202329984

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202329984 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：111137690　(22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 10 月 04 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/713 (2006.01)*　*A61P1/16 (2006.01)*

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/06　美國　63/252,919

(71)申請人：美商艾拉倫製藥股份有限公司 (美國) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：蒂考　西米娜 TICAU, SIMINA (US)；伯德奇　安娜 BORODOVSKY, ANNA (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：91 項　圖式數：6　共 126 頁

(54)名稱

作為急性肝紫質症（ＡＨＰ）之生物標記的腎損傷生物標記

(57)摘要

本揭露提供用於診斷及監測急性肝紫質症(AHP)的生物標記。本揭露更提供使用生物標記以選擇用於治療 AHP 的劑的方法。本揭露更提供用於實施本文所提供的方法的套組。

The disclosure provides biomarkers for diagnosis and monitoring of acute hepatic porphyria (AHP). The disclosure further provides methods for selection of agents for treatment of AHP using the biomarkers. The disclosure further provides kits for practicing the methods provided herein.

202329984

【發明摘要】

【中文發明名稱】 作為急性肝紫質症(AHP)之生物標記的腎損傷生物標記

【英文發明名稱】 RENAL INJURY BIOMARKERS AS BIOMARKERS FOR ACUTE HEPATIC PORPHYRIA (AHP)

【中文】

本揭露提供用於診斷及監測急性肝紫質症(AHP)的生物標記。本揭露更提供使用生物標記以選擇用於治療 AHP 的劑的方法。本揭露更提供用於實施本文所提供的方法的套組。

【英文】

The disclosure provides biomarkers for diagnosis and monitoring of acute hepatic porphyria (AHP). The disclosure further provides methods for selection of agents for treatment of AHP using the biomarkers. The disclosure further provides kits for practicing the methods provided herein.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 作為急性肝紫質症(AHP)之生物標記的腎損傷生物標記

【英文發明名稱】 RENAL INJURY BIOMARKERS AS BIOMARKERS FOR ACUTE HEPATIC PORPHYRIA (AHP)

【技術領域】

相關申請

【0001】本申請請求於 2021 年 10 月 6 日提交的美國臨時案申請號 63/252,919 的優先權。上述申請的全部內容藉由引用併入本文。

序列表

【0002】本申請包含已以 XML 電子格式提交的序列表，其全部內容藉由引用併入本文。該 XML 副本創建於 2022 年 9 月 29 日，名為 121301-18820_SeqListing.xml，大小為 75,394 字節。

【0003】本揭露涉及急性肝紫質症 (Acute hepatic porphyria , AHP) 的生物標記。更具體地，本揭露涉及作為 AHP 的生物標記的腎損傷生物標記。

【先前技術】

【0004】急性肝紫質症（AHP）係一組由血紅素生物合成途徑中的酵素缺陷引起的罕見遺傳病。AHP 有四種亞型：急性間歇性紫質症 (AIP)、異位型紫質症 (VP)、遺傳性糞紫質症 (HCP) 和 ALAD 缺乏紫質症 (ADP)。最常見的亞型為 AIP。

【0005】在 AHP 個體中，血紅素途徑中間體 δ-胺基乙醯丙酸 (delta-aminolevulinic acid , ALA)和膽色素原 (porphobilinogen , PBG)的積累會導致急性發作和長期併發症，包括高血壓和慢性腎病，其中，30 至 60% 的個體中存在生化活性 AIP。

【發明內容】

【0006】根據一個態樣，提供一種治療患有急性肝紫質症(AHP)的人類個體的方法。該方法包括，例如，因應於測定個體中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量相對於參考含量升高，向個體投藥降低 5'-胺基乙醯丙酸合成酶 1 (ALAS1)表現的治療劑，從而治療個體。

【0007】在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0008】在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0009】在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑是核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙 (givosiran)。

【0010】在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter , CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未被診斷患有 AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體

例中，個體不符合 AHP 的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體方案中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0011】 在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0012】 在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0013】 根據另一態樣，提供治療患有或有風險患有 AHP 的人類個體的方法。該方法包括，例如，從個體獲得或已經獲得生物樣品，進行或已經進行測定以確定生物樣品中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量，且如個體具有相對於參考值升高的生物標記（例如腎損傷生物標誌物）含量，向個體投藥降低 ALAS1 表現的治療劑。

【0014】在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0015】在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0016】在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0017】在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未被診斷患有 AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體不符合 AHP 的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0018】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、

5、6、7、8、9或10倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0019】 在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0020】 根據另一態樣，提供治療患有或有風險患有 AHP 的人類個體的方法。該方法可包括提供降低 ALAS1 表現的治療劑，檢測個體中生物標記（例如，腎損傷生物標記）相對於參考含量的升高含量，且如果該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量高於參考含量，則向個體投藥治療劑。

【0021】 在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0022】 在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0023】 在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0024】 在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未

被診斷患有 AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體不符合 AHP 的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0025】 在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0026】 在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0027】 根據另一個態樣，提供一種降低 ALAS1 表現的治療劑，用於治療患有 AHP 的人類個體，其中，與參考含量相比，該個體具有升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量。

【0028】 在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0029】在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0030】在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0031】在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。具體具體在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0032】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0033】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體

例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0034】 根據另一個態樣，提供一種降低ALAS1表現的治療劑，用於患有AHP的人類個體的治療方法，其中，該方法包括與腎損傷生物標記的參考含量相比，測定個體是否具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）的步驟。

【0035】 在一些具體例中，生物標記選自KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3或CHI3L1中的一種或多種（例如，2種、3種、4種、5種或全部）。

【0036】 在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自KIM1、MMP7、NGAL、CST3或CHI3L1中的一種或多種（例如，2種、3種、4種或全部）。

【0037】 在一些具體例中，降低ALAS1表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係RNAi劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0038】 在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。具體具體具體在一些具體例中，個體具有升高的ALA及/或PBG含量。在一些具體例中，個體具有與AHP相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與AHP相關的突變。在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與AHP相關的症狀。

【0039】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0040】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0041】根據另一個態樣，提供一種在個體中診斷 AHP 的體外方法。該方法可包括，例如，(a)測定來自個體的樣品中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量； (b) 將步驟 (a) 中測定的生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量與生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量進行比較； (c) 評估個體是否患有 AHP，其中，與生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量相比，在步驟（a)中測定的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量增加表示個體患有 AHP。

【0042】在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0043】在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0044】在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0045】在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未被診斷患有 AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體不符合 AHP 的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0046】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0047】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體

例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0048】 根據另一個態樣，提供一種降低ALAS1表現的治療劑，用於治療已使用本文定義的方法鑑定為患有AHP的個體的AHP。

【0049】 在一些具體例中，生物標記選自KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3或CHI3L1中的一種或多種（例如，2種、3種、4種、5種或全部）。

【0050】 在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自KIM1、MMP7、NGAL、CST3或CHI3L1中的一種或多種（例如，2種、3種、4種或全部）。

【0051】 在一些具體例中，降低ALAS1表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係RNAi劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0052】 在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter , CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未被診斷患有AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體不符合AHP的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的ALA及/或PBG含量。在一些具體例中，個體具有與AHP相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與AHP相關的突變。在一些具體方案中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與AHP相關的症狀。

【0053】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0054】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【0055】根據另一方面，提供用於治療 AHP 的方法之降低 ALAS1 表現的治療劑。該方法可包括，例如，(a)測定來自個體的樣品中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量； (b) 將步驟 (a) 中測定的生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量與生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量進行比較； (c) 評估個體是否患有 AHP，其中，與生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量相比，步驟（a)中測定的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量的增加表示個體患有 AHP； (d) 將減少 ALAS1 表現的治療劑投藥於在步驟 (c) 中已被鑑定為患有 AHP 的個體。

【0056】在一些具體例中，生物標記選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。

【0057】在一些具體例中，生物標記係腎損傷生物標記。在一些具體例中，腎損傷生物標記選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）。

【0058】在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。在一些具體例中，核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。在一些具體例中，核酸治療劑係本文所述的 RNAi 劑。在一些具體例中，核酸治療劑係吉伏西崙(givosiran)。

【0059】在一些具體例中，個體係慢性高排泄者(chronic high excreter，CHE)。在一些具體例中，個體具有復發的急性發作。在一些具體例中，個體未被診斷患有 AHP。在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體不符合 AHP 的診斷標準。在一些具體例中，個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。在一些具體例中，個體具有與 AHP 相關的突變。在一些具體例中，個體不具有與 AHP 相關的突變。在一些具體方案中，個體具有腎損傷病史。在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。在一些具體例中，個體亦患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【0060】在一些具體例中，參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。在一些具體例中，相較於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍）。在一些具體例中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【0061】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。在一些具體例中，第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。在一些具體例中，該方法復包括當個體具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）時停止使用第二治療劑治療。

【圖式簡單說明】

【0062】圖 1A 及圖 1B 包括顯示兩個族群中的 AHP 個體與健康對照之間血漿蛋白的蛋白質表現差異的圖表。

【0063】圖 2A 至圖 2C 包括顯示所研究的不同人群中的腎損傷分子-1(KIM1)含量、具有腎損傷病史的個體中的 KIM1 含量、以及針對估計的腎絲球過濾速率(eGFR)繪製的 KIM1 含量的圖。

【0064】圖 3A 至圖 3C 包括顯示所研究的不同人群中的基質金屬蛋白酶-7(MMP7)含量、具有腎損傷病史的個體中的 MMP7 含量、以及針對 eGFR 繪製的 MMP7 含量的圖。

【0065】圖 4A 至圖 4C 包括顯示所研究的不同人群中的嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白(NGAL)含量、具有腎損傷病史的個體中的 NGAL 含量、以及針對 eGFR 繪製的 NGAL 含量的圖。

【0066】圖 5A 至圖 5C 包括顯示所研究的不同人群中的胱抑素 3(CST3)含量、具有腎損傷病史的個體中的 CST3 含量、以及針對 eGFR 繪製的 CST3 含量的圖。

【0067】圖 6A 至圖 6C 包括顯示所研究的不同人群中類殼糖酶-3 蛋白 1(CHI3L1)含量、具有腎損傷病史的個體中的 CHI3L1 含量、以及針對 eGFR 繪製的 CHI3L1 含量的圖。

【實施方式】

【0068】遺傳性紫質症係由血紅素生物合成途徑（本文也稱為紫質途徑）中特定酵素的活性缺陷引起的一類病症。紫質途徑酵素的缺乏會導致血紅素生成不足以及紫質前體和紫質的積累，其於高濃度下對組織有毒。

【0069】急性間歇性紫質症 (AIP)、異位型紫質症 (VP)、遺傳性糞紫質症 (HCP) 和 ALAD 缺乏紫質症 (ADP)

【0070】在遺傳性紫質症中，急性漸歇性紫質症（AIP，例如體染色體顯性 AIP）、異位型紫質症（VP，例如體染色體顯性 VP）、遺傳性糞紫質症（糞紫質症或 HCP，例如體染色體顯性 HCP）和 5'胺基乙醯丙酸（亦稱為 δ-胺基乙醯丙酸或 ALA) ALAD 缺乏紫質症（ADP，例如，體染色體隱性 ADP）被歸類為急性肝性紫質症，並可能因其發生急性神經系統發作而危及生命。急性發作的特徵係自主神經、周圍神經和中樞神經症狀，包括嚴重腹痛、高血壓、心搏過速、便秘、運動無力、癱瘓和癲癇發作。如果治療不當，可能導致四肢癱瘓、呼吸障礙及死亡。多種因素，包括細胞色素 P450 誘導藥物、節食和賀爾蒙變化，可藉由增加肝 5'-胺基乙醯丙酸合成酶 1 (ALAS1) 的活性以促成急性發作，其中，ALAS1 為血紅素生物合成途徑的第一個限速酶。在急性紫質症中，例如 AIP、VP、HCP 和 ADP，其相應的酵素缺乏導致肝臟產生和積累一種或多種物質（例如紫質及/

或紫質前體，例如ALA和/或PBG），該物質可具有神經毒性且導致急性發作。參見如 Balwani, M 和 Desnick, R.J (Blood, 120:4496-4504, 2012)。

【0071】 AIP，亦稱為紫質膽質原脫胺基酶 (porphobilinogen deaminase, PBGD) 缺乏症或羥甲基膽紅素合成酶 (hydroxymethylbilane synthase, HMBS) 缺乏症，係最常見的急性肝性紫質症。 AIP 的患病率估計為每 100,000 人中有 5 至 10 人，其中，約 5 至 10% 的個體有症狀。 AIP 係由 HMBS 基因突變引起的體染色體顯性遺傳疾病，該突變導致酵素的活性降低，例如，降低至正常活性的一半。

【0072】 目前，該疾病的診斷具有挑戰性。紫質症的診斷可包括評估家族史，評估尿液、血液或糞便中的紫質前體含量，及/或評估酵素活性及 DNA 突變分析。紫質症的鑑別診斷可能涉及藉由測量尿液、糞便及/或血漿中紫質或紫質前體（例如，ALA、PBG）的個體含量（例如，藉由色層分析法和螢光測定法）以確定紫質症的類型。然而，通常必須在發作期間獲取樣本。 AIP 的診斷可藉由測定紅血球 PBG 去胺酶活性處於正常含量的 50% 或以下以確認。 DNA 突變檢測可能是診斷 AIP 的另一種方法。

【0073】 AHP 可能以復發的急性發作或慢性高排泄者 (CHE) 的形式出現。 CHE 為一組攜帶基因突變並且 ALA 和 PBG 含量升高但沒有經歷急性發作的 AHP 個體。 CHE 的診斷可能更具挑戰性。個體和有風險的家庭成員可能需要進行 DNA 突變檢測。因此，AHP 的診斷，特別是 AIP，通常需要藉由 DNA 檢測和特定致病基因突變（例如 HMBS 突變）的鑑定以確認。

【0074】 急性發作的治療通常需要住院以控制和治療急性症狀，包括例如腹痛、癲癇發作、脫水/低血鈉症、噁心/嘔吐、心搏過速/高血壓、尿滯留/腸阻塞。例如，可以使用如麻醉止痛藥治療腹痛，可以使用癲癇預防措施和可能的藥物治

療癲癇發作（儘管許多抗癲癇藥物是禁忌的），可以使用如吩噻嗪(phenothiazine)治療噁心/嘔吐，和可以使用如β受體阻斷劑治療心搏過速/高血壓。治療可能包括停用不安全的藥物、監測呼吸功能以及肌肉強度和神經系統狀態。輕度發作（例如，沒有輕癱或低血鈉症的個體）可以每天至少靜脈注射 300 g的 10% 葡萄糖治療，儘管會立即提供越來越多的氯化血紅素(hemin)。嚴重發作通常盡快以氯化血紅素靜脈注射（每天3至4 mg/kg，持續4至14天），同時等待靜脈注射氯化血紅素生效時以靜脈注射葡萄糖來治療。通常，以靜脈注射氯化血紅素治療4天，並在等待靜脈注射氯化血紅素時以靜脈注射葡萄糖治療。在開始投藥氯化血紅素後的3至4天內，通常會出現伴隨ALA和PBG含量降低的臨床改善。

【0075】 氯化血紅素（PANHEMATIN®或注射用氯化血紅素，以前稱為血黑素(hematin)）是目前用於急性神經系統發作的一種療法。 PANHEMATIN®係源自經過處理的紅細胞(PRBC)的氯化血紅素，含有三價鐵離子（血紅素B）和氯配體的原紫質IX。血紅素可限制紫質在肝臟及/或骨髓中的合成。氯化血紅素使肝紫質症急性發作個體症狀改善的確切機制尚未闡明；然而，其作用可能是由於δ-胺基乙醯丙酸(ALA)合成酶的（反饋）抑制，該酵素限制紫質/血紅素生物合成途徑的速率。據信 PANHEMATIN® 為 ALAS1 的負反饋抑制提供外源性血紅素，從而減少ALA和PBG的產生。雖然個體通常反應良好，但其將尿液ALA和PBG濃度正常化至正常含量的效果相對較慢。由於靜脈注射的氯化血紅素代謝迅速，通常需要輸注三到四次才能有效治療或預防急性發作。

【0076】 吉伏西崙(Givosiran) (GIVLAARI®) 為一種 AHP 治療劑，其可靶向並引起ALAS1 mRNA的降解，從而減少神經毒性中間體ALA和PBG的產生。GIVLAARI ®的臨床試驗已證明ALA和PBG快速和持續減少。

【0077】 延遲投藥治療劑或持續暴露於誘發因子可導致更嚴重的併發症，包括運動神經病變和伴隨症狀（例如無力、輕癱）。嚴重時可出現呼吸衰竭和癱瘓。從神經系統症狀中恢復可能需要更長的時間才能解決。因此，快速、準確的檢測和診斷可以降低 AHP 個體嚴重併發症的發生率。

【0078】 為進一步了解 AHP 並確定與 AHP 相關的蛋白質組(proteome)變化，對 AHP 個體（包括經歷復發急性發作和慢性高排泄者 (CHE) 的個體）進行血漿蛋白質組學分析，以更詳細地了解其蛋白質組。該研究確定與 AHP 相關的血漿生物標記，可用於提供微創措施，從而促進早期個體診斷和改善治療介入。

【0079】 在分析中，對來自多個族群的樣本測量了 1196 種特定的蛋白質。結果發現，212 種蛋白質的血漿含量在健康對照者和 AHP 個體之間存在顯著差異。最重要的蛋白質包括類澱粉蛋白 1 (APLP1)、腎損傷分子 1 (KIM1) 和基質金屬蛋白酶 7 (MMP7)（圖 1A 及圖 1B）。在某些情況下，兩種最重要的蛋白質 KIM1 和 MP7 是腎損傷的生物標記。在基線時，AHP 個體的 APLP1、KIM1 和 MMP7 含量明顯高於健康對照。基於血漿蛋白質組學分析和腎損傷血漿含量的表徵，探索其他腎損傷生物標記。另外三種腎損傷生物標記，嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白 (NGAL)、胱抑素 3 (CST3) 和類殼糖酶-3 蛋白 1 (CHI3L1) 在 AHP 個體中顯著升高。

【0080】 治療 AHP 的挑戰之一係延遲獲得正確的診斷。現在，由於 AHP 具有效的治療方法，因此更迫切需要及時識別及治療患有 AHP 的個體。儘管健康照護專業人員可以方便地對 DNA 進行取樣和分析，但執行 AHP 致病基因突變評估所需的時間和技能不在常規照護之全科醫生的能力範圍內。本揭露提供蛋白質生物標記，包括腎損傷生物標記，以評估患有 AHP 或有風險患有 AHP 的個

體，例如，具有升高含量的ALA及/或PBG的個體，或具有相關AHP基因突變的個體。升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量的早期檢測可用於促使在明顯症狀發展之前開始使用降低ALAS1表現的藥劑以治療AHP個體。

【0081】本揭露亦提供一種基於生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量而選擇用於治療患有AHP的個體的治療劑的方法，該生物標記包括但不限於APLP1、KIM1、MMP7、NGAL、CST3、及/或CHI3L1。減少ALAS1表現的藥物已在樞紐臨床試驗(pivotal trials)中證明可有效治療AHP，包括經歷復發急性發作和CHE的個體。

【0082】本揭露亦提供用於檢測生物標記（例如腎損傷生物標記）的診斷套組，該生物標記包括但不限於APLP1、KIM1、MMP7、NGAL、CST3及/或CHI3L1，以用於本文所揭露的方法。

定義

【0083】為了可以更容易地理解本揭露，首先定義某些術語。此外，應當注意，每當列舉參數的值或值範圍時，旨在引用值的中間值和範圍亦旨在成為本揭露的一部分。

【0084】冠詞「一」在本文中用於意指冠詞的一個或多個（即，至少一個）語法對象。舉例來說，「一個元素」係指一個元素或一個以上的元素，例如多個元素。

【0085】本文所用的術語「包括」係指「包括但不限於」，並且可互換使用。術語「或」在本文中用於表示「及/或」，並且可互換使用，除非內文清楚地另有說明。

【0086】本文使用的術語係指在本領域的典型公差範圍內。例如，「約」可理解為與平均值相差約 2 個標準差。在某些具體例中，約表示±10%。在某些具體例中，約表示±5%。當「約」出現在一系列數字或範圍之前時，應理解「約」可以修飾系列或範圍中的每個數字。

【0087】一個數字或一系列數字之前的術語「至少」被理解為包括與術語「至少」相鄰的數字，以及邏輯上可以包括的所有後續數字或整數，如從內文中清楚所示。例如，一個核酸分子中核苷酸的個數必須是整數。例如，「21 個核苷酸的核酸分子中的至少 18 個核苷酸」係指 18、19、20 或 21 個核苷酸具有指定的特性。當「至少」出現在一系列數字或範圍之前時，應理解「至少」可以修飾系列或範圍中的每個數字。

【0088】如本文所用，「不超過」或「小於」被理解為與短語相鄰的值和邏輯上較低的值或整數，從內文來看是合乎邏輯的，為零。例如，具有「不超過 2 個核苷酸」突出端的雙鏈體具有 2、1 或 0 個核苷酸突出端。當「不超過」出現在一系列數字或範圍之前時，應理解可以修飾系列或範圍中的每個數字。

【0089】如本文所用，「或」被理解為「及/或」，除非內文另有說明。

【0090】如本文所用，檢測方法可包括測定存在的分析物的量低於該方法的檢測含量。

【0091】如本文所用，「AHP 治療劑」被理解為減輕 AHP 的一種或多種症狀的治療劑。AHP 治療劑可為如降低 ALAS1 表現的治療劑或穩定 ALAS1 的治療劑。在一些具體例中，AHP 治療劑預防 ALA 及/或 PBG 的產生和積累。

【0092】如本文所用，「降低 ALAS1 表現的治療劑」等本文所用治療劑被理解為降低 ALAS1 RNA、ALAS1 蛋白或 ALAS1 RNA 和 ALAS1 蛋白兩者的含

量的治療劑。在一些具體例中，降低 ALAS1 表現的治療劑係促進編碼 ALAS1 的 mRNA 降解或抑制編碼 ALAS1 的 mRNA 轉譯的治療劑。此類試劑包括但不限於核酸治療劑，例如 RNAi 干擾劑及反義寡核苷酸劑。此試劑通常可抑制野生型和突變型 ALAS1 的表現。個體中 ALAS1 的量減少，從而減少 ALA 及/或 PBG 的產生和積累。在一些具體例中，該藥劑係 iRNA。

【0093】如本文所用，「腎損傷生物標記」被理解為先前已經與腎或腎損傷相關聯的人多肽序列的至少一個片段。例如，損傷可為慢性腎臟或腎臟損傷或急性腎臟損傷。

【0094】如本文所用，「腎損傷分子-1」或「KIM1」被理解為人 KIM1 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_036338.2(SEQ ID NO：1)、NP_001166864.1 (SEQ ID NO：2)，或 NP_001295085.1(SEQ ID NO：3)。在一些具體例中，KIM1 可藉由任何臨床上可接受的診斷方法以專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0095】如本文所用，「基質金屬蛋白酶-7」或「MMP7」被理解為人 MMP7 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_002414.1(SEQ ID NO：4)。在一些具體例中，MMP7 可藉由任何臨床上可接受的診斷方法專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0096】如本文所用，「嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白」或「NGAL」被理解為人 NGAL 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_005555.2（SEQ ID NO：5）。在一些具體方案中，NGAL 可藉由任何臨床上

可接受的診斷方法專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0097】如本文所用，「胱抑素 3」或「CST3」被理解為人 CST3 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_000090.1（SEQ ID NO：6）或 NP_001275543.1（SEQ ID NO：6）否：7)。在一些具體例中，CST3 可藉由任何臨床上可接受的診斷方法專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0098】如本文所用，「類殼糖酶-3 蛋白 1」或「CHI3L1」應理解為人 CHI3L1 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_001267.2（SEQ ID NO：8）。在一些具體例中，CHI3L1 可藉由任何臨床上可接受的診斷方法專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0099】如本文所用，「類澱粉蛋白 1」或「APLP1」應理解為人 APLP1 多肽序列的至少一個片段，例如登錄號 NP_005157.1（SEQ ID NO：9）或 NP_001019978.1 (序列號：10)。在一些具體例中，APLP1 可藉由任何臨床上可接受的診斷方法專一性鑑定，例如基於抗體的鑑定方法，例如 ELISA 測定或免疫墨點法；層析法；或單分子陣列（SIMOA）。

【0100】如本文所用，「參考含量」被理解為預定含量，將測定所獲得的含量，例如生物標記含量，例如蛋白質生物標記含量與該預定含量進行比較。在某些具體例中，參考含量可為針對健康人群(例如，沒有患有與生物標記含量改變相關的疾病或病症並且沒有與生物標記含量變化相關的疾病或病症之易感性(例如遺傳易感性)的人群)測定的對照含量，在某些具體例中，人群應該與某些標

準相配對，例如年齡、性別。在某些具體例中，生物標記的參考含量係同一個體在較早時間的含量，例如，在症狀性疾病發展之前或治療開始之前。通常，樣品以臨床相關的間隔自個體獲取，例如，以時間上充分分開的間隔使可以觀察到生物標記的變化，例如，至少三個月的間隔、至少六個月的間隔，或至少九個月的間隔。當隨著時間的推移自個體獲取兩個以上的樣本時，可以理解任何較早的樣本都可作為參考含量。

【0101】如本文所用，「與參考含量相比的變化」等被理解為生物標記含量的統計學或臨床顯著變化，例如，與參考含量相比，蛋白質生物標記含量的變化大於分析方法的典型標準差。此外，該變化應具有臨床相關性。與參考含量相比的變化可以百分比變化為測定。例如，如果生物標記 X 的參考含量為 100 pg/ml，而個體中生物標記X的含量為150 pg/ml，則該含量增加50%，計算方式為 ((150 pg/ml -100 pg/ ml)/100 pg/ml) X 100% = 50%。如果個體中生物標記 X 的含量為 300 pg/ml，則該含量增加 300%。如果個體中生物標記 X 的含量為 50 pg/ml，則該含量降低 50%。在某些具體例中，與參考含量相比的變化增加至少 50%。在某些具體例中，與參考含量相比的變化增加至少 100%、至少 200%或至少 300%。在某些具體例中，與參考樣品相比，變化減少至少25%。在某些具體例中，與參考樣本相比的變化減少至少 50%。

【0102】如本文所用，「來自個體的生物樣品」或「來自個體的樣品」包括從個體分離的一種或多種體液、細胞或組織。生物流體的例子包括血液、血清、漿液、血漿、腦脊髓液、眼液、淋巴液、尿液、糞便、唾液等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域的樣本。例如，樣品可源自於特定器官、器官的部分或該些器官內的液體或細胞。在某些具體例中，樣品可為肝組織或源自於肝臟。

在一些具體例中，「來自個體的生物樣品」可指來自個體的血液或血液衍生的血清或血漿。在一些具體例中，流體實質上不含細胞，例如不含細胞。

【0103】 如本文所用，術語「投藥治療劑」被理解為向個體提供治療劑。在具體例中，治療劑以適當的劑量和所提供的藥劑的給藥途徑提供，例如，藉由治療劑的標籤。

【0104】 如本文所用，「ALAS1」（亦稱為ALAS-1；δ-胺基乙醯丙酸合成酶1；δ-ALA合成酶1；5'-胺基乙醯丙酸合成酶1；ALAS-H；ALASH；ALAS-N；ALAS3；EC2.3.1.37；5-胺基乙醯丙酸合成酶，非專一性，粒線體；ALAS；MIG4；OTTHUMP00000212619；OTTHUMP00000212620；OTTHUMP00000212621；OTTHUMP00000212622；遷移誘導蛋白 4；EC 2.3.1)係指核編碼的粒線體酵素，其為哺乳動物血紅素生物合成途徑中的第一個酵素且通常為限速酵素。ALAS1 催化甘胺酸與琥珀醯輔酶 A 縮合以形成 δ-胺基乙醯丙酸 (ALA)。人類 ALAS1 基因普遍表現，位於染色體 3p21.1，通常編碼 640 個胺基酸序列。反之，編碼同功酶(isozyme)的 ALAS-2 基因僅於紅血球中表現，位於染色體 Xp11.21，通常編碼 550 個胺基酸序列。

【0105】 如本文所用，「ALAS1 蛋白」係指來自任何物種（例如，人、小鼠、非人靈長類動物）之 ALAS1 的任何蛋白變體，以及保留 ALAS1 活性的任何突變體和其片段。同樣地，「ALAS1 轉錄本」係指來自任何物種（例如人類、小鼠、非人靈長類動物）之 ALAS1 的任何轉錄本變體。可於如 NM_000688.4（SEQ ID NO：11）處找到人 ALAS1 mRNA 轉錄本的序列。成熟編碼的 ALAS1 蛋白含量受血紅素調節：高含量的血紅素下調粒線體中的成熟酵素，而低血紅素含量則上調。已鑑定出編碼相同蛋白質的多個選擇性剪接變體。

【0106】如本文所用，術語「iRNA」、「RNAi」、「iRNA劑」或「RNAi劑」係指包含如本文所定義的RNA的劑，且其介導RNA轉錄本的靶向裂解，例如藉由RNA誘導的沉默複合體(RISC)途徑。在一個具體例中，本文所述的iRNA影響ALAS1表現的抑制。可基於ALAS1 mRNA含量的降低或ALAS1蛋白含量的降低以評估ALAS1表現的抑制。如本文所用，「靶序列」係指在ALAS1基因轉錄期間形成的mRNA分子的核苷酸序列的連續部分，包括作為初級轉錄產物之RNA加工產物的mRNA。序列的靶部分將至少夠長以作為在該部分或該部分附近進行iRNA定向裂解的基質。例如，靶序列的長度通常為9至36個核苷酸，例如15至30個核苷酸，包括其間的所有子範圍。作為非限制性具體例，靶序列可以是15至30個核苷酸、15至26個核苷酸、15至23個核苷酸、15至22個核苷酸、15至21個核苷酸、15至20個核苷酸、15至19個核苷酸、15至18個核苷酸、15至17個核苷酸、18至30個核苷酸、18至26個核苷酸、18至23個核苷酸、18至22個核苷酸、18至21個核苷酸、18至20個核苷酸、19至30個核苷酸、19至26個核苷酸、19至23核苷酸、19至22個核苷酸、19至21個核苷酸、19至20個核苷酸、20至30個核苷酸、20至26個核苷酸’20至25個核苷酸、20至24個核苷酸、20至23個核苷酸、20至22個核苷酸、20至21個核苷酸、21至30個核苷酸、21至26個核苷酸、21至25個核苷酸、21至24個核苷酸、21至23個核苷酸或21至22個核苷酸。

【0107】如本文所用，「核酸治療劑」被理解為包含足夠長度的核苷酸，以專一性地與細胞中靶核酸中的靶序列雜合，該雜合降低靶核酸編碼的蛋白質的含量，例如，藉由抑制靶核酸的轉譯或促進靶核酸的序列專一性降解。示例性核酸治療劑包括RNAi劑和反義寡核苷酸劑。

【0108】本文可互換使用的術語「反義多核苷酸劑」、「反義寡核苷酸」、「反義化合物」和「反義劑」係指包含單股寡核苷酸的劑，其藉由氫鍵（例如，華生-克立克(Watson-Crick)、胡斯坦(Hoogsteen)或反向胡斯坦氫鍵）與靶核酸分子專一性結合，並藉由反義作用機制（例如，藉由 RNase H）抑制經靶向的核酸的表現。在一些具體例中，反義劑係核酸治療劑，其藉由降低靶基因的表現發生作用，從而降低由靶基因編碼的多肽的表現。減少或抑制 ALAS1 表現的示例性反義劑包括反義股，其包含或由反義序列 AD-60489、AD-60519、AD-61193 或 AD-60819（或相應的未經修飾反義序列）組成(參見如美國專利號 10,119,143，其藉由引用整體併入)。

【0109】例如，於 2016 年 4 月 4 日提交之案名為「Compositions andmethods for inhibiting expression of the ALAS1gene」的美國專利第 10,119,143 號中提供一種示例性的 RNAi 劑，即吉伏西崙(givosiran)，該專利出於所有目的之整體藉由引用併入本文。

RNAi 劑	**有義股 (5' to 3')**	**反義股 (5' to 3')**
吉伏西崙	csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO：16)	usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO ：17)

【0110】A、C、G 及 U 分別為腺苷-3'-磷酸、胞苷-3'-磷酸、鳥苷-3'-磷酸、尿苷 3'-磷酸； a、c、g 及 u 分別為 2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸、2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸及 2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸；Af、Cf、Gf 及 Uf 分別為 2'-氟腺苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-磷酸、2'-氟鳥苷-3'-磷酸和 2'-氟尿苷-3'-磷酸; dT 係

2'-去氧胸苷-3'-磷酸; s 係硫代磷酸酯鍵，L96 係 N-[三(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇。

【0111】 如本文所用，「經診斷患有 AHP 的個體」係已由醫療保健專業人員測定滿足 ALA 及/或 PBG 之臨床確定含量及與 AHP 相關的突變之一或兩者的個體。

【0112】 如本文所用，「治療」等被理解為投藥治療劑以降低疾病或病症的進展速度或減輕患有疾病的個體的至少一種體徵或症狀。在某些具體例中，疾病的徵兆可為於疾病的明顯症狀發展之前，生物標記相對於健康參考含量的變化。AHP 的自然史研究和臨床試驗已經證明在沒有治療的情況之疾病進展。

【0113】 如本文所用，「蛋白質檢測」、「生物標記檢測」等被理解為蛋白質或足夠大的蛋白質片段的檢測，藉由所使用如免疫學方法、層析法等方法測定蛋白質的身份。在某些具體例中，蛋白質檢測可包括當不區分各種異構體時檢測個體中存在的一種或多種蛋白質異構體。在某些具體例中，檢測方法係臨床上接受的或驗證的方法。

【0114】 用於 AHP 診斷和管理的生物標記

【0115】 血漿蛋白質組學和微創生物標記的鑑定正興起為現代藥物探索和臨床開發的一個組成部分。為利用這種方法，於 AHP 的臨床蛋白質組學研究中研究 AHP 個體的血漿蛋白質組。蛋白質組學方法證明，所研究的 1196 種蛋白質中，212 種血漿蛋白在健康對照者和 AHP 個體之間存在顯著差異。於此 212 種血漿蛋白中，AHP 個體和健康對照之間效應值(effect size)差異最大的三種蛋白包括 APLP1、KIM1 及 MMP7（圖 1A 及圖 1B）。在 AHP 個體和健康對照（KIM1、MMP7）之間具有最大效應值的三種蛋白質中的兩種係腎損傷的生物標記。基於

測得的血漿蛋白和先前對血漿含量及腎損傷的表徵，另探索額外的腎損傷生物標記。3 個附加腎損傷生物標記（NGAL、CST3、CHI3L1）在 AHP 個體中顯著升高。

【0116】 AHP 患者腎損傷生物標記血漿含量顯著升高的證據與 AHP 進展的診斷、治療和監測相關。由於發現該生物標記在復發急性發作的 AHP 患者以及慢性高排泄者 (CHE)中升高（圖 2A、圖 3A、圖 4A、圖 5A 及圖 6A），其結果特別引人注目。

【0117】 於 AHP 患者中觀察到腎損傷生物標記含量和 eGFR 之間的相關性（圖 2B、圖 3B、圖 4B、圖 5B 及圖 6B）。腎絲球濾過率 (GFR)係衡量腎功能的指標。測試實際 GFR 可能是一個複雜而漫長的過程，此為通常計算 GFR 估計值 (eGFR)的原因。準確估計 GFR 對於早期識別腎臟疾病很重要，腎臟疾病通常直到腎臟衰竭之前才出現症狀。 AHP 患者的 eGFR 和腎損傷生物標誌記含量之間的相關性與 AHP 的嚴重程度和疾病進展相關。在腎損傷生物標記含量與有腎衰竭和腎功能不全病史或先前診斷的 AHP 患者之間亦觀察到相關性。

【0118】 如本文所示，AHP 患者的腎損傷生物標記含量升高。除監測治療後的疾病消退外，腎損傷蛋白含量亦可作為 AHP 疾病其他態樣的潛在生物標記。如腎損傷生物標記含量於 AHP 早期疾病發展過程中增加，則腎損傷生物標記可作為症狀性疾病發生率的預後指標，例如，與 CHE 比較之急性發作。此外，腎損傷生物標記含量與 eGFP 的相關性顯示腎損傷生物標記含量可能與 AHP 疾病的嚴重程度相關。最後，腎損傷生物標記可能於區分各種治療的有效性方面發揮重要作用。本研究基於 AHP 復發急性發作和 CHE 個體。因此，升高的腎損傷生物標記的存在不限於表現出急性發作紫質症的個體。

【0119】於某些具體例中，生物標記係選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一或多種（例如，2 種、3 種、4 種、5 種或全部）。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 CST3。在一些具體例中，生物標記包含 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）的腎損傷生物標記。

【0120】在一些具體例中，測定多個生物標記的含量。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包含 APLP1 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 CST3 及 CHI3L1。

【0121】在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL 及 CST3。在一些具

體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、CST3 及 CH3L1。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0122】 在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0123】在一些具體例中，生物標記包括KIM1、APLP1、MMP7、NGAL及CST3。在一些具體例中，生物標記包括KIM1、APLP1、MMP7、NGAL及CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括KIM1、APLP1、MMP7、CST3及CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括KIM1、APLP1、NGAL、CST3及CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括KIM1、MMP7、NGAL、CST3及CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括APLP1、MMP7、NGAL、CST3及CHI3L1。

【0124】在一些具體例中，生物標記包括KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3及CHI3L1。

【0125】在一些具體例中，生物標記更包括KIM1。

【0126】在一些具體例中，生物標記更包括APLP1。

【0127】在一些具體例中，生物標記更包括MMP7。

【0128】在一些具體例中，生物標記更包括NGAL。

【0129】在一些具體例中，生物標記更包括CST3。

【0130】在一些具體例中，生物標記更包括CHI3L1。

【0131】用於管理AHP進展的生物標記

【0132】基因檢測可用於識別具有AHP相關突變的個體。本揭露提供生物標記(例如腎損傷生物標記)以確定何時可用降低ALAS1表現的藥物治療具有AHP傾向的個體(例如具有遺傳傾向的個體或具有升高的ALA及/或PBG的個體)。

【0133】在某些具體例中，生物標記選自KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3或CHI3L1中的一或多種（例如，2、3、4、5種或全部）。在一些具體例

中，生物標記包含 KIM1。在一些具體例中，生物標記包含 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 CST3。在一些具體例中，生物標記包含 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一或多種（例如，2 種、3 種、4 種或全部）的腎損傷生物標記。

【0134】 在一些具體例中，測定多個生物標記的含量。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 MMP7。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包含 APLP1 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 CST3 及 CHI3L1。

【0135】 在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 APLP1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7

及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、CST3 及 CH3L1。在一些具體例中，生物標記包括 NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0136】 在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 NGAL。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、NGAL 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0137】 在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL 及 CST3。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL 及

CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1。在一些具體例中，生物標記包括 APLP1、MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0138】 在一些具體例中，生物標記包括 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1。

【0139】 在一些具體例中，生物標記更包括 KIM1。

【0140】 在一些具體例中，生物標記更包括 APLP1。

【0141】 在一些具體例中，生物標記更包括 MMP7。

【0142】 在一些具體例中，生物標記更包括 NGAL。

【0143】 在一些具體例中，生物標記更包括 CST3。

【0144】 在一些具體例中，生物標記更包括 CHI3L1。

【0145】 在某些具體例中，在個體被鑑定為具有 AHP 相關突變後，在與參考含量（群體對照或同一個體的生物標記（例如，腎臟生物標記））相較下，例行監測個體的生物標記（例如，腎臟生物標記）含量增加。個體中生物標記（例如，腎臟生物標記）的增加係個體治療的指標，例如，應該開始使用降低 ALAS1 表現的藥劑。在某些具體例中，亦例行監測個體的 AHP 體徵或症狀的發展。在某些具體例中，亦監測個體的 ALA 及 PBG 中的一種或多種的含量，其中，當 β 係數為正時，相較於參考含量，生物標記（例如，腎臟生物標記）的含量增加係指向惡化的 AHP，以及當 β 係數為負時，相較於參考含量，生物標記（例如，腎臟生物標記）的含量降低係指向惡化的 AHP。

【0146】生物標記（例如，腎臟生物標記）含量的監測亦可用於確定AHP在個體中是否進展，其中，個體中生物標記（例如，腎臟生物標記）含量的增加係指示進行性AHP。可藉由進一步測定ALA及PBG中的一種或多種的含量以監測進展，其中，當β係數為正時，相較於參考含量，生物標記（例如，腎臟生物標記）的含量增加係指向惡化的AHP，以及當β係數為負時，相較於參考含量，生物標記（例如，腎臟生物標記）的含量降低係指向惡化的AHP。

【0147】建立生物標記含量的參考標準

【0148】本揭露提供測量個體中一種或多種生物標記（例如蛋白質生物標記）含量，並將生物標記含量與其相應的參考含量進行比較，以確定生物標記含量與其相應的參考含量之間是否存在差異的步驟。應當理解，用於測定樣品中生物標記含量的方法和用於測定參考含量的參考含量的方法應該是相同的。此外，應當理解，相對於參考含量的變化可為樣品中生物標記所限定濃度的變化，例如pg/ml之樣品。或者，變化可為相對量，參考樣品的百分比變化，例如參考樣品的至少150%或至少200%。含量的變化應具有統計顯著性。測定生物標記含量的方法通常於體外進行，當用於診斷方法和用於為個體選擇治療的方法時，通常於臨床實驗環境中進行。

【0149】市售試劑套組可用於測定某些生物標記的含量，例如NT-proBNP及肌鈣蛋白I (troponin I)。該些標記的含量可於臨床實驗室中使用市售診斷測試進行，例如使用化學冷光測定（NT-proBNP，Roche Diagnostic Cobas, Indianapolis, IN, USA；肌鈣蛋白I，Siemens Centaur XP, Camberley, Surrey, UK）。在此情況下，試劑套組製造商可提供生物標記的參考含量以及於具體例中適當的對照組。

【0150】 先前的研究證明，通常沒有一個單一的參考含量適用於所有個體。取而代之，可選擇適當的年齡和性別匹配的對照參考含量以與基於族群的對照進行比較。此考慮於本技術領域中係可理解的。

【0151】 當個體的較早時間點作為參考含量時，需要提供足夠的時間間隔以允許生物標記含量的變化。於第 0 天及一或多個後續時間點之間觀察到腎損傷生物標記含量的變化，其中，在對照個體中腎損傷生物標記含量升高，而經治療個體含量降低。可以為每個腎損傷生物標記確定腎損傷生物標記含量變化的足夠間隔。預計短期間隔，例如 6 個月、3 個月、2 個月、1 個月或甚至少於 1 個月，可能足以觀察個體腎損傷生物標記含量的變化，此取決於特定的生物標記、疾病狀態，以及個體的進展速度。

【0152】 紫質症的體徵和症狀

【0153】 本文所揭的方法更可包括監測個體的一種或多種指示 AHP 或 AHP 進展的體徵或症狀，包括但不限於腹痛、四肢、背部或胸痛、噁心、嘔吐、意識模糊、焦慮、癲癇發作、便秘、腹瀉、深紅色尿液，或其任何組合。可監測之指示 AHP 或 AHP 進展的合併症包括如，高血壓、慢性腎臟病及其組合。在與參考含量相比腎損傷生物標記含量升高的情況下，一種或多種體徵或症狀的發展或進展進一步診斷為 AHP。

【0154】 降低 ALAS1 表現的核酸療法

【0155】 在一些具體例中，本文所述的方法涉及使用降低 ALAS1 表現的核酸治療劑（例如，RNAi 劑）。在某些具體例中，使用 ALAS1 專一性 iRNA 降低或抑制 ALAS1 基因的表現。

【0156】 本文所述的係影響 RNA 誘導沉默複合體 (RISC)介導的 ALAS1 基因 RNA 轉錄本裂解的組成物和方法，例如在細胞中或在個體中（例如，在哺乳動物中，如人類個體）。

【0157】 包含在本文表徵的組成物中的 iRNA 包括具有 RNA 股（反義股）的 dsRNA，該 RNA 股具有區域，例如，長度為 30 個核苷酸或更少，一般為 19 至 24 個核苷酸長度的區域，其實質上互補於至少 ALAS1 基因（例如小鼠或人 ALAS1 基因）的 mRNA 轉錄本的一部分（在本文中亦稱為「ALAS1-專一性 iRNA」）。或者，或組合上，iRNA 涵蓋具有 RNA 股 (反義股)的 dsRNA，該 RNA 股具有 30 個核苷酸或更少的區域，通常長度為 19 至 24 個核苷酸，與 ALAS1 基因的 mRNA 轉錄本（例如，ALAS1 基因的人類變體 1 或 2）的至少一部分實質上互補（在本文中亦稱為「ALAS1-專一性 iRNA」）。

【0158】 在具體例中，本文所述的 iRNA(例如，dsRNA)包含反義股，該反義股具有與人 ALAS1 的區域實質上互補的區域。在具體例中，人 ALAS1 具有 NM_000688.4 (SEQ ID NO：11) 的序列。在具體例中，人 ALAS1 具有 NM_199166.1 (SEQ ID NO：12) 的序列。在具體例中，iRNA（例如，dsRNA）的反義序列靶向 ALAS1 轉錄本 NM_000688.4 之區域 871 至 895（在 5'及/或 3'的任一或兩個方向上加減 5、4、3、2 或 1 個核苷酸）。在具體例中，反義序列靶向 ALAS1 轉錄本 NM_000688.4 的核苷酸 871 至 893、871 至 892 或 873 至 895。在具體例中，反義序列包含或由與 ALAS1 轉錄本 NM_000688.4 的核苷酸 871 至 893、871 至 892 或 873 至 895 完全互補或實質上互補的序列所組成。

【0159】 於一態樣中，提供一種用於抑制 ALAS1 表現的雙股核糖核酸 (dsRNA)，其中，所述 dsRNA 包含有義股及反義股，該反義股包含與 ALAS1 RNA

轉錄本互補的區域，該反義股包含至少 15 個(例如，至少 16、17、18、19、20、21、22 或 23 個)與 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO : 13)或 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO : 14)序列相差不超過 3、2 或 1 個核苷酸的連續核苷酸。在具體例中，反義股包含序列 UAAGAUGAGACACUCUUUCUGGU (SEQ ID NO : 13)或 UAAGAUGAGACACUCTUUCUGGU (SEQ ID NO : 14)。在具體例中，有義股包含序列 CAGAAAGAGUGUCUCAUCUUA (SEQ ID NO : 15)。在具體例中，反義股及/或有義股的一個或多個核苷酸如本文所述被修飾。

【0160】 在一些具體例中，dsRNA 有效壓制 ALAS1 mRNA 的肝臟含量，例如，達到至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%之沉默（例如，ALAS1 mRNA 含量降至 90%或更低、80%或更低、70%或更低、60%或更低、50%或更低、40%或更低、30%或更低、或 20%或低於肝臟 ALAS1 mRNA 的對照含量(例如，未治療的個體或個體群組(如僅以 PBS 治療的個體或個體組)中的含量）。

【0161】 在一些具體例中，dsRNA 有效壓制 ALAS1 mRNA 的循環含量，例如，達到至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%之沉默（例如，ALAS1 mRNA 含量降至 90%或更低、80%或更低、70%或更低、60%或更低、50%或更低、40%或更低、30%或更低、或 20%或低於循環 ALAS1 mRNA 的對照含量(例如，dsRNA 治療前的含量，或未經治療的個體或個體群組的含量)）。

【0162】 本文表徵的 iRNA 分子可包括天然存在的核苷酸或可包括至少一種經修飾的核苷酸。在具體例中，至少一種經修飾的核苷酸包括選自由鎖核酸(LNA)、無環核苷酸、己糖醇或己糖核酸(HNA)、環己烯核酸(CeNA)、2'-甲氧基

乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-氟、2'-去氧、2'-羥基或其任何組合所組成的群組之一或多種核苷酸上的修飾。在一個具體例中，至少一個經修飾核苷酸包括但不限於 2'-O-甲基修飾的核苷酸、2'-氟修飾的核苷酸、具有 5'-硫代磷酸酯基團的核苷酸和連接至配體的末端核苷酸，例如 N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)或膽固醇衍生物。

【0163】 或者，經修飾核苷酸可選自：2'-去氧-2'-氟修飾的核苷酸、2'-去氧修飾的核苷酸、鎖核苷酸、無環核苷酸、去鹼基核苷酸、2'-胺基修飾的核苷酸、2'-烷基修飾的核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯及包含核苷酸的非天然鹼基。

【0164】 在一些具體例中，互補區的長度至少為 5 至 17 個核苷酸。在一些具體例中，互補區的長度在 19 個和 21 個核苷酸之間。在一些具體例中，互補區的長度為 19 個核苷酸。在一些具體例中，每股的長度不超過 30 個核苷酸。

【0165】 在一些具體例中，至少一股包含至少 1 個核苷酸的 3'突出。在具體例中，反義股包含至少 1 個核苷酸的 3'突出。

【0166】 在一些具體例中，至少一股包含至少 2 個核苷酸的 3'突出。在具體例中，反義股包含至少 2 個核苷酸的 3'突出。在具體例中，反義股包含 2 個核苷酸的 3'突出。

【0167】 在一個具體例中，本文所述的 iRNA 靶向野生型 ALAS1 RNA 轉錄本變體，而在另一個具體例中，iRNA 靶向突變轉錄本（例如，攜帶等位基因變體的 ALAS1 RNA）。例如，本揭露所表徵的 iRNA 可靶向 ALAS1 的多態性變體，例如單核苷酸多態性（SNP）。在另一個具體例中，iRNA 靶向野生型和突變型 ALAS1 轉錄本。在又一個具體例中，iRNA 靶向 ALAS1 的特定轉錄本變體

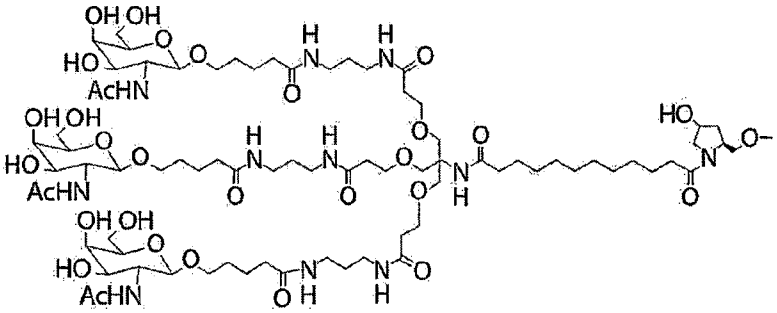
（例如，人ALAS1變體1）。在又一個具體例中，iRNA劑靶向多個轉錄本變體（例如，人ALAS1的變體1及變體2）。

【0168】在一個具體例中，本揭露所表徵的的iRNA靶向ALAS1 RNA轉錄本的非編碼區，例如轉錄本的5'或3'非轉譯區。在一些具體例中，如本文所述的iRNA呈接合物形式，例如碳水化合物接合物，其可作為本文所述的靶向部分及/或配體。在一個具體例中，接合物連接至dsRNA有義股的3'端。在一些具體例中，接合物藉由接接子連接，例如藉由二價或三價分支連接子。

【0169】在一些具體方案中，接合物包含一種或多種 N-乙醯半乳糖胺(GalNAc)衍生物。此接合物在本文中亦稱為GalNAc接合物。在一些具體例中，接合物將RNAi劑靶向特定細胞，例如肝細胞。GalNAc衍生物可藉由連接子接合，例如藉由二價或三價分支連接子接合。在一些具體例中，RNAi劑藉由連接子接合至碳水化合物接合物。

【0170】在一些具體例中，dsRNA包含有義股和反義股，反義股包含與ALAS1 RNA轉錄本互補的區域，其中，有義股包含csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO: 16)的序列和所有修飾，且其中，反義股包含usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO: 17)的序列和所有修飾，其中，c、a、g、u = 2'-OMe核糖核苷；Af、Cf、Gf、Uf = 2'F核糖核苷；s = 硫代磷酸酯，以及其中

L96 =

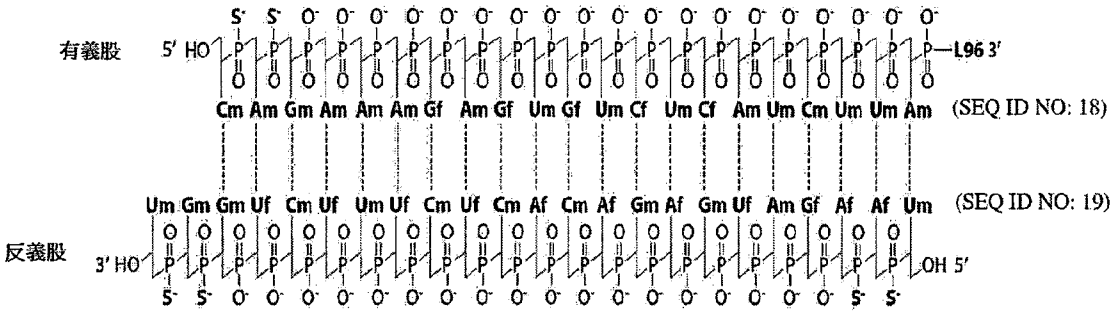


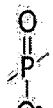
。

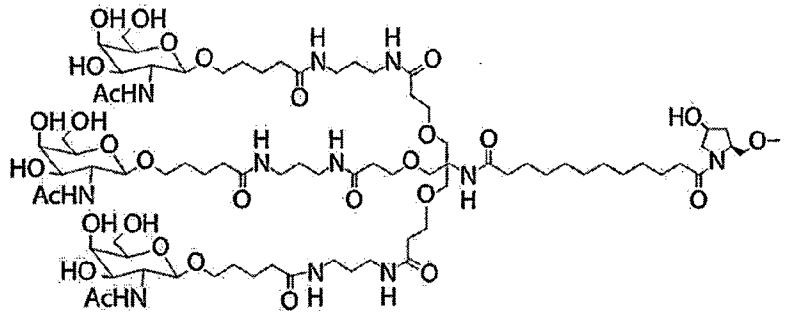
【0171】在一些具體例中，dsRNA 包含長度為 21 至 23 個核苷酸對的雙鏈體。在一些具體例中，至少一條股包含至少 2 個核苷酸的 3'突出。在一些具體例中，每條股的長度不超過 26 個核苷酸。

【0172】在一些具體例中，反義股由 usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu(SEQ ID NO：17)的序列所組成。在一些具體例中，有義股由 csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO：16)的序列所組成。在一些具體例中，有義股由 csasgaaaGfaGfuGfuCfuCfaucuuaL96 (SEQ ID NO：16)序列所組成，反義股由 usAfsAfGfaUfgAfgAfcAfcUfcUfuUfcUfgsgsu (SEQ ID NO：17) 序列所組成。

【0173】在一些具體例中，dsRNA 包含有義股和反義股，反義股包含與 ALAS1 RNA 轉錄本互補的區域，其中，所述 dsRNA 呈接合物形式，且具有以下結構：



，或其藥學上可接受的鹽，其中， Af、Cf、Gf、Uf = 2’ F 核糖核苷； Am、Cm、Gm、Um = 2'-OMe 核糖核苷； = 硫代磷酸酯； = 磷酸二酯，以及其中

L96 = 

【0174】 在一些具體例中，dsRNA 包含長度為 21 個核苷酸對的雙鏈體區。在一些具體例中，反義股包含兩個核苷酸的 3'突出。

【0175】 在國際申請公開號 WO2013/155204 及 WO2015/051318，美國專利號 9,133,461、9,631,193、10,400,239、10,119,143、10,125,364 及 11,028,392，以及美國專利申請公開號 US2013/0281511、US2015/0111841、US2016/0115476、US2016/0244766、US2018/0037886、US2019/0144870、US2019/0218549、US2020/0181614 及 US2021/0087558 中揭露了降低 ALAS1 表現的其他示例性核酸治療劑，上述每個揭露的內容均藉由引用整體併入。

【0176】 於一個態樣，本文提供一種組成物，例如醫藥組成物，其包括本文所述的一種或多種 iRNA 及藥學上可接受的載體或遞送載體。在一個具體例中，該組成物用於抑制生物體（通常為人類個體）中 ALAS1 基因的表現。在一個具體例中，該組成物用於治療紫質症，例如 AHP、AIP。

【0177】 在本文所述的醫藥組成物的具體例中，iRNA(例如，dsRNA)在非緩衝溶液中投藥。在具體例中，非緩衝溶液係鹽水或水，例如注射用水。

【0178】 在一些具體例中，醫藥組成物包含 iRNA 及注射用水。在具體例中，組成物包含約 100 至 300mg/mL，例如 200 mg/mL 的 iRNA。在具體例中，組成物具有 6.0 至 7.5 的 pH，例如約 7.0。在具體例中，組成物用於皮下注射。

在具體例中，醫藥組成物以約 0.3 至 1mL，例如 0.55mL 的體積包裝於容器（例如，玻璃瓶，例如，2mL 玻璃瓶）中。

【0179】 在本文所述的醫藥組成物的具體例中，iRNA（例如，dsRNA）與緩衝溶液一起投藥。在具體例中，緩衝溶液包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白(prolamine)、碳酸鹽或磷酸鹽或其任何組合。在具體例中，緩衝溶液係磷酸鹽緩衝液 (PBS)。

【0180】 在本文所述的醫藥組成物的具體例中，iRNA(例如，dsRNA)靶向肝細胞。

【0181】 在本文所述的醫藥組成物的具體例中，組成物經靜脈內投藥。在本文所述的醫藥組成物的具體例中，組成物經皮下投藥。

【0182】 在一些具體例中，dsRNA 以 0.01mg/kg 至 5mg/kg 或 1mg/kg 至 2.5mg/kg 個體體重的劑量每月投藥。在一些具體例中，dsRNA 以 2.5mg/kg 個體體重的劑量每月投藥。

【0183】 在具體例中，醫藥組成物包含本文所述的 iRNA(例如 dsRNA)，其包含將 iRNA(例如 dsRNA)靶向肝細胞的配體(例如 GalNAc 配體)。

【0184】 在具體例中，醫藥組成物包含本文所述之包含配體（例如，GalNAc 配體）的 iRNA（例如，dsRNA），且該醫藥組成物皮下投藥。在具體例中，配體將 iRNA (例如，dsRNA)靶向肝細胞。

【0185】 在某些具體例中，醫藥組成物，例如本文所述的組成物，包括脂質製劑。在一些具體例中，RNAi 劑在 LNP 製劑中，例如 MC3 製劑中。在一些具體例中，LNP 製劑將 RNAi 劑靶向特定細胞，例如肝細胞。在具體例中，脂質製劑係 LNP11 製劑。在具體例中，組成物經靜脈內投藥。

【0186】在另一個具體例中，醫藥組成物經配製用於根據本文所述的劑量方案投藥，例如每四週不超過一次、每三週不超過一次、每兩週不超過一次或每週不超過一次。在另一個具體例中，醫藥組成物的投藥可維持一個月或更長時間，例如，一個、兩個、三個或六個月，或者一年或更長時間。

【0187】在另一個具體例中，包含本揭露中表徵的 iRNA（例如，靶向 ALAS1 的 dsRNA）的組成物與非 iRNA 治療劑（例如已知治療紫質症（例如，AIP）或紫質症症狀（例如疼痛））一起投藥。在另一個具體例中，包含本揭露中表徵的 iRNA 的組成物(例如靶向 AIP 的 dsRNA)與非 iRNA 治療方案如氯化血紅素或葡萄糖（例如，葡萄糖輸注（例如，IV 葡萄糖））一起投藥。例如，可於以葡萄糖、右旋糖或用於恢復能量平衡的類似治療（例如，全靜脈營養）之前、之後或同時投藥本揭露中表徵的 iRNA。亦可於投藥血紅素產品（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）之前、之後或同時投藥以本揭露表徵的 iRNA，並且亦視需要地與葡萄糖（例如 IV 葡萄糖）等組合。

【0188】通常，用於治療紫質症的葡萄糖係靜脈內 (IV)投藥的。靜脈內投藥葡萄糖於本文中稱為「IV 葡萄糖」。然而，亦包括其中藉由其他方式投藥葡萄糖的替代具體例。

【0189】在一個具體例中，將 ALAS1 iRNA 投藥於患者，然後將非 iRNA 劑或治療方案（例如，葡萄糖及/或血紅素產品）投藥於患者（或反之亦然）。在另一個具體例中，同時投藥 ALAS1 iRNA 及非 iRNA 治療劑或治療方案。

【0190】進一步具體例

【0191】本文揭露治療患有或有風險患有 AHP 的人類個體的方法。個體可能復發 AHP 急性發作。個體可為慢性高排泄者。

【0192】在一些具體例中，個體未被診斷為患有紫質症。在一些具體例中，個體未被診斷患有AHP。例如，個體可能未被健康照護專業人員確定為滿足ALA及/或PBG的臨床測定含量及與AHP相關的突變中的一項或兩項。

【0193】在一些具體例中，個體不符合AHP的診斷標準。例如，個體可能不符合以下一項或兩項：（i）具有臨床測定的ALA及/或PBG含量及（ii）具有與AHP相關的突變。

【0194】在一些具體例中，個體具有升高的ALA及/或PBG含量。例如，生物樣品中ALA含量升高可能超過35 μmol/L，或24小時內超過60 μmol/d。例如，升高的PBG含量可為在24小時內超過8.8 μmol/d。

【0195】在一些具體例中，個體具有與AHP相關的突變。例如，個體可能具有特定的AHP致病基因突變（例如HMBS突變）。

【0196】在一些具體例中，個體不具有與AHP相關的突變。例如，個體可能沒有特定的AHP致病基因突變（例如HMBS突變）。

【0197】在一些具體例中，個體具有腎損傷病史。例如，個體可能先前被診斷患有腎損傷。個體可能已從腎損傷中恢復。個體可能患有腎損傷。

【0198】在一些具體例中，個體已被診斷患有腎損傷。例如，個體可能已被診斷患有慢性腎病或急性腎損傷。

【0199】在一些具體例中，個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。個體可能具有1期、2期、3期、4期或5期eGFR。1期（eGFR為90或更高）表示輕度腎損傷，但腎臟運作良好。2期（eGFR介於60至89之間）表示腎臟損傷比1期增加，但腎臟依舊發揮良好功能。3期（eGFR在30至59之間）表示腎功能下降，個體可能出現症狀。4期（eGFR在15至29之間）係

腎功能不佳，伴有中度至重度腎損傷。5期（eGFR低於15）是與腎功能低於15%相關的腎衰竭徵兆。

【0200】在一些具體例中，個體中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量與腎損傷生物標記的參考含量相比，增加至少2倍，例如至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少11倍、至少12倍、至少13倍、至少14倍、至少15倍、至少16倍、至少17倍、至少18倍、至少19倍或至少20倍。參考含量可為健康對照含量或同一受個體的較早含量。

【0201】可於選自血液、血漿、血清、尿液或糞便的個體樣品中測定生物標記含量，例如腎損傷生物標記含量。

【0202】在一些具體例中，個體正接受第二治療劑的治療。第二治療劑可為AHP的治療劑。例如，第二治療劑包括血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV葡萄糖）、右旋糖或其組合。第二治療劑可為用於腎損傷的治療劑。例如，第二治療劑可為用於慢性腎損傷或急性腎損傷的治療劑。第二治療劑可為AHP症狀的治療劑。第二治療劑可為用於AHP併發症的治療劑

【0203】該方法可復包括當個體具有升高的生物標記含量(如腎損傷生物標記含量)時，停止第二治療劑治療。

【0204】在一些具體例中，個體復患有一種或多種與AHP相關的症狀。例如，個體可能患有腹痛、四肢、背部或胸痛、噁心、嘔吐、意識模糊、焦慮、癲癇發作、便秘、腹瀉、深紅色尿液，或其任何組合。

【0205】在一些具體例中，個體復患有一種或多種與AHP相關的併發症。例如，個體可能患有高血壓、慢性腎病，或兩者都有。

實施例

實施例1：AHP患者中鑑定出的蛋白質與健康對照不同

【0206】進行一項觀察性病例對照研究，以鑑定與AHP相關的蛋白質組變化。該研究比較AHP患者、慢性高排泄者(CHE)和健康對照者的蛋白質組。結果示於圖1A及圖1B的圖中。

【0207】蛋白質組學分析（OLINK®平台，Olink Proteomics Inc., Watertown, MA）用於測量第一族群(n=108)（AHP自然史研究，識別號NCT02240784）中復發性急性發作(>90% AIP)知情同意的AHP患者血漿中的1196種蛋白質、第二族群（n=85）（評估吉伏西崙在AHP個體中的療效和安全性的研究，第3期，識別號NCT03338816），和基線時CHE個體（n=22）（吉伏西崙在AIP中的研究，第1期，識別號NCT02452372）。亦分析與第一族群患者年齡和性別匹配的健康對照單獨族群(n=39)。使用考慮年齡和性別的線性回歸以確定AHP患者或CHE患者與健康對照之間顯著差異的蛋白質。

【0208】分析蛋白質組學測定血漿含量發現一組與健康對照相比指示AHP疾病、與CHE相比指示症狀性疾病，以及指示AHP疾病嚴重程度的生物標記。

【0209】將第1族群和第2族群的患者與健康對照進行比較。總共鑑定出212種血漿蛋白，該蛋白在AHP患者者中與健康對照者不同。212種血漿蛋白繪製在圖1A（族群1）和圖1B（族群2）中。

【0210】 如圖 1A 及圖 1B 中所呈現的數據，在 212 種血漿蛋白中，基質金屬蛋白酶 7 (MMP7)、類澱粉蛋白 1 (APLP1)和腎損傷分子-1 (KIM1)係 AHP 患者和健康對照之間效應值最大的蛋白質。兩個族群的結果一致。兩種腎損傷生物標記，KIM1 及 MMP7，經測定具有較大的效應值（KIM1；3.4 倍；p 值 = 8.0e-13）（MMP7；5 倍；p 值= 1.5e-25)。

【0211】 據此，某些包括如 KIM1、APLP1 及 MMP7 等生物標記可能有助於診斷和管理 AHP 患者的腎臟疾病。

實施例 2：相對於健康對照，AHP 患者和 CHE 腎損傷的生物標記升高

【0212】 在實施例 1 中發現腎損傷的生物標記在 AHP 患者和健康對照之間顯著不同。進一步研究腎損傷的其他生物標記。這些蛋白質中的五種的結果分別示於圖 2A 至圖 2C、圖 3A 至圖 3C、圖 4A 至圖 4C、圖 5A 至圖 5C 及圖 6A 至圖 6C 的圖表中。

【0213】 在族群 1 和族群 2 的 AHP 患者以及 CHE 患者中測量腎損傷生物標記的血漿蛋白含量，並與健康對照進行比較。相對於健康對照樣品，KIM1 及 MMP7 於來自兩個族群的 AHP 患者和 CHE 中均顯著升高（p 值<0.01；分別為圖 2A 和 圖 3A）。

【0214】 KIM1 含量於具有腎衰竭和損傷病史的族群 2 患者中進一步顯著升高（p 值 1e-5；2.4X；圖 2B）。 KIM1 含量與 eGFR (r=-0.47)及血清肌酸酐 (r=0.47) 密切相關（圖 2C）。MMP7 於有腎功能衰竭和損傷病史的患者中顯著升高（p 值 0.00035；圖 3B）並與 eGFR 有一定關聯（r=-0.36）（圖 3C）。

【0215】 基於自實施例 1 經量測的 OLINK® 蛋白和先前血漿含量和腎損傷的表徵，選擇額外的腎損傷生物標記進行探索。腎損傷生物標記嗜中性白血球

明膠酶相關運載蛋白 (NGAL)、胱抑素 3 (CST3)及類殼糖酶-3 蛋白 1 (CHI3L1)在 AHP 患者中顯示出顯著升高（分別為圖 4A、圖 5A 及圖 6A）。診斷為腎病的 AHP 患者的該些生物標記含量顯著高於沒有此類診斷的患者（p 值<0.01)（分別為圖 4B、圖 5B 及圖 6B）。於該些生物標記中的每一個與 eGFR 之間觀察到中度至強相關性（相關係數-0.33 至-0.54）（分別為圖 4C、圖 5C 及圖 6C）。與對照組相比，CHE 患者的 CST3 亦顯著升高（圖 5A）。

【0216】 如圖 2A 至圖 2C、圖 3A 至圖 3C、圖 4A 至圖 4C、圖 5A 至圖 5C 及圖 6A 至圖 6C 中呈現的數據所示，腎損傷生物標記 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1 經發現於 AHP 患者中相對於健康對照升高，KIM1、MMP7 及 CST3 在 CHE 患者中亦發現升高，且 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 及 CHI3L1 在先前診斷為腎損傷的患者中進一步升高，並與 eGFR 中度相關。

【0217】 因此，腎損傷生物標記可能有助於診斷和管理患有復發性急性發作的 AHP 患者以及慢性高排泄者的腎臟疾病。該些生物標記可能有助於診斷和監測 AHP 患者的腎損傷。

示例性序列

KIM1

基因座　NP_036338　364 aa　長度　PRI 26-SEP-2021

定義　A型肝炎病毒細胞受體 1 異構體 a 前體 [智人].

登錄　NP_036338

版本　NP_036338.2

```
  1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslftcqng
 61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfndmkitv
121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm siptttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpaethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiyagv
301 cisvlvllal lgviiakkyf fkkevqqlsv sfsslqikal qnavekevqa edniyiensl
361 yatd (SEQ ID NO：1)
```

基因座　NP_001166864　364 aa　長度　PRI 26-SEP-2021

定義　A型肝炎病毒細胞受體 1 異構體 a 前體 [智人].

登錄　NP_001166864

版本　NP_001166864.1

```
  1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslftcqng
 61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfndmkitv
121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm siptttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpaethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiyagv
301 cisvlvllal lgviiakkyf fkkevqqlsv sfsslqikal qnavekevqa edniyiensl
361 yatd (SEQ ID NO：2)
```

基因座　NP_001295085　401 aa　長度　PRI 26-SEP-2021

定義　A型肝炎病毒細胞受體 1 異構體 b 前體 [智人].

登錄　NP_001295085 XP_011532809

版本　NP_001295085.1

```
  1 mhpqvvilsl ilhladsvag svkvggeagp svtlpchysg avtsmcwnrg scslftcqng
 61 ivwtngthvt yrkdtrykll gdlsrrdvsl tientavsds gvyccrvehr gwfndmkitv
```

121 sleivppkvt ttpivttvpt vttvrtsttv pttttvpmtt vptttvpttm siptttttvlt
181 tmtvstttsv ptttsipttt svpvtttvst fvppmplprq nhepvatsps spqpaethpt
241 tlqgairrep tssplysytt dgndtvtess dglwnnnqtq lflehsllta nttkgiyagv
301 cisvlvllal lgviiakmfh laafklklck mqlkrkskqk tistlrivfm prtktqwcsl
361 rvyahecrrl nrhqhirrll dpktiflfqf hlafqhvsdt g (SEQ ID NO：3)

MMP7

基因座 NP_002414 267 aa 長度 PRI 19-SEP-2021
定義 基質裂解蛋白前原蛋白 [智人].
登錄 NP_002414
版本 NP_002414.1

1 mrltvlcavc llpgslalpl pqeaggmsel qweqaqdylk rfylydsetk nansleaklk
61 emqkffglpi tgmlnsrvie imqkprcgvp dvaeyslfpn spkwtskvvt yrivsytrdl
121 phitvdrlvs kalnmwgkei plhfrkvvwg tadimigfar gahgdsypfd gpgntlahaf
181 apgtglggda hfdederwtd gsslginfly aathelghsl gmghssdpna vmyptygngd
241 pqnfklsqdd ikgiqklygk rsnsrkk (SEQ ID NO：4)

NGAL

基因座 NP_005555 198 aa 長度 PRI 19-SEP-2021
定義 嗜中性白血球明膠酶相關運載蛋白前體 [智人].
登錄 NP_005555
版本 NP_005555.2

1 mplgllwlgl allgalhaqa qdstsdlipa pplskvplqq nfqdnqfqgk wyvvglagna
61 ilredkdpqk myatiyelke dksynvtsvl frkkkcdywi rtfvpgcqpg eftlgniksy
121 pgltsylvrv vstnynqham vffkkvsqnr eyfkitlygr tkeltselke nfirfskslg
181 lpenhivfpv pidqcidg (SEQ ID NO：5)

CST3

基因座 NP_000090 146 aa 長度 PRI 12-SEP-2021
定義 胱抑素-C 前體 [智人].
登錄 NP_000090
版本 NP_000090.1

1 magplrapll llailavala vspaagsspg kpprlvggpm dasveeegvr raldfavgey
61 nkasndmyhs ralqvvrark qivagvnyfl dvelgrttct ktqpnldncp fhdqphlkrk
121 afcsfqiyav pwqgtmtlsk stcqda (SEQ ID NO：6)

基因座 NP_001275543 146 aa 長度 PRI 12-SEP-2021

定義　胱抑素-C 前體 [智人].
登錄　NP_001275543 XP_005260729
版本　NP_001275543.1

```
  1 magplrapll llailavala vspaagsspg kpprlvggpm dasveeegvr raldfavgey
 61 nkasndmyhs ralqvvrark qivagvnyfl dvelgrttct ktqpnldncp fhdqphlkrk
121 afcsfqiyav pwqgtmtlsk stcqda (SEQ ID NO：7)
```

CHI3L1

基因座　NP_001267　383 aa　長度　PRI 19-SEP-2021
定義　類殼糖酶-3 蛋白 1 前體 [智人].
登錄　NP_001267
版本　NP_001267.2

```
  1 mgvkasqtgf vvlvllqccs ayklvcyyts wsqyregdgs cfpdaldrfl cthiiysfan
 61 isndhidtwe wndvtlygml ntlknrnpnl ktllsvggwn fgsqrfskia sntqsrrtfi
121 ksvppflrth gfdgldlawl ypgrrdkqhf ttlikemkae fikeaqpgkk qlllsaalsa
181 gkvtidssyd iakisqhldf isimtydfhg awrgttghhs plfrgqedas pdrfsntdya
241 vgymlrlgap asklvmgipt fgrsftlass etgvgapisg pgipgrftke agtlayyeic
301 dflrgatvhr ilgqqvpyat kgnqwvgydd qesvkskvqy lkdrqlagam vwaldlddfq
361 gsfcgqdlrf pltnaikdal aat (SEQ ID NO：8)
```

APLP1

基因座　NP_005157　650 aa　長度　PRI 02-JUL-2021
定義　類澱粉蛋白樣蛋白 1 異構體 2 前體 [智人].
登錄　NP_005157
版本　NP_005157.1

```
  1 mgpaspaarg lsrrpgqppl plllplllll lraqpaigsl aggspgaaea pgsaqvaglc
 61 grltlhrdlr tgrwepdpqr srrclrdpqr vleycrqmyp elqiarveqa tqaipmerwc
121 ggsrsgscah phhqvvpfrc lpgefvseal lvpegcrflh qermdqcess trrhqeaqea
181 cssqglilhg sgmllpcgsd rfrgveyvcc pppgtpdpsg tavgdpstrs wppgsrvega
241 edeeeeesfp qpvddyfvep pqaeeeeetv pppsshtlav vgkvtptprp tdgvdiyfgm
301 pgeisehegf lrakmdleer rmrqinevmr ewamadnqsk nlpkadrqal nehfqsilqt
361 leeqvsgerq rlvethatrv ialindqrra alegflaalq adppqaervl lalrrylrae
421 qkeqrhtlrh yqhvaavdpe kaqqmrfqvh thlqvieerv nqslglldqn phlaqelrpq
481 iqellhsehl gpseleapap ggssedkggl qppdskddtp mtlpkgsteq daaspekekm
541 npleqyerkv nasvprgfpf hsseiqrdel apagtgvsre avsgllimga gggslivlsm
601 lllrrkkpyg aishgvvevd pmltleeqql relqrhgyen ptyrfleerp (SEQ ID NO：9)
```

基因座　NP_001019978　651 aa　長度　PRI 01-JUL-2021

定義　類澱粉蛋白樣蛋白 1 異構體 1 前體 [智人].
登錄　NP_001019978
版本　NP_001019978.1

```
  1 mgpaspaarg lsrrpgqppl plllplllll lraqpaigsl aggspgaaea pgsaqvaglc
 61 grltlhrdlr tgrwepdpqr srrclrdpqr vleycrqmyp elqiarveqa tqaipmerwc
121 ggsrsgscah phhqvvpfrc lpgefvseal lvpegcrflh qermdqcess trrhqeaqea
181 cssqglilhg sgmllpcgsd rfrgveyvcc pppgtpdpsg tavgdpstrs wppgsrvega
241 edeeeeesfp qpvddyfvep pqaeeeeetv pppsshtlav vgkvtptprp tdgvdiyfgm
301 pgeisehegf lrakmdleer rmrqinevmr ewamadnqsk nlpkadrqal nehfqsilqt
361 leeqvsgerq rlvethatrv ialindqrra alegflaalq adppqaervl lalrrylrae
421 qkeqrhtlrh yqhvaavdpe kaqqmrfqvh thlqvieerv nqslglldqn phlaqelrpq
481 iqellhsehl gpseleapap ggssedkggl qppdskdadt pmtlpkgste qdaaspekek
541 mnpleqyerk vnasvprgfp fhsseiqrde lapagtgvsr eavsgllimg agggslivls
601 mlllrrkkpy gaishgvvev dpmltleeqq lrelqrhgye nptyrfleer p (SEQ ID NO:
10)
```

ALAS1

基因座　NM_000688　2407 bp　mRNA　長度　PRI 19-NOV-2011

定義　智人胺基乙醯丙酸, δ-, 合成酶 1 (ALAS1),
轉錄本變體 1, mRNA.

登錄　NM_000688

版本　NM_000688.4

```
  1 ctgtatatta aggcgccggc gatcgcggcc tgaggctgct cccggacaag ggcaacgagc
 61 gtttcgtttg gacttctcga cttgagtgcc cgcctccttc gccgccgcct ctgcagtcct
121 cagcgcagtt atgcccagtt cttcccgctg tggggacacg accacggagg aatccttgct
181 tcagggactc gggaccctgc tggacccctt cctcgggttt aggggatgtg gggaccagga
241 gaaagtcagg atccctaaga gtcttccctg cctggatgga tgagtggctt cttctccacc
301 tagattcttt ccacaggagc cagcatactt cctgaacatg gagagtgttg ttcgccgctg
361 cccattctta tcccgagtcc cccaggcctt tctgcagaaa gcaggcaaat ctctgttgtt
421 ctatgcccaa aactgcccca agatgatgga agttggggcc aagccagccc ctcgggcatt
481 gtccactgca gcagtacact accaacagat caaagaaacc cctccggcca gtgagaaaga
541 caaaactgct aaggccaagg tccaacagac tcctgatgga tcccagcaga gtccagatgg
601 cacacagctt ccgtctggac acccccttgcc tgccacaagc cagggcactg caagcaaatg
661 ccctttcctg gcagcacaga tgaatcagag aggcagcagt gtcttctgca aagccagtct
721 tgagcttcag gaggatgtgc aggaaatgaa tgccgtgagg aaagaggttg ctgaaacctc
781 agcaggcccc agtgtggtta gtgtgaaaac cgatggaggg gatcccagtg gactgctgaa
```

```
 841 gaacttccag gacatcatgc aaaagcaaag accagaaaga gtgtctcatc ttcttcaaga
 901 taacttgcca aaatctgttt ccacttttca gtatgatcgt ttctttgaga aaaaaattga
 961 tgagaaaaag aatgaccaca cctatcgagt ttttaaaact gtgaaccggc gagcacacat
1021 cttccccatg gcagatgact attcagactc cctcatcacc aaaaagcaag tgtcagtctg
1081 gtgcagtaat gactacctag gaatgagtcg ccacccacgg gtgtgtgggg cagttatgga
1141 cactttgaaa caacatggtg ctggggcagg tggtactaga aatatttctg gaactagtaa
1201 attccatgtg gacttagagc gggagctggc agacctccat gggaaagatg ccgcactctt
1261 gttttcctcg tgctttgtgg ccaatgactc aaccctcttc accctggcta agatgatgcc
1321 aggctgtgag atttactctg attctgggaa ccatgcctcc atgatccaag ggattcgaaa
1381 cagccgagtg ccaaagtaca tcttccgcca caatgatgtc agccacctca gagaactgct
1441 gcaaagatct gacccctcag tccccaagat tgtggcattt gaaactgtcc attcaatgga
1501 tggggcggtg tgcccactgg aagagctgtg tgatgtggcc catgagtttg gagcaatcac
1561 cttcgtggat gaggtccacg cagtggggct ttatggggct cgaggcggag ggattgggga
1621 tcgggatgga gtcatgccaa aaatggacat catttctgga acacttggca aagcctttgg
1681 ttgtgttgga gggtacatcg ccagcacgag ttctctgatt gacaccgtac ggtcctatgc
1741 tgctggcttc atcttcacca cctctctgcc acccatgctg ctggctggag ccctggagtc
1801 tgtgcggatc ctgaagagcg ctgagggacg ggtgcttcgc cgccagcacc agcgcaacgt
1861 caaactcatg agacagatgc taatggatgc cggcctccct gttgtccact gccccagcca
1921 catcatccct gtgcgggttg cagatgctgc taaaaacaca gaagtctgtg atgaactaat
1981 gagcagacat aacatctacg tgcaagcaat caattaccct acggtgcccc ggggagaaga
2041 gctcctacgg attgccccca cccctcacca cacaccccag atgatgaact acttccttga
2101 gaatctgcta gtcacatgga agcaagtggg gctggaactg aagcctcatt cctcagctga
2161 gtgcaacttc tgcaggaggc cactgcattt tgaagtgatg agtgaaagag agaagtccta
2221 tttctcaggc ttgagcaagt tggtatctgc tcaggcctga gcatgacctc aattatttca
2281 cttaacccca ggccattatc atatccagat ggtcttcaga gttgtcttta tatgtgaatt
2341 aagttatatt aaattttaat ctatagtaaa aacatagtcc tggaaataaa ttcttgctta
2401 aatggtg (SEQ ID NO：11)
```

基因座　NM_199166　2258 bp　mRNA　長度　PRI 19-NOV-2011

定義　智人胺基乙醯丙酸, δ-, 合成酶 1 (ALAS1),
轉錄本變體 2, mRNA.

登錄　NM_199166

版本　NM_199166.1

```
   1 caaggcgcat gcgcagcggt cactcccgct gtatattaag gcgccggcga tcgcggcctg
  61 aggctgctcc cggacaaggg caacgagcgt ttcgtttgga cttctcgact tgagtgcccg
 121 cctccttcgc cgccgcctct gcagtcctca gcgcagtctt tccacaggag ccagcatact
 181 tcctgaacat ggagagtgtt gttcgccgct gcccattctt atcccgagtc ccccaggcct
 241 ttctgcagaa agcaggcaaa tctctgttgt tctatgccca aaactgcccc aagatgatgg
```

```
 301 aagttggggc caagccagcc cctcgggcat tgtccactgc agcagtacac taccaacaga
 361 tcaaagaaac ccctccggcc agtgagaaag acaaaactgc taaggccaag gtccaacaga
 421 ctcctgatgg atcccagcag agtccagatg gcacacagct tccgtctgga cacccttgc
 481 ctgccacaag ccagggcact gcaagcaaat gccctttcct ggcagcacag atgaatcaga
 541 gaggcagcag tgtcttctgc aaagccagtc ttgagcttca ggaggatgtg caggaaatga
 601 atgccgtgag gaaagaggtt gctgaaacct cagcaggccc cagtgtggtt agtgtgaaaa
 661 ccgatggagg ggatcccagt ggactgctga agaacttcca ggacatcatg caaaagcaaa
 721 gaccagaaag agtgtctcat cttcttcaag ataacttgcc aaaatctgtt tccacttttc
 781 agtatgatcg tttctttgag aaaaaaattg atgagaaaaa gaatgaccac acctatcgag
 841 tttttaaaac tgtgaaccgg cgagcacaca tcttccccat ggcagatgac tattcagact
 901 ccctcatcac caaaaagcaa gtgtcagtct ggtgcagtaa tgactaccta ggaatgagtc
 961 gccacccacg ggtgtgtggg gcagttatgg acactttgaa acaacatggt gctggggcag
1021 gtggtactag aaatatttct ggaactagta aattccatgt ggacttagag cgggagctgg
1081 cagacctcca tgggaaagat gccgcactct tgttttcctc gtgctttgtg gccaatgact
1141 caaccctctt caccctggct aagatgatgc caggctgtga gatttactct gattctggga
1201 accatgcctc catgatccaa gggattcgaa acagccgagt gccaaagtac atcttccgcc
1261 acaatgatgt cagccacctc agagaactgc tgcaaagatc tgacccctca gtccccaaga
1321 ttgtggcatt tgaaactgtc cattcaatgg atggggcggt gtgcccactg gaagagctgt
1381 gtgatgtggc ccatgagttt ggagcaatca ccttcgtgga tgaggtccac gcagtggggc
1441 tttatggggc tcgaggcgga gggattgggg atcgggatgg agtcatgcca aaaatggaca
1501 tcatttctgg aacacttggc aaagcctttg gttgtgttgg agggtacatc gccagcacga
1561 gttctctgat tgacaccgta cggtcctatg ctgctggctt catcttcacc acctctctgc
1621 cacccatgct gctggctgga gccctggagt ctgtgcggat cctgaagagc gctgagggac
1681 gggtgcttcg ccgccagcac cagcgcaacg tcaaactcat gagacagatg ctaatggatg
1741 ccggcctccc tgttgtccac tgccccagcc acatcatccc tgtgcgggtt gcagatgctg
1801 ctaaaaacac agaagtctgt gatgaactaa tgagcagaca taacatctac gtgcaagcaa
1861 tcaattaccc tacggtgccc cggggagaag agctcctacg gattgccccc acccctcacc
1921 acacacccca gatgatgaac tacttccttg agaatctgct agtcacatgg aagcaagtgg
1981 ggctggaact gaagcctcat tcctcagctg agtgcaactt ctgcaggagg ccactgcatt
2041 ttgaagtgat gagtgaaaga gagaagtcct atttctcagg cttgagcaag ttggtatctg
2101 ctcaggcctg agcatgacct caattatttc acttaacccc aggccattat catatccaga
2161 tggtcttcag agttgtcttt atatgtgaat taagttatat taaatttaa tctatagtaa
2221 aaacatagtc ctggaaataa attcttgctt aaatggtg (SEQ ID NO：12)
```

【符號說明】無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111137690-SEQ
List.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.1.1"
productionDate="2023-01-30">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>111137690</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-10-04</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>121301-18863</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/252,919</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-10-06</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商艾拉倫製藥股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">蒂考, 西米娜</InventorName>
 <InventorNameLatin>TICAU, SIMINA</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">作為急性肝紫質症(AHP)之生物標記的腎損傷生物標
記</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>19</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>364</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..364</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHPQVVILSLILHLADSVAGSVKVGGEAGPSVTLPCHYSGAVTSMCWNRGSCSLFTCQNGIV
WTNGTHVTYRKDTRYKLLGDLSRRDVSLTIENTAVSDSGVYCCRVEHRGWFNDMKITVSLEIVPPKVTTTPIVTTVPTVT
TVRTSTTVPTTTTVPMTTVPTTTVPTTMSIPTTTTVLTTMTVSTTTSVPTTTSIPTTTSVPVTTTVSTFVPPMPLPRQNH
EPVATSPSSPQPAETHPTTLQGAIRREPTSSPLYSYTTDGNDTVTESSDGLWNNNQTQLFLEHSLLTANTTKGIYAGVCI
SVLVLLALLGVIIAKKYFFKKEVQQLSVSFSSLQIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATD</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>364</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..364</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHPQVVILSLILHLADSVAGSVKVGGEAGPSVTLPCHYSGAVTSMCWNRGSCSLFTCQNGIV
WTNGTHVTYRKDTRYKLLGDLSRRDVSLTIENTAVSDSGVYCCRVEHRGWFNDMKITVSLEIVPPKVTTTPIVTTVPTVT
```

TVRTSTTVPTTTTVPMTTVPTTTVPTTMSIPTTTTVLTTMTVSTTTSVPTTTSIPTTTSVPVTTTVSTFVPPMPLPRQNH
EPVATSPSSPQPAETHPTTLQGAIRREPTSSPLYSYTTDGNDTVTESSDGLWNNNQTQLFLEHSLLTANTTKGIYAGVCI
SVLVLLALLGVIIAKKYFFKKEVQQLSVSFSSLQIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATD</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>401</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..401</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHPQVVILSLILHLADSVAGSVKVGGEAGPSVTLPCHYSGAVTSMCWNRGSCSLFTCQNGIV
WTNGTHVTYRKDTRYKLLGDLSRRDVSLTIENTAVSDSGVYCCRVEHRGWFNDMKITVSLEIVPPKVTTTPIVTTVPTVT
TVRTSTTVPTTTTVPMTTVPTTTVPTTMSIPTTTTVLTTMTVSTTTSVPTTTSIPTTTSVPVTTTVSTFVPPMPLPRQNH
EPVATSPSSPQPAETHPTTLQGAIRREPTSSPLYSYTTDGNDTVTESSDGLWNNNQTQLFLEHSLLTANTTKGIYAGVCI
SVLVLLALLGVIIAKMFHLAAFKLKLCKMQLKRKSKQKTISTLRIVFMPRTKTQWCSLRVYAHECRRLNRHQHIRRLLDP
KTIFLFQFHLAFQHVSDTG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>267</INSDSeq_length>

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..267</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRLTVLCAVCLLPGSLALPLPQEAGGMSELQWEQAQDYLKRFYLYDSETKNANSLEAKLKEM
QKFFGLPITGMLNSRVIEIMQKPRCGVPDVAEYSLFPNSPKWTSKVVTYRIVSYTRDLPHITVDRLVSKALNMWGKEIPL
HFRKVVWGTADIMIGFARGAHGDSYPFDGPGNTLAHAFAPGTGLGGDAHFDEDERWTDGSSLGINFLYAATHELGHSLGM
GHSSDPNAVMYPTYGNGDPQNFKLSQDDIKGIQKLYGKRSNSRKK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>198</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..198</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPLGLLWLGLALLGALHAQAQDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFQGKWYVVGLAGNAIL
REDKDPQKMYATIYELKEDKSYNVTSVLFRKKKCDYWIRTFVPGCQPGEFTLGNIKSYPGLTSYLVRVVSTNYNQHAMVF
FKKVSQNREYFKITLYGRTKELTSELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>146</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..146</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAGPLRAPLLLLAILAVALALVSPAAGSSPGKPPRLVGGPMDASVEEEGVRRALDFAVGEYNK
ASNDMYHSRALQVVRARKQIVAGVNYFLDVELGRTTCTKTQPNLDNCPFHDQPHLKRKAFCSFQIYAVPWQGTMTLSKST
CQDA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>146</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..146</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAGPLRAPLLLLAILAVALAVSPAAGSSPGKPPRLVGGPMDASVEEEGVRRALDFAVGEYNK
ASNDMYHSRALQVVRARKQIVAGVNYFLDVELGRTTCTKTQPNLDNCPFHDQPHLKRKAFCSFQIYAVPWQGTMTLSKST
CQDA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>383</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..383</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGVKASQTGFVVLVLLQCCSAYKLVCYYTSWSQYREGDGSCFPDALDRFLCTHIIYSFANIS
NDHIDTWEWNDVTLYGMLNTLKNRNPNLKTLLSVGGWNFGSQRFSKIASNTQSRRTFIKSVPPFLRTHGFDGLDLAWLYP
GRRDKQHFTTLIKEMKAEFIKEAQPGKKQLLLSAALSAGKVTIDSSYDIAKISQHLDFISIMTYDFHGAWRGTTGHHSPL
FRGQEDASPDRFSNTDYAVGYMLRLGAPASKLVMGIPTFGRSFTLASSETGVGAPISGPGIPGRFTKEAGTLAYYEICDF
LRGATVHRILGQQVPYATKGNQWVGYDDQESVKSKVQYLKDRQLAGAMVWALDLDDFQGSFCGQDLRFPLTNAIKDALAA
T</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>650</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..650</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGPASPAARGLSRRPGQPPLPLLLPLLLLLLRAQPAIGSLAGGSPGAAEAPGSAQVAGLCGR
LTLHRDLRTGRWEPDPQRSRRCLRDPQRVLEYCRQMYPELQIARVEQATQAIPMERWCGGSRSGSCAHPHHQVVPFRCLP
GEFVSEALLVPEGCRFLHQERMDQCESSTRRHQEAQEACSSQGLILHGSGMLLPCGSDRFRGVEYVCCPPPGTPDPSGTA
VGDPSTRSWPPGSRVEGAEDEEEEESFPQPVDDYFVEPPQAEEEEETVPPPSSHTLAVVGKVTPTPRPTDGVDIYFGMPG
EISEHEGFLRAKMDLEERRMRQINEVMREWAMADNQSKNLPKADRQALNEHFQSILQTLEEQVSGERQRLVETHATRVIA
LINDQRRAALEGFLAALQADPPQAERVLLALRRYLRAEQKEQRHTLRHYQHVAAVDPEKAQQMRFQVHTHLQVIEERVNQ
SLGLLDQNPHLAQELRPQIQELLHSEHLGPSELEAPAPGGSSEDKGGLQPPDSKDDTPMTLPKGSTEQDAASPEKEKMNP
LEQYERKVNASVPRGFPFHSSEIQRDELAPAGTGVSREAVSGLLIMGAGGGSLIVLSMLLLRRKKPYGAISHGVVEVDPM
LTLEEQQLRELQRHGYENPTYRFLEERP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>651</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..651</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGPASPAARGLSRRPGQPPLPLLLPLLLLLLRAQPAIGSLAGGSPGAAEAPGSAQVAGLCGR
LTLHRDLRTGRWEPDPQRSRRCLRDPQRVLEYCRQMYPELQIARVEQATQAIPMERWCGGSRSGSCAHPHHQVVPFRCLP
GEFVSEALLVPEGCRFLHQERMDQCESSTRRHQEAQEACSSQGLILHGSGMLLPCGSDRFRGVEYVCCPPPGTPDPSGTA
VGDPSTRSWPPGSRVEGAEDEEEEESFPQPVDDYFVEPPQAEEEEETVPPPSSHTLAVVGKVTPTPRPTDGVDIYFGMPG
EISEHEGFLRAKMDLEERRMRQINEVMREWAMADNQSKNLPKADRQALNEHFQSILQTLEEQVSGERQRLVETHATRVIA
```

LINDQRRAALEGFLAALQADPPQAERVLLALRRYLRAEQKEQRHTLRHYQHVAAVDPEKAQQMRFQVHTHLQVIEERVNQ
SLGLLDQNPHLAQELRPQIQELLHSEHLGPSELEAPAPGGSSEDKGGLQPPDSKDADTPMTLPKGSTEQDAASPEKEKMN
PLEQYERKVNASVPRGFPFHSSEIQRDELAPAGTGVSREAVSGLLIMGAGGGSLIVLSMLLLRRKKPYGAISHGVVEVDP
MLTLEEQQLRELQRHGYENPTYRFLEERP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2407</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2407</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgtatattaaggcgccggcgatcgcggcctgaggctgctcccggacaagggcaacgagcgt
ttcgtttggacttctcgacttgagtgcccgcctccttcgccgccgcctctgcagtcctcagcgcagttatgcccagttct
tcccgctgtggggacacgaccacggaggaatccttgcttcagggactcgggaccctgctggacccttcctcgggtttag
gggatgtggggaccaggagaaagtcaggatccctaagagtcttccctgcctggatggatgagtggcttcttctccaccta
gattctttccacaggagccagcatacttcctgaacatggagagtgttgttcgccgctgcccattcttatcccgagtcccc
caggcctttctgcagaaagcaggcaaatctctgttgttctatgcccaaaactgccccaagatgatggaagttggggccaa
gccagcccctcgggcattgtccactgcagcagtacactaccaacagatcaaagaaacccctccggccagtgagaaagaca
aaactgctaaggccaaggtccaacagactcctgatggatcccagcagagtccagatggcacacagcttccgtctggacac
cccttgcctgccacaagccagggcactgcaagcaaatgccctttcctggcagcacagatgaatcagagaggcagcagtgt
cttctgcaaagccagtcttgagcttcaggaggatgtgcaggaaatgaatgccgtgaggaaagaggttgctgaaacctcag
caggccccagtgtggttagtgtgaaaaccgatggaggggatcccagtggactgctgaagaacttccaggacatcatgcaa
aagcaaagaccagaaagagtgtctcatcttcttcaagataacttgccaaaatctgtttccacttttcagtatgatcgttt

ctttgagaaaaaaattgatgagaaaaagaatgaccacacctatcgagttttaaaactgtgaaccggcgagcacacatct
tccccatggcagatgactattcagactccctcatcaccaaaaagcaagtgtcagtctggtgcagtaatgactacctagga
atgagtcgccacccacgggtgtgtggggcagttatggacactttgaaacaacatggtgctggggcaggtggtactagaaa
tatttctggaactagtaaattccatgtggacttagagcgggagctggcagacctccatgggaaagatgccgcactcttgt
tttcctcgtgctttgtggccaatgactcaacctcttcaccctggctaagatgatgccaggctgtgagatttactctgat
tctgggaaccatgcctccatgatccaagggattcgaaacagccgagtgccaaagtacatcttccgccacaatgatgtcag
ccacctcagagaactgctgcaaagatctgacccctcagtccccaagattgtggcatttgaaactgtccattcaatggatg
gggcggtgtgcccactggaagagctgtgtgatgtggcccatgagtttggagcaatcaccttcgtggatgaggtccacgca
gtggggctttatggggctcgaggcggagggattggggatcgggatggagtcatgccaaaaatggacatcatttctggaac
acttggcaaagcctttggttgtgttggagggtacatcgccagcacgagttctctgattgacaccgtacggtcctatgctg
ctggcttcatcttcaccacctctctgccacccatgctgctggctggagccctggagtctgtgcggatcctgaagagcgct
gagggacgggtgcttcgccgccagcaccagcgcaacgtcaaactcatgagacagatgctaatggatgccggcctccctgt
tgtccactgccccagccacatcatccctgtgcgggttgcagatgctgctaaaaacacagaagtctgtgatgaactaatga
gcagacataacatctacgtgcaagcaatcaattaccctacggtgccccggggagaagagctcctacggattgcccccacc
cctcaccacacaccccagatgatgaactacttccttgagaatctgctagtcacatggaagcaagtggggctggaactgaa
gcctcattcctcagctgagtgcaacttctgcaggaggccactgcattttgaagtgatgagtgaaagagagaagtcctatt
tctcaggcttgagcaagttggtatctgctcaggcctgagcatgacctcaattatttcacttaaccccaggccattatcat
atccagatggtcttcagagttgtctttatatgtgaattaagttatattaaattttaatctatagtaaaaacatagtcctg
gaaataaattcttgcttaaatggtg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2258</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2258</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggcgcatgcgcagcggtcactcccgctgtatattaaggcgccggcgatcgcggcctgag
gctgctcccggacaagggcaacgagcgtttcgtttggacttctcgacttgagtgcccgcctccttcgccgccgcctctgc
agtcctcagcgcagtctttccacaggagccagcatacttcctgaacatggagagtgttgttcgccgctgcccattcttat
cccgagtcccccaggcctttctgcagaaagcaggcaaatctctgttgttctatgcccaaaactgccccaagatgatggaa
gttggggccaagccagcccctcgggcattgtccactgcagcagtacactaccaacagatcaaagaaacccctccggccag
tgagaaagacaaaactgctaaggccaaggtccaacagactcctgatggatcccagcagagtccagatggcacacagcttc
cgtctggacacccccttgcctgccacaagccagggcactgcaagcaaatgcccctttcctggcagcacagatgaatcagaga
ggcagcagtgtcttctgcaaagccagtcttgagcttcaggaggatgtgcaggaaatgaatgccgtgaggaaagaggttgc
tgaaacctcagcaggccccagtgtggttagtgtgaaaaccgatggaggggatcccagtggactgctgaagaacttccagg
acatcatgcaaaagcaaagaccagaaagagtgtctcatcttcttcaagataacttgccaaaatctgtttccacttttcag
tatgatcgtttctttgagaaaaaaattgatgagaaaaagaatgaccacacctatcgagtttttaaaactgtgaaccggcg
agcacacatcttccccatggcagatgactattcagactccctcatcaccaaaaagcaagtgtcagtctggtgcagtaatg
actacctaggaatgagtcgccacccacgggtgtgtggggcagttatggacactttgaaacaacatggtgctggggcaggt
ggtactagaaatatttctggaactagtaaattccatgtggacttagagcgggagctggcagacctccatgggaaagatgc
cgcactcttgttttcctcgtgctttgtggccaatgactcaaccctcttcaccctggctaagatgatgccaggctgtgaga
tttactctgattctgggaaccatgcctccatgatccaagggattcgaaacagccgagtgccaaagtacatcttccgccac
aatgatgtcagccacctcagagaactgctgcaaagatctgacccctcagtccccaagattgtggcatttgaaactgtcca
ttcaatggatggggcggtgtgcccactggaagagctgtgtgatgtggcccatgagtttggagcaatcaccttcgtggatg
aggtccacgcagtggggctttatggggctcgaggcggagggattggggatcgggatggagtcatgccaaaaatggacatc
atttctggaacacttggcaaagcctttggttgtgttggagggtacatcgccagcacgagttctctgattgacaccgtacg
gtcctatgctgctggcttcatcttcaccacctctctgccacccatgctgctggctggagccctggagtctgtgcggatcc
tgaagagcgctgagggacgggtgcttcgccgccagcaccagcgcaacgtcaaactcatgagacagatgctaatggatgcc
ggcctccctgttgtccactgccccagccacatcatccctgtgcgggttgcagatgctgctaaaaacacagaagtctgtga
tgaactaatgagcagacataacatctacgtgcaagcaatcaattaccctacggtgccccggggagaagagctcctacgga
ttgccccacccctcaccacacaccccagatgatgaactacttccttgagaatctgctagtcacatggaagcaagtgggg
ctggaactgaagcctcattcctcagctgagtgcaacttctgcaggaggccactgcattttgaagtgatgagtgaaagaga
gaagtcctatttctcaggcttgagcaagttggtatctgctcaggcctgagcatgacctcaattatttcacttaaccccag
gccattatcatatccagatggtcttcagagttgtctttatatgtgaattaagttatattaaattttaatctatagtaaaa
acatagtcctggaaataaattcttgcttaaatggtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagatgagacactctttctggt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Thymine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>胸腺嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>taagatgagacactctttctggt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagaaagagtgtctcatctta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q19">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q30">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基尿苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-O-methylcytidine-3&amp;apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基胞苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q36">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-O-methyluridine-3&amp;apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基尿苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-phosphate N-
[tris(GalNAc-alkyl)-amidodecanoyl)]-4-hydroxyprolinol</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸 N-[三(GalNAc-
烷基)-胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>cagaaagagtgtctcatctta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-氟尿苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q46">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-O-methylguanosine-3&amp;apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基鳥苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q47">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-fluoroadenosine-3&amp;apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-氟腺苷-3&amp;apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q50">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q51">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q56">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q57">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q59">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine-3&apos;-phosphate
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷-3&apos;-磷酸硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine-3&apos;-
phosphate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷-3&apos;-磷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>taagatgagacactctttctggt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Hydroxyl 2&apos;-O-methylcytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>羥基 2&apos;-O-甲基胞苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q65">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q66">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q67">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q68">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q69">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q70">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q71">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q72">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q73">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q74">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-氟鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q75">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q76">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟胞苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q77">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q78">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟胞苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q79">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q82">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q83">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-
methyluridine</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q84">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine-N-[tris(GalNAc-alkyl)-
amidodecanoyl)]-4-hydroxyprolinol</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷-N-[三(GalNAc-烷基)-胺基癸醯
基)]-4-羥基脯胺醇</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cagaaagagtgtctcatctta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q85">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Hydroxyl 2&amp;apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>羥基 2&amp;apos;-O-甲基尿苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-fluoroadenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-氟腺苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q88">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q89">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q90">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q91">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q92">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q93">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q94">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q95">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q96">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q97">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q98">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q99">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q100">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q101">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q102">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基尿苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q103">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q104">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基胞苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q105">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-氟尿苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基鳥苷硫代磷酸酯
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
hydroxyl</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基尿苷羟基
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taagatgagacactctttctggt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療患有急性肝紫質症(AHP)的人類個體的方法，包括：

因應於測定個體中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量相對於參考含量升高，向該個體投藥降低 5'-胺基乙醯丙酸合成酶 1 (ALAS1)表現的治療劑，

從而治療該個體。

【請求項2】 一種治療患有或有風險患有 AHP 的人類個體的方法，包括：

自該個體獲得或已獲得生物樣本，

進行或已進行測定以確定該生物樣本中生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量，

以及，如果該個體具有相對於參考值升高的生物標記含量，則向該個體投藥降低 ALAS1 表現的治療劑，

從而治療該個體。

【請求項3】 一種治療患有或有風險患有 AHP 的人類個體的方法，包括：

提供降低 ALAS1 表現的治療劑，

檢測該個體生物標記（例如，腎損傷生物標記）相對於參考含量升高的含量，

以及

如果該生物標記的含量高於該參考含量，則向該個體投藥治療劑，

從而治療該個體。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之方法，其中，該生物標記係選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4、5 種或全部）。

【請求項5】 如請求項 1 至 3 中任一項所述之方法，其中，該生物標記係腎損傷生物標記。

【請求項6】 如請求項 5 所述之方法，其中，該腎損傷生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4 種或全部）。

【請求項7】 如請求項 1 至 4 中任一項所述之方法，其中，該降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。

【請求項8】 如請求項 7 所述之方法，其中，該核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。

【請求項9】 如請求項 7 或 8 所述之方法，其中，該核酸治療劑係吉伏西崙。

【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述之方法，其中，該個體係慢性高排泄者。

【請求項11】 如請求項 1 至 9 中任一項所述之方法，其中，該個體具有復發的急性發作。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述之方法，其中，該個體未被診斷患有 AHP。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述之方法，其中，該個體未被診斷為患有紫質症。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述之方法，其中，該個體不符合 AHP 的診斷標準。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述之方法，其中，該個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。

【請求項16】 如請求項 1 至 15 中任一項所述之方法，其中，該個體具有與 AHP 相關的突變。

【請求項17】 如請求項 1 至 15 中任一項所述之方法，其中，該個體不具有與 AHP 相關的突變。

【請求項18】 如請求項 1 至 17 中任一項所述之方法，其中，該個體具有腎損傷病史。

【請求項19】 如請求項 1 至 18 中任一項所述之方法，其中，該個體已被診斷患有腎損傷。

【請求項20】 如請求項 1 至 19 中任一項所述之方法，其中，該個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。

【請求項21】 如請求項 1 至 20 中任一項所述之方法，其中，該參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述之方法，其中，相較於該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍。

【請求項23】 如請求項 1 至 22 中任一項所述之方法，其中，該個體正接受第二治療劑的治療。

【請求項24】 如請求項 23 所述之方法，其中，該第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖或其組合。

【請求項25】 如請求項 23 或 24 所述之方法，復包括當該個體具有升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量時，停止使用該第二治療劑治療。

【請求項26】 如請求項 1 至 25 中任一項所述之方法，其中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【請求項27】 如請求項 1 至 26 中任一項所述之方法，其中，該個體復患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【請求項28】 一種降低 ALAS1 表現的治療劑，以用於治療患有 AHP 的人類個體，其中，與參考含量相比，該個體具有升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量。

【請求項29】 一種降低 ALAS1 表現的治療劑，以用於患有 AHP 的人類個體的治療方法，其中，該方法包括與腎損傷生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量相比，測定該個體是否具有升高含量的生物標記（例如，腎損傷生物標記）的步驟。

【請求項30】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該生物標記係選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4、5 種或全部）。

【請求項31】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該生物標記係腎損傷生物標記。

【請求項32】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該腎損傷生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4 種或全部）。

【請求項33】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。

【請求項34】 如請求項 33 所述之治療劑，其中，該核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。

【請求項35】 如請求項 34 所述之治療劑，其中，該核酸治療劑係吉伏西崙。

【請求項36】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體係慢性高排泄者。

【請求項37】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體具有復發的急性發作。

【請求項38】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體未被診斷患有 AHP。

【請求項39】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體未被診斷為患有紫質症。

【請求項40】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體不符合 AHP 的診斷標準。

【請求項41】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。

【請求項42】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體具有與 AHP 相關的突變。

【請求項43】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體不具有與 AHP 相關的突變。

【請求項44】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體具有腎損傷病史。

【請求項45】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體已被診斷患有腎損傷。

【請求項46】 如請求項 28 或 29 所述之治療劑，其中，該個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。

【請求項47】 如請求項 28 至 46 中任一項所述之治療劑，其中，該參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。

【請求項48】 如請求項 28 至 47 中任一項所述之治療劑，其中，相較於該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍

【請求項49】 如請求項 28 至 48 中任一項所述之治療劑，其中，該個體正接受第二治療劑的治療。

【請求項50】 如請求項 49 所述之治療劑，其中，該第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖(dextrose)或其組合。

【請求項51】 如請求項 50 所述之治療劑，其中，該治療方法復包括當該個體具有升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量時，停止使用該第二治療劑治療。

【請求項52】 如請求項 28 至 51 中任一項所述之治療劑，其中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【請求項53】 如請求項 28 至 52 中任一項所述之治療劑，其中，該個體復患有一種或多種與 AHP 相關的症狀。

【請求項54】 一種在個體中診斷 AHP 的體外方法，該方法包括：

(a)測定來自該個體樣品中之生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量；

(b)將步驟(a)中測定的該生物標記含量與該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量進行比較；以及

(c)評估該個體是否患有 AHP，其中，與該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量相比，在步驟（a)中測定的該生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量增加表示該個體患有 AHP。

【請求項55】 如請求項 54 所述之方法，其中，該生物標記係選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4、5 種或全部）。

【請求項56】 如請求項 54 所述之方法，其中，該生物標記係腎損傷生物標記。

【請求項57】 如請求項 56 所述之方法，其中，該腎損傷生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4 種或全部）。

【請求項58】 如請求項 54 所述之方法，其中，該個體經診斷患有 AHP。

【請求項59】 如請求項 54 所述之方法，其中，該個體具有升高的 ALA 及/或 PBG 含量。

【請求項60】 如請求項 54 至 59 中任一項所述之方法，其中，該個體具有與 AHP 相關的突變。

【請求項61】 如請求項 54 至 59 中任一項所述之方法，其中，該個體不具有與 AHP 相關的突變。

【請求項62】 如請求項 54 至 61 中任一項所述之方法，其中，該個體已被診斷患有腎損傷。

【請求項63】 如請求項 54 至 62 中任一項所述之方法，其中，該個體具有降低的經估計的腎絲球過濾速率（eGFR）。

【請求項64】 如請求項 54 至 63 中任一項所述之方法，其中，該參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。

【請求項65】 如請求項 54 至 64 中任一項所述之方法，其中，相較於該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量，該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量增加至少 2 倍。

【請求項66】 如請求項 54 至 65 中任一項所述之方法，其中，該個體已接受降低 ALAS1 表現的治療劑治療。

【請求項67】 如請求項 66 所述之方法，其中，該降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。

【請求項68】 如請求項 67 所述之方法，其中，該核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。

【請求項69】 如請求項 67 或 68 所述之方法，其中，該核酸治療劑係吉伏西崙。

【請求項70】 如請求項 66 至 69 中任一項所述之方法，其中，該個體正接受第二治療劑的治療。

【請求項71】 如請求項 70 所述之方法，其中，該第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖或其組合。

【請求項72】 如請求項 54 至 71 中任一項所述之方法，其中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

【請求項73】 一種降低 ALAS1 表現的治療劑，以用於治療個體的 AHP，其中，該個體已使用如請求項 54 至 72 中任一項所定義的方法鑑定為患有 AHP。

【請求項74】 一種降低 ALAS1 表現的治療劑，以用於治療 AHP 的方法，其中，該方法包括：

(a)測定來自個體樣品中之生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量；

(b)將步驟(a)中測定的該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的含量與該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量進行比較；

(c)評估該個體是否患有 AHP，其中，與該生物標記（例如，腎損傷生物標記）的參考含量相比，步驟（a)中測定的該生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量增加表示該個體患有 AHP；以及

(d)將減少 ALAS1 表現的治療劑投藥於步驟(c)中已被鑑定為患有 AHP 的個體。

【請求項75】 如請求項 74 所述之治療劑，其中，該生物標記係選自 KIM1、APLP1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4、5 種或全部）。

【請求項76】 如請求項 74 所述之治療劑，其中，該生物標記係腎損傷生物標記。

【請求項77】 如請求項 76 所述之治療劑，其中，該腎損傷生物標記係選自 KIM1、MMP7、NGAL、CST3 或 CHI3L1 中的一種或多種（例如，2、3、4 種或全部）。

【請求項78】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該參考含量係健康對照含量或同一個體中的較早含量。

【請求項79】如請求項 74 所述之治療劑，其中，相較於腎損傷生物標記的參考含量，該腎損傷生物標記的含量增加至少 2 倍。

【請求項80】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該降低 ALAS1 表現的治療劑係核酸治療劑。

【請求項81】如請求項 80 所述之治療劑，其中，該核酸治療劑係 RNAi 劑或反義寡核苷酸。

【請求項82】如請求項 81 所述之治療劑，其中，該核酸治療劑係吉伏西崙。

【請求項83】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該個體未被診斷患有 AHP。

【請求項84】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該個體未被診斷為患有紫質症。

【請求項85】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該個體不符合 AHP 的診斷標準。

【請求項86】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該個體具有與 AHP 相關的突變。

【請求項87】如請求項 74 所述之治療劑，其中，該個體不具有與 AHP 相關的突變。

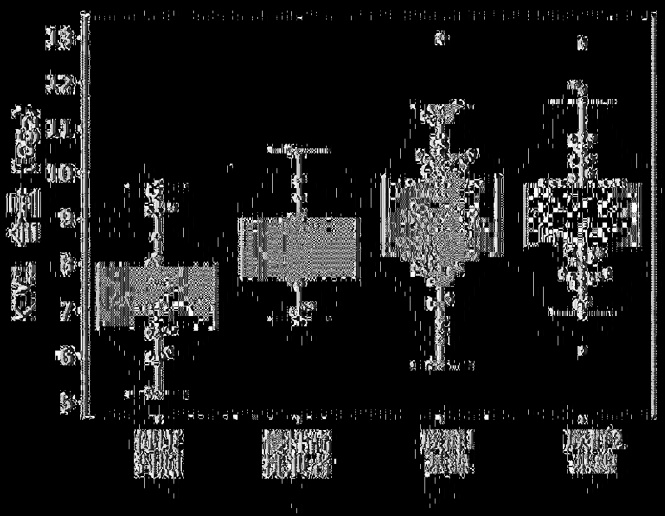
【請求項88】如請求項 74 至 87 中之任一項所述之治療劑，其中，該個體正接受第二治療劑的治療。

【請求項89】 如請求項 88 所述之治療劑，其中，該第二治療劑包含血紅素產物（例如，氯化血紅素、精胺酸血紅素或血紅素白蛋白）、葡萄糖（例如，IV 葡萄糖）、右旋糖或其組合。

【請求項90】 如請求項 89 所述之治療劑，其中，該方法復包括當該個體具有升高的生物標記（例如，腎損傷生物標記）含量時，停止使用該第二治療劑治療。

【請求項91】 如請求項 74 至 90 中任一項所述之治療劑，其中，該含量係測定選自個體的血液、血漿、血清、尿液或糞便的樣品。

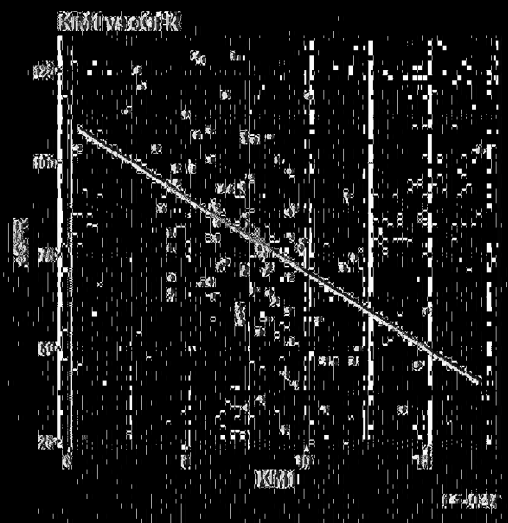
【発明図】



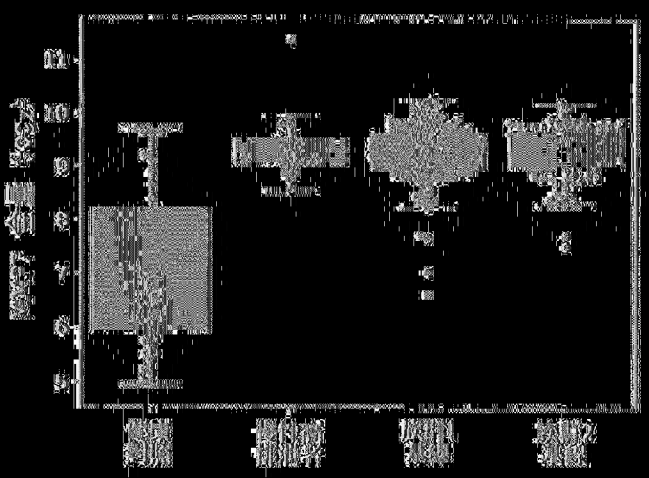
【図2A】



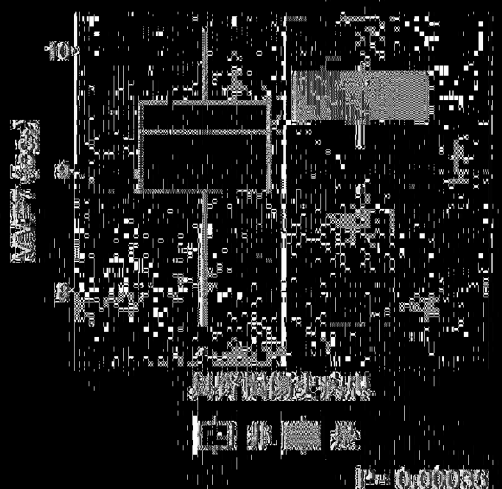
【図2B】



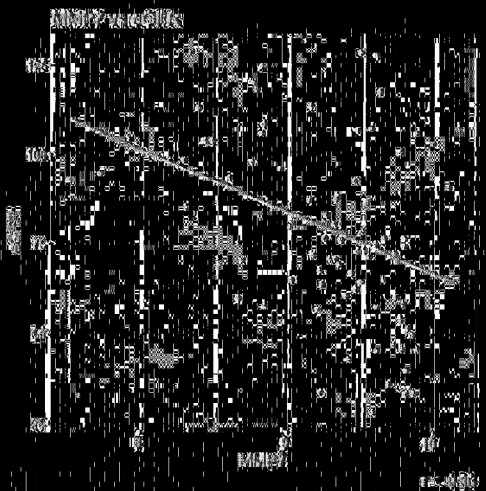
【図2C】



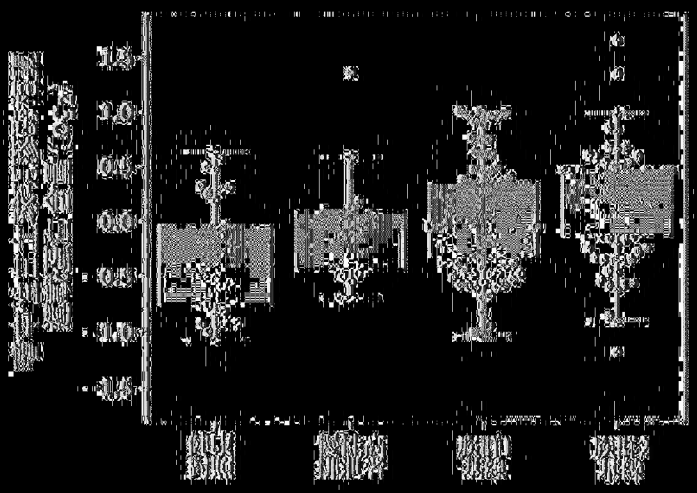
【图3A】



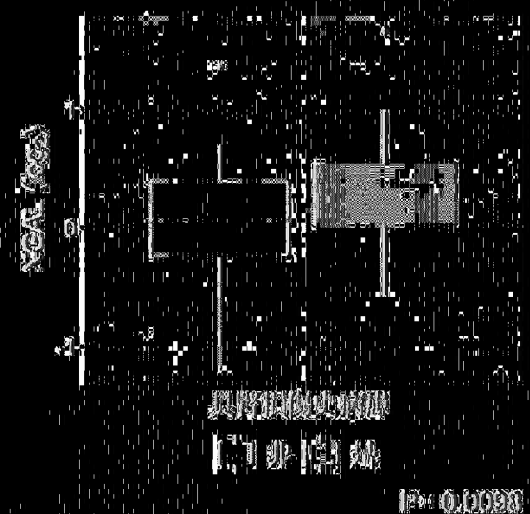
【图3B】



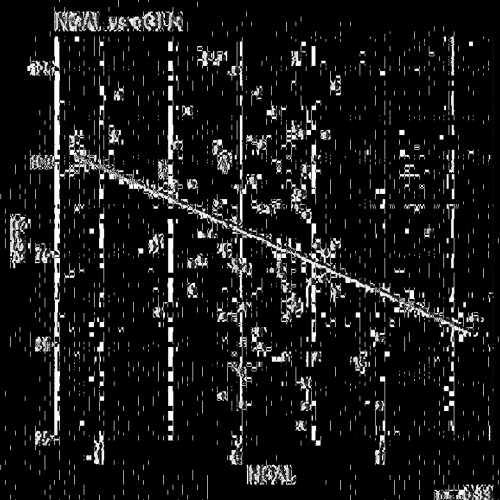
【图3C】



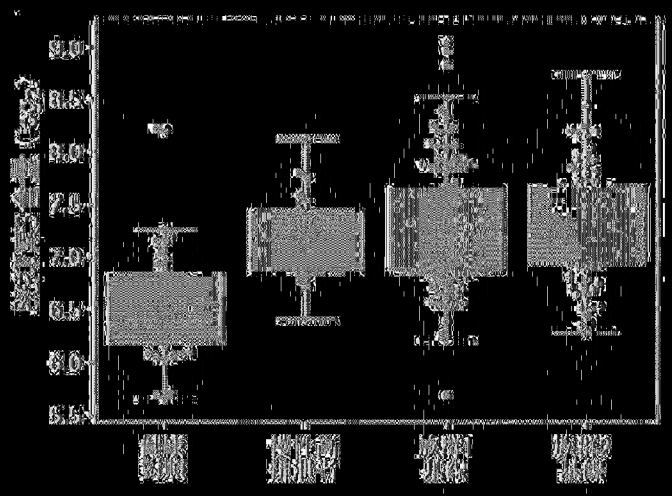
[도면4A]



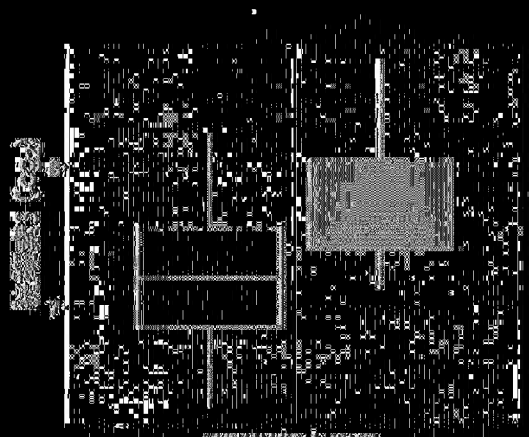
[도면4B]



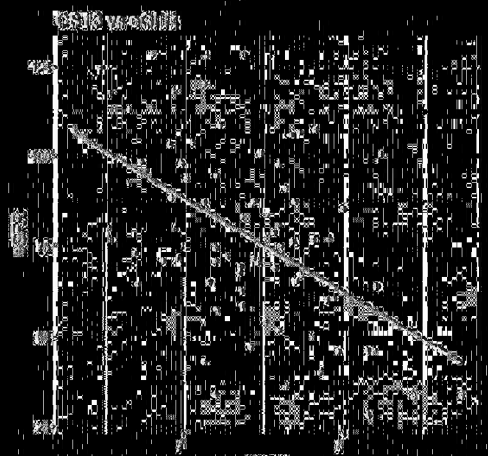
[도면4C]



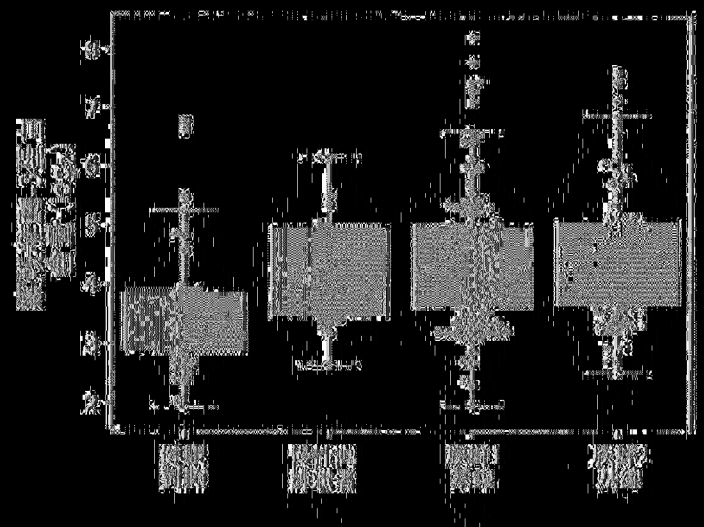
[図5A]



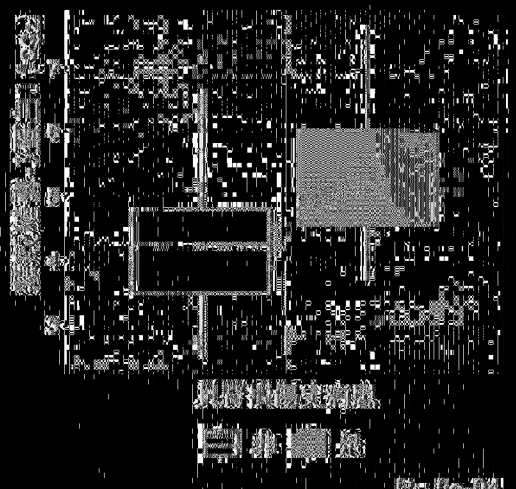
[図5B]



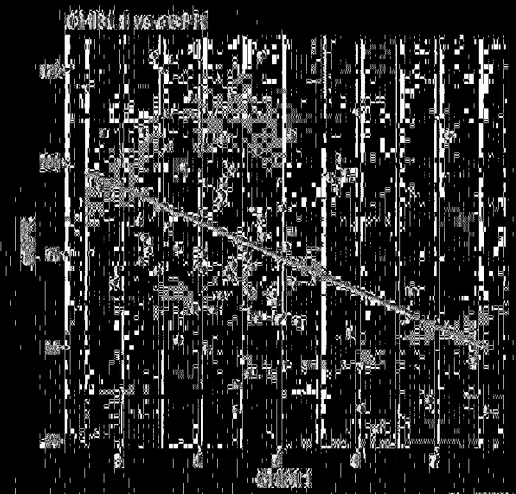
[図5C]



【图6A】



【图6B】



【图6C】