



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113544271 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 11

(21) 申请号 202080017061.2

(22) 申请日 2020.02.27

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113544271 A

(43) 申请公布日 2021.10.22

(30) 优先权数据
62/811,460 2019.02.27 US
62/950,812 2019.12.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/020169 2020.02.27

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/176771 EN 2020.09.03

(73) 专利权人 IONIS制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 苏珊·M·弗赖尔 金英洙
R·马克雷德

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 赵昊 顾云峰

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

(56) 对比文件
US 2018223280 A1, 2018.08.09
US 2018228830 A1, 2018.08.16

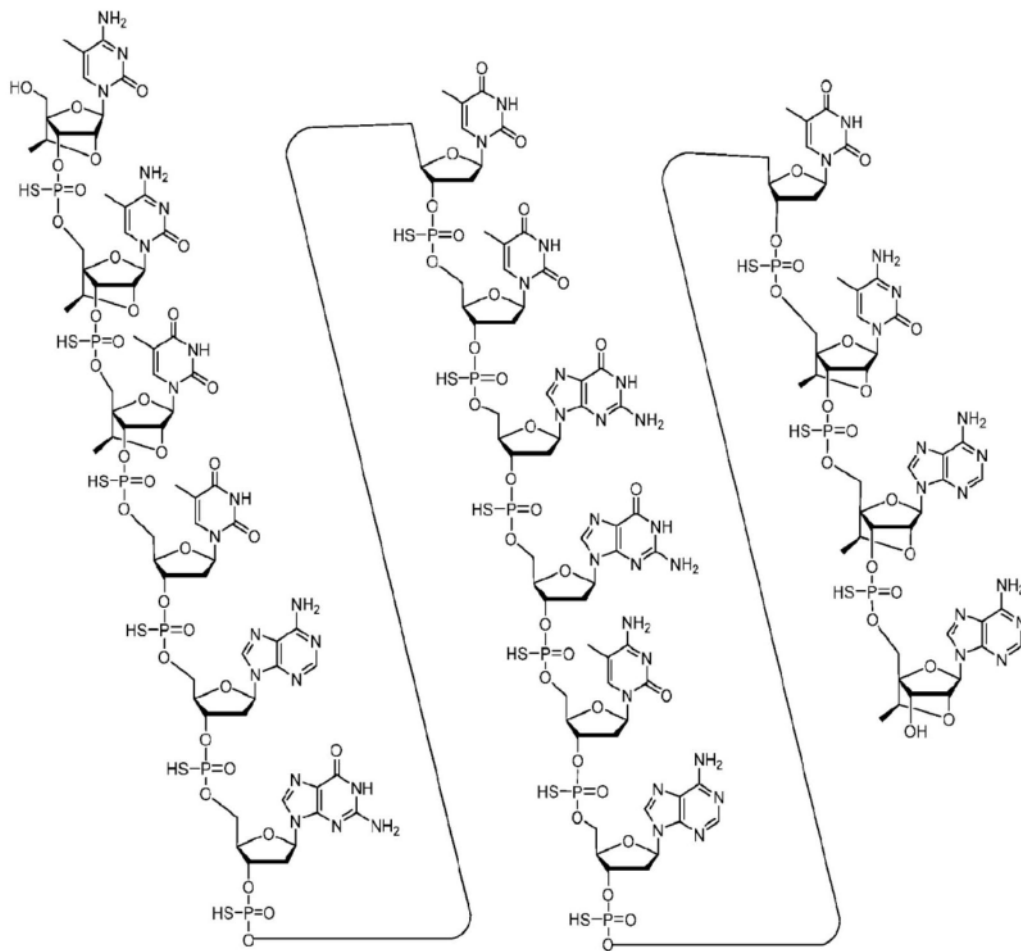
审查员 吴丹阳

权利要求书2页 说明书178页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称
MALAT1表达的调节剂

(57) 摘要
本发明实施方案提供可用于抑制MALAT1表达的方法、化合物和组合物,其可用于治疗、预防或改善与MALAT1相关的癌症。

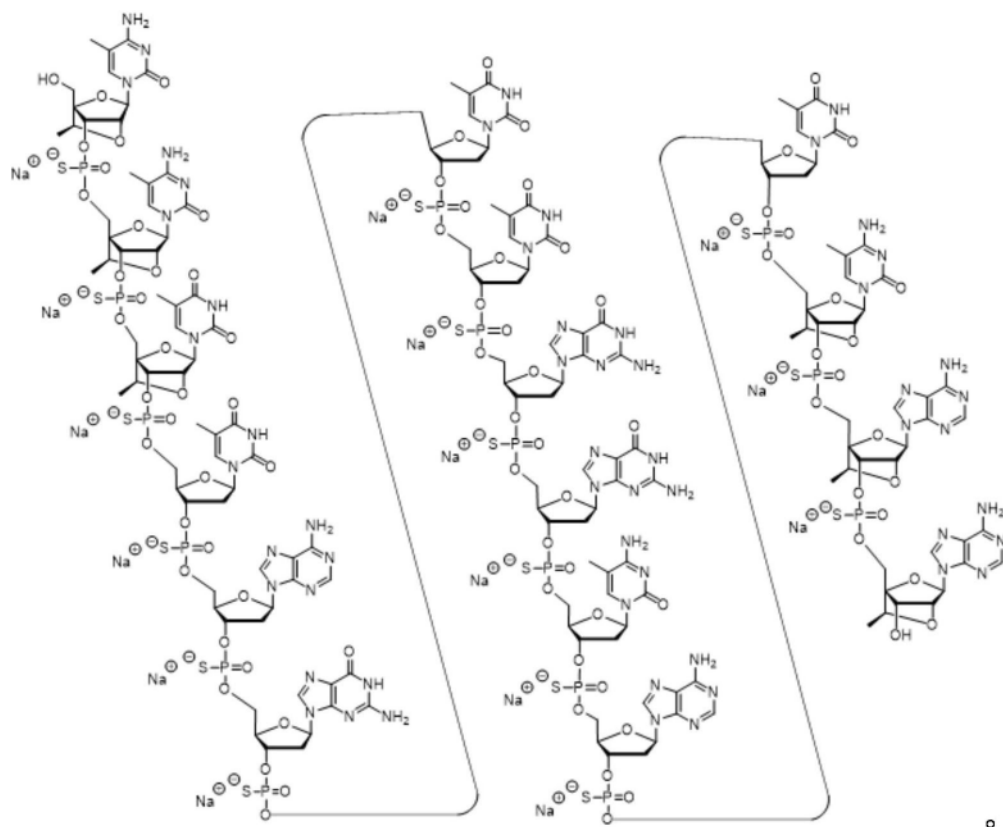
1. 一种如以下化学结构所述的修饰寡核苷酸：



或其盐。

2. 如权利要求1所述的修饰寡核苷酸,其中所述修饰寡核苷酸是所述钠盐或所述钾盐。

3. 一种如以下化学结构所述的修饰寡核苷酸：



4. 一种组合物,其包含如权利要求1-3中任一项所述的修饰寡核苷酸以及药学上可接受的稀释剂或载剂。

5. 一种组合物,其包含如权利要求1-3中任一项所述的修饰寡核苷酸以及水。

MALAT1表达的调节剂

[0001] 序列表

[0002] 本申请连同电子格式的序列表一起提交。序列表作为2020年2月20日创建的大小为596kb的标题为BIOL00359W0SEQ_ST25.txt的文件提交。序列表的电子格式中的信息以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明实施方案提供可用于抑制MALAT1表达的方法、化合物和组合物,其可以用于治疗、预防或改善与MALAT1相关的癌症。

背景技术

[0004] 肺腺癌转移相关转录物1 (Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1; MALAT1) 是在许多人细胞类型中表达的非编码lncRNA并且在哺乳动物物种中是高度保守的。MALAT1最初从转移性NSCLC患者中鉴定出来并且在多种类型的癌症中被上调(Zhang X.等人, RNA Biol. 2017, Ping J等人, 2003)。

[0005] 本文所提供的某些实施方案涉及可用于抑制MALAT1表达的有效且可耐受的化合物和组合物,其可以用于治疗、预防、改善与MALAT1相关的癌症或减慢其进展。

具体实施方式

[0006] 应理解,前述一般性描述和下文详细描述仅是示例性和说明性的并且不限制实施方案,如所要求保护的。在本文中,除非另外明确陈述,否则单数的使用包括复数。如本文所用,除非另外陈述,否则“或”的使用是指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(includes)”和“包括(included)”)的使用不具有限制性。

[0007] 本文所用的章节标题仅用于组织目的并且不应解释为限制所描述的主题。本申请中引用的所有文档或文档的部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文以及GenBank和NCBI参考序列记录)特此明确地针对本文所讨论的文档的部分以引用的方式并入以及以全文引用的方式并入。

[0008] 应理解,本文所包含的实例中的各SEQ ID NO中所示的序列与糖部分、核苷间键或核碱基的任何修饰无关。因此,由SEQ ID NO限定的化合物可独立地包含糖部分、核苷间键或核碱基的一个或多个修饰。ION编号所述的化合物指示核碱基序列、化学修饰和基序的组合。

[0009] 除非另外指示,否则以下术语具有以下含义:

[0010] “2'-脱氧核苷”是指包含2'-H(H)呋喃糖基糖部分的核苷,如天然存在的脱氧核糖核酸(DNA)中所存在的。在某些实施方案中,2'-脱氧核苷可包含修饰的核碱基或可包含RNA核碱基(尿嘧啶)。

[0011] “2'-O-甲氧基乙基”(也是2'-MOE和2'-O(CH₂)₂-OCH₃)是指在呋喃糖基环的2'位处的O-甲氧基-乙基修饰。2'-O-甲氧基乙基修饰的糖是修饰的糖。

[0012] “2’-MOE核苷”(也是2’-O-甲氧基乙基核苷)是指包含2’-MOE修饰的糖部分的核苷。

[0013] “2’-取代核苷”或“2-修饰核苷”是指包含2’-取代或2’-修饰糖部分的核苷。如本文所用,关于糖部分的“2’-取代”或“2-修饰”是指糖部分包含至少一个除H或OH之外的2’-取代基。

[0014] “3’靶位点”是指靶核酸中与具体化合物的3’-最末端(3’-most)核苷酸互补的核苷酸。

[0015] “5’靶位点”是指靶核酸中与具体化合物的5’-最末端核苷酸互补的核苷酸。

[0016] “5-甲基胞嘧啶”是指具有连接至5位的甲基的胞嘧啶。

[0017] “约”是指在值的 $\pm 10\%$ 内。例如,如果陈述“化合物实现对MALAT1的约70%抑制”,则表示在60%和80%的范围内的MALAT1水平受到抑制。

[0018] “施用(Administration或administering)”是指向个体引入本文所提供的化合物或组合物以执行其预期功能的途径。可以使用的施用途径的实例包括但不限于肠胃外施用,诸如皮下、静脉内或肌肉内注射或输注。

[0019] “伴随施用”或“共同施用”是指两种或更多种化合物以其两者的药理学作用均在患者体内显现的任何方式施用。伴随施用不需要两种化合物在单一药物组合物中、以相同剂型、通过相同施用途径或同时施用。两种化合物的作用本身无需同时显现。所述作用仅需重叠一段时间而无需在时间上共同延长。伴随施用或共同施用涵盖并行或依序施用。

[0020] “改善”是指改进或减轻相关的疾病、病症或病状的至少一种指标、征象或症状。在某些实施方案中,改善包括延迟或减慢病状或疾病的一种或多种指标的进展或严重程度。指标的进展或严重程度可通过本领域技术人员已知的主观或客观量度来确定。

[0021] “动物”是指人或非人动物,包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪以及包括但不限于猴和黑猩猩的非人灵长类动物。

[0022] 如本公开中所用的“抗体”是指免疫球蛋白或者其片段或衍生物,并且涵盖包含抗原结合位点的任何多肽,不管它是体外产生还是体内产生的。所述术语包括但不限于多克隆抗体、单克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体、非特异性抗体、人源化抗体、单链抗体、嵌合抗体、合成抗体、重组抗体、杂交抗体、突变抗体和接枝抗体。出于本公开的目的,除非如在“完整抗体”中那样通过术语“完整”另外修饰,否则术语“抗体”还包括抗体片段,诸如Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、Fd、dAb以及其他保留抗原结合功能(即特异性结合例如CTLA-4或PD-L1的能力)的抗体片段。通常,此类片段将包含抗原结合结构域。

[0023] “抗CTLA-4抗体”是指特异性结合CTLA-4多肽的抗体或其抗原结合片段。示例性抗CTLA-4抗体描述于例如美国专利6,682,736、7,109,003、7,123,281、7,411,057、7,824,679、8,143,379、7,807,797和8,491,895(曲美木单抗(Tremelimumab)在其中是11.2.1)中,所述专利以引用的方式并入本文。曲美木单抗(美国专利6,682,736)是示例性抗CTLA-4抗体。曲美木单抗VL、VH和CDR氨基酸序列提供于本文的SEQ ID NO:1-8。

[0024] “抗OX40抗体”是指特异性结合OX40的抗体或其抗原结合片段。OX40抗体包括对OX40具有特异性的单克隆和多克隆抗体以及其抗原结合片段。在某些方面,本文所述的抗OX40抗体是单克隆抗体(或其抗原结合片段),例如鼠单克隆抗体、人源化单克隆抗体或完全人单克隆抗体。在一个具体实施方案中,OX40抗体是OX40受体激动剂,诸如Weinberg等

人, J Immunother 29, 575-585 (2006) 所述的小鼠抗人OX40单克隆抗体 (9B12)。在另一个实施方案中, OX40抗体是如US 2016/0137740中所述的MEDI0562, 所述专利以引用的方式并入本文。MEDI0562 VH和VL氨基酸序列提供于本文的SEQ ID NO: 25-26。在其他实施方案中, 特异性结合OX40的抗体或其抗原结合片段与mAb 9B12结合相同的OX40表位。

[0025] “抗PD-L1抗体”是指特异性结合PD-L1多肽的抗体或其抗原结合片段。示例性抗PD-L1抗体描述于例如US2013/0034559、美国专利8,779,108和9,493,565中, 所述专利以引用的方式并入本文。度伐鲁单抗 (Durvalumab) (MEDI4736) 是示例性抗PD-L1抗体。度伐鲁单抗VL、VH和CDR氨基酸序列提供于本文的SEQ ID NO: 9-16。其他抗PD-L1抗体包括BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb) 和MPDL3280A (阿特珠单抗 (atezolizumab)) (Roche)。

[0026] “抗PD-1抗体”是指特异性结合PD-1多肽的抗体或其抗原结合片段。示例性抗PD-1抗体描述于例如美国专利7,521,051、8,008,449、8,354,509、9,073,994、9,393,301、9402899和9,439,962中, 所述专利以引用的方式并入本文。示例性抗PD-1抗体包括但不限于纳武单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、皮地利珠单抗 (pidilizumab) 和 AMP-514。

[0027] “抗原结合结构域”、“抗原结合片段”和“结合片段”是指抗体分子的一部分, 其包含负责抗体与抗原之间的特异性结合的氨基酸。在抗原较大的情况下, 抗原结合结构域可仅结合抗原的一部分。抗原分子的负责与抗原结合结构域的特异性相互作用的一部分称为“表位”或“抗原决定簇”。抗原结合结构域通常包含抗体轻链可变区 (VL) 和抗体重链可变区 (VH), 然而, 不必须包含两者。例如, 所谓的Fd抗体片段仅由VH结构域组成, 但仍保留完整抗体的一些抗原结合功能。抗体的结合片段通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶切或化学切割产生。结合片段包括Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv和单链抗体。除“双特异性”或“双功能”抗体之外的抗体应理解为其各自的结合位点相同。用木瓜蛋白酶消化抗体得到两个相同的也称为“Fab”片段的抗原结合片段, 以及“Fc”片段, 其不具有抗原结合活性但具有结晶能力。用胃蛋白酶消化抗体得到F(ab')₂片段, 在所述片段中抗体分子的两个臂保持连接并且包含两个抗原结合位点。F(ab')₂片段具有交联抗原的能力。当在本文中使用时, “Fv”是指抗体的保留抗原识别和抗原结合位点的最小片段。当在本文中使用时, “Fab”是指抗体的包含轻链的恒定结构域和重链的CH1结构域的片段。

[0028] “mAb”是指单克隆抗体。本公开的抗体包括但不限于全天然抗体、双特异性抗体; 嵌合抗体; Fab、Fab'、单链V区片段 (scFv)、融合多肽和非常规抗体。

[0029] “反义活性”是指可归因于反义化合物与其靶核酸的杂交的任何可检测和/或可测量活性。在某些实施方案中, 反义活性是靶核酸或此类靶核酸所编码的蛋白质的量或表达与不存在针对所述靶标的反义化合物的情况下的靶核酸水平或靶蛋白水平相比有所减少。

[0030] “反义化合物”是指包含寡核苷酸和任选的一种或多种另外特征 (诸如缀合基团或末端基团) 的化合物。反义化合物的实例包括单链和双链化合物, 诸如寡核苷酸、核酶 (ribozyme)、siRNA、shRNA、ssRNA以及基于占位的化合物 (occupancy-based compound)。

[0031] “反义抑制”是指在存在与靶核酸互补的反义化合物的情况下的靶核酸水平与不存在反义化合物的情况下的靶核酸水平相比有所减少。

[0032] “反义机制”是所有涉及化合物与靶核酸的杂交的那些机制, 其中杂交的结果或效果是靶标降解或靶标占位, 伴随阻碍涉及例如转录或剪接的细胞机器 (cellular

machinery)。

[0033] “反义寡核苷酸”是指具有与靶核酸或其区域或区段互补的核碱基序列的寡核苷酸。在某些实施方案中,反义寡核苷酸可与靶核酸或其区域或区段特异性杂交。

[0034] “双环核苷”或“BNA”是指包含双环糖部分的核苷。“双环糖”或“双环糖部分”是指包含两个环的修饰的糖部分,其中第二环是通过连接第一环中的两个原子从而形成双环结构的桥形成。在某些实施方案中,双环糖部分的第一环是呋喃糖基部分。在某些实施方案中,双环糖部分不包含呋喃糖基部分。

[0035] “分支基团”是指具有能够与至少3个基团形成共价键的至少3个位置的原子团。在某些实施方案中,分支基团提供多个反应性位点,以用于通过缀合接头和/或可切割部分将系留配体连接至寡核苷酸。

[0036] “细胞靶向部分”是指能够结合一种或多种具体细胞类型的缀合基团或缀合基团的一部分。

[0037] “cEt”或“限制性乙基(constrained ethyl)”是指包含连接4'-碳与2'-碳的桥的双环呋喃糖基糖部分,其中所述桥具有式:4'-CH(CH₃)-O-2'。

[0038] “cEt核苷”是指包含cEt修饰的糖部分的核苷。

[0039] 化合物中的“化学修饰”描述化合物中的任何单元相对于此类单元的原始状态通过化学反应形成的取代或变化。“修饰核苷”是指独立地具有修饰的糖部分和/或修饰的核碱基的核苷。“修饰寡核苷酸”是指包含至少一个修饰的核苷间键、修饰的糖和/或修饰的核碱基的寡核苷酸。

[0040] “化学上不同的区域”是指化合物的在某种程度上与同一化合物的另一区域相比在化学上不相同的区域。例如,具有2'-O-甲氧基乙基核苷酸的区域与具有没有2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷酸的区域化学上不同。

[0041] “嵌合反义化合物”是指具有至少2个化学上不同的区域的反义化合物,各位置具有多个亚基。

[0042] “手性富集群体”是指多个具有相同分子式的分子,其中群体内在具体手性中心处含有具体立体化学构型的分子的数目或百分比大于当所述具体手性中心是无规立构时预期群体内在相同具体手性中心处含有相同具体立体化学构型的分子的数目或百分比。在各分子内具有多个手性中心的手性富集分子群体可含有一个或多个无规立构手性中心。在某些实施方案中,分子是修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,分子是包含修饰寡核苷酸的化合物。

[0043] “可切割键”是指能够分割的任何化学键。在某些实施方案中,可切割键选自:酰胺、聚酰胺、酯、醚、磷酸二酯中的一个或两个酯、磷酸酯、氨基甲酸酯、二硫化物或肽。

[0044] “可切割部分”是指在生理条件下(例如在细胞、动物或人体内)被切割的键或原子团。

[0045] 关于寡核苷酸的“互补”是指在沿相反方向将两个核碱基序列对齐时,此类寡核苷酸或其一个或多个区域的核碱基序列与另一寡核苷酸或核酸或其一个或多个区域的核碱基序列匹配。除非另外指定,否则如本文所述的核碱基匹配或互补核碱基限于以下各对:腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)与鸟嘌呤(G),以及5-甲基胞嘧啶(^mC)与鸟嘌呤(G)。互补寡核苷酸和/或核酸不必在各核苷处均具有核碱基互补性并且可

包括一个或多个核碱基错配。相比之下,关于寡核苷酸的“完全互补”或“100%互补”是指此类寡核苷酸在各核苷处均具有核碱基匹配而无任何核碱基错配。

[0046] “缀合基团”是指连接至寡核苷酸的原子团。缀合基团包括缀合部分和将缀合部分连接至寡核苷酸的缀合接头。

[0047] “缀合接头”是指包含至少一个将缀合部分连接至寡核苷酸的键的原子团。

[0048] “缀合部分”是指通过缀合接头连接至寡核苷酸的原子团。

[0049] 寡核苷酸的上下文中的“连续”是指核苷、核碱基、糖部分或核苷间键彼此紧邻。例如,“连续核碱基”是指在序列中彼此紧邻的核碱基。

[0050] “设计”或“被设计来”是指设计与所选核酸分子特异性杂交的化合物的过程。

[0051] “稀释剂”是指组合物中缺乏药理学活性但是药学上必需或期望的成分。例如,注射组合物中的稀释剂可以是液体,例如盐水溶液。

[0052] “不同修饰的”是指彼此不同的化学修饰或化学取代基,包括不存在修饰。因此,例如,MOE核苷和未修饰的DNA核苷是“不同修饰的”,即使DNA核苷是未修饰的。同样地,DNA和RNA是“不同修饰的”,即使两者均为天然存在的未修饰核苷。如果不包含不同核碱基就相同的核苷不是不同修饰的。例如,包含2'-OMe修饰的糖和未修饰的腺嘌呤核碱基的核苷和包含2'-OMe修饰的糖和未修饰的胸腺嘧啶核碱基的核苷不是不同修饰的。

[0053] “剂量”是指在单次施用中或在指定时间段中提供的化合物或药剂的指定量。在某些实施方案中,可以两次或更多次推注、片剂或注射施用剂量。例如,在某些实施方案中,在期望皮下施用时,期望剂量可需要不易由单次注射提供的体积。在此类实施方案中,可使用两次或更多次注射来实现期望剂量。在某些实施方案中,可以两次或更多次注射施用剂量以使个体的注射部位反应最小化。在其他实施方案中,化合物或药剂通过在延长时间段内输注或以连续方式进行施用。剂量可规定为每小时、每天、每周或每个月的药剂的量。

[0054] “给药方案”是被设计来实现一种或多种期望效果的剂量组合。

[0055] “双链反义化合物”是指包含两种彼此互补并且形成双螺旋的寡聚化合物的反义化合物,并且其中两种所述寡聚化合物中的一种包含寡核苷酸。

[0056] “有效量”是指足以在需要所述化合物的个体中实现期望生理结果的化合物的量。有效量可在个体中根据以下因素而变化:待治疗个体的健康和身体状况、待治疗个体的分类学组、组合物的配方、个体的医学病状评估以及其他相关因素。

[0057] “功效”是指产生期望效果的能力。

[0058] “表达”包括基因的编码信息借以转化成细胞中存在并且起作用的结构的所有功能。此类结构包括但不限于转录和翻译的产物。

[0059] “间隔体 (Gapmer)”是指如下寡核苷酸,其包含具有多个核苷的内部区域,所述多个核苷支持位于具有一个或多个核苷的外部区域之间的核糖核酸酶H切割,其中构成内部区域的核苷与构成外部区域的一个或多个核苷是化学上不同的。内部区域可称为“间隙”并且外部区域可称为“侧翼”。

[0060] “杂交”是指寡核苷酸和/或核酸的退火。虽然不限于具体机制,但是最常见的杂交机制涉及互补核碱基之间的氢键合,其可以是Watson-Crick氢键合、Hoogsteen氢键合或反向Hoogsteen氢键合。在某些实施方案中,互补核酸分子包括但不限于反义化合物和核酸靶标。在某些实施方案中,互补核酸分子包括但不限于寡核苷酸和核酸靶标。

[0061] “紧邻”是指相同种类的紧邻元件之间没有居间元件(例如,紧邻核碱基之间没有居间核碱基)。

[0062] “免疫检查点抑制剂”是指抑制了抑制免疫反应的蛋白质的表达或活性的剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是抑制CTLA-4或PD-1途径的剂。具体检查点抑制剂包括抑制PD-1、PD-L1或CTLA-4的抗体。

[0063] “免疫调节剂”是指增强免疫反应(例如,抗肿瘤免疫反应)的剂。本公开的示例性免疫调节剂包括:抗体,诸如抗CTLA-4抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-1抗体和这些抗体中的任一者的抗原片段;以及OX40激动剂,包括蛋白质,诸如OX40配体融合蛋白、OX40抗体或其片段。在一个实施方案中,免疫调节剂是免疫检查点抑制剂。

[0064] “个体”是指被选择用于治疗或疗法的人或非人动物。

[0065] “抑制表达或活性”是指表达或活性相对于未处理或对照样品中的表达或活性的降低或阻断并且不一定指示表达或活性的全部消除。

[0066] “核苷间键”是指在寡核苷酸中的相邻核苷之间形成共价键的基团或键。“修饰的核苷间键”是指除天然存在的磷酸酯核苷间键之外的任何核苷间键。非磷酸酯键在本文中称为修饰的核苷间键。

[0067] “延长的寡核苷酸”是相对于本文所公开的寡核苷酸(例如,亲本寡核苷酸)具有一个或多个另外核苷的那些寡核苷酸。

[0068] “连接核苷”是指由核苷间键连接在一起的相邻核苷。

[0069] “接头-核苷”是指将寡核苷酸连接至缀合部分的核苷。接头-核苷位于化合物的缀合接头内。不将接头-核苷视为化合物的寡核苷酸部分的一部分,即使它们与寡核苷酸是连续的。

[0070] “错配”或“非互补”是指当将第一寡核苷酸和第二寡核苷酸对齐时,第一寡核苷酸的核碱基不与第二寡核苷酸或靶核酸的对应核碱基互补。例如,包括但不限于通用(universal)核碱基、肌苷和次黄嘌呤的核碱基能够与至少一个核碱基杂交但相对于与其杂交的核碱基仍是错配或非互补的。作为另一实例,当第一寡核苷酸和第二寡核苷酸对齐时,第一寡核苷酸的不能与第二寡核苷酸或靶核酸的对应核碱基杂交的核碱基是错配或非互补核碱基。

[0071] “调节”是指改变或调整细胞、组织、器官或有机体中的特征。例如,调节MALAT1 RNA可以指增加或降低细胞、组织、器官或有机体中的MALAT1 RNA和/或MALAT1蛋白的水平。“调节剂”影响细胞、组织、器官或有机体中的变化。例如,MALAT1化合物可以是降低细胞、组织、器官或有机体中的MALAT1 RNA和/或MALAT1蛋白的量的调节剂。

[0072] “MOE”是指甲氧基乙基。

[0073] “单体”是指寡聚物的单一单元。单体包括但不限于核苷和核苷酸。

[0074] “基序”是指寡核苷酸中的未修饰和/或修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键的模式。

[0075] “天然”或“天然存在的”是指在自然界中存在。

[0076] “非双环的修饰的糖”或“非双环的修饰的糖部分”是指包含不在糖的两个原子之间形成桥以形成第二环的修饰(诸如取代)的修饰的糖部分。

[0077] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(RNA)、脱氧核

糖核酸(DNA)、单链核酸和双链核酸。

[0078] “核碱基”是指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。如本文所用,“天然存在的核碱基”是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)和鸟嘌呤(G)。“修饰的核碱基”是经过化学修饰的天然存在的核碱基。“通用碱基”或“通用核碱基”是除天然存在的核碱基和修饰的核碱基之外的核碱基,并且能够与任一核碱基配对。

[0079] “核碱基序列”是指与任何糖或核苷间键无关的核酸或寡核苷酸中的连续核碱基的顺序。

[0080] “核苷”是指包含核碱基和糖部分的化合物。核碱基和糖部分各自独立地为未修饰或修饰的。“修饰的核苷”是指包含修饰的核碱基和/或修饰的糖部分的核苷。修饰的核苷包括缺乏核碱基的无碱基核苷。

[0081] “寡聚化合物”是指包含单一寡核苷酸和任选的一种或多种另外特征(诸如缀合基团或末端基团)的化合物。

[0082] “寡核苷酸”是指各自可彼此独立地为修饰或未修饰的连接核苷的聚合物。除非另外指示,否则寡核苷酸由8-80个连接核苷组成。“修饰寡核苷酸”是指其中至少一个糖、核碱基或核苷间键被修饰的寡核苷酸。“未修饰的寡核苷酸”是指不包含任何糖、核碱基或核苷间修饰的寡核苷酸。

[0083] “亲本寡核苷酸”是指以下寡核苷酸,其序列用作针对更多具有类似序列但具有不同长度、基序和/或化学性质的寡核苷酸的设计基础。新设计的寡核苷酸可具有与亲本寡核苷酸相同或重叠的序列。

[0084] “肠胃外施用”是指通过注射或输注施用。肠胃外施用包括皮下施用、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。

[0085] “药学上可接受的载剂或稀释剂”是指适用于向个体施用的任何物质。例如,药学上可接受的载剂可以是无菌水溶液,诸如PBS或注射用水。

[0086] “药学上可接受的盐”是指化合物(诸如寡聚化合物或寡核苷酸)的生理学上和药学上可接受的盐,即保留亲本化合物的期望生物活性并且不赋予其非期望毒理学作用的盐。

[0087] “药剂”是指当向个体施用时提供治疗益处的化合物。

[0088] “药物组合物”是指适于向个体施用的物质的混合物。例如,药物组合物可包含一种或多种化合物或其盐以及无菌水溶液。

[0089] “硫代磷酸酯键”是指非桥接氧原子中的一个被硫原子置换的修饰的磷酸酯键。硫代磷酸酯核苷间键是修饰的核苷间键。

[0090] “磷部分”是指包含磷原子的原子团。在某些实施方案中,磷部分包含单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯或者硫代磷酸酯。

[0091] “部分”是指核酸的限定数目的连续(即,连接的)核碱基。在某些实施方案中,部分是靶核酸的限定数目的连续核碱基。在某些实施方案中,部分是寡聚化合物的限定数目的连续核碱基。

[0092] “预防”是指延迟或预先阻碍疾病、病症或病状的发作、发展或进展,持续数分钟至无限期的时间段。

[0093] “前药”是指在体外处于一种形式、当向个体施用时在体内或其细胞内代谢成另一

形式的化合物。在某些实施方案中,代谢形式是化合物(例如,药物)的活性或更具活性的形式。通常,前药在体内的转化通过细胞或组织中存在的一种或多种酶(例如,内源性酶或病毒酶)或一种或多种化学物质的作用和/或通过生理学条件促进。

[0094] “降低”是指下降至较小程度、大小、量或数目。

[0095] “RefSeq No.”是分配给序列以指示所述序列的具体靶转录物(例如,靶基因)的字母和数字的独特组合。关于靶基因的此类序列和信息(统称为基因记录)可以见于基因序列数据库中。基因序列数据库包括NCBI参考序列数据库、GenBank、欧洲核苷酸档案库(European Nucleotide Archive)和日本DNA数据库(后三者形成国际核苷酸序列数据库合作(International Nucleotide Sequence Database Collaboration)或INSDC)。

[0096] “区域”定义为靶核酸的具有至少一个可鉴定结构、功能或特征的部分。

[0097] “RNAi化合物”是指至少部分地通过RISC或Ago2但不通过核糖核酸酶H起作用以调节靶核酸和/或靶核酸所编码的蛋白质的反义化合物。RNAi化合物包括但不限于双链siRNA、单链RNA(ssRNA)和微小RNA(包括微小RNA模拟物)。

[0098] “区段”定义为核酸内的区域的较小部分或子部分。

[0099] “副作用”是指除期望作用以外的可归因于治疗的生理疾病和/或病状。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、肌病和不适。例如,血清中的转氨酶水平增加可指示肝毒性或肝功能异常。例如,胆红素增加可指示肝毒性或肝功能异常。

[0100] 关于化合物的“单链”是指所述化合物仅具有一个寡核苷酸。“自身互补”是指寡核苷酸至少部分地与自身杂交。由一个寡核苷酸组成的化合物是单链化合物,其中所述化合物的寡核苷酸是自身互补的。单链化合物可以能够结合互补化合物以形成双螺旋。

[0101] “位点”定义为靶核酸内的独特核碱基位置。

[0102] “可特异性杂交”是指寡核苷酸在所述寡核苷酸与靶核酸之间具有足够程度的互补性以诱导期望效果,同时对非靶核酸表现出最小作用或没有作用。在某些实施方案中,特异性杂交在生理条件下发生。

[0103] 关于靶核酸的“特异性抑制”是指降低或阻断靶核酸的表达,同时对非靶核酸表现出较少作用、最小作用或没有作用。降低不一定指示靶核酸表达的全部消除。

[0104] “标准细胞测定”是指实施例中所述的一项或多项测定以及其合理变型。

[0105] “标准体内实验”是指一个或多个实施例中所述的一个或多个程序以及其合理变型。

[0106] 在具有相同分子式的分子群体的上下文中,“无规立构手性中心”是指具有随机立体化学构型的手性中心。例如,在包含无规立构手性中心的分子群体中,具有无规立构手性中心的(S)构型的分子数可与具有无规立构手性中心的(R)构型的分子数相同但不一定相同。当手性中心的立体化学构型是未设计成控制立体化学构型的合成方法的结果时,其被视为随机的。在某些实施方案中,无规立构手性中心是无规立构硫代磷酸酯核苷间键。

[0107] “糖部分”是指未修饰的糖部分或修饰的糖部分。“未修饰的糖部分”或“未修饰的糖”是指2'-OH(H)呋喃糖基部分,如RNA(“未修饰的RNA糖部分”)中所存在;或2'-H(H)部分,如DNA(“未修饰的DNA糖部分”)中所存在。未修饰的糖部分在1'、3'和4'位中的每一个处均具有一个氢,在3'位具有氧并且在5'位具有两个氢。“修饰的糖部分”或“修饰的糖”是指修

饰的呋喃糖基糖部分或糖替代物。“修饰的呋喃糖基糖部分”是指包含代替未修饰的糖部分的至少一个氢的非氢取代基的呋喃糖基糖。在某些实施方案中,修饰的呋喃糖基糖部分是2'-取代糖部分。此类修饰的呋喃糖基糖部分包括双环糖和非双环糖。

[0108] “糖替代物”是指除呋喃糖基部分之外具有可以将核碱基连接至另一基团的部分(诸如核苷间键、缀合基团或寡核苷酸中的末端基团)的修饰的糖部分。含糖替代物的修饰核苷可以掺入寡核苷酸内的一个或多个位置,并且此类寡核苷酸能够与互补化合物或核酸杂交。

[0109] “协同(Synergy)”或“协同(synergize)”是指大于在相同剂量下各组分单独作用的加成的组合作用。

[0110] “MALAT1”是指MALAT1的任何核酸或蛋白质。“MALAT1核酸”是指编码MALAT1的任何核酸。例如,在某些实施方案中,MALAT1核酸包括编码MALAT1的DNA序列、由编码MALAT1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MALAT1的mRNA序列。“MALAT1 mRNA”是指编码MALAT1蛋白的mRNA。靶标可以大写或小写的形式提及。

[0111] “MALAT1特异性抑制剂”是指能够在分子水平上特异性抑制MALAT1 RNA和/或MALAT1蛋白表达或活性的任何剂。例如,MALAT1特异性抑制剂包括能够抑制MALAT1 RNA和/或MALAT1蛋白的表达的核酸(包括反义化合物)、肽、抗体、小分子和其他剂。

[0112] “靶基因”是指编码靶标的基因。

[0113] “靶向”是指化合物与靶核酸特异性杂交以诱导期望效果。

[0114] “靶核酸”、“靶RNA”、“靶RNA转录物”和“核酸靶标”全部是指能够由本文所述的化合物靶向的核酸。

[0115] “靶区域”是指靶核酸的由一种或多种化合物所靶向的部分。

[0116] “靶区段”是指靶核酸的由化合物所靶向的核苷酸序列。“5'靶位点”是指靶区段的5'-最末端核苷酸。“3'靶位点”是指靶区段的3'-最末端核苷酸。

[0117] “末端基团”是指共价连接至寡核苷酸的末端的化学基团或原子团。

[0118] “治疗有效量”是指向个体提供治疗益处的化合物、药剂或组合物的量。

[0119] “治疗”是指向动物施用化合物或药物组合物以在动物中实现疾病、病症或病状的改变或改进。

[0120] 某些实施方案

[0121] 某些实施方案提供用于抑制MALAT1表达的方法、化合物和组合物。

[0122] 某些实施方案提供靶向MALAT1核酸的化合物。在某些实施方案中,MALAT1核酸具有RefSeq或GENBANK登录号XR_001309.1 (SEQ ID NO:1) (其以引用的方式整体并入)或GENBANK登录号EF177381.1 (SEQ ID NO:2824) (其以引用的方式整体并入)中所示的序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。

[0123] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0124] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0125] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由9至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少9个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0126] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由9至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少9个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0127] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由10至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少10个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0128] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由10至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少10个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。

[0129] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由11至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少11个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由11至30个连接核苷组成。

[0130] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由11至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少11个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由11至30个连接核苷组成。

[0131] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由12至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少12个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案

中,修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[0132] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由12至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少12个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由12至30个连接核苷组成。

[0133] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0134] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0135] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸具有由SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列组成的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。

[0136] 某些实施方案提供一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸具有由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,化合物是双链的。

[0137] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成,其中修饰寡核苷酸的核碱基序列包含至少8、9、10、11、12、13、14、15或16个连续核碱基部分,所述部分与SEQ ID NO:1的核苷酸1535-1550、2034-2049、2341-2356、4821-4836、4840-4855、4931-4946、5049-5064、5494-5509或5495-5510内的等长部分互补。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0138] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成,其中修饰寡核苷酸的核碱基序列在SEQ ID NO:1的核苷酸1535-1550、2034-2049、2341-2356、4821-4836、4840-4855、4931-4946、5049-5064、5494-5509或5495-5510内互补。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0139] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列的至少8、9、10、11、12、13、14、15或16个连续核碱基部分的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0140] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的至少8、9、10、11、12、13、14、15或16个连续核碱基部分的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0141] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0142] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

[0143] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列组成的核碱基序列。

[0144] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的核碱基序列。

[0145] 在某些实施方案中,前述修饰寡核苷酸中的任一者的至少一个核苷间键是修饰的核苷间键,前述修饰寡核苷酸中的任一者的至少一个糖是修饰的糖,和/或前述修饰寡核苷酸中的任一者的至少一个核碱基是修饰的核碱基。

[0146] 在某些实施方案中,前述修饰寡核苷酸中的任一者的至少一个核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰的糖包含2'-O-甲氧基乙基。在某些实施方案中,修饰的糖是双环糖,诸如4'-CH(CH₃)-O-2'基团、4'-CH₂-O-2'基团或4'-(CH₂)₂-O-2'基团。

[0147] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的至少一个核苷间键是修饰的核苷间键,诸如硫代磷酸酯核苷间键。

[0148] 在某些实施方案中,前述修饰寡核苷酸中的任一者的至少一个核碱基是修饰的核碱基,诸如5-甲基胞嘧啶。

[0149] 在某些实施方案中,前述修饰寡核苷酸中的任一者具有:

[0150] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0151] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0152] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0153] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列组成的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-

10中的任一者所示的核碱基序列组成的核碱基序列。

[0154] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0155] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0156] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0157] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0158] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0159] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0160] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0161] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0162] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0163] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0164] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0165] 间隙区段,其由10个连接的2'-脱氧核苷组成;

[0166] 5'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;以及

[0167] 3'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;

[0168] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间;其中各侧翼区段的各核苷包含cEt核苷;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0169] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-7中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0170] 间隙区段,其由10个连接的2'-脱氧核苷组成;

[0171] 5'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;以及

[0172] 3'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;

[0173] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间;其中各侧翼区段的各核苷包含cEt核苷;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0174] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:8-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列;其中修饰寡核苷酸含糖基序kkk-d-y-d (8)-kkk,其中“k”指示cEt修饰的糖部分,“d”指示未修饰的2'-脱氧核糖基糖部分,并且“y”指示2'-O-甲基修饰的糖部分;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

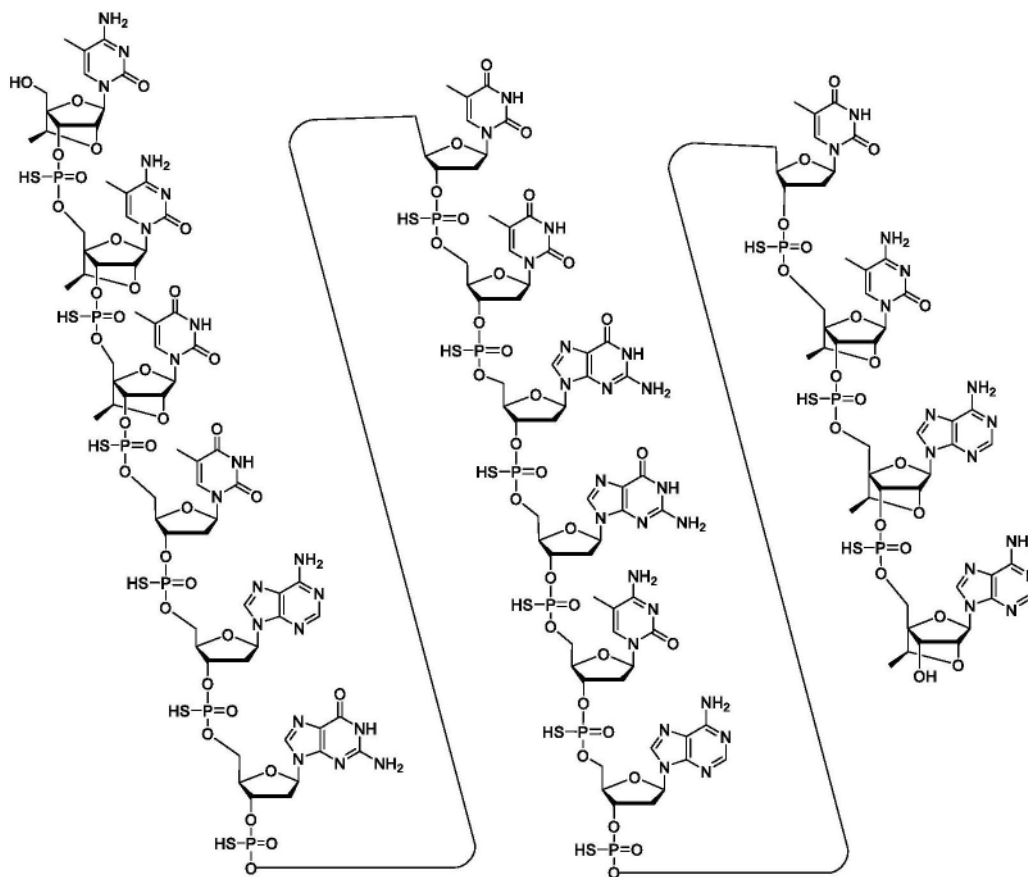
[0175] 在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列和化学基序:GksGksAksTdsUysAdsAdsTdsGdsTdsAdsGdsTdsGksTksAk (SEQ ID NO:8)的ION 1304884或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0176] 在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列和化学基序:GksGksTksTdsAysTdsAdsGdsCdsmTdsTdsGdsAdsmCksAksAk (SEQ ID NO:9)的ION 1304890或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0177] 在某些实施方案中,化合物包含具有核碱基序列和化学基序:GksmCksAksGdsAysTdsAdsAdsTdsGdsTdsTdsCdsmTksmCksAk (SEQ ID NO:10)的ION 1304906或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0178] 某些实施方案提供一种根据以下化学结构的修饰寡核苷酸:

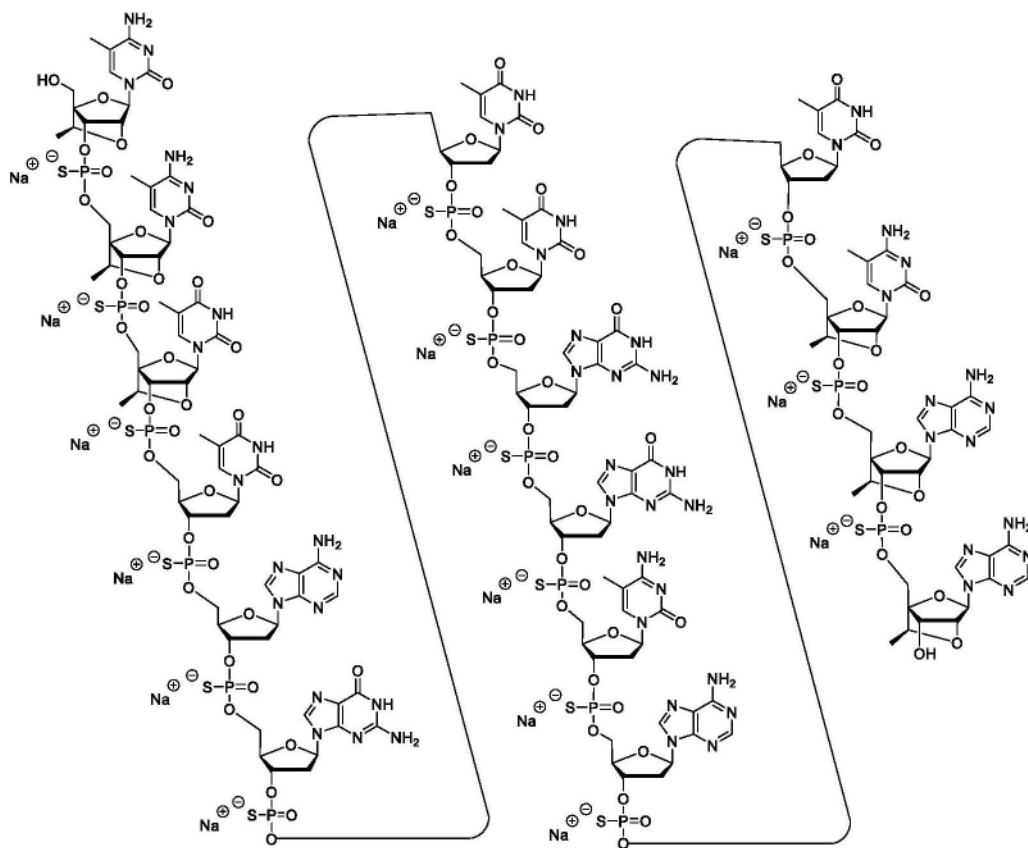
[0179]



[0180] (SEQ ID NO: 6), 或其盐。在某些实施方案中, 修饰寡核苷酸是钠盐或钾盐。

[0181] 某些实施方案提供一种根据以下化学结构的修饰寡核苷酸:

[0182]



[0183] (SEQ ID NO:6)。

[0184] 在某些条件下,本文所公开的某些化合物用作酸。尽管此类化合物可以以质子化(游离酸)形式或离子化并且结合阳离子(盐)形式来绘制或描述,但是此类化合物的水溶液以在此类形式之间平衡的状态存在。例如,水溶液中的寡核苷酸的磷酸酯键以在游离酸、阴离子和盐形式之间平衡的状态存在。除非另外指示,否则本文所述的化合物旨在包括所有此类形式。此外,某些寡核苷酸具有若干此类键,各键处于平衡状态。因此,溶液中的寡核苷酸以在多个位置均平衡的形式的整体形式存在。除非另外指示,否则本文所述的寡核苷酸和术语“寡核苷酸”旨在包括所有此类形式。所绘制结构必然描绘单一形式。然而,除非另外指示,否则此类图同样旨在包括对应形式。在本文中,描绘化合物的游离酸(后接术语“或其盐”)的结构明确包括可完全或部分质子化/去质子化/结合阳离子的所有此类形式。在某些情况下,鉴定出一个或多个特定阳离子。

[0185] 在前述实施方案中的任一项中,化合物或寡核苷酸可与编码MALAT1的核酸至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%互补。

[0186] 在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链的。在某些实施方案中,化合物包含脱氧核糖核苷酸。在某些实施方案中,化合物是双链的。在某些实施方案中,化合物是双链的并且包含核糖核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0187] 在前述实施方案中的任一项中,化合物可由8至80个、10至30个、12至50个、13至30个、13至50个、14至30个、14至50个、15至30个、15至50个、16至30个、16至50个、17至30个、17至50个、18至22个、18至24个、18至30个、18至50个、19至22个、19至30个、19至50个或20至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物包含寡核苷酸或由其组成。

[0188] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物或组合物包含修饰寡核苷酸的盐。在某些实施方案中,盐是钠盐。在某些实施方案中,盐是钾盐。

[0189] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物或组合物是高度可耐受的,如通过以下至少一个所证明:与盐水处理的动物相比,丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)值的增加不超过4倍、3倍或2倍;或者与对照处理的动物相比,肝、脾或肾重量的增加不超过30%、20%、15%、12%、10%、5%或2%。在某些实施方案中,如本文所述的化合物或组合物是高度可耐受的,如通过与对照处理的动物相比ALT或AST未增加所证明。在某些实施方案中,如本文所述的化合物或组合物是高度可耐受的,如通过与对照动物相比肝、脾或肾重量未增加所证明。

[0190] 某些实施方案提供一种组合物,其包含前述实施方案中任一项所述的化合物或其盐以及至少一种药学上可接受的载剂或稀释剂。在某些实施方案中,组合物的粘度小于约40厘泊(cP)、小于约30厘泊(cP)、小于约20厘泊(cP)、小于约15厘泊(cP),或小于约10厘泊(cP)。在某些实施方案中,具有前述粘度中的任一者的组合物包含浓度为约100mg/mL、约125mg/mL、约150mg/mL、约175mg/mL、约200mg/mL、约225mg/mL、约250mg/mL、约275mg/mL或约300mg/mL的本文所提供的化合物。在某些实施方案中,具有前述粘度和/或化合物浓度中的任一者的组合物的温度为室温或约20℃、约21℃、约22℃、约23℃、约24℃、约25℃、约26℃、约27℃、约28℃、约29℃或约30℃。

[0191] 非限制性编号的实施方案包括:

[0192] E1.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为8至80个连接核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。

[0193] E2.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为9至80个连接核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少9个连续核碱基的核碱基序列。

[0194] E3.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为10至80个连接核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少10个连续核碱基的核碱基序列。

[0195] E4.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为11至80个连接核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少11个连续核碱基的核碱基序列。

[0196] E5.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为12至80个连接核苷并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少12个连续核碱基的核碱基序列。

[0197] E6.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为16至80个连接核苷并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。

[0198] E7.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为16个连接核苷并且具有由SEQ ID NO:2-10中的任一者组成的核碱基序列。

[0199] E8.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为8至80个连接核苷并且在SEQ ID NO:1的核苷酸1535-1550、2034-2049、2341-2356、4821-4836、4840-4855、4931-4946、5049-5064、5494-5509或5495-5510内互补。

[0200] E9.如实施方案E1-E8中任一项所述的化合物,其中所述修饰寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键、至少一个修饰的糖或至少一个修饰的核碱基。

[0201] E10.如实施方案E9所述的化合物,其中所述修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

[0202] E11.如实施方案E9或E10所述的化合物,其中所述修饰的糖是双环糖。

[0203] E12.如实施方案E11所述的化合物,其中所述双环糖选自以下组成的组:4'-(CH₂)₂-O-2' (LNA);4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA);以及4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt)。

[0204] E13.如实施方案E9或E10所述的化合物,其中所述修饰的糖是2'-O-甲氧基乙基。

[0205] E14.如实施方案E9-E13中任一项所述的化合物,其中所述修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0206] E15.如实施方案E1-E14中任一项所述的化合物,其中所述修饰寡核苷酸包含:

[0207] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0208] 5' 侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0209] 3' 侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0210] 其中所述间隙区段位于所述5' 侧翼区段与所述3' 侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0211] E16.一种化合物,其包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸的长度为16至80个连

接核苷并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列,其中所述修饰寡核苷酸包含:

[0212] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0213] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0214] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0215] 其中所述间隙区段位于所述5'侧翼区段与所述3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0216] E17.一种化合物,其包含长度为16-80个连接的核碱基的修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:2-7中的任一者所示的序列的核碱基序列,其中所述修饰寡核苷酸包含:

[0217] 间隙区段,其由10个连接的2'-脱氧核苷组成;

[0218] 5'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;以及

[0219] 3'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;

[0220] 其中所述间隙区段位于所述5'侧翼区段与所述3'侧翼区段之间,其中各侧翼区段的各核苷包含cEt核苷;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。

[0221] E18.如实施方案E1-E17中任一项所述的化合物,其中所述寡核苷酸与SEQ ID NO:1至少80%、85%、90%、95%或100%互补。

[0222] E19.如实施方案E1-E18中任一项所述的化合物,其中所述化合物是单链的。

[0223] E20.如实施方案E1-E18中任一项所述的化合物,其中所述化合物是双链的。

[0224] E21.如实施方案E1-E20中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含核糖核苷酸。

[0225] E22.如实施方案E1-E20中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含脱氧核糖核苷酸。

[0226] E23.如实施方案E1-E22中任一项所述的化合物,其中所述修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。

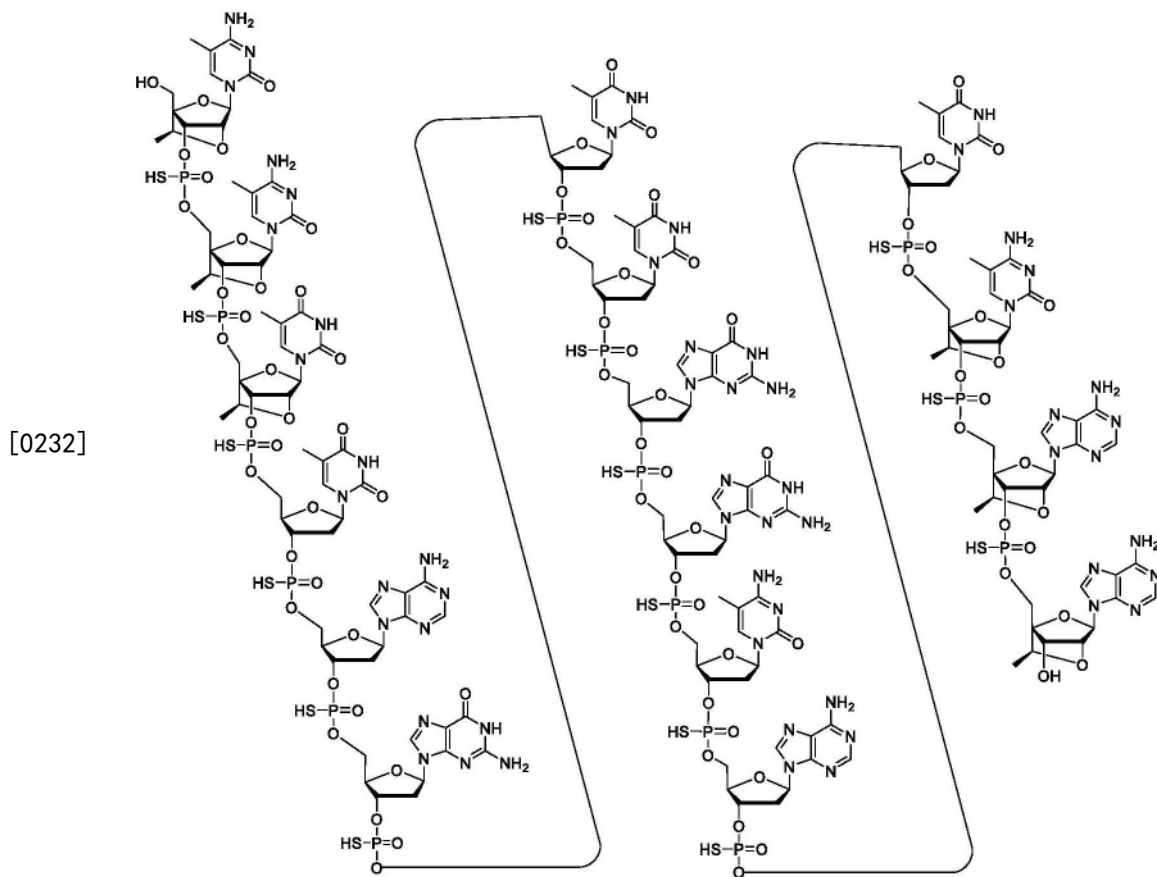
[0227] E24.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物由所述修饰寡核苷酸组成。

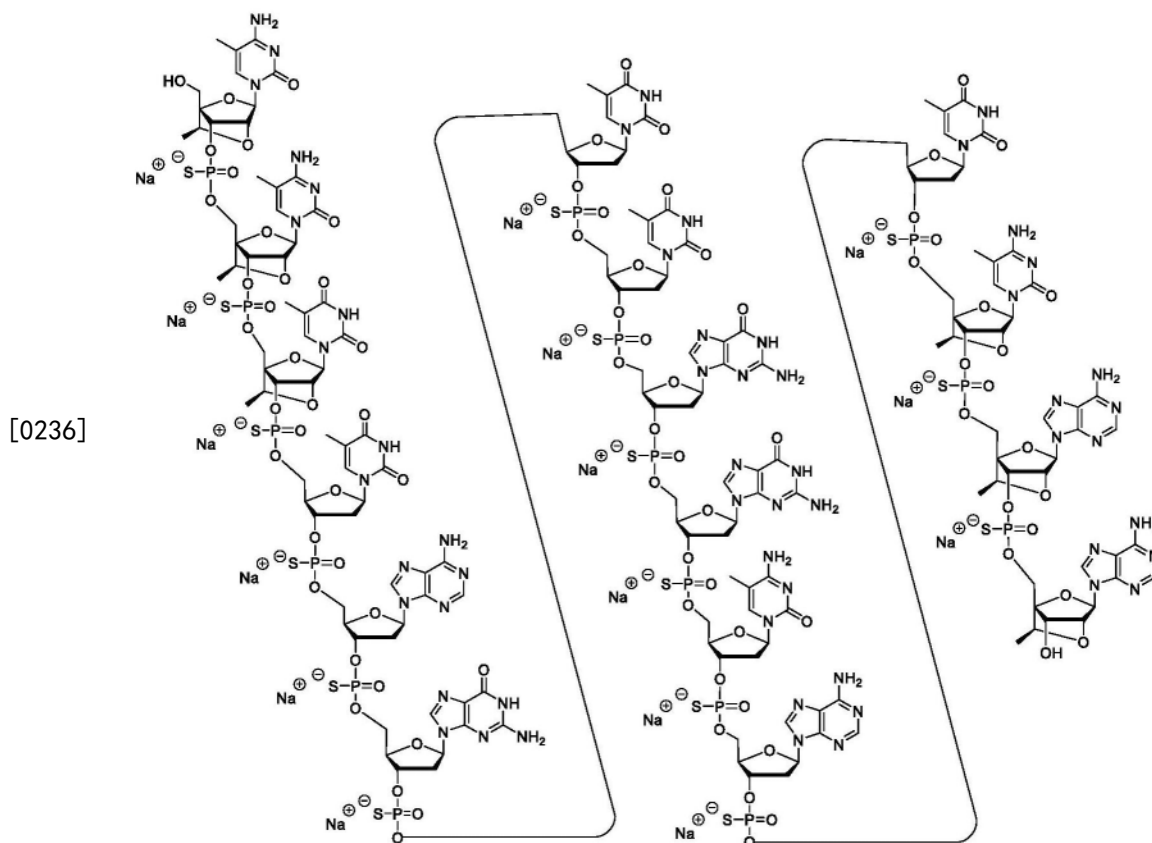
[0228] E25.一种化合物,其由如实施方案E1-E24所述的化合物中的任一者的药学上可接受的盐组成。

[0229] E26.如实施方案25所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐是钠盐。

[0230] E27.如实施方案26所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐是钾盐。

[0231] E28.一种根据以下化学结构的修饰寡核苷酸:





[0237] (SEQ ID NO:6)。

[0238] E31.一种组合物,其包含如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物或如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸以及药学上可接受的稀释剂或载剂。

[0239] E32.一种组合物,其包含如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物或如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸以及水。

[0240] E33.一种组合物,其包含如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物或如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸,所述组合物用于疗法。

[0241] E34.一种治疗或改善个体中的癌症的方法,其包括向所述个体施用靶向MALAT1的化合物,从而治疗或改善所述癌症。

[0242] E35.如实施方案E34所述的方法,其中所述化合物是靶向MALAT1的反义化合物。

[0243] E36.如实施方案E34或E35所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌

尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0244] E37.如实施方案E34-E36中任一项所述的方法,其中施用所述化合物抑制或减少癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。

[0245] E38.如实施方案E34-E37中任一项所述的方法,其中施用所述化合物增加或诱导癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。

[0246] E39.如实施方案E34-E38中任一项所述的方法,其中施用所述化合物诱导癌细胞或肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。

[0247] E40.如实施方案E34-E39中任一项所述的方法,其中施用所述化合物诱导癌细胞或肿瘤具有更加分化的表型或结构。

[0248] E41.如实施方案E40所述的方法,其中所述更加分化的表型或结构包括存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或E-钙粘蛋白或酪蛋白水平增加。

[0249] E42.一种抑制癌细胞中的MALAT1的表达的方法,其包括使所述癌细胞与靶向MALAT1的化合物接触,从而抑制所述癌细胞中的MALAT1的表达。

[0250] E43.如实施方案E42所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0251] E44.一种减少或抑制患有癌症的个体中的癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移的方法,其包括向所述个体施用靶向MALAT1的化合物,从而在所述个体中减少或抑制癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。

[0252] E45.一种增加或诱导患有癌症的个体中的癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化的方法,其包括向所述个体施用靶向MALAT1的化合物,从而在所述个体中增加或诱导癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。

[0253] E46.一种在患有癌症的个体中诱导癌细胞或肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型

或形态的方法,其包括向所述个体施用靶向MALAT1的化合物,从而诱导所述癌细胞或肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。

[0254] E47.一种诱导癌细胞或肿瘤具有更加分化的表型或结构的方法,其包括向个体施用靶向MALAT1的化合物,从而诱导所述癌细胞或肿瘤具有更加分化的表型或结构。

[0255] E48.如实施方案E47所述的方法,其中所述更加分化的表型或结构包括存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或E-钙粘蛋白或酪蛋白水平增加。

[0256] E49.如实施方案E44-E48中任一项所述的方法,其中所述个体患有乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0257] E50.如实施方案E34-E49中任一项所述的方法,其中所述化合物是靶向MALAT1的反义化合物。

[0258] E51.如实施方案E34-E49中任一项所述的方法,其中所述化合物是如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物、如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸,或如实施方案E31或E32所述的组合物。

[0259] E52.如实施方案E34-E51中任一项所述的方法,其中所述化合物是通过肠胃外施用的。

[0260] E53.靶向MALAT1的化合物用于治疗、预防或改善与MALAT1相关的癌症的用途。

[0261] E54.如实施方案E53所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);

胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0262] E55.如实施方案E53或E54所述的用途,其中所述化合物是靶向MALAT1的反义化合物。

[0263] E56.如实施方案E53-E55中任一项所述的用途,其中所述化合物是如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物、如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸,或如实施方案E31或E32所述的组合物。

[0264] E57.靶向MALAT1的化合物在制造用于治疗或改善与MALAT1相关的癌症的药物中的用途。

[0265] E58.如实施方案E57所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0266] E59.如实施方案E57或E58所述的用途,其中所述化合物是靶向MALAT1的反义化合物。

[0267] E60.如实施方案E57-E59中任一项所述的用途,其中所述化合物是如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物、如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸,或如实施方案E31或E32所述的组合物。

[0268] E61.靶向MALAT1的化合物在制备用于治疗或改善与MALAT1相关的癌症的药物中的用途。

[0269] E62.如实施方案E61所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER

阳性 (ER+) 且HER2阴性 (HER2-) 乳腺癌;ER-、PR- 且HER2- 三阴性乳腺癌 (ER-、PR-、HER2-; TNBC); 激素受体阴性乳腺癌 (ER- 且PR-); ER+、PR+ 且HER2+ 三阳性乳腺癌 (ER+、PR+、HER2+; TPBC); 肝细胞癌 (HCC); 头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC); 口腔舌头鳞状细胞癌 (OTSCC); 肉瘤 (例如, 上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤); 食道癌; 胃癌; 卵巢癌; 胰腺癌; 肺癌; 非小细胞肺癌 (NSCLC); 小细胞肺癌 (SCLC); 鳞状细胞癌 (SCC); 头颈癌; 头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC); 胃肠道癌症; 大肠癌; 小肠癌; 胃癌; 结肠癌; 结肠直肠癌; 膀胱癌; 肝癌; 胆道癌; 泌尿上皮癌; 子宫内膜癌; 宫颈癌; 前列腺癌; 间皮瘤; 脊索瘤; 肾癌; 肾细胞癌 (RCC); 脑癌; 成神经细胞瘤; 成胶质细胞瘤; 皮肤癌; 黑素瘤; 基底细胞癌; 默克尔细胞癌; 血癌; 造血系统癌症; 骨髓瘤; 多发性骨髓瘤 (MM); B细胞恶性肿瘤; 淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; 霍奇金淋巴瘤; T细胞淋巴瘤; 白血病; 或急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。

[0270] E63. 如实施方案E61或E62所述的用途, 其中所述化合物是靶向MALAT1的反义化合物。

[0271] E64. 如实施方案E61-E63中任一项所述的用途, 其中所述化合物是如实施方案E1-E27中任一项所述的化合物、如实施方案E28-E30中任一项所述的修饰寡核苷酸, 或如实施方案E31或E32所述的组合物。

[0272] 某些适应症

[0273] 本文所提供的某些实施方案涉及抑制MALAT1表达的方法, 其可用于通过施用靶向MALAT1的化合物来治疗、预防或改善个体中与MALAT1相关的癌症。在某些实施方案中, 化合物可以是MALAT1特异性抑制剂。在某些实施方案中, 化合物可以是靶向MALAT1的反义化合物、寡聚化合物或寡核苷酸。

[0274] 可用本文所提供的化合物和方法治疗、预防和/或改善的与MALAT1相关的癌症的实例包括乳腺癌; 炎症性乳腺癌; 乳腺导管癌; 乳腺小叶癌; 管状A型乳腺癌; 管状B型乳腺癌; 基底细胞样乳腺癌; HER2阳性 (HER2+) 乳腺癌; HER2阴性 (HER2-) 乳腺癌; 雌激素受体阴性 (ER-) 乳腺癌; 雌激素受体阳性 (ER+) 乳腺癌; 黄体酮受体阴性 (PR-) 乳腺癌; 黄体酮受体阳性 (PR+) 乳腺癌; ER阳性 (ER+) 且PR阳性 (PR+) 乳腺癌; ER阳性 (ER+) 且PR阴性 (PR-) 乳腺癌; ER阴性 (ER-) 且PR阳性 (PR+) 乳腺癌; ER阳性 (ER+) 且HER2阴性 (HER2-) 乳腺癌; ER-、PR- 且HER2- 三阴性乳腺癌 (ER-、PR-、HER2-; TNBC); 激素受体阴性乳腺癌 (ER- 且PR-); ER+、PR+ 且HER2+ 三阳性乳腺癌 (ER+、PR+、HER2+; TPBC); 肝细胞癌 (HCC); 头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC); 口腔舌头鳞状细胞癌 (OTSCC); 肉瘤 (例如, 上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤); 食道癌; 胃癌; 卵巢癌; 胰腺癌; 肺癌; 非小细胞肺癌 (NSCLC); 小细胞肺癌 (SCLC); 鳞状细胞癌 (SCC); 头颈癌; 头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC); 胃肠道癌症; 大肠癌; 小肠癌; 胃癌; 结肠癌; 结肠直肠癌; 膀胱癌; 肝癌; 胆道癌; 泌尿上皮癌; 子宫内膜癌; 宫颈癌; 前列腺癌; 间皮瘤; 脊索瘤; 肾癌; 肾细胞癌 (RCC); 脑癌; 成神经细胞瘤; 成胶质细胞瘤; 皮肤癌; 黑素瘤; 基底细胞癌; 默克尔细胞癌; 血癌; 造血系统癌症; 骨髓瘤; 多发性骨髓瘤 (MM); B细胞恶性肿瘤; 淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; 霍奇金淋巴瘤; T细胞淋巴瘤; 白血病; 或急性淋巴细胞性白血病 (ALL)。

[0275] 在某些实施方案中, 乳腺癌具有以下特征中的一个或多个: 雄激素受体阳性, 生长依赖于雄激素; 雌激素受体 (ER) 阴性, 生长不依赖于雌激素; 黄体酮受体 (PR) 阴性, 生长不依赖于黄体酮; 或Her2/neu阴性。在某些实施方案中, 乳腺癌是ER、PR和HER2三阴性 (ER-、

PR-、HER2-) 乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是三阴性且AR阳性(ER-、PR-、HER2-、AR+) 的乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是ER阴性且AR阳性(ER-、AR+) 的乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是ER阳性且AR阳性(ER+、AR+) 的乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是大汗腺型乳腺癌。大汗腺型乳腺癌常常是“三阴性”大汗腺型乳腺癌,是指细胞不表达ER、PR或HER2受体,并且通常但不必然是AR阳性的。在某些实施方案中,大汗腺型乳腺癌是ER、PR和HER2三阴性且AR阳性(ER-、PR-、HER2-、AR+) 的大汗腺型乳腺癌。在某些实施方案中,大汗腺型乳腺癌是ER阴性且AR阳性(ER-、AR+) 的大汗腺型乳腺癌。在某些实施方案中,大汗腺型乳腺癌起源于乳房汗腺。在某些实施方案中,大汗腺型乳腺癌是乳房的导管癌或癌细胞。在某些实施方案中,大汗腺型乳腺癌可以具有以下特征中的任何一个或多个:大量嗜伊红性粒状细胞质;边缘清晰;大的泡状核;细胞核与细胞质的比率为约1:2;和/或顶端细胞质中分泌颗粒(称为顶突(apical snout))的积聚。在某些实施方案中,乳腺癌是ER阴性且AR阳性(ER-、AR+) 的分子大汗腺型乳腺癌。在某些方面,ER阴性且AR阳性(ER-、AR+) 的分子大汗腺型乳腺癌可进一步是PR阳性、PR阴性、HER2阴性或HER2阳性的分子大汗腺型乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是HER2阳性乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是PR阳性乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是ER阳性乳腺癌。乳腺癌可以通过标准组织学技术鉴定为关于激素受体(诸如ER、PR或HER2)是阳性或阴性的。例如,在一些实施方案中,根据相关ASCO和CAP指南,当少于1%的细胞展示出针对雌激素和黄体酮受体的细胞核染色,并且针对HER2的免疫组织化学染色显示出0、1倍或2倍阳性分数并且FISH比率(HER2基因信号与染色体17信号的比率)小于1.8时,组织学乳腺癌样品可以分类为“三阴性”(ER-、PR-、HER2-)。(Meyer, P. 等人, PLoS ONE 7(5):e38361(2012))。

[0276] 在某些实施方案中,B细胞淋巴瘤是非霍奇金B细胞淋巴瘤。可以用本文所提供的化合物治疗的某些实施方案的非霍奇金B细胞淋巴瘤的实例包括但不限于弥漫型大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化型B细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、生发中心B细胞淋巴瘤(GCB DLBCL)、滤泡型淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小细胞淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤(MCL)、伯基特淋巴瘤、纵膈大B细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、结节边缘区型B细胞淋巴瘤(NMZL)、脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤以及淋巴瘤样肉芽肿。

[0277] 在某些实施方案中,可以用本文所提供的化合物治疗的T细胞淋巴瘤包括但不限于外周T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)。

[0278] 在某些实施方案中,可以用本文所提供的化合物治疗的白血病包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0279] 在某些实施方案中,治疗、预防或改善个体中与MALAT1相关的癌症的方法包括向个体施用包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,从而治疗、预防或改善癌症。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。

酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,向个体肠胃外施用化合物。在某些实施方案中,施用化合物抑制或减少癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。在某些实施方案中,施用化合物增加或诱导癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。

[0280] 在某些实施方案中,治疗或改善癌症的方法包括向个体施用包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,从而治疗或改善癌症。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案

中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,向个体肠胃外施用化合物。在某些实施方案中,施用化合物抑制或减少癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。在某些实施方案中,施用化合物增加或诱导癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。

[0281] 在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与MALAT1相关的癌症或有此风险。

[0282] 在某些实施方案中,抑制患有与MALAT1相关的癌症或有此风险的个体中的MALAT1表达的方法包括向个体施用包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,从而抑制个体中的MALAT1表达。在某些实施方案中,施用化合物抑制乳房中的MALAT1表达。在某些实施方案中,个体患有以下癌症或有此风险:乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序

列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,向个体肠胃外施用化合物。在某些实施方案中,施用化合物抑制或减少癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。在某些实施方案中,施用化合物增加或诱导癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。

[0283] 在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与MALAT1相关的癌症或有此风险。

[0284] 在某些实施方案中,抑制细胞中的MALAT1表达的方法包括使细胞与包含MALAT1特异性抑制剂的化合物接触,从而抑制细胞中的MALAT1表达。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,细胞是乳房细胞。在某些实施方案中,细胞处于乳房中。在某些实施方案中,细胞处于患有癌症或有此风险的个体的乳房中,所述癌症诸如乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包

含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0285] 在某些实施方案中,减少或抑制患有与MALAT1相关的癌症或有此风险的个体的癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移的方法包括向个体施用包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,从而减少或抑制个体中的癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。在某些实施方案中,增加或诱导患有与MALAT1相关的癌症或有此风险的个体的癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化的方法包括向个体施用包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,从而增加或诱导个体中的癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。在某些实施方案中,个体患有以下癌症或有此风险:乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合

物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,向个体肠胃外施用化合物。在某些实施方案中,个体被鉴定为患有与MALAT1相关的癌症或有此风险。

[0286] 某些实施方案涉及一种包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,其用于治疗癌症。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷

酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0287] 某些实施方案涉及一种包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,其用于减少或抑制患有癌症的个体中的癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移。某些实施方案涉及一种包含MALAT1特异性抑制剂的化合物,其用于增加或诱导患有癌症的个体中的癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续

核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0288] 某些实施方案涉及包含MALAT1特异性抑制剂的化合物用于制造或制备用于治疗癌症的药物的用途。某些实施方案涉及包含MALAT1特异性抑制剂的化合物用于制备用于治疗与MALAT1相关的癌症的药物的用途。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可

以是单链或双链的。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0289] 某些实施方案涉及包含MALAT1特异性抑制剂的化合物用于制造或制备用于减少或抑制患有癌症的个体中的癌细胞增殖、癌细胞迁移、癌细胞分支形态发生、肿瘤进展、肿瘤生长或转移的药物的用途。某些实施方案涉及包含MALAT1特异性抑制剂的化合物用于制造或制备用于增加或诱导患有癌症的个体中的癌细胞分化、癌细胞粘附或肿瘤分化的药物的用途。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有囊状、导管状或腺泡状表型或形态。在某些实施方案中,施用化合物诱导乳腺癌细胞或乳房肿瘤具有更加分化的表型或结构。在某些实施方案中,更加分化的表型或结构包括但不限于存在分泌脂质小滴、桥粒结构增加、导管结构极化,或诸如E-钙粘蛋白或乳蛋白(诸如酪蛋白)的分化标志物的水平增加。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑色素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含靶向MALAT1的寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由8至80个连接核苷组成并且具有包含核碱基序列SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含由SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的核碱基序列组成的修饰寡核苷酸。在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由10至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物是ION 1157034、1157111、1157190、1157929、1158161、1158162、1304884、1304890或1304906。在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是单链或双链的。

在前述实施方案中的任一项中,化合物可以是反义化合物或寡聚化合物。

[0290] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以靶向MALAT1。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成,例如,修饰寡核苷酸可以由8至80个连接核苷、10至30个连接核苷、12至30个连接核苷,或20个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸与SEQ ID NO:1至少80%、85%、90%、95%或100%互补。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键、至少一个修饰的糖和/或至少一个修饰的核碱基。在某些实施方案中,修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键,修饰的糖是双环糖或2'-O-甲氧基乙基,并且修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含:间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及3'侧翼区段,其由连接核苷组成,其中间隙区段位于紧邻5'侧翼区段和3'侧翼区段的位置处并且在两者之间,并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0291] 在前述实施方案中的任一项中,修饰寡核苷酸可以由12至30个、15至30个、15至25个、15至24个、16至24个、17至24个、18至24个、19至24个、20至24个、19至22个、20至22个、16至20个或17或20个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸与SEQ ID NO:1至少80%、85%、90%、95%或100%互补。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的至少一个核苷间键是修饰的核苷间键,修饰寡核苷酸的至少一个糖是修饰的糖,和/或修饰寡核苷酸的至少一个核碱基是修饰的核碱基。在某些实施方案中,修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键,修饰的糖是双环糖或2'-O-甲氧基乙基糖,并且修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸具有:间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及3'侧翼区段,其由连接核苷组成,其中间隙区段位于紧邻5'侧翼区段和3'侧翼区段的位置处并且在两者之间,并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。

[0292] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸具有:

[0293] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0294] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0295] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0296] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至80个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所示的核碱基序列组成的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有由SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列组成的核碱基序列。

[0297] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中

的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0298] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0299] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0300] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0301] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0302] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0303] 间隙区段,其由连接的2'-脱氧核苷组成;

[0304] 5'侧翼区段,其由连接核苷组成;以及

[0305] 3'侧翼区段,其由连接核苷组成;

[0306] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间并且其中各侧翼区段的各核苷包含修饰的糖。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0307] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0308] 间隙区段,其由10个连接的2'-脱氧核苷组成;

[0309] 5'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;以及

[0310] 3'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;

[0311] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间;其中各侧翼区段的各核苷包含cEt核苷;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0312] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸由16至80个连接的核碱基组成并且具有包含SEQ ID NO:2-7中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列,其中修饰寡核苷酸具有:

[0313] 间隙区段,其由10个连接的2'-脱氧核苷组成;

[0314] 5'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;以及

[0315] 3'侧翼区段,其由3个连接核苷组成;

[0316] 其中间隙区段位于5'侧翼区段与3'侧翼区段之间;其中各侧翼区段的各核苷包含cEt核苷;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0317] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含修饰寡核苷酸或由其组成,所述修饰寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:8-10中的任一者所示的核碱基序列的核碱基序列;其中修饰寡核苷酸包含糖基序kkk-d-y-d(8)-kkk,其中“k”指示cEt修饰的糖部分,“d”指示未

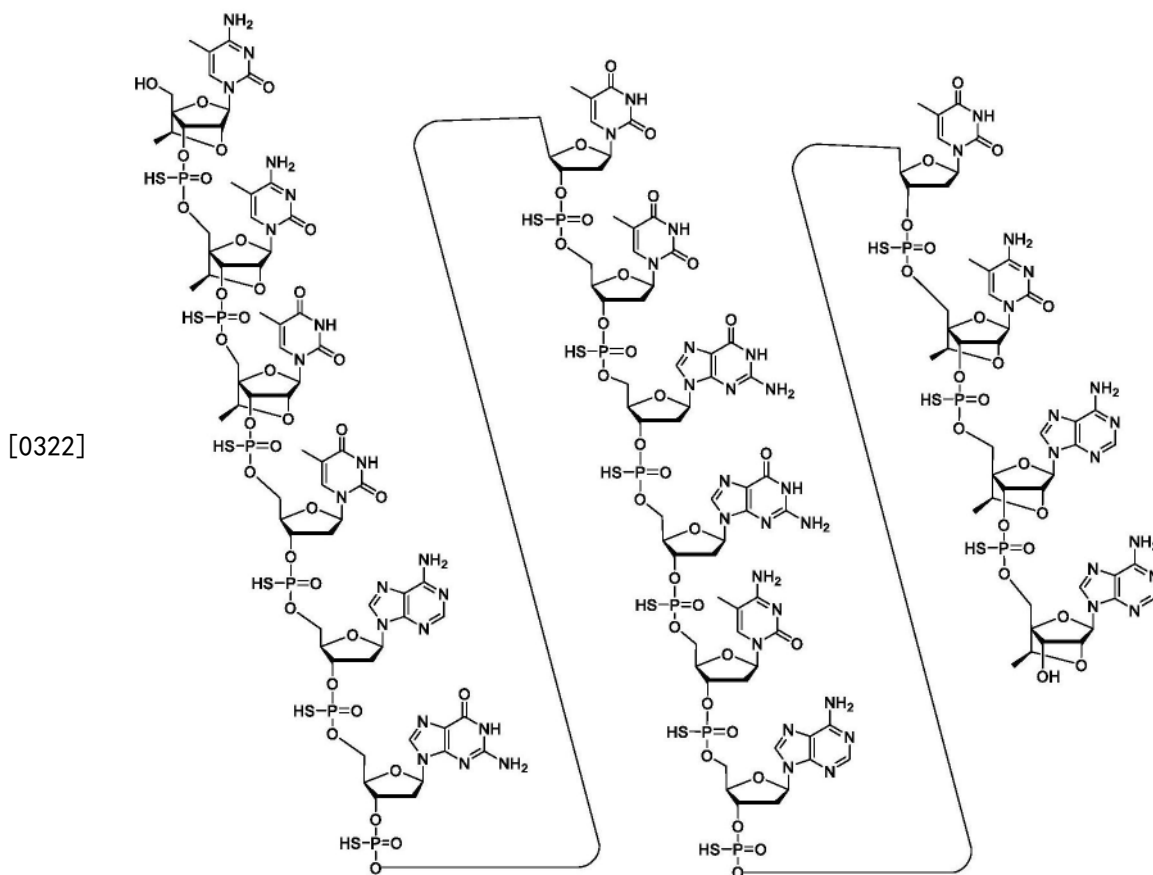
修饰的2'-脱氧核糖基糖部分,并且“y”指示2'-O-甲基修饰的糖部分;其中各核苷间键是硫代磷酸酯键;并且其中各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0318] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含具有核碱基序列和化学基序: GksGksAksTdsUysAdsAdsTdsGdsTdsAdsGdsTdsGksTksAk (SEQ ID NO:8) 的ION 1304884或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0319] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含具有核碱基序列和化学基序: GksGksTksTdsAysTdsAdsGdsCdsTdsTdsGdsAdsmCksAksAk (SEQ ID NO:9) 的ION 1304890或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

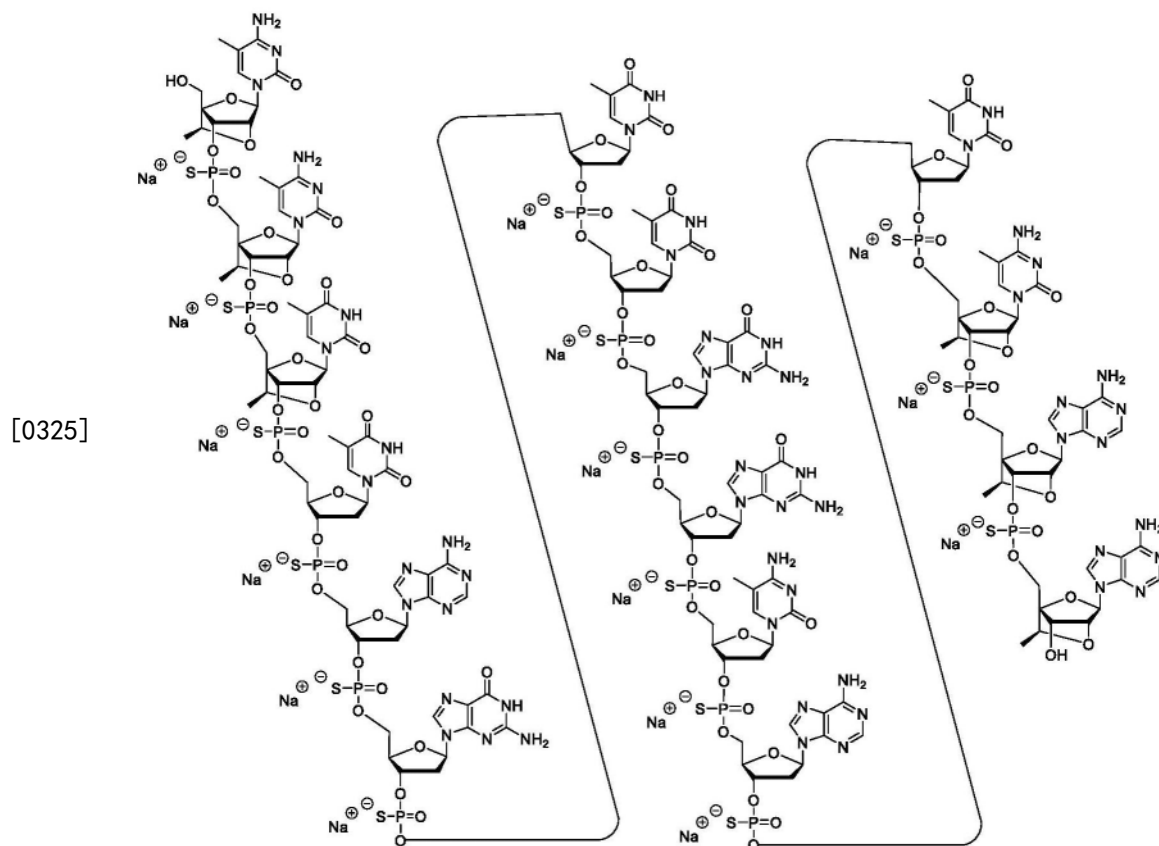
[0320] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以包含具有核碱基序列和化学基序: GksmCksAksGdsAysTdsAdsAdsTdsGdsTdsTdsCdsTksmCksAk (SEQ ID NO:10) 的ION 1304906或由其组成,其中“d”表示2'-脱氧核糖,“k”表示cEt修饰的糖,“y”表示2'-O-甲基修饰的糖,“s”表示硫代磷酸酯核苷间键,并且“mC”是指5-甲基胞嘧啶。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16至30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成。

[0321] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以是根据以下化学结构的修饰寡核苷酸:



[0323] (SEQ ID NO:6),或其盐。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸是钠盐或钾盐。

[0324] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以是根据以下化学结构的修饰寡核苷酸:



[0326] (SEQ ID NO:6)。

[0327] 在前述方法或用途中的任一者中,化合物可以肠胃外施用。例如,在某些实施方案中,化合物可以通过注射或输注进行施用。肠胃外施用包括皮下施用、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。

[0328] 某些组合和组合疗法

[0329] 在某些实施方案中,包含本文所述的化合物的第一剂与一种或多种第二剂共同施用。在某些实施方案中,此类第二剂被设计来治疗与本文所述的第一剂所治疗的相同的疾病、病症或病状。在某些实施方案中,此类第二剂被设计来治疗与本文所述的第一剂所治疗的不同的疾病、病症或病状。在某些实施方案中,第一剂被设计来治疗第二剂的非期望副作用。在某些实施方案中,第二剂与第一剂共同施用以治疗第一剂的非期望作用。在某些实施方案中,此类第二剂被设计来治疗一种或多种如本文所述的药物组合物的非期望副作用。在某些实施方案中,第二剂与第一剂共同施用以产生组合作用。在某些实施方案中,第二剂与第一剂共同施用以产生协同作用。在某些实施方案中,与作为独立疗法施用各剂时实现治疗或预防作用所需的剂量相比,第一剂与第二剂的共同施用允许使用较低剂量。

[0330] 在某些实施方案中,一种或多种本文所提供的化合物或组合物与一种或多种第二剂共同施用。在某些实施方案中,一种或多种本文所提供的化合物或组合物与一种或多种第二剂在不同时间施用。在某些实施方案中,一种或多种本文所提供的化合物或组合物与一种或多种第二剂一起制备于单一制剂中。在某些实施方案中,一种或多种本文所提供的

化合物或组合物与一种或多种第二剂分开制备。在某些实施方案中,第二剂选自:化学治疗剂,包括但不限于卡培他滨(capecitabine)(Xeloda)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺、多西他赛(docetaxel)(Taxotere)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)(Ellence)、艾日布林(eribulin)(Halaven)、氟尿嘧啶(fluorouracil)(5-FU, Efudex)、吉西他滨(gemcitabine)(Gemzar)、伊沙匹隆(ixabepilone)(Ixempra)、甲氨蝶呤(Rheumatrex, Trexall)、紫杉醇(Taxol)或长春瑞滨(vinorelbine)(Navelbine);组合方案,包括但不限于AC(多柔比星和环磷酰胺)、EC(表柔比星、环磷酰胺)、AC或EC(表柔比星和环磷酰胺)接着是T(多柔比星和环磷酰胺,接着是紫杉醇或多西他赛)、CAF(环磷酰胺、多柔比星和5-FU)、CEF(环磷酰胺、表柔比星和5-FU)、CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-FU)、TAC(多西他赛、多柔比星和环磷酰胺)、TC(多西他赛和环磷酰胺)、AC-TH(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗(trastuzumab))、AC-THP(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗(pertuzumab))、TCHP(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、TCH(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗)或TH(紫杉醇、曲妥珠单抗);激素疗法,包括但不限于选择性雌激素受体调节剂、他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)(Fareston)、氟维司群(fulvestrant)(Faslodex)、戈舍瑞林(goserelin)(Zoladex)或亮丙瑞林(leuprolide)(Eligard, Lupron);芳香酶抑制剂(AI),包括但不限于阿那曲唑(anastrozole)(Arimidex)、依西美坦(exemestane)(Aromasin)或来曲唑(letrozole)(Femara);HER2靶向疗法,包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB)、帕妥珠单抗(Perjeta)或来那替尼(neratinib)(Nerlynx)。

[0331] 某些实施方案涉及如本文所述的靶向MALAT1的化合物与第二剂的组合的用途。在具体实施方案中,此类用途是用于治疗罹患癌症的患者的方法中,所述癌症包括但不限于乳腺癌;炎症性乳腺癌;乳腺导管癌;乳腺小叶癌;管状A型乳腺癌;管状B型乳腺癌;基底细胞样乳腺癌;HER2阳性(HER2+)乳腺癌;HER2阴性(HER2-)乳腺癌;雌激素受体阴性(ER-)乳腺癌;雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌;黄体酮受体阴性(PR-)乳腺癌;黄体酮受体阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且PR阴性(PR-)乳腺癌;ER阴性(ER-)且PR阳性(PR+)乳腺癌;ER阳性(ER+)且HER2阴性(HER2-)乳腺癌;ER-、PR-且HER2-三阴性乳腺癌(ER-、PR-、HER2-;TNBC);激素受体阴性乳腺癌(ER-且PR-);ER+、PR+且HER2+三阳性乳腺癌(ER+、PR+、HER2+;TPBC);肝细胞癌(HCC);头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);口腔舌头鳞状细胞癌(OTSCC);肉瘤(例如,上皮样肉瘤、横纹肌样肉瘤和滑膜肉瘤);食道癌;胃癌;卵巢癌;胰腺癌;肺癌;非小细胞肺癌(NSCLC);小细胞肺癌(SCLC);鳞状细胞癌(SCC);头颈癌;头颈部鳞状细胞癌(HNSCC);胃肠道癌症;大肠癌;小肠癌;胃癌;结肠癌;结肠直肠癌;膀胱癌;肝癌;胆道癌;泌尿上皮癌;子宫内膜癌;宫颈癌;前列腺癌;间皮瘤;脊索瘤;肾癌;肾细胞癌(RCC);脑癌;成神经细胞瘤;成胶质细胞瘤;皮肤癌;黑素瘤;基底细胞癌;默克尔细胞癌;血癌;造血系统癌症;骨髓瘤;多发性骨髓瘤(MM);B细胞恶性肿瘤;淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;霍奇金淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;白血病;或急性淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,第二剂选自:化学治疗剂,包括但不限于卡培他滨(Xeloda)、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛(Taxotere)、多柔比星、表柔比星(Ellence)、艾日布林(Halaven)、氟尿嘧啶(5-FU, Efudex)、吉西他滨(Gemzar)、伊沙匹隆(Ixempra)、甲氨蝶呤(Rheumatrex, Trexall)、紫杉醇(Taxol)或长春瑞滨(Navelbine);组合方案,包括但不限于AC(多柔比星和环磷酰胺)、EC

(表柔比星、环磷酰胺)、AC或EC(表柔比星和环磷酰胺)接着是T(多柔比星和环磷酰胺,接着是紫杉醇或多西他赛)、CAF(环磷酰胺、多柔比星和5-FU)、CEF(环磷酰胺、表柔比星和5-FU)、CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-FU)、TAC(多西他赛、多柔比星和环磷酰胺)、TC(多西他赛和环磷酰胺)、AC-TH(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗)、AC-THP(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、TCHP(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、TCH(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗)或TH(紫杉醇、曲妥珠单抗);激素疗法,包括但不限于选择性雌激素受体调节剂、他莫西芬、托瑞米芬(Fareston)、氟维司群(Faslodex)、戈舍瑞林(Zoladex)或亮丙瑞林(Eligard,Lupron);芳香酶抑制剂(AI),包括但不限于阿那曲唑(Arimidex)、依西美坦(Aromasin)或来曲唑(Femara);HER2靶向疗法,包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)、拉帕替尼(TYKERB)、帕妥珠单抗(Perjeta)或来那替尼(Nerlynx)。

[0332] 某些实施方案涉及如本文所述的靶向MALAT1的化合物和第二剂的组合,所述第二剂诸如选自以下的第二剂:化学治疗剂,包括但不限于卡培他滨(Xeloda)、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛(Taxotere)、多柔比星、表柔比星(Ellence)、艾日布林(Halaven)、氟尿嘧啶(5-FU,Efudex)、吉西他滨(Gemzar)、伊沙匹隆(Ixempra)、甲氨蝶呤(Rheumatrex,Trexall)、紫杉醇(Taxol)或长春瑞滨(Navelbine);组合方案,包括但不限于AC(多柔比星和环磷酰胺)、EC(表柔比星、环磷酰胺)、AC或EC(表柔比星和环磷酰胺)接着是T(多柔比星和环磷酰胺,接着是紫杉醇或多西他赛)、CAF(环磷酰胺、多柔比星和5-FU)、CEF(环磷酰胺、表柔比星和5-FU)、CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-FU)、TAC(多西他赛、多柔比星和环磷酰胺)、TC(多西他赛和环磷酰胺)、AC-TH(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗)、AC-THP(多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、TCHP(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗)、TCH(多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗)或TH(紫杉醇、曲妥珠单抗);激素疗法,包括但不限于选择性雌激素受体调节剂、他莫西芬、托瑞米芬(Fareston)、氟维司群(Faslodex)、戈舍瑞林(Zoladex)或亮丙瑞林(Eligard,Lupron);芳香酶抑制剂(AI),包括但不限于阿那曲唑(Arimidex)、依西美坦(Aromasin)或来曲唑(Femara);HER2靶向疗法,包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)、拉帕替尼(TYKERB)、帕妥珠单抗(Perjeta)或来那替尼(Nerlynx)。

[0333] 在某些实施方案中,如本文所述的靶向MALAT1的化合物和第二剂通过同时、分开或依序施用所述两种剂来用于组合治疗中。在某些实施方案中,所述两种剂被配制成固定剂量组合产品。在其他实施方案中,所述两种剂作为单独的单元向患者提供,然后所述单独的单元可以同时或连续(依序)使用。

[0334] 在某些实施方案中,如本文所述的靶向MALAT1的化合物与免疫调节剂组合使用,所述免疫调节剂诸如抗PD-L1抗体(或其抗原结合片段)、抗PD-1抗体(或其抗原结合片段)、抗CTLA-4抗体(或其抗原结合片段)或OX40激动剂((例如,OX40配体融合蛋白或OX40激动剂抗体或其抗原结合片段)。

[0335] 在某些实施方案中,如本文所述的靶向MALAT1的化合物与免疫检查点抑制剂组合使用,所述免疫检查点抑制剂诸如抗PD-L1抗体(或其抗原结合片段)、抗PD-1抗体(或其抗原结合片段)或抗CTLA-4抗体(或其抗原结合片段)。

[0336] 抗PD-L1抗体是本领域中已知的。示例性抗PD-L1抗体包括:MEDI4736(度伐鲁单抗)、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714、MDX-1105和MPDL3280A(阿特珠单抗)。

[0337] 抗PD-1抗体是本领域中已知的。示例性抗PD-1抗体包括：纳武单抗、帕博利珠单抗、皮地利珠单抗和AMP-514。

[0338] 抗CTLA-4抗体是本领域中已知的。示例性抗CTLA-4抗体包括：曲美木单抗和伊匹单抗(ipilimumab)(也称为MDX-010(或BMS-734016))。

[0339] OX40激动剂和抗体是本领域中已知的。示例性OX40激动剂和/或抗体包括：MEDI6383、9B12和MEDI0562。

[0340] 在一个实施方案中，组合包括反义寡核苷酸Ionis 1158161或其盐以及至少一种选自由以下组成的组的免疫调节剂：MEDI4736、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714、MDX-1105、纳武单抗、帕博利珠单抗、皮地利珠单抗、MPDL3280A、曲美木单抗、伊匹单抗、MEDI0562和MEDI0562。

[0341] 某些抗PD-L1抗体

[0342] 本公开中包括特异性结合并抑制PD-L1的抗体。

[0343] 度伐鲁单抗(MEDI4736)是示例性抗PD-L1抗体，其对PD-L1多肽具有选择性并且阻断PD-L1与PD-1和CD80受体的结合。度伐鲁单抗可以缓解PD-L1介导的体外人T细胞活化抑制并且通过T细胞依赖性机制抑制异种移植模型中的肿瘤生长。

[0344] 关于度伐鲁单抗(或其片段)用于本文所提供的方法的信息可以见于美国专利8,779,108,其公开内容以引用的方式整体并入本文。度伐鲁单抗的可结晶片段(Fc)结构域含有IgG1重链的恒定结构域的三重突变，其减少与补体组分C1q和负责介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的Fc γ 受体的结合。

[0345] 用于本文所提供的方法中的度伐鲁单抗及其抗原结合片段包含重链和轻链或重链可变区和轻链可变区。在某些实施方案中，用于本文所提供的方法中的MEDI4736或其抗原结合片段包含如美国专利8,779,108和9493565中所公开的2.14H90PT抗体的可变重链和可变轻链CDR序列，所述专利以引用的方式整体并入本文。

[0346] 已公开文献中存在多种抗PD-L1抗体，其可包括在本公开中，包括处于开发中和/或处于临床试验中的化合物，诸如：度伐鲁单抗(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS936559、2.7A4、AMP-714和MDX-1105。公开可用于本公开的抗PD-L1抗体的专利说明书包括：美国专利7,943,743、8,383,796、9,102,725、9,273,135(BMS/Medarex)、US2006/0153841(Dana Farber)、US2011/0271358(Dana Farber)、美国专利8,552,154和9,102,727(Dana Farber)、美国专利8,217,149(Genentech)(包括已颁布的美国专利8,217,149)、US2012/0039906(INSERM)、US2016/0031990(Amplimmune)、美国专利8,779,108(MedImmune,针对度伐鲁单抗/MEDI4726和2.7A4)、US2014/0044738(Amplimmune,针对AMP-714)以及US2010/0285039(约翰霍普金斯大学(John's Hopkins University))。这些公开中的每一个均以引用的方式整体并入本文。

[0347] 某些抗CTLA-4抗体

[0348] 特异性结合CTLA-4并抑制CTLA-4活性的抗体可用于增强抗肿瘤免疫反应。关于曲美木单抗(或其抗原结合片段)用于本文所提供的方法的信息可以见于US 6,682,736(在所述专利中被称为11.2.1)，其公开内容以引用的方式整体并入本文。曲美木单抗(也称为CP-675,206、CP-675、CP-675206和替西木单抗(ticilimumab))是对CTLA-4具有高度选择性并阻断CTLA-4与CD80(B7.1)和CD86(B7.2)的结合的人IgG2单克隆抗体。已显示其导致体外免

疫活化,并且用曲美木单抗治疗的一些患者已显示出肿瘤消退。

[0349] 用于本文所提供的方法中的曲美木单抗包含重链和轻链或重链可变区和轻链可变区。在一个特定方面,用于本文所提供的方法中的曲美木单抗或其抗原结合片段包含有包含上文所示的氨基酸序列的轻链可变区和包含上文所示的氨基酸序列的重链可变区。在一个特定方面,用于本文所提供的方法中的曲美木单抗或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含上文所示的Kabat定义的CDR1、CDR2和CDR3序列,并且其中轻链可变区包含上文所示的Kabat定义的CDR1、CDR2和CDR3序列。本领域普通技术人员将能够容易地鉴定出Chothia定义、Abm定义或本领域普通技术人员已知的其他CDR定义。在一个特定方面,用于本文所提供的方法中的曲美木单抗或其抗原结合片段包含如美国专利6,682,736中所公开的11.2.1抗体的可变重链和可变轻链CDR序列,所述专利以引用的方式整体并入本文。

[0350] 其他抗CTLA-4抗体描述于例如US 20070243184中。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗,也称为MDX-010;BMS-734016。

[0351] 某些OX40激动剂

[0352] 在抗原致敏期间或之后不久,OX40激动剂与CD4+T细胞上的OX40受体相互作用,导致CD4+T细胞对抗原的反应增加。与对单独抗原的反应相比,与抗原特异性CD4+T细胞上的OX40受体相互作用的OX40激动剂可以增加T细胞增殖。与不存在OX40激动剂的情况相比,升高的对抗原的反应可维持实质上更长的时间段。因此,通过OX40激动剂的刺激通过加强抗原(例如,肿瘤细胞)的T细胞识别来增强抗原特异性免疫反应。OX40激动剂描述于例如美国专利6,312,700、7,504,101、7,622,444和7,959,925,所述专利以引用的方式整体并入本文。在癌症治疗中使用此类激动剂的方法描述于例如US2015/0098942和US2015/0157710,所述专利中的每一个以引用的方式整体并入本文。

[0353] OX40激动剂包括但不限于OX40结合分子,例如结合多肽,例如OX40配体(“OX40L”)或其OX40结合片段、变体或衍生物,诸如可溶性细胞外配体结构域和OX40L融合蛋白,以及抗OX40L抗体(例如单克隆抗体,诸如人源化单克隆抗体)或其抗原结合片段、变体或衍生物。抗OX40单克隆抗体的实例描述于例如美国专利5,821,332和6,156,878,所述专利的公开内容均以引用的方式整体并入本文。在某些实施方案中,抗OX40单克隆抗体是9B12或其抗原结合片段、变体或衍生物,如Weinberg,A.D.等人J Immunother 29,575-585(2006)中所述,其以引用的方式整体并入本文。在另一个实施方案中,OX40抗体是MEDI0562,如US 2016/0137740中所述。

[0354] 在某些实施方案中,特异性结合OX40的抗体或其抗原结合片段与mAb 9B12结合相同的OX40表位。人源化OX40抗体的实例由Morris等人,Mol Immunol.2007年5月;44(12):3112-3121描述。9B12是针对人OX40(CD134)的细胞外结构域的鼠IgG1抗OX40 mAb(Weinberg,A.D.等人J Immunother 29,575-585(2006))。它选自一组抗OX40单克隆抗体,因为其能够引起对OX40信号传导的激动剂反应、稳定性并且由杂交瘤产生的水平高。对于在临床应用中使用,将9B12mAb用pH 7.0的磷酸盐缓冲盐水平衡,并且通过透析将其浓度调整至5.0mg/ml。

[0355] “OX40配体”(“OX40L”) (还以不同方式称为肿瘤坏死因子配体超家族成员4、gp34、TAX转录活化的糖蛋白-1以及CD252)主要存在于抗原呈递细胞(APC)上,并且可以在活化的

B细胞、树突细胞(DC)、朗格罕细胞(Langerhans cell)、浆细胞样DC和巨噬细胞上被诱导(Croft, M., (2010) Ann Rev Immunol 28:57-78)。其他细胞,包括活化的T细胞、NK细胞、肥大细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,可以响应于炎症性细胞因子(Id.)而表达OX40L。OX40L特异性结合OX40受体。人蛋白描述于美国专利6,156,878中。小鼠OX40L描述于美国专利5,457,035中。OX40L在细胞表面表达并且包括细胞内受体结合结构域、跨膜受体结合结构域和细胞外受体结合结构域。OX40L的功能活性可溶性形式可以如例如美国专利5,457,035、6,312,700、6,156,878、6,242,566、6,528,055、6,528,623、7,098,184和7,125,670中所述通过缺失细胞内结构域和跨膜结构域来产生,所述专利的公开内容均出于所有目的并入本文。OX40L的功能活性形式是保留了特异性结合OX40的能力,即具有OX40“受体结合结构域”的形式。一个实例是人OX40L的氨基酸51至183。下文讨论了确定OX40L分子或衍生物特异性结合OX40的能力的方法。制备并使用OX40L及其衍生物(诸如包括OX40结合结构域的衍生物)的方法描述于美国专利6,156,878、6,242,566、6,528,055、6,528,623、7,098,184和7,125,670中,所述专利还描述了包含连接至其他肽(诸如人免疫球蛋白(“Ig”)Fc区)的OX40L的可溶性形式的蛋白,其可以被产生以有利于从培养的细胞中纯化OX40配体或增强分子在体内施用给哺乳动物之后的稳定性(还参见美国专利5,457,035和7,959,925,这两个专利均以引用的方式整体并入本文)。

[0356] OX40L的定义内还包括OX40配体变体,其氨基酸序列与天然存在的OX40配体分子不同但保留了特异性结合OX40受体的能力。此类变体描述于美国专利5,457,035、6,156,878、6,242,566、6,528,055、6,528,623、7,098,184和7,125,670中。在一个相关实施方案中,使用OX40L的突变体,其丧失特异性结合OX40的能力,例如氨基酸51至183,在所述突变体中人OX40L的受体结合结构域的位置180处的苯丙氨酸已置换为丙氨酸(F180A)。

[0357] OX40激动剂包括其中OX40L的一个或多个结构域共价连接至一个或多个另外的蛋白结构域的融合蛋白。可以用作OX40激动剂的示例性OX40L融合蛋白描述于美国专利6,312,700中,其公开内容以引用的方式整体并入本文。在一个实施方案中,OX40激动剂包括自组装成多聚体(例如,三聚体或六聚体)OX40L融合蛋白的OX40L融合多肽。此类融合蛋白描述于例如美国专利7,959,925中,其以引用的方式整体并入本文。由于能够自发组装成高度稳定的三聚体和六聚体,多聚体OX40L融合蛋白表现出在增强受试体中的抗原特异性免疫反应方面的功效增加。

[0358] 在另一个实施方案中,能够组装成多聚体形式的OX40激动剂包括融合多肽,其在N末端至C末端方向上包括:免疫球蛋白结构域,其中免疫球蛋白结构域包括Fc结构域;三聚结构域,其中三聚结构域包括卷曲螺旋三聚结构域;以及受体结合结构域,其中受体结合结构域是OX40受体结合结构域,例如OX40L或其OX40结合片段、变体或衍生物,其中融合多肽可以自组装成三聚体融合蛋白。在一个方面,能够组装成多聚体形式的OX40激动剂能够结合OX40受体并刺激至少一种OX40介导的活性。在某些方面,OX40激动剂包括OX40配体的细胞外结构域。

[0359] 能够组装成多聚体形式的OX40激动剂的三聚结构域用于促进个别OX40L融合多肽分子自组装成三聚体蛋白。因此,具有三聚结构域的OX40L融合多肽自组装成三聚体OX40L融合蛋白。在一个方面,三聚结构域是异亮氨酸拉链结构域或其他卷曲螺旋多肽结构。示例性卷曲螺旋三聚结构域包括:TRAF2 (GENBANK®登录号Q12933,氨基酸299-348);血小

板反应蛋白1(登录号P07996,氨基酸291-314);Matrilin-4(登录号095460,氨基酸594-618);CMP(matrilin-1)(登录号NP—002370,氨基酸463-496);HSF1(登录号AAX42211,氨基酸165-191);以及Cubilin(登录号NP—001072,氨基酸104-138)。在某些特定方面,三聚结构域包括TRAF2三聚结构域、Matrilin-4三聚结构域或其组合。

[0360] OX40L FP是人OX40配体IgG4P融合蛋白,其特异性结合作为TNFR超家族成员的人OX40受体并触发其信号传导。OX40L FP还描述于US2016/0024176中,所述专利以引用的方式整体并入本文。OX40L FP由三个不同的结构域构成:(1)人OX40配体细胞外受体结合结构域(RBD),其形成同源三聚体(homotrimer)并结合OX40受体;(2)衍生自TNFR相关因子2的异亮氨酸拉链三聚结构域,其使OX40配体RBD的同源三聚体结构稳定;以及(3)人IgG4可结晶片段 γ (Fc γ)结构域,其促进结合OX40受体时融合蛋白的Fc γ 受体簇集并且在铰链区(IgG4P)的位置228处(根据EU编号)含有丝氨酸至脯氨酸取代以促进两组OX40配体RBD同源三聚体的稳定性。IgG4P Fc结构域与衍生自人肿瘤坏死因子2(TRAF2)的氨基酸残基310-349的异亮氨酸拉链三聚结构域直接融合。与TRAF2结构域的c末端融合的是人OX40L(基因名称TNFSF4)的细胞外受体结合结构域(RBD)的氨基酸残基51-183。TRAF2结构域使OX40L RBD的同源三聚体结构稳定,以实现OX40结合和活化,同时IgG4P Fc结构域赋予血清稳定性、OX40L三聚体的二聚化并促进六聚体融合蛋白的Fc γ 受体簇集。一种OX40L FP变体在对应于OX40L中的位置180的氨基酸处具有苯丙氨酸(F)至丙氨酸(A)突变。另一OX40L FP变体具有被人IgG1 Fc结构域置换的IgG4P Fc结构域。在具体实施方案中,用于本公开的OX40激动剂是OX40L FP变体中的一种。

[0361] 在具体实施方案中,用于本公开的OX40激动剂已被修饰以增加其血清半衰期。例如,OX40激动剂的血清半衰期可以通过与诸如血清白蛋白、抗体Fc区或PEG的异源分子的缀合来增加。在某些实施方案中,OX40激动剂可以与其他治疗剂或毒素缀合以形成免疫缀合物和/或融合蛋白。在某些实施方案中,OX40激动剂可以经过配制以便有利于施用并促进活性剂的稳定性。

[0362] 抗体衍生物

[0363] 用于本公开的抗体(例如,抗CTLA-4、抗PD-L1、抗PD-1、抗OX40)可包括这些序列的保留特异性结合其靶标的能力的变体。此类变体可通过熟练技术人员使用本领域中熟知的技术由这些抗体的序列衍生得到。例如,可以在FR中和/或CDR中进行氨基酸取代、缺失或添加。尽管FR的变化常常被设计以改善抗体的稳定性和免疫原性,但通常CDR的变化被设计以增加抗体对其靶标的亲和力。FR的变体还包括天然存在的免疫球蛋白同种异型。此类亲和力增加的变化可通过涉及改变CDR并测试抗体对其靶标的亲和力的常规技术来凭经验确定。例如,可以在所公开的CDR中的任一者内进行保守氨基酸取代。各种改变可以根据Antibody Engineering,第2版,Oxford University Press,Borrebaeck编,1995中所述的方法进行。这些包括但不限于以下核苷酸序列,所述核苷酸序列通过取代编码序列内的功能上等效的氨基酸残基的不同密码子来改变,因此产生“沉默”变化。例如,非极性氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。极性中性氨基酸包括甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。带正电荷(碱性)的氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电荷(酸性)的氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。

[0364] 本公开的抗体的衍生物和类似物可以通过本领域中熟知的各种技术产生,包括重

组和合成方法 (Maniatis (1990) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.; 以及 Bodansky 等人 (1995) *The Practice of Peptide Synthesis*, 第2版, Springer Verlag, Berlin, Germany)。类似的改组或组合技术还由 Stemmer (Nature (1994) 370:389-391) 公开, 其描述关于 β -内酰胺酶基因的技术, 但观察到所述方法可用于生成抗体。

[0365] 可使用一个或多个所选择的 VH 和/或 VL 基因的随机诱变生成新型的携带衍生自本文所公开的序列的一个或多个序列的 VH 或 VL 区域。一种此类技术, 易错 PCR, 由 Gram 等人 (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1992) 89:3576-3580) 描述。

[0366] 可使用的另一方法是引导 VH 或 VL 基因的 CDR 的诱变。此类技术由 Barbas 等人 (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1994) 91:3809-3813) 和 Schier 等人 (J. Mol. Biol. (1996) 263:551-567) 公开。

[0367] 类似地, 可将一个或多个或者全部三个 CDR 接枝到 VH 或 VL 结构域的库中, 然后筛选其对 CTLA-4 或 PD-L1 具有特异性的抗原结合片段。

[0368] 免疫球蛋白可变结构域的一部分将包含实质上如本文所述的 CDR 中的至少一个和任选的如本文所述的 scFv 片段的居间框架区。所述部分可包括至少约 50% 的 FR1 和 FR4 中的任一者或两者, 所述 50% 是 FR1 的 C 末端 50% 和 FR4 的 N 末端 50%。可变结构域的实质部分的 N 末端或 C 末端处的另外残基可以是通常与天然存在的可变结构域区域无关的那些。例如, 通过重组 DNA 技术构建抗体可导致通过引入以促进克隆或其他操作步骤的接头所编码的 N 末端或 C 末端残基的引入。其他操作步骤包括引入接头以将可变结构域连接至另外的蛋白序列, 包括免疫球蛋白重链恒定区、其他可变结构域 (例如, 在双价抗体 (diabody) 的产生中) 或如下文进一步详述中所讨论的蛋白质标记。

[0369] 熟练技术人员将认识到, 用于本公开的抗体可包含仅包含来自 VL 或 VH 结构域的单—CDR 的抗原结合片段。单链特异性结合结构域中的任一者均可以用于筛选能够形成能够例如结合 CTLA-4 和 PD-L1 的双结构域特异性抗原结合片段的互补结构域。

[0370] 本文所述的用于本公开的抗体可以连接至另一功能分子, 例如另一肽或蛋白质 (白蛋白、另一抗体等)。例如, 可以通过化学交联或通过重组方法连接抗体。抗体也可以美国专利 4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192 或 4,179,337 中所述的方式连接至多种非蛋白质聚合物中的一种, 例如, 聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯。抗体可以通过与聚合物共价缀合进行化学修饰, 例如以增加其循环半衰期。示例性聚合物和连接它们的方法也在美国专利 4,766,106、4,179,337、4,495,285 和 4,609,546 中示出。

[0371] 也可将抗体改变成具有不同于天然模式的糖基化模式。例如, 可以缺失一个或多个碳水化合物部分和/或将一个或多个糖基化位点添加至原始抗体。将糖基化位点添加至本公开的抗体可通过改变氨基酸序列以含有本领域中已知的糖基化位点共有序列来实现。增加抗体上的碳水化合物部分的目的的另一手段是通过糖苷与抗体的氨基酸残基的化学或酶促偶合。此类方法描述于 WO 87/05330 和 Apelin 等人 (1981) *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 22:259-306。从抗体中移除任何碳水化合物部分可例如如 Hakimuddin 等人 (1987) *Arch. Biochem. Biophys.*, 259:52 和 Edge 等人 (1981) *Anal. Biochem.*, 118:131 以及 Thotakura 等人 (1987) *Meth. Enzymol.*, 138:350 所述以化学方式或以酶促方式实现。也可用可检测或功能标记对抗体加标签。可检测标记包括诸如 ^{131}I 或 ^{99}Tc 的放射性标记, 也可使

用常规化学方法将其与抗体连接。可检测标记还包括酶标记,诸如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶。可检测标记还包括化学部分,诸如生物素,其可通过结合特定同源可检测部分(例如,标记的抗生物素蛋白)来检测。

[0372] 其中CDR序列仅非实质性不同于本文所示的那些的抗体涵盖在本公开的范围。通常,氨基酸被具有类似电荷、疏水性或立体化学特征的相关氨基酸取代。此类取代将在技术人员的一般技能内。与在CDR中不同,可以在FR中进行更实质性的变化,而不会不利地影响抗体的结合特性。FR的变化包括但不限于人源化非人来源的框架残基或工程改造某些框架残基,所述框架残基对于抗原接触或稳定结合位点而言是重要的,例如,改变恒定区的类别或亚类,改变可能改变诸如Fc受体结合的效应子功能的特定氨基酸残基,例如,如美国专利5,624,821和5,648,260以及Lund等人(1991) *J. Immun.* 147:2657-2662和Morgan等人(1995) *Immunology* 86:319-324中所述,或改变恒定区所来源的物种。

[0373] 本领域技术人员应理解,上文所述的修改不是全部详尽的,并且根据本公开的教导,许多其他修改对于熟练技术人员来说将是明显的。

[0374] 某些化合物

[0375] 在某些实施方案中,本文所述的化合物可以是反义化合物。在某些实施方案中,反义化合物包含寡聚化合物或由其组成。在某些实施方案中,寡聚化合物包含修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0376] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸具有与靶核酸的核碱基序列互补的核碱基序列。

[0377] 在某些实施方案中,化合物或反义化合物是单链的。这一单链化合物或反义化合物包含寡聚化合物或由其组成。在某些实施方案中,这一寡聚化合物包含寡核苷酸和任选的缀合基团或由其组成。在某些实施方案中,寡核苷酸是反义寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸是修饰的。在某些实施方案中,单链反义化合物或寡聚化合物的寡核苷酸包含自身互补的核碱基序列。

[0378] 在某些实施方案中,化合物是双链的。此类双链化合物包含第一修饰寡核苷酸和第二修饰寡核苷酸,所述第一修饰寡核苷酸具有与靶核酸互补的区域,所述第二修饰寡核苷酸具有与第一修饰寡核苷酸互补的区域。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸是RNA寡核苷酸。在此类实施方案中,修饰寡核苷酸中的胸腺嘧啶核碱基被尿嘧啶核碱基置换。在某些实施方案中,化合物包含缀合基团。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸中的一个被缀合。在某些实施方案中,两种修饰寡核苷酸均被缀合。在某些实施方案中,第一修饰寡核苷酸被缀合。在某些实施方案中,第二修饰寡核苷酸被缀合。在某些实施方案中,第一修饰寡核苷酸由12-30个连接核苷组成,并且第二修饰寡核苷酸由12-30个连接核苷组成。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸中的一个具有包含SEQ ID NO:36-2646或2664-2813中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸中的一个具有包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个连续核碱基的核碱基序列。

[0379] 在某些实施方案中,反义化合物是双链的。此类双链反义化合物包含第一寡聚化合物和第二寡聚化合物,所述第一寡聚化合物具有与靶核酸互补的区域,所述第二寡聚化合物具有与第一寡聚化合物互补的区域。此类双链反义化合物的第一寡聚化合物通常包含修饰寡核苷酸和任选的缀合基团或由其组成。此类双链反义化合物的第二寡聚化合物的寡

核苷酸可以是修饰或未修饰的。双链反义化合物的任一或两种寡聚化合物可包含缀合基团。双链反义化合物的寡聚化合物可包括非互补悬突核苷(overhanging nucleoside)。

[0380] 单链化合物和双链化合物的实例包括但不限于寡核苷酸、siRNA、微小RNA靶向寡核苷酸和单链RNAi化合物,诸如小发夹RNA(shRNA)、单链siRNA(ssRNA)和微小RNA模拟物。

[0381] 在某些实施方案中,本文所述的化合物具有以下核碱基序列,当在5'至3'方向上书写时,所述核碱基序列包含其所靶向的靶核酸的靶区段的反向补体。

[0382] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由10至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由12至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由12至22个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由14至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由14至20个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由15至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由15至20个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由16至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由16至20个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由17至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由17至20个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由18至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由18至21个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由18至20个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由20至30个连接亚基组成的寡核苷酸。换句话说,此类寡核苷酸分别由12至30个连接亚基、14至30个连接亚基、14至20个亚基、15至30个亚基、15至20个亚基、16至30个亚基、16至20个亚基、17至30个亚基、17至20个亚基、18至30个亚基、18至20个亚基、18至21个亚基、20至30个亚基或12至22个连接亚基组成。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由14个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由16个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由17个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由18个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由19个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由20个连接亚基组成的寡核苷酸。在其他实施方案中,本文所述的化合物包含由8至80个、12至50个、13至30个、13至50个、14至30个、14至50个、15至30个、15至50个、16至30个、16至50个、17至30个、17至50个、18至22个、18至24个、18至30个、18至50个、19至22个、19至30个、19至50个或20至30个连接亚基组成的寡核苷酸。在某些此类实施方案中,本文所述的化合物包含由以下组成的寡核苷酸:8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、51个、52个、53个、54个、55个、56个、57个、58个、59个、60个、61个、62个、63个、64个、65个、66个、67个、68个、69个、70个、71个、72个、73个、74个、75个、76个、77个、78个、79个或80个连接亚基或上述值中的任何两个所限定的范围。在一些实施方案中,连接亚基是核苷酸、核苷或核碱基。

[0383] 在某些实施方案中,化合物还可包含连接至寡核苷酸的另外的特征或元件,诸如

缀合基团。在某些实施方案中,此类化合物是反义化合物。在某些实施方案中,此类化合物是寡聚化合物。在缀合基团包含核苷(即,将缀合基团连接至寡核苷酸的核苷)的实施方案中,缀合基团的核苷不计入寡核苷酸的长度。

[0384] 在某些实施方案中,化合物可以是缩短或截短的。例如,单一亚基可从5'端缺失(5'截短)或可替代地从3'端缺失(3'截短)。靶向MALAT1核酸的缩短或截短的化合物可具有两个从化合物的5'端缺失的亚基,或可替代地可具有两个从所述化合物的3'端缺失的亚基。可替代地,缺失的核苷可分散于整个化合物。

[0385] 当单一的另外亚基存在于延长的化合物中时,所述另外亚基可定位于化合物的5'端或3'端。当存在两个或更多个另外亚基时,添加的亚基可彼此相邻,例如在两个亚基添加至化合物的5'端(5'添加)或可替代地添加至所述化合物的3'端(3'添加)的化合物中。可替代地,添加的亚基可分散于整个化合物。

[0386] 可以增加或减小化合物(诸如寡核苷酸)的长度,和/或引入错配碱基而不消除活性(Woolf等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA1992,89:7305-7309;Gautschi等人,J.Natl.Cancer Inst.2001年3月,93:463-471;Maher和DolnickNuc.Acid.Res.1998,16:3341-3358)。然而,寡核苷酸序列、化学性质和基序中的看上去小的变化可能在临床发展所需的许多特性中的一个或多个上产生大的差异(Seth等人,J.Med.Chem.2009,52,10;Egli等人,J.Am.Chem.Soc.2011,133,16642)。

[0387] 在某些实施方案中,本文所述的化合物是干扰RNA化合物(RNAi),其包括双链RNA化合物(也称为短干扰RNA或siRNA)和单链RNAi化合物(或ssRNA)。此类化合物至少部分地通过RISC途径起作用,以降解和/或螯合(sequester)靶核酸(因此,包括微小RNA/微小RNA-模拟物化合物)。如本文所用,术语siRNA旨在等效于用于描述能够介导序列特异性RNAi的核酸分子的其他术语,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、短干扰修饰寡核苷酸、化学修饰的siRNA、转录后基因沉默RNA(ptgsRNA)等等。此外,如本文所用,术语“RNAi”旨在等效于用于描述序列特异性RNA干扰的其他术语,诸如转录后基因沉默、转录抑制或表观遗传学。

[0388] 在某些实施方案中,本文所述的化合物可以包含本文所述的靶向MALAT1的寡核苷酸序列中的任一者。在某些实施方案中,化合物可以是双链的。在某些实施方案中,化合物包含第一链和第二链,所述第一链包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的部分。在某些实施方案中,化合物包含第一链和第二链,所述第一链包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含核糖核苷酸,其中第一链在SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者中具有尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶(T)。在某些实施方案中,化合物包含:(i)第一链,其包含与SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所靶向的MALAT1上的位点互补的核碱基序列;以及(ii)第二链。在某些实施方案中,化合物包含第一链和第二链,所述第一链包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个连续核碱基的部分。在某些实施方案中,化合物包含第一链和第二链,所述第一链包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含核糖核苷酸,其中第一链在SEQ ID NO:2-10中的任一者中具有尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶(T)。在某些实施方案中,化合物包含:(i)第一链,其包含与SEQ ID NO:2-10中的任一者所靶向的MALAT1上的位点互补的核碱基

序列;以及(ii)第二链。在某些实施方案中,化合物包含一个或多个修饰核苷酸,其中糖中的2'位含有卤素(诸如氟基;2'-F)或含有烷氧基(诸如甲氧基;2'-OMe)。在某些实施方案中,化合物包含至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰。在某些实施方案中,至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰沿着dsRNA化合物的一条链以交替的模式排列至少2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个连续核碱基。在某些实施方案中,化合物在相邻核苷酸之间包含一个或多个除天然存在的磷酸二酯键之外的键。此类键的实例包括磷酰胺、硫代磷酸酯和二硫代磷酸酯键。化合物也可以是化学修饰的核酸分子,如美国专利6,673,661中所教导。在其他实施方案中,化合物含有一条或两条加帽链(capped strand),如例如2000年4月19日提交的W0 00/63364所公开。

[0389] 在某些实施方案中,化合物的第一链是siRNA引导链,并且化合物的第二链是siRNA随从链。在某些实施方案中,化合物的第二链与第一链互补。在某些实施方案中,化合物的每条链均由16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个或23个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物的第一链或第二链可以包含缀合基团。

[0390] 在某些实施方案中,本文所述的化合物可以包含本文所述的靶向MALAT1的寡核苷酸序列中的任一者。在某些实施方案中,化合物是单链的。在某些实施方案中,这一化合物是单链RNAi(ssRNAi)化合物。在某些实施方案中,化合物包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的至少8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个连续核碱基的部分。在某些实施方案中,化合物包含SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含核糖核苷酸,其中在SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者中尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶(T)。在某些实施方案中,化合物包含核碱基序列,其与SEQ ID NO:2-10或36-2813中的任一者所靶向的MALAT1上的位点互补。在某些实施方案中,化合物包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的至少8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个连续核碱基的部分。在某些实施方案中,化合物包含SEQ ID NO:2-10中的任一者的核碱基序列。在某些实施方案中,化合物包含核糖核苷酸,其中在SEQ ID NO:2-10中的任一者中尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶(T)。在某些实施方案中,化合物包含核碱基序列,其与SEQ ID NO:2-10中的任一者所靶向的MALAT1上的位点互补。在某些实施方案中,化合物包含一个或多个修饰核苷酸,其中糖中的2'位含有卤素(诸如氟基;2'-F)或含有烷氧基(诸如甲氧基;2'-OMe)。在某些实施方案中,化合物包含至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰。在某些实施方案中,至少一个2'-F糖修饰和至少一个2'-OMe糖修饰沿着化合物的一条链以交替的模式排列至少2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个连续核碱基。在某些实施方案中,化合物在相邻核苷酸之间包含一个或多个除天然存在的磷酸二酯键之外的键。此类键的实例包括磷酰胺、硫代磷酸酯和二硫代磷酸酯键。化合物也可以是化学修饰的核酸分子,如美国专利6,673,661所教导。在其他实施方案中,化合物含有加帽链,如例如2000年4月19日提交的W0 00/63364所公开。在某些实施方案中,化合物由16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个或23个连接核苷组成。在某些实施方案中,化合物可以包含缀合基团。

[0391] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸。某些修饰寡核苷酸具有一个或多个不对称中心并且因此产生对映异构体、非对映异构体以及其他立体异构构

型,其可定义为(R)或(S)(就绝对立体化学而言)、 α 或 β (诸如就糖端基异构体而言),或(D)或(L)(诸如就氨基酸而言)等等。除非另外指定,否则本文所提供的修饰寡核苷酸中包括所有此类可能的异构体,包括其外消旋和光学纯形式。同样地,也包括所有顺式和反式异构体以及互变异构形式。

[0392] 本文所述的化合物包括以下变化,在所述变化中一个或多个原子被所指示元素的非放射性同位素或放射性同位素置换。例如,包含氢原子的本文化合物涵盖各 ^1H 氢原子的所有可能的氘取代。本文化合物所涵盖的同位素取代包括但不限于: ^2H 或 ^3H 代替 ^1H ; ^{13}C 或 ^{14}C 代替 ^{12}C ; ^{15}N 代替 ^{14}N ; ^{17}O 或 ^{18}O 代替 ^{16}O ;以及 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 或 ^{36}S 代替 ^{32}S 。在某些实施方案中,非放射性同位素取代可对化合物赋予新的有利于用作治疗或研究工具的特性。在某些实施方案中,放射性同位素取代可制备适用于研究或诊断目的诸如成像测定的化合物。

[0393] 某些机制

[0394] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,本文所述的化合物是反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含寡聚化合物。在某些实施方案中,本文所述的化合物能够与靶核酸杂交,得到至少一种反义活性。在某些实施方案中,本文所述的化合物选择性地影响一种或多种靶核酸。此类化合物包含核碱基序列,所述核碱基序列与一个或多个靶核酸杂交,得到一种或多种期望的反义活性,并且不与一个或多个非靶核酸杂交或不以产生显著的非期望反义活性的方式与一个或多个非靶核酸杂交。

[0395] 在某些反义活性中,本文所述的化合物与靶核酸的杂交导致切割靶核酸的蛋白质的募集。例如,本文所述的某些化合物导致靶核酸的核糖核酸酶H介导的切割。核糖核酸酶H是切割RNA:DNA双链体的RNA链的细胞核酸内切酶。这一RNA:DNA双链体中的DNA不一定是未修饰DNA。在某些实施方案中,本文所述的化合物足够“像DNA”以引发核糖核酸酶H活性。此外,在某些实施方案中,间隔体的间隙中的一个或多个不像DNA的核苷是容许的。

[0396] 在某些反义活性中,本文所述的化合物或化合物的一部分被加载到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,最终导致靶核酸的切割。例如,本文所述的某些化合物导致靶核酸被Argonaute切割。加载到RISC中的化合物是RNAi化合物。RNAi化合物可以是双链的(siRNA)或单链的(ssRNA)。

[0397] 在某些实施方案中,本文所述的化合物与靶核酸的杂交不导致切割靶核酸的蛋白质的募集。在某些此类实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸的剪接的改变。在某些实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸与蛋白质或其他核酸之间的结合相互作用的抑制。在某些此类实施方案中,化合物与靶核酸的杂交导致靶核酸的翻译的改变。

[0398] 可直接或间接地观察反义活性。在某些实施方案中,反义活性的观察或检测涉及观察或检测靶核酸或此类靶核酸所编码的蛋白质的量的变化、核酸或蛋白质的剪接变体的比率的变化,和/或细胞或动物的表型变化。

[0399] 靶核酸、靶区域和核苷酸序列

[0400] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含以下寡核苷酸或由其组成,所述寡核苷酸包含与靶核酸互补的区域。在某些实施方案中,靶核酸是内源性RNA分子。在某些实施方案中,靶核酸编码蛋白质。在某些此类实施方案中,靶核酸选自:mRNA和前体mRNA,包括内含子区、外显子区和非翻译区。在某些实施方案中,靶RNA是mRNA。在某些实施方案中,靶核

酸是前体mRNA。在某些此类实施方案中,靶区域完全在内含子内。在某些实施方案中,靶区域跨越内含子/外显子接点。在某些实施方案中,靶区域至少50%在内含子内。

[0401] 编码MALAT1的核苷酸序列包括但不限于以下:RefSEQ No.XR_001309.1 (SEQ ID NO:1),其以引用的方式整体并入本文。

[0402] 杂交

[0403] 在一些实施方案中,在本文所公开的化合物与MALAT1核酸之间发生杂交。杂交的最常见机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键合(例如,Watson-Crick、Hoogsteen或反向Hoogsteen氢键合)。

[0404] 可以在不同条件下发生杂交。杂交条件具有序列依赖性并且由待杂交的核酸分子的性质和组成确定。

[0405] 确定序列是否可与靶核酸特异性杂交的方法是本领域中熟知的。在某些实施方案中,本文所提供的化合物可与MALAT1核酸特异性杂交。

[0406] 互补性

[0407] 当在相反方向上将两个核碱基序列对齐时,寡核苷酸或其一个或多个区域的核碱基序列与另一寡核苷酸或核酸或其一个或多个区域的核碱基序列匹配时,称这一寡核苷酸与另一核酸互补。除非另外指定,否则如本文所述的核碱基匹配或互补核碱基限于以下各对:腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G),以及5-甲基胞嘧啶(mC)和鸟嘌呤(G)。互补寡核苷酸和/或核酸不必在各核苷处均具有核碱基互补性并且可包括一个或多个核碱基错配。当此类寡核苷酸在各核苷处均具有核碱基匹配而无任何核碱基错配时,寡核苷酸是完全互补或100%互补的。

[0408] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,本文所述的化合物是反义化合物。在某些实施方案中,化合物包含寡聚化合物。化合物与MALAT1核酸之间的非互补核碱基可以是容许的,前提条件是化合物仍能够与靶核酸特异性杂交。此外,化合物可在MALAT1核酸的一个或多个区段上杂交,使得居间或相邻区段不涉及杂交事件(例如,环结构、错配或发夹结构)。

[0409] 在某些实施方案中,本文所提供的化合物或其指定部分与MALAT1核酸、其靶区域、靶区段或指定部分是、是至少或是至多70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补的。在某些实施方案中,本文所提供的化合物或其指定部分与MALAT1核酸、其靶区域、靶区段或指定部分是70%至75%、75%至80%、80%至85%、85%至90%、90%至95%、95%至100%(或这些范围之间的任何数字)互补的。化合物与靶核酸的互补性百分比可以使用常规方法确定。

[0410] 例如,化合物的20个核碱基中有18个核碱基与靶区域互补并且因此将特异性杂交的化合物将表示90%互补性。在此实例中,其余非互补核碱基可与互补核碱基簇集或交替并且不必彼此连续或与互补核碱基连续。因此,由18个核碱基(其具有4个非互补核碱基,所述核碱基侧接两个与靶核酸完全互补的区域)组成的化合物将与靶核酸具有77.8%的总体互补性。化合物与靶核酸的区域的互补性百分比可以常规地使用本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具(basic local alignment search tool))和PowerBLAST程序来确定(Altschul等人,J.Mol.Biol.,1990,215,403-410;Zhang和Madden,Genome Res.,1997,7,649-656)。同源性、序列同一性或互补性百分比可以通过例如使用Smith和

Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482489) 的算法的Gap程序 (威斯康星序列分析包 (Wisconsin Sequence Analysis Package), 用于Unix的版本8, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.) 使用默认设置来确定。

[0411] 在某些实施方案中, 本文所述的化合物或其指定部分与靶核酸或其指定部分完全互补 (即, 100% 互补)。例如, 化合物可与MALAT1核酸或其靶区域或靶区段或靶序列完全互补。如本文所用, “完全互补” 是指化合物的各核碱基均与靶核酸的对应核碱基互补。例如, 20个核碱基的化合物与长400个核碱基的靶序列完全互补, 只要靶核酸中存在与化合物完全互补的对应的20个核碱基的部分即可。完全互补也可以关于第一核酸和/或第二核酸的指定部分使用。例如, 30个核碱基的化合物的20个核碱基的部分可以与长400个核碱基的靶序列“完全互补”。当靶序列具有对应的20个核碱基的部分时, 30个核碱基的化合物的20个核碱基的部分与靶序列完全互补, 其中各核碱基与化合物的20个核碱基的部分互补。同时, 整个30个核碱基的化合物可与靶序列完全互补或不完全互补, 这取决于化合物的其余10个核碱基是否也与靶序列互补。

[0412] 在某些实施方案中, 本文所述的化合物相对于靶核酸包含一个或多个错配核碱基。在某些此类实施方案中, 针对靶标的反义活性因此类错配而减小, 但针对非靶标的活性减少更大的量。因此, 在某些此类实施方案中, 化合物的选择性得到改善。在某些实施方案中, 错配特定地位于具有间隔体基序的寡核苷酸内。在某些此类实施方案中, 错配位于间隙区的5' 端的位置1、2、3、4、5、6、7或8处。在某些此类实施方案中, 错配位于间隙区的3' 端的位置9、8、7、6、5、4、3、2、1处。在某些此类实施方案中, 错配位于侧翼区的5' 端的位置1、2、3或4处。在某些此类实施方案中, 错配位于侧翼区的3' 端的位置4、3、2或1处。在某些实施方案中, 错配特定地位于不具有间隔体基序的寡核苷酸内。在某些此类实施方案中, 错配位于寡核苷酸的5' 端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12处。在某些此类实施方案中, 错配位于寡核苷酸的3' 端的位置2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12处。

[0413] 非互补核碱基的定位可以是化合物的5' 端或3' 端。可替代地, 一个或多个非互补核碱基可处于化合物的内部位置。当存在两个或更多个非互补核碱基时, 其可以是连续的 (即, 连接的) 或不连续的。在一个实施方案中, 非互补核碱基位于间隔体寡核苷酸的侧翼区段中。

[0414] 在某些实施方案中, 长度为或为至多11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个核碱基的本文所述的化合物相对于靶核酸 (诸如MALAT1核酸) 或其指定部分包含不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个非互补核碱基。

[0415] 在某些实施方案中, 长度为或为至多11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个或30个核碱基的本文所述的化合物相对于靶核酸 (诸如MALAT1核酸) 或其指定部分包含不超过6个、不超过5个、不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个非互补核碱基。

[0416] 在某些实施方案中, 本文所述的化合物还包括与靶核酸的一部分互补的那些。如本文所用, “部分” 是指靶核酸的区域或区段内限定数目的连续 (即, 连接的) 核碱基。“部分” 还可以指化合物中限定数目的连续核碱基。在某些实施方案中, 化合物与靶区段中至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方案中, 化合物与靶区段中至少9个核碱基的部分互补。在某些实施方案中, 化合物与靶区段中至少10个核碱基的部分互补。在某些实施方案中, 化合

物与靶区段中至少11个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,化合物与靶区段中至少12个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,化合物与靶区段中至少13个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,化合物与靶区段中至少14个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,化合物与靶区段中至少15个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,化合物与靶区段中至少16个核碱基的部分互补。还涵盖与靶区段中至少9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多个(或由这些值中的任何两个所限定的范围)核碱基的部分互补的化合物。

[0417] 同一性

[0418] 本文所提供的化合物也可与具体核苷酸序列SEQ ID NO或由特定ION编号表示的化合物或其部分具有限定的同一性百分比。在某些实施方案中,本文所述的化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,本文所述的化合物是修饰寡核苷酸。如本文所用,如果化合物具有相同的核碱基配对能力,则其与本文所公开的序列是一致的。例如,含有尿嘧啶代替所公开的DNA序列中的胸腺嘧啶的RNA将被视为与DNA序列一致,因为尿嘧啶和胸腺嘧啶都与腺嘌呤配对。还涵盖本文所述的化合物的缩短和延长型式以及相对于本文提供的化合物具有不一致碱基的化合物。不一致碱基可彼此相邻或分散于整个化合物中。化合物的同一性百分比根据相对于与其比较的序列具有一致碱基配对的碱基的数目来计算。

[0419] 在某些实施方案中,本文所述的化合物或其部分与本文所公开的一种或多种化合物或SEQ ID NO或其部分具有或具有至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。在某些实施方案中,本文所述的化合物与具体核苷酸序列、SEQ ID NO或由特定ION编号表示的化合物或其部分具有约70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%(或此类值之间的任何百分比)的同一性,其中化合物包含具有一个或多个错配核碱基的寡核苷酸。在某些此类实施方案中,错配位于寡核苷酸的5'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12处。在某些此类实施方案中,错配位于寡核苷酸的3'端的位置2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12处。

[0420] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含反义化合物或由其组成。在某些实施方案中,将反义化合物的一部分与靶核酸的等长部分相比较。在某些实施方案中,将8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核碱基的部分与靶核酸的等长部分相比较。

[0421] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸或由其组成。在某些实施方案中,将寡核苷酸的一部分与靶核酸的等长部分相比较。在某些实施方案中,将8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个或25个核碱基的部分与靶核酸的等长部分相比较。

[0422] 某些修饰的化合物

[0423] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含由连接核苷组成的寡核苷酸或由其组成。寡核苷酸可以是未修饰寡核苷酸(RNA或DNA)或可以是修饰寡核苷酸。修饰寡核苷酸相对于未修饰RNA或DNA包括至少一个修饰(即,包含至少一个修饰的核苷(包含修饰的糖部分和/或修饰的核碱基)和/或至少一个修饰的核苷间键)。

[0424] A. 修饰的核苷

[0425] 修饰的核苷包含修饰的糖部分或修饰的核碱基,或修饰的糖部分和修饰的核碱基两者。

[0426] 1. 修饰的糖部分

[0427] 在某些实施方案中,糖部分是非双环的修饰的糖部分。在某些实施方案中,修饰的糖部分是双环或三环糖部分。在某些实施方案中,修饰的糖部分是糖替代物。此类糖替代物可包含一个或多个取代,所述取代与其他类型的修饰的糖部分的那些取代相对应。

[0428] 在某些实施方案中,修饰的糖部分是包含具有一个或多个非环取代基的呋喃糖基环的非双环的修饰的糖部分,所述一个或多个非环取代基包括但不限于处于2'、4'和/或5'位的取代基。在某些实施方案中,非双环的修饰的糖部分的一个或多个非环取代基是具有支链的。适于非双环的修饰的糖部分的2'-取代基的实例包括但不限于:2'-F、2'-OCH₃ (“OMe”或“O-甲基”)和2'-O(CH₂)₂OCH₃ (“MOE”)。在某些实施方案中,2'-取代基选自:卤素、烯丙基、氨基、叠氮基、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、O-C₁-C₁₀烷氧基、O-C₁-C₁₀取代的烷氧基、O-C₁-C₁₀烷基、O-C₁-C₁₀取代的烷基、S-烷基、N(R_m)-烷基、O-烯基、S-烯基、N(R_m)-烯基、O-炔基、S-炔基、N(R_m)-炔基、O-亚烷基-O-烷基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基、O-芳烷基、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)或OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n),其中各R_m和R_n独立地为H、氨基保护基,或取代或未取代的C₁-C₁₀烷基,以及以下各项中所述的2'-取代基: Cook等人, U.S. 6,531,584; Cook等人, U.S. 5,859,221; 以及Cook等人, U.S. 6,005,087。这些2'-取代基的某些实施方案可以进一步被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基(NO₂)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。适于线性非双环的修饰的糖部分的4'-取代基的实例包括但不限于烷氧基(例如,甲氧基)、烷基以及Manoharan等人, WO 2015/106128中所述的那些。适于非双环的修饰的糖部分的5'-取代基的实例包括但不限于: 5'-甲基(R或S)、5'-乙烯基和5'-甲氧基。在某些实施方案中,非双环的修饰的糖包含多于一个非桥接糖取代基,例如2'-F-5'-甲基糖部分以及以下各项中所述的修饰的糖部分和修饰的核苷: Migawa等人, US2010/190837和Rajeev等人, US2013/0203836。

[0429] 在某些实施方案中,2'-取代的核苷或2'-非双环修饰核苷包含糖部分,所述糖部分包含选自以下的线性2'-取代基: F、NH₂、N₃、OCF₃、OCH₃、O(CH₂)₃NH₂、CH₂CH=CH₂、OCH₂CH=CH₂、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n)、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂和N-取代的乙酰胺(OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)),其中各R_m和R_n独立地为H、氨基保护基,或取代或未取代的C₁-C₁₀烷基。

[0430] 在某些实施方案中,2'-取代的核苷或2'-非双环修饰核苷包含糖部分,所述糖部分包含选自以下的线性2'-取代基: F、OCF₃、OCH₃、OCH₂CH₂OCH₃、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂ON(CH₃)₂、O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂和OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ (“NMA”)。

[0431] 在某些实施方案中,2'-取代的核苷或2'-非双环修饰核苷包含糖部分,所述糖部分包含选自以下的线性2'-取代基: F、OCH₃和OCH₂CH₂OCH₃。

[0432] 包含修饰的糖部分(诸如非双环的修饰的糖部分)的核苷通过核苷的糖部分上的一个或多个取代的一个或多个位置来指代。例如,包含2'-取代或2-修饰的糖部分的核苷被称为2'-取代的核苷或2-修饰的核苷。

[0433] 某些修饰的糖部分包含形成第二环从而得到双环糖部分的桥接糖取代基。在某些

此类实施方案中,双环糖部分在4'与2'呋喃糖环原子之间包括桥。此类4'至2'桥接糖取代基的实例包括但不限于:4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-O-2'("LNA")、4'-CH₂-S-2'、4'-(CH₂)₂-O-2'("ENA")、4'-CH(CH₃)-O-2'(称为"限制性乙基"或"cEt",当处于S构型时)、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-CH₂-N(R)-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'("限制性MOE"或"cMOE")及其类似物(参见例如Seth等人,U.S.7,399,845;Bhat等人,U.S.7,569,686;Swayze等人,U.S.7,741,457;以及Swayze等人,U.S.8,022,193)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'及其类似物(参见例如Seth等人,U.S.8,278,283)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'及其类似物(参见例如Prakash等人,U.S.8,278,425)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(参见例如Allerson等人,U.S.7,696,345和Allerson等人,U.S.8,124,745)、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(参见例如Zhou等人,J.Org.Chem.,2009,74,118-134)、4'-CH₂-C(=CH₂)-2'及其类似物(参见例如Seth等人,U.S.8,278,426)、4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2'、4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2'、4'-CH₂-O-N(R)-2'以及4'-CH₂-N(R)-O-2',其中各R、R_a和R_b独立地为H、保护基或C₁-C₁₂烷基(参见例如Imanishi等人,U.S.7,427,672)。

[0434] 在某些实施方案中,此类4'至2'桥独立地包括1至4个独立地选自以下的连接基团:-[C(R_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、-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)-;

[0435] 其中:

[0436] x是0、1或2;

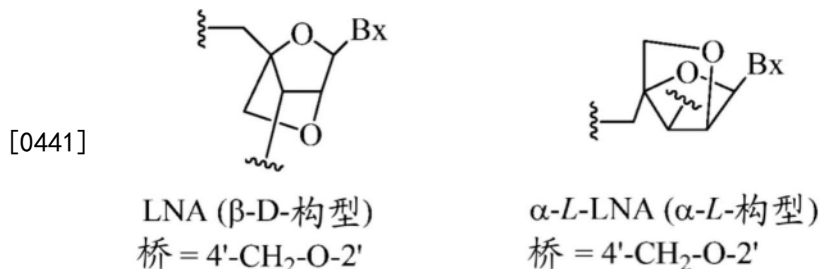
[0437] n是1、2、3或4;

[0438] 各R_a和R_b独立地为H、保护基、羟基、C₁-C₁₂烷基、取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、取代的C₅-C₂₀芳基、杂环自由基、取代的杂环自由基、杂芳基、取代的杂芳基、C₅-C₇脂环自由基、取代的C₅-C₇脂环自由基、卤素、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)₂-J₁)或亚磺酰基(S(=O)-J₁);并且各J₁和J₂独立地为H、C₁-C₁₂烷基、取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、取代的C₅-C₂₀芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环自由基、取代的杂环自由基、C₁-C₁₂氨基烷基、取代的C₁-C₁₂氨基烷基或保护基。

[0439] 另外的双环糖部分是本领域中已知的,参见例如:Freier等人,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4429-4443;Albaek等人,J.Org.Chem.,2006,71,7731-7740;Singh等人,Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等人,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Wahlestedt等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2000,97,5633-5638;Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等人,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,8362-8379;Elayadi等人,Curr.Opinion Inven.Drugs,2001,2,558-561;Braasch等人,Chem.Biol.,2001,8,1-7;Orum等人,Curr.Opinion Mol.Ther.,2001,3,239-243;Wengel等人,U.S.7,053,207;Imanishi等人,U.S.6,268,490;Imanishi等人U.S.6,770,748;Imanishi等人,U.S.RE44,779;Wengel等人,U.S.6,794,499;Wengel等人,U.S.6,670,461;Wengel等人,U.S.7,034,133;Wengel等人,U.S.8,080,644;Wengel等人,U.S.8,034,909;Wengel等人,U.S.8,153,365;Wengel等人,U.S.7,572,582;以及Ramasamy等人,U.S.6,525,191;Torsten等人,WO 2004/106356;Wengel等人,WO 1999/014226;Seth等人,WO 2007/134181;Seth等人,U.S.7,

547,684;Seth等人,U.S.7,666,854;Seth等人,U.S.8,088,746;Seth等人,U.S.7,750,131;Seth等人,U.S.8,030,467;Seth等人,U.S.8,268,980;Seth等人,U.S.8,546,556;Seth等人,U.S.8,530,640;Migawa等人,U.S.9,012,421;Seth等人,U.S.8,501,805;Allerson等人,US2008/0039618;以及Migawa等人,US2015/0191727。

[0440] 在某些实施方案中,双环糖部分和掺入此类双糖部分的核苷进一步通过异构构型定义。例如,LNA核苷(本文所述)可处于 α -L构型或处于 β -D构型。

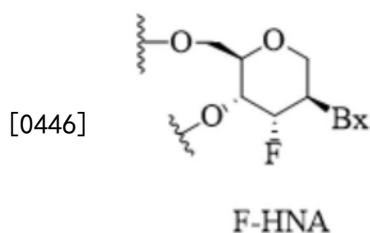


[0442] α -L-亚甲氧基(4'-CH₂-O-2')或 α -L-LNA双环核苷已掺入显示出反义活性的寡核苷酸中(Frieden等人,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372)。在此,双环核苷的一般描述包括两种异构构型。除非另外指定,否则当在本文的例示实施方案中鉴定特定双环核苷(例如,LNA或cEt)的位置时,其处于 β -D构型。

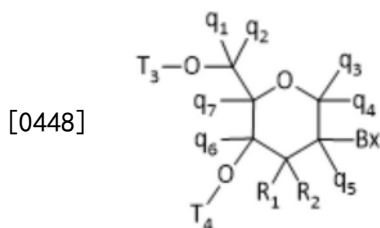
[0443] 在某些实施方案中,修饰的糖部分包含一个或多个非桥接糖取代基和一个或多个桥接糖取代基(例如,5'-取代和4'-2'桥接的糖)。

[0444] 在某些实施方案中,修饰的糖部分是糖替代物。在某些此类实施方案中,糖部分的氧原子被例如硫、碳或氮原子置换。在某些此类实施方案中,此类修饰的糖部分还包含如本文所述的桥接和/或非桥接取代基。例如,某些糖替代物包含4'-硫原子和2'-位(参见例如,Bhat等人,U.S.7,875,733和Bhat等人,U.S.7,939,677)和/或5'位上的取代。

[0445] 在某些实施方案中,糖替代物包含具有除5个原子之外的环。例如,在某些实施方案中,糖替代物包括六元四氢吡喃(“THP”)。此类四氢吡喃可进一步修饰或取代。包含此类修饰的四氢吡喃的核苷包括但不限于己糖醇核酸(“HNA”)、安尼妥(anitol)核酸(“ANA”)、甘露醇(manitol)核酸(“MNA”) (参见例如,Leumann,CJ.Bioorg.&Med.Chem.2002,10,841-854)、氟HNA:



[0447] (“F-HNA”,参见例如Swayze等人,U.S.8,088,904;Swayze等人,U.S.8,440,803;以及Swayze等人,U.S.9,005,906;F-HNA还可称为F-THP或3'-氟四氢吡喃)以及包含另外的具有下式的修饰的THP化合物的核苷:



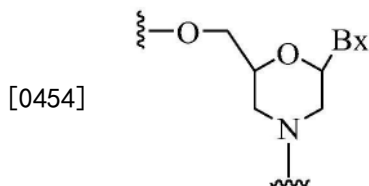
[0449] 其中,对于所述修饰的THP核苷中的每一个,独立地:

[0450] Bx是核碱基部分;

[0451] T_3 和 T_4 各自独立地为将修饰的THP核苷连接至寡核苷酸的其余部分的核苷间连接基团,或者 T_3 和 T_4 中的一个是将修饰的THP核苷连接至寡核苷酸的其余部分的核苷间连接基团,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'或3'末端基团; q_1 、 q_2 、 q_3 、 q_4 、 q_5 、 q_6 和 q_7 各自独立地为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 R_1 和 R_2 中的每一个独立地选自:氢、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 独立地为H或 C_1 - C_6 烷基。

[0452] 在某些实施方案中,提供修饰的THP核苷,其中 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,提供修饰的THP核苷,其中 R_1 和 R_2 中的一个F。在某些实施方案中, R_1 是F并且 R_2 是H,在某些实施方案中, R_1 是甲氧基并且 R_2 是H,并且在某些实施方案中, R_1 是甲氧基乙氧基并且 R_2 是H。

[0453] 在某些实施方案中,糖替代物包含具有多于5个原子和多于一个杂原子的环。例如,已报道了包含吗啉基糖部分的糖苷以及其在寡核苷酸中的使用(参见例如Braasch等人,Biochemistry,2002,41,4503-4510和Summerton等人,U.S.5,698,685;Summerton等人,U.S.5,166,315;Summerton等人,U.S.5,185,444;以及Summerton等人,U.S.5,034,506)。如此处所用,术语“吗啉基”是指具有以下结构的糖替代物:



[0455] 在某些实施方案中,吗啉基可例如通过添加或改变来自以上吗啉基结构的各种取代基进行修饰。此类糖替代物在本文中称为“修饰的吗啉基”。

[0456] 在某些实施方案中,糖替代物包含非环部分。包含此类非环糖替代物的核苷和寡核苷酸的实例包括但不限于:肽核酸(“PNA”)、非环丁基核酸(参见例如,Kumar等人,Org.Biomol.Chem.,2013,11,5853-5865)以及Manoharan等人,US2013/130378中所述的核苷和寡核苷酸。

[0457] 可以在修饰的核苷中使用的许多其他双环和三环糖和糖替代物环系是本领域已知的。

[0458] 2. 修饰的核碱基

[0459] 核碱基(或碱基)修饰或取代在结构上可区别于天然存在或合成的未修饰核碱基,

但在功能上可与所述天然存在或合成的未修饰核碱基互换。天然核碱基和修饰的核碱基均能够参与氢键合。此类核碱基修饰可以对反义化合物赋予核酸酶稳定性、结合亲和力或一些其他有益的生物学特性。

[0460] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个包含未修饰核碱基的核苷。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个包含修饰核碱基的核苷。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个不包含核碱基的核苷,称为无碱基核苷。

[0461] 在某些实施方案中,修饰的核碱基选自:5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶、烷基或炔基取代的嘧啶、烷基取代的嘌呤,以及N-2、N-6、和O-6取代的嘌呤。在某些实施方案中,修饰的核碱基选自:2-氨基丙基腺嘌呤;5-羟甲基胞嘧啶;5-甲基胞嘧啶;黄嘌呤;次黄嘌呤;2-氨基腺嘌呤;6-N-甲基鸟嘌呤;6-N-甲基腺嘌呤;2-丙基腺嘌呤;2-硫代尿嘧啶;2-硫代胸腺嘧啶;以及2-硫代胞嘧啶;5-丙炔基($C\equiv C-CH_3$)尿嘧啶;5-丙炔基胞嘧啶;6-偶氮尿嘧啶;6-偶氮胞嘧啶;6-偶氮胸腺嘧啶;5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶);4-硫代尿嘧啶;8-卤素、8-氨基、8-硫醇、8-硫烷基、8-羟基、8-氮杂和其他8-取代的嘌呤;5-卤素特别是5-溴、5-三氟甲基、5-卤代尿嘧啶和5-卤代胞嘧啶;7-甲基鸟嘌呤;7-甲基腺嘌呤;2-F-腺嘌呤;2-氨基腺嘌呤;7-脱氮鸟嘌呤;7-脱氮腺嘌呤;3-脱氮鸟嘌呤;3-脱氮腺嘌呤;6-N-苯甲酰基腺嘌呤;2-N-异丁酰基鸟嘌呤;4-N-苯甲酰基胞嘧啶;4-N-苯甲酰基尿嘧啶;5-甲基4-N-苯甲酰基胞嘧啶;5-甲基4-N-苯甲酰基尿嘧啶;通用碱基;疏水性碱基;混杂碱基;大小扩大的碱基;以及氟化碱基。另外的修饰核碱基包括三环嘧啶,诸如1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮、1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮和9-(2-氨基乙氧基)-1,3-二氮杂吩噻嗪-2-酮(G-clamp)。修饰的核碱基还可包括其中嘌呤或嘧啶碱基被其他杂环置换的那些,例如7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮鸟苷、2-氨基吡啶和2-吡啶酮。另外的核碱基包括以下公开的那些:Merigan等人,U.S.3,687,808;The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering,Kroschwitz,J.I.编,John Wiley&Sons,1990,858-859;Englisch等人,Angewandte Chemie,国际版,1991,30,613;Sanghvi,Y.S.,第15章,Antisense Research and Applications,Crooke,S.T.和Lebleu,B.编,CRC Press,1993,273-288;以及第6和15章,Antisense Drug Technology,Crooke S.T.编,CRC Press,2008,163-166和442-443。

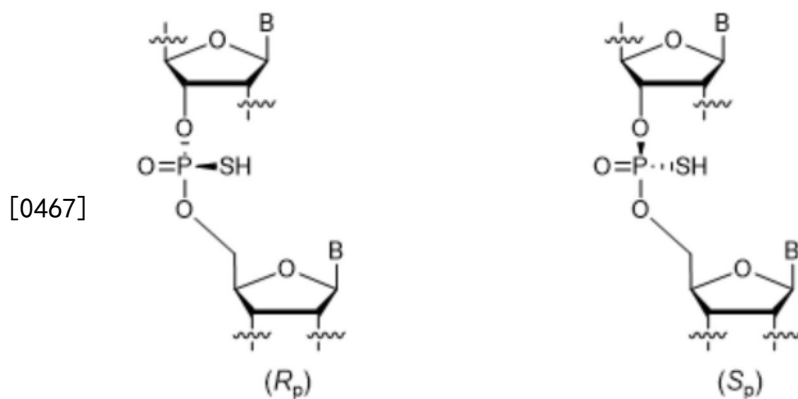
[0462] 教导某些上文所说明的修饰核碱基以及其他修饰核碱基的制备的公布包括但不限于:Manoharan等人,US2003/0158403;Manoharan等人,US2003/0175906;Dinh等人,U.S.4,845,205;Spielvogel等人,U.S.5,130,302;Rogers等人,U.S.5,134,066;Bischofberger等人,U.S.5,175,273;Urdea等人,U.S.5,367,066;Benner等人,U.S.5,432,272;Matteucci等人,U.S.5,434,257;Gmeiner等人,U.S.5,457,187;Cook等人,U.S.5,459,255;Froehler等人,U.S.5,484,908;Matteucci等人,U.S.5,502,177;Hawkins等人,U.S.5,525,711;Haralambidis等人,U.S.5,552,540;Cook等人,U.S.5,587,469;Froehler等人,U.S.5,594,121;Switzer等人,U.S.5,596,091;Cook等人,U.S.5,614,617;Froehler等人,U.S.5,645,985;Cook等人,U.S.5,681,941;Cook等人,U.S.5,811,534;Cook等人,U.S.5,750,692;Cook等人,U.S.5,948,903;Cook等人,U.S.5,587,470;Cook等人,U.S.5,457,191;Matteucci等人,U.S.5,763,588;Froehler等人,U.S.5,830,653;Cook等人,U.S.5,808,027;Cook等人,U.S.6,166,199;以及Matteucci等人,U.S.6,005,096。

[0463] 在某些实施方案中,靶向MALAT1核酸的化合物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。

[0464] 3. 修饰的核苷间键

[0465] RNA和DNA的天然存在的核苷间键是3'至5'磷酸二酯键。在某些实施方案中,相比于具有天然存在的核苷间键的化合物,通常选择本文所述的具有一个或多个修饰的(即非天然存在的)核苷间键的化合物,因为其具有期望特性,诸如细胞摄取增强、对靶核酸的亲合力增强以及在存在核酸酶的情况下稳定性增加。

[0466] 具有手性中心的代表性核苷间键包括但不限于烷基磷酸酯和硫代磷酸酯。包含具有手性中心的核苷间键的修饰寡核苷酸可以制备成包含无规立构核苷间键的修饰寡核苷酸的群体或包含处于特定立体化学构型的硫代磷酸酯键的修饰寡核苷酸的群体。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的群体包含硫代磷酸酯核苷间键,其中所有硫代磷酸酯核苷间键是无规立构的。可以使用能够随机选择各硫代磷酸酯键的立体化学构型的合成方法生成此类修饰寡核苷酸。尽管如此,如本领域技术人员所理解,每个个别寡核苷酸分子的每个个别硫代磷酸酯具有限定的立体构型。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的群体富集修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸包含一个或多个呈特定的独立选择的立体化学构型的特定硫代磷酸酯核苷间键。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键的特定构型存在于所述群体中的至少65%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键的特定构型存在于所述群体中的至少70%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键的特定构型存在于所述群体中的至少80%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键的特定构型存在于所述群体中的至少90%的分子中。在某些实施方案中,特定硫代磷酸酯键的特定构型存在于所述群体中的至少99%的分子中。修饰寡核苷酸的此类手性富集群体可以使用本领域中已知的合成方法生成,例如以下各项中所述的方法:Oka等人, JACS 125, 8307 (2003); Wan等人, Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014); 以及WO 2017/015555。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的群体富集具有至少一个处于(Sp)构型的指示硫代磷酸酯的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的群体富集具有至少一个处于(Rp)构型的硫代磷酸酯的修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,包含(Rp)和/或(Sp)硫代磷酸酯的修饰寡核苷酸分别包含下式中的一个或多个,其中“B”指示核碱基:



[0468] 除非另外指示,否则本文所述的修饰寡核苷酸的手性核苷间键可以是无规立构的或处于特定立体化学构型。

[0469] 在某些实施方案中,靶向MALAT1核酸的化合物包含一个或多个修饰的核苷间键。在某些实施方案中,修饰的核苷间键是硫代磷酸酯键。在某些实施方案中,反义化合物的各核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

[0470] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。具有修饰的核苷间键的寡核苷酸包括保留磷原子的核苷间键以及不具有磷原子的核苷间键。代表性含磷核苷间键包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基磷酸酯、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯。制备含磷键和非含磷键的方法是熟知的。

[0471] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的核苷可使用任何核苷间键连接在一起。两种主要类别的核苷间连接基团通过磷原子的存在或不存在来限定。代表性含磷核苷间键包括但不限于磷酸酯(其含有磷酸二酯键($\text{P}=\text{O}$))(也称为未修饰或天然存在的键)、磷酸三酯、甲基磷酸酯、氨基磷酸酯和硫代磷酸酯($\text{P}=\text{S}$)以及二硫代磷酸酯($\text{HS}-\text{P}=\text{S}$)。代表性非含磷核苷间连接基团包括但不限于亚甲基甲基亚氨基($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$)、硫代二酯、硫羰氨基甲酸酯($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})(\text{NH})-\text{S}-$);硅氧烷($-\text{O}-\text{SiH}_2-\text{O}-$);以及N,N'-二甲基胍($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$)。与天然存在的磷酸酯键相比,修饰的核苷间键可以用于改变(通常增加)寡核苷酸的核酸酶抗性。在某些实施方案中,具有手性原子的核苷间键可以制备成外消旋混合物或单独的对映异构体。代表性手性核苷间键包括但不限于烷基磷酸酯和硫代磷酸酯。制备含磷和非含磷核苷间键的方法是本领域技术人员熟知的。

[0472] 中性核苷间键包括但不限于磷酸三酯、甲基磷酸酯、MMI ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-5'$)、酰胺-3 ($3'-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-5'$)、酰胺-4 ($3'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-5'$)、甲缩醛(formacetal) ($3'-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$)、甲氧基丙基和硫代甲缩醛 ($3'-\text{S}-\text{CH}_2-\text{O}-5'$)。另外的中性核苷间键包括包含硅氧烷(二烷基硅氧烷)、羧酸酯、羧酰胺、硫化物、磺酸酯和酰胺的非离子型键(参见例如:Carbohydrate Modifications in Antisense Research;Y.S.Sanghvi和P.D.Cook编,ACS Symposium Series 580;第3和4章,40-65)。另外的中性核苷间键包括包含混合的N、O、S和CH₂组成部分的非离子型键。

[0473] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定模式或修饰的核苷间键基序的形式沿寡核苷酸或其区域排列的修饰的核苷间键。在某些实施方案中,核苷间键以有间隙的基序的形式排列。在此类实施方案中,两个侧翼区中的每一个中的核苷间键不同于间隙区中的核苷间键。在某些实施方案中,侧翼中的核苷间键是磷酸二酯,并且间隙中的核苷间键是硫代磷酸酯。核苷基序经过独立选择,使得具有有间隙的核苷间键基序的此类寡核苷酸可具有或不具有有间隙的核苷基序,并且如果其不具有有间隙的核苷基序,则侧翼长度和间隙长度可相同或可不同。

[0474] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含具有交替的核苷间键基序的区域。在某些实施方案中,寡核苷酸包含均匀修饰的核苷间键的区域。在某些此类实施方案中,寡核苷酸包含通过硫代磷酸酯核苷间键均匀连接的区域。在某些实施方案中,寡核苷酸通过硫代磷酸酯均匀连接。在某些实施方案中,寡核苷酸各核苷间键选自磷酸二酯和硫代磷酸酯。在某些实施方案中,寡核苷酸各核苷间键选自磷酸二酯和硫代磷酸酯,并且至少一个核苷间键是硫代磷酸酯。

[0475] 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。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。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。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的区块。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的区块。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的区块。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的区块。在某些此类实施方案中,至少一个此类区块位于寡核苷酸的3'端。在某些此类实施方案中,至少一个此类区块位于寡核苷酸的3'端的3个核苷内。

[0476] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个甲基磷酸酯键。在某些实施方案中,具有间隔体核苷基序的寡核苷酸包含除一个或两个甲基磷酸酯键之外包含全部硫代磷酸酯键的键基序。在某些实施方案中,一个甲基磷酸酯键在具有间隔体核苷基序的寡核苷酸的中间隙中。

[0477] 在某些实施方案中,期望布置硫代磷酸酯核苷间键和磷酸二酯核苷间键的数目以维持核酸酶抗性。在某些实施方案中,期望布置硫代磷酸酯核苷间键的数目和位置以及磷酸二酯核苷间键的数目和位置以维持核酸酶抗性。在某些实施方案中,可减少硫代磷酸酯核苷间键的数目,并且可增加磷酸二酯核苷间键的数目。在某些实施方案中,可减少硫代磷酸酯核苷间键的数目,并且可增加磷酸二酯核苷间键的数目,同时仍维持核酸酶抗性。在某些实施方案中,期望减少硫代磷酸酯核苷间键的数目,同时保留核酸酶抗性。在某些实施方案中,期望增加磷酸二酯核苷间键的数目,同时保留核酸酶抗性。

[0478] 某些基序

[0479] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。寡核苷酸可以具有基序,例如未修饰和/或修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键的模式。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个包含修饰的糖的修饰核苷。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个包含修饰的核碱基的修饰核苷。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含一个或多个修饰的核苷间键。在此类实施方案中,修饰寡核苷酸的修饰、未修饰和不同修饰的糖部分、核碱基和/或核苷间键限定模式或基序。在某些实施方案中,糖部分、核碱基和核苷间键的模式各自彼此独立。因此,修饰寡核苷酸可通过其糖基序、核碱基基序和/或核苷间键基序进行描述(如本文所用,核碱基基序描述独立于核碱基序列对核碱基进行的修饰)。

[0480] a. 某些糖基序

[0481] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸包含一种或多种类型的以限定模式或糖基序的形式沿寡核苷酸或其区域排列的修饰的糖和/或未修饰的糖部分。在某些情况下,此类糖基序包括但不限于本文所讨论的任何糖修饰。

[0482] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含具有间隔体基序的区域或由其组成,所述间隔体基序包含两个外部区域或“侧翼”和中心或内部区域或“间隙”。间隔体基序的三个区域(5'-侧翼区、间隙区和3'-侧翼区)形成连续的核苷序列,其中各侧翼的核苷的至少一些糖部分不同于间隙的核苷的至少一些糖部分。具体地说,至少各侧翼的最靠近间隙的核苷(5'-侧翼的3'-最末端核苷和3'-侧翼的5'-最末端核苷)的糖部分不同于相邻间隙核苷的糖部分,因此限定侧翼与间隙之间的边界(即,侧翼/间隙接点)。在某些实施方案中,间隙内的糖部分彼此相同。在某些实施方案中,间隙包括一个或多个具有糖部分的核苷,所述糖部分不同于间隙的一个或多个其他核苷的糖部分。在某些实施方案中,两个侧翼的糖基序彼

此相同(对称间隔体)。在某些实施方案中,5'-侧翼的糖基序不同于3'-侧翼的糖基序(不对称间隔体)。

[0483] 在某些实施方案中,间隔体的侧翼包含1-5个核苷。在某些实施方案中,间隔体的侧翼包含2-5个核苷。在某些实施方案中,间隔体的侧翼包含3-5个核苷。在某些实施方案中,间隔体的核苷全部是修饰的核苷。

[0484] 在某些实施方案中,间隔体的间隙包含7-12个核苷。在某些实施方案中,间隔体的间隙包含7-10个核苷。在某些实施方案中,间隔体的间隙包含8-10个核苷。在某些实施方案中,间隔体的间隙包含10个核苷。在某个实施方案中,间隔体的间隙的各核苷是未修饰的2'-脱氧核苷。

[0485] 在某些实施方案中,间隔体是脱氧间隔体。在此类实施方案中,各侧翼/间隙接点的间隙侧的核苷是未修饰的2'-脱氧核苷,并且各侧翼/间隙接点的侧翼侧的核苷是修饰的核苷。在某些此类实施方案中,间隙的各核苷是未修饰的2'-脱氧核苷。在某些此类实施方案中,各侧翼的各核苷是修饰的核苷。

[0486] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸具有完全修饰的糖基序,其中修饰寡核苷酸各核苷包含修饰的糖部分。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含具有完全修饰的糖基序的区域或由其组成,其中所述区域各核苷包含修饰的糖部分。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含具有完全修饰的糖基序的区域或由其组成,其中完全修饰的区域内的各核苷包含相同修饰的糖部分,在本文中称为均匀修饰的糖基序。在某些实施方案中,完全修饰的寡核苷酸是均匀修饰的寡核苷酸。在某些实施方案中,均匀修饰的寡核苷酸各核苷包含相同的2'-修饰。

[0487] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸可以包含以下各项中所述的糖基序:Swayze等人,US2010/0197762;Freier等人,US2014/0107330;Freier等人,US2015/0184153;以及Seth等人,US2015/0267195,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0488] 本文所提供的某些实施方案涉及可用于抑制靶核酸表达的修饰的寡聚化合物,其可以用于治疗、预防、改善与这一靶核酸相关的疾病或减慢所述疾病的进展。在某些实施方案中,修饰的寡聚化合物包含作为具有某些糖基序的间隔体的反义寡核苷酸。在某些实施方案中,本文所提供的间隔体糖基序可以与任何核碱基序列和任何核苷间键基序组合,以形成有效的反义寡核苷酸。

[0489] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序:ekk-d9-kkee,其中'd'表示2'-脱氧核糖,'k'表示cEt核苷,并且'e'表示2'-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0490] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序:k-d9-kekeke,其中'd'表示2'-脱氧核糖,'k'表示cEt核苷,并且'e'表示2'-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0491] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合

物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序: kkk-d8-kekek,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0492] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序: kkk-d9-keke,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0493] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序: kk-d9-kdkdk,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0494] 在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸,其由16个连接核苷组成并且具有基序:kk-d9-eeekk,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序:kk-d9-eeekk,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0495] 在某些实施方案中,一种方法包括使细胞与化合物接触或向受试者施用所述化合物,所述化合物包含修饰寡核苷酸,所述修饰寡核苷酸由16个连接核苷组成并且具有基序: kk-d9-ekeke,其中‘d’表示2’-脱氧核糖,‘k’表示cEt核苷,并且‘e’表示2’-MOE核苷。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,受试者患有癌症。在某些实施方案中,向受试者施用化合物治疗受试者的癌症。

[0496] b. 某些核碱基基序

[0497] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定模式或基序的形式沿寡核苷酸或其区域排列的修饰和/或未修饰的核碱基。在某些实施方案中,各核碱基是修饰的。在某些实施方案中,没有核碱基是修饰的。在某些实施方案中,各嘌呤或各嘧啶是修饰的。在某些实施方案中,各腺嘌呤是修饰的。在某些实施方案中,各鸟嘌呤是修饰的。在某些实施方案中,各胸腺嘧啶是修饰的。在某些实施方案中,各尿嘧啶是修饰的。在某些实施方案中,各胞嘧啶是修饰的。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸中的一些或全部胞嘧啶核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0498] 在某些实施方案中,修饰寡核苷酸包含修饰核碱基的区块。在某些此类实施方案中,区块位于寡核苷酸的3’-端。在某些实施方案中,区块位于寡核苷酸的3’-端的3个核苷内。在某些实施方案中,区块位于寡核苷酸的5’-端。在某些实施方案中,区块位于寡核苷酸的5’-端的3个核苷内。

[0499] 在某些实施方案中,具有间隔体基序的寡核苷酸包含有包含修饰核碱基的核苷。

在某些此类实施方案中,一个包含修饰核碱基的核苷处于具有间隔体基序的寡核苷酸的中间隙中。在某些此类实施方案中,所述核苷的糖部分是2'-脱氧核糖基部分。在某些实施方案中,修饰的核碱基选自:2-硫代嘧啶和5-丙炔嘧啶。

[0500] c. 某些核苷间键基序

[0501] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸。在某些实施方案中,寡核苷酸包含以限定模式或基序的形式沿寡核苷酸或其区域排列的修饰和/或未修饰的核苷间键。在某些实施方案中,基本上各核苷间连接基团均为磷酸酯核苷间键(P=O)。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的各核苷间连接基团均为硫代磷酸酯(P=S)。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的各核苷间连接基团独立地选自硫代磷酸酯核苷间键和磷酸酯核苷间键。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸的糖基序是间隔体,并且间隙内的核苷间键全部是修饰的。在某些此类实施方案中,侧翼中的一些或全部核苷间键均为未修饰的磷酸酯键。在某些实施方案中,末端核苷间键是修饰的。

[0502] 4. 某些修饰寡核苷酸

[0503] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含修饰寡核苷酸。在某些实施方案中,将上文修饰(糖、核碱基、核苷间键)掺入修饰寡核苷酸中。在某些实施方案中,修饰寡核苷酸通过其修饰、基序和总体长度表征。在某些实施方案中,此类参数各自彼此独立。因此,除非另外指示,否则具有间隔体糖基序的寡核苷酸的各核苷间键可以是修饰或未修饰的,并且可遵循或不遵循糖修饰的间隔体修饰模式。例如,糖间隔体的侧翼区内的核苷间键可彼此相同或不同,并且可与糖基序的间隙区的核苷间键相同或不同。同样,此类间隔体寡核苷酸可包含一个或多个独立于糖修饰的间隔体模式的修饰核碱基。此外,在某些情况下,通过总体长度或范围并且通过两个或更多个区域(例如,具有指定糖修饰的核苷的区域)的长度或长度范围描述寡核苷酸,在此类情形下,可以选择各范围的数目,从而得到总体长度落在指定范围之外的寡核苷酸。在此类情形下,两种要素必须均满足。例如,在某些实施方案中,修饰寡核苷酸由15-20个连接核苷组成并且具有由三个区域A、B和C组成的糖基序,其中A区由2-6个具有指定糖基序的连接核苷组成,B区由6-10个具有指定糖基序的连接核苷组成,并且C区由2-6个具有指定糖基序的连接核苷组成。此类实施方案不包括以下修饰寡核苷酸,在所述修饰寡核苷酸中A和C各自由6个连接核苷组成并且B由10个连接核苷组成(即使允许那些数目的核苷在A、B和C的要求内),因为此类寡核苷酸的总体长度为22,其超过修饰寡核苷酸的总体长度的上限(20)。在本文中,如果寡核苷酸的描述关于一个或多个参数是沉默的,则此类参数不受限制。因此,仅描述为具有间隔体糖基序而无进一步描述的修饰寡核苷酸可具有任何长度、核苷间键基序和核碱基基序。除非另外指示,否则所有修饰均独立于核碱基序列。

[0504] 某些缀合化合物

[0505] 在某些实施方案中,本文所述的化合物包含寡核苷酸(修饰或未修饰的)和任选的一个或多个缀合基团和/或末端基团或由其组成。缀合基团由一个或多个缀合部分和将缀合部分连接至寡核苷酸的缀合接头组成。缀合基团可连接至寡核苷酸的任一端或两端和/或处于任何内部位置。在某些实施方案中,缀合基团连接至修饰寡核苷酸的核苷的2'-位。在某些实施方案中,连接至寡核苷酸的任一端或两端的缀合基团是末端基团。在某些此类实施方案中,缀合基团或末端基团连接在寡核苷酸的3'-端和/或5'-端。在某些此类实施方

案中,缀合基团(或末端基团)连接在寡核苷酸的3'-端。在某些实施方案中,缀合基团连接在寡核苷酸的3'-端附近。在某些实施方案中,缀合基团(或末端基团)连接在寡核苷酸的5'-端。在某些实施方案中,缀合基团连接在寡核苷酸的5'-端附近。

[0506] 在某些实施方案中,寡核苷酸是修饰的。在某些实施方案中,化合物的寡核苷酸具有与靶核酸互补的核碱基序列。在某些实施方案中,寡核苷酸与信使RNA(mRNA)互补。在某些实施方案中,寡核苷酸与有义转录物互补。

[0507] 末端基团的实例包括但不限于缀合基团、加帽基团、磷酸酯部分、保护基、修饰或未修饰的核苷,以及两个或更多个独立地修饰或未修饰的核苷。

[0508] A. 某些缀合基团

[0509] 在某些实施方案中,寡核苷酸共价连接至一个或多个缀合基团。在某些实施方案中,缀合基团改变所连接的寡核苷酸的一种或多种特性,包括但不限于药效学、药代动力学、稳定性、结合性、吸收性、组织分布、细胞分布、细胞摄取、电荷和清除率。在某些实施方案中,缀合基团向所连接的寡核苷酸赋予新的特性,例如能够检测寡核苷酸的荧光团或报告基团。

[0510] 某些缀合基团和缀合部分先前已有描述,例如:胆固醇部分(Letsinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 6553-6556); 胆酸(Manoharan等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1053-1060); 硫醚,例如己基-S-三苯甲硫醇(Manoharan等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660, 306-309; Manoharan等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2765-2770); 巯基胆固醇(Oberhauser等人, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20, 533-538); 脂族链,例如十二烷二醇或十一烷基残基(Saison-Behmoaras等人, *EMBO J.*, 1991, 10, 1111-1118; Kabanov等人, *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk等人, *Biochimie*, 1993, 75, 49-54); 磷脂,例如二-十六烷基-外消旋-甘油或1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-H-磷酸三乙基铵(Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3651-3654; Shea等人, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783); 聚胺或聚乙二醇链(Manoharan等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973); 或金刚烷乙酸、棕榈基部分(Mishra等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237); 十八烷基胺或己基氨基-羰基-氧基胆固醇部分(Crooke等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, i, 923-937); 生育酚基团(Nishina等人, *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72; 以及 Nishina等人, *Molecular Therapy*, 2008, 16, 734-740); 或GalNAc集簇(例如, W02014/179620)。

[0511] 1. 缀合部分

[0512] 缀合部分包括但不限于嵌入物、报告分子、聚胺、聚酰胺、肽、碳水化合物(例如, GalNAc)、维生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、胆固醇、巯基胆固醇、胆酸部分、叶酸、脂质、磷脂、生物素、吩噻、吡啶、蒽醌、金刚烷、吡啶、荧光素、罗丹明、香豆素、荧光团和染料。

[0513] 在某些实施方案中,缀合部分包括活性药物物质,例如阿司匹林(aspirin)、华法林(warfarin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、布洛芬(ibuprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬布芬(fen-bufen)、酮洛芬(ketoprofen)、(S) - (+) - 普拉洛芬(pranoprofen)、卡洛芬(carprofen)、丹酰肌氨酸、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟芬那酸(flufenamic acid)、亚叶酸、苯丙噻二嗪(benzothiadiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、

二氮杂~~草~~、吲哚美辛 (indo-methicin)、巴比妥酸盐、头孢菌素、磺胺类药、抗糖尿病药、抗菌剂或抗生素。

[0514] 2. 缀合接头

[0515] 缀合部分通过缀合接头连接至寡核苷酸。在某些化合物中, 缀合基团是单一化学键(即, 缀合部分经由缀合接头通过单键连接至寡核苷酸)。在某些实施方案中, 缀合接头包含链结构, 诸如烃基链; 或重复单元的寡聚物, 所述重复单元诸如乙二醇、核苷或氨基酸单元。

[0516] 在某些实施方案中, 缀合接头包括选自以下的一个或多个基团: 烷基、氨基、氧代基、酰胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚和羟氨基。在某些此类实施方案中, 缀合接头包括选自以下的基团: 烷基、氨基、氧代基、酰胺和醚基团。在某些实施方案中, 缀合接头包括选自以下的基团: 烷基和酰胺基团。在某些实施方案中, 缀合接头包括选自以下的基团: 烷基和醚基团。在某些实施方案中, 缀合接头包含至少一个磷部分。在某些实施方案中, 缀合接头包括至少一个磷酸酯基团。在某些实施方案中, 缀合接头包括至少一个中性连接基团。

[0517] 在某些实施方案中, 缀合接头, 包括上文所述的缀合接头, 是双官能连接部分, 例如, 本领域中已知可用于将缀合基团连接至亲本化合物(诸如本文提供的寡核苷酸)的那些。一般来说, 双官能连接部分包括至少两个官能团。官能团中的一个经过选择结合化合物的特定位点, 并且另一个经过选择结合缀合基团。双官能连接部分中所用的官能团的实例包括但不限于用于与亲核基团反应的亲电体和用于与亲电子基团反应的亲核体。在某些实施方案中, 双官能连接部分包括选自以下的一个或多个基团: 氨基、羟基、羧酸、硫醇、烷基、烯基和炔基。

[0518] 缀合接头的实例包括但不限于吡咯啉、8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(ADO)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯(SMCC)和6-氨基己酸(AHEX或AHA)。其他缀合接头包括但不限于取代或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_{10} 烯基或取代或未取代的 C_2 - C_{10} 炔基, 其中优选取代基的非限制性列表包括羟基、氨基、烷氧基、羧基、苄基、苯基、硝基、硫醇、硫代烷氧基、卤素、烷基、芳基、烯基和炔基。

[0519] 在某些实施方案中, 缀合接头包含1-10个接头-核苷。在某些实施方案中, 此类接头-核苷是修饰的核苷。在某些实施方案中, 此类接头-核苷包含修饰的糖部分。在某些实施方案中, 接头-核苷是未修饰的。在某些实施方案中, 接头-核苷包含任选受保护的杂环碱基, 其选自嘌呤、取代的嘌呤、嘧啶或取代的嘧啶。在某些实施方案中, 可切割部分是选自以下的核苷: 尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、4-N-苯甲酰基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、4-N-苯甲酰基-5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、6-N-苯甲酰基腺嘌呤、鸟嘌呤和2-N-异丁酰基鸟嘌呤。通常期望接头-核苷在化合物到达靶组织之后从所述化合物上切割下来。因此, 接头-核苷通常彼此连接并且通过可切割键与化合物的其余部分连接。在某些实施方案中, 此类可切割键是磷酸二酯键。

[0520] 在本文中, 接头-核苷不被视为寡核苷酸的一部分。因此, 在化合物包含由指定数目或范围的连接核苷组成和/或与参考核酸具有指定的互补性百分比的寡核苷酸并且化合物也包含有包含含有接头-核苷的的缀合接头的缀合基团的实施方案中, 那些接头-核苷不计入寡核苷酸的长度并且不用于确定寡核苷酸关于参考核酸的互补性百分比。例如, 化合物可包含(1)由8-30个核苷组成的修饰寡核苷酸, 以及(2)包含1-10个与修饰寡核苷酸的核

苷连续的接头-核苷的缀合基团。这一化合物中的连续的连接核苷的总数超过30。可替代地,化合物可包含由8-30个核苷组成并且没有缀合基团的修饰寡核苷酸。这一化合物中的连续的连接核苷的总数不超过30。除非另外指示,否则缀合接头包含不超过10个接头-核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过5个接头-核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过3个接头-核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过2个接头-核苷。在某些实施方案中,缀合接头包含不超过1个接头-核苷。

[0521] 在某些实施方案中,期望从寡核苷酸上切割缀合基团。例如,在某些情形下,包含特定缀合部分的化合物被特定细胞类型更好地摄取,但是一旦化合物已经被摄取,便期望缀合基团被切割以释放未缀合或亲本寡核苷酸。因此,某些缀合物可包含一个或多个可切割部分,通常在缀合接头内。在某些实施方案中,可切割部分是可切割键。在某些实施方案中,可切割部分是包含至少一个可切割键的原子团。在某些实施方案中,可切割部分包含具有一个、两个、三个、四个或超过四个可切割键的原子团。在某些实施方案中,可切割部分在细胞或亚细胞区室诸如溶酶体内被选择性切割。在某些实施方案中,可切割部分被内源性酶诸如核酸酶选择性切割。

[0522] 在某些实施方案中,可切割键选自:酰胺、酯、醚、磷酸二酯中的一个或两个酯、磷酸酯、氨基甲酸酯或二硫化物。在某些实施方案中,可切割键是磷酸二酯中的一个或两个酯。在某些实施方案中,可切割部分包含磷酸酯或磷酸二酯。在某些实施方案中,可切割部分是寡核苷酸与缀合部分或缀合基团之间的磷酸酯键。

[0523] 在某些实施方案中,可切割部分包含一个或多个接头-核苷或由其组成。在某些此类实施方案中,一个或多个接头-核苷彼此连接和/或通过可切割键与化合物的其余部分连接。在某些实施方案中,此类可切割键是未修饰的磷酸二酯键。在某些实施方案中,可切割部分是2'-脱氧核苷,其通过磷酸酯核苷间键连接至寡核苷酸的3'或5'-末端核苷并且通过磷酸酯或硫代磷酸酯键共价连接至缀合接头或缀合部分的其余部分。在某些此类实施方案中,可切割部分是2'-脱氧腺苷。

[0524] 组合物和用于配制药物流合物的方法

[0525] 本文所述的化合物可与药学上可接受的活性或惰性物质混合以用于制备药物组合物或制剂。组合物和用于配制药物流合物的方法取决于许多标准,包括但不限于施用途径、疾病程度或待施用的剂量。

[0526] 某些实施方案提供包含一种或多种化合物或其盐的药物组合物。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成。在某些此类实施方案中,药物组合物包含合适的药学上可接受的稀释剂或载剂。在某些实施方案中,药物组合物包含无菌盐水溶液和一种或多种化合物。在某些实施方案中,此类药物组合物由无菌盐水溶液和一种或多种化合物组成。在某些实施方案中,无菌盐水是医药级盐水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种化合物和无菌水。在某些实施方案中,药物组合物由一种化合物和无菌水组成。在某些实施方案中,无菌水是医药级水。在某些实施方案中,药物组合物包含一种或多种化合物和磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在某些实施方案中,药物组合物由一种或多种化合物和无菌PBS组成。在某些实施方案中,无菌PBS是医药级PBS。组合物和用于配制药物流合物的方法取决于许多标准,包括但不限于施用途径、疾病程度或待施用的剂量。

[0527] 靶向MALAT1核酸的本文所述的化合物可以通过将化合物与合适的药学上可接受的稀释剂或载剂组合来用于药物组合物中。在某些实施方案中,药学上可接受的稀释剂是水,诸如适于注射的无菌水。因此,在一个实施方案中,在本文所述的方法中采用包含靶向MALAT1核酸的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水。在某些实施方案中,化合物包含本文所提供的修饰寡核苷酸或由其组成。

[0528] 包含本文所提供的化合物的药物组合物涵盖在向动物(包括人)施用后能够(直接或间接)提供其生物学活性代谢物或残余物的任何药学上可接受的盐、酯或此类酯的盐或任何其他寡核苷酸。在某些实施方案中,化合物是反义化合物或寡聚化合物。在某些实施方案中,化合物包含修饰寡核苷酸或由其组成。因此,例如,本公开还涉及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他生物等效物。合适的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0529] 前药可以包括在化合物的一端或两端掺入另外的核苷,其可被体内的内源性核酸酶切割以形成活性化合物。在某些实施方案中,化合物或组合物还包含药学上可接受的载剂或稀释剂。

[0530] 实施例

[0531] 非限制性公开和以引用的方式并入

[0532] 尽管随附于此申请的序列表根据需要将各序列鉴定为“RNA”或“DNA”,但实际上,那些序列可用任何化学修饰的组合进行修饰。本领域技术人员将易于了解诸如“RNA”或“DNA”的用以描述修饰寡核苷酸的名称在某些情况下是随意的。例如,包含有包含2'-OH糖部分和胸腺嘧啶碱基的核苷的寡核苷酸可描述为具有修饰的糖(2'-OH,针对DNA的天然2'-H)的DNA或具有修饰的碱基(胸腺嘧啶(甲基化尿嘧啶),针对RNA的天然尿嘧啶)的RNA。

[0533] 因此,本文提供的核酸序列(包括但不限于序列表中的那些)旨在涵盖含有天然或修饰的RNA和/或DNA的任何组合的核酸,包括但不限于具有修饰核碱基的此类核酸。进一步举例并且不加限制,具有核苷碱基序列“ATCGATCG”的寡核苷酸涵盖具有此核苷碱基序列(无论是修饰还是未修饰的)的任何寡核苷酸,包括但不限于包含RNA碱基的此类化合物,诸如具有序列“AUCGAUCG”的那些和具有一些DNA碱基和一些RNA碱基的那些(诸如“AUCGATCG”)以及具有其他修饰核碱基的化合物,诸如“AT^mCGAUCG”,其中^mC指示在5位包含甲基的胞嘧啶碱基。

[0534] 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地描述,但以下实施例仅用于说明本文所述的化合物并且不旨在限制本文所述的化合物。本申请中列举的参考文献各自以引用的方式整体并入本文中。

[0535] 实施例1:与人MALAT1 RNA互补的具有PS核苷间键的间隔体的设计

[0536] 设计了与人MALAT1核酸互补的修饰寡核苷酸。下表中的修饰寡核苷酸是3-10-3 cET间隔体。间隔体的长度为16个核苷,其中中心间隙区段包含10个2'-脱氧核苷或包含1个2'-O-甲基核苷和9个2'-脱氧核苷的组合。中心间隙区段在5'方向和3'方向上侧接各自包含3个核苷的侧翼区段。5'侧翼区段中的各核苷和3'侧翼区段中的各核苷均具有cEt糖修饰。整个各间隔体中的核苷间键均为硫代磷酸酯(P=S)键。各胞嘧啶残基均为5-甲基胞嘧啶。序列和化学表示栏指定序列,包括5-甲基胞嘧啶、糖化学和核苷间键化学;其中下标'd'

表示2'-β-D-脱氧核糖基糖部分,下标 'k' 表示cET糖部分,下标 's' 表示硫代磷酸酯核苷间键,胞嘧啶残基前面的上标 'm' 表示5-甲基胞嘧啶,并且下标 'y' 表示2'-O-甲基核糖。“起始位点(Start site)”指示在人核酸序列中与间隔体互补的5'-最末端核苷。“终止位点(Stop site)”指示在人核酸序列中与间隔体互补的3'-最末端核苷。

[0537] 下表中列出的各修饰寡核苷酸均与人MALAT1核酸序列SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号:XR_001309.1) 互补。

[0538] 表1

[0539] 与人MALAT1互补的具有PS核苷间键的cET间隔体

	化合物 编号	序列(5'至3')	SEQ ID NO: 1 起始 位点	SEQ ID NO: 1 终止 位点	化学表示(5'至3')	SEQ ID NO
[0540]	1157034	TTCGGTTTAATCTCTT	1535	1550	$T_{ks}T_{ks}^mC_{ks}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ks}T_{ks}T_{ks}$	2
	1157111	GGTTACCAATAATTTTC	2034	2049	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}T_{ks}^mC_{ks}$	3
	1157190	TGGTAATTACTCTTGA	2341	2356	$T_{ks}G_{ks}G_{ks}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}G_{ks}A_{ks}$	4
	1157929	GTAGTAAGAATCTCAG	4821	4836	$G_{ks}T_{ks}A_{ks}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$	5
[0541]					$sT_{ds}^mC_{ds}T_{ds}^mC_{ks}A_{ks}G_{ks}$	
	1158161	CCTTAGTTGGCATCAA	5494	5509	$^mC_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}$	6
	1158162	TCCTTAGTTGGCATCA	5495	5510	$T_{ks}^mC_{ks}^mC_{ks}T_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ks}^mC_{ks}A_{ks}$	7
	1304884	GGATUAATGTAGTGTA	5049	5064	$G_{ks}G_{ks}A_{ks}T_{ds}U_{ys}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}sA_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ks}T_{ks}A_{ks}$	8
	1304890	GGTTATAGCTTGACAA	4931	4946	$G_{ks}G_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}^mC_{ks}A_{ks}A_{ks}$	9
	1304906	GCAGATAATGTTCTCA	4840	4855	$G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}G_{ds}A_{ys}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ks}^mC_{ks}A_{ks}$	10

[0542] 实施例2:修饰寡核苷酸对A-431细胞中的人MALAT1的反义抑制

[0543] 在具有类似培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各实验的结果在以下所示的单个表中给出。使用自由摄取,用5nM修饰寡核苷酸处理密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A-431细胞。在大约48小时的处理期后,从细胞中分离出RNA并且通过定量实时RT-PCR测量MALAT1 RNA水平。使用人引物探针组RTS2736(正向序列AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG,在本文中指定为SEQ ID NO.:2814;反向序列TGAAGGGTCTGTGCTAGATCAAAA,在本文中指定为SEQ ID NO.:2815;探针序列TGCCACATCGCCACCCCGT,在本文中指定为SEQ ID NO.:2816)测量RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1RNA水平归一化为总RNA含量。结果作为MALAT1 RNA的量相对于未处理的对照细胞的对照百分比(%UTC)在下表给出。

[0544] 表2

[0545] 靶向SEQ ID NO.:1的3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0546]

化合物编号	%UTC
1157034	25
1157111	11
1157190	19
1157929	20
1158161	18
1158162	24

[0547] 实施例3:cEt间隔体对A-431细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0548] 在A-431细胞中以各种剂量测试了以上研究中所述的修饰寡核苷酸。使用自由摄取,用稀释至下表所述浓度的修饰寡核苷酸处理密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A-431细胞。大约48小时后,如先前所述使用人MALAT1引物-探针组RTS2736测量MALAT1 RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1 RNA水平归一化为总RNA含量。结果作为MALAT1 RNA的量相对于未处理的对照细胞的对照百分比(%UTC)在下表给出。对excel中的数据的数据的对数/线性图使用线性回归来计算IC50。

[0549] 表3

[0550] 修饰寡核苷酸在A-431中对人MALAT1 mRNA表达的剂量依赖性抑制

[0551]

化合物编号	对照%				IC50 (nM)
	0.3 nM	1.25 nM	5.0 nM	20.0 nM	
1157034	72	57	26	6	1
1157111	108	73	6	7	2
1157190	89	93	58	18	6
1157929	81	76	29	10	2
1158161	83	77	37	9	3
1158162	82	78	32	10	3

[0552] 实施例4:cEt间隔体对MDA-MB-436细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0553] 在MDA-MB-436细胞中以各种剂量测试了以上研究中所述的修饰寡核苷酸。使用自由摄取,用稀释至下表所述浓度的修饰寡核苷酸处理密度为每孔5,000-12,000个细胞的经过培养的MDA-MB-436细胞。大约48小时后,如先前所述使用人MALAT1引物-探针组RTS 2736测量MALAT1 RNA水平。将MALAT1 RNA水平归一化为使用人引物-探针组HTS5002(正向序列CGGACTATGACTTAGTTGC GTTACA,本文指定为SEQ ID NO.:2817;反向序列GCCATGCCAATCTCATCTTGT,本文指定为SEQ ID NO.:2818;探针序列CCTT TCTTGACAAAACCTAAGTGCAGCA,本文指定为SEQ ID NO.:2819)测量的b-肌动蛋白。结果作为MALAT1 RNA的量相对于未处理的对照细胞的对照百分比(%UTC)在下表给出。以下各表表示单独实验。使用“log(抑制剂)对反应-变量斜率(4个参数)”式,使用Prism6软件计算表4的IC50。使用“log(抑制剂)对反应-变量斜率(3个参数)”式,使用Prism7软件计算表5和表6的IC50。

[0554] 表4

[0555] 修饰寡核苷酸在MDA-MB-436细胞中对人MALAT1 RNA表达的剂量依赖性抑制

化合物编号	对照%				IC50 (nM)
	0.8 nM	4.0 nM	20.0 nM	100.0 nM	
1157034	50	25	17	5	0.7
1157111	98	30	13	8	2.9
1157190	56	39	15	5	1.4
1157929	58	51	33	5	2.6
1158161	36	48	27	3	0.5
1158162	57	37	22	6	1.5

[0557] 表5

[0558] 修饰寡核苷酸在MDA-MB-436细胞中对人MALAT1 RNA表达的剂量依赖性抑制

化合物编号	对照%				IC50 (nM)
	8 nM	40 nM	200 nM	1000 nM	
1304906	68	23	6	2	8
1304890	68	20	5	3	5
1304884	68	25	5	2	10

[0560] 表6

[0561] 修饰寡核苷酸在MDA-MB-436细胞中对人MALAT1 RNA表达的剂量依赖性抑制

化合物编号	对照%				IC50 (nM)
	0.4 nM	2 nM	10 nM	50 nM	
1304906	98	88	47	17	9
1304890	109	88	52	17	8
1304884	98	75	55	23	8

[0563] 实施例5:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0564] 用选自上文所述研究的修饰寡核苷酸处理CD-1小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0565] 处理

[0566] 向几组4-6周龄的雄性CD-1小鼠(获自Charles River)一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组雄性CD-1小鼠注射PBS。在开始处理后25天(最后一次施用后24小时)将小鼠安乐死。

[0567] 血浆化学标志物

[0568] 为了评价修饰寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)的血浆水平。结果在下表给出。

[0569] 表7

[0570] CD-1小鼠中的血浆化学标志物

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)	白蛋白 (g/dL)
PBS	20	46	24	0.2	2.5
1157929	330	225	24	0.2	2.3
1158161	86	128	29	0.2	2.3

[0572] 体重和器官重量

[0573] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肾、脾和肝重量并且在下表给出。

[0574] 表8

[0575] 体重和器官重量

ION编号	体重 (g)	肝 (g)	肾 (g)	脾 (g)
PBS	32	1.7	0.5	0.1
1157929	34	2.3	0.5	0.2
1158161	34	2.3	0.5	0.2

[0577] 实施例6:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0578] 用选自上文所述研究的修饰寡核苷酸处理CD-1小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0579] 处理

[0580] 向几组4-6周龄的雄性CD-1小鼠 (获自Charles River) 一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周 (总计8次处理)。一组雄性CD-1小鼠注射PBS。在开始处理后24天 (最后一次施用后24小时) 将小鼠安乐死。

[0581] 血浆化学标志物

[0582] 为了评价修饰寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析仪 (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY) 测量丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、血尿素氮 (BUN) 和总胆红素 (TBIL) 的血浆水平。结果在下表给出。

[0583] 表9

[0584] CD-1小鼠中的血浆化学标志物

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	43	71	26	0.2
1157111	341	200	22	0.2

[0586] 体重和器官重量

[0587] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肾、脾和肝重量并且在下表给出。

[0588] 表10

[0589] 体重和器官重量

ION 编号	体重 (g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
PBS	37	2.0	0.6	0.1
1157111	38	2.8	0.5	0.2

[0591] 实施例7:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0592] 用选自上文所述研究的修饰寡核苷酸处理CD-1小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0593] 处理向几组4-6周龄的雄性CD-1小鼠 (获自Charles River) 一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周 (总计8次处理)。一组雄性CD-1小鼠注射PBS。在开始处理

后26天(最后一次施用后24小时)将小鼠安乐死。

[0594] 血浆化学标志物

[0595] 为了评价修饰寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c,Melville,NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。

[0596] 表11

[0597] CD-1小鼠中的血浆化学标志物

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	22	46	22	0.3
1157034	608	480	21	0.2
1157190	41	83	23	0.2
1158162	435	325	24	0.2

[0599] 体重和器官重量

[0600] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肾、脾和肝重量并且在下表给出。

[0601] 表12

[0602] 体重和器官重量

ION 编号	体重 (g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
PBS	33	1.8	0.5	0.1
1157034	37	2.3	0.5	0.2
1157190	35	1.9	0.4	0.2
1158162	36	2.6	0.5	0.2

[0604] 实施例8:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0605] 用选自上文所述研究的修饰寡核苷酸处理CD-1小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0606] 处理

[0607] 向几组4-6周龄的雄性CD-1小鼠(获自Charles River)一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组雄性CD-1小鼠注射PBS。在开始处理后25天(最后一次施用后24小时)将小鼠安乐死。

[0608] 血浆化学标志物

[0609] 为了评价修饰寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c,Melville,NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。

[0610] 表13

[0611] CD-1小鼠中的血浆化学标志物

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	20	51	21	0.2
1304890	33	51	21	0.2
1304906	59	78	22	0.2

[0613] 体重和器官重量

[0614] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肾、脾和肝重量并且在下表给出。

[0615] 表14

[0616] 体重和器官重量

ION编号	体重 (g)	肝 (g)	肾 (g)	脾 (g)
PBS	32	1.6	0.5	0.1
1304890	36	2.0	0.5	0.2
1304906	34	1.8	0.5	0.1

[0618] 实施例9:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0619] 用选自上文所述研究的修饰寡核苷酸处理CD-1小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0620] 处理向几组4-6周龄的雄性CD-1小鼠(获自Charles River)一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组雄性CD-1小鼠注射PBS。在开始处理后25天(最后一次施用后24小时)将小鼠安乐死。

[0621] 血浆化学标志物

[0622] 为了评价修饰寡核苷酸对肝功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。

[0623] 表15

[0624] CD-1小鼠中的血浆化学标志物

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	19	56	16	0.2
1304884	33	55	15	0.1

[0626] 体重和器官重量

[0627] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肾、脾和肝重量并且在下表给出。

[0628] 表16

[0629] 体重和器官重量

ION编号	体重 (g)	肝 (g)	肾 (g)	脾 (g)
PBS	34	2.0	0.5	0.1
1304884	37	2.2	0.5	0.2

[0631] 实施例10:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在食蟹猴中的作用

[0632] 用选自以上实施例中所研究的某些Ionis修饰寡核苷酸处理食蟹猴。评价修饰寡核苷酸耐受性。

[0633] 研究1

[0634] 处理

[0635] 在研究之前,将猴子隔离,期间每天观察动物的一般健康状况。猴子2-4岁并且重2-4kg。将7组4只随机分配的雄性食蟹猴各自以在背部的4个不同部位之间顺时针旋转的形式皮下注射Ionis寡核苷酸或盐水。在第1、3、5和7天的负载剂量之后,对猴子每周一次给药35mg/kg的Ionis寡核苷酸,持续6周(在第14、21、28、35和41天)。以类似方式向对照组的4只食蟹猴注射0.9%盐水并用作对照组。

[0636] 在研究期间,每天至少一次观察猴子的不适或窘迫的征象。及时将经历不适或窘迫的任何动物报告给兽医和研究主管。鉴定出健康不佳或可能濒死的任何动物以进行进一步监测和可能的安乐死。在第43天最后一次剂量之后大约48小时通过在深度麻醉的同时进行放血来对动物进行计划安乐死。实施例中描述的方案得到实验动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee; IACUC)的批准。

[0637] 体重和器官重量测量

[0638] 为了评价修饰寡核苷酸对动物总体健康的影响,测量了体重和器官重量。在尸体剖验之前测量终点体重。也测量了器官重量。

[0639] 表17

[0640] 体重和器官重量(g)

化合物 编号	第 43 天 的体重 (g)	心脏	肾	脾	肝
盐水	2565	10	12	3	49
1157034	2748	10	16	5	67
1157111	2524	9	13	3	62
1157190	2663	10	15	5	63
1157929	2655	10	14	3	59
1158161	2418	9	14	3	53
1158162	2499	9	18	3	55

[0643] 肾和肝功能

[0644] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,在第43天从所有研究组收集血液样品。在血液收集之前,将猴子禁食过夜。将血液收集在没有抗凝血剂的管中以便血清分离。将管在室温下保持最少90分钟,然后在3000rpm下离心10分钟以获得血清。使用Toshiba120FR NEO化学分析仪(Toshiba Co., Japan)测量各种肝功能标志物的水平。测量血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总蛋白(TP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。

[0645] 表18

[0646] 食蟹猴血浆中的肝功能标志物

化合物 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	CREA (mg/dL)	TP (g/dL)	TBIL (mg/dL)
盐水	49	59	21	0.9	7.3	0.3
1157034	40	55	18	0.8	6.8	0.2
1157111	41	72	23	0.8	7.1	0.3
1157190	59	67	21	0.9	7.1	0.3
1157929	63	71	21	0.9	7.1	0.2
1158161	58	59	18	0.8	7.3	0.3
1158162	53	81	17	0.8	7.5	0.3

[0648] 促炎症性蛋白分析

[0649] 为了评价修饰寡核苷酸在食蟹猴中的任何炎症性作用,取得血液样品以供分析。在血液收集之前,将猴子禁食过夜。在第41天(给药前和给药后24小时),从各动物中收集大约0.8mL血液并放入没有抗凝血剂的管中以便血清分离。将管在室温下保持最少90min,然后在室温下在3,000rpm下离心10min以获得血清。使用Toshiba 120FR NEO化学分析仪(Toshiba Co.,Japan)测量补体C3。将另一炎症标志物C反应蛋白(CRP)与上文针对肝功能所测试的临床化学参数一起进行测试。

[0650] 表19

[0651] 食蟹猴的促炎症性蛋白分析

化合物 编号	补体 C3 (mg/dL)		CRP (mg/L)
	第 41 天 (给药前)	第 41 天 (给药后 24 h)	第 43 天
盐水	95	92	5
1157034	115	100	3
1157111	105	87	9
1157190	106	90	4
1157929	115	105	7
1158161	107	99	5
1158162	111	100	6

[0653] 血液学

[0654] 为了评价修饰寡核苷酸在食蟹猴中对血液学参数的任何影响,在第43天从各个可获得的研究动物中收集大约0.5mL血液的血液样品。将样品收集在含有K₂-EDTA的管中。使用ADVIA2120i血液学分析仪(Siemens,USA)分析样品的红血细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、血细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、总白血细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)和单核细胞计数(MON)。

[0655] 表20

[0656] 食蟹猴的血液学标志物分析

	化合物 编号	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ³ /μL)	WBC (x10 ³ /μL)	NEU (%)	LYM (%)	MON (%)
[0657]	盐水	5	12	43	320	8	47	49	3
	1157034	6	13	45	329	11	34	61	4
	1157111	5	13	43	419	13	50	45	3
	1157190	6	13	44	383	10	38	56	4
[0658]	1157929	6	13	45	309	8	37	57	3
	1158161	6	13	43	332	11	31	63	3
	1158162	5	12	43	453	9	41	52	5

[0659] 尿分析

[0660] 在新鲜尿收集的前一天取出食物过夜,但供应水。在第43天,使用在湿冰上的干净笼子托盘收集所有动物的新鲜尿样品以用于尿分析法和尿化学法(早晨第一次尿)。使用 Toshiba 120FR 自动化化学分析仪(Toshiba Co., Japan) 测量尿分析法/尿化学法参数肌酐(UCRE)、微量蛋白(UTP)、尿微量白蛋白(UALB)以及蛋白/肌酐(P/C)比。

[0661] 表21

[0662] 食蟹猴的尿分析

	化合物 编号	UCRE (mg/dL)	UTP (mg/dL)	UALB (mg/dL)	P/C 比
[0663]	盐水	98	14	0.75	0.15
	1157034	44	16	0.34	0.39
	1157111	46	13	0.30	0.29
	1157190	64	17	0.29	0.28
	1157929	83	13	0.56	0.17
	1158161	111	18	0.70	0.17
	1158162	45	26	5.10	0.65

[0664] 研究2

[0665] 处理

[0666] 在研究之前,将猴子隔离,期间每天观察动物的一般健康状况。猴子2-4岁并且重2-4kg。将4组4只随机分配的雄性食蟹猴各自以在背部的4个不同部位之间顺时针旋转的形式皮下注射Ionis寡核苷酸或盐水。在第1、3、5和7天的负载剂量之后,向猴子每周一次给药35mg/kg的Ionis寡核苷酸,持续6周(在第14、21、28、35和41天)。以类似方式向对照组的4只食蟹猴注射0.9%盐水并用作对照组。

[0667] 在研究期间,每天至少一次观察猴子的不适或窘迫的征象。及时将经历不适或窘迫的任何动物报告给兽医和研究主管。鉴定出健康不佳或可能濒死的任何动物以进行进一步监测和可能的安乐死。在第43天最后一次剂量之后大约48小时通过在深度麻醉的同时进行放血来对动物进行计划安乐死。实施例描述的方案得到实验动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee; IACUC)的批准。

[0668] 体重和器官重量测量

[0669] 为了评价修饰寡核苷酸对动物总体健康的影响,测量了体重和器官重量。在尸体剖验之前测量终点体重。也测量了器官重量。

[0670] 表22

[0671] 体重和器官重量(g)

化合物 编号	第 43 天的 体重(g)	心脏	肾	脾	肝
盐水	2843	9	12	3	57
1304884	2643	9	14	4	65
1304890	2788	9	14	3	61
1304906	2678	10	13	3	60

[0673] 肾和肝功能

[0674] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,在第43天从所有研究组收集血液样品。在血液收集之前,将猴子禁食过夜。将血液收集在没有抗凝血剂的管中以便血清分离。将管在室温下保持最少90分钟,然后在3000rpm下离心10分钟以获得血清。使用Toshiba120FR NEO化学分析仪(Toshiba Co.,Japan)测量各种肝功能标志物的水平。测量血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总蛋白(TP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。

[0675] 表23

[0676] 食蟹猴血浆中的肝功能标志物

化合物 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	CREA (mg/dL)	TP (g/dL)	TBIL (mg/dL)
盐水	52	74	28	1.0	7.0	0.3
1304884	64	47	23	0.9	7.0	0.2
1304890	52	62	25	0.9	7.0	0.2
1304906	75	73	24	0.9	7.2	0.3

[0678] 促炎症性蛋白分析

[0679] 为了评价修饰寡核苷酸在食蟹猴中的任何炎症性作用,取得血液样品以供分析。在血液收集之前,将猴子禁食过夜。在第41天(给药前和给药后24小时),从各动物中收集大约0.8mL血液并放入没有抗凝血剂的管中以便血清分离。将管在室温下保持最少90min,然后在室温下在3,000rpm下离心10min以获得血清。使用Toshiba 120FR NEO化学分析仪(Toshiba Co.,Japan)测量补体C3。将另一炎症标志物C反应蛋白(CRP)与上文针对肝功能所测试的临床化学参数一起进行测试。

[0680] 表24

[0681] 食蟹猴的促炎症性蛋白分析

化合物 编号	补体 C3 (mg/dL)		CRP (mg/L)
	第 43 天 (给药前)	第 43 天 (给药后 24 h)	第 43 天
盐水	127	127	5
1304884	112	98	3
1304890	102	98	3
1304906	108	88	3

[0683] 血液学

[0684] 为了评价修饰寡核苷酸在食蟹猴中对血液学参数的任何影响,在第43天从各个可获得的研究动物中收集大约0.5mL血液的血液样品。将样品收集在含有K₂-EDTA的管中。使用ADVIA2120i血液学分析仪(Siemens,USA)分析样品的红血细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、血细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、总白血细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)和单核细胞计数(MON)。

[0685] 表25

[0686] 食蟹猴的血液学标志物分析

化合物 编号	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ³ /μL)	WBC (x10 ³ /μL)	NEU (%)	LYM (%)	MON (%)
盐水	5	12	43	352	12	29	64	3
1304884	5	13	41	386	9	30	62	3
1304890	5	13	42	460	12	33	62	2
1304906	6	13	42	413	13	48	46	4

[0688] 尿分析

[0689] 在新鲜尿收集的前一天取出食物过夜,但供应水。在第43天,使用在湿冰上的干净笼子托盘收集所有动物的新鲜尿样品以用于尿分析法和尿化学法(早晨第一次尿)。使用Toshiba 120FR自动化化学分析仪(Toshiba Co.,Japan)测量尿分析法/尿化学法参数肌酐(UCRE)、微量蛋白(UTP)、尿微量白蛋白(UALB)和蛋白/肌酐(P/C)比。

[0690] 表26

[0691] 食蟹猴的尿分析

化合物 编号	UCRE (mg/dL)	UTP (mg/dL)	UALB (mg/dL)	P/C 比
盐水	73	10	0.5	0.1
1304884	45	12	0.7	0.3
1304890	81	15	0.9	0.2
1304906	70	11	0.5	0.2

[0693] 实施例11:比较化合物对A431细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0694] 在A431细胞中在各种剂量下测试了本领域中所述的某些修饰寡核苷酸并且其在下文的其他实施例中用作比较化合物。比较了本领域中所述的以下修饰寡核苷酸:395240、395243、395244、395248、395251、395252、395253、395254、395255、395256、395257、395259、395267、395269、395272、395275、395280、395283、395287、395290、556089、559497和626112。下表中的化学表示栏指定序列和化学信息,包括5-甲基胞嘧啶、糖化学和核苷间键化学;其中下标‘d’表示2’-β-D-脱氧核糖基糖部分,下标‘k’表示cET糖部分,下标‘e’表示2’-MOE糖部分,下标‘s’表示硫代磷酸酯核苷间键,胞嘧啶残基前面的上标‘m’表示5-甲基胞嘧啶,并且下标‘o’表示磷酸二酯核苷间键。“起始位点”指示在人核酸序列中与间隔体互补的5’-最末端核苷。“终止位点”指示在人核酸序列中与间隔体互补的3’-最末端核苷。下表列出的各修饰寡核苷酸均与人MALAT1核酸序列SEQ ID NO:1(GENBANK登录号:XR_001309.1)互补。

[0695] 表27

[0696] 某些比较化合物

[0697]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位点	SEQ ID NO: 1 终 止位点	序列(5'至 3')	化学表示(5'至 3')	参考编号	SEQ ID No.
395240	3320	3339	TGCCTTTAGG ATTCTAGACA	T _{es} G _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} A _{es} G _{es} A _{es} ^m C _{es} A _e	WO 2012/012467	11
395243	3885	3904	TAATTGCCAA TATTGCCCC	T _{es} A _{es} A _{es} T _{es} T _{es} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} T _d sG _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _{es} ^m C _e	WO 2012/012467	12
395244	4036	4055	GGGAGTTACT TGCCAACTTG	G _{es} G _{es} G _{es} A _{es} G _{es} T _{ds} T _{ds} A _d s ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{es} ^m C _{es} T _{es} T _{es} G _e	WO 2012/012467	13
395248	4493	4512	TTGCAGTTAA ACAATGGAA A	T _{es} T _{es} G _{es} ^m C _{es} A _{es} G _{ds} T _{ds} T _{ds} dsA _{ds} A _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} dsG _{es} G _{es} A _{es} A _{es} A _e	WO 2012/012467	14
395251	4698	4717	CCAGGCTGGT TATGACTCAG	^m C _{es} ^m C _{es} A _{es} G _{es} G _{es} ^m C _{ds} T _{ds} dsG _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{es} G _e	WO 2012/012467	15
395252	4748	4767	TTATCAATTC ACCAAGGAG C	T _{es} T _{es} A _{es} T _{es} ^m C _{es} A _{ds} A _{ds} T _{ds} dsT _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{es} G _{es} A _{es} G _{es} ^m C _e	WO 2012/012467	16
395253	4783	4802	ATGGAGGTA TGACATATAA	A _{es} T _{es} G _{es} G _{es} A _{es} G _{ds} G _{ds} T _d sA _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ds}	WO 2012/012467	17

			T	$A_{es}T_{es}A_{es}A_{es}T_e$		
395254	4843	4862	GGCATATGC AGATAATGTT C	$G_{es}G_{es}^mC_{es}A_{es}T_{es}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $A_{ds}T_{es}G_{es}T_{es}T_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	18
395255	5123	5142	ACATTGGCAC ACAGCACAG C	$A_{es}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{es}G_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_d$ $s^mC_{ds}A_{es}^mC_{es}A_{es}G_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	19
395256	5134	5153	AGGCAAACG AAACATTGG CA	$A_{es}G_{es}G_{es}^mC_{es}A_{es}A_{ds}A_{ds}$ $^mC_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}A_{ds}^mC_{ds}A_d$ $sT_{ds}T_{es}G_{es}G_{es}^mC_{es}A_e$	WO 2012/012467	20
395257	5248	5267	CTAACATGCA ATACTGCAG A	$^mC_{es}T_{es}A_{es}A_{es}^mC_{es}A_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_d$ $sT_{ds}G_{es}^mC_{es}A_{es}G_{es}A_e$	WO 2012/012467	21
395259	5393	5412	AAGCCCACA GGAACAAGT CC	$A_{es}A_{es}G_{es}^mC_{es}^mC_{es}^mC_{ds}A$ $ds^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}^m$ $C_{ds}A_{ds}A_{es}G_{es}T_{es}^mC_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	22
395267	6098	6117	GGTCAATAGT GTAAAACATT	$G_{es}G_{es}T_{es}^mC_{es}A_{es}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{ds}T_{ds}G_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}A$ $dsA_{es}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_e$	WO 2012/012467	23
395269	6174	6193	TTCATGAAGG ATGAAATGC C	$T_{es}T_{es}^mC_{es}A_{es}T_{es}G_{ds}A_{ds}A$ $dsG_{ds}G_{ds}A_{ds}T_{ds}G_{ds}A_{ds}A_{ds}$ $A_{es}T_{es}G_{es}^mC_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	24
395272	6445	6464	CAATGCATTC TAATAGCAG C	$^mC_{es}A_{es}A_{es}T_{es}G_{es}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}G_{es}^mC_{es}A_{es}G_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	25
395275	6759	6778	AACATTTCCA CTTGCCAGTT	$A_{es}A_{es}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{ds}T_{ds}^m$ $C_{ds}^mC_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{es}A_{es}G_{es}T_{es}T_e$	WO 2012/012467	26
395280	6958	6977	GGTTCCCAAT CCCCACATT	$G_{es}G_{es}T_{es}T_{es}^mC_{es}^mC_{ds}^mC$ $dsA_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}^mC_{ds}$ $^mC_{ds}A_{ds}^mC_{es}A_{es}T_{es}T_{es}T_e$	WO 2012/012467	27
395283	7335	7354	TAATAAAAA TCAGGTGAG GC	$T_{es}A_{es}A_{es}T_{es}A_{es}A_{ds}A_{ds}A_d$ $sA_{ds}T_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}$ $G_{es}A_{es}G_{es}G_{es}^mC_e$	WO 2012/012467	28
395287	7878	7897	TCCCACCCAG CATTACAGTT	$T_{es}^mC_{es}^mC_{es}^mC_{es}A_{es}^mC_{ds}$ $^mC_{ds}^mC_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{es}A_{es}G_{es}T_{es}T_e$	WO 2012/012467	29
395290	8007	8026	TAAGATGCTA GCTTGGCCAA	$T_{es}A_{es}A_{es}G_{es}A_{es}T_{ds}G_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ds}$ $G_{ds}G_{es}^mC_{es}^mC_{es}A_{es}A_e$	WO 2012/012467	30
556089	6445	6460	GCATTCTAAT AGCAGC	$G_{ks}^mC_{ks}A_{ks}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}T_{ds}$ $A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ks}$ $G_{ks}^mC_k$	WO 2017/192820; St-Pierre 等人., Bioorg Med Chem. 2016;24(11):23 97-409	31
559497	3629	3644	AGTACTATAG CATCTG	$A_{ks}G_{ks}T_{ks}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}$ $T_{ds}A_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_k$ $sT_{ks}G_k$	Hung 等人., Nucleic Acid Ther. 2013;23(6):369 -78.	32
626112	4699	4718	GCCAGGCTG GTTATGACTC A	$G_{es}^mC_{eo}^mC_{eo}A_{eo}G_{eo}G_{ds}^m$ $C_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_d$ $sG_{ds}A_{eo}^mC_{eo}T_{es}^mC_{es}A_e$	WO 2016/073828	33

[0699] 化合物1058667和1058668在本领域中已有描述。下表中的化学表示栏指定某些比较化合物的序列和化学信息,包括5-甲基胞嘧啶、糖化学和核苷间键化学;其中下标‘d’表

示2’-β-D-脱氧核糖基糖部分,下标‘l’表示LNA糖部分,下标‘s’表示硫代磷酸酯核苷间键,并且胞嘧啶残基前面的上标‘m’表示5-甲基胞嘧啶。化合物1058667和1058668与小鼠MALAT1核酸序列互补并且与人MALAT1核酸序列错配。“起始位点”指示在小鼠核酸序列中与间隔体互补的5’-最末端核苷。“终止位点”指示在小鼠核酸序列中与间隔体互补的3’-最末端核苷。下表列出的各修饰寡核苷酸均与小鼠MALAT1核酸序列SEQ ID NO:2823 (从核苷酸5793001至5806000截短的GENBANK登录号:NC_000085.6的补体)互补。

[0700] 表28

[0701] 某些比较化合物

化合物 编号	SEQ ID NO: 2823 起始 位点	SEQ ID NO: 2823 终止 位点	序列(5’至3’)	化学表示(5’至3’)	参考编号	SEQ ID No.
[0702] 1058668	8368	8383	GTCACAATG CATTCTA	G _{ls} T _{ls} ^m C _{ls} A _{ds} ^m C _{ds} A _d sA _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ls} T _{ls} A _l	Michalik 等人, Circ Res. 2014; 114(9):1389-97 和 WO 2019/161364	34
1058667	6043	6061	TTTAAGTTC TCTGGTATG A	T _{ls} T _{ls} T _{ls} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ds} dsG _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ls} G _{ls} A _l	Bernard 等人 EMBO J 2010 29(18):3082-93	35

[0703] 在使用相同培养条件的一系列实验中测试了以下修饰寡核苷酸。各实验的结果在下文所示的单独表中给出。使用自由摄取,用稀释至如下表所指定的不同浓度的修饰寡核苷酸转染密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A431细胞。在大约48小时的处理期之后,如先前所述使用人引物-探针组RTS2738 (上文所述) 测量RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1RNA水平归一化为总RNA。结果作为相对于PBS对照的MALAT1 RNA的变化百分比给出。

[0704] 对excel中的数据的数据的对数/线性图使用线性回归来计算各修饰寡核苷酸的半最大抑制浓度(IC₅₀) 并且也在下表给出。

[0705] 表29

[0706] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)					
	0.4 nM	2 nM	10 nM	50 nM	250 nM	IC ₅₀ nM
395240	98	72	37	10	4	7
395243	97	101	101	48	10	46
395244	91	84	58	12	7	10
395248	92	97	49	20	6	12
395255	126	121	88	35	13	39
395256	111	108	77	19	4	21
395257	80	94	74	40	16	26
395259	121	97	101	52	23	68
395280	103	115	73	32	14	29
395283	107	89	84	25	10	23
395287	93	78	63	51	31	41
395290	113	90	101	34	18	40
626112	92	93	76	34	14	24

[0707] 表30

[0709] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)					
	0.4 nM	2 nM	10 nM	50 nM	250 nM	IC ₅₀ nM
395251	103	88	54	11	4	11
395252	100	117	68	22	6	20
395253	110	87	73	14	4	15
395254	106	73	32	10	5	7
395267	143	126	71	22	6	27
395269	97	112	123	61	26	168
395272	89	87	78	68	19	63
395275	83	81	69	29	14	16
556089	106	107	79	37	11	30
559497	88	102	59	23	6	14
1058667	131	118	99	30	11	39
1058668	105	95	74	27	7	20

[0711] 实施例12:3-10-3 cEt间隔体对A431细胞中的人MALAT1的反义抑制

[0712] 合成了与MALAT1核酸互补的修饰寡核苷酸并与上文所述的比较化合物395240、395253、395254、395256、556089和559497相比较来测试所述修饰寡核苷酸对体外MALAT1 RNA水平的影响。在使用相同培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各单独实验的结果在以下单独表中给出。

[0713] 除作为5-10-5 MOE间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含5个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷)的比较化合物395240、395253、395254和395256之外,修饰寡核苷酸全部是3-10-3 cEt间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含3个cEt修饰的核苷)。各修饰寡核苷酸中的核苷间键均为硫代磷酸酯(P=S)键。各修饰寡核苷酸中的所有胞嘧啶核碱基均为5-甲基胞嘧啶。

[0714] “起始位点”指示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的5'-最末端核苷。“终止位点”指

示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的3'-最末端核苷。如下表所示,修饰寡核苷酸与本文指定为SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号XR_001309.1) 的人MALAT1 RNA转录物或本文指定为SEQ ID NO:2824 (GENBANK登录号EF177381.1) 的人MALAT1 RNA转录物100% 互补。『N/A』指示修饰寡核苷酸不以100% 互补性与所述特定靶序列互补。

[0715] 使用自由摄取,用5nM修饰寡核苷酸转染密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A431细胞。在48小时的处理期之后,从细胞中分离出RNA并且通过定量实时RTPCR测量MALAT1 RNA水平。使用人MALAT1引物探针组RTS2736 (上文所述) 测量RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1RNA水平归一化为总RNA含量。结果作为相对于PBS对照的MALAT1 RNA的变化百分比(%UTC) 给出。符号“+”指示修饰寡核苷酸在引物探针组的扩增子区域内与靶转录物互补,并且因此相关数据不可靠。在此类情况下,必须进行使用替代引物探针的另外测定以准确评估此类修饰寡核苷酸的效力和功效。在一些情况下,%UTC值不可获得。这表示为N.D. (未限定),并且将进行另外的测定以准确评估此类修饰寡核苷酸的效力和功效。

[0716] 标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸先前在实施例1中已有描述。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的%UTC数据与实施例2中所述的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[0717] 表31

[0718] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0719]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至 3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395240	3320	3339	3520	3539	TGCCTTTAGGATTCTA GACA	61	11
395253	4783	4802	4982	5001	ATGGAGGTATGACAT ATAAT	78	17
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTTT	61	18
395256	5134	5153	5333	5352	AGGCAAACGAAACAT TGGCA	97	20
556089	6445	6460	6644	6659	GCATTCTAATAGCAGC	90	31
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	124	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	42	36
1156449	11	26	N/A	N/A	CGGGCTGCAGGCTGC G	86	37
1156482	157	172	123	138	ACCTGGGCTCCCGGA G	81	38
1156515	252	267	218	233	GGTTTTATCTAAATAC	75	39
1156549	348	363	314	329	CCTGGTTAGGTATGAG	81	40
1156583	483	498	449	464	GACCAACTAAGCGAA T	61	41
1156617	529	544	495	510	AAGGCAAATCGCCAT G	86	42
1156651	598	613	564	579	GCCCCCACGGCCCG C	90	43
1156685	720	735	686	701	CGTGAAAACCCACTCT	106	44
1156718	829	844	795	810	CCCCAACTGCTTGCAG	87	45

[0720]

1156752	892	907	858	873	TTACGCAACTGAGCCC	89	46
1156786	957	972	923	938	GTAGGTATAGTTTACC	61	47
1156820	N/A	N/A	1006	1021	AAACGGGTCATCAAA C	81	48
1156854	N/A	N/A	1119	1134	ACAGCTTATGGAACTT	73	49
1156888	1015	1030	1215	1230	GGAATTCGATCACCTT	71	50
1156922	1068	1083	1268	1283	ACCGCACAGCTCGGG C	95	51
1156956	1172	1187	1372	1387	TGTATTAATCTCTATC	59	52
1156990	1331	1346	1531	1546	ACCTCCGTCATGTTTT	57	53
1157023	1513	1528	1713	1728	AGATCGCCTTCAAATT	59	54
1157057	1588	1603	1788	1803	TTTAAATGACGCAATT	85	55
1157090	1846	1861	2046	2061	TGCCCTTAGCTTTTTG	44	56
1157124	2094	2109	2294	2309	GCTTTACCTTCTAACT	31	57
1157158	2278	2293	2478	2493	GCTACTATATTTAAGG	71	58
1157190*	2341	2356	2541	2556	TGGTAATTACTCTTGA	19	4
1157224	2434	2449	2634	2649	TCTGTGTAGCACCTGG	37	59
1157258	2546	2561	2746	2761	TATCTTCACCACGAAC	100	60
1157292	2671	2686	2871	2886	CATCACCAAATTGCAC	72	61
1157325	2744	2759	2944	2959	GTCTAGGATCCTCTAC	86	62
1157359	2814	2829	3014	3029	CATATTGCCGACCTCA	57	63
1157393	2893	2908	3093	3108	TTTACACCTCAGTACG	65	64
1157426	2971	2986	3171	3186	ACAAGATTCATGAGT A	73	65
1157458	3122	3137	3322	3337	CATACAAACTGCTTAC	71	66
1157492	3234	3249	3434	3449	CCCCGCCTCAGTTACA	65	67
1157525	3335	3350	3535	3550	CTTGAGTCATTTGCCT	35	68
1157559	3447	3462	3647	3662	ATGGACATCTCTTCCA	70	69
1157591	3628	3643	3828	3843	GTACTATAGCATCTGT	55	70
1157624	3697	3712	3897	3912	TCCAGTCCCTGAAGGT	88	71
1157658	3824	3839	4024	4039	AACTTCAACATTTGGC	44	72
1157691	3941	3956	4141	4156	CAATTACCTAAACCCA	80	73
1157725	4050	4065	4250	4265	CTAAATCATTGGGAGT	52	74
1157758	4184	4199	4384	4399	GCTCTATACTTTGAAG	49	75
1157791	4274	4289	4474	4489	CCAAACAACCTTTGCA	56	76
1157825	4428	4443	4628	4643	TAGAATCTTACTTGAT	66	77
1157858	4614	4629	4813	4828	CCTCTAAGAGACATTC	71	78
1157890	4747	4762	4946	4961	AATTCACCAAGGAGC T	65	79
1157924	4815	4830	5014	5029	AGAATCTCAGGGTTAT	36	80
1157958	4903	4918	5102	5117	AAAATGGTAGATTCC G	19	81
1157992	5050	5065	5249	5264	AGGATTAATGTAGTGT	13	82
1158025	5137	5152	5336	5351	GGCAAACGAAACATT G	65	83
1158058	5220	5235	5419	5434	TTATCTGTAAACAGCT	69	84
1158091	5286	5301	5485	5500	GAACTCCACAGCTCTT	67	85
1158123	5388	5403	5587	5602	GGAACAAGTCCTACA A	77	86
1158156	5487	5502	5686	5701	TGGCATCAAGGCACT G	51	87
1158190	5577	5592	5776	5791	TTTTAGCAGTAACATC	66	88
1158223	5773	5788	5972	5987	AGTGTTTCGACAGCAA A	66	89
1158256	5896	5911	6095	6110	GCCTCTATTGCCATGT	70	90

[0721]

1158289	5993	6008	6192	6207	AGACCCCTGACTTTCT	78	91
1158323	6081	6096	6280	6295	CCTACCACTCTAAGAT	73	92
1158357	6195	6210	6394	6409	TCAAAATCCTGAATG G	62	93
1158390	6324	6339	6523	6538	AGTAAGCCCCACCCC C	71	94
1158423	6436	6451	6635	6650	TAGCAGCGGGATCAG A	68	95
1158455	6537	6552	6736	6751	CTTTATCACTCAGCTG	63	96
1158488	6695	6710	6894	6909	TTTAAGGTTGCATCTG	59	97
1158519	6968	6983	7167	7182	ACTAGTGGTTCCCAAT	67	98
1158552	7062	7077	7261	7276	CAGAAAAAGCTTGTT C	63	99
1158586	7159	7174	7358	7373	GCCAACACAGTTTGCT	70	100
1158618	7306	7321	7505	7520	GACCTTAGGATAATA G	20	101
1158652	7399	7414	7598	7613	TCAAGCATTCTTCGG	27	102
1158685	7522	7537	7721	7736	AAAAGTGGTTGCCCG C	72	103
1158719	7654	7669	7853	7868	TCCAAGCTACTGGCTG	80	104
1158753	7708	7723	7907	7922	AGACCTCGACACCAT C	54	105
1158785	7775	7790	7974	7989	TAATACCCTTCTGTTA	81	106
1158819	7872	7887	8071	8086	CATTACAGTTCTTGAA	59	107
1158852	7949	7964	8148	8163	GCATTCCCACCCAAA A	66	108
1158885	8040	8055	8239	8254	ACTGAAGAGCATTGG A	66	109
1158916	8196	8211	8395	8410	CGCCGCAGGGATTG A	81	110
1158950	8328	8343	8527	8542	CAAGGATGTATATAG T	100	111
1158984	8424	8439	8623	8638	CTGCAGGCTATTACCT	106	112

[0722] 表32

[0723] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0724]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395240	3320	3339	3520	3539	TGCCTTTAGGATTCTA GACA	49	11
395253	4783	4802	4982	5001	ATGGAGGTATGACAT ATAAT	75	17
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTTT	49	18
395256	5134	5153	5333	5352	AGGCAAACGAAACAT TGGCA	88	20
556089	6445	6460	6644	6659	GCATTCTAATAGCAGC	79	31

[0725]

559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	117	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	27	36
946417	6325	6340	6524	6539	AAGTAAGCCCCACCC C	63	113
946420	7160	7175	7359	7374	CGCCAACACAGTTTGC	88	114
1156450	13	28	N/A	N/A	CTCGGGCTGCAGGCTG	81	115
1156483	158	173	124	139	AACCTGGGCTCCCGG A	70	116
1156516	256	271	222	237	GAGTGGTTTTATCTAA	69	117
1156550	349	364	315	330	GCCTGGTTAGGTATGA	79	118
1156584	484	499	450	465	AGACCAACTAAGCGA A	62	119
1156618	530	545	496	511	CAAGGCAAATCGCCA T	58	120
1156652	599	614	565	580	AGCCCCCACGGCCC G	73	121
1156686	734	749	700	715	GGAAATCTTAGAAAC G	64	122
1156719	830	845	796	811	CCCCCAACTGCTTGCA	71	123
1156753	893	908	859	874	ATTACGCAACTGAGCC	84	124
1156787	958	973	924	939	AGTAGGTATAGTTTAC	90	125
1156821	N/A	N/A	1007	1022	TAAACGGGTCATCAA A	66	126
1156855	N/A	N/A	1123	1138	CTTAACAGCTTATGGA	70	127
1156889	1016	1031	1216	1231	CGGAATTCGATCACCT	81	128
1156923	1069	1084	1269	1284	TACCGCACAGCTCGG G	80	129
1156957	1174	1189	1374	1389	GTTGTATTAATCTCTA	24	130
1156991	1333	1348	1533	1548	CAACCTCCGTCATGTT	65	131
1157024	1514	1529	1714	1729	AAGATCGCCTTCAAAT	51	132
1157058	1589	1604	1789	1804	CTTTAAATGACGCAAT	65	133
1157091	1851	1866	2051	2066	CATTTTGCCCTTAGCT	46	134
1157125	2095	2110	2295	2310	AGCTTTACCTTCTAAC	53	135
1157159	2283	2298	2483	2498	ACTAAGCTACTATATT	61	136
1157191	2342	2357	2542	2557	TTGGTAATTACTCTTG	32	137
1157225	2441	2456	2641	2656	ATCCACTTCTGTGTAG	62	138
1157259	2547	2562	2747	2762	CTATCTTCACCACGAA	60	139
1157293	2676	2691	2876	2891	ACCTTCATCACCAAAT	78	140
1157326	2745	2760	2945	2960	GGTCTAGGATCCTCTA	77	141
1157360	2815	2830	3015	3030	ACATATTGCCGACCTC	57	142
1157394	2894	2909	3094	3109	CTTTACACCTCAGTAC	62	143
1157427	2972	2987	3172	3187	GACAAGATTCATGAG T	53	144
1157459	3133	3148	3333	3348	CCCCAACTAAACATAC	74	145
1157493	3235	3250	3435	3450	CCCCCGCCTCAGTTAC	72	146
1157526	3337	3352	3537	3552	ACCTTGAGTCATTTGC	34	147
1157560	3448	3463	3648	3663	AATGGACATCTCTTCC	73	148
1157592	3630	3645	3830	3845	TAGTACTATAGCATCT	51	149
1157625	3709	3724	3909	3924	GATAAAAGCAGCTCC A	70	150
1157659	3837	3852	4037	4052	TATTGGAAACTTAAC	74	151
1157692	3942	3957	4142	4157	ACAATTACCTAAACCC	67	152
1157726	4051	4066	4251	4266	ACTAAATCATTGGGA G	41	153
1157759	4185	4200	4385	4400	AGCTCTATACTTTGAA	36	154

[0726]

1157792	4282	4297	4482	4497	TACCATATCCAAACAA	89	155
1157826	4429	4444	4629	4644	ATAGAATCTTACTTGA	34	156
1157859	4615	4630	4814	4829	CCCTCTAAGAGACATT	68	157
1157891	4751	4766	4950	4965	TATCAATTCACCAAGG	99	158
1157925	4817	4832	5016	5031	TAAGAATCTCAGGGTT	31	159
1157959	4904	4919	5103	5118	TAAAATGGTAGATTCC	12	160
1157993	5051	5066	5250	5265	CAGGATTAATGTAGTG	15	161
1158026	5138	5153	5337	5352	AGGCAAACGAAACAT T	65	162
1158059	5221	5236	5420	5435	CTTATCTGTTAACAGC	57	163
1158092	5289	5304	5488	5503	TAAGAACTCCACAGCT	59	164
1158124	5389	5404	5588	5603	AGGAACAAGTCCTAC A	64	165
1158157	5488	5503	5687	5702	TTGGCATCAAGGCACT	28	166
1158191	5600	5615	5799	5814	CAATTTACATCACAAC	55	167
1158224	5775	5790	5974	5989	AGAGTGTTTCGAGAC A	43	168
1158257	5900	5915	6099	6114	GAGGGCCTCTATTGCC	86	169
1158290	5995	6010	6194	6209	ATAGACCCCTGACTTT	66	170
1158324	6082	6097	6281	6296	GCCTACCACTCTAAGA	71	171
1158358	6200	6215	6399	6414	GCAATTCAAAATCCTG	49	172
1158424	6437	6452	6636	6651	ATAGCAGCGGGATCA G	43	173
1158456	6538	6553	6737	6752	CCTTTATCACTCAGCT	46	174
1158489	6697	6712	6896	6911	ATTTTAAGGTTGCATC	63	175
1158520	6970	6985	7169	7184	GAAGTAGTGGTTCCCA	54	176
1158553	7081	7096	7280	7295	CTGACTTTGTATGTAA	49	177
1158619	7307	7322	7506	7521	TGACCTTAGGATAATA	38	178
1158653	7400	7415	7599	7614	TTCAAGCATTCTTCG	38	179
1158686	7523	7538	7722	7737	GAAAAGTGGTTGCCC G	68	180
1158720	7655	7670	7854	7869	ATCCAAGCTACTGGCT	60	181
1158754	7709	7724	7908	7923	AAGACCTCGACACCA T	56	182
1158786	7780	7795	7979	7994	GGTTTAAATACCCTTC	49	183
1158820	7873	7888	8072	8087	GCATTACAGTTCTTGA	28	184
1158853	7968	7983	8167	8182	GTCTTAGCAGAGAATT	53	185
1158886	8041	8056	8240	8255	TACTGAAGAGCATTG G	29	186
1158917	8210	8225	8409	8424	AGTCAAAGCAAAGAC G	65	187
1158951	8329	8344	8528	8543	TCAAGGATGTATATAG	94	188
1158985	8426	8441	8625	8640	AGCTGCAGGCTATTAC	61	189

[0727] 实施例13:3-10-3 cEt间隔体对A431细胞中的人MALAT1的反义抑制

[0728] 合成了与MALAT1核酸互补的修饰寡核苷酸并与上文所述的比较化合物395254和559497相比较来测试所述修饰寡核苷酸对体外MALAT1 RNA水平的影响。在使用相同培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各单独实验的结果在以下单独表中给出。

[0729] 除作为5-10-5 MOE间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含5个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷)的比较化合物395254之外,修饰寡核苷酸全部是3-10-3 cEt间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含3个cEt修饰的核苷)。各修饰寡核苷酸中的核苷间键均为硫代磷酸酯(P=S)键。各修饰寡核苷酸中的所有胞嘧啶核碱基均为5-甲基胞嘧啶。

[0730] “起始位点”指示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的5'-最末端核苷。“终止位点”指

示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的3'-最末端核苷。如下表所示,修饰寡核苷酸与本文指定为SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号XR_001309.1)的人MALAT1 RNA转录物或本文指定为SEQ ID NO:2824 (GENBANK登录号EF177381.1)的人MALAT1 RNA转录物100%互补。'N/A'指示修饰寡核苷酸不以100%互补性与所述特定靶序列互补。

[0731] 表33

[0732] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0733]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGTTC	107	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	130	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	38	36
568439	1590	1605	1790	1805	GCTTTAAATGACGCAA	122	190
1156451	14	29	N/A	N/A	TCTCGGGCTGCAGGCT	80	191
1156484	159	174	125	140	AAACCTGGGCTCCCGG	80	192
1156517	257	272	223	238	TGAGTGGTTTTATCTA	93	193
1156551	354	369	320	335	GTTATGCCTGGTTAGG	84	194
1156585	485	500	451	466	TAGACCAACTAAGCGA	109	195

[0734]

1156619	531	546	497	512	ACAAGGCAAATCGCCA	83	196
1156653	603	618	569	584	CGCCAGCCCCCACCAG	145	197
1156687	738	753	704	719	CTTGGGAAATCTTAGA	111	198
1156720	831	846	797	812	TCCCCCAACTGCTTGC	89	199
1156754	894	909	860	875	CATTACGCAACTGAGC	101	200
1156788	959	974	925	940	CAGTAGGTATAGTTA	117	201
1156822	N/A	N/A	1008	1023	TTAAACGGGTCATCAA	100	202
1156856	N/A	N/A	1124	1139	TCTTAACAGCTTATGG	69	203
1156890	1017	1032	1217	1232	CCGGAATTCGATCACC	91	204
1156924	1071	1086	1271	1286	CCTACCGCACAGCTCG	97	205
1156958	1176	1191	1376	1391	TAGTTGTATTAATCTC	62	206
1156992	1334	1349	1534	1549	TCAACCTCCGTCATGT	68	207
1157025	1515	1530	1715	1730	AAAGATCGCCTTCAAA	68	208
1157092	1853	1868	2053	2068	TACATTTTGCCCTTAG	30	209
1157126	2117	2132	2317	2332	CGTAAACACCCTCATC	68	210
1157160	2284	2299	2484	2499	AACTAAGCTACTATAT	102	211
1157192	2344	2359	2544	2559	AGTTGGTAATTACTCT	60	212
1157226	2446	2461	2646	2661	ACTGAATCCACTTCTG	65	213
1157260	2548	2563	2748	2763	CCTATCTTCACCACGA	94	214
1157294	2678	2693	2878	2893	CTACCTTCATCACCAA	98	215
1157327	2746	2761	2946	2961	TGGTCTAGGATCCTCT	115	216
1157361	2816	2831	3016	3031	AACATATTGCCGACCT	55	217
1157395	2895	2910	3095	3110	CCTTTACACCTCAGTA	87	218
1157428	2973	2988	3173	3188	AGACAAGATTCATGAG	50	219
1157460	3134	3149	3334	3349	ACCCCAACTAAACATA	74	220
1157494	3236	3251	3436	3451	CCCCCGCCTCAGTTA	107	221
1157527	3338	3353	3538	3553	CACCTTGAGTCATTTG	63	222
1157561	3449	3464	3649	3664	CAATGGACATCTCTTC	51	223
1157593	3631	3646	3831	3846	ATAGTACTATAGCATC	70	224
1157626	3710	3725	3910	3925	GGATAAAAGCAGCTCC	68	225
1157660	3872	3887	4072	4087	CCCTCCCCTTTAATAA	117	226
1157693	3943	3958	4143	4158	AACAATTACCTAAACC	84	227
1157727	4052	4067	4252	4267	AACTAAATCATTGGGA	101	228
1157760	4190	4205	4390	4405	CCAAAAGCTCTATACT	88	229
1157793	4283	4298	4483	4498	CTACCATATCCAAACA	79	230
1157827	4447	4462	4647	4662	GCTTACACACAACCTGA	50	231
1157860	4616	4631	4815	4830	ACCCTCTAAGAGACAT	65	232
1157892	4752	4767	4951	4966	TTATCAATTCACCAAG	75	233
1157926	4818	4833	5017	5032	GTAAGAATCTCAGGGT	22	234
1157960	4920	4935	5119	5134	GACAAGCAATTAACCT	34	235
1157994	5052	5067	5251	5266	CCAGGATTAATGTAGT	29	236
1158027	5139	5154	5338	5353	GAGGCAAACGAAACAT	99	237
1158060	5222	5237	5421	5436	ACTTATCTGTAAACAG	75	238
1158093	5290	5305	5489	5504	TTAAGAACTCCACAGC	54	239
1158125	5390	5405	5589	5604	CAGGAACAAGTCCTAC	81	240
1158158	5491	5506	5690	5705	TAGTTGGCATCAAGGC	28	241
1158192	5605	5620	5804	5819	CTACACAATTTACATC	78	242
1158225	5777	5792	5976	5991	AAAGAGTGTTTCGAGA	46	243
1158258	5901	5916	6100	6115	AGAGGGCCTCTATTGC	67	244
1158291	5996	6011	6195	6210	TATAGACCCCTGACTT	58	245
1158325	6083	6098	6282	6297	TGCCTACCACTCTAAG	110	246
1158359	6208	6223	6407	6422	ACTCATATGCAATTCA	39	247
1158391	6326	6341	6525	6540	CAAGTAAGCCCCACCC	74	248
1158425	6438	6453	6637	6652	AATAGCAGCGGGATCA	66	249
1158457	6539	6554	6738	6753	GCCTTTATCACTCAGC	71	250

[0735]

1158490	6698	6713	6897	6912	GATTTTAAGGTTGCAT	45	251
1158521	6971	6986	7170	7185	AGAACTAGTGGTTCCC	103	252
1158554	7082	7097	7281	7296	TCTGACTTTGTATGTA	52	253
1158587	7161	7176	7360	7375	ACGCCAACACAGTTTG	52	254
1158620	7308	7323	7507	7522	TTGACCTTAGGATAAT	53	255
1158654	7405	7420	7604	7619	GGTACTTCAAGCATTG	56	256
1158687	7524	7539	7723	7738	GGAAAAGTGGTTGCC	76	257
1158721	7656	7671	7855	7870	GATCCAAGCTACTGGC	82	258
1158755	7710	7725	7909	7924	AAAGACCTCGACACCA	85	259
1158787	7781	7796	7980	7995	TGGTTTTAATACCCTT	89	260
1158821	7874	7889	8073	8088	AGCATTACAGTTCTTG	22	261
1158854	7977	7992	8176	8191	CCTGAAAAAGTCTTAG	72	262
1158887	8042	8057	8241	8256	CTACTGAAGAGCATTG	78	263
1158918	8216	8231	8415	8430	ATTAGTAGTCAAAGCA	80	264
1158952	8330	8345	8529	8544	ATCAAGGATGTATATA	100	265
1158986	8445	8460	8644	8659	TAGGGCTTCTCAAAAC	96	266

[0736] 表34

[0737] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0738]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	96	18
556064	5140	5155	5339	5354	TGAGGCAAACGAAACA	84	267
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	123	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	33	36
1156452	15	30	N/A	N/A	GTCTCGGGCTGCAGGC	106	268
1156485	160	175	126	141	GAAACCTGGGCTCCCG	87	269
1156518	262	277	228	243	GAGTTTGAGTGGTTTT	74	270
1156552	356	371	322	337	GTGTTATGCCTGGTTA	98	271
1156586	486	501	452	467	GTAGACCAACTAAGCG	74	272
1156620	532	547	498	513	CACAAGGCAAATCGCC	80	273
1156654	610	625	576	591	CAGTTGCCGCCAGCCC	103	274
1156688	739	754	705	720	GCTTGGGAAATCTTAG	93	275
1156721	832	847	798	813	CTCCCCCAACTGCTTG	78	276
1156755	895	910	861	876	CCATTACGCAACTGAG	88	277
1156789	960	975	926	941	ACAGTAGGTATAGTTT	76	278
1156823	N/A	N/A	1009	1024	TTTAAACGGGTCATCA	90	279
1156857	N/A	N/A	1125	1140	TTCTTAACAGCTTATG	79	280
1156891	1018	1033	1218	1233	ACCGGAATTCGATCAC	65	281
1156925	1072	1087	1272	1287	GCCTACCGCACAGCTC	74	282
1156959	1177	1192	1377	1392	GTAGTTGTATTAATCT	32	283
1156993	1335	1350	1535	1550	CTCAACCTCCGTCATG	41	284
1157026	1516	1531	1716	1731	AAAAGATCGCCTTCAA	66	285
1157059	1591	1606	1791	1806	GGCTTTAAATGACGCA	83	286
1157093	1854	1869	2054	2069	GTACATTTTGCCCTTA	36	287
1157127	2133	2148	2333	2348	AATTGGTTCTGGTCTA	42	288

[0739]

1157161	2285	2300	2485	2500	AAACTAAGCTACTATA	117	289
1157193	2345	2360	2545	2560	AAGTTGGTAATTACTC	78	290
1157227	2451	2466	2651	2666	GATTCAC TGAATCCAC	92	291
1157261	2549	2564	2749	2764	TCCTATCTTCACCACG	60	292
1157295	2681	2696	2881	2896	CTGCTACCTTCATCAC	61	293
1157328	2755	2770	2955	2970	CTGGCATGCTGGTCTA	81	294
1157362	2817	2832	3017	3032	CAACATATTGCCGACC	126	295
1157396	2896	2911	3096	3111	CCCTTTACACCTCAGT	75	296
1157429	2974	2989	3174	3189	CAGACAAGATTCATGA	81	297
1157461	3135	3150	3335	3350	TACCCCAACTAAACAT	82	298
1157495	3237	3252	3437	3452	CCCCCCGCCTCAGTT	85	299
1157528	3339	3354	3539	3554	ACACCTTGAGTCATTT	50	300
1157562	3450	3465	3650	3665	CCAATGGACATCTCTT	60	301
1157594	3632	3647	3832	3847	AATAGTACTATAGCAT	85	302
1157627	3722	3737	3922	3937	ATACTCTTCCAAGGAT	65	303
1157661	3876	3891	4076	4091	TTGCCCTCCCTTTTA	58	304
1157694	3946	3961	4146	4161	CTAAACAATTACCTAA	97	305
1157728	4053	4068	4253	4268	AAACTAAATCATTGGG	57	306
1157761	4191	4206	4391	4406	CCCAAAAGCTCTATAC	94	307
1157794	4284	4299	4484	4499	ACTACCATATCCAAAC	73	308
1157828	4448	4463	4648	4663	TGCTTACACACAAC TG	65	309
1157861	4617	4632	4816	4831	CACCTCTAAGAGACA	99	310
1157893	4753	4768	4952	4967	CTTATCAATTCACCAA	53	311
1157927	4819	4834	5018	5033	AGTAAGAATCTCAGGG	55	312
1157961	4921	4936	5120	5135	TGACAAGCAATTA ACT	72	313
1157995	5053	5068	5252	5267	TCCAGGATTAATGTAG	52	314
1158061	5223	5238	5422	5437	AACTTATCTGTTAACA	70	315
1158094	5293	5308	5492	5507	TATTTAAGAACTCCAC	74	316
1158126	5391	5406	5590	5605	ACAGGAACAAGTCCTA	90	317
1158159	5492	5507	5691	5706	TTAGTTGGCATCAAGG	26	318
1158193	5615	5630	5814	5829	TAATGGTTTTCTACAC	60	319
1158226	5778	5793	5977	5992	TAAAGAGTGTTTCG CAG	49	320
1158259	5902	5917	6101	6116	TAGAGGGCCTCTATTG	61	321
1158292	5997	6012	6196	6211	TTATAGACCCCTGACT	90	322
1158326	6084	6099	6283	6298	TTGCCTACCACTCTAA	100	323
1158360	6209	6224	6408	6423	CACTCATATGCAATTC	63	324
1158392	6328	6343	6527	6542	AACAAGTAAGCCCCAC	89	325
1158426	6439	6454	6638	6653	TAATAGCAGCGGGATC	70	326
1158458	6540	6555	6739	6754	AGCCTTTATCACTCAG	65	327
1158491	6699	6714	6898	6913	TGATTTTAAGGTTGCA	30	328
1158522	6972	6987	7171	7186	AAGAACTAGTG GTTCC	70	329
1158555	7085	7100	7284	7299	TGATCTGACTTTGTAT	53	330
1158588	7162	7177	7361	7376	CACGCCAACACAGTTT	64	331
1158621	7309	7324	7508	7523	CTTGACCTTAGGATAA	56	332
1158655	7406	7421	7605	7620	GGGTACTTCAAGCATT	57	333
1158688	7525	7540	7724	7739	GGGAAAAGTG GTTGCC	91	334
1158722	7657	7672	7856	7871	GGATCCAAGCTACTGG	82	335
1158756	7711	7726	7910	7925	CAAAGACCTCGACACC	82	336
1158788	7784	7799	7983	7998	CTGTGGTTTTAATACC	49	337
1158822	7876	7891	8075	8090	CCAGCATTACAGTTCT	58	338
1158855	7987	8002	8186	8201	GTTATGTTACCTGAA	39	339
1158888	8043	8058	8242	8257	CCTACTGAAGAGCATT	75	340
1158919	8217	8232	8416	8431	GATTAGTAGTCAAAGC	76	341
1158953	8331	8346	8530	8545	CATCAAGGATGTATAT	104	342
1158987	8448	8463	8647	8662	CAGTAGGGCTTCTCAA	90	343

[0740] 表35

[0741] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0742]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MALA T1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	77	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	102	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	45	36
1156453	16	31	N/A	N/A	AGTCTCGGGCTGCAGG	97	344
1156486	168	183	134	149	GACTCTGGGAAACCTG	99	345
1156519	264	279	230	245	CAGAGTTTGAGTGGTT	84	346
1156553	357	372	323	338	TGTGTTATGCCTGGTT	99	347
1156587	487	502	453	468	AGTAGACCAACTAAGC	75	348
1156621	533	548	499	514	TCACAAGGCAAATCGC	93	349
1156655	613	628	579	594	CCCCAGTTGCCGCCAG	118	350
1156689	740	755	706	721	TGCTTGGGAAATCTTA	77	351
1156722	838	853	804	819	GACTTTCTCCCCAAC	94	352
1156756	896	911	862	877	TCCATTACGCAACTGA	91	353
1156790	961	976	927	942	GACAGTAGGTATAGTT	113	354
1156824	N/A	N/A	1010	1025	TTTTAAACGGGTCATC	83	355
1156858	N/A	N/A	1152	1167	AGGTTCTAGTTTACT	84	356
1156892	1019	1034	1219	1234	CACCGGAATTCGATCA	80	357
1156926	1073	1088	1273	1288	TGCCTACCGCACAGCT	81	358
1156960	1178	1193	1378	1393	AGTAGTTGTATTAATC	36	359
1156994	1336	1351	1536	1551	TCTCAACCTCCGTCAT	73	360
1157027	1517	1532	1717	1732	TAAAAGATCGCCTTCA	59	361
1157060	1592	1607	1792	1807	AGGCTTTAAATGACGC	111	362
1157094	1865	1880	2065	2080	CTTCTAAGTTTGTACA	53	363
1157128	2134	2149	2334	2349	AAATTGGTTCTGGTCT	52	364
1157162	2286	2301	2486	2501	CAAATAAGCTACTAT	85	365
1157194	2346	2361	2546	2561	TAAGTTGGTAATTACT	83	366
1157228	2452	2467	2652	2667	AGATTCACTGAATCCA	94	367
1157262	2558	2573	2758	2773	GGACTCTTTTCCTATC	104	368
1157296	2682	2697	2882	2897	CCTGCTACCTTCATCA	78	369
1157329	2759	2774	2959	2974	CACACTGGCATGCTGG	91	370
1157363	2818	2833	3018	3033	ACAACATATTGCCGAC	90	371
1157397	2897	2912	3097	3112	TCCCTTTACACCTCAG	75	372
1157430	2975	2990	3175	3190	TCAGACAAGATTCATG	69	373
1157462	3136	3151	3336	3351	TTACCCCAACTAAACA	104	374
1157496	3238	3253	3438	3453	TCCCCCCCCGCTCAGT	84	375
1157529	3340	3355	3540	3555	TACACCTTGAGTCATT	62	376
1157563	3451	3466	3651	3666	TCCAATGGACATCTCT	75	377
1157595	3633	3648	3833	3848	CAATAGTACTATAGCA	93	378
1157628	3723	3738	3923	3938	AATACTCTTCCAAGGA	85	379
1157662	3880	3895	4080	4095	ATATTTGCCCTCCCC	73	380
1157695	3947	3962	4147	4162	ACTAAACAATTACCTA	91	381
1157729	4092	4107	4292	4307	TAACCTCCCCCAGCTT	80	382

[0743]

1157762	4192	4207	4392	4407	CCCCAAAAGCTCTATA	92	383
1157795	4285	4300	4485	4500	CACTACCATATCCAAA	77	384
1157829	4449	4464	4649	4664	TTGCTTACACACAAC	82	385
1157862	4618	4633	4817	4832	CCACCCTCTAAGAGAC	117	386
1157894	4754	4769	4953	4968	ACTTATCAATTCCACCA	72	387
1157928	4820	4835	5019	5034	TAGTAAGAATCTCAGG	40	388
1157962	4922	4937	5121	5136	TTGACAAGCAATTAAC	93	389
1157996	5054	5069	5253	5268	TTCCAGGATTAATGTA	63	390
1158028	5141	5156	5340	5355	CTGAGGCAAACGAAAC	106	391
1158062	5227	5242	5426	5441	GTAAACTTATCTGTT	59	392
1158095	5295	5310	5494	5509	GATATTTAAGAACTCC	62	393
1158127	5392	5407	5591	5606	CACAGGAACAAGTCCT	84	394
1158160	5493	5508	5692	5707	CTTAGTTGGCATCAAG	69	395
1158194	5679	5694	5878	5893	TAAGGAGACAGCTTTC	84	396
1158227	5779	5794	5978	5993	TTAAAGAGTGTTTCGCA	41	397
1158260	5903	5918	6102	6117	TTAGAGGGCCTCTATT	97	398
1158293	5998	6013	6197	6212	TTTATAGACCCCTGAC	78	399
1158327	6087	6102	6286	6301	ACATTGCCTACCACTC	84	400
1158361	6210	6225	6409	6424	GCACTCATATGCAATT	94	401
1158393	6329	6344	6528	6543	CAACAAGTAAGCCCCA	100	402
1158427	6440	6455	6639	6654	CTAATAGCAGCGGGAT	78	403
1158459	6541	6556	6740	6755	CAGCCTTATCACTCA	51	404
1158492	6700	6715	6899	6914	CTGATTTTAAGGTTC	20	405
1158523	6973	6988	7172	7187	AAAGAAGTAGTGGTTC	104	406
1158556	7087	7102	7286	7301	ACTGATCTGACTTTGT	68	407
1158589	7163	7178	7362	7377	CCACGCCAACACAGTT	69	408
1158622	7314	7329	7513	7528	CTTCTCTTGACCTTAG	39	409
1158656	7421	7436	7620	7635	TTAAGAGAAGCCCAGG	76	410
1158689	7527	7542	7726	7741	TAGGGAAAAGTGTTTG	113	411
1158723	7658	7673	7857	7872	AGGATCCAAGCTACTG	113	412
1158757	7712	7727	7911	7926	CCAAAGACCTCGACAC	87	413
1158789	7785	7800	7984	7999	GCTGTGGTTTTAATAC	51	414
1158823	7877	7892	8076	8091	CCCAGCATTACAGTTC	90	415
1158856	7988	8003	8187	8202	TGTTATGTTACCTGA	65	416
1158889	8044	8059	8243	8258	CCCTACTGAAGAGCAT	87	417
1158920	8218	8233	8417	8432	AGATTAGTAGTCAAAG	112	418
1158954	8332	8347	8531	8546	ACATCAAGGATGTATA	106	419
1158988	8449	8464	8648	8663	GCAGTAGGGCTTCTCA	108	420

[0744] 表36

[0745] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0746]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	78	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	98	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	39	36

[0747]

946407	3452	3467	3652	3667	CTCCAATGGACATCTC	71	421
1156454	17	32	N/A	N/A	AAGTCTCGGGCTGCAG	96	422
1156487	201	216	167	182	AGATAGCAGCACAAC T	105	423
1156520	265	280	231	246	GCAGAGTTTGAGTGGT	109	424
1156554	358	373	324	339	CTGTGTTATGCCTGGT	103	425
1156588	488	503	454	469	AAGTAGACCAACTAA G	122	426
1156622	534	549	500	515	CTCACAAGGCAAATC G	112	427
1156656	616	631	582	597	GCCCCCAGTTGCCGC	135	428
1156690	751	766	717	732	CACGGGCTGTCTGCTT	82	429
1156723	839	854	805	820	GGACTTTCTCCCCCAA	105	430
1156757	897	912	863	878	TTCCATTACGCAACTG	121	431
1156791	962	977	928	943	GGACAGTAGGTATAG T	89	432
1156825	N/A	N/A	1011	1026	ATTTTAAACGGGTCAT	93	433
1156859	N/A	N/A	1163	1178	CGGTTAAAAATAGGTT	94	434
1156893	1020	1035	1220	1235	TCACCGGAATTCGATC	363	435
1156927	1074	1089	1274	1289	ATGCCTACCGCACAGC	108	436
1156961	1200	1215	1400	1415	AACCTATTGACTATAT	81	437
1156995	1337	1352	1537	1552	ATCTCAACCTCCGTCA	66	438
1157028	1518	1533	1718	1733	TTAAAAGATCGCCTTC	57	439
1157061	1593	1608	1793	1808	TAGGCTTTAAATGACG	74	440
1157095	1866	1881	2066	2081	TCTTCTAAGTTTGTAC	37	441
1157129	2135	2150	2335	2350	TAAATTGGTTCTGGTC	51	442
1157163	2287	2302	2487	2502	TCAAATAAGCTACTA	101	443
1157195	2347	2362	2547	2562	TTAAGTTGGTAATTAC	106	444
1157229	2453	2468	2653	2668	TAGATTCACTGAATCC	104	445
1157263	2571	2586	2771	2786	CGCACTGGCTCCTGGA	51	446
1157297	2683	2698	2883	2898	GCCTGCTACCTTCATC	64	447
1157330	2763	2778	2963	2978	TTGGCACACTGGCATG	76	448
1157364	2820	2835	3020	3035	AAACAACATATTGCCG	80	449
1157398	2898	2913	3098	3113	ATCCCTTTACACCTCA	64	450
1157431	2976	2991	3176	3191	TTCAAGACAAGATTCAT	49	451
1157463	3137	3152	3337	3352	ATTACCCCAACTAAAC	91	452
1157497	3239	3254	3439	3454	CTCCCCCCCCGCCTCAG	88	453
1157530	3341	3356	3541	3556	TTACACCTTGAGTCAT	79	454
1157596	3634	3649	3834	3849	TCAATAGTACTATAGC	75	455
1157629	3724	3739	3924	3939	GAATACTCTTCCAAGG	84	456
1157663	3881	3896	4081	4096	AATATTTGCCCTCCC	85	457
1157696	3959	3974	4159	4174	CTGCAATCATAAACTA	90	458
1157730	4093	4108	4293	4308	TTAACTTCCCCCAGCT	100	459
1157763	4210	4225	4410	4425	CAGTTCAATACTTTCC	55	460
1157796	4288	4303	4488	4503	ACACACTACCATATCC	103	461
1157830	4453	4468	4653	4668	AAACTTGCTTACACAC	75	462
1157863	4619	4634	4818	4833	CCCACCCTCTAAGAGA	104	463
1157895	4755	4770	4954	4969	TACTTATCAATTCACC	46	464
1157929*	4821	4836	5020	5035	GTAGTAAGAATCTCAG	20	5
1157963	4923	4938	5122	5137	CTTGACAAGCAATTAA	70	465
1157997	5056	5071	5255	5270	TATTCCAGGATTAATG	71	466
1158029	5143	5158	5342	5357	GTCTGAGGCAAACGA A	71	467
1158063	5230	5245	5429	5444	CAAGTTAAACTTATCT	84	468
1158096	5298	5313	5497	5512	GTTGATATTTAAGAAC	115	469

[0748]

1158128	5393	5408	5592	5607	CCACAGGAACAAGTC C	105	470
1158161	5494	5509	5693	5708	CCTTAGTTGGCATCAA	18	6
1158195	5683	5698	5882	5897	TAAATAAGGAGACAG C	62	471
1158228	5780	5795	5979	5994	ATTAAAGAGTGTTTCGC	31	472
1158261	5904	5919	6103	6118	TTAGAGGGCCTCTAT	83	473
1158294	5999	6014	6198	6213	ATTATAGACCCCTGA	108	474
1158328	6089	6104	6288	6303	AAACATTGCCTACCAC	109	475
1158362	6212	6227	6411	6426	AAGCACTCATATGCAA	102	476
1158394	6330	6345	6529	6544	ACAACAAGTAAGCCC C	107	477
1158428	6441	6456	6640	6655	TCTAATAGCAGCGGG A	84	478
1158460	6542	6557	6741	6756	TCAGCCTTTATCACTC	87	479
1158493	6701	6716	6900	6915	ACTGATTTTAAGGTTG	74	480
1158524	6975	6990	7174	7189	TGAAAGAACTAGTGG T	77	481
1158557	7088	7103	7287	7302	AACTGATCTGACTTTG	66	482
1158590	7165	7180	7364	7379	CCCCACGCCAACACA G	90	483
1158623	7317	7332	7516	7531	ACACTTCTCTTGACCT	40	484
1158657	7422	7437	7621	7636	GTTAAGAGAAGCCCA G	80	485
1158690	7528	7543	7727	7742	CTAGGGAAAAGTGGT T	122	486
1158724	7659	7674	7858	7873	AAGGATCCAAGCTACT	92	487
1158758	7713	7728	7912	7927	ACCAAAGACCTCGAC A	86	488
1158790	7791	7806	7990	8005	TACTTAGCTGTGGTTT	77	489
1158824	7878	7893	8077	8092	ACCCAGCATTACAGTT	92	490
1158857	7989	8004	8188	8203	CTGTTATGTTACCTG	44	491
1158890	8046	8061	8245	8260	GACCCTACTGAAGAG C	68	492
1158921	8220	8235	8419	8434	ACAGATTAGTAGTCAA	91	493
1158955	8333	8348	8532	8547	TACATCAAGGATGTAT	98	494
1158989	8450	8465	8649	8664	AGCAGTAGGGCTTCTC	97	495

[0749] 表37

[0750] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0751]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	93	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	107	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	34	36
946421	7423	7438	7622	7637	TGTTAAGAGAAGCCCA	98	496
946426	8451	8466	8650	8665	CAGCAGTAGGGCTTCT	101	497

[0752]

1156455	18	33	N/A	N/A	GAAGTCTCGGGCTGCA	94	498
1156488	202	217	168	183	AAGATAGCAGCACAAAC	88	499
1156521	267	282	233	248	CTGCAGAGTTTGAGTG	119	500
1156555	359	374	325	340	TCTGTGTTATGCCTGG	83	501
1156589	490	505	456	471	TAAAGTAGACCAACTA	86	502
1156623	535	550	501	516	GCTCACAAGGCAAATC	104	503
1156657	618	633	584	599	CGGCCCCCCAGTTGCC	83	504
1156691	752	767	718	733	GCACGGGCTGTCTGCT	112	505
1156724	840	855	806	821	CGGACTTTCTCCCCCA	109	506
1156758	899	914	865	880	CTTTCCATTACGCAAC	100	507
1156792	964	979	930	945	AGGGACAGTAGGTATA	84	508
1156826	N/A	N/A	1012	1027	TATTTTAAACGGGTCA	97	509
1156860	N/A	N/A	1164	1179	TCGGTTAAAAATAGGT	84	510
1156894	1021	1036	1221	1236	ATCACCGGAATTCGAT	83	511
1156928	1076	1091	1276	1291	CAATGCCTACCGCACA	84	512
1156962	1201	1216	1401	1416	TAACCTATTGACTATA	78	513
1156996	1339	1354	1539	1554	TCATCTCAACCTCCGT	43	514
1157029	1519	1534	1719	1734	TTTAAAAGATCGCCTT	50	515
1157062	1597	1612	1797	1812	TAACTAGGCTTTAAAT	86	516
1157096	1923	1938	2123	2138	CTATCTGAAACTCTTG	43	517
1157130	2136	2151	2336	2351	CTAAATTGGTTCTGGT	34	518
1157164	2288	2303	2488	2503	TTCAAATAAGCTACT	69	519
1157196	2349	2364	2549	2564	CATTAAGTTGGTAATT	88	520
1157230	2454	2469	2654	2669	CTAGATTCACTGAATC	93	521
1157264	2572	2587	2772	2787	TCGCACTGGCTCCTGG	58	522
1157298	2684	2699	2884	2899	CGCCTGCTACCTTCAT	70	523
1157331	2769	2784	2969	2984	GTGGCCTTGGCACACT	110	524
1157365	2838	2853	3038	3053	CATAAGTAAGTTCCAG	51	525
1157399	2899	2914	3099	3114	AATCCCTTTACACCTC	74	526
1157432	2977	2992	3177	3192	CTTCAGACAAGATTCA	76	527
1157464	3138	3153	3338	3353	CATTACCCCAACTAAA	85	528
1157498	3240	3255	3440	3455	ACTCCCCCCCCGCTCA	74	529
1157531	3342	3357	3542	3557	GTTACACCTTGAGTCA	47	530
1157564	3453	3468	3653	3668	TCTCCAATGGACATCT	92	531
1157597	3635	3650	3835	3850	GTCAATAGTACTATAG	42	532
1157630	3725	3740	3925	3940	GGAATACTCTTCCAAG	94	533
1157664	3882	3897	4082	4097	CAATATTTGCCCCCTCC	70	534
1157697	3965	3980	4165	4180	GTTTATCTGCAATCAT	43	535
1157731	4094	4109	4294	4309	TTTAACTTCCCCCAGC	102	536
1157764	4211	4226	4411	4426	CCAGTTCAATACTTTC	87	537
1157797	4290	4305	4490	4505	CCACACACTACCATAT	83	538
1157831	4496	4511	4695	4710	TGCAGTTAAACAATGG	38	539
1157864	4620	4635	4819	4834	GCCCACCCTCTAAGAG	82	540
1157896	4761	4776	4960	4975	TGCCTTTACTTATCAA	74	541
1157930	4823	4838	5022	5037	CAGTAGTAAGAATCTC	46	542
1157964	4924	4939	5123	5138	GCTTGACAAGCAATTA	65	543
1157998	5057	5072	5256	5271	TTATTCCAGGATTAAT	105	544
1158030	5145	5160	5344	5359	CTGTCTGAGGCAAACG	63	545
1158064	5231	5246	5430	5445	GCAAGTTAAACTTATC	58	546
1158097	5304	5319	5503	5518	GCCATGGTTGATATTT	91	547
1158129	5394	5409	5593	5608	CCCACAGGAACAAGTC	86	548
1158162	5495	5510	5694	5709	TCCTTAGTTGGCATCA	24	7
1158196	5706	5721	5905	5920	CTACAGACAAACACTA	94	549
1158229	5781	5796	5980	5995	CATTAAAGAGTGTTTCG	66	550
1158262	5906	5921	6105	6120	TATTTAGAGGGCCTCT	66	551

[0753]

1158295	6000	6015	6199	6214	AATTTATAGACCCCTG	96	552
1158329	6092	6107	6291	6306	GTAAAACATTGCCTAC	76	553
1158363	6214	6229	6413	6428	CCAAGCACTCATATGC	88	554
1158395	6331	6346	6530	6545	TACAACAAGTAAGCCC	80	555
1158429	6442	6457	6641	6656	TTCTAATAGCAGCGGG	41	556
1158461	6544	6559	6743	6758	ACTCAGCCTTTATCAC	105	557
1158494	6715	6730	6914	6929	GAATGTTTCTTGTCAC	57	558
1158525	6976	6991	7175	7190	CTGAAAGAAGTAGTGG	80	559
1158558	7089	7104	7288	7303	TAAGTGATCTGACTTT	74	560
1158591	7167	7182	7366	7381	ACCCACGCGCAACAC	77	561
1158624	7319	7334	7518	7533	TGACACTTCTCTTGAC	70	562
1158691	7529	7544	7728	7743	GCTAGGGAAAAGTGGT	95	563
1158725	7660	7675	7859	7874	CAAGGATCCAAGCTAC	81	564
1158759	7714	7729	7913	7928	CACCAAAGACCTCGAC	82	565
1158791	7792	7807	7991	8006	CTACTTAGCTGTGGTT	67	566
1158825	7881	7896	8080	8095	CCCACCCAGCATTACA	82	567
1158858	7990	8005	8189	8204	TCTGTTATGTTACCT	48	568
1158891	8047	8062	8246	8261	TGACCCTACTGAAGAG	79	569
1158922	8221	8236	8420	8435	GACAGATTAGTAGTCA	112	570
1158956	8334	8349	8533	8548	ATACATCAAGGATGTA	81	571

[0754] 表38

[0755] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0756]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	110	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	115	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	60	36
1156456	19	34	N/A	N/A	AGAAGTCTCGGGCTGC	92	572
1156489	203	218	169	184	TAAGATAGCAGCACAA	103	573
1156522	274	289	240	255	GACCAAAGTGCAGAGT	97	574
1156556	365	380	331	346	GCAGATTCTGTGTTAT	102	575
1156590	491	506	457	472	TTAAAGTAGACCAACT	73	576
1156624	539	554	505	520	AAGTGCTCACAAGGCA	116	577
1156658	619	634	585	600	GCGGCCCCCAGTTGC	116	578
1156692	753	768	719	734	AGCACGGGCTGTCTGC	93	579
1156725	841	856	807	822	GCGGACTTCTCCCCC	124	580
1156759	900	915	866	881	ACTTCCATTACGCAA	91	581
1156793	965	980	931	946	GAGGGACAGTAGGTAT	81	582
1156827	N/A	N/A	1013	1028	ATATTTTAAACGGGTC	84	583
1156861	N/A	N/A	1165	1180	TTCCGGTTAAAAATAGG	107	584
1156895	1022	1037	1222	1237	CATCACCGGAATTCGA	98	585
1156929	1077	1092	1277	1292	TCAATGCCTACCGCAC	97	586
1156963	1202	1217	1402	1417	GTAACCTATTGACTAT	67	587
1156997	1348	1363	1548	1563	GAAGAAGCTTCATCTC	85	588
1157030	1520	1535	1720	1735	TTTTAAAAGATCGCCT	67	589

[0757]

1157063	1599	1614	1799	1814	GTAACTAGGCTTTAA	77	590
1157097	1948	1963	2148	2163	CTTGTCTTAGCTTGTT	29	591
1157131	2137	2152	2337	2352	TCTAAATTGGTTCTGG	45	592
1157165	2305	2320	2505	2520	GAAAGTCCTTCACATT	78	593
1157197	2350	2365	2550	2565	ACATTAAGTTGGTAAT	96	594
1157231	2463	2478	2663	2678	GCTGTCTTCCTAGATT	64	595
1157265	2574	2589	2774	2789	AATCGCACTGGCTCCT	75	596
1157299	2686	2701	2886	2901	GCCGCCTGCTACCTTC	88	597
1157332	2778	2793	2978	2993	GCTTTCCTGTGGCCT	90	598
1157366	2840	2855	3040	3055	ACCATAAGTAAGTTCC	42	599
1157400	2900	2915	3100	3115	AAATCCCTTTACACCT	77	600
1157433	3001	3016	3201	3216	GACTTGGCAGTCTGCC	90	601
1157465	3139	3154	3339	3354	TCATTACCCCAACTAA	83	602
1157499	3241	3256	3441	3456	AACTCCCCCCCCGCCTC	94	603
1157532	3343	3358	3543	3558	TGTTACACCTTGAGTC	63	604
1157565	3457	3472	3657	3672	CATTTCTCCAATGGAC	88	605
1157598	3636	3651	3836	3851	TGTCAATAGTACTATA	82	606
1157631	3726	3741	3926	3941	GGGAATACTCTTCCAA	86	607
1157665	3883	3898	4083	4098	CCAATATTTGCCCTC	60	608
1157698	3966	3981	4166	4181	AGTTTATCTGCAATCA	54	609
1157732	4095	4110	4295	4310	ATTTAACTTCCCCCAG	82	610
1157765	4212	4227	4412	4427	CCCAGTTCAATACTTT	75	611
1157798	4292	4307	4492	4507	AACCACACACTACCAT	107	612
1157832	4513	4528	4712	4727	ACCTTAACATCTTGTT	85	613
1157865	4622	4637	4821	4836	AAGCCCACCCTCTAAG	79	614
1157897	4762	4777	4961	4976	CTGCCTTTACTTATCA	56	615
1157931	4824	4839	5023	5038	TCAGTAGTAAGAATCT	44	616
1157965	4925	4940	5124	5139	AGCTTGACAAGCAATT	84	617
1157999	5068	5083	5267	5282	TTCGGCTTCTTTTATT	56	618
1158031	5150	5165	5349	5364	GATACCTGTCTGAGGC	67	619
1158065	5232	5247	5431	5446	TGCAAGTTAAACTTAT	75	620
1158098	5305	5320	5504	5519	TGCCATGGTTGATATT	63	621
1158130	5395	5410	5594	5609	GCCCACAGGAACAAGT	75	622
1158163	5496	5511	5695	5710	TTCTTAGTTGGCATC	26	623
1158197	5718	5733	5917	5932	CCCAACACTGAACTAC	81	624
1158230	5782	5797	5981	5996	CCATTAAAGAGTGTTT	36	625
1158263	5907	5922	6106	6121	TTATTTAGAGGGCCTC	43	626
1158296	6001	6016	6200	6215	CAATTTATAGACCCCT	106	627
1158330	6093	6108	6292	6307	TGTAAAACATTGCCTA	107	628
1158364	6215	6230	6414	6429	GCCAAGCACTCATATG	76	629
1158396	6332	6347	6531	6546	CTACAACAAGTAAGCC	93	630
1158430	6443	6458	6642	6657	ATTCTAATAGCAGCGG	68	631
1158462	6548	6563	6747	6762	CAACACTCAGCCTTTA	101	632
1158495	6730	6745	6929	6944	ACTGTTGCTTGTTTGG	47	633
1158526	6985	7000	7184	7199	GAATACCATCTGAAAG	84	634
1158559	7090	7105	7289	7304	ATAACTGATCTGACTT	105	635
1158592	7170	7185	7369	7384	TCCACCCCCACGCCAA	109	636
1158625	7321	7336	7520	7535	GCTGACACTTCTCTTG	52	637
1158658	7424	7439	7623	7638	ATGTTAAGAGAAGCCC	117	638
1158692	7530	7545	7729	7744	AGCTAGGGAAAAGTGG	110	639
1158726	7661	7676	7860	7875	ACAAGGATCCAAGCTA	107	640
1158760	7715	7730	7914	7929	CCACCAAAGACCTCGA	73	641
1158792	7793	7808	7992	8007	GCTACTTAGCTGTGGT	72	642
1158826	7882	7897	8081	8096	TCCCACCCAGCATTAC	73	643
1158859	7992	8007	8191	8206	AGTCTGTTATGTTTAC	46	644

[0758]

1158892	8048	8063	8247	8262	ATGACCCTACTGAAGA	85	645
1158923	8222	8237	8421	8436	AGACAGATTAGTAGTC	108	646
1158957	8336	8351	8535	8550	TTATACATCAAGGATG	96	647
1158990	8457	8472	8656	8671	AGTTTTCAGCAGTAGG	121	648

[0759] 表39

[0760] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0761]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	82	18
556110	7198	7213	7397	7412	AAAAAAGGCTTAGCG C	100	649
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	131	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	39	36
1156457	20	35	N/A	N/A	CAGAAGTCTCGGGCTG	81	650
1156490	204	219	170	185	CTAAGATAGCAGCAC A	89	651
1156523	277	292	243	258	CAAGACCAAAGTGCA G	128	652
1156557	406	421	372	387	TTACACTGCTCTGGGT	98	653
1156591	492	507	458	473	TTTAAAGTAGACCAAC	149	654
1156625	541	556	507	522	GAAAGTGCTCACAAG G	94	655
1156659	620	635	586	601	TGCGGCCCCCCAGTTG	106	656
1156693	754	769	720	735	CAGCACGGGCTGTCTG	133	657
1156726	842	857	808	823	GGCGGACTTTCTCCCC	117	658
1156760	901	916	867	882	TACTTTCCATTACGCA	84	659
1156794	966	981	932	947	TGAGGGACAGTAGGT A	82	660
1156828	N/A	N/A	1014	1029	CATATTTTAAACGGGT	116	661
1156862	N/A	N/A	1166	1181	CTTCGGTTAAAAATAG	96	662
1156896	1025	1040	1225	1240	TCGCATCACCGGAATT	96	663
1156930	1079	1094	1279	1294	CCTCAATGCCTACCGC	83	664
1156964	1203	1218	1403	1418	AGTAACCTATTGACTA	116	665
1156998	1354	1369	1554	1569	CTCCATGAAGAAGCTT	51	666
1157031	1522	1537	1722	1737	CTTTTAAAAGATCGC	69	667
1157064	1600	1615	1800	1815	CGTTAACTAGGCTTTA	48	668
1157098	1950	1965	2150	2165	TACTTGTCTTAGCTTG	49	669
1157132	2140	2155	2340	2355	TCTTCTAAATTGGTTC	51	670
1157166	2307	2322	2507	2522	ACGAAAGTCCTTCACA	89	671
1157198	2363	2378	2563	2578	GTCCAATGCAAAAAC A	105	672
1157232	2477	2492	2677	2692	GAATCCTGTCTGCTGC	67	673
1157266	2575	2590	2775	2790	AAATCGCACTGGCTCC	94	674
1157300	2688	2703	2888	2903	AAGCCGCCTGCTACCT	116	675
1157333	2779	2794	2979	2994	CGCTTTCCTGTGGCC	102	676

[0762]

1157367	2841	2856	3041	3056	TACCATAAGTAAGTTC	96	677
1157401	2901	2916	3101	3116	TAAATCCCTTTACACC	88	678
1157434	3002	3017	3202	3217	GGACTTGGCAGTCTGC	73	679
1157466	3140	3155	3340	3355	TTCATTACCCCAACTA	58	680
1157500	3243	3258	3443	3458	AAAAC TCCCCCCCCGCC	104	681
1157533	3344	3359	3544	3559	CTGTTACACCTTGAGT	67	682
1157566	3466	3481	3666	3681	ACTACCAGCCATTCT	51	683
1157599	3640	3655	3840	3855	AGTTTGTCAATAGTAC	58	684
1157632	3727	3742	3927	3942	TGGGAATACTCTTCCA	89	685
1157666	3885	3900	4085	4100	TGCCAATATTTGCCCC	80	686
1157699	3970	3985	4170	4185	CATGAGTTTATCTGCA	106	687
1157733	4097	4112	4297	4312	ATATT TAACTTCCCCC	70	688
1157766	4213	4228	4413	4428	CCCCAGTTCAATACTT	75	689
1157799	4294	4309	4494	4509	AGAACCACACACTACC	77	690
1157833	4514	4529	4713	4728	TACCTTAACATCTTGT	86	691
1157866	4623	4638	4822	4837	AAAGCCCACCCTCTAA	126	692
1157898	4781	4796	4980	4995	GTATGACATATAATCT	45	693
1157932	4825	4840	5024	5039	ATCAGTAGTAAGAATC	77	694
1157966	4926	4941	5125	5140	TAGCTTGACAAGCAAT	88	695
1158000	5070	5085	5269	5284	ATTTCGGCTTCTTTTA	43	696
1158032	5151	5166	5350	5365	AGATACCTGTCTGAGG	88	697
1158066	5236	5251	5435	5450	CAGATGCAAGTTAAAC	60	698
1158099	5310	5325	5509	5524	GAAAGTGCCATGGTTG	59	699
1158131	5408	5423	5607	5622	TCCCATCACTGAAGCC	56	700
1158164	5498	5513	5697	5712	ATTTCTTAGTTGGCA	28	701
1158198	5720	5735	5919	5934	GCCCCAACACTGAACT	89	702
1158231	5783	5798	5982	5997	TCCATTAAAGAGTGTT	44	703
1158264	5908	5923	6107	6122	CTTATTTAGAGGGCCT	64	704
1158297	6002	6017	6201	6216	TCAATTTATAGACCCC	53	705
1158331	6094	6109	6293	6308	GTGTAAAACATTGCCT	100	706
1158365	6216	6231	6415	6430	AGCCAAGCACTCATAT	83	707
1158397	6333	6348	6532	6547	GCTACAACAAGTAAG C	91	708
1158431	6444	6459	6643	6658	CATTCTAATAGCAGCG	49	709
1158463	6575	6590	6774	6789	GACTGCTTAAACTGC	64	710
1158496	6732	6747	6931	6946	AGACTGTTGCTTGTTT	99	711
1158527	6988	7003	7187	7202	GAAGAATACCATCTGA	95	712
1158560	7091	7106	7290	7305	CATAACTGATCTGACT	105	713
1158626	7322	7337	7521	7536	GGCTGACACTTCTCTT	48	714
1158659	7455	7470	7654	7669	TTAAGAGCTGCTATAA	94	715
1158693	7537	7552	7736	7751	CTGGAAGAGCTAGGG A	113	716
1158727	7662	7677	7861	7876	CACAAGGATCCAAGCT	82	717
1158761	7716	7731	7915	7930	CCCACCAAAGACCTCG	69	718
1158793	7794	7809	7993	8008	AGCTACTTAGCTGTGG	66	719
1158827	7889	7904	8088	8103	TACATGTTCCCAACCA	61	720
1158860	7997	8012	8196	8211	GGCCAAGTCTGTTATG	101	721
1158893	8049	8064	8248	8263	CATGACCCTACTGAAG	98	722
1158924	8227	8242	8426	8441	CCTGAAGACAGATTAG	76	723
1158958	8337	8352	8536	8551	ATTATACATCAAGGAT	83	724
1158991	8458	8473	8657	8672	AAGTTTTCAGCAGTAG	92	725

[0763] 表40

[0764] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0765]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	81	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	132	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	49	36
946416	5909	5924	6108	6123	CCTTATTTAGAGGGCC	67	726
1156458	21	36	N/A	N/A	ACAGAAGTCTCGGGCT	81	727
1156491	205	220	171	186	GCTAAGATAGCAGCAC	71	728
1156524	280	295	246	261	CCCCAAGACCAAACTG	109	729
1156558	410	425	376	391	GTGTTTACACTGCTCT	94	730
1156592	495	510	461	476	CCTTTTAAAGTAGACC	122	731
1156626	545	560	511	526	TCCTGAAAGTGCTCAC	107	732
1156660	621	636	587	602	CTGCGGCCCCCAGTT	75	733
1156694	756	771	722	737	AGCAGCACGGGCTGTC	90	734
1156727	843	858	809	824	TGGCGGACTTTCTCCC	91	735
1156761	902	917	868	883	TTACTTTCCATTACGC	84	736
1156795	967	982	933	948	TTGAGGGACAGTAGGT	79	737
1156829	N/A	N/A	1015	1030	TCATATTTTAAACGGG	77	738
1156863	N/A	N/A	1167	1182	TCTTCGGTTAAAAATA	81	739
1156897	1026	1041	1226	1241	CTCGCATCACCGGAAT	114	740
1156931	1080	1095	1280	1295	GCCTCAATGCCTACCG	111	741
1156965	1204	1219	1404	1419	TAGTAACCTATTGACT	136	742
1156999	1356	1371	1556	1571	TACTCCATGAAGAAGC	126	743
1157032	1533	1548	1733	1748	CGGTTTAATCTCTTTT	20	744
1157065	1640	1655	1840	1855	CCCAATTAATCTTTCC	53	745
1157099	1951	1966	2151	2166	ATACTTGTCTTAGCTT	40	746
1157133	2156	2171	2356	2371	TTCTAGCTTCAAGTAT	75	747
1157167	2308	2323	2508	2523	TACGAAAGTCCTTCAC	65	748
1157199	2364	2379	2564	2579	AGTCCAATGCAAAAAC	77	749
1157233	2479	2494	2679	2694	TGGAATCCTGTCTGCT	83	750
1157267	2577	2592	2777	2792	CCAAATCGCACTGGCT	84	751
1157301	2691	2706	2891	2906	GCCAAGCCGCCTGCTA	80	752
1157334	2781	2796	2981	2996	CTCGCTTTCCCTGTGG	83	753
1157368	2842	2857	3042	3057	TTACCATAAGTAAGTT	120	754
1157402	2908	2923	3108	3123	CCCCATATAAATCCCT	107	755
1157435	3003	3018	3203	3218	AGGACTTGGCAGTCTG	70	756
1157467	3141	3156	3341	3356	CTTCATTACCCCAACT	86	757
1157501	3244	3259	3444	3459	GAAAACTCCCCCCCCGC	104	758
1157534	3345	3360	3545	3560	TCTGTTACACCTTGAG	52	759
1157567	3468	3483	3668	3683	TAATAACAGCCATTT	76	760
1157600	3641	3656	3841	3856	CAGTTTGTCAATAGTA	48	761
1157633	3729	3744	3929	3944	ACTGGGAATACTCTTC	72	762
1157667	3894	3909	4094	4109	CCAATAATTGCCAAT	60	763
1157700	3974	3989	4174	4189	CTGGCATGAGTTTATC	73	764
1157734	4098	4113	4298	4313	CATATTTAACTTCCCC	75	765
1157767	4216	4231	4416	4431	AACCCCCAGTTCAATA	80	766
1157800	4296	4311	4496	4511	AGAGAACCACACACTA	72	767

[0766]

1157834	4515	4530	4714	4729	ATACCTTAACATCTTG	57	768
1157867	4630	4645	4829	4844	ATCAACAAAAGCCCAC	112	769
1157899	4783	4798	4982	4997	AGGTATGACATATAAT	65	770
1157933	4826	4841	5025	5040	CATCAGTAGTAAGAAT	86	771
1157967	4928	4943	5127	5142	TATAGCTTGACAAGCA	81	772
1158001	5071	5086	5270	5285	TATTTTCGGCTTCTTTT	53	773
1158033	5152	5167	5351	5366	GAGATACCTGTCTGAG	60	774
1158067	5238	5253	5437	5452	TGCAGATGCAAGTTAA	51	775
1158100	5312	5327	5511	5526	GAGAAAGTGCCATGGT	74	776
1158132	5409	5424	5608	5623	ATCCCATCACTGAAGC	64	777
1158165	5499	5514	5698	5713	AATTTCTTAGTTGGC	32	778
1158199	5722	5737	5921	5936	TTGCCCAACACTGAA	93	779
1158232	5784	5799	5983	5998	GTCCATTAAAGAGTGT	53	780
1158298	6003	6018	6202	6217	GTCAATTTATAGACCC	82	781
1158332	6095	6110	6294	6309	AGTGTAACACATTGCC	93	782
1158366	6217	6232	6416	6431	GAGCCAAGCACTCATA	94	783
1158398	6334	6349	6533	6548	AGCTACAACAAGTAAG	88	784
1158432	6447	6462	6646	6661	ATGCATTCTAATAGCA	101	785
1158464	6578	6593	6777	6792	TACGACTGCTTAAAC	95	786
1158497	6734	6749	6933	6948	GAAGACTGTTGCTTGT	48	787
1158528	6989	7004	7188	7203	TGAAGAATACCATCTG	70	788
1158561	7092	7107	7291	7306	CCATAACTGATCTGAC	87	789
1158593	7215	7230	7414	7429	GTACCTGAAAAATCTT	97	790
1158627	7324	7339	7523	7538	GAGGCTGACACTTCTC	110	791
1158660	7456	7471	7655	7670	ATTAAGAGCTGCTATA	104	792
1158694	7538	7553	7737	7752	TCTGGAAAAGCTAGGG	121	793
1158728	7663	7678	7862	7877	CCACAAGGATCCAAGC	120	794
1158762	7717	7732	7916	7931	ACCCACCAAAGACCTC	91	795
1158794	7796	7811	7995	8010	AGAGCTACTTAGCTGT	84	796
1158828	7890	7905	8089	8104	TTACATGTTCCCACCC	81	797
1158861	8002	8017	8201	8216	AGCTTGGCCAAGTCTG	72	798
1158894	8052	8067	8251	8266	CTTCATGACCCTACTG	64	799
1158925	8239	8254	8438	8453	TACAGAAAGAGTCCTG	83	800
1158959	8346	8361	8545	8560	TCCTGACAAATTATAC	72	801
1158992	8459	8474	8658	8673	TAAGTTTTCAGCAGTA	114	802

[0767] 表41

[0768] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0769]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALAT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	101	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	121	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	36	36
568504	7891	7906	8090	8105	GTTACATGTTCCCACC	63	803
946400	757	772	723	738	GAGCAGCACGGGCTGT	86	804
946405	2692	2707	2892	2907	AGCCAAGCCGCCTGCT	80	805

[0770]

1156459	22	37	N/A	N/A	TACAGAAGTCTCGGGC	72	806
1156492	207	222	173	188	CAGCTAAGATAGCAGC	92	807
1156525	282	297	248	263	AACCCCAAGACCAAAC	89	808
1156559	411	426	377	392	AGTGTTTACACTGCTC	78	809
1156593	497	512	463	478	GGCCTTTTAAAGTAGA	72	810
1156627	566	581	532	547	CGTTTTTCAGCTTCCA	93	811
1156661	622	637	588	603	TCTGCGGCCCCCAGT	75	812
1156728	844	859	810	825	ATGGCGGACTTTCTCC	71	813
1156762	903	918	869	884	TTTACTTTCCATTACG	84	814
1156796	969	984	935	950	TCTTGAGGGACAGTAG	107	815
1156830	N/A	N/A	1016	1031	ATCATATTTTAAACGG	68	816
1156864	N/A	N/A	1168	1183	TTCTTCGGTTAAAAAT	98	817
1156898	1027	1042	1227	1242	ACTCGCATCACCGGAA	85	818
1156932	1082	1097	1282	1297	CTGCCTCAATGCCTAC	56	819
1156966	1205	1220	1405	1420	TTAGTAACCTATTGAC	66	820
1157000	1399	1414	1599	1614	GCTCTGTAGTCCTTTC	58	821
1157033	1534	1549	1734	1749	TCGGTTTAATCTCTTT	37	822
1157066	1642	1657	1842	1857	CTCCCAATTAATCTTT	73	823
1157100	1952	1967	2152	2167	AATACTTGTCTTAGCT	59	824
1157134	2159	2174	2359	2374	CCCTTCTAGCTTCAAG	62	825
1157168	2309	2324	2509	2524	TTACGAAAGTCCTTCA	72	826
1157200	2369	2384	2569	2584	CTCAAAGTCCAATGCA	52	827
1157234	2490	2505	2690	2705	ACACTGGTTCCTGGAA	52	828
1157268	2578	2593	2778	2793	ACCAAATCGCACTGGC	97	829
1157335	2782	2797	2982	2997	ACTCGCTTTCCTGTG	65	830
1157369	2843	2858	3043	3058	GTTACCATAAGTAAGT	98	831
1157403	2911	2926	3111	3126	CGTCCCATATAAATC	99	832
1157436	3004	3019	3204	3219	CAGGACTTGGCAGTCT	86	833
1157468	3143	3158	3343	3358	TACTTCATTACCCCAA	66	834
1157502	3245	3260	3445	3460	TGAAAACCTCCCCCCG	79	835
1157535	3346	3361	3546	3561	TTCTGTTACACCTTGA	41	836
1157568	3469	3484	3669	3684	GTAACCTACCAGCCATT	55	837
1157601	3643	3658	3843	3858	CCCAGTTTGTCAATAG	61	838
1157634	3730	3745	3930	3945	AACTGGGAATACTCTT	78	839
1157668	3895	3910	4095	4110	GCCAACTAATTGCCAA	67	840
1157701	3985	4000	4185	4200	CTTTAAGTTCTCTGGC	36	841
1157735	4102	4117	4302	4317	GGCTCATATTTAACTT	80	842
1157768	4218	4233	4418	4433	CCAACCCCCAGTTCAA	76	843
1157801	4302	4317	4502	4517	TCCAAAAGAGAACCAC	79	844
1157835	4516	4531	4715	4730	CATACCTTAACATCTT	68	845
1157868	4632	4647	4831	4846	TCATCAACAAAAGCCC	108	846
1157900	4784	4799	4983	4998	GAGGTATGACATATAA	46	847
1157934	4829	4844	5028	5043	TCTCATCAGTAGTAAG	45	848
1157968	4929	4944	5128	5143	TTATAGCTTGACAAGC	63	849
1158002	5074	5089	5273	5288	ATTTATTTTCGGCTTCT	29	850
1158034	5153	5168	5352	5367	AGAGATACCTGTCTGA	78	851
1158068	5239	5254	5438	5453	CTGCAGATGCAAGTTA	51	852
1158101	5318	5333	5517	5532	GGTCAGGAGAAAGTGC	82	853
1158133	5413	5428	5612	5627	TACTATCCCATCACTG	58	854
1158166	5500	5515	5699	5714	AAATTTCTTAGTTGG	46	855
1158200	5725	5740	5924	5939	AGATTGCCCAACACT	62	856
1158233	5790	5805	5989	6004	GATCTGGTCCATTAAA	75	857
1158265	5910	5925	6109	6124	TCCTTATTTAGAGGGC	71	858
1158299	6004	6019	6203	6218	TGTCAATTTATAGACC	94	859
1158333	6096	6111	6295	6310	TAGTGTAACATTGC	65	860

[0771]

1158367	6219	6234	6418	6433	AAGAGCCAAGCACTCA	88	861
1158399	6335	6350	6534	6549	AAGCTACAACAAGTAA	90	862
1158433	6448	6463	6647	6662	AATGCATTCTAATAGC	83	863
1158465	6579	6594	6778	6793	ATACGACTGCTTAAAA	80	864
1158498	6737	6752	6936	6951	CTTGAAGACTGTTGCT	58	865
1158529	6991	7006	7190	7205	TCTGAAGAATACCATC	85	866
1158562	7093	7108	7292	7307	CCCATAACTGATCTGA	58	867
1158594	7234	7249	7433	7448	TCGGTGCCTTTAGTGA	71	868
1158628	7327	7342	7526	7541	GGTGAGGCTGACACTT	73	869
1158661	7457	7472	7656	7671	TATTAAGAGCTGCTAT	75	870
1158695	7540	7555	7739	7754	CTTCTGGAAAAGCTAG	92	871
1158729	7664	7679	7863	7878	CCCACAAGGATCCAAG	91	872
1158763	7719	7734	7918	7933	CAACCCACCAAAGACC	98	873
1158795	7797	7812	7996	8011	TAGAGCTACTTAGCTG	82	874
1158862	8003	8018	8202	8217	TAGCTTGCCAAGTCT	81	875
1158895	8055	8070	8254	8269	AACCTTCATGACCCTA	80	876
1158926	8266	8281	8465	8480	ACTAGCACCTGCAGAG	77	877
1158960	8347	8362	8546	8561	CTCCTGACAAATTATA	83	878
1158993	8461	8476	8660	8675	GTTAAGTTTTTCAGCAG	83	879

[0772] 表42

[0773] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0774]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTTT	103	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	137	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	53	36
568486	6220	6235	6419	6434	GAAGAGCCAAGCACT C	109	880
1156460	23	38	N/A	N/A	TTACAGAAGTCTCGGG	89	881
1156493	208	223	174	189	ACAGCTAAGATAGCA G	98	882
1156526	316	331	282	297	CCGGAGCAGGAAGAA A	77	883
1156560	413	428	379	394	GAAGTGTTTACTACTGC	89	884
1156594	499	514	465	480	GTGGCCTTTTAAAGTA	85	885
1156628	567	582	533	548	CCGTTTTTCAGCTTCC	94	886
1156662	623	638	589	604	ATCTGCGGCCCCCCAG	108	887
1156695	762	777	728	743	AATCGGAGCAGCACG G	74	888
1156729	845	860	811	826	AATGGCGGACTTTCTC	100	889
1156763	907	922	873	888	GGGCTTTACTTTCCAT	84	890
1156797	970	985	936	951	CTCTTGAGGGACAGTA	96	891
1156831	N/A	N/A	1046	1061	CTGCAAACTTTAGACA	93	892
1156865	N/A	N/A	1171	1186	TAGTTCTTCGGTTAAA	94	893
1156899	1028	1043	1228	1243	AACTCGCATCACCGG	79	894

[0775]

					A		
1156933	1090	1105	1290	1305	TGCGCTGGCTGCCTCA	75	895
1156967	1206	1221	1406	1421	CTTAGTAACCTATTGA	66	896
1157001	1416	1431	1616	1631	ATTGGTATTAATTCGG	30	897
1157034*	1535	1550	1735	1750	TTCGGTTTAATCTCTT	25	2
1157067	1644	1659	1844	1859	CACTCCCAATTAATCT	92	898
1157101	1954	1969	2154	2169	CCAATACTTGCTTAG	36	899
1157135	2164	2179	2364	2379	ACTTCCCTTCTAGCT	64	900
1157169	2310	2325	2510	2525	GTTACGAAAGTCCTTC	55	901
1157201	2370	2385	2570	2585	ACTCAAAGTCCAATGC	69	902
1157235	2495	2510	2695	2710	ATCAAACACTGGTTCC	52	903
1157269	2579	2594	2779	2794	CACCAAATCGCACTG G	107	904
1157302	2693	2708	2893	2908	AAGCCAAGCCGCCTG C	71	905
1157336	2784	2799	2984	2999	CCACTCGCTTTCCTTG	59	906
1157370	2844	2859	3044	3059	GGTTACCATAAGTAA G	63	907
1157404	2925	2940	3125	3140	CGGAAATCGGCCTAC G	70	908
1157437	3006	3021	3206	3221	TCCAGGACTTGGCAGT	77	909
1157469	3144	3159	3344	3359	ATACTTCATTACCCCA	50	910
1157503	3246	3261	3446	3461	CTGAAAACTCCCCCCC	102	911
1157536	3371	3386	3571	3586	TATCCTGATATTGGAT	76	912
1157569	3470	3485	3670	3685	AGTAACTACCAGCCAT	55	913
1157602	3644	3659	3844	3859	ACCCAGTTTGTCATA	90	914
1157635	3731	3746	3931	3946	CAACTGGGAATACTCT	80	915
1157669	3896	3911	4096	4111	TGCCAACTAATTGCCA	77	916
1157702	3991	4006	4191	4206	CTAAGACTTTAAGTTC	73	917
1157736	4109	4124	4309	4324	ACCCAGTGGCTCATAT	84	918
1157769	4219	4234	4419	4434	ACCAACCCCCAGTTCA	72	919
1157802	4351	4366	4551	4566	GCAGTTTCTATAGTAG	55	920
1157836	4517	4532	4716	4731	GCATACCTTAACATCT	46	921
1157869	4688	4703	4887	4902	ACTCAGAAGATGTTAT	70	922
1157901	4785	4800	4984	4999	GGAGGTATGACATAT A	32	923
1157935	4838	4853	5037	5052	AGATAATGTTCTCATC	89	924
1157969	4930	4945	5129	5144	GTTATAGCTTGACAAG	43	925
1158003	5075	5090	5274	5289	CATTTATTTTCGGCTTC	34	926
1158035	5154	5169	5353	5368	AAGAGATACCTGTCTG	78	927
1158069	5244	5259	5443	5458	CAATACTGCAGATGC A	48	928
1158102	5334	5349	5533	5548	AATCCCCTAGGGAAG G	95	929
1158134	5414	5429	5613	5628	GTACTATCCCATCACT	67	930
1158167	5517	5532	5716	5731	GAGATTCAATGCTAA A	42	931
1158201	5727	5742	5926	5941	CAAGATTGCCCAAC A	88	932
1158234	5793	5808	5992	6007	CCTGATCTGGTCCATT	56	933
1158266	5911	5926	6110	6125	TTCCTTATTTAGAGGG	86	934
1158300	6007	6022	6206	6221	CACTGTCAATTTATAG	81	935
1158334	6097	6112	6296	6311	ATAGTGTAACATTTG	100	936
1158400	6378	6393	6577	6592	GTCAAGACAACATGCA T	97	937

[0776]

1158434	6449	6464	6648	6663	CAATGCATTCTAATAG	82	938
1158466	6580	6595	6779	6794	AATACGACTGCTTAAA	70	939
1158499	6738	6753	6937	6952	TCTTGAAGACTGTTGC	56	940
1158530	6992	7007	7191	7206	GTCTGAAGAATACCAT	53	941
1158563	7094	7109	7293	7308	TCCCATAACTGATCTG	69	942
1158595	7236	7251	7435	7450	CTTCGGTGCCTTTAGT	77	943
1158629	7331	7346	7530	7545	ATCAGGTGAGGCTGA C	77	944
1158662	7458	7473	7657	7672	TTATTAAGAGCTGCTA	73	945
1158696	7548	7563	7747	7762	TTAACAGGCTTCTGGA	56	946
1158730	7665	7680	7864	7879	GCCCACAAGGATCCA A	85	947
1158764	7722	7737	7921	7936	GTTCAACCCACCAAA G	64	948
1158796	7798	7813	7997	8012	ATAGAGCTACTTAGCT	81	949
1158829	7892	7907	8091	8106	AGTTACATGTTCCAC	67	950
1158863	8005	8020	8204	8219	GCTAGCTTGGCCAAGT	98	951
1158896	8080	8095	8279	8294	CGTGTGTTTCTCAG	77	952
1158927	8267	8282	8466	8481	AACTAGCACCTGCAG A	83	953
1158961	8348	8363	8547	8562	GCTCCTGACAAATTAT	83	954
1158994	8492	8507	8691	8706	TAGAGCTTCTCCATT	115	955

[0777] 表43

[0778] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0779]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	127	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	141	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	60	36
946424	8006	8021	8205	8220	TGCTAGCTTGGCCAAG	84	956
1156461	24	39	N/A	N/A	TTTACAGAAGTCTCGG	131	957
1156494	209	224	175	190	GACAGCTAAGATAGC A	88	958
1156527	317	332	283	298	ACCGGAGCAGGAAGA A	96	959
1156561	418	433	384	399	ACCCAGAAGTGTTTAC	84	960
1156595	503	518	469	484	TCAAGTGGCCTTTTAA	138	961
1156629	568	583	534	549	ACCGTTTTTCAGCTTC	130	962
1156663	625	640	591	606	TGATCTGCGGCCCCC	150	963
1156696	763	778	729	744	AAATCGGAGCAGCAC G	84	964
1156730	846	861	812	827	AAATGGCGGACTTTCT	83	965
1156764	908	923	874	889	AGGGCTTTACTTTCCA	105	966
1156798	971	986	937	952	TCTCTTGAGGGACAGT	107	967
1156832	N/A	N/A	1047	1062	GCTGCAAACTTTAGAC	109	968

[0780]

1156866	N/A	N/A	1174	1189	AAGTAGTTCTTCGGTT	90	969
1156900	1029	1044	1229	1244	CAACTCGCATCACCGG	91	970
1156934	1091	1106	1291	1306	CTGCGCTGGCTGCCTC	70	971
1156968	1207	1222	1407	1422	TCTTAGTAACCTATTG	81	972
1157002	1417	1432	1617	1632	TATTGGTATTAATTCTG	87	973
1157035	1536	1551	1736	1751	CTTCGGTTTAATCTCT	27	974
1157068	1647	1662	1847	1862	TACCACTCCCAATTAA	88	975
1157102	1955	1970	2155	2170	TCCAATACTTGTCTTA	32	976
1157136	2169	2184	2369	2384	AACCAACTTCCCCTTC	84	977
1157170	2311	2326	2511	2526	CGTTACGAAAGTCCTT	75	978
1157202	2375	2390	2575	2590	TCTTAACTCAAAGTCC	61	979
1157236	2496	2511	2696	2711	CATCAAACACTGGTTC	86	980
1157270	2580	2595	2780	2795	TCACCAAATCGCACTG	80	981
1157303	2695	2710	2895	2910	CCAAGCCAAGCCGCCT	95	982
1157337	2785	2800	2985	3000	ACCACTCGCTTTCCTT	65	983
1157371	2845	2860	3045	3060	AGGTTACCATAAGTAA	90	984
1157405	2926	2941	3126	3141	CCGGAAATCGGCCTAC	80	985
1157438	3014	3029	3214	3229	ACTATTTCTCCAGGAC	80	986
1157470	3145	3160	3345	3360	AATACTTCATTACCCC	55	987
1157504	3247	3262	3447	3462	ACTGAAAACCCCCC	103	988
1157537	3372	3387	3572	3587	TTATCCTGATATTGGA	112	989
1157570	3471	3486	3671	3686	GAGTAACTACCAGCCA	63	990
1157603	3647	3662	3847	3862	CTAACCAGTTTGTCA	65	991
1157636	3732	3747	3932	3947	TCAACTGGGAATACTC	83	992
1157670	3897	3912	4097	4112	CTGCCAACTAATTGCC	132	993
1157703	3996	4011	4196	4211	CCATTCTAAGACTTTA	51	994
1157737	4112	4127	4312	4327	TACACCCAGTGGCTCA	70	995
1157770	4220	4235	4420	4435	GACCAACCCCCAGTTC	97	996
1157803	4352	4367	4552	4567	TGCAGTTTCTATAGTA	91	997
1157837	4518	4533	4717	4732	AGCATACCTTAACATC	81	998
1157870	4694	4709	4893	4908	GTTATGACTCAGAAGA	74	999
1157902	4786	4801	4985	5000	TGGAGGTATGACATAT	41	1000
1157936	4840	4855	5039	5054	GCAGATAATGTTCTCA	27	10
1157970	4931	4946	5130	5145	GGTTATAGCTTGACAA	22	9
1158004	5077	5092	5276	5291	CTCATTTATTTTCGGCT	22	1001
1158036	5155	5170	5354	5369	GAAGAGATACCTGTCT	122	1002
1158070	5245	5260	5444	5459	GCAATACTGCAGATGC	119	1003
1158103	5335	5350	5534	5549	AAATCCCCTAGGGAAG	108	1004
1158135	5415	5430	5614	5629	TGTACTATCCCATCAC	49	1005
1158168	5525	5540	5724	5739	AGCCTTCAGAGATTCA	25	1006
1158202	5728	5743	5927	5942	CCAAGATTGCCCAAC	86	1007
1158235	5794	5809	5993	6008	TCCTGATCTGGTCCAT	58	1008
1158267	5912	5927	6111	6126	ATTCCTTATTTAGAGG	111	1009
1158301	6012	6027	6211	6226	CTAATCACTGTCAATT	101	1010
1158335	6101	6116	6300	6315	GTCAATAGTGTAACAA	67	1011
1158368	6240	6255	6439	6454	TACACTCACTAGAACA	97	1012
1158401	6382	6397	6581	6596	TGAAGTCAAGACAAC	99	1013
1158435	6456	6471	6655	6670	CGTTTCACAAATGCATT	53	1014
1158467	6581	6596	6780	6795	AAATACGACTGCTTAA	78	1015
1158500	6755	6770	6954	6969	CACTTGCCAGTTTAA	71	1016
1158531	6994	7009	7193	7208	TAGTCTGAAGAATACC	77	1017
1158564	7095	7110	7294	7309	GTCCCACTGATCT	65	1018
1158596	7237	7252	7436	7451	CCTTCGGTGCCTTTAG	88	1019
1158630	7332	7347	7531	7546	AATCAGGTGAGGCTGA	126	1020
1158663	7460	7475	7659	7674	TATTATTAAGAGCTGC	106	1021

[0781]

1158697 ‡	7552	7567	7751	7766	GCTTTTAACAGGCTTC	67	1022
1158731	7667	7682	7866	7881	ATGCCCACAAGGATCC	67	1023
1158765	7724	7739	7923	7938	TAGTTCAACCCACCAA	114	1024
1158797	7800	7815	7999	8014	TAATAGAGCTACTTAG	116	1025
1158830	7893	7908	8092	8107	AAGTTACATGTTCCCA	61	1026
1158897	8094	8109	8293	8308	CTGAGAAAACAATAC G	92	1027
1158928	8268	8283	8467	8482	GAAGTAGCACCTGCAG	96	1028
1158962	8349	8364	8548	8563	AGCTCCTGACAAATTA	85	1029
1158995	8496	8511	N/A	N/A	AATTTAGAGCTTCTCC	79	1030

[0782] 表44

[0783] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0784]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALA T1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	101	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	135	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	55	36
946404	2312	2327	2512	2527	CCGTTACGAAAGTCCT	33	1031
946410	4113	4128	4313	4328	GTACACCCAGTGGCTC	94	1032
1156462	25	40	N/A	N/A	CTTTACAGAAGTCTCG	78	1033
1156495	210	225	176	191	GGACAGCTAAGATAGC	78	1034
1156528	318	333	284	299	AACCGGAGCAGGAAGA	116	1035
1156562	419	434	385	400	CACCCAGAAGTGTTTA	104	1036
1156596	505	520	471	486	GTTCAAGTGGCCTTTT	78	1037
1156630	569	584	535	550	TACCGTTTTTCAGCTT	131	1038
1156664	627	642	593	608	TCTGATCTGCGGCCCC	118	1039
1156697	764	779	730	745	GAAATCGGAGCAGCAC	99	1040
1156731	847	862	813	828	AAAATGGCGGACTTTC	70	1041
1156765	909	924	875	890	CAGGGCTTTACTTTCC	98	1042
1156799	978	993	944	959	CTTGTGTTCTCTTGAG	87	1043
1156833	N/A	N/A	1048	1063	AGCTGCAAACTTTAGA	74	1044
1156867	N/A	N/A	1175	1190	AAAGTAGTTCTTCGGT	83	1045
1156901	1030	1045	1230	1245	ACAACTCGCATCACCG	312	1046
1156935	1095	1110	1295	1310	GCCCCTGCGCTGGCTG	88	1047
1156969	1208	1223	1408	1423	ATCTTAGTAACCTATT	83	1048
1157003	1418	1433	1618	1633	CTATTGGTATTAATTC	93	1049
1157036	1537	1552	1737	1752	CCTTCGGTTTAATCTC	39	1050
1157069	1649	1664	1849	1864	CCTACCACTCCCAATT	79	1051
1157103	1956	1971	2156	2171	CTCCAATACTTGTCTT	46	1052
1157137	2170	2185	2370	2385	TAACCAACTTCCCCTT	84	1053
1157203	2376	2391	2576	2591	ATCTTAACTCAAAGTC	61	1054
1157237	2497	2512	2697	2712	TCATCAAACACTGGTT	64	1055
1157271	2581	2596	2781	2796	TTCACCAAATCGCACT	71	1056
1157304	2696	2711	2896	2911	GCCAAGCCAAGCCGCC	86	1057

[0785]

1157338	2786	2801	2986	3001	AACCACTCGCTTTCCC	59	1058
1157372	2846	2861	3046	3061	AAGGTTACCATAAGTA	54	1059
1157406	2927	2942	3127	3142	CCCGGAAATCGGCCTA	100	1060
1157439	3016	3031	3216	3231	CTACTATTTCTCCAGG	59	1061
1157471	3146	3161	3346	3361	AAATACTTCATTACCC	76	1062
1157505	3248	3263	3448	3463	TACTGAAAACCTCCCC	78	1063
1157538	3373	3388	3573	3588	ATTATCCTGATATTGG	54	1064
1157571	3472	3487	3672	3687	AGAGTAACTACCAGCC	45	1065
1157604	3648	3663	3848	3863	TCTAACCCAGTTTGTC	69	1066
1157637	3733	3748	3933	3948	TTCAACTGGGAATACT	83	1067
1157671	3899	3914	4099	4114	CACTGCCAATAATTG	61	1068
1157704	4025	4040	4225	4240	ACTTGGAAGTTGATAT	96	1069
1157771	4221	4236	4421	4436	AGACCAACCCCCAGTT	100	1070
1157804	4353	4368	4553	4568	CTGCAGTTTCTATAGT	78	1071
1157838	4520	4535	4719	4734	GAAGCATACCTTAACA	95	1072
1157871	4695	4710	4894	4909	GGTTATGACTCAGAAG	42	1073
1157903	4787	4802	4986	5001	ATGGAGGTATGACATA	80	1074
1157937	4846	4861	5045	5060	GCATATGCAGATAATG	64	1075
1157971	4932	4947	5131	5146	TGGTTATAGCTTGACA	18	1076
1158005	5078	5093	5277	5292	TCTCATTTATTTTCGGC	21	1077
1158037	5156	5171	5355	5370	CGAAGAGATACCTGTC	77	1078
1158071	5246	5261	5445	5460	TGCAATACTGCAGATG	80	1079
1158104	5336	5351	5535	5550	GAAATCCCCTAGGGAA	94	1080
1158136	5416	5431	5615	5630	GTGTACTATCCCATCA	52	1081
1158169	5534	5549	5733	5748	CTTTCATAGAGCCTTC	57	1082
1158203	5729	5744	5928	5943	CCCAAGATTGCCCCAA	107	1083
1158236	5796	5811	5995	6010	AATCCTGATCTGGTCC	54	1084
1158268	5929	5944	6128	6143	TGTCTAAGAGGTTATT	90	1085
1158302	6013	6028	6212	6227	TCTAATCACTGTCAAT	68	1086
1158336	6102	6117	6301	6316	GGTCAATAGTGTA AAA	57	1087
1158369	6243	6258	6442	6457	TCATACACTCACTAGA	122	1088
1158402	6383	6398	6582	6597	CTGAAGTCAAGACAAC	117	1089
1158436	6470	6485	6669	6684	AATCATACTCCAGTCG	65	1090
1158468	6583	6598	6782	6797	ACAAATACGACTGCTT	84	1091
1158501	6756	6771	6955	6970	CCACTTGCCAGTTTAA	71	1092
1158532	6997	7012	7196	7211	CTATAGTCTGAAGAAT	78	1093
1158565	7100	7115	7299	7314	CTATTGTCCCATAACT	62	1094
1158597	7238	7253	7437	7452	GCCTTCGGTGCCCTTA	102	1095
1158631	7354	7369	7553	7568	GCAAGTCCTCATTACT	50	1096
1158664	7466	7481	7665	7680	GGGCTTTATTATTAAG	124	1097
1158698 ‡	7562	7577	7761	7776	GGGAGACCTTGCTTTT	79	1098
1158732	7674	7689	7873	7888	ATGGATCATGCCCACA	88	1099
1158766	7725	7740	7924	7939	ATAGTTCAACCCACCA	79	1100
1158798	7801	7816	8000	8015	ATAATAGAGCTACTTA	81	1101
1158831	7894	7909	8093	8108	CAAGTTACATGTTCCC	58	1102
1158864	8008	8023	8207	8222	GATGCTAGCTTGCCA	102	1103
1158898	8164	8179	8363	8378	CAGGAGTGCCAACCAC	102	1104
1158929	8269	8284	8468	8483	AGAAGTAGCACCTGCA	85	1105
1158963	8353	8368	8552	8567	GTCAAGCTCCTGACAA	67	1106
1158996	8497	8512	N/A	N/A	CAATTTAGAGCTTCTC	112	1107

[0786] 表45

[0787] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0788]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%UT C)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	106	18
556074	5797	5812	5996	6011	AAATCCTGATCTGGTC	73	1108
556090	6471	6486	6670	6685	TAATCATACTCCAGTC	103	1109
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	128	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	51	36
568476	5338	5353	5537	5552	CTGAAATCCCCTAGGG	70	1110
1156463	28	43	N/A	N/A	GTCCTTTACAGAAGTC	65	1111
1156496	213	228	179	194	TAAGGACAGCTAAGAT	76	1112
1156529	319	334	285	300	GAACCGGAGCAGGAAG	72	1113
1156563	421	436	387	402	CACACCCAGAAGTGTT	87	1114
1156597	507	522	473	488	GAGTTCAAGTGGCCTT	83	1115
1156631	571	586	537	552	TCTACCGTTTTTCAGC	74	1116
1156665	628	643	594	609	CTCTGATCTGCGGCC	106	1117
1156698	765	780	731	746	AGAAATCGGAGCAGCA	91	1118
1156732	848	863	814	829	CAAAATGGCGGACTTT	83	1119
1156766	916	931	882	897	GATAGTTCAGGGCTTT	90	1120
1156800	990	1005	956	971	CTTAAAGCACTTCTTG	134	1121
1156834	N/A	N/A	1054	1069	GATTTGAGCTGCAAAC	100	1122
1156868	N/A	N/A	1176	1191	AAAAGTAGTCTTCGG	82	1123
1156902	1031	1046	1231	1246	AACAACCTCGCATCACC	83	1124
1156936	1098	1113	1298	1313	GAAGCCCCTGCGCTGG	77	1125
1156970	1209	1224	1409	1424	TATCTTAGTAACCTAT	79	1126
1157004	1421	1436	1621	1636	CTTCTATTGGTATTAA	82	1127
1157037	1539	1554	1739	1754	CACCTTCGGTTTAATC	80	1128
1157070	1650	1665	1850	1865	TCCTACCACTCCCAAT	70	1129
1157104	1962	1977	2162	2177	ATACTTCTCCAATACT	115	1130
1157138	2171	2186	2371	2386	TTAACCAACTTCCCCT	57	1131
1157171	2313	2328	2513	2528	TCCGTTACGAAAGTCC	36	1132
1157204	2401	2416	2601	2616	GCTAGTCCTCAGGATT	53	1133
1157238	2501	2516	2701	2716	AGCTTCATCAAACACT	97	1134
1157272	2582	2597	2782	2797	CTTCACCAAATCGCAC	113	1135
1157305	2697	2712	2897	2912	TGCCAAGCCAAGCCGC	87	1136
1157339	2788	2803	2988	3003	CCAACCACTCGCTTTC	74	1137
1157373	2847	2862	3047	3062	AAAGGTTACCATAAGT	95	1138
1157407	2928	2943	3128	3143	ACCCGGAAATCGGCCT	106	1139
1157440	3021	3036	3221	3236	GCCATCTACTATTTCT	62	1140
1157472	3167	3182	3367	3382	GGTCATCTATTACAA	71	1141
1157506	3249	3264	3449	3464	ATACTGAAAACCTCCCC	86	1142
1157539	3374	3389	3574	3589	GATTATCCTGATATTG	96	1143
1157572	3473	3488	3673	3688	AAGAGTAACTACCAGC	94	1144
1157605	3649	3664	3849	3864	CTCTAACCCAGTTTGT	64	1145
1157638	3734	3749	3934	3949	CTTCAACTGGGAATAC	93	1146
1157672	3907	3922	4107	4122	TAACAGGCCACTGCCA	89	1147
1157705	4026	4041	4226	4241	AACTTGGAAGTTGATA	81	1148
1157738	4115	4130	4315	4330	TGGTACACCCAGTGCC	83	1149

[0789]

1157772	4222	4237	4422	4437	CAGACCAACCCCCAGT	107	1150
1157805	4355	4370	4555	4570	CTCTGCAGTTTCTATA	69	1151
1157839	4521	4536	4720	4735	TGAAGCATACCTTAAC	69	1152
1157872	4696	4711	4895	4910	TGGTTATGACTCAGAA	52	1153
1157904	4788	4803	4987	5002	AATGGAGGTATGACAT	95	1154
1157938	4848	4863	5047	5062	TGGCATATGCAGATAA	31	1155
1157972	4933	4948	5132	5147	GTGGTTATAGCTTGAC	21	1156
1158006	5079	5094	5278	5293	CTCTCATTTATTTCGG	41	1157
1158038	5157	5172	5356	5371	ACGAAGAGATACCTGT	82	1158
1158072	5247	5262	5446	5461	ATGCAATACTGCAGAT	99	1159
1158137	5417	5432	5616	5631	AGTGTACTATCCCATC	22	1160
1158170	5535	5550	5734	5749	CCTTTCATAGAGCCTT	31	1161
1158204	5731	5746	5930	5945	CCCCCAAGATTGCCCC	89	1162
1158269	5930	5945	6129	6144	CTGTCTAAGAGGTTAT	93	1163
1158303	6014	6029	6213	6228	CTCTAATCACTGTCAA	89	1164
1158337	6103	6118	6302	6317	AGGTCAATAGTGTAAG	43	1165
1158370	6244	6259	6443	6458	CTCATACACTCACTAG	100	1166
1158403	6384	6399	6583	6598	CCTGAAGTCAAGACAA	100	1167
1158469	6584	6599	6783	6798	CACAAATACGACTGCT	76	1168
1158502	6776	6791	6975	6990	ACTGAACTGTTTAAAC	94	1169
1158533	6998	7013	7197	7212	TCTATAGTCTGAAGAA	74	1170
1158566	7102	7117	7301	7316	TACTATTGTCCCATAA	78	1171
1158598	7239	7254	7438	7453	AGCCTTCGGTGCCTTT	95	1172
1158632	7356	7371	7555	7570	AGGCAAGTCCTCATTA	84	1173
1158665	7471	7486	7670	7685	GATTTGGGCTTTATTA	77	1174
1158699 ‡	7577	7592	7776	7791	GAGAAGTTGCTTGTGG	45	1175
1158733	7675	7690	7874	7889	TATGGATCATGCCCAC	73	1176
1158767	7726	7741	7925	7940	CATAGTTCAACCCACC	65	1177
1158799	7802	7817	8001	8016	TATAATAGAGCTACTT	85	1178
1158832	7895	7910	8094	8109	ACAAGTTACATGTTCC	79	1179
1158865	8010	8025	8209	8224	AAGATGCTAGCTTGGC	76	1180
1158899	8165	8180	8364	8379	CCAGGAGTGCCAACCA	95	1181
1158930	8270	8285	8469	8484	AAGAACTAGCACCTGC	87	1182
1158964	8354	8369	8553	8568	AGTCAAGCTCCTGACA	87	1183
1158997	8500	8515	N/A	N/A	CAACAATTTAGAGCTT	88	1184

[0790] 表46

[0791] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0792]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	104	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	104	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAAGTTCCA	60	36
567936	5248	5263	5447	5462	CATGCAATACTGCAGA	85	1185
946414	5339	5354	5538	5553	CCTGAAATCCCCTAGG	104	1186

[0793]

1156464	30	45	N/A	N/A	CAGTCCTTTACAGAAG	88	1187
1156497	214	229	180	195	ATAAGGACAGCTAAGA	92	1188
1156530	320	335	286	301	TGAACCGGAGCAGGAA	95	1189
1156564	429	444	395	410	GTCAGGGACACACCCA	111	1190
1156598	508	523	474	489	CGAGTTCAAGTGGCCT	82	1191
1156632	572	587	538	553	TTCTACCGTTTTTCAG	90	1192
1156666	629	644	595	610	ACTCTGATCTGCGGCC	87	1193
1156699	766	781	732	747	GAGAAATCGGAGCAGC	85	1194
1156733	849	864	815	830	GCAAAATGGCGGACTT	104	1195
1156767	917	932	883	898	TGATAGTTCAGGGCTT	91	1196
1156801	N/A	N/A	960	975	ACCTCTTAAAGCACTT	82	1197
1156835	N/A	N/A	1055	1070	AGATTTGAGCTGCAAA	89	1198
1156869	N/A	N/A	1177	1192	AAAAAGTAGTTCTTCG	84	1199
1156903	1032	1047	1232	1247	GAACAACTCGCATCAC	85	1200
1156937	1100	1115	1300	1315	CAGAAGCCCCTGCGCT	97	1201
1156971	1210	1225	1410	1425	ATATCTTAGTAACCTA	85	1202
1157005	1422	1437	1622	1637	CCTTCTATTGGTATTA	72	1203
1157038	1540	1555	1740	1755	TCACCTTCGGTTTAAT	72	1204
1157071	1651	1666	1851	1866	ATCCTACCACTCCCAA	66	1205
1157105	1963	1978	2163	2178	TATACTTCTCCAATAC	82	1206
1157139	2181	2196	2381	2396	GATGTGATTTTTTAACC	48	1207
1157172	2314	2329	2514	2529	TTCCGTTACGAAAGTC	67	1208
1157205	2402	2417	2602	2617	TGCTAGTCCTCAGGAT	81	1209
1157239	2504	2519	2704	2719	CCTAGCTTCATCAAAC	102	1210
1157273	2584	2599	2784	2799	TCCTTCACCAAATCGC	64	1211
1157306	2704	2719	2904	2919	GTGTGGTTGCCAAGCC	57	1212
1157340	2790	2805	2990	3005	TACCAACCACTCGCTT	99	1213
1157374	2870	2885	3070	3085	CCCATTATATTAGAAA	90	1214
1157408	2929	2944	3129	3144	CACCCGGAATCGGCC	101	1215
1157441	3022	3037	3222	3237	TGCCATCTACTATTTT	81	1216
1157473	3168	3183	3368	3383	AGGTCATCTATTACAA	61	1217
1157507	3278	3293	3478	3493	ATATTTTGCCCCCACC	98	1218
1157540	3376	3391	3576	3591	CTGATTATCCTGATAT	67	1219
1157573	3474	3489	3674	3689	AAAGAGTAACTACCAG	78	1220
1157606	3650	3665	3850	3865	TCTCTAACCCAGTTTG	84	1221
1157639	3736	3751	3936	3951	AGCTTCAACTGGGAAT	87	1222
1157673	3908	3923	4108	4123	GTAACAGGCCACTGCC	86	1223
1157706	4027	4042	4227	4242	CAACTTGGAAGTTGAT	90	1224
1157739	4116	4131	4316	4331	CTGGTACACCCAGTGG	96	1225
1157773	4225	4240	4425	4440	GGCCAGACCAACCCCC	97	1226
1157806	4375	4390	4575	4590	TCATTAAGCCACTTCC	81	1227
1157840	4522	4537	4721	4736	TTGAAGCATACCTTAA	72	1228
1157873	4697	4712	4896	4911	CTGGTTATGACTCAGA	99	1229
1157905	4790	4805	4989	5004	CCAATGGAGGTATGAC	54	1230
1157939	4850	4865	5049	5064	TTTGGCATATGCAGAT	76	1231
1157973	4935	4950	5134	5149	TTGTGGTTATAGCTTG	32	1232
1158007	5093	5108	5292	5307	TGATCCCAACTCATCT	86	1233
1158039	5158	5173	5357	5372	AACGAAGAGATACCTG	88	1234
1158138	5418	5433	5617	5632	AAGTGTACTATCCCAT	49	1235
1158171	5536	5551	5735	5750	TCCTTTCATAGAGCCT	44	1236
1158205	5732	5747	5931	5946	CCCCCAAGATTGCCC	86	1237
1158237	5798	5813	5997	6012	CAAATCCTGATCTGGT	76	1238
1158270 ‡	5931	5946	6130	6145	CCTGTCTAAGAGGTTA	79	1239
1158304	6015	6030	6214	6229	ACTCTAATCACTGTCA	65	1240

[0794]

1158338	6105	6120	6304	6319	TAAGGTCAATAGTGTA	59	1241
1158371	6245	6260	6444	6459	TCTCATACACTACTA	89	1242
1158404	6386	6401	6585	6600	GACCTGAAGTCAAGAC	101	1243
1158437	6472	6487	6671	6686	TTAATCATACTCCAGT	81	1244
1158470	6585	6600	6784	6799	TCACAAATACGACTGC	77	1245
1158503	6788	6803	6987	7002	GCACTAAAGATCACTG	77	1246
1158534	6999	7014	7198	7213	TTCTATAGTCTGAAGA	86	1247
1158567	7103	7118	7302	7317	ATACTATTGTCCCATA	69	1248
1158599	7241	7256	7440	7455	TAAGCCTTCGGTGCCT	96	1249
1158633	7357	7372	7556	7571	GAGGCAAGTCCTCATT	89	1250
1158666	7473	7488	7672	7687	GAGATTTGGGCTTTAT	66	1251
1158700 ‡	7578	7593	7777	7792	AGAGAAGTTGCTTGTTG	67	1252
1158734	7676	7691	7875	7890	TTATGGATCATGCCCA	72	1253
1158768	7727	7742	7926	7941	ACATAGTTCAACCCAC	82	1254
1158800	7803	7818	8002	8017	TTATAATAGAGCTACT	96	1255
1158833	7896	7911	8095	8110	TACAAGTTACATGTTC	80	1256
1158866	8011	8026	8210	8225	TAAGATGCTAGCTTGG	75	1257
1158900	8166	8181	8365	8380	ACCAGGAGTGCCAACC	92	1258
1158931	8271	8286	8470	8485	CAAGAACTAGCACCTG	93	1259
1158965	8355	8370	8554	8569	AAGTCAAGCTCCTGAC	96	1260
1158998	8501	8516	N/A	N/A	ACAACAATTTAGAGCT	89	1261

[0795] 表47

[0796] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0797]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	105	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	137	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	54	36
568469	4523	4538	4722	4737	TTTGAAGCATACCTTA	101	1262
1156465	33	48	N/A	N/A	CCCCAGTCCTTTACAG	91	1263
1156498	215	230	181	196	TATAAGGACAGCTAA G	79	1264
1156531	321	336	287	302	CTGAACCGGAGCAGG A	113	1265
1156565	430	445	396	411	AGTCAGGGACACACC C	116	1266
1156599	509	524	475	490	GCGAGTTCAAGTGGCC	105	1267
1156633	577	592	543	558	AATTTTCTACCGTTT	89	1268
1156667	630	645	596	611	CACTCTGATCTGCGGC	128	1269
1156700	767	782	733	748	CGAGAAATCGGAGCA G	78	1270
1156734	850	865	816	831	GGCAAAATGGCGGAC T	114	1271
1156768	919	934	885	900	TGTGATAGTTCAGGGC	112	1272

[0798]

1156802	N/A	N/A	961	976	TACCTCTTAAAGCACT	117	1273
1156836	N/A	N/A	1056	1071	AAGATTTGAGCTGCAA	101	1274
1156870	N/A	N/A	1178	1193	CAAAAAGTAGTTCTTC	118	1275
1156904	1033	1048	1233	1248	AGAACAACCTCGCATCA	88	1276
1156938	1102	1117	1302	1317	AGCAGAAGCCCCTGC G	101	1277
1156972	1211	1226	1411	1426	AATATCTTAGTAACCT	81	1278
1157006	1423	1438	1623	1638	CCCTTCTATTGGTATT	93	1279
1157039	1541	1556	1741	1756	ATCACCTTCGGTTTAA	60	1280
1157072	1653	1668	1853	1868	TCATCCTACCACTCCC	66	1281
1157106	1964	1979	2164	2179	CTATACTTCTCCAATA	113	1282
1157140	2193	2208	2393	2408	TAGTAGCTTTTTGATG	69	1283
1157173	2316	2331	2516	2531	ACTTCCGTTACGAAAG	99	1284
1157206	2403	2418	2603	2618	ATGCTAGTCCTCAGGA	120	1285
1157240	2505	2520	2705	2720	TCCTAGCTTCATCAAA	93	1286
1157274	2589	2604	2789	2804	TAGCTTCCTTCACCAA	101	1287
1157307	2705	2720	2905	2920	CGTGTGGTTGCCAAGC	55	1288
1157341	2791	2806	2991	3006	TTACCAACCACTCGCT	98	1289
1157375	2871	2886	3071	3086	CCCCATTATATTAGAA	106	1290
1157409	2930	2945	3130	3145	ACACCCGGAAATCGG C	92	1291
1157442	3026	3041	3226	3241	AACTTGCCATCTACTA	118	1292
1157474	3169	3184	3369	3384	CAGGTCATCTATTAC	49	1293
1157508	3279	3294	3479	3494	CATATTTTGCCCCCAC	85	1294
1157541	3377	3392	3577	3592	TCTGATTATCCTGATA	89	1295
1157574	3503	3518	3703	3718	TAAAGTCTGATTAAGG	96	1296
1157607	3652	3667	3852	3867	CTTCTCTAACCAGTT	85	1297
1157640	3757	3772	3957	3972	CTGCACTGTGCTGTAC	105	1298
1157674	3909	3924	4109	4124	CGTAACAGGCCACTGC	98	1299
1157707	4028	4043	4228	4243	CCAACCTTGAAGTTGA	69	1300
1157740	4117	4132	4317	4332	ACTGGTACACCCAGTG	108	1301
1157774	4229	4244	4429	4444	AGTAGGCCAGACCAA C	96	1302
1157807	4376	4391	4576	4591	ATCATTAAGCCACTTC	47	1303
1157874	4698	4713	4897	4912	GCTGGTTATGACTCAG	91	1304
1157906	4791	4806	4990	5005	CCCAATGGAGGTATGA	77	1305
1157940	4876	4891	5075	5090	TGGTAGCTTTCATTTG	26	1306
1157974	4938	4953	5137	5152	TTTTTGTGGTTATAGC	25	1307
1158008	5094	5109	5293	5308	TTGATCCCAACTCATC	67	1308
1158040	5159	5174	5358	5373	TAACGAAGAGATACCT	78	1309
1158073	5249	5264	5448	5463	ACATGCAATACTGCAG	97	1310
1158105	5340	5355	5539	5554	TCCTGAAATCCCCTAG	112	1311
1158139	5419	5434	5618	5633	GAAGTGTACTATCCCA	28	1312
1158172	5537	5552	5736	5751	TTCCTTTCATAGAGCC	30	1313
1158206	5733	5748	5932	5947	CCCCCCTAAGATTGCC	116	1314
1158238	5799	5814	5998	6013	TCAAATCCTGATCTGG	82	1315
1158271 ‡	5932	5947	6131	6146	ACCTGTCTAAGAGGTT	109	1316
1158305	6016	6031	6215	6230	TACTCTAATCACTGTC	85	1317
1158339	6106	6121	6305	6320	ATAAGGTCAATAGTGT	62	1318
1158372	6246	6261	6445	6460	GTCTCATACACTCACT	104	1319
1158405	6388	6403	6587	6602	CAGACCTGAAGTCAA G	86	1320
1158438	6473	6488	6672	6687	TTTAATCATACTCCAG	76	1321
1158471	6586	6601	6785	6800	ATCACAAATACGACTG	66	1322

[0799]

1158504	6789	6804	6988	7003	TGCACTAAAGATCACT	63	1323
1158535	7000	7015	7199	7214	CTTCTATAGTCTGAAG	82	1324
1158568	7105	7120	7304	7319	CAATACTATTGTCCCA	53	1325
1158600	7243	7258	7442	7457	TTTAAGCCTTCGGTGC	87	1326
1158634	7358	7373	7557	7572	TGAGGCAAGTCCTCAT	95	1327
1158667	7476	7491	7675	7690	CTTGAGATTTGGGCTT	88	1328
1158701 ‡	7580	7595	7779	7794	GCAGAGAAGTTGCTTG	98	1329
1158735	7677	7692	7876	7891	ATTATGGATCATGCCC	83	1330
1158769	7728	7743	7927	7942	AACATAGTTCAACCCA	88	1331
1158801	7806	7821	8005	8020	GTATTATAATAGAGCT	96	1332
1158834	7897	7912	8096	8111	CTACAAGTTACATGTT	109	1333
1158867	8012	8027	8211	8226	CTAAGATGCTAGCTTG	126	1334
1158901	8167	8182	8366	8381	AACCAGGAGTGCCAA C	123	1335
1158932	8272	8287	8471	8486	CCAAGAAGTAGCACCT	122	1336
1158966	8357	8372	8556	8571	TCAAGTCAAGCTCCTG	97	1337
1158999	8502	8517	N/A	N/A	CACAACAATTTAGAGC	117	1338

[0800] 表48

[0801] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0802]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTTT	85	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	112	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	60	36
1156466	34	49	N/A	N/A	GCCCCAGTCCTTTACA	97	1339
1156499	216	231	182	197	CTATAAGGACAGCTA A	96	1340
1156532	322	337	288	303	TCTGAACCGGAGCAG G	81	1341
1156566	434	449	400	415	AGCCAGTCAGGGACA C	103	1342
1156600	510	525	476	491	AGCGAGTTCAAGTGG C	73	1343
1156634	578	593	544	559	AAATTTTCTACCGTT	103	1344
1156668	633	648	599	614	GCCCACTCTGATCTGC	104	1345
1156701	769	784	735	750	TTCGAGAAATCGGAG C	111	1346
1156735	851	866	817	832	TGGCAAAATGGCGGA C	81	1347
1156769	920	935	886	901	GTGTGATAGTTCAGGG	92	1348
1156803	N/A	N/A	976	991	CCGGAACTTTTAAAT	87	1349
1156837	N/A	N/A	1057	1072	AAAGATTTGAGCTGC A	104	1350
1156871	N/A	N/A	1180	1195	GGCAAAAAGTAGTTC	69	1351

[0803]

					T		
1156905	1034	1049	1234	1249	GAGAACAACCTCGCAT C	80	1352
1156939	1110	1125	1310	1325	GCCCCCTCAGCAGAA G	75	1353
1156973	1212	1227	1412	1427	CAATATCTTAGTAACC	71	1354
1157007	1424	1439	1624	1639	GCCCTTCTATTGGTAT	103	1355
1157040	1542	1557	1742	1757	AATCACCTTCGGTTTA	101	1356
1157073	1655	1670	1855	1870	TTTCATCCTACCACTC	73	1357
1157107	1971	1986	2171	2186	CTATCTTCTATACTTC	76	1358
1157141	2194	2209	2394	2409	TTAGTAGCTTTTTGAT	61	1359
1157174	2318	2333	2518	2533	TTACTTCCGTTACGAA	108	1360
1157207	2404	2419	2604	2619	AATGCTAGTCCTCAGG	43	1361
1157241	2506	2521	2706	2721	GTCCTAGCTTCATCAA	82	1362
1157275	2591	2606	2791	2806	CCTAGCTTCCTTCACC	83	1363
1157308	2708	2723	2908	2923	CTCCGTGTGGTTGCCA	76	1364
1157342	2792	2807	2992	3007	TTTACCAACCACTCGC	82	1365
1157376	2872	2887	3072	3087	CCCCCATTATATTAGA	72	1366
1157410	2931	2946	3131	3146	AACACCCGGAAATCG G	74	1367
1157443	3027	3042	3227	3242	AAACTTGCCATCTACT	104	1368
1157475	3171	3186	3371	3386	AACAGGTCATCTATTC	67	1369
1157509	3280	3295	3480	3495	ACATATTTTGCCCCCA	81	1370
1157542	3378	3393	3578	3593	GTCTGATTATCCTGAT	67	1371
1157575	3510	3525	3710	3725	GCACTTTTAAAGTCTG	26	1372
1157608	3659	3674	3859	3874	TACACTCCTTCTCTAA	118	1373
1157641	3764	3779	3964	3979	ACCAAAGCTGCACTGT	85	1374
1157675	3910	3925	4110	4125	CCGTAACAGGCCACT G	70	1375
1157708	4029	4044	4229	4244	GCCAACTTGGAAGTTG	119	1376
1157741	4118	4133	4318	4333	CACTGGTACACCCAGT	85	1377
1157775	4230	4245	4430	4445	CAGTAGGCCAGACCA A	86	1378
1157808	4377	4392	4577	4592	GATCATTAAGCCACTT	90	1379
1157841	4526	4541	4725	4740	ATTTTTGAAGCATACC	59	1380
1157875	4699	4714	4898	4913	GGCTGGTTATGACTCA	60	1381
1157907	4792	4807	4991	5006	CCCCAATGGAGGTAT G	63	1382
1157941	4878	4893	5077	5092	ATTGGTAGCTTTCATT	30	1383
1157975	4970	4985	5169	5184	GCCTCTTCATTGTATT	90	1384
1158009	5095	5110	5294	5309	CTTGATCCCAACTCAT	89	1385
1158041	5160	5175	5359	5374	ATAACGAAGAGATAC C	94	1386
1158074	5251	5266	5450	5465	TAACATGCAATACTGC	82	1387
1158106	5341	5356	5540	5555	ATCCTGAAATCCCCTA	92	1388
1158140	5420	5435	5619	5634	TGAAGTGTACTATCCC	28	1389
1158173	5539	5554	5738	5753	TATTCCTTTCATAGAG	89	1390
1158207	5734	5749	5933	5948	TCCCCCCCCAAGATTGC	103	1391
1158239	5800	5815	5999	6014	CTCAAAATCCTGATCTG	63	1392
1158272 ‡	5936	5951	6135	6150	TCCCACCTGTCTAAGA	96	1393
1158306	6017	6032	6216	6231	TTACTCTAATCACTGT	67	1394
1158340	6107	6122	6306	6321	TATAAGGTCAATAGTG	62	1395
1158373	6251	6266	6450	6465	GCAAGGTCTCATACAC	52	1396
1158406	6407	6422	6606	6621	TACTTGCCAACAGAAC	81	1397

[0804]

1158439	6475	6490	6674	6689	CTTTTAATCATACTCC	84	1398
1158472	6587	6602	6786	6801	AATCACA AATACGAC T	77	1399
1158505	6790	6805	6989	7004	ATGCACTAAAGATCA C	66	1400
1158536	7002	7017	7201	7216	TCCTTCTATAGTCTGA	86	1401
1158569	7106	7121	7305	7320	TCAATACTATTGTCCC	34	1402
1158601	7244	7259	7443	7458	CTTTAAGCCTTCGGTG	103	1403
1158635	7359	7374	7558	7573	TTGAGGCAAGTCCTCA	97	1404
1158668	7478	7493	7677	7692	CGCTTGAGATTTGGGC	67	1405
1158702 +	7583	7598	7782	7797	GTGGCAGAGAAGTTG C	83	1406
1158736	7678	7693	7877	7892	GATTATGGATCATGCC	53	1407
1158770	7729	7744	7928	7943	TAACATAGTTCAACCC	83	1408
1158802	7807	7822	8006	8021	AGTATTATAATAGAGC	80	1409
1158835	7898	7913	8097	8112	TCTACAAGTTACATGT	77	1410
1158868	8013	8028	8212	8227	GCTAAGATGCTAGCTT	90	1411
1158902	8169	8184	8368	8383	GAAACCAGGAGTGCC A	96	1412
1158933	8273	8288	8472	8487	TCCAAGAACTAGCAC C	105	1413
1158967	8358	8373	8557	8572	ATCAAGTCAAGCTCCT	89	1414
1159000	8503	8518	N/A	N/A	CCACAACAATTTAGA G	127	1415

[0805] 表49

[0806] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0807]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MALAT 1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTTT	110	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	134	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	60	36
568454	3028	3043	3228	3243	CAAACCTTGCCATCTAC	89	1416
568459	3516	3531	3716	3731	GGTTAAGCACTTTTAA	62	1417
1156467	52	67	18	33	GGAGAGGCCAGTTGC G	110	1418
1156500	217	232	183	198	CCTATAAGGACAGCT A	85	1419
1156533	323	338	289	304	TTCTGAACCGGAGCA G	77	1420
1156567	443	458	409	424	ACCTTGGGCAGCCAGT	104	1421
1156601	511	526	477	492	AAGCGAGTTCAAGTG G	85	1422
1156635	580	595	546	561	GGAAATTTTCTACCG	92	1423
1156669	640	655	606	621	GCCAGTGGCCCACTCT	108	1424
1156702	770	785	736	751	GTTCGAGAAATCGGA	85	1425

[0808]

					G		
1156736	852	867	818	833	GTGGCAAAATGGCGG A	79	1426
1156770	921	936	887	902	AGTGTGATAGTTCAGG	93	1427
1156804	N/A	N/A	977	992	CCCGGAACTTTTAAAA	107	1428
1156838	N/A	N/A	1058	1073	GAAAGATTGAGCTG C	110	1429
1156872	N/A	N/A	1183	1198	GGAGGCAAAAAGTAG T	91	1430
1156906	1035	1050	1235	1250	GGAGAACAACCTCGCA T	83	1431
1156940	1126	1141	1326	1341	TCCTCAAGCTCCGCCT	77	1432
1156974	1213	1228	1413	1428	GCAATATCTTAGTAAC	77	1433
1157008	1426	1441	1626	1641	TTGCCCTTCTATTGGT	89	1434
1157041	1544	1559	1744	1759	TTAATCACCTTCGGTT	73	1435
1157074	1659	1674	1859	1874	ATTGTTTCATCCTACC	78	1436
1157108	2008	2023	2208	2223	CAGTGCTATTTTATCC	22	1437
1157142	2200	2215	2400	2415	GTCCTTTTAGTAGCTT	50	1438
1157175	2319	2334	2519	2534	ATTACTCCGTTACGA	57	1439
1157208	2405	2420	2605	2620	TAATGCTAGTCCTCAG	62	1440
1157242	2507	2522	2707	2722	AGTCCTAGCTTCATCA	73	1441
1157276	2631	2646	2831	2846	CCTAGCTTCACCACCA	67	1442
1157309	2710	2725	2910	2925	TCCTCCGTGTGGTTGC	82	1443
1157343	2793	2808	2993	3008	TTTTACCAACCACTCG	69	1444
1157377	2873	2888	3073	3088	TCCCCATTATATTAG	86	1445
1157411	2932	2947	3132	3147	CAACACCCGGAATC G	82	1446
1157476	3176	3191	3376	3391	GTAAAAACAGGTCAT C	79	1447
1157510	3281	3296	3481	3496	AACATATTTTGCCCCC	78	1448
1157543	3386	3401	3586	3601	CTGTGGTGGTCTGATT	67	1449
1157609	3660	3675	3860	3875	GTACACTCCTTCTCTA	83	1450
1157642	3767	3782	3967	3982	TGAACCAAAGCTGCA C	98	1451
1157676	3911	3926	4111	4126	ACCGTAACAGGCCAC T	80	1452
1157709	4030	4045	4230	4245	TGCCAACTTGGAAGTT	68	1453
1157742	4119	4134	4319	4334	GCACTGGTACACCCA G	109	1454
1157776	4231	4246	4431	4446	CCAGTAGGCCAGACC A	87	1455
1157809	4378	4393	4578	4593	GGATCATTAAGCCACT	85	1456
1157842	4580	4595	4779	4794	TCTTAATCAGTTACAA	91	1457
1157876	4701	4716	4900	4915	CAGGCTGGTTATGACT	74	1458
1157908	4793	4808	4992	5007	TCCCCAATGGAGGTAT	91	1459
1157942	4879	4894	5078	5093	AATTGGTAGCTTTCAT	36	1460
1157976	4974	4989	5173	5188	CATTGCCTCTTCATTG	64	1461
1158010	5097	5112	5296	5311	CACCTGATCCCAACTC	56	1462
1158042	5161	5176	5360	5375	GATAACGAAGAGATA C	81	1463
1158075	5252	5267	5451	5466	CTAACATGCAATACTG	99	1464
1158107	5343	5358	5542	5557	CAATCCTGAAATCCCC	84	1465
1158141	5422	5437	5621	5636	AGTGAAGTGACTATC	56	1466
1158174	5540	5555	5739	5754	CTATTCCTTTCATAGA	111	1467
1158208	5735	5750	5934	5949	ATCCCCCCTAAGATTG	95	1468

[0809]

1158240	5802	5817	6001	6016	CGCTCAAATCCTGATC	77	1469
1158273	5938	5953	6137	6152	TCTCCCACCTGTCTAA	77	1470
1158307	6018	6033	6217	6232	ATTACTCTAATCACTG	72	1471
1158341	6108	6123	6307	6322	ATATAAGGTCAATAGT	84	1472
1158374	6252	6267	6451	6466	TGCAAGGTCTCATACA	68	1473
1158407	6409	6424	6608	6623	TTTACTTGCCAACAGA	73	1474
1158440	6476	6491	6675	6690	ACTTTTAATCATACTC	79	1475
1158473	6588	6603	6787	6802	CAATCACAAATACGA C	82	1476
1158506	6792	6807	6991	7006	CAATGCACTAAAGAT C	90	1477
1158537	7009	7024	7208	7223	TGGAAGCTCCTTCTAT	119	1478
1158570	7107	7122	7306	7321	TTCAATACTATTGTCC	42	1479
1158602	7245	7260	7444	7459	ACTTTAAGCCTTCGGT	87	1480
1158636	7360	7375	7559	7574	GTTGAGGCAAGTCCTC	97	1481
1158669	7479	7494	7678	7693	CCGCTTGAGATTGGG	72	1482
1158703 #	7590	7605	7789	7804	TGGCGATGTGGCAGA G	65	1483
1158737	7679	7694	7878	7893	CGATTATGGATCATGC	56	1484
1158771	7730	7745	7929	7944	CTAACATAGTTCAACC	84	1485
1158803	7814	7829	8013	8028	CTGGATAAGTATTATA	72	1486
1158836	7899	7914	8098	8113	GTCTACAAGTTACATG	87	1487
1158869	8014	8029	8213	8228	CGCTAAGATGCTAGCT	106	1488
1158903	8171	8186	8370	8385	TGGAACCAGGAGTG C	86	1489
1158934	8275	8290	8474	8489	ACTCCAAGAACTAGC A	89	1490
1158968	8359	8374	8558	8573	AATCAAGTCAAGCTCC	86	1491
1159001	8504	8519	N/A	N/A	ACCACAACAATTTAG A	110	1492

[0810] 表50

[0811] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0812]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%UT C)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	87	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	119	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	36	36
1156468	64	79	30	45	CTTAAGAGGGCAGGAG	104	1493
1156501	218	233	184	199	GCCTATAAGGACAGCT	89	1494
1156534	324	339	290	305	CTTCTGAACCGGAGCA	127	1495
1156568	456	471	422	437	CGAAGACACAGAGACC	90	1496
1156602	512	527	478	493	AAAGCGAGTTCAAGTG	112	1497
1156636	581	596	547	562	CGGAAATTTTCTACC	92	1498
1156670	649	664	615	630	CCGTTGGCTGCCAGTG	94	1499
1156703	771	786	737	752	TGTTGAGAAATCGGA	83	1500

[0813]

1156737	860	875	826	841	GTTGAGAAGTGGCAAA	80	1501
1156771	924	939	890	905	TAAAGTGTGATAGTTC	86	1502
1156805	N/A	N/A	978	993	CCCCGGAACTTTTAAA	77	1503
1156839	N/A	N/A	1061	1076	GTGGAAAGATTTGAGC	83	1504
1156873	N/A	N/A	1190	1205	TTGTGAGGGAGGCAAA	80	1505
1156907	1036	1051	1236	1251	CGGAGAACAACCTCGCA	104	1506
1156941	1128	1143	1328	1343	TTTCCTCAAGCTCCGC	46	1507
1156975	1216	1231	1416	1431	TAAGCAATATCTTAGT	84	1508
1157009	1429	1444	1629	1644	GCATTGCCCTTCTATT	30	1509
1157042	1545	1560	1745	1760	TTAATCACCTTCGGT	34	1510
1157075	1663	1678	1863	1878	CCAAATTGTTTCATCC	37	1511
1157109	2009	2024	2209	2224	TCAGTGCTATTTTATC	26	1512
1157143	2202	2217	2402	2417	CAGTCCTTTTAGTAGC	43	1513
1157176	2320	2335	2520	2535	AATTACTTCCGTTACG	57	1514
1157209	2406	2421	2606	2621	TTAATGCTAGTCCTCA	61	1515
1157243	2508	2523	2708	2723	CAGTCCTAGCTTCATC	91	1516
1157277	2632	2647	2832	2847	TCCTAGCTTCACCACC	56	1517
1157310	2712	2727	2912	2927	CCTCCTCCGTGTGGTT	68	1518
1157344	2794	2809	2994	3009	TTTTTACCAACCCTC	74	1519
1157378	2874	2889	3074	3089	CTCCCCCATTATATTA	69	1520
1157412	2934	2949	3134	3149	TACAACACCCGGAAAT	84	1521
1157444	3029	3044	3229	3244	ACAAACTTGCCATCTA	61	1522
1157477	3189	3204	3389	3404	TCAGGGTGAGGAAGTA	50	1523
1157511	3308	3323	3508	3523	GACAGACCTAAGGGAA	66	1524
1157544	3387	3402	3587	3602	CCTGTGGTGGTCTGAT	46	1525
1157576	3517	3532	3717	3732	GGGTAAAGCACTTTTA	43	1526
1157610	3662	3677	3862	3877	CGGTACACTCCTTCTC	60	1527
1157643	3769	3784	3969	3984	TATGAACCAAAGCTGC	93	1528
1157677	3912	3927	4112	4127	AACCGTAACAGGCCAC	50	1529
1157710	4034	4049	4234	4249	TACTTGCCAACTTGGA	49	1530
1157743	4121	4136	4321	4336	ATGCACTGGTACACCC	76	1531
1157777	4233	4248	4433	4448	GCCCAGTAGGCCAGAC	75	1532
1157810	4380	4395	4580	4595	CAGGATCATTAAGCCA	58	1533
1157843	4586	4601	4785	4800	CACAATTCTTAATCAG	59	1534
1157877	4702	4717	4901	4916	CCAGGCTGGTTATGAC	56	1535
1157909	4795	4810	4994	5009	ATCCCCCAATGGAGGT	64	1536
1157943	4881	4896	5080	5095	TAAATTGGTAGCTTTC	26	1537
1157977	4977	4992	5176	5191	GGACATTGCCTCTTCA	46	1538
1158011	5098	5113	5297	5312	CCACTTGATCCCAACT	53	1539
1158043	5162	5177	5361	5376	TGATAACGAAGAGATA	85	1540
1158076	5253	5268	5452	5467	CCTAACATGCAATACT	88	1541
1158108	5360	5375	5559	5574	TCGATGGAAAAATTTC	70	1542
1158142	5423	5438	5622	5637	GAGTGAAGTGACTAT	38	1543
1158175	5541	5556	5740	5755	GCTATTCCTTTCATAG	34	1544
1158209	5736	5751	5935	5950	AATCCCCCCCCAAGATT	105	1545
1158241	5804	5819	6003	6018	TCCGCTCAAATCCTGA	74	1546
1158274	5939	5954	6138	6153	ATCTCCCACCTGTCTA	55	1547
1158308	6020	6035	6219	6234	GTATTACTCTAATCAC	66	1548
1158342	6109	6124	6308	6323	TATATAAGGTCAATAG	95	1549
1158375	6253	6268	6452	6467	CTGCAAGGTCTCATAC	76	1550
1158408	6410	6425	6609	6624	ATTTACTTGCCAACAG	53	1551
1158441	6485	6500	6684	6699	GGGAACACAACCTTTA	67	1552
1158474	6589	6604	6788	6803	TCAATCACAAATACGA	70	1553
1158507	6798	6813	6997	7012	CATAAACAATGCACTA	86	1554
1158538	7010	7025	7209	7224	CTGGAAGCTCCTTCTA	75	1555

[0814]

1158571	7108	7123	7307	7322	ATTCAATACTATTGTC	76	1556
1158603	7246	7261	7445	7460	TACTTTAAGCCTTCGG	71	1557
1158637	7362	7377	7561	7576	GAGTTGAGGCAAGTCC	48	1558
1158670	7480	7495	7679	7694	ACCGCTTGAGATTTGG	68	1559
1158704	7591	7606	7790	7805	GTGGCGATGTGGCAGA	59	1560
1158738	7680	7695	7879	7894	CCGATTATGGATCATG	37	1561
1158772	7731	7746	7930	7945	TCTAACATAGTTCAAC	71	1562
1158804	7815	7830	8014	8029	ACTGGATAAGTATTAT	54	1563
1158837	7900	7915	8099	8114	AGTCTACAAGTTACAT	97	1564
1158870	8015	8030	8214	8229	CCGCTAAGATGCTAGC	80	1565
1158904	8176	8191	8375	8390	CGTCCTGGAAACCAGG	79	1566
1158935	8276	8291	8475	8490	AACTCCAAGAACTAGC	70	1567
1158969	8360	8375	8559	8574	CAATCAAGTCAAGCTC	97	1568
1159002	8505	8520	N/A	N/A	AACCACAACAATTTAG	84	1569

[0815] 表51

[0816] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0817]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%UT C)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGT TC	132	18
556131	8177	8192	8376	8391	CCGTCCTGGAAACCAG	84	1570
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	119	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	49	36
568477	5424	5439	5623	5638	TGAGTGAAGTGTACTA	58	1571
568491	6831	6846	7030	7045	TTAAGACCAAGGGAGG	71	1572
1156469	65	80	31	46	GCTTAAGAGGGCAGGA	107	1573
1156502	219	234	185	200	AGCCTATAAGGACAGC	77	1574
1156535	325	340	291	306	CCTTCTGAACCGGAGC	104	1575
1156569	457	472	423	438	CCGAAGACACAGAGAC	98	1576
1156603	513	528	479	494	GAAAGCGAGTTCAAGT	101	1577
1156637	582	597	548	563	ACGGAAATTTTCTAC	96	1578
1156671	650	665	616	631	GCCGTTGGCTGCCAGT	108	1579
1156704	772	787	738	753	TTGTTTCGAGAAATCGG	95	1580
1156738	862	877	828	843	CGGTTGAGAAGTGGCA	111	1581
1156772	925	940	891	906	TTAAAGTGTGATAGTT	94	1582
1156806	N/A	N/A	979	994	CCCCCGGAACTTTAA	112	1583
1156840	N/A	N/A	1064	1079	CGTGTGGAAAGATTTG	100	1584
1156874	N/A	N/A	1193	1208	CCTTTGTGAGGGAGGC	105	1585
1156908	1037	1052	1237	1252	ACGGAGAACAACCTCGC	99	1586
1156942	1129	1144	1329	1344	GTTTCCTCAAGCTCCG	41	1587
1156976	1217	1232	1417	1432	CTAAGCAATATCTTAG	85	1588
1157010	1431	1446	1631	1646	AAGCATTGCCCTTCTA	54	1589
1157043	1546	1561	1746	1761	TTTTAATCACCTTCGG	56	1590
1157076	1707	1722	1907	1922	CGTACTTCTGTCTTCC	36	1591
1157110	2033	2048	2233	2248	GTTACCAATAATTTCC	29	1592

[0818]

1157144	2204	2219	2404	2419	ACCAGTCCTTTTAGTA	102	1593
1157177	2321	2336	2521	2536	GAATTACTTCCGTTAC	64	1594
1157210	2407	2422	2607	2622	ATTAATGCTAGTCCTC	64	1595
1157244	2510	2525	2710	2725	CTCAGTCCTAGCTTCA	58	1596
1157278	2633	2648	2833	2848	TTCCTAGCTTCACCAC	64	1597
1157311	2713	2728	2913	2928	GCCTCCTCCGTGTGGT	101	1598
1157345	2796	2811	2996	3011	GATTTTTACCAACCAC	58	1599
1157379	2875	2890	3075	3090	ACTCCCCCATTATATT	98	1600
1157413	2935	2950	3135	3150	CTACAACACCCGGAAA	67	1601
1157445	3032	3047	3232	3247	CCCACAAACTTGCCAT	99	1602
1157478	3194	3209	3394	3409	CGAATTCAGGGTGAGG	32	1603
1157512	3309	3324	3509	3524	AGACAGACCTAAGGGA	79	1604
1157545	3391	3406	3591	3606	TAAACCTGTGGTGGTC	70	1605
1157577	3531	3546	3731	3746	ATAACAAGTTTAAGGG	59	1606
1157611	3663	3678	3863	3878	GCGGTACACTCCTTCT	72	1607
1157644	3776	3791	3976	3991	GACTGAATATGAACCA	49	1608
1157678	3913	3928	4113	4128	CAACCGTAACAGGCCA	77	1609
1157711	4035	4050	4235	4250	TTACTTGCCAACCTGG	30	1610
1157744	4123	4138	4323	4338	TAATGCACTGGTACAC	122	1611
1157778	4241	4256	4441	4456	TAATGTCAGCCCAGTA	93	1612
1157811	4381	4396	4581	4596	TCAGGATCATTAAGCC	63	1613
1157844	4591	4606	4790	4805	ACTATCACAATTCTTA	87	1614
1157878	4705	4720	4904	4919	CTGCCAGGCTGGTTAT	99	1615
1157910	4796	4811	4995	5010	TATCCCCCAATGGAGG	83	1616
1157944	4884	4899	5083	5098	CTTTAAATTGGTAGCT	55	1617
1157978	4978	4993	5177	5192	TGGACATTGCCTCTTC	71	1618
1158012	5099	5114	5298	5313	TCCACTTGATCCCAAC	53	1619
1158044	5163	5178	5362	5377	CTGATAACGAAGAGAT	103	1620
1158077	5254	5269	5453	5468	CCCTAACATGCAATAC	86	1621
1158109	5361	5376	5560	5575	CTCGATGGAAAAATTT	92	1622
1158176	5550	5565	5749	5764	GCACATCATGCTATTC	55	1623
1158210	5737	5752	5936	5951	GAATCCCCCCCCAAGAT	115	1624
1158242	5805	5820	6004	6019	TTCCGCTCAAATCCTG	65	1625
1158275	5941	5956	6140	6155	TAATCTCCCACCTGTC	93	1626
1158309	6021	6036	6220	6235	AGTATTACTCTAATCA	77	1627
1158343	6110	6125	6309	6324	CTATATAAGGTCAATA	84	1628
1158376	6254	6269	6453	6468	ACTGCAAGGTCTCATA	101	1629
1158409	6412	6427	6611	6626	GCATTTACTTGCCAAC	89	1630
1158442	6499	6514	6698	6713	TACTCCAAGCATTGGG	100	1631
1158475	6590	6605	6789	6804	TTCAATCACAAATACG	81	1632
1158539	7012	7027	7211	7226	AACTGGAAGCTCCTTC	83	1633
1158572	7115	7130	7314	7329	GAAATCTATTCAATAC	76	1634
1158604	7247	7262	7446	7461	CTACTTTAAGCCTTCG	69	1635
1158638	7363	7378	7562	7577	GGAGTTGAGGCAAGTC	59	1636
1158671	7481	7496	7680	7695	CACCGCTTGAGATTTG	53	1637
1158705 ‡	7607	7622	7806	7821	GATCAAAAGGCACGGG	70	1638
1158739	7681	7696	7880	7895	ACCGATTATGGATCAT	64	1639
1158773	7736	7751	7935	7950	CCTTTTCTAACATAGT	77	1640
1158805	7816	7831	8015	8030	CACTGGATAAGTATTA	60	1641
1158838	7901	7916	8100	8115	CAGTCTACAAGTTACA	73	1642
1158871	8016	8031	8215	8230	TCCGCTAAGATGCTAG	85	1643
1158936 ‡	8299	8314	8498	8513	GCTGTTACCTCCCACC	74	1644
1158970	8361	8376	8560	8575	ACAATCAAGTCAAGCT	85	1645

[0819]

1159003	8506	8521	N/A	N/A	GAACCACAACAATTTA	81	1646
---------	------	------	-----	-----	------------------	----	------

[0820] 表52

[0821] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0822]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	116	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	116	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	36	36
946398	66	81	32	47	CGCTTAAGAGGGCAGG	88	1647
946402	1435	1450	1635	1650	CTAAAAGCATTGCCCT	65	1648
946413	5100	5115	5299	5314	ATCCACTTGATCCCAA	84	1649
1156503	220	235	186	201	CAGCCTATAAGGACAG	78	1650
1156536	326	341	292	307	ACCTTCTGAACCGGAG	78	1651
1156570	459	474	425	440	CTCCGAAGACACAGAG	103	1652
1156604	514	529	480	495	GGAAAGCGAGTTCAAG	76	1653
1156638	583	598	549	564	CACGGAAATTTTTCTA	92	1654
1156672	651	666	617	632	GGCCGTTGGCTGCCAG	79	1655
1156705	775	790	741	756	TTTTTGTTGAGAAAT	107	1656
1156739	863	878	829	844	ACGGTTGAGAAGTGGC	78	1657
1156773	926	941	892	907	ATTAAAGTGTGATAGT	83	1658
1156807	N/A	N/A	980	995	ACCCCCGGAACTTTTA	91	1659
1156841	N/A	N/A	1078	1093	ACTTAAATTACTAGCG	110	1660
1156875	N/A	N/A	1194	1209	GCCTTTGTGAGGGAGG	123	1661
1156909	1039	1054	1239	1254	AGACGGAGAACAACCTC	114	1662
1156943	1130	1145	1330	1345	GGTTTCCTCAAGCTCC	66	1663
1156977	1218	1233	1418	1433	GCTAAGCAATATCTTA	68	1664
1157044	1547	1562	1747	1762	CTTTTAATCACCTTCG	26	1665
1157077	1708	1723	1908	1923	CCGTACTTCTGTCTTC	36	1666
1157111 * **	2034	2049	2234	2249	GGTTACCAATAATTTTC	11	3
1157145	2208	2223	2408	2423	TTACACCAGTCCTTTT	63	1667
1157178	2322	2337	2522	2537	TGAATTACTTCCGTTA	64	1668
1157211	2408	2423	2608	2623	AATTAATGCTAGTCCT	84	1669
1157245	2515	2530	2715	2730	TGCTCCTCAGTCCTAG	74	1670
1157279	2635	2650	2835	2850	TTTTCCTAGCTTCACC	33	1671
1157312	2715	2730	2915	2930	TCGCCTCCTCCGTGTG	67	1672
1157346	2797	2812	2997	3012	GGATTTTTTACCAACCA	86	1673
1157380	2876	2891	3076	3091	AACTCCCCCATTATAT	101	1674
1157414	2936	2951	3136	3151	CCTACAACACCCGGAA	100	1675
1157446	3033	3048	3233	3248	ACCCACAAACTTGCCA	102	1676
1157479	3197	3212	3397	3412	AAACGAATTCAGGGTG	77	1677
1157513	3311	3326	3511	3526	CTAGACAGACCTAAGG	98	1678
1157546	3392	3407	3592	3607	GTAAACCTGTGGTGGT	44	1679
1157578	3559	3574	3759	3774	GACCATCCCAAAATGC	92	1680
1157612	3664	3679	3864	3879	AGCGGTACACTCCTTC	50	1681

[0823]

1157645	3777	3792	3977	3992	TGACTGAATATGAACC	59	1682
1157679	3914	3929	4114	4129	CCAACCGTAACAGGCC	73	1683
1157712	4036	4051	4236	4251	GTTACTTGCCAACTTG	37	1684
1157745	4124	4139	4324	4339	TTAATGCACTGGTACA	78	1685
1157779	4242	4257	4442	4457	TTAATGTCAGCCCAGT	63	1686
1157812	4382	4397	4582	4597	TTCAGGATCATTAAGC	82	1687
1157845	4593	4608	4792	4807	GAACATATCACAATTCT	97	1688
1157879	4710	4725	4909	4924	TCATACTGCCAGGCTG	71	1689
1157911	4797	4812	4996	5011	TTATTCCCCAATGGAG	82	1690
1157945	4885	4900	5084	5099	ACTTTAAATTGGTAGC	72	1691
1157979	4979	4994	5178	5193	ATGGACATTGCCTCTT	63	1692
1158045	5164	5179	5363	5378	TCTGATAACGAAGAGA	79	1693
1158078	5255	5270	5454	5469	TCCCTAACATGCAATA	70	1694
1158110	5362	5377	5561	5576	GCTCGATGGAAAAATT	90	1695
1158143	5425	5440	5624	5639	CTGAGTGAAGTGTACT	52	1696
1158177	5551	5566	5750	5765	AGCACATCATGCTATT	74	1697
1158211	5739	5754	5938	5953	AAGAATCCCCCCCCAAG	72	1698
1158243	5807	5822	6006	6021	TCTTCCGCTCAAATCC	59	1699
1158276	5942	5957	6141	6156	ATAATCTCCCACCTGT	83	1700
1158310	6022	6037	6221	6236	AAGTATTACTCTAATC	91	1701
1158344	6112	6127	6311	6326	CCCTATATAAGGTCAA	87	1702
1158377	6255	6270	6454	6469	CACTGCAAGGTCTCAT	59	1703
1158410	6414	6429	6613	6628	CTGCATTTACTTGCCA	83	1704
1158443	6500	6515	6699	6714	CTACTCCAAGCATTGG	73	1705
1158476	6593	6608	6792	6807	AGCTTCAATCACAAAT	77	1706
1158508	6834	6849	7033	7048	GAATTAAGACCAAGGG	64	1707
1158540	7013	7028	7212	7227	CAACTGGAAGCTCCTT	77	1708
1158573	7118	7133	7317	7332	GCTGAAATCTATTCAA	259	1709
1158605	7248	7263	7447	7462	CCTACTTTAAGCCTTC	65	1710
1158639	7364	7379	7563	7578	GGGAGTTGAGGCAAGT	94	1711
1158672	7483	7498	7682	7697	AGCACCGCTTGAGATT	58	1712
1158706 ‡	7608	7623	7807	7822	AGATCAAAAAGGCACGG	80	1713
1158740	7682	7697	7881	7896	AACCGATTATGGATCA	51	1714
1158774	7737	7752	7936	7951	GCCTTTTCTAACATAG	101	1715
1158806	7818	7833	8017	8032	GTCAGTGGATAAGTAT	52	1716
1158839	7902	7917	8101	8116	CCAGTCTACAAGTTAC	50	1717
1158872	8017	8032	8216	8231	TTCCGCTAAGATGCTA	91	1718
1158905	8179	8194	8378	8393	CCCCGTCTTGGAACC	79	1719
1158937	8300	8315	8499	8514	TGCTGTTACCTCCAC	86	1720
1158971	8362	8377	8561	8576	TACAATCAAGTCAAGC	102	1721
1159004	8535	8550	N/A	N/A	CCCCAATCAAGATTTT	121	1722

[0824] 表53

[0825] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0826]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
-----------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------	--------------------------	---------------

[0827]

395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	105	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	117	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	45	36
946406	2937	2952	3137	3152	ACCTACAACACCCGGA	75	1723
1156470	67	82	33	48	GCGCTTAAGAGGGCAG	94	1724
1156504	221	236	187	202	CCAGCCTATAAGGACA	101	1725
1156537	329	344	295	310	CAGACCTTCTGAACCG	90	1726
1156571	460	475	426	441	TCTCCGAAGACACAGA	100	1727
1156605	515	530	481	496	TGGAAAGCGAGTTCAA	104	1728
1156639	584	599	550	565	GCACGGAATTTTTCT	103	1729
1156673	667	682	633	648	CCGCCTGAGCCCCGGG	109	1730
1156706	798	813	764	779	CCAAGACAGCCACACG	90	1731
1156740	864	879	830	845	GACGGTTGAGAAGTGG	75	1732
1156774	927	942	893	908	GATTAAAGTGTGATAG	84	1733
1156808	N/A	N/A	981	996	AACCCCCGGAACTTTT	99	1734
1156842	N/A	N/A	1079	1094	TACTTAAATTACTAGC	72	1735
1156876	N/A	N/A	1195	1210	CGCCTTTGTGAGGGAG	103	1736
1156910	1040	1055	1240	1255	TAGACGGAGAACAACCT	71	1737
1156944	1132	1147	1332	1347	GCGGTTTCCTCAAGCT	80	1738
1156978	1219	1234	1419	1434	CGCTAAGCAATATCTT	42	1739
1157011	1436	1451	1636	1651	TCTAAAAGCATTGCCCT	71	1740
1157045	1554	1569	1754	1769	TCAAGGTCTTTTAATC	59	1741
1157078	1710	1725	1910	1925	TCCCGTACTTCTGTCT	59	1742
1157112	2036	2051	2236	2251	TTGGTTACCAATAATT	76	1743
1157146	2209	2224	2409	2424	ATTACACCAGTCCTTT	60	1744
1157179	2323	2338	2523	2538	TTGAATTACTTCCGTT	46	1745
1157212	2409	2424	2609	2624	CAATTAATGCTAGTCC	72	1746
1157246	2519	2534	2719	2734	CGCTTGCTCCTCAGTC	38	1747
1157280	2654	2669	2854	2869	CGCTCCTTCCTGGAAT	119	1748
1157313	2716	2731	2916	2931	CTCGCCTCCTCCGTGT	90	1749
1157347	2798	2813	2998	3013	CGGATTTTTACCAACC	62	1750
1157381	2878	2893	3078	3093	GAAACTCCCCCATTAT	94	1751
1157447	3081	3096	3281	3296	GGCTATCAAATTCATT	58	1752
1157480	3198	3213	3398	3413	AAAACGAATTCAGGGT	75	1753
1157514	3312	3327	3512	3527	TCTAGACAGACCTAAG	106	1754
1157547	3393	3408	3593	3608	TGTAAACCTGTGGTGG	52	1755
1157579	3562	3577	3762	3777	TAAGACCATCCCAAAA	84	1756
1157613	3665	3680	3865	3880	CAGCGGTACACTCCTT	64	1757
1157646	3786	3801	3986	4001	CTCCTGAGATGACTGA	61	1758
1157680	3915	3930	4115	4130	CCCAACCGTAACAGGC	78	1759
1157713	4037	4052	4237	4252	AGTTACTTGCCAACTT	93	1760
1157746	4125	4140	4325	4340	ATTAATGCACTGGTAC	84	1761
1157780	4243	4258	4443	4458	GTTAATGTCAGCCCAG	45	1762
1157813	4383	4398	4583	4598	CTTCAGGATCATTAAAG	97	1763
1157846	4594	4609	4793	4808	TGAACTATCACAATTC	76	1764
1157880	4712	4727	4911	4926	CATCATACTGCCAGGC	41	1765
1157912	4799	4814	4998	5013	GCTTATTCCTCAATGG	27	1766
1157946	4888	4903	5087	5102	GTAACCTTTAAATTGGT	45	1767
1157980	4980	4995	5179	5194	GATGGACATTGCCTCT	63	1768
1158013	5102	5117	5301	5316	CAATCCACTTGATCCC	44	1769
1158046	5165	5180	5364	5379	TTCTGATAACGAAGAG	92	1770
1158079	5256	5271	5455	5470	ATCCCTAACATGCAAT	77	1771
1158111	5363	5378	5562	5577	GGCTCGATGGAAAAAT	67	1772
1158144	5426	5441	5625	5640	TCTGAGTGAAGTGTAC	66	1773

[0828]

1158178	5552	5567	5751	5766	CAGCACATCATGCTAT	85	1774
1158212	5740	5755	5939	5954	GAAGAATCCCCCCCAA	89	1775
1158244	5825	5840	6024	6039	CCTTAAAGTTACATTC	67	1776
1158277	5944	5959	6143	6158	TCATAATCTCCCACCT	90	1777
1158311	6051	6066	6250	6265	GTAAACATGCAAACTT	87	1778
1158345	6113	6128	6312	6327	TCCCTATATAAGGTCA	95	1779
1158378	6256	6271	6455	6470	TCACTGCAAGGTCTCA	52	1780
1158411	6415	6430	6614	6629	ACTGCATTTACTTGCC	92	1781
1158444	6501	6516	6700	6715	ACTACTCCAAGCATTG	64	1782
1158477	6594	6609	6793	6808	CAGCTTCAATCACAAA	67	1783
1158509	6838	6853	7037	7052	GTAAGAATTAAGACCA	63	1784
1158541	7015	7030	7214	7229	TTCAACTGGAAGCTCC	42	1785
1158574	7125	7140	7324	7339	GCATAAAGCTGAAATC	96	1786
1158606	7252	7267	7451	7466	TTGTCCTACTTTAAGC	70	1787
1158640	7366	7381	7565	7580	GAGGGAGTTGAGGCAA	76	1788
1158673	7484	7499	7683	7698	AAGCACCGCTTGAGAT	92	1789
1158707 ‡	7611	7626	7810	7825	GCTAGATCAAAAGGCA	87	1790
1158741	7683	7698	7882	7897	AAACCGATTATGGATC	97	1791
1158775	7738	7753	7937	7952	GGCCTTTTCTAACATA	98	1792
1158807	7819	7834	8018	8033	AGTCACTGGATAAGTA	59	1793
1158840	7903	7918	8102	8117	TCCAGTCTACAAGTTA	69	1794
1158873	8021	8036	8220	8235	CAGCTTCCGCTAAGAT	111	1795
1158906	8182	8197	8381	8396	GAACCCCGTCCTGGAA	118	1796
1158938	8306	8321	8505	8520	ATATTGTGCTGTTACC	109	1797
1158972	8392	8407	8591	8606	TTATATTAGGTTCTCG	106	1798
1159005	8536	8551	N/A	N/A	TCCCCAATCAAGATTT	82	1799

[0829] 表54

[0830] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0831]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGT TC	94	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	114	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	41	36
567919	6839	6854	7038	7053	TGTAAGAATTAAGACC	82	1800
567964	7016	7031	7215	7230	ATTCAACTGGAAGCTC	83	1801
946411	4244	4259	4444	4459	AGTTAATGTCAGCCCA	66	1802
946418	6502	6517	6701	6716	CACTACTCCAAGCATT	77	1803
946423	7749	7764	7948	7963	GGCAAATTAATGGCCT	75	1804
1156471	68	83	34	49	TGCGCTTAAGAGGGCA	93	1805
1156505	223	238	189	204	GGCCAGCCTATAAGGA	94	1806
1156538	330	345	296	311	TCAGACCTTCTGAACC	106	1807
1156572	461	476	427	442	GTCTCCGAAGACACAG	105	1808
1156606	516	531	482	497	ATGGAAAGCGAGTTCA	86	1809
1156640	585	600	551	566	CGCACGGAAATTTTTC	117	1810

[0832]

1156674	668	683	634	649	CCCGCCTGAGCCCCGG	102	1811
1156707	807	822	773	788	GACTTGCTCCCAAGAC	93	1812
1156741	865	880	831	846	GGACGGTTGAGAAGTG	104	1813
1156775	928	943	894	909	AGATTAAAGTGTGATA	73	1814
1156809	N/A	N/A	982	997	AAACCCCCGGAACCTT	95	1815
1156843	N/A	N/A	1098	1113	CAAACCTACACATGCAG	94	1816
1156877	N/A	N/A	1196	1211	CCGCCTTTGTGAGGGA	86	1817
1156911	1041	1056	1241	1256	ATAGACGGAGAACAAC	79	1818
1156945	1133	1148	1333	1348	TGCGGTTTCCTCAAGC	74	1819
1156979	1220	1235	1420	1435	ACGCTAAGCAATATCT	63	1820
1157012	1437	1452	1637	1652	ATCTAAAAGCATTGCC	82	1821
1157046	1562	1577	1762	1777	CATGGATTTCAAGGTC	89	1822
1157079	1712	1727	1912	1927	CTTCCCGTACTTCTGT	57	1823
1157113	2037	2052	2237	2252	ATTGGTTACCAATAAT	96	1824
1157147	2210	2225	2410	2425	AATTACACCAGTCCTT	58	1825
1157180	2324	2339	2524	2539	CTTGAATTACTTCCGT	44	1826
1157213	2410	2425	2610	2625	TCAATTAATGCTAGTC	65	1827
1157247	2521	2536	2721	2736	CTCGCTTGCTCCTCAG	46	1828
1157281	2657	2672	2857	2872	ACTCGCTCCTTCCTGG	52	1829
1157314	2717	2732	2917	2932	GCTCGCTCCTCCGTG	73	1830
1157348	2799	2814	2999	3014	ACGGATTTTACCAAC	66	1831
1157382	2879	2894	3079	3094	CGAAACTCCCCCATTA	85	1832
1157415	2938	2953	3138	3153	AACCTACAACACCCGG	66	1833
1157448	3089	3104	3289	3304	CTCAATTTGGCTATCA	40	1834
1157481	3199	3214	3399	3414	CAAAACGAATTCAGGG	74	1835
1157515	3313	3328	3513	3528	TTCTAGACAGACCTAA	71	1836
1157548	3394	3409	3594	3609	CTGTAAACCTGTGGTG	85	1837
1157580	3563	3578	3763	3778	TTAAGACCATCCCAA	95	1838
1157614	3666	3681	3866	3881	ACAGCGGTACACTCCT	58	1839
1157647	3794	3809	3994	4009	CTGAAGTTCTCCTGAG	62	1840
1157681	3916	3931	4116	4131	TCCCAACCGTAACAGG	98	1841
1157714	4039	4054	4239	4254	GGAGTTACTTGCCAAC	76	1842
1157747	4126	4141	4326	4341	AATTAATGCACTGGTA	81	1843
1157814	4386	4401	4586	4601	TCCCTTCAGGATCATT	90	1844
1157847	4595	4610	4794	4809	CTGAACATACACAATT	72	1845
1157881	4713	4728	4912	4927	CCATCATACTGCCAGG	83	1846
1157913	4800	4815	4999	5014	TGCTTATTCCTCAATG	48	1847
1157947	4889	4904	5088	5103	CGTAACTTTAAATTGG	21	1848
1157981	4981	4996	5180	5195	AGATGGACATTGCCTC	52	1849
1158014	5103	5118	5302	5317	TCAATCCACTTGATCC	86	1850
1158047	5166	5181	5365	5380	CTTCTGATAACGAAGA	105	1851
1158080	5258	5273	5457	5472	TTATCCCTAACATGCA	92	1852
1158112	5364	5379	5563	5578	AGGCTCGATGGAAAAA	72	1853
1158145	5469	5484	5668	5683	CACTTTAGAGGCTTTT	58	1854
1158179	5555	5570	5754	5769	TAACAGCACATCATGC	79	1855
1158213	5741	5756	5940	5955	AGAAGAATCCCCCCCCA	113	1856
1158245	5826	5841	6025	6040	GCCTTAAAGTTACATT	90	1857
1158278	5945	5960	6144	6159	ATCATAATCTCCCACC	80	1858
1158312	6068	6083	6267	6282	GATTGTAAGCATTTAA	46	1859
1158346	6114	6129	6313	6328	TTCCCTATATAAGGTC	94	1860
1158379	6261	6276	6460	6475	TAAACTCACTGCAAGG	86	1861
1158412	6416	6431	6615	6630	TACTGCATTTACTTGC	80	1862
1158478	6601	6616	6800	6815	ATGTACTCAGCTTCAA	56	1863
1158575	7129	7144	7328	7343	TCCAGCATAAAGCTGA	109	1864
1158607	7258	7273	7457	7472	CCATGGTTGTCCTACT	90	1865

[0833]

1158641	7367	7382	7566	7581	AGAGGGAGTTGAGGCA	60	1866
1158674	7486	7501	7685	7700	TCAAGCACCGCTTGAG	112	1867
1158708 ‡	7612	7627	7811	7826	TGCTAGATCAAAAGGC	92	1868
1158742	7684	7699	7883	7898	GAAACCGATTATGGAT	66	1869
1158808	7823	7838	8022	8037	TTTAGTCACTGGATA	55	1870
1158841	7912	7927	8111	8126	CCTATCTTCTCCAGTC	113	1871
1158874	8023	8038	8222	8237	ATCAGCTTCCGCTAAG	96	1872
1158907	8183	8198	8382	8397	TGAACCCCGTCCTGGA	97	1873
1158939	8307	8322	8506	8521	GATATTGTGCTGTTAC	117	1874
1158973	8393	8408	8592	8607	GTTATATTAGGTTCTC	93	1875
1159006	8538	8553	N/A	N/A	TTTCCCAATCAAGAT	104	1876

[0834] 表55

[0835] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0836]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGTT C	78	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	112	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	36	36
946412	4715	4730	4914	4929	GGCCATCATACTGCCA	119	1877
946425	8184	8199	8383	8398	TTGAACCCCGTCCTGG	88	1878
1156472	69	84	35	50	CTGCGCTTAAGAGGGC	66	1879
1156506	228	243	194	209	GGAATGGCCAGCCTAT	83	1880
1156539	331	346	297	312	TTCAGACCTTCTGAAC	108	1881
1156573	469	484	435	450	ATGGCTTTGTCTCCGA	85	1882
1156607	517	532	483	498	CATGGAAAGCGAGTTC	80	1883
1156641	586	601	552	567	CCGCACGGAAATTTTT	85	1884
1156675	671	686	637	652	CTCCCCGCTGAGCCC	123	1885
1156708	808	823	774	789	CGACTTGCTCCCAAGA	78	1886
1156742	866	881	832	847	GGGACGGTTGAGAAGT	93	1887
1156776	931	946	897	912	GGAAGATTAAAGTGTG	79	1888
1156810	N/A	N/A	983	998	AAAACCCCGGAACCTT	91	1889
1156844	N/A	N/A	1106	1121	CTTGAATGCAAACTAC	106	1890
1156878	N/A	N/A	1197	1212	GCCGCCTTTGTGAGGG	75	1891
1156912	1042	1057	1242	1257	TATAGACGGAGAACAA	70	1892
1156946	1134	1149	1334	1349	CTGCGGTTTCCTCAAG	71	1893
1156980	1232	1247	1432	1447	GTAAAAAAGTTAACGC	96	1894
1157013	1438	1453	1638	1653	AATCTAAAAGCATTGC	70	1895
1157047	1563	1578	1763	1778	TCATGGATTTCAGGT	49	1896
1157080	1714	1729	1914	1929	GCCTTCCCGTACTTCT	40	1897
1157114	2040	2055	2240	2255	TAAATTGGTTACCAAT	75	1898
1157148	2211	2226	2411	2426	AAATTACACCAGTCCT	55	1899
1157181	2325	2340	2525	2540	TCTTGAATTACTCCG	24	1900
1157214	2411	2426	2611	2626	GTCAATTAATGCTAGT	59	1901
1157248	2522	2537	2722	2737	GCTCGCTTGCTCCTCA	61	1902

[0837]

1157282	2659	2674	2859	2874	GCACTCGCTCCTTCCT	34	1903
1157315	2718	2733	2918	2933	TGCTCGCCTCCTCCGT	66	1904
1157349	2800	2815	3000	3015	CACGGATTTTTACCAA	81	1905
1157383	2880	2895	3080	3095	ACGAAACTCCCCCATT	64	1906
1157416	2940	2955	3140	3155	GAAACCTACAACACCC	80	1907
1157449	3090	3105	3290	3305	TCTCAATTTGGCTATC	71	1908
1157482	3200	3215	3400	3415	ACAAAACGAATTCAGG	69	1909
1157516	3314	3329	3514	3529	ATTCTAGACAGACCTA	67	1910
1157549	3395	3410	3595	3610	ACTGTAAACCTGTGGT	106	1911
1157581	3564	3579	3764	3779	GTTAAGACCATCCCAA	81	1912
1157615	3667	3682	3867	3882	CACAGCGGTACACTCC	60	1913
1157648	3810	3825	4010	4025	GCCTACTCAAGCTCTT	80	1914
1157682	3917	3932	4117	4132	ATCCCAACCGTAACAG	87	1915
1157715	4040	4055	4240	4255	GGGAGTTACTTGCCAA	90	1916
1157748	4128	4143	4328	4343	CAAATTAATGCACTGG	85	1917
1157781	4245	4260	4445	4460	TAGTTAATGTCAGCCC	59	1918
1157815	4387	4402	4587	4602	ATCCCTTCAGGATCAT	81	1919
1157848	4596	4611	4795	4810	GCTGAACATCACAAAT	73	1920
1157914	4801	4816	5000	5015	ATGCTTATTCCTCAAT	48	1921
1157948	4890	4905	5089	5104	CCGTAACCTTAAATTG	45	1922
1157982	4982	4997	5181	5196	GAGATGGACATTGCCT	42	1923
1158015	5104	5119	5303	5318	CTCAATCCACTTGATC	68	1924
1158048	5168	5183	5367	5382	CTCTTCTGATAACGAA	77	1925
1158081	5259	5274	5458	5473	CTTATCCCTAACATGC	59	1926
1158113	5365	5380	5564	5579	AAGGCTCGATGGAAAA	93	1927
1158146	5471	5486	5670	5685	ATCACTTTAGAGGCTT	47	1928
1158180	5556	5571	5755	5770	CTAACAGCACATCATG	68	1929
1158214	5742	5757	5941	5956	GAGAAGAATCCCCCCC	83	1930
1158246	5827	5842	6026	6041	TGCCTTAAAGTTACAT	81	1931
1158279	5946	5961	6145	6160	GATCATAATCTCCCAC	59	1932
1158313	6069	6084	6268	6283	AGATTGTAAGCATTTA	58	1933
1158347	6115	6130	6314	6329	CTTCCCTATATAAGGT	90	1934
1158380	6265	6280	6464	6479	CTGATAAACTCACTGC	52	1935
1158413	6419	6434	6618	6633	CAGTACTGCATTTACT	80	1936
1158445	6503	6518	6702	6717	TCACTACTCCAAGCAT	79	1937
1158479	6602	6617	6801	6816	AATGTACTCAGCTTCA	52	1938
1158510	6842	6857	7041	7056	GCATGTAAGAATTAAG	72	1939
1158542	7018	7033	7217	7232	GAATTCAACTGGAAGC	93	1940
1158576	7130	7145	7329	7344	CTCCAGCATAAAGCTG	88	1941
1158608	7259	7274	7458	7473	TCCATGGTTGTCCTAC	65	1942
1158642	7387	7402	7586	7601	TCGGATGCTTCACTCC	63	1943
1158675	7487	7502	7686	7701	TTCAAGCACCGCTTGA	88	1944
1158709 ‡	7613	7628	7812	7827	GTGCTAGATCAAAAGG	75	1945
1158743	7685	7700	7884	7899	TGAAACCGATTATGGA	97	1946
1158776	7750	7765	7949	7964	AGGCAAATTAATGGCC	92	1947
1158809	7824	7839	8023	8038	GTTTTAGTCACTGGAT	42	1948
1158842	7913	7928	8112	8127	GCCTATCTTCTCCAGT	73	1949
1158875	8027	8042	8226	8241	GGAGATCAGCTTCCGC	107	1950
1158940	8308	8323	8507	8522	AGATATTGTGCTGTTA	83	1951
1158974	8394	8409	8593	8608	AGTTATATTAGGTTCT	78	1952
1159007	995	1010	N/A	N/A	CGCCTCTTAAAGCACT	112	1953

[0838] 表56

[0839] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0840]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始位 点	SEQ ID NO: 2824 终止位 点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	82	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	126	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	49	36
946399	230	245	196	211	CTGGAATGGCCAGCCT	85	1954
946408	3668	3683	3868	3883	GCACAGCGGTACACTC	91	1955
946415	5743	5758	5942	5957	AGAGAAGAATCCCCCC	72	1956
1156473	71	86	37	52	CGCTGCGCTTAAGAGG	90	1957
1156540	338	353	304	319	TATGAGCTTCAGACCT	109	1958
1156574	473	488	439	454	GCGAATGGCTTTGTCT	93	1959
1156608	519	534	485	500	GCCATGGAAAGCGAGT	91	1960
1156642	587	602	553	568	CCCGCACGGAAATTTT	83	1961
1156676	672	687	638	653	GCTCCCCGCCTGAGCC	92	1962
1156709	810	825	776	791	TGCGACTTGCTCCCAA	113	1963
1156743	867	882	833	848	AGGGACGGTTGAGAAG	86	1964
1156777	945	960	911	926	TACCACCTTTTGAAGG	87	1965
1156811	N/A	N/A	984	999	CAAAACCCCCGGAAct	100	1966
1156845	N/A	N/A	1107	1122	ACTTGAATGCAAACTA	89	1967
1156879	N/A	N/A	1199	1214	CCGCCGCCTTTGTGAG	75	1968
1156913	1043	1058	1243	1258	TTATAGACGGAGAACA	92	1969
1156947	1135	1150	1335	1350	TCTGCGGTTTCCTCAA	51	1970
1156981	1233	1248	1433	1448	CGTTAAAACTTAACG	87	1971
1157014	1458	1473	1658	1673	GTTTAAAGTCACCTTCA	37	1972
1157048	1564	1579	1764	1779	GTCATGGATTTCAAGG	48	1973
1157081	1715	1730	1915	1930	CGCCTTCCCGTACTTC	43	1974
1157115	2061	2076	2261	2276	TAAATTGATGGGCTTT	63	1975
1157149	2212	2227	2412	2427	TAAATTACACCAGTCC	56	1976
1157182	2327	2342	2527	2542	GATCTTGAATTACTTC	51	1977
1157215	2412	2427	2612	2627	TGTCAATTAATGCTAG	58	1978
1157249	2524	2539	2724	2739	TTGCTCGCTTGCTCCT	60	1979
1157283	2660	2675	2860	2875	TGCACTCGCTCCTTCC	67	1980
1157316	2719	2734	2919	2934	CTGCTCGCCTCCTCCG	84	1981
1157350	2801	2816	3001	3016	TCACGGATTTTACCA	72	1982
1157384	2881	2896	3081	3096	TACGAAACTCCCCCAT	94	1983
1157417	2941	2956	3141	3156	AGAAACCTACAACACC	106	1984
1157450	3094	3109	3294	3309	ATTGTCTCAATTTGGC	37	1985
1157483	3201	3216	3401	3416	TACAAAACGAATTCAG	80	1986
1157517	3316	3331	3516	3531	GGATTCTAGACAGACC	56	1987
1157550	3396	3411	3596	3611	AACTGTAAACCTGTGG	108	1988
1157582	3565	3580	3765	3780	TGTTAAGACCATCCCA	91	1989
1157649	3811	3826	4011	4026	GGCCTACTCAAGCTCT	86	1990
1157683	3919	3934	4119	4134	CAATCCCAACCGTAAC	91	1991
1157716	4041	4056	4241	4256	TGGGAGTTACTTGCCA	81	1992
1157749	4129	4144	4329	4344	CCAAATTAATGCACTG	87	1993
1157782	4246	4261	4446	4461	GTAGTTAATGTCAGCC	41	1994
1157816	4388	4403	4588	4603	AATCCCTTCAGGATCA	92	1995

[0841]

1157849	4597	4612	4796	4811	AGCTGAACTATCACAA	95	1996
1157882	4717	4732	4916	4931	TAGGCCATCATACTGC	94	1997
1157915	4803	4818	5002	5017	TTATGCTTATTCCCCA	25	1998
1157949	4891	4906	5090	5105	TCCGTAACCTTTAAATT	64	1999
1157983	4983	4998	5182	5197	TGAGATGGACATTGCC	26	2000
1158016	5105	5120	5304	5319	CCTCAATCCACTTGAT	102	2001
1158049	5171	5186	5370	5385	CAACTCTTCTGATAAC	84	2002
1158082	5260	5275	5459	5474	ACTTATCCCTAACATG	87	2003
1158114	5367	5382	5566	5581	AAAAGGCTCGATGGAA	89	2004
1158147	5472	5487	5671	5686	GATCACTTTAGAGGCT	108	2005
1158181	5557	5572	5756	5771	TCTAACAGCACATCAT	78	2006
1158247	5829	5844	6028	6043	CCTGCCTTAAAGTTAC	80	2007
1158280	5947	5962	6146	6161	TGATCATAATCTCCCA	57	2008
1158314	6071	6086	6270	6285	TAAGATTGTAAGCATT	77	2009
1158348	6116	6131	6315	6330	CCTTCCCTATATAAGG	141	2010
1158381	6266	6281	6465	6480	GCTGATAAACTCACTG	45	2011
1158414	6421	6436	6620	6635	AACAGTACTGCATTTA	64	2012
1158446	6504	6519	6703	6718	ATCACTACTCCAAGCA	80	2013
1158480	6606	6621	6805	6820	GCAAAATGTACTCAGC	77	2014
1158511	6846	6861	7045	7060	TCCTGCATGTAAGAAT	85	2015
1158543	7019	7034	7218	7233	TGAATTCAACTGGAAG	64	2016
1158577	7134	7149	7333	7348	GTTACTCCAGCATAAA	100	2017
1158609	7260	7275	7459	7474	CTCCATGGTTGTCCTA	61	2018
1158643	7388	7403	7587	7602	TTCGGATGCTTCACTC	52	2019
1158676	7488	7503	7687	7702	CTTCAAGCACCGCTTG	79	2020
1158710 ‡	7615	7630	7814	7829	CTGTGCTAGATCAAAA	72	2021
1158744	7686	7701	7885	7900	TTGAAACCGATTATGG	58	2022
1158777	7751	7766	7950	7965	CAGGCAAATTAATGGC	77	2023
1158810	7825	7840	8024	8039	GGTTTTAGTCACTGGA	15	2024
1158843	7920	7935	8119	8134	CTCAAATGCCTATCTT	81	2025
1158876	8028	8043	8227	8242	TGGAGATCAGCTTCCG	82	2026
1158908	8185	8200	8384	8399	TTTGAACCCCGTCCTG	94	2027
1158941	8309	8324	8508	8523	AAGATATTGTGCTGTT	87	2028
1158975	8395	8410	8594	8609	CAGTTATATTAGGTTC	92	2029
1159008	996	1011	N/A	N/A	CCGCCTCTTAAAGCAC	109	2030

[0842] 表57

[0843] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0844]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	105	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	123	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	51	36
1156475	113	128	79	94	GCTGAGGCTTCCCGGC	85	2031
1156508	235	250	201	216	ACCACCTGGAATGGCC	85	2032

[0845]

1156542	341	356	307	322	AGGTATGAGCTTCAGA	99	2033
1156576	475	490	441	456	AAGCGAATGGCTTTGT	94	2034
1156610	521	536	487	502	TCGCCATGGAAAGCGA	85	2035
1156644	590	605	556	571	CGGCCCCGACGGAAAT	76	2036
1156678	680	695	646	661	ACAGAGCTGCTCCCCG	82	2037
1156711	812	827	778	793	CCTGCGACTTGCTCCC	80	2038
1156745	870	885	836	851	TGCAGGGACGGTTGAG	122	2039
1156779	949	964	915	930	AGTTTACCACCTTTTG	77	2040
1156813	N/A	N/A	986	1001	CACAAAACCCCCGGA	81	2041
1156847	N/A	N/A	1112	1127	ATGGAACCTGAATGCA	99	2042
1156881	N/A	N/A	1205	1220	CACCTTCCGCCGCCTT	125	2043
1156915	1045	1060	1245	1260	ATTTATAGACGGAGAA	91	2044
1156949	1138	1153	1338	1353	TTATCTGCGGTTTCCT	55	2045
1156983	1286	1301	1486	1501	CTACTCTTCTAAGTCT	51	2046
1157016	1460	1475	1660	1675	CTGTTTAAGTCACCTT	24	2047
1157050	1579	1594	1779	1794	CGCAATTCTCCCTGCG	77	2048
1157083	1718	1733	1918	1933	CTTCGCCCTCCCGTAC	65	2049
1157117	2063	2078	2263	2278	ATTAAATTGATGGGCT	80	2050
1157151	2239	2254	2439	2454	CCAAAAGCCTTCTGCC	66	2051
1157184	2334	2349	2534	2549	TACTCTTGATCTTGAA	54	2052
1157217	2415	2430	2615	2630	AGCTGTCAATTAATGC	90	2053
1157251	2536	2551	2736	2751	ACGAACTGCTGCTTGC	34	2054
1157285	2663	2678	2863	2878	AATTGCACTCGCTCCT	71	2055
1157318	2735	2750	2935	2950	CCTCTACGCACAACGC	41	2056
1157352	2803	2818	3003	3018	CCTCACGGATTTTAC	101	2057
1157386	2883	2898	3083	3098	AGTACGAAACTCCCC	72	2058
1157419	2960	2975	3160	3175	GAGTATAAGCCTGAAA	84	2059
1157452	3112	3127	3312	3327	GCTTACAGATTTGCTG	92	2060
1157485	3208	3223	3408	3423	CTACATTTACAAAACG	71	2061
1157519	3318	3333	3518	3533	TAGGATTCTAGACAGA	44	2062
1157552	3417	3432	3617	3632	AGAACTGCTCTAGTTT	106	2063
1157584	3567	3582	3767	3782	CCTGTAAAGACCATCC	60	2064
1157617	3672	3687	3872	3887	AACAGCACAGCGGTAC	98	2065
1157651	3813	3828	4013	4028	TTGGCCTACTCAAGCT	108	2066
1157685	3922	3937	4122	4137	CACCAATCCCAACCGT	95	2067
1157718	4043	4058	4243	4258	ATTGGGAGTTACTTGC	37	2068
1157751	4132	4147	4332	4347	TGCCCAAATTAATGCA	71	2069
1157784	4249	4264	4449	4464	ATTGTAGTTAATGTCA	50	2070
1157818	4398	4413	4598	4613	CATCAGAAGAAATCCC	83	2071
1157851	4602	4617	4801	4816	ATTCAAGCTGAACAT	90	2072
1157884	4720	4735	4919	4934	ATCTAGGCCATCATAC	68	2073
1157917	4806	4821	5005	5020	GGGTTATGCTTATTCC	72	2074
1157951	4895	4910	5094	5109	AGATTCCGTAACTTTA	22	2075
1157985	5016	5031	5215	5230	CGCTTTTATTCTGCTT	94	2076
1158018	5109	5124	5308	5323	GCCTCCTCAATCCACT	84	2077
1158051	5213	5228	5412	5427	TTAACAGCTGCCTGCT	44	2078
1158084	5262	5277	5461	5476	GCACTTATCCCTAACA	42	2079
1158116	5369	5384	5568	5583	TAAAAAGGCTCGATGG	61	2080
1158149	5476	5491	5675	5690	CACTGATCACTTTAGA	59	2081
1158183	5562	5577	5761	5776	CTGATTCTAACAGCAC	45	2082
1158216	5745	5760	5944	5959	TTAGAGAAGAATCCCC	69	2083
1158249	5870	5885	6069	6084	ATTATATGCTCATCAC	49	2084
1158282	5950	5965	6149	6164	CTCTGATCATAATCTC	65	2085
1158316	6073	6088	6272	6287	TCTAAGATTGTAAGCA	47	2086
1158350	6168	6183	6367	6382	ATGAAATGCCTCTGCA	87	2087

[0846]

1158383	6270	6285	6469	6484	GTATGCTGATAAACTC	48	2088
1158416	6426	6441	6625	6640	ATCAGAACAGTACTGC	65	2089
1158448	6507	6522	6706	6721	ACAATCACTACTCCAA	69	2090
1158482	6669	6684	6868	6883	AAGGCTTCAGTCCCCT	86	2091
1158513	6853	6868	7052	7067	TGAGTGTTCTGTCATG	64	2092
1158545	7021	7036	7220	7235	GGTGAATTCAACTGGA	51	2093
1158579	7136	7151	7335	7350	CAGTTACTCCAGCATA	76	2094
1158611	7267	7282	7466	7481	AGGAAGGCTCCATGGT	89	2095
1158645	7390	7405	7589	7604	CCTTCGGATGCTTCAC	42	2096
1158678	7491	7506	7690	7705	CCCCTCAAGCACCGC	86	2097
1158712 ‡	7622	7637	7821	7836	GAAGGGTCTGTGCTAG	60	2098
1158746	7688	7703	7887	7902	CCTTGAAACCGATTAT	64	2099
1158779	7753	7768	7952	7967	TGCAGGCAAATTAATG	89	2100
1158812	7835	7850	8034	8049	GGTTTAAGTTGGTTTT	10	2101
1158845	7925	7940	8124	8139	AGCCACTCAAATGCCT	72	2102
1158878	8032	8047	8231	8246	GCATTGGAGATCAGCT	89	2103
1158910	8187	8202	8386	8401	GATTTGAACCCCGTCC	102	2104
1158943	8311	8326	8510	8525	CAAAGATATTGTGCTG	110	2105
1158977	8397	8412	8596	8611	GGCAGTTATATTAGGT	84	2106
1159010	998	1013	N/A	N/A	CGCCGCCTCTTAAAGC	87	2107

[0847] 表58

[0848] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0849]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	113	18
556033	3320	3335	3520	3535	TTTAGGATTCTAGACA	75	2108
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	124	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	31	36
568503	7762	7777	7961	7976	TTAACAATTTGCAGGC	34	2109
946409	3936	3951	4136	4151	ACCTAAACCCACCCCA	101	2110
1156477	119	134	85	100	AGGCGAGCTGAGGCTT	81	2111
1156510	238	253	204	219	ACCACCACCTGGAATG	78	2112
1156544	343	358	309	324	TTAGGTATGAGCTTCA	82	2113
1156578	477	492	443	458	CTAAGCGAATGGCTTT	78	2114
1156612	524	539	490	505	AAATCGCCATGGAAAG	99	2115
1156646	592	607	558	573	CACGGCCCGCACGGAA	101	2116
1156680	698	713	664	679	ACGCCTCAATCCCACA	73	2117
1156713	815	830	781	796	AGTCCTGCGACTTGCT	74	2118
1156747	874	889	840	855	GCCTTGCAGGGACGGT	110	2119
1156781	951	966	917	932	ATAGTTTACCACCTTT	61	2120
1156815	N/A	N/A	988	1003	CTCACAAAACCCCGG	82	2121
1156849	N/A	N/A	1114	1129	TTATGGAACCTTGAATG	93	2122
1156883	1008	1023	1208	1223	GATCACCTTCCGCCGC	94	2123
1156917	1048	1063	1248	1263	CGTATTTATAGACGGA	109	2124

[0850]

1156951	1140	1155	1340	1355	ACTTATCTGCGGTTTC	29	2125
1156985	1289	1304	1489	1504	ATGCTACTCTTCTAAG	60	2126
1157018	1467	1482	1667	1682	CTTTAAGCTGTTTAAG	104	2127
1157052	1582	1597	1782	1797	TGACGCAATTCTCCCT	67	2128
1157085	1726	1741	1926	1941	ATTCTTTTCTTCGCCT	52	2129
1157119	2077	2092	2277	2292	CTGCACCACCAGAAAT	80	2130
1157153	2271	2286	2471	2486	TATTTAAGGCCTTCCA	38	2131
1157186	2336	2351	2536	2551	ATTACTCTTGATCTTG	29	2132
1157219	2423	2438	2623	2638	CCTGGGTCAGCTGTCA	49	2133
1157253	2538	2553	2738	2753	CCACGAACTGCTGCTT	46	2134
1157287	2665	2680	2865	2880	CAAATTGCACTCGCTC	66	2135
1157320	2737	2752	2937	2952	ATCCTCTACGCACAAC	58	2136
1157354	2807	2822	3007	3022	CCGACCTCACGGATTT	61	2137
1157388	2885	2900	3085	3100	TCAGTACGAAACTCCC	59	2138
1157421	2962	2977	3162	3177	ATGAGTATAAGCCTGA	45	2139
1157454	3115	3130	3315	3330	ACTGCTTACAGATTTG	39	2140
1157487	3223	3238	3423	3438	TTACACATCCAAACTC	99	2141
1157554	3419	3434	3619	3634	TGAGAACTGCTCTAGT	65	2142
1157586	3569	3584	3769	3784	TCCCTGTTAAGACCAT	73	2143
1157619	3675	3690	3875	3890	GCCAACAGCACAGCGG	92	2144
1157653	3817	3832	4017	4032	ACATTTGGCCTACTCA	54	2145
1157720	4045	4060	4245	4260	TCATTGGGAGTTACTT	43	2146
1157753	4143	4158	4343	4358	GACACTTTCCTTGCCC	52	2147
1157786	4254	4269	4454	4469	CCATAATTGTAGTTAA	93	2148
1157820	4404	4419	4604	4619	AGCTACCATCAGAAGA	66	2149
1157853	4604	4619	4803	4818	ACATTCAAGCTGAACT	105	2150
1157886	4724	4739	4923	4938	CTGCATCTAGGCCATC	35	2151
1157919	4808	4823	5007	5022	CAGGGTTATGCTTATT	25	2152
1157953	4897	4912	5096	5111	GTAGATTCCGTAACCT	27	2153
1157987	5018	5033	5217	5232	TTGCTTTTATTCTGC	31	2154
1158020	5128	5143	5327	5342	AACATTGGCACACAGC	46	2155
1158053	5215	5230	5414	5429	TGTTAACAGCTGCCTG	61	2156
1158086	5264	5279	5463	5478	AAGCACTTATCCCTAA	75	2157
1158118	5371	5386	5570	5585	TTTAAAAAGGCTCGAT	72	2158
1158151	5481	5496	5680	5695	CAAGGCACTGATCACT	52	2159
1158185	5567	5582	5766	5781	AACATCTGATTCTAAC	73	2160
1158218	5767	5782	5966	5981	CGCAGACAAAGTTTCT	43	2161
1158251	5880	5895	6079	6094	GCCTGGAATTATTATA	69	2162
1158284	5952	5967	6151	6166	TACTCTGATCATAATC	83	2163
1158318	6075	6090	6274	6289	ACTCTAAGATTGTAAG	75	2164
1158352	6171	6186	6370	6385	AGGATGAAATGCCTCT	78	2165
1158385	6273	6288	6472	6487	TGAGTATGCTGATAAA	59	2166
1158418	6431	6446	6630	6645	GCGGGATCAGAACAGT	60	2167
1158450	6509	6524	6708	6723	CAACAATCACTACTCC	84	2168
1158484	6673	6688	6872	6887	ACTAAAGGCTTCAGTC	74	2169
1158515	6878	6893	7077	7092	TGGCCCTTCGCATACG	72	2170
1158547	7026	7041	7225	7240	CCACTGGTGAATTCAA	45	2171
1158581	7142	7157	7341	7356	ACATGCCAGTTACTCC	61	2172
1158613	7273	7288	7472	7487	TGCCACAGGAAGGCTC	110	2173
1158647	7392	7407	7591	7606	TTCTTCGGATGCTTC	50	2174
1158680	7493	7508	7692	7707	CTCCCCTTCAAGCACC	96	2175
1158714	7642	7657	7841	7856	GCTGCATCGAGGTGAG	76	2176
1158748	7690	7705	7889	7904	TACCTTGAAACCGATT	64	2177
1158814	7839	7854	8038	8053	TACTGGTTTAAGTTGG	33	2178
1158847	7938	7953	8137	8152	CAAAGCCCTCTCAGC	114	2179

[0851]

1158880	8034	8049	8233	8248	GAGCATTGGAGATCAG	71	2180
1158912	8189	8204	8388	8403	GGGATTTGAACCCCGT	101	2181
1158945	8322	8337	8521	8536	TGTATATAGTTCAAAG	91	2182
1158979	8402	8417	8601	8616	GACAAGGCAGTTATAT	99	2183
1159012	1001	1016	N/A	N/A	TTCCGCCGCCTCTTAA	78	2184

[0852] 表59

[0853] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0854]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGT TC	92	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	112	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	37	36
1156476	114	129	80	95	AGCTGAGGCTTCCCGG	88	2185
1156509	236	251	202	217	CACCACCTGGAATGGC	92	2186
1156543	342	357	308	323	TAGGTATGAGCTTCAG	96	2187
1156577	476	491	442	457	TAAGCGAATGGCTTTG	93	2188
1156611	523	538	489	504	AATCGCCATGGAAAGC	104	2189
1156645	591	606	557	572	ACGGCCCGCACGGA	84	2190
1156679	696	711	662	677	GCCTCAATCCCACACC	98	2191
1156712	813	828	779	794	TCCTGCGACTTGCTCC	85	2192
1156746	871	886	837	852	TTGCAGGGACGGTTGA	110	2193
1156780	950	965	916	931	TAGTTTACCACCTTTT	85	2194
1156814	N/A	N/A	987	1002	TCACAAAACCCCGGA	84	2195
1156848	N/A	N/A	1113	1128	TATGGAACTTGAATGC	76	2196
1156882	1007	1022	1207	1222	ATCACCTTCCGCCGCC	85	2197
1156916	1047	1062	1247	1262	GTATTTATAGACGGAG	100	2198
1156950	1139	1154	1339	1354	CTTATCTGCGGTTTCC	38	2199
1156984	1288	1303	1488	1503	TGCTACTCTTCTAAGT	81	2200
1157017	1462	1477	1662	1677	AGCTGTTTAAGTCACC	38	2201
1157051	1581	1596	1781	1796	GACGCAATTCTCCCTG	73	2202
1157084	1720	1735	1920	1935	TTCTTCGCCTTCCCGT	34	2203
1157118	2064	2079	2264	2279	AATTAAATTGATGGGC	83	2204
1157152	2270	2285	2470	2485	ATTTAAGGCCTTCCAA	70	2205
1157185	2335	2350	2535	2550	TACTCTTGATCTTGA	34	2206
1157218	2422	2437	2622	2637	CTGGGTCAGCTGTCAA	67	2207
1157252	2537	2552	2737	2752	CACGAACTGCTGCTTG	45	2208
1157286	2664	2679	2864	2879	AAATTGCACTCGCTCC	72	2209
1157319	2736	2751	2936	2951	TCCTCTACGCACAACG	89	2210
1157353	2806	2821	3006	3021	CGACCTCACGGATTTT	84	2211
1157387	2884	2899	3084	3099	CAGTACGAAACTCCCC	70	2212
1157420	2961	2976	3161	3176	TGAGTATAAGCCTGAA	75	2213
1157453	3114	3129	3314	3329	CTGCTTACAGATTTGC	51	2214
1157486	3218	3233	3418	3433	CATCCAACTCTACAT	77	2215
1157520	3319	3334	3519	3534	TTAGGATTCTAGACAG	57	2216
1157553	3418	3433	3618	3633	GAGAACTGCTCTAGTT	66	2217

[0855]

1157585	3568	3583	3768	3783	CCCTGTAAAGACCATC	79	2218
1157618	3673	3688	3873	3888	CAACAGCACAGCGGTA	105	2219
1157652	3816	3831	4016	4031	CATTTGGCCTACTCAA	66	2220
1157686	3923	3938	4123	4138	CCACCAATCCCAACCG	74	2221
1157719	4044	4059	4244	4259	CATTGGGAGTTACTTG	68	2222
1157752	4141	4156	4341	4356	CACTTTCCTTGCCCAA	31	2223
1157785	4250	4265	4450	4465	AATTGTAGTTAATGTC	64	2224
1157819	4403	4418	4603	4618	GCTACCATCAGAAGAA	78	2225
1157852	4603	4618	4802	4817	CATTCAAGCTGAACTA	61	2226
1157885	4722	4737	4921	4936	GCATCTAGGCCATCAT	43	2227
1157918	4807	4822	5006	5021	AGGGTTATGCTTATTC	37	2228
1157952	4896	4911	5095	5110	TAGATTCCGTAAC TTT	42	2229
1157986	5017	5032	5216	5231	TCGCTTTTATTCTGCT	78	2230
1158019	5126	5141	5325	5340	CATTGGCACACAGCAC	79	2231
1158052	5214	5229	5413	5428	GTAAACAGCTGCCTGC	93	2232
1158085	5263	5278	5462	5477	AGCACTTATCCCTAAC	60	2233
1158117	5370	5385	5569	5584	TAAAAAAGGCTCGATG	79	2234
1158150	5477	5492	5676	5691	GCACTGATCACTTTAG	37	2235
1158184	5564	5579	5763	5778	ATCTGATTCTAACAGC	60	2236
1158217	5747	5762	5946	5961	GATTAGAGAAGAATCC	86	2237
1158250	5876	5891	6075	6090	GGAATTATTATATGCT	46	2238
1158283	5951	5966	6150	6165	ACTCTGATCATAATCT	65	2239
1158317	6074	6089	6273	6288	CTCTAAGATTGTAAGC	84	2240
1158351	6170	6185	6369	6384	GGATGAAATGCCTCTG	76	2241
1158384	6272	6287	6471	6486	GAGTATGCTGATAAAC	63	2242
1158417	6430	6445	6629	6644	CGGGATCAGAACAGTA	76	2243
1158449	6508	6523	6707	6722	AACAATCACTACTCCA	74	2244
1158483	6672	6687	6871	6886	CTAAAGGCTTCAGTCC	77	2245
1158514	6855	6870	7054	7069	GCTGAGTGTTCTGCA	78	2246
1158546	7022	7037	7221	7236	TGGTGAATTCAACTGG	67	2247
1158580	7141	7156	7340	7355	CATGCCAGTTACTCCA	67	2248
1158612	7269	7284	7468	7483	ACAGGAAGGCTCCATG	75	2249
1158646	7391	7406	7590	7605	TCCTTCGGATGCTTCA	44	2250
1158679	7492	7507	7691	7706	TCCCCTTCAAGCACCG	81	2251
1158713	7640	7655	7839	7854	TGCATCGAGGTGAGGG	79	2252
1158747	7689	7704	7888	7903	ACCTTGAAACCGATTA	55	2253
1158780	7761	7776	7960	7975	TAACAATTTGCAGGCA	40	2254
1158813	7837	7852	8036	8051	CTGGTTTAAAGTTGGTT	39	2255
1158846	7935	7950	8134	8149	AAGCCCTCTCAGCCAC	62	2256
1158879	8033	8048	8232	8247	AGCATTGGAGATCAGC	64	2257
1158911	8188	8203	8387	8402	GGATTTGAACCCCGTC	70	2258
1158944	8314	8329	8513	8528	GTTCAAAGATATTGTG	100	2259
1158978	8398	8413	8597	8612	AGGCAGTTATATTAGG	74	2260
1159011	1000	1015	N/A	N/A	TCCGCCGCCTCTTAAA	74	2261

[0856] 表60

[0857] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0858]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起	SEQ ID NO: 1 终	SEQ ID NO: 2824	SEQ ID NO: 2824	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
-----------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------	--------------------------	------------------

[0859]

	始位 点	止位 点	起始 位点	终止 位点			
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATG TTC	83	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	99	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	27	36
1156474	99	114	65	80	GCGCCGGGCTTCTGCG	71	2262
1156507	232	247	198	213	ACCTGGAATGGCCAGC	79	2263
1156541	339	354	305	320	GTATGAGCTTCAGACC	106	2264
1156575	474	489	440	455	AGCGAATGGCTTTGTC	95	2265
1156609	520	535	486	501	CGCCATGGAAAGCGAG	80	2266
1156643	588	603	554	569	GCCCGCACGGAAATTT	77	2267
1156677	673	688	639	654	TGCTCCCCGCCTGAGC	76	2268
1156710	811	826	777	792	CTGCGACTTGCTCCCA	90	2269
1156744	869	884	835	850	GCAGGGACGGTTGAGA	92	2270
1156778	948	963	914	929	GTTTACCACCTTTTGA	97	2271
1156812	N/A	N/A	985	1000	ACAAAACCCCCGGAAC	253	2272
1156846	N/A	N/A	1111	1126	TGGAACCTGAATGCAA	90	2273
1156880	N/A	N/A	1203	1218	CCTTCCGCCGCCTTTG	79	2274
1156914	1044	1059	1244	1259	TTATAGACGGAGAAC	106	2275
1156948	1136	1151	1336	1351	ATCTGCGGTTTCCTCA	42	2276
1156982	1247	1262	1447	1462	AGCTATTAAAATTACG	78	2277
1157015	1459	1474	1659	1674	TGTTTAAAGTCACCTTC	26	2278
1157049	1565	1580	1765	1780	CGTCATGGATTTC AAG	60	2279
1157082	1717	1732	1917	1932	TTCGCCTTCCCGTACT	37	2280
1157116	2062	2077	2262	2277	TTAAATTGATGGGCTT	78	2281
1157150	2213	2228	2413	2428	TTAAATTACACCAGTC	50	2282
1157183	2333	2348	2533	2548	ACTCTTGATCTTGAAT	57	2283
1157216	2414	2429	2614	2629	GCTGTCAATTAATGCT	76	2284
1157250	2535	2550	2735	2750	CGAACTGCTGCTTGCT	60	2285
1157284	2661	2676	2861	2876	TTGCACTCGCTCCTTC	67	2286
1157317	2721	2736	2921	2936	GCCTGCTCGCCTCCTC	59	2287
1157351	2802	2817	3002	3017	CTCACGGATTTTTACC	93	2288
1157385	2882	2897	3082	3097	GTACGAAACTCCCCCA	62	2289
1157418	2942	2957	3142	3157	GAGAAACCTACAACAC	89	2290
1157451	3100	3115	3300	3315	GCTGAAATTGTCTCAA	55	2291
1157484	3202	3217	3402	3417	TTACAAAACGAATTCA	90	2292
1157518	3317	3332	3517	3532	AGGATTCTAGACAGAC	28	2293
1157551	3411	3426	3611	3626	GCTCTAGTTTCTATAA	73	2294
1157583	3566	3581	3766	3781	CTGTTAAGACCATCCC	54	2295
1157616	3670	3685	3870	3885	CAGCACAGCGGTACAC	93	2296
1157650	3812	3827	4012	4027	TGGCCTACTCAAGCTC	108	2297
1157684	3921	3936	4121	4136	ACCAATCCCAACCGTA	82	2298
1157717	4042	4057	4242	4257	TTGGGAGTTACTTGCC	30	2299
1157750	4130	4145	4330	4345	CCCAAATTAATGCACT	49	2300
1157783	4247	4262	4447	4462	TGTAGTTAATGTCAGC	33	2301
1157817	4390	4405	4590	4605	GAAATCCCTTCAGGAT	86	2302
1157850	4599	4614	4798	4813	CAAGCTGAACTATCAC	73	2303
1157883	4719	4734	4918	4933	TCTAGGCCATCATACT	60	2304
1157916	4805	4820	5004	5019	GGTTATGCTTATTCCC	63	2305
1157950	4894	4909	5093	5108	GATTCCGTAACTTTAA	31	2306
1157984	4984	4999	5183	5198	TTGAGATGGACATTGC	13	2307
1158017	5106	5121	5305	5320	TCCTCAATCCACTTGA	56	2308
1158050	5173	5188	5372	5387	AGCAACTCTTCTGATA	70	2309
1158083	5261	5276	5460	5475	CACTTATCCCTAACAT	90	2310

[0860]

1158115	5368	5383	5567	5582	AAAAAGGCTCGATGGA	48	2311
1158148	5475	5490	5674	5689	ACTGATCACTTTAGAG	64	2312
1158182	5560	5575	5759	5774	GATTCTAACAGCACAT	69	2313
1158215	5744	5759	5943	5958	TAGAGAAGAATCCCCC	66	2314
1158248	5863	5878	6062	6077	GCTCATCACTTTATGA	90	2315
1158281	5949	5964	6148	6163	TCTGATCATAATCTCC	61	2316
1158315	6072	6087	6271	6286	CTAAGATTGTAAGCAT	72	2317
1158349	6117	6132	6316	6331	CCCTTCCCTATATAAG	95	2318
1158382	6267	6282	6466	6481	TGCTGATAAACTCACT	54	2319
1158415	6422	6437	6621	6636	GAACAGTACTGCATTT	72	2320
1158447	6505	6520	6704	6719	AATCACTACTCCAAGC	71	2321
1158481	6609	6624	6808	6823	CCAGCAAAATGTACTC	54	2322
1158512	6851	6866	7050	7065	AGTGTTCCTGCATGTA	69	2323
1158544	7020	7035	7219	7234	GTGAATTCAACTGGAA	50	2324
1158578	7135	7150	7334	7349	AGTTACTCCAGCATAA	69	2325
1158610	7264	7279	7463	7478	AAGGCTCCATGGTTGT	68	2326
1158644	7389	7404	7588	7603	CTTCGGATGCTTCACT	67	2327
1158677	7490	7505	7689	7704	CCCTTCAAGCACCGCT	72	2328
1158711 +	7616	7631	7815	7830	TCTGTGCTAGATCAAA	39	2329
1158745	7687	7702	7886	7901	CTTGAAACCGATTATG	62	2330
1158778	7752	7767	7951	7966	GCAGGCAAATTAATGG	55	2331
1158811	7831	7846	8030	8045	TAAGTTGGTTTTAGTC	22	2332
1158844	7924	7939	8123	8138	GCCACTCAAATGCCTA	82	2333
1158877	8030	8045	8229	8244	ATTGGAGATCAGCTTC	48	2334
1158909	8186	8201	8385	8400	ATTTGAACCCCGTCCT	69	2335
1158942	8310	8325	8509	8524	AAAGATATTGTGCTGT	89	2336
1158976	8396	8411	8595	8610	GCAGTTATATTAGGTT	85	2337
1159009	997	1012	N/A	N/A	GCCGCCTCTTAAAGCA	111	2338

[0861] 表61

[0862] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0863]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGT TC	82	18
556094	6674	6689	6873	6888	GACTAAAGGCTTCAGT	85	2339
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	108	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	39	36
568456	3118	3133	3318	3333	CAAACCTGCTTACAGAT	69	2340
1156478	120	135	86	101	CAGGCGAGCTGAGGCT	93	2341
1156511	243	258	209	224	TAAATACCACCACCTG	98	2342
1156545	344	359	310	325	GTTAGGTATGAGCTTC	85	2343
1156579	478	493	444	459	ACTAAGCGAATGGCTT	109	2344
1156613	525	540	491	506	CAAATCGCCATGGAAA	86	2345
1156647	593	608	559	574	CCACGGCCCGCACGGA	94	2346
1156681	711	726	677	692	CCACTCTTGAAAACG	77	2347

[0864]

1156714	818	833	784	799	TGCAGTCCTGCGACTT	85	2348
1156748	875	890	841	856	AGCCTTGCAGGGACGG	121	2349
1156782	952	967	918	933	TATAGTTTACCACCTT	86	2350
1156816	N/A	N/A	989	1004	CCTCACAAAACCCCG	113	2351
1156850	N/A	N/A	1115	1130	CTTATGGAACTTGAAT	105	2352
1156884	1011	1026	1211	1226	TTCGATCACCTTCCGC	88	2353
1156918	1062	1077	1262	1277	CAGCTCGGGCGAGGCG	87	2354
1156952	1141	1156	1341	1356	AACTTATCTGCGGTTT	94	2355
1156986	1293	1308	1493	1508	CCTCATGCTACTCTTC	46	2356
1157019	1492	1507	1692	1707	AATCACCTACAACCTT	74	2357
1157053	1583	1598	1783	1798	ATGACGCAATTCTCCC	85	2358
1157086	1727	1742	1927	1942	TATTCTTTTCTTCGCC	51	2359
1157120	2080	2095	2280	2295	CTTCTGCACCACCAGA	87	2360
1157154	2273	2288	2473	2488	TATATTTAAGGCCTTC	55	2361
1157187	2337	2352	2537	2552	AATTACTCTTGATCTT	49	2362
1157220	2424	2439	2624	2639	ACCTGGGTCAGCTGTC	86	2363
1157254	2539	2554	2739	2754	ACCACGAACTGCTGCT	48	2364
1157288	2666	2681	2866	2881	CCAAATTGCACTCGCT	64	2365
1157321	2739	2754	2939	2954	GGATCCTCTACGCACA	81	2366
1157355	2808	2823	3008	3023	GCCGACCTCACGGATT	55	2367
1157389	2886	2901	3086	3101	CTCAGTACGAAACTCC	70	2368
1157422	2963	2978	3163	3178	CATGAGTATAAGCCTG	50	2369
1157488	3226	3241	3426	3441	CAGTTACACATCCAAA	55	2370
1157521	3321	3336	3521	3536	CTTTAGGATTCTAGAC	93	2371
1157555	3420	3435	3620	3635	GTGAGAACTGCTCTAG	64	2372
1157587	3624	3639	3824	3839	TATAGCATCTGTGGAA	80	2373
1157620	3676	3691	3876	3891	TGCCAACAGCACAGCG	99	2374
1157654	3818	3833	4018	4033	AACATTTGGCCTACTC	58	2375
1157687	3937	3952	4137	4152	TACCTAAACCCACCCC	94	2376
1157721	4046	4061	4246	4261	ATCATTGGGAGTTACT	46	2377
1157754	4144	4159	4344	4359	TGACACTTTCCTTGCC	34	2378
1157787	4255	4270	4455	4470	CCCATAATTGTAGTTA	55	2379
1157821	4410	4425	4610	4625	TACAAAAGCTACCATC	88	2380
1157854	4605	4620	4804	4819	GACATTCAAGCTGAAC	47	2381
1157887	4726	4741	4925	4940	CTCTGCATCTAGGCCA	60	2382
1157920	4809	4824	5008	5023	TCAGGGTTATGCTTAT	36	2383
1157954	4898	4913	5097	5112	GGTAGATTCCGTAAC	40	2384
1157988	5045	5060	5244	5259	TAATGTAGTGTAACAT	71	2385
1158021	5132	5147	5331	5346	ACGAAACATTGGCACA	38	2386
1158054	5216	5231	5415	5430	CTGTAAACAGCTGCCT	48	2387
1158087	5266	5281	5465	5480	ATAAGCACTTATCCCT	50	2388
1158119	5372	5387	5571	5586	TTTTAAAAAGGCTCGA	88	2389
1158152	5482	5497	5681	5696	TCAAGGCACTGATCAC	51	2390
1158186	5571	5586	5770	5785	CAGTAACATCTGATTC	43	2391
1158219	5768	5783	5967	5982	TCGCAGACAAAGTTTC	69	2392
1158252	5882	5897	6081	6096	GTGCCTGGAATTATTA	61	2393
1158285	5957	5972	6156	6171	CCTTTTACTCTGATCA	44	2394
1158319	6076	6091	6275	6290	CACTCTAAGATTGTAA	67	2395
1158353	6173	6188	6372	6387	GAAGGATGAAATGCCT	93	2396
1158386	6274	6289	6473	6488	TTGAGTATGCTGATAA	39	2397
1158419	6432	6447	6631	6646	AGCGGGATCAGAACAG	57	2398
1158451	6510	6525	6709	6724	TCAACAATCACTACTC	84	2399
1158516	6898	6913	7097	7112	CTTACTGGGTCTGGCT	59	2400
1158548	7033	7048	7232	7247	ATTTTGTCCACTGGTG	50	2401
1158582	7145	7160	7344	7359	CTCACATGCCAGTTAC	49	2402

[0865]

1158614	7289	7304	7488	7503	GCTTTGTTGTCTCTCC	7	2403
1158648	7394	7409	7593	7608	CATTCCTTCGGATGCT	62	2404
1158681	7512	7527	7711	7726	GCCCCGCTTTCCCCCTT	129	2405
1158715	7648	7663	7847	7862	CTACTGGCTGCATCGA	46	2406
1158749	7691	7706	7890	7905	TTACCTTGAAACCGAT	69	2407
1158781	7763	7778	7962	7977	GTTAACAATTTGCAGG	60	2408
1158815	7840	7855	8039	8054	TTACTGGTTTAAGTTG	76	2409
1158848	7940	7955	8139	8154	CCCAAAAGCCCTCTCA	88	2410
1158881	8035	8050	8234	8249	AGAGCATTTGGAGATCA	80	2411
1158913	8190	8205	8389	8404	AGGGATTTGAACCCCG	103	2412
1158946	8324	8339	8523	8538	GATGTATATAGTTCAA	93	2413
1158980	8419	8434	8618	8633	GGCTATTACCTGAAAA	94	2414
1159013	1002	1017	N/A	N/A	CTCCGCCGCCTCTTA	91	2415

[0866] 表62

[0867] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0868]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起始 位点	SEQ ID NO: 1 终止 位点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MALA T1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAATGTTC	87	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	123	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	45	36
946419	6899	6914	7098	7113	TCTTACTGGGTCTGGC	55	2416
1156479	121	136	87	102	TCAGGCGAGCTGAGGC	93	2417
1156512	244	259	210	225	CTAAATACCACCACCT	88	2418
1156546	345	360	311	326	GGTTAGGTATGAGCTT	92	2419
1156580	480	495	446	461	CAACTAAGCGAATGGC	76	2420
1156614	526	541	492	507	GCAAATCGCCATGGAA	79	2421
1156648	594	609	560	575	CCCACGGCCCGCACGG	86	2422
1156682	717	732	683	698	GAAAACCCACTCTTGG	90	2423
1156715	825	840	791	806	AACTGCTTGCAGTCCT	95	2424
1156749	889	904	855	870	CGCAACTGAGCCCCAG	82	2425
1156783	953	968	919	934	GTATAGTTTACCACCT	91	2426
1156817	N/A	N/A	999	1014	TCATCAAACACCTCAC	108	2427
1156851	N/A	N/A	1116	1131	GCTTATGGAACTTGAA	90	2428
1156885	1012	1027	1212	1227	ATTCGATCACCTTCCG	81	2429
1156919	1064	1079	1264	1279	CACAGCTCGGGCGAGG	75	2430
1156953	1142	1157	1342	1357	AAACTTATCTGCGGTT	81	2431
1156987	1327	1342	1527	1542	CCGTCATGTTTTAGAA	42	2432
1157020	1510	1525	1710	1725	TCGCCTTCAAATTATT	65	2433
1157054	1584	1599	1784	1799	AATGACGCAATTCTCC	79	2434
1157087	1728	1743	1928	1943	CTATTCTTTTCTTCGC	63	2435
1157121	2084	2099	2284	2299	CTAACTTCTGCACCAC	62	2436
1157155	2274	2289	2474	2489	CTATATTTAAGGCCTT	74	2437
1157188	2338	2353	2538	2553	TAATTACTCTTGATCT	52	2438
1157221	2425	2440	2625	2640	CACCTGGGTCAGCTGT	75	2439

[0869]

1157255	2540	2555	2740	2755	CACCACGAACTGCTGC	81	2440
1157289	2667	2682	2867	2882	ACCAAATTGCACTCGC	60	2441
1157322	2741	2756	2941	2956	TAGGATCCTCTACGCA	77	2442
1157356	2809	2824	3009	3024	TGCCGACCTCACGGAT	76	2443
1157390	2887	2902	3087	3102	CCTCAGTACGAACTC	84	2444
1157423	2966	2981	3166	3181	ATTCATGAGTATAAGC	71	2445
1157455	3119	3134	3319	3334	ACAAACTGCTTACAGA	83	2446
1157489	3228	3243	3428	3443	CTCAGTTACACATCCA	30	2447
1157522	3323	3338	3523	3538	GCCTTTAGGATTCTAG	70	2448
1157556	3421	3436	3621	3636	CGTGAGAACTGCTCTA	63	2449
1157588	3625	3640	3825	3840	CTATAGCATCTGTGGA	71	2450
1157621	3692	3707	3892	3907	TCCCTGAAGGTGTTCTG	82	2451
1157655	3819	3834	4019	4034	CAACATTTGGCCTACT	83	2452
1157688	3938	3953	4138	4153	TTACCTAAACCCACCC	62	2453
1157722	4047	4062	4247	4262	AATCATTGGGAGTTAC	76	2454
1157755	4146	4161	4346	4361	TATGACACTTTCCTTG	75	2455
1157788	4256	4271	4456	4471	TCCATAATTGTAGTT	73	2456
1157822	4422	4437	4622	4637	CTTACTTGATAATACA	65	2457
1157855	4610	4625	4809	4824	TAAGAGACATTCAAGC	83	2458
1157888	4744	4759	4943	4958	TCACCAAGGAGCTGTT	88	2459
1157921	4810	4825	5009	5024	CTCAGGGTTATGCTTA	60	2460
1157955	4900	4915	5099	5114	ATGGTAGATTCCGTAA	86	2461
1157989	5046	5061	5245	5260	TTAATGTAGTGTAACA	70	2462
1158022	5133	5148	5332	5347	AACGAAACATTGGCAC	52	2463
1158055	5217	5232	5416	5431	TCTGTTAACAGCTGCC	49	2464
1158088	5267	5282	5466	5481	AATAAGCACTTATCCC	69	2465
1158120	5373	5388	5572	5587	ATTTTAAAAAGGCTCG	73	2466
1158153	5483	5498	5682	5697	ATCAAGGCACTGATCA	77	2467
1158187	5572	5587	5771	5786	GCAGTAACATCTGATT	43	2468
1158220	5769	5784	5968	5983	TTCGCAGACAAAGTTT	78	2469
1158253	5885	5900	6084	6099	CATGTGCCTGGAATTA	74	2470
1158286	5958	5973	6157	6172	ACCTTTTACTCTGATC	66	2471
1158320	6077	6092	6276	6291	CCACTCTAAGATTGTA	60	2472
1158354	6174	6189	6373	6388	TGAAGGATGAAATGCC	71	2473
1158387	6275	6290	6474	6489	TTTGAGTATGCTGATA	53	2474
1158420	6433	6448	6632	6647	CAGCGGGATCAGAACA	77	2475
1158452	6512	6527	6711	6726	CTTCAACAATCACTAC	98	2476
1158485	6675	6690	6874	6889	AGACTAAAGGCTTCAG	88	2477
1158549	7055	7070	7254	7269	AGCTTGTTACCTGTT	63	2478
1158583	7146	7161	7345	7360	GCTCACATGCCAGTTA	68	2479
1158615	7290	7305	7489	7504	CGCTTTGTTGTCTCTC	13	2480
1158649	7396	7411	7595	7610	AGCATTCCTTCGGATG	86	2481
1158682	7514	7529	7713	7728	TTGCCCGCTTCCCCC	81	2482
1158716	7649	7664	7848	7863	GCTACTGGCTGCATCG	57	2483
1158750	7692	7707	7891	7906	GTTACCTTGAAACCGA	53	2484
1158782	7764	7779	7963	7978	TGTTAACAATTTGCAG	80	2485
1158816	7842	7857	8041	8056	ACTTACTGGTTTAAGT	103	2486
1158849	7941	7956	8140	8155	ACCCAAAAGCCCTCTC	87	2487
1158882	8036	8051	8235	8250	AAGAGCATTTGGAGATC	67	2488
1158914	8193	8208	8392	8407	CGCAGGGATTTGAACC	85	2489
1158947	8325	8340	8524	8539	GGATGTATATAGTTCA	70	2490
1158981	8420	8435	8619	8634	AGGCTATTACCTGAAA	105	2491
1159014	1003	1018	N/A	N/A	CCTTCCGCCGCCTCTT	97	2492

[0870] 表63

[0871] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0872]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAAT GTTC	80	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	112	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	40	36
568447	2339	2354	2539	2554	GTAATTACTCTTGATC	53	2493
1156480	123	138	89	104	CTTCAGGCGAGCTGAG	104	2494
1156513	248	263	214	229	TTATCTAAATACCACC	98	2495
1156547	346	361	312	327	TGGTTAGGTATGAGCT	96	2496
1156581	481	496	447	462	CCAACTAAGCGAATG G	82	2497
1156615	527	542	493	508	GGCAAATCGCCATGG A	78	2498
1156649	595	610	561	576	CCCCACGGCCCGCACG	109	2499
1156683	718	733	684	699	TGAAAACCCACTCTTG	100	2500
1156716	827	842	793	808	CCAACTGCTTGCAGTC	75	2501
1156750	890	905	856	871	ACGCAACTGAGCCCC A	144	2502
1156784	955	970	921	936	AGGTATAGTTTACCAC	107	2503
1156818	N/A	N/A	1004	1019	ACGGGTCATCAAACA C	86	2504
1156852	N/A	N/A	1117	1132	AGCTTATGGAACCTTGA	84	2505
1156886	1013	1028	1213	1228	AATTCGATCACCTTCC	84	2506
1156920	1065	1080	1265	1280	GCACAGCTCGGGCGA G	120	2507
1156954	1143	1158	1343	1358	AAAACCTTATCTGCGGT	46	2508
1156988	1328	1343	1528	1543	TCCGTCATGTTTTAGA	50	2509
1157021	1511	1526	1711	1726	ATCGCCTTCAAATTAT	40	2510
1157055	1586	1601	1786	1801	TAAATGACGCAATTCT	92	2511
1157088	1805	1820	2005	2020	GCTTCCTACTTTTCAG	56	2512
1157122	2086	2101	2286	2301	TTCTAACTTCTGCACC	67	2513
1157156	2275	2290	2475	2490	ACTATATTTAAGGCCT	60	2514
1157222	2427	2442	2627	2642	AGCACCTGGGTCAGCT	105	2515
1157256	2543	2558	2743	2758	CTTCACCACGAACTGC	57	2516
1157290	2668	2683	2868	2883	CACCAAATTGCACTCG	46	2517
1157323	2742	2757	2942	2957	CTAGGATCCTCTACGC	89	2518
1157357	2810	2825	3010	3025	TTGCCGACCTCACGGA	N.D.	2519
1157391	2891	2906	3091	3106	TACACCTCAGTACGAA	72	2520
1157424	2967	2982	3167	3182	GATTCATGAGTATAAG	50	2521
1157456	3120	3135	3320	3335	TACAAACTGCTTACAG	61	2522
1157490	3229	3244	3429	3444	CCTCAGTTACACATCC	51	2523
1157523	3324	3339	3524	3539	TGCCTTTAGGATTCTA	55	2524

[0873]

1157557	3436	3451	3636	3651	TTCCACAGACCTCAAC	104	2525
1157589	3626	3641	3826	3841	ACTATAGCATCTGTGG	91	2526
1157622	3693	3708	3893	3908	GTCCCTGAAGGTGTTT	77	2527
1157656	3820	3835	4020	4035	TCAACATTTGGCCTAC	79	2528
1157689	3939	3954	4139	4154	ATTACCTAAACCCACC	110	2529
1157723	4048	4063	4248	4263	AAATCATTGGGAGTTA	76	2530
1157756	4156	4171	4356	4371	AGTATCAAATTATGAC	N.D.	2531
1157789	4257	4272	4457	4472	TTCCCATAATTGTAGT	82	2532
1157823	4423	4438	4623	4638	TCTTACTTGATAATAC	90	2533
1157856	4611	4626	4810	4825	CTAAGAGACATTCAA G	73	2534
1157889	4745	4760	4944	4959	TTCACCAAGGAGCTGT	63	2535
1157922	4811	4826	5010	5025	TCTCAGGGTTATGCTT	41	2536
1157956	4901	4916	5100	5115	AATGGTAGATTCCGTA	53	2537
1157990	5048	5063	5247	5262	GATTAATGTAGTGTA	77	2538
1158023	5134	5149	5333	5348	AAACGAAACATTGGC A	54	2539
1158056	5218	5233	5417	5432	ATCTGTAAACAGCTGC	29	2540
1158089	5268	5283	5467	5482	AAATAAGCACTTATCC	82	2541
1158121	5385	5400	5584	5599	ACAAGTCCTACAATTT	69	2542
1158154	5484	5499	5683	5698	CATCAAGGCACTGATC	87	2543
1158188	5573	5588	5772	5787	AGCAGTAACATCTGAT	59	2544
1158221	5770	5785	5969	5984	GTTCGCAGACAAAGTT	64	2545
1158254	5893	5908	6092	6107	TCTATTGCCATGTGCC	59	2546
1158287	5959	5974	6158	6173	TACCTTTTACTCTGAT	58	2547
1158321	6078	6093	6277	6292	ACCACTCTAAGATTGT	111	2548
1158355	6190	6205	6389	6404	ATCCTGAATGGCTTCA	100	2549
1158388	6278	6293	6477	6492	AATTTTGAGTATGCTG	46	2550
1158421	6434	6449	6633	6648	GCAGCGGGATCAGAA C	66	2551
1158453	6534	6549	6733	6748	TATCACTCAGCTGGAT	66	2552
1158486	6676	6691	6875	6890	AAGACTAAAGGCTTC A	79	2553
1158517	6920	6935	7119	7134	TAAAGTAAATAGGCTA	79	2554
1158550	7058	7073	7257	7272	AAAAGCTTGTTACCT	79	2555
1158584	7148	7163	7347	7362	TTGCTCACATGCCAGT	60	2556
1158616	7304	7319	7503	7518	CCTTAGGATAATAGCG	40	2557
1158650	7397	7412	7596	7611	AAGCATTCCTTCGGAT	108	2558
1158683	7520	7535	7719	7734	AAGTGGTTGCCCCTT	78	2559
1158717	7650	7665	7849	7864	AGCTACTGGCTGCATC	N.D.	2560
1158751	7693	7708	7892	7907	CGTTACCTTGAAACCG	64	2561
1158783	7773	7788	7972	7987	ATACCCTTCTGTTAAC	98	2562
1158817	7844	7859	8043	8058	CCACTTACTGGTTTAA	67	2563
1158850	7942	7957	8141	8156	CACCCAAAAGCCCTCT	83	2564
1158883	8037	8052	8236	8251	GAAGAGCATTGGAGA T	51	2565
1158915	8194	8209	8393	8408	CCGCAGGGATTGTAAC	98	2566
1158948	8326	8341	8525	8540	AGGATGTATATAGTTC	98	2567
1158982	8421	8436	8620	8635	CAGGCTATTACCTGAA	114	2568
1159015	1004	1019	N/A	N/A	ACCTTCCGCCGCCTCT	67	2569

[0874] 表64

[0875] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0876]

化合物编号	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO: 2824 起始位点	SEQ ID NO: 2824 终止位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%UTC)	SEQ ID No.
395254	4843	4862	5042	5061	GGCATATGCAGATAA TGTC	97	18
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	141	32
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	52	36
567926	4746	4761	4945	4960	ATTCACCAAGGAGCT G	61	2570
568506	8195	8210	8394	8409	GCCGCAGGGATTTGA A	69	2571
1156481	130	145	96	111	GACCTGCCTTCAGGCG	N.D.	2572
1156514	251	266	217	232	GTTTTATCTAAATACC	71	2573
1156548	347	362	313	328	CTGGTTAGGTATGAGC	97	2574
1156582	482	497	448	463	ACCAACTAAGCGAAT G	112	2575
1156616	528	543	494	509	AGGCAAATCGCCATG G	95	2576
1156650	597	612	563	578	CCCCCACGGCCCGCA	74	2577
1156684	719	734	685	700	GTGAAAACCCACTCTT	90	2578
1156717	828	843	794	809	CCCAACTGCTTGCAGT	91	2579
1156751	891	906	857	872	TACGCAACTGAGCCCC	100	2580
1156785	956	971	922	937	TAGGTATAGTTTACCA	98	2581
1156819	N/A	N/A	1005	1020	AACGGGTCATCAAAC A	125	2582
1156853	N/A	N/A	1118	1133	CAGCTTATGGAACCTG	133	2583
1156887	1014	1029	1214	1229	GAATTCGATCACCTTC	101	2584
1156921	1067	1082	1267	1282	CCGCACAGCTCGGGC G	86	2585
1156955	1144	1159	1344	1359	AAAAACTTATCTGCGG	51	2586
1156989	1329	1344	1529	1544	CTCCGTCATGTTTTAG	33	2587
1157022	1512	1527	1712	1727	GATCGCCTTCAAATTA	61	2588
1157056	1587	1602	1787	1802	TTAAATGACGCAATTC	96	2589
1157089	1831	1846	2031	2046	GTTTCCTAGCTTGTCT	43	2590
1157123	2089	2104	2289	2304	ACCTTCTAACTTCTGC	36	2591
1157157	2276	2291	2476	2491	TACTATATTTAAGGCC	99	2592
1157189	2340	2355	2540	2555	GGTAATTACTCTTGAT	50	2593
1157223	2431	2446	2631	2646	GTGTAGCACCTGGGTC	36	2594
1157257	2545	2560	2745	2760	ATCTTCACCACGAACT	78	2595
1157291	2669	2684	2869	2884	TCACCAAATTGCACTC	79	2596
1157324	2743	2758	2943	2958	TCTAGGATCCTCTACG	124	2597
1157358	2813	2828	3013	3028	ATATTGCCGACCTCAC	74	2598
1157392	2892	2907	3092	3107	TTACACCTCAGTACGA	85	2599
1157425	2970	2985	3170	3185	CAAGATTCATGAGTAT	66	2600
1157457	3121	3136	3321	3336	ATACAAACTGCTTACA	130	2601
1157491	3233	3248	3433	3448	CCCGCCTCAGTTACAC	96	2602
1157524	3332	3347	3532	3547	GAGTCATTTGCCTTTA	27	2603

[0877]

1157558	3445	3460	3645	3660	GGACATCTCTTCCACA	76	2604
1157590	3627	3642	3827	3842	TACTATAGCATCTGTG	107	2605
1157623	3694	3709	3894	3909	AGTCCCTGAAGGTGTT	72	2606
1157657	3822	3837	4022	4037	CTTCAACATTTGGCCT	82	2607
1157690	3940	3955	4140	4155	AATTACCTAAACCCAC	100	2608
1157724	4049	4064	4249	4264	TAAATCATTGGGAGTT	62	2609
1157757	4183	4198	4383	4398	CTCTATACTTTGAAGG	80	2610
1157790	4261	4276	4461	4476	GCATTTCCCATAATTG	54	2611
1157824	4426	4441	4626	4641	GAATCTTACTTGATAA	87	2612
1157857	4613	4628	4812	4827	CTCTAAGAGACATTCA	77	2613
1157923	4814	4829	5013	5028	GAATCTCAGGGTTATG	43	2614
1157957	4902	4917	5101	5116	AAATGGTAGATTCCGT	40	2615
1157991	5049	5064	5248	5263	GGATTAATGTAGTGTA	14	2616
1158024	5135	5150	5334	5349	CAAACGAAACATTGG C	69	2617
1158057	5219	5234	5418	5433	TATCTGTTAACAGCTG	59	2618
1158090	5285	5300	5484	5499	AACTCCACAGCTCTTA	N.D.	2619
1158122	5387	5402	5586	5601	GAACAAGTCCTACAA T	68	2620
1158155	5485	5500	5684	5699	GCATCAAGGCACTGA T	65	2621
1158189	5574	5589	5773	5788	TAGCAGTAACATCTGA	54	2622
1158222	5772	5787	5971	5986	GTGTTTCGACAGACAAA G	90	2623
1158255	5894	5909	6093	6108	CTCTATTGCCATGTGC	43	2624
1158288	5991	6006	6190	6205	ACCCCTGACTTTCTGG	82	2625
1158322	6079	6094	6278	6293	TACCACTCTAAGATTG	95	2626
1158356	6194	6209	6393	6408	CAAAATCCTGAATGG C	90	2627
1158389	6323	6338	6522	6537	GTAAGCCCCACCCCCT	135	2628
1158422	6435	6450	6634	6649	AGCAGCGGGATCAGA A	81	2629
1158454	6536	6551	6735	6750	TTTATCACTCAGCTGG	47	2630
1158487	6694	6709	6893	6908	TTAAGGTTGCATCTGG	35	2631
1158518	6966	6981	7165	7180	TAGTGGTTCCCAATCC	86	2632
1158551	7060	7075	7259	7274	GAAAAAGCTTGTTAC	72	2633
1158585	7151	7166	7350	7365	AGTTTGCTCACATGCC	35	2634
1158617	7305	7320	7504	7519	ACCTTAGGATAATAGC	61	2635
1158651	7398	7413	7597	7612	CAAGCATTCCTTCGGA	75	2636
1158684	7521	7536	7720	7735	AAAGTGTTGCCCGCT	85	2637
1158718	7653	7668	7852	7867	CCAAGCTACTGGCTGC	77	2638
1158752	7707	7722	7906	7921	GACCTCGACACCATCG	56	2639
1158784	7774	7789	7973	7988	AATACCCTTCTGTAA	84	2640
1158818	7870	7885	8069	8084	TTACAGTTCTTGAACA	75	2641
1158851	7947	7962	8146	8161	ATTCCCACCCAAAAGC	N.D.	2642
1158884	8039	8054	8238	8253	CTGAAGAGCATTGGA G	50	2643
1158949	8327	8342	8526	8541	AAGGATGTATATAGTT	79	2644
1158983	8422	8437	8621	8636	GCAGGCTATTACCTGA	81	2645
1159016	1005	1020	N/A	N/A	CACCTTCGCGCGCCTC	72	2646

[0878] 实施例14:与人MALAT1 RNA互补的具有2'-O甲基修饰的间隔体的设计

[0879] 设计了与人MALAT1核酸互补的修饰寡核苷酸。下表中的修饰寡核苷酸是3'-10'-3'

cET间隔体。间隔体的长度为16个核苷,其中中心间隙区段包含1个2'-O-甲基核苷和9个2'-脱氧核苷的组合。中心间隙区段在5'方向和3'方向上侧接各自包含3个核苷的侧翼区段。5'侧翼区段中的各核苷和3'侧翼区段中的各核苷均具有cEt糖修饰。各间隔体中的核苷间键均为硫代磷酸酯(P=S)键。序列和化学表示栏指定序列,包括5-甲基胞嘧啶、糖化学和核苷间键化学;其中下标'd'表示2'-β-D-脱氧核糖基糖部分,下标'k'表示cET糖部分,下标's'表示硫代磷酸酯核苷间键,胞嘧啶残基前面的上标'm'表示5-甲基胞嘧啶,并且下标'y'表示2'-OMe糖部分。“起始位点”指示在人核酸序列中与间隔体互补的5'-最末端核苷。“终止位点”指示在人核酸序列中与间隔体互补的3'-最末端核苷。

[0880] 下表列出的各修饰寡核苷酸均与人MALAT1核酸序列SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号:XR_001309.1) 互补。

[0881] 表65

[0882] 与人MALAT1互补的具有2'-OMe糖的cET间隔体

[0883]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	序列(5'至3')	化学表示(5'至3')	SEQ ID No.
1304879	2033	2048	GTTACCAATAA TTTCC	$G_{ks}T_{ks}T_{ks}A_{ds}C_{ys}^mC_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ks}^mC_{ks}^mC_k$	1592
1304880	5078	5093	TCTCATTTATTT CGGC	$T_{ks}^mC_{ks}T_{ks}^mC_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}G_{ks}G_{ks}^mC_k$	1077
1304881	5494	5509	CCTTAGTTGGC ATCAA	$^mC_{ks}^mC_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}G_{ds}T_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ks}A_{ks}A_k$	6
1304882	5419	5434	GAAGUGTACTA TCCCA	$G_{ks}A_{ks}A_{ks}G_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}A_{ds}^mC_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}^mC_{ds}^mC_{ks}^mC_{ks}A_k$	2647
1304883	5074	5089	ATTTATTTTCGGC TTCT	$A_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}A_{ys}T_{ds}T_{ds}T_{ds}^mC_{ds}G_{ds}G_{ds}^mC_{ds}T_{ds}T_{ks}^mC_{ks}T_k$	850
1304885	4938	4953	TTTTUGTGGTTA TAGC	$T_{ks}T_{ks}T_{ks}T_{ds}U_{ys}G_{ds}T_{ds}G_{ds}G_{ds}T_{ds}T_{ds}A_{ds}T_{ds}A_{ks}G_{ks}^mC_k$	2648

[0884]

1304886	4903	4918	AAAAUGGTTAGA TTCCG	A _{ks} A _{ks} A _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} G _{ds} T _{ds} A _{ds} G _d sA _{ds} T _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} ^m C _{ks} G _k	2649
1304887	4935	4950	TTGTGGTTATAG CTTG	T _{ks} T _{ks} G _{ks} T _{ds} G _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} T _{ks} G _k	1232
1304888	4933	4948	GTGGUTATAGC TTGAC	G _{ks} T _{ks} G _{ks} G _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} A _{ks} ^m C _k	2650
1304889	4808	4823	CAGGGTTATGC TTATT	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} G _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} T _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ks} T _{ks} T _k	2152
1304891	2034	2049	GGTTACCAATA ATTTC	G _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} A _{ys} ^m C _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} ^m C _k	3
1304892	2341	2356	TGGTAATTACTC TTGA	T _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} A _{ys} A _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} A _k	4
1304893	1533	1548	CGGTUTAATCT CTTTT	^m C _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	2651
1304894	7290	7305	CGCTUTGTTGTC TCTC	^m C _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} ^m C _k	2652
1304895	7835	7850	GGTTUAAAGTTG GTTTT	G _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} T _{ks} T _k	2653
1304896	7825	7840	GGTTUTAGTCA CTGGA	G _{ks} G _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} dsA _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} G _{ks} G _{ks} A _k	2654
1304897	7289	7304	GCTTUGTTGTCT CTCC	G _{ks} ^m C _{ks} T _{ks} T _{ds} U _{ys} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} T _d s ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _k	2655
1304898	5495	5510	TCCTUAGTTGG CATCA	T _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	2656
1304899	6700	6715	CTGAUTTTAAG GTTGC	^m C _{ks} T _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} dsG _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ks} G _{ks} ^m C _k	2657
1304900	6699	6714	TGATUTTAAGG TTGCA	T _{ks} G _{ks} A _{ks} T _{ds} U _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} G _{ds} G _{ds} T _{ds} T _{ds} G _{ks} ^m C _{ks} A _k	2658
1304901	5525	5540	AGCCUTCAGAG ATTCA	A _{ks} G _{ks} ^m C _{ks} ^m C _{ds} U _{ys} T _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} G _d sA _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ks} ^m C _{ks} A _k	2659
1304902	5050	5065	AGGAUTAATGT AGTGT	A _{ks} G _{ks} G _{ks} A _{ds} U _{ys} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} G _d sT _{ds} A _{ds} G _{ds} T _{ks} G _{ks} T _k	2660
1304903	5051	5066	CAGGATTAATG TAGTG	^m C _{ks} A _{ks} G _{ks} G _{ds} A _{ys} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _{ds} T _{ds} dsG _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ks} T _{ks} G _k	161
1304904	4821	4836	GTAGUAGAAT CTCAG	G _{ks} T _{ks} A _{ks} G _{ds} U _{ys} A _{ds} A _{ds} G _{ds} A _{ds} A _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} A _{ks} G _k	2661
1304905	1564	1579	GTCAUGGATTT CAAGG	G _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} A _{ds} U _{ys} G _{ds} G _{ds} A _{ds} T _{ds} T _{ds} dsT _{ds} ^m C _{ds} A _{ds} A _{ks} G _{ks} G _k	2662
1304907	1535	1550	TTCGGTTTAATC TCTT	T _{ks} T _{ks} ^m C _{ks} G _{ds} G _{ys} T _{ds} T _{ds} T _{ds} A _{ds} A _d sT _{ds} ^m C _{ds} T _{ds} ^m C _{ks} T _{ks} T _k	2
1304908	4932	4947	TGGTUATAGCT TGACA	T _{ks} G _{ks} G _{ks} T _{ds} U _{ys} A _{ds} T _{ds} A _{ds} G _{ds} ^m C _{ds} dsT _{ds} T _{ds} G _{ds} A _{ks} ^m C _{ks} A _k	2663

[0885] 实施例15:3-10-3 cEt间隔体对HepG2细胞中的人MALAT1的反义抑制

[0886] 合成了与MALAT1核酸互补的修饰寡核苷酸并与上文所述的比较化合物395240和556089相比较来测试所述修饰寡核苷酸对体外MALAT1 RNA水平的影响。在使用相同培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各单独实验的结果在以下单独表中给出。

[0887] 除作为5-10-5 MOE间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含5个2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷)的比较化合物395240之外,修饰寡核苷酸全部是3-10-3 cEt间隔体(即,其具有10个2'-脱氧核苷的中心间隙区段,各侧侧接侧翼区段,各侧翼区段包含3个cEt修饰的核苷)。各修饰寡核苷酸中的核苷间键均为

硫代磷酸酯(P=S)键。各修饰寡核苷酸中的所有胞嘧啶核碱基均为5-甲基胞嘧啶。

[0888] “起始位点”指示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的5'-最末端核苷。“终止位点”指示靶序列的与修饰寡核苷酸互补的3'-最末端核苷。如下表所示,修饰寡核苷酸与本文指定为SEQ ID NO:1 (GENBANK登录号XR_001309.1)的人MALAT1 RNA转录物或本文指定为SEQ ID NO:2824 (GENBANK登录号EF177381.1)的人MALAT1 RNA转录物100%互补。‘N/A’指示修饰寡核苷酸不以100%互补性与所述特定靶序列互补。

[0889] 使用电穿孔,用300nM修饰寡核苷酸转染密度为每孔20,000个细胞的经过培养的HepG2细胞。在过夜孵育之后,从细胞中分离出RNA并且通过定量实时RTPCR测量MALAT1 RNA水平。使用人引物探针组RTS2738 (正向序列GAATTGCGTCATTTAAAGCCTAGTT,在本文中指定为SEQ ID NO:2820;反向序列TCATCCTACCACTCCCAATTAATCT,在本文中指定为SEQ ID NO:2821;探针序列ACGCATTTACTAAACGCAGACGAAAATGGA,在本文中指定为SEQ ID NO:2822)测量RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1 RNA水平归一化为总RNA含量。结果作为相对于PBS对照的MALAT1 RNA的变化百分比给出。符号“†”指示修饰寡核苷酸在引物探针组的扩增子区域内与靶转录物互补并且因此相关数据不可靠。在此类情况下,必须进行使用替代引物探针的另外的测定以准确评估此类修饰寡核苷酸的效力和功效。

[0890] 表66

[0891] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0892]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至 3')	MAL AT1 (%UT C)	SEQ ID No.
395240	3320	3339	3520	3539	TGCCTTTAGGATTCTAGACA	51	11
556032	3310	3325	3510	3525	TAGACAGACCTAAGGG	22	2664
556089	6445	6460	6644	6659	GCATTCTAATAGCAGC	6	31
556130	8007	8022	8206	8221	ATGCTAGCTTGGCCAA	17	2665
559466	36	51	2	17	GGGCCCCAGTCCTTTA	86	2666
559467	177	192	143	158	CGTCCCAAGGACTCTG	105	2667
559468	281	296	247	262	ACCCCAAGACCAAAC	93	2668
559469	412	427	378	393	AAGTGTTTACACTGCT	74	2669
559470	522	537	488	503	ATCGCCATGGAAAGCG	95	2670
559471	636	651	602	617	GTGGCCCACTCTGATC	87	2671
559472	760	775	726	741	TCGGAGCAGCACGGGC	77	2672
559473	868	883	834	849	CAGGGACGTTGAGAA	91	2673
559474	968	983	934	949	CTTGAGGGACAGTAGG	84	2674
559475	N/A	N/A	1051	1066	TTGAGCTGCAAAC	119	2675
559476	N/A	N/A	1162	1177	GGTTAAAAATAGGTC	73	2676
559477	1063	1078	1263	1278	ACAGCTCGGGCGAGGC	74	2677
559478	1199	1214	1399	1414	ACCTATTGACTATATT	33	2678
559479	1415	1430	1615	1630	TTGGTATTAATTCGGG	8	2679
559480	1561	1576	1761	1776	ATGGATTTCAAGGTCT	7	2680
559481	1690	1705	1890	1905	GTTTTCCACTTCAAAC	35	2681
559482	1953	1968	2153	2168	CAATACTTGTCTTAGC	13	2682
559484	2178	2193	2378	2393	GTGATTTTAAACCAAC	7	2683
559485	2399	2414	2599	2614	TAGTCCTCAGGATTTA	21	2684
559486	2503	2518	2703	2718	CTAGCTTCATCAAACA	22	2685
559487	2626	2641	2826	2841	CTTCACCACCAAATCG	20	2686
559488	2752	2767	2952	2967	GCATGCTGGTCTAGGA	22	2687
559489	2789	2804	2989	3004	ACCAACCACTCGCTTT	22	2688
559490	2889	2904	3089	3104	CACCTCAGTACGAAAC	42	2689
559491	2985	3000	3185	3200	CTCAAAAGCTTCAGAC	29	2690
559492	2997	3012	3197	3212	TGGCAGTCTGCCCTCA	22	2691
559493	3166	3181	3366	3381	GTCATCTATTCACAAA	8	2692
559494	3322	3337	3522	3537	CCTTTAGGATTCTAGA	17	2693
559495	3435	3450	3635	3650	TCCACAGACCTCAACG	17	2694
559496	3502	3517	3702	3717	AAAGTCTGATTAAGGG	18	2695
559497	3629	3644	3829	3844	AGTACTATAGCATCTG	8	32
559498	3720	3735	3920	3935	ACTCTTCCAAGGATAA	17	2696
559499	3766	3781	3966	3981	GAACCAAAGCTGCACT	17	2697
559500	3884	3899	4084	4099	GCCAATATTTGCCCT	22	2698
559501	4022	4037	4222	4237	TGGAAGTTGATATTT	10	2699
559502	4080	4095	4280	4295	GCTTCCCAATTCAAAC	37	2700

[0893]

559503	4182	4197	4382	4397	TCTATACTTTGAAGGA	33	2701
559504	4295	4310	4495	4510	GAGAACCACACACTAC	23	2702
559505	4405	4420	4605	4620	AAGCTACCATCAGAAG	29	2703
559506	4575	4590	4774	4789	ATCAGTTACAATTTAC	12	2704
559507	4629	4644	4828	4843	TCAACAAAAGCCCACC	48	2705
559508	4687	4702	4886	4901	CTCAGAAGATGTTATC	19	2706
559509	4748	4763	4947	4962	CAATTCACCAAGGAGC	10	2707
559510	4845	4860	5044	5059	CATATGCAGATAATGT	12	2708
559511	4976	4991	5175	5190	GACATTGCCTCTTCAT	4	2709
559512	5041	5056	5240	5255	GTAGTGTAACATTTTC	3	2710
559513	5131	5146	5330	5345	CGAAACATTGGCACAC	10	2711
559514	5142	5157	5341	5356	TCTGAGGCAAACGAAA	37	2712
559515	5229	5244	5428	5443	AAGTTAACTTATCTG	38	2713
559516	5257	5272	5456	5471	TATCCCTAACATGCAA	28	2714
559517	5359	5374	5558	5573	CGATGGAAAAATTTCT	20	2715
559518	5466	5481	5665	5680	TTTAGAGGCTTTTAAG	60	2716
559519	5569	5584	5768	5783	GTAACATCTGATTCTA	9	2717
559520	5721	5736	5920	5935	TGCCCAACACTGAAC	42	2718
559521	5795	5810	5994	6009	ATCCTGATCTGGTCCA	27	2719
559523	5830	5845	6029	6044	TCCTGCCTTAAAGTTA	61	2720
559525	5928	5943	6127	6142	GTCTAAGAGGTTATTT	29	2721
559527	6061	6076	6260	6275	AGCATTTAAAGTTAAC	19	2722
559529	6169	6184	6368	6383	GATGAAATGCCTCTGC	14	2723
559531	6259	6274	6458	6473	AACTCACTGCAAGGTC	15	2724
559533	6385	6400	6584	6599	ACCTGAAGTCAAGACA	18	2725
559535	6532	6547	6731	6746	TCACTCAGCTGGATTT	16	2726
559537	6582	6597	6781	6796	CAAATACGACTGCTTA	62	2727
559539	6849	6864	7048	7063	TGTTCTGTCATGTAAG	47	2728
559541	6964	6979	7163	7178	GTGGTTCCCAATCCCC	21	2729
559543	7143	7158	7342	7357	CACATGCCAGTTACTC	12	2730
559545	7231	7246	7430	7445	GTGCCTTTAGTGAGGG	23	2731
559547	7404	7419	7603	7618	GTACTTCAAGCATTCC	8	2732
559549	7519	7534	7718	7733	AGTGGTTGCCCGCTTT	16	2733
559551	7748	7763	7947	7962	GCAAATTAATGGCCTT	8	2734
559553	7871	7886	8070	8085	ATTACAGTTCTTGAAC	28	2735
559556	8158	8173	8357	8372	TGCCAACCACCAGCAT	81	2736
559557	8209	8224	8408	8423	GTCAAAGCAAAGACGC	82	2737
559559	8378	8393	8577	8592	CGTGTAATATGAATA	55	2738

[0894] 表67

[0895] 3-10-3 cEt间隔体对MALAT1 RNA的抑制

[0896]

化合物 编号	SEQ ID NO: 1 起 始位 点	SEQ ID NO: 1 终 止位 点	SEQ ID NO: 2824 起始 位点	SEQ ID NO: 2824 终止 位点	序列(5'至3')	MAL AT1 (%U TC)	SEQ ID No.
395240	3320	3339	3520	3539	TGCCTTTAGGATTCTAG ACA	49	11

[0897]

556057	4700	4715	4899	4914	AGGCTGGTTATGACTC	10	2739
559522	84	99	50	65	GTTGCTAAAATGGCGC	82	2740
559524	229	244	195	210	TGGAATGGCCAGCCTA	79	2741
559526	337	352	303	318	ATGAGCTTCAGACCTT	78	2742
559528	472	487	438	453	CGAATGGCTTTGTCTC	84	2743
559530	579	594	545	560	GAAATTTTTCTACCGT	92	2744
559532	710	725	676	691	CACTCTTGGAACACGC	91	2745
559534	816	831	782	797	CAGTCCTGCGACTTGC	98	2746
559536	918	933	884	899	GTGATAGTTCAGGGCT	103	2747
559538	N/A	N/A	1001	1016	GGTCATCAAACACCTC	70	2748
559540	N/A	N/A	1110	1125	GGAACCTGAATGCAAA	75	2749
559542	N/A	N/A	1200	1215	TCCGCCGCCTTTGTGA	69	2750
559544	1131	1146	1331	1346	CGGTTTCCTCAAGCTC	4	2751
559546	1326	1341	1526	1541	CGTCATGTTTTAGAAA	11	2752
559548	1509	1524	1709	1724	CGCCTTCAAATTATTT	8	2753
559550	1660	1675	1860	1875	AATTGTTTCATCCTAC	47	2754
559552	1852	1867	2052	2067	ACATTTTGCCCTTAGC	10	2755
559554	2006	2021	2206	2221	GTGCTATTTTATCCAA	4	2756
559555	2116	2131	2316	2331	GTAAACACCCTCATCT	27	2757
559558	2267	2282	2467	2482	TAAGGCCTTCCAAATT	27	2758
559560	2448	2463	2648	2663	TCACTGAATCCACTTC	12	2759
559561	2576	2591	2776	2791	CAAATCGCACTGGCTC	10	2760
559562	2679	2694	2879	2894	GCTACCTTCATCACCA	32	2761
559563	2758	2773	2958	2973	ACACTGGCATGCTGGT	20	2762
559564	2839	2854	3039	3054	CCATAAGTAAGTTCCA	7	36
559565	2939	2954	3139	3154	AAACCTACAACACCCG	26	2763
559566	2992	3007	3192	3207	GTCTGCCCTCAAAGC	19	2764
559567	3063	3078	3263	3278	GTTTTCTCAAATTTCG	9	2765
559568	3225	3240	3425	3440	AGTTACACATCCAAAC	22	2766
559569	3315	3330	3515	3530	GATTCTAGACAGACCT	79	2767
559570	3370	3385	3570	3585	ATCCTGATATTGGATT	65	2768
559571	3467	3482	3667	3682	AACTACCAGCCATTTT	31	2769
559572	3555	3570	3755	3770	ATCCCAAATGCTTCA	22	2770
559573	3695	3710	3895	3910	CAGTCCCTGAAGGTGT	20	2771
559574	3743	3758	3943	3958	ACTTTTCAGCTTCAAC	18	2772
559575	3814	3829	4014	4029	TTTGGCCTACTCAAGC	20	2773
559577	4038	4053	4238	4253	GAGTTACTTGCCAACT	21	2774
559578	4131	4146	4331	4346	GCCCAAATTAATGCAC	32	2775
559579	4232	4247	4432	4447	CCCAGTAGGCCAGACC	15	2776
559580	4350	4365	4550	4565	CAGTTTCTATAGTAGT	11	2777
559581	4495	4510	4694	4709	GCAGTTAAACAATGGA	6	2778
559582	4624	4639	4823	4838	AAAAGCCCACCCTCTA	60	2779
559583	4634	4649	4833	4848	CCTCATCAACAAAAGC	55	2780
559584	4798	4813	4997	5012	CTTATTCCTCAATGGA	14	2781
559585	4899	4914	5098	5113	TGGTAGATTCCGTAAC	6	2782
559586	5004	5019	5203	5218	GCTTTTGTAAGAGCAG	66	2783
559587	5092	5107	5291	5306	GATCCCAACTCATCTC	8	2784
559588	5136	5151	5335	5350	GCAAACGAAACATTGG	8	2785
559589	5178	5193	5377	5392	AATGAAGCAACTCTTC	42	2786
559590	5250	5265	5449	5464	AACATGCAATACTGCA	8	2787
559591	5303	5318	5502	5517	CCATGGTTGATATTTA	16	2788
559592	5411	5426	5610	5625	CTATCCCATCACTGAA	19	2789
559593	5516	5531	5715	5730	AGATTCAATGCTAAAC	13	2790

[0898]

559594	5658	5673	5857	5872	GTATACATTCTCTAAT	52	2791
559595	5771	5786	5970	5985	TGTTTCGCAGACAAAGT	14	2792
559596	5824	5839	6023	6038	CTTAAAGTTACATTTCG	9	2793
559597	5875	5890	6074	6089	GAATTATTATATGCTC	12	2794
559598	5994	6009	6193	6208	TAGACCCCTGACTTTC	8	2795
559599	6111	6126	6310	6325	CCTATATAAGGTCAAT	39	2796
559600	6241	6256	6440	6455	ATACACTCACTAGAAC	55	2797
559601	6327	6342	6526	6541	ACAAGTAAGCCCCACC	75	2798
559602	6428	6443	6627	6642	GGATCAGAACAGTACT	15	2799
559603	6452	6467	6651	6666	TCACAATGCATTCTAA	28	2800
559604	6554	6569	6753	6768	TTTCCTCAACACTCAG	19	2801
559605	6677	6692	6876	6891	AAAGACTAAAGGCTTC	19	2802
559606	6921	6936	7120	7135	TTAAAGTAAATAGGCT	38	2803
559607	7032	7047	7231	7246	TTTTGTCCACTGGTGA	16	2804
559609	7303	7318	7502	7517	CTTAGGATAATAGCGC	6	2805
559610	7454	7469	7653	7668	TAAGAGCTGCTATAAA	85	2806
559611	7641	7656	7840	7855	CTGCATCGAGGTGAGG	19	2807
559612	7799	7814	7998	8013	AATAGAGCTACTTAGC	28	2808
559613	7974	7989	8173	8188	GAAAAAGTCTTAGCAG	33	2809
559614	8054	8069	8253	8268	ACCTTCATGACCCTAC	65	2810
559615	8181	8196	8380	8395	AACCCCGTCCTGGAAA	83	2811
559616	8316	8331	8515	8530	TAGTTCAAAGATATTG	93	2812
559617	8446	8461	8645	8660	GTAGGGCTTCTCAAAA	111	2813

[0899] 实施例16:3-10-3 cEt间隔体对A431细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0900] 选择上文研究中所所述的表现出显著的体外MALAT1 RNA抑制的某些修饰寡核苷酸并且与上文所述的比较化合物395240、395243、395244、395248、395253、395254、395255、395256、395280、556089和559497相比较,在A431细胞中在各种剂量下对其进行测试。

[0901] 在使用相同培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各实验的结果在下文所示的单独表中给出。使用自由摄取,用稀释至如下表中所指定的不同浓度的修饰寡核苷酸转染密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A431细胞。在大约48小时的处理期之后,如先前所述使用人引物-探针组RTS2736测量RNA水平。如通过 **RIBOGREEN®** 所测量,将MALAT1RNA水平归一化为总RNA。结果作为相对于PBS对照的MALAT1 RNA的变化百分比给出。

[0902] 对excel中的数据的数据的对数/线性图使用线性回归来计算各修饰寡核苷酸的半最大抑制浓度 (IC_{50}) 并且也在下表给出。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的%UTC值先前已在上文实施例3 (表3) 中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的%UTC和 IC_{50} 数据与实施例3中所给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[0903] 表68

[0904] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)					
	0.4 nM	2 nM	10 nM	50 nM	250 nM	IC ₅₀ nM
395240	177	217	122	22	4	57
395243	117	65	74	86	23	92
395244	93	103	74	37	9	25
395248	106	110	95	44	17	50
395253	103	90	79	20	8	19
395254	97	85	57	16	6	12
395255	67	84	81	60	29	98
395256	110	93	85	26	7	23
395280	80	77	73	46	21	28
556089	112	79	103	40	19	44
559497	90	94	75	40	11	25
559590	116	118	82	34	8	32

[0905] 表69

[0907] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)					
	0.4 nM	2 nM	10 nM	50 nM	250 nM	IC ₅₀ nM
395240	93	77	46	19	10	9
395253	89	74	31	8	6	6
395254	84	59	23	11	7	3
395256	87	77	48	24	7	9
556089	101	85	71	34	14	22
559497	92	84	64	33	12	17
559564	85	67	30	8	2	4
1157124	99	69	31	8	3	6
1157190	71	28	13	4	2	1
1157958	85	47	15	3	1	2

1157992	67	24	6	2	1	0.4
1158618	76	60	22	5	3	3

[0910] 实施例17:3-10-3 cEt间隔体对A431细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0911] 选择上文研究中所述的表现出显著的体外MALAT1 RNA抑制的某些修饰寡核苷酸并在A431细胞中在各种剂量下对其进行测试。

[0912] 在使用相同培养条件的一系列实验中测试了修饰寡核苷酸。各实验的结果在下文所示的单独表中给出。使用自由摄取,用稀释至如下表中所指定的不同浓度的修饰寡核苷酸转染密度为每孔10,000个细胞的经过培养的A431细胞。在大约48小时的处理期之后,如先前所述使用人引物-探针组RTS2736测量RNA水平。如通过RIBOGREEN®所测量,将MALAT1 RNA水平归一化为总RNA。结果作为相对于PBS对照的MALAT1 RNA的变化百分比给出。

[0913] 对excel中的数据对数/线性图使用线性回归来计算各修饰寡核苷酸的半最大抑制浓度(IC₅₀)并且也在下表给出。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的%UTC值先前已在上文实施例3(表3)中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的%UTC和IC₅₀

数据与实施例3中给出的数据相同,因是所述数据来自相同实验。

[0914] 表70

[0915] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	112	96	74	30	11
1156957	91	75	50	20	4
[0916] 1157124	99	89	82	25	11
1157190*	89	93	58	18	6
1157191	140	99	69	29	9
1157224	102	110	88	35	20
1157525	102	94	92	46	>20
1157826	137	113	101	86	>20
1157924	96	89	66	26	8
1157925	88	96	68	28	9
1157958	114	88	58	20	6
1157959	97	60	49	14	3
[0917] 1157992	70	86	44	12	3
1157993	87	78	43	12	3
1158157	97	62	72	33	8
1158618	95	89	43	21	5
1158652	107	106	73	33	13
1158820	92	93	62	25	7
1158886	106	98	77	29	12

[0918] 表71

[0919] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0920]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	170	98	54	16	6
1156959	78	71	35	9	2
1156960	165	118	59	22	8
1156993	88	101	79	26	12
1157092	118	112	62	24	8
1157093	91	78	55	15	4
1157127	102	94	72	23	9
1157926	93	87	59	20	6
1157960	94	84	47	17	4
1157994	92	63	45	11	3
1158158	85	71	31	6	2
1158159	95	75	30	5	3
1158359	96	98	68	30	10
1158490	98	102	62	26	8
1158491	95	70	33	6	3
1158492	84	52	14	3	1
1158622	144	129	70	22	10
1158821	98	76	50	15	4
1158855	123	129	104	38	>20

[0921] 表72

[0922] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0923]

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	145	123	63	23	9
1157095	114	101	78	27	11
1157128	96	130	83	37	>20
1157130	101	90	63	18	6
1157431	82	66	63	46	14
1157597	121	84	58	16	6
1157831	94	90	67	28	9
1157895	102	113	88	56	>20
1157928	104	106	76	33	13
1157929**	81	76	29	10	2
1158161**	83	77	37	9	3
1158162**	82	78	32	10	3
1158227	83	86	61	24	6
1158228	106	91	56	25	7
1158429	144	101	60	29	8
1158459	113	114	104	52	>20
1158623	79	82	56	24	5
1158789	107	121	98	43	>20
1158857	105	107	60	23	8

[0924] 表73

[0925] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0926]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	151	92	57	19	6
1156996	96	87	51	24	6
1157096	107	112	66	45	18
1157097	79	70	39	9	2
1157131	59	67	36	10	1
1157366	87	82	39	10	3
1157697	73	80	51	19	4
1157698	71	41	36	13	1
1157897	98	102	66	29	10
1157931	101	84	47	13	4
1158000	146	83	74	25	8
1158163	103	84	41	12	4
1158164	97	81	45	11	4
1158230	78	62	31	10	2
1158231	115	82	53	21	5
1158263	102	99	68	28	9
1158495	104	90	42	12	4

[0927]

1158625	80	68	48	21	3
1158859	99	96	58	18	6

[0928] 表74

[0929] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0930]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	115	91	44	14	5
1157032	86	103	35	8	5
1157033	93	67	43	27	4
1157064	86	75	43	16	3
1157065	93	75	56	21	5
1157099	89	78	55	25	5
1157534	79	75	62	36	9
1157535	105	90	45	19	5
1157600	93	100	45	14	5
1157701	102	96	61	18	6
1157898	89	88	59	23	6
1158001	85	106	74	35	12
1158002	90	73	34	10	3
1158067	88	79	54	23	5
1158165	93	68	27	7	2
1158232	79	80	61	21	5
1158431	107	89	74	32	11
1158497	94	95	56	20	6
1158626	79	86	56	36	9

[0931] 表75

[0932] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	143	83	48	15	5
1157001	100	76	36	8	3
1157034**	72	57	26	6	1
1157035	115	89	46	11	4
1157101	95	83	48	13	4
1157102	113	65	25	8	3
1157836	95	83	56	28	6

[0933]

1157900	105	93	51	19	5
1157901	56	83	62	16	6
1157902	109	86	34	13	4
1157934	108	80	46	11	4
1157936	91	59	24	5	2
1157969	119	96	53	17	6
1157970	89	60	19	5	2
1158003	89	82	43	10	3
1158004	90	62	30	7	2
1158069	88	78	47	19	4
1158167	95	88	51	15	5
1158168	84	63	33	9	2

[0934]

[0935] 表76

[0936] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	135	84	58	17	6
946404	107	73	44	12	4
1157036	99	76	42	21	4
1157103	95	86	56	30	7
1157171	129	89	41	11	5
1157571	128	101	80	24	10
1157703	91	84	50	23	5
1157871	94	87	48	17	5
1157938	95	69	38	11	3
1157971	83	60	16	5	2
1157972	93	71	22	7	2
1158005	98	68	24	7	2
1158135	88	91	63	29	8
1158136	63	80	46	19	5
1158137	85	67	28	9	2
1158170	87	72	33	10	3
1158236	99	102	78	34	12
1158435	120	91	59	25	7
1158631	99	112	81	70	>20

[0937]

[0938] 表77

[0939] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0940]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	129	95	55	18	6
1157139	89	69	44	14	3
1157306	104	61	63	17	5
1157474	148	129	78	28	11
1157575	102	61	29	9	3
1157807	85	77	77	31	11
1157872	117	104	57	20	7
1157905	117	91	47	22	6
1157940	121	88	43	12	5
1157973	108	87	34	7	4
1157974	128	106	47	12	6
1158006	94	77	44	16	4
1158138	91	80	44	14	4
1158139	93	66	25	7	2
1158171	102	81	28	8	3
1158172	95	72	38	12	3
1158337	97	84	43	14	4
1158338	96	92	57	17	5
1158568	117	77	47	18	5

[0941] 表78

[0942] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0943]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	132	103	68	22	8
1157009	151	100	54	23	7
1157108	114	74	30	9	3
1157109	137	78	52	16	5
1157142	111	96	88	28	13
1157150	107	100	74	35	13
1157207	129	102	65	22	8
1157750	122	113	92	58	>20
1157841	111	93	68	43	14
1157941	102	85	44	17	4
1157942	113	96	72	19	8
1157943	142	102	67	20	8
1158140	89	68	31	12	2
1158141	100	97	16	28	4
1158373	108	105	79	41	19
1158569	123	84	44	15	5
1158570	96	82	58	18	5

[0944]	1158736	111	97	79	39	16
	1158737	135	113	76	43	15

[0945] 表79

[0946] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	138	125	74	32	12
1156942	108	91	71	30	10
1157042	93	102	93	72	20
1157044	116	93	64	19	7
1157075	85	87	64	28	8
1157076	134	113	80	32	12
1157077	103	102	82	26	10
1157110	107	93	50	13	5
[0947] 1157111**	108	73	6	7	2
1157279	127	111	99	74	>20
1157478	134	114	74	13	8
1157546	200	149	107	40	17
1157644	90	94	60	24	7
1157711	74	109	75	32	11
1157712	128	93	51	19	6
1158012	111	101	90	44	27
1158142	113	111	75	23	10
1158175	105	112	109	130	20
1158738	98	92	72	30	10

[0948] 表80

[0949] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	127	129	73	27	10
1156978	112	106	71	45	17
[0950] 1157179	104	93	65	36	10
1157180	95	94	60	31	9
1157181	124	78	45	13	4
1157246	93	91	72	32	11
1157247	104	107	78	42	20

[0951]

1157282	128	98	62	25	8
1157448	96	92	20	23	4
1157612	96	99	57	43	12
1157780	97	110	81	34	12
1157880	102	100	69	41	15
1157912	87	92	52	19	5
1157946	112	97	68	37	11
1157947	93	91	50	15	5
1158013	95	104	97	56	>20
1158312	96	99	77	33	13
1158541	102	96	68	43	16
1158839	95	81	82	44	>20

[0952] 表81

[0953] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0954]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	145	127	69	22	9
1157014	99	83	62	23	6
1157016	85	70	39	10	3
1157048	99	73	12	11	2
1157080	90	76	47	15	4
1157081	88	78	43	13	3
1157251	115	78	51	16	5
1157450	100	82	43	16	4
1157718	131	90	54	15	6
1157782	98	79	46	14	4
1157915	95	101	49	15	6
1157948	110	92	60	18	6
1157951	102	74	29	8	3
1157982	83	78	37	15	3
1157983	87	80	41	8	3
1158381	113	88	74	35	11
1158809	87	92	46	11	4
1158810	90	53	20	5	2
1158812	86	49	13	3	1

[0955] 表82

[0956] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0957]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	129	101	66	25	8
568503	95	78	21	21	3
1156951	94	84	47	14	4
1157153	102	91	64	25	7
1157185	156	109	65	23	8
1157186	85	83	44	15	4
1157318	96	97	73	41	18
1157454	81	81	36	11	3
1157519	105	101	75	36	14
1157752	110	61	39	12	3
1157886	95	101	48	15	6
1157919	95	89	34	10	3
1157953	109	94	46	13	5
1157987	93	82	38	12	3
1158051	113	120	137	81	20
1158084	112	93	60	30	8
1158183	90	84	51	20	5
1158645	107	98	49	22	6
1158814	98	88	66	23	7

[0958] 表83

[0959] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

[0960]

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	142	106	57	17	7
1156950	97	78	47	15	4
1157015	94	80	37	11	3
1157017	89	75	43	11	4
1157084	82	86	51	12	3
1157518	74	71	29	9	4
1157717	87	66	27	9	7
1157754	99	82	54	19	7
1157783	95	83	58	12	2
1157918	96	76	40	9	3
1157920	131	79	41	11	3
1157950	94	78	10	8	2
1157984	50	59	28	4	2
1158021	174	131	60	19	2
1158150	85	82	53	14	5
1158614	82	45	16	3	1
1158780	85	99	67	19	5

[0961]

1158811	105	65	40	8	4
1158813	100	110	67	12	8

[0962] 表84

[0963] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
559564	179	119	67	17	8
1156954	93	85	59	25	6
1156987	118	80	39	7	4
1156988	113	81	52	17	5
1157021	106	86	17	24	4
1157188	106	93	58	28	8
1157290	115	81	71	27	8
1157489	100	88	35	6	3
1157922	91	90	63	19	7
1157954	98	82	48	18	5
1158055	103	85	43	10	4
1158056	91	80	57	24	6
1158186	77	82	57	22	6
1158187	98	84	45	12	4
1158285	90	73	57	24	5
1158386	119	92	56	13	6
1158388	134	137	87	29	12
1158615	93	43	8	1	1
1158616	93	83	49	17	4

[0965] 表85

[0966] 由修饰寡核苷酸造成的A431细胞中的人MALAT1 RNA的剂量依赖性百分比减少

化合物 编号	MALAT1 (%UTC)				
	0.3 nM	1 nM	5 nM	20 nM	IC ₅₀ nM
395254	112	67	73	35	10
559564	146	119	84	30	12
1156481	109	103	87	87	20
1156989	83	85	59	25	7
1157123	128	112	58	32	9
1157223	99	88	54	24	6
1157357	95	95	70	82	20

[0967]

1157524	105	103	52	15	6
1157726	106	86	69	36	11
1157756	102	86	86	45	>20
1157923	89	83	24	18	3
1157957	82	96	38	17	5
1157991	88	80	25	4	2
1158090	128	118	115	59	20
1158255	90	84	74	26	9
1158487	115	91	74	22	8
1158585	62	78	47	17	4
1158717	80	97	80	66	20
1158851	89	84	95	83	20

[0968]

[0969] 实施例18:cEt间隔体对MDA-MB-436细胞中的人MALAT1的剂量依赖性抑制

[0970] 在MDA-MB-436细胞中以各种剂量测试了以上研究中所述的修饰寡核苷酸。使用自由摄取,用稀释至下表所述浓度的修饰寡核苷酸处理密度为每孔5,000-12,000个细胞的经过培养的MDA-MB-436细胞。大约48小时之后,如先前所述使用人MALAT1引物-探针组RTS2736测量MALAT1 RNA水平。将MALAT1 RNA水平归一化为使用人引物-探针组HTS5002(上文所述)测量的b-肌动蛋白。结果作为MALAT1 RNA的量相对于未处理的对照细胞的对照百分比(%UTC)在下表给出。使用“log(抑制剂)对反应-变量斜率(4个参数)”式,使用Prism6软件计算IC₅₀。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的%UTC值先前已在上文实施例4(表4)中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的%UTC数据与表4中给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[0971] 表86

[0972] 修饰寡核苷酸在MDA-MB-436细胞中对人MALAT1 RNA表达的剂量依赖性抑制

化合物编号	对照%				IC ₅₀ (nM)
	0.8 nM	4.0 nM	20.0 nM	100.0 nM	
559564	105	93	54	12	22.9
568503	90	76	34	20	12.2

[0974]

1157044	138	84	51	20	22.9
1157131	102	52	47	6	9.6
1157150	92	80	53	27	25.0
1157190**	56	39	15	5	1.4
1157726	82	58	53	14	11.1
1157929**	58	51	33	5	2.6
1157936	34	30	18	6	0.2
1157943	64	49	39	10	3.6
1157958	50	32	21	6	0.9
1157959	83	52	27	5	4.9
1157992	51	44	9	2	1.2
1157993	67	28	14	3	1.6
1158002	49	62	49	12	3.7
1158005	49	34	17	3	0.8
1158161**	36	48	27	3	0.5
1158230	65	57	63	12	8.9
1158263	61	59	52	29	9.3
1158490	78	54	32	15	5.7
1158491	58	40	20	9	1.6
1156959	68	55	33	6	4.2
1158618	56	55	28	9	2.6
1158821	50	53	28	8	1.8
1158886	58	57	53	21	6.4
1157021	70	46	50	19	5.8
1157032	94	51	20	3	4.8
1157034**	50	25	17	5	0.7
1157048	57	41	28	9	1.7
1157097	56	63	27	4	3.2
1157108	51	37	18	3	1.0
1157110	51	48	17	5	1.4
1157111**	98	30	13	8	2.9
1157181	104	56	30	7	7.0
1157448	77	89	43	17	16.8
1157575	101	64	21	6	6.8
1157698	99	81	51	16	20.0
1157752	77	89	49	11	18.2
1157912	43	61	32	12	1.6
1157919	84	38	32	5	3.8
1157923	72	53	34	8	4.6
1157947	90	61	27	6	6.6
1157950	108	104	48	12	20.2
1157951	106	85	33	6	12.8
1157970	59	58	24	4	3.0
1157971	57	40	19	4	1.5
1157972	91	34	10	3	2.8
1157973	71	55	11	2	3.3
1157974	83	72	24	5	7.7
1157984	80	74	52	13	15.1

[0975]

1157991	67	65	19	2	4.3
1158004	68	57	26	3	4.0
1158056	52	99	67	23	34.9
1158137	65	37	35	4	2.3
1158139	62	59	35	10	4.4
1158140	59	67	38	10	5.4
1158159	112	85	27	10	11.6
1158162*	57	37	22	6	1.5
1158163	118	51	16	7	4.0
1158164	90	52	19	6	4.7
1158165	79	36	10	3	2.5
1158168	45	37	19	6	0.7
1158171	78	31	16	6	2.4
1158492	41	29	12	5	0.4
1158614	45	36	26	8	0.6
1158615	31	19	14	6	0.1
1158810	40	23	11	4	0.4
1158812	47	29	15	2	0.7

[0976] 实施例19:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在CD-1小鼠中的耐受性

[0977] BALB/c小鼠是常常用于安全性和功效测试的多用途小鼠模型。用选自以上所述研究的修饰寡核苷酸处理小鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[0978] 研究1

[0979] 向几组4只6至8周龄的雄性BALB/c小鼠一周两次皮下注射50mg/kg的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组4只雄性CD-1小鼠注射PBS。在最后一次施用之后24小时将小鼠安乐死。

[0980] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)和血尿素氮(BUN)的血浆水平。结果在下表给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[0981] 表87

[0982] 雄性BALB/c小鼠中的血浆化学标志物

[0983]

化合物 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)
PBS	126	112	23
556057	6377	4060	29
556089	120	127	19
559479	511	521	24
559482	65	89	25
559484	2728	1760	24
559497*	43	72	28
559509	2535	2366	28
559511	2226	1626	25
559512	304	261	28
559519	912	470	24
559547	2213	839	32
559548	3279	1520	28
559551	374	215	21
559554	1921	1649	24
559564	88	116	24
559567	2832	5557	24
559581	1301	842	23
559585	1038	1053	25
559587	716	490	24
559588	2706	2201	18
559590*	195	158	24
559596	51	114	24
559598	1301	999	25
559609*	390	356	24

[0984] 在第25天测量体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、肾和脾重量并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的修饰寡核苷酸。

[0985] 表88

[0986] 体重和器官重量(以克计)

[0987]

化合物 编号	体重 (g)	肝(g)	肾(g)	脾 (g)
-----------	-----------	------	------	----------

[0988]

PBS	25	1.3	0.4	0.1
556057	20	2.2	0.3	0.1
556089	25	1.7	0.4	0.1
559479	24	1.8	0.4	0.1
559482	26	1.5	0.4	0.2
559484	26	2.1	0.4	0.2
559497*	24	1.3	0.4	0.1
559509	25	1.2	0.4	0.1
559511	22	1.4	0.3	0.1
559512	25	1.7	0.4	0.1
559519	24	1.8	0.3	0.1
559547	20	1	0.3	0.1
559548	25	3.4	0.3	0.2
559551	23	1.2	0.3	0.1
559554	27	2.2	0.4	0.2
559564	25	1.5	0.4	0.2
559567	17	1	0.3	0
559581	23	1.7	0.3	0.1
559585	24	1.6	0.4	0.1
559587	26	2.2	0.4	0.2
559588	22	1.4	0.3	0.2
559590*	26	1.9	0.4	0.2
559596	24	1.4	0.4	0.1
559598	25	1.9	0.4	0.1
559609	25	1.8	0.4	0.3

[0989] 研究2

[0990] 向几组4只4至6周龄的雄性CD-1小鼠一周两次皮下注射50mg/kg/剂量的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组4只雄性CD-1小鼠注射PBS。在最后一次施用之后24小时将小鼠安乐死。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的值先前已在上文表7和表8中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的数据与表7和表8中给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[0991] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、总胆红素(TBIL)和白蛋白(ALB)的血浆水平。结果在下表中给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[0992] 表89

[0993] CD-1雄性小鼠中的血浆化学标志物

[0994]

化合物编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)	ALB (g/dL)
PBS	20	46	24	0.2	2.5
1157190	78	95	26	0.2	2.6
1157919	388	269	30	0.3	2.3
1157929**	330	225	24	0.2	2.3
1157936	220	171	25	0.2	2.2
1157958	38	50	22	0.2	2.4
1157970	195	250	25	6.1	3.1
1157972	1172	824	23	2.9	2.9
1157991	343	264	25	0.2	2.2
1157992	1168	2608	18	1.9	2.5
1157993	630	545	23	0.2	1.9
1158002	963	737	26	0.2	2.2
1158005	115	149	25	0.2	1.9
1158161**	86	128	29	0.2	2.3
1158162	178	199	25	0.2	2.5
1158491	598	684	24	0.2	2.2
1158492	451	417	20	0.2	1.9
1158810	1589*	1409*	37*	0.3*	2.3*
1158812	4795*	4273*	30*	1.4*	4.5*

[0995] 在研究结束时测量CD-1小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、肾和脾重量并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的修饰寡核苷酸。

[0996] 表90

[0997] 体重和器官重量 (以克计)

[0998]

化合物编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
PBS	32	1.7	0.5	0.1
1157190	36	2.2	0.5	0.2
1157919	38	2.9	0.5	0.4

[0999]

1157929**	34	2.3	0.5	0.2
1157936	33	2	0.5	0.1
1157958	35	2.1	0.5	0.2
1157970	31	2.2	0.4	0.2
1157972	31	2.7	0.5	0.2
1157991	37	2.6	0.5	0.2
1157992	29	2.3	0.5	0.1
1157993	37	2.7	0.6	0.3
1158002	31	2.2	0.5	0.2
1158005	35	2.2	0.5	0.2
1158161**	34	2.3	0.5	0.2
1158162	34	2.3	0.6	0.2
1158491	34	2.1	0.5	0.2
1158492	36	2.1	0.5	0.2
1158810	28	1.7	0.4	0.1
1158812	27	2	0.4	0.1

[1000] 研究3

[1001] 向几组4只4至6周龄的雄性CD-1小鼠一周两次皮下注射50mg/kg/剂量的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组4只雄性CD-1小鼠注射PBS。在最后一次施用之后24小时将小鼠安乐死。

[1002] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[1003] 下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的值先前已在上文表13和表14中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的数据与表13和表14中给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[1004] 表91

[1005] CD-1雄性小鼠中的血浆化学标志物

[1006]

ION 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	20	51	21	0.2
1157032	1933	746	20	0.1
1304893	52	106	19	0.2
1157919	389	271	30	0.2
1304889	57	80	25	0.2
1157936	86	87	18	0.2
1304906 * **	59	78	22	0.2
1157970	224	305	21	0.2
1304890 * **	33	51	21	0.2
1157972	1477	785	28	0.3
1304888	59	94	21	0.2
1157993	455	428	20	0.2
1304903	194	157	19	0.2
1158002	861	734	26	0.1
1304883	203	271	26	0.2
1158162	240	243	24	0.2
1304898	310	335	24	0.2
1158491	131	155	27	0.2
1304900	61	140	27	0.3
1158492	422	358	20	0.2
1304899	66	96	21	0.2
1158812	3116	2358	25	0.5
1304895	35	98	24	0.2
1158139	326	256	22	0.2
1304882	1931	797	23	0.2
1158168	1492	880	31	0.2
1304901	1790	1477	34	4.3
1157974	1664	1935	23	2.5
1304885	98	107	18	0.2

[1007] 在第1天和第25天测量CD-1雄性小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、肾和脾重量并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的修饰寡核苷酸。

[1008] 表92

[1009] 体重和器官重量 (以克计)

[1010]

ION 编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
--------	-------	------	------	------

[1011]

PBS	32	1.6	0.5	0.1
1157032	32	2	0.5	0.2
1304893	35	2	0.5	0.1
1157919	34	2.4	0.4	0.2
1304889	35	1.9	0.5	0.2
1157936	38	2.1	0.6	0.1
1304906**	34	1.8	0.5	0.1
1157970	33	2.2	0.4	0.2
1304890**	36	2	0.5	0.2
1157972	30	2.4	0.4	0.1
1304888	35	1.9	0.5	0.1
1157993	36	2.5	0.5	0.3
1304903	36	2.3	0.5	0.2
1158002	34	2.1	0.5	0.2
1304883	35	2	0.6	0.2
1158162	35	2	0.5	0.1
1304898	37	2.4	0.6	0.2
1158491	36	2.1	0.5	0.2
1304900	34	1.9	0.6	0.3
1158492	36	2	0.6	0.2
1304899	35	2	0.5	0.2
1158812	27	1.9	0.4	0.1
1304895	37	1.9	0.5	0.2
1158139	34	2.6	0.5	0.1
1304882	32	3.1	0.5	0.1
1158168	37	5.4	0.5	0.2
1304901	32	5	0.5	0.2
1157974	26	1.2	0.5	0.1
1304885	36	2.3	0.6	0.2

[1012] 研究4

[1013] 向几组4只4至6周龄的雄性CD-1小鼠一周两次皮下注射50mg/kg/剂量的修饰寡核苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组4只雄性CD-1小鼠注射PBS。在最后一次施用之后72小时将小鼠安乐死。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的值先前已在上文表15和表16中给出。下表中标记有三重星号(**)的修饰寡核苷酸的数据与表15和表16中给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[1014] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[1015] 表93

[1016] CD-1雄性小鼠中的血浆化学标志物

[1017]

化合物编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	19	56	16	0.2
1304879	36	48	14	0.1
1304880	129	153	16	0.1
1304881	103	80	14	0.2
1304884**	33	55	15	0.1
1304886	27	71	17	0.1
1304887	1531	1672	20	1.5
1304891	242	143	17	0.1
1304892	79	94	17	0.2
1304894	1009	569	19	0.2
1304896	51	54	15	0.2
1304897	99*	106*	16*	0.1*
1304902	34	47	16	0.1
1304904	29	52	15	0.1
1304905	737	389	16	0.1
1304907	102	84	14	0.1
1304908	71	69	17	0.1

[1018] 在第1天和第25天测量CD-1雄性小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、肾和脾重量并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的修饰寡核苷酸。

[1019] 表94

[1020] 体重和器官重量 (以克计)

[1021]

化合物编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
PBS	34	2	0.5	0.1
1304879	34	2.2	0.5	0.1

[1022]

1304880	36	2.5	0.5	0.2
1304881	34	2.2	0.5	0.2
1304884**	37	2.2	0.5	0.2
1304886	38	2.2	0.6	0.1
1304887	33	2.9	0.4	0.1
1304891	37	3.2	0.5	0.2
1304892	35	2.3	0.5	0.2
1304894	33	1.7	0.4	0.1
1304896	35	2.1	0.5	0.1
1304897	35	2.2*	0.5*	0.2*
1304902	39	2.4	0.6	0.2
1304904	37	2.2	0.5	0.2
1304905	38	2.6	0.5	0.2
1304907	36	1.9	0.5	0.1
1304908	37	2.3	0.6	0.3

[1023] 研究5

[1024] 向几组4只4至6周龄的雄性CD-1小鼠一周两次皮下注射50mg/kg/剂量的修饰寡核苷酸

苷酸,持续4周(总计8次处理)。一组4只雄性CD-1小鼠注射PBS。在最后一次施用之后24小时将小鼠安乐死。下表中标记有三重星号的修饰寡核苷酸的值先前已在上文表9和表10中给出。下表中标记有三重星号(*)的修饰寡核苷酸的数据与表9和表10中给出的数据相同,因为所述数据来自相同实验。

[1025] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[1026] 表95

[1027] CD-1雄性小鼠中的血浆化学标志物

[1028]	化合物编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
	PBS	43	71	26	0.2
	1157034	891	641	23	0.2
	1157032	579	652	20	0.2
	1157048	2247	2324	20	4.2
	1157110	1408	966	25	0.3
[1029]	1157111**	341	200	22	0.2
	1158139	651	307	25	0.2
	1158614	8358*	6909*	37*	4.6*
	1158615	1699	1170	30	0.3
	1158168	3846	1734	27	10.7
	1157974	1399	1957	16*	1.1

[1030] 在第1天和第25天测量CD-1雄性小鼠的体重,并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、肾和脾重量并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的修饰寡核苷酸。

[1031] 表96

[1032] 体重和器官重量(以克计)

[1033]	化合物编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
	PBS	37	2	0.6	0.1
	1157032	35	2.3	0.4	0.2
	1157034	33	2	0.4	0.1
	1157048	31	2.7	0.4	0.1
	1157110	32	1.8	0.5	0.2
	1157111**	38	2.8	0.5	0.2
	1157974	30	1.6	0.5	0.2
	1158139	34	3	0.4	0.1
	1158168	31	5.1	0.4	0.1
	1158614	27	3.2	0.4	0
	1158615	26	1.6	0.3	0.1

[1034] 实施例20:靶向人MALAT1的修饰寡核苷酸在Sprague-Dawley大鼠中的耐受性

[1035] Sprague-Dawley大鼠是用于安全性和功效评价的多用途模型。用上文实施例中所描述的研究的Ionis修饰寡核苷酸处理大鼠并且评价各种血浆化学标志物的水平变化。

[1036] 研究1

[1037] 向几组4只Sprague-Dawley大鼠各自每周皮下注射50mg/kg的Ionis寡核苷酸,持续6周(共7次剂量)。将大鼠安乐死;并且在最后一次剂量之后两天,收获器官、尿和血浆以供进一步分析。

[1038] 血浆化学标志物

[1039] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)和总胆红素(TBIL)的血浆水平。结果在下表给出。测定包括一组4只动物,除了其中星号(*)指示特定测定使用3只动物或更少动物。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[1040] 表97

[1041] Sprague-Dawley大鼠中的血浆化学标志物

化合物 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	65	133	16	0.7
1157034*	333	292	195	0.8
1157111	37	73	31	0.2
1157190	47	83	19	0.2
1157929	42	74	20	0.2
1158161	92	117	22	0.2
1158162	882	700	96	1.7

[1043] 在研究结束时,即第43天,将获自大鼠组的血液送到IDEXX BioAnalytics,以用于测量血细胞计数。取得的计数包括红血细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、血细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、总白血细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)和单核细胞计数(MON)。结果在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的血细胞计数变化的Ionis寡核苷酸。

[1044] 表98

[1045] Sprague-Dawley大鼠中的血细胞计数

化合物 编号	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ³ /μL)	WBC (x10 ³ /μL)	NEU (%)	LYM (%)	MON (%)
PBS	8	15	44	667	8	18	75	5
1157034*	6	11	32	836	15	42	53	5
1157111	6	11	34	677	17	32	62	5
1157190	6	12	35	632	10	19	76	4
1157929	7	12	36	771	9	25	69	5
1158161	7	13	36	1068	10	28	65	7
1158162	7	11	33	743	21	33	60	7

[1047] 为了评价Ionis寡核苷酸对肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi

Olympus AU400c, Melville, NY) 测量微量总蛋白 (MTP) 和肌酐的尿水平。MTP与肌酐的比 (MTP/C比) 在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的比率水平变化的Ionis寡核苷酸。

[1048] 表99

[1049] Sprague-Dawley大鼠中MTP与肌酐的比

[1050]	化合物 编号	MTP/C 比
	PBS	3
	1157034*	837
	1157111	77
	1157190	11
	1157929	15
	1158161	13
	1158162	161

[1051] 在第41天测量大鼠的体重, 并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、脾和肾重量, 并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的Ionis寡核苷酸。

[1052] 表100

[1053] 体重和器官重量 (g)

[1054]	化合物 编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
	PBS	469	17	3.5	1.1
	1157034*	338	13	7.1	1.3
	1157111	348	16	3.2	1.8
	1157190	358	16	3.7	2.2
	1157929	389	16	3.2	1.8
	1158161	422	16	3.3	1.7
	1158162	306	13	4.1	1.2

[1055] 研究2

[1056] 向几组4只Sprague-Dawley大鼠各自每周皮下注射50mg/kg的Ionis寡核苷酸, 持续6周(共7次剂量)。将大鼠安乐死; 并且在最后一次剂量之后1天, 收获器官、尿和血浆以供进一步分析。

[1057] 血浆化学标志物

[1058] 为了评价修饰寡核苷酸对肝和肾功能的影响, 使用自动化临床化学分析仪 (Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY) 测量丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、血尿素氮 (BUN) 和总胆红素 (TBIL) 的血浆水平。结果在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的任何肝或肾功能标志物水平变化的修饰寡核苷酸。

[1059] 表101

[1060] Sprague-Dawley大鼠中的血浆化学标志物

[1061]	化合物 编号	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	BUN (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
	PBS	70	66	15	0.12
	1304884	70	85	19	0.11
	1304890	49	78	18	0.11
	1304906	77	103	18	0.15

[1062] 在研究结束时,即第43天,将获自大鼠组的血液送到IDEXX BioAnalytics,以用于测量血细胞计数。取得的计数包括红血细胞(RBC)计数、血红蛋白(HGB)、血细胞比容(HCT)、血小板计数(PLT)、总白血细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)和单核细胞计数(MON)。结果在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的血细胞计数变化的Ionis寡核苷酸。

[1063] 表102

[1064] Sprague-Dawley大鼠中的血细胞计数

化合物 编号	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (10 ³ /μL)	WBC (x10 ³ /μL)	NEU (%)	LYM (%)	MON (%)
PBS	7	14	39	351	8	13	81	5
1E+06	7	14	39	450	11	17	79	4
1E+06	8	14	40	578	8	7	86	6
1E+06	8	15	41	545	10	15	78	7

[1065] 为了评价Ionis寡核苷酸对肾功能的影响,使用自动化临床化学分析仪(Hitachi Olympus AU400c, Melville, NY)测量微量总蛋白(MTP)和肌酐的尿水平。MTP与肌酐的比(MTP/C比)在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的比率水平变化的Ionis寡核苷酸。

[1066] 表103

[1067] Sprague-Dawley大鼠中MTP与肌酐的比

[1068]	化合物 编号	MTP/C
	PBS	3
	1304884	15
	1304890	16
	1304906	12

[1069] 在第1天和第38天测量大鼠的体重并且各组的平均体重在下表给出。在研究结束时测量肝、脾和肾重量,并且在下表给出。进一步的研究中不包括引起在修饰寡核苷酸的预期范围之外的器官重量的任何变化的Ionis寡核苷酸。

[1070] 表104

[1071] 体重和器官重量(g)

[1072]

化合物 编号	体重(g)	肝(g)	肾(g)	脾(g)
PBS	474	17.4	3.7	0.8
1E+06	385	15.5	3.3	1.9
1E+06	385	15	3.4	1.5
1E+06	404	15.1	3.4	2.1