



(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 202020152 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108124604

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/113 (2010.01)**A61K31/712 (2006.01)**A61K31/7125(2006.01)*

(30)優先權：2018/07/13

歐洲專利局

18183477.1

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：李奧納德 布萊恩 LEONARD, BRIAN (CA)；崔亞特尼 米瑞姆 TRIYATNI, MIRIAM (ID)；卡麥樂 蘇珊 KAMMLER, SUSANNE (DE)；佩得森 萊可 PEDERSEN, LYKKE (DK)；巴雷拉 馬可 BERRERA, MARCO (IT)；托普伯格 飛利浦 TROPBERGER, PHILIPP (DE)；瓦力爾 安琪莉娜 WALLIER, ANGELINA (CH)；費爾伯 約瑟芬 FELBER, JOSEPHINE (DE)；特力 丹尼爾 傑若米 TURLEY, DANIEL JEREMY (CA)；張繼濤 ZHANG, JITAO DAVID (CN)；霍夫雷克 尚 克里斯朵夫 HOFLACK, JEAN-CHRISTOPHE (FR)；金 唐 東尼 KAM-THONG, TONY (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：1 共 221 頁

(54)名稱

調節 RTEL1 表現之寡核苷酸

(57)摘要

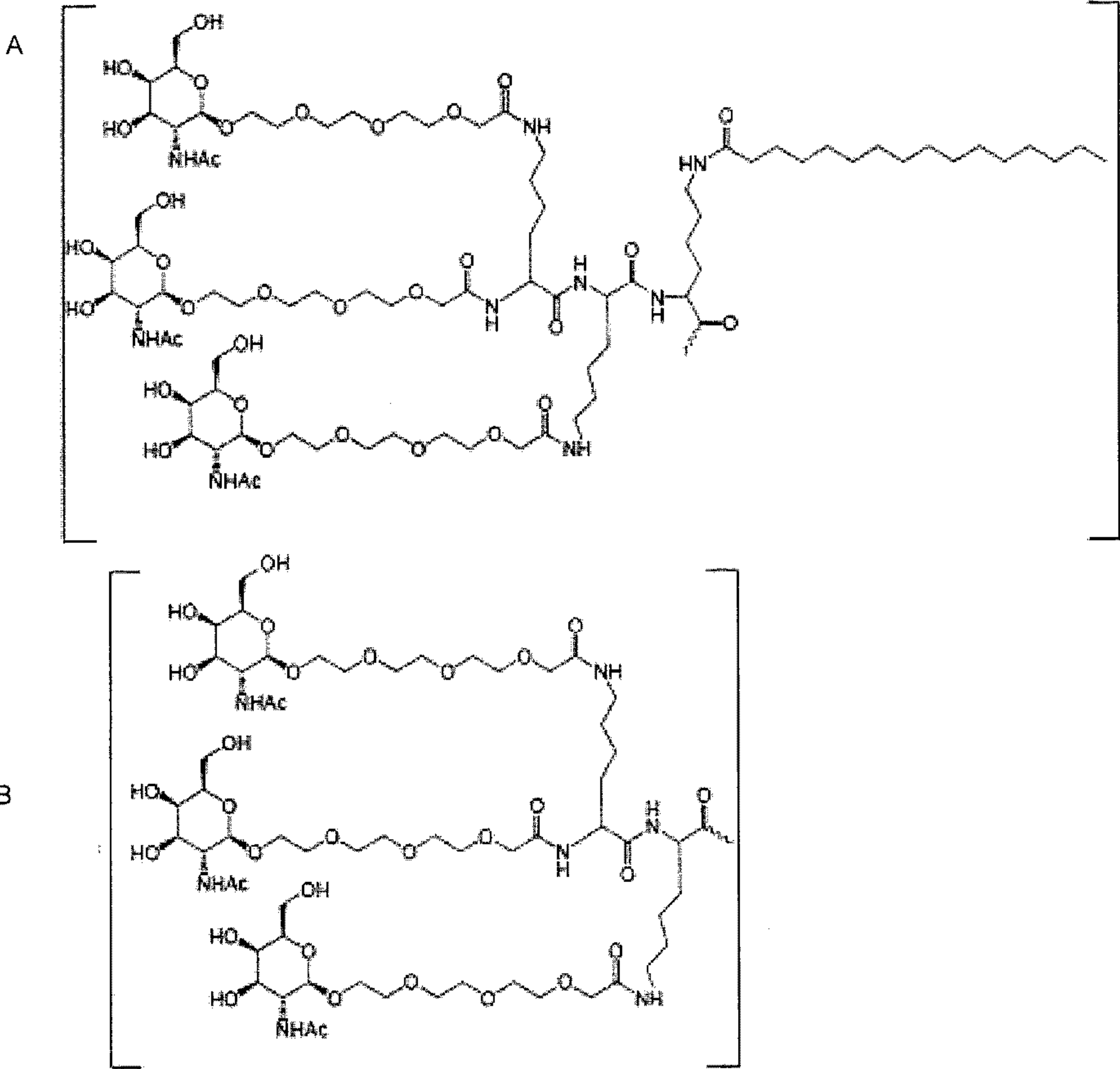
本發明係關於一種用於治療 HBV 感染，尤其慢性 HBV 感染之 RTEL1 抑制劑。本發明尤其關於 RTEL1 抑制劑用於去穩定化諸如 HBV cccDNA 之 cccDNA 之用途。本發明亦關於與 RTEL1 互補且能夠降低 RTEL1 mRNA 之反義寡核苷酸。本發明亦包含一種醫藥組合物及其用於治療及/或預防 HBV 感染之用途。

The present invention relates to a RTEL1 inhibitor for use in treatment of an HBV infection, in particular a chronic HBV infection. The invention in particular relates to the use of RTEL1 inhibitors for destabilizing cccDNA, such as HBV cccDNA. The invention also relates to antisense oligonucleotides which are complementary to RTEL1 and capable of reducing a RTEL1 mRNA. Also comprised in the present invention is a pharmaceutical composition and its use in the treatment and/or prevention of a HBV infection.

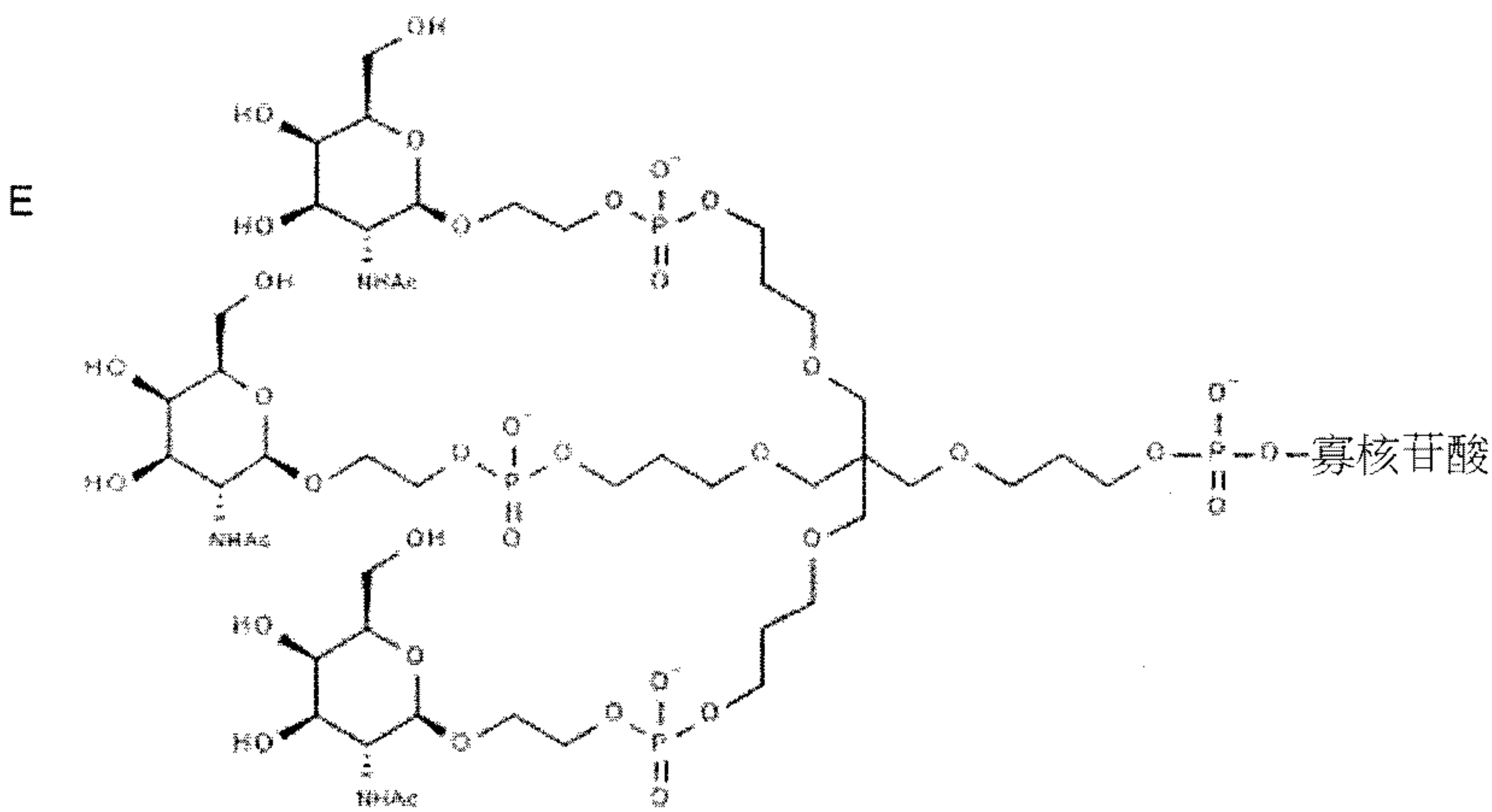
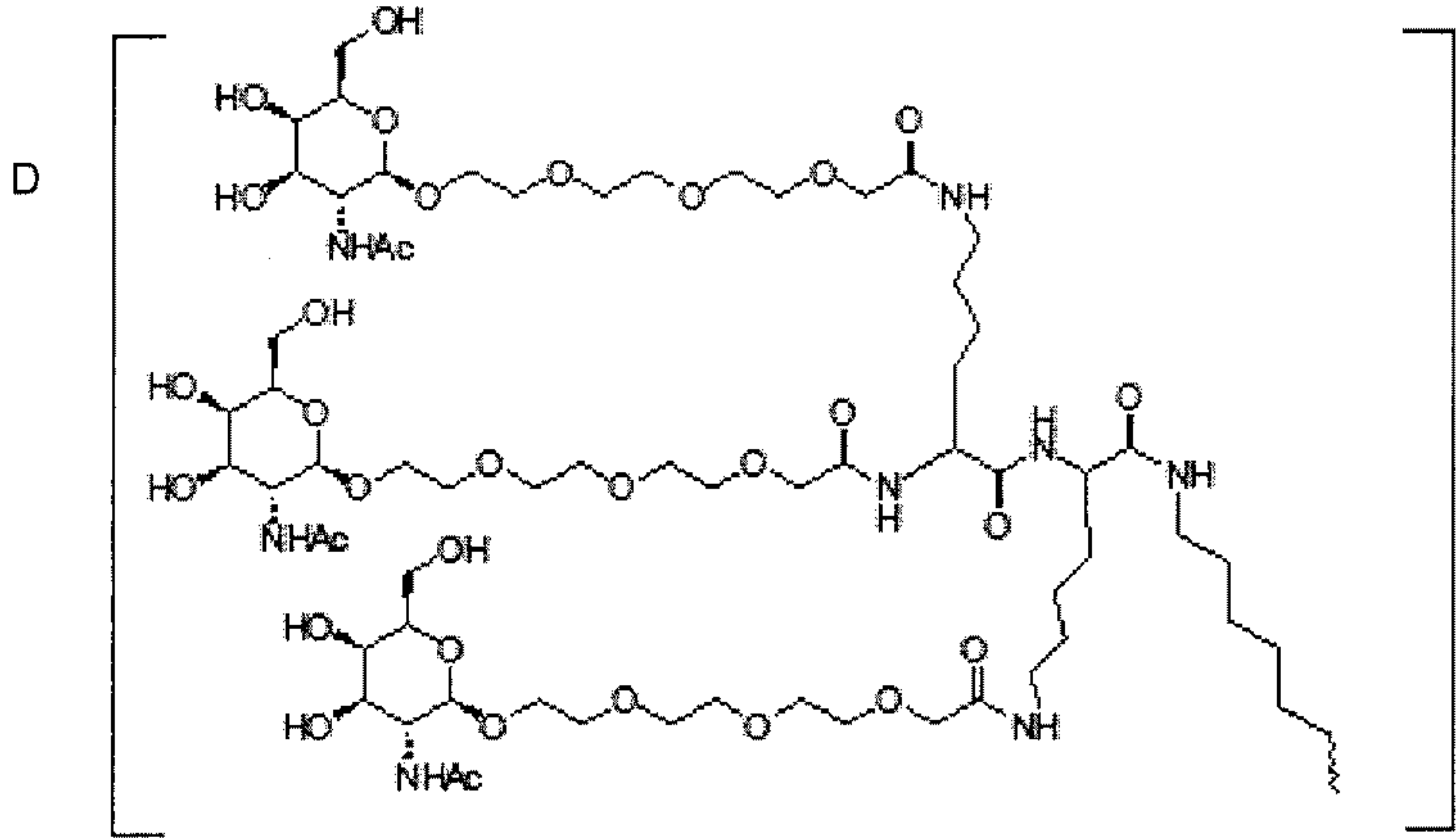
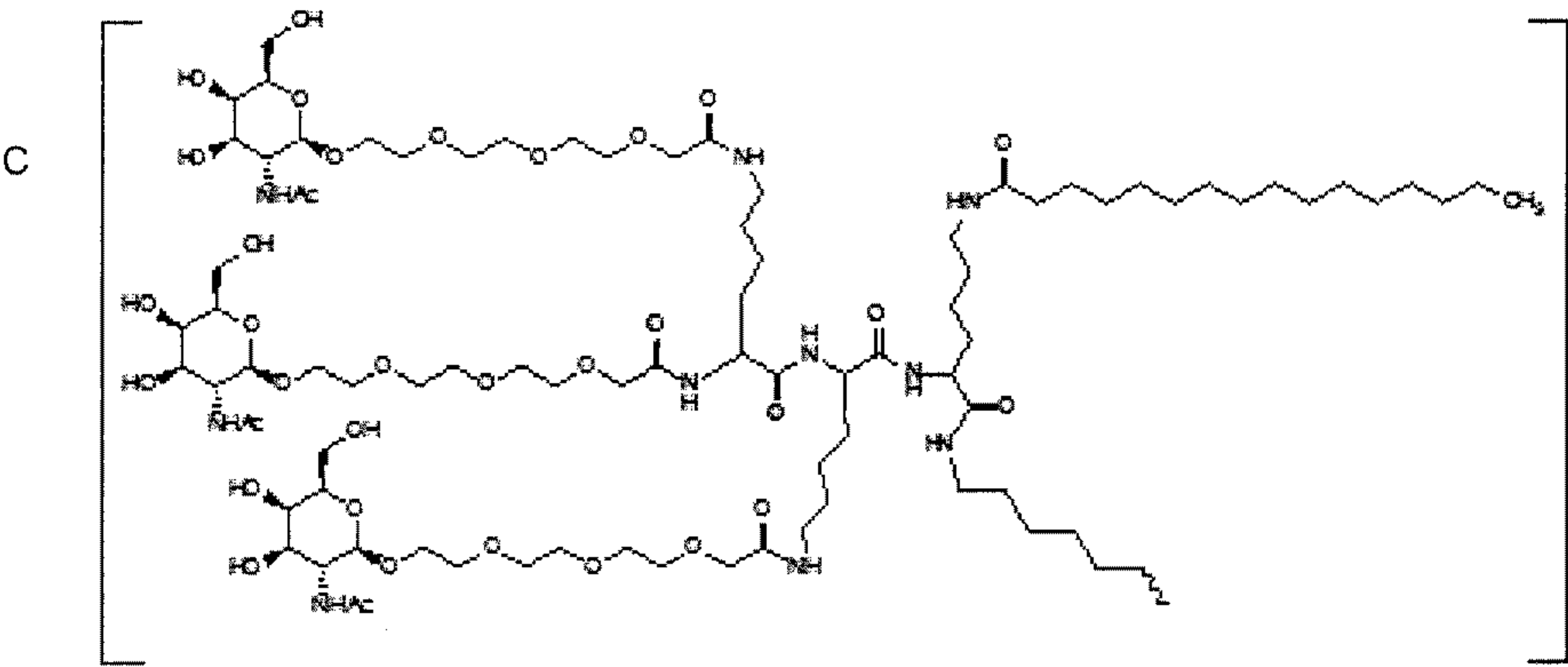
指定代表圖：

符號簡單說明：

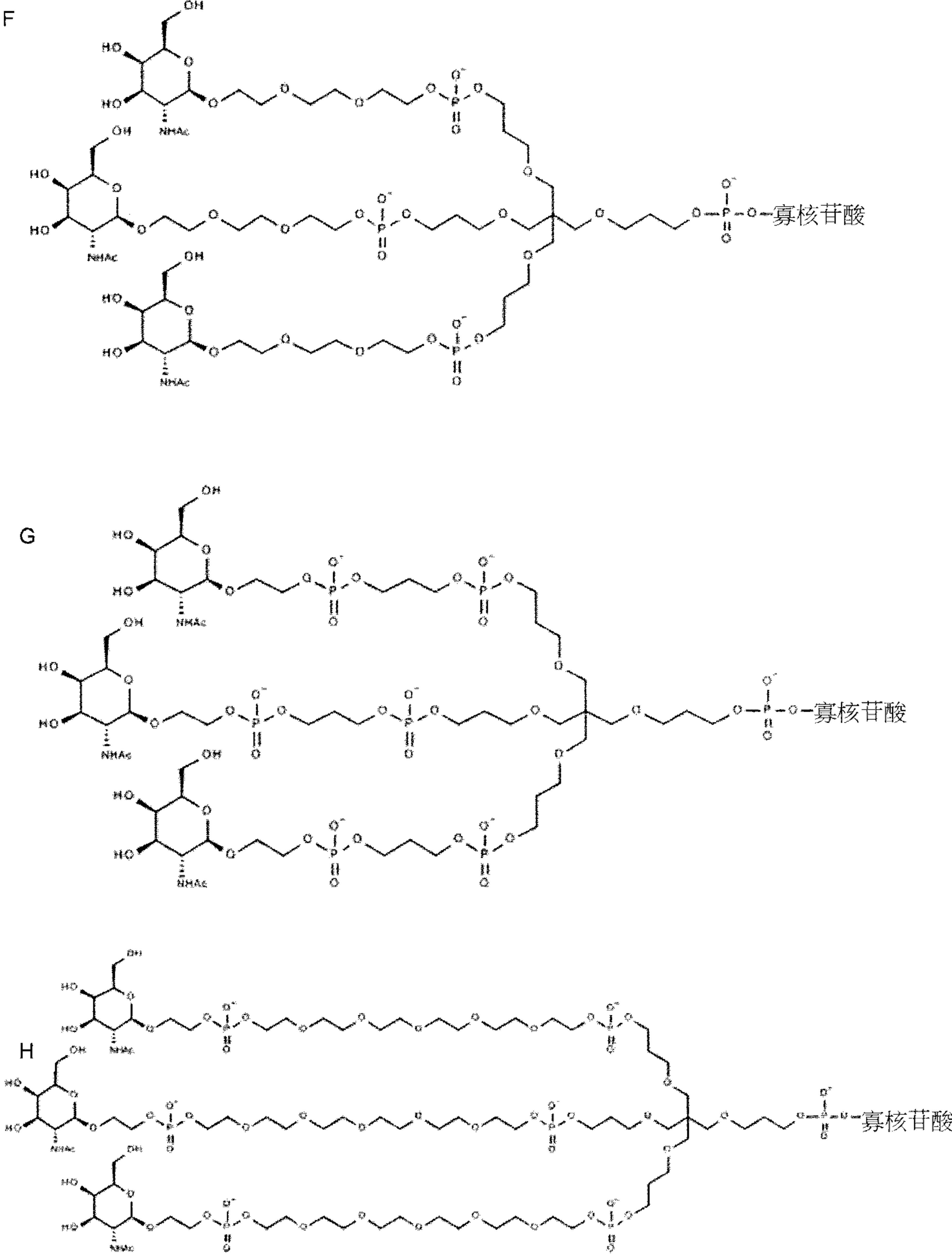
無



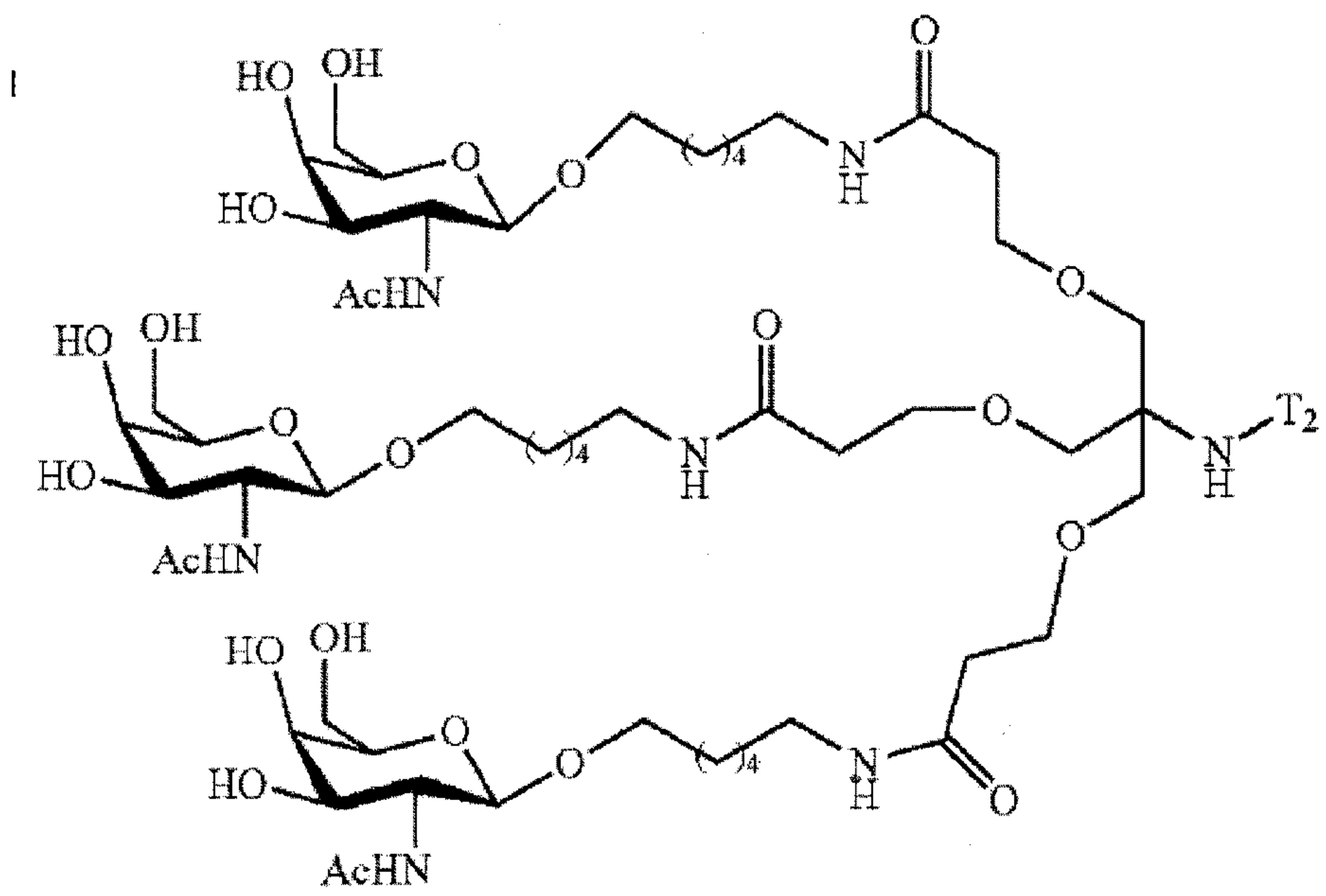
【圖1】



【圖1】(續)



【圖1】(續)



【圖1】(續)



202020152

【發明摘要】

【中文發明名稱】

調節RTEL1表現之寡核苷酸

【英文發明名稱】

OLIGONUCLEOTIDES FOR MODULATING RTEL1 EXPRESSION

【中文】

本發明係關於一種用於治療HBV感染，尤其慢性HBV感染之RTEL1抑制劑。本發明尤其關於RTEL1抑制劑用於去穩定化諸如HBV cccDNA之cccDNA之用途。本發明亦關於與RTEL1互補且能夠降低RTEL1 mRNA之反義寡核苷酸。本發明亦包含一種醫藥組合物及其用於治療及/或預防HBV感染之用途。

【英文】

The present invention relates to a RTEL1 inhibitor for use in treatment of an HBV infection, in particular a chronic HBV infection. The invention in particular relates to the use of RTEL1 inhibitors for destabilizing cccDNA, such as HBV cccDNA. The invention also relates to antisense oligonucleotides which are complementary to RTEL1 and capable of reducing a RTEL1 mRNA. Also comprised in the present invention is a pharmaceutical composition and its use in the treatment and/or prevention of a HBV infection.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

調節RTEL1表現之寡核苷酸

【英文發明名稱】

OLIGONUCLEOTIDES FOR MODULATING RTEL1 EXPRESSION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於RTEL1抑制劑，諸如與RTEL1互補之寡核苷酸(寡聚物)，從而導致對RTEL1表現之調節或RTEL1活性之調節。本發明尤其關於RTEL1靶向核酸分子用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染，尤其慢性HBV感染之用途。本發明尤其關於RTEL1抑制劑用於去穩定化諸如HBV cccDNA之cccDNA之用途。本發明亦包含一種醫藥組合物及其用於治療及/或預防HBV感染之用途。

【先前技術】

【0002】 B型肝炎為由B型肝炎病毒(HBV)引起之傳染病，HBV為一種經由反轉錄複製之小型親肝性病毒。慢性HBV感染為諸如肝硬化及肝細胞癌之重度肝病之關鍵因素。慢性HBV感染之現行治療係基於投與聚乙二醇化1型干擾素或核苷(核苷酸)類似物，諸如拉米夫定(lamivudine)、阿德福韋(adefovir)、恩替卡韋(entecavir)、替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil)及替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)，其靶向病毒聚合酶，其為一種多功能反轉錄酶。治療成效通常以B型肝炎表面抗原(HBsAg)之損失衡量。然而，很少達成完全HbsAg清除，此係由於B型肝炎病毒DNA在感染後持續存在於體內。HBV續存係由穩定地維持在胞核中之HBV基因組之游離型形式介導。此游離型形式稱為「共價閉

合環狀DNA」(cccDNA)。cccDNA充當包括前基因組RNA (pgRNA)之所有HBV轉錄物之模板，該前基因組RNA為一種病毒複製中間產物。少數cccDNA複製物之存在足以重新引發全面的HBV感染。HBV之現行治療不靶向cccDNA。然而，慢性HBV感染之治癒將需要消除cccDNA (由Nassal, Gut. 2015 Dec;64(12):1972-84. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309809綜述)。

【0003】端粒伸長解螺旋酶1 (RTEL1)之調控因子編碼DNA解螺旋酶，其在穩定性、保護及端粒伸長中起作用且與已知端粒蛋白(shelterin)複合物中之蛋白質相互作用以在DNA複製期間保護端粒。此基因中之突變已與先天性角化不良(dyskeratosis congenita)及Hoyerall-Hreidarsson症候群相關聯(參見例如Vannier等人 2014 Trends Cell Biol. 第24卷 第416頁之綜述)。

【0004】定位於胞核中之RTEL1充當ATP依賴性DNA解螺旋酶，其涉及端粒長度調控、DNA修復及基因組穩定性之維護。RTEL1充當在減數分裂期間抵消毒性重組且限制交越之抗重組酶且藉由以物理方式解離股侵入事件來調節減數分裂重組及交越恆定且藉此藉由減數分裂合成依賴性股退火(SDSA)以及D環重組中間產物之拆卸來促進非交越修復。此外，RTEL1拆卸T環且藉由抵消端粒G4-DNA結構來防止端粒脆弱性，該等端粒G4-DNA結構共同確保端粒之動力學及穩定性。

【0005】RTEL1已在siRNA篩選中鑑別為HPV游離基因體之穩定劑：(Edwards等人 2013 PLoS One 第8卷, e75406)。靶向RTEL1之siRNA已同樣用於鑑別Hoyeraal-Hreidarsson症候群中與RTEL1之相互作用物(Schertzer等人 2015 Nucleic Acid Res 第43卷 第1834頁)。此外，

RTEL1藉由針對基本宿主蛋白質之siRNA篩選鑑別為HIV宿主依賴性因子以為抑制HIV感染提供目標(WO 2007/094818)。

【0006】 據吾人所知，RTEL1在cccDNA穩定性及維護之情形中從未被鑑別為cccDNA依賴性因子，抑制RTEL1之分子亦從未被推薦為用於治療HBV感染之cccDNA去穩定劑。

【發明內容】

【0007】 本發明顯示，在HBV感染細胞中，RTEL1之抑制與cccDNA之減少之間存在相關性，此在治療HBV感染個體方面為相關的。本發明之一目的係為了鑑別在HBV感染細胞中減少cccDNA之RTEL1抑制劑。此類RTEL1抑制劑可用於治療HBV感染。

【0008】 本發明進一步鑑別出新穎核酸分子，其能夠抑制活體外及活體內RTEL1之表現。

【0009】 本發明係關於能夠調節RTEL1表現之靶向核酸之寡核苷酸及治療或預防與RTEL1之作用相關之疾病。

【0010】 因此，在第一態樣中，本發明提供一種用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染之RTEL1抑制劑。特定言之，能夠降低cccDNA及/或前基因組RNA (pgRNA)之RTEL1抑制劑為適用的。此類抑制劑有利地選自具有長度為12至60個核苷酸之核酸分子，其能夠降低RTEL1 mRNA (諸如單股反義寡核苷酸)、siRNA或與哺乳動物RTEL1互補之shRNA。

【0011】 在另一態樣中，本發明係關於一種包含具有至少10個核苷酸，尤其16至20個核苷酸之連續核苷酸序列之具有12-60個核苷酸，諸如12-30個核苷酸的寡核苷酸，其與哺乳動物RTEL1互補。此類寡核苷酸能

夠抑制RTEL1之表現。該寡核苷酸可為單股反義寡核苷酸或shRNA核酸分子。

【0012】 該反義寡核苷酸可具有間隔體設計。較佳地，反義寡核苷酸能夠藉由目標核酸之裂解抑制RTEL1之表現。裂解較佳係經由核酸酶募集達成。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供包含本發明之反義寡核苷酸及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供用於藉由以有效量向該細胞投與本發明之反義寡核苷酸或組合物來調節表現RTEL1之目標細胞中之RTEL1表現的活體內或活體外方法的方法。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供用於治療或預防與RTEL1之活體內活性相關之疾病、病症或功能異常的方法，其包含向罹患疾病、病症或功能異常或易受疾病、病症或功能異常影響之個體投與治療或預防有效量之本發明之反義寡核苷酸。

【0016】 本發明之其他態樣為本發明之核酸分子的共軛物及包含本發明之分子的醫藥組合物。特定言之，靶向肝臟之共軛物為受關注的，諸如GalNAc簇。

【0017】

定義

HBV感染

術語「B型肝炎病毒感染」或「HBV感染」為此項技術中通常已知的，且係指由B型肝炎病毒(HBV)引起且影響肝臟之傳染病。HBV感染可為急性或慢性感染。慢性B型肝炎病毒(CHB)感染為影響全球2億4千8百

萬個體之全球範圍的疾病負擔。每年約686,000例死亡係歸因於HBV相關之末期肝臟疾病及肝細胞癌(HCC) (GBD 2013；Schweitzer等人, 2015)。WHO預計，在不擴大干預之情況下，CHB感染者之數目將在接下來40-50年內保持在當前的高水準下，其中在2015年與2030年之間發生累計兩千萬例死亡(WHO 2016)。CHB感染不為具有單一臨床變現之均質疾病。感染個體在其生命中已成功通過CHB相關聯之肝臟疾病的數個階段；疾病之此等階段亦為用護理標準(SOC)治療之基礎。現行準則建議僅治療基於血清ALT含量、HBV DNA含量及肝臟疾病之嚴重性這三項準則而選擇之CHB感染個體(EASL, 2017)。此建議係由於SOC，亦即核苷(核苷酸)類似物(NA)及聚乙二醇化干擾素 α (PEG-IFN)不為治癒性的且必須經長時段投與，藉此增加其安全風險。NA有效地抑制HBV DNA複製；然而，其對其他病毒標記具有極有限的作用/不具有作用。HBV感染之兩個標誌，B型肝炎表面抗原(HBsAg)及共價閉合環狀DNA (cccDNA)為以HBV治癒為目標之新穎藥物的主要目標。在CHB個體之血漿中，HBsAg次病毒(空)粒子數量比HBV病毒粒子多 10^3 至 10^5 倍(Ganem & Prince, 2014)；咸信其過量會促進疾病之免疫病原性，包括個體不能產生中和抗HBs抗體，其為在急性HBV感染消退後觀測到之血清學標記。

【0018】

cccDNA (共價閉合環狀DNA)

cccDNA為駐留於經感染肝細胞之胞核中之病毒基因模板，其中其在慢性HBV感染之自然過程期間產生為噬菌體感染所需之所有HBV RNA轉錄物且對病毒續存負責(Locarnini & Zoulim, 2010 Antivir Ther. 15 增刊 3:3-14. doi：10.3851/IMP1619)。充當病毒儲存庫之cccDNA為治療停止

後病毒反彈之來源，從而使長期且頻繁的終身治療成為必要。PEG-IFN由於其各種副作用而僅可向CHB之一小子集投與。

【0019】 因此，極需要新穎療法，其可為大部分CHB患者遞送由HBV cccDNA降解或消除定義之完全治癒。

【0020】

化合物

本文中，術語「化合物」意謂能夠抑制RTEL1表現或活性之任何分子。本發明之特定化合物為核酸分子，諸如根據本發明之RNAi分子或反義寡核苷酸或包含此類核酸分子之任何共軛物。舉例而言，本文中，化合物可為靶向RTEL1之核酸分子，尤其反義寡核苷酸或siRNA。

【0021】

寡核苷酸

如本文中所使用之術語「寡核苷酸」定義為，熟習此項技術者一般將其理解為包含兩個或更多個共價鍵聯核苷的分子。此類共價結合之核苷亦可稱為可互換使用之核酸分子或寡聚物。

【0022】 在本說明書及申請專利範圍中提及之寡核苷酸為長度少於70個核苷酸之一般治療性寡核苷酸。寡核苷酸可為或包含單股反義寡核苷酸，或可為另一寡聚核酸分子，諸如CRISPR RNA、siRNA、shRNA、適體或核糖核酸酶。治療性寡核苷酸分子通常係在實驗室中藉由固相化學合成，隨後純化及分離來製備。然而，shRNA通常使用自其中其接著經轉錄以產生將形成莖環(髮夾) RNA結構之單股RNA的慢病毒載體遞送至細胞，該莖環(髮夾) RNA結構能夠與RNA干擾機構(包括RNA誘導沉默複合物(RISC))相互作用。在本發明之一實施例中，shRNA為以化學方式產

生之shRNA分子(不依賴於來自質體或病毒之基於細胞之表現)。

【0023】 當提及寡核苷酸之序列時，提及共價鍵聯核苷酸或核苷之核鹼基部分或其修飾的序列或順序。一般而言，本發明之寡核苷酸為人造的，且經化學合成，且通常經純化或分離。儘管在一些實施例中，本發明之寡核苷酸為在進入目標細胞時自載體轉錄之shRNA。本發明之寡核苷酸可包含一或多種經修飾之核苷或核苷酸。

【0024】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含或由以下組成：10至70個核苷酸長度，諸如12至60，諸如13至50，14至40，諸如15至30，諸如12-25，諸如16至22，諸如16至20個連續核苷酸長度。因此，在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可具有12-25個核苷酸之長度。可替代地，在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可具有15-22個核苷酸之長度。

【0025】 在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含或由以下組成：24或更少個核苷酸，諸如22個，諸如20或更少個核苷酸，諸如18或更少個核苷酸，諸如14、15、16或17個核苷酸。應理解，本文中所給出之任何範圍包括範圍端點。因此，若稱核酸分子包括12至25個核苷酸，則包括12個與25個核苷酸兩者。

【0026】 在一些實施例中，連續核苷酸序列包含或由12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22個連續核苷酸長度組成。

【0027】 寡核苷酸係用於調節哺乳動物中目標核酸之表現。在一些實施例中，諸如用於siRNA、shRNA及反義寡核苷酸之核酸分子通常用於抑制目標核酸之表現。

【0028】 在本發明之一個實施例中，寡核苷酸選自RNAi藥劑，諸如siRNA或shRNA。在另一實施例中，寡核苷酸為單股反義寡核苷酸，諸

如與RNaseH相互作用之高親和力經修飾之反義寡核苷酸。

【0029】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可包含一或多種經修飾之核苷或核苷酸，諸如經2'糖修飾之核苷。

【0030】 在一些實施例中，寡核苷酸包含硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0031】 在一些實施例中，寡核苷酸可與非核苷部分(共軛部分)共軛。

【0032】 寡核苷酸庫應理解為變體寡核苷酸之集合。寡核苷酸庫之目的可變化。在一些實施例中，寡核苷酸庫係由具有靶向一或多種哺乳動物RTEL1目標核酸之疊加核鹼基序列的寡核苷酸構成，其目的為鑑別寡核苷酸庫內最有效的序列。在一些實施例中，寡核苷酸庫為親本或上代寡核苷酸之寡核苷酸設計變體(子代核酸分子)庫，其中寡核苷酸設計變體保留親本核酸分子之核心核鹼基序列。

【0033】

反義寡核苷酸

如本文中所使用之術語「反義寡核苷酸」定義為能夠藉由雜交至目標核酸，尤其雜交至目標核酸上之連續序列而調節目標基因之表現的寡核苷酸。反義寡核苷酸在本文中基本上不為雙股，且因此不為siRNA或shRNA。較佳地，本發明之反義寡核苷酸為單股。應理解，本發明之單股寡核苷酸可形成髮夾結構或分子間雙螺旋體結構(同一寡核苷酸之兩個分子之間的雙螺旋體)，只要寡核苷酸之全長內之序列內或序列間自身互補程度小於50%。

【0034】 有利地，本發明之單股反義寡核苷酸不含有RNA核苷，此係由於此將減小核酸酶耐性。

【0035】 有利地，本發明之寡核苷酸包含一或多種經修飾之核苷或核苷酸，諸如經2'糖修飾之核苷。此外，有利的係，未經修飾之核苷為DNA核苷。

【0036】

***RNAi*分子**

本文中，術語「RNA干擾(RNAi)分子」係指能夠經由細胞質中之RNA誘導沉默複合物(RISC)來誘導RNA依賴性基因沉默之較短雙股RNA基寡核苷酸，其中該等分子與催化性RISC組分AGO蛋白(argonaute)相互作用。RNAi分子調節(例如抑制)細胞(例如個體，諸如哺乳動物個體內之細胞)中之目標核酸之表現。RNAi分子之一種類型為小干擾RNA(siRNA，其為由兩個互補寡核苷酸構成之雙股RNA分子，其中在轉錄後一股與互補mRNA之結合導致其降解及轉譯損失。小髮夾RNA(shRNA)為形成莖環(髮夾)結構之單股RNA基寡核苷酸，其能夠經由DICER及RNA減少沉默複合物(RISC)來減少mRNA。RNAi分子可基於所關注之基因(目標核酸)之序列而設計。對應的RNAi可接著以化學方式或藉由活體外轉錄來合成，或由載體或PCR產物表現。

【0037】

siRNA

術語siRNA係指小干擾核糖核酸RNAi分子。其為一類雙股RNA分子，在此項技術中亦稱為短干擾RNA或沉默RNA。siRNA通常包含有義股(亦稱為隨從股)及反義股(亦稱為引導股)，其中各股具有17-30個核苷酸長度，通常19-25個核苷酸長度，其中反義股與目標核酸(適合地，成熟的mRNA序列)互補，諸如至少95%互補，諸如完全互補，且有義股與反義

股互補，使得有義股及反義股形成雙螺旋體或雙螺旋體區。siRNA股可形成鈍端雙螺旋體，或有利地，有義股及反義股3'端可形成例如1、2或3個核苷之3'突出物以類似於由Dicer產生之產物，該產物在活體內形成RISC基質。US 8,349,809及US 8,513,207中已描述Dicer基質之有效擴展形式，該等文獻特此以引用之方式併入。在一些實施例中，有義股與反義股兩者皆具有2nt 3'突出物。因此，雙螺旋體區可例如為17 - 25個核苷酸長度，諸如21-23個核苷酸長度。

【0038】 當在細胞內部時，反義股併入至RISC複合物中，該RISC複合物介導目標核酸之目標降解或目標抑制。siRNA通常包含除RNA核苷以外的經修飾核苷。在一個實施例中，siRNA分子可使用經修飾核苷酸間鍵及經2'糖修飾之核苷來化學修飾，該等經2'糖修飾之核苷諸如經2'-4'雙環核糖修飾之核苷，包括如2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA (MOE)、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA之經LNA及cET或2'取代之修飾。特定言之，2'-氟、2'-O-甲基或2'-O-甲氧基乙基可併入至siRNA中。

【0039】 在一些實施例中，siRNA有義(隨從)股之所有核苷酸可經諸如LNA之經2'糖修飾之核苷修飾(參見例如WO2004/083430、WO2007/085485)。在一些實施例中，siRNA之股從故可為非連續的(參見例如WO2007/107162)。在siRNA之反義股之種子區處發生的以熱方式去穩定化核苷酸之併入已報導為適用於降低siRNA之偏離目標活性(參見例如WO2018/098328)。適合地，siRNA在反義股之5'端處包含5'磷酸酯基團或5'-磷酸酯模擬物。在一些實施例中，反義股之5'端為RNA核苷。

【0040】 在一個實施例中，siRNA分子進一步包含至少一個硫代磷

酸酯或磷酸甲酯核苷間鍵。硫代磷酸酯或磷酸甲酯核苷間鍵可在一個或兩個股(例如，反義股；或有義股)之3'-端處；或硫代磷酸酯或磷酸甲酯核苷間鍵可在一個或兩個股(例如，反義股；或有義股)之5'-端處；或硫代磷酸酯或磷酸甲酯核苷間鍵可在一個或兩個股(例如，反義股；或有義股)之5'-端與3'-兩者處。在一些實施例中，剩餘核苷間鍵為磷酸二酯鍵。在一些實施例中，siRNA分子包含一或多個硫代磷酸酯核苷間鍵。在siRNA分子中，硫代磷酸酯核苷間鍵可減少RISC中之核酸酶裂解，因此，有利的係，並非所有反義股中之核苷間鍵經修飾。

【0041】 siRNA分子可進一步包含配位體。在一些實施例中，配位體與有義股之3'端共軛。

【0042】 就生物分佈而言，siRNA可與靶向配位子共軛，且/或調配成例如脂質奈米粒子。

【0043】 本發明之其他態樣係關於包含此等dsRNA (諸如適用於醫療用途之siRNA分子)之醫藥組合物，及藉由投與本發明之dsRNA分子(諸如siRNA)來抑制目標基因之表現的方法，例如，以用於治療如本文中所揭示之各種疾病病況。

【0044】

shRNA

短髮夾RNA或shRNA分子一般在40與70個核苷酸長度之間，諸如在45與65個核苷酸長度之間，諸如50及60個核苷酸長度，且形成與已知為Dicer之核酸內切酶相互作用之莖環(髮夾)RNA結構，咸信該核酸內切酶將dsRNA加工成具有特徵性兩個鹼基3'突出物之19-23個鹼基對短干擾RNAs，該等3'突出物接著併入至RNA誘導沉默複合物(RISC)中。在與適

當的目標mRNA結合之後，RISC內之一或多種核酸內切酶使目標裂解以誘發沉默。RNAi寡核苷酸可使用經修飾核苷酸間鍵及經2'糖修飾之核苷來化學修飾，該等經2'糖修飾之核苷諸如經2'-4'雙環核糖修飾之核苷，包括如2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA (MOE)、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA之經LNA及cET或2'取代之修飾。

【0045】 在一些實施例中，shRNA核酸分子包含一或多個硫代磷酸酯核苷間鍵。在RNAi分子中，硫代磷酸酯核苷間鍵可減少RISC中之核酸酶裂解，因此，有利的係，並非所有shRNA分子之莖環中的核苷間鍵經修飾。硫代磷酸酯核苷間鍵可有利地置放在shRNA分子之莖環的3'及/或5'端中，尤其置放在分子之與目標核酸(例如siRNA分子中之有義股或隨從股)不互補之部分中。然而，與目標核酸互補之shRNA分子的區可亦在經預測以在由Dicer裂解後變為3'及/或5'末端之部分中之最先2至3個核苷間鍵中經修飾。

【0046】

連續核苷酸序列

術語「連續核苷酸序列」係指寡核苷酸之與目標核酸互補之區。該術語在本文中可與術語「連續核鹼基序列」及術語「寡核苷酸基元序列」互換使用。在一些實施例中，寡核苷酸之所有核苷酸構成連續核苷酸序列。在一些實施例中，連續核苷酸序列包括於siRNA分子之引導股中。在一些實施例中，連續核苷酸序列為shRNA分子之與目標核酸100%互補之部分。在一些實施例中，寡核苷酸包含連續核苷酸序列，諸如F-G-F'間隔體區，且可視情況包含其他核苷酸，例如可用於將官能基(例如用於靶向

之共軛物基團)附接至連續核苷酸序列之核苷酸連接區。核苷酸連接區可與目標核酸互補或可能不與其互補。在一些實施例中，反義寡核苷酸之核鹼基序列為連續核苷酸序列。在一些實施例中，連續核苷酸序列與目標核酸100%互補。

【0047】

核苷酸及核苷

核苷酸及核苷為寡核苷酸及聚核苷酸之建構嵌段，且出於本發明之目的包括天然存在與非天然存在之核苷酸及核苷兩者。在本質上，核苷酸(諸如DNA及RNA核苷酸)包含核糖部分、核鹼基部分及一或多個磷酸酯基團(其不存在於核苷中)。核苷及核苷酸亦可互換地稱作「單元」或「單體」。

【0048】

經修飾核苷

如本文中所用之術語「經修飾核苷」或「核苷修飾」係指與當量DNA或RNA核苷相比，藉由引入一或多個糖部分或(核)鹼基部分之修飾而經修飾的核苷。在一較佳實施例中，經修飾核苷包含經修飾糖部分。術語經修飾核苷亦可在本文中與術語「核苷類似物」或經修飾「單元」或經修飾「單體」互換使用。具有未經修飾DNA或RNA糖部分之核苷在本文中稱為DNA或RNA核苷。若在DNA或RNA核苷之鹼基區中具有修飾的核苷允許Watson Crick鹼基配對，則其一般仍稱為DNA或RNA。

【0049】

經修飾核苷間鍵

術語「經修飾核苷間鍵」定義為，熟習此項技術者一般理解為除磷

酸二酯(PO)鍵以外的鍵，其將兩個核苷共價偶合在一起。本發明之寡核苷酸可因此包含一或多個經修飾核苷間鍵，諸如一或多個硫代磷酸酯核苷間鍵，或一或多個二硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，與磷酸二酯鍵相比，經修飾核苷間鍵提高寡核苷酸之核酸酶耐性。就天然存在之寡核苷酸而言，核苷間鍵包括在相鄰核苷之間產生磷酸二酯鍵之磷酸酯基團。經修飾核苷間鍵尤其適用於活體內使用之穩定化寡核苷酸，且可用以防止本發明之寡核苷酸中DNA或RNA核苷區處，例如間隔體寡核苷酸之間隙區G內，以及經修飾核苷區(諸如區F及F')中之核酸酶裂解。

【0050】 在一實施例中，寡核苷酸包含一或多個經天然磷酸二酯修飾之核苷間鍵，諸如例如對核酸酶攻擊具有較多抗性之一或多個經修飾核苷間鍵。核酸酶耐性可藉由在血清中培育寡核苷酸或藉由使用核酸酶耐性檢定(例如蛇毒液磷酸二酯酶(SVPD))來測定，兩者皆為此項技術中所熟知。能夠增強寡核苷酸之核酸酶耐性的核苷間鍵稱為耐核酸酶核苷間鍵。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少50%之核苷間鍵經修飾，諸如寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少60%，諸如至少70%，諸如至少75%，諸如至少80%或諸如至少90%之核苷間鍵經修飾。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵經修飾。將認識到，在一些實施例中，將本發明之寡核苷酸鍵聯至非核苷酸官能基(諸如共軛物)之核苷可為磷酸二酯。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵為耐核酸酶核苷間鍵。

【0051】 在本發明之寡核苷酸之情況下，有利地使用硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0052】 硫代磷酸酯核苷間鍵由於核酸酶耐性、有益的藥物動力學

及製造簡易性而尤其適用。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少50%之核苷間鍵為硫代磷酸酯，諸如寡核苷酸或其連續核苷酸序列中至少60%，諸如至少70%，諸如至少75%，諸如至少80%或諸如至少90%之核苷間鍵為硫代磷酸酯。在一些實施例中，寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷間鍵均為硫代磷酸酯。

【0053】 諸如硫代磷酸酯鍵之耐核酸酶鍵尤其適用於能夠在用目標核酸形成雙螺旋體時募集核酸酶之寡核苷酸區，諸如用於間隔體之區G。然而，硫代磷酸酯鍵亦可適用於非核酸酶募集區及/或親和力增強區，諸如用於間隔體之區F及F'。在一些實施例中，間隔體寡核苷酸可在區F或區F'，或區F與區F'兩者中包含一或多個磷酸二酯鍵，其中區G中之所有核苷間鍵可為硫代磷酸酯。

【0054】 有利地，寡核苷酸之連續核苷酸序列的所有核苷間鍵為硫代磷酸酯，或寡核苷酸之所有核苷間鍵為硫代磷酸酯鍵。

【0055】 應認識到，如EP 2 742 135中所揭示，反義寡核苷酸可包含其他核苷間鍵(除磷酸二酯及硫代磷酸酯以外的核苷間鍵)，例如磷酸烷酯/磷酸甲酯核苷間，其根據EP 2 742 135可例如在另外DNA硫代磷酸酯中耐受間隙區。

【0056】

核鹼基

術語核鹼基包括存在於核苷及核苷酸中之嘌呤(例如腺嘌呤及鳥嘌呤)及嘧啶(例如尿嘧啶、胸腺嘧啶及胞嘧啶)部分，其在核酸雜交中形成氫鍵。在本發明之上下文中，術語核鹼基亦涵蓋經修飾核鹼基，其可不同於天然存在之核鹼基，但在核酸雜交期間具有功能性。在此上下文中，「核

鹼基」係指天然存在之核鹼基，諸如腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸苷、尿嘧啶、黃嘌呤及次黃嘌呤，以及非天然存在之變體兩者。此類變體例如描述於Hirao等人(2012) *Accounts of Chemical Research* 第45卷第2055頁及Bergstrom (2009) *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry* 增刊37 1.4.1中。

【0057】 在一些實施例中，核鹼基部分藉由將嘌呤或嘧啶改變成經修飾嘌呤或嘧啶來經修飾，經修飾嘌呤或嘧啶為諸如經取代嘌呤或經取代嘧啶，諸如選自以下之核鹼基：異胞嘧啶、假異胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、5-噻唑并-胞嘧啶、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-噻唑并-尿嘧啶、2-硫基-尿嘧啶、2'硫基-胸腺嘧啶、肌苷、二胺基嘌呤、6-胺基嘌呤、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤及2-氯-6-胺基嘌呤。

【0058】 核鹼基部分可藉由用於各對應核鹼基之字母碼(例如A、T、G、C或U)指示，其中各字母可視情況包括等效功能之經修飾核鹼基舉例而言，在所例示之寡核苷酸中，核鹼基部分選自A、T、G、C及5-甲基胞嘧啶。視情況，就LNA間隔體而言，可使用5-甲基胞嘧啶LNA核苷。

【0059】

經修飾寡核苷酸

術語經修飾寡核苷酸描述包含一或多個經糖修飾之核苷及/或經修飾核苷間鍵之寡核苷酸。術語嵌合寡核苷酸為已用於文獻中以描述具有經修飾核苷及DNA核苷之寡核苷酸的術語。本發明之反義寡核苷酸有利地為嵌合寡核苷酸。

【0060】

互補性

術語「互補性」描述核苷/核苷酸之Watson-Crick鹼基配對之能力。Watson-Crick鹼基對為鳥嘌呤(G)-胞嘧啶(C)及腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)/尿嘧啶(U)。應理解，寡核苷酸可包含具有經修飾核鹼基之核苷，例如通常使用5-甲基胞嘧啶替代胞嘧啶，且因而術語互補性涵蓋未經修飾與經修飾核鹼基之間的Watson Crick鹼基配對(參見例如Hirao 等人 (2012) Accounts of Chemical Research 第45卷 第2055頁 及Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry 增刊37 1.4.1)。

【0061】 如本文中所使用之術語「%互補」係指核酸分子(例如寡核苷酸)中連續核苷酸序列之跨越連續核苷酸序列的核苷酸比例(以%為單位)與參考序列(例如目標序列或序列基元)互補。因此，互補性百分比係藉由以下來計算：對在兩個序列(當與目標序列5'-3'及來自3'-5'之寡核苷酸序列對準時)之間互補之所對準核鹼基(來自Watson Crick鹼基對)進行計數，用彼數目除以寡核苷酸中核苷酸之總數目且乘以100。在此類比較中，未對準(形成鹼基對)之核鹼基/核苷酸稱為錯配。在計算連續核苷酸序列之互補性%時不允許插入及缺失。應理解，在測定互補性時，忽略核鹼基之化學修飾，只要保持核鹼基形成Watson Crick鹼基配對之官能性能力即可(例如出於計算一致性%之目的，5'甲基胞嘧啶視為與胞嘧啶相同)。

【0062】 術語「完全互補」係指100%互補性。

【0063】 以下為與目標核酸(SEQ ID NO:11)完全互補之寡核苷酸基元(SEQ ID NO:33)之實例

5'- CTTTGACCAGAGTATGTAAAATTCTC-3' (SEQ ID NO : 11)

3'-AAACTGGTCTCATACATTTT -5' (SEQ ID NO : 33)。

【0064】

一致性

如本文中所使用之術語「一致性」係指核酸分子(例如寡核苷酸)中連續核苷酸序列之跨越連續核苷酸序列的核苷酸比例(以%為單位表示)與參考序列(例如序列基元)相同。因此，一致性百分比係藉由以下計算：對在(本發明之化合物之連續核苷酸序列及參考序列中之)兩個序列之間相同(匹配)之所對準核鹼基進行計數，用彼數目除以寡核苷酸中核苷酸之總數目且乘以100。因此，一致性百分比 = (匹配 x 100)/對準區(例如連續核苷酸序列)之長度。在計算連續核苷酸序列之一致性百分比時不允許插入及缺失。應理解，在測定一致性時，忽略核鹼基之化學修飾，只要保持核鹼基形成Watson Crick鹼基配對之官能性能力即可(例如出於計算一致性%之目的，5-甲基胞嘧啶視為與胞嘧啶相同)。

【0065】

雜交

如本文中所用之術語「雜交(hybridizing/hybridize)」應理解為兩個核酸股(例如寡核苷酸及目標核酸)在相對股上之鹼基對之間形成氫鍵，藉此形成雙螺旋體。兩個核酸股之間的結合親和力為雜交之強度。通常描述，就熔融溫度(T_m)而言定義為一半寡核苷酸與目標核酸成雙螺旋體時之溫度。在生理條件下， T_m 不與親和力嚴格成比例(Mergny及Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537)。標準狀態吉布斯(Gibbs)自由能 ΔG° 為結合親和力之更精確表示，且藉由 $\Delta G^\circ = -RT\ln(K_d)$ 與反應之解離常數(K_d)相關，其中R為氣體常數且T為絕對溫度。因此，寡核苷酸與目標核酸之間的反應之極低 ΔG° 反映寡核苷酸與目標核酸之間的強雜交。 ΔG° 為

與其中水性濃度為1 M，pH為7且溫度為37°C之反應相關聯之能量。寡核苷酸與目標核酸之雜交為自發性反應且就自發性反應而言， ΔG° 小於零。 ΔG° 可以實驗方式量測，例如藉由使用如Hansen 等人, 1965, *Chem. Comm.* 36-38及Holdgate等人, 2005, *Drug Discov Today*中所描述之等溫滴定量熱法(isothermal titration calorimetry ; ITC)。熟習此項技術者將知曉商業設備可供用於 ΔG° 量測。 ΔG° 亦可藉由使用如SantaLucia, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA.* 95 : 1460-1465所描述之最近鄰模型，使用由Sugimoto等 人, 1995, *Biochemistry* 34:11211-11216及McTigue等 人, 2004, *Biochemistry* 43:5388-5405描述之適當導出的熱力學參數來在數值上估算。為具有藉由雜交調節本發明之寡核苷酸之既定核酸目標的可能性，本發明之寡核苷酸針對10-30個核苷酸長度之寡核苷酸雜交至 ΔG° 估算值低於-10千卡(kcal)之目標核酸。在一些實施例中，雜交度或雜交強度係藉由標準狀態吉布斯自由能 ΔG° 量測。針對8-30個核苷酸長度之寡核苷酸，寡核苷酸可雜交至 ΔG° 估算值低於-10千卡範圍，諸如低於-15千卡，諸如低於-20千卡及諸如低於-25千卡之目標核酸。在一些實施例中，寡核苷酸雜交至 ΔG° 估算值為-10至-60千卡，諸如-12至-40，諸如-15至-30千卡或-16至-27千卡，諸如-18至-25千卡的目標核酸。

【0066】

目標核酸

根據本發明，目標核酸為編碼哺乳動物RTEL1之核酸且可例如為基因、RNA、mRNA及前體mRNA、成熟mRNA或cDNA序列。目標可因此稱為RTEL1目標核酸。

【0067】 本發明之寡核苷酸可例如靶向哺乳動物RTEL1中之外顯子

區(尤其siRNA及shRNA目標外顯子區，但亦反義寡核苷酸)，或可例如靶向RTEL1前體mRNA中之內含子區(尤其反義寡核苷酸目標內含子區)。人類RTEL1基因編碼此等中之15個轉錄物，7個為蛋白質編碼且因此為潛在的核酸目標。表1列出定位於SEQ ID NO:1之人類RTEL1前體mRNA上之7個轉錄物的經預測外顯子區及內含子區。應理解，本發明之寡核苷酸可靶向表1中所列出之轉錄物中之一或多者的成熟mRNA序列。

表1.用於編碼RTEL1 mRNA轉錄物之不同蛋白質的人類RTEL1前體mRNA (SEQ ID NO:1)中的轉錄物區外顯子區及內含子區

轉錄物ID	轉錄物區		外顯子區			內含子區		
	開始	結束	外顯子	開始	結束	內含子	開始	結束
RTEL1-205 ENST00000370018	1	38444	1	1	657	1	657	1424
			2	1424	1695	2	1695	3489
			3	3489	3687	3	3687	4041
			4	4041	4134	4	4134	4737
			5	4737	4818	5	4818	5020
			6	5020	5080	6	5080	8195
			7	8195	8270	7	8270	9660
			8	9660	9744	8	9744	14747
			9	14747	14812	9	14812	16131
			10	16131	16284	10	16284	20336
			11	20336	20374	11	20374	20459
			12	20459	20537	12	20537	22040
			13	22040	22137	13	22137	22855
			14	22855	22910	14	22910	27714
			15	27714	27788	15	27788	27982
			16	27982	28063	16	28063	29829
			17	29829	29961	17	29961	30128
			18	30128	30241	18	30241	30330
			19	30330	30370	19	30370	30492
			20	30492	30577	20	30577	30719
			21	30719	30796	21	30796	31246
			22	31246	31323	22	31323	31693
			23	31693	31839	23	31839	31941

轉錄物ID	轉錄物區		外顯子區			內含子區		
	開始	結束	外顯子	開始	結束	內含子	開始	結束
			24	31941	32056	24	32056	32278
			25	32278	32401	25	32401	32485
			26	32485	32632	26	32632	32996
			27	32996	33138	27	33138	33933
			28	33933	34028	28	34028	34996
			29	34996	35194	29	35194	35334
			30	35334	35474	30	35474	36563
			31	36563	36679	31	36679	36932
			32	36932	37165	32	37165	37257
			33	37257	37412	33	37412	37519
			34	37519	37671	34	37671	37969
			35	37969	38444			
RTEL1-203 ENST00000360203	485	38433	1	485	657	1	657	1424
			2	1424	1695	2	1695	3489
			3	3489	3687	3	3687	4041
			4	4041	4134	4	4134	4737
			5	4737	4818	5	4818	5020
			6	5020	5080	6	5080	8195
			7	8195	8270	7	8270	9660
			8	9660	9744	8	9744	14747
			9	14747	14812	9	14812	16131
			10	16131	16284	10	16284	20336
			11	20336	20374	11	20374	20459
			12	20459	20537	12	20537	22040
			13	22040	22137	13	22137	22855
			14	22855	22910	14	22910	27714
			15	27714	27788	15	27788	27982
			16	27982	28063	16	28063	29829
			17	29829	29961	17	29961	30128
			18	30128	30241	18	30241	30330
			19	30330	30370	19	30370	30492
			20	30492	30577	20	30577	30719
			21	30719	30796	21	30796	31246
			22	31246	31323	22	31323	31693
			23	31693	31839	23	31839	31941
			24	31941	32056	24	32056	32278

轉錄物ID	轉錄物區		外顯子區			內含子區		
	開始	結束	外顯子	開始	結束	內含子	開始	結束
			25	32278	32401	25	32401	32485
			26	32485	32632	26	32632	32996
			27	32996	33138	27	33138	33933
			28	33933	34028	28	34028	34996
			29	34996	35194	29	35194	35334
			30	35334	35474	30	35474	36563
			31	36563	36679	31	36679	36932
			32	36932	37165	32	37165	37257
			33	37257	37412	33	37412	37519
			34	37519	37841	34	37841	37969
			35	37969	38433			
RTEL1-212 ENST00000508582	482	38171	1	482	657	1	657	1424
			2	1424	1695	2	1695	3489
			3	3489	3687	3	3687	4041
			4	4041	4134	4	4134	4665
			5	4665	4818	5	4818	5020
			6	5020	5080	6	5080	8195
			7	8195	8270	7	8270	9660
			8	9660	9744	8	9744	14747
			9	14747	14812	9	14812	16131
			10	16131	16284	10	16284	20336
			11	20336	20374	11	20374	20459
			12	20459	20537	12	20537	22040
			13	22040	22137	13	22137	22855
			14	22855	22910	14	22910	27714
			15	27714	27788	15	27788	27982
			16	27982	28063	16	28063	29829
			17	29829	29961	17	29961	30128
			18	30128	30241	18	30241	30330
			19	30330	30370	19	30370	30492
			20	30492	30577	20	30577	30719
			21	30719	30796	21	30796	31246
			22	31246	31323	22	31323	31693
			23	31693	31839	23	31839	31941
			24	31941	32056	24	32056	32278
			25	32278	32401	25	32401	32485

轉錄物ID	轉錄物區		外顯子區			內含子區		
	開始	結束	外顯子	開始	結束	內含子	開始	結束
			26	32485	32632	26	32632	32996
			27	32996	33138	27	33138	33933
			28	33933	34028	28	34028	34996
			29	34996	35194	29	35194	35334
			30	35334	35474	30	35474	36563
			31	36563	36679	31	36679	36932
			32	36932	37165	32	37165	37257
			33	37257	37412	33	37412	37519
			34	37519	37671	34	37671	37969
			35	37969	38171			
RTEL1-201 ENST00000318100	505	38434	1	505	650	1	650	3489
			2	3489	3687	2	3687	4041
			3	4041	4134	3	4134	4737
			4	4737	4818	4	4818	5020
			5	5020	5080	5	5080	8195
			6	8195	8270	6	8270	9660
			7	9660	9744	7	9744	14747
			8	14747	14812	8	14812	16131
			9	16131	16284	9	16284	20336
			10	20336	20374	10	20374	20459
			11	20459	20537	11	20537	22040
			12	22040	22137	12	22137	22855
			13	22855	22910	13	22910	27714
			14	27714	27788	14	27788	27982
			15	27982	28063	15	28063	29829
			16	29829	29961	16	29961	30128
			17	30128	30241	17	30241	30330
			18	30330	30370	18	30370	30492
			19	30492	30577	19	30577	30719
			20	30719	30796	20	30796	31246
			21	31246	31323	21	31323	31693
			22	31693	31839	22	31839	31941
			23	31941	32056	23	32056	32278
			24	32278	32401	24	32401	32485
			25	32485	32632	25	32632	32996
			26	32996	33138	26	33138	33933

轉錄物ID	轉錄物區		外顯子區			內含子區		
	開始	結束	外顯子	開始	結束	內含子	開始	結束
			27	33933	34028	27	34028	34996
			28	34996	35194	28	35194	35334
			29	35334	35474	29	35474	36563
			30	36563	36679	30	36679	36932
			31	36932	37165	31	37165	37257
			32	37257	37412	32	37412	37519
			33	37519	37671	33	37671	37969
			34	37969	38434			
RTEL1-202 ENST00000356810	551	16284	1	551	650	1	650	1424
			2	1424	1695	2	1695	3489
			3	3489	3687	3	3687	4041
			4	4041	4134	4	4134	4587
			5	4587	4818	5	4818	5020
			6	5020	5080	6	5080	8195
			7	8195	8270	7	8270	9660
			8	9660	9744	8	9744	14747
			9	14747	14812	9	14812	16131
			10	16131	16284			
RTEL1-206 ENST00000425905	30530	33067	1	30530	30577	1	30577	30719
			2	30719	30796	2	30796	31246
			3	31246	31323	3	31323	31941
			4	31941	32056	4	32056	32278
			5	32278	32401	5	32401	32485
			6	32485	32632	6	32632	32996
			7	32996	33067			
RTEL1-214 ENST00000646389	811	3653	1	811	943	1	943	1424
			2	1424	1695	2	1695	3489
			3	3489	3653			

【0068】 適當地，目標核酸編碼RTEL1蛋白質，尤其哺乳動物RTEL1，諸如人類RTEL1（參見例如表2及3），其提供人類及猴RTEL1之前體mRNA序列。

【0069】 在一些實施例中，目標核酸選自SEQ ID NO:1及/或SEQ ID NO:2或其天然存在之變體(例如表1中編碼哺乳動物RTEL1蛋白質之序

列)。

【0070】 若在研究或診斷學中採用本發明之寡核苷酸，則目標核酸可為cDNA或衍生自DNA或RNA之合成核酸。

【0071】 就活體內或活體外應用而言，本發明之寡核苷酸通常能夠抑制細胞中RTEL1目標核酸之表現，該細胞表現RTEL1目標核酸。本發明之寡核苷酸之核鹼基的連續序列通常與RTEL1目標核酸互補，如跨越寡核苷酸之長度所量測，視情況除一或兩個錯配之外，且視情況不包括將寡核苷酸連接至視情況選用之官能基(諸如共軛物)之基於核苷酸的連接子區或其他非互補末端核苷酸(例如區D'或D'')。在一些實施例中，目標核酸可為RNA或DNA，諸如信使RNA，諸如成熟mRNA (例如表1中所列出之轉錄物的外顯子的區)或前體mRNA。

【0072】 在一些實施例中，目標核酸為編碼諸如人類RTEL1之哺乳動物RTEL1蛋白質之RNA或DNA，例如人類RTEL1 mRNA序列，諸如以SEQ ID NO 1所揭示者。關於例示性目標核酸之其他資訊提供於表2及表3中。

表2. 跨越物種之RTEL1之基因組及裝配資訊.

物種	Chr.	股	基因組座標		裝配	總體 基因_id
			開始	結束		
人類	20	fwd	63657810	63696253	GRCh38.p12	ENSG00000258366
食蟹 獼猴	10	fwd	95853726	95890939	Macaca_fascicularis_ 5.0	ENSMFAG00000043680

Fwd = 正股。基因組座標提供前體mRNA序列(基因組序列)。NCBI參考提供mRNA序列(cDNA序列)。

表3.跨越物種之RTEL1之序列細節.

物種	RNA類型	長度(nt)	SEQ ID NO
人類	前體mRNA	38444	1
猴	前體mRNA	37214	2

【0073】 附註：SEQ ID NO 2包含多個NNNN區，其中定序已無法精確地優化序列，且因此包括退化序列。為避免疑問，本發明之化合物與實際目標序列互補且因此不為退化化合物。

【0074】 在一些實施例中，目標核酸為SEQ ID NO 1。

【0075】 在一些實施例中，目標核酸為SEQ ID NO 2。

【0076】

目標序列

如本文中所使用之術語「目標序列」係指存在於目標核酸中之核苷酸的序列，其包含與本發明之寡核苷酸互補之核鹼基序列。在一些實施例中，目標序列由具有核鹼基序列之目標核酸上的區組成，該核鹼基序列與本發明之寡核苷酸之連續核苷酸序列互補。目標核酸之此區可互換地稱為目標核苷酸序列、目標序列或目標區。在一些實施例中，目標序列長於單個寡核苷酸之互補序列，且可例如表示目標核酸之較佳區，該區可藉由本發明之若干寡核苷酸靶向。

【0077】 在一些實施例中，目標序列為選自由人類RTEL1 mRNA外顯子，諸如選自上文表1中之清單的RTEL1人類mRNA外顯子組成之群之序列。

【0078】 在一些實施例中，目標序列為選自由人類RTEL1 mRNA內含子，諸如選自上文表1中之清單的RTEL1人類mRNA內含子組成之群之序列。

【0079】 本發明之寡核苷酸包含與目標核酸互補或雜交之連續核苷酸序列，諸如本文中所描述之目標序列。

【0080】 與寡核苷酸互補或雜交之目標序列一般包含具有至少10個

核苷酸之連續核鹼基序列。連續核苷酸序列在10與35個核苷酸之間，諸如12至30個，諸如14至20個，諸如16至20個連續核苷酸。在本發明之一個實施例中，目標序列選自由以下組成之群：

如表4中所示之SEQ ID NO:3-21。

表4：人類RTEL1前體mRNA (SEQ ID NO:1)上之目標序列

SEQ ID NO	目標序列	開始於SEQ ID 1	結束於SEQ ID 1
3	gaccactgtccttccatg	8294	8311
4	ttcagagattcaagttataataaagctcttcttatattgaggggga	8677	8722
5	aggaatagggttggtttt	9377	9394
6	ccttactacctgtcccg	9667	9683
7	acaattacttggtgatgcc	9722	9741
8	agcttctaaccaaccag	10921	10938
9	tataaacctaaatgtaaaagc	11482	11502
10	ttcaccaaaatttaaagctt	11622	11641
11	ctttgaccagagtatgtaaaattctc	11752	11777
12	aagacgtgttcaaagatt	12868	12885
13	ggacctactgttttttg	13234	13250
14	ggacctactgttttattcc	13550	13568
15	gtcccttctcttcctcctgtag	14725	14746
16	cgtgatctttgacgaagct	14785	14803
17	cgcaaacctttctgga	14874	14889
18	agcctgtgtgtggagtatgagca	33025	33047
19	cgtttccgtgttggtctggg	34571	34590
20	gactacaagggttccgatg	35104	35122
21	agtttgaggaggtctgtatc	35370	35389

【0081】 在一些實施例中，目標序列選自表5A或5B中所示之區。

【0082】

目標細胞

如本文中所使用之術語「目標細胞」係指表現目標核酸之細胞。若目標細胞感染有HBV，則其對於本發明之醫療用途為有利的。在一些實

施例中，目標細胞可在活體內或活體外。在一些實施例中，目標細胞為哺乳動物細胞，諸如啮齒動物細胞，諸如小鼠細胞或大鼠細胞，或土拔鼠細胞或靈長類細胞，諸如猴細胞(例如食蟹獼猴細胞)或人類細胞。

【0083】在較佳實施例中，目標細胞表現RTEL1 mRNA，諸如RTEL1前體mRNA或RTEL1成熟mRNA。就反義寡核苷酸靶向而言，通常忽略HTRA1 mRNA之聚A尾。

【0084】此外，目標細胞可為肝細胞。在一個實施例中，目標細胞為感染HBV之感染之原發性人類肝細胞，抑或衍生自感染HBV之感染之個體或具有人類化肝臟之感染HBV之感染的小鼠(PhoenixBio, PXB-小鼠)。

【0085】根據本發明，目標細胞可感染有HBV。此外，目標細胞可包含HBV cccDNA。因此，目標細胞較佳包含RTEL1 mRNA，諸如RTEL1前體mRNA或RTEL1成熟mRNA及HBV cccDNA。

【0086】

天然存在之變體

術語「天然存在之變體」係指HTRA1基因或轉錄物之變體，其源自與目標核酸相同之基因座，但可例如藉助於引起大量密碼子編碼同一胺基酸之基因密碼之簡併，或歸因於前體mRNA之替代性拼接，或存在多形現象(諸如單核苷酸多形現象(SNP))及對偶基因變體而不同。基於存在寡核苷酸之充足互補序列，本發明之寡核苷酸可因此靶向目標核酸及其天然存在之變體。

【0087】在一些實施例中，天然存在之變體與哺乳動物RTEL1目標核酸，諸如SEQ ID NO 1及/或2之目標核酸具有至少95%，諸如至少98%

或至少99%同源性。在一些實施例中，天然存在之變體與SEQ ID NO:1之人類RTEL1目標核酸具有至少99%同源性。在一些實施例中，天然存在之變體為已知多形現象。

【0088】

表現之調節

如本文中所使用之術語「表現之調節」應理解為當相比於在投與寡核苷酸之前RTEL1的量時，寡核苷酸更改RTEL1之量之能力的總術語。可替代地，表現之調節可藉由參考對照實驗來判定。一般應理解，對照物為用生理食鹽水組合物處理之個體或目標細胞，或用非靶向寡核苷酸(模擬物)處理之個體或目標細胞。

【0089】 調節之一種類型為寡核苷酸例如藉由使mRNA降解或阻斷轉錄而抑制、下調、減少、遏制、移除、停止、阻斷、預防、減輕、降低、避免或終止HTRA1之表現的能力。調節之另一類型為寡核苷酸例如藉由修復拼接位點或防止抑制性機制(諸如微RNA壓制)之剪接或移除或阻斷而恢復、增加或增強RTEL1之表現的能力。

【0090】

糖修飾

當相比於發現在DNA及RNA中之核糖部分時，本發明之寡核苷酸可包含一或多個具有經修飾糖部分，亦即糖部分之修飾的核苷。

【0091】 已製備大量具有核糖部分之修飾之核苷，其首要目的在於改良寡核苷酸之某些特性，諸如親和力及/或核酸酶耐性。

【0092】 此類修飾包括其中核糖環結構經修飾之彼等修飾，例如藉由用以下替代：己醣環(HNA)；或雙環，其通常在核糖環(LNA)上之C2與

C4碳原子之間具有雙基團(biradicle)橋鍵；或未鍵聯核糖環(例如UNA)，其通常在C2與C3碳原子之間缺乏鍵。其他經糖修飾之核苷包括例如雙環己醣核酸(WO2011/017521)或三環核酸(WO2013/154798)。經修飾核苷亦包括糖部分經非糖部分替代之核苷，例如在肽核酸(PNA)或N-嗎啉基核酸之情況下。

【0093】 糖修飾亦包括經由將核糖環上之取代基更改成除氫以外的基團，或在DNA及RNA核苷中天然發現之2'-OH基團而得到的修飾。取代基可例如在2'、3'、4'或5'位置處引入。

【0094】

高親和力經修飾核苷

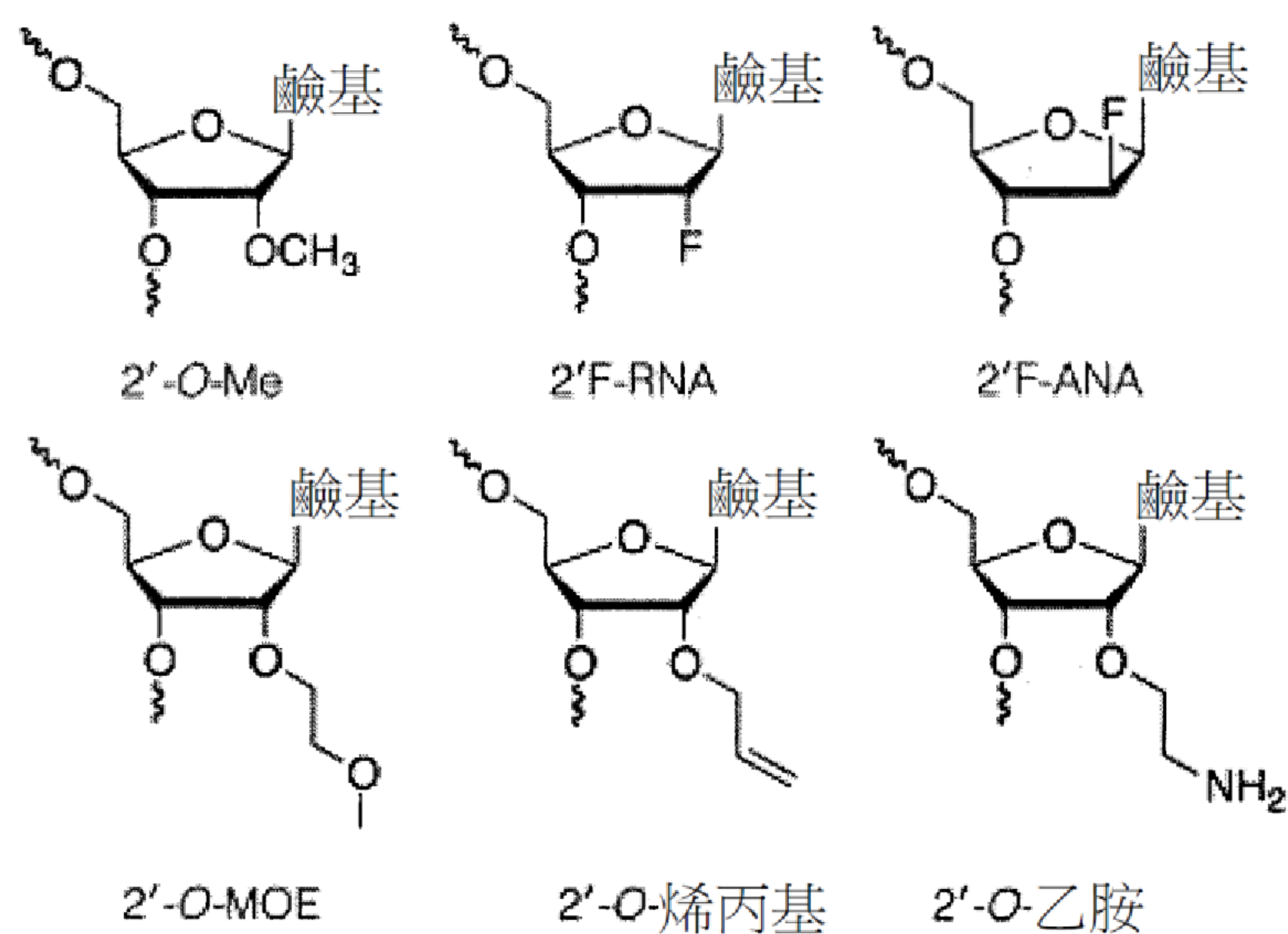
高親和力經修飾核苷為經修飾之核苷酸，其在併入至寡核苷酸中時增強寡核苷酸對其互補目標之親和力，例如如藉由熔融溫度(T^m)所量測。本發明之高親和力經修飾核苷較佳導致熔融溫度升高如下：每個經修飾核苷在+0.5至+12°C 之間、更佳在+1.5至+10°C 之間且最佳在+3至+8°C 之間。大量高親和力經修飾核苷為此項技術中已知的，且包括例如多種經2'取代之核苷以及鎖核酸(locked nucleic acid；LNA) (參見例如Freier及Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443及Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213)。

【0095】

經2'糖修飾之核苷

經2'糖修飾之核苷為在2'位置處具有除H或-OH以外的取代基之核苷(經2'取代之核苷)，或包含能夠在2'碳與核糖環中之第二碳之間形成橋鍵的2'鍵聯雙基團的核苷，諸如LNA (2'-4'雙基團橋接)核苷。

【0096】實際上，大量焦點已聚集在形成經2'取代之核苷上，且已發現許多經2'取代之核苷在併入至寡核苷酸中時具有有益特性。舉例而言，經2'修飾之糖可向寡核苷酸提供增強之結合親和力及/或增加之核酸酶耐性。經2'取代之經修飾核苷之實例為2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA (MOE)、2'-胺基-DNA、2'-氟-RNA及2'-F-ANA核苷。對於其他實例，請參見例如Freier及Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443及Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213，以及Deleavey及Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937。以下為一些經2'取代之經修飾核苷之圖示。



【0097】相對於本發明，經2'取代糖之經修飾核苷不包括2'橋接核苷，如LNA。

【0098】

鎖核酸核苷(LNA核苷)

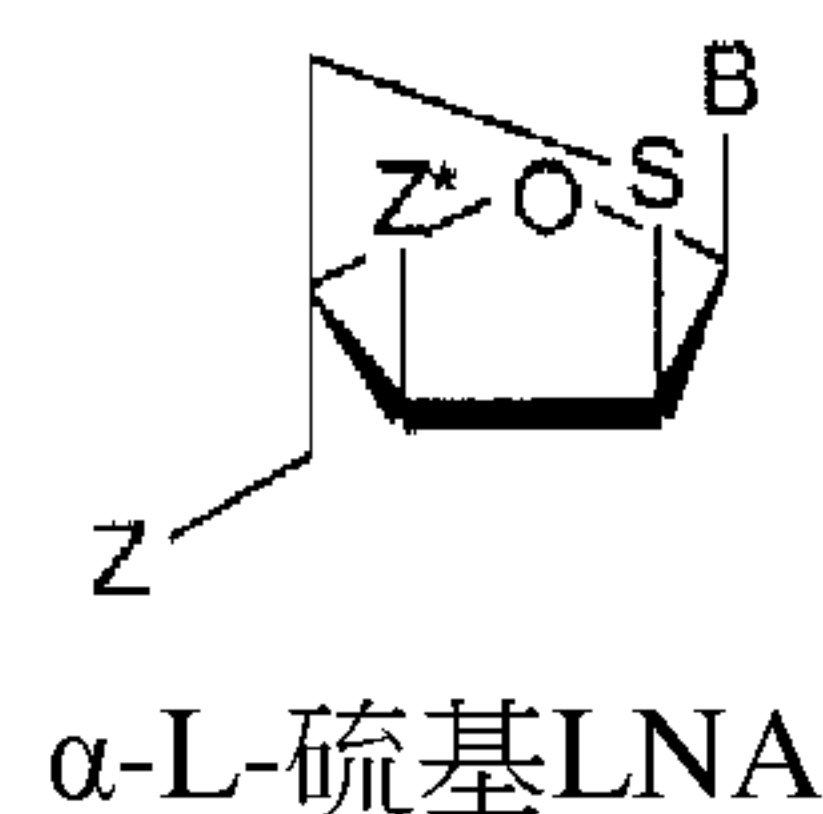
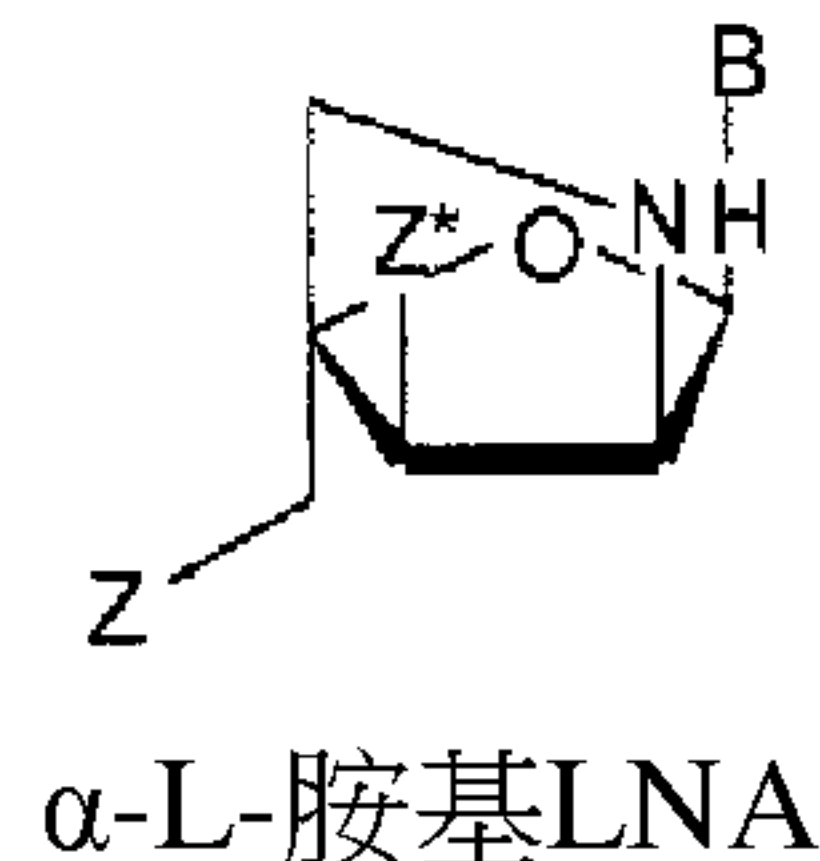
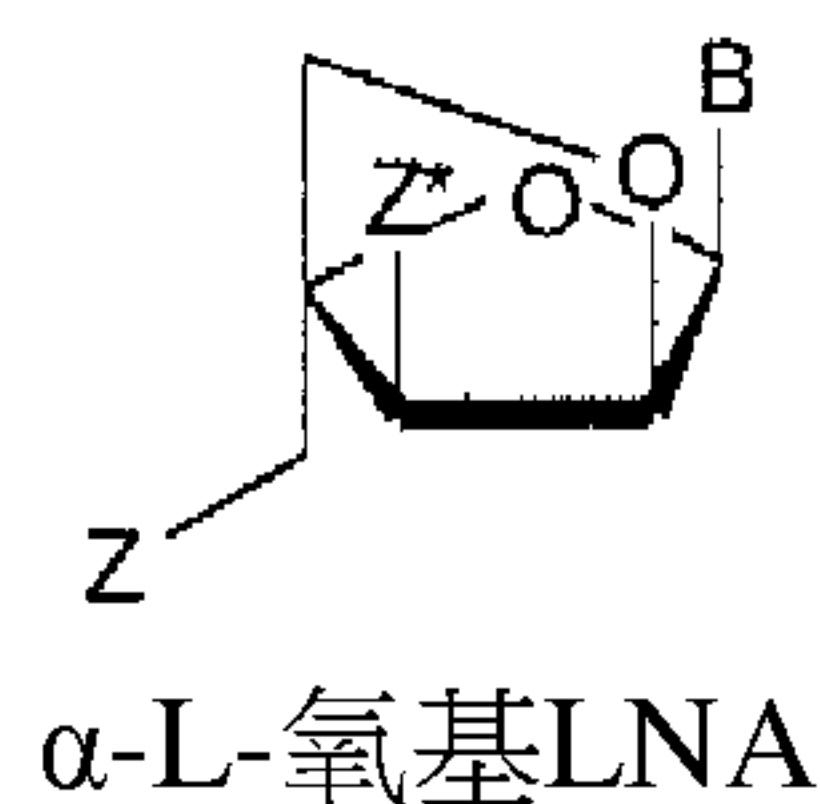
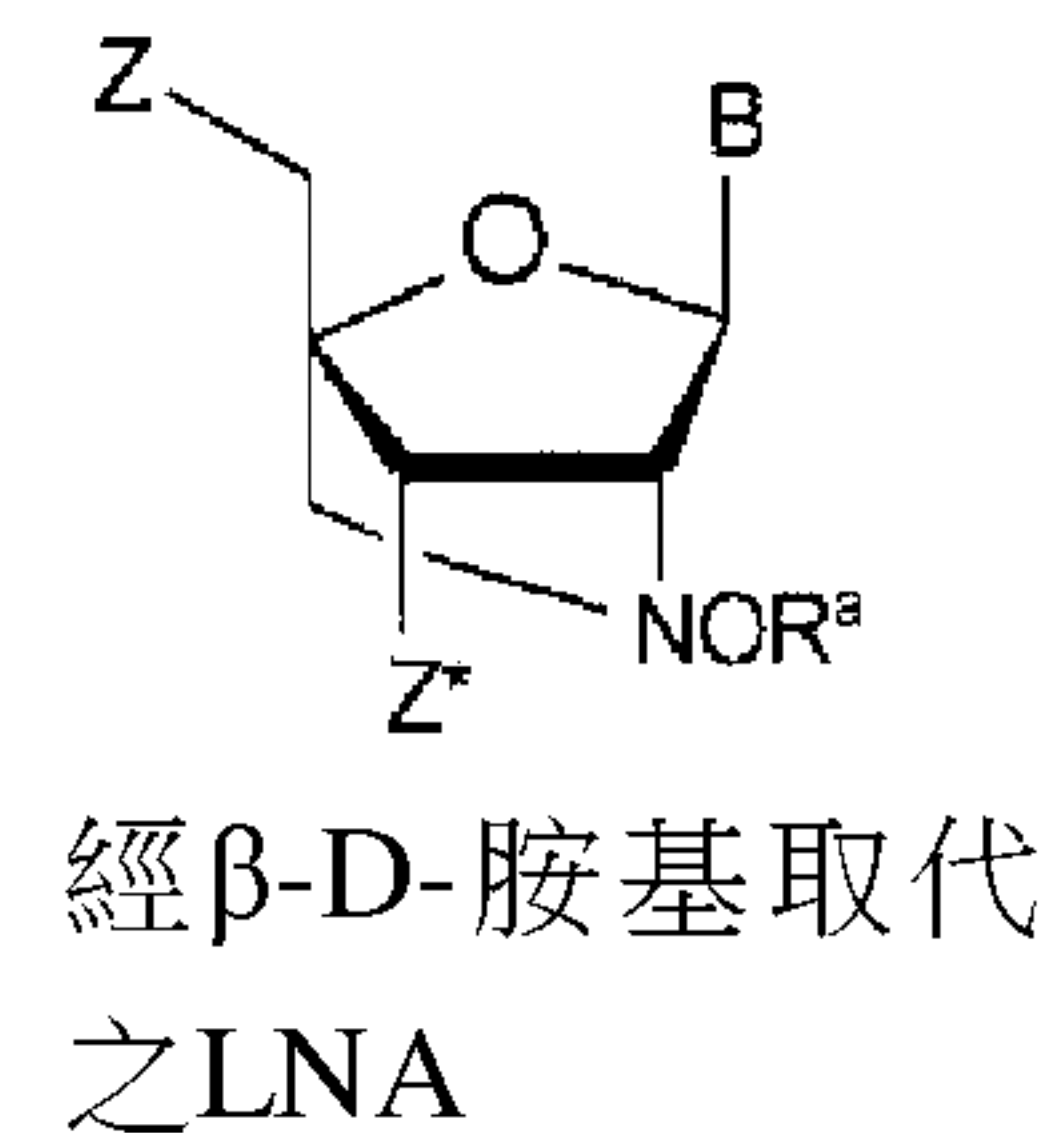
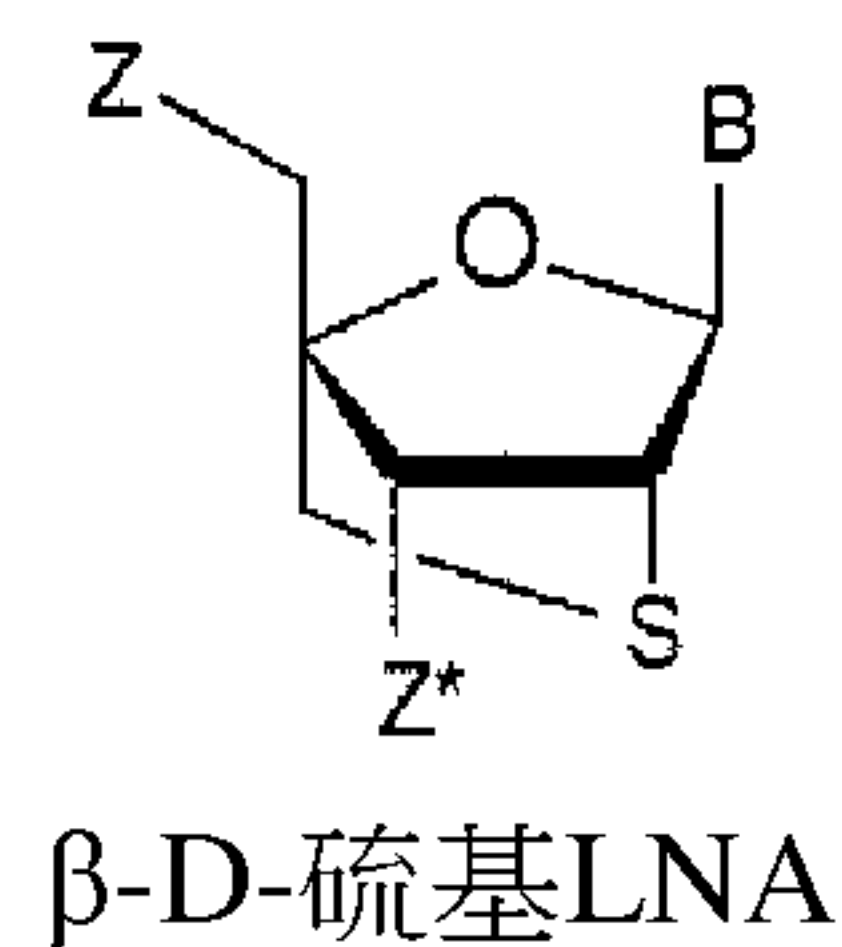
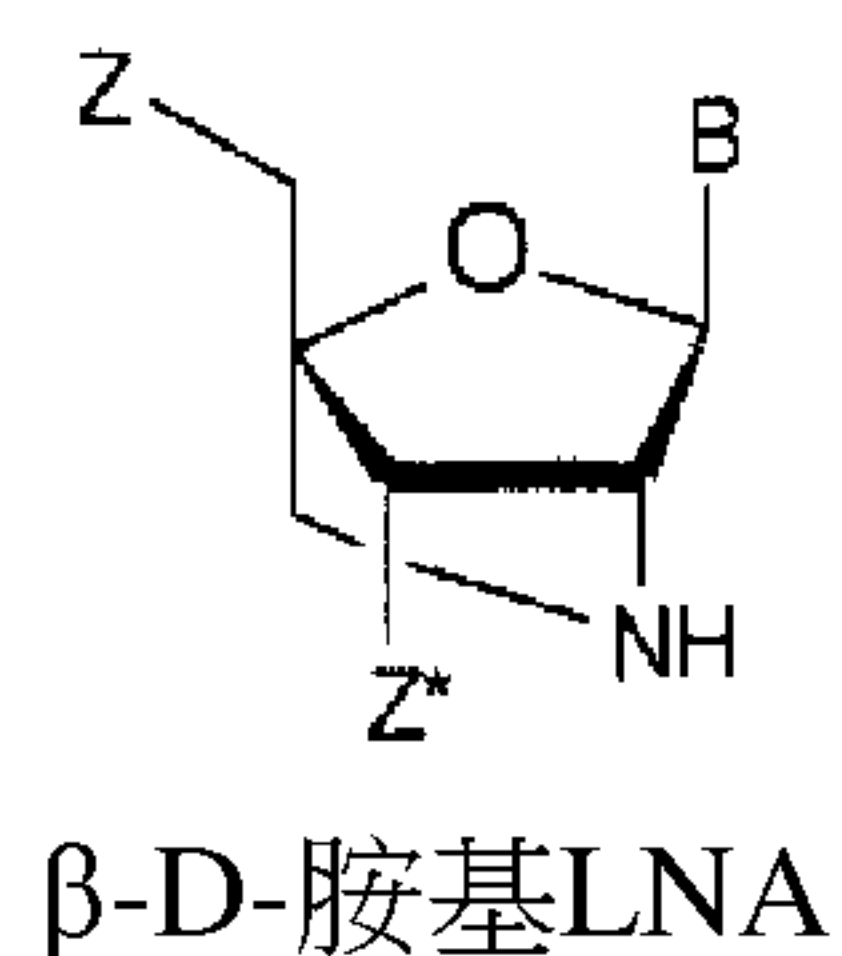
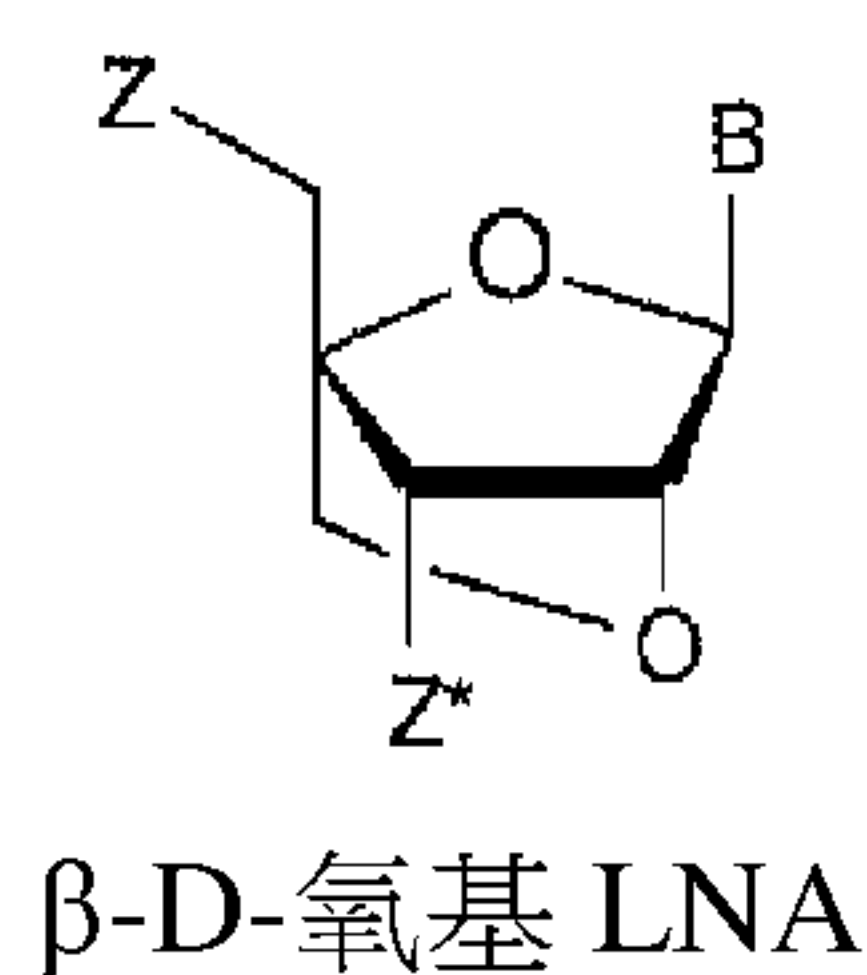
「LNA核苷」為經2'-糖修飾之核苷，其包含鍵聯該核苷之核糖環之C2'與C4'的雙基團(亦稱為「2'-4'橋鍵」)，其限制或鎖定核糖環之構形。

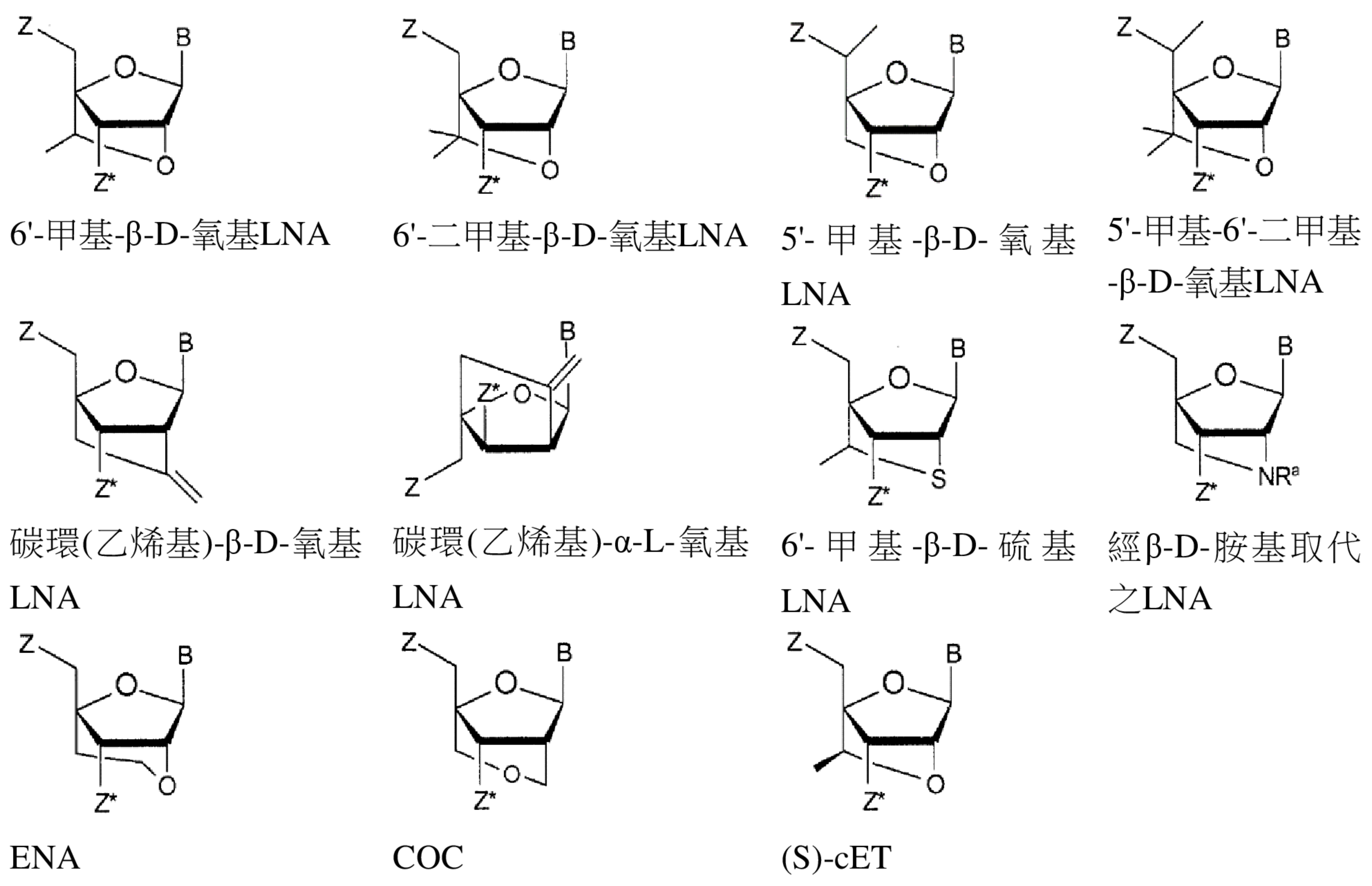
此等核苷在文獻中亦稱為橋接核酸或雙環核酸(BNA)。當LNA併入至互補RNA或DNA分子之寡核苷酸中時，核糖之構形鎖定與增強之雜交親和力(雙螺旋體穩定化)相關聯。此可常規地藉由量測寡核苷酸/補體雙螺旋體之熔融溫度而測定。

【0099】 非限制性、例示性LNA核苷揭示於WO 99/014226、WO 00/66604、WO 98/039352、WO 2004/046160、WO 00/047599、WO 2007/134181、WO 2010/077578、WO 2010/036698、WO 2007/090071、WO 2009/006478、WO 2011/156202、WO 2008/154401、WO 2009/067647、WO 2008/150729、Morita等人, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12, 73-76、Seth等人 J. Org. Chem. 2010, 第75(5)卷 第1569-81頁、Mitsuoka等人, Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238，以及Wan及Seth, J. Medical Chemistry 2016, 59, 9645-9667中。

【0100】 本發明之LNA核苷之特定實例呈現於方案1 (其中B如上文所定義)中。

方案1





【0101】 特定LNA核苷為β-D-氧基-LNA、6'-甲基-β-D-氧基LNA，諸如(S)-6'-甲基-β-D-氧基-LNA (ScET)及ENA。

【0102】

醫藥學上可接受之鹽

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸(其合乎生物學上或其他方面需要)之生物有效性及特性之鹽。該等鹽係由以下形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，尤其鹽酸；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸。此外，此等鹽可藉由將無機鹼或有機鹼添加至游離酸中來製備。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代胺，包括天然存在之經取

代胺；環胺及鹼離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、多元胺樹脂。式(I)化合物亦可以兩性離子形式存在。式(I)化合物之尤其較佳醫藥學上可接受之鹽為以下之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及甲磺酸。

【0103】

***RNase H* 活性及募集**

反義寡核苷酸之RNase H活性係指當與互補RNA分子成雙螺旋體時，反義寡核苷酸募集RNase H之能力。WO01/23613提供用於測定RNaseH活性之活體外方法，其可用於判定募集RNaseH之能力。通常，若寡核苷酸在具備互補目標核酸序列時具有至少5%之如以pmol/l/min為單位所量測之初始速率，諸如至少10%或多於20%之初始速率，則認為其能夠募集RNase H，該初始速率係在使用與被測試之經修飾寡核苷酸具有相同基底序列，但在寡核苷酸中所有單體之間僅含有DNA單體與硫代磷酸酯鍵的寡核苷酸，且使用由WO 01/23613 (特此以引用之方式併入)提供之實例91-95之方法時測定。就用於測定RNase H活性而言，重組性人類RNA酶H1可購自Creative Biomart® (與表現於大腸桿菌中之His標籤融合之重組性人類RNASEH1)。

【0104】

間隔體

本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可為間隔體，亦稱為間隔體寡核苷酸或間隔體設計。通常使用反義間隔體以經由RNase H介導之降解來抑制目標核酸。間隔體寡核苷酸包含至少三個相異結構區，5'-側翼、間隙及3'-側翼，F-G-F'，呈『5 -> 3』定向。「間隙」區(G)包含使得

寡核苷酸能夠募集RNase H之一段連續DNA核苷酸。間隙區係藉由包含一或多個經糖修飾之核苷(有利地高親和力經糖修飾之核苷)之5'側翼區(F)且藉由包含一或多個經糖修飾之核苷(有利地高親和力經糖修飾之核苷)之3'側翼區(F')側翼。區F及F'中之一或多個經修糖飾之核苷增強目標核酸之寡核苷酸的親和力(亦即為增強親和力之經糖修飾之核苷)。在一些實施例中，區F及F'中之一或多個經糖修飾之核苷為經2'糖修飾之核苷，諸如高親和力2'糖修飾，諸如獨立地選自LNA及2'-MOE。

【0105】 在間隔體設計中，間隙區之5'及3'最末核苷為DNA核苷，且分別與5' (F)或3' (F')區之經糖修飾之核苷相鄰定位。側翼序列可進一步經限定在距間隙區最遠的末端處，亦即在5'側翼序列之5'端及3'側翼序列之3'端處具有至少一個經糖修飾之核苷。

【0106】 區F-G-F'形成連續核苷酸序列。本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可包含具有式F-G-F'之間隔體區。

【0107】 間隔體設計F-G-F'之總體長度可為例如12至32個核苷，諸如13至24，諸如14至22個核苷，諸如14至17個，諸如16至18個核苷。

【0108】 藉助於實例，本發明之間隔體寡核苷酸可由下式表示：

$F_{1-8}-G_{5-18}-F'_{1-8}$ ，諸如

$F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{1-8}$ ，諸如

$F_{1-8}-G_{7-16}-F'_{2-8}$

其限制條件為間隔體區F-G-F'之總體長度為至少12個，諸如至少14個核苷酸長度。

【0109】 在本發明之一態樣中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列由以下組成或包含以下：式5'-F-G-F'-3'之間隔體，其中區F及F'獨立地包

含或由1-8個核苷組成，該等核苷中1-4個經2'糖修飾且限定F及F'區之5'及3'端，且G為在6至18個(諸如6至16個)能夠募集RNaseH之核苷的區。在一些實施例中，G區由DNA核苷組成。

【0110】 區F、G及F'在下文進一步加以定義，且可併入至F-G-F'式中。

【0111】

間隔體-區G

間隔體之區G (間隙區)為使得寡核苷酸能夠募集RNaseH (諸如人類RNase H1)之核苷(通常DNA核苷)區。RNaseH為識別DNA與RNA之間的雙螺旋體且酶促裂解RNA分子之細胞酶。適合地，間隔體可具有至少5或6個連續DNA核苷，諸如5-18個連續DNA核苷、5-17個連續DNA核苷，諸如5-16個連續DNA核苷，諸如6-15個連續DNA核苷，諸如7-14個連續DNA核苷，諸如8-12個連續DNA核苷酸，諸如8-12個連續DNA核苷酸長度之間隙區(G)。在一些實施例中，間隙區G可由6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個連續DNA核苷組成。在一些情況下，間隙區中之胞嘧啶(C) DNA經甲基化，此類殘基標註為5-甲基-胞嘧啶(^{me}C，或用e代替c)。當間隙中存在cg二核苷酸以降低潛在毒性時，間隙中之胞嘧啶DNA之甲基化為有利的，修飾不會對寡核苷酸之功效產生顯著影響。已報導經5'取代之DNA核苷，諸如5'甲基DNA核苷用於DNA間隙區中(EP 2 742 136)。

【0112】 在一些實施例中，間隙區G可由6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個連續硫代磷酸酯鍵聯DNA核苷組成。在一些實施例中，間隙中之所有核苷間鍵為硫代磷酸酯鍵。

【0113】 儘管傳統間隔體具有DNA間隙區，但存在用於間隙區內時允許RNaseH募集之經修飾核苷之諸多實例。已報導在包括於間隙區內時能夠募集RNaseH的經修飾核苷包括例如 α -L-LNA、C4'烷基化DNA (如PCT/EP2009/050349及Vester等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 - 2300中所描述，該等文獻皆以引用之方式併入本文中)、如ANA及2'-F-ANA之阿拉伯糖衍生之核苷(Mangos等人 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661)、UNA (未鎖定核酸) (如Fluiter等人, Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039中所描述，該文獻以引用之方式併入本文中)。UNA為未鎖定核酸，通常其中核糖之C2與C3之間的鍵已移除，從而形成未鎖定的「糖」殘基。此類間隔體中所使用之經修飾核苷在引入至間隙區中時可為採用2'內型(DNA樣)結構(亦即允許RNaseH募集之修飾)的核苷。在一些實施例中，本文中所描述之DNA間隙區(G)可視情況含有1至3個在引入至間隙區中時採用2'內型(DNA類)結構之經糖修飾之核苷。

【0114】

間隔體-側翼區F及F'

區F緊鄰區G之5' DNA核苷定位。區F之3'最末核苷為經糖修飾之核苷，諸如高親和力經糖修飾之核苷，例如經2'取代之核苷，諸如MOE核苷或LNA核苷。

【0115】 區F緊鄰區G之3' DNA核苷定位。區F'之5'最末核苷為經糖修飾之核苷，諸如高親和力經糖修飾之核苷，例如經2'取代之核苷，諸如MOE核苷或LNA核苷。

【0116】 區F為1至8個連續核苷酸長度，諸如2至6，諸如3至4個連續核苷酸長度。有利地，區F之5'最末核苷為經糖修飾之核苷。在一些實

施例中，區F之兩個5'最末核苷為經糖修飾之核苷。在一些實施例中，區F之5'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區F之兩個5'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區F之兩個5'最末核苷為經2'取代之核苷，諸如兩個3' MOE核苷。在一些實施例中，區F之5'最末核苷為經2'取代之核苷，諸如MOE核苷。

【0117】 區F'為2-8個連續核苷酸長度，諸如3-6，諸如4-5個連續核苷酸長度。有利地，在一些實施例中，區F'之3'最末核苷為經糖修飾之核苷。在一些實施例中，區F'之兩個3'最末核苷為經糖修飾之核苷。在一些實施例中，區F'之兩個3'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區F'之3'最末核苷為LNA核苷。在一些實施例中，區F'之兩個3'最末核苷為經2'取代之核苷，諸如兩個3' MOE核苷。在一些實施例中，區F'之3'最末核苷為經2'取代之核苷，諸如MOE核苷。

【0118】 應注意，當區F或F'之長度為一時，其有利地為LNA核苷。

【0119】 在一些實施例中，區F及F'獨立地由以下組成或包含以下：經糖修飾之核苷之連續序列。在一些實施例中，區F之經糖修飾之核苷可獨立地選自2'-O-烷基-RNA單元、2'-O-甲基-RNA、2'-胺基-DNA單元、2'-氟-DNA單元、2'-烷氧基-RNA、MOE單元、LNA單元、阿拉伯糖核酸(ANA)單元及2'-氟-ANA單元。

【0120】 在一些實施例中，區F及F'獨立地包含LNA與經2'取代之經修飾核苷兩者(混合翼設計)。

【0121】 在一些實施例中，區F及F'僅由一種類型之經糖修飾之核苷組成，諸如僅由MOE或僅由 β -D-氧基LNA或僅由ScET組成。此類設計亦

稱為均一側翼序列或均一間隔體設計。

【0122】 在一些實施例中，區F或F'或者F及F'中之所有核苷為LNA核苷，諸如獨立地選自 β -D-氧基LNA、ENA或ScET核苷。在一些實施例中，區F由1-5個，諸如2-4個，諸如3-4個，諸如1、2、3、4或5個連續LNA核苷組成。在一些實施例中，區F及F'中之所有核苷為 β -D-氧基LNA核苷。

【0123】 在一些實施例中，區F或F'或者F及F'中之所有核苷為經2'取代之核苷，諸如OMe或MOE核苷。在一些實施例中，區F由1、2、3、4、5、6、7或8個連續OMe或MOE核苷組成。在一些實施例中，側翼區中僅一者可由經2'取代之核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成。在一些實施例中，5' (F)側翼區由經2'取代之核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成，而3' (F')側翼區包含至少一個LNA核苷，諸如 β -D-氧基LNA核苷或cET核苷。在一些實施例中，3' (F)側翼區經2'取代之核苷(諸如OMe或MOE核苷)組成，而5' (F')側翼區包含至少一個LNA核苷，諸如 β -D-氧基LNA核苷或cET核苷。

【0124】 在一些實施例中，區F及F'中之所有經修飾核苷為LNA核苷，諸如獨立地選自 β -D-氧基LNA、ENA或ScET核苷，其中區F或F'或者F及F'可視情況包含DNA核苷(交替型側翼序列，更多細節參見此等者之定義)。在一些實施例中，區F及F'中之所有經修飾核苷為 β -D-氧基LNA核苷，其中區F或F'或者F及F'可視情況包含DNA核苷(交替型側翼序列，更多細節參見此等者之定義)。

【0125】 在一些實施例中，區F及F'之5'最末及3'最末核苷為LNA核苷，諸如 β -D-氧基LNA核苷或ScET核苷。

【0126】 在一些實施例中，區F與區G之間的核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，區F'與區G之間的核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，區F或F'或者F及F'之核苷之間的核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0127】

LNA間隔體

LNA間隔體為其中區F及F'中之一者或兩者包含或由組成LNA核苷之間隔體。 β -D-氧基間隔體為其中區F及F'中之一者或兩者包含或由 β -D-氧基LNA核苷組成之間隔體。

【0128】 在一些實施例中，LNA間隔體具有式： $[LNA]_{1-5}-[區G]-[LNA]_{1-5}$ ，其中區G如間隔體區G定義中所定義。

【0129】

MOE間隔體

MOE間隔體為其中區F及F'由MOE核苷組成之間隔體。在一些實施例中，MOE間隔體具有設計 $[MOE]_{1-8}-[區G]-[MOE]_{1-8}$ ，諸如 $[MOE]_{2-7}-[區G]_{5-16}-[MOE]_{2-7}$ ，諸如 $[MOE]_{3-6}-[區G]-[MOE]_{3-6}$ ，其中區G如間隔體定義中所定義。具有5-10-5設計之MOE間隔體(MOE-DNA-MOE)已廣泛用於此項技術中。

【0130】

寡核苷酸中之區D'或D''

在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含或由以下組成：與目標核酸互補之寡核苷酸之連續核苷酸序列，諸如間隔體F-G-F'，及其他5'及/或3'核苷。其他5'及/或3'核苷可或可不與目標核酸完全互補。此類其他5'及/

或3'核苷在本文中可稱為區D'及D''。

【0131】 可出於將連續核苷酸序列(諸如間隔體)連接至共軛部分或另一官能基之目的而添加區D'或D''。當用於連接連續核苷酸序列與共軛部分時，其可充當生物可裂解連接子。替代地，其可用於提供外切核酸酶保護或提供合成或製造簡易性。

【0132】 區D'及D''可連接至區F之5'端或區F'之3'端，分別產生下式之設計：D'-F-G-F'、F-G-F'-D''或D'-F-G-F'-D''。在此情況下，F-G-F'為寡核苷酸之間隔體部分，且區D'或D''構成寡核苷酸之獨立部分。

【0133】 區D'或D''可獨立地包含或由以下組成：1、2、3、4或5個其他核苷酸，其可與目標核酸互補或不互補。鄰近於F或F'區之核苷酸不為經糖修飾之核苷酸，諸如DNA或RNA或此等者之經鹼基修飾之型式。D'或D''區可充當易受核酸酶敏感影響的生物可裂解連接子(參見連接子之定義)。在一些實施例中，額外5'及/或3'端核苷酸與磷酸二酯鍵鍵聯，且為DNA或RNA。適用作區D'或D''之基於核苷酸之生物可裂解連接子揭示於WO2014/076195中，該等連接子藉助於實例包括磷酸二酯鍵聯之DNA二核苷酸。生物可裂解連接子於聚寡核苷酸構築體中之用途揭示於WO2015/113922中，其中該等連接子用於鍵聯單一寡核苷酸內之多個反義構築體(例如，間隔體區)。

【0134】 在一個實施例中，除構成間隔體之連續核苷酸序列以外，本發明之寡核苷酸亦包含區D'及/或D''。

【0135】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可由下式表示：

F-G-F'，尤其 $F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}$

D'-F-G-F'，尤其 $D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}$

F-G-F'-D"，尤其 $F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-D''_{1-3}$

D'-F-G-F'-D"，尤其 $D'_{1-3}-F_{1-8}-G_{5-16}-F'_{2-8}-D''_{1-3}$ 。

【0136】 在一些實施例中，定位於區D'與區F之間的核苷間鍵為磷酸二酯鍵。在一些實施例中，區F'與區D''之間的核苷間鍵為硫代磷酸酯鍵。

【0137】

共軛物

如本文中所使用之術語共軛物係指共價鍵聯至非核苷酸部分(共軛部分或區C或第三區)之寡核苷酸。

【0138】 本發明之寡核苷酸與一或多個非核苷酸部分之共軛可例如藉由影響寡核苷酸之活性、細胞分佈、細胞吸收或穩定性來改良寡核苷酸之藥理學。在一些實施例中，共軛部分藉由改良寡核苷酸之細胞分佈、生物可用性、代謝、分泌、滲透性及/或細胞吸收來修飾或增強寡核苷酸之藥物動力學特性。特定言之，共軛物可使寡核苷酸靶向特定器官、組織或細胞類型，且藉此增強寡核苷酸在彼器官、組織或細胞類型中之有效性。同時，共軛物可用以降低寡核苷酸在非目標細胞類型、組織或器官中之活性，例如在非目標細胞類型、組織或器官中之偏離目標活性或活性。

【0139】 WO 93/07883及WO2013/033230提供適合的共軛物分，該等文獻特此以引用之方式併入。其他適合的共軛部分為能夠結合至去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)之彼等共軛部分。特定言之，三價的N-乙醯基半乳糖共軛部分適合於結合至ASGPR，參見例如WO 2014/076196、WO 2014/207232及WO 2014/179620 (特此以引用之方式併入) 此類共軛物用以增強肝對寡核苷酸之吸收，同時降低其在腎臟中之存在度，藉此相比於

同一寡核苷酸之未共軛型式，增加經共軛寡核苷酸之肝臟/腎臟比率。

【0140】寡核苷酸共軛物及其合成亦已報導於Manoharan在 Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications, S.T. Crooke, ed., Ch. 16, Marcel Dekker, Inc., 2001中及Manoharan, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 2002, 12, 103之全面綜述中，該等文獻中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0141】在一實施例中，非核苷酸部分(共軛部分)選自由以下組成之群：碳水化合物、細胞表面受體配位體、藥物物質、激素、親油性物質、聚合物、蛋白質、肽、毒素(例如細菌毒素)、維生素、病毒蛋白(例如蛋白殼)或其組合。

【0142】

連接子

鍵或連接子為兩個原子之間的連接，其經由一或多個共價鍵將所關注之一個化學基團或片段鍵聯至所關注之另一化學基團或片段。共軛部分可直接或經由鍵聯部分(例如連接子或繫栓)附接至寡核苷酸。連接子用以將第三區(例如共軛部分(區C))共價連接至第一區(例如與目標核酸互補之寡核苷酸或連續核苷酸序列(區A))。

【0143】在本發明之一些實施例中，本發明之共軛物或寡核苷酸共軛物可視情況包含連接子區(第二區或區B及/或區Y)，其定位於與目標核酸互補之寡核苷酸或連續核苷酸序列(區A或第一區)與共軛部分(區C或第三區)之間。

【0144】區B係指包含或由生理學上不穩定鍵組成之生物可裂解連接子，該生理學上不穩定鍵在通常在哺乳動物身體內遭遇之條件或類似於

在哺乳動物身體內遭遇之彼等條件下為可裂解的。生理學上不穩定連接子經歷化學轉化(例如，裂解)之條件包括化學條件，諸如pH、溫度、氧化或還原條件或藥劑，及在哺乳動物細胞中發現之鹽濃度或類似於在哺乳動物細胞中遇到之鹽濃度。哺乳動物細胞內條件亦包括通常存在於哺乳動物細胞中(諸如來自蛋白水解酶或水解酶或核酸酶)之酶活性之存在。在一個實施例中，生物可裂解連接子易受S1核酸酶裂解影響。在一較佳實施例中，易受連接子影響之核酸酶包含1與10個之間的核苷，諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷、更佳2與6個之間核苷且最佳2與4個之間的鍵聯核苷，該等核苷包含至少兩個連續磷酸二酯鍵，諸如至少3或4或5個連續磷酸二酯鍵。較佳地，核苷為DNA或RNA。含有生物可裂解連接子之磷酸二酯更詳細地描述於WO 2014/076195 (特此以引用之方式併入)中。

【0145】 區Y係指未必為生物可裂解的但主要用以將共軛部分(區C或第三區)共價至寡核苷酸(區A或第一區)之連接子。區Y連接子可包含鏈結構或重複單元之寡聚物，諸如乙二醇、胺基酸單元或胺基烷基。本發明之寡核苷酸共軛物可由以下區域性要素構成：A-C、A-B-C、A-B-Y-C、A-Y-B-C或A-Y-C。在一些實施例中，連接子(區Y)為胺基烷基，諸如C2 - C36胺基烷基，包括例如C6至C12胺基烷基。在一較佳實施例中，連接子(區Y)為C6胺基烷基。

【0146】

治療

如本文中所使用之術語「治療」係指對現有疾病(例如如在本文中稱為疾病或病症)之治療或疾病之預防(亦即防治)兩者。因此將認識到，如本文中所提及之治療在一些實施例中可為防治性的。防治性可理解為預防

HBV感染變為慢性HBV感染或預防由慢性HBV感染引起之重度肝臟疾病，諸如肝硬化及肝細胞癌。

【0147】

預防

本文中，術語「預防(preventing/prevention/prevents)」係關於防治性治療，亦即係關於目的係為了預防而非治癒疾病之量測或程序。預防意謂獲得所需藥理學及/或生理作用，其就完全或部分預防疾病或其症狀而言為防治性的。因此，本文中「預防HBV感染」包括預防個體出現HBV感染及預防HBV感染之症狀出現。在本發明中，尤其涵蓋預防來自感染HBV之母親之孩子的HBV感染。亦涵蓋預防急性HBV感染變為慢性HBV感染。

【0148】

患者

出於本發明之目的，「個體」(或「患者」)可為脊椎動物。在本發明之上下文中，術語「個體」包括人類及其他動物(尤其哺乳動物)及其他生物體。因此，本文中所提供之手段及方法適用於人類治療及獸醫應用。因此，在本文中個體可為動物，諸如小鼠、大鼠、倉鼠、兔、天竺鼠、雪貂、貓、犬、雞、綿羊、牛物種、馬、駱駝或靈長類。較佳地，個體為哺乳動物。更佳地，個體為人類。

【圖式簡單說明】

【0149】 圖1：說明例示性反義寡核苷酸共軛物，其中寡核苷酸表示為波浪線(A-D)或「寡核苷酸」(E-H)或T₂ (I)，且去唾液酸糖蛋白受體靶向共軛部分為三價N-乙醯基半乳胺糖部分。化合物A至D包含二離胺酸

分支鏈分子、PEG3間隔基及三個末端GalNAc碳水化合物部分。在化合物A及B中，寡核苷酸在無連接子之情況下直接附接至去唾液酸醣蛋白受體靶向共軛部分。在化合物C及D中，寡核苷酸經由C6連接子附接至去唾液酸醣蛋白受體靶向共軛部分。化合物E-I包含市售的三倍分支鏈分子及具有不同長度及結構之間隔基以及三個末端GalNAc碳水化合物部分。

【實施方式】

【0150】 經感染肝細胞中之HBV cccDNA對持續性慢性感染及再活化負責，為所有病毒次基因組轉錄物及前基因組RNA (pgRNA)之模板以經由胞內核衣殼再循環確保新合成之病毒後代與cccDNA池補給兩者。在本發明之上下文中，第一次顯示RTEL1與cccDNA穩定性相關聯。此知識允許去穩定化感染HBV之個體中之cccDNA的機會，其繼而打開完全治癒長期感染HBV之患者的機會。

【0151】 本發明之一個態樣為用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染，尤其慢性HBV感染之RTEL1抑制劑。

【0152】 RTEL1抑制劑可例如為特異性結合至RTEL1蛋白質之小分子，其中該抑制劑防止或減少RTEL1蛋白質與cccDNA之結合。

【0153】 本發明之一實施例為能夠降低經感染細胞(諸如感染HBV之細胞)中之cccDNA及/或pgRNA的RTEL1抑制劑。

【0154】 在又一實施例中，RTEL1抑制劑能夠降低感染HBV之個體中之活體內HBsAg及/或HBeAg。

【0155】

本發明之寡核苷酸

治療性寡核苷酸為潛在極佳的RTEL1抑制劑，此係由於其可靶向

RTEL1轉錄物且經由RNA干擾路徑或經由RNaseH裂解促進其降解。可替代地，諸如適體之寡核苷酸亦可充當RTEL1蛋白質相互作用之抑制劑。

【0156】 本發明之一個態樣為一種用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染之RTEL1靶向抑制劑。此類寡核苷酸可選自由單股反義寡核苷酸；siRNA分子；或shRNA分子組成之群。

【0157】 本章節描述適用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染之新穎寡核苷酸。

【0158】 本發明之寡核苷酸能夠抑制活體外及活體內RTEL1表現。抑制係藉由將寡核苷酸雜交至編碼RTEL1之目標核酸或參與RTEL1之調控的目標核酸來達成。目標核酸可為哺乳動物RTEL1序列，諸如SEQ ID NO:1及/或2之序列。

【0159】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸能夠經由抑制或下調目標之表現來調節目標表現。較佳地，相比於目標之正常表現量，此類調節產生至少20%之表現抑制，更佳相比於目標之正常表現量至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%抑制。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可能能夠在PXB-PHH細胞中使用10 μ M來在活體外抑制RTEL1 mRNA之表現量達至少60%或70%。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸可能能夠使用10 μ M PXB-PHH細胞來在活體外抑制RTEL1蛋白質之表現量達至少50%，此目標降低範圍就選擇與cccDNA減少具有良好相關性之核酸分子而言為有利的。適當地，實例提供可用於量測RTEL1 RNA或蛋白質抑制之檢定(例如實例1)。目標抑制係藉由寡核苷酸之連續核苷酸序列與目標核酸之間的雜交觸發。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸在寡核苷酸與目標核酸之間包含錯配。儘管存在

錯配，但與目標核酸之雜交仍可足以顯示對RTEL1表現之所需抑制。由錯配產生之減少的結合親和力可有利地藉由寡核苷酸中增加之核苷酸數目及/或增加之能夠提高與目標之結合親和力的經修飾核苷(諸如經2'糖修飾中之核苷，包括存在於寡核苷酸序列內之LNA)數目來補償。

【0160】 本發明之一態樣係關於一種具有12至60個核苷酸長度之寡核苷酸，其包含具有至少10個核苷酸長度，諸如至少12至30個核苷酸長度之連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列與哺乳動物RTEL1目標核酸，尤其人類RTEL1核酸至少95%互補，諸如完全互補。此等寡核苷酸能夠抑制RTEL1之表現。

【0161】 本發明之一態樣係關於一種為具有12至30個核苷酸長度之反義寡核苷酸的根據本發明之寡核苷酸，其為包含至少10個核苷酸，諸如10至30個核苷酸長度之連續核苷酸序列，其與哺乳動物RTEL1至少90%互補，諸如完全互補。

【0162】 本發明之另一態樣係關於一種根據本發明之寡核苷酸，其包含與SEQ ID NO:1之目標核酸至少90%互補(諸如完全互補)之具有12至20 (諸如15至22)個核苷酸長度的連續核苷酸序列。

【0163】 在一些實施例中，寡核苷酸包含10至30核苷酸長度個連續序列，其與目標核酸或目標序列區至少90%互補，諸如至少91%，諸如至少92%，諸如至少93%，諸如至少94%，諸如至少95%，諸如至少96%，諸如至少97%，諸如至少98%或100%互補。

【0164】 若本發明之寡核苷酸或其連續核苷酸序列與目標核酸區完全互補(100%互補)，或在一些實施例中可在寡核苷酸與目標核酸之間包含一或兩個錯配，則為有利的。

【0165】 在一些實施例中反義寡核苷酸序列與SEQ ID NO:1之對應目標核酸100%互補。

【0166】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸或連續核苷酸序列與SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之目標核酸至少95%互補，諸如完全(或100%)互補。

【0167】 在一些實施例中，寡核苷酸包含與存在於SEQ ID NO:1中之對應目標序列至少90%互補(諸如100%互補)之具有15至22個核苷酸長度的連續核苷酸序列，其中目標序列選自由SEQ ID NO:3至21 (表4)或表5A中區1A至959A組成之群。

表5A：可使用本發明之寡核苷酸靶向之SEQ ID NO 1區

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
1A	1594	1623	30	321A	14295	14320	26	641A	24499	24514	16
2A	1636	1685	50	322A	14308	14352	45	642A	24560	24575	16
3A	1687	1708	22	323A	14323	14352	30	643A	24621	24636	16
4A	1773	1794	22	324A	14326	14352	27	644A	24682	24697	16
5A	1810	1824	15	325A	14334	14351	18	645A	24717	24753	37
6A	1824	1870	47	326A	14340	14364	25	646A	24842	24857	16
7A	2890	2907	18	327A	14340	14359	20	647A	24902	24918	17
8A	2931	2952	22	328A	14348	14362	15	648A	24932	24962	31
9A	2984	2999	16	329A	14374	14406	33	649A	25018	25056	39
10A	3002	3021	20	330A	14416	14446	31	650A	25160	25176	17
11A	3026	3081	56	331A	14462	14489	28	651A	25219	25251	33
12A	3083	3100	18	332A	14505	14521	17	652A	25259	25278	20
13A	3175	3202	28	333A	14523	14541	19	653A	25332	25346	15
14A	3205	3228	24	334A	14577	14598	22	654A	25363	25379	17
15A	3253	3270	18	335A	14725	14762	38	655A	25367	25383	17
16A	3289	3320	32	336A	14764	14781	18	656A	25405	25435	31
17A	3353	3368	16	337A	14783	14808	26	657A	25405	25436	32
18A	3374	3388	15	338A	14874	14905	32	658A	25407	25425	19
19A	3443	3472	30	339A	14974	15030	57	659A	25410	25436	27
20A	3525	3547	23	340A	15032	15059	28	660A	25418	25435	18
21A	3549	3581	33	341A	15084	15098	15	661A	25475	25495	21
22A	3584	3612	29	342A	15087	15106	20	662A	25502	25518	17
23A	3648	3675	28	343A	15108	15126	19	663A	25559	25582	24
24A	3681	3708	28	344A	15147	15180	34	664A	25596	25640	45
25A	3716	3731	16	345A	15183	15202	20	665A	25671	25688	18
26A	3733	3755	23	346A	15230	15247	18	666A	25796	25816	21
27A	3757	3775	19	347A	15255	15270	16	667A	25818	25832	15

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
28A	3797	3811	15	348A	15272	15298	27	668A	25834	25857	24
29A	3823	3844	22	349A	15288	15312	25	669A	25867	25881	15
30A	3846	3881	36	350A	15319	15349	31	670A	25928	25943	16
31A	3922	3955	34	351A	15359	15373	15	671A	25986	26001	16
32A	3957	3975	19	352A	15370	15385	16	672A	26014	26037	24
33A	4016	4036	21	353A	15382	15400	19	673A	26187	26210	24
34A	4038	4053	16	354A	15388	15408	21	674A	26212	26228	17
35A	4067	4098	32	355A	15410	15435	26	675A	26268	26286	19
36A	4100	4150	51	356A	15435	15452	18	676A	26300	26319	20
37A	4271	4290	20	357A	15456	15498	43	677A	26359	26394	36
38A	4312	4330	19	358A	15459	15474	16	678A	26396	26426	31
39A	4345	4362	18	359A	15479	15498	20	679A	26465	26482	18
40A	4364	4379	16	360A	15486	15502	17	680A	26505	26529	25
41A	4420	4448	29	361A	15528	15543	16	681A	26547	26565	19
42A	4480	4512	33	362A	15543	15561	19	682A	26576	26600	25
43A	4527	4552	26	363A	15572	15591	20	683A	26588	26603	16
44A	4651	4674	24	364A	15623	15642	20	684A	26588	26606	19
45A	4733	4784	52	365A	15646	15660	15	685A	26609	26624	16
46A	4786	4811	26	366A	15662	15690	29	686A	26615	26638	24
47A	4830	4848	19	367A	15702	15740	39	687A	26615	26642	28
48A	4857	4874	18	368A	15740	15754	15	688A	26632	26669	38
49A	4915	4937	23	369A	15743	15773	31	689A	26649	26669	21
50A	4944	4966	23	370A	15746	15761	16	690A	26658	26672	15
51A	4969	4983	15	371A	15764	15789	26	691A	26695	26716	22
52A	4995	5015	21	372A	15777	15803	27	692A	26706	26725	20
53A	5017	5033	17	373A	15791	15816	26	693A	26713	26735	23
54A	5035	5075	41	374A	15832	15848	17	694A	26715	26733	19
55A	5109	5136	28	375A	15855	15873	19	695A	26737	26768	32
56A	5155	5173	19	376A	15870	15890	21	696A	26755	26770	16
57A	5175	5191	17	377A	15878	15908	31	697A	26756	26789	34
58A	5209	5225	17	378A	15880	15898	19	698A	26759	26789	31
59A	5241	5261	21	379A	15891	15908	18	699A	26787	26813	27
60A	5263	5287	25	380A	15896	15916	21	700A	26795	26812	18
61A	5299	5346	48	381A	15911	15929	19	701A	26815	26829	15
62A	5394	5409	16	382A	15911	15930	20	702A	26861	26880	20
63A	5428	5447	20	383A	15947	15963	17	703A	26862	26882	21
64A	5472	5514	43	384A	16023	16056	34	704A	26865	26883	19
65A	5579	5606	28	385A	16068	16091	24	705A	26868	26883	16
66A	5617	5632	16	386A	16083	16097	15	706A	26870	26885	16
67A	5690	5711	22	387A	16129	16150	22	707A	26871	26892	22
68A	5713	5754	42	388A	16170	16229	60	708A	26880	26898	19
69A	5727	5741	15	389A	16245	16265	21	709A	26889	26910	22
70A	5756	5770	15	390A	16269	16300	32	710A	26908	26924	17
71A	5812	5854	43	391A	16308	16334	27	711A	26917	26939	23
72A	5871	5886	16	392A	16336	16356	21	712A	26948	26962	15
73A	5896	5932	37	393A	16336	16358	23	713A	26955	26973	19
74A	5992	6009	18	394A	16360	16391	32	714A	27097	27113	17
75A	6011	6038	28	395A	16360	16397	38	715A	27101	27128	28

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
76A	6057	6072	16	396A	16425	16465	41	716A	27112	27127	16
77A	6101	6122	22	397A	16472	16493	22	717A	27116	27183	68
78A	6127	6165	39	398A	16498	16515	18	718A	27133	27165	33
79A	6187	6203	17	399A	16545	16562	18	719A	27188	27209	22
80A	6210	6227	18	400A	16564	16586	23	720A	27218	27232	15
81A	6243	6261	19	401A	16588	16613	26	721A	27218	27234	17
82A	6271	6299	29	402A	16615	16639	25	722A	27235	27253	19
83A	6378	6393	16	403A	16651	16667	17	723A	27237	27253	17
84A	6468	6496	29	404A	16669	16695	27	724A	27237	27251	15
85A	6498	6526	29	405A	16696	16716	21	725A	27237	27252	16
86A	6558	6574	17	406A	16704	16718	15	726A	27238	27254	17
87A	6720	6737	18	407A	16732	16760	29	727A	27238	27252	15
88A	6735	6749	15	408A	16737	16760	24	728A	27238	27253	16
89A	6785	6825	41	409A	16849	16865	17	729A	27239	27255	17
90A	6879	6894	16	410A	16853	16868	16	730A	27239	27253	15
91A	6921	6959	39	411A	16853	16867	15	731A	27239	27254	16
92A	6995	7060	66	412A	16882	16897	16	732A	27240	27254	15
93A	7062	7084	23	413A	16885	16902	18	733A	27240	27255	16
94A	7114	7146	33	414A	16914	16938	25	734A	27241	27255	15
95A	7155	7186	32	415A	16942	16956	15	735A	27269	27320	52
96A	7188	7203	16	416A	16990	17004	15	736A	27281	27297	17
97A	7230	7267	38	417A	17016	17042	27	737A	27286	27307	22
98A	7281	7299	19	418A	17097	17115	19	738A	27340	27358	19
99A	7291	7316	26	419A	17105	17119	15	739A	27360	27404	45
100A	7344	7369	26	420A	17105	17126	22	740A	27411	27438	28
101A	7375	7391	17	421A	17114	17128	15	741A	27458	27474	17
102A	7400	7414	15	422A	17133	17158	26	742A	27531	27572	42
103A	7427	7441	15	423A	17160	17174	15	743A	27575	27600	26
104A	7437	7453	17	424A	17162	17178	17	744A	27602	27616	15
105A	7449	7463	15	425A	17166	17183	18	745A	27618	27637	20
106A	7467	7481	15	426A	17178	17199	22	746A	27670	27684	15
107A	7500	7518	19	427A	17187	17201	15	747A	27707	27721	15
108A	7532	7546	15	428A	17203	17223	21	748A	27723	27747	25
109A	7573	7587	15	429A	17213	17230	18	749A	27772	27816	45
110A	7607	7621	15	430A	17213	17235	23	750A	27772	27790	19
111A	7659	7685	27	431A	17237	17259	23	751A	27829	27847	19
112A	7732	7767	36	432A	17249	17279	31	752A	27850	27868	19
113A	7779	7793	15	433A	17267	17285	19	753A	27870	27905	36
114A	7844	7882	39	434A	17273	17288	16	754A	27927	27942	16
115A	7888	7910	23	435A	17297	17315	19	755A	27963	27987	25
116A	7966	7980	15	436A	17300	17315	16	756A	27989	28083	95
117A	8033	8047	15	437A	17302	17317	16	757A	28085	28103	19
118A	8049	8063	15	438A	17303	17324	22	758A	28120	28138	19
119A	8160	8178	19	439A	17312	17330	19	759A	28167	28188	22
120A	8180	8195	16	440A	17346	17375	30	760A	28190	28207	18
121A	8216	8237	22	441A	17349	17375	27	761A	28209	28231	23
122A	8239	8341	103	442A	17357	17374	18	762A	28234	28250	17
123A	8357	8373	17	443A	17363	17382	20	763A	28260	28303	44

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
124A	8415	8430	16	444A	17371	17385	15	764A	28427	28444	18
125A	8449	8465	17	445A	17420	17447	28	765A	28446	28462	17
126A	8541	8560	20	446A	17524	17551	28	766A	28464	28484	21
127A	8574	8596	23	447A	17562	17580	19	767A	28503	28519	17
128A	8677	8703	27	448A	17622	17636	15	768A	28521	28536	16
129A	8705	8722	18	449A	17702	17734	33	769A	28538	28565	28
130A	8748	8763	16	450A	17730	17745	16	770A	28595	28612	18
131A	8792	8807	16	451A	17733	17755	23	771A	28694	28709	16
132A	8796	8811	16	452A	17743	17758	16	772A	28701	28715	15
133A	8799	8818	20	453A	17810	17824	15	773A	28715	28751	37
134A	8807	8821	15	454A	17900	17940	41	774A	28801	28825	25
135A	8814	8828	15	455A	17942	17968	27	775A	28832	28846	15
136A	8837	8853	17	456A	17988	18002	15	776A	28846	28870	25
137A	8837	8851	15	457A	18007	18024	18	777A	28878	28893	16
138A	8841	8858	18	458A	18026	18042	17	778A	28895	28911	17
139A	8884	8911	28	459A	18044	18059	16	779A	28938	28961	24
140A	8918	8937	20	460A	18126	18159	34	780A	29010	29025	16
141A	8918	8933	16	461A	18179	18205	27	781A	29057	29072	16
142A	8969	9005	37	462A	18237	18253	17	782A	29119	29134	16
143A	8969	8999	31	463A	18272	18290	19	783A	29179	29193	15
144A	8969	9000	32	464A	18299	18314	16	784A	29235	29256	22
145A	8971	8989	19	465A	18328	18344	17	785A	29330	29349	20
146A	8974	9000	27	466A	18329	18344	16	786A	29367	29381	15
147A	8982	8999	18	467A	18347	18361	15	787A	29530	29556	27
148A	9024	9042	19	468A	18380	18402	23	788A	29587	29605	19
149A	9026	9042	17	469A	18385	18399	15	789A	29652	29692	41
150A	9026	9040	15	470A	18406	18421	16	790A	29695	29710	16
151A	9026	9041	16	471A	18446	18473	28	791A	29722	29742	21
152A	9027	9043	17	472A	18527	18543	17	792A	29743	29768	26
153A	9027	9041	15	473A	18554	18569	16	793A	29770	29797	28
154A	9027	9042	16	474A	18631	18645	15	794A	29818	29836	19
155A	9028	9044	17	475A	18673	18693	21	795A	29838	29873	36
156A	9028	9042	15	476A	18746	18765	20	796A	29875	29946	72
157A	9028	9043	16	477A	18797	18824	28	797A	29948	29983	36
158A	9029	9045	17	478A	18842	18860	19	798A	30028	30048	21
159A	9029	9043	15	479A	18872	18892	21	799A	30046	30060	15
160A	9029	9044	16	480A	18901	18915	15	800A	30051	30067	17
161A	9030	9046	17	481A	18901	18940	40	801A	30069	30090	22
162A	9030	9044	15	482A	18942	18976	35	802A	30093	30107	15
163A	9030	9045	16	483A	18951	18976	26	803A	30116	30136	21
164A	9031	9047	17	484A	18971	18994	24	804A	30138	30202	65
165A	9031	9045	15	485A	18998	19016	19	805A	30220	30262	43
166A	9031	9046	16	486A	19020	19039	20	806A	30303	30320	18
167A	9032	9048	17	487A	19027	19043	17	807A	30349	30372	24
168A	9032	9046	15	488A	19027	19050	24	808A	30387	30418	32
169A	9032	9047	16	489A	19088	19102	15	809A	30417	30441	25
170A	9033	9047	15	490A	19109	19129	21	810A	30476	30516	41
171A	9033	9048	16	491A	19128	19145	18	811A	30524	30576	53

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
172A	9034	9048	15	492A	19240	19258	19	812A	30602	30628	27
173A	9038	9052	15	493A	19280	19366	87	813A	30658	30680	23
174A	9046	9064	19	494A	19372	19387	16	814A	30682	30747	66
175A	9069	9090	22	495A	19422	19444	23	815A	30749	30799	51
176A	9074	9089	16	496A	19446	19462	17	816A	30801	30821	21
177A	9078	9093	16	497A	19489	19506	18	817A	30823	30844	22
178A	9095	9110	16	498A	19546	19571	26	818A	30908	30922	15
179A	9101	9124	24	499A	19597	19615	19	819A	30924	30980	57
180A	9126	9161	36	500A	19624	19648	25	820A	31027	31045	19
181A	9135	9155	21	501A	19680	19695	16	821A	31047	31080	34
182A	9147	9162	16	502A	19713	19727	15	822A	31086	31113	28
183A	9163	9186	24	503A	19775	19792	18	823A	31128	31146	19
184A	9203	9222	20	504A	19789	19803	15	824A	31150	31164	15
185A	9210	9253	44	505A	19811	19825	15	825A	31166	31193	28
186A	9210	9230	21	506A	19838	19862	25	826A	31229	31271	43
187A	9223	9254	32	507A	20241	20257	17	827A	31276	31310	35
188A	9241	9256	16	508A	20259	20290	32	828A	31312	31333	22
189A	9258	9272	15	509A	20309	20381	73	829A	31400	31417	18
190A	9266	9303	38	510A	20404	20419	16	830A	31419	31433	15
191A	9291	9308	18	511A	20470	20492	23	831A	31456	31470	15
192A	9311	9329	19	512A	20495	20557	63	832A	31517	31569	53
193A	9370	9394	25	513A	20593	20609	17	833A	31578	31599	22
194A	9406	9420	15	514A	20626	20646	21	834A	31661	31689	29
195A	9569	9591	23	515A	20648	20669	22	835A	31706	31739	34
196A	9653	9708	56	516A	20683	20699	17	836A	31741	31763	23
197A	9712	9758	47	517A	20718	20735	18	837A	31765	31805	41
198A	9771	9788	18	518A	20749	20765	17	838A	31807	31855	49
199A	9812	9829	18	519A	20751	20765	15	839A	31819	31834	16
200A	9844	9862	19	520A	20769	20785	17	840A	31851	31866	16
201A	9872	9917	46	521A	20773	20791	19	841A	31857	31872	16
202A	9958	9983	26	522A	20777	20798	22	842A	31938	31984	47
203A	9985	10002	18	523A	20779	20798	20	843A	31986	32032	47
204A	10017	10054	38	524A	20779	20797	19	844A	32034	32071	38
205A	10113	10132	20	525A	20798	20819	22	845A	32082	32097	16
206A	10113	10130	18	526A	20800	20819	20	846A	32124	32151	28
207A	10120	10137	18	527A	20800	20818	19	847A	32197	32216	20
208A	10183	10204	22	528A	20819	20840	22	848A	32233	32262	30
209A	10185	10204	20	529A	20819	20853	35	849A	32264	32289	26
210A	10185	10202	18	530A	20821	20840	20	850A	32306	32325	20
211A	10192	10209	18	531A	20821	20853	33	851A	32357	32408	52
212A	10192	10210	19	532A	20821	20839	19	852A	32410	32459	50
213A	10231	10251	21	533A	20833	20851	19	853A	32474	32492	19
214A	10236	10251	16	534A	20833	20855	23	854A	32494	32508	15
215A	10320	10337	18	535A	20841	20864	24	855A	32527	32543	17
216A	10338	10353	16	536A	20855	20869	15	856A	32545	32560	16
217A	10397	10415	19	537A	20866	20895	30	857A	32570	32636	67
218A	10563	10584	22	538A	20881	20902	22	858A	32697	32713	17
219A	10591	10607	17	539A	20881	20915	35	859A	32744	32765	22

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
220A	10703	10723	21	540A	20883	20902	20	860A	32801	32823	23
221A	10766	10784	19	541A	20883	20915	33	861A	32865	32892	28
222A	10805	10822	18	542A	20883	20901	19	862A	32944	32959	16
223A	10844	10870	27	543A	20895	20913	19	863A	32962	32985	24
224A	10873	10893	21	544A	20895	20917	23	864A	32998	33104	107
225A	10895	10913	19	545A	20903	20926	24	865A	33126	33140	15
226A	10915	10942	28	546A	20917	20931	15	866A	33142	33194	53
227A	10961	10975	15	547A	20928	20946	19	867A	33213	33252	40
228A	10983	10999	17	548A	20937	20951	15	868A	33277	33298	22
229A	11001	11015	15	549A	20955	20973	19	869A	33318	33365	48
230A	11021	11035	15	550A	20975	20993	19	870A	33375	33390	16
231A	11033	11059	27	551A	20975	20997	23	871A	33402	33417	16
232A	11061	11082	22	552A	20983	21004	22	872A	33419	33443	25
233A	11084	11104	21	553A	20983	21017	35	873A	33456	33488	33
234A	11124	11154	31	554A	20985	21004	20	874A	33509	33542	34
235A	11156	11170	15	555A	20985	21017	33	875A	33562	33583	22
236A	11175	11192	18	556A	20985	21003	19	876A	33607	33622	16
237A	11227	11260	34	557A	20997	21015	19	877A	33655	33700	46
238A	11239	11254	16	558A	20997	21019	23	878A	33704	33720	17
239A	11274	11302	29	559A	21005	21028	24	879A	33735	33753	19
240A	11290	11305	16	560A	21019	21033	15	880A	33755	33780	26
241A	11299	11317	19	561A	21030	21048	19	881A	33806	33820	15
242A	11305	11329	25	562A	21030	21052	23	882A	33829	33845	17
243A	11344	11361	18	563A	21057	21075	19	883A	33916	33962	47
244A	11372	11400	29	564A	21057	21079	23	884A	33964	33982	19
245A	11402	11416	15	565A	21067	21085	19	885A	33989	34026	38
246A	11418	11445	28	566A	21088	21118	31	886A	34028	34072	45
247A	11457	11471	15	567A	21127	21153	27	887A	34089	34104	16
248A	11482	11511	30	568A	21155	21169	15	888A	34113	34130	18
249A	11550	11566	17	569A	21155	21180	26	889A	34141	34158	18
250A	11622	11645	24	570A	21205	21220	16	890A	34281	34309	29
251A	11722	11737	16	571A	21222	21283	62	891A	34377	34407	31
252A	11745	11777	33	572A	21347	21370	24	892A	34423	34498	76
253A	11824	11844	21	573A	21431	21445	15	893A	34507	34521	15
254A	11824	11840	17	574A	21463	21487	25	894A	34524	34545	22
255A	12622	12638	17	575A	21489	21518	30	895A	34552	34596	45
256A	12673	12691	19	576A	21520	21535	16	896A	34688	34703	16
257A	12693	12724	32	577A	21551	21573	23	897A	34742	34759	18
258A	12747	12763	17	578A	21574	21591	18	898A	34770	34798	29
259A	12783	12806	24	579A	21595	21618	24	899A	34860	34882	23
260A	12818	12837	20	580A	21622	21641	20	900A	34919	34938	20
261A	12856	12885	30	581A	21664	21678	15	901A	34950	34988	39
262A	12890	12912	23	582A	21758	21789	32	902A	34990	35012	23
263A	12914	12945	32	583A	21799	21816	18	903A	35022	35048	27
264A	12984	13016	33	584A	21820	21852	33	904A	35063	35182	120
265A	13001	13016	16	585A	21865	21882	18	905A	35184	35210	27
266A	13004	13022	19	586A	21890	21905	16	906A	35222	35241	20
267A	13004	13021	18	587A	21917	21932	16	907A	35245	35275	31

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
268A	13014	13034	21	588A	21956	21976	21	908A	35277	35297	21
269A	13166	13191	26	589A	21975	21993	19	909A	35319	35355	37
270A	13228	13251	24	590A	22007	22035	29	910A	35367	35397	31
271A	13283	13319	37	591A	22014	22034	21	911A	35433	35457	25
272A	13295	13310	16	592A	22036	22051	16	912A	35461	35486	26
273A	13317	13332	16	593A	22036	22068	33	913A	35490	35509	20
274A	13354	13381	28	594A	22070	22132	63	914A	35546	35560	15
275A	13383	13430	48	595A	22174	22203	30	915A	35573	35593	21
276A	13446	13468	23	596A	22205	22219	15	916A	35597	35613	17
277A	13449	13468	20	597A	22229	22254	26	917A	35968	35999	32
278A	13471	13487	17	598A	22276	22299	24	918A	35997	36011	15
279A	13500	13518	19	599A	22309	22353	45	919A	36037	36051	15
280A	13547	13568	22	600A	22359	22373	15	920A	36097	36118	22
281A	13631	13650	20	601A	22385	22403	19	921A	36117	36132	16
282A	13663	13679	17	602A	22443	22460	18	922A	36278	36295	18
283A	13680	13694	15	603A	22462	22490	29	923A	36350	36364	15
284A	13744	13764	21	604A	22499	22520	22	924A	36366	36392	27
285A	13766	13803	38	605A	22601	22623	23	925A	36433	36458	26
286A	13768	13803	36	606A	22646	22661	16	926A	36460	36483	24
287A	13777	13797	21	607A	22663	22682	20	927A	36530	36547	18
288A	13789	13804	16	608A	22713	22735	23	928A	36549	36566	18
289A	13804	13827	24	609A	22737	22772	36	929A	36600	36625	26
290A	13823	13844	22	610A	22793	22826	34	930A	36627	36665	39
291A	13840	13854	15	611A	22851	22903	53	931A	36759	36774	16
292A	13840	13855	16	612A	22905	22928	24	932A	36765	36782	18
293A	13841	13855	15	613A	22934	22985	52	933A	36815	36850	36
294A	13851	13874	24	614A	23071	23089	19	934A	36873	36891	19
295A	13851	13873	23	615A	23094	23121	28	935A	36894	36934	41
296A	13853	13871	19	616A	23174	23208	35	936A	36969	36994	26
297A	13855	13874	20	617A	23249	23276	28	937A	36996	37016	21
298A	13862	13882	21	618A	23279	23311	33	938A	37023	37040	18
299A	13890	13905	16	619A	23313	23328	16	939A	37093	37112	20
300A	13897	13927	31	620A	23450	23470	21	940A	37118	37142	25
301A	13926	13940	15	621A	23488	23503	16	941A	37144	37163	20
302A	13957	13971	15	622A	23511	23529	19	942A	37242	37324	83
303A	13966	13980	15	623A	23555	23570	16	943A	37352	37368	17
304A	13995	14025	31	624A	23575	23589	15	944A	37370	37389	20
305A	14027	14048	22	625A	23597	23620	24	945A	37391	37419	29
306A	14048	14067	20	626A	23632	23647	16	946A	37421	37438	18
307A	14084	14098	15	627A	23672	23687	16	947A	37444	37491	48
308A	14118	14133	16	628A	23737	23775	39	948A	37511	37538	28
309A	14154	14171	18	629A	23746	23760	15	949A	37567	37614	48
310A	14173	14210	38	630A	23833	23847	15	950A	37636	37680	45
311A	14198	14218	21	631A	23872	23911	40	951A	37723	37765	43
312A	14200	14218	19	632A	23919	23936	18	952A	37773	37801	29
313A	14237	14265	29	633A	24050	24068	19	953A	37803	37822	20
314A	14242	14265	24	634A	24083	24111	29	954A	37824	37853	30
315A	14242	14264	23	635A	24111	24125	15	955A	37855	37887	33

區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區A	SEQ ID NO 1 中之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
316A	14244	14262	19	636A	24131	24164	34	956A	37889	37908	20
317A	14246	14265	20	637A	24167	24189	23	957A	37920	37939	20
318A	14253	14271	19	638A	24204	24227	24	958A	37988	38020	33
319A	14273	14293	21	639A	24236	24285	50	959A	38022	38049	28
320A	14290	14304	15	640A	24438	24453	16				

【0168】 在一些實施例中，寡核苷酸包含與存在於SEQ ID NO:1中之對應目標序列至少90%互補(諸如100%互補性)之具有16至20 (諸如15至22)個核苷酸長度的連續核苷酸序列，其中目標序列選自由SEQ ID NO:3至21 (表4)或表5B中區B1至B28組成之群。

表5B：可使用本發明之寡核苷酸靶向之SEQ ID NO 1區

區B	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區B	SEQ ID NO 1 中之位置		長度	區 B	SEQ ID NO 1中 之位置		長度
	自	至			自	至			自	至	
1	8295	8312	17	11	11622	11641	19	21	18085	18101	16
2	8684	8704	20	12	11753	11773	20	22	22425	22441	16
3	9668	9684	16	13	11755	11772	17	23	33030	33048	18
4	9669	9684	15	14	11756	11776	20	24	35103	35123	20
5	9722	9741	19	15	11757	11776	19	25	35371	35390	19
6	9723	9741	18	16	11758	11778	20	26	35636	35655	19
7	9724	9742	18	17	12868	11885	17	27	35638	35654	16
8	10921	10937	16	18	13234	13252	18	28	36915	36931	16
9	11483	11503	20	19	13551	13569	18				
10	11512	11531	19	20	14786	14804	18				

【0169】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含或由以下組成：12至60個核苷酸長度，諸如13至50，諸如14至35，諸如15至30，諸如16至20個連續核苷酸長度。在一較佳實施例中，寡核苷酸包含或由15、16、17、18、19或20個核苷酸長度組成。

【0170】 在一些實施例中，與目標核酸互補之寡核苷酸之連續核苷酸序列包含或由以下組成：12至30，諸如13至25，諸如15至23，諸如16

至22個連續核苷酸長度。

【0171】 在一些實施例中，與目標核酸互補之siRNA或shRNA之連續核苷酸序列包含或由以下組成：18至28，諸如19至26，諸如20至24，諸如21至23個連續核苷酸長度。

【0172】 在一些實施例中，與目標核酸互補之單股反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含或由以下組成：12至22，諸如14至20，諸如16至20，諸如15至21，諸如15至18，諸如16至18，諸如16至17個連續核苷酸長度。

【0173】 在一些實施例中，寡核苷酸或連續核苷酸序列包含或由選自在表6中所列出之序列組成之群的序列組成(材料及方法章節)。

【0174】 在一些實施例中，寡核苷酸或連續核苷酸序列包含或由以下組成：與選自由SEQ ID NO:22至237組成之群之序列具有至少90%一致性、較佳100%一致性的10至30個核苷酸長度(參見在表6中所列出之基元序列)。在一特定實施例中，寡核苷酸或連續核苷酸序列選自SEQ ID NO：22；23；24；25；26；27；28；29；32；35；36；37；38；39；40；41；42；42；42；43；43；46；49；83；109；130；203；及232。

【0175】 應理解，連續寡核苷酸序列(基元序列)可經修飾以例如增加核酸酶耐性及/或與目標核酸之結合親和力。

【0176】 其中經修飾核苷(諸如高親和力經修飾核苷)併入至寡核苷酸序列中之圖案一般稱為寡核苷酸設計。

【0177】 本發明之寡核苷酸可設計有經修飾核苷及RNA核苷(尤其對於siRNA及shRNA分子)或DNA核苷(尤其對於單股反義寡核苷酸)。有利地，使用高親和力經修飾核苷。

【0178】 在一實施例中，寡核苷酸包含至少1個經修飾核苷，諸如至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15或至少16個經修飾核苷。在一實施例中，寡核苷酸包含1至10個經修飾核苷，諸如2至9個經修飾核苷，諸如3至8個經修飾核苷，諸如4至7個經修飾核苷，諸如6或7個經修飾核苷。適合的修飾描述於「定義」章節中之「經修飾核苷」、「高親和力經修飾核苷」、「糖修飾」、「2'糖修飾」及「鎖核酸(LNA)」下。

【0179】 在一實施例中，寡核苷酸包含一或多個經糖修飾之核苷，諸如經2'糖修飾之核苷。較佳地，本發明之寡核苷酸包含一或多個獨立地選自由以下組成之群的經2'糖修飾之核苷：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。若經修飾核苷中之一或多者為鎖核酸(LNA)，則為有利的。

【0180】 在另一實施例中，寡核苷酸包含至少一個經修飾核苷間鍵。適合的核苷間修飾描述於「定義」章節中之「經修飾核苷間鍵」中。若寡核苷酸之5'或3'端處之至少2至3個核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵，則為有利的。就單股反義寡核苷酸而言，若連續核苷酸序列內之至少75%核苷間鍵(諸如所有)為硫代磷酸酯核苷間鍵，則為有利的。在一些實施例中，單股反義寡核苷酸之連續序列中之所有核苷酸間鍵為硫代磷酸酯鍵。

【0181】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸包含至少一個LNA核苷，諸如1、2、3、4、5、6、7或8個LNA核苷，諸如2至6個LNA核苷，諸如3至7個LNA核苷，4至8個LNA核苷，或3、4、5、6、7或8個LNA核苷。在一些實施例中，寡核苷酸中之至少75%經修飾核苷為LNA核苷，諸

如80%、諸如85%、諸如90%經修飾核苷為LNA核苷。在另一實施例中，寡核苷酸中之所有經修飾核苷為LNA核苷。在又一實施例中，寡核苷酸可同時包含 β -D-氧基-LNA與以下LNA核苷中之一或多者：呈 β -D或 α -L組態之硫基-LNA、胺基-LNA、氧基-LNA、ScET及/或ENA或其組合。在又一實施例中，所有LNA胞嘧啶單元為5-甲基-胞嘧啶。對於寡核苷酸或連續核苷酸序列之核酸酶穩定性有利的係，在核苷酸序列之5'端處具有至少1個LNA核苷，且在核苷酸序列之3'端處具有至少2個LNA核苷。

【0182】 在本發明之一實施例中，本發明之寡核苷酸能夠募集RNase H。

【0183】 在本發明中，有利的結構設計為如「定義」章節中之例如「間隔體」、「LNA間隔體」及「MOE間隔體」中所描述之間隔體設計。在本發明中，若本發明之反義寡核苷酸為具有F-G-F'設計之間隔體，則為有利的。在一些實施例中，間隔體為具有均一側翼序列之LNA間隔體。

【0184】 在本發明之一些實施例中，LNA間隔體選自以下均一側翼序列設計：2-12-3、4-14-2、3-10-3、3-9-3、2-15-2、2-12-4、1-13-2、3-13-2、4-13-2、2-12-2、3-12-2、3-15-2、3-14-2、3-13-3、2-14-4、3-12-3、1-14-3、3-14-3、2-14-3、2-15-3、3-11-3、1-12-3、1-11-4、1-13-2、2-13-2、2-16-2、1-14-2、1-17-3及1-18-2。

【0185】 表6 (材料及方法章節)列出各基元序列之較佳設計。

【0186】 在所有情況下，F-G-F'設計可進一步包括如「定義」章節中「寡核苷酸中之區D'或D''」下所描述的區D'及/或D''。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸在間隔體區之5'或3'端處具有1、2或3個磷酸二酯鍵聯之核苷單元，諸如DNA單元。在一些實施例中，本發明之寡核苷酸

由以下組成：兩個5'磷酸二酯鍵聯之DNA核苷，隨後為如「定義」章節中所定義之F-G-F'間隔體區。在5'或3'端處含有磷酸二酯鍵聯之DNA單元的寡核苷酸適用於共軛且可進一步包含如本文中所描述之共軛部分。就遞送至肝臟而言，ASGPR靶向部分作為共軛部分為尤其有利的。

【0187】 在本發明之一些實施例中，寡核苷酸選自具有以下CMP-ID-NO之寡核苷酸化合物之群組：22_1；23_1；24_1；25_1；26_1；27_1；28_1；29_1；30_1；31_1；32_1；33_1；34_1；35_1；36_1；37_1；38_1；39_1；40_1；41_1；42_1；42_2；42_3；43_1；43_2；44_1；45_；46_1；47_1；48_1；49_1；130_1；109_1；83_1；203_1及232_1 (參見表6)。

【0188】

共軛物

由於HBV感染主要影響肝臟中之肝細胞，相比於未共軛抑制劑，將RTEL1抑制劑共軛至將增加抑制劑至肝臟之遞送的共軛部分係有利的。在一個實施例中，肝臟靶向部分選自包含膽固醇或其他脂質或之部分或能夠結合至去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)之共軛部分。

【0189】 在一些實施例中，本發明提供一種包含共價附接至共軛部分之本發明之核酸分子的共軛物。

【0190】 去唾液酸醣蛋白受體(ASGPR)共軛部分包含能夠以等於或大於半乳糖之親和力的親和力結合至去唾液酸醣蛋白受體之一或多個碳水化合物部分(ASPGR靶向部分)。已研究諸多半乳糖衍生物對去唾液酸醣蛋白受體之親和力(參見例如：Jobst, S.T.及Drickamer, K. JB.C. 1996, 271, 6686)，或容易使用此項技術中典型的方法來測定。

【0191】 在一個實施例中，共軛部分包含至少一個選自由以下組成之群的去唾液酸醣蛋白受體靶向部分：半乳糖、半乳胺糖、N-甲醯基-半乳胺糖、N-乙醯基半乳胺糖、N-丙醯基-半乳胺糖、N-正丁醯基-半乳胺糖及N-異丁醯基半乳胺糖。有利地，去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。

【0192】 為了產生ASGPR共軛部分，可將ASPGR靶向部分(較佳GalNAc)附接至共軛物架構。一般而言，ASPGR靶向部分可位於架構之同一端。在一個實施例中，共軛部分由鍵聯至間隔基之二至四個末端GalNAc部分組成，該間隔基將各GalNAc部分鍵聯至可與反義寡核苷酸共軛的分支鏈分子。

【0193】 在又一實施例中，共軛部分相對於去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為單價、二價、三價或四價的。有利地，去唾液酸醣蛋白受體靶向部分包含N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部分。

【0194】 GalNAc共軛部分可包括例如WO 2014/179620及WO 2016/055601以及PCT/EP2017/059080 (特此以引用之方式併入)中所描述之彼等共軛部分，以及附接有GalNAc部分之小肽，諸如Tyr-Glu-Glu-(胺基己基GalNAc)₃ (YEE(ahGalNAc)₃；與肝細胞上之去唾液酸醣蛋白受體結合的醣三肽，參見例如Duff等人, Methods Enzymol, 2000, 313, 297)；基於離胺酸之半乳糖簇(例如，L3G4；Biessen等人, Cardiovasc. Med., 1999, 214)；及基於膽烷之半乳糖簇(例如，去唾液酸醣蛋白受體之碳水化合物識別基元)。

【0195】 ASGPR共軛部分，尤其三價GalNAc共軛部分可使用此項技術中已知之方法附接至寡核苷酸之3'端或5'端。

【0196】 在一個實施例中，ASGPR共軛部分鍵聯至寡核苷酸之5'端。

【0197】 在一個實施例中，共軛部分為三價的N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)，諸如圖1中所示之彼等共軛部分，尤其如圖1D中所示。

【0198】

製造方法

在另一態樣中，本發明提供用於製造本發明之寡核苷酸之方法，其包含使核苷酸單元反應且藉此形成包含於寡核苷酸中之共價鍵聯連續核苷酸單元。較佳地，該方法使用胺基磷酸酯化學方法(參見例如Caruthers等人, 1987, *Methods in Enzymology* 第154卷, 第287-313頁)。在另一實施例中，該方法進一步包含使連續核苷酸序列與共軛部分(配位體)反應以將共軛部分共價附接至寡核苷酸。在另一態樣中，提供一種用於製造本發明之組合物之方法，其包含將本發明之寡核苷酸或共軛寡核苷酸與醫藥學上可接受之稀釋劑、溶劑、載劑、鹽及/或佐劑混合。

【0199】

醫藥鹽

根據本發明之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽之形式存在。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及特性的習知酸加成鹽或鹼加成鹽，且由適合的無毒有機酸或無機酸或有機鹼或無機鹼形成。酸加成鹽包括例如衍生自無機酸之彼等酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及衍生自有機酸之彼等酸加成鹽，該等有機酸諸如對甲苯磺酸、水楊酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸及類似酸。鹼加成鹽包括衍

生自氫氧化銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化四級銨之彼等鹼加成鹽，諸如氫氧化四甲基銨。醫藥化合物變成鹽之化學修飾為醫藥化學家所熟知之技術，以便獲得化合物之經改良物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解度。舉例而言描述於Bastin, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435或Ansel, In : Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第6版 (1995), 第196及1456-1457頁中。舉例而言，本文中所提供之化合物之醫藥學上可接受之鹽可為鈉鹽。

【0200】 在另一態樣中，本發明提供一種反義寡核苷酸之醫藥學上可接受之鹽或其共軛物。在一較佳實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【0201】

醫藥組合物

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含前述寡核苷酸及/或寡核苷酸共軛物或其鹽中之任一者及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。醫藥學上可接受之稀釋劑包括磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，且醫藥學上可接受之鹽包括但不限於鈉鹽及鉀鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之稀釋劑為無菌磷酸鹽緩衝鹽水。在一些實施例中，寡核苷酸係以50 - 300 μ M溶液之濃度用於醫藥學上可接受之稀釋劑中。

【0202】 適用於本發明中之調配物見於例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版 (1985)中。就藥物遞送方法之簡要綜述而言，參見例如Langer (Science 249:1527-1533, 1990)。WO 2007/031091提供醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑及佐劑之其他適合且較佳實例(特此以引

用之方式併入)。WO2007/031091中亦提供適合的劑量、調配物、投與途徑、組合物、劑型、與其他治療劑之組合、前藥調配物。

【0203】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸或寡核苷酸共軛物或其醫藥學上可接受之鹽呈固體形式，諸如粉末，諸如凍乾粉末。

【0204】 本發明之化合物、寡核苷酸或寡核苷酸共軛物可與醫藥學上可接受之活性或惰性物質混合以用於製備醫藥組合物或調配物。用於調配醫藥組合物之組合物及方法視多個準則而定，該等準則包括但不限於投與途徑、疾病程度或待投與之劑量。

【0205】 此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。所得水溶液可經封裝以按原樣使用，或凍乾，經凍乾製劑在投與之前與無菌溶液合併。製劑之pH通常將在3與11之間、更佳在5與9之間或在6與8之間，且最佳在7與8之間，諸如7至7.5。呈固體形式之所得組合物可以多個單一劑量單位封裝，各自含有固定量之上文所提及之一或多者劑，諸如封裝於錠劑或膠囊之密封封裝中。呈固體形式之組合物亦可封裝於用於彈性數量之容器中，諸如封裝於經設計以用於可局部適用的乳膏或軟膏之可擠壓的試管中。

【0206】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸或寡核苷酸共軛物係為前藥。特定言之，就寡核苷酸共軛物而言，在前藥遞送至作用部位(例如目標細胞)時，共軛部分自寡核苷酸裂解。

【0207】

投與

本發明之化合物、寡核苷酸、寡核苷酸共軛物或醫藥組合物可局部投與(諸如，投與至皮膚、吸入劑、經眼或耳)或經腸(諸如，經口或經由

胃腸道)或非經腸(諸如，靜脈內、皮下、肌肉內、腦內、腦室內或鞘內)。

【0208】 在一較佳實施例中，本發明之寡核苷酸或醫藥組合物係藉由非經腸途徑投與，包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸液、鞘內或顱內(例如腦內或室內)、玻璃體內投與。在一個實施例中，活性寡核苷酸或寡核苷酸共軛物經靜脈內投與。在另一實施例中，活性寡核苷酸或寡核苷酸共軛物經皮下投與。

【0209】 在一些實施例中，本發明之寡核苷酸、寡核苷酸共軛物或醫藥組合物係以0.1-15 mg/kg，諸如0.2 - 10 mg/kg，諸如0.25 - 5 mg/kg之劑量投與。投與可為一週一次、每兩週一次、每三週一次或甚至每月一次。

【0210】 本發明亦提供如針藥劑之製造對所描述之本發明之寡核苷酸或寡核苷酸共軛物的用途，其中該藥劑呈用於皮下投與之劑型。

【0211】

組合療法

在一些實施例中，本發明之抑制劑，諸如本發明之化合物、寡核苷酸、寡核苷酸共軛物或醫藥組合物係用於與另一治療劑之組合治療。治療劑可例如為用於上文所描述之疾病或病症之標準護理。

【0212】 藉助於實例，本發明之寡聚物或寡聚物共軛物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如基於寡核苷酸之抗病毒劑，諸如基於序列特異性寡核苷酸之抗病毒劑，其經由反義(包括其他LNA寡聚物)、siRNA(諸如ARC520)、適體、嗎啉核酸或任何其他抗病毒的核苷酸序列依賴性作用模式而起作用。

【0213】 藉助於其他實例，本發明之寡聚物或寡聚物共軛物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如免疫刺激抗病毒化合物，諸如干擾素(例如，聚乙二醇化干擾素 α)、TLR7促效劑(例如，GS-9620)或治療性疫苗。

【0214】 藉助於其他實例，本發明之寡聚物或寡聚物共軛物可與其他活性劑組合使用，該等活性劑諸如具有抗病毒活性之小分子。此等其他活性劑可例如為核苷/核苷酸抑制劑(例如恩替卡韋或泰諾福韋(tenofovir disoproxil fumarate))、衣殼化抑制劑、進入抑制劑(例如米魯德西B(Myrccludex B))。

【0215】 在某些實施例中，額外治療劑可為HBV藥劑、C型肝炎病毒(HCV)藥劑、化學治療劑、抗生素、止痛劑、非類固醇消炎(NSAID)劑、抗真菌劑、抗寄生蟲劑、止吐劑、止瀉劑或免疫抑制劑。

【0216】 在特定相關實施例中，額外HBV試劑可為干擾素 α -2b、干擾素 α -2a及干擾素 α con-1 (聚乙二醇化及未聚乙二醇化)、利巴韋林；HBV RNA複製抑制劑；第二反義寡聚物；HBV治療性疫苗；HBV防治性疫苗；拉米夫定(3TC)；恩替卡韋(ETV)；泰諾福韋(TDF)；替比夫定(LdT)；阿德福韋；或HBV抗體療法(單株或多株)。

【0217】 在其他特定相關實施例中，額外HCV藥劑可為干擾素 α -2b、干擾素 α -2a及干擾素 α con-1 (聚乙二醇化及未聚乙二醇化)；利巴韋林；派羅欣(pegasys)；HCV RNA複製抑制劑(例如，ViroPharma之VP50406系列)；HCV反義藥劑；HCV治療性疫苗；HCV蛋白酶抑制劑；HCV解螺旋酶抑制劑；或HCV單株或多株抗體療法。

【0218】

應用

本發明之寡核苷酸可用作例如診斷、治療及防治之研究試劑。

【0219】 在研究中，此類寡核苷酸可用於特異性調節細胞(例如活體外細胞培養物)及實驗動物中RTEL1蛋白質之合成，藉此有助於對目標之功能分析或評估其作為治療性干預之目標的有用性。通常，目標調節係藉由降解或抑制mRNA生成蛋白質，藉此防止蛋白質形成來實現，或藉由降解或抑制基因或mRNA生成蛋白質之調節劑來實現。

【0220】 若在研究或診斷學中採用本發明之寡核苷酸，則目標核酸可為cDNA或衍生自DNA或RNA之合成核酸。

【0221】 本發明亦涵蓋用於調節表現RTEL1目標細胞中之RTEL1表現的活體內或活體外方法，該方法包含以有效量向該細胞投與本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物。

【0222】 在一些實施例中，目標細胞為哺乳動物細胞，尤其人類細胞。目標細胞可為活體外細胞培養物或形成哺乳動物中之組織之部分的活體內細胞。在較佳實施例中，目標細胞存在於肝臟中。目標細胞可為肝細胞。

【0223】 本發明之一個態樣係關於適用作藥劑之本發明之反義寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物。

【0224】 在本發明之一態樣中，本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物能夠降低經感染細胞中之cccDNA含量且因此抑制HBV感染。特定言之，反義寡核苷酸能夠影響以下參數中之一或多者：i)減少經感染細胞中之cccDNA及/或ii)減少經感染細胞中之pgRNA及/或iii)減少經感染細胞中之HBV DNA及/或iv)減少經感染細胞中之HBV病毒抗原。

【0225】 舉例而言，相比於對照物，抑制HBV感染之核酸分子可降低i)經感染細胞中之cccDNA含量達至少40%，諸如50%、60%、70%、80%、或90%降低；或相比於對照物，降低ii) pgRNA之含量達至少40%，諸如50%、60%、70%、80%或90%降低。對照物可為未經治療之細胞或動物，或用適當對照物治療之細胞或動物。

【0226】 對HBV感染之抑制可在活體外使用感染HBV之原發性人類肝細胞或在活體內使用人類化肝細胞PXB小鼠模型來量測(可在PhoenixBio獲得, 參見Kakuni等人 2014 Int. J. Mol. Sci. 15:58-74)。對HBsAg及/或HBeAg分泌之抑制可藉由ELISA量測，例如藉由根據製造商之說明書使用CLIA ELISA套組(Autobio Diagnostic)。胞內cccDNA或HBV mRNA及pgRNA之減少可藉由qPCR量測，例如如材料及方法章節中所描述。用於評價測試化合物是否抑制HBV感染之其他方法為藉由qPCR量測HBV DNA分泌，例如如WO 2015/173208中所描述或使用北方墨點(Northern Blot)；原位雜交或免疫螢光。

【0227】 由於RTEL1含量之降低，本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物可用於抑制HBV感染之發展或可用於治療HBV感染。特定言之，cccDNA之不穩定及減少，相比於僅減少HBsAg分泌之化合物，本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物更有效地抑制罹患慢性HBV感染或治療慢性HBV感染。

【0228】 因此，本發明之一個態樣係關於本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物之用途，其用於減少感染HBV之個體之cccDNA及/或pgRNA。

【0229】 本發明之另一態樣係關於本發明之寡核苷酸、共軛物化合

物或醫藥組合物之用途，其用於抑制罹患慢性HBV感染或治療慢性HBV感染。

【0230】 本發明之另一態樣係關於本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物之用途，其用於降低感染HBV之個人的感染性。在本發明之一特定態樣中，本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物抑制罹患慢性HBV感染。

【0231】 待用本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物治療(或防治性地接受本發明之反義寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物)之個體較佳為人類，更佳為HBsAg陽性且/或HBeAg陽性的人類患者，甚至更佳為HBsAg陽性且HBeAg陽性的人類患者。

【0232】 因此，本發明係關於一種治療HBV感染之方法，其中該方法包含投與有效量之本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物。本發明進一步係關於一種預防由慢性HBV感染引起之肝硬化及肝細胞癌之方法。

【0233】 本發明亦提供本發明之寡核苷酸、共軛物化合物或醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑，尤其用於治療感染HBV之個人之HBV感染或慢性HBV感染或降低感染性之藥劑。在較佳實施例中，藥劑係以用於皮下投與之劑型製造。

【0234】 本發明亦提供本發明之寡核苷酸、共軛物化合物該醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑，其中該藥劑呈用於靜脈內投與之劑型。

【0235】 本發明之寡核苷酸、共軛物或醫藥組合物可用於組合療法。舉例而言，本發明之寡核苷酸、共軛物或醫藥組合物可與其他抗HBV藥劑組合，該等其他藥劑諸如用於治療及/或防治HBV之干擾素 α -

2b、干擾素 α -2a及干擾素 α con-1 (聚乙二醇化及未聚乙二醇化)、利巴韋林(ribavirin)、拉米夫定(lamivudine；3TC)、恩替卡韋、替諾福韋、替比夫定(LdT)、阿德福韋；或其他新出現的抗HBV藥劑，諸如HBV RNA複製抑制劑、HBsAg分泌抑制劑、HBV蛋白殼抑制劑、反義寡聚物(例如，如WO2012/145697、WO 2014/179629及WO2017/216390中所描述)、siRNA (例如，WO 2005/014806、WO 2012/024170、WO 2012/2055362、WO 2013/003520、WO 2013/159109、WO 2017/027350及WO2017/015175中所描述)、HBV治療性疫苗、HBV防治性疫苗、HBV抗體療法(單株或多株)或TLR 2、3、7、8或9促效劑。

【0236】

本發明之實施例

本發明之以下實施例可與本文中所描述之任何其他實施例組合使用。

1. 一種RTEL1抑制劑，其用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染。
2. 如實施例1之用途的RTEL1抑制劑，其中該RTEL1抑制劑係以有效量投與。
3. 如實施例1或2之用途的RTEL1抑制劑，其中該HBV感染為慢性感染。
4. 如實施例1至3之用途的RTEL1抑制劑，其中該RTEL1抑制劑能夠降低經感染細胞中之cccDNA及/或pgRNA。
5. 如實施例1至4中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中該RTEL1抑制劑防止或減少RTEL1與DNA，諸如cccDNA之結合。

6. 如實施例5之用途的RTEL1抑制劑，其中該抑制劑為特異性結合於RTEL1蛋白質之小分子，其中該抑制劑防止或減少RTEL1蛋白質與cccDNA之結合。

7. 如實施例1至5中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中該抑制劑為包含或由以下組成之具有12至60個核苷酸長度的寡核苷酸：具有至少10個核苷酸長度之連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列與哺乳動物RTEL1目標核酸至少90%互補。

8. 如實施例7之用途的RTEL1抑制劑，其能夠降低該RTEL1目標核酸之含量。

9. 如實施例7或8之用途的RTEL1抑制劑，其中該目標核酸為RNA。

10. 如實施例9之用途的RTEL1抑制劑，其中該RNA為前體mRNA。

11. 如實施例7至10中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中該寡核苷酸選自反義寡核苷酸、siRNA或shRNA。

12. 如實施例11之用途的RTEL1抑制劑，其中該寡核苷酸為單股反義寡核苷酸或雙股siRNA。

13. 如實施例7至12中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中該哺乳動物RTEL1目標核酸選自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2。

14. 如實施例7至12中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中該寡核苷酸之該連續核苷酸序列與SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之該目標核酸至少98%互補。

15. 如實施例1至14中任一例之用途的RTEL1抑制劑，其中當相比於對照物時，感染HBV之細胞中之該cccDNA降低至少50%，諸如60%，諸

如70%，諸如80%，諸如90%，諸如95%，諸如100%。

16. 如實施例7至15中任一例之用途的寡核苷酸，其中當相比於對照物時，該RTEL1 mRNA降低至少50%，諸如60%，諸如70%，諸如80%，諸如90%，諸如95%，諸如100%。

17. 一種具有12至60個核苷酸長度之寡核苷酸，包含或由以下組成：具有12至30個核苷酸長度之連續核苷酸序列，其中該連續核苷酸序列與哺乳動物RTEL1目標核酸至少90%互補，諸如95%，諸如98%，諸如完全互補。

18. 如實施例17之寡核苷酸，其中該寡核苷酸係以化學方法產生。

19. 如實施例17或18之寡核苷酸，其中該哺乳動物RTEL1目標核酸選自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2。

20. 如實施例17或18之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之該目標核酸至少98%互補。

21. 如實施例17至20中任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸為12至30個核苷酸長度。

22. 如實施例17至21中任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸為RNAi分子，諸如雙股siRNA或shRNA。

23. 如實施例17至21中任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸為單股反義寡核苷酸。

24. 如實施例17至23中任一例之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與選自SEQ ID NO:3至21 (表4)之目標序列互補。

25. 如實施例17至24之寡核苷酸，其能夠雜交至 ΔG° 低於-15千卡之SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之目標核酸。

26. 如實施例17至25中任一例之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含或由以下組成：至少14個連續核苷酸，尤其15、16、17、18、19、20、21或22個連續核苷酸。

27. 如實施例17至25中任一例之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含或由14至22個核苷酸組成。

28. 如實施例27之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含或由16至20個核苷酸組成。

29. 如實施例17至28中任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含或由14至25個核苷酸長度組成。

30. 如實施例29之寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含或由16至22個核苷酸長度組成。

31. 如實施例17至30中之任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含選自SEQ ID NO:22-237之序列。

32. 如實施例17至31中任一例之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與同其互補之該等目標核酸相比具有零至三個錯配。

33. 如實施例32之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與該等目標核酸相比具有一個錯配。

34. 如實施例32之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與該等目標核酸相比具有兩個錯配。

35. 如實施例32之寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與兩個目標核酸序列完全互補。

36. 如實施例17至35之寡核苷酸，其包含一或多個經修飾核苷。

37. 如實施例36之寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為高親和

力經修飾核苷。

38. 如實施例36或37之寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為經2'糖修飾之核苷。

39. 如實施例38之寡核苷酸，其中該一或多個經2'糖修飾之核苷獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、2'-氟-ANA及LNA核苷。

40. 如實施例36至39之寡核苷酸，其中該一或多個經修飾核苷為LNA核苷。

41. 如實施例40之寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷選自氧基-LNA、胺基-LNA、硫基-LNA、cET及ENA。

42. 如實施例40或41之寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷為具有以下2'-4'橋鍵-O-CH₂-之氧基-LNA。

43. 如實施例42之寡核苷酸，其中該氧基-LNA為β-D-氧基-LNA。

44. 如實施例40或41之寡核苷酸，其中該經修飾LNA核苷為具有以下2'-4'橋鍵-O-CH(CH₃)-之cET。

45. 如實施例44之寡核苷酸，其中該cET為(S)cET，亦即6'(S)甲基-β-D-氧基-LNA。

46. 如實施例40或41之寡核苷酸,其中該LNA為具有以下2'-4'橋鍵-O-CH₂-CH₂-之ENA。

47. 如實施例17至46中任一例之寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含至少一個經修飾核苷間鍵。

48. 如實施例47之寡核苷酸，其中該經修飾核苷間鍵聯為耐核酸酶

的。

49. 如實施例47或48之寡核苷酸，其中該經修飾核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

50. 如實施例17至49中任一項之寡核苷酸，其中該寡核苷酸為能夠募集RNase H之反義寡核苷酸。

51. 如實施例50之寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸或該連續核苷酸序列為間隔體。

52. 如實施例51之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列由以下組成或包含以下：式5'-F-G-F'-3'之間隔體，其中區F及區F'獨立地包含或由1至4個經2'糖修飾之核苷組成，且G為6至18個能夠募集RNaseH之核苷的區。

53. 如實施例52之反義寡核苷酸，其中該經2'糖修飾之核苷獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核糖酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。

54. 如實施例52或53之反義寡核苷酸，其中區F及區F'中之該等經2'糖修飾之核苷中之一或多者為LNA核苷。

55. 如實施例54之反義寡核苷酸，其中區F及區F'中之所有經2'糖修飾之核苷為LNA核苷。

56. 如實施例53至55之寡核苷酸，其中該LNA核苷選自 β -D-氧基-LNA、 α -L-氧基-LNA、 β -D-胺基-LNA、 α -L-胺基-LNA、 β -D-硫基-LNA、 α -L-硫基-LNA、(S)cET、(R)cET β -D-ENA及 α -L-ENA。

57. 如實施例53至56之反義寡核苷酸，其中區F及區F'由相同LNA核

苷組成。

58. 如實施例53至57之反義寡核苷酸，其中區F及區F'中之所有經2'糖修飾之核苷為氧基-LNA核苷。

59. 如實施例52至58中任一例之反義寡核苷酸，其中區G中之該等核苷為DNA及/或 α -L-LNA核苷。

60. 如實施例59之反義寡核苷酸，其中區G由至少75% DNA核苷組成。

61. 如實施例60之反義寡核苷酸，其中區G中之所有核苷為DNA核苷。

62. 如實施例17至62中任一項之寡核苷酸，其中該寡核苷酸選自以下CMP ID NO：22_1；23_1；24_1；25_1；26_1；27_1；28_1；29_1；30_1；31_1；32_1；33_1；34_1；35_1；36_1；37_1；38_1；39_1；40_1；41_1；42_1；42_2；42_3；43_1；43_2；44_1；45_1；46_1；49_1；130_1；109_1；83_1；203_1及232_1，或其醫藥學上可接受之鹽。

63. 一種共軛物化合物，其包含如實施例17至50中任一項之寡核苷酸或如實施例51至62中任一項之反義寡核苷酸，及共價附接至該反義寡核苷酸之至少一個共軛部分。

64. 如實施例63之共軛物化合物，其中該寡核苷酸為雙股siRNA且該共軛部分共價附接至該siRNA之有義股。

65. 如實施例63或64之共軛物化合物，其中該共軛部分選自碳水化合物、細胞表面受體配位體、藥物物質、激素、親脂性物質、聚合物、蛋白質、肽、毒素、維生素、病毒蛋白或其組合。

66. 如實施例63或65之共軛物化合物，其中該共軛部分能夠與去唾液酸醣蛋白受體結合。

67. 如實施例66之共軛物化合物，其中該共軛部分包含至少一個選自由以下組成之群的去唾液酸醣蛋白受體靶向部分：半乳糖、半乳胺糖、N-甲醯基-半乳胺糖、N-乙醯基半乳胺糖、N-丙醯基-半乳胺糖、N-正丁醯基-半乳胺糖及N-異丁醯基半乳胺糖。

68. 如實施例67之共軛物化合物，其中該去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。

69. 如實施例67或68之共軛物化合物，其中該共軛部分相對於去唾液酸醣蛋白受體靶向部分為單價、二價、三價或四價的。

70. 如實施例69之共軛物化合物，其中該共軛部分由二至四個末端GalNAc部分及間隔基組成，該間隔基將各GalNAc部分鍵聯至可與該反義化合物共軛的分支鏈分子。

71. 如實施例70之共軛物化合物，其中該間隔基為PEG間隔基。

72. 如實施例66至71之共軛物化合物，其中該共軛部分為三價N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)部分。

73. 如實施例66至72之共軛物化合物，其中該共軛部分選自圖1中之三價GalNAc部分中之一者。

74. 如實施例73之共軛物化合物，其中該共軛部分為圖1D中之三價GalNAc部分。

75. 如實施例63至74之共軛物化合物，其包含定位於該寡核苷酸或該反義寡核苷酸與該共軛部分之間的連接子。

76. 如實施例75之共軛物化合物，其中該連接子為生理學上不穩定

的连接子。

77. 如實施例76之共軛物化合物，其中該生理學上不穩定的連接子為易受核酸酶影響的連接子。

78. 如實施例76或77之寡核苷酸共軛物，其中該生理學上不穩定的連接子由2至5個連續磷酸二酯鍵構成。

79. 如實施例66至78之共軛物化合物，其展現肝臟相比於腎臟之間的經改良細胞分佈，或肝臟對共軛物化合物相比於未共軛寡核苷酸或反義寡核苷酸之經改良細胞吸收。

80. 一種醫藥組合物，其包含如實施例17至50中任一例之寡核苷酸或如實施例51至61中任一例之反義寡核苷酸、如實施例63至79之共軛物化合物或其可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。

81. 一種用於鑑別預防、改善及/或抑制B型肝炎病毒(HBV)感染之化合物的方法，其包含：

a. 使測試化合物與以下接觸：

i. RTEL1多肽；或

ii. 表現RTEL1之細胞；

b. 在存在及不存在該測試化合物之情況下量測RTEL1之表現及/或活性；及

c. 鑑別減少RTEL1表現及/或活性且減少cccDNA之化合物。

82. 一種用於調節表現RTEL1之目標細胞中之RTEL1表現的活體內或活體外方法，該方法包含以有效量向該細胞投與如實施例17至50中任一例之寡核苷酸或如實施例51至61中任一例之反義寡核苷酸、如實施例

63至79之共軛物化合物或如實施例80之醫藥組合物。

83. 如實施例82之方法，其中該RTEL1表現相比於無任何治療或經對照物治療之水準在該目標細胞中降低至少50%，或至少60%，或至少70%，或至少80%，或至少90%，或至少95%。

84. 如實施例82之方法，其中該目標細胞感染有HBV且感染HBV之細胞中之該cccDNA相比於無任何治療或經對照物處理之水準在該感染HBV之目標細胞中降低至少50%，或至少60%，或至少70%，或至少80%，或至少90%，或至少95%。

85. 一種用於治療或預防疾病之方法，其包含向罹患或易受該疾病影響的個體投與治療或防治有效量之如實施例17至50中任一例之寡核苷酸或如實施例51至61中任一例之反義寡核苷酸、如實施例63至79之共軛物化合物或如實施例80之醫藥組合物。

86. 如實施例17至50中任一例之寡核苷酸或如實施例51至61中任一例之反義寡核苷酸或如實施例63至79中任一例之共軛物化合物或如實施例80之醫藥組合物，其用作用於治療或預防個體中之疾病的藥劑。

87. 如實施例17至50中任一例之寡核苷酸或如實施例51至61中任一例之反義寡核苷酸，或如實施例63至79中任一例之共軛物化合物的用途，其用於製備用於治療或預防個體中之疾病的藥劑。

88. 如實施例85至87之方法、寡核苷酸、反義寡核苷酸、共軛物或用途，其中該個體為哺乳動物。

89. 如實施例88之方法、寡核苷酸、反義寡核苷酸、共軛物或用途，其中該哺乳動物為人類。

【0237】 現將藉由以下不具有限制性質之實例來說明本發明。

【0238】

實例

材料及方法

寡核苷酸基元序列及寡核苷酸化合物

表6：寡核苷酸基元序列(由SEQ ID NO指示)、此等之設計、以及基於基元序列設計之特異性寡核苷酸化合物(由CMP ID NO指示)

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1上之開始位置
22	catggaaggacagtgg	2-12-3	CAtggaaggacagtGGT	22_1	8295
23	agctttattataacttga	4-14-2	AGCTttattataacttgaAT	23_1	8684
24	cgggacaggtagtaag	3-10-3	CGGgacaggtagtAAG	24_1	9668
25	cgggacaggtagtaa	3-9-3	CGGgacaggtagtTAA	25_1	9669
26	gcatccaacaagtaattgt	2-15-2	GCatccaacaagtaattGT	26_1	9722
27	gcatccaacaagtaattg	2-12-4	GCatccaacaagtaATTG	27_1	9723
28	ggcatccaacaagtaatt	3-13-2	GGCatccaacaagtaaTT	28_1	9724
29	ggttgggttagaagct	2-12-2	GGttgggttagaagCT	29_1	10921
30	gcttttacatttaggtttat	3-15-2	GCTtttacatttaggtttAT	30_1	11483
31	catgttcctttctataact	3-14-2	CATgttcctttctataaCT	31_1	11512
32	agctttaaatTTTggTgaa	3-13-3	AGCttaaatTTTggTGAA	32_1	11622
33	ttttacatactctggTcaaa	2-14-4	TTttacatactctggTCAAA	33_1	11753
34	ttttacatactctggTca	3-12-3	TTTttacatactctggTCA	34_1	11755
35	gaattttacatactctggTc	3-14-3	GAAttttacatactctgGTC	35_1	11756
36	gaattttacatactctggT	2-14-3	GAattttacatactctGGT	36_1	11757
37	gagaattttacatactctgg	2-15-3	GAGaattttacatactcTGG	37_1	11758
38	atctttgaacacgtctt	3-11-3	ATCtttgaacacgtCTT	38_1	12868
39	acaaaaaacagtaggtcc	2-12-4	ACaaaaaacagtagGTCC	39_1	13234
40	ggaataaaacagtaggtc	2-12-4	GGaataaaacagtaGGTC	40_1	13551
41	agcttcgtcaaagatcac	3-13-2	AGCttcgtcaaagatcAC	41_1	14786
42	ggtgggtggatgtttc	1-12-3	GgtgggtggatgtTTC	42_1	18085
42	ggtgggtggatgtttc	1-11-4	GgtgggtggatgTTTC	42_2	18085
42	ggtgggtggatgtttc	1-13-2	GgtgggtggatgtTC	42_3	18085
43	ggtggtgtggagaagc	1-12-3	GgtggtgtggagaAGC	43_1	22425
43	ggtggtgtggagaagc	1-13-2	GgtggtgtggagaaGC	43_2	22425
44	gctcatactccacacac	2-13-2	GCtcatactccacacAC	44_1	33030

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
45	catcggaacccttgtagtcc	2-16-2	CAtcggaacccttgtagtCC	45_1	35103
46	gatacagacctctcaaac	2-15-2	GAtacagacctctcaaAC	46_1	35371
47	ggtggaggtggtgctgc	1-14-2	GgtggaggtggtgctGC	47_1	35636
48	aggtggaggtggtgct	1-12-3	AggtggaggtggtGCT	48_1	35638
49	tggtgtgggagtagca	2-12-2	TGgtgtgggagtagCA	49_1	36915
50	cgatggcgagaaatta	4-10-2	CGATggegagaaatTA	50_1	3824
51	taattcagcaaaaaagccca	3-15-2	TAAttcagcaaaaaagccCA	51_1	3858
52	aagaatctgacacccca	2-12-3	AAgaatctgacaccCCA	52_1	3924
53	agacagccaagaatctgacac	1-18-2	AgacagccaagaatctgacAC	53_1	3928
54	cagccaagaatctgaca	2-12-3	CAgccaagaatctgACA	54_1	3929
55	acaggaacccgacag	2-10-3	ACaggaaccegaCAG	55_1	4496
56	gttactctctgtttcttcac	1-18-2	GttactctctgtttcttcAC	56_1	4789
57	ttactctctgtttcttca	1-16-2	TtactctctgtttcttCA	57_1	4790
57	ttactctctgtttcttca	1-14-4	TtactctctgtttcTTCA	57_2	4790
58	gttactctctgtttcttc	2-15-2	GTtactctctgtttctTC	58_1	4791
59	cgtgggtggagaagca	1-13-2	CgtgggtggagaagCA	59_1	5717
60	acgtgggtggagaagc	2-12-2	ACgtgggtggagaaGC	60_1	5718
61	cagaaactgtaagggca	1-13-3	CagaaactgtaaggGCA	61_1	5815
62	agggatagcagggaagg	2-13-2	AGggatagcagggaaGG	62_1	7246
63	gcttaaacacagacaga	2-11-4	GCtaaacacagaCAGA	63_1	7501
64	tgcttaaacacagacag	3-11-3	TGCtaaacacagaCAG	64_1	7502
65	cagggcagggaagaacag	1-14-3	CagggcagggaagaaCAG	65_1	7845
66	catggaaggacagtgg	3-10-3	CATggaaggacagTGG	66_1	8296
66	catggaaggacagtgg	1-12-3	CatggaaggacagTGG	66_2	8296
67	ccccctcaatataagaa	3-12-2	CCCcctcaatataagAA	67_1	8705
68	aaccaaccctattcctgg	2-14-2	AAccaaccctattcctGG	68_1	9375
68	aaccaaccctattcctgg	1-15-2	AaccaaccctattcctGG	68_2	9375
69	accaaccctattcctg	1-12-3	AccaaccctattcCTG	69_1	9376
70	aaccaaccctattcctg	3-12-2	AACcaaccctattccTG	70_1	9376
71	aaaaccaaccctattcct	3-12-3	AAAaccaaccctattCCT	71_1	9377
72	aaaccaaccctattcc	4-10-2	AAACcaaccctattCC	72_1	9378
73	ggtagtaagggcacacc	1-14-2	GgtagtaagggcacACC	73_1	9660
74	gacaggtagtaagggcacac	1-17-2	GacaggtagtaagggcacAC	74_1	9661
75	gtagtaagggcacac	3-9-3	GTAgtaagggcaCAC	75_1	9661
76	gacaggtagtaagggcaca	1-16-2	GacaggtagtaagggcaCA	76_1	9662
77	acaggtagtaagggcaca	2-14-2	ACaggtagtaagggcaCA	77_1	9662
78	gacaggtagtaagggca	2-13-2	GAcaggtagtaagggCA	78_1	9664

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
79	cgggacaggtagtaaggg	1-15-2	CgggacaggtagtaagGG	79_1	9666
80	catccaacaagtaattgt	3-12-3	CATccaacaagtaatTGT	80_1	9722
80	catccaacaagtaattgt	2-13-3	CATccaacaagtaatTGT	80_2	9722
81	ggcatccaacaagtaattgt	1-16-3	GgcatccaacaagtaatTGT	81_1	9722
82	ggcatccaacaagtaattg	3-14-2	GGCatccaacaagtaatTG	82_1	9723
82	ggcatccaacaagtaattg	1-15-3	GgcatccaacaagtaaTTG	82_2	9723
83	ggcatccaacaagtaat	4-11-2	GGCAccaacaagtaAT	83_1	9725
83	ggcatccaacaagtaat	3-12-2	GGCatccaacaagtaAT	83_2	9725
84	cgtgaaggagagaaacct	2-12-3	CGtgaaggagagaaCCT	84_1	10036
85	acgtgaaggagagaaacc	3-12-2	ACGtgaaggagagaaCC	85_1	10037
86	gacgtgaaggagagaaacc	2-13-3	GAegtgaaggagagaACC	86_1	10037
86	gacgtgaaggagagaaacc	2-14-2	GAegtgaaggagagaaCC	86_2	10037
85	acgtgaaggagagaaacc	4-11-2	ACGTgaaggagagaaCC	85_2	10037
87	gacgtgaaggagagaaac	2-11-4	GAcgtgaaggagaGAAC	87_1	10038
88	cagtcttgctatgcct	2-12-2	CAGtcttgctatgcCT	88_1	10563
89	ctagaatcaaagctcca	2-12-3	CTagaatcaaagctCCA	89_1	10591
90	acategcacttgggc	1-12-2	AcategcacttggGC	90_1	10705
91	cacggcaaacctcacc	1-12-3	CaeggcaaacctcACC	91_1	10851
92	aaccacggcaaacctcac	3-13-2	AACcaeggcaaacctcAC	92_1	10852
93	caaagcaccgagtcacc	1-13-3	CaaagcacegagtcACC	93_1	10873
94	tcaaagcaccgagtcac	1-13-3	TcaaagcacegagtCAC	94_1	10874
95	ctggttgggttagaag	2-10-4	CTggttgggttagaGAAG	95_1	10923
95	ctggttgggttagaag	2-12-2	CTggttgggttagaAG	95_2	10923
96	tataacttttagtttagc	2-12-4	TAtaacttttagttTAGC	96_1	11501
97	ttcctttctataactttt	4-12-2	TTCCtttctataacttTT	97_1	11509
98	gttcctttctataactttt	4-13-2	GTTCctttctataacttTT	98_1	11509
99	gttcctttctataacttt	4-12-2	GTTCctttctataactTT	99_1	11510
100	atgttcctttctataacttt	2-15-3	ATgttcctttctataacTTT	100_1	11510
101	atgttcctttctataactt	2-14-3	ATgttcctttctataaCTT	101_1	11511
102	atgttcctttctataact	2-14-2	ATgttcctttctataaCT	102_1	11512
103	gctttaatctgccttc	1-11-4	GctttaatctgcCTTC	103_1	12697
104	ccgtggctttaatctgc	1-14-2	CegtggctttaatctGC	104_1	12701
105	ccgtggctttaatctg	2-12-2	CCgtggctttaatcTG	105_1	12702
105	ccgtggctttaatctg	3-11-2	CCGtggtttaatcTG	105_2	12702
106	caaaaaacagtaggtcc	2-11-4	CAaaaaacagtagGTCC	106_1	13234
106	caaaaaacagtaggtcc	3-11-3	CAAaaaaacagtaggTCC	106_2	13234
107	gaataaaaacagtaggtcc	2-12-4	GAataaaaacagtagGTCC	107_1	13550

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
108	ggaataaaacagtaggtcc	4-13-2	GGAAtaaaacagtaggtCC	108_1	13550
108	ggaataaaacagtaggtcc	2-15-2	GGaataaaacagtaggtCC	108_2	13550
108	ggaataaaacagtaggtcc	1-14-4	GgaataaaacagtagGTCC	108_3	13550
109	ggaataaaacagtaggt	3-11-3	GGAataaaacagtaGGT	109_1	13552
109	ggaataaaacagtaggt	2-11-4	GGaataaaacagtAGGT	109_2	13552
110	ggaataaaacagtagg	2-10-4	GGaataaaacagTAGG	110_1	13553
111	cacagagtgtcatggg	1-13-2	CacagagtgtcatgGG	111_1	14032
112	acagcatggaaaggcacg	1-13-4	AcagcatggaaaggCACG	112_1	14523
113	cagcatggaaaggcacg	1-12-4	CagcatggaaaggCACG	113_1	14523
114	tacaggaggaagagaagggac	1-18-2	TacaggaggaagagaagggAC	114_1	14725
115	acaggaggaagagaaggg	1-13-4	AcaggaggaagagaAGGG	115_1	14727
116	tctacaggaggaagagaa	4-12-2	TCTAcaggaggaagagAA	116_1	14730
116	tctacaggaggaagagaa	1-13-4	TctacaggaggaagAGAA	116_2	14730
117	tctacaggaggaagaga	4-11-2	TCTAcaggaggaagaGA	117_1	14731
117	tctacaggaggaagaga	2-12-3	TCtacaggaggaagAGA	117_2	14731
117	tctacaggaggaagaga	2-11-4	TCtacaggaggaaGAGA	117_3	14731
118	cttcgtcaaagatcacg	2-11-4	CTtcgtcaaagatCACG	118_1	14785
119	gcttcgtcaaagatcacg	2-13-3	GCttegtcaaagatcACG	119_1	14785
120	gcttcgtcaaagatcac	3-11-3	GCTtegtcaaagatCAC	120_1	14786
120	gcttcgtcaaagatcac	2-13-2	GCttegtcaaagatcAC	120_2	14786
121	ccagaaaggtttgcg	3-10-2	CCAgaaaggtttgCG	121_1	14874
122	tccagaaaggtttgcg	3-11-2	TCCagaaaggtttgCG	122_1	14874
122	tccagaaaggtttgcg	1-12-3	TccagaaaggtttGCG	122_2	14874
123	cagaggcatcggatcag	2-13-2	CAGaggcatcggatcAG	123_1	14974
124	cagaggcatcggatca	3-11-2	CAGaggcatcggatCA	124_1	14975
125	agcagaggcatcggatc	2-13-2	AGcagaggcatcggatcTC	125_1	14976
126	attcttcacacatcttc	2-11-4	ATtcttcacacatCTTC	126_1	16133
127	ctatgaacgcacctg	3-9-3	CTAtgaaegcacCTG	127_1	16282
128	ggctatgaacgcacctg	1-14-2	GgctatgaaegcaccTG	128_1	16282
129	gctgggagaagacatag	1-12-4	GctgggagaagacATAG	129_1	16593
130	caaaatgcccttacagtga	4-13-2	CAAAatgcccttacagtGA	130_1	16919
131	caaaatgcccttacagt	2-12-3	CAaaatgcccttacAGT	131_1	16921
132	tgtgcgattttaaaggaaaat	3-15-3	TGTgegattttaaaggaaAAT	132_1	17525
133	catgtgcgattttaaaggaaa	3-15-3	CATgtgegattttaaaggAAA	133_1	17527
134	tgtgcgattttaaaggaa	4-12-2	TGTGegattttaaaggAA	134_1	17528
135	catgtgcgattttaaagga	1-15-3	CatgtgegattttaaaGGA	135_1	17529
136	atgtgcgattttaaagga	3-13-2	ATGtgegattttaaagGA	136_1	17529

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
137	accctgtcacttaaatatg	1-18-2	AccctgtcacttaaataTG	137_1	17712
138	gagggaggtggagcggtt	1-14-2	GagggaggtggagegTT	138_1	17924
139	ctgaagagtggagaagg	2-11-4	CTgaagagtggagAAGG	139_1	18130
139	ctgaagagtggagaagg	1-13-3	CtgaagagtggagaAGG	139_2	18130
140	caataaataaagtgtgagga	3-14-3	CAAtaaataaagtgtgaGGA	140_1	18454
141	caaccagtaaccatgac	3-13-2	CAAccagtaaccatgAC	141_1	19424
142	caaccagtaaccatga	3-12-2	CAAccagtaaccatGA	142_1	19425
143	accaaccagtaaccatga	1-16-2	AccaaccagtaaccatGA	143_1	19425
144	gagcaggtgttttatc	3-11-2	GAGcaggtgttttaTC	144_1	19825
145	ggtcgaggaggtgtcac	1-14-2	GgtcgaggaggtgtcAC	145_1	20437
145	ggtcgaggaggtgtcac	2-13-2	GGtcgaggaggtgtcAC	145_2	20437
146	gtcgaggaggtgtcac	1-11-4	GtcgaggaggtgTCAC	146_1	20437
147	ggtcgaggaggtgtca	1-13-2	GgtcgaggaggtgtCA	147_1	20438
147	ggtcgaggaggtgtca	1-12-3	GgtcgaggaggtgTCA	147_2	20438
148	ggtcgaggaggtgtc	2-11-2	GGtcgaggaggtgTC	148_1	20439
149	ccaggtctcaaaaaggg	1-13-3	CcaggtctcaaaaGGG	149_1	20653
150	attacgtgaggaca	1-10-4	AttaegctgagGACA	150_1	21489
151	cattacgtgaggac	4-9-2	CATTaegctgaggAC	151_1	21490
152	cttgagcattacgc	3-8-3	CTTgagcattaCGC	152_1	21497
153	cgaggagaagaaggcag	3-12-2	CGAggagaagaaggcAG	153_1	22019
153	cgaggagaagaaggcag	2-11-4	CGaggagaagaagGCAG	153_2	22019
154	ccttggtctgaaacgtgat	1-15-3	CcttggtctgaaaegtGAT	154_1	22071
155	ctaacgcctccacgc	1-12-2	CtaaegcctccacGC	155_1	22281
156	ggacaggctctacgg	1-11-3	GgacaggctctaCGG	156_1	22312
157	actaatacagcaggagaagg	2-16-2	ACTaatacagcaggagaaGG	157_1	22964
158	aactaatacagcaggagaagg	1-16-4	AactaatacagcaggagAAGG	158_1	22964
158	aactaatacagcaggagaagg	1-17-3	AactaatacagcaggagaAGG	158_2	22964
159	taactaatacagcaggagaag	1-16-4	TaactaatacagcaggaGAAG	159_1	22965
160	ttgaagagccaaccac	1-11-4	TtgaagagccaaCCAC	160_1	24131
161	ccattttcactgtcaag	3-12-2	CCAttttcactgtcaAG	161_1	25605
162	gccattttcactgtcaa	2-12-3	GCcattttcactgtCAA	162_1	25606
163	agaaatgcggagaagc	2-10-4	AGaaatgeggagAAGC	163_1	25796
164	aatggaaaaaatgaccagc	2-14-4	AAatggaaaaaatgacCAGC	164_1	26188
165	aggacttacgacaaaaccac	1-15-4	AggacttaegacaaaaCCAC	165_1	26505
166	ggacttacgacaaaacca	2-13-3	GGacttaegacaaaaCCA	166_1	26506
167	gacttacgacaaaacca	3-11-3	GACTtaegacaaaaCCA	167_1	26506
168	acaccaggacttacgaca	1-14-3	AcaccaggacttaegACA	168_1	26512

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
169	tagaaattcaacatggc	1-12-4	TagaaattcaacaTGGC	169_1	27376
169	tagaaattcaacatggc	4-11-2	TAGAaattcaacatgGC	169_2	27376
169	tagaaattcaacatggc	2-12-3	TAgaaattcaacatGGC	169_3	27376
170	ctagaaattcaacatggc	2-13-3	CTagaaattcaacatGGC	170_1	27376
171	gtcatcggttcacc	1-9-4	GtcatcggttCACC	171_1	27602
172	actcgaagacgcca	2-8-4	ACtegaagacGCCA	172_1	28539
173	gactcgaagacgcc	3-9-2	GACtegaagaegCC	173_1	28540
174	ggcacaagcagaacgac	2-13-2	GGcacaagcagaaegAC	174_1	29235
175	agtcagaacaaaggaggc	1-15-2	AgtcagaacaaaggagGC	175_1	29668
176	gaagtcagaacaaaggag	4-12-2	GAAGtcagaacaaaggAG	176_1	29670
177	gcagaagtcagaacaaagg	1-14-4	GcagaagtcagaacaAAGG	177_1	29672
178	gtgcagaagtcagaacaaa	3-13-3	GTGcagaagtcagaacAAA	178_1	29674
178	gtgcagaagtcagaacaaa	3-14-2	GTGcagaagtcagaacaAA	178_2	29674
179	gtgcagaagtcagaacaa	3-13-2	GTGcagaagtcagaacAA	179_1	29675
180	aaggatgagggagcggac	1-14-3	AaggatgagggagegGAC	180_1	29894
181	gtaaggatgagggagc	2-12-2	GTaaggatgagggaGC	181_1	29898
182	tggttaaggatgagggag	1-12-4	TggttaaggatgagGGAG	182_1	29899
183	cgtacatctgcatctc	2-10-4	CGtacatctgcaTCTC	183_1	29951
184	tgtaagataagaggcaacact	1-18-2	TgtaagataagaggcaacaCT	184_1	30947
185	ttgtaagataagaggcaacac	1-17-3	TtgtaagataagaggcaaCAC	185_1	30948
186	ttgtaagataagaggcaaca	2-14-4	TTgtaagataagaggcAACA	186_1	30949
187	tttgtaagataagaggcaaca	2-17-2	TTtgtaagataagaggcaaCA	187_1	30949
188	tgtaagataagaggcaa	2-11-4	TGtaagataagagGCAA	188_1	30951
189	ctggaaggaaagtgtgt	2-12-3	CTggaaggaaagttGGT	189_1	31229
190	atagtaagcactgatggtc	3-14-2	ATAgtaagcactgatggTC	190_1	31245
190	atagtaagcactgatggtc	1-14-4	AtagtaagcactgatGGTC	190_2	31245
191	tagtaagcactgatgg	2-11-3	TAgtaagcactgaTGG	191_1	31247
192	catagtaagcactgatg	3-12-2	CATagtaagcactgaTG	192_1	31248
192	catagtaagcactgatg	2-11-4	CAtagtaagcactGATG	192_2	31248
193	ctgtaactcacctggc	1-13-2	CtgtaactcacctgGC	193_1	31835
193	ctgtaactcacctggc	2-12-2	CTgtaactcacctgGC	193_2	31835
194	cggatcactcgcccg	1-12-2	CggatcactegccCG	194_1	32000
195	acacaggctactctcgg	1-14-2	AcacaggctactcteGG	195_1	33017
196	acacaggctactctcg	3-10-3	ACAcaggctactcTCG	196_1	33018
197	ccacacacaggctactc	1-14-2	CcacacacaggctacTC	197_1	33021
198	atactccacacacaggct	1-15-2	AtactccacacacaggCT	198_1	33025
199	atactccacacacaggc	1-14-2	AtactccacacacagGC	199_1	33026

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
200	gctcatactccacacacag	1-16-2	GctcatactccacacacAG	200_1	33028
201	tcatactccacacacag	2-11-4	TCatactccacacACAG	201_1	33028
201	tcatactccacacacag	2-13-2	TCatactccacacacAG	201_2	33028
202	gctcatactccacacaca	1-14-3	GctcatactccacacACA	202_1	33029
202	gctcatactccacacaca	1-15-2	GctcatactccacacaCA	202_2	33029
203	tgctcatactccacacac	1-14-3	TgctcatactccacaCAC	203_1	33030
203	tgctcatactccacacac	1-15-2	TgctcatactccacacAC	203_2	33030
203	tgctcatactccacacac	2-14-2	TGctcatactccacacAC	203_3	33030
204	agcaggaagcagggagaaa	2-15-2	AGcaggaagcagggagaAA	204_1	33562
205	tccgaccacagecgag	2-11-2	TCegaccacagegAG	205_1	33681
206	cagaagccaagggacatg	1-14-3	CagaagccaagggacATG	206_1	34432
206	cagaagccaagggacatg	2-14-2	CAgaagccaagggacaTG	206_2	34432
207	cagaagccaagggacat	2-12-3	CAgaagccaaggggaCAT	207_1	34433
208	ccagaccaacacggaaacg	1-14-4	CcagaccaacaeggaAACG	208_1	34571
209	ccagaccaacacggaaac	2-12-4	CCagaccaacaeggAAAC	209_1	34572
210	gaatgggcaaagggtaga	4-12-2	GAATgggcaaagggtaGA	210_1	34742
211	aatgggcaaagggtaga	2-12-3	AATgggcaaagggtagA	211_1	34742
210	gaatgggcaaagggtaga	2-14-2	GAatgggcaaagggtaGA	210_2	34742
212	gaatgggcaaagggtag	2-12-3	GAatgggcaaagggTAG	212_1	34743
213	gaacccttgtagtctg	1-14-2	GaacccttgtagtccTG	213_1	35101
214	aacccttgtagtct	4-9-2	AACCcttgtagtctCT	214_1	35102
215	ggaacccttgtagtc	2-11-2	GGaacccttgtagTC	215_1	35104
216	atcggaacccttgtagtc	2-14-2	ATeggaacccttgtagTC	216_1	35104
216	atcggaacccttgtagtc	1-15-2	AteggaacccttgtagTC	216_2	35104
217	catcggaacccttgtagtc	1-16-2	CateggaacccttgtagTC	217_1	35104
218	catcggaacccttgtagt	2-14-2	CATcggaacccttgtaGT	218_1	35105
219	gatacagacctctcaaact	1-17-2	GatacagacctctcaaaCT	219_1	35370
220	gatacagacctctcaaac	2-14-3	GAtacagacctctcaAAC	220_1	35371
221	gatacagacctctcaaa	2-13-3	GAtacagacctctcAAA	221_1	35372
221	gatacagacctctcaaa	2-12-4	GAtacagacctctCAAA	221_2	35372
221	gatacagacctctcaaa	1-13-4	GatacagacctctCAAA	221_3	35372
222	gatacagacctctcaa	2-11-4	GAtacagacctccTCAA	222_1	35373
222	gatacagacctctcaa	1-13-3	GatacagacctctCAA	222_2	35373
223	gccccatttaccagtg	1-13-2	GccccatttaccagTG	223_1	35470
224	cccaacaagtgatgct	2-12-2	CCcaacaagtgatgCT	224_1	35965
225	cccaacaagtgatgc	2-11-2	CCcaacaagtgatGC	225_1	35966
226	gtaccaagcccagaagg	1-14-2	GtaccaagcccagaaGG	226_1	36279

SEQ ID NO	基元序列	設計	寡核苷酸化合物	CMP ID NO	SEQ ID NO：1 上之開始位置
227	gtaccaagcccagaag	1-11-4	GtaccaagcccaGAAG	227_1	36280
228	ttcctgatgaagagatg	4-11-2	TTCCTgatgaagagaTG	228_1	36549
229	tcctgatgaagagatg	2-10-4	TCctgatgaagaGATG	229_1	36549
229	tcctgatgaagagatg	3-11-2	TCCtgatgaagagaTG	229_2	36549
230	tgggagtagcatggc	2-11-2	TGggagtagcatgGC	230_1	36911
231	tgtgggagtagcatggc	1-14-2	TgtgggagtagcatgGC	231_1	36911
232	gtgggagtagcatggc	1-13-2	GtgggagtagcatgGC	232_1	36911
230	tgggagtagcatggc	1-11-3	TgggagtagcatGGC	230_2	36911
233	aaacatgctgaaccctg	2-11-4	AAacatgctgaacCCTG	233_1	37254
234	acaaacatgctgaaccct	2-13-3	ACaaacatgctgaacCCT	234_1	37255
234	acaaacatgctgaaccct	1-14-3	AcaaacatgctgaacCCT	234_2	37255
234	acaaacatgctgaaccct	3-13-2	ACAaacatgctgaaccCT	234_3	37255
235	cacaaacatgctgaaccc	2-14-2	CAcaaacatgctgaacCC	235_1	37256
236	cacaaacatgctgaacc	2-12-3	CAcaaacatgctgaACC	236_1	37257
237	tggacgcacaaacatgc	1-12-4	TggaegcacaaacATGC	237_1	37263

【0239】 基元序列表示寡核苷酸中存在的核鹼基之連續序列。

【0240】 設計係指間隔體設計，F-G-F'，其中各數目表示連續經修飾核苷(例如經2'修飾之核苷)之數目(第一數目= 5'側翼序列)，隨後為DNA核苷之數目(第二數目=間隙區)，隨後為經修飾核苷(例如經2'修飾之核苷)之數目(第三數目= 3'側翼序列)，視情況前面為或隨後為其他DNA及LNA重複區，該等重複區未必為與目標核酸互補之連續序列之部分。

【0241】 寡核苷酸化合物表示基元序列之特定設計。大寫字母表示β-D-氧基LNA核苷，小寫字母表示DNA核苷，所有LNA C均為5-甲基胞嘧啶，且5-甲基胞嘧啶DNA由「e」表示，且所有核苷間鍵均為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【0242】

寡核苷酸合成

寡核苷酸合成在此項技術中總體上已知。下文為可應用之方案。本發明之寡核苷酸可已藉由在設備、載體及所用濃度方面略微改變的方法來製備。

【0243】 寡核苷酸使用胺基磷酸酯方法在Oligomaker 48上在尿苷通用載體上以1 μmol 等級合成。在合成結束時，在60°C下使用氨水持續5-16小時使寡核苷酸自固體載體裂解。寡核苷酸係藉由逆相HPLC (RP-HPLC)或固相萃取純化，且藉由UPLC特徵化，且分子量係藉由ESI-MS進一步確認。

【0244】

寡核苷酸之伸長

β -氰基乙基-胺基磷酸酯(DNA-A(Bz)、DNA- G(ibu)、DNA-C(Bz)、DNA-T、LNA-5-甲基-C(Bz)、LNA-A(Bz)、LNA- G(dmf)或之偶合LNA-T)係藉由使用作為活化劑之0.1 M於乙腈中之5'-O-DMT-保護之胺基磷酸酯及於乙腈中之DCI (4,5-二氰基咪唑) (0.25 M)的溶液來執行。就最終循環而言，可使用具有所需修飾之胺基磷酸酯，例如用於附接共軛物基團或如所指的共軛物基團的C6連接子。用於引入硫代磷酸酯鍵之硫醇化係藉由使用氫化黃原素(xanthane hydride) (0.01 M於9:1之乙腈/吡啶中)進行。磷酸二酯鍵可使用0.02 M於7:2:1之THF/吡啶/水中之碘來引入。試劑之其餘部分為通常用於寡核苷酸合成之試劑。

【0245】 久後固相合成共軛而言，在固相合成之最終循環中可使用市售C6胺基連接子胺基磷酸酯，且在去除保護基及自固體載體裂解之後，胺基鍵聯之去保護寡核苷酸經分離。共軛物係經由使用標準合成方法活化官能基來引入。

【0246】

藉由RP-HPLC純化：

粗化合物係藉由Phenomenex Jupiter C18 10 μ 150 $\times$ 10 mm管柱上之製備型RP-HPLC純化。0.1 M pH 8之乙酸銨及乙腈以5 mL/min之流動速率用作緩衝液。將所收集之溶離份凍乾，以得到通常呈白色固體狀之經純化化合物。

【0247】 縮寫：

- DCI: 4,5-二氰基咪唑
- DCM: 二氯甲烷
- DMF: 二甲基甲醯胺
- DMT: 4,4'-二甲氧基三苯甲基
- THF: 四氫呋喃
- Bz: 苄醯基
- Ibu: 異丁醯基
- RP-HPLC: 逆相高效液相層析

【0248】

*T_m*檢定：

寡核苷酸及RNA目標(磷酸酯鍵聯，PO)雙螺旋體在500 ml無核糖核酸酶之水中稀釋至3 mM，且與500 ml 2 $\times$ *T_m*-緩衝液(200 mM NaCl、0.2 mM EDTA、20 mM磷酸鈉，pH 7.0)混合。將溶液加熱至95 $^{\circ}$ C持續3 min，且接著允許在室溫下退火30 min。雙螺旋體熔融溫度(*T_m*)係在配備有帕爾貼(Peltier)溫度程式設計器PTP6之Lambda 40 UV/VIS分光光度計上使用PE Templab軟體(Perkin Elmer)量測。溫度自20 $^{\circ}$ C逐漸上升至95 $^{\circ}$ C

且接著降至25℃，在260 nm下記錄吸光值。熔融與退火兩者之一階導數及局部最大值用於評估雙螺旋體 T_m 。

【0249】 純系生長介質(dHCGM)。dHCGM為含有100 U/ml青黴素、100 µg/ml鏈黴素、20 mM Hepes、44 mM NaHCO₃、15 µg/ml L-脯胺酸、0.25 µg/ml胰島素、50 nM地米松(Dexamethazone)、5 ng/ml EGF、0.1 mM Asc-2P、2% DMSO及10% FBS之DMEM介質(Ishida等人, 2015)。在37℃下在具有5% CO₂之潮濕氛圍中培養細胞。培養基在平板接種後24 h及每2天更換一次，直至收穫為止。

【0250】

原發性人類肝細胞(PXB-PHH)

自人類化小鼠(uPA/SCID小鼠)收集之新鮮原發性人類肝細胞(PXB-PHH) (在本文中稱為PHH)獲自PhoenixBio Co., Ltd (Japan)。在經修飾肝細胞純系生長介質(dHCGM)中在以下細胞密度下將細胞接種在塗佈膠原蛋白I之培養盤上：35,000個細胞/孔(384孔)、70,000個細胞/孔(96孔)或400,000個細胞/孔(24孔)。dHCGM為含有100 U/ml青黴素、100 µg/ml鏈黴素、20 mM Hepes、44 mM NaHCO₃、15 µg/ml L-脯胺酸、0.25 µg/ml胰島素、50 nM地米松(Dexamethazone)、5 ng/ml EGF、0.1 mM Asc-2P、2% DMSO及10% FBS之DMEM介質(Ishida等人, 2015)。在37℃下在具有5% CO₂之潮濕氛圍中培養細胞。培養基在平板接種後24 h及每2天更換一次，直至收穫為止。

【0251】

HBV感染及寡核苷酸治療

在40之感染倍率(MOI)將PHH與HBV (自CHB個體純化)以及4%

PEG一起培育24小時；第二天移除病毒接種體。為允許cccDNA建立，在HBV感染後第3天開始PHH中之化合物治療。每2天補給(實例1)溶解於介質中之新鮮寡核苷酸或是在第3、5、7及9天補給新鮮寡核苷酸且此後每2天補給介質(實例2)，直至在第19天收集細胞為止。

【0252】

HBV抗原量測

為了評估對HBV抗原表現及分泌之影響，在第19天收集清液層。根據製造商之方案使用CLIA ELISA套組(Autobio Diagnostic，#CL0310-2、#CL0312-2)來量測HBV繁殖參數HBsAg及HBeAg含量。簡言之，將每孔25 μ L清液層轉移至各別塗佈抗體之微量滴定盤中，且添加25 μ L酶共軛物試劑。將培養盤在室溫下於振盪器上培育60 min，之後使用自動洗滌器用洗滌緩衝液將該等孔洗滌五次。向各孔中添加25 μ L基質A及B。將培養盤在室溫下於振盪器上培育10 min，之後使用Envision螢光讀取器(Perkin Elmer)來量測螢光。

【0253】

CCK8細胞毒性量測

為評估細胞毒性對寡核苷酸治療之影響，如HBV感染及寡核苷酸治療中所描述處理細胞，且在第18天在37°C下在具有5% CO₂之潮濕氛圍中預培養細胞24小時。在96孔盤之各孔中將10 μ L CCK-8溶液添加至100 μ L且培育1-4小時。針對各培養盤量測使用微量培養盤讀取器(Tecan)之在450 nm下之吸光度且值計算為對照物(未處理細胞)之百分比。

【0254】

胞內HBV pgRNA及RTEL1 RNA之即時PCR

根據製造商之方案使用Qiagen BioRobot通用系統及RNeasy 96孔提取培養盤(RNeasy 96 BioRobot 8000套組(12)/目錄號/ID：967152)來自細胞中提取mRNA。在ABI QuantStudio 12k Flex上使用即時PCR來分析相對HBV及細胞mRNA表現量。

【0255】 β-肌蛋白(ACT B)及HBV pgRNA係藉由qPCR在技術上一式三份地使用aqMan Fast Advanced Master Mix (Life Technologies, 目錄號4444558)來定量。相對於人類ACT B內源性對照物使結果正規化。使用相對於參考基因ACT B且相對於未經轉染細胞正規化之比較循環臨限值2-ΔΔCt方法來分析mRNA表現。用於ACTB RNA及HBV pgRNA定量之引子在表7中列出。

表7：ACT B及HBV pgRNA qPCR引子

參數	方向	因子序列	Seq ID No
HBV pgRNA	Fwd	5'- GGAGTGTGGATTCGCACTCCT-3`	238
	Rev	5'- AGATTGAGATCTTCTGCGAC -3'	239
	探針	[6FAM]-AGGCAGGTCCCCTAGAAGAAGAACTCC-[BHQ1]	240
RTEL1	Fwd	5'- CCATCCTGGACATTGAGGACT-3'	241
	Rev	5'- CAGGTTCCGGGACAGGTAGTA-3'	242
管家基因引子ACT B (VIC)：Hs01060665_g1 (Thermo Fisher Scientific)			

【0256】

HBV cccDNA 定量

使用SDS裂解緩衝液自感染HBV之原發性人類肝細胞提取DNA及使用ZymoResearch Genomic DNA Clean & Concentrator套組 (ZymoResearch，目錄號D4067)方案純化。在20 ul總體積中在37℃下針對500 ng DNA使用10 U之T5來用T5核酸外切酶(New England Biolabs, MA, USA)分解1小時之後確定cccDNA含量。在分解之後，樣品經稀釋至

50 ul，其中4 ul用於qPCR反應。使用相對於參考基因粒線體DNA且相對於未經轉染細胞正規化之比較循環臨限值2- $\Delta\Delta$ Ct方法來分析mRNA表現。在QuantStudio 12K Flex PCR System (Applied Biosystems)上執行定量即時聚合酶鏈反應量測。用Fast SYBR™ Green Master Mix (Life Technologies，目錄號4385612)執行qPCR。引子顯示於表8中。

表8：cccDNA qPCR引子.

參數	方向	引子序列；	Seq ID No
cccDNA	Fwd	5'- CGTCTGTGCCTTCTCATCTGC-3`	243
	Rev	5'- GCACAGCTTGGAGGCTTGAA -3'	244
線粒體DNA	Fwd	5'- CCGTCTGAACTATCCTGCCC -3'	245
	Rev	5'- GCCGTAGTCGGTGTACTCGT-3'	246

【0257】

實例1：靶向RTEL1之反義寡核苷酸對感染HBV之PHH中之HBV參數的作用

在以下實驗中，RTEL1阻斷基因表現對HBV參數、HBsAg、HBeAg、HBV pgRNA及cccDNA之作用係使用表6中之寡核苷酸化合物來測試。

【0258】 如材料及方法章節中所描述培養PHH。在HBV感染後第3天以溶解於dHCGM介質中之10μM之最終寡核苷酸濃度對細胞進行給藥，其中最終培養物體積為100 μl/孔。在生物上一式三份地執行實驗且在HBV感染後第19天收集每2天補給寡核苷酸之細胞。根據材料及方法，使用CCK8確定細胞毒性，收集清液層以量測HBsAg及HBeAg且分兩個分離份收集細胞；一個用於使用一種裂解緩衝液的RTEL1 mRNA及pgRNA量測且一個用於使用如材料及方法中所描述之另一溶解緩衝液的cccDNA量測。所有值在表9中均顯示為對照物(未處理細胞)之百分比，亦即就

RTEL1 mRNA、cccDNA及pgRNA而言，值愈小，抑制愈大。

【0259】 如材料及方法章節中所描述量測CCK8細胞毒性以確認病毒參數之任何減少不為細胞死亡之原因，值愈接近100%，毒性愈低。結果顯示於表9中。

表9：下游產物之RTEL1介導之cccDNA降解及抑制

化 合 物 ID NO	對照物之 CCK8百分 比		對照物之 RTEL1百分 比		對照物之 cccDNA百 分比		對照物之 pgRNA百分 比		對照物之 HBsAg百分 比		對照物之 HBeAg百分 比	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
22_1	93	10	68	12	19	4	55	9	60	48	32	28
23_1	98	7	40	1	46	15	57	18	113	5	140	14
24_1	100	2	9	1	37	13	52	12	106	5	110	24
25_1	99	5	14	0	69	15	57	8	99	16	54	10
26_1	95	4	3	1	38	12	44	3	78	2	74	12
27_1	84	2	4	1	45	16	31	15	106	7	79	8
28_1	92	0	31	14	35	37	7	3	4	0	27	25
29_1	89	7	33	4	24	6	80	15	81	3	54	4
32_1	115	9	25	3	22	3	104	14	100	6	109	14
35_1	97	6	4	1	27	0	115	24	80	5	76	7
36_1	96	7	14	1	43	18	129	35	102	15	91	27
37_1	103	14	8	4	27	11	127	41	91	4	90	9
38_1	107	6	14	3	47	11	129	12	123	5	141	10
39_1	107	13	29	1	26	10	107	61	124	4	112	30
40_1	101	2	48	33	19	5	29	4	94	13	88	19
41_1	112	15	31	9	42	16	129	18	134	31	79	37
42_1	100	1	27	4	17	19	72	13	15	13	22	0
42_2	94	6	23	4	6	4	76	8	30	2	26	1
42_3	100	1	29	5	30	13	78	12	22	5	21	4
43_1	97	1	34	12	8	5	66	3	78	6	49	9
43_2	121	17	48	5	26	4	70	10	95	27	98	36
46_1	124	13	21	4	37	17	130	11	102	3	74	9
49_1	96	9	57	14	36	23	30	10	10	2	15	2

* RTEL1及HBV pgRNA經正規化至管家基因。

【0260】 所有所測試之靶向RTEL1之反義寡核苷酸顯示量測之單一

時間點的目標阻斷基因表現及HBV抗病毒功效對參數cccDNA、pgRNA、HBsAg及HBeAg中之至少一者，其中未觀測到由藉由CCK8量測之細胞毒性。

【0261】

實例2：針對對經感染PHH中cccDNA之作用所測試之靶向RTEL1的額外寡核苷酸庫

在以下實驗中，產生靶向跨越RTEL1轉錄物之236種寡核苷酸之額外庫，其中表6中顯示為CMP ID NO：50_1至237_1。測試減少RTEL1以及cccDNA之能力。

【0262】 如材料及方法章節中所描述培養PHH。在HBV感染後第3、5、7及9天以溶解於dHCGM介質中之10 μ M之最終寡核苷酸濃度對細胞進行給藥，其中最終培養物體積為100 μ l/孔。在生物上一式三份地執行實驗且在HBV感染後第19天收集每2天補給介質直至第19天為止之細胞。

【0263】 根據材料及方法，分兩個溶離份收集細胞；一個用於使用一種裂解緩衝液之RTEL1 mRNA且一個用於使用如材料及方法中所描述之另一溶解緩衝液的cccDNA量測。所有值在表10中均顯示為對照物(未處理細胞)之百分比，亦即就RTEL1 mRNA及cccDNA而言，值愈小，抑制/減少愈大。

表10：寡核苷酸治療後之RTEL1減少及cccDNA降解

化 合 物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比		化合物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比	
	平均值	SD	平均值	SD		平均值	SD	平均值	SD
50_1	7.01	1.47	91.93	53.33	145_2	57.20	14.77	66.82	56.81
51_1	23.34	5.14	91.90	100.79	146_1	74.65	9.52	58.95	24.13
52_1	4.97	3.32	73.18	18.65	147_1	109.87	31.74	71.13	40.86
53_1	74.82	16.01	52.34	6.08	147_2	49.79	11.64	66.49	6.77
54_1	23.96	11.87	84.18	48.67	148_1	99.53	13.20	82.39	6.25
55_1	35.59	7.17	93.69	8.65	149_1	63.54	1.61	58.26	12.29
56_1	78.85	7.76	79.38	6.37	150_1	38.91	3.01	85.40	38.11
57_1	43.89	3.45	56.65	21.45	151_1	75.08	50.61	99.88	1.35
57_2	33.43	20.36	53.42	24.96	152_1	36.80	3.08	53.63	9.51
58_1	23.10	3.28	55.61	24.65	153_1	38.60	2.68	103.42	45.69
59_1	84.74	22.73	83.30	8.28	153_2	28.05	7.82	74.47	62.74
60_1	64.90	34.31	51.76	9.74	154_1	41.59	7.01	77.58	12.13
61_1	40.04	6.27	105.58	36.39	155_1	68.84	9.18	56.76	20.70
62_1	48.58	7.48	69.29	5.28	156_1	58.21	14.18	69.70	8.08
63_1	12.26	1.26	104.61	34.95	157_1	70.14	24.39	58.48	4.65
64_1	9.23	5.14	101.03	20.54	158_1	48.72	1.12	92.78	2.45
65_1	44.85	17.33	101.27	9.05	158_2	96.47	44.09	63.51	2.33
66_1	69.93	1.72	57.89	17.40	159_1	69.81	9.81	63.86	5.72
66_2	68.17	6.74	86.07	8.18	160_1	18.16	0.57	76.72	8.87
67_1	34.99	34.99	56.88	31.24	161_1	4.70	1.81	63.24	27.23
68_1	49.49	15.69	108.68	37.37	162_1	1.23	0.24	96.00	1.23
68_2	68.22	14.89	100.98	74.61	163_1	18.96	8.11	107.22	28.58
69_1	86.75	3.21	96.31	6.98	164_1	20.71	8.98	100.94	10.67
70_1	30.76	11.20	105.62	22.24	165_1	54.95	11.34	79.93	2.08
71_1	41.40	9.03	77.41	55.10	166_1	83.13	18.00	72.36	39.67
72_1	42.31	3.14	84.91	30.20	167_1	105.82	73.31	69.39	13.42
73_1	56.43	2.53	52.43	7.92	168_1	56.30	26.26	61.25	5.61
74_1	62.53	11.46	63.20	10.15	169_1	68.48	18.97	102.59	5.31
75_1	27.73	0.03	54.09	8.64	169_2	40.76	10.27	71.29	13.34
76_1	68.10	16.93	60.01	41.58	169_3	12.35	7.59	103.66	4.18
77_1	25.25	8.17	97.07	11.51	170_1	62.45	13.28	101.40	4.46
78_1	24.30	4.02	57.29	3.26	171_1	48.84	14.22	56.66	4.08
79_1	34.02	5.55	52.04	8.90	172_1	65.73	10.35	86.22	58.44
80_1	64.76	6.15	92.09	8.09	173_1	74.87	8.18	57.84	1.98
80_2	100.95	0.38	91.57	16.17	174_1	32.77	6.46	65.95	17.39
81_1	14.80	0.00	61.33	9.38	175_1	14.82	5.49	77.83	11.93

化 合 物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比		化合物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比	
	平均值	SD	平均值	SD		平均值	SD	平均值	SD
82_1	7.11	1.75	54.70	15.77	176_1	10.54	4.41	64.33	32.00
82_2	9.81	1.64	58.75	1.67	177_1	9.41	2.42	60.66	6.42
83_1	36.85	0.00	69.70	7.20	178_1	2.79	1.65	76.11	8.17
83_2	8.21	4.88	66.53	7.60	178_2	1.61	1.09	82.07	37.30
84_1	62.48	11.67	93.31	8.13	179_1	2.40	0.97	100.84	2.49
85_1	44.09	9.50	61.00	9.51	180_1	28.81	9.47	64.36	9.58
85_2	46.72	4.15	97.36	24.50	181_1	39.34	6.66	64.81	42.15
86_1	80.90	31.21	51.63	23.28	182_1	40.14	7.85	50.35	5.83
86_2	78.93	4.86	79.87	49.47	183_1	27.21	11.98	96.97	14.85
87_1	26.46	3.80	58.61	6.02	184_1	54.48	12.67	97.69	3.13
88_1	19.44	0.42	80.75	14.07	185_1	97.74	21.37	57.01	9.95
89_1	86.51	25.84	58.06	27.75	186_1	13.48	2.66	76.92	17.59
90_1	58.49	9.86	97.93	30.79	187_1	99.48	9.54	68.99	6.50
91_1	90.34	8.97	70.59	11.83	188_1	4.89	1.53	75.04	5.16
92_1	53.35	13.77	92.14	13.18	189_1	62.35	14.74	72.42	7.24
93_1	86.17	18.80	68.78	12.94	190_1	30.13	3.34	53.95	16.62
94_1	82.51	34.51	74.00	6.73	190_2	70.42	8.41	57.21	7.44
95_1	28.32	13.87	81.77	0.96	191_1	13.78	2.44	59.40	8.50
95_2	31.64	0.23	54.23	0.02	192_1	33.66	5.65	54.13	15.57
96_1	65.92	43.39	90.65	44.78	192_2	52.23	12.88	81.54	6.25
97_1	67.17	19.66	91.10	45.98	193_1	72.41	7.09	79.15	22.21
98_1	20.59	11.95	70.09	7.77	193_2	45.71	16.85	54.47	27.40
99_1	45.17	11.96	81.29	17.73	194_1	27.32	14.47	76.00	7.91
100_1	17.96	8.21	72.67	33.48	195_1	44.50	2.82	51.02	9.90
101_1	17.68	4.56	59.25	15.63	196_1	7.35	2.01	62.45	40.44
102_1	21.78	7.52	56.99	3.77	197_1	60.12	8.74	59.04	23.63
103_1	19.65	2.57	97.02	4.67	198_1	17.64	9.05	72.08	10.88
104_1	46.82	22.92	55.25	3.33	199_1	11.67	2.87	71.46	24.06
105_1	27.66	3.21	72.99	3.87	200_1	22.21	1.07	105.37	3.83
105_2	48.60	13.68	83.37	14.25	201_1	2.79	2.14	67.89	3.06
106_1	29.66	11.05	102.77	23.24	201_2	2.14	0.14	79.46	18.07
106_2	56.28	1.60	50.25	12.84	202_1	8.36	1.66	81.72	3.96
107_1	47.82	18.86	57.44	34.75	202_2	17.71	3.55	91.16	6.78
108_1	26.06	6.57	53.90	14.97	203_1	6.91	1.51	55.95	4.33
108_2	9.75	2.24	59.30	0.53	203_2	10.41	6.90	75.76	2.97
108_3	51.83	0.77	69.13	12.27	203_3	41.89	0.58	61.00	6.57
109_1	5.91	2.61	52.52	12.19	204_1	94.01	4.50	88.29	7.73

化 合 物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比		化合物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比	
	平均值	SD	平均值	SD		平均值	SD	平均值	SD
109_2	6.37	1.45	68.41	17.92	205_1	13.51	5.81	109.03	20.51
110_1	11.12	1.90	71.58	47.02	206_1	89.89	7.82	85.70	3.32
111_1	84.19	10.48	55.32	2.17	206_2	67.36	7.93	60.55	9.50
112_1	41.08	12.50	52.72	6.13	207_1	23.15	9.64	60.44	29.16
113_1	100.00	0.00	78.91	6.77	208_1	92.51	27.58	75.99	10.80
114_1	99.08	41.68	57.06	6.19	209_1	92.08	9.26	52.56	6.76
115_1	25.63	22.23	72.30	60.35	210_1	12.27	6.71	76.30	31.02
116_1	87.50	1.46	108.23	75.62	210_2	89.62	18.30	77.25	3.97
116_2	83.18	0.17	105.88	5.43	211_1	39.78	3.92	88.22	14.53
117_1	76.07	4.23	67.01	6.43	212_1	36.19	2.39	56.65	14.73
117_2	109.05	3.40	108.67	30.57	213_1	26.52	14.58	62.72	7.94
117_3	93.69	11.88	76.35	2.30	214_1	21.32	6.14	62.15	15.02
118_1	46.05	10.08	72.32	8.58	215_1	22.10	3.45	97.49	19.57
119_1	54.19	20.46	90.03	4.64	216_1	29.74	1.46	53.53	20.26
120_1	29.75	11.69	90.50	26.06	216_2	31.17	7.18	100.84	59.55
120_2	47.34	0.97	101.98	12.10	217_1	36.16	21.08	73.76	5.05
121_1	34.63	9.13	103.04	31.21	218_1	26.08	3.63	62.45	6.34
122_1	23.84	3.45	60.00	1.08	219_1	27.98	0.88	96.57	11.43
122_2	49.03	3.58	57.10	15.69	220_1	35.67	2.59	103.11	28.19
123_1	87.91	14.47	80.61	3.32	221_1	21.87	3.53	80.38	6.57
124_1	45.34	4.29	97.91	15.74	221_2	38.08	4.00	92.15	12.10
125_1	65.93	8.36	82.38	1.51	221_3	40.64	9.61	107.45	5.84
126_1	19.63	1.74	67.12	12.80	222_1	19.69	3.07	59.72	7.41
127_1	28.07	3.10	59.52	3.75	222_2	30.77	10.21	54.26	1.45
128_1	46.11	9.85	89.13	11.64	223_1	78.85	28.60	90.08	12.56
129_1	83.14	23.83	88.56	9.69	224_1	26.92	15.16	71.93	15.87
130_1	3.01	1.73	51.18	0.78	225_1	30.24	6.80	109.61	36.24
131_1	5.14	1.68	106.08	38.37	226_1	35.09	15.62	107.11	10.01
132_1	94.17	18.86	85.17	13.15	227_1	37.63	12.68	70.20	8.73
133_1	37.12	8.11	71.11	12.56	228_1	87.69	10.70	72.25	4.00
134_1	19.28	5.14	68.39	8.54	229_1	44.99	22.32	77.03	46.39
135_1	17.83	0.86	84.76	4.78	229_2	63.89	35.36	51.67	29.57
136_1	5.76	3.37	91.47	13.69	230_1	73.08	17.58	90.57	53.08
137_1	91.76	19.69	89.85	32.57	230_2	36.46	5.34	61.99	30.47
138_1	73.95	8.38	50.33	10.55	231_1	45.85	28.46	67.18	23.44
139_1	54.46	1.17	70.90	15.24	232_1	15.33	10.56	58.98	30.05
139_2	52.71	12.53	52.57	17.88	233_1	92.94	7.62	60.18	12.23

化 合 物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比		化合物 ID NO	對照物之 RTEL1百分比		對照物之 cccDNA百分比	
	平均值	SD	平均值	SD		平均值	SD	平均值	SD
140_1	53.81	13.82	55.02	39.17	234_1	36.40	26.60	60.64	20.11
141_1	24.70	4.90	93.03	59.35	234_2	36.46	9.00	76.75	15.69
142_1	19.89	3.31	54.31	2.48	234_3	55.70	17.41	72.99	21.80
143_1	31.38	2.16	62.23	54.78	235_1	85.79	19.15	69.06	8.99
144_1	18.80	15.78	65.31	22.34	236_1	50.52	7.64	85.61	8.75
145_1	42.42	4.00	65.22	31.76	237_1	94.23	25.38	79.07	31.59

【0264】 如材料及方法章節中所描述量測CCK8細胞毒性以評估病毒參數之減少是否可能為細胞死亡之原因，值愈接近100%，毒性愈低。結果顯示於表11中。就高於對照物之80%的CCK8值而言，不大可能認為細胞死亡對表10中所示之RTEL1及cccDNA減少具有影響。

表11：CCK8細胞毒性

化合物ID NO	對照物之CCK8百 分 比		化合物 ID NO	對照物之CCK8百 分 比		化合物 ID NO	對照物之CCK8百 分 比	
	平均值	SD		平均值	SD		平均值	SD
50_1	116.26	8.82	114_1	103.47	7.90	178_2	117.93	3.77
51_1	105.05	7.05	115_1	107.24	8.20	179_1	114.12	5.05
52_1	82.96	6.08	116_1	85.06	7.26	180_1	93.24	2.68
53_1	134.27	5.46	116_2	80.29	5.56	181_1	98.66	2.53
54_1	103.38	9.14	117_1	#N/A	#N/A	182_1	89.46	7.87
55_1	71.55	5.78	117_2	95.10	2.33	183_1	83.55	4.22
56_1	95.93	20.93	117_3	96.89	13.60	184_1	70.62	12.67
57_1	105.94	3.64	118_1	#N/A	#N/A	185_1	97.55	10.88
57_2	111.45	11.03	119_1	85.82	4.56	186_1	96.65	8.31
58_1	107.29	9.64	120_1	85.68	11.44	187_1	54.10	8.19
59_1	88.76	7.99	120_2	93.79	5.14	188_1	101.60	8.41
60_1	107.26	3.18	121_1	#N/A	#N/A	189_1	68.00	10.70
61_1	123.93	12.61	122_1	144.58	44.88	190_1	141.71	16.49
62_1	108.72	7.62	122_2	113.11	8.57	190_2	83.85	6.76
63_1	98.97	11.62	123_1	59.62	9.47	191_1	148.53	8.91
64_1	76.87	11.82	124_1	52.57	2.90	192_1	106.29	5.85
65_1	101.36	5.18	125_1	101.47	7.25	192_2	85.20	10.09
66_1	89.28	6.92	126_1	129.31	9.43	193_1	91.71	5.71
66_2	106.42	0.96	127_1	87.40	4.43	193_2	73.38	2.71
67_1	28.82	0.83	128_1	80.60	7.16	194_1	93.19	4.43

化合物ID NO	對照物之CCK8百分比		化合物 ID NO	對照物之CCK8百分比		化合物 ID NO	對照物之CCK8百分比	
	平均值	SD		平均值	SD		平均值	SD
68_1	118.08	11.35	129_1	95.26	0.97	195_1	95.70	2.72
68_2	125.36	11.78	130_1	125.56	4.29	196_1	67.40	8.02
69_1	97.66	16.30	131_1	107.17	5.92	197_1	114.76	21.86
70_1	120.71	12.95	132_1	21.86	2.92	198_1	85.13	6.45
71_1	102.41	6.80	133_1	77.50	10.35	199_1	91.59	3.24
72_1	83.17	6.40	134_1	106.91	0.79	200_1	87.64	6.54
73_1	55.40	2.16	135_1	103.33	1.13	201_1	101.76	5.01
74_1	118.35	4.36	136_1	64.06	3.46	201_2	110.01	8.04
75_1	84.55	0.14	137_1	70.57	14.52	202_1	85.95	4.63
76_1	102.91	13.06	138_1	70.14	17.00	202_2	88.94	3.52
77_1	99.31	8.11	139_1	62.23	1.13	203_1	92.92	2.20
78_1	#N/A	#N/A	139_2	59.93	2.52	203_2	104.16	3.17
79_1	55.12	5.20	140_1	90.30	7.69	203_3	129.86	20.13
80_1	90.80	2.66	141_1	63.42	2.15	204_1	112.00	27.06
80_2	98.59	2.30	142_1	123.38	47.71	205_1	87.02	9.91
81_1	67.03	2.60	143_1	69.90	3.87	206_1	90.88	10.42
82_1	59.63	2.52	144_1	#N/A	#N/A	206_2	67.71	14.83
82_2	68.54	1.17	145_1	#N/A	#N/A	207_1	93.70	3.15
83_1	64.43	2.61	145_2	#N/A	#N/A	208_1	90.05	3.01
83_2	64.11	0.89	146_1	#N/A	#N/A	209_1	69.85	4.14
84_1	#N/A	#N/A	147_1	#N/A	#N/A	210_1	86.07	4.68
85_1	96.19	0.06	147_2	#N/A	#N/A	210_2	84.28	15.59
85_2	90.23	8.54	148_1	#N/A	#N/A	211_1	101.07	4.83
86_1	89.93	1.33	149_1	107.30	13.12	212_1	94.44	4.57
86_2	106.93	12.98	150_1	112.39	27.25	213_1	99.59	14.01
87_1	#N/A	#N/A	151_1	72.22	6.20	214_1	#N/A	#N/A
88_1	33.65	2.65	152_1	128.68	44.31	215_1	#N/A	#N/A
89_1	95.60	3.51	153_1	148.38	11.62	216_1	96.46	10.44
90_1	97.32	6.73	153_2	136.75	4.21	216_2	103.47	4.95
91_1	61.96	5.80	154_1	99.55	5.83	217_1	104.08	4.88
92_1	64.15	10.92	155_1	110.71	8.09	218_1	#N/A	#N/A
93_1	92.01	6.19	156_1	116.06	0.75	219_1	112.81	6.71
94_1	96.44	10.38	157_1	106.15	16.19	220_1	93.55	8.40
95_1	80.17	2.61	158_1	98.71	16.36	221_1	#N/A	#N/A
95_2	77.56	1.32	158_2	85.55	5.15	221_2	93.70	5.32
96_1	#N/A	#N/A	159_1	118.35	1.48	221_3	106.21	8.49
97_1	#N/A	#N/A	160_1	165.75	9.61	222_1	97.90	13.52

化合物ID NO	對照物之CCK8百分比		化合物ID NO	對照物之CCK8百分比		化合物ID NO	對照物之CCK8百分比	
	平均值	SD		平均值	SD		平均值	SD
98_1	107.81	13.88	161_1	158.90	0.88	222_2	103.67	13.27
99_1	#N/A	#N/A	162_1	104.97	1.85	223_1	78.11	5.49
100_1	#N/A	#N/A	163_1	133.83	9.44	224_1	#N/A	#N/A
101_1	#N/A	#N/A	164_1	84.46	17.61	225_1	#N/A	#N/A
102_1	#N/A	#N/A	165_1	95.10	11.69	226_1	98.77	6.85
103_1	114.99	24.45	166_1	74.96	8.17	227_1	132.53	18.49
104_1	103.45	5.92	167_1	68.09	11.24	228_1	90.41	3.32
105_1	75.27	1.94	168_1	90.07	16.56	229_1	107.49	3.69
105_2	61.11	2.24	169_1	92.53	8.41	229_2	92.21	3.07
106_1	101.58	1.06	169_2	102.95	9.23	230_1	93.65	2.24
106_2	101.83	5.69	169_3	100.23	4.07	230_2	105.60	5.47
107_1	#N/A	#N/A	170_1	100.71	10.54	231_1	97.51	5.97
108_1	103.24	5.94	171_1	120.58	39.11	232_1	111.24	3.86
108_2	101.74	5.49	172_1	113.47	9.82	233_1	119.06	18.13
108_3	90.13	13.66	173_1	102.28	2.81	234_1	85.73	12.74
109_1	100.11	4.80	174_1	87.69	3.76	234_2	101.48	9.74
109_2	113.58	2.84	175_1	122.11	5.30	234_3	91.68	23.71
110_1	#N/A	#N/A	176_1	69.43	2.44	235_1	93.48	9.09
111_1	92.73	1.91	177_1	108.37	7.16	236_1	95.73	8.67
112_1	105.20	2.71	178_1	107.27	9.14	237_1	87.22	5.14
113_1	103.59	5.78						

#NA意謂未量測所指示化合物之CCK8。

【0265】 結果顯示，在庫中之236種寡核苷酸中，僅5%不能夠將RTEL1或cccDNA減少至對照物之至少80%。由此可見，有可能產生靶向跨越整個RTEL1轉錄物之寡核苷酸，其能夠降低RTEL1及/或cccDNA，一般而言，儘管RTEL1及cccDNA之減少不歸因於細胞死亡，但少數化合物可能為該情況。

【序列表】

<110> 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. Hoffmann-La Roche AG)

<120> 調節RTEL1表現之寡核苷酸

<130> P34869-WO

<160> 246

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 38444

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1	
agtcagccct gctgccagcc agtgccgggt gctggggact cagggaggcc cgccgggacc	60
actgcgggac agtgagccga gcagaagctg gaacgcagga gaggaaggag agggggcggt	120
cagggctctc aggagccggg tcctgggcaa ggcgcagccg ttttcaaatt ttcaggaaag	180
cggtcggctc aactcgagc agtaaaaaga tgccctctggg gaggaggccc gtgcagctct	240
ccgggcaatg gtggtggctc ggcctagaga ggcggtagt gaacgcagac cctggtgggg	300
gaatgacatc aagggaggag acgggcggga cccagattt ctgcctgtgg gcgatggaag	360
tgaggttcac tggccagcgg agccggacac agaacgcgca aaacgccgtg taggcctgga	420
ggagccgaag agcaggcgga cccctccgc gggggaacag ttccgccgg gagcacaag	480
caacggaccg gaagtggggg gcggaagtgc agtgggctca gcgccgactg cgcgcctctg	540
ccgcgaaaa ctctgagctg gctgacagct ggggacgggt ggcggccctc gactggagtc	600
ggttgagttc ctgagggacc ccggttctgg aaggttcgcc gcggagacaa gtgagcagtg	660
agtcgcagtg accetacaag tggttctttt acccgagcgg ctcgtaggcg cgttgcggtt	720
tttcgaaact acagctcccg gcaggcccca agccgccctc ggggccgcgg gtcggcggat	780
tggccgcgct gcattttggg acctgtagtt tcctgcgctc gtggcgctgg cgccgcggcg	840
ttggctgagc ccttgaccgg ggctggaggg aagggccgac attcagtgtg tccgcgtctg	900
ttctgttagt ccagttccc gggcgggatt gaggcttaga gaagttgagt gatttgctga	960

gggctgcacg ggttggcatc ccggcatgct ctttcgctac tttggctgca tctggttgcc	1020
cacccgggcg gatggggaat ggactccagc cagccaggag ggcagagggc tggagaggca	1080
gggccggagg ttcagaccct ccgctctgac gttgcgcctg gtgaggccgg gaggggtgcc	1140
gcttgcctct tcagccctca cgctcttggt gaagtcgcgg aattactgca ggcggaactt	1200
gcagcactgt gggcgtcttt tccagagaag gacggagttg tggggcggga ggataaggca	1260
aggcccagcc atttcgcac ttcgccccgc cagctcctcg agatgggata taccagggtt	1320
gctctccaac cctctccgca ggagggactg atggaaacgc ctgggaaagt agcccgtac	1380
ccacaaaggc tgtctacaaa cagagtctta ctgtctttcc caggtctgtg ccatagggat	1440
tctcgaagag aacagcgttg tgtcccagtg cacatgctcg catcgcttac caggagtgcc	1500
cgagacccta agatgttcgg agtggttttt tcgcacagac ccgaatagcc tgcccctcag	1560
ccacgctctg tgcccctctg agaacaggct gatatgccc aatagtcct gaatggtgtg	1620
accgtagact tccctttcca gccctacaaa tgccaacagg agtacatgac caaggtcctg	1680
gaatgtctgc agcaggtaga gcacaggccc cgaggaaagg actgcgggtg ggtggagctt	1740
cagccaggac ggggtgtgct tccctctccc ggcccattcc agccaggccc ctccgggcca	1800
gaggcagcgt ctgtcataaa aagggttgtt gttccaggtg gggtcagaga gaggattgac	1860
aagtaaaaac gatcgtcctt tgaagggggc cggccccctc acacctgtgg gtattttctca	1920
tcaggcggga cgagagactg agaaaatgaa taagacacag agacaaagta tagagagaaa	1980
agtgggccc a ggggaccggc gctcagcata cagaggacct gcaccggcac cagtctctga	2040
gtttcctcag tattcattaa ttactatttt cactatctca gcaagaggaa tgcggcagga	2100
cagcaagggtg atagtgggga gaaggtcagc aagaaaacgt gagcaaagga atctgggtca	2160
caaataagtt caagggaagg tactatgcct ggatgtgcac gtaggctagt tttatgcttt	2220
tctccacca aacatctcgg tggagtaaag agtaacagag cagcattgct gccaatatgt	2280
ctcgcctcct gccacagggc ggctttttct ctatctcaga attgaacaaa tgtacaatcg	2340
ggttttatac cgaaacattc agttcccagg ggcaggcagg agacagtggc cttcctctat	2400
ctcgactgca agaggctttc ctcttttact aatcctcagc acagaccctt cacgggtgtt	2460

gggctggggg actgtcaggt ctttcccatc ccacgaggcc atatttcaga ctatcacatg	2520
gagagaaacc ttgggcaata cccggctttc cagggcagag gtccctgcgg ctttccgcag	2580
tgcategtgc ccctggttta tcgagactgg agaatggcga tgacttttac caagcatact	2640
gcctgtaaac atattgttaa caaggcacgt tctgcacagc tctagatccc ttaaaccttg	2700
attccataca acacatgttt ctgtgagctc aaggctgggg caaagttaca gattaacagc	2760
atcttagggc aaagcaattg ttcagggtac aggtcaaaat ggagtgtgtt atgtcttccc	2820
tttctacata gacacagtaa cagtctgac tctcttttcc ctacagtcct tgagggtgac	2880
agacttagga gtgccttggg gccctctctg aggagcagct gatattcacg ggtcaggagg	2940
aagcatttcc attagagggg cagccggtgg ccagcctcac ttggaaggtc tttgaacctc	3000
gggggtgcag ggaggtggca gtggtgcagg ttgccttctc ctgggttcct tgaggtgccc	3060
tcttgtacce ggctcacacc ctccccctcc ccgagtttcc tgctcaggtt cccgtctgag	3120
agcttgtatg taggacgtca gataggacag cataaatgtt tggatccaga aacgcagaac	3180
agtttcctat tttgagactt gacacctaata tagtcatctt actatttaag ctgaaaaata	3240
gtgtcgtgtt ttgggtaacg ttctgcaaat cgtttgctaa tggcggtctga gttgcttcac	3300
gccctttagg gcaagagtgg gacttgccctg tggacttctc cgcggtccca cagggtctctc	3360
gccacctggc agtggcctct gcactctgcaa agagctgccc gctggctgcc gaagcttgtc	3420
tcagggcagc ttgtgtggcc tcgcctcttc ctggcttccc cgtaaccctt gctccgaact	3480
ccgttcagaa ggtgaatggc atcctggaga gccctacggg tacagggaag acgctgtgcc	3540
tgctgtgcac cacgctggcc tggcgagaac acctccgaga cggcatctct gcccgcaaga	3600
ttgccgagag ggcgcaagga gagcttttcc cggatcgggc cttgtcatcc tggggcaacg	3660
ctgctgctgc tgctggagac cccataggtg accctagttc ccaggcctct cctggcctcc	3720
tgtggggatg gttggcaagg gatggcgctg aggggtggggg gggcccatgg ggactcctgc	3780
cgtctctcaa gcagaactca aggagaattt tttagctgct gtataatttc tcgccatcgt	3840
gggtgtaaac ctagggtttg gcttttttgc tgaattaggg cacggcagat gcccaactca	3900
cccatttttg ataaaccagt atctgggggtg tcagattctt ggctgtctgc agggccgagt	3960

tagccgaatg ccacctgcct ttgatacgtg agaacgttgt ctgagaaccg tgactttctgt	4020
gcttgcttgt gtctggtcag cttgctacac ggacatccca aagattattt acgcctccag	4080
gacccactcg caactcacac aggtcatcaa cgagcttcgg aacacctcct accggtgggt	4140
cagacgagtt tacacctgtc tcggggtcct caagagaacc agcttggcat ggtgctgagt	4200
ccacagcccc atgctgtgct gtgggtggagg gtgggtggtct ttctagacgc tccccgaag	4260
tgtgcagagc gctggtgccc aggggtgggg tgcggcctgg gctgcctcca atgcccatta	4320
cttgtgagga agcagctttg catctgtgtg ctgaccttgg gcgggcgtcc tgagctcctc	4380
gcaggtgctg ttgtagcagc tgtgcagtag gtcagggctg gccccagtg cagctttgca	4440
catgaagtag gaggaggccc tgctgcttgt cagagcccag cagagtcttg gtgttctgtc	4500
gggttcctgt ggccggacca gtggcagggt gctgtggaag ctgtcgaatc tcctccctct	4560
gtccagtacc cccgctcgtc ttctagctcc ctccctacgc cgggccacgt ttcagttatg	4620
ctcacttcct ctgaccgccg aggtccttgc gtgtctccat acagctcacg ctgcagggcc	4680
acgctgtggg tgttggagac agctcctcct cgaccacgg tgctctctcc caccaggcct	4740
aaggtgtgtg tgctgggctc ccgggagcag ctgtgcatcc atcctgaggt gaagaaacaa	4800
gagagtaacc atctacaggt aggtccttgg gctcccgtc cggtcagtg tccgacaggc	4860
gagtgtgct gggtgtccag agccccaggc tgcgtcccg ctgggctagg gtttgaagtt	4920
cactggggga ctgcagggga ggacctggtg ggggtgggga ctggcttcgg tcctttcttg	4980
gccgtgcttc agctgcgcac tctgcccttc ctcccacaga tccacttgta ccgtaagaag	5040
gtggcaagtc gctcctgtca tttctacaac aacgtagaag gtacaagcag ctgggtggga	5100
ccagggtcgg gttggagtgt gtgcagcctc tcagggtgga gctcagtggt gtcacagcct	5160
ggttgtgctt gcccggtggg gcggccagtg cggccatgta cctgggccct gtcttctgac	5220
tcggggccac ccatgttaga cttctgtgtg gaagagctca cacagtggtc tgagacagcc	5280
agccggcaag actgcctctg gctggtgcct ggggccttgg attttgggaa ggctccctcc	5340
atttcctgat gagagggtct cctgcacct aacctgctgg tgcaaacagt aggggttttg	5400
ctgaacaccg gctttctctt cggggacttt gttgcttgcc cagcagcagg tgctccagtg	5460

accggccctc	ataccatctt	gggagggtgt	cctggaagcc	gtgtctggcc	tcccgcgacc	5520
ctgccccgtg	tgtctttttc	ctgtgctgac	cttgctgcgg	aaaattatgg	ccctgagtgt	5580
gactccaggc	tgagtccctg	gggtccaaca	cgggatgcct	tggggcctct	tctggagacg	5640
ggatgtgagt	gacaggagcc	ggccggggca	gcttgccctg	tgactgcacg	tggccacagc	5700
ctgtgagggc	cgggggtgct	tctccacca	cgtggctgcc	cctcgggtat	gtcaagggct	5760
tctggggctc	atcacggggt	cctagagaca	gtggcagggt	gcacccccgt	tggctgccct	5820
tacagtttct	gtgacctgag	ggtggcatct	gtgcagtcgg	cgcggtctgt	gcttctgtgg	5880
gatacagggtt	ccctctgttt	cctgcctcag	ttggggctca	agcctcaggt	gaggtggccc	5940
cggagcactc	agaaggcatc	ggcggtcctg	tgggctgctt	tctgcactca	cgtttgctga	6000
gtgctcagtg	tgccaggact	gaggaccctg	aagctgctct	tgtatttagg	gcggcgctcc	6060
cctggcagag	actgagccag	gtggtccegc	atgacccact	accaggcgtt	tctgggccct	6120
ggcccttgga	gggacagggt	gggcggaaca	tgggcctgca	gggaggctcc	cgttactgg	6180
aggcatgtgc	tgtgttgctg	gagacatcct	ctgtgttgct	tcttgttcgc	tgtggttttt	6240
ggtctggtgg	caccaaggac	cctcagtcat	cttgatgtgt	ggttgtccag	gcctttttgt	6300
tggtcctaag	aaggggctct	gcctttgtgc	ccccaggttc	cctgacagga	gctgccggct	6360
cgtccccggtg	atgcctgcag	gacgtgactc	tgggacgggg	ggttgggcag	atgtgctgat	6420
ggaaattctc	aagcaggcgt	catttccgag	gtcctcacct	ggatttccag	gacaggagtg	6480
cctgctgggt	gtccccagtc	ccatgcagcg	ggggtccttg	ggatagcatg	gaacgctgag	6540
catgggcctg	gccggccgtg	gtcctggaca	agggcagtgc	cccggtggt	gctgggcctg	6600
ggacctggtg	gggacgctgg	gcctggtacc	tgggtggggat	gctgggcctg	ggacctggtg	6660
gggaggcctc	tgactgcctc	ctgggtgctgc	ttccgtctgt	gttaggcctc	tgggtattgg	6720
ggcccccatc	tgtctcctcc	tccaggcctg	tggactcaga	ccaggaagac	acaggccagc	6780
ccctgcctgt	cccccttggc	ttgggctctc	actgccccgac	ctggcgggag	gttgcctagc	6840
cgtgaacctt	cgcacctgt	ctgccaccgg	acaggctgtg	aggggggtgtc	tgcagcacct	6900
gcaccggcct	gagcatcttc	agagtgggct	gcagctcctg	gaggggtctg	agaggaaggg	6960

aggcaggtat tttgggcgaa tgaggagaca gctggagagc tggcacccctt cctggcctgc	7020
gtcctgtgag gactctggtt ggggacagca agcttgggggt cagcctgggg cagagcctct	7080
gggacggccc cgccccctgt gccccctccc ctgcagctc ctgtcctcgc cccgccccca	7140
gctctccgcc aggcaaggtt tggcaagtgc cgctgtgcgg cagtgcctgc tgattggctg	7200
gtctgttgct atggtgctgc ccaggggtgt gcttttctc ccctgccttc cctgctatcc	7260
ctgggagtat ctggggttgg gtcctgcctg gtgtgtgtga gtgtgtgtgt gtgtgtatgt	7320
gcacgtgtgc atatgtgtgc gcttctggcc tctgcagctg agtcctggcc ctgggggggc	7380
ctggcacctc ctggggacag gcacaaagca gccatgatgg agtcgggagc tgggggaggc	7440
cccattgccc cacgtggctg ccctgtgact ctgggggtgt tgttagaaga ggtatctggt	7500
tctgtctgtg tttaaagcaac tccctaagga attcttgtgg ttccagtttg gggggcctgt	7560
actgtagagg caagggaggg gcaggacatc ccccagactc tgacttctga agccttttct	7620
gcccggggcc tctccgccag tacaggcagt gtcccttgcc agggctgcca tgctgcagag	7680
gggagtgggc cactgtttag ccaggaataa cctggctctc ccttagctgg aagtctctgg	7740
cctgttgtgg ttggcaggga agctgagtga cggctgctaata cacaggggca cctgcagggg	7800
tttgtgggag atgcctctgt gggttggggc gataggctga ggggctgttc ttccctgccc	7860
tgaggagggc tgagtgtagc cgccactcct gtccctgtctt gggctgtctc ggagaggatg	7920
cgtagaaccc tcgggatcct gctggcctcc gtctgggtcca ccctgaacct caggccttct	7980
gggggcagag gaggattccc tcaggatcac tcgggtgggg gcctctcttg ggcacctgag	8040
accctcagtg ggtgctttgt ggcgcgttca cggttgggtg gggacgccc gccctgcccg	8100
ccgtgtagga gccgttctgt cctgggcac cccctgttgt ctgggactta gtggaccctg	8160
agggtgtgtg tttaccctg cctcacacct gcagaaaaaa gcctggagca ggagctggcc	8220
agcccatcc tggacattga ggacttggc aagagcggaa gcaagcacag gtgagacccc	8280
tcagtgaggc cacgaccact gtccttccat ggcccagctc tctgtgacc tgtggaggcc	8340
cggatatatt tcttacttt tctttgttcc tttttaaat atgaaactaa ccaccattca	8400
gtacgaaaaa gttaagcag ctctgaggaa gatagagtaa aaaattgtct ccctcttccc	8460

tggccctcag ccacccccgg tggccaccgt ggagtgtgga cggagccctg caggcctgtg	8520
tctgtgcgga agcacgcgca gttttgtctg cacagactgt cctgcagttg gctgttttca	8580
ctcagcgttg tgggtatagc tteccatgct ggtgctggca gctcggcctt gttcttttga	8640
ggacagcaga tgtctcctat gtctacctct tacagcttca gagattcaag ttataataaa	8700
gctctttctta tattgagggg gaaacctccc tccccctttt ttttgaaaca ggggtctcgct	8760
ctgctacceca ggctgcagtg cagtgtcaca gtcttggctc actgcagcct cagcctceca	8820
ggctcaagcg attttcccac ctcagcctcc caagtagccg ggactgcagg cacacaccac	8880
catgcctggt taatttttgt attttttgta cagacagggt ctcactctgt tgctcaggcc	8940
agtctcctga gctcgagagt tccacctgcc ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggc	9000
gtgagacccc atgcctggcc agctcttttt tttttttttt ttttttttga gacggagtct	9060
cgtctgtctg cccaggctgg agtgcagtgg tgcgatctcg gctcactgca agctccgcct	9120
cccgagttca cgccattctc ctgcctcagc ctcccagata gctgggacta cagggtgcccg	9180
ccaccacgtc tggctaattt tctgtatttt tagtagagac ggggtttcac cgtgttagcc	9240
aggatggtct cgatcttctg accttgtgat ccgcccacct cggcctceca aagtgctggg	9300
attacaggag tgagccaccg cgcccggccc agctctgctt tttcttagtg gttctgcgtt	9360
gtgtttgttt ctatccagga atagggttgg ttttactttt ccatcgagtt tttaaagaga	9420
cgacgattta catggtcgga aactcacgag gactccccat ccttggctg gaaactcaca	9480
tggactcccc atcccttggg cagaaactca cgtggactcc catccatccc aggcagcagc	9540
tteccacctg ggccctacgt gcaggatgag ggctccttcc gggtcagaag acatggcggc	9600
ctcggggcac cgtccccctgc atgggggtgt cacaggatct tctcctctct ccttcccagg	9660
gtgtgccctt actacctgtc ccggaacctg aagcagcaag ccgacatcat attcatgccg	9720
tacaattact tgttggatgc caagggtgggg gctcagtcct gtagctgacg actcctgatg	9780
tccaggggtg tccctgggct tgggaacagc tgtccgagcc tttgctgctt cagggcctta	9840
gatcagcagg cctgggtggg aggactcacc tctgtcactg ggcaggggct caacctggcc	9900
agacacactt gtgagcagcc ccaggccaca ggtcagtttt ctgagcagtc tgggagcggg	9960

caggctggtg	ggagtgagga	gagacctcca	ggctgtggtc	cataggccag	tgcccgtctt	10020
tgatcctgac	agctcaggtt	ctctccttca	cgtcaggcca	tgggaggcac	cgagaacaca	10080
ggaagcccac	tgactcccc	cttcccagcg	cgtgcccggc	cccacactca	ctccccctcc	10140
cagcatgtgc	ccggcttcac	actcactccc	ctcttcccag	tgcatgcccg	gccccacact	10200
cactcccccc	acagcatgtg	cccggcctga	cactcactcc	cctcctccca	gtgtgtgccc	10260
agccccactc	ccttcgcgcc	cgtgtgcccc	gccccacgt	cactcccccc	gccagcatgt	10320
gccccggccc	acactcaact	cccctcctcc	cagtgtgtgc	ccggccctgc	tgccctcctc	10380
cccatgtgcc	ctgcttttgt	gccccacact	ttttacttag	tgcagggtggg	atcacacgcc	10440
acgggtcaat	ggtttggtg	ttcacgtgac	gatggcgtgg	tgacgtttcc	agatcccgtc	10500
gttggttcgc	tcattctcgg	ggtgtatatt	tattgagagc	tcatcatgct	gggtgctatt	10560
ccaggcatag	caagactggc	ttcactcaca	tggagctttg	attctagtgg	tggggacagg	10620
tggacagcaa	aagagtaagc	acgtgagctg	atgatactga	agggaaatag	agcagaggga	10680
ggaggcggag	accgagccaa	gcgggcccac	gtgcgatgtc	ggcgggaggt	ggggaatgct	10740
ggtgggtctg	aggggagcct	cagcaggtgc	agcagagcaa	gggaagaggt	gagtgggggc	10800
ggctgggggg	ccgactcctg	ggaagctgta	gcagaacccc	acagagagct	ggtgaggttt	10860
gccgtggttg	tgggtgactc	ggtgctttga	gccctggctg	cccctgggaa	ccatctggag	10920
agcttctaac	ccaaccaggc	ccctccctgg	gacagttata	tcacagctgg	taagccgagt	10980
ctaacacttt	cacggaaacg	cagaagatct	aaaacagcaa	gatgaccgtg	aagaagaaca	11040
gagctggagg	actcacctcg	ctggtttcaa	gactcctcta	aagctgcagg	agtggaggtg	11100
gagatggccc	agctcaggca	caggcctgca	ggccatggag	aaggcagcaa	gctcaagctg	11160
acccacacgc	atgtggtcac	tgtttttttt	ttcagttgga	atctcactct	gtcaccagc	11220
ttggagtgca	gtggcaccat	ctcggtcac	tgcagcccc	gcccctaggt	tctagcgatt	11280
ctcccacatc	agcctcccga	gtagctggga	ttacaggcgt	gcgccaccat	gcctggccct	11340
tggtgattgt	tttttgacaa	acatgccaat	ttaattgaga	gaggaaatga	aggttgattt	11400
ctggttttct	gaaaaaatgg	tgctaagaac	agctggatat	ctgttcggaa	aacagtgaat	11460

cttaactctt	gttttaccct	gtataaacct	aaatgtaaaa	gctaaactaa	aagttataga	11520
aaggaacatg	ggggaggtct	ttgcaacttt	ggggtaggca	gagatttctt	agtatggata	11580
cacaaggcac	tagccatgaa	gaaaaacatt	aaaattttaga	cttcaccaaa	atttaaagct	11640
tcaactctgt	ggaagagttg	agaaaatgaa	aaagcagtta	aagaaaggga	gaaaatactt	11700
ctttcaaagg	acttaaaaaa	ttttttcagc	cctcctctga	tttgaaagga	cctttgacca	11760
gagtatgtaa	aattctccca	taactaagca	aacaaccac	ttaaccactg	ggaagggatc	11820
tggacagacg	tttcaccaag	atgggtggaa	tggccagtta	accactggga	gagcatccgg	11880
acagacgttt	cgccaagatg	ggtggaatgg	ccagttaacc	actgggagag	catccggaca	11940
gacgtttcgc	caagatgggt	ggaatggcca	gttaaccact	gggagagcat	ccggacagac	12000
gtttcgccaa	gatgggtgga	atggccagtt	aaccactggg	agagcatccg	gacagacgtt	12060
tcgccaagat	gggtggaatg	gccagttaac	cactgggaga	gcatccggac	agacgtttcg	12120
ccaagatggg	tggaatggcc	agttaaccac	tgggagagca	tccggacaga	cgtttcgcca	12180
agatgggtgg	aatggccagt	taaccactgg	gagagcatcc	ggacagacgt	ttcgccaaga	12240
tgggtggaat	ggccagttaa	ccactgggag	agcatccgga	cagacgtttc	gccaagatgg	12300
gtggaatggc	cagttaacca	ctgggagagc	atccggacag	acgtttcgcc	aagatgggtg	12360
gaatggccag	ttaaccactg	ggagagcatc	cggacagacg	tttcgccaag	atgggtggaa	12420
tggccagtta	accactggga	gagcatccgg	acagacgttt	cgccaagatg	ggtggaatgg	12480
ccagttaacc	actgggagag	catccggaca	gacgtttcgc	caagatgggt	ggaatggcca	12540
gttaaccact	gggagagcat	ccggacagac	gtttcgccaa	gatgggtgga	atggccagtt	12600
aaccactggg	agagcatccg	gacagacgtt	tcaccaaggt	ggatggaatg	accagttgag	12660
cacatggaaa	gtcgcccagc	atctccagtc	ataggagaag	gcagattaaa	gccacgggga	12720
gccgacactg	tggtcccact	ggcatggctg	aaattcagaa	gccctgagtg	tggcatgagg	12780
atgtggaaca	gctggatctc	atccatcgct	gtgaagttgt	gtagccactc	cacaaacgtg	12840
tggcaaacag	ccgagccggg	agaagggaag	acgtgttcaa	agattcatat	gtggccaggc	12900
tcagtggctc	acgcctgtaa	tcccagaact	ttagggggcca	aggctggggg	atcgcttaag	12960

cccaggagtt	tgagaccagc	ctaggcaaca	tagggagacc	ccatctcaaa	aaaaaaaaa	13020
aagaaaaaag	aaaagacttc	agtgtgcagg	tttaccagag	ttttgtttgc	agttgccaaa	13080
actgggaagc	agcccgcgtg	agcccatcca	caggtgaatg	gacagaccgt	ggtacccgaa	13140
cactaacagc	agccacgggc	gtggactgtg	gtcacacagc	agcagggagc	cgatgagtct	13200
cggacatgct	aaccagaga	ggccattga	ggaggaccta	ctgttttttg	tgtttttgtt	13260
ttttgttttg	aaatggagtc	tcgctctgtg	gtgcaggctg	gagtgcagtg	gtgtggctctt	13320
ggctcactgc	agcttccgcc	tcttgggttc	aaacagttct	cctgcctcag	ccttccgagt	13380
agctgggact	acaggcaccc	gccaccacac	ccggctaatt	tttgtatttt	cagtagagac	13440
ggcagttcgc	catgttggcc	aggctggtc	caaactcctg	accttgtcac	ccactcactt	13500
tggcctccca	aagtgtgag	gttgcaggca	tgaaccaccg	caccggctg	gacctactgt	13560
tttatcccat	ttatgtgaca	ctctattaat	agaaaaggca	gggggtggggc	tgggtggttat	13620
atggtgacac	taactgccag	aactcagtac	acttaaaatg	aacatcttaa	tgtgtgaaat	13680
tttttttttt	gagacggggt	cttgcctctg	caccaggtct	agagtgcagt	ggtgcgatct	13740
ccactcactg	caagctctgc	ctcctgggtt	cacgccattc	tcttgcctca	gcctcccagag	13800
tagctgggac	tacaggcgcc	cgccaccacg	cctggctaata	tttttttttt	tttttgtatt	13860
tttagtagag	acgggggtttc	acagtgttcg	ccaggctggg	ctcgatctcc	tgacctcgtg	13920
atccgcctgc	ctcggcctcc	gaaagtgtctg	ggcttgcagg	cgtgagccac	catgcccggc	13980
caatgtgtga	aaatttaaaa	gtaccaaagc	tggaccccac	cccagattgc	tcccatgaca	14040
ctctgtgggt	gggacctggg	agttgggttt	tgttttgttt	tgttttgttt	ttgagatgaa	14100
gtctcactct	gtcgccctagg	ctggagtgc	gtgacacaat	ctcggctcac	attaacctct	14160
gcctcccaga	tgaaagcgat	tctcctgcct	cagccttctg	agtagctggg	attacaggca	14220
cacaccacca	ccccctgcta	atttttgtat	ttttagtaga	gacgggggttt	taccatgttg	14280
gccaggctgg	tcttgaactc	ctgacctcgt	gatccgcccc	cctcggcctc	ccaaagtgt	14340
gggattacag	gcgtgagcca	ccgcgcctgg	ctgggagttg	ggtttgtaaa	tctccctgag	14400
tggggctggg	gcagggaact	gctgggtctg	ggctcttccctg	gctcctctgg	tctgtggctt	14460

cctgactgcg	gtggccgggg	gtccccaggg	catcgtggcc	gtctgtcttg	ctgagcgtgg	14520
cacgtgcctt	tccatgctgt	ggaggagcgt	ctcccggtat	ggcgaactgc	tggttagggt	14580
ggggcggtgt	tgccaggtea	tccaggctctg	gcctctgctc	tcgacatcgc	cggcgctgtt	14640
gctcatctgc	gcttgtgatg	ttcgatgcct	gctgcacatg	tcttggttc	cctctttccc	14700
ggcctctgtg	agctccagcg	ctgcgtccct	tctcttcctc	ctgtagagcc	gcagagcaca	14760
caacattgac	ctgaagggga	cagtcgtgat	ctttgacgaa	gtcacaacg	tggtgagtct	14820
ccgctggcct	cctaaacacc	tcctattgct	tctggccttt	ttgtcaagag	ccacgcaaac	14880
ctttctggag	gggctctggc	caaactcctg	aagccctagg	tgcccaggac	tggggactga	14940
gcacaccagg	agcttctgcc	acccccctcc	gccctgatcc	gatgcctctg	ctggggctgg	15000
agactggcca	gctgggccag	ggacctgccc	gtcaggcgca	gggccccccac	aggccgctca	15060
ccagaccctt	tccctccagc	cagctcgggg	tcagcctggg	ccagggtgt	ctcctctgcc	15120
ctcggcagca	gcaggcttgt	ggtcttgcc	gcagtgtctc	tgcccttccg	gccacatggc	15180
ttgagactga	ggcaggagaa	tcgcttgaac	cttgagggca	gaggctgcag	tgagccagga	15240
tcacaccact	gcattccagc	ctgggtgaca	aagcgggatt	ctgtgtcaaa	aaaaaaaaatg	15300
ttgactgggc	gcgctagctc	atgcctataa	tcccagcact	ttgggaggct	gagggtgggcg	15360
gateacgagg	tcaagagate	aagaccatcc	tggccaacat	agtgaaacac	cgtctctact	15420
aaaaatacaa	aaaaattagc	tgggcgtgg	ggcgtgtgcc	tatagtccca	gtactcagg	15480
aggctgaggc	aggagaatca	ctcgaaccca	ggaggtagag	gttgcaatga	gccaagatca	15540
caccactgta	ctccagcctg	gtgacagagc	aagactccgt	ctcaaaaaaa	ataaaatcaa	15600
aaagaataat	tggcaattcc	agtgaataa	ttgtttgttt	gtttgttgag	acagggtctc	15660
cttctgtcgt	ccaggctgga	gttcagtgg	atgatcttgg	cccactgcaa	cctccacctc	15720
ctgggetcaa	gccatcctcc	cacctcagcc	tcccagtag	cggggactac	aggtgcacac	15780
caccacgccc	ggctaatttt	tgtatttttt	gtagaggcgg	ggtttcccag	cgttgcccag	15840
gctggctctt	aaccctgag	ctcaagtgat	ctgcccacct	tggcctccca	aagtgtctgg	15900
attacagggt	tgagccaccg	cgcccggcct	gaaacaatcg	tttctaaata	ttgggtgtggg	15960

ccacacagtc atgtttggac ctacttgttg ccttttacag accccaggcc aaggctttgg	16020
gaacttggct gtcagcctcc tgtgccttct gcacccccac cccatttctg ctttctggaa	16080
ccccgatcc tgtcctgttc tgtggtgatt cgggtgtgct tgggctctag gagaagatgt	16140
gtgaagaatc ggcatccttt gacctgactc cccatgacct ggcttcagga ctggacgtca	16200
tagaccaggt gctggaggag cagaccaagg cagcgcagca gggtgagccc cacccgagt	16260
tcagcgcgga ctccccagc ccagggtgcgt tcatagccag actgcttggg cctgaggcct	16320
gcgctgctgc agggtgagcc ccacccggag ttcagcacgg actccccag cccagggtgcg	16380
ttcatagcca ggctgcttgg tcttgaggcc cgtgctactg cagtgggcag cctgccctgt	16440
ggctgtgtgt ggtcggcctg ggcaccatct attcaggctg gcactgcagg gcatccgctt	16500
ctctcagagg cttcttgggt gtgaattctt cagggtcctg tagcctgtgg aagggtggt	16560
attgttcagt agttctggta ttttccaaag acctatgtct tctccagcc agtatcaact	16620
tggcctctac tgtgtaaaac tggaaaactc tactttgtga agctgagttg ggagcatcgc	16680
ttgaggccag gagtttgaga ccagcctggg caacatggcg gaacctcgcc cctgccaaaa	16740
aattagccag gtgtgggtgt gtgctcctgt ggtccaagct tttccggagg ccgaagtggg	16800
aggcgtgctt gagcctggga ggcagagctt ccggtgcccc agatgactcc actgcactcc	16860
agcctgggcg gcagagtgag gccatctcaa aaaaaaaaaa aaggaaaact aaatatattc	16920
actgtaaggg cattttgcat ctttaaata ga cccacaaatc tggcatgcat cagctgctct	16980
gcctgtaggt tccttcccag tgtttgtcca gaggtgtatt tccacacagc gctagtcacg	17040
gcatacgtgg aaaacgtgga aaccttcat ggatgttgtc agttgggtcta tattttcttt	17100
cttttttttt tttttgagat ggagtttcac ttttgttgcc caggctggag tgcaatggcg	17160
cgatcttggc tcaactgaac ctccgcctcc tgggttcaag caattctcct gcctcagcct	17220
cccaagtagc tgggatcaca ggcgtgcacc accacgcca gctaattttg tatttttagt	17280
agagatggtt tctccgtgtt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca cgtgatccac	17340
ccgcttcggc ctcccaaagt gctgggatta caggcgtgag ccgccacgcc cggcctttgt	17400
ccatattttc tacatggctt ctgtaaacag ctgactagga gtctgtgtga atatcttcat	17460

aggttctgct	gtgacactac	ttgctcgtga	gcattctccag	gtgtaaacag	catcagcttc	17520
ccccattttc	ctttaaaatc	gcacatgtgg	acggacacca	cggggaccct	ggaccctggg	17580
gagccccgtc	ctcacccttc	tcaccaggat	ggctgccttg	tagagagtga	gtttgcaaag	17640
ttggcatttg	tttagtacag	aagttatcag	gtgttcttgg	tttagaatcc	ctttatatat	17700
atatatatat	acatatatft	aagtgcagg	gtctcactct	gttgcccagg	ctggaatgtg	17760
gtggtacaat	caaagtcc	tgtagcctcg	gcctcctggg	ctcatgggat	cttcccgtct	17820
cagcgtctta	aagcgccggg	accacaggtg	tgcaccactg	ccaccggctc	tcaagattgc	17880
cacgcaggga	gttgcagtgg	gggaaggggt	tcctgggact	ttgaacgctc	cacctccctc	17940
ctctccacag	tcccccaacc	ccacctctct	aacgggggtg	acggccgcct	ctttccatcc	18000
ttcgcttggc	gcagggtggg	gagagtgaca	ggtctccttc	cctcatctcg	gcagctgcca	18060
tttcategct	tacataacgt	gggagaaaca	tccaccacc	cccaggcctg	tgtgaacatc	18120
accacggggc	cttctccact	cttcagtttt	gttagttact	tgatgtgcag	ggctttttgt	18180
tgtaaactagt	gggggacgtg	tggtgggggtg	ggcttctgcc	atctcattca	ggaccagaac	18240
ttcagttttc	atccctatct	gttccccac	ccctttggag	atgggggtctc	actctgtcac	18300
ccaggctgga	gagcgggtgt	gccatcacgg	ctcactgcag	cctccacctc	ctgcagcctc	18360
cacctcttgg	gtcaagtga	tcctcctgcc	tcggcctccc	aagctcctgg	gactacaggc	18420
gtgtgccact	gtgcttggca	gggtccattc	ttttcctcac	actttattta	ttgaagagcc	18480
caggccgttt	accctgcaga	gtcggaatct	gtacaggagg	ggcagccaca	cgagttcccc	18540
ggtttactct	gaacttaggt	ggcttgaggg	cccagttag	actgcggcca	ccgtttgccg	18600
ggctccagat	gggacgtcct	ttctatcaga	aggctcacag	tatctccttt	cccgtttctt	18660
cccatgtgaa	cattgttgct	gctgaacacc	tgaatatgtt	aatcactggg	ggcttgcaag	18720
atggcagtgt	gctaattcca	tcatttagtc	agttagcagg	aataacttag	gaccacgccc	18780
tgcaccatat	cagctatgtg	gtgatcccat	tcacacagga	aaggtgggac	aaatgctggg	18840
ggtgggccgg	gtgtgctgtc	tcacacctgt	catcccagea	ctttgggagg	cccaggcagg	18900
cggatcacga	ggtcagagat	tgagaccatc	ctggccaaca	cggtgaaacc	ccgtctctac	18960

taaaaataca	aaaaaattag	ccaggtgtgg	tggtgcatgc	ttgtaatccc	agctacttgg	19020
gaggctgagg	caggagaatc	acttgaaccc	aggaggcgga	ggttgcagtg	agccgagatc	19080
gcaccattgc	actccagcct	ggcgacagag	cgagactccg	tctcaaaaat	caatcagtca	19140
atcaagtgtc	atcactgaat	gtttgtgtgt	gaacgtgggg	attggtcctg	ccccatgctc	19200
cctcctgaat	ctcactcctg	acctcagttg	ctgcaccttg	aggtgttttc	atgtgggctc	19260
ttgtgtcctg	accccggcgg	ttgtggcctc	tttgcctgtc	gggagtcagg	atttttcaca	19320
ctcatgtcct	gtccagacc	tggaatcagc	caagtctcca	agaagccctg	ctttcttttc	19380
ctgcaagacg	gtatttcaag	acccgccatg	cggcagcggg	ttggtcatgg	ttactgggtt	19440
ggtcgttggt	actgggtggt	ttcgtggaga	tacagccata	cgcacaggtg	tgttcacaaa	19500
tgттаattct	aaaggtcaaa	cacccggcc	ggcataaggg	ctcagcggta	atcccagcac	19560
tttgggagac	caagactggt	ggatcacctg	aggtcaggag	tttaagacca	gcctgagcaa	19620
cagggtgaaa	ccccatctct	actaaaaatg	cgaaaattag	ccgggcatgg	tggcgcacac	19680
ctatagtccc	agctagtctg	gagacagaca	cgagaattgc	ttgaacctgg	gacatggagg	19740
ttgcagtgag	cagagatggc	gtgctgcac	ccctgcctgg	gtgacagagt	gacacctgt	19800
ctcaaaaatg	aatagataaa	taaagataaa	acacctgctc	ctcttggtgt	ctccagtttg	19860
gatttggcct	gtgtagcctc	tcccttcgcc	tgttggtgga	tttggcctgc	acggattctg	19920
tgtggcctct	tccttccctt	gttgggtggat	ttggcctgca	cggattctgt	gtggcctctt	19980
ccttccctg	ttgggtgatt	tggcctgcac	ggattctgtg	tggcctcttc	cttccctgt	20040
tgggtgattt	ggcctgcacg	gattctgtgt	ggcctcttcc	tccccctgtt	ggtggatttg	20100
gcctgcacgg	attctgtgtg	gcctcttcc	tccccctgtt	gtggatttgg	cctgcacgga	20160
ttctgtgtgg	cctcttccct	cccatgttgg	tggatttggc	ctgcatggat	tctgtgtggc	20220
ctcttccctt	ccatgttgg	gtcctttttt	ccatgccagg	aatcctgggt	ctcaagggcg	20280
gggttggttg	cacgagcgtg	atgcagactg	cctttgctgc	ctttctcttg	cccagggctg	20340
aacatggagc	tggaagacat	tgcaaagctg	aagagtaagt	gttgccctcc	ccgcctcctt	20400
gcagctgggt	ggggcctcct	ccttgcgagg	aggtgggtga	cacctcctcg	accacagtg	20460

atcctgctgc	gcctggaggg	ggccatcgat	gctgttgagc	tgcctggaga	cgacagcgg	20520
gtcaccaagc	cagggaggtg	agaggcggg	agccagcccc	ttcactgcag	gcccagccta	20580
gagctagaaa	cgggccatgg	tgcagtccctg	ggctgtcaca	tcacgagtga	ggcctgtttt	20640
caggcctgtt	ttcccttttt	gagacctggg	aggagcacct	gctttgcatg	atctggttgc	20700
tgagatgttg	agaggagcag	cacacactcc	cacgggacag	cacacagccc	cccacggaac	20760
ggcacacaca	cccatggaac	agcacacaca	ctcccacgaa	cagcacacac	actcccacga	20820
acagcacaca	cactcccacg	gaacagcaca	cacacccacg	gaacggcaca	cacacccacg	20880
gaacagcaca	cacactccca	cggaacagca	cacacaccca	cggaacggca	cacactccca	20940
cggaacggca	cactctccca	cggaacagca	cactctccca	cggaacagca	cacacactcc	21000
cacggaacag	cacacacacc	cacggaacgg	cacacactcc	cacggaacag	cagactctcc	21060
cacggaacag	cacacacact	cccacagaca	gcacacacac	accacaggaa	cagcacactc	21120
tcccacgcgg	ggccgctggg	tttccctgcag	tttctcctcc	tccaggcctt	tccctggacc	21180
ctggtccagt	ccgtcatttg	agcacaggtg	cctgttagaa	cgagaccttc	ttgttaggac	21240
gatgagtgtc	ccagccacca	cctctttttgg	actccgggag	gcctggaacg	ttctgaacgc	21300
tccgtggggc	tccagtcttc	tccgcagcca	gggcagcagg	gtttgctgtc	tgtcctgcag	21360
gcagatgagg	agtcagggtc	ggggcctgtg	tgggggctct	cctgagcgca	cagccgccga	21420
ggtggagcgt	gttctgcctg	agcgccgacc	tggtcggggg	aatcccagtt	gcttccaggt	21480
ggagccactg	tcctcagcgt	aatgctcaag	gctctggcct	ggctcctcgg	ccaccctgca	21540
ccctcagggt	cccctcctgt	agcttctgtc	gccccatcac	tgteactctc	caaagctttg	21600
gggactctgc	ccagagccac	cgcctcccag	aagccccctga	caacctcttg	acgaccccct	21660
agtgacceca	tccctcccct	ctgacggcgg	cccctgctct	gaggcggtt	cttttctctg	21720
gtgctgttct	cgtgctggcc	aggcctctct	tccccacctg	gaggctcctg	agggcggagg	21780
cctctcacct	ccaatgctgg	cgtcccctgg	agggctgaat	ttgtttccga	gggaaggaaa	21840
cttccacagt	tgttgccttc	agttccaaag	ctgcagcctg	atttccccct	ccaggtctga	21900
gcctgttttc	ttctcggcag	ctacatcttt	gaccagtgtc	gtccccctct	aggccccgagc	21960

ctgccttcctt ctcctcagtt cccaaagctg cagtctggtc cccccgccag gctcgagcct	22020
gccttccttct cctcggcagc tacatctttg agctgtttgc tgaagcccag atcacgtttc	22080
agaccaaggg ctgcatcctg gactcgctgg accagatcat ccagcacctg gcaggacgtg	22140
agtgctggca cggggtcttt ggtgcgggca aatgtggcgt agggggtgca gcaggcctcc	22200
atcttggcag tcagggtcc cctggccgtc acctggccgt cagcaggaac aggcccacag	22260
aacctcatct tctgatcggg gcgtggaggc gttagtgcc a ttgccagct gccgtagagc	22320
ctgtcccagt tctgcagctg gcggcttcgt cctacagcct cateccatta ttctgctttt	22380
gagaaagagc agcccaaggc cctagctggc ttgtggggcc tctggcttct ccacaccacc	22440
ccgagtcttg ctctcagag ttgtggggtc cagaggcttt gccagaggc ggtgtcccca	22500
tgggctgctc tggtttgaga cgccggggcc agcggggtct ctcctctgct gcgctcccgg	22560
gtgctgggga gggtggcttt tgctgcttca acccttaggc gaccatagag cctcttttca	22620
agtcccactg acccccttgg agactctgtc cctgcctggc ttctctcctg gctgctggga	22680
agagcaggcg aactgcccgc cctgaatgga tgctgcgctc caccctgggc ccccatttg	22740
gcaggagatg gagcttggca gtcgggctga gcgggctcat gctggaaggg ccggggctgg	22800
ggtcggggcc tcccctgcct gcagtgtggg tgtcagcgcc ctgctgccct ccaggtgctg	22860
gagtgttcac caacacggcc ggactgcaga agctggcgga cattatccag gtggggcctg	22920
ctcctctgtg gcatctcctt ccctgatgga agccgggcgg gtgccttctc ctgctgtatt	22980
agttaactga ttctagactt ggggatggga gaaaggcccc tacaccacct gtttctgatt	23040
ggcaaactct cggtctcttt ccagtgcctt aaaccacac tgggcctcct gcagggatgg	23100
gggaggacga ggtctggtgg cacatgcccc gggtgatgct ggtgagggag gacgcaaagg	23160
acagtggggg ccggggagcc gtcctgccc tgtccgggcc ctcaggccag gggggacca	23220
ctgctggcag ccccagcagc ccagctgca cgcagatgaa gagctctgga cacacgcggc	23280
ttcctgaaca gcttctccag ggacagacaa atggggaccc tgcaggttcc cggcaggggt	23340
gtccctggga gcccatgatt gggggtgcga ccctggcccc cttctcattg gcccgtcct	23400
gtcctgcaat gcccgtccca tgtgaggtct gcttctggct ccatgcctat ggcagcacct	23460

gctttccctg gcgtagaggt gcttgtccgg tttgtggagg gcacgcccc a ttttgggtgc	23520
tctgggcacg ttgcctctcc ggggcctcgg tggtttttt agaagcagac tcagaagtcc	23580
ctgactgggg aagccaaggc acagggtggct gtgtggagcc ctgtgaggcc tectctgtgc	23640
tgccacgct gtacctgctg gccacacgag atcatggcag ggtaggcag ggctgcccag	23700
cgtatgaca gcttcatgag tgtccatctg gcctgtgggg tgcttgagct gggggaggcc	23760
gcagaagaac cctgggatgc atggctggcc tgtgcatgct gctgggcatg gagctgcaga	23820
tcccgaaca agcaggcact gccttctcct tcacagacgc agctctgagc gggggcgaga	23880
cctgggcagg gaccaggtgg ggtgggcaca gggtggtggg gccagggctc agccctccct	23940
ccactgtggc cgtctctgtg gccagtgacg ccacagcctg tgtcttctct gtgcggtagc	24000
tggggctgga aggacagcac tgcttgtcc tcccaactcc tccccaaagg cacggtgggc	24060
atcccaggcc cagaccctc tgtctgtggc tcttgccctgc caagggtgc tgtgctgtcc	24120
cgcattggagt gtggttggct cttcaagcag gaggccgtgc acctatcagg cggacctgct	24180
tccatgtccc tgatgggtca ctgcaaagca cctccagcac atggccaggc gaggtagccc	24240
tgcagcccag ggctggagg gcagggtgtga gctggcccgg gcctgtccct ccctggaata	24300
cagcttccca ggctcccact tatggagaag tctcctccac actatggaac tgaatcctag	24360
aatgtggctt ctgaggttcc tacactcgaa ctgaatcctg gaatgcggct tccaaggctt	24420
ccagctatgg agaagactcc acactctgga accgaatcct ggaacgcggc ctcccaggcc	24480
cccagctatg gagaagactc cacactctgg aaccgaatcc tggaacgcgg cctcccaggc	24540
ccccagctat ggagaagact ccacactctg gaaccggatc ctggaacgcg gcctcccagc	24600
ctcccactta aggagaagtc tccacactct ggaaccggat cctggaacgt ggctcccag	24660
gccccactt aaggagaaga ctccacactc tggaaccgaa tctgcacac tccatcggtt	24720
tggaatttcc tttggctgct gctctaagta gccgctggtg gatgactcag cttctgccag	24780
ccctcgggtg cctggaggat gagggactgc acacagtgt caccgcgtt ggctcctgag	24840
ccctgcagg tgtgggcggt gccataggg ctggtgctgg gttgggcctg cagccctgag	24900
tcacaggatga ccctgggggc agagtggggc cagtggcccc aggaagagga tgtgggatgc	24960

acagctcagc	tggaggcgaa	ctccaggcag	ggtcaggccg	tgtgctcgga	agtcagggct	25020
tagctggagg	caaactctgg	gcagtgctgg	cccgtgttgg	ggaaccagtt	gcccctgggc	25080
ccccgtgaga	ctgctgggtc	ctcatccctc	tctgcctgag	gccggagctg	ccctgggctg	25140
aggcacaggg	ggatttgtgg	tggtgttttt	ttgagaaagg	gtctcgcttt	gtcaccccg	25200
ctggagtgca	ggggcttgat	cacagctcac	tgcagcctca	acctcctggg	cccaagtgat	25260
cctcttgcct	cagccacccg	aggagctgtg	aacacaggtg	tgcaccaccg	cactcagcta	25320
atttttaaaa	tttttttgta	gagatgaggt	cttgccatgt	ttcccaggct	ggtctcaaac	25380
tcctgggctc	aggcagtctg	cccgcccttg	cctcccaaag	tgctgggatt	acaggcaaga	25440
gcttccatgc	ctgcccagca	gaaggctttt	cgaagggaagc	tgtttcctga	ggcagactca	25500
gcccctgctca	tggcagccac	cagcgtgggg	gtgaacttgt	tctgttactt	ccatccccgt	25560
gggccaaatg	ctttggtaaa	acacaaggcc	ctgtgttttag	ctgtcttgac	agtgaaaatg	25620
gctgggaagg	aaggaaggaa	cggaaggaaa	tttctctctc	cttctgtgcg	taccaggga	25680
cgtgcacatg	catgcagagt	acgcacacac	gcacgcacgc	ctgcacaaat	ccacgcatgt	25740
tgccaagtct	ctgtgttcca	gccgtgggtg	ctgccccccg	gtgttctcta	gttcggcttc	25800
tccgcatttc	tgtgaatgat	tccggcttct	tggtgttccc	agcagaactc	cctcaagtct	25860
gcggcggggc	tctgacggcg	gtggcttggc	tgacatggcc	acattgctga	gcctgttggg	25920
ggctttgcgt	tcctgttctg	gccgtttttg	gtctgttttc	caggaacggg	cgtcacgcgc	25980
tcctctccta	gtgcaggcat	cattcctttc	ccattgattt	gcagggttct	ctgtaagttc	26040
tgaggatccc	atatacatat	actctctgta	agttctgagg	atcccatata	catattctct	26100
ctctaagttc	tgaggatccc	atatacatat	tctctctcta	agttctgagg	atcccatgcc	26160
gacatacata	ttctttcctt	gtctcatgct	ggtcattttt	tccattttca	tgacaggttt	26220
ggtgaacaca	tgtttccttg	tcagattttt	gttctgagct	tgtgcctccc	gaccaagatg	26280
ctaaaccggg	tcttgtgtat	tctccaaact	gcactgtaga	gtgacggagc	tttgtgtctg	26340
ggcctccatg	ccttctgacg	tcacctgtgg	gggtgtgaaa	ggcagactct	accttgattt	26400
ttcccagcac	gccacaccgg	tggttctgtg	cgtgaccga	gcggctcggc	ttcccccaac	26460

tccactgggc	acctgccaca	cttttcccca	tgtttttggt	cactgtgggt	ttgtcgtaag	26520
tcctgggtgt	ggcctgaacc	aatttccttt	tgtttggttt	tgagacagag	ttttgctctt	26580
gttgcccagg	ctggagtgc	gtggcgcgat	ctcggtcac	tgcaagctcc	gcctcccggg	26640
ttcacgcat	tctcctgcct	cagcctccca	aatacctggg	attataggca	cctgccacca	26700
cgcctggcta	atTTTTtgta	tttttagtag	agacgagggt	tcaccgtgtt	agccaggatg	26760
gtctcgatct	cctgacctcg	tgatccgcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggcatgagcc	26820
accgtgcccc	gcctgatatt	tttagtagaa	atgggggttt	gcatgttgg	ccaggctggt	26880
ctcgaactcc	tgacctcagg	tgatcctctc	accttggcct	cccagagtgc	tgggattacg	26940
ggtgtgagcc	accacgcccg	gcctcttggt	cttttgaaac	ctgccctgac	gttttttcca	27000
tagtgcctct	tggagtccgc	gtgtctactt	cctgtaaaaa	tcttactgtg	atTTtgacta	27060
gaatgtgttg	aattcctgtt	TTTTTTTTga	gtcaggggtct	ctctgttgcc	caggctggag	27120
tgcagtggga	ccatcacagc	tactgcagc	ctcaacctcc	tgggctcagg	ggatcctctc	27180
agctcaacct	ccaagtagc	tgggaccaca	ggcacatgcc	accatgcccg	gctaggtttt	27240
TTTTTTTTTT	TTTTtggtga	acacctggg	gttgccacct	gttgcccagg	ctggtctcga	27300
actcctgggt	tcgggcagtt	tgctcctctc	agcctcccgg	agtgtctggga	ttacaggcct	27360
gagccactgc	actaggccat	gttgaatttc	tagattaatt	tggggccctc	aggggcacag	27420
agaggagggc	tgggccagtt	ggcgggagga	gaggccccctc	gggctgccgc	atTTtcagtg	27480
catggagatg	gcctatgttg	ggggaacaca	gagctcaccg	ggggtccctg	cagggaggag	27540
aaagggtcag	gcaggtgcc	gtcctgtcc	attggcctgg	ggctgcatga	tggcaggggc	27600
cgggtgaaccg	atgaccctg	ggtgtcctgt	gaccttctgt	gtatgcggct	gatgtgcag	27660
aaagtccgggt	ggcctcaggc	tcctgacggg	gtgtcacttc	ctctgccttt	cagattgtgt	27720
tcagtgtgga	ccccccgag	ggcagccctg	gttccccagc	agggtctggg	gccttacagt	27780
cctataaggt	aggggccacc	tccaggaggc	aggtggaggg	cagcccttgt	tccccggcag	27840
ggctgggggc	cttacagtcc	tataaggtgg	gggccacctc	caggaggcag	gtggggctgg	27900
gggtcttctg	gtcctaaaag	gtaaggggt	gccccagga	catgggcggg	gcctccacac	27960

tectggtcct	gtccctccca	ggtgcacatc	catcctgatg	ctggtcaccg	gaggacggct	28020
cagcggctctg	atgcctggag	caccactgca	gccagaaagc	gaggtacaga	cctgggccca	28080
cacgctcccc	gcccgccecg	gtgcagtgcc	cggcaccacc	atgccacagg	ctaggcacat	28140
gcccagccgt	ggatctcctg	ccccatggg	cctggccacc	ttctccatat	ccaggccaat	28200
ccagagcatt	ctcctcactg	tccctctgaa	gattggagtt	actgagagac	gtaggagatg	28260
gcctgatggc	accgtgacct	gcccagagtc	acctggttgg	tggtggcaga	gccacagccc	28320
agccaggcct	ccctgctggg	acacgctcgt	ttatgccgag	gccgtcagca	cagagcctcc	28380
acagtgaggc	acggctctgc	ctgctgcctc	cacgcagcgc	ctggccgggc	caagcctcag	28440
ggtcacatct	gaagggggcc	cggctggccc	tgttgtccga	agcccctggg	gcgctcagcc	28500
ccgaggcccc	acgtgccttc	tggcttcct	gtgctccgtg	gcgtcttcga	gtcggtgctg	28560
ccggggacgc	tgtgtggatg	gggtctgtga	gtgtgccctc	ggctccgtgt	ccggagccct	28620
gtggttcttg	gggtgtatct	ggccccaccc	ccactgcgtg	gtgtccaggg	tggggcttca	28680
cggctgcagc	tgcgggagct	gctgccccctg	ccttgtgctc	cagtggggcc	ttgcctctgg	28740
gcttggttcg	tccctctctg	gaacattctt	tctcagctgc	tgtccgaccc	atggtggcat	28800
gacgtggccc	tggctgaagc	agcccttgctg	cggttgctgt	ggttgggtct	gcctggccga	28860
gccggaaggg	aagggctggg	agggcgctcag	ggtggcgtgg	cttgaccccc	gctcggtgat	28920
ggtcctgcag	caaggcctct	cccagcagga	agcgtccatc	ccggggggag	gccggcgccc	28980
ctcacgcagt	tggggttgcg	ggaggcagtg	cgtgcctgag	gcagccggtg	cacagattcc	29040
aagggcctgg	aatctgtttg	ttccattgac	ctctgatgtc	acttgacttc	tcagaagcag	29100
ccactccctg	cactgggcgt	ttgtaggaaa	tgagctcctg	gaggaggggg	tggggaagtt	29160
ccccattgc	agggcacact	cagccccagg	aaggaaacgt	gcctcgtccc	tgctgactcc	29220
gaatcgcagt	cagagtcgtt	ctgcttgctg	cgtgttgaat	tcccggcatc	cggcatccag	29280
actcagcctc	ctccccaggc	cacggccgcc	gtggccagtc	ggtcaagccc	ttctaggaac	29340
ttcctttgag	ctggcgccct	tgttcactgc	tgacgccact	cagaggettg	tgcacgtgtc	29400
ctgcttccag	gcagagctgg	gaactcgcac	cccgtcttct	gcacgcggcc	gtggaatgtc	29460

gggatgccgg	cgttccttc	ccgtgtgctc	ttggcggggt	gggcttcttg	ccctgagccg	29520
catgtcacag	tttctgcaga	agtttaggggt	tggagtgggc	tgacctctct	gcaggtgtcc	29580
ccagcctctg	cctgggggtct	gcctcctact	cccaggaccc	cctgtccccc	agagggggccc	29640
caagctggca	ggctcacact	cagggcagcc	tcctttgttc	tgacttctgc	acagtgggcc	29700
tgggtggctg	cccgcggctc	gcttgcttga	tgccagtggg	tggagagggt	gatgggcaga	29760
gaggcaggtg	gtcaggcccc	cagtcccgtc	ctcacactct	gtgccctctg	ccgccccccg	29820
ccccacaggg	aaggtgctga	gctactgggtg	cttcagtccc	ggccacagca	tgcacgagct	29880
ggtcgccag	ggcgtccgt	ccctcctcct	taccagcggc	acgttgccc	cgggtgtcctc	29940
ctttgctctg	gagatgcaga	tgtacgggcc	acccctgcc	gggcctgagc	accggtgaca	30000
cctctgacat	cagcgggggtg	gaagtgggtg	gggtcccat	gagccgggtg	ctgggggtct	30060
cgggcctcga	gggctaaagg	ggtgctgggtg	cacttcccca	ctgtctgctc	cctctggcca	30120
cgtcagccc	tttcccagtc	tgcttgaga	acccacacat	catcgacaag	caccagatct	30180
gggtgggggt	cgtccccaga	ggccccgatg	gagcccagtt	gagctccgcg	tttgacagac	30240
ggtgagggcc	tgccccggg	ccctgctggg	gtgggaggtg	ggggagcact	gaggcctgag	30300
gtcctgagca	gtggcctctc	cggctctagg	ttttccgagg	agtgccttct	ctccctgggg	30360
aaggctctgg	gtgagtgccc	tgaatgcccc	agctgtgccc	atcctggatc	ctggaccct	30420
gtcccaaga	gctggtaggg	aacctgcag	acatcctgcc	cctgccttga	ccccggcccc	30480
tgcacttcca	ggcaacatcg	cccgcgtggt	gccctatggg	ctcctgatct	tcttcccttc	30540
ctatcctgtc	atggagaaga	gcctggagtt	ctggcgggtg	cgtctccct	gtgttctggg	30600
cggggtgggt	gagggcaggg	ctggagcatg	aagcaggcag	tggtcacagc	tcctgcttgc	30660
cctcatcgga	tcggcggcgt	gaccagggt	gccgtgtccc	tgctcttcc	tcccacaggc	30720
ccgcgacttg	gccaggaaga	tggaggcgt	gaagccgctg	tttgtggagc	ccaggagcaa	30780
aggcagcttc	tccgaggtcg	gcacttgcc	ggggctctgg	gcctgctgcc	ccctcgtgcc	30840
tccctgcct	ctcacagctt	ccccaaggct	gacctggc	cctgaccatg	ggctccggcg	30900
gtccccgtg	cctcttcagg	gtcctgcgt	ttccttcctg	gcctgagtg	ttgcctctta	30960

tettacaaag cccccagcac cgggtgggtg tggtaacagt ggccctcctg tctgagtagc	31020
cctagtcggc caccctggcc ctggggttcc ccgtgttttc tgggaagcac tgagcaggcg	31080
tggggtcagc ctgggatccg tgccaggaag aagcttccag aacccgattg gccttcctgg	31140
ctaggacgat ccttcattct ggagcatgag acctgggtct ccctcatggg ggaggaaggg	31200
gctggggggg ggctccaggc tcagcctcac caactttcct tccagaccat cagtgtttac	31260
tatgcaaggg ttgccgcccc tgggtccacc ggcgccacct tcttggcggg ctgccggggc	31320
aaggtgagct ctccagggcc ctctgccctg acctggttgc ctgttccctg gtgggtgctt	31380
atggctcccc agcagactct gggccctggg ggctgcccgg tccccctctt gggctcccacg	31440
agagcgactg ctggccctgc tgggagcgtg tcttgcctct ggctggggca ggcaggatgg	31500
gagtttcttg gccacaagag ttggaggtgg cgtctgggag ctgtggacct caagtggggg	31560
cctgaccac agatggagct tcttcccacc cctggttggg gacggagcct cggggaagg	31620
ggctgggctg ggtgtgggca ccagggagag gagccccac ggccccaggc agctccctgg	31680
tgtgtccctt aggccagcga ggggctggac ttctcagaca cgaatggccg tgggtgtgatt	31740
gtcacgggcc tcccgtacct cccacgcatt gacccccggg ttgtcctcaa gatgcagttc	31800
ctggatgaga tgaagggccca ggggtggggct gggggccagg tgagttacag cagggtgggg	31860
ctggggtaag gcggtctggt gactgagccc ccgccccgtg gccaaaggag cccccgtgac	31920
cgagccgcct cgccccacag ttctctctct ggcaggagtg gtaccggcag caggcgtcca	31980
gggctgtgaa ccaggccatc gggcgagtga tccggcaccg ccaggactac ggagctgtct	32040
tctctgtga ccacaggtgc gtgcagtccg gtggcaggcg cggcgccagg ggacacgccc	32100
acaccccact gggccccctgg actctccttc cccacatgag gccccgtctc ctccagagcc	32160
tctccggcta ctcggggtca gcgtggggcc cctgcagcag atgagggtct tcaattcggt	32220
gaactgaacc cttgaagcgg ctgtgggcag ggcagcaggg ctatggccac cccccaggtt	32280
cgcctttgcc gacgcaagag cccaactgcc ctcttgggtg cgtccccacg tcagggtgta	32340
tgacaacttt ggccatgtca tccgagacgt ggcccagttc ttccgtgttg ccgagcgaac	32400
tgtgagttcc tgcccaggga ggggatgagg gtgtttgtccc cagaggagcc agaaatgggt	32460

ccaccacccc	ccatggttct	gcagatgcc	gcgccggccc	cccgggtac	agcaccagt	32520
gtgcgtggag	aagatgctgt	cagcgaggcc	aagtcgcctg	gcccccttctt	ctccaccagg	32580
aaagctaaga	gtctggacct	gcatgtcccc	agcctgaagc	agaggtcctc	aggtgcggac	32640
gggcagcgct	gggtgggcgg	tgtgggggtg	gcggagcggg	cggcgtgggg	cgggcagcac	32700
caggcgccca	gggcggaggc	gactcacctg	gctttgtgcg	ctccccctcc	cacctccaaa	32760
ggctgcctct	ccctcctagg	gcaggggccc	cacgggtgc	aacctcccc	tacaggcaga	32820
gaacgcccc	ggcaaggatg	cccccgagg	ctgagactcc	ccccaatagc	agggaggaca	32880
cccacaggca	ggaccccaag	tgttgggact	ctcccccaag	aggggctttg	ccacaggcag	32940
ggaccccagc	tggggcccc	cgtgggcttc	actgcgcact	cgggtgcccc	tgcagggtca	33000
ccagctgccg	gggaccccg	gagtagcctg	tgtgtggagt	atgagcagga	gccagttcct	33060
gcccggcaga	ggcccagggg	gtgctggcc	gccctggagc	acagcgaaca	gcgggcgggg	33120
agccctggcg	aggagcaggt	acagttccag	ggccttggga	tggacacaga	ccctctgtct	33180
cctgaggcca	acccgacccc	gcccattctg	cctcaggcac	ctccccacac	acccctgtaa	33240
atcccttgcc	tggcaggcag	gcgggcaagc	gggcggggga	tcccagctgc	ctggctgtct	33300
gtgggtcctc	cacccacct	cacccacagg	ctgctggctc	ccagggtgtg	catgccctgg	33360
ccctccgcgg	gtgccccca	catactttg	gttctctggc	gggtcagctt	ggctcagtgc	33420
actcaaggtc	gggtgcccct	gccactggct	gcgcttgagg	ctggcctttc	tccaggaatg	33480
tgctgcgggt	ggaaccacag	tctcttcttc	cttggggcct	tttgcgccag	aagcccataa	33540
tctctcaggc	caacccgaaa	ttttctccct	gttctctgt	gggagccatt	ccccctctcc	33600
tgcccatccc	tgcccttcag	gcccctggag	tgagctccag	gtgcaggcac	caggcacctg	33660
tgtccccttc	ctgccagccc	ctcgtgttgg	tggactgtc	tcccttggac	ctgtctttac	33720
aagtcaccac	ctgcgagcct	catgagccgc	tgggtgtgact	tggacaggac	caagttgttg	33780
cactgtcacc	ggggtgtgt	gtgccccct	ccccgacct	ccatcttggc	tcagggtctc	33840
ttgggaccat	cttccctgtg	cgtccaggtg	ctttgggacc	ccagagtgtg	tggttgggg	33900
ctgtgtgttg	ttgtgagctg	tgtctctctc	agggccacag	ctgtctccac	ctgtccctcc	33960

tgtctgagaa	gaggccggca	gaagaaccgc	gaggagggag	gaagaagatc	cggctgggtca	34020
gccacccggt	gcgtgagctg	tccctgcacc	tgtgccgacc	accatagaca	cgcattgggaa	34080
cgcagccgtg	ggtgccccca	gccacggctg	gtcccgatgg	gaccagggaa	tccacccccca	34140
ggagctgatg	tccagggcag	ctgtgatgct	gacggccagg	ggctcaagtg	tgtggtttct	34200
tctgcagggg	gctcatgagt	cccagctgga	atcaggcccc	acccttgggc	aggtttggca	34260
tggggcctgc	agcactgggc	ttggccctgg	catttccctc	aagtgtggat	gcacacctgc	34320
ctcatgtgag	ggacacagcc	cattcctagc	cttggatcaa	agaacggagt	tatagccgga	34380
gccaggaagc	cccccgctg	ctggaaaacc	ccaagtgtgg	cggcctttgt	ccatgtccct	34440
tggcttctgg	gaagaactgg	gtggtgcccc	ggcagggctg	gtgccatcag	gaagtgggtg	34500
gctgctgagg	ggcctgggct	ggcgagggcc	tgggtgggga	gtgcctgggc	cgccccctgcc	34560
ttggtttcca	cgtttccgtg	ttggtctggg	gtgtgtagag	agatggggcac	tgctcatccg	34620
gaagccccctc	cttgtgcgct	gccatcctgg	gagcctcagc	cgcattccgt	gtggggcagg	34680
gggcttgagg	gaggaggaga	gagacgggcc	atgcaggacc	cctggcttga	ggcagagcca	34740
atctaccctt	tgcccattca	ctgctctcag	ttccctgcca	gcctctcact	gtgtgacctc	34800
agacggggccc	agccccacag	ctttcttccc	gcagccccctc	cctatgtcca	tccagccagc	34860
cagttttctca	ggcagcagcc	ccacctcggc	agtcactgtc	ccagggaacg	ctcaatgttc	34920
caaggaaggc	tctgcagccc	cagggaccag	atgatgaggc	tggccctgat	ggagcctcgg	34980
gcctgtgtcc	tgcaggagga	gcccgtggct	ggtgcacaga	cggacagggc	caagctcttc	35040
atggtggccg	tgaagcagga	gttgagccaa	gccaaactttg	ccaccttcac	ccaggccctg	35100
caggactaca	agggttccga	tgacttcgcc	gccctggccg	cctgtctcgg	ccccctcttt	35160
gctgaggacc	ccaagaagca	caacctgctc	caaggtgccc	tggettgcag	aggccaccca	35220
ccctgagggc	agtgtgtccg	ccgcgtgtgg	ggtggggggcc	atctgggtcc	aaggtggtct	35280
ctgttctcta	gagaaaaagg	ggcagatggg	gacagacgcc	ccttcctcta	caggcttcta	35340
ccagtttgtg	cggccccacc	ataagcagca	gtttgaggag	gtctgtatcc	agctgacagg	35400
acgaggctgt	ggctatcggc	ctgagcacag	cattccccga	aggcagcggg	cacagccggt	35460

cctggacccc	actggtaa	atggggccccag	gtgggaccct	cagactcctg	cgtggaaggc	35520
agtgtgggcc	agagtcctgg	gctgcttggg	gtgggcatcc	tggggccctg	cttggccccg	35580
cctctctgtt	ccccatggg	agtgatgggg	gcctccacct	ccaccaccag	caccagcagc	35640
accacctcca	cctccacctc	cacctccacc	tccaccacca	cctccacctc	caccaccacc	35700
tectccacca	ccaccacctc	caccaccacc	accaccacca	ccacctccac	ctccaccacc	35760
tccacctcca	ccaccaccac	ctccacctcc	accaccacca	cctccacctc	caccaccacc	35820
tccaccacca	ccacctccac	ctccaccacc	acctccacca	ccaccaccac	caccaccacc	35880
accaccacca	ccacctccac	caccaccacc	tgcaccacca	cctccacctc	caccaccacc	35940
accacctcca	cctccaccag	cagcagcatc	acttgttggg	gagaccctgt	gcaactccat	36000
gcacagccct	gtccctgcca	tagccccgac	ccctaagcac	agccctgtcc	aactgccaca	36060
cgtcccttgc	ctcccatgca	tggtcctggg	gggtcaactg	cacacgccag	ggtcctaggg	36120
tcttagaccc	ctgtcctccc	tgtttctgcc	tctgtttggg	gtggagtcca	agtctccaga	36180
ggcgggaagca	tctgtgttcg	tgtgttaatg	aacagccctt	acagagtccc	cctagtccac	36240
ccagggggga	acctagcctg	ttgggacgac	cccagatccc	ttctgggctt	ggtactcact	36300
gggatatcct	catgcctgca	cccagcctac	ggctctgagc	tcttgagtgg	ggctttggcc	36360
tgcccgccac	tgttccagcc	cccatccagc	aggctgggtg	ctcctctgat	gccccagca	36420
cccaggcgtg	tacctgcctg	ggttttcccc	ccctgggtctg	aggtgggtga	ggcctggcct	36480
ccctagccag	ccctgcccc	ccaccccagg	gaactttcca	gatgctctcg	accagctttg	36540
tggctctaca	tctcttcac	aggaagaacg	gcgccggatc	ccaagctgac	cgtgtccacg	36600
gctgcagccc	agcagctgga	cccccaagag	cacctgaacc	agggcaggcc	ccacctgtcg	36660
cccaggccac	ccccaacagg	tagctgactc	ctgaaccgtg	tgcagcctac	gacttggtgg	36720
gtccctcagt	ggcttcacga	ggctaactct	tgagtgtggc	cggggctgcc	cctgtgggga	36780
gccatctcat	ggtggggact	gtccccggtt	ctgcaccccc	cagttgtcct	gagcagctct	36840
ccaggagttc	ctggaggaag	ggcgggcagg	gcggtgggac	tctcagtect	ccaccccagc	36900
gccactctga	gccatgctac	tcccacacca	ggagaccctg	gcagccaacc	acagtggggg	36960

tctggagtgc ccagagcagg gaagcagggc cagcacgccg tgagcgccta cctggctgat	37020
gcccgcaggg ccctggggtc cgcgggctgt agccaactct tggcagcgct gacagcctat	37080
aagcaagacg acgacctega caaggtgctg gctgtgttgg ccgccctgac cactgcaaag	37140
ccagaggact tccccctgct gcacagcaag tggccctggc gtggggaaca gccggtgggg	37200
tggggggcag gggacaaaat gggggctgtg ccgggtctga ttgaagctcc ccgcagggtt	37260
cagcatgttt gtgcgtccac accacaagca gcgtttctca cagacgtgca cagacctgac	37320
cggccggccc taccgggga tggagccacc gggaccccag gaggagaggc ttgccgtgcc	37380
tectgtgctt acccacaggg ctccccaacc aggtagggca cctgcctggc tgctcctggc	37440
agcgccecaa ccgcacgcag ccctgggagt gagcagcaaa gcccagggcc cccctcagac	37500
tcaagtctct gtctccaggc ccctcacggt ccgagaagac cgggaagacc cagagcaaga	37560
tctcgtcctt ccttagacag aggccagcag ggactgtggg ggcgggcggt gaggatgcag	37620
gtcccagcca gtctcagga cctccccacg ggcttgcagc atctgagtgg ggtgagcctc	37680
atgggagaga catcgttggg cagcaggcca cgggagctcc gggcgggccc ctctcagcag	37740
gctgtgtgtg ccagggctgt ggggcagagg acgtggtgcc ctccagtg cctgcctgtg	37800
acttccagcg ctgccaagcc tgctggcaac ggcaccttca ggttggtgcc tggccactac	37860
agttcctgct gggtgtagcc ccaggtgatg ggctgagggg gaaagggcag gcccttgtec	37920
tgggtggcaac gcctggcaga cgtgtgcagt gggccggttg tctcacaggc ctctaggatg	37980
tgcccagcct gccacaccgc ctccaggaag cagagcgtca tgcaggctct ctggccagag	38040
ccccagtgag tgcccacgga ggcccccagc acaccaacg tggtttgatc acctgcctgt	38100
ccagctctgg tgggccaaga acccacccaa cagaataggc cagcccatgc cagccggctt	38160
ggcccgtgc aggcctcagg caggcggggc ccatggtttg tccctgcggt gggaccgat	38220
ctgggcctgc ctctgagaag ccctgagcta ccttggggtc tggggtgggt ttctgggaaa	38280
gtgcttcccc agaacttccc tggtctctgg cctgtgagtg gtgccacagg ggcaccccag	38340
ctgagccctt caccgggaag gaggagacct ccgtgggcac gtgtccactt ttaatcaggg	38400
gacagggctc tctaataaag ctgctggcag tgcccaggac ggtg	38444

<210> 2
<211> 37214
<212> DNA
<213> 食蟹獼猴

<220>
<221> misc_feature
<222> (4525)..(4624)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (4914)..(5013)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (9472)..(9571)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (16613)..(17049)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (19812)..(19911)
<223> n爲a、c、g或t

<220>
<221> misc_feature
<222> (35806)..(36357)
<223> n爲a、c、g或t

<400> 2
atgcccaaga tagtcctgaa tgggtgtgacc atagacttcc cattccagcc ctacaaatgc 60

caacaggagt acatgaccaa ggtcctggaa tgcctgcagc aggtagagca caggctggga 120

ggaaaggact gcaggcaggt ggagctgggg ctgggtgtgc gtcctctctcc cgacceattc 180

cagccaggcc cctccagagg cagcctctgt cataaaaagg ctggtgttcc aggtggggtc 240

agagagagga ttgacaagta aaaacatcgt ccttgagagt gacagactta gtgccttggg 300

ggcctctgag gagcggctgg tattcacagg tcaggaggaa gcatttccat cagaggggca 360

gccggggggcc agcctcactt tgaaggctct tgaacctttg gggctgcaggg aggtggcagc	420
ggcgcaggtt gccttctcct gggttccttg aggtgccctc ttgtaccceg ctcacacccc	480
tcccctcccc gagtttcccg ctcaggttcc catctgagag ctcgtaatga ggacatcaga	540
taggacagcg taagtgtttg gatctggaaa cacagaacag ttctctattt tgagacttga	600
tgcctaatta gtcactttac tatttaggct gaaaaatact gttgcatttc gggtaacgtt	660
ctgcaaatgg tctgctgatg gcagctggag ttgcttcacg ccccttaggg caagagtgga	720
aagtgtcctg cggacttata catggctccc tggggctctc gccacctgac agcggcctct	780
gcactctgca agagctgccc actggctgct gaggcttgtc tcagggtggg ttgtgtggcc	840
ttgcctcttc ctggcttccc cgtaacctt gcccccact ctgttcagaa ggtgaacggc	900
attctggaga gcccacggg cacggggaag acgctgtgcc tgctgtgtac cacgctggcc	960
tggcgagaac acctccgaga caccatctct gcccgcaaga ttgccgagag ggttcaaggg	1020
gagcttttcc cgaatcaggc cttgtctgcc tggggcaacg ctgctgctgc tgctgaagat	1080
cccatagggtg acctagttc ccaggccttc cctgacctcc tgtggggatg gctggcaagg	1140
gatggcgctg agggtagggg gggcccatgg ggactttctgc cagcagagct caaggagaat	1200
tttgtagctg ccacataatt tctcgccatc gtgggtataa acctagggtt gggctttttt	1260
gctgaattag ggcgtggcag gtgtacactt cgcccgtttg tgataaacga gtctctgggg	1320
tgtcagattc ttggctgtct gcagggctga gttagccgaa tgccacccgc ctttaacacg	1380
tgagaaccat gacctctgtg cttgcttggt tctgggcagc ttgctacacg gatatcccaa	1440
agatcattta cgctccagg acccactcgc aactcacgca ggtcatcaac gagcttcgga	1500
acacctccta ccggtgggtc agacgagttc acgcctgtct tggggtcctc gagagaacca	1560
gcttgacgtg gtgctgggtc cacagaccac gctgtgctgt agtggagggg gcggtctttc	1620
cagacgctcc ccagaagtat gcagtgtgct ggtgccccagg ggtggggcgg ggcccgggct	1680
gtccctagtg cccattactt gtgaggaggc agctttgcat ttgtgtgctg accttgggct	1740
ggcgtcctga gctcctttca ggtgctgttg tggcagctgt gtggcaggtc agggccggcc	1800
cccagtgcag ctttgcacat gaagtgggag gaggccctgc cgcttgtcag agccctgcag	1860

agtcttgggtg ttctgtcggg ttctgttgga ggggccgatg gcggggtgct gtggaagctg	1920
tgaatctcg tccctctgtc cagttecccc gcttgtctcc ttgtccctc ctactcccgg	1980
gccacgatcc tatgccgggg ccactctcct gcacccggac cacgtccta cgcccaggcc	2040
actctcctac gcctggacca cattgcagtt atgctgactt cctctggctg ccagtgtcc	2100
tgtgtgtctc catacagctc acgtgcggg accacgtgt ggctgttgga ggcagctcct	2160
cctccacca tagtgtctc tccctccagg cctaagggtgt gtgtgctggg ctcccgggag	2220
cagctgtgca tccatccaga ggtgaagaaa caagagagta accacatgca ggtgggctcc	2280
tggctcccgc tccggctcag ggttccgtga ggcgagtgt gctgggtatc cagagtecca	2340
ggctgtgtc ctgtgggct ggggttcgaa gttaactggg ggactgcagg cgagggcctg	2400
gtgggggtgg ggactggctc gggtcctttc ttggccatac tccagccgcg cactctgcc	2460
ttcctcccgc agatccactt gtgccgcaag aagggtggcaa gtgcctcctg tcattttctac	2520
aacaacgtgg aaggtacagg cagctcgggtg ggaccaggct tgggttggag tgtgtgcagc	2580
ctctcagggc gtcagcctgg ttgtgcttgc cgggtggggc ggccagtga gccgtgtacc	2640
tgggcactgt cttctgactc gggaccaccc gtgttagtgt tctgtgtgga agagctcacc	2700
cagtggctctg agacagccag ccggccggac tgccctgtggc tgggtgcctgg ggccttggat	2760
tttgggaagg ctccctccat ttccggacga gaagggtccc ctgcacctga ctactgggtgc	2820
atacagcagc ggttttgctg aacacctgct ttgtcttcgg ggagcctgag gttttgttgc	2880
ttgcccagca gcgggtgtc ctgtgaccgg cccttgtacc atcttgggag ggtgtcctgg	2940
aagccgtgtc tggcctcccc cgaccttgcc gcatgtgtct ttgtcctgtg ctgacgttgc	3000
agagaaaaat tacagccccg agcgtgactc caggctgagt cctgtgggtc cgacacggga	3060
ggccttgggg cctcttcagg agacgggatg agtgagtgat gggagcagag ccagggcacc	3120
tgcacctgtg actgcagggtg gccacagcct gtgagggcca ggggtgttc tccaccacg	3180
tggctgcccc tcgggtatgt caggggttc tggggctctt cacgaggtct cagagacagt	3240
agcagggtgt gccccgtcg gctgccctta cagttttctgt gacctgaggg tggcatctgt	3300
gcggttggca tggcctgagc ttctgtggga tcagagttcc ctttgtttcc tgccctcagtt	3360

ggggctcaag cctcaggtga cgtggccctg gagcacctgg aaggcgtcgg cggtcctgcg	3420
ggctgctgtc tgcactcgtg tttgctgagt gctcagtatg ccaggactga ggaccctgaa	3480
gctgctgtta tatntagga cgttctcccc tggcagagac ggagccgggt ggtccccct	3540
gaccaccac caggcgtttc tgggcccctg agggacaggg tgggcggaac atgggcctgc	3600
agggagacct ccacttactg gaggtcgtg ctgtgttgct ggaggcatct tctgtgttgc	3660
ttcttgtttg ctgtgtcttt tgttctggcg gcaccaagga cctccagtc ccttgatgtg	3720
tggttgtcca ggcctttttg gtggtcctga gaaggggtct gaggggctct gcctctgccg	3780
ccaggttccc tgatggaagc tgcccactcg tccctgggtgt gcccacagga cgtgactctg	3840
gcacaggagg gcagatgtgc tgttggagat tctcagcccc tctctgtcat ttccaaagtc	3900
ctcaccgcga tttctgggac aggacaggag tgccctgctgg gtgtccccgg tcccatgcag	3960
cgggggtcct tgggatagtg tggaacgctg agtgtgggcc tgtccggcgg tggtcctgga	4020
caagggtagc acccctgtgg ccgccgggcc tggtgccctgg tgcctagcgg ggaggccgct	4080
gaccgcctcc tgtgctgctt ccatccgtgt caggcctctg ggtgttgggc ccccatctgt	4140
ctccccccag gcctgtggga tcagtccaag aagactcaat ccagccccag cctgtcccc	4200
ttggcttggg ctctcactgc ccgacctggc aggaggttgc ctagcgtga acctttgcat	4260
cctgtctgcc ccctggacag gctctgaggg ggtgtctgca acacctgtgc cagcctgggc	4320
atcttttttt tttttttttt cttttgagac gaaatctcgc tctgccgcc aggctggagt	4380
gcagtggcgt gatctcagct cactgcaagc tccacctccc gggttcacgc cattctcctg	4440
cctcagcctc ccgagtagtt gggactacag gtgcccgcc ccatgcccgg ctaatttttt	4500
gtattttttt tctttttttt tttgnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	4560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	4620
nnnttttgag acggagtctc gctatgtcgc ccagggtgga gtgcagtggc cggatctcag	4680
ctcactgcaa gctccgcctc ccgggttttt acgccattct cctgcctcag cctccccagt	4740
agccgggact acaggcgccc gccacctcgc ccggctagtt ttttgtattt tttagtagag	4800
acggggtttc actgtgttag ccaggatggt ctcgaaactcc tgacctcgtg atccgcccgt	4860

ctcggcctcc	caaagtgctg	ggattacagg	cttgagccac	cgcgcccggc	cttnnnnnnn	4920
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	4980
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnttttgta	tattttttta	gtagagatgg	5040
ggtttcaccg	tgtagccag	gatggtctcg	atgatctgac	cgcgtgatcc	gcccacctcg	5100
gcctcccaaa	gtgctgggat	tgcaggcttg	agccaccgtg	cccggccagc	ctgggcatct	5160
ttagagtggg	ctgcagctcc	tggaggggtc	tgagaggaag	gaaggcaggt	attttgtgaa	5220
tgaagagaca	gctagagagc	tggcaccctt	cctggcctgc	gtcctgtgag	gactctggtt	5280
ggggacagca	agcttggggg	tagcctgggg	cagagcctct	gggaggcccc	tgccccctgt	5340
cccccttccc	cttgcagctc	ctgtcctcgc	cccgccctca	gctctctgcc	agggaaggtt	5400
tggcaagtgc	cgctgtgcgg	cagtgcgtgc	tgattggctg	gtcgttgcta	tggtgccgct	5460
cagggatatg	cttttctctc	cctgccttcc	ctgctatccc	tgggagcatc	tggagttagag	5520
tcatcgctgg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgag	tgtgtgtgtg	agtgtgtgag	tgtgtgtgtg	5580
cgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	agtgtgtgag	tgtgtgtgtg	tgagtgtgtg	tgtgagtgtg	5640
tgtgtgtgtg	agtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgagtgtg	tgtgtgagtg	5700
tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgagtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgtgtcagtg	tgtgtgtgtg	5760
tgtgtgtgtg	tgtgtgagtg	tgtgtgtgtg	tgtgtgtgtg	tgagtgtgtg	tgtgagtgtg	5820
tgtgtgagtg	tgtgtgtgag	tgtgtgtgag	tgtgtgtgag	tgtgtgtgtg	agtgtgtgtg	5880
agagtgtgtg	tgagagtgtg	tgtgagtgtg	tgtgtgtgag	tgtgtgtgtg	agtgtgtgtg	5940
tgagagtgtg	tgtgtgagtg	tgtgtgtgtg	tgtgagagtg	tgtgtgtgtg	agtgtgtgtg	6000
tgtgagtgtg	tgtgtgtgtg	tttgtgcccc	tgtgcgcctc	tggcctctgc	agctgagtcc	6060
tggctctcag	ggggcctggc	acctcccggg	gatgggcaca	aagcagccac	gatgcagccg	6120
ggagctgggg	aaggccccat	tgccccacac	ggctgcccta	agactctggg	gtgcttcttg	6180
gaagaggtcc	ttgcttctgt	ctgtgtttaa	gcagctccct	aaggagtctt	tgtggttcca	6240
ggttgggggc	ctgtgctgtg	gaggcgaggg	aggggcagga	cccccaactc	cctgaagcct	6300
tttctggcct	ggtcctctca	gccagcatag	gcagggccct	ttcccagggc	tgccatgctg	6360

cagaggggag	cgggccacta	tgtagcctag	gaaaacctga	cgttccctcc	gctggcagtt	6420
ctgggcctgt	tgtggttggc	agggaagctg	agccacggtg	ctcatcacag	gggcacctcc	6480
aggatttttg	ggagatgcct	ccgtgggctg	gggcgatacg	ctgaggagct	gttcctccct	6540
gccctgagga	gggctgagtg	tagccgtcac	ccctgtcctg	tcttgggctg	tctcagggag	6600
gatgcataga	accctcgga	ccctgctggc	ccttgtctga	tccacctca	acctcaggcc	6660
ttctaggggc	acaggagggc	tccgtcggga	tcactgcggg	tgggggcctc	ccttggacac	6720
ctgagacctt	caatgggtgc	tttgtggcac	gttcatgatt	ggggcggggg	gcaccagcc	6780
ctgcctgccg	tgtaggagct	gttctgtcct	gggcgtccct	ctgtggttgg	gacccggagg	6840
gtgtgtgttt	accccgctc	acacctgcag	agaaaggcct	ggagcaggag	ttggccagcc	6900
ccatcctgga	catcgaggac	ttggtaaga	gcggaagcaa	gcacaggtga	gacccctcag	6960
tgaggccacg	accactgtcc	ttccatggcc	cagctctcct	gtgacctgtg	gaggcccaga	7020
tatgtttctt	cccttttctt	tgttcctttc	taagtcgtga	aactaaccac	cgtttagtgt	7080
gagaaagttg	aagcagctct	gaggaacgta	gagtaaaaag	cgaaacccgc	tccctcttcc	7140
ctggccgtca	gccaccccag	gagccaccgt	ggagcgggga	cagagccctg	caggctcgtg	7200
tctgtgtgga	agcacgcacg	gttttgtctg	cacagactgt	tctgcagttt	gccgttttca	7260
ctcagcgttg	tgggtagctt	cgcattgctgg	tgctggctcgt	ccggcttcgt	tcttctgagg	7320
acagcaaata	tgtcctttgt	ccacctcttt	tatagtttca	gagattcaag	ttataataaa	7380
gcttttctta	tattgagggg	gagagctcct	gcccctcttt	tttttttag	acagagtctc	7440
gctctgctgt	ccaggctgga	gtgcagcgtc	gtgatcttgg	ctcactgcag	tctcaacctc	7500
ccaggctcaa	gtgattctct	cagctcagcc	tcccaagtag	ctgggactgc	aggcatgcac	7560
caccacgcct	ggttaatttt	tgtatttttt	gtacggacaa	ggtctcactc	tgttgctcag	7620
tccagtcttg	aactcctgag	ctcaagagtt	ccaccgcct	cggcctccca	aagtctctggg	7680
attccaggcg	tgagcaccac	gcccgaacca	gctctgcttt	gttttagtgg	ttctgtttgt	7740
gtttgtttct	gatgacctct	atccaggaat	agggttggtt	ttcttttcc	atggagtttt	7800
taaagagatg	atgatttaca	tggttttaaaa	ctcatgtgga	ctccccgtcc	atcccagaca	7860

gcggcttccc	acctggaccc	catgctcagg	attagggctc	cttccgggtc	agaagatgtg	7920
gcggccccgg	cctcgggtca	ccgtccccctg	cacgggggtgc	tcacagcatc	ttccccctctc	7980
ctcgttcecca	gggtgtgccc	ttactacctg	tcccgggaacc	tgaagcagca	agccgacatc	8040
gtcttcatgc	cgtacaatta	cttgttggat	gccaaaggtag	gggctcagtc	tgcgtcgtctg	8100
acaactcctg	atgtccaggg	gggttccttg	gcttgggaaa	ggccgtccga	gcctttgctg	8160
ctgcagggac	ttagagcagc	aggcctgggt	gggagagctc	acctgtcact	gggcaggggc	8220
tcaacctggc	cagacacact	tgtgagcacc	cccaggccct	gggtcagttg	ttctgagcaa	8280
tctgggagtg	ggcaggctgg	tgggagtgag	gagaggcctc	caggctgtgg	tccacaggcc	8340
agcgcctact	cttgatcctg	acagctcagg	ttctctcctt	cacgtccgat	cacaggaagc	8400
aaagcactga	gaacacggga	agcccactca	ctccccctct	cccagcccca	cactcactcc	8460
cccccatgcc	cggeccccaca	ctcacttccc	tctctgtagc	ctgtactcac	ccacatgctg	8520
ttgtgcccc	cactttttat	ttagtgcagg	tggcatctcg	ccgcgggtca	gtgacttgtg	8580
ttcacgtggc	gatgacgtgg	tgacgcttcc	agatccctcc	attggtttgc	tcattctcag	8640
ggtgtatatt	tatcaagagc	ccatcgtgct	gggggctgtt	ctaggcatag	caagactggc	8700
ttcattcatg	tggagctttg	attctagcgg	tggggacagg	tagacagcag	aagagtaagc	8760
ccgtgagccg	atgagactga	agagaagtag	agcagagcga	ggaggtggag	acagagccga	8820
gtgggcaggg	ccaagtgcg	atgtcggcag	gagatgggga	atgctgatgt	gtctgagggg	8880
agcccagact	ggtgcagcag	agcaagggag	gaggcggggg	gccgactcct	gggcagcgat	8940
tgtagaacct	cacggagagc	tggtagggtt	tgccgtgggt	gcaggtgact	cgggtgctttg	9000
agccgtggct	gcccctggga	accacctgga	gagcttctaa	cccaaccagg	cccttccctg	9060
ggacaattct	gtcacagctg	gtaagctaag	tccaacactt	tcacggaaac	acagaagatc	9120
taaaacggca	cgatgaccgt	gaagaacaga	gctggaggac	tcacctcact	ggtttcaaga	9180
ctcctctaaa	actgcaggag	tggaggtgga	gacggctcag	ctcaggcaca	agcctgcagg	9240
ccatggagaa	ggcagcaagc	tccagctgac	ccacacgctt	gcggtcattg	tttttttttt	9300
ttagttggaa	tctccctctg	tcaccccagt	tggactgcag	tggcaccatc	tcggctcact	9360

gcagccccc	ccctctgggt	tcaagcgatt	ctcccacatc	agcctcccga	gtcactggga	9420
ttacaggcgt	gcgccaccac	gccctgcccc	tgatgattgt	tttttttttt	tnnnnnnnnn	9480
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	9540
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nttttgagac	agagtctcgc	tgtgtcgccc	9600
agggtggagt	gcagtggccg	gatctcagct	cactgcaage	tctgcctccc	gggtttttac	9660
gccattctcc	tgcctcagcc	tcccgagtgg	ccgggactac	aggcacccac	cacctcgccc	9720
ggctagtttt	ttgtattttt	tagtagagac	ggggtttcac	cgtgttagcc	aggatggtct	9780
cgaactcctg	acctcgtgat	ccgcccgtct	cggcctccca	aagtgctggg	attacaggct	9840
tgagccaccg	cgcgcggccg	atgattgttt	tttgacaaat	gcgccaatgt	aattgagaga	9900
ggaaatgaag	gttgattttt	ggttttctga	aaaagtggtg	ctaagaacag	ctggatatct	9960
gtttggaaaa	cagcgaatct	taactcttgc	tttactctat	ataaacctaa	atgtaaaagc	10020
taaactaaag	gttatagaaa	gaaacatggg	ggggctcttg	caactctggg	gtaggcagag	10080
attccttagt	gtggatacat	aaggcactag	ccgtgaagaa	aaacataaaa	tttggatttc	10140
acaaaaattt	aaagcttcaa	cacttgagaa	gacttgagaa	aattaaagag	cagttatgga	10200
aaggggagaaa	atgcttctgt	ctttcagagg	acttaaaaaa	catttttcag	ccctcctcat	10260
attttaaaagg	acctttgacc	agagtatgta	aaattctctc	ataactaagc	aaaaaaccca	10320
tttaaccagt	gggaaaggat	ctgcacagac	gtttcaccaa	gatggacgga	gtggccagtt	10380
gggcacatgg	aaggacgccc	agcatctcca	gtcacaggag	aaggcagatt	aaagccacgg	10440
ggagccggca	ctacgggtccc	gctagcatgc	tgaaattcag	aagcctgagt	gtggcacgag	10500
gaggtggaac	agctggatct	catccattgc	tcctaagctg	tgaagctgtg	tagccactcc	10560
acaaacacgt	gtggcgaaca	gccgaaccgg	gagaagggaa	gacgtgttca	aagatttgtg	10620
tgtggccagg	ctcagtggct	cacacctgta	atcccagaac	tttaggggcc	aaggctcagg	10680
gategcttac	gcccaggagt	ctgagaccag	cctgggcaac	atagggagac	cccatctcaa	10740
aaaaaaagaa	aaaagaaaaa	aaaagactta	aatgtgcaag	tttaccagag	ctttgtttaa	10800
gttgccagaa	ctgggaagcc	gcccacgtga	gtccatccac	tggtgaacgg	acaaaccgtg	10860

gttcgcaaac	cccaacagca	gccgcgggca	tgggctgtgg	tcacacagca	gcagggagcc	10920
agtgagtctc	agatgtgcta	acccagaggc	caactgagga	ggacctactg	ttttttgttt	10980
tttgattttt	gttttgagac	agagtcttgc	tctgtgggtgc	aggctggagt	gcagtggtgt	11040
ggtctcggct	cactgcagcc	tctgcctctc	gggttcaagc	agttctcctg	cctcagcctt	11100
ccgagtatct	gggactacag	gcacccgcca	ccacacccgg	ctaatttttg	tatttttagt	11160
agagacggca	tttcgccatg	ttggccaggc	tggtttcaaa	ctcctgacct	tgtgateccac	11220
tcaccttggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgtgag	ccaccgcacc	cagctggacc	11280
tactgtttta	ttccgtttat	atgacgctgt	attaatagaa	gaggcagggg	tagagctggt	11340
ggttatgtgg	tgcacttaac	tgccagaact	cagtaccctt	aaaatgggca	tcttaatgtg	11400
tgaaaactta	aaagtaccaa	agctggaccc	caccccagct	tgctcccatg	acactctgtg	11460
gtgggacctg	ggagttgggg	tttttttttt	tttttttcag	atggagtctc	actctgttgc	11520
ccaggctgga	gtgcagtggg	gcaatcttgg	ctcactgcaa	cctctgcctc	ccagattaaa	11580
gcgattctcc	tgcctcagcc	tictgagtag	ctggggttac	aggcgcacac	caccacgccc	11640
ggctaatttt	tgtgttttta	gtagagatgg	ggtttcacca	tgttggtcag	gctgggtctcg	11700
aactcctgac	ctcatgatcc	acccgcctcg	gcctcccaca	gtgctgggat	tacaggtggg	11760
agccaccgcg	cccggcctgg	agttgggttt	gtaaatctcc	ctgagtgggg	ccggggcaga	11820
gaactgctgg	gtctgggtct	tcttggctcc	tgtgggtctgt	ggctggctga	ctgcggtggc	11880
cgggggctcc	caggacgtcg	tggccgtccg	tcttgctgag	cgtggcgcgt	gcctttccat	11940
gctgtgcgtg	agcgtctccc	ggcgtggcga	gctgctgcct	cgggtggggc	ggtgttgcca	12000
ggttgccatc	cagatctggc	ctctcctctc	cacgtcgccg	gcggtgtttg	tcatcggcac	12060
ttgcgatgtt	cgatgccggc	cacatgtgcc	ttggtttccc	tccttctctgc	ccctgtgagc	12120
tccagcaccg	tgtcccttct	cttctctctg	tagagccgca	gagcacacag	cattgacctg	12180
aaggggacgg	tctgatcttt	tgacgaagct	cacaatgtgg	tgagtctcca	ctgcctccta	12240
aacgcctect	gtttcttcaa	gagcagcgca	aacctttctg	gaggggctct	ggccaaacct	12300
ttgcagcctt	cggtgcccag	gactgaggac	tgagcacccc	aggagcttct	gcaccccttc	12360

ccactctgat	ccgatgcctc	tgctggggct	ggagactggc	cagctgggcc	agggacctgc	12420
ccctcaggcg	cagggccccc	acaggccgct	ccccaggcct	tccctctagc	cagctagggg	12480
tcagcctggg	ccaggggtgt	ctcctctgcc	ctcggtttct	gtcaccaggg	cagcagcagg	12540
cgtgtggtct	cgcctgcagt	gtctctgccc	ttccggccac	atggcctgag	gctgaggcag	12600
aattgcttga	accctggagg	tggaggctgc	ggtgagccag	gacacaccg	ctgcactcca	12660
gcctgggtga	cagagcggga	ttctgtgtca	aaaaaaaaa	aatgttgac	tgggcgcagt	12720
aggtcatgcc	tataatccca	gcactttggg	aggccgaggc	gggcggatca	tgaagtcaag	12780
agatcaagac	tatcctggcc	aacatagtga	aaccccatTT	ctactaaaa	tacaaaaata	12840
ttagctgggc	gtggtggtgg	gtgcctatag	tcccagctac	tcaggaggct	gaggcaggag	12900
aattgctcga	acccgaggag	tggaggttgt	agtgagccaa	gacacacta	ttgcactcta	12960
gcctggtgac	agcgagactc	cgtctcaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaatt	ggcaactcca	13020
ttgaaataat	tgtttgtttg	tgttttgaga	cagggctctca	ttctgtcgtc	caggctggag	13080
ttcagtggtg	tgatcttggt	ccactgcaac	ctccacctcc	tgggctcaag	ccatcctcct	13140
acttcatect	ccaagtaac	caggactaca	ggtgcacacc	accacgcctg	gctaattttt	13200
gtattttttg	tagagatggg	gttttgcatc	attgcccagg	ctggttttga	actcctgagc	13260
tcaagtgate	tgtccacctc	agcctcccaa	agtgtctggga	tcacaggtgt	gagccgctgc	13320
gcctggcctg	aaataatcgt	ttctcaatat	tgggtgtgggc	cagacagtcg	tgtttggacc	13380
tgcttgtggc	ctggccttag	agaccccagg	gcgtggcttt	ggggacttgg	ctgtcagcct	13440
cctgtgcctt	ctgcacccaa	ccccattcct	gttttctgga	acccccgac	ctatcctgct	13500
ctgtggtgat	ccgggtgatt	tgggctcccc	atcctatcct	gctctgtggt	gatccgtgtg	13560
attcgggctc	ctgatectat	cctgctcggt	ggtgatcccc	gtgattcggg	ccccgatcc	13620
tatcctgctc	tgtggtgate	cgggtgattc	gggctcctga	tcctatcccc	ctctgtggtg	13680
atctgggtga	ttcaggctcc	cgatcctgtc	ctgctctgtg	gtgatccggg	tgattcaggc	13740
tcctgatect	atcctgctct	gtggtgatec	cggtgattcg	ggcccccaat	cctatectgc	13800
tctgtggtga	tcccggtgat	tccggctccc	gatectgtcc	tgtgtgtgtg	tgatccccgt	13860

gattcggggcc	cccaatccta	tcccgcctctg	tgggtgggtccg	ggtgatttgg	gctcctgata	13920
ctgtcctgct	ctgtgggtgat	ccgtgtgatt	caggctccctg	atcctgtcct	gctcgggtggt	13980
gatcccagtg	attcggggccc	ccgatccctat	cctgcctctgt	ggtgatccgt	gtgattcggg	14040
ctcctgatcc	tatcctgctc	tgtggcgata	ccggtgatit	gggctcccga	tcctatcctg	14100
ctctgtggtg	atctgggtgt	gctcggactc	caggagaaga	tgtgtgaaga	atcagcgtcc	14160
tttgacctga	ccccccatga	cctggcttca	ggactggacg	tcatagacca	ggtgctggag	14220
gagcagacca	agactgtgca	gctgggcgag	ccccacccgg	agttcagcac	agactcccc	14280
agcccaggtg	cgttcatagc	caggctgctc	ggtcctgagg	cctgcgctgc	tgcagggggc	14340
agcctgccct	gtggctgtgt	gtggtcggcc	tgggcactgt	ctgttcaggc	tggcactgca	14400
gggcacccac	ttctctcaga	ggcttctcgg	gtgtgaattg	tttgggggtcc	tgtaggctgt	14460
ggaagggctg	gtatcgttca	gtagtctctg	tatcttccga	agacctatgt	cttctcccag	14520
ccagtgtcaa	cttggcctct	actgtgtaaa	attagagaac	tatactttgt	gaagctgaga	14580
tgggagcata	gcttgaggcc	aggagttcga	gaccagcctg	ggcaacatag	cgaaacctcg	14640
cctctgccaa	aaaattagcc	aggtgtggtg	gtatggtcct	gtggtcctgt	ggtcagagct	14700
tttctggagg	ctgaagtggg	aggagctctt	gagcccggga	ggcagagctt	gccccagatg	14760
gtccactgt	actccagcct	gggtgacaga	gtgaggctgt	ctccaaaaaa	aaaaaaaaaa	14820
aaagtaaaac	taactatatt	cactgtaagg	gcatttttgcg	tgtttaaatg	accacacat	14880
cgggcctgca	tcacttgctg	tgcccgtaga	ttccttccca	gtgttcgtcc	agaggcgtat	14940
ttccacacag	cgctagtcac	ggcgtacgtg	gaaaacgcgg	aaacccccat	ggatgtggtc	15000
ggttggtctg	tactgtctgt	gttttcttcc	tttctttttt	tttttgagat	ggagtccac	15060
tcttgttgcc	caggctggag	tgcaatggtg	cgatcttggc	tcaccgcaac	ttcctcctcc	15120
caggttcaag	tgattctect	gttcagcct	ccaagtacc	tgggactaca	ggcgcgcgcc	15180
accacgcca	gctaattttg	tatcttttagc	agagtcaggg	tttctccatg	ttggccaggc	15240
tgggtctcaa	ctccaggtga	tccgcccacc	tcggcctcct	gaagtgtgg	gatccaggcg	15300
tgagccgccg	cgccccgcct	gtgtcgtgtt	ttctgcgtgg	cctctgtaaa	cagctgacta	15360

ggagtctgtg agcatcttca ttggttccgc tgtgacttgc gtgtgagcat ctccagcadc	15420
agcttttctc attttccttt aaaatcgcac atgtggatgg acaccatggg gaccctggac	15480
cctgggcagc ctcgctctca cctttctcac cagggtggct gcttgggaga gagtgagttt	15540
gcgaacttgg catttgttct ggctgtagga tccgtttata tatatacata tatttaagtg	15600
acagggtctg actctgttgc ccaggctgga atgcggtggc gtgactctag ctccctgtag	15660
cctcagcctc ctgggctcgt ggggtcttcc cgtctcagcc tcttaaagca ccgggaccgc	15720
aggcggtcgc cactgccatc ggatctcaag gctgccacgc agggcgctgc agtaggggaa	15780
ggggttcctg ggactttgaa cgtccacct cctcttctc cacagtcctc caaccccacc	15840
tctaactggg agtggatggc cactctttc catcctttgc ctggcgcagg gtggggagaa	15900
tgacaggtct ccttcccga tctcggcagc tgccctttcg tcggttatat gacgtgggag	15960
agaccccggc caccccagg gctgtgtgac gtgggagaga ccccggccac cccagggct	16020
gtgaacaccg ccacaggggc cttctccact cttcagtttt gttagttacg tgacgtgcag	16080
ggcttttctg tgtaactagt gggggacgtg tggtgagggg ggcttctgcc gtctcattca	16140
ggaccggaac ttcagttttc atcgctattt gtctctctac gcctttggag atgggggtctc	16200
gctctgttac ccaggctgga gagcagtggg gccatcaggg ctcacggcag cctctctctc	16260
ctgcagcctc cgcctcttgg gctcacaaa tctctctgcc tcggcctccc aaactcttg	16320
gacgactaca gacgtgcgc accgtgcttg gcagggttca ttcttttctt cacactttat	16380
ttattggaga gcccggtaga gcgcccgggt tgcacgatct ggttggtgag acgttgagag	16440
gaaccctgcg gagtctgaat ctgggtatgg gaggggcagt cacacgagtt ccccggtgtc	16500
ctcgtctctt ccgcacttag gtgcccttag gtggcttgag gaccccagtt agactggggc	16560
caccctttgc ctggctccag gcgggatgtc ctttcttttt ttttttttt ttnnnnnnn	16620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn	16680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn	16740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn	16800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnn	16860

nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	16920
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	16980
nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnnnn	17040
nnnnnnnnnc	tgggactaca	ggcgcccgcc	acctcgcccc	gctagttttt	tgtatttttt	17100
agtagagacg	gggtttcacc	gtgtcagcca	ggatgggtctc	gatctcctga	cctcgtgatc	17160
cgcgccctc	ggcctcccaa	agtgtcggga	ttacaggctt	gagccaccgc	gcccggccgg	17220
gatgtccttt	ctatcaggag	gtcacagta	tctgctttcc	agtttcttct	gatgttaatg	17280
ttgttgctgc	tgaacacctg	actctgttga	ttattggggg	attgcaagat	ggtagtgtcc	17340
caattctgtc	gcttagtcag	ttagcaggaa	taatctagca	ccatgctctg	catcgcatca	17400
gccgtgtggt	gatcccattc	acacaggaaa	ggcgggataa	atgctggctg	tgggccgggt	17460
gtgctgtccc	gcatctgtaa	tcccagcact	ttgggaggcc	agggcggtcg	gatcacgagg	17520
tcagagattg	agaccatcct	ggccaacatg	gtgaaacccc	gtctctacta	aaaatacaaa	17580
aaaaaaccca	aaacatgagt	gggctgtggt	ggcgcgctgt	tgtaatccca	gtaccggggg	17640
agactgaggc	aggagaatca	cttgaacccg	gggggcggag	gttgcagaga	gctgagatcg	17700
cgccactgca	ctccagcctc	acaacaaagc	gagactctgt	ctcagtaatc	aatcagtcaa	17760
tcaatcagac	gtcatcagtg	aatgtacgtg	agcgtgtagg	gattggtcct	gtccgcgcg	17820
ccaccctcaa	tctcatttct	gacctccgtt	ctccacctcg	aggtgttttc	atgtgggccc	17880
gtgtgtcctg	accccagcag	ttgtggcctc	tttgcgtgtct	gggagtcagg	atttttcaca	17940
ctcatgtcct	gtccagacc	tggaatcagc	caagtctcca	agaagctctg	gtttcttttc	18000
ctgcaagggt	gtatttcagg	acccacgatg	cggcaacagg	ctggtcatgg	ttactgggtt	18060
ggtcattggt	actgggtgtt	tttgtggaga	tacatccata	cgcacagatg	tgttcacaaa	18120
tgttaactct	gaaggtaaac	caccggctg	ggcacaaggg	ctcaccggta	atcccagcac	18180
tttgggagac	cgagacagtt	ggatgacctg	aggtcgggag	tttaagacca	gcctgggcaa	18240
catggtgaaa	ccccatctct	actaaaaacg	caaaaattag	ccaggtgtgg	tggcacacgc	18300
cggtagtccc	agctagttag	gagacagaca	tgctggaacc	tgggacacgg	aggttgcaga	18360

gagcagagat agtgccgctg cacccecagcc tgggtgatag ggtgacaccc tgtctccaaa	18420
ataaatagat aaataaaggg aaaacgcctc ctcttgggtgt ctccagtttg gactggctgg	18480
catgggttcc ggtagcctct tccccatgg tggcgtcctt ttttccatgc cgggaatcct	18540
ggttctcaag ggcggggttg ttggtctgag tgtgacacag actgtgcctt tgctgccttt	18600
ctcttgccca gggctgaaca tggagctgga agacattgca aagctgaaga gtaagtgctg	18660
ccctccccac cttcttgccg ctgggtgggg cctccccctg atgcctcctc aacccgacct	18720
gcagtgatcc tgctccgcct ggagggggcc atcgatgcca ttgagctgcc tggagacgac	18780
agcggtgtca ccaagccagg gaggtgagag gcgggggagcc agctgcttca ctggaggccc	18840
agcctggagc tagagatagg ccatggtgca gtcctaggct gtcccaccag tgaggcctgt	18900
tttcaggccc gttttccctt tttgagacct ggtaggagca cctggtttgc atgatctggt	18960
tgttgagacg ttgagaggaa gagcacacgc atccacggaa cagcacacgc atccacggaa	19020
cagcacacgc atccacggaa cagcacacac tcccacggaa cagcacacgc atccacggaa	19080
cagcacccac tcccacggaa cagcacacac acccacggaa cagcacatgc ttccacggaa	19140
cagcacatgc ttccacggaa cagcacaccc ccacggaacg gcacccacgg aacagcacgc	19200
acgcccccac agaacagcac acacccccac agaacagcac ccacgcccc acggaacagc	19260
acacacaccc acggaacagc acacacgccc ccacagaaca gcacacaccc ccacggaaca	19320
gcacacgcac ccatggaaca gcacccacgg aacagcacac actcccacgg aacagcacac	19380
gccccacgg aacagcacac acacccacgg aacagcacac actcccacgg aacagtacac	19440
gcatccacgg aacagcacac acgcccacgg aacagcacac gcatccacgg aacagcacac	19500
actcccatgg aacagcacac gcatccacag aacagcacac aactcccac ggaacagcac	19560
acaacagcac aactcccac ggaacagcac acgcccccac ggaacagcac acacacccac	19620
ggaacagcac aactcccac ggaacagcac acgcccccac ggaacagcac acacacccac	19680
ggaacagcac acacgcccc acagaacagc acacaccccc acggaacagc acacgcaccc	19740
atggaacagc acccacggaa cagcacacac tcccacggaa cagcacacgc acccacggaa	19800
cagcacacac annnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	19860

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ngcaccacg	19920
gaacagcacg cacgccccca cagaacagca cacacccccca cagaacagca cccacgcccc	19980
cacggaacag cacacacacc cacggaacag cacacacgcc cccacagaac agcacacacc	20040
cccacggaac agcacacgca cccatggaac agcaccacg gaacagcaca cactcccacg	20100
gaacagcaca cgcccccacg gaacagcaca cactcccacg gaacagcaca cgcccccacg	20160
gaacagcaca cacaccacg gaacagcaca cactcccacg gaacagtaca cgcattccacg	20220
gaacagcaca cacgcccacg gaacagcaca cgcattccacg gaacagcaca cactcccattg	20280
gaacagcaca cgcattccaca gaacagcaca cacactccca cggaacagca cacactccca	20340
tggaacagca cacacacacc cacggaacag cacacacgcc cacggaacag cacacactcc	20400
cacggaacag cacacacatc cacggaacag caccacgga acagcaccca cgcccgcatg	20460
gaacagcacc cacggaacaa cacacacccc cacggaacag cacacacccc cacggaacaa	20520
cacacactcc cacggaacaa cacacacccc cacggaacaa cacacacccc cacggaacag	20580
cacacacacc cacggaacaa cacacactcc cacggaacaa cacacacccc cacggaacaa	20640
cacacacccc cacggaacag cacacacacc cccacggaac aacacacacc cccacggaac	20700
agcacacact cccatggaac agcacacaca cccacggaac agcacacaca caccacgga	20760
acagcacaca cacgcccacg gaacagcaca cacccccacg gaacagcaca cacccccacg	20820
gaacagcaca cacccccacg gaacagcaca cacacgccc cgaacagca cacacgccc	20880
tgcggggccg ctgggtttcc tgcagtttgt cctcctccag gcctttccct ggacctctc	20940
aggtgcctgt tagaatgaga ctttcttgtt aggacgatga gtgtcccagc caccacctct	21000
tttggactcc gggaggcccg gaacattctg aaggctccgt gggctctctg tcttctccgc	21060
ggccagggca gcagcatttg ttgtctgtcc tgcaggcaga tgagggtcag gcctggggcc	21120
cgtgtggggc tccactgagt gcacagccgc caaggcgagc gcgttctgcc tgagcgtga	21180
ccttgtggcg actcccagtt gcttccaggt ggagccagtg tctcagcgt aatgctcaag	21240
gctctggcgt ggctcctcgg ccacctgcac cccaggggc cctcctgta gcttctgctg	21300
cgcctatcac tgtcactctc ccaaggcttt ggggactctg cccagagccg ctgcctccca	21360

gaagccccctg acgaccccccc ggcgaccccca tccctccctc tgatgacggc ctctgccccg	21420
aggcggcttt tccttggtgc tgttcttgtg ccggccaggc ctccacttcc catctggagg	21480
ctcctgaggg cggaggcctc tcacccccaa tgccggcgtc ccttgagggg ctcagtttgt	21540
ttccgagggga aggaaacttc cacagttgct gccttcagtt cccaaagctg cagcctgac	21600
ccccgtccag gctcgagcct gccttcttct cctcgagct acatctttga gctgtttgct	21660
gaagccccgga tcacgtttca gaccaagggc tgcctcctgg actcgctgga ccagatcatc	21720
cagcacctgg ccggacgtga gtgccggggc ggggtccttg gtgtgggcag acgtggcgta	21780
gggggtgcag caggcctcca tcctggcagt cagggtctgc ctggccatca cctggccgtc	21840
agcaggaaca ggctcacaga acctcacctg gtcggggcgt ggaggcgta gtgccggttg	21900
cccactgccg tagagcctgt ccagttctg cagctggcgg ctctgtcctg cagactcatc	21960
ccattattcc ccttttaagg aagagcagcc caaggccctg gctgggttgt ggggcctcag	22020
gcttctccac acacctgag ttctgttct cagagctgtg gggtcagag gctttgcca	22080
gaggcagtgt cgtcatgggc tgctctggtt tgagatgccg gcccgccggg gcctctgctg	22140
tgctcccagg tgctggggag ggcggctctt gctgttcaa accttaggtg accatagagc	22200
ctcttttcaa gtccaccgg ccccttgga gacgtgtcc ctgcctggct gctctcctgg	22260
ctgctgggaa gggcaggcga gctgcccgcc ctgagtggac actgcgtcc accctgggcc	22320
ccccgttggg caggagatgg agcttggcag tcgggctgag ctggcttatg gctggaaggg	22380
cgggggctgg ggtcggggcc tccctgcct gcagtgcggg tgtcagcgcc cggcatgcta	22440
cctccccagg tgctggagtg ttcaccaaca cggccggact gcagaagctg gcggacatca	22500
tccaggtggg gcctgtctct ctggcgtctc ctccctgat ggaagccggg cgggtgcctt	22560
ctcctgctgt attagttact gactctagac gtgggggttg gagaacggcc cccacaccac	22620
ctgtttccga ctggcaaacg cttggtctct ttctgtgac ccaaaccac actgggcctc	22680
ccgcggggat gggggaggac gaggtctggt ggcccgtgcc cagggtgacg ctggtggggg	22740
aggacgtgaa ggggagtggg ggccagggag ccgtctctgc cctgtccggg ccctcaggcc	22800
ggggggaccc actcctggca gcccagcta cacgcagatg aagagctctg gacacacgta	22860

gcttcctgaa	cagcttctcc	agggacagac	aaacggggac	cctgcaggtt	gccggcgggg	22920
gtgtccctgc	gagcccatga	tgggggatgc	ggccccggcc	cccttcttgg	ccccgtcctg	22980
ccctgtgatg	cccgtccctt	cccatgtgag	gttgctcctg	gctctgtgcc	tgtggcagca	23040
cctgctttcc	ctgaggcaga	cgggcttgtg	cggtttgtgg	agggcaagcc	ccattttttg	23100
gtgctctggg	cacacacttg	cctctcctgg	acctcggtgc	attttttaga	agcagacca	23160
caagtccttg	actgggaggc	catcagtcct	tggggaaacc	gaggcacagg	tggctgtgtg	23220
gagccatgtg	aggctgcctc	tgtgctgccc	acactgaacc	tcctggccac	acgaggtcat	23280
ggcagggtta	ggtggggctg	cccagctctg	tgacaacttc	gtgagtgtcc	gcctggggtg	23340
gggggtgctt	gagctggggg	aggccgcaga	agaaccctgg	aatgtaccgc	cggcctgtgc	23400
atgcagtgcg	gtgctctgtg	catgctactg	ggcgtggagc	tgcaggcccc	aggacgacca	23460
ggcactgcct	tcttcataga	cgtggctctg	agcaggggcg	agacctgggc	agggaccagg	23520
tgggggtgggc	acagcaggtg	gtagggccca	ggctcagccc	tacctccacc	gtggccttct	23580
ctgcggccag	tgatgccaca	gccagtgtct	tctctgtgtg	gcagctgggg	ctggaaagac	23640
ggcactgcta	tgtctcccag	ctctctccca	aaagcacggt	gggcatccca	gggccagacc	23700
cctctctctg	tggctcctgc	ctgccaaggg	ctgctttgcc	gtcccgccctg	gagcgtggtt	23760
ggctcttcaa	gcaggaggcc	gtgcacctgc	caggcggacc	tgcttccatg	tcctgacggg	23820
tcactcaaag	cacctccagc	acatggccat	cgaggcagcc	ctgcagccca	gggcctggag	23880
ggcaggtgtg	agctggcccc	ggcctgcccc	tccttggaat	gtggcttccc	aggctccagt	23940
atggagcagt	gtccacactc	tggaaccaaa	tcttgttcac	cccattgggt	tggaatttcc	24000
tttggctgct	gctctaagta	gccactggga	gatgactcag	ctctctccaa	ccctggggac	24060
tgcacaccgt	gttcaccctc	ggctgctcct	gagtccttgc	aggtgtgggc	actgctcata	24120
gggctgctgc	tgggctggac	ttgcagccct	gaggcacagg	tgaccctggg	gacagagtgg	24180
ggctagagtg	gggctagtgg	ccccaggaag	aggatgtggg	atgcacggtt	cagttggagg	24240
caagtcgggg	cagggccagg	ctgtgtgctg	gggaggtaga	gcttagctgg	aggcaaactc	24300
tgggcagtgc	tggccccgtg	tgggcagcca	gtcaccgctg	ggccccctgt	agactagtgg	24360

gtccccccttc	ttctctgcct	gagctgccct	ggggctgaag	cacggggcgg	tttgtagtgg	24420
tgtttttttg	agacagggtc	tcgctctgtc	accccagcgg	gagtgcaggg	ccttgtcacc	24480
agctcaactgc	agcctcagcc	tcctgggccc	aggccatcct	cttgccctcag	ccacctgagt	24540
agctgggaac	acaggcgtgc	accaccacgc	ccggctaatt	ttaaaagctt	ttttgtggag	24600
atggggctctt	ggcgtgcacc	accacgctcg	gctaattttt	taaattttta	tgtggagatg	24660
ggtcttgcca	tgttgcccag	gtgggtctca	aagtcctggg	ctccggcagt	ctgcccacct	24720
tggcctccca	cagtgcctggg	attacaggta	agagcttcca	ggcctgcccc	tcagagggct	24780
ggctttttga	gggaagctgt	ttcctgaggc	agcctcagcc	cctgctcatg	gcagcccctg	24840
gtgtcatggg	gaatttgctc	tgttgtttcc	atccctgtgg	gccaaatgct	ttggtaaaac	24900
gcaaggcctt	gtatttagct	gtcttgacag	tgaaaatggc	tgggaaggaa	ggaaggaagg	24960
aatggaagga	agtttctctc	tcccgtgcat	acccaggcac	gtgcacacgt	gcgcagtcca	25020
cgcacgctgc	cggctctctgt	cccagccgcg	gtgccggccc	ccgtgttctc	cagttcagct	25080
tctccgcatt	tctgtgaacg	attccggctt	cttgatgttc	ccagcagaac	tccctcaagc	25140
cttcggcttc	tccagggctc	tgacggcggc	tgggctgacg	tggccgctct	gcggagcctg	25200
ttggggcttc	acgttcctgt	tctggccatt	tccggctctt	tttccgggaa	gggtcatcac	25260
gcgctctttt	cctagtgcag	gcategtccc	tttcccgttg	atttgcaggg	ttctctgtaa	25320
gatctgagga	acacgtgcca	acatactctt	tcctgggtctc	gtgctgggtca	ttttttccat	25380
tttcacgaca	ggtttggtga	acagatgttt	ccttgtcatc	agacttttgt	cttgagcttg	25440
tatcccccca	ccaagatgct	aaactgggtc	ttgtgtgttc	tccaaactgc	actgtagggg	25500
ggcggagctt	tgtgtcgggg	cctccgcacc	ttccggcgtc	acctgtgggg	gtgtgaaagg	25560
cagactctac	ctggattttt	cccagcacgc	cacaccggtg	gttccgtctg	ctgaccgagt	25620
ggctcggctt	ctcccaactc	cgtcgggcac	ctgccacaact	gttttcctca	cggttttgtt	25680
cgtggtggtt	ttgtcgtaag	tcctgggtgtc	ggccagaacc	aatttctgtt	tttgtttggt	25740
tttgagatgg	agtttcgctc	ttgtcgccca	gggtggagtg	cagtgggtacg	atcttggtctc	25800
actgtaacct	ccgcctcctg	ggttcaaattg	attctcctgc	ctcagcctcc	tgagtagctg	25860

ggattacagg	tgcttgccac	cacgcccagc	taattttcat	attttttagta	gagacggggt	25920
tttgccgtgt	gggccaggct	ggtctcgaac	ccctgacctc	aggtgatcct	ctcgcctcag	25980
cctcccagag	tgctgggatt	acagggtgtga	gccgccgcgc	ccggcctctt	gttccttctta	26040
aacctgccct	gatgttttct	ccatgatgca	tgttggagtc	aacctgtctg	cttccttttaa	26100
aaatcttgct	gtgattttga	ctggaatgtg	tggaattcct	gtgtttttga	gtcagtgctt	26160
ctctgttgcc	cagtctggag	tgcagtggga	ccatcacagc	tcactgcagc	ctcaacctcc	26220
tgggctcagg	ggatcctctc	agcccagcct	cccaagtagc	tgggaccacg	gcacgtgcca	26280
ccacgcccgg	ctagttttca	tatttttttg	gtggagaccc	cagggttgca	ccatgttgcc	26340
caggctggtc	tcgaactcct	gggttcgggc	agttcgcccc	tctcggcctc	tcagagtgtt	26400
gggattacag	gcgtgagcca	ctgcactagg	ccatgttgaa	tttctagatt	aatttgggac	26460
ccttaggggc	acagagagga	gggctgggcc	agctgggtggg	aggagaggcc	tctcgggctg	26520
ccgcatttcc	agtgcacgga	gatggcctgc	gtagggggaa	cagagctcac	tgggggtccc	26580
tccagggagg	agaaagggtc	aggcaggtgc	cagctcctgt	ccatcagcct	ggggctgcat	26640
gatggcaggg	gctggtgaac	cgatgacctc	tgggtgtcct	gtgaccttcc	gtgtgtgggg	26700
ctgatgccgc	agaagatcag	gtggcctcca	gggctccggg	ctctggcctc	aggctcctca	26760
cgggactgca	cctcctctct	ttcagattgt	gtttagtgtg	gacccctccg	agggcagccg	26820
tggttccccg	gcagggctgg	gaccttaca	gtcctataag	gtaggggcca	cctccaggag	26880
gcaggtgggg	ctgggggtcc	tgcagtcttg	aaaggtaagc	ggctgcccc	aggacacggg	26940
cggggctctcc	acacttctgg	tctgttcccc	tccaggtgca	cgtecatcct	gatgctggtc	27000
accggaggac	ggctcagcgg	tctgatgcct	ggagcaccac	tgcagccaga	aagcgaggta	27060
cagacctggg	cccacactct	ccccgcccgc	ccgggtgtgg	tgctcagcac	cagcatgcca	27120
caggctaggc	acgtggccag	ccgtgggtct	cctgcccccc	tgggcctggc	caccttctcc	27180
atgtccaggc	caatccagag	cgttctcctc	actgtccctc	tgaaggctgg	agttactgag	27240
agacatggga	gagggcctga	tggcaccgtg	acctgcccag	agtcacctgg	ttggtggcgg	27300
cagagccaca	gctcagccag	gccttctctg	tgggacacac	tggtttatgc	caaggccgtc	27360

agcacggagc	cccacagtga	ggcacagctt	tccctgctgc	ctccacccag	cgcctggctg	27420
ggccaagcct	cagggtctca	tctgaagggg	gcccgactgg	ccctgtttgc	cgaagcctct	27480
ggtgcgctcg	gccctgaggc	cccacgtgcc	ttgtttggctt	cctgtgctct	gtggcgctctt	27540
cgagtcggtg	ctgccgggta	cctgtgttga	tggggcccgt	gagtgggccc	tcggctccgt	27600
gtccagagtc	ctgtggttct	tggagtgtgt	ccggccccac	ccggccatgt	ggtgtccaag	27660
gggggctttg	tggcggcagc	ggtgggagct	gctgccccct	ctcgtgctcc	agtggggcct	27720
tgcctctggg	cttggttcgt	tcctctctgg	aacgttcttt	ctcagagctc	tctggccccg	27780
ggtggcacga	cgtggccctg	gctgaagcag	cccccgctg	gttgctgtgg	ttggtctgcc	27840
tggccgagcc	ggaaggggag	gcccgggagg	gcgtcagggt	tgcgtggctt	gacccccggt	27900
cggtggctcg	gtgatggcct	cgtggcaagg	cgtctcccag	caggaagcgt	ccatcctggg	27960
gggtcgtggg	aggcggcgcg	tgcctgaggc	agctggcgca	cagatcctga	gggcctggaa	28020
tctatttggt	ccattgacct	gtgacgtcac	ttgacttctg	agaagcagcc	gctccctgcg	28080
ttgggtgttt	gtaggaaatg	agttcctgga	ggcggaggtc	gggaagtcc	cccgtgcag	28140
ggcacgctca	gccccaggaa	gcggggtgac	ctttgctggg	agaggtgcct	tgtccctgct	28200
gacccccagt	cacagtcagc	gtcgtttctg	ttgtgccgtg	tttaattcct	ggtgtccggt	28260
gcccaggctc	agtctcctcc	ccaggccgcg	gccgtgcgg	tcagtcagtc	aagcacttct	28320
aggaacttcc	tttgaaccgg	tgcccttggt	cgttgcctgac	gccactcgga	ggcttcctgg	28380
cggagcgggg	aactcgcact	tcctcttggt	cgcgtccctg	gaatgtcggg	acgctggcgc	28440
ttgcttcccg	tgcgctcttg	gcgggatgag	cttgccctga	gctgcatgtc	actgtttctg	28500
cagaagttta	gggttgaggt	tggctgacct	ctctggaggt	gtccccagca	tctgcctggg	28560
gtctgcctcg	tactcccggg	acccccagtc	ccccagaggg	gaccccagct	ggcagactgc	28620
gtcacactc	agggcagcct	cctttgttct	gacttctgca	cgttgggcct	gggtggctgt	28680
gggcggctca	cttgcttgat	gccagtgggt	gagagggtga	tgggcagaga	ggcaggcggt	28740
caggccccca	gtcccgtcct	cacaccctgt	gtcccctgct	cccctccgcc	ccacagggaa	28800
ggtgttgagc	tactgggtgt	tcagtcccgg	ccacagcatg	cgcgagctgg	tccgccaggg	28860

cgtccgctcc	ctcatcctta	ccagcggcac	gctggccccg	gtgtcctcct	ttgccctgga	28920
gatgcagatg	tacggggccac	ccctgccagg	ggcctaagca	ctggtgacgc	ctgtgacgtt	28980
agtgggggtgg	gagtgctggg	ggtccccatg	agccgggggtg	ctgggggtct	tgggcctcac	29040
tgggggtctc	gggccttgag	ggctaaaggg	gtgctgggtg	ccttccccac	tgtctgtccc	29100
tccggccacg	ctcagccctt	tcccggctctg	cctggagAAC	ccacacatca	tcgacaagca	29160
ccagatctgg	gtgggggtcg	tccccagagg	tcccgacgga	gccagctga	gctccgcgtt	29220
tgacagacgg	tgagggcctg	tccctggggc	gtgctgggggt	gcgaggtcgg	ggagtactga	29280
gccctgaggc	cctgagcagt	ggcctctcgg	ctctgtgcag	gttttctgag	gagtgcctgt	29340
cctccctggg	gaaggctctg	ggtaagtgcc	cggcacaccc	cagctgtgcc	catcctggat	29400
cctggaccct	gctcccaaga	gctggtaggg	accccggaag	acgccccgcc	cctgccctga	29460
ccccagcccc	tgcacttcca	ggcaacatcg	cccgcgtggt	gccctacggg	ctgctgatct	29520
tcttcccttc	ctatcctgtc	atggagaaga	gcctggagtt	ctggcgagta	tgtctccct	29580
gtgtgtcctg	ggtgggggtgg	gtgagggcag	ggctggagca	cgaagcaggc	agtggccaca	29640
gctcctgcct	gccctcatcg	gatcggcggc	gtaaccaggg	ctgccgtgtc	cctgcctctt	29700
cctcccacag	gcccgcgact	tggccaggaa	gatggaggca	ctgaagccgc	tgtttgtgga	29760
gcccaggagc	aaaggcagct	tctccgaggt	cagcacttgg	ccggggctct	gggtctgctg	29820
ccccctcgtg	cctcccgtgc	ccctcacagc	ttccccgagg	ctgaccacca	gccctgacca	29880
cgggctctgg	cggtccccgc	ctgcctcttc	agggcccttg	cgtttccttc	ctggccctga	29940
gtgttgcctc	ttatcttaca	aagccccag	cactgggtgg	gtgtggcgac	agtggtcctc	30000
ctgcctgagg	agctatagcc	ggcggccacc	ctggccctgg	gattccccgt	gttttctggg	30060
aagcactgag	caggcgcagg	atcagcctgg	gatccgtgcc	aggaagaagt	ttccagaacc	30120
cagttggcct	tcctggctag	gatagtcctt	catcttggag	gatgagacct	gggtctccct	30180
catgggggaa	gaaggggccg	aggtgggctc	caggctgagc	ctgaccaact	ttccttccag	30240
accatcagtg	cttactatgc	aagggtcgct	gcccctgggt	ccaccggcgc	caccttcctg	30300
gcggtgtgcc	ggggcaaggt	gagctctctg	gggccctctg	tcctgaccgc	gttgccctgtt	30360

ccccagtggg	tgctcatggc	tcctcagctg	actttggggc	ctgggggctg	cctggteccc	30420
tccttggggc	ccacaagagc	aaagcactgg	tggcctgctg	ggagcgtgcc	ccgcctctggg	30480
tggggcaggc	aggatgcagg	aggttcctgg	ccacgagagt	tggaggtggc	gtctgggagc	30540
tgtggacccc	aagtggggtc	ctgaccata	gatggggctt	cctcccaccc	ctggttggag	30600
cccccatggc	cccaggcagc	tccctggtgt	gtcccccagg	ccagcgaggg	gttggacttc	30660
tcagacacga	atggccgtgg	tgtgategtc	acgggcctcc	cgtacccccc	ccgcatggac	30720
ccccgggttg	tcctcaagat	gcagttcctg	gacgagatga	agggccaggg	tggggctggg	30780
ggccaggtga	gttacagcag	ggcggggctg	gggtaaggca	atctggcgac	tgagcccccc	30840
tgtgaccacg	ggagccccctg	tgaccgagcc	tcctcgccct	ccagttcctc	tctgggcagg	30900
agtggtagcg	gcagcaggcg	tccagggcgg	tgaaccaggc	catcgggcga	gtgatccggc	30960
accgccagga	ctacggggct	gtcttcctct	gtgaccacag	gtgcgtgcag	tccgggggca	31020
ggcgtggcgc	caggggacac	ggccacatcc	cactggggcc	tggactcctt	ccccacatga	31080
ggccccgtct	ccccagagc	ctctctggcg	actcggggtc	agcctgaggc	ccctgcggca	31140
gatgagggtc	ttcacttggg	tgaactgacc	ccctgaagcg	gctgtgggca	gggcagcagg	31200
gctgtggcca	ccccccaggt	tcgcctttgc	tgatgccaga	gccagctgc	cctcctgggt	31260
gcgtcctcac	gtcagggtgt	acgacaactt	cggccacgtc	atccgagacg	tggcccagtt	31320
cttccgtgtt	gccgagcgaa	ctgtgagttt	ctgcccaggg	aggggatgag	ggtgttgtcc	31380
ccagaggagc	cagaaatggg	cccacccacc	cccagtggtt	ctgcagatgc	cagcaccggc	31440
cccccgggct	gcagcaccca	gtttgcgtga	aggagaagat	gctgtcaggg	aggccaagtc	31500
gcctgacccc	ctcctctcca	ccaggaaagc	taagagtctg	gacctgcatg	tccccagcct	31560
gaagcagagg	tcctcaggtg	cagatggcca	gtgcgggacg	ggcagtgtgg	ggcgggcggg	31620
gcaggcggat	tggggcgggc	cgtgtggggc	aagcagcggg	gcaggtggtg	tggggcgggc	31680
ggcaccaggc	gcccagggtg	gaggcggctc	acctggcttt	atgcactgcc	cctcccacct	31740
ccaaaggctg	tgtctgcctc	ctagggtggg	gttcccacgg	gctggaacce	tcccctacag	31800
gcagagaagg	cctcaggcaa	agacgcgccc	caaggctggg	actcccccta	atagcaggga	31860

ggacacccac aggcaggggc ccccaaatgc tgggaccctc cctcaggagg ggctccgtca	31920
taggcaggga cccccagctg gggccccgcg gtgggcttca ctgcgcactc ggg tactctg	31980
caggatcacc agctgccggg gaccccgaga gtagcctgtg tgtggagtat gagcaggagc	32040
cagttcctgc ccggcagagg ccaggggggc tgctggccgc cctggagcac agtgaacagc	32100
gggccgggga ccttggcgag gagcaggtgc agttccaggg ccttgggatg gacacagacc	32160
ctctgtctcc tgaggccaac cccacccgc ccctctgact tcaggcacct cccacacac	32220
ccctgtaaat cccctgcctg tggggcgggc aggcaggtga gggatcccag ctgcctggct	32280
gtgtgtgtgc cctccacctc gcctcaccca caggetgctg gctcccagg t ggtgcatgcc	32340
ctggccctca gcgggtgcc ccacatcact ttgattctct ggcaggtcag cttggctcag	32400
ggcactcaag gtcgggtgcc cctgcccctg gctgtgcctg aggetggcct ttctccagga	32460
atgtgctgcg gttgggacct aggttccttc ctccctgggg ccttttgccc cagaagecca	32520
taatttctca gctttctccc tgcttctgc tgggggccgt tctcttgctg cctgtccctg	32580
cccttcaggc tcctggagtg agccccgggt gcaggcacca gacacctgtg tccccctct	32640
gccageccct cgctgtggtc ggactgtcct tcctggacct gctcttacgt gtcaccacct	32700
gtgagcctca tgagccgctg gcgtgacttg gacaggacca agttgtggga ctgtcaccag	32760
ggtgtgccgc gcccctcccc cgacctctgt cttggetact gctcagggt ccttggggcc	32820
atcttccctg tgggcccagg tgctttgggg ccctggagtg tgtggttgg accacagctg	32880
tgctctctc aggcccacag ctgctccacc ctgtccctcc tggetgagaa gaggccggca	32940
gaggagctgc gaggaggag gaagaagatc cggctggtea gccacctggt gcgtgagctg	33000
tccctgcacc tgtccgacc accatagaca cgtgtgggaa cccggccctg ggtgccccca	33060
gccaagttgg gatgtgggcc cgatgggacc agggaagtta cccccgggag ctgatgtcca	33120
gggcggctgt gaagctgtcg gccaagggc tcaagggcag ctgggatcag gccccgcct	33180
tgggcaggct tggtttgggg gctgcagcac tgggtttggc cctggcattt ccctcaagtg	33240
tggacgtgca cctgcctcat tcgaggggcg cagcccatc ccagccttg atgaaagaac	33300
cgagttatag tcggagccag gaagccccct gcctgctgga aagccccaag tgtggcagcc	33360

t t t g t c c a t g	t c c c t t g g c t	t c t g g g a a g a	a c t g g g t g g t	g c c c a g g c a g	g g c t g g t g c c	33420
a t c a g g a a g t	g g g c g g c t g c	c g a g g g g c c t	g g g c t g t t g a	g g g c c t g g g t	g g g g a g t g c c	33480
g g g g c t g c c c	c t g c c t t g g t	t t c c a c g t t t	c c g t g t t g g t	c t g g g g t g t g	t g g a g a g a t g	33540
a g c a c c g c t t	c t t g g g a a g c	c c c t c c c t a t	g a t c t g c c a t	c c t g g a g c c t	c a g c t g t g t c	33600
c g c t g t g g g g	t g g g g g c t t t	a g g g a g g a g g	a g a g a g g a c c	c c c a g c t t g a	g g g a g a g c c a	33660
g t c t a c c c t t	t g c c c a t t c g	c t g c c c t c g g	t t c c c t g c c a	g c c t c t c a c t	g t g t g a c c c a	33720
g a c a g g c c c a	g c c c c g c a g c	t t t c c t c c c g	c a g c a c c t c c	g t g t c c a t c c	a g c c a a c c a g	33780
t t t c t c a g g c	a g c a g c c c c c	g c t c a g c a a t	c a c t g t c c c g	g g g a a c a c c c	a a t g c t c c a a	33840
g g a a g g c t c t	g c a g c t c c a g	g g a c g g g a t g	a t g a g g c t g g	c c c t g a t g g a	g c c t c g g g c c	33900
t g t g t g c t g c	a g g a g g a g c c	c g t g g c t g g c	g c a c a g a t g g	a c a g g g c c a a	g c t c t t c a t g	33960
g t g g c t g t g a	a g c a g g a a c t	g a g c c a a g c c	a a c t t t g c c a	c c t t c a c c c a	g g c c c t g c a g	34020
g a c t a c a a g g	g t t c c g a t g a	c t t c g c c g c c	c t g g c c g c c t	g t c t c g g c c c	c c t c t t t g c t	34080
g a g g a c c c c a	a g a a g c a c a g	c c t g c t c c a a	g g t g c c c t g g	c t t g c a g g g g	c c g c c c a t c c	34140
t g a g g g c a g t	g c t g c c g c t g	t g t g g g g t g g	g g g c c a t c t g	g g t c c a a g g t	t g t c t c t g t t	34200
c t c t a g a g a a	a a g g g g g c g g	a t g g g g a c a g	a c a c c c c t t c	c t c t a c a g g c	t t c t a c c a g t	34260
t t g t g c g g c c	t c a c c a c a a g	g a g c a g t t t g	a g g a g g t c t g	t a t c c a g c t g	a c g g g a c g g g	34320
g c t g c g g c t a	c c g g c c a g a g	c a c a g c g t t c	c c c g a a g g c a	g c g g g c a c a g	c c a g c c c t g g	34380
a c c c c a c t g g	t a a a t g g g g c	c t c g g g t g g g	a c c c t c a g a c	t c c t c c g t g g	a a g g c a c c g g	34440
a g t c c t g g g c	t g g t t g g g g t	g g g c a t c c c t	g g g g c c c t g c	g t g g c c c c g c	c t c t c t g t t c	34500
c c g t g t g g g a	g t g a t g g g g g	c c a c c c c c c a	c c a c c a g c a g	c a g t a t c a c t	t g t t g g g g a g	34560
a c c c t g t g c a	a c t c c a c g c a	g g g c c c t g c c	c t t c c c a t a g	c c c c t g a c c c	c t a c g c a c a g	34620
c c c t g t c c a g	c t g c c g c a c g	t g t c c c c t g c	c c c c a t g c a	c a g c c c t g g g	g a g t c c a c t g	34680
c a c a c g c c a g	g g t c c t a g a c	c c c t a g a c c c	c t a g a t c c c t	g t c c t c c c g t	c c t c c c t a c t	34740
t c t g c c t t t g	c c t a g g g t g g	a g t c c a a g c c	t c c a g a g g t g	g g a g t g t c t g	t g t t c g t g c t	34800
t g t t a a c g a a	c a g c c c c c a t	a g a g t c c t c	c a g t g t a g g g	t t c a c c c a g c	g g g g a a c c t a	34860

acctgttggg aagaccccag accccttctg ggcttggtag ccacctggg gctctaagct	34920
cctgagcagg gctttggcct gcctgccact gtccagccc ccateccagca gttggtgtct	34980
cctctgctgc cccggcacct gggcacgtgt gcctgcctgg gttttcccgc cctggtecga	35040
ggtgggtgag gcctggcctc ccagcccagc ctttccccct ccccggggga actttccagg	35100
tgcttgggac cagctttgtg gctctccatc tcttcatcag gaaggacagc gctagatccc	35160
aagctgactg tgtccaaggc tgcagcccag cagctggacc cccgagagca cctgaaccag	35220
ggcaggcccc acctgtcgcc cagaccaccc cccacaggta gctgagtcct gaactgtgtg	35280
cagcctgtga cttggtgggt tctcagtgg cttgatgagg ctaacacttg agtgtggctt	35340
gagcctttga accggaggtg ccagtggagc tgccccctgtg gggagcatct cctggtgggg	35400
gtccccggtt ctgtaccccg cagttgtcct gacgagctct ccaggagttc gtgggaggaa	35460
gggcaggcag ggtggtggga ctctcagtcc tctgccccag cgccactctg agccatgcta	35520
ctcccacacc aggaggccct ggcagccacc cacagcaggg gtccagagcg cccagagcag	35580
ggaagcaggg ccagcgcgcc gtgagcgccct acctggcaga tgteccgcagg gccctggggt	35640
ctgcaggctg tagccagctc ttggcagcac tgacagccta caagcaagac gatgacctcg	35700
acaaggtgct ggccgtgctg gccgccctga ccactgcaaa gccggaggac ttccccctgc	35760
tgcagagcaa gtggcctggg cgtgggggac agccagtggg gtgggnnnnn nnnnnnnnnn	35820
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	35880
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	35940
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	36300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnggg	36360

ggcaggggca ggggtggggac cgtgccgggt ctgagtgaag ctccccgcag ggttcagcat	36420
gtttgtgcgt ccacaccaca agcagcgctt ctcacagacg tgcacagacc tgaccggcag	36480
accctccctg ggcaeggagc caccaggacc ccaggaggag agtccttgccg tgcctcctgt	36540
gtcaccacac agggctcccc aaccaggtag ggcgcctgcc tggctgctcc tgacagtgcc	36600
ccaaccgcac gcagccctgg gagtgagcag caaagcccca ggccctgctc agactcagtc	36660
tccgtctcca ggccccctac ggtccgagaa gcccggaag acccagagcg agatctcgac	36720
cttccttaga cagaggccag cagggactgt gggggcgggc ggtgaggctg cagggcccag	36780
ccagtcccca ggacctcccc acgggcctgc agcatctgag tggggtgagc ctctggggag	36840
agaccttgct gggcagcagg ctgcgggagc tccgagcggg cccctctcag caggctgtgt	36900
gtgccagggc tgtggggcgg aggatgtggt gcccttccag tgccctgcct gtgatttcca	36960
gcgctgccaa gcctgttggc aacggcacct tcaggttggt gcctggtcac tacagttcct	37020
gctgggtgta gccccaggtg gtgggctgag ggggaaagg ccgggtatag ccccaggtgg	37080
tgggctggtg gcaacgcctg gcaggtgcgt ccagcgggcc ggttgtctta caggcctcta	37140
ggacgtgccc atcctgccac accgcctcca ggaagcagag cgtcacgcag gtcttctggc	37200
cagagcccca gtga	37214

<210> 3
<211> 18
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3
gaccactgtc cttccatg 18

<210> 4
<211> 46
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
ttcagagatt caagttataa taaagctctt cttatatattga ggggga 46

<210>	5	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	5	
aggaataggg	ttggtttt	18
<210>	6	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	6	
cettactacc	tgtcccg	17
<210>	7	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	7	
acaattactt	gttggatgcc	20
<210>	8	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	8	
agcttctaac	ccaaccag	18
<210>	9	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	9	
tataaaccta	aatgtaaaag c	21
<210>	10	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	智人	

<400> 10 ttcaccaaaa tttaaagctt	20
<210> 11 <211> 26 <212> DNA <213> 智人	
<400> 11 ctttgaccag agtatgtaaa attctc	26
<210> 12 <211> 18 <212> DNA <213> 智人	
<400> 12 aagacgtggt caaagatt	18
<210> 13 <211> 17 <212> DNA <213> 智人	
<400> 13 ggacctactg ttttttg	17
<210> 14 <211> 19 <212> DNA <213> 智人	
<400> 14 ggacctactg tttttattcc	19
<210> 15 <211> 22 <212> DNA <213> 智人	
<400> 15 gtcccttctc ttctctctgt ag	22
<210> 16	

<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	16	
cgtgatcttt	gacgaagct	19
<210>	17	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	17	
cgcaaacctt	tctgga	16
<210>	18	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	18	
agcctgtgtg	tgagtatga gca	23
<210>	19	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	19	
cgtttccgtg	ttggtctggg	20
<210>	20	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	20	
gactacaagg	gttccgatg	19
<210>	21	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	智人	
<400>	21	

agtttgagga ggtctgtatc		20
<210>	22	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	22	
catggaagga cagtgg		17
<210>	23	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	23	
agctttatta taacttgaat		20
<210>	24	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	24	
cgggacaggt agtaag		16
<210>	25	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	25	
cgggacaggt agtaa		15

<210>	26	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	26	
gcatccaaca	agtaattgt	19
<210>	27	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	27	
gcatccaaca	agtaattg	18
<210>	28	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	28	
ggcatccaac	aagtaatt	18
<210>	29	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	29	
ggttgggtta	gaagct	16
<210>	30	

<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	30	
gc	ttttacat ttaggtttat	20
<210>	31	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	31	
cat	gttcctt tctataact	19
<210>	32	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	32	
agc	tttaa	19
at	tttgg	
tgaa		
<210>	33	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	33	
tttt	acatac tctggtcaaa	20
<210>	34	
<211>	18	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	34	
	ttttacatac tctggtca	18
<210>	35	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	35	
	gaattttaca tactctggtc	20
<210>	36	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	36	
	gaattttaca tactctggt	19
<210>	37	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	37	
	gagaatttta catactctgg	20
<210>	38	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 38		
atctttgaac acgtctt		17
<210> 39		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 39		
acaaaaaaca gtaggtcc		18
<210> 40		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 40		
ggaataaaac agtaggtc		18
<210> 41		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 41		
agcttcgtca aagatcac		18
<210> 42		
<211> 16		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 42 ggtgggtgga tgtttc	16
<210> 43 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 43 ggtggtgtgg agaagc	16
<210> 44 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 44 gctcatactc cacacac	17
<210> 45 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 45 catcggaacc cttgtagtcc	20
<210> 46 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 46	

gatacagacc tcctcaaac		19
<210>	47	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	47	
ggtggaggtg gtgctgc		17
<210>	48	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	48	
aggtggaggt ggtgct		16
<210>	49	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	49	
tggtgtggga gtagca		16
<210>	50	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	50	
cgatggcgag aaatta		16

<210>	51	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	51	
	taattcagca aaaaagccca	20
<210>	52	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	52	
	aagaatctga cacccca	17
<210>	53	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	53	
	agacagccaa gaatctgaca c	21
<210>	54	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	54	
	cagccaagaa tctgaca	17
<210>	55	

<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	55	
acaggaaccc	gacag	15
<210>	56	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	56	
gttactctct	tgtttcttca c	21
<210>	57	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	57	
ttactctctt	gtttcttca	19
<210>	58	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	58	
gttactctct	tgtttcttc	19
<210>	59	
<211>	16	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	59	
	cgtgggtgga gaagca	16
<210>	60	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	60	
	acgtgggtgg agaagc	16
<210>	61	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	61	
	cagaaactgt aagggca	17
<210>	62	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	62	
	agggatagca ggggaagg	17
<210>	63	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 63		
gcttaaacac agacaga		17
<210> 64		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 64		
tgcttaaaca cagacag		17
<210> 65		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 65		
cagggcaggg aagaacag		18
<210> 66		
<211> 16		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 66		
catggaagga cagtgg		16
<210> 67		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 67 ccccctcaat ataagaa		17
<210> 68 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 68 aaccaaccct attcctgg		18
<210> 69 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 69 accaacccta ttcctg		16
<210> 70 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 70 aaccaaccct attcctg		17
<210> 71 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 71		

aaaaccaacc ctattcct		18
<210> 72		
<211> 16		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 72		
aaaccaaccc tattcc		16
<210> 73		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 73		
ggtagtaagg gcacacc		17
<210> 74		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 74		
gacaggtagt aagggcacac		20
<210> 75		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 75		
gtagtaaggg cacac		15

<210>	76
<211>	19
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 76
gacaggtagt aagggcaca

<210>	77
<211>	18
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 77
acaggtagta agggcaca 18

<210>	78
<211>	17
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 78
gacaggtagt aagggca 17

<210>	79
<211>	18
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 79
cgggacaggt agtaaggg 18

<210> 80

<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	80	
catccaacaa	gtaattgt	18
<210>	81	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	81	
ggcatccaac	aagtaattgt	20
<210>	82	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	82	
ggcatccaac	aagtaattg	19
<210>	83	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	83	
ggcatccaac	aagtaat	17
<210>	84	
<211>	17	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	84	
	cgtgaaggag agaacct	17
<210>	85	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	85	
	acgtgaagga gagaacc	17
<210>	86	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	86	
	gacgtgaagg agagaacc	18
<210>	87	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	87	
	gacgtgaagg agagaac	17
<210>	88	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 88
cagtccttgct atgcct 16

<210> 89
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 89
ctagaatcaa agctcca 17

<210> 90
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 90
acatcgcact tgggc 15

<210> 91
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 91
cacggcaaac ctcacc 16

<210> 92
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 92 aaccacggca aacctcac		18
<210> 93 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 93 caaagcaccg agtcacc		17
<210> 94 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 94 tcaaagcacc gagtcac		17
<210> 95 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 95 ctggttgggt tagaag		16
<210> 96 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 96		

tataactttt agtttagc	18
<210> 97	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 97	
ttcctttcta taactttt	18
<210> 98	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 98	
gttcctttct ataactttt	19
<210> 99	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 99	
gttcctttct ataacttt	18
<210> 100	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 100	
atgttccttt ctataacttt	20

<210> 101<211> 19<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成寡核苷酸<400> 101atgttccttt ctataactt

19

<210> 102<211> 18<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成寡核苷酸<400> 102atgttccttt ctataact

18

<210> 103<211> 16<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成寡核苷酸<400> 103gctttaatct gccttc

16

<210> 104<211> 17<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成寡核苷酸<400> 104ccgtggcttt aatctgc

17

<210> 105

<211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 105 ccgtggcttt aatctg		
		16
<210> 106 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 106 caaaaaacag taggtcc		
		17
<210> 107 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 107 gaataaaaca gtaggtcc		
		18
<210> 108 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 108 ggaataaaac agtaggtcc		
		19
<210> 109 <211> 17 <212> DNA		

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	109	
ggaataaaac agtaggt		17
<210>	110	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	110	
ggaataaaac agtagg		16
<210>	111	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	111	
cacagagtgt catggg		16
<210>	112	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	112	
acagcatgga aaggcacg		18
<210>	113	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 113		
cagcatggaa aggcacg		17
<210> 114		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 114		
tacaggagga agagaaggga c		21
<210> 115		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 115		
acaggaggaa gagaaggg		18
<210> 116		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 116		
tctacaggag gaagagaa		18
<210> 117		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 117 tctacaggag gaagaga	17
<210> 118 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 118 cttcgtcaaa gatcacg	17
<210> 119 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 119 gcttcgtcaa agatcacg	18
<210> 120 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 120 gcttcgtcaa agatcac	17
<210> 121 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 121	

ccagaaaggt ttgcg	15
<210> 122	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 122	
tccagaaagg tttgcg	16
<210> 123	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 123	
cagaggcatc ggatcag	17
<210> 124	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 124	
cagaggcatc ggatca	16
<210> 125	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成寡核苷酸	
<400> 125	
agcagaggca tcggatc	17

<210> 126
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 126
attcttcaca catcttc 17

<210> 127
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 127
ctatgaacgc acctg 15

<210> 128
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 128
ggctatgaac gcacctg 17

<210> 129
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 129
gctgggagaa gacatag 17

<210> 130

<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	130	
caaaatgccc	ttacagtga	19
<210>	131	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	131	
caaaatgccc	ttacagt	17
<210>	132	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	132	
tgtgcgattt	taaaggaaaa t	21
<210>	133	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	133	
catgtgcat	tttaaaggaa a	21
<210>	134	
<211>	18	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	134	
	tgtgcgattt taaaggaa	18
<210>	135	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	135	
	catgtgcgat tttaaagga	19
<210>	136	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	136	
	atgtgcgatt tttaaagga	18
<210>	137	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	137	
	accctgtcac ttaaatatat g	21
<210>	138	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 138		
gagggaggtg gagcgtt		17
<210> 139		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 139		
ctgaagagtg gagaagg		17
<210> 140		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 140		
caataaataa agtgtgagga		20
<210> 141		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 141		
caacccagta accatgac		18
<210> 142		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 142 caacccagta accatga	17
<210> 143 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 143 accaaccag taaccatga	19
<210> 144 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 144 gagcaggtgt tttatc	16
<210> 145 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 145 ggtcgaggag gtgtcac	17
<210> 146 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 146	

gtcgaggagg tgtcac	16
<210> 147 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 147 ggtcgaggag gtgtca	16
<210> 148 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 148 ggtcgaggag gtgtc	15
<210> 149 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 149 ccaggtctca aaaaggg	17
<210> 150 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 150 attacgctga ggaca	15

<210> 151
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 151
cattacgctg aggac 15

<210> 152
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 152
cttgagcatt acgc 14

<210> 153
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 153
cgaggagaag aaggcag 17

<210> 154
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 154
ccttggtctg aaacgtgat 19

<210> 155

<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	155	
ctaacgcctc cacgc		15
<210>	156	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	156	
ggacaggctc tacgg		15
<210>	157	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	157	
actaatacag caggagaagg		20
<210>	158	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	158	
aactaataca gcaggagaag g		21
<210>	159	
<211>	21	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	159	
taactaatac	agcaggagaa g	21
<210>	160	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	160	
ttgaagagcc	aaccac	16
<210>	161	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	161	
ccattttcac	tgtcaag	17
<210>	162	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	162	
gccattttca	ctgtcaa	17
<210>	163	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 163		
agaaatgcgg agaagc		16
<210> 164		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 164		
aaatggaaaaaatgaccagc		20
<210> 165		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 165		
aggacttacgacaaaaccac		20
<210> 166		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 166		
ggacttacgacaaaacca		18
<210> 167		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 167		17
gacttacgac aaaacca		
<210> 168		18
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		18
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 168		18
acaccaggac ttacgaca		
<210> 169		17
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		17
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 169		17
tagaaattca acatggc		
<210> 170		18
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		18
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 170		18
ctagaaattc aacatggc		
<210> 171		171
<211> 14		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		171
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 171		171

gtcatcggtt cacc		14
<210>	172	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	172	
actcgaagac gccca		14
<210>	173	
<211>	14	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	173	
gactcgaaga cgcc		14
<210>	174	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	174	
ggcacaagca gaacgac		17
<210>	175	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	175	
agtcagaaca aaggaggc		18

<210>	176	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	176	
gaagtcagaa	caaaggag	18
<210>	177	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	177	
gcagaagtca	gaacaaagg	19
<210>	178	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	178	
gtgcagaagt	cagaacaaa	19
<210>	179	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	179	
gtgcagaagt	cagaacaa	18
<210>	180	

<211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 180 aaggatgagg gagcggac		
		18
<210> 181 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 181 gtaaggatga gggagc		
		16
<210> 182 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 182 tggttaaggat gagggag		
		17
<210> 183 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 183 cgtacatctg catctc		
		16
<210> 184 <211> 21 <212> DNA		

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 184

tgtaagataa gaggcaacac t21

<210> 185

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 185

ttgtaagata agaggcaaca c21

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 186

ttgtaagata agaggcaaca20

<210> 187

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 187

tttgtaagat aagaggcaac a21

<210> 188

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 188		
tgtaagataa gaggcaa		17
<210> 189		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 189		
ctggaaggaa agttggt		17
<210> 190		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 190		
atagtaagca ctgatggtc		19
<210> 191		
<211> 16		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 191		
tagtaagcac tgatgg		16
<210> 192		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 192 catagtaagc actgatg		17
<210> 193 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 193 ctgtaactca cctggc		16
<210> 194 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 194 cggatcactc gcccc		15
<210> 195 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 195 acacaggcta ctctcgg		17
<210> 196 <211> 16 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 196		

acacaggcta ctctcg	16
<210> 197 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 197 ccacacacag gctactc	17
<210> 198 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 198 atactccaca cacaggct	18
<210> 199 <211> 17 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 199 atactccaca cacaggc	17
<210> 200 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 合成寡核苷酸	
<400> 200 gctcatactc cacacacag	19

<210> 201
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 201
tcatactcca cacacag

17

<210> 202
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 202
gctcacttc cacacaca

18

<210> 203
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 203
tgctcact ccacacac

18

<210> 204
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 204
agcaggaagc agggagaaa

19

<210> 205

<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	205	
tccgaccaca	gcgag	15
<210>	206	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	206	
cagaagccaa	gggacatg	18
<210>	207	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	207	
cagaagccaa	gggacat	17
<210>	208	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	208	
ccagaccaac	acggaaacg	19
<210>	209	
<211>	18	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	209	
	ccagaccaac acggaaac	18
<210>	210	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	210	
	gaatgggcaa agggtaga	18
<210>	211	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	211	
	aatgggcaaa gggtaga	17
<210>	212	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	212	
	gaatgggcaa agggtag	17
<210>	213	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 213		
gaacccttgt agtcctg		17
<210> 214		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 214		
aacccttgta gtcct		15
<210> 215		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 215		
ggaacccttg tagtc		15
<210> 216		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 216		
atcggaaccc ttgtagtc		18
<210> 217		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		

<400> 217 catcggaacc cttgtagtc		19
<210> 218 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 218 catcggaacc cttgtagt		18
<210> 219 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 219 gatacagacc tcctcaaact		20
<210> 220 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 220 gatacagacc tcctcaaac		19
<210> 221 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 合成寡核苷酸		
<400> 221		

gatacagacc tcctcaaa		18
<210>	222	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	222	
gatacagacc tcctcaa		17
<210>	223	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	223	
gccccattta ccagtg		16
<210>	224	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	224	
cccaacaagt gatgct		16
<210>	225	
<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	225	
cccaacaagt gatgc		15

<210>	226	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	226	
gtaccaagcc	cagaagg	17
<210>	227	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	227	
gtaccaagcc	cagaag	16
<210>	228	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	228	
ttcctgatga	agagatg	17
<210>	229	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	229	
tcctgatgaa	gagatg	16
<210>	230	

<211>	15	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	230	
	tgggagtagc atggc	15
<210>	231	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	231	
	tgtgggagta gcatggc	17
<210>	232	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	232	
	gtgggagtag catggc	16
<210>	233	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	233	
	aaacatgctg aaccctg	17
<210>	234	
<211>	18	
<212>	DNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	234	
acaaacatgc	tgaaccct	18
<210>	235	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	235	
cacaaacatg	ctgaaccc	18
<210>	236	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	236	
cacaaacatg	ctgaacc	17
<210>	237	
<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成寡核苷酸	
<400>	237	
tggacgcaca	aacatgc	17
<210>	238	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工	

<220>		
<223> 引子		
<400> 238		
ggagtgtgga ttcgcactcc t		21
<210> 239		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> 引子		
<400> 239		
agattgagat cttctgcgac		20
<210> 240		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> 探針		
<400> 240		
aggcaggtcc cctagaagaa gaactcc		27
<210> 241		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> 引子		
<400> 241		
ccatcctgga cattgaggac t		21
<210> 242		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工		
<220>		
<223> 引子		

<400> 242 caggttccgg gacaggtagt a	21
<210> 243 <211> 21 <212> DNA <213> 人工	
<220> <223> 引子	
<400> 243 cgtctgtgcc ttctcatctg c	21
<210> 244 <211> 20 <212> DNA <213> 人工	
<220> <223> 引子	
<400> 244 gcacagcttg gaggcttgaa	20
<210> 245 <211> 20 <212> DNA <213> 人工	
<220> <223> 引子	
<400> 245 ccgtctgaac tatcctgccc	20
<210> 246 <211> 20 <212> DNA <213> 人工	
<220> <223> 引子	
<400> 246	

gccgtagtcg gtgtactcgt

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種RTEL1抑制劑之用途，其用於製造用於治療及/或預防B型肝炎病毒(HBV)感染之藥劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該HBV感染為慢性感染。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該RTEL1抑制劑能夠降低經感染細胞中之cccDNA。

【第4項】

如請求項1之用途，其中該抑制劑為包含具有至少10個核苷酸長度之連續核苷酸序列之具有12至60個核苷酸長度的寡核苷酸，該連續核苷酸序列與哺乳動物RTEL1目標核酸，尤其人類RTEL1核酸至少95%互補，且能夠降低RTEL1 mRNA。

【第5項】

如請求項1之用途，其中該RTEL1抑制劑選自單股反義寡核苷酸、siRNA或shRNA分子。

【第6項】

如請求項4之用途，其中該哺乳動物RTEL1目標核酸選自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2。

【第7項】

如請求項4至6中任一項之用途，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO:1及SEQ ID NO:2之目標核酸至少98%互補。

【第8項】

如請求項3至6中任一項之用途，其中當相比於對照物時，感染HBV之細胞中之該cccDNA降低至少60%。

【第9項】

如請求項4至6中任一項之用途，其中當相比於對照物時，該RTEL1 mRNA降低至少60%。

【第10項】

一種具有12至30個核苷酸長度之單股反義寡核苷酸，其包含至少10個核苷酸之連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列與哺乳動物RTEL1，尤其人類RTEL1互補，其中該寡核苷酸能夠抑制RTEL1之表現。

【第11項】

如請求項10之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與SEQ ID NO:1至少90%互補，諸如完全互補。

【第12項】

如請求項10或11之反義寡核苷酸，其包含具有12至25個，尤其15至21個核苷酸長度之連續核苷酸序列。

【第13項】

如請求項11之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與選自SEQ ID NO:3-21之目標序列100%互補。

【第14項】

如請求項10、11及13中任一項之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含選自由SEQ ID NO:22-237組成之群的序列。

【第15項】

如請求項10、11及13中任一項之反義寡核苷酸，其包含一或多個經2'糖修飾之核苷。

【第16項】

如請求項15之反義寡核苷酸，其中該一或多個經2'糖修飾之核苷獨立地選自由以下組成之群：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核苷酸(ANA)、2'-氟-ANA及LNA核苷。

【第17項】

如請求項15之反義寡核苷酸，其中該一或多個經2'糖修飾之核苷為LNA核苷。

【第18項】

如請求項10、11及13中任一項之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸包含至少一個硫代磷酸酯核苷間鍵。

【第19項】

如請求項18之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸內之所有核苷間鍵為硫代磷酸酯核苷間鍵。

【第20項】

如請求項10、11及13中任一項之反義寡核苷酸，其中該寡核苷酸能夠募集RNase H。

【第21項】

如請求項10、11及13中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列由以下組成或包含以下：式5'-F-G-F'-3'之間隔體，其中區F及區F'獨立地包含1-4個經2'糖修飾之核苷，且G為6至16個能

夠募集RNaseH之核苷的區，諸如包含6至18個DNA核苷的區。

【第22項】

一種共軛物，其包含如請求項10至21中任一項之寡核苷酸及至少一個共價附接至該寡核苷酸之共軛部分。

【第23項】

如請求項22之共軛物，其中該共軛部分選自圖1中之三價GalNAc部分中之一者。

【第24項】

如請求項22或23之共軛物，其包含由2至5個包含至少兩個連續磷酸二酯鍵之鍵聯核苷構成的生理學上不穩定連接子，其中該生理學上不穩定連接子共價結合在寡核苷酸組分之5'末端或3'末端處。

【第25項】

一種如請求項10至21中任一項之寡核苷酸之醫藥學上可接受之鹽或如請求項22至24中任一項之共軛物之醫藥學上可接受之鹽。

【第26項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項10至21中任一項之寡核苷酸，或如請求項22至24中任一項之共軛物，或如請求項25之醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第27項】

一種用於調節表現RTEL1之目標細胞中之RTEL1表現的活體外方法，該方法包含以有效量向該細胞投與如請求項10至21中任一項之寡核苷酸或如請求項22至24中任一項之共軛物、如請求項25之醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物。

【第28項】

一種如請求項10至21中任一項之寡核苷酸或如請求項22至24中任一項之共軛物、如請求項25之醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療或預防疾病之藥劑。

【第29項】

如請求項28之用途，其中該疾病為B型肝炎病毒(HBV)。

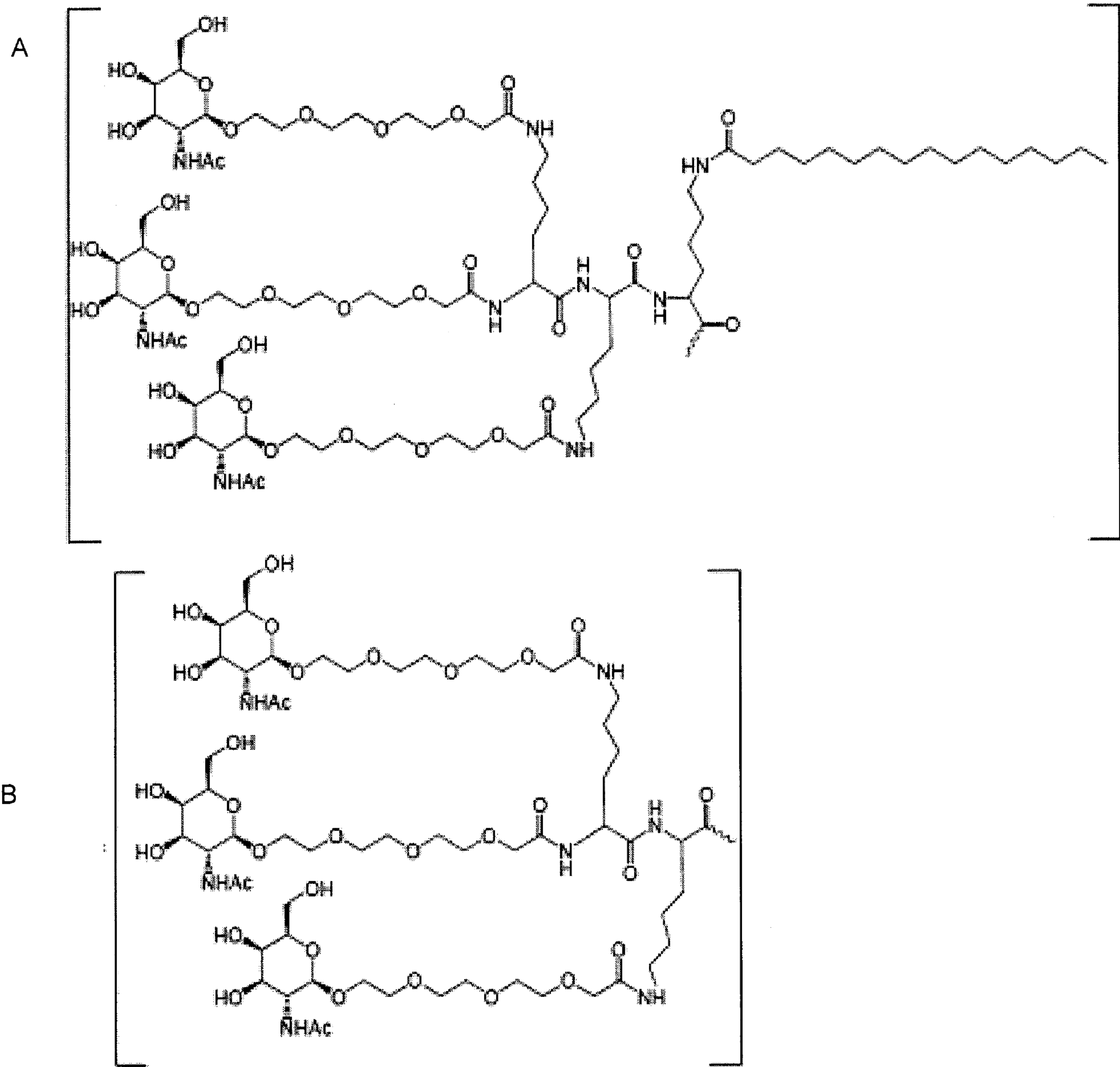
【第30項】

一種如請求項10至21中任一項之寡核苷酸或如請求項22至24中任一項之共軛物、如請求項25之醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其用於製備用於治療或預防B型肝炎病毒HBV之藥劑。

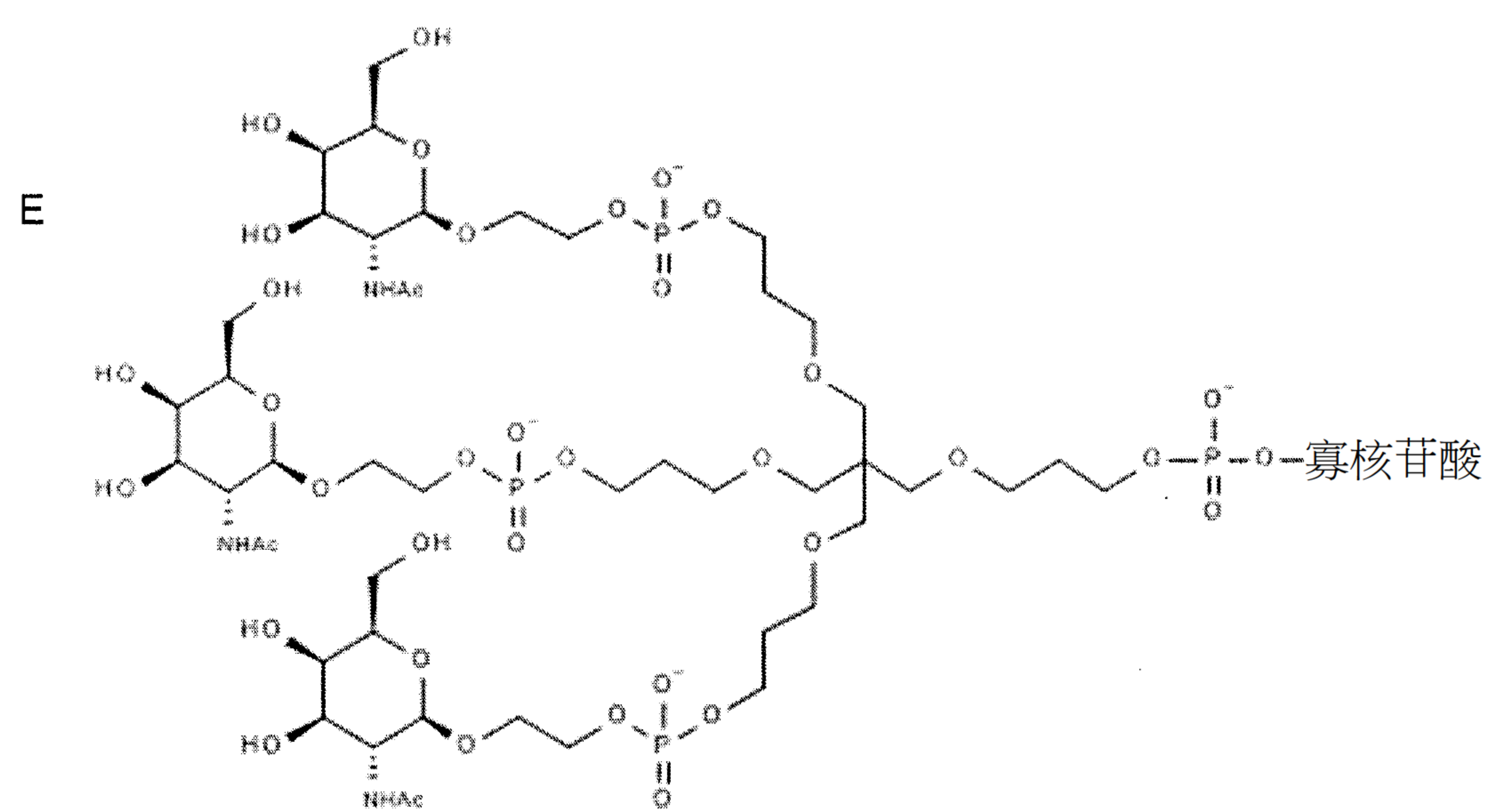
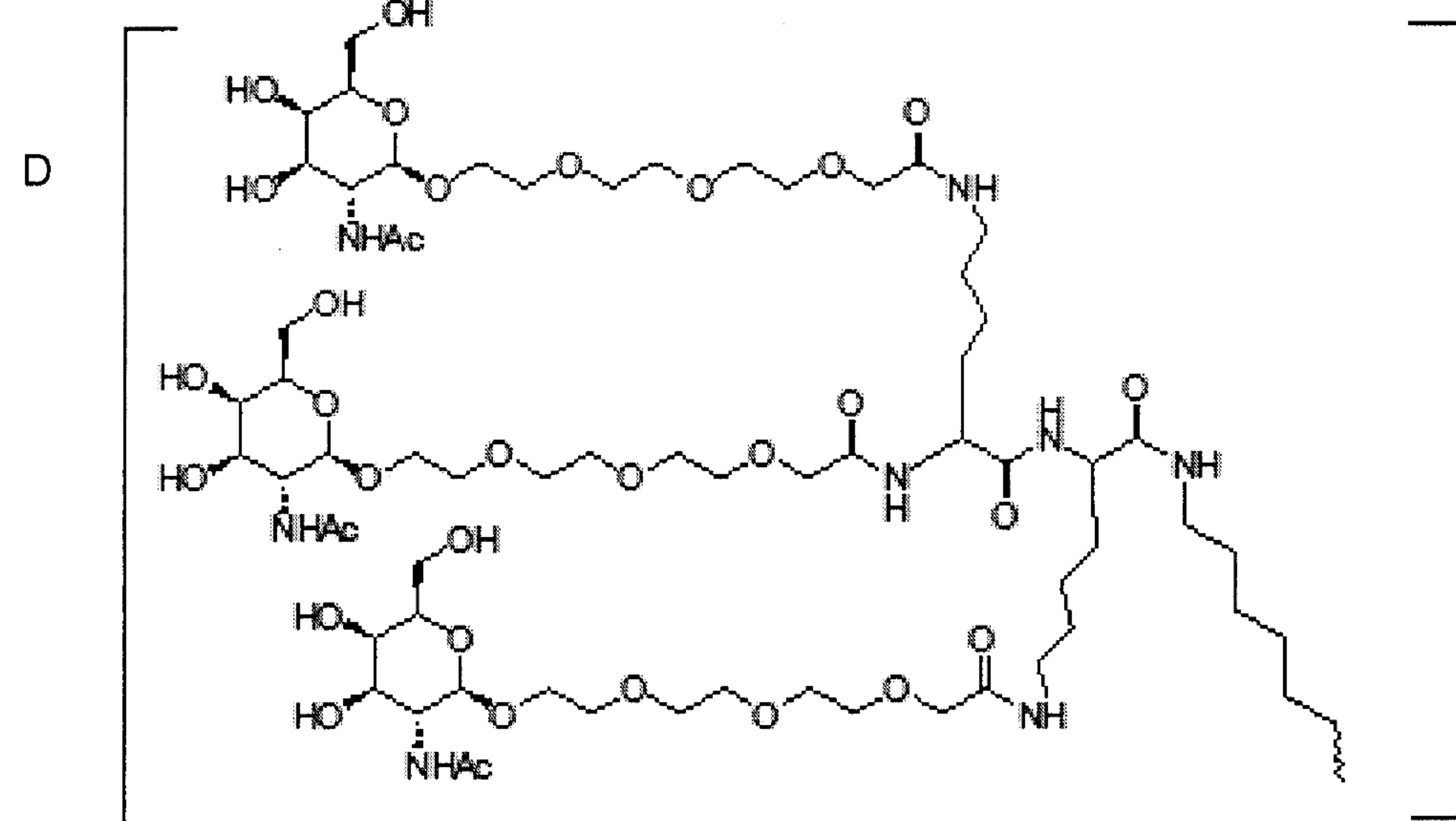
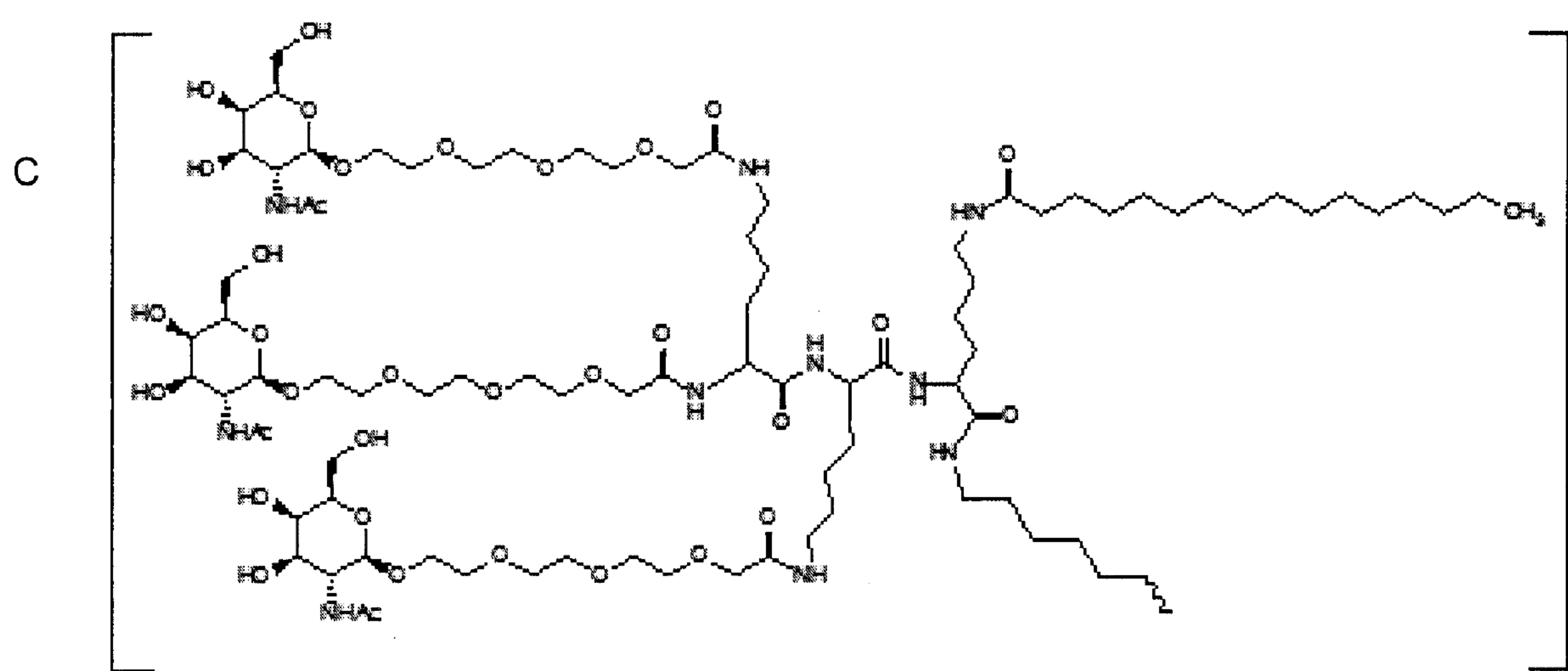
【第31項】

一種如請求項10至21中任一項之寡核苷酸或如請求項22至24中任一項之共軛物、如請求項25之醫藥學上可接受之鹽或如請求項26之醫藥組合物之用途，其用於製造用於調節表現RTEL1之目標細胞中之RTEL1表現的藥劑。

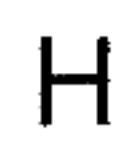
【發明圖式】



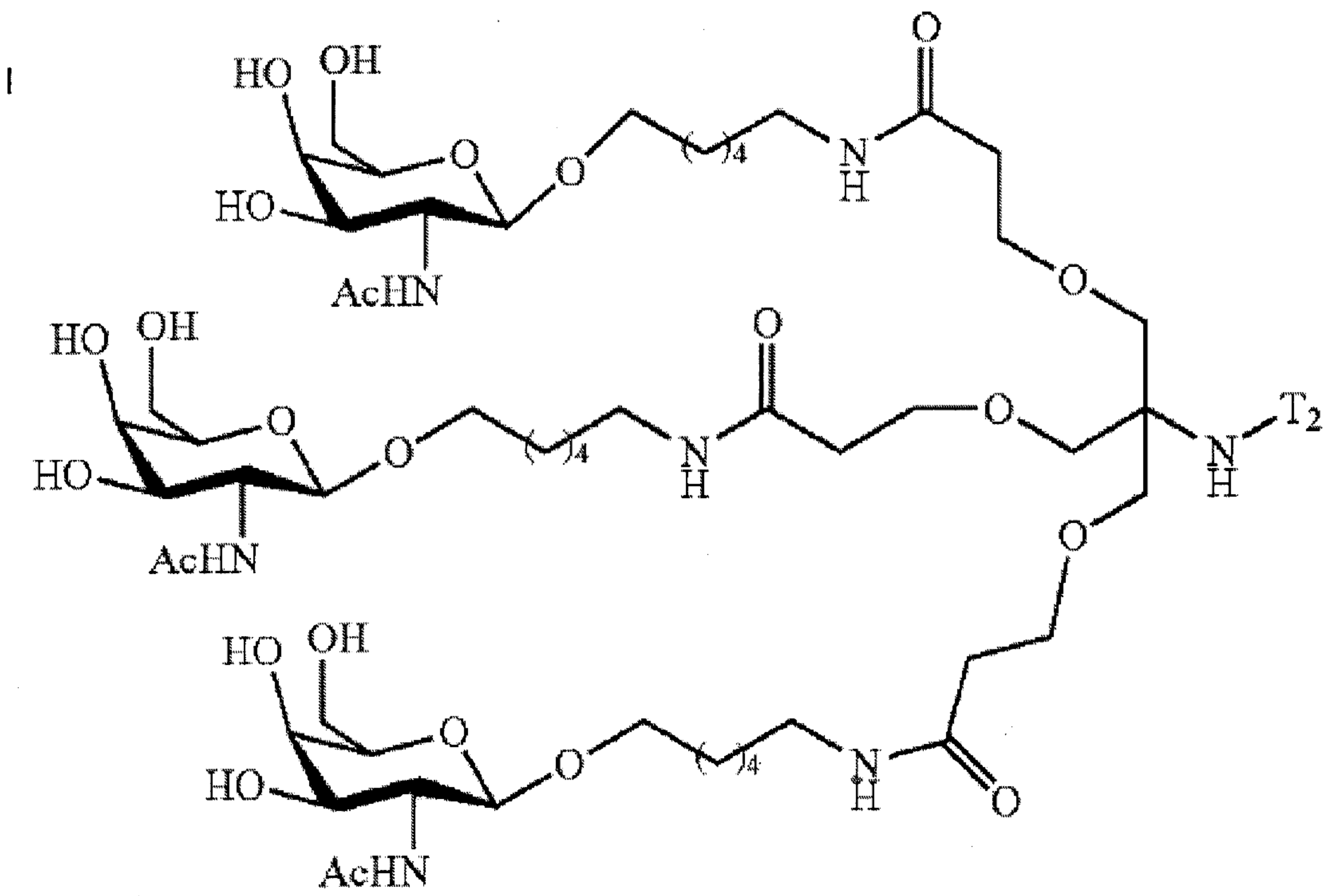
【圖1】



【圖1】(續)



【圖1】(續)



【圖1】(續)