdT	1542	GAAGGCCGGGACGUUGCUGdTdT
207	1031	AGcAAcGucccGGccuuccdTdT	1543	GGAAGGCCGGGACGUUGCudTdT
208	1032	GcAAcGucccGGccuuccdTdT	1544	AGGAAGGCCGGGACGUUGCdTdT
248	1070	GAGcGAcCCGGAcAccGAcdTdT	1582	GUCGGUGUCCGGGUCGCUCdTdT
249	1071	AGcGAcCCGGAcAccGAcGdTdT	1583	CGUCGGUGUCCGGGUCGCudTdT
250	1072	GcGAcCCGGAcAccGAcGdTdT	1584	GCGUCGGUGUCCGGGUCGcdTdT
308	1077	GuucGAcAGGGccAGuuuTdT	1589	AAACUGGCCCUGGUCGAACdTdT
437	1118	GGucAAGccAGAGAGAGAcdTdT	1630	GUCUCUCUCUGGCUUGACdTdT
438	1119	GucAAGccAGAGAGAGAcGdTdT	1631	CGUCUCUCUCUGGCUUGAcdTdT
439	1120	ucAAGccAGAGAGAGAcGAdTdT	1632	UCGUCUCUCUCUGGCUUGAdTdT
440	1121	cAAGccAGAGAGAGAcGAcdTdT	1633	GUCGUCUCUCUCUGGCUUGdTdT
441	1122	AAGccAGAGAGAGAcGAcAdTdT	1634	UGUCGUCUCUCUCUGGCUUDdTdT
442	1123	AGccAGAGAGAGAcGAcAdTdT	1635	GUGUCGUCUCUCUCUGGCudTdT
443	1124	GccAGAGAGAGAcGAcAcGdTdT	1636	CGUGUCGUCUCUCUCUGGCdTdT
444	1125	ccAGAGAGAGAcGAcAcGGdTdT	1637	CCGUGUCGUCUCUCUCUGGdTdT
445	1126	cAGAGAGAGAcGAcAcGGAdTdT	1638	UCCGUGUCGUCUCUCUCUGdTdT
446	1127	AGAGAGAGAcGAcAcGGAGdTdT	1639	CUCCGUGUCGUCUCUCUCudTdT
447	1128	GAGAGAGAcGAcAcGGAGuTdT	1640	ACUCCGUGUCGUCUCUCUCdTdT
448	1129	AGAGAGAcGAcAcGGAGuuTdT	1641	AACUCCGUGUCGUCUCUCudTdT
449	1130	GAGAGAcGAcAcGGAGuucdTdT	1642	GAACUCCGUGUCGUCUCUCdTdT
450	1131	AGAGAcGAcAcGGAGuuccdTdT	1643	GGAACUCCGUGUCGUCUCudTdT
451	1132	GAGAcGAcAcGGAGuuccAdTdT	1644	UGGAACUCCGUGUCGUCUCdTdT
452	1133	AGAcGAcAcGGAGuuccAGdTdT	1645	CUGGAACUCCGUGUCGUCdTdT
453	1134	GAcGAcAcGGAGuuccAGcdTdT	1646	GCUGGAACUCCGUGUCGUCdTdT
454	1135	AcGAcAcGGAGuuccAGAdTdT	1647	UGCUGGAACUCCGUGUCGudTdT

[0674]

455	1136	cGAcAcGGAGuuccAGcAcdTdT	1648	GUGCUGGAACUCCGUGUCdTdT
456	1137	GAcAcGGAGuuccAGcAccdTdT	1649	GGUGCUGGAACUCCGUGUCdTdT
457	1138	AcAcGGAGuuccAGcAccdTdT	1650	GGGUGCUGGAACUCCGUGUCdTdT
507	1157	GAGAAcAucAAGAGGAAAGdTdT	1669	CUUCCUCUUGAUGUUCdTdT
508	1158	AGAAcAucAAGAGGAAAGdTdT	1670	ACUUUCCUCUUGAUGUUCdTdT
686	1246	GGccAGccuucGGcAGAAGdTdT	1758	CUUCUGCCGAAGGCUGGcdTdT
687	1247	GccAGccuucGGcAGAAGdTdT	1759	GCUUCUGCCGAAGGCUGGcdTdT
688	1248	ccAGccuucGGcAGAAGdTdT	1760	UGCUUCUGCCGAAGGCUGGdTdT
689	1249	cAGccuucGGcAGAAGdTdT	1761	AUGCUUCUGCCGAAGGCUGdTdT
708	1268	GcccAGcAAcAGAAAGucGdTdT	1780	CGACUUUCUGUUGCUGGGdTdT
709	1269	cccAGcAAcAGAAAGucGdTdT	1781	ACGACUUUCUGUUGCUGGGdTdT
710	1270	ccAGcAAcAGAAAGucGdTdT	1782	GACGACUUUCUGUUGCUGGdTdT
711	1271	cAGcAAcAGAAAGucGdTdT	1783	UGACGACUUUCUGUUGCUGdTdT
712	1272	AGcAAcAGAAAGucGdTdT	1784	UUGACGACUUUCUGUUGCudTdT
713	1273	GcAAcAGAAAGucGdTdT	1785	GUUGACGACUUUCUGUUGcdTdT
714	1274	cAAcAGAAAGucGdTdT	1786	UGUUGACGACUUUCUGUUGdTdT
715	1275	AAcAGAAAGucGdTdT	1787	UUGUUGACGACUUUCUGUudTdT
716	1276	AcAGAAAGucGdTdT	1788	CUUGUUGACGACUUUCUGudTdT
717	1277	cAGAAAGucGdTdT	1789	GCUUGUUGACGACUUUCUGdTdT
718	1278	AGAAAGucGdTdT	1790	AGCUUGUUGACGACUUUCudTdT
719	1279	GAAAGucGdTdT	1791	GAGCUUGUUGACGACUUUCdTdT
720	1280	AAAGucGdTdT	1792	UGAGCUUGUUGACGACUUudTdT
721	1281	AAGucGdTdT	1793	AUGAGCUUGUUGACGACUudTdT
722	1282	AGucGdTdT	1794	AAUGAGCUUGUUGACGACudTdT
723	1283	GucGdTdT	1795	GAAUGAGCUUGUUGACGACdTdT
724	1284	ucGdTdT	1796	UGAAUGAGCUUGUUGACGAdTdT
725	1285	cGdTdT	1797	CUGAAUGAGCUUGUUGACGdTdT
726	1286	GdTdT	1798	ACUGAAUGAGCUUGUUGACdTdT
727	1287	ucAAGcucAaucAGudTdT	1799	AACUGAAUGAGCUUGUUGAdTdT
728	1288	cAAGcucAaucAGuudTdT	1800	GAACUGAAUGAGCUUGUUGdTdT
729	1289	AACAAGcucAaucAGuccdTdT	1801	GGAACUGAAUGAGCUUGUudTdT
730	1290	AcAAGcucAaucAGuccdTdT	1802	AGGAACUGAAUGAGCUUGudTdT
863	1367	GGAGcAcGuccAcGGcucGdTdT	1879	CGAGCCGUGGACGUGCUccdTdT
864	1368	GAGcAcGuccAcGGcucGGdTdT	1880	CCGAGCCGUGGACGUGCUcdTdT
865	1369	AGcAcGuccAcGGcucGGdTdT	1881	CCCAGCCGUGGACGUGCUdTdT
866	1370	GcAcGuccAcGGcucGGdTdT	1882	GCCCAGCCGUGGACGUGCdTdT
867	1371	cAcGuccAcGGcucGGcdTdT	1883	GGCCCAGCCGUGGACGUGdTdT
868	1372	AcGuccAcGGcucGGgcdTdT	1884	GGGCCCAGCCGUGGACGudTdT
954	1374	GGAcccAucAucccGAcAdTdT	1886	UGUCGGAGAGAUGGGGUccdTdT
955	1375	GAcccAucAucccGAcAdTdT	1887	AUGUCGGAGAGAUGGGGUcdTdT
956	1376	AcccAucAucccGAcAucdTdT	1888	GAUGUCGGAGAGAUGGGGUdTdT
957	1377	cccAucAucccGAcAucdTdT	1889	UGAUGUCGGAGAGAUGGGdtdT
958	1378	ccAucAucccGAcAucdTdT	1890	GUGAUGUCGGAGAGAUGGGdTdT

[0675]

959	1379	cAucAucuccGAcAucAccdTdT	1891	GGUGAUGUCGGAGAUGdTdT
960	1380	AucAucuccGAcAucAccGdTdT	1892	CGGUGAUGUCGGAGAUGdTdT
961	1381	ucAucuccGAcAucAccGAdTdT	1893	UCGGUGAUGUCGGAGAUGAdTdT
962	1382	cAucuccGAcAucAccGAGdTdT	1894	CUCGGUGAUGUCGGAGAUGdTdT
963	1383	AucuccGAcAucAccGAGcdTdT	1895	GCUCGGUGAUGUCGGAGAUGdTdT
964	1384	ucuccGAcAucAccGAGcudTdT	1896	AGCUCGGUGAUGUCGGAGAAdTdT
1074	1414	cccAGcccGccucAGAGccdTdT	1926	GGCUCUGAGGCGGGCUGGGdTdT
1075	1415	ccAGcccGccucAGAGcccdTdT	1927	GGGCUCUGAGGCGGGCUGGdTdT
1376	1443	GAGcAGccAcGGcuucAGcdTdT	1955	GCUGAAGCCGUGGCUGCdTdT
1377	1444	AGcAGccAcGGcuucAGcGdTdT	1956	CGCUGAAGCCGUGGCUGCdTdT
1378	1445	GcAGccAcGGcuucAGcGudTdT	1957	ACGCUGAAGCCGUGGCUGCdTdT
1533	1501	GAGAAcAGcAGcccGGAuudTdT	2013	AAUCCGGGCUGCUGUUCdTdT
1534	1502	AGAAcAGcAGcccGGAuudTdT	2014	GAAUCCGGGCUGCUGUUCdTdT
1535	1503	GAAcAGcAGcccGGAuucAdTdT	2015	UGAAUCCGGGCUGCUGUUCdTdT
1536	1504	AAcAGcAGcccGGAuucAGdTdT	2016	CUGAAUCCGGGCUGCUGUdTdT
1537	1505	AcAGcAGcccGGAuucAGGdTdT	2017	CCUGAAUCCGGGCUGCUGdTdT
1538	1506	cAGcAGcccGGAuucAGGGdTdT	2018	CCCUGAAUCCGGGCUGCUGdTdT
1539	1507	AGcAGcccGGAuucAGGGAdTdT	2019	UCCUGAAUCCGGGCUGCdTdT
1540	1508	GcAGcccGGAuucAGGGAAdTdT	2020	UCCUGAAUCCGGGCUGCdTdT
1541	1509	cAGcccGGAuucAGGGAAGdTdT	2021	CUCCUGAAUCCGGGCUGdTdT
1542	1510	AGcccGGAuucAGGGAAGcdTdT	2022	GCUCCUGAAUCCGGGCUdTdT
1543	1511	GcccGGAuucAGGGAAGcAdTdT	2023	UGCUCUCCUGAAUCCGGGcdTdT
1544	1512	cccGGAuucAGGGAAGcAGdTdT	2024	CUGCUCCUGAAUCCGGGdTdT
1545	1513	ccGGAuucAGGGAAGcAGcdTdT	2025	GCUGCUCCUGAAUCCGGdTdT
1546	1514	cGGAuucAGGGAAGcAGcudTdT	2026	AGCUGCUCCUGAAUCCGdTdT
1725	1532	GAGccuccAAAGccAAGGdTdT	3284	CCUUGGCUUUGGAGGCUCdTdT
1726	1533	AGccuccAAAGccAAGGAdTdT	3285	UCCUUGGCUUUGGAGGCudTdT
1727	1534	GccuccAAAGccAAGGAcdTdT	3286	GUCCUUGGCUUUGGAGGCdTdT
1728	1535	ccuccAAAGccAAGGAccdTdT	3287	GGUCCUUGGCUUUGGAGGdTdT
1729	1536	cuccAAAGccAAGGAccdTdT	3288	GGGUCCUUGGCUUUGGAGdTdT

[0676] 实施例 1A. 重叠的 siRNA

[0677] 上文列出的 siRNA 有一些序列上互相重叠。下表展示了 RNAi 活性剂的组的汇编，其中组中每个成员与相同组的每个其它成员有至少 12nt 的重叠。正义链的重叠的 12nt 的部分和反义链的重叠的 12nt 的部分被示出。因此，例如，AD-20296 和 AD-20300 共享正义链中 CCAAGCUGUGGA 的序列和反义链中 UCCACAGCUUGG 的序列的共有技术特征。当然要注意：虽然仅显示了重叠的 12-nt 部分，但很多 RNAi 活性剂的组将重叠超过 12nt。基因内的位置也被示出。

[0678] 表 3A 重叠 siRNA

[0679]

位置	正义重叠	SEQ ID NO:	反义重叠	SEQ ID NO:	互相重叠至少 12nt 的 RNAi 活性剂
210	ACGUCCCCGGCCU	2097	AGGCCCGGGACGU	2646	AD-20594, AD-20596
211	CGUCCCCGGCCUU	2098	AAGGCCCGGGACG	2647	AD-20594, AD-20285
212	GUCCCCGGCCUUC	2099	GAAGGCCCGGGAC	2648	AD-20594, AD-20285
213	UCCCCGGCCUUCU	2100	GGAAGGCCCGGGG	2649	AD-20594, AD-20285
214	CCCCGGCCUUCU	2101	AGGAAGGCCCGGG	2650	AD-20594, AD-20598
215	CCGGCCUUCUUG	2102	CAGGAAGGCCCGG	2651	AD-20594, AD-20598
216	CGGCCUUCUUGA	2103	UCAGGAAGGCCG	2652	AD-20598, AD-20288
217	GGCCUUCUUGAC	2104	GUCAGGAAGGCC	2653	AD-20289, AD-20598
218	GCCUUCUUGACC	2105	GGUCAGGAAGGC	2654	AD-20290, AD-20598
219	CCUUCUUGACCA	2106	UGGUCAGGAAGG	2655	AD-20290, AD-20598
220	CUUCUUGACCAA	2107	UUGGUCAGGAAG	2656	AD-20290, AD-20598
221	UUCUUGACCAAG	2108	CUUGGUCAGGAA	2657	AD-20290, AD-20598
222	UCCUUGACCAAGC	2109	GCUUGGUCAGGA	2658	AD-20290, AD-20294
223	CCUUGACCAAGCU	2110	AGCUUGGUCAGG	2659	AD-20290, AD-20295
224	CUGACCAAGCUG	2111	CAGCUUGGUCAG	2660	AD-20290, AD-20296
225	UGACCAAGCUGU	2112	ACAGCUUGGUCA	2661	AD-20290, AD-20296
226	GACCAAGCUGUG	2113	CACAGCUUGGUC	2662	AD-20297, AD-20296
227	ACCAAGCUGUGG	2114	CCACAGCUUGGU	2663	AD-20296, AD-20299
228	CCAAGCUGUGGA	2115	UCCACAGCUUGG	2664	AD-20300, AD-20296
229	CAAGCUGUGGAC	2116	GUCCACAGCUUG	2665	AD-20300, AD-20296
230	AAGCUGUGGACC	2117	GGUCCACAGCUU	2666	AD-20300, AD-20296
231	AGCUGUGGACCC	2118	GGGUCCACAGCU	2667	AD-20303, AD-20300, AD-20296
232	GCUGUGGACCCU	2119	AGGGUCCACAGC	2668	AD-20303, AD-20300
233	CUGUGGACCCUC	2120	GAGGGUCCACAG	2669	AD-20303, AD-20300
234	UGUGGACCCUCG	2121	CGAGGGUCCACA	2670	AD-20303, AD-20300
235	GUGGACCCUCGU	2122	ACGAGGGUCCAC	2671	AD-20303, AD-20300
236	UGGACCCUCGUG	2123	CACGAGGGUCCA	2672	AD-20303, AD-20308
237	GGACCCUCGUGA	2124	UCACGAGGGUCC	2673	AD-20303, AD-20308
238	GACCCUCGUGAG	2125	CUCACGAGGGUC	2674	AD-20303, AD-20310
239	ACCCUCGUGAGC	2126	GCUCACGAGGGU	2675	AD-20310, AD-20311
240	CCCUCGUGAGCG	2127	CGCUCACGAGGG	2676	AD-20310, AD-20312
241	CCUCGUGAGCGA	2128	UCGCUCACGAGG	2677	AD-20313, AD-20312
242	CUCGUGAGCGAC	2129	GUCGCUCACGAG	2678	AD-20313, AD-20312
243	UCGUGAGCGACC	2130	GGUCGCUCACGA	2679	AD-20315, AD-20313, AD-20312
244	CGUGAGCGACCC	2131	GGGUCGCUCACG	2680	AD-20315, AD-20313, AD-20312
245	GUGAGCGACCCG	2132	CGGUCGCUCAC	2681	AD-20315, AD-20313, AD-20312
246	UGAGCGACCCGG	2133	CCGGGUCGCUCA	2682	AD-20315, AD-20313, AD-20312
247	GAGCGACCCGGA	2134	UCCGGGUCGCUC	2683	AD-20315, AD-20313, AD-20312
248	AGCGACCCGGAC	2135	GUCCGGGUCGCU	2684	AD-20315, AD-20313
249	GCGACCCGGACA	2136	UGUCCGGGUCGC	2685	AD-20315, AD-20318
250	CGACCCGGACAC	2137	GUGUCCGGGUCG	2686	AD-20315, AD-20318
251	GACCCGGACACC	2138	GGUGUCCGGGUC	2687	AD-20318, AD-20317
252	ACCCGGACACCG	2139	CGGUGUCCGGGU	2688	AD-20318, AD-20317

[0680]

270	UCAUCUGCUGGA	2140	UCCAGCAGAUGA	2689	AD-20319, AD-20320
271	CAUCUGCUGGAG	2141	CUCCAGCAGAUG	2690	AD-20319, AD-20320
272	AUCUGCUGGAGC	2142	GCUCAGCAGAUA	2691	AD-20319, AD-20320
273	UCUGCUGGAGCC	2143	GGCUCCAGCAGA	2692	AD-20319, AD-20320
274	CUGCUGGAGCCC	2144	GGGCUCCAGCAG	2693	AD-20319, AD-20320
275	UGCUGGAGCCCG	2145	CGGGCUCCAGCA	2694	AD-20319, AD-20320
276	GCUGGAGCCCGA	2146	UCGGGCUCCAGC	2695	AD-20319, AD-20320
306	UGUUCGACCAGG	2147	CCUGGUCGAACA	2696	AD-20345, AD-20344
307	GUUCGACCAGGG	2148	CCCUGGUCGAAC	2697	AD-20345, AD-20344
308	UUCGACCAGGGC	2149	GCCCUGGUCGAA	2698	AD-20345, AD-20344
309	UCGACCAGGGCC	2150	GGCCCUGGUCGA	2699	AD-20345, AD-20344
310	CGACCAGGGCCA	2151	UGCCCUGGUCG	2700	AD-20345, AD-20348, AD-20344
311	GACCAGGGCCAG	2152	CUGGCCUUGGUC	2701	AD-20349, AD-20345, AD-20348, AD-20344
312	ACCAGGGCCAGU	2153	ACUGGCCUUGGU	2702	AD-20349, AD-20345, AD-20348, AD-20344
313	CCAGGGCCAGUU	2154	AACUGGCCUUGG	2703	AD-20349, AD-20345, AD-20348
314	CAGGGCCAGUUU	2155	AAACUGGCCUUG	2704	AD-20349, AD-20348
315	AGGGCCAGUUUG	2156	CAAACUGGCCCU	2705	AD-20349, AD-20353, AD-20348
316	GGGCCAGUUUGC	2157	GCAAACUGGCC	2706	AD-20349, AD-20353, AD-20348
317	GGCCAGUUUGCC	2158	GGCAAACUGGCC	2707	AD-20349, AD-20353, AD-20348
318	GCCAGUUUGCCA	2159	UGGCAAACUGGC	2708	AD-20349, AD-20353
319	CCAGUUUGCCAA	2160	UUGGCAAACUGG	2709	AD-20353, AD-20356
320	CAGUUUGCCAAAG	2161	CUUGGCAAACUG	2710	AD-20353, AD-20358
321	AGUUUGCCAAAGG	2162	CCUUGGCAAACU	2711	AD-20353, AD-20359
322	GUUUGCCAAAGGA	2163	UCCUUGGCAAAC	2712	AD-20353, AD-20360
323	UUUGCCAAAGGAG	2164	CUCCUUGGCAAA	2713	AD-20361, AD-20360
324	UUGCCAAAGGAGG	2165	CCUCCUUGGCAA	2714	AD-20362, AD-20360
325	UGCCAAAGGAGGU	2166	ACCUCCUUGGCA	2715	AD-20362, AD-20360
326	GCCAAAGGAGGUG	2167	CACCUCCUUGGC	2716	AD-20364, AD-20362
327	CCAAGGAGGUGC	2168	GCACCUCCUUGG	2717	AD-20365, AD-20364, AD-20362
328	CAAGGAGGUGCU	2169	AGCACCUCCUUG	2718	AD-20365, AD-20366, AD-20364, AD-20362
329	AAGGAGGUGCUG	2170	CAGCACCUCCUU	2719	AD-20365, AD-20366, AD-20364, AD-20362
330	AGGAGGUGCUGC	2171	GCAGCACCUCCU	2720	AD-20365, AD-20366, AD-20364, AD-20362
331	GGAGGUGCUGCC	2172	GGCAGCACCUCC	2721	AD-20365, AD-20366, AD-20364, AD-20362
332	GAGGUGCUGCCC	2173	GGGAGCACCUCC	2722	AD-20365, AD-20366, AD-20364
333	AGGUGCUGCCCA	2174	UGGGAGCACCU	2723	AD-20365, AD-20366, AD-20364
334	GGUGCUGCCCAA	2175	UUGGGAGCACCC	2724	AD-20365, AD-20366
335	GUGCUGCCCAAG	2176	CUUGGGAGCAC	2725	AD-20366, AD-20367
336	UGCUGCCCAAGU	2177	ACUUGGGAGCA	2726	AD-20368, AD-20367
341	CCCAAGUACUUC	2178	GAAGUACUUGG	2727	AD-20282, AD-20281

[0681]

342	CCAAGUACUUCA	2179	UGAAGUACUUGG	2728	AD-20282, AD-20281
343	CAAGUACUUCAA	2180	UUGAAGUACUUG	2729	AD-20282, AD-20281
344	AAGUACUUCAAG	2181	CUUGAAGUACUU	2730	AD-20282, AD-20281
345	AGUACUUCAAGC	2182	GCUUGAAGUACU	2731	AD-20282, AD-20281
346	GUACUUCAAGCA	2183	UGCUUGAAGUAC	2732	AD-20282, AD-20281
347	UACUUCAAGCAC	2184	GUGCUUGAAGUA	2733	AD-20282, AD-20281
348	ACUUCAAGCACA	2185	UGUGCUUGAAGU	2734	AD-20282, AD-20283
351	UCAAGCACAACA	2186	UGUUGUGCUUGA	2735	AD-20369, AD-20370
352	CAAGCACAACAA	2187	UUGUUGUGCUUG	2736	AD-20369, AD-20370
353	AAGCACAACAAC	2188	GUUGUUGUGCUU	2737	AD-20369, AD-20370
354	AGCACAACAACA	2189	UGUUGUUGUGCU	2738	AD-20373, AD-20369
355	GCACAACAACAU	2190	AUGUUGUUGUGC	2739	AD-20373, AD-20374
356	CACAACAACAUG	2191	CAUGUUGUUGUG	2740	AD-20373, AD-20374
357	ACAACAACAUGG	2192	CCAUGUUGUUGU	2741	AD-20373, AD-20374, AD-20376
358	CAACAACAUGGC	2193	GCCAUGUUGUUG	2742	AD-20373, AD-20376
359	AACAACAUGGCC	2194	GGCCAUGUUGUU	2743	AD-20373, AD-20374, AD-20376, AD-20378
360	ACAACAUGGCCA	2195	UGGCCAUGUUGU	2744	AD-20373, AD-20374, AD-20376, AD-20378
361	CAACAUGGCCAG	2196	CUGGCCAUGUUG	2745	AD-20373, AD-20374, AD-20376, AD-20378, AD-20380
362	AACAUGGCCAGC	2197	GCUGGCCAUGUU	2746	AD-20374, AD-20376, AD-20378, AD-20380
363	ACAUGGCCAGCU	2198	AGCUGGCCAUGU	2747	AD-20376, AD-20378, AD-20380
364	CAUGGCCAGCUU	2199	AAGCUGGCCAUG	2748	AD-20376, AD-20378, AD-20380
365	AUGGCCAGCUUC	2200	GAAGCUGGCCAU	2749	AD-20378, AD-20380
366	UGGCCAGCUUCG	2201	CGAAGCUGGCCA	2750	AD-20378, AD-20380
367	GGCCAGCUUCGU	2202	ACGAAGCUGGCC	2751	AD-20380, AD-20385
368	GCCAGCUUCGUG	2203	CACGAAGCUGGC	2752	AD-20380, AD-20385
369	CCAGCUUCGUGC	2204	GCACGAAGCUGG	2753	AD-20382, AD-20385
370	CAGCUUCGUGCG	2205	CGCACGAAGCUG	2754	AD-20382, AD-20385
371	AGCUUCGUGCGG	2206	CCGCACGAAGCU	2755	AD-20384, AD-20385
372	GCUUCGUGCGGC	2207	GCCGCACGAAGC	2756	AD-20384, AD-20385
489	GCCAGGAGCAGC	2208	GCUGCUCCUGGC	2757	AD-20388, AD-20387
490	CCAGGAGCAGCU	2209	AGCUGCUCCUGG	2758	AD-20388, AD-20387, AD-20389
491	CAGGAGCAGCUC	2210	GAGCUGCUCCUG	2759	AD-20390, AD-20388, AD-20387, AD-20389
492	AGGAGCAGCUCC	2211	GGAGCUGCUCCU	2760	AD-20390, AD-20391, AD-20388, AD-20387, AD-20389
493	GGAGCAGCUCCU	2212	AGGAGCUGCUCC	2761	AD-20390, AD-20391, AD-20388, AD-20392, AD-20387, AD-20389
494	GAGCAGCUCCUU	2213	AAGGAGCUGCUC	2762	AD-20390, AD-20391, AD-20388, AD-20393, AD-20392, AD-20387, AD-20389

[0682]

495	AGCAGCUCCUUG	2214	CAAGGAGCUGCU	2763	AD-20390, AD-20391, AD-20388, AD-20393, AD-20392, AD-20387, AD-20389
496	GCAGCUCCUUGA	2215	UCAAGGAGCUGC	2764	AD-20390, AD-20395, AD-20391, AD-20388, AD-20393, AD-20392, AD-20389
497	CAGCUCCUUGAG	2216	CUCAAGGAGCUG	2765	AD-20390, AD-20395, AD-20396, AD-20391, AD-20393, AD-20392, AD-20389
498	AGCUCCUUGAGA	2217	UCUCAAGGAGCU	2766	AD-20390, AD-20395, AD-20396, AD-20397, AD-20391, AD-20393, AD-20392
499	GCUCCUUGAGAA	2218	UUCUCAAGGAGC	2767	AD-20395, AD-20396, AD-20398, AD-20397, AD-20391, AD-20393, AD-20392
500	CUCCUUGAGAAC	2219	GUUCUCAAGGAG	2768	AD-20395, AD-20396, AD-20398, AD-20397, AD-20393, AD-20399, AD-20392
501	UCCUUGAGAACAA	2220	UGUUCUCAAGGA	2769	AD-20395, AD-20396, AD-20398, AD-20397, AD-20393, AD-20399
502	CCUUGAGAACAU	2221	AUGUUCUCAAGG	2770	AD-20395, AD-20396, AD-20398, AD-20397, AD-20399, AD-20401
503	CUUGAGAACAU	2222	GAUGUUCUCAAG	2771	AD-20395, AD-20396, AD-20402, AD-20398, AD-20397, AD-20399, AD-20401
504	UUGAGAACAUCA	2223	UGAUGUUCUCAA	2772	AD-20403, AD-20396, AD-20402, AD-20398, AD-20397, AD-20399, AD-20401
505	UGAGAACAUCAA	2224	UGAUGUUCUCA	2773	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20398, AD-20397, AD-20399, AD-20401
506	GAGAACAUCAAG	2225	CUUGAUGUUCUC	2774	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20398, AD-20399, AD-20401
507	AGAACAUCAAGA	2226	UCUUGAUGUUCU	2775	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20399, AD-20401
508	GAACAUCAAGAG	2227	CUCUUGAUGUUC	2776	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20401
509	AACAUCAAGAGG	2228	CCUCUUGAUGUU	2777	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20406, AD-20401

[0683]

510	ACAUCAAGAGGA	2229	UCCUCUUGAUGU	2778	AD-20403, AD-20404, AD-20402, AD-20406, AD-20407
511	CAUCAAGAGGAA	2230	UUCCUCUUGAUG	2779	AD-20403, AD-20404, AD-20406, AD-20407, AD-20408
512	AUCAAGAGGAAA	2231	UUUCCUCUUGAU	2780	AD-20409, AD-20404, AD-20406, AD-20407, AD-20408
513	UCAAGAGGAAAG	2232	CUUCCUCUUGA	2781	AD-20409, AD-20406, AD-20410, AD-20407, AD-20408
514	CAAGAGGAAAGU	2233	ACUUUCCUCUUG	2782	AD-20409, AD-20406, AD-20410, AD-20407, AD-20408, AD-20411
515	AAGAGGAAAGUG	2234	CACUUUCCUCUU	2783	AD-20409, AD-20406, AD-20410, AD-20407, AD-20408, AD-20411
516	AGAGGAAAGUGA	2235	UCACUUUCCUCU	2784	AD-20409, AD-20406, AD-20410, AD-20407, AD-20408, AD-20413, AD-20411
517	GAGGAAAGUGAC	2236	GUCACUUUCCUC	2785	AD-20409, AD-20410, AD-20407, AD-20408, AD-20413, AD-20411
518	AGGAAAGUGACC	2237	GGUCACUUUCCU	2786	AD-20409, AD-20410, AD-20408, AD-20413, AD-20411
519	GGAAAGUGACCA	2238	UGGUCACUUUCC	2787	AD-20409, AD-20410, AD-20413, AD-20411
520	GAAAGUGACCAG	2239	CUGGUCACUUUC	2788	AD-20410, AD-20413, AD-20411
521	AAAGUGACCAGU	2240	ACUGGUCACUUU	2789	AD-20413, AD-20411
522	AAGUGACCAGUG	2241	CACUGGUCACUU	2790	AD-20413, AD-20412
523	AGUGACCAGUGU	2242	ACACUGGUCACU	2791	AD-20420, AD-20413
524	GUGACCAGUGUG	2243	CACACUGGUCAC	2792	AD-20420, AD-20421
525	UGACCAGUGUGU	2244	ACACACUGGUCA	2793	AD-20421, AD-20422
526	GACCAGUGUGUC	2245	GACACACUGGUC	2794	AD-20421, AD-20422
527	ACCAGUGUGUCC	2246	GGACACACUGGU	2795	AD-20421, AD-20422
528	CCAGUGUGUCCA	2247	UGGACACACUGG	2796	AD-20421, AD-20422
529	CAGUGUGUCCAC	2248	GUGGACACACUG	2797	AD-20426, AD-20421, AD-20422
530	AGUGUGUCCACC	2249	GGUGGACACACU	2798	AD-20427, AD-20426, AD-20421, AD-20422
531	GUGUGUCCACCC	2250	GGGUGGACACAC	2799	AD-20427, AD-20426, AD-20421, AD-20422, AD-20428
532	UGUGUCCACCCU	2251	AGGGUGGACACA	2800	AD-20427, AD-20426, AD-20422, AD-20428
533	GUGUCCACCCUG	2252	CAGGGUGGACAC	2801	AD-20427, AD-20426, AD-20428
534	UGUCCACCCUGA	2253	UCAGGGUGGACA	2802	AD-20427, AD-20426, AD-20428

[0684]

535	GUCCACCCUGAA	2254	UUCAGGGUGGAC	2803	AD-20427, AD-20426, AD-20428
536	UCCACCCUGAAG	2255	CUUCAGGGUGGA	2804	AD-20427, AD-20426, AD-20433, AD-20428
537	CCACCCUGAAGA	2256	UCUUCAGGGUGG	2805	AD-20434, AD-20427, AD-20433, AD-20428
538	CACCCUGAAGAG	2257	CUCUUCAGGGUG	2806	AD-20434, AD-20433, AD-20428, AD-20435
539	ACCCUGAAGAGU	2258	ACUCUUCAGGGU	2807	AD-20434, AD-20433, AD-20436, AD-20435
540	CCCUGAAGAGUG	2259	CACUCUUCAGGG	2808	AD-20434, AD-20433, AD-20436, AD-20437, AD-20435
541	CCUGAAGAGUGA	2260	UCACUCUUCAGG	2809	AD-20434, AD-20438, AD-20433, AD-20436, AD-20437, AD-20435
542	CUGAAGAGUGAA	2261	UUCACUCUUCAG	2810	AD-20439, AD-20434, AD-20438, AD-20433, AD-20436, AD-20437, AD-20435
543	UGAAGAGUGAAG	2262	CUUCACUCUUCA	2811	AD-20439, AD-20434, AD-20487, AD-20438, AD-20433, AD-20436, AD-20437, AD-20435
544	GAAGAGUGAAGA	2263	UCUUCACUCUUC	2812	AD-20439, AD-20434, AD-20487, AD-20488, AD-20438, AD-20436, AD-20437, AD-20435
545	AAGAGUGAAGAC	2264	GUCUUCACUCUU	2813	AD-20439, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20438, AD-20436, AD-20437, AD-20435
546	AGAGUGAAGACA	2265	UGUCUUCACUCU	2814	AD-20439, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20438, AD-20436, AD-20437, AD-20490
547	GAGUGAAGACAU	2266	AUGUCUUCACUC	2815	AD-20439, AD-20491, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20438, AD-20437, AD-20490
548	AGUGAAGACAUA	2267	UAUGUCUUCACU	2816	AD-20439, AD-20491, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20438, AD-20490
549	GUGAAGACAUA	2268	UUAUGUCUUCAC	2817	AD-20439, AD-20491, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20493, AD-20490
550	UGAAGACAUA	2269	UUUAUGUCUUC	2818	AD-20491, AD-20487, AD-20488, AD-20489, AD-20493, AD-20490
551	GAAGACAUA	2270	CUUAUGUCUUC	2819	AD-20491, AD-20488, AD-20489, AD-20493, AD-20490

[0685]

552	AAGACAUAAAGA	2271	UCUUUAUGUCUU	2820	AD-20491, AD-20489, AD-20493, AD-20490
553	AGACAUAAAGAU	2272	AUCUUUAUGUCU	2821	AD-20491, AD-20493, AD-20490
554	GACAUAAAGAUC	2273	GAUCUUUAUGUC	2822	AD-20491, AD-20493
555	ACAUAAGAUAUCC	2274	GGAUCUUUAUGU	2823	AD-20492, AD-20493
579	UCACCAAGCUGC	2275	GCAGCUUGGUGA	2824	AD-20494, AD-20495
580	CACCAAGCUGCU	2276	AGCAGCUUGGUG	2825	AD-20494, AD-20495
581	ACCAAGCUGCUG	2277	CAGCAGCUUGGU	2826	AD-20494, AD-20495
582	CCAAGCUGCUGA	2278	UCAGCAGCUUGG	2827	AD-20494, AD-20495
583	CAAGCUGCUGAC	2279	GUCAGCAGCUUG	2828	AD-20494, AD-20495
584	AAGCUGCUGACG	2280	CGUCAGCAGCUU	2829	AD-20494, AD-20495
585	AGCUGCUGACGG	2281	CCGUCAGCAGCU	2830	AD-20494, AD-20495, AD-20501
586	GCUGCUGACGGA	2282	UCCGUCAGCAGC	2831	AD-20495, AD-20502, AD-20501
587	CUGCUGACGGAC	2283	GUCCGUCAGCAG	2832	AD-20502, AD-20501
588	UGCUGACGGACG	2284	CGUCCGUCAGCA	2833	AD-20504, AD-20502, AD-20501
589	GCUGACGGACGU	2285	ACGUCCGUCAGC	2834	AD-20504, AD-20502, AD-20501
590	CUGACGGACGUG	2286	CACGUCCGUCAG	2835	AD-20504, AD-20506, AD-20502, AD-20501
591	UGACGGACGUGC	2287	GCACGUCCGUCA	2836	AD-20504, AD-20506, AD-20507, AD-20502, AD-20501
592	GACGGACGUGCA	2288	UGCACGUCCGUC	2837	AD-20504, AD-20506, AD-20507, AD-20502, AD-20501
593	ACGGACGUGCAG	2289	CUGCACGUCCGU	2838	AD-20504, AD-20506, AD-20507, AD-20502
594	CGGACGUGCAGC	2290	GCUGCACGUCCG	2839	AD-20504, AD-20506, AD-20507, AD-20510
595	GGACGUGCAGCU	2291	AGCUGCACGUCC	2840	AD-20511, AD-20504, AD-20506, AD-20507, AD-20510
596	GACGUGCAGCUG	2292	CAGCUGCACGUC	2841	AD-20511, AD-20506, AD-20507, AD-20510
597	ACGUGCAGCUGA	2293	UCAGCUGCACGU	2842	AD-20511, AD-20506, AD-20507, AD-20510, AD-20513
598	CGUGCAGCUGAU	2294	AUCAGCUGCACG	2843	AD-20511, AD-20507, AD-20510, AD-20513
599	GUGCAGCUGAUG	2295	CAUCAGCUGCAC	2844	AD-20511, AD-20510, AD-20513
600	UGCAGCUGAUGA	2296	UCAUCAGCUGCA	2845	AD-20511, AD-20510, AD-20513
601	GCAGCUGAUGAA	2297	UUCAUCAGCUGC	2846	AD-20511, AD-20510, AD-20513
602	CAGCUGAUGAAG	2298	CUUCAUCAGCUG	2847	AD-20511, AD-20513
603	AGCUGAUGAAGG	2299	CCUUCAUCAGCU	2848	AD-20512, AD-20513
660	AGAAUGAGGCUC	2300	GAGCCUCAUUCU	2849	AD-20514, AD-20515
661	GAAUGAGGCUCU	2301	AGAGCCUCAUUC	2850	AD-20516, AD-20515
662	AAUGAGGCUCUG	2302	CAGAGCCUCAUU	2851	AD-20517, AD-20515

[0686]

663	AUGAGGCUCUGU	2303	ACAGAGCCUCAU	2852	AD-20518, AD-20515
664	UGAGGCUCUGUG	2304	CACAGAGCCUCA	2853	AD-20519, AD-20515
665	GAGGCUCUGUGG	2305	CCACAGAGCCUC	2854	AD-20520, AD-20515
666	AGGCUCUGUGGC	2306	GCCACAGAGCCU	2855	AD-20521, AD-20515
667	GGCUCUGUGGCG	2307	CGCCACAGAGCC	2856	AD-20521, AD-20522
668	GCUCUGUGGCGG	2308	CCGCCACAGAGC	2857	AD-20523, AD-20522
669	CUCUGUGGCGGG	2309	CCCGCCACAGAG	2858	AD-20524, AD-20523,
670	UCUGUGGCGGGA	2310	UCCCGCCACAGA	2859	AD-20524, AD-20525,
671	CUGUGGCGGGAG	2311	CUCCCGCCACAG	2860	AD-20524, AD-20525
672	UGUGGCGGGAGG	2312	CCUCCCGCCACA	2861	AD-20527, AD-20524
673	GUGGCGGGAGGU	2313	ACCUCCEGCCAC	2862	AD-20527, AD-20524
674	UGGCGGGAGGUG	2314	CACCUCCEGCCA	2863	AD-20527, AD-20524
675	GGCGGGAGGUGG	2315	CCACCUCCEGCC	2864	AD-20530, AD-20527
676	GCGGGAGGUGGC	2316	GCCACCUCCEGC	2865	AD-20530, AD-20527
677	CGGGAGGUGGCC	2317	GGCCACCUCCEG	2866	AD-20530, AD-20527
678	GGGAGGUGGCCA	2318	UGGCCACCUCCE	2867	AD-20530, AD-20527
679	GGAGGUGGCCAG	2319	CUGGCCACCUC	2868	AD-20530, AD-20527
680	GAGGUGGCCAGC	2320	GCUGGCCACCUC	2869	AD-20530, AD-20535
681	AGGUGGCCAGCC	2321	GGCUGGCCACCU	2870	AD-20530, AD-20535
682	GGUGGCCAGCCU	2322	AGGCUGGCCACC	2871	AD-20530, AD-20535
683	GUGGCCAGCCUU	2323	AAGGCUGGCCAC	2872	AD-20532, AD-20535
684	UGGCCAGCCUUC	2324	GAAGGCUGGCCA	2873	AD-20539, AD-20535
685	GGCCAGCCUUCG	2325	CGAAGGCUGGCC	2874	AD-20539, AD-20535
686	GCCAGCCUUCGG	2326	CCGAAGGCUGGC	2875	AD-20539, AD-20535
687	CCAGCCUUCGGC	2327	GCCGAAGGCUGG	2876	AD-20539, AD-20535
688	CAGCCUUCGGCA	2328	UGCCGAAGGCUG	2877	AD-20539, AD-20538
689	AGCCUUCGGCAG	2329	CUGCCGAAGGCU	2878	AD-20539, AD-20540
690	GCCUUCGGCAGA	2330	UCUGCCGAAGGC	2879	AD-20539, AD-20540
691	CCUUCGGCAGAA	2331	UUCUGCCGAAGG	2880	AD-20539, AD-20540
692	CUUCGGCAGAA	2332	CUUCUGCCGAAG	2881	AD-20541, AD-20540
693	UUCGGCAGAAAGC	2333	GCUUCUGCCGAA	2882	AD-20544, AD-20540
694	UCGGCAGAAAGCA	2334	UGCUUCUGCCGA	2883	AD-20544, AD-20545
695	CGGCAGAAAGCAU	2335	AUGCUUCUGCCG	2884	AD-20546, AD-20544, AD-20545
696	GGCAGAAAGCAUG	2336	CAUGCUUCUGCC	2885	AD-20546, AD-20544, AD-20545, AD-20547
697	GCAGAAAGCAUGC	2337	GCAUGCUUCUGC	2886	AD-20546, AD-20544, AD-20545, AD-20548, AD-20547
698	CAGAAAGCAUGCC	2338	GGCAUGCUUCUG	2887	AD-20546, AD-20544, AD-20545, AD-20549, AD-20548, AD-20547
699	AGAAGCAUGCCC	2339	GGGCAUGCUUCU	2888	AD-20546, AD-20544, AD-20545, AD-20549, AD-20548, AD-20547
700	GAAGCAUGCCCA	2340	UGGGCAUGCUUC	2889	AD-20546, AD-20544, AD-20545, AD-20549, AD-20548, AD-20547
701	AAGCAUGCCCAG	2341	CUGGGCAUGCUU	2890	AD-20546, AD-20552, AD-20545, AD-20549, AD-20548, AD-20547

[0687]

702	AGCAUGCCCAGC	2342	GCUGGGCAUGCU	2891	AD-20546, AD-20552, AD-20549, AD-20548, AD-20547
703	GCAUGCCCAGCA	2343	UGCUGGGCAUGC	2892	AD-20552, AD-20549, AD-20548, AD-20547
704	CAUGCCCAGCAA	2344	UUGCUGGGCAUG	2893	AD-20552, AD-20555, AD-20549, AD-20548
705	AUGCCCAGCAAC	2345	GUUGCUGGGCAU	2894	AD-20556, AD-20552, AD-20555, AD-20549
706	UGCCCAGCAACA	2346	UGUUGCUGGGCA	2895	AD-20557, AD-20556, AD-20552, AD-20555
707	GCCAGCAACAG	2347	CUGUUGCUGGGC	2896	AD-20557, AD-20556, AD-20552, AD-20555
708	CCCAGCAACAGA	2348	UCUGUUGCUGGG	2897	AD-20557, AD-20556, AD-20552, AD-20555
709	CCAGCAACAGAA	2349	UUCUGUUGCUGG	2898	AD-20557, AD-20556, AD-20555
710	CAGCAACAGAAA	2350	UUUCUGUUGCUG	2899	AD-20557, AD-20556, AD-20555
711	AGCAACAGAAAG	2351	CUUUCUGUUGCU	2900	AD-20557, AD-20556, AD-20555
712	GCAACAGAAAGU	2352	ACUUUCUGUUGC	2901	AD-20557, AD-20556
731	AAGCUCAUUCAG	2353	CUGAAUGAGCUU	2902	AD-20559, AD-20558
732	AGCUCAUUCAGU	2354	ACUGAAUGAGCU	2903	AD-20559, AD-20558, AD-20560
733	GCUCAUUCAGUU	2355	AACUGAAUGAGC	2904	AD-20559, AD-20558, AD-20560, AD-20561
734	CUCAUUCAGUUC	2356	GAACUGAAUGAG	2905	AD-20562, AD-20559, AD-20558, AD-20560, AD-20561
735	UCAUUCAGUUC	2357	GGAACUGAAUGA	2906	AD-20562, AD-20559, AD-20563, AD-20558, AD-20560, AD-20561
736	CAUUCAGUUCU	2358	AGGAACUGAAUG	2907	AD-20562, AD-20559, AD-20563, AD-20558, AD-20560, AD-20564, AD-20561
737	AUUCAGUUCUG	2359	CAGGAACUGAAU	2908	AD-20562, AD-20559, AD-20563, AD-20558, AD-20560, AD-20564, AD-20565, AD-20561
738	UUCAGUUCUGA	2360	UCAGGAACUGAA	2909	AD-20566, AD-20562, AD-20559, AD-20563, AD-20560, AD-20564, AD-20565, AD-20561
739	UCAGUUCUGAU	2361	AUCAGGAACUGA	2910	AD-20566, AD-20562, AD-20563, AD-20560, AD-20564, AD-20565, AD-20561
740	CAGUUCUGAUC	2362	GAUCAGGAACUG	2911	AD-20566, AD-20562, AD-20563, AD-20564, AD-20565, AD-20561

[0688]

741	AGUCCUGAUCU	2363	AGAUCAGGAACU	2912	AD-20569, AD-20566, AD-20562, AD-20563, AD-20564, AD-20565
742	GUUCCUGAUCUC	2364	GAGAUCAGGAAC	2913	AD-20569, AD-20566, AD-20563, AD-20570, AD-20564, AD-20565
743	UUCUGAUCUCA	2365	UGAGAUCAGGAA	2914	AD-20569, AD-20566, AD-20570, AD-20564, AD-20565
744	UCCUGAUCUCAC	2366	GUGAGAUCAGGA	2915	AD-20569, AD-20566, AD-20572, AD-20570, AD-20565
745	CCUGAUCUCACU	2367	AGUGAGAUCAGG	2916	AD-20569, AD-20566, AD-20572, AD-20570
746	CUGAUCUCACUG	2368	CAGUGAGAUCAG	2917	AD-20569, AD-20572, AD-20570, AD-20574
747	UGAUCUCACUGG	2369	CCAGUGAGAUA	2918	AD-20569, AD-20572, AD-20570, AD-20574, AD-20575
748	GAUCUCACUGGU	2370	ACCAGUGAGAUC	2919	AD-20569, AD-20576, AD-20572, AD-20570, AD-20574, AD-20575
749	AUCUCACUGGUG	2371	CACCAGUGAGAU	2920	AD-20576, AD-20577, AD-20572, AD-20570, AD-20574, AD-20575
750	UCUCACUGGUGC	2372	GCACCAGUGAGA	2921	AD-20578, AD-20576, AD-20577, AD-20572, AD-20574, AD-20575
751	CUCACUGGUGCA	2373	UGCACCAGUGAG	2922	AD-20578, AD-20576, AD-20579, AD-20577, AD-20572, AD-20574, AD-20575
752	UCACUGGUGCAG	2374	CUGCACCAGUGA	2923	AD-20580, AD-20578, AD-20576, AD-20579, AD-20577, AD-20574, AD-20575
753	CACUGGUGCAGU	2375	ACUGCACCAGUG	2924	AD-20580, AD-20578, AD-20576, AD-20579, AD-20577, AD-20574, AD-20575
754	ACUGGUGCAGUC	2376	GACUGCACCAGU	2925	AD-20580, AD-20578, AD-20576, AD-20579, AD-20577, AD-20582, AD-20575
755	CUGGUGCAGUCA	2377	UGACUGCACCAG	2926	AD-20580, AD-20578, AD-20576, AD-20579, AD-20577, AD-20582, AD-20625
756	UGGUGCAGUCAA	2378	UUGACUGCACCA	2927	AD-20580, AD-20626, AD-20578, AD-20579, AD-20577, AD-20582, AD-20625

[0689]

757	GGUGCAGUCAA	2379	UUUGACUGCACC	2928	AD-20580, AD-20627, AD-20626, AD-20578, AD-20579, AD-20582, AD-20625
758	GUGCAGUCAAAC	2380	GUUUGACUGCAC	2929	AD-20580, AD-20627, AD-20626, AD-20579, AD-20582, AD-20625
759	UGCAGUCAAACC	2381	GGUUUGACUGCA	2930	AD-20580, AD-20627, AD-20626, AD-20582, AD-20629, AD-20625
760	GCAGUCAAACCG	2382	CGGUUUGACUGC	2931	AD-20627, AD-20626, AD-20582, AD-20629, AD-20625
761	CAGUCAAACCGG	2383	CCGGUUUGACUG	2932	AD-20627, AD-20626, AD-20582, AD-20629, AD-20625
762	AGUCAAACCGGA	2384	UCCGGUUUGACU	2933	AD-20627, AD-20626, AD-20629, AD-20625
763	GUCAAACCGGAU	2385	AUCCGGUUUGAC	2934	AD-20627, AD-20626, AD-20629
764	UCAAAACCGGAUC	2386	GAUCCGGUUUGA	2935	AD-20627, AD-20629
765	CAAACCGGAUCC	2387	GGAUCCGGUUUG	2936	AD-20628, AD-20629
766	AAACCGGAUCCU	2388	AGGAUCCGGUUU	2937	AD-20630, AD-20629
767	AACCGGAUCCUG	2389	CAGGAUCCGGUU	2938	AD-20630, AD-20632
768	ACCGGAUCCUGG	2390	CCAGGAUCCGGU	2939	AD-20632, AD-20631
799	CCUGAUGCUGAA	2391	UUCAGCAUCAGG	2940	AD-20634, AD-20635
800	CUGAUGCUGAAC	2392	GUUCAGCAUCAG	2941	AD-20634, AD-20636
801	UGAUGCUGAACG	2393	CGUUCAGCAUCA	2942	AD-20637, AD-20634
802	GAUGCUGAACGA	2394	UCGUUCAGCAUC	2943	AD-20634, AD-20638
803	AUGCUGAACGAC	2395	GUCGUUCAGCAU	2944	AD-20639, AD-20634, AD-20638
804	UGCUGAACGACA	2396	UGUCGUUCAGCA	2945	AD-20640, AD-20639, AD-20634, AD-20638
805	GCUGAACGACAG	2397	CUGUCGUUCAGC	2946	AD-20641, AD-20640, AD-20639, AD-20634, AD-20638
806	CUGAACGACAGU	2398	ACUGUCGUUCAG	2947	AD-20641, AD-20640, AD-20639, AD-20638
807	UGAACGACAGUG	2399	CACUGUCGUUCA	2948	AD-20641, AD-20643, AD-20640, AD-20639, AD-20638
808	GAACGACAGUGG	2400	CCACUGUCGUUC	2949	AD-20641, AD-20643, AD-20640, AD-20639, AD-20638, AD-20644
809	AACGACAGUGGC	2401	GCCACUGUCGUU	2950	AD-20641, AD-20643, AD-20640, AD-20639, AD-20638, AD-20644
810	ACGACAGUGGCU	2402	AGCCACUGUCGU	2951	AD-20646, AD-20643, AD-20640, AD-20639, AD-20644
811	CGACAGUGGCUC	2403	GAGCCACUGUCG	2952	AD-20646, AD-20643, AD-20640, AD-20644
812	GACAGUGGCUCA	2404	UGAGCCACUGUC	2953	AD-20646, AD-20643, AD-20648, AD-20644

[0690]

813	ACAGUGGCUCAG	2405	CUGAGCCACUGU	2954	AD-20646, AD-20643, AD-20648, AD-20644
814	CAGUGGCUCAGC	2406	GCUGAGCCACUG	2955	AD-20646, AD-20643, AD-20650, AD-20648, AD-20644
815	AGUGGCUCAGCA	2407	UGCUGAGCCACU	2956	AD-20651, AD-20646, AD-20650, AD-20648, AD-20644
816	GUGGCUCAGCAC	2408	GUGCUGAGCCAC	2957	AD-20651, AD-20646, AD-20650, AD-20652, AD-20648
817	UGGCUCAGCACA	2409	UGUGCUGAGCCA	2958	AD-20651, AD-20646, AD-20653, AD-20650, AD-20652, AD-20648
818	GGCUCAGCACAU	2410	AUGUGCUGAGCC	2959	AD-20653, AD-20650, AD-20652, AD-20648
819	GCUCAGCACAUU	2411	AAUGUGCUGAGC	2960	AD-20653, AD-20650, AD-20652, AD-20648
820	CUCAGCACAUUC	2412	GAAUGUGCUGAG	2961	AD-20653, AD-20650, AD-20652
821	UCAGCACAUUCC	2413	GGAAUGUGCUGA	2962	AD-20653, AD-20650, AD-20652
822	CAGCACAUUCCA	2414	UGGAAUGUGCUG	2963	AD-20653, AD-20652, AD-20658
823	AGCACAUUCCAU	2415	AUGGAAUGUGCU	2964	AD-20659, AD-20653, AD-20652, AD-20658
824	GCACAUUCCAUG	2416	CAUGGAAUGUGC	2965	AD-20659, AD-20660, AD-20653, AD-20658
825	CACAUUCCAUGC	2417	GCAUGGAAUGUG	2966	AD-20659, AD-20660, AD-20661, AD-20658
826	ACAUUCCAUGCC	2418	GGCAUGGAAUGU	2967	AD-20659, AD-20660, AD-20284, AD-20661, AD-20658
827	CAUUCCAUGCCC	2419	GGGCAUGGAAUG	2968	AD-20659, AD-20660, AD-20284, AD-20661, AD-20658
828	AUUCCAUGCCCA	2420	UGGGCAUGGAAU	2969	AD-20659, AD-20660, AD-20284, AD-20661, AD-20658
829	UUCCAUGCCCAA	2421	UUGGGCAUGGAA	2970	AD-20659, AD-20660, AD-20284, AD-20661, AD-20658
830	UCCAUGCCCAAG	2422	CUUGGGCAUGGA	2971	AD-20659, AD-20660, AD-20284, AD-20661
831	CCAUGCCCAAGU	2423	ACUUGGGCAUGG	2972	AD-20660, AD-20284, AD-20661
832	CAUGCCCAAGUA	2424	UACUUGGGCAUG	2973	AD-20284, AD-20661
847	CCGGCAGUUCUC	2425	GAGAACUGCCGG	2974	AD-20662, AD-20868
848	CGGCAGUUCUCC	2426	GGAGAACUGCCG	2975	AD-20663, AD-20868
849	GGCAGUUCUCCC	2427	GGGAGAACUGCC	2976	AD-20664, AD-20868
850	GCAGUUCUCCCU	2428	AGGGAGAACUGC	2977	AD-20665, AD-20868
851	CAGUUCUCCUG	2429	CAGGGAGAACUG	2978	AD-20666, AD-20868
852	AGUUCUCCUGG	2430	CCAGGGAGAACU	2979	AD-20666, AD-20868
853	GUUCUCCUGGA	2431	UCCAGGGAGAAC	2980	AD-20666, AD-20868

[0691]

854	UUCUCCUGGAG	2432	CUCCAGGGAGAA	2981	AD-20666, AD-20868
855	UCUCCUGGAGC	2433	GUCCAGGGAGA	2982	AD-20666, AD-20664
856	CUCCUGGAGCA	2434	UGCUCAGGGAG	2983	AD-20666, AD-20671
857	UCCUGGAGCAC	2435	GUGCUCCAGGA	2984	AD-20672, AD-20671
858	CCUGGAGCACG	2436	CGUGCUCCAGG	2985	AD-20672, AD-20671
859	CCUGGAGCACGU	2437	ACGUGCUCCAG	2986	AD-20672, AD-20671
860	CUGGAGCACGUC	2438	GACGUGCUCCAG	2987	AD-20672, AD-20671
861	UGGAGCACGUCC	2439	GGACGUGCUCCA	2988	AD-20672, AD-20671, AD-20676
862	GGAGCACGUCCA	2440	UGGACGUGCUCC	2989	AD-20672, AD-20671, AD-20676
863	GAGCACGUCCAC	2441	GUGGACGUGCUC	2990	AD-20672, AD-20671, AD-20676
864	AGCACGUCCACG	2442	CGUGGACGUGCU	2991	AD-20672, AD-20676
865	GCACGUCCACGG	2443	CCGUGGACGUGC	2992	AD-20675, AD-20676
866	CACGUCCACGGC	2444	GCCGUGGACGUG	2993	AD-20675, AD-20676
867	ACGUCCACGGCU	2445	AGCCGUGGACGU	2994	AD-20675, AD-20676
965	UCCGACAUCACC	2446	GGUGAUGUCGGA	2995	AD-20679, AD-20678
966	CCGACAUCACCG	2447	CGGUGAUGUCGG	2996	AD-20680, AD-20678
967	CGACAUCACCGA	2448	UCGGUGAUGUCG	2997	AD-20681, AD-20678
968	GACAUCACCGAG	2449	CUCGGUGAUGUC	2998	AD-20678, AD-20682
969	ACAUCACCGAGC	2450	GCUCGGUGAUGU	2999	AD-20678, AD-20682
970	CAUCACCGAGCU	2451	AGCUCGGUGAUG	3000	AD-20678, AD-20682
971	AUCACCGAGCUG	2452	CAGCUCGGUGAU	3001	AD-20678, AD-20682
972	UCACCGAGCUGG	2453	CCAGCUCGGUGA	3002	AD-20686, AD-20682
973	CACCGAGCUGGC	2454	GCCAGCUCGGUG	3003	AD-20686, AD-20687
974	ACCGAGCUGGCU	2455	AGCCAGCUCGGU	3004	AD-20686, AD-20687
975	CCGAGCUGGCUC	2456	GAGCCAGCUCGG	3005	AD-20686, AD-20689
976	CGAGCUGGCUCC	2457	GGAGCCAGCUCG	3006	AD-20686, AD-20689
977	GAGCUGGCUCCU	2458	AGGAGCCAGCUC	3007	AD-20686, AD-20689
978	AGCUGGCUCCUG	2459	CAGGAGCCAGCU	3008	AD-20686, AD-20689
979	GCUGGCUCCUGC	2460	GCAGGAGCCAGC	3009	AD-20686, AD-20689
980	CUGGCUCCUGCC	2461	GGCAGGAGCCAG	3010	AD-20691, AD-20689
981	UGGCUCCUGCCA	2462	UGGCAGGAGCCA	3011	AD-20691, AD-20689
982	GGCUCCUGCCAG	2463	CUGGCAGGAGCC	3012	AD-20691, AD-20689
983	GCUCCUGCCAGC	2464	GCUGGCAGGAGC	3013	AD-20692, AD-20691
984	CUCCUGCCAGCC	2465	GGCUGGCAGGAG	3014	AD-20692, AD-20691
1011	GCGGGAGCAUAG	2466	CUAUGCUCGCCG	3015	AD-20693, AD-20694
1012	CGGGAGCAUAGA	2467	UCUAUGCUCGCC	3016	AD-20693, AD-20694
1013	GGGAGCAUAGAC	2468	GUCUAUGCUCGC	3017	AD-20693, AD-20694
1014	GGAGCAUAGACG	2469	CGUCUAUGCUC	3018	AD-20693, AD-20694
1015	GAGCAUAGACGA	2470	UCGUCUAUGCUC	3019	AD-20693, AD-20694
1016	AGCAUAGACGAG	2471	CUCGUCUAUGC	3020	AD-20693, AD-20694
1017	GCAUAGACGAGA	2472	UCUCGUCUAUGC	3021	AD-20693, AD-20694
1018	CAUAGACGAGAG	2473	CUCUCGUCUAUG	3022	AD-20698, AD-20694
1019	AUAGACGAGAGG	2474	CCUCUCGUCUAU	3023	AD-20697, AD-20698
1020	UAGACGAGAGGC	2475	GCCUCUCGUCUA	3024	AD-20697, AD-20698
1021	AGACGAGAGGCC	2476	GGCCUCUCGUCU	3025	AD-20697, AD-20698
1048	CCUGGUGCGUGU	2477	ACACGCACCAGG	3026	AD-20700, AD-20699
1049	CUGGUGCGUGUC	2478	GACACGCACCAG	3027	AD-20700, AD-20699
1050	UGGUGCGUGUCA	2479	UGACACGCACCA	3028	AD-20700, AD-20702
1051	GGUGCGUGUCAA	2480	UUGACACGCACC	3029	AD-20700, AD-20702

[0692]

1052	GUGCGUGUCAAG	2481	CUUGACACGCAC	3030	AD-20700, AD-20703, AD-20702
1053	UGCGUGUCAAGG	2482	CCUUGACACGCA	3031	AD-20700, AD-20703, AD-20702
1054	GCGUGUCAAGGA	2483	UCCUUGACACGC	3032	AD-20700, AD-20703, AD-20702
1055	CGUGUCAAGGAG	2484	CUCCUUGACACG	3033	AD-20700, AD-20703, AD-20702
1056	GUGUCAAGGAGG	2485	CCUCCUUGACAC	3034	AD-20703, AD-20702
1057	UGUCAAGGAGGA	2486	UCCUCCUUGACA	3035	AD-20703, AD-20702
1058	GUCAAGGAGGAG	2487	CUCCUCCUUGAC	3036	AD-20705, AD-20703
1059	UCAAGGAGGAGC	2488	GCUCCUCCUUGA	3037	AD-20705, AD-20703
1060	CAAGGAGGAGCC	2489	GGCUCCUCCUUG	3038	AD-20705, AD-20704
1329	ACUUGGAUGCUA	2490	UAGCAUCCAAGU	3039	AD-20707, AD-20706
1330	CUUGGAUGCUAU	2491	AUAGCAUCCAAG	3040	AD-20707, AD-20708
1331	UUGGAUGCUAUG	2492	CAUAGCAUCCAA	3041	AD-20707, AD-20709
1332	UGGAUGCUAUGG	2493	CCAUAGCAUCCA	3042	AD-20707, AD-20710, AD-20709
1333	GGAUGCUAUGGA	2494	UCCAUAGCAUCC	3043	AD-20707, AD-20710, AD-20709
1334	GAUGCUAUGGAC	2495	GUCCAUAGCAUC	3044	AD-20707, AD-20710, AD-20709
1335	AUGCUAUGGACU	2496	AGUCCAUAGCAU	3045	AD-20713, AD-20707, AD-20710, AD-20709
1336	UGCUAUGGACUC	2497	GAGUCCAUAGCA	3046	AD-20713, AD-20714, AD-20707, AD-20710, AD-20709
1337	GCUAUGGACUCC	2498	GGAGUCCAUAGC	3047	AD-20713, AD-20714, AD-20710, AD-20709
1338	CUAUGGACUCCA	2499	UGGAGUCCAUAG	3048	AD-20713, AD-20714, AD-20710, AD-20709, AD-20716
1339	UAUGGACUCCAA	2500	UUGGAGUCCAUA	3049	AD-20713, AD-20714, AD-20710
1340	AUGGACUCCAAC	2501	GUUGGAGUCCA	3050	AD-20713, AD-20714
1341	UGGACUCCAACC	2502	GGUUGGAGUCCA	3051	AD-20713, AD-20714
1342	GGACUCCAACCU	2503	AGGUUGGAGUCC	3052	AD-20713, AD-20714
1343	GACUCCAACCUG	2504	CAGGUUGGAGUC	3053	AD-20714, AD-20716
1344	ACUCCAACCUGG	2505	CCAGGUUGGAGU	3054	AD-20716, AD-20715
1359	ACCUGCAGACCA	2506	UGGUCUGCAGGU	3055	AD-20717, AD-20718
1360	CCUGCAGACCAU	2507	AUGGUCUGCAGG	3056	AD-20717, AD-20718
1361	CUGCAGACCAUG	2508	CAUGGUCUGCAG	3057	AD-20720, AD-20718
1362	UGCAGACCAUGC	2509	GCAUGGUCUGCA	3058	AD-20718, AD-20721
1363	GCAGACCAUGCU	2510	AGCAUGGUCUGC	3059	AD-20718, AD-20722
1364	CAGACCAUGCUG	2511	CAGCAUGGUCUG	3060	AD-20718, AD-20722
1365	AGACCAUGCUGA	2512	UCAGCAUGGUCU	3061	AD-20718, AD-20722
1366	GACCAUGCUGAG	2513	CUCAGCAUGGUC	3062	AD-20718, AD-20722
1367	ACCAUGCUGAGC	2514	GCUCAGCAUGGU	3063	AD-20726, AD-20722
1368	CCAUGCUGAGCA	2515	UGCUCAGCAUGG	3064	AD-20727, AD-20722
1369	CAUGCUGAGCAG	2516	CUGCUCAGCAUG	3065	AD-20728, AD-20722
1370	AUGCUGAGCAGC	2517	GCUGCUCAGCAU	3066	AD-20728, AD-20722
1371	UGCUGAGCAGCC	2518	GGCUGCUCAGCA	3067	AD-20728, AD-20730
1372	GCUGAGCAGCCA	2519	UGGCUGCUCAGC	3068	AD-20728, AD-20730

[0693]

1373	CUGAGCAGCCAC	2520	GUGGCUGCUCAG	3069	AD-20728, AD-20730
1374	UGAGCAGCCACG	2521	CGUGGCUGCUCA	3070	AD-20728, AD-20730
1375	GAGCAGCCACGG	2522	CCGUGGCUGCUC	3071	AD-20728, AD-20730
1376	AGCAGCCACGGC	2523	GCCGUGGCUGCU	3072	AD-20728, AD-20730
1377	GCAGCCACGGCU	2524	AGCCGUGGCUGC	3073	AD-20733, AD-20730
1378	CAGCCACGGCUU	2525	AAGCCGUGGCUG	3074	AD-20733, AD-20730
1379	AGCCACGGCUUC	2526	GAAGCCGUGGCU	3075	AD-20733, AD-20735
1380	GCCACGGCUUCA	2527	UGAAGCCGUGGC	3076	AD-20733, AD-20736
1381	CCACGGCUUCAG	2528	CUGAAGCCGUGG	3077	AD-20733, AD-20736
1382	CACGGCUUCAGC	2529	GCUGAAGCCGUG	3078	AD-20738, AD-20736
1383	ACGGCUUCAGCG	2530	CGCUGAAGCCGU	3079	AD-20739, AD-20736
1384	CGGCUUCAGCGU	2531	ACGCUGAAGCCG	3080	AD-20739, AD-20740
1385	GGCUUCAGCGUG	2532	CACGCUGAAGCC	3081	AD-20741, AD-20740
1386	GCUUCAGCGUGG	2533	CCACGCUGAAGC	3082	AD-20742, AD-20741
1387	CUUCAGCGUGGA	2534	UCCACGCUGAAG	3083	AD-20742, AD-20741
1388	UUCAGCGUGGAC	2535	GUCCACGCUGAA	3084	AD-20742, AD-20741
1389	UCAGCGUGGACA	2536	UGUCCACGCUGA	3085	AD-20742, AD-20741
1390	CAGCGUGGACAC	2537	GUGUCCACGCUG	3086	AD-20742, AD-20741
1391	AGCGUGGACACC	2538	GGUGUCCACGCU	3087	AD-20742, AD-20741
1392	GCGUGGACACCA	2539	UGGUGUCCACGC	3088	AD-20742, AD-20741
1407	CCCUGCUGGACC	2540	GGUCCAGCAGGG	3089	AD-20744, AD-20743
1408	CCUGCUGGACCU	2541	AGGUCCAGCAGG	3090	AD-20744, AD-20743
1409	CUGCUGGACCUG	2542	CAGGUCCAGCAG	3091	AD-20746, AD-20743
1410	UGCUGGACCUGU	2543	ACAGGUCCAGCA	3092	AD-20746, AD-20743
1411	GCUGGACCUGUU	2544	AACAGGUCCAGC	3093	AD-20746, AD-20743
1412	CUGGACCUGUUC	2545	GAACAGGUCCAG	3094	AD-20746, AD-20743
1413	UGGACCUGUUCA	2546	UGAACAGGUCCA	3095	AD-20746, AD-20743
1414	GGACCUGUUCAG	2547	CUGAACAGGUCC	3096	AD-20746, AD-20747
1415	GACCUGUUCAGC	2548	GCUGAACAGGUC	3097	AD-20746, AD-20747
1416	ACCUGUUCAGCC	2549	GGCUGAACAGGU	3098	AD-20746, AD-20747
1428	CCUCGGUGACCG	2550	CGGUCACCGAGG	3099	AD-20749, AD-20748
1429	CUCGGUGACCGU	2551	ACGGUCACCGAG	3100	AD-20749, AD-20750
1430	UCGGUGACCGUG	2552	CACGGUCACCGA	3101	AD-20751, AD-20750
1431	CGGUGACCGUGC	2553	GCACGGUCACCG	3102	AD-20751, AD-20752
1432	GGUGACCGUGCC	2554	GGCACGGUCACC	3103	AD-20751, AD-20753
1433	GUGACCGUGCCC	2555	GGGCACGGUCAC	3104	AD-20751, AD-20754
1434	UGACCGUGCCCG	2556	CGGGCACGGUCA	3105	AD-20751, AD-20755
1435	GACCGUGCCCGA	2557	UCGGGCACGGUC	3106	AD-20751, AD-20756
1436	ACCGUGCCCGAC	2558	GUCGGGCACGGU	3107	AD-20751, AD-20757
1437	CCGUGCCCGACA	2559	UGUCGGGCACGG	3108	AD-20751, AD-20758
1438	CGUGCCCGACAU	2560	AUGUCGGGCACG	3109	AD-20759, AD-20758
1439	GUGCCCGACAUG	2561	CAUGUCGGGCAC	3110	AD-20760, AD-20759
1440	UGCCCGACAUGA	2562	UCAUGUCGGGCA	3111	AD-20760, AD-20761
1441	GCCCGACAUGAG	2563	CUCAUGUCGGGC	3112	AD-20760, AD-20762
1442	CCCGACAUGAGC	2564	GCUCAUGUCGGG	3113	AD-20763, AD-20762
1443	CCGACAUGAGCC	2565	GGCUCAUGUCGG	3114	AD-20763, AD-20764
1444	CGACAUGAGCCU	2566	AGGCUCAUGUCG	3115	AD-20763, AD-20764
1445	GACAUGAGCCUG	2567	CAGGCUCAUGUC	3116	AD-20763, AD-20764
1446	ACAUGAGCCUGC	2568	GCAGGCUCAUGU	3117	AD-20763, AD-20764
1447	CAUGAGCCUGCC	2569	GGCAGGCUCAUG	3118	AD-20768, AD-20764
1448	AUGAGCCUGCCU	2570	AGGCAGGCUCAU	3119	AD-20768, AD-20764
1449	UGAGCCUGCCUG	2571	CAGGCAGGCUCA	3120	AD-20768, AD-20764
1450	GAGCCUGCCUGA	2572	UCAGGCAGGCUC	3121	AD-20771, AD-20764

[0694]

1451	AGCCUGCCUGAC	2573	GUCAGGCAGGCU	3122	AD-20771, AD-20772
1452	GCCUGCCUGACC	2574	GGUCAGGCAGGC	3123	AD-20771, AD-20773
1453	CCUGCCUGACCU	2575	AGGUCAGGCAGG	3124	AD-20771, AD-20774
1454	CUGCCUGACCUU	2576	AAGGUCAGGCAG	3125	AD-20771, AD-20775
1455	UGCCUGACCUUG	2577	CAAGGUCAGGCA	3126	AD-20771, AD-20776
1456	GCCUGACCUUGA	2578	UCAAGGUCAGGC	3127	AD-20771, AD-20777
1457	CCUGACCUUGAC	2579	GUCAAGGUCAGG	3128	AD-20771, AD-20778
1458	CUGACCUUGACA	2580	UGUCAAGGUCAG	3129	AD-20779, AD-20778
1459	UGACCUUGACAG	2581	CUGUCAAGGUCA	3130	AD-20779, AD-20780
1460	GACCUUGACAGC	2582	GCUGUCAAGGUC	3131	AD-20779, AD-20780
1461	ACCUUGACAGCA	2583	UGCUGUCAAGGU	3132	AD-20779, AD-20780
1462	CCUUGACAGCAG	2584	CUGCUGUCAAGG	3133	AD-20779, AD-20780
1463	CUUGACAGCAGC	2585	GCUGCUGUCAAG	3134	AD-20779, AD-20780
1464	UUGACAGCAGCC	2586	GGCUGCUGUCAAA	3135	AD-20779, AD-20780
1465	UGACAGCAGCCU	2587	AGGCUGCUGUCA	3136	AD-20779, AD-20780
1466	GACAGCAGCCUG	2588	CAGGCUGCUGUC	3137	AD-20781, AD-20780
1467	ACAGCAGCCUGG	2589	CCAGGCUGCUGU	3138	AD-20781, AD-20782
1482	GUAUCCAAGAGC	2590	GCUCUUGGAUAC	3139	AD-20783, AD-20784
1483	UAUCCAAGAGCU	2591	AGCUCUUGGAUA	3140	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1484	AUCCAAGAGCUC	2592	GAGCUCUUGGAU	3141	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1485	UCCAAGAGCUCC	2593	GGAGCUCUUGGA	3142	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1486	CCAAGAGCUCCU	2594	AGGAGCUCUUGG	3143	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1487	CAAGAGCUCCUG	2595	CAGGAGCUCUUG	3144	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1488	AAGAGCUCCUGU	2596	ACAGGAGCUCUU	3145	AD-20783, AD-20785, AD-20784
1489	AGAGCUCCUGUC	2597	GACAGGAGCUCU	3146	AD-20785, AD-20784
1490	GAGCUCCUGUCU	2598	AGACAGGAGCUC	3147	AD-20786, AD-20785
1491	AGCUCCUGUCUC	2599	GAGACAGGAGCU	3148	AD-20786, AD-20788
1492	GCUCCUGUCUCC	2600	GGAGACAGGAGC	3149	AD-20788, AD-20787
1547	GAUUCAGGGAAG	2601	CUUCCCUUGAAUC	3150	AD-20789, AD-20790
1548	AUUCAGGGAAGC	2602	GCUUCCCUUGAAU	3151	AD-20789, AD-20791
1549	UUCAGGGAAGCA	2603	UGCUCUCCCUUGAA	3152	AD-20789, AD-20791
1550	UCAGGGAAGCAG	2604	CUGCUCUCCCUUGA	3153	AD-20789, AD-20791
1551	CAGGGAAGCAGC	2605	GCUGCUCUCCCUUG	3154	AD-20789, AD-20791
1552	AGGGAAGCAGCU	2606	AGCUGCUCUCCCU	3155	AD-20789, AD-20791
1553	GGAAGCAGCUG	2607	CAGCUGCUCUCCC	3156	AD-20789, AD-20791
1554	GGAAGCAGCUGG	2608	CCAGCUGCUCUCC	3157	AD-20790, AD-20791
1602	CCGGCUCGUGG	2609	CCACGGAGCCGG	3158	AD-20793, AD-20792
1603	CGGCUCGUGGA	2610	UCCACGGAGCCG	3159	AD-20793, AD-20792
1604	GGCUCGUGGAC	2611	GUCCACGGAGCC	3160	AD-20795, AD-20792
1605	GCUCGUGGACA	2612	UGUCCACGGAGC	3161	AD-20795, AD-20792
1606	CUCGUGGACAC	2613	GUGUCCACGGAG	3162	AD-20795, AD-20870
1607	UCCGUGGACACC	2614	GGUGUCCACGGA	3163	AD-20871, AD-20870
1608	CCGUGGACACCG	2615	CGGUGUCCACGG	3164	AD-20871, AD-20870
1609	CGUGGACACCGG	2616	CCGGUGUCCACG	3165	AD-20871, AD-20870
1610	GUGGACACCGGG	2617	CCCGGUGUCCAC	3166	AD-20871, AD-20870
1611	UGGACACCGGGA	2618	UCCCGGUGUCCA	3167	AD-20871, AD-20870
1612	GGACACCGGGAG	2619	CUCCCGGUGUCC	3168	AD-20871, AD-20870

[0695]

1613	GACACCGGGAGC	2620	GCUCCCGGUGUC	3169	AD-20871, AD-20870
1633	GCCGGUGCUGUU	2621	AACAGCACCGGC	3170	AD-20797, AD-20872
1634	CCGGUGCUGUUU	2622	AAACAGCACCGG	3171	AD-20872, AD-20798
1635	CGGUGCUGUUUG	2623	CAAACAGCACCG	3172	AD-20872, AD-20799
1636	GGUGCUGUUUGA	2624	UCAAACAGCAC	3173	AD-20872, AD-20799
1637	GUGCUGUUUGAG	2625	CUCAAACAGCAC	3174	AD-20872, AD-20799
1638	UGCUGUUUGAGC	2626	GCUCAAACAGCA	3175	AD-20872, AD-20799
1639	GCUGUUUGAGCU	2627	AGCUCAAACAGC	3176	AD-20872, AD-20799
1640	CUGUUUGAGCUG	2628	CAGCUCAAACAG	3177	AD-20798, AD-20799
1641	UGUUUGAGCUGG	2629	CCAGCUCAAACA	3178	AD-20798, AD-20799
1698	CCACCAUCUCCC	2630	GGGAGAUGGUGG	3179	AD-20873, AD-20800
1699	CACCAUCUCCCU	2631	AGGGAGAUGGUG	3180	AD-20801, AD-20800
1700	ACCAUCUCCCU	2632	CAGGGAGAUGGU	3181	AD-20801, AD-20800
1701	CCAUCUCCCU	2633	GCAGGGAGAUGG	3182	AD-20801, AD-20800
1702	CAUCUCCCU	2634	AGCAGGGAGAUG	3183	AD-20801, AD-20800
1703	AUCUCCCU	2635	CAGCAGGGAGAU	3184	AD-20801, AD-20800
1704	UCUCCCU	2636	UCAGCAGGGAGA	3185	AD-20801, AD-20800
1705	CUCCCU	2637	GUCAGCAGGGAG	3186	AD-20801, AD-20800
2009	CAGGUUGUUAU	2638	AUGAACAACCUG	3187	AD-20279, AD-20278
2010	AGGUUGUUAUA	2639	UAUGAACAACCU	3188	AD-20279, AD-20280
2011	GGUUGUUAUAG	2640	CUAUGAACAACC	3189	AD-20279, AD-20278
2012	GUUGUUAUAGU	2641	ACUAUGAACAAC	3190	AD-20279, AD-20280
2013	UUGUUAUAGUC	2642	GACUAUGAACAA	3191	AD-20279, AD-20278
2014	UGUUAUAGUCA	2643	UGACUAUGAACA	3192	AD-20279, AD-20280
2015	GUUAUAGUCAG	2644	CUGACUAUGAAC	3193	AD-20279, AD-20278
2016	UUAUAGUCAGA	2645	UCUGACUAUGAA	3194	AD-20279, AD-20280

[0696] 实施例 2 siRNA 的制备

[0697] 使用小规模合成来制备 HSF1 siRNA ;还可用中等规模和大规模合成以更大量制备这些 siRNA。

[0698] 用于初始筛选的小规模合成和纯化方法 (1 μ mole 规模)。

[0699] 小规模合成被用于产生 siRNA。

[0700] 在 MerMade 192 合成仪 (BioAutomation, Plano, Tex.) 上以 1 μ mol 的规模合成 HSF1 序列。

[0701] 对于列表中的所有序列而言,“endolight”化学按照如下详述来应用:

[0702] 正义链中所以嘧啶类 (胞嘧啶和尿苷) 含有 2' -O- 甲基碱基 (2' O- 甲基 C 和 2' -O- 甲基 U)。

[0703] 在反义链中,与核糖 A 核苷相邻的嘧啶 (朝向 5' 位置) 被其相应的 2-O- 甲基核苷替换。

[0704] 正义和反义序列二者的 3' 端引入二碱基 dTdT 延伸。

[0705] 将序列文件转换为文本文件,使其兼容于载入 MerMade 192 合成软件。

[0706] 合成、切割和去保护:

[0707] HSF1 序列的合成可利用使用亚磷酰胺化学的固体支持的寡核苷酸合成来进行。

[0708] 上述序列的合成按 1 μ m 规模在 96 孔板中进行。制备 0.1M 浓度的核糖和 2-O- 甲基亚磷酰胺溶液,乙基硫代四唑 (乙腈中 0.6M) 被用作为活化剂。按照标准工艺制备去封闭溶液、氧化剂溶液和加帽溶液。

[0709] 在第一步中使用甲基胺溶液（水性和乙醇性溶液的 3 : 1 混合物），以及在第二步中使用氟化物试剂，在 96 孔板中对合成的序列进行切割和去保护。使用丙酮：乙醇（80 : 20）混合物来沉淀粗制的序列，将沉淀重悬于 0.02M 乙酸钠缓冲液中。分析来自每种序列的样品，通过 LC-MS 验证身份，通过 UV 进行定量，通过 IEX 色谱对选择的样品的组测定纯度。

[0710] 纯化和脱盐：

[0711] 在 AKTA explorer 纯化系统上使用 Source 15Q 柱来纯化 HSF1 平铺（tiled）序列。纯化期间保持柱温 65°C。样品注射和收集在 96 孔（1.8mL-深孔）板上进行。对应全长序列的单个峰被收集于洗脱液中。在 Sephadex G25 柱上，使用 AKTA 纯化仪，对经纯化的序列脱盐。使用 260nm 波长处的吸光度来计算脱盐的 HSF1 序列的浓度，通过离子交换色谱测量纯度。

[0712] 退火：

[0713] 将经纯化、经脱盐的正义和反义单链以等摩尔量混合，并退火以形成 HSF1 双链体。在 1X PBS 缓冲液中制备 10 μ M 浓度的双链体，并通过毛细凝胶电泳针对纯度加以测试。

[0714] 中等规模合成和纯化（1-50 μ mol）

[0715] 也可用中等规模的合成来产生 siRNA。

[0716] 通过固相合成来制备规模在 1 至 50 μ mol 之间的单链 RNA，其中使用 ABI DNA/RNA 合成仪 394 (Applied Biosystems) 和受控有孔玻璃 (CPG, **500Å**, 载样 80-100 μ mol/g)（购自 Prime Synthesis (Aston, PA)）作为固体支持物。对于更大的规模，使用来自 Glen Research Corp. 的空合成柱（10 μ mol）和大 amidite (80mL) 和试剂瓶（450mL）。分别利用相应的亚磷酰胺和 2'-O-甲基亚磷酰胺 (ChemGenes, Wilmington, MA)，通过固相合成产生 RNA 和含有 2'-O-甲基核苷酸的 RNA。使用标准核苷亚磷酰胺化学，例如 Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, Beaucage, S. L. 等人 (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA 中描述的，将这些构建块引入至寡核糖核苷酸链的序列内选择的位点。使用吡啶中 0.1M DDTT (AM Chemicals, Oceanside, CA) 的溶液，引入硫代磷酸键。其它辅助试剂从 Glen Research Corp. (Sterling, VA) 获得。

[0717] 按照已经建立的流程，通过阴离子交换 HPLC 对粗制寡核糖核苷酸进行去保护和纯化。在 260nm 波长处以分光光度方式测定产率和浓度。通过在退火缓冲液（通常，磷酸缓冲的盐溶液，PBS, Ambion, Applied Biosystems, Austin, TX）中将互补的链的等摩尔溶液（以想要的浓度）混合起来，产生双链 RNA。然后在 85-90°C 的水浴中对混合物加热 5 分钟，在 3-4 小时的时间内冷却至室温。RNA 双链体被贮藏于 -20°C，直至使用。

[0718] 实施例 3 HSF1 RNAi 活性剂

[0719] HSF1 siRNA 被提供于表 2 中，并且是按照实施例 2 所述制备的。这些 RNAi 活性剂的活性列于表 4 中。

[0720] 表 4 显示了在用 10nM 指出的 siRNA 处理过的大约 20,000 WI38 或 HeLa 细胞中 HSF1 表达的残余水平。表达测量在转染后 24 小时进行。使用 RT-qRT [实时定量逆转录] 来测量表达。WI38 或 HeLa 细胞中，残余活性被归一化至经 Luc siRNA 转染的细胞中的 HSF1 表达，并且 1.000000 = 100% 的基因表达，相对于对照、或没有基因敲低或 0% 基因敲低；以及 0.000000 = 0% 基因表达，或完全或 100% 基因敲低。低的数字（更接近零）表示更有

效的 siRNA。例如,用于 siRNA AD20303 的“WI38”柱显示“0.056232”,这表示 10nM 时残余基因活性为 5.6%,或 94.4%的基因敲低。在 HeLa 柱中,“0.098871432”表示 10nM 时大约 9.9%的残余活性,或 90.1%的基因敲低。

[0721] 进行对 siRNA 的系列稀释,拟合数据曲线,以计算将基因表达敲低 50%所需要的剂量(浓度) (“EC50”,或估计将基因表达降低 50%的有效浓度)。“EC50 平均值”表示预计实现 50%基因敲低时的 siRNA 的量(以 nM 表示);给出的数字是两次实验的平均值。较低的数字表示更有效的 siRNA。空白格表示在该特定测试中没有测试具有该序列的 siRNA,或者此类数据没有包括在本文中。

[0722] 在表 4 中,后缀“-b1”、“-b2”等等表示批号。因此“b1”表示来自批次 1,“b2”来自批次 2,等等。因此,例如,“AD-20489-b1”、“AD-20489-b2”和“AD-20489”全部具有相同的序列并且化学上相同。

[0723] 表 4 HSF1 RNAi 活性剂的活性

[0724]

双链体 名称	位置	正义5' -3' 经修释的 SEQ ID NO	反义5' -3' 经修释的 SEQ ID NO	WI38 (10 nM)	HELA (10 nM)	EC50 平均值 (nM) *
AD-20284	827	1350	1862	0.543633	1.057018041	
AD-20285	212	1036	1548	0.914447	1.641966293	
AD-20286	213	1037	1549	0.813034	1.375673997	
AD-20287	216	1038	1550	0.696869	1.375574862	
AD-20288	217	1039	1551	0.662908	1.198888545	
AD-20289	218	1040	1552	0.862919	1.474587971	
AD-20290	219	1041	1553	0.853455	1.202220643	
AD-20291	220	1042	1554	0.747856	1.168784268	
AD-20292	221	1043	1555	0.898657	0.972865247	
AD-20293	222	1044	1556	0.824067	1.228130423	
AD-20294	223	1045	1557	0.521985	0.592834658	
AD-20295	224	1046	1558	0.987656	1.414757168	
AD-20296	225	1047	1559	0.195372	0.369849098	
AD-20297	226	1048	1560	0.635752	0.861551334	
AD-20298	227	1049	1561	0.615987	1.094714334	
AD-20299	228	1050	1562	0.730146	1.266851398	
AD-20300	229	1051	1563	0.385889	0.479920139	
AD-20301	230	1052	1564	0.553587	0.629050308	
AD-20302	231	1053	1565	0.763571	1.310519322	
AD-20303	232	1054	1566	0.056232	0.098871432	0.03675
AD-20304	233	1055	1567	0.631087	1.049741901	
AD-20305	234	1056	1568	0.963295	1.205807828	
AD-20306	235	1057	1569	0.727406	0.806719271	
AD-20307	236	1058	1570	0.959911	0.796014304	
AD-20308	237	1059	1571	0.895564	1.676467495	
AD-20309	238	1060	1572	0.921272	1.144712192	
AD-20310	239	1061	1573	0.88654	1.038915255	
AD-20311	240	1062	1574	0.722451	0.963062743	
AD-20312	241	1063	1575	0.256473	0.406750757	
AD-20313	242	1064	1576	0.090404	0.127185725	0.1542
AD-20314	243	1065	1577	0.707532	0.912250883	
AD-20315	244	1066	1578	0.188305	0.220760574	0.00639
AD-20316	245	1067	1579	0.413665	0.74538006	
AD-20317	246	1068	1580	0.860383	1.079643078	
AD-20318	247	1069	1581	0.740659	1.017485803	
AD-20319	270	1073	1585	0.725242	1.109809374	
AD-20320	271	1074	1586	0.656347	0.829339468	
AD-20344- b1	306	1075	1587	0.370436	0.484671104	

[0725]

AD-20345-b1	307	1076	1588	0.337813	0.314374139	
AD-20346-b1	309	1078	1590	0.908065	1.342645071	
AD-20347-b1	310	1079	1591	0.785716	1.315013835	
AD-20348-b1	311	1080	1592	0.110617	0.173142843	0.78766
AD-20349-b1	312	1081	1593	0.330099	0.600908235	
AD-20350-b1	313	1082	1594	0.601169	0.966029148	
AD-20351-b1	314	1083	1595	0.859247	1.015933117	
AD-20352-b1	315	1084	1596	0.755786	0.724475428	
AD-20353-b1	316	1085	1597	0.321073	0.349284689	
AD-20354-b1	317	1086	1598	0.441617	0.790060291	
AD-20355-b1	318	1087	1599	0.504071	1.043091893	
AD-20356-b1	319	1088	1600	0.487357	0.867585579	
AD-20357-b1	320	1089	1601	0.865058	1.366171522	
AD-20358-b1	321	1090	1602	1.033327	1.291294086	
AD-20359-b1	322	1091	1603	1.021823	1.235485413	
AD-20360-b1	323	1092	1604	0.890403	1.404984726	
AD-20361-b1	324	1093	1605	0.946695	1.257013375	
AD-20362-b1	325	1094	1606	0.201283	0.252614379	0.8636
AD-20363-b1	326	1095	1607	0.727406	1.284936927	
AD-20364-b1	327	1096	1608	0.16427	0.23101335	0.07445
AD-20365-b1	328	1097	1609	0.155749	0.128088832	0.0134
AD-20366-b1	329	1098	1610	0.20747	0.172548995	0.26565
AD-20367-b1	330	1099	1611	0.633259	0.801146854	
AD-20368-b1	331	1100	1612	0.622818	1.054126591	
AD-20369-b1	351	1101	1613	0.753131	1.069508982	
AD-20370-b1	352	1102	1614	0.774695	0.952729539	
AD-20371-b1	353	1103	1615	0.48181	0.942790198	

[0726]

AD-20372-bl	354	1104	1616	0.674589	1.028113827	
AD-20373-bl	355	1105	1617	0.097819	0.104764119	0.02475
AD-20374-bl	356	1106	1618	0.347849	0.543484914	
AD-20375-bl	357	1107	1619	0.638399	0.66208024	
AD-20376-bl	358	1108	1620	0.050815	0.067088855	0.00507
AD-20378-bl	360	1109	1621	1.035963	0.966029148	0.61274
AD-20379-bl	361	1110	1622	0.454065	0.572640533	
AD-20380-bl	362	1111	1623	0.25276	0.543419645	
AD-20381-bl	363	1112	1624	1.149473	1.660591875	
AD-20382-bl	364	1113	1625	0.950581	1.296847343	
AD-20383-bl	365	1114	1626	0.847743	1.278993262	
AD-20384-bl	366	1115	1627	0.862049	1.144731035	
AD-20385-bl	367	1116	1628	0.605641	0.829638325	
AD-20386-bl	436	1117	1629	0.030203	0.061237298	0.00049
AD-20387-bl	489	1139	1651	0.285437	0.325718495	
AD-20388-bl	490	1140	1652	0.391351	0.505908575	
AD-20389-bl	491	1141	1653	0.067492	0.082477169	0.07576
AD-20390-bl	492	1142	1654	0.29646	0.485136885	
AD-20391-bl	493	1143	1655	0.032161	0.06448988	0.00463
AD-20392-bl	494	1144	1656	0.031801	0.093150137	0.04397
AD-20393-bl	495	1145	1657	0.234886	0.390040961	
AD-20394-bl	496	1146	1658	0.904297	1.574701063	
AD-20395-bl	497	1147	1659	0.17985	0.44820074	
AD-20396-bl	498	1148	1660	0.322909	0.648454825	
AD-20397-bl	499	1149	1661	0.109957	0.16678346	0.2323
AD-20398-bl	500	1150	1662	0.139138	0.229318478	0.4807
AD-20399-bl	501	1151	1663	0.067419	0.070581041	0.01757

[0727]

AD-20400-bl	502	1152	1664	0.487807	0.67402138	
AD-20401-bl	503	1153	1665	0.072005	0.078942641	0.08459
AD-20402-bl	504	1154	1666	0.04683	0.067222033	0.00705
AD-20403-bl	505	1155	1667	0.033648	0.040950778	0.00178
AD-20404-bl	506	1156	1668	0.059783	0.094532132	0.00881
AD-20405-bl	509	1159	1671	1.097465	1.526589204	
AD-20406-bl	510	1160	1672	0.104731	0.262088429	0.00878
AD-20407-bl	511	1161	1673	0.046705	0.122859215	0.00183
AD-20408-bl	512	1162	1674	0.042965	0.099681042	0.00315
AD-20409-bl	513	1163	1675	0.094698	0.183015108	0.00307
AD-20410-bl	514	1164	1676	0.073099	0.092506702	0.015
AD-20411-bl	515	1165	1677	0.081383	0.138821902	0.00193
AD-20412-bl	516	1166	1678	0.801088	1.025055268	
AD-20413-bl	517	2046	2047	0.1237	0.1888102	
AD-20414-bl	518	1167	1679	0.888671	0.939545319	
AD-20415-bl	519	1168	1680	0.776025	1.010748814	
AD-20416-bl	520	1169	1681	0.901076	1.64781519	
AD-20417-bl	521	1170	1682	0.906995	1.439357047	
AD-20418-bl	522	1171	1683	0.650295	1.400603047	
AD-20419-bl	523	1172	1684	0.922855	1.598754699	
AD-20420-bl	524	1173	1685	0.91692	1.531567195	
AD-20421-bl	525	1174	1686	0.31653	0.557463247	
AD-20422-bl	526	1175	1687	0.059576	0.093484193	0.00157
AD-20423-bl	527	1176	1688	0.657285	0.921602755	
AD-20424-bl	528	1177	1689	0.711614	0.570505181	
AD-20425-bl	529	1178	1690	1.020643	0.990138123	
AD-20426-bl	530	1179	1691	0.200208	0.311228942	

[0728]

AD-20427-b1	531	1180	1692	0.364599	0.453759578	
AD-20428-b1	532	1181	1693	0.131633	0.289178993	1.4762
AD-20429-b1	533	1182	1694	0.481253	0.633425699	
AD-20430-b1	534	1183	1695	0.8211	1.641493076	
AD-20431-b1	535	1184	1696	0.404548	1.049716684	
AD-20432-b1	536	1185	1697	0.494569	0.752912672	
AD-20433-b1	537	1186	1698	0.308767	0.465128645	
AD-20434-b1	538	1187	1699	0.076144	0.129485841	0.00334
AD-20435-b1	539	1188	1700	0.039875	0.072404187	0.00036
AD-20436-b1	540	1189	1701	0.167895	0.377674844	
AD-20437-b1	541	1190	1702	0.031574	0.064053646	
AD-20438-b1	542	1191	1703	0.026509	0.059755553	0.00007
AD-20439-b1	543	1192	1704	0.085946	0.113834413	0.0002
AD-20487-b1	544	1193	1705	0.024337	0.060353389	
AD-20488-b1	545	1194	1706	0.035714	0.070358389	0.00016
AD-20489-b1	546	1195	1707	0.030331	0.057370933	<1E-05
AD-20490-b1	547	1196	1708	0.0329	0.08714602	0.00021
AD-20491-b1	548	1197	1709	0.034581	0.076846617	0.00004
AD-20492-b1	549	1198	1710	0.407597	0.338288586	
AD-20493-b1	550	1199	1711	0.036567	0.094916679	0.00196
AD-20494-b1	579	1200	1712	0.251648	0.336937859	
AD-20495-b1	580	1201	1713	0.073028	0.095448495	0.0207
AD-20496-b1	581	1202	1714	0.619868	0.676154345	
AD-20497-b1	582	1203	1715	0.870069	0.843820864	
AD-20498-b1	583	1204	1716	0.711631	1.244198436	
AD-20499-b1	584	1205	1717	0.864557	1.565852803	
AD-20500-b1	585	1206	1718	0.590666	1.156715971	

[0729]

AD-20501-bl	586	1207	1719	0.321833	0.63913362	
AD-20502-bl	587	1208	1720	0.085336	0.255995345	0.01974
AD-20503-bl	588	1209	1721	0.699393	1.425281914	
AD-20504-bl	589	1210	1722	0.375606	0.858565436	
AD-20505-bl	590	1211	1723	0.811959	1.357125789	
AD-20506-bl	591	1212	1724	0.372207	0.80389444	
AD-20507-bl	592	1213	1725	0.032835	0.069589269	0.22784
AD-20508-bl	593	1214	1726	0.617356	1.083293756	
AD-20509-bl	594	1215	1727	1.067763	1.559741673	
AD-20510-bl	595	1216	1728	0.229914	0.368671667	
AD-20511-bl	596	1217	1729	0.254225	0.637831523	
AD-20512-bl	597	1218	1730	0.410688	0.672742156	
AD-20513-bl	598	1219	1731	0.074327	0.152299691	0.09514
AD-20514-bl	660	1220	1732	0.814998	1.553693251	
AD-20515-bl	661	1221	1733	0.754914	1.032432979	
AD-20516-bl	662	1222	1734	0.757584	1.275663046	
AD-20517-bl	663	1223	1735	0.907344	0.937222684	
AD-20518-bl	664	1224	1736	0.606761	0.859343664	
AD-20519-bl	665	1225	1737	0.958802	1.352308689	
AD-20520-bl	666	1226	1738	1.027619	1.548903545	
AD-20521-bl	667	1227	1739	1.041889	1.298156014	
AD-20522-bl	668	1228	1740	1.263989	1.229374539	
AD-20523-bl	669	1229	1741	0.975755	1.708883973	
AD-20524-bl	670	1230	1742	0.910412	1.363879889	
AD-20525-bl	671	1231	1743	0.992543	1.746803026	
AD-20526-bl	672	1232	1744	0.956605	0.951954008	
AD-20527-bl	673	1233	1745	0.188065	0.228063688	0.06117

[0730]

AD-20528-b1	674	1234	1746	0.817921	0.925922775	
AD-20529-b1	675	1235	1747	0.926409	1.446572494	
AD-20530-b1	676	1236	1748	0.373532	0.18718473	
AD-20531-b1	677	1237	1749	0.471349	0.223370205	
AD-20532-b1	678	1238	1750	1.404848	1.377927517	
AD-20533-b1	679	1239	1751	1.285181	1.422003002	
AD-20534-b1	680	1240	1752	0.634896	0.56546462	
AD-20535-b1	681	1241	1753	0.174661	0.148940901	0.29242
AD-20536-b1	682	1242	1754	0.803392	0.89969547	
AD-20537-b1	683	1243	1755	0.855147	1.158722144	
AD-20538-b1	684	1244	1756	0.444431	0.500867185	
AD-20539-b1	685	1245	1757	0.879273	1.162891581	
AD-20540-b1	690	1250	1762	0.989234	1.313170683	
AD-20541-b1	691	1251	1763	0.897878	1.030119632	
AD-20542-b1	692	1252	1764	0.481253	0.434545147	
AD-20543-b1	693	1253	1765	0.864557	0.511391469	
AD-20544-b1	694	1254	1766	0.174857	0.052921675	0.00594
AD-20545-b1	695	1255	1767	0.071577	0.047121676	0.00711
AD-20546-b1	696	1256	1768	0.16775	0.147475595	0.2047
AD-20547-b1	697	1257	1769	0.192017	0.135189447	0.03551
AD-20548-b2	698	1258	1770	0.181681	0.217307804	0.00061
AD-20549-b1	699	1259	1771	0.198941	0.143891617	0.1391
AD-20550-b1	700	1260	1772	0.566237	0.542455982	
AD-20551-b1	701	1261	1773	0.82361	1.446572494	
AD-20552-b1	702	1262	1774	0.138619	0.128764954	0.08771
AD-20553-b1	703	1263	1775	0.734694	0.767332896	
AD-20554-b1	704	1264	1776	0.596327	0.451450159	

[0731]

AD-20555-b1	705	1265	1777	0.121969	0.126599989	0.02063
AD-20556-b1	706	1266	1778	0.159416	0.071195236	0.00754
AD-20557-b1	707	1267	1779	0.077337	0.04632467	0.00082
AD-20558-b1	731	1291	1803	0.156539	0.093590117	0.07236
AD-20559-b1	732	1292	1804	0.30349	0.280860279	
AD-20560-b2	733	1293	1805	0.323181	0.206972165	<1E-05
AD-20561-b1	734	1294	1806	0.099423	0.07673151	0.02383
AD-20562-b1	735	1295	1807	0.039811	0.042199399	0.00048
AD-20563-b2	736	1296	1808	0.123696	0.188810207	0.00004
AD-20564-b2	737	1297	1809	0.448939	0.206972165	<1E-05
AD-20565-b1	738	1298	1810	0.060827	0.055264621	0.01163
AD-20566-b2	739	1299	1811	0.228259	0.203420172	0.00268
AD-20567-b1	740	1300	1812	0.852163	0.397272737	
AD-20568-b1	741	1301	1813	0.975474	1.06284006	
AD-20569-b1	742	1302	1814	1.038248	1.70257293	
AD-20571-b1	744	1303	1815	0.914379	0.887564894	
AD-20572-b1	745	1304	1816	0.07702	0.047860345	0.06155
AD-20573-b1	746	1305	1817	0.630783	0.659280255	
AD-20574-b1	747	2048	2049	0.22826	0.2034202	1.37204
AD-20575-b1	748	1306	1818	0.124712	0.101746738	0.13506
AD-20576-b1	749	1307	1819	0.329885	0.232889354	
AD-20577-b1	750	1308	1820	0.223627	0.133103976	0.08248
AD-20578-b1	751	1309	1821	0.061816	0.066873479	0.00043
AD-20579-b1	752	1310	1822	0.264159	0.12924691	0.10334
AD-20581-b1	754	1311	1823	0.513809	0.48572165	
AD-20582-b1	755	1312	1824	0.389395	0.399959136	
AD-20625-b1	756	1313	1825	0.256936	0.116433489	0.01077

[0732]

AD-20626-b1	757	1314	1826	0.087123	0.081492545	0.00028
AD-20627-b1	758	1315	1827	0.055328	0.055650353	
AD-20628-b1	759	1316	1828	0.447781	0.303068664	
AD-20629-b1	760	1317	1829	0.234948	0.307299345	
AD-20630-b1	761	1318	1830	0.489721	0.223370205	
AD-20631-b1	762	1319	1831	0.653686	0.400035988	
AD-20632-b1	763	1320	1832	0.770776	0.563518413	
AD-20633-b1	781	1321	1833	0.19814	0.117243348	0.04183
AD-20634-b1	799	1322	1834	0.112208	0.080929635	0.0041
AD-20635-b1	800	1323	1835	0.415981	0.277900171	
AD-20636-b1	801	1324	1836	0.935782	0.977777409	
AD-20637-b1	802	1325	1837	0.867293	0.869090293	
AD-20638-b1	803	1326	1838	0.26502	0.374396441	
AD-20639-b1	804	1327	1839	0.283056	0.375662409	
AD-20640-b1	805	1328	1840	0.057288	0.069780308	0.00527
AD-20641-b1	806	1329	1841	0.533881	0.623267984	
AD-20642-b1	807	1330	1842	0.460005	0.389433419	
AD-20643-b1	808	1331	1843	0.315391	0.221106278	
AD-20644-b1	809	1332	1844	0.109044	0.131007072	0.00111
AD-20645-b1	810	1333	1845	1.128482	0.998274628	
AD-20646-b1	811	1334	1846	0.095785	0.066873479	0.00008
AD-20647-b1	812	1335	1847	1.156048	0.143850149	
AD-20648-b1	813	1336	1848	0.106528	0.109039633	0.00115
AD-20649-b1	814	1337	1849	0.706715	1.084879386	
AD-20650-b1	815	1338	1850	0.171848	0.255734126	0.02769
AD-20651-b1	816	1339	1851	0.611334	0.869126829	
AD-20652-b2	817	1340	1852	0.143195	0.207349809	0.00003

[0733]

AD-20653-b1	818	1341	1853	0.193334	0.079856194	0.00532
AD-20654-b1	819	1342	1854	0.75582	1.143572737	
AD-20655-b1	820	1343	1855	0.858399	1.313052418	
AD-20656-b1	821	1344	1856	0.541334	0.428549767	
AD-20657-b1	822	1345	1857	0.741904	0.863123331	
AD-20658-b1	823	1346	1858	0.198178	0.475597123	
AD-20659-b1	824	1347	1859	0.388124	0.491623427	
AD-20660-b1	825	1348	1860	0.077439	0.077627767	0.00955
AD-20661-b1	826	1349	1861	0.156255	0.137512877	0.28191
AD-20662-b1	847	1351	1863	0.476044	0.505032662	
AD-20663-b1	849	1353	1865	0.600475	0.625882515	
AD-20664-b1	850	1354	1866	0.652588	1.119554306	
AD-20665-b1	851	1355	1867	0.714432	1.029952624	
AD-20666-b1	852	1356	1868	0.864059	1.029903142	
AD-20667-b1	853	1357	1869	0.913326	1.426528593	
AD-20668-b1	854	1358	1870	1.060234	1.57734692	
AD-20669-b1	855	1359	1871	1.067968	1.588470861	
AD-20670-b1	856	1360	1872	0.534446	0.427490356	
AD-20671-b1	857	1361	1873	0.134052	0.089804062	0.02226
AD-20672-b1	858	1362	1874	0.236251	0.37063074	
AD-20673-b1	859	1363	1875	0.768658	1.062935788	
AD-20674-b1	860	1364	1876	0.619496	0.691770914	
AD-20675-b1	861	1365	1877	1.067506	1.213141054	
AD-20676-b1	862	1366	1878	0.359737	0.305314129	
AD-20677-b1	915	1373	1885	0.870382	1.317223358	
AD-20678-b1	965	1385	1897	0.326325	0.270354544	
AD-20679-b1	966	1386	1898	0.962322	1.769753135	

[0734]

AD-20680-b1	967	1387	1899	0.948845	1.697660683	
AD-20681-b1	968	1388	1900	0.798916	0.875277199	
AD-20682-b1	969	1389	1901	1.087386	1.561791318	
AD-20683-b1	970	1390	1902	1.110234	1.477899464	
AD-20684-b1	971	1391	1903	0.882193	1.207906399	
AD-20685-b1	972	1392	1904	0.8211	1.143298164	
AD-20686-b1	973	1393	1905	0.789661	1.092425319	
AD-20687-b1	974	1394	1906	0.768455	1.089410843	
AD-20688-b1	975	1395	1907	0.770702	1.022838222	
AD-20689-b1	976	1396	1908	0.771035	1.378134406	
AD-20690-b1	977	1397	1909	0.823135	1.037066685	
AD-20691-b1	978	1398	1910	0.831763	1.326512826	
AD-20692-b1	979	1399	1911	0.972934	1.15075282	
AD-20693-b1	1011	1400	1912	0.072624	0.091035811	0.00046
AD-20694-b1	1012	1401	1913	0.066949	0.06070901	0.00114
AD-20695-b1	1013	1402	1914	0.749807	0.933655977	
AD-20696-b1	1014	1403	1915	1.000287	1.346484427	
AD-20697-b1	1015	1404	1916	0.809563	1.359618312	
AD-20698-b1	1016	1405	1917	0.592378	0.887325083	
AD-20699-b1	1048	1406	1918	0.554944	0.857161303	
AD-20700-b1	1049	1407	1919	0.105695	0.123924613	0.04345
AD-20701-b1	1050	1408	1920	0.650858	0.845462044	
AD-20702-b1	1051	1409	1921	0.046369	0.069008817	0.0001
AD-20703-b1	1053	1411	1923	0.396451	0.459473782	
AD-20704-b1	1054	1412	1924	0.812095	0.881195881	
AD-20705-b1	1055	1413	1925	0.798647	0.971064227	
AD-20706-b1	1329	1416	1928	0.405034	0.323806017	

[0735]

AD-20707-b1	1330	1417	1929	0.04357	0.060698804	<1E-05
AD-20709-b1	1332	1418	1930	0.13188	0.120544575	0.66004
AD-20710-b1	1333	1419	1931	0.401696	0.366834618	0.00717
AD-20711-b1	1334	1420	1932	0.43653	0.442183347	
AD-20712-b1	1335	1421	1933	0.584644	0.928468269	
AD-20713-b1	1336	1422	1934	0.289461	0.287688205	
AD-20714-b1	1337	1423	1935	0.088346	0.060267944	0.01035
AD-20715-b1	1338	1424	1936	0.741225	0.630689818	
AD-20716-b1	1339	1425	1937	0.07355	0.074476264	0.00203
AD-20717-b1	1359	1426	1938	0.873116	0.931417569	
AD-20718-b1	1360	1427	1939	0.399209	0.291704183	
AD-20719-b1	1361	1428	1940	0.887602	0.831002378	
AD-20720-b1	1362	1429	1941	0.636085	0.563508261	
AD-20721-b1	1363	1430	1942	0.844185	0.872317061	
AD-20722-b1	1364	1431	1943	0.862113	1.431782046	
AD-20723-b1	1365	1432	1944	0.842047	0.991468351	
AD-20724-b1	1366	1433	1945	0.715633	0.884239241	
AD-20725-b1	1367	1434	1946	0.8211	1.13103112	
AD-20726-b1	1368	1435	1947	0.870382	0.99848447	
AD-20727-b1	1369	1436	1948	0.839722	0.869231218	
AD-20728-b1	1370	1437	1949	0.146011	0.171134401	0.20951
AD-20729-b1	1371	1438	1950	0.842855	0.720731925	
AD-20730-b1	1372	1439	1951	0.052245	0.060685683	0.00339
AD-20731-b1	1373	1440	1952	0.719574	0.38625851	
AD-20732-b1	1374	1441	1953	1.386744	1.054026625	
AD-20733-b1	1375	1442	1954	1.396389	1.27991671	
AD-20734-b1	1379	1446	1958	1.294624	1.275419601	

[0736]

AD-20735-b1	1380	1447	1959	1.209551	1.219180143	
AD-20736-b1	1381	1448	1960	1.238102	1.297970725	
AD-20737-b1	1382	1449	1961	1.294966	1.241884392	
AD-20738-b1	1383	1450	1962	1.130819	1.018122609	
AD-20739-b1	1384	1451	1963	1.166108	1.181930519	
AD-20740-b1	1385	1452	1964	1.178614	0.940155929	
AD-20741-b1	1386	1453	1965	0.079687	0.065054016	0.00064
AD-20742-b1	1387	1454	1966	1.391533	1.415064673	
AD-20743-b1	1407	1455	1967	0.29152	0.304315297	
AD-20744-b1	1408	1456	1968	0.908655	0.79362811	
AD-20745-b1	1409	1457	1969	1.446467	1.335038609	
AD-20746-b1	1410	1458	1970	1.170192	0.719886814	
AD-20747-b1	1411	1459	1971	1.432098	1.21912157	
AD-20748-b1	1428	1460	1972	0.772113	0.538061131	
AD-20749-b1	1429	1461	1973	1.102275	0.893650074	
AD-20750-b1	1430	1462	1974	1.194895	0.711852844	
AD-20751-b1	1431	1463	1975	0.667424	0.418146571	
AD-20752-b1	1432	1464	1976	1.391533	1.266609634	
AD-20753-b1	1433	1465	1977	1.417073	0.853311991	
AD-20754-b1	1434	1466	1978	0.844918	0.57890069	
AD-20755-b1	1435	1467	1979	1.416154	1.696464074	
AD-20756-b1	1436	1468	1980	1.836139	1.028732572	
AD-20757-b1	1437	1469	1981	1.38232	1.06207192	
AD-20758-b1	1438	1470	1982	1.330733	1.266974756	
AD-20759-b1	1439	1471	1983	1.451044	1.325816823	
AD-20760-b1	1440	1472	1984	1.130602	0.940268849	
AD-20761-b1	1441	1473	1985	1.095795	0.976601567	

[0737]

AD-20762-b1	1442	1474	1986	1.203379	1.068688943	
AD-20763-b1	1443	1475	1987	1.001156	1.036261261	
AD-20764-b1	1444	1476	1988	0.118576	0.069158478	0.01035
AD-20765-b1	1445	1477	1989	1.280472	0.649176427	
AD-20766-b1	1446	1478	1990	0.859888	0.413525996	
AD-20767-b1	1447	1479	1991	0.915437	0.874208876	
AD-20768-b1	1448	1480	1992	1.491623	1.033674481	
AD-20769-b1	1449	1481	1993	1.14688	0.779689688	
AD-20770-b1	1450	1482	1994	1.026043	0.755677199	
AD-20771-b1	1451	1483	1995	1.220002	1.129786315	
AD-20772-b1	1452	1484	1996	1.055092	1.018073695	
AD-20773-b1	1453	1485	1997	1.170473	1.035863089	
AD-20774-b1	1454	1486	1998	0.848429	0.63553784	
AD-20775-b1	1455	1487	1999	1.025895	0.62466094	
AD-20776-b1	1456	1488	2000	1.114715	0.89556372	
AD-20777-b1	1457	1489	2001	1.107175	0.712453613	
AD-20778-b1	1458	1490	2002	1.138466	1.114392802	
AD-20779-b1	1459	1491	2003	1.377165	0.815548171	
AD-20780-b1	1460	1492	2004	1.595425	1.004202298	
AD-20781-b1	1461	1493	2005	1.249894	1.014642825	
AD-20782-b1	1462	1494	2006	1.130439	0.697841818	
AD-20783-b1	1482	1495	2007	0.313756	0.140716947	0.07259
AD-20784-b1	1483	1496	2008	0.372852	0.269030566	
AD-20785-b1	1484	1497	2009	0.343143	0.300598832	
AD-20786-b1	1485	1498	2010	0.921805	0.835570424	
AD-20787-b1	1486	1499	2011	1.091775	0.749006565	
AD-20788-b1	1487	1500	2012	1.080502	1.028732572	

[0738]

AD-20789-b1	1547	1515	2027	0.824563	0.771592653	
AD-20790-b1	1548	1516	2028	0.497168	0.351347846	
AD-20791-b1	1549	1517	2029	1.37743	1.386042945	
AD-20792-b1	1602	1518	2030	1.812166	0.920719325	
AD-20793-b1	1603	1519	2031	1.643864	1.253455962	
AD-20794-b1	1604	1520	2032	1.406609	1.102568271	
AD-20795-b1	1605	1521	2033	1.25418	0.893349812	
AD-20796-b1	1606	1522	2034	1.208246	1.054279832	
AD-20797-b1	1634	1526	2038	1.182812	1.134873015	
AD-20798-b1	1635	1527	2039	0.816019	0.877112215	
AD-20799-b1	1636	1528	2040	1.637852	0.777034161	
AD-20800-b1	1699	1530	3282	1.26722	1.137480645	
AD-20801-b1	1700	1531	3283	0.690961	0.517931545	
AD-20868-b1	848	1352	1864	1.043896	0.644316747	
AD-20869-b1	1052	1410	1922	0.759026	0.601255433	
AD-20870-b1	1607	1523	2035	0.963852	0.693770729	
AD-20871-b1	1608	1524	2036	1.440675	1.47009696	
AD-20872-b1	1633	1525	2037	0.988535	0.618366913	
AD-20873-b1	1698	1529	2041	1.506987	0.994836178	

[0739] * 其中 $< 1E-05$ 表示小于 1×10^{-5}

[0740] 实施例 3A 用于体外筛选的方法

[0741] 细胞培养和转染

[0742] 在 37°C 、在 5% CO_2 的大气压下、在补充有 10% FBS、链霉素和谷氨酰胺 (ATCC) 的 RPMI 或 EMEM (ATCC) 中, 在通过胰蛋白酶消化从板中释放之前, 培养 WI-38 或 HeLa (ATCC, Manassas, VA) 至接近汇合。通过向 96 孔板中添加 $5 \mu\text{l}$ 的 Opti-MEM (至每孔 $5 \mu\text{l}$ siRNA 双链体) 以及每孔 $10 \mu\text{l}$ Opti-MEM 加 $0.2 \mu\text{l}$ Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA, cat# 13778-150), 并在室温下孵育 15 分钟, 来进行逆转染。然后加入含有 2×10^4 WI-38 细胞或 2.0×10^4 HeLa 细胞的没有抗生素的 $80 \mu\text{l}$ 完全生长培养基。在 RNA 纯化之前对细胞孵育 24 小时。针对每种 HSF1 siRNA, 在针对 WI-38 细胞而言 10nM 最终双链体浓度以及对 HeLa 细胞而言 10nM 和 0.1nM 的最终双链体浓度下, 进行实验。在 10nM 至 0.00005M 的浓度

范围上,评估 10nM 和 0.1nM 筛选中显示出强沉默的 siRNA 的亚组,以测定它们的 IC₅₀。

[0743] 使用 MagMAX-96 总 RNA 分离试剂盒 (Applied Biosystem, Foster City CA, part#: AM1830) 进行总 RNA 分离。

[0744] 在 140 μ l 裂解/结合溶液中收获和裂解细胞,然后使用 Eppendorf 热混合仪(整个方法中混合速度相同)以 850rpm 进行 1 分钟的混合。向细胞裂解物中加入 20 微升磁珠和裂解/结合增强剂混合物。使用磁座(magnetic stand)捕获磁珠,在不扰动珠子的情况下移出上清液。移出上清液后,用洗涤溶液 1(加入了异丙醇)洗磁珠,并混合 1 分钟。再次捕获珠子并移出上清液。然后用 150 μ l 洗涤溶液 2(加入了乙醇)洗珠子,捕获,并移出上清液。然后向珠子中加入 50 μ l DNase 混合物(MagMax turbo Dnase 缓冲液和 Turbo DNase),并对它们混合 10 至 15 分钟。混合后,加入 100 μ l RNA 再结合溶液,并混合 3 分钟。移出上清液,再用 150 μ l 洗涤溶液 2 洗磁珠,并混合 1 分钟,完全移出上清液。在用 50 μ l 水洗脱 RNA 之前,对磁珠混合 2 分钟至干。

[0745] 使用 ABI 大容量 cDNA 逆转录试剂盒 (Applied Biosystems, Cat #4368813) 进行 cDNA 合成,这按下文所述来进行:每反应 2 μ l 10X 缓冲液、0.8 μ l 25X dNTPs、2 μ l 随机引物、1 μ l 逆转录酶、1 μ l RNase 抑制剂和 3.2 μ l H₂O 的主混合物被加入至 10 μ l 总 RNA 中。使用 Bio-Rad C-1000 或 S-1000 热循环仪 (Hercules, CA) 通过下述步骤来产生 cDNA: 25°C 10 分钟, 37°C 120 分钟, 85°C 5 秒, 4°C 保持。

[0746] 实时 PCR 按照下文所述来进行:将 2 μ l cDNA 加入 LightCycler 480 384 孔板 (Roche cat # 0472974001) 中总共 10 μ l 的每孔含有 0.5 μ l GAPDH TaqMan 探针 (Applied Biosystems Cat # 4326317E) 或 18S TaqMan 探针 (Applied Biosystems Cat #4319413E)、0.5 μ l HSF1 TaqMan 探针 (Applied Biosystems cat # HS00232134M1) 和 5 μ l Roche 探针的主混合物 (Roche Cat#0472974001) 中。实时 PCR 在 LightCycler 480 实时 PCR 机 (Roche) 中进行。每种双链体以至少两次独立转染来测试。以两次重复来测定每种转染。

[0747] 使用 $\Delta\Delta$ Ct 方法 (Livak 等人 2001) 来分析实时数据。每种样品被归一化至 GAPDH 表达,相对于用非靶向双链体 AD-1955 转染的细胞,来评估敲低。使用 XL 拟合中的 4 参数拟合模型来定义 IC₅₀。见例如 Kenneth 和 Schmittge. Methods 25:4, 2001 年 12 月, 402-408。

[0748] 实施例 4 HSF1 siRNA

[0749] 如表 5 所示,显示了 101 种 HSF1 RNAi 活性剂的亚组。

[0750] 在 HeLa 和 WI-38 细胞系两者中,在 10nM 时,101 种选择的双链体中有很多具有 > 80% 的基因敲低 (KD)。101 中还包括在单种细胞系中具有 > 80% KD 的双链体,前提是两种细胞系的平均 KD > 75% KD。该组还包括在 0.1nM 筛选中在 WI-38 中具有 > 50% KD 的所有双链体。这些具有特定兴趣的 101 种 HSF1 siRNA 被显示于表 2 中。该表还展示了当使用 10nM 或 0.1nM siRNA 时在 HeLa 和 WI-38 细胞中的敲低 (KD)。1.000 = 100% 基因表达,或没有基因敲低或 0% 基因敲低;以及 0.000 = 0% 基因表达,或完全基因敲低或 100% 基因敲低。例如,对于 AD-20303,“HeLa 10nM”柱显示“0.099”,这表示在这些细胞中于该浓度下 RNAi 活性剂将基因表达降低至 9.9% 或展现出 90.1% 的基因敲低。在 WI-38 细胞中,在 10nM 的浓度下,该 RNAi 活性剂展现出 5.6% 的残余基因活性或 94.4% 的基因敲低。

[0751] 表 5 HSF1 RNAi 活性剂 - 敲低数据

[0752]

	双链体	HeLa 10nM	WI-38 10nM	平均值 (10nM)	WI-38 0.1nM
1	AD-20303	0.099	0.056	0.078	0.529
2	AD-20313	0.127	0.090	0.109	0.884
3	AD-20315	0.221	0.188	0.205	0.759
4	AD-20348-b1	0.173	0.111	0.142	0.805
5	AD-20362-b1	0.253	0.201	0.227	0.759
6	AD-20364-b1	0.231	0.164	0.198	0.903
7	AD-20365-b1	0.128	0.156	0.142	0.738
8	AD-20366-b1	0.173	0.207	0.190	0.802
9	AD-20373-b1	0.105	0.098	0.101	0.825
10	AD-20376-b1	0.067	0.051	0.059	0.656
11	AD-20377-b1	0.207	0.143	0.175	0.848
12	AD-20386-b1	0.061	0.030	0.046	0.379
13	AD-20389-b1	0.082	0.067	0.075	0.802
14	AD-20391-b1	0.064	0.032	0.048	0.415
15	AD-20392-b1	0.093	0.032	0.062	0.448
16	AD-20397-b1	0.167	0.110	0.138	0.862
17	AD-20398-b1	0.229	0.139	0.184	0.998
18	AD-20399-b1	0.071	0.067	0.069	0.658
19	AD-20401-b1	0.079	0.072	0.075	0.883
20	AD-20402-b1	0.067	0.047	0.057	0.476
21	AD-20403-b1	0.041	0.034	0.037	0.462
22	AD-20404-b1	0.095	0.060	0.077	0.695
23	AD-20406-b1	0.262	0.105	0.183	0.655
24	AD-20407-b1	0.123	0.047	0.085	0.589
25	AD-20408-b1	0.100	0.043	0.071	0.540
26	AD-20409-b1	0.183	0.095	0.139	0.653

[0753]

27	AD-20410-b1	0.093	0.073	0.083	0.748
28	AD-20411-b1	0.139	0.081	0.110	0.669
29	AD-20413-b1	0.189	0.124	0.156	0.687
30	AD-20422-b1	0.093	0.060	0.077	0.392
31	AD-20428-b1	0.289	0.132	0.210	0.865
32	AD-20434-b1	0.129	0.076	0.103	0.547
33	AD-20435-b1	0.072	0.040	0.056	0.375
34	AD-20437-b1	0.064	0.032	0.048	0.245
35	AD-20438-b1	0.060	0.027	0.043	0.477
36	AD-20439-b1	0.114	0.086	0.100	0.387
37	AD-20487-b1	0.060	0.024	0.042	0.122
38	AD-20488-b1	0.070	0.036	0.053	0.480
39	AD-20489-b1	0.057	0.030	0.044	0.205
40	AD-20490-b1	0.087	0.033	0.060	0.308
41	AD-20491-b1	0.077	0.035	0.056	0.259
42	AD-20493-b1	0.095	0.037	0.066	0.512
43	AD-20495-b1	0.095	0.073	0.084	0.690
44	AD-20502-b1	0.256	0.085	0.171	0.753
45	AD-20507-b1	0.070	0.033	0.051	0.250
46	AD-20513-b1	0.152	0.074	0.113	0.804
47	AD-20527-b1	0.228	0.188	0.208	0.861
48	AD-20535-b1	0.149	0.175	0.162	1.034
49	AD-20544-b1	0.053	0.175	0.114	0.955
50	AD-20545-b1	0.047	0.072	0.059	0.667
51	AD-20546-b1	0.147	0.168	0.158	0.840
52	AD-20547-b1	0.135	0.192	0.164	0.886
53	AD-20548-b1	0.040	0.041	0.040	0.383
54	AD-20549-b1	0.144	0.199	0.171	0.864
55	AD-20552-b1	0.129	0.139	0.134	0.790
56	AD-20555-b1	0.127	0.122	0.124	0.709
57	AD-20556-b1	0.071	0.159	0.115	0.786
58	AD-20557-b1	0.046	0.077	0.062	0.678
59	AD-20558-b1	0.094	0.157	0.125	0.840
60	AD-20560-b1	0.036	0.035	0.036	0.295
61	AD-20561-b1	0.077	0.099	0.088	0.752
62	AD-20562-b1	0.042	0.040	0.041	0.556
63	AD-20563-b1	0.027	0.028	0.027	0.471
64	AD-20564-b1	0.029	0.028	0.028	0.222
65	AD-20565-b1	0.055	0.061	0.058	0.547
66	AD-20566-b1	0.027	0.043	0.035	0.598
67	AD-20572-b1	0.048	0.077	0.062	0.855
68	AD-20574-b1	0.203	0.228	0.216	0.926
69	AD-20575-b1	0.102	0.125	0.113	0.907
70	AD-20577-b1	0.133	0.224	0.178	0.837
71	AD-20578-b1	0.067	0.062	0.064	0.371
72	AD-20579-b1	0.129	0.264	0.197	0.826
73	AD-20625-b1	0.116	0.257	0.187	0.942
74	AD-20626-b1	0.081	0.087	0.084	0.929
75	AD-20627-b1	0.056	0.055	0.055	0.698
76	AD-20633-b1	0.117	0.198	0.158	0.882
77	AD-20634-b1	0.081	0.112	0.097	0.955
78	AD-20640-b1	0.070	0.057	0.064	0.972

[0754]

79	AD-20644-b1	0.131	0.109	0.120	0.590
80	AD-20646-b1	0.067	0.096	0.081	0.739
81	AD-20648-b1	0.109	0.107	0.108	0.906
82	AD-20650-b1	0.256	0.172	0.214	1.204
83	AD-20652-b1	0.037	0.029	0.033	0.371
84	AD-20653-b1	0.080	0.193	0.137	1.286
85	AD-20660-b1	0.078	0.077	0.078	1.097
86	AD-20661-b1	0.138	0.156	0.147	1.368
87	AD-20671-b1	0.090	0.134	0.112	1.127
88	AD-20693-b1	0.091	0.073	0.082	0.515
89	AD-20694-b1	0.061	0.067	0.064	0.633
90	AD-20700-b1	0.124	0.106	0.115	0.890
91	AD-20702-b1	0.069	0.046	0.058	0.864
92	AD-20707-b1	0.061	0.044	0.052	0.519
93	AD-20708-b1	0.217	0.182	0.199	1.529
94	AD-20709-b1	0.121	0.132	0.126	0.736
95	AD-20714-b1	0.060	0.088	0.074	1.221
96	AD-20716-b1	0.074	0.074	0.074	0.697
97	AD-20728-b1	0.171	0.146	0.159	0.794
98	AD-20730-b1	0.061	0.052	0.056	0.484
99	AD-20741-b1	0.065	0.056	0.061	0.367
100	AD-20764-b1	0.069	0.083	0.076	0.510
101	AD-20783-b1	0.141	0.221	0.181	0.603

[0755] 实施例 5 对 HSF1 RNAi 活性剂的 HeLa 细胞筛选

[0756] 在 HeLa 细胞中以剂量应答筛选来筛选表 2 中的 101 种双链体。该筛选的目的是测定 EC₅₀ (能将基因表达降低 50% 的 RNAi 活性剂最小剂量)。

[0757] 使用包含 10nM 和 1X10⁻⁵nM 之间的 12 种浓度的系列稀释液。使用 Lipofectamine RNAiMax (Zhao 等人, 2008 Mol. Biotech. 40:19-26) 将 siRNA 双链体转染进细胞。24 小时后, 分离总 RNA, 并用于使用随机引物的 cDNA 合成。用 10-20ng 总 cDNA 进行 TaqMan 测定 (Applied Biosystems, Foster City, California)。每种双链体以两次重复进行测定。数据表示为较之非靶向的对照 AD-1955 (其不与 HSF1 结合) 的平均倍数改变。AD1955 是靶向萤火虫荧光素酶的 siRNA, 其在筛选测定中被用作为阴性对照 siRNA。结果示于表 6。

[0758] 表 6 EC₅₀ 数据 *

[0759]

双链体 ID	EC50 (nM)	EC50 (nM)	EC50 (nM)	平均值 EC50 (nM)
AD-20303-b1	0.06064	0.01286		0.03675
AD-20313-b1	0.22911	0.07929		0.15420
AD-20315-b1	0.00920	0.00358		0.00639
AD-20348-b1	1.12593	0.44938		0.78766
AD-20362-b1	0.88761	0.83959		0.86360
AD-20364-b1	0.05833	0.09057		0.07445
AD-20365-b1	0.01115	0.01565		0.01340

[0760]

AD-20366-b1	0.25818	0.27311		0.26565
AD-20373-b1	0.01657	0.03293		0.02475
AD-20376-b1	0.00400	0.00614		0.00507
AD-20377-b1	0.46977	0.75572		0.61274
AD-20386-b1	0.00054	0.00045		0.00049
AD-20389-b1	0.08152	0.07000		0.07576
AD-20391-b1	0.00569	0.00357		0.00463
AD-20392-b1	0.02855	0.05939		0.04397
AD-20397-b1	0.17323	0.29137		0.23230
AD-20398-b1	0.54902	0.41237		0.48070
AD-20399-b1	0.02232	0.01281		0.01757
AD-20401-b1	0.08227	0.08691		0.08459
AD-20402-b1	0.00902	0.00508		0.00705
AD-20403-b1	0.00110	0.00246		0.00178
AD-20404-b1	0.00850	0.00912		0.00881
AD-20406-b1	0.00842	0.00914		0.00878
AD-20407-b1	0.00236	0.00130		0.00183
AD-20408-b1	0.00341	0.00289		0.00315
AD-20409-b1	0.00396	0.00219		0.00307
AD-20410-b1	0.01225	0.01775		0.01500
AD-20411-b1	0.00283	0.00104		0.00193
AD-20413-b1	No EC50	No EC50		
AD-20422-b1	0.00160	0.00155		0.00157
AD-20428-b1	1.37427	1.57813		1.47620
AD-20434-b1	0.00212	0.00456		0.00334
AD-20435-b1	0.00040	0.00032		0.00036
AD-20437-b1	<1E-05	<1E-05		
AD-20438-b1	0.00006	0.00007		0.00007
AD-20439-b1	0.00029	0.00010		0.00020
AD-20487-b1	<1E-05	<1E-05		
AD-20488-b1	0.00020	0.00013		0.00016
AD-20489-b1	<1E-05	<1E-05		
AD-20490-b1	0.00026	0.00015		0.00021
AD-20491-b1	0.00004	<1E-05		0.00004
AD-20493-b1	0.00218	0.00173		0.00196
AD-20495-b1	0.03348	0.00792	0.0168299	0.01941
AD-20502-b1	0.03910	0.00037	0.0125045	0.01732
AD-20507-b1	>10	0.22784	>10	0.22784
AD-20513-b1	0.09514	<1E-05	0.0329948	0.06407
AD-20527-b1	0.08362	0.03872	0.0415847	0.05464
AD-20535-b1	0.58303	0.00181	0.1768769	0.25390
AD-20544-b1	0.01126	0.00062	0.1768769	0.06292
AD-20545-b1	0.01193	0.00229		0.00711
AD-20546-b1	0.36163	0.04777		0.20470
AD-20547-b1	0.05830	0.01273		0.03551
AD-20548-b1	0.00108	0.00013		0.00061
AD-20549-b1	0.25058	0.02762		0.13910
AD-20552-b1	0.13845	0.03697		0.08771
AD-20555-b1	0.02863	0.01263		0.02063
AD-20556-b1	0.01001	0.00508	0.0463849	0.02049

[0761]

AD-20557-b1	0.00091	0.00073	0.0085311	0.00339
AD-20558-b1	0.07906	0.06566	0.2598412	0.13485
AD-20560-b1	<1E-05	<1E-05	<1E-05	
AD-20561-b1	0.02092	0.02674	0.0519951	0.03322
AD-20562-b1	0.00051	0.00046	0.0022001	0.00105
AD-20563-b1	0.00004	0.00003	0.0006466	0.00024
AD-20564-b1	<1E-05	<1E-05	<1E-05	
AD-20565-b1	0.01335	0.00991	0.0159182	0.01306
AD-20566-b1	0.00296	0.00239	0.0030765	0.00281
AD-20572-b1	0.06851	0.05459	0.2656989	0.12960
AD-20574-b1	0.86331	0.70143	2.5513791	1.37204
AD-20575-b1	0.13577	0.13435	0.2985167	0.18954
AD-20577-b1	0.07983	0.08513	0.1931093	0.11936
AD-20578-b1	0.00050	0.00035		0.00043
AD-20579-b1	0.12105	0.08562		0.10334
AD-20625-b1	0.01117	0.01037		0.01077
AD-20626-b1	0.00030	0.00027		0.00028
AD-20627-b1	<1E-05	<1E-05		
AD-20633-b1	0.04183	0.04183		0.04183
AD-20634-b1	0.00371	0.00450		0.00410
AD-20640-b1	0.00760	0.00294		0.00527
AD-20644-b1	0.00098	0.00123		0.00111
AD-20646-b1	0.00007	0.00008		0.00008
AD-20648-b1	0.00104	0.00126		0.00115
AD-20650-b1	0.00059	0.05479		0.02769
AD-20652-b1	0.00003	<1E-05		0.00003
AD-20653-b1	0.00887	0.00177		0.00532
AD-20660-b1	0.01515	0.00394		0.00955
AD-20661-b1	0.45059	0.11322		0.28191
AD-20671-b1	0.02504	0.01948		0.02226
AD-20693-b1	0.00080	0.00013		0.00046
AD-20694-b1	0.00105	0.00123		0.00114
AD-20700-b1	0.04602	0.04089		0.04345
AD-20702-b1	0.00015	0.00006		0.00010
AD-20707-b1	<1E-05	<1E-05		
AD-20708-b1	0.99910	0.32099		0.66004
AD-20709-b1	0.01314	0.00120		0.00717
AD-20714-b1	0.00599	0.01470		0.01035
AD-20716-b1	0.00303	0.00103		0.00203
AD-20728-b1	0.26241	0.15661		0.20951
AD-20730-b1	0.00331	0.00346		0.00339
AD-20741-b1	0.00094	0.00033		0.00064
AD-20764-b1	0.01432	0.00638		0.01035
AD-20783-b1	0.08658	0.05859		0.07259

[0762] * 其中“< 1E-05”表示小于 1×10^{-5} 。

[0763] 实施例 6 对 HSF1 RNAi 活性剂的额外筛选

[0764] 进行表 4 和表 5 中报道的测定之后, 确定: 某些寡核苷酸经历了浓缩假象

(concentration artifacts), 现认为这是含有寡核苷酸的板不完全解冻导致的。随后对两大数据组(与靶无关)的分析显示, 任何此类浓缩假象将不会比正常实验波动更大地改变测定结果。此外, 这些浓缩假象不可能实质上影响我们关于先前选择(lead selection)的结论。

[0765] 下表 7 中展示了对上文所述的 HSF1 siRNA 的额外筛选数据。

[0766] HSF1 再筛选

[0767] 对 HSF1 siRNA 进行再筛选, 以解决当这些双链体的单条链最初退火时双链体浓度中发现的不一致。在两种 siRNA 浓度(10nM 和 0.1nM) 时对 414 种 siRNA 进行再退火和筛选。在两次独立实验中, 于两者剂量下, 对所有双链体进行筛选。

[0768] 体外筛选:

[0769] 细胞培养和转染

[0770] 在 37°C、在 5% CO₂ 的大气压下、在补充有 10% FBS、链霉素和谷氨酰胺(ATCC) 的 EMEM(ATCC) 中, 在通过胰蛋白酶消化从板中释放之前, 培养 HeLa(ATCC, Manassas, VA) 细胞至接近汇合。通过向 96 孔板中每孔添加 5 μl 的 200nM 或 2nM SiRNA 双链体以及每孔 15 μl Opti-MEM 加 0.2 μl Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150), 并在室温下孵育 15 分钟, 来进行逆转染。然后加入含有 2.0x10⁴ HeLa 细胞的没有抗生素的 80 μl 完全生长培养基, 导致最终双链体浓度为 10nM 或 0.1nM。在 RNA 纯化之前对细胞孵育 24 小时。

[0771] 使用 Dynobeads(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 610-12) 进行 mRNA 分离

[0772] 在 150 μl 裂解缓冲液中收获和裂解细胞, 然后使用平台摇床(整个方法中混合速度相同) 以 850rpm 进行 5 分钟的混合。向细胞裂解物中加入 10 微升磁珠(之前已在 70ul 裂解缓冲液中洗过) 并混合 5 分钟。使用磁座捕获磁珠, 在不扰动珠子的情况下移出上清液。通过在磁座上捕获珠子后加入 150ul 缓冲液、振荡 1 分钟以及弃置上清液, 用洗涤缓冲液 A 对磁珠/RNA 洗两次。然后用 150 μl 洗涤缓冲液 B 洗珠子, 摇动 1 分钟, 捕获磁珠座, 移出上清液。然后通过振荡 1 分钟、在磁性环座上捕获以及弃置洗脱缓冲液, 用 150ul 洗脱缓冲液来洗 Dynobaed/mRNA 混合物。通过在 70°C 加入 50ul 洗脱缓冲液以及振荡 4 分钟来洗脱 mRNA。混合后, 将板放在磁珠座上 2 分钟以重新捕获珠子, 之后将含有洗脱的 RNA 的上清液移至新的板。

[0773] 使用 ABI 大容量 cDNA 逆转录试剂盒进行 cDNA 合成

[0774] 每反应 1 μl 10X 缓冲液、0.4 μl 25X dNTPs、1 μl 随机引物、0.5 μl 逆转录酶、0.5 μl RNase 抑制剂和 1.6 μl H₂O 的主混合物被加入至 5 μl 总 RNA 中。使用 Bio-Rad C-1000 或 S-1000 热循环仪(Hercules, CA) 通过下述步骤来产生 cDNA: 25°C 10 分钟, 37°C 120 分钟, 85°C 5 秒, 4°C 保持。

[0775] 实时 PCR: 将 2 μl cDNA 加入 LightCycler 480 384 孔板(Roche cat # 0472974001) 中总共 10 μl 的每孔含有 0.5ul GAPDH TaqMan 探针(Applied Biosystems Cat # 4326317E) 或 18S TaqMan 探针(Applied Biosystems Cat #4319413E)、0.5 μl HSF1 TaqMan 探针(Applied Biosystems cat # HS00232134 M1) 和 5 μl Roche 探针主混合物(Roche Cat#04887301001) 的主混合物中。实时 PCR 在 LightCycler 480 实时 PCR 机(Roche) 中进行。每种双链体以至少两次独立转染来测试(称为筛选 1 和筛选 2)。以两次

重复来测定每种转染。对于筛选 1 和筛选 2 而言,使用 GAPDH 进行 qPCR 用于归一化。对于筛选 1,使用 18S 将 qPCR 重复第二次用于归一化。

[0776] 使用 $\Delta\Delta Ct$ 方法 (Livak 等人 2001) 来分析实时数据。每种样品被归一化至 GAPDH 或 18S 表达,相对于用非靶向双链体 AD-1955 转染的细胞,来评估敲低。较高的值代表较少的敲低。参考文献 :Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2-\Delta\Delta Ct$ Method. Kenneth J. Livak, Thomas D. Schmittge. Methods 25 :4, 2001 年 12 月, 402-408.

[0777] 如下表 7 所示,使用 GAPDH 和 18s 作为对照,对某些 HSF1 siRNA 重筛选两次 (筛选 1 和 2)。该表还包括针对若干 HSF1 siRNA 的筛选数据,但没有上文给出的数据。数字代表残余 HSF1 基因活性,以 GAPDH 或 18s 作为对照参照基因。因此,例如,对于 AD-20278-b2 而言,在“10mM 筛选 1 (GAPDH)”处的“0.08”表示 8%残余 HSF1 基因活性或 92%的基因敲低。

[0778] 表 7 对 HSF1 siRNA 的额外筛选 (10nM 和 0.1nM)

[0779]

双链体 ID	10 nM 筛选 1 (GAPDH)	10 nM 筛选 1 (18s)	10 nM 筛选 2 (GAPDH)	0.1 nM 筛选 1 (GAPDH)	0.1 nM 筛选 1 (18s)	0.1 nM 筛选 2 (GAPDH)
AD-20278-b2	0.08	0.07	0.05	0.49	0.15	0.39
AD-20279-b2	0.06	0.06	0.05	0.26	0.20	0.27
AD-20280-b2	0.19	0.21	0.15	0.71	0.57	0.70
AD-20281-b2	0.11	0.07	0.08	0.56	0.48	0.54
AD-20282-b2	0.10	0.08	0.05	1.13	0.89	1.13
AD-20283-b2	0.11	0.10	0.08	1.10	1.05	1.06
AD-20284-b2	0.78	0.94	0.71	1.86	0.92	1.12

[0780]

AD-20285-b2	0.83	1.18	1.11	1.19	0.96	1.08
AD-20286-b2	1.04	1.20	0.97	1.20	0.96	1.08
AD-20287-b2	1.06	1.30	1.06	1.03	1.04	1.05
AD-20288-b2	0.89	0.70	0.95	0.98	1.01	1.07
AD-20289-b2	1.42	1.43	1.38	1.24	1.07	1.02
AD-20290-b2	1.05	0.95	1.09	1.03	0.92	1.05
AD-20291-b2	0.98	0.86	0.91	1.29	0.92	1.12
AD-20292-b2	1.04	0.93	1.06	1.16	1.05	1.18
AD-20293-b2	0.90	0.81	0.95	1.11	0.82	1.16
AD-20294-b2	0.81	0.71	0.77	1.22	0.95	1.21
AD-20295-b2	0.85	0.90	0.86	0.97	0.85	1.00
AD-20296-b2	0.34	0.27	0.30	1.02	0.80	1.09
AD-20297-b2	0.78	0.73	0.86	0.99	0.82	1.01
AD-20298-b2	1.65	0.77	0.89	1.24	1.03	1.05
AD-20299-b2	0.88	0.81	0.91	1.12	0.95	1.05
AD-20300-b2	0.83	0.52	0.75	1.12	0.83	1.07
AD-20301-b2	0.99	0.42	0.81	0.88	0.99	0.85
AD-20302-b2	0.97	1.14	1.04	0.96	0.90	1.02
AD-20303-b2	0.11	0.07	0.07	0.76	0.64	0.72
AD-20304-b2	0.86	0.85	0.81	1.03	0.81	1.07
AD-20305-b2	1.03	1.04	1.04	1.08	0.91	1.06
AD-20306-b2	0.96	0.85	0.89	1.08	0.85	0.99
AD-20307-b2	1.11	1.02	1.00	1.23	0.84	1.07
AD-20308-b2	1.03	1.16	1.06	1.15	0.80	1.18
AD-20309-b2	1.06	0.92	1.05	1.00	0.95	1.16
AD-20310-b2	1.12	0.93	1.12	0.99	0.87	1.17
AD-20311-b2	1.06	0.81	0.87	1.13	0.83	1.10
AD-20312-b2	0.36	0.33	0.35	0.86	0.83	0.81
AD-20313-b2	0.30	0.09	0.23	0.77	1.23	0.69
AD-20314-b2	0.80	0.65	0.78	1.08	0.83	1.17
AD-20315-b2	0.21	0.14	0.16	0.86	0.79	0.85
AD-20316-b2	0.57	0.50	0.54	1.09	0.79	1.15
AD-20317-b2	0.89	0.95	0.88	1.27	1.10	1.06
AD-20318-b2	0.89	0.93	0.84	1.04	1.10	1.15
AD-20319-b2	0.87	0.63	0.97	1.13	1.06	1.22
AD-20320-b2	0.85	0.56	0.81	1.05	0.96	1.19
AD-20344-b2	0.67	0.54	0.50	1.05	1.05	1.03
AD-20345-b2	0.77	0.35	0.76	1.01	1.03	1.07
AD-20346-b2	1.13	0.96	0.86	1.17	1.08	1.04
AD-20347-b2	0.78	0.94	0.75	0.95	0.91	1.07
AD-20348-b2	0.90	0.19	0.74	0.77	0.63	0.80
AD-20349-b2	0.57	0.47	0.57	0.92	0.73	0.82
AD-20350-b2	0.85	0.72	0.88	1.11	0.72	0.92

[0781]

AD-20351-b2	1.04	0.84	1.12	1.16	1.09	1.08
AD-20352-b2	1.12	0.88	0.93	0.99	1.13	1.27
AD-20353-b2	0.77	0.53	0.62	1.01	0.81	1.10
AD-20354-b2	0.78	0.49	0.77	0.99	0.85	1.10
AD-20355-b2	1.13	0.53	0.85	0.97	0.91	1.06
AD-20356-b2	0.72	0.63	0.77	0.95	0.81	1.05
AD-20357-b2	1.31	0.98	0.97	0.96	0.89	1.25
AD-20358-b2	1.09	0.76	1.03	0.92	0.81	1.16
AD-20359-b2	1.08	1.06	1.17	1.23	0.95	1.03
AD-20360-b2	1.04	1.10	1.04	1.28	1.00	0.90
AD-20361-b2	0.93	0.84	0.95	1.03	0.88	1.04
AD-20362-b2	0.40	0.21	0.33	1.23	0.64	1.05
AD-20363-b2	1.16	0.79	0.98	1.05	0.63	1.25
AD-20364-b2	0.40	0.21	0.25	0.96	0.42	0.91
AD-20365-b2	0.22	0.12	0.17	0.62	0.57	0.50
AD-20366-b2	0.46	0.20	0.31	0.95	0.93	0.84
AD-20367-b2	1.00	0.59	0.83	1.00	0.71	0.99
AD-20368-b2	1.20	0.50	1.12	1.15	0.87	0.97
AD-20369-b2	1.02	0.82	0.90	0.88	0.88	0.85
AD-20370-b2	1.04	0.78	0.83	1.03	0.88	0.96
AD-20371-b2	1.19	0.71	1.09	1.08	0.83	0.98
AD-20372-b2	1.15	0.73	0.97	1.07	0.97	0.85
AD-20373-b2	0.20	0.15	0.16	0.74	0.54	0.78
AD-20374-b2	0.70	0.43	0.58	1.10	0.67	1.04
AD-20375-b2	0.85	0.65	0.72	1.21	0.81	1.06
AD-20376-b2	0.13	0.07	0.09	0.48	0.25	0.37
AD-20377-b2	0.35	0.19	0.21	0.88	0.71	0.78
AD-20378-b2	1.17	0.94	1.19	1.03	0.84	0.98
AD-20379-b2	0.68	0.43	0.60	0.98	0.77	0.95
AD-20380-b2	0.64	0.43	0.67	1.01	0.81	0.97
AD-20381-b2	1.40	1.15	1.49	1.19	0.89	1.13
AD-20382-b2	1.06	0.73	0.97	1.00	0.94	0.91
AD-20383-b2	1.00	0.95	1.02	1.02	0.94	1.00
AD-20384-b2	1.05	0.81	0.86	0.99	1.07	0.91
AD-20385-b2	1.15	0.79	0.97	1.19	0.78	1.10
AD-20386-b2	0.17	0.04	0.12	0.37	0.32	0.31
AD-20387-b2	0.69	0.38	0.45	1.06	0.81	0.93
AD-20388-b2	0.66	0.59	0.45	0.98	0.80	0.89
AD-20389-b2	0.11	0.07	0.08	0.76	0.56	0.67
AD-20390-b2	0.47	0.46	0.41	1.11	0.96	1.12
AD-20391-b2	0.07	0.07	0.05	0.53	0.41	0.42
AD-20392-b2	0.15	0.06	0.05	0.74	0.59	0.72
AD-20393-b2	0.75	0.45	0.73	1.11	0.86	0.96

[0782]

AD-20394-b2	1.20	0.93	1.02	1.25	0.91	0.99
AD-20395-b2	0.65	0.38	0.60	1.35	0.92	0.99
AD-20396-b2	0.78	0.57	0.65	1.09	0.90	1.03
AD-20397-b2	0.26	0.22	0.21	0.98	0.92	0.92
AD-20398-b2	0.60	0.39	0.61	1.08	1.04	1.03
AD-20399-b2	0.12	0.07	0.08	0.71	0.72	0.73
AD-20400-b2	0.52	0.46	0.48	1.08	1.12	1.03
AD-20401-b2	0.16	0.07	0.06	0.71	0.82	0.70
AD-20402-b2	0.06	0.05	0.04	0.45	0.37	0.38
AD-20403-b2	0.09	0.05	0.04	0.62	0.45	0.63
AD-20404-b2	0.14	0.06	0.06	0.69	0.51	0.67
AD-20405-b2	1.26	0.87	1.01	1.18	0.93	1.10
AD-20406-b2	0.32	0.11	0.21	0.82	0.57	0.82
AD-20407-b2	0.16	0.06	0.07	0.66	0.50	0.67
AD-20408-b2	0.15	0.06	0.06	0.73	0.57	0.66
AD-20409-b2	0.20	0.09	0.11	0.67	0.55	0.62
AD-20410-b2	0.19	0.08	0.09	0.70	0.66	0.62
AD-20411-b2	0.12	0.09	0.09	0.58	0.54	0.58
AD-20412-b2	0.84	0.80	0.83	1.12	0.92	0.94
AD-20413-b2	0.16	0.14	0.18	0.71	0.71	0.69
AD-20414-b2	0.74	0.91	0.72	1.05	1.08	0.98
AD-20415-b2	0.64	0.80	0.66	0.87	1.62	0.84
AD-20416-b2	1.30	0.74	1.22	1.24	0.90	1.09
AD-20417-b2	1.27	0.75	0.93	1.12	0.87	1.04
AD-20418-b2	1.25	0.68	1.14	1.12	0.83	0.99
AD-20419-b2	1.19	0.76	1.07	1.17	0.92	0.91
AD-20420-b2	0.95	0.81	0.89	1.19	0.93	1.04
AD-20421-b2	0.80	0.32	0.67	1.29	0.84	0.97
AD-20422-b2	0.20	0.04	0.08	0.41	0.32	0.37
AD-20423-b2	1.23	0.79	1.11	1.06	0.99	1.03
AD-20424-b2	0.87	0.60	0.78	0.96	0.95	0.98
AD-20425-b2	1.02	0.75	1.13	0.98	1.08	0.98
AD-20426-b2	0.53	0.30	0.31	0.94	0.93	0.99
AD-20427-b2	0.47	0.45	0.47	0.93	1.12	0.91
AD-20428-b2	0.29	0.23	0.28	1.04	0.76	0.96
AD-20429-b2	1.10	0.50	1.15	1.12	0.85	0.96
AD-20430-b2	1.00	0.77	0.88	1.14	0.78	1.03
AD-20431-b2	1.17	0.59	1.06	1.13	0.85	0.95
AD-20432-b2	1.04	0.55	1.09	1.11	0.82	0.94
AD-20433-b2	0.82	0.28	0.74	1.20	1.05	1.00
AD-20434-b2	0.19	0.08	0.09	0.60	0.54	0.51
AD-20435-b2	0.41	0.04	0.33	0.37	0.26	0.27
AD-20436-b2	0.40	0.22	0.35	1.13	1.12	1.11

[0783]

AD-20437-b2	0.08	0.04	0.03	0.16	0.16	0.12
AD-20438-b2	0.06	0.04	0.03	0.35	0.20	0.22
AD-20439-b2	0.09	0.07	0.07	0.47	0.30	0.39
AD-20487-b2	0.10	0.03	0.06	0.15	0.11	0.10
AD-20488-b2	0.13	0.03	0.08	0.44	0.30	0.34
AD-20489-b2	0.09	0.03	0.05	0.21	0.16	0.18
AD-20490-b2	0.13	0.03	0.08	0.46	0.26	0.41
AD-20491-b2	0.26	0.03	0.16	0.33	0.22	0.20
AD-20492-b2	1.12	0.62	1.11	1.07	0.78	0.93
AD-20493-b2	0.18	0.04	0.10	0.51	0.35	0.40
AD-20494-b2	0.54	0.31	0.42	1.26	0.79	0.96
AD-20495-b2	0.26	0.28	0.15	0.77	0.68	0.71
AD-20496-b2	0.97	0.69	0.87	1.08	1.09	1.24
AD-20497-b2	1.21	0.86	1.19	1.31	0.86	0.98
AD-20498-b2	1.14	0.82	0.81	1.28	0.84	1.07
AD-20499-b2	1.25	0.80	0.91	1.13	0.71	0.95
AD-20500-b2	0.96	0.57	0.98	1.26	0.79	0.97
AD-20501-b2	0.69	0.37	0.47	0.89	0.68	0.84
AD-20502-b2	0.28	0.12	0.16	0.88	0.54	0.88
AD-20503-b2	1.12	0.76	1.04	1.10	0.96	1.10
AD-20504-b2	1.00	0.52	0.89	1.09	0.95	0.98
AD-20505-b2	1.11	0.64	0.92	1.22	1.03	1.20
AD-20506-b2	0.86	0.40	0.78	1.25	1.14	1.01
AD-20507-b2	0.11	0.04	0.09	0.34	0.27	0.32
AD-20508-b2	1.07	0.67	1.14	1.16	0.96	1.09
AD-20509-b2	1.03	0.79	0.90	1.25	1.04	0.99
AD-20510-b2	0.37	0.27	0.31	1.35	1.21	1.33
AD-20511-b2	0.54	0.39	0.44	1.13	1.02	1.05
AD-20512-b2	0.66	0.42	0.55	0.98	0.99	1.09
AD-20513-b2	0.20	0.09	0.12	1.06	0.93	1.05
AD-20514-b2	1.26	0.83	1.15	0.97	1.00	0.98
AD-20515-b2	1.02	0.64	1.13	1.13	1.01	1.01
AD-20516-b2	1.11	0.45	0.94	1.09	0.94	1.11
AD-20517-b2	0.92	0.64	0.83	1.03	0.97	0.95
AD-20518-b2	1.08	0.66	1.08	1.15	0.96	0.96
AD-20519-b2	1.27	0.80	0.94	1.11	0.94	0.99
AD-20520-b2	1.06	0.83	1.06	1.17	0.84	0.98
AD-20521-b2	1.28	0.82	1.14	1.02	1.08	1.00
AD-20522-b2	1.11	0.94	0.93	1.12	1.04	1.05
AD-20523-b2	0.92	0.95	1.11	1.19	0.86	1.21
AD-20524-b2	1.13	1.04	1.03	1.09	0.89	1.16
AD-20525-b2	1.06	0.97	1.18	1.27	0.96	1.18
AD-20526-b2	1.08	0.83	0.94	1.11	0.93	1.11

[0784]

AD-20527-b2	0.47	0.19	0.42	0.70	0.68	0.63
AD-20528-b2	1.22	0.74	1.09	1.41	0.83	1.00
AD-20529-b2	1.09	0.98	0.99	1.16	0.85	1.01
AD-20530-b2	0.67	0.23	0.50	1.03	0.99	1.08
AD-20531-b2	0.43	0.41	0.47	0.92	0.92	1.02
AD-20532-b2	1.16	1.01	0.98	1.12	0.86	1.05
AD-20533-b2	0.86	0.97	0.83	1.14	1.05	1.12
AD-20534-b2	0.52	0.61	0.56	1.04	0.97	1.03
AD-20535-b2	0.47	0.18	0.32	1.01	0.79	0.96
AD-20536-b2	1.43	1.06	0.82	1.11	0.89	1.19
AD-20537-b2	1.24	1.11	0.93	1.02	0.86	1.17
AD-20538-b2	0.92	0.66	0.90	0.96	0.75	0.96
AD-20539-b2	1.12	1.06	1.02	1.14	0.86	1.02
AD-20540-b2	0.97	1.19	1.06	1.04	0.94	1.02
AD-20541-b2	1.06	1.22	0.91	1.27	0.84	1.07
AD-20542-b2	0.97	0.77	0.85	1.08	0.88	1.03
AD-20543-b2	0.69	0.88	0.63	1.12	0.89	1.07
AD-20544-b2	0.15	0.11	0.11	0.64	0.63	0.64
AD-20545-b2	0.11	0.08	0.08	0.69	0.65	0.65
AD-20546-b2	0.17	0.21	0.14	0.98	0.85	0.94
AD-20547-b2	0.36	0.21	0.22	0.90	0.66	0.80
AD-20548-b2	0.12	0.04	0.18	0.39	0.32	0.32
AD-20549-b2	0.44	0.20	0.33	0.90	0.93	0.91
AD-20550-b2	0.65	0.43	0.53	0.87	0.64	0.78
AD-20551-b2	1.23	1.09	1.12	1.20	0.91	1.02
AD-20552-b2	0.29	0.19	0.20	0.97	0.71	0.84
AD-20553-b2	0.96	0.89	0.87	1.14	0.96	1.12
AD-20554-b2	0.57	0.55	0.57	1.18	0.82	0.90
AD-20555-b2	0.26	0.14	0.17	1.00	0.92	0.97
AD-20556-b2	0.15	0.12	0.10	0.98	0.77	0.87
AD-20557-b2	0.09	0.08	0.05	0.74	0.59	0.71
AD-20558-b2	0.10	0.12	0.08	0.91	0.89	0.93
AD-20559-b2	0.58	0.41	0.42	1.13	1.01	1.09
AD-20560-b2	0.09	0.03	0.03	0.25	0.18	0.23
AD-20561-b2	0.31	0.09	0.26	0.93	0.86	0.92
AD-20562-b2	0.21	0.04	0.12	0.55	0.42	0.56
AD-20563-b2	0.15	0.04	0.17	0.50	0.38	0.46
AD-20564-b2	0.06	0.03	0.03	0.15	0.11	0.15
AD-20565-b2	0.17	0.09	0.09	0.79	0.55	0.69
AD-20566-b2	0.07	0.04	0.03	0.55	0.34	0.47
AD-20567-b2	0.78	0.84	0.71	1.27	0.92	1.01
AD-20568-b2	1.07	1.21	1.03	1.49	0.90	0.98
AD-20569-b2	0.87	1.21	0.90	0.94	0.97	0.98

[0785]

AD-20570-b2	0.35	0.37	0.29	1.13	0.94	1.03
AD-20571-b2	0.99	1.08	0.91	1.03	0.88	1.02
AD-20572-b2	0.52	0.09	0.34	1.06	0.88	1.02
AD-20573-b2	1.28	0.79	1.22	1.11	1.01	1.15
AD-20574-b2	0.34	0.29	0.22	1.00	0.95	1.06
AD-20575-b2	0.32	0.23	0.21	0.96	0.95	1.01
AD-20576-b2	0.52	0.44	0.49	0.94	0.91	0.98
AD-20577-b2	0.59	0.36	0.55	0.95	0.70	0.90
AD-20578-b2	0.08	0.06	0.06	0.27	0.20	0.24
AD-20579-b2	0.35	0.15	0.23	1.17	1.05	1.12
AD-20580-b2	0.31	0.37	0.25	1.21	0.93	1.07
AD-20581-b2	0.65	1.21	0.75	1.08	0.85	0.97
AD-20582-b2	0.30	0.53	0.36	1.00	1.02	1.10
AD-20594-b2	1.17	0.92	1.11	1.08	0.86	1.04
AD-20595-b2	1.23	0.89	1.37	1.17	0.84	1.01
AD-20596-b2	1.11	0.94	1.11	1.13	0.81	1.15
AD-20597-b2	1.03	1.14	1.07	0.59	0.99	0.52
AD-20598-b2	1.05	0.93	1.07	1.27	0.89	1.23
AD-20625-b2	0.23	0.13	0.23	0.73	0.70	0.71
AD-20626-b2	0.21	0.21	0.24	0.43	0.41	0.39
AD-20627-b2	0.22	0.07	0.21	0.62	0.48	0.60
AD-20628-b2	1.14	0.38	0.97	1.23	1.08	1.06
AD-20629-b2	0.62	0.29	0.53	0.96	0.90	1.02
AD-20630-b2	0.50	0.25	0.40	1.16	0.98	0.94
AD-20631-b2	0.78	0.30	0.58	1.04	1.07	0.93
AD-20632-b2	0.76	0.90	0.70	1.06	0.97	0.97
AD-20633-b2	0.28	0.23	0.17	0.97	0.98	0.94
AD-20634-b2	0.21	0.16	0.19	0.74	0.86	0.74
AD-20635-b2	0.48	0.41	0.50	0.88	1.07	0.88
AD-20636-b2	1.37	0.99	1.01	1.10	1.19	1.00
AD-20637-b2	1.05	0.66	1.05	1.09	0.94	1.11
AD-20638-b2	0.82	0.39	0.72	0.97	0.94	0.95
AD-20639-b2	0.60	0.39	0.57	0.82	0.81	0.80
AD-20640-b2	0.20	0.08	0.19	0.77	0.78	0.76
AD-20641-b2	0.93	0.66	1.10	0.96	1.00	0.96
AD-20642-b2	1.17	0.49	1.02	0.95	0.95	0.99
AD-20643-b2	0.48	0.23	0.45	1.04	0.92	0.97
AD-20644-b2	0.32	0.16	0.31	0.82	0.71	0.78
AD-20645-b2	1.26	0.83	1.13	1.00	1.09	0.96
AD-20646-b2	0.21	0.17	0.22	0.44	0.57	0.42
AD-20647-b2	0.52	0.17	0.42	0.80	0.74	0.75
AD-20648-b2	0.16	0.19	0.08	0.65	0.68	0.64
AD-20649-b2	1.11	0.74	1.08	1.16	1.00	1.17

[0786]

AD-20650-b2	0.90	0.39	0.88	1.15	0.97	1.02
AD-20651-b2	1.28	0.75	1.22	1.06	1.03	0.96
AD-20652-b2	0.15	0.06	0.17	0.33	0.31	0.34
AD-20653-b2	0.48	0.17	0.43	1.14	0.97	1.00
AD-20654-b2	1.33	0.90	1.19	1.12	1.08	1.06
AD-20655-b2	1.20	1.13	1.14	1.20	1.07	1.04
AD-20656-b2	0.96	0.63	0.92	1.18	1.09	0.98
AD-20657-b2	1.13	0.75	1.28	1.00	1.09	0.94
AD-20658-b2	0.62	0.40	0.52	0.67	0.67	0.65
AD-20659-b2	0.98	0.74	0.82	1.05	1.01	0.94
AD-20660-b2	0.24	0.16	0.12	0.83	0.85	0.83
AD-20661-b2	0.44	0.19	0.41	0.95	0.93	0.93
AD-20662-b2	0.95	0.42	0.84	0.83	0.90	0.85
AD-20663-b2	1.35	1.11	1.29	0.96	1.20	1.02
AD-20664-b2	1.15	1.24	0.92	0.97	0.94	0.98
AD-20665-b2	1.23	1.06	1.03	1.02	1.02	1.09
AD-20666-b2	1.29	1.09	0.94	0.97	1.07	1.11
AD-20667-b2	1.24	1.04	1.28	1.02	0.96	1.05
AD-20668-b2	1.19	0.99	1.22	0.98	1.04	0.99
AD-20669-b2	1.49	1.13	1.19	0.95	1.08	0.94
AD-20670-b2	0.90	0.68	0.92	0.83	1.07	0.82
AD-20671-b2	0.19	0.11	0.12	0.72	0.72	0.73
AD-20672-b2	0.67	0.56	0.54	0.92	1.11	0.92
AD-20673-b2	0.97	0.72	0.84	1.20	0.92	1.04
AD-20674-b2	0.58	0.66	0.63	1.16	0.93	1.10
AD-20675-b2	1.48	0.90	0.92	1.08	0.98	1.07
AD-20676-b2	0.80	0.44	0.80	0.94	0.99	0.95
AD-20677-b2	1.31	0.96	1.13	1.24	0.93	1.03
AD-20678-b2	1.00	0.44	1.11	1.18	0.99	1.15
AD-20679-b2	1.14	1.15	1.04	1.20	1.04	1.03
AD-20680-b2	1.06	0.85	0.81	1.11	1.07	0.99
AD-20681-b2	1.37	0.93	0.99	1.10	1.11	1.03
AD-20682-b2	1.17	0.80	1.04	0.96	1.09	1.06
AD-20683-b2	1.37	0.63	0.95	0.51	0.51	0.50
AD-20684-b2	1.19	0.66	1.00	1.07	1.19	1.00
AD-20685-b2	1.18	0.81	0.97	1.19	0.90	1.02
AD-20686-b2	1.22	0.72	1.09	1.27	0.98	0.90
AD-20687-b2	1.33	0.71	1.02	1.11	0.94	0.94
AD-20688-b2	1.37	0.77	1.15	1.04	0.99	1.10
AD-20689-b2	1.05	1.00	1.21	1.12	0.98	0.92
AD-20690-b2	0.95	1.11	0.81	1.18	0.95	0.99
AD-20691-b2	1.44	0.85	1.11	1.14	1.01	0.93
AD-20692-b2	1.22	1.85	1.31	1.02	1.05	1.46

[0787]

AD-20693-b2	1.27	0.32	1.08	1.06	1.01	1.05
AD-20694-b2	0.46	0.12	0.42	0.68	0.45	0.70
AD-20695-b2	0.41	0.14	0.36	0.74	0.75	0.73
AD-20696-b2	0.84	1.09	0.82	1.08	1.06	1.11
AD-20697-b2	1.34	0.67	1.15	1.25	1.02	1.02
AD-20698-b2	1.25	0.74	0.99	1.11	0.92	1.09
AD-20699-b2	0.97	0.50	1.08	1.16	0.91	1.04
AD-20700-b2	0.45	0.21	0.24	1.10	0.81	0.91
AD-20701-b2	0.87	0.30	0.82	1.14	1.01	1.06
AD-20702-b2	0.36	0.08	0.26	0.53	0.42	0.54
AD-20703-b2	1.02	0.44	0.92	1.17	0.92	1.01
AD-20704-b2	1.38	0.82	1.14	1.09	1.02	1.11
AD-20705-b2	0.78	0.35	0.65	1.05	0.99	1.10
AD-20706-b2	0.70	0.33	0.64	0.87	0.83	0.80
AD-20707-b2	0.13	0.07	0.14	0.54	0.43	0.55
AD-20708-b2	0.30	0.12	0.22	1.08	1.08	1.08
AD-20709-b2	0.38	0.19	0.25	0.90	0.92	0.91
AD-20710-b2	1.00	0.47	1.07	1.15	1.01	1.12
AD-20711-b2	0.71	0.44	0.68	1.16	0.99	1.13
AD-20712-b2	1.01	0.71	1.06	0.67	0.47	0.62
AD-20713-b2	0.61	0.22	0.44	1.17	0.79	0.92
AD-20714-b2	0.49	0.07	0.39	0.56	0.71	0.68
AD-20715-b2	0.37	0.08	0.19	1.12	0.94	1.00
AD-20716-b2	0.20	0.07	0.12	0.87	0.58	0.74
AD-20717-b2	0.81	0.62	0.71	1.18	0.86	0.92
AD-20718-b2	0.30	0.16	0.19	1.21	0.65	0.75
AD-20719-b2	0.57	0.53	0.58	0.90	0.91	0.91
AD-20720-b2	0.57	0.51	0.49	0.85	0.92	0.83
AD-20721-b2	0.67	0.49	0.56	0.85	0.91	0.86
AD-20722-b2	0.70	0.51	0.66	0.92	0.93	0.89
AD-20723-b2	0.63	0.48	0.66	0.96	1.03	1.01
AD-20725-b2	0.68	0.66	0.75	0.90	0.99	1.02
AD-20726-b2	0.71	0.65	0.64	1.00	0.95	1.07
AD-20727-b2	0.79	0.76	0.76	0.94	0.99	0.96
AD-20728-b2	0.25	0.26	0.26	0.91	1.03	0.90
AD-20729-b2	0.72	0.67	0.69	1.15	1.05	0.86
AD-20731-b2	0.58	0.48	0.44	1.11	1.16	1.09
AD-20732-b2	0.55	0.51	0.45	0.83	1.33	0.80
AD-20733-b2	0.62	0.71	0.64	1.07	0.98	1.00
AD-20734-b2	0.79	0.66	0.79	0.95	0.91	1.06
AD-20735-b2	0.76	0.70	0.69	1.05	1.06	1.04
AD-20736-b2	0.73	0.71	0.77	1.01	0.91	1.07
AD-20737-b2	0.98	0.93	1.09	1.17	0.92	1.04

[0788]

AD-20738-b2	0.94	0.93	0.96	1.00	1.02	1.09
AD-20739-b2	1.15	0.87	1.19	1.04	0.95	1.00
AD-20740-b2	0.69	0.65	0.66	1.09	1.00	1.03
AD-20741-b2	1.14	0.87	1.04	1.06	1.08	1.00
AD-20742-b2	0.05	0.06	0.06	0.61	0.47	0.52
AD-20743-b2	0.73	1.02	0.74	0.94	1.09	0.93
AD-20744-b2	0.34	0.27	0.34	1.05	1.08	1.04
AD-20745-b2	0.41	0.56	0.57	1.00	0.94	1.04
AD-20746-b2	0.69	0.90	0.79	0.89	0.93	0.89
AD-20747-b2	0.82	0.81	0.88	1.05	1.01	1.04
AD-20748-b2	0.89	0.89	0.80	0.87	1.11	1.02
AD-20749-b2	0.44	0.46	0.47	1.03	0.96	0.95
AD-20750-b2	0.65	0.65	0.68	1.03	0.95	1.02
AD-20751-b2	0.79	0.79	0.82	1.03	0.94	0.98
AD-20752-b2	0.42	0.33	0.45	0.86	0.77	0.87
AD-20753-b2	0.95	1.03	1.09	1.00	1.13	0.97
AD-20755-b2	0.64	0.51	0.54	1.19	1.02	1.13
AD-20756-b2	0.71	0.61	0.61	1.03	1.10	1.04
AD-20757-b2	0.82	0.78	0.80	1.12	1.15	0.99
AD-20758-b2	0.71	0.67	0.72	0.85	0.97	1.05
AD-20759-b2	0.66	0.63	0.67	0.92	0.94	1.06
AD-20761-b2	0.66	0.65	0.66	0.85	0.87	0.86
AD-20762-b2	0.78	0.84	0.77	0.89	0.80	0.88
AD-20763-b2	1.06	0.80	1.07	0.91	1.04	0.90
AD-20764-b2	0.93	0.88	0.98	0.89	0.83	0.84
AD-20765-b2	0.11	0.07	0.10	0.54	0.47	0.46
AD-20767-b2	0.45	0.56	0.51	0.82	0.87	0.84
AD-20768-b2	0.67	0.62	0.66	0.94	1.04	0.95
AD-20769-b2	1.16	1.05	0.99	1.15	1.14	0.98
AD-20770-b2	0.64	0.47	0.66	1.01	1.16	1.02
AD-20771-b2	0.92	0.86	0.92	0.91	0.87	0.90
AD-20772-b2	0.68	0.58	0.66	1.09	1.08	0.97
AD-20774-b2	0.89	0.86	0.80	1.21	0.95	0.94
AD-20775-b2	0.68	0.54	0.65	1.07	1.01	1.10
AD-20776-b2	0.92	0.85	0.91	1.13	1.08	1.03
AD-20777-b2	0.84	0.71	0.88	1.08	0.92	1.05
AD-20778-b2	0.92	0.90	0.88	1.14	0.96	0.97
AD-20780-b2	1.06	0.96	1.04	1.02	1.04	1.13
AD-20781-b2	1.06	1.10	1.09	1.11	0.99	1.12
AD-20782-b2	0.98	1.01	1.12	1.19	1.14	1.02
AD-20783-b2	1.16	0.93	1.12	1.10	1.00	1.04
AD-20784-b2	0.38	0.23	0.26	1.08	1.02	0.98
AD-20786-b2	0.56	0.32	0.43	1.02	0.97	0.91

[0789]

AD-20787-b2	0.81	0.86	0.72	1.04	0.93	1.00
AD-20788-b2	1.07	0.84	1.09	0.94	1.02	1.03
AD-20789-b2	1.01	0.73	1.06	1.07	0.97	1.06
AD-20790-b2	0.85	0.61	0.89	0.82	0.99	0.91
AD-20792-b2	1.03	0.99	1.04	1.07	1.09	1.05
AD-20793-b2	1.24	0.93	1.02	1.00	1.05	0.99
AD-20794-b2	1.05	0.94	1.20	1.02	1.02	1.00
AD-20795-b2	1.01	0.93	1.08	1.01	1.04	0.98
AD-20796-b2	1.25	1.04	1.08	0.96	1.09	0.94
AD-20797-b2	1.01	1.01	0.83	1.03	1.09	1.00
AD-20798-b2	0.91	0.96	1.00	1.01	1.11	0.96
AD-20799-b2	0.87	0.77	0.85	1.01	1.21	1.02
AD-20800-b2	1.01	0.99	1.04	1.07	1.08	0.90
AD-20801-b2	0.90	0.80	0.88	0.98	0.78	0.80
AD-20868-b2	0.88	0.71	0.85	1.20	0.82	0.81
AD-20869-b2	0.59	0.50	0.52	1.16	1.02	0.92
AD-20870-b2	0.66	0.62	0.63	1.29	0.80	0.88
AD-20871-b2	1.03	0.97	1.04	1.16	0.90	0.97
AD-20872-b2	0.86	0.66	0.80	1.23	0.99	0.93
AD-20873-b2	0.91	0.98	0.90	1.23	0.85	0.86

[0790] 实施例 7 对 RNAi 活性剂的体内和 PBMC 分析

[0791] 在 PBMC(外周血单核细胞)测定中分析选择的针对 HSF1 的 RNAi 活性剂,以评估免疫原性;以及在裸鼠中的 Hep3B(原发性肝异种移植)皮下肿瘤中体内分析。在脂类纳米颗粒中体内递送 RNAi 活性剂。递送 5mg/kg 或 3mg/kg 的单次剂量,在给剂量后 72 小时处死动物并收集组织。结果示于下表 8 中。

[0792] 双链体 ID 表示针对 RNAi 活性剂的多种名称;AD-XXXXX/AD-XXXXX = 示出的相同 siRNA 核心序列的经 dTdT/uu 修饰的版本。(XXXXX) 表示针对 uu 序列的双链体 ID。靶 Seq(序列)和在人和食蟹猴(食蟹猴)HSF1 基因中的位置被给出;“na”表示给定的序列不在食蟹猴的基因中。PBMC 结果(IFN- α , TNF- α)表示给出的 RNAi 是否引发免疫应答,如测量的 TNF- α 或 IFN- α 的诱导所示。“安静”表示给定的 RNAi 活性剂并不引发免疫应答。在标记为“体内 Hep3B”的柱内,数字表示 HSF1 表达的百分比敲低。

[0793] 表 8 对 RNAi 活性剂的体内和 PBMC 分析

[0794]

双链体 ID	靶 Seq (=SS 19- 体)	SEQ ID NO:	人 中 位置	食 管 中 位置	PBMC 结果 (IFN- α , TNF- α)	体内 Hep- 3B 5 mg / kg, 72 h	体内 Hep- 3B 3 mg / kg, 72 h
AD- 20403/ AD-30070 (505)	UUGAGAACAUCAAGAGGAA	3195	505	na	安静	50% & 70%	52%
AD- 20437/ AD-36969	CCCUGAAGAGUGAAGACAU	3196	541	532	安静	50%	40%
AD-20438	CCUGAAGAGUGAAGACAU	3197	542	533	安静	50%	62%
AD-20439	CUGAAGAGUGAAGACAUAA	3198	543	534	安静	47%	46%
AD- 20487/ AD-30071 (544)	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	3199	544	535	安静	60- 70%	70%
AD- 20489/ AD-36970	AAGAGUGAAGACAUAAAGA	3200	546	537	中等 TNF- α 诱导	39%	
AD-20490	AGAGUGAAGACAUAAAGAU	3201	547	538	安静	42%	
AD-20491	GAGUGAAGACAUAAAGAUC	3202	548	539	安静	40%	
AD-20548	GCAGAAGCAUGCCCAGCAA	3203	698	689	安静	40%	
AD- 20560/ AD-37739 (733)	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	3204	733	724	安静	60%	50%
AD-20562 (735)	CUCAUUCAGUCCUGAUCU	3205	735	726	安静	50%	50%
AD- 20563/ AD-36973	UCAUUCAGUCCUGAUCUC	3206	736	727	安静	34%	
AD- 20564/ AD-36971	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	3207	737	728	安静	57%	65%
AD-20578	UCUCACUGGUGCAGUCAA	3208	751	742	安静	32%	
AD-20626	UGGUGCAGUCAAACCGGAU	3209	757	748	安静	36%	
AD-20627 (758)	GGUGCAGUCAAACCGGAUC	3210	758	749	安静	50%	40%
AD-20644	GAACGACAGUGGCUCAGCA	3211	809	800	安静	17%	
AD-20648	GACAGUGGCUCAGCACAUC	3212	813	804	安静	27%	
AD- 20652/ AD-36972	GUGGCUCAGCACAUCUCAU	3213	817	808	安静	28%	
AD-20660 (825)	GCACAUCCAUGCCCAAGU	3214	825	816	安静	50%	40%
AD-20694	GCGGGAGCAUAGACGAGAG	3215	1012	1003	安静	24%	
AD-20707 (1330)	ACUUGGAUGCUAUGGACUC	3216	1330	1321	安静	50%	
AD-20730 (1372)	UGCUGAGCAGCCACGGCUU	3217	1372	1363	TNF- α 诱导	50%	47%

[0795] 因此,如上表所示,若干 RNAi 活性剂在 PBMC 测定中不引发免疫应答(表示为“安静”)。若干 RNAi 活性剂还引发至少 40% 的 HSF1 表达敲低。AD-20403/30070、

AD-20437/AD-36969、AD-20438、AD-20439、AD-20487/AD-30071 (544)、AD-20548、AD-20560/AD-37739 (733)、AD-20562 (735)、AD-20564/AD-36971、AD-20627 (758)、AD-20660 (825)、AD-20707 (1330) 和 AD-20730 (1372) 被选用于领导优化。

[0796] 实施例 8 5' - 端修饰

[0797] 该实施例描述了对多种化学加以筛选,以鉴定出相对亲本保留或改进了活性并且潜在更稳定的 siRNA。

[0798] 使用两阶段手段。第一阶段涉及鉴定用于 S(正义)链失活的最优 5'端帽。使用的端帽是:反向 dT、L-糖和 C-6-烷基。这些阐释于图 1 中。针对其在反义(AS)的 5' - 端封闭 siRNA 活性但在正义链的 5' - 端保持活性的能力,使用 4 种强效的 HSF1 siRNA 用于评估,对每种帽加以测试。测定 HeLa 细胞中的 IC₅₀ (EC₅₀)。

[0799] 在第二阶段,在第一阶段发现的最佳 5' - 端帽的范畴内,在更大的 HSF1 siRNA 组上测试多种化学基序。

[0800] S(正义)修饰包括下述这些:

[0801] Endolight,其中所有嘧啶类修饰至 2' -Ome,具有 2' -Ome uu 突出端将,以及

[0802] 所有核糖核苷酸都具有 2' -Ome uu 突出端来被使用。

[0803] AS 修饰包括:

[0804] 用 2' -Ome 修饰所有嘧啶类,具有 2' -Ome uu 突出端,

[0805] 在具有 2' -Ome uu 突出端的 5 个 3' - 末端碱基上,Endolight+2' -Ome

[0806] 仅在具有 2' -Ome uu 突出端的 5 个 3' - 末端碱基的嘧啶类上,Endolight+2' -Ome。

[0807] 表 9A 和表 9B 提供了本发明范围内考虑的 5' - 端修饰的例子。如表中所示,IC₅₀ I 和 IC₅₀ II 表示对 IC₅₀ (EC₅₀) 的两次测定的结果。结果指示了 nM 浓度。

[0808] 表 9A 反义修饰

[0809]

	双链体 ID	序列	SEQ ID NO:	IC50 I	IC50 II
dTdT/uu	AD-20437.4	cccuGAAGAGuGAAGAcAudTdT	3218	0.014	0.016
		AUGUCUUcACUCUUcAGGGdTdT	3219		
	AD-20487.7	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAdTdT	3220	0.003	0.004
		UUuAUGUCUUcACUCUUcAdTdT	3221		
	AD-20489.2	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAdTdT	3222	0.005	0.005
		UCUUuAUGUCUUcACUCUUdTdT	3223		
	AD-20560.4	AGcucAuucAGuuccuGAudTdT	3224	0.013	0.012
反向 dT		AUcAGGAACUGAAUGAGCUdTdT	3225		
	AD-37718.1	cccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3226	0.126	0.220
		(idT)AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3227		
	AD-37721.1	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAu	3228	1.800	>10
		(idT)UUuAUGUCUUcACUCUUcAu	3229		
	AD-37724.1	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAu	3230	0.473	0.737
		(idT)UCUUuAUGUCUUcACUCUUu	3231		
L- 糖	AD-37727.1	AGcucAuucAGuuccuGAuuu	3232	>10	3.202
		(idT)AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3233		
	AD-37730.1	cccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3234	0.240	0.326
		AbUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3235		
	AD-37733.1	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAu	3236	>10	5.649
		UbUuAUGUCUUcACUCUUcAu	3237		
	AD-37736.1	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAu	3238	0.157	0.254
C-6- 烷基		UbcUUuAUGUCUUcACUCUUu	3239		
	AD-37740.1	AGcucAuucAGuuccuGAuuu	3240	0.028	0.064
		AbUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3241		
	AD-37719.1	cccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3242	0.471	0.451
		Q128AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3243		
	AD-37722.1	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAu	3244	0.087	0.031
		Q128UUuAUGUCUUcACUCUUcAu	3245		
	AD-37725.1	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAu	3246	0.013	0.017
		Q128UCUUuAUGUCUUcACUCUUu	3247		
	AD-37728.1	AGcucAuucAGuuccuGAuuu	3248	0.006	0.005
		Q128AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3249		

[0810] 表 9B 正义修饰

[0811]

	双链体 ID	序列	SEQ ID NO:	IC50 I	IC50 II
dTdT/uu	AD-36969.2	cccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3250	0.014	0.006
		AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3251		
	AD-30071.2	uGAAGAGuGAAGAcAuAAAUu	3252	0.003	0.006
		UUuAUGUCUUcACUCUUcAuu	3253		
	AD-36970.2	AAGAGuGAAGAcAuAAAGAuu	3254	0.015	0.011
		UCUUuAUGUCUUcACUCUUuu	3255		
	AD-37739.1	AGcucAuccAGuuccuGAuuu	3256	0.804	0.644
反向 dT		AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3257		
	AD-37731.1	(idT)cccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3258	0.012	0.008
		AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3259		
	AD-37734.1	(idT)uGAAGAGuGAAGAcAuAAAUu	3260	0.009	0.009
		UUuAUGUCUUcACUCUUcAuu	3261		
	AD-37737.1	(idT)AAGAGuGAAGAcAuAAAGAuu	3262	0.003	0.005
		UCUUuAUGUCUUcACUCUUuu	3263		
L-糖	AD-37741.1	(idT)AGcucAuccAGuuccuGAuuu	3264	0.005	0.008
		AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3265		
	AD-37720.1	CbccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3266	0.004	0.004
		AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3267		
	AD-37723.1	UbGAAGAGuGAAGAcAuAAAUu	3268	0.010	0.010
		UUuAUGUCUUcACUCUUcAuu	3269		
	AD-37726.1	AbAGAGuGAAGAcAuAAAGAuu	3270	0.003	0.003
C-6-烷基		UCUUuAUGUCUUcACUCUUuu	3271		
	AD-37729.1	AbGcucAuccAGuuccuGAuuu	3272	0.006	0.010
		AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3273		
	AD-37732.1	Q128CccuGAAGAGuGAAGAcAuuu	3274	0.014	0.005
		AUGUCUUcACUCUUcAGGGuu	3275		
	AD-37735.1	Q128UGAAGAGuGAAGAcAuAAAUu	3276		0.144
		UUuAUGUCUUcACUCUUcAuu	3277		
	AD-37738.1	Q128AAGAGuGAAGAcAuAAAGAuu	3278	0.008	0.087
		UCUUuAUGUCUUcACUCUUuu	3279		
	AD-37742.1	Q128AGcucAuccAGuuccuGAuuu	3280	0.010	0.020
		AUcAGGAACUGAAUGAGCUuu	3281		

[0812] 注意：在上面的表中，诸如 .1、.2、.3、.4 等等后缀表示给定的 RNAi 活性剂的变体。因此，例如 AD-20437.4 和 AD-20437 具有相同序列，虽然它们在修饰、帽等方面可能不同。因此，任何提到（包括对与之相关的多种实施方式的描述）AD-20437.4；AD-20487.7；AD-20489.2；AD-20560.4；AD-37718.1；AD-37721.1；AD-37724.1；AD-37727.1；AD-37730.1；AD-37733.1；AD-37736.1；AD-37740.1；AD-37719.1；AD-37722.1；AD-37725.1；AD-37728.1；AD-30071.2；AD-36969.2；AD-36970.2；AD-37718.1；AD-37719.1；AD-37720.1；AD-37721.1；AD-37722.1；AD-37723.1；AD-37724.1；AD-37725.1；AD-37726.1；AD-37727.1；AD-37728.1；AD-37729.1；AD-37730.1；AD-37731.1；AD-37732.1；AD-37733.1；AD-37734.1；AD-37735.1；AD-37736.1；AD-37737.1；AD-37738.1；AD-37739.1；AD-37740.1；AD-37741.1；AD-37742.1；也分别表

示提到:AD-20437;AD-20487;AD-20489.2;AD-20560;AD-37718;AD-37721;AD-37724;AD-37727;AD-37730;AD-37733;AD-37736;AD-37740;AD-37719;AD-37722;AD-37725;AD-37728;AD-30071;AD-36969;AD-36970;AD-37718;AD-37719;AD-37720;AD-37721;AD-37722;AD-37723;AD-37724;AD-37725;AD-37726;AD-37727;AD-37728;AD-37729;AD-37730;AD-37731;AD-37732;AD-37733;AD-37734;AD-37735;AD-37736;AD-37737;AD-37738;AD-37739;AD-37740;AD-37741和AD-37742。因此,对包含AD-20437的重叠序列的 siRNA 的任何分组也包含AD-20437.4。对包含任何变体序列的其它分组也是同样;因此,给定序列的重叠 siRNA 的任何分组也包含含有该序列的变体(例如具有修饰和/或帽)的 siRNA。

[0813] 发现:当反义链被修饰时,反向 dT(idT) 和 L-糖将活性降低了大约 10 至 100 倍;当这些修饰处于正义链的 5' 端时影响最小。

[0814] 除非另有定义,本文中使用的技术和科学术语具有与熟悉本文公开内容所属领域的专家通常所理解的相同的含义。

[0815] 除非另有指明,没有详细地特别描述的所有方法、步骤、技术和操作可以并且已经按照本身已知的方式进行,这将是技术人员所清楚的。再次例如,可参考本文提到的标准手册和一般背景技术以及其中提到的进一步的参考文献。除非另有指明,本文提到的参考文献每种都通过引用整体并入本文。

[0816] 本发明的权利要求是非限制性的,并且提供于下文中。

[0817] 虽然本文中已经详细公开了特定的实施方式和权利要求,但这仅是出于阐述的目的以举例方式来进行的,这不意欲对所附权利要求的范围或任何相应的未来申请的权利要求主题的范围加以限制。特别地,发明人考虑可对本文公开内容进行多种取代、变化和改良,而不偏离权利要求所定义的本文公开内容的范围和宗旨。我们相信,对核酸起始材料、目的克隆或文库类型的选择是本领域普通技术人员在知晓本文描述的实施方式的基础上能常规进行的。其它方面、优点和改良被认为在下述权利要求的范围内。使用不超过常规的实验,本领域技术人员将认识到或能够确认本文所述的本发明的特别的实施方式的很多等同形式。此类等同形式意欲为下述权利要求所包括。在今后提交的相应申请中重写权利要求的范围可能是由于多个国家专利法的限制,而不应当被理解为放弃权利要求保护的主题。

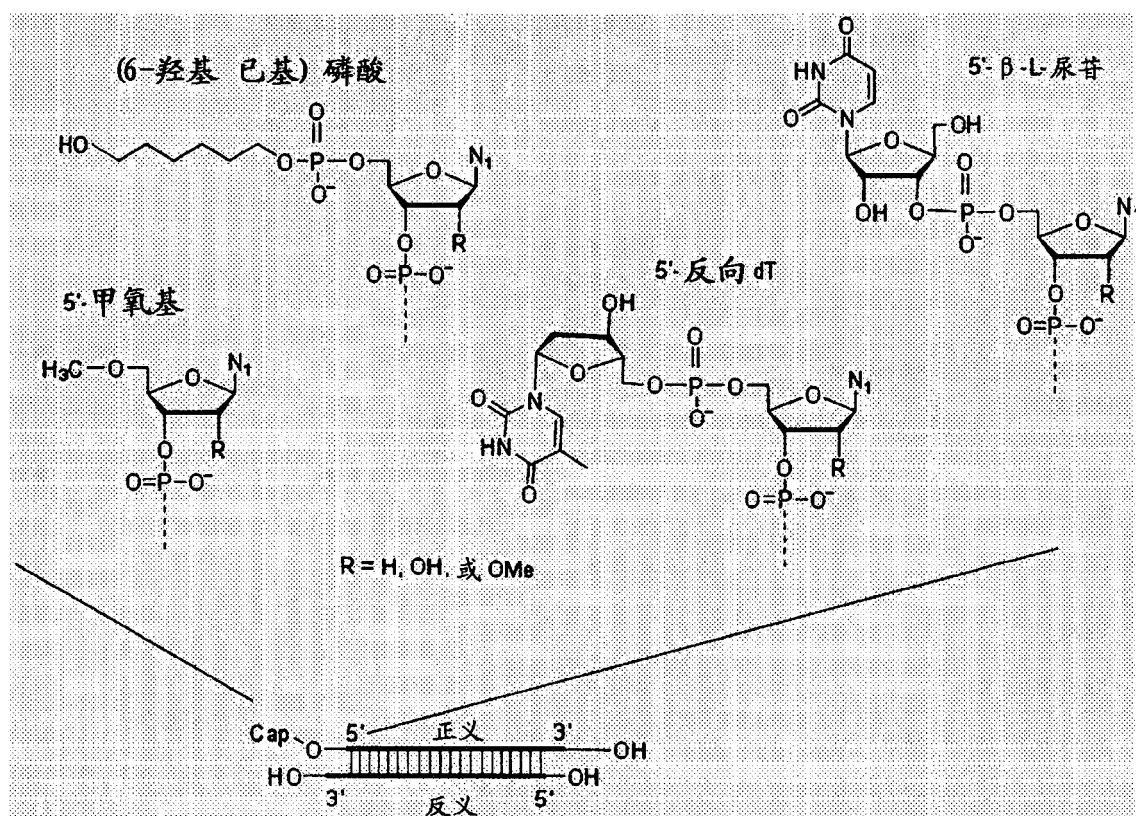


图 1

Abstract

A kind of organic compositions to treat HSF1-related diseases. The present disclosure relates to methods of treating heat shock factor 1 (HSF1)-related diseases such as cancer and viral diseases, using a therapeutically effective amount of a RNAi agent to HSF.