



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202340463 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：111145061

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C12N15/113 (2010.01)

A61K31/713 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2021/11/24

美國

63/283,177

2021/12/09

美國

63/287,952

2022/01/25

美國

63/302,976

2022/05/09

美國

63/339,873

(71)申請人：美商雅迪克斯製藥公司 (美國) ADARX PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：李 LI, ZHEN (US)；朱 銳 ZHU, RUI (US)；周 智勤 ZHOU, ZHIQING (JOEL)

(US)；斯圖德 尚恩 STUDER, SEAN (US)；富爾茲 金柏莉 FULTZ, KIMBERLY

(US)；可麗雅 珍 達 席娃 CORREIA, JEAN DA SILVA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：0 共 307 頁

(54)名稱

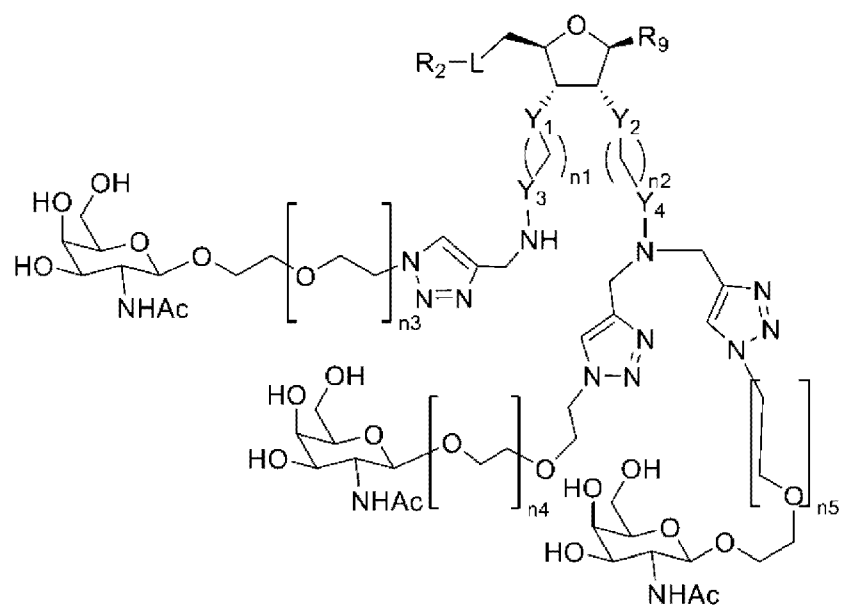
調節補體因子 B 之組合物及其使用方法

(57)摘要

本發明之態樣提供用於調節補體因子 B (CFB) 之表現或活性的化合物、組合物及方法。在某些態樣中，本發明之該等化合物、組合物及方法可用於減少 CFB mRNA 於細胞或動物中之表現。在某些態樣中，本發明之該等化合物、組合物及方法可用於減少 CFB 蛋白於細胞或動物中之表現。

Aspects of the disclosure provide compounds, compositions, and methods for modulating the expression or activity of Complement Factor B (CFB). In certain aspects, the compounds, compositions, and methods of the disclosure can be used to reduce the expression of CFB mRNA in a cell or animal. In certain aspects, the compounds, compositions, and methods of the disclosure can be used to reduce the expression of CFB protein in a cell or animal.

特徵化學式：



式X



【發明摘要】

【中文發明名稱】

調節補體因子B之組合物及其使用方法

【英文發明名稱】

COMPLEMENT FACTOR B-MODULATING COMPOSITIONS AND
METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明之態樣提供用於調節補體因子B (CFB)之表現或活性的化合物、組合物及方法。在某些態樣中，本發明之該等化合物、組合物及方法可用於減少CFB mRNA於細胞或動物中之表現。在某些態樣中，本發明之該等化合物、組合物及方法可用於減少CFB蛋白於細胞或動物中之表現。

【英文】

Aspects of the disclosure provide compounds, compositions, and methods for modulating the expression or activity of Complement Factor B (CFB). In certain aspects, the compounds, compositions, and methods of the disclosure can be used to reduce the expression of CFB mRNA in a cell or animal. In certain aspects, the compounds, compositions, and methods of the disclosure can be used to reduce the expression of CFB protein in a cell or animal.

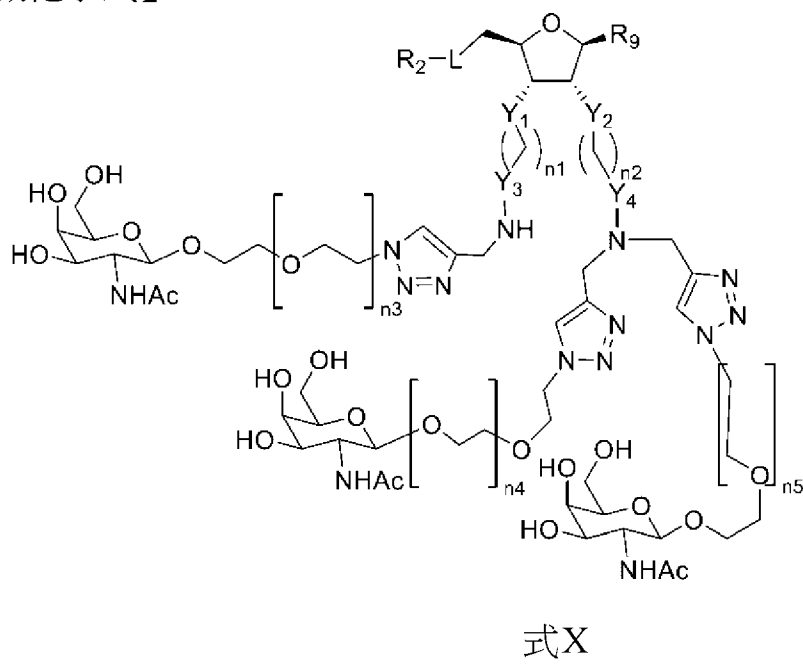
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式X

【發明說明書】

【中文發明名稱】

調節補體因子B之組合物及其使用方法

【英文發明名稱】

COMPLEMENT FACTOR B-MODULATING COMPOSITIONS AND
METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 補體因子B (CFB)為補體活化之替代路徑之重要組分。CFB為自肝臟分泌之絲胺酸蛋白酶。CFB在血液中呈單鏈多肽形式循環。在替代路徑活化後，其經補體因子D裂解，產生非催化鏈Ba及催化次單元Bb。活性次單元Bb為與C3b結合形成替代路徑C3轉化酶的絲胺酸蛋白酶。C3轉化酶之產生引起裂解C5之C5轉化酶之形成且觸發引起溶解性攻膜複合物(MAC)之形成的事件。攻膜複合物形成跨膜通道且破壞目標細胞之磷脂雙層，引起細胞溶解。

【0002】 不當補體活化導致許多不同疾病，包括例如非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血及再灌注損傷，以及類風濕性關節炎(RA)。因此，需要尋找補體相關疾病之有效治療。

【發明內容】

【0003】 本發明提供用於調節補體因子B (CFB)之表現或活性的化

合物、組合物及方法。在某些實施例中，該等化合物、組合物及方法可用於減少CFB mRNA於細胞或動物中之表現。在某些實施例中，化合物、組合物及方法可用於降低細胞或動物中之CFB蛋白之量。

【0004】 在某些實施例中，動物患有補體路徑相關疾病、病症或病況或其症狀或處於患病風險下。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。本文提供之某些化合物、組合物及方法係針對減少與補體路徑失調相關之組織損傷，例如眼損傷或腎損傷。本文提供之某些化合物、組合物及方法係針對減少動物之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，本文提供之化合物及組合物強效且可耐受，且抑制CFB表現，其可用於治療、預防、改善或減緩與補體路徑之失調相關之組織損傷(例如眼損傷或腎損傷)之進展。在某些實施例中，本文提供之化合物及組合物強效且可耐受，且抑制CFB表現，其可用於治療、預防、改善或減緩以下之進展：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、

老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。

【0005】 在某些實施例中，該等化合物及組合物包含一或多個有效提高效力之特徵。在某些實施例中，該等化合物及組合物包含一或多個有效提高耐受性之特徵。在某些實施例中，化合物及組合物包含一或多個有效使化合物或組合物靶向細胞或組織之特徵。在某些實施例中，化合物及組合物比公開揭示之化合物更強效或具有更大的治療價值。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0006】 本申請案主張以下各者根據35 U.S.C. §119(e)之優先權益：2021年11月24日申請之美國臨時申請案第63/283,177號；2021年12月9日申請之美國臨時申請案第63/287,952號；2022年1月25日申請之美國臨時申請案第63/302,976號；及2022年5月9日申請之美國臨時申請案第63/339,873號。各先前申請案之揭示內容被視為本申請案之揭示內容的部分且以全文引用之方式併入本申請案之揭示內容中。

電子序列表之參考

【0007】 電子序列表(A127870010TW00-SEQ-JIB.xml；大小：111,161位元組；及創建日：2022年11月22日)之內含以全文引用之方式併入本文中。

【0008】 應理解，前述發明內容及以下實施方式僅為例示性及解釋性的，且不限定如所主張之實施例。本文所用之章節標題僅出於組織目的而不應理解為限制所描述之主題。

【0009】 在本申請案中引用之所有文獻或文獻的部分，包括但不限

於專利、專利申請案、文章、書籍、論文及GenBank、NCBI及其他序列參考記錄截至申請本申請案之日期在此明確地以引用方式併入本文所論述之文獻之部分以及其全文。

【0010】 應理解，即使在上下文中藉由經修飾之化合物顯示，本文所含有之各SEQ ID NO中闡述的序列與糖部分、核苷間鍵聯或核鹼基之任何修飾無關。因此，由SEQ ID NO定義之化合物可獨立地包含糖部分、核苷間鍵聯或核鹼基之一或多種修飾。藉由化合物編號或Ref ID NO提及之寡聚化合物指示核鹼基序列、化學修飾及模體之組合。

【0011】 本文中，除非另有特定陳述，否則單數的使用包括複數。舉例而言，本文中使用冠詞「一(a及an)」來指代冠詞之文法對象中之一者或超過一者(亦即，至少一者)。藉助於 實例，「要素」意謂一個要素或超過一個要素，例如複數個要素。如本文所用，除非另有陳述，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及諸如「包括有(includes及included)」之其他形式的使用不為限制性的且可與片語「包括但不限於」互換使用。

定義

【0012】 除非另有指示，否則以下術語具有以下含義：

【0013】 可與術語「CFB」互換使用的「補體因子B」係指CFB之任何核酸或蛋白質。CFB之例示性核苷酸及胺基酸序列可見於例如GenBank寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 1形式併入本文中)、GenBank寄存編號NC_000006.12之核苷酸31946095至31952084 (以SEQ ID NO: 2形式併入本文中)、GenBank寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 3形式併入本文中)及GenBank寄存編號NT_113891.3之核苷酸

3423522至3429511 (以SEQ ID NO: 4形式併入本文中)。CFB序列之額外實例可經由公開可用之資料庫(例如GenBank、UniProt及OMIM)容易地獲得。關於CFB之其他資訊可見於例如<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CFB>。如本文所用，CFB亦指代CFB基因之變異，包括SNP資料庫中所提供之變異體。已鑑別CFB基因內之許多序列變異且可見於例如NCBI dbSNP及UniProt (參見例如<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CFB>)。「CFB mRNA」意謂編碼CFB蛋白之mRNA。可以大寫或小寫提及CFB。

【0014】「CFB特異性抑制劑」係指能夠在分子層級特異性抑制CFB RNA及/或CFB蛋白表現或活性的任何藥劑。舉例而言，CFB特異性抑制劑包括能夠抑制CFB RNA及/或CFB蛋白之表現的核酸(包括寡核苷酸化合物)、肽、抗體、小分子及其他藥劑。

【0015】「2'-O-甲氧基乙基」或「2'-MOE」意謂2'-O(CH₂)₂-OCH₃修飾。經2'-O-甲氧基乙基修飾之糖為經2'-O(CH₂)₂-OCH₃而非核糖基環之2'-OH基團修飾之糖。

【0016】「5'起始位點」意謂與反義寡核苷酸之最3'核苷互補的目標核酸或區域之核苷酸。

【0017】「3'終止位點」意謂與反義寡核苷酸之最5'核苷互補的目標核酸或區域之核苷酸。

【0018】「約」意謂在值之±10%內。舉例而言，若陳述「化合物達成約70% CFB抑制」，則暗示將CFB含量抑制在60%與80%之範圍內。當約存在於一系列數值或範圍之前時，應理解，「約」可修飾該系列或範圍中之數值中的各者。

【0019】「投與(administer或administering)」係指將本文提供之化合物或組合物引入個體以執行其預期功能的途徑。例如，可使用之投與途徑包括但不限於非經腸投與，諸如皮下、靜脈內或肌肉內注射或輸注。

【0020】「改善(Ameliorate)」係指相關疾病、病症或病況之至少一種指標、病徵或症狀改良或減輕。在某些實施例中，改善包括延遲或減緩病況或疾病之一或多種指標的進展或嚴重程度。指標之進展或嚴重程度可藉由熟習此項技術者已知之主觀或客觀量測來確定。

【0021】「動物」係指人類或非人類動物，包括但不限於小鼠、大鼠、兔、狗、貓、豬，及非人類靈長類動物，包括但不限於猴及黑猩猩。

【0022】「反義寡核苷酸」或「反義股」意謂寡核苷酸，其包括與目標核酸互補之區域，例如CFB RNA或其區域。

【0023】關於寡核苷酸之「互補性」意謂此類寡核苷酸之核鹼基序列或其一或多個區域與另一寡核苷酸或核酸之核鹼基序列或其一或多個區域在兩個核鹼基序列以相對方向對準時互補。除非另有規定，否則如本文所描述之互補核鹼基限於以下配對：腺嘌呤(A)及胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)及尿嘧啶(U)以及胞嘧啶(C)及鳥嘌呤(G)。互補寡核苷酸及/或核酸無需在各核苷處具有核鹼基互補性且可包括一或多個核鹼基錯配。相比之下，關於寡核苷酸之「完全互補」或「100%互補」意謂此類寡核苷酸在各核苷處具有核鹼基匹配而無任何核鹼基錯配。

【0024】「組合物」或「醫藥組合物」意謂適合於向個體投與之物質的混合物。例如，組合物可包含一或多種化合物或其鹽及無菌水溶液。

【0025】「共投與」意謂兩種或更多種化合物以任何方式投與，其中其藥理學作用皆顯現於患者中。共投與不需要化合物皆呈單一醫藥組合

物、呈相同劑型、藉由相同投與途徑或同時投與。化合物之作用皆無需同時顯現。作用僅需要重疊一段時間且無需共同延伸。共投與包括平行或依序投與一或多種化合物。

【0026】 「結合基團(Conjugate group)」意謂連接至寡核苷酸之原子的基團。結合基團視情況經由結合連接子連接至寡核苷酸。結合基團可例如改變其所併入之化合物的分佈、靶向或半衰期。結合基團包括靶向部分。

【0027】 「結合連接子」意謂原子之基團，其包含至少一個將鍵聯(linked)部分連接至寡核苷酸的鍵。

【0028】 關於寡核苷酸之「一致性(identity)」意謂此類寡核苷酸之核鹼基序列或其一或多個區域與另一寡核苷酸或核酸之核鹼基序列或其一或多個區域匹配。寡核苷酸與另一寡核苷酸或核酸之一致性無需各核鹼基匹配且可包括一或多個不同的核鹼基。相比之下，關於寡核苷酸之「完全一致」或「100%一致性」意謂此類寡核苷酸在其長度上的各相對位置處具有與其他寡核苷酸或核酸相同的核鹼基。

【0029】 「個體」意謂經選擇用於治療或療法之人類或非人類動物。

【0030】 關於目標核酸或蛋白之「抑制表現或活性」意謂相對於未處理或對照樣本中之表現或活性減少或阻斷此類目標之表現或活性，且未必指示表現或活性之完全消除。

【0031】 如本文所用，術語「核苷間鍵聯」為寡核苷酸中之相鄰核苷之間的共價鍵聯。如本文所用，「經修飾之核苷間鍵聯」意謂除磷酸二酯核苷間鍵聯以外的任何核苷間鍵聯。「硫代磷酸酯核苷間鍵聯」為經修

飾之核苷間鍵聯，其中磷酸二酯核苷間鍵聯之非橋接氧原子中之一者經硫原子置換。

【0032】 具有對掌性中心之代表性核苷間鍵聯包括但不限於磷酸烷酯及硫代磷酸酯。包含具有對掌性中心之核苷間鍵聯的經修飾之寡核苷酸可製備為包含立體無規核苷間鍵聯之經修飾寡核苷酸的群體，或製備為包含尤其如下文進一步描述之立體化學組態之硫代磷酸酯鍵聯的經修飾寡核苷酸的群體。除非另有指示，否則本文所描述之經修飾寡核苷酸的對掌性核苷間鍵聯可為立體無規的或呈特定立體化學組態。

【0033】 本發明之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)之放射性同位素進行放射性標記。本發明化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均涵蓋於本發明之範疇內。

【0034】 術語「同位素變異體」係指在構成此類治療劑之一或多個原子處含有非天然比例之同位素的治療劑(例如，本文所揭示之化合物及/或經修飾寡核苷酸)。在某些實施例中，治療劑之「同位素變異體」含有非天然比例之一或多種同位素，包括但不限於氫(H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。在某些實施例中，治療劑之「同位素變異體」含有非天然比例之

一或多種同位素，包括但不限於氫(H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。

【0035】 應理解，在治療劑(例如，本文所揭示之化合物及/或經修飾寡核苷酸)中，在根據熟習此項技術者之判斷為可行時，任何氫可為例如 ^2H ，或任何碳可為例如 ^{13}C ，或任何氮可為例如 ^{15}N ，或任何氧可為 ^{18}O 。在某些實施例中，治療劑之「同位素變異體」含有非天然比例之氘(D)。

【0036】 「錯配」或「非互補」意謂當第一寡核苷酸/核酸及第二寡核苷酸/核酸以反向平行取向對準時，第一寡核苷酸或核酸之核鹼基與第二寡核苷酸或核酸之對應核鹼基不互補。例如，包括但不限於通用核鹼基、肌苷及次黃嘌呤之核鹼基能夠與至少一個核鹼基雜交，但相對於其雜交之核鹼基仍為錯配的或非互補的。作為另一實例，當第一及第二寡核苷酸以反向平行取向對準時，不能與第二寡核苷酸/核酸之對應核鹼基雜交的第一寡核苷酸/核酸之核鹼基為錯配或非互補核鹼基。

【0037】 「經修飾寡核苷酸」意謂其中至少一個糖、核鹼基或核苷間鍵聯經修飾的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含至少一個經修飾寡核苷酸。

【0038】 「調節」係指改變或調整細胞、組織、器官或生物體中之

特徵。舉例而言，調節CFB RNA可意謂提高或降低細胞、組織、器官或生物體中之CFB RNA及/或CFB蛋白之含量。「調節劑」影響細胞、組織、器官或生物體中之變化。舉例而言，CFB化合物可為降低細胞、組織、器官或生物體中之CFB RNA及/或CFB蛋白之量的調節劑。

【0039】「模體」意謂寡核苷酸中未經修飾及經修飾之糖部分、核鹼基及/或核苷間鍵聯的模式(pattern)。

【0040】「核酸」係指由單體核苷酸構成之分子。核酸包括但不限於核糖核酸(RNA)、去氧核糖核酸(DNA)、單股核酸及雙股核酸。

【0041】「核鹼基」意謂能夠與另一核酸之鹼基配對的雜環部分。如本文所用，「天然存在之核鹼基」為腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)及鳥嘌呤(G)。「經修飾核鹼基」為經化學修飾之天然存在的核鹼基。「通用鹼基」或「通用核鹼基」為除天然存在之核鹼基及經修飾之核鹼基以外的核鹼基，且能夠與任何核鹼基配對。

【0042】「核鹼基序列」意謂與任何糖或核苷間鍵聯無關之核酸或寡核苷酸中之相連(contiguous)核鹼基的次序。

【0043】「核苷」意謂包含核鹼基及糖部分之化合物。核鹼基及糖部分各自獨立地為未經修飾或經修飾的。「經修飾之核苷」意謂包含經修飾之核鹼基及/或經修飾之糖部分的核苷。經修飾之核苷包括無鹼基核苷，其缺乏核鹼基。

【0044】「寡聚化合物」意謂化合物，其包含一或多個寡核苷酸及視情況存在之一或多個額外特徵，諸如結合基團或末端基團。寡聚化合物之實例包括單股及雙股化合物，諸如寡核苷酸、反義寡核苷酸、干擾RNA化合物(RNAi化合物)、微小RNA靶向寡核苷酸、基於佔用之

(occupancy-based)化合物(例如，mRNA加工或轉譯阻斷化合物及剪接化合物)。RNAi化合物包括雙股化合物(例如，短干擾RNA (siRNA)及雙股RNA (dsRNA))及單股化合物(例如，單股siRNA (ssRNA)、單股RNAi (ssRNAi)、短髮夾RNA (shRNA)及微小RNA模擬物)，其至少部分經由RNA誘導型緘默複合物(RISC)路徑起作用，從而經由稱為RNA干擾(RNAi)之過程產生目標核酸之序列特異性降解及/或螯合。術語「RNAi化合物」意欲等效於用以描述核酸化合物之其他術語，該等核酸化合物能夠調節序列特異性RNA干擾，例如干擾RNA (iRNA)、iRNA劑、RNAi劑、短干擾寡核苷酸、短干擾核酸、短干擾經修飾之寡核苷酸、經化學修飾之siRNA及其他。另外，術語「RNAi」意欲等效於用以描述序列特異性RNA干擾之其他術語。

【0045】「寡核苷酸」意謂獨立於彼此之鍵聯核苷的聚合物，其各自可經修飾或未經修飾。

【0046】術語「寡聚雙螺旋體」意謂藉由具有互補核鹼基序列之兩種寡聚化合物形成的雙螺旋體。寡聚雙螺旋體之各寡聚化合物可稱為「雙螺旋寡聚化合物」。寡聚雙螺旋體之各寡聚化合物的寡核苷酸可包括非互補突出(overhanging)核苷。在一些實施例中，可互換使用術語「雙螺旋寡聚化合物」及「經修飾之寡核苷酸」。在其他實施例中，可互換使用術語「寡聚雙螺旋體」及「化合物」。

【0047】「非經腸投與」意謂經由注射或輸注投與。非經腸投與包括皮下投與、靜脈內投與、肌肉內投與、動脈內投與、腹膜內投與或顱內投與，例如鞘內或腦室內投與。

【0048】「醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑」意謂適用於向個體投

與之任何物質。在某些實施例中，醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑有助於向個體投與化合物且有助於由個體吸收，且可包括於本發明之組合物中而不對患者造成明顯不良毒理學影響。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準鹽水溶液及其類似物。例如，醫藥學上可接受之載劑可為無菌水溶液，諸如PBS或注射用水。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑適用於本發明。

【0049】 「醫藥學上可接受之鹽」意謂或係指化合物之生理學上及醫藥學上可接受之鹽，諸如寡聚化合物或寡核苷酸，亦即保留母體化合物之所需生物活性且不賦予其不合需要之毒理學作用的鹽。如本文所用，醫藥學上可接受之鹽為本文所提供之化合物之保留其生物特性且無毒或另外對於醫藥用途不合需要的任何鹽。本文所揭示之治療劑的醫藥學上可接受之鹽包括視本文所描述之化合物或經修飾之寡核苷酸上所存在之特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼製備的鹽。

【0050】 當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。

【0051】 當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使此類化合物之中性形式與足夠量之所需酸在無溶劑下或在適合惰性溶劑中接觸來獲得。

【0052】 因此，本發明之化合物可以鹽形式存在，諸如與醫藥學上可接受之酸存在。此類鹽可衍生自此項技術中熟知之多種有機及無機相對離子。此類鹽包括但不限於：(1)由有機或無機酸形成之酸加成鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、胺磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙

酸、丙酸、己酸、環戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、山梨酸、抗壞血酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、苦酸、肉桂酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、苯甲酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、環己基胺磺酸、奎尼酸、黏康酸及其類似酸；或(2)當酸性質子存在於母體化合物中時，藉由以下方式形成之鹽：(a)經以下置換：金屬離子，例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子；或者鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鋅及氫氧化鋇；氨；或(b)與以下配位：有機鹼，諸如脂族、脂環族或芳族有機胺，諸如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苯甲基伸乙基-二胺、氯普魯卡因(chlorprocaine)、二乙醇胺、普魯卡因(procaine)、N-苯甲基苯乙基胺、N-甲基還原葡萄糖胺哌啶、參(羥甲基)-胺基甲烷、四甲基銨氫氧化物及類似物(參見例如Berge等人，「Pharmaceutical Salts」，Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。

【0053】醫藥學上可接受之鹽進一步包括(僅藉助於實例且非限制性地)鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨及其類似物，且當化合物含有鹼性官能基時，包括無毒有機酸或無機酸之鹽，諸如氫鹵化物(例如，鹽酸鹽及氫溴酸鹽)、硫酸鹽、磷酸鹽、胺基磺酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸

鹽、三氯乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊基丙酸鹽、羥乙酸鹽、戊二酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、山梨酸鹽、抗壞血酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸鹽、苦味酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、月桂酸鹽、甲磺酸鹽(methanesulfonate/mesylate)、乙磺酸鹽、1,2-乙烷-二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、4-氯苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲苯磺酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、三級乙酸丁鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、奎尼酸鹽、黏康酸鹽及其類似鹽。在一些實施例中，本文所揭示之化合物及經修飾之寡核苷酸的醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽或鉀鹽。在一些實施例中，本文所揭示之化合物及經修飾之寡核苷酸的醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

【0054】 化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物來再生。化合物之母體形式可在諸如極性溶劑中之溶解度的某些物理特性方面不同於各種鹽形式。在實施例中，本發明之化合物含有允許化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之母體形式可在諸如極性溶劑中之溶解度的某些物理特性方面不同於各種鹽形式，但除非特定指示，否則出於本發明之目的，本文所揭示之鹽等效於化合物之母體形式。

【0055】 「醫藥劑」意謂當向個體投與時提供治療益處之化合物。

【0056】「硫代磷酸酯鍵聯」意謂其中非橋接氧原子中之一者經硫原子置換的經修飾之磷酸酯鍵聯。

【0057】「部分(Portion)」意謂核酸之限定數目的相連(亦即，鍵聯)核鹼基。在某些實施例中，部分為目標核酸之限定數目的相連核鹼基。在某些實施例中，部分為寡核苷酸之限定數目的相連核鹼基。

【0058】「預防」係指持續一段時間延遲或預先阻止疾病、病症或病況之發作、發展或進展。

【0059】「RNA干擾化合物」或「RNAi化合物」意謂至少部分經由RNA誘導型緘默化複合體(RISC)路徑或Ago2起作用但不經由RNase H起作用以調節由目標核酸編碼之目標核酸及/或蛋白的化合物。RNAi化合物包括但不限於雙股siRNA、單股siRNA及微小RNA，包括微小RNA模擬物。

【0060】「有義寡核苷酸」或「有義股」意謂包括實質上與化合物之反義股之區域互補的區域的雙股化合物之股。

【0061】關於目標核酸或蛋白之「特定性抑制」意謂減少或阻斷目標核酸或蛋白之表現或活性，同時最小化或消除對非目標核酸或蛋白之作用。

【0062】關於寡核苷酸之「次單元」意謂如本文所提供之核苷酸、核苷、核鹼基或糖或者經修飾之核苷酸、核苷、核鹼基或糖。

【0063】「目標核酸」、「目標RNA」及「核酸目標」皆意謂能夠藉由本文所描述之化合物靶向的核酸。

【0064】「目標區域」意謂一或多種化合物所靶向之目標核酸的部分。

【0065】「靶向部分」意謂例如相較於不存在此類部分之化合物，提供用於所選目標(例如，分子、細胞或細胞類型、隔室(例如，細胞或器官隔室)、組織、器官或身體區域)之增強的親和力的結合基團。

【0066】「末端基團」意謂共價連接至寡核苷酸之末端的化學基團或原子基團。

【0067】「治療有效量」或「有效量」意謂向個體提供治療益處之化合物、醫藥劑或組合物的量。「治療有效量」或「有效量」為相對於不存在化合物而言化合物足以實現所陳述之目的(例如，實現其投與之作用；治療、預防或改善疾病；或減輕疾病或病況之一或多種症狀)的量。

「治療有效量」或「有效量」之實例為足以促進治療、預防、改善或減輕疾病之一或多種症狀的量。「減輕」一或多種症狀(及此片語之文法等效物)意謂降低症狀之嚴重程度或頻率或者消除症狀。藥物之「預防有效量」為在向個體投與時將具有預期預防作用，例如預防或延遲損傷、疾病、病變或病況發作(或復發)，或減小損傷、疾病、病變或病況或其症狀發作(或復發)之可能性的藥物的量。如本文所用，術語「治療有效量」係指足以向個體提供治療益處，諸如治療、預防或改善如上文所描述之疾病或病症或其症狀的治療劑的量。例如，對於所給參數，治療有效量將顯示至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或至少100%之增加或減少。治療功效亦可表示為「成倍(-fold)」提高或降低。例如，治療有效量可具有相較於對照至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多倍之作用。

【0068】術語「治療(treating/ treatment)」係指在治療或改善損傷、疾病、疾病或病況方面之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，

諸如症狀之減少(abatement)；緩和(remission)；減弱(diminishing)或使損傷、病變或病況對患者更耐受；減緩退化或衰退之速率；使退化之最終點較不衰弱；改善患者之身體或精神健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數，包括身體檢查之結果。術語「治療」及其詞形變化形式可包括損傷、病變、病況或疾病之預防。在實施例中，治療為預防的。在實施例中，治療不包括預防。

【0069】 如本文所用(及此項技術中充分理解)之「治療」亦廣泛地包括用於獲得個體之病況之有益或所需結果(包括臨床結果)的任何方法。有益或所需臨床結果可包括但不限於一或多種症狀或病況之緩解或改善、疾病程度之減弱、疾病狀態之穩定(亦即，不惡化)、疾病傳播或擴散之預防、疾病進展之延遲或減緩、疾病狀態之改善或減緩、疾病復發之減弱，及緩和(無論部分或全部且無論可偵測或不可偵測)。換言之，如本文所用之「治療」包括疾病之任何治癒、改善或預防。治療可預防疾病發生；抑制疾病之擴散；緩解疾病之症狀，完全或部分移除疾病之潛在病因，縮短疾病之持續時間或進行此等事物之組合。

【0070】 如本文所用，「治療」包括預防性治療。治療方法包括向個體投與治療有效量的本文所描述之化合物。投與步驟可由單次投與組成或可包括一系列投與。治療期之長度視多種因素而定，諸如病況之嚴重程度、患者之年齡、化合物之濃度、用於治療中之組合物之活性或其組合。亦應瞭解，用於治療或預防之試劑的有效劑量可在特定治療或預防方案之過程中增加或減少。在一些情況下，可能需要長期投與。例如，以足以治療患者之量及持續時間向個體投與組合物。

【0071】 「治療」係指向動物投與化合物或醫藥組合物，以便在動

物中實現疾病、病症或病況之改變或改善。

【0072】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；就絕對立體化學而言可針對胺基酸定義為(R)-或(S)-或定義為(D)-或(L)-的鏡像異構物、外消旋體、非鏡像異構物、互變異構物、幾何異構物、立體異構形式以及個別異構物涵蓋於本發明之範疇內。本發明之化合物不包括本領域中已知太不穩定而難以合成及/或分離之彼等化合物。本發明意欲包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構物可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析。當本文所描述之化合物含有烯烴鍵或其他幾何不對稱性中心時，且除非另有規定，否則希望化合物包括E型及Z型幾何異構物兩者。

【0073】 如本文所用，術語「異構物」係指具有相同數目及種類之原子且因此具有相同分子量、但不同原子結構佈置或組態之化合物。

【0074】 如本文所用，術語「互變異構物」係指兩種或更多種結構異構物中之一者，其處於平衡且容易地自一種異構形式轉化為另一種異構形式。

【0075】 熟習此項技術者將顯而易見，本發明之某些化合物可呈互變異構形式存在，化合物之所有此類互變異構形式皆屬於本發明之範疇內。

【0076】 除非另外陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括結構之所有立體化學形式(亦即，各不對稱中心之R組態及S組態)。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構及非鏡像異構混合物係在本發明之範疇內。

【0077】如本文所用，「對掌性富集群體」意謂相同分子式之複數個分子，其中若特定對掌性中心為立體無規的，則在特定對掌性中心處含有特定立體化學組態的群體內之分子的數目或百分比大於預期在群體內之相同特定對掌性中心處含有相同特定立體化學組態之分子的數目或百分比。各分子內具有多個對掌性中心之分子的對掌性富集群體可含有一或多個立體無規對掌性中心。在某些實施例中，分子為經修飾之寡核苷酸。在某些實施例中，分子為包含經修飾寡核苷酸的化合物。

【0078】除非另有陳述，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅存在一或多個經同位素富集之原子之方面不同的化合物。例如，除氫經氘或氚置換、或碳經 ^{13}C -或 ^{14}C -富集之碳置換以外具有本發明結構之化合物均在本發明之範疇內。

【0079】如本文所用，在相同分子式之分子群體的情形下，「立體無規對掌性中心」意謂具有無規立體化學組態的對掌性中心。例如，在包含立體無規對掌性中心之分子群體中，具有立體無規對掌性中心之(S)組態的分子之數目可能但不一定與具有立體無規對掌性中心之(R)組態的分子之數目相同。對掌性中心之立體化學組態在其係未經設計以控制立體化學組態之合成方法的結果時視為無規的。在某些實施例中，立體無規對掌性中心為立體無規硫代磷酸酯核苷間鍵聯。

某些實施例

【0080】在某些態樣中，本發明係關於用於抑制CFB之方法、化合物及組合物。在某些實施例中，CFB經特異性抑制。在某些實施例中，CFB經特異性降解。在某些實施例中，CFB表現經抑制。在某些實施例中，CFB轉譯經抑制。在某些實施例中，CFB活性經抑制。在某些實施例

中，相對於未經處理或對照樣本中之表現、轉譯或活性，CFB表現、轉譯或活性減少至少10%。例如，在某些實施例中，相對於未經處理或對照樣本中之表現、轉譯或活性，CFB表現、轉譯或活性減少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、10至50%、25至50%、25至75%、50至75%、50至99%或75至99%。在某些實施例中，CFB表現、轉譯或活性降低，如任何適合分析所量測，該分析包括但不限於免疫分析、基於雜合之分析或基於定序之分析(例如RNA-seq)。

【0081】 在某些態樣中，本發明係關於靶向CFB核酸之化合物。在某些實施例中，CFB核酸具有以下中所闡述之序列：GENBANK寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 1形式併入本文中)、GenBank寄存編號NC_000006.12之核苷酸31946095至31952084 (以SEQ ID NO: 2形式併入本文中)、GenBank寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 3形式併入本文中)及GenBank寄存編號NT_113891.3之核苷酸3423522至3429511 (以SEQ ID NO: 4形式併入本文中)。

【0082】 在某些實施例中，化合物為寡聚化合物。在某些實施例中，化合物為單股的。在某些實施例中，化合物為雙股的。

【0083】 某些實施例提供一種化合物，其包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。某些實施例提供一種化合物，其包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該經修飾寡核苷酸

具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。

【0084】 某些實施例提供一種化合物，其包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。

【0085】 在某些實施例中，經修飾寡核苷酸具有與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補的核鹼基序列。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。在某些實施例中，化合物為雙股的。

【0086】 某些實施例提供一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0087】 在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含表2及表3中所提供之任一核鹼基序列之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0088】 某些實施例提供一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含SEQ ID NO: 11-110中之任一者之核鹼基序列的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0089】 某些實施例提供一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0090】 在某些實施例中，化合物包含具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)。在某些實施例中，化合物包含具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經

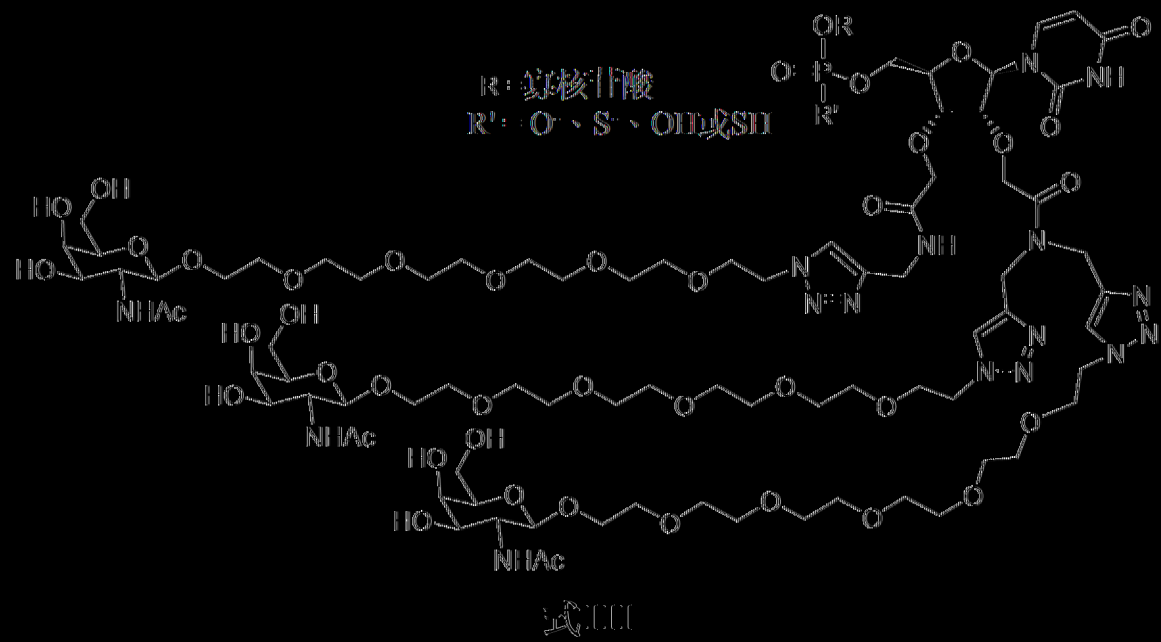
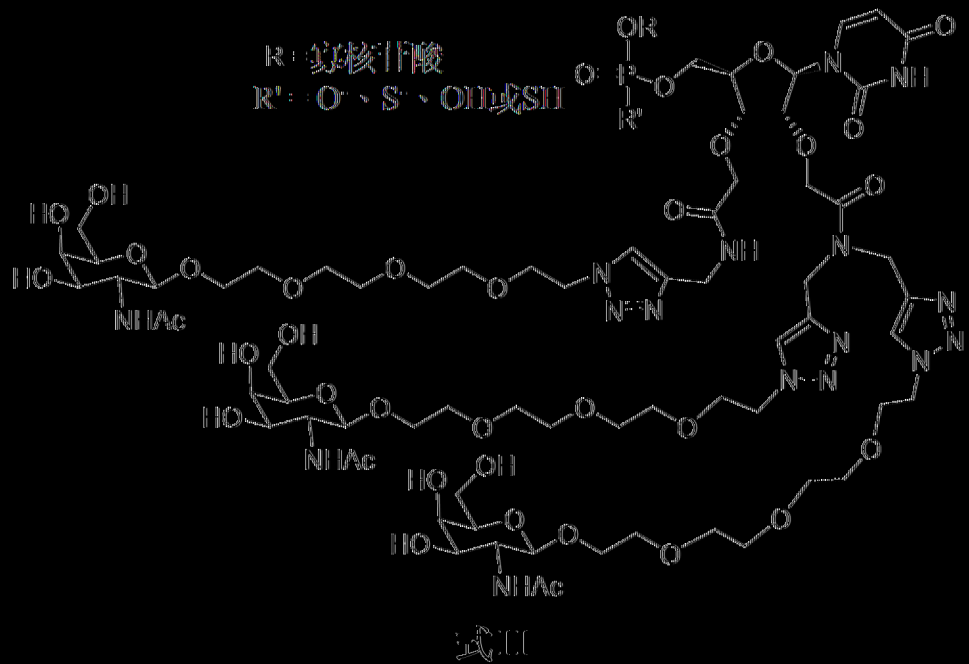
修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。

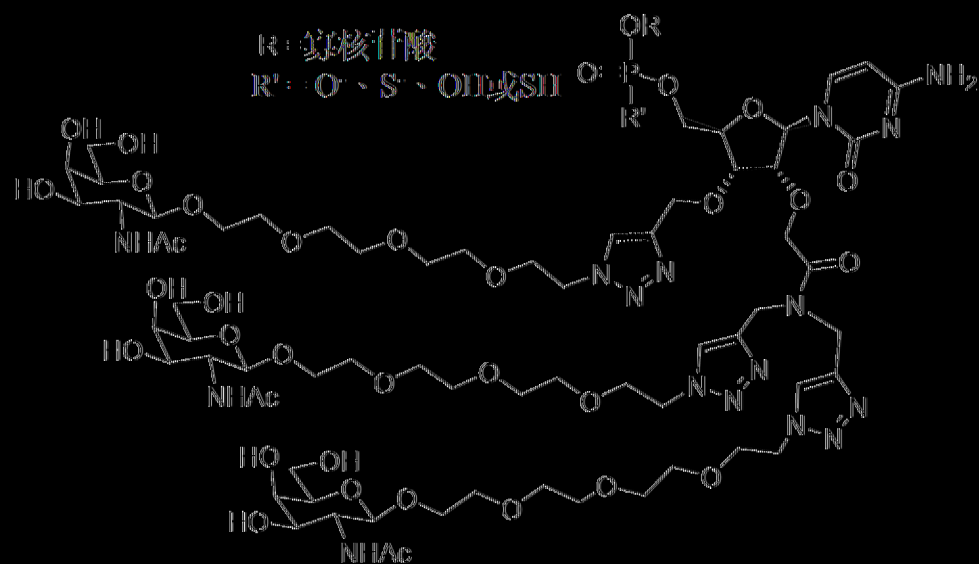
【0091】 在某些實施例中，本文中任何化合物之經修飾寡核苷酸或第一經修飾寡核苷酸具有在其長度內與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補或一致的核鹼基序列。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸或第一經修飾寡核苷酸具有與SEQ ID NO: 1或3之核鹼基序列之區域具有至少1、至少2或至少3個錯配的核鹼基序列。在某些實施例中，第一股與第二股之間的互補區之長度為14至30個鍵聯核苷。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸或第一股與第二經修飾寡核苷酸或第二股之間的互補區之長度為14至23個鍵聯核苷。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸或第一股與第二經修飾寡核苷酸或第二股之間的互補區之長度為19至23個鍵聯核苷。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸或第一股與第二經修飾寡核苷酸或第二股之間的互補區之長度為21至23個鍵聯核苷。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸完全互補。

【0092】 在某些實施例中，本文中任何前述化合物或其他化合物之第一經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。在某些實施例中，任何前述化合物之第二經修

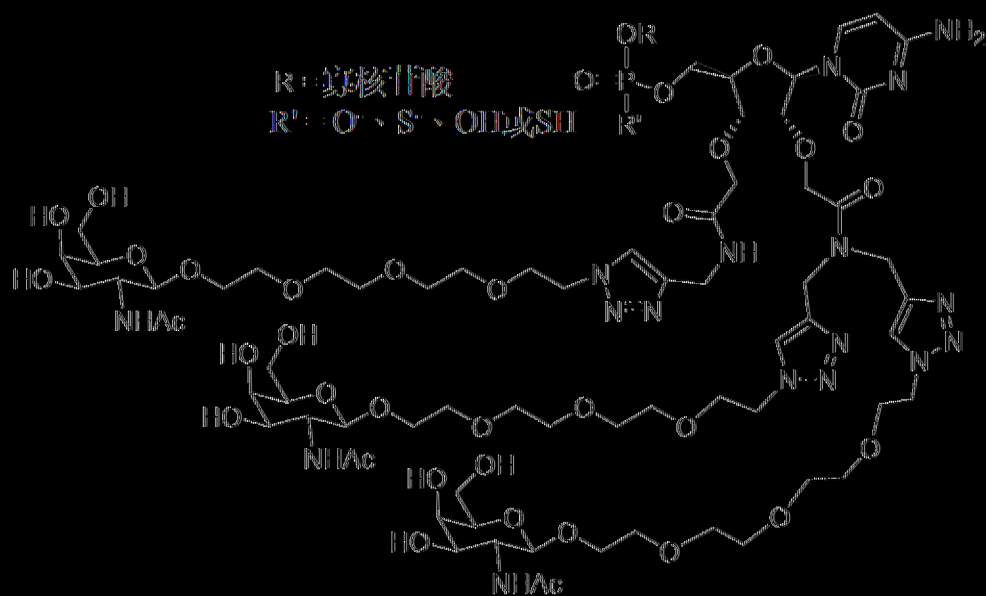
飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。在某些實施例中，經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯在第一或第二經修飾寡核苷酸之3'端或在第一經修飾寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖之修飾。在某些實施例中，經修飾之糖包含2'-F修飾。在某些實施例中，經修飾之糖包含2'-OMe修飾。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。在某些實施例中，第二經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。在某些實施例中，經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖或其組合之修飾。在某些實施例中，經修飾之糖包含選自2'-MOE、2'-F及2'-OMe或其組合之修飾。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸包含不超過十個2'-F糖修飾。在某些實施例中，第二經修飾寡核苷酸包含不超過五個2'-F糖修飾。

【0093】 在某些實施例中，任何前述實施例之化合物包含結合基團。在某些實施例中，結合基團連接至經修飾寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，結合基團為靶向部分。在某些實施例中，靶向部分包含一或多個GalNAc。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸為第二經修飾寡核苷酸或有義寡核苷酸。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至核糖基環之2'或3'位置。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至經修飾寡核苷酸之5'核苷。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷係選自下式或其鹽、溶劑合物或水合物，其中R為經修飾寡核苷酸之除5'核苷以外的部分：

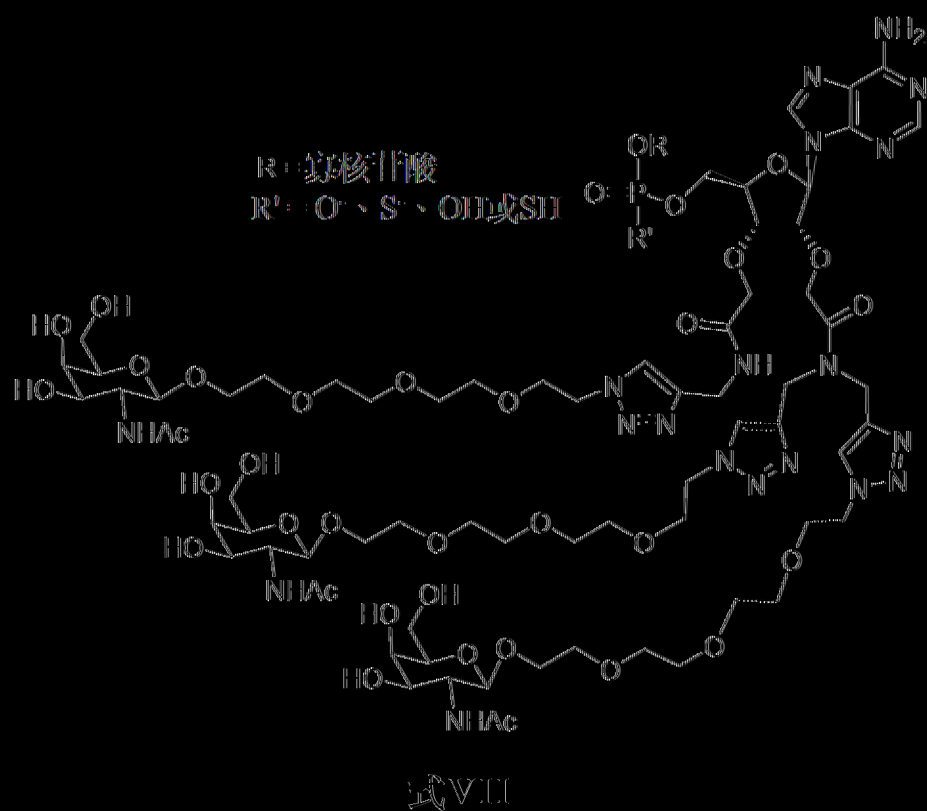
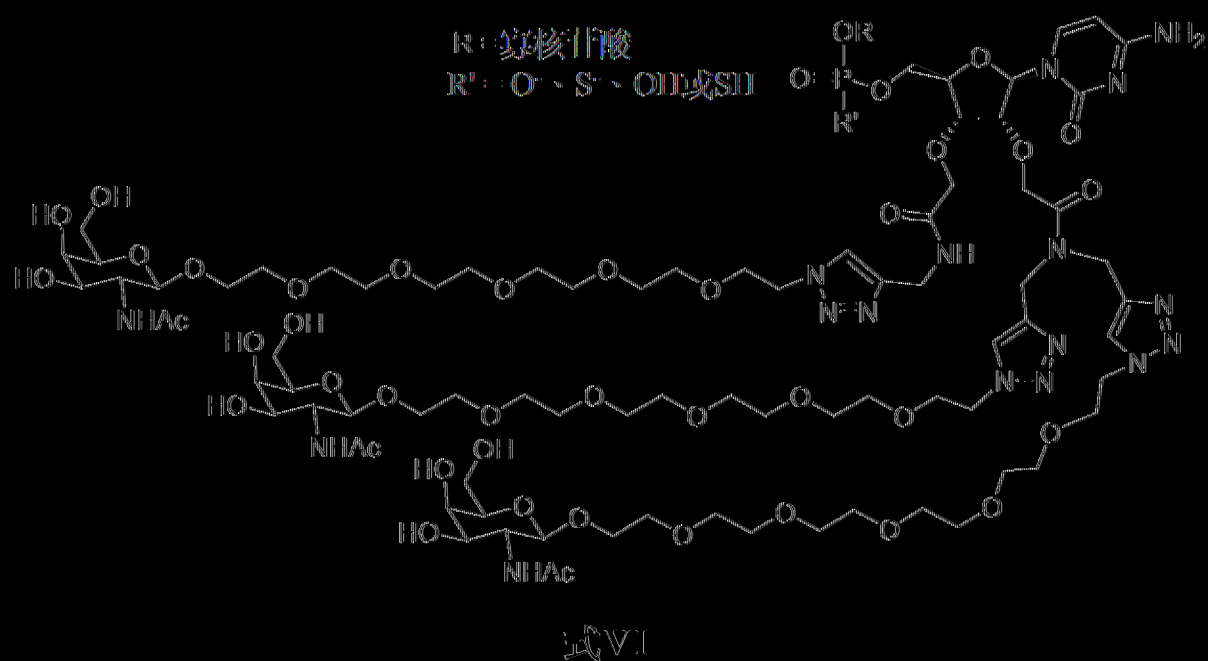


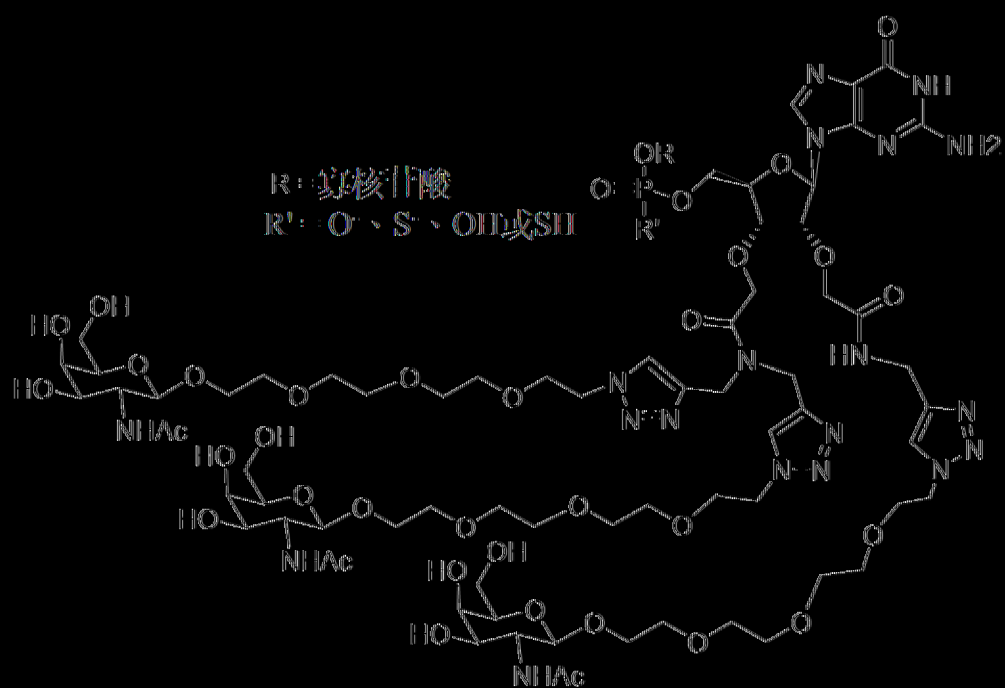


式IV



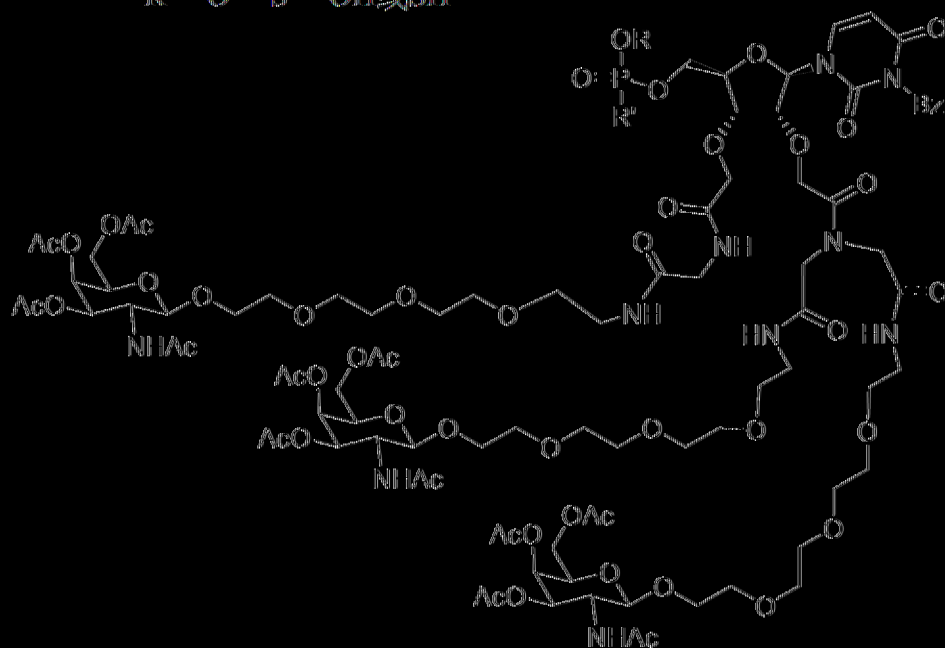
式V





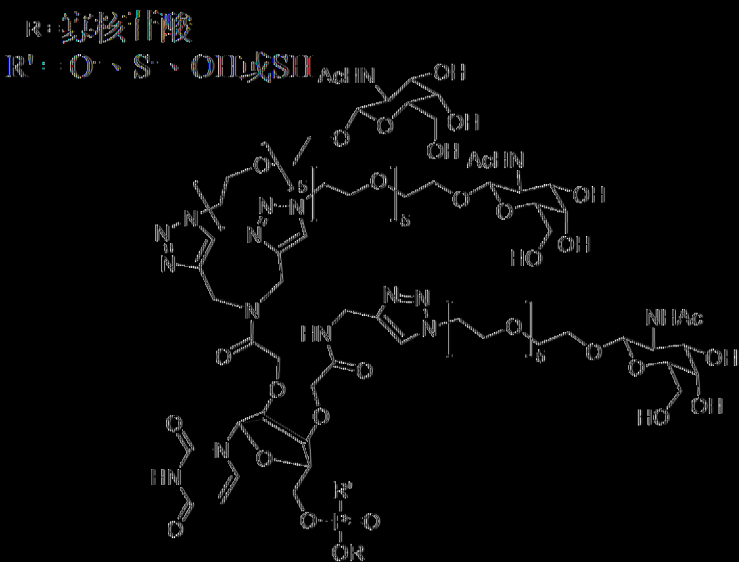
式VIII

R: 寡核苷酸
R': -O-, -S-, -OH 或 -SH



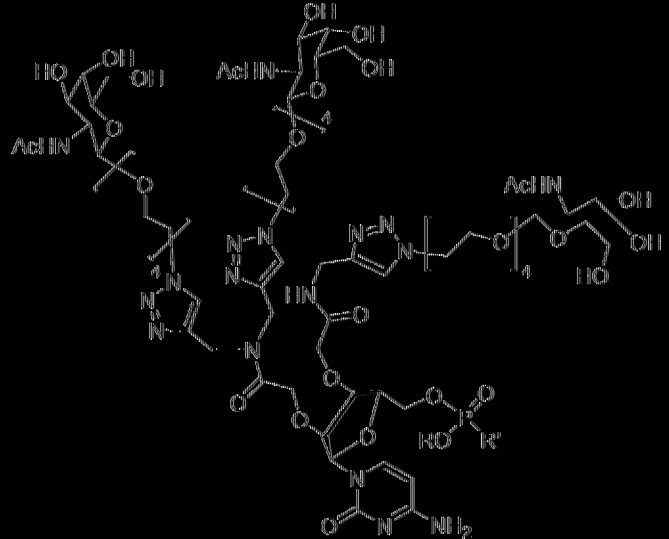
式X

[(0094)] 在某些實施例中，根據式III之結合基團由下式表示：



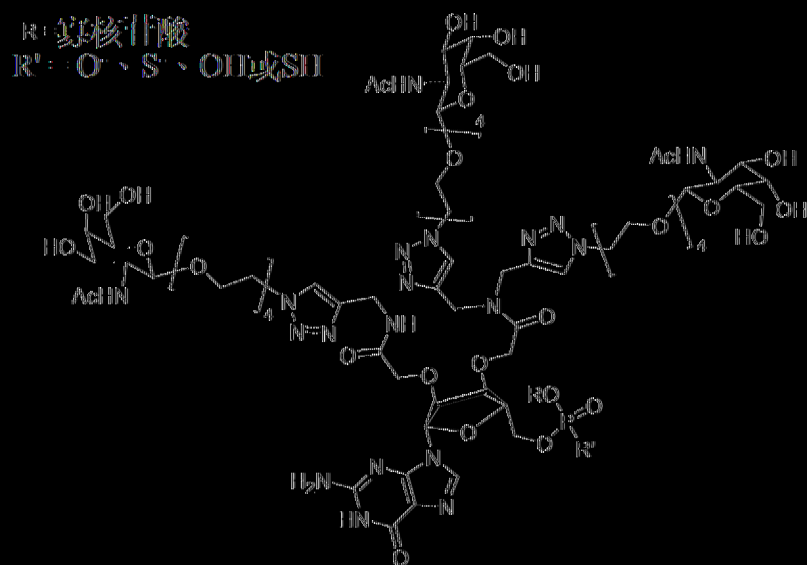
式III A

[(0095)] 在某實施例中，根據式V之結合基團由下式表示：



式V A

[(0096)] 在某實施例中，根據式VIII之結合基團由下式表示：



LXVIII A

修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為SH。

【0098】 在某些實施例中，R'為OH。在某些實施例中，R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為SH。

【0099】 在某些實施例中，R'為O。在某些實施例中，R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為

式II且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為S。

【0100】 某些實施例提供一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸選自Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018、IS0570-587、IS0969、IS0972-977、IS1023-1027、IS1029、IS1031-1037、IS1042-1046、IS1082、IS1085、IS1086、IS1091-1095、IS1108-1111、IS1236-1239、IS1242、IS1249及IS1251-1254中之任一者，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至21個鍵聯核苷且與第一經修飾寡核苷酸完全互補。

【0101】 某些實施例提供一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸選自Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、

IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者，該第二經修飾寡核苷酸選自Ref ID NO: IS0570-587、IS0969、IS0972-977、IS1023-1027、IS1029、IS1031-1037、IS1042-1046、IS1082、IS1085、IS1086、IS1091-1095、IS1108-1111、IS1236-1239、IS1242、IS1249及IS1251-1254中之任一者。

【0102】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0840之第一經修飾寡核苷酸及為IS0972之第二經修飾寡核苷酸。

【0103】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0842之第一經修飾寡核苷酸及為IS0974之第二經修飾寡核苷酸。

【0104】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0888之第一經修飾寡核苷酸及為IS1109之第二經修飾寡核苷酸。

【0105】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0888之第一經修飾寡核苷酸及為IS1236之第二經修飾寡核苷酸。

【0106】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1010之第一經修飾寡核苷酸及為IS1109之第二經修飾寡核苷酸。

【0107】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1011之第一經修飾寡核苷酸及為IS1239之第二經修飾寡核苷酸。

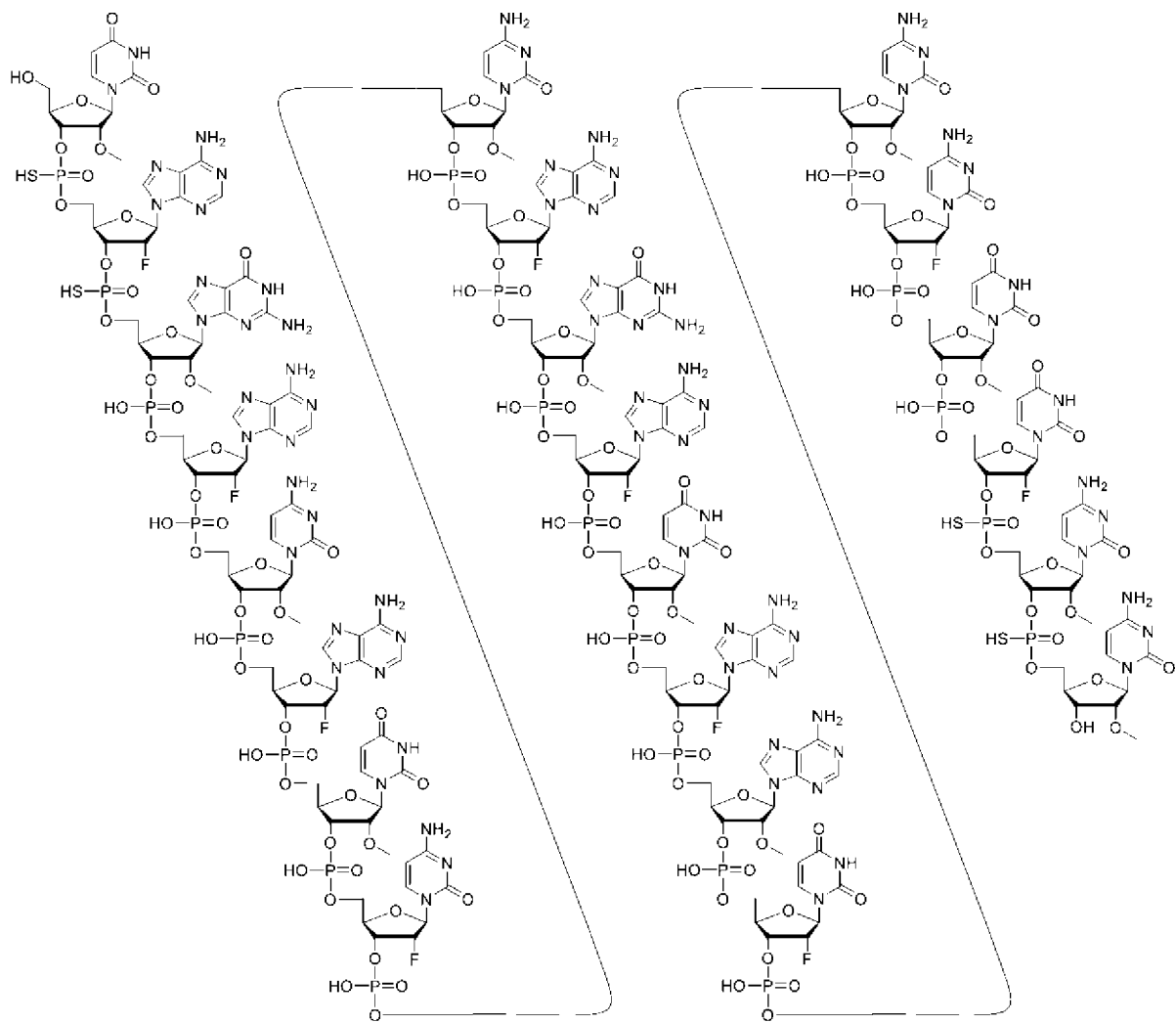
【0108】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1012之第一經修飾寡核苷酸及為IS1242之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1016之第一經修飾寡核苷酸及為IS1252之第二經修飾寡核苷酸。

【0109】 某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1017之第一經修飾寡核苷酸及為IS1253之第二經修飾寡核苷酸。

【0110】 在某些實施例中，任何前述實施例之化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鉀鹽。

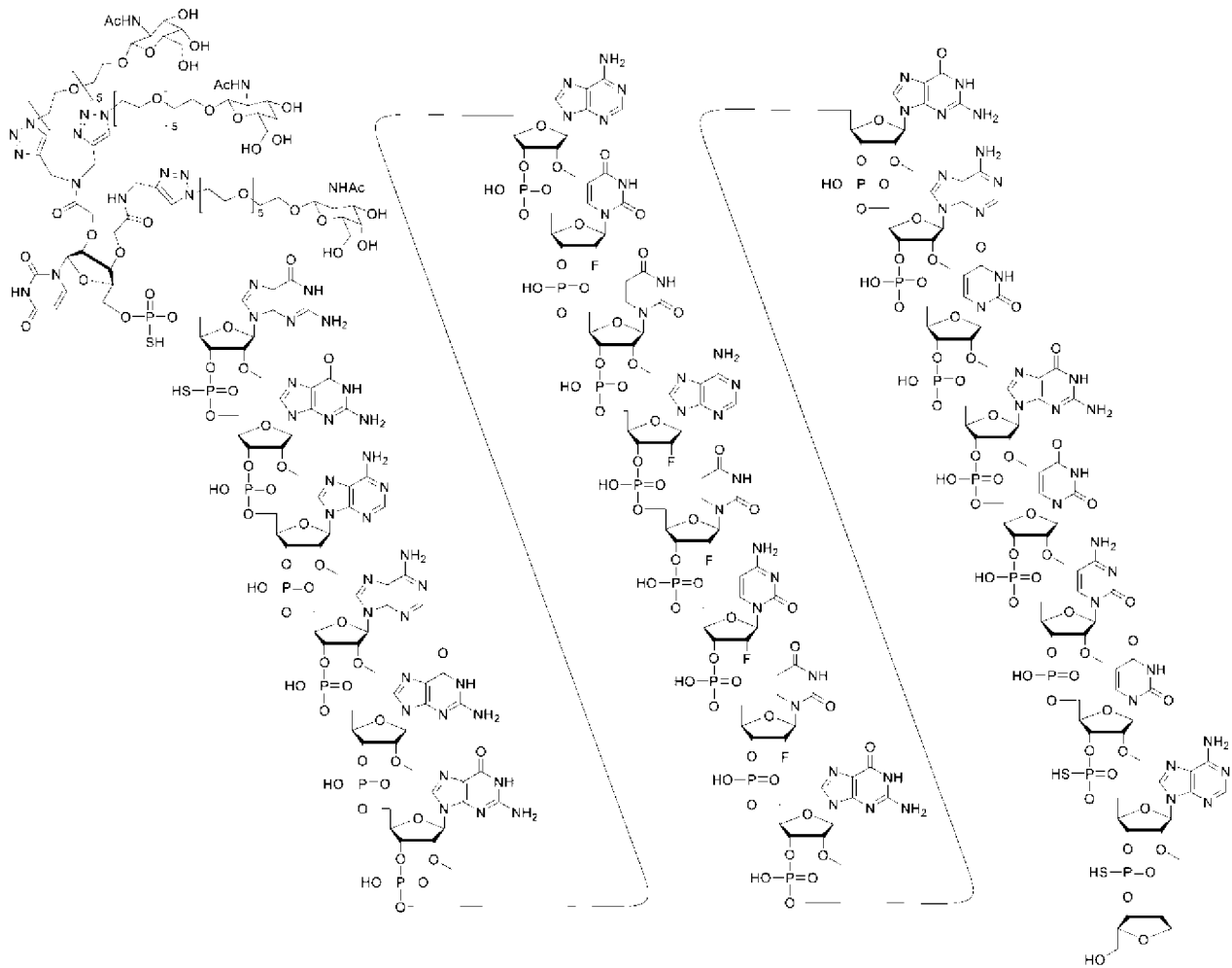
【0111】 某些實施例提供任何前述實施例之化合物，其為立體異構物。

【0112】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



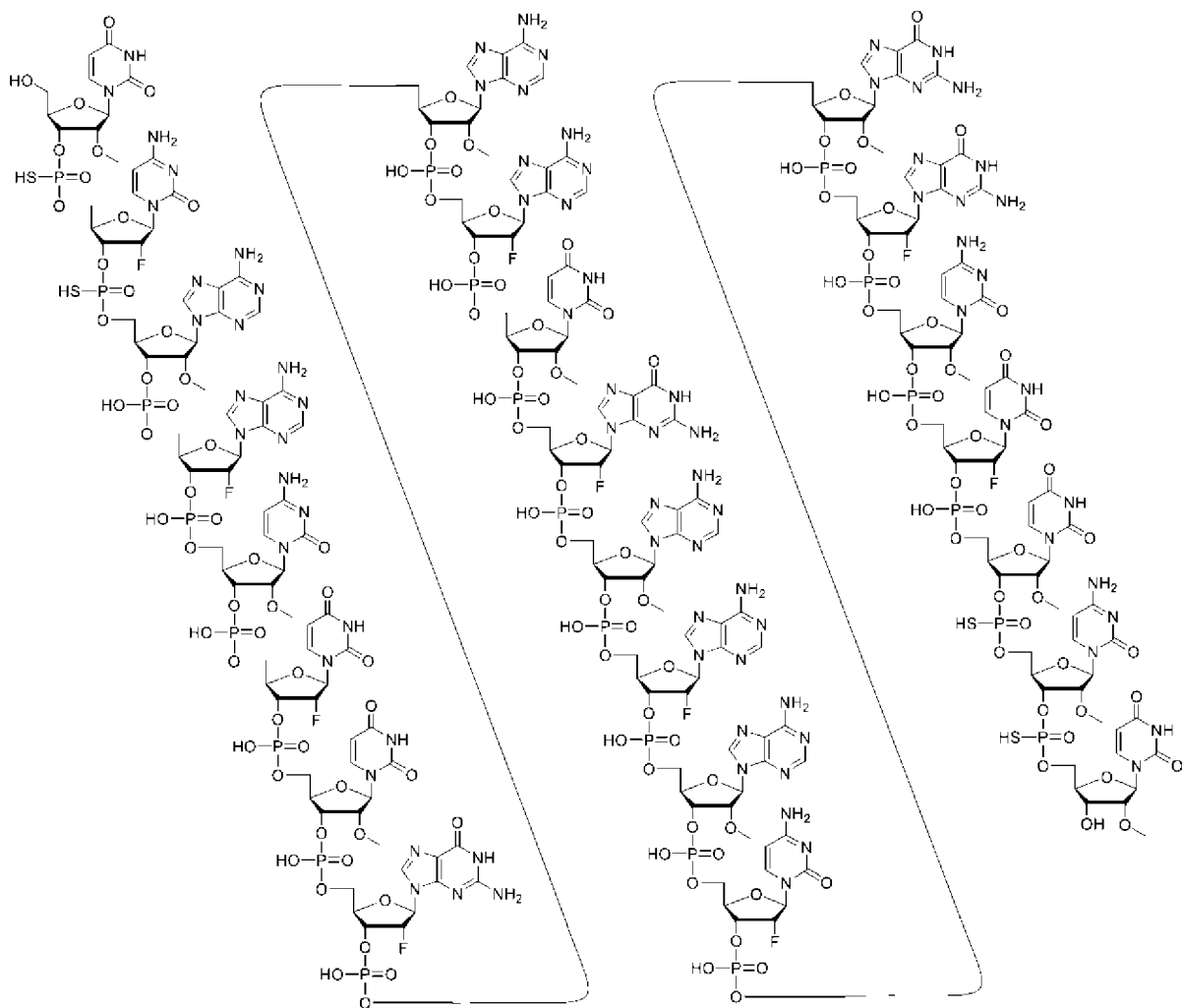
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1016為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0113】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



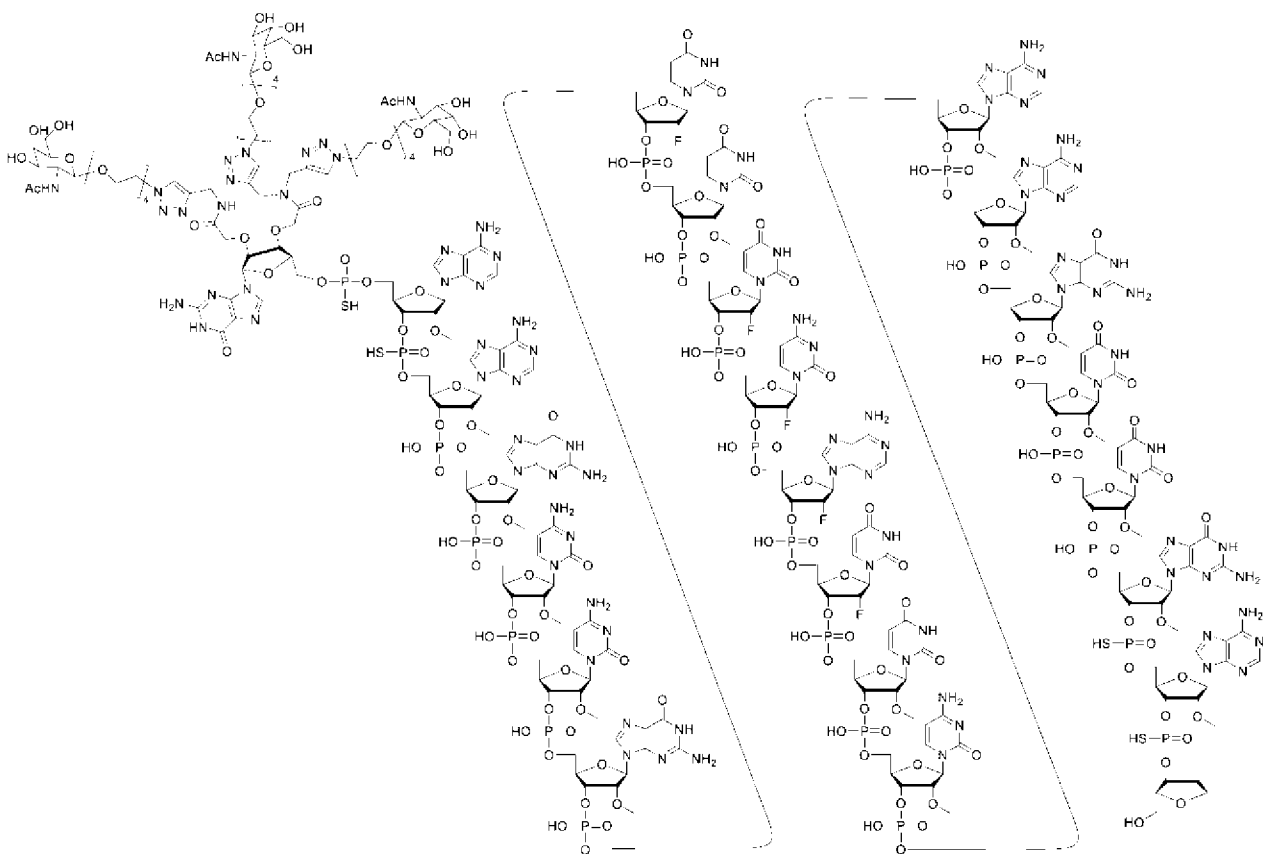
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1252為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0114】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



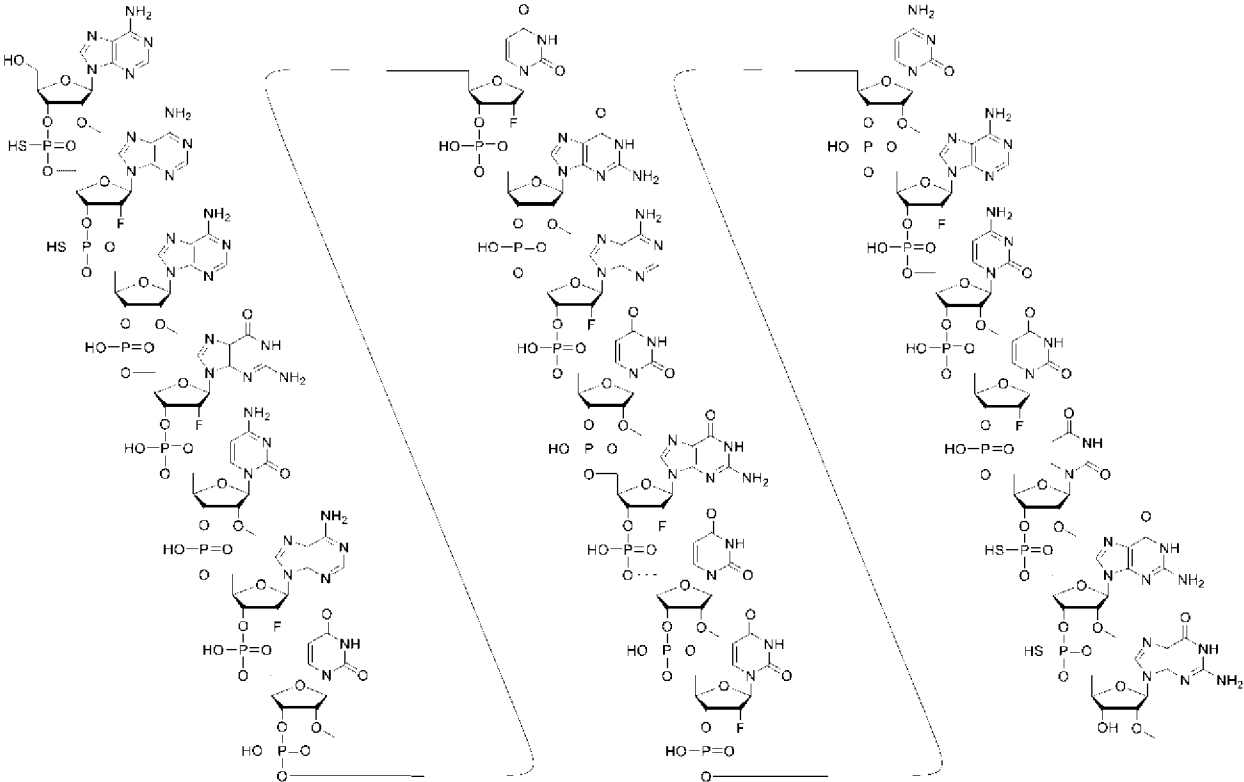
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1017為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0115】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



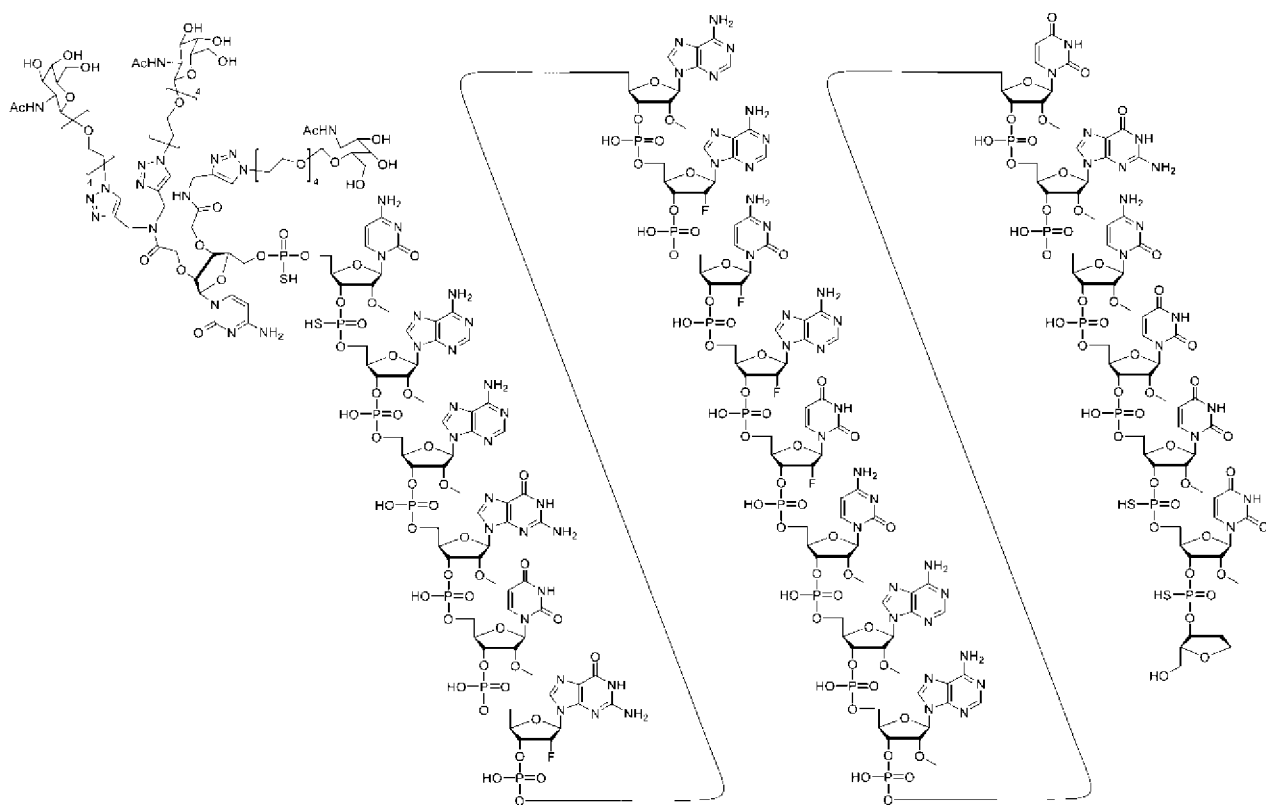
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1253為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0116】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



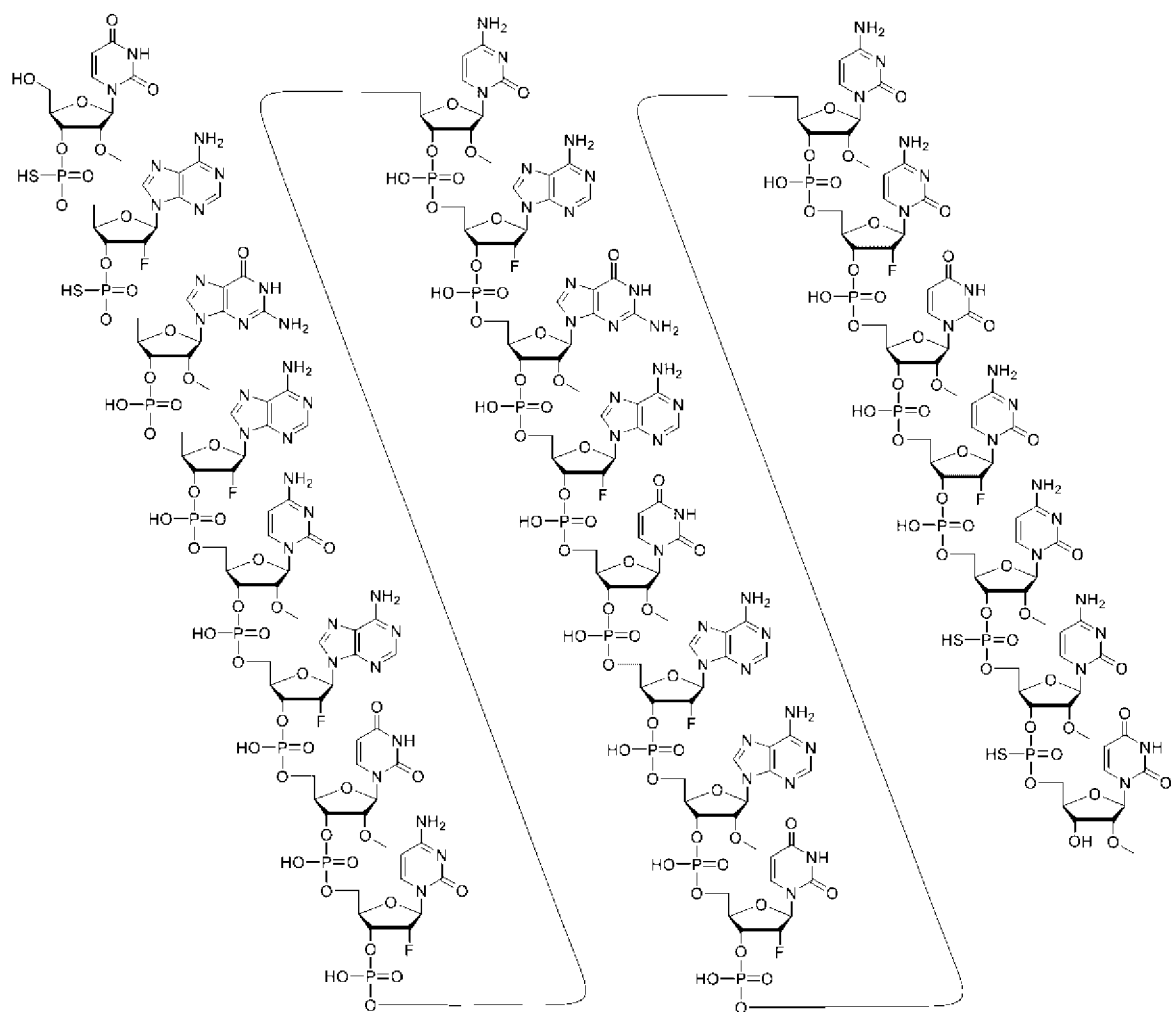
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1010為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0117】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



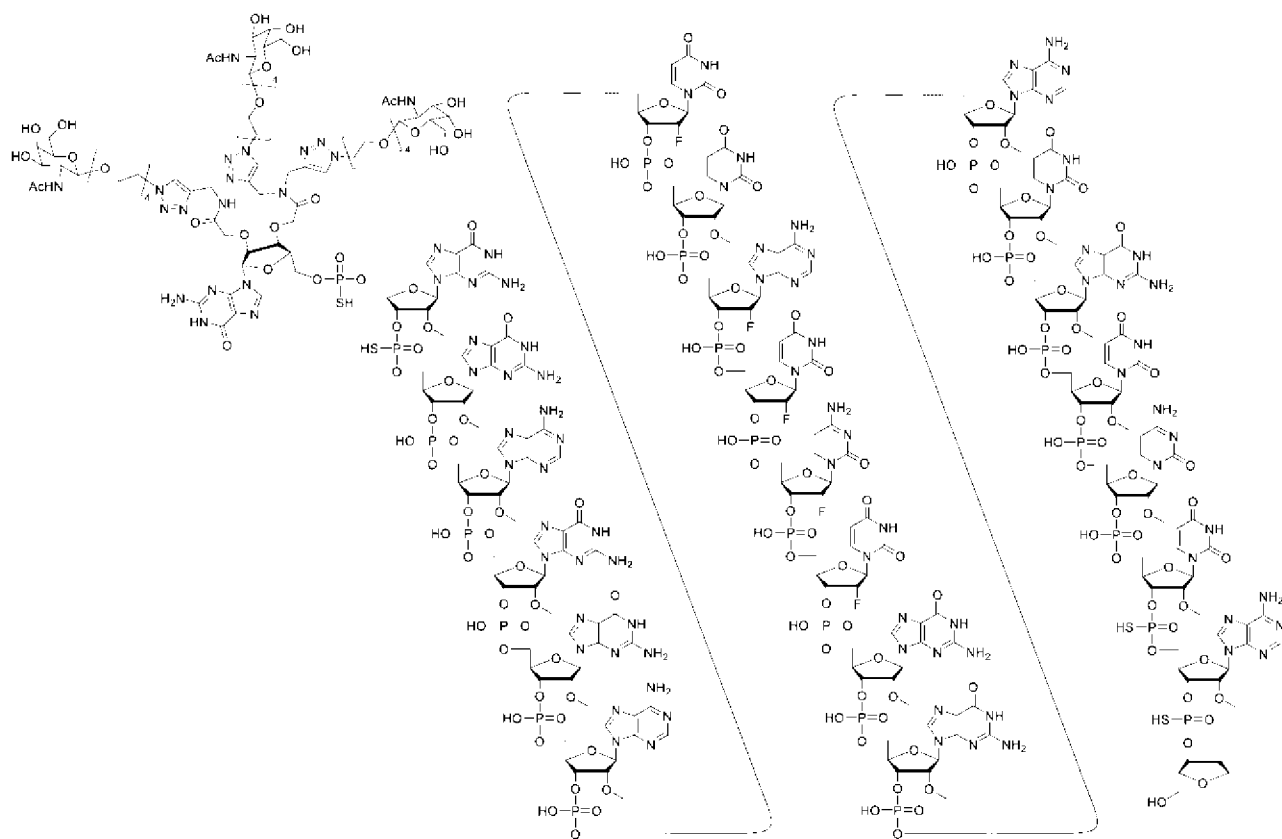
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1109為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0118】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



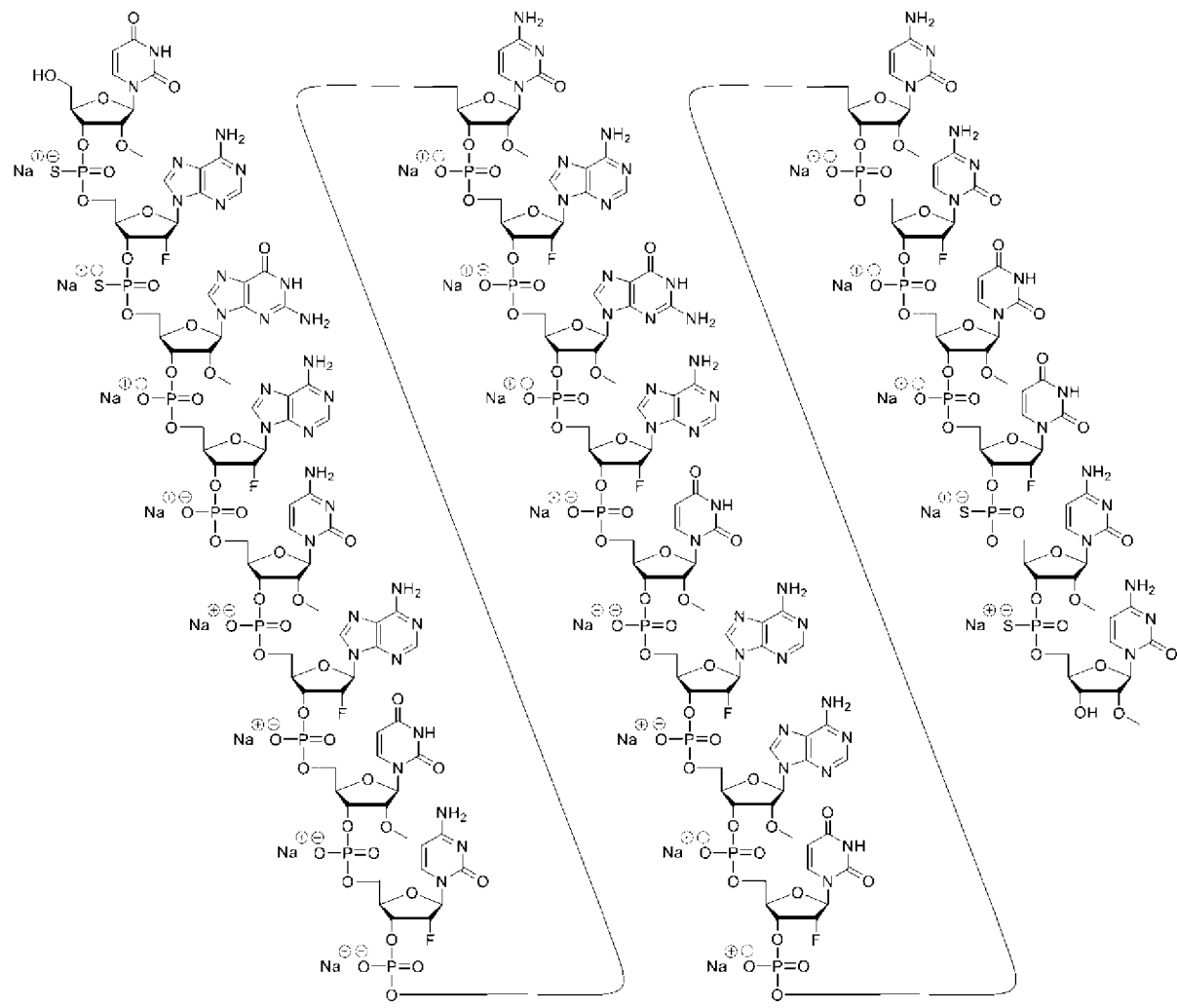
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1011為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0119】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



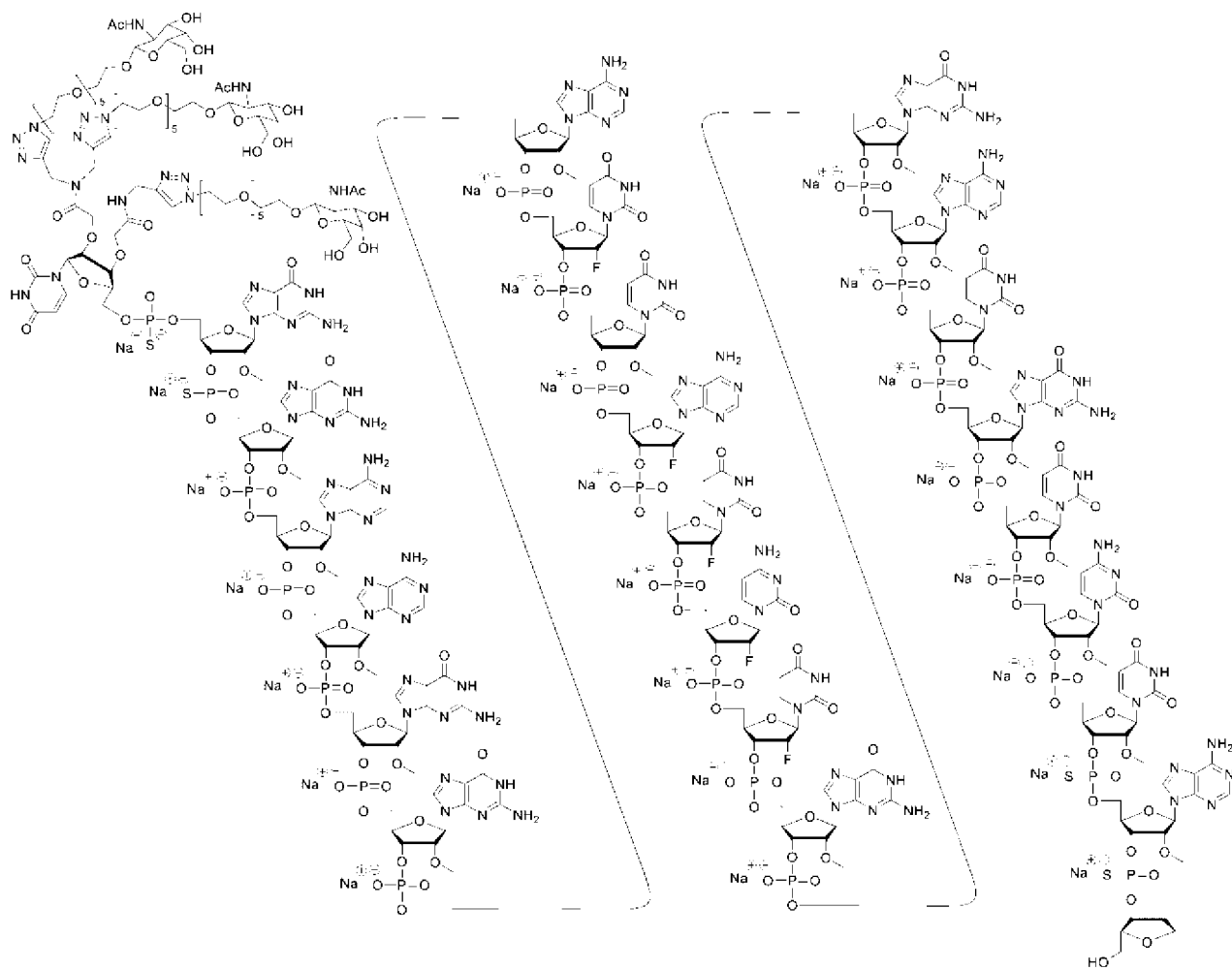
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1239為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0120】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



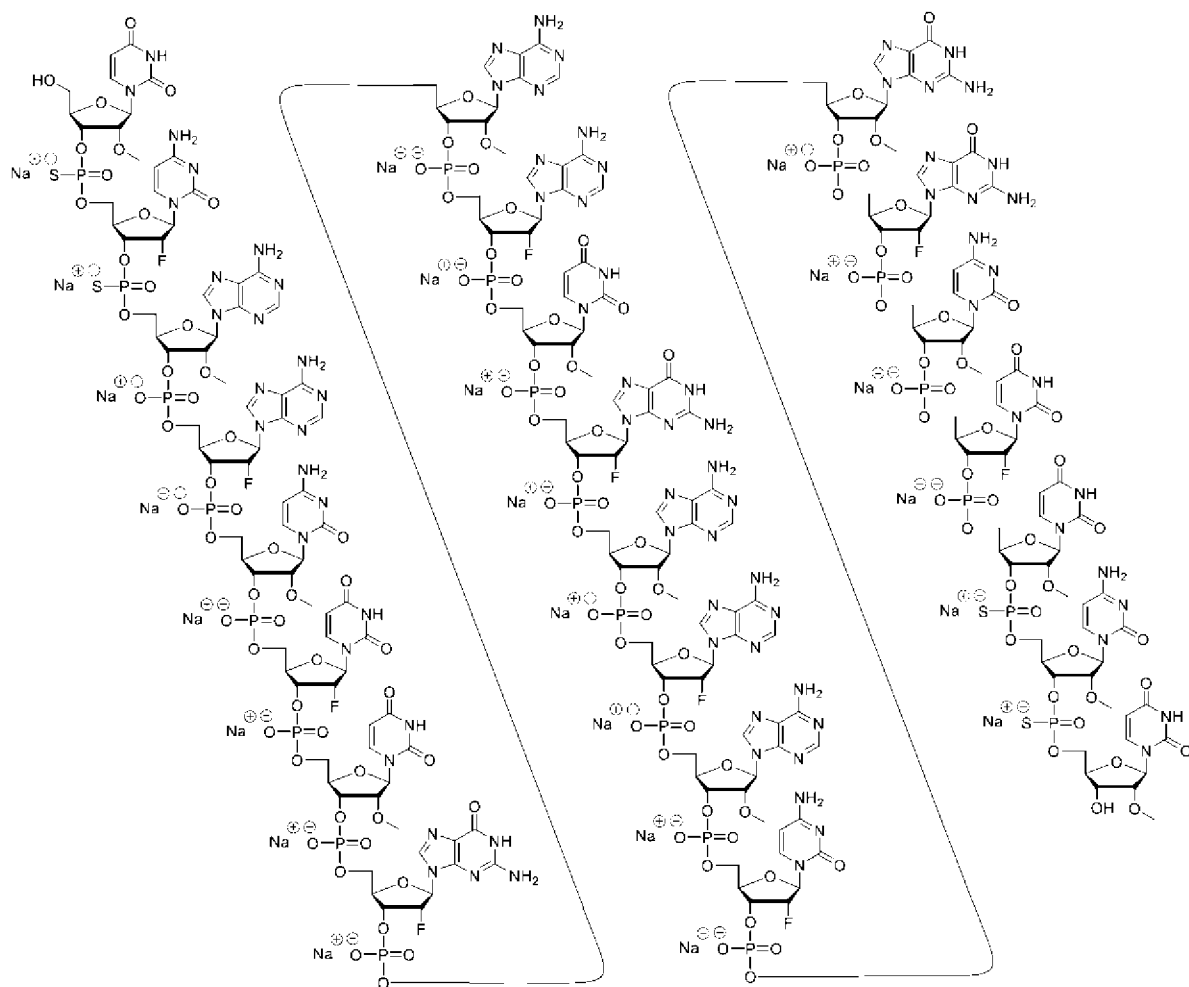
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1016為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0121】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



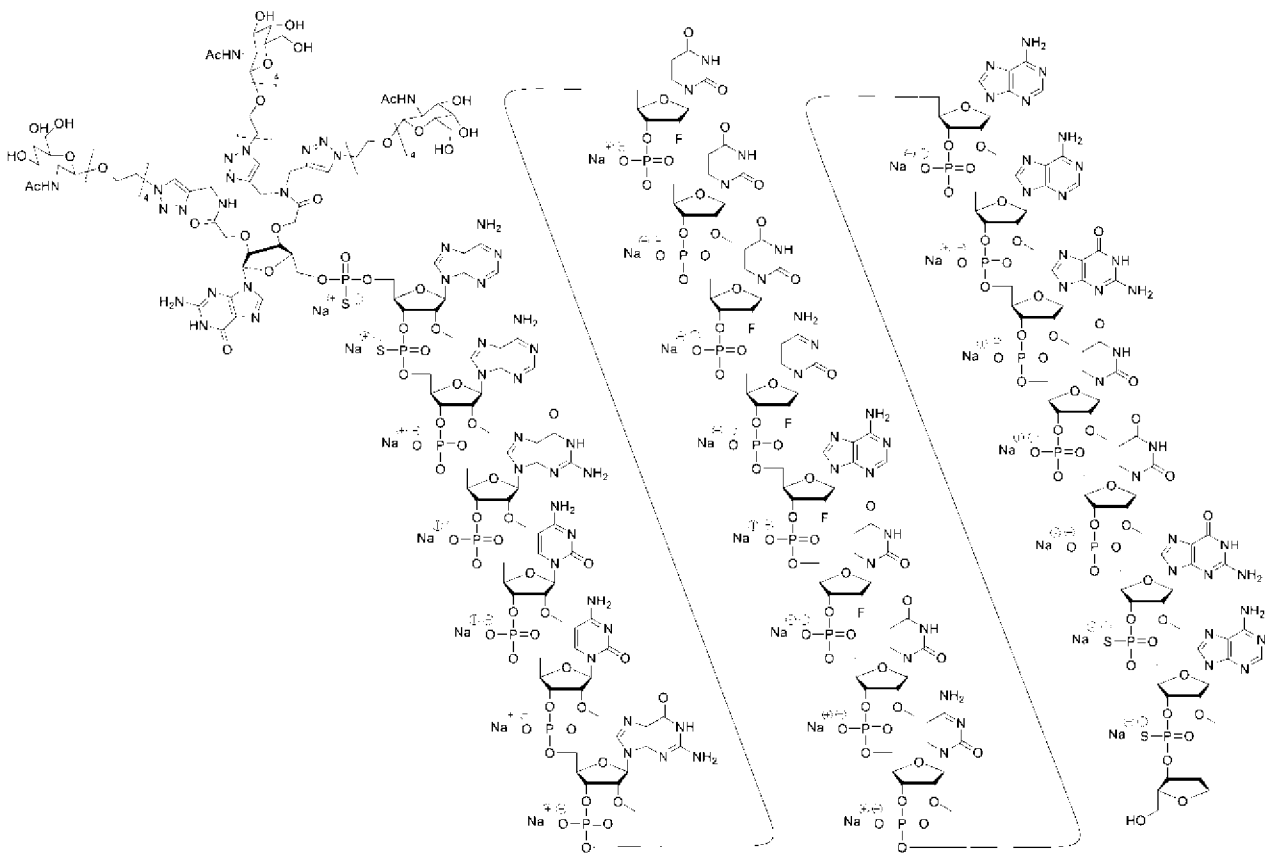
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1252為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0122】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



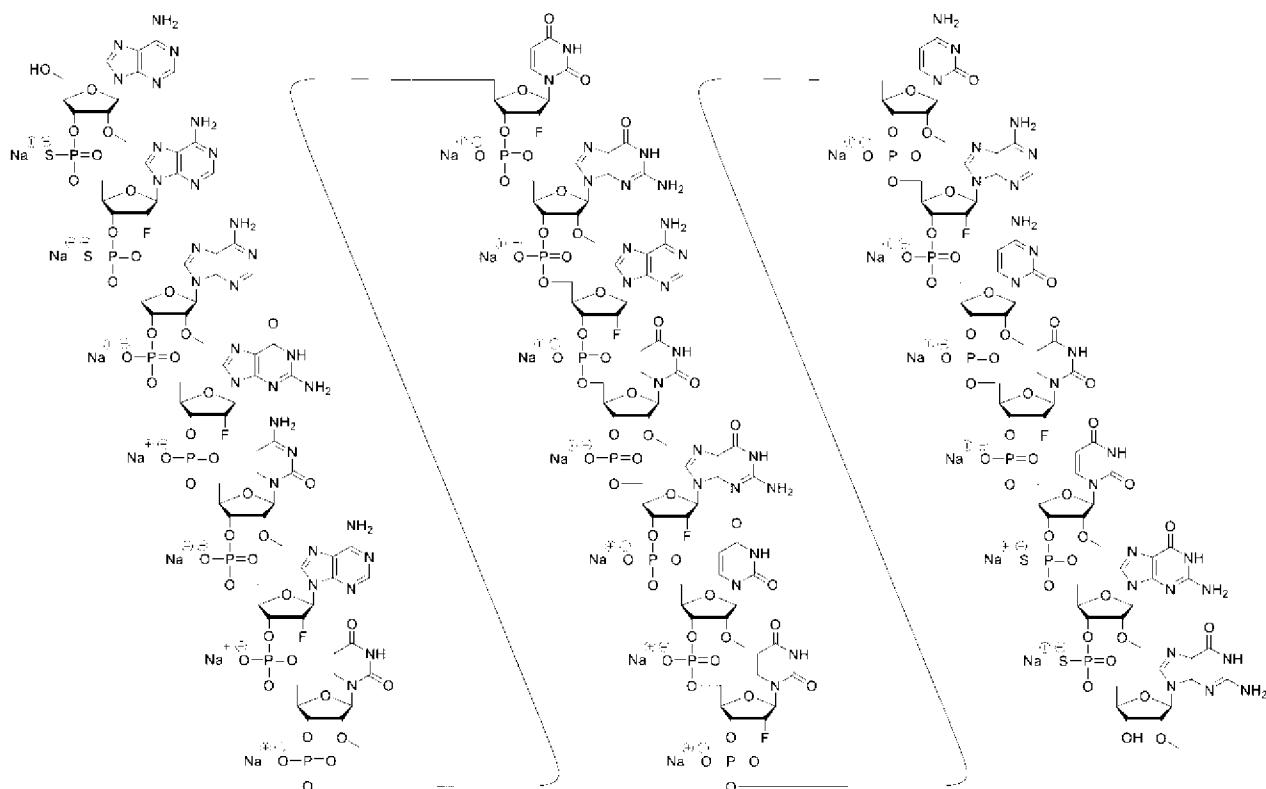
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1017為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0123】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



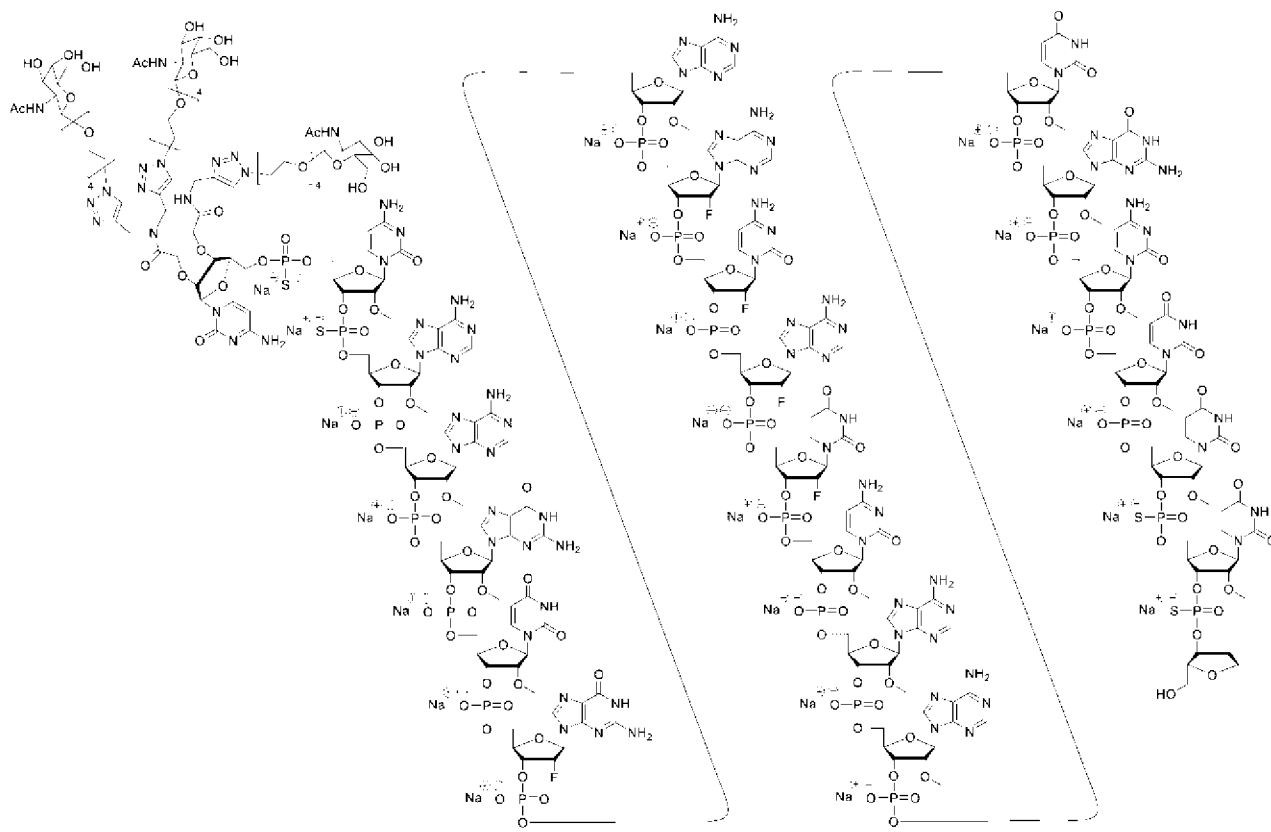
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1253為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0124】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



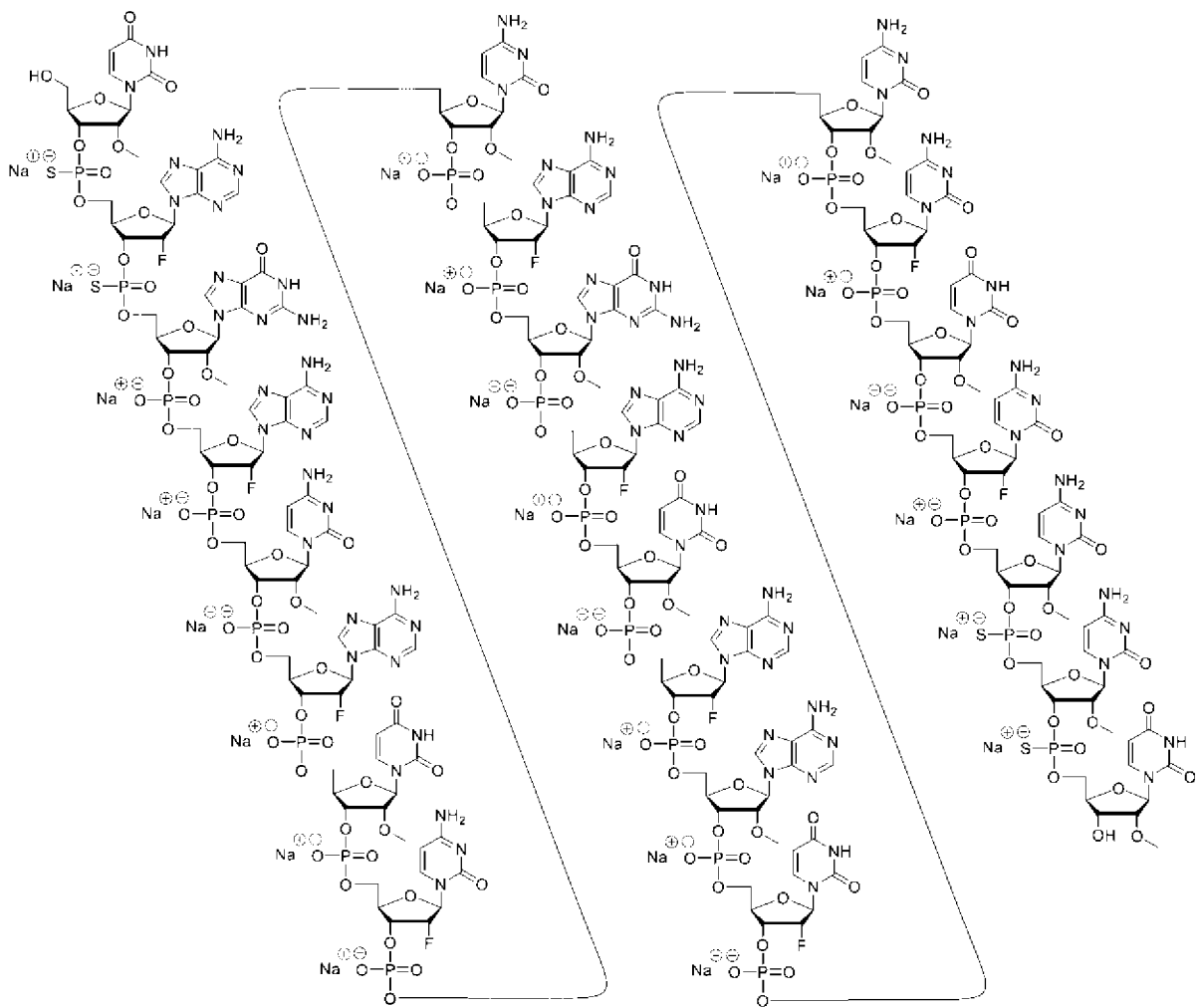
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: 1A1010為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0125】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



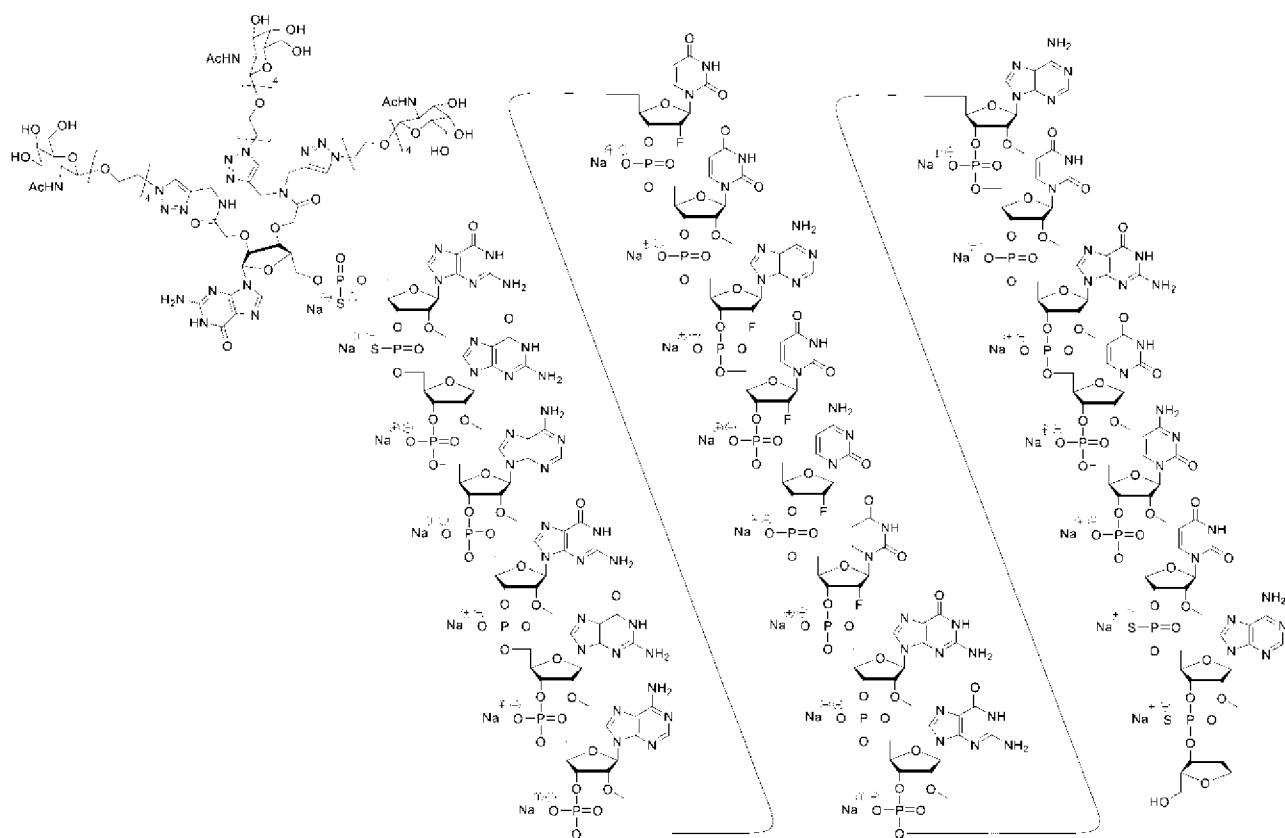
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1109為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0126】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



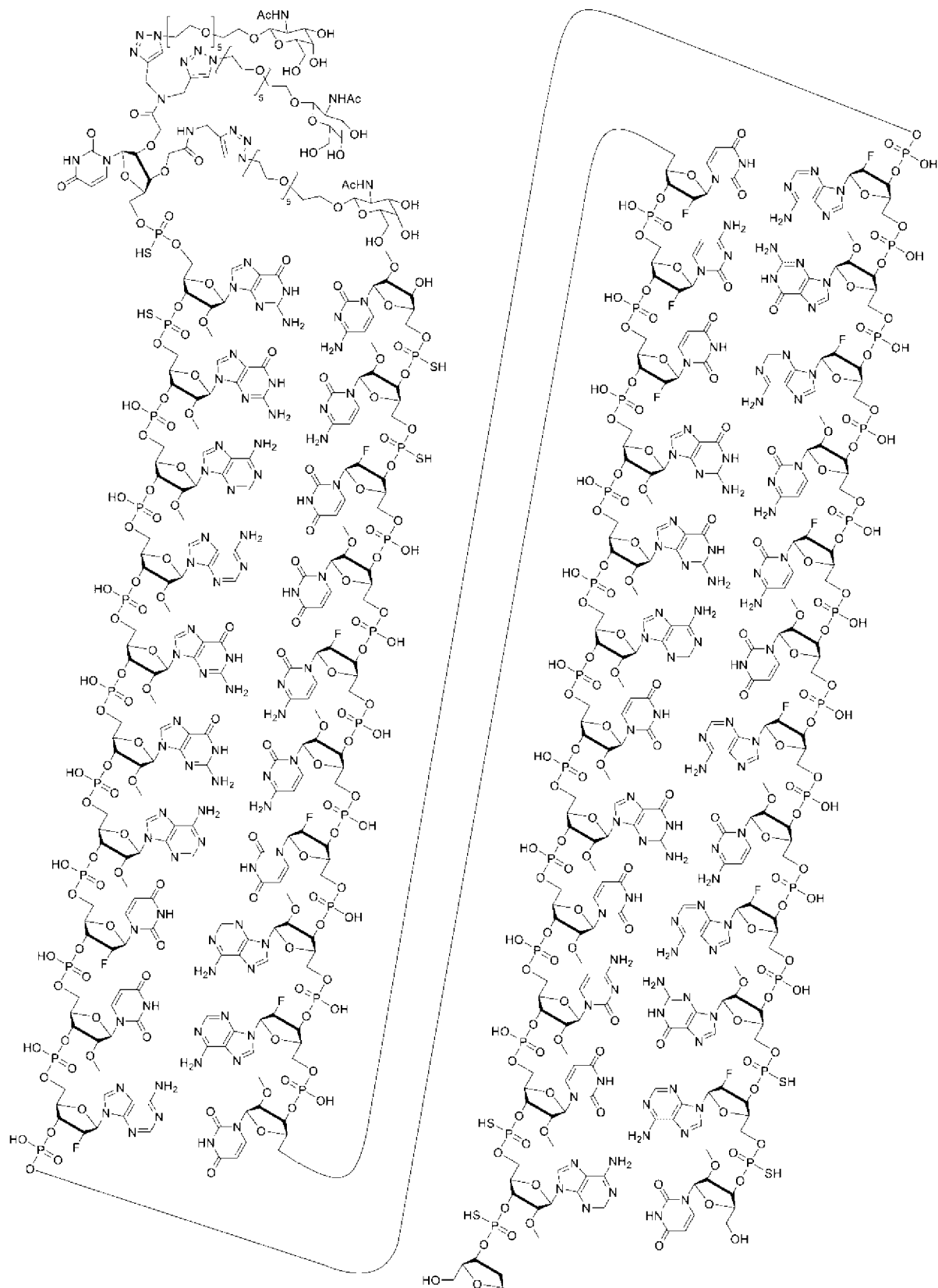
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IA1011為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0127】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸之鈉鹽：



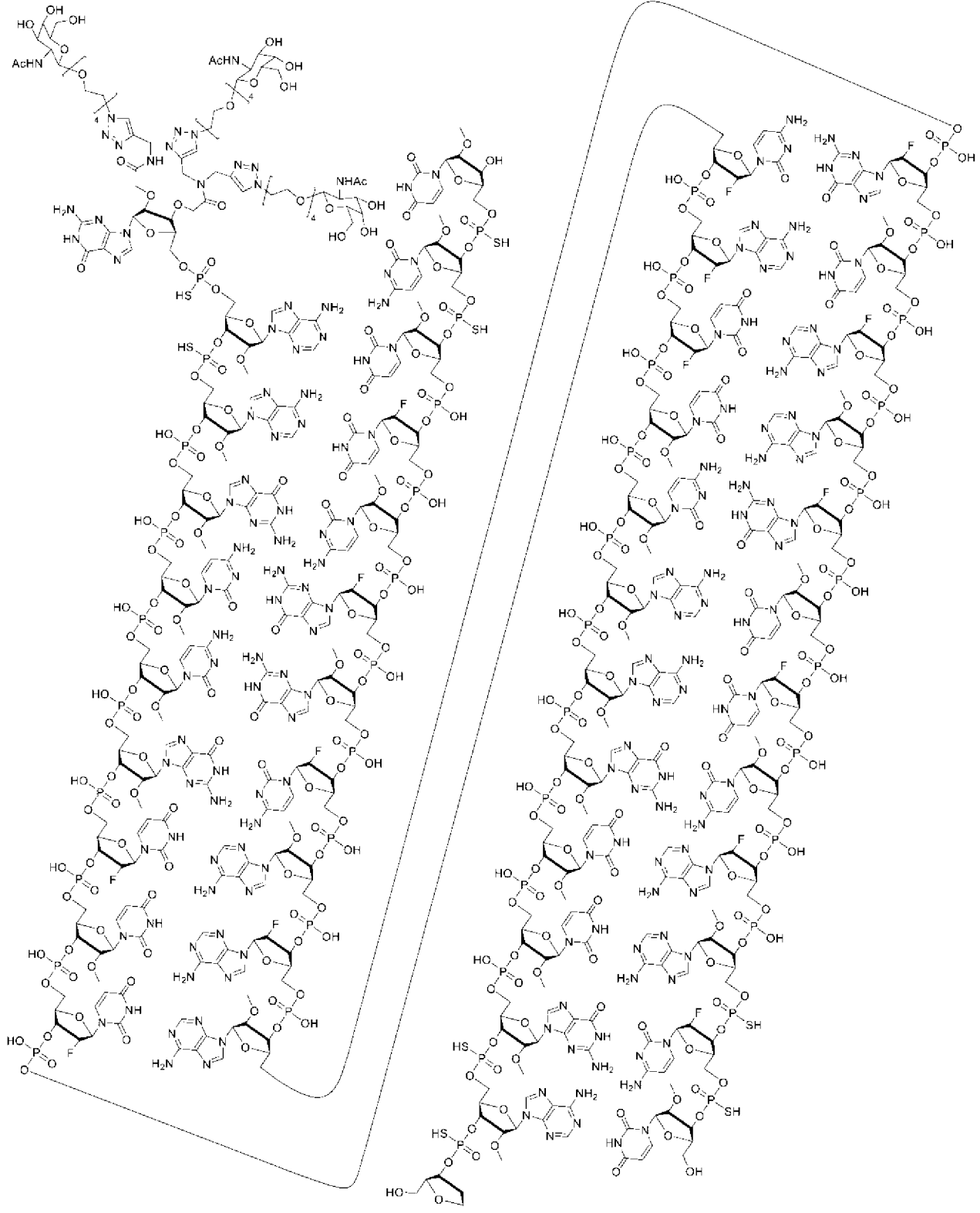
或其立體異構物。在某些實施例中，Ref ID NO: IS1239為根據前述化學結構之經修飾寡核苷酸或其立體異構物。

【0128】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物：



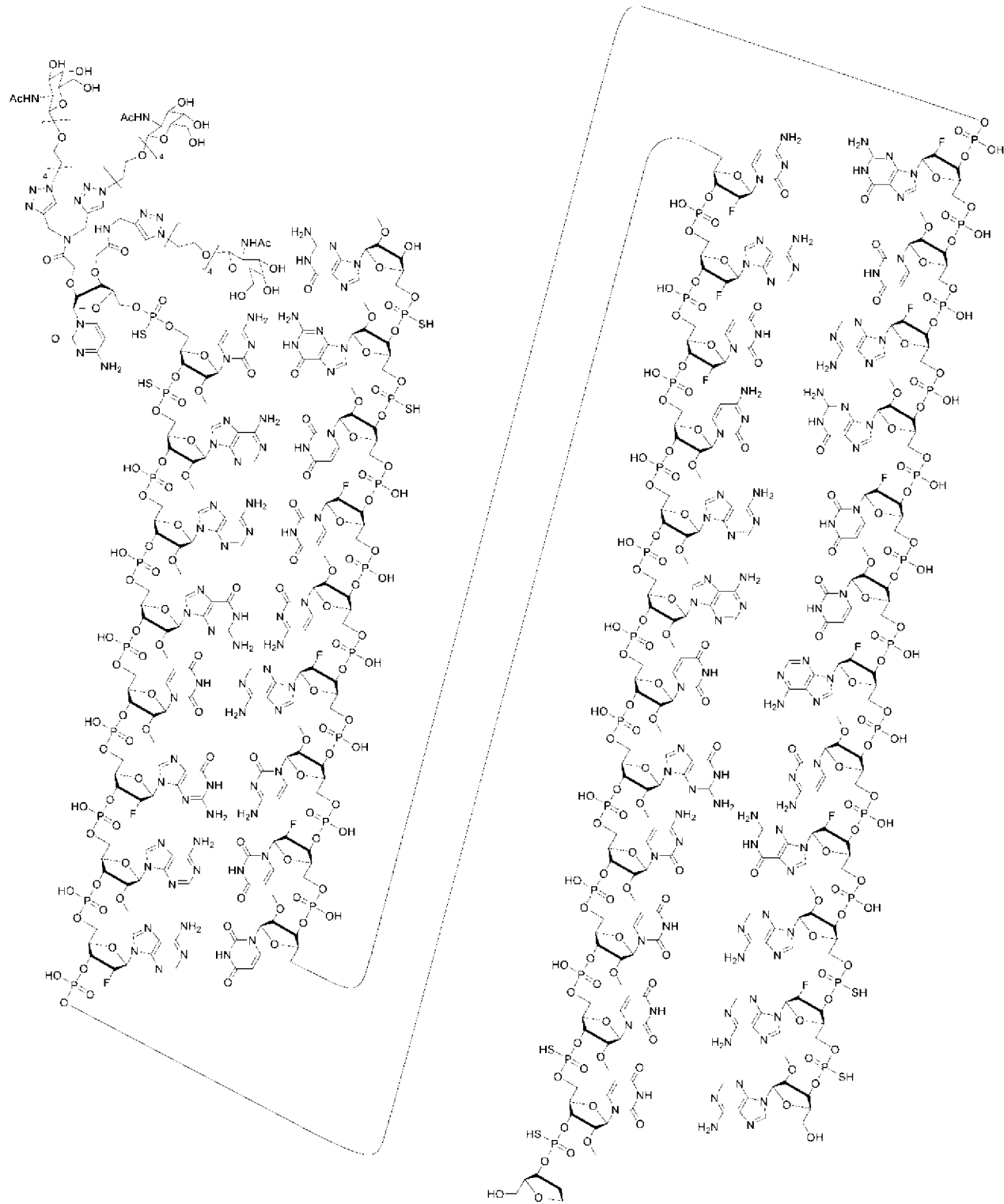
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2830為根據前述化學結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0129】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物：



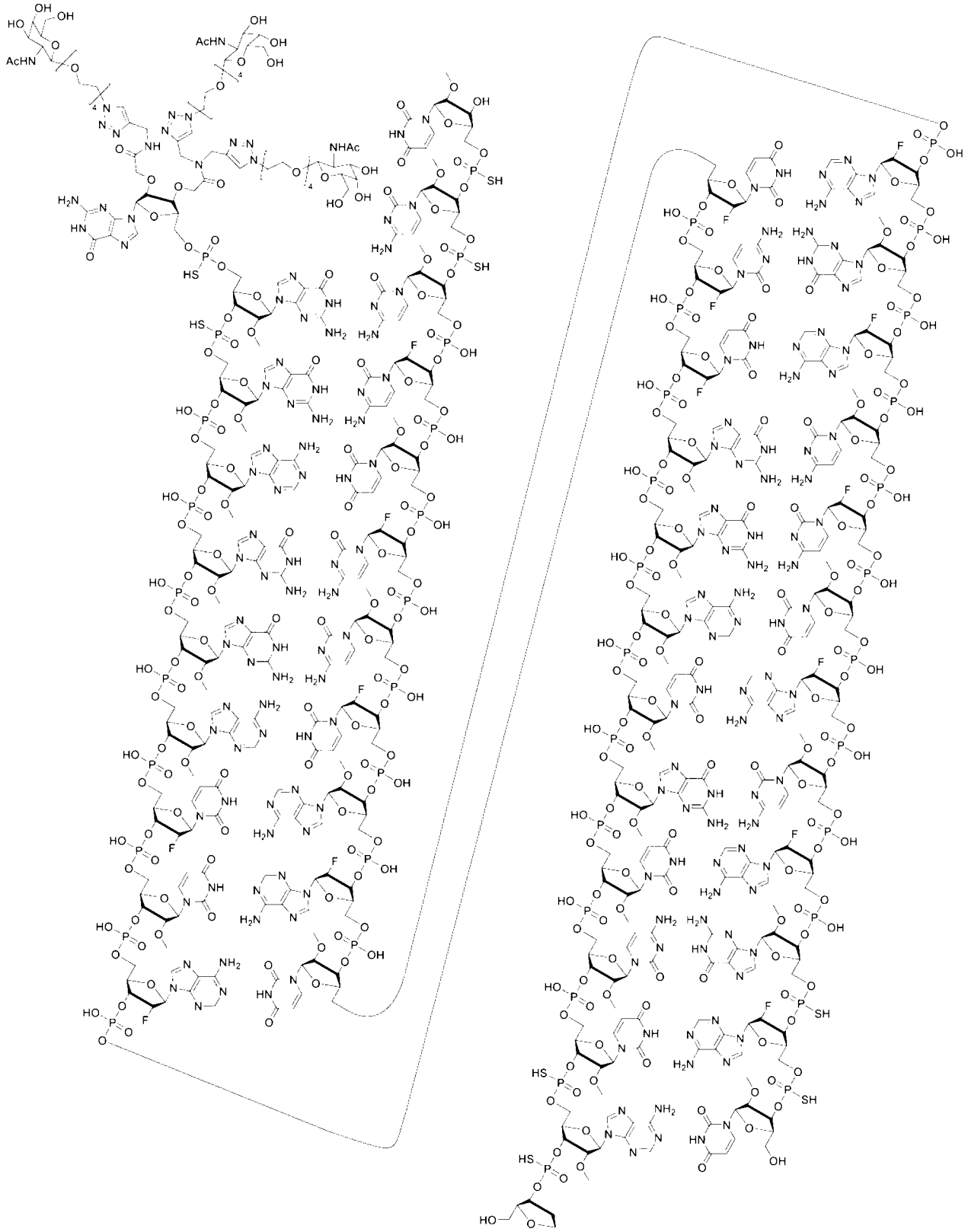
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2831為根據前述化學結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0130】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2795為根據前述化學結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

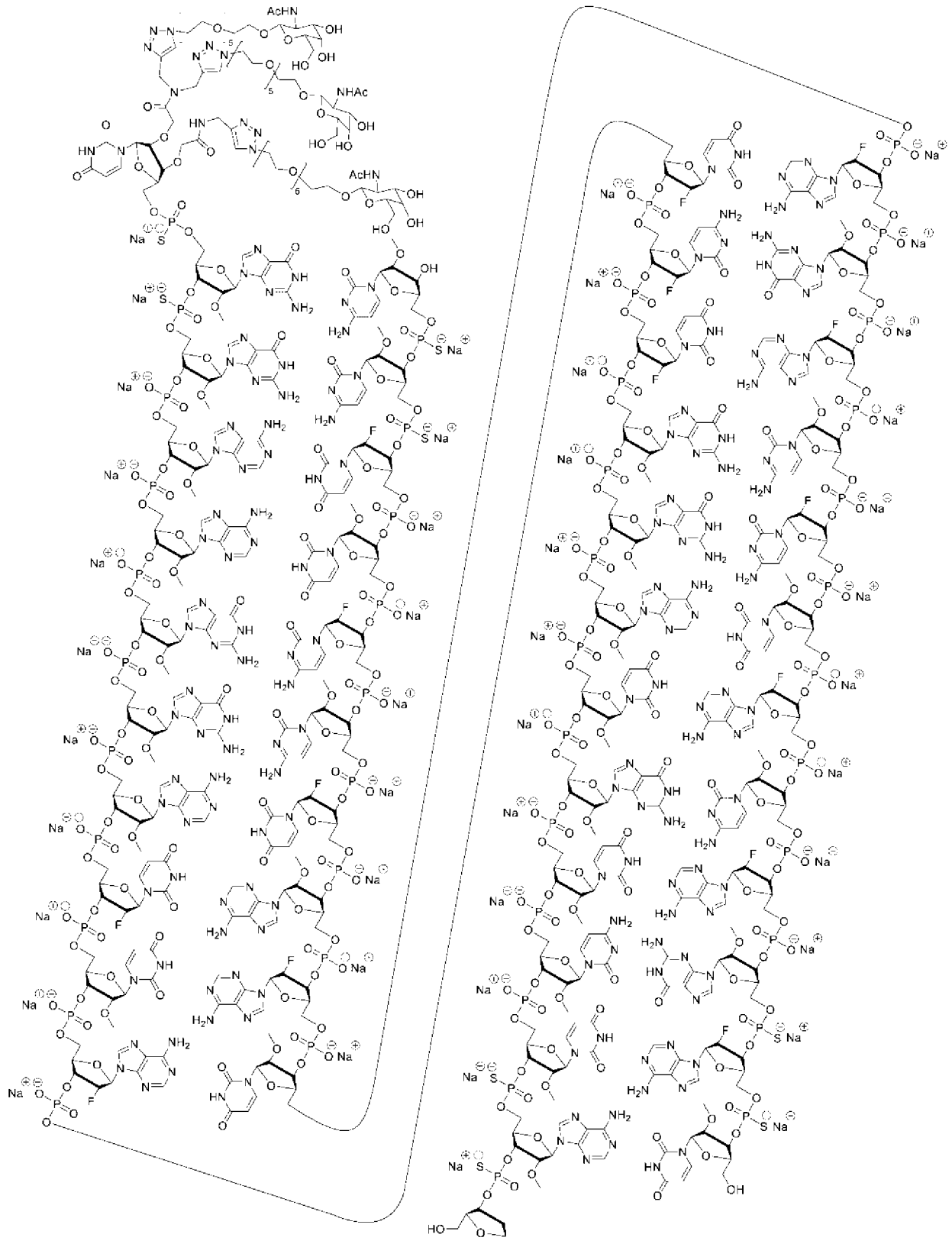
【0131】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。在某些實施例中，化合物
編號RD2798為根據前述化學結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立

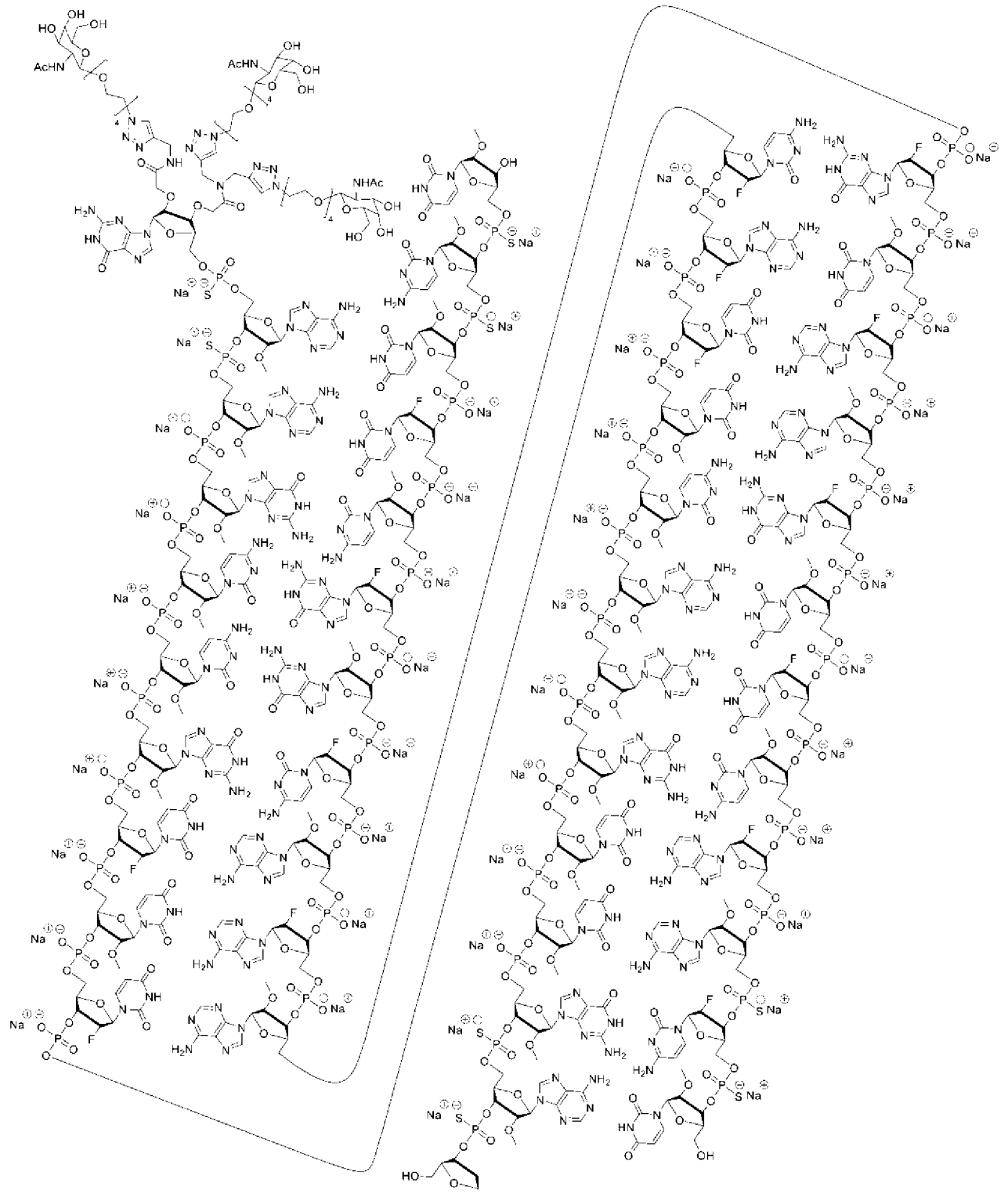
體異構物。

【0132】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物的
鈉鹽：



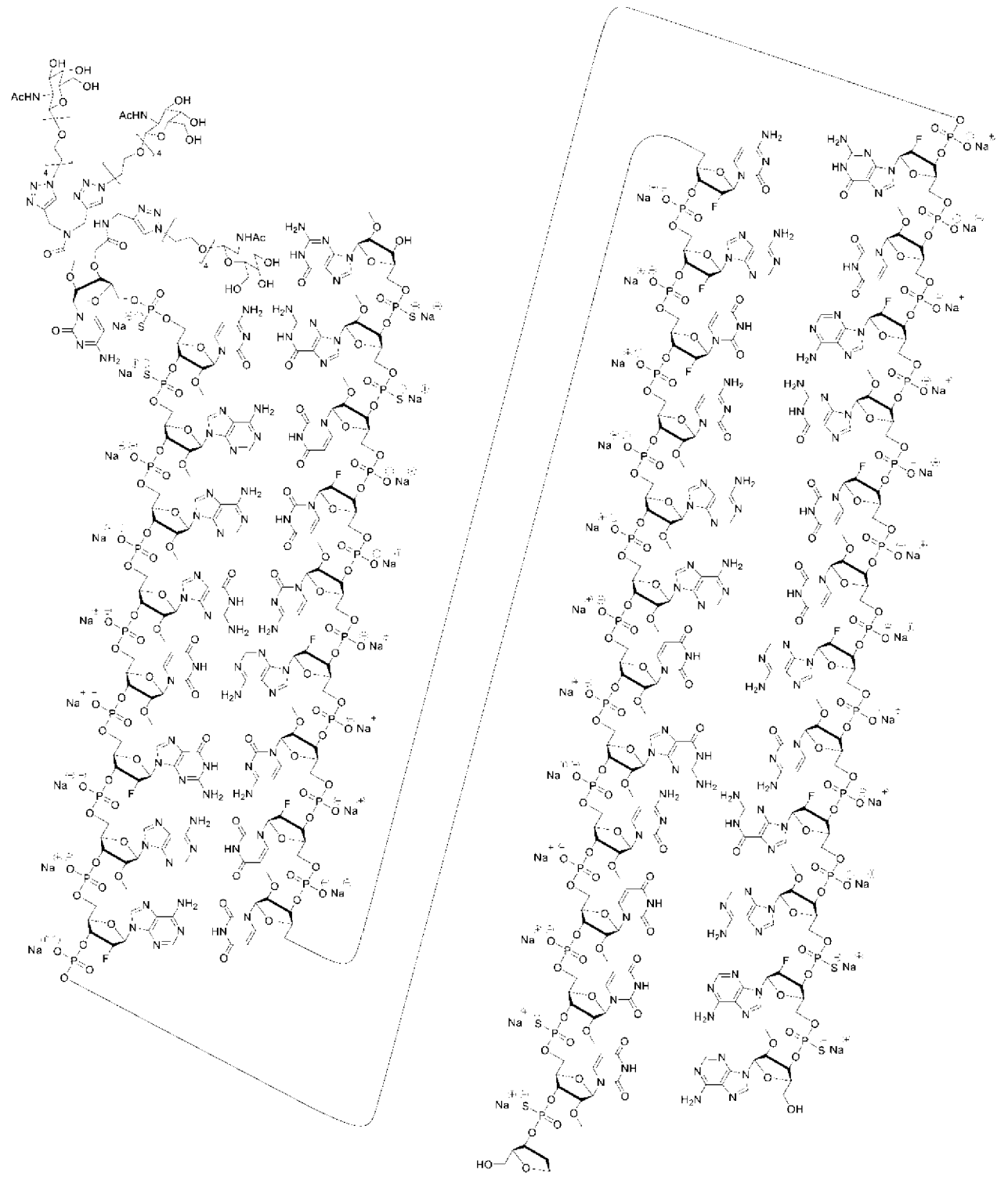
或其立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2830為根據前述化學結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0133】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物的鈉鹽：



或其立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2831為根據前述化學結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0134】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物的鈉鹽：

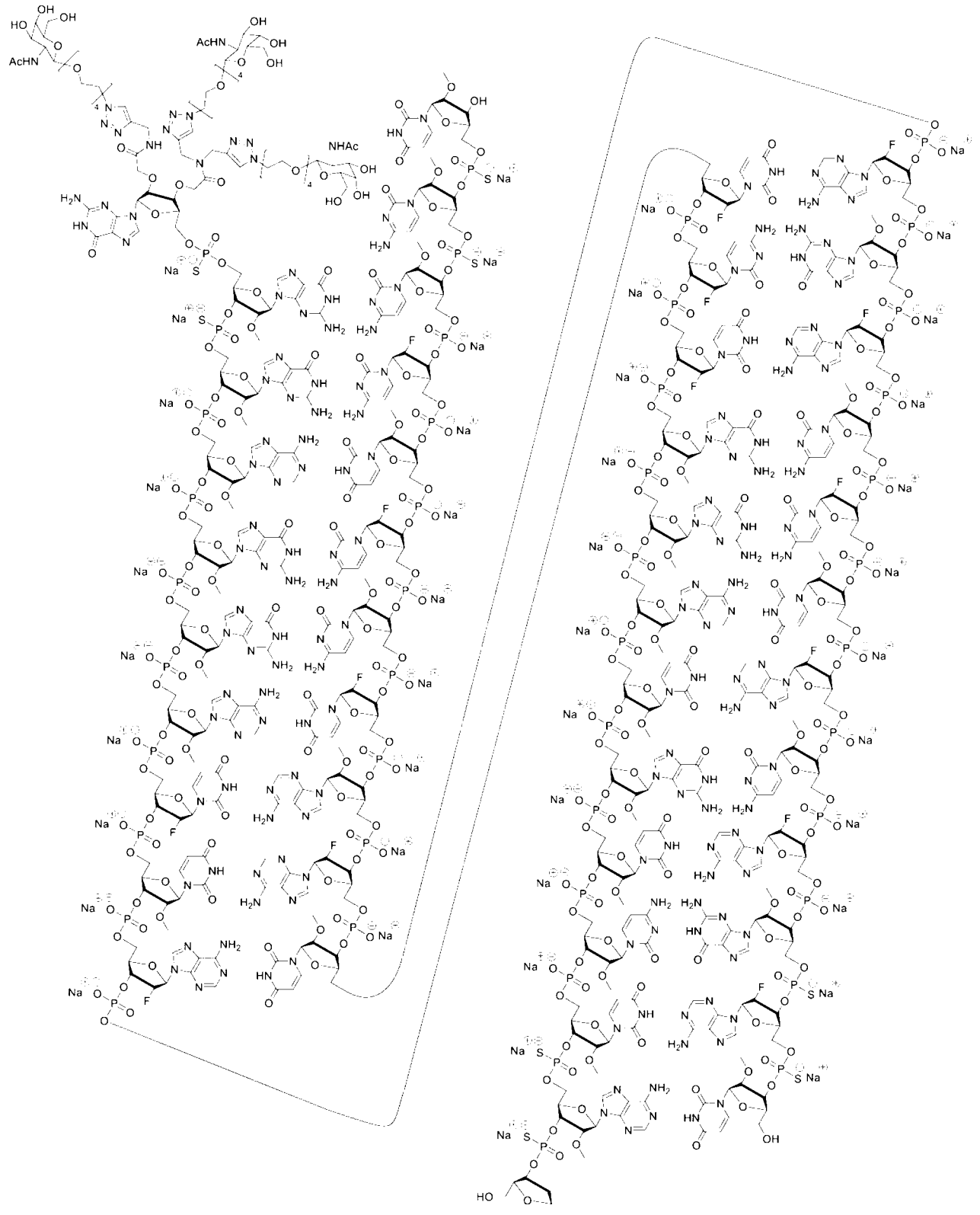


或其立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2795為根據前述
第 56 頁(發明說明書)

化學結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0135】 在一態樣中，本文提供一種根據以下化學結構之化合物的

鈉鹽：



或其立體異構物。在某些實施例中，化合物編號RD2798為根據前述化學結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0136】 在某些實施例中，本文提供經修飾寡核苷酸之群體，其中經修飾寡核苷酸的所有硫代磷酸酯核苷間鍵聯為立體無規的。在某些實施例中，本文提供一種化合物群體，其中經修飾之寡核苷酸的所有硫代磷酸酯核苷間鍵聯為立體無規的。

【0137】 某些實施例提供一種組合物，其包含任何前述實施例之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0138】 某些實施例提供一種組合物，其包含任何前述實施例之化合物，其用於療法中。

【0139】 某些實施例提供一種治療、預防或改善個體之與CFB相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向個體投與靶向CFB之化合物，藉此治療、預防或改善疾病。

【0140】 在某些實施例中，向個體投與任何前述實施例之化合物或組合物。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，投與化合物抑制或減少或改善非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症

肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)或其症狀。

【0141】 在某些實施例中，以治療有效量向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，以足以遞送每公斤個體體重約1至100 mg之劑量水平向個體投與任何前述實施例之包含化合物之組合物。在某些實施例中，以約25 mg至約1,000 mg之固定劑量向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，一天內一或多次向個體投與化合物或組合物，直至達到該劑量水平或固定劑量為止。

【0142】 在某些實施例中，每日、每週、每月、每季度或每年向個體投與包含任何前述實施例之化合物之組合物。在某些實施例中，約每季度一次(亦即每三個月一次)至約每年一次向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，約每季度一次、約每六個月一次或約每年一次向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。

【0143】 某些實施例提供一種抑制CFB於細胞中表現的方法，其包含使該細胞與靶向CFB之化合物接觸，藉此抑制CFB於該細胞中表現。在某些實施例中，細胞係在個體之肝臟中。在某些實施例中，個體患有以下疾病或處於患病風險：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷，或類風濕性關節炎(RA)。

【0144】 某些實施例提供一種減少或抑制個體之以下疾病的方法：

非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀，該方法包含向個體投與靶向CFB之化合物，藉此減少或抑制個體之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。在某些實施例中，個體患有以下疾病或處於患病風險：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。在某些實施例中，化合物為靶向CFB之化合物。在某些實施例中，化合物為前述化合物中之任一者。在某些實施例中，化合物或組合物係非經腸投與。

【0145】 某些實施例提供一種靶向CFB之化合物的用途，其用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎

病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物為靶向CFB之化合物。在某些實施例中，化合物為前述化合物中之任一者。

【0146】 某些實施例提供一種靶向CFB之化合物的用途，其用於製造用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況之藥物。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物為靶向CFB之化合物。在某些實施例中，化合物為前述化合物中之任一者。

某些適應症

【0147】 在某些態樣中，本發明係關於抑制CFB表現之方法，其可適用於藉由投與靶向CFB之化合物治療、預防或改善個體之與CFB相關之疾病、病症或病況。在某些實施例中，化合物可為CFB特異性抑制劑。在某些實施例中，化合物可為靶向CFB之反義寡核苷酸、寡聚化合物或寡核苷酸。

【0148】 在某些態樣中，本發明係關於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況。在某些實施例中，可用本文所提供之方法治療、預防及/或改善的與CFB相關之疾病、病症或病況包括非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖

尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。本文所提供之某些化合物係針對化合物及組合物，其減少動物之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。

【0149】 在某些實施例中，治療、預防或改善個體中之與CFB相關之疾病、病症或病況的方法包含向個體投與包含CFB特異性抑制劑之化合物，藉此治療、預防或改善疾病、病症或病況。在某些實施例中，個體經鑑別患有與CFB相關之疾病、病症或病況，或處於患病風險下。在某些實施例中，疾病、病症或病況為肝病、腎病或眼病。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為

14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，單股化合物之長度可為14至30、14至23、14至20、16至20或14至16個鍵聯核苷。在某些實施例中，單股化合物之長度可為14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個鍵聯核苷。在某些實施例中，雙股化合物可包含具有相同或不同長度之兩個寡核苷酸，如本文中別處所描述。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。

酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物係向個體非經腸投與。在某些實施例中，投與化合物改善、保持或預防動物之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣

發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。

【0150】 在某些實施例中，治療、預防或改善動物之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其中任一者之症狀的方法包含向個體投與包含CFB特異性抑制劑之化合物，藉此治療、預防或改善非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物

包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼

基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，投與化合物改善、保持或預防動物之非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注

損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。在某些實施例中，個體經鑑別患有與CFB相關之疾病、病症或病況，或處於患病風險下。

【0151】 在某些實施例中，抑制患有與CFB相關之疾病、病症或病況或處於患病風險下之個體之CFB表現的方法，其包含向個體投與包含CFB特異性抑制劑之化合物，藉此抑制個體中CFB之表現。在某些實施例中，投與化合物抑制肝臟中CFB之表現。在某些實施例中，疾病、病症或病況為補體路徑相關疾病病症或病況或為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，個體患有以下疾病或處於患病風險下：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO:

11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO:

106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物係向個體非經腸投與。在某些實施例中，投與化合物改善、保持或預防非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、

膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷、類風濕性關節炎(RA)或其任一者症狀。在某些實施例中，抑制CFB於細胞中之表現的方法包含使該細胞與包含CFB特異性抑制劑之化合物接觸，藉此抑制CFB於該細胞中之表現。在某些實施例中，細胞為肝細胞。在某些實施例中，細胞係在肝臟中。在某些實施例中，細胞係在患有以下疾病或處於患病風險下之個體之肝臟中：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基

序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合

物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0152】 在某些實施例中，減少或抑制患有與CFB相關之疾病或處於患病風險下之個體的補體路徑相關疾病、病症或病況或非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)的方法包含向個體投與包含CFB特異性抑制劑之化合物，藉此減少或抑制個體之補體路徑相關疾病、病症或病況或非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病

變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，個體患有以下疾病或處於患病風險下：非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經

修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具

有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物係向個體非經腸投與。在某些實施例中，個體經鑑別患有與CFB相關之疾病、病症或病況，或處於患病風險下。

【0153】 某些實施例係關於一種包含CFB特異性抑制劑之化合物，其用於治療與CFB相關之疾病、病症或病況。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至

23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、

SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修

飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物係向個體非經腸投與。

【0154】 某些實施例係關於一種包含CFB特異性抑制劑之化合物，其用於減少或抑制補體路徑相關疾病、病症或病況或非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)或其任一者之症狀。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實

施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該

第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0155】 某些實施例係關於包含CFB特異性抑制劑之化合物之用途，其用於製造或製備用於治療與CFB相關之疾病、病症或病況的藥物。某些實施例係關於包含CFB特異性抑制劑之化合物之用途，其用於製備用於治療與CFB相關之疾病、病症或病況的藥物。在某些實施例中，疾病、病症或病況為補體路徑相關疾病、病症或病況。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某

些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。

酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選

自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0156】 某些實施例係關於包含CFB特異性抑制劑之化合物之用途，其用於製造或製備用於減少或抑制患有補體路徑相關疾病或處於患病風險下之個體的補體路徑相關疾病、病症或病況或其症狀的藥物。在某些實施例中，補體路徑相關疾病為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。某些實施例係關於包含CFB特異性抑制劑之化合物之用途，其用於製備用於治療與CFB相關之疾病、病症或病況的藥物。在某些實施例中，疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)(例如狼瘡性腎炎)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含靶向CFB之寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包

含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 24、25、42、96、97、98及100中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 96、SEQ ID NO: 97、SEQ ID NO: 100及SEQ ID NO: 101之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 93、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 109及SEQ ID NO: 110之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 96之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 93之第二經修飾寡核苷酸。在某些實

施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 97之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 106之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 100之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 109之第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含具有核鹼基序列SEQ ID NO: 101之第一經修飾寡核苷酸及具有核鹼基序列SEQ ID NO: 110之第二經修飾寡核苷酸。在前述實施例之任一者中，化合物可為反義寡核苷酸或寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)及第二經修飾寡核苷酸(例如長度為14至30，例如14至23個鍵聯核苷)，該第一經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0157】 在前述方法或用途之任一者中，化合物可為寡聚化合物。在前述方法或用途之任一者中，化合物可為單股或雙股的。在前述方法或

用途之任一者中，化合物可靶向CFB。在某些實施例中，化合物包含經修飾寡核苷酸或由其組成。在某些實施例中，化合物包含一或多個經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的長度為8至80個鍵聯核苷、長度為10至30個鍵聯核苷、長度為14至30個鍵聯核苷、長度為14至23個鍵聯核苷或長度為19至23個鍵聯核苷。在某些實施例中，具有核鹼基序列之經修飾寡核苷酸在其長度內與SEQ ID NO: 1或3中所列舉之核鹼基序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%互補。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷間鍵聯、至少一個經修飾之糖及/或至少一個經修飾之核鹼基。在某些實施例中，經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，經修飾之糖為雙環糖、2'-MOE、2'-F或2'-OMe。在某些實施例中，經修飾之核鹼基為5-甲基胞嘧啶。在前述實施例中之任一者中，各經修飾寡核苷酸的長度獨立地為12至30、14至30、14至25、14至24、14至23、16至23、17至23、18至23、19至23、19至22或19至20個鍵聯核苷。在某些實施例中，具有核鹼基序列之經修飾寡核苷酸與SEQ ID NO: 1或3之核鹼基之區域具有至少1、至少2或至少3個錯配。

【0158】 在前述方法或用途中之任一者中，化合物包含第一及第二經修飾寡核苷酸，其中在第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸之間存在互補區。在某些實施例中，第一寡核苷酸與第二寡核苷酸之間的互補區之長度為14至23、19至23或21至23個鍵聯核苷。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸完全互補。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之

核鹼基的至少一種修飾。在某些實施例中，第二經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。在某些實施例中，經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，經修飾之核苷間鍵聯在第一或第二經修飾寡核苷酸之3'端或第一或第二經修飾寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，第一或第二經修飾寡核苷酸包含一或多個經修飾之糖。在某些實施例中，第一或第二經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。在某些實施例中，經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖之修飾。在某些實施例中，經修飾之糖包含選自2'-MOE、2'-F及2'-OMe或其組合之修飾。在某些實施例中，第一或第二經修飾寡核苷酸包含不超過十個2'-F糖修飾。在某些實施例中，第一或第二經修飾寡核苷酸包含不超過五個2'-F糖修飾。

【0159】 在前述方法或用途中之任一者中，化合物包含結合基團。在某些實施例中，結合基團連接至經修飾寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，結合基團為靶向部分。在某些實施例中，靶向部分包含一或多個GalNAc。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至核糖基環之2'或3'位置。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至經修飾寡核苷酸之5'核苷。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷係選自式I-VIII及XII或其鹽、溶劑合物或水合物，其中R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為S。在某

些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷係選自式XII或其鹽、溶劑合物或水合物，其中R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為S。

【0160】 在前述方法或用途中之任一者中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸選自IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至21個鍵聯核苷且與第一經修飾寡核苷酸完全互補。在某些實施例中，化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸選自IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018，且該第二經修飾寡核苷酸選自IS0570-587、IS0969、IS0972-977、IS1023-1027、IS1029、IS1031-1037、IS1042-1046、IS1082、IS1085、IS1086、IS1091-1095、IS1108-1111、IS1236-1239、IS1242、IS1249及 IS1251-

1254。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0840之第一經修飾寡核苷酸及為IS0972之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0842之第一經修飾寡核苷酸及為IS0974之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0888之第一經修飾寡核苷酸及為IS1109之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA0888之第一經修飾寡核苷酸及為IS1236之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1010之第一經修飾寡核苷酸及為IS1109之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1011之第一經修飾寡核苷酸及為IS1239之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1012之第一經修飾寡核苷酸及為IS1242之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1016之第一經修飾寡核苷酸及為IS1252之第二經修飾寡核苷酸。某些實施例提供一種化合物，其包含為IA1017之第一經修飾寡核苷酸及為IS1253之第二經修飾寡核苷酸。

【0161】 在某些實施例中，化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鉀鹽。在某些實施例中，組合物包含前述實施例中任一者之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0162】 在前述方法或用途中之任一者中，以治療有效量向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，以足以遞送每公斤個體體重約1至100 mg之劑量向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，以約25 mg至約1,000 mg之固定劑量向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合

物。在某些實施例中，一天內一或多次向個體投與組合物，直至達到該劑量或固定劑量為止。

【0163】 在前述方法或用途中之任一者中，每日、每週、每月、每季度或每年向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，約每季度一次(亦即，每三個月一次)至約每年一次向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。在某些實施例中，約每季度一次、約每六個月一次或約每年一次向個體投與任何前述實施例之化合物或包含化合物之組合物。

某些化合物

【0164】 在某些態樣中，本發明係關於一種包含寡聚化合物或由其組成之化合物。在某些實施例中，寡聚化合物包含與目標核酸之核鹼基序列或其部分互補的核鹼基序列。

【0165】 在某些態樣中，本發明係關於一種包含經修飾寡核苷酸或由其組成的化合物。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸具有與目標核酸之核鹼基序列或其部分互補的核鹼基序列。

【0166】 在某些態樣中，本發明係關於一種包含反義寡核苷酸或由其組成的化合物。在某些實施例中，反義寡核苷酸具有與目標核酸之核鹼基序列或其部分互補的核鹼基序列。

【0167】 在某些態樣中，本發明係關於一種化合物，其為單股化合物。在某些實施例中，單股化合物包含寡聚化合物或由其組成。在某些實施例中，此類寡聚化合物包含寡核苷酸及視情況存在之結合基團或由其組成。在某些實施例中，寡核苷酸為經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，寡核苷酸為反義寡核苷酸。在某些實施例中，單股化合物之寡核苷酸或經修

飾寡核苷酸包含自補(self-complementary)核鹼基序列。在某些態樣中，本發明係關於一種化合物，其為雙股化合物。在某些實施例中，雙股化合物包含寡聚化合物或由其組成。在某些實施例中，雙股化合物包含第一寡核苷酸及第二寡核苷酸。在某些實施例中，第一寡核苷酸與目標核酸具有區域互補性且第二寡核苷酸與第一經修飾寡核苷酸具有區域互補性。在某些實施例中，雙股化合物包含經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸與目標核酸具有區域互補性。在某些實施例中，雙股化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，第一經修飾寡核苷酸與目標核酸具有區域互補性且第二經修飾寡核苷酸與第一經修飾寡核苷酸具有區域互補性。在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸或經修飾寡核苷酸為RNA寡核苷酸。在此類實施例中，經修飾寡核苷酸中之胸腺嘧啶核鹼基經尿嘧啶核鹼基置換。

【0168】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含結合基團。在某些實施例中，雙股化合物之第一寡核苷酸或第一經修飾寡核苷酸包含結合基團。在某些實施例中，雙股化合物之第二寡核苷酸或第二經修飾寡核苷酸包含結合基團。在某些實施例中，雙股化合物之第一寡核苷酸或第一經修飾寡核苷酸及第二寡核苷酸或第二經修飾寡核苷酸各自包含結合基團。

【0169】 在某些實施例中，化合物之長度為14至30個鍵聯核苷。在某些實施例中，雙股化合物之第一寡核苷酸或第一經修飾寡核苷酸的長度為14至30個鍵聯核苷。在某些實施例中，第二寡核苷酸或第二經修飾寡核苷酸的長度為14至30個鍵聯核苷。在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸或經修飾寡核苷酸在化合物之一端或兩端處為鈍端(blunt ended)。

在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸或經修飾寡核苷酸在化合物之一端或兩端處包括非互補突出核苷。

【0170】 在某些實施例中，化合物具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14個相連核鹼基的核鹼基序列。在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸或經修飾寡核苷酸中之一者具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之至少14個相連核鹼基的核鹼基序列。

【0171】 單股及雙股化合物之實例包括但不限於寡核苷酸、反義寡核苷酸、siRNA、微小RNA靶向寡核苷酸、基於佔用之化合物(例如，mRNA加工或轉譯阻斷化合物及剪接化合物)及單股RNAi化合物(例如，小髮夾RNA (shRNA)、單股siRNA (ssRNA)及微小RNA模擬物)。

【0172】 在某些實施例中，本文所描述之化合物具有核鹼基序列，該核鹼基序列在以5'至3'方向寫入時包含其所靶向之目標核酸之目標區域的反向補體(reverse complement)。

【0173】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為12至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為12至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為14至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為14至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為15至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為15至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為16至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合

物包含長度為16至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為17至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為17至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為18至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為18至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為19至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為19至23個鍵聯次單元的寡核苷酸。換言之，此類寡核苷酸分別為12至30個鍵聯次單元、12至23個鍵聯次單元、14至30個鍵聯次單元、14至23個鍵聯次單元、15至30個鍵聯次單元、15至23個鍵聯次單元、16至30個鍵聯次單元、16至23個鍵聯次單元、17至30個鍵聯次單元、17至23個鍵聯次單元、18至30個鍵聯次單元、18至23個鍵聯次單元、19至30個鍵聯次單元或19至23個鍵聯次單元。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為14個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為16個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為17個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為18個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為19個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為20個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為21個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為22個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含長度為23個鍵聯次單元的寡核苷酸。在其他實施例中，本文所描述之

化合物包含8至80、12至50、13至30、13至50、14至30、14至50、15至30、15至50、16至30、16至50、17至30、17至50、18至23、18至24、18至25、18至50、19至23、19至30、19至50、20至23或20至30個鍵聯次單元的寡核苷酸。在某些此類實施例中，本文所描述之化合物包含寡核苷酸，其長度為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個鍵聯次單元，或由以上值中之任兩者定義之範圍。

【0174】 在某些實施例中，化合物可進一步包含額外部分，諸如結合基團或遞送部分。在某些實施例中，此類化合物為寡聚化合物，且額外部分連接至寡核苷酸。在某些實施例中，結合基團連接至寡核苷酸之核苷。

【0175】 在某些實施例中，可縮短或截短化合物。舉例而言，一或多個次單元可自寡核苷酸之5'端缺失(5'截短)，或替代地自3'端缺失(3'截短)。

【0176】 在某些實施例中，可拉長化合物。例如，一或多個次單元可連接至寡核苷酸之3'端或5'端。在某些實施例中，至少一個次單位(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多個次單元)連接至寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，至少一個次單元(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、

44、45、46、47、48、49、50或更多個次單元)連接至寡核苷酸之3'端。在某些實施例中，至少一個次單元可連接至雙股化合物之寡核苷酸的3'端或5'端，從而產生3'及/或5'端突出物。在某些實施例中，至少一個次單元(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多個次單元)連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，至少一個次單元(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多個次單元)連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸之3'端。在某些實施例中，次單元在同一端連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸(例如，次單元連接至寡核苷酸中之一者的3'端且次單元連接至另一寡核苷酸的5'端)。在某些實施例中，當次單元在同一端連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸時，連接至各寡核苷酸之次單元的數目可為相同的或可為不同的。在某些實施例中，當次單元在同一端連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸時，連接至各寡核苷酸之次單元的數目相同。在某些實施例中，當次單元在同一端連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸時，連接至各寡核苷酸之次單元的數目不同。此情境(其中次單元在同一端連接至雙股化合物之兩個寡核苷酸)可出現在雙股化合物之一端或兩端。在某些實施例中，連接至3'及/或5'端之次單元經修飾。

【0177】 在某些實施例中，本文所描述之化合物為寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物為經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，

本文所描述之化合物為反義寡核苷酸。在某些實施例中，本文所描述之化合物為寡聚化合物。在某些實施例中，本文所描述之化合物為RNAi化合物。在某些實施例中，本文所描述之化合物為siRNA化合物。

【0178】 在某些實施例中，本文所描述之化合物可包含靶向本文所描述之CFB的寡核苷酸序列中之任一者。在某些實施例中，化合物可為雙股的。

【0179】 在某些實施例中，化合物包含寡核苷酸，其具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44或96-102中之任一者之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分的核鹼基序列。在某些實施例中，化合物包含寡核苷酸，其包含SEQ ID NO: 96、97、100或101之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，化合物包含第二寡核苷酸。在某些實施例中，化合物包含寡核苷酸，其包含SEQ ID NO: 93、106、109或110之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，化合物包含第一寡核苷酸及第二寡核苷酸，該第一寡核苷酸包含SEQ ID NO: 96之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分，該第二寡核苷酸包含SEQ ID NO: 93之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，化合物包含第一寡核苷酸及第二寡核苷酸，該第一寡核苷酸包含SEQ ID NO: 97之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分，該第二寡核苷酸包含SEQ ID NO: 106之至少8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，化合物包含第一寡核苷酸及第二寡核苷酸，該第一寡核苷酸包含SEQ ID NO: 100之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分，該第二寡核苷酸包含SEQ ID NO: 109之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，化合物包含第一寡核苷酸及第二寡核苷酸，該第一寡核苷酸包含SEQ ID NO: 101之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分，該第二寡核苷酸包含SEQ ID NO: 110之至少8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個相連核鹼基部分。在某些實施例中，寡核苷酸為經修飾寡核苷酸。

【0180】 在某些實施例中，化合物包含核糖核苷酸，其中對於本文所提供之序列中之任一者，寡核苷酸具有尿嘧啶(U)而非胸腺嘧啶(T)。在某些實施例中，化合物包含去氧核糖核苷酸，其中對於本文所提供之序列中之任一者，寡核苷酸具有胸腺嘧啶(T)而非尿嘧啶(U)。

某些機制

【0181】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含經修飾寡核苷酸或由其組成。在某些實施例中，本文所描述之化合物包含反義寡核苷酸或由其組成。在某些實施例中，化合物包含寡聚化合物或由其組成。在某些實施例中，本文所描述之化合物能夠與目標核酸雜合。在某些實施例中，本文所描述之化合物選擇性地影響一或多個目標核酸。此類化合物包含核鹼基序列，其與一或多個目標核酸雜合，從而產生一或多種所需活性，且不與一或多個非目標核酸雜合或不以產生顯著非所需活性之方式與

一或多個非目標核酸雜合。

【0182】 在某些實施例中，本文所描述之化合物與目標核酸之雜合產生引起目標核酸之裂解的一或多種蛋白質之募集。舉例而言，將本文所描述之某些化合物或化合物之一部分負載至RNA誘導型緘默複合物(RISC)中，最終引起目標核酸之裂解。例如，本文所描述之某些化合物引起目標核酸由Argonaute裂解。負載至RISC中之化合物為RNAi化合物。RNAi化合物可為雙股的(siRNA)或單股的(ssRNA)。

【0183】 在某些實施例中，本文所描述之化合物與目標核酸之雜合併不引起使目標核酸裂解之蛋白質的募集。在某些此類實施例中，化合物與目標核酸之雜合引起目標核酸之剪接改變。在某些實施例中，化合物與目標核酸之雜合使目標核酸與蛋白質或其他核酸之間的結合相互作用受到抑制。在某些此類實施例中，化合物與目標核酸之雜合引起RNA加工改變。在某些此類實施例中，化合物與目標核酸之雜合引起目標核酸之轉譯改變。

【0184】 可直接或間接觀測由化合物與目標核酸之雜合產生的活性。在某些實施例中，觀測或偵測活性涉及觀測或偵測由此類目標核酸編碼之目標核酸或蛋白質之量的變化、核酸或蛋白質之剪接變異體之比率的變化及/或細胞或動物之表型變化。

某些修飾

【0185】 在某些態樣中，本發明係關於包含寡核苷酸或由其組成之化合物。寡核苷酸由鍵聯核苷組成。在某些實施例中，寡核苷酸可為未經修飾之RNA或DNA或可經修飾。在某些實施例中，寡核苷酸為經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸相對於未經修飾之RNA或

DNA 包含至少一個經修飾之糖、經修飾之核鹼基或經修飾之核苷間鍵聯。在某些實施例中，寡核苷酸具有經修飾之核苷。經修飾之核苷可包含經修飾之糖、經修飾之核鹼基或經修飾之糖及經修飾之核鹼基兩者。經修飾寡核苷酸亦可包括端修飾，例如5'端修飾及3'端修飾。

糖修飾及模體

【0186】 在某些實施例中，經修飾之糖為經取代之呋喃糖基糖或非雙環經修飾之糖。在某些實施例中，經修飾之糖為雙環或三環經修飾之糖。在某些實施例中，經修飾之糖為糖替代物。糖替代物可包含一或多種本文所描述之取代。

【0187】 在某些實施例中，經修飾之糖為經取代之呋喃糖基或非雙環經修飾之糖。在某些實施例中，呋喃糖基糖為核糖基糖。在某些實施例中，呋喃糖基糖包含一或多個取代基，包括但不限於2'、3'、4'及5'位置處的取代基。

【0188】 在某些實施例中，2'位置處之取代基包括但不限於F及OCH₃（「OMe」、「O-甲基」或「甲氧基」）。在某些實施例中，適用於非雙環經修飾之糖之2'位置處的取代基包括但不限於鹵基、烯丙基、胺基、疊氮基、SH、CN、OCN、CF₃、OCF₃、F、Cl、Br、SCH₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃及NH₂。在某些實施例中，2'位置處之取代基包括但不限於O-(C₁-C₁₀)烷氧基、烷氧烷基、O-烷基、S-烷基、N-烷基、O-烯基、S-烯基、N-烯基、O-炔基、S-炔基、N-炔基、O-烷基-O-烷基、炔基，其中烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代之C₁至C₁₀烷基或C₂至C₁₀烯基及炔基。在某些實施例中，2'位置處之取代基包括但不限於烷芳基、芳烷基、O-烷芳基及O-芳烷基。在某些實施例中，此等2'取代基可

進一步經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：羥基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基(NO_2)、硫醇、硫代烷氧基、硫代烷基、鹵素、烷基、芳基、烯基及炔基。在某些實施例中，2'位置處之取代基包括但不限於 $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SCH}_3$ 及 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$ ，其中 n 及 m 獨立地為 1 至約 10。在某些實施例中，2'位置處之取代基包括但不限於 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (「MOE」)、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ (「DMAOE」)、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (「DMAEOE」) 及 $\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ (「NMA」)。

【0189】 在某些實施例中，適用於非雙環經修飾之糖之4'位置處的取代基包括但不限於烷氧基(例如，甲氧基)、烷基及Manoharan等人, WO 2015/106128中所描述之彼等取代基。在某些實施例中，適用於非雙環經修飾之糖之5'位置處的取代基包括但不限於甲基(「Me」)(R或S)、乙烯基及甲氧基。在某些實施例中，可將本文針對2'、4'及5'位置所描述之取代基添加至糖上之其他特定位置。在某些實施例中，此類取代基可添加至3'末端核苷上之糖的3'位置或5'末端核苷之5'位置。在某些實施例中，非雙環經修飾之糖可包含超過一個非橋接糖取代基。在某些此類實施例中，非雙環經修飾之糖取代基包括但不限於5'-Me-2'-F、5'-Me-2'-OMe (包括R及S異構體兩者)。在某些實施例中，經修飾之糖取代基包括Migawa等人, WO 2008/101157及Rajeev等人, US2013/0203836中所描述之彼等經修飾之糖取代基。

【0190】 在某些實施例中，經修飾之糖為雙環糖。雙環糖為包含兩個環的經修飾之糖，其中第二環經由連接第一環中之兩個原子的橋形成，

藉此形成雙環結構。在某些實施例中，雙環糖包含橋接呋喃糖基環之兩個原子以形成第二環的橋接取代基。在某些實施例中，雙環糖不包含呋喃糖基部分。「雙環核苷」(「BNA」)為具有雙環糖之核苷。在某些實施例中，雙環糖包含在4'呋喃糖環原子與2'呋喃糖環原子之間的橋。在某些實施例中，雙環糖包含在5'呋喃糖環原子與3'呋喃糖環原子之間的橋。在某些此類實施例中，呋喃糖環為核糖環。在某些實施例中，4'至2'橋接取代基包括但不限於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' (「經約束之(constrained)乙基」或「cEt」，當呈S組態時)、4'-CH₂-O-CH₂-2'、4'-CH₂-N(R)-2'、4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (「經約束之MOE」或「cMOE」)及其類似物(例如，美國專利第7,399,845號)、4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'及其類似物(例如，美國專利第8,278,283號)、4'-CH₂-N(OCH₃)-2'及其類似物(例如，美國專利第8,278,425號)、4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (例如，美國專利公開案第2004/0171570號)、4'-CH₂-N(R)-O-2'，其中R為H、C₁-C₁₂烷基或保護基(例如，美國專利第7,427,672號)、4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (例如，Chattopadhyaya等人, J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134)及4'-CH₂-C(=CH₂)-2'及其類似物(例如，美國專利第8,278,426號)。前述各者之全部內容以引用的方式併入本文中。教示雙環核酸核苷酸之製備的額外代表性美國專利及美國專利公開案包括但不限於以下：美國專利第6,268,490號；第6,525,191號；第6,670,461號；第6,770,748號；第6,794,499號；第6,998,484號；第7,053,207號；第7,034,133；第7,084,125號；第7,399,845號；第7,427,672號；第7,569,686號；第7,741,457號；第8,022,193號；第8,030,467號；第

8,278,425號；第8,278,426號；第8,278,283號；US 2008/0039618；及US 2009/0012281、US 2013/0190383；及WO 2013/036868，其中之各者的全部內容特此以引用的方式併入本文中。前述雙環核苷中之任一者可製備為具有一或多種立體化學糖組態，包括例如 α -L-核呋喃糖及 β -D-核呋喃糖（參見例如WO 99/14226）。除非另外規定，否則本文特定之雙環核苷呈 β -D組態。

【0191】 在某些實施例中，經修飾之糖為糖替代物。在某些實施例中，糖替代物具有例如經硫、碳或氮原子置換之氧原子。在某些此類實施例中，糖替代物亦可包含如本文所描述之橋接及/或非橋接取代基。在某些實施例中，糖替代物包含具有除5個原子以外之環。在某些此類實施例中，糖替代物包含環丁基部分而非呋喃戊糖基糖。在某些實施例中，糖替代物包含六員環而非呋喃戊糖基糖。在某些實施例中，糖替代物包含四氫吡喃（「THP」）而非呋喃戊糖基糖。在某些實施例中，糖替代物包含嗎啉基而非呋喃戊糖基糖。教示此類經修飾之糖結構之製備的代表性美國專利包括但不限於美國專利第4,981,957號；第5,118,800號；第5,166,315號；第5,185,444號；第5,319,080號；第5,359,044號；第5,393,878號；第5,446,137號；第5,466,786號；第5,514,785號；第5,519,134號；第5,567,811號；第5,576,427號；第5,591,722號；第5,597,909號；第5,610,300號；第5,627,053號；第5,639,873號；第5,646,265號；第5,658,873號；第5,670,633號；第5,700,920號；第7,875,733號；第7,939,677號；第8,088,904號；第8,440,803號；及第9,005,906號，前述各者之全部內容特此以引用的方式併入本文中。

【0192】 在一些實施例中，糖替代物包含非環部分。在某些實施例

中，糖替代物為解鎖核酸(「UNA」)。UNA為解鎖非環核酸，其中已移除糖之任何鍵，從而形成解鎖「糖」殘基。在一個實例中，UNA亦涵蓋其中已移除C1'-C4'之間之鍵(亦即C1'碳與C4'碳之間之共價碳-氧-碳鍵)的單體。在另一實例中，已移除糖之C2'-C3'鍵(亦即C2'碳與C3'碳之間的共價碳-碳鍵)。教示UNA之製備的代表性美國公開案包括但不限於美國專利第8,314,227號；及美國專利公開案第2013/0096289號；第2013/0011922號；及第2011/0313020號，其中之各者的全部內容特此以引用之方式併入本文中。在某些實施例中，糖替代物包含肽核酸(「PNA」)、非環丁基核酸(參見例如Kumar等人, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 5853-5865)及Manoharan等人, US2013/130378中所描述之核苷及寡核苷酸，其全部內容特此以引用的方式併入本文中。可用於經修飾之核苷中的許多其他雙環及三環糖及糖替代物環系統為此項技術中已知的。

【0193】 在某些態樣中，本發明係關於包含至少一個寡核苷酸之化合物，其中此類寡核苷酸之核苷包含以限定模式或「糖模體」形式沿著寡核苷酸或其區域配置之一或多種類型的經修飾之糖及/或未經修飾之糖。在某些情況下，此類糖模體包括但不限於本文所描述之糖修飾模式中之任一者。

【0194】 在某些實施例中，寡核苷酸包含間隙體(gapmer)糖模體。間隙體寡核苷酸包含以下或由以下組成：具有兩個外部「翼(wing)」區域及中央或內部「間隙(gap)」區域之區域。間隙及翼區域形成核苷之鄰接序列，其中翼中之各者的大部分核苷糖不同於間隙之大部分核苷糖。在某些實施例中，翼區域包含大部分經修飾之糖，且間隙包含大部分未經修飾之糖。在某些實施例中，間隙之核苷為去氧核苷。具有間隙體糖模體之化

合物描述於例如美國專利8,790,919中，其全部內容特此以引用之方式併入本文中。

【0195】 在某些實施例中，雙股化合物之一個或兩個寡核苷酸包含三聯體糖模體。具有三聯體糖模體之寡核苷酸包含三個連續核苷上之三種相同的糖修飾。在某些實施例中，三聯體處於或接近寡核苷酸之裂解位點。在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸可含有多於一個三聯體糖模體。在某些實施例中，三聯體糖模體之相同糖修飾為2'-F修飾。具有三聯體糖模體之化合物揭示於例如美國專利第10,668,170號中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0196】 在某些實施例中，雙股化合物之一個或兩個寡核苷酸包含四聯體糖模體。具有四聯體糖模體之寡核苷酸包含四個連續核苷上之四種相同的糖修飾。在某些實施例中，四聯體處於或接近裂解位點。在某些實施例中，雙股化合物之寡核苷酸可含有多於一個四聯體糖模體。在某些實施例中，四聯體糖模體之相同糖修飾為2'-F修飾。對於具有長度為19至23個核苷酸之雙螺旋體區域的雙股化合物，反義寡核苷酸之裂解位點通常約在5'端之10、11及12位置。在某些實施例中，四聯體糖模體處於有義寡核苷酸之8、9、10、11位置；9、10、11、12位置；10、11、12、13位置；11、12、13、14位置；或12、13、14、15位置，其自有義寡核苷酸之5'端的第一核苷計數，或自有義寡核苷酸之5'端之雙螺旋體區域內的第一成對核苷酸開始計數。在某些實施例中，四聯體糖模體處於反義寡核苷酸之8、9、10、11位置；9、10、11、12位置；10、11、12、13位置；11、12、13、14位置；或12、13、14、15位置，其自反義寡核苷酸之5'端的第一核苷計數，或自反義寡核苷酸之5'端之雙螺旋體區域內的第一成對核

苷酸開始計數。裂解位點可根據雙股化合物之雙螺旋體區域的長度改變且可相應地改變四聯體之位置。

【0197】 在某些實施例中，寡核苷酸包含交替糖模體。在某些實施例中，雙股化合物之一個或兩個寡核苷酸包含交替糖模體。具有交替糖模體之寡核苷酸包含至少兩種不同的糖修飾，其中包含第一糖修飾的一或多個連續核苷與包含第二糖修飾的一或多個連續核苷及包含第三糖修飾的一或多個連續核苷等交替。例如，若A、B及C各自表示對核苷之一種修飾，則交替模體可為「ABABABABABAB...」、「AABBAABBAABB...」、「AABAABAABAAB...」、
「AAABAAABAAAB...」、
「AAABBBAAABBB...」或「ABCABCABCABC...」等。在某些實施例中，交替糖模體沿著寡核苷酸重複至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個鄰接核鹼基。在某些實施例中，交替糖模體包含兩種不同糖修飾。在某些實施例中，交替糖模體包含2'-OMe及2'-F糖修飾。

【0198】 在某些實施例中，寡核苷酸之各核苷獨立地經一或多種本文所提供之糖修飾修飾。在某些實施例中，雙股化合物之各寡核苷酸獨立地具有一或多個本文所提供之糖模體。在某些實施例中，含有糖模體之寡核苷酸經完全修飾，此係因為除包含糖模體之核苷以外的各核苷包含糖修飾。

核鹼基修飾及模體

【0199】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸包含一或多個包含經修飾之核鹼基的核苷。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸包含一或多個不包含核鹼基之

核苷，稱為無鹼基核苷。

【0200】 在某些實施例中，經修飾之核鹼基係選自：5-經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶、經烷基或炔基取代之嘧啶、經烷基取代之嘌呤以及經N-2、N-6及O-6取代之嘌呤。在某些實施例中，經修飾之核鹼基係選自：2-胺基丙基腺嘌呤、5-羥甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、6-N-甲基鳥嘌呤、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-氮尿嘧啶、6-氮胞嘧啶、6-氮胸腺嘧啶、5-核糖基尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫代尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羥基、8-吡及其他8-經取代之嘌呤、5-鹵基(尤其5-溴、5-三氟甲基、5-鹵基尿嘧啶及5-鹵基胞嘧啶)、7-甲基鳥嘌呤、7-甲基腺嘌呤、2-F-腺嘌呤、2-胺基腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤、3-去氮腺嘌呤、6-N-苯甲醯基腺嘌呤、2-N-異丁醯基鳥嘌呤、4-N-苯甲醯基胞嘧啶、4-N-苯甲醯基尿嘧啶、5-甲基4-N-苯甲醯基胞嘧啶、5-甲基4-N-苯甲醯基尿嘧啶、通用鹼基、疏水性鹼基、混雜(promiscuous)鹼基、大小擴展之(size expanded)鹼基及氟化鹼基。其他經修飾之核鹼基包括三環嘧啶，諸如1,3-二氮雜啡啶-2-酮、1,3-二氮雜啡啶-2-酮及9-(2-胺基乙氧基)-1,3-二氮雜啡啶-2-酮(G形夾(G-clamp))。經修飾之核鹼基亦可包括其中嘌呤或嘧啶鹼基經其他雜環置換之彼等經修飾之核鹼基，例如7-去氮-腺嘌呤、7-去氮鳥苷、2-胺基吡啶及2-吡啶酮。

【0201】 其他核鹼基包括揭示於以下之彼等核鹼基：美國專利 3,687,808；Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P.編Wiley-VCH, 2008；The Concise Encyclopedia

Of Polymer Science And Engineering,第858-859頁；Kroschwitz, J.L.編, John Wiley & Sons, 1990, 858-859；Englisch等人, Angewandte Chemie, 國際版本(International Edition), 1991, 30, 613；Sanghvi, Y.S.,第15章, dsRNA Research and Applications,第289-302頁；Antisense Research and Applications, Crooke, S.T.及Lebleu, B.編, CRC Press, 1993, 273-288；Antisense Drug Technology, Crooke S.T.編, CRC Press, 2008, 163-166及 442-443 (第6章及第15章)，其中之各者特此以引用的方式併入本文中。

【0202】 教示某些以上所指出之經修飾之核鹼基以及其他經修飾之核鹼基的製備的公開案包括(但不限於)美國申請案2003/0158403及 2003/0175906； 美 國 專 利4,845,205； 5,130,302； 5,134,066； 5,175,273； 5,367,066； 5,432,272； 5,434,257； 5,457,187； 5,459,255； 5,484,908； 5,502,177； 5,525,711； 5,552,540； 5,587,469； 5,594,121； 5,596,091； 5,614,617； 5,645,985； 5,681,941； 5,811,534； 5,750,692； 5,948,903； 5,587,470； 5,457,191； 5,763,588； 5,830,653； 5,808,027； 6,005,096； 6,015,886； 6,147,200； 6,166,197； 6,166,199； 6,222,025； 6,235,887； 6,380,368； 6,528,640； 6,639,062； 6,617,438； 7,045,610； 7,427,672； 及7,495,088，其中之各者的全部內容特此以引用之方式併入本文中。

【0203】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含寡核苷酸。在某些實施例中，寡核苷酸包含以限定模式或模體形式沿寡核苷酸或其區域配置的經修飾及/或未經修飾之核鹼基。在某些實施例中，各核鹼基經修飾。在某些實施例中，核鹼基均未經修飾。在某些實施例中，各嘌呤或各嘧啶經修飾。在某些實施例中，各腺嘌呤經修飾。在某些實施例中，各鳥

嘌呤經修飾。在某些實施例中，各胸腺嘧啶經修飾。在某些實施例中，各尿嘧啶經修飾。在某些實施例中，各胞嘧啶經修飾。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸中的一些或所有胞嘧啶核鹼基為5-甲基胞嘧啶。

【0204】 在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸包含經修飾之核鹼基的嵌段。在某些此類實施例中，嵌段處於寡核苷酸之3'端。在某些實施例中，嵌段在寡核苷酸之3'端的3個核苷內。在某些實施例中，嵌段處於寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，嵌段在寡核苷酸之5'端的3個核苷內。

核苷間鍵聯修飾及模體

【0205】 3'至5'磷酸二酯鍵聯為RNA及DNA的天然存在之核苷間鍵聯。在某些實施例中，本文所描述之化合物具有一或多種經修飾，亦即非天然存在之核苷間鍵聯。某些非天然存在之核苷間鍵聯可賦予期望的特性，諸如增強的細胞吸收、增強的對目標核酸之親和力及增加的在核酸酶之存在下的穩定性。代表性含磷修飾之核苷間鍵聯包括但不限於磷酸三酯、磷酸烷酯(例如，磷酸甲酯)、胺基磷酸酯及硫代磷酸酯(「 $P=S$ 」)及二硫代磷酸酯(「 $HS-P=S$ 」)。代表性非含磷核苷間連接基團包括但不限於亞甲基亞胺基($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$)、硫代二酯、硫羰基胺基甲酸酯($-O-C(=O)(NH)-S-$)；矽氧烷($-O-SiH_2-O-$)；及N,N'-二甲基胍($-CH_2-N((CH_3)-N((CH_3)-$)。含磷及非含磷之核苷間鍵聯的製備方法為熟習此項技術者所熟知。中性核苷間鍵聯包括但不限於磷酸三酯、磷酸甲酯、MMI (3'- $CH_2-N(CH_3)-O-5'$)、醯胺-3 (3'- $CH_2-C(=O)-N(H)-5'$)、醯胺-4 (3'- $CH_2-N(H)-C(=O)-5'$)、甲縮醛(3'- $O-CH_2-O-5'$)、甲氧基丙基及硫代甲縮醛(3'- $S-CH_2-O-5'$)。其他中性核苷間鍵聯包括非離子鍵聯，其包含矽氧烷(二烷基矽氧烷)、羧酸酯、甲醯胺、硫化物、磺酸酯及醯胺(參見例

如：Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi 及 P.D. Cook 編, ACS Symposium Series 580; 第3章及第4章, 40-65)。其他中性核苷間鍵聯包括非離子鍵聯，其包含混合之N、O、S及CH₂組分部分。

【0206】 在某些實施例中，本文所提供之化合物包含至少一個經修飾之核苷間鍵聯。經修飾之核苷間鍵聯可置於寡核苷酸之任何位置處。對於雙股化合物，經修飾之核苷間鍵聯可置於雙股化合物之有義寡核苷酸、反義寡核苷酸或兩種寡核苷酸內。

【0207】 在某些實施例中，核苷間鍵聯修飾可存在於寡核苷酸之每一核苷上。在某些實施例中，核苷間鍵聯修飾可沿著寡核苷酸以交替模式存在。在某些實施例中，實質上各核苷間連接基團為磷酸酯核苷間鍵聯(P=O)。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的各核苷間連接基團為硫代磷酸酯(P=S)。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的各核苷間連接基團獨立地選自硫代磷酸酯及磷酸酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，雙股化合物之各寡核苷酸上之核苷間鍵聯修飾的模式相同。在某些實施例中，雙股化合物之各寡核苷酸上之核苷間鍵聯修飾的模式不同。在某些實施例中，雙股化合物包含6至8個經修飾之核苷間鍵聯。在某些實施例中，6至8個經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸烷酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，有義寡核苷酸在5'端及3'端中之任一者或兩者處包含至少兩個經修飾之核苷間鍵聯。在某些此類實施例中，經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸烷酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，反義寡核苷酸在5'端及3'端中之任一者或兩者處包含至少兩個經修飾之核苷間鍵聯。在某些此類實施例中，經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸烷酯核苷間鍵聯。

【0208】 在某些實施例中，雙股化合物包含突出物區域。在某些實施例中，雙股化合物在突出物區域中包含硫代磷酸酯或膦酸烷酯核苷間鍵聯修飾。在某些實施例中，雙股化合物包含連接突出物核苷酸與緊靠突出物核苷酸之成對核苷酸的硫代磷酸酯或膦酸烷酯核苷酸間鍵聯。例如，在末端三個核苷之間可存在至少兩個硫代磷酸酯核苷間鍵聯，其中三個核苷中之兩者為突出物核苷，且第三者為緊靠突出物核苷之成對核苷。此等末端三個核苷可於反義寡核苷酸之3'端、有義寡核苷酸之3'端、反義寡核苷酸之5'端或有義寡核苷酸之5'端。

【0209】 在某些實施例中，經修飾寡核苷酸包含一或多個具有對掌性中心之核苷間鍵聯。代表性對掌性核苷間鍵聯包括但不限於膦酸烷酯及硫代磷酸酯。包含具有對掌性中心之核苷間鍵聯的經修飾之寡核苷酸可製備為包含立體無規核苷間鍵聯之經修飾之寡核苷酸的群體，或製備為包含尤其立體化學組態之硫代磷酸酯鍵聯的經修飾之寡核苷酸的群體。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的群體包含硫代磷酸酯核苷間鍵聯，其中所有硫代磷酸酯核苷間鍵聯均為立體無規的。此類經修飾寡核苷酸可使用使各硫代磷酸酯鍵聯隨機選擇立體化學組態的合成方法產生。如熟習此項技術者所熟知，各個別寡核苷酸分子之各個別硫代磷酸酯具有有限定之立體組態。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的群體富含經修飾寡核苷酸，該等經修飾寡核苷酸包含一或多個呈獨立選擇之特定立體化學組態的特定硫代磷酸酯核苷間鍵聯。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵聯之特定組態存在於群體中之至少65%的分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵聯之特定組態存在於群體中之至少70%的分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵聯之特定組態存在於群體中之至少80%的分子中。在某些實施

例中，特定硫代磷酸酯鍵聯之特定組態存在於群體中之至少90%的分子中。在某些實施例中，特定硫代磷酸酯鍵聯之特定組態存在於群體中之至少99%的分子中。此類富集的經修飾之寡核苷酸的群體可使用此項技術中已知之合成方法產生，例如Oka等人, JACS 125, 8307 (2003)、Wan等人 Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014)及WO 2017/015555中所描述之方法。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸的群體富含具有至少一個呈(Sp)組態之指定硫代磷酸酯的經修飾寡核苷酸。在某些實施例中，經修飾之寡核苷酸的群體富含具有至少一個呈(Rp)組態之硫代磷酸酯的經修飾之寡核苷酸。

結合基團

【0210】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含以下或由以下組成：一或多個寡核苷酸及視情況存在之一或多個結合基團。結合基團可連接至寡核苷酸之任一端或兩端及/或處於任何內部位置。在某些實施例中，結合基團連接在寡核苷酸之3'端。在某些實施例中，結合基團連接在寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，寡核苷酸共價連接至一或多個結合基團。

【0211】 在某些實施例中，結合基團為連接至寡核苷酸之任一端或兩端的末端基團。在某些此類實施例中，末端基團連接在寡核苷酸之3'端。在某些此類實施例中，末端基團連接在寡核苷酸之5'端。在某些實施例中，末端基團包括但不限於封端基團、磷酸酯部分、保護基、經修飾或未經修飾之核苷及獨立地經修飾或未經修飾之兩個或更多個核苷，諸如突出物。

【0212】 在某些實施例中，結合基團改良所連接之寡核苷酸的一或多個特性，包括但不限於藥效學、藥物動力學、穩定性、活性、半衰期、

結合、吸收、組織分佈、細胞分佈、細胞吸收、饋入(charge)及清除(clearance)。在某些實施例中，與例如缺乏此類結合基團之化合物相比，結合基團增強化合物對所選擇目標(例如，分子、細胞或細胞類型、隔室(例如，細胞或器官隔室)、組織、器官或身體區域)的親和力。在某些實施例中，結合基團賦予所連接之寡核苷酸新特性，例如能夠偵測寡核苷酸之螢光團或報導基團。

【0213】 在某些實施例中，結合基團包括但不限於嵌入劑、報導分子、多元胺、聚醯胺、肽、碳水化合物、維生素部分、聚乙二醇、硫醚、聚醚、膽固醇、硫代膽固醇、膽酸部分、葉酸、脂質、磷脂、生物素、啡咩、啡啉、蔥醌、金剛烷、吡啶、螢光素、若丹明(rhodamine)、香豆素、螢光團及染料。

【0214】 在某些實施例中，結合基團包括活性藥物物質，例如阿司匹靈(aspirin)、華法林(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)、丹磺醯基肌胺酸(dansylsarcosine)、2,3,5-三碘苯甲酸、芬戈莫德(fingolimod)、氟芬那酸(flufenamic acid)、醛葉酸、苯并噻二咩、氯噻咩、二氮呋、吲哚美辛(indo-methicin)、巴比妥酸鹽、頭孢菌素、磺胺藥物、抗糖尿病劑、抗細菌劑或抗生素。

【0215】 在某些實施例中，結合基團為靶向部分。在某些實施例中，靶向部分包括但不限於凝集素、醣蛋白、脂質、蛋白質、肽、肽模擬物、受體配體、抗體、促甲狀腺素、促黑素、界面活性劑蛋白A、碳水化合物、碳水化合物衍生物、經修飾之碳水化合物、碳水化合物叢集、多

醣、經修飾之多醣或多醣衍生物、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺(GalNAc)、N-乙醯葡萄糖胺、多價甘露糖、多價岩藻醣、醣基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙磷酸酯、聚麩胺酸酯、聚天冬胺酸酯、脂質、膽固醇、類固醇、膽酸、葉酸酯、維生素B12、維生素A、生物素或RGD肽或RGD肽模擬物。

【0216】 在某些實施例中，結合基團可包括但不限於以下參考文獻中所描述之結合基團，諸如膽固醇(例如，Letsinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556)；膽酸(例如，Manoharan等人, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053-1060)；硫醚，例如己基-S-三苯甲基硫醇(例如，Manoharan等人, *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309；Manoharan等人, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765-2770)；硫代膽固醇(例如，Oberhauser等人, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538)；脂族鏈，例如十二烷二醇(dodecan-diol)或十一烷基殘基(例如，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-丙三醇或1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油(glycero)-3-H-磷酸三乙基-銨(例如，Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654；Shea等人, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)；多元胺或聚乙二醇鏈(例如，Manoharan等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973)；金剛烷乙酸(例如，Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)；棕櫚基(例如，Mishra等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237)；十八烷基胺或己胺基-羧基膽固醇部分(例如，Crooke等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,

1996, 277:923-937)；生育酚(例如，Nishina等人, Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220及Nishina等人, Molecular Therapy, 2008, 16:734-740)；GalNAc及其他碳水化合物(例如，Maier等人, Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29；Rensen等人, J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808；WO2009/073809及美國專利8,106,022；8,450,467及8,828,957；及WO2014/179445；WO2014/179620及美國專利9,127,276；9,181,549及10,844,379)，其中之各者以全文引用的方式併入本文中。

【0217】結合基團可經由結合連接子連接至寡核苷酸。在某些實施例中，結合連接子包含鏈結構，諸如烴基鏈，或重複單元之寡聚物或此類重複單元之組合。在某些實施例中，結合連接子包含選自以下之一或多個基團：烷基、胺基、側氧基、醯胺、二硫化物、聚乙二醇、醚、硫醚及羥胺基。在某些實施例中，結合連接子包含至少一個磷基團。在某些實施例中，結合連接子包含至少一個磷酸酯基。在某些實施例中，結合連接子包括至少一個中性連接基團。在某些實施例中，結合連接子包括但不限於吡咯啉、8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(ADO)、環己烷-1-羧酸丁二醯亞胺4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)酯(SMCC)及6-胺基己酸(AHEX或AHA)。其他結合連接子包括但不限於經取代或未經取代之C₁-C₁₀烷基、經取代或未經取代之C₂-C₁₀烯基或者經取代或未經取代之C₂-C₁₀炔基，其中較佳取代基之非限制性清單包括羥基、胺基、烷氧基、羧基、苯甲基、苯基、硝基、硫醇、硫代烷氧基、鹵素、烷基、芳基、烯基及炔基。在某些實施例中，結合連接子包含1至10個連接子核苷。在某些實施例中，此類連接子核苷可為經修飾或未經修飾之核苷。通常期望連接子核苷在其到達靶向組織之後自化合物裂解。因此，本文中之連接子核苷可經由可裂解鍵彼此連接且連

接至化合物之其餘部分。在本文中，連接子核苷不被視為寡核苷酸之一部分。因此，在化合物包含包括特定數目或範圍之鍵聯核苷及/或與參考核酸之特定互補性百分比的寡核苷酸且該化合物亦包含含有包含連接子核苷之結合連接子的結合基團的實施例中，彼等連接子核苷不計入寡核苷酸之長度且不用於確定寡核苷酸與參考核酸之互補性百分比。

【0218】 在某些實施例中，結合基團及結合連接子以及其他修飾包括但不限於以下參考文獻中所描述之彼等結合基團及結合連接子以及其他修飾：US 5,994,517；US 6,300,319；US 6,660,720；US 6,906,182；US 7,262,177；US 7,491,805；US 8,106,022；US 7,723,509；US 9,127,276；US 2006/0148740；US 2011/0123520；WO2013/033230；WO2012/037254，Biessen等人，J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852；Lee等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011,19, 2494-2500；Rensen等人，J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584；Rensen等人，J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808；Sliedregt等人，J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618；Valentijn等人，Tetrahedron, 1997, 53, 759-770；Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514；Connolly等人，J Biol Chem, 1982, 257, 939-945；Pavia等人，Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548；Lee等人，Biochem, 1984, 23, 4255-4261；Lee等人，Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328；Toyokuni等人，Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676；Biessen等人，J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546；Valentijn等人，Tetrahedron, 1997, 53, 759-770；Kim等人，Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490；Lee等人，Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765；Kato等人，Glycohol, 2001, 11, 821-829；Rensen等人，J Biol Chem, 2001, 276,

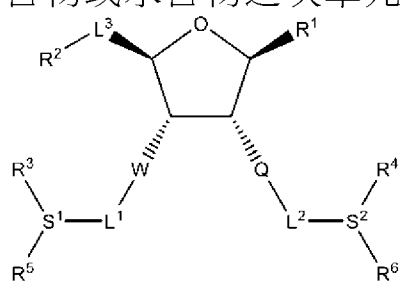
37577-37584 ; Lee等 人, Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43 ;
Westerlind等人, Glycoconj J, 2004, 21, 227-241 ; Lee等人, Bioorg Med
Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135 ; Maierhofer等 人, Bioorg Med
Chem, 2007, 15, 7661-7676 ; Khorev等人, Bioorg Med Chem, 2008, 16,
5216-5231 ; Lee等 人, Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500 ;
Kornilova等人, Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46 ; Pujol等人, Angew
Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448 ; Biessen等人, J Med Chem,
1995, 38, 1846-1852 ; Sliedregt等人, J Med Chem, 1999, 42, 609-618 ;
Rensen等 人, J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808 ; Rensen等 人,
Arterioscler Thromb Vase Biol, 2006, 26, 169-175 ; van Rossenberg等人,
Gene Ther, 2004, 11, 457-464 ; Sato等人, JAm Chem Soc, 2004, 126,
14013-14022 ; Lee等人, J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571 ; Biessen等人,
FASEB J, 2000, 14, 1784-1792 ; Rajur等人, Bioconjug Chem, 1997, 8,
935-940 ; Duff等人, Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321 ; Maier等人,
Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29 ; Jayaprakash等人, Org Lett, 2010, 12,
5410-5413 ; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12,
103-128 ; Merwin等人, Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620 ; Tomiya等人,
Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281 ; 國際申請案WO1998/013381 ;
WO2011/038356 ; WO1997/046098 ; W02008/098788 ;
W02004/101619 ; WO2012/037254 ; WO2011/120053 ;
WO2011/100131 ; WO2011/163121 ; WO2012/177947 ;
W02013/033230 ; W02013/075035 ; WO2012/083185 ;
WO2012/083046 ; W02009/082607 ; WO2009/134487 ;

WO2010/144740 ; WO2010/148013 ; WO1997/020563 ;
WO2010/088537 ; WO2002/043771 ; WO2010/129709 ;
WO2012/068187 ; WO2009/126933 ; WO2004/024757 ;
WO2010/054406 ; WO2012/089352 ; WO2012/089602 ;
WO2013/166121 ; WO2013/165816 ; 美國專利4,751,219 ; 7,582,744 ;
8,552,163 ; 8,137,695 ; 6,908,903 ; 6,383,812 ; 7,262,177 ; 6,525,031 ;
5,994,517 ; 6,660,720 ; 6,300,319 ; 7,723,509 ; 8,106,022 ; 7,491,805 ;
7,491,805 ; 8,541,548 ; 8,344,125 ; 8,313,772 ; 8,349,308 ; 8,450,467 ;
8,501,930 ; 8,158,601 ; 7,262,177 ; 6,906,182 ; 6,620,916 ; 8,435,491 ;
8,404,862 ; 7,851,615 ; 公開的美國專利申請公開案US2011/0097264 ;
US2011/0097265 ; US2013/0004427 ; US2003/0119724 ;
US2011/0207799 ; US2012/0035115 ; US2012/0230938 ;
US2005/0164235 ; US2006/0183886 ; US2012/0136042 ;
US2012/0095075 ; US2013/0109817 ; US2006/0148740 ;
US2008/0206869 ; US2012/0165393 ; US2012/0101148 ;
US2013/0121954 ; US2011/0123520 ; US2003/0077829 ;
US2008/0108801 ; 及US2009/0203132 ; 其中之各者以全文引用的方式併
入本文中。

某些靶向部分

【0219】 在某些實施例中，本文所提供之化合物包含結合基團。在某些實施例中，本文提供之寡核苷酸或經修飾寡核苷酸包含結合基團。在某些實施例中，結合基團為靶向部分。在某些實施例中，靶向部分包含一或多個GalNAc。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至呋喃糖環上之一或

多個位置。在某些實施例中，一或多個GalNAc連接至呋喃糖環上之2'或3'位置。在某些實施例中，呋喃糖環為寡核苷酸或經修飾寡核苷酸之次單元。在某些實施例中，呋喃糖環為寡核苷酸或經修飾寡核苷酸之5'核苷糖。在某些實施例中，呋喃糖環為有義寡核苷酸或經修飾寡核苷酸之5'核苷糖。在某些實施例中，化合物、寡核苷酸或經修飾寡核苷酸包含一或多個具有下式或其鹽、溶劑合物或水合物之次單元：



式IX

其中：

R¹為H、腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、尿嘧啶、碳環基、雜環基、芳基、雜芳基或核鹼基同電子排列體(isostere)；

R²為寡核苷酸序列、經修飾寡核苷酸或化合物；

L¹為烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基；

L²為烷基或烷基-C(=O)-NH-烷基；

L³為鍵、磷酸二酯鍵、硫代磷酸酯鍵、三唑、四唑、醯胺、反向醯胺(reverse-amide)、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、經取代之N基團、烷基、烯基、二烯基、炔基、雜烷基或磷酸酯；

R³為H、-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

R⁴為H、-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_k-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；

R^5 為 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ；

R^6 為 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ；

W及Q各自獨立地為O、NH、 CH_2 或 CH_2O ；

S^1 及 S^2 各自獨立地為 $C(R^7)$ 或N，其中 R^7 之各實例獨立地為H、烷基、雜烷基或鹵素；

j為整數1至10，包括端點；

k為整數1至10，包括端點；

m為整數1至10，包括端點；且

n為整數1至10，包括端點。

【0220】 在某些實施例中， R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 相同。在某些實施例中， R^3 、 R^5 及 R^6 相同。在某些實施例中， R^3 或 R^4 為H。

【0221】 在某些實施例中， L^1 及 L^2 相同。

【0222】 在某些實施例中， L^1 及 L^2 各自獨立地為烷基； R^3 為H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ； R^4 為H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ； R^5 為 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_m-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ；及 R^6 為 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_n-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ 。

【0223】 在某些實施例中， L^1 及 L^2 各自獨立地為烷基 $-C(=O)-NH-$ 烷基； R^3 為H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_j-GalNAc$ 或 $-C(=O)-NH-$ 烷基 $-NH-C(=O)-$ 烷基 $-O-GalNAc$ ； R^4 為H、 $-C(=O)-NH-(CH_2CH_2O)_k-GalNAc$ 或

C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R⁵為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；及R⁶為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

【0224】 在某些實施例中，R⁴為H。

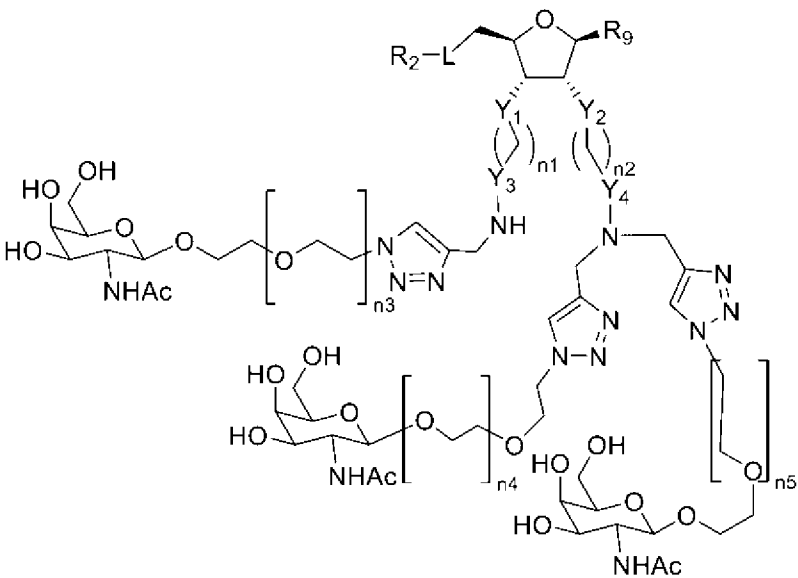
【0225】 在某些實施例中，L¹及L²各自獨立地為烷基；R³為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R⁴為H；R⁵為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；及R⁶為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

【0226】 在某些實施例中，L¹及L²各自獨立地為烷基-C(=O)-NH-烷基；R³為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R⁴為H；R⁵為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；及R⁶為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc或-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

【0227】 在某些實施例中，R³為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_j-GalNAc；R⁴為H；R⁵為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_m-GalNAc；及R⁶為-C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_n-GalNAc。

【0228】 在某些實施例中，R³為-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；R⁴為H；R⁵為-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc；及R⁶為-C(=O)-NH-烷基-NH-C(=O)-烷基-O-GalNAc。

【0229】 在某些實施例中，化合物、經修飾寡核苷酸或寡核苷酸包含一或多個具有下式或其鹽、溶劑合物或水合物之次單元：



式X

其中：

R⁹為H、腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶，或腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶，其各自包含保護基(PG)、經修飾之核鹼基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基或核鹼基同電子排列體；

L為鍵、磷酸二酯鍵、硫代磷酸酯鍵、三唑、四唑、醯胺、反向醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或雜烷基；

R²為寡核苷酸序列、經修飾寡核苷酸或化合物；

Y₁為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

Y₂為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

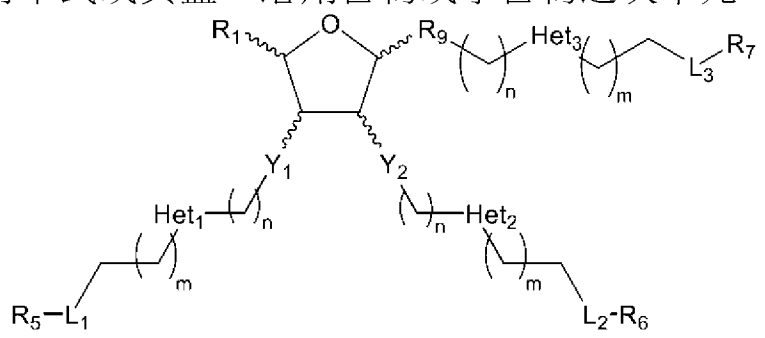
Y₃為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

Y₄為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

n_2 為0、1、2、3、4、5或6；且

各 n_1 、 n_3 、 n_4 及 n_5 獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0230】 在某些實施例中，化合物、經修飾寡核苷酸或寡核苷酸包含一或多個具有下式或其鹽、溶劑合物或水合物之次單元：



式XI

其中：

各 n 獨立地為1、2、3、4或5；

各 m 獨立地為0、1、2、3、4、5或6；

各 o 獨立地為0、1、2、3、4、5或6；

L_1 、 L_2 及 L_3 中之各者獨立地為不存在的、 $C(=O)$ 或 $C(=O)NH$ ；

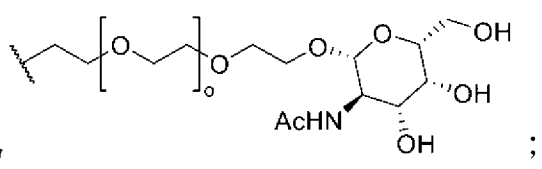
各 Y_1 獨立地為O、 $CH(R^a)$ 、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、經取代之N基團、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $P(=O)_2-O-$ 、 $P(=O)(=S)-O-$ 、 $P(=S)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)(=S)-O-$ 、 $-O-P(=S)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)_2-$ 、 $-O-P(=O)(=S)-$ 、 $-O-P(=S)_2-$ ；

各 Y_2 獨立地為O、 $CH(R^b)$ 、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、經取代之N基團、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)NH$ 、 $P(=O)_2-O-$ 、 $P(=O)(=S)-O-$ 、 $P(=S)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)(=S)-O-$ 、 $-O-P(=S)_2-O-$ 、 $-O-P(=O)_2-$ 、 $-O-P(=O)(=S)-$ 、 $-O-P(=S)_2-$ ；

Het_1 、 Het_2 及 Het_3 中之各者獨立地為視情況經取代之雜芳基或視情況

經取代之雜環基；

R¹為藉由鍵、磷酸二酯鍵、硫代磷酸酯鍵、三唑、四唑、醯胺、反向醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或雜烷基連接的寡核苷酸序列、經修飾寡核苷酸或化合物；



各R₅、R₆及R₇獨立地為

R₉為視情況經取代之雜環基；

各R^a獨立地為H、烷基、鹵基、OR^c或SR^c；

各R^b獨立地為H、烷基、鹵基、OR^c或SR^c；且

各R^c獨立地為H或烷基。

【0231】 在某些實施例中，R'為OH。在某些實施例中，R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為SH。在

某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為SH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為OH。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為SH。

【0232】 在某些實施例中，次單元係選自式I-VIII及XII或其鹽、溶劑合物或水合物，其中R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式I且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式II且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式III且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式IV且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式V且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VI且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VII且R'為S。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式VIII且R'為S。在某些實施例中，次單元係選自式XII或其鹽、溶劑合物或水合物，其中R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為O。在某些實施例中，經修飾寡核苷酸之5'核苷為式XII且R'為S。

目標核酸及目標區域

【0233】 在某些實施例中，本文所描述之化合物包含以下或由以下組成：包含與目標核酸互補之區域的寡核苷酸。在某些實施例中，目標核酸為內源性RNA分子。在某些實施例中，目標核酸編碼蛋白質。在某些實施例中，目標核酸為非編碼的。在某些此類實施例中，目標核酸係選自mRNA及前mRNA (pre-mRNA)，包括內含子、外顯子及非轉譯區域。在某些實施例中，目標RNA為mRNA。在某些實施例中，目標核酸為前mRNA。在某些此類實施例中，目標區域完全在外顯子內。在某些此類實施例中，目標區域完全在內含子內。在某些實施例中，目標區域跨越 (span)內含子/外顯子接合點。在某些實施例中，內含子內之目標區域至少為50%。

【0234】 在某些實施例中，本文所揭示之化合物與CFB核酸雜合。最常見的雜合機制涉及核酸分子之互補核鹼基之間的氫鍵結。雜合可在不同條件下發生。雜合條件為序列依賴性的且係藉由待雜合之核酸分子的性質及組成來確定。確定序列是否與目標核酸特異性雜合的方法為此項技術中所熟知。在某些實施例中，本文所提供之化合物與CFB核酸特異性雜合。

【0235】 編碼CFB之核苷酸序列包括但不限於以下：GENBANK寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 1形式併入本文中)、GenBank寄存編號NC_000006.12之核苷酸31946095至31952084 (以SEQ ID NO: 2形式併入本文中)、GenBank寄存編號NM_001710.6 (以SEQ ID NO: 3形式併入本文中)及GenBank寄存編號NT_113891.3之核苷酸3423522至3429511 (以SEQ ID NO: 4形式併入本文中)。

互補性

【0236】 本文提供之寡核苷酸可與特定核酸、目標區域、寡核苷酸或其部分具有限定的互補性百分比。可容許非互補核鹼基，其限制條件為寡核苷酸仍能夠與核酸、寡核苷酸或其部分特異性雜合。在某些實施例中，本文提供之寡核苷酸或其特定部分與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分至少或至多70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互補。在某些實施例中，本文提供之寡核苷酸或其特定部分與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分具有70%至75%、75%至80%、80%至85%、85%至90%、90%至95%、95%至100%或此等範圍之間的任何數值之互補性。可使用常規方法確定寡核苷酸與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分的互補性百分比。例如，其中寡核苷酸之20個核鹼基中的18個與目標區域互補且將因此特異性雜合的寡核苷酸將代表90%互補性。在此實例中，其餘非互補核鹼基可經叢集或穿插有互補核鹼基，且無需彼此相連或與互補核鹼基相連。因此，長度為18個核鹼基的寡核苷酸具有側接有與目標核酸完全互補之兩個區域的四個非互補核鹼基，該寡核苷酸將與目標核酸具有77.8%整體互補性。寡核苷酸與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分之區域的互補性百分比可使用此項技術中已知之BLAST程式(基本局部比對檢索工具)常規地確定。在某些實施例中，本文所描述之寡核苷酸或其特定部分與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分完全互補(亦即100%互補)。例如，寡核苷酸可與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分完全互補。如本文所用，「完全互補」意謂寡核苷酸之各核鹼基與目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分之對

應核鹼基互補。例如，20個核鹼基寡核苷酸與長400個核鹼基之目標序列完全互補，只要目標核酸之對應的20個核鹼基之部分與化合物完全互補即可。「完全互補」亦可用於指代第一及/或第二核酸之特定部分。例如，30個核鹼基寡核苷酸的20個核鹼基部分可與長400個核鹼基之目標序列的20個核鹼基之區域「完全互補」。若目標序列具有對應的20個核鹼基之部分，其中各核鹼基與化合物之20個核鹼基之部分互補，則30個核鹼基之化合物的20個核鹼基之部分與目標序列完全互補。同時，視化合物之其餘10個核鹼基是否亦與目標序列互補而定，整個30個核鹼基之化合物可與或可不與目標序列完全互補。

【0237】 在某些實施例中，本文所描述之寡核苷酸相對於目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分包含一或多個錯配核鹼基。在某些實施例中，相對於目標核酸或其特定部分，長度為或至多為12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23個核鹼基之本文所描述的寡核苷酸包含不超過4、不超過3、不超過2或不超過1個非互補核鹼基。在某些實施例中，相對於目標核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分，長度為或至多為14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核鹼基之本文所描述的寡核苷酸包含不超過6、不超過5、不超過4、不超過3、不超過2或不超過1個非互補核鹼基。在某些實施例中，錯配在自寡核苷酸之5'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14處。在某些實施例中，錯配在自寡核苷酸之3'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12、13或14處。在某些實施例中，錯配與目標核酸上之對應核鹼基形成擺動鹼基對。例如，在某些實施例中，錯配形成擺動鹼基對，其選自次黃嘌呤(肌苷之核鹼基)及尿嘧

啖(I:U鹼基對)；鳥嘌呤及尿嘧啶(G:U鹼基對)；次黃嘌呤及腺嘌呤(I:A鹼基對)；及次黃嘌呤及胞嘧啶(I:C鹼基對)。因此，在某些實施例中，寡核苷酸上之錯配核鹼基包含次黃嘌呤、鳥嘌呤或尿嘧啶。

【0238】 在某些實施例中，本文所描述之寡核苷酸可與核酸之一部分互補。如本文所用，「部分」係指核酸之區域內之限定數目個相連核鹼基。「部分」亦可指寡核苷酸之限定數目個相連核鹼基。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少8個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少9個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少10個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少11個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少12個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少13個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少14個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少15個核鹼基之部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸與核酸之至少16個核鹼基之部分互補。亦考慮如下寡核苷酸，其與核酸之至少9、10、17、18、19、20、21、22、23或更多個核鹼基之部分互補，或與由此等值中之任兩者限定之範圍的核鹼基部分互補。在某些實施例中，寡核苷酸為反義寡核苷酸。在某些實施例中，將反義寡核苷酸之一部分與目標核酸之等長部分進行比較。在某些實施例中，將8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核鹼基之部分與目標核酸之等長部分進行比較。在某些實施例中，寡核苷酸為有義寡核苷酸。在某些實施例中，將有義寡核苷酸之一部分與反義寡核苷酸之等長部分進行比較。在某些實施例中，將有義寡核苷酸之8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、

18、19、20、21、22、23、24或25個核鹼基之部分與反義寡核苷酸之等長部分進行比較。

一致性

【0239】 本文提供之寡核苷酸亦可與特定核酸、目標區域、寡核苷酸或其特定部分具有限定的一致性百分比。如本文所用，若寡核苷酸具有相同核鹼基配對能力，則其與本文所揭示之序列一致。例如，含有胸苷而非所揭示之RNA序列中之尿嘧啶的DNA將視為與RNA序列一致，此係由於尿嘧啶及胸苷兩者均與腺嘌呤配對。亦考慮縮短及延長型式的本文所描述之化合物以及相對於本文所提供之化合物具有不一致鹼基之化合物。不一致鹼基可彼此相鄰或遍佈整個化合物分散。根據相對於與其進行比較之序列具有一致鹼基配對的鹼基數目來計算寡核苷酸之一致性百分比。在某些實施例中，本文所描述之寡核苷酸或其部分與本文所揭示之核酸、寡核苷酸或其部分中之一或多者具有或至少具有70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一致性。在某些實施例中，本文所描述之寡核苷酸與特定核酸或寡核苷酸或其部分具有約70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之一致性或此類值之間的任何百分比之一致性。

【0240】 在某些實施例中，寡核苷酸可具有一或多個錯配核鹼基。在某些此類實施例中，錯配係在自寡核苷酸之5'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14處。在某些此類實施例中，錯配係在自寡核苷酸之3'端的位置1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12、13或14處。在某些實施例中，將寡核苷酸之一部分與目標核酸之等長部

分進行比較。在某些實施例中，將8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核鹼基之部分與目標核酸之等長部分進行比較。在某些實施例中，寡核苷酸為有義寡核苷酸。在某些實施例中，將有義寡核苷酸之一部分與目標核酸之等長部分進行比較。在某些實施例中，將8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個核鹼基之部分與目標核酸之等長部分進行比較。

醫藥組合物及調配物

【0241】 本文所描述之化合物可與醫藥學上可接受之活性或惰性物質混合用於製備醫藥組合物或調配物。用於調配醫藥組合物之組合物及方法視多個準則而定，包括(但不限於)投與途徑、疾病程度或欲投與之劑量。某些實施例提供包含一或多種化合物或其鹽之醫藥組合物。在某些實施例中，化合物為反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物為寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含一或多個經修飾寡核苷酸或由其組成。在某些此類實施例中，醫藥組合物包含一或多種化合物及適合的醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種化合物及無菌鹽水溶液。在某些實施例中，此類醫藥組合物由一種化合物及無菌鹽水溶液組成。在某些實施例中，無菌鹽水為醫藥級鹽水。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種化合物及無菌水。在某些實施例中，醫藥組合物由一種化合物及無菌水組成。在某些實施例中，無菌水為醫藥級水。在某些實施例中，醫藥組合物包含一或多種化合物及磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在某些實施例中，醫藥組合物由一種化合物及無菌PBS組成。在某些實施例中，無菌PBS為醫藥級PBS。

【0242】 靶向CFB的本文所描述之化合物可藉由將化合物與適合醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑組合而用於醫藥組合物中。在某些實施例中，醫藥學上可接受之稀釋劑為水，諸如適合於注射之無菌水。因此，在一個實施例中，在本文所描述之方法中所採用的係包含靶向CFB之化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑的醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥學上可接受之稀釋劑為水。在某些實施例中，化合物包含本文提供的一或多個經修飾之寡核苷酸或由其組成。

【0243】 包含本文所提供之化合物的醫藥組合物涵蓋任何醫藥學上可接受之鹽、酯或此類酯之鹽，或在向動物(包括人類)投與時能夠(直接地或間接地)提供具有生物活性之代謝物或其殘餘物的任何其他寡核苷酸。在某些實施例中，化合物為反義寡核苷酸。在某些實施例中，化合物為寡聚化合物。在某些實施例中，化合物包含一或多個經修飾之寡核苷酸或由其組成。因此，例如，本發明亦係關於化合物之醫藥學上可接受之鹽、前藥、此類前藥之醫藥學上可接受之鹽及其他生物等效物。適合的醫藥學上可接受之鹽包括但不限於鈉鹽及鉀鹽。前藥可包括併入化合物之一端或兩端處之額外的核苷，該等核苷在體內藉由內源性核酸酶裂解，以形成活性化合物。在某些實施例中，化合物或組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【0244】 應理解，本文所描述之實例及實施例用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中以用於所有目的。

額外實施例

【0245】 某些實施例包括以下實施例1至實施例97。

【0246】 實施例1. 一種化合物，其包含長度為14至23個鍵聯核苷之經修飾寡核苷酸，該經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44或96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個相連核鹼基的核鹼基序列。

【0247】 實施例2. 一種化合物，其包含長度為14至23個鍵聯核苷之經修飾寡核苷酸，該經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44或96-102中之任一者的核鹼基序列。

【0248】 實施例3. 一種化合物，其包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中之任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。

【0249】 實施例4. 如實施例1至3中任一例之化合物，其中經修飾寡核苷酸之核鹼基序列與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補。

【0250】 實施例5. 如實施例1至4中任一例之化合物，其中經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。

【0251】 實施例6. 如實施例1至5中任一例之化合物，其中化合物為雙股的。

【0252】 實施例7. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸之長度為14至23個鍵聯核苷且具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個相連核鹼基的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至23個鍵聯核苷且具有與該第一

經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0253】 實施例8. 一種化合物，該化合物包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸之長度為14至23個鍵聯核苷且具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至23個鍵聯核苷且具有與該第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0254】 實施例9. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為19至23個鍵聯核苷且具有與該第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【0255】 實施例10. 如實施例7至9中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸之核鹼基序列在其長度內與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補或一致。

【0256】 實施例11. 如實施例7至10中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸之核鹼基序列與長度與第一經修飾寡核苷酸相同的核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3之區域具有至少1、至少2或至少3個錯配。

【0257】 實施例12. 如實施例7至11中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸之間的互補區之長度為14至23個鍵聯核苷。

【0258】 實施例13. 如實施例7至11中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸之間的互補區之長度為19至23個鍵聯核苷。

【0259】 實施例14. 如實施例7至11中任一例之化合物，其中第一經

修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸之間的互補區之長度為21至23個鍵聯核苷。

【0260】 實施例15. 如實施例7至11中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸與第二經修飾寡核苷酸完全互補。

【0261】 實施例16. 如實施例7至15中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。

【0262】 實施例17. 如實施例7至16中任一例之化合物，其中第二經修飾寡核苷酸包含選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的至少一種修飾。

【0263】 實施例18. 如實施例5、16或17中任一例之化合物，其中經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯。

【0264】 實施例19. 如實施例18之化合物，其中硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯在第一或第二經修飾寡核苷酸之3'端或在第一經修飾寡核苷酸之5'端。

【0265】 實施例20. 如實施例5、16或17中任一例之化合物，其中經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖之修飾。

【0266】 實施例21. 如實施例20之化合物，其中經修飾之糖包含2'-F修飾。

【0267】 實施例22. 如實施例20之化合物，其中經修飾之糖包含2'-OMe修飾。

【0268】 實施例23. 如實施例7至15中任一例之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。

【0269】 實施例24. 如實施例7至15中任一例之化合物，其中第二經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。

【0270】 實施例25. 如實施例23或24之化合物，其中經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖或其組合之修飾。

【0271】 實施例26. 如實施例25之化合物，其中經修飾之糖包含選自LNA、cEt、2'-MOE、2'-F、2'-OMe及2'-去氧基或其組合之修飾。

【0272】 實施例27. 如實施例23之化合物，其中第一經修飾寡核苷酸包含不超過十個2'-F糖修飾。

【0273】 實施例28. 如實施例24之化合物，其中第二經修飾寡核苷酸包含不超過五個2'-F糖修飾。

【0274】 實施例29. 如前述實施例中任一例之化合物，其包含結合基團。

【0275】 實施例30. 如實施例29之化合物，其中結合基團連接至經修飾寡核苷酸之5'端。

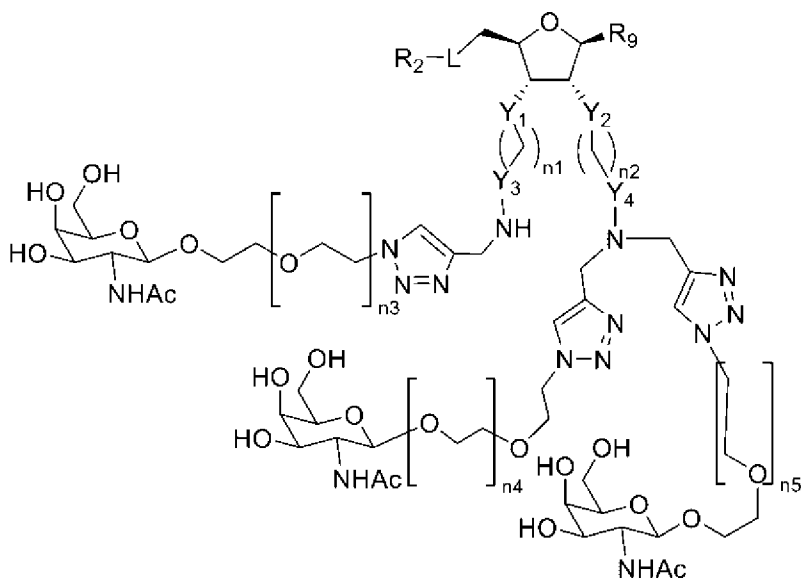
【0276】 實施例31. 如實施例29或30之化合物，其中結合基團包含靶向部分。

【0277】 實施例32. 如實施例31之化合物，其中靶向部分包含一或多個GalNAc。

【0278】 實施例33. 如實施例32之化合物，其中經修飾寡核苷酸為第二經修飾寡核苷酸。

【0279】 實施例34. 如實施例32或33之化合物，其中一或多個GalNAc連接至經修飾寡核苷酸之5'核苷的核糖基環之2'或3'位置。

【0280】 實施例35. 如實施例34之化合物，其中5'核苷具有下式：



式X，

其中：

R⁹為H、腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶，或腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶，其各自包含保護基(PG)、經修飾之核鹼基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基或核鹼基同電子排列體；

L為鍵、磷酸二酯鍵、硫代磷酸酯鍵、三唑、四唑、醯胺、反向醯胺、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或雜烷基；

R²為寡核苷酸序列或經修飾寡核苷酸；

Y₁為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

Y₂為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

Y₃為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

Y₄為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

n_2 為0、1、2、3、4、5或6；且

各 n_1 、 n_3 、 n_4 及 n_5 獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0281】 實施例36. 如實施例34之化合物，其中5'核苷係選自式I-VIII及XII中之任一者，且其中R'為S或SH且R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。

【0282】 實施例37. 如實施例34之化合物，其中5'核苷係選自式I-VIII及XII中之任一者，且其中R'為O或OH且R為經修飾寡核苷酸的除5'核苷外之部分。

【0283】 實施例38. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至21個鍵聯核苷且與第一經修飾寡核苷酸完全互補。

【0284】 實施例39. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸之長度為14至21個鍵聯核苷且與第一經修飾寡核苷酸完全互補。

【0285】 實施例40. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列Ref ID NO: IS0570-587、

IS0969、IS0972-977、IS1023-1027、IS1029、IS1031-1037、IS1042-1046、IS1082、IS1085、IS1086、IS1091-1095、IS1108-1111、IS1236-1239、IS1242、IS1249及IS1251-1254中之任一者的核鹼基序列。

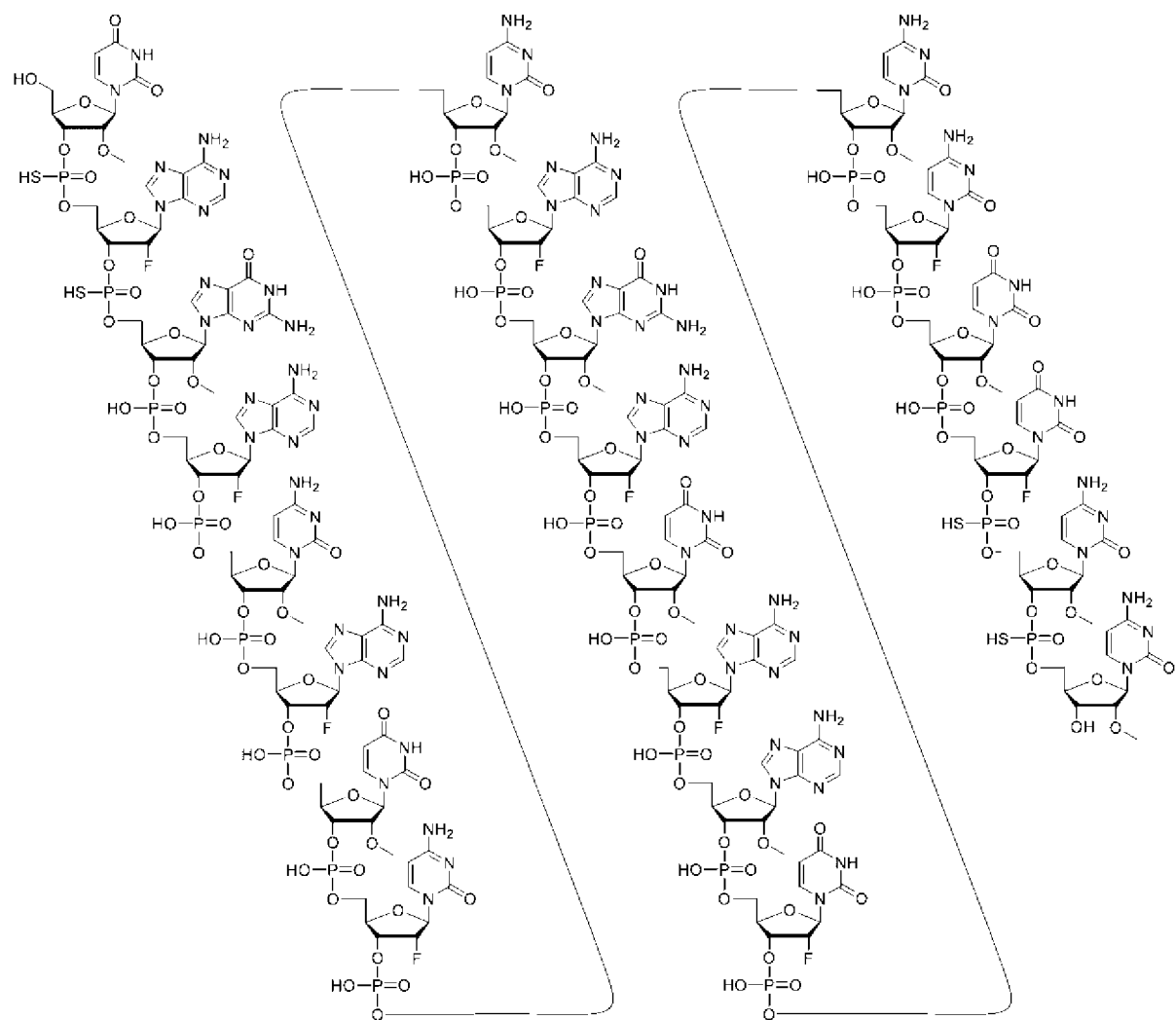
【0286】 實施例41. 一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸及第二經修飾寡核苷酸，該第一經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列Ref ID NO: IA0840、IA0842、IA0888、IA1010-1012及IA1016中之任一者的核鹼基序列，該第二經修飾寡核苷酸具有選自核鹼基序列Ref ID NO: IS0972、IS0974、IS1109、IS1236、IS1239、IS1242及IS1252中之任一者的核鹼基序列。

【0287】 實施例42. 如實施例1至41中任一例之化合物，其中化合物係呈醫藥學上可接受之鹽形式。

【0288】 實施例43. 如實施例42之化合物，其中醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

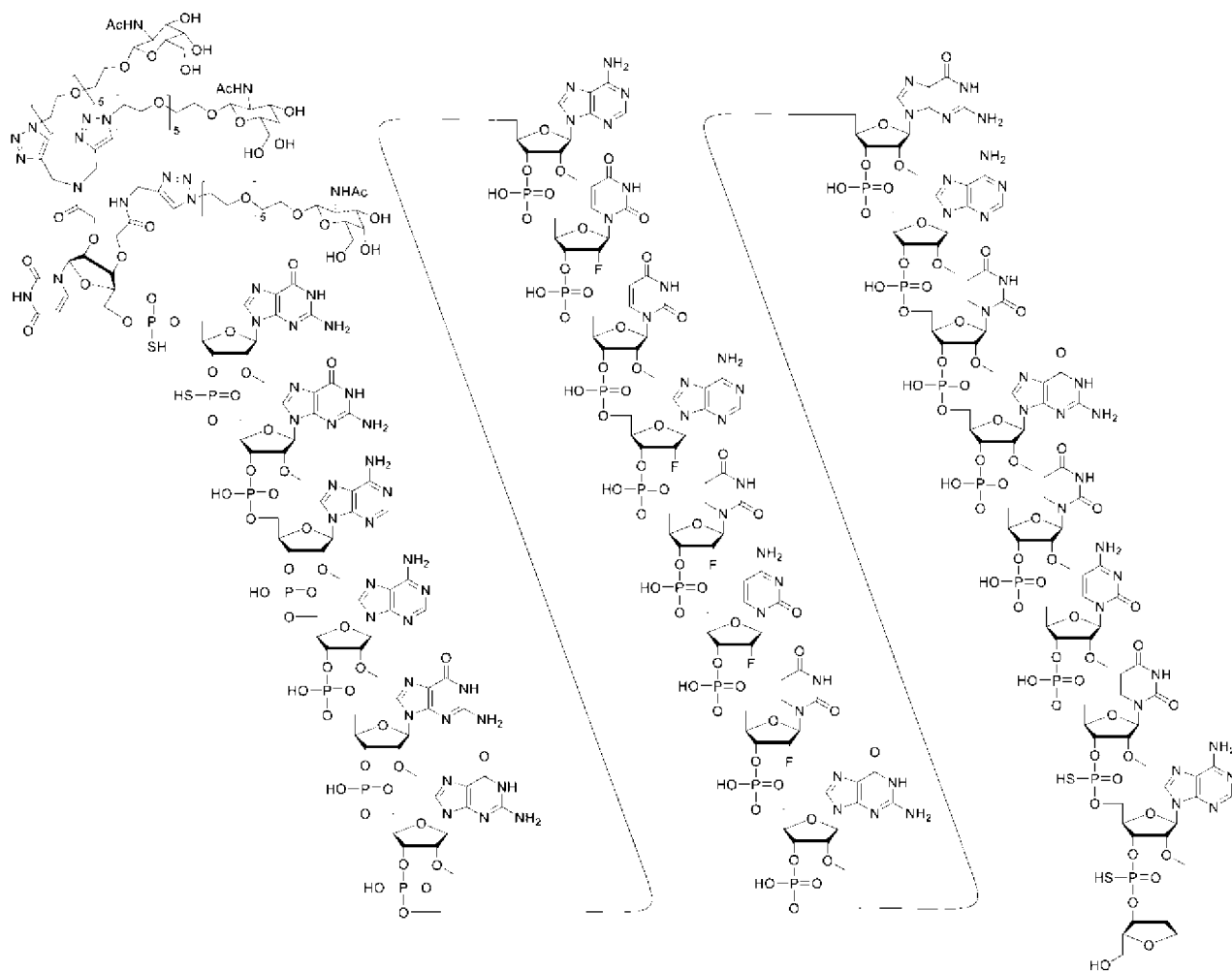
【0289】 實施例44. 如實施例42之化合物，其中醫藥學上可接受之鹽為鉀鹽。

【0290】 實施例45. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



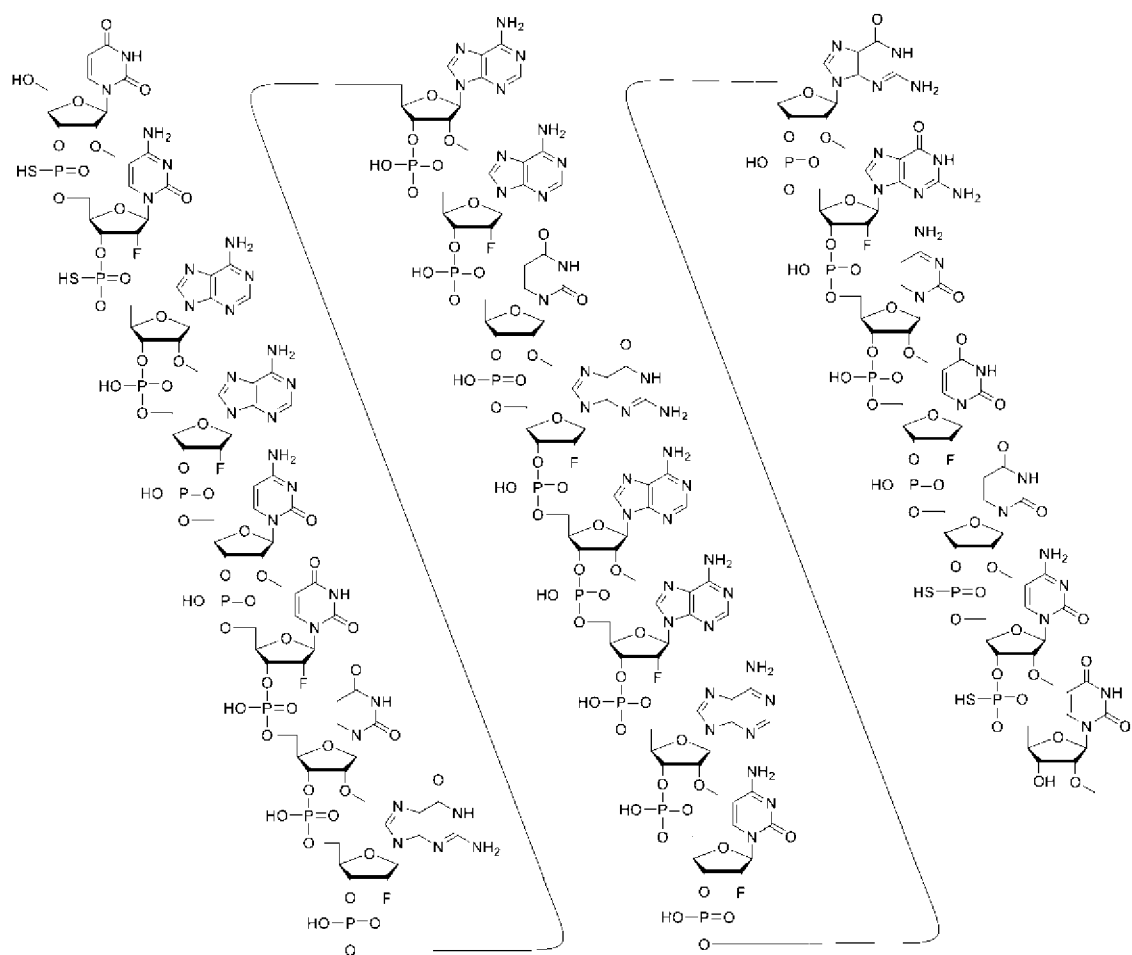
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0291】 實施例46. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



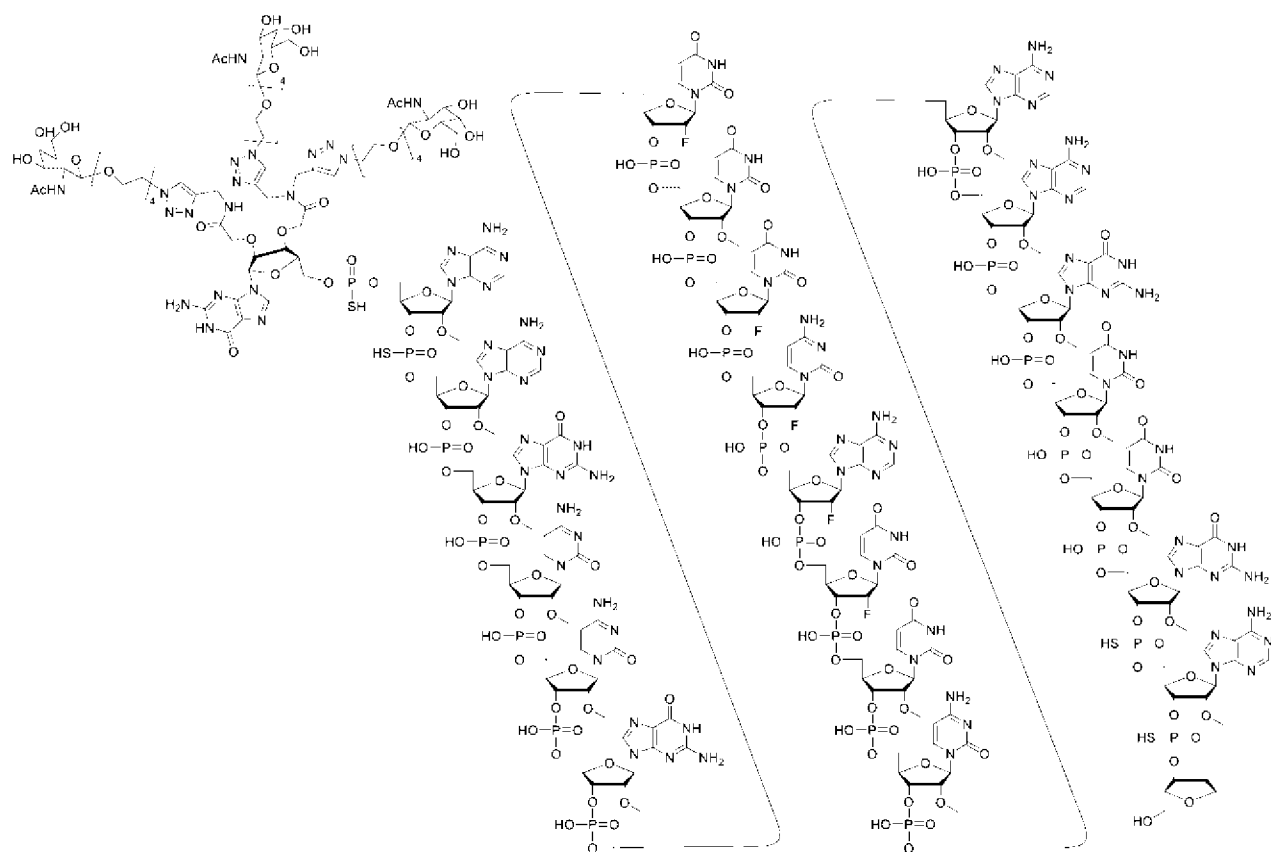
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0292】 實施例47. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



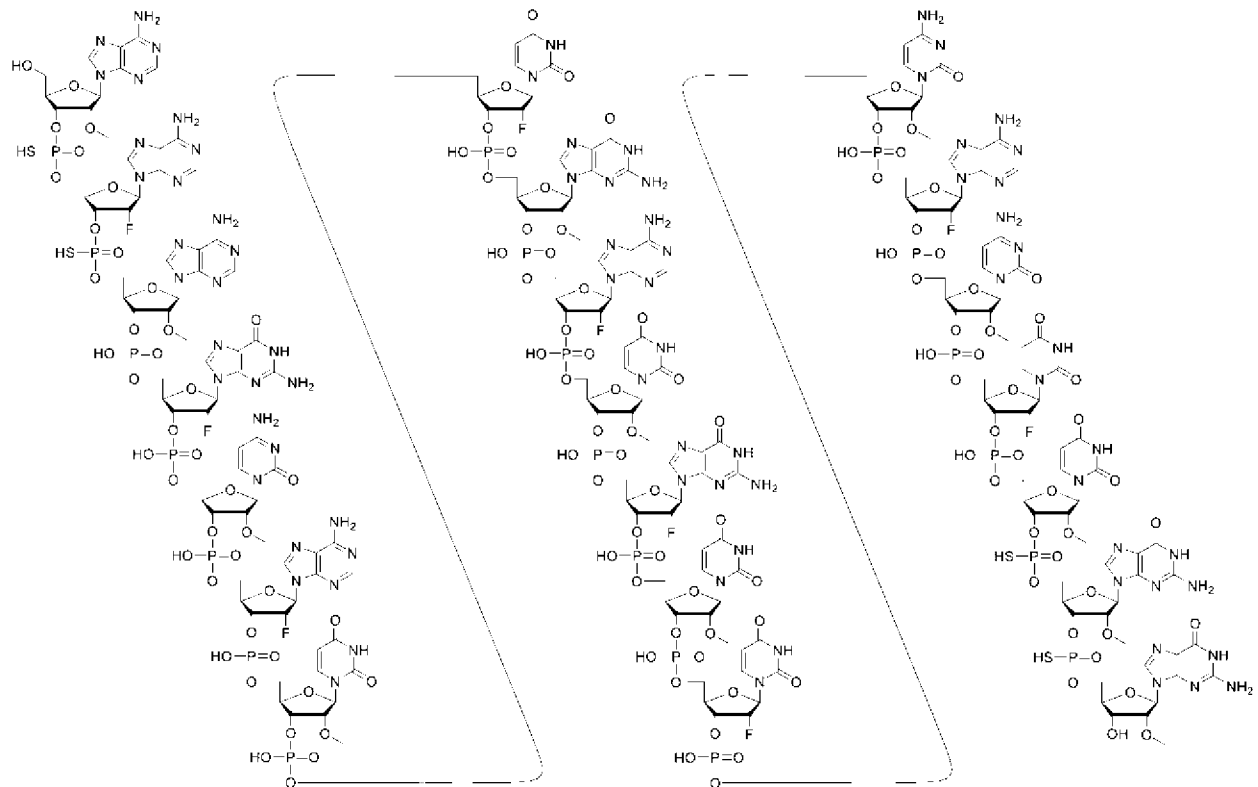
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0293】 實施例48. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



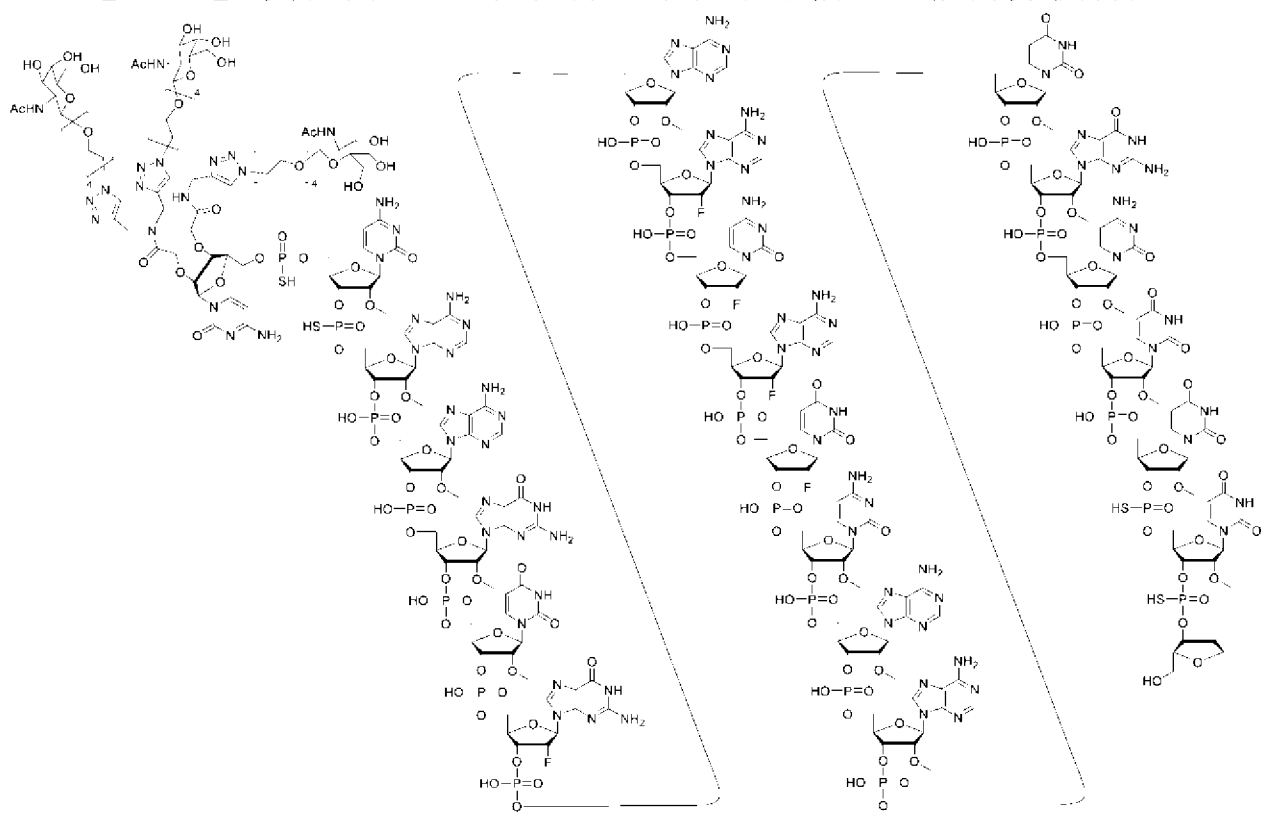
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0294】 實施例49. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



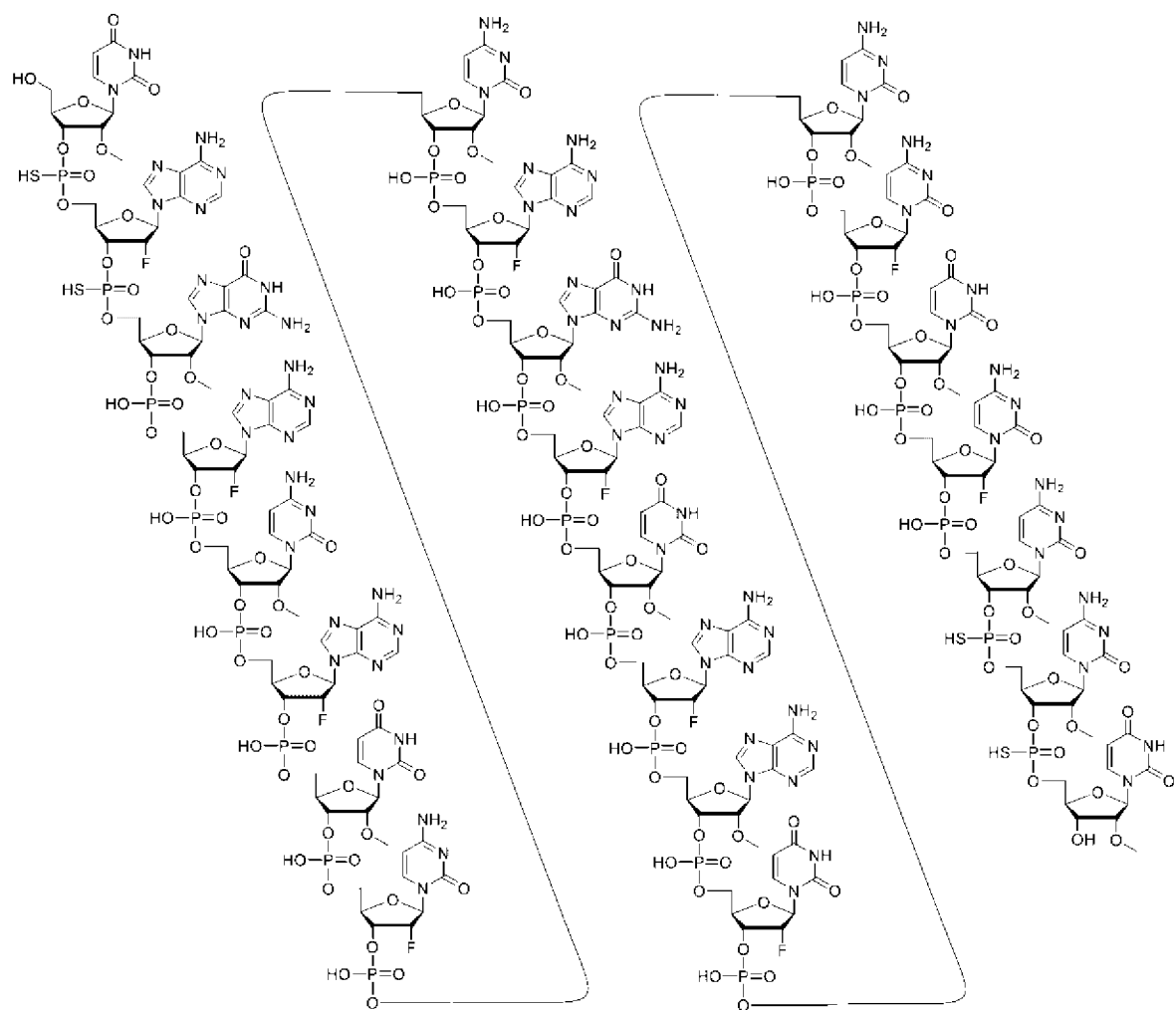
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0295】 實施例50. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



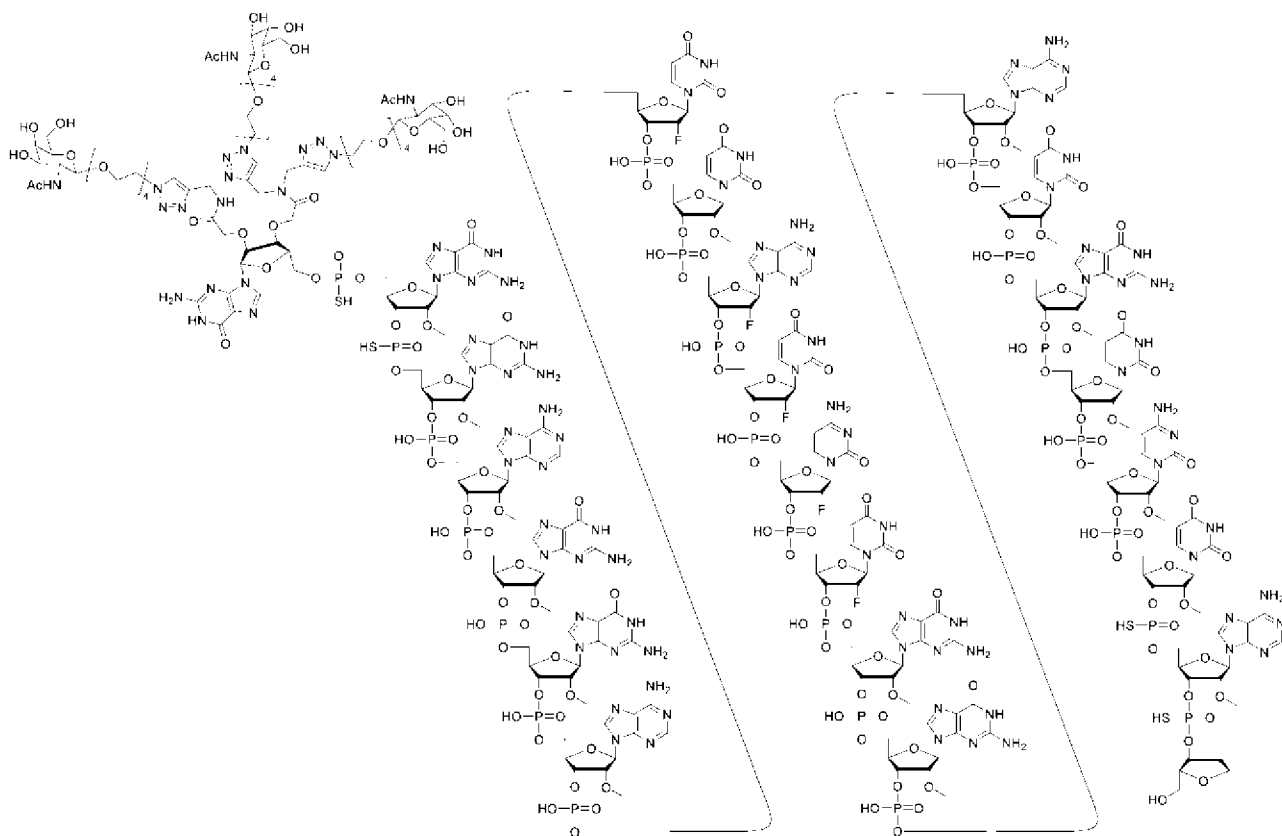
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0296】 實施例51. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

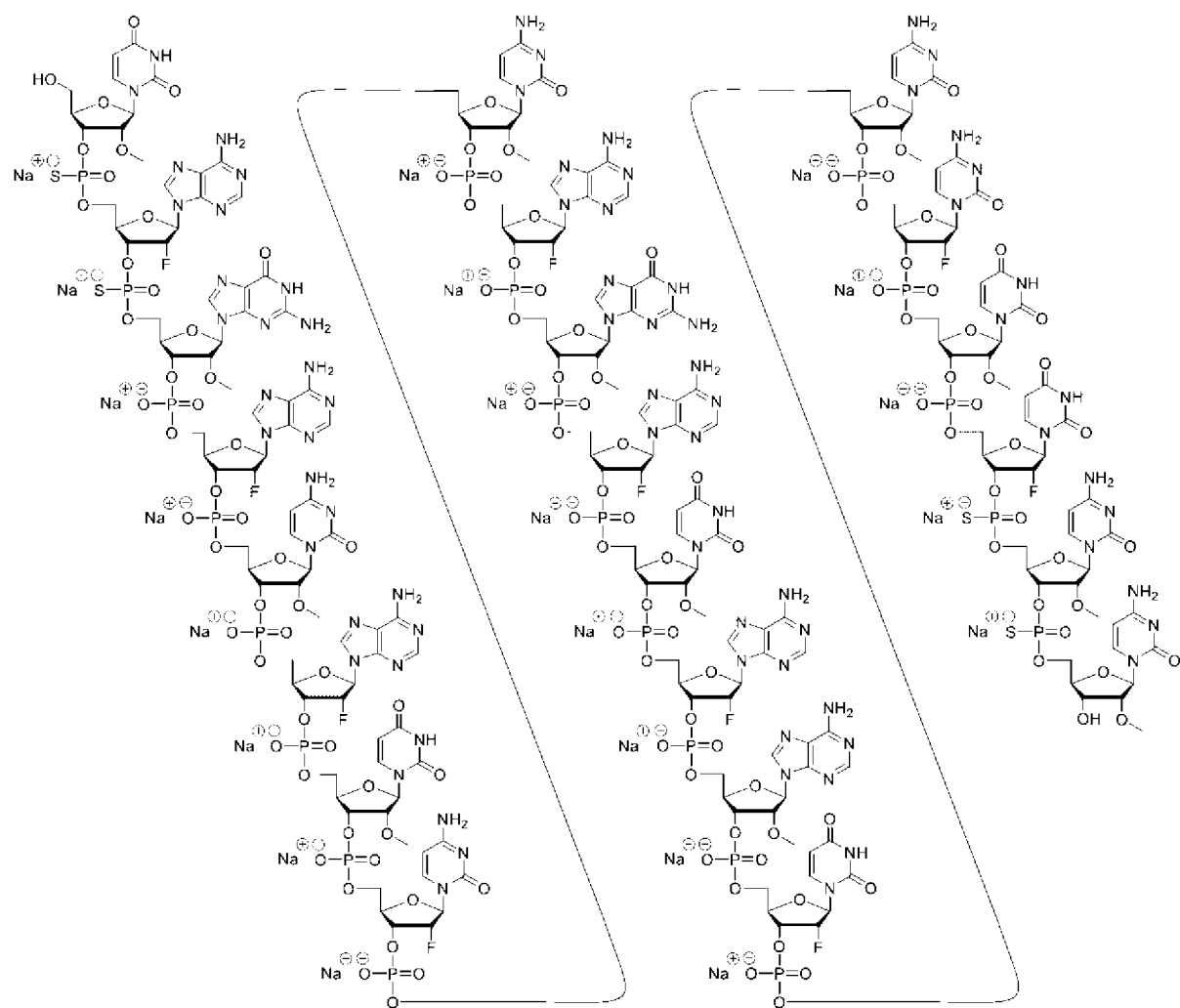
【0297】 實施例52. 一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

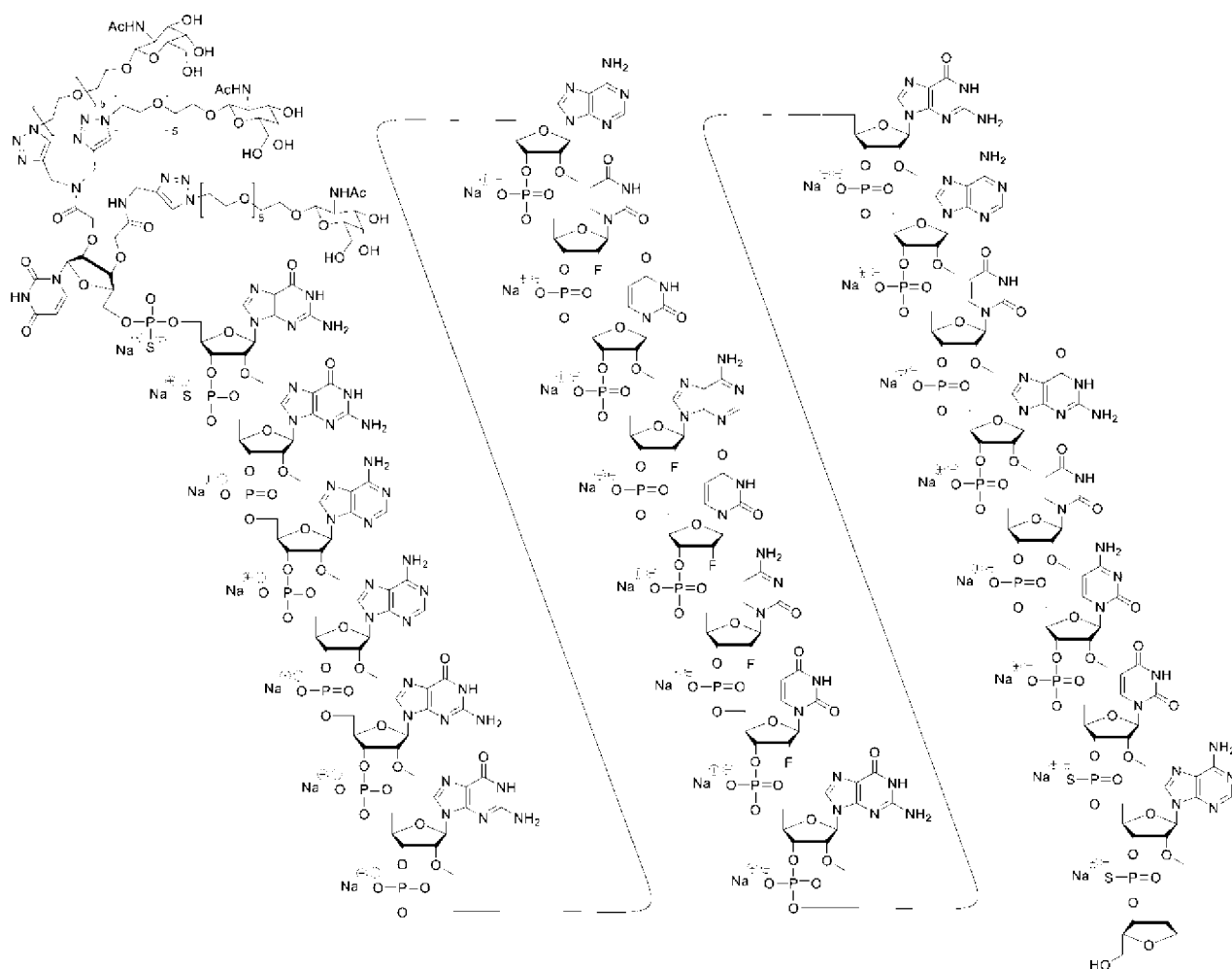
【0298】 實施例53. 如實施例45至52中任一例之經修飾寡核苷酸，其中醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【0299】 實施例54. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



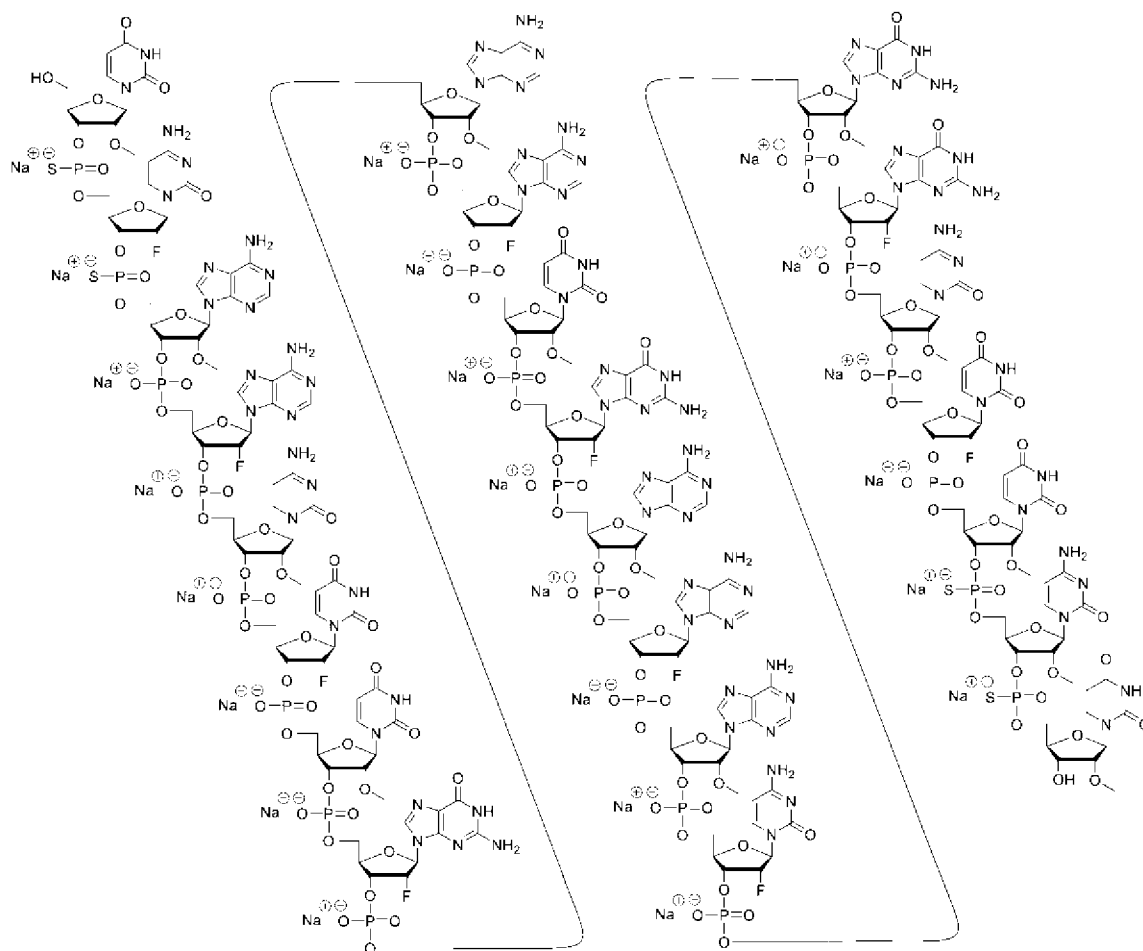
或其立體異構物。

【0300】 實施例55. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



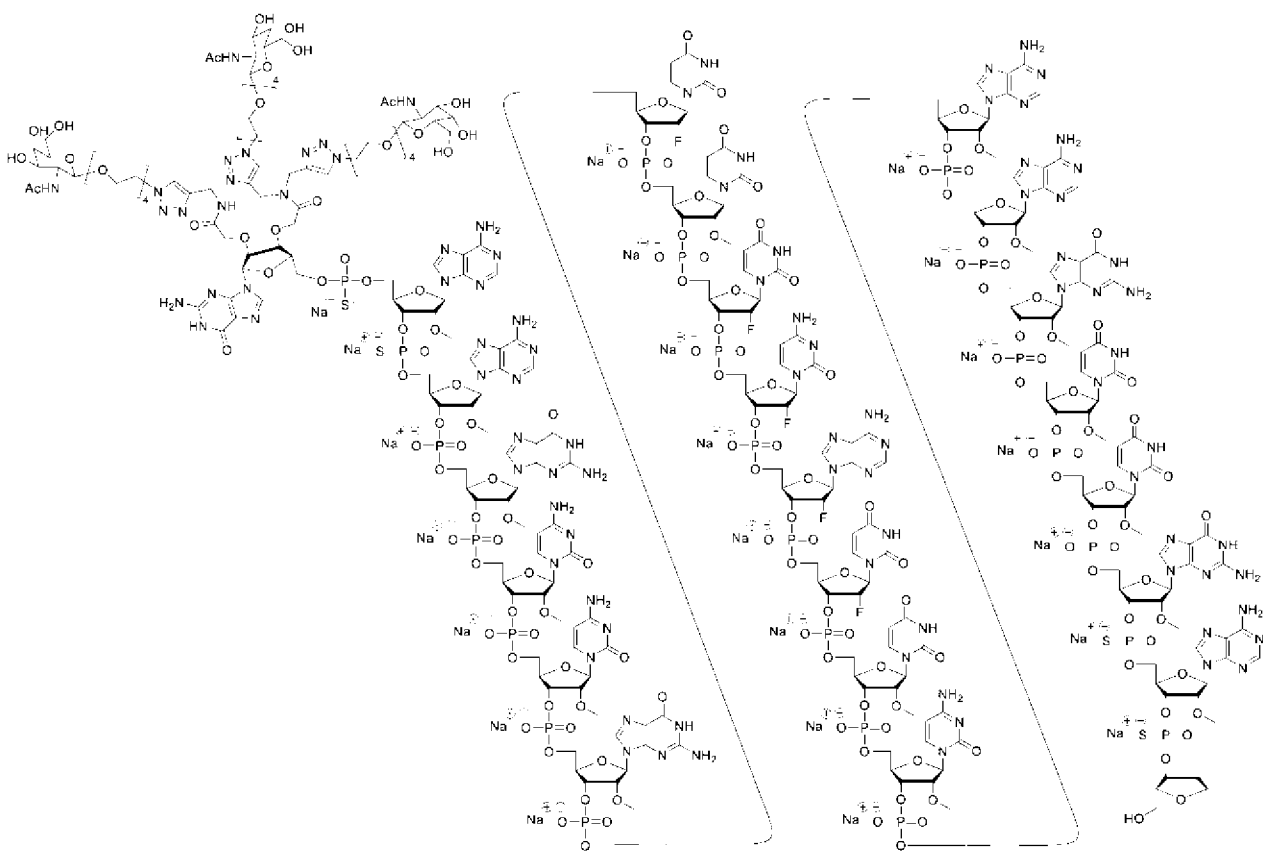
或其立體異構物。

【0301】 實施例56. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



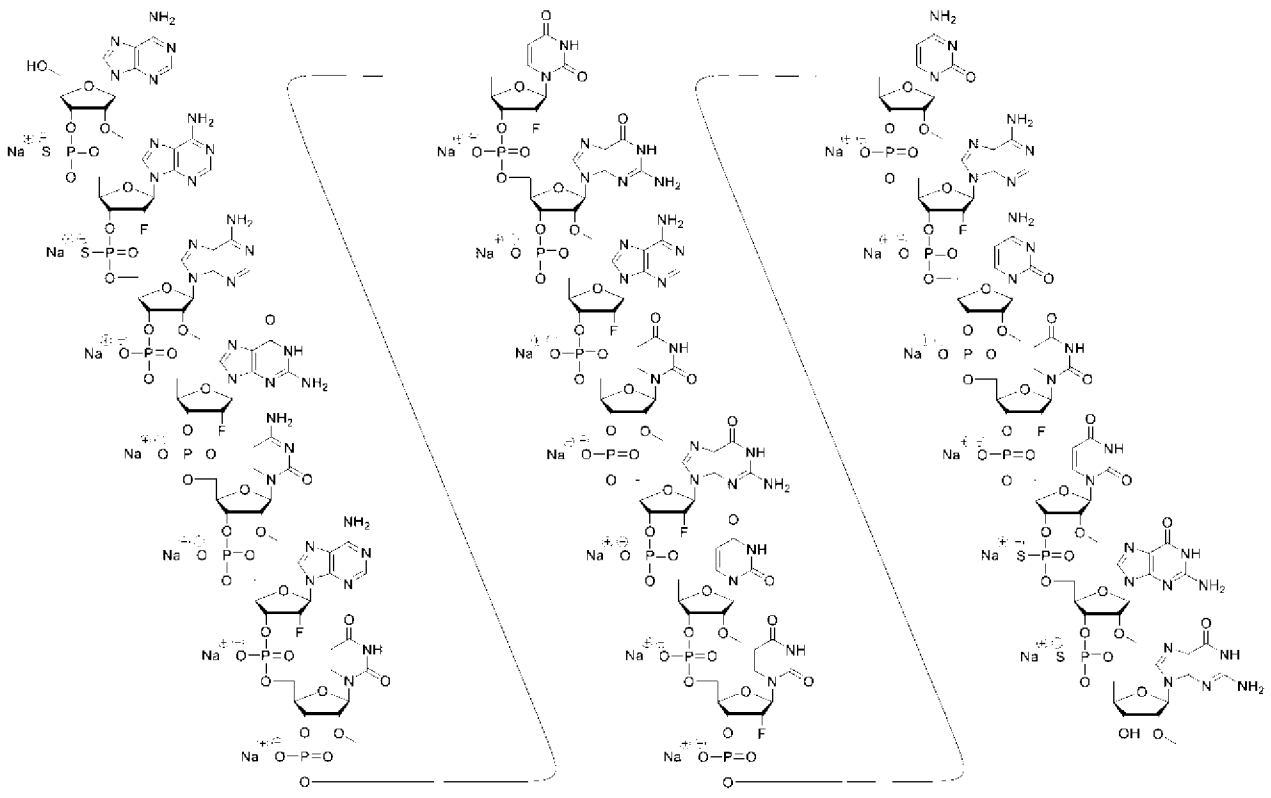
或其立體異構物。

【0302】 實施例57. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



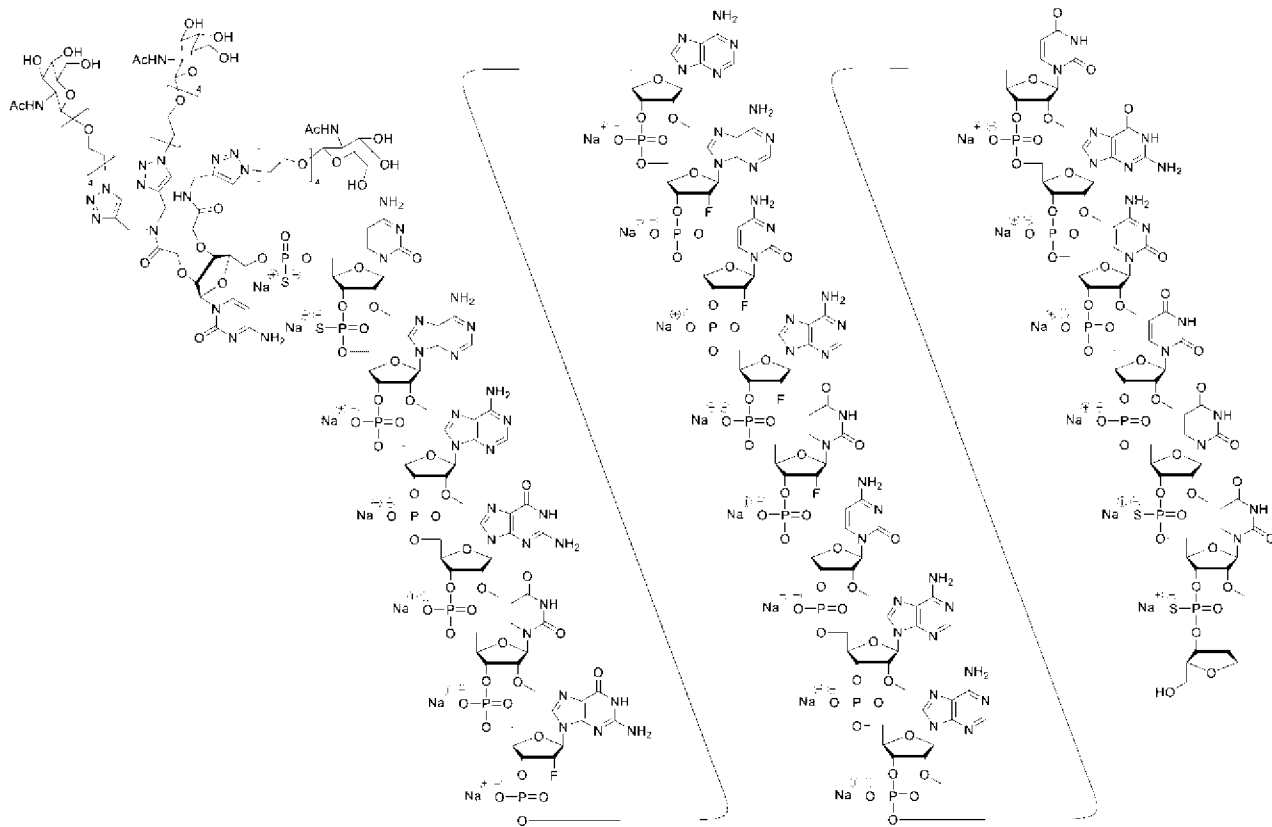
或其立體異構物。

【0303】 實施例58. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



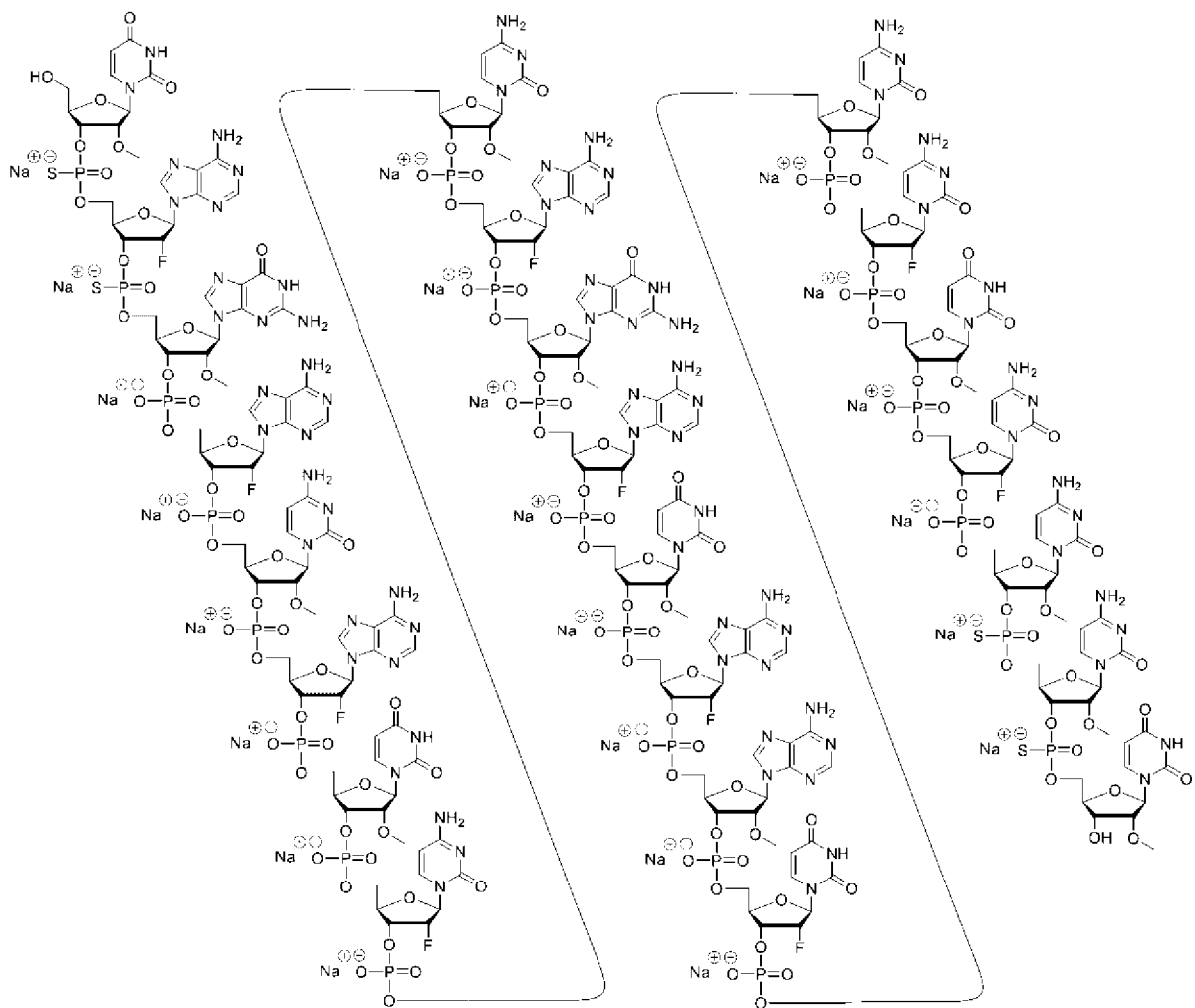
或其立體異構物。

【0304】 實施例59. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



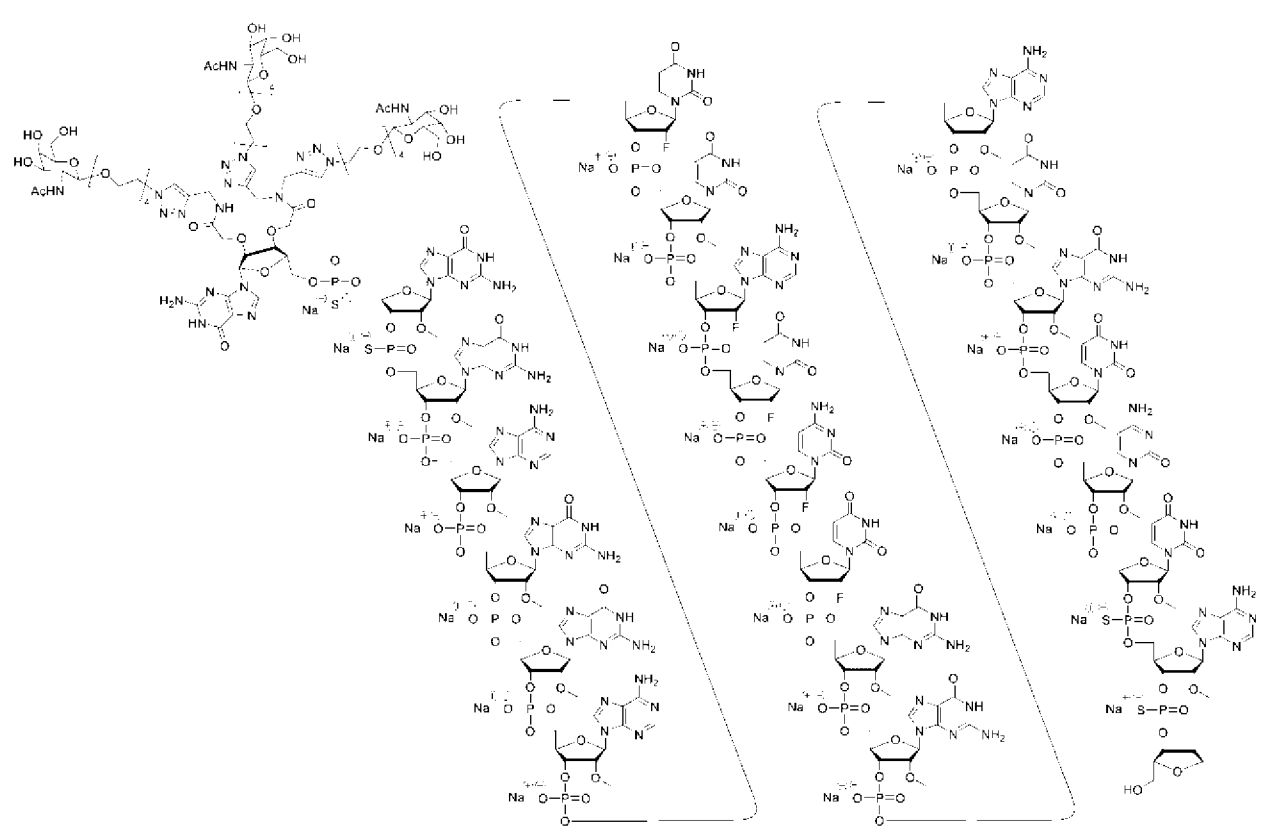
或其立體異構物。

【0305】 實施例60. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



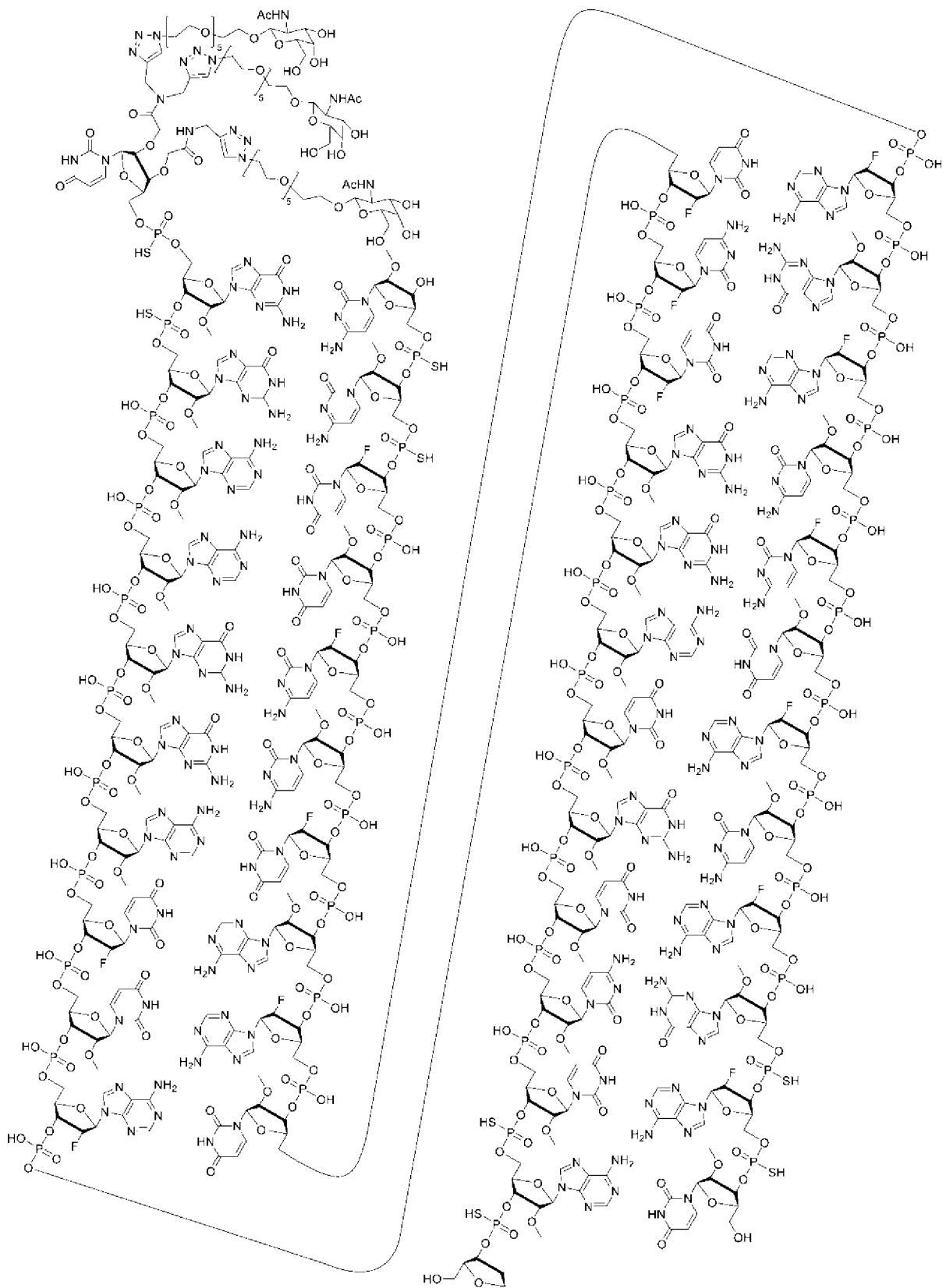
或其立體異構物。

【0306】 實施例61. 如實施例53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



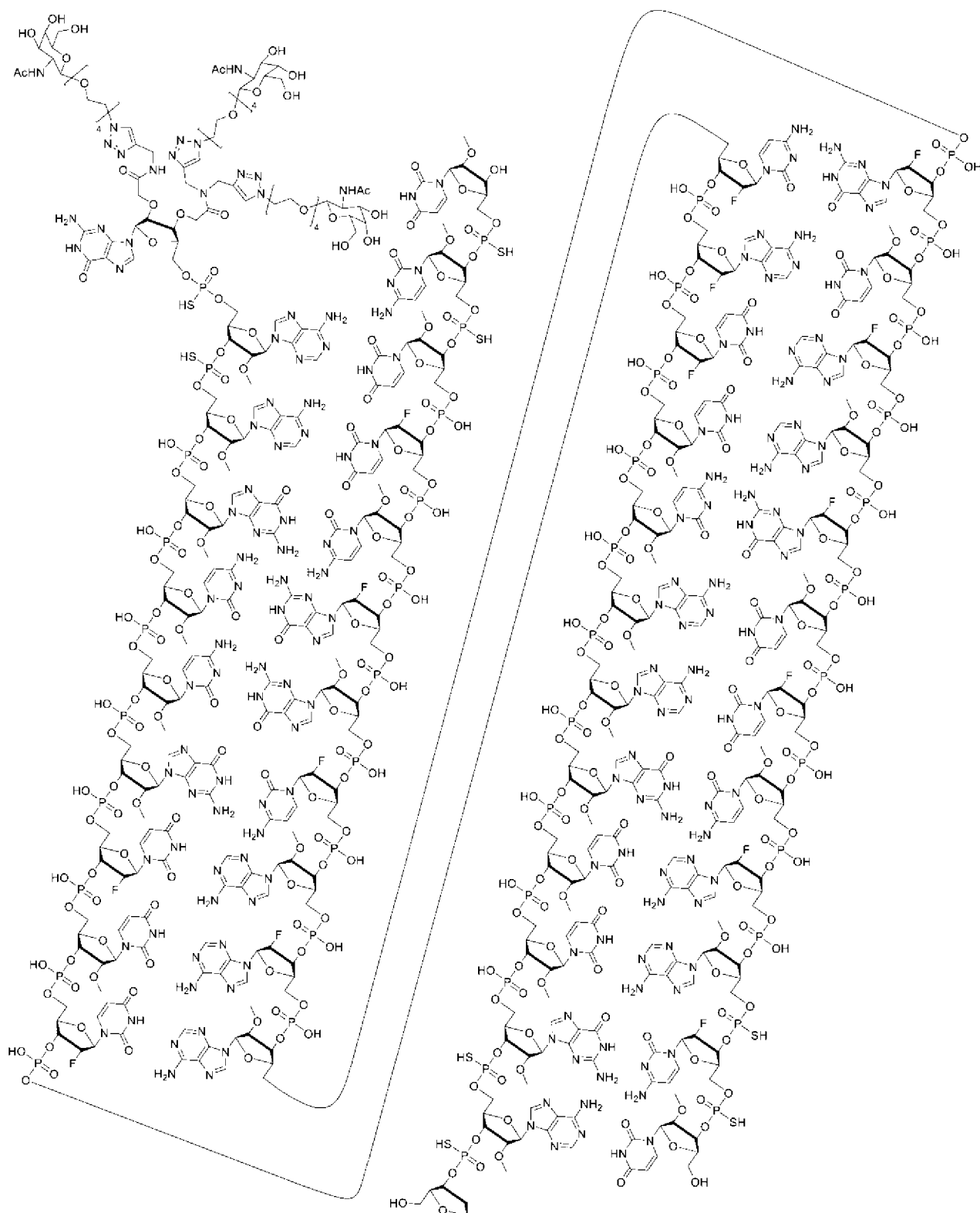
或其立體異構物。

【0307】 實施例62. 一種根據以下化學結構之化合物：



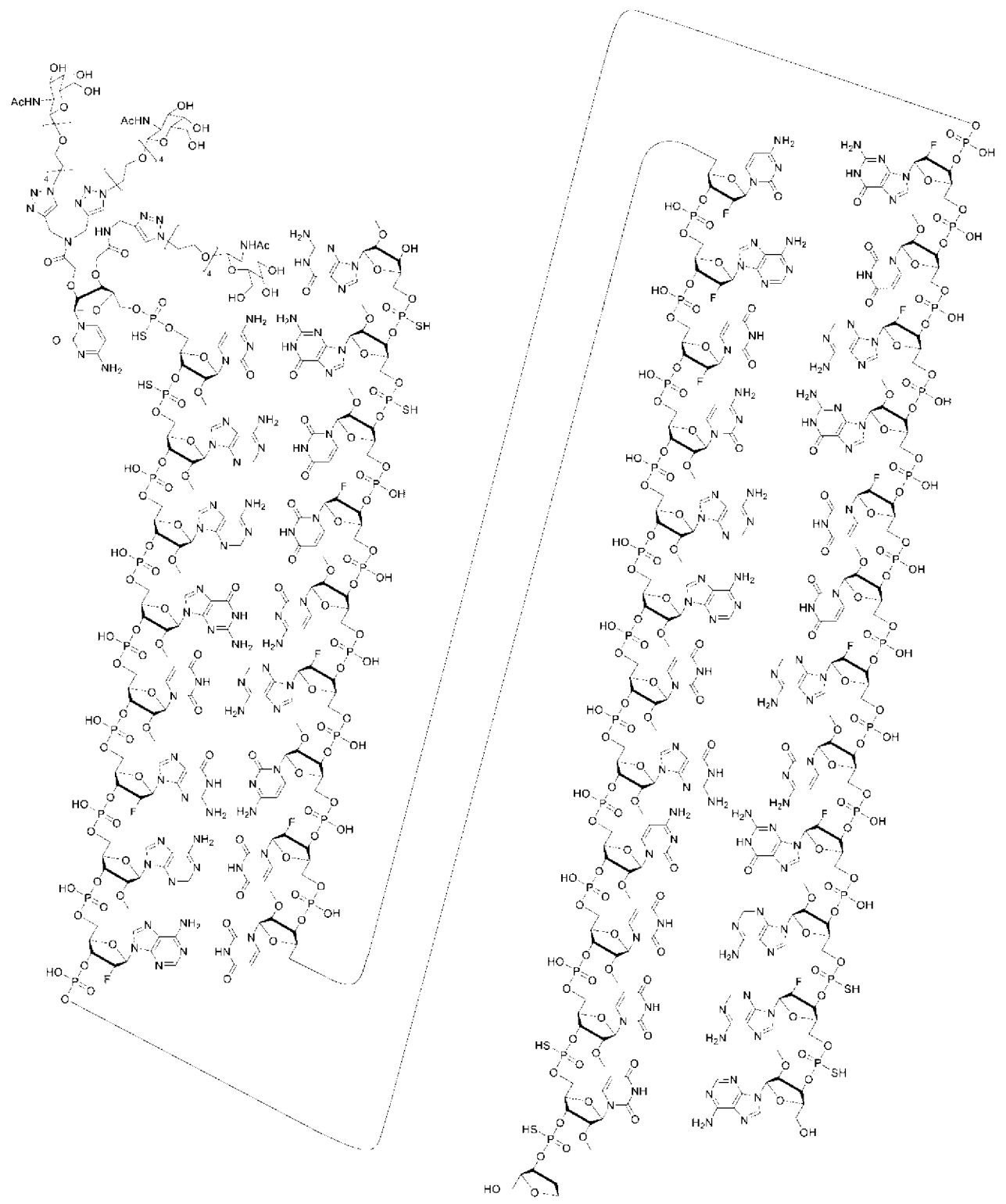
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0308】 實施例63. 一種根據以下化學結構之化合物：



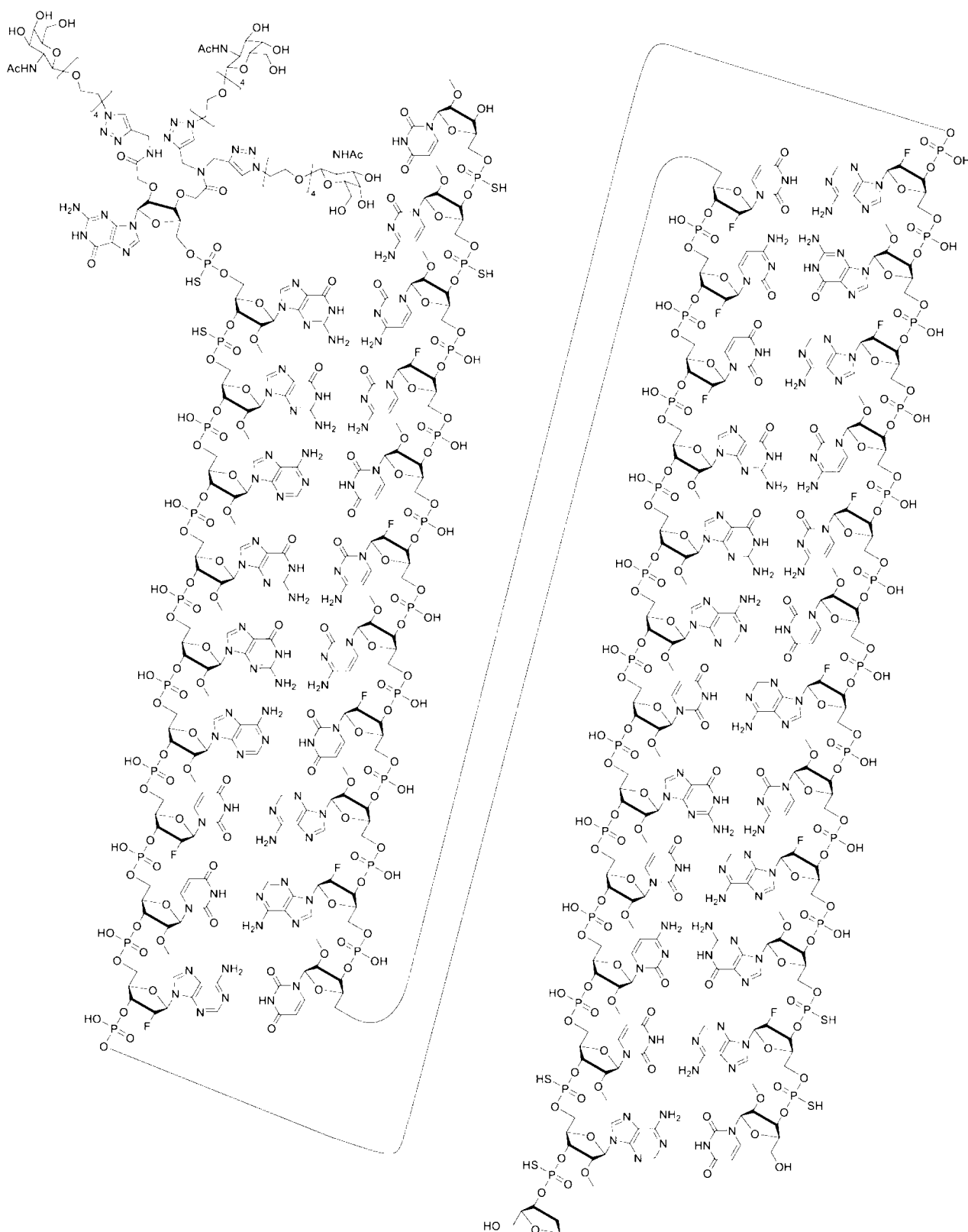
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0309】 實施例64. 一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0310】 實施例65. 一種根據以下化學結構之化合物：

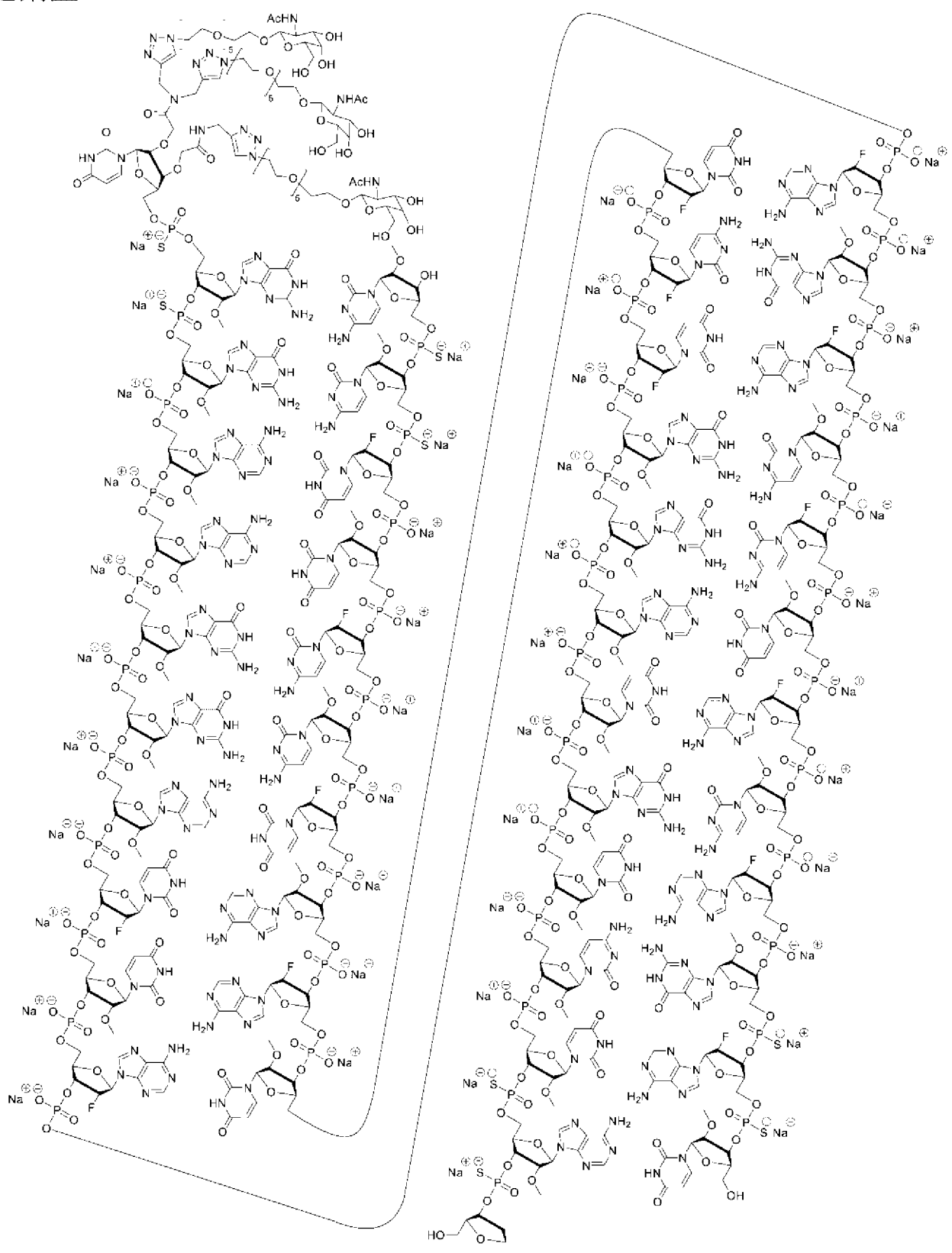


或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【0311】 實施例66. 如實施例62至65中任一例之化合物，其中醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【0312】 實施例67. 如實施例66之化合物，其為根據以下化學結構

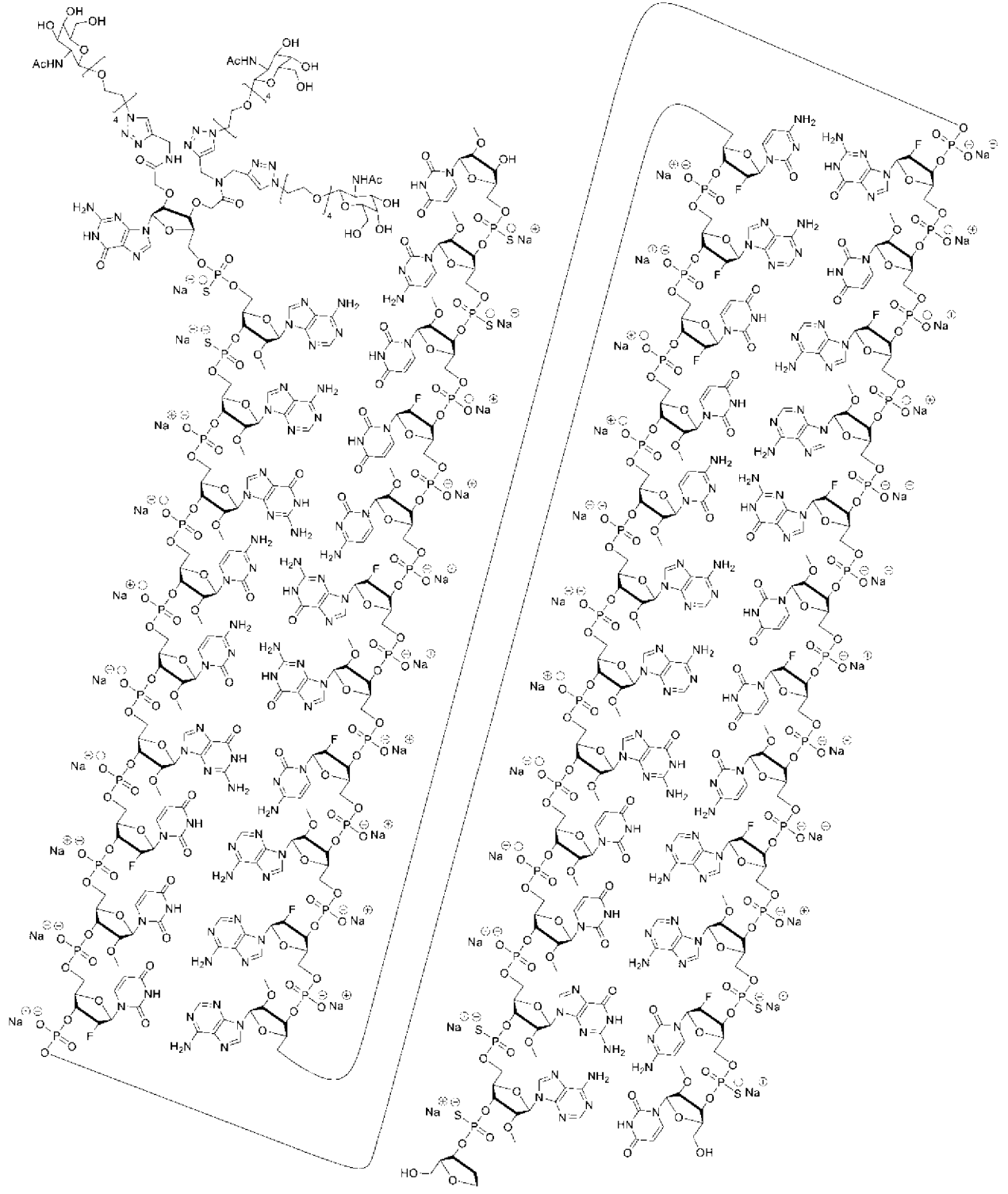
之鈉鹽：



或其立體異構物。

【0313】 實施例68. 如實施例66之化合物，其為根據以下化學結構

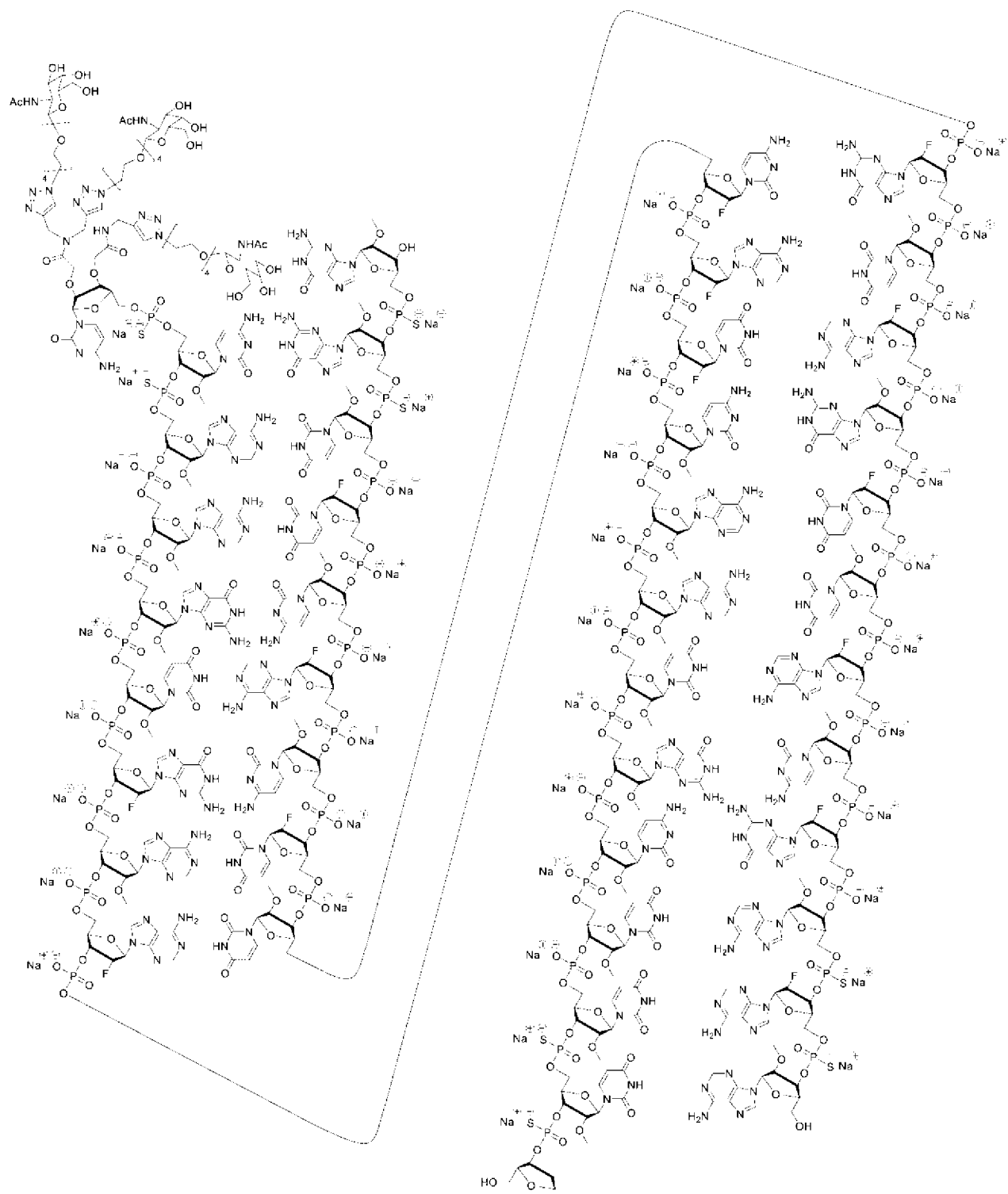
之鈉鹽：



或其立體異構物。

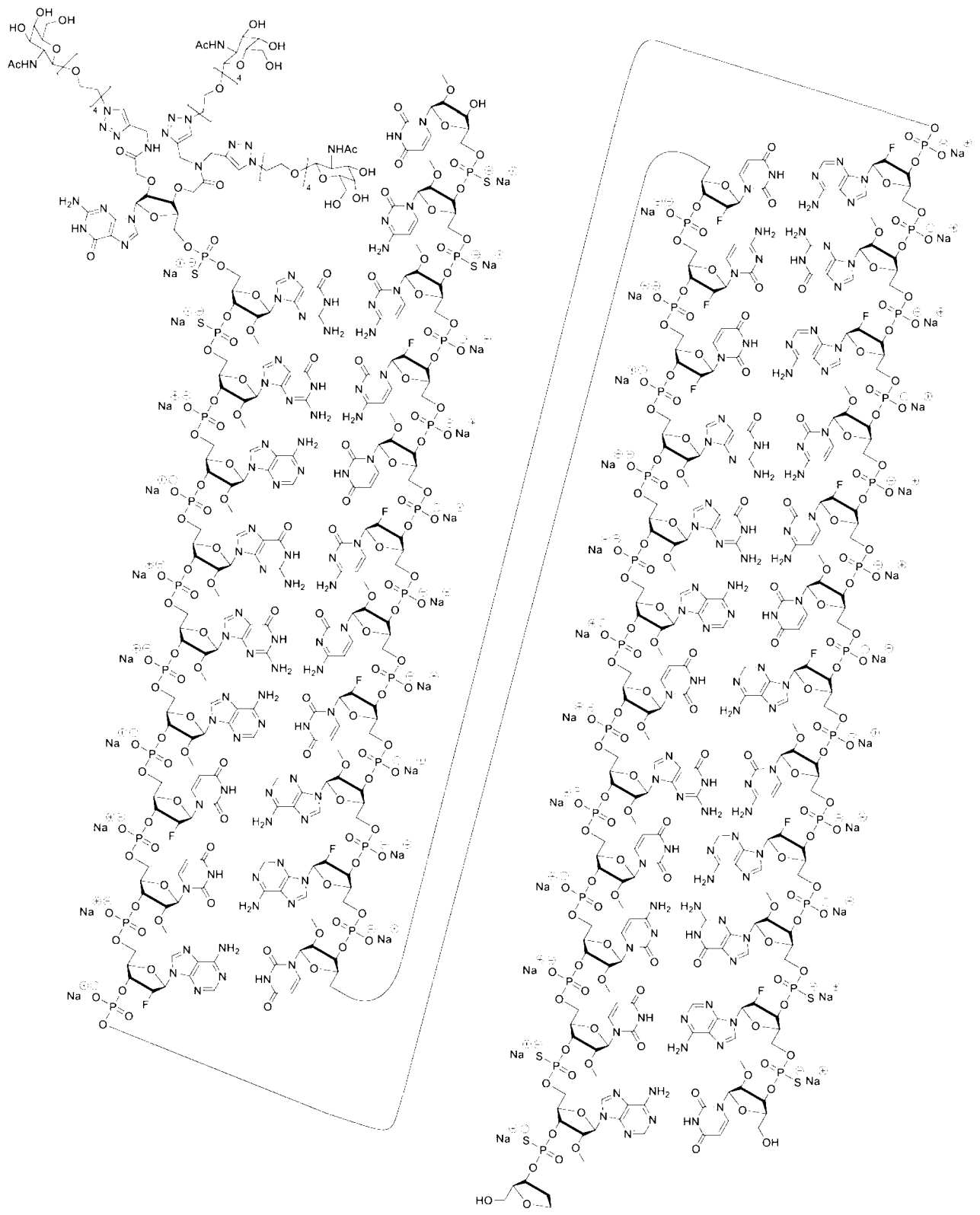
【0314】 實施例69. 如實施例66之化合物，其為根據以下化學結構

之鈉鹽：



或其立體異構物。

【0315】 實施例70. 如實施例66之化合物，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【0316】 實施例71. 一種組合物，其包含如實施例1至70中任一例之化合物或經修飾寡核苷酸及醫藥學上可接受之載劑。

【0317】 實施例72. 一種組合物，其包含如前述實施例中任一例之

化合物或經修飾寡核苷酸，其用於療法中。

【0318】 實施例73. 一種向有需要之個體投與如實施例1至70中任一例之化合物或經修飾寡核苷酸或如實施例71或72之組合物的方法。

【0319】 實施例74. 一種治療、預防或改善與補體因子B (CFB)相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸，藉此治療、預防或改善該疾病、病症或病況。

【0320】 實施例75. 如實施例74之方法，其中該疾病、病症或病況為補體路徑疾病。

【0321】 實施例76. 如實施例73至75中任一例之方法，其中投與化合物抑制、減少及/或改善該疾病、病症、病況或其症狀。

【0322】 實施例77. 一種抑制CFB於細胞中之表現的方法，其包含使細胞與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸接觸，藉此抑制CFB於細胞中之表現。

【0323】 實施例78. 如實施例77之方法，其中細胞在個體之肝臟中。

【0324】 實施例79. 如實施例78之方法，其中個體患有補體路徑疾病、病症、病況或其症狀，或處於患病風險下。

【0325】 實施例80. 一種減少或抑制補體路徑疾病、病症、病況或其症狀的方法，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸。

【0326】 實施例81. 如實施例80之方法，其中個體患有補體路徑疾病、病症或病況或其症狀，或處於患病風險下。

【0327】 實施例82. 如實施例74至81中任一例之方法，其中該疾

病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性的微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。

【0328】 實施例83. 如實施例74至82中任一例之方法，其中該疾病、病症或病況為狼瘡性腎炎。

【0329】 實施例84. 如實施例74至83中任一例之方法，其中化合物為靶向CFB之化合物。

【0330】 實施例85. 如實施例74至84中任一例之方法，其中化合物為如實施例1至70中任一例之化合物或經修飾寡核苷酸或如實施例71或72之組合物。

【0331】 實施例86. 如實施例85之方法，其中化合物、經修飾寡核苷酸或組合物係非經腸投與。

【0332】 實施例87. 一種靶向CFB之化合物用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況的用途，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸。

【0333】 實施例88. 如實施例87之用途，其中疾病為補體路徑疾病、病症、病況或其症狀。

【0334】 實施例89. 如實施例87或88之用途，其中化合物為靶向CFB之化合物。

【0335】 實施例90. 如實施例87至89中任一例之用途，其中化合物為如實施例1至70中任一例之化合物或經修飾寡核苷酸或如實施例71或72

之組合物。

【0336】 實施例91. 一種靶向CFB之化合物的用途，其用於製造用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況之藥物。

【0337】 實施例92. 如實施例87至91中任一例之用途，其中疾病為補體路徑疾病、病症或病況或其症狀、非典型性溶血性尿毒症症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性的微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷或類風濕性關節炎(RA)。

【0338】 實施例93. 如實施例87至92中任一例之用途，其中疾病、病症或病況為狼瘡性腎炎。

【0339】 實施例94. 如實施例87至93中任一例之用途，其中化合物為靶向CFB之化合物。

【0340】 實施例95. 如實施例87至94中任一例之用途，其中化合物為如實施例1至70中任一例之化合物或經修飾寡核苷酸或如實施例71或72之組合物。

【0341】 實施例96. 如實施例73至95中任一例之方法或用途，其中化合物或組合物係向個體投與約每三個月一次至約每年一次。

【0342】 實施例97. 如實施例73至96中任一例之方法或用途，其中化合物或組合物係向個體投與約每三個月一次、約每六個月一次或約每年一次。

實例

【0343】 以下實例描述鑑別靶向CFB之先導化合物的方法。某些化

合物以具有高效力及耐受性而著名。

【0344】 以下實例僅用於說明本文所描述之化合物且並不意欲限制本文所描述之化合物。隨附此申請案之以下實例及相關序列表可將序列鑑別為「RNA」或「DNA」；然而，如本文所揭示，彼等序列可經化學修飾之任何組合修飾。熟習此項技術者將容易瞭解，在某些情況下，序列中呈「RNA」或「DNA」之命名係任意的。舉例而言，包含含有2'-OH糖部分及胸腺嘧啶鹼基之核苷的寡核苷酸可描述為具有經修飾之糖(2'-OH代替DNA之天然2'-H)之DNA或具有經修飾之鹼基(甲基化尿嘧啶代替RNA之天然尿嘧啶)之RNA。因此，本文提供之核酸序列，包括但不限於序列表中之彼等核酸序列，意欲涵蓋含有天然或經修飾之RNA及/或DNA之任何組合的核酸，包括但不限於具有經修飾之核鹼基的此類核酸。

【0345】 本申請案中所列舉之各參考文獻以全文引用之方式併入本文中。

表1.化學命名法

縮寫	結構
『m』	2'-O-甲基糖修飾(例如，mA、mG、mC、mU)
『f』	2'-F糖修飾(例如，fA、fG、fC、fU)
『*』	硫代磷酸酯核苷間鍵聯
『.』	磷酸酯核苷間鍵聯
『dQ』	反向無鹼基去氧核糖
『H1』	式I
『H2』	式II
『H4』	式III
『H6』	式IV
『H7』	式V
『H9』	式VI
『Hd』	式VII
『HL』	式VIII
『Hi』	式XII

【0346】 下表2及表3中之新設計雙股化合物經設計為未經修飾(表2)

及經修飾(表3)化合物。表3中所用之化學修飾之縮寫提供於上表1中。Ref ID NO:中之IA及IS分別將其鑑別為化合物之反義股或有義股。應理解，即使在上下文中藉由經修飾之化合物顯示，本文所含有之各SEQ ID NO中所闡述的序列與糖部分、核苷間鍵聯或核鹼基之任何修飾無關。藉由化合物編號或Ref ID NO提及之寡聚化合物指示核鹼基序列及化學修飾之組合。「起始位點」指示人類基因序列中化合物所靶向之最5'核苷酸(與反義寡核苷酸之最3'核苷相對)。「終止位點」指示人類基因序列中化合物所靶向之最3'核苷酸(與反義寡核苷酸之最5'核苷相對)。表2及表3中闡述之各化合物靶向人類CFB mRNA，在本文中指定為SEQ ID NO: 1 (GENBANK 寄存編號NM_001710.6)。

表2
靶向CFB之雙股化合物的未經修飾之反義及有義序列

化合物 編號	Seq ID NO:1 起始位點	SEQ ID NO:1 中終 止位點	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:
RD1705	940	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAG	11	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUA	45
RD1706	943	963	UCUGAUCC AUCUAICA CCAGG	12	UCCUGGUGUUAGA UGGAUCAGA	46
RD1707	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAGAUGAGAAUUU GGGUUUUCU	47
RD1708	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCC	14	UGGAUGAGAAUUU GGGUUUUCU	48
RD1709	2281	2301	UAGACAU CCACUAUU CCCCAG	15	UCUGGGGAAUAGU GGAUGUCUA	49
RD1710	2281	2301	UAGACAU CCACUAUU CCCCAU	16	UAUGGGGAAUAGU GGAUGUCUA	50
RD1711	2284	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGA UGUCUGCAA	51

RD1712	2284	2304	UUGCAGA CAUCCAUU ACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGA UGUCUACAA	52
RD1713	2284	2304	UUGCAGA CAUCCAUU ACUCCU	18	UAGGAGUAAUGGA UGUCUACAA	53
RD1714	241	261	UUGAUCU CUACCCUC UCCAGA	19	UUCUGGAGAGGGU AGAGAUCAA	54
RD1715	1759	1779	UCUAUCUC CAGGUUCC GCUUC	20	UGAAGCGGAACCU GGAGAUAGA	55
RD1716	2050	2070	UUGAUGU AGACCUUC UUCCGA	21	UUCGGAAGAAGGU CUACAUCAA	56
RD1725	947	967	UCUGUCU GAUCCAUC UAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGA UCAGACAGA	57
RD1726	947	967	UCUGUCU GAUCCAUC UAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGA UCAGAUAGA	58
RD1727	947	967	UCUGUCU GAUCCAUC UAGCAC	22	UGUGCUAGAUGGA UCAGAAAGA	59
RD1728	1988	2008	AUCCUGU GCAGGGA GCAGCUC	23	GAGCUGCUCCCUG CACAGGAU	60
RD1729	1988	2008	AUCCUGU GCAGGGA GCAGCUC	23	GAGCUGCUCCCUG CACAGAAU	61
RD1730	1988	2008	AUCCUGU GCAGGGA GCAGCUC	23	GAGCUGCUCCCUG CACAAGAU	62
RD2262	2050	2070	UUGAUGU AGACCUUC UUCCGA	21	UUCGGAAGAAGGU CUACAUCAA	56
RD2273	493	515	UGAAAGA GAUCUCA UCACUCAC A	24	UGUGAGUGAUGAG AUCUCUUUCA	63
RD2275	1383	1404	UAGACAU CCAGAUU AUCCUCCC	25	UGGGAGGAUUAUC UGGAUGUCUA	64
RD2276	1452	1473	UCAUUGU CUUUCUU GGAAGCC A	26	UGGCUUCCAAGAA AGACAAUGA	65
RD2277	1759	1779	UCUAUCUC CAGGUCCC GCUUC	27	UGAAGCGGGACCU GGAGAUAGA	66
RD2278	2056	2076	UCAUUCU	28	UGGAGGUCUACAU	67

			UGAUGUA GACCUCC		CAAGAAUGA	
RD2279	923	944	UGUAGAU GUUCAUG GAGCCUG A	29	UCAGGCUCCAUGA ACAUCUACA	68
RD2380	2284	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCC	17	UGGGAGUAAUGGA UGUCUGCAA	51
RD2381	2282	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAUGG AUGUCUGCAA	69
RD2382	2282	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUGGA UGUCUGCAA	51
RD2383	2283	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCCC	31	UGGGAGUAAUGGA UGUCUGCAAU	70
RD2384	2282	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCCCA	30	UGGGGAGUAAUGG AUGUCUGCAAU	71
RD2385	2282	2304	UUGCAGA CAUCCAUI ACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUGGA UGUCUGCAAU	70
RD2386	2281	2301	UAGACAU CCACUAUI CCCCAG	15	UCUGGGGAAUAGU GGAUGUCUA	49
RD2388	2279	2301	UAGACAU CCACUAUI CCCCAGCU	32	CUGGGGAAUAGUG GAUGUCUA	72
RD2390	2279	2301	UAGACAU CCACUAUI CCCCAGCU	32	CUGGGGAAUAGUG GAUGUCUAU	73
RD2391	2280	2301	UAGACAU CCACUAUI CCCCAGC	33	UGCUGGGGAAUAG UGGAUGUCUA	74
RD2392	2396	2418	AGAAAAC CCAAAUI UCAUCUI G	34	CAAGAUGAGAAUI UGGGUIUUCU	75
RD2393	2396	2418	AGAAAAC CCAAAUI UCAUCUG G	35	CCAGAUGAGAAUI UGGGUIUUCU	76
RD2394	2397	2418	AGAAAAC CCAAAUI UCAUCUG	36	UCAGAUGAGAAUI UGGGUIUUCU	77
RD2395	2397	2418	AGAAAAC CCAAAUI UCAUCUG	36	CAGAUGAGAAUI GGGUIUUCU	78
RD2396	2397	2418	AGAAAAC	37	CGGAUGAGAAUI	79

			CCAAAUUC UCAUCCG		GGGUUUUCU	
RD2401	940	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAG	11	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUA	45
RD2402	938	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGA U	38	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUA	45
RD2403	939	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGA	39	UUCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	80
RD2404	939	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGG	40	UCCUACCUGAUGC UAGAUGGAUA	81
RD2405	939	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGA	39	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUA	45
RD2406	938	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGA U	38	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUUAU	82
RD2407	940	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAG	11	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUUAU	82
RD2408	939	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGA	39	UCUACCUGAUGCU AGAUGGAUUAU	82
RD2409	939	960	UAUCCAUC UAGCAUC AGGUAGG	40	UCCUACCUGAUGC UAGAUGGAUUAU	83
RD2501	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2502	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2503	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2504	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2505	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2506	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2507	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84

			UCAUCU			
RD2508	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2509	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UAAUUUGGGUUUU CU	84
RD2512	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	UUUGGGUUUUCU	85
RD2513	2279	2301	UAGACAU CCACUAUU CCCCAGCU	32	AGCUGGGGAAUAG UGGAUGUCUAU	86
RD2518	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	AAUUUGGGUUUUC U	87
RD2519	2398	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCU	13	AUUUGGGUUUUCU	88
RD2520	2279	2301	UAGACAU CCACUAUU CCCCAGCU	32	AGCUGGGGAAUAG UGGAUGUCUA	89
RD2533	2396	2418	AGAAAAC CCAAAUUC UCAUCUU G	34	AAGAUGAGAAUUU GGGUUUUCU	90
RD2534	2282	2304	UUGCAGA CAUCCAUU ACUCCCCA	30	UGGGAGUAAUGGA UGUUUGCAA	91
RD2557	1316	1338	UCAUCA UGACAGU AAUUGGG UC	41	CCCAAUUACUGUC AUUGAUGA	92
RD2558	1430	1452	AAAGCAU UGAUGUU CACUUGG UU	42	CCAAGUGAACAU AAUGCUUU	93
RD2559	1667	1689	ACAAAGU ACUCAGAC ACCACACG	43	UGUGGUGUCUGAG UACUUUGU	94
RD2560	2249	2271	UCAACUU GAAUGAA ACGACUUC U	44	AAGUCGUUUCAUU CAAGUUGA	95

表3
靶向CFB之雙股化合物的經修飾之反義及有義序列

化合物	經修飾股(5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD1705	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H2.mC*mU*mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS0570	45
RD1706	mU*fC*mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mC.fU.mA.fI.mC.fA.mC.fC.mA*fG*mG	IA0479	12
	H2.mC*mC*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fU.fA.fG.fA.mU.mG.mG.mA.mU.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0571	46
RD1707	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mU	IA0480	13
	H2.mA*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0572	47
RD1708	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mC	IA0481	14
	H2.mG*mG*mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS0573	48
RD1709	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC*fA*mG	IA0482	15
	H2.mC*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0574	49
RD1710	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC*fA*mU	IA0483	16
	H2.mA*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0575	50
RD1711	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS0576	51
RD1712	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17
	H2.mG*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0577	52
RD1713	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC*fC*mU	IA0485	18
	H2.mA*mG*mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mC.mU.mA.mC.mA*mA*dQ	IS0578	53
RD1714	mU*fU*mG.fA.mU.fC.mU.fC.mU.fA.mC.fC.mC.fU.mC.fU.mC.fC.mA*fG*mA	IA0486	19
	H2.mU*mC*mU.mG.mG.mA.fG.mA.fG.fG.fG.fU.mA.mG.mA.mG.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0579	54
RD1715	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fU.mC.fC.mG.fC.mU*fU*mC	IA0487	20
	H2.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mA.fA.fC.fC.fU.mG.mG.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0580	55
RD1716	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU.mC.fU.mU.fC.mC*fG*mA	IA0488	21

	H2.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC. mU.mA.mC.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0581	56
RD1725	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m C.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mC.mA.mG.mA.mC.mA.mG*mA*dQ	IS0582	57
RD1726	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m C.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mC.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0583	58
RD1727	mU*fC*mU.fG.mU.fC.mU.fG.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m C.fU.mA.fG.mC*fA*mC	IA0489	22
	H2.mG*mU*mG.mC.mU.mA.fG.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mC.mA.mG.mA.mA.mA.mG*mA*dQ	IS0584	59
RD1728	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC. mA.mC.mA.mG.mG.mA*mU*dQ	IS0585	60
RD1729	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC. mA.mC.mA.mG.mA.mA*mU*dQ	IS0586	61
RD1730	mA*fU*mC.fC.mU.fG.mU.fG.mC.fA.mG.fG.mG.fA.m G.fC.mA.fG.mC*fU*mC	IA0490	23
	mG*mA*mG.mC.mU.mG.fC.mU.fC.fC.fC.fU.mG.mC. mA.mC.mA.mA.mG.mA*mU*dQ	IS0587	62
RD2262	mU*fU*mG.fA.mU.fG.mU.fA.mG.fA.mC.fC.mU.fU. mC.fU.mU.fC.mC*fG*mA	IA0488	21
	H4.mU*mC*mG.mG.mA.mA.fG.mA.fA.fG.fG.fU.mC. mU.mA.mC.mA.mU.mC.mA*mA*dQ	IS0969	56
RD2273	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA. mU.fC.mA.fC.mU.fC.mA*fC*mA	IA0840	24
	H4.mG*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA. mU.mC.mU.mC.mU.mU.mU.mC*mA*dQ	IS0972	63
RD2275	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.m A.fU.mC.fC.mU.fC*mC*mC	IA0842	25
	H4.mG*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU. mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS0974	64
RD2276	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.m G.fG.mA.fA.mG.fC*mC*mA	IA0843	26
	H4.mG*mG*mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA. mG.mA.mC.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0975	65
RD2277	mU*fC*mU.fA.mU.fC.mU.fC.mC.fA.mG.fG.mU.fC.m C.fC.mG.fC.mU*fU*mC	IA0844	27
	H4.mG*mA*mA.mG.mC.mG.fG.mG.fA.fC.fC.fU.mG. mG.mA.mG.mA.mU.mA.mG*mA*dQ	IS0976	66

RD2278	mU*fC*mA.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fA. mG.fA.mC.fC.mU*fC*mC	IA0845	28
	H4.mG*mG*mA.mG.mG.mU.fC.mU.fA.fC.fA.fU.mC. mA.mA.mG.mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS0977	67
RD2279	mU*fG*mU.fA.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mU.fG. mG.fA.mG.fC.mC.fU*mG*mA	IA0846	29
	H4.mC*mA*mG.mG.mC.mU.fC.mC.fA.fU.fG.fA.mA. mC.mA.mU.mC.mU.mA.mC*mA*dQ	IS0973	68
RD2380	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC*fC*mC	IA0484	17
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
RD2381	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA. mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1024	69
RD2382	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1023	51
RD2383	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC.fC*mC*mC	IA0853	31
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2384	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4.mG*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA. mU.mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1026	71
RD2385	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.m U.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU. mG.mU.mC.mU.mG.mC.mA.mA*mU*dQ	IS1025	70
RD2386	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.m U.fC.mC.fC.mC*fA*mG	IA0482	15
	H4*mC*mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG. mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1027	49
RD2388	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.m U.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG. mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1029	72
RD2390	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.m U.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	H9*mU*mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG. mA.mU.mG.mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1031	73
RD2391	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.m U.fC.mC.fC.mC.fA*mG*mC	IA0855	33

	H4*mG*mC.mU.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU. mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1032	74
RD2392	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.m C.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mU*mG	IA0856	34
	H9*mA*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU. mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1033	75
RD2393	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.m C.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mG*mG	IA0857	35
	H9*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU. mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1034	76
RD2394	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.m C.fU.mC.fA.mU.fC*mU*mG	IA0858	36
	H4*mC*mA.mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU. mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1035	77
RD2395	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.m C.fU.mC.fA.mU.fC*mU*mG	IA0858	36
	H9*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG. mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1036	78
RD2396	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.m C.fU.mC.fA.mU.fC*mC*mG	IA0859	37
	H9*mG*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG. mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1037	79
RD2401	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA. mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2402	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA. mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2403	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mU*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU. mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1043	80
RD2404	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU. mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1044	81
RD2405	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA. mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU*mA*dQ	IS1042	45
RD2406	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.m C.fA.mG.fG.mU.fA.mG*mA*mU	IA0860	38
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA. mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82

RD2407	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU*fA*mG	IA0478	11
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2408	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mA	IA0861	39
	H4*mC*mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1045	82
RD2409	mU*fA*mU.fC.mC.fA.mU.fC.mU.fA.mG.fC.mA.fU.mC.fA.mG.fG.mU.fA*mG*mG	IA0862	40
	H4*mC*mC.mU.mA.mC.mC.mU.fG.mA.fU.fG.fC.fU.mA.mG.mA.mU.mG.mG.mA.mU.mA*mU*dQ	IS1046	83
RD2501	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU*fC*mU	IA0480	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2502	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA*mU*fC*mU	IA0872	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2503	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA*mU*fC*mU	IA0873	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2504	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0874	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2505	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0875	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2506	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC*fU*mC*fA.mU*fC*mU	IA0876	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2507	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU*mC.fU*mC.fA*mU*fC*mU	IA0877	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2508	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC*fU.mC*fA.mU*fC*mU	IA0878	13
	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2509	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC*fA*mUämC*mU	IA0879	13

	H2*mA*fA.fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1082	84
RD2512	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA*fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0882	13
	H2*fU*fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1085	85
RD2513	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU.mA*mU*dQ	IS1086	86
RD2518	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0880	13
	Hd*fA*fU.fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1091	87
RD2519	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA*mU*fU*mC*fU*mC*fA*mU*fC*mU	IA0881	13
	Hd*fU*fU.fU.mG.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1092	88
RD2520	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mC.fU.mA.fU.mU.fC.mC.fC.mC.fA.mG*mC*mU	IA0854	32
	Hd*mG*mC.mU.mG.mG.mG.mG.fA.mA.fU.fA.fG.fU.mG.mG.mA.mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS1093	89
RD2533	mA*fG*mA.fA.mA.fA.mC.fC.mC.fA.mA.fA.mU.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mU*mU*mG	IA0856	34
	Hd*mA*mG.mA.mU.mG.mA.fG.mA.fA.fU.fU.fU.mG.mG.mU.mU.mU.mU.mC*mU*dQ	IS1094	90
RD2534	mU*fU*mG.fC.mA.fG.mA.fC.mA.fU.mC.fC.mA.fU.mU.fA.mC.fU.mC.fC.mC*mC*mA	IA0852	30
	H2*mG*mG.mG.mA.mG.mU.fA.mA.fU.fG.fG.fA.mU.mG.mU.mU.mU.mG.mC.mA*mA*dQ	IS1095	91
RD2557	mU*fC*mA.fU.mC.fA.mA.fU.mG.fA.mC.fA.mG.fU.mA.fA.mU.fU.mG.fG.mG*mU*mC	IA0887	41
	H7*mC*mC.mA.mA.mU.fU.mA.fC.fU.fG.fU.mC.mA.mU.mU.mG.mA.mU.mG*mA*dQ	IS1108	92
RD2558	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1109	93
RD2559	mA*fC*mA.fA.mA.fG.mU.fA.mC.fU.mC.fA.mG.fA.mC.fA.mC.fC.mA.fC.mA*mC*mG	IA0889	43
	H2*mG*mU.mG.mG.mU.fG.mU.fC.fU.fG.fA.mG.mU.mA.mC.mU.mU.mU.mG*mU*dQ	IS1110	94
RD2560	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fA.mC.fU.mU*mC*mU	IA0890	44
	Hd*mA*mG.mU.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA.mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS1111	95

實例1：抑制HepG2細胞中之CFB

【0347】 將HepG2 細胞(ATCC目錄號HB-8065)或Hepa 1-6細胞(ATCC CRL-1830)於無抗生素培養基中以10,000個細胞/孔接種於96孔盤中。第二天，將測試CFB化合物稀釋至1.0 μ M (儲備溶液為10 μ M)。根據Dharmafect 4轉染試劑(Dharmacon目錄號T-2004-0)之說明書製備轉染混合物。在室溫下培育所製備轉染混合物20分鐘。在此培育期間，用80 μ l無抗生素培養基更換96孔盤中之培養基。隨後將20 μ l轉染混合物添加至各孔，最終濃度介於10 nM與1 nM之間(重複測試三次)。將CFB siRNA SMARTpool (Dharmacon目錄號L-005792-00-0005、042586-00-0005)或Silencer Thermo Fisher (ID1966或s533333)用作陽性對照。隨後在37℃下於5% CO₂中培育細胞24小時。

【0348】 根據Cells-To-CT 1 Step TaqMan Kit說明書進行細胞溶解。細胞溶解後，將96孔盤置於冰上，同時準備qRT-PCR反應。將2 μ l細胞溶解物添加至MicroAmp Optical 96孔盤中含有5 μ l TaqMan 1-Step qRT-PCR Mix、1 μ l CFB(FAM) TaqMan Gene Expression Assay (Hs00156060_m1或Mm00433909_m1)、1 μ l GAPDH(VIC) TaqMan Gene Expression Assay (Hs02786624_g1或Mm99999915_g1)及11 μ l RT-PCR級無核酸酶水的反應混合物(0.2 mL)中。使用QuantStudio3 qPCR機器藉由以下循環進行qPCR：50℃持續1分鐘，95℃持續20秒，以及40個95℃持續15秒及60℃持續1分鐘之循環。結果以相對於未處理之對照細胞的CFB抑制百分比呈現於下表中(表4)。

表4.藉由靶向SEQ ID NO: 1之雙股化合物抑制CFB mRNA

化合物變化	抑制%
RD1709	77
RD1710	83
RD1711	86
RD1712	87

RD1713	85
RD1714	65
RD1715	84
RD1716	80
RD1725	74
RD1726	61
RD1727	80
RD1728	62
RD1729	61
RD1730	51

實例2：化合物在小鼠中靶向人類CFB的效果

【0349】 於C57BL/6小鼠中評估如表3中經修飾之化合物RD1706、RD1707、RD1727、RD1708、RD1705及RD1726。研究之前，使小鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向小鼠注射單次 5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測小鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天及第8天、第15天、第22天、第29天及第35天對動物抽血。

【0350】 使用免疫墨點法評估小鼠(C57Bl/6)之血清中的補體因子B (CFB)含量。血清收集之後，將血清稀釋於1×PBS緩衝液中且與SDS-PAGE相容之負載緩衝液及還原劑混合。將樣本加熱至70℃，持續十分鐘且藉由SDS-PAGE解析。在藉由PAGE使樣本遷移之後，將蛋白質轉移至硝化纖維素或其他相容膜。膜用Revert 700染色，使用Odyssey CLx偵測系統對各樣本之總蛋白定量。

【0351】 膜用Intercept®阻斷緩衝液(P/N：927-60001)阻斷且隨後用CFB特異性初級抗體(Invitrogen#27924)探測。將抗體稀釋於Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。在用初級抗體培育膜之後，洗滌膜且隨後用二級抗體(IgG P/N：926-32211)探測。將抗體稀釋於Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。隨後於Odyssey CLx偵測系統上分析膜以測定各樣本中之CFB含量。以負載至各泳道中之總蛋白標準

化各樣本之資料，且使用Image Studio Lite對CFB含量進行定量。表5中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表5.平均CFB抑制

化合物	天數				
	8	15	22	29	35
RD1706	76	67	54	25	27
RD1707	68	59	46	31	30
RD1727	50	46	32	32	46
RD1708	83	81	78	62	39
RD1705	74	68	58	44	41
RD1726	70	64	54	39	37

實例3：化合物在小鼠中靶向人類CFB的效果

【0352】 於C57B1/6小鼠中評估如表3中經修飾之化合物RD2401、RD2402、RD2403、RD2404、RD2405、RD2406、RD2407、RD2408及RD2409。研究之前，使小鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向小鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測小鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天對動物抽血。如實例2中所描述使用免疫墨點法評估小鼠(C57B1/6)之血清中的補體因子B (CFB)之含量。表6中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表6.平均CFB抑制

化合物	天數				
	8	15	22	29	36
RD2401	75	73	91	70	67
RD2402	73	70	87	59	51
RD2403	78	66	86	60	57
RD2404	70	61	69	51	52
RD2405	71	62	84	50	49
RD2406	73	64	84	56	51
RD2407	73	70	88	52	51
RD2408	73	71	86	57	55
RD2409	68	54	60	49	46

實例4：化合物在小鼠中靶向人類CFB的效果

【0353】 於C57Bl/6小 鼠 中 評 估 如 在 表3中 經 修 飾 之 化 合 物 RD2392、RD2393、RD2394、RD2395及RD2396。研究之前，使小鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向小鼠注射單次 5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測小鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天及第7天、第14天、第21天、第28天及第35天對動物抽血。如實例2中所描述使用免疫墨點法評估小鼠(C57BL/6)之血清中的補體因子B (CFB)之含量。表7中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表7.平均CFB抑制

化合物	天數				
	7	14	21	28	35
RD2392	70	81	64	52	19
RD2393	78	84	72	68	53
RD2394	77	81	53	58	37
RD2395	71	82	45	58	33
RD2396	71	75	63	60	29

實例5：化合物在小鼠中靶向人類CFB的效果

【0354】 於C57Bl/6小 鼠 中 評 估 如 在 表3中 經 修 飾 之 化 合 物 RD1701、RD2501、RD2502、RD2503、RD2504、RD2505、RD2506、RD2507、RD2508、RD2509、RD2512、RD2518及RD2519。 研 究 之 前，使小鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向小鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測小鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天、第7天、第15天、第22天、第28天及第35天對動物抽血。下文展示第7天、第15天及第22天之資料。如實例2中所描述使用免疫墨點法評估小鼠(C57Bl/6)之血清中的補體因子B (CFB)之含量。表8中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表8.平均CFB抑制

	天數		
化合物	7	15	22
RD1701	30	37	36
RD2501	2	3	10
RD2502	23	0	16
RD2503	32	14	6
RD2504	28	6	26
RD2505	38	18	24
RD2506	28	10	17
RD2507	55	25	28
RD2508	47	20	3
RD2509	14	0	0
RD2512	3	3	0
RD2518	29	15	5
RD2519	18	17	11

實例6：化合物在大鼠中靶向人類CFB的效果

【0355】 於史泊格-多利(Sprague-Dawley)或路易(Lewis)大鼠中評估如在表3中經修飾之化合物RD1709、RD1710、RD1711、RD1712及RD1713。研究之前，使大鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向大鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測大鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天及第8天、第15天、第22天、第29天及第36天對動物抽血。下文展示第8天、第15天及第22天之資料。

【0356】 使用免疫墨點法評估大鼠(史泊格-多利及路易)之血清中的補體因子B (CFB)含量。血清收集之後，將血清稀釋於1×PBS緩衝液中且與SDS-PAGE相容之負載緩衝液及還原劑混合。將樣本加熱至70℃，持續十分鐘且藉由SDS-PAGE解析。在藉由PAGE使樣本遷移之後，將蛋白質轉移至硝化纖維素或其他相容膜。膜用Revert 700染色，使用Odyssey CLx偵測系統對各樣本之總蛋白定量。

【0357】 膜用Intercept®阻斷緩衝液(P/N：927-60001)阻斷且隨後用CFB特異性初級抗體(Invitrogen#27924)探測。將抗體稀釋於

Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。在用初級抗體培育膜之後，洗滌膜且隨後用二級抗體(IgG P/N：926-32211)探測。將抗體稀釋於Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。隨後於Odyssey CLx偵測系統上分析膜以測定各樣本中之CFB含量。以負載至各泳道中之總蛋白標準化各樣本之資料，且使用Image Studio Lite對CFB含量進行定量。表9中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表9.平均CFB一種

	天數		
化合物	8	15	22
RD1709	75	71	51
RD1710	79	75	55
RD1711	64	65	58
RD1712	71	72	58
RD1713	67	62	51

實例7：化合物在大鼠中靶向人類CFB的效果

【0358】 於史泊格-多利或路易大鼠中評估如在表3中經修飾之化合物RD1709、RD1710、RD1711及RD1712。研究之前，使大鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向大鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測大鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天及第12天對動物抽血。下文呈現第12天之資料。如實例6中所描述使用免疫墨點法評估大鼠(史泊格-多利及路易)之血清中之補體因子B (CFB)之含量。表10中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表10.平均CFB抑制

	天數
化合物	12
RD1709	71
RD1710	62
RD1711	55
RD1712	60

實例8：化合物在大鼠中靶向人類CFB的效果

【0359】 於史泊格-多利或路易大鼠中評估如在表3中經修飾之化合物RD2380、RD2381、RD2382、RD2383、RD2384及RD2385。研究之前，使大鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向大鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測大鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天對其他組之動物抽血。如實例6中所描述使用免疫墨點法評估大鼠(史泊格-多利及路易)之血清中之補體因子B (CFB)之含量。表11中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表11.平均CFB抑制

	天數					
化合物	4	8	15	22	29	36
RD2380	29	50	48	45	0	0
RD2381	19	37	28	15	4	1
RD2382	38	51	38	36	4	1
RD2383	28	42	36	32	0	0
RD2384	18	27	32	19	10	6
RD2385	28	41	42	32	0	0

實例9：化合物在大鼠中靶向人類CFB的效果

【0360】 於史泊格-多利或路易大鼠中評估如在表3中經修飾之化合物RD1709、RD1711、RD2386、RD2388、RD2390、RD2391、RD2513及RD2520。研究之前，使大鼠處於經IACUC批准之遮蔽物下之飼養室中。在研究之第0天向大鼠注射單次5 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測大鼠之疾病或痛苦的跡象。在第0天、第4天、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天對動物抽血。如實例6中所描述使用免疫墨點法評估大鼠(史泊格-多利及路易)之血清中之補體因子B (CFB)之含量。表12中之CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。

表12.平均CFB抑制

化合物	天數					
	4	8	15	22	29	36
RD1709	62	74	71	41	30	24
RD1711	46	62	65	44	31	26
RD2386	61	72	75	39	22	12
RD2388	66	82	84	55	32	31
RD2390	64	75	74	45	20	15
RD2391	53	73	71	33	13	11
RD2513	54	66	64	32	17	14
RD2520	49	65	64	35	22	15

實例10：化合物在食蟹獼猴中靶向人類CFB的效果

【0361】 於食蟹獼猴中評估如在表3中經修飾之化合物RD2273、RD2275、RD2276、RD2277、RD2278、RD2279、RD2533及RD2534。在研究之前，猴保持隔離，在此期間每日觀測動物的一般健康狀況。在研究之第1天，八個組各2隻石蟹獼猴注射單次6 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測猴之疾病或痛苦的跡象。在第-6天且在第1天(在給藥之前)、第8天及第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天對動物抽血。

【0362】 使用Abcam (ab137973)ELISA套組測定食蟹獼猴之血清中之CFB含量。Abcam抗體與猴CFB具有<5%交叉反應性。根據製造商所描述使用方案。如所指示手動製備所有試劑、標準物及樣本。將標準物或樣本添加至孔且在室溫下培育。洗滌孔，且將生物素抗體添加至各孔中並在室溫下培育。培育之後，洗滌孔，且將鏈黴親和素過氧化酶結合物添加至孔中並與樣本一起在室溫下培育。將色原體受質添加至各孔中且與樣本一起在室溫下培育。將終止溶液添加至各孔中且緊接著使用Biotek®盤讀取器讀出盤。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。第8天、第15天、第22天、第29天、第36天及第43天之資料提供於下文表13

中。

表13.平均CFB抑制(ELISA)

	天數					
化合物	8	15	22	29	36	43
RD2273	32	49	63	65	45	44
RD2275	35	48	65	66	58	57
RD2276	25	36	54	51	52	49
RD2277	15	20	27			
RD2278	8	18	25			
RD2279	13	7	19			
RD2533	27	44	56	46	54	40
RD2534	14	21	27			

【0363】 使用免疫墨點法評估食蟹獼猴之血清中的補體因子B (CFB)含量。血清收集之後，將血清稀釋於1×PBS緩衝液中且與SDS-PAGE相容之負載緩衝液及還原劑混合。將樣本加熱至70℃，持續十分鐘且藉由SDS-PAGE解析。在藉由PAGE使樣本遷移之後，將蛋白質轉移至硝化纖維素或其他相容膜。膜用Revert 700染色，使用Odyssey CLx偵測系統對各樣本之總蛋白定量。

【0364】 膜用Intercept®阻斷緩衝液(P/N：927-60001)阻斷且隨後用CFB特異性初級抗體(ProteinTech，目錄號10170-1-AP)探測。將抗體稀釋於Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。在用初級抗體培育膜之後，洗滌膜且隨後用二級抗體(IgG P/N：926-32211)探測。將抗體稀釋於Intercept®抗體稀釋劑(P/N：927-75001)中。隨後於Odyssey CLx偵測系統上分析膜以測定各樣本中之CFB含量。以負載至各泳道中之總蛋白標準化各樣本之資料，且使用Image Studio Lite對CFB含量進行定量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天之資料提供於下文表14中。在第二組實驗中，在第-6天及在第1天(在給藥之前)、第8天

及第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天、第64天、第71天、第78天、第85天及第92天對某些動物抽血以進行血清收集及分析，且資料提供於下文表15中。

表14.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天
RD2273		85	91	89	87	77	65	60	49
RD2275		86	91	92	91	90	86	77	71
RD2276	45	70	79	81	77	80	80	82	80
RD2533	47	72	80	75	79	75	71	73	68
RD2277	12	36	44	34					
RD2278	44	47	59	53					
RD2279	18	22	25	21					
RD2534	46	58	60	60					

表15.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第92天
RD2273	64	84	89	89	84	73	60	50	43	17	9	2	0
RD2275	60	79	87	90	91	83	80	71	64	62	52	40	13
RD2276	44	67	80	83	80	79	78	74	67				
RD2533	50	75	77	72	77	74	66	61	58				

實例11：化合物在食蟹獼猴中靶向人類CFB的效果

【0365】 於食蟹獼猴中評估如在表3中經修飾之化合物RD2557、RD2558、RD2559及RD2560。在研究之前，猴保持隔離，在此期間每日觀測動物的一般健康狀況。在研究之第1天，各組各2隻石蟹獼猴注射單次6 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測猴之疾病或痛苦的跡象。在第-6天且在第1天(在給藥之前)、第4天、第8天及第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天對動物抽血。

【0366】 如實例10中所描述使用ELISA評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分

比。第8天、第15天、第22天及第29天之資料提供於下文表16中。

表16.平均CFB抑制(ELISA)

化合物	天數			
	8	15	22	29
RD2557	3	27	29	48
RD2558	46	63	63	57
RD2559	11	0	18	3
RD2560	28	44	57	44

【0367】 如實例10中所描述使用免疫墨點法評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。第8天、第15天、第22天、第29天、第36天及第43天之資料提供於下文表17中。在第二組實驗中，在第-6天及在第1天(在給藥之前)、第4天、第8天及第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天、第64天、第71天、第78天、第85天及第92天對某些動物抽血以進行血清收集及分析，且資料提供於下文表18中。

表17.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天
RD2557	51	68	72	80	80	61
RD2558	83	92	89	88	87	81
RD2559	0	5	22	18	13	0
RD2560	55	84	89	85	84	76

表18.平均CFB抑制(西方)

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第92天
RD2557	22	43	61	71	82	69	57	52	54	37	8	7	1	3
RD2558	32	75	90	88	84	77	67	44	29	20	11	0	0	0
RD2559	6	-2	11	29	34	32	18							
RD2560	13	51	82	87	82	82	75	80	69	67	65	72	53	67

實例12：化合物在食蟹獼猴中靶向人類CFB的效果

【0368】 於食蟹獼猴中評估如在表3中經修飾之化合物RD1714、RD1715及RD2262。在研究之前，猴保持隔離，在此期間每日觀測動物的

一般健康狀況。在研究第1天對各組各2隻食蟹獼猴注射單次3 mg/kg或6 mg/kg皮下劑量之寡核苷酸。在研究期期間，每日觀測猴之疾病或痛苦的跡象。在第-6天且在第1天(在給藥之前)、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天對動物抽血。如實例10中所描述使用ELISA評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。如實例10中所描述使用免疫墨點法評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。第8天、第15天、第22天、第29天及第36天之ELISA資料提供於下文表19中。

表19.平均CFB抑制(ELISA)

6mg/kg	天數				
化合物	8	15	22	29	36
RD2262	18	28	33	40	40

實例13：補體路徑分析中化合物靶向人類CFB之效果

【0369】 根據製造商說明書使用Wieslab補體替代路徑分析(COMPL AP330 RUO，SVAR)及Wieslab補體經典路徑分析(COMPL CL310 RUO，SVAR)測定活性C5b-9形成之水準以評定替代補體路徑活性及經典補體路徑活性。測試來自實例10的用RD2273、RD2275及RD2276給藥之猴的血清且Wieslab補體替代路徑分析之資料在下文呈現於表20中。Wieslab補體經典路徑分析未顯示預期效果。亦測試來自實例11的用RD2558及RD2560給藥之猴的血清且Wieslab補體替代路徑分析之資料在下文呈現於表21中。Wieslab補體經典路徑分析未顯示預期效果。在單獨之研究中，測試來自實例11的用RD2558及RD2560給藥之猴的血清且Wieslab補體替代路徑分析之資料在下文呈現於表22中。Wieslab補體經典路徑分析未顯示預期效果。亦在溶血分析中測試來自實例11的用RD2558及RD2560給藥之猴的血清以測定替代溶血活性，且資料呈現於表23中。

【0370】 如下測定替代溶血活性。將NHP血清(5.6%)添加至GVB° (Complement Technology, Tyler, Texas)及含25%家兔紅血球之5 mM EGTA (Er, Complement Technology, Tyler, Texas)中。在37°C下在間歇性振盪下培育樣本1小時。藉由以1:1比率向樣本添加GVBE (Complement Technology, Tyler, Texas)來停止溶血。隨後使樣本離心，且將上清液轉移至新96孔盤。在412 nm下量測吸光度。藉由自陰性對照樣本(僅緩衝液及Er)減去OD值且以陽性對照樣本(僅水及Er)標準化各樣本來量測替代溶血活性。隨後以其平均給藥前樣本標準化個別時間點樣本。

表20.替代路徑之抑制%

化合物	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天
RD2273	88	91	88	66	49	9	3
RD2275	86	89	82	84	74	48	48
RD2276	44	53	59	55	49	46	

表21.替代路徑之抑制%

化合物	第8天	第15天	第22天	第36天	第43天
RD2558	80	96	93	88	32
RD2560	30	72	80	64	26

表22.替代路徑之抑制%

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天
RD2558	14	74	94	81	88	75	22	21	19	21
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

表23.替代路徑溶血之抑制%

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天
RD2558	28	75	94	85	76	65	74	62	53	51
RD2560	14	35	54	73	63	64	53	66	61	40

實例14：化合物在食蟹獼猴中靶向人類CFB的效果

【0371】 將母體化合物RD2558用作起始點以設計下文表24及表25中所提供之化合物RD2794、RD2795及RD2796。於食蟹獼猴中評估表25

中所提供之經修飾化合物。將根據實例10中之方案在研究第1天用4mg/kg 皮下劑量之寡核苷酸對猴進行給藥。將如實例10中所描述使用ELISA評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。亦將如實例10中所描述使用免疫墨點法評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。第4天、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天之資料提供於下文表26中。在第二組實驗中，收集RD2795及RD2796在第4天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天及另外RD2794在第71天、第78天、第85天及第96天之CFB抑制資料，如下文表27中所提供。如上文所描述遵循製造商建議方案使用WIESLAB分析(COMPL AP330)評估替代補體路徑活性之抑制。資料提供於下文表28中。如上文所描述使用5.6%血清、25% Er (Complement Technologies, Inc.)及Buffer GVB[®]+MgEDTA評估替代溶血之抑制。資料提供於下文表29中。經典路徑之分析未顯示預期效果(未展示)。

表24
靶向CFB之雙股化合物的未經修飾之反義及有義序列

化合物 編號	Seq ID NO:1 起始位點	SEQ ID NO:1 終 止位點	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:
RD2794	1430	1452	AAAGCAUU GAUGUUCA CUUGGUU	42	ACCAAGUGAACAU CAAUGCUUU	103
RD2795	1432	1452	AAAGCAUU GAUGUUCA CUUGG	96	CCAAGUGAACAU AAUGCUUU	93
RD2796	1432	1452	AAAGCAUU GAUGUUCA CUUGG	96	UCCAAGUGAACAU CAAUGCUUU	104

表25

靶向CFB之雙股化合物的經修飾之反義及有義序列

化合物	經修飾股(5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2794	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU.fG.mG*mU*mU	IA0888	42
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1236	103
RD2795	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU*mG*mG	IA1010	96
	H7*mC*mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1109	93
RD2796	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fA.mC.fU.mU*mG*mG	IA1010	96
	H2*mC*mC.mA.mA.mG.mU.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU.mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS1237	104

表26.平均CFB抑制(西方)

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天
RD2794	31	67	87	89	89	81
RD2795	36	72	89	91	93	88
RD2796	31	70	82	82	79	65

表27.平均CFB抑制(西方)

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第96天
RD2794	36	69	85	87	86	76	79	76	70	61	62	62	52	47
RD2795	36	72	89	91	93	88	86	84	76	79				
RD2796	31	70	82	82	79	65	81	55	42	44				

表28.平均替代路徑抑制(WIESLAB COMPL AP330)

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第96天
RD2794	3	15	33	32	39	17	47	29	22	7	12	6	2	0
RD2795	15	19	33	37	48	44	44	15						

表29.平均替代溶血抑制

化合物	第4天	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第96天
RD2794	10	29	46	54	48	40	42	36	34	26	27	22	12	17
RD2795	4	43	60	63	63	60	59	32	30					
RD2796	14	28	28	31	20	0	0							

實例15：化合物在食蟹獼猴中靶向人類CFB的效果

【0372】 將母體化合物RD2273、RD2275、RD2558、RD2560及RD2276用作起始點以設計如下文表30及表31中如所提供之化合物RD2797、RD2829、RD2798、RD2801、RD2830、RD2821、RD2831及RD2832。於食蟹獼猴中評估表31中所提供之經修飾化合物。將根據實例10中之方案在研究第1天用4mg/kg皮下劑量之寡核苷酸對猴進行給藥。將如實例10中所描述使用ELISA評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。亦將如實例10中所描述使用免疫墨點法評估食蟹獼猴之血清中補體因子B (CFB)之含量。CFB抑制資料表述為相對於給藥前水準之變化百分比。RD2798、RD2801、RD2821、RD2830及RD2832在 第8天、第15天、第22天及第29天之資料提供於下文表32中。在第二組實驗中，收集RD2821及RD2832在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天及第64天以及另外的RD2798及RD2801在第71天、第78天及第85天以及另外的RD2830在第96天之CFB抑制資料，如下文表33中所提供。在第三組實驗中，收集RD2797、RD2829及RD2831在第8天、第15天、第22天、第29天、第36天、第43天、第50天、第57天、第64天及第71天之CFB抑制資料，如下文表34中所提供。如上文所描述遵循製造商建議方案使用WIESLAB分析(COMPL AP330)評估替代補體路徑活性之抑制。資料提供於下文表35中。使用如上文所提供之5.6%血清、25% Er (Complement Technologies, Inc.)及BufferGVB[®]+MgEDTA評估替代溶血之抑制。資料提供於下文表36中。

表30

靶向CFB之雙股化合物的未經修飾之反義及有義序列

化合物 編號	Seq ID NO:1	SEQ ID NO:1 終	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:	有義序列 (5'-3')	SEQ ID NO:

	起始位點	止位點				
RD2797	493	515	UGAAAGAGA UCUCAUCAC UCACA	24	GUGAGUGAUGAGA UCUCUUUCA	105
RD2829	1383	1404	UAGACAUCC AGAUAUCC UCCC	25	UGGGAGGAUUAUC UGGAUGUCUA	64
RD2798	1382	1404	UAGACAUCC AGAUAUCC UCCCU	97	GGGAGGAUUAUCU GGAUGUCUA	106
RD2801	1384	1404	UAGACAUCC AGAUAUCC UCC	98	UGGAGGAUUAUCU GGAUGUCUA	107
RD2821	1430	1452	AAAGCAUUG AUGUUCGCU UGGUU	99	ACCAAGCGAACAU CAAUGCUUU	108
RD2830	1383	1404	UAGACAUCC AGAUAUCC UCCC	100	UGGAAGGAUUAUC UGGAUGUCUA	109
RD2831	2249	2271	UCAACUUGA AUGAAACGG CUUCU	101	GAAGCCGUUUCAU UCAAGUUGA	110
RD2832	1451	1473	UCAUUGUCU UUCUUGGAA GCCAA	102	UGGCUUCCAAGAA AGACAAUGA	65

表31

靶向CFB之雙股化合物的經修飾之反義及有義序列

化合物	經修飾股(5'-3')	Ref ID NO:	SEQ ID NO:
RD2797	mU*fG*mA.fA.mA.fG.mA.fG.mA.fU.mC.fU.mC.fA.mU.fC.mA.fC. mU.fC.mA*fC*mA	IA0 840	24
	HL*mU*mG.mA.mG.mU.mG.fA.mU.fG.fA.fG.fA.mU.mC.mU.mC. mU.mU.mU.mC*mA*dQ	IS12 38	105
RD2829	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC. mU.fC*mC*mC	IA0 842	25
	H4*mG*mG.mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA. mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS12 51	64
RD2798	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC. mU.fC.mC*mC*mU	IA1 011	97
	HL*mG*mG.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU. mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS12 39	106
RD2801	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC. mU*fC*mC	IA1 012	98
	H4*mG*mG.mA.mG*mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA.mU. mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS12 42	107
RD2821	mA*fA*mA.fG.mC.fA.mU.fU.mG.fA.mU.fG.mU.fU.mC.fG.mC.fU.	IA1	99

	mU.fG.mG*mU*mU	015	
	Hd*mC*mC.mA.mA.mG.mC.fG.mA.fA.fC.fA.fU.mC.mA.mA.mU. mG.mC.mU.mU*mU*dQ	IS12 49	108
RD2830	mU*fA*mG.fA.mC.fA.mU.fC.mC.fA.mG.fA.mU.fA.mA.fU.mC.fC. mU.fU*mC*mC	IA1 016	100
	H4*mG*mG.mA.mA.mG.mG.mA.fU.mU.fA.fU.fC.fU.mG.mG.mA. mU.mG.mU.mC.mU*mA*dQ	IS12 52	109
RD2831	mU*fC*mA.fA.mC.fU.mU.fG.mA.fA.mU.fG.mA.fA.mA.fC.mG.fG. mC.fU.mU*mC*mU	IA1 017	101
	HL*mA*mA.mG.mC.mC.mG.fU.mU.fU.fC.fA.fU.mU.mC.mA.mA. mG.mU.mU.mG*mA*dQ	IS12 53	110
RD2832	mU*fC*mA.fU.mU.fG.mU.fC.mU.fU.mU.fC.mU.fU.mG.fG.mA.fA. mG.fC.mC*mA*mA	IA1 018	102
	H4*mG*mG.mC.mU.mU.mC.fC.mA.fA.fG.fA.fA.mA.mG.mA.mC. mA.mA.mU.mG*mA*dQ	IS12 54	65

表32.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8 天	第15 天	第22 天	第29 天
RD2798	72	82	92	81
RD2801	73	82	89	86
RD2821	68	64	62	47
RD2830	64	81	89	85
RD2832	40	48	71	60

表33.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8 天	第15 天	第22 天	第29 天	第36 天	第43 天	第50 天	第57 天	第64 天	第71 天	第78 天	第85 天	第96 天
RD2798	72	82	92	81	84	83	81	82	77	75	74	59	
RD2801	73	82	89	86	87	83	77	78	76	64	55	49	
RD2821	68	64	62	47	39	17	1	2	0				
RD2830	70	84	90	92	92	89	90	87	83	77	78	75	76
RD2832	60	66	71	60	61	56	40	31	35				

表34.平均CFB抑制(西方)

化合物	第8 天	第15 天	第22 天	第29 天	第36 天	第43 天	第50 天	第57 天	第64 天	第71 天
RD2797	53	73	86	90	83	84	84	76	70	65
RD2829	36	63	88	90	86	82	84	76	77	59
RD2831	52	76	70	84	82	84	85	77	82	79

表35.平均替代路徑抑制(WIESLAB COMPL AP330)

化合物	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第96天
RD2798	55	71	85	75	59	69							
RD2801	72	81	87	85	78	84							
RD2830	60	87	95	95	98	97	94	93	89	83	75	75	74

表36. 平均替代溶血抑制

化合物	第8天	第15天	第22天	第29天	第36天	第43天	第50天	第57天	第64天	第71天	第78天	第85天	第96天
RD2798	42	55	57	54	48	48	53	47					
RD2801	37	31	45	52	61	34	39	39					
RD2821	44	0	13	0	0	0							
RD2830	39	55	70	68	78	67	65	70	62	44	47	37	52
RD2832	23	18	27	21	11	18							
RD2797	41	33	57	64	58	46	67						
RD2829	23	25	34	41	34	29	34						
RD2831	2	18	30	29	28	42	40						

實例16：化合物在史泊格多利大鼠中靶向人類CFB之效果

【0373】 在第1天及第21天經由SC注射以5 ml/kg之劑量體積向史泊格多利大鼠(3/性別/組 主要(第1至5組)、1/性別/組 毒理動力學(第6至9組))，8-9週齡)投與媒劑對照(第1組)或30、60、150或300毫克/公斤/劑RD2830 (分別第2及6組、第3及7組、第4及8組或第5及9組)。

【0374】 觀測包括籠側觀測(包括糞便及尿液品質的一般毒性跡象)、身體檢查(給藥前)、體重(第1天、第5天、第8天、第12天、第15天、第19天、第21天(毒理動力學)及第26天(主要))及定量攝食量(每週)。在第26天收集血液樣本用於臨床化學、血液學及凝血。在第26天終止。屍檢包括外部異常、腹腔、胸腔及顱腔異常之表觀檢驗。記錄器官重量(心臟、腎臟、肝臟、脾臟及胸腺)。進行組織學及微觀病理學(心臟、腎臟、病灶、肝臟、肺、淋巴結、注射位點、皮膚、脾臟及胸腺)。

【0375】 認為在第1天及第21天以30、60、150及300毫克/公斤/劑

呈單一SC劑量形式投與的RD2830為雄性及雌性大鼠通常耐受的。

SEQ ID NO: 1

```

1  ggggaagggaa tgtgaccagg tctagggtctg gagtttcagc tiggacactg agccaagcag
61  acaagcaaaag caagccagga cacaccatcc tgcgccaggc ccagcttctc tccctgecttc
121  caacgccatg gggagcaatc tcagccccc aactctgectg atgcccttta tcttgggcct
181  ctigtcttga ggtgtgacca ccactccatg gtctttggcc cggccccagg gatccctgctc
241  tctggagggg gtagagatca aaggcggctc ctcccgactt ctccaagagg gccaggcact
301  ggagtagctg tgtccttctg gcttctaccc gtaccctgtg cagacacgta cctgcagatc
361  tacgggggtcc tggagcacc cgaagactca agacaaaaag actgtcagga aggcagagtg
421  cagagcaatc cactgtccaa gaccacacga ctccgagaac ggggaatact ggccccgggc
481  tccctactac aatgtgagtg atgagatctc ttccacttgc tatgacgggt acactctccg
541  gggctctgcc aatgcacact gccaaagtga tggccgatgg agtgggcaga cagcgatctg
601  tgacaacgga gcggggta ctcccaaccc gggcatcccc attggcacaa ggaagggtggg
661  cagccagtag cgccttgaag acagcgtcac ctaccactgc agccgggggc ttaccttgcg
721  tggctcccag cggcgaacgt gtcaggaagg tggctcttgg agcgggacgg agccttccctg
781  ccaagactcc ttcatgtacg acacccctca agagggtggcc gaagcttccc tgtcttccct
841  gacagagacc atagaaggag tcatgtctga ggaaggacac ggcccagggg aacaacagaa
901  gcggaagatc gtcctggacc ctccaggctc catgaacatc tacttgggtc tagatggatc
961  agacagcatc ggggccagca acttcacagg agccaaaaag tgtctagtca acttaattga
1021  gaagggtggc agttatggtg tgaagccaag atatggctca gtgacatag ccacatcccc
1081  caaaatttgg gtcaaagtgt ctgaagcaga cagcagtaat gcagactggg tcacgaagca
1141  gctcaatgaa atcaattatg aagaccacaa gttgaagtca gggactaaca ccaagaaggc
1201  cctccaggca gtgtacagca tgatgagctg gccagatgac gtccctccctg aaggctggaa
1261  ccgcacccgc catgtcatca tctcatgac tgatggattg cacaacatgg gcggggaccc
1321  aattactgtc attgatgaga tccgggactt gctatacatt ggcaaggatc gcaaaaaccc
1381  aaggggaggat tatctggatg tctatgtgtt tggggtcggg cctttgggtg accaagtgaa
1441  catcaatgct ttggcttcca agaaagacaa tgagcaacat gtgttcaaag tcaaggatat
1501  ggaaaacctg gaagatgttt tctaccaa atgatgatgaa agccagtctc tgagtctctg
1561  tggcatgggt tgggaacaca ggaagggtac cgattaccac aagcaaccat ggcaggccaa
1621  gatctcagtc attcgcctt caaagggaca cgagagctgt atgggggctg tgggtgtctga
1681  gtactttgtg ctgacagcag cacattgttt cactgtggat gacaaggaa actcaatcaa
1741  ggtcagcgta ggaggggaga agcgggacct ggagatagaa gtatcctat ttcccccacaa
1801  ctacaacatt aatgggaaaa aagaagcagg aattcctgaa ttttatgact atgacgttgc
1861  cctgatcaag ctcaagaata agctgaaata tggccagact atcaggcccc ttgtctccc
1921  ctgcaccgag ggaacaactc gagctttgag gcttccctca actaccactt gccagcaaca
1981  aaaggaagag ctgctccctg cacaggatat caaagctctg ttgtgtctg aggaggagaa
2041  aaagctgact cgggaaggagg tctacatcaa gaatggggat aagaaaggca gctgtgagag
2101  agatgtctca tatgcccag gctatgacaa agtcaaggac atctcagagg tggtcacccc
2161  teggctccit tgtactggag gagtgagtcc ctatgtctac cccaatactt gcagagggtga
2221  ttctggcggc ccttgatag ttcaacaag agtcgtttc attcaagttg gtgtaatcag
2281  ctggggagta gtggatgtct gcaaaaacca gaagcggcaa aagcaggtac ctgctcacgc
2341  ccgagacttt cacatcaacc tcttcaaggt gctgcccctg ctgaaggaga aactccaaga
2401  tgaggatttg ggttttctat aagggggttc ctgctggaca ggggcgtggg attgaattaa
2461  aacagctgcg acaaca

```

〔0376〕 儘管已參考以上實例描述了本發明，但應理解，修改及變型涵蓋在本發明之精神及範疇以及以下申請專利範圍內。

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C252258SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-03-
01">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>A1278.70010TW00</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/283,177</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-11-24</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商雅迪克斯製藥公司(ADARX PHARMACEUTICALS,
INC.)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ADARX PHARMACEUTICALS, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">調節補體因子B之組合物及其使用方法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>110</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>2476</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..2476</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q221">

```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagccaagcagac
aagcaaagcaagccaggacacaccatcctgccccaggcccagcttctctcctgccttccaacgccatggggagcaatctc
agcccccaactctgcctgatgccctttatcttgggcctcttgtctggaggtgtgaccaccactccatgggtctttggcccg
gccccagggatcctgctctctggagggggtagagatcaaaggcggctccttccgacttctccaagaggggccaggcactgg
agtacgtgtgtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatctacggggctctggagcaccttg
aagactcaagaccaaagactgtcaggaaggcagagtgcagagcaatccactgtccaagaccacacgacttcgagaacgg
ggaatactggccccggctctccctactacaatgtgagtgtatgagatctctttccactgctatgacggttacactctccggg
gctctgccaatcgcacctgccaagtgaatggccgatggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggagcgggggtactgc
tccaaccgggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccagtaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgcag
ccgggggcttaccctgcgtggctcccagcggcgaacgtgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttctgcc
aagactccttcatgtacgacaccctcaagaggtggccgaagctttcctgtcttccctgacagagaccatagaaggagtc
gatgctgaggatgggcacggcccagggaacaacagaagcgggaagatcgtcctggacccttcaggctccatgaacatcta
cctggtgctagatggatcagacagcattggggccagcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattgaga
aggtggcaagtatatggtgtgaagccaagatatggtctagtgcacatatgccacataccccaaaaatttgggtcaaagtgtct
gaagcagacagcagtaatgcagactgggtcacgaagcagctcaatgaaatcaattatgaagaccacaagttgaagtcagg
gactaacaccaagaaggccctccaggcagtgtacagcatgatgagctggccagatgacgtccctcctgaaggctggaacc
gcacccgccatgtcatcatcctcatgactgatggattgcacaacatgggcggggacccaattactgtcattgatgagatc
cgggacttgctatacattggcaaggatcgcaaaaacccaaggaggattatctggatgtctatgtgtttggggctcgggcc
tttgggtgaaccaagtgaacatcaatgctttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaaggatatgg
aaaacctggaagatgttttctaccaaagtatcgatgaaagccagtccttgagtcctctgtggcatggtttgggaacacagg
aagggtaccgattaccacaagcaaccatggcaggccaagatctcagtcattcgcccttcaaagggacacgagagctgtat
gggggctgtggtgtctgagtactttgtgctgacagcagcacattgtttcactgtggatgacaaggaacactcaatcaagg
tcagcgtaggaggggagaagcgggacctggagatagaagtagtcctatttcaccccaactacaacattaatgggaaaaaa
gaagcaggaattcctgaattttatgactatgacgttgccctgatcaagctcaagaataagctgaaatatggccagactat
caggcccatttgtctcccctgcaccgagggaacaactcgagctttgaggcttctccaactaccacttgccagcaacaaa
aggaagagctgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggaggagaaaaagctgactcggaaggaggctc
tacatcaagaatggggataagaaaggcagctgtgagagagatgtcfaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacat
ctcagaggtggtcaccctcggttctttgtactggaggagttagtccttatgctgaccccaatacttgcagaggtgatt
ctggcggcccccttgatagttcacaagagaagtcgtttcattcaagttggtgtaatcagctggggagtagtggtgtctgc
aaaaaccagaagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccagagctttcacatcaacctctttcaagtgtgccctggct
gaaggagaaactccaagatgaggatttgggttttctataaggggtttcctgctggacaggggcgtgggattgaattaaaa
cagctgcgacaaca</INSDSeq_sequence>

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5990</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5990</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q222">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagccaagcagac
aagcaaagcaagccaggacacaccatcctgccccaggccccagcttctctcctgccttccaacgccatggggagcaatctc
agcccccaactctgcctgatgccctttatcttgggcctcttgtcttgagggttaagcgagggttaaccttcccttctctgtgt
ctccagcatccctccttggccttttggggccaggcttcatcagcctttctcttcaggtgtgaccaccactccatggtctt
tgccccggccccagggatcctgctctcttgagggggtagagatcaaaggcggtccttccgacttctccaagaggggccag
gcactggagtagctgtgtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatctacggggtcctggag
caccctgaagactcaagaccaaagactgtcaggaaggcagagtgcagaggtttgagggaatgagtggtgggcagtggcc
taaggcagaaacagggcaggcgagcaaggtcaggacttaggatgagacttaggcagggtgacaaggtgggctgaccggga
gtaggagcagttttagggtggcaggcggaagggggcaagaaaaagcggagttaacccttactaagcatttaccctgggc
ttccaggcagccctggaagtcaagagaacactcagaaatggggaggggagaagcagtggaatccatatgggttgaggagt
aggtaagatgctgcttctgcgggactgggaatgcgctgtttctcagtgacatggtctccgagaccaggagggtacacct
aaggcagcctttccctcttgatgacttctacttgtcccccttctctaaagcaatccactgtccaagaccacacgacttcg
agaacggggaatactggccccgggtctccctactacaatgtgagtgatgagatctctttccactgctatgacggttacact
ctccggggctctgccaatcgcacctgccaaagtgaatggccgatggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggaggtga
gaagcatccccctccccctacattgctgtctccctgacggcgccccagcccgaggagtgggcactcggtctccggacactgta
actcttgctctctaccttgctcacggggcctcaggcttcagtgttacctcgatgtctcataacctctgcagcgggggtact
```

gctccaacccgggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccagtaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgc
agccggggggttacctgcgtggctcccagcggcgaacgtgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttctctg
ccaaggtgacctttgacctgtacccccaggtcagatcctggctcttccatcctactgtcttctctccccacctcaacctg
ctctttctcactttgtttaaacctccctgtacaactatctcacttctgagccttttataacctggaaacctatgatccc
ccgtctctttggtcactgtatccctgacactcccagacatttgacctcatttctgactctcccagactccttcatgtacg
acaccctcaagaggtggccgaagctttcctgtcttccctgacagagaccatagaaggagtcgatgctgaggatgggcac
ggcccaggtttgaagacagagaaggagggcagggcaggggaactgggggaaaaatggagaagggaacagaactgttaatgctg
gagcctgagccactctcctggcaccaggggaacaacagaagcgggaagatcgctcctggacccttcaggctccatgaacat
ctacctgggtgctagatggatcagacagcattggggccagcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattg
agaaggtggaatcctcctatccctgaactcgggggaatggaatctcgctgatcttccaggactagctcctgatcattcc
agccctctgaacaacaggggccccaggaaaaatctccaggtcctattctgtcctccttcccttttacttgaagcagtttct
tgactggtaattcctccatgaacctcagcccttgagcctcttactgagagcctcctgtcccagcaaaagtcgctgaaatc
tccaatcacagtattctattttcaatgccatggcgcccttgttctcctcaccacaggtggcaagttatgggtgtgaagcc
aagatatgggtctagtgcacatagccacataccccaaaaatttgggtcaaagtgtctgaagcagacagcagtaatgcagact
gggtcacgaagcagctcaatgaaatcaattatgaaggtcagaggttagggaatgggtgggaggttcactttggggtcagga
gggttcagggtggagggggtcatgagactaccttgagggcgacagggaggaccactttgtagtcaaaagtgaacagcagg
atcgttgggcaatggaggttagtggaacctgttgggggctggaagggccactttgttggtcaaagggaagtcctgtaat
gatgattaacttaaaaagtgaagatgtgggatttcagttgcagattgggtctctgggggttaaaagatggccttgggaagac
caggtgaggtgatgggtctcttccctctccacagaccacaagttgaagtcagggactaacaccaagaaggccctccaggca
gtgtacagcatgatgagctggccagatgacgtccctcctgaaggctggaaccgcaccgcgatgtcatcctcatgac
tgatggtcagaagggacctctctcctgtcccagcctccccaccttctcagaccagcatgtggcccttaagtcacttgta
acactatacccatgggttggggccctgaatgtgactcatagctggctgttcatctctcctgtgaccttcataaggaattc
ttcctaagccctgtgatcaactatctetaaccttccctcaacttgcctcaccctgccatgtgtatccctgcctttagccag
tttatcttcttatctcttacctcatggctcctgtctcttctgcaggattgcacaacatgggcggggacccaattactgt
cattgatgagatccgggacttgctatacattggcaaggatcgcaaaaaccaaggaggattatctgggtgagtaacctg
cctaggaccagcacccttccctcagggcttggaacctcatccttcccttttatccctcagatgtctatgtgtttggg
gtcgggcctttgggtgaaccaagtgaacatcaatgccttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaa
ggatatggaaaacctggaagatgttttctaccaaatgatcggtaggagatacaagggaataaagaacacaactctcctc
aggttcccctgaagtaattcattcttctctacacctgaagctctagttgcctggaaagccttcttcatctcctctctc
tacctcagtgactattcttgtttcctggcactgttcaacttaaccttagaatcacagagctctgagcacttcagagatc
ttctatagtcctacatttgacacgtggaaacagaagccaaaggaggtcaagggaacagcaagttagcaacaagggtgggc
ttgaaaacagccaggcctctgacagcttgatcccaagttcttctcccttttcagtcaccatagcagtttctcctaacac
gaggaaacaaaatacccggtggtctttccctttctccttttgggcctttgtctcccatagactcctacccaaaaggctgctg
ccatttgggaatgaagtgttccgagtttccagcacattctccttctctgcccagatgaaagccagtcctctgagtcctgtg
gcatgggttgggaacacaggaagggtaccgattaccacaagcaacctatggcaggccaagatctcagtcattgtgaagcaca
gaatcccagtagtggggacttgggggaggtgaggtcaaggtgaaatgggagtaggggaaggaaaaaatggccataagaga
tggtgggttgtgaaagttgagctttccctctctactgttgtgtctcccagcgcccttcaaagggaacacgagagctgtatgg
gggctgtgggtgtctgagtttctgtgtgacagcagcacattgtttcactgtggatgacaaggaacactcaatcaaggtc
agcgtaggtaaggatgcaactgaaggtcctgggctgcacctatgctctccaggcaacacctcccactttctacagatcct
acactccaccatcctcaatgcagccccattccttgcaccccagaccagtcagggatgggggaagacgtgaagttaggaa


```
tgacacggggccagaggcaggaagctgcccacaaagaggtggtacctactctctactttcaggaggggagaagcgggacc
tggagatagaagtagtctctatttcaccccaactacaacattaatgggaaaaaagaagcaggaattcctgaattttatgac
tatgacgttggcctgatcaagctcaagaataagctgaaatatggccagactatcaggtgagagcgtccagatccctgagg
aaaggctgggaaaggctggaggactgggggtgaggagcaggcctggttttgctgttctctcttgccttttataggccatttg
tctcccctgcaccgagggaacaactcgagctttgaggcttctccaactaccacttgccagcaacaaagtaagacatact
tggcaagaggataaggatgagatcccaagagacaagtggggcatgagagggaggtgcaataggaagagatgatgcctggc
ccagaacctagctctagaagggttaggggacatctactgagtgacaaaggcaatggggagatgacagtgggtgggagcag
ctgaagtgacgcagtctattcgtccagaggaagagctgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggag
gagaaaaagctgactcggaaggaggtctacatcaagaatggggataaggtgagaaacgggcatcctaaggaggcactcta
ggccccaatccttcctaagccacttctgttcattacttctccatgcttcccacctcccctacagaaaggcagctgtgaga
gagatgctcaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacatctcagaggtgggtcacccctcggttcctttgtactgga
ggagtgagtccttatgctgaccccaatacttgcagaggtgagagaatgctcttttggttgctgctacaagtgcccaaggccc
aacagtccttttctctacagcttctcctctccttgcaggtgattctggcgcccccttgatagttcacaagagaagtcgtt
tcattcaagtgagtcctccctttcctatctggggagatgccaagtgggtcagcatgggccccaaagcaggaaagctcaatg
catgtggctagtaattcgaggtaggcagagcctgcctcaccttaggaccgcatgtcttgcctgcgtgtgtcaagaacgag
gctgagctgggtccctagtctgattccttttaggtcagctaagacacaagcaggaacagccatgcttccaggattaggaat
tctactgaatgatccatggcaccctgcctctgcaggttggtgtaatcagctggggagtagtggtgtctgcaaaaac
cagaagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccagacatttcacatcaacctctttcaagtgctgccctggctgaagga
gaaactccaagatgaggatttgggttttctataaggggtttcctgctggacaggggcgtgggattgaattaaaacagctg
cgacaaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2476</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2476</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q223">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagccaagcagac
aagcaaagcaagccaggacacaccatcctgccccaggcccagcttctctcctgccttccaacgccatggggagcaatctc
agcccccaactctgcctgatgccctttatcttgggcctcttgtctggaggtgtgaccaccactccatgggtctttggcccg
gccccagggatcctgctctctggagggggtagagatcaaaggcggctccttccgacttctccaagagggccaggcactgg
agtacgtgtgtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatctacggggctcctgggagcaccctg
aagactcaagaccaaagactgtcaggaaggcagagtgcagagcaatccactgtccaagaccacacgacttcgagaacgg
ggaatactggccccggtctccctactacaatgtgagtgtatgagatctctttccactgctatgacggttacactctccggg
gctctgccaatcgcacctgccaagtgaatggccgatggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggagcgggggtactgc
tccaaccgggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccagtaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgcag
ccgggggcttaccctgcgtggctcccagcggcgaacgtgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttctgcc
aagactccttcatgtacgacaccctcaagaggtggccgaagcttctctgtcttccctgacagagaccatagaaggagtc
gatgctgaggatgggcacggcccagggaacaacagaagcgggaagatcgtcctggacccttcaggctccatgaacatcta
cctggtgctagatggatcagacagcattggggccagcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattgaga
aggtggcaagtatatggtgtgaagccaagatatggtctagtacatatgccacataccccaaaaatttgggtcaaagtgtct
gaagcagacagcagtaatgcagactgggtcacgaagcagctcaatgaaatcaattatgaagaccacaagttgaagtcagg
gactaacaccaagaaggccctccaggcagtgtacagcatgatgagctggccagatgacgtccctcctgaaggctggaacc
gcaccgccatgtcatcatcctcatgactgatggattgcacaacatgggcggggacccaattactgtcattgatgagatc
cgggacttgctatacattggcaaggatcgcaaaaacccaaggaggattatctggatgtctatgtgtttggggtcggggcc
tttgggtgaaccaagtgaacatcaatgctttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaaggatatgg
aaaacctggaagatgttttctaccaaagtatcgatgaaagccagtccttgagtcctctgtggcatggtttgggaacacagg
aagggtaccgattaccacaagcaaccatggcaggccaagatctcagtcattcgcccttcaaagggacacgagagctgtat
gggggctgtggtgtctgagtactttgtgctgacagcagcacattgtttcactgtggatgacaaggaacactcaatcaagg
tcagcgtaggaggggagaagcgggacctggagatagaagtagtcctatttcaccccaactacaacattaatgggaaaaaa
gaagcaggaattcctgaattttatgactatgacgttgccctgatcaagctcaagaataagctgaaatatggccagactat
caggcccatttgtctcccctgcaccgagggaacaactcgagctttgaggcttctccaactaccacttgccagcaacaaa
aggaagagctgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggaggagaaaaagctgactcggaaggaggtc
tacatcaagaatggggataagaaaggcagctgtgagagagatgctcaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacat
ctcagaggtggtcaccctcggttcccttgtactggaggagttagtccttatgctgaccccaatacttgcagaggtgatt
ctggcggcccccttgatagttcacaagagaagtcgtttcattcaagttggtgtaatcagctggggagtagtggtgtctgc
aaaaaccagaagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccagactttcacatcaacctctttcaagtgtgccctggct
gaaggagaaactccaagatgaggatttgggttttctataaggggttctctgtggacaggggcgtgggattgaattaaaa
cagctgcgacaaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5990</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5990</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q224">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagccaagcagac
aagcaaagcaagccaggacacaccatcctgccccaggccccagcttctctcctgccttccaacgccatggggagcaatctc
agcccccaactctgcctgatgccctttatcttgggcctcttgtctggaggtaagcgagggtaaccttccttctctgctgt
ctccagcatccctccttggccttttggggccaggccttcacagcctttctcttcaggtgtgaccaccactccatggtctt
tgccccggccccagggatcctgctctctggaggggtagagatcaaaggcggctccttccgacttctccaagaggggccag
gcactggagtagctgtgtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatctacggggctcctggag
caccctgaagactcaagaccaaagactgtcaggaaggcagagtgcagaggtttgagggcaatgagtgtgggcagtggcc
taaggcagaaacagggcaggcggcagcaaggtcaggacttaggatgagacttaggcagggtgacaaggtgggctgaccggga
gtaggagcagttttagggtggcaggcggaaagggggcaagaaaaagcggagttaacccttactaagcatttaccctgggc
ttccaggcagccctggaagtcaagagaacactcagaaatggggaggggagaagcagtggaatccatatgggttgaggagt
aggtaagatgctgcttctgcgggactgggaatgcgctgtttctcagtgcacatggtctccgagaccaggagggtacacct
aaggcagcctttccctcttgatgacttctacttgtcccccttctcctcagcaatccactgtccaagaccacacgacttcg
agaacggggaatactggccccggcttccctactacaatgtgagtgtgagatctcttccactgctatgacggttacact
ctccggggctctgccaatgcacactgcccaagtgaatggccggtggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggaggtga
gaagcatccccctccccctacattgctgtctccctgacggcgccccagcccaggagtgggcactcggtctccggacactgta
actcttgctctctaccttgctcacggggcctcaggcttcagtgttacctcgatgtctcatacctctgcagcgggggtact
gctccaacccgggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccagttaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgc
agccgggggcttaccctgcgtggctcccagcggcgaacgtgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttctctg
```

ccaaggtgacctttgacctgtacccccaggtcagatcctgggtcttccatcctactgtctttcttccccacctcaacctg
ctcttttctcactttgttttaacctccctgtacaactatctcactttctgagcctttttataacctggaaacctatgatccc
ccgtctcttttggtcactgtatccctgacactcccagacatttgacctcattttctgactctcccagactccttcatgtacg
acacccctcaagaggtggccgaagctttcctgtcttccctgacagagaccatagaaggagtcgatgctgaggatgggcac
ggcccaggtttgaagacagagaagggaggcagggcaggggaactgggggaaaaatggagaagggacagaactgttaatgctg
gagcctgagccactctcctggcacccaggggaacaacagaagcggaagatcgctcctggaccttcaggctccatgaacat
ctacctgggtgctagatggatcagacagcattggggccagcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattg
agaaggtggaatcctcctatccctgaactcgggggaatggaatctcgctgatcttccaggactagctccctgatcattcc
agccccctctgaacaacagggccccaggaatctccaggtcctattctgtctccttcccttttacttgaagcagtttct
tgactggtaattcctccatgaacctcagcccttgagcctcttactgagagcctccctgtcccagcaaatcgctgaaatc
tcccaatcacagtattctattttcaatgccatggcgcccttggttctcctcaccacaggtggcaagttatgggtgtgaagcc
aagatatgggtctagtgcacatagccacataccccaaaaatgggtcaaagtgtctgaagcagacagcagtaatgcagact
gggtcacgaagcagctcaatgaaatcaattatgaaggtcagaggttagggaatgggtgggaggttcactttggggtcagga
gggttcaggggtggagggggtcatgagactaccttgagggcgacagggaggaccactttgtagtcaaaagtgaacagcagg
atcggtgggcaatggaggttagtggaacctgttgggggctggaagggccactttgttggtcaaaggggaagtcctgtaat
gatgattaacttaaaaagtgaagatgtgggatttcagttgcagattgggtctctgggggttaaaagatggcttggaagac
caggtgaggtgatgggtctcttccctctccacagaccacaagttgaagtcagggactaacaccaagaaggccctccaggca
gtgtacagcatgatgagctggccagatgacgtccctcctgaaggttggaaccgcacccgccatgtcatcctcatgac
tgatggtcagaagggacctctctcctgtcccagcctccccaccttctcagaccagcatgtggcccttaagtcacttgta
acactatacccatgggttggggccctgaatgtgactcatagctggctgttcatctctcctgtgaccttcataaggaattc
ttcctaagccctgtgatcaactatctetaacctttcctcaacttgctcaccctgccatgtgtatccctgcctttagccag
tttatcttcttatctcttacctcatggctcctgtctcttctgcaggattgcacaacatgggcggggacccaattactgt
cattgatgagatccgggacttgctatacattggcaaggatcgcaaaaaccaagggaggattatctgggtgagtaacctg
cctaggaccagcaccctcctcagggcttggaacctcatccttccctttttatccctcagatgtctatgtgtttggg
gtcgggccttttggtgaaccaagtgaacatcaatgctttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaa
ggatatggaaaacctggaagatgttttctaccaaatgatcggtaggagatacaagggaataaagaacacaactctcctc
aggttcccctgaagtaattcattcttctctacacctgaagctctagttgcctggaaagccttcttcatctcctctctc
tacctcagtgctactattcttgttttctggcactgttcaacttaaccttagaatcacagagctctgagcacttcagagatc
tttctatagtcctacatttgacacgtggaaacagaagccaaaggaggtcaagggaacagcaagttagcaacaagggtgggc
ttgaaaacagccaggcctctgacagcttgatcccaagttcttctcccttttcagtcaccatagcagttttctcctaacac
gaggaaacaaaatacccggtggtctttccctttctccttttgggcctttgtctcccatagactcctacccaaaaggctgctg
ccatttgggaatgaagtgttccgagttttcagcacattctccttctctgcccagatgaaagccagtcctctgagtcctgtg
gcatgggttgggaacacaggaagggtaccgattaccacaagcaacctatggcaggccaagatctcagtcattgtgaagcaca
gaatcccagtagtggggacttgggggaggtgaggtcaaggtgaaatgggagtaggggaaggaaaaaatggccataagaga
tggtgggttgtgaaagttgagctttccctctctactgttgtgtctcccagcgcccttcaaagggaacacgagagctgtatgg
gggctgtgggtgtctgagtttctgtctgacagcagcacattgtttcactgttgatgacaaggaacactcaatcaagggtc
agcgtaggtaaggatgcaactgaaggtcctgggctgcacctatgctctccaggcaacacctcccactttctacagatcct
acactccacccatcctcaatgcagccccattccttgccccagaccagtcagggatgggggaagacgtgaagttaggaa
tgacacggggccagaggcaggaagctgcccacaaagaggtggtacctactctcctacttcaggagggggagaagcgggacc
tgagatagaagtagtctatttaccaccaactacaacattaatgggaaaaaagaagcaggaattcctgaattttatgac

```
tatgacgttgcctgatcaagctcaagaataagctgaaatatggccagactatcaggtgagagcgtccagatccctgagg
aaaggctgggaaaggctggaggactggggtgaggagcaggcctggtttctgttctccttgtcctttataggccatttg
tctcccctgcaccgagggaacaactcgagctttgaggcttctccaactaccacttgccagcaacaaagtaagacatact
tggcaagaggataaggatgagatcccaagagacaagtggggcatgagagggaggtgcaataggaagagatgatgcctggc
ccagaacctagctctagaagggttaggggacatctactgagtgcgaaggcaatggggagatgacagtggtgggagcag
ctgaagtgcgcagctctattcgtccagaggaagagctgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggag
gagaaaaagctgactcggaaggaggtctacatcaagaatggggataagggtgagaaacgggcatcctaaggaggcactcta
ggccccaatccttcctaagccacttctgttcattacttctccatgcttcccacctccccctacagaaaggcagctgtgaga
gagatgctcaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacatctcagagggtgggtcacccctcggttcctttgtactgga
ggagtgagtccttatgctgaccccaatacttgcagaggtgagagaatgctcttttggttgtgtctacaagtgcccaaggccc
aacagtccttttctctacagcttctcctctccttgcaggtgattctggcgcccccttgatagttcacaagagaagtcgtt
tcattcaagtgcctcctccttttctatctggggagatgccaagtgggtcagcatgggccccaaagcaggaaagctcaatg
catgtggctagtaattcgaggtaggcagagcctgcctcaccttaggaccgcatgtcttgcctgcgtgtgtcaagaacgag
gctgagctgggtccctagtctgattccttttaggtcagctaagacacaagcaggaacagccatgcttccaggattaggaat
tctactgaatgatccatggcaccctgcctctgcaggttggtgtaatcagctggggagtagtggtgtctgcaaaaac
cagaagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccagacatttcacatcaacctctttcaagtgcctggctgaagga
gaaactccaagatgaggatttgggttttctataaggggtttcctgctggacaggggcgtgggattgaattaaaacagctg
cgacaaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
```

```

    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 10" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 11" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q225">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tatccatctagcatcaggtag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q226">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q227">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>n is I</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>n為I</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tctgatccatctancaccagg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q228">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>

```



```
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q229">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q230">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tagacatccactattccccag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q231">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccactattccccat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q232">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttgcagacatccattactccc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q233">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttgcagacatccattactcct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q234">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttgatctctaccctctccaga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q235">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tctatctccaggttccgcttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q236">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```

    <INSDSeq_sequence>ttgatgtagaccttcttccga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q237">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tctgtctgatccatctagcac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q238">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcctgtgcagggagcagctc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q239">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgaagagatctcatcactcaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q240">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccagataatcctccc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccagataatcctccc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```
<INSDQualifier id="q241">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcattgtctttcttggaagcca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q242">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tctatctccaggtcccgcttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcattcttgatgtagacctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q244">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtagatgttcatggagcctga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q245">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttgcagacatccattactcccca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q246">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttgcagacatccattactcccc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q247">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagacatccactattccccagct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q248">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccactattccccagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q249">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatcttg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q250">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatctgg</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q251">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatctg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q252">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaaaacccaaattctcatccg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q253">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tatccatctagcatcaggtagat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
```



```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q254">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatccatctagcatcaggtaga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q255">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tatccatctagcatcaggtagg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q256">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tcatcaatgacagtaattgggtc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaagcattgatgttcacttggtt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q258">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```

        </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acaagtactcagacaccacacg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
    <INSDSeq>
        <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
        <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
        <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
        <INSDSeq_feature-table>
            <INSDFeature>
                <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
                <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
                <INSDFeature_qual>
                    <INSDQualifier>
                        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
                        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
                    </INSDQualifier>
                    <INSDQualifier id="q259">
                        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
                        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
                        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
                    </INSDQualifier>
                </INSDFeature_qual>
            </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
        <INSDSeq_sequence>tcaacttgaatgaaacgacttct</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
    <INSDSeq>
        <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
        <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
        <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
        <INSDSeq_feature-table>
            <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q260">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tctacctgatgctagatggata</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q261">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tcctggtgttagatggatcaga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q262">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q263">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q264">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tctggggaatagtgatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q265">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tatggggaatagtggatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tatggggaatagtggatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q266">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgggagtaatggatgtctgcaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q267">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgggagtaatggatgtctacaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q268">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taggagtaatggatgtctacaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q269">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttctggagagggtagagatcaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q270">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgaagcggaacctggagataga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q271">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttcggaagaaggtctacatcaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q272">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtgctagatggatcagacaga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q273">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtgctagatggatcagataga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q274">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtgctagatggatcagaaaga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q275">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```

    <INSDSeq_sequence>gagctgctccctgcacaggat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 61" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q276">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gagctgctccctgcacagaat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q277">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagctgctccctgcacaagat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q278">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtgagtgatgagatctctttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```

<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q279">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgggaggattatcttgatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgggaggattatcttgatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q280">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggcttccaagaaagacaatga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q281">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgaagcgggacctggagataga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q282">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggaggtctacatcaagaatga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q283">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcaggctccatgaacatctaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q284">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tggggagtaatggatgtctgcaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 70" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q285">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgggagtaatggatgtctgcaat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q286">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggggagtaatggatgtctgcaat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 72" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q287">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ctggggaatagtgatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 73" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q288">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctggggaatagtggatgtctat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q289">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgctggggaatagtggatgtcta</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q290">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```



```
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q291">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q292">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q293">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q294">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cggatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q295">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttctacctgatgctagatggata</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q296">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcctacctgatgctagatggata</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q297">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```

        </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tctacctgatgctagatggatat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
    <INSDSeq>
        <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
        <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
        <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
        <INSDSeq_feature-table>
            <INSDFeature>
                <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
                <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
                <INSDFeature_qual>
                    <INSDQualifier>
                        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
                        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
                    </INSDQualifier>
                    <INSDQualifier id="q298">
                        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
                        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
                        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
                    </INSDQualifier>
                </INSDFeature_qual>
            </INSDFeature>
        </INSDSeq_feature-table>
        <INSDSeq_sequence>tcctacctgatgctagatggatat</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
    <INSDSeq>
        <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
        <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
        <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
        <INSDSeq_feature-table>
            <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q299">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatttggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q300">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q301">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agctggggaatagtggatgtctat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q302">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q303">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>atttgggttttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```



```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 89" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q304">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>agctggggaatagtgatgtcta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q305">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aagatgagaatttgggttttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q306">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgggagtaatggatgtttgcaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q307">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cccaattactgtcattgatga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q308">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccaagtgaacatcaatgcttt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q309">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtggtgtctgagtactttgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q310">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aagtcgtttcattcaagttga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q311">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaagcattgatgttcacttgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 97" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q312">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccagataatcctccct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 98" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q313">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tagacatccagataatcctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q314">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```

    <INSDSeq_sequence>aaagcattgatgttcgcttggtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q315">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagacatccagataatccttcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```



```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q316">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcaacttgaatgaaacggcttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q317">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tcattgtctttcttggaagccaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q318">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
      <INSDSeq_sequence>accaagtgaacatcaatgcttt</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
      <INSDSeq_sequence>accaagtgaacatcaatgcttt</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q319">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tccaagtgaacatcaatgcttt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q320">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gtgagtgatgagatctctttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q321">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaggattatctggatgtcta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q322">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggaggattatctggatgtcta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q323">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>accaagcgaacatcaatgcttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q324">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggaaggattatctggatgtcta</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q325">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

</INSDFeature>
</INSDSeg_feature-table>
<INSDSeg_sequence>gaagccgtttcattcaagttga</INSDSeg_sequence>
</INSDSeg>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物，其包含長度14至23個鍵聯核苷之經修飾寡核苷酸，該經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44或96-102中之任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個相連核鹼基的核鹼基序列。

【請求項2】

一種化合物，其包含長度14至23個鍵聯核苷之經修飾寡核苷酸，該經修飾寡核苷酸具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44或96-102中之任一者的核鹼基序列。

【請求項3】

一種化合物，其包含具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-44及96-102中任一者之核鹼基序列的經修飾寡核苷酸。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中該經修飾寡核苷酸之核鹼基序列與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中該經修飾寡核苷酸包含至少一種選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的修飾。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物為雙股的。

【請求項7】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，長度為14至23個鍵聯核苷，具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中任一者之至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20個相連核鹼基的核鹼基序列；及第二經修飾寡核苷酸，長度為14至23個鍵聯核苷，具有與該第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【請求項8】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，長度為14至23個鍵聯核苷，具有包含核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中任一者的核鹼基序列；及第二經修飾寡核苷酸，長度為14至23個鍵聯核苷，具有與該第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【請求項9】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中任一者的核鹼基序列；及第二經修飾寡核苷酸，長度為19至23個鍵聯核苷，具有與該第一經修飾寡核苷酸互補之區域。

【請求項10】

如請求項7至9中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸之核鹼基序列在其長度內與核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%互補性或一致性。

【請求項11】

如請求項7至10中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸之核鹼基序列與該第一經修飾寡核苷酸長度相同的核鹼基序列SEQ ID NO: 1或3之區域具有至少1、至少2或至少3個錯配。

【請求項12】

如請求項7至11中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸與該第二經修飾寡核苷酸之間的互補區的長度為14至23個鍵聯核苷。

【請求項13】

如請求項7至11中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸與該第二經修飾寡核苷酸之間的互補區的長度為19至23個鍵聯核苷。

【請求項14】

如請求項7至11中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸與該第二經修飾寡核苷酸之間的互補區的長度為21至23個鍵聯核苷。

【請求項15】

如請求項7至11中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸與該第二經修飾寡核苷酸完全互補。

【請求項16】

如請求項7至15中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸包含至少一種選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的修飾。

【請求項17】

如請求項7至16中任一項之化合物，其中該第二經修飾寡核苷酸包含至少一種選自經修飾之核苷間鍵聯、經修飾之糖及經修飾之核鹼基的修飾。

【請求項18】

如請求項5、16或17中任一項之化合物，其中該經修飾之核苷間鍵聯為硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯。

【請求項19】

如請求項18之化合物，其中該硫代磷酸酯核苷間鍵聯或磷酸甲酯核苷間鍵聯在該第一或第二經修飾寡核苷酸之3'端或在該第一經修飾寡核苷酸之5'端。

【請求項20】

如請求項5、16或17中任一項之化合物，其中該經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖之修飾。

【請求項21】

如請求項20之化合物，其中該經修飾之糖包含2'-F修飾。

【請求項22】

如請求項20之化合物，其中該經修飾之糖包含2'-OMe修飾。

【請求項23】

如請求項7至15中任一項之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。

【請求項24】

如請求項7至15中任一項之化合物，其中該第二經修飾寡核苷酸之各核苷包含經修飾之糖。

【請求項25】

如請求項23或24之化合物，其中該經修飾之糖包含選自鹵素、烷氧基及雙環糖或其組合之修飾。

【請求項26】

如請求項25之化合物，其中該經修飾之糖包含選自LNA、cEt、2'-MOE、2'-F、2'-OMe及2'-去氧基或其組合之修飾。

【請求項27】

如請求項23之化合物，其中該第一經修飾寡核苷酸包含不超過十個2'-F糖修飾。

【請求項28】

如請求項24之化合物，其中該第二經修飾寡核苷酸包含不超過五個2'-F糖修飾。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之化合物，其包含結合基團。

【請求項30】

如請求項29之化合物，其中該結合基團連接至該經修飾寡核苷酸之5'端。

【請求項31】

如請求項29或30之化合物，其中該結合基團包含靶向部分。

【請求項32】

如請求項31之化合物，其中該靶向部分包含一或多個GalNAc。

【請求項33】

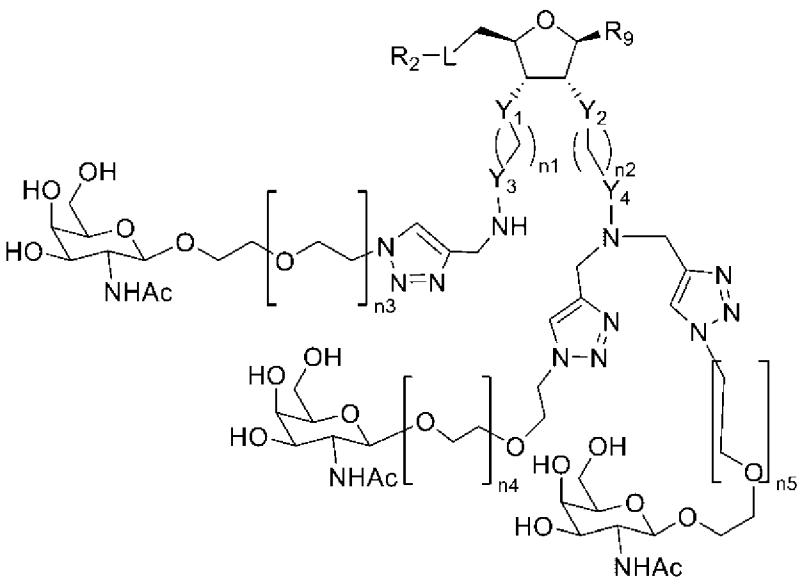
如請求項32之化合物，其中該經修飾寡核苷酸為該第二經修飾寡核苷酸。

【請求項34】

如請求項32或33之化合物，其中該一或多個GalNAc連接至該經修飾寡核苷酸之5'核苷的核糖基環之2'或3'位置。

【請求項35】

如請求項34之化合物，其中該5'核苷具有下式：



式X，

其中：

R⁹為H、腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶，或腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶或尿嘧啶各自包含保護基(PG)、經修飾之核鹼基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基，或核鹼基同電子排列體(isostere)；

L為鍵、磷酸二酯鍵、硫代磷酸酯鍵、三唑、四唑、醯胺、反向醯胺(reverse-amide)、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲、烷基或雜烷基；

R²為寡核苷酸序列或經修飾寡核苷酸；

Y₁為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

Y₂為O、CH₂、CH₂O或視情況經取代之NH；

Y₃為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

Y₄為CO、SO₂、P(O)O、CH₂-O-C(O)、CH₂-NH-C(O)、CH₂-NH-SO₂或CH₂；

n_2 為0、1、2、3、4、5或6；且

各 n_1 、 n_3 、 n_4 及 n_5 獨立地為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【請求項36】

如請求項34之化合物，其中該5'核苷係選自式I至VIII及XII中之任一者，且其中R'為S或SH且R為該經修飾寡核苷酸之除5'核苷外之部分。

【請求項37】

如請求項34之化合物，其中該5'核苷係選自式I至VIII及XII中之任一者，且其中R'為O或OH且R為該經修飾寡核苷酸之除5'核苷外之部分。

【請求項38】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，具有選自核鹼基序列SEQ ID NO: 11-110中任一者的核鹼基序列；及第二經修飾寡核苷酸，長度為14至21個鍵聯核苷，具有一部分與該第一經修飾寡核苷酸完全互補。

【請求項39】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，選自Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者；及第二經修飾寡核苷酸，長度為14至21個鍵聯核苷，與該第一經修飾寡核苷酸完全互補。

【請求項40】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，選自Ref ID NO: IA0478-490、IA0840、IA0842-846、IA0852-862、IA0872-882、IA0887-890、IA1010-1012及IA1015-1018中之任一者；及第二經修飾寡核苷酸，選自Ref ID NO: IS0570-587、IS0969、IS0972-977、IS1023-1027、IS1029、

IS1031-1037、IS1042-1046、IS1082、IS1085、IS1086、IS1091-1095、IS1108-1111、IS1236-1239、IS1242、IS1249及IS1251-1254中之任一者。

【請求項41】

一種化合物，其包含第一經修飾寡核苷酸，選自Ref ID NO: IA0840、IA0842、IA0888、IA1010-1012及IA1016中之任一者；及第二經修飾寡核苷酸，選自Ref ID NO: IS0972、IS0974、IS1109、IS1236、IS1239、IS1242及IS1252中之任一者。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物，其中該化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。

【請求項43】

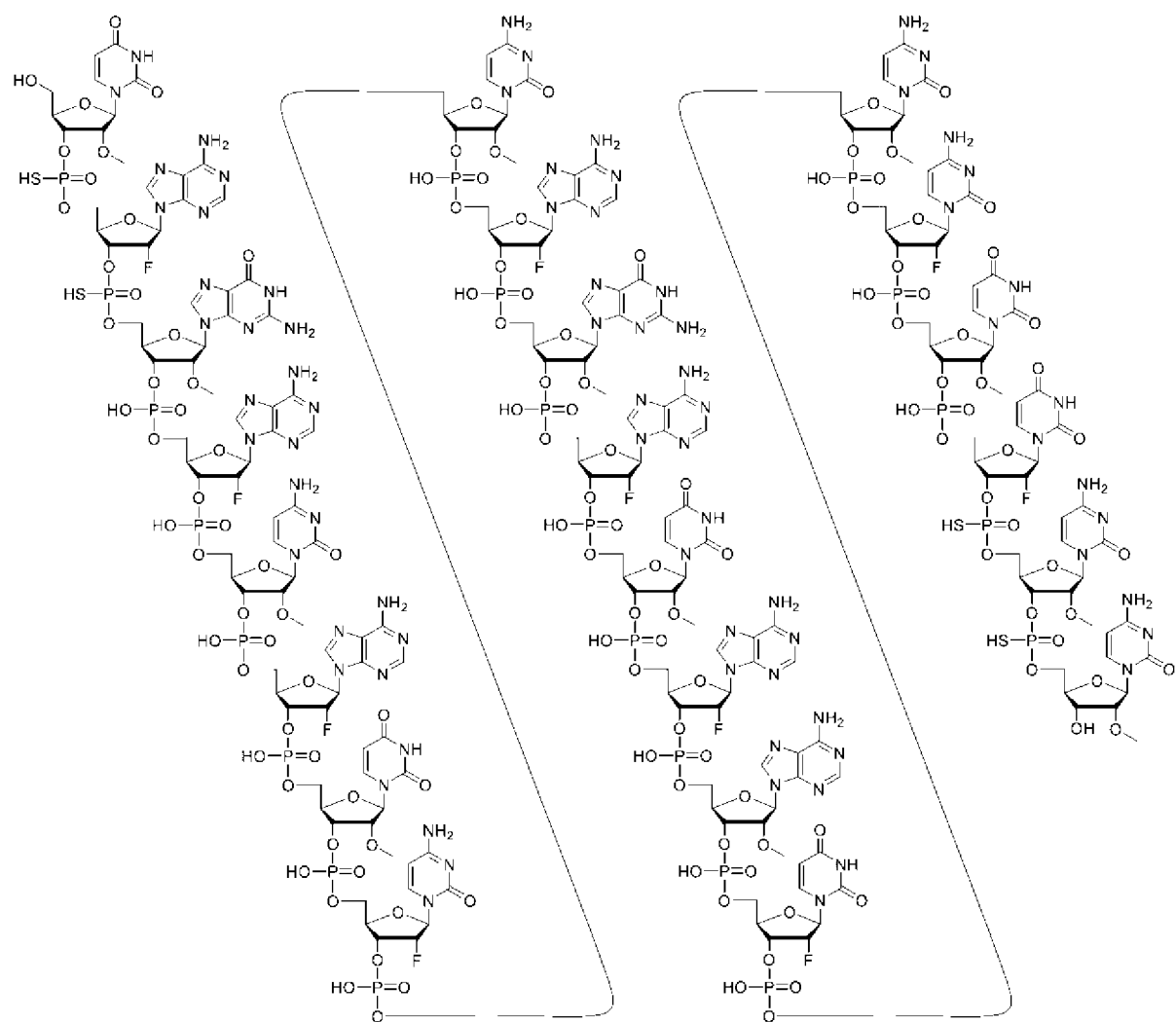
如請求項42之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

【請求項44】

如請求項42之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鉀鹽。

【請求項45】

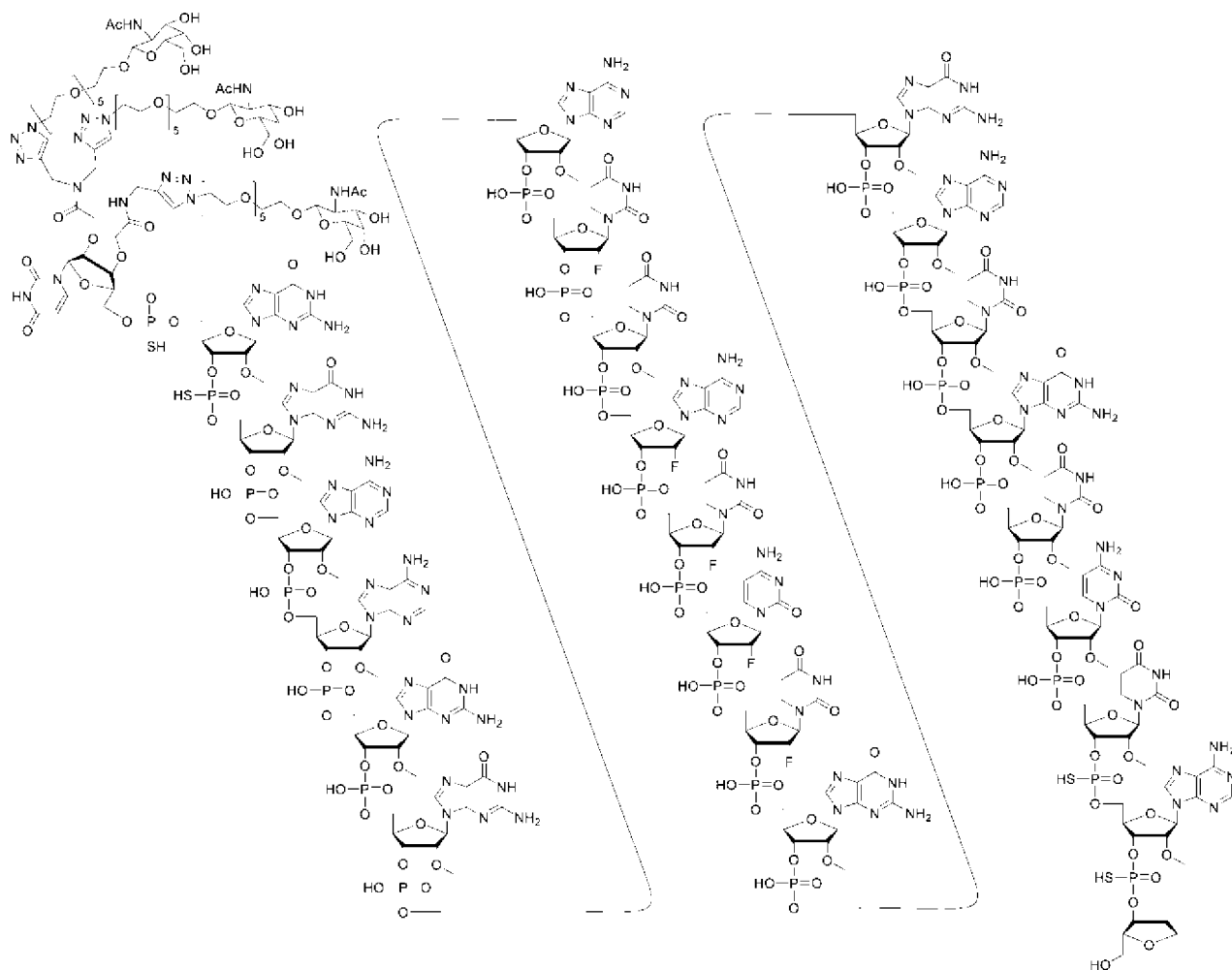
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項46】

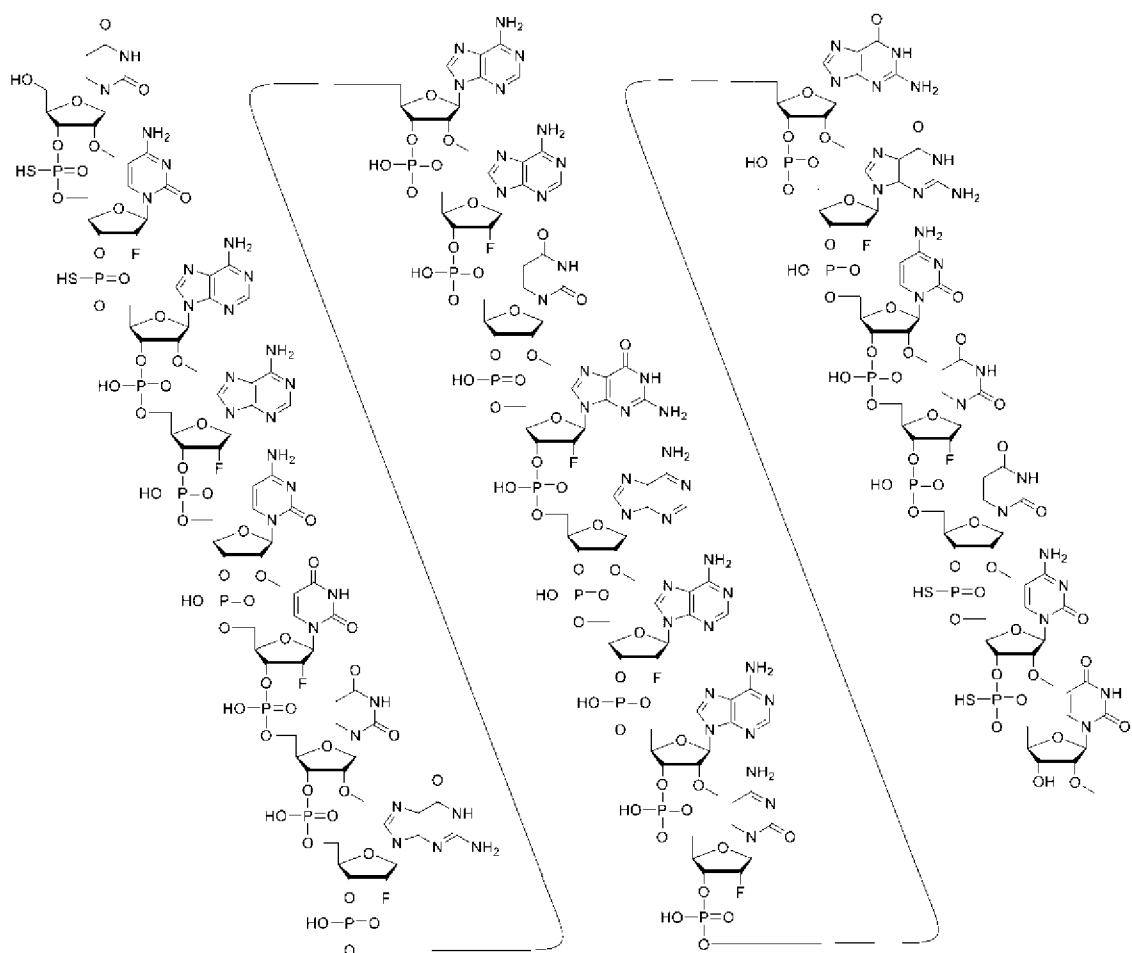
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項47】

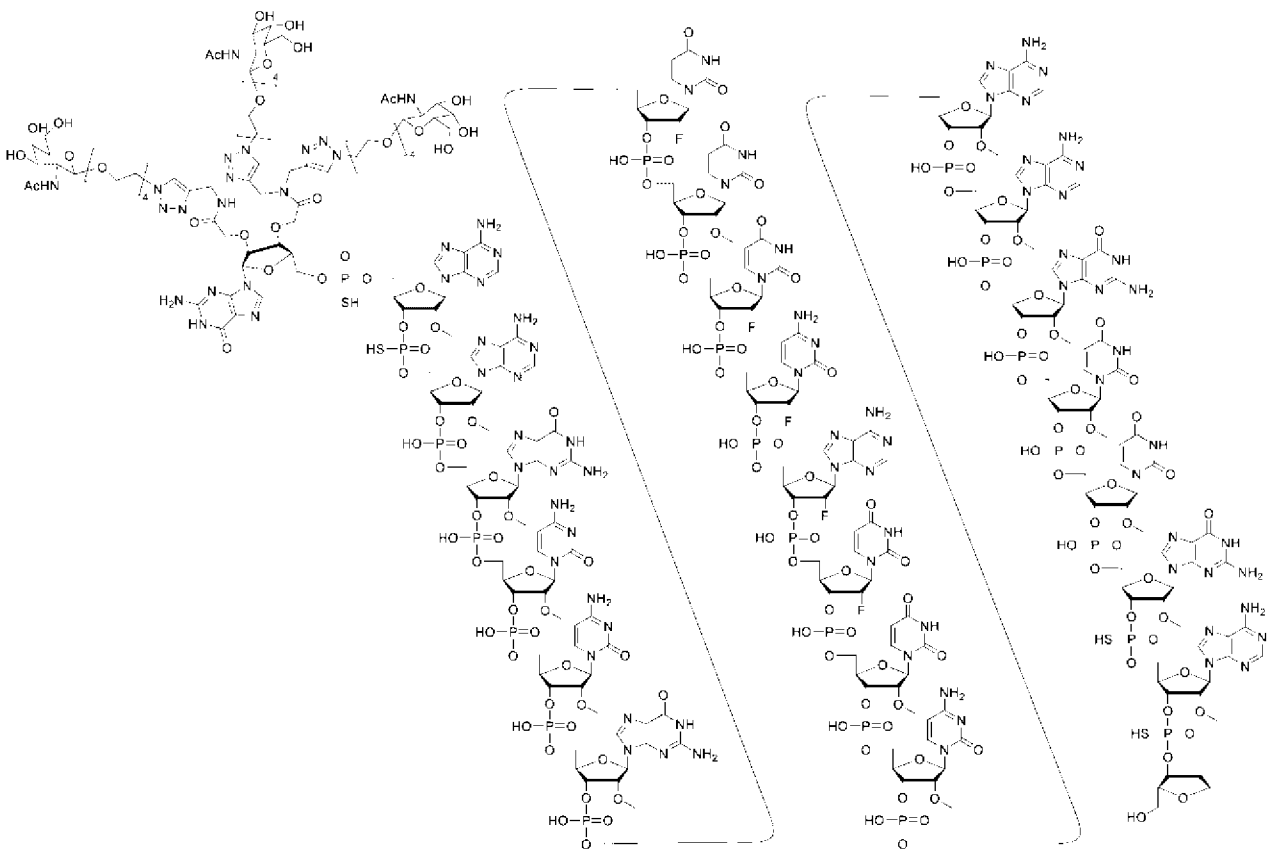
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項48】

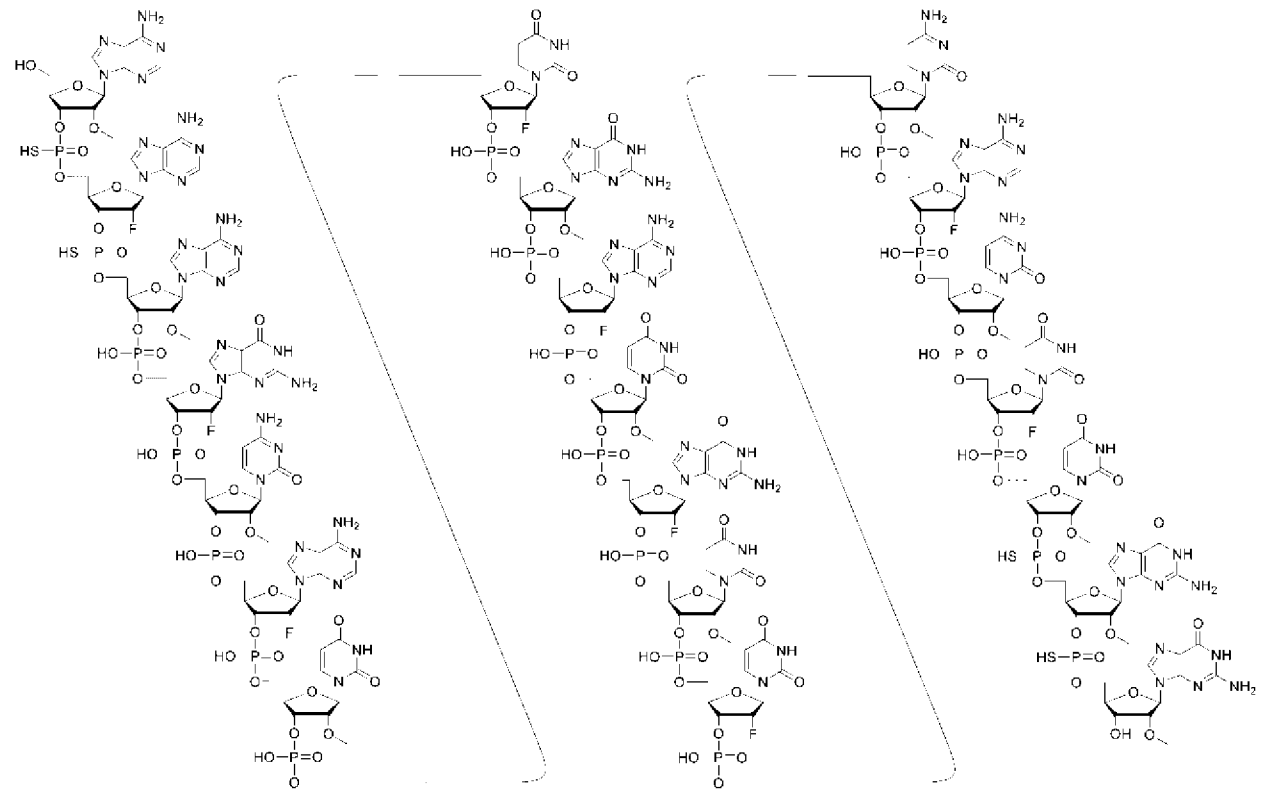
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項49】

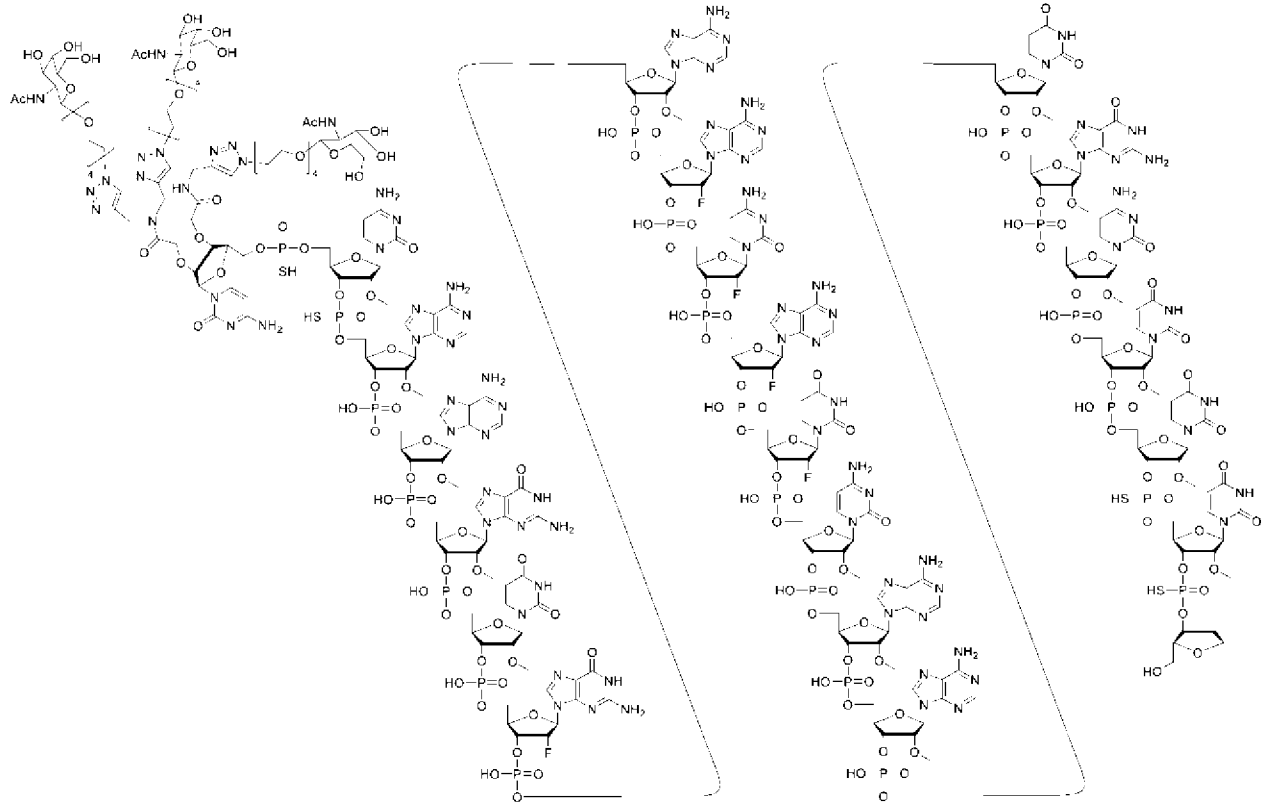
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項50】

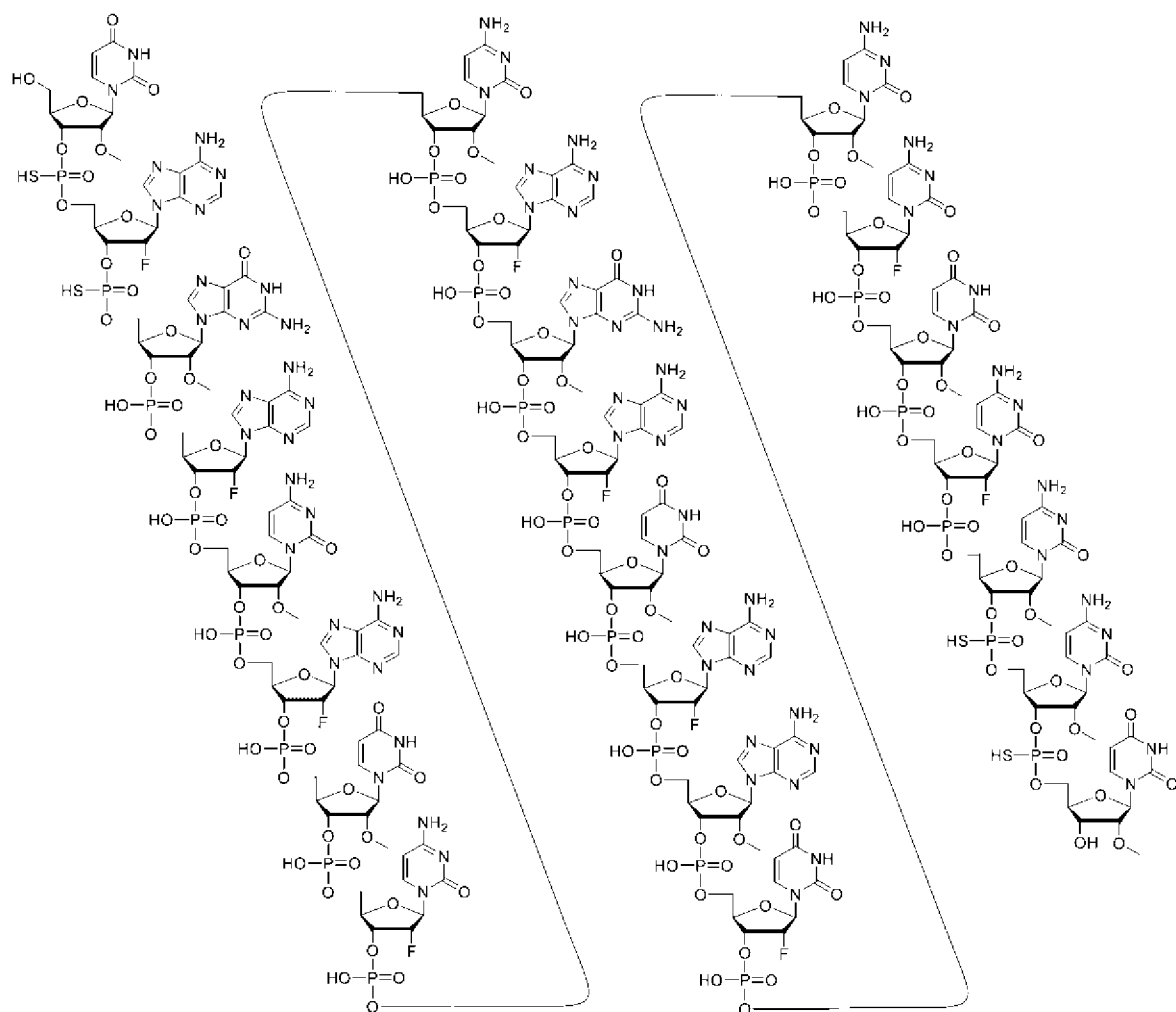
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項51】

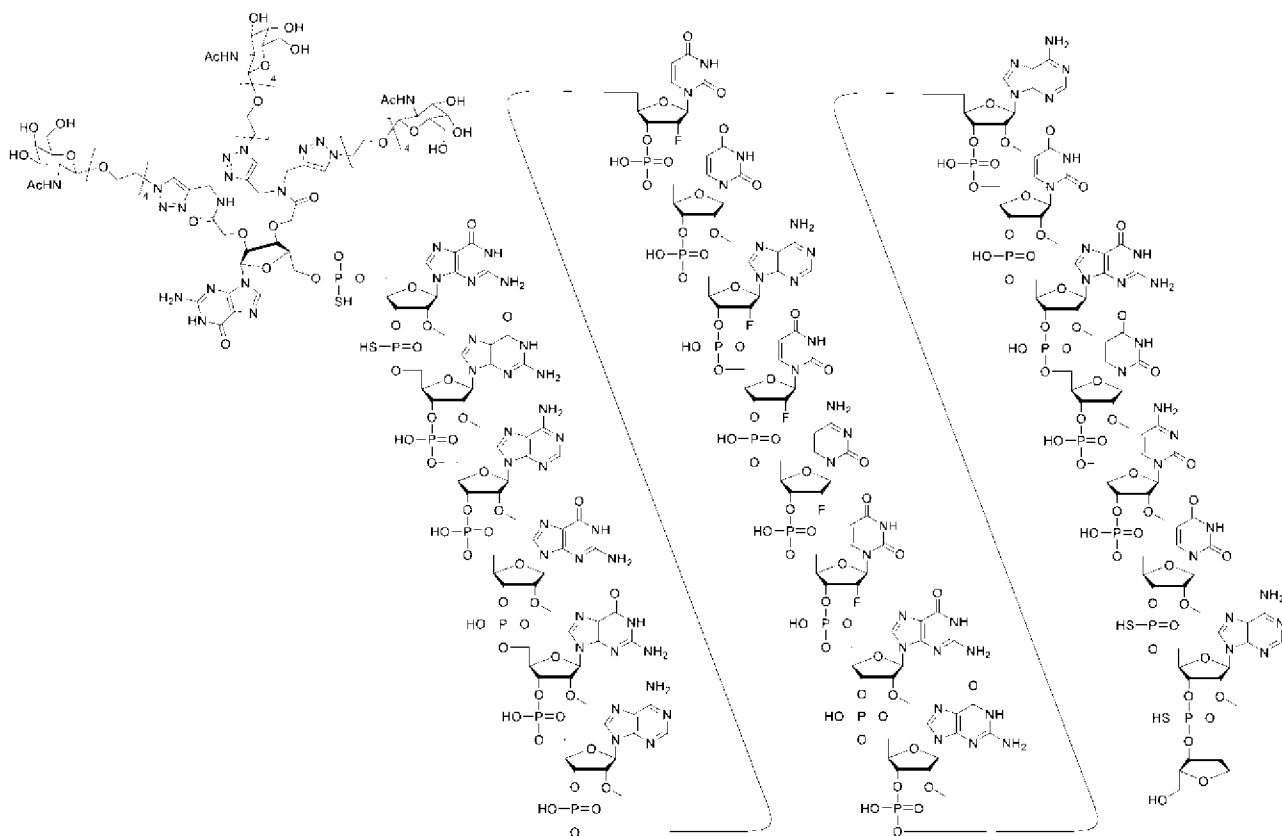
一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項52】

一種根據以下化學結構之經修飾寡核苷酸：



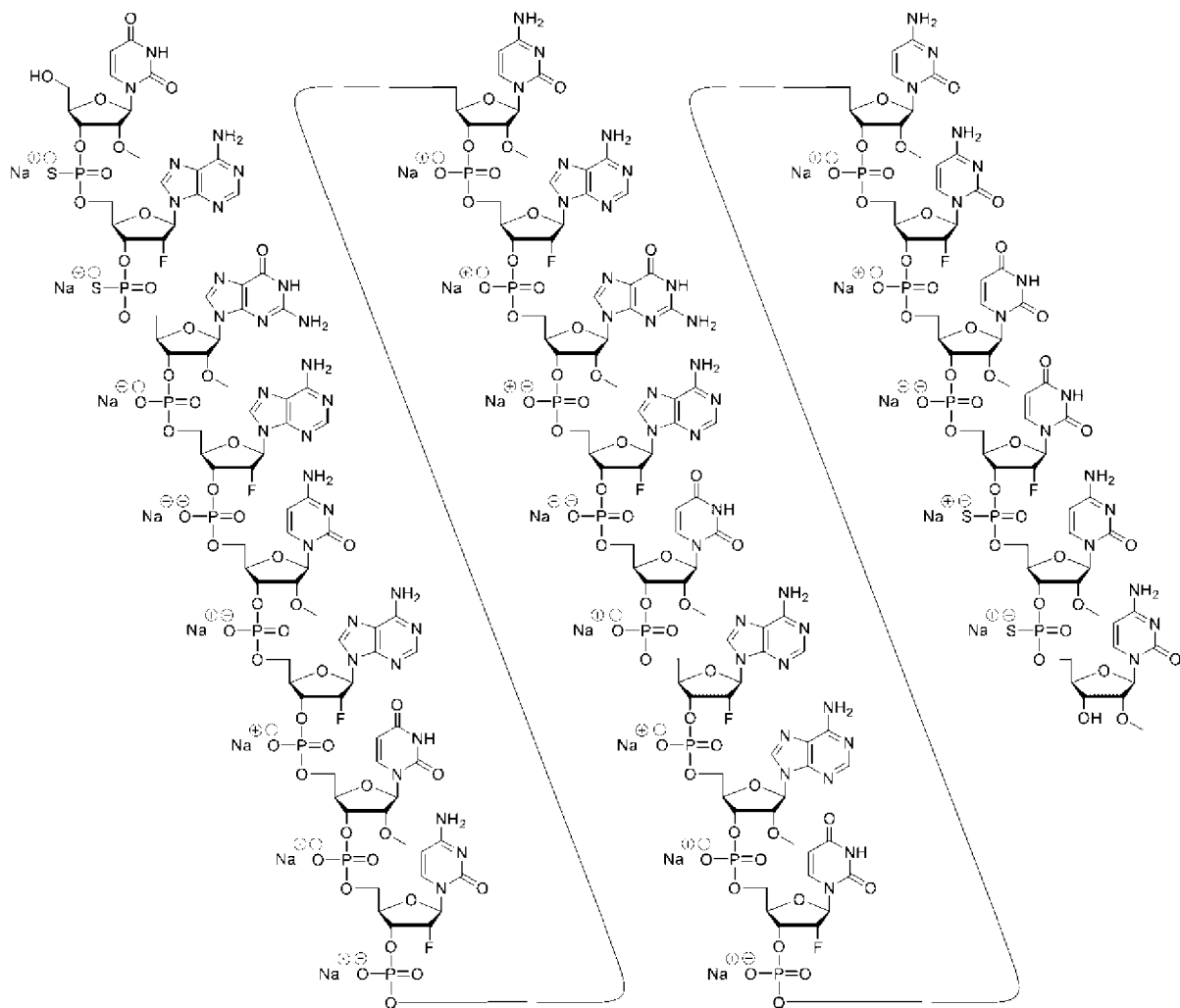
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項53】

如請求項45至52中任一項之經修飾寡核苷酸，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【請求項54】

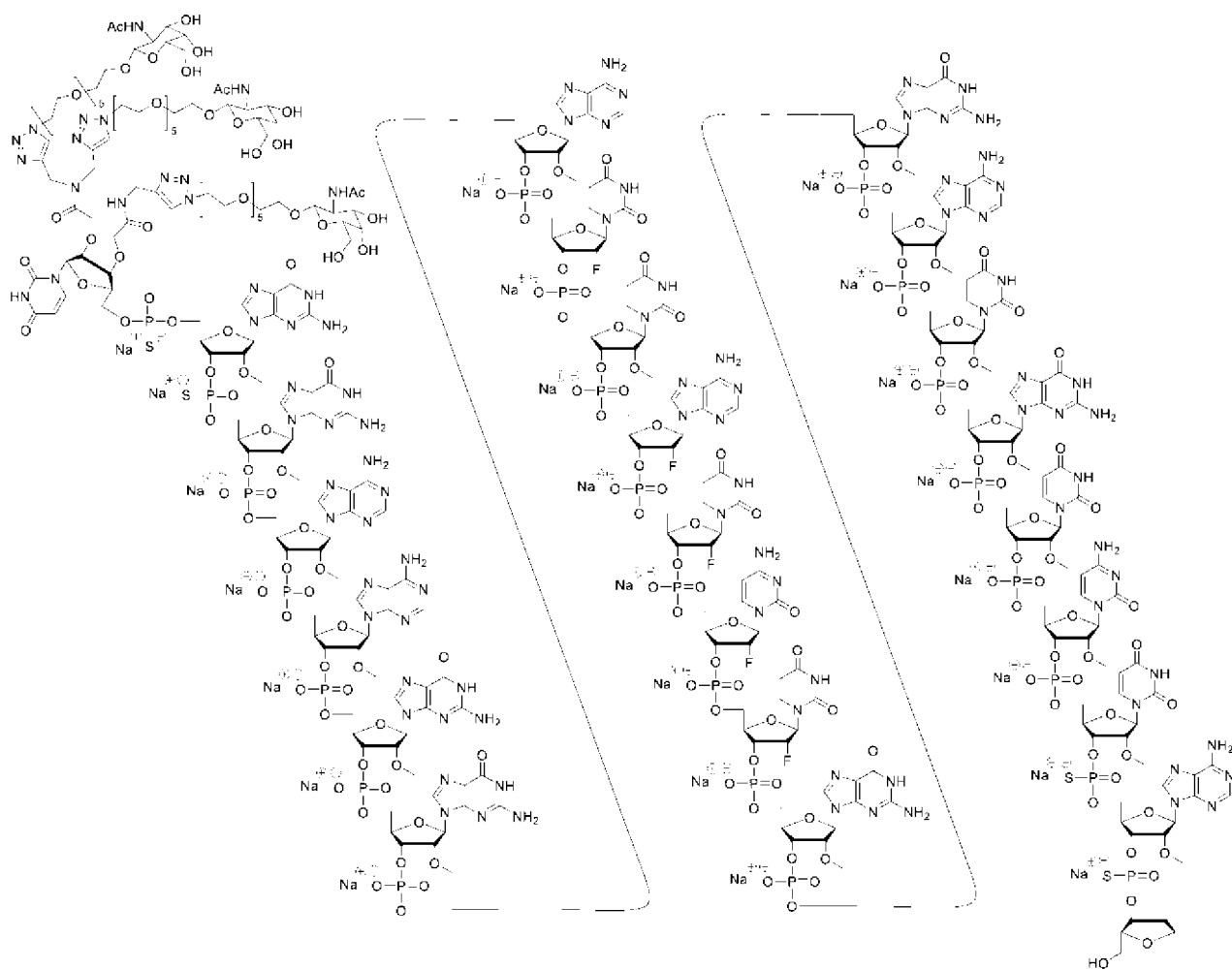
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項55】

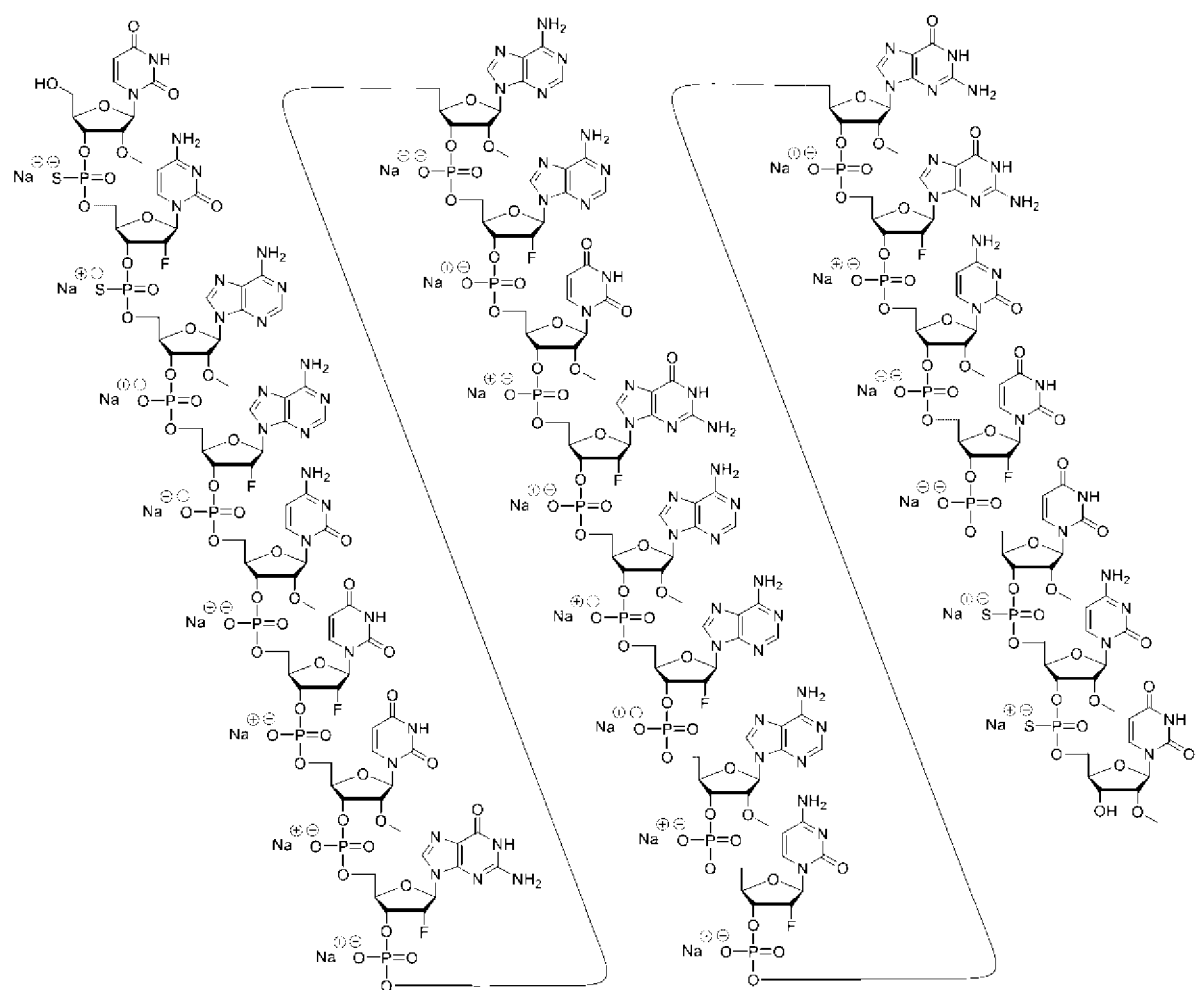
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項56】

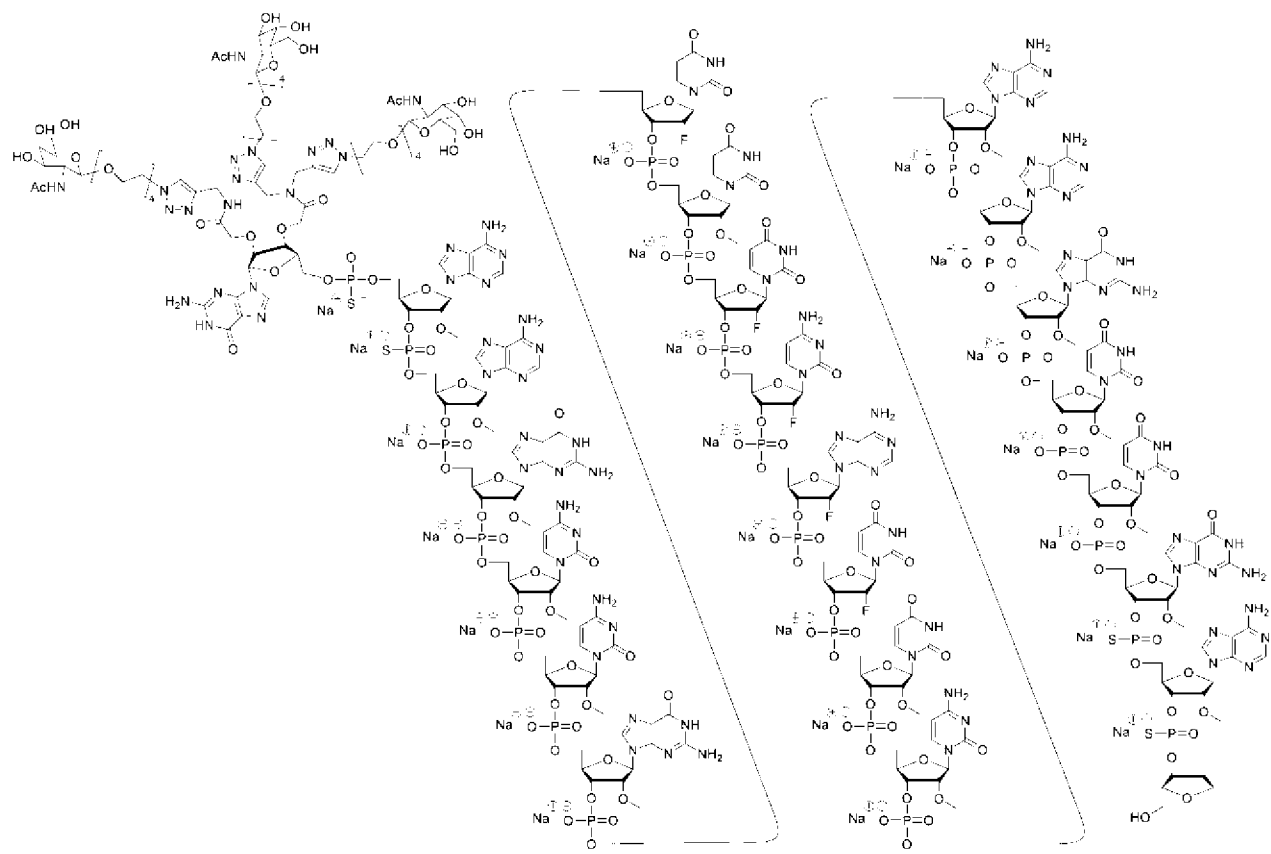
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項57】

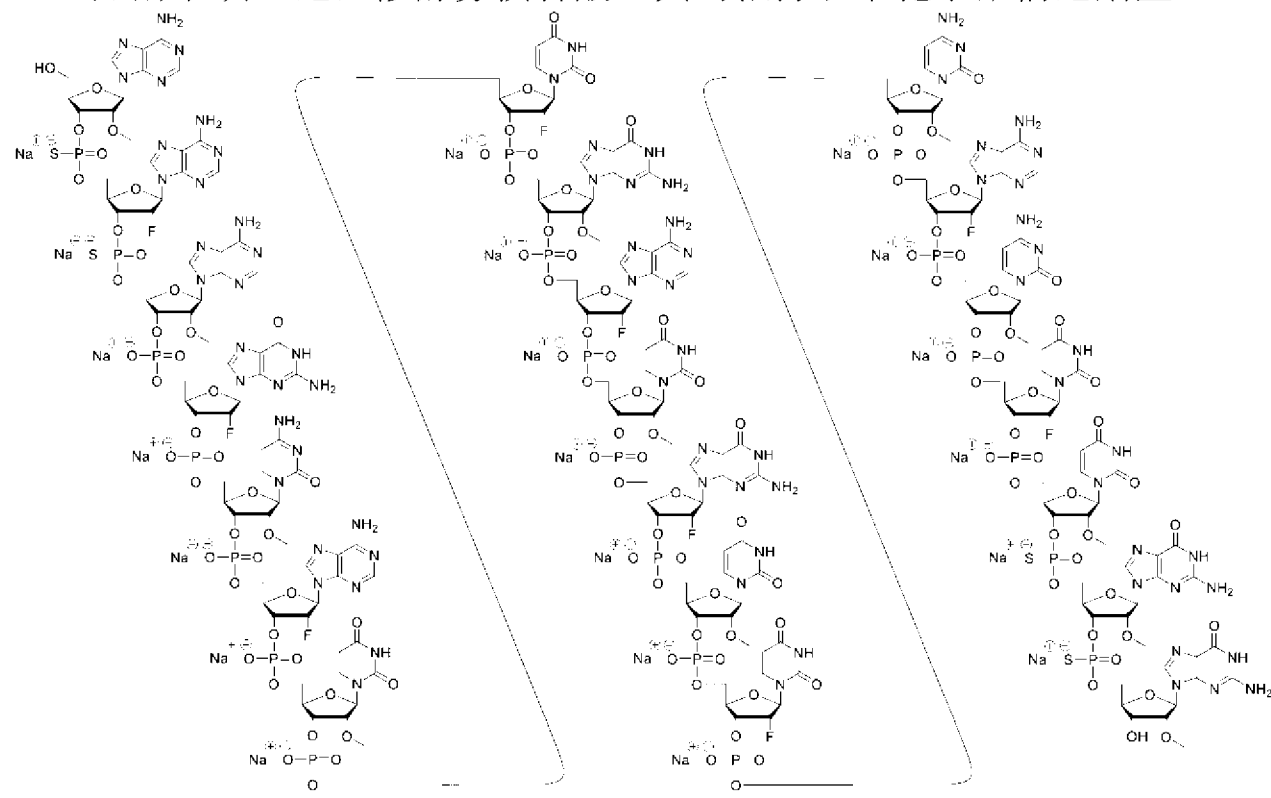
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項58】

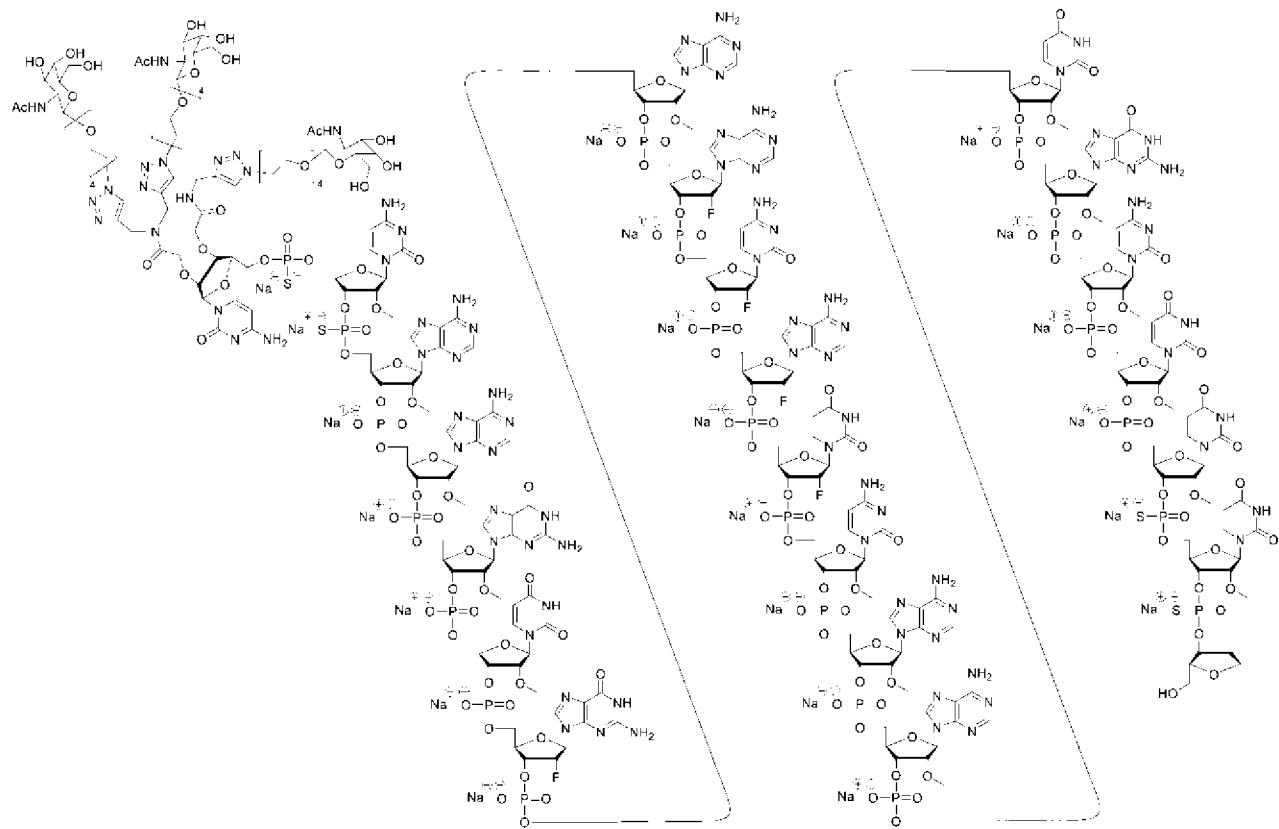
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項59】

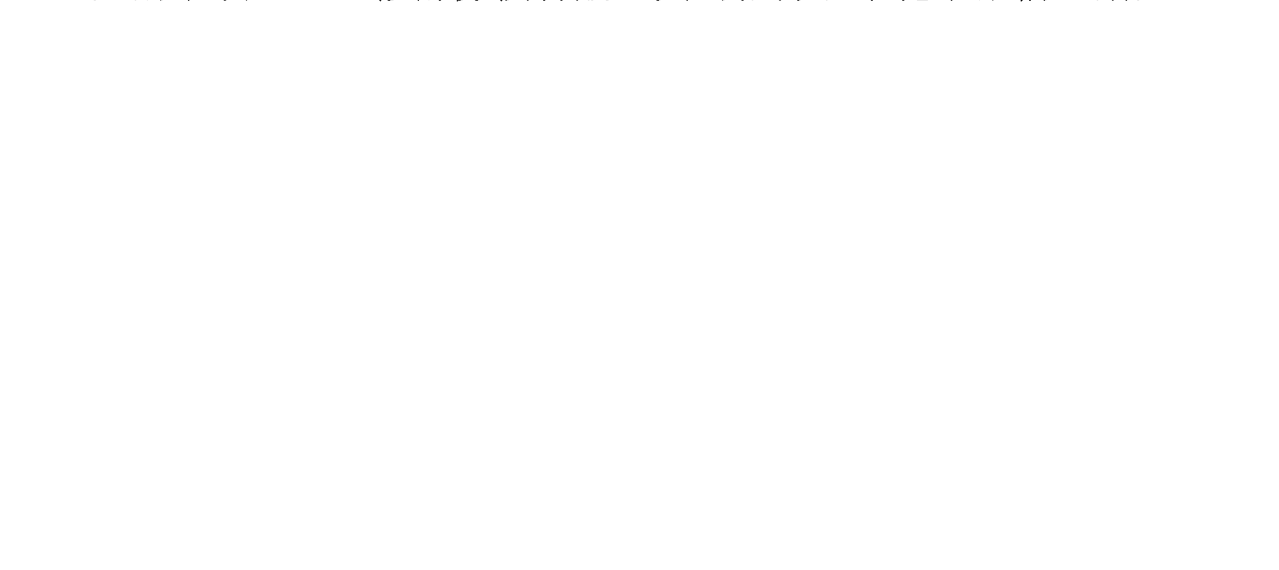
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：

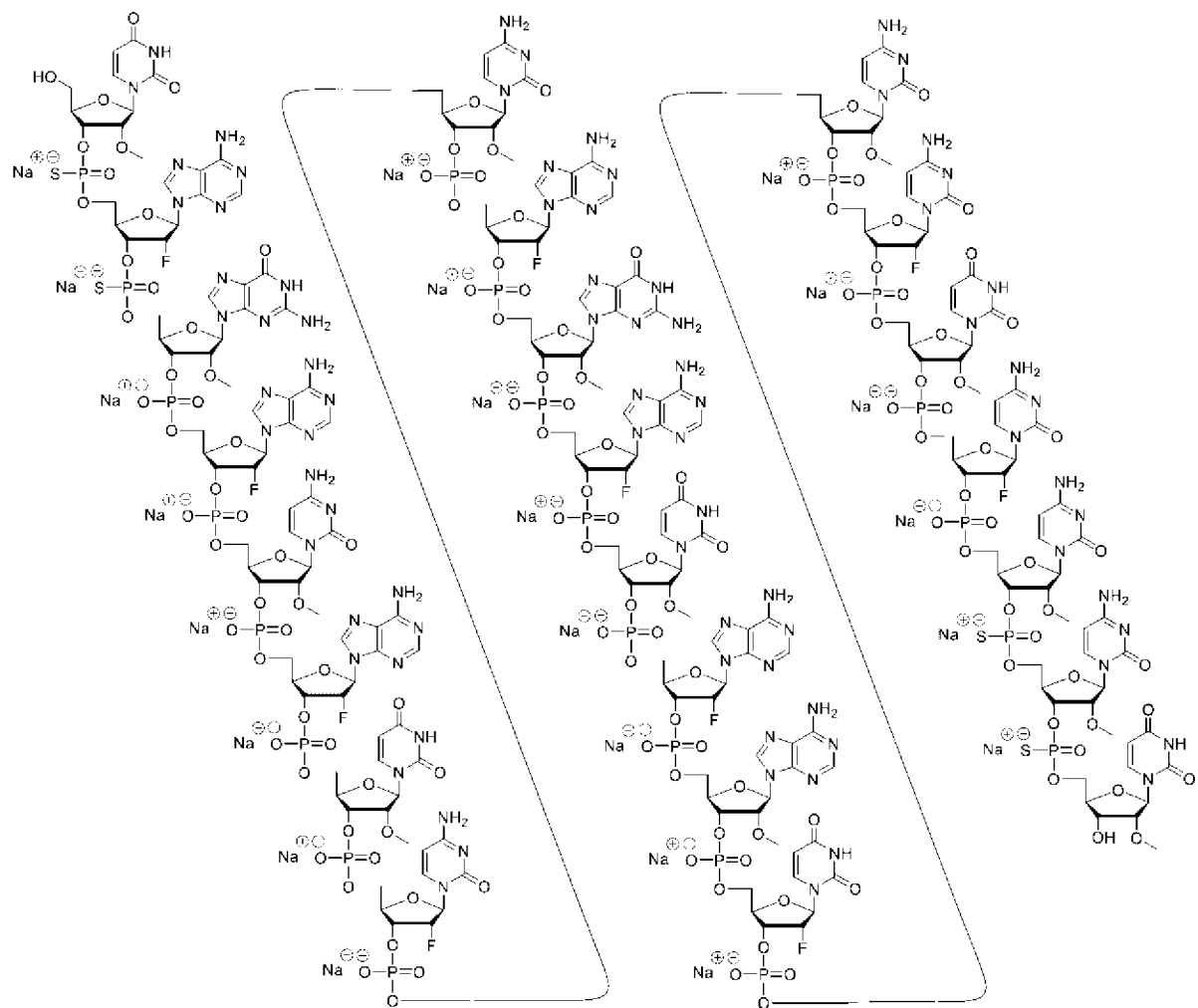


或其立體異構物。

【請求項60】

如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：

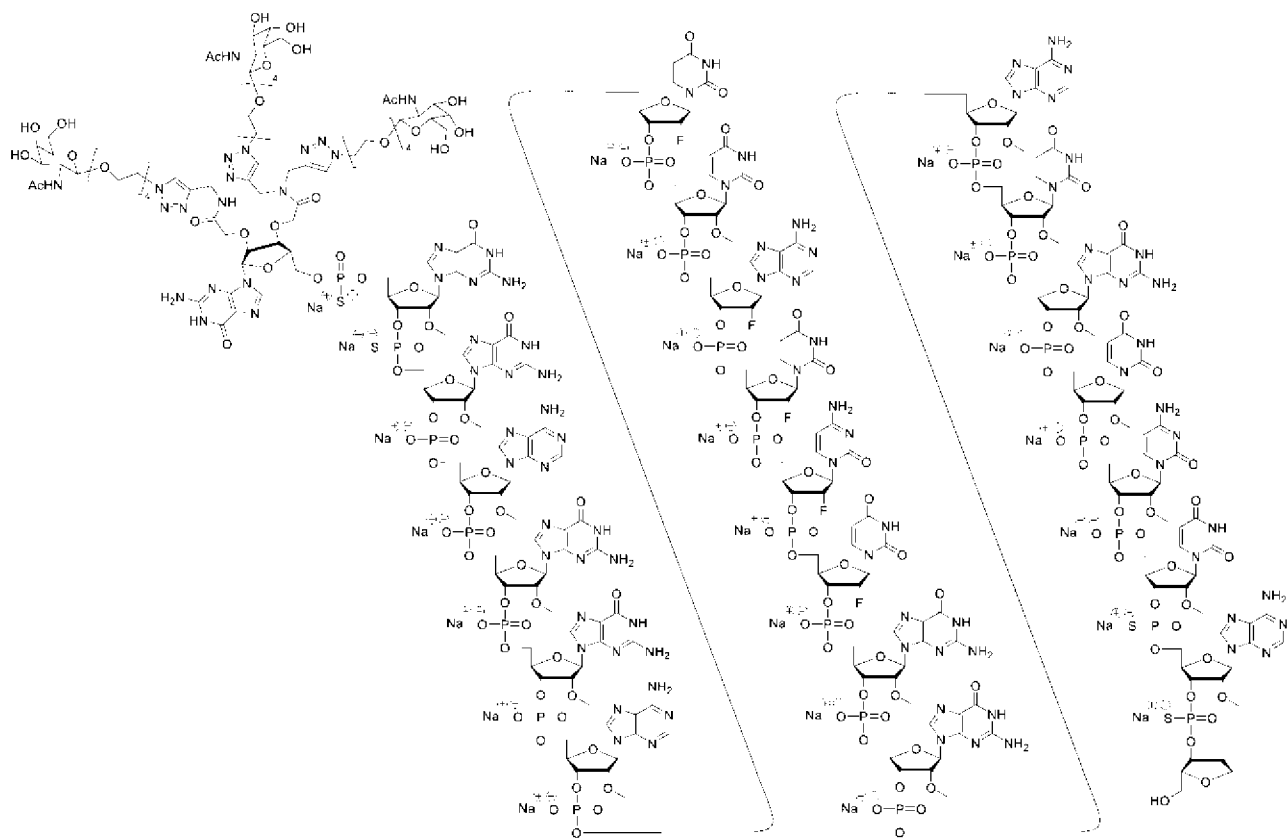




或其立體異構物。

【請求項61】

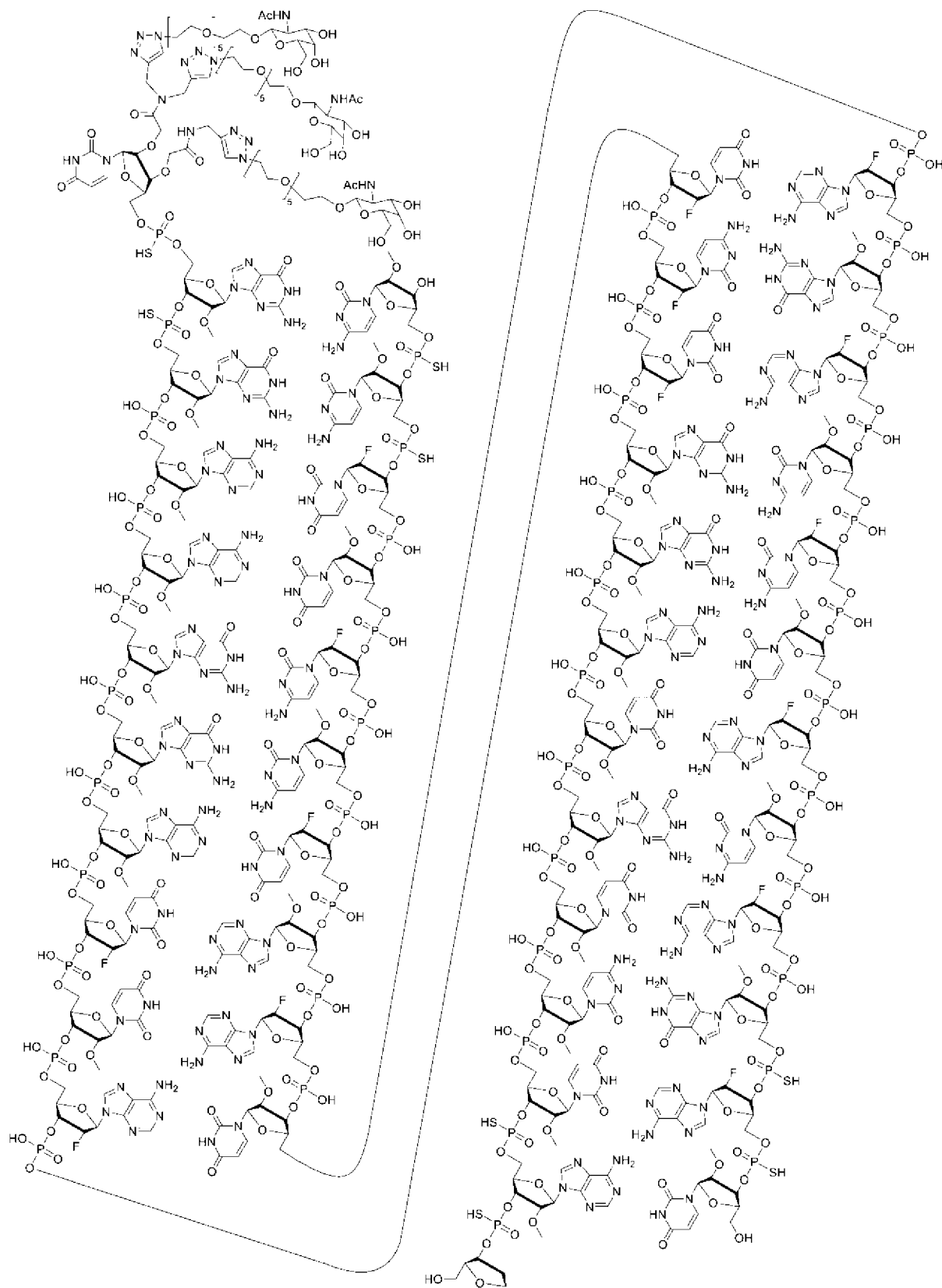
如請求項53之經修飾寡核苷酸，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項62】

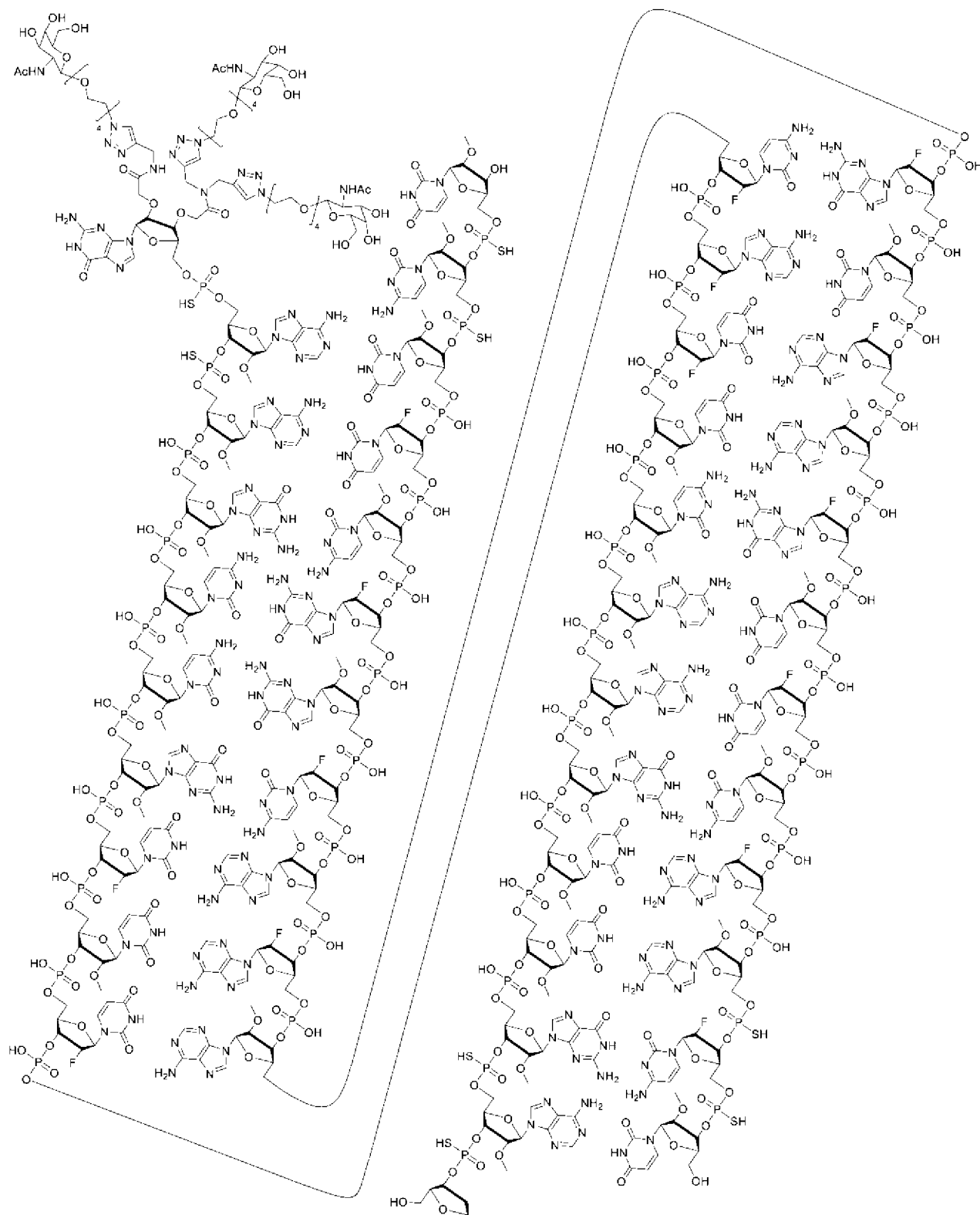
一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項63】

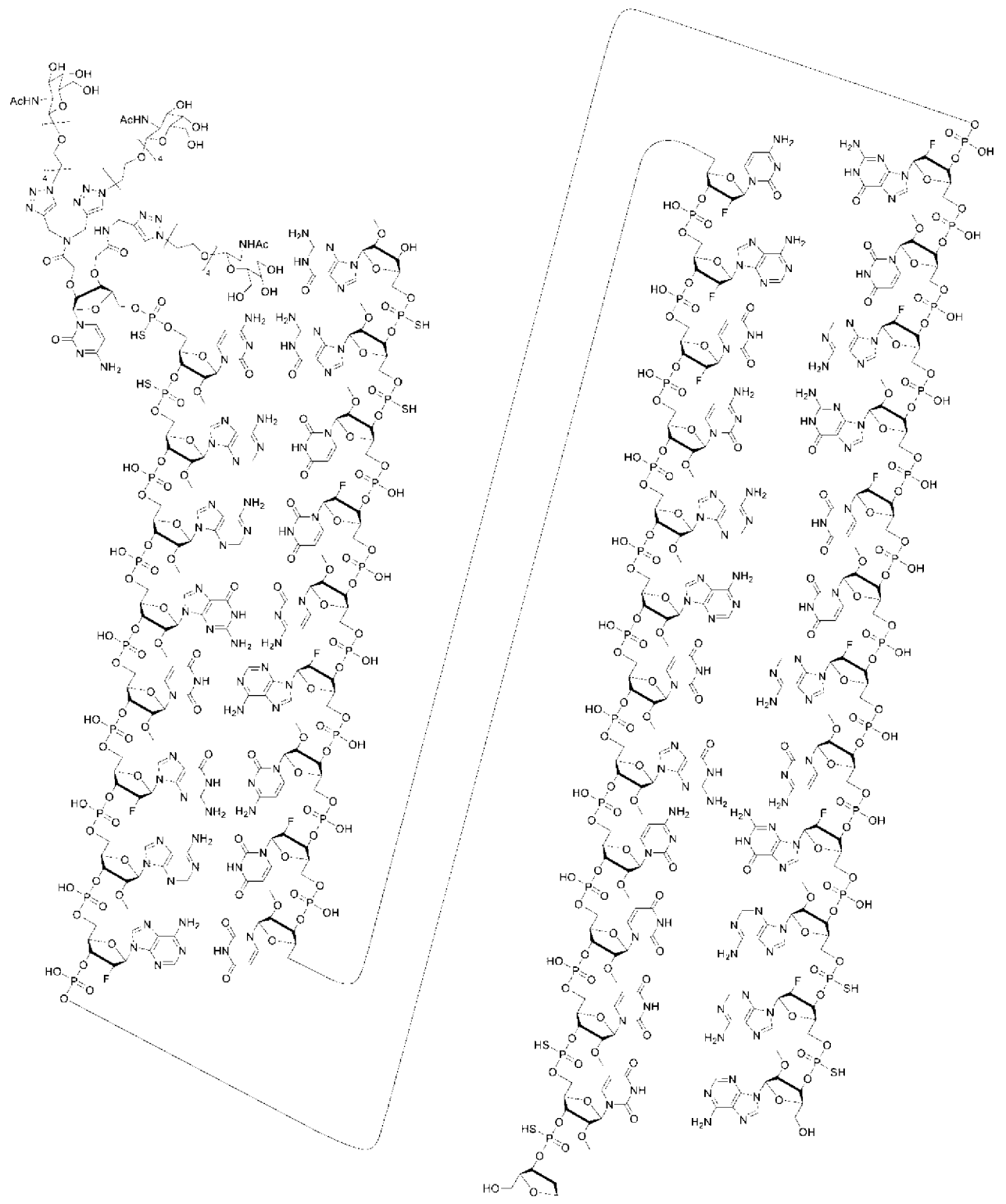
一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項64】

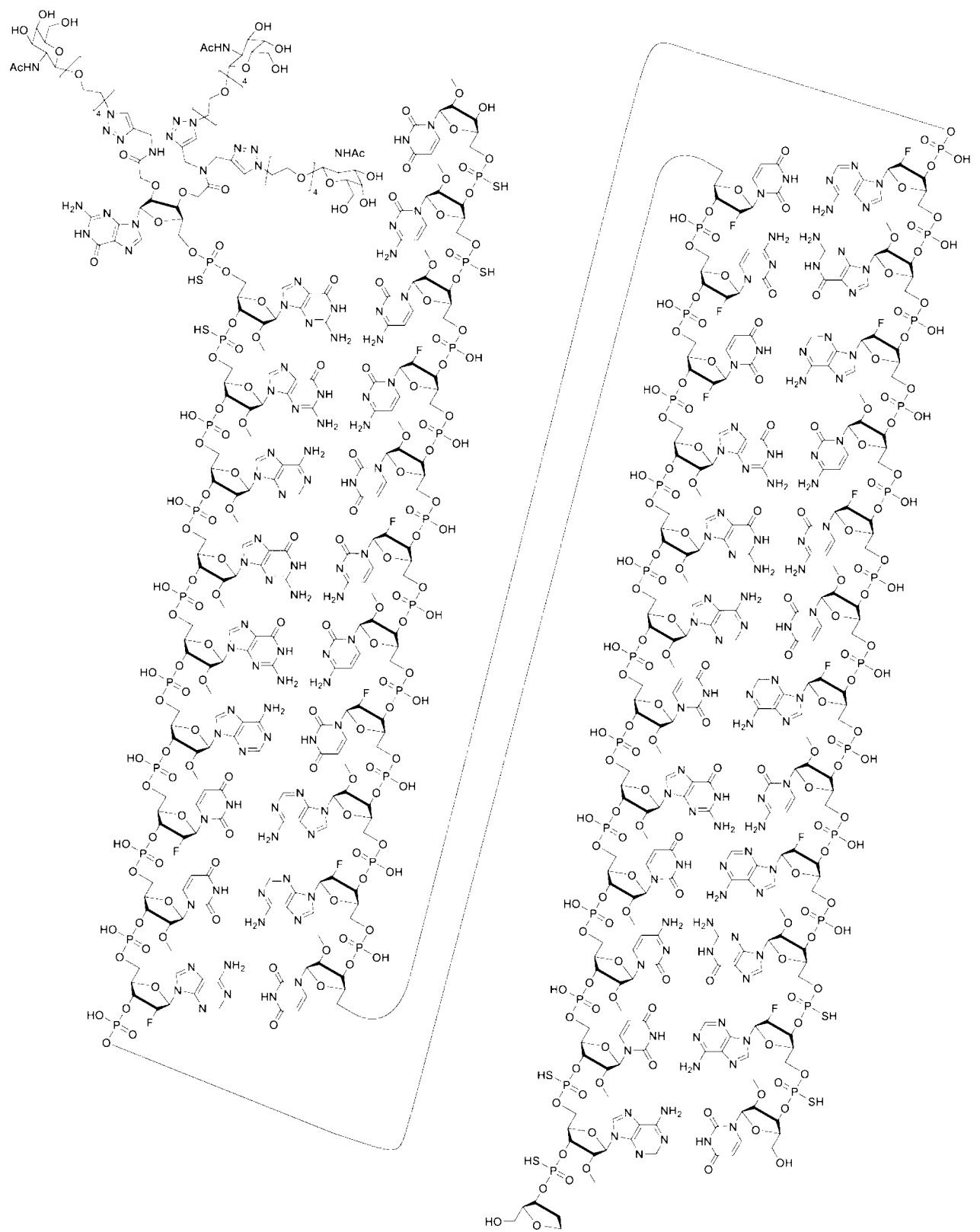
一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

【請求項65】

一種根據以下化學結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構物。

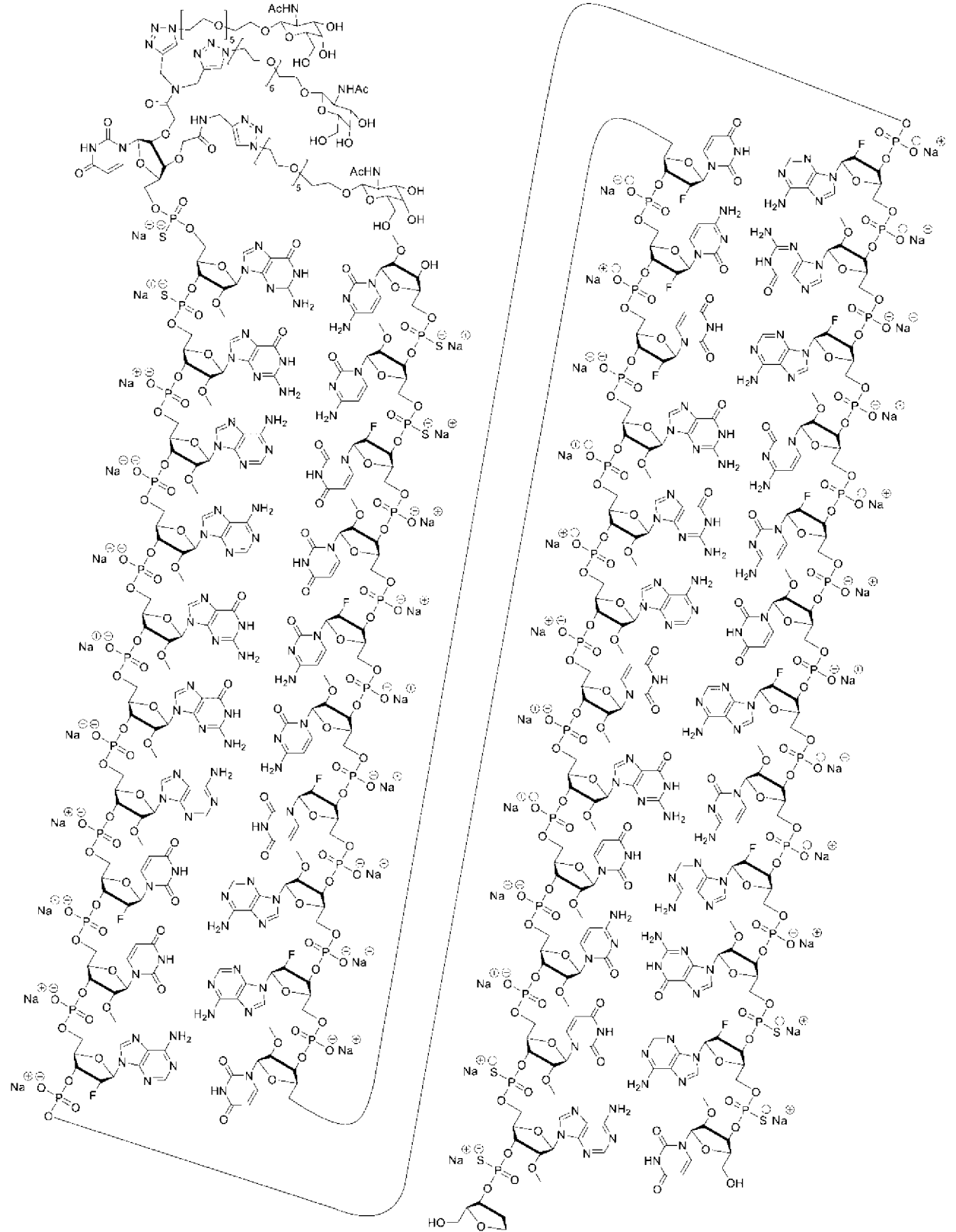
【請求項66】

如請求項62至65中任一項之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為

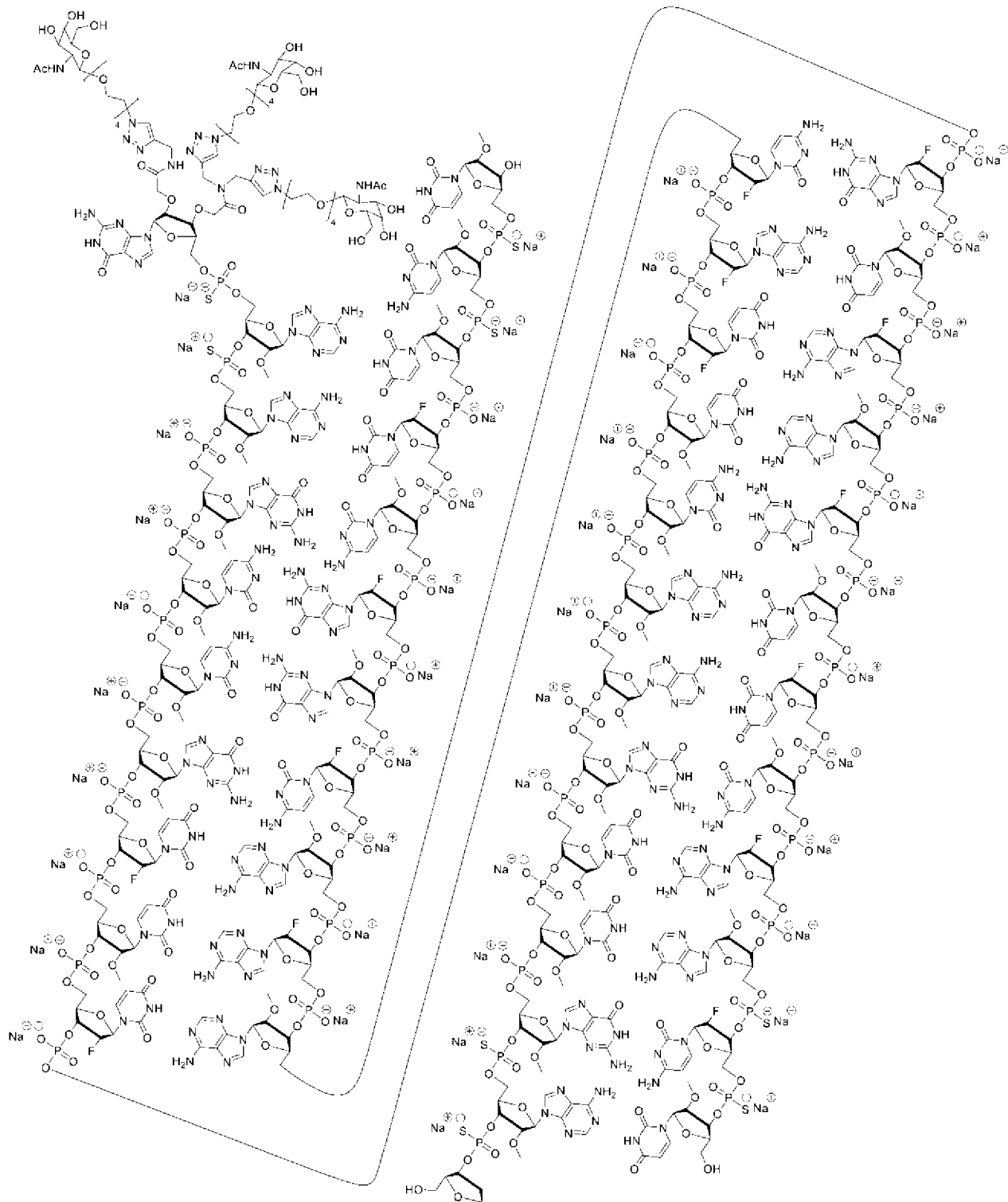
鈉鹽或鉀鹽。

【請求項67】

如請求項66之化合物，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



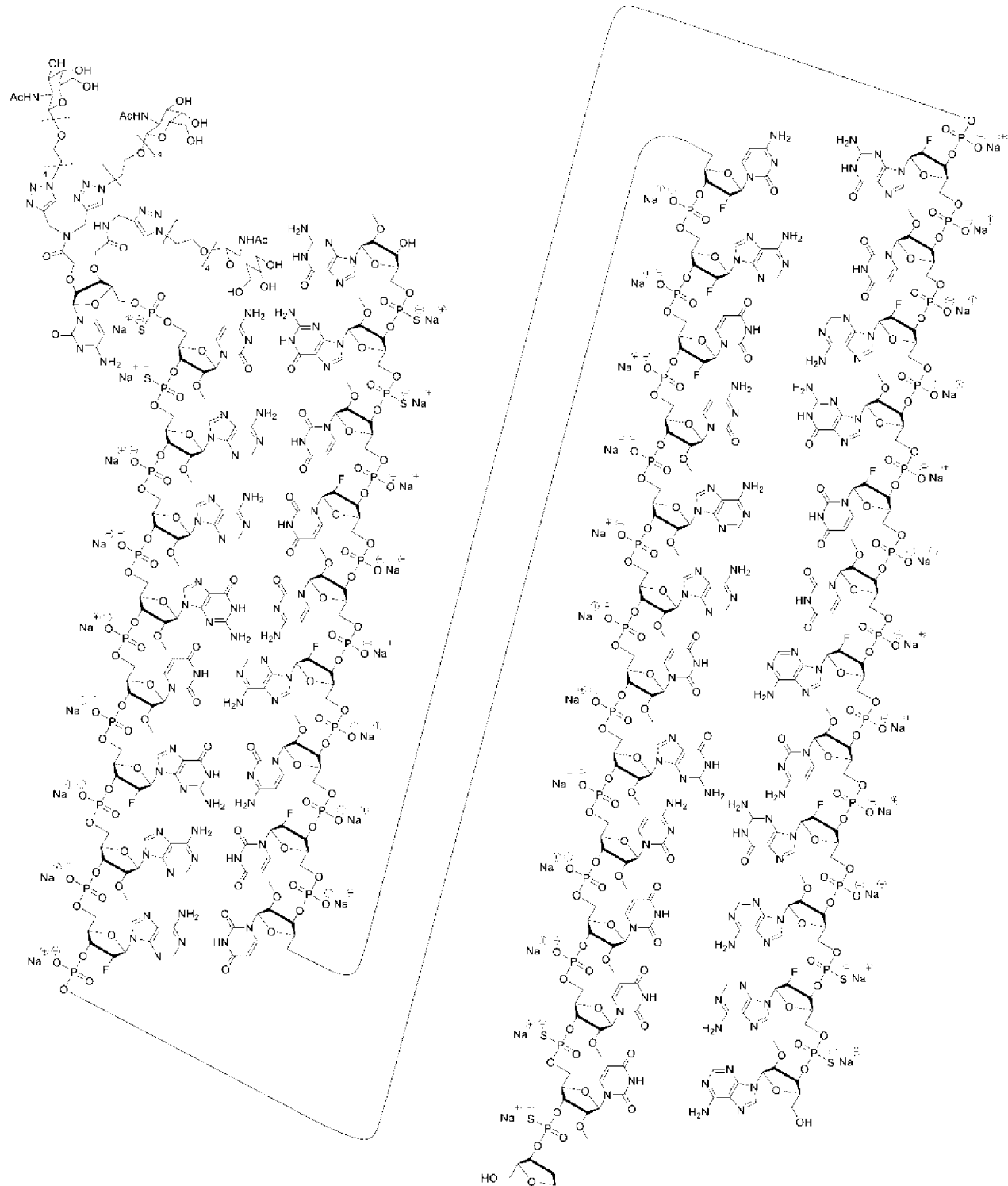
如請求項66之化合物，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項69】

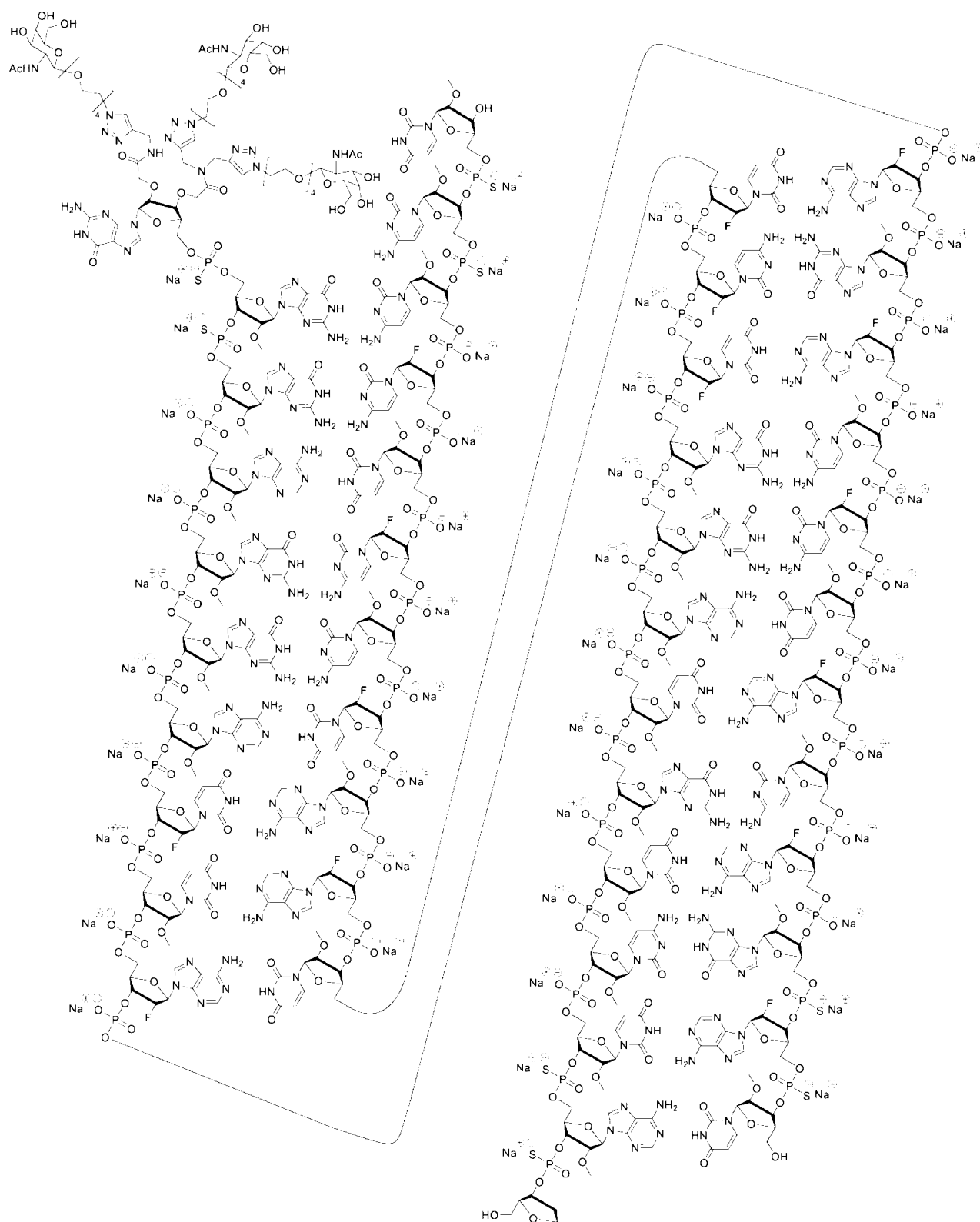
如請求項66之化合物，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項70】

如請求項66之化合物，其為根據以下化學結構之鈉鹽：



或其立體異構物。

【請求項71】

一種組合物，其包含如請求項1至70中任一項之化合物或經修飾寡核

苷酸及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項72】

一種組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物或經修飾寡核苷酸，其用於療法中。

【請求項73】

一種向有需要之個體投與如請求項1至70中任一項之化合物或經修飾寡核苷酸或如請求項71或72之組合物的方法。

【請求項74】

一種治療、預防或改善與補體因子B (CFB)相關之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸，藉此治療、預防或改善該疾病、病症或病況。

【請求項75】

如請求項74之方法，其中該疾病、病症或病況為補體路徑疾病。

【請求項76】

如請求項73至75中任一項之方法，其中投與該化合物抑制、減少及/或改善該疾病、病症、病況或其症狀。

【請求項77】

一種抑制CFB於細胞中表現的方法，其包含使該細胞與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸接觸，藉此抑制CFB於該細胞中之表現。

【請求項78】

如請求項77之方法，其中該細胞係在個體之肝臟中。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中該個體患有補體路徑疾病、病症、病況或

其症狀，或處於患病風險。

【請求項80】

一種減少或抑制補體路徑疾病、病症、病況或其症狀的方法，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸。

【請求項81】

如請求項80之方法，其中該個體患有補體路徑疾病、病症或病況或其症狀，或處於患病風險。

【請求項82】

如請求項74至81中任一項之方法，其中該疾病、病症或病況為非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷，或類風濕性關節炎(RA)。

【請求項83】

如請求項74至82中任一項之方法，其中該疾病、病症或病況為狼瘡性腎炎。

【請求項84】

如請求項74至83中任一項之方法，其中該化合物為靶向CFB之化合物。

【請求項85】

如請求項74至84中任一項之方法，其中該化合物為如請求項1至70中任一項之化合物或經修飾寡核苷酸或如請求項71或72之組合物。

【請求項86】

如請求項85之方法，其中該化合物、經修飾寡核苷酸或組合物係非經腸投與。

【請求項87】

一種靶向CFB之化合物用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況的用途，其包含向有需要之個體投與靶向CFB之化合物或經修飾寡核苷酸。

【請求項88】

如請求項87之用途，其中該疾病為補體路徑疾病、病症、病況或其症狀。

【請求項89】

如請求項87或88之用途，其中該化合物為靶向CFB之化合物。

【請求項90】

如請求項87至89中任一項之用途，其中該化合物為如請求項1至70中任一項之化合物或經修飾寡核苷酸或如請求項71或72之組合物。

【請求項91】

一種靶向CFB之化合物的用途，其用於製造用於治療、預防或改善與CFB相關之疾病、病症或病況之藥物。

【請求項92】

如請求項87至91中任一項之用途，其中該疾病為補體路徑疾病、病症或病況或其症狀、非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、C3腎絲球病變(C3G)、IgA腎病變(IgAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、糖尿病性腎病變、膜性腎病變、多囊性腎病、老年性黃斑部病變、血栓性的微血管病變、重症肌無力、局部缺血、再灌注損傷，或

類風濕性關節炎(RA)。

【請求項93】

如請求項87至92中任一項之用途，其中該疾病、病症或病況為狼瘡性腎炎。

【請求項94】

如請求項87至93中任一項之用途，其中該化合物為靶向CFB之化合物。

【請求項95】

如請求項87至94中任一項之用途，其中該化合物為如請求項1至70中任一項之化合物或經修飾寡核苷酸或如請求項71或72之組合物。

【請求項96】

如請求項73至95中任一項之方法或用途，其中該化合物或組合物係約每三個月一次至約每年一次投與該個體。

【請求項97】

如請求項73至96中任一項之方法或用途，其中該化合物或組合物係約每三個月一次、約每六個月一次或約每年一次投與該個體。