(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109477102 A
(43)申请公布日 2019.03.15

(21)申请号 201680021235.6

(22)申请日 2016.02.16

(30)优先权数据
62/116,232 2015.02.13 US
62/195,462 2015.07.22 US
62/242,383 2015.10.16 US
62/245,726 2015.10.23 US
62/289,617 2016.02.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.10.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/018065 2016.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/131052 EN 2016.08.18

(71)申请人 菲克特生物科学股份有限公司
地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 M·安吉尔 C·罗德

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 韩威威

(51)Int.Cl.
C12N 15/11(2006.01)
C12N 15/87(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
A61K 38/18(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
A61K 38/46(2006.01)
A61K 38/00(2006.01)
A61K 31/7115(2006.01)
A61M 37/00(2006.01)

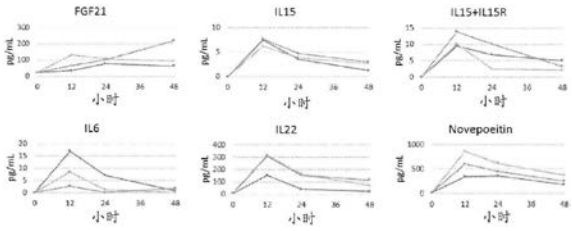
权利要求书5页 说明书278页
序列表（电子公布） 附图27页

(54)发明名称

核酸产品及其施用方法

(57)摘要

本发明部分地涉及核酸，包括编码蛋白质的核酸；包含核酸的治疗剂和美容剂；用于将核酸递送到细胞、组织、器官和患者的方法；用于使用核酸诱导细胞表达蛋白质的方法；用于对细胞进行转染、基因编辑和重编程的方法、试剂盒和装置；以及使用这些方法、试剂盒和装置产生的细胞、生物体、治疗剂和美容剂。



CN 109477102 A

1.一种用于在哺乳动物受试者的细胞群中表达目标蛋白质的方法，其包括：向所述哺乳动物受试者施用包含有效剂量的编码所述目标蛋白质的RNA的组合物，所述RNA含有避免显著细胞毒性的非典型核苷酸的组合，其中：

所述有效剂量为约100ng至约2000ng，并且

所述组合物在皮内施用。

2.如权利要求1所述的方法，其中所述目标蛋白质为白介素，任选地选自IL2、IL15、IL16和IL22，或其变体或突变体。

3.如权利要求1所述的方法，其中所述目标蛋白质选自LIF、FGF1、FGF9、FGF15、FGF19、FGF21、FGF23、BDNF、丝氨酸蛋白酶抑制剂B1、半胱天冬酶-1、BMP2和BMP6。

4.如权利要求1所述的方法，其中所述非典型核苷酸在选自嘧啶的2C位置、4C位置和5C位置、或选自嘌呤的6C位置、7N位置和8C位置的位置处具有一个或多个取代。

5.如权利要求4所述的方法，其中所述非典型核苷酸任选地以占所述非典型核苷酸至少50％、或至少60％、或至少70％、或至少80％、或至少90％、或100％的量包括下列中的一者或多者：5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。

6.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中至少约50％的胞苷残基为非典型核苷酸，并且其选自5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷和5-甲氧基胞苷。

7.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中至少约75％或至少约90％的胞苷残基为非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸选自5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷和5-甲氧基胞苷。

8.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中至少约20％的尿苷，或者至少约40％、或至少约50％、或至少约75％、或至少约90％的尿苷残基为非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸选自假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。

9.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中至少约40％、或至少约50％、或至少约75％、或至少约90％的尿苷残基为非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸选自假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中至少约10％的鸟嘌呤残基为非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸任选地为7-脱氮鸟苷。

11.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA含有不超过约50％的代替鸟苷残基的7-脱氮鸟苷。

12.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA不含有代替腺苷残基的非典型核苷酸。

13.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA包含5’帽结构。

14.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA5’-UTR包含Kozak共有序列。

15.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA5’-UTR包含增大RNA的体内稳定性的序列，并且所述5’-UTR可包括α-球蛋白或β-球蛋白5’-UTR。

16.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA3’-UTR包含增大RNA的体内稳定性的序列，并且所述3’-UTR可包括α-球蛋白或β-球蛋白3’-UTR。

17.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA包含3’多腺苷酸尾。

18.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA3’多腺苷酸尾的长度为约20个核苷酸至约250个核苷酸。

19.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA的长度为约200个核苷酸至约5000个核苷酸。

20.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA的长度为约500个至约2000个核苷酸、或约500个至约1500个核苷酸、或约500个至约1000个核苷酸。

21.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述RNA是通过体外转录制备的。

22.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射、肌内注射和局部施用来施用。

23.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物以一份或多份含有约10ng至约2000ng RNA的注射剂施用。

24.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物以一份或多份注射剂施用，每份含有不超过约10ng、或不超过约20ng、或不超过约50ng、或不超过约100ng、或不超过约200ng、或不超过约300ng、或不超过约400ng、或不超过约500ng、或不超过约600ng、或不超过约700ng、或不超过约800ng、或不超过约900ng、或不超过约1000ng、或不超过约1100ng、或不超过约1200ng、或不超过约1300ng、或不超过约1400ng、或不超过约1500ng、或不超过约1600ng、或不超过约1700ng、或不超过约1800ng、或不超过约1900ng或不超过约2000ng。

25.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物以一份或多份注射剂施用，每份含有约10ng、或约20ng、或约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng或约2000ng。

26.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述组合物含有一种或多种脂质，以增强细胞对RNA的摄取。

27.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述组合物为阳离子脂质体制剂，并且所述脂质任选地选自表1。

28.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述受试者是人。

29.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述细胞群包括外皮系统的细胞。

30.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述细胞群包括下列中的一者或多者：表皮的细胞、基底膜的细胞、真皮的细胞和/或皮下组织的细胞。

31.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述细胞群为表皮的细胞，并且包括下列中的一者或多者：角质层细胞、透明层细胞、颗粒层细胞、棘层细胞和/或生发层细胞。

32.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述细胞群为真皮细胞，并且包括来自乳头区的细胞和来自网状区的细胞中的一者或多者。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述组合物是通过皮内注射到真皮或表皮中的一者或多者来施用的。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述含有10ng至约2000ng的组合物施用于约10cm^2或更小、或约5cm^2或更小、或约1cm^2或更小、或约0.5cm^2或更小、或约0.2cm^2或更小的每一治疗区域。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将约10ng、或约20ng、或约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng或约2000ng的RNA施用于约10cm^2或更小、或约5cm^2或更小、或约1cm^2或更小、或约0.5cm^2或更小、或约0.2cm^2或更小的每一治疗区域。

36.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述组合物是使用覆盖所述受试者的受影响区域的针阵列来施用的。

37.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述治疗区域在施用后得到机械按摩。

38.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述治疗区域在施用后暴露于电脉冲。

39.如权利要求38所述的方法，其中所述电脉冲介于约10V和约200V之间，持续约50微秒至约1秒。

40.如权利要求38或39所述的方法，其中所述电脉冲由多电极阵列在所述治疗区域周围生成。

41.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物约每周施用一次，持续至少2周。

42.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物约每隔一周施用一次，持续至少一个月。

43.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述组合物每月施用一次或约每隔一个月施用一次。

44.如权利要求41至43中任一项所述的方法，其中将所述组合物施用至少2个月、或至少4个月、或至少6个月、或至少9个月或至少1年。

45.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述受试者患有外皮系统的疾病、病症或疾患。

46.如权利要求45所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患选自痤疮、红斑痤疮、角化病、荨麻疹、变应性皮炎、特应性皮炎、毛发脱落、毛发生长、色素沉着病症、灼伤、创伤、鸡眼、囊肿、干性皮肤、疱疹样皮炎、湿疹、外胚层发育不良、油性皮肤、毛囊炎、发痒、银屑病、多汗症、瘢痕、皱纹、肤色不均以及老化的迹象和症状。

47.如权利要求45所述的方法，其中所述疾病、病症或疾患为下列中的一者或多者：寻常痤疮、夏令痤疮、聚合性痤疮、美容痤疮、爆发性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、机械性痤疮、药物性痤疮、大亨头皮、坏死性痤疮、红斑痤疮、光化性角化病、急性荨麻疹、过敏性接触性皮

炎、斑秃、血管性水肿、脚癣、特应性皮炎、自体湿疹化、婴儿痤疮、渐秃、芽生菌病、黑头粉刺、胎记、皮肤色素沉着病症、疖子、挫伤、臭虫咬伤、臭虫叮伤、灼伤、蜂窝组织炎、恙螨、氯痤疮、胆碱能性或压力性荨麻疹、慢性荨麻疹、寒冷型荨麻疹、融合性网状乳头状瘤病、鸡眼、囊肿、头皮屑、疱疹样皮炎、皮肤划痕症、出汗障碍性湿疹、尿布疹、干性皮肤、出汗障碍、外胚层发育不良、少汗性外胚层发育不良、X连锁少汗性外胚层发育不良、湿疹、疣状表皮发育不良、结节性红斑、剥脱性痤疮、运动诱发的过敏性毛囊炎、皮肤过度出油、毛囊炎、雀斑、冻疮、真菌指/趾甲、毛发密度、毛发生长速率、卤素痤疮、毛发脱落、痱子、血肿、单纯疱疹感染、化脓性汗腺炎、麻疹、多汗症、色素沉着过度、少汗性外胚层发育不良、色素沉着不足、脓疱病、毛发内生、热型荨麻疹、嵌甲、婴儿痤疮或新生儿痤疮、发痒、刺激性接触性皮炎、股癣、瘢痕瘤、毛发角化病、扁平苔癣、硬化性苔癣、面部播散性粟粒性狼疮、黑斑病、黑痣、接触传染性软疣、指/趾甲生长速率、指/趾甲健康状况、神经性皮炎、钱币状湿疹、职业性痤疮、油性痤疮、甲癣、物理性荨麻疹、潜毛性囊肿、玫瑰糠疹、花斑糠疹、接触毒漆引起的皮疹、润发油痤疮、须部假性毛囊炎或颈项部瘢痕性痤疮、银屑病、银屑病性关节炎、压力性或延迟压力性荨麻疹、刺伤诸如割伤与擦伤、皮疹、罕见型或水型荨麻疹、鼻成形术、轮癣、红斑痤疮、罗-汤二氏综合征、皮肤松弛、疥疮、瘢痕、皮脂溢、皮脂溢性皮炎、带状疱疹、皮肤癌、皮垂、太阳型荨麻疹、蜘蛛咬伤、妊娠纹、晒斑、焦油痤疮、热带痤疮、皮肤变薄、鹅口疮、花斑癣、短暂性棘层松解皮肤病、大亨头皮、肤色不均、静脉曲张、静脉性湿疹、振动性血管性水肿、白癜风、疣、韦-克二氏病、皱纹、x连锁少汗性外胚层发育不良、干燥性湿疹、酵母菌感染以及老化的一般迹象。

48.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述外皮系统的疾病、病症或疾患为下列中的一者或多者：光化性角化病、基底细胞癌、黑素瘤、卡波西氏肉瘤和鳞状细胞癌。

49.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述方法改变、修改和/或变化所述外皮系统的成员的外观。

50.一种贴片递送系统，其包括被封闭在膜内的非病毒RNA转染组合物，以及递送针阵列，所述阵列在约100cm^2或更小、或约50cm^2或更小、或约20cm^2或更小、或约10cm^2或更小、或约5cm^2或更小、或约1cm^2或更小、或约0.5cm^2或更小或约0.2cm^2或更小的每一治疗区域递送10ng至约2000ng的RNA。

51.如权利要求50所述的贴片，其中所述非病毒转染组合物在约20μl至约1ml的每一注射体积中含有10ng至约2000ng。

52.如权利要求50或51所述的贴片，其中每根针递送介于5μl和500μl之间的注射体积。

53.一种适合在人类疗法中使用的试剂盒，其包括：

(a)如前述权利要求中任一项所述的合成RNA，所述合成RNA呈约10ng至约2000ng的单位剂型，以及

(b)注射针。

54.如权利要求53所述的试剂盒，其中所述单位剂型为约10ng、或约20ng、或约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng或约2000ng。

55.如权利要求53或54中任一项所述的试剂盒，其中所述试剂盒还包括使用说明书。

56.一种药物制剂,其包含:

(a)如前述权利要求中任一项所述的合成RNA,以及

(b)如前述权利要求中任一项所述的脂质。

57.如权利要求56所述的药物制剂,其中所述药物制剂适用于下列中的一者或多者:皮下注射、皮内注射、真皮下注射、肌内注射和局部施用。

58.一种药物制剂,包含:

(a)如前述权利要求中任一项所述的合成RNA,以及

(b)转染试剂,

其中所述药物制剂以固体形式提供。

59.一种包含合成RNA转染试剂复合物的药物制剂,其中所述合成RNA转染试剂复合物以固体形式提供。

60.如权利要求59所述的药物制剂,其中所述合成RNA转染试剂复合物以冷冻形式提供。

61.一种用于稳定核酸转染试剂复合物的方法,其包括:

(a)形成核酸转染试剂复合物

(b)使所述核酸转染试剂复合物或其中容纳此类复合物的器皿与低温液体接触,

以产生稳定的核酸转染试剂复合物。

62.如权利要求61所述的方法,其中稳定所述核酸转染试剂复合物以便装运或储存。

63.一种包含SEQ ID NO:167的蛋白质的药物制剂。

64.一种包含SEQ ID NO:168的核酸的药物制剂。

核酸产品及其施用方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求下列美国专利申请号的优先权:2015年2月13日提交的62/116,232;2015年7月22日提交的62/195,462;2015年10月16日提交的62/242,383;2015年10月23日提交的62/245,726;以及2016年2月1日提交的62/289,617,所有这些申请的全部内容以引用方式并入本文。

发明领域

[0003] 本发明部分地涉及用于产生核酸和将核酸递送到细胞、组织、器官和患者的方法、组合物与产品,用于在细胞、组织、器官和患者中表达蛋白质的方法,以及使用这些方法、组合物与产品产生的细胞、治疗剂和美容剂。

[0004] 对以电子形式递交的文本文件的描述

[0005] 与本文一起以电子形式递交的文本文件的内容全文以引用方式并入本文:序列表的计算机可读格式副本(文件名:FAB-009PC_Sequence.txt;录入日期:2016年2月16日;文件大小:2.3MB)。

[0006] 背景

[0007] 合成RNA和核酸治疗剂

[0008] 核糖核酸(RNA)在原核细胞和真核细胞中都是普遍存在的,其中其以信使RNA的形式编码遗传信息、以转移RNA的形式结合并运送氨基酸、将氨基酸组装成呈核糖体RNA形式的蛋白质,以及执行许多其他功能,包括以微小RNA和长非编码RNA的形式进行基因表达调控。RNA可通过包括直接化学合成与体外转录在内的方法以合成方式产生,并且可施用给患者用于治疗用途。然而,先前描述的合成RNA分子并不稳定,而且会在人细胞中触发强大的先天性免疫应答。此外,先前未描述过可有效地以非病毒方式将核酸体内递送到患者、器官、组织和细胞的方法。由于现有的合成RNA技术和递送核酸的方法存在许多缺点,所以不合乎治疗或美容用途的需要。

[0009] 细胞重编程和基于细胞的疗法

[0010] 可通过将细胞暴露于特定的细胞外刺激和/或通过异位表达特定的蛋白质、微小RNA等而对细胞重编程。尽管先前已描述过几种重编程方法,但依赖于异位表达的大多数方法需要引入可能携带突变风险的外源DNA。已报道过基于直接递送重编程蛋白的无DNA重编程方法。然而,这些方法对于商业用途来说效率过低,且不可靠。此外,已描述过基于RNA的重编程方法(参见例如Angel.MIT Thesis.2008.1-56;Angel等人,PLoS ONE.2010.5,107;Warren等人,Cell Stem Cell.2010.7,618-630;Angel.MIT Thesis.2011.1-89;以及Lee等人,Cell.2012.151,547-558;所有这些文献的内容据此以引用方式并入)。然而,现有的基于RNA的重编程方法在对成体细胞执行时缓慢、不可靠且效率低下,需要多次转染(导致费用高涨、出错的机会明显增加),只能够对有限数目的细胞类型进行重编程,只能够将细胞重编程为有限数目的细胞类型,需要使用免疫抑制剂,并且需要使用多种人源性组分,包括血源性HSA和人成纤维细胞饲养层(feeder)。先前公开的基于RNA的重编程方法存在的多种

缺陷使其不合乎研究、治疗或美容用途的需要。

[0011] 基因编辑

[0012] 数种天然存在的蛋白质含有可识别特定DNA序列的DNA结合结构域，例如锌指(ZF)和转录活化因子样效应物(TALE)。含有这些DNA结合结构域中的一者或多者和FokI核酸内切酶的裂解结构域的融合蛋白可用于在细胞中的期望DNA区域中产生双链断裂(参见例如美国专利申请公布号US 2012/0064620、美国专利申请公布号US 2011/0239315、美国专利号8,470,973、美国专利申请公布号US 2013/0217119、美国专利号8,420,782、美国专利申请公布号US 2011/0301073、美国专利申请公布号US 2011/0145940、美国专利号8,450,471、美国专利号8,440,431、美国专利号8,440,432以及美国专利申请公布号2013/0122581，所有这些专利的内容据此以引用方式并入)。其他基因编辑蛋白包括成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白。然而，对细胞进行基因编辑的当前方法效率低下并且携带诱变不可控的风险，使得它们不合乎研究、治疗或美容用途的需要。先前尚未探讨体细胞的无DNA基因编辑方法，也未探讨用于对体细胞进行同时或依序基因编辑和重编程的方法。此外，先前尚未探讨用于对患者中(即，体内)的细胞进行直接基因编辑的方法，并且此类方法的发展已受到下列因素的限制：缺乏可接受靶标、递送效率低下、一种或多种基因编辑蛋白的表达效率低下、所表达的一种或多种基因编辑蛋白进行基因编辑的效率低下、部分地由于DNA结合结构域的结合不良、脱靶效应过度、部分地由于FokI裂解结构域的非定向二聚化和DNA结合结构域的特异性不良，以及其他因素。最后，先前尚未探讨基因编辑在抗细菌、抗病毒和抗癌治疗中的用途。

[0013] 因此，仍然需要用于产生核酸和将核酸递送到细胞、组织、器官和患者的改进的方法和组合物。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明部分地提供用于将核酸递送到细胞、组织、器官和患者的组合物、方法、物品和装置，用于诱导细胞表达蛋白质的方法，用于产生这些组合物、方法、物品和装置的方法、物品和装置，以及使用这些组合物、方法、物品和装置产生的组合物和物品，包括细胞、生物体、美容剂和治疗剂。不同于先前报道的方法，本发明的某些实施方案提供小剂量核酸，以在人体内实现显著且持久的蛋白质表达。

[0016] 在各方面，本发明基于与核酸药物在人类受试者体内的安全且有效剂量和施用参数有关的惊人发现。在一些方面，提供了一种递送核酸药物的方法，包括向有需要的人类受试者施用有效剂量的核酸药物。在各种实施方案中，所述核酸药物包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA(也称作“经修饰RNA”)。在其他实施方案中，有效剂量是这样的量：其足以显著增加核酸药物在人类受试者体内编码的蛋白质的量并/或基本上避免人类受试者出现免疫反应，其中所述免疫反应任选地由先天免疫系统介导。

[0017] 在一些方面，提供了一种用于在哺乳动物受试者的细胞群中表达目标蛋白质的方法，包括向所述细胞施用包含有效剂量的编码感兴趣蛋白质的RNA的非病毒转染组合物，其中所述转染组合物以允许所述蛋白质在所述细胞中表达至少约6小时至约5天而无显著细胞毒性的量施用。在一些实施方案中，所述RNA含有一种或多种避免显著细胞毒性的非典型核苷酸。

[0018] 在一些实施方案中，所述有效剂量为约100ng至约2000ng(例如，约或者不超过约

100ng、或200ng、或300ng、或400ng、或500ng、或600ng、或700ng、或800ng、或900ng、或1000ng、或1100ng、或1200ng、或1300ng、或1400ng、或1500ng、或1600ng、或1700ng、或1800ng、或1900ng、或2000ng)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约100ng。在某些实施方案中,所述有效剂量为约10ng至约100ng(例如,约或者不超过约10ng、或20ng、或30ng、或40ng、或50ng、或60ng、或70ng、或80ng、或90ng、或100ng)。

[0019] 在一些实施方案中,所述有效剂量为约1.4ng/kg至约30ng/kg(例如,约或者不超过约1.4ng/kg、或2.5ng/kg、或5ng/kg、或10ng/kg、或15ng/kg、或20ng/kg、或25ng/kg、或30ng/kg)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约1.5ng/kg。在某些实施方案中,所述有效剂量为约0.14ng/kg至约1.4ng/kg(例如,约或者不超过约0.14ng/kg、或0.25ng/kg、或0.5ng/kg、或0.75ng/kg、或1ng/kg、或1.25ng/kg、或1.4ng/kg)。

[0020] 在一些实施方案中,所述有效剂量为约350ng/cm^2至约7000ng/cm^2(例如,约或者不超过约350ng/cm^2、或500ng/cm^2、或750ng/cm^2、或1000ng/cm^2、或2000ng/cm^2、或3000ng/cm^2、或4000ng/cm^2、或5000ng/cm^2、或6000ng/cm^2、或7000ng/cm^2)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约350ng/cm^2。在某些实施方案中,所述有效剂量为约35ng/cm^2至约350ng/cm^2(例如,约或者不超过约35ng/cm^2、或50ng/cm^2、或75ng/cm^2、或100ng/cm^2、或150ng/cm^2、或200ng/cm^2、或250ng/cm^2、或300ng/cm^2、或350ng/cm^2)。

[0021] 在一些实施方案中,所述有效剂量为约0.28pmol至约5.7pmol(例如,约或者不超过约0.28pmol、或0.5pmol、或0.75pmol、或1pmol、或2pmol、或3pmol、或4pmol、或5pmol、或5.7pmol)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约0.28pmol。在某些实施方案中,所述有效剂量为约0.028pmol至约0.28pmol(例如,约或者不超过约0.028pmol、或0.05pmol、或0.075pmol、或0.1pmol、或0.15pmol、或0.2pmol、或0.25pmol、或0.28pmol)。

[0022] 在一些实施方案中,所述有效剂量为约0.004pmol/kg至约0.082pmol/kg(例如,约或者不超过约0.004pmol/kg、或0.01pmol/kg、或0.02pmol/kg、或0.03pmol/kg、或0.04pmol/kg、或0.05pmol/kg、或0.06pmol/kg、或0.07pmol/kg、或0.08pmol/kg、或0.082pmol/kg)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约0.004pmol/kg。在某些实施方案中,所述有效剂量为约0.0004pmol/kg至约0.004pmol/kg(例如,约或者不超过约0.0004pmol/kg、或0.001pmol/kg、或0.002pmol/kg、或0.003pmol/kg、或0.004pmol/kg)。

[0023] 在一些实施方案中,所述有效剂量为约1pmol/cm^2至约20pmol/cm^2(例如,约或者不超过约1pmol/cm^2、或2pmol/cm^2、或3pmol/cm^2、或4pmol/cm^2、或5pmol/cm^2、或6pmol/cm^2、或7pmol/cm^2、或8pmol/cm^2、或9pmol/cm^2、或10pmol/cm^2、或12pmol/cm^2、或14pmol/cm^2、或16pmol/cm^2、或18pmol/cm^2、或20pmol/cm^2)。在其他实施方案中,所述有效剂量小于约1pmol/cm^2。在某些实施方案中,所述有效剂量为约0.1pmol/cm^2至约1pmol/cm^2(例如,约或者不超过约0.1pmol/cm^2、或0.2pmol/cm^2、或0.3pmol/cm^2、或0.4pmol/cm^2、或0.5pmol/cm^2、或0.6pmol/cm^2、或0.7pmol/cm^2、或0.8pmol/cm^2、或0.9pmol/cm^2、或1pmol/cm^2)。

[0024] 在各种实施方案中,所述核酸药物以药学上可接受的制剂施用,所述制剂包括适合注射(例如,皮下注射、皮内注射(包括注射到真皮或表皮)、真皮下注射、肌内注射、眼内注射、玻璃体内注射、关节内注射、心内注射、静脉内注射、硬膜外注射、鞘内注射、肿瘤内注射)和局部施用中的一者或多者以及/或者适合施用于外皮系统(例如,施用于下列中的一者或多者:表皮(任选地选自角质层、透明层、颗粒层、棘层和生发层)、基底膜、真皮(任选地

选自乳头区和网状区)、皮下组织和结膜)以及/或者适合施用于眼睛(例如,施用于下列中的一者或多者:角膜、巩膜、虹膜、晶状体、角膜缘、视神经、脉络膜、睫状体、前段、前房和视网膜)的制剂。

[0025] 在各种实施方案中,所述核酸药物与一种或多种脂质一起配制,以增强细胞对所述核酸药物的摄取,其中脂质任选地选自表1。在其他实施方案中,所述核酸药物与一种或多种纳米粒子(任选地,脂质纳米粒子或聚合物纳米粒子)一起配制,以增强细胞对所述核酸药物的摄取、增加蛋白质表达的持续时间,或以其他方式增强所述核酸药物的安全性和/或功效。

[0026] 在各种实施方案中,所述核酸药物被局部施用,任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用,并且所述有效剂量被施用到约4mm^{2}至约1000mm^2(例如,约或者不超过约4mm^2、或5mm^2、或10mm^2、或25mm^2、或50mm^2、或75mm^2、或100mm^2、或125mm^2、或150mm^2、或200mm^2、或500mm^2、或1000mm^2)的表面积。

[0027] 在各种实施方案中,所述核酸药物在治疗方案中施用,任选地与本文所述的附加药剂或辅助疗法一起施用,并且所述施用为约每周一次至约每24周一次(例如,约或者不超过约每周一次、或每2周一次、或每3周一次、或每4周一次、或每5周一次、或每6周一次、或每7周一次、或每8周一次、或每9周一次、或每9周一次、或每9周一次、或每9周一次、或每10周一次、或每11周一次、或每12周一次、或每13周一次、或每14周一次、或每15周一次、或每20周一次、或每24周一次)。在其他实施方案中,所述核酸药物在治疗方案中施用,任选地与本文所述的附加药剂或辅助疗法一起施用,并且所述施用为约每日一次至约每周一次(例如,约或者不超过约每日一次、或每2日一次、或每3日一次、或每4日一次、或每5日一次、或每6日一次、或每周一次)。

[0028] 在各种实施方案中,所述核酸药物包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA,所述非典型核苷酸任选地在嘧啶的2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者嘌呤的6C位置和/或7N位置和/或8C位置处具有一个或多个取代。在各种实施方案中,所述非典型核苷酸为本文所述的非典型核苷酸中的一者或多者,包括例如5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、假尿苷、5-羟基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲酰基假尿苷、5-甲氧基尿苷和5-甲氧基假尿苷。另外,含有一种或多种非典型核苷酸的RNA可具有下列中的一者或多者:包含Kozak共有序列的5'-UTR、包含增大RNA的体内稳定性的序列的5'-UTR或3'-UTR(例如,α-球蛋白或β-球蛋白5'-UTR,或者α-球蛋白或β-球蛋白3'-UTR),以及长度为约20个核苷酸至约250个核苷酸(例如,长度为约20个、或约30个、或约40个、或约50个、或约60个、或约70个、或约80个、或约90个、或约100个、或约110个、或约120个、或约130个、或约140个、或约150个、或约160个、或约170个、或约180个、或约190个、或约200个、或约210个、或约220个、或约230个、或约240个、或约250个核苷酸)的3'多腺苷酸尾。

[0029] 另外,本文所述方法的一些方面可用于各种医学治疗,举例来说包括治疗外皮系统的疾病、病症和/或疾患,或者改变、修改和/或变化外皮系统(例如,从美容方面)。

[0030] 还考虑了适合在人类疗法中使用的试剂盒,其包括本文所述的核酸药物和注射针,所述核酸药物的单位剂型为约10ng至约2000ng(例如,约或者不超过约10ng、或20ng、或

50ng、或100ng、或200ng、或300ng、或400ng、或500ng、或600ng、或700ng、或800ng、或900ng、或1000ng、或1100ng、或1200ng、或1300ng、或1400ng、或1500ng、或1600ng、或1700ng、或1800ng、或1900ng、或2000ng)。

[0031] 另外,在一些方面,本发明提供了包含本文所述的核酸药物和本文所述的一种或多种媒介物(也称作"转染试剂",例如脂质)的药物制剂,该制剂任选地适合皮下注射、皮内注射、真皮下注射、肌内注射、眼内注射、玻璃体内注射、关节内注射、心内注射、静脉内注射、硬膜外注射、鞘内注射、肿瘤内注射和局部施用中的一者或多者。

[0032] 在一些方面,提供了核酸递送贴片。在一个方面,提供了使用电场递送核酸的装置。其他方面涉及用于将核酸递送到皮肤的方法和组合物。还有一些方面涉及用于在皮肤中表达蛋白质的方法和组合物。

[0033] 在一个方面,本发明提供了用于治疗人类的疾病和疾患的方法和组合物,包括但不限于预防性治疗、罕见疾病(包括但不限于皮肤病学罕见疾病)治疗,以及医学皮肤病学和美容医学中使用的治疗。在另一个方面,本发明提供了包含核酸的美容剂。还有一些方面涉及用于改变色素沉着(例如用于治疗色素沉着病症)的方法和组合物。还有一些方面涉及用于增强愈合(包括但不限于对创伤或手术作出回应的愈合)的方法和组合物。本发明的组合物可改变、修改和/或变化受试者的外皮系统的成员(诸如但不限于皮肤、毛发和指/趾甲)的外观。这样的改变、修改和/或变化可出现在如本文所述的治疗方法和/或治疗用途的背景下,举非限制性实例,所述治疗方法和/或治疗用途包括皮肤病学治疗和美容程序。

[0034] 另外,在各种实施方案中,本发明涉及靶向不限于皮肤病学应用的各种治疗性蛋白质。例如,在各种实施方案中,本发明的组合物和方法可用于由例如本文所示的各种可溶性蛋白质的表达增加所介导的治疗方法。在各种实施方案中,所述核酸药物编码下列中的一者或多者并且/或者增加下列中的一者或多者的表达:循环蛋白、细胞外基质蛋白、工程化蛋白、基因编辑蛋白、蛋白质或肽激素、酶、促红细胞生成素、达贝泊汀α、NOVEPOETIN、弹性蛋白、胶原蛋白、抗体或抗体片段(例如,中和抗体或抗体片段)、细胞内蛋白质、端粒酶逆转录酶、膜蛋白、融合蛋白、受体、配体结合结构域、蛋白质抑制剂,或者它们的生物活性片段、类似物或变体。在其他实施方案中,施用所述核酸药物导致下列中的一者或多者:血细胞比容增加、组织弹性增加、组织强度增加、皮肤含水量和/或保水性增加、毛发生长、脂肪减少,DNA中的插入、缺失或突变,前药转化为活性药物、肿瘤大小和/或数量缩减、斑块大小和/或数量缩减、血管形成增加、血管形成减少、视敏度增加、疼痛减轻、心输出量(例如,射血分数和搏出量)增加、心律异常减轻、纤维化减轻,一种或多种不良神经系统症状、疾患或病症(例如,抑郁症、食欲失调、多食症、厌食症、痴呆症、头痛、疲劳、麻木、颤抖和眩晕)减轻,勃起功能障碍减轻、活力增加、肺功能增强、肾功能增强、肝功能增强、胰岛素敏感度提高、胰岛素敏感度降低、炎症减轻、泪液分泌增加、听觉改善、听知觉提高、耳鸣减轻、出汗减少、感染部分或全部清除、生育力增强、生育力降低、抑制或中和蛋白质、募集或刺激免疫系统的一种或多种成分、端粒延长、抑制细胞衰老、复制潜力增大、重编程、增殖、分化,以及分化潜力增大。

[0035] 在一些方面,提供了具有低毒性和高翻译效率的RNA分子。在一个方面,提供了用于对细胞进行高效率体内转染、重编程和基因编辑的细胞培养基。其他方面涉及用于产生编码重编程蛋白的RNA分子的方法。还有一些方面涉及用于产生编码基因编辑蛋白的RNA分

子的方法。

[0036] 在一个方面，本发明提供了包含工程化核酸酶裂解结构域的高效率基因编辑蛋白。在另一个方面，本发明提供了包含工程化核酸酶裂解结构域的高保真基因编辑蛋白。其他方面涉及包含工程化DNA结合结构域的高效率基因编辑蛋白。还有一些方面涉及包含工程化DNA结合结构域的高保真基因编辑蛋白。还有一些方面涉及包含工程化重复序列的基因编辑蛋白。一些方面涉及通过用基因编辑蛋白转染细胞或诱导细胞表达基因编辑蛋白来改变细胞的DNA序列的方法。其他方面涉及用于改变体外培养物中存在的细胞的DNA序列的方法。还有一些方面涉及用于改变体内存在的细胞的DNA序列的方法。

[0037] 在一些方面，本发明提供了用于治疗癌症的方法，包括向患者施用治疗有效量的基因编辑蛋白或编码基因编辑蛋白的核酸。在一个方面，基因编辑蛋白能够改变癌症相关基因的DNA序列。在另一个方面，所述癌症相关基因为BIRC5基因。还有其他方面涉及包含核酸和/或细胞的治疗剂，以及使用包含核酸和/或细胞的治疗剂来治疗下列疾病/疾患的方法：例如，1型糖尿病、心脏病(包括缺血性心肌病和扩张性心肌病)、黄斑变性、帕金森氏病(Parkinson's disease)、囊肿性纤维化、镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血(Fanconi anemia)、重症综合性免疫缺陷、遗传性感觉神经病、着色性干皮病、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、肌营养不良症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、癌症和感染性疾病(包括肝炎和HIV/AIDS)。在一些方面，所述核酸包括RNA。在其他方面，所述RNA包含一种或多种非典型核苷酸。在还有其他方面，使用病毒将所述核酸递送到细胞。在一些方面，所述病毒为具有复制能力的病毒。在其他方面，所述病毒为不具有复制能力的病毒。

[0038] 本发明的细节在下面随附的具体实施方式中阐述。尽管与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可用于本发明的实践或测试，但现在描述说明性的方法和材料。本发明的其他特征、目的和优点从具体实施方式和权利要求书中可以明显地看出。在说明书和所附权利要求书中，单数形式也包括复数形式，除非上下文另有明确规定。除非另有定义，否则本文使用的所有技术术语和科学术语的含义均与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同。

附图说明

[0039] 图1描绘了用编码绿荧光蛋白(“GFP”)并包含所指示核苷酸的RNA转染的原代成年人真皮成纤维细胞。

[0040] 图2描绘了使用一步实时RT-PCR和设计用于扩增人干扰素βmRNA的引物，对图1的原代成年人真皮成纤维细胞进行基因表达分析得到的结果。数据归一化为未转染样品(“Neg.”)。GAPDH用作上样对照。

[0041] 图3描绘了如图2中那样，对用包含所指示核苷酸的RNA转染的细胞进行基因表达分析得到的结果。数据归一化为未转染样品(“Neg.”)。GAPDH用作上样对照。

[0042] 图4描绘了如图2中那样，并且使用设计用于扩增所指示转录物的引物，对用包含所指示核苷酸的RNA转染的细胞进行基因表达分析得到的结果。数据归一化为未转染样品(“Neg.”)。GAPDH用作上样对照。

[0043] 图5描绘了如图2中那样，对用编码NOVEPOETIN并包含所指示核苷酸的RNA转染的

原代人表皮角质形成细胞进行基因表达分析得到的结果。数据归一化为未转染样品(“Neg.”)。GAPDH用作上样对照。

[0044] 图6描绘了将含有编码GFP的RNA的溶液皮内注射进一名健康男性人类受试者(33岁,70kg)的前臂腹侧。

[0045] 图7描绘了图6所示受试者的前臂腹侧区域在用包含5-甲氧基尿苷并编码GFP(注射部位1-3)或COL7(注射部位4)的RNA处理之后的状态。图像是在最后一次注射后立即拍摄的。

[0046] 图8描绘了图7的区域在注射后24小时的状态。

[0047] 图9描绘了使用指示的荧光通道,对图7的区域进行荧光成像得到的结果。还指示了每个注射部位处的剂量。图像是在注射后24小时拍摄的。

[0048] 图10描绘了使用FITC荧光通道,对图7的区域进行荧光成像得到的结果。指示了每个注射部位处的剂量。图像是在注射后48小时拍摄的。

[0049] 图11描绘了使用FITC荧光通道,对图7的区域进行定量荧光成像得到的结果。横轴指示注射后的时间。

[0050] 图12描绘了用包含5-甲氧基尿苷并编码GFP的RNA处理如图6所示受试者的前臂腹侧区域的独立实验的荧光成像结果。图像是在注射后24小时拍摄的。

[0051] 图13描绘了设计用于在用包含所指示核苷酸并编码NOVEPOETIN的RNA转染的原代人表皮角质形成细胞的培养基中检测达贝泊汀α的ELISA的结果。

[0052] 图14描绘了设计用于在用包含所指示核苷酸并编码NOVEPOETIN的RNA转染的原代人表皮角质形成细胞的培养基中检测达贝泊汀α的ELISA的结果。

[0053] 图15描绘了设计用于在用包含所指示核苷酸并编码NOVEPOETIN的RNA转染的原代人表皮角质形成细胞的培养基中检测达贝泊汀α的ELISA的结果。

[0054] 图16描绘了用包含5-甲氧基尿苷并编码hTERT的RNA转染的原代人真皮成纤维细胞。在转染后24小时,将细胞固定并使用靶向hTERT的抗体染色。

[0055] 图17描绘了用编码绿荧光蛋白(“GFP”)的RNA转染的原代成年人真皮成纤维细胞,这些细胞如所指示的那样制备并储存。

[0056] 图18描绘了单次施用NOVECRIT诱导的血清中NOVEPOIETIN的快速增加和维持水平。Y轴示出NOVEPOIETIN蛋白的浓度(mU/mL)。

[0057] 图19描绘了单次施用NOVECRIT刺激的红细胞生成,升高血细胞比容的效果至少持续14天。左图在Y轴上示出了血细胞比容%,而右图示出了网织红细胞%。

[0058] 图20描绘的表汇总了在实施例35的雄性Sprague Dawley大鼠研究中由最大耐受剂量NOVECRIT收集的血浆样品中的TNFα、IL-6和IFNα这些细胞因子的水平。

[0059] 图21描绘了使用由靶向位于COL7A1基因内的序列TGAGCAGAAGTGGCTCAGTG(SEQ ID NO:467)和TGGCTGTACAGCTACACCCC(SEQ ID NO:468)的RNATALEN转染的原代成年人真皮成纤维细胞的DNA进行的SURVEYOR测定。存在于+RNA泳道中的条带指示营养不良型大疱表皮松解症经常涉及的基因的区域得到编辑。

[0060] 图22描绘了使用由靶向位于COL7A1基因内的序列TTCCACTCCTGCAGGGCCCC(SEQ ID NO:469)和TCGCCCTTCAGCCCGCGTTC(SEQ ID NO:470)的RNA TALEN转染的原代成年人真皮成纤维细胞的DNA进行的SURVEYOR测定。存在于+RNA泳道中的条带指示营养不良型大疱表皮

松解症经常涉及的基因的区域得到编辑。

[0061] 图23示出了基因编辑背景下各种合成RNA构建体的免疫原性(即,未经修饰核苷酸“A,G,U,C”;假尿苷缩写为“psU”;5-甲基胞苷缩写为“5mC”;假尿苷与5-甲基胞苷两者为“psU+5mC”;阴性对照“neg”)。

[0062] 图24示出了用各种合成RNA构建体转染的细胞中的基因编辑活性(即,未经修饰核苷酸“A,G,U,C”;假尿苷缩写为“psU”;5-甲基胞苷缩写为“5mC”;假尿苷与5-甲基胞苷两者为“psU+5mC”;阴性对照“neg”)。

[0063] 图25描绘了用编码TALEN的RNA和所指示长度的单链DNA修复模板(“RT”)转染的原代人表皮角质形成细胞中的COL7A1基因的基因编辑。在星号(“*”)所示的位置存在条带指示成功的基因编辑。

[0064] 图26描绘了用编码TALEN的RNA和80nt单链DNA修复模板(“RT”)以所指示的RNA与修复模板比率转染的原代人表皮角质形成细胞中的COL7A1基因的基因编辑。在星号(“*”)所示的位置存在条带指示成功的基因编辑。

[0065] 图27描绘了用编码TALEN的RNA和所指示长度的单链DNA修复模板(“RT”)转染的原代人表皮角质形成细胞中的COL7A1基因的基因修正。在星号(“*”)所示的位置存在条带指示成功的基因修正。

[0066] 图28描绘了用编码TALEN的RNA和80nt单链DNA修复模板(“RT”)以所指示的RNA与修复模板比率转染的原代人表皮角质形成细胞中的COL7A1基因的基因修正。在星号(“*”)所示的位置存在条带指示成功的基因修正。

[0067] 图29描绘了用编码TALEN的RNA和80nt单链DNA修复模板(“RT”)转染的原代人表皮角质形成细胞中的COL7A1基因的基因编辑(“T7E1”)和修正(“消化”)。在星号(“*”)所示的位置存在条带指示成功的基因编辑(“T7E1”)和修正(“消化”)。

[0068] 图30描绘了通过ELISA测量用编码所指示BMP7变体的RNA转染的原代人真皮成纤维细胞和原代人表皮角质形成细胞所分泌的BMP7蛋白的量得到的结果。星号(“*”)指示ELISA测定已饱和。

[0069] 图31描绘了通过ELISA测量用编码PTH的RNA转染的原代人表皮角质形成细胞所分泌的甲状旁腺激素的量得到的结果。

[0070] 图32显示出重复施用NOVECRIT刺激的红细胞生成,升高血细胞比容的效果至少持续14天。对于每个数据集,柱状图从左到右依次为:组1、组2、组3、组4和组5。

[0071] 图33提供了用于研究编码BMP7变体的RNA预防和治疗糖尿病性肾病的效果的说明性实验设计。

[0072] 图34描绘了用如实施例42所述的编码BMP7变体的RNA处理过的大鼠体内的BMP7蛋白水平。误差条指示SEM(n＝6)。

[0073] 图35描绘了用如实施例42所述的编码BMP7变体的RNA处理过的大鼠体内的尿量、尿白蛋白和尿肌酸酐水平。对于每个数据集,柱状图从左到右依次为:尿量、尿肌酸酐和尿白蛋白。

[0074] 图36描绘了如实施例42所述的编码BMP7变体的RNA治疗糖尿病性肾病的效果。对于每个数据集,柱状图从左到右依次为:第6组-媒介物,第7组-FTB-2(BMP7变体A)。

[0075] 图37中的图A至I描绘了用编码BDNF、BMP-2、BMP-6、IL-2、IL-6、IL-15、IL-22、LIF

或FGF-21的RNA转染的人表皮角质形成细胞的基因表达分析结果。

[0076] 图38描绘了用编码IL-15或IL-15和IL-15RA的RNA转染的人表皮角质形成细胞的基因表达分析结果。

[0077] 图39描绘了单次皮内注射如实施例45中所述的编码FGF21、IL15、IL6、IL22和Novepoietin的各种RNA之后这些蛋白的血清水平。各取三只大鼠来分析每种受测试RNA。

[0078] 发明详述

[0079] 本发明部分地基于与核酸药物，包括RNA(诸如含有非典型(或“经修饰”)核苷酸的RNA)在人体内的安全且有效给药策略有关的发现。本发明人认为，这是首次报道在人体内安全且有效地给予RNA分子(包括含有非典型核苷酸的那些RNA分子)。尽管本领域报道过向哺乳动物给药时需要极大剂量的RNA分子，并且尽管剂量很高也只取得最小治疗效果(参见例如美国专利公布号2013/0245103)，本发明人已出人意料地设法在人体内给予合成RNA，并且以最小的免疫学副作用或其他副作用获得了显著的靶蛋白表达。

[0080] 在各种实施方案中，本发明提供了核酸药物的剂量、制剂、施用和使用方法，所述核酸药物包括RNA，该RNA可含有非典型核苷酸(例如，除腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶和胞嘧啶或它们的标准核苷、核苷酸、脱氧核苷或脱氧核苷酸衍生物之外的残基)。在各种实施方案中，含有非典型核苷酸的RNA引起由该RNA编码的蛋白质表达，所述蛋白质通常为具有治疗益处的一种蛋白质(有时称为“靶蛋白”或“目标蛋白质”)。另外，治疗性蛋白质的这种表达以最小毒性或可忽略的毒性实现。

[0081] 在各方面，本发明基于与核酸药物对人类受试者的安全且有效剂量和施用参数有关的惊人发现。核酸药物包括dsDNA分子、ssDNA分子、RNA分子、dsRNA分子、ssRNA分子、质粒、寡核苷酸、合成RNA分子、miRNA分子、mRNA分子和siRNA分子。在各种实施方案中，所述RNA包含非典型核苷酸。

[0082] 在一些方面，提供了一种递送核酸药物的方法，包括向有需要的人类受试者施用有效剂量的核酸药物，其中所述核酸药物包括合成RNA。在各种实施方案中，有效剂量是这样的量:其足以显著增加核酸药物在人类受试者体内编码的蛋白质的量。例如，当核酸药物为包含一种或多种经修饰核苷酸的合成RNA时，所述核酸药物可导致蛋白质表达高于使用不包含一种或多种经修饰核苷酸的核酸药物(例如，包含典型核苷酸A、G、U和C的RNA)可获得的水平。在一些实施方案中，所述核酸药物导致蛋白质表达相比于使用不包含一种或多种经修饰核苷酸的核酸药物可获得的水平增大到约2倍、或约3倍、或约4倍、或约5倍、或约10倍、或约15倍、或约20倍、或约25倍、或约30倍、或约35倍、或约40倍、或约45倍、或约50倍、或约100倍。

[0083] 在一些实施方案中，所述核酸药物提供持续的治疗效果，该效果任选地由靶蛋白的持续表达介导。例如，在一些实施方案中，施用之后治疗效果存在超过约1天、或超过约2天、或超过约3天、或超过约4天、或超过约5天、或超过约6天、或超过约7天、或超过约8天、或超过约9天、或超过约10天、或超过约14天。在一些实施方案中，这种持续的效果消除了对维持剂量的需要或减少维持剂量的量。

[0084] 在一些实施方案中，所述核酸药物提供持续的靶蛋白水平。例如，在一些实施方案中，所述靶蛋白在施用之后存在(例如以可测量的量，例如在已向其施用所述核酸药物的患者的血清中)超过约1天、或超过约2天、或超过约3天、或超过约4天、或超过约5天、或超过约

6天、或超过约7天、或超过约8天、或超过约9天、或超过约10天、或超过约14天。在一些实施方案中，这种持续的效果消除了对维持剂量的需要或减少维持剂量的量。

[0085] 在各种实施方案中，所述核酸药物在其本身不持续存在的情况下提供治疗作用。在一些实施方案中，所述核酸药物被迅速代谢，例如，从施用时起约6小时、或约12小时、或约18小时、或约24小时、或约2天、或约3天、或约4天、或约5天、或约1周内被代谢。

[0086] 在各种实施方案中，所述有效剂量是基本上避免体内细胞毒性的量。在各种实施方案中，所述有效剂量是基本上避免人类受试者出现免疫反应的量。例如，免疫反应可以是先天免疫系统介导的免疫应答。免疫应答可使用本领域中已知的标记(例如，细胞因子、干扰素、TLR)来监测。在一些实施方案中，有效剂量消除了对使用用于缓解残留毒性的免疫抑制剂(例如B18R)来治疗人类受试者的需要。因此，在一些实施方案中，本发明的方法允许给药增加蛋白质表达并降低毒性。

[0087] 在一些实施方案中，所述免疫应答相比于由对应的未经修饰核酸诱导的免疫应答降低了约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约99％、约99.9％、或大于约99.9％。在一些实施方案中，一种或多种免疫应答标记的上调相比于由对应的未经修饰核酸诱导的一种或多种免疫应答标记的上调降低了约10％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约99％、约99.9％、或大于约99.9％。在一些实施方案中，所述免疫应答标记包括干扰素基因的mRNA或蛋白产物，所述干扰素基因包括干扰素α基因、IFNB1、TLR3、RARRES3、EIF2AK2、STAT1、STAT2、IFIT1、IFIT2、IFIT3、IFIT5、OAS1、OAS2、OAS3、OASL、ISG20或者它们的片段、变体、类似物或家族成员。在一些实施方案中，所述免疫应答标记包括TNF基因的mRNA或蛋白产物，所述TNF基因包括TNFα基因、TNFRSF1A、TNFRSF1B、LTBR、TNFRSF4、CD40、FAS、TNFRSF6B、CD27、TNFRSF8、TNFRSF9、TNFRSF10A、TNFRSF10B、TNFRSF10C、TNFRSF10D、TNFRSF11A、TNFRSF11B、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFRSF13C、TNFRSF14、NGFR、TNFRSF17、TNFRSF18、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25和EDA2R，或者它们的片段、变体、类似物或家族成员。在一些实施方案中，所述免疫应答标记包括白介素基因的mRNA或蛋白产物，所述白介素基因包括IL-6基因、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8或CXCL8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-19、IL-20、IL-21、IL-22、IL-23、IL-24、IL-25、IL-26、IL-27、IL-28、IL-29、IL-30、IL-31、IL-32、IL-33、IL-35、IL-36或者它们的片段、变体、类似物或家族成员。

[0088] 在一些实施方案中，细胞死亡比使用对应的未经修饰核酸时观察到的细胞死亡少约10％、约25％、约50％、约75％、约85％、约90％、约95％或超过约95％。此外，细胞死亡可影响少于约50％、约40％、约30％、约20％、约10％、约5％、约1％、约0.1％、约0.01％或少于约0.01％的用经修饰核酸接触过的细胞。

[0089] 在一些实施方案中，提供了一种用于在哺乳动物受试者的细胞群中表达目标蛋白质的方法，包括向所述细胞施用包含有效剂量的编码感兴趣蛋白质的RNA的非病毒转染组合物，所述RNA含有一种或多种避免显著细胞毒性的非典型核苷酸，其中所述转染组合物以允许所述蛋白质在所述细胞中表达至少约5天(例如，约5天、或约6天、或约7天、或约8天、或约9天、或约10天、或约14天)而无显著细胞毒性的量施用。在一些实施方案中，提供了一种用于在哺乳动物受试者的细胞群中表达目标蛋白质的方法，包括向所述细胞施用包含有效

剂量的编码感兴趣蛋白质的RNA的非病毒转染组合物，所述RNA含有一种或多种避免显著细胞毒性的非典型核苷酸，其中所述转染组合物以允许所述蛋白质在所述细胞中表达至少约6小时(例如，约6小时、或约12小时、或约1天、或约2天、或约3天、或约4天、或约5天)而无显著细胞毒性的量施用。

[0090] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)的有效剂量为约100ng至约2000ng、或约200ng至约1900ng、或约300ng至约1800ng、或约400ng至约1700ng、或约500ng至约1600ng、或约600ng至约1500ng、或约700ng至约1400ng、或约800ng至约1300ng、或约900ng至约1200ng、或约1000ng至约1100ng、或约500ng至约2000ng、或约500ng至约1500ng、或约500ng至约1000ng、或约1000ng至约1500ng、或约1000ng至约2000ng、或约1500ng至约2000ng、或约100ng至约500ng、或约200ng至约400ng、或约10ng至约100ng、或约20ng至约90ng、或约30ng至约80ng、或约40ng至约70ng、或约50ng至约60ng。

[0091] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)的有效剂量不超过约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng、或约2000ng。

[0092] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)的有效剂量为约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng、或约2000ng。

[0093] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)的有效剂量为约0.028pmol、或约0.05pmol、或约0.1pmol、或约0.2pmol、或约0.3pmol、或约0.4pmol、或约0.5pmol、或约0.6pmol、或约0.7pmol、或约0.8pmol、或约0.9pmol、或约1.0pmol、或约1.2pmol、或约1.4pmol、或约1.6pmol、或约1.8pmol、或约2.0pmol、或约2.2pmol、或约2.4pmol、或约2.6pmol、或约2.8pmol、或约3.0pmol、或约3.2pmol、或约3.4pmol、或约3.6pmol、或约3.8pmol、或约4.0pmol、或约4.2pmol、或约4.4pmol、或约4.6pmol、或约4.8pmol、或约5.0pmol、或约5.5pmol、或约5.7pmol。

[0094] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)以下列浓度施用：约0.1nM、或约0.25nM、或约0.5nM、或约0.75nM、或约1nM、或约2.5nM、或约5nM、或约7.5nM、或约10nM、或约20nM、或约30nM、或约40nM、或约50nM、或约60nM、或约70nM、或约80nM、或约90nM、或约100nM、或约110nM、或约120nM、或约150nM、或约175nM、或约200nM。

[0095] 在一些实施方案中，所述核酸药物的有效剂量为约350ng/cm^2、或约500ng/cm^2、或约750ng/cm^2、或约1000ng/cm^2、或约2000ng/cm^2、或约3000ng/cm^2、或约4000ng/cm^2、或约5000ng/cm^2、或约6000ng/cm^2、或约7000ng/cm^2。在其他实施方案中，所述有效剂量小于约350ng/cm^2。在某些实施方案中，所述有效剂量为约35ng/cm^2、或约50ng/cm^2、或约75ng/cm^2、或约100ng/cm^2、或约150ng/cm^2、或约200ng/cm^2、或约250ng/cm^2、或约300ng/cm^2、或约350ng/cm^2。

[0096] 在一些实施方案中，所述核酸药物的有效剂量为约35ng/cm^2至约7000ng/cm^2、或约50ng/cm^2至约5000ng/cm^2、或约100ng/cm^2至约3000ng/cm^2、或约500ng/cm^2至约2000ng/cm^2、或约750ng/cm^2至约1500ng/cm^2、或约800ng/cm^2至约1200ng/cm^2、或约900ng/cm^2至约

1100ng/cm^2。

[0097] 在一些实施方案中，所述核酸药物的有效剂量为约1pmol/cm^2、或约2pmol/cm^2、或约3pmol/cm^2、或约4pmol/cm^2、或约5pmol/cm^2、或约6pmol/cm^2、或约7pmol/cm^2、或约8pmol/cm^2、或约9pmol/cm^2、或约10pmol/cm^2、或约12pmol/cm^2、或约14pmol/cm^2、或约16pmol/cm^2、或约18pmol/cm^2、或约20pmol/cm^2。在其他实施方案中，所述有效剂量小于约1pmol/cm^2。在某些实施方案中，所述有效剂量为约0.1pmol/cm^2、或约0.2pmol/cm^2、或约0.3pmol/cm^2、或约0.4pmol/cm^2、或约0.5pmol/cm^2、或约0.6pmol/cm^2、或约0.7pmol/cm^2、或约0.8pmol/cm^2、或约0.9pmol/cm^2、或约1pmol/cm^2。

[0098] 在一些实施方案中，所述核酸药物的有效剂量为约0.1pmol/cm^2至约20pmol/cm^2、或约0.2pmol/cm^2至约15pmol/cm^2、或约0.5pmol/cm^2至约10pmol/cm^2、或约0.8pmol/cm^2至约8pmol/cm^2、或约1pmol/cm^2至约5pmol/cm^2、或约2pmol/cm^2至约4pmol/cm^2。

[0099] 在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)以药学上可接受的制剂施用。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)被配制用于注射和局部施用中的一者或多者。举例来说，所述核酸药物(包括合成RNA)可被配制用于注射到目标组织，例如疾病部位(举非限制性实例，肿瘤)。在各种实施方案中，注射包括经由贴片递送。在一些实施方案中，递送由电刺激介导。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)被配制用于施用到下列中的一者或多者：表皮(任选地选自角质层、透明层、颗粒层、棘层和生发层)、基底膜、真皮(任选地选自乳头区和网状区)、皮下组织、结膜、角膜、巩膜、虹膜、晶状体、角膜缘、视神经、脉络膜、睫状体、前段、前房和视网膜。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)被配制用于下列中的一者或多者：皮下注射、皮内注射、真皮下注射、肌内注射、眼内注射、玻璃体内注射、关节内注射、心内注射、静脉内注射、硬膜外注射、鞘内注射、肿瘤内注射和局部施用。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)被配制用于皮内(ID)注射到真皮或表皮中的一者或多者。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)以使得其影响角质形成细胞和成纤维细胞中的一者或多者(例如，致使这些细胞表达一种或多种治疗性蛋白质)的方式施用。

[0100] 因此，本发明提供了如本文所述的各种制剂。另外，在一些实施方案中，本文所述的制剂可用于本发明的各种递送方法和/或治疗方法。例如，制剂可包含小囊，例如脂质体(参见Langer,1990,Science 249:1527-1533;Treat等人，记载于Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer,Lopez-Berestein和Fidler(编辑)，Liss，New York，第353-365页(1989年)。在各种实施方案中，所述制剂包括脂质体的水性混悬剂。说明性脂质体组分在表1中示出，并且是以举例而非限制的方式给出的。在各种实施方案中，表1中的一种或多种、或者两种或更多种、或者三种或更多种、或者四种或更多种、或者五种或更多种脂质组合在制剂中。

[0101] 表1.说明性生物相容性脂质

[0102]

1	3β-[N-(N',N'-二甲基氨基乙烷)-氨基甲酰基]胆固醇(DC-胆固醇)
2	1,2-二油酰基-3-三甲基铵-丙烷 (DOTAP / 18:1 TAP)
3	N-(4-羧基苄基)-N,N-二甲基-2,3-双(油酰氧基)丙-1-铵(DOBAQ)
4	1,2-二肉豆蔻酰基-3-三甲基铵-丙烷(14:0 TAP)
5	1,2-二棕榈酰基-3-三甲基铵-丙烷(16:0 TAP)
6	1,2-硬脂酰基-3-三甲基铵-丙烷(18:0 TAP)
7	1,2-二油酰基-3-二甲基铵-丙烷(DODAP / 18:1 DAP)
8	1,2-二肉豆蔻酰基-3-二甲基铵-丙烷(14:0 DAP)
9	1,2-二棕榈酰基-3-二甲基铵-丙烷(16:0 DAP)
10	1,2-二硬脂酰基-3-二甲基铵-丙烷(18:0 DAP)
11	二甲基二(十八烷基)铵(18:0 DDAB)
12	1,2-二月桂酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(12:0 EthylPC)
13	1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(14:0 EthylPC)
14	1,2-二肉豆蔻油酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(14:1 EthylPC)
15	1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(16:0 EthylPC)
16	1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(18:0 EthylPC)
17	1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(18:1 EthylPC)
18	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-乙基磷酸胆碱(16:1-18:1 EthylPC)
19	1,2-二-O-十八烯基-3-三甲基铵丙烷(DOTMA)
20	N1-[2-((1S)-1-[(3-氨基丙基)氨基]-4-[二(3-氨基-丙基)氨基]丁基甲酰胺基)乙基]-3,4-二[油烯基氧基]-苯甲酰胺(MVL5)

[0103]

21	2,3-二油烯基氧基-N-[2-精胺甲酰胺]乙基-N,N-二甲基-1-丙铵三氟乙酸酯(DOSPA)
22	1,3-二-油酰氧基-2-(6-羧基-精胺基)-丙酰胺(DOSPER)
23	N-[1-(2,3-二肉豆蔻氧基)丙基]-N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)溴化铵(DMRIE)
24	LIPOFECTAMINE 、LIPOFECTAMINE 2000 、LIPOFECTAMINE RNAiMAX、LIPOFECTAMINE 3000、LIPOFECTAMINE MessengerMAX、TransIT mRNA
25	二(十八烷基)酰胺基丙三基精胺(DOGS)
26	二油酰基磷脂酰基乙醇胺(DOPE)

[0104] 在一些实施方案中,所述脂质体包括LIPOFECTAMINE 3000。在一些实施方案中,所述脂质体包括下列文献中所述的一种或多种脂质:美国专利号4,897,355或7,479,573,或

者国际专利公布号WO/2015/089487，或者Felgner，P.L.等人，(1987)Proc.Natl.Acad.Sci.USA84:7413-7417，这些文献各自的全部内容均全文以引用方式并入本文。

[0105] 在一些实施方案中，所述脂质体包括N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化铵(DOTMA)。在一些实施方案中，所述脂质体包括二油酰基磷脂酰基乙醇胺(DOPE)。

[0106] 在一个实施方案中，所述脂质体包括一条或多条聚乙二醇(PEG)链，任选地选自PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800、PEG1000、PEG1500、PEG2000、PEG3000和PEG4000。在一些实施方案中，PEG为PEG2000。在一些实施方案中，所述脂质体包括1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DSPE)或其衍生物。

[0107] 在一些实施方案中，所述制剂包含下列中的一者或多者：N-(羰基-乙氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-DSPE)、完全氢化的磷脂酰胆碱、胆固醇、LIPOFECTAMINE 3000、阳离子脂质、聚阳离子脂质和1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[叶酸(聚乙二醇)-5000](FA-MPEG5000-DSPE)。

[0108] 在一个实施方案中，所述制剂包含约3.2mg/mL N-(羰基-乙氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-DSPE)、约9.6mg/mL完全氢化的磷脂酰胆碱、约3.2mg/mL胆固醇、约2mg/mL硫酸铵和作为缓冲剂的组氨酸，且有约0.27mg/mL 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[叶酸(聚乙二醇)-5000](FA-MPEG5000-DSPE)添加到脂质混合物中。在另一个实施方案中，通过在每约1μg核酸中混合1μL LIPOFECTAMINE 3000，然后在室温下孵育至少约5分钟，来使核酸复合。在一个实施方案中，LIPOFECTAMINE 3000为包含浓度为约1mg/mL的脂质的溶液。在一些实施方案中，通过在每约1μg核酸中混合约10μg脂质体制剂，然后在室温下孵育约5分钟，来将核酸封装起来。

[0109] 在一些实施方案中，所述制剂包含一种或多种纳米粒子。在一个实施方案中，纳米粒子为聚合物纳米粒子。在各种实施方案中，所述制剂包含下列中的一者或多者：二嵌段共聚物、三嵌段共聚物、四嵌段共聚物和多嵌段共聚物。在各种实施方案中，所述制剂包含下列中的一者或多者：含有聚乙二醇(PEG)-改性聚乳酸(PLA)二嵌段共聚物(PLA-PEG)的聚合物纳米粒子，以及含有PEG-聚丙二醇-PEG-改性PLA四嵌段共聚物(PLA-PEG-PPG-PEG)的聚合物纳米粒子。

[0110] 在一些实施方案中，所述制剂包含一种或多种在WO/2000/027795中描述过的脂质，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文。

[0111] 在一个实施方案中，所述治疗剂包含一种或多种配体。在另一个实施方案中，所述治疗剂包含下列中的至少一者：雄激素、CD30(TNFRSF8)、细胞穿透肽、CXCR、雌激素、表皮生长因子、EGFR、HER2、叶酸盐、胰岛素、胰岛素样生长因子-I、白介素-13、整联蛋白、孕酮、基质细胞衍生因子-1、凝血酶、维生素D和转铁蛋白，或者它们的生物活性片段或变体。

[0112] 本发明的活性组合物可包括经典的药物配方。可经由任何常见的途径施用根据本发明的这些组合物，只要经由该途径可到达靶组织即可。该途径包括口服、经鼻或经颊粘膜。可替代地，施用可通过下列途径实现：皮内注射、皮下注射、肌内注射、腹膜内注射或静脉内注射，或者直接注射到患病(例如，癌症)组织。本文公开的药剂还可通过导管系统施用。此类组合物通常将作为如本文所述的药学上可接受的组合物施用。

[0113] 施用本文所述的组合物可例如通过注射、局部施用、眼部施用和鼻内施用实现。在

一些实施方案中，注射可与电力连接(例如电穿孔，包括使用可用于电化学疗法的装置(例如CLINIPORATOR，IGEA Srl，Carpi[MO]，Italy))。局部施用可以是但不限于霜剂、洗剂、膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液剂等。局部施用还可包括渗透促进剂，诸如但不限于表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂、非螯合非表面活性剂、聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-十六烷基醚、脂肪酸和/或盐与胆汁酸和/或盐的组合、钠盐与月桂酸、癸酸和UDCA的组合等等。局部施用还可包括香料、着色剂、防晒剂、抗菌剂和/或保湿剂。本文所述的组合物可施用于至少一个部位，诸如但不限于前额、头皮、毛囊、毛发、上眼睑、下眼睑、眉毛、睫毛、眶下区域、眶周区域、太阳穴、鼻部、鼻梁、颊部、舌头、鼻唇沟、唇部、眼周区域、下颌线、耳部、颈部、乳房、前臂、上臂、手掌、手、手指、指/趾甲、背部、腹部、体侧、臀部、大腿、小腿、脚部、脚趾等。

[0114] 施用途径包括例如：皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、舌下、鼻内、脑内、阴道内、透皮、经直肠、吸入或局部(尤其是施用于耳部、鼻部、眼睛或皮肤)。在一些实施方案中，施用通过口服或肠胃外注射实现。

[0115] 在配制后，溶液剂可按照与制剂剂型相容的方式，并且以对治疗有效的量施用，如本文所述。所述制剂可很容易地以多种剂型施用，诸如可注射溶液剂、药物释放胶囊剂等。对于以水性溶液剂进行肠胃外施用，例如，所述溶液剂通常适当缓冲，且首先使液体稀释剂等渗(例如使用足量的盐水或葡萄糖)。此类水性溶液剂可用于例如静脉内、肌内、皮下和腹膜内施用。优选地，如本领域技术人员已知的那样(尤其是根据本公开)采用无菌水性介质。

[0116] 在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量被施用到约4mm^{2}至约150mm^2(例如，约或者不超过约4mm^2、或约5mm^2、或约6mm^2、或约7mm^2、或约8mm^2、或约10mm^2、或约20mm^2、或约50mm^2、或约100mm^2、或约150mm^2)的表面积。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量被施用到不超过约4mm^2、或约5mm^2、或约6mm^2、或约7mm^2、或约8mm^2、或约10mm^2、或约20mm^2、或约50mm^2、或约100mm^2、或约150mm^{2}的表面积。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量被施用到约4mm^2、或约5mm^2、或约6mm^2、或约7mm^2、或约8mm^2、或约10mm^2、或约20mm^2、或约50mm^2、或约100mm^2、或约150mm^{2}的表面积。

[0117] 在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量(RNA重量/注射表面积)为约35ng/cm^{2}至约7000ng/cm^2。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量(RNA重量/注射表面积)不超过约35ng/cm^2、或约50ng/cm^2、或约75ng/cm^2、或约100ng/cm^2、或约125ng/cm^2、或约150ng/cm^2、或约175ng/cm^2、或约200ng/cm^2、或约225ng/cm^2、或约250ng/

cm^2、或约500ng/cm^2、或约1000ng/cm^2、或约2000ng/cm^2、或约5000ng/cm^2、或约7000ng/cm^2。在各种实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)和/或含有一种或多种非典型核苷酸的制剂被局部施用，任选地通过皮下注射、皮内注射、真皮下注射和肌内注射中的一种或多种局部施用，并且所述有效剂量(RNA重量/注射表面积)为约35ng/cm^2、或约50ng/cm^2、或约75ng/cm^2、或约100ng/cm^2、或约125ng/cm^2、或约150ng/cm^2、或约175ng/cm^2、或约200ng/cm^2、或约225ng/cm^2、或约250ng/cm^2、或约500ng/cm^2、或约1000ng/cm^2、或约2000ng/cm^2、或约5000ng/cm^2、或约7000ng/cm^2。

[0118] 药物配方可另外包含递送试剂(也称作“转染试剂”，也称作“媒介物”，也称作“递送媒介物”)和/或赋形剂。药学上可接受的递送试剂、赋形剂，以及它们的制备和使用方法(包括用于制备药物配方和向患者(也称作“受试者”)施用药物配方的方法)是本领域熟知的，并且在多个公布中示出，包括例如美国专利申请公布号US 2008/0213377，该公布全文以引用方式并入本文。

[0119] 例如，本发明的组合物可以是药学上可接受的盐的形式。此类盐包括例如以下文献中列出的那些：J.Pharma.Sci.66,2-19(1977)，以及The Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection,and Use.P.H.Stahl和C.G.Wermuth(编辑)，Verlag,Zurich(Switzerland)2002，这些文献据此全文以引用方式并入本文。药学上可接受的盐的非限制性实例包括：硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐、双羟萘酸盐、苯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、异丁酸盐、苯基丁酸盐、α-羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二羧酸盐、己炔-1,4-二羧酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、苹果酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、对溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲基磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1,5-磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐，碱金属诸如钠、钾和锂的氢氧化物；碱土金属诸如钙和镁的氢氧化物；其他金属诸如铝和锌的氢氧化物；氨和有机胺，诸如未取代或羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺，二环己基胺；三丁胺；吡啶；N-甲基,N-乙基胺；二乙胺；三乙胺；单-、双-或三-(2-OH-低级烷基胺)，诸如单-、双-或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基-叔丁基胺或三-(羟甲基)甲胺，N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺，诸如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；以及氨基酸，诸如精氨酸、赖氨酸等等。

[0120] 本发明的药物组合物可包含赋形剂，包括液体诸如水和油，包括那些来源于石油、动物、植物的油或合成的油，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物赋形剂可以是例如盐水、阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。此外，可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中，药学上可接受的赋形剂在施用给受试者时是无菌的。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米粉、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干脱脂乳、甘油、丙烯、二醇、

水、乙醇等。如果需要，本文所述的任何药剂还可包含微量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0121] 适合于肠胃外施用(例如，皮下、皮内、真皮下、肌内、静脉内、腹膜内、关节内和输注)的剂型包括例如溶液剂、混悬剂、分散剂、乳剂等。本发明的组合物也可按无菌固体组合物(例如，冻干组合物)的形式制造，在临使用前可将其溶解或混悬在无菌的可注射介质中。这些组合物可含有例如本领域已知的助悬剂或分散剂。

[0122] 在一些实施方案中，本文所述的制剂可包含白蛋白与核酸分子。

[0123] 在一些实施方案中，本发明涉及美容组合物。在一个实施方案中，所述美容组合物包含白蛋白。在另一个实施方案中，白蛋白用离子交换树脂或木炭处理过。在又一个实施方案中，所述美容组合物包含核酸分子。在还有一个实施方案中，所述美容组合物既包含白蛋白，又包含核酸分子。还有其他实施方案涉及包含美容组合物的美容治疗物品，所述美容组合物容纳在被构造成用于向患者递送该组合物的装置中。还有其他实施方案涉及被构造成用于向患者递送美容组合物的装置。在一个实施方案中，所述核酸分子编码以下组中的成员：弹性蛋白、胶原蛋白、酪氨酸酶、黑皮质素1受体、角蛋白、丝聚合蛋白(filaggren)、抗体和透明质酸合酶，或者它们的生物活性片段、变体、类似物或家族成员。

[0124] 在一些实施方案中，本发明提供治疗方案。本发明人已发现，本文所述的剂量和施用方式可快速产生(例如，在约6小时、或约12小时、或约24小时、或约36小时、或约48小时内)显著的蛋白质表达效果。另外，这些效果可持续约7天，或更长时间。在一些实施方案中，本发明的方法以约每周一次至约每20周一次的频率施用核酸药物，包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA。

[0125] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)约每周施用一次，持续至少2周(例如，3周、或4周、或5周、或6周、或7周、或8周、或9周、或10周)。在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)约每隔一周施用一次，持续至少一个月(例如，1个月、或2个月、或3个月、或4个月、或5个月、或6个月、或12个月)。在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)每月施用一次或约每隔一个月施用一次。在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)施用至少2个月、或至少4个月、或至少6个月、或至少9个月、或至少1年。

[0126] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)的施用频率为：约每周一次、或约每2周一次、或约每3周一次、或约每4周一次、或约每5周一次、或约每6周一次、或约每7周一次、或约每8周一次、或约每9周一次、或约每10周一次、或约每11周一次、或约每12周一次、或约每13周一次、或约每14周一次、或约每15周一次、或约每20周一次、或约每24周一次。

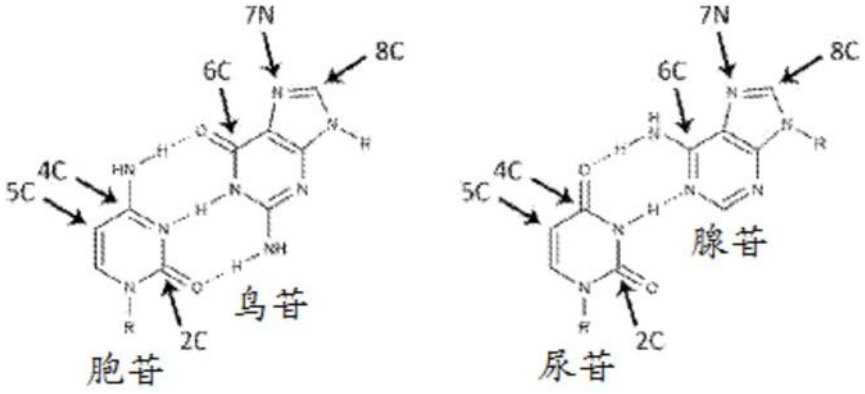
[0127] 在一些实施方案中，所述核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)的施用频率为：不超过约每周一次、或约每2周一次、或约每3周一次、或约每4周一次、或约每5周一次、或约每6周一次、或约每7周一次、或约每8周一次、或约每9周一次、或约每10周一次、或约每11周一次、或约每12周一次、或约每13周一次、或约每14周一次、或约每15周一次、或约每20周一次、或约24周。

[0128] 某些蛋白质具有较长的半衰期，可以在组织中存留数小时、数日、数周、数月或数年。现已发现，治疗患者的某些方法可导致一种或多种蛋白质(包括例如一种或多种有益蛋

白质)积聚。因此,某些实施方案涉及用于治疗患者的方法,包括以一系列剂量向患者递送编码一种或多种蛋白质的核酸。在一个实施方案中,所述核酸包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA。在另一个实施方案中,在第一时间点给予第一剂量。在又一个实施方案中,在第二时间点给予第二剂量。在还有一个实施方案中,患者体内的一种或多种蛋白质中的至少一种在第二时间点的量大于所述蛋白质在第一时间点的量。在还有一个实施方案中,该方法导致所述蛋白质在患者体内积聚。

[0129] 在各种实施方案中,本发明涉及核酸药物,所述核酸药物在各种实施方案中为含有一种或多种非典型核苷酸的RNA。某些非典型核苷酸在掺入RNA分子之后,可部分地降低RNA分子的毒性,不希望受理论约束,这种效应的机理为干扰检测外源核酸的蛋白质(例如,蛋白激酶R、Rig-1和蛋白质的寡腺苷酸合成酶家族)的结合。已报道过在掺入RNA分子时降低分子毒性的非典型核苷酸包括:假尿苷、5-甲基尿苷、2-硫代尿苷、5-甲基胞苷、N6-甲基腺苷,以及它们的某些组合。然而,非典型核苷酸的可促使其降低RNA分子的体内毒性的化学特征直到此时依然未知。此外,掺入大量的大多数非典型核苷酸(例如,5-甲基尿苷、2-硫代尿苷、5-甲基胞苷和N6-甲基腺苷)可降低RNA分子可翻译成蛋白质的效率,从而在需要蛋白质表达的应用中限制含有这些核苷酸的RNA分子的效用。此外,虽然假尿苷在RNA分子中可完全取代尿苷而不降低合成RNA分子可翻译成蛋白质的效率,但在某些情况下,例如在执行频繁的重复转染时,只含有腺苷、鸟苷、胞苷和假尿苷的合成RNA分子可表现出过量毒性。

[0130] 现已发现,在一些实施方案中,本发明涉及,含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种非典型核苷酸的RNA分子可比只含有典型核苷酸的合成RNA分子毒性小,这部分地归因于这些位置处的取代能够干扰检测外源核酸的蛋白质对合成RNA分子的识别,此外,这些位置处的取代可对合成RNA分子可翻译成蛋白质的效率产生最小的影响,这部分地归因于这些位置处的取代不对碱基配对相互作用和碱基堆积相互作用造成干扰。

[0131] 

[0132] 在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的非典型核苷酸的实例包括但不限于:2-硫代尿苷、5-氮杂尿苷、假尿苷、4-硫代尿苷、5-甲基尿苷、5-甲基假尿苷、5-氨基尿苷、5-氨基假尿苷、5-羟基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲氧基假尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲酰基假尿苷、5-甲基-5-氮杂尿苷、5-氨基-5-氮杂尿苷、5-羟基-5-氮杂尿苷、5-甲基假尿苷、5-氨基假尿苷、5-羟基假尿苷、4-硫代-5-氮杂尿苷、4-硫代假尿苷、4-硫代-5-甲基尿苷、4-硫代-5-氨基尿

苷、4-硫代-5-羟基尿苷、4-硫代-5-甲基-5-氮杂尿苷、4-硫代-5-氨基-5-氮杂尿苷、4-硫代-5-羟基-5-氮杂尿苷、4-硫代-5-甲基假尿苷、4-硫代-5-氨基假尿苷、4-硫代-5-羟基假尿苷、2-硫代胞苷、5-氮杂胞苷、假异胞苷、N4-甲基胞苷、N4-氨基胞苷、N4-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-氨基胞苷、5-羟基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲基-5-氮杂胞苷、5-氨基-5-氮杂胞苷、5-羟基-5-氮杂胞苷、5-甲基假异胞苷、5-氨基假异胞苷、5-羟基假异胞苷、N4-甲基-5-氮杂胞苷、N4-甲基假异胞苷、2-硫代-5-氮杂胞苷、2-硫代假异胞苷、2-硫代-N4-甲基胞苷、2-硫代-N4-氨基胞苷、2-硫代-N4-羟基胞苷、2-硫代-5-甲基胞苷、2-硫代-5-氨基胞苷、2-硫代-5-羟基胞苷、2-硫代-5-甲基-5-氮杂胞苷、2-硫代-5-氨基-5-氮杂胞苷、2-硫代-5-羟基-5-氮杂胞苷、2-硫代-5-甲基假异胞苷、2-硫代-5-氨基假异胞苷、2-硫代-5-羟基假异胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-甲基假异胞苷、N4-甲基-5-甲基胞苷、N4-甲基-5-氨基胞苷、N4-甲基-5-羟基胞苷、N4-甲基-5-甲基-5-氮杂胞苷、N4-甲基-5-氨基-5-氮杂胞苷、N4-甲基-5-羟基-5-氮杂胞苷、N4-甲基-5-甲基假异胞苷、N4-甲基-5-氨基假异胞苷、N4-甲基-5-羟基假异胞苷、N4-氨基-5-氮杂胞苷、N4-氨基假异胞苷、N4-氨基-5-甲基胞苷、N4-氨基-5-氨基胞苷、N4-氨基-5-羟基胞苷、N4-氨基-5-甲基-5-氮杂胞苷、N4-氨基-5-氨基-5-氮杂胞苷、N4-氨基-5-羟基-5-氮杂胞苷、N4-氨基-5-甲基假异胞苷、N4-氨基-5-氨基假异胞苷、N4-氨基-5-羟基假异胞苷、N4-羟基-5-氮杂胞苷、N4-羟基假异胞苷、N4-羟基-5-甲基胞苷、N4-羟基-5-氨基胞苷、N4-羟基-5-羟基胞苷、N4-羟基-5-甲基-5-氮杂胞苷、N4-羟基-5-氨基-5-氮杂胞苷、N4-羟基-5-羟基-5-氮杂胞苷、N4-羟基-5-甲基假异胞苷、N4-羟基-5-氨基假异胞苷、N4-羟基-5-羟基假异胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-甲基胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-氨基胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-羟基胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-甲基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-氨基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-羟基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-甲基假异胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-氨基假异胞苷、2-硫代-N4-甲基-5-羟基假异胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-氨基假异胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-甲基胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-氨基胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-羟基胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-甲基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-氨基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-羟基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-甲基假异胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-氨基假异胞苷、2-硫代-N4-氨基-5-羟基假异胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-羟基假异胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-甲基胞苷、N4-羟基-5-氨基胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-羟基胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-甲基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-氨基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-羟基-5-氮杂胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-甲基假异胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-氨基假异胞苷、2-硫代-N4-羟基-5-羟基假异胞苷、N6-甲基腺苷、N6-氨基腺苷、N6-羟基腺苷、7-脱氮腺苷、8-氮杂腺苷、N6-甲基-7-脱氮腺苷、N6-甲基-8-氮杂腺苷、7-脱氮-8-氮杂腺苷、N6-甲基-7-脱氮-8-氮杂腺苷、N6-氨基-7-脱氮腺苷、N6-氨基-8-氮杂腺苷、N6-氨基-7-脱氮-8-氮杂腺苷、N6-羟基腺苷、N6-羟基-7-脱氮腺苷、N6-羟基-8-氮杂腺苷、N6-羟基-7-脱氮-8-氮杂腺苷、6-硫代鸟苷、7-脱氮鸟苷、8-氮杂鸟苷、6-硫代-7-脱氮鸟苷、6-硫代-8-氮杂鸟苷、7-脱氮-8-氮杂鸟苷、6-硫代-7-脱氮-8-氮杂鸟苷和5-甲氧基尿苷。

[0133] 在一些实施方案中，本发明涉及一种或多种选自下列的非典型核苷酸：5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-羟基尿苷、5-

羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。在一些实施方案中，至少50％、或至少55％、或至少60％、或至少65％、或至少70％、或至少75％、或至少80％、或至少85％、或至少90％、或至少95％、或100％的非典型核苷酸为下列中的一种或多种：5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。

[0134] 在一些实施方案中，至少约50％、或至少约55％％、或至少60％、或至少65％、或至少70％、或至少75％、或至少80％、或至少85％、或至少90％、或至少95％、或100％的胞苷残基为选自下列的非典型核苷酸：5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷。

[0135] 在一些实施方案中，至少约20％、或约30％、或约40％、或约50％、或至少约55％、或至少60％、或至少65％、或至少70％、或至少75％、或至少80％、或至少85％、或至少90％、或至少95％、或100％的尿苷残基为选自下列的非典型核苷酸：5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷。

[0136] 在一些实施方案中，至少约10％(例如，10％、或约20％、或约30％、或约40％、或约50％)的鸟苷残基为非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸任选地为7-脱氮鸟苷。在一些实施方案中，所述RNA含有的代替鸟苷残基的7-脱氮鸟苷不超过约50％。

[0137] 在一些实施方案中，所述RNA不含有代替腺苷残基的非典型核苷酸。

[0138] 需注意，某些非典型核苷酸存在替代命名方案。例如，在某些情况下，5-甲基假尿苷可被称为“3-甲基假尿苷”或“N3-甲基假尿苷”或“1-甲基假尿苷”或“N1-甲基假尿苷”。

[0139] 含有前缀“氨基”的核苷酸可以指含有与核苷酸规定位置处的原子结合的氮原子的任何核苷酸，例如，5-氨基胞苷可以指5-氨基胞苷、5-甲基氨基胞苷和5-硝基胞苷。类似地，含有前缀“甲基”的核苷酸可以指含有与核苷酸规定位置处的原子结合的碳原子的任何核苷酸，例如，5-甲基胞苷可以指5-甲基胞苷、5-乙基胞苷和5-羟甲基胞苷，含有前缀“硫代”的核苷酸可以指含有与核苷酸给定位置处的原子结合的硫原子的任何核苷酸，而含有前缀“羟基”的核苷酸可以指含有与核苷酸给定位置处的原子结合的氧原子的任何核苷酸，例如，5-羟基尿苷可以指5-羟基尿苷和具有与氧原子结合的甲基基团的尿苷，其中所述氧原子与所述尿苷5C位置处的原子结合。

[0140] 因此，某些实施方案涉及含有一种或多种非典型核苷酸的RNA，其中所述RNA分子含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种核苷酸。其他实施方案涉及一种治疗剂，其中所述治疗剂包含含有一种或多种非典型核苷酸的一种或多种RNA分子，并且其中含有一种或多种非典型核苷酸的一种或多种RNA分子含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种核苷酸。在一个实施方案中，所述治疗剂包含转染试剂。在另一个实施方案中，所述转染试剂包括阳离子脂质、脂质体或胶束。在还有一个实施方案

中，所述脂质体或胶束包含叶酸盐，并且所述治疗组合物具有抗癌活性。在另一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括假尿苷、2-硫代尿苷、4-硫代尿苷、5-氮杂尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-氨基尿苷、2-硫代假尿苷、4-硫代假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-氨基假尿苷、假异胞苷、N4-甲基胞苷、2-硫代胞苷、5-氮杂胞苷、5-羟基胞苷、5-氨基胞苷、5-甲基胞苷、N4-甲基假异胞苷、2-硫代假异胞苷、5-羟基假异胞苷、5-氨基假异胞苷、5-甲基假异胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、6-硫代鸟苷和6-硫代-7-脱氮鸟苷中的至少一种。在另一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括假尿苷、2-硫代尿苷、4-硫代尿苷、5-氮杂尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-氨基尿苷、2-硫代假尿苷、4-硫代假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷和5-氨基假尿苷中的至少一种，以及假异胞苷、N4-甲基胞苷、2-硫代胞苷、5-氮杂胞苷、5-羟基胞苷、5-氨基胞苷、5-甲基胞苷、N4-甲基假异胞苷、2-硫代假异胞苷、5-羟基假异胞苷、5-氨基假异胞苷和5-甲基假异胞苷中的至少一种。在还有一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括假尿苷、2-硫代尿苷、4-硫代尿苷、5-氮杂尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-氨基尿苷、2-硫代假尿苷、4-硫代假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷和5-氨基假尿苷中的至少一种，以及假异胞苷、N4-甲基胞苷、2-硫代胞苷、5-氮杂胞苷、5-羟基胞苷、5-氨基胞苷、5-甲基胞苷、N4-甲基假异胞苷、2-硫代假异胞苷、5-羟基假异胞苷、5-氨基假异胞苷和5-甲基假异胞苷中的至少一种，以及7-脱氮鸟苷、6-硫代鸟苷、6-硫代-7-脱氮鸟苷和5-甲氧基尿苷中的至少一种。在又一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：5-甲基胞苷和7-脱氮鸟苷。在另一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸还包括假尿苷或4-硫代尿苷或5-甲基尿苷或5-氨基尿苷或4-硫代假尿苷或5-甲基假尿苷或5-氨基假尿苷。在还有一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸还包括7-脱氮腺苷。在另一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：假异胞苷和7-脱氮鸟苷和4-硫代尿苷。在又一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：假异胞苷或7-脱氮鸟苷和假尿苷。在还有一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：5-甲基尿苷和5-甲基胞苷和7-脱氮鸟苷。在又一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：假尿苷或5-甲基假尿苷和5-甲基胞苷和7-脱氮鸟苷。在另一个实施方案中，所述一种或多种核苷酸包括：假异胞苷和7-脱氮鸟苷和假尿苷。在一个实施方案中，包含一种或多种非典型核苷酸的所述RNA存在于体内。

[0141] 某些非典型核苷酸通过常用于体外转录的RNA聚合酶，可比其他非典型核苷酸更有效地掺入RNA分子，这部分地归因于这些特定的非典型核苷酸趋向于参与标准的碱基配对相互作用和碱基堆积相互作用，并且以类似于对应的典型核苷酸与RNA聚合酶相互作用的方式与RNA聚合物相互作用。因此，含有一种或多种非典型核苷酸的某些核苷酸混合物可为有益的，部分是因为含有这些核苷酸混合物的体外转录反应可产生大量RNA。因此，某些实施方案涉及一种核苷酸混合物，该混合物含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种核苷酸。核苷酸混合物包括但不限于(每种核苷酸之前的数字指示体外转录反应中非典型核苷酸三磷酸的示例性分数，例如，0.2假异胞苷是指含有腺苷-5′-三磷酸、鸟苷-5′-三磷酸、尿苷-5′-三磷酸、胞苷-5′-三磷酸和假异胞苷-5′-三磷酸的反应，其中假异胞苷-5′-三磷酸以大约等于存在于所述反应中的假异胞苷-5′-三磷酸+胞苷-5′-三磷酸的总量的0.2倍的量存在于所述反应中，其中量是基于摩尔或质量而测量的，并且其中核苷酸之前的多于一个数字指示示例性分数的范围)：1.0假尿苷、0.1-0.8 2-硫代尿苷、

0.1-0.8 5-甲基尿苷、0.2-1.0 5-羟基尿苷、0.2-1.0 5-甲氧基尿苷、0.1-1.0 5-氨基尿苷、0.1-1.0 4-硫代尿苷、0.1-1.0 2-硫代假尿苷、0.1-1.0 4-硫代假尿苷、0.1-1.0 5-羟基假尿苷、0.2-1 5-甲基假尿苷、0.2-1.0 5-甲氧基假尿苷、0.1-1.0 5-氨基假尿苷、0.2-1.0 2-硫代胞苷、0.1-0.8假异胞苷、0.2-1.0 5-甲基胞苷、0.2-1.0 5-羟基胞苷、0.2-1.0 5-羟甲基胞苷、0.2-1.0 5-甲氧基胞苷、0.1-1.0 5-氨基胞苷、0.2-1.0 N4-甲基胞苷、0.2-1.0 5-甲基假异胞苷、0.2-1.0 5-羟基假异胞苷、0.2-1.0 5-氨基假异胞苷、0.2-1.0 N4-甲基假异胞苷、0.2-1.0 2-硫代假异胞苷、0.2-1.0 7-脱氮鸟苷、0.2-1.0 6-硫代鸟苷、0.2-1.0 6-硫代-7-脱氮鸟苷、0.2-1.0 8-氮杂鸟苷、0.2-1.0 7-脱氮-8-氮杂鸟苷、0.2-1.0 6-硫代-8-氮杂鸟苷、0.1-0.5 7-脱氮腺苷和0.1-0.5 N6-甲基腺苷。

[0142] 在各种实施方案中，包含一种或多种非典型核苷酸的RNA组合物或合成多核苷酸组合物(例如，其可通过体外转录制备)在遗传密码中具有腺嘌呤或“A”的位置处基本上或完全含有典型核苷酸。术语“基本上”在该语境中是指至少90％。在这些实施方案中，所述RNA组合物或合成多核苷酸组合物还可在遗传密码中具有“G”的位置处含有(例如，由以下组成)7-脱氮鸟苷以及对应的典型核苷酸“G”，并且在具有G的位置处的典型核苷酸和非典型核苷酸可在5:1至1:5范围内，或在一些实施方案中在2:1至1:2范围内。在这些实施方案中，所述RNA组合物或合成多核苷酸组合物还可在遗传密码中具有“C”的位置处含有(例如，由以下组成)5-羟基胞苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷中的一种或多种(例如，两种、三种或四种)以及典型核苷酸“C”，并且在具有C的位置处的典型核苷酸和非典型核苷酸可在5:1至1:5范围内，或在一些实施方案中在2:1至1:2范围内。在一些实施方案中，在具有“C”的位置处的非典型核苷酸的水平如前面的段落中所描述。在这些实施方案中，所述RNA组合物或合成多核苷酸组合物还可在遗传密码中具有“U”的位置处含有(例如，由以下组成)5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-甲氧基尿苷、假尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲酰基假尿苷和5-甲氧基假尿苷中的一种或多种(例如，两种、三种或四种)以及典型核苷酸“U”，并且在具有“U”的位置处的典型核苷酸和非典型核苷酸可在5:1至1:5范围内，或在一些实施方案中在2:1至1:2范围内。在一些实施方案中，在具有“U”的位置处的非典型核苷酸的水平如前面的段落中所描述。

[0143] 现已发现，将某些非典型核苷酸组合可能是有益的，部分是因为非典型核苷酸对降低RNA分子毒性的贡献可叠加起来。因此，某些实施方案涉及一种核苷酸混合物，其中所述核苷酸混合物含有超过一种上文列出的非典型核苷酸，例如，所述核苷酸混合物既含有假异胞苷又含有7-脱氮鸟苷，或者所述核苷酸混合物既含有N4-甲基胞苷又含有7-脱氮鸟苷等等。在一个实施方案中，所述核苷酸混合物含有超过一种上文列出的非典型核苷酸，并且所述非典型核苷酸中的每一种以上文列出的分数存在于所述混合物中，例如，所述核苷酸混合物含有0.1-0.8假异胞苷和0.2-1.0 7-脱氮鸟苷，或者所述核苷酸混合物含有0.2-1.0 N4-甲基胞苷和0.2-1.0 7-脱氮鸟苷等等。

[0144] 在某些情况下，例如，在可能不必要或不期望使体外转录反应的产率最大化时，可使用并非以上给出的那些核苷酸分数的分数。上文列出的示例性分数和分数范围涉及具有典型纯度(大于90％纯度)的核苷酸-三磷酸溶液。这些核苷酸和其他核苷酸的更大分数可通过使用具有更大纯度(例如，大于约95％的纯度或大于约98％的纯度或大于约99％的纯

度或大于约99.5％的纯度)的核苷酸-三磷酸溶液来使用,所述更大纯度可例如通过使用诸如高压液相色谱法(HPLC)的现有化学纯化技术来纯化核苷酸三磷酸溶液或通过其他方式而实现。在一个实施方案中,纯化具有多种异构体的核苷酸以富集所需异构体。

[0145] 其他实施方案涉及一种通过使体内细胞与下述RNA分子接触来诱导该细胞表达目标蛋白质的方法,所述RNA分子含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种非典型核苷酸。还有其他实施方案涉及一种通过使体内细胞与下述RNA分子接触来对该细胞进行转染、重编程和/或基因编辑的方法,所述RNA分子含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种非典型核苷酸。在一个实施方案中,所述RNA分子通过体外转录产生。在一个实施方案中,所述RNA分子编码一种或多种重编程因子。在另一个实施方案中,所述一种或多种重编程因子包括Oct4蛋白。在另一个实施方案中,所述细胞还与编码Sox2蛋白的RNA分子接触。在又一个实施方案中,所述细胞还与编码Klf4蛋白的RNA分子接触。在又一个实施方案中,所述细胞还与编码c-Myc蛋白的RNA分子接触。在又一个实施方案中,所述细胞还与编码Lin28蛋白的RNA分子接触。

[0146] 在既含有典型核苷酸又含有非典型核苷酸的体外转录反应中,诸如T7RNA聚合酶的酶可优先掺入典型核苷酸。因此,含有某一分数的非典型核苷酸的体外转录反应可产生含有分数与所述非典型核苷酸存在于所述反应中的分数不同(通常更低)的非典型核苷酸的RNA。在某些实施方案中,提到核苷酸掺入分数(例如,“含有50％假异胞苷的合成RNA分子”或“0.1-0.8假异胞苷”)因此可以既指含有规定分数的核苷酸的RNA分子,又指在含有规定分数的核苷酸(或核苷酸衍生物,例如核苷酸-三磷酸)的反应中合成的RNA分子,即使这样的反应可产生含有分数与所述非典型核苷酸存在于所述反应中的分数不同的核苷酸的RNA。

[0147] 不同的核苷酸序列可通过使用替代密码子来编码相同蛋白质。在某些实施方案中,提到核苷酸掺入分数因此可以既指含有规定分数的核苷酸的RNA分子,又指与不同的RNA分子编码相同蛋白质的RNA分子,其中所述不同的RNA分子含有规定分数的核苷酸。

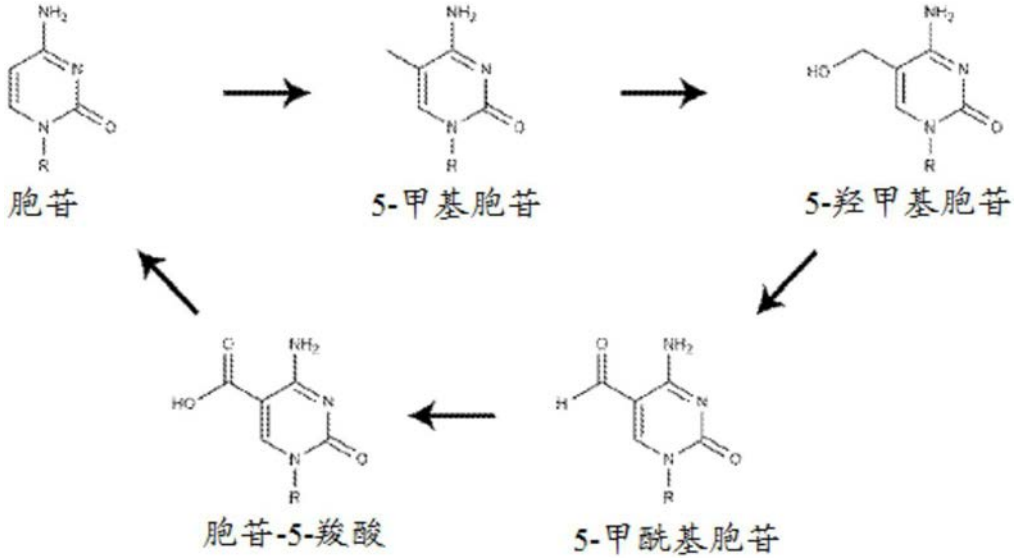
[0148] 某些实施方案涉及一种装有实践本发明所需的一种或多种材料的试剂盒。在一个实施方案中,所述试剂盒装有一种或多种合成RNA分子。在一个实施方案中,所述试剂盒装有编码一种或多种重编程因子和/或基因编辑蛋白的一种或多种合成RNA分子。在另一个实施方案中,所述一种或多种合成RNA分子含有在嘧啶的情况下在2C位置和/或4C位置和/或5C位置处、或者在嘌呤的情况下在6C位置和/或7N位置和/或8C位置处包括一个或多个取代的一种或多种非典型核苷酸。在另一个实施方案中,所述试剂盒装有下列中的一者或多者:转染培养基、转染试剂、复合培养基和基质溶液。在一个实施方案中,所述基质溶液含有纤连蛋白和/或玻连蛋白,或者重组纤连蛋白和/或重组玻连蛋白。在一个实施方案中,所述试剂盒的一种或多种组分以多个等分试样存在。在一个实施方案中,所述试剂盒装有核酸转染试剂复合物的等分试样。在另一个实施方案中,所述试剂盒装有以固体形式(例如作为冷冻或冻干丸粒)提供的核酸转染试剂复合物的等分试样。在又一个实施方案中,所述试剂盒装有培养基的等分试样,其中每个等分试样含有通过化学处理或通过冷冻稳定化的转染试剂-核酸复合物。

[0149] 一般说来，转染尤其是重编程可能是既困难又耗时的技术，不但可能重复进行，而且易于出错。然而，由于缺乏自动化转染设备，这些技术经常手动执行。因此，某些实施方案涉及一种可按自动化或半自动化方式对体内细胞进行转染、重编程和/或基因编辑的系统。

[0150] 现已发现，5-甲基胞苷脱甲基化途径的非典型核苷酸成员在掺入合成RNA时可增大所述合成RNA可在体内翻译成蛋白质的效率，并且可降低所述合成RNA在体内的毒性。这些非典型核苷酸包括例如：5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞苷和5-羧基胞苷(也称作“胞苷-5-羧酸”)。某些实施方案因此涉及一种核酸。在一些实施方案中，所述核酸存在于体内。在一个实施方案中，所述核酸为合成RNA分子。在另一个实施方案中，所述核酸包含一种或多种非典型核苷酸。在一个实施方案中，所述核酸包含5-甲基胞苷脱甲基化途径的一种或多种非典型核苷酸成员。在另一个实施方案中，所述核酸包含下列中的至少一者：5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞苷和5-羧基胞苷，或它们的衍生物。在又一个实施方案中，所述核酸包含下列中的至少一者：假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷、N4-甲基胞苷、N4-乙酰基胞苷和7-脱氮鸟苷，或它们的衍生物。

[0151] 5-甲基胞苷脱甲基化途径

[0152]



[0153] 某些实施方案涉及一种蛋白质。其他实施方案涉及一种编码蛋白质的核酸。在一个实施方案中，所述蛋白质为目标蛋白质。在另一个实施方案中，所述蛋白质选自重编程蛋白和基因编辑蛋白。在一个实施方案中，所述核酸为质粒。在另一个实施方案中，所述核酸存在于病毒或病毒载体中。在又一个实施方案中，所述病毒或病毒载体不具有复制能力。在还有一个实施方案中，所述病毒或病毒载体具有复制能力。在一个实施方案中，所述病毒或病毒载体包括下列中的至少一者：腺病毒、逆转录病毒、慢病毒、疱疹病毒、腺相关病毒或它们的天然变体或工程化变体，以及工程化病毒。

[0154] 还已发现，非典型核苷酸的某些组合可尤其有效地增大合成RNA可在体内翻译成蛋白质的效率，并且降低合成RNA在体内的毒性，例如下列组合：5-甲基尿苷和5-甲基胞苷；5-羟基尿苷和5-甲基胞苷；5-羟基尿苷和5-羟甲基胞苷；5-甲基尿苷和7-脱氮鸟苷；5-甲基胞苷和7-脱氮鸟苷；5-甲基尿苷、5-甲基胞苷和7-脱氮鸟苷；以及5-甲基尿苷、5-羟甲基胞苷和7-脱氮鸟苷。某些实施方案因此涉及一种包含下列中的至少两者的核酸：5-甲基尿苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷和7-脱氮鸟苷，或者它们的一种或多种衍生物。其他实施方案涉

及一种包含下列中的至少三者的核酸:5-甲基尿苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷和7-脱氮鸟苷,或者它们的一种或多种衍生物。其他实施方案涉及一种包含以下全部的核酸:5-甲基尿苷、5-甲基胞苷、5-羟甲基胞苷和7-脱氮鸟苷,或者它们的一种或多种衍生物。在一个实施方案中,所述核酸包含一个或多个5-甲基尿苷残基、一个或多个5-甲基胞苷残基以及一个或多个7-脱氮鸟苷残基,或者一个或多个5-甲基尿苷残基、一个或多个5-羟甲基胞苷残基以及一个或多个7-脱氮鸟苷残基。

[0155] 还已发现,含有某些分数的某些非典型核苷酸和其组合的合成RNA分子可表现出尤其高的翻译效率和尤其低的体内毒性。某些实施方案因此涉及一种核酸,该核酸包含下列中的至少一者:一个或多个尿苷残基、一个或多个胞苷残基以及一个或多个鸟苷残基,并且包含一种或多种非典型核苷酸。在一个实施方案中,介于约20%和约80%之间的尿苷残基为5-甲基尿苷残基。在另一个实施方案中,介于约30%和约50%之间的尿苷残基为5-甲基尿苷残基。在又一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基。在一个实施方案中,介于约60%和约80%之间的胞苷残基为5-甲基胞苷残基。在另一个实施方案中,介于约80%和约100%之间的胞苷残基为5-甲基胞苷残基。在又一个实施方案中,约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基。在还有一个实施方案中,介于约20%和约100%之间的胞苷残基为5-羟甲基胞苷残基。在一个实施方案中,介于约20%和约80%之间的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在另一个实施方案中,介于约40%和约60%之间的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在又一个实施方案中,约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在一个实施方案中,介于约20%和约80%之间或介于约30%和约60%之间或约40%的胞苷残基为N4-甲基胞苷和/或N4-乙酰基胞苷残基。在另一个实施方案中,每个胞苷残基都为5-甲基胞苷残基。在又一个实施方案中,约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基和/或5-羟甲基胞苷残基和/或N4-甲基胞苷残基和/或N4-乙酰基胞苷残基和/或它们的一种或多种衍生物。在还有一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基,介于约20%和约100%之间的胞苷残基为N4-甲基胞苷和/或N4-乙酰基胞苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基,并且约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基。在另一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在又一个实施方案中,约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在又一个实施方案中,约100%的尿苷残基为5-羟基尿苷残基。在一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基,约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在另一个实施方案中,约40%的尿苷残基为5-甲基尿苷残基,介于约20%和约100%之间的胞苷残基为5-羟甲基胞苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。在一些实施方案中,少于100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基。在其他实施方案中,少于100%的胞苷残基为5-羟甲基胞苷残基。在一个实施方案中,合成RNA分子中的每个尿苷残基都为假尿苷残基或5-甲基假尿苷残基。在另一个实施方案中,约100%的尿苷残基为假尿苷残基和/或5-甲基假尿苷残基。在又一个实施方案中,约100%的尿苷残基为假尿苷残基和/或5-甲基假尿苷残基,约100%的胞苷残基为5-甲基胞苷残基,并且约50%的鸟苷残基为7-脱氮鸟苷残基。

[0156] 可代替或组合5-甲基尿苷使用的其他非典型核苷酸包括但不限于:假尿苷、5-羟基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲氧基假尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲

酰基尿苷、5-甲酰基假尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羟甲基假尿苷和5-甲基假尿苷(也称作“1-甲基假尿苷”,也称作“N1-甲基假尿苷”)或者它们的一种或多种衍生物。可代替或组合5-甲基胞苷和/或5-羟甲基胞苷使用的其他非典型核苷酸包括但不限于:假异胞苷、5-甲基假异胞苷、5-羟甲基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲氧基胞苷、N4-甲基胞苷、N4-乙酰基胞苷或者它们的一种或多种衍生物。在某些实施方案中,例如,当仅执行单一转染、注射或递送时,或者当所转染、注射或递送的细胞、组织、器官或患者并不对转染相关毒性或先天免疫信号传导特别敏感时,非典型核苷酸的分数可降低。降低非典型核苷酸的分数可能是有益的,部分是因为降低非典型核苷酸的分数可降低核酸的成本。在某些情况下,例如当需要核酸具有最小免疫原性时,非典型核苷酸的分数可增加。

[0157] 在既含有典型核苷酸又含有非典型核苷酸的体外转录反应中,诸如T7RNA聚合酶的酶可优先掺入典型核苷酸。因此,含有某一分数的非典型核苷酸的体外转录反应可产生含有分数与所述非典型核苷酸存在于所述反应中的分数不同(通常更低)的非典型核苷酸的RNA。在某些实施方案中,提到核苷酸掺入分数(例如,“50%5-甲基尿苷”)因此可以既指含有规定分数的核苷酸的核酸,又指在含有规定分数的核苷酸(或核苷酸衍生物,例如核苷酸-三磷酸)的反应中合成的核酸,即使这样的反应可产生含有分数与所述非典型核苷酸存在于所述反应中的分数不同的核苷酸的核酸。此外,不同的核苷酸序列可通过使用替代密码子来编码相同蛋白质。在某些实施方案中,提到核苷酸掺入分数因此可以既指含有规定分数的核苷酸的核酸,又指与不同的核酸编码相同蛋白质的核酸,其中所述不同的核酸含有规定分数的核苷酸。

[0158] 某些实施方案涉及一种包含5′-帽结构的核酸,所述5′-帽结构选自帽0、帽1、帽2和帽3或者它们的衍生物。在一个实施方案中,所述核酸包含一个或多个UTR。在另一个实施方案中,所述一个或多个UTR增加所述核酸的稳定性。在又一个实施方案中,所述一个或多个UTR包括α-球蛋白或β-球蛋白5′-UTR。在还有一个实施方案中,所述一个或多个UTR包括α-球蛋白或β-球蛋白3′-UTR。在还有一个实施方案中,所述合成RNA分子包含α-球蛋白或β-球蛋白5′-UTR以及α-球蛋白或β-球蛋白3′-UTR。在一个实施方案中,所述5′-UTR包含基本上类似于Kozak共有序列的Kozak序列。在另一个实施方案中,所述核酸包含3′-多腺苷酸尾。在又一个实施方案中,所述3′-多腺苷酸尾的长度介于约20nt和约250nt之间,或介于约120nt和约150nt之间。在又一个实施方案中,所述3′-多腺苷酸尾的长度为约20nt、或约30nt、或约40nt、或约50nt、或约60nt、或约70nt、或约80nt、或约90nt、或约100nt、或约110nt、或约120nt、或约130nt、或约140nt、或约150nt、或约160nt、或约170nt、或约180nt、或约190nt、或约200nt、或约210nt、或约220nt、或约230nt、或约240nt、或约250nt。

[0159] 某些实施方案涉及制作核酸药物(包括含有一种或多种非典型核苷酸的RNA)的方法。此类方法产生基本上稳定的RNA。

[0160] 在各种实施方案中,本发明的方法和组合物可用于治疗、预防或改善疾病、病症和/或疾患的方法。例如,在一些实施方案中,所描述的体内递送方法(包括各种有效剂量、施用策略和制剂)用于治疗方法。

[0161] 在各种实施方案中,本发明的方法和组合物可用于改变、修改和/或变化组织(例如,从美容方面)的方法。

[0162] 在各种实施方案中,本发明的方法和组合物包括使用核酸药物(包括合成RNA)来

诊断、治疗、预防或改善本文所述的疾病、病症和/或疾患。在各种实施方案中，本发明的方法和组合物包括使用核酸药物(包括合成RNA)来改变、修改和/或变化组织(例如，从美容方面)。

[0163] 一般说来，在各种实施方案中，如本文所述的合成RNA以本文所述的特定剂量施用给人，并且所述合成RNA包含序列，有时称为靶序列，该序列编码目标蛋白质(可以是治疗性蛋白质)。

[0164] 仅包含典型核苷酸的合成RNA可与模式识别受体结合，可被识别为病原体相关分子模式，并且可在细胞中触发强效免疫应答，所述免疫应答可引起翻译阻断、炎性细胞因子分泌以及细胞死亡。现已发现，包含某些非典型核苷酸的合成RNA可躲开先天免疫系统的检测，并且可高效率地翻译成蛋白质(包括在人体内)。还已发现，包含本文所述的至少一种非典型核苷酸的合成RNA可躲开先天免疫系统的检测，并且可高效率地翻译成蛋白质(包括在人体内)，所述非典型核苷酸包括例如以下组中的成员:5-甲基胞苷、5-羟基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲氧基假尿苷和5-甲酰基假尿苷。因此，某些实施方案涉及一种用于诱导细胞表达目标蛋白质的方法，包括使细胞与合成RNA接触。其他实施方案涉及一种用合成RNA转染细胞的方法，包括使细胞与包含一种或多种合成RNA分子的溶液接触。还有其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括向所述患者施用合成RNA。在一个实施方案中，所述合成RNA包含本文所述的至少一种非典型核苷酸，所述非典型核苷酸包括例如以下组中的成员:5-甲基胞苷、5-羟基胞苷、5-羟甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲酰基胞苷、5-甲氧基胞苷、假尿苷、5-羟基尿苷、5-甲基尿苷、5-羟甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲酰基尿苷、5-羟基假尿苷、5-甲基假尿苷、5-羟甲基假尿苷、5-羧基假尿苷、5-甲氧基假尿苷和5-甲酰基假尿苷。在另一个实施方案中，所述合成RNA编码目标蛋白质。示例性RNA可含有如本文别处所述(包括相对于本文所述的任何目标蛋白质的表达所述)的非典型核苷酸和非典型核苷酸的组合与水平。在又一个实施方案中，所述方法引起目标蛋白质表达。在又一个实施方案中，所述方法引起目标蛋白质在患者的皮肤中表达。

[0165] 其他实施方案涉及一种用于向体内细胞递送核酸的方法。还有其他实施方案涉及一种用于诱导体内细胞表达目标蛋白质的方法。还有其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法。在一个实施方案中，所述方法包括破坏角质层。在另一个实施方案中，所述方法包括使细胞与核酸接触。在又一个实施方案中，所述方法引起所述细胞内化所述核酸。在又一个实施方案中，所述方法引起所述细胞表达目标蛋白质。在还有一个实施方案中，所述方法引起目标蛋白质在所述患者体内表达。在还有一个实施方案中，所述方法引起所述患者的一种或多种症状改善。在还有一个实施方案中，所述患者需要所述目标蛋白质。在还有一个实施方案中，所述患者缺乏所述目标蛋白质。

[0166] 还有其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括向患者递送组合物。在一个实施方案中，所述组合物包含用离子交换树脂或木炭处理过的白蛋白。在另一个实施方案中，所述组合物包含一种或多种核酸分子。在又一个实施方案中，所述一种或多种核酸分子中的至少一种编码目标蛋白质。在一个实施方案中，所述方法引起所述蛋白质在患者的皮肤中表达。在另一个实施方案中，所述方法引起治疗或美容有效量的所述目标蛋白质在

所述患者体内表达。在又一个实施方案中，所述方法包括施用类固醇。在又一个实施方案中，所述类固醇为以下组中的成员：氢化可的松和地塞米松。

[0167] 一些实施方案涉及包含编码一种或多种蛋白质的核酸分子的治疗组合物和/或治疗方法，其中所述一种或多种蛋白质中的至少一种为细胞外基质蛋白。还有其他实施方案涉及一种包含编码一种或多种蛋白质的核酸分子的美容组合物，其中所述一种或多种蛋白质中的至少一种为细胞外基质蛋白。

[0168] 色素沉着病症可在患者体内引起严重症状。现已发现，色素沉着病症可通过向患者递送编码酪氨酸酶的核酸来治疗。因此，某些实施方案涉及一种用于治疗色素沉着病症的方法。其他实施方案涉及一种用于改变患者的色素沉着的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码酪氨酸酶的核酸。其他实施方案涉及一种包含编码酪氨酸酶的核酸的美容组合物。还有其他实施方案涉及一种包含编码酪氨酸酶的核酸的治疗组合物。还有其他实施方案涉及一种用于增加患者皮肤的紫外线吸收的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码酪氨酸酶的核酸。在另一个实施方案中，所述方法引起所述患者的皮肤的紫外线吸收增加。还有其他实施方案涉及一种用于减轻个体的皮肤在暴露于紫外光时的光损伤的方法。在一个实施方案中，所述方法引起所述个体的皮肤在暴露于紫外光时的光损伤减轻。还有其他实施方案涉及一种用于治疗着色性干皮病的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码酪氨酸酶的核酸。还有其他实施方案涉及一种用于治疗大疱表皮松解症的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码下列中的一者或多者的核酸：角蛋白5、角蛋白14、网蛋白、整联蛋白家族成员、层粘连蛋白、层粘连蛋白亚单位、胶原蛋白XVII、胶原蛋白VII，或者它们的生物活性片段、变体、类似物或家族成员。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码VII型胶原蛋白的核酸。在另一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码黑皮质素1受体的核酸。还有其他实施方案涉及一种用于治疗干燥病的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码透明质酸合酶的核酸。在另一个实施方案中，患者被诊断为患有特应性皮炎。在又一个实施方案中，患者被诊断为患有鱼鳞癣。某些实施方案涉及一种用于治疗美容疾患的方法。其他实施方案涉及一种用于诱导组织愈合的方法。在一个实施方案中，所述方法包括向患者递送编码透明质酸合酶的核酸。在另一个实施方案中，所述美容疾患为以下组中的成员：皱纹、皮肤松弛、薄皮肤、脱色和干性皮肤。在又一个实施方案中，患者已做过白内障手术。在一些实施方案中，所述核酸为合成RNA。在其他实施方案中，所述方法引起所述患者的一种或多种症状改善。其他实施方案涉及一种通过向细胞或患者递送编码蛋白质或肽的核酸来治疗适应症的方法。还有其他实施方案涉及一种包含编码蛋白质或肽的核酸的组合物。可使用本发明的方法和组合物治疗的适应症以及可由本发明的组合物编码的蛋白质和肽在表2A和/或表2B中示出，并且是以举例而非限制的方式给出的。在一个实施方案中，所述适应症选自表2A和/或表2B。在另一个实施方案中，所述蛋白质或肽选自表2A和/或表2B。在又一个实施方案中，所述适应症和所述蛋白质或肽选自表2A和/或表2B的同一行。在又一个实施方案中，所述目标蛋白质为以下组中的成员：UCP1、UCP2和UCP3。其他实施方案涉及用于诱导细胞表达多种目标蛋白质的方法。在一个实施方案中，所述目标蛋白质包括以下组中的至少两个成员：脂肪酶、UCP1、UCP2和UCP3。在另一个实施方案中，所述目标蛋白质包括脂肪酶和以下组中的成员：UCP1、UCP2和UCP3。在另一个实施方案中，所述蛋白质为基因编辑蛋白。在又一

个实施方案中，所述基因编辑蛋白靶向至少部分地是疾病表型的原因的基因。在又一个实施方案中，所述基因编辑蛋白靶向编码选自表2A和/或表2B的蛋白质的基因。在还有一个实施方案中，所述基因编辑蛋白单独地或与一种或多种其他分子或基因编辑蛋白结合起来校正或消除至少部分地是疾病表型的原因的突变。

[0169] 在各种实施方案中，本发明考虑了靶向表2A和/或表2B中所公开的任一种蛋白质的前体形式和/或成熟形式和/或同种型和/或突变型以及此类蛋白质。在一些实施方案中，所述前体形式和/或成熟形式和/或同种型和/或突变型中的任一种相对于对应的野生型蛋白质分泌增强。在一些实施方案中，所述前体形式和/或成熟形式和/或同种型和/或突变型中的任一种具有改变的半衰期(例如，血清半衰期、血浆半衰期、细胞内半衰期)，例如较长或较短的半衰期。在一些实施方案中，这是相对于野生型而言的。

[0170] 表2A.说明性适应症

[0171]

说明性适应症	说明性蛋白质/肽
痤疮	视黄醇脱氢酶 10
老化	弹性蛋白 sp|P15502|ELN_人弹性蛋白 (同种型 3) (SEQ ID NO:486)
老化	I 型胶原蛋白 P02452|CO1A1_人胶原蛋白 α-1(I)链 (SEQ ID NO:487) P08123|CO1A2_人胶原蛋白 α-2(I)链

	(SEQ ID NO:488)
老化	III 型胶原蛋白 P02461|CO3A1_人胶原蛋白 α-1(III)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:489)
老化	VII 型胶原蛋白 Q02388|CO7A1_人胶原蛋白 α-1(VII)链 (SEQ ID NO:490)
老化	透明质酸合酶
老化	端粒酶逆转录酶
白化病	酪氨酸酶 P14679|TYRO_人酪氨酸酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:491)
奥尔波特综合征 (Alport Syndrome)	IV 型胶原蛋白 P02462|CO4A1_人胶原蛋白 α-1(IV)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:492) P08572|CO4A2_人胶原蛋白 α-2(IV)链 (SEQ ID NO:493) Q01955|CO4A3_人胶原蛋白 α-3(IV)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:494) P53420|CO4A4_人胶原蛋白 α-4(IV)链 (SEQ ID NO:495) P29400|CO4A5_人胶原蛋白 α-5(IV)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:496) Q14031|CO4A6_人胶原蛋白 α-6(IV) (同种型 A) (SEQ ID NO:497)
贫血	促红细胞生成素
特应性皮炎	丝聚合蛋白

[0172]

[0173]

皮肤松弛症	弹性蛋白 sp|P15502|ELN_人弹性蛋白 (同种型 3) (SEQ ID NO:486)
干性皮肤	丝聚合蛋白
营养不良型大疱表皮松解症	VII 型胶原蛋白 Q02388|CO7A1_人胶原蛋白 α-1(VII)链 (SEQ ID NO:498)
埃-当二氏综合征(Ehlers-Danlos Syndrome)	V 型胶原蛋白 P20908|CO5A1_人胶原蛋白 α-1(V)链 (SEQ ID NO:499) P05997|CO5A2_人胶原蛋白 α-2(V)链 (SEQ ID NO:500) P25940|CO5A3_人胶原蛋白 α-3(V)链 (SEQ ID NO:501)
埃-当二氏综合征	I 型胶原蛋白 P02452|CO1A1_人胶原蛋白 α-1(I)链 (SEQ ID NO:487) P08123|CO1A2_人胶原蛋白 α-2(I)链 (SEQ ID NO:488)
致命性棘层松解性大疱表皮松解症	ADAM17 P78536|ADA17_含有人解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 17 (同种型 A) (SEQ ID NO:502)
大疱表皮松解症，IV 型	III 型胶原蛋白 P02461|CO3A1_人胶原蛋白 α-1(III)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:489)
红细胞生成性原卟啉症	亚铁螯合酶 P22830|HEMH_人线粒体亚铁螯合酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:503)
湿疹	丝聚合蛋白

脂肪过剩	产热素 P25874|UCP1_人线粒体褐色脂肪解偶联蛋白 1 (SEQ ID NO:504)
	脂肪酶 脂蛋白脂肪酶 P06858|LIPL_人脂蛋白脂肪酶 (SEQ ID NO:516) 肝脂肪酶 P11150|LIPC_人肝三酰甘油脂肪酶 (SEQ ID NO:517) 胰脂肪酶 P16233|LIPP_人胰三酰甘油脂肪酶 (SEQ ID NO:518) 内皮脂肪酶 (同种型 1) Q9Y5X9|LIPE_人内皮脂肪酶 (SEQ ID NO:519) 溶酶体脂肪酶 P38571|LICH_人溶酶体酸性脂肪酶/胆固醇酯水解酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:520) 激素敏感性脂肪酶 Q05469|LIPS_人激素敏感性脂肪酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:521) 胃脂肪酶 P07098|LIPG_人胃三酰甘油脂肪酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:522)
脂肪过剩	胰脂肪酶相关蛋白 1

[0174]

	P54315|LIPR1_人失活胰脂肪酶相关蛋白 1 (同种型 1) (SEQ ID NO:523) 胰脂肪酶相关蛋白 2 P54317|LIPR2_人胰脂肪酶相关蛋白 2 (SEQ ID NO:524) 羧基酯脂肪酶 P19835|CEL_人胆汁盐活化脂肪酶 (长同种型) (SEQ ID NO:525)
稀毛症	ADAM17 P78536|ADA17_含有人解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 17 (同种型 A) (SEQ ID NO:502)
寻常型鱼鳞病	丝聚合蛋白
感染	遗传抗生素(例如，抗 σ 因子)
炎性和大疱性皮肤肠道综合征	桥粒芯蛋白 2 Q14126|DSG2_人桥粒芯蛋白-2 (SEQ ID NO:505)
毛发角化病	视黄醇脱氢酶 10
油性皮肤	视黄醇脱氢酶 10
骨关节炎	透明质酸合酶
寻常型天疱疮	桥粒斑菲素蛋白-1 Q13835|PKP1_人桥粒斑菲素蛋白-1 (同种型 2) (SEQ ID NO:506)
弹力纤维性假黄瘤	弹性蛋白 sp|P15502|ELN_人弹性蛋白 (同种型 3) (SEQ ID NO:486)
银屑病	视黄醇脱氢酶 10
瘢痕治疗	酪氨酸酶 P14679|TYRO_人酪氨酸酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:491)

[0175]

[0176]

瘢痕化	弹性蛋白 sp|P15502|ELN_人弹性蛋白 (同种型 3) (SEQ ID NO:486)
瘢痕化	I 型胶原蛋白 P02452|CO1A1_人胶原蛋白 α-1(I)链 (SEQ ID NO:487) P08123|CO1A2_人胶原蛋白 α-2(I)链 (SEQ ID NO:488)
瘢痕化	III 型胶原蛋白 P02461|CO3A1_人胶原蛋白 α-1(III)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:489)
皮肤癌	干扰素 干扰素 α 1 P01562|IFNA1_人干扰素 α-1/13 (SEQ ID NO:530) 干扰素 α 2 P01563|IFNA2_人干扰素 α-2 (SEQ ID NO:531) 干扰素 α 4 P05014|IFNA4_人干扰素 α-4 (SEQ ID NO:532) 干扰素 α 5 P01569|IFNA5_人干扰素 α-5 (SEQ ID NO:533) 干扰素 α 6 P05013|IFNA6_人干扰素 α-6 (SEQ ID NO:534) 干扰素 α 7 P01567|IFNA7_人干扰素 α-7 (SEQ ID NO:535) 干扰素 α 8

[0177]

	P32881|IFNA8_人干扰素 α-8 (SEQ ID NO:536) 干扰素 α 10 P01566|IFN10_人干扰素 α-10 (SEQ ID NO:537) 干扰素 α 14 P01570|IFN14_人干扰素 α-14 OS (SEQ ID NO:538) 干扰素 α 16 P05015|IFN16_人干扰素 α-16 (SEQ ID NO:539) 干扰素 α 17 P01571|IFN17_人干扰素 α-17 (SEQ ID NO:540) 干扰素 α 21 P01568|IFN21_人干扰素 α-21 (SEQ ID NO:541) 干扰素 γ P01579|IFNG_人干扰素 γ (SEQ ID NO:542) 干扰素 β P01574|IFNB_人干扰素 β (SEQ ID NO:543) 干扰素 κ Q9P0W0|IFNK_人干扰素 κ (SEQ ID NO:544) 干扰素 ε Q86WN2|IFNE_人干扰素 ε (SEQ ID NO:545)
纹状掌跖角化病	ADAM17

[0178]

	P78536|ADA17_含有人解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 17 (同种型 A) (SEQ ID NO:502)
变褐色	酪氨酸酶 P14679|TYRO_人酪氨酸酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:491)
白癜风	促黑素细胞激素 α-MSH P01189|138-150 (SEQ ID NO:526) β-MSH P01189|217-234 (SEQ ID NO:527) γ-MSH P01189|77-87 (SEQ ID NO:528) 阿黑皮素原 P01189|COLI_人阿黑皮素原 (SEQ ID NO:529)
白癜风	酪氨酸酶 P14679|TYRO_人酪氨酸酶 (同种型 1) (SEQ ID NO:491)
疣	干扰素 干扰素 α 1 P01562|IFNA1_人干扰素 α-1/13 (SEQ ID NO:530) 干扰素 α 2 P01563|IFNA2_人干扰素 α-2 (SEQ ID NO:531)

[0179]

干扰素 α 4
P05014|IFNA4_人干扰素 α-4
(SEQ ID NO:532)

干扰素 α 5
P01569|IFNA5_人干扰素 α-5
(SEQ ID NO:533)
干扰素 α 6
P05013|IFNA6_人干扰素 α-6
(SEQ ID NO:534)

干扰素 α 7
P01567|IFNA7_人干扰素 α-7
(SEQ ID NO:535)

干扰素 α 8
P32881|IFNA8_人干扰素 α-8
(SEQ ID NO:536)

干扰素 α 10
P01566|IFN10_人干扰素 α-10
(SEQ ID NO:537)

干扰素 α 14
P01570|IFN14_人干扰素 α-14 OS
(SEQ ID NO:538)

干扰素 α 16
P05015|IFN16_人干扰素 α-16
(SEQ ID NO:539)

干扰素 α 17
P01571|IFN17_人干扰素 α-17
(SEQ ID NO:540)

干扰素 α 21
P01568|IFN21_人干扰素 α-21
(SEQ ID NO:541)

干扰素 γ

	P01579|IFNG_人干扰素 γ (SEQ ID NO:542) 干扰素 β P01574|IFNB_人干扰素 β (SEQ ID NO:543) 干扰素 κ Q9P0W0|IFNK_人干扰素 κ (SEQ ID NO:544) 干扰素 ε Q86WN2|IFNE_人干扰素 ε (SEQ ID NO:545)
创伤愈合	弹性蛋白 sp|P15502|ELN_人弹性蛋白 (同种型 3) (SEQ ID NO:486)
创伤愈合	I 型胶原蛋白 P02452|CO1A1_人胶原蛋白 α-1(I)链 (SEQ ID NO:487) P08123|CO1A2_人胶原蛋白 α-2(I)链 (SEQ ID NO:488)
创伤愈合	III 型胶原蛋白 P02461|CO3A1_人胶原蛋白 α-1(III)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:489)
着色性干皮病	DNA 聚合酶 η Q9Y253|POLH_人 DNA 聚合酶 η (同种型 1) (SEQ ID NO:507)

[0180]

[0181] 本发明的另外的说明性靶标包括国际专利公布号WO 2013/151671的表6中列出的美容靶标，该专利公布的内容据此全文以引用方式并入本文。

[0182] 在各种实施方案中，本发明的药剂用于影响人外皮系统的方法中。本发明的组合物和方法可用于改变生物和/或生理过程，以例如减轻皮肤松弛，增加皮肤厚度，增加皮肤体积，减少皱纹数目、皱纹长度和/或皱纹深度，增加皮肤紧致性、坚实性、色调和/或弹性，增加皮肤含水量和保持水分、水流和渗透平衡的能力，增加皮肤脂质的含量；增加细胞外基

质和/或粘附多肽和通信多肽;增加皮肤能量产生;利用与保存;改进氧气利用;延长皮肤细胞寿命;改进皮肤细胞免疫防御、热冲击应力响应、中和自由基的抗氧化防御能力,和/或毒性防御;改进对紫外线的防护和从紫外线伤害的恢复;改进皮肤细胞通信和皮肤细胞神经支配;改进细胞内聚/粘附;改进钙矿物质和其他矿物质代谢;改进细胞更新;以及改进细胞昼夜节律。

[0183] 另外,在一些实施方案中,本发明的组合物可用于治疗、控制或预防疾病、病症和/或疾患,并且/或者可改变、修改或变化患有疾病、病症和/或疾患的受试者的外皮系统的成员的外观,所述疾病、病症和/或疾患诸如但不限于:寻常痤疮、夏令痤疮、聚合性痤疮、美容痤疮、爆发性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、机械性痤疮、药物性痤疮、大亨头皮、坏死性痤疮、红斑痤疮、光化性角化病、寻常痤疮、夏令痤疮、聚合性痤疮、美容痤疮、爆发性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、机械性痤疮、药物性痤疮、大亨头皮(tycoon's cap)、坏死性痤疮、红斑痤疮、急性荨麻疹、过敏性接触性皮炎、斑秃、血管性水肿、脚癣、特应性皮炎、自体湿疹化、婴儿痤疮、渐秃、芽生菌病、黑头粉刺、胎记和其他皮肤色素沉着问题、疖子、挫伤、臭虫叮咬、灼伤、蜂窝组织炎、恙螨、氯痤疮、胆碱能性或压力性荨麻疹、慢性荨麻疹、寒冷型荨麻疹、融合性网状乳头状瘤病、鸡眼、囊肿、头皮屑、疱疹样皮炎、皮肤划痕症、出汗障碍性湿疹、尿布疹、干性皮肤、出汗障碍、外胚层发育不良(诸如少汗性外胚层发育不良和X连锁少汗性外胚层发育不良)、湿疹、疣状表皮发育不良、结节性红斑、剥脱性痤疮、运动诱发的过敏性毛囊炎、皮肤过度出油、毛囊炎、雀斑、冻疮、真菌指/趾甲、毛发密度、毛发生长速率、卤素痤疮、毛发脱落、痱子、血肿、单纯疱疹感染(例如非生殖器)、化脓性汗腺炎、麻疹、多汗症、色素沉着过度、少汗性外胚层发育不良、色素沉着不足、脓疱病、毛发内生、热型荨麻疹、嵌甲、婴儿痤疮或新生儿痤疮、发痒、刺激性接触性皮炎、股癣、瘢痕瘤、毛发角化病、扁平苔癣、硬化性苔癣、面部播散性粟粒性狼疮、黑斑病、黑痣、接触传染性软疣、指/趾甲生长速率、指/趾甲健康状况、神经性皮炎、钱币状湿疹、职业性痤疮、油性痤疮、甲癣、物理性荨麻疹、潜毛性囊肿、玫瑰糠疹、花斑糠疹、接触毒漆引起的皮疹、润发油痤疮、须部假性毛囊炎或颈项部瘢痕性痤疮、银屑病、银屑病性关节炎、压力性或延迟压力性荨麻疹、刺伤(诸如割伤与擦伤)、皮疹、罕见型或水型荨麻疹、鼻成形术、轮癣、红斑痤疮、罗-汤二氏综合征(rothmund-thomson syndrome)、皮肤松弛、疥疮、瘢痕、皮脂溢、皮脂溢性皮炎、带状疱疹、皮肤癌、皮垂、太阳型荨麻疹、蜘蛛咬伤、妊娠纹、晒斑、焦油痤疮、热带痤疮、皮肤变薄、鹅口疮、花斑癣、短暂性棘层松解皮肤病、大亨头皮、肤色不均、静脉曲张、静脉性湿疹、振动性血管性水肿、白癜风、疣、韦-克二氏病(Weber-Christian disease)、皱纹、x连锁少汗性外胚层发育不良、干燥性湿疹、酵母菌感染以及老化的一般迹象。

[0184] 在一些实施方案中,提供了用本发明的组合物治疗、控制或预防干性皮肤的方法。在一些实施方案中,丝聚合蛋白原(转化为丝聚合蛋白的蛋白质)为目标蛋白质(例如,在治疗寻常型鱼鳞病时)。

[0185] 在一些实施方案中,提供了治疗、控制或预防各种类型的银屑病(例如,瘟疫银屑病、滴状银屑病、脓疱性银屑病、皮褶银屑病和红皮性银屑病)中的任一种的方法。在各种实施方案中,所述目标蛋白质为银屑病易感性基因1至9(PSORS1-PSORS9)的产物中的任一种。

[0186] 各种实施方案涉及治疗、控制或预防湿疹(例如,特应性皮炎、钱币状湿疹、出汗障碍性湿疹、皮脂溢性皮炎、刺激性接触性皮炎、过敏性接触性皮炎、出汗障碍、静脉性湿疹、

疱疹样皮炎、神经性皮炎、自体湿疹化和干燥性湿疹)，并且任选地，可靶向下列中的一者或多者：丝聚合蛋白；已与湿疹相关联的三种基因变体，即ovo样1(OVOL1)、肌动蛋白样9(ACTL9)和驱动蛋白家族成员3A(KIF3A)；以及脑源性神经营养因子(BDNF)基因和速激肽前体1(TAC1)基因。

[0187] 麻疹或荨麻疹(包括但不限于急性荨麻疹、慢性荨麻疹和血管性水肿、物理性荨麻疹、压力性或延迟压力性荨麻疹、胆碱能性或压力性荨麻疹、寒冷型荨麻疹、热型荨麻疹、太阳型荨麻疹、罕见型或水型荨麻疹、振动性血管性水肿、运动诱发的过敏症以及皮肤划痕症)可用本发明的组合物通过例如靶向PLCG-2来治疗。

[0188] 各种实施方案涉及治疗、控制或预防红斑痤疮，所述红斑痤疮包括但不限于红斑血管扩张红斑痤疮、丘疹脓疱性红斑痤疮、增生肉芽肿红斑痤疮和眼红斑痤疮。任选地，组织蛋白酶抑制素抗微生物肽(CAMP)和/或激肽释放酶相关肽酶5(也称为角质层胰蛋白酶(SCTE))为目标蛋白质。

[0189] 在一些实施方案中，提供了用本发明的组合物治疗、控制或预防痤疮的方法。例如，痤疮可包括但不限于痤疮状发疹、夏令痤疮、聚合性痤疮、美容痤疮、爆发性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、机械性痤疮、药物性痤疮、大亨头皮、坏死性痤疮、红斑痤疮、婴儿痤疮、黑头粉刺、氯痤疮、剥脱性痤疮、卤素痤疮、婴儿痤疮或新生儿痤疮、面部播散性粟粒性狼疮、职业性痤疮、油性痤疮、润发油痤疮、焦油痤疮、热带痤疮、大亨头皮、须部假性毛囊炎或颈项部瘢痕性痤疮，以及化脓性汗腺炎。在这些实施方案中，所述目标蛋白质可为一种或多种基质金属蛋白酶(MMP)，例如基质金属蛋白酶-1(MMP-1或间质胶原酶)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶-13(MMP-13)。

[0190] 在另外的实施方案中，用本发明的组合物治疗白癜风，例如，其中靶向NLR家族的含热蛋白结构域1基因(NALP1基因)。

[0191] 在一些实施方案中，本发明的组合物可用于治疗、控制或预防少汗性外胚层发育不良(HED)，例如经由外异蛋白A基因(EDA)、受体(EDAR)和受体相关死亡结构域(EDARADD)。

[0192] 在一些实施方案中，本发明的组合物可用于治疗、控制或预防渐秃或头发稀疏(例如，男性型脱发或雄激素性脱发(AGA))，并且任选地，下列中的一者或多者可为目标蛋白质：雄激素受体(AR)、外异蛋白A2受体(EDA2R)和溶血磷脂酸受体6(P2RY5)。

[0193] 本发明的组合物还可用于治疗、控制或预防瘢痕和妊娠纹(条痕)的方法，例如经由胶原蛋白、核醣体s6激酶、分泌磷蛋白1(也称为骨桥蛋白)或转化生长因子β3。

[0194] 疣状表皮发育不良(也称为卢茨-莱万多夫斯基表皮发育不良(Lutz-Lewandowsky epidermodysplasia))是一种罕见的常染色体隐性基因遗传皮肤病症，也可用本发明的组合物治疗，例如通过靶向跨膜通道样6(EVER1)基因或跨膜通道样8(EVER2)基因。

[0195] 在一些实施方案中，皮肤松弛、变薄或起皱纹可用本发明的组合物治疗、控制或预防，例如通过靶向一种或多种目标蛋白质，诸如胶原蛋白、弹性蛋白、成纤维细胞生长因子7、TIMP金属肽酶抑制剂、基质金属肽酶、超氧化物歧化酶和其他细胞外基质蛋白和蛋白聚糖。

[0196] 另外的实施方案用于使皮肤变褐色，诸如经由促黑素细胞激素和/或阿黑皮素原。

[0197] 在一些实施方案中，本发明的组合物可用于创伤治疗。在一些实施方案中，用本发明的组合物治疗、控制或预防创伤的方法包括例如清洁创面以促进创伤愈合和闭合的额外

步骤，包括但不限于：清创术、尖锐清创术(从创伤手术去除死亡或感染组织)，任选地包括化学清创剂(诸如酶)以去除坏死组织；创伤敷料以向创伤提供潮湿、温暖环境并促进组织修复和愈合(例如，包含水凝胶(例如AQUASORB，DUODERM)、水胶体(例如AQUACEL，COMFEEL)、泡沫(例如LYOFOAM，SPYROSORB)和海藻酸盐(例如ALGISITE，CURASORB)的创伤敷料；施用生长因子以刺激细胞分裂和增殖并促进创伤愈合，例如贝卡普勒明；以及(iv)软组织创伤覆盖，皮肤移植物可能是必需的，用以获得对清洁的不愈合创伤的覆盖(例如，自体皮肤移植物、尸体皮肤移植物、生物工程化皮肤替代物(例如APLIGRAF，DERMAGRAFT))。

[0198] 在各种实施方案中，本文所述的核酸药物可用于多种美容/整形手术程序，包括但不限于涉及皮肤移植和整容或美容手术的手术程序(例如，面部整形手术程序包括但不限于眼睑整形术、鼻整形术、皱纹切除术、颏整形术、面部植入术、耳整形术、毛发移植、唇裂与腭裂修复，并且/或者身体整形手术程序包括但不限于腹壁整形术、臂整形术、大腿减脂术、缩乳术、隆乳术、体形塑造、抽脂术、手部手术)。

[0199] 在各种实施方案中，用本发明的组合物治疗、控制或预防多种癌症(例如，结肠直肠癌、胆囊癌、肺癌、胰腺癌和胃癌)。在一些实施方案中，用本发明的组合物治疗皮肤癌。例如，皮肤癌为下列中的一者或多者：光化性角化病、基底细胞癌、黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)和鳞状细胞癌。在一些实施方案中，本发明的组合物辅佐下列使用：完整周向周边和深缘评估、Mohs手术、辐射(例如外部光束放射疗法或近距放射疗法)、化学疗法(包括但不限于局部化学疗法，例如用咪喹莫特或5-氟尿嘧啶)以及冷冻疗法。本发明的组合物还可用于治疗癌症的各种分期，其中癌症包括皮肤癌(例如基底细胞癌(BCC)、鳞状细胞癌(SCC)和黑素瘤)，诸如美国癌症联合委员会(AJCC)TNM系统的分期(例如，TX、T0、Tis、T1、T1a、T1b、T2、T2A、T2B、T3、T3a、T3b、T4、T4a、T4b、NX、N0、N1、N2、N3、M0、M1a、M1b、M1c中的一者或多者)和/或分期系统的分期(例如，0期、IA期、IB期、IIA期、IIB期、IIC期、IIIA期、IIIB期、IIIC期、IV期)。

[0200] 本发明的说明性癌症和/或肿瘤包括但不限于基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脑和中枢神经系统癌症、乳腺癌、腹膜癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠直肠癌、结缔组织癌症、消化系统癌症、子宫内膜癌、食管癌、眼癌、头颈部癌症、胃癌(包括胃肠癌)、恶性胶质瘤、肝癌、肝细胞瘤、上皮内瘤变、肾癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌(例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞癌)、黑素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、口腔癌(唇、舌、口和咽)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、直肠癌、呼吸系统癌症、唾液腺癌、肉瘤、皮肤癌、鳞状细胞癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫或子宫内膜癌、泌尿系统癌症、外阴癌、淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)和非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)以及B-细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞性(SL)NHL、中级/滤泡性NHL、中级弥漫性NHL、高级成免疫细胞性NHL、高级成淋巴细胞性NHL、高级小无核裂细胞性NHL、巨大肿块性NHL、套细胞淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))，慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞白血病、慢性成髓细胞性白血病以及其他癌肿和肉瘤；移植后淋巴增生性病症(PTLD)，以及与瘢痣病相关联的异常血管增殖、水肿(诸如与脑肿瘤相关联的水肿)和梅格斯氏综合征(Meigs'syndrome)。

[0201] 在各种实施方案中，用本发明的组合物治疗、控制或预防一种或多种罕见疾病，举

例来说包括红细胞生成性原卟啉症、黑利-黑利二氏病(Hailey-Hailey Disease)、大疱表皮松解症(EB)、着色性干皮病、埃-当二氏综合征、皮肤松弛症、蛋白C和蛋白S缺乏症、奥尔波特综合征、纹状掌跖角化病、致命性棘层松解性EB、弹力纤维性假黄瘤(PXE)、寻常型鱼鳞病、寻常型天疱疮和基底细胞痣综合征。

[0202] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防一种或多种炎性疾病或疾患,诸如炎症、急性炎症、慢性炎症、呼吸道疾病、动脉粥样硬化、术后再狭窄、哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、败血性休克、类风湿性关节炎、炎性肠道疾病、炎性盆腔疾病、疼痛、眼部炎性疾病、乳糜泻、莱氏综合征(Leigh Syndrome)、甘油激酶缺乏症、家族性嗜酸粒细胞增多症(FE)、常染色体隐性痉挛性共济失调、喉部炎性疾病;结核病、慢性胆囊炎、支气管扩张症、矽肺和其他尘肺病。

[0203] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防一种或多种自身免疫疾病或疾患,诸如多发性硬化症、糖尿病、狼疮、乳糜泻、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、硬皮病、古德帕斯丘氏综合征(Goodpasture's syndrome)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、自身免疫性癫痫、拉斯姆森氏脑炎(Rasmussen's encephalitis)、原发性胆道硬化症、硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、爱迪生氏病(Addison's disease)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、纤维肌痛症、美尼尔氏综合征(Menier's syndrome)、移植排斥(例如,预防同种异体移植排斥)、恶性贫血、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、皮肌炎、舍格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、红斑狼疮、多发性硬化症、重症肌无力、莱特氏综合征(Reiter's syndrome)、格雷夫氏病(Grave's disease)和其他自身免疫疾病。

[0204] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防一种或多种神经疾病,包括ADHD、AIDS-神经系统并发症、透明隔腔缺失、获得性癫痫性失语、急性播散性脑脊髓炎、肾上腺脑白质营养不良、胼胝体发育不全、失认症、艾卡尔迪综合征(Aicardi Syndrome)、亚历山大病(Alexander Disease)、阿尔佩斯病(Alpers'Disease)、交替性偏瘫、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、先天无脑畸形、动脉瘤、安格尔曼综合征(Angelman Syndrome)、血管瘤病、缺氧症、失语症、失用症、蛛网膜囊肿、蛛网膜炎、阿诺德-基亚里畸形(Arnold-Chiari Malformation)、动静脉畸形、阿斯巴甜(Aspartame)、亚斯伯格综合征(Asperger Syndrome)、共济失调性毛细血管扩张症、共济失调、注意缺陷多动性障碍、孤独症、自主神经功能障碍、背痛、巴氏综合征(Barth Syndrome)、贝敦氏病(Batten Disease)、白塞氏病(Behcet's Disease)、贝尔氏麻痹(Bell's Palsy)、良性特发性睑痉挛、良性局限性肌萎缩症、良性颅内高压症、伯-罗二氏综合征(Bernhardt-Roth Syndrome)、宾斯旺格氏病(Binswanger's Disease)、睑痉挛、布-苏二氏综合征(Bloch-Sulzberger Syndrome)、臂神经丛产伤、臂神经丛损伤、布-埃二氏综合征(Bradbury-Eggleston Syndrome)、脑动脉瘤、脑损伤、脑肿瘤和脊髓肿瘤、布朗-塞卡尔综合征(Brown-Sequard Syndrome)、脊髓延髓肌肉萎缩症、卡纳万病(Canavan Disease)、腕管综合征、灼痛、海绵状瘤、海绵状血管瘤、海绵状血管畸形、中央颈髓综合征、中央脊髓综合征、中枢性疼痛综合征、头部病症、小脑变性、小脑发育不全、脑动脉瘤、脑动脉硬化症、脑萎缩、脑性脚气病、脑性巨人症、脑组织缺氧、脑性麻痹、脑-眼-面-骨骼综合征、沙尔科-玛丽-图思病症(Charcot-Marie-Tooth Disorder)、小脑扁桃体下疝畸形(Chiari Malformation)、舞蹈

病、舞蹈病棘红细胞增多症、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、慢性直立耐受不能、慢性疼痛、II型科克因综合征(Cockayne Syndrome)、科-勒二氏综合征(Coffin Lowry Syndrome)、昏迷(包括持续性植物状态)、复杂性区域疼痛综合征、先天性双侧面瘫、先天性肌无力症、先天性肌病、先天性海绵状血管畸形、皮质基底节变性、颅动脉炎、颅缝早闭、克雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、积累性损伤错乱、库兴氏综合征(Cushing's Syndrome)、巨细胞包涵体病(CIBD)、巨细胞病毒感染、眼足舞蹈综合征、丹迪-沃克综合征(Dandy-Walker Syndrome)、道森病(Dawson Disease)、De-Morsier综合征、克-代二氏麻痹(Dejerine-Klumpke Palsy)、多发脑梗死性痴呆、皮层下痴呆、路易体痴呆、皮肌炎、发展性运用障碍、德维克氏综合征(Devic's Syndrome)、糖尿病性神经病变、弥漫性硬化、德拉韦氏综合征(Dravet's Syndrome)、家族性自主神经异常、书写困难、诵读困难、吞咽困难、运用障碍、肌张力障碍、早期婴儿型癫痫性脑病、空蝶鞍综合征、脑炎昏睡症、脑炎和脑膜炎、脑膨出、脑病、脑三叉神经血管瘤病、癫痫、欧勃氏麻痹(Erb's Palsy)、欧-杜二氏麻痹(Erb-Duchenne Palsy)和克-代二氏麻痹(Dejerine-Klumpke Palsies)、法布瑞氏症(Fabry's Disease)、法尔氏综合征(Fahr's Syndrome)、昏厥、家族性自主神经功能异常、家族性血管瘤、家族性特发性基底核钙化症、家族性痉挛性麻痹、高热惊厥(例如GEFS和GEFS+)、费雪综合征(Fisher Syndrome)、松软婴儿综合征、弗里德希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、高歇氏病(Gaucher's Disease)、格斯特曼综合征(Gerstmann's Syndrome)、吉斯特曼-施特劳斯-史茵克病(Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease)、巨细胞性动脉炎、巨细胞性包涵体病、球形细胞样脑白质病、舌咽神经痛、格-巴二氏综合征、HTLV-1相关脊髓病、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz Disease)、颅脑损伤、头痛、连续性偏头痛、半面痉挛、交叉性偏瘫、遗传性神经病、遗传性痉挛性截瘫、多神经炎型遗传性共济失调、耳带状疱疹、带状疱疹、平山综合征(Hirayama Syndrome)、前脑无裂畸形、亨廷顿氏病(Huntington's Disease)、积水性无脑、正常压力脑积水、脑积水、脊髓积水、皮质醇增多、睡眠过度、张力亢进、张力减退、低氧、免疫介导性脑脊髓炎、包涵体肌炎、色素失调症、婴儿张力减退、婴儿植烷酸贮积病、婴儿雷弗素姆病(Refsum Disease)、婴儿痉挛症、炎性肌病、肠脂代谢障碍症、颅内囊肿、颅内压增高、艾萨克氏综合征(Isaac's Syndrome)、朱伯特综合征(Joubert Syndrome)、卡恩斯-赛尔综合征(Kearns-Sayre Syndrome)、肯尼迪氏病(Kennedy's Disease)、金斯伯恩综合征(Kinsbourne syndrome)、克莱恩-莱文综合征(Kleine-Levin syndrome)、克-弗二氏综合征(Klippel Feil Syndrome)、克-特综合征(Klippel-Trenaunay Syndrome)(KTS)、克鲁尔-布西综合征(Klüver-Bucy Syndrome)、科尔萨科夫遗忘综合征(Korsakoffs Amnesic Syndrome)、克拉伯病(Krabbe Disease)、库格尔贝格-韦兰德病(Kugelberg-Welander Disease)、库鲁病、莱-伊二氏肌无力综合征(Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome)、癫痫发作诱发失语综合征(Landau-Kleffner Syndrome)、股外侧皮神经卡压、延髓外侧综合征、学习障碍、莱氏病(Leigh's Disease)、林-戈综合征(Lennox-Gastaut Syndrome)、莱施-尼汉综合征(Lesch-Nyhan Syndrome)、脑白质营养不良、莱文-克里奇利综合征(Levine-Critchley Syndrome)、路易体痴呆、无脑回畸形、闭锁综合征、卢伽雷氏病(Lou Gehrig's Disease)、狼疮神经系统后遗症、莱姆病(Lyme Disease)的神经系统并发症、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph Disease)、巨脑、巨脑症、梅-罗二氏综合征(Melkersson-Rosenthal

Syndrome)、脑膜炎、门克斯病(Menkes Disease)、感觉异常性股痛、异染性脑白质营养不良、小头畸形、偏头痛、米勒费雪综合征(Miller Fisher Syndrome)、微中风、线粒体肌病、默比厄斯综合征(Mobius Syndrome)、单肢肌萎缩、运动神经元病、烟雾病、粘脂贮积病、黏多醣贮积病、多发梗塞性痴呆、多灶性运动神经病、多发性硬化症、伴随起立性低血压的多系统萎缩症、多系统萎缩症、肌营养不良症、先天性肌无力、重症肌无力、脱髓鞘弥漫性硬化、婴儿肌阵挛性脑病、肌阵挛、先天性肌病、甲状腺毒性肌病、肌病、先天性肌强直、肌强直、发作性睡眠病、神经棘红细胞增多症、伴随脑铁堆积的神经退行性疾病、神经纤维瘤病、神经阻滞剂恶性综合征、AIDS的神经系统并发症、庞贝病(Pompe Disease)的神经系统表现、视神经脊髓炎、神经性肌强直、神经元蜡样脂褐质沉积症、神经元移行障碍、遗传性神经病、神经系统结节病、神经中毒、海绵状痣、尼曼-匹克病(Niemann-Pick Disease)、奥沙利文-麦克劳德综合征(O'Sullivan-McLeod Syndrome)、枕神经痛、隐性椎管闭合不全序列征、大田原综合征(Ohtahara Syndrome)、橄榄核桥脑小脑萎缩症、眼阵挛-肌阵挛、起立性低血压、过度使用综合征、慢性疼痛、副肿瘤性综合征、感觉异常、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、先天性副肌强直(Parnyotonia Congenita)、发作性舞蹈手足徐动症、阵发性偏头痛、帕瑞-罗姆伯格氏(Parry-Romberg)、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher Disease)、佩娜-舒凯尔II型综合征(Pena Shokeir II Syndrome)、神经周囊肿、周期性瘫痪、周围神经病、脑室周围白质软化、持续性植物状态、广泛性发育障碍、植烷酸贮积病、皮克氏病(Pick's Disease)、梨状肌综合征、垂体肿瘤、多肌炎、庞贝病(Pompe Disease)、脑穿通畸形、脊髓灰质炎后综合征、带状疱疹后遗神经痛、感染后脑脊髓炎、体位性低血压、直立性心动过速综合征、体位性心动过速综合征、原发性脊髓侧索硬化、朊毒体病、进行性面偏侧萎缩症、进行性运动性共济失调、进行性多灶性白质脑病、进行性硬化性灰质营养不良、进行性核上性麻痹、假性脑瘤、吡哆醇依赖性和吡哆醇反应性癫痫发作病症、I型拉姆齐亨特综合征(Ramsay Hunt Syndrome Type I)、II型拉姆齐亨特综合征、拉斯姆森氏脑炎和其他自身免疫性癫痫、反射交感性营养不良综合征、婴儿雷弗素姆病、雷弗素姆病、重复性运动障碍、重复性应激损伤、不宁腿综合征、逆转录病毒相关脊髓病、雷特综合征(Rett Syndrome)、雷尔氏综合征(Reye's Syndrome)、赖-戴二氏综合征(Riley-Day Syndrome)、SUNCT头痛、骶神经根囊肿、圣维特斯舞蹈病(Saint Vitus Dance)、唾液腺疾病、山霍夫氏病(Sandhoff Disease)、谢耳德氏病(Schilder's Disease)、脑裂畸形、癫痫发作病症、中隔-视神经发育不良、婴儿严重肌阵挛性癫痫(SMEI)、摇晃婴儿综合征、带状疱疹、雪-杜二氏综合征(Shy-Drager Syndrome)、舍格伦氏综合征、睡眠呼吸中止症、昏睡病、索托氏综合征(Soto's Syndrome)、痉挛状态、脊柱裂、脊髓梗塞、脊髓损伤、脊髓肿瘤、脊髓性肌肉萎缩症、小脑萎缩症、斯-里-奥三氏综合征(Steele-Richardson-Olszewski Syndrome)、僵人综合征、纹状体黑质变性、中风、斯特奇-韦伯综合征(Sturge-Weber Syndrome)、亚急性硬化性全脑炎、皮层下动脉硬化性脑病、吞咽障碍、西登哈姆舞蹈病(Sydenham Chorea)、晕厥、梅毒性脊髓硬化症、脊髓空洞积水症、脊髓空洞症、全身性红斑狼疮、脊髓痨、迟发性运动障碍、塔勒夫囊肿(Tarlov Cysts)、泰-萨二氏病(Tay-Sachs Disease)、颞动脉炎、骨髓栓系综合征、汤姆森病(Thomsen Disease)、胸廓出口综合征、甲状腺毒性肌病、三叉神经痛、托德氏麻痹(Todd's Paralysis)、妥瑞氏综合征(Tourette Syndrome)、短暂性脑缺血发作、传染性海绵状脑病、横贯性脊髓炎、外伤性脑损伤、震颤、三叉神经痛、热带痉挛性下肢轻瘫、结节性

硬化症、血管勃起组织瘤、血管炎(包括颞动脉炎)、冯·埃科诺莫氏病(Von Economo's Disease)、冯希佩尔-林道病(Von Hippel-Lindau disease)(VHL)、冯雷克林霍曾氏病(Von Recklinghausen's Disease)、瓦伦伯格氏综合征(Wallenberg's Syndrome)、沃德尼格-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman Disease)、韦尼克-科尔萨科夫综合征(Wernicke-Korsakoff Syndrome)、韦斯特综合征(West Syndrome)、惠普尔氏病(Whipple's Disease)、威廉姆斯综合征(Williams Syndrome)、威尔逊氏病(Wilson's Disease)、X-连锁脊髓延髓肌肉萎缩症,以及泽尔韦格综合征(Zellweger Syndrome)。

[0205] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗一种或多种呼吸道疾病,诸如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张、过敏性鼻炎、窦炎、肺血管收缩、炎症、过敏、呼吸受阻、呼吸窘迫综合征、囊肿性纤维化、肺动脉高压症、肺血管收缩、肺气肿、汉坦病毒肺综合征(HPS)、吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、古德帕斯丘氏综合征、胸膜炎、肺炎、肺水肿、肺纤维化、肉样瘤病、与呼吸道合胞病毒感染相关联的并发症,以及其他呼吸道疾病。

[0206] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防心血管疾病,诸如影响心脏和脉管系统的疾病或疾患,包括但不限于冠心病(CHD)、脑血管疾病(CVD)、主动脉瓣狭窄、外周血管疾病、动脉粥样硬化、动脉硬化、心肌梗塞(心脏病发作)、脑血管疾病(中风)、短暂性脑缺血发作(TIA)、心绞痛(稳定型和不稳定型)、心房纤颤、心律失常、瓣膜病和/或充血性心力衰竭。

[0207] 在各种实施方案中,使用本发明的组合物来治疗、控制或预防一种或多种代谢相关病症。在各种实施方案中,本发明可用于治疗、控制或预防糖尿病,包括1型和2型糖尿病,以及与肥胖症相关联的糖尿病。本发明的组合物和方法可用于治疗或预防糖尿病相关病症,包括但不限于糖尿病性肾病、高血糖症、糖耐量受损、胰岛素抗性、肥胖症、脂质病症、血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL水平、高LDL水平、动脉粥样硬化及其后遗症、血管再狭窄、肠易激综合征、炎性肠道疾病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、其他炎性疾患、胰腺炎、腹部肥胖、神经变性疾病、视网膜病、瘤性疾患、脂肪细胞肿瘤、脂肪细胞癌(诸如脂肪肉瘤)、前列腺癌和其他癌症(包括胃癌、乳腺癌、膀胱癌和结肠癌)、血管新生、阿尔茨海默病、银屑病、高血压、代谢综合征(例如,患有下列病症中的三种或更多种的个人:腹部肥胖、高甘油三酯血症、低HDL胆固醇、高血压和高空腹血糖)、卵巢雄激素过多症(多囊卵巢综合征),以及其中胰岛素抗性为一个影响因素的其他病症(诸如睡眠呼吸中止症)。本发明的组合物和方法可用于治疗、控制或预防肥胖症(包括遗传型或环境型),以及肥胖症相关病症。本文的肥胖症相关病症与肥胖症相关联、由肥胖症造成,或由肥胖症引起。肥胖症相关病症的实例包括肥胖症、糖尿病、过度饱食、暴食和食欲过盛、高血压病、血浆胰岛素浓度升高和胰岛素抗性、血脂异常、高脂血症,子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌和结肠癌,骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆结石、心脏病、异常心脏节律和心律失常、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、猝死、中风、多囊卵巢病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征(Prader-Willi Syndrome)、弗罗利克氏综合征(Frohlich's syndrome)、生长激素(GH)缺乏个人、正常变异身材矮小、特纳氏综合征(Turner's syndrome),以及显示代谢活性降低或静息能量消耗(以总去脂体重的百分比计)下降的其他病理状况,例如患有急性成淋巴细胞性白血病的儿童。肥胖症相关病症的另外的实例为代谢综合征、胰岛素抗性综合

征、生殖激素紊乱、性和生殖功能障碍(诸如生育障碍、不孕症、男性性腺功能低下症和女性多毛症)、与母亲肥胖相关联的胎儿缺陷、胃肠动力病症(诸如肥胖症相关的胃食管反流)、呼吸障碍(诸如肥胖通气低下综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome)))、呼吸急促、心血管病症、炎症(诸如全身脉管系统炎症)、动脉硬化、高胆固醇血症、下背疼痛、胆囊疾病、高尿酸血症、痛风和肾癌,以及麻醉风险升高。本发明的组合物和方法还可用于治疗阿尔茨海默病。

[0208] 核酸(包括含有核酸的脂质体制剂)在体内递送时可积聚在肝脏和/或脾脏中。现已发现,编码蛋白质的核酸可调节肝脏和脾脏中的蛋白质表达,并且以这种方式使用的核酸可构成用于治疗肝脏疾病和脾脏疾病的强效治疗剂。因此,某些实施方案涉及一种通过向患者递送编码目标蛋白质的核酸来治疗肝脏和/或脾脏疾病的方法。其他实施方案涉及一种用于治疗肝脏和/或脾脏疾病的治疗组合物,该组合物包含编码目标蛋白质的核酸。可治疗的肝脏和/或脾脏疾病和疾患包括但不限于:肝炎、酒精诱发的肝脏疾病、药物诱发的肝脏疾病、埃-巴二氏病毒(Epstein Barr virus)感染、腺病毒感染、巨细胞病毒感染、弓形体病、落基山斑疹热、非酒精性脂肪肝疾病、血色素沉着病、威尔逊氏病、吉尔伯特氏病(Gilbert's Disease),以及肝脏和/或脾脏癌症。

[0209] 在一些实施方案中,本发明的组合物和方法涉及治疗1型糖尿病、心脏病(包括缺血性心肌病和扩张性心肌病)、黄斑变性、帕金森氏病、囊肿性纤维化、镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、重症综合性免疫缺陷、遗传性感觉神经病、着色性干皮病、亨廷顿氏病、肌营养不良症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、阿尔茨海默病、癌症和感染性疾病(包括肝炎和HIV/AIDS)。

[0210] 另外,在一些实施方案中,本发明的方法和组合物可用于靶向表2B中的任一种蛋白质或者治疗表2B中的任一种疾病或病症。在各种实施方案中,本发明考虑了靶向表2B中所公开的任一种蛋白质的全长形式和/或截短形式。在各种实施方案中,本发明考虑了靶向表2B中所公开的任一种蛋白质的前体形式和/或成熟形式和/或同种型。

[0211] 在各种实施方案中,本发明考虑了靶向这样的蛋白质:其与本文(例如,在表2B中)公开的任一种蛋白质序列具有约60%(例如,约60%、或约61%、或约62%、或约63%、或约64%、或约65%、或约66%、或约67%、或约68%、或约69%、或约70%、或约71%、或约72%、或约73%、或约74%、或约75%、或约76%、或约77%、或约78%、或约79%、或约80%、或约81%、或约82%、或约83%、或约84%、或约85%、或约86%、或约87%、或约88%、或约89%、或约90%、或约91%、或约92%、或约93%、或约94%、或约95%、或约96%、或约97%、或约98%、或约99%)的序列同一性。

[0212] 在各种实施方案中,本发明考虑了靶向包含这样的氨基酸序列的蛋白质:该氨基酸序列相对于本文(例如,表2B中)所述的任一种蛋白质序列具有一个或多个氨基酸突变。例如,本发明考虑了靶向包含这样的氨基酸序列的蛋白质:该氨基酸序列相对于本文(例如,表2B中)所述的任一种蛋白质序列具有1个、或2个、或3个、或4个、或5个、或6个、或7个、或8个、或9个、或10个、或11个、或12个氨基酸突变。在一些实施方案中,所述一个或多个氨基酸突变可独立地选自取代、插入、缺失和截短。

[0213] 在一些实施方案中,所述氨基酸突变为氨基酸取代,并且可包括保守取代和/或非保守取代。

[0214] “保守取代”可例如基于所涉及的氨基酸残基的极性、电荷、尺寸、溶解性、疏水性、亲水性和/或两亲性质的相似性进行。20种天然存在的氨基酸可被分成以下六个标准氨基酸组:(1)疏水性:Met、Ala、Val、Leu、Ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;(3)酸性:Asp、Glu;(4)碱性:His、Lys、Arg;(5)影响链取向的残基:Gly、Pro;以及(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0215] 如本文所用,“保守取代”被定义为一个氨基酸被上面示出的六个标准氨基酸组的同一组内列出的另一个氨基酸调换。例如,用Glu调换Asp在经这样修饰的多肽中保留了一个负电荷。此外,甘氨酸和脯氨酸可基于它们破坏α-螺旋的能力彼此取代。

[0216] 如本文所用,“非保守取代”被定义为一个氨基酸被上面示出的六个标准氨基酸组(1)至(6)的不同组中列出的另一个氨基酸调换。

[0217] 在各种实施方案中,所述取代还可包括非经典氨基酸(例如,硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸、N-甲酰基蛋氨酸、β-丙氨酸、GABA和δ-氨基乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸(PABA)、普通氨基酸的D-异构体、2,4-二氨基丁酸、α-氨基异丁酸、4-氨基丁酸、Abu、2-氨基丁酸、γ-Abu、ε-Ahx、6-氨基己酸、Aib、2-氨基异丁酸、3-氨基丙酸、鸟氨酸、正亮氨酸、正缬氨酸、羟基脯氨酸、肌氨酸(sarcosme)、瓜氨酸、高瓜氨酸、磺基丙氨酸、叔丁基甘氨酸、叔丁基丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基丙氨酸、β-丙氨酸、氟代氨基酸、设计者(designer)氨基酸诸如β-甲基氨基酸、Cα-甲基氨基酸、Nα-甲基氨基酸和一般的氨基酸类似物)。

[0218] 在表2B中,所有的说明性标识符(例如,基因序列号和参考文献据此全部以引用方式并入本文)。

[0219] 表2B.说明性蛋白质、说明性肽和说明性适应症

[0220]

蛋白质/肽 说明性标识符 参考文献	描述/说明性适应症
甲状旁腺激素 P01270|PTHY_人甲状旁腺激素 (SEQ ID NO:508)	PTH 是由甲状旁腺的主细胞分泌的。PTH 在调节血清钙、血清磷酸盐以及维生素 D 合成方面发挥重要作用。
BMP-1 GeneSeq 登录号 P80618 WO8800205 P13497/BMP1_人骨形态发生蛋白 1 (同种型 BMP1-3) (SEQ ID NO:169) P13497-2|BMP1_人骨形态发生蛋白 1 的同种型 BMP1-1 (同种型 BMP1-1) (SEQ ID NO:509) P13497-3|BMP1_人骨形态发生蛋白 1 的同种型 BMP1-4 (同种型 BMP1-4) (SEQ ID NO:510)	BMP1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导软骨和骨形成，在肾组织形成(nephrogesis)过程中发挥重要作用，并且对许多器官(包括肺、心脏、牙齿、肠、皮肤，特别是肾脏)的发育起到重要作用。BMP-1 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病

[0221]

P13497-4|BMP1_人骨形态发生蛋白 1 的同种型 BMP1-5 (同种型 BMP1-5) (SEQ ID NO:511) P13497-5|BMP1_人骨形态发生蛋白 1 的同种型 BMP1-6 (同种型 BMP1-6) (SEQ ID NO:512) P13497-6|BMP1_人骨形态发生蛋白 1 的同种型 BMP1-7 (同种型 BMP1-7) (SEQ ID NO:513)	
BMP-2 GeneSeq 登录号 P80619 WO8800205 P12643/BMP2_人骨形态发生蛋白 2 (SEQ ID NO:170)	BMP-2 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-2 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病。梗塞恢复。骨修复。骨质疏松。
BMP-3 P12645|BMP3_人骨形态发生蛋白 3 (SEQ ID NO:514)	BMP-3 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-3 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月

[0222]

	16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP-2B GeneSeq 登录号 W24850 美国专利号 5,631,142 P12644/BMP4_人骨形态发生蛋白 4 (SEQ ID NO:171)	BMP-2b 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-2b 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；I Biol Cbcre，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP-4 GeneSeq 登录号 B02796 WO0020591 P12644/BMP4_人骨形态发生蛋白 4 (SEQ ID NO:172)	BMP-4 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-4 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP-5 GeneSeq 登录号 B02797 WO0020591 P22003/BMP5_人骨形态发生蛋白 5 (同种型 1) (SEQ ID NO:173) P22003-2|BMP5_人骨形态发生蛋白 5 的同种型 2 (同种型 2) (SEQ ID NO:515)	BMP-5 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-5 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP-6 GeneSeq 登录号	BMP-6 属于转化生长因子-β (TGFB)超

[0223]

R32904 美国专利号 5,187,076 P22004/BMP6_人骨形态发生蛋白 6 (SEQ ID NO:174)	家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-6 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病。血色素沉着病。
成骨蛋白-1; OP-1; BMP-7 GeneSeq 登录号 W34783 WO973462 P18075/BMP7_人骨形态发生蛋白 7 (SEQ ID NO:175)	OP-1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。OP-1 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP7 变体 A (SEQ ID NO:579)	OP-1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。OP-1 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP7 变体 B (SEQ ID NO:580)	OP-1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。OP-1 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes

[0224]

	Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
BMP7 变体 C (SEQ ID NO:581)	OP-1 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。OP-1 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
成骨蛋白-2 GeneSeq 登录号 R57973 WO9406399 P34820/BMP8B_人骨形态发生蛋白 8B (SEQ ID NO:176)	OP-2 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。OP-2 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.0, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
GDF-1 GeneSeq 登录号 R60961 WO9406449 P27539/GDF1_人胚胎生长/分化因子 1 (SEQ ID NO:177)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J.等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg，R. A. (1995) PNA892: 1565-1569；Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341 347)。GDF-1 对信号传导的影响可通过下述操作测定：用称为 p3TP-Lux 的构建体转移的原代 BAEC 处理、包含融合到报告基因的

		TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。发育障碍，诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
[0225]	BMP-9 GeneSeq 登录号 R86903 WO9533830 Q9UK05/GDF2_人生长/分化因子 2 (SEQ ID NO:178)	BMP-9 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-9 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
	BMP-10 GeneSeq 登录号 R66202 WO9426893 O95393/BMP10_人骨形态发生蛋白 10 (SEQ ID NO:179)	BMP-10 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-10 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
	BMP-12 GeneSeq 登录号 R78734 WO9516035 Q7Z4P5/GDF7_人生长/分化因子 7 (SEQ ID NO:180)	BMP-12 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-12 活性可使用本领域已知的下列测定法测定: Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84- 8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
	BMP-15GeneSeq 登录号 W11261 W09636710 O95972/BMP15_人骨形	BMP-15 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-15 活性可使用本领域已知的下列

	态发生蛋白 15 (SEQ ID NO:181)	测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
	BMP-17 GeneSeq 登录号 Y17870 WO9929718 来自美国专利号 7151086 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:182)	BMP-17 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-17 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
[0226]	BMP-18 GeneSeq 登录号 Y17871 WO9929718 来自美国专利号 7151086 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:183)	BMP-18 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。BMP-18 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。诱导软骨、组织和骨生长，并诱发糖尿病
	抑制素 α GeneSeq 登录号 B02806 WO0020591 P05111/INHA_人抑制素 α 链 (SEQ ID NO:184)	抑制素 βA 亚单位与 α 亚单位连接，形成垂体 FSH 分泌抑制剂。现已证实，抑制素对性腺基质细胞增殖进行负调节并具有肿瘤抑制因子活性。此外现已证实，血清抑制素水平反映了颗粒细胞肿瘤的尺寸，因此可用作原发性和复发性疾病的标记。抑制素的肿瘤抑制因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Matzuk 等人，Nature 1992 年 11 月 26 日：360 (6402)；313-9。肿瘤抑制。

	抑制素 β GeneSeq 登录号 H02808 WO0020591 P08476/INHBA_人抑制素 β A 链 (SEQ ID NO:185) P09529/INHBB_人抑制素 β B 链 (SEQ ID NO:186)	抑制素 βA 亚单位与 α 亚单位连接，形成垂体 FSH 分泌抑制剂。现已证实，抑制素对性腺基质细胞增殖进行负调节并具有肿瘤抑制因子活性。此外现已证实，血清抑制素水平反映了颗粒细胞肿瘤的尺寸，因此可用作原发性和复发性疾病的标记。抑制素的肿瘤抑制因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Matzuk 等人，Nature 1992 年 11 月 26 日：360 (6402)；313-9。肿瘤抑制。
[0227]	Cerberus 蛋白 GeneSeq 登录号 W86032 WO9849296 O95813/CER1_人 Cerberus (SEQ ID NO:187)	据信，Cerebus 参与抑制在拮抗剂 Cerebus 存在下的 BMP 活性，并且可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。BMP 拮抗剂可用于治疗骨肉瘤、骨异常生长。
	可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3 GeneSeq 登录号 R95227 WO9614579 Q13873/BMPR2_人骨形态发生蛋白受体 2 型 (SEQ ID NO:188)	可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3 参与 BMP 的结合。可溶性 BMP 受体激酶蛋白-3 可用作抑制 BMP 活性的拮抗剂。在可溶性拮抗剂 BMP 受体激酶蛋白-3 存在下的 BMP 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月；27(1): 84- 8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。BMP 拮抗剂可用于治疗骨肉瘤、骨异常生长。
	BMP 加工酶弗林蛋白酶 GeneSeq 登录号 W36099 WO9741250 P09958/FURIN_人弗林蛋	BMP 属于转化生长因子-β (TGFB)超家族。骨形态发生蛋白诱导骨形成。在弗林蛋白酶存在下的 BMP 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat

	白酶 (SEQ ID NO:189)	Genet.2001 年 1 月；27(1): 84-8；Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日；237(1): 295-302；J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，10897-10902，1999 年 4 月 16 日；以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Dev.10, 1580-1594。骨形成或再生异常
[0228]	TGF-β1 GeneSeq 登录号 R29657 WO9216228 P01137/TGFB1_人转化生长因子 β-1 (SEQ ID NO:190)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995) PNA892: 1565-1569；Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341。TGF β 对信号传导的影响可通过下述操作测定：处理用称为 p3TP-Lux 的构建体转染的原代 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。可用于治疗癌症和促进创伤愈合。
	TGF-β2 GeneSeq 登录号 R39659 EP542679 P61812/TGFB2_人转化生长因子 β-2 (SEQ ID NO:191)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995) PNA892: 1565-1569；Wrana, J. L.等人

		(1994) Nature 370: 341。TGF β 对信号传导的影响可通过下述操作测定：处理用称为 p3TP-Lux 的构建体转染原代的 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。可用于治疗癌症和促进创伤愈合。
[0229]	ZTGF-β9 GeneSeq 登录号 Y70654 WO0015798 WO0015798 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:192)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995) PNA892: 1565-1569；Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341。TGF β 对信号传导的影响可通过下述操作测定：用称为 p3TP-Lux 的构建体转染原代 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。可用于治疗癌症和促进创伤愈合。
	抗-TGF β 家族抗体 GB2305921	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995)

		PNA892: 1565-1569; Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341。TGF β 在抗-TGF β 抗体存在下对信号传导的影响可通过下述操作测定：处理用称为 p3TP-Lux 的构建体转染的原代 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。可用于控制纤维化疾病、免疫疾病和炎性疾病。
[0230]	潜在 TGF β 结合蛋白 II GeneSeq 登录号 Y70552 WO0012551 Q14767/LTBP2_人潜在转化生长因子 β-结合蛋白 2 (SEQ ID NO:193)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995) PNA892: 1565-1569; Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341。TGF β 在 TGF β 结合蛋白存在下对信号传导的影响可通过下述操作测定：处理用称为 p3TP-Lux 的构建体转染的原代 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。可用于抑制组织或肿瘤生长。
	MP52 GeneSeq 登录号 W36100 WO9741250 P43026/GDF5_人生长/分化因子 5 (SEQ ID NO:194)	TGF-β 蛋白质家族的成员通过结合到 I 型(TβRI)和 II 型(TβRII)丝氨酸/苏氨酸激酶受体的异聚受体复合物而启动细胞信号传导(由下列文献综述：Massague, J. 等人(1994) Trends Cell Biol.4: 172 178; Miyazono, K.等人(1994) Adv.Immunol.55: 181-220)。该异聚受体复合物在 TGF-β 结合到 TβRII 时发生活化，随后募集 TβRI 并将其磷酸化。活化

[0231]

	的 TβRI 随后将信号传播到下游靶标(Chen, F.和 Weinberg.R. A. (1995) PNA892: 1565-1569; Wrana, J. L.等人(1994) Nature 370: 341。TGF β 对信号传导的影响可通过下述操作测定：处理用称为 p3TP-Lux 的构建体转染的原代 BAEC、包含融合到报告基因的 TGF-β 响应性启动子，以及测量荧光素酶基因表达(Wrana 等人，1994，Nature 370: 341-347)。骨形成或再生异常
b57 蛋白 GeneSeq 登录号 W69293 WO9837195 WO9837195 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:195)	BMP 参与诱导骨形成。特定的拮抗剂可用于预防该活性出现。在 b57 蛋白存在下的 BMP 活性可使用本领域已知的下列测定法测定：Nat Genet.2001 年 1 月; 27(1): 84-8; Eur J Biochem 1996 年 4 月 1 日; 237(1): 295-302; J Biol Chem，第 274 卷，第 16 期，1089- 10902，1999 年 4 月 16 日; 以及 Hogan, B. L. M. (1996) Genes Deve.10, 1580- 1594。BMP 拮抗剂可用于治疗骨肉瘤、骨异常生长。
抵抗素 GeneSeq 登录号 W69293 WO0064920 Q9HD89/RETN_人抵抗素 (同种型 1) (SEQ ID NO:196)	该基因属于由小鼠 FIZZI 和 FIZZ3/抵抗素基因限定的家族。该家族的特征性结构为具有 10 个等距间隔开的 cys 残基的 C-末端区段。该蛋白质的小鼠同源物由脂肪细胞分泌，可能是潜在地将肥胖症与 II 型糖尿病联系起来的激素。抵抗素影响 II 型糖尿病的能力可使用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等人，J Clin Invest 1998 年 5 月 15 日; 101(10): 2215-22。II 型糖尿病和 X 综合征。
半乳凝素-4 GeneSeq 登录号 W11841 WO9703190 P56470/LEG4_人半乳凝素-4 (SEQ ID NO:197)	半乳凝素为碳水化合物结合蛋白家族，其特征在于对含有 β-半乳糖苷的糖缀合物有亲和力。半乳凝素-4 多肽结合乳糖的能力可使用本领域已知的测定法测定：Wada,等人，J Biol Chem 1997 年 2 月 28 日; 272(9): 6078- 86。乳糖不耐症。
APM-I; ACRP- 30;	ACPR30 基因仅在脂肪组织中表达。

	Famoxin GeneSeq 登录号 Y71035 W00026363 Q15848/ADIPO_人脂联素 (SEQ ID NO:198)	ACRP30 被认为增强肌组织对脂肪酸的氧化。ACRP30 多肽影响肥胖症和脂肪氧化的能力可使用本领域已知的测定法测定：Fruebis 等人，Proc Nat'l Acad Sci USA 2001 年 2 月 13 日；98(4): 2005-10。肥胖症、代谢障碍、脂质代谢；激素分泌。
	ACRP-30 同源物；补体组分 Clq C GeneSeq 登录号 B30234 WO0063376 P02747/C1QC_人补体 C1q 亚成分亚单位 C (SEQ ID NO:199)	ACPR30 基因仅在脂肪组织中表达。ACRP30 被认为增强肌组织对脂肪酸的氧化。ACRP30 同源物多肽影响肥胖症和脂肪氧化的能力可使用本领域已知的测定法测定：Fruebis 等人，Proc Nat'l Acad Sci USA 2001 年 2 月 13 日；98(4): 2005-10。肥胖症、代谢障碍、脂质代谢；激素分泌。
[0232]	卡配因-10a GeneSeq 登录号 Y79567 WO0023603 Q9HC96/CAN10_人卡配因-10 (同种型 A) (SEQ ID NO:200)	据信卡配因对胰岛素分泌和胰岛素活性起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。卡配因-10 影响 II 型糖尿病的能力可使用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等人，J Clin Invest 1998 年 5 月 15 日；101(10): 2215-22。糖尿病；胰岛素分泌响应的调节；胰岛素介导的葡萄糖转运障碍。
	卡配因-10b GeneSeq 登录号 Y79568 WO0023603 Q9HC96-2/CAN10_人卡配因-10 的同种型 B (SEQ ID NO:201)	据信卡配因对胰岛素分泌和胰岛素活性起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。卡配因-10 影响 II 型糖尿病的能力可使用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等人，J Clin Invest 1998 年 5 月 15 日；101(10): 2215-22。糖尿病；胰岛素分泌响应的调节；胰岛素介导的葡萄糖转运障碍。
	卡配因-10c GeneSeq 登录号 Y79569 WO0023603 Q9HC96-3/CAN10_人卡配因-10 的同种型 C (SEQ ID NO:202)	据信卡配因对胰岛素分泌和胰岛素活性起作用，因此可用于治疗 II 型糖尿病。卡配因-10 影响 II 型糖尿病的能力可使用本领域已知的测定法测定：Pontoglio 等人，J Clin Invest 1998 年 5 月 15 日；101(10): 2215-22。糖尿病；胰岛素分泌

	响应的调节；胰岛素介导的葡萄糖转运障碍。
PDGF-D GeneSeq 登录号 Y71130 WO0027879 Q9GZP0/PDGFD_人血小板衍生生长因子 D (同种型 1) (SEQ ID NO:203)	血管内皮生长因子。使用 NR6R-3T3 细胞的增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266)。创伤愈合；动脉粥样硬化(Atherosclermis)。
FasL GeneSeq 登录号 Y28594 WO9936079 P48023/TNFL6_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 6 (同种型 1) (SEQ ID NO:204)	与细胞凋亡和免疫系统功能相关联的活性。活性可使用本领域已知的细胞凋亡测定法测定：Walczak 等人，(1996) EMBOJ 16: 5386-5397。细胞凋亡相关病症；自身免疫病症；移植物抗宿主病症。
[0233] 软骨调节素样蛋白 GeneSeq 登录号 Y71262 WO0029579 来自 WO0029579 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:370)	软骨调节素蛋白是被认为赋予对血管新生(anglogeneis)的抗性的软骨蛋白质，因此可用作在对抗癌症中可能有效用的抗血管生成剂。软骨调节素样蛋白抑制血管形成的能力可使用本领域已知的测定法测定：Hirakie 等人，J Biol Chem 1997 年 12 月 19 日；272(51): 32419-26。抗血管形成剂(Antianglogenic agent)；成骨细胞增殖刺激剂；预防软骨组织血管形成；可用于治疗癌症。
Patched GeneSeq 登录号 W72969 美国专利号 5,837,538 Q13635/PTC1_人蛋白质 patched 同源物 1 (同种型 L) (SEQ ID NO:205)	Patched 为音猬因子(shh)的肿瘤抑制因子受体，是一种控制发育塑造和生长的蛋白质。可溶性 Patched 结合到 shh 并抑制 shh 活性的能力可使用本领域已知的测定法测定：Stone 等人，Nature 1996 年 11 月 14 日；384(6605): 129-34。Hedgehog 细胞增殖信号传导分子的受体。该受体可用作经由 shh 信号传导通路预防细胞增殖的一种手段，因此可用于治疗癌症。

[0234]

Patched-2 GeneSeq 登录号 Y43261 WO9953058 Q9Y6C5/PTC2_人蛋白质 patched 同源物 2 (同种型 1) (SEQ ID NO:206)	Patched 为音猬因子(shh)的肿瘤抑制因子受体，是一种控制发育塑造和生长的蛋白质。可溶性 Patched 结合到 shh 并抑制 shh 活性的能力可使用本领域已知的测定法测定：Stone 等人，Nature 1996 年 11 月 14 日；384(6605): 129-34。Hedgehog 细胞增殖信号传导分子的受体。该受体可用作经由 shh 信号传导通路预防细胞增殖的一种手段，因此可用于治疗癌症。
乳腺丝抑蛋白；蛋白酶抑制剂 5 GeneSeq 登录号 R50938 WO9405804 P36952/SPB5_人丝氨酸蛋白酶抑制剂(Serpin) B5 (同种型 1) (SEQ ID NO:207)	乳腺丝抑蛋白是丝氨酸蛋白酶抑制剂的丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpin)家族的成员，被认为抑制肿瘤转移。乳腺丝抑蛋白和其他蛋白酶抑制剂的抑制效果可使用本领域已知的方法测定，诸如标记的蛋白酶底物，例如通用蛋白酶底物(试卤灵(resorufin)标记的酪蛋白)：Roche Molecular Biochemicals，目录号 1080733。在乳腺癌中下调的肿瘤抑制因子。乳腺丝抑蛋白具有肿瘤抑制和侵入抑制活性。
内皮抑素 GeneSeq 登录号 B28399 WO0064946 P39060/COIA1_人胶原蛋白 α-1(XVIII)链 (同种型 1) (SEQ ID NO:208)	据信内皮抑素对毛细血管内皮细胞增殖具有抑制效果。内皮抑素的抑制效果可使用下述文献所公开的测定法测定: Cao 等人，(1996) J. Biol.Chem.271 29461-29467。抗血管生成活性。可用于预防和/或治疗癌症。
aFGF；FGF-1 GeneSeq 登录号 P94037 EP298723 P05230/FGF1_人成纤维细胞生长因子 1 (同种型 1) (SEQ ID NO:209)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266)；本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。糖尿病、代谢疾病、肥胖症。
bFGF；FGF-2 GeneSeq 登	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长

	录号 R06685 FR2642086 P09038/FGF2_人成纤维细胞生长因子 2 (同种型 1) (SEQ ID NO:210)	因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
	FGF-3; INT-2 GeneSeq 登录号 R07824 WO9503831 P11487/FGF3_人成纤维细胞生长因子 3 (SEQ ID NO:211)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
[0235]	FGF-4; HST-1; HBGF-4 GeneSeq 登录号 R07825 WO9503831 P08620/FGF4_人成纤维细胞生长因子 4 (同种型 1) (SEQ ID NO:212)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
	FGF-5 GeneSeq 登录号 W22600 WO9730155 P12034/FGF5_人成纤维细胞生长因子 5 (长同种型) (SEQ ID NO:213)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
	FGF-6; 肝素结合分泌转化因子-2 GeneSeq 登录号 R58555 EP613946 P10767/FGF6_人成纤维细胞生长因子 6 (SEQ ID NO:214)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。

[0236]

FGF-8 GeneSeq 登录号 R80783 WO9524928 P55075/FGF8_人成纤维细胞生长因子 8 (同种型 8E) (SEQ ID NO:215)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
FGF-9; Gila 活化因子 GeneSeq 登录号 R70822 WO9503831 P31371/FGF9_人成纤维细胞生长因子 9 (SEQ ID NO:216)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。毛发生长。拮抗剂可用作抗癌剂。
FGF-12; 成纤维细胞生长因子同源因子-1 GeneSeq 登录号 W06309 WO9635708 P61328/FGF12_人成纤维细胞生长因子 12 (同种型 1) (SEQ ID NO:217)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
FGF-19 GeneSeq 登录号 Y08582 WO9927100 O95750/FGF19_人成纤维细胞生长因子 19 (SEQ ID NO:218)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。慢性肝脏疾病。原发性胆汁性肝硬化。胆汁酸引起的肝脏损伤。拮抗剂可用作抗癌剂。
FGF-16 GeneSeq 登录号 Y05474 WO9918128 O43320/FGF16_人成纤维细胞生长因子 16	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。

	(SEQ ID NO:219)	
	FGF-18 GeneSeq 登录号 Y08590 WO9927100 O76093/FGF18_人成纤维细胞生长因子 18 (SEQ ID NO:220)	使用 NR6R-3T3 细胞的成纤维细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266); 本文所公开的实施例 23 和 39。促进细胞(诸如上皮细胞和角质形成细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗癌剂。
	flt-3 配体 GeneSeq 登录号 R67541 EP627487 P49771|FLT3L_人 Fms 相关酪氨酸激酶 3 配体(同种型 1) (SEQ ID NO:221)	干细胞祖细胞趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000, 第 138 卷: Chemokine Protocols.编辑人: A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。促进免疫细胞生长和/或分化。
[0237]	VEGF-110 GeneSeq 登录号 Y69417 WO0013702 来自 WO0013702 的 SEQ ID NO:11 (SEQ ID NO:222)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定, 所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂, 并且可能适用于癌症。
	VEGF-121 GeneSeq 登录号 B50432 WO0071713 来自 WO0071713 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:223)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定, 所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂, 并且可能适用于癌症。
	VEGF-138 GeneSeq 登录号 Y43483 WO9940197 WO99/40197 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:371)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定, 所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂, 并且可能适用于癌症。
	VEGF-145 GeneSeq 登录号 Y69413 WO0013702	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定, 所

[0238]

来自 WO0013702 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:224)	述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-162 GeneSeq 登录号 Y43484 W09940197 WO99/40197 的 SEQ ID NO:8 (SEQ ID NO:372)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-165 GeneSeq 登录号 Y69414 WO0013702 来自 WO0013702 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:225)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-182 GeneSeq 登录号 Y43483 W09940197 WO99/40197 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:373)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-189 GeneSeq 登录号 Y69415 WO0013702 来自 WO0013702 的 SEQ ID NO:8 (SEQ ID NO:226)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-206 GeneSeq 登录号 Y69416 W00013702 来自 WO0013702 的 SEQ ID NO:10 (SEQ ID NO:227)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。

[0239]

VEGF-D GeneSeq 登录号 W53240 WO9807832 O43915/VEGFD_人血管内皮生长因子 D (SEQ ID NO:374)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF-E; VEGF-X GeneSeq 登录号 Y33679 WO9947677 来自 WO9947677 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:228)	促进内皮细胞生长和/或增殖。VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
VEGF 受体; KDR; flk-1 GeneSeq 登录号 W69679 WO9831794 P35968/VGFR2_人血管内皮生长因子受体 2 (同种型 1) (SEQ ID NO:229)	VEGF 多肽的受体在 flk-1 多肽存在下的 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。VEGF 受体。具有细胞外结构域的融合蛋白可用作抗血管生成剂。拮抗剂可用于促进血管新生。
可溶性 VEGF 受体 GeneSeq 登录号 W47037 美国专利号 5,712,380 美国专利号 5,712,380 的 sVEGF-RI(图 3) (SEQ ID NO:442) 美国专利号 5,712,380 的 sVEGF-RII(图 11) (SEQ ID NO:443) 美国专利号 5,712,380 的 sVEGF-RTMI(图 15)	VEGF 多肽的受体在 VEGF 受体多肽存在下的 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。VEGF 受体。具有细胞外结构域的融合蛋白可用作抗血管生成剂。拮抗剂可用于促进血管新生。

[0240]

(SEQ ID NO:444) 美国专利号 5,712,380 的 sVEGF-RTMII(图 13) (SEQ ID NO:445)	
flt-1 GeneSeq 登录号 Y70751 WO0021560 P17948/VGFR1_人血管内皮生长因子受体 1 (同种型 1) (SEQ ID NO:230)	VEGF 多肽的受体在 flt-1 多肽存在下的 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。VEGF 受体。具有细胞外结构域的融合蛋白可用作抗血管生成剂。拮抗剂可用于促进血管新生。
VEGF R-3; flt-4 GeneSeq 登录号 B29047 WO0058511 P35916/VGFR3_人血管内皮生长因子受体 3 (同种型 1) (SEQ ID NO:231)	VEGF 多肽的受体在 flt-4 多肽存在下的 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。VEGF 受体。具有细胞外结构域的融合蛋白可用作抗血管生成剂。拮抗剂可用于促进血管新生。
神经纤毛蛋白-1 GeneSeq 登录号 Y06319 WO9929858 O14786/NRP1_人神经纤毛蛋白-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:232)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
神经纤毛蛋白-2 GeneSeq 登录号 Y03618 WO9929858 O60462/NRP2_人神经纤毛蛋白-2 (同种型 A22)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。

(SEQ ID NO:233)	
人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 C GeneSeq 登录号 W22597 W09730085 P02585/TNNC2_人骨骼肌肌钙蛋白 C (SEQ ID NO:234)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 I GeneSeq 登录号 W18054 W09730085 P48788/TNNI2_人快速骨骼肌肌钙蛋白 I (同种型 1) (SEQ ID NO:235)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
[0241] 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 T GeneSeq 登录号 W22599 W09730085 WO9730085 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:236)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
肌原纤维蛋白肌钙蛋白 I 片段 GeneSeq 登录号 W18053 W09719955 WO9719955 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:237)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
肌原纤维蛋白肌钙蛋白 I GeneSeq 登录号 W18054 WO9719955 WO9719955 的 SEQ ID	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定:

	NO:3 (SEQ ID NO:237)	Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
[0242]	肌钙蛋白肽 GeneSeq 登录号 Y29581、Y29582、Y29583、Y29584、Y29585 和 Y29586 WO9933874 野生型肌钙蛋白按下列提供: 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 C GeneSeq 登录号 W22597 W09730085 P02585/TNNC2_人骨骼肌肌钙蛋白 C (SEQ ID NO:234) 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 I GeneSeq 登录号 W18054 W09730085 P48788/TNNI2_人快速骨骼肌肌钙蛋白 I (同种型 1) (SEQ ID NO:235) 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白 T GeneSeq 登录号 W22599 W09730085 WO9730085 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:236) 肌原纤维蛋白肌钙蛋白 I	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生

[0243]

片段 GeneSeq 登录号 W18053 W09719955 WO9719955 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:237) 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 C GeneSeq 登录号 B00134 WO0054770 WO0054770 的 SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:375) 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 I 蛋白 GeneSeq 登录号 B00135 WO0054770 WO0054770 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:376) 人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 T GeneSeq 登录号 B00136 WO0054770 WO0054770 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:377)	
人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 C GeneSeq 登录号 B00134 WO0054770	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的

[0244]

WO0054770 的 SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:375)	能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 I 蛋白 GeneSeq 登录号 B00135 WO0054770 WO0054770 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:376)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
人快速收缩骨骼肌肌钙蛋白亚单位 T GeneSeq 登录号 B00136 WO0054770 WO0054770 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:377)	肌钙蛋白是被认为抑制血管新生的收缩性蛋白质。高水平的肌钙蛋白可能导致心血管损伤后重建缺血心肌血运时遇到困难。可溶性肌钙蛋白抑制血管新生的能力可使用本领域已知的测定法测定: Proc Natl Acad Sci USA，1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生
活化因子抑制剂-1； PAI-1 GeneSeq 登录号 R08411 WO9013648 P05121/PAI1_人血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂 1 (同种型 1) (SEQ ID NO:238)	据信 PAI 在癌症、心血管疾病和凝血障碍中起作用。测量血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂(PAI)活性的方法是本领域已知的，例如，测定 PAI 抑制组织血纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)或尿激酶(uPA)的能力： J Biochem Biophys Methods 2000 年 9 月 11 日; 45(2): 127-40, Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2): 141-6。测量抗血管新生活性的方法是本领域已知的，例如，Proc Natl Acad Sci USA 1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50。抗血管新生； 凝血障碍。
血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂-2； PAI-2 GeneSeq 登录号 P94160 DE3722673 P05120/PAI2_人血纤维蛋	据信 PAI 在癌症、心血管疾病和凝血障碍中起作用。测量血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂(PAI)活性的方法是本领域已知的，例如，测定 PAI 抑制组织血纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)或尿激酶(uPA)的能力： J Biochem Biophys

	白溶酶原活化因子抑制剂 2 (SEQ ID NO:239)	Methods 2000 年 9 月 11 日; 45(2): 127-40, Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2): 141-6。测量抗血管新生活性的方法是本领域已知的，例如，Proc Natl Acad Sci USA 1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50 。抗血管新生；凝血障碍。
	活化因子抑制剂-2; PAI-2 GeneSeq 登录号 R10921 WO9102057 P05120/PAI2_人血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂 2 (SEQ ID NO:239)	据信 PAI 在癌症、心血管疾病和凝血障碍中起作用。测量血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂(PAI)活性的方法是本领域已知的，例如，测定 PAI 抑制组织血纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)或尿激酶(uPA)的能力： J Biochem Biophys Methods 2000 年 9 月 11 日; 45(2): 127-40, Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2): 141-6。测量抗血管新生活性的方法是本领域已知的，例如，Proc Natl Acad Sci USA 1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50 。抗血管新生；凝血障碍。
[0245]	人 PAI-1 突变型 GeneSeq 登录号 R11755、R11756、R11757、R11758、R11759、R11760、R11761、R11762 和 R11763 WO9105048 野生型 PAI-1 按 P05121/PAI1_人血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂 1 提供 (同种型 1) (SEQ ID NO:238)	据信 PAI 在癌症、心血管疾病和凝血障碍中起作用。测量血纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂(PAI)活性的方法是本领域已知的，例如，测定 PAI 抑制组织血纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)或尿激酶(uPA)的能力： J Biochem Biophys Methods 2000 年 9 月 11 日; 45(2): 127-40, Breast Cancer Res Treat 1996; 41(2): 141-6。测量抗血管新生活性的方法是本领域已知的，例如，Proc Natl Acad Sci USA 1999 年 3 月 16 日； 96(6): 2645-50 。抗血管新生；凝血障碍。
	CXCR3; CXC GeneSeq 登录号 Y79372 WO0018431 P49682|CXCR3_人 C-X-C 趋化因子受体 3 型 (同种型 1)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七

	(SEQ ID NO:240)	个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 CXCR3 多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
[0246]	经修饰 Rantes GeneSeq 登录号 W38129 WO9737005 野生型 Rantes 在本文中按 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 提供 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
	RANTES GeneSeq 登录号 Y05299 EP905240 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

		Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
	MCP-Ia GeneSeq 登录号 R73914 WO9509232 MCP-1 按 P13500/CCL2_人 C-C 基序趋化因子 2 提供 (SEQ ID NO:337)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
[0247]	MCP-Ib GeneSeq 登录号 Y26176 WO9929728 MCP-1 按 P13500/CCL2_人 C-C 基序趋化因子 2 提供 (SEQ ID NO:337)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
	MCP-I 受体 GeneSeq 登录号 R79165 WO9519436 MCP-IA WO9519436 的 SEQ ID	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

	NO:2 (SEQ ID NO:446) MCP-1B WO9519436 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:447)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 MCP-1 受体多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
[0248]	MCP-3 GeneSeq 登录号 R73915 W09509232 P80098/CCL7_人 C-C 基序趋化因子 7 (SEQ ID NO:336)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
	MCP-4 受体 GeneSeq 登录号 W56689 WO9809171 WO9809171 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:378)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular

[0249]

	Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 MCP-4 受体多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
RANTES 受体 GeneSeq 登录号 W29588 美国专利号 5,652,133 美国专利号 5,652,133 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:379)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 RANTES 受体多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
CCR5 变体 GeneSeq 登录号 W88238 WO9854317 具有以下序列的野生型 CCR5 的 变体: P51681|CCR5_人 C-C 趋化因子受体 5 型 (SEQ ID NO:448)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 CCR5 多

	肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
CCR7 GeneSeq 登录号 B50859 美国专利号 6,153,441 P32248/CCR7_人 C-C 趋化因子受体 7 型 (SEQ ID NO:243)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 CCR7 多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
CXC3 GeneSeq 登录号 W23345 WO9727299 P78423/X3CL1_人分形素 (SEQ ID NO:244)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
嗜酸细胞活化趋化因子 GeneSeq 登录号 W10099 WO9700960	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，

[0250]

[0251]

P51671/CCL11_人嗜酸细胞活化趋化因子 (SEQ ID NO:245)	包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
神经趋化因子 GeneSeq 登录号 Y77537、W34307、Y53259 和 Y77539 美国专利号 6,013,257 WO9742224 P78423/X3CL1_人分形素 (SEQ ID NO:244)	神经趋化因子可能在趋化性白细胞迁移和脑部炎症过程中起作用。趋化性白细胞迁移测定法是本领域已知的，例如：J. Immunol.Methods 33, ((1980))；Nature 1997 年 6 月 5 日；387(6633): 611-7。免疫病症。
人 CKβ-9 GeneSeq 登录号 B50860 美国专利号 6,153,441 美国专利号 6,153,441 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:246)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
淋巴细胞趋化因子 GeneSeq 登录号 B50052 WO0073320	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成

[0252]

P47992/XCL1_人淋巴细胞趋化因子 (SEQ ID NO:247)	员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G 家族而发挥作用。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
MIP-3 α GeneSeq 登录号 W44398 WO9801557 P78556/CCL20_人 C-C 基序趋化因子 20 (同种型 1) (SEQ ID NO:248)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G 家族而发挥作用。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
MIP-3 β GeneSeq 登录号 W44399 WO9801557 Q99731/CCL19_人 C-C 基序趋化因子 19 (SEQ ID NO:249)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G 家族而发挥作用。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
MIP-γ GeneSeq 登录号 R70798	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血

[0253]

WO2006135382 (SEQ ID NO:457)	、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G 家族而发挥作用。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
干细胞抑制因子 GeneSeq 登录号 R11553 WO9104274 WO9104274 的表 I 中的 SCIF (SEQ ID NO:380) WO9104274 的表 II 中的 SCIF (SEQ ID NO:381)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G 家族而发挥作用。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power.Humana Press Inc., Totowa, NJ。造血生长因子。
促血小板生成素 GeneSeq 登录号 R79905 WO9521920 P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。造血生长因子。
c-kit 配体；SCF；肥大细胞生长因子；MGF；纤维肉瘤衍生干细胞因子 GeneSeq 登录号 Y53284、R83978 和 R83977	C-kit 配体被认为刺激肥大细胞增殖，并且能够增强骨髓培养物中的骨髓造血祖细胞和淋巴造血祖细胞这两者的增殖。C-kit 配体还被认为与其他细胞因子协同作用。趋化因子活性可使用本领域已

[0254]

EP992579 和 EP676470 P21583|SCF_人 Kit 配体 (同种型 1) (SEQ ID NO:251)	知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。造血生长因子。
血小板衍生生长因子 GeneSeq 登录号 B48653 WO0066736 PDGF-A P04085/PDGFA_人血小板衍生生长因子亚单位 A (长同种型) (SEQ ID NO:257) PDGF-B P01127/PDGFB_人血小板衍生生长因子亚单位 B (同种型 1) (SEQ ID NO:258)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
黑素瘤抑制蛋白 GeneSeq 登录号 R69811 WO9503328 (SEQ ID NO:458)	黑素瘤抑制蛋白具有黑素瘤抑制活性，并且可用于治疗癌症(黑素瘤、恶性胶质瘤、成神经细胞瘤、小细胞肺癌、神经外胚叶肿瘤)或用作免疫抑制剂(其抑制 IL-2 或植物血球凝集素诱导的外周血淋巴细胞增殖)。黑素瘤抑制蛋白的肿瘤抑制因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Matzuk 等人，Nature 1992 年 11 月 26 日；360(6402): 313-9。癌症；黑素瘤
神经胶质瘤衍生生长因子 GeneSeq 登录号 R08120 EP399816	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。

[0255]

血小板衍生生长因子前体 A GeneSeq 登录号 R84759 EP682110 PDGF-A 前体(变体 D1) (SEQ ID NO:382) PDGF-A 前体(变体 13-1) (SEQ ID NO:383)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
血小板衍生生长因子前体 B GeneSeq 登录号 R84760 EP682110，图 1 或图 2 野生型 PDGF-B 按下列提供: PDGF-B P01127/PDGFB_人血小板衍生生长因子亚单位 B (同种型 1) (SEQ ID NO:258)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
血小板衍生生长因子 Bvsis GeneSeq 登录号 P80595 和 P80596 EP282317 EP282317 的图 1 (SEQ ID NO:384)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
胎盘生长因子 GeneSeq 登录号 R23059 和 R23060 WO9206194 P49763-2/PLGF_人胎盘生长因子的同种型 PlGF-1 (同种型 PlGF-1) (SEQ ID NO:252)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。

	胎盘生长因子-2 GeneSeq 登录号 Y08289 DE19748734 P49763-3/PLGF_人胎盘生长因子的同种型 PlGF-2 (同种型 PlGF-2) (SEQ ID NO:253)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症。
[0256]	促血小板生成素衍生物 1 GeneSeq 登录号 Y77244 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
	促血小板生成素衍生物 2 GeneSeq 登录号 Y77255 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
	促血小板生成素衍生物 3 GeneSeq 登录号 Y77262 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1

	下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
	促血小板生成素衍生物 4 GeneSeq 登录号 Y77267 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
[0257]	促血小板生成素衍生物 5 GeneSeq 登录号 Y77246 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
	促血小板生成素衍生物 6 GeneSeq 登录号 Y77253 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供:	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。

	P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	
	促血小板生成素衍生物 7 GeneSeq 登录号 Y77256 WO0000612(例如表 3) 野生型促血小板生成素按下列提供: P40225|TPO_人促血小板生成素 (同种型 1) (SEQ ID NO:250)	促血小板生成素参与调节巨核细胞及其前受体的生长和分化。可测定促血小板生成素(TPO)以确定对巨核细胞生长和分化的调节。Mol Cell Biol 2001 年 4 月，21(8): 2659-70; Exp Hematol 2001 年 1 月，29(1): 51-8 以及其中的文献。血小板减少症、癌症。
[0258]	分形素 GeneSeq 登录号 Y53255 美国专利号 6,043,086 P78423/X3CL1_人分形素 (SEQ ID NO:244)	据信分形素在趋化性白细胞迁移和神经系统病症中起作用。分形素活性可使用本领域已知的趋化性白细胞迁移测定法测定，所述测定法例如: J. Immunol.Methods 33, ((1980)); Nature 1997 年 6 月 5 日; 387(6633): 611-7。免疫病症。
	CXC3 GeneSeq 登录号 W23345 WO9757599 P78423/X3CL1_人分形素 (SEQ ID NO:244)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程: 涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷: Chemokine Protocols.编辑人: A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana

		Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症。
	CCR7 GeneSeq 登录号 B50859 美国专利号 6,153,441 P32248/CCR7_人 C-C 趋化因子受体 7 型 (SEQ ID NO:243)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。可溶性 CCR7 多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染。
[0259]	神经生长因子-β GeneSeq 登录号 R11474 EP414151 P01138/NGF_人 β-神经生长因子 (SEQ ID NO:254)	使用 NR6R-3T3 细胞的神经生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266) 神经系统病症、癌症
	神经生长因子-β2 GeneSeq 登录号 W69725 EP859056 EP859056 的图 1 (SEQ ID NO:465)	使用 NR6R 3T3 细胞的神经生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266) 神经系统病症、癌症
	神经营养因子-3 GeneSeq 登录号 W8889 WO9821234 P20783/NTF3_人神经营养因子-3 (同种型 1)	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。可使用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症

(SEQ ID NO:255)	
神经营养因子-4 GeneSeq 登录号 R47100 WO9325684 P34130/NTF4_人神经营养因子-4 (SEQ ID NO:256)	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。可使用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症
神经营养因子-4a GeneSeq 登录号 R47101 WO9325684 野生型神经营养因子按下列提供: P34130/NTF4_人神经营养因子-4 (SEQ ID NO:256)	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。可使用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症
神经营养因子-4b GeneSeq 登录号 R47102 WO9325684 P34130/NTF4_人神经营养因子-4 (SEQ ID NO:256)	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。酪氨酸激酶。可使用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症
神经营养因子-4c GeneSeq 登录号 R47103 WO9325684 P34130/NTF4_人神经营养因子-4 (SEQ ID NO:256)	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。酪氨酸激酶。可使用本领域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症
神经营养因子-4d GeneSeq 登录号 R47102	神经营养因子调节神经元细胞的生存和突触可塑性。酪氨酸激酶。可使用本领

[0260]

	WO9325684 P34130/NTF4_人神经营养因子-4 (SEQ ID NO:256)	域已知的 Trk 酪氨酸激酶活化测定法来测定神经营养因子活性，所述测定法例如 Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 13 日；98(6): 3555-3560。神经系统病症、癌症
	血小板衍生生长因子 A 链 GeneSeq 登录号 R38918 美国专利号 5,219,739 P04085/PDGFA_人血小板衍生生长因子亚单位 A (长同种型) (SEQ ID NO:257)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 W00045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。造血病症和免疫病症。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症
[0261]	血小板衍生生长因子 B 链 GeneSeq 登录号 R38919 美国专利号 5,219,739 P01127/PDGFB_人血小板衍生生长因子亚单位 B (同种型 1) (SEQ ID NO:258)	血管内皮生长因子 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 W00045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。造血病症和免疫病症。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症
	基质细胞衍生因子-1 α GeneSeq 登录号 Y39995 WO9948528 P48061-2/SDF1_人基质细胞衍生因子 1 的同种型 α (同种型 α) (SEQ ID NO:259)	使用 NR6R-3T3 细胞的基质细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266) 造血病症、免疫病症、癌症
	基质细胞衍生因子-1 β GeneSeq 登录号 R75420 CA2117953 P48061/SDF1_人基质细胞衍生因子 1	使用 NR6R-3T3 细胞的基质细胞生长因子增殖测定法(Rizzino 1988 Cancer Res.48: 4266) 造血病症、免疫病症、癌症

	(同种型 β) (SEQ ID NO:260)	
	Tarc GeneSeq 登录号 W14917 WO9711969 Q92583/CCL17_人 C-C 基序趋化因子 17 (SEQ ID NO:261)	对 T 淋巴细胞具有趋化性。可能在 T-细胞发育中起作用。被认为与 CCR8 和 CCR4 结合 趋化性白细胞迁移测定法是本领域已知的，例如： J. Immunol.Methods 33 ((1980)) 抗炎作用。免疫病症、癌症
	催乳素 GeneSeq 登录号 R78691 WO9521625 P01236/PRL_人催乳素 (SEQ ID NO:262)	催乳素参与免疫细胞增殖和细胞凋亡。催乳素对免疫线圈增殖和细胞凋亡抑制的作用可通过本领域熟知的方法测定，所述方法例如 Buckley, AR 和 Buckley DJ，Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 522-33，以及其中的文献。生殖系统病症、癌症。
[0262]	催乳素 2 GeneSeq 登录号 Y31764 美国专利号 5,955,346	催乳素参与免疫细胞增殖和细胞凋亡。催乳素对免疫线圈增殖和细胞凋亡抑制的作用可通过本领域熟知的方法测定，所述方法例如 Buckley, AR 和 Buckley DJ，Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 522-33，以及其中的文献。生殖系统病症、癌症。
	促卵泡激素 α 亚单位 GeneSeq 登录号 Y54160 EP974359 P01215/GLHA_人糖蛋白激素 α 链 (SEQ ID NO:263)	FSH 刺激从卵泡期妇女分离的细胞分泌白介素-1 FSH 活性可使用本领域已知的测定法测定； J Gend Specif Med 1999 年 11 月至 12 月； 2(6): 30-4； Mol Cell Endocrinol.1997 年 11 月 15 日； 134(2): 109-18。生殖系统病症、癌症。
	促卵泡激素 β 亚单位 GeneSeq 登录号 Y54161 EP974359 P01225/FSHB_人促卵泡素亚单位 β	FSH 刺激从卵泡期妇女分离的细胞分泌白介素-1 FSH 活性可使用本领域已知的测定法测定； J Gend Specif Med 1999 年 11 月至 12 月； 2(6): 30-4； Mol Cell Endocrinol.1997 年 11 月 15 日； 134(2): 109-18。生殖系统病症、癌症。

[0263]

(SEQ ID NO:264)	
P 物质(速激肽) GeneSeq 登录号 B23027 WO0054053 (SEQ ID NO:385)	P 物质与免疫调节相关联。P 物质对免疫调节和骨髓、细胞增殖的作用可通过本领域熟知的方法测定，所述方法例如: Lai 等人，Proc Natl Acad Sci USA 2001 年 3 月 27 日，98(7): 3970-5; Jallat-Daloz 等人，Allergy Asthma Proc 2001 年 1 月至 2 月，22(1): 17- 23; Kahler 等人，Exp Lung Res 2001 年 1 月至 2 月，27(1): 25-46; 以及 Adamus MA 和 Dabrowski ZJ.，J Cell Biochem 2001，81(3) 499-506 。糖尿病、高血压、癌症
催产素(垂体后叶激素运载蛋白 I) GeneSeq 登录号 B24085 和 B24086 WO0053755 P01178/NEU1_人催产素-垂体后叶激素运载蛋白 1 (SEQ ID NO:265)	催产素参与诱导前列腺素(E2)释放以及由平滑肌细胞释放的钙量增加。催产素和前列腺素 E(2)释放以及催产素(Ca2+)增加可通过本领域熟知的方法测定，所述方法例如 Pavan 等人，AM J Obset Gynecol 2000 年 7 月，183(1): 76- 82 以及 Holda 等人，Cell Calcium 1996 年 7 月，20(1): 43 51。炎性病症、免疫病症、癌症
加压素(垂体后叶激素运载蛋白 II) GeneSeq 登录号 B24085 和 B24086 WO0053755 P01185/NEU2_人加压素-垂体后叶激素运载蛋白 2-和肽素 (SEQ ID NO:266)	据信加压素对肾脏有直接的抗利尿作用，并且被认为造成外周血管的血管收缩。加压素活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如 Endocr Regul 1996 年 3 月，30(I): 13-17。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-1 GeneSeq 登录号 P60326 EP165654 IL-1 α P01583|IL1A_人白介素-1 α (SEQ ID NO:269)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定

[0264]

IL-1 β P01584|IL1B_人白介素-1 β (SEQ ID NO:267)	: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
成熟 IL-1 GeneSeq 登录号 R14855 EP456332 (其中前体在第 116 至 117 位氨基酸之间裂解的成熟截短形式) (SEQ ID NO:386)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-1 β GeneSeq 登录号 Y08322 WO9922763 P01584|IL1B_人白介素 -1 β (SEQ ID NO:267)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-3 变体 GeneSeq 登录号 P80382、P80383、P80384 和 P80381	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助

[0265]	WO8806161 具有以下序列的野生型 IL-3 的变体: P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:449)	细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
	IL-4 GeneSeq 登录号 P70615 WO8702990 P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
	IL-4 突变蛋白 GeneSeq 登录号 W52151、W52152、W52153、W52154、W52155、W52156、W52157、W52158、W52159、W52160、W52161、W52162、W52163、W52164 和 W52165 WO9747744 具有以下序列的野生型 IL-4 的变体:	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病

	P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	症、免疫病症、癌症
	IL-1 α GeneSeq 登录号 P90108 EP324447 P01583|IL1A_人白介素-1 α (SEQ ID NO:269)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
[0266]	IL-3 变体 GeneSeq 登录号 R38561、R38562、R38563、R38564、R38565、R38566、R38567、R38568、R38569、R38570、R38571 和 R38572 WO9307171 具有以下序列的野生型 IL-3 的变体: P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:449)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人, (1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。炎性病症、免疫病症、癌症
	IL-6 GeneSeq 登录号 R45717 和 R45718 WO9402512 P05231/IL6_人白介素-6	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介

[0267]

(SEQ ID NO:270)	素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。炎性病症、免疫病症、癌症。肥胖症。代谢疾病。糖尿病。
IL-13 GeneSeq 登录号 R48624 WO9404680 P35225/IL13_人白介素-13 (SEQ ID NO:271)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Boutelier 等人，(1995) J. Immunol.Methods 181, 29。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-4 突变蛋白 GeneSeq 登录号 R47182 DE4137333 具有以下序列的野生型 IL-4 的变体： P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-4 突变蛋白 Y124X GeneSeq 登录号 R47183	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知

	DE4137333 具有以下序列的野生型 IL-4 的变体: P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
[0268]	IL-4 突变蛋白 Y124G GeneSeq 登录号 R47184 DE4137333 具有以下序列的野生型 IL-4 的变体: P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
	人白介素-10(前体) GeneSeq 登录号 R41664 WO9317698 P22301/IL10_人白介素-10 (前体形式被加工成截短的成熟形式) (SEQ ID NO:272)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Thompson-Snipes 等人，(1991) J.

	Exp.Med.173, 507-510。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-10 GeneSeq 登录号 R42642 WO9318783-A WO9318783-A 的 SEQ ID NO:3 (成熟 IL-10) (SEQ ID NO:273)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Thompson-Snipes 等人，(1991) J. Exp.Med.173, 507-510。炎性病症、免疫病症、癌症
[0269] 人白介素-1 β 前体。GeneSeq 登录号 R42447 EP569042 P01584/IL1B_人白介素-1 β (SEQ ID NO:274)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
白介素-1 α GeneSeq 登录号 R45364 EP578278 P01583|IL1A_人白介素-1 α (SEQ ID NO:269)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and*

	Interferens: A Practical Approach，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-3 变体 GeneSeq 登录号 R22814 JP04063595 具有以下序列的野生型 IL-3 的变体: P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:449)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-1i 片段 GeneSeq 登录号 R35484 和 R35485 EP541920	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; 以及 Orencole & Dinarclio (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-1 抑制剂(IL-li) GeneSeq 登录号 R35486 和 R35484 EPS541920	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定

[0270]

		: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarclio (1989)，炎性病症、免疫病症、癌症
	ICE 22 kD 亚单位。GeneSeq 登录号 R33780 EP533350 EP533350 的 SEQ ID NO:16 (SEQ ID NO:450)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
[0271]	ICE 20 kD 亚单位。GeneSeq 登录号 R33781 EP533350 EP533350 的 SEQ ID NO:17 (SEQ ID NO:451)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
	ICE 10 kD 亚单位 GeneSeq 登录号 R33782 EP533350 EP533350 的 SEQ ID NO:18 (SEQ ID NO:452)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and*

	Interferens: A Practical Approach，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-10(前体) GeneSeq 登录号 R41664 WO9317698 P22301/IL10_人白介素-10 (前体形式被加工成截短的成熟形式) (SEQ ID NO:272)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Thompson-Snipes 等人，(1991) J. Exp.Med.173, 507-510。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-10 GeneSeq 登录号 R42642 WO9318783 WO9318783-A 的 SEQ ID NO:3 (成熟 IL-10) (SEQ ID NO:273)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Thompson-Snipes 等人，(1991) J. Exp.Med.173, 507-510。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-1β 前体 GeneSeq 登录号 R42447 EP569042 P01584/IL1B_人白介素-1β	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介

[0272]

[0273]

(SEQ ID NO:274)	素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-6 GeneSeq 登录号 R49041 WO9403492 P05231/IL6_人白介素-6 (SEQ ID NO:270)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。炎性病症、免疫病症、癌症
突变型白介素 6 S176R GeneSeq 登录号 R54990 WO9411402 具有以下序列的野生型 IL-6 的 S176R 变体： P05231/IL6_人白介素-6 (SEQ ID NO:270)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。炎性病症、免疫病症、癌症
白介素 6 GeneSeq 登录号 R55256 JP06145063	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助

[0274]

P05231/IL6_人白介素-6 (SEQ ID NO:270)	细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。炎性病症、免疫病症、癌症
白介素 8 (IL-8)受体 GeneSeq 登录号 R53932 JP06100595 基因库：AAA59159.1 (SEQ ID NO:275)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。可溶性 IL-8 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-7 GeneSeq 登录号 R59919 美国专利号 5,328,988 P13232/IL7_人白介素-7 (同种型 1) (SEQ ID NO:276)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Park 等人，(1990) J. Exp.Med.171, 1073-79。炎性病症、免疫病症、癌症

	含有 IL-3 的融合蛋白。GeneSeq 登录号 R79342 和 R79344 WO9521254 具有以下序列的野生型 IL-3 的融合体: P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:449)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
[0275]	IL-3 突变型蛋白质 GeneSeq 登录号 R79254、R79255、R79256、R79257、R79258、R79259、R79260、R79261、R79262、R79263、R79264、R79265、R79266、R79267、R79268、R79269、R79270、R79271、R79272、R79273、R79274、R79275、R79276、R79277、R79278、R79279、R79280、R79281、R79282、R79283、R79284 和 R79285 ZA9402636 具有以下序列的野生型 IL-3 的变体: P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:449)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; 以及 Giri 等人，(1994) EMBO J. 13 2822-2830。炎性病症、免疫病症、癌症
	IL-12 p40 亚单位。GeneSeq 登录号 R63018 AU9466072 P2946/|IL12B_人白介素	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

-12 亚单位 β (SEQ ID NO:277)	的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
AGF GeneSeq 登录号 R64240 WO9429344 Q8NI99/ANGL6_人促血管生成素相关蛋白 6 (SEQ ID NO:278)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-12 40 kD 亚单位 GeneSeq 登录号 R79187 WO9519786 P2946/|IL12B_人白介素-12 亚单位 β (SEQ ID NO:277)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。炎性病症、免疫病症、癌症
来自克隆 P1 的人白介素-15 受体 GeneSeq 登录号 R90843 WO9530695 Q13261|I15RA_人白介素-15 受体亚单位 α	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介

[0276]

[0277]

(同种型 1) (SEQ ID NO:453)	素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Giri 等人，(1994) EMBO J. 13 2822-2830。可溶性 IL-8 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。肥胖症。代谢疾病。糖尿病。增强白介素 15 的分泌和稳定性
人白介素-7 GeneSeq 登录号 R92796 WO9604306 P13232/IL7_人白介素-7 (同种型 1) (SEQ ID NO:276)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Park 等人，(1990) J. Exp.Med.171, 1073-79。炎性病症、免疫病症、癌症
白介素-9 GeneSeq 登录号 R92797 WO9604306 P15248/IL9_人白介素-9 (SEQ ID NO:279)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。炎性病症、免疫病症、癌症
白介素-3 GeneSeq 登录号 R92801 WO9604306	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助

[0278]	P08700|IL3_人白介素-3 (SEQ ID NO:280)	细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
	人白介素-5 GeneSeq 登录号 R92802 WO9604306 P05113/IL5_人白介素-5 (SEQ ID NO:281)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。炎性病症、免疫病症、癌症
	重组白介素-16 GeneSeq 登录号 W33373 DE19617202 Q14005/IL16_人前白介素-16 (同种型 1) (SEQ ID NO:282)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lim 等人，(1996) J. Immunol.156, 2566-70。炎性病症、免疫病症、癌症
	人 IL-16 蛋白 GeneSeq 登录号 W33234	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知

[0279]

DE19617202 Q14005/IL16_人前白介素-16 (同种型 1) (SEQ ID NO:282)	的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lim 等人，(1996) J. Immunol.156, 2566-70。炎性病症、免疫病症、癌症
Thrl 17 人白介素 9 GeneSeq 登录号 W27521 WO9708321 P15248|IL9_人白介素-9 (SEQ ID NO:387)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
Metl 17 人白介素 9 GeneSeq 登录号 W27522 WO9708321 (SEQ ID NO:388)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。炎性病症、免疫病症、癌症
人细胞内 IL-1 受体拮抗剂。GeneSeq 登录号 W77158	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知

	EP864585(例如，该公布的 SEQ ID NO:12 至 19、或 22 至 25)。	的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
[0280]	人白介素-18 蛋白(IL-18) GeneSeq 登录号 W77158 EP864585 Q14116/IL18_人白介素-18 (同种型 1) (SEQ ID NO:283)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 USHIO 等人，(1996) J. Immunol.156, 4274-79。炎性病症、免疫病症、癌症
	人白介素-18 GeneSeq 登录号 W77077 EP861663 Q14116/IL18_人白介素-18 (同种型 1) (SEQ ID NO:283)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 USHIO 等人，(1996) J.

	Immunol.156, 4274-79。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素 18 衍生物 GeneSeq 登录号 W77083、W77084、W77085、W77086、W77087、W77088 和 W77089 EP861663 野生型 IL18 的变体其按下列提供: Q14116/IL18_人白介素-18 (同种型 1) (SEQ ID NO:283)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; 以及 Ushio 等人, (1996) J. Immunol, 156, 4274-79。炎性病症、免疫病症、癌症
[0281] 白介素-9 (IL-9)成熟蛋白质(Thr117 型式)。GeneSeq 登录号 W68158 WO9827997 WO9827997 的图 2 (SEQ ID NO:389)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页; 以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-9 成熟蛋白质变体 (Met117 型式) GeneSeq 登录号 W68157 WO9827997 WO9827997 的图 3 (SEQ ID NO:390)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，

		Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。炎性病症、免疫病症、癌症
	人IL-9受体蛋白质变体#3。GeneSeq 登录号 W64058 WO9824904 野生型 IL-9R 按下列提供： Q01113/IL9R_人白介素-9受体 (同种型 1) (SEQ ID NO:303)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。炎性病症、免疫病症、癌症
[0282]	人IL-9受体蛋白质变体片段 GeneSeq 登录号 W64060 WO9824904 野生型 IL-9R 按下列提供： Q01113/IL9R_人白介素-9受体 (同种型 1) (SEQ ID NO:303)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。可溶性 IL-9 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人IL-9受体蛋白质变体#3。GeneSeq 登录号 W64061 WO9824904 野生型 IL-9R 按下列提供： Q01113/IL9R_人白介素-9	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定

[0283]

受体 (同种型 1) (SEQ ID NO:303)	: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。可溶性 IL-9 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 p40 蛋白质 GeneSeq 登录号 W51311 WO9817689 P2946/|IL12B_人白介素-12 亚单位 β (SEQ ID NO:277)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-12 p35 蛋白质 GeneSeq 登录号 W51312 WO9817689 P29459/IL12A_人白介素-12 亚单位 α (SEQ ID NO:284)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。炎性病症、免疫病症、癌症
具有 IL-16 活性的人蛋白质 GeneSeq 登录号 W63753 DE19649233-	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

		的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lim 等人，(1996) J. Immunol.156, 2566-70。炎性病症、免疫病症、癌症
[0284]	具有 IL-16 活性的人蛋白质 GeneSeq 登录号 W59425 DE19649233-	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lim 等人，(1996) J. Immunol.156, 2566-70。炎性病症、免疫病症、癌症
	人白介素-15 GeneSeq 登录号 W53878 美国专利号 5,747,024 P40933/IL15_人白介素-15 (同种型 IL15-S48AA) (SEQ ID NO:285)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Giri 等人，(1994) EMBO J. 13 2822-2830。炎性病症、免疫病症、癌症。肥胖症。代谢疾病。糖尿病。
	人野生型白介素-4 (hIL-4) 蛋白质 GeneSeq 登录号 W52149 WO9747744	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助

	P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:286)	细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
[0285]	白介素-4 突变蛋白 GeneSeq 登录号 W52150、W52151、W52153、W52154、W52155、W52156、W52157、W52158、W52159、W52160、W52161、W52162、W52163、W52164、W52165、W52166 和 W52167 WO9747744 具有以下序列的野生型 IL-4 的变体： P05112/IL4_人白介素-4 (同种型 1) (SEQ ID NO:268)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。炎性病症、免疫病症、癌症
	人白介素 1δ GeneSeq 登录号 Y28408 WO9935268 WO9935268 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:287)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and*

[0286]

	Interferens: A Practical Approach，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-1 受体拮抗剂 β GeneSeq 登录号 Y24395 WO9935268	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
人 EDIRF II 蛋白质序列 GeneSeq 登录号 Y22199 WO9932632 WO9932632 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:391)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人 EDIRF I 蛋白质序列 GeneSeq 登录号 Y22197 WO9932632 WO9932632 的 SEQ ID NO:2	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介

[0287]

(SEQ ID NO:392)	素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人 IL-1RD10 蛋白质序列 GeneSeq 登录号 Y14131 WO9919480 WO9919480 的 SEQ ID NO:20	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。可溶性 IL-1RD10 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 IL-1RD9 GeneSeq 登录号 Y14122 WO9919480 WO9919480 的 SEQ ID NO:6、8、10	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。可溶性 IL-1RD10 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 DNAX 白介素-40 GeneSeq 登录号 Y09196 WO9919491	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细

[0288]

WO9919491 的 SEQ ID NO: 2 或 4 (SEQ ID NO:454)	胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
(DIL-40)替代序列 GeneSeq 登录号 Y09197 WO9919491 WO9919491 的 SEQ ID NO: 4 (SEQ ID NO:455)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-11 GeneSeq 登录号 R50176 WO9405318 P2080/|IL11_人白介素-11 (同种型 1) (SEQ ID NO:288)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lu 等人, (1994) J immunol.Methods 173, 19。炎性病症、免疫病症、癌症
人脂肪生成抑制因子 GeneSeq 登录号 R43260 EP566410 (也称为 IL-11)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

[0289]

P2080/|IL11_人白介素-11 (同种型 1) (SEQ ID NO:288)	的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-11 GeneSeq 登录号 W02202 JP08127539 P2080/|IL11_人白介素-11 (同种型 1) (SEQ ID NO:288)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lu 等人，(1994) J immunol.Methods 173, 19。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-14 GeneSeq 登录号 R55800 WO9416074 P40222/TXLNA_人 α-滑行蛋白 (SEQ ID NO:289)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Ambrus 等人，(1993) PNAS 90, 63330-34。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-17 受体 GeneSeq 登录号 B03807 美国专利号 6,072,033 Q96F46/I17RA_人白介素	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

[0290]

-17 受体 A (SEQ ID NO:290)	的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yao 等人，(1995) J. Immunol.155, 5483-86。可溶性 IL-17 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
IL-17 GeneSeq 登录号 R76573 WO9518826 Q16552/IL17_人白介素 -17A (SEQ ID NO:291)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yao 等人，(1995) J. Immunol.155, 5483-86。炎性病症、免疫病症、癌症
CTLA-8 GeneSeq 登录号 W13651 WO9704097 (也称为 IL-17) Q16552/IL17_人白介素 -17A (SEQ ID NO:291)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-19 GeneSeq 登录号 W37935 WO9808870 Q9UHD0|IL19_人白介素	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细

[0291]

-19 (同种型 1) (SEQ ID NO:292)	胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Gallagher 等人，(2000) Genes Immun.1, 442-50。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-21 (TIF) GeneSeq 登录号 Y92879 WO0024758 Q9HBE4/IL21_人白介素-21 (同种型 1) (SEQ ID NO:293)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Parrish-Novak 等人，(2000) Nature 408, 57-63。炎性病症、免疫病症、癌症
IL-8 受体 GeneSeq 登录号 R33420 WO9306229 IL-8RA P25024/CXCR1_人 C-X-C 趋化因子受体 1 型 (SEQ ID NO:294) IL-8RB P25025/CXCR2_人 C-X-C 趋化因子受体 2 型 (SEQ ID NO:295)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。可溶性 IL-8 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 II 型白介素-1 受体	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬

[0292]	GeneSeq 登录号 R85480 美国专利号 5,464,937 P27930/IL1R2_人白介素-1 受体 2 型 (SEQ ID NO:296)	细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。可溶性 II 型白介素-1 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人白介素-12 受体 GeneSeq 登录号 R69632 EP638644 IL-12 受体 B1 P42701|I12R1_人白介素-12 受体亚单位 β-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:393) IL-12 受体 B2 Q99665|I12R2_人白介素-12 受体亚单位 β-2 (同种型 1) (SEQ ID NO:394)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。可溶性 IL-12 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	白介素 8 受体 B GeneSeq 登录号 R80758 美国专利号 5,440,021 IL-8RB P25025/CXCR2_人 C-X-C 趋化因子受体 2 型 (SEQ ID NO:295)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，

	Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。可溶性 IL-8 受体 B 多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 IL-8 受体蛋白质 hIL8RA GeneSeq 登录号 B09989 JP08103276 IL-8RA P25024/CXCR1_人 C-X-C 趋化因子受体 1 型 (SEQ ID NO:294)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。可溶性 IL-8 受体 A 多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 IL-8 受体蛋白质 hIL8R GeneSeq 登录号 B09990 JP08103276 IL-8RA P25024/CXCR1_人 C-X-C 趋化因子受体 1 型 (SEQ ID NO:294) IL-8RB P25025/CXCR2_人 C-X-C 趋化因子受体 2 型 (SEQ ID NO:295)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。可溶性 IL-8 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
白介素-2 受体相关蛋白 p43 GeneSeq 登录号 R97569 WO9621732- WO9621732 的 SEQ ID	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

[0293]

	NO:2 (SEQ ID NO:395)	的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferons: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Gillis 等人，(1978) J. Immunol.120, 2027。可溶性 IL-2 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
[0294]	人白介素-17 受体 GeneSeq 登录号 W04185 WO9629408 Q96F46/I17RA_人白介素-17 受体 A (SEQ ID NO:290)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yao 等人，(1995) J. Immunol.155, 5483-86。可溶性 IL-17 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人白介素-11 受体 GeneSeq 登录号 R99090 WO9619574 Q14626/I11RA_人白介素-11 受体亚单位 α (SEQ ID NO:297)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Lu 等人，(1994) J immunol.Methods 173, 19。可溶性 IL-11 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人白介素-1 受体辅助蛋白	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬

[0295]

GeneSeq 登录号 W01911 WO9623067 人 IL1R Acp WO9623067 的 SEQ ID NO:3 (SEQ ID NO:396) 可溶性人 IL1R Acp WO9623067 的 SEQ ID NO:9 (SEQ ID NO:397)	细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。炎性病症、免疫病症、癌症
AGF 蛋白质 GeneSeq 登录号 R92749 美国专利号 5,488,032 Q8NI99/ANGL6_人促血管生成素相关蛋白 6 (SEQ ID NO:278)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。炎性病症、免疫病症、癌症
人白介素-1 3 型受体 GeneSeq 登录号 R91064 W09607739 WO9607739 的 SEQ ID NO:2 和 4 (分别为 SEQ ID NO:398 和 SEQ ID NO:399)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20。可溶性 IL-3 型受体多

	肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-13 β 受体 GeneSeq 登录号 W24972 WO9720926 来自 WO9720926 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:400)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Boutelier 等人，(1995) J. Immunol.Methods 181, 29。可溶性 IL-13 β 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-13 α 受体 GeneSeq 登录号 W24973 WO9720926 IL-13RA1 P78552/I13R1_人白介素-13 受体亚单位 α-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:298) IL-13RA2 Q14627/I13R2_人白介素-13 受体亚单位 α-2 (SEQ ID NO:299)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Boutelier 等人，(1995) J. Immunol.Methods 181, 29。可溶性 IL-13 α 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-4 受体 GeneSeq 登录号 W13499 美国专利号 5,599,905 P24394/IL4RA_人白介素	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞

[0296]

[0297]

-4 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:300)	的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Siegel & Mostowski (1990) J Immunol Methods 132, 287-295。可溶性 IL-4 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 β-2 受体 GeneSeq 登录号 W12771 EP759466 Q9966/|I12R2_人白介素-12 受体亚单位 β-2 (同种型 1) (SEQ ID NO:301)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。可溶性 IL-12 β-2 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-12 β-1 受体。 GeneSeq 登录号 W12772 EP759466 P4270/|I12R1_人白介素-12 受体亚单位 β-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:302)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Hori 等人，(1987) Blood 70, 1069-1078。可溶性 IL-12 β-1 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。

[0298]	人 IL-9 受体蛋白质 GeneSeq 登录号 W64055、W64056 和 W64057 WO9824904 Q01113/IL9R_人白介素-9 受体 (同种型 1) (SEQ ID NO:303)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yang 等人，(1989) Blood 74, 1880-84。可溶性 IL-9 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	IL-10 受体 GeneSeq 登录号 W41804 美国专利号 5,716,804 IL-10RA Q13651/I10R1_人白介素-10 受体亚单位 α (SEQ ID NO:304) IL-10RB Q0833/|I10R2_人白介素-10 受体亚单位 β (SEQ ID NO:305)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Thompson-Snipes 等人，(1991) J. Exp.Med.173, 507-510.可溶性 IL-10 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人 IL-6 受体 GeneSeq 登录号 Y30938 JP11196867 P08887/IL6RA_人白介素-6 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:306)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press,

	Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。可溶性 IL-6 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
Il-17 受体 GeneSeq 登录号 Y97181 美国专利号 6,096,305 Q96F46/I17RA_人白介素-17 受体 A (SEQ ID NO:290)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yao 等人，(1995) J. Immunol.155, 5483-86。可溶性 IL-17 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
Il-17 受体 GeneSeq 登录号 Y97131 美国专利号 6,100,235 Q96F46/I17RA_人白介素-17 受体 A (SEQ ID NO:290)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Yao 等人，(1995) J. Immunol.155, 5483-86。可溶性 IL-17 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人白介素-3 受体 GeneSeq 登录号 R25300 EP509826 P26951/IL3RA_人白介素-3 受体亚单位 α	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介

[0299]

	(同种型 1) (SEQ ID NO:307)	素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。可溶性 IL-3 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
[0300]	人 GM-CSF 受体 GeneSeq 登录号 R10919 WO9102063 GM-CSF 受体 A P15509/CSF2R_人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:308) GM-CSF 受体 B P32927/IL3RB_人细胞因子受体共同亚单位 β (同种型 1) (SEQ ID NO:309)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。可溶性 GM-CSF 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
	人 IL-5 受体 α 链 GeneSeq 登录号 R25064 EP492214 Q01344/IL5RA_人白介素-5 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:310)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定: Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140

	323-334。可溶性 IL-5 受体 α 多肽可能可用于抑制白介素活性。
Il-5 受体 GeneSeq 登录号 W82842 WO9847923 Q01344/IL5RA_人白介素-5 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:310)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；Kitamura 等人，(1989) J Cell Physiol.140 323-334。可溶性 IL-5 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
[0301] Il-6 受体 GeneSeq 登录号 R37215 JP05091892 P08887/IL6RA_人白介素-6 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:306)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*，Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Aarden 等人，(1987) Eur.J. Immunol 17, 1411-16。可溶性 IL-6 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
人 B 细胞刺激因子-2 受体 GeneSeq 登录号 P90525 AU8928720 P08887/IL6RA_人白介素-6 受体亚单位 α (同种型 1)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and*

(SEQ ID NO:306)	*Interferens: A Practical Approach*, Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页。可溶性 B 细胞刺激因子-2 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
IL-7 受体克隆 GeneSeq 登录号 R08330 EP403114 P1687/|IL7RA_人白介素-7 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:311)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*, Clemens 等人编辑，IRL Press, Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Park 等人，(1990) J. Exp.Med.171, 1073-79.可溶性 IL-7 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。
EPO 受体; EPOR GeneSeq 登录号 R06512 WO9008822 P19235/EPOR_人促红细胞生成素受体 (同种型 EPOR-F) (SEQ ID NO:312)	EPO 受体参与有核红细胞的增殖与分化。EPO 受体活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如 J Biol Chem 2001 年 3 月 23 日，276(12): 8995-9002；JAK2 蛋白质酪氨酸激酶活性：Blood 1994 年 9 月 1 日，84(5): 1501-7 以及 Mol Cell Biol.1994 年 10 月，14(10): 6506-14。炎性病症、免疫病症、癌症、有核红细胞增殖与分化
IL-15 受体 GeneSeq 登录号 R90843 WO9530695 Q1326/|I15RA_人白介素-15 受体亚单位 α (同种型 1) (SEQ ID NO:313)	白介素是由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞合成的一组多功能细胞因子。已知的功能包括刺激免疫细胞(例如，T 辅助细胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞)的增殖、嗜中性粒细胞和 T 淋巴细胞的趋化性和/或干扰素的抑制作用。白介素活性可使用本领域已知的测定法测定：Matthews 等人，载于 *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*, Clemens 等人编辑，IRL Press,

[0302]

	Washington, D.C. 1987，第 221-225 页；以及 Giri 等人，(1994) EMBO J. 13 2822-2830。可溶性 IL-15 受体多肽可能可用于抑制白介素活性。肥胖症。代谢疾病。糖尿病。增强白介素 15 的分泌和稳定性
CD137；4-1BB 受体蛋白质 GeneSeq 登录号 R70977 WO9507984 Q07011/TNR9_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 9 (SEQ ID NO:314)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 4-1BB 受体多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
[0303] BCMA GeneSeq 登录号 Y71979 WO0068378 Q02223/TNR17_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 17 (同种型 1) (SEQ ID NO:315)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 BCMA 受体多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
CD27 GeneSeq 登录号 R20814 WO9201049 P26842/CD27_人 CD27 抗原 (SEQ ID NO:316)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J.

		Immunol.Methods。可溶性 CD27 多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
[0304]	CD30 GeneSeq 登录号 R35478 DE4200043 P28908/TNR8_人肿瘤坏死因子受体 超家族成员 8 (同种型 1) (SEQ ID NO:317)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 CD30 多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
	CD40 GeneSeq 登录号 Y33499 WO9945944 P25942/TNR5_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 5 (同种型 1) (SEQ ID NO:318)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 CD40 多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
	EDAR 基因库登录号 AAD50077 Q9UNE0|EDAR_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 EDAR (同种型 1) (SEQ ID NO:319)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。免疫病症、淋巴瘤、X 连锁少汗性外胚层发育不良

[0305]

OX40; ACT-4 GeneSeq 登录号 R74737 WO9512673 P43489/TNR4_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (SEQ ID NO:320)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。免疫病症、淋巴瘤、T 细胞病症
TACI GeneSeq 登录号 W75783 WO9839361 O14836/TR13B_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 13B (同种型 1) (SEQ ID NO:321)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 TACI 受体多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
TNF-R GeneSeq 登录号 R10986 AU9058976 P19438/TNR1A_人肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (同种型 1) (SEQ ID NO:322)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 TNF-R 受体多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
TNF-RII; TNF p75 受体; 死亡受体 GeneSeq 登录号 R11141 EP418014	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测

	P20333/TNR1B_人肿瘤坏死因子受体超家族成员1B (同种型 1) (SEQ ID NO:323)	定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 TNFR-II 受体多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
	hAPO-4；TROY GeneSeq 登录号 W93581 WO9911791 Q9NS68/TNR19_人肿瘤坏死因子受体超家族成员19 (同种型 1) (SEQ ID NO:324)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。免疫病症、癌症
[0306]	TNF-α 前体 GeneSeq 登录号 P60074 EP205038	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
	人 TNF-α GeneSeq 登录号 R62463 EP619372 P01375/TNFA_人肿瘤坏死因子 (SEQ ID NO:325)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症

[0307]

人 TNF-α GeneSeq 登录号 R42679 EP563714 P01375/TNFA_人肿瘤坏死因子 (SEQ ID NO:325)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
人 TNF-β (LT-α) GeneSeq 登录号 B37799 WO0064479 P01374/TNFB_人淋巴毒素-α (SEQ ID NO:326)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
LT-α GeneSeq 登录号 P70107 EP250000 P01374/TNFB_人淋巴毒素-α (SEQ ID NO:326)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
LT-β GeneSeq 登录号 R56869 WO9413808 Q06643/TNFC_人淋巴毒素-β (同种型 1) (SEQ ID NO:327)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J.

	Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
OPGL GeneSeq 登录号 W83195 WO9846751 O14788/TNF11_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 11 (同种型 1) (SEQ ID NO:328)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症、骨量损失
FasL GeneSeq 登录号 W98071 WO9903999 P48023/TNFL6_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 6 (同种型 1) (SEQ ID NO:329)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
FasL GeneSeq 登录号 W95041 WO9903998 P48023/TNFL6_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 6 (同种型 1) (SEQ ID NO:329)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
CD27L GeneSeq 登录号 R50121 WO9405691 P32970/CD70_人 CD70 抗原 (同种型 1)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science,

[0308]

	(SEQ ID NO:330)	285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
[0309]	CD30 配体 GeneSeq 登录号 R45007 WO9324135 P32971/TNFL8_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 8 (SEQ ID NO:331)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
	CD40L GeneSeq 登录号 R85486 WO9529935 P29965/CD40L_人 CD40 配体 (SEQ ID NO:332)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
	4-1BB 配体 GeneSeq 登录号 W26657 美国专利号 5,674,704 P41273/TNFL9_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 9 (SEQ ID NO:333)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6; Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
	FAS 配体抑制蛋白(DcR3) GeneSeq 登录号 B19335 WO0058465	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活

[0310]

O95407/TNF6B_人肿瘤坏死因子受体超家族成员6B (SEQ ID NO:334)	性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。可溶性 DcR3 多肽可能可用于抑制细胞凋亡、活化 NF-kB 以及/或者共刺激免疫细胞(诸如 B 细胞和 T 细胞)。
OX40L GeneSeq 登录号 R79903 WO9521915 P23510/TNFL4_人肿瘤坏死因子配体超家族成员 4 (同种型 1) (SEQ ID NO:335)	与细胞凋亡、NF-kB 活化以及免疫细胞(诸如 T 细胞和 B 细胞)共刺激相关联的活性。细胞凋亡活性、NF-kB 活化以及 B 和 T 细胞共刺激可使用本领域已知的测定法测定：Moore 等人，1999, Science, 285(5425): 260-3；Song HY 等人，1997 Proc Natl Acad Sci USA 94(18): 9792- 6；Epsevik 和 Nissen-Meyer，1986, J. Immunol.Methods。炎性病症、免疫病症、癌症
蛋白酶抑制剂肽 GeneSeq 登录号 R12435、R12436、R12437、R12438、R12439、R12440 和 R1244 WO9106561	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
逆转录病毒蛋白酶抑制剂 GeneSeq 登录号 R06660、R06661、R06662、R06663、R06664、R06665、R06666、R06667、R06668、R06669、R06670、R06671、R06672、R06673、R06674、R06675 和 R06676 EP387231	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
HIV 蛋白酶抑制肽	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白

[0311]	GeneSeq 登录号 R59293、R59294、R59295、R59296、R59297、R59298、R59299、R592300、R59301、R59302、R59301、R59302、R59303、R59304、R59305、R59306、R59307、R59308、R59309、R59310、R59311、R59312、R59313、R59314、R59315、R59316、R59317 R59318、R59319、R59320、R59321、R59322、R59323、R59324、R59325、R59326、R59327、R59328、R59329、R59330、R59331、R59332、R59333、R59334、R59335、R59336、R59337、R59338、R59339、R59340、R59341、R59342、R59343、R59344、R59345、R59346、R59347、R59348、R59349 和 R59350 WO9301828	酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
	HIV-1 蛋白酶抑制剂 GeneSeq 登录号 R86326、R86327、R86328、R86329、R86330、R86331、R86332、R86333、R86334、R86335、R86336、R86337、R86338、R86339、R86340、R86341、R86342、R86343、R86344、R86345、R86346、R86347、R86348、R86349、R86350、R86351、R86352、R86353、R86354、R86355、R86356、R86357、R86358、R86359、R86360、R86361、R86362	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染

、R86363、R86364、R86365、R86366、R86367、R86368、R86369、R86370 和 R86371 DE4412174	
HIV 抑制剂肽 GeneSeq 登录号 Y89687 WO9959615	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
HIV 抑制剂肽 GeneSeq 登录号 Y31955 WO9948513	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
HIV 抑制剂肽 Science 291, 884 (2001); 2001 年 1 月 12 日在线发表; 10.1126/science.1 057453	抑制 HIV 的功能/结合并抑制 HIV 蛋白酶活性的肽是本领域已知的：HIV 蛋白酶测定法：EP0387231。技术人员可修改该测定法，以便使用所公开的任一种蛋白酶抑制剂多肽来寻求抑制。HIV、炎性病症、免疫病症、癌症、病毒感染
人单核细胞趋化因子 hMCP-3 GeneSeq 登录号 R73915 WO9509232 P80098/CCL7_人 C-C 基序趋化因子 7 (SEQ ID NO:336)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana

[0312]

	Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，尤其可用于治疗细菌性和/或病毒性脑膜炎
人单核细胞趋化因子 hMCP-1 GeneSeq 登录号 R73914 WO9509232 P13500/CCL2_人 C-C 基序趋化因子 2 (SEQ ID NO:337)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，尤其可用于治疗细菌性和/或病毒性脑膜炎
人 gro-β 趋化因子 GeneSeq 登录号 R66699 和 W17671 WO9429341 P19875/CXCL2_人 C-X-C 基序趋化因子 2 (SEQ ID NO:338)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症、血液相关病症、干细胞移植、癌症
人 gro-γ 趋化因子 GeneSeq 登录号 R66700 和 W17672 WO9429341	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成

[0313]

	P19876/CXCL3_人 C-X-C 基序趋化因子 3 (SEQ ID NO:339)	员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症、血液相关病症、干细胞移植、癌症
[0314]	人 gro-α 趋化因子 GeneSeq 登录号 R66698 和 W18024 WO9429341 P09341/GROA_人生长调节 α 蛋白 (SEQ ID NO:340)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症、血液相关病症、干细胞移植、癌症
	人嗜酸性粒细胞表达的趋化因子(EEC) GeneSeq 登录号 W05186 WO9632481 WO9632481 的 SEQ ID NO:2	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作

	(SEQ ID NO:401)	用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，尤其是治疗嗜酸粒细胞增多症、炎症、过敏、哮喘、白血病和淋巴瘤
[0315]	趋化因子样全长成熟蛋白 PF4-414 GeneSeq 登录号 R92318 和 R99809 WO9613587 WO9613587 的图 3C (SEQ ID NO:402)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制
	趋化因子样蛋白 IL-8M3 GeneSeq 登录号 R99812 WO9613587	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

		Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制
[0316]	人白介素-8 (IL-8) GeneSeq 登录号 R99814 WO9613587 P10145/IL8_人白介素-8 (同种型 1) (SEQ ID NO:341)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制
	趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M1 GeneSeq 登录号 R99815 和 R99803 WO9613587 WO9613587 的图 4B (SEQ ID NO:403)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血

	液相关病症，尤其是骨髓抑制
趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M8 GeneSeq 登录号 R99816 和 R99805 WO9613587 WO9613587 的图 4C (SEQ ID NO:404)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制
[0317] 趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M8 GeneSeq 登录号 R99817 和 R99806 WO9613587 WO9613587 的图 4C (SEQ ID NO:404)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制。
趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M8 GeneSeq 登录号 R99818 和 R99804	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成

	WO9613587 WO9613587 的图 4C (SEQ ID NO:404)	员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制。
[0318]	趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M8 GeneSeq 登录号 R99819 和 R99807 WO9613587 WO9613587 的图 4C (SEQ ID NO:404)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制。
	趋化因子样全长成熟蛋白 IL-8M8 GeneSeq 登录号 R99822 和 R9807 WO9613587 WO9613587 的图 4C (SEQ ID NO:404)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这

		些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和血液相关病症，尤其是骨髓抑制。
[0319]	人胎儿脾脏表达的趋化因子，FSEC GeneSeq 登录号 R98499 WO9622374 WO9622374 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:405)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症
	肝脏表达的趋化因子-1 (LVEC-1) GeneSeq 登录号 R95689 WO9616979 WO9616979 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:406)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。肝脏炎症

[0320]	肝脏表达的趋化因子-2 (LVEC-2) GeneSeq登录号 R95690 WO9616979 WO9616979 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:407)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过40种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约17种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第138卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells和C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。肝脏炎症
	垂体表达的趋化因子 (PGEC) GeneSeq登录号 R95691 WO9616979 WO9616979 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:408)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过40种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约17种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第138卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells和C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎症，尤其是肝脏炎症
	腺样体表达的趋化因子 (ADEC) GeneSeq登录号 R97664 WO9617868 WO9617868 的 SEQ ID NO:2	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜G-蛋白偶联受体家族而发挥作

	(SEQ ID NO:409)	用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎症、血管新生、肿瘤发生、肌骨骼病症
[0321]	人趋化因子 CC-2 GeneSeq 登录号 W38170 WO9741230 Q16663/CCL15_人 C-C 基序趋化因子 15 (SEQ ID NO:342)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，细胞迁移、增殖和分化病症
	人趋化因子 HCC-1 GeneSeq 登录号 W38171 WO9741230 Q16627/CCL14_人 C-C 基序趋化因子 14 (SEQ ID NO:343)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T.

	N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，细胞迁移、增殖和分化病症
人趋化因子 CC-3 GeneSeq 登录号 W38172 WO9741230 Q16627/CCL14_人 C-C 基序趋化因子 14 (SEQ ID NO:343)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，细胞迁移、增殖和分化
指定为 PTEC 的新型 β 趋化因子 GeneSeq 登录号 W27271 WO9739126 WO9739126 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:410)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、癌症
人 CX3C 111 氨基酸趋化因子 GeneSeq 登录号 W23344 WO9727299	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成

[0322]

	WO9727299 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:411)	员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性疾病，异常增殖、再生、退化和萎缩
[0323]	人 CCF18 趋化因子 GeneSeq 登录号 W25942 WO9721812 WO9721812 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:412)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。异常生理病症和发育病症，也可用作抗病毒剂
	人 β-趋化因子 H1305 (MCP-2) GeneSeq 登录号 W26655 WO9725427 P80075/CCL8_人 C-C 基序趋化因子 8 (SEQ ID NO:344)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17

		种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。趋化性，血液相关病症、病毒感染、HIV、创伤愈合、癌症
[0324]	人嗜酸性细胞 CC 型趋化因子 嗜酸细胞活化趋化因子 GeneSeq 登录号 W14990 WO9712914 P51671/CCL11_人嗜酸细胞活化趋化因子 (SEQ ID NO:245)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性病症和免疫病症
	人胸腺和活化调节细胞因子(TARC) GeneSeq 登录号 W14018 WO9711969 Q92583/CCL17_人 C-C 基序趋化因子 17 (SEQ ID NO:261)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols，编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power Humana

	Press Inc., Totowa, NJ，炎性病症和免疫病症
人趋化因子 β-8 短型 GeneSeq 登录号 W16315 WO9712041 野生型趋化因子 β-8 按下列提供: P55773|CCL23_人 C-C 基序趋化因子 23 (SEQ ID NO:459)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合、免疫病症
小噬细胞衍生趋化因子，MDC GeneSeq 登录号 W20058 WO9640923 O00626/CCL22_人 C-C 基序趋化因子 22 (SEQ ID NO:345)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性疾病、创伤愈合、血管新生
人趋化因子 ZSIG-35 GeneSeq 登录号 W30565 WO9844117	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，

[0325]

[0326]

WO WO9844117 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:413)	包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性疾病和免疫疾病
灵长类 CC 趋化因子 “ILINCK” GeneSeq 登录号 W69990 WO98328658 来自 WO9832858 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:414)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症，异常增殖、再生、生成和萎缩病症
灵长类 CXC 趋化因子 “IBICK” GeneSeq 登录号 W69989 WO9832858 来自 WO9832858 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:415)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症，异常增殖、再生、生成和萎缩病

	症
指定为 SLC 的人 CC-型趋化因子蛋白(二级淋巴趋化因子) GeneSeq 登录号 W69163 WO9831809 O00585/CCL21_人 C-C 基序趋化因子 21 (SEQ ID NO:346)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症和感染性病症，癌症
[0327] 人 CC 趋化因子 ELC 蛋白 GeneSeq 登录号 W62542 WO9826071 Q99731/CCL19_人 C-C 基序趋化因子 19 (SEQ ID NO:249)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和感染性疾病，尤其是疱疹病毒
人 DVic-1 C-C 趋化因子 GeneSeq 登录号 W60649 WO9823750 WO9823750 的 SEQ ID	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

	NO:2 (SEQ ID NO:416)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。异常增殖、再生、退化和萎缩病症，包括癌症
[0328]	人 C-C 趋化因子 DGWCC GeneSeq 登录号 W60650 WO9823750 WO9823750 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:417)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、细胞增殖病症、癌症
	人 STCP-1 GeneSeq 登录号 W62783 WO9824907 O00626/CCL22_人 C-C 基序趋化因子 22 (SEQ ID NO:345)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular

		Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症(尤其是 T 细胞相关病症)、病毒感染和炎症(特别是关节炎症)
[0329]	Exodus 蛋白 GeneSeq 登录号 W61279 WO9821330 P78556/CCL20_人 C-C 基序趋化因子 20 (同种型 1) (SEQ ID NO:248)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症、血管新生、癌症和增殖病症，尤其是骨髓增生性疾病
	人 Chr19kine 蛋白 GeneSeq 登录号 W50887 WO9814581 WO9814581 的 SEQ ID NO:10 (SEQ ID NO:418)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和退化性病

	症
人 T 细胞混合淋巴细胞反应表达的趋化因子 (TMEC) GeneSeq 登录号 W58703 美国专利号 5,780,268 美国专利号 5,780,268 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:460)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症和感染性病症，癌症
[0330] 人 6CKine 蛋白 GeneSeq 登录号 W50885 W09814581 WO9814581 的 SEQ ID NO:8 (SEQ ID NO:419)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和退化性病症
人肝脏和活化调节趋化因子(LARC) GeneSeq 登录号 W57475 WO9817800 P78556/CCL20_人 C-C 基	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

	序趋化因子 20 (同种型 1) (SEQ ID NO:248)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、炎性病症和感染性病症，癌症
[0331]	RANTES 肽 GeneSeq 登录号 W29538 WO9744462 野生型 Rantes 在本文中按 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 提供 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。感染性疾病，尤其是 HIV
	RANTES 8-68 GeneSeq 登录号 W29529 WO9744462 野生型 Rantes 在本文中按 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 提供 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular

[0332]

	Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。感染性疾病，尤其是 HIV
RANTES 9-68 GeneSeq 登录号 W29528 WO9744462 野生型 Rantes 在本文中按 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 提供 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。感染性疾病，尤其是 HIV
人趋化因子蛋白 331D5 GeneSeq 登录号 W59433 WO9811226 WO9811226 的 SEQ ID NO:12 (SEQ ID NO:420)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。异常增殖、再生、退化或萎缩，包括癌症
人趋化因子蛋白 61164	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其

	GeneSeq 登录号 W59430 WO9811226 WO9811226 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:421)	参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。异常增殖、再生、退化或萎缩，包括癌症
[0333]	趋化因子 MCP-4 GeneSeq 登录号 W56690 WO9809171 Q99616/CCL13_人 C-C 基序趋化因子 13 (SEQ ID NO:347)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫疾病、炎性疾病和感染性疾病
	人基质细胞衍生趋化因子，SDF-1 GeneSeq 登录号 W50766 FR2751658 P48061/SDF1_人基质细胞衍生因子 1 (同种型 β)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作

[0334]

(SEQ ID NO:260)	用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。HIV 感染
胸腺表达的趋化因子 (TECK) GeneSeq 登录号 W44397 WO9801557 O15444/CCL25_人 C-C 基序趋化因子 25 (SEQ ID NO:348)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
人趋化因子 MIP-3α GeneSeq 登录号 W44398 WO9801557 P78556/CCL20_人 C-C 基序趋化因子 20 (同种型 1) (SEQ ID NO:248)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana

	Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
人趋化因子 MIP-3β GeneSeq 登录号 W44399 WO9801557 Q99731/CCL19_人 C-C 基序趋化因子 19 (SEQ ID NO:249)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
[0335] 人单核细胞趋化原蛋白 (MCPP)序列 GeneSeq 登录号 W42072 WO9802459 WO9802459 的 SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:456)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、呼吸病症、癌症
巨噬细胞衍生趋化因子 (MDC) GeneSeq 登录号 W40811 和 Y24414 美国专利号 5,688,927/美国专	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，

	利号 5,932,703 O00626/CCL22_人 C-C 基序趋化因子 22 (SEQ ID NO:345)	包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症、癌症
[0336]	巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC-eyfy GeneSeq 登录号 Y24416 美国专利号 5,932,703("eyfy"以 SEQ ID NO: 546 公开) 野生型 MDC 为 5,932,703 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:422)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
	巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC (n + 1) GeneSeq 登录号 Y24413 美国专利号 5,932,703	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已

		知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
[0337]	巨噬细胞衍生趋化因子类似物 MDC- yl GeneSeq 登录号 Y24415 美国专利号 5,932,703	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症
	人 CC 型趋化因子 嗜酸细胞活化趋化因子 3 蛋白序列 GeneSeq 登录号 Y43178 JP11243960 Q9Y258/CCL26_人 C-C 基序趋化因子 26 (SEQ ID NO:349)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。过敏性疾病和 HIV 感染

	人 MCP-3 和人 Muc-1 核心表位(VNT)融合蛋白 GeneSeq 登录号 Y29893 WO9946392 野生型 MCP-3 具有序列: P80098/CCL7_人 C-C 基序趋化因子 7 (SEQ ID NO:336) 野生型 Muc-1 具有序列: P15941|MUC1_人粘蛋白-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:461)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和免疫病症，尤其是 HIV 感染
[0338]	人 IP-10 和人 Muc-1 核心表位(VNT)融合蛋白 GeneSeq 登录号 Y29894 WO9946392 野生型 IP10 具有序列: P02778/CXL10_人 C-X-C 基序趋化因子 10 (SEQ ID NO:242) 野生型 Muc-1 具有序列: P15941|MUC1_人粘蛋白-1 (同种型 1) (SEQ ID NO:461)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和免疫病症，尤其是 HIV 感染
	人 IP-10 和 HIV-1 gp 120 高度可变区融合蛋白	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血

	GeneSeq 登录号 Y29897 W09946392 野生型 IP10 具有序列: P02778/CXL10_人 C-X-C 基序趋化因子 10 (SEQ ID NO:242) 野生型 gp120 具有序列: P03378|32-509 (gp160 的裂解产物) (SEQ ID NO:462)	、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷: Chemokine Protocols.编辑人: A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和免疫病症，尤其是 HIV 感染
[0339]	人乳腺相关趋化因子 (MACK)全长成熟蛋白 GeneSeq 登录号 Y29092 和 Y29093 WO9936540 全长: WO9936540 的 SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:423) 成熟形式: WO9936540 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:424)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程: 涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定: Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷: Chemokine Protocols.编辑人: A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。乳房疾病，包括癌症
	Tim-1 蛋白 GeneSeq 登录号 Y28290 WO9933990 WO9933990 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:350)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程: 涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作

		用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。由刺激引起的炎症，所述刺激诸如心脏病发作和中风、感染、物理创伤、紫外线或电离辐射、烧伤、冻伤或腐蚀性化学物质
[0340]	人 Lkn-1 全长成熟蛋白 GeneSeq 登录号 Y17280、Y17274、Y17281 和 Y17275 WO9928473 和 WO9928472 Q16663/CCL15_人 C-C 基序趋化因子 15 (SEQ ID NO:342)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。HIV 感染和癌症，尤其是白血病
	N-端修饰的趋化因子 met-hSDF-1 α GeneSeq 登录号 Y05818 WO9920759 WO9920759 的 SEQ ID NO:10 (SEQ ID NO:425)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular

[0341]

	Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。抑制或刺激血管新生，抑制 HIV 结合
N-端修饰的趋化因子 met-hSDF-1 β GeneSeq 登录号 Y05819 WO9920759 WO9920759 的 SEQ ID NO:11 (SEQ ID NO:426)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。抑制或刺激血管新生，抑制 HIV 结合，抗炎；免疫抑制剂
N-端修饰的趋化因子 GroHEK/hSDF-1 α GeneSeq 登录号 Y05820 WO9920759 WO9920759 的 SEQ ID NO:12 (SEQ ID NO:427)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。抑制或刺激血管新生，抑制 HIV 结合，抗炎；免疫抑制

	剂
N-端修饰的趋化因子 GroHEK/hSDF-1 βGeneSeq 登录号 Y05821 WO9920759 WO9920759 的 SEQ ID NO:13 (SEQ ID NO:428)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。抑制或刺激血管新生，抑制 HIV 结合，抗炎；免疫抑制剂
趋化因子 嗜酸细胞活化趋化因子 GeneSeq 登录号 Y14230 WO9912968 P51671/CCL11_人嗜酸细胞活化趋化因子 (SEQ ID NO:245)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。增加或增强炎性应答、免疫应答或造血细胞相关活性；治疗血管适应症；癌症；增强创伤愈合，预防或治疗哮喘、器官移植排斥、类风湿性关节炎或过敏
趋化因子 hMCP1a	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其

[0342]

	GeneSeq 登录号 Y14225 WO9912968	参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
[0343]	趋化因子 hMCP1b GeneSeq 登录号 Y14226 WO9912968	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
	趋化因子 hSDF1b GeneSeq 登录号 Y14228 WO9912968 P48061/SDF1_人基质细	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

	胞衍生因子 1 (同种型 β) (SEQ ID NO:260)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
[0344]	趋化因子 hIL-8 GeneSeq 登录号 Y14229 WO9912968 P10145/IL8_人白介素-8 (同种型 1) (SEQ ID NO:341)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人, (1991) Science 253, 1278-80。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
	趋化因子 hMCP1 GeneSeq 登录号 Y14222 WO9912968 P13500/CCL2_人 C-C 基序趋化因子 2 (SEQ ID NO:337)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这

		些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
[0345]	趋化因子 hMCP2 GeneSeq 登录号 Y14223 WO9912968 P80075/CCL8_人 C-C 基序趋化因子 8 (SEQ ID NO:344)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
	趋化因子 hMCP3 GeneSeq 登录号 Y14224 WO9912968 P80098/CCL7_人 C-C 基序趋化因子 7 (SEQ ID NO:336)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

		Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、血管病症、创伤愈合、癌症，预防器官移植排斥，增加或增强炎性应答，
[0346]	C-C 趋化因子，MCP2 GeneSeq 登录号 Y05300 EP905240 P80075/CCL8_人 C-C 基序趋化因子 8 (SEQ ID NO:344)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性疾病、免疫疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关疾病
	野生型单核细胞趋化蛋白 2 GeneSeq 登录号 Y07233 EP906954 P80075/CCL8_人 C-C 基序趋化因子 8 (SEQ ID NO:344)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性疾病、免疫

[0347]

	疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关疾病
截短的单核细胞趋化蛋白 2 (6-76) GeneSeq 登录号 Y07234 EP906954 EP905241 和 EP906954 的图 1 (SEQ ID NO:429)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 炎性疾病、免疫疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关疾病
截短的 RANTES 蛋白 (3-68) GeneSeq 登录号 Y07236 和 Y07232 EP905241；EP906954 EP906954 的图 1 (SEQ ID NO:430)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 炎性疾病、免疫疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关

[0348]

	疾病
野生型单核细胞趋化蛋白 2 GeneSeq 登录号 Y07237 EP905241 P80075/CCL8_人 C-C 基序趋化因子 8 (SEQ ID NO:344)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 炎性疾病、免疫疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关疾病
截短的单核细胞趋化蛋白 2 (6-76) GeneSeq 登录号 Y07238 EP905241 EP905241 和 EP906954 的图 1 (SEQ ID NO:429)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 炎性疾病、免疫疾病和感染性疾病；肺部疾病和皮肤病症；肿瘤，以及血管新生相关和造血作用相关疾病
部分 CXCR4B 蛋白	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其

	GeneSeq 登录号 W97363 EP897980 EP897980 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:431)	参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 可溶性 CXCR4B 受体多肽可能可用于抑制趋化因子活性和病毒感染
[0349]	干扰素 γ-诱导蛋白(IP-10) GeneSeq 登录号 W96709 美国专利号 5,871,723 P02778/CXL10_人 C-X-C 基序趋化因子 10 (SEQ ID NO:242)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
	γ-干扰素诱导的单核因子 (MIG) GeneSeq 登录号 W96710 美国专利号 5,871,723	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

[0350]	Q07325/CXCL9_人 C-X-C 基序趋化因子 9 (SEQ ID NO:351)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
	白介素-8 (IL-8)蛋白。GeneSeq 登录号 W96711 美国专利号 5,871,723 P10145/IL8_人白介素-8 (同种型 1) (SEQ ID NO:341)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ; 以及 Holmes 等人，(1991) Science 253, 1278-80。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
	上皮嗜中性粒细胞活化蛋白-78 (ENA-78) GeneSeq 登录号 W96712 美国专利号 5,871,723 P42830/CXCL5_人 C-X-C 基序趋化因子 5	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这

	(SEQ ID NO:352)	些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
[0351]	生长相关致癌基因-α (GRO-α)。GeneSeq 登录号 W96713 美国专利号 5,871,723 P09341/GROA_人生长调节 α 蛋白 (SEQ ID NO:340)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power, Humana Press Inc., Totowa, NJ 血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
	生长相关致癌基因-β (GRO-β)。GeneSeq 登录号 W96714 美国专利号 5,871,723 P19875/CXCL2_人 C-X-C 基序趋化因子 2 (SEQ ID NO:338)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

[0352]

	Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
生长相关致癌基因-γ (GRO-γ) GeneSeq 登录号 W96715 美国专利号 5,871,723 P19876/CXCL3_人 C-X-C 基序趋化因子 3 (SEQ ID NO:339)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
血小板碱性蛋白(PBP) GeneSeq 登录号 W96716 美国专利号 5,871,723 P02775/CXCL7_人血小板碱性蛋白 (SEQ ID NO:353)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、

	肌骨骼病症
结缔组织活化蛋白-III (CTAP-III) GeneSeq 登录号 S96717 美国专利号 5,871,723 美国专利号 5,871,723 的 SEQ ID NO:9 (SEQ ID NO:354)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
β-血小板球蛋白(β-TG) GeneSeq 登录号 W96718 美国专利号 5,871,723 美国专利号 5,871,723 的 SEQ ID NO:10 (SEQ ID NO:355)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
嗜中性粒细胞活化肽-2 (NAP-2) GeneSeq 登录号 W96719 美国专利号	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成

[0353]

	5,871,723 美国专利号 5,871,723 的 SEQ ID NO:11 (SEQ ID NO:356)	员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
[0354]	粒细胞趋化蛋白-2 (GCP-2) GeneSeq 登录号 W96720 美国专利号 5,871,723 P80162/CXCL6_人 C-X-C 基序趋化因子 6 (SEQ ID NO:357)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。血管新生、癌症、炎性病症和免疫病症、心血管病症、肌骨骼病症
	人趋化因子 MIG-β 蛋白 GeneSeq 登录号 W90124 EP887409 (SEQ ID NO:463)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作

		用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症，病毒感染、寄生虫感染、真菌感染或细菌感染，癌症；自身免疫疾病或移植排斥
[0355]	人 ZCHEMO-8 GeneSeq 登录号 W82716 WO9854326 WO9854326 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:432)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
	人 Act-2 蛋白 GeneSeq 登录号 W82717 WO9854326 P13236/CCL4_人 C-C 基序趋化因子 4 (SEQ ID NO:358)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已

		知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
[0356]	人 SISD 蛋白 GeneSeq 登录号 W82720 WO9854326 P13501/CCL5_人 C-C 基序趋化因子 5 (SEQ ID NO:241)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
	人 MI10 蛋白 GeneSeq 登录号 W82721 WO9854326 WO9854326 的 SEQ ID NO:37 (SEQ ID NO:433)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

		Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
[0357]	人MI1A蛋白 GeneSeq登录号 W82722 W09854326 WO9854326 的 SEQ ID NO:38 (SEQ ID NO:434)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
	人CCC3蛋白 GeneSeq登录号 W82723 WO9854326 WO9854326 的 SEQ ID NO:39 (SEQ ID NO:435)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana

[0358]

		Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症、癌症、骨髓细胞生成病症、自身免疫病症和免疫缺陷、炎性疾病和感染性疾病、血管病症、创伤愈合
	指定为 huL105_3 的人 L105 趋化因子。GeneSeq 登录号 W87588 WO9856818 WO9856818 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:436)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合
	指定为 huL105_7 的人 L105 趋化因子。GeneSeq 登录号 W87589 WO9856818 WO9856818 的 SEQ ID NO:4 (SEQ ID NO:437)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合
	用于治疗败血症的人成熟 gro-α 多肽 GeneSeq 登录号 W81498 WO9848828	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，

	P09341/GROA_人生长调节 α 蛋白 (SEQ ID NO:340)	包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。感染性疾病、败血病
[0359]	用于治疗败血症的人成熟 gro-γ 多肽 GeneSeq 登录号 W81500 WO9848828 P19876/CXCL3_人 C-X-C 基序趋化因子 3 (SEQ ID NO:339)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。感染性疾病、败血病
	人胸腺表达的趋化因子 TECK 和 TECK 变体 GeneSeq 登录号 B19607 和 B19608 WO0053635 野生型 TECK 按下列提供： O15444/CCL25_人 C-C 基序趋化因子 25	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已

[0360]

(SEQ ID NO:348)	知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。炎性病症、癌症、免疫病症和血管病症
人趋化因子 SDF1α GeneSeq 登录号 B15791 WO0042071 P48061-2/SDF1_人基质细胞衍生因子 1 的同种型 α (同种型 α) (SEQ ID NO:259)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 GRO-α GeneSeq 登录号 B15793 WO0042071 P09341/GROA_人生长调节 α 蛋白 (SEQ ID NO:340)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症

	人趋化因子 嗜酸细胞活化趋化因子 GeneSeq 登录号 B15794 WO0042071 P51671/CCL11_人嗜酸细胞活化趋化因子 (SEQ ID NO:245)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
[0361]	人趋化因子 MIG GeneSeq 登录号 B15803 WO0042071 Q07325/CXCL9_人 C-X-C 基序趋化因子 9 (SEQ ID NO:351)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
	人趋化因子 PF4 GeneSeq 登录号 B15804 WO0042071 P02776/PLF4_人血小板因子 4	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七

	(SEQ ID NO:359)	个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
[0362]	人趋化因子 I-309 GeneSeq 登录号 B15805 WO0042071 P22362/CCL1_人 C-C 基序趋化因子 1 (SEQ ID NO:360)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
	人趋化因子 HCC-1 GeneSeq 登录号 B15806 WO0042071 Q16627/CCL14_人 C-C 基序趋化因子 14 (SEQ ID NO:361)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine

[0363]

	Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 C10 GeneSeq 登录号 B15807 WO0042071 WO0042071 的 SEQ ID NO:49 (SEQ ID NO:438)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 CCR-2 GeneSeq 登录号 B15808 WO0042071 P41597/CCR2_人 C-C 趋化因子受体 2 型 (同种型 A) (SEQ ID NO:362)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 ENA-78 GeneSeq 登录号 B15809	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血

	WO0042071 P42830/CXCL5_人 C-X-C 基序趋化因子 5 (SEQ ID NO:352)	、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
[0364]	人趋化因子 GROβ GeneSeq 登录号 B15810 WO0042071 P19875/CXCL2_人 C-X-C 基序趋化因子 2 (SEQ ID NO:338)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
	人趋化因子 IP-10 GeneSeq 登录号 B15811 WO0042071 P02778/CXL10_人 C-X-C 基序趋化因子 10 (SEQ ID NO:242)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这

[0365]

	些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 SDF1β GeneSeq 登录号 B15812 WO0042071 P48061/SDF1_人基质细胞衍生因子 1 (同种型 β) (SEQ ID NO:260)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 GRO α GeneSeq 登录号 B15813 WO0042071 P09341/GROA_人生长调节 α 蛋白 (SEQ ID NO:340)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana

	Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
人趋化因子 MIP1β GeneSeq 登录号 B15831 WO0042071 P13236/CCL4_人 C-C 基序趋化因子 4 (SEQ ID NO:358)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。自身免疫病症、免疫病症、血管病症和炎性病症
[0366] 指定为 exodus 的人 C-C 趋化因子 GeneSeq 登录号 B07939 美国专利号 6,096,300 P78556/CCL20_人 C-C 基序趋化因子 20 (同种型 1) (SEQ ID NO:248)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症
人趋化因子 L105_7 GeneSeq 登录号 Y96922 美国专利号 6,084,071 WO9856818 的 SEQ ID	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染

	NO:4 (SEQ ID NO:437)	和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。趋化性、基因疗法、创伤愈合
[0367]	人趋化因子 L105_3 GeneSeq 登录号 Y96923 美国专利号 6,084,071 WO9856818 的 SEQ ID NO:2 (SEQ ID NO:436)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。趋化性、基因疗法、创伤愈合
	人二级淋巴趋化因子 (SLC) GeneSeq 登录号 B01434 WO0038706 O00585/CCL21_人 C-C 基序趋化因子 21 (SEQ ID NO:346)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular

[0368]

	Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、血管病症和免疫病症
人非-ELR CXC 趋化因子 H174 GeneSeq 登录号 Y96310 WO0029439 O14625/CXL11_人 C-X-C 基序趋化因子 11 (SEQ ID NO:363)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症、癌症、止血和溶栓活性
人非-ELR CXC 趋化因子 IP10 GeneSeq 登录号 Y96311 WO0029439 P02778/CXL10_人 C-X-C 基序趋化因子 10 (SEQ ID NO:242)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症、癌症、止血和溶栓活性
人非-ELR CXC 趋化因子	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其

	Mig GeneSeq 登录号 Y96313 WO0029439 Q07325/CXCL9_人 C-X-C 基序趋化因子 9 (SEQ ID NO:351)	参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。免疫病症和炎性病症、癌症、止血和溶栓活性
[0369]	人趋化因子 Ckβ-7 GeneSeq 登录号 Y96280 WO0028035 WO0028035 的图 1 (SEQ ID NO:439)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合、炎性病症和免疫调节病症
	人趋化因子 MIP-1α GeneSeq 登录号 Y96281 WO0028035 P10147/CCL3_人 C-C 基序趋化因子 3	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作

	(SEQ ID NO:364)	用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合、炎性病症和免疫调节病症
[0370]	人成熟趋化因子 Ckβ-7(任选地被截短) GeneSeq 登录号 Y96282 WO0028035 WO0028035 的图 1 (SEQ ID NO:440)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、创伤愈合、炎性病症和免疫调节病症
	人趋化因子受体 CXCR3 GeneSeq 登录号 Y79372 WO0018431 P49682|CXCR3_人 C-X-C 趋化因子受体 3 型 (同种型 1) (SEQ ID NO:240)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程: 涉及的范围 趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：可溶性 CXCR3 多肽可能可用于抑制
	人神经趋化因子 趋化因子样结构域 GeneSeq 登录号 Y53259 美国专利号 6,043,086	造血、血管新生和白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用

[0371]

P78423/X3CL1_人分形素 (SEQ ID NO:244)	于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。趋化因子活性和病毒感染。
人 CC 型趋化因子白介素 C GeneSeq登录号 Y57771 JP11302298	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症和感染性疾病
人 CKβ-9 GeneSeq 登录号 B50860 美国专利号 6,153,441 O00585/CCL21_人 C-C 基序趋化因子 21 (SEQ ID NO:346)	趋化因子为相关的小分泌蛋白家族，其参与多种生物过程：涉及的范围从造血、血管新生到白细胞运输。该家族的成员参与一系列类似多样化的病理过程，包括炎症、过敏、组织排斥、病毒感染和肿瘤生物学。趋化因子通过作用于七个跨膜 G-蛋白偶联受体家族而发挥作用。已描述过超过 40 种人趋化因子，这些趋化因子结合到迄今为止鉴定的约 17 种受体。趋化因子活性可使用本领域已知的测定法测定：Methods in Molecular Biology, 2000，第 138 卷：Chemokine Protocols.编辑人：A. E. I. Proudfoot、T. N. C. Wells 和 C. A. Power. □Humana Press Inc., Totowa, NJ。癌症、自身免疫

[0372]

	病症和炎性病症、心血管病症
前原载脂蛋白“巴黎(paris)”变体 GeneSeq 登录号 W08602 WO9637608 (SEQ ID NO:466)	Apoa-1 参与将胆固醇从组织逆向转移到肝脏以排出体外，机理为促进胆固醇从组织外流以及充当卵磷脂胆固醇酰基转移酶(Icat)的辅因子。脂质结合活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如胆固醇外流测定法，载于 Takahaski 等人，P. N. A. S.，第 96 卷，第 20 期，11358-11363，1999 年 9 月 28 日。可用于心血管病症、胆固醇病症和高脂血症
前原载脂蛋白“米兰(milano)”变体 5,721,114 美国专利号 5,721,114 的 SEQ ID NO:6 (SEQ ID NO:441)	Apoa-1 参与将胆固醇从组织逆向转移到肝脏以排出体外，机理为促进胆固醇从组织外流以及充当卵磷脂胆固醇酰基转移酶(Icat)的辅因子。脂质结合活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如胆固醇外流测定法，载于 Takahaski 等人，P. N. A. S.，第 96 卷，第 20 期，11358-11363，1999 年 9 月 28 日。可用于心血管病症、胆固醇病症和高脂血症
妊娠相关蛋白-A；孕酮相关子宫内膜蛋白 GeneSeq 登录号 W00289 WO9628169 P09466/PAEP_人妊娠相关蛋白 (SEQ ID NO:365)	天然产生的雌性避孕剂，在产生 2 至 3 天后迅速从体内移除。用途包括避孕 妊娠相关蛋白-A 活性可使用如下述文献中描述的半透明带精子结合测定法测定：Oehninger, S.、Coddington, C. C.、Hodgen, G. D.和 Seppala, M (1995) Fertil.Steril.63, 377-383。可用于防止怀孕的天然衍生避孕剂。
NOGO-A 基因库登录号 CAB99248 (SEQ ID NO:366)	NOGO 多肽为神经突生长的强效抑制剂。抑制神经突增生。NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生，从而诱导神经元再生。NOGO-A 多肽拮抗剂可用于促进神经生长，因而可能：可用于治疗由于退化性疾病或创伤引起的神经病症和功能障碍；可用于治疗 CNS 的瘤性疾病；诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可

[0373]

	塑性。
NOGO-B 基因库登录号 CAB99249 (SEQ ID NO:367)	NOGO 多肽为神经突生长的强效抑制剂。抑制神经突增生。NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生，从而诱导神经元再生。NOGO-B 多肽拮抗剂可用于促进神经生长，因而可能：可用于治疗由于退化性疾病或创伤引起的神经病症和功能障碍；可用于治疗 CNS 的瘤性疾病；诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
NOGO-C 基因库登录号 CAB99250 (SEQ ID NO:368)	NOGO 多肽为神经突生长的强效抑制剂。抑制神经突增生。NOGO 多肽的拮抗剂可促进神经突增生，从而诱导神经元再生。NOGO-C 多肽拮抗剂可用于促进神经生长，因而可能：可用于治疗由于退化性疾病或创伤引起的神经病症和功能障碍；可用于治疗 CNS 的瘤性疾病；诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
NOGO-66 受体 基因库登录号 AAG53612 (SEQ ID NO:369)	NOGO 多肽为神经突生长的强效抑制剂，并且被认为通过 NOGO-66 受体来介导其效应。通过介导 NOGO 多肽的生物效应来抑制神经突增生。可溶性 NOGO-66 受体多肽可促进神经突增生，从而诱导神经元再生。NOGO-66 受体多肽可用于促进神经生长，因而可能：可用于治疗由于退化性疾病或创伤引起的神经病症和功能障碍；可用于治疗 CNS 的瘤性疾病；诱导神经元再生或促进 CNS 的结构可塑性。
脑衰蛋白特异性抗体 美国专利号 5,416,197 野生型脑衰蛋白具有序列： 5,416,197 的 SEQ ID NO:2	这些抗体可用于促进神经突增生 脑衰蛋白活性(被认为抑制神经突增生)可使用本领域已知的测定法，在脑衰蛋白特异性抗体存在下测定，所述测定法例如下述文献所公开的塌陷测定法：Luo 等人，Cell 1993 年 10 月 22 日；75(2): 217-27 可用于促进神经生长，因而可能可用于

	(SEQ ID NO:464)	治疗由于退化性疾病或创伤引起的神经病症和功能障碍。
	人化抗-VEGF 抗体及其片段 WO9845331	这些药剂应用于抗炎症和抗癌症 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症
	人化抗-VEGF 抗体及其片段 WO0029584	这些药剂应用于抗炎症和抗癌症 VEGF 活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法诸如国际公布号 WO0045835 中公开的那些。促进细胞(诸如血管内皮细胞)生长和增殖。造血病症和免疫病症。拮抗剂可用作抗血管生成剂，并且可能适用于癌症
[0374]	膜结合蛋白 GeneSeq 登录号 Y66631-Y66765 WO9963088	癌症、免疫病症 这些蛋白质可用于将生物活性分子连接到细胞，并用于调节细胞的生物活性，从而使用多肽进行特异性靶向。多肽靶向可用于杀死靶细胞，例如用以治疗癌症。这些蛋白质可用于治疗免疫系统病症。活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如国际公布号 WO0121658 中公开的那些。
	分泌和跨膜多肽 GeneSeq 登录号 B44241-B44334 WO0053756	癌症、免疫病症 这些蛋白质可用于将生物活性分子连接到细胞，并用于调节细胞的生物活性，从而使用多肽进行特异性靶向。多肽靶向可用于杀死靶细胞，例如用以治疗癌症。这些蛋白质可用于治疗免疫系统病症。活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如国际公布号 WO0121658 中公开的那些。
	分泌和跨膜多肽 GeneSeq 登录号 Y41685-Y41774 WO9946281	癌症、免疫病症 这些蛋白质可用于将生物活性分子连接到细胞，并用于调节细胞的生物活性，从而使用多肽进行特异性靶向。多肽靶向可用于杀死靶细胞，例如用以治疗癌症。这些蛋白质可用于

[0375]

	治疗免疫系统病症。活性可使用本领域已知的测定法测定，所述测定法例如国际公布号 WO0121658 中公开的那些。
白介素 2 (IL-2) SEQ ID NO:548	代谢疾病、1 型糖尿病、移植物抗宿主疾病。
白介素 15_vA (IL-15_vA) SEQ ID NO:549	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 15_vB (IL-15_vB) SEQ ID NO:550	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 15_vC (IL-15_vC) SEQ ID NO:551	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 15_vD (IL15_vD) SEQ ID NO:552	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 15_vE (IL15_vE) SEQ ID NO:553	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 15_vF (IL15_vF) SEQ ID NO:565	肥胖症、代谢疾病、糖尿病。
白介素 22 (IL22)	代谢疾病、糖尿病性溃疡、炎性肠道疾病。

[0376]

SEQ ID NO:554	
成纤维细胞生长因子 1 (FGF1) SEQ ID NO:555	糖尿病、代谢疾病、肥胖症。
成纤维细胞生长因子 1_vA (FGF1_vA) SEQ ID NO:556	糖尿病、代谢疾病、肥胖症。 参见 Nature 513, 436–439(2014 年 9 月 18 日) doi:10.1038/nature13540。
成纤维细胞生长因子 1_vB (FGF1_vB) SEQ ID NO:557	糖尿病、代谢疾病、肥胖症。 参见 Proc Natl Acad Sci U S A.，1991 年 4 月 1 日；88(7): 2893-2897。
成纤维细胞生长因子 1_vC (FGF1_vC) SEQ ID NO:566	糖尿病、代谢疾病、肥胖症。
成纤维细胞生长因子 19_vA (FGF19_vA) SEQ ID NO:558	慢性肝脏疾病、原发性胆汁性肝硬化、胆汁酸引起的肝脏损伤。 参见 Cancer Res.2014 年 6 月 15 日，74(12):3306-16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0208.2014 年 4 月 11 日电子出版。调节胆汁酸代谢而无致肿瘤性。
成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) SEQ ID NO:559	代谢疾病、纤维化疾病。
成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)	高磷酸盐性家族性肿瘤样钙质沉着症。

[0377]

SEQ ID NO:560	
脑源性神经营养因子 (BDNF) SEQ ID NO:561	神经系统疾病(包括阿尔茨海默病、孤独症、亨廷顿氏病、帕金森氏病和抑郁症)、肥胖症、代谢疾病。
丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶抑制剂，进化枝 B(卵清蛋白)，成员 1 (丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1) SEQ ID NO:562	糖尿病。
CASPASE1 SEQ ID NO:563	糖尿病。
白血病抑制因子 (LIF) SEQ ID NO:564	肌营养不良症、动脉粥样硬化、肾脏疾病
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 1 型 (PCSK1) SEQ ID NO:567	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 2 型(PCSK2) SEQ ID NO:568	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 3 型 (PCSK3) SEQ ID NO:569	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 3 型 Sol (PCSK3_SOL)	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)

SEQ ID NO:570	，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 4 型 (PCSK4) SEQ ID NO:571	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 5 型 (PCSK5) SEQ ID NO:572	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 6 型(PCSK6) SEQ ID NO:573	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 型 (PCSK7) SEQ ID NO:574	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 8 型 (PCSK8) SEQ ID NO:575	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 9 型 (PCSK9) SEQ ID NO:576	心血管疾病、高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症(HeFH)、动脉粥样硬化性心血管疾病(诸如心脏病发作或中风)，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
膜结合转录因子肽酶，位点 2 (MBTPS2) SEQ ID NO:577	IFAP 综合征，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量
羧肽酶 E (CPE) SEQ ID NO:578	内分泌病症，诸如肥胖症和不孕症、高胰岛素原血症、代谢综合征，增加功能性蛋白质、多肽或肽的量

[0378]

[0379]

[0380] 在各种实施方案中，所述核酸药物(包括合成RNA)以使得其影响角质形成细胞和成纤维细胞中的一者或多者(例如，致使这些细胞表达一种或多种治疗性蛋白质)的方式施用。例如，本发明的方法允许下述方法：在这些方法中，使用患者的细胞来生成治疗性蛋白质，并且通过合成RNA给药来调整这种蛋白质的水平。

[0381] 在一个特定的实施方案中，所述合成RNA靶向可溶性蛋白质。在一些实施方案中，所述合成RNA靶向下列蛋白质家族中的一者或多者的蛋白质：转化生长因子(TGF)β、骨形态发生蛋白(BMP)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和白介素。术语“家族”、“超家族”和“亚家族”可互换使用。

[0382] 在一个特定的实施方案中，所述合成RNA靶向TGFβ家族的成员。TGF-β超家族蛋白包括特征在于六个保守半胱氨酸残基的细胞因子(Lander等人，(2001)Nature，409:860-921)。人基因组含有至少约42个编码TGF-β超家族蛋白的开放阅读框。TGF-β超家族蛋白基于序列相似性和其活化的特定信号传导途径可至少被分成BMP亚家族和TGF-β亚家族。在各种实施方案中，所述合成RNA靶向下列中的一者或多者：TGF(例如，TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3)、激活素(例如，激活素A)和抑制素、巨噬细胞抑制细胞因子-1(MIC-1)、缪勒管抑制物质、抗缪勒管激素和胶质细胞系衍生神经营养因子(GDNF)。

[0383] TGF-β超家族包括半胱氨酸结细胞因子超家族子集。半胱氨酸结细胞因子超家族的另外的成员包括但不限于血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胎盘生长因子(P1GF)、Noggin、神经营养因子(BDNF、NT3、NT4和βNGF)、促性腺激素、促卵泡素、促黄体素、白介素-17和凝固蛋白原。该蛋白质家族也是本发明所涵盖的靶标之一。

[0384] 在各种实施方案中，本发明涉及靶向TGFβ家族成员，以治疗或预防各种免疫学病症、癌症、支气管哮喘、肺部纤维化、心脏病、糖尿病、遗传性出血性毛细血管扩张症、马凡综合征(Marfan syndrome)、血管埃-当二氏综合征、Loeys-Dietz综合征、帕金森氏病、慢性肾脏疾病、多发性硬化症和AIDS。

[0385] 在一个特定的实施方案中，所述合成RNA靶向BMP家族的成员。BMP亚家族包括但不限于BMP-2、BMP-3(成骨素)、BMP-3b(GDF-10)、BMP-4(BMP-2b)、BMP-5、BMP-6、BMP-7(成骨蛋白-1或OP-1)、BMP-8(OP-2)、BMP-8B(OP-3)、BMP-9(GDF-2)、BMP-10、BMP-11(GDF-11)、BMP-12(GDF-7)、BMP-13(GDF-6，CDMP-2)、BMP-15(GDF-9)、BMP-16、GDF-1、GDF-3、GDF-5(CDMP-1)和GDF-8(肌骨素)。在各种实施方案中，所述合成RNA靶向下列中的一者或多者：BMP-2、BMP-3(成骨素)、BMP-3b(GDF-10)、BMP-4(BMP-2b)、BMP-5、BMP-6、BMP-7(成骨蛋白-1或OP-1)、BMP-8(OP-2)、BMP-8B(OP-3)、BMP-9(GDF-2)、BMP-10、BMP-11(GDF-11)、BMP-12(GDF-7)、BMP-13(GDF-6，CDMP-2)、BMP-15(GDF-9)、BMP-16、GDF-1、GDF-3、GDF-5(CDMP-1)和GDF-8(肌骨素)。BMP有时也称为成骨蛋白(OP)、生长分化因子(GDF)或软骨衍生形态发生蛋白(CDMP)。在一个特定的实施方案中，所述合成RNA靶向一个或多个BMP融合体(例如，如美国专利公布号2009/0202638中所述，该公布的全部内容据此以引用方式并入本文)和/或一个或多个BMP突变体(例如，如美国专利公布号2011/0039773中所述，该公布的全部内容据此以引用方式并入本文)。

[0386] 在各种实施方案中，本发明涉及靶向BMP家族成员，以用于再生医学应用或代谢应用，包括但不限于整形外科应用，诸如脊柱融合术、骨不愈合与口腔手术、代谢疾病、前驱糖尿病、糖尿病、生热作用、胰岛素敏感性、胰岛素抗性和脂肪生成(包括褐色脂肪生成)。各种

其他代谢应用在本文别处描述。在各种实施方案中，本发明涉及靶向BMP家族成员(包括BMP-7)，以治疗慢性肾脏疾病(CKD)并且/或者逆转由硬化症引起的肾小球损失。

[0387] 在各种实施方案中，本发明涉及靶向BMP家族成员，以诱导体内多个位置的骨和软骨增殖。例如，本发明考虑了修复关节，诸如膝关节、肘关节、踝关节和指关节。例如，靶向BMP家族成员可导致患有关节炎或其他软骨退化疾病的患者体内的软骨再生。另外，本发明涉及治疗软骨中由损伤造成的撕裂。此外，本发明可用于诱导患者体内的骨生长，非限制性地例如，用于治疗遭受骨折或骨裂、骨质疏松症的患者，或者需要脊柱融合或修复脊柱、椎骨等的患者。

[0388] 在各种实施方案中，本发明涉及靶向BMP家族成员，以诱导骨形态发生和哺乳动物体内多种不同于骨或软骨的组织的组织形态发生的发育级联。该形态发生活性包括诱导祖细胞增殖和分化的能力，以及通过引起骨、软骨、非矿化的骨骼组织或结缔组织以及其他成体组织形成的事件的进展支持和维持分化表型的能力。

[0389] 例如，本发明可用于治疗，以防止代谢性骨疾病中的骨量的损失和/或增加。使用成骨蛋白以防止代谢性骨疾病中的骨量的损失和/或增加的一般治疗方法在美国专利号5,674,844中公开，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文。另外，本发明的组合物和方法可用于替换或修复损伤部位(诸如骨裂、骨折和软骨撕裂)处的骨或软骨；牙周组织再生(例如，使用成骨蛋白进行牙周组织再生的一般方法在美国专利号5,733,878中公开，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；肝脏再生，包括在部分肝切除术之后(参见例如美国专利号5,849,686，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；治疗慢性肾衰竭(参见例如美国专利号6,861,404，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；在中枢神经系统局部缺血或遭受创伤之后增强机能恢复(参见例如美国专利号6,407,060，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；诱导树突生长(参见例如美国专利号6,949,505，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；诱导神经细胞粘附(参见例如美国专利号6,800,603，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)；以及治疗和预防帕金森氏病(参见例如美国专利号6,506,729，该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)。作为另一个实例，本发明的组合物和方法(包括在靶向一种或多种BMP时)可用于诱导牙本质生成。迄今为止，牙髓组织对损伤的不可预知的反应是牙科中的基础临床问题。采用标准的牙科外科程序时，可通过下述操作手术暴露小面积(例如2mm)牙髓：(通过钻孔)移除牙齿样本的牙髓正上方的牙釉质和牙本质、对牙冠髓组织执行部分切断术、诱导止血、应用牙髓治疗，以及通过标准程序密封和填充牙腔。

[0390] 在各种实施方案中，本发明涉及靶向BMP家族成员，以治疗一种或多种如本文所述的代谢相关病症。

[0391] 在一个特定的实施方案中，所述合成RNA靶向FGF家族的成员。FGF为一个生长因子家族，其成员参与血管新生、创伤愈合、胚胎发育以及各种内分泌信号传导途径。在各种实施方案中，下列FGF中的任一者为本发明的靶标：FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6、FGF7、FGF8、FGF9、FGF10、FGF11、FGF12、FGF13、FGF14(FGF11、FGF12、FGF13、和FGF14为FGF同源因子1-4(FHF1-FHF4))、FGF16、FGF17、FGF18、FGF19(也称作FHF15/19)、FGF20、FGF21、FGF22和FGF22。在一些实施方案中，所述合成RNA靶向上述FGF中的任一者的同族受体。在各种实施方案中，本发明涉及靶向FGF家族成员以治疗或预防与FGF的异常功能和/或表达相关联的

疾病或病症、代谢疾病或病症(例如,糖尿病、肥胖症、血脂异常、高血糖症、高胰岛素血症、高血压病、肝性脂肪变性(hepatosteaotosis)诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)等)、癌症、与脂质代谢受损相关联的疾病或病症、与肾功能受损相关联的疾病或病症、与肝功能受损相关联的疾病或病症、异常细胞增殖、血管疾病或病症(例如,冠状动脉疾病、外周动脉疾病、动脉粥样硬化、腹主动脉瘤、血块、深静脉血栓形成、静脉淤滞疾病、静脉炎、静脉曲张等)、血管新生、动脉粥样硬化、心血管疾病或病症、与血管形成受损相关联的疾病或病症、与细胞信号传导受损相关联的疾病或病症、与激酶活性受损相关联的疾病或病症,以及与葡萄糖摄入脂肪细胞受损相关联的疾病或病症。

[0392] 在一个特定的实施方案中,所述合成RNA靶向VEGF家族的成员。在一些实施方案中,靶标为下列中的一者或多者:VEGF-A(包括所有同种型,例如VEGF121、VEGF165和VEGF189)、胎盘生长因子(PGF,包括所有同种型,例如PGF-1、PGF-2和PGF-3)、VEGF-B、VEGF-C和VEGF-D,以及它们的任一种变体(参见例如美国专利号9,078,860,该专利的全部内容据此以引用方式并入本文)。在一些实施方案中,所述合成RNA靶向上述VEGF中的任一者的同族受体。本发明还涵盖靶向VEGF相关蛋白,包括羊传染性脓疱病毒编码的VEGF样蛋白(称为VEGF-E)和一系列蛇毒(称为VEGF-F)。VEGF和VEGF相关蛋白为胱氨酸结生长因子的血小板衍生生长因子(PDGF)超基因家族的成员。PDGF超基因家族的全部成员与PDGF共有高度的结构同源性。

[0393] 在各种实施方案中,本发明涉及靶向VEGF家族成员以治疗与血管新生相关联的疾病和疾患,包括但不限于实体肿瘤癌症、血管瘤、类风湿性关节炎、骨关节炎、脓毒性关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、特发性肺纤维化、血管再狭窄、动静脉畸形、脑膜瘤、新生血管性青光眼、银屑病、卡波西氏综合征(Kaposi's Syndrome)、血管纤维瘤、血友病性关节炎、肥厚性瘢痕、奥-韦综合征(Osler-Weber syndrome)、化脓性肉芽肿、晶体后纤维增生症、硬皮病、沙眼、冯希佩尔-林道病、血管粘连病理过程、滑膜炎、皮炎、神经系统变性疾病、子痫前期、原因不明的女性不孕症、子宫内膜异位症、原因不明的男性不育症、翼状胬肉、创伤、褥疮、皮肤溃疡、胃溃疡和十二指肠溃疡。在各种实施方案中,本发明涉及靶向VEGF家族成员以治疗血管新生相关的眼部疾病,包括但不限于与眼内新生血管化异常相关联的任一种眼部疾病,包括但不限于早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、视网膜静脉阻塞和年龄相关黄斑变性,以及糖尿病性黄斑水肿和视网膜静脉阻塞。在一个实施方案中,本发明的组合物和方法涉及治疗湿性年龄相关黄斑变性。

[0394] 在一个特定的实施方案中,所述合成RNA靶向白介素家族的成员。白介素代表具有不同功能的一大组细胞因子,其最初被表征为在白细胞内表达,后来已证实在多种多样的细胞(例如巨噬细胞、TH-1细胞和TH-2细胞、T-淋巴细胞、单核细胞和骨髓基质)内表达。宽泛地讲,免疫系统的功能在很大程度上取决于白介素的表达和功能。在一些实施方案中,所述靶标为下列中的一者或多者:白介素1、2、3、4、5、6、7、8、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、35和36,以及每种白介素中的各种同种型和/或白介素受体(例如IL-1R、IL-2R、IL-3R、IL-4R、IL-5R、IL-6R、IL-7R、IL-8R、IL-9R、IL-10R、IL-11R、IL-12R、IL-13R、IL-14R、IL-15R、IL-16R、IL-17R、IL-18R、IL-19R、IL-20R、IL-21R、IL-22R、IL-23R、IL-24R、IL-25R、IL-26、IL-27R、IL-28R、IL-29R、IL-30R、IL-31R、IL-32R、IL-33R、IL-34R、IL-35R和IL-36R)。在一个特定的实施方案中,既靶向IL-15,

又靶向IL-15R(例如,IL-15RA)。不希望受理论约束,但据信既靶向白介素(例如,IL-15)又靶向其认知白介素受体(例如,IL-15RA)引起协同的有益效果。在各种实施方案中,本发明涉及靶向白介素家族的成员以治疗受试者或生物体中的癌症,炎性疾病、病症和/或疾患,呼吸疾病、病症和/或疾患,自身免疫疾病、病症和/或疾患,心血管疾病、病症和/或疾患,神经系统疾病、病症和/或疾患,代谢疾病、病症和/或疾患,以及/或者增殖性疾病、病症和/或疾患。在一个特定的实施方案中,本发明涉及靶向白介素家族的成员以治疗癌症。在一个特定的实施方案中,本发明涉及靶向白介素家族的成员以治疗类风湿性关节炎。

[0395] 在一个特定的实施方案中,所述合成RNA靶向EPO基因或其衍生物(例如,SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167)。一些实施方案与NOVEPOETIN蛋白(SEQ ID NO:167)有关。其他实施方案与NOVECRIT(SEQ ID NO:168)有关。

[0396] 患有慢性肾衰竭的贫血患者体内内源性产生促红细胞生成素的功能受损,促红细胞生成素可刺激这类患者体内的红细胞生成。不受理论约束,由于红细胞生成往往需要一段时间(红系祖细胞成熟并释入血液循环需要几天时间),所以血红蛋白在临床上显著增加在不到两周内通常观察不到,并且在一些患者体内可能需要长达十周才观察得到。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物提供更快的治疗效果。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物提供更快的治疗效果,例如,相比于野生型EPO和/或不具有非典型核苷酸的EPO和/或作为蛋白质生物制剂递送的EPO。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物提供持续的治疗效果。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物提供持续的治疗效果,例如,相比于野生型EPO和/或不具有非典型核苷酸的EPO和/或作为蛋白质生物制剂递送的EPO。

[0397] 例如,对于EPO,本发明的方法和组合物在不到约6周内、或不到约5周内、或不到约4周内、或不到约3周内、或不到约2周内、或不到约1周内使血细胞比容在临床上显著增加。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物在约2周、或约10天、或约1周、或约3天、或约1天内使血细胞比容在临床上显著增加。在各种实施方案中,本发明的方法和组合物加速了红系祖细胞成熟并释入血液循环的过程。

[0398] 在一些实施方案中,相比于野生型EPO和/或不具有非典型核苷酸的EPO和/或作为蛋白质生物制剂递送的EPO,本发明的EPO相关组合物可用于减小施用的剂量和/或频率。例如,本发明的EPO相关组合物可用于本文所公开疾病(包括但不限于一种或多种贫血)的治疗方案,这些治疗方案涉及每月、或每两周、或每周施用一次。因此,在一些实施方案中,本发明的EPO相关组合物减少了对每天施用一次、或在一些实施方案中每周施用一次的需要。在一些实施方案中,相比于野生型EPO和/或不具有非典型核苷酸的EPO和/或作为蛋白质生物制剂递送的EPO,本发明的EPO相关组合物需要较低的维持剂量。某些实施方案尤其可用于治疗化学疗法引起的贫血。其他实施方案尤其可用于治疗与炎症(包括但不限于类风湿性关节炎)相关联的贫血。

[0399] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物提供快速强健的应答,因而消除了对RBC输注的需要。例如,在一些实施方案中,本发明的方法和组合物为治疗不同意输血的患者留有余地。

[0400] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物增大了血细胞比容增加的速率。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物维持升高(例如,25%、或30%、或35%、或40%或更多)的血细胞比容一段持续的时间(例如,约1个月、或约2个月、或约3个月、或约4个月、或约

5个月、或约6个月、或约9个月)。

[0401] 在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激红血细胞产生。在一些实施方案中,本发明的方法和组合物刺激骨髓中的定向红系祖细胞分裂和分化。

[0402] 在一些实施方案中,包括但不限于靶向EPO时,本发明涉及治疗下列中的一者或多者:贫血,包括由慢性肾脏疾病(例如由于透析)和/或化学疗法和/或HIV治疗(例如齐多夫定(INN)或叠氮胸苷(AZT))造成的贫血、炎性肠道疾病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、与炎性疾患(例如关节炎、狼疮、IBD)关联的贫血、与糖尿病关联的贫血、精神分裂症、脑型疟疾、再生障碍性贫血和由于治疗癌症(例如化学疗法和/或放射疗法)造成的脊髓发育不良,以及各种骨髓增生异常综合征疾病(例如镰状细胞性贫血、血红蛋白SC疾病、血红蛋白C疾病、α-和β-地中海贫血、早产后新生儿贫血,以及可比的疾患)。

[0403] 在一些实施方案中,包括但不限于靶向EPO时,本发明涉及患有下列中的一者或多者的患者,或对这种患者进行治疗:癌症、心力衰竭、自身免疫疾病、镰状细胞疾病、地中海贫血、失血、输血反应、糖尿病、维生素B12缺乏症、胶原血管疾病、施瓦茨曼综合征(Shwachman syndrome)、血小板减少性紫癜、乳糜泻、内分泌缺乏状态(诸如甲状腺功能减退或爱迪生氏病)、自身免疫疾病(诸如克罗恩氏病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎或幼年型类风湿性关节炎)、溃疡性结肠炎、免疫病症(诸如嗜酸性筋膜炎、低免疫球蛋白血症(hypoimmunoglobulinemia)或胸腺瘤/胸腺癌)、移植物抗宿主疾病、白血病前期、非血液学综合征(例如唐氏(Down's)、多博维茨(Dubowwitz)、赛克(Seckel)综合征)、费尔蒂综合征(Felty syndrome)、溶血性尿毒综合征、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓纤维化、全血细胞减少症、纯红细胞再生病症、亨-舒紫癜(Schoenlein-Henoch purpura)、疟疾、蛋白质饥饿、月经过多、系统性硬化症、肝硬化、代谢减缓状态、充血性心力衰竭、慢性感染(诸如HIV/AIDS)、结核病、骨髓炎、乙型肝炎、丙型肝炎、埃-巴二氏病毒或细小病毒、T细胞白血病病毒、细菌过度繁殖综合征、真菌或寄生虫感染,以及/或者红细胞膜病症(诸如遗传性球形红细胞症、遗传性椭圆形红细胞增多症、遗传性异形红细胞症(pyrpoikilocytosis)、遗传性口形红细胞增多症、红细胞酶缺陷)、脾机能亢进、免疫溶血或阵发性睡眠性血红蛋白尿症。

[0404] 在一些实施方案中,包括但不限于靶向EPO时,本发明涉及患有贫血的患者,或对这种患者进行治疗,其中贫血也就是下述疾患:红血细胞的数目和/或红血细胞中发现的血红蛋白的量低于正常值。在各种实施方案中,所述贫血可为急性的或慢性的。例如,本发明的贫血包括但不限于缺铁性贫血、肾性贫血、慢性疾病/炎症导致的贫血、恶性贫血(诸如大红细胞性胃液缺乏性贫血、幼年型恶性贫血和先天性恶性贫血)、癌症相关贫血、化学疗法相关贫血、放射疗法相关贫血、纯红细胞再生障碍、伴原始细胞增多的难治性贫血、再生障碍性贫血、X连锁铁粒幼细胞性贫血(X-lined siderobalstic anemia)、溶血性贫血、镰状细胞性贫血、ESA产生受损造成的贫血、骨髓异常增生综合征、低色指数性贫血、小红细胞性贫血、铁粒幼细胞性贫血、自身免疫性溶血性贫血、库利氏贫血(Cooley's anemia)、地中海贫血、戴-布二氏贫血(Diamond Blackfan anemia)、范科尼氏贫血(Fanconi's anemia)和药物引起的免疫性溶血性贫血。贫血可能导致严重症状,包括缺氧、慢性疲劳、注意力衰退、皮肤苍白、低血压、头晕和心力衰竭。

[0405] 在一些实施方案中,化学疗法引起的贫血是造成贫血的一个原因。例如,化学疗法

可能是任一种骨髓抑制化学疗法。在一些实施方案中，化学疗法是一种或多种铂类药物，包括顺铂(例如PLATINOL)和卡铂(例如PARAPLATIN)。在一些实施方案中，化学疗法是本文所述药剂中的任一种。在一些实施方案中，化学疗法是Groopman等人，J Natl Cancer Inst (1999)91(19):1616-1634中所述的任一种药剂，该文献的内容据此全文以引用方式并入本文。在一些实施方案中，使用本发明的组合物和方法来治疗晚期癌症患者(例如IV期或III期或II期癌症)体内的化学疗法相关贫血。在一些实施方案中，使用本发明的组合物和方法来治疗接受剂量密集化学疗法或其他高强度化学疗法方案的癌症患者体内的化学疗法相关贫血。

[0406] 在一些实施方案中，本发明涉及治疗患有一种或多种血液性癌症(诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤)的患者体内的贫血。此类癌症可能直接影响骨髓。另外，本发明涉及已扩散到骨或骨髓的转移性癌症。在一些实施方案中，本发明涉及治疗正经受放射疗法的患者体内的贫血。这种放射疗法可能损伤骨髓，从而降低其产生红血细胞的能力。在另外的实施方案中，本发明涉及治疗铁、维生素B12和叶酸中的一者或多者减少或缺乏的患者体内的贫血。在另外的实施方案中，本发明涉及治疗失血过多(包括但不限于手术后失血过多或引起内出血的肿瘤造成的失血过多)的患者体内的贫血。在另外的实施方案中，本发明涉及治疗患有慢性疾病贫血的患者体内的贫血。

[0407] 在一些实施方案中，本发明涉及治疗由慢性肾衰竭造成的贫血。在一些实施方案中，本发明涉及治疗由使用一种或多种肾替代疗法(包括透析、血液透析、腹膜透析、血液滤过、血液透析滤过和肾移植在内)造成的贫血。

[0408] 在一些实施方案中，本发明涉及治疗未进行透析的慢性肾脏疾病患者体内的贫血。例如，本发明涉及处于1期CKD、或2期CKD、或3期CKD、或4期CKD、或5期CKD的患者。在一些实施方案中，本发明的患者处于4期CKD或5期CKD。在一些实施方案中，本发明的患者经历过肾移植。在一些实施方案中，本发明涉及治疗具有急性肾损伤(AKI)的患者体内的贫血。

[0409] 在各种实施方案中，使用本发明的组合物和方法来减轻或消除患者的疲劳、头晕和呼吸短促。

[0410] 在各种实施方案中，使用本发明的组合物和方法来治疗对红细胞生成刺激剂疗法呈现低应答或抗性的患者。在一些实施方案中，对促红细胞生成素具有低应答性的贫血或ESA抗性贫血是指存在下列状态中的至少一者:i)在恒定剂量的ESA治疗下血红蛋白水平显著降低，ii)实现或维持某个血红蛋白水平的ESA剂量需求显著增加，iii)尽管ESA剂量相当于大于150IU/kg/周的促红细胞生成素或0.75mg/kg/周的达贝泊汀-α，仍然不能将血红蛋白水平升高到目标范围，或者一直需要这样高剂量的ESA来维持目标血红蛋白水平。例如，大约5％至10％的CDK患者表现出对ESA的低应答性，定义为一直需要通过皮下途径每周施用超过300IU/kg的促红细胞生成素或1.5ng/kg的达贝泊汀。

[0411] 在各种实施方案中，本发明的组合物和方法减轻了对红细胞生成刺激剂疗法剂量递增的需要，因此任选地避免了副作用(例如流感样症状，诸如关节疼痛、虚弱、头晕和疲劳、皮肤刺激、不良心血管并发症的风险增大)。

[0412] 在各种实施方案中，使用本发明的组合物和方法来维持约12.5g/dL至13g/dL的血红蛋白水平。在各种实施方案中，本发明的组合物和方法用于血红蛋白水平低于约12g/dL、或约11g/dL、或约10g/dL、或约9g/dL、或约8g/dL、或约7g/dL、或约6g/dL、或约5g/dL的患

者。在各种实施方案中，本发明的组合物和方法用于血液铁试验得分指示存在血液病变(例如，铁蛋白得分低于约200ng/L并且/或者转铁蛋白饱和度得分低于约30％)的患者。

[0413] 在各种实施方案中，使用本发明的组合物和方法将血红蛋白水平增加到或维持在从9g/dL至10g/dL的目标水平、从9g/dL至11g/dL的目标水平、从9g/dL至12g/dL的目标水平、从9g/dL至14g/dL的目标水平、从10g/dL至14g/dL的目标水平、或者从12g/dL至14g/dL的目标水平。

[0414] 在各种实施方案中，使用本发明的组合物和方法使患者的血红蛋白水平恢复正常。在各种实施方案中，人的正常血红蛋白范围如下：男性为约14g/dl至18g/dl，女性为12g/dl至16g/dl，且平均血红蛋白值如下：男性为约16g/dL，女性为约14g/dL。

[0415] 在一些实施方案中，例如靶向EPO时，本发明涉及治疗为下列毒性分级标准(例如NCI常见毒性标准)中的一项或多项的贫血：1级(轻度)，10.0g血红蛋白/dL至正常限度内的值；2级(中度)，8.0g至10.0g血红蛋白/dL；3级(严重或重度)，6.5g至7.9g血红蛋白/dL；4级(危及生命)，低于6.5g血红蛋白/dL。在各种实施方案中，本发明使毒性分级标准增加约1分、或约2分、或约3分、或约4分。在各种实施方案中，本发明促使患者达到0或1的水平。在各种实施方案中，本发明的组合物和方法改善了贫血，如通过Groopman等人，J Natl Cancer Inst(1999)91(19):1616-1634中所述的一种或多种尺度所评估，该文献的全部内容据此全文以引用方式并入本文。

[0416] 在一些实施方案中，当靶向EPO时，本发明涉及与一种或多种EPO的联合疗法。例如，本发明的组合物可提供可对另一种EPO的快速作用加以补充的持续效果。在一些实施方案中，本发明的组合物用作其他EPO的辅助剂。在一些实施方案中，本发明的组合物用作对其他EPO的维持疗法。其他EPO包括下列物质：依泊汀α，包括但不限于达贝泊汀(ARANESP)、EPOCEPT(LUPIN PHARMA)、NANOKINE(NANOGEN PHARMACEUTICAL)、EPOFIT(INTAS PHARMA)、EPOGEN(AMGEN)、EPOGIN、EPREX (JANSSEN-CILAG)、BINOCRIT(SANDOZ)、PROCRIT；依泊汀β，包括但不限于NEORECORMON(HOFFMANN-LA ROCHE)、RECORMON、甲氧基聚乙二醇-依泊汀β(MIRCERA,ROCHE)；依泊汀δ，包括但不限于DYNEPO(红细胞生成刺激蛋白，SHIRE PLC)；依泊汀ω，包括但不限于EPOMAX；依泊汀ζ，包括但不限于SILAPO(STADA)和RETACRIT(HOSPIRA)，以及其他EPO，包括但不限于EPOCEPT(LUPIN PHARMACEUTICALS)、EPOTRUST(PANACEA BIOTEC LTD)、ERYPRO SAFE(BIOCON LTD.)、REPOITIN(SERUM INSTITUTE OF INDIA LIMITED)、VINTOR(EMCURE PHARMACEUTICALS)、EPOFIT(INTAS PHARMA)、ERYKINE (INTAS BIOPHARMACEUTICA)、WEPOX(WOCKHARDT BIOTECH)、ESPOGEN(LG LIFE SCIENCES)、RELIPOIETIN (RELIANCE LIFE SCIENCES)、SHANPOIETIN(SHANTHA BIOTECHNICS LTD)、ZYROP(CADILA HEALTHCARE LTD.)、EPIAO(RHUEPO)(SHENYANG SUNSHINE PHARMACEUTICAL CO.LTD)、CINNAPOIETIN(CINNAGEN)。

[0417] 在一些实施方案中，当靶向EPO时，本发明涉及与输血的联合疗法。例如，本发明的组合物可对输血加以补充。在一些实施方案中，当靶向EPO时，本发明涉及与铁补充剂的联合疗法。

[0418] 在一些实施方案中，本发明还涉及下列蛋白质靶标，例如，用于治疗疾病的蛋白质靶标：生长激素(GH)，例如人和牛生长激素、生长激素释放激素；干扰素，包括α-干扰素、β-干扰素或γ-干扰素等；白介素-I；白介素-II；促红细胞生成素，包括α-和β-促红细胞生成

素(EPO);粒细胞集落刺激因子(GCSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、抗血管生成蛋白(例如,血管抑素、内皮抑素)、PACAP多肽(垂体腺苷酸环化酶活化多肽)、血管活性肠肽(VIP)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、加压素、精氨酸加压素(AVP)、血管紧张素、降血钙素、心房利钠因子、生长激素抑制素、促肾上腺皮质激素、促性腺激素释放激素、催产素、胰岛素、生长素、血纤维蛋白溶酶原组织活化因子、凝血因子(包括凝血因子VIII和IX)、葡糖苷酰鞘氨醇酶、沙格司亭(sargramostim)、来格司亭(lenograstin)、非尔司亭(filgrastin)、链道酶-α、莫拉司亭(molgramostim)、PEG-L-天冬酰胺酶、PEG-腺苷脱氨酶、水蛭素、依他凝血素-α(人凝血因子VIIa)、神经生长因子、转化生长因子、表皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、VEGF;肝素,包括低分子量肝素、降血钙素;抗原;单克隆抗体;万古霉素;去铁胺(DFO);甲状旁腺激素、免疫原或抗原,以及抗体(诸如单克隆抗体)。

[0419] 在一些实施方案中,本发明的方法允许有效的另外的治疗剂(例如本文所述的那些)活性以及/或者靶向目标细胞和/或组织。例如,本发明的合成RNA可引起一种或多种将另外的治疗剂引导至治疗位置的靶分子的表达增加。例如,另外的治疗剂可具有所述合成RNA编码的结合配偶体。例如,所述合成RNA可诱导这样的抗原表达,该抗原引导可组合使用的抗体(例如赫塞汀、美罗华(rituxan)、阿仑珠单抗(campath)、吉妥珠单抗、赫塞汀、panorex、利妥昔单抗、托西莫单抗、依决洛单抗、阿仑珠单抗(alemtuzumab)、吉妥单抗(mylotrag)、IMC-C225、smartin 195和米妥莫单抗)的治疗活性。在一些实施方案中,可将所述合成RNA直接注射到本文所述的一种或多种肿瘤中,并且使治疗性抗体归巢至肿瘤。

[0420] 在一些实施方案中,本发明的方法允许生成有效的另外的治疗剂,特别是当所述另外的治疗剂为前药时,例如以产生药物的活性形式。在一些实施方案中,可将所述合成RNA直接注射到本文所述的一种或多种肿瘤中,并且使所述前药归巢至肿瘤。例如,所述合成RNA可编码催化无毒的全身递送药剂局部转化成强效化学治疗剂的酶。举例来说(注意,本文列出的前药或药物中的任一种是如本文所用的附加药剂):

[0421]

酶	前药	药物
醛氧化酶	5-乙炔基-2(1H)-嘧啶酮	5-乙炔基尿嘧啶
醛氧化酶	IPdR	IUdR
醛氧化酶	5-FP	5-FU
氨基酸氧化酶	d-丙氨酸	过氧化氢
氨基酸氧化酶	SeCys 缀合物	硒醇和过氧化氢
细胞色素 P450 还原酶	甲萘醌	半醌自由基
细胞色素 P450 还原酶	丝裂霉素 C	醌甲基化物中间体
细胞色素 P450 还原酶	替拉扎明	硝基氧自由基
细胞色素 P450 还原酶	EO9	未识别的半醌自由基
DT-心肌黄酶	链黑菌素	未识别
DT-心肌黄酶	丝裂霉素 C	醌甲基化物中间体
DT-心肌黄酶	CB 1954	5-(氮丙啶-1-基)-4-羟基-氨基-2-硝基苯甲酰胺
DT-心肌黄酶	亚丝醌	半醌自由基[a]
细胞色素 P450	甘薯苦醇	未识别(可能是呋喃环氧化物)
细胞色素 P450	呋氟尿嘧啶(替加氟)	5-FU
细胞色素 P450	达卡巴嗪	HHMTIC
细胞色素 P450	曲洛磷胺	曲磷胺芥
细胞色素 P450	异环磷酰胺	异磷酰胺芥
细胞色素 P450	环磷酰胺	磷酰胺芥
细胞色素 P450	AQ4N	AQ4
酪氨酸酶	2,4-二羟基苯丙氨酸	6-羟基多巴
酪氨酸酶	4-S-CAP	BQ
酪氨酸酶	GHB	GBQ
酪氨酸酶	取代苯酚	邻醌
酪氨酸酶	苯基芥	苯酚芥
酪氨酸酶	尿素芥	未识别
谷胱甘肽 S-转移酶	TER286	吖丙啶鎓剂

谷胱甘肽 S-转移酶	S-CPHC-乙基亚砜	S-CPHC-谷胱甘肽
谷胱甘肽 S-转移酶	PTA	6-MP
羧酸酯酶	CPT-11	SN-38
羧酸酯酶	紫杉醇-2-乙基碳酸盐	紫杉醇
羧酸酯酶	卡培他滨	5′-脱氧-5-氟胞苷(5-FU)
羧酸酯酶	叔胺甲基酯	羧酸和胺 [a]
碱性磷酸酶	氨磷汀	WR-1065
碱性磷酸酶	3-AP 磷酸盐	3-AP
β-葡糖醛酸酶	BHAMG	pHAM
β-葡糖醛酸酶	表柔比星-葡糖苷酸	表柔比星
β-葡糖醛酸酶	HMR 1826	多柔比星
β-葡糖醛酸酶	DNR-GA3	柔红霉素
β-葡糖醛酸酶	DOX-GA3	多柔比星
β-葡糖醛酸酶	紫杉醇葡糖苷酸	紫杉醇
β-葡糖醛酸酶	5-FU 葡糖苷酸	5-FU
半胱氨酸缀合物 β-裂解酶	PC	6-MP
半胱氨酸缀合物 β-裂解酶	GC	6-硫鸟嘌呤
半胱氨酸缀合物 β-裂解酶	SeCys 缀合物	硒醇
硝基还原酶	CB 1954	5-(氮丙啶-1-基)-4-羟基-氨基-2-硝基-苯甲酰胺
细胞色素 P450	4-甘薯苦醇	未识别(推测为呋喃环氧化物)
细胞色素 P450	异环磷酰胺	异磷酰胺芥
细胞色素 P450	环磷酰胺	磷酰胺芥
嘌呤-核苷磷酸化酶	氟达拉滨	2-氟腺嘌呤
嘌呤-核苷磷酸化酶	MeP-dR	MeP
胸苷激酶	更昔洛韦	三磷酸更昔洛韦核苷酸

[0422]

[0423]

碱性磷酸酶	磷酸依托泊苷	依托泊苷
碱性磷酸酶	磷酸丝裂霉素 C	丝裂霉素 C
碱性磷酸酶	POMP	POM
碱性磷酸酶	N-(4-膦酰氧基)-苯乙酰基)多柔比星	多柔比星
β-葡糖醛酸酶	葡糖醛酸化氮芥	噁唑烷酮
β-葡糖醛酸酶	葡糖醛酸化 9-氨基-喜树碱	9-氨基喜树碱
β-葡糖醛酸酶	葡糖苷酸芥	芥
羧肽酶	甲氨蝶呤-氨基酸	甲氨蝶呤
羧肽酶	CMDA	苯甲酸芥
青霉素酰胺酶	DPO	多柔比星
青霉素酰胺酶	MelPO	美法仑
青霉素酰胺酶	NHPAP	岩沙海葵毒素
青霉素酰胺酶	N-(苯乙酰基)多柔比星	多柔比星
青霉素酰胺酶	N-(苯乙酰基)美法仑	美法仑
β-内酰胺酶	LY 266070	DAVLBHYD
β-内酰胺酶	C-DOX	多柔比星
β-内酰胺酶	PRODOX	多柔比星
β-内酰胺酶	CM	苯二胺芥
β-内酰胺酶	CCM	苯二胺芥
β-内酰胺酶	头孢菌素-DACCP	DACCP
β-内酰胺酶	PROTAX	紫杉酚
β-内酰胺酶	头孢菌素丝裂霉素 C	丝裂霉素 C
β-内酰胺酶	C-Mel	美法仑
胞嘧啶脱氨酶	5-氟胞嘧啶	5-氟尿嘧啶
蛋氨酸 γ-裂解酶	硒代蛋氨酸	甲基硒醇
蛋氨酸 γ-裂解酶	三氟蛋氨酸	CSF_2

[0424] 在某些实施方案中，所述合成RNA可编码催化5-FU和/或多柔比星从各种前药转化的酶，所述前药如下面的实例所示：

[0425]

5-FU 前药和酶

5-FP	醛氧化酶
呋氟尿嘧啶	P450

[0426]

5′-DFUR	胸苷磷酸化酶
5-FU 葡糖苷酸	β-葡糖醛酸酶
5-FC	胞嘧啶脱氨酶
多柔比星前药和酶	
N-(4-膦酰氧基)-苯乙酰基)多柔比星	碱性磷酸酶
HMR 1826	β-葡糖醛酸酶
DOX-GA3	β-葡糖醛酸酶
DPO	青霉素酰胺酶
N-(苯乙酰基)多柔比星	青霉素酰胺酶
C-DOX	β-内酰胺酶
PRODOX	β-内酰胺酶

[0427] 在一些实施方案中，以本文所述的剂量和方案施用的核酸药物可与一种或多种附加药剂(也称作辅助疗法或联合药剂)组合使用。在一些实施方案中，以本文所述的剂量和方案施用的核酸药物可用于正在用一种或多种附加药剂进行治疗的人类患者。在一些实施方案中，所述核酸药物用作本文所述的任一种附加药剂的辅助剂或新辅助剂。在一些实施方案中，本发明涉及共同施用和/或共同配制。本文所述的任何组合物可以共同配制和/或共同施用。在一些实施方案中，本文所述的任何核酸药物当与另一种药剂共同施用时协同起作用，并且可按比此类药剂用作单一疗法时通常采用的剂量低的剂量施用。

[0428] 在一些实施方案中，本文所述的任何核酸药物可包括经修饰的衍生物，所述修饰也就是将任何类型的分子共价连接到所述组合物，使得共价连接不妨碍所述组合物的活性。衍生物例如但又不限于包括尤其已通过下列方式修饰的组合物：糖基化、脂化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化、酰胺化、用已知的保护基团/阻断基团衍生化、溶蛋白性裂解、连接到细胞配体或其他蛋白质等等。许多化学修饰中的任一种都可通过已知的技术进行，这些技术包括但不限于特异性化学裂解、乙酰化、甲酰化、代谢合成衣霉素等等。此外，所述衍生物可含有一种或多种非经典氨基酸。在各种实施方案中，一种或多种附加药剂(也称作辅助疗法或联合药剂)可缀合至本文所述的任何核酸药物。

[0429] 使细胞与类固醇接触可抑制对外来核酸的先天性免疫应答，并且可提高核酸递送和翻译的效率。因此，某些实施方案涉及使细胞与类固醇接触。其他实施方案涉及向患者施用类固醇。说明性类固醇包括皮质类固醇。在一些实施方案中，所述类固醇为可的松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、曲安奈德和倍他米松中的一者或多者。在一个实施方案中，所述类固醇为氢化可的松。在另一个实施方案中，所述类固醇为地塞米松。

[0430] 其他实施方案涉及向患者施用以下组中的成员：抗生素、抗真菌剂和RNA酶抑制剂。

[0431] A型肉毒杆菌毒素已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗年龄超过12岁的患者的特发性眼睑痉挛、斜视和半面痉挛，颈部肌张力障碍、眉间纹(面部)皱纹以及治疗多汗症，而B型肉毒杆菌毒素已被批准用于治疗颈部肌张力障碍。本发明的组合物可与这些毒素组合，以治疗这些疾病和相关疾病。一些实施方案涉及一种靶向神经毒素的核酸药物。

在各种实施方案中，神经毒素是肉毒杆菌毒素，或者其生物活性片段、变体、类似物或家族成员。

[0432] 另外，上述毒素中任一种的组合可与本发明的组合物组合用于各种美容程序，包括但不限于面部皱纹、运动过度性皮肤细纹、眉间线、鱼尾纹、木偶纹、皮肤病症、鼻唇沟、睑痉挛、斜视、半面痉挛和出汗病症。可替代地，本发明的组合物可在这些美容程序中用作单一疗法。

[0433] 某些实施方案涉及一种联合疗法，包括本发明的治疗组合物或美容组合物中的一者或多者，以及一种或多种辅助疗法或美容治疗。在某些实施方案中，向正在用一种或多种辅助疗法或美容治疗进行治疗的受试者施用本发明的治疗组合物或美容组合物中的一者或多者。示例的辅助疗法和美容治疗在美国临时申请号61/721,302的表3和表5中示出(该申请的内容据此以引用方式并入本文)，并且是以举例而非限制的方式给出的。

[0434] 表3.说明性辅助疗法

[0435]

疗法/治疗种类	疾病/疾患	示例的疗法/治疗
乙酰胆碱酯酶抑制剂	重症肌无力、青光眼、阿尔茨海默病、路易体痴呆、体位性心动过速综合征	腾喜龙
血管紧张素转换酶抑制剂	高血压、充血性心力衰竭	培哚普利
烷化剂	癌症	顺铂
血管新生抑制剂	癌症、黄斑变性	贝伐单抗
血管紧张素II受体拮抗剂	高血压、糖尿病性肾病、充血性心力衰竭	缬沙坦
抗生素	细菌感染	阿莫西林
抗糖尿病药物	糖尿病	二甲双胍
抗代谢药	癌症、感染	5-氟尿嘧啶(5FU)
反义寡核苷酸	癌症、糖尿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、高胆固醇血症	米泊美生(Mipomersen)
细胞毒性抗生素	癌症	多柔比星
深部脑刺激	慢性疼痛、帕金森氏病、震颤、肌张力障碍	不适用
多巴胺激动剂	帕金森氏病、II型糖尿病、垂体肿瘤	溴麦角环肽
进入/融合抑制剂	HIV/AIDS	马拉维若(Maraviroc)
胰高血糖素样肽-1激动剂	糖尿病	艾塞那肽
糖皮质激素	哮喘、肾上腺功能不全、炎性疾病、免疫疾病、细菌性脑膜炎	地塞米松
免疫抑制药物	器官移植、炎性疾病和	咪唑硫嘌呤

[0436]

	免疫疾病	
胰岛素/胰岛素类似物	糖尿病	NPH 胰岛素
整合酶抑制剂	HIV/AIDS	拉替拉韦
MAO-B 抑制剂	帕金森氏病、抑郁症、痴呆	司来吉兰
成熟抑制剂	HIV/AIDS	贝韦立马
核苷类似物逆转录酶抑制剂	HIV/AIDS、乙型肝炎	拉米夫定
核苷酸类似物逆转录酶抑制剂	HIV/AIDS、乙型肝炎	替诺福韦
非核苷类逆转录酶抑制剂	HIV/AIDS	利匹韦林
聚乙二醇化干扰素	乙/丙型肝炎、多发性硬化症	干扰素 β-1a
植物生物碱/萜类化合物	癌症	紫杉醇
蛋白酶抑制剂	HIV/AIDS、丙型肝炎、其他病毒感染	特拉匹韦
放射疗法	癌症	近距放射疗法
肾素抑制剂	高血压	阿利吉仑
他汀类药物	高胆固醇血症	阿托伐他汀
拓扑异构酶抑制剂	癌症	托泊替康
加压素受体拮抗剂	低钠血症、肾脏疾病	托伐普坦
皮下填充剂	皱纹、皮肤衰老	透明质酸
肉毒杆菌毒素	皱纹、皮肤衰老	A 型肉毒杆菌毒素
诱导皮肤修复	痤疮瘢痕、皮肤衰老	激光治疗、擦皮术

[0437] 在一些实施方案中，所述附加药剂为细胞毒性剂，在说明性实施方案中包括毒素、化学治疗剂、放射性同位素和引起细胞凋亡或细胞死亡的药剂。

[0438] 说明性细胞毒性剂包括但不限于甲氨蝶呤、氨基蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪；烷化剂，诸如双氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、丝裂霉素C、洛莫司汀(CCNU)、1-甲基亚硝基脲、环磷酰胺、双氯乙基甲胺、白消

安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C、顺式二氯二胺合铂(II)(DDP)顺铂和卡铂(paraplatin);蒽环类药物,包括柔红霉素(以前称为柔毛霉素)、多柔比星(阿霉素)、地托比星、洋红霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌和比生群;抗生素,包括更生霉素(放线菌素D)、博来霉素、卡奇霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC);以及抗真菌剂,诸如长春花生物碱、长春新碱和长春碱。其他细胞毒性剂包括紫杉醇(紫杉酚)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、吉西他滨、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、依托泊苷、替尼泊苷(tenoposide)、秋水仙碱、二羟基炭疽菌素二酮、1-去氢睾丸素、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、丙卡巴肼、羟基脲、天冬酰胺酶、皮质类固醇、米托坦(O,P'-(DDD))、干扰素,以及这些细胞毒性剂的混合物。

[0439] 另外的细胞毒性剂包括但不限于化学治疗剂,诸如卡铂、顺铂、紫杉醇、吉西他滨、卡奇霉素、多柔比星、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、放线菌素D、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、VEGF拮抗剂、EGFR拮抗剂、铂类药物(platin)、紫杉酚、伊立替康、5-氟尿嘧啶、吉西他滨(gemcytabine)、甲酰四氢叶酸、类固醇、环磷酰胺、美法仑、长春花生物碱(例如,长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨)、盐酸氮芥、酪氨酸激酶抑制剂、放射疗法、性激素拮抗剂、选择性雄激素受体调节剂、选择性雌激素受体调节剂、PDGF拮抗剂、TNF拮抗剂、IL-1拮抗剂、白介素(例如IL-12或IL-2)、IL-12R拮抗剂、毒素缀合单克隆抗体、肿瘤抗原特异性单克隆抗体、爱必妥、阿瓦斯汀、帕妥珠单抗、抗-CD20抗体、美罗华、奥瑞珠单抗、奥法木单抗、DXL625、赫塞汀,或它们的任意组合。来自植物和细菌的毒性酶诸如蓖麻毒素、白喉毒素和假单胞菌毒素可缀合至治疗剂(例如抗体),从而生成细胞类型特异性灭杀试剂(Youle等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5483(1980);Gilliland等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:4539(1980);Krolick等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 77:5419(1980))。

[0440] 其他细胞毒性剂包括如Goldenberg在美国专利号6,653,104中所述的细胞毒性核糖核酸酶。本发明的实施方案还涉及放射免疫缀合,其中在使用或不使用络合物形成剂的情况下,发出α粒子或β粒子的放射性核素稳定地偶联至抗体或其结合片段。此类放射性核素包括β-发射体诸如磷-32、钪-47、铜-67、镓-67、钇-88、钇-90、碘-125、碘-131、钐-153、镥-177、铼-186或铼-188,以及α-发射体诸如砹-211、铅-212、铋-212、铋-213或锕-225。

[0441] 说明性的可检测部分还包括但不限于辣根过氧化物酶、乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶和荧光素酶。另外的示例性荧光材料包括但不限于罗丹明、荧光素、异硫氰酸荧光素、伞形酮、二氯三嗪基胺、藻红蛋白和丹磺酰氯。另外的示例性化学发光部分包括但不限于鲁米诺。另外的示例性生物发光材料包括但不限于虫荧光素和水母发光蛋白。另外的示例性放射性材料包括但不限于碘-125、碳-14、硫-35、氚和磷-32。

[0442] 本文所述的任何附加药剂的剂量以及给药计划可取决于各种参数,包括但不限于人类患者的一般健康状况以及施用医师和/或人类患者的判断。共同施用可以是同时的或相继的。施用本文所述的任何附加药剂可在向有需要的人类患者施用核酸药物之前(例如,约5分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、8周、或约12周之前)进行、与后者同时进行、或在后者之后(例如,约5分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约4小时、约6小时、约12小时、约24小时、约48小时、约72小时、

约96小时、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约8周、或约12周之后)进行。在各种实施方案中,本文所述的任何药剂相隔约1分钟施用、相隔约10分钟施用、相隔约30分钟施用、相隔小于约1小时施用、相隔约1小时施用、相隔约1小时至约2小时施用、相隔约2小时至约3小时施用、相隔约3小时至约4小时施用、相隔约4小时至约5小时施用、相隔约5小时至约6小时施用、相隔约6小时至约7小时施用、相隔约7小时至约8小时施用、相隔约8小时至约9小时施用、相隔约9小时至约10小时施用、相隔约10小时至约11小时施用、相隔约11小时至约12小时施用、相隔不超过约24小时施用,或者相隔不超过约48小时施用。

[0443] 在一个特定的实施方案中,该联合方案旨在利用这样的发现:即本发明的核酸药物给药和制剂很快(例如,在约6小时、或约12小时、或约24小时、或约30小时、或约36小时、或约48小时之内)出现强大效果,并且效果可持续约7天、或更长时间。

[0444] 核酸药物的剂量在本文中公开。一般说来,可用的任何附加药剂的剂量是本领域技术人员已知的。例如,剂量可参考Physicians' Desk Reference,第66版,PDR Network,2012年版(2011年12月27日)确定,该文献的内容全文以引用方式并入本文。在一些实施方案中,本发明允许患者接受比参考Physicians' Desk Reference确定的剂量高的剂量。本文所述的任何附加药剂的剂量可取决于几个因素,包括疾患的严重程度、是要治疗还是要预防疾患,以及待治疗的人类患者的年龄、体重和健康状况。此外,有关特定人类患者的药物基因组学(基因型对治疗剂的药代动力学曲线、药效动力学曲线或功效曲线的影响)信息可能影响使用的剂量。另外,确切的个体剂量可根据多种因素在一定程度上调整,这些因素包括正被施用的药剂的特定组合、施用时间、施用途径、制剂的性质、排出速率、正在治疗的特定疾病、病症的严重程度,以及病症的解剖位置。可以预期剂量的一些变化。

[0445] 细胞、组织、器官和生物体(包括但不限于人)具有几种可抑制或阻止核酸递送的特征,包括例如角质层,角质层可充当针对外来生物体和核酸的屏障。这些特征因而可抑制包含核酸的治疗剂和美容剂的效果。现已发现,可使用包括柔性膜和多根针的贴片来回避或克服这些特征中的多种,并且这样的贴片可用作递送核酸的既有效又安全的物品。某些实施方案因此涉及核酸递送贴片。在一个实施方案中,所述核酸递送贴片包括柔性膜。在另一个实施方案中,所述核酸递送贴片包括多根针。在又一个实施方案中,所述多根针附接到柔性膜。在一些实施方案中,所述贴片包含核酸。在一个实施方案中,所述核酸存在于溶液中。在一个实施方案中,所述多根针包括一根或多根具有内腔的针。在另一个实施方案中,所述贴片还包括第二柔性膜。在又一个实施方案中,所述柔性膜和所述第二柔性膜被布置为形成腔室。在又一个实施方案中,所述腔室容纳有核酸。在还有一个实施方案中,所述膜包括一个或多个核酸可从其中穿过的孔。在还有一个实施方案中,一个或多个孔以及一根或多根具有内腔的针被布置用于允许含有核酸的溶液穿过所述一个或多个孔中的至少一个孔,以及一根或多根具有内腔的针中的至少一根针。在一些实施方案中,所述贴片被构造成用于向皮肤递送溶液。在一个实施方案中,所述溶液包含核酸。在另一个实施方案中,所述溶液包含媒介物。在又一个实施方案中,所述媒介物为脂质或类脂质。在还有一个实施方案中,所述媒介物为脂基转染试剂。

[0446] 细胞膜可充当针对外来核酸的屏障。现已发现,将本发明的贴片与电场组合可提高核酸递送的效率。因此,某些实施方案涉及包括多根针的一种核酸递送贴片,其中至少两根针形成高压电路的一部分。某些实施方案涉及一种用于微针递送的可植入"纹身"(参见

例如Nature Materials 12,第367-376页(2013),该文献的内容据此全文以引用方式并入本文)。在一个实施方案中,所述高电压电路生成大于约10V的电压。在另一个实施方案中,所述高电压电路生成大于约20V的电压。在又一个实施方案中,电场在所述针中的两根之间产生。在又一个实施方案中,所述电场的大小为至少约100V/cm。在还有一个实施方案中,所述电场的大小为至少约200V/cm。在一些实施方案中,所述贴片被构造成用于向表皮递送核酸。在其他实施方案中,所述贴片被构造成用于向真皮递送核酸。在还有其他实施方案中,所述贴片被构造成用于向真皮下组织递送核酸。在还有其他实施方案中,所述贴片被构造成用于向肌肉递送核酸。某些实施方案涉及一种包括多个电极的核酸递送贴片。在一个实施方案中,所述多个电极附接到柔性膜。其他实施方案涉及一种具有刚性结构的核酸递送贴片。在一个实施方案中,多个电极附接到所述刚性结构。

[0447] 在一些实施方案中,使用覆盖受试者的受影响区域的针阵列来施用本文所述的组合物。在一些实施方案中,施用后对治疗区域进行机械按摩。在一些实施方案中,施用后将治疗区域暴露于电脉冲。在一些实施方案中,所述电脉冲介于约10V和约200V之间,持续约50微秒至约1秒。在一些实施方案中,所述电脉冲由多电极阵列在治疗区域周围生成。

[0448] 在一些实施方案中,本发明提供了一种贴片递送系统,该系统包括被封闭在膜内的非病毒RNA转染组合物,以及递送针阵列,所述阵列在约100cm^2或更小、或约50cm^2或更小、或约10cm^2或更小、或约5cm^2或更小、或约1cm^2或更小、或约0.5cm^2或更小、或约0.2cm^2或更小的每一治疗区域递送约10ng至约2000ng的RNA。在一些实施方案中,所述非病毒转染组合物在约20μL至约1ml的每一注射体积中含有约10ng至约2000ng。在一些实施方案中,每根针递送介于1μL和500μL之间的注射体积。

[0449] 在一些实施方案中,所述递送贴片包括容纳核酸药物的丙烯酸贮存器。在一些实施方案中,添加硅粘合剂以生成显微浓缩药物细胞的半固体混悬剂。另外,一些实施方案提供了与一种或多种增强措施(这些包括但不限于离子电渗疗法、超声、化学物质(包括凝胶)、微针、透皮吸收超声波、激光和电穿孔法)相关联的贴片。

[0450] 在一些实施方案中,递送经由凝胶实现,凝胶任选地为含有增强措施的组合的水醇凝胶(例如COMBIGEL(ANTARES PHARMA))。

[0451] 在各种实施方案中,使用针阵列递送RNA。说明性针阵列包括但不限于AdminPen 600,以及美国专利号7,658,728、7,785,301和8,414,548中所述的那些,这些专利的全部公开内容据此以引用方式并入本文。针的其他实例包括例如3M™中空微结构化透皮系统(3M™ Hollow Microstructured Transdermal System)和3M实心微结构化透皮系统(3M Solid Microstructured Transdermal System)(sMTS)。参见例如美国专利号3,034,507和3,675,766;Microneedles for Transdermal Drug Delivery.Advanced Drug Delivery Reviews.56:581-587(2004);Pharm Res.2011年1月;28(1):31-40,这些文献的全部内容据此全文以引用方式并入本文。

[0452] 在一些实施方案中,可使用微针和/或微针阵列。在各种实施方案中,微针和/或微针阵列可以是但不限于实心的、包被RNA的、溶解性的、可生物降解的和/或中空的。在一些实施方案中,递送经由任选地与在特定时间或按需要递送药物的电子控制的微型泵组合的微针系统实现。例如,可使用MACROFLUX(Alza)系统。

[0453] 其他实施方案涉及一种用于向体内细胞递送核酸的方法,包括将核酸施加至含有

体内细胞的组织。在一个实施方案中，所述方法还包括在所述细胞附近施加瞬态电场。在另一个实施方案中，所述方法引起所述体内细胞内化所述核酸。在又一个实施方案中，所述核酸包括合成RNA。在又一个实施方案中，所述方法还引起所述细胞内化治疗有效量或美容有效量的所述核酸。在一个实施方案中，所述细胞为皮肤细胞。在另一个实施方案中，所述细胞为肌细胞。在又一个实施方案中，所述细胞为真皮成纤维细胞。在又一个实施方案中，所述细胞为角质形成细胞。在还有一个实施方案中，所述细胞为成肌细胞。在一些实施方案中，所述核酸包括目标蛋白质。在一个实施方案中，所述目标蛋白质为荧光蛋白。在另一个实施方案中，所述目标蛋白质为细胞外基质蛋白。在又一个实施方案中，所述目标蛋白质为以下组中的成员:弹性蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白、玻连蛋白、赖氨酰氧化酶、弹性蛋白结合蛋白、生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子β、粒细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶、肌动蛋白、原纤蛋白、微纤维相关糖蛋、赖氨酰基氧化酶样蛋白、血小板衍生生长因子、脂肪酶、解偶联蛋白、产热素、丝聚合蛋白、成纤维细胞生长因子、抗体，以及参与色素产生的蛋白。在一些实施方案中，所述方法还包括将所述核酸递送到表皮。在其他实施方案中，所述方法还包括将所述核酸递送到真皮。在还有其他实施方案中，所述方法还包括将所述核酸递送到真皮下。在一个实施方案中，通过注射进行所述递送。在另一个实施方案中，使用微针阵列通过注射进行所述递送。在又一个实施方案中，通过局部施用进行所述递送。在又一个实施方案中，所述递送包括破坏或去除组织的一部分。在还有一个实施方案中，所述递送包括破坏或去除角质层。在一些实施方案中，所述核酸存在于溶液中。在一个实施方案中，所述溶液包含生长因子。在另一个实施方案中，所述生长因子为以下组中的成员:成纤维细胞生长因子和转化生长因子。在又一个实施方案中，所述生长因子为以下组中的成员:基础成纤维细胞生长因子和转化生长因子β。在其他实施方案中，所述溶液包含胆固醇。

[0454] 在另一个实施方案中，所述方法还包括使所述细胞与一种或多种核酸分子接触。在又一个实施方案中，所述一种或多种核酸分子中的至少一种编码目标蛋白质。在又一个实施方案中，所述方法引起所述细胞表达目标蛋白质。在还有一个实施方案中，所述方法引起所述细胞表达治疗有效量或美容有效量的目标蛋白质。

[0455] 在另一个实施方案中，使所述细胞与核酸分子接触。在又一个实施方案中，所述方法引起所述细胞内化所述核酸分子。在又一个实施方案中，所述方法引起所述细胞内化治疗有效量或美容有效量的所述核酸分子。在一个实施方案中，所述核酸编码目标蛋白质。在一个实施方案中，所述核酸分子包括以下组中的成员:dsDNA分子、ssDNA分子、RNA分子、dsRNA分子、ssRNA分子、质粒、寡核苷酸、合成RNA分子、miRNA分子、mRNA分子和siRNA分子。在各种实施方案中，所述RNA包含一种或多种非典型核苷酸。

[0456] 在一些实施方案中，本发明涉及美国专利号5,711,964、5,891,468、6,316,260、6,413,544、6,770,291和7,390,780中所述的一种或多种施用技术，这些专利的全部内容据此全文以引用方式并入本文。

[0457] 本发明还提供了可简化本文所述的核酸药物和/或本文所述的任何附加药剂的施用的试剂盒。本发明的说明性试剂盒包括单位剂型中的核酸药物和/或本文所述的任何附加药剂。在一个实施方案中，所述单位剂型为容器，诸如预填充的注射筒，该容器可以是无菌的，容纳有本文所述的任何药剂和药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或媒介物。所述

试剂盒还可包括标签或印刷说明书，用于指示本文所述的任何药剂的用途。所述试剂盒或者所述试剂盒的一种或多种部件可储存在室温下、约4℃下、约-20℃下、约-80℃下或约-196℃下。所述试剂盒还可包括盖反射镜、局部麻醉剂和用于施用位置的清洁剂。所述试剂盒还可进一步包括本文所述的一种或多种附加药剂。在一个实施方案中，所述试剂盒包括容器，该容器中容纳有效量的如本文所公开的核酸药物和有效量的另一种组合物，诸如如本文所述的附加药剂。在一些实施方案中，所述单位剂型为预装载的(也称作预投药或预填充的)注射筒或者笔式针注射器(注射笔)。此类单位剂型可包含有效剂量的本文所述核酸药物，例如约10ng至约2000ng，例如约10ng、或约20ng、或约50ng、或约100ng、或约200ng、或约300ng、或约400ng、或约500ng、或约600ng、或约700ng、或约800ng、或约900ng、或约1000ng、或约1100ng、或约1200ng、或约1300ng、或约1400ng、或约1500ng、或约1600ng、或约1700ng、或约1800ng、或约1900ng、或约2000ng。

[0458] 一些实施方案涉及具有低毒性和高翻译效率的合成RNA分子。其他实施方案涉及用于对细胞进行高效率体内转染、重编程和基因编辑的细胞培养基。其他实施方案涉及用于产生编码重编程蛋白的合成RNA分子的方法。还有一些实施方案涉及用于产生编码基因编辑蛋白的合成RNA分子的方法。

[0459] 一些实施方案涉及基因编辑方法和/或基因修正方法。一些实施方案涵盖基于合成RNA的基因编辑和/或基因修正，例如使用含有非典型核苷酸的RNA，例如编码下列中的一者或多者的RNA：核酸酶、转录活化因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶、大范围核酸酶、切口酶、成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白，或者它们的天然或工程化变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体。在一些实施方案中，所述基因编辑和/或基因修正的效率高，例如，比基于DNA的基因编辑和/或基因修正的效率高。在一些实施方案中，本发明的基因编辑方法和/或基因修正方法对于体内应用足够有效。在一些实施方案中，本发明的基因编辑方法和/或基因修正方法足够有效，所以不需要进行细胞选择(例如选择已编辑过的细胞)。在各种实施方案中，本发明方法的基因编辑效率为约1％、或约2％、或约3％、或约4％、或约5％、或约6％、或约7％、或约8％、或约9％、或约10％、或约20％、或约30％、或约40％、或约50％、或约60％、或约70％、或约80％、或约90％、或约100％。在各种实施方案中，本发明方法的基因修正效率为约1％、或约2％、或约3％、或约4％、或约5％、或约6％、或约7％、或约8％、或约9％、或约10％、或约20％、或约30％、或约40％、或约50％、或约60％、或约70％、或约80％、或约90％、或约100％。

[0460] 一些实施方案涉及包含工程化核酸酶裂解结构域的高效率基因编辑蛋白。其他实施方案涉及包含工程化核酸酶裂解结构域的高保真基因编辑蛋白。各种实施方案涉及包含工程化DNA结合结构域的高效率基因编辑蛋白。其他实施方案涉及包含工程化DNA结合结构域的高保真基因编辑蛋白。还有其他实施方案涉及包含工程化重复序列的基因编辑蛋白。一些实施方案涉及包含一种或多种CRISPR相关家族成员的基因编辑蛋白。一些实施方案涉及通过用基因编辑蛋白转染细胞或诱导细胞表达基因编辑蛋白来改变细胞的DNA序列的方法。其他实施方案涉及用于改变体外培养物中存在的细胞的DNA序列的方法。还有一些实施方案涉及用于改变体内存在的细胞的DNA序列的方法。

[0461] 一些实施方案涉及调节多肽的分泌或亚细胞定位的方法。在此类实施方案中，本发明提供了编码包含与具有生物学功能的多肽有效连接的信号肽的蛋白质的RNA。在一个

实施方案中，所述信号肽调节所述多肽的分泌。在另一个实施方案中，所述信号肽调节所述多肽的亚细胞定位。例如，BMP7包含至少一种FGF21信号肽可引起BMP7的分泌增加。在另一个实例中，BMP7包含至少一种FGF21信号肽代替内源性BMP7信号肽可引起BMP7的分泌增加。在各种实施方案中，列于表2A或表2B中的任何蛋白质包含下表中列出的至少一种信号肽可引起所述蛋白质的分泌增加。

[0462]

蛋白质	信号肽
高斯荧光素酶	MGVKVLFALICIAVAEA
人 BMP7	MHVRSLRAAAPHSFVALWAPLFLLRSALA
人胰凝乳蛋白酶原 B	MAFLWLLSCWALLGTTFG
人胰凝乳蛋白酶原 C	MLGITVLAALLACASS
人 EPO	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLG
人 FGF19	MRSGCVVVHVWILAGLWLAVAGRP
人 FGF21	MDSDETGFEHSGLWVSVLAGLLLGACQA
人 FGF23	MLGARLRLWVCALCSVCSMSVLRA
人 IL2	MYRMQLLSCIALSLALVTNS
人 IL22	MAALQKSVSSFLMGTLATSCLLLLALLVQGGAA
人 IL6	MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAP
人干扰素 α-2	MALTFALLVALLVLSCKSSCSVG
人干扰素 β	MTNKCLLQIALLLCFSTTALS
人干扰素 γ	MKYTSYILAFQLCIVLGSLGCYC
人胰蛋白酶-1	MNPLLILTFVAAALA

[0463] 一些实施方案涉及调节蛋白质的血清半衰期、分泌、生物利用度和/或活性的方法，包括施用编码所述蛋白质的RNA和编码所述蛋白质的受体的RNA。例如，IL15可与其受体(例如IL15RA)一起施用，以增强IL15的血清半衰期、分泌、生物利用度和活性中的一者或多者。

[0464] 许多蛋白质和肽在从体外转录的RNA翻译时，可表现出由翻译后加工不完全或不充分造成的活性降低。现已发现，增加RNA转染后产生的活性蛋白质、多肽或肽的量可通过使细胞与能够将多肽加工成所述蛋白质、肽或多肽的第二蛋白质接触并且/或者诱导细胞表达所述第二蛋白质而实现。因此，某些实施方案涉及一种用于诱导细胞表达活性蛋白质、多肽或肽的方法，包括使细胞与编码第一多肽的合成RNA分子接触，然后使细胞与能够将第一多肽加工成活性蛋白质、多肽或肽的第二蛋白质接触。

[0465] 在某些实施方案中，将第二蛋白质施用给患者。在一个实施方案中，所述第二蛋白质为重组蛋白。在另一个实施方案中，使细胞与编码所述第二蛋白质的合成RNA分子接触。在又一个实施方案中，使细胞与抑制所述第二蛋白质的分子的抑制剂接触并且/或者诱导细胞表达该抑制剂。在一个实施方案中，所述抑制剂为短干扰RNA分子。

[0466] 在某些实施方案中，所述第二蛋白质为PCSK家族的成员。在其他实施方案中，所述第二蛋白质为原蛋白转化酶。在还有其他实施方案中，所述第二蛋白质为激素原转化酶。在还有其他实施方案中，所述第二蛋白质为羧肽酶。在一个实施方案中，所述第二蛋白质为PCSK3(弗林蛋白酶/PACE)。在另一个实施方案中，所述第二蛋白质主要是分泌的。在又一个实施方案中，所述第二蛋白质主要位于细胞内。在又一个实施方案中，所述第一多肽、蛋白质、多肽或肽选自以下组:阿黑皮素原的产物、肾素、脑啡肽的产物、强啡肽原的产物、生长激素抑制素、胰岛素、刺鼠相关肽、胰高血糖素、甲状旁腺激素、转化生长因子β超家族的成员、白蛋白、β-分泌酶1、神经生长因子、钙调素结合蛋白、α-整联蛋白、因子IX、α-促黑素细胞激素、促肾上腺皮质激素、β-脑内啡和蛋氨酸-脑啡肽(met-enkefalin)。

[0467] 糖化和糖基化是一种或多种糖分子与蛋白质结合的过程。现已发现，改变糖化位点和糖基化位点的数目或位置可增加或降低蛋白质的稳定性。因此，某些实施方案涉及具有一个或多个糖化位点或糖基化位点的蛋白质。在一个实施方案中，所述蛋白质被工程化为具有比所述蛋白质的天然变体多的糖化位点或糖基化位点。在另一个实施方案中，所述蛋白质被工程化为具有比所述蛋白质的天然变体少的糖化位点或糖基化位点。在又一个实施方案中，所述蛋白质的稳定性增加。在又一个实施方案中，所述蛋白质的稳定性降低。在一些实施方案中，所述蛋白质为循环蛋白。在一个实施方案中，所述蛋白质为促红细胞生成素，或者其生物活性片段、变体、类似物或家族成员。在另一个实施方案中，所述蛋白质为达贝泊汀α，或者其生物活性片段、变体、类似物或家族成员。在另一个实施方案中，所述蛋白质为NOVEPOETIN，或者其生物活性片段、变体、类似物或家族成员。

[0468] 还已发现，在某些情况下，在转染培养基中包含一种或多种类固醇和/或一种或多种抗氧化剂可增加体内转染效率、体内重编程效率和体内基因编辑效率。因此，某些实施方案涉及使细胞或患者与糖皮质激素(诸如氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地塞米松或倍他米松)接触。其他实施方案涉及一种通过使细胞与含有类固醇的培养基接触并使该细胞与一种或多种核酸分子接触来诱导细胞表达目标蛋白质的方法。在一个实施方案中，所述核酸分子包括合成RNA。在另一个实施方案中，所述类固醇为氢化可的松。在又一个实施方案中，氢化可的松以介于约0.1uM和约10uM之间、或约1uM的浓度存在于所述培养基中。其他实施方案涉及一种通过使体内细胞与含有抗氧化剂的培养基接触并使该细胞与一种或多种核酸分子接触来诱导该细胞表达目标蛋白质的方法。在一个实施方案中，所述抗氧化剂为抗坏血酸或抗坏血酸-2-磷酸酯。在另一个实施方案中，抗坏血酸或抗坏血酸-2-磷酸酯以介于约0.5mg/L和约500mg/L之间(包括约50mg/L)的浓度存在于所述培养基中。还有其他实施方案涉及一种通过使体内细胞与含有类固醇和/或抗氧化剂的培养基接触并使该细胞与一种或多种核酸分子接触来对该细胞进行重编程和/或基因编辑的方法，其中所述一种或多种核酸分子编码一种或多种重编程蛋白和/或基因编辑蛋白。在某些实施方案中，所述细胞存在于生物体内，并且所述类固醇和/或抗氧化剂被递送到所述生物体。

[0469] 已报道过在某些情况下向复合培养基中添加转铁蛋白来提高质粒转染的效率。现已发现，向复合培养基中添加转铁蛋白还可提高用合成RNA分子进行体内转染的效率。因此，某些实施方案涉及一种通过将一种或多种合成RNA分子和转染试剂添加到含有转铁蛋白的溶液中来诱导体内细胞表达目标蛋白质的方法。在一个实施方案中，转铁蛋白以介于约1mg/L和约100mg/L之间(诸如约5mg/L)的浓度存在于所述溶液中。在另一个实施方案中，

所述转铁蛋白为重组的。

[0470] 在某些情况下，包括涉及培养的情况，可能需要用非动物源性组分和/或重组组分替换动物源性组分，部分是因为非动物源性组分和/或重组组分相比动物源性组分可能以较高的一致性程度产生，而且部分是因为非动物源性组分和/或重组组分相比动物源性组分携带的受到毒性物质和/或致病物质污染的风险较小。因此，某些实施方案涉及一种为非动物源性的和/或重组的蛋白质。其他实施方案涉及一种培养基，其中所述培养基的一些或全部组分为非动物源性的和/或重组的。

[0471] 其他实施方案涉及一种用于转染体内细胞的方法。在一个实施方案中，用一种或多种核酸转染体内细胞，并且使用转染试剂(诸如脂基转染试剂)执行转染。在一个实施方案中，所述一种或多种核酸包括至少一种RNA分子。在另一个实施方案中，用一种或多种核酸转染细胞，并且所述一种或多种核酸编码下列中的至少一者：p53、TERT、抗体、细胞外基质蛋白、细胞因子、分泌蛋白、膜结合蛋白、酶、基因编辑蛋白、染色质修饰蛋白、DNA结合蛋白、转录因子、组蛋白脱乙酰酶、病原体相关分子模式以及肿瘤相关抗原，或者它们的生物活性片段、类似物、变体或家族成员。在另一个实施方案中，反复地转染细胞，诸如在连续约10天期间至少约2次，或在连续约7天期间至少约3次，或在连续约6天期间至少约4次。一些实施方案涉及一种用于增加端粒酶在下列中的一者内的表达的方法：成纤维细胞、造血干细胞、间充质干细胞、心脏干细胞、毛囊干细胞、神经干细胞、肠道干细胞、内皮干细胞、嗅干细胞、神经嵴干细胞、睾丸细胞和角质形成细胞。一些实施方案涉及一种用于增加端粒在下列中的一者内的长度的方法：成纤维细胞、造血干细胞、间充质干细胞、心脏干细胞、毛囊干细胞、神经干细胞、肠道干细胞、内皮干细胞、嗅干细胞、神经嵴干细胞、睾丸细胞和角质形成细胞。其他实施方案涉及一种方法，包括从患者分离细胞、使该细胞与编码端粒酶组分(例如TERT)的核酸药物接触，然后将该细胞重新引入患者体内。各种实施方案涉及一种用于增大细胞复制潜力的方法。

[0472] 重编程可通过用编码一种或多种重编程因子的一种或多种核酸转染细胞来执行。重编程因子的实例包括但不限于：Oct4蛋白、Sox2蛋白、Klf4蛋白、c-Myc蛋白、l-Myc蛋白、TERT蛋白、Nanog蛋白、Lin28蛋白、Utf1蛋白、Aicda蛋白、miR200微小RNA、miR302微小RNA、miR367微小RNA、miR369微小RNA，以及它们的生物活性片段、类似物、变体和家族成员。因此，某些实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法。在一个实施方案中，所述体内细胞是通过用编码一种或多种重编程因子的一种或多种核酸转染所述细胞来重编程的。在一个实施方案中，所述一种或多种核酸包括编码Oct4蛋白的RNA分子。在另一个实施方案中，所述一种或多种核酸还包括编码Sox2蛋白、Klf4蛋白和c-Myc蛋白的一种或多种RNA分子。在又一个实施方案中，所述一种或多种核酸还包括编码Lin28蛋白的RNA分子。在一个实施方案中，所述细胞为人皮肤细胞，并且该人皮肤细胞被重编程为多能干细胞。在另一个实施方案中，所述细胞为人皮肤细胞，并且该人皮肤细胞被重编程为葡萄糖反应性胰岛素产生细胞。可重编程的其他细胞和细胞可重编程成为的其他细胞的实例包括但不限于：皮肤细胞、多能干细胞、间充质干细胞、β-细胞、视网膜色素上皮细胞、造血细胞、心脏细胞、气道上皮细胞、神经干细胞、神经元、胶质细胞、骨细胞、血细胞和牙髓干细胞。在一个实施方案中，使所述细胞与支持重编程细胞的培养基接触。在一个实施方案中，所述培养基也支持所述细胞。

[0473] 重要的是,已报道过用编码Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc的病毒感染皮肤细胞,与在支持心肌细胞生长的培养基中培养所述细胞相结合,无需首先将皮肤细胞重编程为多能干细胞,就可引起皮肤细胞重编程为心肌细胞(参见Efs等人,Nat Cell Biol.2011;13:215-22,该文献的内容据此以引用方式并入本文)。在某些情况下,直接重编程(将一种体细胞重编程为另一种体细胞,而无需首先将所述体细胞重编程为多能干细胞,也称为"转分化")可能是期望的,部分是因为培养多能干细胞可能既耗时又昂贵、建立和表征稳定的多能干细胞系过程中所涉及的额外处理可能携带增大的污染风险,并且与首先产生多能干细胞相关联的培养中的额外时间可能携带增大的基因组不稳定性和获得突变(包括点突变、拷贝数变化以及核型异常)的风险。因此,某些实施方案涉及一种用于对体内体细胞进行重编程的方法,其中所述细胞被重编程为体细胞,并且其中不产生表征的多能干细胞系。

[0474] 还已发现,在某些情况下,根据本发明的方法对细胞进行重编程,相比根据其他方法重编程,需要的总转染次数可能较少。因此,某些实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法,其中在连续约20天期间执行介于约1次和约12次之间的转染、或在连续约15天期间执行介于约4次和约10次之间的转染、或在连续约10天期间执行介于约4次和约8次之间的转染。已认识到,细胞在与含有核酸分子的培养基接触时,可能同时或在不同时间接触到并且/或者内化多于一个核酸分子。细胞因而可与核酸接触不止一次,例如反复接触,即便在细胞只与含有核酸的培养基接触一次时也是如此。

[0475] 值得注意的是,核酸可含有一种或多种如本文所述的非典型或"经修饰"残基。例如,可在本发明的重编程方法中使用本文所述的任一种非典型核苷酸。在一个实施方案中,假尿苷-5′-三磷酸可在体外转录反应中取代尿苷-5′-三磷酸以产生合成RNA,其中所述合成RNA的多达100%的尿苷残基可用假尿苷残基替换。体外转录可产生具有残留免疫原性的RNA,即便在假尿苷和5-甲基胞苷分别完全取代尿苷和胞苷时也是如此(参见例如Angel.Reprogramming Human Somatic Cells to Pluripotency Using RNA[Doctoral Thesis].Cambridge,MA:MIT;2011,该文献的内容据此以引用方式并入本文)。为此,在用RNA转染细胞时,向转染培养基中添加免疫抑制剂是常见的做法。在某些情况下,向转染培养基中添加免疫抑制剂可能不是期望的,部分是因为最常用于该目的的重组免疫抑制剂B18R制造起来可能不但昂贵还很困难。现已发现,体内细胞可根据本发明的方法转染和/或重编程,而无需使用B18R或任何其他免疫抑制剂。还已发现,根据本发明的方法对体内细胞进行重编程而不使用免疫抑制剂可为快速、有效并且可靠的。因此,某些实施方案涉及一种用于转染体内细胞的方法,其中转染培养基不含免疫抑制剂。其他实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法,其中转染培养基不含免疫抑制剂。在某些情况下,例如在使用高细胞密度时,向转染培养基中添加免疫抑制剂可能是有益的。因此,某些实施方案涉及一种用于转染体内细胞的方法,其中转染培养基含有免疫抑制剂。其他实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法,其中转染培养基含有免疫抑制剂。在一个实施方案中,免疫抑制剂为B18R或者其生物活性片段、类似物、变体或家族成员,或者地塞米松或其衍生物。在一个实施方案中,转染培养基不含免疫抑制剂,并且选择核酸剂量以防出现过量毒性。在另一个实施方案中,核酸剂量小于约1mg/cm^2组织,或小于约1mg/100,000个细胞,或小于约10mg/kg。

[0476] 根据本发明的某些实施方案产生的重编程细胞适用于治疗应用和/或美容应用,

因为这类细胞不含不期望的外源DNA序列，并且未暴露于动物源性或人源性产品(这些产品可能是不明确的，并且可能含有毒性污染物和/或致病污染物)。此外，本发明的某些实施方案具备高速度、高效率和高可靠性，所以可降低获得和积聚突变和其他染色体异常的风险。本发明的某些实施方案因此可用于生成具有适合在治疗应用和/或美容应用中使用的安全特性的细胞。例如，使用本发明的RNA和培养基对细胞进行重编程(其中培养基不含动物源性或人源性组分)可产生尚未暴露于同种异体材料的细胞。因此，某些实施方案涉及一种具有期望的安全特性的重编程细胞。在一个实施方案中，所述重编程细胞具有正常核型。在另一个实施方案中，重编程细胞相对于患者基因组具有少于约5个拷贝数变化(CNV)，诸如相对于患者基因组具有少于约3个拷贝数变化，或者相对于患者基因组无拷贝数变化。在又一个实施方案中，重编程细胞具有正常核型，并且相对于患者基因组在编码区中具有少于约100个单核苷酸变体，或者相对于患者基因组在编码区中具有少于约50个单核苷酸变体，或者相对于患者基因组在编码区中具有少于约10个单核苷酸变体。

[0477] 内毒素和核酸酶可共同纯化其他蛋白质(诸如血清白蛋白)并且/或者与其他蛋白质(诸如血清白蛋白)缔合。特别地，重组蛋白可经常具有高水平的缔合内毒素和核酸酶，这部分地归因于在其产生期间可发生细胞裂解。内毒素和核酸酶可通过本发明的许多方法减少、去除、替换或以其他方式失活，这些方法包括例如：乙酰化；添加稳定剂(诸如辛酸钠)，然后热处理；将核酸酶抑制剂添加到白蛋白溶液和/或培养基中；结晶化；与一种或多种离子交换树脂接触；与木炭接触；利用制备型电泳；或利用亲和色谱法。现已发现，从培养基和/或从培养基的一种或多种组分中部分地或完全地减少、去除、替换内毒素和/或核酸酶或者以其他方式使内毒素和/或核酸酶失活可增加可对细胞进行转染和重编程的效率。因此，某些实施方案涉及一种用一种或多种核酸转染体内细胞的方法，其中转染培养基经处理以部分地或完全地减少、去除、替换一种或多种内毒素和/或核酸酶，或者以其他方式使一种或多种内毒素和/或核酸酶失活。其他实施方案涉及一种引起核酸最小程度降解的培养基。在一个实施方案中，所述培养基含有小于约1EU/mL、或小于约0.1EU/mL、或小于约0.01EU/mL。

[0478] 在某些情况下，基于蛋白质的脂质载体(诸如血清白蛋白)可用基于非蛋白质的脂质载体(诸如甲基-β-环糊精)替换。本发明的培养基还可在没有脂质载体的情况下使用，例如，在使用可以不需要或可能不受益于存在脂质载体的方法(例如，使用一种或多种脂基转染试剂、聚合物基转染试剂或肽基转染试剂，或者使用电穿孔)执行转染时。许多蛋白质缔合分子(诸如金属)可能对体内细胞具有高毒性。这种毒性可引起存活力降低，以及获得突变。因此，某些实施方案具有产生不含毒性分子的细胞的额外益处。

[0479] 蛋白质的缔合分子组分可通过将蛋白质悬浮于溶液中并测量溶液的电导率来测量。因此，某些实施方案涉及一种含有蛋白质的培养基，其中所述蛋白质在水中的约10％溶液具有小于约500μmho/cm的电导率。在一个实施方案中，所述溶液具有小于约50μmho/cm的电导率。在另一个实施方案中，所述蛋白质的干重的小于约0.65％包含脂质并且/或者所述蛋白质的干重的小于约0.35％包含游离脂肪酸。

[0480] 可增加递送到体内细胞的核酸的量以增强核酸的所需效果。然而，增加递送到体内细胞的核酸的量超过某一点可能引起细胞的存活力降低，这部分地归因于转染试剂的毒性。现已发现，在将核酸递送到固定体积的体内细胞群(例如，组织区域中的细胞)时，递送

到每个细胞的核酸的量可取决于递送到细胞群的核酸的总量和细胞的密度，其中较高细胞密度引起递送到每个细胞的核酸较少。在某些实施方案中，用一种或多种核酸转染体内细胞超过一次。在某些条件下，例如当细胞正在增殖时，细胞密度从一次转染到下一次转染可发生变化。因此，某些实施方案涉及一种用核酸转染体内细胞的方法，其中转染所述细胞超过一次，并且其中对于两次转染来说，递送到所述细胞的核酸的量是不同的。在一个实施方案中，所述细胞在两次转染之间增殖，并且对于两次转染来说，第二次转染递送到所述细胞的核酸的量大于第一次转染。在另一个实施方案中，所述细胞转染超过两次，并且对于三次转染来说，第二次转染递送到所述细胞的核酸的量大于相同的三次转染中的第一次转染，并且对于相同的三次转染来说，第三次转染递送到所述细胞的核酸的量大于第二次转染。在又一个实施方案中，所述细胞转染超过一次，并且对于至少两次连续的转染来说，在每次转染期间递送到所述细胞的核酸的最大量低到足以产生至少约80％的存活力。

[0481] 现已发现，调节一系列转染中递送到体内增殖细胞群的核酸的量不但可引起核酸效果增强，还可引起细胞存活力增加。还已发现，在某些情况下，当在一系列转染中使体内细胞与编码一种或多种重编程因子的一种或多种核酸接触时，对于所述系列转染的至少一部分来说，当在后面的转染中递送的核酸的量大于在前面的转染中递送的核酸的量时，重编程的效率可提高。因此，某些实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法，其中在一系列转染中将一种或多种核酸反复地递送到所述细胞，并且至少一次后面的转染中递送到所述细胞的核酸的量大于至少一次前面的转染。在一个实施方案中，所述细胞被转染介于约2次和约10次之间，或介于约3次和约8次之间，或介于约4次和约6次之间。在另一个实施方案中，所述一种或多种核酸包括至少一种RNA分子，所述细胞被转染介于约2次和约10次之间，并且在每次转染中递送到所述细胞的核酸的量与之前最近一次转染中递送到所述细胞的核酸的量相同、或者前者比后者大。在又一个实施方案中，在第一次转染中递送到所述细胞的核酸的量介于约20ng/cm^2和约250ng/cm^2之间，或介于100ng/cm^2和600ng/cm^2之间。在又一个实施方案中，所述细胞以介于约12小时和约48小时之间的间隔被转染约5次，并且递送到所述细胞的核酸的量对于第一次转染为约25ng/cm^2，对于第二次转染为约50ng/cm^2，对于第三次转染为约100ng/cm^2，对于第四次转染为约200ng/cm^2，对于第五次转染为约400ng/cm^2。在又一个实施方案中，所述细胞在第五次转染之后还被转染至少一次，并且递送到所述细胞的核酸的量为约400ng/cm^2。

[0482] 某些实施方案涉及一种用核酸转染体内细胞的方法，其中核酸的量通过测量细胞密度并且基于细胞密度的测量值选择用于转染的核酸的量来确定。在一个实施方案中，细胞密度通过光学装置测量。在另一个实施方案中，所述细胞被反复地转染，细胞密度在两次转染之间增大，并且对于这两次转染来说，第二次转染中转染的核酸的量大于第一次转染。

[0483] 现已发现，在某些情况下，可通过在多个施用部位向患者施用核酸来增加患者体内产生的循环蛋白的量。在某些实施方案中，循环蛋白的量相对于通过在单个注射部位向患者施用所述核酸而在患者体内产生的循环蛋白的量增加。在一个实施方案中，所述施用通过注射进行。在另一个实施方案中，注射为皮内注射。在还有一个实施方案中，注射为皮下或肌内注射。在一些实施方案中，所述多个施用部位包括皮肤中的施用部位。在其他实施方案中，所述多个施用部位为至少约1个、或至少约2个、或至少约5个、或至少约10个、或至少约20个、或至少约50个、或至少约100个施用部位。在一个实施方案中，所述施用在至少约

5分钟内、或至少约10分钟内、或至少约30分钟内、或至少约1小时内、或至少约2小时内、或至少约5小时内、或至少约12小时内、或至少约1天内执行。在某些实施方案中，循环蛋白的量增加至少约10％、或至少约20％、或至少约50％、或至少约100％、或至少约3倍、或至少约5倍、或至少约10倍、或至少约20倍、或至少约50倍、或至少约100倍、或至少约500倍、或至少约1000倍、或大于1000倍。

[0484] 现已发现，在某些情况下，与本发明的培养基接触的细胞的体内转染效率和存活力可通过调节所述培养基来改进。因此，某些实施方案涉及一种用于调节培养基的方法。其他实施方案涉及一种经过调节的培养基。在一个实施方案中，饲养层为成纤维细胞，并且所述培养基被调节大约24小时。其他实施方案涉及一种用于转染体内细胞的方法，其中转染培养基经过调节。其他实施方案涉及一种对体内细胞进行重编程和/或基因编辑的方法，其中培养基经过调节。在一个实施方案中，例如通过暴露于化学物质(诸如丝裂霉素-C)或通过暴露于γ辐射而使饲养层有丝分裂失活。在某些实施方案中，仅使用自体材料以部分地(例如并且不希望受理论约束)避免从饲养层向细胞或患者传播疾病的风险可能是有益的。因此，某些实施方案涉及一种用于转染体内细胞的方法，其中转染培养基经过调节，并且其中饲养层来源于与正被转染的细胞相同的个体。其他实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程和/或基因编辑的方法，其中培养基经过调节，并且其中饲养层来源于与正进行重编程和/或基因编辑的细胞相同的个体。

[0485] 数种分子可通过调节添加到培养基中。因此，某些实施方案涉及一种补充有存在于经调节培养基中的一种或多种分子的培养基。在一个实施方案中，培养基补充有Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a，或者它们的生物活性片段、类似物、变体、激动剂或家族成员。在另一个实施方案中，培养基补充有TGF-β，或者其生物活性片段、类似物、变体、激动剂或家族成员。在又一个实施方案中，体内细胞根据本发明的方法重编程，其中培养基未补充TGF-β持续介于约1天和约5天之间，然后补充TGF-β持续至少约2天。在又一个实施方案中，培养基补充有IL-6、IL-6R，或者其生物活性片段、类似物、变体、激动剂或家族成员。在又一个实施方案中，培养基补充有鞘脂或脂肪酸。在还有一个实施方案中，所述鞘脂为溶血磷脂酸、溶血鞘磷脂(lysosphingomyelin)、鞘氨醇-1-磷酸，或者它们的生物活性类似物、变体或衍生物。

[0486] 除了使细胞有丝分裂失活外，在某些条件下，辐射可使细胞的基因表达变化，从而引起细胞产生较少的某些蛋白质和较多的非照射细胞的某些其他蛋白质，例如Wnt蛋白质家族的成员。此外，Wnt蛋白质家族的某些成员可促进细胞的生长和转化。现已发现，在某些情况下，可通过使体内细胞与使用经照射的饲养层而非经丝裂霉素-c处理的饲养层调节的培养基接触来极大地增加重编程效率。还已发现，在使用经照射的饲养层时观察到的重编程效率增加部分地由所述饲养层分泌的Wnt蛋白引起。因此，某些实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法，其中所述细胞与Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a或者它们的生物活性片段、类似物、变体、家族成员或激动剂接触，包括Wnt蛋白的下游靶标的激动剂和/或模拟Wnt蛋白的生物效应中的一者或多者的药剂，例如2-氨基-4-[3,4-(亚甲基二氧基)苄基氨基]-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶。

[0487] 许多基于DNA的重编程方法效率低下，所以这些方法也许很难或不可能与来源于患者样本(其可能只含少量细胞)的细胞一起使用。相比之下，本发明的某些实施方案效率高，可允许对少量细胞(包括单细胞)可靠地重编程。某些实施方案涉及一种用于对少量细

胞进行重编程的方法。其他实施方案涉及一种用于对单细胞进行重编程的方法。在一个实施方案中，使所述细胞与一种或多种酶接触。在另一个实施方案中，所述酶为胶原酶。在又一个实施方案中，所述胶原酶无动物组分。在一个实施方案中，所述胶原酶以介于约0.1mg/mL和约10mg/mL之间、或介于约0.5mg/mL和约5mg/mL之间的浓度存在。在另一个实施方案中，所述细胞为血细胞。在又一个实施方案中，使所述细胞与含有来源于患者血液的一种或多种蛋白质的培养基接触。在还有一个实施方案中，使所述细胞与包含下列成分的培养基接触：DMEM/F12+2mM L-丙氨酰基-L-谷氨酰胺+介于约5％和约25％之间的来源于患者的血清、或介于约10％和约20％之间的来源于患者的血清、或约20％来源于患者的血清。

[0488] 现已发现，在某些情况下，使用本发明的培养基用编码Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc的RNA的混合物转染体内细胞可引起所述细胞的增殖速率增加。当递送到所述细胞的RNA的量太低而不能确保所有细胞被转染时，只有一小部分细胞可显示增加的增殖速率。在某些情况下，诸如在生成个性化治疗剂时，增加细胞的增殖速率可能是期望的，部分是因为这样做可缩短生成治疗剂所必需的时间，因此可降低治疗剂的成本。因此，某些实施方案涉及一种用编码Oct4、Sox2、Klf4和c-Myc的RNA的混合物转染体内细胞的方法。在一个实施方案中，所述细胞表现出增加的增殖速率。在另一个实施方案中，对所述细胞进行重编程。

[0489] 许多疾病与一种或多种突变相关联。突变可通过使细胞与编码下述蛋白质的核酸接触来修正：这种蛋白质单独地或与其他分子结合起来修正所述突变(基因编辑的实例)。此类蛋白质的实例包括：核酸酶、转录活化因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶、大范围核酸酶、切口酶、成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白，或者它们的天然或工程化变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体。因此，某些实施方案涉及一种用核酸转染体内细胞的方法，其中所述核酸编码这样的蛋白质：其单独地或与其他分子结合起来在DNA分子中生成单链或双链断裂。在一个实施方案中，所述蛋白质为锌指核酸酶或TALEN。在另一个实施方案中，所述核酸为RNA分子。在又一个实施方案中，所述单链或双链断裂在选自以下组的基因的转录起始位点的约5,000,000个碱基内：CCR5、CXCR4、GAD1、GAD2、CFTR、HBA1、HBA2、HBB、HBD、FANCA、XPA、XPB、XPC、ERCC2、POLH、HTT、DMD、SOD1、APOE、PRNP、BRCA1和BRCA2，或者它们的类似物、变体或家族成员。在一个实施方案中，本发明涉及任选地用TALEN对MYC蛋白进行基因编辑(例如，修正可能与癌症联系起来的一个或多个突变)。在又一个实施方案中，通过在单链或双链断裂的区域中引起DNA序列插入或通过在单链或双链断裂的区域中引起DNA序列以另外的方式变化来用充当修复模板的核酸转染所述细胞。在又一个实施方案中，对所述细胞进行重编程，随后对所述细胞进行基因编辑。在又一个实施方案中，对所述细胞进行基因编辑，随后对所述细胞进行重编程。在又一个实施方案中，基因编辑和重编程彼此相隔约7天以内执行。在又一个实施方案中，基因编辑和重编程同时发生或在同一天发生。在又一个实施方案中，所述细胞为皮肤细胞，对所述皮肤细胞进行基因编辑以破坏CCR5基因，将所述皮肤细胞重编程为造血干细胞，从而产生用于HIV/AIDS的治疗剂，然后使用所述治疗剂来治疗患有HIV/AIDS的患者。在又一个实施方案中，所述皮肤细胞来源于使用所述治疗剂治疗的同一患者。

[0490] 可根据本发明的方法编辑以产生本发明的治疗剂的基因包括可经编辑以恢复正常功能的基因，以及可经编辑以减少或消除功能的基因。此类基因包括但不限于：β球蛋白(HBB)，其中的突变可引起镰状细胞疾病(SCD)和β-地中海贫血；早发性乳腺癌1(BRCA1)和

早发性乳腺癌2(BRCA2),其中的突变可增加对乳腺癌的易感性;C-C趋化因子受体5型(CCR5)和C-X-C趋化因子受体4型(CXCR4),其中的突变可赋予HIV感染抗性;囊肿性纤维化跨膜传导调控因子(CFTR),其中的突变可引起囊肿性纤维化;肌营养不良蛋白(DMD),其中的突变可引起肌营养不良症(包括杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)和贝克氏肌营养不良症(Becker's muscular dystrophy));谷氨酸脱羧酶1和谷氨酸脱羧酶2(GAD1、GAD2),其中的突变可防止β-细胞的自身免疫破坏;血红蛋白α1、血红蛋白α2和血红蛋白δ(HBA1、HBA2和HBD),其中的突变可引起地中海贫血;桥粒斑蛋白、角蛋白5、角蛋白14、网蛋白、整联蛋白α-6、整联蛋白β-4、层粘连蛋白亚单位α-3、层粘连蛋白亚单位β-3、层粘连蛋白亚单位γ-2、胶原蛋白VII型α1、胶原蛋白XVII型α1,以及基质金属蛋白酶-1(DSP、KRT5、KRT14、PLEC1、ITGA6、ITGB4、LAMA3、LAMB3、LAMC2、COL7A1、COL17A1和MMP1),其中的突变可引起大疱表皮松解症;亨廷顿病(HTT),其中的突变可引起亨廷顿氏病;超氧化物歧化酶1(SOD1),其中的突变可引起肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);XPA、XPB、XPC、XPD(ERCC6)和聚合酶(DNA指导的)、η(POLH),其中的突变可引起着色性干皮病;富亮氨酸重复激酶2(LRRK2),其中的突变可引起帕金森氏病和范科尼贫血;互补组A、B、C、D1、D2、E、F、G、I、J、L、M、N、P(FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCJ、FANCL、FANCM、FANCN、FANCP)以及RAD51同系物C(酿酒酵母(S.cerevisiae))(RAD51C),其中的突变可引起范科尼贫血。

[0491] 某些实施方案涉及一种包含核酸的治疗剂。在一个实施方案中,所述核酸编码一种或多种基因编辑蛋白。其他实施方案涉及一种治疗剂,其包含根据本发明的方法进行了体内转染、重编程和/或基因编辑的一个或多个细胞。在一个实施方案中,对细胞进行转染、重编程和/或基因编辑,然后将所述经转染、重编程和/或基因编辑的细胞引入患者体内。在另一个实施方案中,从体内引入了经转染、重编程和/或基因编辑的细胞的同一患者收获所述细胞。可用本发明的治疗剂治疗的疾病的实例包括但不限于阿尔茨海默病、脊髓损伤、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、囊肿性纤维化、心脏病(包括缺血性心肌病和扩张性心肌病)、黄斑变性、帕金森氏病、亨廷顿氏病、糖尿病、镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、着色性干皮病、肌营养不良症、重症综合性免疫缺陷、遗传性感觉神经病、癌症以及HIV/AIDS。在某些实施方案中,所述治疗剂包括美容剂。在一个实施方案中,从患者收获细胞,对所述细胞进行重编程并将其扩增为大量脂肪细胞以产生美容剂,然后将所述美容剂引入所述患者体内。在还有一个实施方案中,使用所述美容剂来进行组织重建。

[0492] 虽然本文提供了用于产生特定类型细胞和用于产生包含特定类型细胞的治疗剂的详细实施例,但已经认识到,本发明的方法可例如通过根据本发明的方法对细胞进行重编程、并且通过提供与发育期间存在于细胞微环境中的条件类似的条件在模拟发育的一个或多个方面的条件下培养所述细胞,而用于产生许多其他类型的细胞以及产生包含许多其他类型的细胞中的一者或多者的治疗剂。

[0493] 某些实施方案涉及具有多种人白细胞抗原(HLA)类型的细胞文库("HLA-匹配的文库")。HLA-匹配的文库可能是有益的,部分是因为其可提供治疗剂的快速产生和/或分布,而不必使患者等待将要由患者的细胞产生的治疗剂。这样的文库可特别有益于产生美容剂以及治疗心脏病与血液和/或免疫系统的疾病,对于这些疾病,患者可因治疗剂或美容剂可立即获得而受益。

[0494] 细胞的DNA序列可通过使细胞与基因编辑蛋白接触或通过诱导细胞表达基因编辑蛋白来改变。然而，先前公开的基因编辑蛋白具有结合效率低和脱靶活性过度这些缺点，可能在细胞的DNA中引入不期望的突变，从而严重地限制其体内用途，例如在治疗应用和美容应用中的体内用途，因为在这些应用中在患者的细胞内引入不期望的突变可能引起癌症发展。现已发现，包含StsI核酸内切酶裂解结构域(SEQ ID NO:1)的基因编辑蛋白可表现出显著低于先前公开的基因编辑蛋白的体内脱靶活性，同时维持高水平的体内靶向活性。还已发现，其他新型的工程化蛋白在用作基因编辑蛋白的核酸酶结构域时，可表现出高的体内靶向活性、低的体内脱靶活性、小尺寸、溶解性以及其他期望的特征，所述核酸酶结构域为：StsI-HA(SEQ ID NO:2)、StsI-HA2(SEQ ID NO:3)、StsI-UHA(SEQ ID NO:4)、StsI-UHA2(SEQ ID NO:5)、StsI-HF(SEQ ID NO:6)和StsI-UHF(SEQ ID NO:7)。StsI-HA、StsI-HA2(高活性)、StsI-UHA和StsI-UHA2(超高活性)可表现出高于野生型StsI和野生型FokI这两者的体内靶向活性，这部分地归因于N-端区域内第34和61位处的特定氨基酸取代，而StsI-HF(高保真度)和StsI-UHF(超高保真度)可表现出低于野生型StsI和野生型FokI这两者的体内脱靶活性，这部分地归因于C-端区域内第141和152位处的特定氨基酸取代。

[0495] 某些实施方案因此涉及一种蛋白质。在一些实施方案中，所述蛋白质存在于体内。在其他实施方案中，所述蛋白质包含核酸酶结构域。在一个实施方案中，所述核酸酶结构域包括下列中的一者或多者：FokI核酸内切酶的裂解结构域(SEQ ID NO:53)、StsI核酸内切酶的裂解结构域(SEQ ID NO:1)、StsI-HA(SEQ ID NO:2)、StsI-HA2(SEQ ID NO:3)、StsI-UHA(SEQ ID NO:4)、StsI-UHA2(SEQ ID NO:5)、StsI-HF(SEQ ID NO:6)和StsI-UHF(SEQ ID NO:7)，或者它们的生物活性片段或变体。

[0496] 还已发现，包含具有某些新型重复序列的DNA结合结构域的工程化基因编辑蛋白可表现出低于先前公开的基因编辑蛋白的体内脱靶活性，同时维持高水平的体内靶向活性。这些工程化基因编辑蛋白中的某些可提供优于先前公开的基因编辑蛋白的数种优点，包括例如连接重复序列的接头区域的柔性增加，这可引起结合效率提高。因此，某些实施方案涉及一种包含多种重复序列的蛋白质。在一个实施方案中，所述重复序列中的至少一者含有氨基酸序列：GabG，其中“a”和“b”各自代表任何氨基酸。在一个实施方案中，所述蛋白质为基因编辑蛋白。在另一个实施方案中，所述重复序列中的一者或多者存在于DNA结合结构域中。在又一个实施方案中，“a”和“b”各自独立地选自：H和G。在还有一个实施方案中，“a”和“b”分别为H和G。在一个实施方案中，所述氨基酸序列存在于所述重复序列的C-端的约5个氨基酸内。在另一个实施方案中，所述氨基酸序列存在于所述重复序列的C-端处。在一些实施方案中，氨基酸序列GabG中的一个或多个G用除G外的一种或多种氨基酸(例如A、H或GG)替换。在一个实施方案中，所述重复序列具有介于约32个和约40个氨基酸之间、或介于约33个和约39个氨基酸之间、或介于约34个和38个氨基酸之间、或介于约35个和约37个氨基酸之间、或约36个氨基酸、或大于约32个氨基酸、或大于约33个氨基酸、或大于约34个氨基酸、或大于约35个氨基酸的长度。其他实施方案涉及一种包含一个或多个转录活化因子样效应物结构域的蛋白质。在一个实施方案中，所述转录活化因子样效应物结构域中的至少一者包含重复序列。其他实施方案涉及一种包含多个重复序列的蛋白质，该蛋白质通过在转录活化因子样效应物结构域的至少两个重复序列之间插入一个或多个氨基酸而产生。在一个实施方案中，一个或多个氨基酸插入距至少一个重复序列的C-端约1个或约2个

或约3个或约4个或约5个氨基酸处。还有其他实施方案涉及一种包含多个重复序列的蛋白质，其中大约其他每个重复序列均具有不同于恰好在所述重复序列之前或之后的重复序列的长度。在一个实施方案中，其他每个重复序列的长度均为约36个氨基酸。在另一个实施方案中，其他每个重复序列的长度均为36个氨基酸。还有其他实施方案涉及一种包含多个重复序列的蛋白质，其中所述多个重复序列包括至少两个长度各自为至少36个氨基酸的重复序列，并且其中所述长度为至少36个氨基酸的重复序列中的至少两者由至少一个长度小于36个氨基酸的重复序列分隔。一些实施方案涉及一种蛋白质，该蛋白质包含一个或多个选自下列的序列：例如，SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59以及SEQ ID NO:60。

[0497] 其他实施方案涉及一种包含DNA结合结构域的蛋白质。在一些实施方案中，所述DNA结合结构域包含多个重复序列。在一个实施方案中，所述多个重复序列使得能够高特异性地识别靶标DNA分子中的结合位点。在另一个实施方案中，所述重复序列中的至少两者相对于彼此具有至少约50％、或约60％、或约70％、或约80％、或约90％、或约95％、或约98％、或约99％的同源性。在又一个实施方案中，所述重复序列中的至少一者包含能够结合到靶标DNA分子中的结合位点的一个或多个区域。在还有一个实施方案中，所述结合位点包含长度介于约1个至约5个碱基之间的确定序列。在一个实施方案中，所述DNA结合结构域包含锌指。在另一个实施方案中，所述DNA结合结构域包含转录活化因子样效应物(TALE)。在又一个实施方案中，所述多个重复序列包括相对于TALE具有至少约50％或约60％或约70％或约80％或约90％或约95％或约98％或约99％的同源性的至少一个重复序列。在还有一个实施方案中，所述基因编辑蛋白包括成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白。在一个实施方案中，所述基因编辑蛋白包含核定位序列。在另一个实施方案中，所述核定位序列包括氨基酸序列：PKKKRKV(SEQ ID NO:471)。在一个实施方案中，所述基因编辑蛋白包含线粒体定位序列。在另一个实施方案中，所述线粒体定位序列包括氨基酸序列：LGRVIPRKIASRASLM(SEQ ID NO:472)。在一个实施方案中，所述基因编辑蛋白包含接头。在另一个实施方案中，所述接头将DNA结合结构域连接到核酸酶结构域。在又一个实施方案中，所述接头的长度介于约1个和约10个氨基酸之间。在一些实施方案中，所述接头的长度为约1个、约2个、或约3个、或约4个、或约5个、或约6个、或约7个、或约8个、或约9个、或约10个氨基酸。在一个实施方案中，所述基因编辑蛋白能够在靶标DNA分子中生成缺口或双链断裂。

[0498] 某些实施方案涉及一种用于修饰体内细胞的基因组的方法，该方法包括向体内细胞中引入编码非天然存在的融合蛋白的核酸分子，所述非天然存在的融合蛋白包含含有长度为36个氨基酸的一个或多个重复单元的人工转录活化因子样(TAL)效应物重复结构域和核酸内切酶结构域，其中所述重复结构域被工程化以识别预定的核苷酸序列，并且其中所述融合蛋白识别所述预定的核苷酸序列。在一个实施方案中，所述细胞为真核细胞。在另一个实施方案中，所述细胞为动物细胞。在又一个实施方案中，所述细胞为哺乳动物细胞。在还有一个实施方案中，所述细胞为人细胞。在一个实施方案中，所述细胞为植物细胞。在另一个实施方案中，所述细胞为原核细胞。在一些实施方案中，所述融合蛋白在细胞的核酸中引入内切核苷酸裂解，由此修饰所述细胞的基因组。

[0499] 某些实施方案涉及一种用于改变体内细胞的DNA序列的组合物，所述组合物包含

核酸，其中所述核酸编码基因编辑蛋白。其他实施方案涉及一种用于改变体内细胞的DNA序列的组合物，所述组合物包含核酸混合物，其中所述核酸混合物包含：编码第一基因编辑蛋白的第一核酸，和编码第二基因编辑蛋白的第二核酸。在一个实施方案中，所述第一基因编辑蛋白的结合位点和所述第二基因编辑蛋白的结合位点存在于同一个靶标DNA分子中。在另一个实施方案中，所述第一基因编辑蛋白的结合位点和所述第二基因编辑蛋白的结合位点由少于约50个碱基、或少于约40个碱基、或少于约30个碱基、或少于约20个碱基、或少于约10个碱基、或介于约10个碱基和约25个碱基之间的碱基、或约15个碱基分隔。在一个实施方案中，所述第一基因编辑蛋白的核酸酶结构域和所述第二基因编辑蛋白的核酸酶结构域能够形成二聚体。在另一个实施方案中，所述二聚体能够在靶标DNA分子中生成缺口或双链断裂。

[0500] 某些实施方案涉及一种治疗组合物。其他实施方案涉及一种美容组合物。在一些实施方案中，所述组合物包含修复模板。在又一个实施方案中，所述修复模板为单链DNA分子或双链DNA分子。

[0501] 其他实施方案涉及一种用于合成蛋白质或编码蛋白质的核酸的制品。在一个实施方案中，所述物品为核酸。在另一个实施方案中，所述蛋白质包含DNA结合结构域。在又一个实施方案中，所述核酸包含编码DNA结合结构域的核苷酸序列。在一个实施方案中，所述蛋白质包含核酸酶结构域。在另一个实施方案中，所述核酸包含编码核酸酶结构域的核苷酸序列。在一个实施方案中，所述蛋白质包含多个重复序列。在另一个实施方案中，所述核酸编码多个重复序列。在又一个实施方案中，所述核酸酶结构域选自：FokI、StsI、StsI-HA、StsI-HA2、StsI-UHA、StsI-UHA2、StsI-HF和StsI-UHF，或者它们的天然变体或工程化变体或生物活性片段。在一个实施方案中，所述核酸包含RNA聚合酶启动子。在另一个实施方案中，所述RNA聚合酶启动子为T7启动子或SP6启动子。在又一个实施方案中，所述核酸包含病毒启动子。在一个实施方案中，所述核酸包含未翻译区域。在另一个实施方案中，所述核酸为体外转录模板。

[0502] 某些实施方案涉及一种用于诱导细胞表达体内蛋白质的方法。其他实施方案涉及一种用于改变体内细胞的DNA序列的方法，包括用基因编辑蛋白转染所述体内细胞或诱导所述细胞在体内表达基因编辑蛋白。还有其他实施方案涉及一种用于减少目标蛋白质在体内细胞中的表达的方法。在一个实施方案中，诱导所述细胞表达基因编辑蛋白，其中所述基因编辑蛋白能够在靶标DNA分子中产生缺口或双链断裂。在另一个实施方案中，所述缺口或双链断裂引起基因失活。还有其他实施方案涉及一种用于在体内生成失活的、活性降低的或者负显性形式的蛋白质的方法。在一个实施方案中，所述蛋白质为生存素。还有其他实施方案涉及一种用于修复体内细胞中的一种或多种突变的方法。在一个实施方案中，使所述细胞与修复模板接触。在另一个实施方案中，所述修复模板为DNA分子。在又一个实施方案中，所述修复模板不含基因编辑蛋白的结合位点。在还有一个实施方案中，所述修复模板编码由包含基因编辑蛋白的结合位点的DNA序列编码的氨基酸序列。

[0503] 在各种实施方案中，所述修复模板为约20个核苷酸、或约30个核苷酸、或约40个核苷酸、或约50个核苷酸、或约60个核苷酸、或约70个核苷酸、或约80个核苷酸、或约90个核苷酸、或约100个核苷酸、或约150个核苷酸、或约200个核苷酸、或约300个核苷酸、或约400个核苷酸、或约500个核苷酸、或约750个核苷酸、或约1000个核苷酸。在各种实施方案中，所述

修复模板为约20至1000个核苷酸、或约20至500个核苷酸、或约20至400个核苷酸、或约20至200个核苷酸、或约20至100个核苷酸、或约80至100个核苷酸、或约50至100个核苷酸。

[0504] 在各种实施方案中，RNA(例如，编码基因编辑蛋白的合成RNA)与修复模板的质量比为约1:10、或约1:9、或约1:8、或约1:7、或约1:6、或约1:5、或约1:4、或约1:3、或约1:2、或约1:1、或约2:1、或约3:1、或约4:1、或约5:1、或约6:1、或约7:1、或约8:1、或约9:1、或约10:1。

[0505] 在各种实施方案中，RNA(例如，编码基因编辑蛋白的合成RNA)与修复模板的摩尔比为约1:10、或约1:9、或约1:8、或约1:7、或约1:6、或约1:5、或约1:4、或约1:3、或约1:2、或约1:1、或约2:1、或约3:1、或约4:1、或约5:1、或约6:1、或约7:1、或约8:1、或约9:1、或约10:1。

[0506] 在各种实施方案中，所述修复模板具有双重功能，引起对基因编辑的靶序列的修复并防止基因编辑蛋白的进一步结合，从而减少或消除进一步的基因编辑(例如，经由引起这样的修复的修复模板：该修复致使基因编辑蛋白结合位点不再适用于基因编辑蛋白结合)。因此，在一些实施方案中，本发明的基因编辑方法是可调的，以确保每个靶位点执行单基因编辑。

[0507] 其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括向所述患者施用治疗有效量或美容有效量的蛋白质或编码蛋白质的核酸。在一个实施方案中，所述治疗引起所述患者的一种或多种症状改善。某些实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括：a.通过用编码目标蛋白质的核酸转染体内细胞，而诱导细胞表达所述目标蛋白质，以及/或者b.对所述体内细胞进行重编程。在一个实施方案中，将所述细胞重编程为分化度较低的状态。在另一个实施方案中，通过用编码一种或多种重编程蛋白的一种或多种合成RNA分子转染所述细胞，来对所述细胞进行重编程。在又一个实施方案中，所述细胞发生分化。在还有一个实施方案中，所述细胞分化为下列中的一者：皮肤细胞、葡萄糖反应性胰岛素产生细胞、造血细胞、心脏细胞、视网膜细胞、肾细胞、神经细胞、基质细胞、脂肪细胞、骨细胞、肌细胞、卵母细胞和精细胞。其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括：a.通过用编码基因编辑蛋白的核酸转染体内细胞，而诱导细胞表达基因编辑蛋白，以及/或者b.对所述体内细胞进行重编程。

[0508] 其他实施方案涉及一种复合培养基。在一个实施方案中，所述复合培养基具有大于约7、或大于约7.2、或大于约7.4、或大于约7.6、或大于约7.8、或大于约8.0、或大于约8.2、或大于约8.4、或大于约8.6、或大于约8.8、或大于约9.0的pH。在另一个实施方案中，所述复合培养基包含转铁蛋白。在又一个实施方案中，所述复合培养基包含DMEM。在还有一个实施方案中，所述复合培养基包含DMEM/F12。还有其他实施方案涉及一种用于形成核酸-转染试剂复合物的方法。在一个实施方案中，将转染试剂与复合培养基一起孵育。在另一个实施方案中，所述孵育在混合步骤之前发生。在又一个实施方案中，所述孵育步骤介于约5秒和约5分钟之间、或介于约10秒和约2分钟之间、或介于约15秒和约1分钟之间、或介于约30秒和约45秒之间。在一个实施方案中，所述转染试剂选自表1。在另一个实施方案中，所述转染试剂为脂质或类脂质。在又一个实施方案中，所述转染试剂包含阳离子。在还有一个实施方案中，所述阳离子为多价阳离子。在还有一个实施方案中，所述转染试剂为N1-[2-((1S)-1-[(3-氨基丙基)氨基]-4-[二(3-氨基-丙基)氨基]丁基甲酰胺基)乙基]-3,4-二[油烯基

氧基]-苯甲酰胺(也称作MVL5)或其衍生物。

[0509] 某些实施方案涉及一种通过使细胞体内接触核酸而诱导所述细胞表达蛋白质的方法。在一个实施方案中,所述细胞为哺乳动物细胞。在另一个实施方案中,所述细胞为人细胞或啮齿动物细胞。其他实施方案涉及使用本发明的一种或多种方法产生的细胞。在一个实施方案中,所述细胞存在于患者体内。在另一个实施方案中,将所述细胞从患者分离出来。其他实施方案涉及包含使用本发明的一种或多种方法产生的细胞的筛选文库。在一个实施方案中,所述筛选文库用于下列中的至少一者:毒性筛选(包括:心脏毒性筛选、神经毒性筛选和肝脏毒性筛选)、功效筛选、高通量筛选、高含量筛选以及其他筛选。

[0510] 其他实施方案涉及含有核酸的试剂盒。在一个实施方案中,所述试剂盒含有递送试剂(也称作"转染试剂")。在另一个实施方案中,所述试剂盒为重编程试剂盒。在又一个实施方案中,所述试剂盒为基因编辑试剂盒。其他实施方案涉及一种用于产生核酸的试剂盒。在一个实施方案中,所述试剂盒装有下列中的至少两者:假尿苷-三磷酸、5-甲基尿苷三磷酸、5-甲基胞苷三磷酸、5-羟甲基胞苷三磷酸、N4-甲基胞苷三磷酸、N4-乙酰基胞苷三磷酸和7-脱氮鸟苷三磷酸,或者它们的一种或多种衍生物。其他实施方案涉及一种包含核酸的治疗剂或美容剂。在一个实施方案中,所述治疗剂或美容剂为药物组合物。在另一个实施方案中,配制所述药物组合物。在又一个实施方案中,所述制剂包括脂质体的水性混悬剂。示例的脂质体组分在表1中示出,并且是以举例而非限制的方式给出的。在一个实施方案中,所述脂质体包括一个或多个聚乙二醇(PEG)链。在另一个实施方案中,PEG为PEG2000。在又一个实施方案中,所述脂质体包括1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DSPE)或其衍生物。在一个实施方案中,所述治疗剂包含一种或多种配体。在另一个实施方案中,所述治疗剂包含下列中的至少一者:雄激素、CD30(TNFRSF8)、细胞穿透肽、CXCR、雌激素、表皮生长因子、EGFR、HER2、叶酸盐、胰岛素、胰岛素样生长因子-I、白介素-13、整联蛋白、孕酮、基质细胞衍生因子-1、凝血酶、维生素D和转铁蛋白,或者它们的生物活性片段或变体。还有其他实施方案涉及一种治疗剂或美容剂,其包含使用本发明的方法中的一者或多者生成的细胞。在一个实施方案中,向患者施用所述治疗剂来治疗本文所述的疾病或病症中的任一种,以非限制的方式包括:1型糖尿病、心脏病(包括缺血性心肌病和扩张性心肌病)、黄斑变性、帕金森氏病、囊肿性纤维化、镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、重症综合性免疫缺陷、遗传性感觉神经病、着色性干皮病、亨廷顿氏病、肌营养不良症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、阿尔茨海默病、癌症和感染性疾病(包括肝炎和HIV/AIDS)。

[0511] 其他实施方案涉及一种用于对体内细胞进行重编程的方法。在一个实施方案中,通过使所述细胞与一种或多种核酸接触,来对所述细胞进行重编程。在一个实施方案中,使所述细胞与编码下列中的至少一者的多种核酸接触:Oct4蛋白、Sox2蛋白、Klf4蛋白、c-Myc蛋白、Lin28蛋白,或者它们的生物活性片段、变体或衍生物。在另一个实施方案中,使所述细胞与编码包括下列的多种蛋白质的多种核酸接触:Oct4蛋白、Sox2蛋白、Klf4蛋白和c-Myc蛋白,或者它们的一种或多种生物活性片段、变体或衍生物。还有其他实施方案涉及一种用于对体内细胞进行基因编辑的方法。在一个实施方案中,通过使所述细胞与一种或多种核酸接触,来对所述细胞进行基因编辑。

[0512] 某些实施方案涉及一种用于诱导体内细胞表达目标蛋白质的方法,包括使体内细胞与包含用离子交换树脂或木炭处理过的白蛋白和一种或多种核酸分子的溶液接触,其中

所述一种或多种核酸分子中的至少一种编码目标蛋白质。在一个实施方案中，所述方法引起所述细胞表达目标蛋白质。在另一个实施方案中，所述一种或多种核酸分子包括合成RNA分子。在一个实施方案中，所述细胞为皮肤细胞。在另一个实施方案中，所述细胞为肌细胞。在又一个实施方案中，所述细胞为真皮成纤维细胞。在又一个实施方案中，所述细胞为成肌细胞。在一个实施方案中，所述目标蛋白质为细胞外基质蛋白。在另一个实施方案中，所述目标蛋白质选自：弹性蛋白、胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白、玻连蛋白、赖氨酰氧化酶、弹性蛋白结合蛋白、生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子β、粒细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶、肌动蛋白、原纤蛋白、微纤维相关糖蛋、赖氨酰基氧化酶样蛋白，以及血小板衍生生长因子。在一个实施方案中，将所述溶液递送到真皮。在另一个实施方案中，通过注射进行所述递送。在又一个实施方案中，使用微针阵列通过注射进行所述递送。在一个实施方案中，所述溶液还包含生长因子。在另一个实施方案中，所述生长因子选自：成纤维细胞生长因子和转化生长因子β。在又一个实施方案中，所述溶液还包含胆固醇。其他实施方案涉及一种用于诱导体内细胞表达目标蛋白质的方法，包括使体内细胞与包含胆固醇和一种或多种核酸分子的溶液接触，其中所述一种或多种核酸分子中的至少一种编码目标蛋白质。在一个实施方案中，所述方法引起所述细胞表达目标蛋白质。还有其他实施方案涉及一种用核酸分子转染体内细胞的方法，包括使体内细胞与包含用离子交换树脂或木炭处理过的白蛋白和核酸分子的溶液接触。在一个实施方案中，所述方法引起所述细胞被所述核酸分子转染。在另一个实施方案中，所述核酸分子为下列中的一者：dsDNA分子、ssDNA分子、dsRNA分子、ssRNA分子、质粒、寡核苷酸、合成RNA分子、miRNA分子、mRNA分子、siRNA分子。还有其他实施方案涉及一种用于治疗患者的方法，包括向患者递送包含用离子交换树脂或木炭处理过的白蛋白和一种或多种核酸分子的组合物，其中所述一种或多种核酸分子中的至少一种编码目标蛋白质。在一个实施方案中，所述方法引起目标蛋白质在所述患者体内表达。在另一个实施方案中，所述方法引起目标蛋白质在所述患者的真皮中表达。

[0513] 某些实施方案涉及一种包含用离子交换树脂或木炭处理过的白蛋白和核酸分子的美容组合物。其他实施方案涉及美容治疗物品。在一个实施方案中，所述美容治疗物品包括被构造成用于向患者递送组合物的装置。在另一个实施方案中，所述核酸分子编码弹性蛋白或胶原蛋白。还有其他实施方案涉及一种用于转染体内细胞的溶液，所述溶液包含胆固醇或胆固醇类似物和一种或多种核酸分子。在一个实施方案中，所述胆固醇或胆固醇类似物共价结合到所述一种或多种核酸分子中的至少一种。在另一个实施方案中，所述胆固醇类似物为氧化固醇。在又一个实施方案中，所述胆固醇类似物包括下列中的一者或多者：A环取代、B环取代、D环取代、侧链取代、胆甾烷酸、胆甾烯酸、多不饱和部分、氘化部分、氟化部分、磺化部分、磷酸化部分和荧光部分。在又一个实施方案中，所述方法包括用下列中的一者或多者治疗患者：真皮填充剂、神经毒素(举例来说，钠通道抑制剂(例如，河豚毒素)、钾通道抑制剂(例如，四乙基铵)、氯离子通道抑制剂(例如，氯毒素和箭毒)、钙通道抑制剂(例如，芋螺毒素)、突触小泡释放抑制剂(例如，肉毒杆菌毒素和破伤风毒素)和血脑屏障抑制剂(例如，铝和汞))以及修复诱导治疗。

[0514] 尽管转染试剂核酸复合物在储存超过几分钟时趋向于沉淀、形成团块或以其他方式降解，但本发明人已惊讶地发现，根据本发明的一些实施方案产生的转染试剂核酸复合物可以冷冻并且/或者可以储存在各种温度下(包括室温、约4℃、约-20℃、约-80℃和约-

196℃)维持一段较长的时间,例如,维持几个小时、约1天、约1周、约1个月、约1年,以及超过约1年。因此,一些实施方案涉及一种包含合成RNA和转染试剂的药物制剂,其中所述药物制剂以固体形式提供。其他实施方案涉及一种包含合成RNA转染试剂复合物的药物制剂,其中所述合成RNA转染试剂复合物以固体形式提供。在各种实施方案中,所述合成RNA转染试剂复合物以冷冻形式提供。各种实施方案涉及一种用于稳定核酸转染试剂复合物的方法,包括形成核酸转染试剂复合物,然后使所述核酸转染试剂复合物或其中容纳此类复合物的器皿与低温液体接触,以产生稳定的核酸转染试剂复合物。在一个实施方案中,稳定所述核酸转染试剂复合物以便装运或储存。

[0515] 说明性受试者或患者是指任何脊椎动物,包括但不限于人和其他灵长类动物(例如,黑猩猩以及其他猿和猴物种)、家畜(例如,牛、绵羊、猪、山羊和马)、家养哺乳动物(例如,狗和猫)、实验动物(例如啮齿动物,诸如小鼠、大鼠和豚鼠)和禽类(例如,家养禽类、野生禽类和猎禽,诸如鸡、火鸡和其他鹑鸡类鸟、鸭、鹅等)。在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是人。

[0516] 定义

[0517] 所谓“分子”,意指分子实体(分子、离子、复合物等)。

[0518] 所谓“RNA分子”,意指包含RNA的分子。

[0519] 所谓“合成RNA分子”,意指利用生物工程化在细胞外部产生或在细胞内部产生的RNA分子,举非限制性实例,在体外转录反应中产生的RNA分子、通过直接化学合成产生的RNA分子,或者在基因工程化的大肠杆菌(E.coli)细胞中产生的RNA分子。

[0520] 所谓“转染”,意指使细胞与分子接触,其中分子被细胞内化。

[0521] 所谓“转染时”,意指转染期间或转染后。

[0522] 所谓“转染试剂”,意指与分子缔合并且促进分子递送到细胞以及/或者通过细胞内化分子的物质或多种物质的混合物,举非限制性实例,阳离子脂质、带电聚合物或细胞穿透肽。

[0523] 所谓“基于试剂的转染”,意指使用转染试剂转染。

[0524] 所谓“培养基”,意指溶剂或包含溶剂和溶质的溶液,举非限制性实例,杜尔贝科氏改良的伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle'sMedium)(DMEM)、DMEM+10%胎牛血清(FBS)、盐水或水。

[0525] 所谓“复合培养基”,意指向其中添加转染试剂和待转染分子并且其中转染试剂与待转染分子缔合的培养基。

[0526] 所谓“转染培养基”,意指可用于转染的培养基,举非限制性实例,达尔伯克氏改良的伊格尔氏培养基(DMEM)、DMEM/F12、盐水或水。

[0527] 所谓“重组蛋白”,意指不在动物或人中产生的蛋白质或肽。非限制性实例包括在细菌中产生的人转铁蛋白、在小鼠细胞的体外培养物中产生的人纤连蛋白,以及在水稻植株中产生的人血清白蛋白。

[0528] 所谓“Oct4蛋白”,意指由POU5F1基因编码的蛋白质,或者其天然的或工程化的变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体,举非限制性实例,人Oct4蛋白(SEQ ID NO:8)、小鼠Oct4蛋白、Oct1蛋白、由POU5F1假基因2编码的蛋白质、Oct4蛋白的DNA结合结构域或Oct4-GFP融合蛋白。在一些实施方案中,Oct4蛋白包含与SEQ ID NO:8具有至少70%同一

性,或在其他实施方案中与SEQ ID NO:8具有至少75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Oct4蛋白包含相对于SEQ ID NO:8具有1至20个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。或在其他实施方案中,Oct4蛋白包含相对于SEQ ID NO:8具有1至15个或1至10个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。

[0529] 所谓"Sox2蛋白",意指由SOX2基因编码的蛋白质,或者其天然的或工程化的变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体,举非限制性实例,人Sox2蛋白(SEQ ID NO:9)、小鼠Sox2蛋白、Sox2蛋白的DNA结合结构域或Sox2-GFP融合蛋白。在一些实施方案中,Sox2蛋白包含与SEQ ID NO:9具有至少70%同一性,或在其他实施方案中与SEQ ID NO:9具有至少75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Sox2蛋白包含相对于SEQ ID NO:9具有1至20个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。或在其他实施方案中,Sox2蛋白包含相对于SEQ ID NO:9具有1至15个或1至10个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。

[0530] 所谓"Klf4蛋白",意指由KLF4基因编码的蛋白质,或者其天然的或工程化的变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体,举非限制性实例,人Klf4蛋白(SEQ ID NO:10)、小鼠Klf4蛋白、Klf4蛋白的DNA结合结构域或Klf4-GFP融合蛋白。在一些实施方案中,Klf4蛋白包含与SEQ ID NO:10具有至少70%同一性,或在其他实施方案中与SEQ ID NO:10具有至少75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,Klf4蛋白包含相对于SEQ ID NO:10具有1至20个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。或在其他实施方案中,Klf4蛋白包含相对于SEQ ID NO:10具有1至15个或1至10个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。

[0531] 所谓"c-Myc蛋白",意指由MYC基因编码的蛋白质,或者其天然的或工程化的变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体,举非限制性实例,人c-Myc蛋白(SEQ ID NO:11)、小鼠c-Myc蛋白、l-Myc蛋白、c-Myc(T58A)蛋白、c-Myc蛋白的DNA结合结构域或c-Myc-GFP融合蛋白。在一些实施方案中,c-Myc蛋白包含与SEQ ID NO:11具有至少70%同一性,或在其他实施方案中与SEQ ID NO:11具有至少75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,c-Myc蛋白包含相对于SEQ ID NO:11具有1至20个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸。或在其他实施方案中,c-Myc蛋白包含相对于SEQ ID NO:11具有1至15个或1至10个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。

[0532] 所谓"促红细胞生成素"或"促红细胞生成素蛋白",意指由EPO基因编码的蛋白质,或者其天然的或工程化的变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体,举非限制性实例,人促红细胞生成素(SEQ ID NO:164)、小鼠促红细胞生成素、达贝泊汀、达贝泊汀α、NOVEPOETIN、促红细胞生成素的结合结构域或促红细胞生成素-GFP融合蛋白。在一些实施方案中,促红细胞生成素包含与SEQ ID NO:164具有至少70%同一性,或在其他实施方案中与SEQ ID NO:164具有至少75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,促红细胞生成素包含相对于SEQ ID NO:164具有1至20个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。或在其他实施方案中,促红细胞生成素包含相对于SEQ ID NO:164具有1至15个或1至10个氨基酸插入、缺失或取代(总的来说)的氨基酸序列。

[0533] 所谓"重编程",意指引起细胞的表型变化,举非限制性实例,引起β-细胞祖细胞分化为成熟β-细胞、引起成纤维细胞去分化为多能干细胞、引起角质形成细胞转分化为心脏

干细胞、引起细胞端粒变长，或者引起神经元的轴突生长。

[0534] 所谓“重编程因子”，意指这样的分子，当细胞与该分子接触并且/或者细胞表达该分子时，可单独引起或与其他分子结合起来引起重编程，举非限制性实例，Oct4蛋白、Tert蛋白或促红细胞生成素。

[0535] 所谓“生殖细胞”，意指精细胞或卵细胞。

[0536] 所谓“多能干细胞”，意指可在体内分化成具有所有三个胚层(内胚层、中胚层和外胚层)的细胞的细胞。

[0537] 所谓“体细胞”，意指不是多能干细胞或生殖细胞的细胞，举非限制性实例，皮肤细胞。

[0538] 所谓“造血细胞”，意指血细胞或可分化成血细胞的细胞，举非限制性实例，造血干细胞或白血细胞。

[0539] 所谓“心脏细胞”，意指心脏细胞或可分化成心脏细胞的细胞，举非限制性实例，心脏干细胞或心肌细胞。

[0540] 所谓“视网膜细胞”，意指视网膜的细胞或可分化成视网膜的细胞的细胞，举非限制性实例，视网膜色素上皮细胞。

[0541] 所谓“皮肤细胞”，意指常见于皮肤中的细胞，举非限制性实例，成纤维细胞、角质形成细胞、黑素细胞、脂肪细胞、间充质干细胞、脂肪干细胞或血细胞。

[0542] 所谓“免疫抑制剂”，意指可抑制免疫系统的一个或多个方面，但通常不存在于哺乳动物中的物质，举非限制性实例，B18R或地塞米松。

[0543] 所谓“单链断裂”，意指单链或双链DNA的这样的区域，其中连接核苷酸的一个或多个共价键已在一条链或两条链之一中断裂。

[0544] 所谓“双链断裂”，意指双链DNA的这样的区域，其中连接核苷酸的一个或多个共价键已在两条链中的每条链中断裂。

[0545] 所谓“核苷酸”，意指核苷酸或者其片段或衍生物，举非限制性实例，核碱基、核苷、核苷酸-三磷酸等。

[0546] 所谓“核苷”，意指核苷酸或者其片段或衍生物，举非限制性实例，核碱基、核苷、核苷酸-三磷酸等。

[0547] 所谓“基因编辑”，意指改变细胞的DNA序列，举非限制性实例，通过用引起细胞DNA中的突变的蛋白质转染细胞。

[0548] 所谓“基因编辑蛋白”，意指可单独改变或与一种或多种其他分子结合起来改变细胞的DNA序列的蛋白质，举非限制性实例，核酸酶、转录活化因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶、大范围核酸酶、切口酶、成簇规律间隔短回文重复序列(CRISPR)相关蛋白，或者它们的天然或工程化变体、家族成员、直系同源物、片段或融合构建体。

[0549] 所谓“修复模板”，意指含有与在基因编辑蛋白的靶位点的10kb内的序列具有至少约70％同源性的区域的核酸。

[0550] 所谓“重复序列”，意指以多于一个拷贝存在于蛋白质中，从而在至少约10％同源性的范围内的氨基酸序列，举非限制性实例，转录活化因子样效应物的单体重复序列。

[0551] 所谓“DNA结合结构域”，意指分子的能够结合到DNA分子的区域，举非限制性实例，包含一个或多个锌指的蛋白质结构域、包含一个或多个转录活化因子样(TAL)效应物重复

序列的蛋白质结构域，或者小分子的能够结合到DNA分子的结合口袋。

[0552] 所谓“结合位点”，意指能够由基因编辑蛋白、DNA结合蛋白、DNA结合结构域或者它们的生物活性片段或变体识别的核酸序列，或者对基因编辑蛋白、DNA结合蛋白、DNA结合结构域或者它们的生物活性片段或变体具有高亲和力的核酸序列，举非限制性实例，在人BIRC5基因的外显子1中的约20个碱基对的DNA序列。

[0553] 所谓“靶标”，意指含有结合位点的核酸。

[0554] 其他定义陈述于下列申请中：美国申请号13/465,490、美国临时申请号61/664,494、美国临时申请号61/721,302、国际申请号PCT/US12/67966、美国临时申请号61/785,404、美国临时申请号61/842,874、国际申请号PCT/US13/68118、美国临时申请号61/934,397、美国申请号14/296,220、美国临时申请号62/038,608、美国临时申请号62/069,667以及国际申请号PCT/US2015/013949，这些申请的内容据此全文以引用方式并入本文。

[0555] 选择的序列

[0556]

SEQ ID NO	说明
1	StsI
2	StsI-HA
3	StsI-HA2

[0557]

4	StsI-UHA
5	StsI-UHA2
6	StsI-HF
7	StsI-UHF
8	Oct4
9	Sox2
10	Klf4
11	c-Myc
12	BIRC5_外显子 1
13	BIRC5_外显子 2
14	BIRC5_外显子 3
15	BIRC5_外显子 4
16	BIRC5-1.1-L
17	BIRC5-1.1-R
18	BIRC5-1.2-L
19	BIRC5-1.2-R
20	BIRC5-1.3-L
21	BIRC5-1.3-R
22	BIRC5-2.1-L
23	BIRC5-2.1-R
24	BIRC5-2.2-L
25	BIRC5-2.2-R
26	BIRC5-3.1-L
27	BIRC5-3.1-R
28	CDK1
29	CDK2
30	CDK3
31	CDK4
32	CDK5
33	CDK6
34	BIRC5
35	HIF1A
36	RRM2
37	KRAS
38	EGFR
39	MYC
40	PKN3
41	KIF11
42	APC
43	BRCA1
44	BRCA2

45	TP53
46	APP
47	HTT
48	IAPP
49	MAPT
50	PRNP
51	SNCA
52	SOD1
53	FokI
54	重复序列 1
55	重复序列 2
56	重复序列 3
57	EO-GHGG-FokI("GHGG"以 SEQ ID NO: 547 公开)
58	GHGG-FokI("GHGG"以 SEQ ID NO: 547 公开)
59	EO-GHGG-StsI("GHGG"以 SEQ ID NO: 547 公开)
60	GHGG-StsI("GHGG"以 SEQ ID NO: 547 公开)
61	胶原蛋白 α-1(I)链前原蛋白
62	胶原蛋白 α-2(I)链前体
63	胶原蛋白 α-1(II)链同种型 1 前体
[0558] 64	胶原蛋白 α-1(II)链同种型 2 前体
65	胶原蛋白 α-1(III)链前原蛋白
66	胶原蛋白 α-1(IV)链前原蛋白
67	胶原蛋白 α-2(IV)链前原蛋白
68	胶原蛋白 α-3(IV)链前体
69	胶原蛋白 α-4(IV)链前体
70	胶原蛋白 α-5(IV)链同种型 1 前体
71	胶原蛋白 α-6(IV)链同种型 A 前体
72	胶原蛋白 α-1(V)链同种型 1 前原蛋白
73	胶原蛋白 α-2(V)链前原蛋白
74	胶原蛋白 α-3(V)链前原蛋白
75	胶原蛋白 α-1(VI)链前体
76	胶原蛋白 α-2(VI)链同种型 2C2 前体
77	胶原蛋白 α-3(VI)链同种型 1 前体
78	胶原蛋白 α-1(VII)链前体
79	弹性蛋白同种型 a 前体
80	弹性蛋白同种型 b 前体
81	弹性蛋白同种型 c 前体
82	弹性蛋白同种型 d 前体

	83	弹性蛋白同种型 e 前体
	84	弹性蛋白同种型 f 前体
	85	弹性蛋白同种型 g 前体
	86	弹性蛋白同种型 h 前体
	87	弹性蛋白同种型 i 前体
	88	弹性蛋白同种型 j 前体
	89	弹性蛋白同种型 k 前体
	90	弹性蛋白同种型 l 前体
	91	弹性蛋白同种型 m 前体
	92	蛋白质-赖氨酸 6-氧化酶同种型 1 前原蛋白
	93	蛋白质-赖氨酸 6-氧化酶同种型 2
	94	端粒酶逆转录酶同种型 1
	95	端粒酶逆转录酶同种型 2
	96	纤连蛋白同种型 1 前原蛋白
	97	纤连蛋白同种型 3 前原蛋白
	98	纤连蛋白同种型 4 前原蛋白
	99	纤连蛋白同种型 5 前原蛋白
	100	纤连蛋白同种型 6 前原蛋白
[0559]	101	纤连蛋白同种型 7 前原蛋白
	102	玻连蛋白前体
	103	巢蛋白-1 前体
	104	层粘连蛋白亚单位 α-1 前体
	105	胰岛素样生长因子 I 同种型 1 前原蛋白
	106	成纤维细胞生长因子 1 同种型 1 前体
	107	成纤维细胞生长因子 2
	108	转化生长因子 β-1 前体
	109	转化生长因子 β-2 同种型 1 前体
	110	转化生长因子 β-2 同种型 2 前体
	111	肌动蛋白，α 骨骼肌
	112	肌动蛋白，主动脉平滑肌
	113	肌动蛋白，细胞质 1
	114	肌动蛋白，α 心肌 1 原蛋白
	115	肌动蛋白，细胞质 2
	116	肌动蛋白，γ-肠平滑肌同种型 1 前体
	117	肌动蛋白，γ-肠平滑肌同种型 2 前体
	118	粒细胞集落刺激因子同种型 a 前体
	119	粒细胞集落刺激因子同种型 b 前体

	120	粒细胞集落刺激因子同种型 c 前体
	121	粒细胞集落刺激因子同种型 d 前体
	122	血小板衍生生长因子亚单位 A 同种型 1 前原蛋白
	123	血小板衍生生长因子亚单位 A 同种型 2 前原蛋白
	124	血小板衍生生长因子亚单位 B 同种型 1 前原蛋白
	125	血小板衍生生长因子亚单位 B 同种型 2 前原蛋白
	126	血小板衍生生长因子 C 前体
	127	血小板衍生生长因子 D 同种型 1 前体
	128	血小板衍生生长因子 D 同种型 2 前体
	129	间质胶原酶同种型 1 前原蛋白
	130	间质胶原酶同种型 2
	131	嗜中性粒细胞胶原酶前原蛋白
	132	溶基质素-2 前原蛋白
	133	巨噬细胞金属弹性蛋白酶前原蛋白
	134	原纤蛋白-1 前体
	135	原纤蛋白-2 前体
	136	赖氨酰氧化酶同源物 1 前原蛋白
	137	赖氨酰氧化酶同源物 2 前体
[0560]	138	赖氨酰氧化酶同源物 3 同种型 1 前体
	139	赖氨酰氧化酶同源物 3 同种型 2 前体
	140	赖氨酰氧化酶同源物 3 同种型 3
	141	赖氨酰氧化酶同源物 4 前体
	142	微纤丝相关蛋白 2 同种型 a 前体
	143	微纤丝相关蛋白 2 同种型 b 前体
	144	微纤丝相关蛋白 5 前体
	145	含有解整联蛋白和金属蛋白酶结构域的蛋白 17 前蛋白
	146	桥粒芯蛋白-2 前原蛋白
	147	DNA 聚合酶 η 同种型 1
	148	DNA 聚合酶 η 同种型 2
	149	DNA 聚合酶 η 同种型 3
	150	亚铁螯合酶，线粒体同种型 a 前体
	151	亚铁螯合酶，线粒体同种型 b 前体
	152	丝聚合蛋白
	153	透明质酸合酶 1 同种型 1
	154	透明质酸合酶 1 同种型 2
	155	透明质酸合酶 2
	156	透明质酸合酶 3 同种型 a

[0561]

157	透明质酸合酶 3 同种型 b
158	阿黑皮素原
159	桥粒斑菲素蛋白-1 同种型 1a
160	桥粒斑菲素蛋白-1 同种型 1b
161	视黄醇脱氢酶 10
162	线粒体褐色脂肪解偶联蛋白 1
163	酪氨酸酶前体
164	促红细胞生成素
165	依泊汀 α
166	达贝泊汀 α
167	NOVEPOETIN
168	NOVECRIT

[0562] 本发明由下列非限制性实施例进一步说明。

实施例

[0563] 实施例1 RNA合成

[0564] 使用T7高产率RNA合成试剂盒和具有mRNA帽2′-O-甲基转移酶的Vaccinia Capping System试剂盒(均来自New England Biolabs,Inc.),根据制造商的说明书和本发明人先前公开的发明(美国申请号13/465,490(现为美国专利号8,497,124)、国际申请号PCT/US12/67966、美国申请号13/931,251、国际申请号PCT/US13/68118和国际申请号PCT/US2015/013949,所有这些申请的内容均据此全文以引用方式并入),由DNA模板合成编码以下蛋白并且包含典型和非典型核苷酸的各种组合的RNA:绿荧光蛋白(“GFP”)、NOVEPOETIN(“EPO”)、弹性蛋白(“ELN”)、酪氨酸酶(“TYR”)、黑皮质素-1-受体(“MC1R”)、HAS1、HAS2、HAS3、COL3A1、COL7A1、COL1A1、COL1A2、hTERT、Holly GFP、Fresno RFP、Blitzen Blue、RIBOSLICE基因编辑蛋白、TALEN、Cas9、Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc-2(T58A)、Lin28、IL2、IL6、IL15、IL22、BMP2、BDNF、LIF、BMP6、IL15RA、FGF21、LIF和PTH(表4)。接着用无核酸酶的水将所述RNA稀释到介于100ng/μL和2000ng/μL之间。对于某些实验,以1μL/100μg RNA的浓度添加RNA酶抑制剂(Superase • In,Life Technologies Corporation)。将RNA溶液储存在室温、4℃、-20℃或-80℃下。对于重编程实验,以3:1:1:1:1的摩尔比混合编码Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc-2(T58A)和Lin28的RNA。

[0565] 表4.RNA合成

模板	核苷酸	反应体积/μL	ivT 产率/μg
ELN	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5mC	20	34.1
ELN	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5mC	20	67.6
GFP	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5mC	10	60.5
GFP	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5hmC	10	25.5
GFP	A，G，U，5hmC	10	58.3
GFP	A，0.5 7dG，U，5hmC	10	47.3
GFP	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5cC	10	33.8
GFP	A，G，U，5hmC	15	30.3
GFP	A，G，U，5hmC	15	44.6
GFP	A，G，U，5hmC	15	24.7
TYR	A，G，U，5hmC	15	45.4
MC1R	A，G，U，5hmC	15	47.5
TYR	A，G，U，C	20	67.0
TYR	A，G，psU，C	20	93.7
TYR	A，G，0.4 5mU，C	20	85.7
TYR	A，G，U，5mC	20	73.4
TYR	A，G，U，5hmC	20	72.7
TYR	A，0.5 7dG，U，C	20	62.7
TYR	A，G，psU，5mC	20	116.3
TYR	A，G，psU，5hmC	20	102.4
TYR	A，0.5 7dG，psU，C	20	87.3
TYR	A，G，0.4 5mU，5mC	20	106.5
TYR	A，G，0.4 5mU，5hmC	20	85.0
TYR	A，0.5 7dG，0.4 5mU，C	20	70.9
TYR	A，0.5 7dG，U，5mC	20	88.5
TYR	A，0.5 7dG，U，5hmC	20	59.1
TYR	A，0.5 7dG，psU，5mC	20	7.8

[0566]

[0567]

TYR	A，0.5 7dG，psU，5hmC	20	98.0
TYR	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5mC	20	106.5
TYR	A，0.5 7dG，0.4 5mU，5hmC	20	82.3
HAS1	A，G，U，5hmC	20	178.4
HAS2	A，G，U，5hmC	20	59.3
HAS3	A，G，U，5hmC	20	102.6
TYR	A，G，0.4 5mU，5hmC	100	377.3
COL3A1	A，G，0.4 5mU，5hmC	20	108.3
COL7A1	A，G，0.4 5mU，5hmC	20	94.6
COL1A1 (20 μL)	A，G，0.4 5mU，5hmC	20	114.0
COL1A2 (10 μL)	A，G，0.4 5mU，5hmC	10	31.3
TYR	A，G，0.4 5mU，5hmC	100	249.9
GFP	A，G，0.4 5mU，5hmC	100	264.0
hTERT	A，G，0.4 5mU，5hmC	100	349.2
GFP	A，G，U，5hC	20	81.7
GFP	A，G，U，0.5 5hC	20	65.4
GFP	A，sG，U，C	20	34.7
GFP	A，0.5 sG，U，C	20	47.5
GFP	A，G，5hmU，C	20	22.1
GFP	A，G，0.5 5hmU，C	20	28.4
GFP	A，G，5cU，C	20	24.4
GFP	A，G，0.5 5cU，C	20	28.4
GFP	A，G，5moU，C	20	39.2
GFP	A，G，0.5 5moU，C	20	34.2
GFP	A，G，U，C	20	42.0
GFP	A，G，5moU，C	20	53.8
GFP	A，G，5moU，5hmC	20	101.5
GFP	A，G，0.4 5mU，0.6 5moU，C	20	98.6
GFP	A，G，0.4 5mU，C	20	99.6
GFP	A，G，U，5mC	20	106.1
GFP	A，G，U，C	20	85.7
GFP	A，G，5moU，C	100	398.4
hTERT	A，G，5moU，C	20	82.6
COL7A1	A，G，5moU，C	20	34.9

[0568]

COL7A1	A，G，5moU，C	100	342.0
Holly GFP	A，G，5moU，C	20	36.7
Fresno RFP	A，G，5moU，C	20	72.0
Blitzen Blue	A，G，5moU，C	20	30.3
hTERT	A，G，5moU，C	20	49.6
Cas9	A，G，5moU，C	20	31.6
EPO	A，G，U，C	20	101.0
EPO	A，G，5moU，C	20	52.9
EPO	A，G，psU，C	20	106.0
COL7A1	A，G，5moU，C	20	80.2
Oct4 (SEQ ID NO: 8)	A，G，5moU，C	300	1925.5
Sox2 (SEQ ID NO: 9)	A，G，5moU，C	100	641.8
Klf4 (SEQ ID NO: 10)	A，G，5moU，C	100	739.0
c-Myc-2 (T58A)	A，G，5moU，C	100	574.0
Lin28	A，G，5moU，C	100	556.0
IL2	A，G，5moU，C	20	62.4
IL6	A，G，5moU，C	20	22.2
IL15	A，G，5moU，C	20	50.4
IL22	A，G，5moU，C	20	63.6
BMP2	A，G，5moU，C	20	83.2
BDNF	A，G，5moU，C	20	45.0
LIF	A，G，5moU，C	20	54.0
BMP6	A，G，5moU，C	20	92.2
IL15RA	A，G，5moU，C	20	91.4
FGF21	A，G，5moU，C	20	79.2
GFP	A，G，5moU，C	40	181.0
IL2	A，G，5moU，C	30	99.4
IL6	A，G，5moU，C	30	31.2
IL15	A，G，5moU，C	30	89.8
IL22	A，G，5moU，C	30	104.0
BDNF	A，G，5moU，C	30	95.9
BMP2	A，G，5moU，C	30	112.0
LIF	A，G，5moU，C	30	116.0

[0569]

PTH	A，G，5moU，C	30	88.4
EPO	A，G，5moU，C	30	83.3

[0570] “A”是指腺苷-5′-三磷酸，“G”是指鸟苷-5′-三磷酸，“U”是指尿苷-5′-三磷酸，“C”是指胞苷-5′-三磷酸，“7dG”是指7-脱氮鸟苷-5′-三磷酸，“sG”是指噻吩并鸟苷-5′-三磷酸，“5mC”是指5-甲基胞苷-5′-三磷酸，“5hmC”是指5-羟甲基胞苷-5′-三磷酸，“5cC”是指5-羧基胞苷-5′-三磷酸，“5fC”是指5-甲酰基胞苷-5′-三磷酸，“5hC”是指5-羟基胞苷-5′-三磷酸，“psU”是指5-假尿苷-5′-三磷酸，“5mU”是指5-甲基尿苷-5′-三磷酸，“5hmU”是指5-羟甲基尿苷-5′-三磷酸，“5cU”是指5-羧基尿苷-5′-三磷酸，且“5moU”是指5-甲氧基尿苷-5′-三磷酸。

[0571] 实施例2 制备RNA-转染试剂复合物

[0572] 对于每微克RNA，首先将1μg RNA和1μL转染试剂(LIPOFECTAMINE 3000，Life Technologies Corporation)分别稀释在复合培养基(Opti-MEM，Life Technologies Corporation，或者DMEM/F12+10μg/mL胰岛素+5.5μg/mL转铁蛋白+6.7ng/mL亚硒酸钠+2μg/mL乙醇胺)中，各自达到介于5μL和100μL之间的总体积。然后根据转染试剂制造商的说明书，将稀释的RNA和转染试剂混合，并且在室温下孵育10分钟。

[0573] 实施例3 用合成RNA转染细胞

[0574] 根据实施例2制备复合物，然后将其直接添加到培养的细胞中。对于6孔板中的转染，将介于10μL和250μL之间的复合物添加到每孔已容纳2mL转染培养基的6孔板的每个孔中。轻轻振荡板，以使复合物分布在整个孔中。将细胞与复合物一起孵育4小时至过夜，接着用新鲜的转染培养基(2毫升/孔)替换培养基。可替代地，不替换培养基。放大体积规模，在24孔板和96孔板中转染。

[0575] 实施例4 含有非典型核苷酸的合成RNA的毒性和蛋白质翻译

[0576] 使用根据实施例1合成的RNA，根据实施例2转染原代人成纤维细胞。在使用抗Oct4的抗体转染之后20至24小时，固定细胞并染色。通过评估固定时的细胞密度确定所述RNA的相对毒性。

[0577] 实施例5 将合成RNA递送到皮肤

[0578] 使用根据实施例1合成的编码绿荧光蛋白(GFP)或VII型胶原蛋白alphaI(COL7)的RNA，制备表5中所示的复合反应。RNA储备溶液的浓度为500μg/mL。

[0579] 表5.RNA复合反应

[0580]

RNA 溶液管	体积
GFP 或 COL7 RNA	8μL
FactorPlex™复合缓冲液	42μL
转染试剂溶液管	
LIPOFECTAMINE 3000 (LIFE TECHNOLOGIES)	4μL
FactorPlex™复合缓冲液	46μL

[0581] 通过吸移混合每个管，然后在室温下孵育转染试剂溶液管30秒。随后将转染试剂

溶液转移到RNA溶液中，并通过快速地上下吸移10次来混合内容物。在孵育10分钟后，根据以下来制备稀释液：

[0582] 表6.注射溶液

[0583]

部位	RNA	复合体积	FactorPlex™体积	RNA量
1	GFP	7.5μL	22.5μL	0.3μg
2	GFP	15μL	15μL	0.6μg
3	GFP	30μL	0μL	1.2μg
4	COL7	30μL	0μL	1.2μg

[0584] 对于每次注射，将对应的溶液吸入具有31号针(8mm)的3cc胰岛素注射筒(Becton，Dickinson and Company，部件号:328291)中，并除去气泡。在一名健康的33岁男性人类受试者的左前臂上选择一块清晰的区域，用70％异丙醇消毒并使其干燥。将针定位成与前臂前段(手掌段)大约呈10°的角度，斜面朝上，并插入针直到所述斜面刚好被覆盖。在大约10秒的时间内，皮内注射30μL RNA溶液。注射过程中出现明显的隆起疙瘩。取出针，隆起疙瘩保持大约1分钟，且没有流体从注射部位逸出。根据表6总共执行4次注射，并且在制备出RNA复合反应后的11至28分钟之间执行所有注射。注射未造成肿胀、发红或酸痛。针从部位2和4移除时出现少量出血，导致这些部位出现小红斑。

[0585] 根据表7的时间表对注射部位成像，之后每隔24小时成像一次，共耗时6天。使用配备EXFO X-Cite™ 120荧光照明系统和表7所示滤光片组的倒置显微镜(Nikon Eclipse TS100)获取荧光图像。使用Sony NEX-7数字相机捕获荧光图像(图9至12)。

[0586] 表7.测量参数

[0587]

部位	时间	图像类型	暴露时间
全部	0h	明视野	自动
1	0h	FITC	1/10s
2	0h	FITC	1/10s
3	0h	FITC	1/10s
4	0h	FITC	1/10s
1	12h	FITC	1/10s
2	12h	FITC	1/10s
3	12h	FITC	1/10s
4	12h	FITC	1/10s
1	12h	FITC	1/20s
2	12h	FITC	1/20s
3	12h	FITC	1/20s
4	12h	FITC	1/20s
全部	24h	明视野	自动
1	24h	FITC	1/20s
2	24h	FITC	1/20s
3	24h	FITC	1/20s
4	24h	FITC	1/20s
1	24h	Cy3.5	1/5s
2	24h	Cy3.5	1/5s

[0588]

3	24h	Cy3.5	1/5s
4	24h	Cy3.5	1/5s
1	24h	Cy3	1/5s
2	24h	Cy3	1/5s
3	24h	Cy3	1/5s
4	24h	Cy3	1/5s
1	36h	FITC	1/20s
2	36h	FITC	1/20s
3	36h	FITC	1/20s
4	36h	FITC	1/20s
1	48h	FITC	1/20s
2	48h	FITC	1/20s
3	48h	FITC	1/20s
4	48h	FITC	1/20s

[0589] 使用1.2μg剂量的GFP RNA进行独立实验,得到类似的结果(图12)。

[0590] 表8.滤光片组

[0591]

图像类型	滤光片组
Cy3	Chroma SP102V2

Cy3.5	Chroma SP103V2
FITC	Chroma SP101

[0592] 实施例6 用编码NOVEPOETIN的RNA转染人角质形成细胞

[0593] 使用下列三种核苷酸组合，根据实施例1合成编码NOVEPOETIN的RNA：1)U,G,U,C；2)U,G,5moU,C;3)U,G,psU,C。将在EpiLife培养基中培养的原代人角质形成细胞的亚融合层，在根据实施例3的6孔板的孔(每孔有1μg RNA)中转染。在转染后12、24、36和48小时，取出0.5mL培养基，并向板中加入0.5mL新鲜的EpiLife培养基。在最终培养基取样后，通过胰蛋白酶化收获细胞，然后使用RNeasy微型试剂盒(Qiagen)分离总RNA。使用DNA酶I消化基因组DNA，并纯化RNA。通过RT-PCR测量干扰素-β和GAPDH的表达(图5)。

[0594] 实施例7 用编码hTERT的RNA转染人细胞

[0595] 使用下列核苷酸，根据实施例1合成编码人端粒酶逆转录酶(hTERT)的RNA：U,G,5moU,C。将在DMEM+10％FBS中培养的原代人真皮成纤维细胞的亚融合层，在根据实施例3的24孔板的孔(每孔有0.25μg RNA)中转染。转染后12小时，将细胞固定并使用1:50稀释的兔抗hTERT抗体(Millipore，部件号：MABE14)染色(图16)。

[0596] 实施例8通过用RIBOSLICE反复转染进行高效率基因编辑

[0597] 将原代人成纤维细胞以每孔转染培养基10,000个细胞的密度铺板在涂布重组人纤连蛋白和重组人玻连蛋白(各自稀释于DMEM/F12中，达到1μg/mL、1mL/孔的浓度，并在室温下孵育1小时)的6孔板中。次日，如实施例2中那样用根据实施例1合成的RNA转染细胞。次日，再次转染其中一个孔内的细胞。第二次转染后两天，使用突变特异性核酸酶测定法测量基因编辑的效率。

[0598] 实施例9 用含有非典型核苷酸的合成RNA和编码修复模板的DNA转染细胞

[0599] 对于6孔板中的转染，首先将编码靶向人APP基因的外显子16的基因编辑蛋白的1μg RNA、含有不存在于靶细胞中的PstI限制性位点的1μg单链修复模板DNA和6μL转染试剂(LIPOFECTAMINE RNAiMAX，Life Technologies Corporation)分别稀释于复合培养基(Opti-MEM，Life Technologies Corporation)中，达到120μL的总体积。然后根据转染试剂制造商的说明书，将稀释的RNA、修复模板和转染试剂混合，并且在室温下孵育15分钟。将复合物添加到培养的细胞中。将大约120μL复合物添加到每孔已容纳2mL转染培养基的6孔板的每个孔中。轻轻振荡板，以使复合物分布在整个孔中。将细胞与复合物一起孵育4小时至过夜，接着用新鲜的转染培养基(2mL/孔)替换培养基。第二天，将培养基变化为DMEM+10％FBS。转染后两天，分离基因组DNA并纯化。通过PCR扩增APP基因内的区域，并且将扩增产物用PstI消化并通过凝胶电泳分析。

[0600] 实施例10 体内RIBOSLICE安全性研究

[0601] 将40只雌性NCr nu/nu小鼠用50％基质胶中的5×10^6个MDA-MB-231肿瘤细胞(BD Biosciences)进行皮下注射。细胞注射体积为每只小鼠0.2mL。研究开始时小鼠的年龄为8至12周。将小鼠进行配对，并且当肿瘤平均尺寸达到100至150mm^3时，将动物分成4组，每组10只，并开始治疗。头5天每天测量体重，然后每两周测量一次，直到研究结束。治疗由与媒介物复合的RIBOSLICE BIRC5-1.2(LIPOFECTAMINE 2000，Life Technologies Corporation)组成。为了制备针对各组的给药溶液，将308μL复合缓冲液(Opti-MEM，Life Technologies Corporation)吸移到两根无菌无RNA酶的1.5mL管中的每一根中。将22μL

RIBOSLICE BIRC5-1.2(500ng/μL)添加到两根管之一中,然后通过吸移混合管的内容物。将22μL媒介物添加到第二根管中。混合第二根管的内容物,然后转移到第一根管中,通过吸移与第一根管的内容物混合以形成复合物。在室温下孵育复合物10分钟。孵育期间,向注射筒上样。对动物进行静脉内或肿瘤内注射,在向每只动物注射的60μL总体积中,总剂量为每只动物1μgRNA。共给予5次治疗,每隔一天进行注射一次。未针对体重调整剂量。随访动物17天。未观察到平均体重显著减轻,证明了RIBOSLICE基因编辑RNA的体内安全性。

[0602] 实施例11 筛选用于将核酸递送到细胞的试剂

[0603] 筛选了递送试剂的体外转染效率和毒性,这些递送试剂包括聚乙烯亚胺(PEI)、各种商业的脂基转染试剂、肽基转染试剂(N-TER,Sigma-Aldrich Co.LLC.)以及数种脂基和固醇基递送试剂。使递送试剂与RIBOSLICE BIRC5-1.2复合,并且将复合物递送到培养的HeLa细胞。通过转染后24小时分析细胞密度来评估毒性。通过分析形态学变化来评估转染效率。测试的试剂表现出大范围的毒性和转染效率。含有较高比例酯键的试剂表现出比含有较低比例酯键或不含酯键的试剂低的毒性。

[0604] 实施例12 高浓度脂质体RIBOSLICE

[0605] 通过以下步骤制备高浓度脂质体RIBOSLICE:将500ng/μL的1μg RNA与3μL复合培养基(Opti-MEM,Life Technologies Corporation)以及2.5μL转染试剂(LIPOFECTAMINE 2000,Life Technologies Corporation)混合,使每μg RNA与2.5μL复合培养基对应。然后将稀释的RNA与转染试剂混合,并在室温下孵育10分钟以形成高浓度脂质体RIBOSLICE。可替代地,使用含有DOSPA或DOSPER的转染试剂。

[0606] 实施例13 体内RIBOSLICE功效研究—皮下神经胶质瘤模型

[0607] 将40只雌性NCr nu/nu小鼠用1×10^{7}个U-251肿瘤细胞进行皮下注射。细胞注射体积为每只小鼠0.2mL。研究开始时小鼠的年龄为8至12周。将小鼠进行配对,并当肿瘤平均尺寸达到35至50mm^{3}时,将动物分成4组,每组10只,并开始治疗。头5天每天测量体重,然后每两周测量一次,直到研究结束。每两周用游标卡尺测量一次,并计算肿瘤尺寸。治疗由与媒介物复合的RIBOSLICE BIRC5-2.1(LIPOFECTAMINE 2000,Life Technologies Corporation)组成。为了制备给药溶液,将294μL复合缓冲液(Opti-MEM,Life Technologies Corporation)吸移到装有196μL RIBOSLICE BIRC5-1.2(500ng/μL)的管中,并通过吸移混合管的内容物。将245μL复合缓冲液吸移到装有245μL媒介物的管中。混合第二根管的内容物,然后转移到第一根管中,并通过吸移与第一根管的内容物混合以形成复合物。在室温下孵育复合物10分钟。孵育期间,向注射筒内上样。对动物进行肿瘤内注射,在向每只动物注射的20μL或50μL总体积中,总剂量为每只动物2μg或5μg RNA。共给予5次治疗,每隔一天进行一次注射。未针对体重调整剂量。随访动物25天。

[0608] 实施例14 脂质体配制与核酸封装

[0609] 使用以下配方制备脂质体:3.2mg/mL N-(羰基-乙氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-DSPE)、9.6mg/mL完全氢化的磷脂酰胆碱、3.2mg/mL胆固醇、2mg/mL硫酸铵和作为缓冲剂的组氨酸。使用氢氧化钠控制pH,并使用蔗糖保持等渗性。为了形成脂质体,将脂质混合于有机溶剂中,干燥,在搅拌下水合,并然后通过用平均孔尺寸为800nm的聚碳酸酯过滤器挤出来尺寸化。通过在每1μg核酸中合并10μg脂质体制剂并在室温下孵育5分钟,来将核酸封装起来。

[0610] 实施例15 靶向叶酸盐的脂质体制剂

[0611] 使用以下配方制备脂质体:3.2mg/mL N-(羰基-乙氧基聚乙二醇2000)-1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-DSPE)、9.6mg/mL完全氢化的磷脂酰胆碱、3.2mg/mL胆固醇、2mg/mL硫酸铵和作为缓冲剂的组氨酸,且有0.27mg/mL 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[叶酸(聚乙二醇)-5000](FA-MPEG5000-DSPE)添加到脂质混合物中。使用氢氧化钠控制pH,并使用蔗糖保持等渗性。为了形成脂质体,将脂质混合于有机溶剂中,干燥,在搅拌下水合,然后通过用平均孔尺寸为800nm的聚碳酸酯过滤器挤出来尺寸化。通过在每1μg核酸中合并10μg脂质体制剂并在室温下孵育5分钟,来将核酸封装起来。

[0612] 实施例16 包含编码脂质体蛋白的RNA的疗法

[0613] 根据实施例14或实施例15制备封装根据实施例1合成的编码治疗性蛋白质的合成RNA的脂质体。通过注射或静脉内输注来施用所述脂质体。

[0614] 实施例17 生成弹性蛋白ivT-RNA模板

[0615] 使用RNeasy微型试剂盒(QIAGEN GmbH),根据制造商的说明书从人类新生儿真皮成纤维细胞提取总RNA。使用MonsterScript™逆转录酶(Epicentre Biotechnologies)和以下引物制备编码人弹性蛋白的cDNA:AAAAAAACCGGT TCATTTTCTCTTCCGGCCAC(SEQ ID NO:483)。通过使用以下引物对弹性蛋白编码序列(CDS)进行PCR扩增,由cDNA制备体外转录(ivT)模板:F:AAAAAAGCTAGCATGGCGGGTCTGACG(SEQ ID NO:484),和R:AAAAAAACCGGTTCATTTTCTCTTCCGGCCAC(SEQ ID NO:485)。接着使用琼脂糖凝胶电泳和QIAquick凝胶提取试剂盒(QIAGEN GmbH)纯化PCR产物,并将该产物克隆到含有人β球蛋白(HBB)5'和3'非翻译区与强Kozak序列的载体中。所述载体在RNA合成之前扩增、纯化并线性化。

[0616] 实施例18 生成酪氨酸酶ivT-RNA模板

[0617] 使用RNeasy微型试剂盒(QIAGEN GmbH),根据制造商的说明书从人表皮黑素细胞提取总RNA。使用MonsterScript™逆转录酶(Epicentre Biotechnologies)制备编码人酪氨酸酶的cDNA。通过对酪氨酸酶编码序列(CDS)进行PCR扩增,由cDNA制备体外转录(ivT)模板。接着使用琼脂糖凝胶电泳和QIAquick凝胶提取试剂盒(QIAGEN GmbH)纯化PCR产物,并将该产物克隆到含有人β球蛋白(HBB)5'和3'非翻译区与强Kozak序列的载体中。所述载体在RNA合成之前扩增、纯化并线性化。

[0618] 实施例19 合成酪氨酸酶RNA

[0619] 使用实施例18的DNA模板和T7高产率RNA合成试剂盒(New England Biolabs,Inc.),根据制造商的说明书(表4),根据实施例1合成编码人酪氨酸酶的RNA。通过琼脂糖凝胶电泳分析RNA的样品,以评估RNA的品质。然后将RNA稀释到1μg/μL。将RNA溶液储存在4℃下。

[0620] 实施例20 通过经由注射筒透皮注射编码酪氨酸酶的RNA来增加皮肤中的黑色素产生

[0621] 将实施例19的RNA上样至注射筒,并在大约30秒的时间内将其递送到一名健康的33岁男性患者的前臂腹侧真皮。

[0622] 实施例21 通过将递送编码酪氨酸酶的RNA与电穿孔结合来增加皮肤中的黑色素

产生

[0623] 使用电连接到电容器的双电极阵列，使实施例20中处理的皮肤区域暴露于介于10V和155V之间且介于约10毫秒和约1秒之间的电脉冲。患者报告说，在所有的电压和穿透深度下都有刺痛感。处理过的区域在24至48小时后变得更深。重复进行实验多次，得到相似的结果。

[0624] 实施例22 通过局部或皮内施加编码酪氨酸酶的RNA来增加皮肤中的黑色素产生

[0625] 将实施例19的RNA或实施例16的脂质体在破坏或不破坏角质层的情况下直接施加于皮肤，或者以每平方厘米1微克或更少的剂量进行皮内注射。任选地，如实施例21中那样或使用表面接触贴片施加电场来增强RNA的递送。

[0626] 实施例23 通过透皮递送编码弹性蛋白的RNA来增加皮肤中的弹性蛋白产生

[0627] 根据实施例1制备编码弹性蛋白的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0628] 实施例24 通过透皮递送编码胶原蛋白的RNA来增加皮肤中的胶原蛋白产生

[0629] 根据实施例1制备编码胶原蛋白的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0630] 实施例25 包括递送编码NOVEPOETIN的RNA的贫血疗法

[0631] 根据实施例1制备编码NOVEPOETIN的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0632] 实施例26 通过肌内递送编码肌动蛋白的RNA来增加骨骼肌中的肌动蛋白产生

[0633] 根据实施例1制备编码肌动蛋白的RNA。如实施例20、21或22中那样，在使用或不使用电场的情况下经由肌内注射将RNA递送到患者。

[0634] 实施例27 创伤愈合治疗

[0635] 根据实施例1制备编码碱性成纤维细胞生长因子的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0636] 实施例28 抗瘢痕形成治疗

[0637] 根据实施例1制备编码胶原酶的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0638] 实施例29 肉毒杆菌毒素的产生

[0639] 根据实施例1制备编码肉毒杆菌毒素的RNA。如实施例20、21或22中那样递送RNA。

[0640] 实施例30 通过用编码胶原蛋白I的RNA转染来增加皮肤细胞中的胶原蛋白产生

[0641] 根据实施例1合成包含人COL1A1基因编码序列的RNA。将原代人真皮成纤维细胞铺板在24孔板的孔中，并根据实施例2转染。在转染后24至72小时，将细胞固定并使用靶向胶原蛋白I的抗体染色。在转染的孔中可看到胶原蛋白的许多细胞外沉积物。

[0642] 实施例31 通过用编码胶原蛋白VII的RNA转染来增加皮肤细胞中的胶原蛋白产生

[0643] 根据实施例1合成包含人COL7基因编码序列的RNA。将原代人真皮成纤维细胞铺板在24孔板的孔中，并根据实施例2转染。在转染后24至72小时，将细胞固定并使用靶向胶原蛋白VII的抗体染色。转染的细胞相比于未转染的对照表现出高水平的胶原蛋白VII。

[0644] 实施例32 通过经由注射筒透皮注射编码胶原蛋白I或胶原蛋白VII的RNA来增加皮肤中的胶原蛋白产生

[0645] 根据实施例1合成包含人COL1A1基因或人COL7基因的编码序列的RNA。将RNA上样至注射筒中，并在大约30秒的时间内或如实施例20、21或22中那样将其递送到患者的真皮。

[0646] 实施例33 通过将递送编码胶原蛋白I或胶原蛋白VII的RNA与电穿孔结合来增加皮肤中的胶原蛋白产生

[0647] 使用电连接到电源的多电极阵列，使实施例32中处理的皮肤区域暴露于介于10V和155V之间且介于约50微秒和约1秒之间的电脉冲。

[0648] 实施例34 合成RNA复合物的储存和稳定性

[0649] 根据实施例5制备使用编码GFP的RNA的复合反应。孵育10分钟后，将复合反应分成三个相等的部分：将其中一个在FactorPlex™复合培养基中以1:10稀释，将其中一个在无菌无核酸酶的水中以1:10稀释，并且将其中一个不稀释。然后将所述三个部分中的每一个进一步分成四个相等的部分：根据实施例3将其中一个施加于原代人真皮成纤维细胞；将其中一个留在室温下6小时，然后根据实施例3施加于原代人真皮成纤维细胞；将其中一个在4℃下放置6小时，然后根据实施例3施加于原代人真皮成纤维细胞；并且将其中一个在液氮中速冻并在-80℃下放置6小时，之后根据实施例3施加至原代人真皮成纤维细胞。在第一次转染后大约24小时，使用荧光显微镜对细胞成像(图17)。所有孔都容纳有GFP阳性细胞，证明了合成RNA复合物在测试的所有储存条件下均稳定并保持活性。

[0650] 实施例35：体内分析NOVECRIT

[0651] 根据实施例1用核苷酸组合A、G、5moU、C合成编码NOVEPOETIN的RNA。在该实施例中，用脂质递送媒介物，特别是LIPOFECTAMINE 3000配制NOVECRIT。在该实施例中，NOVECRIT编码NOVEPOETIN，这是一种新型的高稳定性红细胞生成刺激剂。

[0652] 执行15天最大耐受剂量(MTD)研究，以评价安全性(大鼠，n＝62)。评价了体内毒理学和生物分布，以及药效动力学、剂量响应和治疗效果，特别是红细胞生成方面。此外，通过分析治疗动物中的细胞因子来监测免疫应答。

[0653] 使用了69只首次接触实验的的8周龄雄性Sprague-Dawley大鼠(褐家鼠(Rattus norvegicus))，这些大鼠在收到时重253至274克(HARLAN LABORATORIES)。给药前使动物适应研究室至少七天。在第-2天，剃除所有动物背腰部区域中的毛发，并使用耐久性记号笔在后背上标出四个皮内部位(左上、右上、右下和左下)。将64只动物随机分配到4个治疗组，其余5只动物留作备用。两只动物由于给药不完全而从研究中剔除。

[0654] 使用了以下研究设计(总剂量体积(μL)恒定)：

[0655]

组	剂量水平(μg)	给药途径	浓度(μg/mL)	剂量体积(μL)	雄性数量
1	0	皮内	0	50	$4^a+2^b+2^h$

[0656]

2	0.25	皮内	5.0	50	$4^a+2^b+2^c+2^d+2^e+2^f+2^g+2^h$
3	1.0	皮内	20	50	$4^a+2^b+2^c+2^d+2^e+2^f+2^g+2^h$
4	4×1.0 μg (共计 4.0 μg)	皮内	20	50	$4^a+2^b+3^c+3^d+2^e+2^f+2^g+2^h$

[0657] ID:[a]在第15天对毒理学动物进行尸体剖检;在给药后6天([b])和24小时([c]),以及第3天([d])、第4天([e])、第6天([f])、第8天([g])和第15天([h])进行TK动物终末组织收集

[0658] 先从麻醉动物的腔静脉收集血液,之后才进行尸体剖检或终末组织收集。只要可能,都经由单次抽取来收集血液,然后再适当分配。对于组1,在给药后6小时和第15天的每个时间点从两只动物收集血液样本用于毒代动力学分析。对于组2-4,在给药后6小时和24小时,以及第3、4、6、8和15天收集血液样本。

[0659] 在第15天,禁食过夜后从所有毒理学动物收集血液样本进行血液学评估,并且计划在给药后6小时和24小时、以及第8天和第15天对所有TK动物进行终末组织收集。将全血(1.3mL)沉积到K2EDTA管中,并使用Advia 120自动化分析仪分析。

[0660] 在第15天,禁食过夜后从所有毒理学动物收集血液样本进行凝血评估。将凝血样本(1.8mL)收集到3.2%柠檬酸钠管中,根据标准程序处理,并使用STA Compact自动化分析仪分析。

[0661] 在第15天,禁食过夜后从所有毒理学动物收集血液样本进行血清化学评估。将血清化学样本(1mL)收集到血清分离器管中,根据标准程序处理,并使用AU680分析仪分析。

[0662] 从计划在给药后5小时和24小时、以及第8天进行终末组织收集的动物收集血液样本进行细胞因子分析。将细胞因子样本(1mL)收集到K2EDTA管中,并根据标准程序处理为血浆。研究了血浆样品中的TNFα、IL-6和IFNα细胞因子的水平。该研究测量了在用测试物品给药后,第1天(给药后6小时)、第2天(给药后24小时)和第8天的血浆样品中TNFα、IL-6和IFNα细胞因子的产量。

[0663] 细胞因子分析样品的研究概要:

[0664]

组	NOVECRIT 剂量水平 (μg)	剂量浓度 (μg/mL)	剂量体积 (μL)	大鼠数量 (雄性)	终点
1	0	0	50	2^b	血浆 TNFα、IL-6 和 IFNα 细胞因子分析
2	0.25	5.0	50	$2^b+2^c+2^g$	
3	1.0	20	50	$2^b+2^c+2^g$	
4	4×1.0 μg(共计 4.0 μg)	20	50	$2^b+2^c+2^g$	

[0665] b＝给药后6小时收集的血浆样品，c＝给药后24小时收集的血浆样品，g＝给药后8天收集的血浆样品。

[0666] 对于TNFα分析，使用购自R&D SYSTEMS的市售测定试剂盒(目录号RTA00)分析血浆样品。大鼠TNFαELISA是固相酶联免疫吸附测定。ELISA试剂盒采用TNFα特异性抗大鼠单克隆抗体进行固相固定(预包被在微量滴定板上)，并采用缀合至抗大鼠TNFα多克隆抗体的HRP进行检测。随试剂盒提供的参考标准品是重组大鼠TNFα。对于每次测定，用每个相应的试剂盒中提供的稀释剂将血浆样品和标准品稀释。对于TNFαELISA，以1:2稀释血浆样品。标准曲线由六(6)个在800至12.5pg/mL范围内的连续2倍浓度组成。用稀释剂复溶对照，并且空白只含稀释剂。

[0667] 在添加样品、标准品、对照或稀释剂(每孔50μL，每种一式两份)后，在室温下将板孵育2小时。在用于除去未结合物质的洗涤步骤后，将HRP缀合物加入每个孔(100μL/孔)，并在室温下将板孵育2小时。在第二个洗涤步骤后，向板中添加100μL/孔TMB底物。在室温下将板孵育30分钟，避光保存，以使显色反应出现。添加HCl终止液(100μL/孔)后，反应停止。在添加终止液后30分钟内，在SpectraMax 340(MOLECULAR DEVICES)读板仪上450nm处读取光密度。测得的颜色强度与初始步骤中结合的大鼠TNFα的量呈比例。针对每个测定板生成一条标准曲线，并通过由标准曲线和稀释因子进行吸光度A_{450}值插值来确定测试样品的TNFα浓度。TNFα试剂盒的测定范围是12.5至800pg/mL，且最小可检测浓度小于10pg/mL(血浆样品最少需要以1:2稀释)。

[0668] 对于IL-6分析，使用购自R&D SYSTEMS的市售测定试剂盒(目录号R6000B-IL-6)分析血浆IL-6样品。大鼠IL-6ELISA是固相酶联免疫吸附测定。ELISA试剂盒采用抗大鼠IL-6单克隆抗体进行固相固定(预包被在微量滴定板上)，并采用缀合至IL-6特异性抗大鼠多克隆抗体的HRP进行检测。随试剂盒提供的参考标准品是重组大鼠IL-6。使用未稀释的血浆样品(如前提供的)，并且用试剂盒中提供的稀释剂将标准品稀释。标准品由六(6)个在4,000至62.5pg/mL范围内的连续2倍浓度组成。用稀释剂复溶对照，并且空白只含稀释剂。在添加样品、标准品、对照或稀释剂(每孔50μL，每种一式两份)后，在室温下将板孵育2小时。在用于除去未结合物质的洗涤步骤后，将HRP缀合物加入每个孔(100μL/孔)，并在室温下将板孵育2小时。在第二个洗涤步骤后，向板中添加100μL/孔TMB底物。在室温下将板孵育30分钟，

避光保存，以使显色反应出现。添加HCl终止液(100μL/孔)后，反应停止。在添加终止液后30分钟内，在SpectraMax 340(MOLECULAR DEVICES)读板仪上450nm处读取光密度。测得的颜色强度与初始步骤中结合的大鼠IL-6的量呈比例。针对每个测定板生成一条标准曲线，并通过由标准曲线和稀释因子进行吸光度A450值插值来确定测试样品IL-6浓度。IL-6试剂盒的测定范围是62.5至4,000pg/mL，且最小可检测浓度小于21pg/mL。

[0669] 对于IFNα分析，使用购自NOVATEINBIO的市售测定试剂盒(目录号BG-RAT11380)分析血浆IFNα样品。所述ELISA是固相酶联免疫吸附测定。ELISA试剂盒采用抗大鼠IFNα单克隆抗体进行固相固定(预包被在微量滴定板上)，并采用IFNα特异性的HRP缀合抗体进行检测。以1:4稀释血浆样品，并且使用试剂盒中提供的标准品。标准品由六(6)个在100至3.1pg/mL范围内的连续2倍浓度组成。空白只含稀释剂。在添加样品、标准品或稀释剂(每孔50μL，每种一式两份)后，向每个孔中添加HRP缀合物(100μL/孔)，并在37℃下将板孵育1小时。在洗涤步骤后，将色原溶液A和色原溶液B各自以50μL/孔添加到板中。在37℃下将板孵育15分钟，避光保存，以使显色反应出现。添加终止液(50μL/孔)后，反应停止。在SpectraMax 340(MOLECULAR DEVICES)读板仪上450nm处读取光密度。测得的颜色强度与初始步骤中结合的大鼠IFNα的量呈比例。针对每个测定板生成一条标准曲线，并通过由标准曲线和稀释因子进行吸光度A450值插值来确定测试IFNα浓度。IFNα试剂盒的测定范围是3.1-100pg/mL，且最小可检测浓度小于1pg/mL(4pg/mL，血浆样品需要以1:4稀释时)。

[0670] 该研究的结果尤其是，给药后24小时在注射部位处未检测到NOVECRIT(如通过RT-PCR测定)。更具体地讲，未在下列样品的任一个中检测到NOVECRIT(RT-PCR)：血清(给药后6小时、24小时、48小时和72小时)、肝脏(给药后6小时和24小时)和肾脏(给药后6小时和24小时)。另外，阳性对照(用NOVECRIT加标)在所有组织中均产生稳健的信号(如RT-PCR所测定)。图18描绘了单次施用NOVECRIT诱导了血清中NOVEPOIETIN的快速增加和维持水平。Y轴示出NOVEPOIETIN蛋白的浓度(mU/mL)。这表明，不希望受理论约束，所研究的RNA治疗剂能够提供有重要治疗意义的药效动力学性质。事实上，相对于野生型EPO(本领域已知其具有约4至12小时的半衰期)，该PD行为极大改善。

[0671] 此外，用NOVECRIT加标的血清显示RNA存在近即时降解(如通过RT-PCR所测定)。不希望受理论约束，该数据表明，本发明的RNA治疗剂是安全的，且几乎没有机会受到毒性的限制(例如，肝脏或肾脏毒性)。

[0672] 图19描绘了单次施用NOVECRIT刺激了红细胞生成，从而导致将血细胞比容升高至少持续14天。左图在Y轴上示出了血细胞比容％，而右图示出了网织红细胞％。因此，所研究的RNA治疗剂充分发挥功能。

[0673] 关于细胞因子，IL-6和TNFα细胞因子水平低于所有动物在本研究中所评价的每个时间点的测定检测阈值。只在组3和组4的动物的第8天样品中才能检测到低水平的IFN-Ⅱ。图20描绘的表汇总了在雄性Sprague Dawley大鼠中由最大耐受剂量的NOVECRIT收集的血浆样品中TNFα、IL-6和IFNα细胞因子水平。不希望受理论约束，该数据表明，本发明的RNA治疗剂不刺激限制某些RNA治疗剂的治疗效用的不利免疫原性。

[0674] 实施例36：对COL7A基因进行基因编辑

[0675] 向COL7A1基因施加本发明的基于RNA的基因编辑方法。该基因令人感兴趣，因为该基因尤其地经常牵涉到营养不良型大疱表皮松解症。图21描绘了使用由靶向位于COL7A1基

因内的序列TGAGCAGAAGTGGCTCAGTG(SEQ ID NO:467)和TGGCTGTACAGCTACACCCC(SEQ ID NO:468)的RNA TALEN转染的原代成年人真皮成纤维细胞的DNA进行的SURVEYOR测定。存在于+RNA泳道中的条带指示营养不良型大疱表皮松解症经常涉及的基因区域得到编辑。图22描绘了使用由现在靶向位于COL7A1基因内的序列TTCCACTCCTGCAGGGCCCC(SEQ ID NO:469)和TCGCCCTTCAGCCCGCGTTC(SEQ ID NO:470)的RNA TALEN转染的原代成年人真皮成纤维细胞的DNA进行的另一个SURVEYOR测定。存在于+RNA泳道中的条带指示营养不良型大疱表皮松解症经常涉及的基因区域得到编辑。这些数据尤其指出,基因编辑方法可用来治疗某些遗传性病症,诸如营养不良型大疱表皮松解症。

[0676] 实施例37:使用具有非典型核苷酸的合成RNA对MYC基因进行基因编辑

[0677] 用含有非典型核苷酸并且编码基因编辑蛋白的体外转录的合成RNA分子进行实验。评价了下列体外转录的合成RNA分子(以及对照)的免疫原性和基因编辑效率:(1)只具有假尿苷(psU)作为非典型核苷酸;(2)只具有5-甲基胞苷(5mC)作为非典型核苷酸;(3)具有假尿苷和5-甲基胞苷这两者作为非典型核苷酸。

[0678] 具体地讲,根据本文所述的方法合成了这样的mRNA,其含有下列核苷酸组合:(i)A,G,U,C,(ii)A,G,psU,C,(iii)A,G,U,5mC,和(iv)A,G,psU,5mC,并且编码靶向可在MYC基因内发现的下列DNA序列的TALEN对:TCGGCCGCCGCCAAGCTCGT(SEQ ID NO:474)和TGCGCGCAGCCTGGTAGGAG(SEQ ID NO:475)。将人真皮成纤维细胞(MA001SK)分别以每孔100,000个和10,000个细胞铺板在6孔和24孔组织培养板中的含10%FBS的DMEM内。第二天,根据本文所述的方法在6孔板中用2μg RNA(对于TALEN对的每种组分使用1μg)转染细胞,并且在24孔板中用0.2μg RNA(对于TALEN对的每种组分使用0.1μg)转染细胞。转染后24小时,使用RNeasy微型试剂盒(74106;QIAGEN)从24孔培养板中的细胞分离总RNA,包括从并未用RNA转染的细胞样品(阴性对照;图23中的"Neg.")分离总RNA。通过用DNA酶I(无RNA酶)(M0303L;NEW ENGLAND BIOLABS)消化15分钟来除去基因组DNA,并使用RNeasy微型试剂盒将反应纯化。使用1μL总RNA通过实时RT-PCR评估基因表达,其中实时RT-PCR使用设计用于检测免疫原性标记TLR3、IFIT1和IFIT2的表达的TAQMAN基因表达测定(APPLIED BIOSYSTEMS)(图23)。将数据归一化至阳性实验对照样品("A,G,U,C")和上样对照(GAPDH)这两者。

[0679] 转染后48小时,使用DNeasy血液和组织试剂盒(69506;QIAGEN)从6孔培养板中的细胞分离基因组DNA,包括从未用RNA转染的细胞样品(阴性对照,图24中的"Neg.")分离基因组DNA。使用35个循环的2步PCR反应来扩增MYC基因中围绕预测的TALEN切割位置的970bp区域,所述PCR反应含有下列引物:TAACTCAAGACTGCCTCCCGCTTT(SEQ ID NO:476)和AGCCCAAGGTTTCAGAGGTGATGA(SEQ ID NO:477)。将来自用RNA处理的细胞的5μL扩增序列中的160ng杂交到来自未处理的MA001SK细胞的5μL扩增序列中的160ng,方式为将所述两条序列与0.5μL的1M KCl和0.5μL的25mM $MgCl_2$混合,并在热循环仪中运行以下程序:95℃保持10分钟;以0.625C/s从95℃至85℃;以0.125C/s从85℃至25℃。按下列步骤执行SURVEYOR测定:将来自SURVEYOR突变检测试剂盒(706020l;INTEGRATED DNA TECHNOLOGIES)的0.5μL SURVEYOR核酸酶和0.5μL增强剂添加到杂交产物中,混合,并在42℃下孵育25分钟。还使用上述方案来处理随SURVEYOR突变检测试剂盒(作为SURVEYOR测定的阳性实验对照)提供的阳性对照DNA样品(图24中的"测定阳性")。通过琼脂糖凝胶电泳分析样品(图24)。对于每个样品,将基因编辑效率计算为被消化条带(由图24中的"*"指示)的强度与未消化条带的强

度的比率。

[0680] 如下图23中所示,来自用阳性对照RNA(A,G,U,C)转染的细胞的样品和来自用含有假尿苷或5-甲基胞苷的RNA转染的细胞的样品表现出所有三种免疫原性标记TLR3、IFIT1和IFIT2上调。来自用含有假尿苷和5-甲基胞苷这两者的RNA转染的细胞的样品表现出可忽略不计的免疫原性标记上调(比阳性对照小0.01倍),证明了具有假尿苷和5-甲基胞苷这两者并且编码基因编辑蛋白的体外转录的合成RNA可躲开哺乳动物细胞的先天免疫系统的检测。

[0681] 另外,如下图24中所示,来自用含有假尿苷和5-甲基胞苷这两者的RNA转染的细胞的样品表现出高效率基因编辑(41.7%),该效率高于来自用只含有假尿苷的RNA转染的细胞的样品所表现出的效率(35.2%),证明了包含假尿苷和5-甲基胞苷这两者并且编码基因编辑蛋白的体外转录的合成RNA既可(i)以高效率对哺乳动物细胞进行基因编辑,又可(ii)以比包含假尿苷但不包含5-甲基胞苷的体外转录的合成RNA高的效率对哺乳动物细胞进行基因编辑。

[0682] 实施例38:人细胞中的COL7A1基因编辑和修复

[0683] 根据实施例1合成编码靶向COL7A1基因中的下列序列的基因编辑蛋白的RNA:TGAGCAGAAGTGGCTCAGTG(SEQ ID NO:473)和TGGCTGTACAGCTACACCCC(SEQ ID NO:468)(还可参见下表)。

[0684] RNA合成

[0685]

模板	核苷酸	反应体积/μL	ivT 产率/μg
COL7A1 TALEN 1L	A, G, 5moU, C	20	120.528
COL7A1 TALEN 1R	A, G, 5moU, C	20	120.204
COL7A1 TALEN 1L	A, G, 5moU, C	15	81.94
COL7A1 TALEN 1R	A, G, 5moU, C	15	61.88

[0686] 将50,000个原代人表皮角质形成细胞(HEKn,Gibco)铺板在6孔板的孔内的EpiLife+补充剂S7中。第二天,根据实施例3用1μg编码基因编辑对的每种组分的RNA和2μg长度为60、70、80、90或100个核苷酸(“nt”)的单链DNA修复模板转染细胞。转染后48小时,将基因组DNA纯化。使用引物GCATCTGCCCTGCGGGAGATC(SEQ ID NO:478)和CCACGTTCTCCTTTCTCTCCCCGTTC(SEQ IDNO:479)扩增COL7A1基因的片段,产生535bp扩增子。使用T7核酸内切酶I(“T7E1”,New England Biolabs),根据制造商的说明书评估基因编辑效率。大约385bp和150bp的条带指示成功的基因编辑。图25和图29示出了通过琼脂糖凝胶电泳分析的用T7EI消化的结果。图27和图29示出了通过琼脂糖凝胶电泳分析的用MluI-HF消化的结果。由于所述修复模板含有序列ACGCGT(SEQ ID NO:480),所以用MluI-HF(New England Biolabs)消化扩增产物在成功进行基因修复的情况下产生大约385bp和150bp的条带。

[0687] 根据实施例1合成编码靶向COL7A1基因中的下列序列的基因编辑蛋白的RNA:

TGAGCAGAAGTGGCTCAGTG(SEQ ID NO:473)和TGGCTGTACAGCTACACCCC(SEQ ID NO:468)。将50,000个原代人表皮角质形成细胞(HEKn,Gibco)铺板在6孔板的孔内的EpiLife+补充剂S7中。第二天,根据实施例3用1μg编码基因编辑对的每种组分的RNA和1至4μg的80个核苷酸的单链DNA修复模板转染细胞。转染后48小时,将基因组DNA纯化。使用引物GCATCTGCCCTGCGGGAGATC(SEQ ID NO:481)和CCACGTTCTCCTTTCTCTCCCCGTTC(SEQ ID NO:482)扩增COL7A1基因的片段,产生535bp扩增子。使用T7核酸内切酶I("T7E1",New England Biolabs),根据制造商的说明书评估基因编辑效率。大约385bp和150bp的条带指示成功的基因编辑。图26示出了通过琼脂糖凝胶电泳分析的用T7EI消化的结果。图28示出了通过琼脂糖凝胶电泳分析的用MluI-HF消化的结果。由于所述修复模板含有序列ACGCGT(SEQ ID NO:480),所以用MluI-HF(New England Biolabs)消化扩增产物在成功进行基因修复的情况下产生大约385bp和150bp的条带。

[0688] 实施例39:在人细胞中表达BMP7变体

[0689] 根据实施例1合成编码野生型BMP7的RNA和编码BMP7的变体的RNA(还可参见下表)。

[0690] RNA合成

[0691]

模板	核苷酸	反应体积/μL	ivT 产率/μg
BMP7 野生型	A, G, 5moU, C	15	125.8
BMP7 变体 A	A, G, 5moU, C	15	120.36
BMP7 变体 B	A, G, 5moU, C	15	143.14
BMP7 变体 C	A, G, 5moU, C	15	106.42

[0692] 将50,000个原代人真皮成纤维细胞(MA001SK,Factor Bioscience)或100,000个原代人表皮角质形成细胞(HEKn,Gibco)分别铺板在DMEM+10%FBS或EpiLife+补充剂S7中。根据实施例3用1μg编码野生型BMP7或其变体的RNA转染细胞。转染后24小时,对培养基取样,并利用人BMP7ELISA试剂盒(ab99985,Abcam),根据制造商的说明书使用稀释10倍的培养基测量分泌的BMP7水平。通过使用微板读取器(EMax Plus,Molecular Devices)测量450nm吸光度,来测定分泌的BMP7水平。分泌的BMP7水平在图30中示出。

[0693] 实施例40:在人细胞中表达甲状旁腺激素(PTH)

[0694] 根据实施例1合成编码PTH的RNA(还可参见下表)。

[0695] RNA合成

[0696]

模板	核苷酸	反应体积/μL	ivT 产率/μg
PTH	A, G, 5moU, C	15	51.68

[0697] 将100,000个人表皮角质形成细胞(HEKn,Gibco)铺板在EpiLife+补充剂S7中。根据实施例3用1μg编码PTH的RNA转染细胞。转染后24小时,对培养基取样,并利用人PTH ELISA试剂盒(EIA-PTH-1,Ray Biotech),根据制造商的说明书测量分泌的PTH水平。通过使用微板读取器(EMax Plus,Molecular Devices)测量450nm吸光度,来测定分泌的PTH水平。分泌的PTH水平在图31中示出。

[0698] 实施例41:皮内、皮下、经直肠和经鼻施用NOVECRIT以治疗贫血

[0699] 对Novecrit进行了重复剂量毒性研究,用以治疗贫血。具体地讲,针对8至10周龄的雄性Sprague Dawley大鼠经由皮内、皮下、经直肠或经鼻途径在第1、8和15天每天施用一次Novecrit。将动物分配到各组,并如下表所指示的那样进行处理:

[0700]

组	组色	测试物品	给药途径	剂量水平 (μg)	剂量浓度 (μg/mL)	剂量体积 (μL)	动物数量
							雄性
1	白色	对照	皮内	0.0	0.0	50	3^a+8^b
2	黄色	Novecrit	皮内	4× (0.25 μg/注射; 共计1.0 μg)	5.0	50	3^a+8^b
3	绿色	Novecrit	皮下	4.0	20.0	200	3^a+8^b
4	蓝色	Novecrit	经直肠	4.0	20.0	200	3^a+8^b
5	红色	Novecrit	经鼻	4.0	20.0	200	3^a+8^b

[0701] 注意:总剂量体积(μL/每只动物)是恒定的

[0702] [a]毒性动物(亦称主要研究动物),在第44天进行尸体剖检

[0703] [b] TK动物,在第2、16、23和44天的每个时间点以n=2实施安乐死

[0704] 更特别地,对于组1,经由皮内注射给药。每个剂量以每次注射50μL的四次皮内注射施用,每只动物共注射200uL。在背腰部区域中线附近先前标记的部位(左上象限、右上象限、左下象限和右下象限)进行注射。对于组2,以每次0.25μg的四次皮内注射(共计1.0μg)给药,注射到背腰部区域中线附近先前标记的部位(左上象限、右上象限、左下象限和右下象限)中。对于组3,通过皮下注射到位于下背胸部/腰部区域内的后背区域中而给药。对于组4,通过经直肠施用给药。用手约束动物,并用手触摸每只大鼠的腹部以除去任何粪便物。如果认为有必要,则最多用2ml盐水灌洗直肠,然后用手触摸腹部以除去粪便物(如果有的话)。将Novecrit吸入注射筒,并将尺寸适当且具有倒圆末端(球)的管饲针附接到注射筒。将润滑胶冻施涂到插入装置上以帮助插入;将插入装置推进到结肠腔内约1cm,并滴注Novecrit。然后将大鼠保持在头低位大约20至30秒,以限制溶液排出。对于组5,经由鼻腔途径给药。将动物麻醉(按照SNBL USA SOP)。使动物仰躺,头部抬高。将剂量缓慢地分配到鼻孔中。将大约一半的剂量体积施用到一个鼻孔。将剩余的剂量体积施用到另一个鼻孔。第一个剂量在第1天施用,并且最后一个剂量在第15天施用。

[0705] 对大鼠进行临床监测,包括其摄食量和体重。此外,收集血液进行血液学、凝血和血清化学分析,如下所示:

[0706] 毒性组样本收集频率

[0707]

时间点	血液学	凝血	血清化学
第44天	1X (n=3只/组)	1X (n=3只/组	1X (n=3只/组)

[0708] x＝执行程序的次数

[0709] 如下对毒代动力学组进行分析：

[0710] 正文中的表3:毒代动力学组样本收集频率

[0711]

时间点	血液学[a]	TK	细胞因子
驯化	1X (n＝8 只/组)	-	-
第 2 天	-	1X (n＝2 只/组，给药后 24 小时)	1X (n＝2 只/组，给药后 24 小时)
第 8 天	给药前 (n＝6 只/组)	-	-

[0712]

时间点	血液学[a]	TK	细胞因子
第 15 天	给药前 (n＝6 只/组)	-	-
第 16 天	-	1X (n＝2 只/组，给药后 24 小时)	1X (n＝2 只/组，给药后 24 小时)
第 22 天	1X (n＝4 只/组)	-	-
第 23 天	-	1X (n＝2 只/组)	1X (n＝2 只/组)
第 29 天	1X (n＝2 只/组)	-	-
第 36 天	1X (n＝2 只/组)	-	-
第 43 天	1X (n＝2 只/组)	-	-
第 44 天	-	1X (n＝2 只/组)	1X (n＝2 只/组)

[0713] x＝执行程序的次数

[0714] TK＝毒代动力学

[0715] 在第44天对毒性动物进行终末尸体剖检。在第2、16、23和44天对TK动物实施安乐死。对所述动物进行病理学分析。

[0716] 如图32中所示，在所有四个研究组中，与对照相比，施用NOVECRIT刺激红细胞生成引起血细胞比容升高至少14天。

[0717] 实施例42:皮内施用编码BMP7变体的RNA以治疗糖尿病性肾病

[0718] 利用ZDSD大鼠模型来研究编码BMP7变体的RNA预防和治疗糖尿病性肾病的效果。具体地讲,通过皮内施用编码BMP7变体的RNA来处理ZDSD大鼠。研究设计的示意图在图33中提供。将动物分配到各组,并如下表所指示的那样进行处理:

[0719]

组号	处理	动物数量	剂量水平(μg)	剂量浓度(μg/ml)	剂量体积(ml/kg)	频率	施用途径
1	媒介物	24	0	0	0.1	每周2次	皮内
2	FTB-F1(野生型 BMP7)	6	1	5	0.1	每周2次	皮内
3	FTB-F2(BMP7变体 A)	6	1	5	0.1	每周2次	皮内
4	FTB-F3(BMP7变体 B)	6	1	5	0.1	每周2次	皮内
5	赖诺普利	6	标准	标准	5	连续	饮食
6[a]	媒介物	20	0	0	0.2/大鼠	每周3次	皮内
7[a]	FTB-F2(BMP7变体 A)	10	2	10	0.2/大鼠	每周3次	皮内

[0720] [a]在“预防”组结束时将组1的动物随机分至组6和组7(各自的n=20或10),以限定“治疗”组。在“预防”组结束时对来自组1的剩余6只动物实施安乐死,以便收集肾脏和抽取血液。

[0721] 为研究RNA预防糖尿病性肾病的效果,将动物从隔离区(PCO-5638)递送至饲养箱(PCO-Rm C),并允许其驯化3天。给予所有动物5SCA致糖尿病饮食3周时间(每周测量体重一次)。然后在研究持续时间内使动物恢复常规5008饮食(每周测量体重一次)。在给予5008饮食2周后,对所有动物执行下列操作:测量体重、抽取血液(500ul),以及24小时基线尿液收集(尿白蛋白和肌酸酐测量)。根据体重、葡萄糖和尿白蛋白将36只大鼠随机分至组1、2和3。经由皮内施用(每周2次,周一和周四)使组1、2、3和4接受媒介物或测试物品(皮内)。向组5施用掺混在5008饮食中的赖诺普利(摄食将从这组动物开始)。前2周每次给药后24小时,从组2、3和4抽取血液(500ul,尾静脉),之后每周抽取一次。给药4周后,从所有动物(组1至5)经由尾静脉抽取血液样品(500ul)。在给药8周结束时,执行24小时尿液收集(尿白蛋白和肌酸酐测量),并且从组1收集尾静脉(500ul)血液样品(n=18进入治疗组)。尿量、肌酸酐和白蛋白的结果在图35中示出。如图35中所示,用编码BMP7变体A的RNA处理造成罹患糖尿病性肾病的大鼠与对照相比尿白蛋白水平降低,这表明与对照动物(安慰剂组)相比,受处理动物的肾功能优越。为终止研究,通过用CO_2窒息对所有动物实施安乐死,然后经由心脏穿刺抽取血液以收集血清进行BUN、肌酸酐和葡萄糖分析,并收集血浆进行化合物暴露和生物标

记分析。解剖并固定两种肾脏以进行组织学分析。图34示出了组1、2、3和4中的BMP7蛋白的血清水平。结果表明，这些组中的BMP7蛋白的血清水平如下：组4、组3>组2、组1。

[0722] 还进行了一项研究，以分析编码BMP7变体的RNA治疗糖尿病性肾病的效果。具体地讲，根据体重、葡萄糖和尿白蛋白将来自组1的媒介物动物(预防组，n＝18)随机分组(组6，n＝20；组7，n＝10)。组6和组7的动物分别接受媒介物或编码BMP7变体的RNA(皮内，每周2次，周一和周四)。处理4周后，通过用CO_2窒息对动物实施安乐死，然后将经由心脏穿刺抽取血液以收集血清进行BUN、肌酸酐和葡萄糖分析，并收集血浆进行化合物暴露和生物标记分析。解剖并固定两种肾脏以进行组织学分析。如图36中所示，用编码BMP7变体A的RNA处理降低了罹患糖尿病性肾病的大鼠中的尿白蛋白水平，这表明受处理动物的肾功能优越。该结果表明，编码BMP7变体的RNA有效地治疗了糖尿病性肾病，并且促进肾功能相比于对照动物(安慰剂组)变得优异。

[0723] 说明性研究方案在下面提供：

[0724]

周	天	程序
15 周龄	-7	• 动物从隔离区抵达 C 室(Room C)
	0	• BW*，Stat Strip，并给予动物 5SCA 3 周
1	7	• BW*，Stat Strip
2	14	• BW*，Stat Strip

[0725]

3	21	• BW*，Stat Strip，给予动物 5008
4	28	• BW*，Stat Strip
	34	• BW*，从尾静脉抽取血液并在预防组中随机分组(组 1、2、3、4、5)
5	35	• 开始 24 小时尿液收集
	36	• 收集 24 小时尿液
	39	• BW* 对组 1、2、3 和 4 进行皮内给药，并给予组 5 掺混的 5008 饮食 开始使组 5 摄食
	40	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	42	• 给药
	43	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
6 (1 P)	46	• BW*，给药 使组 5 摄食
	47	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	49	• 给药
	50	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
7 (2 P)	53	• BW*，给药 • 使组 5 摄食
	54	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	56	• 给药
8 (3 P)	60	• BW*，给药 • 使组 5 摄食
	61	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	63	• 给药
9 (4 P)	67	• BW*，给药 • 使组 5 摄食 • 抽取血液(尾静脉)
	68	• 抽取血液(所有组) • 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)

[0726]

	70	• 给药
10 (5 P)	74	• BW*，给药 • 使组 5 摄食
	75	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	77	• 给药
11 (6 P)	81	• BW*，给药 • 使组 5 摄食
		• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	84	• 给药
12 (7 P)	88	• BW*，给药 • 使组 5 摄食
	89	• 收集 24 个血液样品进行暴露(组 2、3 和 4)
	91	• 给药
13 (8 P)	95	• BW*，给药 • 使组 5 摄食 • 抽取血液(尾静脉)(所有组)
	96	• 开始 24 小时尿液收集
	97	• 收集 24 小时尿液 • 终止组 1 (n=6)、2、3、4 和 5 经由心脏穿刺抽取血液，收集肾脏、称重并固定
	98	• BW*，并将组 1 (n=18)大鼠随机(BW*、葡萄糖、白蛋白)分至组 6、7 和 8 • 给药 • 使组 8 摄食
	103	• 给药
14 (1 T)	106	• BW*，给药 • 使组 8 摄食
	110	• 给药
15 (2 T)	113	• BW*，给药 • 使组 8 摄食
	117	• 给药
16 (3 T)	120	• BW*，给药 • 使组 8 摄食
	124	• 给药

[0727]

17 (4T)	127	• BW*，终止，经由心脏穿刺抽取血液，收集肾脏、称重并固定

[0728] *BW:测量体重

[0729] 在一个说明性研究中,方案从上到研究结束修订如下：

[0730]

治疗组	天数	• BW • 开始 24 小时尿液收集
	81	• 收集 24 小时尿液
		• BW，抽取血液 • 将大鼠随机(根据 BW、葡萄糖、白蛋白)分至组 6 和 7
1 T		• BW，给药 • 12 小时 PK 样品
		• 给药
		• 给药并开始 24 小时尿液收集
	89	• 收集 24 小时尿液并给药
2 T		• BW，给药 • 12 小时 PK 样品
		• 给药
		• 开始 24 小时尿液收集
	96	• 收集 24 小时尿液并给药
3 T		• BW，给药 • 12 小时 PK 样品
		• 给药
		• 开始 24 小时尿液收集
		• 收集 24 小时尿液并给药(最后一个剂量)
4 T		• BW
		• 无活动
		• 开始 24 小时尿液收集
		• 收集 24 小时尿液 • BW，终止，经由心脏穿刺抽取血液，收集肾脏、称重并固定

[0731] 在两次研究期间,如下进行病理学分析：

[0732]

待收集的样本	收集方法	抗凝血剂	待分析的样本	临床化学物	分析方法
尿液	24小时代谢笼	不适用	尿液	肌酸酐/白蛋白	AU480/ICL Elisa
全血	尾静脉	无	血清	BUN 肌酸酐 葡萄糖/化合物暴露和生物标记	AU480/主办者
全血	心脏穿刺(组1、2、3、4和5；以及6、7、8)	无	血清	BUN 肌酸酐 葡萄糖/化合物暴露和生物标记	AU480/主办者

[0733] 总的看来，这些结果表明编码BMP-7变体的RNA有效地预防了大鼠的糖尿病性肾病发展。此外，这些RNA还有效地治疗并恢复了已罹患糖尿病性肾病的大鼠的肾功能。编码BMP7变体A的RNA在预防和治疗大鼠的糖尿病性肾病方面尤其有效。

[0734] 实施例43：用编码BDNF、BMP-2、BMP-6、IL-2、IL-6、IL-15、IL-22、LIF或FGF-21的RNA转染人角质形成细胞

[0735] 将100,000个人表皮角质形成细胞(HEK,Gibco)铺板在EpiLife+补充剂S7中。根据实施例3用2μg编码BDNF、BMP-2、BMP-6、IL-2、IL-6、IL-15、IL-22、LIF或FGF-21的RNA转染细胞。转染后24小时，对培养基取样，并利用人ELISA试剂盒(参见下表)，根据制造商的说明书测量分泌的蛋白质水平。通过使用微板读取器(EMaxPlus,Molecular Devices)测量450nm吸光度，来测定分泌的蛋白质水平。分泌的蛋白质水平在图34的A至I图中示出。

[0736]

蛋白质	物料编号	供应商
BDNF	DBNT00	R&D Systems
BMP-2	DBP200	R&D Systems

[0737]

BMP-6	ab99984	Abcam
IL-2	D2050	R&D Systems
IL-6	D6050	R&D Systems
IL-15	D1500	R&D Systems
IL-22	D2200	R&D Systems
LIF	DLF00	R&D Systems
FGF-21	DF2100	R&D Systems

[0738] 实施例44：用编码IL-15和/或IL-15RA的RNA转染人角质形成细胞

[0739] 将100,000个人表皮角质形成细胞(HEK,Gibco)铺板在EpiLife+补充剂S7中。根据

实施例3用2μg编码IL-15的RNA或者1μg编码IL-15的RNA和编码IL-15RA的RNA中的每一种转染细胞。转染后24小时，对培养基取样，并利用人IL-15ELISA试剂盒(D1500,R&D Systems)，根据制造商的说明书测量分泌的IL-15水平。通过使用微板读取器(EMax Plus,Molecular Devices)测量450nm吸光度，来测定分泌的IL-15水平。分泌的IL-15水平在图35中示出。如图35中所表明，与单独用IL-15转染相比，用IL-15和IL-15RA共转染显著地增加了分泌的IL-15水平。

[0740] 实施例45:经由皮内注射大鼠进行药代动力学研究

[0741] 进行研究以评价Sprague Dawley大鼠对皮内施用各种RNA的响应。具体地讲，使用8至10周龄，重约200g至约350g的雌性Sprague Dawley大鼠进行本研究。共测试了33只大鼠，并将动物分配到研究组，并如下表所指示的那样进行处理：

[0742]

组	组色	测试物品	给药途径	剂量水平(μg)	剂量浓度(μg/mL)	剂量体积(μL/每次注射)[a]	动物数量
							雌性

[0743]

1	白色	对照 (NOVEPOEITIN)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
2	黄色	TA1 (IL2)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
3	绿色	TA2 (IL6)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
4	蓝色	TA3 (IL15)	ID	4.0	10.0	200 (4×50)	3[b]
5	红色	TA4 (IL15＋IL15RA)	ID	4.0	20.0 (各 10.0)	200 (4×50)	3[b]
6	深灰色	TA5 (IL22)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
7	紫色	TA6 (BMP2)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
8	黑色	TA7 (BDNF)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
9	白色/黄色	TA8 (LIF)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
10	绿色/蓝色	TA9 (PTH)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]
11	红色/深灰色	TA10 (FGF21)	ID	4.0	20.0	200 (4×50)	3[b]

[0744] [a]总剂量体积(μL/每只动物)是恒定的。每只动物接受四次皮内注射,每次注射50μL,每只动物共注射200μL。

[0745] [b]动物,在第3天实施安乐死,未检查或进行尸体剖检

[0746] 皮内＝ID

[0747] 对于本研究,用4ug RNA处理动物。所有组均经由皮内注射给药。每个剂量以每次注射50μL的四次皮内注射施用,每只动物共注射200uL。注射到背腰部区域中线附近先前标记的部位(左上象限、右上象限、左下象限和右下象限)中。记录给药时间(最后一次注射后)。根据需要做附加的标记,借以识别给药部位。在第1天向动物施用RNA,并在第3天实施安乐死。每天对大鼠进行两次临床观察。还监测了摄食量和体重。

[0748] 在研究期间,从颈静脉收集大约1ml血液样品如下进行药代动力学分析:

[0749]

时间点	PK[a]
驯化	-
第1天	给药后12小时

第2天	给药后24小时
第3天	给药后48小时

[0750] [a]收集血液的时间点(n＝3只动物/组/时间点)

[0751] PK＝药代动力学

[0752] 结果表明,在施用编码FGF21、IL15、IL15和IL15R、IL6、IL22和NOVEPOEITIN的RNA后,在血液中轻易地检测到了这些蛋白质,且蛋白质水平在注射后大约12小时达到峰值(图39)。值得注意的是,本研究中测试的蛋白质可被细胞和组织吸收,并且/或者可以在表达部位附近发挥作用又不会在循环中出现可感知的积聚。

[0753] 等同方案

[0754] 本领域的技术人员仅使用常规的实验,就将认识到、或能够探知本文具体描述过的特定实施方案的许多等同方案。此类等同方案旨在涵盖于以下权利要求书的范围内。

[0755] 以引用方式并入本文

[0756] 本文引用的所有专利和出版物均据此全文以引用方式并入本文。

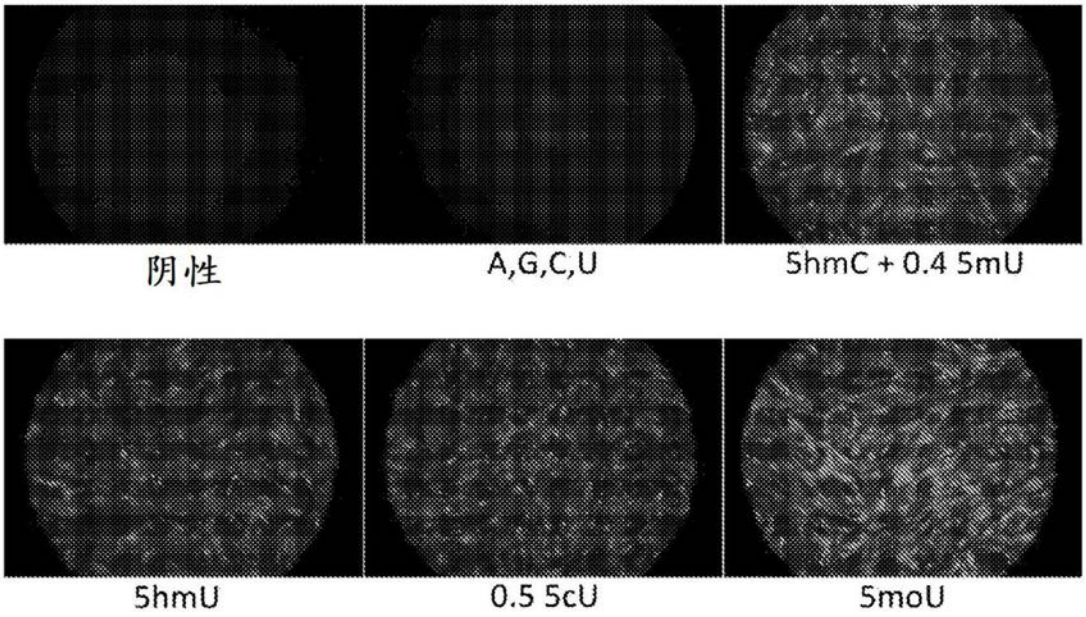

阴性
A,G,C,U
5hmC + 0.4 5mU
5hmU
0.5 5cU
5moU

图1

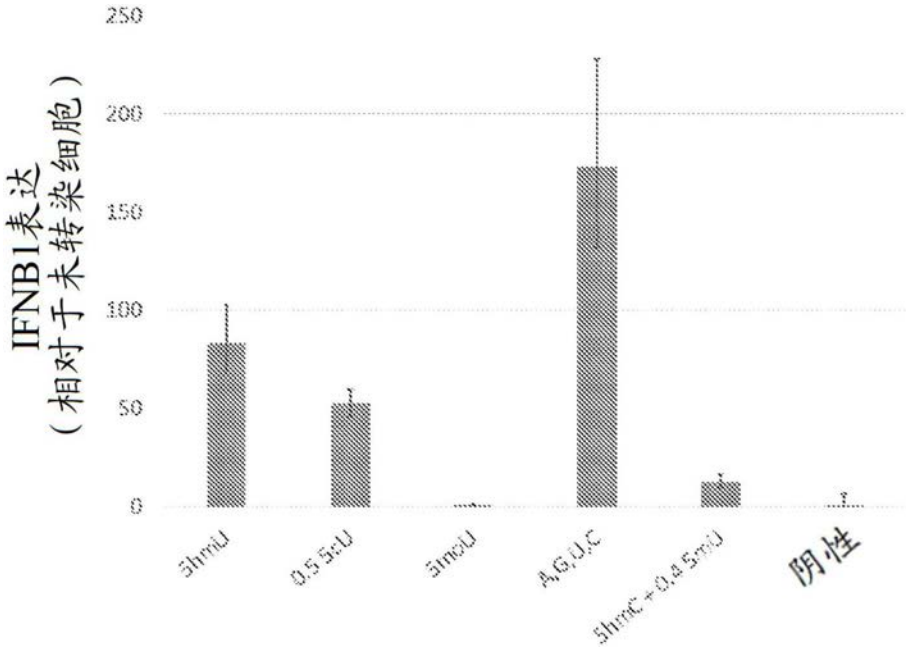

IFNB1表达
（相对于未转染细胞）
250
200
150
100
50
0
5hmU
0.5 5cU
5moU
A,G,U,C
5hmC + 0.4 5mU
阴性

图2

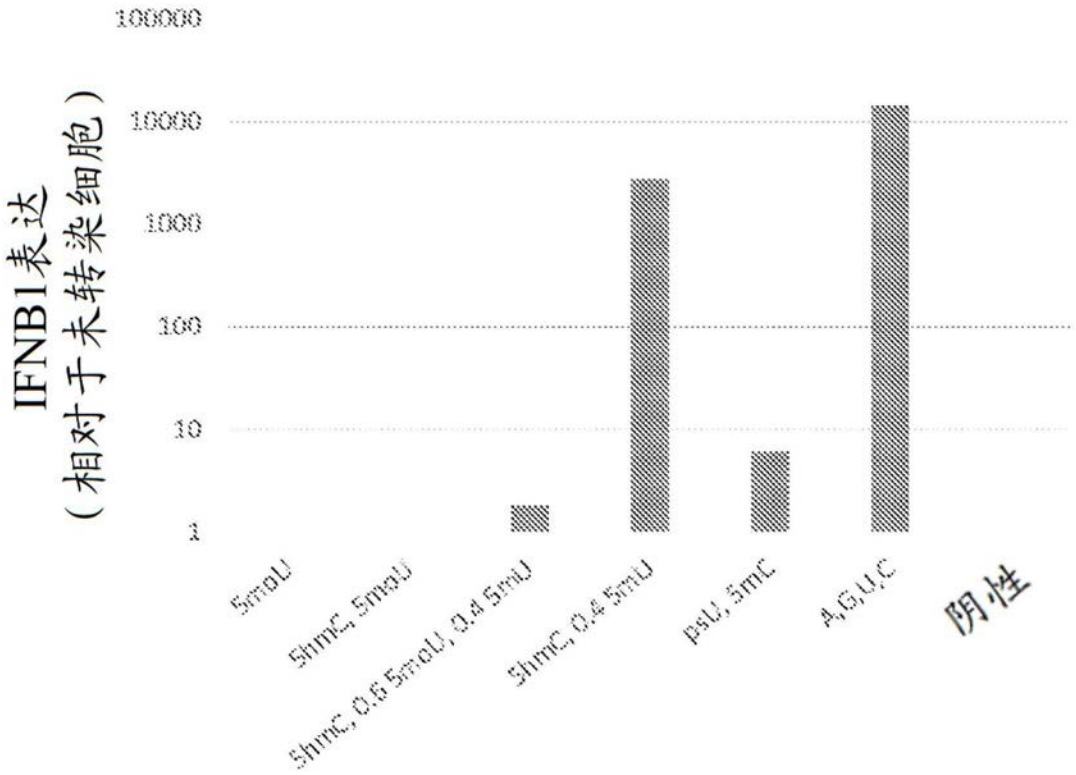

IFNB1表达
（相对于未转染细胞）
100000
10000
1000
100
10
1
5moU
5hmC, 5moU
5hmC, 0.6 5moU, 0.4 5mU
5hmC, 0.4 5mU
psU, 5mC
A,G,U,C
阴性

图3

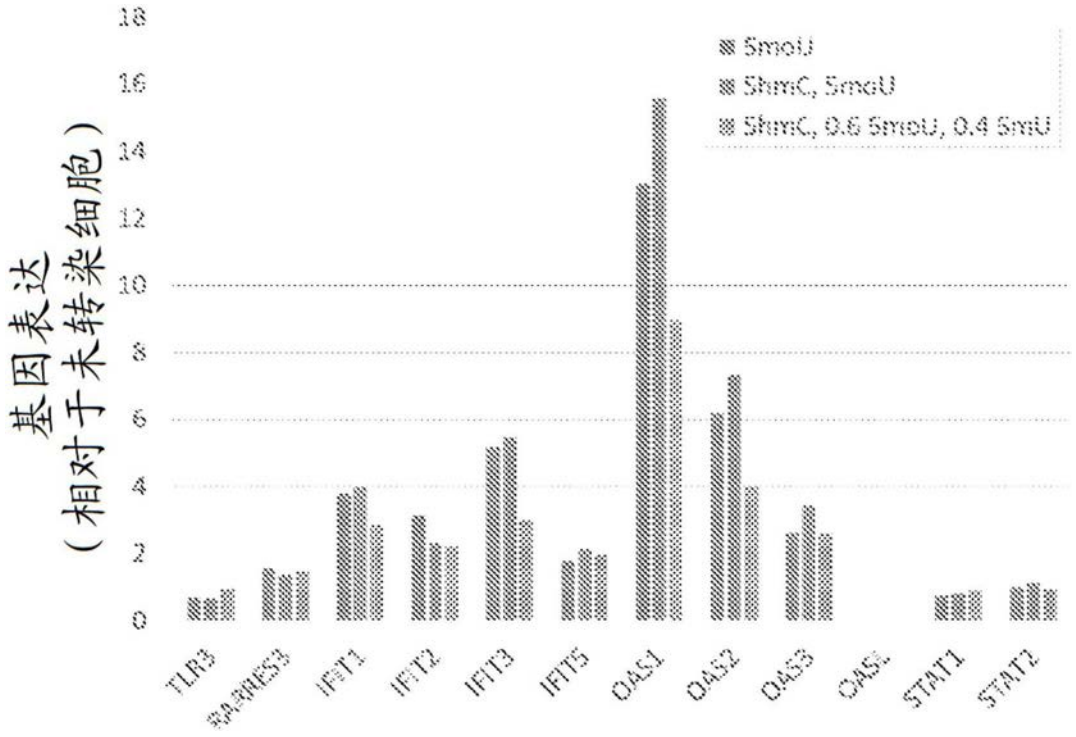

基因表达
（相对于未转染细胞）
5moU
5hmC, 5moU
5hmC, 0.6 5moU, 0.4 5mU
TLR3
SAMHD3
IFIT1
IFIT2
IFIT3
IFIT5
OAS1
OAS2
OAS3
CASL
STAT1
STAT2

图4

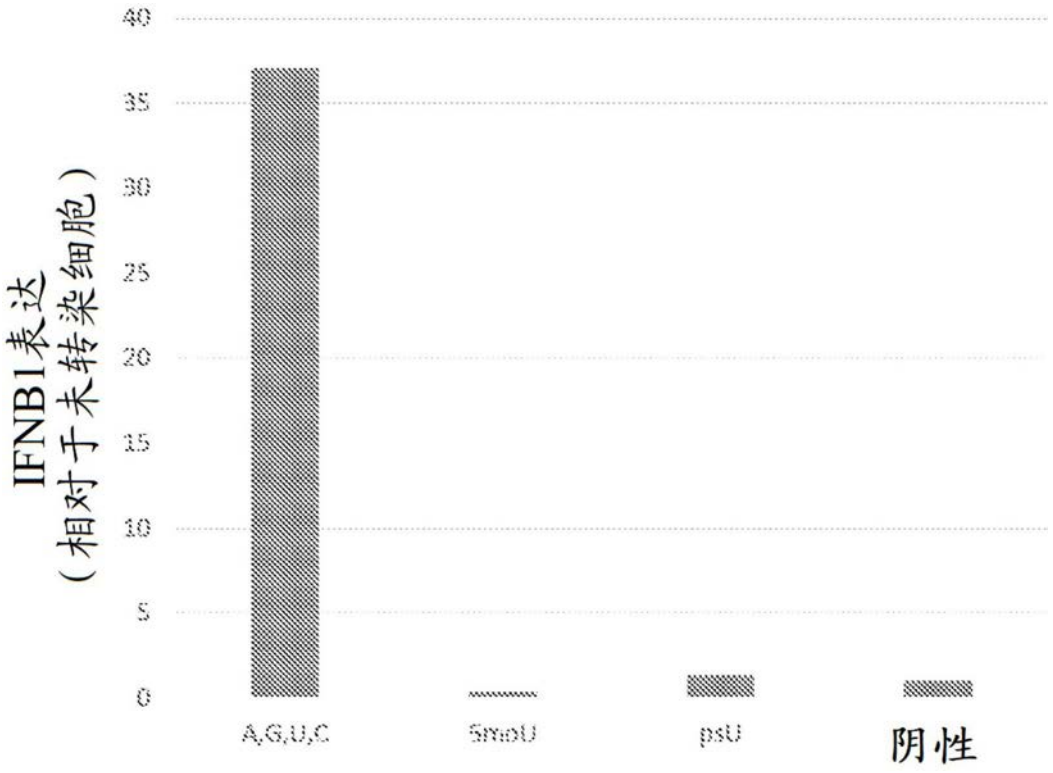


图5

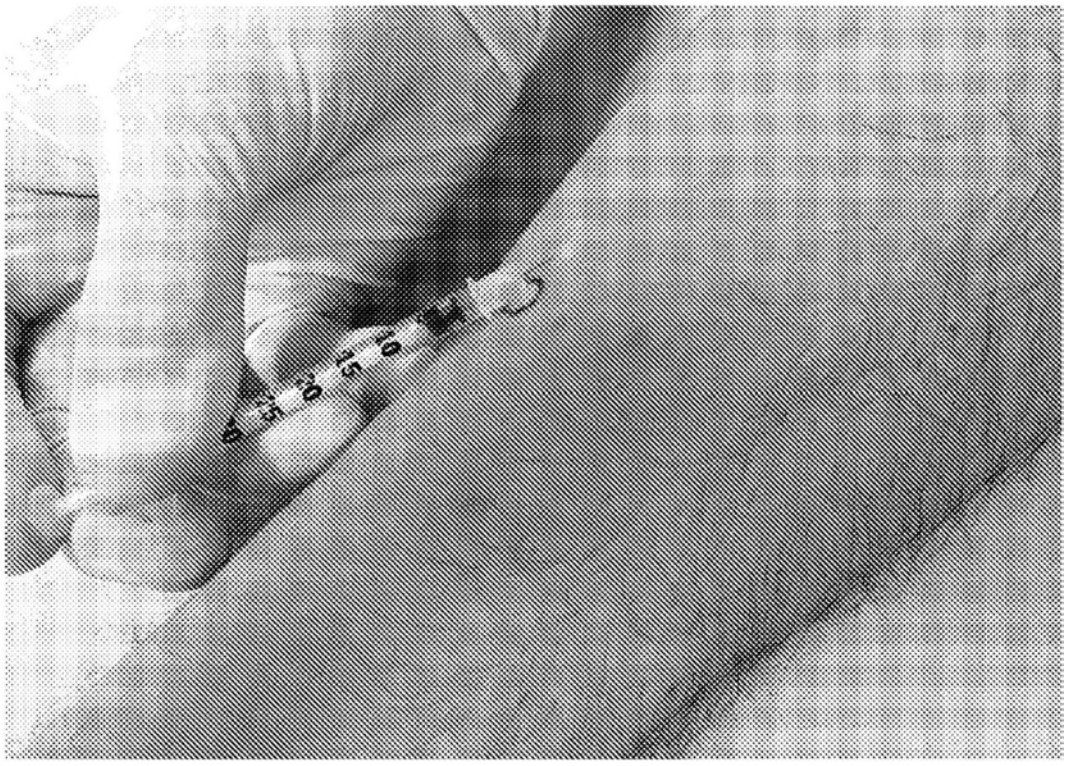


图6

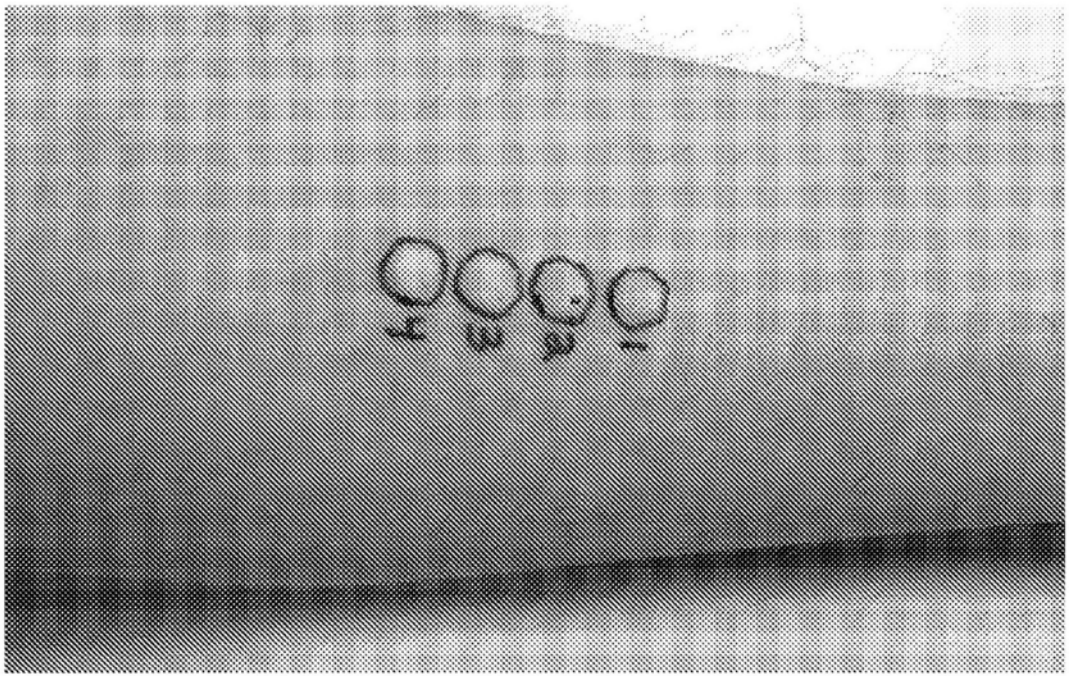


图7

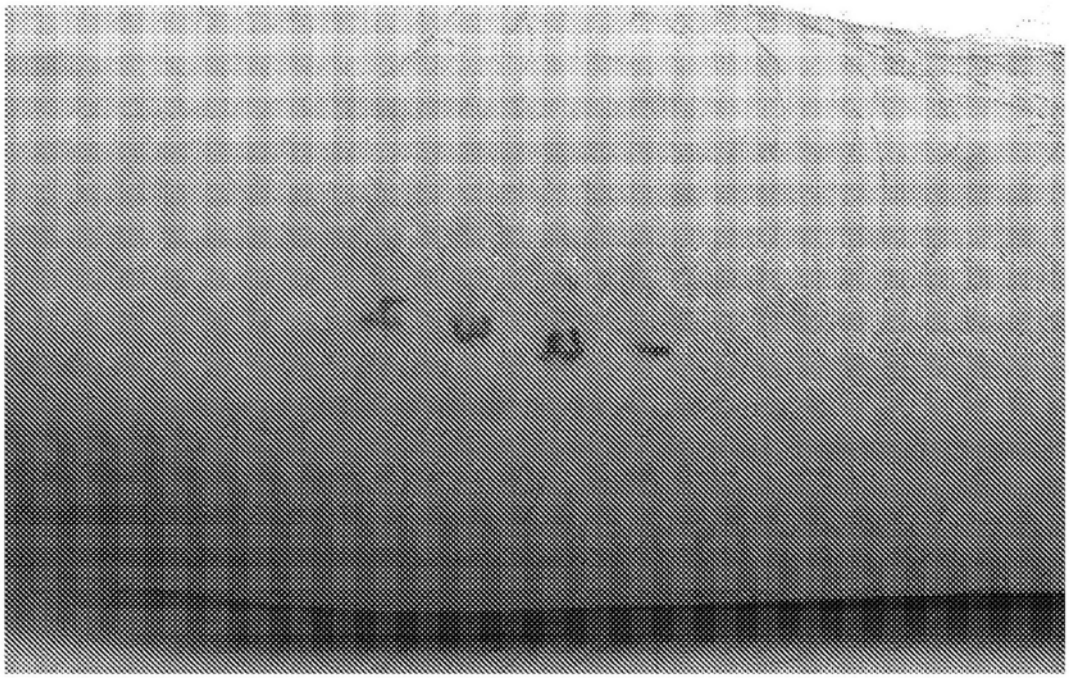


图8

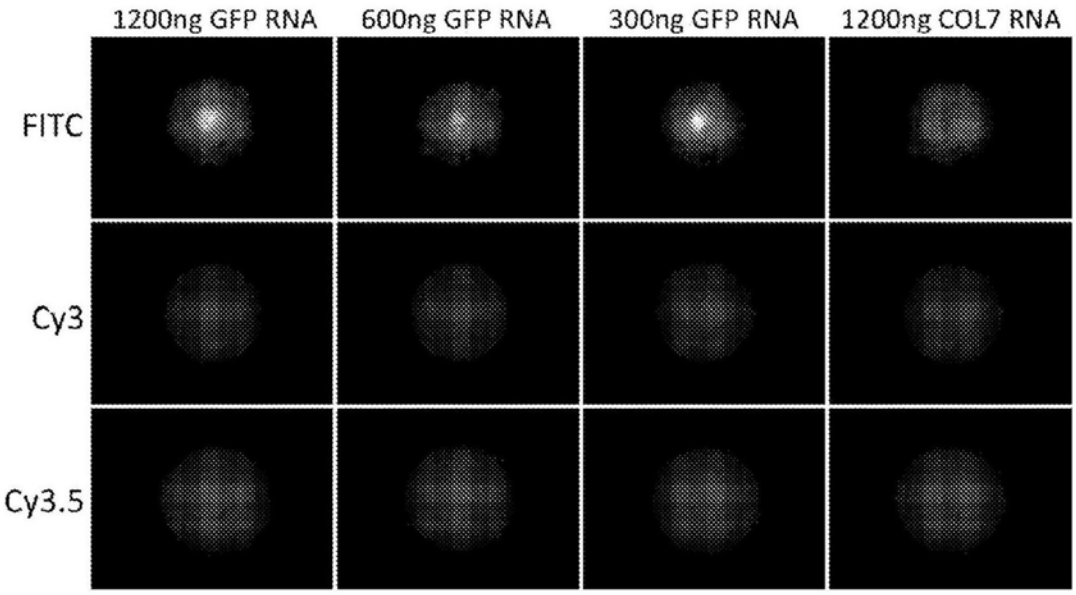

1200ng GFP RNA
600ng GFP RNA
300ng GFP RNA
1200ng COL7 RNA
FITC
Cy3
Cy3.5

图9

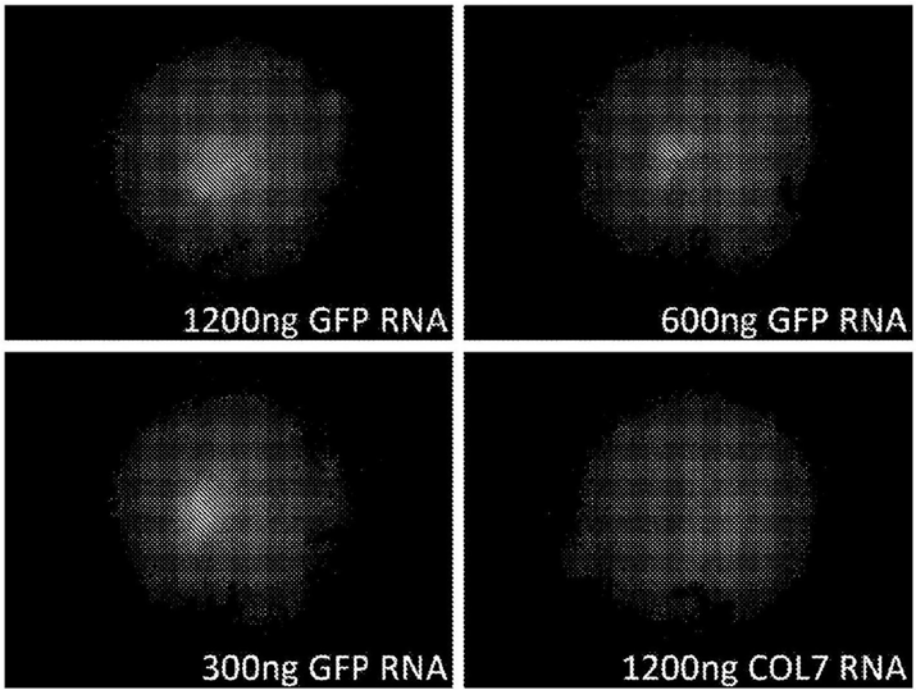

1200ng GFP RNA
600ng GFP RNA
300ng GFP RNA
1200ng COL7 RNA

图10

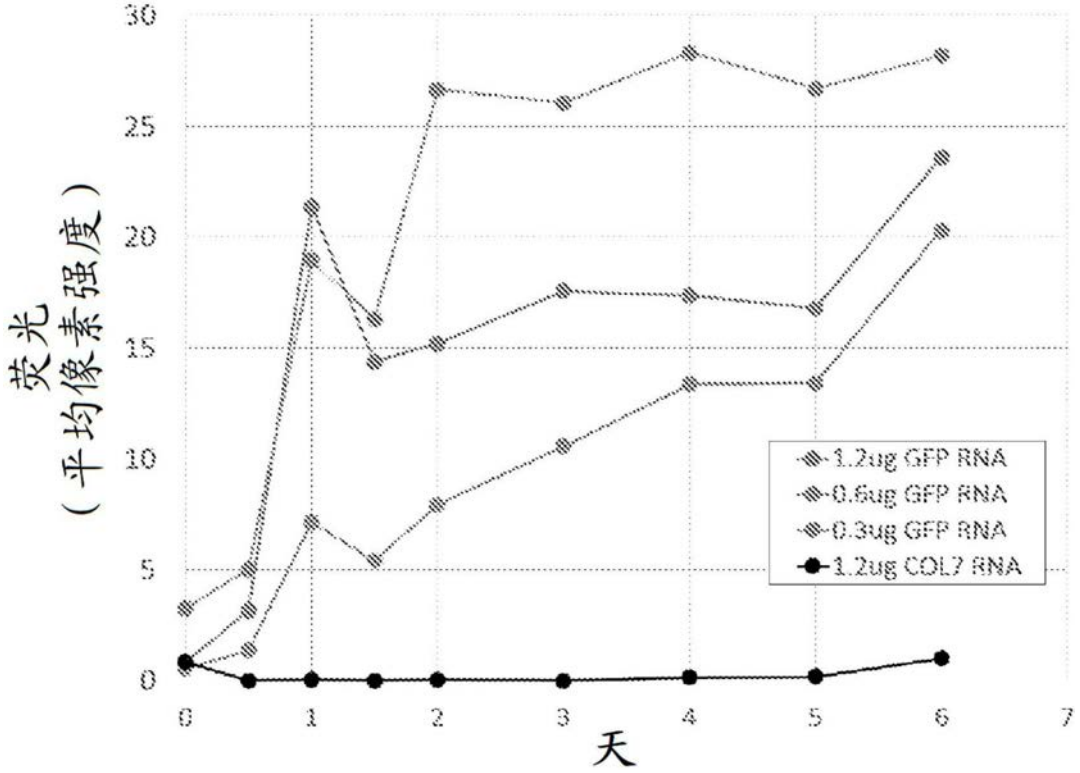

荧光
（平均像素强度）
30
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
天
1.2ug GFP RNA
0.6ug GFP RNA
0.3ug GFP RNA
1.2ug COL7 RNA

图11

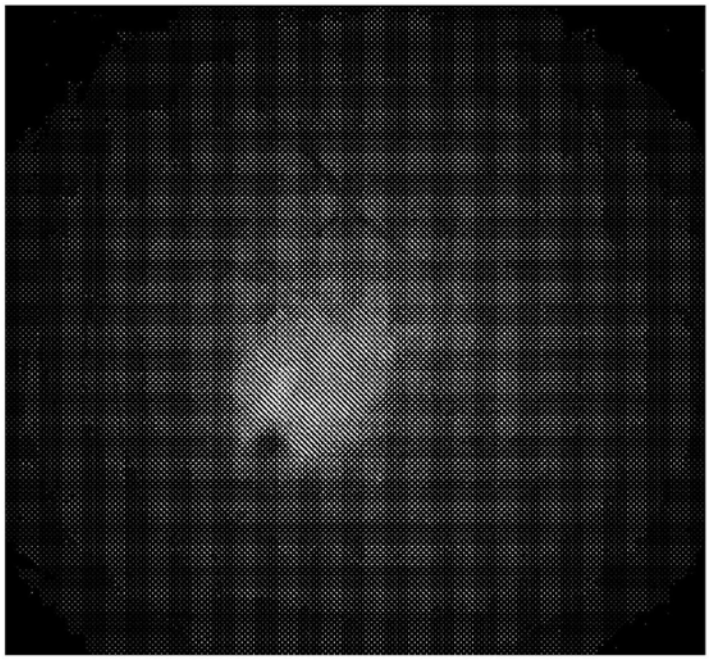
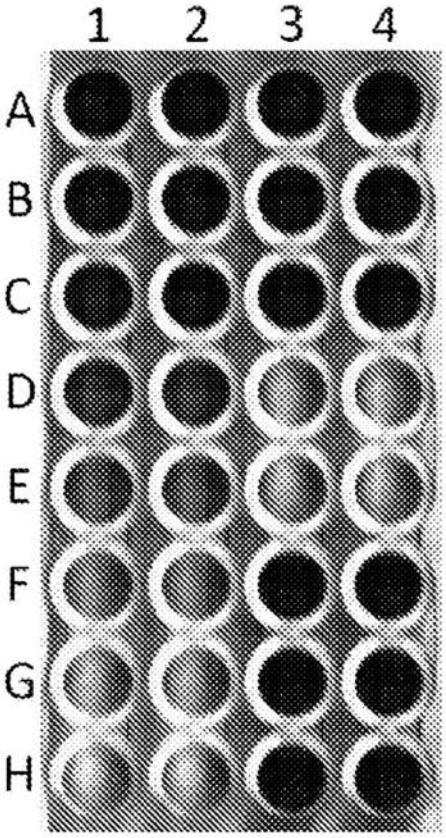
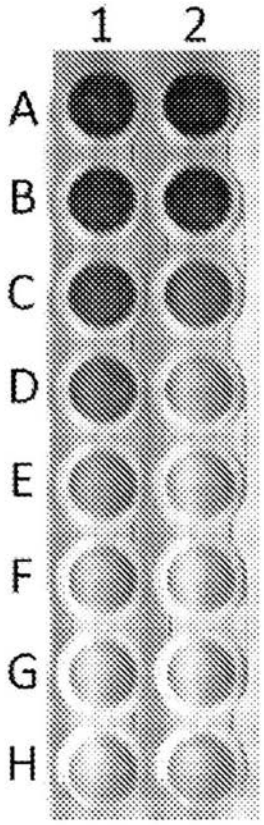


图12



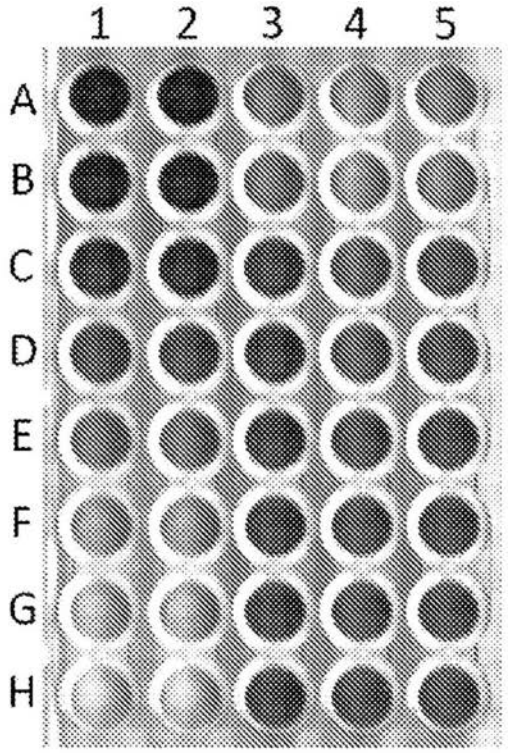
A1, A2	EPO 标准品 , 100 mU/mL
B1, B2	EPO标准品, 50 mU/mL
C1, C2	EPO标准品, 25 mU/mL
D1, D2	EPO标准品, 12.5 mU/mL
E1, E2	EPO标准品, 6.25 mU/mL
F1, F2	EPO标准品, 3.12 mU/mL
G1, G2	EPO标准品, 1.56 mU/mL
H1, H2	EPO标准品, 0 mU/mL
A3, A4	EPO RNA (A, G, U, C), 24h
B3, B4	EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
C3, C4	EPO RNA (A, G, psU, C), 24h
D3, D4	GFP RNA, 24h
E3, E4	未转染 , 24h
F3, F4	1:100 EPO RNA (A, G, U, C), 24h
G3, G4	1:100 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
H3, H4	1:100 EPO RNA (A, G, psU, C), 24h

图13



A1	EPO标准品,100 mU/mL
B1	EPO 标准品，50 mU/mL
C1	EPO 标准品，25 mU/mL
D1	EPO 标准品，12.5 mU/mL
E1	EPO标准品，6.25 mU/mL
F1	EPO 标准品，3.12 mU/mL
G1	EPO 标准品，1.56 mU/mL
H1	EPO 标准品，0 mU/mL
A2	1:100 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
B2	1:500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
C2	1:2500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
D2	1:12500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
E2	1:62500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
F2	1:312500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
G2	1:1562500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
H2	1:7812500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h

图14



A1, A2	EPO标准品,100 mU/mL
B1, B2	EPO标准品,50 mU/mL
C1, C2	EPO标准品,25 mU/mL
D1, D2	EPO标准品,12.5 mU/mL
E1, E2	EPO标准品,6.25 mU/mL
F1, F2	EPO标准品,3.12 mU/mL
G1, G2	EPO标准品,1.56 mU/mL
H1, H2	EPO标准品,0 mU/mL
A3, B3	1:2500 EPO RNA (A, G, U, C), 12h
C3, D3	1:2500 EPO RNA (A, G, U, C), 24h
E3, F3	1:2500 EPO RNA (A, G, U, C), 36h
G3, H3	1:2500 EPO RNA (A, G, U, C), 48h
A4, B4	1:2500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 12h
C4, D4	1:2500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 24h
E4, F4	1:2500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 36h
G4, H4	1:2500 EPO RNA (A, G, 5 moU, C), 48h
A5, B5	1:2500 EPO RNA (A, G, psU, C), 12h
C5, D5	1:2500 EPO RNA (A, G, psU, C), 24h
E5, F5	1:2500 EPO RNA (A, G, psU, C), 36h
G5, H5	1:2500 EPO RNA (A, G, psU, C), 48h

图15

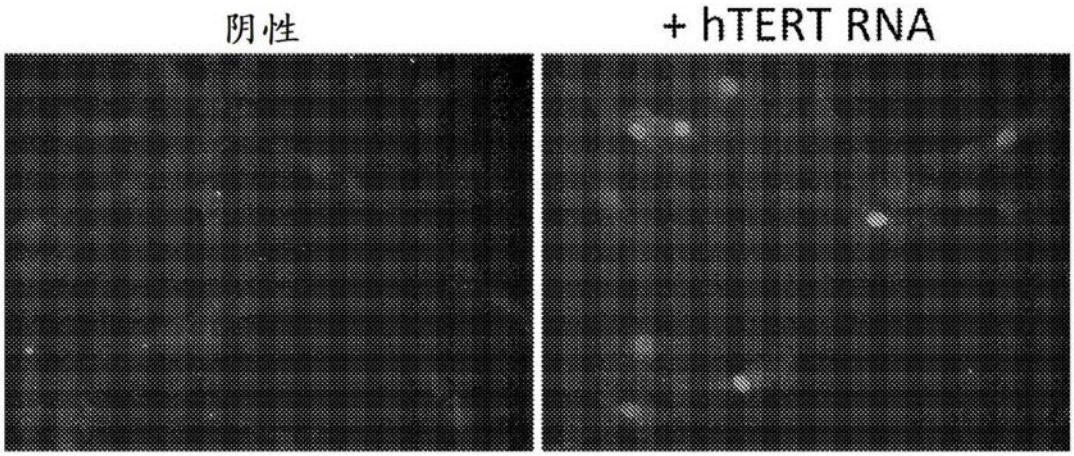

阴性
+ hTERT RNA

图16

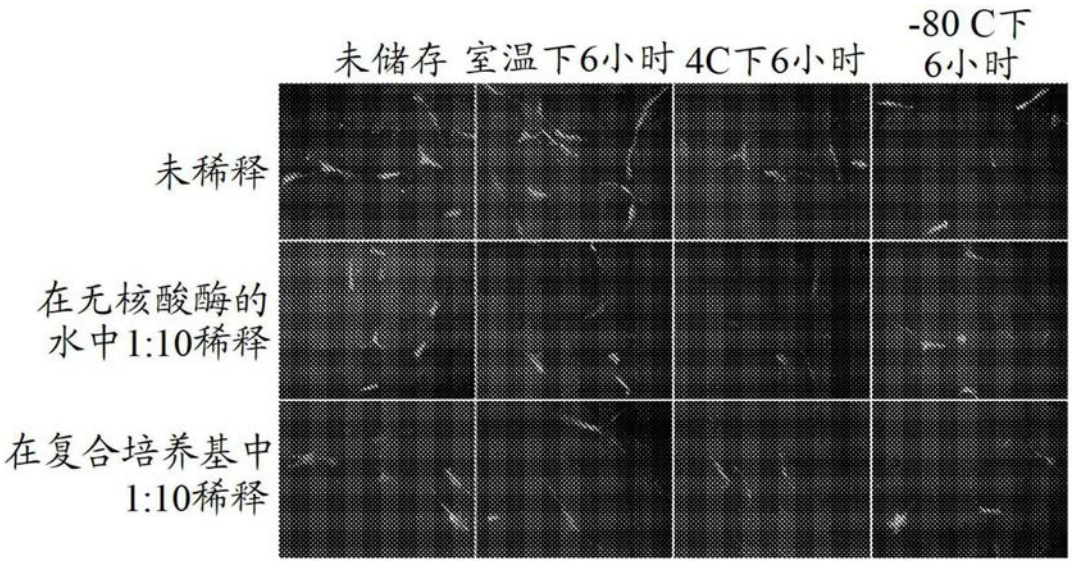

未储存
室温下6小时
4C下6小时
-80 C下
6小时
未稀释
在无核酸酶的
水中1:10稀释
在复合培养基中
1:10稀释

图17

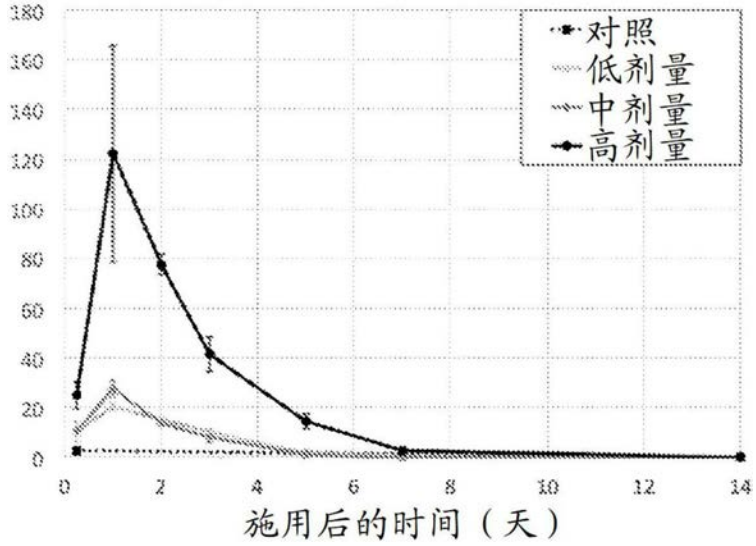

对照
低剂量
中剂量
高剂量
施用后的时间（天）

图18

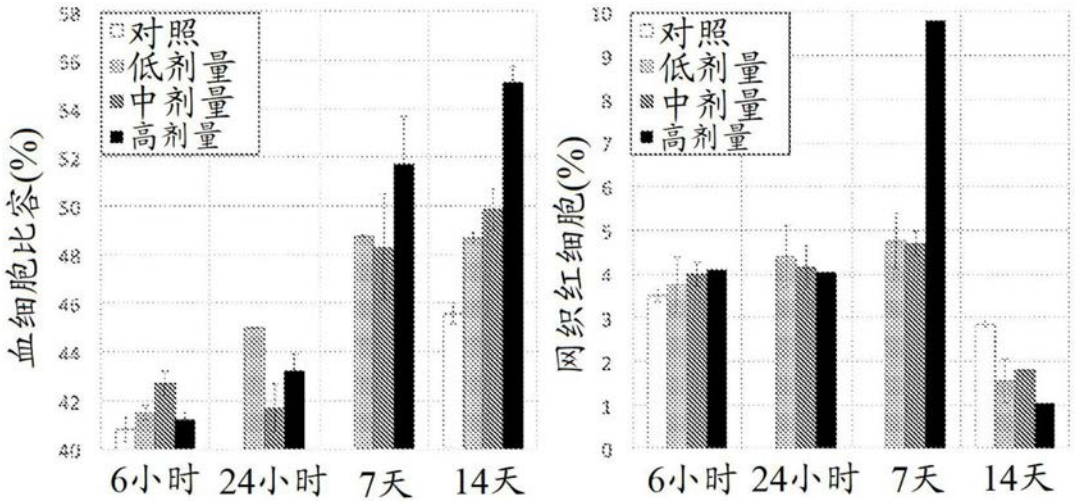

对照
低剂量
中剂量
高剂量
血细胞比容(%)
网织红细胞(%)
6小时
24小时
7天
14天

图19

动物数量	组	天	时间点	性别	IL-6 (pg/mL)	TNFα (pg/mL)	IFNα (pg/mL)
5	1	D1	6H	M	ND	ND	ND
6	1	D1	6H	M	ND	ND	ND
13	2	D1	6H	M	ND	ND	ND
14	2	D1	6H	M	ND	ND	ND
31	3	D1	6H	M	ND	ND	ND
32	3	D1	6H	M	ND	ND	ND
49	4	D1	6H	M	ND	ND	ND
50	4	D1	6H	M	ND	ND	ND
15	2	D2	24H	M	ND	ND	ND
16	2	D2	24H	M	ND	ND	ND
33	3	D2	24H	M	ND	ND	ND
34	3	D2	24H	M	ND	ND	ND
52	4	D2	24H	M	ND	ND	ND
63	4	D2	24H	M	ND	ND	ND
23	2	D8		M	ND	ND	ND
24	2	D8		M	ND	ND	ND
41	3	D8		M	ND	ND	11.95
42	3	D8		M	ND	ND	9.13
59	4	D8		M	ND	ND	7.66
60	4	D8		M	ND	ND	12.51

ND = 无法检出（对于TNF-α，<10 pg/mL；对于IL-6，< 21 pg/mL；对于IFN-α，<4 pg/mL）

图20

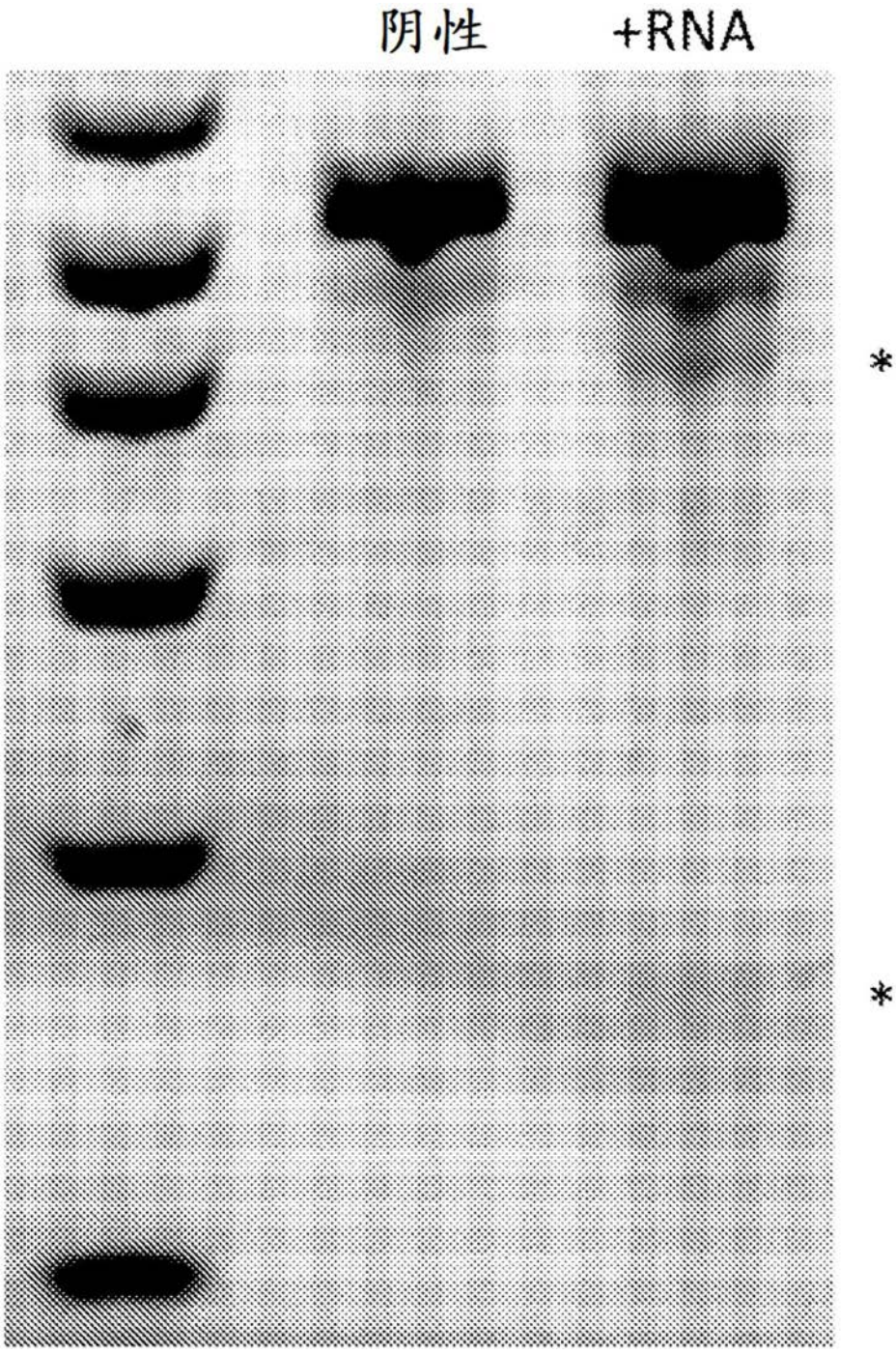


图21

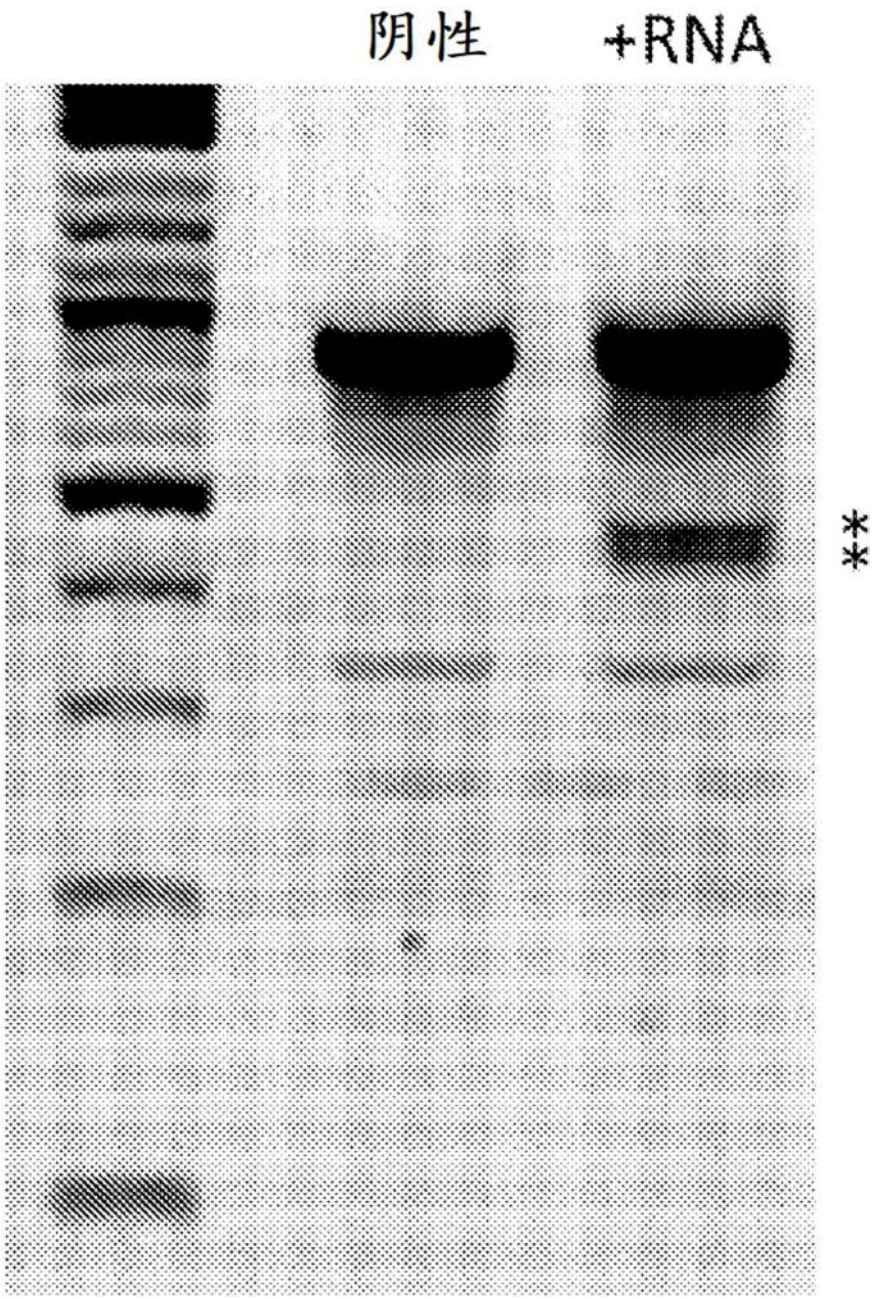


图22

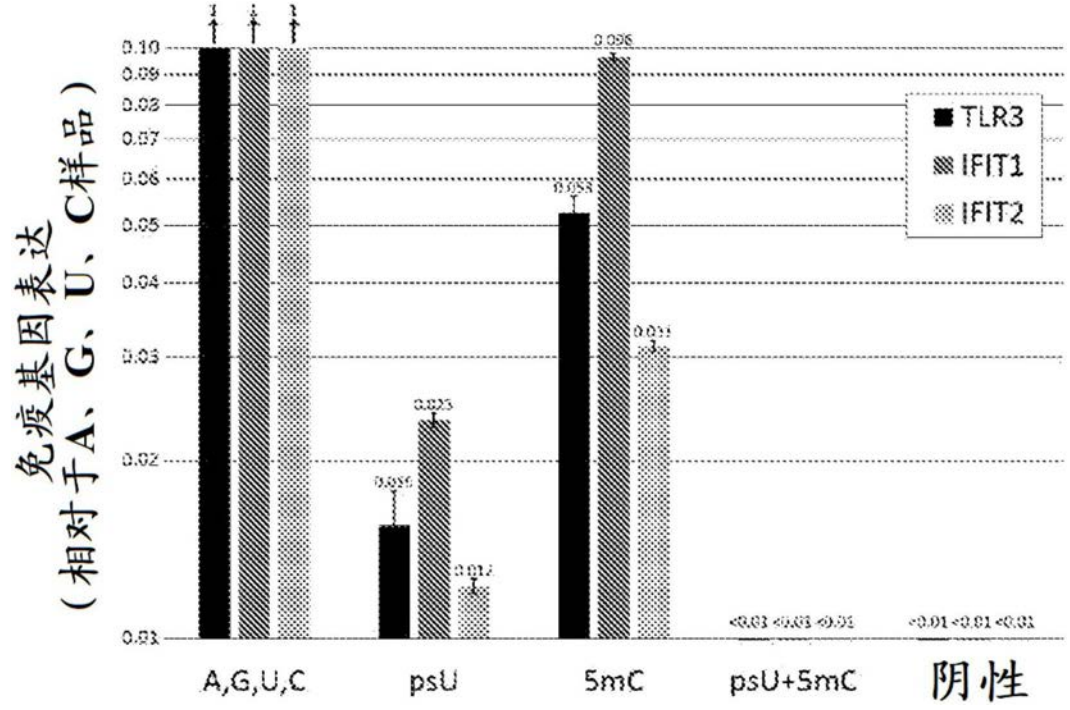

免疫基因表达
（相对于A、G、U、C样品）
TLR3
IFIT1
IFIT2
A,G,U,C
psU
5mC
psU+5mC
阴性

图23

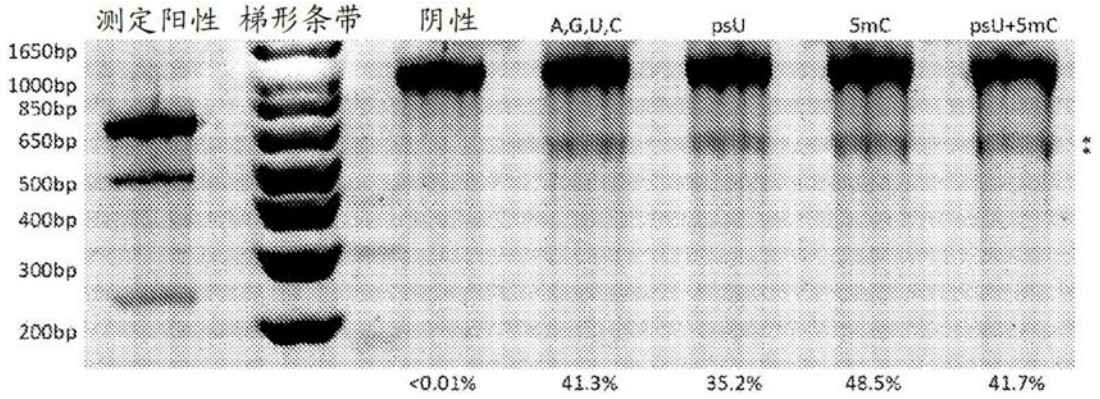

测定阳性
梯形条带
阴性
A,G,U,C
psU
5mC
psU+5mC
1650bp
1000bp
850bp
650bp
500bp
400bp
300bp
200bp
<0.01%
41.3%
35.2%
48.5%
41.7%

图24

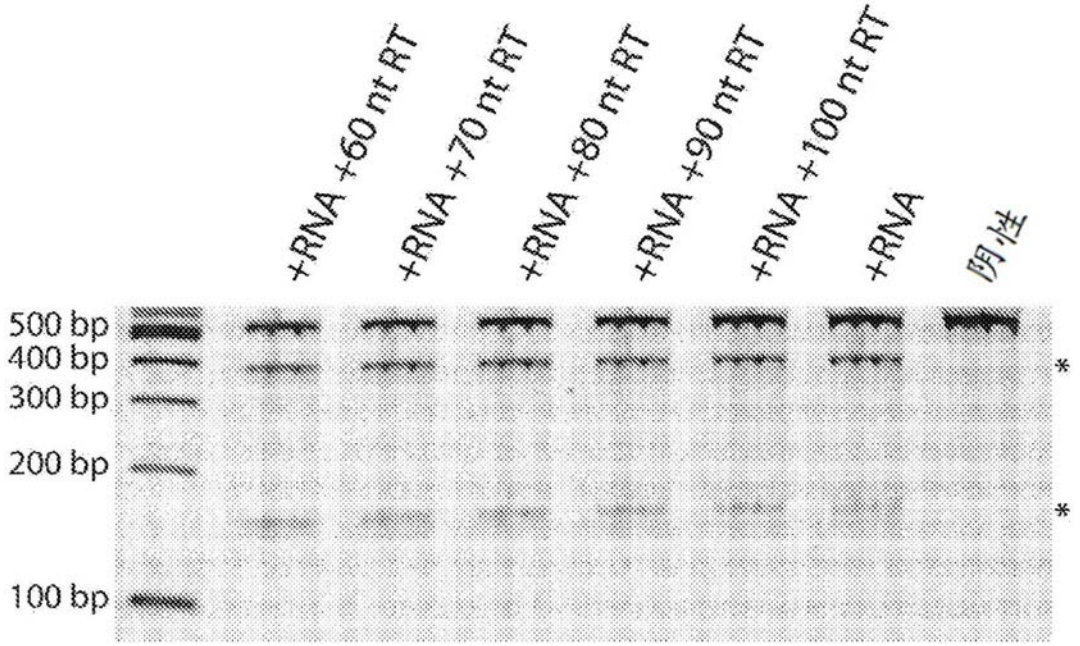

+RNA +60 nt RT
+RNA +70 nt RT
+RNA +80 nt RT
+RNA +90 nt RT
+RNA +100 nt RT
+RNA
阴性
500 bp
400 bp
300 bp
200 bp
100 bp
*
*

图25

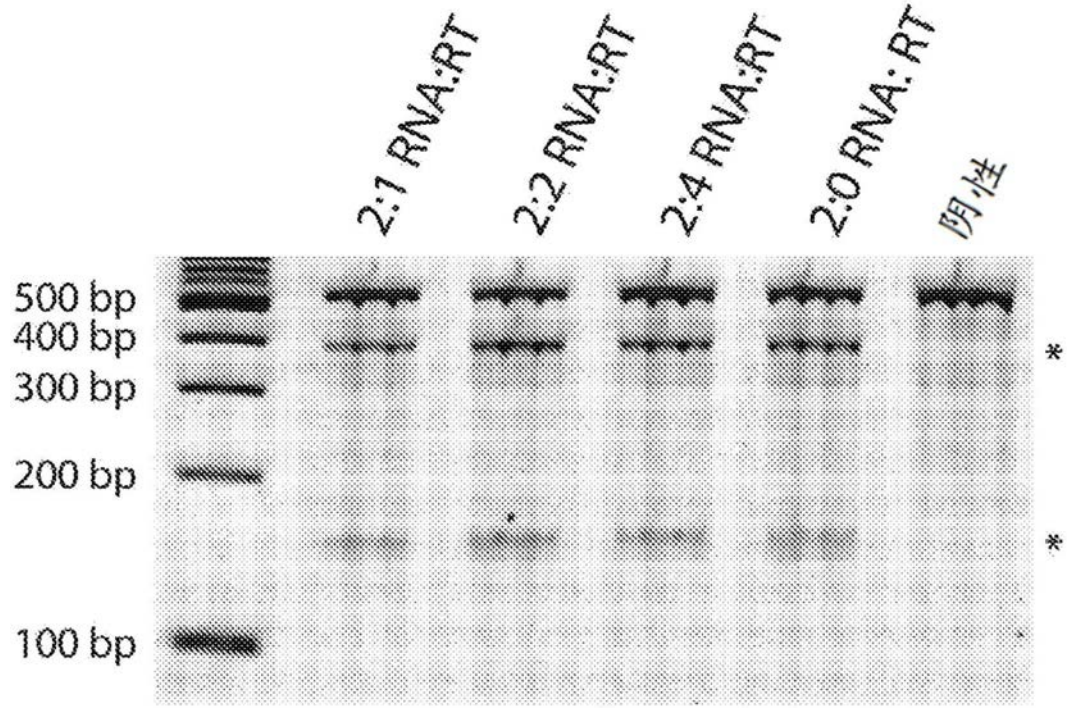

2:1 RNA:RT
2:2 RNA:RT
2:4 RNA:RT
2:0 RNA: RT
阴性
500 bp
400 bp
300 bp
200 bp
100 bp
*
*

图26

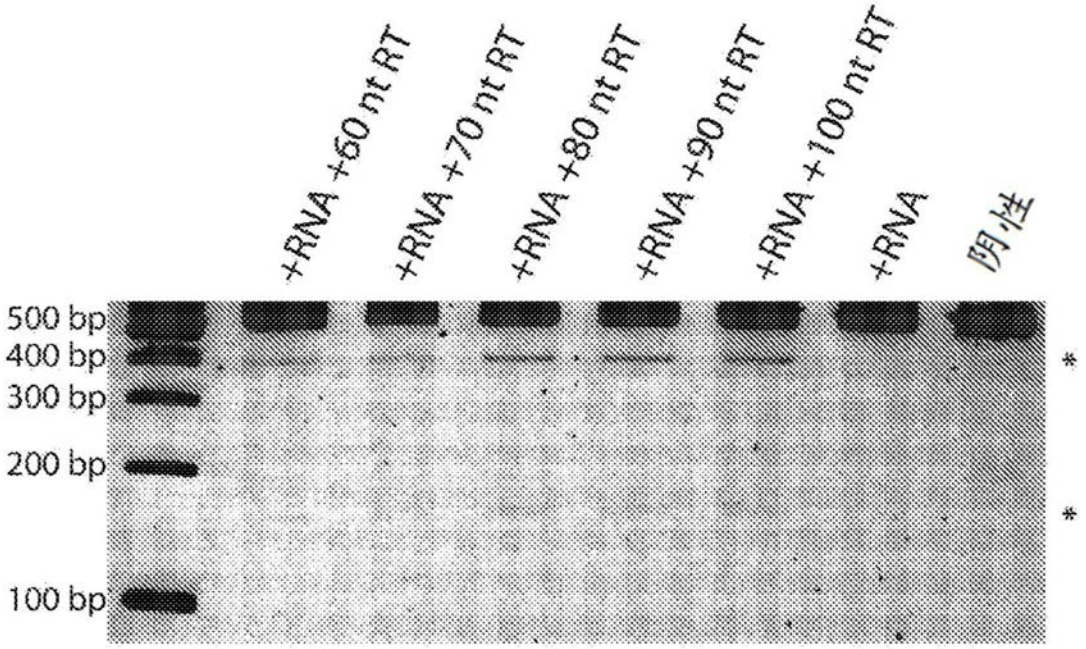

+RNA +60 nt RT
+RNA +70 nt RT
+RNA +80 nt RT
+RNA +90 nt RT
+RNA +100 nt RT
+RNA
阴性
500 bp
400 bp
300 bp
200 bp
100 bp
*
*

图27

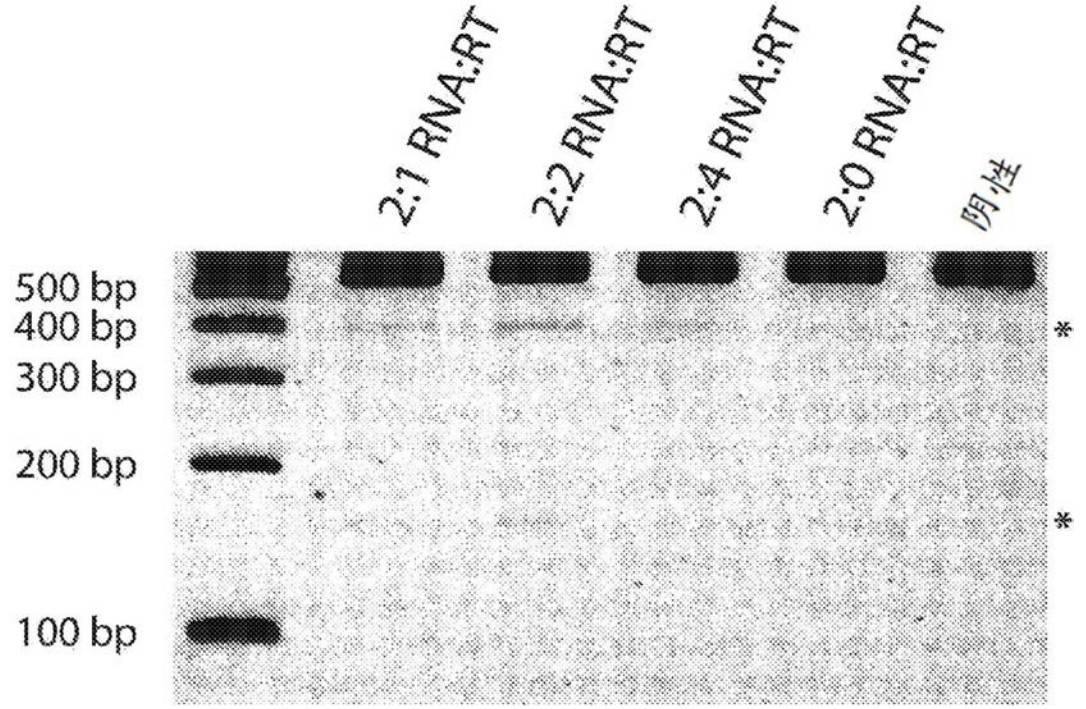

2:1 RNA:RT
2:2 RNA:RT
2:4 RNA:RT
2:0 RNA:RT
阴性
500 bp
400 bp
300 bp
200 bp
100 bp
*
*

图28

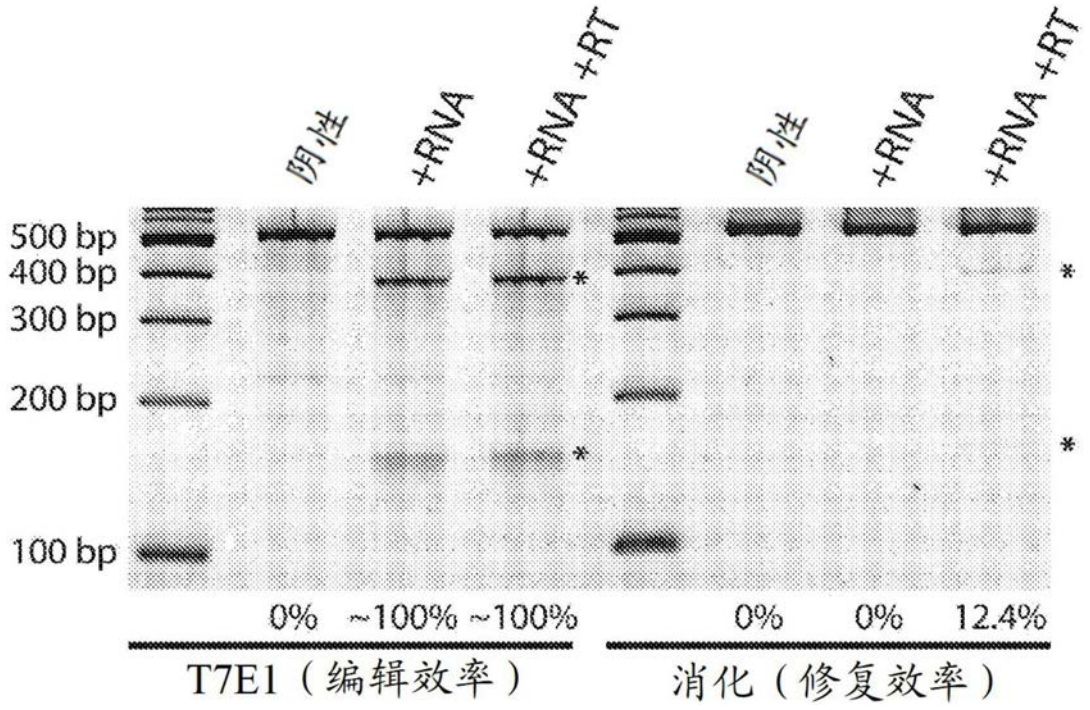

阴性
+RNA
+RNA +RT
阴性
+RNA
+RNA +RT
500 bp
400 bp
300 bp
200 bp
100 bp
*
*
*
*
0%
~100%
~100%
0%
0%
12.4%
T7E1（编辑效率）
消化（修复效率）

图29

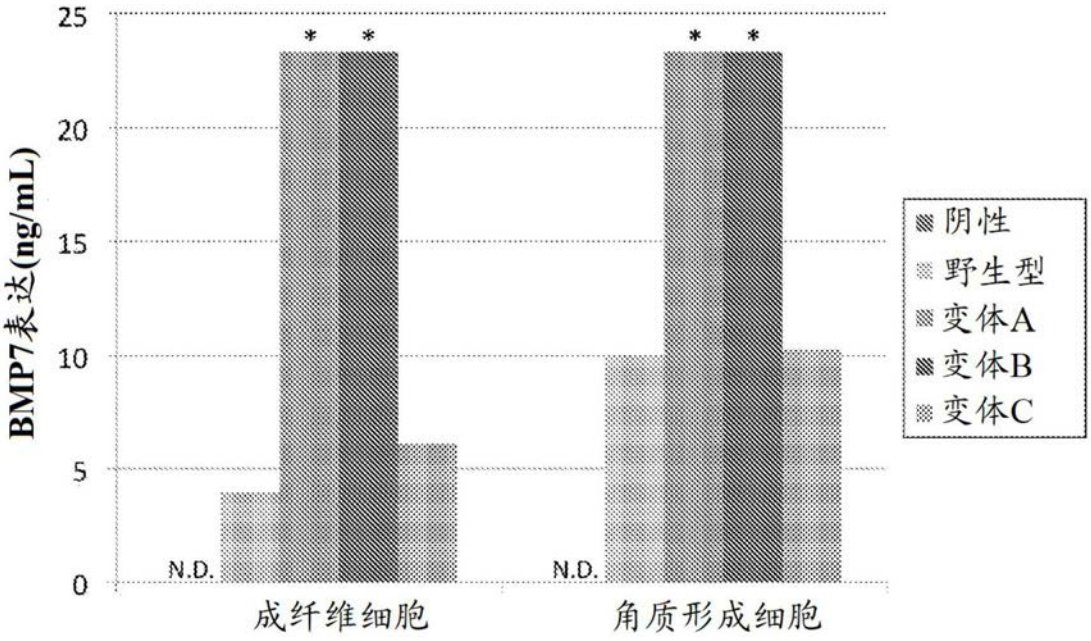

BMP7表达(ng/mL)
25
20
15
10
5
0
*
*
*
*
N.D.
N.D.
成纤维细胞
角质形成细胞
阴性
野生型
变体A
变体B
变体C

图30

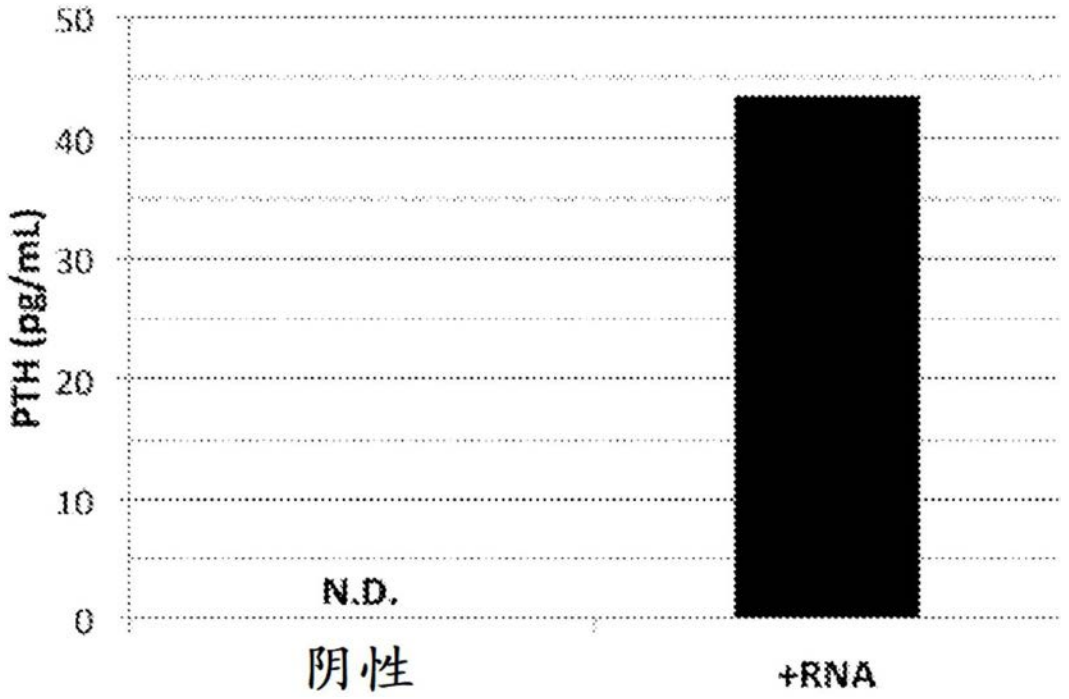

50
40
30
20
10
0
PTH (pg/mL)
N.D.
阴性
+RNA

图31

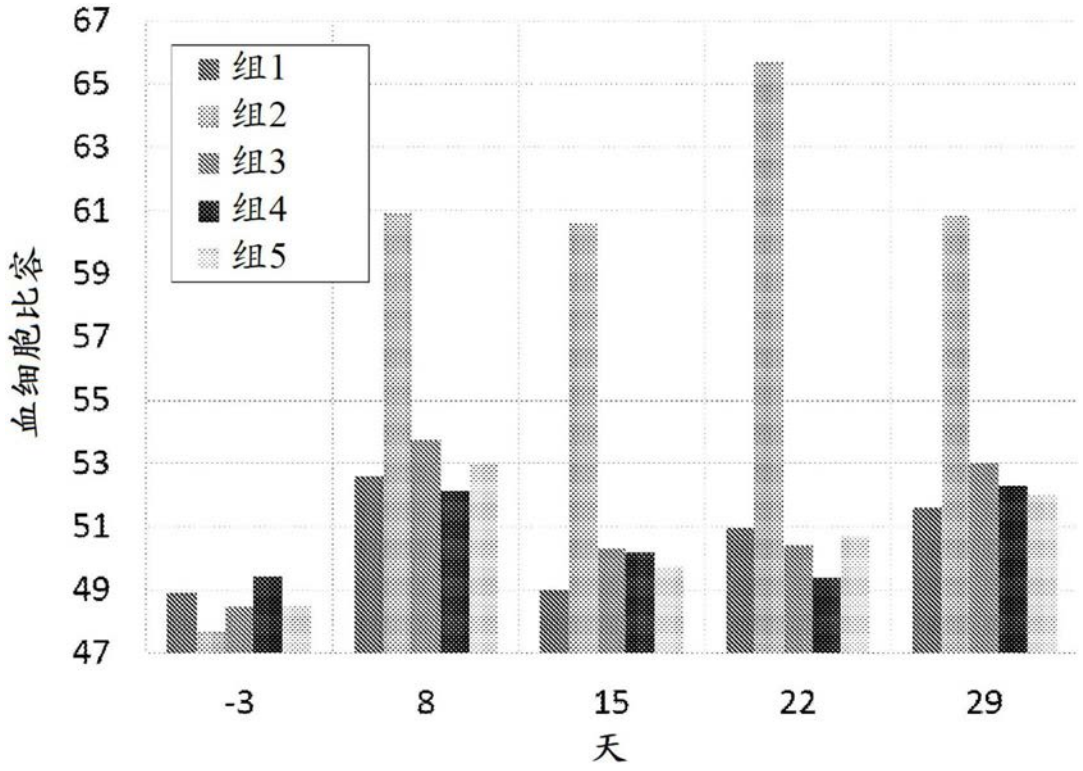

67
65
63
61
59
57
55
53
51
49
47
血细胞比容
组1
组2
组3
组4
组5
-3
8
15
22
29
天

图32

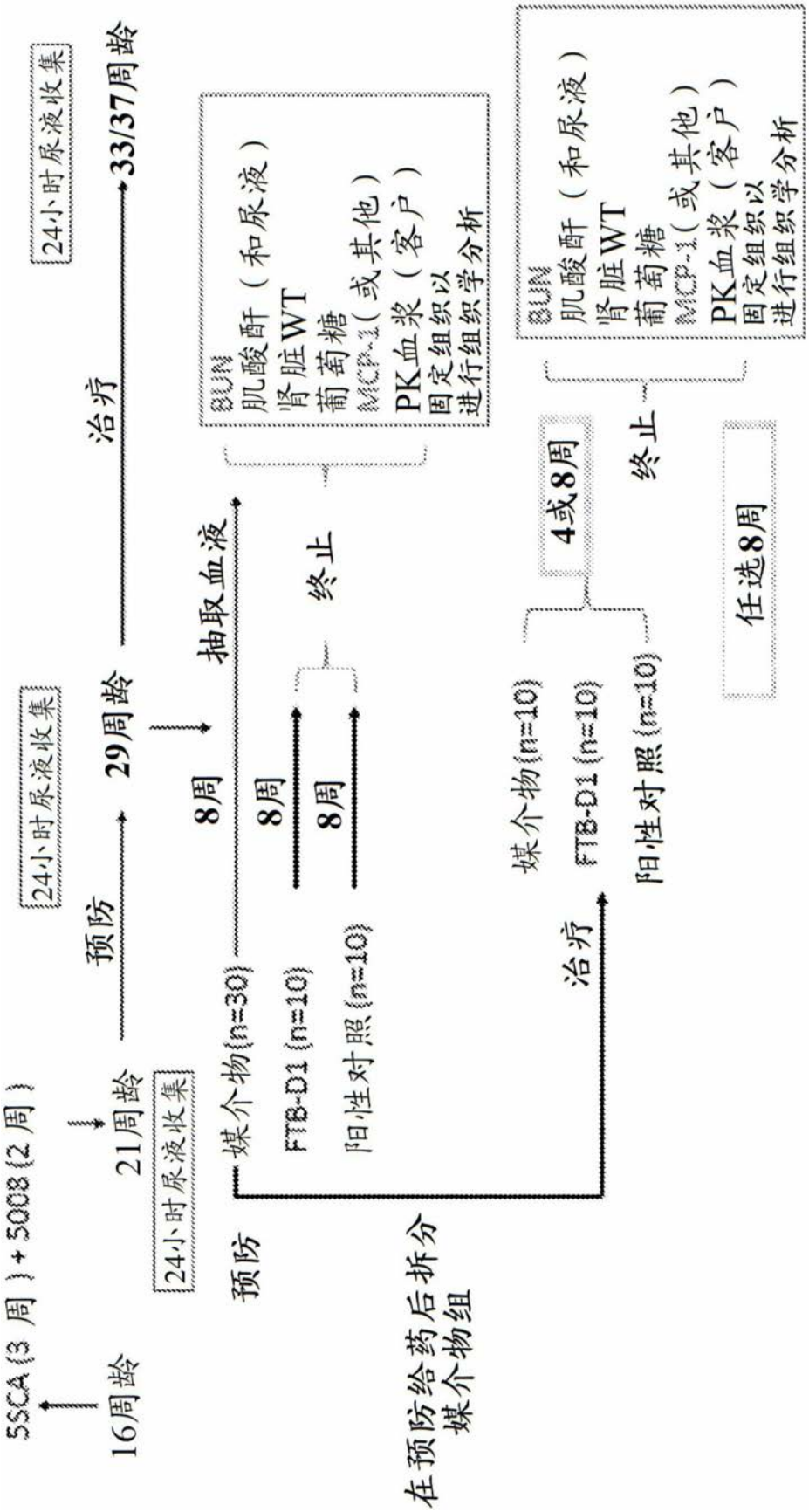

SSCA(3 周) + 5008(2 周)
16周龄
21周龄
24小时尿液收集
预防
24小时尿液收集
29周龄
治疗
33/37周龄
24小时尿液收集
8周
抽取血液
预防
媒介物(n=30)
FTB-D1 (n=10)
阳性对照(n=10)
8周
8周
终止
肌酸酐（和尿液）
肾脏WT
葡萄糖
MCP-1（或其他）
PK血浆（客户）
固定组织以
进行组织学分析
在预防给药后拆分
媒介物组
治疗
媒介物(n=10)
FTB-D1 (n=10)
阳性对照(n=10)
4或8周
终止
肌酸酐（和尿液）
肾脏WT
葡萄糖
MCP-1（或其他）
PK血浆（客户）
固定组织以
进行组织学分析
任选8周

图33

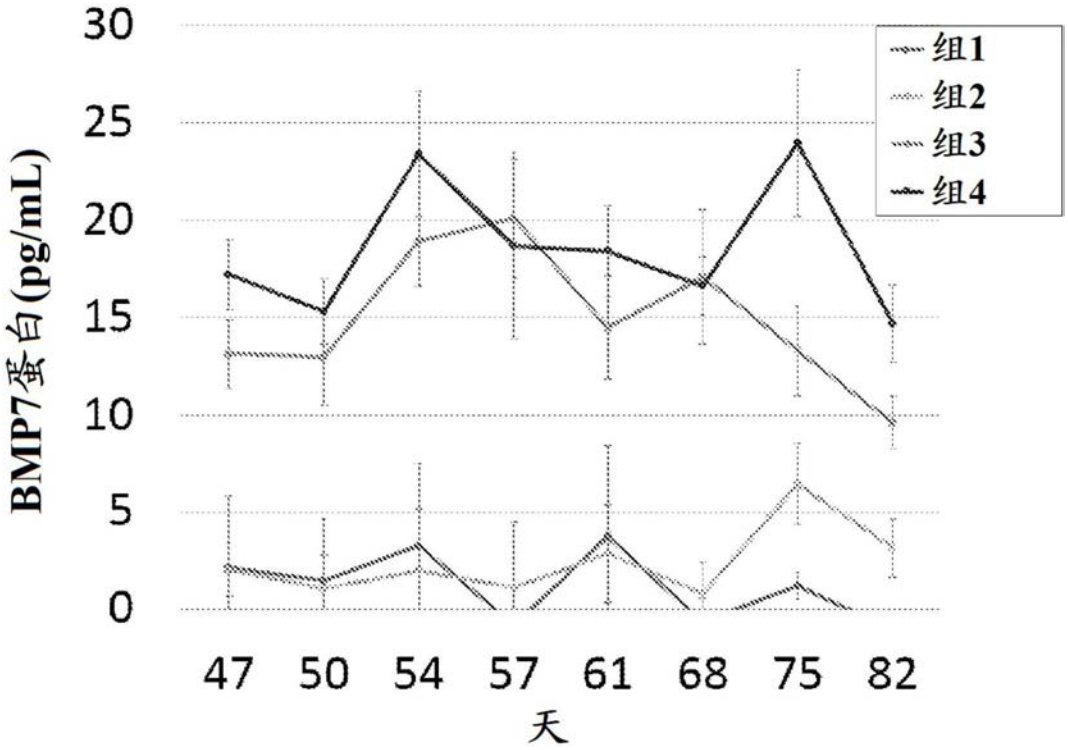

30
25
20
15
10
5
0
BMP7蛋白(pg/mL)
组1
组2
组3
组4
47
50
54
57
61
68
75
82
天

图34

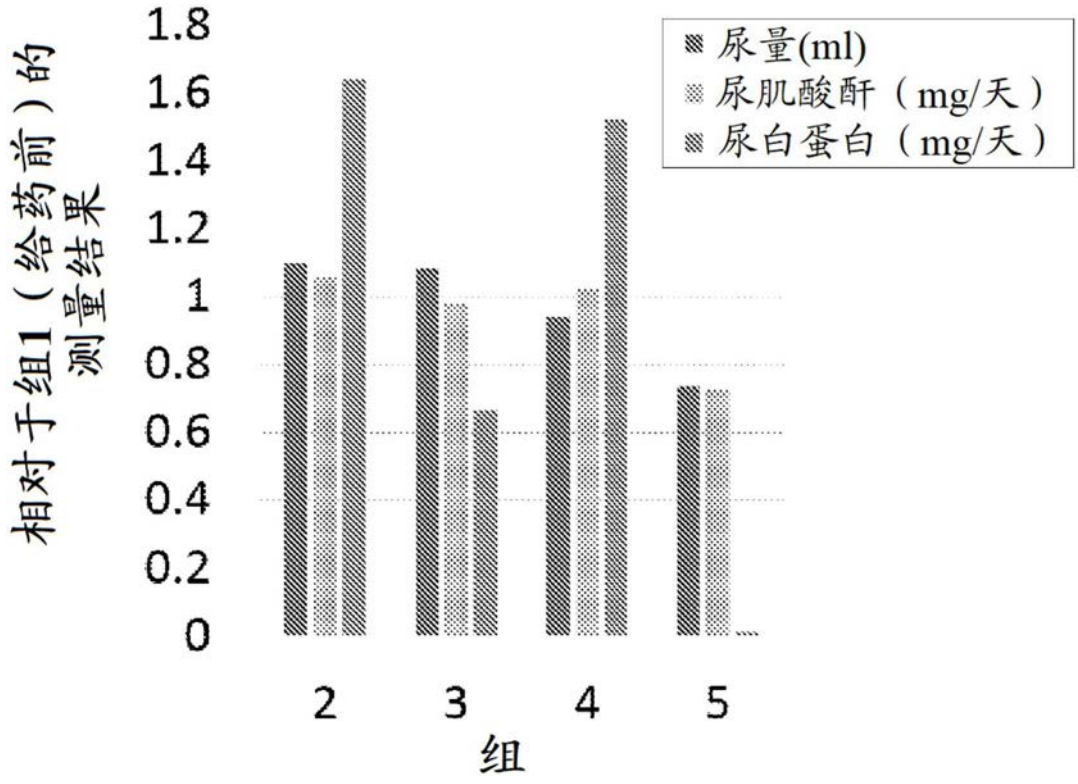

1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
相对于组1（给药前）的测量结果
尿量(ml)
尿肌酸酐（mg/天）
尿白蛋白（mg/天）
2
3
4
5
组

图35

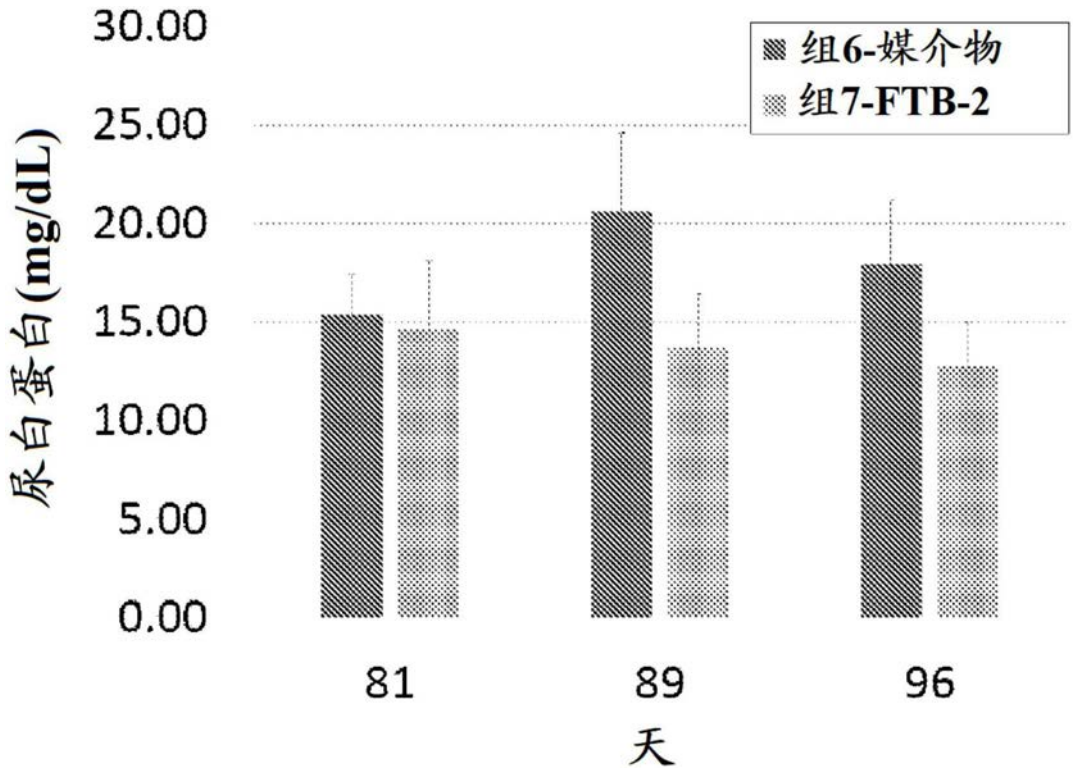

30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
尿白蛋白(mg/dL)
组6-媒介物
组7-FTB-2
81
89
96
天

图36

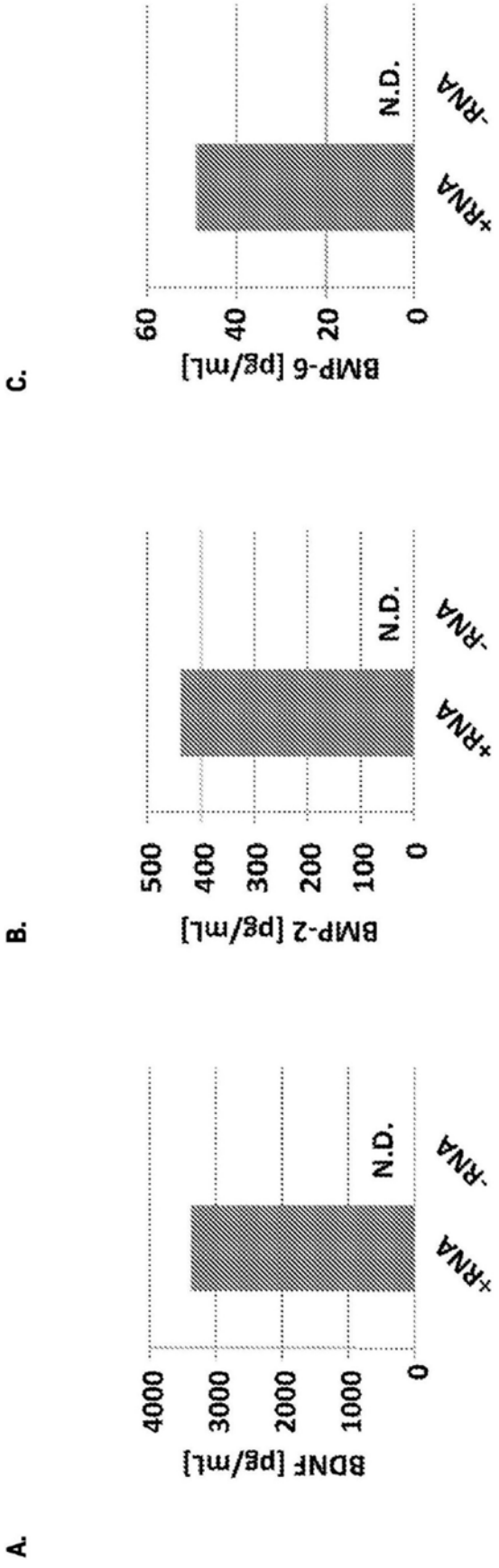

C.
BMP-6 [pg/mL]
60
40
20
0
N.D.
+RNA
-RNA
B.
BMP-2 [pg/mL]
500
400
300
200
100
0
N.D.
+RNA
-RNA
A.
BDNF [pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
N.D.
+RNA
-RNA

图37

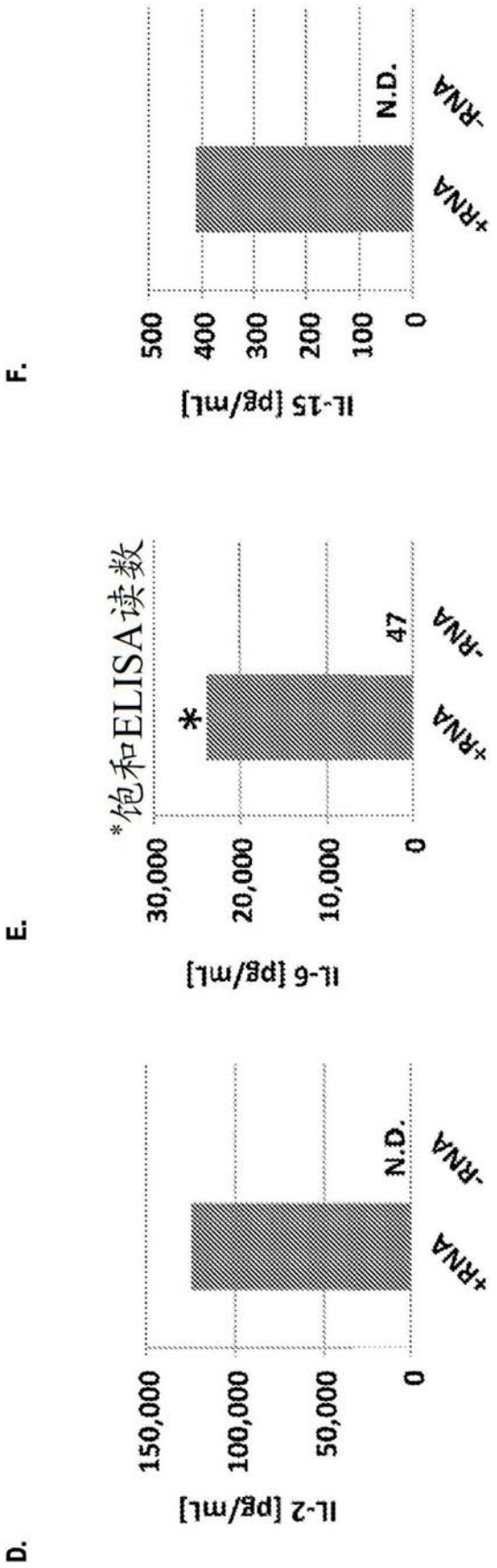

F.
IL-15 [pg/mL]
500
400
300
200
100
0
N.D.
+RNA
-RNA
E.
IL-6 [pg/mL]
*饱和ELISA读数
30,000
20,000
10,000
0
*
47
+RNA
-RNA
D.
IL-2 [pg/mL]
150,000
100,000
50,000
0
N.D.
+RNA
-RNA

图37(续)

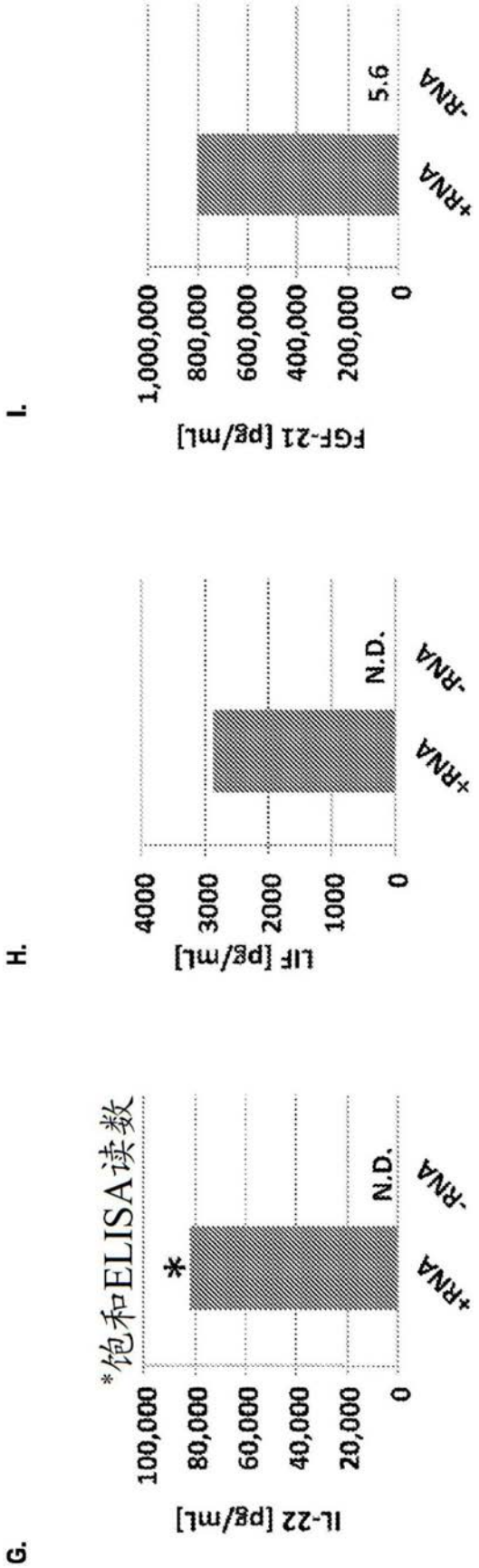

I.
FGF-21 [pg/mL]
1,000,000
800,000
600,000
400,000
200,000
0
5.6
+RNA
-RNA
H.
LIF [pg/mL]
4000
3000
2000
1000
0
N.D.
+RNA
-RNA
G.
IL-22 [pg/mL]
100,000
80,000
60,000
40,000
20,000
0
*
N.D.
+RNA
-RNA
*饱和ELISA读数

图37(续)

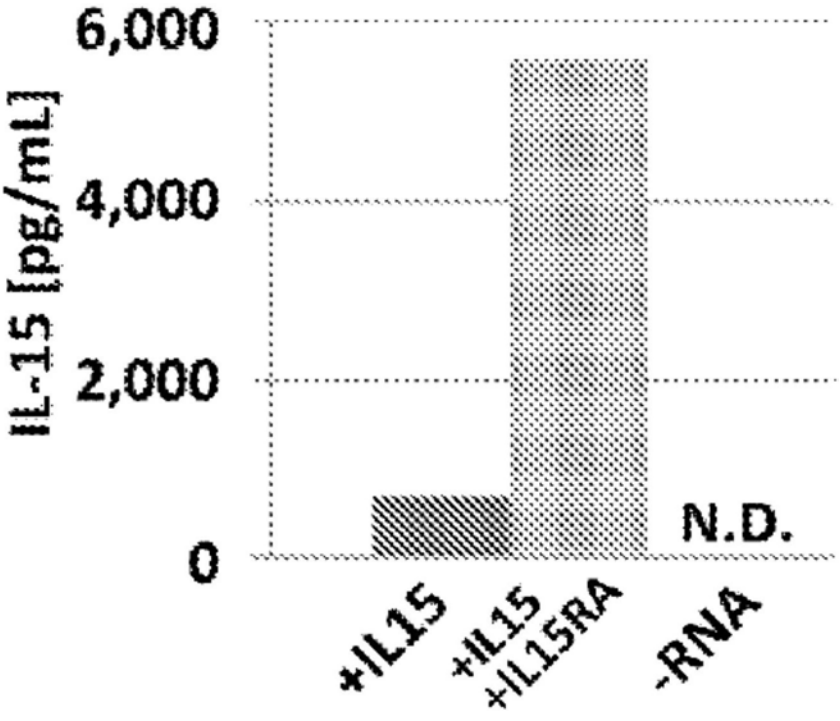


图38

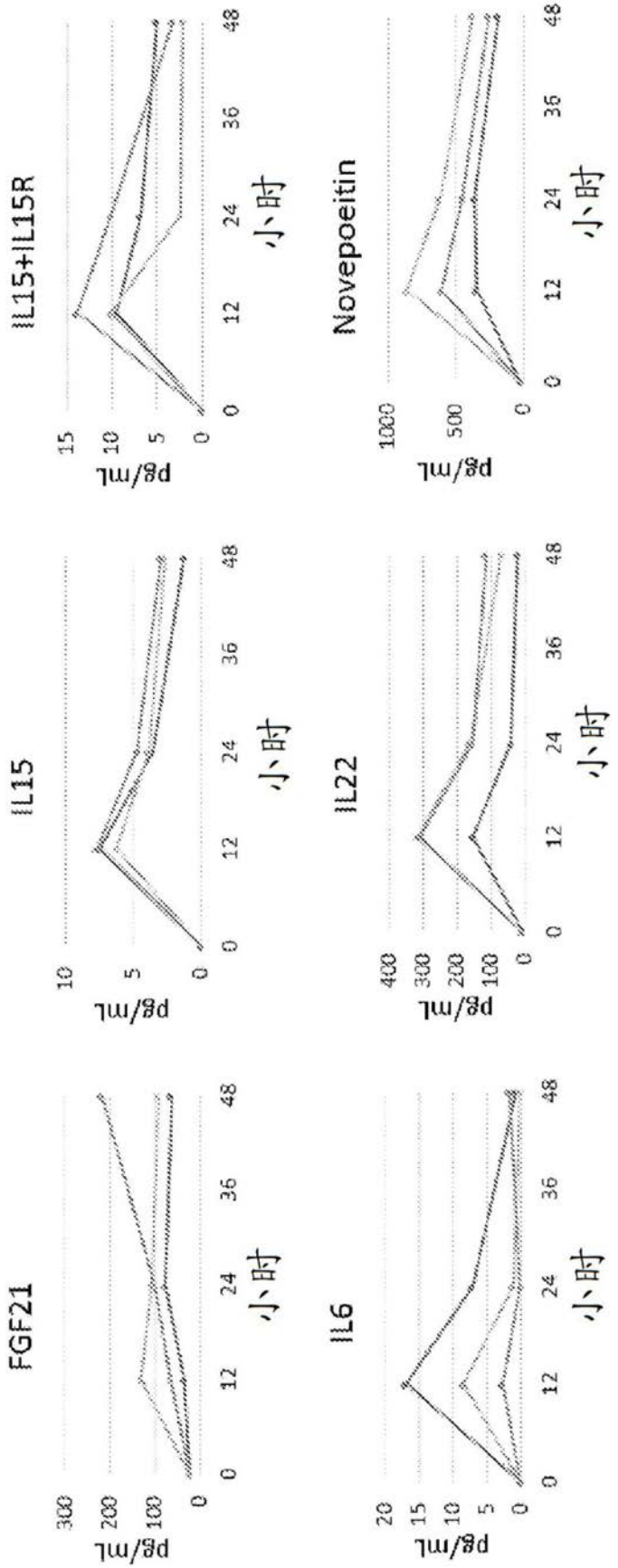

IL15+IL15R
Novepoeitin
IL15
IL22
FGF21
IL6
pg/mL
小时
0
12
24
36
48

图39