(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105814204 B
(45)授权公告日 2020.04.28

(21)申请号 201480068063.9

(22)申请日 2014.12.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105814204 A

(43)申请公布日 2016.07.27

(30)优先权数据
61/920,652 2013.12.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/072303 2014.12.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/100394 EN 2015.07.02

(73)专利权人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 S·M·弗赖尔 M·J·格雷厄姆
R·M·克鲁克

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 赵昊 吴瑜

(51)Int.Cl.
C12N 15/113(2006.01)

(56)对比文件
WO 2004/072046 A2,2004.08.26,
CN 102753186 A,2012.10.24,
CN 101855241 A,2010.10.06,
WO 2013/142571 A2,2013.09.26,
WO 2012/177784 A2,2012.12.27,
李丙蓉等.ANGPTL3研究进展.《第三军医大学学报》.2005,第27卷(第5期),第461-463页.
Marius R. Robciuc等.Angptl3 Deficiency Is Associated With Increased Insulin Sensitivity, Lipoprotein Lipase Activity, and Decreased Serum Free Fatty Acids.《Arterioscler Thromb Vasc Biol》.2013,第33卷第1706-1713页.
Yu Haibo等.Effects of ANGPTL3 antisense oligodeoxynucleotides transfection on the cell growths and invasion of human hepatocellular carcinoma cells.《HEPATO-GASTROENTEROLOGY》.2011,第58卷第1742-1746页.

审查员 程珂

权利要求书2页 说明书272页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

促血管生成素样3表达的调节

(57)摘要

本文提供用于降低动物中ANGPTL3 mRNA和蛋白质的表达的方法、化合物和组合物。本文也提供用于降低动物中的脂质和/或葡萄糖的方法、化合物和组合物。此类方法、化合物和组合物适用于治疗、预防、延迟或改善有需要的个体的心血管疾病和/或代谢疾病中的任何一个或多个、或其症状。

CN 105814204 B

1.一种包括单链的修饰的寡核苷酸的化合物,所述修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成,并且具有包含SEQ ID NO:77的至少17个连续核碱基的核碱基序列,且其中所述修饰的寡核苷酸包含:

由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段;

由5个连接的核苷组成的5'翼区段;

由5个连接的核苷组成的3'翼区段;

其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间,其中各翼区段的各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖,其中至少一个核苷间键联是硫代磷酸酯键联,并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少90%互补。

3.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少95%互补。

4.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1 100%互补。

5.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:77的至少18个连续核碱基的核碱基序列。

6.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸具有包含核碱基序列SEQ ID NO:77的至少19个连续核碱基的核碱基序列。

7.如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸具有SEQ ID NO:77的核碱基序列。

8.一种根据下式的单链的修饰的寡核苷酸:Ges Ges Aes mCes Aes Tds Tds Gds mCds mCds Ads Gds Tds Ads Ads Tes mCes Ges mCes Ae;其中,

A=腺嘌呤,

mC=5'-甲基胞嘧啶

G=鸟嘌呤,

T=胸腺嘧啶,

e=2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷,

d=2'-脱氧核苷,并且

s=硫代磷酸酯核苷间键联。

9.如权利要求1-8中任一所述的化合物或修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸是缀合的。

10.如权利要求9所述的化合物或修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸与碳水化合物缀合物基团缀合。

11.一种组合物,其包含根据权利要求1-8中任一所述的化合物或修饰的寡核苷酸或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

12.一种包含根据权利要求1-8中任一所述的化合物或修饰的寡核苷酸的组合物在制备用于疗法的药物中的用途。

13.如权利要求1-8中任一所述的化合物或修饰的寡核苷酸在制备用于治疗、预防与

ANGPTL3升高相关的疾病或减缓其进展的药物中的用途。

14.如权利要求13所述的用途，其中所述疾病是心血管和/或代谢疾病、病症或病状。

15.如权利要求14所述的用途，其中所述心血管和/或代谢疾病、病症或病状是肥胖症、动脉粥样硬化、血脂异常、冠心病、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或代谢综合征。

16.如权利要求15所述的用途，其中所述血脂异常是高脂质血症或高脂肪酸血症。

17.如权利要求16所述的用途，其中所述高脂质血症是高胆固醇血症。

18.如权利要求17所述的用途，其中所述高胆固醇血症是家族性纯合性高胆固醇血症(HoFH)。

19.如权利要求14所述的用途，其中所述心血管和/或代谢疾病、病症或病状是糖尿病或脂肪代谢障碍。

20.一种单链的修饰的寡核苷酸，所述修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成，并且具有包含SEQ ID NO:77的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：

由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；

由5个连接的核苷组成的5'翼区段；

由5个连接的核苷组成的3'翼区段；

其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间，其中各翼区段的各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖，其中至少一个核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

促血管生成素样3表达的调节

[0001] 序列表

[0002] 本申请连同电子格式的序列表一起提交。序列表以2014年12月22日创建，大小是.98MB，命名为BIOL0179WO_ST25.txt的文件形式提供。电子格式的序列表中的信息以引用的方式整体并入本文。

发明领域

[0003] 本文提供用于降低动物中促血管生成素样3(ANGPTL3)mRNA和蛋白质的表达的方法、化合物和组合物。此外，本文提供用于减轻动物的ANGPTL3相关疾病或病状的具有ANGPTL3抑制剂的方法、化合物和组合物。此类方法、化合物和组合物例如适用于治疗、预防、延迟或改善动物的心血管疾病或代谢综合征中的任何一个或多个、或其症状。

[0004] 背景

[0005] 糖尿病和肥胖症(有时总称为“肥胖性糖尿病”)是相互关联的，因为已知肥胖症会加剧糖尿病的病变，并且大于60％的糖尿病患者是肥胖的。大多数人肥胖症伴有胰岛素抗性和瘦素抗性。实际上，已表明肥胖症可比糖尿病自身对胰岛素作用具有甚至更大影响(Sindelka等,Physiol Res.,2002,51,85-91)。另外，已知在售用于治疗糖尿病的若干化合物会诱发重量增加，这是极其不合乎治疗这个疾病需要的副作用。

[0006] 心血管疾病也与肥胖症和糖尿病相互关联。心血管疾病涵盖广泛多种病因，并且具有同等广泛多种致病因素和相互关联的影响因素。许多致病因素促成各种症状，诸如血浆胆固醇(包括非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C))水平升高以及其它脂质相关病症。通常被称为血脂异常的此类脂质相关病症包括高脂质血症、高胆固醇血症和高甘油三酯血症以及其它适应症。非HDL胆固醇升高与动脉粥样化形成和它的后遗症相关，所述后遗症包括心血管疾病，诸如动脉硬化、冠状动脉疾病、心肌梗塞、缺血性中风和其它形式的心脏病。在工业化国家，这些分级为最普遍类型的疾病。实际上，在美国，估计1200万人罹患冠状动脉疾病，并且约3600万需要治疗胆固醇水平升高。

[0007] 流行病学和实验证据已显示高水平的循环甘油三酯(TG)可促成心血管疾病和无数代谢病症(Valdivielso等,2009,Atherosclerosis Zhang等,2008,Circ Res.1;102(2):250-6)。源于外源性或内源性来源的TG被并入，并且以乳糜微粒形式从肠分泌或以极低密度脂蛋白(VLDL)形式从肝分泌。一旦在循环中，TG即由脂蛋白脂肪酶(LpL)水解，并且所得游离脂肪酸可接着由局部组织吸收并用作能量来源。由于LpL对血浆TG以及一般来说代谢具有深远影响，所以发现和开发影响LpL活性的化合物受到极大关注。

[0008] 代谢综合征是增加某人的心血管疾病和糖尿病风险的医学病症的组合。包括高血压、高甘油三酯、HDL降低和肥胖症的症状倾向于一起显现在一些个体中。这以簇集方式影响许多人。在一些研究中，在美国的发病率被计算为多达人口的25％。代谢综合征以各种其它名称而得知，诸如(代谢)综合征X、胰岛素抗性综合征、里文氏综合征(Reaven’s syndrome)或CHAOS。由于心血管病症和代谢病症的高发病率，仍然需要用以治疗这些病状的改进方法。

[0009] 促血管生成素是分泌的生长因子家族。连同它们的相应内皮特异性受体一起，促血管生成素在血管生成中起重要作用。一个家族成员促血管生成素样3(也称为促血管生成素样蛋白3、ANGPT5、ANGPTL3或促血管生成素5)主要在肝中表达，并且被认为在调控脂质代谢方面起作用(Kaplan等,J.Lipid Res.,2003,44,136-143)。考察基因组中与血浆HDL、LDL和甘油三酯浓度相关的常见变体的全基因组关联扫描(GWAS)发现甘油三酯与ANGPTL3附近的单核苷酸多态性(SNP)之间存在关联(Willer等,Nature Genetics,2008,40(2):161-169)。具有纯合性ANGPTL3功能丧失突变的个体呈现以所有致动脉粥样化血浆脂质和脂蛋白的水平都较低，所述脂质和脂蛋白诸如总胆固醇(TC)和TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(apoB)、非HDL-C以及HDL-C(Romeo等2009,J Clin Invest,119(1):70-79;Musunuru等2010N Engl J Med,363:2220-2227;Martin-Campos等2012,Clin Chim Acta,413:552-555;Minicocci等2012,J Clin Endocrinol Metab,97:e1266-1275;Noto等2012,Arterioscler Thromb Vasc Biol,32:805-809;Pisciotta等2012,Circulation Cardiovasc Genet,5:42-50)。这个临床表型已被称为家族性合并低脂质血症(FHBL2)。尽管VLDL的分泌降低，但患有FHBL2的受试者不具有增加的肝脂肪含量。他们也似乎具有较低血浆葡萄糖和胰岛素水平，并且重要的是，糖尿病与心血管疾病两者均似乎不存在于这些受试者中。迄今为止尚未报道不利临床表型(Minicocci等2013,J of Lipid Research,54:3481-3490)。已在动物模型中显示降低ANGPTL3会导致TG、胆固醇和LDL水平降低(U.S.序列号13/520,997;PCT公布WO 2011/085271)。在ANGPTL3方面有缺陷的小鼠具有极低血浆甘油三酯(TG)和胆固醇水平，而过度表达产生相反作用(Koishi等2002;Koster 2005;Fujimoto 2006)。因此，ANGPTL3在脂质代谢中的潜在作用使得它成为对于治疗干预来说有吸引力的靶标。

[0010] 迄今为止，用以通过直接靶向ANGPTL3水平来治疗心脏代谢疾病的治疗策略一直受限。先前已提出或开发ANGPTL3多肽片段(U.S.序列号12/128,545)、抗ANGPTL3抗体(U.S.序列号12/001,012)和包括反义寡核苷酸的ANGPTL3核酸抑制剂(U.S.序列号13/520,997;PCT公布WO 2011/085271;以引用的方式整体并入本文)，但无直接靶向ANGPTL3的化合物已被核准用于治疗心脏代谢疾病。因此，对于用以抑制ANGPTL3的高度强力和可耐受化合物存在未满足的需要。本文公开的本发明涉及发现新颖高度强力ANGPTL3表达抑制剂以及它们在治疗方面的用途。

[0011] 发明概述

[0012] 本文提供用于调节ANGPTL3 mRNA和蛋白质的表达的组合物和方法。在某些实施方案中，组合物是ANGPTL3特异性抑制剂。在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂降低ANGPTL3 mRNA和蛋白质的表达。

[0013] 在某些实施方案中，组合物是ANGPTL3特异性抑制剂。在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是核酸。在某些实施方案中，核酸是反义化合物。在某些实施方案中，反义化合物是修饰的寡核苷酸。

[0014] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是修饰的寡核苷酸，其由12至30个连接的核苷组成，并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:77的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基的核碱基序列。

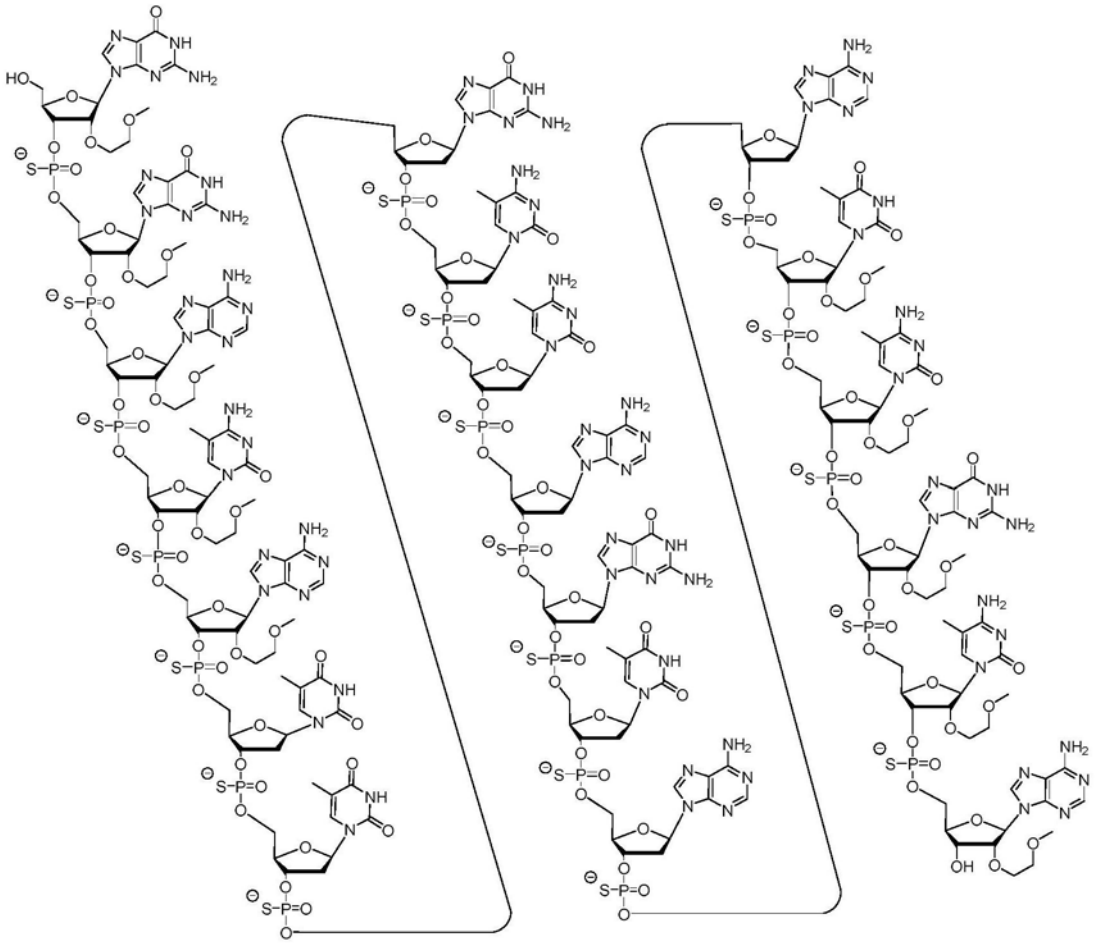
[0015] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是修饰的寡核苷酸，其由12至30个连接的核苷组成，并且包含包括具有至少8个连续核碱基的部分的核碱基序列，所述部分与SEQ ID NO:1的核碱基1140-1159的相等长度部分互补，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80％互补。

[0016] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是修饰的寡核苷酸，其由12至30个连接的核苷组成，并且包含包括具有至少8个连续核碱基的部分的核碱基序列，所述部分与SEQ ID NO:2的核碱基9715-9734的相等长度部分互补，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:2至少80％互补。

[0017] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是修饰的寡核苷酸，其由20个连接的核苷组成，并且具有包含SEQ ID NO:77的至少8个连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：(a)由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；(b)由5个连接的核苷组成的5’翼区段；(c)由5个连接的核苷组成的3’翼区段；并且其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间，其中各翼区段的各核苷包含2’-O-甲氧基乙基糖，其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0018] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是修饰的寡核苷酸，其由20个连接的核苷组成，并且具有由SEQ ID NO:77的至少8个连续核碱基组成的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸由以下组成：(a)由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；(b)由5个连接的核苷组成的5’翼区段；(c)由5个连接的核苷组成的3’翼区段；并且其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间，其中各翼区段的各核苷包含2’-O-甲氧基乙基糖，其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0019] 在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是由以下结构和标号ISIS 563580表示的修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂包括由以下结构表示的修饰的寡核苷酸ISIS 563580。

[0020] 

[0021] 某些实施方案提供一种组合物，其包含本文所述的化合物或其盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0022] 在某些实施方案中，对ANGPTL3表达的调节发生在细胞或组织中。在某些实施方案中，调节发生在动物中的细胞或组织中。在某些实施方案中，动物是人。在某些实施方案中，调节是降低ANGPTL3mRNA水平。在某些实施方案中，调节是降低ANGPTL3蛋白质水平。在某些实施方案中，ANGPTL3 mRNA水平与蛋白质水平两者均被降低。此类降低可以时间依赖性或以剂量依赖性方式发生。

[0023] 某些实施方案提供用于疗法中的组合物和方法。某些实施方案提供用于预防、治疗、延迟ANGPTL3相关疾病、病症和病状，减缓其进展，和/或改善其的组合物和方法。在某些实施方案中，此类疾病、病症和病状是心血管和/或代谢疾病、病症和病状。在某些实施方案中，用于疗法的组合物和方法包括向有需要的个体施用ANGPTL3特异性抑制剂。在某些实施方案中，ANGPTL3特异性抑制剂是核酸。在某些实施方案中，核酸是反义化合物。在某些实施方案中，反义化合物是修饰的寡核苷酸。

[0024] 发明详述

[0025] 应了解上文一般性描述和下文详细描述仅具有示例性和说明性，并且不限制如所要求保护的本发明。在本文中，除非另外明确陈述，否则使用单数包括复数。除非另外陈述，否则如本文所用，使用“或”意指“和/或”。此外，术语“包括(including)”以及其它形式(诸如“包括(includes)”和“包括(included)”)的使用不具有限制性。此外，除非另外明确陈述，否则诸如“要素”或“组分”的术语涵盖包含一个单元的要素和组分与包含超过一个子单

元的要素和组分两者。

[0026] 本文所用的章节标题仅出于组织目的，并且不应解释为限制所述主题。本申请中引用的所有文件或文件的各部分，包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和专著，都据此关于本文讨论的文件的各部分以引用的方式以及以整体方式明确并入本文。

[0027] 定义

[0028] 除非提供明确定义，否则关联本文所述的分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学使用的命名法以及本文所述的分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学的程序和技术是本领域中熟知和通常使用的那些。标准技术可用于化学合成和化学分析。当允许时，在本文公开内容整篇中提及的所有专利、申请、公布的申请和其它公布、可通过数据库(诸如国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information，NCBI))获得的GENBANK登记号和相关序列信息和其它数据都关于本文讨论的文件的各部分以引用的方式以及以整体方式并入本文。

[0029] 除非另外指示，否则以下术语具有以下含义：

[0030] “2’-O-甲氧基乙基”(也是2’-MOE和2’-O(CH2)2-OCH3)是指对呋喃糖基环的2’位的O-甲氧基-乙基修饰。2’-O-甲氧基乙基修饰的糖是修饰的糖。

[0031] “2’-O-甲氧基乙基核苷酸”意指包含2’-O-甲氧基乙基修饰的糖部分的核苷酸。

[0032] “3’靶标位点”或“3’终止位点”是指靶标核酸的与特定反义化合物的最3’核苷酸互补的核苷酸。

[0033] “5’靶标位点”或“5起始位点”是指靶标核酸的与特定反义化合物的最5’核苷酸互补的核苷酸。

[0034] “5-甲基胞嘧啶”意指用连接于5’位的甲基修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是修饰的核碱基。

[0035] “约”意指在某一值的±10％内。举例来说，如果陈述“标志物可增加约50％”，那么暗示所述标志物可增加在45％-55％之间

[0036] “活性药物制剂”意指药物组合物中一种或多种在向个体施用时提供治疗益处的物质。举例来说，在某些实施方案中，靶向ANGPTL3的反义寡核苷酸是活性药物制剂。

[0037] “活性靶标区域”或“靶标区域”意指一种或多种活性反义化合物所靶向的区域。

[0038] “活性反义化合物”意指降低靶标核酸水平或蛋白质水平的反义化合物。

[0039] “脂肪细胞发生(adipogenesis)”意指从前脂肪细胞发育成脂肪细胞。“脂肪生成(lipogenesis)”意指产生或形成脂肪，即脂肪变性或脂肪浸润。

[0040] “肥胖倾向”或“肥胖”是指相对于瘦性体质是肥胖的，或身体脂肪或脂肪组织的量过高的状态。身体脂肪的量包括对脂肪在全身的分布与脂肪组织沉积物的大小和质量两者的考虑。身体脂肪分布可通过皮肤皱褶量度、腰围相对于臀围比率、或诸如超声、计算机断层摄影术或磁共振成像的技术来估计。根据疾病控制和预防中心，身体质量指数(BMI)是30或大于30的个体被视为肥胖。如本文所用的术语“肥胖症”包括其中由于脂肪组织在体内过度积累而存在身体脂肪超过身体需求而增加的病状。术语“肥胖症”包括但不限于以下病状：成人发作性肥胖症；饮食性肥胖症；内源性或代谢性肥胖症；内分泌肥胖症；家族性肥胖症；胰岛功能亢进性肥胖症；增生性-肥大性肥胖症；性腺机能减退性肥胖症；甲状腺机能减退性肥胖症；终生肥胖症；病态性肥胖症和外源性肥胖症。

[0041] “相伴施用”是指两种药剂以其中其两者的药理学作用在患者中同时显现的任何方式共同施用。相伴施用不要求两种药剂于单一药物组合物中，以相同剂型或通过相同施用途径施用。两种药剂的作用本身无需同时显现。作用仅需重叠一段时间而无需共同延长。

[0042] “施用”意指向动物提供药剂，并且包括但不限于由医学专业人员施用和自行施用。

[0043] “药剂”意指在向动物施用时可提供治疗益处的活性物质。“第一药剂”意指本发明的治疗性化合物。举例来说，第一药剂可为靶向ANGPTL3的反义寡核苷酸。“第二药剂”意指本发明的第二治疗性化合物(例如靶向ANGPTL3的第二反义寡核苷酸)和/或非ANGPTL3治疗性化合物。

[0044] “改善”是指减轻相关疾病、病症或病状的至少一种指标、征象或症状。指标的严重性可通过本领域技术人员已知的主观或客观量度来确定。

[0045] “ANGPTL3”意指ANGPTL3的任何核酸或蛋白质。

[0046] “ANGPTL3表达”意指从编码ANGPTL3的基因转录的mRNA的水平或从mRNA翻译的蛋白质的水平。ANGPTL3表达可通过本领域已知的方法，诸如RNA印迹或蛋白质印迹来测定。

[0047] “ANGPTL3核酸”意指编码ANGPTL3的任何核酸。举例来说，在某些实施方案中，ANGPTL3核酸包括编码ANGPTL3的DNA序列、从编码ANGPTL3的DNA(包括包含内含子和外显子的基因组DNA)转录的RNA序列、以及编码ANGPTL3的mRNA序列。“ANGPTL3 mRNA”意指编码ANGPTL3蛋白的mRNA。

[0048] “动物”是指人或非人动物，包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪以及非人灵长类动物，包括但不限于猴和黑猩猩。

[0049] “反义活性”意指可归因于反义化合物与它的靶标核酸杂交的任何可检测或可测量活性。在某些实施方案中，反义活性是使靶标核酸或由此类靶标核酸编码的蛋白质的量或表达降低。

[0050] “反义化合物”意指能够通过氢键合而经受与靶标核酸杂交的寡聚化合物。

[0051] “反义抑制”意指相较于在不存在与靶标核酸互补的反义化合物下的靶标核酸水平或靶标蛋白质水平，在所述反义化合物存在下使靶标核酸水平或靶标蛋白质水平降低。

[0052] “反义寡核苷酸”意指具有允许与靶标核酸的相应区域或区段杂交的核碱基序列的单链寡核苷酸。

[0053] “含有ApoB的脂蛋白”意指具有载脂蛋白B作为它的蛋白质组分的任何脂蛋白，并且应理解为包括LDL、VLDL、IDL和脂蛋白(a)，并可通常由降脂质剂和疗法靶向。“含有ApoB-100的LDL”意指含有ApoB-100同工型的LDL。

[0054] “动脉粥样硬化”意指影响大尺寸和中等尺寸的动脉的动脉硬化，并且特征在于存在脂肪沉积物。脂肪沉积物被称为“动脉粥样化”或“斑块”，其主要由胆固醇以及其它脂肪、钙和疤痕组织组成，并且损害动脉内衬。

[0055] “双环糖”意指通过两个非孪位环原子的桥接而修饰的呋喃糖基环。双环糖是修饰的糖。

[0056] “双环核酸”或“BNA”是指其中核苷或核苷酸的呋喃糖部分包括连接呋喃糖环上两个碳原子，由此形成双环环系统的桥的核苷或核苷酸。

[0057] “帽结构”或“末端帽部分”意指已被并入在反义化合物的任一末端处的化学修饰。

[0058] “心血管疾病”或“心血管病症”是指一组与心脏、血管或循环相关的病状。心血管疾病或病症的实例包括但不限于动脉瘤、绞痛、心律不齐、动脉粥样硬化、脑血管疾病(中风)、冠心病、高血压、血脂异常、高脂质血症和高胆固醇血症。

[0059] “心脏代谢疾病”或“心脏代谢病症”是涉及心血管系统与代谢系统两者的疾病或病症。心脏代谢疾病或病症的实例包括但不限于糖尿病和血脂异常。

[0060] “化学不同区域”是指反义化合物的以某一方式在化学方面不同于同一反义化合物的另一区域的区域。举例来说,具有2'-O-甲氧基乙基核苷酸的区域在化学方面不同于具有无2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸的区域。

[0061] “嵌合反义化合物”意指具有至少两个化学不同区域的反义化合物。

[0062] “共同施用”意指向个体施用两种或更多种药剂。两种或更多种药剂可于单一药物组合物中,或可于单独药物组合物中。两种或更多种药剂各自可通过相同或不同施用途径施用。共同施用涵盖并行或依序施用。

[0063] “胆固醇”是见于所有动物组织的细胞膜中的固醇分子。胆固醇必须通过脂蛋白在动物的血浆中转运,所述脂蛋白包括极低密度脂蛋白(VLDL)、中等密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。“血浆胆固醇”是指血浆或血清中存在的所有脂蛋白(VDL、IDL、LDL、HDL)酯化和/或非酯化胆固醇的总和。

[0064] “胆固醇吸收抑制剂”意指抑制从膳食获得的外源性胆固醇的吸收的药剂。

[0065] “互补性”意指第一核酸和第二核酸的核碱基之间配对的能力。在某些实施方案中,第一和第二核酸之间的互补性可为在两条DNA链之间,在两条RNA链之间,或在DNA链与RNA链之间。在某些实施方案中,一条链上的一些核碱基与另一链上的互补性氢键合碱基匹配。在某些实施方案中,一条链上的所有核碱基都与另一链上的互补性氢键合碱基匹配。在某些实施方案中,第一核酸是反义化合物,并且第二核酸是靶标核酸。在某些此类实施方案中,反义寡核苷酸是第一核酸,并且靶标核酸是第二核酸。

[0066] “连续核碱基”意指彼此紧邻的核碱基。

[0067] “冠心病(CHD)”意指向心脏供应血液和氧的小血管的狭窄,其常常是动脉粥样硬化的结果。

[0068] “脱氧核糖核苷酸”意指在核苷酸的糖部分的2'位处具有氢的核苷酸。脱氧核糖核苷酸可用多种取代基中的任一个修饰。

[0069] “糖尿病(Diabetes mellitus/diabetes)”是由胰岛素水平不足或胰岛素敏感性降低所致的,特征在于代谢失调以及血糖异常较高(高血糖症)的综合征。特征性症状是归因于高血糖水平的尿产生过度(多尿症)、试图弥补排尿增加的过度口渴和液体摄取增加(烦渴)、归因于高血糖对眼光学影响的视力模糊、无法解释的重量减轻以及嗜睡。

[0070] “糖尿病性血脂异常”或“伴有血脂异常的2型糖尿病”意指特征在于2型糖尿病、HDL-C降低、甘油三酯升高以及小致密LDL颗粒升高的病状。

[0071] “稀释剂”意指组合物中缺乏药理学活性,但在药学上必要或可合乎需要的成分。举例来说,注射组合物中的稀释剂可为液体,例如盐水溶液。

[0072] “血脂异常”是指脂质和/或脂蛋白代谢病症,包括脂质和/或脂蛋白过度产生或缺乏。血脂异常可通过脂质(诸如胆固醇和甘油三酯)以及脂蛋白(诸如低密度脂蛋白(LDL)胆固醇)的升高来显现。

[0073] “剂量单位”意指提供药物制剂所采用的形式，例如丸剂、片剂或本领域中已知的其它剂量单位。在某些实施方案中，剂量单位是含有冻干反义寡核苷酸的小瓶。在某些实施方案中，剂量单位是含有复原的反义寡核苷酸的小瓶。

[0074] “剂量”意指在单次施用时或在指定时期内提供的药物制剂的指定量。在某些实施方案中，剂量可以1次、2次或大于2次大丸剂、片剂或注射液方式施用。举例来说，在其中需要皮下施用的某些实施方案中，所需剂量需要不易于通过单次注射提供的体积，因此，两次或更多次注射可用于实现所需剂量。在某些实施方案中，历经一段延长时期或连续通过输注来施用药物制剂。剂量可被陈述为每小时、每天、每周或每月的药物制剂量。剂量可被表示为mg/kg或g/kg。

[0075] “有效量”或“治疗有效量”意指活性药物制剂足以在需要所述制剂的个体中实现所需生理结果的量。在个体之间，有效量可视待治疗的个体的健康和身体状况、待治疗的个体的分类组、组合物的配制、对个体的医学病状的评估以及其它相关因素而变化。

[0076] “完全互补”或“100％互补”意指第一核酸的核碱基序列的各核碱基在第二核酸的第二核碱基序列中都具有互补性核碱基。在某些实施方案中，第一核酸是反义化合物，并且靶标核酸是第二核酸。

[0077] “缺口聚体”意指其中具有支持RNA酶H裂解的多个核苷的内部区域位于具有一个或多个核苷的外部区域之间的嵌合反义化合物，其中构成所述内部区域的核苷在化学方面不同于一个或多个构成所述外部区域的核苷。内部区域可被称为“缺口区段”，并且外部区域可被称为“翼区段”。

[0078] “缺口加宽”意指嵌合反义化合物具有位于具有1至6个核苷的5’翼区段与3’翼区段之间，并且紧邻于5’翼区段和3’翼区段的12个或大于12个连续2’-脱氧核糖核苷的缺口区段。

[0079] “葡萄糖”是由细胞用作能量来源和代谢中间体的单糖。“血浆葡萄糖”是指血浆中存在的葡萄糖。

[0080] “高密度脂蛋白-C(HDL-C)”意指与高密度脂蛋白颗粒缔合的胆固醇。血清(或血浆)中HDL-C的浓度通常以mg/dL或nmol/L定量。“血清HDL-C”和“血浆HDL-C”分别意指血清和血浆中的HDL-C。

[0081] “HMG-CoA还原酶抑制剂”意指通过抑制酶HMG-CoA还原酶来起作用的药剂，诸如阿托伐他汀(atorvastatin)、罗素他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)和辛伐他汀(simvastatin)。

[0082] “杂交”意指互补性核酸分子的退火。在某些实施方案中，互补性核酸分子包括反义化合物和靶标核酸。

[0083] 根据检测、评估、治疗成人高胆固醇的全国胆固醇教育计划(NCEP)的专家组报告的指导方针，“高胆固醇血症”意指特征在于胆固醇或循环(血浆)胆固醇、LDL-胆固醇和VLDL-胆固醇升高的病状(参见Arch.Int.Med.(1988)148,36-39)。

[0084] “高脂质血症”或“高脂血症”是特征在于血清脂质或循环(血浆)脂质升高的病状。这个病状显现脂肪的浓度异常较高。循环血液中的脂质部分是胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白和甘油三酯。

[0085] “高甘油三酯血症”意指特征在于甘油三酯水平升高的病状。

[0086] “鉴定”或“选择患有代谢或心血管疾病的受试者”意指鉴定或选择已被诊断有代谢疾病、心血管疾病或代谢综合征的受试者;或鉴定或选择具有代谢疾病、心血管疾病或代谢综合征的任何症状的受试者,所述症状包括但不限于高胆固醇血症、高血糖症、高脂质血症、高甘油三酯血症、高血压、胰岛素抗性增加、胰岛素敏感性降低、体重超过正常、和/或身体脂肪含量超过正常或其任何组合。此类鉴定可通过包括但不限于以下的任何方法来实现:标准临床测试或评估,诸如测量血清或循环(血浆)胆固醇,测量血清或循环(血浆)血糖,测量血清或循环(血浆)甘油三酯,测量血压,测量身体脂肪含量,测量体重等。

[0087] “鉴定”或“选择糖尿病受试者”意指鉴定或选择已被鉴定为糖尿病患者的受试者,或鉴定或选择具有糖尿病(1型或2型)的任何症状的受试者,所述症状诸如但不限于具有空腹葡萄糖至少110mg/dL、糖尿、多尿症、烦渴、胰岛素抗性增加和/或胰岛素敏感性降低。

[0088] “鉴定”或“选择肥胖受试者”意指鉴定或选择已被诊断为肥胖的受试者,或鉴定或选择BMI超过30和/或男性腰围大于102cm或女性腰围大于88cm的受试者。

[0089] “鉴定”或“选择患有血脂异常的受试者”意指鉴定或选择被诊断有脂质和/或脂蛋白代谢病症,包括脂质和/或脂蛋白过度产生或缺乏的受试者。血脂异常可通过脂质(诸如胆固醇和甘油三酯)以及脂蛋白(诸如低密度脂蛋白(LDL)胆固醇)的升高来显现。

[0090] “鉴定”或“选择肥胖倾向增加的受试者”意指鉴定或选择身体脂肪的量(或肥胖倾向)增加的受试者,所述量包括对脂肪在全身的分布以及脂肪组织沉积物的大小和质量中的一者或两者的考虑。身体脂肪分布可通过皮肤皱褶量度、腰围相对于臀围比率、或诸如超声、计算机断层摄影术或磁共振成像的技术来估计。根据疾病控制和预防中心,身体质量指数(BMI)是30或大于30的个体被视为肥胖。

[0091] “改进的心血管结果”意指不利心血管事件或其风险的发生降低。不利心血管事件的实例包括不限于死亡、再梗塞、中风、心原性休克、肺水肿、心脏骤停和心房节律障碍。

[0092] “紧邻”意指在紧邻要素之间不存在间插要素。

[0093] “个体”或“受试者”或“动物”意指被选择供治疗或疗法用的人或非人动物。

[0094] “抑制表达或活性”是指降低或阻断表达或活性,并且未必指示完全消除表达或活性。

[0095] “胰岛素抗性”定义为其中正常量的胰岛素不足以由细胞(例如脂肪、肌肉和/或肝细胞)产生正常胰岛素应答的病状。脂肪细胞中的胰岛素抗性导致对储存的甘油三酯的水解,这使得血浆中的游离脂肪酸升高。肌肉中的胰岛素抗性降低葡萄糖摄取,而肝中的胰岛素抗性降低葡萄糖储存,其中两种效应均用于升高血糖。归因于胰岛素抗性的高血浆胰岛素和葡萄糖水平常导致代谢综合征和2型糖尿病。

[0096] “胰岛素敏感性”是个体加工葡萄糖的有效程度的量度。具有高胰岛素敏感性的个体有效加工葡萄糖,而具有低胰岛素敏感性的个体不有效加工葡萄糖。

[0097] “核苷间键联”是指核苷之间的化学键合。

[0098] “静脉内施用”意指向静脉中施用。

[0099] “连接的核苷”意指键合在一起的邻近核苷。

[0100] “降脂质”意指降低受试者中一种或多种脂质。降脂质可随时间以一次或多次剂量来进行。

[0101] “降脂质剂”意指向受试者提供以在所述受试者中实现脂质降低的药剂,例如

ANGPTL3特异性调节剂。举例来说，在某些实施方案中，向受试者提供降脂质剂以降低受试者中apoB、apoC-III、总胆固醇、LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、甘油三酯、小致密LDL颗粒和Lp(a)中的一个或多个。

[0102] “降脂质疗法”意指向受试者提供以降低受试者中一种或多种脂质的治疗方案。在某些实施方案中，提供降脂质疗法以降低受试者中apoB、apoC-III、总胆固醇、LDL-C、VLDL-C、IDL-C、非HDL-C、甘油三酯、小致密LDL颗粒和Lp(a)中的一个或多个。

[0103] 诸如VLDL、LDL和HDL的“脂蛋白”是指一组见于血清、血浆和淋巴中的蛋白质，并且对于脂质转运是重要的。各脂蛋白的化学组成不同，因为HDL具有的蛋白质相对于脂质的比例较高，而VLDL具有蛋白质相对于脂质的比例较低。

[0104] “低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)”意指携带于低密度脂蛋白颗粒中的胆固醇。血清(或血浆)中LDL-C的浓度通常以mg/dL或nmol/L定量。“血清LDL-C”和“血浆LDL-C”分别意指血清和血浆中的LDL-C。

[0105] “主要风险因素”是指促成特定疾病或病状的高风险的因素。在某些实施方案中，冠心病的主要风险因素包括不限于抽烟、高血压、HDL-C较低、冠心病家族史、年龄和本文公开的其它因素。

[0106] “代谢病症”或“代谢疾病”是指特征在于代谢功能改变或紊乱的病状。“代谢(metabolic/metabolism)”是本领域中熟知的术语，并且通常包括发生在活生物体内的整个范围的生物化学过程。代谢病症包括但不限于高血糖症、糖尿病前期、糖尿病(I型和2型)、肥胖症、胰岛素抗性、代谢综合征和归因于2型糖尿病的血脂异常。

[0107] “代谢综合征”意指特征在于具有代谢来源的一簇脂质和非脂质心血管风险因素的病状。在某些实施方案中，代谢综合征是通过存在任何3个以下因素来鉴定：男性腰围大于102cm或女性腰围大于88cm；血清甘油三酯是至少150mg/dL；男性HDL-C小于40mg/dL或女性HDL-C小于50mg/dL；血压是至少130/85mmHg；以及空腹葡萄糖是至少110mg/dL。这些决定因素可易于在临床实践中测量(JAMA,2001,285:2486-2497)。

[0108] “错配”或“非互补性核碱基”是指当第一核酸的核碱基不能够与第二或靶标核酸的相应核碱基配对时的情况。

[0109] “混合血脂异常”意指特征在于胆固醇升高以及甘油三酯升高的病状。

[0110] “修饰的核苷间键联”是指从天然存在的核苷间键合(即磷酸二酯核苷间键合)进行的取代或任何变化。

[0111] “修饰的核碱基”是指除腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸苷或尿嘧啶以外的任何核碱基。“未修饰的核碱基”意指嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)，以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)。

[0112] “修饰的核苷”意指独立地具有一个或多个修饰的糖部分或修饰的核碱基的核苷。

[0113] “修饰的核苷酸”意指独立地具有一个或多个修饰的糖部分、修饰的核苷间键联或修饰的核碱基的核苷酸。“修饰的核苷”意指独立地具有一个或多个修饰的糖部分或修饰的核碱基的核苷。

[0114] “修饰的寡核苷酸”意指包含至少一个修饰的核苷酸的寡核苷酸。

[0115] “修饰的糖”是指从天然糖进行的取代或变化。

[0116] “基序”意指反义化合物中化学不同区域的样式。

[0117] “MTP抑制剂”意指抑制酶微粒体甘油三酯转移蛋白的药剂。

[0118] “天然存在的核苷间键联”意指3’至5’磷酸二酯键联。

[0119] “天然糖部分”意指见于DNA(2’-H)或RNA(2’-OH)中的糖。

[0120] “非酒精性脂肪肝疾病”或“NAFLD”意指特征在于具有不归因于过度使用酒精(例如酒精消耗超过20g/天)的肝脂肪炎症的病状。在某些实施方案中,NAFLD与胰岛素抗性和代谢综合征相关。NAFLD涵盖在肝细胞中单纯甘油三酯积累(肝脂肪变性)至伴有炎症(脂肪性肝炎)、纤维化和肝硬化的肝脂肪变性的范围内的疾病谱。

[0121] “非酒精性脂肪性肝炎”(NASH)由于NAFLD超出甘油三酯沉积进行进展而发生。能够诱发坏死、炎症和纤维化的“第二命中物(hit)”为NASH的发展所需。第二命中物的候选物可被分组成以下宽泛种类:导致氧化应激增加的因素和促进促炎性细胞因子的表达的因素。已表明肝甘油三酯增加导致动物和人的肝细胞中氧化应激增加,从而指示肝甘油三酯积累、氧化应激以及肝脂肪变性进展成NASH之间的潜在因果关系(Browning和Horton,J Clin Invest,2004,114,147-152)。高甘油三酯血症和高脂肪酸血症可导致甘油三酯在外周组织中积累(Shimamura等,Biochem Biophys Res Commun,2004,322,1080-1085)。

[0122] “核酸”是指由单体核苷酸组成的分子。核酸包括核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸、双链核酸、小干扰核糖核酸(siRNA)和微小RNA(miRNA)。核酸也可在单一分子中包含这些要素的组合。

[0123] “核碱基”意指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。

[0124] “核碱基序列”意指连续核碱基的独立于任何糖、键联或核碱基修饰的顺序。

[0125] “核苷”意指连接于糖的核碱基。

[0126] “核苷模拟物”包括用于替换寡聚化合物的一个或多个位置处的糖或糖和碱基而未必替换键联的那些结构,诸如例如具有吗啉代、环己烯基、环己基、四氢吡喃基、双环或三环糖模拟物(例如非呋喃糖单元)的核苷模拟物。

[0127] “核苷酸”意指具有共价连接于核苷的糖部分的磷酸酯基团的核苷。

[0128] “核苷酸模拟物”包括用于替换寡聚化合物的一个或多个位置处的核苷和键联的那些结构,诸如例如肽核酸或吗啉代寡核苷酸(morpholinos)(由-N(H)-C(=O)-O-或其它非磷酸二酯键联连接的吗啉代寡核苷酸)。

[0129] “寡聚化合物”或“寡聚物”是指包含两个或更多个亚结构,并且能够与核酸分子的区域杂交的聚合结构。在某些实施方案中,寡聚化合物是寡核苷。在某些实施方案中,寡聚化合物是寡核苷酸。在某些实施方案中,寡聚化合物是反义化合物。在某些实施方案中,寡聚化合物是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,寡聚化合物是嵌合寡核苷酸。

[0130] “寡核苷酸”意指连接的核苷的聚合物,所述核苷各自可独立于彼此被修饰或未修饰。

[0131] “胃肠外施用”意指以除通过消化道以外的方式施用。胃肠外施用包括局部施用、皮下施用、静脉内施用、肌肉内施用、动脉内施用、腹膜内施用或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。施用可为连续的,或长期的,或短暂的或间歇的。

[0132] “肽”意指通过酰胺键连接至少两个氨基酸所形成的分子。肽是指多肽和蛋白质。

[0133] “药物制剂”意指在向个体施用时提供治疗益处的物质。举例来说,在某些实施方案中,靶向ANGPTL3的反义寡核苷酸是药物制剂。

[0134] “药物组合物”意指适于向个体施用的物质的混合物。举例来说，药物组合物可包含一种或多种活性剂和无菌水溶液。

[0135] “药学上可接受的载体”意指不干扰寡核苷酸的结构或功能的介质或稀释剂。某些此类载体使得药物组合物能够被配制成例如供受试者口服摄取的片剂、丸剂、糖衣片、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂和糖锭剂。某些此类载体使得药物组合物能够被配制以用于注射或输注。举例来说，药学上可接受的载体可为无菌水溶液。

[0136] “药学上可接受的盐”意指反义化合物的生理上和药学上可接受的盐，即保留母体寡核苷酸的所需生物活性，并且不对其赋予非所需毒理学作用的盐。

[0137] “硫代磷酸酯键联”意指核苷之间的键联，其中磷酸二酯键通过用硫原子替换一个非桥接氧原子而被修饰。硫代磷酸酯键联是修饰的核苷间键联。

[0138] “部分”意指核酸的确定数目的连续(即连接的)核碱基。在某些实施方案中，部分是靶标核酸的确定数目的连续核碱基。在某些实施方案中，部分是反义化合物的确定数目的连续核碱基。

[0139] “预防”是指延迟或阻止疾病、病症或病状的发作或发展从数分钟至无限期的一段时期。预防也意指降低显现疾病、病症或病状的风险。

[0140] “前药”意指以非活性形式制备的治疗剂，其在身体或其细胞内通过内源性酶或其它化学物质或条件的作用转化成活性形式。

[0141] “副作用”意指可归因于治疗，除所需作用以外的生理应答。在某些实施方案中，副作用包括注射部位反应、肝功能测试异常、肾功能异常、肝毒性、肾毒性、中枢神经系统异常、肌病变和不适。举例来说，血清中氨基转移酶水平增加可指示肝毒性或肝功能异常。举例来说，胆红素增加可指示肝毒性或肝功能异常。

[0142] “单链寡核苷酸”意指未与互补链杂交的寡核苷酸。

[0143] “可特异性杂交”是指在其中需要特异性结合的条件下，即在体内测定和治疗性处理的情况下在生理条件下，反义化合物与靶标核酸具有足以诱导所需作用的互补性程度，同时展现最小或不展现对非靶标核酸的作用。

[0144] “他汀类(Statin)”意指抑制HMG-CoA还原酶的活性的药剂。

[0145] “皮下施用”意指仅在皮肤以下施用。

[0146] “靶向(targeting/targeted)”意指设计和选择将特异性与靶标核酸杂交并诱导所需作用的反义化合物的过程。

[0147] “靶标核酸”、“靶标RNA”和“靶标RNA转录物”全都是指能够由反义化合物靶向的核酸。

[0148] “靶标区域”定义为靶标核酸的具有至少一种可鉴定结构、功能或特征的部分。

[0149] “靶标区段”意指靶标核酸的由一种或多种反义化合物靶向的核苷酸序列。“5’靶标位点”或“5’起始位点”是指靶标区段的最5’核苷酸。“3’靶标位点”或“3’终止位点”是指靶标区段的最3’核苷酸。

[0150] “治疗有效量”意指药剂的向个体提供治疗益处的量。

[0151] “治疗性生活方式变化”意指意图降低脂肪/脂肪组织质量和/或胆固醇的膳食和生活方式变化。此类变化可降低发展心脏病的风险，并且可包括对于总每日卡路里、总脂肪、饱和脂肪、多不饱和脂肪、单不饱和脂肪、碳水化合物、蛋白质、胆固醇、不溶性纤维的膳

食摄取量的推荐,以及对于身体活动的推荐。

[0152] “甘油三酯”意指由与三个脂肪酸分子组合的甘油组成的脂质或中性脂肪。

[0153] “2型糖尿病(type 2 diabetes)”(也称为“2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus)”或“糖尿病,2型”,并且先前称为“糖尿病2型”、“非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)”、“肥胖症相关的糖尿病”或“成人发作性糖尿病”)是一种特征主要在于胰岛素抗性、相对胰岛素缺乏和高血糖症的代谢病症。

[0154] “治疗”是指施用药物组合物以实现疾病、病症或病状的改变或改进。

[0155] “未修饰的核苷酸”意指由天然存在的核碱基、糖部分和核苷间键联组成的核苷酸。在某些实施方案中,未修饰的核苷酸是RNA核苷酸(即β-D-核糖核苷)或DNA核苷酸(即β-D-脱氧核糖核苷)。

[0156] 某些实施方案

[0157] 在本文公开的某些实施方案中,ANGPTL3具有如以GenBank登记号NM_014495.2阐述的序列(作为SEQ ID NO:1并入本文)。在某些实施方案中,ANGPTL3具有如以GenBank登记号NT_032977.9核苷酸33032001至33046000阐述的序列(作为SEQ ID NO:2并入本文)。

[0158] 本文公开的某些实施方案提供包含由12至30个核苷组成的修饰的寡核苷酸的化合物或组合物,所述修饰的寡核苷酸具有包含至少8个与SEQ ID NO:1-2的相等长度部分互补的连续核碱基的核碱基序列。

[0159] 本文公开的某些实施方案提供包含长度是12至30个连接的核苷,靶向ANGPTL3的修饰的寡核苷酸的化合物或组合物。ANGPTL靶标可具有选自SEQ ID NO:1-2中的任一个的序列。

[0160] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,并且包含包括具有至少8个连续核碱基的部分的核碱基序列,所述部分与SEQ ID NO:1的核碱基1140至1159的相等长度部分互补,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80%互补。在某些实施方案中,修饰的寡核苷酸有至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基与SEQ ID NO:1的核碱基1140至1159的相等长度部分互补。

[0161] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,并且包含与SEQ ID NO:1的核碱基1140至1159互补的核碱基序列,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80%互补。

[0162] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,并且包含包括具有至少8个连续核碱基的部分的核碱基序列,所述部分与SEQ ID NO:1的核碱基1907至1926的相等长度部分互补,其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80%互补。在某些实施方案中,修饰的寡核苷酸有至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基与SEQ ID NO:1的核碱基1907至1926的相等长度部分互补。

[0163] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物,所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成,并且包含与SEQ ID NO:1的核碱基1907至1926互

补的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80％互补。

[0164] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且包含包括具有至少8个连续核碱基的部分的核碱基序列，所述部分与SEQ ID NO:1的核碱基147至162的相等长度部分互补，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80％互补。在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸有至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、或16个连续核碱基与SEQ ID NO:1的核碱基147至162的相等长度部分互补。

[0165] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且包含与SEQ ID NO:1的核碱基147至162互补的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1至少80％互补。

[0166] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由12至30、15至30、18至24、19至22、13至25、14至25、15至25或16至24个连接的核苷组成。在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连接的核苷或由这些值中的任何两个界定的范围组成。在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸的长度是16个连接的核苷。在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸的长度是20个连接的核苷。

[0167] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸包含包括具有至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基的部分的核碱基序列，所述部分与SEQ ID NO:1或2的相等长度部分互补。

[0168] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且具有包含选自SEQ ID NO:15-27、30-73、75-85、87-232、238、240-243、245-247、249-262、264-397、399-469、471-541、543-600、604-760、762-819、821-966、968-971、973-975、977-990、992-1110、1112-1186、1188-1216、1218-1226、1228-1279、1281-1293、1295-1304、1306-1943、1945-1951、1953-1977、1979-1981、1983-2044、2046-2097、2099-2181、2183-2232、2234-2238、2240-2258、2260-2265、2267-2971、2973-2976、2978-4162、4164-4329、4331-4389、4391-4394、4396-4877中的任一个的核碱基序列的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基的核碱基序列。

[0169] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:77的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基的核碱基序列。

[0170] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:20的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、或20个连续核碱基的核碱基序列。

[0171] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:110的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、或16个连续核碱基的核碱基序列。

[0172] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ ID NO:1-2中的任一个至少70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％互补，如横跨修饰的寡核苷酸的整体所测量。

[0173] 在某些实施方案中，本文公开的化合物是单链寡核苷酸。在某些实施方案中，本文公开的化合物是单链修饰的寡核苷酸。

[0174] 在某些实施方案中，所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键联是修饰的核苷间键联。在某些实施方案中，各核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联。

[0175] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中，至少一个修饰的糖是双环糖。在某些实施方案中，至少一个修饰的糖包含2'-O-甲氧基乙基、受约束乙基、3'-氟-HNA或4'-$(CH_2)_n$-O-2'桥，其中n是1或2。

[0176] 在某些实施方案中，所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的核碱基。在某些实施方案中，修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0177] 本文公开的某些实施方案提供包含修饰的寡核苷酸的化合物或组合物，所述修饰的寡核苷酸具有：a)由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；b)由连接的核苷组成的5'翼区段；和c)由连接的核苷组成的3'翼区段。缺口区段位于5'翼区段与3'翼区段之间，并且各翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0178] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成，并且包含：由连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由连接的核苷组成的5'翼区段；由连接的核苷组成的3'翼区段；其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间，并且其中各翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0179] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物包含由20个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸，其具有包含至少8个与SEQ ID NO:1-2的相等长度部分互补的连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的5'翼区段；和由5个连接的核苷组成的3'翼区段；其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间；其中各翼区段的各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0180] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成，并且包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的5'翼区段；由5个连接的核苷组成的3'翼区段；其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间；其中各翼区段的各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0181] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物包含由20个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸，其具有包含所选核碱基序列SEQ ID NO:77的至少8个连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的5'翼区段；和由5个连接的核苷组成的3'翼区段；其中所述缺口区段位于所述5'翼区段与所述3'翼区段之间；其中各翼区段的各核苷包含2'-O-甲氧基乙基糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0182] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由具有核碱基序列SEQ ID NO:77的20个连接的核苷组成，并且包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的

5’翼区段;由5个连接的核苷组成的3’翼区段;其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间;其中各翼区段的各核苷包含2’-O-甲氧基乙基糖;其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联,并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0183] 在某些实施方案中,修饰的寡核苷酸是ISIS 563580。在某些实施方案中,ISIS 563580被表征为5-10-5MOE缺口聚体,具有序列(从5’至3’)GGACATTGCCAGTAATCGCA(作为SEQ ID NO:77并入本文),其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联,各胞嘧啶是5’-甲基胞嘧啶,核苷1-5以及16-20各自是2’-O-甲氧基乙基修饰的核苷,并且核苷6-15各自是2’-脱氧核苷。

[0184] 在某些实施方案中,ISIS 563580由以下化学符号描述:Ges Ges Aes mCes Aes Tds Tds Gds mCds mCds Ads Gds Tds Ads Ads Tes mCes Ges mCes Ae;其中,

[0185] A=腺嘌呤,

[0186] mC=5’-甲基胞嘧啶

[0187] G=鸟嘌呤,

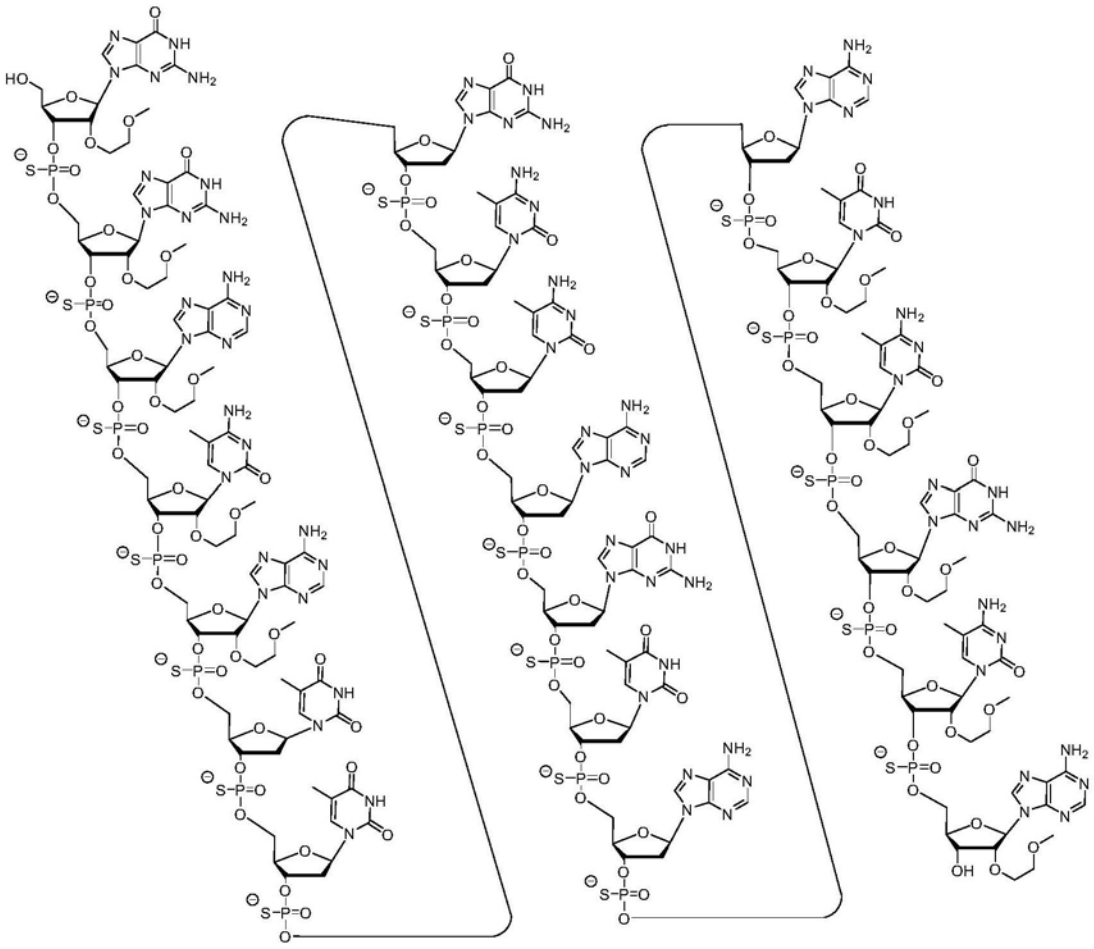
[0188] T=胸腺嘧啶,

[0189] e=2’-O-甲氧基乙基修饰的核苷,

[0190] d=2’-脱氧核苷,并且

[0191] s=硫代磷酸酯核苷间键联。

[0192] 在某些实施方案中,ISIS 563580由以下化学结构描述:

[0193] 

[0194] 在某些实施方案中,修饰的寡核苷酸包括由先前化学结构表示的ISIS 563580。

[0195] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物包含由20个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸，其具有包含所选核碱基序列SEQ ID NO:20的至少8个连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的5’翼区段；和由5个连接的核苷组成的3’翼区段；其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间；其中各翼区段的各核苷包含2’-O-甲氧基乙基糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0196] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由具有核碱基序列SEQ ID NO:20的20个连接的核苷组成，并且包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由5个连接的核苷组成的5’翼区段；由5个连接的核苷组成的3’翼区段；其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间；其中各翼区段的各核苷包含2’-O-甲氧基乙基糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0197] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物包含由16个连接的核苷组成的修饰的寡核苷酸，其具有包含核碱基序列SEQ ID NO:110的至少8个连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由3个连接的核苷组成的5’翼区段；和由3个连接的核苷组成的3’翼区段；其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间；其中各翼区段包含至少一个2’-O-甲氧基乙基糖和至少一个cEt糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0198] 在某些实施方案中，修饰的寡核苷酸由具有核碱基序列SEQ ID NO:110的16个连接的核苷组成，并且包含：由10个连接的脱氧核苷组成的缺口区段；由3个连接的核苷组成的5’翼区段；由3个连接的核苷组成的3’翼区段；其中所述缺口区段位于所述5’翼区段与所述3’翼区段之间；其中各翼区段包含至少一个2’-O-甲氧基乙基糖和至少一个cEt糖；其中各核苷间键联是硫代磷酸酯键联，并且其中各胞嘧啶残基是5-甲基胞嘧啶。

[0199] 某些实施方案提供使用本文所述的化合物和组合物抑制ANGPTL3表达的方法。在某些实施方案中，化合物或组合物使ANGPTL3抑制至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少50％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少55％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少60％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少65％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少70％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少75％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少80％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少85％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少90％。在一优选实施方案中，包括修饰的寡核苷酸的反义化合物使ANGPTL3降低至少95％。

[0200] 某些实施方案提供使用本文所述的化合物和组合物降低甘油三酯、LDL-胆固醇、非HDL胆固醇、VLDL-胆固醇、总胆固醇、ApoB和ApoC-III中的一个或多个的方法。在某些实施方案中，化合物或组合物使甘油三酯、LDL-胆固醇、非HDL胆固醇、VLDL-胆固醇、总胆固

醇、ApoB和ApoC-III中的一个或多个降低至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。

[0201] 在某些实施方案中，当如实施例2-3以及7-10中所述以人细胞，例如于Hep3B细胞系中测试时，本文公开的化合物或组合物具有的IC_{50}小于20μM、小于10μM、小于8μM、小于5μM、小于2μM、小于1μM或小于0.8μM。

[0202] 在某些实施方案中，当如实施例13中所述通过各种参数测量时，本文公开的化合物或组合物由于具有的粘度小于40cP、小于35cP、小于30cP、小于25cP、小于20cP或小于15cP而是有效的。

[0203] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物是高度耐受的，如通过实施例中所述的体内耐受性测量结果所证明。在某些实施方案中，如本文所述的反义化合物是高度耐受的，如通过ALT和/或AST值超过盐水处理的动物增加至多4倍、3倍、2倍或1.5倍所证明。

[0204] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物包含修饰的寡核苷酸的盐。

[0205] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物还包含药学上可接受的载体或稀释剂。

[0206] 在某些实施方案中，动物是人。

[0207] 某些实施方案提供在疗法中使用本文所述的化合物和组合物的方法。在某些实施方案中，疗法用于治疗、预防与ANGPTL3升高相关的疾病或减缓其进展。在某些实施方案中，疾病是心血管和/或代谢疾病、病症或病状。在某些实施方案中，代谢和/或心血管疾病包括但不限于肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化、血脂异常、脂肪营养不良、冠心病、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高脂肪酸血症或代谢综合征或其组合。血脂异常可为高脂质血症。高脂质血症可为合并高脂质血症、家族性合并高脂质血症(FCHL)、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、或高胆固醇血症与高甘油三酯血症两者。高胆固醇血症可为家族性纯合性高胆固醇血症(HoFH)、家族性杂合性高胆固醇血症(HeFH)。高甘油三酯血症可为家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)或IV型高脂蛋白血症。NAFLD可为肝脂肪变性或脂肪性肝炎。糖尿病可为2型糖尿病或伴有血脂异常的2型糖尿病。

[0208] 在某些实施方案中，本文公开的化合物或组合物被指定为第一药剂，并且本文公开的方法或用途还包括施用第二药剂。在某些实施方案中，共同施用第一药剂和第二药剂。在某些实施方案中，依序或相伴共同施用第一药剂和第二药剂。

[0209] 在某些实施方案中，第二药剂是降葡萄糖剂。降葡萄糖剂可包括但不限于治疗性生活方式变化、PPAR激动剂、二肽基肽酶(IV)抑制剂、GLP-1类似物、胰岛素或胰岛素类似物、胰岛素促泌素、SGLT2抑制剂、人胰淀素类似物、双胍、α-葡萄糖苷酶抑制剂或其组合。降葡萄糖剂可包括但不限于二甲双胍、磺酰脲、罗格列酮(rosiglitazone)、氯茴苯酸(meglitinide)、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)、α-葡萄糖苷酶抑制剂或其组合。磺酰脲可为乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列本脲(glyburide)或格列齐特(gliclazide)。氯茴苯酸可为那格列奈(nateglinide)或瑞格列奈(repaglinide)。噻唑烷二酮可为匹格列酮(pioglitazone)或罗格列酮。α-葡萄糖苷酶可为阿卡波糖(acarbose)或米格列醇(miglitol)。

[0210] 在某些实施方案中，第二药剂是降脂质疗法。在某些实施方案中，降脂质疗法可包括但不限于治疗性生活方式变化、HMG-CoA还原酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、MTP抑制剂(例如靶向MTP的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、ApoB抑制剂(例如靶向ApoB的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、ApoC3抑制剂(例如靶向ApoC3的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、PCSK9抑制剂(例如靶向PCSK9的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、CETP抑制剂(例如靶向CETP的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、贝特类(fibrate)、有益油(例如磷虾油或鱼油(例如Vascepa^{R})、亚麻籽油或富含诸如α-亚麻酸(ALA)、二十二碳六烯酸(DHA)或二十碳五烯酸(EPA)的ω-3脂肪酸的其它油)或其任何组合。HMG-CoA还原酶抑制剂可为阿托伐他汀、罗素他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀或辛伐他汀。胆固醇吸收抑制剂可为依折麦布(ezetimibe)。贝特类可为非诺贝特(fenofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)、氯贝特(clofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil)等。

[0211] 在某些实施方案中，施用包括胃肠外施用。

[0212] 在某些实施方案中，施用本文公开的化合物导致脂质水平(包括甘油三酯水平)、胆固醇水平、胰岛素抗性、葡萄糖水平或其组合降低。一种或多种水平可独立地降低至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％或至少95％。施用化合物可导致胰岛素敏感性或肝胰岛素敏感性改进。施用本文公开的化合物可导致动脉粥样硬化性斑块、肥胖、葡萄糖、脂质、葡萄糖抗性、胆固醇降低或胰岛素敏感性改进或其任何组合。

[0213] 某些实施方案提供如本文所述的化合物制造用于治疗、改善、延迟或预防代谢疾病或心血管疾病中的一个或多个的药剂的用途。

[0214] 某些实施方案提供一种用于治疗、预防或改善如本文所述的代谢疾病或心血管疾病中的一个或多个的试剂盒，其中所述试剂盒包括：a)如本文所述的化合物；以及任选b)如本文所述的另一药剂或疗法。试剂盒可还包括使用试剂盒治疗、预防或改善代谢疾病或心血管疾病中的一个或多个的说明书或标签。

[0215] 反义化合物

[0216] 寡聚化合物包括但不限于寡核苷酸、寡核苷、寡核苷酸类似物、寡核苷酸模拟物、反义化合物、反义寡核苷酸和siRNA。寡聚化合物可为靶标核酸的“反义序列”，这意味着能够经受通过氢键合与靶标核酸杂交。

[0217] 在某些实施方案中，反义化合物具有以下核碱基序列：当在5’至3’方向上书写时包含靶标核酸的由它靶向的靶标区段的反向互补序列。在某些此类实施方案中，反义寡核苷酸具有以下核碱基序列：当在5’至3’方向上书写时包含靶标核酸的由它靶向的靶标区段的反向互补序列。

[0218] 在某些实施方案中，靶向ANGPTL3核酸的反义化合物的长度是10至30个核苷酸。换句话说，反义化合物是10至30个连接的核碱基。在其它实施方案中，反义化合物包括由8至80、10至80、12至50、12至30、15至30、18至24、19至22、或20个连接的核碱基组成的修饰的寡核苷酸。在某些此类实施方案中，反义化合物包括长度由8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、

68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80个连接的核碱基或由任何两个以上值界定的范围组成的修饰的寡核苷酸。

[0219] 在某些实施方案中，反义化合物包括缩短或截短的修饰的寡核苷酸。缩短或截短的修饰的寡核苷酸可从5’末端(5’截短)或者可选地从3’末端(3’截短)缺失单一核苷。缩短或截短的寡核苷酸可从5’末端缺失两个或更多个核苷，或者可选地可从3’末端缺失两个或更多个核苷。可选地，缺失的核苷可分散在整个修饰的寡核苷酸中，例如在从5’末端缺失一个或多个核苷以及从3’末端缺失一个或多个核苷的反义化合物中。

[0220] 当单一额外核苷存在于加长的寡核苷酸中时，所述额外核苷可位于寡核苷酸的5’末端、3’末端或中心部分。当存在两个或更多个额外核苷时，添加的核苷可彼此邻近，例如在两个核苷被添加至寡核苷酸的5’末端(5’添加)或者可选地3’末端(3’添加)或中心部分的寡核苷酸中。可选地，添加的核苷可分散在整个反义化合物中，例如在一个或多个核苷被添加至5’末端，一个或多个核苷被添加至3’末端，和/或一个或多个核苷被添加至中心部分的寡核苷酸中。

[0221] 有可能增加或降低诸如反义寡核苷酸的反义化合物的长度，和/或引入错配碱基而不消除活性。举例来说，在Woolf等(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:7305-7309,1992)中，在卵母细胞注射模型中测试一系列长度是13-25个核碱基的反义寡核苷酸诱导靶标RNA裂解的能力。长度是25个核碱基，在反义寡核苷酸的末端附近具有8或11个错配碱基的反义寡核苷酸能够引导对靶标mRNA的特异性裂解，虽然程度小于不含有错配的反义寡核苷酸。类似地，使用具有13个核碱基的反义寡核苷酸(包括具有1或3个错配的那些)实现靶标特异性裂解。

[0222] Gautschi等(J.Natl.Cancer Inst.93:463-471,2001年3月)证明与bcl-2 mRNA具有100％互补性以及与bcl-xL mRNA具有3个错配的寡核苷酸能够降低bcl-2与bcl-xL两者的体外和体内表达。此外，这个寡核苷酸在体内显示强力抗肿瘤活性。

[0223] Maher和Dolnick(Nuc.Acid.Res.16:3341-3358,1988)在兔网织红细胞测定中测试一系列具有串联14个核碱基的反义寡核苷酸以及分别包含两个或三个串联反义寡核苷酸的序列的具有28和42个核碱基的反义寡核苷酸遏止人DHFR的翻译的能力。三种具有仅仅14个核碱基的反义寡核苷酸各自能够抑制翻译，虽然程度比具有28或42个核碱基的反义寡核苷酸更小。

[0224] 某些反义化合物基序和机理

[0225] 在某些实施方案中，反义化合物具有以各种样式或基序排列的化学修饰的亚单位以对反义化合物赋予诸如抑制活性增强、对靶标核酸的结合亲和力增加、或对由体内核酸酶进行的降解具有抗性的性质。嵌合反义化合物通常含有至少一个被修饰以便赋予对核酸酶降解的抗性增加、细胞摄取增加、对靶标核酸的结合亲和力增加、和/或抑制活性增加的区域。嵌合反义化合物的第二区域可赋予另一所需性质，例如充当裂解RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶RNA酶H的底物。

[0226] 反义活性可由涉及反义化合物(例如寡核苷酸)与靶标核酸杂交的任何机理所致，其中杂交最终产生生物作用。在某些实施方案中，调节靶标核酸的量和/或活性。在某些实施方案中，降低靶标核酸的量和/或活性。在某些实施方案中，反义化合物与靶标核酸杂交最终导致靶标核酸降解。在某些实施方案中，反义化合物与靶标核酸杂交不导致靶标核酸

降解。在某些此类实施方案中，存在与靶标核酸杂交的反义化合物(占位性)导致对反义活性的调节。在某些实施方案中，具有特定化学基序或样式的化学修饰的反义化合物特别适于利用一种或多种机理。在某些实施方案中，反义化合物通过超过一种机理和/或通过尚未阐明的机理起作用。因此，本文所述的反义化合物不受特定机理限制。

[0227] 反义机理包括不限于RNA酶H介导的反义;RNAi机理，其利用RISC路径，并且包括不限于siRNA、ssRNA和微小RNA机理;以及基于占位性的机理。某些反义化合物可通过超过一种此类机理和/或通过其它机理起作用。

[0228] RNA酶H介导的反义

[0229] 在某些实施方案中，反义活性至少部分由RNA酶H降解靶标RNA所致。RNA酶H是一种裂解RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶。本领域中已知“DNA样”的单链反义化合物在哺乳动物细胞中引发RNA酶H活性。因此，包含至少一部分DNA或DNA样核苷的反义化合物可活化RNA酶H，从而导致对靶标核酸的裂解。在某些实施方案中，利用RNA酶H的反义化合物包含一个或多个修饰的核苷。在某些实施方案中，此类反义化合物包含至少一个具有1-8个修饰的核苷的嵌段。在某些此类实施方案中，修饰的核苷不支持RNA酶H活性。在某些实施方案中，此类反义化合物是如本文所述的缺口聚体。在某些此类实施方案中，缺口聚体的缺口包含DNA核苷。在某些此类实施方案中，缺口聚体的缺口包含DNA样核苷。在某些此类实施方案中，缺口聚体的缺口包含DNA核苷和DNA样核苷。

[0230] 具有缺口聚体基序的某些反义化合物被视为嵌合反义化合物。在一缺口聚体中，具有支持RNA酶H裂解的多个核苷酸的内部区域位于具有在化学方面不同于所述内部区域的核苷的多个核苷酸的外部区域之间。在具有缺口聚体基序的反义寡核苷酸的情况下，缺口区段通常充当核酸内切酶裂解底物，而翼区段包含修饰的核苷。在某些实施方案中，缺口聚体的区域根据构成各不同区域的糖部分的类型来区分。在一些实施方案中，用于区分缺口聚体的区域的糖部分的类型可包括β-D-核糖核苷、β-D-脱氧核糖核苷、2’修饰的核苷(此类2’修饰的核苷可尤其包括2’-MOE和2’-O-CH_3)和双环糖修饰的核苷(此类双环糖修饰的核苷可包括具有受约束乙基的那些)。在某些实施方案中，翼区中的核苷可包括若干修饰的糖部分，包括例如2’-MOE和双环糖部分，诸如受约束乙基或LNA。在某些实施方案中，翼区可包括若干修饰的和未修饰的糖部分。在某些实施方案中，翼区可包括2’-MOE核苷、双环糖部分(诸如受约束乙基核苷或LNA核苷)和2’-脱氧核苷的各种组合。

[0231] 各不同区域可包含统一糖部分、变化或交替糖部分。翼区-缺口-翼区基序常常描述为“X-Y-Z”，其中“X”代表5’翼区的长度，“Y”代表缺口的长度，并且“Z”代表3’翼区的长度。“X”和“Z”可包含统一、变化或交替糖部分。在某些实施方案中，“X”和“Y”可包括一个或多个2’-脱氧核苷。“Y”可包含2’-脱氧核苷。如本文所用，描述为“X-Y-Z”的缺口聚体具有使得缺口的位置紧邻各个5’翼区和3’翼区的构型。因此，在5’翼区与缺口之间，或在缺口与3’翼区之间不存在间插核苷酸。任何本文所述的反义化合物都可具有缺口聚体基序。在某些实施方案中，“X”和“Z”相同;在其它实施方案中，它们不同。在某些实施方案中，“Y”在8个与15个核苷之间。X、Y或Z可为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或大于30个核苷中的任一个。

[0232] 在某些实施方案中，靶向ANGPTL3核酸的反义化合物具有缺口聚体基序，其中缺口由6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个连接的核苷组成。

[0233] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸具有由如下式A描述的糖基序：$(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$

[0234] 其中：

[0235] 各A独立地是2'取代的核苷；

[0236] 各B独立地是双环核苷；

[0237] 各J独立地是2'取代的核苷或2'-脱氧核苷；

[0238] 各D是2'-脱氧核苷；

[0239] m是0-4；n是0-2；p是0-2；r是0-2；t是0-2；v是0-2；w是0-4；x是0-2；y是0-2；z是0-4；g是6-14；

[0240] 前提是：

[0241] m、n和r中的至少一个不是0；

[0242] w和y中的至少一个不是0；

[0243] m、n、p、r和t的总和是2至5；并且

[0244] v、w、x、y和z的总和是2至5。

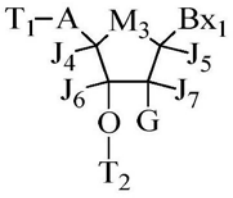
[0245] RNAi化合物

[0246] 在某些实施方案中，反义化合物是干扰RNA化合物(RNAi)，其包括双链RNA化合物(也被称为短干扰RNA或siRNA)和单链RNAi化合物(或ssRNA)。此类化合物至少部分通过RISC路径起降解和/或螯合靶标核酸的作用(因此，包括微小RNA/微小RNA模拟化合物)。在某些实施方案中，反义化合物包含使得它们特别适于此类机理的修饰。

[0247] i.ssRNA化合物

[0248] 在某些实施方案中，反义化合物，包括特别适于用作单链RNAi化合物(ssRNA)的那些，包含修饰的5'末端。在某些此类实施方案中，5'末端包含修饰的磷酸酯部分。在某些实施方案中，此类修饰的磷酸酯被稳定化(例如相较于未修饰的5'磷酸酯，对降解/裂解具有抗性)。在某些实施方案中，此类5'末端核苷使5'磷部分稳定。某些修饰的5'末端核苷可见于本领域中，例如WO/2011/139702中。

[0249] 在某些实施方案中，ssRNA化合物的5'核苷具有式IIc：

[0250] 

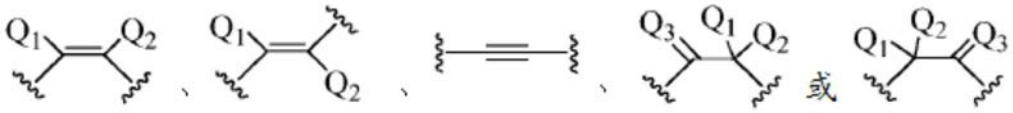
IIc

[0251] 其中：

[0252] T_1是任选保护的磷部分；

[0253] T_2是使式IIc化合物连接于寡聚化合物的核苷间连接基团；

[0254] A具有下式中的一个：

[0255] 

[0256] Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基或N(R_3)(R_4)；

[0257] Q_3是O、S、N(R_5)或C(R_6)(R_7)；

[0258] 各R_3、$R_4$$R_5$、$R_6$和$R_7$独立地是H、$C_1$-$C_6$烷基、取代的$C_1$-$C_6$烷基或$C_1$-$C_6$烷氧基；

[0259] M_3是O、S、NR_{14}、C(R_{15})(R_{16})、C(R_{15})(R_{16})C(R_{17})(R_{18})、C(R_{15})＝C(R_{17})、OC(R_{15})(R_{16})或OC(R_{15})(Bx_2)；

[0260] R_{14}是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0261] R_{15}、R_{16}、R_{17}和R_{18}各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0262] Bx_1是杂环碱基部分；

[0263] 或如果Bx_2存在，那么Bx_2是杂环碱基部分，并且Bx_1是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0264] J_4、J_5、J_6和J_7各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0265] 或J_4与J_5或J_7中的一个形成桥，其中所述桥包含1至3个选自O、S、NR_{19}、C(R_{20})(R_{21})、C(R_{20})＝C(R_{21})、C[＝C(R_{20})(R_{21})]和C(＝O)的连接的双基基团，并且J_5、J_6和J_7中的另外两个各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0266] 各R_{19}、R_{20}和R_{21}独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0267] G是H、OH、卤素或O-[C(R_8)(R_9)]$_n$-[(C＝O)$_m$-X_1]$_j$-Z；

[0268] 各R_8和R_9独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[0269] X_1是O、S或N(E_1)；

[0270] Z是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基或N(E_2)(E_3)；

[0271] E_1、E_2和E_3各自独立地是H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基；

[0272] n是1至约6；

[0273] m是0或1；

[0274] j是0或1；

[0275] 各取代的基团包含一个或多个独立地选自卤素、OJ_1、N(J_1)(J_2)、＝NJ_1、SJ_1、N_3、CN、OC(＝X_2)J_1、OC(＝X_2)N(J_1)(J_2)和C(＝X_2)N(J_1)(J_2)的任选保护的取代基；

[0276] X_2是O、S或NJ_3；

[0277] 各J_1，J_2和J_3独立地是H或C_1-C_6烷基；

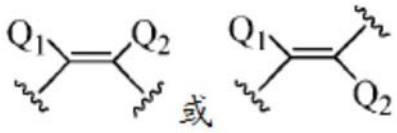
[0278] 当j是1时，那么Z不是卤素或N(E_2)(E_3)；并且

[0279] 其中所述寡聚化合物包含8至40个单体亚单位，并且可与靶标核酸的至少一部分杂交。

[0280] 在某些实施方案中，M_3是O、CH＝CH、OCH_2或OC(H)(Bx_2)。在某些实施方案中，M_3是O。

[0281] 在某些实施方案中，J_4、J_5、J_6和J_7各自是H。在某些实施方案中，J_4与J_5或J_7中的一个形成桥。

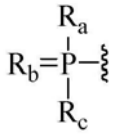
[0282] 在某些实施方案中，A具有下式中的一个：

[0283] 

[0284] 其中：

[0285] Q_1和Q_2各自独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基或取代的C_1-C_6烷氧基。在某些实施方案中，Q_1和Q_2各自是H。在某些实施方案中，Q_1和Q_2各自独立地是H或卤素。在某些实施方案中，Q_1和Q_2是H，并且Q_1和Q_2中的另一个是F、CH_3或OCH_3。

[0286] 在某些实施方案中，T_1具有下式：

[0287] 

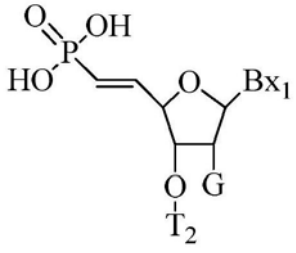
[0288] 其中：

[0289] R_a和R_c各自独立地是保护的羟基、保护的硫醇、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、保护的氨基或取代的氨基；并且

[0290] R_b是O或S。在某些实施方案中，R_b是O，并且R_a和R_c各自独立地是OCH_3、OCH_2CH_3或$CH(CH_3)_2$。

[0291] 在某些实施方案中，G是卤素、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、$O(CH_2)_2F$、OCH_2CHF_2、OCH_2CF_3、OCH_2-CH＝CH_2、$O(CH_2)_2$-OCH_3、$O(CH_2)_2$-SCH_3、$O(CH_2)_2$-OCF_3、$O(CH_2)_3$-$N(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$-$ON(R_{10})(R_{11})$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_{10})(R_{11})$、$OCH_2C(=O)$-$N(R_{12})$-$(CH_2)_2$-$N(R_{10})(R_{11})$或$O(CH_2)_2$-$N(R_{12})$-$C(=NR_{13})[N(R_{10})(R_{11})]$，其中$R_{10}$、$R_{11}$、$R_{12}$和$R_{13}$各自独立地是H或$C_1$-$C_6$烷基。在某些实施方案中，G是卤素、$OCH_3$、$OCF_3$、$OCH_2CH_3$、$OCH_2CF_3$、$OCH_2$-CH＝$CH_2$、$O(CH_2)_2$-$OCH_3$、$O(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$、$OCH_2C(=O)$-$N(H)$-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$或$OCH_2$-$N(H)$-$C(=NH)NH_2$。在某些实施方案中，G是F、$OCH_3$或$O(CH_2)_2$-$OCH_3$。在某些实施方案中，G是$O(CH_2)_2$-$OCH_3$。

[0292] 在某些实施方案中，5'末端核苷具有式IIe：

[0293] 

IIe

[0294] 在某些实施方案中，反义化合物，包括特别适于ssRNA的那些，包含一种或多种类型的以确定样式或糖修饰基序沿寡核苷酸或其区域排列的修饰的糖部分和/或天然存在的糖部分。此类基序可包括任何本文讨论的糖修饰和/或其它已知糖修饰。

[0295] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含具有统一糖修饰的区域或由其组成。在某些此类实施方案中，区域的各核苷包含相同RNA样糖修饰。在某些实施方案中，区域的各核苷是2'-F核苷。在某些实施方案中，区域的各核苷是2'-OMe核苷。在某些实施方案中，区域的各核苷是2'-MOE核苷。在某些实施方案中，区域的各核苷是cEt核苷。在某些实施方案中，区域的各核苷是LNA核苷。在某些实施方案中，统一区域构成寡核苷酸的全部或基本上全部。在某些实施方案中，区域构成除1-4个末端核苷之外的整个寡核苷酸。

[0296] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个具有交替糖修饰的区域，其中核苷在具有第一类型的糖修饰的核苷酸与具有第二类型的糖修饰的核苷酸之间交替。在某些实施方案中，两种类型的核苷均是RNA样核苷。在某些实施方案中，交替核苷选自2'-OMe、2'-F、2'-MOE、LNA和cEt。在某些实施方案中，交替修饰是2'-F和2'-OMe。此类区域可为连续的，或可被差异性修饰的核苷或缀合的核苷中断。

[0297] 在某些实施方案中，具有交替修饰的交替区域各自由单一核苷组成(即样式是$(AB)_xA_y$，其中A是具有第一类型的糖修饰的核苷，并且B是具有第二类型的糖修饰的核苷；x是1-20，并且y是0或1)。在某些实施方案中，一个或多个呈交替基序的交替区域包括一个以上具有某一类型的核苷。举例来说，寡核苷酸可包括一个或多个具有任何以下核苷基序的区域：

[0298] AABBAA；

[0299] ABBABB；

[0300] AABAAB；

[0301] ABBABAABB；

[0302] ABABAA；

[0303] AABABAB；

[0304] ABABAA；

[0305] ABBAABBABABAA；

[0306] BABBAABBABABAA；或

[0307] ABABBAABBABABAA；

[0308] 其中A是第一类型的核苷，并且B是第二类型的核苷。在某些实施方案中，A和B各自选自2'-F、2'-OMe、BNA和MOE。

[0309] 在某些实施方案中，具有此类交替基序的寡核苷酸也包含修饰的5'末端核苷，诸如式IIc或IIe的那些。

[0310] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含具有2-2-3基序的区域。此类区域包含以下基序：

[0311] $-(A)_2-(B)_x-(A)_2-(C)_y-(A)_3-$

[0312] 其中：A是第一类型的修饰的核苷；

[0313] B和C是以不同于A的方式修饰的核苷，然而，B和C可具有彼此相同或不同修饰；

[0314] x和y是1至15。

[0315] 在某些实施方案中，A是2'-OMe修饰的核苷。在某些实施方案中，B和C均是2'-F修饰的核苷。在某些实施方案中，A是2'-OMe修饰的核苷，并且B和C均是2'-F修饰的核苷。

[0316] 在某些实施方案中，寡核苷具有以下糖基序：

[0317] 5’-(Q)-(AB)$_x$A$_y$-(D)$_z$

[0318] 其中：

[0319] Q是包含稳定化磷酸酯部分的核苷。在某些实施方案中，Q是具有式IIc或IIe的核苷；

[0320] A是第一类型的修饰的核苷；

[0321] B是第二类型的修饰的核苷；

[0322] D是包含不同于邻近于它的核苷的修饰的修饰的核苷。因此，如果y是0，那么D必须以不同于B的方式修饰，并且如果y是1，那么D必须以不同于A的方式修饰。在某些实施方案中，D不同于A与B两者。

[0323] X是5-15；

[0324] Y是0或1；

[0325] Z是0-4。

[0326] 在某些实施方案中，寡核苷具有以下糖基序：

[0327] 5’-(Q)-(A)$_x$-(D)$_z$

[0328] 其中：

[0329] Q是包含稳定化磷酸酯部分的核苷。在某些实施方案中，Q是具有式IIc或IIe的核苷；

[0330] A是第一类型的修饰的核苷；

[0331] D是包含不同于A的修饰的修饰的核苷。

[0332] X是11-30；

[0333] Z是0-4。

[0334] 在某些实施方案中，以上基序中的A、B、C和D选自：2’-OMe、2’-F、2’-MOE、LNA和cEt。在某些实施方案中，D代表末端核苷。在某些实施方案中，此类末端核苷不被设计以与靶标核酸杂交(尽管一个或多个可能偶然杂交)。在某些实施方案中，无论在靶标核酸的相应位置处的核碱基的身份如何，各D核苷的核碱基都是腺嘌呤。在某些实施方案中，各D核苷的核碱基都是胸腺嘧啶。

[0335] 在某些实施方案中，反义化合物，包括特别适于用作ssRNA的那些，包含以确定样式或修饰的核苷间键联基序沿寡核苷酸或其区域排列的修饰的核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含具有交替核苷间键联基序的区域。在某些实施方案中，寡核苷酸包含具有统一修饰的核苷间键联的区域。在某些此类实施方案中，寡核苷酸包含由硫代磷酸酯核苷间键联统一连接的区域。在某些实施方案中，寡核苷酸是由硫代磷酸酯核苷间键联统一连接。在某些实施方案中，寡核苷酸的各核苷间键联选自磷酸二酯和硫代磷酸酯。在某些实施方案中，寡核苷酸的各核苷间键联选自磷酸二酯和硫代磷酸酯，并且至少一个核苷间键联是硫代磷酸酯。

[0336] 在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少6个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少8个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少10个硫代磷酸酯核苷间键联。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少6个连续硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少8个连续硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少

10个连续硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些实施方案中，寡核苷酸包含至少一个具有至少12个连续硫代磷酸酯核苷间键联的嵌段。在某些此类实施方案中，至少一个此类嵌段位于寡核苷酸的3’末端。在某些此类实施方案中，至少一个此类嵌段位于寡核苷酸的3’末端的3个核苷内。

[0337] 具有本文所述的各种糖基序中的任一个的寡核苷酸可具有任何键联基序。举例来说，寡核苷酸，包括但不限于上述那些，可具有选自以下非限制性表格的键联基序：

[0338]

最5’键联	中心区域	3’区域
PS	交替PO/PS	6PS
PS	交替PO/PS	7PS
PS	交替PO/PS	8PS

[0339] ii.siRNA化合物

[0340] 在某些实施方案中，反义化合物是双链RNAi化合物(siRNA)。在此类实施方案中，一条或两条链可包含以上对于ssRNA所述的任何修饰基序。在某些实施方案中，ssRNA化合物可为未修饰的RNA。在某些实施方案中，siRNA化合物可包含未修饰的RNA核苷，但修饰的核苷间键联。

[0341] 若干实施方案涉及双链组合物，其中各链包含由一个或多个修饰或未修饰的核苷的位置确定的基序。在某些实施方案中，提供包含完全或至少部分杂交以形成双链体区域的第一和第二寡聚化合物，以及还包含与核酸靶标互补并与核酸靶标杂交的区域的组合物。适合的是此类组合物包含作为与核酸靶标具有完全或部分互补性的反义链的第一寡聚化合物，和作为具有一个或多个与所述第一寡聚化合物具有互补性的区域并与所述第一寡聚化合物形成至少一个双链体区域的有义链的第二寡聚化合物。

[0342] 若干实施方案的组合物通过与核酸靶标杂交，从而导致它的正常功能损失来调节基因表达。在一些实施方案中，靶标核酸是ANGPTL3。在某一实施方案中，通过以本文公开的组合物形成的活化的RISC复合物来促进对靶向ANGPTL3的降解。

[0343] 若干实施方案涉及双链组合物，其中一条链适用于例如影响相对链优先装载至RISC(或裂解)复合物中。组合物适用于靶向所选核酸分子以及调节一种或多种基因的表达。在一些实施方案中，本发明的组合物与靶标RNA的一部分杂交，从而导致所述靶标RNA的正常功能损失。

[0344] 某些实施方案涉及双链组合物，其中两条链均包含半体(hemimer)基序、完全修饰的基序、定位修饰的基序或交替基序。本发明的组合物的各链可被修饰以实现在例如siRNA路径中的特定作用。在各链中使用不同基序或在各链中使用具有不同化学修饰的相同基序允许使反义链靶向RISC复合物，同时抑制有义链的并入。在这个模型内，各链可被独立地修饰以使它的特定作用得以增强。反义链可在5’末端处被修饰以增强它在RISC的一个区域中的作用，而3’末端可被差异性修饰以增强它在RISC的不同区域中的作用。

[0345] 双链寡核苷酸分子可为包含自身互补性有义和反义区域的双链多核苷酸分子，其中所述反义区域包含与靶标核酸分子中的核苷酸序列或其一部分互补的核苷酸序列，并且所述有义区域具有对应于靶标核酸序列或其一部分的核苷酸序列。双链寡核苷酸分子可由两个单独寡核苷酸装配，其中一条链是有义链，并且另一链是反义链，其中反义和有义链是自身互补的(即各链包含与另一链中的核苷酸序列互补的核苷酸序列)；诸如其中反义链和

有义链形成双链体或双链结构，例如其中双链区域是约15至约30，例如约15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个碱基对；反义链包含与靶标核酸分子中的核苷酸序列或其一部分互补的核苷酸序列，并且有义链包含对应于靶标核酸序列或其一部分的核苷酸序列(例如双链寡核苷酸分子的约15至约25或大于25个核苷酸与靶标核酸或其一部分互补)。或者，双链寡核苷酸由单一寡核苷酸装配，其中siRNA的自身互补性有义和反义区域借助于基于核酸或非基于核酸的接头而连接。

[0346] 双链寡核苷酸可为具有双链体、不对称双链体、发夹或不对称发夹二级结构的多核苷酸，所述二级结构具有自身互补性有义和反义区域，其中所述反义区域包含与单独靶标核酸分子中的核苷酸序列或其一部分互补的核苷酸序列，并且所述有义区域具有对应于靶标核酸序列或其一部分的核苷酸序列。双链寡核苷酸可为具有两个或更多个环结构和包含自身互补性有义和反义区域的茎的环状单链多核苷酸，其中所述反义区域包含与靶标核酸分子中的核苷酸序列或其一部分互补的核苷酸序列，并且所述有义区域具有对应于靶标核酸序列或其一部分的核苷酸序列，并且其中所述环状多核苷酸可在体内或在体外被加工以产生能够介导RNAi的活性siRNA分子。

[0347] 在某些实施方案中，双链寡核苷酸包含单独有义和反义序列或区域，其中所述有义和反义区域由如本领域中已知的核苷酸或非核苷酸接头分子共价连接，或通过离子相互作用、氢键合、范德华(van der waals)相互作用、疏水性相互作用和/或堆积相互作用替代地非共价连接。在某些实施方案中，双链寡核苷酸包含与靶标基因的核苷酸序列互补的核苷酸序列。在另一实施方案中，双链寡核苷酸以导致抑制靶标基因表达的方式与靶标基因的核苷酸序列相互作用。

[0348] 如本文所用，双链寡核苷酸无需限于仅含有RNA的那些分子，而是进一步涵盖化学修饰的核苷酸和非核苷酸。在某些实施方案中，短干扰核酸分子缺乏含有2'-羟基(2'-OH)的核苷酸。在某些实施方案中，短干扰核酸任选不包括任何核糖核苷酸(例如具有2'-OH基团的核苷酸)。然而，不要求在分子内存在核糖核苷酸以支持RNAi的此类双链寡核苷酸可具有含有一个或多个具有2'-OH基团的核苷酸的一个或多个连接的接头或其它连接或缔合的基团、部分或链。任选地，双链寡核苷酸可在约5、10、20、30、40或50％的核苷酸位置处包含核糖核苷酸。如本文所用，术语siRNA意图等效于用于描述能够介导序列特异性RNAi的核酸分子的其它术语，例如短干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微小RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、短干扰寡核苷酸、短干扰核酸、短干扰修饰的寡核苷酸、化学修饰的siRNA、转录后基因沉默RNA(ptgsRNA)等。此外，如本文所用，术语RNAi意图等效于用于描述序列特异性RNA干扰的其它术语，诸如转录后基因沉默、翻译抑制或表观遗传。举例来说，双链寡核苷酸可用于在转录后水平与转录前水平两者上使基因表观遗传沉默。在一非限制性实例中，通过本发明的siRNA分子来表观遗传调控基因表达可由siRNA介导的对染色质结构或甲基化样式的修饰以改变基因表达所致(参见例如Verdel等，2004，Science，303，672-676；Pal-Bhadra等，2004，Science，303，669-672；Allshire，2002，Science，297，1818-1819；Volpe等，2002，Science，297，1833-1837；Jenuwein，2002，Science，297，2215-2218；以及Hall等，2002，Science，297，2232-2237)。

[0349] 预期本文提供的若干实施方案的化合物和组合物可通过dsRNA介导的基因沉默或RNAi机理来靶向ANGPTL3，包括例如“发夹”或茎-环双链RNA效应物分子，其中具有自身互补

性序列的单一RNA链能够采用双链构象;或包含两个单独RNA链的双链体dsRNA效应物分子。在各种实施方案中,dsRNA完全由核糖核苷酸组成,或由核糖核苷酸和脱氧核苷酸的混合物组成,所述混合物诸如例如由2000年4月19日提交的WO 00/63364或1999年4月21日提交的U.S.序列号60/130,377公开的RNA/DNA杂交物。dsRNA或dsRNA效应物分子可为具有自身互补性区域的单一分子,以使所述分子的一个区段中的核苷酸与所述分子的另一区段中的核苷酸碱基配对。在各种实施方案中,由单一分子组成的dsRNA完全由核糖核苷酸组成,或包括与脱氧核糖核苷酸区域互补的核糖核苷酸区域。可选地,dsRNA可包括两个具有彼此具有互补性的区域的不同链。

[0350] 在各种实施方案中,两条链均完全由核糖核苷酸组成,一条链完全由核糖核苷酸组成,并且一条链完全由脱氧核糖核苷酸组成,或一条或两条链含有核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸的混合物。在某些实施方案中,互补性区域是彼此以及与靶标核酸序列至少70、80、90、95、98或100%互补。在某些实施方案中,dsRNA的以双链构象存在的区域包括至少19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、50、75、100、200、500、1000、2000或5000个核苷酸,或包括cDNA中全部核苷酸或dsRNA中代表的其它靶标核酸序列。在一些实施方案中,dsRNA不含有任何单链区域,诸如单链末端,或dsRNA是发夹。在其它实施方案中,dsRNA具有一个或多个单链区域或突出部分。在某些实施方案中,RNA/DNA杂交物包括作为反义链或区域(例如与靶标核酸具有至少70、80、90、95、98或100%互补性)的DNA链或区域和作为有义链或区域(例如与靶标核酸具有至少70、80、90、95、98或100%同一性)的RNA链或区域,并且反之亦然。

[0351] 在各种实施方案中,RNA/DNA杂交物是使用酶促或化学合成方法在体外制备,所述方法诸如本文所述的那些或2000年4月19日提交的WO 00/63364或1999年4月21日提交的U.S.序列号60/130,377中所述的那些。在其它实施方案中,在将体外合成的DNA链转化至细胞中之前、之后或同时,使所述DNA链与体内或体外制备的RNA链复合。在其它实施方案中,dsRNA是含有有义和反义区域的单一环状核酸,或dsRNA包括环状核酸以及第二环状核酸或线性核酸(参见例如2000年4月19日提交的WO 00/63364或1999年4月21日提交的U.S.序列号60/130,377)。示例性环状核酸包括套索结构,其中核苷酸的游离5'磷酰基变得以环回方式连接于另一核苷酸的2'羟基。

[0352] 在其它实施方案中,dsRNA包括一个或多个修饰的核苷酸,其中糖中的2'位含有卤素(诸如氟基团)或含有烷氧基(诸如甲氧基),相较于其中相应2'位含有氢或羟基的相应dsRNA,这使得dsRNA的体外或体内半衰期增加。在其它实施方案中,dsRNA在邻近核苷酸之间包括一个或多个除天然存在的磷酸二酯键联以外的键联。此类键联的实例包括磷酰胺、硫代磷酸酯和二硫代磷酸酯键联。dsRNA也可为如美国专利号6,673,661中教导的化学修饰的核酸分子。在其它实施方案中,dsRNA含有一个或两个加帽链,如例如由2000年4月19日提交的WO 00/63364或1999年4月21日提交的U.S.序列号60/130,377所公开。

[0353] 在其它实施方案中,dsRNA可为WO 00/63364中公开的至少部分dsRNA分子中的任何一个,以及美国临时申请60/399,998;以及美国临时申请60/419,532和PCT/US2003/033466中所述的dsRNA分子中的任何一个,所述专利的教义据此以引用的方式并入本文。dsRNA中的任何一个都可使用本文所述的方法或标准方法(诸如WO 00/63364中所述的那些)在体外或在体内表达。

[0354] 占位性

[0355] 在某些实施方案中，不预期反义化合物通过RNA酶H导致靶标核酸裂解，或通过RISC路径导致裂解或螯合。在某些此类实施方案中，反义活性可由占位性所致，其中存在杂交的反义化合物会破坏靶标核酸的活性。在某些此类实施方案中，反义化合物可被统一修饰，或可包含混合修饰和/或修饰和未修饰的核苷。

[0356] 靶标核酸、靶标区域和核苷酸序列

[0357] 编码ANGPTL3的核苷酸序列包括不限于以下：如以GenBank登记号NM_014495.2(作为SEQ ID NO:1并入本文)或GenBank登记号NT_032977.9核苷酸33032001至33046000(作为SEQ ID NO:2并入本文)阐述的人序列。应了解本文含有的实施例中以各SEQ ID NO阐述的序列独立于对糖部分、核苷间键联或核碱基的任何修饰。因此，由SEQ ID NO确定的反义化合物可独立地包含一个或多个对糖部分、核苷间键联或核碱基的修饰。由Isis编号(Isis号)描述的反义化合物指示核碱基序列和基序的组合。

[0358] 在某些实施方案中，靶标区域是靶标核酸的结构确定区域。举例来说，靶标区域可涵盖3'UTR、5'UTR、外显子、内含子、外显子/内含子接合处、编码区、翻译起始区、翻译终止区或其它确定的核酸区域。ANGPTL3的结构确定区域可通过登记号从诸如NCBI的序列数据库获得，并且此类信息以引用的方式并入本文。在某些实施方案中，靶标区域可涵盖从靶标区域内一个靶标区段的5'靶标位点至靶标区域内另一靶标区段的3'靶标位点的序列。

[0359] 在某些实施方案中，“靶标区段”是核酸内靶标区域的较小子部分。举例来说，靶标区段可为靶标核酸的由一种或多种反义化合物靶向的核苷酸序列。“5'靶标位点”或“5'起始位点”是指靶标区段的最5'核苷酸。“3'靶标位点”或“3'终止位点”是指靶标区段的最3'核苷酸。

[0360] 靶向包括确定至少一个由反义化合物杂交的靶标区段，以使发生所需作用。在某些实施方案中，所需作用是降低mRNA靶标核酸水平。在某些实施方案中，所需作用是降低由靶标核酸编码的蛋白质的水平或是与靶标核酸相关的表型变化。

[0361] 靶标区域可含有一个或多个靶标区段。靶标区域内多个靶标区段可为重叠的。可选地，它们可为非重叠的。在某些实施方案中，靶标区域内靶标区段相隔至多约300个核苷酸。在某些实施方案中，靶标区域内靶标区段相隔靶标核酸上是以下数目、约以下数目、至多以下数目、至多约以下数目的核苷酸：250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20或10个核苷酸，或是由任何两个先前值界定的范围。在某些实施方案中，靶标区域内靶标区段相隔靶标核酸上至多或至多约5个核苷酸。在某些实施方案中，靶标区段是连续的。涵盖由具有是本文所列的5'靶标位点或3'靶标位点中的任一个的起始核酸的范围界定的靶标区域。

[0362] 合适的靶标区段可见于5'UTR、编码区、3'UTR、内含子、外显子、或外显子/内含子接合处内。含有起始密码子或终止密码子的靶标区段也是合适的靶标区段。合适的靶标区段可明确排除某一结构确定区域，诸如起始密码子或终止密码子。

[0363] 确定合适的靶标区段可包括将靶标核酸的序列与整个基因组中其它序列进行比较。举例来说，BLAST算法可用于鉴定在不同核酸之间具有类似性的区域。这个比较可防止选择可以非特异性方式与除所选靶标核酸以外的序列(即非靶标或脱靶序列)杂交的反义化合物序列。

[0364] 反义化合物在活性靶标区域内的活性(例如如由靶标核酸水平降低百分比所确

定)可存在变化。在某些实施方案中,ANGPTL3 mRNA水平降低指示对ANGPTL3蛋白表达的抑制。ANGPTL3蛋白水平降低也指示对靶标mRNA表达的抑制。此外,诸如胆固醇、LDL、甘油三酯或葡萄糖水平降低的表型变化可指示对ANGPTL3 mRNA和/或蛋白质表达的抑制。

[0365] 杂交

[0366] 在一些实施方案中,杂交发生在本文公开的反义化合物与ANGPTL3核酸之间。最常见的杂交机理涉及核酸分子的互补性核碱基之间的氢键合(例如沃森-克里克(Watson-Crick)、胡斯坦(Hoogsteen)或反向胡斯坦氢键合)。

[0367] 杂交可在不同条件下发生。严格条件是序列依赖性的,并且由待杂交的核酸分子的性质和组成决定。

[0368] 确定序列是否可特异性与靶标核酸杂交的方法在本领域中是熟知的(Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001)。在某些实施方案中,本文提供的反义化合物可与ANGPTL3核酸特异性杂交。

[0369] 互补性

[0370] 当反义化合物的足够数目的核碱基可与靶标核酸的相应核碱基氢键合,以使将发生所需作用(例如反义抑制靶标核酸,诸如ANGPTL3核酸)时,所述反义化合物和所述靶标核酸彼此互补。

[0371] 反义化合物可横跨ANGPTL3核酸的一个或多个区段杂交,以使间插或邻近区段不涉及于杂交事件中(例如环结构、错配或发夹结构)。

[0372] 在某些实施方案中,本文提供的反义化合物或其指定部分与ANGPTL3核酸、其靶标区域、靶标区段或指定部分是或是至少70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补。在某些实施方案中,本文提供的反义化合物或其指定部分与SEQ ID NO:1-2中的一个或多个的序列是或是至少70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补。可使用常规方法确定反义化合物与靶标核酸的互补性百分比。

[0373] 举例来说,其中反义化合物的20个核碱基中的18个与靶标区域互补,并且将因此特异性杂交的反义化合物将代表90%互补性。在这个实例中,其余非互补性核碱基可簇集或与互补性核碱基交替,并且无需彼此或与互补性核碱基邻接。因此,长度是18个核碱基,具有4(四)个由两个与靶标核酸具有完全互补性的区域侧接的非互补性核碱基的反义化合物将与靶标核酸具有77.8%总体互补性,并且将因此落在本发明的范围内。可使用本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具)和PowerBLAST程序以常规方式确定反义化合物与靶标核酸的区域的互补性百分比(Altschul等,J.Mol.Biol.,1990,215,403 410;Zhang和Madden,Genome Res.,1997,7,649 656)。可例如通过使用Smith和Waterman算法(Adv.Appl.Math.,1981,2,482 489)的Gap程序(Wisconsin序列分析程序包,供Unix用的第8版,Genetics Computer Group,University Research Park,Madison Wis.),利用默认设置来确定同源性百分比、序列同一性或互补性。

[0374] 在某些实施方案中,本文提供的反义化合物或其指定部分完全互补(即100%互补)于靶标核酸或其指定部分。举例来说,反义化合物可与ANGPTL3核酸或其靶标区域或靶标区段或靶标序列完全互补。如本文所用,“完全互补”意指反义化合物的各核碱基能够与

靶标核酸的相应核碱基精确碱基配对。举例来说，具有20个核碱基的反义化合物与长度是400个核碱基的靶标序列完全互补，只要所述靶标核酸中有相应具有20个核碱基的部分与反义化合物完全互补即可。完全互补也可关于第一和/或第二核酸的指定部分加以使用。举例来说，具有30个核碱基的反义化合物的具有20个核碱基的部分可与长度是400个核碱基的靶标序列“完全互补”。如果靶标序列具有相应具有20个核碱基的部分，其中各核碱基与反义化合物的具有20个核碱基的部分互补，那么具有30个核碱基的寡核苷酸的具有20个核碱基的部分与靶标序列完全互补。同时，视反义化合物的其余10个核碱基是否也与靶标序列互补而定，整个具有30个核碱基的反义化合物可与靶标序列完全互补。

[0375] 非互补性核碱基的位置可在反义化合物的5’末端或3’末端处。可选地，一个或多个非互补性核碱基可在反义化合物的内部位置处。当存在两个或更多个非互补性核碱基时，它们可为连续的(即连接的)或非连续的。在一个实施方案中，非互补性核碱基位于缺口聚体反义寡核苷酸的翼区段中。

[0376] 在某些实施方案中，相对于靶标核酸，诸如ANGPTL3核酸或其指定部分，长度是或是多达10、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核碱基的反义化合物包含至多4个、至多3个、至多2个、或至多1个非互补性核碱基。

[0377] 在某些实施方案中，相对于靶标核酸，诸如ANGPTL3核酸或其指定部分，长度是或是多达10、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基的反义化合物包含至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个、或至多1个非互补性核碱基。

[0378] 本文提供的反义化合物也包括与靶标核酸的一部分互补的那些。如本文所用，“部分”是指靶标核酸的区域或区段内确定数目的连续(即连接的)核碱基。“部分”也可指反义化合物的确定数目的连续核碱基。在某些实施方案中，反义化合物与靶标区段的具有至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶标区段的具有至少10个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶标区段的具有至少15个核碱基的部分互补。也涵盖与靶标区段的具有至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或大于20个核碱基的部分互补，或由这些值中的任何两个界定的范围的反义化合物。

[0379] 同一性

[0380] 本文提供的反义化合物也可与特定核苷酸序列、SEQ ID NO、或由特定Isis编号表示的化合物的序列或其部分具有确定同一性百分比。如本文所用，如果反义化合物具有相同核碱基配对能力，那么它与本文公开的序列同一。举例来说，含有尿嘧啶而非公开的DNA序列中的胸苷的RNA将被视为与所述DNA序列同一，因为尿嘧啶与胸苷两者均与腺嘌呤配对。也涵盖本文所述的反义化合物的缩短和加长形式以及相对于本文提供的反义化合物具有非同一碱基的化合物。非同一碱基可彼此邻近或分散在整个反义化合物中。根据相对于反义化合物所比较的序列具有同一碱基配对的碱基数来计算反义化合物的同一性百分比。

[0381] 在某些实施方案中，反义化合物或其部分与本文公开的反义化合物或SEQ ID NO或其一部分中的一个或多个至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一。

[0382] 修饰

[0383] 核苷是碱基-糖组合。核苷的核碱基(也称为碱基)部分通常是杂环碱基部分。核苷

酸是还包括共价连接于核苷的糖部分的磷酸酯基团的核苷。对于包括戊呋喃糖基糖的那些核苷，磷酸酯基团可连接于糖的2'、3'或5'羟基部分。寡核苷酸是通过邻近核苷彼此共价连接以形成线性聚合寡核苷酸来形成。在寡核苷酸结构内，磷酸酯基团通常被认为形成寡核苷酸的核苷间键联。

[0384] 对反义化合物的修饰涵盖取代或改变核苷间键联、糖部分或核碱基。由于合乎需要的性质，诸如例如细胞摄取增强、对核酸靶标的亲和力增强、在核酸酶存在下的稳定性增加、或抑制活性增加，所以修饰的反义化合物常常超过天然形式而是优选的。

[0385] 化学修饰的核苷也可用于增加缩短或截短的反义寡核苷酸对它的靶标核酸的结合亲和力。因此，类似结果可常常以具有此类化学修饰的核苷的较短反义化合物获得。

[0386] 修饰的核苷间键联

[0387] RNA和DNA的天然存在的核苷间键联是3'至5'磷酸二酯键联。由于合乎需要的性质，诸如例如细胞摄取增强、对靶标核酸的亲和力增强以及在核酸酶存在下的稳定性增加，所以具有一个或多个修饰的，即非天然存在的核苷间键联的反义化合物常常超过具有天然存在的核苷间键联的反义化合物而加以选择。

[0388] 具有修饰的核苷间键联的寡核苷酸包括保留磷原子的核苷间键联以及不具有磷原子的核苷间键联。代表性含磷核苷间键联包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯。制备含磷和非含磷键联的方法是熟知的。

[0389] 在某些实施方案中，靶向ANGPTL3核酸的反义化合物包含一个或多个修饰的核苷间键联。在某些实施方案中，修饰的核苷间键联是硫代磷酸酯键联。在某些实施方案中，反义化合物的各核苷间键联是硫代磷酸酯核苷间键联。

[0390] 修饰的糖部分

[0391] 本发明的反义化合物可任选含有一个或多个其中糖基团已被修饰的核苷。此类糖修饰的核苷可对反义化合物赋予增强的核酸酶稳定性、增加的结合亲和力、或某一其它有益生物性质。在某些实施方案中，核苷包含化学修饰的呋喃核糖环部分。化学修饰的呋喃核糖环的实例包括不限于添加取代基(包括5'和2'取代基)；非孪位环原子桥接以形成双环核酸(BNA)；用S、N(R)或C(R1)(R2)(R、R1和R2各自独立地是H、C1-C12烷基或保护基)替换核糖基环氧原子及其组合。化学修饰的糖的实例包括2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其它公开的5',2'-双取代的核苷，参见8/21/08公布的PCT国际申请WO 2008/101157)，或用S替换核糖基环氧原子，并且在2'位处进行进一步取代(参见公布的美国专利申请US2005-0130923，于2005年6月16日公布)，或者可选地对BNA进行5'取代(参见11/22/07公布的PCT国际申请WO2007/134181，其中LNA被例如5'-甲基或5'-乙烯基取代)。

[0392] 具有修饰的糖部分的核苷的实例包括不限于包含5'-乙烯基、5'-甲基(R或S)、4'-S、2'-F、2'-OCH_3、2'-OCH_2CH_3、2'-OCH_2CH_2F和2'-$O(CH_2)_2OCH_3$取代基的核苷。在2'位处的取代基也可选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫基、O-烯丙基、O-C_1-C_{10}烷基、OCF_3、OCH_2F、$O(CH_2)_2SCH_3$、$O(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n)、O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n)和O-CH_2-C(=O)-N(R_1)-$(CH_2)_2$-N(R_m)(R_n)，其中各R_1、R_m和R_n独立地是H或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基。

[0393] 如本文所用，“双环核苷”是指包含双环糖部分的修饰的核苷。双环核酸(BNA)的实例包括不限于在4'与2'核糖基环原子之间包含桥的核苷。在某些实施方案中，本文提供的反义化合物包括一个或多个BNA核苷，其中桥包含下式中的一个：4'-(CH_2)-O-2'(LNA)；4'-

(CH_2)-S-2';4'-$(CH_2)_2$-O-2'(ENA);4'-CH(CH_3)-O-2'和4'-CH(CH_2OCH_3)-O-2'(及其类似物,参见2008年7月15日授予的美国专利7,399,845);4'-C(CH_3) (CH_3)-O-2'(及其类似物,参见以2009年1月8日公布的WO/2009/006478公布的PCT/US2008/068922);4'-CH_2-N(OCH_3)-2'(及其类似物,参见以2008年12月11日公布的WO/2008/150729公布的PCT/US2008/064591);4'-CH_2-O-N(CH_3)-2'(参见公布的美国专利申请US2004-0171570,2004年9月2日公布);4'-CH_2-N(R)-O-2',其中R是H、C_1-C_{12}烷基或保护基(参见2008年9月23日授予的美国专利7,427,672);4'-CH_2-C(H)(CH_3)-2'(参见Chattopadhyaya等,J.Org.Chem.,2009,74,118-134);以及4'-CH_2-C(=CH_2)-2'(及其类似物,参见以2008年12月8日公布的WO 2008/154401公布的PCT/US2008/066154)。

[0394] 其它双环核苷已报道于公布的文献中(参见例如:Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.,2007,129(26)8362-8379;Frieden等,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372;Elayadi等,Curr.Opinion Invens.Drugs,2001,2,558-561;Braasch等,Chem.Biol.,2001,8,1-7;Orum等,Curr.Opinion Mol.Ther.,2001,3,239-243;Wahlestedt等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2000,97,5633-5638;Singh等,Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Kumar等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;美国专利号:7,399,845;7,053,207;7,034,133;6,794,499;6,770,748;6,670,461;6,525,191;6,268,490;美国专利公布号:US2008-0039618;US2007-0287831;US2004-0171570;美国专利申请序列号:12/129,154;61/099,844;61/097,787;61/086,231;61/056,564;61/026,998;61/026,995;60/989,574;国际申请WO 2007/134181;WO 2005/021570;WO 2004/106356;WO 94/14226;以及PCT国际申请号:PCT/US2008/068922;PCT/US2008/066154;和PCT/US2008/064591)。可制备具有一个或多个立体化学糖构型,包括例如α-L-呋喃核糖和β-D-呋喃核糖的各先前双环核苷(参见1999年3月25日以WO 99/14226公布的PCT国际申请PCT/DK98/00393)。

[0395] 如本文所用,"单环核苷"是指包含不是双环糖部分的修饰的糖部分的核苷。在某些实施方案中,核苷的糖部分或糖部分类似物可在任何位置处被修饰或取代。

[0396] 如本文所用,"4'-2'双环核苷"或"4'至2'双环核苷"是指包含呋喃糖环的双环核苷,所述呋喃糖环包含连接所述呋喃糖环的两个碳原子(即连接糖环的2'碳原子和4'碳原子)的桥。

[0397] 在某些实施方案中,BNA核苷的双环糖部分包括但不限于在戊呋喃糖基糖部分的4'与2'碳原子之间具有至少一个桥的化合物,所述桥包括不限于包含1个或1至4个独立地选自以下的连接的基团的桥:-[C(R_a) (R_b)]$_n$-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=NR_a)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-Si$(R_a)_2$-、-S(=O)$_x$-和-N(R_a)-;其中:x是0、1或2;n是1、2、3或4;各R_a和R_b独立地是H、保护基、羟基、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、杂环基团、取代的杂环基团、杂芳基、取代的杂芳基、C_5-C_7脂环族基团、取代的C_5-C_7脂环族基团、卤素、OJ_1、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、COOJ_1、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)$_2$-J_1)或硫氧基(S(=O)-J_1);并且

[0398] 各J_1和J_2独立地是H、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、

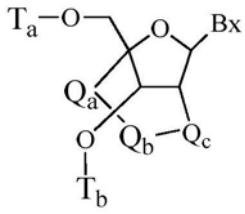
C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环基团、取代的杂环基团、C_1-C_{12}氨基烷基、取代的C_1-C_{12}氨基烷基或保护基。

[0399] 在某些实施方案中，双环糖部分的桥是-[C(R_a)(R_b)]$_n$-、-[C(R_a)(R_b)]$_n$-O-、-C(R_aR_b)-N(R)-O-或-C(R_aR_b)-O-N(R)-。在某些实施方案中，桥是4'-CH_2-2'、4'-$(CH_2)_2$-2'、4'-$(CH_2)_3$-2'、4'-CH_2-O-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'和4'-CH_2-N(R)-O-2'-，其中各R独立地是H、保护基或C_1-C_{12}烷基。

[0400] 在某些实施方案中，双环核苷进一步由异构构型确定。举例来说，包含4'-(CH_2)-O-2'桥的核苷可呈α-L构型或呈β-D构型。在先前，α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA已被并入显示反义活性的反义寡核苷酸中(Frieden等,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372)。

[0401] 在某些实施方案中，双环核苷包括具有4'至2'桥的那些，其中此类桥包括不限于α-L-4'-(CH_2)-O-2'、β-D-4'-CH_2-O-2'、4'-$(CH_2)_2$-O-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'、4'-CH_2-N(R)-O-2'、4'-$CH(CH_3)$-O-2'、4'-CH_2-S-2'、4'-CH_2-N(R)-2'、4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2'和4'-$(CH_2)_3$-2'，其中R是H、保护基或C_1-C_{12}烷基。

[0402] 在某一实施方案中，双环核苷具有下式：

[0403] 

[0404] 其中：

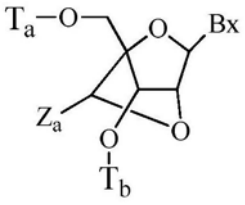
[0405] Bx是杂环碱基部分；

[0406] -Q_a-Q_b-Q_c-是-CH_2-N(R_c)-CH_2-、-C(=O)-N(R_c)-CH_2-、-CH_2-O-N(R_c)-、-CH_2-N(R_c)-O-或-N(R_c)-O-CH_2；

[0407] R_c是C_1-C_{12}烷基或氨基保护基；并且

[0408] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接。

[0409] 在某些实施方案中，双环核苷具有下式：

[0410] 

[0411] 其中：

[0412] Bx是杂环碱基部分；

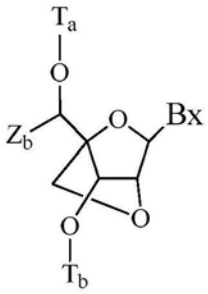
[0413] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接；

[0414] Z_a是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、硫醇或取代的硫醇。

[0415] 在一个实施方案中，各取代的基团独立地被独立地选自以下的取代基单取代或多

取代：卤素、氧代基、羟基、OJ_c、NJ_cJ_d、SJ_c、N_3、$OC(=X)J_c$和$NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$，其中各J_c、J_d和J_e独立地是H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基，并且X是O或NJ_c。

[0416] 在某些实施方案中，双环核苷具有下式：

[0417] 

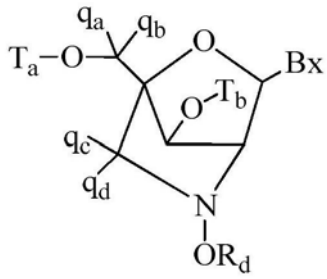
[0418] 其中：

[0419] Bx是杂环碱基部分；

[0420] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接；

[0421] Z_b是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基或取代的酰基(C(=O)-)。

[0422] 在某些实施方案中，双环核苷具有下式：

[0423] 

[0424] 其中：

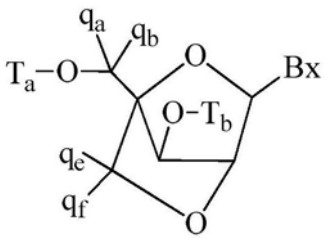
[0425] Bx是杂环碱基部分；

[0426] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接；

[0427] R_d是C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0428] 各q_a、q_b、q_c和q_d独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、酰基、取代的酰基、C_1-C_6氨基烷基或取代的C_1-C_6氨基烷基；

[0429] 在某些实施方案中，双环核苷具有下式：

[0430] 

[0431] 其中：

[0432] Bx是杂环碱基部分；

[0433] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接；

[0434] q_a、q_b、q_e和q_f各自独立地是氢、卤素、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_1-C_{12}烷氧基、取代的C_1-C_{12}烷氧基、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO_2J_j、NJ_jJ_k、N_3、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k；

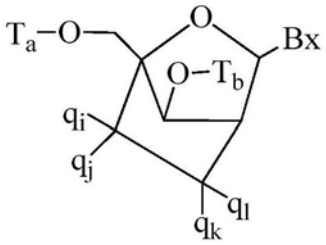
[0435] 或q_e和q_f一起是=C(q_g)(q_h)；

[0436] q_g和q_h各自独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基或取代的C_1-C_{12}烷基。

[0437] 已描述具有4'-CH_2-O-2'桥的腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、5-甲基-胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶双环核苷的合成和制备以及它们的寡聚和核酸识别性质(Koshkin等,Tetrahedron,1998,54,3607-3630)。双环核苷的合成也已描述于WO 98/39352和WO 99/14226中。

[0438] 也已制备具有诸如4'-CH_2-O-2'和4'-CH_2-S-2'的4'至2'桥接基团的各种双环核苷的类似物(Kumar等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222)。也已描述包含双环核苷,用作核酸聚合酶的底物的寡脱氧核糖核苷酸双链体的制备(Wengel等,WO 99/14226)。此外,本领域中已描述作为一种新颖构象限制的高亲和力寡核苷酸类似物的2'-氨基-BNA的合成(Singh等,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039)。此外,已制备2'-氨基-BNA和2'-甲基氨基-BNA,并且先前已报道它们与互补RNA和DNA链的双链体的热稳定性。

[0439] 在某些实施方案中,双环核苷具有下式：

[0440] 

[0441] 其中：

[0442] Bx是杂环碱基部分；

[0443] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基团、磷部分或与支撑介质的共价连接；

[0444] 各q_i、q_j、q_k和q_l独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_1-C_{12}烷氧基、取代的C_1-C_{12}烷氧基、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO_2J_j、NJ_jJ_k、N_3、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k;并且

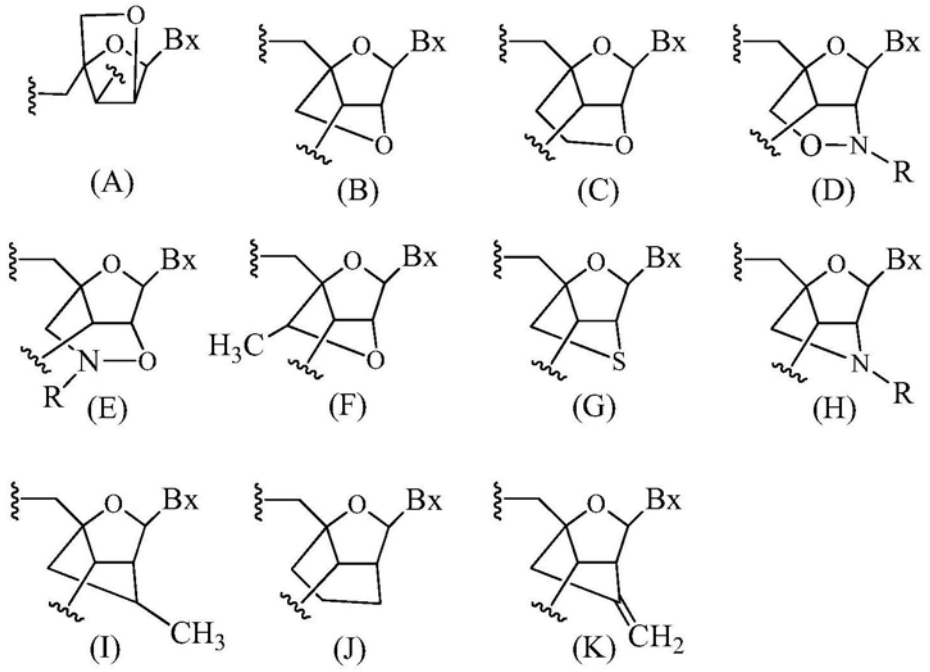
[0445] q_i和q_j或q_l和q_k一起是=C(q_g)(q_h),其中q_g和q_h各自独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基或取代的C_1-C_{12}烷基。

[0446] 已描述一种具有4'-$(CH_2)_3$-2'桥和烯基类似物桥4'-CH=CH-CH_2-2'的碳环双环核苷(Frier等,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4429-4443以及Albaek等,J.Org.Chem.,2006,71,7731-7740)。也已描述碳环双环核苷的合成和制备以及它们的寡聚

和生物化学研究(Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.2007,129(26),8362-8379)。

[0447] 在某些实施方案中,双环核苷包括但不限于(A)α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA、(B)β-D-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA、(C)亚乙基氧基(4'-$(CH_2)_2$-O-2')BNA、(D)氨基氧基(4'-CH_2-O-N(R)-2')BNA、(E)氧基氨基(4'-CH_2-N(R)-O-2')BNA、(F)甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH_3)-O-2')BNA(也被称为受约束乙基或cEt)、(G)亚甲基-硫基(4'-CH_2-S-2')BNA、(H)亚甲基-氨基(4'-CH_2-N(R)-2')BNA、(I)甲基碳环(4'-CH_2-CH(CH_3)-2')BNA、(J)亚丙基碳环(4'-$(CH_2)_3$-2')BNA和(K)乙烯基BNA,如下所描绘。

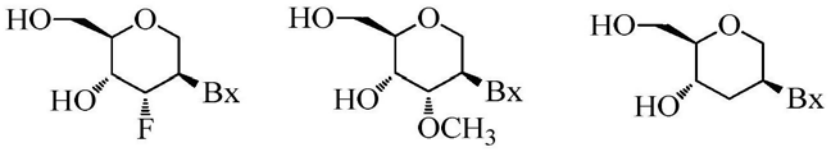
[0448]



[0449] 其中Bx是碱基部分,并且R独立地是H、保护基、C_1-C_6烷基或C_1-C_6烷氧基。

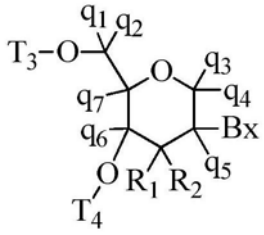
[0450] 如本文所用,术语"修饰的四氢吡喃核苷"或"修饰的THP核苷"意指具有取代正常核苷中的戊呋喃糖基残基,并且可被称为糖替代物的六元四氢吡喃"糖"的核苷。修饰的THP核苷包括但不限于在本领域中被称为具有如下说明的四氢吡喃基环系统的己糖醇核酸(HNA)、安尼妥(anitol)核酸(ANA)、甘露糖醇核酸(MNA)(参见Leumann,Bioorg.Med.Chem.,2002,10,841-854)或氟代HNA(F-HNA)的核苷。

[0451]



[0452] 在某一实施方案中,选择具有下式的糖替代物:

[0453]



[0454] 其中:

[0455] Bx是杂环碱基部分;

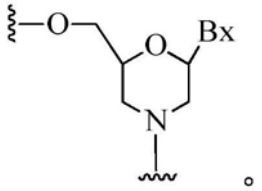
[0456] T_3和T_4各自独立地是使四氢吡喃核苷类似物连接于寡聚化合物的核苷间连接基团，或T_3和T_4中的一个是使四氢吡喃核苷类似物连接于寡聚化合物或寡核苷酸的核苷间连接基团，并且T_3和T_4中的另一个是H、羟基保护基、连接的缀合基团或5'末端基团或3'末端基团；

[0457] q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；并且

[0458] R_1和R_2中的一个是氢，并且另一个选自卤素、取代或未取代的烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$OC(=X)J_1$、$OC(=X)NJ_1J_2$、$NJ_3C(=X)NJ_1J_2$和CN，其中X是O、S或NJ_1，并且各J_1、J_2和J_3独立地是H或C_1-C_6烷基。

[0459] 在某些实施方案中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7各自是H。在某些实施方案中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个不是H。在某些实施方案中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6和q_7中的至少一个是甲基。在某些实施方案中，提供THP核苷，其中R_1和R_2中的一个是F。在某些实施方案中，R_1是氟代基，而R_2是H；R_1是甲氧基，而R_2是H，并且R_1是甲氧基乙氧基，而R_2是H。

[0460] 在某些实施方案中，糖替代物包含具有超过5个原子和超过1个杂原子的环。举例来说，已报道包含吗啉代糖部分的核苷和它们在寡聚化合物中的使用(参见例如：Braasch等，Biochemistry，2002，41，4503-4510；以及美国专利5，698，685；5，166，315；5，185，444；和5，034，506)。如此处所用，术语“吗啉代”意指具有下式的糖替代物：

[0461] 

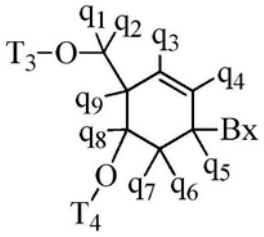
。

[0462] 在某些实施方案中，可例如通过根据以上吗啉代结构添加或改变各种取代基来修饰吗啉代基。此类糖替代物在本文中被称为“修饰的吗啉代基”。

[0463] 也不加限制地提供修饰的组合，诸如2'-F-5'-甲基取代的核苷(对于其它公开的5'，2'-双取代的核苷，参见于8/21/08公布的PCT国际申请WO 2008/101157)以及用S替换核糖基环氧原子，并且在2'位处进行进一步取代(参见公布的美国专利申请US2005-0130923，于2005年6月16日公布)，或者可选地对双环核酸进行5'取代(参见于11/22/07公布的PCT国际申请WO 2007/134181，其中4'-CH_2-O-2'双环核苷在5'位处被5'-甲基或5'-乙烯基进一步取代)。也已描述碳环双环核苷的合成和制备以及它们的寡聚和生物化学研究(参见例如Srivastava等，J.Am.Chem.Soc.2007，129(26)，8362-8379)。

[0464] 在某些实施方案中，反义化合物包含一个或多个修饰的环己烯基核苷，其是具有6元环己烯基而非天然存在的核苷中的戊呋喃糖基残基的核苷。修饰的环己烯基核苷包括但不限于本领域中所述的那些(参见例如共同拥有的公布的PCT申请WO 2010/036696(于2010年4月10日公布)；Robeyns等，J.Am.Chem.Soc.，2008，130(6)，1979-1984；Horváth等，Tetrahedron Letters，2007，48，3621-3623；Nauwelaerts等，J.Am.Chem.Soc.，2007，129(30)，9340-9348；Gu等，，Nucleosides，Nucleotides&Nucleic Acids，2005，24(5-7)，993-998；Nauwelaerts等，Nucleic Acids Research，2005，33(8)，2452-2463；Robeyns等，Acta Crystallographica，Section F：Structural Biology and Crystallization Communications，2005，F61(6)，585-586；Gu等，Tetrahedron，2004，60(9)，2111-2123；Gu

等,Oligonucleotides,2003,13(6),479-489;Wang等,J.Org.Chem.,2003,68,4499-4505;Verbeure等,Nucleic Acids Research,2001,29(24),4941-4947;Wang等,J.Org.Chem.,2001,66,8478-82;Wang等,Nucleosides,Nucleotides&Nucleic Acids,2001,20(4-7),785-788;Wang等,J.Am.Chem.,2000,122,8595-8602;公布的PCT申请WO 06/047842;以及公布的PCT申请WO 01/049687;各自的正文以引用的方式整体并入本文)。某些修饰的环己烯基核苷具有式X。

[0465] 

X

[0466] 其中独立地对于所述至少一个式X环己烯基核苷类似物中的各个:

[0467] Bx是杂环碱基部分;

[0468] T_3和T_4各自独立地是使环己烯基核苷类似物连接于反义化合物的核苷间连接基团,或T_3和T_4中的一个是使四氢吡喃核苷类似物连接于反义化合物的核苷间连接基团,并且T_3和T_4中的另一个是H、羟基保护基、连接的缀合基团或5'末端基团或3'末端基团;并且

[0469] q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6、q_7、q_8和q_9各自独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_2-C_6炔基或其它糖取代基。

[0470] 许多其它单环、双环和三环环系统在本领域中是已知的,并且适合作为可用于修饰核苷以并入如本文提供的寡聚化合物中的糖替代物(参见例如综述文章:Leumann,Christian J.Bioorg.&Med.Chem.,2002,10,841-854)。此类环系统可经受各种其它取代以进一步增强它们的活性。

[0471] 如本文所用,"2'修饰的糖"意指在2'位处修饰的呋喃糖基糖。在某些实施方案中,此类修饰包括选自以下的取代基:卤化物,包括但不限于取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的硫代烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯丙基以及取代和未取代的炔基。在某些实施方案中,2'修饰选自包括但不限于以下的取代基:$O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH_2)_nF$、$O(CH_2)_nONH_2$、$OCH_2C(=O)N(H)CH_3$和$O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$,其中n和m是1至约10。其它2'-取代基也可选自:C_1-C_{12}烷基,取代的烷基、烯基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、F、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、多烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA裂解基团、报道基团、嵌入剂、用于改进药代动力学性质的基团、或用于改进反义化合物的药效学性质的基团、以及具有类似性质的其它取代基。在某些实施方案中,修饰的核苷包含2'-MOE侧链(Baker等,J.Biol.Chem.,1997,272,11944-12000)。相较于未修饰的核苷和其它修饰的核苷,诸如2'-O-甲基、O-丙基和O-氨基丙基,此类2'-MOE取代已被描述为具有改进的结合亲和力。也已显示具有2'-MOE取代基的寡核苷酸是具有有希望供体内使用的特征的基因表达反义抑制剂(Martin,Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504;Altmann等,Chimia,1996,50,168-176;Altmann等,Biochem.Soc.Trans.,1996,24,630-637;以及Altmann等,Nucleosides Nucleotides,1997,16,917-926)。

[0472] 如本文所用，“2’修饰”或“2’取代”是指核苷包含的糖在2’位处包含除H或OH以外的取代基。2’修饰的核苷包括但不限于双环核苷，其中连接糖环的两个碳原子的桥使2’碳和糖环的另一碳连接；以及具有非桥接2’取代基的核苷，所述取代基诸如烯丙基、氨基、叠氮基、硫基、O-烯丙基、O-C_1-C_{10}烷基、-OCF_3、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3、2’-O$(CH_2)_2SCH_3$、O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$或O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$，其中各R_m和R_n独立地是H或取代或未取代的C_1-C_{10}烷基。2’修饰的核苷可还包含其它修饰，例如在糖的其它位置处和/或在核碱基处。

[0473] 如本文所用，“2’-F”是指核苷包含的糖在糖环的2’位处包含氟代基。

[0474] 如本文所用，“2’-OMe”或“2’-OCH_3”、“2’-O-甲基”或“2’-甲氧基”各自是指核苷包含的糖在糖环的2’位处包含-OCH_3基团。

[0475] 如本文所用，“MOE”或“2’-MOE”或“2’-$OCH_2CH_2OCH_3$”或“2’-O-甲氧基乙基”各自是指核苷包含的糖在糖环的2’位处包含-$OCH_2CH_2OCH_3$基团。

[0476] 用于制备修饰的糖的方法为本领域技术人员所熟知。教导此类修饰的糖的制备的一些代表性美国专利包括不限于U.S.:4,981,957;5,118,800;5,319,080;5,359,044;5,393,878;5,446,137;5,466,786;5,514,785;5,519,134;5,567,811;5,576,427;5,591,722;5,597,909;5,610,300;5,627,053;5,639,873;5,646,265;5,670,633;5,700,920;5,792,847和6,600,032以及2005年6月2日提交，并且于2005年12月22日以WO 2005/121371公布的国际申请PCT/US2005/019219，并且其各自以引用的方式整体并入本文。

[0477] 如本文所用，“寡核苷酸”是指包含多个连接的核苷的化合物。在某些实施方案中，多个核苷中的一个或多个被修饰。在某些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个核糖核苷(RNA)和/或脱氧核糖核苷(DNA)。

[0478] 在具有修饰的糖部分的核苷酸中，核碱基部分(天然、修饰或其组合)被维持以与适当核酸靶标杂交。

[0479] 在某些实施方案中，反义化合物包含一个或多个具有修饰的糖部分的核苷。在某些实施方案中，修饰的糖部分是2’-MOE。在某些实施方案中，2’-MOE修饰的核苷是以缺口聚体基序排列。在某些实施方案中，修饰的糖部分是具有(4’-CH(CH_3)-O-2’)桥接基团的双环核苷。在某些实施方案中，(4’-CH(CH_3)-O-2’)修饰的核苷是在缺口聚体基序的整个翼区中排列。

[0480] 修饰的核碱基

[0481] 核碱基(或碱基)修饰或取代在结构上可与天然存在或合成未修饰的核碱基区分，但在功能上可与其互换。天然核碱基与修饰的核碱基两者均能够参与氢键合。此类核碱基修饰可对反义化合物赋予核酸酶稳定性、结合亲和力或某一其它有益生物性质。修饰的核碱基包括合成和天然核碱基，诸如例如5-甲基胞嘧啶(5-me-C)。包括5-甲基胞嘧啶取代的某些核碱基取代特别适用于增加反义化合物对靶标核酸的结合亲和力。举例来说，已显示5-甲基胞嘧啶取代会使核酸双链体稳定性增加0.6-1.2℃(Sanghvi,Y.S.,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编,Antisense Research and Applications,CRC Press,Boca Raton,1993,第276-278页)。

[0482] 其它修饰的核碱基包括5-羟甲基胞嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基和其它烷基衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其它烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧碇和2-硫代胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶和胞嘧啶、5-丙炔基(-C≡C-

CH3)尿嘧啶和胞嘧啶以及嘧啶碱基的其它炔基衍生物、6-偶氮基尿嘧啶、胞嘧啶和胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-卤代基、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基和其它8取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代基(特别是5-溴代基、5-三氟甲基)和其它5取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-氨基-腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤和7-脱氮腺嘌呤以及3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0483] 杂环碱基部分也可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其它杂环,例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮置换的那些。特别适用于增加反义化合物的结合亲和力的核碱基包括5取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶以及N-2、N-6及O-6取代的嘌呤(包括2氨基丙基腺嘌呤)、5-丙炔基尿嘧啶和5-丙炔基胞嘧啶。

[0484] 在某些实施方案中,靶向ANGPTL3核酸的反义化合物包含一个或多个修饰的核碱基。在某些实施方案中,靶向ANGPTL3核酸的缩短或缺口加宽的反义寡核苷酸包含一个或多个修饰的核碱基。在某些实施方案中,修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。

[0485] 用于配制药物组合物的组合物和方法

[0486] 可使反义寡核苷酸与药学上可接受的活性或惰性物质掺合以制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于许多准则,包括但不限于施用途径、疾病程度或待施用的剂量。

[0487] 可通过组合反义化合物与合适的药学上可接受的稀释剂或载体来使靶向ANGPTL3核酸的反义化合物用于药物组合物中。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)。PBS是一种适用于待胃肠外递送的组合物中的稀释剂。因此,在一个实施方案中,用于本文所述的方法中的是一种包含靶向ANGPTL3核酸的反义化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,药学上可接受的稀释剂是PBS。在某些实施方案中,反义化合物是反义寡核苷酸。

[0488] 包含反义化合物的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯、或此类酯的盐、或在向包括人的动物施用后能够提供(直接或间接)生物活性代谢物或其残余物的任何其它寡核苷酸。因此,举例来说,本公开也涉及反义化合物的药学上可接受的盐、前药、此类前药的药学上可接受的盐以及其它生物等效物。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0489] 前药可包括在反义化合物的一个或两个末端处并入在身体内由内源性核酸酶裂解以形成活性反义化合物的其它核苷。

[0490] 缀合的反义化合物

[0491] 可使反义化合物共价连接于一种或多种增强所得反义寡核苷酸的活性、细胞分布或细胞摄取的部分或缀合物。典型缀合基团包括胆固醇部分和脂质部分。其它缀合基团包括碳水化合物、磷脂、生物素、啡嗪、叶酸酯基、啡啶、蒽醌、吖啶、荧光素、若丹明、香豆素和染料。

[0492] 反义化合物也可被修饰以具有一个或多个通常连接于反义化合物的一个或两个末端的稳定化基团以增强诸如例如核酸酶稳定性的性质。包括在稳定化基团中的是帽结构。这些末端修饰保护具有末端核酸的反义化合物免遭核酸外切酶降解,并且可帮助在细胞内递送和/或定位。帽可存在于5'末端(5'帽)或3'末端(3'帽),或可存在于两个末端上。

帽结构在本领域中是熟知的，并且包括例如反向脱氧无碱基帽。可用于对反义化合物的一个或两个末端加帽以赋予核酸酶稳定性的其它3'和5'稳定化基团包括于2003年1月16日公布的WO 03/004602中公开的那些。

[0493] 细胞培养和反义化合物处理

[0494] 可在多种细胞类型中体外测试反义化合物对ANGPTL3核酸的水平、活性或表达的影响。用于此类分析的细胞类型可从商业供应商(例如American Type Culture Collection,Manassus,VA;Zen-Bio,Inc.,Research Triangle Park,NC;Clonetics Corporation,Walkersville,MD)获得，并且根据供应商说明书，使用可商购获得的试剂(例如Invitrogen Life Technologies,Carlsbad,CA)培养细胞。说明性细胞类型包括但不限于HepG2细胞、Hep3B细胞、Huh7(肝细胞癌)细胞、原代肝细胞、A549细胞、GM04281纤维母细胞和LLC-MK2细胞。

[0495] 对反义寡核苷酸的体外测试

[0496] 本文描述用于用反义寡核苷酸处理细胞的方法，其可被适当修改以用其它反义化合物进行处理。

[0497] 一般来说，当细胞在培养时达到约60-80％汇合时，用反义寡核苷酸处理细胞。

[0498] 一种通常用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的试剂包括阳离子脂质转染试剂LIPOFECTIN®(Invitrogen,Carlsbad,CA)。使反义寡核苷酸与LIPOFECTIN®在OPTI-MEM®1(Invitrogen,Carlsbad,CA)中混合以达到反义寡核苷酸的所需最终浓度和通常在每100nM反义寡核苷酸2至12ug/mL的范围内的LIPOFECTIN®浓度。

[0499] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一试剂包括LIPOFECTAMINE 2000®(Invitrogen,Carlsbad,CA)。使反义寡核苷酸与LIPOFECTAMINE 2000®在OPTI-MEM®1降血清培养基(Invitrogen,Carlsbad,CA)中混合以达到反义寡核苷酸的所需浓度和通常在每100nM反义寡核苷酸2至12ug/mL的范围内的LIPOFECTAMINE®浓度。

[0500] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一试剂包括Cytofectin®(Invitrogen,Carlsbad,CA)。使反义寡核苷酸与Cytofectin®在OPTI-MEM®1降血清培养基(Invitrogen,Carlsbad,CA)中混合以达到反义寡核苷酸的所需浓度和通常在每100nM反义寡核苷酸2至12ug/mL的范围内的Cytofectin®浓度。

[0501] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一试剂包括Oligofectamine™(Invitrogen Life Technologies,Carlsbad,CA)。使反义寡核苷酸与Oligofectamine™在Opti-MEM™-1降血清培养基(Invitrogen Life Technologies,Carlsbad,CA)中混合以达到寡核苷酸的所需浓度，其中Oligofectamine™与寡核苷酸比率是每100nM约0.2至0.8μL。

[0502] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一试剂包括FuGENE 6(Roche Diagnostics Corp.,Indianapolis,IN)。使反义寡聚化合物与FuGENE 6在1mL无血清RPMI中混合以达到寡核苷酸的所需浓度，其中FuGENE 6与寡聚化合物比率是每100nM具有1至4μL FuGENE 6。

[0503] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一技术包括电穿孔(Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001)。

[0504] 通过常规方法用反义寡核苷酸处理细胞。通常在反义寡核苷酸处理之后16-24小时收获细胞，此时通过本领域中已知以及本文所述的方法测量靶标核酸的RNA或蛋白质水平。一般来说，当以多个平行测定进行处理时，将数据呈现为平行测定处理的平均值。

[0505] 所用反义寡核苷酸的浓度在细胞系之间变化。用以确定针对特定细胞系的最优反义寡核苷酸浓度的方法在本领域中是熟知的。当用LIPOFECTAMINE2000®、脂质转染剂(Lipofectin)或细胞转染剂(Cytofectin)转染时，通常在1nM至300nM范围内的浓度下使用反义寡核苷酸。当使用电穿孔转染时，在625至20,000nM范围内的较高浓度下使用反义寡核苷酸。

[0506] RNA分离

[0507] 可关于总细胞RNA或多聚(A)+mRNA进行RNA分析。RNA分离方法在本领域中是熟知的(Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001)。使用本领域中熟知的方法，例如根据制造商推荐的方案，使用TRIZOL®试剂(Invitrogen,Carlsbad,CA)制备RNA。

[0508] 对抑制靶标水平或表达的分析

[0509] 可以本领域中已知的多种方式测定对ANGPTL3核酸的水平或表达的抑制(Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001)。举例来说，可通过例如RNA印迹分析、竞争性聚合酶链反应(PCR)或定量实时PCR来定量靶标核酸水平。可关于总细胞RNA或多聚(A)+mRNA进行RNA分析。RNA分离方法在本领域中是熟知的。RNA印迹分析在本领域中也是常规的。可使用可从PE-Applied Biosystems,Foster City,CA获得，并且根据制造商说明书使用的可商购获得的ABI PRISM® 7600、7700或7900序列检测系统便利地完成定量实时PCR。

[0510] 对靶标RNA水平的定量实时PCR分析

[0511] 可通过根据制造商说明书，使用ABI PRISM® 7600、7700或7900序列检测系统(PE-Applied Biosystems,Foster City,CA)进行定量实时PCR来实现对靶标RNA水平的定量。定量实时PCR的方法在本领域中是熟知的。

[0512] 在实时PCR之前，使分离的RNA经受逆转录酶(RT)反应，其产生接着用作实时PCR扩增的底物的互补DNA(cDNA)。RT和实时PCR反应是在同一样品孔中依序进行。从Invitrogen(Carlsbad,CA)获得RT和实时PCR试剂。通过为本领域技术人员所熟知的方法进行RT和实时PCR反应。

[0513] 可使用其表达是恒定的基因(诸如亲环蛋白A(cyclophilin A)或GADPH)的表达水平，或通过使用RIBOGREEN®(Life Technologies™,Inc.Carlsbad,CA)定量总RNA来使通过实时PCR获得的基因(或RNA)靶标量标准化。可通过实时PCR，通过与靶标同时、多路化或单独操作来定量亲环蛋白A或GADPH表达。可使用RIBOGREEN® RNA定量试剂定量总RNA。通过RIBOGREEN®定量RNA的方法教导于Jones,L.J.,等(Analytical Biochemistry,1998,265,368-374)中。CYTOFLUOR® 4000仪器(PE Applied Biosystems)可用于测量RIBOGREEN®荧光。

[0514] 用于设计实时PCR探针和引物的方法在本领域中是熟知的，并且可包括使用软件，

诸如PRIMER EXPRESS® 软件(Applied Biosystems,Foster City,CA)。用于实时PCR中的探针和引物被设计以与ANGPTL3特异性序列杂交,并且公开于以下实施例中。靶标特异性PCR探针可具有共价连接于5’末端的FAM和共价连接于3’末端的TAMRA或MGB,其中FAM是荧光染料,并且TAMRA或MGB是淬灭剂染料。

[0515] 对蛋白质水平的分析

[0516] 可通过测量ANGPTL3蛋白水平来评估对ANGPTL3核酸的反义抑制。可以本领域中熟知的多种方式评估或定量ANGPTL3的蛋白质水平,所述方式诸如免疫沉淀、蛋白质印迹分析(免疫印迹)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、定量蛋白质测定、蛋白质活性测定(例如半胱天冬酶(caspase)活性测定)、免疫组织化学分析、免疫细胞化学分析或荧光激活的细胞分选(FACS)(Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001)。针对某一靶标的抗体可从多种来源,诸如MSRS抗体目录(Aerie Corporation,Birmingham,MI)鉴定和获得,或可通过本领域中熟知的常规单克隆或多克隆抗体产生方法制备。

[0517] 对反义化合物的体内测试

[0518] 在动物中测试例如反义寡核苷酸的反义化合物以评估它们抑制ANGPTL3的表达以及产生表型变化的能力。可在正常动物中或在实验疾病模型中进行测试。对于向动物施用,将反义寡核苷酸配制在药学上可接受的稀释剂,诸如磷酸盐缓冲盐水中。施用包括胃肠外施用途径。在用反义寡核苷酸处理一段时期之后,从组织分离RNA,并且测量ANGPTL3核酸表达的变化。也测量ANGPTL3蛋白水平的变化。

[0519] 某些适应症

[0520] 在某些实施方案中,本文提供治疗个体的方法,其包括施用一种或多种如本文所述的药物组合物。在某些实施方案中,个体患有代谢疾病和/或心血管疾病。在某些实施方案中,个体患有高胆固醇血症(例如家族性纯合性高胆固醇血症(HoFH)、家族性杂合性高胆固醇血症(HeFH))、血脂异常、高甘油三酯血症(例如杂合性LPL缺乏症、纯合性LPL缺乏症、冠状动脉疾病(CAD)、家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)、IV型高脂蛋白血症)、脂肪营养不良、高脂质血症(例如合并高脂质血症、家族性合并高脂质血症(FCHL))、代谢综合征、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、糖尿病(例如2型糖尿病)、血管壁增厚、高血压(例如肺动脉高血压)、硬化症(例如动脉粥样硬化、全身性硬化症、进行性皮肤硬化症和增生性闭塞性血管病变,诸如手指溃疡和肺血管牵连)。

[0521] 在某些实施方案中,本文所述的靶向ANGPTL3的化合物调节动物中的脂质和/或能量代谢。在某些实施方案中,本文所述的靶向ANGPTL3的化合物调节高胆固醇血症、血脂异常、高甘油三酯血症、代谢综合征、NAFLD、NASH和/或糖尿病的生理标志物或表型。举例来说,向动物施用化合物可调节VLDL、非酯化脂肪酸(NEFA)、LDL、胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、胰岛素或ANGPTL3水平中的一个或多个。在某些实施方案中,对生理标志物或表型的调节可与由化合物对ANGPTL3的抑制相关。

[0522] 在某些实施方案中,本文所述的靶向ANGPTL3的化合物减轻和/或预防以下中的一个或多个:肝TG积累(即肝脂肪变性)、动脉粥样硬化、血管壁增厚(例如动脉内膜中膜增厚)、高胆固醇血症(例如家族性纯合性高胆固醇血症(HoFH)、家族性杂合性高胆固醇血症(HeFH))、血脂异常、高甘油三酯血症(例如杂合性LPL缺乏症、纯合性LPL缺乏症、家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)、IV型高脂蛋白血症)、脂肪营养不良、高脂质血症(例如合并高脂

质血症、家族性合并高脂质血症(FCHL))、代谢综合征、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、糖尿病(例如2型糖尿病)、高血压和硬化症。在某些实施方案中,本文所述的靶向ANGPTL3的化合物改进胰岛素敏感性。

[0523] 在某些实施方案中,施用如本文所述的靶向ANGPTL3核酸的反义化合物导致ANGPTL3表达降低约至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%或由这些值中的任何两个界定的范围。

[0524] 在某些实施方案中,施用如本文所述的靶向ANGPTL3核酸的反义化合物导致甘油三酯、LDL-胆固醇、非HDL胆固醇、VLDL-胆固醇、总胆固醇、ApoB和ApoC-III中的一个或多个降低约至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%或由这些值中的任何两个界定的范围。

[0525] 在某些实施方案中,包含靶向ANGPTL3的反义化合物的药物组合物用于制备用以治疗罹患或易患代谢疾病或心血管疾病的患者的药剂。在某些实施方案中,包含靶向ANGPTL3的反义化合物的药物组合物用于制备用以治疗罹患或易患以下中的一个或多个的患者的药剂:高胆固醇血症(例如家族性纯合性高胆固醇血症(HoFH)、家族性杂合性高胆固醇血症(HeFH))、血脂异常、高甘油三酯血症(例如家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)、IV型高脂蛋白血症)、脂肪营养不良、高脂质血症(例如合并高脂质血症、家族性合并高脂质血症(FCHL))、代谢综合征、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、糖尿病(例如2型糖尿病)、血管壁增厚、高血压和硬化症。

[0526] 施用

[0527] 在某些实施方案中,胃肠外施用如本文所述的化合物和组合物。

[0528] 在某些实施方案中,胃肠外施用是通过输注达成。输注可为长期的或连续的或短暂的或间歇的。在某些实施方案中,输注的药物制剂用泵递送。

[0529] 在某些实施方案中,胃肠外施用是通过注射达成。注射液可用注射器或泵递送。在某些实施方案中,注射是团式注射。在某些实施方案中,直接向组织或器官施用注射液。在某些实施方案中,注射在皮下进行。

[0530] 某些组合疗法

[0531] 在某些实施方案中,包含本文公开的修饰的寡核苷酸的第一药剂与一种或多种第二药剂共同施用。在某些实施方案中,此类第二药剂被设计以与本文所述的第一药剂治疗相同疾病、病症或病状。在某些实施方案中,此类第二药剂被设计以与本文所述的第一药剂治疗不同疾病、病症或病状。在某些实施方案中,此类第二药剂被设计以治疗一种或多种如本文所述的药物组合物的非所需副作用。在某些实施方案中,第二药剂与第一药剂共同施用以治疗第一药剂的非所需作用。在某些实施方案中,第二药剂与第一药剂共同施用以产生组合作用。在某些实施方案中,第二药剂与第一药剂共同施用以产生协同作用。

[0532] 在某些实施方案中,同时施用第一药剂和一种或多种第二药剂。在某些实施方案中,在不同时间施用第一药剂和一种或多种第二药剂。在某些实施方案中,将第一药剂和一种或多种第二药剂以单一药物制剂形式制备在一起。在某些实施方案中,分开制备第一药剂和一种或多种第二药剂。

[0533] 在某些实施方案中，第二药剂包括但不限于降葡萄糖剂或降脂质剂。降葡萄糖剂可包括但不限于治疗性生活方式变化、PPAR激动剂、二肽基肽酶(IV)抑制剂、GLP-1类似物、胰岛素或胰岛素类似物、胰岛素促泌素、SGLT2抑制剂、人胰淀素类似物、双胍、α-葡萄糖苷酶抑制剂或其组合。降葡萄糖剂可包括但不限于二甲双胍、磺酰脲、罗格列酮、氯茴苯酸、噻唑烷二酮、α-葡萄糖苷酶抑制剂或其组合。磺酰脲可为乙酰苯磺酰环已脲、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列美脲、格列吡嗪、格列本脲或格列齐特。氯茴苯酸可为那格列奈或瑞格列奈。噻唑烷二酮可为匹格列酮或罗格列酮。α-葡萄糖苷酶可为阿卡波糖或米格列醇。在某些实施方案中，降脂质疗法可包括但不限于治疗性生活方式变化、烟酸(niacin)、HMG-CoA还原酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、MTP抑制剂(例如靶向MTP的小分子、多肽、抗体或反义化合物)、贝特类、PCSK9抑制剂(例如靶向PCSK9的PCSK9抗体、多肽、小分子核酸化合物)、CETP抑制剂(例如靶向CETP的小分子(诸如托塞曲匹(torcetrapib)和安塞曲匹(anacetrapib))、多肽、抗体或核酸化合物)、apoC-III抑制剂(例如靶向apoC-III的小分子、多肽、抗体或核酸化合物)、apoB抑制剂(例如靶向apoB的小分子、多肽、抗体或核酸化合物)、富含ω-3脂肪酸的有益油、ω-3脂肪酸或其任何组合。HMG-CoA还原酶抑制剂可为阿托伐他汀、罗素他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀等。胆固醇吸收抑制剂可为依折麦布。贝特类可为非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非罗齐等。富含ω-3脂肪酸的有益油可为磷虾油、鱼油(例如Vascepa^{R})、亚麻籽油等。ω-3脂肪酸可为ALA、DHA、EPA等。

[0534] 某些化合物

[0535] 靶向人ANGPTL3的反义寡核苷酸描述于较早公布(参见2011年7月14日公布的PCT专利公布号WO 2011/085271，其以引用的方式整体并入本文)中。其中描述的若干寡核苷酸(233676、233690、233710、233717、233721、233722、337459、337460、337474、337477、337478、337479、337481、337484、337487、337488、337490、337491、337492、337497、337498、337503、337505、337506、337508、337513、337514、337516、337520、337521、337525、337526和337528)，包括体外最强力的前10个反义化合物，在整个体外选择筛选下文所述的新型反义化合物期间被用作基准。在WO 2011/085271中所述的最强力化合物之中，发现ISIS 233722在它抑制ANGPTL3的能力方面是高度可变的。因此，尽管最初包括在一些体外研究中，但233722未被选作进一步研究的基准。在先前鉴定的体外强力基准化合物之中，选择5个(233710、233717、337477、337478、337479和337487)以如下文所述在huANGPTL3转基因小鼠中进行体内测试以评估在降低人mRNA转录物和蛋白质表达方面最强力者(实施例11)。在降低ANGPTL3水平方面具有最高初始体内效价的反义寡核苷酸(233710)被用作体内评估下文所述的新型反义化合物的基准。

[0536] 在某些实施方案中，本文所述的反义化合物得益于相对于WO 2011/085271中所述的反义化合物，一种或多种性质得以改进。这些改进的性质在本文实施例中被证明，并且为便于引用在以下提供实施例的非详尽概述。

[0537] 在本文所述的第一筛选中，在Hep3B细胞中测试约3000个靶向人ANGPTL3的新设计的5-10-5MOE缺口聚体反义化合物对人ANGPTL3 mRNA的体外影响(实施例1)。以一些先前设计的反义化合物(233717、337484、337487、337492和337516)用作选择研究中的基准，评估新型反义化合物的mRNA抑制水平。在来自这个第一筛选的约3000个新设计的反义化合物之中，选择约85个反义化合物进行体外剂量依赖性抑制研究以确定它们的半数最大抑制浓度

(IC_{50})(实施例2-3)。在被测试它们的半数最大抑制浓度(IC_{50})的约85个新型反义化合物之中,选择显示强力剂量依赖性降低ANGPTL3的约38个反义化合物以在小鼠中进行体内效价和耐受性(ALT和AST)测试(实施例11-12),其中以反义化合物233710用作基准。

[0538] 在本文所述的第二筛选中,也在Hep3B细胞中测试约2000个靶向人ANGPTL3,具有MOE缺口聚体基序或混合基序(脱氧、5-10-5MOE和cET缺口聚体)的新设计的反义化合物对人ANGPTL3 mRNA的体外影响(实施例4-6)。以一些先前设计的反义化合物(233717、337487、337513、337514和337516)用作选择研究中的基准,评估新型反义化合物的抑制水平。在来自这个第二筛选的约2000个新设计的反义化合物之中,选择约147个反义化合物进行体外剂量依赖性抑制研究以确定它们的半数最大抑制浓度(IC_{50})(实施例7-10)。在被测试它们的半数最大抑制浓度(IC_{50})的约147个新型反义化合物之中,选择显示强力剂量依赖性降低ANGPTL3的约73个反义化合物以在小鼠中进行体内效价和耐受性(例如ALT和AST)测试(实施例11-12),其中以反义化合物233710用作基准。

[0539] 在来自筛选1和2的被在小鼠中测试效价和耐受性的约111个反义化合物之中,选择24个以通过评估肝代谢标志物(诸如丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白和胆红素)以及肾代谢标志物BUN和肌酸酐以及器官重量来在小鼠中进行更广泛耐受性测试(实施例12)。

[0540] 与体内鼠类研究并行,选择17个反义化合物进行粘度测试(实施例13)。通常,关于粘度不是最优的反义化合物不被前推在进一步研究中采用。

[0541] 基于小鼠耐受性研究的结果,选择20个反义化合物以在大鼠中进行体内耐受性测试(实施例14)。在大鼠中,测量肝代谢标志物(诸如ALT、AST、白蛋白和胆红素)、身体和器官重量、以及肾代谢标志物(诸如BUN、肌酸酐和总蛋白质/肌酸酐比率)以确定化合物在体内的耐受性。

[0542] 也评估在大鼠中测试的20个反义化合物与恒河猴(rhesus monkey)ANGPTL3基因序列的交叉反应性(实施例15)。尽管在食蟹猴中测试这个研究中的反义化合物,但食蟹猴ANGPTL3序列不可用于与全长化合物的序列比较,因此将反义化合物的序列与密切相关的恒河猴的序列进行比较。发现8个反义化合物的序列与恒河猴ANGPTL3基因序列具有0-2个错配,并且在食蟹猴中进一步研究(实施例15)。在猴中测试8个反义化合物(ISIS 563580、ISIS 560400、ISIS 567320、ISIS 567321、ISIS 544199、ISIS 567233、ISIS 561011和ISIS 559277)对ANGPTL3 mRNA和蛋白质表达的抑制以及耐受性。在耐受性研究中,测量体重、肝代谢标志物(ALT、AST和胆红素)、肾代谢标志物(BUN和肌酸酐)、血液学参数(血细胞计数、血红蛋白和血细胞比容)和促炎性标志物(CRP和C3)。另外,测量肝和肾中存在的全长寡核苷酸浓度,并且计算肾/肝中的全长寡核苷酸的比率。

[0543] 因此,本文提供具有任何一种或多种改进的特征,例如相对于WO 2011/085271中所述的反义化合物改进的反义化合物。在某些实施方案中,本文提供反义化合物,其包括靶向SEQ ID NO:1-2中的任一个的核苷酸区域或可与所述区域特异性杂交的如本文所述的修饰的寡核苷酸。

[0544] 在某些实施方案中,某些如本文所述的反义化合物由于它们在抑制ANGPTL3表达方面具有效价而是有效的。在某些实施方案中,化合物或组合物使ANGPTL3抑制至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少

85％、至少90％或至少95％。

[0545] 在某些实施方案中，当在人细胞中，例如在Hep3B细胞系中测试(如实施例2-3和7-10中所述)时，某些如本文所述的反义化合物由于体外IC_{50}小于20μM、小于10μM、小于8μM、小于5μM、小于2μM，小于1μM、小于0.9μM、小于0.8μM、小于0.7μM、小于0.6μM或小于0.5μM而是有效的。在某些实施方案中，具有IC_{50}<1.0μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:15、20、24、34、35、36、37、42、43、44、47、50、51、57、58、60、77、79、82、87、88、90、91、93、94、100、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、169、170、177、188、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231和232。在某些实施方案中，具有IC_{50}<0.9μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:15、20、35、36、42、43、44、50、57、60、77、79、87、88、90、91、93、94、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、177、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231和232。在某些实施方案中，具有IC_{50}<0.8μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:15、20、35、36、42、43、44、50、57、60、77、79、87、88、90、91、93、94、101、104、110、111、112、113、114、115、116、117、118、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、177、209、210、211、212、213、214、215、217、218、219、220、221、222、223、224、225、228、229、230、231和232。在某些实施方案中，具有IC_{50}<0.7μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:15、20、36、42、43、57、60、114、117、127、131、177、209、210、211、212、213、214、215、217、218、219、220、221、222、223、224、225、228、229、230、231和232。在某些实施方案中，具有IC_{50}<0.6μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:15、20、36、42、43、57、60、114、117、127、131、177、209、210、211、212、213、215、217、218、219、220、221、222、224、225、228、229、230、231和232。在某些实施方案中，具有IC_{50}<0.5μM的优选反义化合物包括SEQ ID NO:43、114、117、127、131、177、209、210、211、212、215、217、218、219、220、221、222、229、230和232。

[0546] 在某些实施方案中，当通过测定测量(如实施例13中所述)时，某些如本文所述的反义化合物由于具有的粘度小于40cP、小于35cP、小于30cP、小于25cP、小于20cP、小于15cP或小于10cP而是有效的。具有的粘度大于40cP的寡核苷酸将具有小于最优的粘度。在某些实施方案中，具有粘度<20cP的优选反义化合物包括SEQ ID NO:16、18、20、34、35、36、38、49、77、90、93和94。在某些实施方案中，具有粘度<15cP的优选反义化合物包括SEQ ID NO:16、18、20、34、35、38、49、90、93和94。在某些实施方案中，具有粘度<10cP的优选反义化合物包括SEQ ID NO:18、34、35、49、90、93和94。

[0547] 在某些实施方案中，某些如本文所述的反义化合物是高度耐受的，如通过实施例中所述的体内耐受性测量结果所证明。在某些实施方案中，某些如本文所述的反义化合物是高度耐受的，如通过ALT和/或AST值超过盐水处理的动物增加至多3倍、2倍或1.5倍所证明。

[0548] 在某些实施方案中，某些如本文所述的反义化合物由于具有以下中的一个或多个而是有效的：抑制效价大于50％、体外IC_{50}小于1μM、粘度小于20cP、以及ALT和/或AST增加至多3倍。

[0549] 在某些实施方案中，ISIS 563580(SEQ ID NO:77)是优选的。发现这个化合物是ANGPTL3转基因小鼠中强力抑制剂，并且是最耐受的反义化合物。它具有可接受的粘度约16.83cP和体外IC_{50}值<0.8μM。在小鼠中，它使ALT和/或AST水平超过盐水处理的动物增加至多3倍。此外，在猴中，它处于在抑制ANGPTL3方面是最耐受和强力的化合物之中，并且具有最佳全长寡核苷酸浓度比率。

[0550] 在某些实施方案中，ISIS 544199(SEQ ID NO:20)是优选的。发现这个化合物是强力和耐受的反义化合物。它具有可接受的粘度1.7cP和体外IC_{50}值<0.5μM。在小鼠中，它使ALT和/或AST水平超过盐水处理的动物增加至多3倍。此外，在猴中，它处于在抑制ANGPTL3方面是最强力的化合物之中，并且具有良好全长寡核苷酸浓度比率。

[0551] 在某些实施方案中，ISIS 559277(SEQ ID NO:110)是优选的。发现这个化合物是强力和耐受的反义化合物。它具有体外IC_{50}值<0.8μM。在小鼠中，它使ALT和/或AST水平超过盐水处理的动物增加至多3倍。此外，在猴中，它处于在抑制ANGPTL3方面是最强力的化合物之中，并且具有良好全长寡核苷酸浓度比率。

实施例

[0552] 非限制性公开和以引用的方式并入

[0553] 尽管本文所述的某些化合物、组合物和方法已根据某些实施方案特定描述，但以下实施例仅用于说明本文所述的化合物，并且不意图限制本文所述的化合物。本申请中叙述的参考文献各自以引用的方式整体并入本文。

[0554] 实施例1：由MOE缺口聚体对Hep3B细胞中人促血管生成素样3的反义抑制

[0555] 设计靶向促血管生成素样3(ANGPTL3)核酸的反义寡核苷酸，并且体外测试它们对ANGPTL3 mRNA的影响。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果呈现于以下显示的单独表中。使用电穿孔，用4,500nM反义寡核苷酸转染处于每孔20,000个细胞的密度下的培养的Hep3B细胞。在约24小时的处理期之后，从细胞分离RNA，并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3mR NA水平。人引物探针组RTS3492_MGB(正向序列CCGTGGAAGAC CAATATAAACAATT，在本文中指定为SEQ ID NO:4；AGTCCTTCTGAGCTGATTTTCTATTTCT；反向序列，在本文中指定为SEQ ID NO:5；探针序列AACCAACAGCATAGTCAAATA，在本文中指定为SEQ ID NO:6)用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0556] 下表中新设计的嵌合反义寡核苷酸被设计为5-10-5MOE缺口聚体。5-10-5MOE缺口聚体的长度是20个核苷，其中中心缺口区段包含10个2'-脱氧核苷，并且在5'方向和3'方向上由各自包含5个核苷的翼区段侧接。5'翼区段中的各核苷和3'翼区段中的各核苷具有2'-MOE修饰。在整个各缺口聚体中的核苷间键联都是硫代磷酸酯(P=S)键联。在整个各缺口聚体中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。“起始位点”指示人基因序列中由缺口聚体靶向的最5'核苷。“终止位点”指示人基因序列中由缺口聚体靶向的最3'核苷。下表中所列的各

缺口聚体靶向在本文中指定为SEQ ID NO:1的人ANGPTL3 mRNA(GENBANK登记号NM_014495.2)或在本文中指定为SEQ ID NO:2的人ANGPTL3基因组序列(GENBANK登记号NT_032977.9,从核苷酸33032001至33046000截短)。'n/a'指示反义寡核苷酸不以100%互补性靶向那个特定基因序列。

[0557] 表1

[0558] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0559]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
544059	23	42	GATTTTCAATTTCAAGCAAC	40	3127	3146	238
337459	49	68	AGCTTAATTGTGAACATTTT	47	3153	3172	239
544060	54	73	GAAGGAGCTTAATTGTGAAC	1	3158	3177	240
544061	63	82	CAATAAAAAGAAGGAGCTTA	37	3167	3186	241
544062	66	85	GAACAATAAAAAGAAGGAGC	38	3170	3189	242
544063	85	104	CTGGAGGAAATAACTAGAGG	30	3189	3208	243
337460	88	107	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	39	3192	3211	244
544064	112	131	TCAAATGATGAATTGTCTTG	36	3216	3235	245
544065	138	157	TTGATTTTGGCTCTGGAGAT	26	3242	3261	246
544066	145	164	GCAAATCTTGATTTTGGCTC	56	3249	3268	247
233676	148	167	ATAGCAAATCTTGATTTTGG	69	3252	3271	248
544067	156	175	CGTCTAACATAGCAAATCTT	64	3260	3279	249
544068	174	193	TGGCTAAAATTTTTACATCG	28	3278	3297	250
544069	178	197	CCATTGGCTAAAATTTTTAC	0	3282	3301	251
544070	184	203	AGGAGGCCATTGGCTAAAAT	7	3288	3307	252
544071	187	206	TGAAGGAGGCCATTGGCTAA	32	3291	3310	253
544072	195	214	GTCCCAACTGAAGGAGGCCA	9	3299	3318	254
544073	199	218	CCATGTCCCAACTGAAGGAG	6	3303	3322	255
544074	202	221	AGACCATGTCCCAACTGAAG	18	3306	3325	256
544075	206	225	TTTAAGACCATGTCCCAACT	0	3310	3329	257
544076	209	228	GTCTTTAAGACCATGTCCCA	0	3313	3332	258
544077	216	235	GGACAAAGTCTTTAAGACCA	0	3320	3339	259
544078	222	241	TCTTATGGACAAAGTCTTTA	0	3326	3345	260
544079	245	264	TATGTCATTAATTTGGCCCT	0	3349	3368	261
544080	270	289	GATCAAATATGTTGAGTTTT	27	3374	3393	262
233690	274	293	GACTGATCAAATATGTTGAG	49	3378	3397	263
544081	316	335	TCTTCTTTGATTTCACTGGT	62	3420	3439	264
544082	334	353	CTTCTCAGTTCCTTTTCTTC	35	3438	3457	265
544083	337	356	GTTCTTCTCAGTTCCTTTTC	60	3441	3460	266
544084	341	360	TGTAGTTCTTCTCAGTTCCT	51	3445	3464	267
544431	345	364	TATATGTAGTTCTTCTCAGT	9	3449	3468	268
544086	348	367	GTTTATATGTAGTTCTTCTC	39	3452	3471	269
544087	352	371	TGTAGTTTATATGTAGTTCT	30	3456	3475	270
544088	356	375	GACTTGTAGTTTATATGTAG	12	3460	3479	271
544089	364	383	TCATTTTTGACTTGTAGTTT	31	3468	3487	272
544090	369	388	CCTCTTCATTTTTGACTTGT	61	3473	3492	273
544091	375	394	TCTTTACCTCTTCATTTTTG	48	3479	3498	274

[0560]

544092	380	399	CATATTCTTTACCTCTTCAT	35	3484	3503	275
544093	384	403	GTGACATATTCTTTACCTCT	63	3488	3507	276
544094	392	411	GAGTTCAAGTGACATATTCT	53	3496	3515	277
544095	398	417	TGAGTTGAGTTCAAGTGACA	31	3502	3521	278
544096	403	422	AGTTTTGAGTTGAGTTCAAG	14	3507	3526	279
544097	406	425	TCAAGTTTTGAGTTGAGTTC	38	3510	3529	280
544098	414	433	GGAGGCTTTCAAGTTTTGAG	39	3518	3537	281
544099	423	442	TTTCTTCTAGGAGGCTTTCA	57	3527	3546	282
544100	427	446	ATTTTTTCTTCTAGGAGGCT	39	3531	3550	283
544101	432	451	GTAGAATTTTTTCTTCTAGG	28	3536	3555	284
544102	462	481	GCTCTTCTAAATATTTCACT	60	3566	3585	285
544103	474	493	AGTTAGTTAGTTGCTCTTCT	40	3578	3597	286
544104	492	511	CAGGTTGATTTTGAATTAAG	38	3596	3615	287
544105	495	514	TTTCAGGTTGATTTTGAATT	28	3599	3618	288
544106	499	518	GGAGTTTCAGGTTGATTTTG	38	3603	3622	289
544107	504	523	GTTCTGGAGTTTCAGGTTGA	50	3608	3627	290
544108	526	545	TTAAGTGAAGTTACTTCTGG	20	3630	3649	291
544109	555	574	TGCTATTATCTTGTTTTTCT	23	4293	4312	292
544110	564	583	GGTCTTTGATGCTATTATCT	67	4302	4321	293
544111	567	586	GAAGGTCTTTGATGCTATTA	49	4305	4324	294
544112	572	591	CTGGAGAAGGTCTTTGATGC	52	4310	4329	295
544113	643	662	CTGAGCTGATTTTCTATTTC	12	n/a	n/a	296
337477	664	683	GGTTCTTGAATACTAGTCCT	70	6677	6696	234
544114	673	692	ATTTCTGTGGGTTCTTGAAT	32	6686	6705	297
337478	675	694	AAATTTCTGTGGGTTCTTGA	51	6688	6707	235
544115	678	697	GAGAAATTTCTGTGGGTTCT	54	6691	6710	298
544116	682	701	GATAGAGAAATTTCTGTGGG	25	6695	6714	299
544117	689	708	CTTGGAAGATAGAGAAATTT	16	6702	6721	300
337479	692	711	TGGCTTGGAAGATAGAGAAA	34	6705	6724	236
544118	699	718	GTGCTCTTGGCTTGGAAGAT	64	6712	6731	301
544119	703	722	CTTGGTGCTCTTGGCTTGGA	70	6716	6735	302
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	82	6720	6739	15
233710	710	729	AGTAGTTCTTGGTGCTCTTG	63	6723	6742	233
544121	713	732	GGGAGTAGTTCTTGGTGCTC	64	6726	6745	303
544122	722	741	CTGAAGAAAGGGAGTAGTTC	24	6735	6754	304
544123	752	771	ATCATGTTTTACATTTCTTA	0	6765	6784	305
544124	755	774	GCCATCATGTTTTACATTTC	35	n/a	n/a	306
544125	759	778	GAATGCCATCATGTTTTACA	8	n/a	n/a	307
544126	762	781	CAGGAATGCCATCATGTTTT	6	n/a	n/a	308
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	65	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	33	7876	7895	14

[0561] 表2

[0562] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0563]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
544204	n/a	n/a	GACTTCTTAACTCTATATAT	0	3076	3095	309
544205	n/a	n/a	CTAGACTTCTTAACTCTATA	0	3079	3098	310
544206	n/a	n/a	GACCTAGACTTCTTAACTCT	0	3082	3101	311
544207	n/a	n/a	GGAAGCAGACCTAGACTTCT	21	3089	3108	312
544208	n/a	n/a	TCTGGAAGCAGACCTAGACT	23	3092	3111	313
544209	n/a	n/a	TCTTCTGGAAGCAGACCTAG	7	3095	3114	314
544210	n/a	n/a	CTAATCTTTAGGGATTTAGG	24	11433	11452	315
544211	n/a	n/a	TGTATCTAATCTTTAGGGAT	2	11438	11457	316
544213	n/a	n/a	TAACTTGGGCACTATATCCT	44	11553	11572	317
544214	n/a	n/a	ATTGACAAAGGTAGGTCACC	59	11576	11595	318
544215	n/a	n/a	ATATGACATGTATATTGGAT	41	11620	11639	319
544216	n/a	n/a	TTTTGTACTTTTCTGGAACA	34	11704	11723	320
544217	n/a	n/a	TAGTCTGTGGTCCTGAAAAT	32	11748	11767	321
544218	n/a	n/a	AGCTTAGTCTGTGGTCCTGA	20	11752	11771	322
544219	n/a	n/a	GACAGCTTAGTCTGTGGTCC	45	11755	11774	323
544220	n/a	n/a	GTATTCTGGCCCTAAAAAAA	2	11789	11808	324
544221	n/a	n/a	ATTTTGGTATTCTGGCCCTA	39	11795	11814	325
544223	n/a	n/a	TTTGCATTTGAAATTGTCCA	32	11837	11856	326
544224	n/a	n/a	GGAAGCAACTCATATATTAA	39	11869	11888	327
544225	n/a	n/a	TATCAGAAAAAGATACCTGA	0	9821	9840	328
544226	n/a	n/a	ATAATAGCTAATAATGTGGG	15	9875	9894	329
544227	n/a	n/a	TGCAGATAATAGCTAATAAT	31	9880	9899	330
544228	n/a	n/a	TGTCATTGCAGATAATAGCT	61	9886	9905	331
544229	n/a	n/a	TAAAAGTTGTCATTGCAGAT	38	9893	9912	332
544230	n/a	n/a	CGGATTTTTAAAAGTTGTCA	45	9901	9920	333
544231	n/a	n/a	GGGATTCGGATTTTTAAAAG	0	9907	9926	334
544232	n/a	n/a	TTTGGGATTCGGATTTTTAA	24	9910	9929	335
544233	n/a	n/a	ACGCTTATTTGGGATTCGGA	53	9917	9936	336
544251	n/a	n/a	TTTAAGAGATTTACAAGTCA	11	2811	2830	337
544252	n/a	n/a	GACTACCTGTTTTTAAAAGC	6	2851	2870	338
544253	n/a	n/a	TATGGTGACTACCTGTTTTT	12	2857	2876	339
544254	n/a	n/a	ACTTTGCTGTATTATAAACT	12	2890	2909	340
544255	n/a	n/a	ATTGTATTTAACTTTGCTGT	0	2900	2919	341
544256	n/a	n/a	GAGCAACTAACTTAATAGGT	13	2928	2947	342
544257	n/a	n/a	GAAATGAGCAACTAACTTAA	25	2933	2952	343
544258	n/a	n/a	AATCAAAGAAATGAGCAACT	0	2940	2959	344
544259	n/a	n/a	ACCTTCTTCCACATTGAGTT	8	2977	2996	345

[0564]

544260	n/a	n/a	CACGAATGTAACCTTCTTCC	0	2987	3006	346
544261	n/a	n/a	TTAACTTGCACGAATGTAAC	27	2995	3014	347
544262	n/a	n/a	TATATATACCAATATTTGCC	0	3063	3082	348
544263	n/a	n/a	TCTTAACTCTATATATACCA	0	3072	3091	349
544264	n/a	n/a	CTTTAAGTGAAGTTACTTCT	17	3632	3651	350
544265	n/a	n/a	TCTACTTACTTTAAGTGAAG	9	3640	3659	351
544266	n/a	n/a	GAACCCTCTTTATTTTCTAC	1	3655	3674	352
544267	n/a	n/a	ACATAAACATGAACCCTCTT	6	3665	3684	353
544268	n/a	n/a	CCACATTGAAAACATAAACA	25	3676	3695	354
544269	n/a	n/a	GCATGCCTTAGAAATATTTT	7	3707	3726	355
544270	n/a	n/a	CAATGCAACAAAGTATTTCA	0	3731	3750	356
544271	n/a	n/a	CTGGAGATTATTTTTCTTGG	34	3768	3787	357
544272	n/a	n/a	TTCATATATAACATTAGGGA	0	3830	3849	358
544273	n/a	n/a	TCAGTGTTTTCATATATAAC	18	3838	3857	359
544274	n/a	n/a	GACATAGTGTTCTAGATTGT	14	3900	3919	360
544275	n/a	n/a	CAATAGTGTAATGACATAGT	21	3912	3931	361
544276	n/a	n/a	TTACTTACCTTCAGTAATTT	0	3933	3952	362
544277	n/a	n/a	ATCTTTTCCATTTACTGTAT	8	4005	4024	363
544278	n/a	n/a	AGAAAAAGCCCAGCATATTT	11	4037	4056	364
544279	n/a	n/a	GTATGCTTCTTTCAAATAGC	36	4130	4149	365
544280	n/a	n/a	CCTTCCCCTTGTATGCTTCT	41	4140	4159	366
544281	n/a	n/a	CCTGTAACACTATCATAATC	1	4207	4226	367
544282	n/a	n/a	TGACTTACCTGATTTTCTAT	6	4384	4403	368
544283	n/a	n/a	GATGGGACATACCATTAAAA	0	4407	4426	369
544284	n/a	n/a	GTGAAAGATGGGACATACCA	20	4413	4432	370
544285	n/a	n/a	CCTGTGTGAAAGATGGGACA	6	4418	4437	371
544286	n/a	n/a	CATTGGCTGCTATGAATTAA	41	4681	4700	372
544287	n/a	n/a	GATGACATTGGCTGCTATGA	40	4686	4705	373
544288	n/a	n/a	GAGAAACATGATCTAATTTG	12	4717	4736	374
544289	n/a	n/a	ATGGAAAGCTATTGTGTGGT	0	4747	4766	375
544290	n/a	n/a	GTCTAAAGAGCCAATATGAG	22	4771	4790	376
544291	n/a	n/a	AATCTTGGTCTAAAGAGCCA	46	4778	4797	377
544433	n/a	n/a	GAGATTTACAAGTCAAAAAT	4	2806	2825	378
544434	n/a	n/a	ATTTAACTTTGCTGTATTAT	0	2895	2914	379
544435	n/a	n/a	ATCAATGCTAAATGAAATCA	0	2955	2974	380
544436	n/a	n/a	TATTTTCTGGAGATTATTTT	0	3774	3793	381
544437	n/a	n/a	AAAATGAATATTGGCAATTC	0	4159	4178	382
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	36	7876	7895	14
544202	2081	2100	AAAGTCAATGTGACTTAGTA	42	11053	11072	383
544203	2104	2123	AAGGTATAGTGATACCTCAT	56	11076	11095	384

[0565] 表3

[0566] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0567]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
544127	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	4	N/A	N/A	385
544128	819	838	TGATGGCATACATGCCACTT	0	7404	7423	386
544129	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAC	44	7413	7432	387
544130	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	16	7417	7436	388
544131	841	860	AAAACTTGAGAGTTGCTGGG	0	7426	7445	389
544132	848	867	GACATGAAAAACTTGAGAGT	0	7433	7452	390
544133	859	878	ACATCACAGTAGACATGAAA	25	7444	7463	391
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	36	7876	7895	14
544134	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	46	7902	7921	392
544135	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	42	7905	7924	393
544136	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	45	7913	7932	394
544137	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	44	7933	7952	395
544138	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	25	7936	7955	396
544139	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	35	N/A	N/A	397
233722	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	65	9566	9585	398
544432	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	0	9572	9591	399
544140	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	6	9577	9596	400
544141	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	63	9583	9602	401
544142	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	52	9588	9607	402
544143	1046	1065	CCAGTCTTCCAACTCAATTC	35	9621	9640	403
544144	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACT	64	9627	9646	404
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	80	9630	9649	16
544146	1059	1078	GTTTGTTGTCTTTCCAGTCT	59	9634	9653	405
544147	1062	1081	AATGTTTGTTGTCTTTCCAG	12	9637	9656	406
544148	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	56	9670	9689	407
544149	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	33	9735	9754	408
544150	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	54	9740	9759	409
544151	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	64	9745	9764	410
544152	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	37	9748	9767	411
544153	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	32	9753	9772	412
544154	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAATC	13	9758	9777	413
544155	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACACC	0	9763	9782	414
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	74	9770	9789	17
544157	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	73	9773	9792	415
544158	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	62	9777	9796	416
544159	1208	1227	GAAGTGTCCTTTTGCTTTGT	30	9783	9802	417
544160	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	60	N/A	N/A	418

[0568]

544161	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	73	10225	10244	419
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	76	10241	10260	18
544163	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	25	10248	10267	420
544164	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	25	10255	10274	421
544165	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	63	10266	10285	422
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	75	10325	10344	19
544167	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	71	10335	10354	423
544168	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	37	10339	10358	424
544169	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	37	10346	10365	425
544170	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	3	10350	10369	426
544171	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	16	10355	10374	427
544172	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	51	10362	10381	428
544173	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	62	10365	10384	429
544174	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	5	10368	10387	430
544175	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	55	10373	10392	431
544176	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	65	10379	10398	432
544177	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	21	10386	10405	433
544178	1417	1436	GTTCATTCAAAGCTTTCTGA	66	10389	10408	434
544179	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	6	10392	10411	435
544180	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	68	10395	10414	436
544181	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	53	10399	10418	437
544182	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	40	10403	10422	438
544183	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	70	10408	10427	439
544184	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	38	10470	10489	440
544185	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	56	10474	10493	441
544186	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	33	10477	10496	442
544187	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	35	10518	10537	443
544188	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	48	10544	10563	444
544189	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	48	10550	10569	445
544190	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	48	10555	10574	446
544191	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	62	10561	10580	447
544192	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	47	10628	10647	448
544193	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	67	10633	10652	449
544194	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	63	10637	10656	450
544195	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	59	10743	10762	451
544196	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	28	10766	10785	452
544197	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTTAAC	44	10792	10811	453
544198	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	14	10798	10817	454
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	82	10879	10898	20
544200	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	57	10885	10904	455
544201	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	61	10980	10999	456

[0569] 表4

[0570] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0571]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
544127	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	0	N/A	N/A	457
544128	819	838	TGATGGCATACATGCCACTT	13	7404	7423	458
544129	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAC	49	7413	7432	459
544130	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	27	7417	7436	460
544131	841	860	AAAACTTGAGAGTTGCTGGG	0	7426	7445	461
544132	848	867	GACATGAAAAACTTGAGAGT	0	7433	7452	462
544133	859	878	ACATCACAGTAGACATGAAA	18	7444	7463	463
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	55	7876	7895	14
544134	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	68	7902	7921	464
544135	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	77	7905	7924	465
544136	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	60	7913	7932	466
544137	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	64	7933	7952	467
544138	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	45	7936	7955	468
544139	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	70	N/A	N/A	469
233722	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	96	9566	9585	470
544432	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	69	9572	9591	471
544140	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	37	9577	9596	472
544141	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	65	9583	9602	473
544142	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	55	9588	9607	474
544143	1046	1065	CCAGTCTTCCAACTCAATTC	31	9621	9640	475
544144	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACT	72	9627	9646	476
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	86	9630	9649	16
544146	1059	1078	GTTTGTTGTCTTTCCAGTCT	66	9634	9653	477
544147	1062	1081	AATGTTTGTTGTCTTTCCAG	21	9637	9656	478
544148	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	63	9670	9689	479
544149	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	32	9735	9754	480
544150	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	48	9740	9759	481
544151	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	72	9745	9764	482
544152	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	39	9748	9767	483
544153	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	39	9753	9772	484
544154	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAATC	22	9758	9777	485
544155	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACACC	5	9763	9782	486
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	79	9770	9789	17
544157	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	80	9773	9792	487
544158	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	73	9777	9796	488
544159	1208	1227	GAAGTGTCCTTTTGCTTTGT	33	9783	9802	489

544160	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	67	N/A	N/A	490
544161	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	79	10225	10244	491
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	84	10241	10260	18
544163	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	34	10248	10267	492
544164	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	17	10255	10274	493
544165	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	76	10266	10285	494
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	79	10325	10344	19
544167	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	73	10335	10354	495
544168	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	41	10339	10358	496
544169	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	53	10346	10365	497
544170	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	28	10350	10369	498
544171	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	19	10355	10374	499
544172	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	66	10362	10381	500
544173	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	71	10365	10384	501
544174	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	35	10368	10387	502
544175	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	68	10373	10392	503
544176	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	70	10379	10398	504
544177	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	35	10386	10405	505
544178	1417	1436	GTTCATTCAAAGCTTTCTGA	76	10389	10408	506
544179	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	15	10392	10411	507
544180	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	68	10395	10414	508
544181	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	67	10399	10418	509
544182	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	51	10403	10422	510
544183	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	80	10408	10427	511
544184	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	54	10470	10489	512
544185	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	69	10474	10493	513
544186	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	58	10477	10496	514
544187	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	34	10518	10537	515
544188	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	47	10544	10563	516
544189	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	68	10550	10569	517
544190	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	62	10555	10574	518
544191	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	66	10561	10580	519
544192	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	50	10628	10647	520
544193	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	73	10633	10652	521
544194	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	73	10637	10656	522
544195	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	57	10743	10762	523
544196	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	21	10766	10785	524
544197	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTTAAC	53	10792	10811	525
544198	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	11	10798	10817	526
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	84	10879	10898	20
544200	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	53	10885	10904	527

[0572]

544201	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	67	10980	10999	528

[0573] 表5

[0574] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0575]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
544127	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	18	N/A	N/A	529
544128	819	838	TGATGGCATACATGCCACTT	0	7404	7423	530
544129	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAC	48	7413	7432	531
544130	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	14	7417	7436	532
544131	841	860	AAAACTTGAGAGTTGCTGGG	5	7426	7445	533
544132	848	867	GACATGAAAAACTTGAGAGT	0	7433	7452	534
544133	859	878	ACATCACAGTAGACATGAAA	28	7444	7463	535
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	51	7876	7895	14
544134	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	36	7902	7921	536
544135	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	61	7905	7924	537
544136	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	54	7913	7932	538
544137	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	67	7933	7952	539
544138	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	39	7936	7955	540
544139	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	77	N/A	N/A	541
233722	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	95	9566	9585	542
544432	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	86	9572	9591	543
544140	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	57	9577	9596	544
544141	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	52	9583	9602	545
544142	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	40	9588	9607	546
544143	1046	1065	CCAGTCTTCCAACTCAATTC	32	9621	9640	547
544144	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACT	53	9627	9646	548
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	80	9630	9649	16
544146	1059	1078	GTTTGTTGTCTTTCCAGTCT	59	9634	9653	549
544147	1062	1081	AATGTTTGTTGTCTTTCCAG	42	9637	9656	550
544148	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	76	9670	9689	551
544149	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	29	9735	9754	552
544150	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	50	9740	9759	553
544151	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	56	9745	9764	554
544152	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	26	9748	9767	555
544153	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	22	9753	9772	556
544154	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAATC	29	9758	9777	557
544155	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACACC	16	9763	9782	558
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	71	9770	9789	17
544157	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	55	9773	9792	559
544158	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	51	9777	9796	560

[0576]

544159	1208	1227	GAAGTGTCCTTTTGCTTTGT	8	9783	9802	561
544160	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	68	N/A	N/A	562
544161	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	48	10225	10244	563
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	74	10241	10260	18
544163	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	33	10248	10267	564
544164	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	0	10255	10274	565
544165	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	52	10266	10285	566
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	69	10325	10344	19
544167	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	72	10335	10354	567
544168	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	27	10339	10358	568
544169	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	39	10346	10365	569
544170	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	7	10350	10369	570
544171	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	0	10355	10374	571
544172	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	48	10362	10381	572
544173	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	51	10365	10384	573
544174	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	46	10368	10387	574
544175	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	58	10373	10392	575
544176	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	57	10379	10398	576
544177	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	0	10386	10405	577
544178	1417	1436	GTTCATTCAAAGCTTTCTGA	62	10389	10408	578
544179	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	21	10392	10411	579
544180	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	73	10395	10414	580
544181	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	46	10399	10418	581
544182	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	52	10403	10422	582
544183	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	66	10408	10427	583
544184	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	31	10470	10489	584
544185	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	49	10474	10493	585
544186	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	49	10477	10496	586
544187	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	27	10518	10537	587
544188	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	30	10544	10563	588
544189	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	35	10550	10569	589
544190	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	50	10555	10574	590
544191	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	54	10561	10580	591
544192	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	47	10628	10647	592
544193	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	69	10633	10652	593
544194	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	74	10637	10656	594
544195	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	54	10743	10762	595
544196	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	27	10766	10785	596
544197	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTTAAC	18	10792	10811	597
544198	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	12	10798	10817	598
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	83	10879	10898	20
544200	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	58	10885	10904	599
544201	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	62	10980	10999	600

[0577] 表6

[0578] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0579]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
337520	N/A	N/A	CAGTGTTATTCAGATTGTAC	64	6517	6536	601
337521	N/A	N/A	AGTGTCTTACCATCATGTTT	40	6776	6795	602
337525	N/A	N/A	CACCAGCCTCCTAAAGGAGA	39	10212	10231	603
544292	N/A	N/A	GAGGAGGTGAAGTCAGTGAG	35	4815	4834	604
544293	N/A	N/A	TAGAGTAGAGGAGGTGAAGT	23	4822	4841	605
544294	N/A	N/A	TGTTTGATGTGTTTGAATAC	19	4863	4882	606
544295	N/A	N/A	GAAACAACAAGGGCAAAGGC	23	4898	4917	607
544296	N/A	N/A	TGTTTGATAACGACCCTAAG	43	4974	4993	608
544297	N/A	N/A	TTTTTGGTTAAGTGACCTTG	48	5016	5035	609
544298	N/A	N/A	GTAGAAGTTTTCAGGGATGG	23	5052	5071	610
544299	N/A	N/A	AGGAAGTAGAAGTTTTCAGG	5	5057	5076	611
544300	N/A	N/A	AGGTGAGTGTGCAGGAGAAA	11	5085	5104	612
544301	N/A	N/A	TTAAATAAAGGTGAGTGTGC	14	5093	5112	613
544302	N/A	N/A	AGTGCAGGAATAGAAGAGAT	35	5136	5155	614
544303	N/A	N/A	CATTTTAGTGCAGGAATAGA	21	5142	5161	615
544306	N/A	N/A	CTATATTCTGGAGTATATAC	39	5216	5235	616
544307	N/A	N/A	CAGTATTCTATATTCTGGAG	72	5223	5242	617
544308	N/A	N/A	GTGCCATACAGTATTCTATA	50	5231	5250	618
544309	N/A	N/A	CTGTGTGAATATGACATTAC	52	5281	5300	619
544310	N/A	N/A	TGAGGCACACTATTTCTAGT	47	5333	5352	620
544311	N/A	N/A	GACCTTTAATTATGAGGCAC	67	5345	5364	621
544312	N/A	N/A	GAATGTTGACCTTTAATTAT	23	5352	5371	622
544313	N/A	N/A	TTGTTGAATGTTGACCTTTA	69	5357	5376	623
544314	N/A	N/A	TCTACTAAGTAACTATGTGA	37	5915	5934	624
544315	N/A	N/A	CTCTTTTCTACTAAGTAACT	31	5921	5940	625
544316	N/A	N/A	AAGGATCTATTGTAAAGTTT	24	5956	5975	626
544317	N/A	N/A	CTAGGACCTTATTTAAAAGG	24	5972	5991	627
544318	N/A	N/A	ATTTCCTAGGACCTTATTTA	8	5977	5996	628
544319	N/A	N/A	TTGACAGTAAGAAAAGCAGA	28	6051	6070	629
544320	N/A	N/A	TTCTCATTGACAGTAAGAAA	56	6057	6076	630
544321	N/A	N/A	AGTTTTTCTCATTGACAGTA	50	6062	6081	631
544322	N/A	N/A	ATTGAATGATAGTTTTTCTC	42	6072	6091	632
544323	N/A	N/A	TTGGGTTTGCAATTTATTGA	36	6087	6106	633
544324	N/A	N/A	AGTGTGTTGGGTTTGCAATT	25	6093	6112	634

[0580]

544325	N/A	N/A	TATTTAAGTGTGTTGGGTTT	27	6099	6118	635
544326	N/A	N/A	ATATATTCAGTAGTTTATCG	25	6145	6164	636
544327	N/A	N/A	AGATGTTGGCAGGTTGGCAA	51	6184	6203	637
544328	N/A	N/A	TCTGTAGATGTTGGCAGGTT	48	6189	6208	638
544329	N/A	N/A	TTGATAATTTTTGACCTGTA	34	6215	6234	639
544330	N/A	N/A	GGCTTTCTTGATAATTTGAT	52	6230	6249	640
544331	N/A	N/A	GTCTTACTGATCTTCAGACC	27	6282	6301	641
544332	N/A	N/A	TTTAGGTCTTACTGATCTTC	14	6287	6306	642
544333	N/A	N/A	TCAGTTTTAGGTCTTACTGA	28	6292	6311	643
544334	N/A	N/A	TGATATTCTGTTCAGATTTT	44	6326	6345	644
544335	N/A	N/A	TAGAGACTGCTTTGCTTAGA	31	6388	6407	645
544336	N/A	N/A	AGGCCAAAAGTAGAGACTGC	29	6398	6417	646
544337	N/A	N/A	GGCAAAAAAGCAGACATTGG	38	6433	6452	647
544338	N/A	N/A	AATCAGGGACATTATTTAAT	13	6473	6492	648
544339	N/A	N/A	TATTTAATCAGGGACATTAT	28	6478	6497	649
544340	N/A	N/A	CTCAAAATATTTAATCAGGG	27	6485	6504	650
544341	N/A	N/A	TACCTGTTCTCAAAATATTT	18	6493	6512	651
544342	N/A	N/A	GTACAGATTACCTGTTCTCA	68	6501	6520	652
544343	N/A	N/A	GGTGTTTGATATTTAGATAA	25	6538	6557	653
544344	N/A	N/A	TTGTCTTTCAGTTCATAATG	29	6565	6584	654
544345	N/A	N/A	ACAGTTTGTCTTTCAGTTCA	23	6570	6589	655
544346	N/A	N/A	TCTGAGCTGATAAAAGAATA	15	6657	6676	656
544347	N/A	N/A	CCCACCAAAGTGTCTTACCA	49	6784	6803	657
544348	N/A	N/A	CTTCAAGAAGGAAACCCACC	39	6798	6817	658
544349	N/A	N/A	AATAGCTTCAAGAAGGAAAC	12	6803	6822	659
544350	N/A	N/A	ACAAGTCCTAAGAATAGGGA	25	6833	6852	660
544351	N/A	N/A	GTCTAGAACAAGTCCTAAGA	53	6840	6859	661
544352	N/A	N/A	TCTAATAATCAAGTCCATAT	33	6972	6991	662
544353	N/A	N/A	ACCTTCTATATTATCTAATA	19	6985	7004	663
544354	N/A	N/A	GCATGTATCTCTTAAACAGG	50	7060	7079	664
544355	N/A	N/A	TTTCAGCATGTATCTCTTAA	79	7065	7084	21
544356	N/A	N/A	GTCCAGTGACCTTTAACTCC	69	7092	7111	665
544357	N/A	N/A	TCTTACCAAACTATTTTCTT	28	7166	7185	666
544358	N/A	N/A	GTAATGTTTATGTTAAAGCA	17	7226	7245	667
544359	N/A	N/A	TTGTGGCAAATGTAGCATTT	52	7251	7270	668
544360	N/A	N/A	GAGATTTCACTTGACATTTT	30	7277	7296	669
544361	N/A	N/A	GGAGCTTGAGATTTCACTTG	30	7284	7303	670
544362	N/A	N/A	CATCAGATTTAGTAATAGGA	0	7315	7334	671
544363	N/A	N/A	GTTATTACATCAGATTTAGT	6	7322	7341	672
544365	N/A	N/A	CAGCAGGAATGCCTAGAATC	32	7350	7369	673
544366	N/A	N/A	CTCCTTAGACAGGTTTTACC	31	7471	7490	674

[0581]

544367	N/A	N/A	GTCTATTCTCCTTAGACAGG	23	7478	7497	675
544368	N/A	N/A	ACCAGGTTAATCTTCCTAAT	71	7526	7545	22
544369	N/A	N/A	ATGAATGATTGAATGTAGTC	26	7977	7996	676
544370	N/A	N/A	ATATGAAGGCTGAGACTGCT	58	8072	8091	677
544371	N/A	N/A	ATAAATTATATGAAGGCTGA	7	8079	8098	678
544372	N/A	N/A	ATATTTAAGAACAGACATGT	12	8175	8194	679
544373	N/A	N/A	AGTTATGATCATTGTAAGCC	60	8217	8236	23
544374	N/A	N/A	ATTTGTAACAGTTACTACTT	51	8276	8295	680
544375	N/A	N/A	CACAGCTTATTTGTAACAGT	70	8284	8303	681
544376	N/A	N/A	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	71	8298	8317	24
544377	N/A	N/A	GTGACTAATGCTAGGAGTGG	34	8311	8330	682
544378	N/A	N/A	GAATAGAGTGACTAATGCTA	45	8318	8337	683
544379	N/A	N/A	ATGAGAGAATAGAGTGACTA	58	8324	8343	684
544380	N/A	N/A	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	70	8365	8384	25
544381	N/A	N/A	TATACTGTATGTCTGAGTTT	66	8387	8406	685
544382	N/A	N/A	AACTAATTCATTATAAGCCA	67	8450	8469	686
544383	N/A	N/A	GCATTGAGTTAACTAATTCA	64	8460	8479	26
544385	N/A	N/A	TTTGGATTTTAAACATCTGT	61	8528	8547	687
544386	N/A	N/A	TGTATGTGCTTTTTGGATTT	37	8539	8558	688
544387	N/A	N/A	CATGGATTTTTGTATGTGCT	62	8549	8568	689
544388	N/A	N/A	TCATTCATGGATTTTTGTAT	34	8554	8573	690
544389	N/A	N/A	ACTTAGACATCATTCATGGA	55	8563	8582	691
544390	N/A	N/A	GTGAGTACTTAGACATCATT	66	8569	8588	692
544391	N/A	N/A	TTTATAAGTGAGTACTTAGA	36	8576	8595	693
544392	N/A	N/A	GTCTTCTACTTTATAAGTGA	65	8585	8604	694
544393	N/A	N/A	ATGAATGTCTTCTACTTTAT	34	8591	8610	695
544394	N/A	N/A	CAAATAGTACTGAGCATTTA	30	8627	8646	696
544395	N/A	N/A	TTAGAAGATTTGGAGCTACA	54	8718	8737	697
544396	N/A	N/A	TCACTATTAGAAGATTTGGA	37	8724	8743	698
544397	N/A	N/A	GGGTTACACTCACTATTAGA	36	8733	8752	699
544398	N/A	N/A	ACTTACCTGTCAGCCTTTTA	54	8758	8777	700
544399	N/A	N/A	CTTACCAGAATTAAGTGAGT	26	8785	8804	701
544400	N/A	N/A	AATACAAGTACAAATGGGTT	22	8810	8829	702
544401	N/A	N/A	CTGGTAAATACAAGTACAAA	55	8816	8835	703
544402	N/A	N/A	GGATTGCTGGTAAATACAAG	40	8822	8841	704
544403	N/A	N/A	TCATTTTAAGGATTGCTGGT	62	8831	8850	705
544404	N/A	N/A	AGTTAGTAGGAAGCTTCATT	56	8846	8865	706
544405	N/A	N/A	GCTATTGAGTTAGTAGGAAG	67	8853	8872	707
544407	N/A	N/A	AGCATGGTTCTTAATAACTT	67	9012	9031	708
544408	N/A	N/A	CTTTGTAGAAAAAGACAGGA	27	9062	9081	709
544409	N/A	N/A	ACCTGGCCTTTGGTATTTGC	49	9096	9115	710

[0582]

544410	N/A	N/A	CATCCATATACAGTCAAGAG	80	9174	9193	27
544411	N/A	N/A	AGTCTTTATATGGATAAACT	15	9215	9234	711
544412	N/A	N/A	CGTCATTGGTAGAGGAATAT	51	9240	9259	712
544413	N/A	N/A	GATTATCCTTTCTATAATGC	48	9321	9340	713
544414	N/A	N/A	GTCTTGAATCCCTTGATCAT	40	9436	9455	714
544415	N/A	N/A	GGTGCAACTAATTGAGTTGT	27	9459	9478	715
544416	N/A	N/A	GTGTTTTTTATTGGTGCAAC	31	9471	9490	716
544417	N/A	N/A	ATTCTCCTGAAAAGAAAAGT	24	9544	9563	717
544418	N/A	N/A	ATGCCACCACCAGCCTCCTA	73	10219	10238	718
544419	N/A	N/A	ATATCCTTTAACAAATGGGT	62	11540	11559	719
544420	N/A	N/A	GCACTATATCCTTTAACAAA	50	11545	11564	720
544421	N/A	N/A	ACTTGGGCACTATATCCTTT	68	11551	11570	721
544422	N/A	N/A	GAAACATGTCCTATGAGAGT	32	11918	11937	722
544424	N/A	N/A	TTGAGCACTTTAAGCAAAGT	7	12070	12089	723
544425	N/A	N/A	GGAATTTGAGCACTTTAAGC	34	12075	12094	724
544426	N/A	N/A	TAGATTAGACAACTGTGAGT	52	12101	12120	725
544427	N/A	N/A	AAAATGAAGGTCAAGTTTGA	17	12197	12216	726
544428	N/A	N/A	GTGAAAGCAAAATGAAGGTC	33	12205	12224	727
544429	N/A	N/A	GTATTGTGAAAGCAAAATGA	39	12210	12229	728
544430	N/A	N/A	TGGAGAGTATAGTATTGTGA	35	12221	12240	729
544438	N/A	N/A	AGGAATAGAAGAGATAAATA	10	5131	5150	730
544439	N/A	N/A	TGGAGTATATACAAATAATG	30	5208	5227	731
544440	N/A	N/A	TGTTTACATTGTAGATTAAT	15	5381	5400	732
544441	N/A	N/A	CAGAATATATAATATCTTGC	57	6035	6054	733
544442	N/A	N/A	TGCAATTTATTGAATGATAG	31	6080	6099	734
544443	N/A	N/A	CATAATACATAATTTGAACC	0	6251	6270	735
544444	N/A	N/A	ATAATTTTCAGTTTTAGGTC	0	6299	6318	736
544445	N/A	N/A	TTTCAGTAATGTTTATGTTA	9	7231	7250	737
544446	N/A	N/A	AATGCCTAGAATCAATAAAA	36	7343	7362	738
544447	N/A	N/A	GTAAATATTTGTAGATTAGC	49	8003	8022	739
544448	N/A	N/A	ACAAATGTGTAATTGTTTGA	25	8101	8120	740
544449	N/A	N/A	TACTAACAAATGTGTAATTG	35	8106	8125	741
544450	N/A	N/A	TGATAAGTATATTTAAGAAC	35	8183	8202	742
544451	N/A	N/A	TTAACTTCCAATTAATTGAT	29	8357	8376	743
544452	N/A	N/A	TCTGTTATTTTATCTTGCTT	67	8513	8532	744
544453	N/A	N/A	ATCACAATCCTTTTTATTAA	18	8921	8940	745
544454	N/A	N/A	AGAGACTTGAGTAATAATAA	25	9137	9156	746
544455	N/A	N/A	AACAAAATGAAACATGTCCT	59	11926	11945	747
544127	765	784	CAGCAGGAATGCCATCATGT	33	N/A	N/A	748
544128	819	838	TGATGGCATACATGCCACTT	13	7404	7423	749
544129	828	847	TGCTGGGTCTGATGGCATAC	53	7413	7432	750

[0583]

544130	832	851	GAGTTGCTGGGTCTGATGGC	22	7417	7436	751
544131	841	860	AAAACTTGAGAGTTGCTGGG	13	7426	7445	752
544132	848	867	GACATGAAAAACTTGAGAGT	0	7433	7452	753
544133	859	878	ACATCACAGTAGACATGAAA	27	7444	7463	754
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	58	7876	7895	14
544134	915	934	AGTTTTGTGATCCATCTATT	46	7902	7921	755
544135	918	937	TGAAGTTTTGTGATCCATCT	54	7905	7924	756
544136	926	945	CGTTTCATTGAAGTTTTGTG	40	7913	7932	757
544137	946	965	CCATATTTGTAGTTCTCCCA	45	7933	7952	758
544138	949	968	AAACCATATTTGTAGTTCTC	41	7936	7955	759
544139	970	989	AATTCTCCATCAAGCCTCCC	43	N/A	N/A	760
233722	991	1010	ATCTTCTCTAGGCCCAACCA	65	9566	9585	761
544432	997	1016	GAGTATATCTTCTCTAGGCC	40	9572	9591	762
544140	1002	1021	CTATGGAGTATATCTTCTCT	28	9577	9596	763
544141	1008	1027	GCTTCACTATGGAGTATATC	55	9583	9602	764
544142	1013	1032	AGATTGCTTCACTATGGAGT	47	9588	9607	765
544143	1046	1065	CCAGTCTTCCAACTCAATTC	33	9621	9640	766
544144	1052	1071	GTCTTTCCAGTCTTCCAACT	59	9627	9646	767
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	77	9630	9649	16
544146	1059	1078	GTTTGTTGTCTTTCCAGTCT	58	9634	9653	768
544147	1062	1081	AATGTTTGTTGTCTTTCCAG	43	9637	9656	769
544148	1095	1114	CGTGATTTCCCAAGTAAAAA	57	9670	9689	770
544149	1160	1179	GTTTTCCGGGATTGCATTGG	44	9735	9754	771
544150	1165	1184	TCTTTGTTTTCCGGGATTGC	53	9740	9759	772
544151	1170	1189	CCAAATCTTTGTTTTCCGGG	57	9745	9764	773
544152	1173	1192	ACACCAAATCTTTGTTTTCC	44	9748	9767	774
544153	1178	1197	AGAAAACACCAAATCTTTGT	36	9753	9772	775
544154	1183	1202	CAAGTAGAAAACACCAAATC	29	9758	9777	776
544155	1188	1207	GATCCCAAGTAGAAAACACC	29	9763	9782	777
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	71	9770	9789	17
544157	1198	1217	TTTGCTTTGTGATCCCAAGT	66	9773	9792	778
544158	1202	1221	TCCTTTTGCTTTGTGATCCC	53	9777	9796	779
544159	1208	1227	GAAGTGTCCTTTTGCTTTGT	10	9783	9802	780
544160	1246	1265	TGCCACCACCAGCCTCCTGA	65	N/A	N/A	781
544161	1253	1272	CTCATCATGCCACCACCAGC	59	10225	10244	782
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	74	10241	10260	18
544163	1276	1295	CCATTTAGGTTGTTTTCTCC	38	10248	10267	783
544164	1283	1302	ATATTTACCATTTAGGTTGT	13	10255	10274	784
544165	1294	1313	CTTGGTTTGTTATATTTACC	53	10266	10285	785
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	70	10325	10344	19
544167	1363	1382	ATAGAGTATAACCTTCCATT	69	10335	10354	786

[0584]

544168	1367	1386	TTTTATAGAGTATAACCTTC	34	10339	10358	787
544169	1374	1393	TGGTTGATTTTATAGAGTAT	38	10346	10365	788
544170	1378	1397	ATTTTGGTTGATTTTATAGA	0	10350	10369	789
544171	1383	1402	TCAACATTTTGGTTGATTTT	12	10355	10374	790
544172	1390	1409	GGATGGATCAACATTTTGGT	58	10362	10381	791
544173	1393	1412	GTTGGATGGATCAACATTTT	66	10365	10384	792
544174	1396	1415	TCTGTTGGATGGATCAACAT	49	10368	10387	793
544175	1401	1420	CTGAATCTGTTGGATGGATC	60	10373	10392	794
544176	1407	1426	AGCTTTCTGAATCTGTTGGA	64	10379	10398	795
544177	1414	1433	CATTCAAAGCTTTCTGAATC	21	10386	10405	796
544178	1417	1436	GTTCATTCAAAGCTTTCTGA	60	10389	10408	797
544179	1420	1439	TCAGTTCATTCAAAGCTTTC	18	10392	10411	798
544180	1423	1442	GCCTCAGTTCATTCAAAGCT	72	10395	10414	799
544181	1427	1446	ATTTGCCTCAGTTCATTCAA	51	10399	10418	800
544182	1431	1450	TTAAATTTGCCTCAGTTCAT	48	10403	10422	801
544183	1436	1455	GCCTTTTAAATTTGCCTCAG	70	10408	10427	802
544184	1498	1517	AGGATTTAATACCAGATTAT	44	10470	10489	803
544185	1502	1521	CTTAAGGATTTAATACCAGA	47	10474	10493	804
544186	1505	1524	TCTCTTAAGGATTTAATACC	44	10477	10496	805
544187	1546	1565	GACAGTGACTTTAAGATAAA	38	10518	10537	806
544188	1572	1591	TGTGATTGTATGTTTAATCT	47	10544	10563	807
544189	1578	1597	AGGTTATGTGATTGTATGTT	43	10550	10569	808
544190	1583	1602	CTTTAAGGTTATGTGATTGT	42	10555	10574	809
544191	1589	1608	GGTATTCTTTAAGGTTATGT	60	10561	10580	810
544192	1656	1675	ATTGATTCCCACATCACAAA	46	10628	10647	811
544193	1661	1680	CTAAAATTGATTCCCACATC	65	10633	10652	812
544194	1665	1684	CCATCTAAAATTGATTCCCA	70	10637	10656	813
544195	1771	1790	TTGTGATATTAGCTCATATG	56	10743	10762	814
544196	1794	1813	ACTAGTTTTTTAAACTGGGA	33	10766	10785	815
544197	1820	1839	GTCAAGTTTAGAGTTTTAAC	39	10792	10811	816
544198	1826	1845	TATTTAGTCAAGTTTAGAGT	21	10798	10817	817
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	80	10879	10898	20
544200	1913	1932	GATTTTTACACATACTCTGT	56	10885	10904	818
544201	2008	2027	CTGCTTCATTAGGTTTCATA	65	10980	10999	819

[0585] 表7

[0586] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0587]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
337525	N/A	N/A	CACCAGCCTCCTAAAGGAGA	58	10212	10231	820
544204	N/A	N/A	GACTTCTTAACTCTATATAT	67	3076	3095	821

[0588]

544205	N/A	N/A	CTAGACTTCTTAACTCTATA	61	3079	3098	822
544206	N/A	N/A	GACCTAGACTTCTTAACTCT	54	3082	3101	823
544207	N/A	N/A	GGAAGCAGACCTAGACTTCT	58	3089	3108	824
544208	N/A	N/A	TCTGGAAGCAGACCTAGACT	48	3092	3111	825
544209	N/A	N/A	TCTTCTGGAAGCAGACCTAG	54	3095	3114	826
544210	N/A	N/A	CTAATCTTTAGGGATTTAGG	57	11433	11452	827
544211	N/A	N/A	TGTATCTAATCTTTAGGGAT	53	11438	11457	828
544213	N/A	N/A	TAACTTGGGCACTATATCCT	74	11553	11572	829
544214	N/A	N/A	ATTGACAAAGGTAGGTCACC	79	11576	11595	830
544215	N/A	N/A	ATATGACATGTATATTGGAT	66	11620	11639	831
544216	N/A	N/A	TTTTGTACTTTTCTGGAACA	61	11704	11723	832
544217	N/A	N/A	TAGTCTGTGGTCCTGAAAAT	56	11748	11767	833
544218	N/A	N/A	AGCTTAGTCTGTGGTCCTGA	72	11752	11771	834
544219	N/A	N/A	GACAGCTTAGTCTGTGGTCC	74	11755	11774	835
544220	N/A	N/A	GTATTCTGGCCCTAAAAAAA	52	11789	11808	836
544221	N/A	N/A	ATTTTGGTATTCTGGCCCTA	56	11795	11814	837
544222	N/A	N/A	GAAATTGTCCAATTTTTGGG	56	N/A	N/A	838
544223	N/A	N/A	TTTGCATTTGAAATTGTCCA	61	11837	11856	839
544224	N/A	N/A	GGAAGCAACTCATATATTAA	57	11869	11888	840
544225	N/A	N/A	TATCAGAAAAAGATACCTGA	56	9821	9840	841
544226	N/A	N/A	ATAATAGCTAATAATGTGGG	59	9875	9894	842
544227	N/A	N/A	TGCAGATAATAGCTAATAAT	60	9880	9899	843
544228	N/A	N/A	TGTCATTGCAGATAATAGCT	79	9886	9905	844
544229	N/A	N/A	TAAAAGTTGTCATTGCAGAT	59	9893	9912	845
544230	N/A	N/A	CGGATTTTTAAAAGTTGTCA	61	9901	9920	846
544231	N/A	N/A	GGGATTCGGATTTTTAAAAG	28	9907	9926	847
544232	N/A	N/A	TTTGGGATTCGGATTTTTAA	44	9910	9929	848
544233	N/A	N/A	ACGCTTATTTGGGATTCGGA	72	9917	9936	849
544251	N/A	N/A	TTTAAGAGATTTACAAGTCA	52	2811	2830	850
544252	N/A	N/A	GACTACCTGTTTTTAAAAGC	48	2851	2870	851
544253	N/A	N/A	TATGGTGACTACCTGTTTTT	39	2857	2876	852
544254	N/A	N/A	ACTTTGCTGTATTATAAACT	35	2890	2909	853
544255	N/A	N/A	ATTGTATTTAACTTTGCTGT	35	2900	2919	854
544256	N/A	N/A	GAGCAACTAACTTAATAGGT	42	2928	2947	855
544257	N/A	N/A	GAAATGAGCAACTAACTTAA	32	2933	2952	856
544258	N/A	N/A	AATCAAAGAAATGAGCAACT	42	2940	2959	857
544259	N/A	N/A	ACCTTCTTCCACATTGAGTT	44	2977	2996	858
544260	N/A	N/A	CACGAATGTAACCTTCTTCC	52	2987	3006	859
544261	N/A	N/A	TTAACTTGCACGAATGTAAC	45	2995	3014	860
544262	N/A	N/A	TATATATACCAATATTTGCC	43	3063	3082	861
544263	N/A	N/A	TCTTAACTCTATATATACCA	49	3072	3091	862

[0589]

544264	N/A	N/A	CTTTAAGTGAAGTTACTTCT	53	3632	3651	863
544265	N/A	N/A	TCTACTTACTTTAAGTGAAG	44	3640	3659	864
544266	N/A	N/A	GAACCCTCTTTATTTTCTAC	46	3655	3674	865
544267	N/A	N/A	ACATAAACATGAACCCTCTT	50	3665	3684	866
544268	N/A	N/A	CCACATTGAAAACATAAACA	57	3676	3695	867
544269	N/A	N/A	GCATGCCTTAGAAATATTTT	23	3707	3726	868
544270	N/A	N/A	CAATGCAACAAAGTATTTCA	37	3731	3750	869
544271	N/A	N/A	CTGGAGATTATTTTTCTTGG	61	3768	3787	870
544272	N/A	N/A	TTCATATATAACATTAGGGA	14	3830	3849	871
544273	N/A	N/A	TCAGTGTTTTCATATATAAC	32	3838	3857	872
544274	N/A	N/A	GACATAGTGTTCTAGATTGT	47	3900	3919	873
544275	N/A	N/A	CAATAGTGTAATGACATAGT	39	3912	3931	874
544276	N/A	N/A	TTACTTACCTTCAGTAATTT	35	3933	3952	875
544277	N/A	N/A	ATCTTTTCCATTTACTGTAT	39	4005	4024	876
544278	N/A	N/A	AGAAAAAGCCCAGCATATTT	23	4037	4056	877
544279	N/A	N/A	GTATGCTTCTTTCAAATAGC	46	4130	4149	878
544280	N/A	N/A	CCTTCCCCTTGTATGCTTCT	47	4140	4159	879
544281	N/A	N/A	CCTGTAACACTATCATAATC	49	4207	4226	880
544282	N/A	N/A	TGACTTACCTGATTTTCTAT	24	4384	4403	881
544283	N/A	N/A	GATGGGACATACCATTAAAA	41	4407	4426	882
544284	N/A	N/A	GTGAAAGATGGGACATACCA	54	4413	4432	883
544285	N/A	N/A	CCTGTGTGAAAGATGGGACA	27	4418	4437	884
544286	N/A	N/A	CATTGGCTGCTATGAATTAA	45	4681	4700	885
544287	N/A	N/A	GATGACATTGGCTGCTATGA	49	4686	4705	886
544288	N/A	N/A	GAGAAACATGATCTAATTTG	33	4717	4736	887
544289	N/A	N/A	ATGGAAAGCTATTGTGTGGT	42	4747	4766	888
544290	N/A	N/A	GTCTAAAGAGCCAATATGAG	39	4771	4790	889
544291	N/A	N/A	AATCTTGGTCTAAAGAGCCA	65	4778	4797	890
544361	N/A	N/A	GGAGCTTGAGATTTCACTTG	66	7284	7303	891
544362	N/A	N/A	CATCAGATTTAGTAATAGGA	61	7315	7334	892
544363	N/A	N/A	GTTATTACATCAGATTTAGT	63	7322	7341	893
544365	N/A	N/A	CAGCAGGAATGCCTAGAATC	72	7350	7369	894
544366	N/A	N/A	CTCCTTAGACAGGTTTTACC	67	7471	7490	895
544367	N/A	N/A	GTCTATTCTCCTTAGACAGG	59	7478	7497	896
544368	N/A	N/A	ACCAGGTTAATCTTCCTAAT	79	7526	7545	22
544369	N/A	N/A	ATGAATGATTGAATGTAGTC	56	7977	7996	897
544370	N/A	N/A	ATATGAAGGCTGAGACTGCT	73	8072	8091	898
544371	N/A	N/A	ATAAATTATATGAAGGCTGA	51	8079	8098	899
544372	N/A	N/A	ATATTTAAGAACAGACATGT	54	8175	8194	900
544373	N/A	N/A	AGTTATGATCATTGTAAGCC	77	8217	8236	23
544374	N/A	N/A	ATTTGTAACAGTTACTACTT	69	8276	8295	901

[0590]

544375	N/A	N/A	CACAGCTTATTTGTAACAGT	72	8284	8303	902
544376	N/A	N/A	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	82	8298	8317	24
544377	N/A	N/A	GTGACTAATGCTAGGAGTGG	54	8311	8330	903
544378	N/A	N/A	GAATAGAGTGACTAATGCTA	55	8318	8337	904
544379	N/A	N/A	ATGAGAGAATAGAGTGACTA	66	8324	8343	905
544380	N/A	N/A	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	79	8365	8384	25
544381	N/A	N/A	TATACTGTATGTCTGAGTTT	72	8387	8406	906
544382	N/A	N/A	AACTAATTCATTATAAGCCA	56	8450	8469	907
544383	N/A	N/A	GCATTGAGTTAACTAATTCA	78	8460	8479	26
544385	N/A	N/A	TTTGGATTTTAAACATCTGT	73	8528	8547	908
544386	N/A	N/A	TGTATGTGCTTTTTGGATTT	57	8539	8558	909
544387	N/A	N/A	CATGGATTTTTGTATGTGCT	64	8549	8568	910
544388	N/A	N/A	TCATTCATGGATTTTTGTAT	53	8554	8573	911
544389	N/A	N/A	ACTTAGACATCATTCATGGA	66	8563	8582	912
544390	N/A	N/A	GTGAGTACTTAGACATCATT	74	8569	8588	913
544391	N/A	N/A	TTTATAAGTGAGTACTTAGA	32	8576	8595	914
544392	N/A	N/A	GTCTTCTACTTTATAAGTGA	63	8585	8604	915
544393	N/A	N/A	ATGAATGTCTTCTACTTTAT	68	8591	8610	916
544394	N/A	N/A	CAAATAGTACTGAGCATTTA	53	8627	8646	917
544395	N/A	N/A	TTAGAAGATTTGGAGCTACA	55	8718	8737	918
544396	N/A	N/A	TCACTATTAGAAGATTTGGA	60	8724	8743	919
544397	N/A	N/A	GGGTTACACTCACTATTAGA	52	8733	8752	920
544398	N/A	N/A	ACTTACCTGTCAGCCTTTTA	61	8758	8777	921
544399	N/A	N/A	CTTACCAGAATTAAGTGAGT	43	8785	8804	922
544400	N/A	N/A	AATACAAGTACAAATGGGTT	29	8810	8829	923
544401	N/A	N/A	CTGGTAAATACAAGTACAAA	76	8816	8835	924
544402	N/A	N/A	GGATTGCTGGTAAATACAAG	59	8822	8841	925
544403	N/A	N/A	TCATTTTAAGGATTGCTGGT	63	8831	8850	926
544404	N/A	N/A	AGTTAGTAGGAAGCTTCATT	54	8846	8865	927
544405	N/A	N/A	GCTATTGAGTTAGTAGGAAG	63	8853	8872	928
544407	N/A	N/A	AGCATGGTTCTTAATAACTT	69	9012	9031	929
544408	N/A	N/A	CTTTGTAGAAAAAGACAGGA	45	9062	9081	930
544409	N/A	N/A	ACCTGGCCTTTGGTATTTGC	66	9096	9115	931
544410	N/A	N/A	CATCCATATACAGTCAAGAG	78	9174	9193	27
544411	N/A	N/A	AGTCTTTATATGGATAAACT	46	9215	9234	932
544412	N/A	N/A	CGTCATTGGTAGAGGAATAT	45	9240	9259	933
544413	N/A	N/A	GATTATCCTTTCTATAATGC	45	9321	9340	934
544414	N/A	N/A	GTCTTGAATCCCTTGATCAT	61	9436	9455	935
544415	N/A	N/A	GGTGCAACTAATTGAGTTGT	49	9459	9478	936
544416	N/A	N/A	GTGTTTTTTATTGGTGCAAC	46	9471	9490	937
544417	N/A	N/A	ATTCTCCTGAAAAGAAAAGT	50	9544	9563	938

[0591]

544418	N/A	N/A	ATGCCACCACCAGCCTCCTA	73	10219	10238	939
544419	N/A	N/A	ATATCCTTTAACAAATGGGT	68	11540	11559	940
544420	N/A	N/A	GCACTATATCCTTTAACAAA	74	11545	11564	941
544421	N/A	N/A	ACTTGGGCACTATATCCTTT	68	11551	11570	942
544422	N/A	N/A	GAAACATGTCCTATGAGAGT	56	11918	11937	943
544424	N/A	N/A	TTGAGCACTTTAAGCAAAGT	15	12070	12089	944
544425	N/A	N/A	GGAATTTGAGCACTTTAAGC	35	12075	12094	945
544426	N/A	N/A	TAGATTAGACAACTGTGAGT	54	12101	12120	946
544427	N/A	N/A	AAAATGAAGGTCAAGTTTGA	45	12197	12216	947
544428	N/A	N/A	GTGAAAGCAAAATGAAGGTC	55	12205	12224	948
544429	N/A	N/A	GTATTGTGAAAGCAAAATGA	54	12210	12229	949
544430	N/A	N/A	TGGAGAGTATAGTATTGTGA	53	12221	12240	950
544433	N/A	N/A	GAGATTTACAAGTCAAAAAT	41	2806	2825	951
544434	N/A	N/A	ATTTAACTTTGCTGTATTAT	29	2895	2914	952
544435	N/A	N/A	ATCAATGCTAAATGAAATCA	34	2955	2974	953
544436	N/A	N/A	TATTTTCTGGAGATTATTTT	24	3774	3793	954
544437	N/A	N/A	AAAATGAATATTGGCAATTC	34	4159	4178	955
544446	N/A	N/A	AATGCCTAGAATCAATAAAA	50	7343	7362	956
544447	N/A	N/A	GTAAATATTTGTAGATTAGC	38	8003	8022	957
544448	N/A	N/A	ACAAATGTGTAATTGTTTGA	43	8101	8120	958
544449	N/A	N/A	TACTAACAAATGTGTAATTG	59	8106	8125	959
544450	N/A	N/A	TGATAAGTATATTTAAGAAC	45	8183	8202	960
544451	N/A	N/A	TTAACTTCCAATTAATTGAT	55	8357	8376	961
544452	N/A	N/A	TCTGTTATTTTATCTTGCTT	67	8513	8532	962
544453	N/A	N/A	ATCACAATCCTTTTTATTAA	39	8921	8940	963
544454	N/A	N/A	AGAGACTTGAGTAATAATAA	43	9137	9156	964
544455	N/A	N/A	AACAAAATGAAACATGTCCT	47	11926	11945	965
544059	23	42	GATTTTCAATTTCAAGCAAC	74	3127	3146	966
337459	49	68	AGCTTAATTGTGAACATTTT	77	3153	3172	967
544060	54	73	GAAGGAGCTTAATTGTGAAC	59	3158	3177	968
544061	63	82	CAATAAAAAGAAGGAGCTTA	64	3167	3186	969
544062	66	85	GAACAATAAAAAGAAGGAGC	67	3170	3189	970
544063	85	104	CTGGAGGAAATAACTAGAGG	49	3189	3208	971
337460	88	107	ATTCTGGAGGAAATAACTAG	65	3192	3211	972
544064	112	131	TCAAATGATGAATTGTCTTG	58	3216	3235	973
544065	138	157	TTGATTTTGGCTCTGGAGAT	67	3242	3261	974
544066	145	164	GCAAATCTTGATTTTGGCTC	82	3249	3268	975
233676	148	167	ATAGCAAATCTTGATTTTGG	81	3252	3271	976
544067	156	175	CGTCTAACATAGCAAATCTT	87	3260	3279	977
544068	174	193	TGGCTAAAATTTTTACATCG	66	3278	3297	978
544069	178	197	CCATTGGCTAAAATTTTTAC	41	3282	3301	979

[0592]

544070	184	203	AGGAGGCCATTGGCTAAAAT	36	3288	3307	980
544071	187	206	TGAAGGAGGCCATTGGCTAA	44	3291	3310	981
544072	195	214	GTCCCAACTGAAGGAGGCCA	59	3299	3318	982
544073	199	218	CCATGTCCCAACTGAAGGAG	54	3303	3322	983
544074	202	221	AGACCATGTCCCAACTGAAG	68	3306	3325	984
544075	206	225	TTTAAGACCATGTCCCAACT	51	3310	3329	985
544076	209	228	GTCTTTAAGACCATGTCCCA	64	3313	3332	986
544077	216	235	GGACAAAGTCTTTAAGACCA	45	3320	3339	987
544078	222	241	TCTTATGGACAAAGTCTTTA	40	3326	3345	988
544079	245	264	TATGTCATTAATTTGGCCCT	30	3349	3368	989
544080	270	289	GATCAAATATGTTGAGTTTT	65	3374	3393	990
233690	274	293	GACTGATCAAATATGTTGAG	75	3378	3397	991
544081	316	335	TCTTCTTTGATTTCACTGGT	86	3420	3439	992
544082	334	353	CTTCTCAGTTCCTTTTCTTC	69	3438	3457	993
544083	337	356	GTTCTTCTCAGTTCCTTTTC	77	3441	3460	994
544084	341	360	TGTAGTTCTTCTCAGTTCCT	75	3445	3464	995
544431	345	364	TATATGTAGTTCTTCTCAGT	15	3449	3468	996
544086	348	367	GTTTATATGTAGTTCTTCTC	65	3452	3471	997
544087	352	371	TGTAGTTTATATGTAGTTCT	49	3456	3475	998
544088	356	375	GACTTGTAGTTTATATGTAG	21	3460	3479	999
544089	364	383	TCATTTTTGACTTGTAGTTT	60	3468	3487	1000
544090	369	388	CCTCTTCATTTTTGACTTGT	83	3473	3492	1001
544091	375	394	TCTTTACCTCTTCATTTTTG	75	3479	3498	1002
544092	380	399	CATATTCTTTACCTCTTCAT	77	3484	3503	1003
544093	384	403	GTGACATATTCTTTACCTCT	76	3488	3507	1004
544094	392	411	GAGTTCAAGTGACATATTCT	71	3496	3515	1005
544095	398	417	TGAGTTGAGTTCAAGTGACA	44	3502	3521	1006
544096	403	422	AGTTTTGAGTTGAGTTCAAG	33	3507	3526	1007
544097	406	425	TCAAGTTTTGAGTTGAGTTC	69	3510	3529	1008
544098	414	433	GGAGGCTTTCAAGTTTTGAG	68	3518	3537	1009
544099	423	442	TTTCTTCTAGGAGGCTTTCA	79	3527	3546	1010
544100	427	446	ATTTTTTCTTCTAGGAGGCT	63	3531	3550	1011
544101	432	451	GTAGAATTTTTTCTTCTAGG	56	3536	3555	1012
544102	462	481	GCTCTTCTAAATATTTCACT	85	3566	3585	1013
544103	474	493	AGTTAGTTAGTTGCTCTTCT	71	3578	3597	1014
544104	492	511	CAGGTTGATTTTGAATTAAG	69	3596	3615	1015
544105	495	514	TTTCAGGTTGATTTTGAATT	53	3599	3618	1016
544106	499	518	GGAGTTTCAGGTTGATTTTG	64	3603	3622	1017
544107	504	523	GTTCTGGAGTTTCAGGTTGA	74	3608	3627	1018
544108	526	545	TTAAGTGAAGTTACTTCTGG	60	3630	3649	1019
544109	555	574	TGCTATTATCTTGTTTTTCT	63	4293	4312	1020

[0593]

544110	564	583	GGTCTTTGATGCTATTATCT	65	4302	4321	1021
544111	567	586	GAAGGTCTTTGATGCTATTA	49	4305	4324	1022
544112	572	591	CTGGAGAAGGTCTTTGATGC	65	4310	4329	1023
544113	643	662	CTGAGCTGATTTTCTATTTC	64	N/A	N/A	1024
337477	664	683	GGTTCTTGAATACTAGTCCT	82	6677	6696	234
544114	673	692	ATTTCTGTGGGTTCTTGAAT	57	6686	6705	1025
337478	675	694	AAATTTCTGTGGGTTCTTGA	29	6688	6707	235
544115	678	697	GAGAAATTTCTGTGGGTTCT	68	6691	6710	1026
544116	682	701	GATAGAGAAATTTCTGTGGG	54	6695	6714	1027
544117	689	708	CTTGGAAGATAGAGAAATTT	36	6702	6721	1028
337479	692	711	TGGCTTGGAAGATAGAGAAA	54	6705	6724	236
544118	699	718	GTGCTCTTGGCTTGGAAGAT	64	6712	6731	1029
544119	703	722	CTTGGTGCTCTTGGCTTGGA	68	6716	6735	1030
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	91	6720	6739	15
233710	710	729	AGTAGTTCTTGGTGCTCTTG	80	6723	6742	233
544121	713	732	GGGAGTAGTTCTTGGTGCTC	76	6726	6745	1031
544122	722	741	CTGAAGAAAGGGAGTAGTTC	55	6735	6754	1032
544123	752	771	ATCATGTTTTACATTTCTTA	52	6765	6784	1033
544124	755	774	GCCATCATGTTTTACATTTC	61	N/A	N/A	1034
544125	759	778	GAATGCCATCATGTTTTACA	30	N/A	N/A	1035
544126	762	781	CAGGAATGCCATCATGTTTT	34	N/A	N/A	1036
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	83	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	75	7876	7895	14
544202	2081	2100	AAAGTCAATGTGACTTAGTA	70	11053	11072	1037
544203	2104	2123	AAGGTATAGTGATACCTCAT	84	11076	11095	1038

[0594] 表8

[0595] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0596]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
560535	N/A	N/A	ACTGTTTTCTTCTGGAAGCA	0	3102	3121	1039
560536	N/A	N/A	AAATAAGGTATAGTGATACC	0	11080	11099	1040
560537	N/A	N/A	ACAAATAAGGTATAGTGATA	1	11082	11101	1041
560538	N/A	N/A	TAACAAATAAGGTATAGTGA	0	11084	11103	1042
560539	N/A	N/A	TTTAACAAATAAGGTATAGT	16	11086	11105	1043
560540	N/A	N/A	ATATATTTTAACAAATAAGG	0	11092	11111	1044
560541	N/A	N/A	CAGTATATATTTTAACAAAT	0	11096	11115	1045
560542	N/A	N/A	TACAGTATATATTTTAACAA	0	11098	11117	1046
560543	N/A	N/A	TATACAGTATATATTTTAAC	0	11100	11119	1047
560544	N/A	N/A	ATAGTATTAAGTGTTAAAAT	0	11130	11149	1048

[0597]

560545	N/A	N/A	TCATAGTATTAAGTGTTAAA	0	11132	11151	1049
560546	N/A	N/A	GTTTTCATAGTATTAAGTGT	26	11136	11155	1050
560547	N/A	N/A	ATTATTTGTTTTCATAGTAT	0	11143	11162	1051
560548	N/A	N/A	CTTTACAATTATTTGTTTTC	0	11150	11169	1052
560549	N/A	N/A	ATTCCTTTACAATTATTTGT	21	11154	11173	1053
560550	N/A	N/A	AGATTCCTTTACAATTATTT	18	11156	11175	1054
560551	N/A	N/A	CAAGATTCCTTTACAATTAT	21	11158	11177	1055
560552	N/A	N/A	GACAAGATTCCTTTACAATT	55	11160	11179	1056
560553	N/A	N/A	CTGACAAGATTCCTTTACAA	47	11162	11181	1057
560554	N/A	N/A	AATCTGACAAGATTCCTTTA	52	11165	11184	1058
560555	N/A	N/A	GTAATCTGACAAGATTCCTT	56	11167	11186	1059
560556	N/A	N/A	CTGTAATCTGACAAGATTCC	51	11169	11188	1060
560557	N/A	N/A	TACTGTAATCTGACAAGATT	18	11171	11190	1061
560558	N/A	N/A	CTTACTGTAATCTGACAAGA	33	11173	11192	1062
560559	N/A	N/A	TTCTTACTGTAATCTGACAA	47	11175	11194	1063
560560	N/A	N/A	CATTCTTACTGTAATCTGAC	65	11177	11196	1064
560561	N/A	N/A	TTCATTCTTACTGTAATCTG	54	11179	11198	1065
560562	N/A	N/A	TGTTCATTCTTACTGTAATC	44	11181	11200	1066
560563	N/A	N/A	TATGTTCATTCTTACTGTAA	39	11183	11202	1067
560564	N/A	N/A	AATATGTTCATTCTTACTGT	0	11185	11204	1068
560565	N/A	N/A	ACAAATATGTTCATTCTTAC	3	11188	11207	1069
560566	N/A	N/A	CCACAAATATGTTCATTCTT	75	11190	11209	42
560567	N/A	N/A	TGCCACAAATATGTTCATTC	80	11192	11211	43
560568	N/A	N/A	CGATGCCACAAATATGTTCA	64	11195	11214	1070
560569	N/A	N/A	CTCGATGCCACAAATATGTT	65	11197	11216	1071
560570	N/A	N/A	AACTCGATGCCACAAATATG	46	11199	11218	1072
560571	N/A	N/A	TTAACTCGATGCCACAAATA	52	11201	11220	1073
560572	N/A	N/A	CTTTAACTCGATGCCACAAA	66	11203	11222	1074
560573	N/A	N/A	AACTTTAACTCGATGCCACA	53	11205	11224	1075
560574	N/A	N/A	TAAACTTTAACTCGATGCCA	72	11207	11226	44
560575	N/A	N/A	AATATAAACTTTAACTCGAT	6	11211	11230	1076
560576	N/A	N/A	GAAATATAAACTTTAACTCG	17	11213	11232	1077
560577	N/A	N/A	GGGAAATATAAACTTTAACT	0	11215	11234	1078
560578	N/A	N/A	GAATCACAGCATATTTAGGG	46	11233	11252	1079
560579	N/A	N/A	TAGAATCACAGCATATTTAG	32	11235	11254	1080
560580	N/A	N/A	GTATTAGAATCACAGCATAT	51	11239	11258	1081
560581	N/A	N/A	ATGTATTAGAATCACAGCAT	64	11241	11260	1082
560582	N/A	N/A	GAATGTATTAGAATCACAGC	44	11243	11262	1083
560583	N/A	N/A	ACGAATGTATTAGAATCACA	44	11245	11264	1084
560584	N/A	N/A	ACACGAATGTATTAGAATCA	41	11247	11266	1085
560585	N/A	N/A	CTACACGAATGTATTAGAAT	15	11249	11268	1086

[0598]

560586	N/A	N/A	ACCTACACGAATGTATTAGA	37	11251	11270	1087
560587	N/A	N/A	AAACCTACACGAATGTATTA	3	11253	11272	1088
560588	N/A	N/A	GAAAACCTACACGAATGTAT	27	11255	11274	1089
560589	N/A	N/A	TTGAAAACCTACACGAATGT	19	11257	11276	1090
560590	N/A	N/A	ACTTGAAAACCTACACGAAT	21	11259	11278	1091
560591	N/A	N/A	CTACTTGAAAACCTACACGA	43	11261	11280	1092
560592	N/A	N/A	TATTTCTACTTGAAAACCTA	29	11266	11285	1093
560593	N/A	N/A	TTTATTTCTACTTGAAAACC	2	11268	11287	1094
560594	N/A	N/A	GGTTTATTTCTACTTGAAAA	27	11270	11289	1095
560595	N/A	N/A	GAGGTTTATTTCTACTTGAA	45	11272	11291	1096
560596	N/A	N/A	ACGAGGTTTATTTCTACTTG	75	11274	11293	45
560597	N/A	N/A	TTACGAGGTTTATTTCTACT	49	11276	11295	1097
560598	N/A	N/A	TGTTACGAGGTTTATTTCTA	39	11278	11297	1098
560599	N/A	N/A	CTTGTTACGAGGTTTATTTC	32	11280	11299	1099
560600	N/A	N/A	AACTTGTTACGAGGTTTATT	27	11282	11301	1100
560601	N/A	N/A	GTAACTTGTTACGAGGTTTA	55	11284	11303	1101
560602	N/A	N/A	CAGTAACTTGTTACGAGGTT	51	11286	11305	1102
560603	N/A	N/A	TTCAGTAACTTGTTACGAGG	40	11288	11307	1103
560604	N/A	N/A	CGTTCAGTAACTTGTTACGA	53	11290	11309	1104
560605	N/A	N/A	CTTGTCAGGCTGTTTAAACG	24	11308	11327	1105
560606	N/A	N/A	TGCTTGTCAGGCTGTTTAAA	46	11310	11329	1106
560607	N/A	N/A	CATGCTTGTCAGGCTGTTTA	72	11312	11331	46
560608	N/A	N/A	TACATGCTTGTCAGGCTGTT	72	11314	11333	47
560609	N/A	N/A	TATACATGCTTGTCAGGCTG	63	11316	11335	1107
560610	N/A	N/A	TATATACATGCTTGTCAGGC	55	11318	11337	1108
560611	N/A	N/A	CATATATACATGCTTGTCAG	47	11320	11339	1109
560235	2	21	TGGAACTGTTTTCTTCTGGA	43	3106	3125	1110
337526	4	23	CGTGGAACTGTTTTCTTCTG	54	3108	3127	1111
560236	25	44	TTGATTTTCAATTTCAAGCA	91	3129	3148	30
560237	27	46	TCTTGATTTTCAATTTCAAG	33	3131	3150	1112
560238	32	51	TTTTATCTTGATTTTCAATT	0	3136	3155	1113
560239	35	54	CATTTTTATCTTGATTTTCA	6	3139	3158	1114
560240	43	62	ATTGTGAACATTTTTATCTT	0	3147	3166	1115
560241	45	64	TAATTGTGAACATTTTTATC	20	3149	3168	1116
560242	56	75	AAGAAGGAGCTTAATTGTGA	39	3160	3179	1117
560243	58	77	AAAAGAAGGAGCTTAATTGT	17	3162	3181	1118
560244	60	79	TAAAAAGAAGGAGCTTAATT	0	3164	3183	1119
560245	75	94	TAACTAGAGGAACAATAAAA	37	3179	3198	1120
560246	77	96	AATAACTAGAGGAACAATAA	3	3181	3200	1121
560247	79	98	GAAATAACTAGAGGAACAAT	13	3183	3202	1122
560248	81	100	AGGAAATAACTAGAGGAACA	28	3185	3204	1123

[0599]

560249	83	102	GGAGGAAATAACTAGAGGAA	12	3187	3206	1124
560250	90	109	CAATTCTGGAGGAAATAACT	34	3194	3213	1125
560251	92	111	ATCAATTCTGGAGGAAATAA	32	3196	3215	1126
560252	96	115	CTTGATCAATTCTGGAGGAA	15	3200	3219	1127
560253	98	117	GTCTTGATCAATTCTGGAGG	53	3202	3221	1128
560254	100	119	TTGTCTTGATCAATTCTGGA	48	3204	3223	1129
560255	102	121	AATTGTCTTGATCAATTCTG	23	3206	3225	1130
560256	104	123	TGAATTGTCTTGATCAATTC	14	3208	3227	1131
560257	106	125	GATGAATTGTCTTGATCAAT	46	3210	3229	1132
560258	108	127	ATGATGAATTGTCTTGATCA	33	3212	3231	1133
560259	110	129	AAATGATGAATTGTCTTGAT	24	3214	3233	1134
560260	114	133	AATCAAATGATGAATTGTCT	25	3218	3237	1135
560261	116	135	AGAATCAAATGATGAATTGT	16	3220	3239	1136
560262	119	138	TAGAGAATCAAATGATGAAT	7	3223	3242	1137
560263	126	145	CTGGAGATAGAGAATCAAAT	40	3230	3249	1138
560264	128	147	CTCTGGAGATAGAGAATCAA	51	3232	3251	1139
560265	130	149	GGCTCTGGAGATAGAGAATC	63	3234	3253	31
560266	132	151	TTGGCTCTGGAGATAGAGAA	49	3236	3255	1140
560267	135	154	ATTTTGGCTCTGGAGATAGA	49	3239	3258	1141
560268	140	159	TCTTGATTTTGGCTCTGGAG	69	3244	3263	32
560269	142	161	AATCTTGATTTTGGCTCTGG	53	3246	3265	1142
560270	150	169	ACATAGCAAATCTTGATTTT	25	3254	3273	1143
560271	152	171	TAACATAGCAAATCTTGATT	0	3256	3275	1144
560272	154	173	TCTAACATAGCAAATCTTGA	53	3258	3277	1145
560273	176	195	ATTGGCTAAAATTTTTACAT	12	3280	3299	1146
560274	180	199	GGCCATTGGCTAAAATTTTT	34	3284	3303	1147
560275	182	201	GAGGCCATTGGCTAAAATTT	26	3286	3305	1148
560276	189	208	ACTGAAGGAGGCCATTGGCT	51	3293	3312	1149
560277	191	210	CAACTGAAGGAGGCCATTGG	28	3295	3314	1150
560278	193	212	CCCAACTGAAGGAGGCCATT	10	3297	3316	1151
560279	197	216	ATGTCCCAACTGAAGGAGGC	0	3301	3320	1152
560280	204	223	TAAGACCATGTCCCAACTGA	13	3308	3327	1153
560281	211	230	AAGTCTTTAAGACCATGTCC	4	3315	3334	1154
560282	213	232	CAAAGTCTTTAAGACCATGT	24	3317	3336	1155
560283	219	238	TATGGACAAAGTCTTTAAGA	8	3323	3342	1156
560284	224	243	CGTCTTATGGACAAAGTCTT	11	3328	3347	1157
560285	242	261	GTCATTAATTTGGCCCTTCG	57	3346	3365	33
560286	247	266	AATATGTCATTAATTTGGCC	0	3351	3370	1158
560287	249	268	GAAATATGTCATTAATTTGG	0	3353	3372	1159
560288	252	271	TTTGAAATATGTCATTAATT	4	3356	3375	1160
560289	256	275	AGTTTTTGAAATATGTCATT	7	3360	3379	1161

[0600]

560290	258	277	TGAGTTTTTGAAATATGTCA	41	3362	3381	1162
560291	267	286	CAAATATGTTGAGTTTTTGA	30	3371	3390	1163
560292	272	291	CTGATCAAATATGTTGAGTT	32	3376	3395	1164
560293	276	295	AAGACTGATCAAATATGTTG	37	3380	3399	1165
560294	280	299	TAAAAAGACTGATCAAATAT	0	3384	3403	1166
560295	282	301	CATAAAAAGACTGATCAAAT	6	3386	3405	1167
560296	284	303	ATCATAAAAAGACTGATCAA	10	3388	3407	1168
560297	287	306	TAGATCATAAAAAGACTGAT	0	3391	3410	1169
560298	289	308	GATAGATCATAAAAAGACTG	21	3393	3412	1170
560299	291	310	GCGATAGATCATAAAAAGAC	20	3395	3414	1171
560300	293	312	CAGCGATAGATCATAAAAAG	16	3397	3416	1172
560301	295	314	TGCAGCGATAGATCATAAAA	38	3399	3418	1173
560302	297	316	TTTGCAGCGATAGATCATAA	32	3401	3420	1174
560303	299	318	GGTTTGCAGCGATAGATCAT	34	3403	3422	1175
560304	301	320	CTGGTTTGCAGCGATAGATC	25	3405	3424	1176
560305	303	322	CACTGGTTTGCAGCGATAGA	28	3407	3426	1177
560306	305	324	TTCACTGGTTTGCAGCGATA	65	3409	3428	34
560307	307	326	ATTTCACTGGTTTGCAGCGA	23	3411	3430	1178
560308	310	329	TTGATTTCACTGGTTTGCAG	5	3414	3433	1179
560309	318	337	CTTCTTCTTTGATTTCACTG	25	3422	3441	1180
560310	327	346	GTTCCTTTTCTTCTTCTTTG	19	3431	3450	1181
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	77	6720	6739	15
560311	801	820	TTGTATGTTCACCTCTGTTA	25	7386	7405	1182
560312	802	821	CTTGTATGTTCACCTCTGTT	37	7387	7406	1183
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	83	7389	7408	28
560313	806	825	GCCACTTGTATGTTCACCTC	40	7391	7410	1184
560314	807	826	TGCCACTTGTATGTTCACCT	56	7392	7411	1185
560315	808	827	ATGCCACTTGTATGTTCACC	39	7393	7412	1186
337488	809	828	CATGCCACTTGTATGTTCAC	19	7394	7413	1187
560316	810	829	ACATGCCACTTGTATGTTCA	26	7395	7414	1188
560317	811	830	TACATGCCACTTGTATGTTC	20	7396	7415	1189
560318	814	833	GCATACATGCCACTTGTATG	2	7399	7418	1190
560319	815	834	GGCATACATGCCACTTGTAT	24	7400	7419	1191
560320	816	835	TGGCATACATGCCACTTGTA	7	7401	7420	1192
560321	817	836	ATGGCATACATGCCACTTGT	0	7402	7421	1193
560322	821	840	TCTGATGGCATACATGCCAC	26	7406	7425	1194
560323	822	841	GTCTGATGGCATACATGCCA	39	7407	7426	1195
560324	824	843	GGGTCTGATGGCATACATGC	15	7409	7428	1196
560325	825	844	TGGGTCTGATGGCATACATG	23	7410	7429	1197
560326	826	845	CTGGGTCTGATGGCATACAT	9	7411	7430	1198
560327	834	853	GAGAGTTGCTGGGTCTGATG	0	7419	7438	1199

[0601]

560328	835	854	TGAGAGTTGCTGGGTCTGAT	2	7420	7439	1200
560329	836	855	TTGAGAGTTGCTGGGTCTGA	35	7421	7440	1201
560330	837	856	CTTGAGAGTTGCTGGGTCTG	17	7422	7441	1202
560331	838	857	ACTTGAGAGTTGCTGGGTCT	0	7423	7442	1203
560332	839	858	AACTTGAGAGTTGCTGGGTC	13	7424	7443	1204
560333	843	862	GAAAAACTTGAGAGTTGCTG	22	7428	7447	1205
560334	844	863	TGAAAAACTTGAGAGTTGCT	16	7429	7448	1206
560335	845	864	ATGAAAAACTTGAGAGTTGC	10	7430	7449	1207
560336	846	865	CATGAAAAACTTGAGAGTTG	2	7431	7450	1208
560337	851	870	GTAGACATGAAAAACTTGAG	13	7436	7455	1209
560338	853	872	CAGTAGACATGAAAAACTTG	3	7438	7457	1210
560339	861	880	TAACATCACAGTAGACATGA	30	7446	7465	1211
560340	862	881	ATAACATCACAGTAGACATG	34	7447	7466	1212
560341	863	882	TATAACATCACAGTAGACAT	0	7448	7467	1213
560342	864	883	ATATAACATCACAGTAGACA	10	7449	7468	1214
560343	865	884	GATATAACATCACAGTAGAC	9	7450	7469	1215
560344	866	885	TGATATAACATCACAGTAGA	20	7451	7470	1216
337490	867	886	CTGATATAACATCACAGTAG	24	7452	7471	1217
560345	868	887	CCTGATATAACATCACAGTA	36	7453	7472	1218
560346	869	888	ACCTGATATAACATCACAGT	35	7454	7473	1219
560347	870	889	TACCTGATATAACATCACAG	26	7455	7474	1220
560348	871	890	CTACCTGATATAACATCACA	38	N/A	N/A	1221
560349	872	891	ACTACCTGATATAACATCAC	12	N/A	N/A	1222
560350	873	892	GACTACCTGATATAACATCA	28	N/A	N/A	1223
560351	874	893	GGACTACCTGATATAACATC	15	N/A	N/A	1224
560352	875	894	TGGACTACCTGATATAACAT	0	N/A	N/A	1225
560353	876	895	ATGGACTACCTGATATAACA	11	N/A	N/A	1226
337491	877	896	CATGGACTACCTGATATAAC	3	N/A	N/A	1227
560354	878	897	CCATGGACTACCTGATATAA	0	N/A	N/A	1228
560355	879	898	TCCATGGACTACCTGATATA	13	N/A	N/A	1229
560356	880	899	GTCCATGGACTACCTGATAT	50	N/A	N/A	1230
560357	881	900	TGTCCATGGACTACCTGATA	12	N/A	N/A	1231
560358	882	901	ATGTCCATGGACTACCTGAT	20	N/A	N/A	1232
560359	883	902	AATGTCCATGGACTACCTGA	16	7870	7889	1233
560360	884	903	TAATGTCCATGGACTACCTG	26	7871	7890	1234
560361	885	904	TTAATGTCCATGGACTACCT	31	7872	7891	1235
560362	886	905	ATTAATGTCCATGGACTACC	42	7873	7892	1236
560363	887	906	AATTAATGTCCATGGACTAC	21	7874	7893	1237
560364	891	910	GTTGAATTAATGTCCATGGA	18	7878	7897	1238
560365	892	911	TGTTGAATTAATGTCCATGG	36	7879	7898	1239
560366	893	912	ATGTTGAATTAATGTCCATG	13	7880	7899	1240

[0602]

560367	894	913	GATGTTGAATTAATGTCCAT	14	7881	7900	1241
560368	895	914	CGATGTTGAATTAATGTCCA	30	7882	7901	1242
560369	896	915	TCGATGTTGAATTAATGTCC	29	7883	7902	1243
560370	897	916	TTCGATGTTGAATTAATGTC	4	7884	7903	1244
560371	898	917	ATTCGATGTTGAATTAATGT	22	7885	7904	1245
560372	899	918	TATTCGATGTTGAATTAATG	0	7886	7905	1246
560373	900	919	CTATTCGATGTTGAATTAAT	0	7887	7906	1247
337492	901	920	TCTATTCGATGTTGAATTAA	59	7888	7907	29
560374	902	921	ATCTATTCGATGTTGAATTA	18	7889	7908	1248
560375	903	922	CATCTATTCGATGTTGAATT	27	7890	7909	1249
560376	904	923	CCATCTATTCGATGTTGAAT	40	7891	7910	1250
560377	905	924	TCCATCTATTCGATGTTGAA	23	7892	7911	1251
560378	906	925	ATCCATCTATTCGATGTTGA	47	7893	7912	1252
560379	907	926	GATCCATCTATTCGATGTTG	46	7894	7913	1253
560380	908	927	TGATCCATCTATTCGATGTT	16	7895	7914	1254
560381	909	928	GTGATCCATCTATTCGATGT	24	7896	7915	1255
560382	910	929	TGTGATCCATCTATTCGATG	21	7897	7916	1256
560383	911	930	TTGTGATCCATCTATTCGAT	19	7898	7917	1257
560384	1273	1292	TTTAGGTTGTTTTCTCCACA	35	10245	10264	1258
560385	1274	1293	ATTTAGGTTGTTTTCTCCAC	34	10246	10265	1259
560386	1278	1297	TACCATTTAGGTTGTTTTCT	15	10250	10269	1260
560387	1286	1305	GTTATATTTACCATTTAGGT	20	10258	10277	1261
560388	1287	1306	TGTTATATTTACCATTTAGG	17	10259	10278	1262
560389	1288	1307	TTGTTATATTTACCATTTAG	21	10260	10279	1263
560390	1289	1308	TTTGTTATATTTACCATTTA	4	10261	10280	1264
560391	1292	1311	TGGTTTGTTATATTTACCAT	23	10264	10283	1265
560392	1296	1315	CTCTTGGTTTGTTATATTTA	63	10268	10287	1266
560393	1297	1316	GCTCTTGGTTTGTTATATTT	61	10269	10288	1267
560394	1298	1317	TGCTCTTGGTTTGTTATATT	51	10270	10289	1268
560395	1301	1320	TTTTGCTCTTGGTTTGTTAT	2	10273	10292	1269
560396	1302	1321	ATTTTGCTCTTGGTTTGTTA	0	10274	10293	1270
560397	1303	1322	GATTTTGCTCTTGGTTTGTT	0	10275	10294	1271
560398	1304	1323	AGATTTTGCTCTTGGTTTGT	16	10276	10295	1272
560399	1305	1324	TAGATTTTGCTCTTGGTTTG	28	10277	10296	1273
560400	1307	1326	CTTAGATTTTGCTCTTGGTT	69	10279	10298	35
560401	1308	1327	GCTTAGATTTTGCTCTTGGT	77	10280	10299	36
560402	1309	1328	GGCTTAGATTTTGCTCTTGG	72	10281	10300	37
560403	1315	1334	CTCTCTGGCTTAGATTTTGC	38	10287	10306	1274
560404	1316	1335	CCTCTCTGGCTTAGATTTTG	49	10288	10307	1275
560405	1317	1336	TCCTCTCTGGCTTAGATTTT	46	10289	10308	1276
560406	1321	1340	CTTCTCCTCTCTGGCTTAGA	40	10293	10312	1277

[0603]

560407	1322	1341	TCTTCTCCTCTCTGGCTTAG	57	10294	10313	1278
560408	1323	1342	CTCTTCTCCTCTCTGGCTTA	40	10295	10314	1279
337505	1328	1347	TAATCCTCTTCTCCTCTCTG	28	10300	10319	1280
560409	1329	1348	ATAATCCTCTTCTCCTCTCT	30	10301	10320	1281
560410	1330	1349	GATAATCCTCTTCTCCTCTC	9	10302	10321	1282
560411	1331	1350	AGATAATCCTCTTCTCCTCT	23	10303	10322	1283
560412	1332	1351	AAGATAATCCTCTTCTCCTC	12	10304	10323	1284
560413	1333	1352	CAAGATAATCCTCTTCTCCT	40	10305	10324	1285
560414	1334	1353	CCAAGATAATCCTCTTCTCC	52	10306	10325	1286
560415	1335	1354	TCCAAGATAATCCTCTTCTC	56	10307	10326	1287
560416	1336	1355	TTCCAAGATAATCCTCTTCT	60	10308	10327	1288
560417	1337	1356	CTTCCAAGATAATCCTCTTC	58	10309	10328	1289
560418	1338	1357	ACTTCCAAGATAATCCTCTT	31	10310	10329	1290
560419	1339	1358	GACTTCCAAGATAATCCTCT	52	10311	10330	1291
560420	1340	1359	AGACTTCCAAGATAATCCTC	49	10312	10331	1292
560421	1341	1360	GAGACTTCCAAGATAATCCT	56	10313	10332	1293
337506	1342	1361	TGAGACTTCCAAGATAATCC	49	10314	10333	1294
560422	1343	1362	TTGAGACTTCCAAGATAATC	34	10315	10334	1295
560423	1344	1363	TTTGAGACTTCCAAGATAAT	14	10316	10335	1296
560424	1345	1364	TTTTGAGACTTCCAAGATAA	27	10317	10336	1297
560425	1346	1365	ATTTTGAGACTTCCAAGATA	23	10318	10337	1298
560426	1348	1367	CCATTTTGAGACTTCCAAGA	40	10320	10339	1299
560427	1351	1370	CTTCCATTTTGAGACTTCCA	58	10323	10342	1300
560428	1355	1374	TAACCTTCCATTTTGAGACT	36	10327	10346	1301
560429	1356	1375	ATAACCTTCCATTTTGAGAC	51	10328	10347	1302
560430	1357	1376	TATAACCTTCCATTTTGAGA	33	10329	10348	1303
560431	1358	1377	GTATAACCTTCCATTTTGAG	53	10330	10349	1304
337508	1360	1379	GAGTATAACCTTCCATTTTG	28	10332	10351	1305
560432	1361	1380	AGAGTATAACCTTCCATTTT	50	10333	10352	1306
560433	1365	1384	TTATAGAGTATAACCTTCCA	63	10337	10356	1307
560434	1369	1388	GATTTTATAGAGTATAACCT	31	10341	10360	1308
560435	1370	1389	TGATTTTATAGAGTATAACC	6	10342	10361	1309
560436	1371	1390	TTGATTTTATAGAGTATAAC	14	10343	10362	1310
560437	1372	1391	GTTGATTTTATAGAGTATAA	2	10344	10363	1311
560438	1376	1395	TTTGGTTGATTTTATAGAGT	20	10348	10367	1312
560439	1386	1405	GGATCAACATTTTGGTTGAT	42	10358	10377	1313
560440	1387	1406	TGGATCAACATTTTGGTTGA	10	10359	10378	1314
560441	1388	1407	ATGGATCAACATTTTGGTTG	34	10360	10379	1315
560442	1398	1417	AATCTGTTGGATGGATCAAC	52	10370	10389	1316
560443	1399	1418	GAATCTGTTGGATGGATCAA	47	10371	10390	1317
560444	1403	1422	TTCTGAATCTGTTGGATGGA	30	10375	10394	1318

[0604]

560445	1404	1423	TTTCTGAATCTGTTGGATGG	34	10376	10395	1319
560446	1405	1424	CTTTCTGAATCTGTTGGATG	50	10377	10396	1320
560447	1409	1428	AAAGCTTTCTGAATCTGTTG	29	10381	10400	1321
560448	1425	1444	TTGCCTCAGTTCATTCAAAG	38	10397	10416	1322
560449	1429	1448	AAATTTGCCTCAGTTCATTC	27	10401	10420	1323
560450	1434	1453	CTTTTAAATTTGCCTCAGTT	34	10406	10425	1324
560451	1440	1459	TATTGCCTTTTAAATTTGCC	21	10412	10431	1325
560452	1441	1460	TTATTGCCTTTTAAATTTGC	23	10413	10432	1326
560453	1446	1465	TTAAATTATTGCCTTTTAAA	1	10418	10437	1327
560454	1447	1466	TTTAAATTATTGCCTTTTAA	1	10419	10438	1328
560455	1448	1467	GTTTAAATTATTGCCTTTTA	48	10420	10439	1329
560456	1449	1468	TGTTTAAATTATTGCCTTTT	25	10421	10440	1330
560457	1450	1469	ATGTTTAAATTATTGCCTTT	0	10422	10441	1331
560458	1704	1723	TTTAATAAGTTCACCTATTG	26	10676	10695	1332
560459	1705	1724	ATTTAATAAGTTCACCTATT	26	10677	10696	1333
560460	1706	1725	TATTTAATAAGTTCACCTAT	16	10678	10697	1334
560461	1707	1726	TTATTTAATAAGTTCACCTA	4	10679	10698	1335
560462	1708	1727	GTTATTTAATAAGTTCACCT	36	10680	10699	1336
560463	1709	1728	AGTTATTTAATAAGTTCACC	0	10681	10700	1337
560464	1712	1731	AAAAGTTATTTAATAAGTTC	12	10684	10703	1338
560465	1719	1738	TATTTAGAAAAGTTATTTAA	0	10691	10710	1339
560466	1738	1757	TAAAAGTCTCTAAATTTTTT	0	10710	10729	1340
560467	1739	1758	ATAAAAGTCTCTAAATTTTT	0	10711	10730	1341
560468	1740	1759	AATAAAAGTCTCTAAATTTT	25	10712	10731	1342
560469	1760	1779	GCTCATATGATGCCTTTTAA	77	10732	10751	38
560470	1761	1780	AGCTCATATGATGCCTTTTA	73	10733	10752	39
560471	1762	1781	TAGCTCATATGATGCCTTTT	67	10734	10753	40
560472	1763	1782	TTAGCTCATATGATGCCTTT	42	10735	10754	1343
560473	1764	1783	ATTAGCTCATATGATGCCTT	61	10736	10755	1344
560474	1765	1784	TATTAGCTCATATGATGCCT	55	10737	10756	41
560475	1766	1785	ATATTAGCTCATATGATGCC	42	10738	10757	1345
560476	1767	1786	GATATTAGCTCATATGATGC	36	10739	10758	1346
560477	1768	1787	TGATATTAGCTCATATGATG	21	10740	10759	1347
560478	1769	1788	GTGATATTAGCTCATATGAT	40	10741	10760	1348
560479	1776	1795	GAAAGTTGTGATATTAGCTC	43	10748	10767	1349
560480	1777	1796	GGAAAGTTGTGATATTAGCT	19	10749	10768	1350
560481	1778	1797	GGGAAAGTTGTGATATTAGC	17	10750	10769	1351
560482	1779	1798	TGGGAAAGTTGTGATATTAG	29	10751	10770	1352
560483	1780	1799	CTGGGAAAGTTGTGATATTA	35	10752	10771	1353
560484	1781	1800	ACTGGGAAAGTTGTGATATT	25	10753	10772	1354
560485	1782	1801	AACTGGGAAAGTTGTGATAT	12	10754	10773	1355

[0605]

560486	1783	1802	AAACTGGGAAAGTTGTGATA	21	10755	10774	1356
560487	1784	1803	TAAACTGGGAAAGTTGTGAT	22	10756	10775	1357
560488	1785	1804	TTAAACTGGGAAAGTTGTGA	12	10757	10776	1358
560489	1786	1805	TTTAAACTGGGAAAGTTGTG	22	10758	10777	1359
560490	1787	1806	TTTTAAACTGGGAAAGTTGT	23	10759	10778	1360
560491	1790	1809	GTTTTTTAAACTGGGAAAGT	1	10762	10781	1361
560492	1791	1810	AGTTTTTTAAACTGGGAAAG	0	10763	10782	1362
560493	1792	1811	TAGTTTTTTAAACTGGGAAA	0	10764	10783	1363
560494	1796	1815	GTACTAGTTTTTTAAACTGG	23	10768	10787	1364
560495	1799	1818	AGAGTACTAGTTTTTTAAAC	0	10771	10790	1365
560496	1801	1820	CAAGAGTACTAGTTTTTTAA	0	10773	10792	1366
560497	1806	1825	TTTAACAAGAGTACTAGTTT	21	10778	10797	1367
560498	1807	1826	TTTTAACAAGAGTACTAGTT	19	10779	10798	1368
560499	1808	1827	GTTTTAACAAGAGTACTAGT	37	10780	10799	1369
560500	1809	1828	AGTTTTAACAAGAGTACTAG	20	10781	10800	1370
560501	1810	1829	GAGTTTTAACAAGAGTACTA	21	10782	10801	1371
560502	1811	1830	AGAGTTTTAACAAGAGTACT	0	10783	10802	1372
560503	1814	1833	TTTAGAGTTTTAACAAGAGT	0	10786	10805	1373
560504	1815	1834	GTTTAGAGTTTTAACAAGAG	18	10787	10806	1374
560505	1817	1836	AAGTTTAGAGTTTTAACAAG	9	10789	10808	1375
560506	1818	1837	CAAGTTTAGAGTTTTAACAA	1	10790	10809	1376
560507	1822	1841	TAGTCAAGTTTAGAGTTTTA	21	10794	10813	1377
560508	1823	1842	TTAGTCAAGTTTAGAGTTTT	10	10795	10814	1378
560509	1824	1843	TTTAGTCAAGTTTAGAGTTT	20	10796	10815	1379
560510	1828	1847	TGTATTTAGTCAAGTTTAGA	8	10800	10819	1380
560511	1829	1848	CTGTATTTAGTCAAGTTTAG	37	10801	10820	1381
560512	1830	1849	TCTGTATTTAGTCAAGTTTA	46	10802	10821	1382
560513	1834	1853	GTCCTCTGTATTTAGTCAAG	38	10806	10825	1383
560514	1835	1854	AGTCCTCTGTATTTAGTCAA	29	10807	10826	1384
560515	1836	1855	CAGTCCTCTGTATTTAGTCA	47	10808	10827	1385
560516	1837	1856	CCAGTCCTCTGTATTTAGTC	31	10809	10828	1386
560517	1838	1857	ACCAGTCCTCTGTATTTAGT	31	10810	10829	1387
560518	1839	1858	TACCAGTCCTCTGTATTTAG	35	10811	10830	1388
560519	1840	1859	TTACCAGTCCTCTGTATTTA	30	10812	10831	1389
560520	1841	1860	ATTACCAGTCCTCTGTATTT	37	10813	10832	1390
560521	1842	1861	AATTACCAGTCCTCTGTATT	12	10814	10833	1391
560522	1843	1862	CAATTACCAGTCCTCTGTAT	38	10815	10834	1392
560523	1844	1863	ACAATTACCAGTCCTCTGTA	35	10816	10835	1393
560524	1845	1864	TACAATTACCAGTCCTCTGT	51	10817	10836	1394
560525	1846	1865	GTACAATTACCAGTCCTCTG	52	10818	10837	1395
560526	1847	1866	TGTACAATTACCAGTCCTCT	38	10819	10838	1396
560527	1848	1867	CTGTACAATTACCAGTCCTC	19	10820	10839	1397
560528	1849	1868	ACTGTACAATTACCAGTCCT	13	10821	10840	1398
560529	1850	1869	AACTGTACAATTACCAGTCC	27	10822	10841	1399
560530	1851	1870	GAACTGTACAATTACCAGTC	20	10823	10842	1400
560531	1852	1871	AGAACTGTACAATTACCAGT	24	10824	10843	1401
560532	1854	1873	TAAGAACTGTACAATTACCA	22	10826	10845	1402
560533	1855	1874	TTAAGAACTGTACAATTACC	20	10827	10846	1403
560534	1856	1875	TTTAAGAACTGTACAATTAC	1	10828	10847	1404

[0606] 表9

[0607] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
544355	N/A	N/A	TTTCAGCATGTATCTCTTAA	69	7065	7084	21
544376	N/A	N/A	GGAGTGGTTCTTTTCACAGC	64	8298	8317	24
544380	N/A	N/A	TGGTCCTTTTAACTTCCAAT	50	8365	8384	25
560612	N/A	N/A	ACTTGAAATTATAATAGGAA	0	3798	3817	1405
560613	N/A	N/A	AAAAAACTAACTTGAAATTA	0	3807	3826	1406
560614	N/A	N/A	GAAACAAAAAACTAACTTGA	21	3812	3831	1407
560615	N/A	N/A	GTGTTTTCATATATAACATT	19	3835	3854	1408
560616	N/A	N/A	AATTTTCAGTGTTTTCATAT	0	3843	3862	1409
560617	N/A	N/A	AAAATGCAAATTTTCAGTGT	0	3851	3870	1410
560618	N/A	N/A	GTAATTTTCATATAAAATGC	0	3864	3883	1411
560619	N/A	N/A	GATTTGTAATTTTCATATAA	0	3869	3888	1412
560620	N/A	N/A	TAACCGATTTGTAATTTTCA	16	3874	3893	1413
560621	N/A	N/A	TAATTTAACCGATTTGTAAT	5	3879	3898	1414
560622	N/A	N/A	TTGTATAATTTAACCGATTT	13	3884	3903	1415
560623	N/A	N/A	CTAGATTGTATAATTTAACC	8	3889	3908	1416
560624	N/A	N/A	GTGTTCTAGATTGTATAATT	24	3894	3913	1417
560625	N/A	N/A	AATGACATAGTGTTCTAGAT	0	3903	3922	1418
560626	N/A	N/A	AGTGTAATGACATAGTGTTC	10	3908	3927	1419
560627	N/A	N/A	TTACAATAGTGTAATGACAT	0	3915	3934	1420
560628	N/A	N/A	TTCAGTAATTTACAATAGTG	12	3924	3943	1421
560629	N/A	N/A	TTACCTTCAGTAATTTACAA	9	3929	3948	1422
560630	N/A	N/A	TTAACTTTTTACTTACCTTC	7	3941	3960	1423
560631	N/A	N/A	GAATAGTTTTAAATTTTTTT	0	3960	3979	1424
560632	N/A	N/A	ACACTGGAGAATAGTTTTAA	10	3968	3987	1425
560633	N/A	N/A	TTTAAACACTGGAGAATAGT	0	3973	3992	1426
560634	N/A	N/A	TCTGTTTTAAACACTGGAGA	25	3978	3997	1427
560635	N/A	N/A	GTATTATTTAATCTGTTTTA	0	3989	4008	1428

[0608]

[0609]

560636	N/A	N/A	TTACTGTATTATTTAATCTG	5	3994	4013	1429
560637	N/A	N/A	TAAATCTTTTCCATTTACTG	18	4008	4027	1430
560638	N/A	N/A	ATGAATAAATCTTTTCCATT	12	4013	4032	1431
560639	N/A	N/A	GCATATTTTCATATGAATAA	9	4025	4044	1432
560640	N/A	N/A	GCCCAGCATATTTTCATATG	20	4030	4049	1433
560641	N/A	N/A	AAAAGAAAAAGCCCAGCATA	20	4040	4059	1434
560642	N/A	N/A	CTGAACTTCAATTAAAAGAA	5	4053	4072	1435
560643	N/A	N/A	GATTTTCTGAACTTCAATTA	9	4059	4078	1436
560644	N/A	N/A	TCTAAAATTTGATTTTCTGA	0	4069	4088	1437
560645	N/A	N/A	ACTATCTCTAAAATTTGATT	8	4075	4094	1438
560646	N/A	N/A	TTAAATTGTACTATCTCTAA	5	4084	4103	1439
560647	N/A	N/A	ACATTTTATTTAAATTGTAC	17	4093	4112	1440
560648	N/A	N/A	GTCCTTAACATTTTATTTAA	0	4100	4119	1441
560649	N/A	N/A	CATATTTTTGTCCTTAACAT	0	4109	4128	1442
560650	N/A	N/A	TAGCACATATTTTTGTCCTT	25	4114	4133	1443
560651	N/A	N/A	TCAAATAGCACATATTTTTG	0	4119	4138	1444
560652	N/A	N/A	CTTCTTTCAAATAGCACATA	41	4125	4144	1445
560653	N/A	N/A	CTTGTATGCTTCTTTCAAAT	19	4133	4152	1446
560654	N/A	N/A	ATTCCTTCCCCTTGTATGCT	12	4143	4162	1447
560655	N/A	N/A	TTGGCAATTCCTTCCCCTTG	36	4149	4168	1448
560656	N/A	N/A	GAATATTGGCAATTCCTTCC	38	4154	4173	1449
560657	N/A	N/A	TGAAAAATGAATATTGGCAA	0	4162	4181	1450
560658	N/A	N/A	TAATGGATTTGAAAAATGAA	0	4171	4190	1451
560659	N/A	N/A	ACTAATAATGGATTTGAAAA	1	4176	4195	1452
560660	N/A	N/A	CATAATCTAAATTTTTAAAC	6	4194	4213	1453
560661	N/A	N/A	CACTATCATAATCTAAATTT	4	4200	4219	1454
560662	N/A	N/A	AATTTCCTGTAACACTATCA	2	4212	4231	1455
560663	N/A	N/A	CTATTAATTTCCTGTAACAC	9	4217	4236	1456
560664	N/A	N/A	CTTTTCTATTAATTTCCTGT	5	4222	4241	1457
560665	N/A	N/A	CTCTTTCTTTTCTATTAATT	0	4228	4247	1458
560666	N/A	N/A	AGTTGCTTTCCTCTTTCTTT	0	4238	4257	1459
560667	N/A	N/A	TTATAAGTTGCTTTCCTCTT	10	4243	4262	1460
560668	N/A	N/A	GTTGGTTATAAGTTGCTTTC	6	4248	4267	1461
560669	N/A	N/A	AGTAGGTTGGTTATAAGTTG	4	4253	4272	1462
560670	N/A	N/A	TAGAGAGTAGGTTGGTTATA	0	4258	4277	1463
560671	N/A	N/A	GGATATAGAGAGTAGGTTGG	0	4263	4282	1464
560672	N/A	N/A	AGTCTGGATATAGAGAGTAG	0	4268	4287	1465
560673	N/A	N/A	TACAAAAGTCTGGATATAGA	7	4274	4293	1466
560674	N/A	N/A	GTTTTTCTACAAAAGTCTGG	12	4281	4300	1467
560675	N/A	N/A	TTACCTGATTTTCTATTTCT	15	4380	4399	1468
560676	N/A	N/A	ATACTGACTTACCTGATTTT	15	4388	4407	1469

560677	N/A	N/A	TTAAAATACTGACTTACCTG	2	4393	4412	1470
560678	N/A	N/A	TACCATTAAAATACTGACTT	0	4398	4417	1471
560679	N/A	N/A	GGACATACCATTAAAATACT	7	4403	4422	1472
560680	N/A	N/A	AAAGATGGGACATACCATTA	0	4410	4429	1473
560681	N/A	N/A	AGACCTGTGTGAAAGATGGG	19	4421	4440	1474
560682	N/A	N/A	TTTACAGACCTGTGTGAAAG	22	4426	4445	1475
560683	N/A	N/A	GTGTTTTTACAGACCTGTGT	47	4431	4450	1476
560684	N/A	N/A	ATTCAGTGTTTTTACAGACC	44	4436	4455	1477
560685	N/A	N/A	TTAGGATTCAGTGTTTTTAC	46	4441	4460	1478
560686	N/A	N/A	ATAATTTTAGGATTCAGTGT	15	4447	4466	1479
560687	N/A	N/A	GCTTGTAAATAATTTTAGGA	0	4455	4474	1480
560688	N/A	N/A	GTTAAAGCTTGTAAATAATT	0	4461	4480	1481
560689	N/A	N/A	TGTTTTATATCTCTTGAAAA	0	5571	5590	1482
560690	N/A	N/A	TTGGTAATAATATTTGTTTT	9	5585	5604	1483
560691	N/A	N/A	GGAAATTGGTAATAATATTT	0	5590	5609	1484
560692	N/A	N/A	TTAGTGGAAATTGGTAATAA	22	5595	5614	1485
560693	N/A	N/A	TTTGTTTAGTGGAAATTGGT	8	5600	5619	1486
560694	N/A	N/A	TTATGTTTGTTTAGTGGAAA	0	5605	5624	1487
560695	N/A	N/A	TAACATTATGTTTGTTTAGT	12	5610	5629	1488
560696	N/A	N/A	ACTACTAACATTATGTTTGT	4	5615	5634	1489
560697	N/A	N/A	GCAGCACTACTAACATTATG	38	5620	5639	1490
560698	N/A	N/A	TTTTAGCAGCACTACTAACA	15	5625	5644	1491
560699	N/A	N/A	AAACCTTTTAGCAGCACTAC	52	5630	5649	1492
560700	N/A	N/A	GATAAAAAACCTTTTAGCAG	0	5636	5655	1493
560701	N/A	N/A	TAGTTGATAAAAAACCTTTT	0	5641	5660	1494
560702	N/A	N/A	CAAAAGTAGTTGATAAAAAA	0	5647	5666	1495
560703	N/A	N/A	ATGGAAACCAAAAGTAGTTG	13	5655	5674	1496
560704	N/A	N/A	AAAGTATGGAAACCAAAAGT	20	5660	5679	1497
560705	N/A	N/A	GAAGGAAAGTATGGAAACCA	45	5665	5684	1498
560706	N/A	N/A	CATAAGAAGGAAAGTATGGA	10	5670	5689	1499
560707	N/A	N/A	TAACATCATAAGAAGGAAAG	0	5676	5695	1500
560708	N/A	N/A	GAATAATAACATCATAAGAA	0	5682	5701	1501
560709	N/A	N/A	GAATTTAGAATAATAACATC	1	5689	5708	1502
560710	N/A	N/A	TATAATTGAAAAGAATTTAG	8	5701	5720	1503
560711	N/A	N/A	TAGTAAAAGATATAATTGAA	0	5711	5730	1504
560712	N/A	N/A	AATCATAGTAAAAGATATAA	10	5716	5735	1505
560713	N/A	N/A	CAGGTTCATTTAATCATAGT	43	5727	5746	1506
560714	N/A	N/A	CTATAGTAACATTTTGCTTT	24	5753	5772	1507
560715	N/A	N/A	GTATATTACTATAGTAACAT	18	5761	5780	1508
560716	N/A	N/A	ACAATGTATATTACTATAGT	0	5766	5785	1509
560717	N/A	N/A	TAGACACAATGTATATTACT	46	5771	5790	1510

[0610]

[0611]

560718	N/A	N/A	TATTTTTAGACACAATGTAT	29	5777	5796	1511
560719	N/A	N/A	ACACATTTTTATTTTTAGAC	15	5786	5805	1512
560720	N/A	N/A	TTGGTTTCTTCACACATTTT	62	5797	5816	1513
560721	N/A	N/A	TTCATTGTTTTGGTTTCTTC	55	5806	5825	1514
560722	N/A	N/A	CAGAAATTCATTGTTTTGGT	55	5812	5831	1515
560723	N/A	N/A	TCCAACTCAGAAATTCATTG	65	5819	5838	48
560724	N/A	N/A	CTTCTTCCAACTCAGAAATT	41	5824	5843	1516
560725	N/A	N/A	TGATCTAACTCTTCTTCCAA	24	5834	5853	1517
560726	N/A	N/A	TTAAATGATCTAACTCTTCT	23	5839	5858	1518
560727	N/A	N/A	TGAGAAAGTTAAATGATCTA	0	5847	5866	1519
560728	N/A	N/A	TACTTAAATTTTTAGAGTTT	10	5886	5905	1520
560729	N/A	N/A	AAAGTTACTTAAATTTTTAG	3	5891	5910	1521
560730	N/A	N/A	ATCTTAAAGTTACTTAAATT	0	5896	5915	1522
560731	N/A	N/A	ATGTGATCTTAAAGTTACTT	24	5901	5920	1523
560732	N/A	N/A	TAACTATGTGATCTTAAAGT	0	5906	5925	1524
560733	N/A	N/A	TTACTCTTTTCTACTAAGTA	39	5924	5943	1525
560734	N/A	N/A	GGGTATTACTCTTTTCTACT	48	5929	5948	1526
560735	N/A	N/A	TTGCTGGGTATTACTCTTTT	75	5934	5953	49
560736	N/A	N/A	TTTGCTTGCTGGGTATTACT	65	5939	5958	50
560737	N/A	N/A	TAAAGTTTGCTTGCTGGGTA	49	5944	5963	1527
560738	N/A	N/A	TATTGTAAAGTTTGCTTGCT	15	5949	5968	1528
560739	N/A	N/A	TAAAAGGATCTATTGTAAAG	0	5959	5978	1529
560740	N/A	N/A	TTATTTAAAAGGATCTATTG	9	5964	5983	1530
560741	N/A	N/A	GGACCTTATTTAAAAGGATC	17	5969	5988	1531
560742	N/A	N/A	GATATTTCCTAGGACCTTAT	27	5980	5999	1532
560743	N/A	N/A	TGAATGATATTTCCTAGGAC	0	5985	6004	1533
560744	N/A	N/A	TGGCATGAATGATATTTCCT	74	5990	6009	51
560745	N/A	N/A	GATGCTGGCATGAATGATAT	40	5995	6014	1534
560746	N/A	N/A	TTTTTTGATGCTGGCATGAA	38	6001	6020	1535
560747	N/A	N/A	GTTAGTTTTTTGATGCTGGC	35	6006	6025	1536
560748	N/A	N/A	TTAGTGTTAGTTTTTTGATG	0	6011	6030	1537
560749	N/A	N/A	GCATTATTAGTGTTAGTTTT	50	6017	6036	1538
560750	N/A	N/A	ATCTTGCATTATTAGTGTTA	49	6022	6041	1539
560751	N/A	N/A	ATAATATCTTGCATTATTAG	17	6027	6046	1540
560752	N/A	N/A	CAGTAAGAAAAGCAGAATAT	15	6047	6066	1541
560753	N/A	N/A	TCATTGACAGTAAGAAAAGC	47	6054	6073	1542
560754	N/A	N/A	GATAGTTTTTCTCATTGACA	40	6065	6084	1543
560755	N/A	N/A	GTTTGCAATTTATTGAATGA	12	6083	6102	1544
560756	N/A	N/A	GTGTTGGGTTTGCAATTTAT	55	6090	6109	1545
560757	N/A	N/A	TTAAGTGTGTTGGGTTTGCA	50	6096	6115	1546
560758	N/A	N/A	TTTTATTTAAGTGTGTTGGG	5	6102	6121	1547

[0612]

560759	N/A	N/A	TTTAGCAGTAACATTTTATT	19	6121	6140	1548
560760	N/A	N/A	GTTAGTTTAGCAGTAACATT	30	6126	6145	1549
560761	N/A	N/A	TCTATATATTCAGTAGTTTA	17	6148	6167	1550
560762	N/A	N/A	TTACTTTCTATATATTCAGT	14	6154	6173	1551
560763	N/A	N/A	GTTTGCTTACTTTCTATATA	20	6160	6179	1552
560764	N/A	N/A	AGTTTGTTTGCTTACTTTCT	36	6165	6184	1553
560765	N/A	N/A	TGGCAAGTTTGTTTGCTTAC	43	6170	6189	1554
560766	N/A	N/A	TTACTGTTACTGTATTTCCC	39	10155	10174	1555
560767	N/A	N/A	ATGTAGTTACTGTTACTGTA	18	10161	10180	1556
560768	N/A	N/A	ATTTAATGGGTACAGACTCG	47	10182	10201	61
560769	N/A	N/A	ATGCAATTTAATGGGTACAG	32	10187	10206	1557
560770	N/A	N/A	TAGATATGCAATTTAATGGG	4	10192	10211	1558
560771	N/A	N/A	AGGAGATAGATATGCAATTT	5	10198	10217	1559
560772	N/A	N/A	CCTAAAGGAGATAGATATGC	36	10203	10222	1560
560773	N/A	N/A	AGCCTCCTAAAGGAGATAGA	0	10208	10227	1561
560774	N/A	N/A	CACCACCAGCCTCCTAAAGG	35	10215	10234	1562
560775	N/A	N/A	ATCTAAGAAAATTAATAAAC	17	7003	7022	1563
560776	N/A	N/A	ATGATCACATCTAAGAAAAT	8	7011	7030	1564
560777	N/A	N/A	ATACCATGATCACATCTAAG	49	7016	7035	62
560778	N/A	N/A	GCAATACCATGATCACATCT	59	7019	7038	52
560779	N/A	N/A	AACTGCAATACCATGATCAC	35	7023	7042	1565
560780	N/A	N/A	TAAAACTGCAATACCATGAT	43	7026	7045	1566
560781	N/A	N/A	CTTTAAAACTGCAATACCAT	13	7029	7048	1567
560782	N/A	N/A	TCTCCTTTAAAACTGCAATA	18	7033	7052	1568
560783	N/A	N/A	TGTTCTCCTTTAAAACTGCA	13	7036	7055	1569
560784	N/A	N/A	GATTGTTCTCCTTTAAAACT	23	7039	7058	1570
560785	N/A	N/A	AGGAGATTGTTCTCCTTTAA	14	7043	7062	1571
560786	N/A	N/A	AACAGGAGATTGTTCTCCTT	0	7046	7065	1572
560787	N/A	N/A	TTAAACAGGAGATTGTTCTC	7	7049	7068	1573
560788	N/A	N/A	CTCTTAAACAGGAGATTGTT	10	7052	7071	1574
560789	N/A	N/A	ACTCCGTAAATATTTCAGCA	55	7077	7096	53
560790	N/A	N/A	CTTTAACTCCGTAAATATTT	22	7082	7101	1575
560791	N/A	N/A	GACCTTTAACTCCGTAAATA	54	7085	7104	63
560792	N/A	N/A	AGTGACCTTTAACTCCGTAA	35	7088	7107	1576
560793	N/A	N/A	GGAGTCCAGTGACCTTTAAC	15	7095	7114	1577
560794	N/A	N/A	TCTGGAGTCCAGTGACCTTT	46	7098	7117	64
560795	N/A	N/A	ACCAGTCTGGAGTCCAGTGA	8	7103	7122	1578
560796	N/A	N/A	TCATCTTACCAAACTATTTT	22	7169	7188	1579
560797	N/A	N/A	GAATCATCTTACCAAACTAT	39	7172	7191	1580
560798	N/A	N/A	TAAGAATCATCTTACCAAAC	35	7175	7194	1581
560799	N/A	N/A	ATGTAAGAATCATCTTACCA	52	7178	7197	65

[0613]

560800	N/A	N/A	AAGAATGTAAGAATCATCTT	22	7182	7201	1582
560801	N/A	N/A	GTTATTTAAGAATGTAAGAA	0	7189	7208	1583
560802	N/A	N/A	CGTGTTATTTAAGAATGTAA	3	7192	7211	1584
560803	N/A	N/A	AGCATTTTTCTTAGATGGCG	48	7210	7229	66
560804	N/A	N/A	TAAAGCATTTTTCTTAGATG	0	7213	7232	1585
560805	N/A	N/A	TGTTAAAGCATTTTTCTTAG	0	7216	7235	1586
560806	N/A	N/A	TTTATGTTAAAGCATTTTTC	20	7220	7239	1587
560807	N/A	N/A	ATGTTTATGTTAAAGCATTT	8	7223	7242	1588
560808	N/A	N/A	GCATTTTTTCAGTAATGTTT	40	7237	7256	1589
560809	N/A	N/A	TGTAGCATTTTTTCAGTAAT	24	7241	7260	1590
560810	N/A	N/A	CAAATGTAGCATTTTTTCAG	0	7245	7264	1591
560811	N/A	N/A	TGGCAAATGTAGCATTTTTT	60	7248	7267	54
560812	N/A	N/A	AAGTTGTGGCAAATGTAGCA	26	7254	7273	1592
560813	N/A	N/A	ATGAAGTTGTGGCAAATGTA	11	7257	7276	1593
560814	N/A	N/A	TTTATGAAGTTGTGGCAAAT	36	7260	7279	1594
560815	N/A	N/A	CATTTTATGAAGTTGTGGCA	45	7263	7282	67
560816	N/A	N/A	TGACATTTTATGAAGTTGTG	16	7266	7285	1595
560817	N/A	N/A	CACTTGACATTTTATGAAGT	47	7270	7289	68
560818	N/A	N/A	CTTGAGATTTCACTTGACAT	18	7280	7299	1596
560819	N/A	N/A	TTTGGAGCTTGAGATTTCAC	0	7287	7306	1597
560820	N/A	N/A	ATCTTTGGAGCTTGAGATTT	0	7290	7309	1598
560821	N/A	N/A	AATATCTTTGGAGCTTGAGA	6	7293	7312	1599
560822	N/A	N/A	AATAATATCTTTGGAGCTTG	24	7296	7315	1600
560823	N/A	N/A	AGGAATAATATCTTTGGAGC	1	7299	7318	1601
560824	N/A	N/A	AATAGGAATAATATCTTTGG	0	7302	7321	1602
560825	N/A	N/A	AGTAATAGGAATAATATCTT	0	7305	7324	1603
560826	N/A	N/A	TTACATCAGATTTAGTAATA	0	7318	7337	1604
560827	N/A	N/A	AAATGTTATTACATCAGATT	0	7326	7345	1605
560828	N/A	N/A	ATAAAATGTTATTACATCAG	12	7329	7348	1606
560829	N/A	N/A	CCTAGAATCAATAAAATGTT	13	7339	7358	1607
560830	N/A	N/A	AGGAATGCCTAGAATCAATA	9	7346	7365	1608
560831	N/A	N/A	ATTCAGCAGGAATGCCTAGA	26	7353	7372	1609
560832	N/A	N/A	TACATTCAGCAGGAATGCCT	23	7356	7375	1610
560833	N/A	N/A	TTACCTGATATAACATCACA	30	7456	7475	1611
560834	N/A	N/A	GTTTTACCTGATATAACATC	6	7459	7478	1612
560835	N/A	N/A	CAGGTTTTACCTGATATAAC	4	7462	7481	1613
560836	N/A	N/A	TTAGACAGGTTTTACCTGAT	6	7467	7486	1614
560837	N/A	N/A	ATTCTCCTTAGACAGGTTTT	6	7474	7493	1615
560838	N/A	N/A	ACTGTCTATTCTCCTTAGAC	0	7481	7500	1616
560839	N/A	N/A	ACTACTGTCTATTCTCCTTA	17	7484	7503	1617
560840	N/A	N/A	ACTAACTACTGTCTATTCTC	0	7488	7507	1618

[0614]

560841	N/A	N/A	TGAACTAACTACTGTCTATT	0	7491	7510	1619
560842	N/A	N/A	AGTTGAACTAACTACTGTCT	0	7494	7513	1620
560844	N/A	N/A	ATTAATTGATATGTAAAACG	0	8347	8366	1621
560845	N/A	N/A	CCAATTAATTGATATGTAAA	15	8350	8369	1622
560846	N/A	N/A	TCCTTTTAACTTCCAATTAA	29	8362	8381	1623
560847	N/A	N/A	TCCTGGTCCTTTTAACTTCC	58	8368	8387	69
560848	N/A	N/A	GTTTCCTGGTCCTTTTAACT	0	8371	8390	1624
560849	N/A	N/A	TCTGAGTTTCCTGGTCCTTT	36	8376	8395	1625
560850	N/A	N/A	ATGTCTGAGTTTCCTGGTCC	31	8379	8398	1626
560851	N/A	N/A	TGTATGTCTGAGTTTCCTGG	0	8382	8401	1627
560852	N/A	N/A	ATGTATACTGTATGTCTGAG	19	8390	8409	1628
560853	N/A	N/A	AAAATGTATACTGTATGTCT	12	8393	8412	1629
560854	N/A	N/A	TTTTAAAATGTATACTGTAT	0	8397	8416	1630
560855	N/A	N/A	CATACATTCTATATATTATA	29	8432	8451	1631
560856	N/A	N/A	AAGCCATACATTCTATATAT	38	8436	8455	55
560857	N/A	N/A	ATTATAAGCCATACATTCTA	6	8441	8460	1632
560858	N/A	N/A	TTCATTATAAGCCATACATT	0	8444	8463	1633
560859	N/A	N/A	TAATTCATTATAAGCCATAC	19	8447	8466	1634
560860	N/A	N/A	TGAGTTAACTAATTCATTAT	0	8456	8475	1635
560861	N/A	N/A	TTTGCATTGAGTTAACTAAT	26	8463	8482	1636
560862	N/A	N/A	TAATTTGCATTGAGTTAACT	0	8466	8485	1637
560863	N/A	N/A	GAATAATTTGCATTGAGTTA	0	8469	8488	1638
560864	N/A	N/A	ATAGAATAATTTGCATTGAG	0	8472	8491	1639
560865	N/A	N/A	AAAATAGAATAATTTGCATT	0	8475	8494	1640
560866	N/A	N/A	TTGTAATCAAAATAGAATAA	0	8483	8502	1641
560867	N/A	N/A	TATTTGTAATCAAAATAGAA	16	8486	8505	1642
560868	N/A	N/A	TACTATTTGTAATCAAAATA	0	8489	8508	1643
560869	N/A	N/A	TTTTACTATTTGTAATCAAA	0	8492	8511	1644
560870	N/A	N/A	GCTTATTTTACTATTTGTAA	0	8497	8516	1645
560871	N/A	N/A	CTTGCTTATTTTACTATTTG	0	8500	8519	1646
560872	N/A	N/A	TTATCTTGCTTATTTTACTA	1	8504	8523	1647
560873	N/A	N/A	GTTATTTTATCTTGCTTATT	0	8510	8529	1648
560874	N/A	N/A	AAACATCTGTTATTTTATCT	0	8518	8537	1649
560875	N/A	N/A	GGATTTTAAACATCTGTTAT	0	8525	8544	1650
560876	N/A	N/A	CTTTTTGGATTTTAAACATC	24	8531	8550	1651
560877	N/A	N/A	GTGCTTTTTGGATTTTAAAC	6	8534	8553	1652
560878	N/A	N/A	TTTTGTATGTGCTTTTTGGA	24	8542	8561	1653
560879	N/A	N/A	GACATCATTCATGGATTTTT	50	8558	8577	70
560880	N/A	N/A	AGTACTTAGACATCATTCAT	43	8566	8585	71
560881	N/A	N/A	TAAGTGAGTACTTAGACATC	17	8572	8591	1654
560882	N/A	N/A	TACTTTATAAGTGAGTACTT	0	8579	8598	1655

[0615]

560883	N/A	N/A	TTCTACTTTATAAGTGAGTA	32	8582	8601	1656
560884	N/A	N/A	AATGTCTTCTACTTTATAAG	0	8588	8607	1657
560885	N/A	N/A	AATAATGAATGTCTTCTACT	9	8595	8614	1658
560886	N/A	N/A	TATAATAATGAATGTCTTCT	0	8598	8617	1659
560887	N/A	N/A	TGATATAATAATGAATGTCT	29	8601	8620	1660
560888	N/A	N/A	AAAATTTGATATAATAATGA	0	8607	8626	1661
560889	N/A	N/A	CATTTAAAAATTTGATATAA	0	8613	8632	1662
560890	N/A	N/A	GTACTGAGCATTTAAAAATT	8	8621	8640	1663
560891	N/A	N/A	GGTCAAATAGTACTGAGCAT	40	8630	8649	72
560892	N/A	N/A	AATGGTCAAATAGTACTGAG	23	8633	8652	1664
560893	N/A	N/A	TTAAATGGTCAAATAGTACT	17	8636	8655	1665
560894	N/A	N/A	AGTTTGAATACAAAATTTTT	0	8654	8673	1666
560895	N/A	N/A	GGTAGTTTGAATACAAAATT	38	8657	8676	73
560896	N/A	N/A	ACTGGTAGTTTGAATACAAA	0	8660	8679	1667
560897	N/A	N/A	TTCACTGGTAGTTTGAATAC	0	8663	8682	1668
560898	N/A	N/A	GCTTTCACTGGTAGTTTGAA	25	8666	8685	1669
560899	N/A	N/A	AGGGCTTTCACTGGTAGTTT	30	8669	8688	1670
560900	N/A	N/A	GGTAGGGCTTTCACTGGTAG	9	8672	8691	1671
560901	N/A	N/A	CTAGGTAGGGCTTTCACTGG	37	8675	8694	1672
560902	N/A	N/A	CTTCTAGGTAGGGCTTTCAC	32	8678	8697	1673
560903	N/A	N/A	TACCTTCTAGGTAGGGCTTT	26	8681	8700	1674
560904	N/A	N/A	GTATACCTTCTAGGTAGGGC	0	8684	8703	1675
560905	N/A	N/A	TGAGTATACCTTCTAGGTAG	15	8687	8706	1676
560906	N/A	N/A	CACTGAGTATACCTTCTAGG	36	8690	8709	1677
560907	N/A	N/A	TATCACTGAGTATACCTTCT	0	8693	8712	1678
560908	N/A	N/A	ACTTATCACTGAGTATACCT	28	8696	8715	1679
560909	N/A	N/A	ACAAAACTTATCACTGAGTA	32	8701	8720	1680
560910	N/A	N/A	GCTACAAAACTTATCACTGA	15	8704	8723	1681
560911	N/A	N/A	GGAGCTACAAAACTTATCAC	21	8707	8726	1682
560912	N/A	N/A	GATTTGGAGCTACAAAACTT	0	8712	8731	1683
560913	N/A	N/A	GAAGATTTGGAGCTACAAAA	0	8715	8734	1684
560914	N/A	N/A	CTATTAGAAGATTTGGAGCT	0	8721	8740	1685
560915	N/A	N/A	CACTCACTATTAGAAGATTT	33	8727	8746	1686
560916	N/A	N/A	TGTCAGCCTTTTATTTTGGG	0	8751	8770	1687
560917	N/A	N/A	ACCTGTCAGCCTTTTATTTT	11	8754	8773	1688
560918	N/A	N/A	TCGACTTACCTGTCAGCCTT	0	8761	8780	1689
560919	N/A	N/A	TTCTCGACTTACCTGTCAGC	0	8764	8783	1690
560920	N/A	N/A	GTATTCTCGACTTACCTGTC	0	8767	8786	1691
560921	N/A	N/A	TAACATCCATATACAGTCAA	25	9177	9196	1692
560922	N/A	N/A	TATTAACATCCATATACAGT	20	9180	9199	1693
560923	N/A	N/A	ATTTATTAACATCCATATAC	20	9183	9202	1694

[0616]

560924	N/A	N/A	GCTATTTATTAACATCCATA	47	9186	9205	1695
560925	N/A	N/A	TCAGCTATTTATTAACATCC	58	9189	9208	56
560926	N/A	N/A	CTGTCAGCTATTTATTAACA	30	9192	9211	1696
560927	N/A	N/A	TTACTGTCAGCTATTTATTA	22	9195	9214	1697
560928	N/A	N/A	ACTTTACTGTCAGCTATTTA	27	9198	9217	1698
560929	N/A	N/A	TAAACTTTACTGTCAGCTAT	41	9201	9220	1699
560930	N/A	N/A	GGATAAACTTTACTGTCAGC	45	9204	9223	1700
560931	N/A	N/A	TATGGATAAACTTTACTGTC	15	9207	9226	1701
560932	N/A	N/A	TTATATGGATAAACTTTACT	0	9210	9229	1702
560933	N/A	N/A	TTGCAAGTCTTTATATGGAT	47	9220	9239	1703
560934	N/A	N/A	TATTTGCAAGTCTTTATATG	26	9223	9242	1704
560935	N/A	N/A	GAATATTTGCAAGTCTTTAT	4	9226	9245	1705
560936	N/A	N/A	GAGGAATATTTGCAAGTCTT	58	9229	9248	57
560937	N/A	N/A	GTAGAGGAATATTTGCAAGT	47	9232	9251	1706
560938	N/A	N/A	TTGGTAGAGGAATATTTGCA	65	9235	9254	58
560939	N/A	N/A	GTTACATTATTATAGATATT	33	9269	9288	1707
560940	N/A	N/A	TGTGTTACATTATTATAGAT	20	9272	9291	1708
560941	N/A	N/A	GAAATGTGTTACATTATTAT	0	9276	9295	1709
560942	N/A	N/A	ACCAGTGAAATGTGTTACAT	56	9282	9301	59
560943	N/A	N/A	TTCACCAGTGAAATGTGTTA	19	9285	9304	1710
560944	N/A	N/A	TGTTTCACCAGTGAAATGTG	41	9288	9307	1711
560945	N/A	N/A	ACATGTTTCACCAGTGAAAT	0	9291	9310	1712
560946	N/A	N/A	AAGACATGTTTCACCAGTGA	48	9294	9313	1713
560947	N/A	N/A	GACAAGACATGTTTCACCAG	28	9297	9316	1714
560948	N/A	N/A	TATGACAAGACATGTTTCAC	13	9300	9319	1715
560949	N/A	N/A	GCATATGACAAGACATGTTT	12	9303	9322	1716
560950	N/A	N/A	TAATGCATATGACAAGACAT	4	9307	9326	1717
560951	N/A	N/A	CTATAATGCATATGACAAGA	22	9310	9329	1718
560952	N/A	N/A	TTTCTATAATGCATATGACA	23	9313	9332	1719
560953	N/A	N/A	TCCTTTCTATAATGCATATG	16	9316	9335	1720
560954	N/A	N/A	TCTGATTATCCTTTCTATAA	32	9324	9343	1721
560955	N/A	N/A	AAGTCTGATTATCCTTTCTA	42	9327	9346	1722
560956	N/A	N/A	TGAAAGTCTGATTATCCTTT	51	9330	9349	60
560957	N/A	N/A	AACTGAAAGTCTGATTATCC	31	9333	9352	1723
560958	N/A	N/A	TATAACTGAAAGTCTGATTA	6	9336	9355	1724
560959	N/A	N/A	GTTAAAAATATTAATATAAC	3	9350	9369	1725
560960	N/A	N/A	TGTGCACAAAAATGTTAAAA	0	9363	9382	1726
560961	N/A	N/A	CTATGTGCACAAAAATGTTA	9	9366	9385	1727
560962	N/A	N/A	TAGCTATGTGCACAAAAATG	29	9369	9388	1728
560963	N/A	N/A	AGATAGCTATGTGCACAAAA	41	9372	9391	1729
560964	N/A	N/A	TGAAGATAGCTATGTGCACA	23	9375	9394	1730

[0617]

560965	N/A	N/A	TATTGAAGATAGCTATGTGC	13	9378	9397	1731
560966	N/A	N/A	TTTTATTGAAGATAGCTATG	4	9381	9400	1732
560967	N/A	N/A	CAATTTTATTGAAGATAGCT	17	9384	9403	1733
560968	N/A	N/A	AAACAATTTTATTGAAGATA	27	9387	9406	1734
560969	N/A	N/A	GTGTATCTTAAAATAATACC	7	9412	9431	1735
560970	N/A	N/A	TTAGTGTATCTTAAAATAAT	25	9415	9434	1736
560971	N/A	N/A	TGATCATTTTAGTGTATCTT	34	9423	9442	1737
560972	N/A	N/A	CCCTTGATCATTTTAGTGTA	7	9427	9446	1738
560973	N/A	N/A	AATCCCTTGATCATTTTAGT	0	9430	9449	1739
560974	N/A	N/A	TTGAATCCCTTGATCATTTT	20	9433	9452	1740
560975	N/A	N/A	TTAGTCTTGAATCCCTTGAT	28	9439	9458	1741
560976	N/A	N/A	TTGTTTAGTCTTGAATCCCT	40	9443	9462	1742
560977	N/A	N/A	GAGTTGTTTAGTCTTGAATC	6	9446	9465	1743
560978	N/A	N/A	ATTGAGTTGTTTAGTCTTGA	14	9449	9468	1744
560979	N/A	N/A	CTAATTGAGTTGTTTAGTCT	0	9452	9471	1745
560980	N/A	N/A	CAACTAATTGAGTTGTTTAG	0	9455	9474	1746
560981	N/A	N/A	ATTGGTGCAACTAATTGAGT	0	9462	9481	1747
560982	N/A	N/A	TTTATTGGTGCAACTAATTG	9	9465	9484	1748
560983	N/A	N/A	TTTTTTATTGGTGCAACTAA	8	9468	9487	1749
560984	N/A	N/A	TAAGTGTTTTTTATTGGTGC	20	9474	9493	1750
560985	N/A	N/A	ACTGACAGTTTTTTTAAGTG	16	9488	9507	1751
560986	N/A	N/A	GACACTGACAGTTTTTTTAA	6	9491	9510	1752
560987	N/A	N/A	TTGGACACTGACAGTTTTTT	0	9494	9513	1753
560988	N/A	N/A	AGGTTGGACACTGACAGTTT	6	9497	9516	1754
560989	N/A	N/A	TACAGGTTGGACACTGACAG	0	9500	9519	1755
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	72	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	80	7389	7408	28
544145	1055	1074	GTTGTCTTTCCAGTCTTCCA	69	9630	9649	16
544156	1195	1214	GCTTTGTGATCCCAAGTAGA	61	9770	9789	17
544162	1269	1288	GGTTGTTTTCTCCACACTCA	71	10241	10260	18
544166	1353	1372	ACCTTCCATTTTGAGACTTC	65	10325	10344	19
544199	1907	1926	TACACATACTCTGTGCTGAC	69	10879	10898	20

[0618] 表10

[0619] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0620]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
563720	N/A	N/A	TATATTGGATAATTTGAAAT	7	11610	11629	1756
563721	N/A	N/A	ATGTATATTGGATAATTTGA	17	11613	11632	1757
563722	N/A	N/A	GACATGTATATTGGATAATT	20	11616	11635	1758

563723	N/A	N/A	ATGACATGTATATTGGATAA	29	11618	11637	1759
563724	N/A	N/A	TATATATGACATGTATATTG	9	11623	11642	1760
563725	N/A	N/A	ATGTGACATATAAAAATATA	4	11639	11658	1761
563726	N/A	N/A	ATATGTGACATATAAAAATA	0	11641	11660	1762
563727	N/A	N/A	TTTATATATGTGACATATAA	0	11646	11665	1763
563728	N/A	N/A	CTTTTATATATGTGACATAT	16	11648	11667	1764
563729	N/A	N/A	ATCTTTTATATATGTGACAT	13	11650	11669	1765
563730	N/A	N/A	CATATCTTTTATATATGTGA	2	11653	11672	1766
563731	N/A	N/A	TCATACATATCTTTTATATA	2	11658	11677	1767
563732	N/A	N/A	TAGATCATACATATCTTTTA	31	11662	11681	1768
563733	N/A	N/A	CATAGATCATACATATCTTT	28	11664	11683	1769
563734	N/A	N/A	CACATAGATCATACATATCT	56	11666	11685	1770
563735	N/A	N/A	AGGATTCACATAGATCATAC	56	11672	11691	1771
563736	N/A	N/A	TTAGGATTCACATAGATCAT	24	11674	11693	1772
563737	N/A	N/A	ACTTAGGATTCACATAGATC	49	11676	11695	1773
563738	N/A	N/A	TTACTTAGGATTCACATAGA	15	11678	11697	1774
563739	N/A	N/A	TATTTACTTAGGATTCACAT	6	11681	11700	1775
563740	N/A	N/A	AATATTTACTTAGGATTCAC	28	11683	11702	1776
563741	N/A	N/A	TGTACTTTTCTGGAACAAAA	63	11701	11720	1777
563742	N/A	N/A	GATTATTTTTACCTTTATTA	21	11724	11743	1778
563743	N/A	N/A	TAGATTATTTTTACCTTTAT	5	11726	11745	1779
563744	N/A	N/A	ATTATAGATTATTTTTACCT	12	11730	11749	1780
563745	N/A	N/A	GAAAATTATAGATTATTTTT	15	11734	11753	1781
563746	N/A	N/A	GGTCCTGAAAATTATAGATT	7	11740	11759	1782
563747	N/A	N/A	GTGGTCCTGAAAATTATAGA	29	11742	11761	1783
563748	N/A	N/A	CTGTGGTCCTGAAAATTATA	37	11744	11763	1784
563749	N/A	N/A	GTCTGTGGTCCTGAAAATTA	47	11746	11765	1785
563750	N/A	N/A	TCGACAGCTTAGTCTGTGGT	66	11757	11776	1786
563751	N/A	N/A	TTTCGACAGCTTAGTCTGTG	41	11759	11778	1787
563752	N/A	N/A	AATTTCGACAGCTTAGTCTG	40	11761	11780	1788
563753	N/A	N/A	TTAATTTCGACAGCTTAGTC	35	11763	11782	1789
563754	N/A	N/A	CGTTAATTTCGACAGCTTAG	50	11765	11784	1790
563755	N/A	N/A	TGGCCCTAAAAAAATCAGCG	7	11783	11802	1791
563756	N/A	N/A	TCTGGCCCTAAAAAAATCAG	0	11785	11804	1792
563757	N/A	N/A	TGGTATTCTGGCCCTAAAAA	37	11791	11810	1793
563758	N/A	N/A	TTTGGTATTCTGGCCCTAAA	29	11793	11812	1794
563759	N/A	N/A	CCATTTTGGTATTCTGGCCC	35	11797	11816	1795
563760	N/A	N/A	GAGGAGCCATTTTGGTATTC	34	11803	11822	1796
563761	N/A	N/A	GAGAGGAGCCATTTTGGTAT	18	11805	11824	1797
563762	N/A	N/A	AAGAGAGGAGCCATTTTGGT	17	11807	11826	1798
563763	N/A	N/A	TGAAATTGTCCAATTTTGGG	28	11829	11848	1799

[0621]

	563764	N/A	N/A	TTTGAAATTGTCCAATTTTG	10	11831	11850	1800
	563765	N/A	N/A	CATTTGAAATTGTCCAATTT	22	11833	11852	1801
	563766	N/A	N/A	TGCATTTGAAATTGTCCAAT	45	11835	11854	1802
	563767	N/A	N/A	ATTTTGCATTTGAAATTGTC	35	11839	11858	1803
	563768	N/A	N/A	ATAATGAATTATTTTGCATT	0	11849	11868	1804
	563769	N/A	N/A	TAAATAATGAATTATTTTGC	17	11852	11871	1805
	563770	N/A	N/A	CTCATATATTAAATAATGAA	0	11861	11880	1806
	563771	N/A	N/A	AACTCATATATTAAATAATG	16	11863	11882	1807
	563772	N/A	N/A	TAGAGGAAGCAACTCATATA	7	11873	11892	1808
	563773	N/A	N/A	AATAGAGGAAGCAACTCATA	20	11875	11894	1809
	563774	N/A	N/A	CAAATAGAGGAAGCAACTCA	29	11877	11896	1810
	563775	N/A	N/A	ACCAAATAGAGGAAGCAACT	27	11879	11898	1811
	563776	N/A	N/A	AAACCAAATAGAGGAAGCAA	22	11881	11900	1812
	563777	N/A	N/A	GGAAACCAAATAGAGGAAGC	37	11883	11902	1813
	563778	N/A	N/A	TAAGGAAACCAAATAGAGGA	0	11886	11905	1814
	563779	N/A	N/A	TTTAAGGAAACCAAATAGAG	0	11888	11907	1815
	563780	N/A	N/A	TGTTTTCTTCTGGAAGCAGA	5	3100	3119	1816
	563781	N/A	N/A	CTTACTTTAAGTGAAGTTAC	0	3636	3655	1817
	563782	N/A	N/A	TTTTCTACTTACTTTAAGTG	3	3643	3662	1818
	563783	N/A	N/A	ACATGAACCCTCTTTATTTT	0	3659	3678	1819
[0622]	563784	N/A	N/A	GAAAACATAAACATGAACCC	0	3669	3688	1820
	563785	N/A	N/A	AGATCCACATTGAAAACATA	8	3680	3699	1821
	563786	N/A	N/A	TTAAAAGATCCACATTGAAA	8	3685	3704	1822
	563787	N/A	N/A	GCCTTAGAAATATTTTTTTT	2	3703	3722	1823
	563788	N/A	N/A	CAAATGGCATGCCTTAGAAA	29	3713	3732	1824
	563789	N/A	N/A	TATTTCAAATGGCATGCCTT	24	3718	3737	1825
	563790	N/A	N/A	CAAAGTATTTCAAATGGCAT	8	3723	3742	1826
	563791	N/A	N/A	TGCAACAAAGTATTTCAAAT	0	3728	3747	1827
	563792	N/A	N/A	TCAACAATGCAACAAAGTAT	3	3735	3754	1828
	563793	N/A	N/A	GAAAAAAAAGTATTTCAACA	4	3749	3768	1829
	563794	N/A	N/A	GATTATTTTTCTTGGAAAAA	11	3763	3782	1830
	563795	N/A	N/A	GAAATTTTATTTTCTGGAGA	10	3781	3800	1831
	563796	N/A	N/A	AAATTATAATAGGAAATTTT	14	3793	3812	1832
	563797	N/A	N/A	CTGAATATAATGAATGAAAT	1	7854	7873	1833
	563798	N/A	N/A	TACCTGAATATAATGAATGA	4	7857	7876	1834
	563799	N/A	N/A	GACTACCTGAATATAATGAA	25	7860	7879	1835
	563800	N/A	N/A	ATGGACTACCTGAATATAAT	15	7863	7882	1836
	563801	N/A	N/A	TCCATGGACTACCTGAATAT	39	7866	7885	1837
	563802	N/A	N/A	ACCATCAAGCCTCCCAAAAC	23	7952	7971	1838
	563803	N/A	N/A	CCTTACCATCAAGCCTCCCA	29	7956	7975	1839
	563804	N/A	N/A	AGTCCCCTTACCATCAAGCC	31	7961	7980	1840

[0623]

563805	N/A	N/A	TGTAGTCCCCTTACCATCAA	18	7964	7983	1841
563806	N/A	N/A	GAATGTAGTCCCCTTACCAT	0	7967	7986	1842
563807	N/A	N/A	ATTGAATGTAGTCCCCTTAC	12	7970	7989	1843
563808	N/A	N/A	ATGATTGAATGTAGTCCCCT	14	7973	7992	1844
563809	N/A	N/A	GATTAGCAAGTGAATGAATG	13	7990	8009	1845
563810	N/A	N/A	GTAGATTAGCAAGTGAATGA	25	7993	8012	1846
563811	N/A	N/A	TTTGTAGATTAGCAAGTGAA	9	7996	8015	1847
563812	N/A	N/A	ATATTTGTAGATTAGCAAGT	0	7999	8018	1848
563813	N/A	N/A	CCATAAGAGGTTCTCAGTAA	44	8019	8038	1849
563814	N/A	N/A	GGTCCATAAGAGGTTCTCAG	37	8022	8041	1850
563815	N/A	N/A	CCTGGTCCATAAGAGGTTCT	25	8025	8044	1851
563816	N/A	N/A	TAATACCTGGTCCATAAGAG	9	8030	8049	1852
563817	N/A	N/A	TCCTAATACCTGGTCCATAA	39	8033	8052	1853
563818	N/A	N/A	TTTTCCTAATACCTGGTCCA	43	8036	8055	1854
563819	N/A	N/A	TACTTTTCCTAATACCTGGT	43	8039	8058	1855
563820	N/A	N/A	CGTTACTACTTTTCCTAATA	47	8045	8064	1856
563821	N/A	N/A	AAGGCTGAGACTGCTTCTCG	46	8067	8086	1857
563822	N/A	N/A	GATAATAAATTATATGAAGG	5	8083	8102	1858
563823	N/A	N/A	GTTTGATAATAAATTATATG	0	8087	8106	1859
563824	N/A	N/A	GTGTAATTGTTTGATAATAA	14	8095	8114	1860
563825	N/A	N/A	AATGTGTAATTGTTTGATAA	0	8098	8117	1861
563826	N/A	N/A	GTAATTTACTAACAAATGTG	18	8112	8131	1862
563827	N/A	N/A	AGTGTAATTTACTAACAAAT	0	8115	8134	1863
563828	N/A	N/A	ATAAGTGTAATTTACTAACA	0	8118	8137	1864
563829	N/A	N/A	GTAATAAGTGTAATTTACTA	0	8121	8140	1865
563830	N/A	N/A	GTTGTAATAAGTGTAATTTA	20	8124	8143	1866
563831	N/A	N/A	ACAGTTGTAATAAGTGTAAT	1	8127	8146	1867
563832	N/A	N/A	ATAACAGTTGTAATAAGTGT	4	8130	8149	1868
563833	N/A	N/A	TTCAAATAATAACAGTTGTA	0	8138	8157	1869
563834	N/A	N/A	ATAATTCAAATAATAACAGT	16	8142	8161	1870
563835	N/A	N/A	AATTGTGATAAATATAATTC	0	8155	8174	1871
563836	N/A	N/A	ATGTAATTGTGATAAATATA	0	8159	8178	1872
563837	N/A	N/A	GACATGTAATTGTGATAAAT	8	8162	8181	1873
563838	N/A	N/A	ACAGACATGTAATTGTGATA	33	8165	8184	1874
563839	N/A	N/A	AGAACAGACATGTAATTGTG	34	8168	8187	1875
563840	N/A	N/A	TTAAGAACAGACATGTAATT	0	8171	8190	1876
563841	N/A	N/A	AAGTATATTTAAGAACAGAC	0	8179	8198	1877
563842	N/A	N/A	TTAAATTGTGATAAGTATAT	1	8191	8210	1878
563843	N/A	N/A	GAATTAAATTGTGATAAGTA	0	8194	8213	1879
563844	N/A	N/A	GTGGAATTAAATTGTGATAA	0	8197	8216	1880
563845	N/A	N/A	GCCGTGGAATTAAATTGTGA	20	8200	8219	1881

	563846	N/A	N/A	TAAGCCGTGGAATTAAATTG	16	8203	8222	1882
	563847	N/A	N/A	TTGTAAGCCGTGGAATTAAA	28	8206	8225	1883
	563848	N/A	N/A	TCATTGTAAGCCGTGGAATT	25	8209	8228	1884
	563849	N/A	N/A	TGATCATTGTAAGCCGTGGA	49	8212	8231	1885
	563850	N/A	N/A	TATAGTTATGATCATTGTAA	0	8220	8239	1886
	563851	N/A	N/A	AATTATAGTTATGATCATTG	0	8223	8242	1887
	563852	N/A	N/A	CTTTAATAATTATAGTTATG	0	8230	8249	1888
	563853	N/A	N/A	TGTCTTTAATAATTATAGTT	4	8233	8252	1889
	563854	N/A	N/A	AATTGTCTTTAATAATTATA	0	8236	8255	1890
	563855	N/A	N/A	TCAAAATTGTCTTTAATAAT	7	8240	8259	1891
	563856	N/A	N/A	ATTTAATCAAAATTGTCTTT	0	8246	8265	1892
	563857	N/A	N/A	TAACATTTAATCAAAATTGT	0	8250	8269	1893
	563858	N/A	N/A	ACATAACATTTAATCAAAAT	0	8253	8272	1894
	563859	N/A	N/A	ATGACATAACATTTAATCAA	13	8256	8275	1895
	563860	N/A	N/A	TACTTATGACATAACATTTA	0	8261	8280	1896
	563861	N/A	N/A	TTACTACTTATGACATAACA	0	8265	8284	1897
	563862	N/A	N/A	AACAGTTACTACTTATGACA	31	8270	8289	1898
	563863	N/A	N/A	TGTAACAGTTACTACTTATG	29	8273	8292	1899
	563864	N/A	N/A	CTTATTTGTAACAGTTACTA	0	8279	8298	1900
	563865	N/A	N/A	TTTCACAGCTTATTTGTAAC	29	8287	8306	1901
[0624]	563866	N/A	N/A	TCTTTTCACAGCTTATTTGT	22	8290	8309	1902
	563867	N/A	N/A	GGTTCTTTTCACAGCTTATT	66	8293	8312	1903
	563868	N/A	N/A	CTAGGAGTGGTTCTTTTCAC	37	8301	8320	1904
	563869	N/A	N/A	ATGCTAGGAGTGGTTCTTTT	20	8304	8323	1905
	563870	N/A	N/A	CTAATGCTAGGAGTGGTTCT	30	8307	8326	1906
	563871	N/A	N/A	AGAGTGACTAATGCTAGGAG	41	8314	8333	1907
	563872	N/A	N/A	AGAGAATAGAGTGACTAATG	28	8321	8340	1908
	563873	N/A	N/A	TTAATGAGAGAATAGAGTGA	4	8327	8346	1909
	563496	608	627	CTGTTGGTTTAATTGTTTAT	33	4346	4365	1910
	563497	610	629	TGCTGTTGGTTTAATTGTTT	29	4348	4367	1911
	563498	612	631	TATGCTGTTGGTTTAATTGT	27	4350	4369	1912
	563499	614	633	ACTATGCTGTTGGTTTAATT	24	4352	4371	1913
	563500	616	635	TGACTATGCTGTTGGTTTAA	68	4354	4373	1914
	563501	619	638	ATTTGACTATGCTGTTGGTT	45	4357	4376	1915
	563502	621	640	TTATTTGACTATGCTGTTGG	39	4359	4378	1916
	563503	623	642	TTTTATTTGACTATGCTGTT	33	4361	4380	1917
	563504	625	644	TCTTTTATTTGACTATGCTG	55	4363	4382	1918
	563505	627	646	TTTCTTTTATTTGACTATGC	29	4365	4384	1919
	563506	646	665	CTTCTGAGCTGATTTTCTAT	40	N/A	N/A	1920
	563507	648	667	TCCTTCTGAGCTGATTTTCT	76	N/A	N/A	1921
	563508	650	669	AGTCCTTCTGAGCTGATTTT	37	N/A	N/A	1922

[0625]

563509	652	671	CTAGTCCTTCTGAGCTGATT	52	N/A	N/A	1923
563510	654	673	TACTAGTCCTTCTGAGCTGA	52	6667	6686	1924
563511	656	675	AATACTAGTCCTTCTGAGCT	41	6669	6688	1925
563512	658	677	TGAATACTAGTCCTTCTGAG	55	6671	6690	1926
563513	660	679	CTTGAATACTAGTCCTTCTG	43	6673	6692	1927
563514	662	681	TTCTTGAATACTAGTCCTTC	34	6675	6694	1928
563515	666	685	TGGGTTCTTGAATACTAGTC	52	6679	6698	1929
563516	668	687	TGTGGGTTCTTGAATACTAG	34	6681	6700	1930
563517	670	689	TCTGTGGGTTCTTGAATACT	43	6683	6702	1931
563518	680	699	TAGAGAAATTTCTGTGGGTT	0	6693	6712	1932
563519	684	703	AAGATAGAGAAATTTCTGTG	4	6697	6716	1933
563520	686	705	GGAAGATAGAGAAATTTCTG	0	6699	6718	1934
563521	694	713	CTTGGCTTGGAAGATAGAGA	29	6707	6726	1935
563522	696	715	CTCTTGGCTTGGAAGATAGA	51	6709	6728	1936
563523	705	724	TTCTTGGTGCTCTTGGCTTG	63	6718	6737	75
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	86	6720	6739	15
563524	715	734	AAGGGAGTAGTTCTTGGTGC	44	6728	6747	1937
563525	716	735	AAAGGGAGTAGTTCTTGGTG	14	6729	6748	1938
563526	717	736	GAAAGGGAGTAGTTCTTGGT	33	6730	6749	1939
563527	718	737	AGAAAGGGAGTAGTTCTTGG	0	6731	6750	1940
563528	719	738	AAGAAAGGGAGTAGTTCTTG	0	6732	6751	1941
563529	720	739	GAAGAAAGGGAGTAGTTCTT	0	6733	6752	1942
563530	726	745	TCAACTGAAGAAAGGGAGTA	0	6739	6758	1943
337481	728	747	ATTCAACTGAAGAAAGGGAG	23	6741	6760	1944
563531	729	748	CATTCAACTGAAGAAAGGGA	16	6742	6761	1945
563532	730	749	TCATTCAACTGAAGAAAGGG	23	6743	6762	1946
563533	732	751	TTTCATTCAACTGAAGAAAG	8	6745	6764	1947
563534	733	752	ATTTCATTCAACTGAAGAAA	6	6746	6765	1948
563535	734	753	TATTTCATTCAACTGAAGAA	0	6747	6766	1949
563536	735	754	TTATTTCATTCAACTGAAGA	0	6748	6767	1950
563537	736	755	CTTATTTCATTCAACTGAAG	11	6749	6768	1951
337482	737	756	TCTTATTTCATTCAACTGAA	26	6750	6769	1952
563538	738	757	TTCTTATTTCATTCAACTGA	17	6751	6770	1953
563539	740	759	ATTTCTTATTTCATTCAACT	18	6753	6772	1954
563540	743	762	TACATTTCTTATTTCATTCA	20	6756	6775	1955
563541	767	786	TTCAGCAGGAATGCCATCAT	34	N/A	N/A	1956
563542	768	787	ATTCAGCAGGAATGCCATCA	2	N/A	N/A	1957
563543	769	788	CATTCAGCAGGAATGCCATC	21	N/A	N/A	1958
563544	770	789	ACATTCAGCAGGAATGCCAT	5	N/A	N/A	1959
563545	771	790	TACATTCAGCAGGAATGCCA	37	N/A	N/A	1960
563546	772	791	GTACATTCAGCAGGAATGCC	50	7357	7376	1961

	563547	773	792	GGTACATTCAGCAGGAATGC	64	7358	7377	76
	563548	774	793	TGGTACATTCAGCAGGAATG	42	7359	7378	1962
	563549	775	794	GTGGTACATTCAGCAGGAAT	51	7360	7379	1963
	563550	776	795	GGTGGTACATTCAGCAGGAA	24	7361	7380	1964
	563551	777	796	TGGTGGTACATTCAGCAGGA	47	7362	7381	1965
	563552	778	797	ATGGTGGTACATTCAGCAGG	0	7363	7382	1966
	563553	779	798	AATGGTGGTACATTCAGCAG	15	7364	7383	1967
	563554	780	799	AAATGGTGGTACATTCAGCA	32	7365	7384	1968
	563555	781	800	TAAATGGTGGTACATTCAGC	29	7366	7385	1969
	563556	783	802	TATAAATGGTGGTACATTCA	33	7368	7387	1970
	563557	784	803	TTATAAATGGTGGTACATTC	1	7369	7388	1971
	563558	785	804	GTTATAAATGGTGGTACATT	4	7370	7389	1972
	563559	786	805	TGTTATAAATGGTGGTACAT	0	7371	7390	1973
	563560	787	806	CTGTTATAAATGGTGGTACA	4	7372	7391	1974
	563561	788	807	TCTGTTATAAATGGTGGTAC	29	7373	7392	1975
	337484	789	808	CTCTGTTATAAATGGTGGTA	62	7374	7393	74
	563562	792	811	CACCTCTGTTATAAATGGTG	22	7377	7396	1976
	563563	793	812	TCACCTCTGTTATAAATGGT	38	7378	7397	1977
	337485	794	813	TTCACCTCTGTTATAAATGG	18	7379	7398	1978
	563564	795	814	GTTCACCTCTGTTATAAATG	52	7380	7399	1979
[0626]	563565	797	816	ATGTTCACCTCTGTTATAAA	24	7382	7401	1980
	563566	798	817	TATGTTCACCTCTGTTATAA	2	7383	7402	1981
	337486	799	818	GTATGTTCACCTCTGTTATA	32	7384	7403	1982
	563567	800	819	TGTATGTTCACCTCTGTTAT	38	7385	7404	1983
	337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	87	7389	7408	28
	563568	1128	1147	TAATCGCAACTAGATGTAGC	39	9703	9722	1984
	563569	1129	1148	GTAATCGCAACTAGATGTAG	26	9704	9723	1985
	563570	1130	1149	AGTAATCGCAACTAGATGTA	17	9705	9724	1986
	563571	1131	1150	CAGTAATCGCAACTAGATGT	43	9706	9725	1987
	563572	1132	1151	CCAGTAATCGCAACTAGATG	39	9707	9726	1988
	563573	1133	1152	GCCAGTAATCGCAACTAGAT	59	9708	9727	1989
	563574	1134	1153	TGCCAGTAATCGCAACTAGA	57	9709	9728	1990
	563575	1135	1154	TTGCCAGTAATCGCAACTAG	54	9710	9729	1991
	563576	1136	1155	ATTGCCAGTAATCGCAACTA	43	9711	9730	1992
	563577	1137	1156	CATTGCCAGTAATCGCAACT	49	9712	9731	1993
	563578	1138	1157	ACATTGCCAGTAATCGCAAC	59	9713	9732	1994
	563579	1139	1158	GACATTGCCAGTAATCGCAA	64	9714	9733	1995
	563580	1140	1159	GGACATTGCCAGTAATCGCA	79	9715	9734	77
	563581	1141	1160	GGGACATTGCCAGTAATCGC	47	9716	9735	1996
	563582	1162	1181	TTGTTTTCCGGGATTGCATT	20	9737	9756	1997
	563583	1163	1182	TTTGTTTTCCGGGATTGCAT	31	9738	9757	1998

[0627]

563584	1167	1186	AATCTTTGTTTTCCGGGATT	14	9742	9761	1999
563585	1168	1187	AAATCTTTGTTTTCCGGGAT	54	9743	9762	2000
563586	1175	1194	AAACACCAAATCTTTGTTTT	32	9750	9769	2001
563587	1176	1195	AAAACACCAAATCTTTGTTT	7	9751	9770	2002
563588	1180	1199	GTAGAAAACACCAAATCTTT	18	9755	9774	2003
563589	1181	1200	AGTAGAAAACACCAAATCTT	0	9756	9775	2004
563590	1185	1204	CCCAAGTAGAAAACACCAAA	26	9760	9779	2005
563591	1186	1205	TCCCAAGTAGAAAACACCAA	27	9761	9780	2006
563592	1190	1209	GTGATCCCAAGTAGAAAACA	26	9765	9784	2007
563593	1191	1210	TGTGATCCCAAGTAGAAAAC	28	9766	9785	2008
563594	1192	1211	TTGTGATCCCAAGTAGAAAA	12	9767	9786	2009
563595	1193	1212	TTTGTGATCCCAAGTAGAAA	14	9768	9787	2010
563596	1200	1219	CTTTTGCTTTGTGATCCCAA	64	9775	9794	2011
563597	1204	1223	TGTCCTTTTGCTTTGTGATC	24	9779	9798	2012
563598	1205	1224	GTGTCCTTTTGCTTTGTGAT	31	9780	9799	2013
563599	1206	1225	AGTGTCCTTTTGCTTTGTGA	41	9781	9800	2014
563600	1210	1229	TTGAAGTGTCCTTTTGCTTT	21	9785	9804	2015
563601	1211	1230	GTTGAAGTGTCCTTTTGCTT	35	9786	9805	2016
563602	1212	1231	AGTTGAAGTGTCCTTTTGCT	27	9787	9806	2017
563603	1213	1232	CAGTTGAAGTGTCCTTTTGC	17	9788	9807	2018
563604	1214	1233	ACAGTTGAAGTGTCCTTTTG	0	9789	9808	2019
563605	1215	1234	GACAGTTGAAGTGTCCTTTT	19	9790	9809	2020
563606	1216	1235	GGACAGTTGAAGTGTCCTTT	34	9791	9810	2021
563607	1217	1236	TGGACAGTTGAAGTGTCCTT	12	9792	9811	2022
563608	1218	1237	CTGGACAGTTGAAGTGTCCT	39	9793	9812	2023
563609	1219	1238	TCTGGACAGTTGAAGTGTCC	10	9794	9813	2024
563610	1220	1239	CTCTGGACAGTTGAAGTGTC	6	9795	9814	2025
563611	1221	1240	CCTCTGGACAGTTGAAGTGT	24	9796	9815	2026
563612	1222	1241	CCCTCTGGACAGTTGAAGTG	24	9797	9816	2027
563613	1223	1242	ACCCTCTGGACAGTTGAAGT	31	9798	9817	2028
563614	1224	1243	AACCCTCTGGACAGTTGAAG	34	9799	9818	2029
563615	1225	1244	TAACCCTCTGGACAGTTGAA	34	9800	9819	2030
563616	1226	1245	ATAACCCTCTGGACAGTTGA	31	9801	9820	2031
563617	1227	1246	AATAACCCTCTGGACAGTTG	22	9802	9821	2032
563618	1228	1247	GAATAACCCTCTGGACAGTT	25	9803	9822	2033
563619	1229	1248	TGAATAACCCTCTGGACAGT	18	9804	9823	2034
563620	1230	1249	CTGAATAACCCTCTGGACAG	24	9805	9824	2035
563621	1231	1250	CCTGAATAACCCTCTGGACA	39	9806	9825	2036
563622	1232	1251	TCCTGAATAACCCTCTGGAC	31	N/A	N/A	2037
563623	1233	1252	CTCCTGAATAACCCTCTGGA	15	N/A	N/A	2038
563624	1234	1253	CCTCCTGAATAACCCTCTGG	27	N/A	N/A	2039

563625	1235	1254	GCCTCCTGAATAACCCTCTG	25	N/A	N/A	2040
563626	1236	1255	AGCCTCCTGAATAACCCTCT	32	N/A	N/A	2041
563627	1237	1256	CAGCCTCCTGAATAACCCTC	44	N/A	N/A	2042
563628	1238	1257	CCAGCCTCCTGAATAACCCT	26	N/A	N/A	2043
563629	1239	1258	ACCAGCCTCCTGAATAACCC	23	N/A	N/A	2044
337503	1240	1259	CACCAGCCTCCTGAATAACC	25	N/A	N/A	2045
563630	1241	1260	CCACCAGCCTCCTGAATAAC	26	N/A	N/A	2046
563631	1242	1261	ACCACCAGCCTCCTGAATAA	25	N/A	N/A	2047
563632	1243	1262	CACCACCAGCCTCCTGAATA	33	N/A	N/A	2048
563633	1244	1263	CCACCACCAGCCTCCTGAAT	45	N/A	N/A	2049
563634	1248	1267	CATGCCACCACCAGCCTCCT	54	10220	10239	2050
563635	1250	1269	ATCATGCCACCACCAGCCTC	58	10222	10241	2051
563636	1251	1270	CATCATGCCACCACCAGCCT	61	10223	10242	2052
563637	1255	1274	CACTCATCATGCCACCACCA	68	10227	10246	78
563638	1256	1275	ACACTCATCATGCCACCACC	65	10228	10247	2053
563639	1260	1279	CTCCACACTCATCATGCCAC	76	10232	10251	79
563640	1262	1281	TTCTCCACACTCATCATGCC	55	10234	10253	2054
563641	1263	1282	TTTCTCCACACTCATCATGC	63	10235	10254	80
563642	1264	1283	TTTTCTCCACACTCATCATG	24	10236	10255	2055
563643	1265	1284	GTTTTCTCCACACTCATCAT	53	10237	10256	2056
563644	1857	1876	ATTTAAGAACTGTACAATTA	7	10829	10848	2057
563645	1858	1877	CATTTAAGAACTGTACAATT	15	10830	10849	2058
563646	1859	1878	ACATTTAAGAACTGTACAAT	4	10831	10850	2059
563647	1860	1879	AACATTTAAGAACTGTACAA	4	10832	10851	2060
563648	1861	1880	CAACATTTAAGAACTGTACA	4	10833	10852	2061
563649	1862	1881	ACAACATTTAAGAACTGTAC	22	10834	10853	2062
563650	1863	1882	TACAACATTTAAGAACTGTA	21	10835	10854	2063
563651	1864	1883	CTACAACATTTAAGAACTGT	44	10836	10855	2064
563652	1865	1884	ACTACAACATTTAAGAACTG	20	10837	10856	2065
563653	1866	1885	TACTACAACATTTAAGAACT	15	10838	10857	2066
563654	1867	1886	ATACTACAACATTTAAGAAC	17	10839	10858	2067
563655	1868	1887	AATACTACAACATTTAAGAA	11	10840	10859	2068
563656	1869	1888	TAATACTACAACATTTAAGA	9	10841	10860	2069
563657	1870	1889	TTAATACTACAACATTTAAG	3	10842	10861	2070
563658	1874	1893	GAAATTAATACTACAACATT	0	10846	10865	2071
563659	1878	1897	TTTTGAAATTAATACTACAA	0	10850	10869	2072
563660	1879	1898	GTTTTGAAATTAATACTACA	15	10851	10870	2073
563661	1880	1899	AGTTTTGAAATTAATACTAC	2	10852	10871	2074
563662	1881	1900	TAGTTTTGAAATTAATACTA	14	10853	10872	2075
563663	1882	1901	TTAGTTTTGAAATTAATACT	8	10854	10873	2076
563664	1888	1907	CGATTTTTAGTTTTGAAATT	0	10860	10879	2077

[0628]

[0629]

563665	1889	1908	ACGATTTTTAGTTTTGAAAT	0	10861	10880	2078
563666	1890	1909	GACGATTTTTAGTTTTGAAA	20	10862	10881	2079
563667	1891	1910	TGACGATTTTTAGTTTTGAA	17	10863	10882	2080
563668	1892	1911	CTGACGATTTTTAGTTTTGA	64	10864	10883	2081
563669	1893	1912	GCTGACGATTTTTAGTTTTG	66	10865	10884	81
563670	1894	1913	TGCTGACGATTTTTAGTTTT	45	10866	10885	2082
563671	1895	1914	GTGCTGACGATTTTTAGTTT	42	10867	10886	2083
563672	1896	1915	TGTGCTGACGATTTTTAGTT	50	10868	10887	2084
563673	1897	1916	CTGTGCTGACGATTTTTAGT	55	10869	10888	2085
563674	1898	1917	TCTGTGCTGACGATTTTTAG	53	10870	10889	2086
563675	1899	1918	CTCTGTGCTGACGATTTTTA	49	10871	10890	2087
563676	1900	1919	ACTCTGTGCTGACGATTTTT	22	10872	10891	2088
563677	1901	1920	TACTCTGTGCTGACGATTTT	8	10873	10892	2089
563678	1902	1921	ATACTCTGTGCTGACGATTT	61	10874	10893	2090
563679	1903	1922	CATACTCTGTGCTGACGATT	68	10875	10894	2091
563680	1904	1923	ACATACTCTGTGCTGACGAT	4	10876	10895	2092
563681	1905	1924	CACATACTCTGTGCTGACGA	73	10877	10896	82
563682	1909	1928	TTTACACATACTCTGTGCTG	67	10881	10900	83
563683	1911	1930	TTTTTACACATACTCTGTGC	58	10883	10902	2093
563684	1915	1934	CAGATTTTTACACATACTCT	54	10887	10906	2094
563685	1916	1935	ACAGATTTTTACACATACTC	52	10888	10907	2095
563686	1917	1936	TACAGATTTTTACACATACT	40	10889	10908	2096
563687	1918	1937	TTACAGATTTTTACACATAC	22	10890	10909	2097
337528	1920	1939	TATTACAGATTTTTACACAT	4	6720	6739	2098
563688	1922	1941	TGTATTACAGATTTTTACAC	0	10894	10913	2099
563689	1935	1954	CAGTTTAAAAATTTGTATTA	8	10907	10926	2100
563690	1938	1957	CATCAGTTTAAAAATTTGTA	18	10910	10929	2101
563691	1941	1960	AAGCATCAGTTTAAAAATTT	16	10913	10932	2102
563692	1942	1961	GAAGCATCAGTTTAAAAATT	16	10914	10933	2103
563693	1951	1970	TAGCAAAATGAAGCATCAGT	40	10923	10942	2104
563694	1952	1971	GTAGCAAAATGAAGCATCAG	42	10924	10943	2105
563695	1953	1972	TGTAGCAAAATGAAGCATCA	44	10925	10944	2106
563696	1954	1973	TTGTAGCAAAATGAAGCATC	48	10926	10945	2107
563697	1955	1974	TTTGTAGCAAAATGAAGCAT	19	10927	10946	2108
563698	1974	1993	AACATTTACTCCAAATTATT	27	10946	10965	2109
563699	1976	1995	CAAACATTTACTCCAAATTA	23	10948	10967	2110
563700	1978	1997	ATCAAACATTTACTCCAAAT	24	10950	10969	2111
563701	1981	2000	CATATCAAACATTTACTCCA	61	10953	10972	2112
563702	1982	2001	TCATATCAAACATTTACTCC	50	10954	10973	2113
563703	1983	2002	ATCATATCAAACATTTACTC	31	10955	10974	2114
563704	1990	2009	TAAATAAATCATATCAAACA	10	10962	10981	2115

[0630]

563705	1993	2012	TCATAAATAAATCATATCAA	20	10965	10984	2116
563706	1994	2013	TTCATAAATAAATCATATCA	11	10966	10985	2117
563707	1995	2014	TTTCATAAATAAATCATATC	5	10967	10986	2118
563708	1996	2015	GTTTCATAAATAAATCATAT	0	10968	10987	2119
563709	1997	2016	GGTTTCATAAATAAATCATA	8	10969	10988	2120
563710	1998	2017	AGGTTTCATAAATAAATCAT	15	10970	10989	2121
563711	1999	2018	TAGGTTTCATAAATAAATCA	19	10971	10990	2122
563712	2001	2020	ATTAGGTTTCATAAATAAAT	12	10973	10992	2123
563713	2002	2021	CATTAGGTTTCATAAATAAA	2	10974	10993	2124
563714	2003	2022	TCATTAGGTTTCATAAATAA	7	10975	10994	2125
563715	2004	2023	TTCATTAGGTTTCATAAATA	11	10976	10995	2126
563716	2005	2024	CTTCATTAGGTTTCATAAAT	15	10977	10996	2127
563717	2006	2025	GCTTCATTAGGTTTCATAAA	49	10978	10997	2128
563718	2010	2029	TTCTGCTTCATTAGGTTTCA	57	10982	11001	2129
563719	2013	2032	TAATTCTGCTTCATTAGGTT	43	10985	11004	2130

[0631] 表11

[0632] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0633]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
566915	343	362	TATGTAGTTCTTCTCAGTTC	22	3447	3466	2131
566916	350	369	TAGTTTATATGTAGTTCTTC	21	3454	3473	2132
566917	354	373	CTTGTAGTTTATATGTAGTT	12	3458	3477	2133
566918	358	377	TTGACTTGTAGTTTATATGT	12	3462	3481	2134
566919	360	379	TTTTGACTTGTAGTTTATAT	0	3464	3483	2135
566920	362	381	ATTTTTGACTTGTAGTTTAT	7	3466	3485	2136
566921	367	386	TCTTCATTTTTGACTTGTAG	33	3471	3490	2137
566922	371	390	TACCTCTTCATTTTTGACTT	22	3475	3494	2138
566923	377	396	ATTCTTTACCTCTTCATTTT	12	3481	3500	2139
566924	387	406	CAAGTGACATATTCTTTACC	36	3491	3510	2140
566925	389	408	TTCAAGTGACATATTCTTTA	31	3493	3512	2141
566926	394	413	TTGAGTTCAAGTGACATATT	18	3498	3517	2142
566927	396	415	AGTTGAGTTCAAGTGACATA	6	3500	3519	2143
566928	400	419	TTTGAGTTGAGTTCAAGTGA	11	3504	3523	2144
566929	408	427	TTTCAAGTTTTGAGTTGAGT	15	3512	3531	2145
566930	410	429	GCTTTCAAGTTTTGAGTTGA	13	3514	3533	2146
566931	412	431	AGGCTTTCAAGTTTTGAGTT	22	3516	3535	2147
566932	416	435	TAGGAGGCTTTCAAGTTTTG	4	3520	3539	2148
566933	419	438	TTCTAGGAGGCTTTCAAGTT	35	3523	3542	2149
566934	421	440	TCTTCTAGGAGGCTTTCAAG	26	3525	3544	2150

[0634]

566935	429	448	GAATTTTTTCTTCTAGGAGG	1	3533	3552	2151
566936	434	453	AAGTAGAATTTTTTCTTCTA	0	3538	3557	2152
566937	436	455	TGAAGTAGAATTTTTTCTTC	11	3540	3559	2153
566938	438	457	GTTGAAGTAGAATTTTTTCT	29	3542	3561	2154
566939	441	460	TTTGTTGAAGTAGAATTTTT	11	3545	3564	2155
566940	443	462	TTTTTGTTGAAGTAGAATTT	35	3547	3566	2156
566941	464	483	TTGCTCTTCTAAATATTTCA	35	3568	3587	2157
566942	466	485	AGTTGCTCTTCTAAATATTT	53	3570	3589	2158
566943	468	487	TTAGTTGCTCTTCTAAATAT	18	3572	3591	2159
566944	471	490	TAGTTAGTTGCTCTTCTAAA	38	3575	3594	2160
566945	476	495	TAAGTTAGTTAGTTGCTCTT	28	3580	3599	2161
566946	478	497	ATTAAGTTAGTTAGTTGCTC	28	3582	3601	2162
566947	480	499	GAATTAAGTTAGTTAGTTGC	27	3584	3603	2163
566948	482	501	TTGAATTAAGTTAGTTAGTT	21	3586	3605	2164
566949	484	503	TTTTGAATTAAGTTAGTTAG	2	3588	3607	2165
566950	487	506	TGATTTTGAATTAAGTTAGT	9	3591	3610	2166
566951	490	509	GGTTGATTTTGAATTAAGTT	52	3594	3613	2167
566952	497	516	AGTTTCAGGTTGATTTTGAA	13	3601	3620	2168
566953	501	520	CTGGAGTTTCAGGTTGATTT	50	3605	3624	2169
566954	507	526	GGTGTTCTGGAGTTTCAGGT	35	3611	3630	2170
566955	509	528	TGGGTGTTCTGGAGTTTCAG	18	3613	3632	2171
566956	511	530	TCTGGGTGTTCTGGAGTTTC	32	3615	3634	2172
566957	513	532	CTTCTGGGTGTTCTGGAGTT	28	3617	3636	2173
566958	515	534	TACTTCTGGGTGTTCTGGAG	23	3619	3638	2174
566959	517	536	GTTACTTCTGGGTGTTCTGG	12	3621	3640	2175
566960	519	538	AAGTTACTTCTGGGTGTTCT	1	3623	3642	2176
566961	522	541	GTGAAGTTACTTCTGGGTGT	0	3626	3645	2177
566962	528	547	TTTTAAGTGAAGTTACTTCT	6	N/A	N/A	2178
566963	530	549	AGTTTTAAGTGAAGTTACTT	16	N/A	N/A	2179
566964	532	551	AAAGTTTTAAGTGAAGTTAC	12	N/A	N/A	2180
566965	535	554	ACAAAAGTTTTAAGTGAAGT	8	N/A	N/A	2181
337474	537	556	CTACAAAAGTTTTAAGTGAA	10	N/A	N/A	2182
566966	539	558	TTCTACAAAAGTTTTAAGTG	46	N/A	N/A	2183
566967	544	563	TGTTTTTCTACAAAAGTTTT	12	N/A	N/A	2184
566968	546	565	CTTGTTTTTCTACAAAAGTT	0	N/A	N/A	2185
566969	552	571	TATTATCTTGTTTTTCTACA	0	4290	4309	2186
566970	557	576	GATGCTATTATCTTGTTTTT	18	4295	4314	2187
566971	560	579	TTTGATGCTATTATCTTGTT	22	4298	4317	2188
566972	562	581	TCTTTGATGCTATTATCTTG	21	4300	4319	2189
566973	569	588	GAGAAGGTCTTTGATGCTAT	37	4307	4326	2190
566974	574	593	GTCTGGAGAAGGTCTTTGAT	26	4312	4331	2191

[0635]

566975	576	595	CGGTCTGGAGAAGGTCTTTG	20	4314	4333	2192
566976	578	597	CACGGTCTGGAGAAGGTCTT	53	4316	4335	2193
566977	580	599	TCCACGGTCTGGAGAAGGTC	58	4318	4337	2194
566978	582	601	CTTCCACGGTCTGGAGAAGG	39	4320	4339	2195
566979	584	603	GTCTTCCACGGTCTGGAGAA	63	4322	4341	2196
566980	586	605	TGGTCTTCCACGGTCTGGAG	81	4324	4343	2197
566981	588	607	ATTGGTCTTCCACGGTCTGG	57	4326	4345	2198
566982	590	609	ATATTGGTCTTCCACGGTCT	60	4328	4347	2199
566983	592	611	TTATATTGGTCTTCCACGGT	49	4330	4349	2200
566984	594	613	GTTTATATTGGTCTTCCACG	54	4332	4351	2201
566985	596	615	TTGTTTATATTGGTCTTCCA	36	4334	4353	2202
566986	598	617	AATTGTTTATATTGGTCTTC	23	4336	4355	2203
566987	600	619	TTAATTGTTTATATTGGTCT	26	4338	4357	2204
566988	602	621	GTTTAATTGTTTATATTGGT	23	4340	4359	2205
566989	604	623	TGGTTTAATTGTTTATATTG	8	4342	4361	2206
566990	606	625	GTTGGTTTAATTGTTTATAT	1	4344	4363	2207
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	78	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	82	7389	7408	28
566991	912	931	TTTGTGATCCATCTATTCGA	25	7899	7918	2208
566992	913	932	TTTTGTGATCCATCTATTCG	12	7900	7919	2209
566993	920	939	ATTGAAGTTTTGTGATCCAT	32	7907	7926	2210
566994	921	940	CATTGAAGTTTTGTGATCCA	26	7908	7927	2211
566995	922	941	TCATTGAAGTTTTGTGATCC	0	7909	7928	2212
566996	923	942	TTCATTGAAGTTTTGTGATC	1	7910	7929	2213
566997	924	943	TTTCATTGAAGTTTTGTGAT	20	7911	7930	2214
566998	944	963	ATATTTGTAGTTCTCCCACG	35	7931	7950	2215
566999	952	971	CCAAAACCATATTTGTAGTT	13	7939	7958	2216
567000	953	972	CCCAAAACCATATTTGTAGT	21	7940	7959	2217
567001	954	973	TCCCAAAACCATATTTGTAG	0	7941	7960	2218
567002	955	974	CTCCCAAAACCATATTTGTA	5	7942	7961	2219
567003	958	977	AGCCTCCCAAAACCATATTT	0	7945	7964	2220
567004	960	979	CAAGCCTCCCAAAACCATAT	14	7947	7966	2221
567005	961	980	TCAAGCCTCCCAAAACCATA	0	7948	7967	2222
567006	962	981	ATCAAGCCTCCCAAAACCAT	17	7949	7968	2223
567007	963	982	CATCAAGCCTCCCAAAACCA	31	7950	7969	2224
567008	964	983	CCATCAAGCCTCCCAAAACC	11	7951	7970	2225
567009	965	984	TCCATCAAGCCTCCCAAAAC	27	N/A	N/A	2226
567010	966	985	CTCCATCAAGCCTCCCAAAA	42	N/A	N/A	2227
567011	972	991	AAAATTCTCCATCAAGCCTC	48	N/A	N/A	2228
567012	974	993	CCAAAATTCTCCATCAAGCC	41	N/A	N/A	2229
567013	975	994	ACCAAAATTCTCCATCAAGC	49	N/A	N/A	2230

[0636]

567014	978	997	CCAACCAAAATTCTCCATCA	32	N/A	N/A	2231
567015	979	998	CCCAACCAAAATTCTCCATC	47	N/A	N/A	2232
337497	980	999	GCCCAACCAAAATTCTCCAT	46	N/A	N/A	2233
567016	981	1000	GGCCCAACCAAAATTCTCCA	48	N/A	N/A	2234
567017	982	1001	AGGCCCAACCAAAATTCTCC	30	9557	9576	2235
567018	983	1002	TAGGCCCAACCAAAATTCTC	0	9558	9577	2236
567019	984	1003	CTAGGCCCAACCAAAATTCT	31	9559	9578	2237
567020	985	1004	TCTAGGCCCAACCAAAATTC	39	9560	9579	2238
233721	986	1005	CTCTAGGCCCAACCAAAATT	15	9561	9580	2239
567021	987	1006	TCTCTAGGCCCAACCAAAAT	36	9562	9581	2240
567022	988	1007	TTCTCTAGGCCCAACCAAAA	26	9563	9582	2241
567023	989	1008	CTTCTCTAGGCCCAACCAAA	44	9564	9583	2242
567024	993	1012	ATATCTTCTCTAGGCCCAAC	29	9568	9587	2243
567025	994	1013	TATATCTTCTCTAGGCCCAA	41	9569	9588	2244
567026	995	1014	GTATATCTTCTCTAGGCCCA	53	9570	9589	2245
567027	1000	1019	ATGGAGTATATCTTCTCTAG	18	9575	9594	2246
567028	1004	1023	CACTATGGAGTATATCTTCT	35	9579	9598	2247
567029	1005	1024	TCACTATGGAGTATATCTTC	9	9580	9599	2248
567030	1006	1025	TTCACTATGGAGTATATCTT	11	9581	9600	2249
567031	1010	1029	TTGCTTCACTATGGAGTATA	43	9585	9604	2250
567032	1011	1030	ATTGCTTCACTATGGAGTAT	4	9586	9605	2251
567033	1015	1034	TTAGATTGCTTCACTATGGA	17	9590	9609	2252
567034	1016	1035	ATTAGATTGCTTCACTATGG	35	9591	9610	2253
567035	1017	1036	AATTAGATTGCTTCACTATG	18	9592	9611	2254
567036	1018	1037	TAATTAGATTGCTTCACTAT	17	9593	9612	2255
567037	1019	1038	ATAATTAGATTGCTTCACTA	19	9594	9613	2256
567038	1020	1039	CATAATTAGATTGCTTCACT	27	9595	9614	2257
567039	1021	1040	ACATAATTAGATTGCTTCAC	17	9596	9615	2258
337498	1022	1041	AACATAATTAGATTGCTTCA	9	9597	9616	2259
567040	1023	1042	AAACATAATTAGATTGCTTC	0	9598	9617	2260
567041	1024	1043	AAAACATAATTAGATTGCTT	0	9599	9618	2261
567042	1025	1044	TAAAACATAATTAGATTGCT	23	9600	9619	2262
567043	1026	1045	GTAAAACATAATTAGATTGC	25	9601	9620	2263
567044	1027	1046	CGTAAAACATAATTAGATTG	0	9602	9621	2264
567045	1048	1067	TTCCAGTCTTCCAACTCAAT	9	9623	9642	2265
337500	1050	1069	CTTTCCAGTCTTCCAACTCA	30	9625	9644	2266
567046	1057	1076	TTGTTGTCTTTCCAGTCTTC	40	9632	9651	2267
567047	1064	1083	ATAATGTTTGTTGTCTTTCC	26	9639	9658	2268
567048	1065	1084	TATAATGTTTGTTGTCTTTC	6	9640	9659	2269
567049	1066	1085	ATATAATGTTTGTTGTCTTT	9	9641	9660	2270
567050	1069	1088	TCAATATAATGTTTGTTGTC	20	9644	9663	2271

[0637]

567051	1073	1092	ATATTCAATATAATGTTTGT	15	9648	9667	2272
567052	1074	1093	AATATTCAATATAATGTTTG	16	9649	9668	2273
567053	1075	1094	GAATATTCAATATAATGTTT	7	9650	9669	2274
567054	1076	1095	AGAATATTCAATATAATGTT	3	9651	9670	2275
567055	1077	1096	AAGAATATTCAATATAATGT	7	9652	9671	2276
567056	1085	1104	CAAGTAAAAAGAATATTCAA	0	9660	9679	2277
567057	1086	1105	CCAAGTAAAAAGAATATTCA	0	9661	9680	2278
567058	1087	1106	CCCAAGTAAAAAGAATATTC	13	9662	9681	2279
567059	1090	1109	TTTCCCAAGTAAAAAGAATA	0	9665	9684	2280
567060	1091	1110	ATTTCCCAAGTAAAAAGAAT	2	9666	9685	2281
567061	1092	1111	GATTTCCCAAGTAAAAAGAA	14	9667	9686	2282
567062	1093	1112	TGATTTCCCAAGTAAAAAGA	14	9668	9687	2283
567063	1127	1146	AATCGCAACTAGATGTAGCG	15	9702	9721	2284
563874	1586	1605	ATTCTTTAAGGTTATGTGAT	13	10558	10577	2285
563875	1587	1606	TATTCTTTAAGGTTATGTGA	25	10559	10578	2286
563876	1591	1610	ACGGTATTCTTTAAGGTTAT	50	10563	10582	2287
563877	1592	1611	AACGGTATTCTTTAAGGTTA	48	10564	10583	2288
563878	1593	1612	AAACGGTATTCTTTAAGGTT	45	10565	10584	2289
563879	1594	1613	TAAACGGTATTCTTTAAGGT	16	10566	10585	2290
563880	1595	1614	GTAAACGGTATTCTTTAAGG	14	10567	10586	2291
563881	1596	1615	TGTAAACGGTATTCTTTAAG	0	10568	10587	2292
563882	1597	1616	ATGTAAACGGTATTCTTTAA	10	10569	10588	2293
563883	1598	1617	AATGTAAACGGTATTCTTTA	12	10570	10589	2294
563884	1599	1618	AAATGTAAACGGTATTCTTT	15	10571	10590	2295
563885	1600	1619	GAAATGTAAACGGTATTCTT	13	10572	10591	2296
563886	1601	1620	AGAAATGTAAACGGTATTCT	22	10573	10592	2297
563887	1602	1621	GAGAAATGTAAACGGTATTC	35	10574	10593	2298
563888	1603	1622	TGAGAAATGTAAACGGTATT	14	10575	10594	2299
563889	1604	1623	TTGAGAAATGTAAACGGTAT	0	10576	10595	2300
563890	1605	1624	ATTGAGAAATGTAAACGGTA	18	10577	10596	2301
563891	1606	1625	GATTGAGAAATGTAAACGGT	40	10578	10597	2302
563892	1607	1626	TGATTGAGAAATGTAAACGG	33	10579	10598	2303
563893	1608	1627	TTGATTGAGAAATGTAAACG	7	10580	10599	2304
563894	1609	1628	TTTGATTGAGAAATGTAAAC	0	10581	10600	2305
563895	1610	1629	TTTTGATTGAGAAATGTAAA	0	10582	10601	2306
563896	1611	1630	ATTTTGATTGAGAAATGTAA	0	10583	10602	2307
563897	1612	1631	AATTTTGATTGAGAAATGTA	0	10584	10603	2308
563898	1613	1632	GAATTTTGATTGAGAAATGT	4	10585	10604	2309
563899	1614	1633	AGAATTTTGATTGAGAAATG	4	10586	10605	2310
563900	1615	1634	AAGAATTTTGATTGAGAAAT	26	10587	10606	2311
563901	1617	1636	ATAAGAATTTTGATTGAGAA	4	10589	10608	2312

563902	1618	1637	TATAAGAATTTTGATTGAGA	0	10590	10609	2313
563903	1619	1638	TTATAAGAATTTTGATTGAG	0	10591	10610	2314
563904	1620	1639	ATTATAAGAATTTTGATTGA	0	10592	10611	2315
563905	1621	1640	TATTATAAGAATTTTGATTG	3	10593	10612	2316
563906	1622	1641	GTATTATAAGAATTTTGATT	1	10594	10613	2317
563907	1623	1642	AGTATTATAAGAATTTTGAT	44	10595	10614	2318
563908	1624	1643	TAGTATTATAAGAATTTTGA	29	10596	10615	2319
563909	1632	1651	AAAACAAATAGTATTATAAG	11	10604	10623	2320
563910	1633	1652	TAAAACAAATAGTATTATAA	16	10605	10624	2321
563911	1652	1671	ATTCCCACATCACAAAATTT	27	10624	10643	2322
563912	1653	1672	GATTCCCACATCACAAAATT	21	10625	10644	2323
563913	1654	1673	TGATTCCCACATCACAAAAT	49	10626	10645	2324
563914	1658	1677	AAATTGATTCCCACATCACA	47	10630	10649	2325
563915	1659	1678	AAAATTGATTCCCACATCAC	48	10631	10650	2326
563916	1663	1682	ATCTAAAATTGATTCCCACA	58	10635	10654	2327
563917	1667	1686	GACCATCTAAAATTGATTCC	41	10639	10658	2328
563918	1668	1687	TGACCATCTAAAATTGATTC	25	10640	10659	2329
563919	1669	1688	GTGACCATCTAAAATTGATT	33	10641	10660	2330
563920	1670	1689	TGTGACCATCTAAAATTGAT	34	10642	10661	2331
563921	1671	1690	TTGTGACCATCTAAAATTGA	20	10643	10662	2332
563922	1672	1691	ATTGTGACCATCTAAAATTG	2	10644	10663	2333
563923	1673	1692	GATTGTGACCATCTAAAATT	43	10645	10664	2334
563924	1674	1693	AGATTGTGACCATCTAAAAT	39	10646	10665	2335
563925	1675	1694	TAGATTGTGACCATCTAAAA	36	10647	10666	2336
563926	1676	1695	CTAGATTGTGACCATCTAAA	56	10648	10667	2337
563927	1677	1696	TCTAGATTGTGACCATCTAA	37	10649	10668	2338
563928	1678	1697	ATCTAGATTGTGACCATCTA	46	10650	10669	2339
563929	1679	1698	AATCTAGATTGTGACCATCT	56	10651	10670	2340
563930	1680	1699	TAATCTAGATTGTGACCATC	46	10652	10671	2341
563931	1681	1700	ATAATCTAGATTGTGACCAT	35	10653	10672	2342
563932	1682	1701	TATAATCTAGATTGTGACCA	45	10654	10673	2343
563933	1683	1702	TTATAATCTAGATTGTGACC	37	10655	10674	2344
563934	1686	1705	TGATTATAATCTAGATTGTG	28	10658	10677	2345
563935	1687	1706	TTGATTATAATCTAGATTGT	0	10659	10678	2346
563936	1688	1707	ATTGATTATAATCTAGATTG	0	10660	10679	2347
563937	1689	1708	TATTGATTATAATCTAGATT	0	10661	10680	2348
563938	1690	1709	CTATTGATTATAATCTAGAT	5	10662	10681	2349
563939	1691	1710	CCTATTGATTATAATCTAGA	0	10663	10682	2350
563940	1692	1711	ACCTATTGATTATAATCTAG	9	10664	10683	2351
563941	1693	1712	CACCTATTGATTATAATCTA	5	10665	10684	2352
563942	1694	1713	TCACCTATTGATTATAATCT	0	10666	10685	2353

[0638]

563943	1695	1714	TTCACCTATTGATTATAATC	10	10667	10686	2354
563944	1696	1715	GTTCACCTATTGATTATAAT	31	10668	10687	2355
563945	1697	1716	AGTTCACCTATTGATTATAA	15	10669	10688	2356
563946	1698	1717	AAGTTCACCTATTGATTATA	31	10670	10689	2357
563947	1700	1719	ATAAGTTCACCTATTGATTA	9	10672	10691	2358
563948	1701	1720	AATAAGTTCACCTATTGATT	5	10673	10692	2359
563949	1702	1721	TAATAAGTTCACCTATTGAT	14	10674	10693	2360
563950	1703	1722	TTAATAAGTTCACCTATTGA	0	10675	10694	2361

[0639]

[0640] 表12

[0641] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0642]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
567064	N/A	N/A	TGAGTATTCTCGACTTACCT	26	8770	8789	2362
567065	N/A	N/A	AAGTGAGTATTCTCGACTTA	2	8773	8792	2363
567066	N/A	N/A	ATTAAGTGAGTATTCTCGAC	20	8776	8795	2364
567067	N/A	N/A	CCAGAATTAAGTGAGTATTC	36	8781	8800	2365
567068	N/A	N/A	GCTTTCTTACCAGAATTAAG	75	8790	8809	84
567069	N/A	N/A	GTTGCTTTCTTACCAGAATT	78	8793	8812	85
567070	N/A	N/A	TGGGTTGCTTTCTTACCAGA	26	8796	8815	2366
567071	N/A	N/A	AAATGGGTTGCTTTCTTACC	3	8799	8818	2367
567072	N/A	N/A	TACAAATGGGTTGCTTTCTT	24	8802	8821	2368
567073	N/A	N/A	AAGTACAAATGGGTTGCTTT	24	8805	8824	2369
567074	N/A	N/A	GTAAATACAAGTACAAATGG	7	8813	8832	2370
567075	N/A	N/A	TTGCTGGTAAATACAAGTAC	24	8819	8838	2371
567076	N/A	N/A	TAAGGATTGCTGGTAAATAC	6	8825	8844	2372
567077	N/A	N/A	TTTTAAGGATTGCTGGTAAA	4	8828	8847	2373
567078	N/A	N/A	GCTTCATTTTAAGGATTGCT	60	8834	8853	87
567079	N/A	N/A	GAAGCTTCATTTTAAGGATT	0	8837	8856	2374
567080	N/A	N/A	TAGGAAGCTTCATTTTAAGG	9	8840	8859	2375
567081	N/A	N/A	TAGTAGGAAGCTTCATTTTA	18	8843	8862	2376
567082	N/A	N/A	TTGAGTTAGTAGGAAGCTTC	30	8849	8868	2377
567083	N/A	N/A	ATTGCTATTGAGTTAGTAGG	21	8856	8875	2378
567084	N/A	N/A	CTTATTGCTATTGAGTTAGT	28	8859	8878	2379
567085	N/A	N/A	ATTGTCTTATTGCTATTGAG	16	8864	8883	2380
567086	N/A	N/A	ACTATTGTCTTATTGCTATT	10	8867	8886	2381
567087	N/A	N/A	TTCACTATTGTCTTATTGCT	35	8870	8889	2382
567088	N/A	N/A	ACATTCACTATTGTCTTATT	30	8873	8892	2383
567089	N/A	N/A	TAAACATTCACTATTGTCTT	58	8876	8895	2384
567090	N/A	N/A	CATTAAACATTCACTATTGT	28	8879	8898	2385

	567091	N/A	N/A	GTTTTCATTAAACATTCACT	54	8884	8903	2386
	567092	N/A	N/A	AAATACTGTTTTCATTAAAC	34	8891	8910	2387
	567093	N/A	N/A	AAAGTATTTATAAAATACTG	0	8903	8922	2388
	567094	N/A	N/A	CCTTTTTATTAAAGTATTTA	0	8913	8932	2389
	567095	N/A	N/A	CAATCCTTTTTATTAAAGTA	10	8917	8936	2390
	567096	N/A	N/A	CTTCATCACAATCCTTTTTA	52	8925	8944	2391
	567097	N/A	N/A	GTTCTTCATCACAATCCTTT	57	8928	8947	2392
	567098	N/A	N/A	ATTGTTCTTCATCACAATCC	37	8931	8950	2393
	567099	N/A	N/A	TAGATTGTTCTTCATCACAA	31	8934	8953	2394
	567100	N/A	N/A	AAATAGATTGTTCTTCATCA	11	8937	8956	2395
	567101	N/A	N/A	AACAAATATAAATAGATTGT	0	8946	8965	2396
	567102	N/A	N/A	CAAATAACAAATATAAATAG	3	8951	8970	2397
	567103	N/A	N/A	TGGAATTAAAAACAAATAAC	3	8963	8982	2398
	567104	N/A	N/A	TTATTGGAATTAAAAACAAA	12	8967	8986	2399
	567105	N/A	N/A	TTTTTATTGGAATTAAAAAC	17	8970	8989	2400
	567106	N/A	N/A	TAATAACTTTTTTCTGTAAT	6	9001	9020	2401
	567107	N/A	N/A	GTTCTTAATAACTTTTTTCT	21	9006	9025	2402
	567108	N/A	N/A	AAAAGCATGGTTCTTAATAA	0	9015	9034	2403
	567109	N/A	N/A	AAATTTAAAAGCATGGTTCT	0	9021	9040	2404
	567110	N/A	N/A	AGGAATAAATTTAAAAAATC	0	9046	9065	2405
[0643]	567111	N/A	N/A	AGACAGGAATAAATTTAAAA	7	9050	9069	2406
	567112	N/A	N/A	AAAAGACAGGAATAAATTTA	0	9053	9072	2407
	567113	N/A	N/A	CTTTCTTTGTAGAAAAAGAC	29	9066	9085	2408
	567114	N/A	N/A	ATGCTTTCTTTGTAGAAAAA	12	9069	9088	2409
	567115	N/A	N/A	GCTTAATGTATGCTTTCTTT	67	9078	9097	88
	567116	N/A	N/A	TTTGCTTAATGTATGCTTTC	21	9081	9100	2410
	567117	N/A	N/A	GTATTTGCTTAATGTATGCT	0	9084	9103	2411
	567118	N/A	N/A	TTGGTATTTGCTTAATGTAT	0	9087	9106	2412
	567119	N/A	N/A	CCTTTGGTATTTGCTTAATG	35	9090	9109	2413
	567120	N/A	N/A	TGGCCTTTGGTATTTGCTTA	0	9093	9112	2414
	567121	N/A	N/A	TAAACCTGGCCTTTGGTATT	27	9099	9118	2415
	567122	N/A	N/A	ATGTAAACCTGGCCTTTGGT	16	9102	9121	2416
	567123	N/A	N/A	CAAATGTAAACCTGGCCTTT	0	9105	9124	2417
	567124	N/A	N/A	CTTCAAATGTAAACCTGGCC	25	9108	9127	2418
	567125	N/A	N/A	TTTCTTCAAATGTAAACCTG	2	9111	9130	2419
	567126	N/A	N/A	TGTCACTTTCTTCAAATGTA	57	9117	9136	2420
	567127	N/A	N/A	TAATGTCACTTTCTTCAAAT	6	9120	9139	2421
	567128	N/A	N/A	AATAATAATGTCACTTTCTT	3	9125	9144	2422
	567129	N/A	N/A	GAGTAATAATAATGTCACTT	18	9129	9148	2423
	567130	N/A	N/A	GACTTGAGTAATAATAATGT	1	9134	9153	2424
	567131	N/A	N/A	CCTAGAGACTTGAGTAATAA	32	9140	9159	2425

[0644]

567132	N/A	N/A	ATTCCTAGAGACTTGAGTAA	8	9143	9162	2426
567133	N/A	N/A	AAGTATTCCTAGAGACTTGA	11	9147	9166	2427
567134	N/A	N/A	GTTAAGTATTCCTAGAGACT	61	9150	9169	89
567135	N/A	N/A	TGTGTTAAGTATTCCTAGAG	28	9153	9172	2428
567136	N/A	N/A	AGAGATGTGTTAAGTATTCC	31	9158	9177	2429
567137	N/A	N/A	GTCAAGAGATGTGTTAAGTA	52	9162	9181	2430
567138	N/A	N/A	ACAGTCAAGAGATGTGTTAA	22	9165	9184	2431
567139	N/A	N/A	TATACAGTCAAGAGATGTGT	30	9168	9187	2432
567140	N/A	N/A	CCATATACAGTCAAGAGATG	45	9171	9190	2433
567141	N/A	N/A	GTAAGTTGAACTAACTACTG	9	7497	7516	2434
567142	N/A	N/A	TGAGTAAGTTGAACTAACTA	0	7500	7519	2435
567143	N/A	N/A	TAATGAGTAAGTTGAACTAA	2	7503	7522	2436
567144	N/A	N/A	AGGTTAATCTTCCTAATACG	18	7523	7542	2437
567145	N/A	N/A	ATAACCAGGTTAATCTTCCT	34	7529	7548	2438
567146	N/A	N/A	ATGATAACCAGGTTAATCTT	13	7532	7551	2439
567147	N/A	N/A	AACAATGATAACCAGGTTAA	7	7536	7555	2440
567148	N/A	N/A	TAAAACAATGATAACCAGGT	45	7539	7558	2441
567149	N/A	N/A	GTATAAAACAATGATAACCA	26	7542	7561	2442
567150	N/A	N/A	CGAATACTCATATATATTTC	25	7572	7591	2443
567151	N/A	N/A	ATACGAATACTCATATATAT	30	7575	7594	2444
567152	N/A	N/A	TTTATACGAATACTCATATA	32	7578	7597	2445
567153	N/A	N/A	ATATTTATACGAATACTCAT	25	7581	7600	2446
567154	N/A	N/A	GTATTATATTTATACGAATA	0	7586	7605	2447
567155	N/A	N/A	AAAAGTATTATATTTATACG	0	7590	7609	2448
567156	N/A	N/A	GGTAAAAGTATTATATTTAT	0	7593	7612	2449
567157	N/A	N/A	ACAAGGTAAAAGTATTATAT	10	7597	7616	2450
567158	N/A	N/A	TAAACAAGGTAAAAGTATTA	11	7600	7619	2451
567159	N/A	N/A	ACATAAACAAGGTAAAAGTA	3	7603	7622	2452
567160	N/A	N/A	TTGAGTAAATACATAAACAA	12	7613	7632	2453
567161	N/A	N/A	GAGAATATTGAGTAAATACA	4	7620	7639	2454
567162	N/A	N/A	AAGGAGAATATTGAGTAAAT	8	7623	7642	2455
567163	N/A	N/A	GAAAAGGAGAATATTGAGTA	3	7626	7645	2456
567164	N/A	N/A	GAGGAAAAGGAGAATATTGA	19	7629	7648	2457
567165	N/A	N/A	TTAGAGGAAAAGGAGAATAT	41	7632	7651	2458
567166	N/A	N/A	ATTATTTTAGAGGAAAAGGA	30	7638	7657	2459
567167	N/A	N/A	CAGATTATTTTAGAGGAAAA	9	7641	7660	2460
567168	N/A	N/A	CTTCAGATTATTTTAGAGGA	24	7644	7663	2461
567169	N/A	N/A	TAGTCACTTCAGATTATTTT	38	7650	7669	2462
567170	N/A	N/A	TAATAGTCACTTCAGATTAT	13	7653	7672	2463
567171	N/A	N/A	TGATAATAGTCACTTCAGAT	39	7656	7675	2464
567172	N/A	N/A	TATTGATAATAGTCACTTCA	41	7659	7678	2465

	567173	N/A	N/A	ACTTATTGATAATAGTCACT	29	7662	7681	2466
	567174	N/A	N/A	TAAACTTATTGATAATAGTC	14	7665	7684	2467
	567175	N/A	N/A	TAGTAAACTTATTGATAATA	31	7668	7687	2468
	567176	N/A	N/A	GCATAGTAAACTTATTGATA	23	7671	7690	2469
	567177	N/A	N/A	TTGGCATAGTAAACTTATTG	21	7674	7693	2470
	567178	N/A	N/A	ATTTTGGCATAGTAAACTTA	8	7677	7696	2471
	567179	N/A	N/A	TGAATTTTGGCATAGTAAAC	5	7680	7699	2472
	567180	N/A	N/A	TTAATGAATTTTGGCATAGT	0	7684	7703	2473
	567181	N/A	N/A	CAATTAATGAATTTTGGCAT	39	7687	7706	2474
	567182	N/A	N/A	AAAGGCAATTAATGAATTTT	12	7692	7711	2475
	567183	N/A	N/A	GTGAAAGGCAATTAATGAAT	28	7695	7714	2476
	567184	N/A	N/A	TTAAGTGAAAGGCAATTAAT	7	7699	7718	2477
	567185	N/A	N/A	AAGTTAAGTGAAAGGCAATT	25	7702	7721	2478
	567186	N/A	N/A	CCAAAAGTTAAGTGAAAGGC	50	7706	7725	2479
	567187	N/A	N/A	GTCCCAAAAGTTAAGTGAAA	30	7709	7728	2480
	567188	N/A	N/A	ATGGTCCCAAAAGTTAAGTG	39	7712	7731	2481
	567189	N/A	N/A	ATTATGGTCCCAAAAGTTAA	19	7715	7734	2482
	567190	N/A	N/A	TTTATTATGGTCCCAAAAGT	33	7718	7737	2483
	567191	N/A	N/A	TTATTATTTATTATGGTCCC	50	7724	7743	2484
	567192	N/A	N/A	ATGGCAATACATTTTATTAT	13	7737	7756	2485
[0645]	567193	N/A	N/A	GTTATGGCAATACATTTTAT	39	7740	7759	2486
	567194	N/A	N/A	TAATGTTATGGCAATACATT	0	7744	7763	2487
	567195	N/A	N/A	TATTAATGTTATGGCAATAC	22	7747	7766	2488
	567196	N/A	N/A	GTTTATTAATGTTATGGCAA	28	7750	7769	2489
	567197	N/A	N/A	GTAGTTTATTAATGTTATGG	20	7753	7772	2490
	567198	N/A	N/A	AAGGTAGTTTATTAATGTTA	27	7756	7775	2491
	567199	N/A	N/A	TGTAAGGTAGTTTATTAATG	0	7759	7778	2492
	567200	N/A	N/A	TTTTGTAAGGTAGTTTATTA	0	7762	7781	2493
	567201	N/A	N/A	TGGTTTTGTAAGGTAGTTTA	18	7765	7784	2494
	567202	N/A	N/A	TGGTGGTTTTGTAAGGTAGT	0	7768	7787	2495
	567203	N/A	N/A	AATTGGTGGTTTTGTAAGGT	11	7771	7790	2496
	567204	N/A	N/A	TTTAATTGGTGGTTTTGTAA	0	7774	7793	2497
	567205	N/A	N/A	TTGATTTTAATTGGTGGTTT	19	7779	7798	2498
	567206	N/A	N/A	TGTTTGATTTTAATTGGTGG	26	7782	7801	2499
	567207	N/A	N/A	ATGTAAATAACACTTTTTTG	1	7804	7823	2500
	567208	N/A	N/A	CAGATGTAAATAACACTTTT	1	7807	7826	2501
	567209	N/A	N/A	TGACAGATGTAAATAACACT	21	7810	7829	2502
	567210	N/A	N/A	ATGTTGACAGATGTAAATAA	0	7814	7833	2503
	567211	N/A	N/A	TTTATGTTGACAGATGTAAA	0	7817	7836	2504
	567212	N/A	N/A	AGATTTATGTTGACAGATGT	0	7820	7839	2505
	567213	N/A	N/A	AGTAGATTTATGTTGACAGA	19	7823	7842	2506

	567214	N/A	N/A	TTTAGTAGATTTATGTTGAC	4	7826	7845	2507
	567215	N/A	N/A	ATTTTTAGTAGATTTATGTT	0	7829	7848	2508
	567216	N/A	N/A	CATGTATTTTTAGTAGATTT	5	7834	7853	2509
	567217	N/A	N/A	GAAATCATGTATTTTTAGTA	0	7839	7858	2510
	567218	N/A	N/A	ATTGTATTTGATGGATATCT	43	6875	6894	2511
	567219	N/A	N/A	GATACATTGTATTTGATGGA	20	6880	6899	2512
	567220	N/A	N/A	TAGGTTGATACATTGTATTT	18	6886	6905	2513
	567221	N/A	N/A	CAGTTTAGGTTGATACATTG	18	6891	6910	2514
	567222	N/A	N/A	GCATCCAGTTTAGGTTGATA	31	6896	6915	2515
	567223	N/A	N/A	CCCCAGCATCCAGTTTAGGT	14	6901	6920	2516
	567224	N/A	N/A	AAGAACCCCAGCATCCAGTT	41	6906	6925	2517
	567225	N/A	N/A	GTGTAAAAAGAACCCCAGCA	0	6913	6932	2518
	567226	N/A	N/A	ATAGGGTGTAAAAAGAACCC	13	6918	6937	2519
	567227	N/A	N/A	CTTTTATAGGGTGTAAAAAG	0	6923	6942	2520
	567228	N/A	N/A	TATGTCTTTTATAGGGTGTA	26	6928	6947	2521
	567229	N/A	N/A	TTAGGTATGTCTTTTATAGG	0	6933	6952	2522
	567230	N/A	N/A	TTGTCTTAGGTATGTCTTTT	30	6938	6957	2523
	567231	N/A	N/A	CTCTGATTGTCTTAGGTATG	27	6944	6963	2524
	567232	N/A	N/A	TATTTCTCTGATTGTCTTAG	21	6949	6968	2525
	567233	N/A	N/A	TCCATATTTGTATTTCTCTG	61	6959	6978	90
[0646]	567234	N/A	N/A	TCAAGTCCATATTTGTATTT	20	6964	6983	2526
	567235	N/A	N/A	AATAATCAAGTCCATATTTG	0	6969	6988	2527
	567236	N/A	N/A	TTATCTAATAATCAAGTCCA	0	6975	6994	2528
	567237	N/A	N/A	CTATATTATCTAATAATCAA	12	6980	6999	2529
	567238	N/A	N/A	TAAACCTTCTATATTATCTA	12	6988	7007	2530
	567239	N/A	N/A	AATTAATAAACCTTCTATAT	0	6994	7013	2531
	567240	N/A	N/A	TAAGTACAGGTTGGACACTG	0	9504	9523	2532
	567241	N/A	N/A	GTTATTAAGTACAGGTTGGA	2	9509	9528	2533
	567242	N/A	N/A	TGTGAGTTATTAAGTACAGG	0	9514	9533	2534
	567243	N/A	N/A	AAATCTGTGAGTTATTAAGT	0	9519	9538	2535
	567244	N/A	N/A	GTTTTAAAAATCTGTGAGTT	19	9526	9545	2536
	567245	N/A	N/A	CAAAATTCTCCTGAAAAGAA	20	9548	9567	2537
	567246	N/A	N/A	CCCAACCAAAATTCTCCTGA	48	9554	9573	2538
	567247	N/A	N/A	ACCTGAATAACCCTCTGGAC	21	9807	9826	2539
	567248	N/A	N/A	AAGATACCTGAATAACCCTC	30	9812	9831	2540
	567249	N/A	N/A	AGAAAAAGATACCTGAATAA	0	9817	9836	2541
	567250	N/A	N/A	TGGTATCAGAAAAAGATACC	0	9824	9843	2542
	567251	N/A	N/A	AGTATTGGTATCAGAAAAAG	0	9829	9848	2543
	567252	N/A	N/A	AATAAAGTATTGGTATCAGA	10	9834	9853	2544
	567253	N/A	N/A	ATGAAAATAAAGTATTGGTA	3	9839	9858	2545
	567254	N/A	N/A	AGATACTTTGAAGATATGAA	0	9854	9873	2546

567255	N/A	N/A	TGGGAAGATACTTTGAAGAT	0	9859	9878	2547
567256	N/A	N/A	CTAATAATGTGGGAAGATAC	0	9868	9887	2548
567257	N/A	N/A	CATTGCAGATAATAGCTAAT	0	9883	9902	2549
567258	N/A	N/A	AAGTTGTCATTGCAGATAAT	0	9890	9909	2550
567259	N/A	N/A	TTTTAAAAGTTGTCATTGCA	7	9896	9915	2551
567260	N/A	N/A	ATTCGGATTTTTAAAAGTTG	5	9904	9923	2552
567261	N/A	N/A	TTATTTGGGATTCGGATTTT	15	9913	9932	2553
567262	N/A	N/A	TTATAGTTAAGAGGTTTTCG	27	9949	9968	2554
567263	N/A	N/A	TTTCATTATAGTTAAGAGGT	12	9954	9973	2555
567264	N/A	N/A	GAACACTTTCATTATAGTTA	13	9960	9979	2556
567265	N/A	N/A	GAACTAGAATGAACACTTTC	28	9970	9989	2557
567266	N/A	N/A	TGATTGAACTAGAATGAACA	23	9975	9994	2558
567267	N/A	N/A	ATACCTGATTGAACTAGAAT	9	9980	9999	2559
567268	N/A	N/A	GTAAAATACCTGATTGAACT	6	9985	10004	2560
567269	N/A	N/A	TAGAGGTAAAATACCTGATT	16	9990	10009	2561
567270	N/A	N/A	AAGATTAGAGGTAAAATACC	0	9995	10014	2562
567271	N/A	N/A	TGAGGAAGATTAGAGGTAAA	6	10000	10019	2563
567272	N/A	N/A	GAAAATCTGAGGAAGATTAG	0	10007	10026	2564
567273	N/A	N/A	AAATAGAAAATCTGAGGAAG	0	10012	10031	2565
567274	N/A	N/A	ATCTATACACTACCAAAAAA	0	10029	10048	2566
567275	N/A	N/A	AAATAATCTATACACTACCA	19	10034	10053	2567
567276	N/A	N/A	AAATAATCTGTATAAATAAT	3	10047	10066	2568
567277	N/A	N/A	CCCAATTTTAAATAATCTGT	24	10056	10075	2569
567278	N/A	N/A	TAAGTCCCAATTTTAAATAA	0	10061	10080	2570
567279	N/A	N/A	TCTGTATAAGTCCCAATTTT	15	10067	10086	2571
567280	N/A	N/A	AATAATCTGTATAAGTCCCA	47	10072	10091	2572
567281	N/A	N/A	AGTTTTAAATAATCTGTATA	0	10079	10098	2573
567282	N/A	N/A	ATCCCAGTTTTAAATAATCT	6	10084	10103	2574
567283	N/A	N/A	CATGTATCCCAGTTTTAAAT	6	10089	10108	2575
567284	N/A	N/A	TAGATGCATGTATCCCAGTT	41	10095	10114	2576
567285	N/A	N/A	TGTTTTAGATGCATGTATCC	4	10100	10119	2577
567286	N/A	N/A	TACAGTGTTTTAGATGCATG	25	10105	10124	2578
567287	N/A	N/A	AATATTACAGTGTTTTAGAT	0	10110	10129	2579
567288	N/A	N/A	CTTATAAATATTACAGTGTT	2	10116	10135	2580
567289	N/A	N/A	CTTCCTTTCTTATAAATATT	12	10124	10143	2581
567290	N/A	N/A	TTTATCTTCCTTTCTTATAA	0	10129	10148	2582
567291	N/A	N/A	CGTAAGTTTATCTTCCTTTC	61	10135	10154	91
567292	N/A	N/A	TTCCCCGTAAGTTTATCTTC	22	10140	10159	2583
567293	N/A	N/A	TGTATTTCCCCGTAAGTTTA	0	10145	10164	2584
567294	N/A	N/A	GTTACTGTATTTCCCCGTAA	43	10150	10169	2585
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	80	6720	6739	15

[0647]

337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	80	7389	7408	28

[0648] 表13

[0649] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0650]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
563780	N/A	N/A	TGTTTTCTTCTGGAAGCAGA	10	3100	3119	2586
568085	N/A	N/A	CAGACCTAGACTTCTTAACT	8	3084	3103	2587
568086	N/A	N/A	AGCAGACCTAGACTTCTTAA	6	3086	3105	2588
568087	N/A	N/A	TTTTCTTCTGGAAGCAGACC	0	3098	3117	2589
568088	N/A	N/A	AAACATATATACATGCTTGT	52	11323	11342	2590
568089	N/A	N/A	TTAAACATATATACATGCTT	39	11325	11344	2591
568090	N/A	N/A	GTTTATTGAATTTTAAACAT	0	11337	11356	2592
568091	N/A	N/A	TTGTTTATTGAATTTTAAAC	9	11339	11358	2593
568092	N/A	N/A	CTTTGTTTATTGAATTTTAA	0	11341	11360	2594
568093	N/A	N/A	GTCTTTGTTTATTGAATTTT	28	11343	11362	2595
568094	N/A	N/A	GGGTCTTTGTTTATTGAATT	0	11345	11364	2596
568095	N/A	N/A	CTGGGTCTTTGTTTATTGAA	11	11347	11366	2597
568096	N/A	N/A	GACTGGGTCTTTGTTTATTG	35	11349	11368	2598
568097	N/A	N/A	TTTCTATAATTTAGGGACTG	12	11364	11383	2599
568098	N/A	N/A	AATTTCTATAATTTAGGGAC	0	11366	11385	2600
568099	N/A	N/A	TAAATTTCTATAATTTAGGG	5	11368	11387	2601
568100	N/A	N/A	CAAGAATAATTTAAATTTCT	38	11379	11398	2602
568101	N/A	N/A	GATAAACATGCAAGAATAAT	1	11389	11408	2603
568102	N/A	N/A	TCGATAAACATGCAAGAATA	51	11391	11410	2604
568103	N/A	N/A	TGTCGATAAACATGCAAGAA	37	11393	11412	2605
568104	N/A	N/A	GATGTCGATAAACATGCAAG	57	11395	11414	2606
568105	N/A	N/A	GTGATGTCGATAAACATGCA	61	11397	11416	2607
568106	N/A	N/A	TTGTGATGTCGATAAACATG	57	11399	11418	2608
568107	N/A	N/A	TGTTGTGATGTCGATAAACA	47	11401	11420	2609
568108	N/A	N/A	TCTGTTGTGATGTCGATAAA	53	11403	11422	2610
568109	N/A	N/A	GATCTGTTGTGATGTCGATA	36	11405	11424	2611
568110	N/A	N/A	GGGATCTGTTGTGATGTCGA	41	11407	11426	2612
568111	N/A	N/A	TAGGGATCTGTTGTGATGTC	43	11409	11428	2613
568112	N/A	N/A	TTTAGGGATCTGTTGTGATG	18	11411	11430	2614
568113	N/A	N/A	GATTTAGGGATCTGTTGTGA	41	11413	11432	2615
568114	N/A	N/A	ATCTAATCTTTAGGGATTTA	37	11435	11454	2616
568115	N/A	N/A	TTTGTATCTAATCTTTAGGG	28	11440	11459	2617
568116	N/A	N/A	AATTTGTATCTAATCTTTAG	0	11442	11461	2618
568117	N/A	N/A	GTGGTAAAAAATTTGTATCT	13	11451	11470	2619

	568118	N/A	N/A	CTGTGGTAAAAAATTTGTAT	5	11453	11472	2620
	568119	N/A	N/A	TACTGTGGTAAAAAATTTGT	10	11455	11474	2621
	568120	N/A	N/A	GATACTGTGGTAAAAAATTT	17	11457	11476	2622
	568121	N/A	N/A	AGTGATACTGTGGTAAAAAA	38	11460	11479	2623
	568122	N/A	N/A	CAAGTGATACTGTGGTAAAA	58	11462	11481	2624
	568123	N/A	N/A	GACAAGTGATACTGTGGTAA	52	11464	11483	2625
	568124	N/A	N/A	CTGACAAGTGATACTGTGGT	62	11466	11485	2626
	568125	N/A	N/A	TTCTGACAAGTGATACTGTG	27	11468	11487	2627
	568126	N/A	N/A	AATTCTGACAAGTGATACTG	33	11470	11489	2628
	568127	N/A	N/A	ATAAATTCTGACAAGTGATA	38	11473	11492	2629
	568128	N/A	N/A	CTGGCAGTTTTAAAAAATCA	28	11502	11521	2630
	568129	N/A	N/A	TTCTTACTGGCAGTTTTAAA	56	11508	11527	2631
	568130	N/A	N/A	ATTTCTTACTGGCAGTTTTA	47	11510	11529	2632
	568131	N/A	N/A	AAATTTCTTACTGGCAGTTT	53	11512	11531	2633
	568132	N/A	N/A	TTTAAAATTTCTTACTGGCA	46	11516	11535	2634
	568133	N/A	N/A	TTAATTTAAAATTTCTTACT	9	11520	11539	2635
	568134	N/A	N/A	CAAATGGGTTTAATTTAAAA	1	11529	11548	2636
	568135	N/A	N/A	AACAAATGGGTTTAATTTAA	11	11531	11550	2637
	568136	N/A	N/A	TTAACAAATGGGTTTAATTT	12	11533	11552	2638
	568137	N/A	N/A	CTTTAACAAATGGGTTTAAT	27	11535	11554	2639
[0651]	568138	N/A	N/A	TCCTTTAACAAATGGGTTTA	52	11537	11556	2640
	568139	N/A	N/A	CTATATCCTTTAACAAATGG	24	11542	11561	2641
	568140	N/A	N/A	GGGCACTATATCCTTTAACA	45	11547	11566	2642
	568141	N/A	N/A	TTGGGCACTATATCCTTTAA	20	11549	11568	2643
	568142	N/A	N/A	TATAACTTGGGCACTATATC	27	11555	11574	2644
	568143	N/A	N/A	CATATAACTTGGGCACTATA	40	11557	11576	2645
	568144	N/A	N/A	ACCATATAACTTGGGCACTA	69	11559	11578	103
	568145	N/A	N/A	TCACCATATAACTTGGGCAC	60	11561	11580	2646
	568146	N/A	N/A	GGTCACCATATAACTTGGGC	73	11563	11582	104
	568147	N/A	N/A	TAGGTCACCATATAACTTGG	51	11565	11584	2647
	568148	N/A	N/A	GGTAGGTCACCATATAACTT	57	11567	11586	2648
	568149	N/A	N/A	AAGGTAGGTCACCATATAAC	52	11569	11588	2649
	568150	N/A	N/A	CAAAGGTAGGTCACCATATA	28	11571	11590	2650
	568151	N/A	N/A	GACAAAGGTAGGTCACCATA	67	11573	11592	105
	568152	N/A	N/A	GTATTGACAAAGGTAGGTCA	55	11578	11597	2651
	568153	N/A	N/A	AAGTATTGACAAAGGTAGGT	36	11580	11599	2652
	568154	N/A	N/A	CTAAGTATTGACAAAGGTAG	24	11582	11601	2653
	568155	N/A	N/A	TGCTAAGTATTGACAAAGGT	49	11584	11603	2654
	568156	N/A	N/A	AATGCTAAGTATTGACAAAG	10	11586	11605	2655
	568157	N/A	N/A	CATAATGCTAAGTATTGACA	19	11589	11608	2656
	568158	N/A	N/A	TACATAATGCTAAGTATTGA	4	11591	11610	2657

[0652]

568159	N/A	N/A	AATACATAATGCTAAGTATT	1	11593	11612	2658
568160	N/A	N/A	GAAATACATAATGCTAAGTA	23	11595	11614	2659
568161	N/A	N/A	TTTGAAATACATAATGCTAA	8	11598	11617	2660
568162	N/A	N/A	GGATAATTTGAAATACATAA	16	11604	11623	2661
568163	N/A	N/A	TTGGATAATTTGAAATACAT	0	11606	11625	2662
568164	N/A	N/A	TATTGGATAATTTGAAATAC	0	11608	11627	2663
568165	N/A	N/A	ATCCAGTTAAAGCTTGTAAA	46	4466	4485	2664
568166	N/A	N/A	TCATGATCCAGTTAAAGCTT	32	4471	4490	2665
568167	N/A	N/A	TTTACTCATGATCCAGTTAA	24	4476	4495	2666
568168	N/A	N/A	GATAATTTTACTCATGATCC	53	4482	4501	2667
568169	N/A	N/A	GATGTGATAATTTTACTCAT	27	4487	4506	2668
568170	N/A	N/A	ATGCTGATGTGATAATTTTA	42	4492	4511	2669
568171	N/A	N/A	CAGTTATGCTGATGTGATAA	0	4497	4516	2670
568172	N/A	N/A	TTTAACAGTTATGCTGATGT	17	4502	4521	2671
568173	N/A	N/A	GCAATTTTAACAGTTATGCT	11	4507	4526	2672
568174	N/A	N/A	AGAGCCTGCAATTTTAACAG	25	4514	4533	2673
568175	N/A	N/A	GCTTCAGAGCCTGCAATTTT	47	4519	4538	2674
568176	N/A	N/A	TATTAGCTTCAGAGCCTGCA	48	4524	4543	2675
568177	N/A	N/A	TAGTTTATTAGCTTCAGAGC	20	4529	4548	2676
568178	N/A	N/A	GCAGGTAGTTTATTAGCTTC	39	4534	4553	2677
568179	N/A	N/A	TAAATGCAGGTAGTTTATTA	0	4539	4558	2678
568180	N/A	N/A	ATGGTTTAAATGCAGGTAGT	20	4545	4564	2679
568181	N/A	N/A	GAGCCATGGTTTAAATGCAG	33	4550	4569	2680
568182	N/A	N/A	TTTTAGAGCCATGGTTTAAA	40	4555	4574	2681
568183	N/A	N/A	CAAAGTTTTAGAGCCATGGT	54	4560	4579	2682
568184	N/A	N/A	TCACACAAAGTTTTAGAGCC	61	4565	4584	2683
568185	N/A	N/A	CAAGGTCACACAAAGTTTTA	17	4570	4589	2684
568186	N/A	N/A	GGGTGAAGTAATTTATTCAA	0	4587	4606	2685
568187	N/A	N/A	GTGAGGAAACTGAGAGATAA	12	4609	4628	2686
568188	N/A	N/A	TGTAGTATATGTGAGGAAAC	38	4619	4638	2687
568189	N/A	N/A	ATCTTTGTAGTATATGTGAG	30	4624	4643	2688
568190	N/A	N/A	TTATTATCTTTGTAGTATAT	19	4629	4648	2689
568191	N/A	N/A	TTCTGTTATTATCTTTGTAG	48	4634	4653	2690
568192	N/A	N/A	ATAAGTTCTGTTATTATCTT	16	4639	4658	2691
568193	N/A	N/A	ATCCTATAAGTTCTGTTATT	22	4644	4663	2692
568194	N/A	N/A	CAATAATCCTATAAGTTCTG	0	4649	4668	2693
568195	N/A	N/A	TAAGATGACATTGGCTGCTA	49	4689	4708	2694
568196	N/A	N/A	TTTAGTAAGATGACATTGGC	32	4694	4713	2695
568197	N/A	N/A	TTGAATTTTAGTAAGATGAC	19	4700	4719	2696
568198	N/A	N/A	CTAATTTGAATTTTAGTAAG	34	4705	4724	2697
568199	N/A	N/A	CATGATCTAATTTGAATTTT	29	4711	4730	2698

[0653]

568200	N/A	N/A	CAAAGAGAAACATGATCTAA	27	4721	4740	2699
568201	N/A	N/A	GTTTTGAGCAAAGAGAAACA	36	4729	4748	2700
568202	N/A	N/A	GTGTGGTTTTGAGCAAAGAG	3	4734	4753	2701
568203	N/A	N/A	AGCTATTGTGTGGTTTTGAG	13	4741	4760	2702
568204	N/A	N/A	TGAAATGGAAAGCTATTGTG	15	4751	4770	2703
568205	N/A	N/A	TATGAGTGAAATGGAAAGCT	27	4757	4776	2704
568206	N/A	N/A	GCCAATATGAGTGAAATGGA	62	4762	4781	106
568207	N/A	N/A	AAAGAGCCAATATGAGTGAA	25	4767	4786	2705
568208	N/A	N/A	TTGGTCTAAAGAGCCAATAT	42	4774	4793	2706
568209	N/A	N/A	GGTAATCTTGGTCTAAAGAG	29	4781	4800	2707
568210	N/A	N/A	GTGAGATGACGAAGGGTTGG	0	4800	4819	2708
568211	N/A	N/A	AGTCAGTGAGATGACGAAGG	5	4805	4824	2709
568212	N/A	N/A	GGTGAAGTCAGTGAGATGAC	12	4810	4829	2710
568213	N/A	N/A	GTAGAGGAGGTGAAGTCAGT	13	4818	4837	2711
568214	N/A	N/A	AACTAGAGTAGAGGAGGTGA	20	4825	4844	2712
568215	N/A	N/A	AGAATAACTAGAGTAGAGGA	33	4830	4849	2713
568216	N/A	N/A	CGGTCAGAATAACTAGAGTA	39	4835	4854	2714
568217	N/A	N/A	TAAAGCGGTCAGAATAACTA	29	4840	4859	2715
568218	N/A	N/A	ACTGGTAAAGCGGTCAGAAT	17	4845	4864	2716
568219	N/A	N/A	TGAATACTGGTAAAGCGGTC	37	4850	4869	2717
568220	N/A	N/A	TGTGTTTGAATACTGGTAAA	21	4856	4875	2718
568221	N/A	N/A	AGTATGTTTGATGTGTTTGA	25	4867	4886	2719
568222	N/A	N/A	GTGGCAGTATGTTTGATGTG	15	4872	4891	2720
568223	N/A	N/A	TTGAGGTGGCAGTATGTTTG	14	4877	4896	2721
568224	N/A	N/A	AGGCTTTGAGGTGGCAGTAT	33	4882	4901	2722
568225	N/A	N/A	GGCAAAGGCTTTGAGGTGGC	27	4887	4906	2723
568226	N/A	N/A	AACAAGGGCAAAGGCTTTGA	24	4893	4912	2724
568227	N/A	N/A	TAGAGGAAACAACAAGGGCA	24	4903	4922	2725
568228	N/A	N/A	CCAGTTAGAGGAAACAACAA	4	4908	4927	2726
568229	N/A	N/A	GATACCAGGGCAGAAGAGCG	24	4930	4949	2727
568230	N/A	N/A	AAATCAGAGAGTGGGCCACG	24	4952	4971	2728
568231	N/A	N/A	CCTAAGGGAAATCAGAGAGT	19	4960	4979	2729
568232	N/A	N/A	ACGACCCTAAGGGAAATCAG	30	4965	4984	2730
568233	N/A	N/A	TGATAACGACCCTAAGGGAA	0	4970	4989	2731
568234	N/A	N/A	TTTTGTTTGATAACGACCCT	22	4977	4996	2732
568235	N/A	N/A	GTCTTCATTGGGAATTTTTT	37	4993	5012	2733
568236	N/A	N/A	TGTAAGTCTTCATTGGGAAT	23	4998	5017	2734
568237	N/A	N/A	GACCTTGTAAGTCTTCATTG	52	5003	5022	2735
568238	N/A	N/A	TAAGTGACCTTGTAAGTCTT	36	5008	5027	2736
568239	N/A	N/A	TTGGTTAAGTGACCTTGTAA	11	5013	5032	2737
568240	N/A	N/A	TGATTTTTGGTTAAGTGACC	12	5019	5038	2738

	568241	N/A	N/A	GGTTGTGATTTTTGGTTAAG	11	5024	5043	2739
	568242	N/A	N/A	CAGGCGGTTGTGATTTTTGG	41	5029	5048	2740
	568243	N/A	N/A	GGGACCAGGCGGTTGTGATT	22	5034	5053	2741
	568244	N/A	N/A	CTAAGGAAGTAGAAGTTTTC	42	5060	5079	2742
	568245	N/A	N/A	AGTAGCTAAGGAAGTAGAAG	11	5065	5084	2743
	568246	N/A	N/A	CAGGAGAAAAGTAGCTAAGG	36	5074	5093	2744
	568247	N/A	N/A	GTGTGCAGGAGAAAAGTAGC	14	5079	5098	2745
	568248	N/A	N/A	TAAAGGTGAGTGTGCAGGAG	7	5088	5107	2746
	568249	N/A	N/A	ATGTTAAATAAAGGTGAGTG	8	5096	5115	2747
	568250	N/A	N/A	ATGTTATGTTAAATAAAGGT	27	5101	5120	2748
	568251	N/A	N/A	AATTTATGTTATGTTAAATA	27	5106	5125	2749
	568252	N/A	N/A	TAACTAAAATTTATGTTATG	28	5113	5132	2750
	568253	N/A	N/A	GATAAATAACTAAAATTTAT	32	5119	5138	2751
	568254	N/A	N/A	TTTAGTGCAGGAATAGAAGA	33	5139	5158	2752
	568255	N/A	N/A	AATCCCTGTATTCACAGAGC	68	5165	5184	2753
	568256	N/A	N/A	GAAAAAATCCCTGTATTCAC	0	5170	5189	2754
	568257	N/A	N/A	TAATGGAAAAAATCCCTGTA	8	5175	5194	2755
	568258	N/A	N/A	AAATATGAAGATAATGGAAA	26	5186	5205	2756
	568259	N/A	N/A	ATAATGGAAAATATGAAGAT	18	5194	5213	2757
	568260	N/A	N/A	TATACAAATAATGGAAAATA	30	5201	5220	2758
[0654]	568261	N/A	N/A	TTCTGGAGTATATACAAATA	45	5211	5230	2759
	568262	N/A	N/A	ATTCTATATTCTGGAGTATA	40	5219	5238	2760
	568263	N/A	N/A	CCATACAGTATTCTATATTC	57	5228	5247	2761
	568264	N/A	N/A	CTGTGTGCCATACAGTATTC	28	5235	5254	2762
	568265	N/A	N/A	GCCTACTGTGTGCCATACAG	60	5240	5259	2763
	568266	N/A	N/A	AGAAATGCCTACTGTGTGCC	42	5246	5265	2764
	568267	N/A	N/A	TCAACAGAAATGCCTACTGT	52	5251	5270	2765
	568268	N/A	N/A	ATTAATTCAACAGAAATGCC	46	5257	5276	2766
	568269	N/A	N/A	GACATTACATTTATTAATTC	32	5269	5288	2767
	568270	N/A	N/A	GTGAATATGACATTACATTT	32	5277	5296	2768
	568271	N/A	N/A	CTTCTGTGTGAATATGACAT	50	5284	5303	2769
	568272	N/A	N/A	ACACGCTTCTGTGTGAATAT	43	5289	5308	2770
	568273	N/A	N/A	ATAGCACACGCTTCTGTGTG	31	5294	5313	2771
	568274	N/A	N/A	TAATCATAGCACACGCTTCT	40	5299	5318	2772
	568275	N/A	N/A	AATAATAATCATAGCACACG	20	5304	5323	2773
	568276	N/A	N/A	CCAAGTAATAATAATCATAG	35	5310	5329	2774
	568277	N/A	N/A	CTAGTAATCCAAGTAATAAT	38	5318	5337	2775
	568278	N/A	N/A	TATTTCTAGTAATCCAAGTA	39	5323	5342	2776
	568279	N/A	N/A	CACACTATTTCTAGTAATCC	51	5328	5347	2777
	568280	N/A	N/A	TTATGAGGCACACTATTTCT	25	5336	5355	2778
	568281	N/A	N/A	TTTAATTATGAGGCACACTA	35	5341	5360	2779

[0655]

568282	N/A	N/A	GTTGACCTTTAATTATGAGG	63	5348	5367	2780
568283	N/A	N/A	TTACATTGTTGAATGTTGAC	45	5362	5381	2781
568284	N/A	N/A	ATTAATTACATTGTTGAATG	31	5367	5386	2782
568285	N/A	N/A	TGTAGATTAATTACATTGTT	49	5372	5391	2783
568286	N/A	N/A	TACATTGTAGATTAATTACA	43	5377	5396	2784
568287	N/A	N/A	AGATGTTTACATTGTAGATT	28	5384	5403	2785
568288	N/A	N/A	TTCACCAGATGTTTACATTG	36	5390	5409	2786
568289	N/A	N/A	GTCACTTCACCAGATGTTTA	65	5395	5414	2787
568290	N/A	N/A	CCTCTGTCACTTCACCAGAT	67	5400	5419	2788
568291	N/A	N/A	GCTTCCCTCTGTCACTTCAC	70	5405	5424	2789
568292	N/A	N/A	CAAGTGCTTCCCTCTGTCAC	33	5410	5429	2790
568293	N/A	N/A	TTTCTAAACAAGTGCTTCCC	70	5418	5437	107
568294	N/A	N/A	GCTTTTTTCTAAACAAGTGC	45	5423	5442	2791
568295	N/A	N/A	ACATAGCTTTTTTCTAAACA	9	5428	5447	2792
568296	N/A	N/A	TTCTGACATAGCTTTTTTCT	23	5433	5452	2793
568297	N/A	N/A	ATGGATTCTGACATAGCTTT	46	5438	5457	2794
568298	N/A	N/A	AATACATGGATTCTGACATA	37	5443	5462	2795
568299	N/A	N/A	ATTAGAATACATGGATTCTG	57	5448	5467	2796
568300	N/A	N/A	CTGCATATTAGAATACATGG	75	5454	5473	108
568301	N/A	N/A	TTGTACTGCATATTAGAATA	53	5459	5478	2797
568302	N/A	N/A	AACTATTGTACTGCATATTA	25	5464	5483	2798
568303	N/A	N/A	TTTTAAACTATTGTACTGCA	25	5469	5488	2799
568304	N/A	N/A	TGAGAGTATTATTAATATTT	8	5487	5506	2800
568305	N/A	N/A	GCTGTTTGAGAGTATTATTA	50	5493	5512	2801
568306	N/A	N/A	GAATAGCTGTTTGAGAGTAT	38	5498	5517	2802
568307	N/A	N/A	CCTCTTGAATAGCTGTTTGA	55	5504	5523	2803
568308	N/A	N/A	TGAATCCTCTTGAATAGCTG	55	5509	5528	2804
568309	N/A	N/A	TTTTTTGAATCCTCTTGAAT	46	5514	5533	2805
568310	N/A	N/A	TTATGTTTTTTGAATCCTCT	36	5519	5538	2806
568311	N/A	N/A	GTTTATATTATGTTTTTTGA	6	5526	5545	2807
568312	N/A	N/A	TCTGAGTTTATATTATGTTT	29	5531	5550	2808
568313	N/A	N/A	CAGTTTCTCTGAGTTTATAT	28	5538	5557	2809
568314	N/A	N/A	GTTTACCAGTTTCTCTGAGT	44	5544	5563	2810
568315	N/A	N/A	ATTTTGTTTACCAGTTTCTC	58	5549	5568	2811
568316	N/A	N/A	AAATGATTTTGTTTACCAGT	29	5554	5573	2812
568317	N/A	N/A	CTCTTGAAAATGATTTTGTT	22	5561	5580	2813
568318	N/A	N/A	TATATCTCTTGAAAATGATT	5	5566	5585	2814
568319	N/A	N/A	CAGGTTGGCAAGTTTGTTTG	27	6175	6194	2815
568320	N/A	N/A	GTTGGCAGGTTGGCAAGTTT	44	6180	6199	2816
568321	N/A	N/A	ATATCTGTAGATGTTGGCAG	59	6192	6211	2817
568322	N/A	N/A	TAAACATATCTGTAGATGTT	18	6197	6216	2818

	568323	N/A	N/A	ACCTGTAAACATATCTGTAG	57	6202	6221	2819
	568324	N/A	N/A	TTTTGACCTGTAAACATATC	23	6207	6226	2820
	568325	N/A	N/A	ATAATTTTTGACCTGTAAAC	7	6212	6231	2821
	568326	N/A	N/A	TAATTTGATAATTTTTGACC	7	6219	6238	2822
	568327	N/A	N/A	TTCTTGATAATTTGATAATT	8	6226	6245	2823
	568328	N/A	N/A	ACCAGGCTTTCTTGATAATT	55	6234	6253	2824
	568329	N/A	N/A	TTTGAACCAGGCTTTCTTGA	49	6239	6258	2825
	568330	N/A	N/A	CATAATTTGAACCAGGCTTT	68	6244	6263	109
	568331	N/A	N/A	AGACATAATACATAATTTGA	8	6254	6273	2826
	568332	N/A	N/A	CTGTGATAAAGACATAATAC	40	6263	6282	2827
	568333	N/A	N/A	CAGACCTGTGATAAAGACAT	16	6268	6287	2828
	568334	N/A	N/A	ATCTTCAGACCTGTGATAAA	7	6273	6292	2829
	568335	N/A	N/A	TACTGATCTTCAGACCTGTG	47	6278	6297	2830
	568336	N/A	N/A	TTAATAATTTTCAGTTTTAG	35	6302	6321	2831
	568337	N/A	N/A	TAAGTTTAATAATTTTCAGT	23	6307	6326	2832
	568338	N/A	N/A	TTCAGATTTTAAGTTTAATA	10	6316	6335	2833
	568339	N/A	N/A	TATATTTGATATTCTGTTCA	42	6332	6351	2834
	568340	N/A	N/A	ATATTGTAATGTATTCTTTT	0	6368	6387	2835
	568341	N/A	N/A	TTAGAATATTGTAATGTATT	19	6373	6392	2836
	568342	N/A	N/A	TTTGCTTAGAATATTGTAAT	9	6378	6397	2837
[0656]	568343	N/A	N/A	ACTGCTTTGCTTAGAATATT	36	6383	6402	2838
	568344	N/A	N/A	AAGTAGAGACTGCTTTGCTT	60	6391	6410	2839
	568345	N/A	N/A	GCAAGGCCAAAAGTAGAGAC	59	6401	6420	2840
	568346	N/A	N/A	ACAGAGCAAGGCCAAAAGTA	45	6406	6425	2841
	568347	N/A	N/A	GGAAAACAGAGCAAGGCCAA	49	6411	6430	2842
	568348	N/A	N/A	TGGTCGGAAAACAGAGCAAG	38	6416	6435	2843
	568349	N/A	N/A	GACATTGGTCGGAAAACAGA	26	6421	6440	2844
	568350	N/A	N/A	AAGCAGACATTGGTCGGAAA	50	6426	6445	2845
	568351	N/A	N/A	CAAGGCAAAAAAGCAGACAT	39	6436	6455	2846
	568352	N/A	N/A	ATAAAGCAAGGCAAAAAAGC	20	6442	6461	2847
	568353	N/A	N/A	CATTATTTAATAAGATAAAA	29	6464	6483	2848
	568354	N/A	N/A	AAATATTTAATCAGGGACAT	35	6481	6500	2849
	568355	N/A	N/A	TGTTCTCAAAATATTTAATC	32	6489	6508	2850
	568356	N/A	N/A	GATTACCTGTTCTCAAAATA	40	6496	6515	2851
	568357	N/A	N/A	GATTGTACAGATTACCTGTT	12	6505	6524	2852
	568358	N/A	N/A	ATTCAGATTGTACAGATTAC	34	6510	6529	2853
	568359	N/A	N/A	AAACAGTGTTATTCAGATTG	32	6520	6539	2854
	568360	N/A	N/A	TAGATAAACAGTGTTATTCA	25	6525	6544	2855
	568361	N/A	N/A	ATATTTAGATAAACAGTGTT	14	6530	6549	2856
	568362	N/A	N/A	GTTTGATATTTAGATAAACA	27	6535	6554	2857
	568363	N/A	N/A	AACGGTGTTTGATATTTAGA	33	6541	6560	2858

[0657]

568364	N/A	N/A	GTTATAACGGTGTTTGATAT	29	6546	6565	2859
568365	N/A	N/A	ATAATGTTATAACGGTGTTT	21	6551	6570	2860
568366	N/A	N/A	AGTTCATAATGTTATAACGG	37	6556	6575	2861
568367	N/A	N/A	CTTTCAGTTCATAATGTTAT	46	6561	6580	2862
568368	N/A	N/A	AGTACAGTTTGTCTTTCAGT	48	6573	6592	2863
568369	N/A	N/A	TCAGAAGTACAGTTTGTCTT	47	6578	6597	2864
568370	N/A	N/A	GGATGTCAGAAGTACAGTTT	46	6583	6602	2865
568371	N/A	N/A	GAGTAAGGATGTCAGAAGTA	45	6589	6608	2866
568372	N/A	N/A	GAAATCTGAGTAAGGATGTC	31	6596	6615	2867
568373	N/A	N/A	TACTGAATATACAATTAGGG	5	6616	6635	2868
568374	N/A	N/A	AATGATACTGAATATACAAT	21	6621	6640	2869
568375	N/A	N/A	GAATATAAATCTGTTTTTTA	19	6642	6661	2870
568376	N/A	N/A	TAAAAGAATATAAATCTGTT	32	6647	6666	2871
568377	N/A	N/A	GCTGATAAAAGAATATAAAT	50	6652	6671	2872
568378	N/A	N/A	CCTTCTGAGCTGATAAAAGA	37	6660	6679	2873
568379	N/A	N/A	CTAGTCCTTCTGAGCTGATA	45	6665	6684	2874
568380	N/A	N/A	TTACCATCATGTTTTACATT	30	6770	6789	2875
568381	N/A	N/A	CAAAGTGTCTTACCATCATG	24	6779	6798	2876
568382	N/A	N/A	AAACCCACCAAAGTGTCTTA	15	6787	6806	2877
568383	N/A	N/A	AGAAGGAAACCCACCAAAGT	22	6793	6812	2878
568384	N/A	N/A	AATAATAGCTTCAAGAAGGA	25	6806	6825	2879
568385	N/A	N/A	AATTTGATAATAATAGCTTC	24	6814	6833	2880
568386	N/A	N/A	TAGGGAATTTGATAATAATA	20	6819	6838	2881
568387	N/A	N/A	AAGAATAGGGAATTTGATAA	0	6824	6843	2882
568388	N/A	N/A	GTCCTAAGAATAGGGAATTT	45	6829	6848	2883
568389	N/A	N/A	TAGAACAAGTCCTAAGAATA	21	6837	6856	2884
568390	N/A	N/A	TTAGTCTAGAACAAGTCCTA	28	6843	6862	2885
568391	N/A	N/A	ATCTTTTAGTCTAGAACAAG	21	6848	6867	2886
568392	N/A	N/A	TAACTATCTTTTAGTCTAGA	13	6853	6872	2887
568393	N/A	N/A	ATCTCTTAACTATCTTTTAG	28	6859	6878	2888
568394	N/A	N/A	TGGATATCTCTTAACTATCT	48	6864	6883	2889
568395	N/A	N/A	TTTGATGGATATCTCTTAAC	35	6869	6888	2890
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	80	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	76	7389	7408	28
568006	2014	2033	TTAATTCTGCTTCATTAGGT	53	10986	11005	2891
568007	2015	2034	TTTAATTCTGCTTCATTAGG	38	10987	11006	2892
568008	2020	2039	CAGTATTTAATTCTGCTTCA	56	10992	11011	2893
568009	2021	2040	ACAGTATTTAATTCTGCTTC	63	10993	11012	2894
568010	2022	2041	TACAGTATTTAATTCTGCTT	56	10994	11013	2895
568011	2023	2042	ATACAGTATTTAATTCTGCT	39	10995	11014	2896
568012	2024	2043	AATACAGTATTTAATTCTGC	21	10996	11015	2897

[0658]

568013	2025	2044	TAATACAGTATTTAATTCTG	12	10997	11016	2898
568014	2027	2046	TTTAATACAGTATTTAATTC	0	10999	11018	2899
568015	2028	2047	TTTTAATACAGTATTTAATT	15	11000	11019	2900
568016	2031	2050	TTATTTTAATACAGTATTTA	0	11003	11022	2901
568017	2034	2053	AACTTATTTTAATACAGTAT	24	11006	11025	2902
568018	2035	2054	GAACTTATTTTAATACAGTA	21	11007	11026	2903
568019	2036	2055	CGAACTTATTTTAATACAGT	2	11008	11027	2904
568020	2037	2056	GCGAACTTATTTTAATACAG	54	11009	11028	2905
568021	2038	2057	AGCGAACTTATTTTAATACA	35	11010	11029	2906
568022	2039	2058	CAGCGAACTTATTTTAATAC	50	11011	11030	2907
568023	2040	2059	ACAGCGAACTTATTTTAATA	34	11012	11031	2908
568024	2041	2060	GACAGCGAACTTATTTTAAT	52	11013	11032	2909
568025	2042	2061	AGACAGCGAACTTATTTTAA	58	11014	11033	2910
568026	2044	2063	AAAGACAGCGAACTTATTTT	32	11016	11035	2911
568027	2045	2064	TAAAGACAGCGAACTTATTT	26	11017	11036	2912
568028	2048	2067	GTTTAAAGACAGCGAACTTA	62	11020	11039	2913
568029	2049	2068	TGTTTAAAGACAGCGAACTT	58	11021	11040	2914
568030	2050	2069	TTGTTTAAAGACAGCGAACT	52	11022	11041	2915
568031	2051	2070	TTTGTTTAAAGACAGCGAAC	61	11023	11042	2916
568032	2052	2071	ATTTGTTTAAAGACAGCGAA	41	11024	11043	2917
568033	2053	2072	CATTTGTTTAAAGACAGCGA	60	11025	11044	2918
568034	2054	2073	CCATTTGTTTAAAGACAGCG	88	11026	11045	98
568035	2055	2074	TCCATTTGTTTAAAGACAGC	57	11027	11046	2919
568036	2056	2075	CTCCATTTGTTTAAAGACAG	58	11028	11047	2920
568037	2058	2077	ATCTCCATTTGTTTAAAGAC	56	11030	11049	2921
568038	2059	2078	CATCTCCATTTGTTTAAAGA	54	11031	11050	2922
568039	2060	2079	TCATCTCCATTTGTTTAAAG	62	11032	11051	2923
568040	2061	2080	GTCATCTCCATTTGTTTAAA	53	11033	11052	2924
568041	2063	2082	TAGTCATCTCCATTTGTTTA	48	11035	11054	2925
568042	2064	2083	GTAGTCATCTCCATTTGTTT	44	11036	11055	2926
568043	2065	2084	AGTAGTCATCTCCATTTGTT	48	11037	11056	2927
568044	2066	2085	TAGTAGTCATCTCCATTTGT	45	11038	11057	2928
568045	2067	2086	TTAGTAGTCATCTCCATTTG	66	11039	11058	2929
568046	2068	2087	CTTAGTAGTCATCTCCATTT	66	11040	11059	2930
568047	2069	2088	ACTTAGTAGTCATCTCCATT	68	11041	11060	99
568048	2070	2089	GACTTAGTAGTCATCTCCAT	77	11042	11061	100
568049	2071	2090	TGACTTAGTAGTCATCTCCA	70	11043	11062	101
568050	2072	2091	GTGACTTAGTAGTCATCTCC	65	11044	11063	2931
568051	2073	2092	TGTGACTTAGTAGTCATCTC	49	11045	11064	2932
568052	2074	2093	ATGTGACTTAGTAGTCATCT	47	11046	11065	2933
568053	2075	2094	AATGTGACTTAGTAGTCATC	48	11047	11066	2934

[0659]

568054	2076	2095	CAATGTGACTTAGTAGTCAT	60	11048	11067	2935
568055	2077	2096	TCAATGTGACTTAGTAGTCA	54	11049	11068	2936
568056	2078	2097	GTCAATGTGACTTAGTAGTC	72	11050	11069	102
568057	2079	2098	AGTCAATGTGACTTAGTAGT	62	11051	11070	2937
568058	2083	2102	TTAAAGTCAATGTGACTTAG	15	11055	11074	2938
568059	2084	2103	GTTAAAGTCAATGTGACTTA	28	11056	11075	2939
568060	2085	2104	TGTTAAAGTCAATGTGACTT	35	11057	11076	2940
568061	2086	2105	ATGTTAAAGTCAATGTGACT	17	11058	11077	2941
568062	2087	2106	CATGTTAAAGTCAATGTGAC	27	11059	11078	2942
568063	2089	2108	CTCATGTTAAAGTCAATGTG	28	11061	11080	2943
568064	2090	2109	CCTCATGTTAAAGTCAATGT	50	11062	11081	2944
568066	2091	2110	ACCTCATGTTAAAGTCAATG	48	11063	11082	2945
568068	2092	2111	TACCTCATGTTAAAGTCAAT	13	11064	11083	2946
568069	2093	2112	ATACCTCATGTTAAAGTCAA	43	11065	11084	2947
568072	2094	2113	GATACCTCATGTTAAAGTCA	40	11066	11085	2948
568073	2095	2114	TGATACCTCATGTTAAAGTC	40	11067	11086	2949
568075	2096	2115	GTGATACCTCATGTTAAAGT	37	11068	11087	2950
568077	2097	2116	AGTGATACCTCATGTTAAAG	6	11069	11088	2951
568078	2098	2117	TAGTGATACCTCATGTTAAA	12	11070	11089	2952
568079	2099	2118	ATAGTGATACCTCATGTTAA	8	11071	11090	2953
568080	2100	2119	TATAGTGATACCTCATGTTA	13	11072	11091	2954
568081	2101	2120	GTATAGTGATACCTCATGTT	41	11073	11092	2955
568082	2102	2121	GGTATAGTGATACCTCATGT	53	11074	11093	2956
568083	2106	2125	ATAAGGTATAGTGATACCTC	54	11078	11097	2957
568084	2107	2126	AATAAGGTATAGTGATACCT	38	11079	11098	2958

[0660] 表14

[0661] 由靶向SEQ ID NO:1和2的5-10-5MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0662]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	83	6720	6739	15
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	81	7389	7408	28
567295	1452	1471	TAATGTTTAAATTATTGCCT	43	10424	10443	2959
567296	1455	1474	GGTTAATGTTTAAATTATTG	22	10427	10446	2960
567297	1456	1475	AGGTTAATGTTTAAATTATT	0	10428	10447	2961
567298	1457	1476	GAGGTTAATGTTTAAATTAT	0	10429	10448	2962
567299	1458	1477	TGAGGTTAATGTTTAAATTA	6	10430	10449	2963
567300	1460	1479	AATGAGGTTAATGTTTAAAT	14	10432	10451	2964
567301	1461	1480	GAATGAGGTTAATGTTTAAA	5	10433	10452	2965
567302	1462	1481	GGAATGAGGTTAATGTTTAA	27	10434	10453	2966

	567303	1463	1482	TGGAATGAGGTTAATGTTTA	32	10435	10454	2967
	567304	1464	1483	TTGGAATGAGGTTAATGTTT	37	10436	10455	2968
	567305	1465	1484	CTTGGAATGAGGTTAATGTT	25	10437	10456	2969
	567306	1468	1487	TAACTTGGAATGAGGTTAAT	29	10440	10459	2970
	567307	1469	1488	TTAACTTGGAATGAGGTTAA	44	10441	10460	2971
	337513	1470	1489	ATTAACTTGGAATGAGGTTA	52	10442	10461	2972
	567308	1471	1490	CATTAACTTGGAATGAGGTT	62	10443	10462	2973
	567309	1472	1491	ACATTAACTTGGAATGAGGT	58	10444	10463	2974
	567310	1473	1492	CACATTAACTTGGAATGAGG	78	10445	10464	92
	567311	1475	1494	ACCACATTAACTTGGAATGA	59	10447	10466	2975
	567312	1476	1495	GACCACATTAACTTGGAATG	57	10448	10467	2976
	337514	1477	1496	AGACCACATTAACTTGGAAT	71	10449	10468	2977
	567313	1478	1497	TAGACCACATTAACTTGGAA	43	10450	10469	2978
	567314	1479	1498	TTAGACCACATTAACTTGGA	59	10451	10470	2979
	567315	1480	1499	ATTAGACCACATTAACTTGG	70	10452	10471	2980
	567316	1481	1500	TATTAGACCACATTAACTTG	53	10453	10472	2981
	567317	1482	1501	TTATTAGACCACATTAACTT	49	10454	10473	2982
	567318	1483	1502	ATTATTAGACCACATTAACT	41	10455	10474	2983
	567319	1484	1503	GATTATTAGACCACATTAAC	47	10456	10475	2984
	567320	1487	1506	CCAGATTATTAGACCACATT	86	10459	10478	93
[0663]	567321	1489	1508	TACCAGATTATTAGACCACA	85	10461	10480	94
	337516	1490	1509	ATACCAGATTATTAGACCAC	77	10462	10481	86
	567322	1491	1510	AATACCAGATTATTAGACCA	50	10463	10482	2985
	567323	1492	1511	TAATACCAGATTATTAGACC	56	10464	10483	2986
	567324	1494	1513	TTTAATACCAGATTATTAGA	9	10466	10485	2987
	567325	1495	1514	ATTTAATACCAGATTATTAG	24	10467	10486	2988
	567326	1496	1515	GATTTAATACCAGATTATTA	37	10468	10487	2989
	567327	1500	1519	TAAGGATTTAATACCAGATT	60	10472	10491	2990
	567328	1507	1526	TTTCTCTTAAGGATTTAATA	34	10479	10498	2991
	567329	1508	1527	CTTTCTCTTAAGGATTTAAT	46	10480	10499	2992
	567330	1509	1528	GCTTTCTCTTAAGGATTTAA	75	10481	10500	95
	567331	1510	1529	AGCTTTCTCTTAAGGATTTA	59	10482	10501	2993
	567332	1511	1530	AAGCTTTCTCTTAAGGATTT	30	10483	10502	2994
	567333	1513	1532	TCAAGCTTTCTCTTAAGGAT	65	10485	10504	2995
	567334	1514	1533	CTCAAGCTTTCTCTTAAGGA	77	10486	10505	96
	567335	1515	1534	TCTCAAGCTTTCTCTTAAGG	75	10487	10506	97
	567336	1516	1535	TTCTCAAGCTTTCTCTTAAG	59	10488	10507	2996
	567337	1517	1536	TTTCTCAAGCTTTCTCTTAA	52	10489	10508	2997
	567338	1521	1540	TCTATTTCTCAAGCTTTCTC	68	10493	10512	2998
	567339	1522	1541	ATCTATTTCTCAAGCTTTCT	71	10494	10513	2999
	567340	1523	1542	AATCTATTTCTCAAGCTTTC	74	10495	10514	3000

[0664]

567341	1524	1543	AAATCTATTTCTCAAGCTTT	63	10496	10515	3001
567342	1525	1544	AAAATCTATTTCTCAAGCTT	54	10497	10516	3002
567343	1532	1551	GATAAAAAAAATCTATTTCT	30	10504	10523	3003
567344	1548	1567	TAGACAGTGACTTTAAGATA	37	10520	10539	3004
567345	1549	1568	ATAGACAGTGACTTTAAGAT	29	10521	10540	3005
567346	1550	1569	AATAGACAGTGACTTTAAGA	48	10522	10541	3006
567347	1551	1570	AAATAGACAGTGACTTTAAG	26	10523	10542	3007
567348	1552	1571	TAAATAGACAGTGACTTTAA	26	10524	10543	3008
567349	1553	1572	TTAAATAGACAGTGACTTTA	50	10525	10544	3009
567350	1554	1573	CTTAAATAGACAGTGACTTT	63	10526	10545	3010
567351	1555	1574	TCTTAAATAGACAGTGACTT	57	10527	10546	3011
567352	1556	1575	ATCTTAAATAGACAGTGACT	69	10528	10547	3012
567353	1557	1576	AATCTTAAATAGACAGTGAC	40	10529	10548	3013
567354	1558	1577	TAATCTTAAATAGACAGTGA	30	10530	10549	3014
567355	1559	1578	TTAATCTTAAATAGACAGTG	25	10531	10550	3015
567356	1560	1579	TTTAATCTTAAATAGACAGT	0	10532	10551	3016
567357	1561	1580	GTTTAATCTTAAATAGACAG	34	10533	10552	3017
567358	1562	1581	TGTTTAATCTTAAATAGACA	5	10534	10553	3018
567359	1563	1582	ATGTTTAATCTTAAATAGAC	0	10535	10554	3019
567360	1567	1586	TTGTATGTTTAATCTTAAAT	0	10539	10558	3020
567361	1568	1587	ATTGTATGTTTAATCTTAAA	8	10540	10559	3021
567362	1569	1588	GATTGTATGTTTAATCTTAA	20	10541	10560	3022
567363	1570	1589	TGATTGTATGTTTAATCTTA	29	10542	10561	3023
567364	1574	1593	TATGTGATTGTATGTTTAAT	7	10546	10565	3024
567365	1576	1595	GTTATGTGATTGTATGTTTA	43	10548	10567	3025
567366	1580	1599	TAAGGTTATGTGATTGTATG	28	10552	10571	3026
567367	1581	1600	TTAAGGTTATGTGATTGTAT	31	10553	10572	3027
567368	1585	1604	TTCTTTAAGGTTATGTGATT	12	10557	10576	3028

[0665] 实施例2:由MOE缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0666] 选择来自上述研究的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的5-10-5MOE缺口聚体,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.75μM、1.50μM、3.00μM、6.00μM和12.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0667] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0668] 表15

[0669]

ISIS 编号	0.75 μM	1.50 μM	3.00 μM	6.00 μM	12.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	23	45	13	33	40	>12	14
544120	45	65	76	88	91	0.7	15
544145	38	42	61	82	84	1.6	16
544156	31	42	63	78	84	1.8	17
544162	35	43	71	76	82	1.6	18
544166	30	47	60	76	84	1.8	19
544199	54	61	73	83	84	0.5	20
544355	45	46	69	77	83	1.2	21
544368	12	37	63	74	81	2.6	22
544373	1	27	40	29	28	>12	23
544376	26	53	61	63	59	2.4	24
544380	16	33	41	64	39	8.4	25
544383	14	33	46	61	63	4.4	26
544410	10	41	48	62	69	3.6	27

[0670] 实施例3:由MOE缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0671] 选择来自上述研究的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的5-10-5MOE缺口聚体,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.813μM、1.625μM、3.25μM、6.50μM和13.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0672] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0673] 表16

[0674]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	17	37	58	72	92	2.7	28
337492	0	0	0	5	58	>13	29
544120	23	40	65	81	91	2.2	15
560236	39	22	46	9	60	>13	30
560265	38	48	58	64	73	2.0	31
560268	37	57	60	71	83	1.5	32
560285	5	29	48	68	78	3.8	33
560306	45	64	67	81	86	0.9	34
560400	48	63	75	87	88	0.7	35
560401	49	75	79	89	88	0.5	36
560402	42	67	70	85	90	0.9	37
560469	43	55	70	74	83	1.2	38
560470	31	54	64	73	81	1.8	39
560471	26	43	59	62	77	2.7	40
560474	42	50	60	54	72	1.8	41

[0675] 表17

[0676]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	20	35	51	78	89	1.8	28
544120	31	46	62	84	90	0.5	15
544145	4	36	60	58	89	3.8	16
544156	22	35	46	66	73	1.8	17
544162	2	21	54	69	87	>13	18
544166	15	0	25	59	89	>13	19
544199	61	37	57	53	81	0.9	20
544355	0	47	50	73	84	>13	21
544376	4	14	38	66	88	0.9	24
560566	53	68	70	76	85	>13	42
560567	55	70	75	78	89	2.7	43
560574	49	63	68	74	84	2.0	44
560596	28	40	41	52	75	1.5	45
560607	35	53	65	70	85	3.8	46
560608	40	50	62	68	83	0.9	47
560723	36	51	59	65	75	2.2	48
560735	36	44	59	72	85	>13	49
560736	26	34	50	64	80	0.7	50
560744	28	49	59	75	83	0.9	51
560778	24	46	60	67	85	1.8	52
560789	14	23	36	49	71	2.7	53
560811	32	50	65	73	87	1.2	54
560856	0	20	17	32	69	3.8	55
560925	2	16	38	52	82	2.7	56
560936	0	0	24	41	65	0.5	57
560938	0	26	30	43	50	0.9	58
560942	0	0	12	36	74	1.8	59
560956	0	16	16	68	81	0.5	60

[0677] 表18

[0678]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	20	35	51	78	89	2.7	28
544120	31	46	62	84	90	1.9	15
560566	53	68	70	76	85	0.5	42
560567	55	70	75	78	89	0.4	43
560574	49	63	68	74	84	0.7	44
560596	28	40	41	52	75	3.9	45
560607	35	53	65	70	85	1.6	46
560608	40	50	62	68	83	1.6	47
560723	36	51	59	65	75	1.9	48
560735	36	44	59	72	85	2.0	49
560736	26	34	50	64	80	3.2	50
560744	28	49	59	75	83	2.1	51
560778	24	46	60	67	85	2.4	52
560789	14	23	36	49	71	5.7	53
560811	32	50	65	73	87	1.8	54

[0679] 表19

[0680]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	10	21	49	73	90	3.4	28
544120	19	38	62	77	88	2.5	15
560768	1	14	14	28	51	>13	61
560777	13	35	37	56	80	4.2	62
560791	13	28	28	24	11	>13	63
560794	8	31	42	57	76	4.4	64
560799	0	14	21	43	72	7.2	65
560803	26	44	52	55	69	3.4	66
560815	16	26	26	52	60	7.6	67
560817	0	0	11	18	37	>13	68
560847	37	52	56	68	87	1.8	69
560879	15	18	38	53	72	5.4	70
560880	0	8	21	38	71	8.0	71
560891	7	25	32	35	62	8.9	72
560895	11	10	0	5	48	>13	73

[0681] 表20

[0682]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	20	14	38	65	88	3.9	28
544120	22	34	51	71	86	2.9	15
544145	21	39	62	63	90	2.6	16
544156	31	41	55	72	78	2.4	17
544162	0	37	59	75	87	2.7	18
544166	8	43	45	55	75	4.0	19
544199	53	46	64	62	81	1.1	20
544355	0	0	52	72	84	2.9	21
544376	2	22	39	51	76	5.2	24
560856	10	29	36	41	69	6.4	55
560925	0	35	46	59	81	3.5	56
560936	18	9	35	55	69	5.9	57
560938	14	34	42	49	58	6.5	58
560942	8	13	27	47	77	6.1	59
560956	16	31	0	69	81	3.9	60

[0683] 表21

[0684]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	11	0	33	58	75	5.0	14
337484	39	54	55	66	79	1.7	74
337487	35	42	67	82	92	1.8	28
544120	53	47	78	84	92	<0.8	15
563523	12	44	59	63	79	3.0	75
563547	33	51	55	43	58	4.6	76
563580	61	73	71	82	91	<0.8	77
563637	36	55	69	77	88	1.4	78
563639	56	71	79	88	93	<0.8	79
563641	30	42	56	77	84	2.2	80

[0685]

563669	28	61	66	79	85	1.6	81
563681	35	67	74	75	70	0.9	82
563682	41	45	68	76	85	1.5	83
567068	32	37	50	66	81	2.8	84
567069	23	28	48	56	62	5.0	85

[0686] 表22

[0687]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	9	0	25	62	74	5.5	14
337487	22	40	71	84	92	2.1	28
337516	36	54	78	81	92	1.3	86
544120	25	50	72	86	92	1.8	15
567078	54	64	70	78	78	<0.8	87
567115	55	65	72	80	81	<0.8	88
567134	33	58	53	57	69	2.2	89
567233	54	74	83	87	91	<0.8	90
567291	54	67	71	80	89	<0.8	91
567310	36	61	73	80	89	1.2	92
567320	63	77	88	88	92	<0.8	93
567321	55	75	89	89	93	<0.8	94
567330	31	68	76	85	93	1.2	95
567334	36	54	76	82	87	1.3	96
567335	31	49	72	80	92	1.7	97

[0688] 表23

[0689]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	0	0	23	66	64	6.6	14
337487	13	44	60	74	85	2.6	28
544120	24	47	53	78	83	2.3	15
568034	35	54	51	59	46	4.2	98
568047	36	55	70	69	72	1.4	99
568048	41	64	63	66	66	0.9	100
568049	50	70	70	74	73	<0.8	101
568056	33	56	68	63	64	1.7	102
568144	27	57	63	63	76	2.0	103
568146	50	61	61	63	77	<0.8	104
568151	23	46	59	68	66	2.8	105
568206	24	40	56	61	75	3.0	106
568293	0	39	46	59	78	4.1	107
568300	22	36	61	68	73	3.0	108
568330	16	48	54	73	82	2.7	109

[0690] 实施例4:由脱氧、MOE和(S)-cEt缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的反义抑制

[0691] 设计靶向ANGPTL3核酸的其它反义寡核苷酸,并且体外测试它们对ANGPTL3 mRNA的影响。使用电穿孔,用4,500nM反义寡核苷酸转染处于每孔20,000个细胞的密度下的培养

的Hep3B细胞。在约24小时的处理期之后，从细胞分离RNA，并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0692] 下表中新设计的嵌合反义寡核苷酸被设计为脱氧、MOE和(S)-cEt寡核苷酸。脱氧、MOE和(S)-cEt寡核苷酸的长度是16个核苷，其中核苷具有MOE糖修饰、(S)-cEt糖修饰或脱氧糖残基。各反义寡核苷酸的糖修饰被描述为'eek-d10-kke'，其中'k'指示(S)-cEt糖修饰；'d'指示脱氧核糖；数字指示脱氧核糖糖残基的数目；并且'e'指示MOE糖修饰。在整个各寡核苷酸中的核苷间键联都是硫代磷酸酯(P＝S)键联。在整个各寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。"起始位点"指示人基因序列中由寡核苷酸靶向的最5'核苷。"终止位点"指示人基因序列中由寡核苷酸靶向的最3'核苷。下表中所列的各寡核苷酸靶向在本文中指定为SEQ ID NO:1的人ANGPTL3 mRNA(GENBANK登记号NM_014495.2)或在本文中指定为SEQ ID NO:2的人ANGPTL3基因组序列(GENBANK登记号NT_032977.9，从核苷酸33032001至33046000截短)。'n/a'指示反义寡核苷酸不以100％互补性靶向那个特定基因序列。

[0693] 表24

[0694] 由靶向SEQ ID NO:1和2的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0695]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
561681	N/A	N/A	TCTGGAAGCAGACCTA	37	3096	3111	3029
561682	N/A	N/A	CTTCTGGAAGCAGACC	27	3098	3113	3030
561683	N/A	N/A	AAATAAGGTATAGTGA	2	11084	11099	3031
561684	N/A	N/A	TAGTATTAAGTGTTAA	14	11133	11148	3032
561685	N/A	N/A	TCATAGTATTAAGTGT	0	11136	11151	3033
561686	N/A	N/A	AGATTCCTTTACAATT	21	11160	11175	3034
561687	N/A	N/A	ACAAGATTCCTTTACA	21	11163	11178	3035
561688	N/A	N/A	CTGACAAGATTCCTTT	70	11166	11181	3036
561689	N/A	N/A	AATCTGACAAGATTCC	83	11169	11184	180
561690	N/A	N/A	TGTAATCTGACAAGAT	46	11172	11187	3037
561691	N/A	N/A	TACTGTAATCTGACAA	47	11175	11190	3038
561692	N/A	N/A	TCTTACTGTAATCTGA	50	11178	11193	3039
561693	N/A	N/A	CATTCTTACTGTAATC	40	11181	11196	3040
561694	N/A	N/A	GTTCATTCTTACTGTA	71	11184	11199	3041
561695	N/A	N/A	ATATGTTCATTCTTAC	2	11188	11203	3042
561696	N/A	N/A	GCCACAAATATGTTCA	80	11195	11210	3043
561697	N/A	N/A	GATGCCACAAATATGT	70	11198	11213	3044
561698	N/A	N/A	CTCGATGCCACAAATA	80	11201	11216	181
561699	N/A	N/A	TAACTCGATGCCACAA	86	11204	11219	182
561700	N/A	N/A	CTTTAACTCGATGCCA	77	11207	11222	3045
561701	N/A	N/A	AAACTTTAACTCGATG	39	11210	11225	3046
561702	N/A	N/A	TATAAACTTTAACTCG	13	11213	11228	3047
561703	N/A	N/A	CACAGCATATTTAGGG	71	11233	11248	3048
561704	N/A	N/A	TAGAATCACAGCATAT	68	11239	11254	3049
561705	N/A	N/A	TATTAGAATCACAGCA	73	11242	11257	3050
561706	N/A	N/A	AATGTATTAGAATCAC	40	11246	11261	3051
561707	N/A	N/A	ACGAATGTATTAGAAT	22	11249	11264	3052
561708	N/A	N/A	TACACGAATGTATTAG	33	11252	11267	3053
561709	N/A	N/A	ACCTACACGAATGTAT	42	11255	11270	3054
561710	N/A	N/A	AAAACCTACACGAATG	24	11258	11273	3055
561711	N/A	N/A	TTGAAAACCTACACGA	34	11261	11276	3056
561712	N/A	N/A	TACTTGAAAACCTACA	33	11264	11279	3057
561713	N/A	N/A	GTTTATTTCTACTTGA	53	11273	11288	3058
561714	N/A	N/A	GAGGTTTATTTCTACT	69	11276	11291	3059
561715	N/A	N/A	TACGAGGTTTATTTCT	21	11279	11294	3060

[0696]

561716	N/A	N/A	TGTTACGAGGTTTATT	47	11282	11297	3061
561717	N/A	N/A	ACTTGTTACGAGGTTT	70	11285	11300	3062
561718	N/A	N/A	CAGTAACTTGTTACGA	60	11290	11305	3063
561719	N/A	N/A	GTTCAGTAACTTGTTA	40	11293	11308	3064
561720	N/A	N/A	TCAGGCTGTTTAAACG	59	11308	11323	3065
561721	N/A	N/A	TTGTCAGGCTGTTTAA	74	11311	11326	3066
561722	N/A	N/A	TGCTTGTCAGGCTGTT	82	11314	11329	183
561723	N/A	N/A	ACATGCTTGTCAGGCT	84	11317	11332	184
561724	N/A	N/A	TATACATGCTTGTCAG	75	11320	11335	3067
561725	N/A	N/A	GTCTTTGTTTATTGAA	49	11347	11362	3068
561726	N/A	N/A	TGGGTCTTTGTTTATT	27	11350	11365	3069
561727	N/A	N/A	GACTGGGTCTTTGTTT	20	11353	11368	3070
561728	N/A	N/A	ATAATTTAGGGACTGG	20	11363	11378	3071
561729	N/A	N/A	TCTATAATTTAGGGAC	39	11366	11381	3072
561730	N/A	N/A	CGATAAACATGCAAGA	68	11394	11409	3073
561731	N/A	N/A	TGTCGATAAACATGCA	80	11397	11412	3074
561732	N/A	N/A	TGATGTCGATAAACAT	68	11400	11415	3075
561733	N/A	N/A	TTGTGATGTCGATAAA	28	11403	11418	3076
561734	N/A	N/A	CTGTTGTGATGTCGAT	74	11406	11421	3077
561735	N/A	N/A	GATCTGTTGTGATGTC	59	11409	11424	3078
561736	N/A	N/A	AGGGATCTGTTGTGAT	24	11412	11427	3079
561737	N/A	N/A	TTTAGGGATCTGTTGT	19	11415	11430	3080
561738	N/A	N/A	GGATTTAGGGATCTGT	27	11418	11433	3081
561739	N/A	N/A	GATTTAGGGATTTAGG	44	11425	11440	3082
561740	N/A	N/A	TCTTTAGGGATTTAGG	38	11433	11448	3083
561741	N/A	N/A	TAATCTTTAGGGATTT	0	11436	11451	3084
561742	N/A	N/A	ATCTAATCTTTAGGGA	0	11439	11454	3085
561743	N/A	N/A	TGTATCTAATCTTTAG	15	11442	11457	3086
561744	N/A	N/A	AAATTTGTATCTAATC	21	11447	11462	3087
561745	N/A	N/A	GTAAAAAATTTGTATC	23	11452	11467	3088
561746	N/A	N/A	GTGGTAAAAAATTTGT	32	11455	11470	3089
561747	N/A	N/A	GATACTGTGGTAAAAA	45	11461	11476	3090
561748	N/A	N/A	AGTGATACTGTGGTAA	60	11464	11479	3091
561749	N/A	N/A	ACAAGTGATACTGTGG	75	11467	11482	3092
561750	N/A	N/A	CTGACAAGTGATACTG	59	11470	11485	3093
561751	N/A	N/A	ATTCTGACAAGTGATA	48	11473	11488	3094
561752	N/A	N/A	TAAATTCTGACAAGTG	59	11476	11491	3095
561753	N/A	N/A	TACTGGCAGTTTTAAA	42	11508	11523	3096
561754	N/A	N/A	TCTTACTGGCAGTTTT	51	11511	11526	3097
561755	N/A	N/A	ATTTCTTACTGGCAGT	69	11514	11529	3098
561756	N/A	N/A	AAAATTTCTTACTGGC	57	11517	11532	3099

[0697]

561757	N/A	N/A	AACAAATGGGTTTAAT	0	11535	11550	3100
562374	N/A	N/A	GAATATTTGCAAGTCT	68	9230	9245	3101
562375	N/A	N/A	GTAGAGGAATATTTGC	83	9236	9251	151
562376	N/A	N/A	TCATTGGTAGAGGAAT	23	9242	9257	3102
562377	N/A	N/A	ATATTTTAAAGTCTCG	17	9258	9273	3103
562378	N/A	N/A	GTTACATTATTATAGA	29	9273	9288	3104
562379	N/A	N/A	GTGAAATGTGTTACAT	54	9282	9297	3105
562380	N/A	N/A	TCACCAGTGAAATGTG	64	9288	9303	3106
562381	N/A	N/A	CATGTTTCACCAGTGA	78	9294	9309	3107
562382	N/A	N/A	ACAAGACATGTTTCAC	36	9300	9315	3108
562383	N/A	N/A	CATATGACAAGACATG	42	9306	9321	3109
562384	N/A	N/A	CTATAATGCATATGAC	5	9314	9329	3110
562385	N/A	N/A	TCCTTTCTATAATGCA	65	9320	9335	3111
562386	N/A	N/A	TGATTATCCTTTCTAT	27	9326	9341	3112
562387	N/A	N/A	AAAGTCTGATTATCCT	90	9332	9347	152
562388	N/A	N/A	TAACTGAAAGTCTGAT	59	9338	9353	3113
562389	N/A	N/A	GTGCACAAAAATGTTA	42	9366	9381	3114
562390	N/A	N/A	AGCTATGTGCACAAAA	77	9372	9387	3115
562391	N/A	N/A	GAAGATAGCTATGTGC	64	9378	9393	3116
562392	N/A	N/A	TTTATTGAAGATAGCT	33	9384	9399	3117
562393	N/A	N/A	TCATTTTAGTGTATCT	40	9424	9439	3118
562394	N/A	N/A	CCTTGATCATTTTAGT	15	9430	9445	3119
562395	N/A	N/A	TGAATCCCTTGATCAT	59	9436	9451	3120
562396	N/A	N/A	TAGTCTTGAATCCCTT	83	9442	9457	153
562397	N/A	N/A	GTTGTTTAGTCTTGAA	65	9448	9463	3121
562398	N/A	N/A	AATTGAGTTGTTTAGT	21	9454	9469	3122
562399	N/A	N/A	GCAACTAATTGAGTTG	15	9460	9475	3123
562400	N/A	N/A	ATTGGTGCAACTAATT	25	9466	9481	3124
562401	N/A	N/A	GTTTTTTATTGGTGCA	53	9473	9488	3125
562402	N/A	N/A	GGACACTGACAGTTTT	43	9496	9511	3126
562403	N/A	N/A	CAGGTTGGACACTGAC	23	9502	9517	3127
562404	N/A	N/A	TAAGTACAGGTTGGAC	33	9508	9523	3128
562405	N/A	N/A	AGTTATTAAGTACAGG	34	9514	9529	3129
562406	N/A	N/A	TCTGTGAGTTATTAAG	10	9520	9535	3130
562407	N/A	N/A	ACCAAAATTCTCCTGA	1	9554	9569	3131
562408	N/A	N/A	ACCTGAATAACCCTCT	73	9811	9826	3132
562409	N/A	N/A	GGTATCAGAAAAAGAT	14	9827	9842	3133
562410	N/A	N/A	AGTATTGGTATCAGAA	13	9833	9848	3134
562411	N/A	N/A	GGAAGATACTTTGAAG	25	9861	9876	3135
562412	N/A	N/A	AATGTGGGAAGATACT	23	9867	9882	3136
562413	N/A	N/A	CAGATAATAGCTAATA	29	9882	9897	3137

[0698]

562414	N/A	N/A	TCATTGCAGATAATAG	45	9888	9903	3138
562415	N/A	N/A	AAGTTGTCATTGCAGA	86	9894	9909	154
562416	N/A	N/A	GATTCGGATTTTTAAA	19	9909	9924	3139
562417	N/A	N/A	ATTTGGGATTCGGATT	34	9915	9930	3140
562418	N/A	N/A	ACGCTTATTTGGGATT	64	9921	9936	3141
562419	N/A	N/A	TCTAGAGAGAAAACGC	64	9933	9948	3142
562420	N/A	N/A	AGTTAAGAGGTTTTCG	34	9949	9964	3143
562421	N/A	N/A	CATTATAGTTAAGAGG	24	9955	9970	3144
562422	N/A	N/A	CACTTTCATTATAGTT	13	9961	9976	3145
562423	N/A	N/A	TAGAATGAACACTTTC	63	9970	9985	3146
562424	N/A	N/A	TTGAACTAGAATGAAC	16	9976	9991	3147
562425	N/A	N/A	ACCTGATTGAACTAGA	51	9982	9997	3148
562426	N/A	N/A	TAAAATACCTGATTGA	19	9988	10003	3149
562427	N/A	N/A	TAGAGGTAAAATACCT	12	9994	10009	3150
562428	N/A	N/A	GAAGATTAGAGGTAAA	1	10000	10015	3151
562429	N/A	N/A	TCTGAGGAAGATTAGA	31	10006	10021	3152
562430	N/A	N/A	TATACACTACCAAAAA	0	10030	10045	3153
562431	N/A	N/A	ATAATCTATACACTAC	0	10036	10051	3154
562432	N/A	N/A	TAAGTCCCAATTTTAA	33	10065	10080	3155
562433	N/A	N/A	TCTGTATAAGTCCCAA	89	10071	10086	155
562434	N/A	N/A	CCAGTTTTAAATAATC	20	10085	10100	3156
562435	N/A	N/A	TGTATCCCAGTTTTAA	44	10091	10106	3157
562436	N/A	N/A	GATGCATGTATCCCAG	91	10097	10112	156
562437	N/A	N/A	GTTTTAGATGCATGTA	69	10103	10118	3158
562438	N/A	N/A	TACAGTGTTTTAGATG	28	10109	10124	3159
562439	N/A	N/A	GTAAGTTTATCTTCCT	78	10138	10153	157
562440	N/A	N/A	TTCCCCGTAAGTTTAT	33	10144	10159	3160
562441	N/A	N/A	CTGTATTTCCCCGTAA	55	10150	10165	3161
562442	N/A	N/A	CTGTTACTGTATTTCC	79	10156	10171	158
562443	N/A	N/A	TAGTTACTGTTACTGT	70	10162	10177	3162
562444	N/A	N/A	CGTATGTAGTTACTGT	66	10168	10183	3163
562445	N/A	N/A	AATGGGTACAGACTCG	72	10182	10197	3164
562446	N/A	N/A	GCAATTTAATGGGTAC	59	10189	10204	3165
562447	N/A	N/A	GATAGATATGCAATTT	20	10198	10213	3166
562448	N/A	N/A	AAAGGAGATAGATATG	22	10204	10219	3167
562449	N/A	N/A	CCTCCTAAAGGAGATA	42	10210	10225	3168
562450	N/A	N/A	CACCAGCCTCCTAAAG	37	10216	10231	3169
560990	709	724	TTCTTGGTGCTCTTGG	89	6722	6737	111
561373	1197	1212	TTTGTGATCCCAAGTA	40	9772	9787	3170
561374	1199	1214	GCTTTGTGATCCCAAG	76	9774	9789	3171
561375	1201	1216	TTGCTTTGTGATCCCA	82	9776	9791	3172

[0699]

561376	1203	1218	TTTTGCTTTGTGATCC	40	9778	9793	3173
561377	1205	1220	CCTTTTGCTTTGTGAT	38	9780	9795	3174
561378	1207	1222	GTCCTTTTGCTTTGTG	75	9782	9797	3175
561379	1209	1224	GTGTCCTTTTGCTTTG	40	9784	9799	3176
561527	1604	1619	GAAATGTAAACGGTAT	47	10576	10591	3177
561528	1606	1621	GAGAAATGTAAACGGT	89	10578	10593	174
561529	1608	1623	TTGAGAAATGTAAACG	55	10580	10595	3178
561530	1611	1626	TGATTGAGAAATGTAA	18	10583	10598	3179
561531	1613	1628	TTTGATTGAGAAATGT	30	10585	10600	3180
561532	1619	1634	AAGAATTTTGATTGAG	53	10591	10606	3181
561533	1621	1636	ATAAGAATTTTGATTG	29	10593	10608	3182
561534	1632	1647	CAAATAGTATTATAAG	6	10604	10619	3183
561535	1653	1668	CCCACATCACAAAATT	70	10625	10640	3184
561536	1657	1672	GATTCCCACATCACAA	77	10629	10644	3185
561537	1659	1674	TTGATTCCCACATCAC	78	10631	10646	3186
561538	1661	1676	AATTGATTCCCACATC	68	10633	10648	3187
561539	1663	1678	AAAATTGATTCCCACA	72	10635	10650	3188
561540	1665	1680	CTAAAATTGATTCCCA	54	10637	10652	3189
561541	1668	1683	CATCTAAAATTGATTC	0	10640	10655	3190
561542	1670	1685	ACCATCTAAAATTGAT	35	10642	10657	3191
561543	1672	1687	TGACCATCTAAAATTG	55	10644	10659	3192
561544	1674	1689	TGTGACCATCTAAAAT	56	10646	10661	3193
561545	1676	1691	ATTGTGACCATCTAAA	73	10648	10663	3194
561546	1678	1693	AGATTGTGACCATCTA	67	10650	10665	3195
561547	1680	1695	CTAGATTGTGACCATC	50	10652	10667	3196
561548	1682	1697	ATCTAGATTGTGACCA	77	10654	10669	3197
561549	1684	1699	TAATCTAGATTGTGAC	55	10656	10671	3198
561550	1686	1701	TATAATCTAGATTGTG	28	10658	10673	3199
561551	1688	1703	ATTATAATCTAGATTG	52	10660	10675	3200
561552	1690	1705	TGATTATAATCTAGAT	43	10662	10677	3201
561553	1692	1707	ATTGATTATAATCTAG	53	10664	10679	3202
561554	1694	1709	CTATTGATTATAATCT	54	10666	10681	3203
561555	1696	1711	ACCTATTGATTATAAT	44	10668	10683	3204
561556	1698	1713	TCACCTATTGATTATA	52	10670	10685	3205
561557	1700	1715	GTTCACCTATTGATTA	50	10672	10687	3206
561558	1702	1717	AAGTTCACCTATTGAT	58	10674	10689	3207
561559	1704	1719	ATAAGTTCACCTATTG	66	10676	10691	3208
561560	1706	1721	TAATAAGTTCACCTAT	38	10678	10693	3209
561561	1708	1723	TTTAATAAGTTCACCT	50	10680	10695	3210
561562	1710	1725	TATTTAATAAGTTCAC	32	10682	10697	3211
561563	1712	1727	GTTATTTAATAAGTTC	47	10684	10699	3212

[0700]

561564	1761	1776	CATATGATGCCTTTTA	63	10733	10748	3213
561565	1763	1778	CTCATATGATGCCTTT	81	10735	10750	175
561566	1765	1780	AGCTCATATGATGCCT	81	10737	10752	176
561567	1767	1782	TTAGCTCATATGATGC	84	10739	10754	177
561568	1769	1784	TATTAGCTCATATGAT	46	10741	10756	3214
561569	1771	1786	GATATTAGCTCATATG	49	10743	10758	3215
561570	1773	1788	GTGATATTAGCTCATA	81	10745	10760	3216
561571	1775	1790	TTGTGATATTAGCTCA	85	10747	10762	178
561572	1777	1792	AGTTGTGATATTAGCT	68	10749	10764	3217
561573	1779	1794	AAAGTTGTGATATTAG	45	10751	10766	3218
561574	1781	1796	GGAAAGTTGTGATATT	27	10753	10768	3219
561575	1783	1798	TGGGAAAGTTGTGATA	36	10755	10770	3220
561576	1785	1800	ACTGGGAAAGTTGTGA	83	10757	10772	179
561577	1787	1802	AAACTGGGAAAGTTGT	56	10759	10774	3221
561578	1789	1804	TTAAACTGGGAAAGTT	44	10761	10776	3222
561579	1794	1809	GTTTTTTAAACTGGGA	58	10766	10781	3223
561580	1796	1811	TAGTTTTTTAAACTGG	0	10768	10783	3224
561581	1802	1817	GAGTACTAGTTTTTTA	18	10774	10789	3225
561582	1804	1819	AAGAGTACTAGTTTTT	55	10776	10791	3226
561583	1806	1821	ACAAGAGTACTAGTTT	51	10778	10793	3227
561584	1808	1823	TAACAAGAGTACTAGT	53	10780	10795	3228
561585	1810	1825	TTTAACAAGAGTACTA	48	10782	10797	3229
561586	1812	1827	GTTTTAACAAGAGTAC	49	10784	10799	3230
561587	1814	1829	GAGTTTTAACAAGAGT	54	10786	10801	3231
561588	1816	1831	TAGAGTTTTAACAAGA	9	10788	10803	3232
561589	1819	1834	GTTTAGAGTTTTAACA	24	10791	10806	3233
561590	1822	1837	CAAGTTTAGAGTTTTA	30	10794	10809	3234
561591	1824	1839	GTCAAGTTTAGAGTTT	60	10796	10811	3235
561592	1826	1841	TAGTCAAGTTTAGAGT	56	10798	10813	3236
561593	1828	1843	TTTAGTCAAGTTTAGA	41	10800	10815	3237
561594	1830	1845	TATTTAGTCAAGTTTA	14	10802	10817	3238
561595	1832	1847	TGTATTTAGTCAAGTT	39	10804	10819	3239
561596	1834	1849	TCTGTATTTAGTCAAG	51	10806	10821	3240
561597	1836	1851	CCTCTGTATTTAGTCA	72	10808	10823	3241
561598	1838	1853	GTCCTCTGTATTTAGT	55	10810	10825	3242
561599	1840	1855	CAGTCCTCTGTATTTA	63	10812	10827	3243
561600	1842	1857	ACCAGTCCTCTGTATT	66	10814	10829	3244
561601	1844	1859	TTACCAGTCCTCTGTA	57	10816	10831	3245
561602	1846	1861	AATTACCAGTCCTCTG	43	10818	10833	3246
561603	1848	1863	ACAATTACCAGTCCTC	67	10820	10835	3247

[0701] 表25

[0702] 由靶向SEQ ID NO:1和2的脱氧、MOE和(S)-cEt缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0703]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 1终止位点	序列	抑制%	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
561770	N/A	N/A	ACAAAGGTAGGTCACC	77	11576	11591	143
586719	N/A	N/A	TCTGACAAGATTCCTT	76	11167	11182	3248
586720	N/A	N/A	ATCTGACAAGATTCCT	79	11168	11183	3249
586721	N/A	N/A	TAATCTGACAAGATTC	50	11170	11185	3250
586722	N/A	N/A	GTAATCTGACAAGATT	41	11171	11186	3251
586723	N/A	N/A	CTTGTCAGGCTGTTTA	50	11312	11327	3252
586724	N/A	N/A	GCTTGTCAGGCTGTTT	81	11313	11328	3253
586725	N/A	N/A	ATGCTTGTCAGGCTGT	78	11315	11330	3254
586726	N/A	N/A	TACATGCTTGTCAGGC	78	11318	11333	3255
586727	N/A	N/A	ATACATGCTTGTCAGG	76	11319	11334	3256
586728	N/A	N/A	AAAGGTAGGTCACCAT	72	11574	11589	3257
586729	N/A	N/A	CAAAGGTAGGTCACCA	69	11575	11590	3258
586730	N/A	N/A	GACAAAGGTAGGTCAC	55	11577	11592	3259
586731	N/A	N/A	TGACAAAGGTAGGTCA	32	11578	11593	3260
586732	N/A	N/A	TCTGACATAGCTTTTT	63	5436	5451	3261
586733	N/A	N/A	ATTCTGACATAGCTTT	76	5438	5453	3262
586734	N/A	N/A	GATTCTGACATAGCTT	73	5439	5454	3263
586735	N/A	N/A	GGATTCTGACATAGCT	81	5440	5455	3264
586736	N/A	N/A	ATGGATTCTGACATAG	74	5442	5457	3265
586737	N/A	N/A	CATGGATTCTGACATA	72	5443	5458	3266
586738	N/A	N/A	ACATGGATTCTGACAT	59	5444	5459	3267
586739	N/A	N/A	TACATGGATTCTGACA	71	5445	5460	3268
586740	N/A	N/A	ATACATGGATTCTGAC	60	5446	5461	3269
586741	N/A	N/A	TTTAGCAGCACTACTA	65	5628	5643	3270
586742	N/A	N/A	TTTTAGCAGCACTACT	51	5629	5644	3271
586743	N/A	N/A	CTTTTAGCAGCACTAC	74	5630	5645	3272
586744	N/A	N/A	CCTTTTAGCAGCACTA	83	5631	5646	223
586745	N/A	N/A	ACCTTTTAGCAGCACT	84	5632	5647	224
586746	N/A	N/A	AAACCTTTTAGCAGCA	87	5634	5649	225
586747	N/A	N/A	AAAACCTTTTAGCAGC	80	5635	5650	3273
586748	N/A	N/A	GATAAAAAACCTTTTA	16	5640	5655	3274
586749	N/A	N/A	TGATAAAAAACCTTTT	25	5641	5656	3275
586750	N/A	N/A	AGATGTTGGCAGGTTG	72	6188	6203	3276
586751	N/A	N/A	TAGATGTTGGCAGGTT	76	6189	6204	3277
586752	N/A	N/A	GTAGATGTTGGCAGGT	73	6190	6205	3278

[0704]

586753	N/A	N/A	TGTAGATGTTGGCAGG	65	6191	6206	3279
586754	N/A	N/A	CTGTAGATGTTGGCAG	61	6192	6207	3280
586755	N/A	N/A	ATCTGTAGATGTTGGC	84	6194	6209	226
586756	N/A	N/A	TATCTGTAGATGTTGG	71	6195	6210	3281
586757	N/A	N/A	ATATCTGTAGATGTTG	61	6196	6211	3282
586758	N/A	N/A	CATATCTGTAGATGTT	63	6197	6212	3283
586759	N/A	N/A	TTTGAACCAGGCTTTC	47	6243	6258	3284
586760	N/A	N/A	AATTTGAACCAGGCTT	78	6245	6260	3285
586761	N/A	N/A	TAATTTGAACCAGGCT	83	6246	6261	227
586762	N/A	N/A	CATAATTTGAACCAGG	81	6248	6263	3286
586763	N/A	N/A	ACATAATTTGAACCAG	36	6249	6264	3287
586764	N/A	N/A	TACATAATTTGAACCA	38	6250	6265	3288
586765	N/A	N/A	ATACATAATTTGAACC	15	6251	6266	3289
586766	N/A	N/A	ACATTGGTCGGAAAAC	43	6424	6439	3290
586767	N/A	N/A	GACATTGGTCGGAAAA	49	6425	6440	3291
586768	N/A	N/A	AGACATTGGTCGGAAA	59	6426	6441	3292
586769	N/A	N/A	CAGACATTGGTCGGAA	66	6427	6442	3293
586770	N/A	N/A	GCAGACATTGGTCGGA	80	6428	6443	3294
586771	N/A	N/A	AAGCAGACATTGGTCG	65	6430	6445	3295
586772	N/A	N/A	TGTACAGATTACCTGT	51	6506	6521	3296
586773	N/A	N/A	TTGTACAGATTACCTG	34	6507	6522	3297
586774	N/A	N/A	ATTGTACAGATTACCT	62	6508	6523	3298
586775	N/A	N/A	GATTGTACAGATTACC	59	6509	6524	3299
586776	N/A	N/A	AGATTGTACAGATTAC	46	6510	6525	3300
586777	N/A	N/A	TCAGATTGTACAGATT	63	6512	6527	3301
586778	N/A	N/A	TTCAGATTGTACAGAT	63	6513	6528	3302
586779	N/A	N/A	ATTCAGATTGTACAGA	71	6514	6529	3303
586780	N/A	N/A	TATTCAGATTGTACAG	55	6515	6530	3304
586781	N/A	N/A	TTATTCAGATTGTACA	52	6516	6531	3305
586782	N/A	N/A	TAGGTATGTCTTTTAT	52	6936	6951	3306
586783	N/A	N/A	TGTCTTAGGTATGTCT	76	6941	6956	3307
586784	N/A	N/A	ATTGTCTTAGGTATGT	73	6943	6958	3308
586785	N/A	N/A	GATTGTCTTAGGTATG	60	6944	6959	3309
586786	N/A	N/A	TTCTTAGATGGCGTGT	74	7207	7222	3310
586787	N/A	N/A	TTTTCTTAGATGGCGT	86	7209	7224	228
586788	N/A	N/A	ATTTTTCTTAGATGGC	75	7211	7226	3311
586789	N/A	N/A	CATTTTTCTTAGATGG	49	7212	7227	3312
586790	N/A	N/A	GCATTTTTCTTAGATG	47	7213	7228	3313
586791	N/A	N/A	ATAAGTCCCAATTTTA	27	10066	10081	3314
586792	N/A	N/A	TATAAGTCCCAATTTT	27	10067	10082	3315
586793	N/A	N/A	GTATAAGTCCCAATTT	28	10068	10083	3316

[0705]

586794	N/A	N/A	TGTATAAGTCCCAATT	38	10069	10084	3317
586795	N/A	N/A	CTGTATAAGTCCCAAT	69	10070	10085	3318
586796	N/A	N/A	ATCTGTATAAGTCCCA	88	10072	10087	229
586797	N/A	N/A	AATCTGTATAAGTCCC	84	10073	10088	230
586798	N/A	N/A	TAATCTGTATAAGTCC	58	10074	10089	3319
586799	N/A	N/A	ATAATCTGTATAAGTC	21	10075	10090	3320
586800	N/A	N/A	AATAATCTGTATAAGT	12	10076	10091	3321
586801	N/A	N/A	TGCATGTATCCCAGTT	80	10095	10110	3322
586802	N/A	N/A	ATGCATGTATCCCAGT	83	10096	10111	231
586803	N/A	N/A	AGATGCATGTATCCCA	79	10098	10113	232
586804	N/A	N/A	TAGATGCATGTATCCC	87	10099	10114	3323
586805	N/A	N/A	TTAGATGCATGTATCC	78	10100	10115	3324
586806	N/A	N/A	TTTAGATGCATGTATC	50	10101	10116	3325
586653	7	22	GTGGAACTGTTTTCTT	63	3111	3126	3326
586656	9	24	ACGTGGAACTGTTTTC	72	3113	3128	3327
586658	99	114	TTGATCAATTCTGGAG	74	3203	3218	3328
586660	101	116	TCTTGATCAATTCTGG	71	3205	3220	3329
561011	102	117	GTCTTGATCAATTCTG	91	3206	3221	114
586661	103	118	TGTCTTGATCAATTCT	85	3207	3222	209
586663	134	149	GGCTCTGGAGATAGAG	63	3238	3253	3330
586665	136	151	TTGGCTCTGGAGATAG	63	3240	3255	3331
586668	140	155	GATTTTGGCTCTGGAG	64	3244	3259	3332
586669	142	157	TTGATTTTGGCTCTGG	89	3246	3261	210
561026	143	158	CTTGATTTTGGCTCTG	84	3247	3262	117
586670	144	159	TCTTGATTTTGGCTCT	71	3248	3263	3333
586671	146	161	AATCTTGATTTTGGCT	70	3250	3265	3334
586672	148	163	CAAATCTTGATTTTGG	81	3252	3267	3335
586673	298	313	GCAGCGATAGATCATA	76	3402	3417	3336
586674	300	315	TTGCAGCGATAGATCA	76	3404	3419	3337
586675	304	319	TGGTTTGCAGCGATAG	82	3408	3423	3338
586676	306	321	ACTGGTTTGCAGCGAT	89	3410	3425	211
586677	315	330	TTTGATTTCACTGGTT	62	3419	3434	3339
586678	317	332	TCTTTGATTTCACTGG	66	3421	3436	3340
586679	342	357	AGTTCTTCTCAGTTCC	77	3446	3461	3341
586680	476	491	TTAGTTAGTTGCTCTT	65	3580	3595	3342
586681	478	493	AGTTAGTTAGTTGCTC	69	3582	3597	3343
586682	703	718	GTGCTCTTGGCTTGGA	78	6716	6731	3344
586683	705	720	TGGTGCTCTTGGCTTG	77	6718	6733	3345
586684	802	817	TATGTTCACCTCTGTT	55	7387	7402	3346
586685	804	819	TGTATGTTCACCTCTG	79	7389	7404	3347
586686	1260	1275	ACACTCATCATGCCAC	72	10232	10247	3348

[0706]

586687	1262	1277	CCACACTCATCATGCC	82	10234	10249	3349
586688	1308	1323	AGATTTTGCTCTTGGT	87	10280	10295	212
586689	1310	1325	TTAGATTTTGCTCTTG	78	10282	10297	3350
586690	1351	1366	CATTTTGAGACTTCCA	91	10323	10338	213
586691	1353	1368	TCCATTTTGAGACTTC	86	10325	10340	214
586692	1365	1380	AGAGTATAACCTTCCA	88	10337	10352	220
586693	1367	1382	ATAGAGTATAACCTTC	69	10339	10354	3351
586694	1402	1417	AATCTGTTGGATGGAT	59	10374	10389	3352
586695	1404	1419	TGAATCTGTTGGATGG	79	10376	10391	3353
586696	1420	1435	TTCATTCAAAGCTTTC	82	10392	10407	3354
586697	1422	1437	AGTTCATTCAAAGCTT	73	10394	10409	3355
561463	1423	1438	CAGTTCATTCAAAGCT	88	10395	10410	127
586698	1424	1439	TCAGTTCATTCAAAGC	69	10396	10411	3356
586699	1488	1503	GATTATTAGACCACAT	63	10460	10475	3357
586700	1490	1505	CAGATTATTAGACCAC	90	10462	10477	221
561487	1491	1506	CCAGATTATTAGACCA	95	10463	10478	131
586701	1492	1507	ACCAGATTATTAGACC	85	10464	10479	215
586702	1552	1567	TAGACAGTGACTTTAA	83	10524	10539	216
586703	1554	1569	AATAGACAGTGACTTT	70	10526	10541	3358
586704	1605	1620	AGAAATGTAAACGGTA	76	10577	10592	3359
586705	1607	1622	TGAGAAATGTAAACGG	83	10579	10594	217
586706	1762	1777	TCATATGATGCCTTTT	69	10734	10749	3360
586707	1764	1779	GCTCATATGATGCCTT	84	10736	10751	218
586708	1766	1781	TAGCTCATATGATGCC	83	10738	10753	222
561567	1767	1782	TTAGCTCATATGATGC	81	10739	10754	177
586709	1768	1783	ATTAGCTCATATGATG	40	10740	10755	3361
586710	1774	1789	TGTGATATTAGCTCAT	73	10746	10761	3362
586711	1776	1791	GTTGTGATATTAGCTC	80	10748	10763	3363
586712	1905	1920	TACTCTGTGCTGACGA	81	10877	10892	3364
586713	1907	1922	CATACTCTGTGCTGAC	81	10879	10894	3365
586714	2052	2067	GTTTAAAGACAGCGAA	72	11024	11039	3366
586715	2054	2069	TTGTTTAAAGACAGCG	81	11026	11041	3367
586716	2068	2083	GTAGTCATCTCCATTT	63	11040	11055	3368
586717	2070	2085	TAGTAGTCATCTCCAT	74	11042	11057	3369
561650	2071	2086	TTAGTAGTCATCTCCA	79	11043	11058	142
586718	2072	2087	CTTAGTAGTCATCTCC	84	11044	11059	219

[0707] 实施例5:由脱氧、MOE和(S)-cEt缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的反义抑制

[0708] 设计靶向ANGPTL3核酸的其它反义寡核苷酸,并且体外测试它们对ANGPTL3 mRNA的影响。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS 337487和ISIS 233717也作为基准寡核苷酸包括在测定中。使用电穿孔,用4,500nM反义寡核苷酸转染处于每孔20,000个细胞的密度下的培养的Hep3B细胞。在约24小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0709] 下表中新设计的嵌合反义寡核苷酸被设计为脱氧、MOE和(S)-cEt寡核苷酸或5-10-5MOE缺口聚体。脱氧、MOE和(S)-cEt寡核苷酸的长度是16个核苷,其中核苷具有MOE糖修饰、(S)-cEt糖修饰或脱氧糖残基。各反义寡核苷酸的糖修饰被描述为‘eek-d10-kke’,其中

'k'指示(S)-cEt糖修饰;'d'指示脱氧核糖;数字指示脱氧核糖糖残基的数目;并且'e'指示MOE修饰。5-10-5MOE缺口聚体的长度是20个核苷,其中中心缺口区段包含10个2'-脱氧核苷,并且在5'方向和3'方向上由各自包含5个核苷的翼区段侧接。在整个各寡核苷酸中的核苷间键联都是硫代磷酸酯(P=S)键联。在整个各寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。"起始位点"指示人基因序列中由寡核苷酸靶向的最5'核苷。"终止位点"指示人基因序列中由寡核苷酸靶向的最3'核苷。下表中所列的各寡核苷酸靶向在本文中指定为SEQ ID NO:1的人ANGPTL3 mRNA(GENBANK登记号NM_014495.2)或在本文中指定为SEQ ID NO:2的人ANGPTL3基因组序列(GENBANK登记号NT_032977.9,从核苷酸33032001至33046000截短)。'n/a'指示反义寡核苷酸不以100%互补性靶向那个特定基因序列。

[0710] 表26

[0711] 由靶向SEQ ID NO:1和2的寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0712]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	化学	抑制%	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
561671	N/A	N/A	TCTTAACT CTATATAT	脱氧、MOE 和 cEt	12	3076	3091	3370
561672	N/A	N/A	CTTCTTAA	脱氧、MOE	12	3078	3093	3371

[0713]

			CTCTATAT	和 cEt				
561673	N/A	N/A	GACTTCTT AACTCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	18	3080	3095	3372
561674	N/A	N/A	TAGACTTC TTAACTCT	脱氧、MOE 和 cEt	20	3082	3097	3373
561675	N/A	N/A	CCTAGACT TCTTAACT	脱氧、MOE 和 cEt	9	3084	3099	3374
561676	N/A	N/A	GACCTAGA CTTCTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	3086	3101	3375
561677	N/A	N/A	CAGACCTA GACTTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	18	3088	3103	3376
561678	N/A	N/A	AGCAGACC TAGACTTC	脱氧、MOE 和 cEt	26	3090	3105	3377
561679	N/A	N/A	GAAGCAGA CCTAGACT	脱氧、MOE 和 cEt	24	3092	3107	3378
561680	N/A	N/A	TGGAAGCA GACCTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	30	3094	3109	3379
561758	N/A	N/A	CTTTAACA AATGGGTT	脱氧、MOE 和 cEt	25	11539	11554	3380
561759	N/A	N/A	ATCCTTTA ACAAATGG	脱氧、MOE 和 cEt	31	11542	11557	3381
561760	N/A	N/A	CTATATCCT TTAACAA	脱氧、MOE 和 cEt	28	11546	11561	3382
561761	N/A	N/A	GCACTATAT CCTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	59	11549	11564	3383
561762	N/A	N/A	TGGGCACT ATATCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	34	11552	11567	3384
561763	N/A	N/A	ACTTGGGC ACTATATC	脱氧、MOE 和 cEt	30	11555	11570	3385
561764	N/A	N/A	ATAACTTG GGCACTAT	脱氧、MOE 和 cEt	51	11558	11573	3386
561765	N/A	N/A	CATATAACT TGGGCAC	脱氧、MOE 和 cEt	47	11561	11576	3387
561766	N/A	N/A	CACCATAT AACTTGGG	脱氧、MOE 和 cEt	47	11564	11579	3388
561767	N/A	N/A	GGTCACCA TATAACTT	脱氧、MOE 和 cEt	58	11567	11582	3389
561768	N/A	N/A	GTAGGTCA CCATATAA	脱氧、MOE 和 cEt	62	11570	11585	3390
561769	N/A	N/A	AAGGTAGG TCACCATA	脱氧、MOE 和 cEt	65	11573	11588	3391
561770	N/A	N/A	ACAAAGGT AGGTCACC	脱氧、MOE 和 cEt	73	11576	11591	143
561771	N/A	N/A	TTGACAAA GGTAGGTC	脱氧、MOE 和 cEt	70	11579	11594	3392
561772	N/A	N/A	GTATTGAC AAAGGTAG	脱氧、MOE 和 cEt	58	11582	11597	3393
561773	N/A	N/A	TAAGTATT GACAAAGG	脱氧、MOE 和 cEt	42	11585	11600	3394
561774	N/A	N/A	TGCTAAGT	脱氧、MOE	51	11588	11603	3395

[0714]

			ATTGACAA	和 cEt				
561775	N/A	N/A	TAATGCTA AGTATTGA	脱氧、MOE 和 cEt	42	11591	11606	3396
561776	N/A	N/A	TACATAAT GCTAAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	36	11595	11610	3397
561777	N/A	N/A	GGATAATT TGAAATAC	脱氧、MOE 和 cEt	24	11608	11623	3398
561778	N/A	N/A	TATTGGATA ATTTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	35	11612	11627	3399
561779	N/A	N/A	GTATATTGG ATAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	0	11615	11630	3400
561780	N/A	N/A	CATGTATAT TGGATAA	脱氧、MOE 和 cEt	20	11618	11633	3401
561781	N/A	N/A	TGACATGT ATATTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	73	11621	11636	144
561782	N/A	N/A	CTTTTATAT ATGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	37	11652	11667	3402
561783	N/A	N/A	GATCATAC ATATCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	51	11664	11679	3403
561784	N/A	N/A	ATAGATCAT ACATATC	脱氧、MOE 和 cEt	46	11667	11682	3404
561785	N/A	N/A	CACATAGA TCATACAT	脱氧、MOE 和 cEt	65	11670	11685	3405
561786	N/A	N/A	ATTCACAT AGATCATA	脱氧、MOE 和 cEt	48	11673	11688	3406
561787	N/A	N/A	AGGATTCA CATAGATC	脱氧、MOE 和 cEt	48	11676	11691	3407
561788	N/A	N/A	CTTAGGAT TCACATAG	脱氧、MOE 和 cEt	42	11679	11694	3408
561789	N/A	N/A	TTACTTAG GATTCACA	脱氧、MOE 和 cEt	58	11682	11697	3409
561790	N/A	N/A	TATTTACTT AGGATTC	脱氧、MOE 和 cEt	45	11685	11700	3410
561791	N/A	N/A	GTACTTTT CTGGAACA	脱氧、MOE 和 cEt	77	11704	11719	145
561792	N/A	N/A	CCTGAAAA TTATAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	35	11741	11756	3411
561793	N/A	N/A	GGTCCTGA AAATTATA	脱氧、MOE 和 cEt	32	11744	11759	3412
561794	N/A	N/A	TGTGGTCC TGAAAATT	脱氧、MOE 和 cEt	45	11747	11762	3413
561795	N/A	N/A	GTCTGTGG TCCTGAAA	脱氧、MOE 和 cEt	47	11750	11765	3414
561796	N/A	N/A	TTAGTCTG TGGTCCTG	脱氧、MOE 和 cEt	67	11753	11768	3415
561797	N/A	N/A	AGCTTAGT CTGTGGTC	脱氧、MOE 和 cEt	55	11756	11771	3416
561798	N/A	N/A	GACAGCTT AGTCTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	47	11759	11774	3417
561799	N/A	N/A	TTCGACAG	脱氧、MOE	68	11762	11777	3418

[0715]

			CTTAGTCT	和 cEt				
561800	N/A	N/A	AATTTCGA CAGCTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	61	11765	11780	3419
561801	N/A	N/A	GTTAATTTC GACAGCT	脱氧、MOE 和 cEt	70	11768	11783	3420
561802	N/A	N/A	CCTAAAAA AATCAGCG	脱氧、MOE 和 cEt	19	11783	11798	3421
561803	N/A	N/A	GGCCCTAA AAAAATCA	脱氧、MOE 和 cEt	0	11786	11801	3422
561804	N/A	N/A	TTCTGGCC CTAAAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	10	11790	11805	3423
561805	N/A	N/A	GTATTCTG GCCCTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	44	11793	11808	3424
561806	N/A	N/A	TTGGTATTC TGGCCCT	脱氧、MOE 和 cEt	45	11796	11811	3425
561807	N/A	N/A	ATTTTGGTA TTCTGGC	脱氧、MOE 和 cEt	59	11799	11814	3426
561808	N/A	N/A	GCCATTTT GGTATTCT	脱氧、MOE 和 cEt	58	11802	11817	3427
561809	N/A	N/A	GGAGCCAT TTTGGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	11805	11820	3428
561810	N/A	N/A	AGAGGAGC CATTTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	36	11808	11823	3429
561811	N/A	N/A	AAGAGAG GAGCCATT T	脱氧、MOE 和 cEt	14	11811	11826	3430
561812	N/A	N/A	ATTGTCCA ATTTTGGG	脱氧、MOE 和 cEt	25	11829	11844	3431
561813	N/A	N/A	GAAATTGT CCAATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	38	11832	11847	3432
561814	N/A	N/A	TTTGAAAT TGTCCAAT	脱氧、MOE 和 cEt	36	11835	11850	3433
561815	N/A	N/A	GCATTTGA AATTGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	67	11838	11853	3434
561816	N/A	N/A	GCAACTCA TATATTAA	脱氧、MOE 和 cEt	57	11869	11884	3435
561817	N/A	N/A	GAAGCAAC TCATATAT	脱氧、MOE 和 cEt	46	11872	11887	3436
561818	N/A	N/A	GAGGAAGC AACTCATA	脱氧、MOE 和 cEt	14	11875	11890	3437
561819	N/A	N/A	ATAGAGGA AGCAACTC	脱氧、MOE 和 cEt	60	11878	11893	3438
561820	N/A	N/A	CAAATAGA GGAAGCAA	脱氧、MOE 和 cEt	36	11881	11896	3439
561821	N/A	N/A	AACCAAAT AGAGGAA G	脱氧、MOE 和 cEt	38	11884	11899	3440
561822	N/A	N/A	GGAAACCA AATAGAGG	脱氧、MOE 和 cEt	51	11887	11902	3441
561823	N/A	N/A	CTTTAAGT GAAGTTAC	脱氧、MOE	30	3636	3651	3442

[0716]

				和 cEt				
561824	N/A	N/A	TACTTACTT TAAGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	27	3642	3657	3443
561825	N/A	N/A	GAACCCTC TTTATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	25	3659	3674	3444
561826	N/A	N/A	AAACATGA ACCCTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	14	3665	3680	3445
561827	N/A	N/A	GATCCACA TTGAAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	3683	3698	3446
561828	N/A	N/A	CATGCCTT AGAAATAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	3710	3725	3447
561829	N/A	N/A	AAATGGCA TGCCTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	46	3716	3731	3448
561830	N/A	N/A	GTATTTCA AATGGCAT	脱氧、MOE 和 cEt	54	3723	3738	3449
561831	N/A	N/A	GCAACAAA GTATTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	60	3731	3746	3450
561832	N/A	N/A	GTATTTCA ACAATGCA	脱氧、MOE 和 cEt	28	3744	3759	3451
561833	N/A	N/A	ATAACATT AGGGAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	18	3827	3842	3452
561834	N/A	N/A	TCATATATA ACATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	18	3833	3848	3453
561912	N/A	N/A	GTGGTTTT GAGCAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	5	4736	4751	3454
561913	N/A	N/A	CTATTGTGT GGTTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	36	4743	4758	3455
561914	N/A	N/A	GGAAAGCT ATTGTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	18	4749	4764	3456
561915	N/A	N/A	TATGAGTG AAATGGAA	脱氧、MOE 和 cEt	13	4761	4776	3457
561916	N/A	N/A	AGCCAATA TGAGTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	57	4767	4782	3458
561917	N/A	N/A	CTAAAGAG CCAATATG	脱氧、MOE 和 cEt	33	4773	4788	3459
561918	N/A	N/A	CTTGGTCT AAAGAGCC	脱氧、MOE 和 cEt	70	4779	4794	146
561919	N/A	N/A	GGTAATCT TGGTCTAA	脱氧、MOE 和 cEt	46	4785	4800	3460
561920	N/A	N/A	GATGACGA AGGGTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	28	4800	4815	3461
561921	N/A	N/A	CAGTGAGA TGACGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	39	4806	4821	3462
561922	N/A	N/A	TGAAGTCA GTGAGATG	脱氧、MOE 和 cEt	49	4812	4827	3463
561923	N/A	N/A	AGGAGGTG AAGTCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	35	4818	4833	3464
561924	N/A	N/A	GAGTAGAG GAGGTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	33	4824	4839	3465
561925	N/A	N/A	TAACTAGA	脱氧、MOE	35	4830	4845	3466

[0717]

			GTAGAGGA	和 cEt				
561926	N/A	N/A	TCAGAATA ACTAGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	24	4836	4851	3467
561927	N/A	N/A	AAGCGGTC AGAATAAC	脱氧、MOE 和 cEt	39	4842	4857	3468
561928	N/A	N/A	CTGGTAAA GCGGTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	51	4848	4863	3469
561929	N/A	N/A	TGAATACT GGTAAAGC	脱氧、MOE 和 cEt	63	4854	4869	3470
561930	N/A	N/A	TGTGTTTG AATACTGG	脱氧、MOE 和 cEt	65	4860	4875	3471
561931	N/A	N/A	GTTTGATG TGTTTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	49	4866	4881	3472
561932	N/A	N/A	CAGTATGT TTGATGTG	脱氧、MOE 和 cEt	48	4872	4887	3473
561933	N/A	N/A	AGGTGGCA GTATGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	0	4878	4893	3474
561934	N/A	N/A	GCTTTGAG GTGGCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	48	4884	4899	3475
561935	N/A	N/A	GGGCAAAG GCTTTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	28	4892	4907	3476
561936	N/A	N/A	CAACAAGG GCAAAGGC	脱氧、MOE 和 cEt	65	4898	4913	3477
561937	N/A	N/A	GAGGAAAC AACAAGGG	脱氧、MOE 和 cEt	42	4905	4920	3478
561938	N/A	N/A	CCAGTTAG AGGAAACA	脱氧、MOE 和 cEt	52	4912	4927	3479
561939	N/A	N/A	CCAGGGCA GAAGAGCG	脱氧、MOE 和 cEt	61	4930	4945	3480
561940	N/A	N/A	TAGATACC AGGGCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	68	4936	4951	3481
561941	N/A	N/A	CAGAGAGT GGGCCACG	脱氧、MOE 和 cEt	46	4952	4967	3482
561942	N/A	N/A	GGAAATCA GAGAGTGG	脱氧、MOE 和 cEt	42	4958	4973	3483
561943	N/A	N/A	CCTAAGGG AAATCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	26	4964	4979	3484
561944	N/A	N/A	AACGACCC TAAGGGAA	脱氧、MOE 和 cEt	45	4970	4985	3485
561945	N/A	N/A	TTTGATAA CGACCCTA	脱氧、MOE 和 cEt	57	4976	4991	3486
561946	N/A	N/A	TTTTTGTTT GATAACG	脱氧、MOE 和 cEt	21	4982	4997	3487
561947	N/A	N/A	CATTGGGA ATTTTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	35	4992	5007	3488
561948	N/A	N/A	AGTCTTCA TTGGGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	69	4998	5013	3489
561949	N/A	N/A	CTTGTAAG TCTTCATT	脱氧、MOE 和 cEt	35	5004	5019	3490
561950	N/A	N/A	AGTGACCT	脱氧、MOE	56	5010	5025	3491

[0718]

			TGTAAGTC	和 cEt				
561951	N/A	N/A	TGGTTAAG TGACCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	67	5016	5031	3492
561952	N/A	N/A	GATTTTTG GTTAAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	43	5022	5037	3493
561953	N/A	N/A	GGTTGTGA TTTTTGGT	脱氧、MOE 和 cEt	58	5028	5043	3494
561954	N/A	N/A	CCAGGCGG TTGTGATT	脱氧、MOE 和 cEt	49	5034	5049	3495
561955	N/A	N/A	ATGGGACC AGGCGGTT	脱氧、MOE 和 cEt	52	5040	5055	3496
561956	N/A	N/A	AAGTTTTC AGGGATGG	脱氧、MOE 和 cEt	49	5052	5067	3497
561957	N/A	N/A	AAGTAGAA GTTTTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	16	5058	5073	3498
561958	N/A	N/A	CTAAGGAA GTAGAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	33	5064	5079	3499
561959	N/A	N/A	AAGTAGCT AAGGAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	35	5070	5085	3500
561960	N/A	N/A	GGAGAAA AGTAGCTA A	脱氧、MOE 和 cEt	36	5076	5091	3501
561961	N/A	N/A	TGTGCAGG AGAAAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	53	5082	5097	3502
561962	N/A	N/A	GGTGAGTG TGCAGGAG	脱氧、MOE 和 cEt	44	5088	5103	3503
561963	N/A	N/A	AATAAAGG TGAGTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	38	5094	5109	3504
561964	N/A	N/A	TGCAGGAA TAGAAGAG	脱氧、MOE 和 cEt	58	5138	5153	3505
561965	N/A	N/A	TTTTAGTG CAGGAATA	脱氧、MOE 和 cEt	20	5144	5159	3506
561966	N/A	N/A	TATTCACA GAGCTTAC	脱氧、MOE 和 cEt	63	5161	5176	3507
561967	N/A	N/A	TCCCTGTAT TCACAGA	脱氧、MOE 和 cEt	61	5167	5182	3508
561968	N/A	N/A	GAAAAAAT CCCTGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	5174	5189	3509
561969	N/A	N/A	TATGAAGA TAATGGAA	脱氧、MOE 和 cEt	34	5187	5202	3510
561970	N/A	N/A	GGAGTATA TACAAATA	脱氧、MOE 和 cEt	46	5211	5226	3511
561971	N/A	N/A	TATTCTGG AGTATATA	脱氧、MOE 和 cEt	29	5217	5232	3512
561972	N/A	N/A	ATTCTATAT TCTGGAG	脱氧、MOE 和 cEt	58	5223	5238	3513
561973	N/A	N/A	CATACAGT ATTCTATA	脱氧、MOE 和 cEt	39	5231	5246	3514
561974	N/A	N/A	GTGTGCCA TACAGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	48	5237	5252	3515

[0719]

561975	N/A	N/A	AGAAATGC CTACTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	34	5250	5265	3516
561976	N/A	N/A	ATTCAACA GAAATGCC	脱氧、MOE 和 cEt	52	5257	5272	3517
561977	N/A	N/A	GAATATGA CATTACAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	5279	5294	3518
561978	N/A	N/A	CTGTGTGA ATATGACA	脱氧、MOE 和 cEt	63	5285	5300	3519
561979	N/A	N/A	ACGCTTCT GTGTGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	59	5291	5306	3520
561980	N/A	N/A	TAGCACAC GCTTCTGT	脱氧、MOE 和 cEt	29	5297	5312	3521
561981	N/A	N/A	TAATCATA GCACACGC	脱氧、MOE 和 cEt	64	5303	5318	3522
561982	N/A	N/A	CCAAGTAA TAATAATC	脱氧、MOE 和 cEt	26	5314	5329	3523
561983	N/A	N/A	AGTAATCC AAGTAATA	脱氧、MOE 和 cEt	33	5320	5335	3524
561984	N/A	N/A	ATTTCTAGT AATCCAA	脱氧、MOE 和 cEt	42	5326	5341	3525
561985	N/A	N/A	CACACTAT TTCTAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	40	5332	5347	3526
561986	N/A	N/A	ATGAGGCA CACTATTT	脱氧、MOE 和 cEt	47	5338	5353	3527
561987	N/A	N/A	TTAATTATG AGGCACA	脱氧、MOE 和 cEt	58	5344	5359	3528
561988	N/A	N/A	TGACCTTT AATTATGA	脱氧、MOE 和 cEt	38	5350	5365	3529
562066	N/A	N/A	GCAATTTAT TGAATGA	脱氧、MOE 和 cEt	27	6083	6098	3530
562067	N/A	N/A	GGGTTTGC AATTTATT	脱氧、MOE 和 cEt	38	6089	6104	3531
562068	N/A	N/A	TGTGTTGG GTTTGCAA	脱氧、MOE 和 cEt	43	6095	6110	3532
562069	N/A	N/A	TTTAAGTG TGTTGGGT	脱氧、MOE 和 cEt	71	6101	6116	3533
562070	N/A	N/A	GTTTAGCA GTAACATT	脱氧、MOE 和 cEt	38	6126	6141	3534
562071	N/A	N/A	ATTCAGTA GTTTATCG	脱氧、MOE 和 cEt	17	6145	6160	3535
562072	N/A	N/A	CTATATATT CAGTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	0	6151	6166	3536
562073	N/A	N/A	GCTTACTT TCTATATA	脱氧、MOE 和 cEt	21	6160	6175	3537
562074	N/A	N/A	AGTTTGTT TGCTTACT	脱氧、MOE 和 cEt	63	6169	6184	3538
562075	N/A	N/A	TTGGCAAG TTTGTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	55	6175	6190	3539
562076	N/A	N/A	GGCAGGTT GGCAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	68	6181	6196	3540

[0720]

562077	N/A	N/A	GATGTTGG CAGGTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	54	6187	6202	3541
562078	N/A	N/A	TCTGTAGA TGTTGGCA	脱氧、MOE 和 cEt	81	6193	6208	147
562079	N/A	N/A	AACATATC TGTAGATG	脱氧、MOE 和 cEt	32	6199	6214	3542
562080	N/A	N/A	CCTGTAAA CATATCTG	脱氧、MOE 和 cEt	51	6205	6220	3543
562081	N/A	N/A	TTTTGACC TGTAAACA	脱氧、MOE 和 cEt	14	6211	6226	3544
562082	N/A	N/A	GATAATTTT TGACCTG	脱氧、MOE 和 cEt	49	6217	6232	3545
562083	N/A	N/A	TCTTGATAA TTTGATA	脱氧、MOE 和 cEt	13	6229	6244	3546
562084	N/A	N/A	AGGCTTTC TTGATAAT	脱氧、MOE 和 cEt	55	6235	6250	3547
562085	N/A	N/A	TGAACCAG GCTTTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	74	6241	6256	3548
562086	N/A	N/A	ATAATTTG AACCAGGC	脱氧、MOE 和 cEt	82	6247	6262	148
562087	N/A	N/A	GATAAAGA CATAATAC	脱氧、MOE 和 cEt	21	6263	6278	3549
562088	N/A	N/A	ACCTGTGA TAAAGACA	脱氧、MOE 和 cEt	27	6269	6284	3550
562089	N/A	N/A	CTTCAGAC CTGTGATA	脱氧、MOE 和 cEt	23	6275	6290	3551
562090	N/A	N/A	ACTGATCT TCAGACCT	脱氧、MOE 和 cEt	48	6281	6296	3552
562091	N/A	N/A	GGTCTTAC TGATCTTC	脱氧、MOE 和 cEt	59	6287	6302	3553
562092	N/A	N/A	GTTTTAGG TCTTACTG	脱氧、MOE 和 cEt	21	6293	6308	3554
562093	N/A	N/A	GTTCAGAT TTTAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	31	6321	6336	3555
562094	N/A	N/A	ATATTCTGT TCAGATT	脱氧、MOE 和 cEt	36	6328	6343	3556
562095	N/A	N/A	ATATTGTAA TGTATTC	脱氧、MOE 和 cEt	52	6372	6387	3557
562096	N/A	N/A	CTTAGAAT ATTGTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	13	6378	6393	3558
562097	N/A	N/A	GCTTTGCT TAGAATAT	脱氧、MOE 和 cEt	47	6384	6399	3559
562098	N/A	N/A	GAGACTGC TTTGCTTA	脱氧、MOE 和 cEt	48	6390	6405	3560
562099	N/A	N/A	AAAGTAGA GACTGCTT	脱氧、MOE 和 cEt	44	6396	6411	3561
562100	N/A	N/A	AGGCCAAA AGTAGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	59	6402	6417	3562
562101	N/A	N/A	TCGGAAAA CAGAGCAA	脱氧、MOE 和 cEt	63	6417	6432	3563

[0721]

562102	N/A	N/A	CATTGGTC GGAAAACA	脱氧、MOE 和 cEt	53	6423	6438	3564
562103	N/A	N/A	AGCAGACA TTGGTCGG	脱氧、MOE 和 cEt	83	6429	6444	149
562104	N/A	N/A	AGCAAGGC AAAAAAGC	脱氧、MOE 和 cEt	22	6442	6457	3565
562105	N/A	N/A	GACATTATT TAATAAG	脱氧、MOE 和 cEt	21	6470	6485	3566
562106	N/A	N/A	ATCAGGGA CATTATTT	脱氧、MOE 和 cEt	34	6476	6491	3567
562107	N/A	N/A	TATTTAATC AGGGACA	脱氧、MOE 和 cEt	47	6482	6497	3568
562108	N/A	N/A	ATTACCTG TTCTCAAA	脱氧、MOE 和 cEt	30	6499	6514	3569
562109	N/A	N/A	GTACAGAT TACCTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	38	6505	6520	3570
562110	N/A	N/A	CAGATTGT ACAGATTA	脱氧、MOE 和 cEt	76	6511	6526	150
562111	N/A	N/A	GTTATTCA GATTGTAC	脱氧、MOE 和 cEt	32	6517	6532	3571
562112	N/A	N/A	AACAGTGT TATTCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	58	6523	6538	3572
562113	N/A	N/A	TAGATAAA CAGTGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	33	6529	6544	3573
562114	N/A	N/A	TGATATTTA GATAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	26	6536	6551	3574
562115	N/A	N/A	GGTGTTTG ATATTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	60	6542	6557	3575
562116	N/A	N/A	TATAACGG TGTTTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	42	6548	6563	3576
562117	N/A	N/A	TAATGTTAT AACGGTG	脱氧、MOE 和 cEt	62	6554	6569	3577
562118	N/A	N/A	AGTTCATA ATGTTATA	脱氧、MOE 和 cEt	21	6560	6575	3578
562119	N/A	N/A	GTCTTTCA GTTCATAA	脱氧、MOE 和 cEt	57	6567	6582	3579
562120	N/A	N/A	ACAGTTTG TCTTTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	59	6574	6589	3580
562121	N/A	N/A	AGAAGTAC AGTTTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	3	6580	6595	3581
562122	N/A	N/A	GATGTCAG AAGTACAG	脱氧、MOE 和 cEt	45	6586	6601	3582
562123	N/A	N/A	AGTAAGGA TGTCAGAA	脱氧、MOE 和 cEt	44	6592	6607	3583
562124	N/A	N/A	AATCTGAG TAAGGATG	脱氧、MOE 和 cEt	45	6598	6613	3584
562125	N/A	N/A	GAATATAC AATTAGGG	脱氧、MOE 和 cEt	13	6616	6631	3585
562126	N/A	N/A	TGATACTG AATATACA	脱氧、MOE 和 cEt	13	6623	6638	3586

[0722]

562127	N/A	N/A	CTGAGCTG ATAAAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	1	6660	6675	3587
562128	N/A	N/A	ACCATCAT GTTTTACA	脱氧、MOE 和 cEt	44	6772	6787	3588
562129	N/A	N/A	TGTCTTAC CATCATGT	脱氧、MOE 和 cEt	29	6778	6793	3589
562130	N/A	N/A	CCAAAGTG TCTTACCA	脱氧、MOE 和 cEt	42	6784	6799	3590
562131	N/A	N/A	AACCCACC AAAGTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	33	6790	6805	3591
562132	N/A	N/A	GAAGGAA ACCCACCA A	脱氧、MOE 和 cEt	24	6796	6811	3592
562133	N/A	N/A	CTTCAAGA AGGAAACC	脱氧、MOE 和 cEt	28	6802	6817	3593
562134	N/A	N/A	TAATAGCT TCAAGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	1	6808	6823	3594
562135	N/A	N/A	GGGAATTT GATAATAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	6821	6836	3595
562136	N/A	N/A	AGAATAGG GAATTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	18	6827	6842	3596
562137	N/A	N/A	GTCCTAAG AATAGGGA	脱氧、MOE 和 cEt	9	6833	6848	3597
562138	N/A	N/A	GAACAAGT CCTAAGAA	脱氧、MOE 和 cEt	7	6839	6854	3598
562139	N/A	N/A	AGTCTAGA ACAAGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	70	6845	6860	3599
562140	N/A	N/A	TCTTTTAGT CTAGAAC	脱氧、MOE 和 cEt	22	6851	6866	3600
562141	N/A	N/A	TAACTATCT TTTAGTC	脱氧、MOE 和 cEt	15	6857	6872	3601
562142	N/A	N/A	ATCTCTTA ACTATCTT	脱氧、MOE 和 cEt	35	6863	6878	3602
560991	3	18	AACTGTTT TCTTCTGG	脱氧、MOE 和 cEt	37	3107	3122	3603
560992	8	23	CGTGGAAC TGTTTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	74	3112	3127	112
560993	22	37	TCAATTTC AAGCAACG	脱氧、MOE 和 cEt	68	3126	3141	3604
560994	51	66	CTTAATTGT GAACATT	脱氧、MOE 和 cEt	21	3155	3170	3605
560995	53	68	AGCTTAAT TGTGAACA	脱氧、MOE 和 cEt	59	3157	3172	3606
560996	55	70	GGAGCTTA ATTGTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	3159	3174	3607
560997	57	72	AAGGAGCT TAATTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	36	3161	3176	3608
560998	59	74	AGAAGGA GCTTAATT G	脱氧、MOE 和 cEt	47	3163	3178	3609

[0723]

560999	61	76	AAAGAAG GAGCTTAA T	脱氧、MOE 和 cEt	20	3165	3180	3610
561000	76	91	CTAGAGGA ACAATAAA	脱氧、MOE 和 cEt	23	3180	3195	3611
561001	79	94	TAACTAGA GGAACAAT	脱氧、MOE 和 cEt	19	3183	3198	3612
561002	81	96	AATAACTA GAGGAACA	脱氧、MOE 和 cEt	38	3185	3200	3613
561003	84	99	GGAAATAA CTAGAGGA	脱氧、MOE 和 cEt	48	3188	3203	3614
561004	86	101	GAGGAAAT AACTAGAG	脱氧、MOE 和 cEt	37	3190	3205	3615
561005	88	103	TGGAGGAA ATAACTAG	脱氧、MOE 和 cEt	68	3192	3207	3616
561006	90	105	TCTGGAGG AAATAACT	脱氧、MOE 和 cEt	49	3194	3209	3617
561007	94	109	CAATTCTG GAGGAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	43	3198	3213	3618
561008	96	111	ATCAATTCT GGAGGAA	脱氧、MOE 和 cEt	73	3200	3215	3619
561009	98	113	TGATCAAT TCTGGAGG	脱氧、MOE 和 cEt	72	3202	3217	3620
561010	100	115	CTTGATCA ATTCTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	82	3204	3219	113
561011	102	117	GTCTTGAT CAATTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	85	3206	3221	114
561012	104	119	TTGTCTTG ATCAATTC	脱氧、MOE 和 cEt	64	3208	3223	3621
561013	106	121	AATTGTCT TGATCAAT	脱氧、MOE 和 cEt	21	3210	3225	3622
561014	108	123	TGAATTGT CTTGATCA	脱氧、MOE 和 cEt	66	3212	3227	3623
561015	110	125	GATGAATT GTCTTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	51	3214	3229	3624
561016	112	127	ATGATGAA TTGTCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	71	3216	3231	3625
561017	115	130	CAAATGAT GAATTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	36	3219	3234	3626
561018	117	132	ATCAAATG ATGAATTG	脱氧、MOE 和 cEt	27	3221	3236	3627
561019	125	140	GATAGAGA ATCAAATG	脱氧、MOE 和 cEt	11	3229	3244	3628
561020	129	144	TGGAGATA GAGAATCA	脱氧、MOE 和 cEt	73	3233	3248	3629
561021	131	146	TCTGGAGA TAGAGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	51	3235	3250	3630
561022	135	150	TGGCTCTG GAGATAGA	脱氧、MOE 和 cEt	76	3239	3254	115
561023	137	152	TTTGGCTC	脱氧、MOE	73	3241	3256	3631

[0724]

			TGGAGATA	和 cEt				
561024	139	154	ATTTTGGC TCTGGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	61	3243	3258	3632
561025	141	156	TGATTTTG GCTCTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	83	3245	3260	116
561026	143	158	CTTGATTTT GGCTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	83	3247	3262	117
561027	145	160	ATCTTGATT TTGGCTC	脱氧、MOE 和 cEt	67	3249	3264	3633
559277	147	162	AAATCTTG ATTTTGGC	脱氧、MOE 和 cEt	75	3251	3266	110
561028	149	164	GCAAATCT TGATTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	53	3253	3268	3634
561029	151	166	TAGCAAAT CTTGATTT	脱氧、MOE 和 cEt	27	3255	3270	3635
561030	153	168	CATAGCAA ATCTTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	63	3257	3272	3636
561031	155	170	AACATAGC AAATCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	56	3259	3274	3637
561032	157	172	CTAACATA GCAAATCT	脱氧、MOE 和 cEt	67	3261	3276	3638
561033	159	174	GTCTAACA TAGCAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	51	3263	3278	3639
561034	174	189	TAAAATTT TTACATCG	脱氧、MOE 和 cEt	4	3278	3293	3640
561035	177	192	GGCTAAAA TTTTTACA	脱氧、MOE 和 cEt	0	3281	3296	3641
561036	182	197	CCATTGGC TAAAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	3	3286	3301	3642
561037	184	199	GGCCATTG GCTAAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	16	3288	3303	3643
561038	186	201	GAGGCCAT TGGCTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	42	3290	3305	3644
561039	188	203	AGGAGGCC ATTGGCTA	脱氧、MOE 和 cEt	61	3292	3307	3645
561040	190	205	GAAGGAG GCCATTGG C	脱氧、MOE 和 cEt	35	3294	3309	3646
561041	192	207	CTGAAGGA GGCCATTG	脱氧、MOE 和 cEt	37	3296	3311	3647
561042	194	209	AACTGAAG GAGGCCAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	3298	3313	3648
561043	196	211	CCAACTGA AGGAGGCC	脱氧、MOE 和 cEt	33	3300	3315	3649
561044	198	213	TCCCAACT GAAGGAG G	脱氧、MOE 和 cEt	19	3302	3317	3650
561045	200	215	TGTCCCAA CTGAAGGA	脱氧、MOE 和 cEt	33	3304	3319	3651
561046	202	217	CATGTCCC AACTGAAG	脱氧、MOE	19	3306	3321	3652

[0725]

				和 cEt				
561047	204	219	ACCATGTC CCAACTGA	脱氧、MOE 和 cEt	19	3308	3323	3653
561048	206	221	AGACCATG TCCCAACT	脱氧、MOE 和 cEt	19	3310	3325	3654
561049	208	223	TAAGACCA TGTCCCAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	3312	3327	3655
561050	210	225	TTTAAGAC CATGTCCC	脱氧、MOE 和 cEt	5	3314	3329	3656
561051	212	227	TCTTTAAG ACCATGTC	脱氧、MOE 和 cEt	10	3316	3331	3657
561052	214	229	AGTCTTTA AGACCATG	脱氧、MOE 和 cEt	10	3318	3333	3658
561053	216	231	AAAGTCTT TAAGACCA	脱氧、MOE 和 cEt	29	3320	3335	3659
561054	218	233	ACAAAGTC TTTAAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	19	3322	3337	3660
561055	220	235	GGACAAAG TCTTTAAG	脱氧、MOE 和 cEt	21	3324	3339	3661
561056	222	237	ATGGACAA AGTCTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	12	3326	3341	3662
561057	224	239	TTATGGAC AAAGTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	10	3328	3343	3663
561058	226	241	TCTTATGG ACAAAGTC	脱氧、MOE 和 cEt	9	3330	3345	3664
561059	228	243	CGTCTTAT GGACAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	0	3332	3347	3665
561060	242	257	TTAATTTG GCCCTTCG	脱氧、MOE 和 cEt	28	3346	3361	3666
561061	244	259	CATTAATTT GGCCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	13	3348	3363	3667
561062	246	261	GTCATTAAT TTGGCCC	脱氧、MOE 和 cEt	63	3350	3365	3668
561063	248	263	ATGTCATTA ATTTGGC	脱氧、MOE 和 cEt	37	3352	3367	3669
561064	267	282	TATGTTGA GTTTTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	16	3371	3386	3670
561065	272	287	TCAAATAT GTTGAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	21	3376	3391	3671
561066	274	289	GATCAAAT ATGTTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	36	3378	3393	3672
560990	709	724	TTCTTGGT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	73	6722	6737	111
337487	804	823	CACTTGTA TGTTCACC TCTG	5-10-5 MOE	76	7389	7408	28
561604	1850	1865	GTACAATT ACCAGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	59	10822	10837	3673
561605	1852	1867	CTGTACAA TTACCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	54	10824	10839	3674

[0726]

561606	1854	1869	AACTGTAC AATTACCA	脱氧、MOE 和 cEt	57	10826	10841	3675
561607	1856	1871	AGAACTGT ACAATTAC	脱氧、MOE 和 cEt	36	10828	10843	3676
561608	1858	1873	TAAGAACT GTACAATT	脱氧、MOE 和 cEt	29	10830	10845	3677
561609	1862	1877	CATTTAAG AACTGTAC	脱氧、MOE 和 cEt	24	10834	10849	3678
561610	1870	1885	TACTACAA CATTTAAG	脱氧、MOE 和 cEt	1	10842	10857	3679
561611	1874	1889	TTAATACTA CAACATT	脱氧、MOE 和 cEt	0	10846	10861	3680
561612	1880	1895	TTGAAATT AATACTAC	脱氧、MOE 和 cEt	6	10852	10867	3681
561613	1883	1898	GTTTTGAA ATTAATAC	脱氧、MOE 和 cEt	34	10855	10870	3682
561614	1892	1907	CGATTTTTA GTTTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	22	10864	10879	3683
561615	1894	1909	GACGATTT TTAGTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	29	10866	10881	3684
561616	1896	1911	CTGACGAT TTTTAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	50	10868	10883	3685
561617	1898	1913	TGCTGACG ATTTTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	54	10870	10885	3686
561618	1900	1915	TGTGCTGA CGATTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	70	10872	10887	3687
561619	1902	1917	TCTGTGCT GACGATTT	脱氧、MOE 和 cEt	69	10874	10889	3688
561620	1904	1919	ACTCTGTG CTGACGAT	脱氧、MOE 和 cEt	78	10876	10891	135
561621	1906	1921	ATACTCTG TGCTGACG	脱氧、MOE 和 cEt	87	10878	10893	134
561622	1908	1923	ACATACTC TGTGCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	80	10880	10895	136
561623	1911	1926	TACACATA CTCTGTGC	脱氧、MOE 和 cEt	61	10883	10898	3689
561624	1913	1928	TTTACACAT ACTCTGT	脱氧、MOE 和 cEt	68	10885	10900	3690
561625	1917	1932	GATTTTTAC ACATACT	脱氧、MOE 和 cEt	17	10889	10904	3691
561626	1946	1961	GAAGCATC AGTTTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	27	10918	10933	3692
561627	1948	1963	ATGAAGCA TCAGTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	5	10920	10935	3693
561628	1956	1971	GTAGCAAA ATGAAGCA	脱氧、MOE 和 cEt	73	10928	10943	137
561629	1958	1973	TTGTAGCA AAATGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	42	10930	10945	3694
561630	1976	1991	CATTTACTC CAAATTA	脱氧、MOE 和 cEt	43	10948	10963	3695

[0727]

561631	1981	1996	TCAAACAT TTACTCCA	脱氧、MOE 和 cEt	82	10953	10968	138
561632	2006	2021	CATTAGGT TTCATAAA	脱氧、MOE 和 cEt	19	10978	10993	3696
561633	2008	2023	TTCATTAG GTTTCATA	脱氧、MOE 和 cEt	15	10980	10995	3697
561634	2010	2025	GCTTCATT AGGTTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	57	10982	10997	3698
561635	2012	2027	CTGCTTCA TTAGGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	0	10984	10999	3699
561636	2014	2029	TTCTGCTT CATTAGGT	脱氧、MOE 和 cEt	65	10986	11001	3700
561637	2016	2031	AATTCTGC TTCATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	48	10988	11003	3701
561638	2024	2039	CAGTATTT AATTCTGC	脱氧、MOE 和 cEt	38	10996	11011	3702
561639	2039	2054	GAACTTAT TTTAATAC	脱氧、MOE 和 cEt	29	11011	11026	3703
561640	2041	2056	GCGAACTT ATTTTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	38	11013	11028	3704
561641	2043	2058	CAGCGAAC TTATTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	46	11015	11030	3705
561642	2045	2060	GACAGCGA ACTTATTT	脱氧、MOE 和 cEt	64	11017	11032	3706
561643	2047	2062	AAGACAGC GAACTTAT	脱氧、MOE 和 cEt	19	11019	11034	3707
561644	2049	2064	TAAAGACA GCGAACTT	脱氧、MOE 和 cEt	76	11021	11036	139
561645	2051	2066	TTTAAAGA CAGCGAAC	脱氧、MOE 和 cEt	49	11023	11038	3708
561646	2053	2068	TGTTTAAA GACAGCGA	脱氧、MOE 和 cEt	81	11025	11040	140
561647	2065	2080	GTCATCTC CATTTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	60	11037	11052	3709
561648	2067	2082	TAGTCATC TCCATTTG	脱氧、MOE 和 cEt	69	11039	11054	3710
561649	2069	2084	AGTAGTCA TCTCCATT	脱氧、MOE 和 cEt	82	11041	11056	141
561650	2071	2086	TTAGTAGT CATCTCCA	脱氧、MOE 和 cEt	79	11043	11058	142
561651	2073	2088	ACTTAGTA GTCATCTC	脱氧、MOE 和 cEt	66	11045	11060	3711
561652	2075	2090	TGACTTAG TAGTCATC	脱氧、MOE 和 cEt	62	11047	11062	3712
561653	2077	2092	TGTGACTT AGTAGTCA	脱氧、MOE 和 cEt	52	11049	11064	3713
561654	2079	2094	AATGTGAC TTAGTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	44	11051	11066	3714
561655	2081	2096	TCAATGTG ACTTAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	65	11053	11068	3715

[0728]

561656	2083	2098	AGTCAATG TGACTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	70	11055	11070	3716
561657	2085	2100	AAAGTCAA TGTGACTT	脱氧、MOE 和 cEt	2	11057	11072	3717
561658	2087	2102	TTAAAGTC AATGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	15	11059	11074	3718
561659	2089	2104	TGTTAAAG TCAATGTG	脱氧、MOE 和 cEt	27	11061	11076	3719
561660	2091	2106	CATGTTAA AGTCAATG	脱氧、MOE 和 cEt	51	11063	11078	3720
561661	2093	2108	CTCATGTT AAAGTCAA	脱氧、MOE 和 cEt	53	11065	11080	3721
561662	2095	2110	ACCTCATG TTAAAGTC	脱氧、MOE 和 cEt	55	11067	11082	3722
561663	2097	2112	ATACCTCAT GTTAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	25	11069	11084	3723
561664	2099	2114	TGATACCT CATGTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	11071	11086	3724
561665	2101	2116	AGTGATAC CTCATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	38	11073	11088	3725
561666	2103	2118	ATAGTGAT ACCTCATG	脱氧、MOE 和 cEt	61	11075	11090	3726
561667	2105	2120	GTATAGTG ATACCTCA	脱氧、MOE 和 cEt	63	11077	11092	3727
561668	2107	2122	AGGTATAG TGATACCT	脱氧、MOE 和 cEt	27	11079	11094	3728
561669	2109	2124	TAAGGTAT AGTGATAC	脱氧、MOE 和 cEt	34	11081	11096	3729
561670	2111	2126	AATAAGGT ATAGTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	11083	11098	3730

[0729] 表27

[0730] 由靶向SEQ ID NO:1和2的寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0731]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	化学	抑制%	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
562220	N/A	N/A	GTAAACTT ATTGATAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	7670	7685	3731
562221	N/A	N/A	GGCATAGT AAACTTAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	7676	7691	3732
562222	N/A	N/A	AATTTTGG CATAGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	7682	7697	3733
562223	N/A	N/A	GGCAATTA ATGAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	15	7693	7708	3734

[0732]

562224	N/A	N/A	GTGAAAGG CAATTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	7	7699	7714	3735
562225	N/A	N/A	AGTTAAGT GAAAGGCA	脱氧、MOE 和 cEt	0	7705	7720	3736
562226	N/A	N/A	CCCAAAAG TTAAGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	27	7711	7726	3737
562227	N/A	N/A	TATGGTCC CAAAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	35	7717	7732	3738
562228	N/A	N/A	ATTTATTAT GGTCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	67	7723	7738	3739
562229	N/A	N/A	GTTATGGC AATACATT	脱氧、MOE 和 cEt	37	7744	7759	3740
562230	N/A	N/A	ATTAATGTT ATGGCAA	脱氧、MOE 和 cEt	33	7750	7765	3741
562231	N/A	N/A	GTAGTTTAT TAATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	15	7757	7772	3742
562232	N/A	N/A	TGTAAGGT AGTTTATT	脱氧、MOE 和 cEt	23	7763	7778	3743
562233	N/A	N/A	TGGTTTTG TAAGGTAG	脱氧、MOE 和 cEt	43	7769	7784	3744
562234	N/A	N/A	AATTGGTG GTTTTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	18	7775	7790	3745
562235	N/A	N/A	GATTTTAAT TGGTGGT	脱氧、MOE 和 cEt	21	7781	7796	3746
562236	N/A	N/A	GATGTAAA TAACACTT	脱氧、MOE 和 cEt	9	7809	7824	3747
562237	N/A	N/A	TTGACAGA TGTAAATA	脱氧、MOE 和 cEt	11	7815	7830	3748
562238	N/A	N/A	TTTATGTTG ACAGATG	脱氧、MOE 和 cEt	20	7821	7836	3749
562239	N/A	N/A	AGTAGATT TATGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	9	7827	7842	3750
562240	N/A	N/A	CCTGAATAT AATGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	29	7859	7874	3751
562241	N/A	N/A	GGACTACC TGAATATA	脱氧、MOE 和 cEt	17	7865	7880	3752
562242	N/A	N/A	ACCATCAA GCCTCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	45	7956	7971	3753
562243	N/A	N/A	CCCCTTAC CATCAAGC	脱氧、MOE 和 cEt	31	7962	7977	3754
562244	N/A	N/A	TGTAGTCC CCTTACCA	脱氧、MOE 和 cEt	16	7968	7983	3755
562245	N/A	N/A	ATTGAATG TAGTCCCC	脱氧、MOE 和 cEt	19	7974	7989	3756
562246	N/A	N/A	GATTAGCA AGTGAATG	脱氧、MOE 和 cEt	6	7994	8009	3757
562247	N/A	N/A	TTTGTAGA TTAGCAAG	脱氧、MOE 和 cEt	24	8000	8015	3758
562248	N/A	N/A	AAGAGGTT CTCAGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	28	8019	8034	3759

[0733]

562249	N/A	N/A	GTCCATAA GAGGTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	34	8025	8040	3760
562250	N/A	N/A	TACCTGGT CCATAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	10	8031	8046	3761
562251	N/A	N/A	TCCTAATA CCTGGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	32	8037	8052	3762
562252	N/A	N/A	TACTTTTCC TAATACC	脱氧、MOE 和 cEt	20	8043	8058	3763
562253	N/A	N/A	CGTTACTA CTTTTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	29	8049	8064	3764
562254	N/A	N/A	CTGAGACT GCTTCTCG	脱氧、MOE 和 cEt	36	8067	8082	3765
562255	N/A	N/A	TGAAGGCT GAGACTGC	脱氧、MOE 和 cEt	40	8073	8088	3766
562256	N/A	N/A	TAAATTATA TGAAGGC	脱氧、MOE 和 cEt	9	8082	8097	3767
562257	N/A	N/A	GTAATTGT TTGATAAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	8097	8112	3768
562258	N/A	N/A	TACTAACA AATGTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	0	8110	8125	3769
562259	N/A	N/A	GTAATTTA CTAACAAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	8116	8131	3770
562260	N/A	N/A	ATAAGTGT AATTTACT	脱氧、MOE 和 cEt	0	8122	8137	3771
562261	N/A	N/A	GTTGTAAT AAGTGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	8128	8143	3772
562262	N/A	N/A	GTGATAAA TATAATTC	脱氧、MOE 和 cEt	0	8155	8170	3773
562263	N/A	N/A	CATGTAATT GTGATAA	脱氧、MOE 和 cEt	20	8164	8179	3774
562264	N/A	N/A	GTATATTTA AGAACAG	脱氧、MOE 和 cEt	13	8181	8196	3775
562265	N/A	N/A	TTGTGATA AGTATATT	脱氧、MOE 和 cEt	3	8190	8205	3776
562266	N/A	N/A	TGGAATTA AATTGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	0	8200	8215	3777
562267	N/A	N/A	AAGCCGTG GAATTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	10	8206	8221	3778
562268	N/A	N/A	CATTGTAA GCCGTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	54	8212	8227	3779
562269	N/A	N/A	TATGATCAT TGTAAGC	脱氧、MOE 和 cEt	0	8218	8233	3780
562270	N/A	N/A	TATAGTTAT GATCATT	脱氧、MOE 和 cEt	0	8224	8239	3781
562271	N/A	N/A	GACATAAC ATTTAATC	脱氧、MOE 和 cEt	21	8258	8273	3782
562272	N/A	N/A	ACTTATGA CATAACAT	脱氧、MOE 和 cEt	14	8264	8279	3783
562273	N/A	N/A	GTTACTAC TTATGACA	脱氧、MOE 和 cEt	30	8270	8285	3784

[0734]

562274	N/A	N/A	GTAACAGT TACTACTT	脱氧、MOE 和 cEt	24	8276	8291	3785
562275	N/A	N/A	GCTTATTTG TAACAGT	脱氧、MOE 和 cEt	17	8284	8299	3786
562276	N/A	N/A	TTCACAGC TTATTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	20	8290	8305	3787
562277	N/A	N/A	GTTCTTTTC ACAGCTT	脱氧、MOE 和 cEt	46	8296	8311	3788
562278	N/A	N/A	GGAGTGGT TCTTTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	35	8302	8317	3789
562279	N/A	N/A	ATGCTAGG AGTGGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	29	8308	8323	3790
562280	N/A	N/A	TGACTAAT GCTAGGAG	脱氧、MOE 和 cEt	4	8314	8329	3791
562281	N/A	N/A	ATAGAGTG ACTAATGC	脱氧、MOE 和 cEt	23	8320	8335	3792
562282	N/A	N/A	GAGAGAAT AGAGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	15	8326	8341	3793
562284	N/A	N/A	ATTGATATG TAAAACG	脱氧、MOE 和 cEt	7	8347	8362	3794
562285	N/A	N/A	CAATTAATT GATATGT	脱氧、MOE 和 cEt	14	8353	8368	3795
562286	N/A	N/A	CCTTTTAA CTTCCAAT	脱氧、MOE 和 cEt	40	8365	8380	3796
562287	N/A	N/A	CCTGGTCC TTTTAACT	脱氧、MOE 和 cEt	29	8371	8386	3797
562288	N/A	N/A	GAGTTTCC TGGTCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	49	8377	8392	3798
562289	N/A	N/A	ATGTCTGA GTTTCCTG	脱氧、MOE 和 cEt	16	8383	8398	3799
562290	N/A	N/A	TACTGTAT GTCTGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	33	8389	8404	3800
562291	N/A	N/A	CCATACATT CTATATA	脱氧、MOE 和 cEt	10	8437	8452	3801
562292	N/A	N/A	TATAAGCC ATACATTC	脱氧、MOE 和 cEt	24	8443	8458	3802
562293	N/A	N/A	ATTCATTAT AAGCCAT	脱氧、MOE 和 cEt	38	8449	8464	3803
562295	N/A	N/A	CATTGAGT TAACTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	7	8463	8478	3804
562296	N/A	N/A	AATTTGCA TTGAGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	18	8469	8484	3805
561144	525	540	TGAAGTTA CTTCTGGG	脱氧、MOE 和 cEt	39	3629	3644	3806
561145	527	542	AGTGAAGT TACTTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	51	3631	3646	3807
561146	529	544	TAAGTGAA GTTACTTC	脱氧、MOE 和 cEt	40	3633	3648	3808
561147	533	548	GTTTTAAG TGAAGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	29	N/A	N/A	3809

[0735]

561148	535	550	AAGTTTTA AGTGAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	19	N/A	N/A	3810
561149	547	562	GTTTTTCTA CAAAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	38	4285	4300	3811
561150	560	575	ATGCTATTA TCTTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	30	4298	4313	3812
561151	562	577	TGATGCTAT TATCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	36	4300	4315	3813
561152	564	579	TTTGATGCT ATTATCT	脱氧、MOE 和 cEt	23	4302	4317	3814
561153	567	582	GTCTTTGA TGCTATTA	脱氧、MOE 和 cEt	51	4305	4320	3815
561154	569	584	AGGTCTTT GATGCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	60	4307	4322	3816
561155	571	586	GAAGGTCT TTGATGCT	脱氧、MOE 和 cEt	61	4309	4324	3817
561156	573	588	GAGAAGGT CTTTGATG	脱氧、MOE 和 cEt	30	4311	4326	3818
561157	575	590	TGGAGAAG GTCTTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	40	4313	4328	3819
561158	577	592	TCTGGAGA AGGTCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	46	4315	4330	3820
561159	579	594	GGTCTGGA GAAGGTCT	脱氧、MOE 和 cEt	57	4317	4332	3821
561160	581	596	ACGGTCTG GAGAAGGT	脱氧、MOE 和 cEt	57	4319	4334	3822
561161	583	598	CCACGGTC TGGAGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	56	4321	4336	3823
561162	585	600	TTCCACGG TCTGGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	50	4323	4338	3824
561163	587	602	TCTTCCAC GGTCTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	77	4325	4340	3825
561164	589	604	GGTCTTCC ACGGTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	89	4327	4342	3826
561165	591	606	TTGGTCTT CCACGGTC	脱氧、MOE 和 cEt	79	4329	4344	3827
561166	593	608	TATTGGTCT TCCACGG	脱氧、MOE 和 cEt	39	4331	4346	3828
561167	595	610	TATATTGGT CTTCCAC	脱氧、MOE 和 cEt	22	4333	4348	3829
561168	597	612	TTTATATTG GTCTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	43	4335	4350	3830
561169	599	614	TGTTTATAT TGGTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	50	4337	4352	3831
561170	601	616	ATTGTTTAT ATTGGTC	脱氧、MOE 和 cEt	27	4339	4354	3832
561171	603	618	TAATTGTTT ATATTGG	脱氧、MOE 和 cEt	21	4341	4356	3833
561172	607	622	GGTTTAAT TGTTTATA	脱氧、MOE 和 cEt	22	4345	4360	3834

[0736]

561173	610	625	GTTGGTTT AATTGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	33	4348	4363	3835
561174	612	627	CTGTTGGT TTAATTGT	脱氧、MOE 和 cEt	13	4350	4365	3836
561175	614	629	TGCTGTTG GTTTAATT	脱氧、MOE 和 cEt	26	4352	4367	3837
561176	616	631	TATGCTGTT GGTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	40	4354	4369	3838
561177	618	633	ACTATGCT GTTGGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	68	4356	4371	3839
561178	620	635	TGACTATG CTGTTGGT	脱氧、MOE 和 cEt	64	4358	4373	3840
561179	622	637	TTTGACTAT GCTGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	42	4360	4375	3841
561180	624	639	TATTTGACT ATGCTGT	脱氧、MOE 和 cEt	16	4362	4377	3842
561181	626	641	TTTATTTGA CTATGCT	脱氧、MOE 和 cEt	17	4364	4379	3843
561182	628	643	CTTTTATTT GACTATG	脱氧、MOE 和 cEt	7	4366	4381	3844
561183	645	660	GAGCTGAT TTTCTATT	脱氧、MOE 和 cEt	18	N/A	N/A	3845
561184	647	662	CTGAGCTG ATTTTCTA	脱氧、MOE 和 cEt	42	N/A	N/A	3846
561185	649	664	TTCTGAGC TGATTTTC	脱氧、MOE 和 cEt	32	N/A	N/A	3847
561186	651	666	CCTTCTGA GCTGATTT	脱氧、MOE 和 cEt	14	N/A	N/A	3848
561187	653	668	GTCCTTCT GAGCTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	39	6666	6681	3849
561188	655	670	TAGTCCTT CTGAGCTG	脱氧、MOE 和 cEt	7	6668	6683	3850
561189	657	672	ACTAGTCC TTCTGAGC	脱氧、MOE 和 cEt	32	6670	6685	3851
561190	659	674	ATACTAGT CCTTCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	19	6672	6687	3852
561191	661	676	GAATACTA GTCCTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	37	6674	6689	3853
561192	663	678	TTGAATAC TAGTCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	50	6676	6691	3854
561193	665	680	TCTTGAAT ACTAGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	28	6678	6693	3855
561194	667	682	GTTCTTGA ATACTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	34	6680	6695	3856
561195	669	684	GGGTTCTT GAATACTA	脱氧、MOE 和 cEt	61	6682	6697	3857
561196	671	686	GTGGGTTC TTGAATAC	脱氧、MOE 和 cEt	21	6684	6699	3858
561197	673	688	CTGTGGGT TCTTGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	45	6686	6701	3859

[0737]

561198	675	690	TTCTGTGG GTTCTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	0	6688	6703	3860
561199	679	694	AAATTTCT GTGGGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	31	6692	6707	3861
561200	681	696	AGAAATTT CTGTGGGT	脱氧、MOE 和 cEt	60	6694	6709	3862
561201	684	699	TAGAGAAA TTTCTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	35	6697	6712	3863
561202	686	701	GATAGAGA AATTTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	36	6699	6714	3864
561203	694	709	GCTTGGAA GATAGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	39	6707	6722	3865
561204	696	711	TGGCTTGG AAGATAGA	脱氧、MOE 和 cEt	32	6709	6724	3866
561205	698	713	CTTGGCTT GGAAGATA	脱氧、MOE 和 cEt	23	6711	6726	3867
561206	700	715	CTCTTGGC TTGGAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	21	6713	6728	3868
561207	702	717	TGCTCTTG GCTTGGAA	脱氧、MOE 和 cEt	34	6715	6730	3869
561208	704	719	GGTGCTCT TGGCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	71	6717	6732	118
561209	706	721	TTGGTGCT CTTGGCTT	脱氧、MOE 和 cEt	59	6719	6734	3870
561210	708	723	TCTTGGTG CTCTTGGC	脱氧、MOE 和 cEt	65	6721	6736	3871
560990	709	724	TTCTTGGT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	54	6722	6737	111
561211	710	725	GTTCTTGG TGCTCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	60	6723	6738	3872
561212	712	727	TAGTTCTT GGTGCTCT	脱氧、MOE 和 cEt	53	6725	6740	3873
561213	714	729	AGTAGTTC TTGGTGCT	脱氧、MOE 和 cEt	50	6727	6742	3874
561214	716	731	GGAGTAGT TCTTGGTG	脱氧、MOE 和 cEt	31	6729	6744	3875
561215	718	733	AGGGAGTA GTTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	0	6731	6746	3876
561216	720	735	AAAGGGA GTAGTTCT T	脱氧、MOE 和 cEt	25	6733	6748	3877
561217	722	737	AGAAAGG GAGTAGTT C	脱氧、MOE 和 cEt	28	6735	6750	3878
561218	724	739	GAAGAAA GGGAGTAG T	脱氧、MOE 和 cEt	10	6737	6752	3879
561219	726	741	CTGAAGAA AGGGAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	47	6739	6754	3880
561220	730	745	TCAACTGA AGAAAGG	脱氧、MOE 和 cEt	50	6743	6758	3881

[0738]

			G					
337487	804	823	CACTTGTA TGTTCACC TCTG	5-10-5 MOE	52	7389	7408	28
561297	926	941	TCATTGAA GTTTTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	28	7913	7928	3882
561298	930	945	CGTTTCATT GAAGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	35	7917	7932	3883
561299	944	959	TTGTAGTT CTCCCACG	脱氧、MOE 和 cEt	30	7931	7946	3884
561300	946	961	ATTTGTAG TTCTCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	32	7933	7948	3885
561301	948	963	ATATTTGTA GTTCTCC	脱氧、MOE 和 cEt	24	7935	7950	3886
561302	950	965	CCATATTTG TAGTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	5	7937	7952	3887
561303	952	967	AACCATAT TTGTAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	3	7939	7954	3888
561304	956	971	CCAAAACC ATATTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	19	7943	7958	3889
561305	959	974	CTCCCAAA ACCATATT	脱氧、MOE 和 cEt	23	7946	7961	3890
561306	961	976	GCCTCCCA AAACCATA	脱氧、MOE 和 cEt	25	7948	7963	3891
561307	963	978	AAGCCTCC CAAAACCA	脱氧、MOE 和 cEt	30	7950	7965	3892
561308	965	980	TCAAGCCT CCCAAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	16	7952	7967	3893
561309	969	984	TCCATCAA GCCTCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	46	N/A	N/A	3894
561310	971	986	TCTCCATC AAGCCTCC	脱氧、MOE 和 cEt	13	N/A	N/A	3895
561311	973	988	ATTCTCCAT CAAGCCT	脱氧、MOE 和 cEt	16	N/A	N/A	3896
561312	975	990	AAATTCTC CATCAAGC	脱氧、MOE 和 cEt	20	N/A	N/A	3897
561313	979	994	ACCAAAAT TCTCCATC	脱氧、MOE 和 cEt	18	N/A	N/A	3898
561314	981	996	CAACCAAA ATTCTCCA	脱氧、MOE 和 cEt	26	N/A	N/A	3899
561315	983	998	CCCAACCA AAATTCTC	脱氧、MOE 和 cEt	38	9558	9573	3900
559316	985	1000	GGCCCAAC CAAAATTC	脱氧、MOE 和 cEt	14	9560	9575	3901
561316	987	1002	TAGGCCCA ACCAAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	38	9562	9577	3902
561317	989	1004	TCTAGGCC CAACCAAA	脱氧、MOE 和 cEt	51	9564	9579	3903
561318	991	1006	TCTCTAGG CCCAACCA	脱氧、MOE 和 cEt	35	9566	9581	3904

[0739]

561319	993	1008	CTTCTCTA GGCCCAAC	脱氧、MOE 和 cEt	31	9568	9583	3905
561320	995	1010	ATCTTCTCT AGGCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	68	9570	9585	119
561321	997	1012	ATATCTTCT CTAGGCC	脱氧、MOE 和 cEt	30	9572	9587	3906
561322	999	1014	GTATATCTT CTCTAGG	脱氧、MOE 和 cEt	25	9574	9589	3907
561323	1001	1016	GAGTATAT CTTCTCTA	脱氧、MOE 和 cEt	26	9576	9591	3908
561324	1003	1018	TGGAGTAT ATCTTCTC	脱氧、MOE 和 cEt	46	9578	9593	3909
561325	1005	1020	TATGGAGT ATATCTTC	脱氧、MOE 和 cEt	20	9580	9595	3910
561326	1007	1022	ACTATGGA GTATATCT	脱氧、MOE 和 cEt	20	9582	9597	3911
561327	1009	1024	TCACTATG GAGTATAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	9584	9599	3912
561328	1011	1026	CTTCACTAT GGAGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	9586	9601	3913
561329	1013	1028	TGCTTCAC TATGGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	50	9588	9603	3914
561330	1015	1030	ATTGCTTC ACTATGGA	脱氧、MOE 和 cEt	43	9590	9605	3915
561331	1017	1032	AGATTGCT TCACTATG	脱氧、MOE 和 cEt	31	9592	9607	3916
561332	1019	1034	TTAGATTG CTTCACTA	脱氧、MOE 和 cEt	36	9594	9609	3917
561333	1021	1036	AATTAGAT TGCTTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	17	9596	9611	3918
561334	1023	1038	ATAATTAG ATTGCTTC	脱氧、MOE 和 cEt	23	9598	9613	3919
561335	1025	1040	ACATAATT AGATTGCT	脱氧、MOE 和 cEt	13	9600	9615	3920
561336	1031	1046	CGTAAAAC ATAATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	25	9606	9621	3921
561337	1045	1060	CTTCCAAC TCAATTCG	脱氧、MOE 和 cEt	0	9620	9635	3922
561338	1047	1062	GTCTTCCA ACTCAATT	脱氧、MOE 和 cEt	0	9622	9637	3923
561339	1049	1064	CAGTCTTC CAACTCAA	脱氧、MOE 和 cEt	15	9624	9639	3924
561340	1051	1066	TCCAGTCT TCCAACTC	脱氧、MOE 和 cEt	22	9626	9641	3925
561341	1053	1068	TTTCCAGT CTTCCAAC	脱氧、MOE 和 cEt	2	9628	9643	3926
561342	1056	1071	GTCTTTCC AGTCTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	45	9631	9646	3927
561343	1059	1074	GTTGTCTT TCCAGTCT	脱氧、MOE 和 cEt	67	9634	9649	120

[0740]

561344	1061	1076	TTGTTGTC TTTCCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	43	9636	9651	3928
561345	1063	1078	GTTTGTTG TCTTTCCA	脱氧、MOE 和 cEt	57	9638	9653	121
561346	1068	1083	ATAATGTTT GTTGTCT	脱氧、MOE 和 cEt	6	9643	9658	3929
561347	1098	1113	GTGATTTC CCAAGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	66	9673	9688	122
561348	1113	1128	CGTATAGT TGGTTTCG	脱氧、MOE 和 cEt	54	9688	9703	3930
561349	1127	1142	GCAACTAG ATGTAGCG	脱氧、MOE 和 cEt	50	9702	9717	3931
561350	1129	1144	TCGCAACT AGATGTAG	脱氧、MOE 和 cEt	9	9704	9719	3932
561351	1131	1146	AATCGCAA CTAGATGT	脱氧、MOE 和 cEt	9	9706	9721	3933
561352	1133	1148	GTAATCGC AACTAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	15	9708	9723	3934
561353	1135	1150	CAGTAATC GCAACTAG	脱氧、MOE 和 cEt	41	9710	9725	3935
561354	1137	1152	GCCAGTAA TCGCAACT	脱氧、MOE 和 cEt	38	9712	9727	3936
561355	1139	1154	TTGCCAGT AATCGCAA	脱氧、MOE 和 cEt	32	9714	9729	3937
561356	1141	1156	CATTGCCA GTAATCGC	脱氧、MOE 和 cEt	54	9716	9731	3938
561357	1143	1158	GACATTGC CAGTAATC	脱氧、MOE 和 cEt	20	9718	9733	3939
561358	1145	1160	GGGACATT GCCAGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	9720	9735	3940
561359	1160	1175	TCCGGGAT TGCATTGG	脱氧、MOE 和 cEt	43	9735	9750	3941
561360	1162	1177	TTTCCGGG ATTGCATT	脱氧、MOE 和 cEt	31	9737	9752	3942
561361	1164	1179	GTTTTCCG GGATTGCA	脱氧、MOE 和 cEt	31	9739	9754	3943
561362	1166	1181	TTGTTTTCC GGGATTG	脱氧、MOE 和 cEt	36	9741	9756	3944
561363	1168	1183	CTTTGTTTT CCGGGAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	9743	9758	3945
561364	1170	1185	ATCTTTGTT TTCCGGG	脱氧、MOE 和 cEt	13	9745	9760	3946
561365	1172	1187	AAATCTTT GTTTTCCG	脱氧、MOE 和 cEt	7	9747	9762	3947
561366	1177	1192	ACACCAAA TCTTTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	8	9752	9767	3948
561367	1179	1194	AAACACCA AATCTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	11	9754	9769	3949
561368	1187	1202	CAAGTAGA AAACACCA	脱氧、MOE 和 cEt	16	9762	9777	3950

[0741]

561369	1189	1204	CCCAAGTA GAAAACAC	脱氧、MOE 和 cEt	23	9764	9779	3951
561370	1191	1206	ATCCCAAG TAGAAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	27	9766	9781	3952
561371	1193	1208	TGATCCCA AGTAGAAA	脱氧、MOE 和 cEt	25	9768	9783	3953
561372	1195	1210	TGTGATCC CAAGTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	45	9770	9785	3954

[0742] 表28

[0743] 由靶向SEQ ID NO:1和2的寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0744]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	化学	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
561067	276	291	CTGATCAA ATATGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	54	3380	3395	3955
561068	278	293	GACTGATC AAATATGT	脱氧、MOE 和 cEt	19	3382	3397	3956
561069	280	295	AAGACTGA TCAAATAT	脱氧、MOE 和 cEt	17	3384	3399	3957
561070	286	301	CATAAAAA GACTGATC	脱氧、MOE 和 cEt	18	3390	3405	3958
561071	289	304	GATCATAA AAAGACTG	脱氧、MOE 和 cEt	11	3393	3408	3959
561072	291	306	TAGATCATA AAAAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	3395	3410	3960
561073	293	308	GATAGATC ATAAAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	15	3397	3412	3961
561074	295	310	GCGATAGA TCATAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	39	3399	3414	3962
561075	297	312	CAGCGATA GATCATAA	脱氧、MOE 和 cEt	53	3401	3416	3963
561076	299	314	TGCAGCGA TAGATCAT	脱氧、MOE 和 cEt	70	3403	3418	159
561077	301	316	TTTGCAGC GATAGATC	脱氧、MOE 和 cEt	60	3405	3420	3964
561078	303	318	GGTTTGCA GCGATAGA	脱氧、MOE 和 cEt	63	3407	3422	3965
561079	305	320	CTGGTTTG CAGCGATA	脱氧、MOE 和 cEt	76	3409	3424	160
561080	307	322	CACTGGTT TGCAGCGA	脱氧、MOE 和 cEt	65	3411	3426	3966
561081	309	324	TTCACTGG TTTGCAGC	脱氧、MOE 和 cEt	45	3413	3428	3967
561082	311	326	ATTTCACT	脱氧、MOE	56	3415	3430	3968

[0745]

			GGTTTGCA	和 cEt				
561083	313	328	TGATTTCA CTGGTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	65	3417	3432	3969
561084	316	331	CTTTGATTT CACTGGT	脱氧、MOE 和 cEt	73	3420	3435	161
561085	341	356	GTTCTTCTC AGTTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	79	3445	3460	162
561086	343	358	TAGTTCTTC TCAGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	50	3447	3462	3970
561087	345	360	TGTAGTTC TTCTCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	42	3449	3464	3971
561088	347	362	TATGTAGTT CTTCTCA	脱氧、MOE 和 cEt	27	3451	3466	3972
561089	349	364	TATATGTAG TTCTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	37	3453	3468	3973
561090	352	367	GTTTATATG TAGTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	39	3456	3471	3974
561091	355	370	GTAGTTTAT ATGTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	55	3459	3474	3975
561092	358	373	CTTGTAGT TTATATGT	脱氧、MOE 和 cEt	48	3462	3477	3976
561093	360	375	GACTTGTA GTTTATAT	脱氧、MOE 和 cEt	43	3464	3479	3977
561094	362	377	TTGACTTG TAGTTTAT	脱氧、MOE 和 cEt	35	3466	3481	3978
561095	365	380	TTTTTGACT TGTAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	37	3469	3484	3979
561096	367	382	CATTTTTGA CTTGTAG	脱氧、MOE 和 cEt	34	3471	3486	3980
561097	373	388	CCTCTTCAT TTTTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	48	3477	3492	3981
561098	386	401	GACATATTC TTTACCT	脱氧、MOE 和 cEt	40	3490	3505	3982
561099	388	403	GTGACATA TTCTTTAC	脱氧、MOE 和 cEt	43	3492	3507	3983
561100	393	408	TTCAAGTG ACATATTC	脱氧、MOE 和 cEt	51	3497	3512	3984
561101	395	410	AGTTCAAG TGACATAT	脱氧、MOE 和 cEt	27	3499	3514	3985
561102	397	412	TGAGTTCA AGTGACAT	脱氧、MOE 和 cEt	63	3501	3516	3986
561103	399	414	GTTGAGTT CAAGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	48	3503	3518	3987
561104	401	416	GAGTTGAG TTCAAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	57	3505	3520	3988
561105	403	418	TTGAGTTG AGTTCAAG	脱氧、MOE 和 cEt	32	3507	3522	3989
561106	405	420	TTTTGAGT TGAGTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	47	3509	3524	3990

[0746]

561107	407	422	AGTTTTGA GTTGAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	46	3511	3526	3991
561108	409	424	CAAGTTTT GAGTTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	48	3513	3528	3992
561109	411	426	TTCAAGTT TTGAGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	17	3515	3530	3993
561110	413	428	CTTTCAAG TTTTGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	48	3517	3532	3994
561111	415	430	GGCTTTCA AGTTTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	56	3519	3534	3995
561112	417	432	GAGGCTTT CAAGTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	39	3521	3536	3996
561113	419	434	AGGAGGCT TTCAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	49	3523	3538	3997
561114	421	436	CTAGGAGG CTTTCAAG	脱氧、MOE 和 cEt	49	3525	3540	3998
561115	423	438	TTCTAGGA GGCTTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	40	3527	3542	3999
561116	425	440	TCTTCTAG GAGGCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	66	3529	3544	4000
561117	427	442	TTTCTTCTA GGAGGCT	脱氧、MOE 和 cEt	74	3531	3546	4001
561118	442	457	GTTGAAGT AGAATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	40	3546	3561	4002
561119	469	484	GTTGCTCT TCTAAATA	脱氧、MOE 和 cEt	44	3573	3588	4003
561120	471	486	TAGTTGCT CTTCTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	19	3575	3590	4004
561121	473	488	GTTAGTTG CTCTTCTA	脱氧、MOE 和 cEt	67	3577	3592	4005
561122	475	490	TAGTTAGT TGCTCTTC	脱氧、MOE 和 cEt	51	3579	3594	4006
561123	477	492	GTTAGTTA GTTGCTCT	脱氧、MOE 和 cEt	73	3581	3596	163
561124	479	494	AAGTTAGT TAGTTGCT	脱氧、MOE 和 cEt	51	3583	3598	4007
561125	481	496	TTAAGTTA GTTAGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	33	3585	3600	4008
561126	483	498	AATTAAGT TAGTTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	0	3587	3602	4009
561127	485	500	TGAATTAA GTTAGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	5	3589	3604	4010
561128	487	502	TTTGAATTA AGTTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	18	3591	3606	4011
561129	494	509	GGTTGATT TTGAATTA	脱氧、MOE 和 cEt	20	3598	3613	4012
561130	496	511	CAGGTTGA TTTTGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	27	3600	3615	4013
561131	498	513	TTCAGGTT GATTTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	33	3602	3617	4014

	561132	500	515	GTTTCAGG TTGATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	38	3604	3619	4015
	561133	502	517	GAGTTTCA GGTTGATT	脱氧、MOE 和 cEt	33	3606	3621	4016
	561134	504	519	TGGAGTTT CAGGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	67	3608	3623	4017
	561135	507	522	TTCTGGAG TTTCAGGT	脱氧、MOE 和 cEt	32	3611	3626	4018
	561136	509	524	TGTTCTGG AGTTTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	14	3613	3628	4019
	561137	511	526	GGTGTTCT GGAGTTTC	脱氧、MOE 和 cEt	23	3615	3630	4020
	561138	513	528	TGGGTGTT CTGGAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	30	3617	3632	4021
	561139	515	530	TCTGGGTG TTCTGGAG	脱氧、MOE 和 cEt	24	3619	3634	4022
	561140	517	532	CTTCTGGG TGTTCTGG	脱氧、MOE 和 cEt	17	3621	3636	4023
	561141	519	534	TACTTCTG GGTGTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	10	3623	3638	4024
	561142	521	536	GTTACTTCT GGGTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	11	3625	3640	4025
	561143	523	538	AAGTTACT TCTGGGTG	脱氧、MOE 和 cEt	15	3627	3642	4026
[0747]	560990	709	724	TTCTTGGT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	79	6722	6737	111
	561221	758	773	CCATCATGT TTTACAT	脱氧、MOE 和 cEt	17	6771	6786	4027
	561222	760	775	TGCCATCAT GTTTTAC	脱氧、MOE 和 cEt	22	N/A	N/A	4028
	561223	763	778	GAATGCCA TCATGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	12	N/A	N/A	4029
	561224	765	780	AGGAATGC CATCATGT	脱氧、MOE 和 cEt	26	N/A	N/A	4030
	561225	767	782	GCAGGAAT GCCATCAT	脱氧、MOE 和 cEt	32	N/A	N/A	4031
	561226	769	784	CAGCAGGA ATGCCATC	脱氧、MOE 和 cEt	29	N/A	N/A	4032
	561227	771	786	TTCAGCAG GAATGCCA	脱氧、MOE 和 cEt	22	N/A	N/A	4033
	561228	773	788	CATTCAGC AGGAATGC	脱氧、MOE 和 cEt	23	7358	7373	4034
	561229	775	790	TACATTCA GCAGGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	28	7360	7375	4035
	561230	777	792	GGTACATT CAGCAGGA	脱氧、MOE 和 cEt	61	7362	7377	4036
	561231	779	794	GTGGTACA TTCAGCAG	脱氧、MOE 和 cEt	57	7364	7379	4037
	561232	781	796	TGGTGGTA CATTCAGC	脱氧、MOE 和 cEt	59	7366	7381	4038

[0748]

561233	787	802	TATAAATG GTGGTACA	脱氧、MOE 和 cEt	51	7372	7387	4039
561234	789	804	GTTATAAAT GGTGGTA	脱氧、MOE 和 cEt	50	7374	7389	4040
561235	791	806	CTGTTATAA ATGGTGG	脱氧、MOE 和 cEt	49	7376	7391	4041
561236	793	808	CTCTGTTAT AAATGGT	脱氧、MOE 和 cEt	39	7378	7393	4042
561237	795	810	ACCTCTGT TATAAATG	脱氧、MOE 和 cEt	47	7380	7395	4043
561238	797	812	TCACCTCT GTTATAAA	脱氧、MOE 和 cEt	44	7382	7397	4044
561239	799	814	GTTCACCT CTGTTATA	脱氧、MOE 和 cEt	43	7384	7399	4045
561240	801	816	ATGTTCAC CTCTGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	59	7386	7401	4046
561241	803	818	GTATGTTC ACCTCTGT	脱氧、MOE 和 cEt	69	7388	7403	164
337487	804	823	CACTTGTAT GTTCACCT CTG	5-10-5 MOE	74	7389	7408	28
561242	805	820	TTGTATGTT CACCTCT	脱氧、MOE 和 cEt	63	7390	7405	4047
561243	807	822	ACTTGTAT GTTCACCT	脱氧、MOE 和 cEt	63	7392	7407	4048
561244	809	824	CCACTTGT ATGTTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	57	7394	7409	4049
561245	811	826	TGCCACTT GTATGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	36	7396	7411	4050
561246	813	828	CATGCCAC TTGTATGT	脱氧、MOE 和 cEt	33	7398	7413	4051
561247	815	830	TACATGCC ACTTGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	37	7400	7415	4052
561248	817	832	CATACATG CCACTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	36	7402	7417	4053
561249	819	834	GGCATACA TGCCACTT	脱氧、MOE 和 cEt	20	7404	7419	4054
561250	821	836	ATGGCATA CATGCCAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	7406	7421	4055
561251	823	838	TGATGGCA TACATGCC	脱氧、MOE 和 cEt	22	7408	7423	4056
561252	825	840	TCTGATGG CATACATG	脱氧、MOE 和 cEt	34	7410	7425	4057
561253	827	842	GGTCTGAT GGCATACA	脱氧、MOE 和 cEt	46	7412	7427	4058
561254	829	844	TGGGTCTG ATGGCATA	脱氧、MOE 和 cEt	51	7414	7429	4059
561255	834	849	GTTGCTGG GTCTGATG	脱氧、MOE 和 cEt	45	7419	7434	4060
561256	836	851	GAGTTGCT	脱氧、MOE	70	7421	7436	165

[0749]

			GGGTCTGA	和 cEt				
561257	838	853	GAGAGTTG CTGGGTCT	脱氧、MOE 和 cEt	57	7423	7438	4061
561258	840	855	TTGAGAGT TGCTGGGT	脱氧、MOE 和 cEt	47	7425	7440	4062
561259	842	857	ACTTGAGA GTTGCTGG	脱氧、MOE 和 cEt	53	7427	7442	4063
561260	844	859	AAACTTGA GAGTTGCT	脱氧、MOE 和 cEt	71	7429	7444	166
561261	846	861	AAAAACTT GAGAGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	23	7431	7446	4064
561262	848	863	TGAAAAAC TTGAGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	11	7433	7448	4065
561263	850	865	CATGAAAA ACTTGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	34	7435	7450	4066
561264	852	867	GACATGAA AAACTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	25	7437	7452	4067
561265	860	875	TCACAGTA GACATGAA	脱氧、MOE 和 cEt	16	7445	7460	4068
561266	862	877	CATCACAG TAGACATG	脱氧、MOE 和 cEt	37	7447	7462	4069
561267	864	879	AACATCAC AGTAGACA	脱氧、MOE 和 cEt	57	7449	7464	4070
561268	866	881	ATAACATC ACAGTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	40	7451	7466	4071
561269	868	883	ATATAACAT CACAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	26	7453	7468	4072
561270	870	885	TGATATAAC ATCACAG	脱氧、MOE 和 cEt	35	7455	7470	4073
561271	872	887	CCTGATATA ACATCAC	脱氧、MOE 和 cEt	60	7457	7472	4074
561272	874	889	TACCTGATA TAACATC	脱氧、MOE 和 cEt	37	7459	7474	4075
561273	876	891	ACTACCTG ATATAACA	脱氧、MOE 和 cEt	24	N/A	N/A	4076
561274	878	893	GGACTACC TGATATAA	脱氧、MOE 和 cEt	7	N/A	N/A	4077
561275	880	895	ATGGACTA CCTGATAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	N/A	N/A	4078
561276	882	897	CCATGGAC TACCTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	52	N/A	N/A	4079
561277	884	899	GTCCATGG ACTACCTG	脱氧、MOE 和 cEt	71	7871	7886	167
561278	886	901	ATGTCCAT GGACTACC	脱氧、MOE 和 cEt	67	7873	7888	4080
561279	888	903	TAATGTCCA TGGACTA	脱氧、MOE 和 cEt	44	7875	7890	4081
559390	890	905	ATTAATGTC CATGGAC	脱氧、MOE 和 cEt	28	7877	7892	4082

[0750]

561280	892	907	GAATTAAT GTCCATGG	脱氧、MOE 和 cEt	51	7879	7894	4083
561281	894	909	TTGAATTAA TGTCCAT	脱氧、MOE 和 cEt	30	7881	7896	4084
561282	896	911	TGTTGAATT AATGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	38	7883	7898	4085
561283	898	913	GATGTTGA ATTAATGT	脱氧、MOE 和 cEt	11	7885	7900	4086
561284	900	915	TCGATGTT GAATTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	20	7887	7902	4087
561285	902	917	ATTCGATGT TGAATTA	脱氧、MOE 和 cEt	12	7889	7904	4088
561286	904	919	CTATTCGAT GTTGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	17	7891	7906	4089
561287	906	921	ATCTATTCG ATGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	32	7893	7908	4090
561288	908	923	CCATCTATT CGATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	69	7895	7910	168
561289	910	925	ATCCATCTA TTCGATG	脱氧、MOE 和 cEt	32	7897	7912	4091
561290	912	927	TGATCCATC TATTCGA	脱氧、MOE 和 cEt	41	7899	7914	4092
561291	914	929	TGTGATCC ATCTATTC	脱氧、MOE 和 cEt	50	7901	7916	4093
561292	916	931	TTTGTGATC CATCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	50	7903	7918	4094
561293	918	933	GTTTTGTG ATCCATCT	脱氧、MOE 和 cEt	41	7905	7920	4095
561294	920	935	AAGTTTTG TGATCCAT	脱氧、MOE 和 cEt	56	7907	7922	4096
561295	922	937	TGAAGTTT TGTGATCC	脱氧、MOE 和 cEt	57	7909	7924	4097
561296	924	939	ATTGAAGT TTTGTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	7911	7926	4098
561450	1386	1401	CAACATTT TGGTTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	45	10358	10373	4099
561451	1389	1404	GATCAACA TTTTGGTT	脱氧、MOE 和 cEt	33	10361	10376	4100
561452	1391	1406	TGGATCAA CATTTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	81	10363	10378	123
561453	1393	1408	GATGGATC AACATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	59	10365	10380	4101
561455	1397	1412	GTTGGATG GATCAACA	脱氧、MOE 和 cEt	53	10369	10384	4102
561456	1399	1414	CTGTTGGA TGGATCAA	脱氧、MOE 和 cEt	71	10371	10386	4103
561457	1401	1416	ATCTGTTG GATGGATC	脱氧、MOE 和 cEt	71	10373	10388	4104
561458	1403	1418	GAATCTGT TGGATGGA	脱氧、MOE 和 cEt	84	10375	10390	124

[0751]

561459	1405	1420	CTGAATCT GTTGGATG	脱氧、MOE 和 cEt	72	10377	10392	4105
561460	1407	1422	TTCTGAAT CTGTTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	78	10379	10394	125
561461	1414	1429	CAAAGCTT TCTGAATC	脱氧、MOE 和 cEt	45	10386	10401	4106
561462	1421	1436	GTTCATTC AAAGCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	87	10393	10408	126
561463	1423	1438	CAGTTCAT TCAAAGCT	脱氧、MOE 和 cEt	85	10395	10410	127
561464	1425	1440	CTCAGTTC ATTCAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	47	10397	10412	4107
561465	1427	1442	GCCTCAGT TCATTCAA	脱氧、MOE 和 cEt	60	10399	10414	4108
561466	1429	1444	TTGCCTCA GTTCATTC	脱氧、MOE 和 cEt	68	10401	10416	4109
561467	1431	1446	ATTTGCCTC AGTTCAT	脱氧、MOE 和 cEt	61	10403	10418	4110
561468	1433	1448	AAATTTGC CTCAGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	48	10405	10420	4111
561469	1436	1451	TTTAAATTT GCCTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	59	10408	10423	4112
561470	1438	1453	CTTTTAAAT TTGCCTC	脱氧、MOE 和 cEt	50	10410	10425	4113
561471	1440	1455	GCCTTTTA AATTTGCC	脱氧、MOE 和 cEt	73	10412	10427	4114
561472	1452	1467	GTTTAAATT ATTGCCT	脱氧、MOE 和 cEt	48	10424	10439	4115
561473	1463	1478	ATGAGGTT AATGTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	33	10435	10450	4116
561474	1465	1480	GAATGAGG TTAATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	29	10437	10452	4117
561475	1467	1482	TGGAATGA GGTTAATG	脱氧、MOE 和 cEt	66	10439	10454	4118
561476	1469	1484	CTTGGAAT GAGGTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	72	10441	10456	4119
561477	1471	1486	AACTTGGA ATGAGGTT	脱氧、MOE 和 cEt	69	10443	10458	4120
561478	1473	1488	TTAACTTG GAATGAGG	脱氧、MOE 和 cEt	74	10445	10460	128
561479	1475	1490	CATTAACTT GGAATGA	脱氧、MOE 和 cEt	5	10447	10462	4121
561480	1477	1492	CACATTAA CTTGGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	26	10449	10464	4122
561481	1479	1494	ACCACATT AACTTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	59	10451	10466	4123
561482	1481	1496	AGACCACA TTAACTTG	脱氧、MOE 和 cEt	76	10453	10468	129
561483	1483	1498	TTAGACCA CATTAACT	脱氧、MOE 和 cEt	47	10455	10470	4124

[0752]

561484	1485	1500	TATTAGAC CACATTAA	脱氧、MOE 和 cEt	38	10457	10472	4125
561485	1487	1502	ATTATTAGA CCACATT	脱氧、MOE 和 cEt	59	10459	10474	4126
561486	1489	1504	AGATTATTA GACCACA	脱氧、MOE 和 cEt	84	10461	10476	130
561487	1491	1506	CCAGATTAT TAGACCA	脱氧、MOE 和 cEt	93	10463	10478	131
561488	1493	1508	TACCAGAT TATTAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	22	10465	10480	4127
561489	1495	1510	AATACCAG ATTATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	48	10467	10482	4128
561490	1497	1512	TTAATACC AGATTATT	脱氧、MOE 和 cEt	22	10469	10484	4129
561491	1499	1514	ATTTAATAC CAGATTA	脱氧、MOE 和 cEt	14	10471	10486	4130
561492	1501	1516	GGATTTAAT ACCAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	74	10473	10488	4131
561493	1503	1518	AAGGATTT AATACCAG	脱氧、MOE 和 cEt	70	10475	10490	4132
561494	1505	1520	TTAAGGAT TTAATACC	脱氧、MOE 和 cEt	14	10477	10492	4133
561495	1508	1523	CTCTTAAG GATTTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	12	10480	10495	4134
561496	1510	1525	TTCTCTTAA GGATTTA	脱氧、MOE 和 cEt	47	10482	10497	4135
561497	1513	1528	GCTTTCTCT TAAGGAT	脱氧、MOE 和 cEt	73	10485	10500	4136
561498	1515	1530	AAGCTTTC TCTTAAGG	脱氧、MOE 和 cEt	59	10487	10502	4137
561499	1517	1532	TCAAGCTT TCTCTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	62	10489	10504	4138
561500	1526	1541	ATCTATTTC TCAAGCT	脱氧、MOE 和 cEt	76	10498	10513	132
561501	1547	1562	AGTGACTT TAAGATAA	脱氧、MOE 和 cEt	23	10519	10534	4139
561502	1549	1564	ACAGTGAC TTTAAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	62	10521	10536	4140
561503	1551	1566	AGACAGTG ACTTTAAG	脱氧、MOE 和 cEt	55	10523	10538	4141
561504	1553	1568	ATAGACAG TGACTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	74	10525	10540	133
561505	1555	1570	AAATAGAC AGTGACTT	脱氧、MOE 和 cEt	59	10527	10542	4142
561506	1557	1572	TTAAATAG ACAGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	38	10529	10544	4143
561507	1559	1574	TCTTAAATA GACAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	54	10531	10546	4144
561508	1561	1576	AATCTTAA ATAGACAG	脱氧、MOE 和 cEt	22	10533	10548	4145

[0753]

561509	1563	1578	TTAATCTTA AATAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	10535	10550	4146
561510	1565	1580	GTTTAATCT TAAATAG	脱氧、MOE 和 cEt	0	10537	10552	4147
561511	1569	1584	GTATGTTTA ATCTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	13	10541	10556	4148
561512	1572	1587	ATTGTATGT TTAATCT	脱氧、MOE 和 cEt	40	10544	10559	4149
561513	1575	1590	GTGATTGTA TGTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	71	10547	10562	4150
561514	1578	1593	TATGTGATT GTATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	58	10550	10565	4151
561515	1580	1595	GTTATGTGA TTGTATG	脱氧、MOE 和 cEt	68	10552	10567	4152
561516	1582	1597	AGGTTATG TGATTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	73	10554	10569	4153
561517	1584	1599	TAAGGTTA TGTGATTG	脱氧、MOE 和 cEt	64	10556	10571	4154
561518	1586	1601	TTTAAGGT TATGTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	10558	10573	4155
561519	1588	1603	TCTTTAAG GTTATGTG	脱氧、MOE 和 cEt	53	10560	10575	4156
561520	1590	1605	ATTCTTTAA GGTTATG	脱氧、MOE 和 cEt	29	10562	10577	4157
561521	1592	1607	GTATTCTTT AAGGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	24	10564	10579	4158
561522	1594	1609	CGGTATTCT TTAAGGT	脱氧、MOE 和 cEt	70	10566	10581	4159
561523	1596	1611	AACGGTAT TCTTTAAG	脱氧、MOE 和 cEt	42	10568	10583	4160
561524	1598	1613	TAAACGGT ATTCTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	26	10570	10585	4161
561525	1600	1615	TGTAAACG GTATTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	59	10572	10587	4162
561526	1602	1617	AATGTAAA CGGTATTC	脱氧、MOE 和 cEt	57	10574	10589	4142

[0754] 表29

[0755] 由靶向SEQ ID NO:1和2的寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0756]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	化学	抑制%	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
561681	N/A	N/A	TCTGGAAG CAGACCTA	脱氧、MOE 和 cEt	37	3096	3111	4164

[0757]

561682	N/A	N/A	CTTCTGGA AGCAGACC	脱氧、MOE 和 cEt	27	3098	3113	4165
561683	N/A	N/A	AAATAAGG TATAGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	2	11084	11099	4166
561684	N/A	N/A	TAGTATTAA GTGTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	14	11133	11148	4167
561685	N/A	N/A	TCATAGTAT TAAGTGT	脱氧、MOE 和 cEt	0	11136	11151	4168
561686	N/A	N/A	AGATTCCT TTACAATT	脱氧、MOE 和 cEt	21	11160	11175	4169
561687	N/A	N/A	ACAAGATT CCTTTACA	脱氧、MOE 和 cEt	21	11163	11178	4170
561688	N/A	N/A	CTGACAAG ATTCCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	70	11166	11181	4171
561689	N/A	N/A	AATCTGAC AAGATTCC	脱氧、MOE 和 cEt	83	11169	11184	180
561690	N/A	N/A	TGTAATCT GACAAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	46	11172	11187	4172
561691	N/A	N/A	TACTGTAA TCTGACAA	脱氧、MOE 和 cEt	47	11175	11190	4173
561692	N/A	N/A	TCTTACTGT AATCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	50	11178	11193	4174
561693	N/A	N/A	CATTCTTAC TGTAATC	脱氧、MOE 和 cEt	40	11181	11196	4175
561694	N/A	N/A	GTTCATTCT TACTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	71	11184	11199	4176
561695	N/A	N/A	ATATGTTCA TTCTTAC	脱氧、MOE 和 cEt	2	11188	11203	4177
561696	N/A	N/A	GCCACAAA TATGTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	80	11195	11210	4178
561697	N/A	N/A	GATGCCAC AAATATGT	脱氧、MOE 和 cEt	70	11198	11213	4179
561698	N/A	N/A	CTCGATGC CACAAATA	脱氧、MOE 和 cEt	80	11201	11216	181
561699	N/A	N/A	TAACTCGA TGCCACAA	脱氧、MOE 和 cEt	86	11204	11219	182
561700	N/A	N/A	CTTTAACT CGATGCCA	脱氧、MOE 和 cEt	77	11207	11222	4180
561701	N/A	N/A	AAACTTTA ACTCGATG	脱氧、MOE 和 cEt	39	11210	11225	4181
561702	N/A	N/A	TATAAACT TTAACTCG	脱氧、MOE 和 cEt	13	11213	11228	4182
561703	N/A	N/A	CACAGCAT ATTTAGGG	脱氧、MOE 和 cEt	71	11233	11248	4183

[0758]

561704	N/A	N/A	TAGAATCA CAGCATAT	脱氧、MOE 和 cEt	68	11239	11254	4184
561705	N/A	N/A	TATTAGAAT CACAGCA	脱氧、MOE 和 cEt	73	11242	11257	4185
561706	N/A	N/A	AATGTATTA GAATCAC	脱氧、MOE 和 cEt	40	11246	11261	4186
561707	N/A	N/A	ACGAATGT ATTAGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	22	11249	11264	4187
561708	N/A	N/A	TACACGAA TGTATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	33	11252	11267	4188
561709	N/A	N/A	ACCTACAC GAATGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	42	11255	11270	4189
561710	N/A	N/A	AAAACCTA CACGAATG	脱氧、MOE 和 cEt	24	11258	11273	4190
561711	N/A	N/A	TTGAAAAC CTACACGA	脱氧、MOE 和 cEt	34	11261	11276	4191
561712	N/A	N/A	TACTTGAA AACCTACA	脱氧、MOE 和 cEt	33	11264	11279	4192
561713	N/A	N/A	GTTTATTTC TACTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	53	11273	11288	4193
561714	N/A	N/A	GAGGTTTA TTTCTACT	脱氧、MOE 和 cEt	69	11276	11291	4194
561715	N/A	N/A	TACGAGGT TTATTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	21	11279	11294	4195
561716	N/A	N/A	TGTTACGA GGTTTATT	脱氧、MOE 和 cEt	47	11282	11297	4196
561717	N/A	N/A	ACTTGTTA CGAGGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	70	11285	11300	4197
561718	N/A	N/A	CAGTAACT TGTTACGA	脱氧、MOE 和 cEt	60	11290	11305	4198
561719	N/A	N/A	GTTCAGTA ACTTGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	40	11293	11308	4199
561720	N/A	N/A	TCAGGCTG TTTAAACG	脱氧、MOE 和 cEt	59	11308	11323	4200
561721	N/A	N/A	TTGTCAGG CTGTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	74	11311	11326	4201
561722	N/A	N/A	TGCTTGTC AGGCTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	82	11314	11329	183
561723	N/A	N/A	ACATGCTT GTCAGGCT	脱氧、MOE 和 cEt	84	11317	11332	184
561724	N/A	N/A	TATACATGC TTGTCAG	脱氧、MOE 和 cEt	75	11320	11335	4202
561725	N/A	N/A	GTCTTTGT TTATTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	49	11347	11362	4203

[0759]

561726	N/A	N/A	TGGGTCTT TGTTTATT	脱氧、MOE 和 cEt	27	11350	11365	4204
561727	N/A	N/A	GACTGGGT CTTTGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	20	11353	11368	4205
561728	N/A	N/A	ATAATTTAG GGACTGG	脱氧、MOE 和 cEt	20	11363	11378	4206
561729	N/A	N/A	TCTATAATT TAGGGAC	脱氧、MOE 和 cEt	39	11366	11381	4207
561730	N/A	N/A	CGATAAAC ATGCAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	68	11394	11409	4208
561731	N/A	N/A	TGTCGATA AACATGCA	脱氧、MOE 和 cEt	80	11397	11412	4209
561732	N/A	N/A	TGATGTCG ATAAACAT	脱氧、MOE 和 cEt	68	11400	11415	4210
561733	N/A	N/A	TTGTGATG TCGATAAA	脱氧、MOE 和 cEt	28	11403	11418	4211
561734	N/A	N/A	CTGTTGTG ATGTCGAT	脱氧、MOE 和 cEt	74	11406	11421	4212
561735	N/A	N/A	GATCTGTT GTGATGTC	脱氧、MOE 和 cEt	59	11409	11424	4213
561736	N/A	N/A	AGGGATCT GTTGTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	24	11412	11427	4214
561737	N/A	N/A	TTTAGGGA TCTGTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	19	11415	11430	4215
561738	N/A	N/A	GGATTTAG GGATCTGT	脱氧、MOE 和 cEt	27	11418	11433	4216
561739	N/A	N/A	GATTTAGG GATTTAGG	脱氧、MOE 和 cEt	44	11425	11440	4217
561740	N/A	N/A	TCTTTAGG GATTTAGG	脱氧、MOE 和 cEt	38	11433	11448	4218
561741	N/A	N/A	TAATCTTTA GGGATTT	脱氧、MOE 和 cEt	0	11436	11451	4219
561742	N/A	N/A	ATCTAATCT TTAGGGA	脱氧、MOE 和 cEt	0	11439	11454	4220
561743	N/A	N/A	TGTATCTAA TCTTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	15	11442	11457	4221
561744	N/A	N/A	AAATTTGT ATCTAATC	脱氧、MOE 和 cEt	21	11447	11462	4222
561745	N/A	N/A	GTAAAAAA TTTGTATC	脱氧、MOE 和 cEt	23	11452	11467	4223
561746	N/A	N/A	GTGGTAAA AAATTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	32	11455	11470	4224
561747	N/A	N/A	GATACTGT GGTAAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	45	11461	11476	4225

[0760]

561748	N/A	N/A	AGTGATAC TGTGGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	60	11464	11479	4226
561749	N/A	N/A	ACAAGTGA TACTGTGG	脱氧、MOE 和 cEt	75	11467	11482	4227
561750	N/A	N/A	CTGACAAG TGATACTG	脱氧、MOE 和 cEt	59	11470	11485	4228
561751	N/A	N/A	ATTCTGAC AAGTGATA	脱氧、MOE 和 cEt	48	11473	11488	4229
561752	N/A	N/A	TAAATTCT GACAAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	59	11476	11491	4230
561753	N/A	N/A	TACTGGCA GTTTTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	42	11508	11523	4231
561754	N/A	N/A	TCTTACTG GCAGTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	51	11511	11526	4232
561755	N/A	N/A	ATTTCTTAC TGGCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	69	11514	11529	4233
561756	N/A	N/A	AAAATTTC TTACTGGC	脱氧、MOE 和 cEt	57	11517	11532	4234
561757	N/A	N/A	AACAAATG GGTTTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	11535	11550	4235
562374	N/A	N/A	GAATATTT GCAAGTCT	脱氧、MOE 和 cEt	68	9230	9245	4236
562375	N/A	N/A	GTAGAGGA ATATTTGC	脱氧、MOE 和 cEt	83	9236	9251	151
562376	N/A	N/A	TCATTGGT AGAGGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	23	9242	9257	4237
562377	N/A	N/A	ATATTTTAA AGTCTCG	脱氧、MOE 和 cEt	17	9258	9273	4238
562378	N/A	N/A	GTTACATTA TTATAGA	脱氧、MOE 和 cEt	29	9273	9288	4239
562379	N/A	N/A	GTGAAATG TGTTACAT	脱氧、MOE 和 cEt	54	9282	9297	4240
562380	N/A	N/A	TCACCAGT GAAATGTG	脱氧、MOE 和 cEt	64	9288	9303	4241
562381	N/A	N/A	CATGTTTC ACCAGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	78	9294	9309	4242
562382	N/A	N/A	ACAAGACA TGTTTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	36	9300	9315	4243
562383	N/A	N/A	CATATGAC AAGACATG	脱氧、MOE 和 cEt	42	9306	9321	4244
562384	N/A	N/A	CTATAATGC ATATGAC	脱氧、MOE 和 cEt	5	9314	9329	4245
562385	N/A	N/A	TCCTTTCTA TAATGCA	脱氧、MOE 和 cEt	65	9320	9335	4246

[0761]

562386	N/A	N/A	TGATTATCC TTTCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	27	9326	9341	4247
562387	N/A	N/A	AAAGTCTG ATTATCCT	脱氧、MOE 和 cEt	90	9332	9347	152
562388	N/A	N/A	TAACTGAA AGTCTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	59	9338	9353	4248
562389	N/A	N/A	GTGCACAA AAATGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	42	9366	9381	4249
562390	N/A	N/A	AGCTATGT GCACAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	77	9372	9387	4250
562391	N/A	N/A	GAAGATAG CTATGTGC	脱氧、MOE 和 cEt	64	9378	9393	4251
562392	N/A	N/A	TTTATTGA AGATAGCT	脱氧、MOE 和 cEt	33	9384	9399	4252
562393	N/A	N/A	TCATTTTAG TGTATCT	脱氧、MOE 和 cEt	40	9424	9439	4253
562394	N/A	N/A	CCTTGATC ATTTTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	15	9430	9445	4254
562395	N/A	N/A	TGAATCCC TTGATCAT	脱氧、MOE 和 cEt	59	9436	9451	4255
562396	N/A	N/A	TAGTCTTG AATCCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	83	9442	9457	153
562397	N/A	N/A	GTTGTTTA GTCTTGAA	脱氧、MOE 和 cEt	65	9448	9463	4256
562398	N/A	N/A	AATTGAGT TGTTTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	21	9454	9469	4257
562399	N/A	N/A	GCAACTAA TTGAGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	15	9460	9475	4258
562400	N/A	N/A	ATTGGTGC AACTAATT	脱氧、MOE 和 cEt	25	9466	9481	4259
562401	N/A	N/A	GTTTTTTAT TGGTGCA	脱氧、MOE 和 cEt	53	9473	9488	4260
562402	N/A	N/A	GGACACTG ACAGTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	43	9496	9511	4261
562403	N/A	N/A	CAGGTTGG ACACTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	23	9502	9517	4262
562404	N/A	N/A	TAAGTACA GGTTGGAC	脱氧、MOE 和 cEt	33	9508	9523	4263
562405	N/A	N/A	AGTTATTA AGTACAGG	脱氧、MOE 和 cEt	34	9514	9529	4264
562406	N/A	N/A	TCTGTGAG TTATTAAG	脱氧、MOE 和 cEt	10	9520	9535	4265
562407	N/A	N/A	ACCAAAAT TCTCCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	1	9554	9569	4266

[0762]

562408	N/A	N/A	ACCTGAAT AACCCTCT	脱氧、MOE 和 cEt	73	9811	9826	4267
562409	N/A	N/A	GGTATCAG AAAAAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	14	9827	9842	4268
562410	N/A	N/A	AGTATTGG TATCAGAA	脱氧、MOE 和 cEt	13	9833	9848	4269
562411	N/A	N/A	GGAAGATA CTTTGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	25	9861	9876	4270
562412	N/A	N/A	AATGTGGG AAGATACT	脱氧、MOE 和 cEt	23	9867	9882	4271
562413	N/A	N/A	CAGATAAT AGCTAATA	脱氧、MOE 和 cEt	29	9882	9897	4272
562414	N/A	N/A	TCATTGCA GATAATAG	脱氧、MOE 和 cEt	45	9888	9903	4273
562415	N/A	N/A	AAGTTGTC ATTGCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	86	9894	9909	154
562416	N/A	N/A	GATTCGGA TTTTTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	19	9909	9924	4274
562417	N/A	N/A	ATTTGGGA TTCGGATT	脱氧、MOE 和 cEt	34	9915	9930	4275
562418	N/A	N/A	ACGCTTAT TTGGGATT	脱氧、MOE 和 cEt	64	9921	9936	4276
562419	N/A	N/A	TCTAGAGA GAAAACGC	脱氧、MOE 和 cEt	64	9933	9948	4277
562420	N/A	N/A	AGTTAAGA GGTTTTCG	脱氧、MOE 和 cEt	34	9949	9964	4278
562421	N/A	N/A	CATTATAGT TAAGAGG	脱氧、MOE 和 cEt	24	9955	9970	4279
562422	N/A	N/A	CACTTTCA TTATAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	13	9961	9976	4280
562423	N/A	N/A	TAGAATGA ACACTTTC	脱氧、MOE 和 cEt	63	9970	9985	4281
562424	N/A	N/A	TTGAACTA GAATGAAC	脱氧、MOE 和 cEt	16	9976	9991	4282
562425	N/A	N/A	ACCTGATT GAACTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	51	9982	9997	4283
562426	N/A	N/A	TAAAATAC CTGATTGA	脱氧、MOE 和 cEt	19	9988	10003	4284
562427	N/A	N/A	TAGAGGTA AAATACCT	脱氧、MOE 和 cEt	12	9994	10009	4285
562428	N/A	N/A	GAAGATTA GAGGTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	1	10000	10015	4286
562429	N/A	N/A	TCTGAGGA AGATTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	31	10006	10021	4287

[0763]

562430	N/A	N/A	TATACACTA CCAAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	10030	10045	4288
562431	N/A	N/A	ATAATCTAT ACACTAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	10036	10051	4289
562432	N/A	N/A	TAAGTCCC AATTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	33	10065	10080	4290
562433	N/A	N/A	TCTGTATA AGTCCCAA	脱氧、MOE 和 cEt	89	10071	10086	155
562434	N/A	N/A	CCAGTTTT AAATAATC	脱氧、MOE 和 cEt	20	10085	10100	4291
562435	N/A	N/A	TGTATCCC AGTTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	44	10091	10106	4292
562436	N/A	N/A	GATGCATG TATCCCAG	脱氧、MOE 和 cEt	91	10097	10112	156
562437	N/A	N/A	GTTTTAGA TGCATGTA	脱氧、MOE 和 cEt	69	10103	10118	4293
562438	N/A	N/A	TACAGTGT TTTAGATG	脱氧、MOE 和 cEt	28	10109	10124	4294
562439	N/A	N/A	GTAAGTTT ATCTTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	78	10138	10153	157
562440	N/A	N/A	TTCCCCGT AAGTTTAT	脱氧、MOE 和 cEt	33	10144	10159	4295
562441	N/A	N/A	CTGTATTTC CCCGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	55	10150	10165	4296
562442	N/A	N/A	CTGTTACT GTATTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	79	10156	10171	158
562443	N/A	N/A	TAGTTACT GTTACTGT	脱氧、MOE 和 cEt	70	10162	10177	4297
562444	N/A	N/A	CGTATGTA GTTACTGT	脱氧、MOE 和 cEt	66	10168	10183	4298
562445	N/A	N/A	AATGGGTA CAGACTCG	脱氧、MOE 和 cEt	72	10182	10197	4299
562446	N/A	N/A	GCAATTTA ATGGGTAC	脱氧、MOE 和 cEt	59	10189	10204	4300
562447	N/A	N/A	GATAGATAT GCAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	20	10198	10213	4301
562448	N/A	N/A	AAAGGAGA TAGATATG	脱氧、MOE 和 cEt	22	10204	10219	4302
562449	N/A	N/A	CCTCCTAA AGGAGATA	脱氧、MOE 和 cEt	42	10210	10225	4303
562450	N/A	N/A	CACCAGCC TCCTAAAG	脱氧、MOE 和 cEt	37	10216	10231	4304
544120	707	726	AGTTCTTG GTGCTCTT	5-10-5 MOE	83	6720	6739	15

[0764]

			GGCT					
560990	709	724	TTCTTGGT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	89	6722	6737	111
337487	804	823	CACTTGTA TGTTCACC TCTG	5-10-5 MOE	81	7389	7408	28
561373	1197	1212	TTTGTGAT CCCAAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	40	9772	9787	4305
561374	1199	1214	GCTTTGTG ATCCCAAG	脱氧、MOE 和 cEt	76	9774	9789	4306
561375	1201	1216	TTGCTTTG TGATCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	82	9776	9791	4307
561376	1203	1218	TTTTGCTTT GTGATCC	脱氧、MOE 和 cEt	40	9778	9793	4308
561377	1205	1220	CCTTTTGC TTTGTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	38	9780	9795	4309
561378	1207	1222	GTCCTTTT GCTTTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	75	9782	9797	4310
561379	1209	1224	GTGTCCTT TTGCTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	40	9784	9799	4311
561380	1212	1227	GAAGTGTC CTTTTGCT	脱氧、MOE 和 cEt	23	9787	9802	4312
561381	1214	1229	TTGAAGTG TCCTTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	26	9789	9804	4313
561382	1216	1231	AGTTGAAG TGTCCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	34	9791	9806	4314
561383	1218	1233	ACAGTTGA AGTGTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	27	9793	9808	4315
561384	1220	1235	GGACAGTT GAAGTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	19	9795	9810	4316
561385	1222	1237	CTGGACAG TTGAAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	34	9797	9812	4317
561386	1224	1239	CTCTGGAC AGTTGAAG	脱氧、MOE 和 cEt	19	9799	9814	4318
561387	1226	1241	CCCTCTGG ACAGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	54	9801	9816	4319
561388	1228	1243	AACCCTCT GGACAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	50	9803	9818	4320
561389	1230	1245	ATAACCCT CTGGACAG	脱氧、MOE 和 cEt	35	9805	9820	4321
561390	1232	1247	GAATAACC CTCTGGAC	脱氧、MOE 和 cEt	34	9807	9822	4322
561391	1234	1249	CTGAATAA	脱氧、MOE	62	9809	9824	4323

[0765]

			CCCTCTGG	和 cEt				
561392	1236	1251	TCCTGAAT AACCCTCT	脱氧、MOE 和 cEt	57	N/A	N/A	4324
561393	1238	1253	CCTCCTGA ATAACCCT	脱氧、MOE 和 cEt	30	N/A	N/A	4325
561394	1246	1261	ACCACCAG CCTCCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	70	N/A	N/A	4326
561395	1251	1266	ATGCCACC ACCAGCCT	脱氧、MOE 和 cEt	68	10223	10238	4327
561396	1253	1268	TCATGCCA CCACCAGC	脱氧、MOE 和 cEt	72	10225	10240	4328
561397	1255	1270	CATCATGC CACCACCA	脱氧、MOE 和 cEt	67	10227	10242	4329
561398	1257	1272	CTCATCAT GCCACCAC	脱氧、MOE 和 cEt	77	10229	10244	172
561399	1259	1274	CACTCATC ATGCCACC	脱氧、MOE 和 cEt	74	10231	10246	2330
561400	1261	1276	CACACTCA TCATGCCA	脱氧、MOE 和 cEt	80	10233	10248	173
561401	1263	1278	TCCACACT CATCATGC	脱氧、MOE 和 cEt	64	10235	10250	4331
561402	1265	1280	TCTCCACA CTCATCAT	脱氧、MOE 和 cEt	42	10237	10252	4332
561403	1267	1282	TTTCTCCA CACTCATC	脱氧、MOE 和 cEt	47	10239	10254	4333
561404	1269	1284	GTTTTCTC CACACTCA	脱氧、MOE 和 cEt	77	10241	10256	4334
561405	1272	1287	GTTGTTTT CTCCACAC	脱氧、MOE 和 cEt	53	10244	10259	4335
561406	1274	1289	AGGTTGTT TTCTCCAC	脱氧、MOE 和 cEt	67	10246	10261	4336
561407	1276	1291	TTAGGTTG TTTTCTCC	脱氧、MOE 和 cEt	73	10248	10263	4337
561408	1282	1297	TACCATTTA GGTTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	30	10254	10269	4338
561409	1284	1299	TTTACCATT TAGGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	22	10256	10271	4339
561410	1286	1301	TATTTACCA TTTAGGT	脱氧、MOE 和 cEt	24	10258	10273	4340
561411	1292	1307	TTGTTATAT TTACCAT	脱氧、MOE 和 cEt	41	10264	10279	4341
561412	1294	1309	GTTTGTTAT ATTTACC	脱氧、MOE 和 cEt	37	10266	10281	4342

[0766]

561413	1298	1313	CTTGGTTT GTTATATT	脱氧、MOE 和 cEt	45	10270	10285	4343
561414	1300	1315	CTCTTGGT TTGTTATA	脱氧、MOE 和 cEt	73	10272	10287	4344
561415	1302	1317	TGCTCTTG GTTTGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	45	10274	10289	4345
561416	1304	1319	TTTGCTCTT GGTTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	67	10276	10291	4346
561417	1307	1322	GATTTTGC TCTTGGTT	脱氧、MOE 和 cEt	75	10279	10294	4347
561418	1309	1324	TAGATTTT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	87	10281	10296	169
561419	1311	1326	CTTAGATTT TGCTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	64	10283	10298	4348
561420	1313	1328	GGCTTAGA TTTTGCTC	脱氧、MOE 和 cEt	58	10285	10300	4349
561421	1315	1330	CTGGCTTA GATTTTGC	脱氧、MOE 和 cEt	70	10287	10302	4350
561422	1317	1332	CTCTGGCT TAGATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	38	10289	10304	4351
561423	1319	1334	CTCTCTGG CTTAGATT	脱氧、MOE 和 cEt	63	10291	10306	4352
561424	1321	1336	TCCTCTCT GGCTTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	76	10293	10308	4353
561425	1323	1338	TCTCCTCT CTGGCTTA	脱氧、MOE 和 cEt	67	10295	10310	4354
561426	1332	1347	TAATCCTCT TCTCCTC	脱氧、MOE 和 cEt	50	10304	10319	4355
561427	1334	1349	GATAATCC TCTTCTCC	脱氧、MOE 和 cEt	36	10306	10321	4356
561428	1336	1351	AAGATAAT CCTCTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	43	10308	10323	4357
561429	1338	1353	CCAAGATA ATCCTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	59	10310	10325	4358
561430	1340	1355	TTCCAAGA TAATCCTC	脱氧、MOE 和 cEt	65	10312	10327	4359
561431	1342	1357	ACTTCCAA GATAATCC	脱氧、MOE 和 cEt	74	10314	10329	4360
561432	1344	1359	AGACTTCC AAGATAAT	脱氧、MOE 和 cEt	52	10316	10331	4361
561433	1346	1361	TGAGACTT CCAAGATA	脱氧、MOE 和 cEt	49	10318	10333	4362
561434	1348	1363	TTTGAGAC TTCCAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	47	10320	10335	4363

[0767]

561435	1350	1365	ATTTTGAG ACTTCCAA	脱氧、MOE 和 cEt	64	10322	10337	4364
561436	1352	1367	CCATTTTG AGACTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	84	10324	10339	170
561437	1354	1369	TTCCATTTT GAGACTT	脱氧、MOE 和 cEt	67	10326	10341	4365
561438	1356	1371	CCTTCCATT TTGAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	53	10328	10343	4366
561439	1358	1373	AACCTTCC ATTTTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	37	10330	10345	4367
561440	1360	1375	ATAACCTT CCATTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	50	10332	10347	4368
561441	1362	1377	GTATAACC TTCCATTT	脱氧、MOE 和 cEt	27	10334	10349	4369
561442	1364	1379	GAGTATAA CCTTCCAT	脱氧、MOE 和 cEt	65	10336	10351	4370
561443	1366	1381	TAGAGTAT AACCTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	84	10338	10353	171
561444	1368	1383	TATAGAGT ATAACCTT	脱氧、MOE 和 cEt	17	10340	10355	4371
561445	1370	1385	TTTATAGA GTATAACC	脱氧、MOE 和 cEt	37	10342	10357	4372
561446	1373	1388	GATTTTATA GAGTATA	脱氧、MOE 和 cEt	28	10345	10360	4373
561447	1375	1390	TTGATTTTA TAGAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	21	10347	10362	4374
561448	1377	1392	GGTTGATT TTATAGAG	脱氧、MOE 和 cEt	28	10349	10364	4375
561449	1379	1394	TTGGTTGA TTTTATAG	脱氧、MOE 和 cEt	22	10351	10366	4376
567295	1452	1471	TAATGTTTA AATTATTGC CT	5-10-5 MOE	43	10424	10443	4377
567296	1455	1474	GGTTAATG TTTAAATTA TTG	5-10-5 MOE	22	10427	10446	4378
567297	1456	1475	AGGTTAAT GTTTAAATT ATT	5-10-5 MOE	0	10428	10447	4379
567298	1457	1476	GAGGTTAA TGTTTAAA TTAT	5-10-5 MOE	0	10429	10448	4380
567299	1458	1477	TGAGGTTA ATGTTTAA	5-10-5 MOE	6	10430	10449	4381

[0768]

			ATTA					
567300	1460	1479	AATGAGGT TAATGTTTA AAT	5-10-5 MOE	14	10432	10451	4382
567301	1461	1480	GAATGAGG TTAATGTTT AAA	5-10-5 MOE	5	10433	10452	4383
567302	1462	1481	GGAATGAG GTTAATGT TTAA	5-10-5 MOE	27	10434	10453	4384
567303	1463	1482	TGGAATGA GGTTAATG TTTA	5-10-5 MOE	32	10435	10454	4385
567304	1464	1483	TTGGAATG AGGTTAAT GTTT	5-10-5 MOE	37	10436	10455	4386
567305	1465	1484	CTTGGAAT GAGGTTAA TGTT	5-10-5 MOE	25	10437	10456	4387
567306	1468	1487	TAACTTGG AATGAGGT TAAT	5-10-5 MOE	29	10440	10459	4388
567307	1469	1488	TTAACTTG GAATGAGG TTAA	5-10-5 MOE	44	10441	10460	4389
337513	1470	1489	ATTAACTT GGAATGAG GTTA	5-10-5 MOE	52	10442	10461	4390
567308	1471	1490	CATTAACT TGGAATGA GGTT	5-10-5 MOE	62	10443	10462	4391
567309	1472	1491	ACATTAAC TTGGAATG AGGT	5-10-5 MOE	58	10444	10463	4392
567310	1473	1492	CACATTAA CTTGGAAT GAGG	5-10-5 MOE	78	10445	10464	92
567311	1475	1494	ACCACATT AACTTGGA ATGA	5-10-5 MOE	59	10447	10466	4393
567312	1476	1495	GACCACAT TAACTTGG AATG	5-10-5 MOE	57	10448	10467	4394
337514	1477	1496	AGACCACA	5-10-5 MOE	71	10449	10468	4395

[0769]

			TTAACTTGGAAT					
567313	1478	1497	TAGACCACATTAACTTGGAA	5-10-5 MOE	43	10450	10469	4396
567314	1479	1498	TTAGACCACATTAACTTGGA	5-10-5 MOE	59	10451	10470	4397
567315	1480	1499	ATTAGACCACATTAACTTGG	5-10-5 MOE	70	10452	10471	4398
567316	1481	1500	TATTAGACCACATTAACTTG	5-10-5 MOE	53	10453	10472	4399
567317	1482	1501	TTATTAGACCACATTAACTT	5-10-5 MOE	49	10454	10473	4400
567318	1483	1502	ATTATTAGACCACATTAACT	5-10-5 MOE	41	10455	10474	4401
567319	1484	1503	GATTATTAGACCACATTAAC	5-10-5 MOE	47	10456	10475	4402
567320	1487	1506	CCAGATTATTAGACCACATT	5-10-5 MOE	86	10459	10478	93
567321	1489	1508	TACCAGATTATTAGACCACA	5-10-5 MOE	85	10461	10480	94
337516	1490	1509	ATACCAGATTATTAGACCAC	5-10-5 MOE	77	10462	10481	86
567322	1491	1510	AATACCAGATTATTAGACCA	5-10-5 MOE	50	10463	10482	4403
567323	1492	1511	TAATACCAGATTATTAGACC	5-10-5 MOE	56	10464	10483	4404
567324	1494	1513	TTTAATACCAGATTATTAGA	5-10-5 MOE	9	10466	10485	4405
567325	1495	1514	ATTTAATACCAGATTATTAG	5-10-5 MOE	24	10467	10486	4406

[0770]

567326	1496	1515	GATTTAATACCAGATTATTA	5-10-5 MOE	37	10468	10487	4407
567327	1500	1519	TAAGGATTTAATACCAGATT	5-10-5 MOE	60	10472	10491	4408
567328	1507	1526	TTTCTCTTAAGGATTTAATA	5-10-5 MOE	34	10479	10498	4409
567329	1508	1527	CTTTCTCTTAAGGATTTAAT	5-10-5 MOE	46	10480	10499	4410
567330	1509	1528	GCTTTCTCTTAAGGATTTAA	5-10-5 MOE	75	10481	10500	95
567331	1510	1529	AGCTTTCTCTTAAGGATTTA	5-10-5 MOE	59	10482	10501	4411
567332	1511	1530	AAGCTTTCTCTTAAGGATTT	5-10-5 MOE	30	10483	10502	4412
567333	1513	1532	TCAAGCTTTCTCTTAAGGAT	5-10-5 MOE	65	10485	10504	4413
567334	1514	1533	CTCAAGCTTTCTCTTAAGGA	5-10-5 MOE	77	10486	10505	96
567335	1515	1534	TCTCAAGCTTTCTCTTAAGG	5-10-5 MOE	75	10487	10506	97
567336	1516	1535	TTCTCAAGCTTTCTCTTAAG	5-10-5 MOE	59	10488	10507	4414
567337	1517	1536	TTTCTCAAGCTTTCTCTTAA	5-10-5 MOE	52	10489	10508	4415
567338	1521	1540	TCTATTTCTCAAGCTTTCTC	5-10-5 MOE	68	10493	10512	4416
567339	1522	1541	ATCTATTTCTCAAGCTTTCT	5-10-5 MOE	71	10494	10513	4417
567340	1523	1542	AATCTATTTCTCAAGCTTCA	5-10-5 MOE	74	10495	10514	4418

[0771]

			TTC					
567341	1524	1543	AAATCTATTTCTCAAGCTTT	5-10-5 MOE	63	10496	10515	4419
567342	1525	1544	AAAATCTATTTCTCAAGCTT	5-10-5 MOE	54	10497	10516	4420
567343	1532	1551	GATAAAAAAAATCTATTTCT	5-10-5 MOE	30	10504	10523	4421
567344	1548	1567	TAGACAGTGACTTTAAGATA	5-10-5 MOE	37	10520	10539	4422
567345	1549	1568	ATAGACAGTGACTTTAAGAT	5-10-5 MOE	29	10521	10540	4423
567346	1550	1569	AATAGACAGTGACTTTAAGA	5-10-5 MOE	48	10522	10541	4424
567347	1551	1570	AAATAGACAGTGACTTTAAG	5-10-5 MOE	26	10523	10542	4425
567348	1552	1571	TAAATAGACAGTGACTTTAA	5-10-5 MOE	26	10524	10543	4426
567349	1553	1572	TTAAATAGACAGTGACTTTA	5-10-5 MOE	50	10525	10544	4427
567350	1554	1573	CTTAAATAGACAGTGACTTT	5-10-5 MOE	63	10526	10545	4428
567351	1555	1574	TCTTAAATAGACAGTGACTT	5-10-5 MOE	57	10527	10546	4429
567352	1556	1575	ATCTTAAATAGACAGTGACT	5-10-5 MOE	69	10528	10547	4430
567353	1557	1576	AATCTTAAATAGACAGTGAC	5-10-5 MOE	40	10529	10548	4431
567354	1558	1577	TAATCTTAAATAGACAGTGA	5-10-5 MOE	30	10530	10549	4432
567355	1559	1578	TTAATCTTA	5-10-5 MOE	25	10531	10550	4433

[0772]

			AATAGACAGTG					
567356	1560	1579	TTTAATCTTAAATAGACAGT	5-10-5 MOE	0	10532	10551	4434
567357	1561	1580	GTTTAATCTTAAATAGACAG	5-10-5 MOE	34	10533	10552	4435
567358	1562	1581	TGTTTAATCTTAAATAGACA	5-10-5 MOE	5	10534	10553	4436
567359	1563	1582	ATGTTTAATCTTAAATAGAC	5-10-5 MOE	0	10535	10554	4437
567360	1567	1586	TTGTATGTTTAATCTTAAAT	5-10-5 MOE	0	10539	10558	4438
567361	1568	1587	ATTGTATGTTTAATCTTAAA	5-10-5 MOE	8	10540	10559	4439
567362	1569	1588	GATTGTATGTTTAATCTTAA	5-10-5 MOE	20	10541	10560	4440
567363	1570	1589	TGATTGTATGTTTAATCTTA	5-10-5 MOE	29	10542	10561	4441
567364	1574	1593	TATGTGATTGTATGTTTAAT	5-10-5 MOE	7	10546	10565	4442
567365	1576	1595	GTTATGTGATTGTATGTTTA	5-10-5 MOE	43	10548	10567	4443
567366	1580	1599	TAAGGTTATGTGATTGTATG	5-10-5 MOE	28	10552	10571	4444
567367	1581	1600	TTAAGGTTATGTGATTGTAT	5-10-5 MOE	31	10553	10572	4445
567368	1585	1604	TTCTTTAAGGTTATGTGATT	5-10-5 MOE	12	10557	10576	4446
561527	1604	1619	GAAATGTAAACGGTAT	脱氧、MOE和 cEt	47	10576	10591	4447
561528	1606	1621	GAGAAATG	脱氧、MOE	89	10578	10593	174

[0773]

			TAAACGGT	和 cEt				
561529	1608	1623	TTGAGAAA TGTAAACG	脱氧、MOE 和 cEt	55	10580	10595	4448
561530	1611	1626	TGATTGAG AAATGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	18	10583	10598	4449
561531	1613	1628	TTTGATTG AGAAATGT	脱氧、MOE 和 cEt	30	10585	10600	4450
561532	1619	1634	AAGAATTT TGATTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	53	10591	10606	4451
561533	1621	1636	ATAAGAAT TTTGATTG	脱氧、MOE 和 cEt	29	10593	10608	4452
561534	1632	1647	CAAATAGT ATTATAAG	脱氧、MOE 和 cEt	6	10604	10619	4453
561535	1653	1668	CCCACATC ACAAAATT	脱氧、MOE 和 cEt	70	10625	10640	4454
561536	1657	1672	GATTCCCA CATCACAA	脱氧、MOE 和 cEt	77	10629	10644	4455
561537	1659	1674	TTGATTCC CACATCAC	脱氧、MOE 和 cEt	78	10631	10646	4456
561538	1661	1676	AATTGATT CCCACATC	脱氧、MOE 和 cEt	68	10633	10648	4457
561539	1663	1678	AAAATTGA TTCCCACA	脱氧、MOE 和 cEt	72	10635	10650	4458
561540	1665	1680	CTAAAATT GATTCCCA	脱氧、MOE 和 cEt	54	10637	10652	4459
561541	1668	1683	CATCTAAA ATTGATTC	脱氧、MOE 和 cEt	0	10640	10655	4460
561542	1670	1685	ACCATCTA AAATTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	35	10642	10657	4461
561543	1672	1687	TGACCATC TAAAATTG	脱氧、MOE 和 cEt	55	10644	10659	4462
561544	1674	1689	TGTGACCA TCTAAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	56	10646	10661	4463
561545	1676	1691	ATTGTGAC CATCTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	73	10648	10663	4464
561546	1678	1693	AGATTGTG ACCATCTA	脱氧、MOE 和 cEt	67	10650	10665	4465
561547	1680	1695	CTAGATTG TGACCATC	脱氧、MOE 和 cEt	50	10652	10667	4466
561548	1682	1697	ATCTAGATT GTGACCA	脱氧、MOE 和 cEt	77	10654	10669	4467
561549	1684	1699	TAATCTAG ATTGTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	55	10656	10671	4468

[0774]

561550	1686	1701	TATAATCTA GATTGTG	脱氧、MOE 和 cEt	28	10658	10673	4469
561551	1688	1703	ATTATAATC TAGATTG	脱氧、MOE 和 cEt	52	10660	10675	4470
561552	1690	1705	TGATTATAA TCTAGAT	脱氧、MOE 和 cEt	43	10662	10677	4471
561553	1692	1707	ATTGATTAT AATCTAG	脱氧、MOE 和 cEt	53	10664	10679	4472
561554	1694	1709	CTATTGATT ATAATCT	脱氧、MOE 和 cEt	54	10666	10681	4473
561555	1696	1711	ACCTATTG ATTATAAT	脱氧、MOE 和 cEt	44	10668	10683	4474
561556	1698	1713	TCACCTATT GATTATA	脱氧、MOE 和 cEt	52	10670	10685	4475
561557	1700	1715	GTTCACCT ATTGATTA	脱氧、MOE 和 cEt	50	10672	10687	4476
561558	1702	1717	AAGTTCAC CTATTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	58	10674	10689	4477
561559	1704	1719	ATAAGTTC ACCTATTG	脱氧、MOE 和 cEt	66	10676	10691	4478
561560	1706	1721	TAATAAGT TCACCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	38	10678	10693	4479
561561	1708	1723	TTTAATAA GTTCACCT	脱氧、MOE 和 cEt	50	10680	10695	4480
561562	1710	1725	TATTTAATA AGTTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	32	10682	10697	4481
561563	1712	1727	GTTATTTAA TAAGTTC	脱氧、MOE 和 cEt	47	10684	10699	4482
561564	1761	1776	CATATGATG CCTTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	63	10733	10748	4483
561565	1763	1778	CTCATATGA TGCCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	81	10735	10750	175
561566	1765	1780	AGCTCATA TGATGCCT	脱氧、MOE 和 cEt	81	10737	10752	176
561567	1767	1782	TTAGCTCAT ATGATGC	脱氧、MOE 和 cEt	84	10739	10754	177
561568	1769	1784	TATTAGCTC ATATGAT	脱氧、MOE 和 cEt	46	10741	10756	4484
561569	1771	1786	GATATTAG CTCATATG	脱氧、MOE 和 cEt	49	10743	10758	4485
561570	1773	1788	GTGATATTA GCTCATA	脱氧、MOE 和 cEt	81	10745	10760	4486
561571	1775	1790	TTGTGATAT TAGCTCA	脱氧、MOE 和 cEt	85	10747	10762	178

[0775]

561572	1777	1792	AGTTGTGA TATTAGCT	脱氧、MOE 和 cEt	68	10749	10764	4487
561573	1779	1794	AAAGTTGT GATATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	45	10751	10766	4488
561574	1781	1796	GGAAAGTT GTGATATT	脱氧、MOE 和 cEt	27	10753	10768	4489
561575	1783	1798	TGGGAAAG TTGTGATA	脱氧、MOE 和 cEt	36	10755	10770	4490
561576	1785	1800	ACTGGGAA AGTTGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	83	10757	10772	179
561577	1787	1802	AAACTGGG AAAGTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	56	10759	10774	4491
561578	1789	1804	TTAAACTG GGAAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	44	10761	10776	4492
561579	1794	1809	GTTTTTTA AACTGGGA	脱氧、MOE 和 cEt	58	10766	10781	4493
561580	1796	1811	TAGTTTTTT AAACTGG	脱氧、MOE 和 cEt	0	10768	10783	4494
561581	1802	1817	GAGTACTA GTTTTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	18	10774	10789	4495
561582	1804	1819	AAGAGTAC TAGTTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	55	10776	10791	4496
561583	1806	1821	ACAAGAGT ACTAGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	51	10778	10793	4497
561584	1808	1823	TAACAAGA GTACTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	53	10780	10795	4498
561585	1810	1825	TTTAACAA GAGTACTA	脱氧、MOE 和 cEt	48	10782	10797	4499
561586	1812	1827	GTTTTAAC AAGAGTAC	脱氧、MOE 和 cEt	49	10784	10799	4500
561587	1814	1829	GAGTTTTA ACAAGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	54	10786	10801	4501
561588	1816	1831	TAGAGTTT TAACAAGA	脱氧、MOE 和 cEt	9	10788	10803	4502
561589	1819	1834	GTTTAGAG TTTTAACA	脱氧、MOE 和 cEt	24	10791	10806	4503
561590	1822	1837	CAAGTTTA GAGTTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	30	10794	10809	4504
561591	1824	1839	GTCAAGTT TAGAGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	60	10796	10811	4505
561592	1826	1841	TAGTCAAG TTTAGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	56	10798	10813	4506
561593	1828	1843	TTTAGTCA AGTTTAGA	脱氧、MOE 和 cEt	41	10800	10815	4507

[0776]

561594	1830	1845	TATTTAGTC AAGTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	14	10802	10817	4508
561595	1832	1847	TGTATTTAG TCAAGTT	脱氧、MOE 和 cEt	39	10804	10819	4509
561596	1834	1849	TCTGTATTT AGTCAAG	脱氧、MOE 和 cEt	51	10806	10821	4510
561597	1836	1851	CCTCTGTAT TTAGTCA	脱氧、MOE 和 cEt	72	10808	10823	4511
561598	1838	1853	GTCCTCTG TATTTAGT	脱氧、MOE 和 cEt	55	10810	10825	4512
561599	1840	1855	CAGTCCTC TGTATTTA	脱氧、MOE 和 cEt	63	10812	10827	4513
561600	1842	1857	ACCAGTCC TCTGTATT	脱氧、MOE 和 cEt	66	10814	10829	4514
561601	1844	1859	TTACCAGT CCTCTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	57	10816	10831	4515
561602	1846	1861	AATTACCA GTCCTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	43	10818	10833	4516
561603	1848	1863	ACAATTAC CAGTCCTC	脱氧、MOE 和 cEt	67	10820	10835	4517

[0777] 表30

[0778] 由靶向SEQ ID NO:1和2的寡核苷酸对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0779]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	化学	抑制 %	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
561835	N/A	N/A	GCAAATTT TCAGTGTT	脱氧、MOE 和 cEt	49	3850	3865	4518
561836	N/A	N/A	CGATTTGT AATTTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	20	3874	3889	4519
561837	N/A	N/A	TTTAACCG ATTTGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	42	3880	3895	4520
561838	N/A	N/A	GTATAATT TAACCGAT	脱氧、MOE 和 cEt	15	3886	3901	4521
561839	N/A	N/A	CTAGATTG TATAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	15	3893	3908	4522
561840	N/A	N/A	AGTGTTCT AGATTGTA	脱氧、MOE 和 cEt	45	3899	3914	4523
561841	N/A	N/A	TGACATAG TGTTCTAG	脱氧、MOE 和 cEt	51	3905	3920	4524
561842	N/A	N/A	GTGTAATG ACATAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	58	3911	3926	4525

[0780]

561843	N/A	N/A	ACAATAGT GTAATGAC	脱氧、MOE 和 cEt	12	3917	3932	4526
561844	N/A	N/A	GTAATTTA CAATAGTG	脱氧、MOE 和 cEt	18	3924	3939	4527
561845	N/A	N/A	CCTTCAGT AATTTACA	脱氧、MOE 和 cEt	0	3930	3945	4528
561846	N/A	N/A	TACTTACC TTCAGTAA	脱氧、MOE 和 cEt	2	3936	3951	4529
561847	N/A	N/A	CTGGAGA ATAGTTTT A	脱氧、MOE 和 cEt	19	3969	3984	4530
561848	N/A	N/A	TTAAACAC TGGAGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	14	3976	3991	4531
561849	N/A	N/A	GCCCAGCA TATTTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	22	4034	4049	4532
561850	N/A	N/A	GAAAAAG CCCAGCAT A	脱氧、MOE 和 cEt	15	4040	4055	4533
561851	N/A	N/A	GATTTTCT GAACTTCA	脱氧、MOE 和 cEt	52	4063	4078	4534
561852	N/A	N/A	GTACTATC TCTAAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	6	4081	4096	4535
561853	N/A	N/A	TAAATTGT ACTATCTC	脱氧、MOE 和 cEt	13	4087	4102	4536
561854	N/A	N/A	CACATATT TTTGTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	47	4115	4130	4537
561855	N/A	N/A	CTTTCAAA TAGCACAT	脱氧、MOE 和 cEt	31	4126	4141	4538
561856	N/A	N/A	GTATGCTT CTTTCAAA	脱氧、MOE 和 cEt	22	4134	4149	4539
561857	N/A	N/A	CCCCTTGT ATGCTTCT	脱氧、MOE 和 cEt	55	4140	4155	4540
561858	N/A	N/A	TTCCTTCC CCTTGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	32	4146	4161	4541
561859	N/A	N/A	TGGCAATT CCTTCCCC	脱氧、MOE 和 cEt	43	4152	4167	4542
561860	N/A	N/A	GAATATTG GCAATTCC	脱氧、MOE 和 cEt	52	4158	4173	4543
561861	N/A	N/A	CTAATAAT GGATTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	0	4179	4194	4544
561862	N/A	N/A	CTATCATA ATCTAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	4202	4217	4545
561863	N/A	N/A	GTAACACT ATCATAAT	脱氧、MOE 和 cEt	7	4208	4223	4546
561864	N/A	N/A	AATTTCCT GTAACACT	脱氧、MOE 和 cEt	17	4216	4231	4547
561865	N/A	N/A	AAGTTGCT TTCCTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	12	4243	4258	4548
561866	N/A	N/A	GGTTATAA GTTGCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	6	4249	4264	4549

[0781]

561867	N/A	N/A	TAGGTTGG TTATAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	10	4255	4270	4550
561868	N/A	N/A	AGAGAGT AGGTTGGT T	脱氧、MOE 和 cEt	10	4261	4276	4551
561869	N/A	N/A	GGATATAG AGAGTAG G	脱氧、MOE 和 cEt	23	4267	4282	4552
561870	N/A	N/A	AAGTCTG GATATAGA G	脱氧、MOE 和 cEt	13	4273	4288	4553
561871	N/A	N/A	CTACAAAA GTCTGGAT	脱氧、MOE 和 cEt	1	4279	4294	4554
561872	N/A	N/A	CTTACCTG ATTTTCTA	脱氧、MOE 和 cEt	0	4385	4400	4555
561873	N/A	N/A	TACTGACT TACCTGAT	脱氧、MOE 和 cEt	2	4391	4406	4556
561874	N/A	N/A	CCATTAAA ATACTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	1	4400	4415	4557
561875	N/A	N/A	GGACATAC CATTAAAA	脱氧、MOE 和 cEt	11	4407	4422	4558
561876	N/A	N/A	AAGATGG GACATACC A	脱氧、MOE 和 cEt	38	4413	4428	4559
561877	N/A	N/A	GTGTGAA AGATGGG AC	脱氧、MOE 和 cEt	25	4419	4434	4560
561878	N/A	N/A	AGACCTGT GTGAAAG A	脱氧、MOE 和 cEt	33	4425	4440	4561
561879	N/A	N/A	TTTTACAG ACCTGTGT	脱氧、MOE 和 cEt	29	4431	4446	4562
561880	N/A	N/A	CAGTGTTT TTACAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	40	4437	4452	4563
561881	N/A	N/A	TAGGATTC AGTGTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	62	4444	4459	4564
561882	N/A	N/A	GTTAAAGC TTGTAAAT	脱氧、MOE 和 cEt	16	4465	4480	4565
561883	N/A	N/A	GATCCAGT TAAAGCTT	脱氧、MOE 和 cEt	39	4471	4486	4566
561884	N/A	N/A	ACTCATGA TCCAGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	60	4477	4492	4567
561885	N/A	N/A	AATTTTAC TCATGATC	脱氧、MOE 和 cEt	36	4483	4498	4568
561886	N/A	N/A	TGTGATAA TTTTACTC	脱氧、MOE 和 cEt	30	4489	4504	4569
561887	N/A	N/A	TGCTGATG TGATAATT	脱氧、MOE 和 cEt	41	4495	4510	4570
561888	N/A	N/A	CAGTTATG CTGATGTG	脱氧、MOE 和 cEt	86	4501	4516	185
561889	N/A	N/A	GCAATTTT AACAGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	13	4511	4526	4571

[0782]

561890	N/A	N/A	GAGCCTG CAATTTTA A	脱氧、MOE 和 cEt	14	4517	4532	4572
561891	N/A	N/A	TAGCTTCA GAGCCTG C	脱氧、MOE 和 cEt	61	4525	4540	4573
561892	N/A	N/A	GTTTATTA GCTTCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	45	4531	4546	4574
561893	N/A	N/A	CAGGTAGT TTATTAGC	脱氧、MOE 和 cEt	37	4537	4552	4575
561894	N/A	N/A	TAAATGCA GGTAGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	11	4543	4558	4576
561895	N/A	N/A	ATGGTTTA AATGCAG G	脱氧、MOE 和 cEt	53	4549	4564	4577
561896	N/A	N/A	TAGAGCCA TGGTTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	58	4556	4571	4578
561897	N/A	N/A	AAGTTTTA GAGCCATG	脱氧、MOE 和 cEt	81	4562	4577	186
561898	N/A	N/A	TCACACA AAGTTTTA G	脱氧、MOE 和 cEt	17	4569	4584	4579
561899	N/A	N/A	GTGAAGTA ATTTATTC	脱氧、MOE 和 cEt	8	4589	4604	4580
561900	N/A	N/A	ACTGAGA GATAAAGG G	脱氧、MOE 和 cEt	34	4605	4620	4581
561901	N/A	N/A	GTATATGT GAGGAAA C	脱氧、MOE 和 cEt	18	4619	4634	4582
561902	N/A	N/A	TTTGTAGT ATATGTGA	脱氧、MOE 和 cEt	3	4625	4640	4583
561903	N/A	N/A	ATTATCTTT GTAGTAT	脱氧、MOE 和 cEt	8	4631	4646	4584
561904	N/A	N/A	ATAAGTTC TGTTATTA	脱氧、MOE 和 cEt	18	4643	4658	4585
561905	N/A	N/A	AATCCTAT AAGTTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	55	4649	4664	4586
561906	N/A	N/A	CTGCTATG AATTAATT	脱氧、MOE 和 cEt	16	4679	4694	4587
561907	N/A	N/A	CATTGGCT GCTATGAA	脱氧、MOE 和 cEt	48	4685	4700	4588
561908	N/A	N/A	AGATGACA TTGGCTGC	脱氧、MOE 和 cEt	71	4691	4706	4589
561909	N/A	N/A	TTAGTAAG ATGACATT	脱氧、MOE 和 cEt	0	4697	4712	4590
561910	N/A	N/A	GATCTAAT TTGAATTT	脱氧、MOE 和 cEt	7	4712	4727	4591
561911	N/A	N/A	TTGAGCA AAGAGAA AC	脱氧、MOE 和 cEt	6	4730	4745	4592
561989	N/A	N/A	GAATGTTG	脱氧、MOE	49	5356	5371	4593

[0783]

			ACCTTTAA	和 cEt				
561990	N/A	N/A	ATTGTTGA ATGTTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	57	5362	5377	4594
561991	N/A	N/A	TTAATTAC ATTGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	0	5370	5385	4595
561992	N/A	N/A	TTGTAGAT TAATTACA	脱氧、MOE 和 cEt	18	5377	5392	4596
561993	N/A	N/A	TTTACATT GTAGATTA	脱氧、MOE 和 cEt	3	5383	5398	4597
561994	N/A	N/A	CAGATGTT TACATTGT	脱氧、MOE 和 cEt	71	5389	5404	4598
561995	N/A	N/A	CTTCACCA GATGTTTA	脱氧、MOE 和 cEt	19	5395	5410	4599
561996	N/A	N/A	CTGTCACT TCACCAG A	脱氧、MOE 和 cEt	77	5401	5416	187
561997	N/A	N/A	AGTGCTTC CCTCTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	66	5412	5427	4600
561998	N/A	N/A	TAAACAA GTGCTTCC C	脱氧、MOE 和 cEt	62	5418	5433	4601
561999	N/A	N/A	TAGCTTTT TTCTAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	5429	5444	4602
562000	N/A	N/A	CTGACATA GCTTTTTT	脱氧、MOE 和 cEt	66	5435	5450	4603
562001	N/A	N/A	TGGATTCT GACATAGC	脱氧、MOE 和 cEt	85	5441	5456	188
562002	N/A	N/A	AATACATG GATTCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	35	5447	5462	4604
562003	N/A	N/A	TATTAGAA TACATGGA	脱氧、MOE 和 cEt	7	5453	5468	4605
562004	N/A	N/A	GTACTGCA TATTAGAA	脱氧、MOE 和 cEt	48	5461	5476	4606
562005	N/A	N/A	ACTATTGT ACTGCATA	脱氧、MOE 和 cEt	53	5467	5482	4607
562006	N/A	N/A	TTTTAAAC TATTGTAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	5473	5488	4608
562007	N/A	N/A	GAGAGTAT TATTAATA	脱氧、MOE 和 cEt	8	5490	5505	4609
562008	N/A	N/A	CTGTTTGA GAGTATTA	脱氧、MOE 和 cEt	0	5496	5511	4610
562009	N/A	N/A	GAATAGCT GTTTGAGA	脱氧、MOE 和 cEt	34	5502	5517	4611
562010	N/A	N/A	AATCCTCT TGAATAGC	脱氧、MOE 和 cEt	62	5511	5526	4612
562011	N/A	N/A	TTTTTGAA TCCTCTTG	脱氧、MOE 和 cEt	50	5517	5532	4613
562012	N/A	N/A	GAGTTTAT ATTATGTT	脱氧、MOE 和 cEt	5	5532	5547	4614
562013	N/A	N/A	GTTTCTCT GAGTTTAT	脱氧、MOE	58	5540	5555	4615

[0784]

				和 cEt				
562014	N/A	N/A	TTACCAGT TTCTCTGA	脱氧、MOE 和 cEt	64	5546	5561	4616
562015	N/A	N/A	GATTTTGT TTACCAGT	脱氧、MOE 和 cEt	68	5554	5569	4617
562016	N/A	N/A	GTTTTATAT CTCTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	33	5574	5589	4618
562017	N/A	N/A	TTGGTAAT AATATTTG	脱氧、MOE 和 cEt	13	5589	5604	4619
562018	N/A	N/A	TGGAAATT GGTAATAA	脱氧、MOE 和 cEt	1	5595	5610	4620
562019	N/A	N/A	GTTTAGTG GAAATTGG	脱氧、MOE 和 cEt	44	5601	5616	4621
562020	N/A	N/A	ATGTTTGT TTAGTGGA	脱氧、MOE 和 cEt	47	5607	5622	4622
562021	N/A	N/A	CTAACATT ATGTTTGT	脱氧、MOE 和 cEt	0	5615	5630	4623
562022	N/A	N/A	GCACTACT AACATTAT	脱氧、MOE 和 cEt	42	5621	5636	4624
562023	N/A	N/A	TTAGCAGC ACTACTAA	脱氧、MOE 和 cEt	35	5627	5642	4625
562024	N/A	N/A	AACCTTTT AGCAGCA C	脱氧、MOE 和 cEt	76	5633	5648	189
562025	N/A	N/A	TTGATAAA AAACCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	0	5642	5657	4626
562026	N/A	N/A	CAAAAGT AGTTGATA A	脱氧、MOE 和 cEt	0	5651	5666	4627
562027	N/A	N/A	GGAAACC AAAAGTA GT	脱氧、MOE 和 cEt	28	5657	5672	4628
562028	N/A	N/A	GAAAGTAT GGAAACC A	脱氧、MOE 和 cEt	52	5665	5680	4629
562029	N/A	N/A	ACATCATA AGAAGGA A	脱氧、MOE 和 cEt	8	5678	5693	4630
562030	N/A	N/A	TCATAGTA AAAGATAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	5718	5733	4631
562031	N/A	N/A	TCATTTAA TCATAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	7	5726	5741	4632
562032	N/A	N/A	GCAGGTTC ATTTAATC	脱氧、MOE 和 cEt	56	5732	5747	4633
562033	N/A	N/A	GTAACATT TTGCTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	44	5752	5767	4634
562034	N/A	N/A	ATATTACT ATAGTAAC	脱氧、MOE 和 cEt	4	5763	5778	4635
562035	N/A	N/A	CAATGTAT ATTACTAT	脱氧、MOE 和 cEt	19	5769	5784	4636
562036	N/A	N/A	TAGACACA ATGTATAT	脱氧、MOE	17	5775	5790	4637

[0785]

				和 cEt				
562037	N/A	N/A	GGTTTCTT CACACATT	脱氧、MOE 和 cEt	63	5799	5814	4638
562038	N/A	N/A	CTCAGAAA TTCATTGT	脱氧、MOE 和 cEt	36	5818	5833	4639
562039	N/A	N/A	CTTCTTCC AACTCAG A	脱氧、MOE 和 cEt	56	5828	5843	4640
562040	N/A	N/A	CTAACTCT TCTTCCAA	脱氧、MOE 和 cEt	39	5834	5849	4641
562041	N/A	N/A	AATGATCT AACTCTTC	脱氧、MOE 和 cEt	33	5840	5855	4642
562042	N/A	N/A	GAAAGTTA AATGATCT	脱氧、MOE 和 cEt	3	5848	5863	4643
562043	N/A	N/A	ATCTTAAA GTTACTTA	脱氧、MOE 和 cEt	56	5900	5915	4644
562044	N/A	N/A	TATGTGAT CTTAAAGT	脱氧、MOE 和 cEt	5	5906	5921	4645
562045	N/A	N/A	AGTAACTA TGTGATCT	脱氧、MOE 和 cEt	60	5912	5927	4646
562046	N/A	N/A	CTACTAAG TAACTATG	脱氧、MOE 和 cEt	0	5918	5933	4647
562047	N/A	N/A	TCTTTTCT ACTAAGTA	脱氧、MOE 和 cEt	18	5924	5939	4648
562048	N/A	N/A	TATTACTC TTTTCTAC	脱氧、MOE 和 cEt	3	5930	5945	4649
562049	N/A	N/A	GCTGGGTA TTACTCTT	脱氧、MOE 和 cEt	76	5936	5951	4650
562050	N/A	N/A	TTGCTTGC TGGGTATT	脱氧、MOE 和 cEt	77	5942	5957	190
562051	N/A	N/A	TAAAGTTT GCTTGCTG	脱氧、MOE 和 cEt	58	5948	5963	4651
562052	N/A	N/A	CTATTGTA AAGTTTGC	脱氧、MOE 和 cEt	16	5954	5969	4652
562053	N/A	N/A	AAGGATCT ATTGTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	5	5960	5975	4653
562054	N/A	N/A	CTTATTTA AAAGGAT C	脱氧、MOE 和 cEt	0	5969	5984	4654
562055	N/A	N/A	TAGGACCT TATTTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	5975	5990	4655
562056	N/A	N/A	ATTTCCTA GGACCTTA	脱氧、MOE 和 cEt	10	5981	5996	4656
562057	N/A	N/A	CATGAATG ATATTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	39	5991	6006	4657
562058	N/A	N/A	TGCTGGCA TGAATGAT	脱氧、MOE 和 cEt	62	5997	6012	4658
562059	N/A	N/A	TTTTGATG CTGGCATG	脱氧、MOE 和 cEt	74	6003	6018	4659
562060	N/A	N/A	TTAGTTTT TTGATGCT	脱氧、MOE	25	6009	6024	4660

[0786]

				和 cEt				
562061	N/A	N/A	GCATTATT AGTGTTAG	脱氧、MOE 和 cEt	44	6021	6036	4661
562062	N/A	N/A	TATCTTGC ATTATTAG	脱氧、MOE 和 cEt	35	6027	6042	4662
562063	N/A	N/A	ATATAATAT CTTGCAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	6033	6048	4663
562064	N/A	N/A	CATTGACA GTAAGAA A	脱氧、MOE 和 cEt	0	6057	6072	4664
562065	N/A	N/A	AGTTTTTC TCATTGAC	脱氧、MOE 和 cEt	62	6066	6081	4665
562143	N/A	N/A	ATGGATAT CTCTTAAC	脱氧、MOE 和 cEt	18	6869	6884	4666
562144	N/A	N/A	TATTTGAT GGATATCT	脱氧、MOE 和 cEt	35	6875	6890	4667
562145	N/A	N/A	ACATTGTA TTTGATGG	脱氧、MOE 和 cEt	41	6881	6896	4668
562146	N/A	N/A	GTTGATAC ATTGTATT	脱氧、MOE 和 cEt	8	6887	6902	4669
562147	N/A	N/A	GTTTAGGT TGATACAT	脱氧、MOE 和 cEt	35	6893	6908	4670
562148	N/A	N/A	CATCCAGT TTAGGTTG	脱氧、MOE 和 cEt	59	6899	6914	4671
562149	N/A	N/A	CCCCAGCA TCCAGTTT	脱氧、MOE 和 cEt	37	6905	6920	4672
562150	N/A	N/A	AAAGAAC CCCAGCAT C	脱氧、MOE 和 cEt	35	6911	6926	4673
562151	N/A	N/A	GTGTAAAA AGAACCC C	脱氧、MOE 和 cEt	33	6917	6932	4674
562152	N/A	N/A	TATAGGGT GTAAAAA G	脱氧、MOE 和 cEt	0	6923	6938	4675
562153	N/A	N/A	GTCTTTTA TAGGGTGT	脱氧、MOE 和 cEt	75	6929	6944	191
562154	N/A	N/A	AGGTATGT CTTTTATA	脱氧、MOE 和 cEt	21	6935	6950	4676
562155	N/A	N/A	TTGTCTTA GGTATGTC	脱氧、MOE 和 cEt	84	6942	6957	192
562156	N/A	N/A	CTCTGATT GTCTTAGG	脱氧、MOE 和 cEt	77	6948	6963	193
562157	N/A	N/A	GTATTTCT CTGATTGT	脱氧、MOE 和 cEt	77	6954	6969	194
562158	N/A	N/A	AGTCCATA TTTGTATT	脱氧、MOE 和 cEt	49	6965	6980	4677
562159	N/A	N/A	TAATCAAG TCCATATT	脱氧、MOE 和 cEt	19	6971	6986	4678
562160	N/A	N/A	ATCTAATA ATCAAGTC	脱氧、MOE 和 cEt	5	6977	6992	4679

[0787]

562161	N/A	N/A	CCTTCTAT ATTATCTA	脱氧、MOE 和 cEt	38	6988	7003	4680
562162	N/A	N/A	TAATAAAC CTTCTATA	脱氧、MOE 和 cEt	8	6995	7010	4681
562163	N/A	N/A	GATCACAT CTAAGAA A	脱氧、MOE 和 cEt	25	7013	7028	4682
562164	N/A	N/A	TACCATGA TCACATCT	脱氧、MOE 和 cEt	66	7019	7034	4683
562165	N/A	N/A	CTGCAATA CCATGATC	脱氧、MOE 和 cEt	54	7025	7040	4684
562166	N/A	N/A	GTTCTCCT TTAAAACT	脱氧、MOE 和 cEt	0	7039	7054	4685
562167	N/A	N/A	GAGATTGT TCTCCTTT	脱氧、MOE 和 cEt	7	7045	7060	4686
562168	N/A	N/A	AAACAGG AGATTGTT C	脱氧、MOE 和 cEt	6	7051	7066	4687
562169	N/A	N/A	TCTCTTAA ACAGGAG A	脱氧、MOE 和 cEt	1	7057	7072	4688
562170	N/A	N/A	CATGTATC TCTTAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	40	7063	7078	4689
562171	N/A	N/A	CGTAAATA TTTCAGCA	脱氧、MOE 和 cEt	30	7077	7092	4690
562172	N/A	N/A	TAACTCCG TAAATATT	脱氧、MOE 和 cEt	0	7083	7098	4691
562173	N/A	N/A	GACCTTTA ACTCCGTA	脱氧、MOE 和 cEt	68	7089	7104	4692
562174	N/A	N/A	TCCAGTGA CCTTTAAC	脱氧、MOE 和 cEt	6	7095	7110	4693
562175	N/A	N/A	CACCAGTC TGGAGTCC	脱氧、MOE 和 cEt	52	7108	7123	4694
562176	N/A	N/A	TTCTATCA CCAGTCTG	脱氧、MOE 和 cEt	67	7114	7129	4695
562177	N/A	N/A	ATCTTACC AAACTATT	脱氧、MOE 和 cEt	23	7171	7186	4696
562178	N/A	N/A	AGAATCAT CTTACCAA	脱氧、MOE 和 cEt	55	7177	7192	4697
562179	N/A	N/A	GAATGTAA GAATCATC	脱氧、MOE 和 cEt	0	7184	7199	4698
562180	N/A	N/A	GTGTTATT TAAGAATG	脱氧、MOE 和 cEt	0	7195	7210	4699
562181	N/A	N/A	TTTTTCTT AGATGGC G	脱氧、MOE 和 cEt	82	7210	7225	195
562182	N/A	N/A	GTTTATGT TAAAGCAT	脱氧、MOE 和 cEt	8	7225	7240	4700
562183	N/A	N/A	AGTAATGT TTATGTTA	脱氧、MOE 和 cEt	4	7231	7246	4701
562184	N/A	N/A	GTAGCATT	脱氧、MOE	58	7244	7259	4702

[0788]

			TTTTCAGT	和 cEt				
562185	N/A	N/A	GCAAATGT AGCATTTT	脱氧、MOE 和 cEt	61	7250	7265	4703
562186	N/A	N/A	GTTGTGGC AAATGTAG	脱氧、MOE 和 cEt	32	7256	7271	4704
562187	N/A	N/A	TATGAAGT TGTGGCA A	脱氧、MOE 和 cEt	54	7262	7277	4705
562188	N/A	N/A	GATTTCAC TTGACATT	脱氧、MOE 和 cEt	19	7279	7294	4706
562189	N/A	N/A	GCTTGAGA TTTCACTT	脱氧、MOE 和 cEt	42	7285	7300	4707
562190	N/A	N/A	TTTGGAGC TTGAGATT	脱氧、MOE 和 cEt	22	7291	7306	4708
562191	N/A	N/A	AATATCTT TGGAGCTT	脱氧、MOE 和 cEt	36	7297	7312	4709
562192	N/A	N/A	AGGAATAA TATCTTTG	脱氧、MOE 和 cEt	5	7303	7318	4710
562193	N/A	N/A	ATTTAGTA ATAGGAAT	脱氧、MOE 和 cEt	5	7313	7328	4711
562194	N/A	N/A	CATCAGAT TTAGTAAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	7319	7334	4712
562195	N/A	N/A	GTTATTAC ATCAGATT	脱氧、MOE 和 cEt	23	7326	7341	4713
562196	N/A	N/A	GCCTAGAA TCAATAAA	脱氧、MOE 和 cEt	8	7344	7359	4714
562197	N/A	N/A	AGGAATG CCTAGAAT C	脱氧、MOE 和 cEt	2	7350	7365	4715
562198	N/A	N/A	TTCAGCAG GAATGCCT	脱氧、MOE 和 cEt	46	7356	7371	4716
562199	N/A	N/A	TTACCTGA TATAACAT	脱氧、MOE 和 cEt	41	7460	7475	4717
562200	N/A	N/A	CAGGTTTT ACCTGATA	脱氧、MOE 和 cEt	31	7466	7481	4718
562201	N/A	N/A	CTTAGACA GGTTTTAC	脱氧、MOE 和 cEt	41	7472	7487	4719
562202	N/A	N/A	ATTCTCCT TAGACAG G	脱氧、MOE 和 cEt	37	7478	7493	4720
562203	N/A	N/A	CTGTCTAT TCTCCTTA	脱氧、MOE 和 cEt	53	7484	7499	4721
562204	N/A	N/A	TAACTACT GTCTATTC	脱氧、MOE 和 cEt	5	7490	7505	4722
562205	N/A	N/A	TTGAACTA ACTACTGT	脱氧、MOE 和 cEt	3	7496	7511	4723
562206	N/A	N/A	AGTAAGTT GAACTAAC	脱氧、MOE 和 cEt	11	7502	7517	4724
562207	N/A	N/A	GTAATGAG TAAGTTGA	脱氧、MOE 和 cEt	37	7508	7523	4725
562208	N/A	N/A	TAATCTTC	脱氧、MOE	5	7523	7538	4726

[0789]

			CTAATACG	和 cEt				
562209	N/A	N/A	ACCAGGTT AATCTTCC	脱氧、MOE 和 cEt	71	7530	7545	4727
562210	N/A	N/A	ATGATAAC CAGGTTAA	脱氧、MOE 和 cEt	42	7536	7551	4728
562211	N/A	N/A	CGAATACT CATATATA	脱氧、MOE 和 cEt	20	7576	7591	4729
562212	N/A	N/A	TTTATACG AATACTCA	脱氧、MOE 和 cEt	17	7582	7597	4730
562213	N/A	N/A	ATTATATTT ATACGAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	7588	7603	4731
562214	N/A	N/A	GGTAAAA GTATTATAT	脱氧、MOE 和 cEt	0	7597	7612	4732
562215	N/A	N/A	GAGAATAT TGAGTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	9	7624	7639	4733
562216	N/A	N/A	CAGATTAT TTTAGAGG	脱氧、MOE 和 cEt	16	7645	7660	4734
562217	N/A	N/A	TCACTTCA GATTATTT	脱氧、MOE 和 cEt	34	7651	7666	4735
562218	N/A	N/A	TAATAGTC ACTTCAGA	脱氧、MOE 和 cEt	33	7657	7672	4736
562219	N/A	N/A	TATTGATA ATAGTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	1	7663	7678	4737
562297	N/A	N/A	TACTATTT GTAATCAA	脱氧、MOE 和 cEt	0	8493	8508	4738
562298	N/A	N/A	CTTGCTTA TTTTACTA	脱氧、MOE 和 cEt	24	8504	8519	4739
562299	N/A	N/A	CATCTGTT ATTTTATC	脱氧、MOE 和 cEt	0	8519	8534	4740
562300	N/A	N/A	ATGTGCTT TTTGGATT	脱氧、MOE 和 cEt	20	8540	8555	4741
562301	N/A	N/A	GGATTTTT GTATGTGC	脱氧、MOE 和 cEt	64	8550	8565	4742
562302	N/A	N/A	CATCATTC ATGGATTT	脱氧、MOE 和 cEt	55	8560	8575	4743
562303	N/A	N/A	CTTAGACA TCATTCAT	脱氧、MOE 和 cEt	32	8566	8581	4744
562304	N/A	N/A	TGAGTACT TAGACATC	脱氧、MOE 和 cEt	58	8572	8587	4745
562305	N/A	N/A	TATAAGTG AGTACTTA	脱氧、MOE 和 cEt	3	8578	8593	4746
562306	N/A	N/A	CTACTTTAT AAGTGAG	脱氧、MOE 和 cEt	0	8584	8599	4747
562307	N/A	N/A	TGAATGTC TTCTACTT	脱氧、MOE 和 cEt	42	8594	8609	4748
562308	N/A	N/A	TATAATAAT GAATGTC	脱氧、MOE 和 cEt	2	8602	8617	4749
562309	N/A	N/A	GTACTGAG CATTTAAA	脱氧、MOE 和 cEt	24	8625	8640	4750

[0790]

562310	N/A	N/A	CAAATAGTACTGAGCA	脱氧、MOE和cEt	48	8631	8646	4751
562311	N/A	N/A	AATGGTCAAATAGTAC	脱氧、MOE和cEt	0	8637	8652	4752
562312	N/A	N/A	GTAGTTTGAATACAAA	脱氧、MOE和cEt	9	8660	8675	4753
562313	N/A	N/A	TCACTGGTAGTTTGAA	脱氧、MOE和cEt	56	8666	8681	4754
562314	N/A	N/A	GGGCTTTCACTGGTAG	脱氧、MOE和cEt	70	8672	8687	196
562315	N/A	N/A	TAGGTAGGGCTTTCAC	脱氧、MOE和cEt	50	8678	8693	4755
562316	N/A	N/A	ACCTTCTAGGTAGGGC	脱氧、MOE和cEt	47	8684	8699	4756
562317	N/A	N/A	GAGTATACCTTCTAGG	脱氧、MOE和cEt	38	8690	8705	4757
562318	N/A	N/A	ATCACTGAGTATACCT	脱氧、MOE和cEt	61	8696	8711	4758
562319	N/A	N/A	AAACTTATCACTGAGT	脱氧、MOE和cEt	0	8702	8717	4759
562320	N/A	N/A	GCTACAAAACTTATCA	脱氧、MOE和cEt	8	8708	8723	4760
562321	N/A	N/A	TTTGGAGCTACAAAAC	脱氧、MOE和cEt	0	8714	8729	4761
562322	N/A	N/A	AGAAGATTTGGAGCTA	脱氧、MOE和cEt	24	8720	8735	4762
562323	N/A	N/A	ACTATTAGAAGATTTG	脱氧、MOE和cEt	0	8726	8741	4763
562324	N/A	N/A	ACACTCACTATTAGAA	脱氧、MOE和cEt	0	8732	8747	4764
562325	N/A	N/A	AGCCTTTTATTTTGGG	脱氧、MOE和cEt	37	8751	8766	4765
562326	N/A	N/A	CCTGTCAGCCTTTTAT	脱氧、MOE和cEt	0	8757	8772	4766
562327	N/A	N/A	GACTTACCTGTCAGCC	脱氧、MOE和cEt	47	8763	8778	4767
562328	N/A	N/A	ATTCTCGACTTACCTG	脱氧、MOE和cEt	12	8769	8784	4768
562329	N/A	N/A	GTGAGTATTCTCGACT	脱氧、MOE和cEt	25	8775	8790	4769
562330	N/A	N/A	AATTAAGTGAGTATTC	脱氧、MOE和cEt	0	8781	8796	4770
562331	N/A	N/A	TACCAGAATTAAGTGA	脱氧、MOE和cEt	0	8787	8802	4771
562332	N/A	N/A	GCTTTCTTACCAGAAT	脱氧、MOE和cEt	23	8794	8809	4772
562333	N/A	N/A	TGGGTTGCTTTCTTAC	脱氧、MOE和cEt	0	8800	8815	4773

[0791]

562334	N/A	N/A	TACAAGTACAAATGGG	脱氧、MOE和cEt	36	8812	8827	4774
562335	N/A	N/A	GGTAAATACAAGTACA	脱氧、MOE和cEt	19	8818	8833	4775
562336	N/A	N/A	ATTGCTGGTAAATACA	脱氧、MOE和cEt	13	8824	8839	4776
562337	N/A	N/A	TTAAGGATTGCTGGTA	脱氧、MOE和cEt	43	8830	8845	4777
562338	N/A	N/A	GCTTCATTTTAAGGAT	脱氧、MOE和cEt	12	8838	8853	4778
562339	N/A	N/A	GTAGGAAGCTTCATTT	脱氧、MOE和cEt	23	8845	8860	4779
562340	N/A	N/A	GAGTTAGTAGGAAGCT	脱氧、MOE和cEt	58	8851	8866	4780
562341	N/A	N/A	GCTATTGAGTTAGTAG	脱氧、MOE和cEt	21	8857	8872	4781
562342	N/A	N/A	CTTATTGCTATTGAGT	脱氧、MOE和cEt	34	8863	8878	4782
562343	N/A	N/A	TATTGTCTTATTGCTA	脱氧、MOE和cEt	17	8869	8884	4783
562344	N/A	N/A	ATTCACTATTGTCTTA	脱氧、MOE和cEt	22	8875	8890	4784
562345	N/A	N/A	ATCACAATCCTTTTTA	脱氧、MOE和cEt	18	8925	8940	4785
562346	N/A	N/A	TTCTTCATCACAATCC	脱氧、MOE和cEt	43	8931	8946	4786
562347	N/A	N/A	AGATTGTTCTTCATCA	脱氧、MOE和cEt	35	8937	8952	4787
562348	N/A	N/A	TATAAATAGATTGTTC	脱氧、MOE和cEt	10	8944	8959	4788
562349	N/A	N/A	GGTTCTTAATAACTTT	脱氧、MOE和cEt	31	9011	9026	4789
562350	N/A	N/A	AAGCATGGTTCTTAAT	脱氧、MOE和cEt	12	9017	9032	4790
562351	N/A	N/A	CTTTGTAGAAAAAGAC	脱氧、MOE和cEt	0	9066	9081	4791
562352	N/A	N/A	TATGCTTTCTTTGTAG	脱氧、MOE和cEt	26	9074	9089	4792
562353	N/A	N/A	CTTAATGTATGCTTTC	脱氧、MOE和cEt	55	9081	9096	4793
562354	N/A	N/A	GTATTTGCTTAATGTA	脱氧、MOE和cEt	0	9088	9103	4794
562355	N/A	N/A	CCTTTGGTATTTGCTT	脱氧、MOE和cEt	54	9094	9109	4795
562356	N/A	N/A	ACCTGGCCTTTGGTAT	脱氧、MOE和cEt	0	9100	9115	4796

[0792]

562357	N/A	N/A	ATGTAAAC CTGGCCTT	脱氧、MOE 和 cEt	1	9106	9121	4797
562358	N/A	N/A	CTTCAAAT GTAAACCT	脱氧、MOE 和 cEt	0	9112	9127	4798
562359	N/A	N/A	GTAATAAT AATGTCAC	脱氧、MOE 和 cEt	0	9131	9146	4799
562360	N/A	N/A	AGACTTG AGTAATAA T	脱氧、MOE 和 cEt	0	9139	9154	4800
562361	N/A	N/A	TCCTAGAG ACTTGAGT	脱氧、MOE 和 cEt	25	9145	9160	4801
562362	N/A	N/A	AAGTATTC CTAGAGAC	脱氧、MOE 和 cEt	28	9151	9166	4802
562363	N/A	N/A	TGTGTTAA GTATTCCT	脱氧、MOE 和 cEt	50	9157	9172	4803
562364	N/A	N/A	AAGAGAT GTGTTAAG T	脱氧、MOE 和 cEt	21	9163	9178	4804
562365	N/A	N/A	ACAGTCA AGAGATGT G	脱氧、MOE 和 cEt	74	9169	9184	197
562366	N/A	N/A	CCATATAC AGTCAAG A	脱氧、MOE 和 cEt	49	9175	9190	4805
562367	N/A	N/A	TAACATCC ATATACAG	脱氧、MOE 和 cEt	16	9181	9196	4806
562368	N/A	N/A	CTATTTATT AACATCC	脱氧、MOE 和 cEt	2	9189	9204	4807
562369	N/A	N/A	TGTCAGCT ATTTATTA	脱氧、MOE 和 cEt	22	9195	9210	4808
562370	N/A	N/A	CTTTACTG TCAGCTAT	脱氧、MOE 和 cEt	56	9201	9216	4809
562371	N/A	N/A	GATAAACT TTACTGTC	脱氧、MOE 和 cEt	37	9207	9222	4810
562372	N/A	N/A	CTTTATAT GGATAAAC	脱氧、MOE 和 cEt	31	9216	9231	4811
562373	N/A	N/A	GCAAGTCT TTATATGG	脱氧、MOE 和 cEt	62	9222	9237	4812
560990	709	724	TTCTTGGT GCTCTTGG	脱氧、MOE 和 cEt	74	6722	6737	111
337487	804	823	CACTTGTA TGTTCACC TCTG	5-10-5 MOE	30	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAA TGTCCATG GACT	5-10-5 MOE	38	7876	7895	14

[0793] 实施例6:由MOE缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的反义抑制

[0794] 设计靶向ANGPTL3核酸的其它反义寡核苷酸,并且体外测试它们对ANGPTL3 mRNA的影响。使用电穿孔,用4,500nM反义寡核苷酸转染处于每孔20,000个细胞的密度下的培养的Hep3B细胞。在约24小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照

细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0795] 下表中新设计的嵌合反义寡核苷酸被设计为5-10-5MOE或3-10-4MOE缺口聚体。5-10-5MOE缺口聚体的长度是20个核苷，其中中心缺口区段包含10个2'-脱氧核苷，并且在5'方向和3'方向上由各自包含5个核苷的翼区段侧接。3-10-4MOE缺口聚体的长度是17个核苷，其中中心缺口区段包含10个2'-脱氧核苷，并且在5'方向和3'方向上由分别包含3个和4个核苷的翼区段侧接。5'翼区段中的各核苷和3'翼区段中的各核苷具有2'-MOE修饰。5'翼区段中的各核苷和3'翼区段中的各核苷具有2'-MOE修饰。在整个各缺口聚体中的核苷间键联都是硫代磷酸酯(P＝S)键联。在整个各缺口聚体中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。“起始位点”指示人基因序列中由缺口聚体靶向的最5'核苷。“终止位点”指示人基因序列中由缺口聚体靶向的最3'核苷。下表中所列的各缺口聚体靶向在本文中指定为SEQ ID NO:1的人ANGPTL3 mRNA(GENBANK登记号NM_014495.2)或在本文中指定为SEQ ID NO:2的人ANGPTL3基因组序列(GENBANK登记号NT_032977.9，从核苷酸33032001至33046000截短)。‘n/a’指示反义寡核苷酸不以100％互补性靶向那个特定基因序列。

[0796] 表31

[0797] 由靶向SEQ ID NO:1和2的MOE缺口聚体对ANGPTL3 mRNA的抑制

[0798]

ISIS 编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	序列	基序	抑制%	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
582715	N/A	N/A	CTGGGTATTACTCTTTTCTA	5-10-5	60	5931	5950	4813
582716	N/A	N/A	CTTGCTGGGTATTACTCTTT	5-10-5	59	5935	5954	4814
582717	N/A	N/A	TGCTTGCTGGGTATTACTCT	5-10-5	59	5937	5956	4815
582718	N/A	N/A	CATGAATGATATTTCCTAGG	5-10-5	39	5987	6006	4816
582719	N/A	N/A	GGCATGAATGATATTTCCTA	5-10-5	60	5989	6008	4817
582720	N/A	N/A	CTGGCATGAATGATATTTCC	5-10-5	46	5991	6010	4818
582721	N/A	N/A	TGCTGGCATGAATGATATTT	5-10-5	32	5993	6012	4819
582722	N/A	N/A	AAGTCCATATTTGTATTTCT	5-10-5	50	6962	6981	4820
582723	N/A	N/A	GCAAATGTAGCATTTTTTCA	5-10-5	32	7246	7265	4821
582724	N/A	N/A	GGCAAATGTAGCATTTTTTC	5-10-5	55	7247	7266	4822
582725	N/A	N/A	GTGGCAAATGTAGCATTTTT	5-10-5	62	7249	7268	203
582726	N/A	N/A	CTGGTCCTTTTAACTTCCAA	5-10-5	40	8366	8385	4823
582727	N/A	N/A	CCTGGTCCTTTTAACTTCCA	5-10-5	58	8367	8386	4824
582728	N/A	N/A	TTCCTGGTCCTTTTAACTTC	5-10-5	32	8369	8388	4825
582729	N/A	N/A	TGCTTAATGTATGCTTTCTT	5-10-5	51	9079	9098	4826
582730	N/A	N/A	CCGTAAGTTTATCTTCCTTT	5-10-5	58	10136	10155	4827
582731	N/A	N/A	CCCCGTAAGTTTATCTTCCT	5-10-5	51	10138	10157	4828
582732	N/A	N/A	CACAAATATGTTCATTCTTA	5-10-5	22	11189	11208	4829
582733	N/A	N/A	GCCACAAATATGTTCATTCT	5-10-5	71	11191	11210	204
582734	N/A	N/A	AAACTTTAACTCGATGCCAC	5-10-5	51	11206	11225	4830
582735	N/A	N/A	ATAAACTTTAACTCGATGCC	5-10-5	57	11208	11227	4831
582736	N/A	N/A	ATGCTTGTCAGGCTGTTTAA	5-10-5	56	11311	11330	4832
582737	N/A	N/A	GTCACCATATAACTTGGGCA	5-10-5	48	11562	11581	4833
582738	N/A	N/A	AGGTCACCATATAACTTGGG	5-10-5	44	11564	11583	4834
582766	N/A	N/A	GCTGGGTATTACTCTTT	3-10-4	55	5935	5951	4835
582767	N/A	N/A	GCATGAATGATATTTCC	3-10-4	4	5991	6007	4836
582768	N/A	N/A	GGCAAATGTAGCATTTT	3-10-4	33	7250	7266	4837
582769	N/A	N/A	CTGGTCCTTTTAACTTC	3-10-4	29	8369	8385	4838
582770	N/A	N/A	GTAAGTTTATCTTCCTT	3-10-4	26	10137	10153	4839
582771	N/A	N/A	ACTTTAACTCGATGCCA	3-10-4	42	11207	11223	4840
582772	N/A	N/A	AACTTTAACTCGATGCC	3-10-4	55	11208	11224	4841
582773	N/A	N/A	AAACTTTAACTCGATGC	3-10-4	1	11209	11225	4842
582774	N/A	N/A	GCTTGTCAGGCTGTTTA	3-10-4	65	11312	11328	208
582775	N/A	N/A	CACCATATAACTTGGGC	3-10-4	38	11563	11579	4843

[0799]

582776	N/A	N/A	TCACCATATAACTTGGG	3-10-4	37	11564	11580	4844
582777	N/A	N/A	GTCACCATATAACTTGG	3-10-4	31	11565	11581	4845
582702	139	158	CTTGATTTTGGCTCTGGAGA	5-10-5	53	3243	3262	4846
582739	140	156	TGATTTTGGCTCTGGAG	3-10-4	41	3244	3260	4847
582703	141	160	ATCTTGATTTTGGCTCTGGA	5-10-5	64	3245	3264	198
582740	305	321	ACTGGTTTGCAGCGATA	3-10-4	58	3409	3425	4848
582704	306	325	TTTCACTGGTTTGCAGCGAT	5-10-5	60	3410	3429	4849
582741	306	322	CACTGGTTTGCAGCGAT	3-10-4	57	3410	3426	4850
582742	307	323	TCACTGGTTTGCAGCGA	3-10-4	60	3411	3427	4851
582705	706	725	GTTCTTGGTGCTCTTGGCTT	5-10-5	78	6719	6738	199
544120	707	726	AGTTCTTGGTGCTCTTGGCT	5-10-5	75	6720	6739	15
582743	707	723	TCTTGGTGCTCTTGGCT	3-10-4	63	6720	6736	205
582706	708	727	TAGTTCTTGGTGCTCTTGGC	5-10-5	69	6721	6740	200
582744	708	724	TTCTTGGTGCTCTTGGC	3-10-4	51	6721	6737	4852
582745	709	725	GTTCTTGGTGCTCTTGG	3-10-4	50	6722	6738	4853
337487	804	823	CACTTGTATGTTCACCTCTG	5-10-5	25	7389	7408	28
233717	889	908	TGAATTAATGTCCATGGACT	5-10-5	22	7876	7895	14
582707	1054	1073	TTGTCTTTCCAGTCTTCCAA	5-10-5	42	9629	9648	4854
582708	1056	1075	TGTTGTCTTTCCAGTCTTCC	5-10-5	52	9631	9650	4855
582746	1140	1156	CATTGCCAGTAATCGCA	3-10-4	53	9715	9731	4856
582747	1141	1157	ACATTGCCAGTAATCGC	3-10-4	61	9716	9732	4857
582748	1142	1158	GACATTGCCAGTAATCG	3-10-4	34	9717	9733	4858
582709	1194	1213	CTTTGTGATCCCAAGTAGAA	5-10-5	28	9769	9788	4859
582749	1195	1211	TTGTGATCCCAAGTAGA	3-10-4	16	9770	9786	4860
582710	1196	1215	TGCTTTGTGATCCCAAGTAG	5-10-5	54	9771	9790	4861
582750	1196	1212	TTTGTGATCCCAAGTAG	3-10-4	19	9771	9787	4862
582751	1197	1213	CTTTGTGATCCCAAGTA	3-10-4	32	9772	9788	4863
582752	1260	1276	CACACTCATCATGCCAC	3-10-4	42	10232	10248	4864
582711	1268	1287	GTTGTTTTCTCCACACTCAT	5-10-5	51	10240	10259	4865
582712	1270	1289	AGGTTGTTTTCTCCACACTC	5-10-5	63	10242	10261	201
582753	1307	1323	AGATTTTGCTCTTGGTT	3-10-4	54	10279	10295	4866
582754	1308	1324	TAGATTTTGCTCTTGGT	3-10-4	52	10280	10296	4867
582755	1309	1325	TTAGATTTTGCTCTTGG	3-10-4	44	10281	10297	4868
582756	1310	1326	CTTAGATTTTGCTCTTG	3-10-4	34	10282	10298	4869
567320	1487	1506	CCAGATTATTAGACCACATT	5-10-5	77	10459	10478	93
582757	1488	1504	AGATTATTAGACCACAT	3-10-4	0	10460	10476	4870
582758	1489	1505	CAGATTATTAGACCACA	3-10-4	39	10461	10477	4871
582759	1490	1506	CCAGATTATTAGACCAC	3-10-4	63	10462	10478	206
582760	1491	1507	ACCAGATTATTAGACCA	3-10-4	31	10463	10479	4872
582761	1763	1779	GCTCATATGATGCCTTT	3-10-4	71	10735	10751	207
582713	1906	1925	ACACATACTCTGTGCTGACG	5-10-5	68	10878	10897	202
582762	1907	1923	ACATACTCTGTGCTGAC	3-10-4	57	10879	10895	4873
582714	1908	1927	TTACACATACTCTGTGCTGA	5-10-5	49	10880	10899	4874
582763	2071	2087	CTTAGTAGTCATCTCCA	3-10-4	49	11043	11059	4875
582764	2072	2088	ACTTAGTAGTCATCTCC	3-10-4	53	11044	11060	4876
582765	2073	2089	GACTTAGTAGTCATCTC	3-10-4	36	11045	11061	4877

[0800] 实施例7:对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0801] 选择来自上述研究的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。两者均是5-10-5MOE缺口聚体的ISIS 233717和

ISIS 337847也包括在研究中。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果呈现于以下单独表中。

[0802] 在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.813μM、1.625μM、3.25μM、6.500μM和13.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0803] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0804] 表32

[0805]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	0	27	43	66	79	4.4	14
337487	26	49	63	85	94	2.0	28
559277	54	68	70	82	91	<0.8	110
560990	36	61	74	90	96	1.2	111
560992	60	67	76	81	93	<0.8	112
561010	71	77	82	86	94	<0.8	113
561011	80	87	91	95	97	<0.8	114
561022	75	79	84	89	93	<0.8	115
561025	68	82	81	91	96	<0.8	116
561026	72	85	85	89	90	<0.8	117
561208	63	80	87	92	93	<0.8	118
561320	47	60	86	92	96	0.8	119

[0806]

561343	45	59	79	86	93	0.9	120
561345	38	59	80	88	95	1.1	121
561347	53	63	84	88	97	<0.8	122

[0807] 表33

[0808]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	7	19	55	60	77	4.2	14
337487	33	44	69	83	88	2.0	28
560990	36	64	81	87	95	1.1	111
561452	58	69	75	85	88	<0.8	123
561458	69	77	84	91	94	<0.8	124
561460	54	50	72	79	85	<0.8	125
561462	49	72	80	90	92	<0.8	126
561463	63	79	84	92	93	<0.8	127
561478	56	53	80	86	91	<0.8	128
561482	46	69	80	86	91	<0.8	129
561486	56	73	80	91	92	<0.8	130
561487	82	87	88	90	93	<0.8	131
561500	52	60	71	80	91	<0.8	132
561504	49	72	85	91	93	<0.8	133
561621	68	76	85	91	94	<0.8	134

[0809] 表34

[0810]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	28	35	48	56	60	4.7	14
337487	43	58	72	82	89	1.0	28
560990	57	73	82	86	96	<0.8	111
561620	51	74	80	85	88	<0.8	135
561622	63	73	85	88	87	<0.8	136
561628	48	69	77	79	80	<0.8	137
561631	60	75	84	86	90	<0.8	138
561644	59	69	77	85	83	<0.8	139
561646	67	81	84	91	92	<0.8	140
561649	70	76	85	89	89	<0.8	141
561650	78	85	88	90	91	<0.8	142
561770	66	81	79	88	91	<0.8	143
561781	65	67	80	81	91	<0.8	144
561791	68	73	83	82	85	<0.8	145
561918	63	71	81	86	92	<0.8	146

[0811] 表35

[0812]

ISIS 编号	0.813 μM	1.625 μM	3.25 μM	6.50 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	21	26	47	62	69	4.2	14
337487	35	54	73	82	92	1.0	28
560990	42	76	81	88	96	<0.8	111
562078	55	85	86	91	93	<0.8	147
562086	64	83	87	92	93	<0.8	148
562103	72	83	90	90	94	<0.8	149
562110	66	80	83	89	92	<0.8	150
562375	56	61	63	84	90	<0.8	151
562387	67	75	81	90	88	<0.8	152
562396	60	71	80	80	85	<0.8	153
562415	66	73	77	77	81	<0.8	154
562433	68	84	86	90	91	<0.8	155
562436	78	87	87	91	94	<0.8	156
562439	55	66	78	82	93	<0.8	157
562442	55	57	60	76	86	<0.8	158

[0813] 实施例8:对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0814] 选择来自上述研究的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS 337847也包括在研究中。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果呈现于以下单独表中。

[0815] 在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.160μM、0.481μM、1.444μM、4.333μM和13.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0816] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0817] 表36

[0818]

ISIS 编号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	0	18	24	49	73	4.1	28
560990	2	27	39	59	80	2.0	111
561076	20	33	59	73	89	1.1	159
561079	24	39	51	72	84	1.0	160
561084	7	17	46	66	87	1.9	161
561085	21	35	55	69	86	1.2	162
561123	20	39	52	72	87	1.1	163
561241	13	22	41	68	86	2.0	164
561256	12	22	35	54	82	2.6	165
561260	22	16	34	54	82	2.6	166
561277	21	21	37	59	69	2.9	167
561288	6	8	23	36	68	6.9	168
561418	25	36	61	79	86	0.9	169
561436	21	40	61	77	88	0.9	170
561443	18	32	52	82	88	1.1	171

[0819] 表37

[0820]

ISIS 编号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	0	8	21	52	81	3.7	28
560990	6	14	40	61	74	3.0	111
561398	3	9	22	64	79	3.0	172
561400	11	28	50	65	83	1.7	173
561528	2	39	59	74	84	1.3	174
561565	18	43	58	75	83	1.0	175
561566	21	29	54	71	79	1.4	176
561567	16	35	56	67	78	1.4	177
561571	18	32	60	80	86	1.1	178
561576	11	12	42	65	77	2.4	179
561689	16	27	52	76	80	1.4	180
561698	1	24	31	61	74	2.9	181
561699	2	19	48	65	81	2.0	182
561722	14	34	59	72	85	1.2	183
561723	7	31	69	71	75	1.4	184

[0821] 表38

[0822]

ISIS 编号	0.160 μM	0.481 μM	1.444 μM	4.333 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
337487	14	9	9	47	72	5.9	28
560990	13	26	39	58	81	2.0	111
561888	16	19	46	72	84	1.7	185
561897	6	31	50	67	82	2.0	186
561996	19	31	49	59	83	1.6	187
562001	22	46	57	67	89	0.9	188
562024	17	29	59	71	83	1.3	189
562050	21	38	46	62	74	1.6	190
562153	22	35	42	61	71	2.0	191
562155	29	29	50	72	84	1.2	192
562156	15	17	39	60	82	2.3	193
562157	14	15	43	54	75	3.0	194
562181	24	34	58	73	80	1.1	195
562314	22	30	42	54	64	3.1	196
562365	25	27	46	64	77	1.7	197

[0823] 实施例9:由MOE缺口聚体对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0824] 选择来自以上实施例的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的MOE缺口聚体,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.160μM、0.481μM、1.444μM、4.333μM和13.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0825] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0826] 表39

ISIS 编号	基序	0.16 μM	0.48 μM	1.44 μM	4.33 μM	13.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
233717	5-10-5	0	3	12	38	64	8.0	14
337487	5-10-5	0	0	15	30	66	8.0	28
544120	5-10-5	10	37	62	81	94	1.0	15

[0827]

567320	5-10-5	0	30	67	84	95	1.1	93
582703	5-10-5	0	18	47	71	83	2.0	198
582705	5-10-5	22	18	46	82	93	1.0	199
582706	5-10-5	2	0	32	67	85	2.6	200
582712	5-10-5	0	0	54	71	89	2.2	201
582713	5-10-5	25	25	52	75	85	1.2	202
582725	5-10-5	0	3	43	62	84	2.7	203
582733	5-10-5	0	30	66	77	87	1.3	204
582743	3-10-4	0	6	37	51	87	2.9	205
582759	3-10-4	0	2	51	76	93	2.0	206
582761	3-10-4	4	38	58	72	87	1.3	207
582774	3-10-4	5	29	46	72	86	1.6	208

[0828] 实施例10:由脱氧、MOE和cEt寡核苷酸对Hep3B细胞中人ANGPTL3的剂量依赖性反义抑制

[0829] 选择来自上述研究的展现显著体外抑制ANGPTL3 mRNA的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸,并且在各种剂量下在Hep3B细胞中测试。在每孔20,000个细胞的密度下涂铺细胞,并且使用电穿孔,用如下表中指定的0.111μM、0.333μM、1.00μM、3.00μM和9.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理期之后,从细胞分离RNA,并且通过定量实时PCR测量ANGPTL3 mRNA水平。人引物探针组RTS3492_MGB用于测量mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量调整ANGPTL3 mRNA水平。结果呈现为相对于未处理对照细胞的ANGPTL3抑制百分比。

[0830] 也呈现各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})。在反义寡核苷酸处理的细胞中,ANGPTL3 mRNA水平以剂量依赖性方式显著降低。

[0831] 表40

[0832]

ISIS 编号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
561011	20	39	65	81	94	0.5	114
561026	23	43	65	84	94	0.5	117
561463	26	25	59	76	91	0.7	127
561487	42	61	81	89	95	0.1	131
586661	24	36	46	76	92	0.7	209
586669	31	50	68	85	95	0.3	210
586676	26	50	73	83	95	0.3	211
586688	4	24	51	82	91	0.9	212
586690	19	39	64	84	95	0.5	213
586691	6	37	60	81	93	0.7	214
586701	10	32	55	76	90	0.8	215
586702	16	25	55	69	86	0.9	216
586705	10	30	54	80	89	0.8	217
586707	33	42	71	83	89	0.3	218
586718	38	54	72	78	85	0.2	219

[0833] 表41

[0834]

ISIS 编号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
561011	13	29	41	76	89	1.0	114
561567	20	46	57	75	78	0.7	177
586692	32	30	71	85	95	0.4	220
586700	3	46	70	82	95	1.0	221
586708	36	46	62	77	86	0.4	222
586744	0	19	54	81	92	1.0	223
586745	35	22	66	78	92	0.5	224
586746	14	30	59	82	92	0.7	225
586755	18	22	53	74	90	0.9	226
586761	26	26	54	73	90	0.8	227
586787	0	38	64	79	90	0.8	228
586796	12	13	56	83	93	0.9	229
586797	4	26	58	82	90	0.9	230
586802	12	28	56	76	81	0.9	231
586804	17	40	65	86	93	0.5	232

[0835] 表42

[0836]

ISIS 编号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
561011	20	48	75	84	94	0.4	114
561026	31	48	70	88	95	0.3	117
561463	27	40	67	85	94	0.4	127
561487	41	66	84	91	95	0.1	131
586661	36	45	64	82	91	0.3	209
586669	21	55	73	90	96	0.3	210
586676	23	59	77	87	94	0.3	211
586688	25	41	70	82	93	0.4	212
586690	16	45	74	86	92	0.5	213
586691	13	40	65	86	92	0.6	214
586701	22	49	70	82	93	0.4	215
586702	11	31	58	76	92	0.8	216
586705	26	45	66	82	89	0.4	217
586707	28	58	75	85	88	0.3	218
586718	33	59	73	80	88	0.2	219

[0837] 表43

[0838]

ISIS 编号	0.111 μM	0.333 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)	SEQ ID NO
561011	23	41	63	82	92	0.5	114
561567	31	44	65	75	83	0.4	177
586692	16	58	74	89	93	0.4	220
586700	25	62	75	91	94	0.3	221
586708	36	53	72	81	90	0.3	222
586744	30	29	64	75	94	0.6	223
586745	21	44	59	81	89	0.5	224
586746	19	48	57	85	87	0.5	225
586755	6	30	59	78	89	0.8	226
586761	12	29	59	72	87	0.9	227
586787	27	35	64	84	97	0.5	228
586796	31	40	72	91	95	0.3	229
586797	36	47	67	82	88	0.3	230
586802	35	32	61	76	90	0.5	231
586804	35	50	75	91	91	0.2	232

[0839] 实施例11:对huANGPTL3转基因小鼠中人ANGPTL3的反义抑制

[0840] 进一步评估以上研究中所述的反义寡核苷酸降低具有人ANGPTL3转基因的C57Bl/6小鼠(Tg小鼠)中人ANGPTL3 mRNA转录物的能力。

[0841] 研究1

[0842] 以12小时光照/黑暗循环来维持雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0843] 各组小鼠每周1次持续2周在50mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0844] RNA分析

[0845] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用RTS3492_MGB对ANGP TL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。也用人引物探针组RTS19 84(正向序列CTTCAATGAAACGTGGGAGAACT，在本文中指定为S EQ ID NO:7；反向序列TCTCTAGGCCCAACCAAAATTC，在本文中指定为SEQ ID NO:8；探针序列AAATATGGTTTTGGGAGGCT TGAT，在本文中指定为SEQ ID NO:9)测量mRNA水平。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0846] 表44

[0847] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分

[0848] 比

[0849]

ISIS 编号	RTS3492_MGB	RTS1984	SEQ ID NO
233710	91	94	233
233717	49	58	14
337477	76	82	234
337478	52	65	235
337479	53	76	236
337487	80	92	28

[0850] 蛋白质分析

[0851] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3蛋白水平降低。

[0852] 表45

[0853] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0854]

ISIS 编号	%	SEQ ID NO
233710	92	233
233717	47	14
337477	68	234
337478	36	235
337479	48	236
337487	78	28

[0855] 血浆化学标志物

[0856] 为评估在第10天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0857] 表46

[0858] 在第10天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0859]

	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	27	36	
ISIS 233710	19	37	233
ISIS 233717	16	32	14
ISIS 337477	22	35	234
ISIS 337478	23	49	235
ISIS 337479	21	29	236
ISIS 337487	19	35	28

[0860] 研究2

[0861] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0862] 各组小鼠每周1次持续2周在50mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0863] RNA分析

[0864] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用RTS1984对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0865] 表47

[0866] 相对于PBS对照,对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0867]

ISIS 编号	%	SEQ ID NO
233710	81	233
337487	92	28
544145	98	16
544162	75	18
544199	97	20
560306	90	34
560400	97	35
560401	95	36
560402	98	37
560469	98	38
560735	87	49
567320	95	93
567321	93	94

[0868] 蛋白质分析

[0869] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30,通过R&D Systems,Minneapolis,MN获得),使用制造商所述的方案,用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3蛋白水平降低。

[0870] 表48

[0871] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0872]

ISIS 编号	%	SEQ ID NO
233710	96	233
337487	78	28
544145	96	16
544162	97	18
544199	98	20
560306	97	34
560400	98	35
560401	97	36
560402	94	37
560469	96	38
560735	91	49
567320	98	93
567321	96	94

[0873] 血浆化学标志物

[0874] 为评估在第8天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0875] 表49

[0876] 在第8天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0877]

	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	29	44	
ISIS 233710	29	47	233
ISIS 337487	22	36	28
ISIS 544145	29	45	16
ISIS 544162	31	62	18
ISIS 544199	29	51	20
ISIS 560306	23	42	34
ISIS 560400	24	52	35
ISIS 560401	20	38	36
ISIS 560402	29	49	37
ISIS 560469	22	50	38
ISIS 560735	20	38	49
ISIS 567320	49	71	93
ISIS 567321	20	44	94

[0878] 研究3

[0879] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0880] 各组小鼠每周1次持续3周在2.5mg/kg、12.5mg/kg或25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0881] RNA分析

[0882] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022(正向序列AAATTTTAGCCAATGGCCTCC，在本文中指定为SEQ ID NO:10；反向序列TGTCATTAATTTGGCCCTTCG，在本文中指定为SEQ ID NO:11；探针序列TCAGTTGGGACATGGTCTTAAAGACT TTGTCC,在本文中指定为SEQ ID NO:12)对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PB S对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。各缺口聚体的ED_{50}也呈现于下表中。'n.d.'指示ED_{50}不可测

出。

[0883] 表50

[0884] 相对于PBS对照,对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0885]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	%	ED_{50}	SEQ ID NO
233710	25	88	8	233
	12.5	79		
	2.5	0		
544145	25	90	4	16
	12.5	74		
	2.5	39		
544162	25	53	9	18
	12.5	63		
	2.5	39		
544199	25	81	7	20
	12.5	82		
	2.5	7		
560306	25	0	n.d.	34
	12.5	0		
	2.5	0		
560400	25	87	5	35
	12.5	76		
	2.5	24		
560401	25	89	8	36
	12.5	62		
	2.5	5		
560469	25	73	3	38
	12.5	78		
	2.5	50		

[0886]

560735	25	26	31	49
	12.5	37		
	2.5	51		
567320	25	74	12	93
	12.5	37		
	2.5	32		
567321	25	75	11	94
	12.5	61		
	2.5	0		

[0887] 蛋白质分析

[0888] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30,通过R&D Systems,Minneapolis,MN获得),使用制造商所述的方案,用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3蛋白水平降低。'n.d.'指示ED_{50}不可测出。

[0889] 表51

[0890] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0891]

ISIS 编号	剂量 (mg/kg)	%	ED_{50}	SEQ ID NO
233710	25	80	11	233
	12.5	56		
	2.5	0		
544145	25	88	9	16
	12.5	64		
	2.5	0		
544162	25	56	15	18
	12.5	46		
	2.5	24		
544199	25	73	6	20
	12.5	73		
	2.5	31		
560306	25	63	n.d.	34
	12.5	55		
	2.5	53		
560400	25	88	6	35
	12.5	73		
	2.5	20		
560401	25	88	10	36
	12.5	61		
	2.5	0		
560469	25	75	4	38
	12.5	70		
	2.5	52		
560735	25	27	34	49
	12.5	37		
	2.5	34		
567320	25	69	10	93
	12.5	44		
	2.5	39		
567321	25	68	12	94
	12.5	62		
	2.5	1		

[0892] 血浆化学标志物

[0893] 为评估在第17天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi

Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0894] 表52

[0895] 在第17天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0896]

	剂量 (mg/kg)	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	25	38	
ISIS 233710	25	27	40	233
	12.5	24	45	
	2.5	23	36	
ISIS 544145	25	30	56	16
	12.5	25	52	
	2.5	28	43	
ISIS 544162	25	28	52	18
	12.5	36	53	
	2.5	28	50	
ISIS 544199	25	24	47	20
	12.5	23	60	
	2.5	24	44	
ISIS 560306	25	21	45	34
	12.5	24	49	
	2.5	24	47	

[0897]

ISIS 560400	25	22	38	35
	12.5	21	53	
	2.5	23	52	
ISIS 560401	25	36	80	36
	12.5	27	75	
	2.5	22	49	
ISIS 560469	25	24	121	38
	12.5	23	53	
	2.5	21	88	
ISIS 560735	25	20	48	49
	12.5	22	138	
	2.5	24	78	
ISIS 567320	25	21	65	93
	12.5	20	58	
	2.5	23	46	
ISIS 567321	25	23	62	94
	12.5	21	49	
	2.5	24	67	

[0898] 研究4

[0899] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0900] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0901] RNA分析

[0902] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0903] 表53

[0904] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0905]

ISIS 编号	%	SEQ ID NO
233710	68	233
544120	63	15
544199	82	20
544355	0	21
560268	36	32
560470	47	39
560471	67	40
560474	57	41
560566	45	42
560567	68	43
560607	37	46
560608	15	47
560744	25	51
560778	32	52
560811	27	54
560925	0	56
563639	5	79
567291	8	91
567330	30	95
568049	48	101
568146	26	104

[0906] 血浆化学标志物

[0907] 为评估在第10天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0908] 表54

[0909] 在第10天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	29	41	
ISIS 233710	29	48	233
ISIS 544120	24	35	15
ISIS 544199	27	57	20

[0910]

ISIS 544355	23	44	21
ISIS 560268	23	42	32
ISIS 560470	26	42	39
ISIS 560471	21	50	40
ISIS 560474	20	33	41
ISIS 560566	27	102	42
ISIS 560567	20	37	43
ISIS 560607	25	47	46
ISIS 560608	20	49	47
ISIS 560744	26	66	51
ISIS 560778	24	87	52
ISIS 560811	21	63	54
ISIS 560925	25	115	56
ISIS 563639	20	43	79
ISIS 567291	20	67	91
ISIS 567330	29	78	95
ISIS 568049	25	63	101
ISIS 568146	28	140	104

[0911] 研究5

[0912] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0913] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体或脱氧、MOE和cEt缺口聚体。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0914] RNA分析

[0915] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用RTS1984对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0916] 表55

[0917] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0918]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	79	233
544156	5-10-5MOE	92	17
559277	脱氧、MOE和cEt	75	110
560265	5-10-5MOE	52	31
560285	5-10-5MOE	42	33
560574	5-10-5MOE	93	44
560847	5-10-5MOE	61	69
560992	脱氧、MOE和cEt	80	112
561010	脱氧、MOE和cEt	66	113
561011	脱氧、MOE和cEt	96	114
561022	脱氧、MOE和cEt	79	115
561025	脱氧、MOE和cEt	57	116
563580	5-10-5MOE	80	77
567115	5-10-5MOE	78	88
567233	5-10-5MOE	91	90

[0919] 血浆化学标志物

[0920] 为评估在第9天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0921] 表56

[0922] 在第9天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0923]

	化学	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	48	65	
ISIS 233710	5-10-5MOE	24	43	233
ISIS 544156	5-10-5MOE	29	44	17
ISIS 559277	脱氧、MOE和cEt	22	38	110
ISIS 560265	5-10-5MOE	28	83	31
ISIS 560285	5-10-5MOE	29	44	33
ISIS 560574	5-10-5MOE	24	54	44
ISIS 560847	5-10-5MOE	25	45	69
ISIS 560992	脱氧、MOE和cEt	32	128	112
ISIS 561010	脱氧、MOE和cEt	22	51	113
ISIS 561011	脱氧、MOE和cEt	28	43	114
ISIS 561022	脱氧、MOE和cEt	51	85	115
ISIS 561025	脱氧、MOE和cEt	22	48	116
ISIS 563580	5-10-5MOE	28	109	77
ISIS 567115	5-10-5MOE	21	42	88

ISIS 567233	5-10-5MOE	22	73	90

[0924] 研究6

[0925] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0926] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射脱氧、MOE和cEt寡核苷酸。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS233710也作为基准加以包括。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0927] RNA分析

[0928] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用若干ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0929] 表57

[0930] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0931]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	68	233
561026	脱氧、MOE和cEt	94	117
561079	脱氧、MOE和cEt	51	160
561084	脱氧、MOE和cEt	56	161
561123	脱氧、MOE和cEt	47	163
561208	脱氧、MOE和cEt	42	118
561241	脱氧、MOE和cEt	13	164
561400	脱氧、MOE和cEt	31	173
561418	脱氧、MOE和cEt	32	169
561436	脱氧、MOE和cEt	67	170
561443	脱氧、MOE和cEt	12	171
561458	脱氧、MOE和cEt	57	124

[0932] 蛋白质分析

[0933] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用若干ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3蛋白水平降低。

[0934] 表58

[0935] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0936]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	82	233
561026	脱氧、MOE和cEt	92	117
561079	脱氧、MOE和cEt	80	160

561084	脱氧、MOE和cEt	89	161
561123	脱氧、MOE和cEt	62	163
561208	脱氧、MOE和cEt	0	118
561241	脱氧、MOE和cEt	36	164
561400	脱氧、MOE和cEt	60	173
561418	脱氧、MOE和cEt	42	169
561436	脱氧、MOE和cEt	46	170
561443	脱氧、MOE和cEt	27	171
561458	脱氧、MOE和cEt	71	124

[0937] 血浆化学标志物

[0938] 为评估在第10天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0939] 表59

[0940] 在第10天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0941]

	化学	ALT	AST	SAE ID NO
PBS	-	41	64	
ISIS 233710	5-10-5MOE	25	74	233
ISIS 561026	脱氧、MOE和cEt	30	67	117
ISIS 561079	脱氧、MOE和cEt	42	62	160
ISIS 561084	脱氧、MOE和cEt	70	101	161
ISIS 561123	脱氧、MOE和cEt	24	41	163
ISIS 561208	脱氧、MOE和cEt	203	168	118
ISIS 561241	脱氧、MOE和cEt	26	47	164
ISIS 561400	脱氧、MOE和cEt	27	83	173
ISIS 561418	脱氧、MOE和cEt	58	164	169
ISIS 561436	脱氧、MOE和cEt	24	42	170
ISIS 561443	脱氧、MOE和cEt	27	91	171
ISIS 561458	脱氧、MOE和cEt	30	144	124

[0942] 研究7

[0943] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0944] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射脱氧、MOE和cEt寡核苷酸。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS233710也作为基准加以包括。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0945] RNA分析

[0946] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022对ANGPTL3 mRNA表达进行

实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0947] 表60

[0948] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0949]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	80	233
561462	脱氧、MOE和cEt	84	126
561463	脱氧、MOE和cEt	84	127
561486	脱氧、MOE和cEt	74	130
561487	脱氧、MOE和cEt	82	131
561504	脱氧、MOE和cEt	51	133
561528	脱氧、MOE和cEt	87	174
561565	脱氧、MOE和cEt	94	175
561566	脱氧、MOE和cEt	76	176
561571	脱氧、MOE和cEt	51	178
561621	脱氧、MOE和cEt	93	134
561646	脱氧、MOE和cEt	39	140
561649	脱氧、MOE和cEt	93	141
561650	脱氧、MOE和cEt	82	142
561689	脱氧、MOE和cEt	51	180
561722	脱氧、MOE和cEt	88	183
561723	脱氧、MOE和cEt	85	184
561770	脱氧、MOE和cEt	70	143
562024	脱氧、MOE和cEt	82	189

[0950] 蛋白质分析

[0951] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用一些ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3水平降低。在这个情况下，'0'值暗示用ISIS寡核苷酸处理不抑制表达；在一些情况下，可已记录表达水平增加。

[0952] 表61

[0953] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0954]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	60	233
561462	脱氧、MOE和cEt	62	126
561463	脱氧、MOE和cEt	59	127
561486	脱氧、MOE和cEt	0	130

561487	脱氧、MOE和cEt	0	131
561504	脱氧、MOE和cEt	0	133
561528	脱氧、MOE和cEt	0	174
561565	脱氧、MOE和cEt	71	175
561566	脱氧、MOE和cEt	0	176
561571	脱氧、MOE和cEt	0	178
561621	脱氧、MOE和cEt	72	134
561646	脱氧、MOE和cEt	0	140
561649	脱氧、MOE和cEt	63	141
561650	脱氧、MOE和cEt	0	142
561689	脱氧、MOE和cEt	0	180
561722	脱氧、MOE和cEt	0	183
561723	脱氧、MOE和cEt	0	184
561770	脱氧、MOE和cEt	0	143
562024	脱氧、MOE和cEt	0	189

[0955] 血浆化学标志物

[0956] 为评估在第9天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0957] 表62

[0958] 在第9天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0959]

	化学	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	35	72	
ISIS 233710	5-10-5MOE	23	39	233
ISIS 561462	脱氧、MOE和cEt	26	56	126
ISIS 561463	脱氧、MOE和cEt	34	61	127
ISIS 561486	脱氧、MOE和cEt	23	61	130
ISIS 561487	脱氧、MOE和cEt	21	64	131
ISIS 561504	脱氧、MOE和cEt	26	66	133
ISIS 561528	脱氧、MOE和cEt	26	86	174
ISIS 561565	脱氧、MOE和cEt	24	43	175
ISIS 561566	脱氧、MOE和cEt	23	62	176
ISIS 561571	脱氧、MOE和cEt	26	68	178
ISIS 561621	脱氧、MOE和cEt	26	96	134
ISIS 561646	脱氧、MOE和cEt	24	77	140
ISIS 561649	脱氧、MOE和cEt	22	94	141
ISIS 561650	脱氧、MOE和cEt	34	121	142
ISIS 561689	脱氧、MOE和cEt	24	73	180

ISIS 561722	脱氧、MOE和cEt	34	89	183
ISIS 561723	脱氧、MOE和cEt	24	65	184
ISIS 561770	脱氧、MOE和cEt	22	69	143
ISIS 562024	脱氧、MOE和cEt	32	162	189

[0960] 研究8

[0961] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0962] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射脱氧、MOE和cEt寡核苷酸。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS233710也作为基准加以包括。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0963] RNA分析

[0964] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。

[0965] 表63

[0966] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[0967]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	99	233
562078	脱氧、MOE和cEt	73	147
562086	脱氧、MOE和cEt	85	148
562103	脱氧、MOE和cEt	58	149
562110	脱氧、MOE和cEt	94	150
562155	脱氧、MOE和cEt	85	192
562181	脱氧、MOE和cEt	79	195
562433	脱氧、MOE和cEt	59	155
562436	脱氧、MOE和cEt	99	156
586669	脱氧、MOE和cEt	95	210
586676	脱氧、MOE和cEt	80	211

[0968] 蛋白质分析

[0969] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3水平降低。

[0970] 表64

[0971] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0972]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	69	233

562078	脱氧、MOE和cEt	44	147
562086	脱氧、MOE和cEt	91	148
562103	脱氧、MOE和cEt	26	149
562110	脱氧、MOE和cEt	68	150
562155	脱氧、MOE和cEt	75	192
562181	脱氧、MOE和cEt	86	195
562433	脱氧、MOE和cEt	80	155
562436	脱氧、MOE和cEt	98	156
586669	脱氧、MOE和cEt	98	210
586676	脱氧、MOE和cEt	95	211

[0973] 血浆化学标志物

[0974] 为评估在第8天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0975] 表65

[0976] 在第8天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0977]

	化学	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	44	248	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	27	52	233
ISIS 562078	脱氧、MOE 和 cEt	41	130	147
ISIS 562086	脱氧、MOE 和 cEt	30	62	148
ISIS 562103	脱氧、MOE 和 cEt	35	99	149
ISIS 562110	脱氧、MOE 和 cEt	30	161	150

[0978]

ISIS 562155	脱氧、MOE 和 cEt	68	622	192
ISIS 562181	脱氧、MOE 和 cEt	37	168	195
ISIS 562433	脱氧、MOE 和 cEt	33	209	155
ISIS 562436	脱氧、MOE 和 cEt	30	93	156
ISIS 586669	脱氧、MOE 和 cEt	27	141	210
ISIS 586676	脱氧、MOE 和 cEt	22	60	211

[0979] 研究9

[0980] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[0981] 各组小鼠每周1次持续2周在25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射脱氧、MOE和cEt寡核苷酸。作为5-10-5MOE缺口聚体的ISIS233710也作为基准加以包括。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[0982] RNA分析

[0983] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用一些ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。在这个情况下，'0'值暗示用ISIS寡核苷酸处理不抑制表达；在一些情况下，可已记录表达水平增加。

[0984] 表66

[0985] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分

[0986] 比

[0987]

ISIS编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5MOE	84	233
586690	脱氧、MOE和cEt	45	213
586692	脱氧、MOE和cEt	45	220
586700	脱氧、MOE和cEt	46	221
586707	脱氧、MOE和cEt	88	218
586708	脱氧、MOE和cEt	73	222
586718	脱氧、MOE和cEt	20	219
586744	脱氧、MOE和cEt	0	223
586745	脱氧、MOE和cEt	0	224
586755	脱氧、MOE和cEt	75	226
586761	脱氧、MOE和cEt	66	227
586787	脱氧、MOE和cEt	47	228
586796	脱氧、MOE和cEt	88	229
586797	脱氧、MOE和cEt	81	230
586802	脱氧、MOE和cEt	33	231
586804	脱氧、MOE和cEt	60	232

[0988] 蛋白质分析

[0989] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。结果指示用一些ISIS寡核苷酸处理导致ANGPTL3水平降低。在这个情况下，'0'值暗示用ISIS寡核苷酸处理不抑制表达；在一些情况下，可已记录表达水平增加。

[0990] 表67

[0991] 对转基因小鼠中血浆蛋白质水平的抑制百分比

[0992]

ISIS 编号	化学	%	SEQ ID NO
233710	5-10-5 MOE	80	233
586690	脱氧、MOE 和 cEt	21	213
586692	脱氧、MOE 和 cEt	46	220

[0993]

586700	脱氧、MOE 和 cEt	0	221
586707	脱氧、MOE 和 cEt	84	218
586708	脱氧、MOE 和 cEt	32	222
586718	脱氧、MOE 和 cEt	0	219
586744	脱氧、MOE 和 cEt	0	223
586745	脱氧、MOE 和 cEt	0	224
586755	脱氧、MOE 和 cEt	0	226
586761	脱氧、MOE 和 cEt	0	227
586787	脱氧、MOE 和 cEt	0	228
586796	脱氧、MOE 和 cEt	40	229
586797	脱氧、MOE 和 cEt	50	230
586802	脱氧、MOE 和 cEt	0	231
586804	脱氧、MOE 和 cEt	0	232

[0994] 血浆化学标志物

[0995] 为评估在第9天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[0996] 表68

[0997] 在第9天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[0998]

	化学	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	28	73	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	22	86	233
ISIS 586690	脱氧、MOE 和 cEt	42	120	213
ISIS 586692	脱氧、MOE 和 cEt	22	45	220
ISIS 586700	脱氧、MOE 和 cEt	24	84	221
ISIS 586707	脱氧、MOE 和 cEt	26	44	218
ISIS 586708	脱氧、MOE 和 cEt	22	48	222
ISIS 586718	脱氧、MOE 和 cEt	22	39	219
ISIS 586744	脱氧、MOE 和 cEt	26	83	223

[0999]

ISIS 586745	脱氧、MOE 和 cEt	25	56	224
ISIS 586746	脱氧、MOE 和 cEt	77	77	225
ISIS 586755	脱氧、MOE 和 cEt	28	148	226
ISIS 586761	脱氧、MOE 和 cEt	36	126	227
ISIS 586787	脱氧、MOE 和 cEt	23	88	228
ISIS 586796	脱氧、MOE 和 cEt	32	148	229
ISIS 586797	脱氧、MOE 和 cEt	29	151	230
ISIS 586802	脱氧、MOE 和 cEt	35	200	231
ISIS 586804	脱氧、MOE 和 cEt	24	87	232

[1000] 研究10

[1001] 以12小时光照/黑暗循环来维持雄性和雌性Tg小鼠。在启始实验之前，在研究设施中驯化动物至少7天。于缓冲盐水(PBS)中制备反义寡核苷酸(ASO)，并且通过经0.2微米过滤器过滤来灭菌。将寡核苷酸溶解于0.9％PBS中以供注射。

[1002] 各组小鼠每周1次持续2周在5mg/kg、12.5mg/kg或25mg/kg的剂量下接受腹膜内注射5-10-5MOE缺口聚体或脱氧、MOE和cEt寡核苷酸。一组小鼠每周1次持续2周接受皮下注射PBS。PBS注射组充当相应寡核苷酸处理组与其进行比较的对照组。

[1003] RNA分析

[1004] 在处理期结束时，从肝提取RNA以用hANGPTL3_LTS01022，并且也用RTS3492_MGB对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用一些ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA降低。

[1005] 表69

[1006] 相对于PBS对照，对转基因小鼠肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[1007]

ISIS 编号	化学	剂量 (mg/kg)	RTS3492_ MGB	hANGPTL3_ LTS01022	SEQ ID NO
233710	5-10-5 MOE	25	0	8	233
		12.5	24	22	
		5	12	22	
544199	5-10-5 MOE	25	63	59	20
		12.5	43	43	
		5	17	24	
559277	脱氧、MOE 和 cEt	25	37	46	110
		12.5	0	0	
		5	0	0	
560400	5-10-5 MOE	25	45	48	35
		12.5	36	50	
		5	0	0	
561010	脱氧、MOE 和 cEt	25	5	37	113
		12.5	0	6	
		5	0	0	
563580	5-10-5 MOE	25	56	59	77
		12.5	43	44	
		5	5	9	
567320	5-10-5 MOE	25	47	50	93
		12.5	0	0	
		5	0	0	
567321	5-10-5 MOE	25	46	32	94
		12.5	0	0	
		5	0	0	

[1008] 血浆化学标志物

[1009] 为评估在第8天ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1010] 表70

[1011] 在第8天转基因小鼠中的血浆转氨酶水平(IU/L)

[1012]

	化学	剂量 (mg/kg)	ALT	AST	SEQ ID NO
PBS	-	-	22	82	
ISIS 233710	5-10-5 MOE	25	21	41	233
		12.5	23	66	
		5	22	118	
ISIS 544199	5-10-5 MOE	25	25	47	20
		12.5	20	40	
		5	27	43	
ISIS 559277	脱氧、MOE 和 cEt	25	21	34	110
		12.5	21	37	
		5	22	39	
ISIS 560400	5-10-5 MOE	25	21	37	35
		12.5	20	44	
		5	24	35	
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	25	22	48	113
		12.5	33	64	
		5	24	41	
ISIS 563580	5-10-5 MOE	25	21	36	77
		12.5	29	81	
		5	21	59	
ISIS 567320	5-10-5 MOE	25	22	47	93
		12.5	29	58	
		5	21	70	
ISIS 567321	5-10-5 MOE	25	20	50	94
		12.5	24	102	
		5	19	53	

[1013] 实施例12:靶向人ANGPTL3的反义寡核苷酸在CD1小鼠中的耐受性

[1014] CD1®小鼠(Charles River,MA)是一种多用途小鼠模型,常常用于安全性和功效测试。用选自上述研究的ISIS反义寡核苷酸处理小鼠,并且评估各种血浆化学标志物的水平变化。

[1015] 研究1

[1016] 用200mg/kg单次剂量的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸腹膜内注射雄性CD1小鼠(每个处理组1只动物)。用单次剂量的PBS皮下注射1只雄性CD1小鼠。在末次剂量之后48小时使小鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1017] 血浆化学标志物

[1018] 为评估在第4天ISIS寡核苷酸的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1019] 表71

[1020] 在第4天CD1小鼠血浆中的血浆转氨酶水平

[1021]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	SEQ ID NO
ISIS 559277	29	43	110
ISIS 560990	19	43	111
ISIS 560992	21	36	112
ISIS 561010	31	40	113
ISIS 561011	27	32	114
ISIS 561022	35	48	115
ISIS 561025	17	28	116
ISIS 561026	31	43	117
ISIS 561208	32	47	118
ISIS 561320	25	37	119
ISIS 561343	41	90	120
ISIS 561345	30	45	121
ISIS 561347	31	41	122
ISIS 561458	18	38	124
ISIS 561460	42	59	125
ISIS 561463	21	33	127
ISIS 561486	17	39	130

[1022]

ISIS 561487	18	39	131
ISIS 561504	24	41	133
ISIS 561621	31	56	134

[1023] 体重

[1024] 在单次剂量的ISIS寡核苷酸之后1天测量体重，并且呈现于下表中。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1025] 表72

[1026] 在反义寡核苷酸处理之后的CD1小鼠体重(g)

[1027]

	体重	SEQ ID NO
ISIS 559277	27	110
ISIS 560990	28	111
ISIS 560992	29	112
ISIS 561010	30	113
ISIS 561011	27	114
ISIS 561022	24	115
ISIS 561025	28	116
ISIS 561026	27	117
ISIS 561208	29	118
ISIS 561320	27	119
ISIS 561343	24	120
ISIS 561345	25	121
ISIS 561347	28	122
ISIS 561458	25	124
ISIS 561460	26	125
ISIS 561463	26	127
ISIS 561486	26	130
ISIS 561487	27	131
ISIS 561504	26	133
ISIS 561621	27	134

[1028] 研究2

[1029] 用200mg/kg单次剂量的脱氧、MOE和cEt寡核苷酸腹膜内注射雄性CD1小鼠(每个处理组1只动物)。用单次剂量的PBS皮下注射1只雄性CD1小鼠。在末次剂量之后48小时使小鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1030] 血浆化学标志物

[1031] 为评估在第5天ISIS寡核苷酸的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶(ALT和AST)水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些肝功能标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1032] 表73

[1033] 在第5天CD1小鼠血浆中的血浆转氨酶水平

[1034]

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	SEQ ID NO
ISIS 561622	29	64	136
ISIS 561628	17	24	137
ISIS 561646	16	34	140
ISIS 561650	32	51	142
ISIS 561079	19	32	160
ISIS 561084	24	56	161
ISIS 561241	60	70	164
ISIS 561462	22	54	126
ISIS 561649	56	53	141
ISIS 561770	23	39	143
ISIS 561781	20	41	144
ISIS 561918	31	112	146
ISIS 562078	15	33	147
ISIS 562086	19	32	148
ISIS 562110	20	41	150
ISIS 562415	13	30	154
ISIS 562433	19	35	155
ISIS 562436	21	37	156
ISIS 562442	19	34	158

[1035] 体重

[1036] 在单次剂量的ISIS寡核苷酸之后第5天测量体重，并且呈现于下表中。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1037] 表74

[1038] 在反义寡核苷酸处理之后的CD1小鼠体重(g)

[1039]

	体重	SEQ ID NO
ISIS 561622	27	136
ISIS 561628	28	137
ISIS 561646	29	140
ISIS 561650	30	142
ISIS 561079	27	160
ISIS 561084	24	161
ISIS 561241	28	164
ISIS 561462	27	126
ISIS 561649	29	141
ISIS 561770	27	143
ISIS 561781	24	144
ISIS 561918	25	146
ISIS 562078	28	147
ISIS 562086	25	148
ISIS 562110	26	150
ISIS 562415	26	154
ISIS 562433	26	155
ISIS 562436	27	156
ISIS 562442	26	158

[1040] 研究3

[1041] 用一周一次持续6周给予的100mg/kg 5-10-5MOE缺口聚体腹膜内注射雄性CD1小鼠(每个处理组4只动物)。用一周一次持续6周给予的PBS腹膜内注射1组4只雄性CD1小鼠。在末次剂量之后48小时使小鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1042] 血浆化学标志物

[1043] 为评估ISIS寡核苷酸的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)在第45天测量各种肝和肾功能标志物的血浆水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1044] 表75

[1045] 在第45天CD1小鼠血浆中的血浆化学标志物水平

[1046]

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	白蛋白(g/dL)	BUN(mg/dL)	肌酸酐(mg/dL)	胆红素(mg/dL)	SEQ ID NO
PBS	30	55	2.7	26	0.15	0.17	
ISIS 544145	1146	1081	2.5	29	0.14	0.24	16
ISIS 544199	244	213	2.6	25	0.13	0.15	20
ISIS 560400	211	244	2.5	28	0.14	0.14	35
ISIS 560401	212	269	2.4	31	0.14	0.12	36
ISIS 560469	165	160	2.4	24	0.11	0.14	38
ISIS 567320	141	146	2.7	25	0.14	0.15	93
ISIS 567321	106	122	2.5	24	0.11	0.13	94

[1047] 体重

[1048] 在第43天测量体重，并且呈现于下表中。在第45天在研究结束时测量肾、肝和脾重量。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1049] 表76

[1050] 在反义寡核苷酸处理之后的CD1小鼠重量(g)

[1051]

	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS	39	0.6	2.1	0.1	
ISIS 544145	30	0.5	1.9	0.1	16
ISIS 544199	42	0.6	2.9	0.3	20
ISIS 560400	40	0.6	2.8	0.3	35
ISIS 560401	38	0.6	2.7	0.2	36

[1052]

ISIS 560469	40	0.6	2.7	0.2	38
ISIS 567320	39	0.6	2.3	0.3	93
ISIS 567321	42	0.6	2.6	0.3	94

[1053] 研究4

[1054] 用一周一次持续6周给予的50mg/kg或100mg/kg 5-10-5 MOE缺口聚体或脱氧、MOE和cEt寡核苷酸腹膜内注射雄性CD1小鼠(每个处理组4只动物)。用一周一次持续6周给予的

PBS腹膜内注射1组4只雄性CD1小鼠。在末次剂量之后48小时使小鼠安乐死，并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1055] 血浆化学标志物

[1056] 为评估ISIS寡核苷酸的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)在第46天测量各种肝和肾功能标志物的血浆水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1057] 表77

[1058] 在第45天CD1小鼠血浆中的血浆化学标志物水平

[1059]

	化学	剂量(mg/kg)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	白蛋白(g/dL)	BUN(mg/dL)	肌酸酐(mg/dL)	胆红素(mg/dL)	SEQ ID NO
PBS		-	28	46	2.7	28	0.13	0.13	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	80	145	2.2	26	0.12	0.10	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	182	184	2.5	25	0.14	0.15	44
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	50	32	53	2.4	31	0.15	0.12	113
ISIS 561011	脱氧、MOE 和 cEt	50	93	152	1.8	27	0.15	0.08	114

[1060]

ISIS 560580	5-10-5 MOE	100	50	76	2.5	25	0.12	0.13	237
ISIS 567115	5-10-5 MOE	100	202	304	2.5	19	0.14	0.12	88
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	123	145	2.5	24	0.12	0.12	90

[1061] 体重

[1062] 在第44天测量体重，并且呈现于下表中。在第46天在研究结束时测量肾、肝和脾重量。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1063] 表78

[1064] 在反义寡核苷酸处理之后的CD1小鼠重量(g)

[1065]

	化学	剂量 (mg/kg)	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS		-	38	0.6	2.1	0.2	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	36	0.5	2.2	0.2	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	40	0.6	2.6	0.4	44
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	50	39	0.5	2.2	0.2	113
ISIS 561011	脱氧、MOE 和 cEt	50	39	0.6	2.9	0.3	114
ISIS 560580	5-10-5 MOE	100	39	0.5	2.4	0.2	237
ISIS 567115	5-10-5 MOE	100	36	0.5	2.2	0.2	88
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	39	0.6	2.2	0.3	90

[1066] 研究5

[1067] 用一周一次持续6周给予的50mg/kg脱氧、MOE和cEt寡核苷酸腹膜内注射雄性CD1小鼠(每个处理组4只动物)。用一周一次持续6周给予的PBS腹膜内注射1组4只雄性CD1小鼠。在末次剂量之后48小时使小鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1068] 血浆化学标志物

[1069] 为评估ISIS寡核苷酸的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)在第43天测量各种肝和肾功能标志物的血浆水平。结果呈现于下表中。在进一步研究中排除导致这些标志物中的任一个的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1070] 表79

[1071] 在第43天CD1小鼠血浆中的血浆化学标志物水平

[1072]

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	白蛋白(g/dL)	BUN(mg/dL)	肌酸酐(mg/dL)	胆红素(mg/dL)	SEQ ID NO
PBS	35	166	2.6	29	0.12	0.32	
ISIS 559277	45	77	2.5	29	0.13	0.16	110
ISIS 561022	826	802	2.9	29	0.13	0.99	115
ISIS 561025	146	183	2.3	28	0.14	0.13	116
ISIS 561026	93	154	2.6	26	0.11	0.16	117
ISIS 561079	1943	1511	2.9	28	0.15	0.94	160
ISIS 561084	153	227	2.6	27	0.12	0.16	161
ISIS 561123	49	90	2.5	31	0.13	0.13	163
ISIS 561436	29	57	2.6	25	0.12	0.12	170

[1073] 体重

[1074] 在第41天测量体重，并且呈现于下表中。在第43天在研究结束时测量肾、肝和脾重量。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1075] 表80

[1076] 在反义寡核苷酸处理之后的CD1小鼠重量(g)

[1077]

	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS	37	0.5	2.0	0.1	
ISIS 559277	38	0.6	2.5	0.3	110
ISIS 561022	31	0.4	3.2	0.1	115
ISIS 561025	37	0.5	2.6	0.2	116
ISIS 561026	39	0.6	2.1	0.2	117
ISIS 561079	42	0.6	4.0	0.2	160
ISIS 561084	37	0.6	2.4	0.2	161
ISIS 561123	36	0.6	2.2	0.2	163
ISIS 561436	41	0.6	2.4	0.2	170

[1078] 实施例13:测量靶向人ANGPTL3的ISIS反义寡核苷酸的粘度

[1079] 测量从上述研究选择的反义寡核苷酸的粘度以筛选出具有超过40厘泊(cP)的粘度的反义寡核苷酸。具有的粘度大于40cP的寡核苷酸将具有小于最优的粘度。

[1080] 将ISIS寡核苷酸(32-35mg)称重至玻璃小瓶中,添加120μL水,并且通过在50℃下加热小瓶来将反义寡核苷酸溶解成溶液。将一份(75μL)预加热样品吸移至微量粘度计(Cambridge)中。将微量粘度计的温度设置成25℃,并且测量样品的粘度。将另一份(20μL)预加热样品吸移至10mL水中以在85℃下在260nM下进行UV读取(Cary UV仪器)。结果呈现于下表中,其中各反义寡核苷酸的浓度是350mg/ml,并且指示根据上述准则,大多数反义寡核苷酸溶液在它们的粘度方面是最优的。

[1081] 表81

[1082] 靶向人ANGPTL3的ISIS反义寡核苷酸的粘度

[1083]

ISIS 编号.	粘度(cP)	SEQ ID NO
233710	14.65	233
337478	13.34	235
544145	11.97	16
544162	8.50	18
544199	11.70	20
560306	5.67	34
560400	9.26	35
560401	18.11	36
560402	90.67	37
560469	12.04	38
560735	7.49	49
567320	9.05	93
567321	9.62	94
567233	6.72	90
563580	16.83	77
561010	26.32	113
561011	43.15	114

[1084] 实施例14:靶向人ANGPTL3的反义寡核苷酸在Sprague-Dawley大鼠中的耐受性

[1085] Sprague-Dawley大鼠是一种用于安全性和功效评估的多用途模型。用来自以上实施例中所述的研究的ISIS反义寡核苷酸处理大鼠,并且评估各种血浆化学标志物的水平变化。

[1086] 研究1

[1087] 以12小时光照/黑暗循环维持雄性Sprague-Dawley大鼠,并且用Purina正常大鼠食物膳食5001随意喂食。各组4只Sprague-Dawley大鼠各自一周一次持续6周用PBS或用100mg/kg 5-10-5MOE缺口聚体皮下注射。在末次剂量之后48小时,使大鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1088] 肝功能

[1089] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶水平。在第45天测量血浆ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)水平,并且结果用IU/L表示呈现于下表中。也使用相同临床化学分析器测量血浆胆红素水平,并且结果也用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肝功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1090] 表82

[1091] Sprague-Dawley大鼠中的肝功能标志物

[1092]

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	胆红素(mg/dL)	SEQ ID NO
PBS	25	65	0.11	
ISIS 544145	225	407	0.30	16

ISIS 544199	56	102	0.11	20
ISIS 560400	55	175	0.12	35
ISIS 560401	89	206	0.13	36
ISIS 560469	227	290	0.15	38
ISIS 567320	55	172	0.11	93
ISIS 567321	39	109	0.10	94

[1093] 肾功能

[1094] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆血液尿素氮(BUN)和肌酸酐水平。结果用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肾功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。测量总尿蛋白质和尿肌酸酐水平，并且评估总尿蛋白质与肌酸酐的比率。结果呈现于下表中。

[1095] 表83

[1096] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能血浆标志物(mg/dL)

[1097]

	BUN	肌酸酐	SEQ ID NO
PBS	16	0.27	
ISIS 544145	53	0.26	16
ISIS 544199	24	0.34	20
ISIS 560400	28	0.31	35
ISIS 560401	29	0.28	36
ISIS 560469	23	0.32	38
ISIS 567320	26	0.35	93
ISIS 567321	24	0.37	94

[1098] 表84

[1099] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能尿标志物

[1100]

	肌酸酐 (mg/dL)	总蛋白质 (mg/dL)	蛋白质:肌酸酐比率	SEQ ID NO
PBS	59	90	1.5	
ISIS 544145	27	2131	84.8	16
ISIS 544199	24	199	8.6	20
ISIS 560400	32	176	5.4	35
ISIS 560401	29	521	17.3	36
ISIS 560469	43	351	8.2	38
ISIS 567320	34	177	5.2	93
ISIS 567321	54	269	5.3	94

[1101] 器官重量

[1102] 在第42天测量体重，并且呈现于下表中。在第45天在研究结束时测量肝、脾和肾重量，并且呈现于下表中。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1103] 表85

[1104] Sprague Dawley大鼠的身体和器官重量(g)

[1105]

	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS	441	3.3	11.8	0.8	
ISIS 544145	240	3.0	11.2	1.7	16
ISIS 544199	307	2.6	10.3	2.0	20
ISIS 560400	294	2.8	12.3	2.0	35
ISIS 560401	281	3.4	11.6	2.3	36
ISIS 560469	316	3.0	11.8	2.0	38
ISIS 567320	312	3.1	12.4	2.5	93
ISIS 567321	332	3.3	11.6	2.3	94

[1106] 研究2

[1107] 以12小时光照/黑暗循环维持雄性Sprague-Dawley大鼠,并且用Purina正常大鼠食物膳食5001随意喂食。各组4只Sprague-Dawley大鼠各自一周一次持续6周用PBS或用50mg/kg或100mg/kg 5-10-5MOE缺口聚体或脱氧、MOE和cEt寡核苷酸皮下注射。在末次剂量之后48小时,使大鼠安乐死,并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1108] 肝功能

[1109] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶水平。在第44天测量血浆ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)水平,并且结果用IU/L表示呈现于下表中。也使用相同临床化学分析器测量血浆胆红素水平,并且结果也用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肝功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1110] 表86

[1111] Sprague-Dawley大鼠中的肝功能标志物

[1112]

	化学	剂量 (mg/kg)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	胆红素 (mg/dL)	SEQ ID NO
PBS	-	-	22	63	0.09	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	153	221	0.19	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	62	128	0.24	44
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	50	32	99	0.12	113
ISIS 561011	脱氧、MOE 和 cEt	50	56	100	0.11	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	74	89	0.09	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	41	136	0.08	90

[1113] 肾功能

[1114] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)在第44天测量血浆血液尿素氮(BUN)和肌酸酐水平。结果用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肾功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。测量总尿蛋白质和尿肌酸酐水平，并且评估总尿蛋白质与肌酸酐的比率。结果呈现于下表中。

[1115] 表87

[1116] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能血浆标志物(mg/dL)

[1117]

	化学	剂量 (mg/kg)	BUN	肌酸酐	SEQ ID NO
PBS	-	-	18	0.31	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	27	0.27	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	32	0.24	44
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	50	24	0.31	113
ISIS 561011	脱氧、MOE 和 cEt	50	33	0.32	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	25	0.20	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	37	0.23	90

[1118] 表88

[1119] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能尿标志物

[1120]

	化学	剂量 (mg/kg)	肌酸酐 (mg/dL)	总蛋白质 (mg/dL)	蛋白质:肌酸酐比率	SEQ ID NO
PBS	-	-	55	66	1.2	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	26	166	6.2	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	39	276	6.8	44
ISIS 561010	脱氧、MOE 和 cEt	50	54	299	5.6	113
ISIS 561011	脱氧、MOE 和 cEt	50	41	525	11.7	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	44	338	8.1	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	46	307	6.4	90

[1121] 器官重量

[1122] 在第42天测量体重，并且呈现于下表中。在第44天在研究结束时测量肝、脾和肾重量，并且呈现于下表中。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1123] 表89

[1124] Sprague Dawley大鼠的身体和器官重量(g)

[1125]

	化学	剂量(mg/kg)	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS	-	-	433	3.1	10.8	0.6	
ISIS 544156	5-10-5 MOE	100	291	2.4	10.6	1.6	17
ISIS 560574	5-10-5 MOE	100	315	3.1	10.7	2.1	44
ISIS 561010	脱氧、MOE和cEt	50	386	3.0	11.9	2.1	113
ISIS 561011	脱氧、MOE和cEt	50	324	4.1	12.5	2.4	114
ISIS 563580	5-10-5 MOE	100	358	3.0	12.8	1.5	77
ISIS 567233	5-10-5 MOE	100	286	2.9	13.0	2.9	90

[1126] 研究3

[1127] 以12小时光照/黑暗循环维持雄性Sprague-Dawley大鼠，并且用Purina正常大鼠食物膳食5001随意喂食。各组4只Sprague-Dawley大鼠各自一周一次持续6周用PBS或用50mg/kg脱氧、MOE和cEt寡核苷酸皮下注射。在末次剂量之后48小时，使大鼠安乐死，并且收获器官和血浆以进行进一步分析。

[1128] 肝功能

[1129] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)测量血浆转氨酶水平。在第44天测量血浆ALT(丙氨酸转氨酶)和AST(天冬氨酸转氨酶)水平，并且结果用IU/L表示呈现于下表中。也使用相同临床化学分析器测量血浆胆红素水平，并且结果也用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肝功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1130] 表90

[1131] Sprague-Dawley大鼠中的肝功能标志物

[1132]

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	胆红素(mg/dL)	SEQ ID NO
PBS	27	87	0.08	
ISIS 559277	36	108	0.10	110
ISIS 561025	150	260	0.15	116
ISIS 561026	53	105	0.08	117
ISIS 561079	87	196	0.09	160
ISIS 561084	62	177	0.11	161
ISIS 561123	39	94	0.07	163
ISIS 561436	64	225	0.13	170

[1133] 肾功能

[1134] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响，使用自动化临床化学分析器(Hitachi Olympus AU400e,Melville,NY)在第44天测量血浆血液尿素氮(BUN)和肌酸酐水平。结果用mg/dL表示呈现于下表中。在进一步研究中排除导致任何肾功能标志物的水平变化超出对反义寡核苷酸的预期范围的ISIS寡核苷酸。测量总尿蛋白质和尿肌酸酐水平，并且评估总尿蛋白质与肌酸酐的比率。结果呈现于下表中。

[1135] 表91

[1136] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能血浆标志物(mg/dL)

[1137]

	BUN	肌酸酐	SEQ ID NO
PBS	12	0.26	
ISIS 559277	16	0.30	110
ISIS 561025	24	0.34	116
ISIS 561026	61	0.38	117
ISIS 561079	87	0.67	160
ISIS 561084	24	0.35	161
ISIS 561123	16	0.31	163
ISIS 561436	39	0.37	170

[1138] 表92

[1139] Sprague-Dawley大鼠中的肾功能尿标志物

[1140]

	肌酸酐 (mg/dL)	总蛋白质 (mg/dL)	蛋白质:肌酸酐比率	SEQ ID NO
PBS	42	77	1.9	
ISIS 559277	35	253	7.2	110
ISIS 561025	47	583	14.3	116
ISIS 561026	22	1993	111.4	117
ISIS	17	1313	75.5	160

[1141]

561079				
ISIS 561084	73	571	7.9	161
ISIS 561123	33	925	29.5	163
ISIS 561436	25	789	36.6	170

[1142] 器官重量

[1143] 在第42天测量体重，并且呈现于下表中。在第44天在研究结束时测量肝、脾和肾重量，并且呈现于下表中。从进一步研究排除导致器官重量的任何变化超出对反义寡核苷酸

的预期范围的ISIS寡核苷酸。

[1144] 表93

[1145] Sprague Dawley大鼠的身体和器官重量(g)

[1146]

	身体	肾	肝	脾	SEQ ID NO
PBS	419	3.2	10.7	0.7	
ISIS 559277	365	3.5	11.2	1.6	110
ISIS 561025	335	3.2	12.8	2.7	116
ISIS 561026	334	4.9	13.9	2.3	117
ISIS 561079	302	3.9	9.9	0.9	160
ISIS 561084	317	3.5	12.2	1.9	161
ISIS 561123	367	3.3	13.5	1.5	163
ISIS 561436	272	3.1	9.8	2.9	170

[1147] 实施例15:靶向人ANGPTL3的ISIS反义寡核苷酸在食蟹猴中的效应

[1148] 用选自以上实施例中所述的研究的ISIS反义寡核苷酸处理食蟹猴。评估反义寡核苷酸功效和耐受性以及它们在肝和肾中的药代动力学概况。

[1149] 在进行这个研究时,食蟹猴基因组序列不可在国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI)数据库中获得;因此,不可确认与食蟹猴基因序列的交叉反应性。作为替代,将用于食蟹猴中的ISIS反义寡核苷酸的序列与恒河猴序列关于同源性进行比较。预期与恒河猴序列具有同源性的ISIS寡核苷酸也与食蟹猴序列具有完全交叉反应性。测试的人反义寡核苷酸与恒河猴基因组序列(GENBANK登记号NW_001108682.1,从核苷酸3049001至3062000截短,在本文中指定为SEQ ID NO:3)具有交叉反应性。人寡核苷酸与恒河猴序列之间的互补性越大,人寡核苷酸可与恒河猴序列交叉反应的可能性越大。各寡核苷酸针对SEQ ID NO:3的起始和终止位点呈现于下表中。“起始位点”指示恒河猴基因序列中由缺口聚体靶向的最5’核苷酸。‘错配’指示人寡核苷酸中与恒河猴基因组序列不匹配的核碱基的数目。

[1150] 表94

[1151] 与恒河猴ANGPTL3基因组序列(SEQ ID NO:3)互补的反义寡核苷酸

[1152]

ISIS 编号	靶标起始位点	错配	化学	SEQ ID NO
563580	9315	2	5-10-5 MOE	77
560400	10052	1	5-10-5 MOE	35
567320	10232	1	5-10-5 MOE	93
567321	10234	1	5-10-5 MOE	94
544199	10653	0	5-10-5 MOE	20
567233	6834	2	5-10-5 MOE	90
561011	3220	1	脱氧、MOE 和(S)-cEt	114
559277	3265	0	脱氧、MOE 和(S)-cEt	110

[1153] 处理

[1154] 在研究之前，将猴隔离保持至少30天时期，在此期间每日观察动物的总体健康。猴是2-4岁，并且称重在2与4kg之间。9组5只随机指定的雄性食蟹猴各自用ISIS寡核苷酸或PBS在背部上呈顺时针旋转的4个部位(即左侧、顶部、右侧和底部)处皮下注射，每剂1个部位。每两天持续第一周(第1、3、5和7天)向猴给予负荷剂量的PBS或40mg/kg ISIS寡核苷酸，并且随后一周一次持续12周(第14、21、28、35、42、49、56、63、70、77和84天)用PBS或40mg/kg ISIS寡核苷酸给药。

[1155] 在研究期期间，每日两次观察猴的疾病或痛苦征象。经受归因于处理、损伤或疾病的超过瞬间或轻微疼痛或痛苦的任何动物都在与研究指导者磋商之后由兽医学工作人员用核准的止痛剂或用以减轻疼痛的药剂处理。健康不佳或处于可能的濒死状况下的任何动物都被鉴定以进行进一步监测以及可能安乐死。举例来说，ISIS 567321处理组中的1只动物在第45天被发现濒死，并且加以终止。在第86天(在最终剂量之后约48小时)，在氯胺酮/甲苯噻嗪诱导的麻醉以及施用戊巴比妥钠之后通过放血来对动物进行预定安乐死。实施例中所述的方案由实验动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC)核准。

[1156] 肝靶标降低

[1157] RNA分析

[1158] 在第86天，从肝提取RNA以对ANGPTL3 mRNA表达进行实时PCR测量分析。结果呈现为相对于PBS对照的mRNA变化百分比，用RIBOGREEN®加以标准化。如下表中所示，相较于PBS对照，用ISIS反义寡核苷酸处理导致ANGPTL3 mRNA显著降低。对ANGPTL3 mRNA水平的分析揭示均与恒河猴序列具有完全交叉反应性的ISIS 544199和ISIS 559277两者显著降低表达水平。在错配下靶向猴序列的其它ISIS寡核苷酸也能够降低ANGPTL3 mRNA水平。

[1159] 表95

[1160] 相对于PBS对照，对食蟹猴肝中ANGPTL3 mRNA的抑制百分比

[1161]

ISIS 编号	%	SEQ ID NO
563580	62	77
560400	59	35
567320	67	93
567321	34	94
544199	88	20
561011	47	114
559277	85	110

[1162] 蛋白质分析

[1163] 在第85天从所有可用的动物收集约1mL血液，并且放置在含有EDTA的钾盐的管中。将血液样品放置在冰中并离心(在4℃下，3000rpm，持续10分钟)以获得血浆。

[1164] 使用可商购获得的ELISA试剂盒(目录号DANL30，通过R&D Systems，Minneapolis，MN获得)，使用制造商所述的方案，用1:20,000稀释的转基因血浆样品定量人ANGPTL3蛋白水平。结果呈现于下表中。对血浆ANGPTL3的分析揭示ISIS 563580、544199和ISIS 559277以持续方式降低蛋白质水平。其它ISIS寡核苷酸也能够降低ANGPTL3水平。

[1165] 表96

[1166] 食蟹猴中的血浆蛋白质水平(ng/mL)

[1167]

	第 1 天	第 3 天	第 16 天	第 30 天	第 44 天	第 58 天	第 72 天	第 86 天	SEQ ID NO
PBS	142	113	122	75	147	170	130	158	

[1168]

ISIS 563580	113	99	102	46	109	93	82	81	77
ISIS 560400	92	107	145	63	170	182	157	178	35
ISIS 567320	87	72	94	56	176	181	134	166	93
ISIS 567321	80	84	98	62	156	116	122	112	94
ISIS 544199	114	84	50	34	66	56	81	71	20
ISIS 567233	115	111	174	134	162	125	122	109	90
ISIS 561011	89	92	111	106	104	100	140	129	114
ISIS 559277	86	62	63	54	77	64	68	70	110

[1169] 耐受性研究

[1170] 体重测量

[1171] 为评估ISIS寡核苷酸对动物的总体健康的影响，测量体重，并且呈现于下表中。结果指示用反义寡核苷酸处理对体重的影响在对反义寡核苷酸的预期范围内。具体来说，用ISIS 563580处理就猴的体重而言被良好耐受。

[1172] 表97

[1173] 食蟹猴的最终体重(g)

[1174]

	第 1 天	第 14 天	第 28 天	第 35 天	第 56 天	第 70 天	第 84 天	SEQ ID NO
PBS	2713	2709	2721	2712	2761	2754	2779	
ISIS 563580	2678	2669	2724	2699	2797	2798	2817	77
ISIS 560400	2713	2738	2808	2767	2867	2920	2976	35
ISIS 567320	2682	2707	2741	2731	2804	2830	2853	93
ISIS 567321	2672	2745	2849	2845	2995	2965	3002	94
ISIS 544199	2760	2813	2851	2897	2905	2888	2871	20
ISIS 567233	2657	2668	2650	2677	2907	2963	2903	90
ISIS 561011	2753	2797	2801	2811	2921	2967	2941	114
ISIS 559277	2681	2688	2701	2755	2826	2831	2965	110

[1175]

[1176] 肝功能

[1177] 为评估ISIS寡核苷酸对肝功能的影响，从所有研究组收集血液样品。在给药后48小时，从头静脉、隐静脉或股静脉收集血液样品。在血液收集之前，使猴禁食过夜。将血液收集在无抗凝剂的管中以进行血清分离。使管在室温下保持至少90分钟，接着离心(约3,000rpm，持续10分钟)以获得血清。使用Toshiba 200FR NEO化学分析器(Toshiba Co., Japan)测量各种肝功能标志物的水平。测量血浆ALT和AST水平，并且结果用IU/L表示呈现于下表中。类似地测量作为一种肝功能标志物的胆红素，并且用mg/dL表示呈现于下表中。结果指示大多数反义寡核苷酸对肝功能的影响不超出对反义寡核苷酸的预期范围。具体来说，用ISIS 563580处理就肝功能而言在猴中被良好耐受。

[1178] 表98

[1179] 食蟹猴血浆中的ALT水平(IU/L)

[1180]

	第 1 天	第 30 天	第 58 天	第 86 天	SEQ ID NO
PBS	47	35	32	46	
ISIS 563580	56	55	55	83	77
ISIS 560400	50	35	47	68	35
ISIS 567320	72	44	51	106	93
ISIS 567321	53	39	44	75	94
ISIS 544199	58	49	51	51	20

[1181]

ISIS 567233	42	38	47	64	90
ISIS 561011	48	35	34	43	114
ISIS 559277	49	45	53	60	110

[1182] 表99

[1183] 食蟹猴血浆中的AST水平(IU/L)

[1184]

	第1天	第30天	第58天	第86天	SEQ ID NO
PBS	76	42	39	60	
ISIS 563580	75	56	42	81	77
ISIS 560400	85	63	59	99	35
ISIS 567320	104	64	55	153	93
ISIS 567321	83	47	45	66	94
ISIS 544199	68	68	70	91	20
ISIS 567233	46	80	66	86	90
ISIS 561011	48	39	41	51	114
ISIS 559277	50	56	55	77	110

[1185] 表100

[1186] 食蟹猴血浆中的胆红素水平(mg/dL)

[1187]

	第1天	第30天	第58天	第86天	SEQ ID NO
PBS	0.31	0.24	0.20	0.19	
ISIS 563580	0.34	0.23	0.17	0.18	77
ISIS 560400	0.29	0.19	0.14	0.13	35
ISIS 567320	0.38	0.24	0.16	0.19	93
ISIS 567321	0.35	0.20	0.16	0.17	94
ISIS 544199	0.23	0.16	0.17	0.15	20
ISIS 567233	0.26	0.17	0.15	0.12	90
ISIS 561011	0.20	0.13	0.16	0.13	114
ISIS 559277	0.22	0.15	0.16	0.15	110

[1188] 肾功能

[1189] 为评估ISIS寡核苷酸对肾功能的影响,从所有研究组收集血液样品。在给药后48小时,从头静脉、隐静脉或股静脉收集血液样品。在血液收集之前,使猴禁食过夜。将血液收集在无抗凝剂的管中以进行血清分离。使管在室温下保持至少90分钟,接着离心(约3,

000rpm,持续10分钟)以获得血清。使用Toshiba 200FR NEO化学分析器(Toshiba Co., Japan)测量BUN和肌酸酐的水平。结果用mg/dL表示呈现于下表中。

[1190] 血浆化学数据指示大多数ISIS寡核苷酸对肾功能的任何影响都不超出对反义寡核苷酸的预期范围。具体来说,用ISIS 563580处理就猴的肾功能而言被良好耐受。

[1191] 表101

[1192] 食蟹猴中的血浆BUN水平(mg/dL)

[1193]

	第1天	第30天	第58天	第86天	SEQ ID NO
PBS	28	28	27	29	
ISIS 563580	27	27	25	27	77
ISIS 560400	25	24	21	27	35
ISIS 567320	27	28	26	32	93
ISIS 567321	25	24	23	24	94
ISIS 544199	23	25	24	23	20
ISIS 567233	23	32	30	29	90
ISIS 561011	25	24	23	24	114
ISIS 559277	26	28	24	26	110

[1194] 表102

[1195] 食蟹猴中的血浆肌酸酐水平(mg/dL)

[1196]

	第1天	第30天	第58天	第86天	SEQ ID NO
PBS	0.96	0.95	0.89	0.88	
ISIS 563580	0.97	1.04	0.88	0.85	77
ISIS 560400	0.99	1.00	0.93	0.91	35
ISIS 567320	0.95	0.94	0.89	0.87	93
ISIS 567321	0.97	0.94	0.89	0.87	94
ISIS 544199	0.86	0.87	0.88	0.87	20
ISIS 567233	0.89	1.08	1.06	1.00	90
ISIS 561011	0.93	0.93	0.91	0.90	114
ISIS 559277	0.86	0.91	0.87	0.91	110

[1197] 血液学

[1198] 为评估ISIS寡核苷酸在食蟹猴中对血液学参数的任何影响,将约0.5mL血液的血液样品从各可用的研究动物收集于含有K_2-EDTA的管中。使用ADVIA120血液学分析器(Bayer,USA)分析样品的红血细胞(RBC)计数、白血细胞(WBC)计数、个别白血细胞计数(诸如单核细胞、嗜中性白细胞、淋巴细胞的计数)以及血小板计数、血红蛋白含量和血细胞比容。数据呈现于下表中。

[1199] 数据指示在这个剂量下,寡核苷酸不导致血液学参数的任何变化超出对反义寡核苷酸的预期范围。具体来说,用ISIS 563580处理就猴的血液学参数而言被良好耐受。

[1200] 表103

[1201] 食蟹猴中的血细胞计数

[1202]

	RBC (x 10^6/μL)	血小板 (x 10^3/μL)	WBC (x 10^3/μL)	嗜中性白细胞 (WBC%)	淋巴细胞(总体%)	单核细胞(总体%)	SEQ ID NO
PBS	5.6	462	12.2	58	39	2	
ISIS 563580	5.5	394	10.7	52	44	2	77
ISIS 560400	5.7	269	10.2	44	50	3	35
ISIS 567320	5.1	329	9.1	51	44	3	93
ISIS 567321	5.3	363	8.9	60	36	2	94
ISIS 544199	5.6	316	9.7	34	61	3	20
ISIS 567233	5.0	298	12.1	40	53	4	90
ISIS 561011	5.5	356	10.2	33	62	3	114
ISIS 559277	5.1	343	8.3	45	49	3	110

[1203] 表104

[1204] 食蟹猴中的血液学参数

[1205]

	血红蛋白(g/dL)	HCT(%)	SEQ ID NO
PBS	13	43	
ISIS 563580	12	40	77
ISIS 560400	12	41	35
ISIS 567320	11	38	93
ISIS 567321	12	41	94
ISIS 544199	13	44	20
ISIS 567233	11	38	90
ISIS 561011	13	42	114
ISIS 559277	12	40	110

[1206] 对促炎性分子的影响

[1207] 为评估ISIS寡核苷酸在食蟹猴中的任何炎症性影响,在第84天在给药前获取血液样品以分析C反应性蛋白和C3水平。从各动物收集约1.5mL血液,并且放置至无抗凝剂的管中以进行血清分离。使管在室温下保持至少90分钟,接着在室温下在3,000rpm下离心10分钟以获得血清。使用Toshiba 200FR NEO化学分析器(Toshiba Co.,Japan)测量充当炎症标志物的C反应性蛋白(CRP)和补体C3。结果指示用ISIS 563580处理在猴中是耐受的。

[1208] 表105

[1209] 食蟹猴血浆中的C反应性蛋白水平(mg/L)

[1210]

	第1天	第30天	第58天	第86天	SEQ ID NO
PBS	3.1	5.5	2.7	4.1	

ISIS 563580	2.4	2.4	4.5	3.9	77
ISIS 560400	3.4	7.5	9.2	14.4	35
ISIS 567320	2.5	1.7	2.5	4.3	93
ISIS 567321	3.7	3.1	5.5	7.0	94
ISIS 544199	1.2	1.5	8.8	8.1	20
ISIS 567233	1.9	12.0	6.8	6.6	90
ISIS 561011	1.7	1.2	2.1	3.7	114
ISIS 559277	1.8	2.1	10.9	5.2	110

[1211] 表106

[1212] 食蟹猴血浆中的C3水平(mg/dL)

[1213]

	给药前	第84天	SEQ ID NO
PBS	122	117	
ISIS 563580	116	84	77
ISIS 560400	120	105	35
ISIS 567320	114	100	93
ISIS 567321	106	93	94
ISIS 544199	113	66	20
ISIS 567233	113	63	90
ISIS 561011	115	79	114
ISIS 559277	119	87	110

[1214] 测量寡核苷酸浓度

[1215] 测量全长寡核苷酸的浓度。所用方法是由苯酚-氯仿(液体-液体)提取,继之以固相提取组成的先前公布的方法(Leeds等,1996;Geary等,1999)的修改形式。在提取之前添加内标(ISIS 355868,即一种27-mer 2'-O-甲氧基乙基修饰的硫代磷酸酯寡核苷酸,GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT,在本文中指定为SEQ ID NO:13)。使用校正曲线计算组织样品浓度,其中定量下限(LLOQ)是约1.14μg/g。结果呈现于下表中,表示为每克肝或肾组织的微克数。计算肾相对于肝中的全长寡核苷酸浓度比率。发现相较于评估的其它化合物,在用ISIS 563580处理之后,肾相对于肝中的全长寡核苷酸浓度比率是最优的。

[1216] 表107

[1217] 寡核苷酸全长浓度

[1218]

ISIS 编号	肾	肝	肾/肝比率	SEQ ID NO
563580	1822	1039	1.8	77
560400	3807	1375	2.8	35

[1219]

567320	2547	569	4.5	93
567321	2113	463	4.6	94
544199	1547	561	2.8	20
561011	2027	477	4.3	114
559277	2201	508	4.3	110

[1220] 实施例16:ISIS 563580临床试验

[1221] 为评估研究药物ISIS 563580的效应,对具有正常脂质概况的健康志愿者进行1期盲化、随机化、安慰剂对照的剂量逐步升高研究。所述研究评估在单次和多次剂量的研究药物ISIS 563580之后的安全性、耐受性、药代动力学、对血浆ANGPLT3水平的影响和研究受试者的脂蛋白概况。

[1222] 研究群体是年龄18-65岁(包括端值)的健康男性或女性。排除准则包括在任何受试者的医学史方面以及在筛选实验室值方面存在临床显著异常。受试者被3:1随机化以在各单次剂量和多次剂量群组内接受ISIS 563580或安慰剂。受试者被皮下(SC)施用研究药物或安慰剂。

[1223] 在整个研究期间定期收集血液和尿样品以进行安全性、药代动力学和药效学分析。通过确定不利事件的发生率、严重性和剂量关系、生命征象以及临床实验室参数来评估ISIS 563580的安全性和耐受性。将用ISIS 563580给药的受试者的安全性结果与用安慰剂给药的受试者的安全性结果进行比较。

[1224] 最频繁的不利事件是在注射部位处的轻度局部反应。用ISIS 563580处理通常被良好耐受,并且显示可接受的安全性概况。

[1225] 单次剂量研究的研究药物和处理

[1226] 提供含于2mL带塞玻璃小瓶中的研究药物ISIS 563580的溶液(200mg/mL,1.0mL)。小瓶仅供单次使用。由药剂师(或合格代表)制备ISIS 563580溶液和安慰剂。经训练的专业人员在各给药日在腹部、大腿或上臂外部区域中施用单次剂量的研究药物。这个研究中招募总计16名受试者。研究设计呈现于下表中:

[1227] 表108:用ISIS 563580进行的单次剂量研究的研究设计

[1228]

群组	剂量(mg)
A	50
B	100
C	200
D	400

[1229] 对于群组A、B、C和D,皮下注射体积分别是0.25、0.5、1.0和2.0mL,其中2.0mL体积以2次非连续性1.0mL注射液形式给予。对于群组A,在向前2名受试者施用研究药物与向群组中其余2名受试者施用研究药物之间需要至少24小时的时期。当先前单次剂量群组中的受试者已完成给药,并且第4天安全性评估显示可接受的安全性概况时,进行剂量逐步升高。

[1230] 各受试者的参与时长是约8周,包括4周筛选期、单次给药、和4周处理后评估期。在第2、4、8、15天,受试者在研究中心进行随访,并且在第30天进行电话联系。研究药物的效应正被评估。

[1231] 多次剂量研究的研究药物和处理

[1232] 提供含于带塞玻璃小瓶中的研究药物ISIS 563580的溶液(200mg/mL,1.0mL)。小瓶仅供单次使用。由药剂师(或合格代表)制备ISIS 563580溶液和安慰剂。经训练的专业人员在各给药日在腹部、大腿或上臂外部区域中施用研究药物。这个研究中招募总计32名受试者。研究设计呈现于下表中

[1233] 表109:用ISIS 563580进行的多次剂量研究的研究设计

[1234]

群组	剂量数	每剂的药物量	总剂量(mg)

[1235]

AA	8	100	800
BB	8	200	1600
CC	8	300	2400
DD	8	400	3200

[1236] 对于群组AA、BB、CC和DD,皮下注射体积分别是0.5、1.0、1.5和2.0mL,其中2.0mL体积以2次非连续性1.0mL注射液形式给予。在单次剂量群组(群组D)中的至少4名受试者已完成给药,并且第4天安全性评估显示可接受的安全性概况之后开始对第一群组(群组AA)的给药。受试者在第1周期间隔日(第1、3和5天)接受研究药物的3次皮下给药,随后在紧接着的5周期间(第8、15、22、29和36天)接受每周一次SC施用,总计8次给药。

[1237] 各受试者的参与时长是约5.5个月,包括4周筛选期、6周处理期和13周处理后评估期。在第37、43、50、64、78、92、106和127天,受试者在研究中心进行随访。在第36天受试者的脂质概况的结果呈现于下表中。星号指示统计显著变化($p<0.05$)。

[1238] 用ISIS 563580处理在第36天通常在血浆ANGPTL3、甘油三酯、LDL-胆固醇、非HDL胆固醇、VLDL-胆固醇、总胆固醇、ApoB和ApoC-III方面产生剂量依赖性降低。一般来说,降低的量级与基线脂质水平相关,其中观察到在基线较高的受试者中的降低较大。

[1239] 表110:在第36天相较于基线的平均变化%

[1240]

参数	安慰剂(N=8)	100 mg ISIS 563580(N=6)	200 mg ISIS 563580(N=6)	300 mg ISIS 563580(N=6)	400 mg ISIS 563580(N=6)
ANGPTL3	-8.1	-17.3	-51.6**	-62.4**	-81.9**
LDL-胆固醇	-0.9	-5.3	-12.8	-20.4*	-22.4**
甘油三酯	-15.3	-23.8	-21.0	-49.1**	-44.3**
非 HDL-	-3.2	-9.0	-15.4*	-25.4**	-25.6**

[1241]

胆固醇					
VLDL-胆固醇	-15.2	-25.1	-21.5	-50.0**	-43.5*
总胆固醇	0.4	-2.1	-12.4*	-22.4**	-28.1**
ApoB	-5.1	-8.2	-8.8	-27.1*	-12.5
ApoC-III	20.6	8.2	-20.3	-51.3**	-65.0**

[1242] *P<0.05;**p<0.01。