



(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 202409276 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112118586 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 18 日

(51)Int. Cl. : C12N15/113 (2010.01) A61K31/7115(2006.01)
A61K31/712 (2006.01) A61K31/7125(2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/18 歐洲專利局 22174186.1

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

(72)發明人：巴斯蒂安 潔西卡 瑪麗安 奧蘿爾 BASTIEN, JESSICA MARINE AURORE
(FR)；齊茲恩斯卡 卡塔茲娜 CHYZYNSKA, KATARZYNA (PL)；強生 拉斯
JOENSON, LARS (DK)；李美玲 LI, MEILING (CN)；諾得伯 貝蒂娜 NORDBO,
BETTINA (DK)；維克莎 喬納斯 VIKESAA, JONAS (NO)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：53 項 圖式數：1 共 204 頁

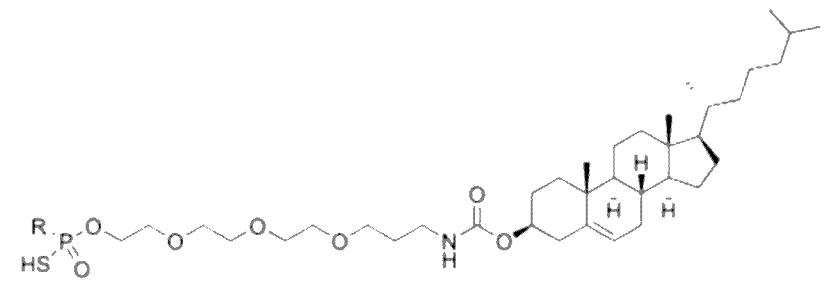
(54)名稱
改良之靶向RNA結合蛋白位點的寡核苷酸

(57)摘要

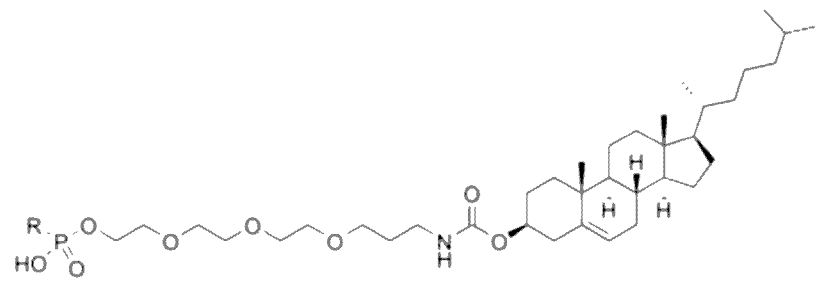
本發明涉及反義寡核苷酸，其與前驅 mRNA 轉錄本上的保留性 TDP-43 結合位點互補，該反義寡核苷酸能夠在 TDP-43 耗乏細胞中復原多個獨立 mRNA 之加工處理中的 RNA 結合蛋白功能。該反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷且該反義寡核苷酸接附至膽固醇部分。

The present invention relates to antisense oligonucleotides which are complementary to conserved TDP-43 binding sites on pre-mRNA transcripts, which are capable of restoring RNA binding protein function in the processing of multiple independent mRNAs in TDP-43 depleted cells. The contiguous nucleotide sequence of the antisense oligonucleotides comprise 2'-O-methoxyethyl-RNA (2'-MOE) nucleosides and the antisense oligonucleotides are attached to cholesterol moieties.

指定代表圖：



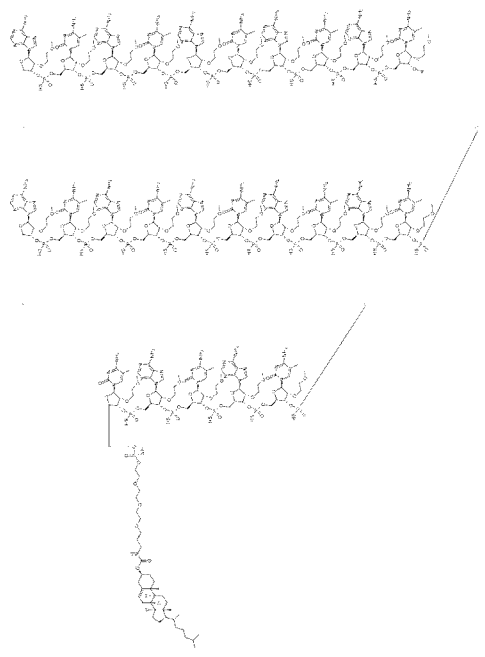
R：鍵結至 5' OH



R：鍵結至 5' OH

圖 1

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 改良之靶向 RNA 結合蛋白位點的寡核苷酸

【英文發明名稱】 IMPROVED OLIGONUCLEOTIDES TARGETING RNA
BINDING PROTEIN SITES

【中文】本發明涉及反義寡核苷酸，其與前驅 mRNA 轉錄本上的保留性 TDP-43 結合位點互補，該反義寡核苷酸能夠在 TDP-43 耗乏細胞中復原多個獨立 mRNA 之加工處理中的 RNA 結合蛋白功能。該反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷且該反義寡核苷酸接附至膽固醇部分。

【英文】The present invention relates to antisense oligonucleotides which are complementary to conserved TDP-43 binding sites on pre-mRNA transcripts, which are capable of restoring RNA binding protein function in the processing of multiple independent mRNAs in TDP-43 depleted cells. The contiguous nucleotide sequence of the antisense oligonucleotides comprise 2'-O-methoxyethyl-RNA (2'-MOE) nucleosides and the antisense oligonucleotides are attached to cholesterol moieties.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

(i)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 改良之靶向 RNA 結合蛋白位點的寡核苷酸

【英文發明名稱】 IMPROVED OLIGONUCLEOTIDES TARGETING RNA

BINDING PROTEIN SITES

【技術領域】

【0001】 本發明涉及反義寡核苷酸，該等反義寡核苷酸與多個 RNA 上的 RNA 結合蛋白標靶位點 (諸如多個 RNA 轉錄本上的 TDP-43 結合位點) 互補諸如完全互補，並且能夠復原對該等多個 RNA 轉錄本的 RNA 結合蛋白功能性，諸如用於其中 RNA 結合蛋白功能性耗乏的病況及醫學適應症。該等反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含一個或多個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷，且該等反義寡核苷酸接附至至少一個膽固醇部分。

【先前技術】

【0002】 TAR DNA 結合蛋白 43 (TDP-43) 為參與 RNA 相關代謝的多功能 RNA/DNA 結合蛋白。TDP-43 沉積物之失調在患有以下運動神經元疾病之患者的大腦及脊髓中用作包涵體：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS) 及額顳葉變性 (FTLD) (Prasad 等人，Front. Mol. Neurosci.，2019)。

【0003】 TDP-43 主要位於細胞核中，但也因其某些功能而穿梭至細胞質中 (Ayala 等人，2008)。在疾病中，諸如在 ALS 及 FTLD 中，細胞質 TDP-43 濃度之增加導致細胞質包涵物形成 (Neumann 等人，2006；Winton 等人，2008a)。細胞質錯誤定位可能與細胞核耗乏相關聯，導致 TDP-43 功能之降低或喪失。存在導致 TDP-43 標靶 RNA 之異常剪接的 TDP-43 突變，其導致廣泛

的剪接異常 (參見例如 Arnold 等人, PNAS 2013 110 E736 – 745 ; 及 Yang 等人, PNAS. U.S.A. 111 , E1121–E1129) 。

【0004】 Klim 等人報導, TDP-43 功能降低後的 STMN2 喪失係由於改變的 STMN2 剪接, 並建議將復原 STMN2 作為 ALS 的治療策略。

【0005】 TDP-43 耗乏在一系列疾病中表現出來, 該等疾病稱為 TDP-43 病變, 並且包括例如以下疾病, 諸如: 肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS), 額顳葉變性 (FTLD), 進行性核上神經麻痺症 (PSP), 原發性側索硬化症, 進行性肌萎縮, 阿滋海默症, 帕金森病, 自閉症, 海馬迴硬化性失智症 (Hippocampal sclerosis dementia), 唐氏症, 亨汀頓氏舞蹈症, 多發性硬化疾病, 諸如第三型脊髓小腦性失調症, 肌病及慢性創傷性腦病變。

【0006】 Tollervey 等人 (Nature Neuroscience 2010, 452-458) 報導健康腦組織及 FTLD 患者腦組織中 TDP-43 之 RNA 標靶及位置依賴性剪接調節之表徵。大多數 TDP-43 結合位點映射到內含子、長鏈非編碼 RNA (lncRNA) 及基因間轉錄本, 該等結合位點富含 UG 豐富的模體。TDP-43 中之保留性 RNP 片段參與結合至具有 UG 重複序列的 TAR DNA 序列及 RNA 序列 (Ayala 等人, J. Mol. Biol. 2005;348:575–588)。細胞中之 TDP-43 耗乏 (諸如在 TDP 病變中) 與 TDP-43 與 TDP-43 RNA 標靶之 RNA 結合喪失相關。

【0007】 人類 RNA 中之 TDP-43 結合位點可從 A daTabase of RNA binding proteins and associated motifs 線上獲得 – 參見 <https://attract.cnice.es/results/e9f29380-8921-406e-84a8-27ce9b9398b4#>。所揭示的某些經表徵之人類 RNA TDP-43 結合位點包括以下 RNA 序列: GUGAAUGA、GUUGUGC、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、GAAUGG、UGUGUGUG、GAAUGA、UGUGUG、GUUGUUC 及 GUUUUGC。

【0008】 Melamed 等人報導過早的多腺苷酸化媒介之 STMN2 喪失為 TDP-43 神經退化的標誌。WO2019/241648 揭示用於增加 STMN2 表現的 2'O-甲氧基乙基 ASO。

【0009】 本發明人已鑑定出與 TDP-43 核酸結合位點互補諸如完全互補並且能夠復原 TDP-43 RNA 轉錄本標靶之加工或調節 (例如，在顯示 TDP-43 功能喪失的細胞中失調的 RNA 轉錄本之表現及剪接) 的反義寡核苷酸，從而提供一種復原 TDP-43 耗乏細胞 (亦即 TDP-43 功能喪失的細胞) 中之 TDP-43 功能性的新穎方法，以及一種治療 TDP-43 病變的新穎治療方法。

【0010】 本發明人已確定，透過修飾有可能降低反義寡核苷酸之毒性，同時維持或改善效力。

本發明的目的

【0011】 本發明涉及反義寡核苷酸，其與前驅 mRNA 轉錄本上的保留性 TDP-43 結合位點互補，該反義寡核苷酸能夠在 TDP-43 耗乏細胞中復原多個獨立 mRNA 之加工處理中的 RNA 結合蛋白功能。該等反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含一個或多個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷，且該等反義寡核苷酸接附至至少一個膽固醇部分。

【0012】 本發明提供用於在功能性 TDP-43 含量降低的細胞中復原 RNA 結合蛋白功能性 (諸如 TDP-43 功能性或 TDP-43 樣功能性) 的反義寡核苷酸。

【0013】 本發明提供寡核苷酸，該等寡核苷酸能夠復原 TDP-43 在一種或多種 TDP-43 標靶 RNA 之 RNA 加工或表現中之細胞核功能，從而至少部分地復原或增強 TDP-43 標靶 RNA 之功能表型。此類寡核苷酸化合物在本文中稱為 RNA 結合蛋白模擬物，諸如 TDP-43 模擬物。

【0014】 本發明提供與 TDP-43 結合位點互補之反義寡核苷酸，以及它們在療法中之用途，諸如用於治療 TDP-43 病變。

【0015】 本發明進一步提供與多個 RNA 轉錄本 (亦即從不同基因座轉錄的 RNA 轉錄本) 上的 TDP-43 結合位點互補之反義寡核苷酸。該等多個 RNA 轉錄本可例如獨立地選自由以下所組成之群組：前驅 mRNA、mRNA 及 lncRNA。

【發明內容】

【0016】 本發明提供一種長度為 8 至 40 個核苷酸的反義寡核苷酸，該反義寡核苷酸包含長度為至少 8 個核苷酸的連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列與選自由以下所組成之群組之序列互補：(5'-3') (UG)_n、(GU)_n、UGUGUGUG、UGUGUGUGU、UGUGUGUGUG (SEQ ID NO 95)、UGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 84)、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86)、GUGUGUGU、GUGUGUGUG、GUGUGUGUGU (SEQ ID NO 87)、GUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 88)、GUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89)、GUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) 及 GUGAAUGA，其中 n 為 4 至 20，其中該連續核苷酸序列包含一個或多個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷且其中該反義寡核苷酸接附至至少一個膽固醇部分。

【0017】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可包含 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 或 32、33、34、35、36、37、38、39 或 40 個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【0018】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可包含至少 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% 或 100% 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【0019】 在一些實施例中，連續核苷酸序列或其連續序列之所有核苷可為 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【0020】 在一些實施例中，反義寡核苷酸可接附至兩個或更多個或三個或更多個膽固醇部分。在一些實施例中，反義寡核苷酸可接附至一個膽固醇部分。在一些實施例中，反義寡核苷酸可接附至兩個膽固醇部分。在一些實施例中，反義寡核苷酸可接附至三個膽固醇部分。

【0021】 在一些實施例中，一個或多個膽固醇部分可共價接附至反義寡核苷酸。

【0022】 在一些實施例中，膽固醇部分可選自包含以下之群組：5'-膽固醇-TEG-CE 亞磷醯胺 (phosphoramidite)、5'-膽固醇-CE 亞磷醯胺或膽固醇基-TEG-CE 亞磷醯胺。在一些實施例中，膽固醇部分可為選自包含以下之群組之組合：5'-膽固醇-TEG-CE 亞磷醯胺 (phosphoramidite)、5'-膽固醇-CE 亞磷醯胺或膽固醇基-TEG-CE 亞磷醯胺。在一些實施例中，膽固醇部分為 5'-膽固醇-TEG-CE 亞磷醯胺。在一些實施例中，所有膽固醇部分皆為 5'-膽固醇-TEG-CE 亞磷醯胺。

【0023】 在其中存在多於一個膽固醇部分的實施例中，各膽固醇部分係經獨立地選擇，使得反義寡核苷酸內的膽固醇部分可相同或可不同。

【0024】 在一些實施例中，連接子可位於反義寡核苷酸與膽固醇部分之間。在一些實施例中，連接子可位於反義寡核苷酸與膽固醇部分中之各者之間。在一些實施例中，連接子可位於膽固醇部分中之各者之間。

【0025】 在一些實施例中，連接子可為可截切連接子。

【0026】 在一些實施例中，連接子可為生理不安定連接子，諸如 S1 核酸酶易感連接子。

【0027】 在一些實施例中，烷基基團連接子係位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間。

【0028】 在一些實施例中，生理不安定連接子為具有三個連續磷酸二酯鍵結的磷酸二酯連結胞苷-腺苷二核苷酸。

【0029】 在一些實施例中，C3 烷基基團為位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間的連接子。在一些實施例中，C3 烷基基團係位於反義寡核苷酸與另一連接子之間。

【0030】 在一些實施例中，C6 烷基基團為位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間的連接子。在一些實施例中，C6 烷基基團係位於反義寡核苷酸與另一連接子之間。

【0031】 在一些實施例中，C12 烷基基團為位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間的連接子。在一些實施例中，C12 烷基基團係位於反義寡核苷酸與另一連接子之間。

【0032】 在一些實施例中，TEG 基團為位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間的連接子。在一些實施例中，另一 TEG 基團係位於反義寡核苷酸與另一連接子之間。

【0033】 在一些實施例中，HEG 基團為位於反義寡核苷酸與一個或多個膽固醇部分之間的連接子。在一些實施例中，HEG 基團係位於反義寡核苷酸與另一連接子之間。

【0034】 在一些實施例中，反義寡核苷酸可含有在膽固醇部分與連接子之間的硫代磷酸酯 (PS) 或磷酸二酯 (PO) 鍵結。

【0035】 在另一實施例中，反義寡核苷酸可含有在連接子與反義寡核苷酸之間的硫代磷酸酯 (PS) 或磷酸二酯 (PO) 鍵結。

【0036】 在另一實施例中，反義寡核苷酸可含有在膽固醇部分與連接子之間的硫代磷酸酯 (PS) 或磷酸二酯 (PO) 鍵結以及在連接子與反義寡核苷酸之間的硫代磷酸酯 (PS) 或磷酸二酯 (PO) 鍵結。例如，在一些實施例中，反義寡核苷酸可具有以下結構：「膽固醇-PO/PS-連接子-PO/PS-寡核苷酸」，其中 PO/PS 基團係位於連接子與膽固醇部分之間，並且另一 PO/PS 基團係位於連接子與反義寡核苷酸之間。此處硫代磷酸酯 (PS) 或磷酸二酯 (PO) 鍵結可經獨立地選擇，使得兩者皆為硫代磷酸酯 (PS) 鍵結，兩者皆為磷酸二酯 (PO) 鍵結，或一者為硫代磷酸酯 (PS) 鍵結且另一者為磷酸二酯 (PO) 鍵結。

質包涵物 (亦稱為異常 TDP-43)，與非功能性的 TDP-43 相關聯，並且這與細胞核 TDP-43 功能性 (例如在許多前驅 mRNA 的加工中) 之喪失相關聯。因此，在細胞質包涵物 (inclusion) 中表現 TDP-43 的細胞被視為 TDP-43 耗乏的。

【0042】反義寡核苷酸可為經分離之反義寡核苷酸或經純化之寡核苷酸。本發明之反義寡核苷酸為製造的 (人造的) 反義寡核苷酸。

【0043】功能表型可例如為由功能性 TDP-43 調節或依賴於功能性 TDP-43 (亦即，非異常的 TDP-43，通常為細胞核 TDP-43) 及/或其保真度依賴於功能性 TDP-43 的 RNA 加工事件。因此，可藉由評定由功能性 TDP-43 調節或依賴於功能性 TDP-43 的 RNA 加工事件的保真度來評估利用本發明之反義寡核苷酸對 TDP-43 功能性之增強，例如本文參考 STMN2、CAMK2B、KALRN、ACTL6B 及 UNC13A RNA 加工所示。

【0044】有利地，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含與序列 UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、或 GUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89)、或 UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86)、或 GUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) 互補諸如完全互補的至少 12 個或至少 13 個連續核苷酸。

【0045】在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含與序列 UGUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 91)、或 GUGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 92) 互補諸如完全互補的至少 14 個連續核苷酸。

【0046】在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含與序列 (UG) n 或 (GU) n 互補諸如完全互補的至少 18 個連續核苷酸，其中 n 為整數 6 至 20，諸如 7 至 9。

【0047】在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含與序列 UGUGUGUGUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 93)、或

GUGUGUGUGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 94) 互補諸如完全互補的至少 18 個連續核苷酸。

【0048】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自 CACACAC、CACACACA、CACACACAC、ACACACAC 或 ACACACACA 的序列。

【0049】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 1 之序列。

【0050】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 2 之序列。

【0051】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 3 之序列。

【0052】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 4 之序列。

【0053】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 5 之序列。

【0054】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 6 之序列。

【0055】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 7 之序列。

【0056】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 8 之序列。

【0057】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 9 之序列。

【0058】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 10 之序列。

【0059】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 11 之序列。

【0060】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 12 之序列。

【0061】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 13 之序列。

【0062】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 14 之序列。

【0063】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 15。

【0064】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 16。

【0065】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 17。

【0066】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 18。

【0067】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 19。

【0068】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 20。

【0069】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 21。

【0070】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 22。

【0071】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 23。

【0072】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 24。

【0073】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 25。

【0074】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 26。

【0075】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 27。

【0076】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 28。

【0077】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 29。

【0078】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 30。

【0079】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 31。

【0080】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 32。

【0081】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 33。

【0082】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 34。

【0083】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 35。

【0084】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 36。

【0085】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 37。

【0086】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 38。

【0087】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 39。

【0088】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 40。

【0089】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 41。

【0090】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 42。

【0091】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 43。

【0092】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 44。

【0093】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 45。

【0094】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 46。

【0095】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 47。

【0096】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 48。

【0097】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 49。

【0098】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 50。

【0099】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 51。

【0100】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 52。

【0101】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 53。

【0102】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 54。

【0103】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 55。

【0104】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 56。

【0105】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 57。

【0106】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 58。

【0107】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 59。

【0108】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 60。

【0109】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 61。

【0110】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 62。

【0111】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 63。

【0112】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 64。

【0113】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 65。

【0114】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 66。

【0115】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 67。

【0116】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 68。

【0117】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 69。

【0118】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 70。

【0119】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 71。

【0120】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 72。

【0121】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 73。

【0122】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 74。

【0123】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 75。

【0124】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 76。

【0125】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 77。

【0126】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 78。

【0127】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 79。

【0128】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 80。

【0129】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 81。

【0130】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 82。

【0131】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 SEQ ID NO 83。

【0132】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含如表 1 中所示之序列或化合物。

【0133】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 118 至 126。

【0134】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 118。

【0135】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 119。

【0136】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 120。

【0137】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 121。

【0138】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 122。

【0139】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 123。

【0140】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 124。

【0141】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 125。

【0142】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含 SEQ ID NO 126。

【0143】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 (CA)_n 或 (AC)_n，其中 n 為整數 1 至 20，諸如 2 至 20、3 至 20、4 至 20、5 至 20、6 至 20、7 至 20、8 至 20、9 至 20、10 至 20、11 至 20、12 至 20、13 至 20、14 至 20、15 至 20、16 至 20、17 至 20、18 至 20、19 至 20、1 至 15、1 至 10、1 至 5、5 至 15、5 至 10 或 10 至 15。

【0144】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含序列 (CA)_n 或 (AC)_n，其中 n 為整數諸如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。

【0145】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126。

【0146】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列由選自由以下所組成之群組之序列組成：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126。

【0147】 連續核苷酸序列可包含 SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 中之任一者的 8 個或更多個連續核苷酸的片段。

【0148】 連續核苷酸序列可由 SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 中之任一者的 8 個或更多個連續核苷酸的片段組成。

【0149】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 8 個連續核苷酸的長度。

【0150】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 9 個連續核苷酸的長度。

【0151】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 10 個連續核苷酸的長度。

【0152】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 11 個連續核苷酸的長度。

【0153】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 12 個連續核苷酸的長度。

【0154】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 13 個連續核苷酸的長度。

【0155】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 14 個連續核苷酸的長度。

【0156】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 15 個連續核苷酸的長度。

【0157】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 16 個連續核苷酸的長度。

【0158】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 17 個連續核苷酸的長度。

【0159】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 18 個連續核苷酸的長度。

【0160】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 19 個連續核苷酸的長度。

【0161】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 20 個連續核苷酸的長度。

【0162】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 21 個連續核苷酸的長度。

【0163】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 22 個連續核苷酸的長度。

【0164】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 23 個連續核苷酸的長度。

【0165】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 24 個連續核苷酸的長度。

【0166】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 25 個連續核苷酸的長度。

【0167】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 26 個連續核苷酸的長度。

【0168】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 27 個連續核苷酸的長度。

【0169】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 28 個連續核苷酸的長度。

【0170】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 29 個連續核苷酸的長度。

【0171】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 30 個連續核苷酸的長度。

【0172】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 31 個連續核苷酸的長度。

【0173】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 32 個連續核苷酸的長度。

【0174】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 33 個連續核苷酸的長度。

【0175】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 34 個連續核苷酸的長度。

【0176】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 35 個連續核苷酸的長度。

【0177】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 36 個連續核苷酸的長度。

【0178】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 37 個連續核苷酸的長度。

【0179】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 38 個連續核苷酸的長度。

【0180】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 39 個連續核苷酸的長度。

【0181】 在一些實施例中，如本發明之任何態樣之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列具有至少 40 個連續核苷酸的長度。

【0182】 在一些實施例中，反義寡核苷酸可由連續核苷酸序列組成。

【0183】 在一些實施例中，反義寡核苷酸可為連續核苷酸序列。

【0184】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可與標靶序列至少 75% 互補。

【0185】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可與標靶序列至少 80%、至少 81%、至少 82%、至少 83%、至少 84%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、或至少 99% 互補。

【0186】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包含與標靶序列 1、2、3、4、5、6、7、8 個或更多個錯配。

【0187】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸對互補標靶 RNA 具有低於約 $-10 \Delta G$ 諸如低於約 $-15 \Delta G$ 、諸如低於約 $-17 \Delta G$ 的吉布斯 (Gibbs) 自由能。

【0188】 反義寡核苷酸可能能夠在 TDP-43 耗乏或正表現異常 TDP-43 蛋白的細胞中復原一個或多個 TDP-43 標靶 RNA 之功能表型。

【0189】 有利地，本發明之反義寡核苷酸，其包含含有一個或多個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷的連續核苷酸序列，可進一步包含一個或多個經另外地或替代性地修飾之核苷。換言之，本發明之反義寡核苷酸包含一個或多個 2'-MOE 核苷，並可進一步包含一個或多個經另外地或替代性地修飾之核苷。

【0190】 有利地，本發明之反義寡核苷酸可包含一個或多個 LNA 核苷。連續核苷酸序列內的 LNA 核苷酸係更有利的。在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可包含 LNA 核苷及非 LNA 核苷諸如 DNA 核苷。在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可包含 LNA 及 DNA 核苷。在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷係獨立地選自 LNA 及 DNA 核苷。有利地，存在於反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列內的連續 DNA 核苷之長度受到限制，以便防止導致標靶 RNA 降解的 RNaseH 募集。適當地，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列不包含多於四個連續 DNA 核苷，更有利地不包含多於 3 個連續 DNA 核苷。

【0191】 當使用時，有利地，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節兩個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。舉例而言，兩個或更多個 TDP-43 標靶 RNA 可獨立地選自由以下所組成之群組：STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA 及 UNC13A 前驅 mRNA。

【0192】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節一個或多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。

【0193】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節兩個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。

【0194】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節三個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。

【0195】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節四個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。

【0196】 在一些實施例中，如本發明之反義寡核苷酸能夠調節一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA (標靶 RNA) 之剪接。

【0197】 在一些實施例中，當向 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠增強選自由以下所組成之群組的至少一個諸如兩個或更多個前驅 mRNA 之前驅 mRNA 剪接之保真度：STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA 及 UNC13A 前驅 mRNA。在一些實施例中，兩個或更多個選擇的前驅 mRNA 係選自由以下所組成之群組：STMN2 及 CAMK2B；STMN2 及 KALRN；STMN2 及 ACTL6B；以及 STMN2 及 UNC13A。

【0198】 在一些實施例中，當向 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠增強選自由以下所組成之群組的兩個或更多個前驅 mRNA 之前驅 mRNA 剪接之保真度：STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA 及 UNC13A 前驅 mRNA。在一些實施例中，兩個或更多個選擇的前驅 mRNA 係選自由以下所組成之群組：STMN2 及 CAMK2B；STMN2 及 KALRN；STMN2 及 ACTL6B；STMN2 及 UNC13A。

【0199】 在一些實施例中，當向 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠增強選自由以下所組成之群組的三個或更多個前驅 mRNA 之前驅 mRNA 剪接之保真度：STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA 及 UNC13A 前驅 mRNA。

【0200】 在一些實施例中，當向 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠增強 STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA 及 UNC13A 前驅 mRNA 之前驅 mRNA 剪接之保真度。

【0201】 在一些實施例中，當向正表現 STMN2 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，相較於具有連續外顯子 1/外顯子 2 連結的野生型 STMN2 成熟 mRNA，反義寡核苷酸能夠降低包含在外顯子 1 與外顯子 2 之間的隱蔽性外顯子 (ce1) 之 STMN2 成熟 mRNA 的比例。

【0202】 在一些實施例中，當向正表現 CAMK2B 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠降低 CAMK2B mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【0203】 在一些實施例中，當向正表現 KALRN 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠降低 KALRN mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【0204】 在一些實施例中，當向正表現 ACTL6B 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠降低 ACTL6B mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【0205】 在一些實施例中，當向正表現 UNC13A 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，反義寡核苷酸能夠降低 UNC13A mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【0206】 在一些實施例中，反義寡核苷酸能夠改正 TDP-43 耗乏細胞中的 STMN2、CAMK2B、KALRN、ACTL6B 及 UNC13A 前驅 mRNA 中之兩者或更多者之異常剪接。

【0207】 在一些實施例中，反義寡核苷酸不包含具有多於 3 個、或多於 4 個連續 DNA 核苷之區域。

【0208】 在一些實施例中，反義寡核苷酸不能夠媒介 RNaseH 截切。

【0209】 在一些實施例中，反義寡核苷酸為 N-嗎啉基 (morpholino) 反義寡核苷酸。

【0210】 在一些實施例中，包含一個或多個 2'-MOE 核苷的反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可進一步包含一個或多個親和力增強型核苷，諸如增強反義寡核苷酸與互補 RNA 分子之間之結合親和力的 2' 糖修飾之核苷，例如並且有利地，以提供較低的吉布斯自由能，諸如低於 -10、諸如低於 -15 的吉布斯自由能。

【0211】 在一些實施例中，包含一個或多個 2'-MOE 核苷的反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可進一步包含獨立地選自由以下所組成之群組的一個或多個經修飾之核苷，諸如 2' 糖修飾之核苷：2'-O-烷基-RNA；2'-O-甲基 RNA (2'-OMe)；2'-烷氧基-RNA；2'-胺基-DNA；2'-氟-RNA；2'-氟-DNA；阿拉伯糖核酸 (ANA)；2'-氟-ANA；鎖核酸 (LNA)，或其組合。

【0212】 在一些實施例中，2' 糖修飾之核苷可為親和力增強型 2' 糖修飾之核苷。

【0213】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中之 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 or 32、33、34、35、36、37、

38、39 或 40 個核苷為 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷，視情況藉由一個或多個硫代磷酸酯核苷間鍵結連結。

【0214】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中核酸中之至少 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% 或 100% 為 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷，視情況藉由一個或多個硫代磷酸酯核苷間鍵結連結。

【0215】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列之所有核苷為 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷，視情況藉由一個或多個硫代磷酸酯核苷間鍵結連結。

【0216】 在一些實施例中，包含一個或多個 2'-MOE 核苷的反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列可進一步包含 2'-O-甲基核苷。

【0217】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列內經進一步修飾之核苷中之一者或多者為鎖核酸核苷 (LNA)，諸如選自由以下所組成之群組的 LNA 核苷：限制性乙基核苷 (cEt) 或 β -D-氧-LNA。

【0218】 在一些實施例中，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列包含核苷 LNA 核苷及 DNA 核苷，視情況藉由硫代磷酸酯核苷間鍵結連結。

【0219】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列為混合聚體 (mixmer) 或全聚體 (totalmer)。

【0220】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 8 個連續核苷酸。

【0221】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 9 個連續核苷酸。

【0222】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 10 個連續核苷酸。

【0223】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 11 個連續核苷酸。

【0224】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 12 個連續核苷酸。

【0225】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 13 個連續核苷酸。

【0226】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 14 個連續核苷酸。

【0227】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 15 個連續核苷酸。

【0228】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 16 個連續核苷酸。

【0229】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 17 個連續核苷酸。

【0230】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 18 個連續核苷酸。

【0231】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 19 個連續核苷酸。

【0232】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 20 個連續核苷酸。

【0233】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 21 個連續核苷酸。

【0234】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 22 個連續核苷酸。

【0235】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 23 個連續核苷酸。

【0236】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 24 個連續核苷酸。

【0237】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 25 個連續核苷酸。

【0238】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 26 個連續核苷酸。

【0239】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 27 個連續核苷酸。

【0240】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 28 個連續核苷酸。

【0241】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 29 個連續核苷酸。

【0242】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 30 個連續核苷酸。

【0243】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 31 個連續核苷酸。

【0244】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 32 個連續核苷酸。

【0245】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 33 個連續核苷酸。

【0246】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 34 個連續核苷酸。

【0247】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組的核鹼基之序列：SEQ ID No 1 至 83 或 SEQ ID No 118 至 126 或其至少 35 個連續核苷酸。

【0248】 在一些實施例中，存在於反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的胞嘧啶鹼基獨立地選自由以下所組成之群組：胞嘧啶及 5-甲基胞嘧啶。

【0249】 在一些實施例中，存在於反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的胞嘧啶鹼基為 5-甲基胞嘧啶。

【0250】 在一些實施例中，存在於反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的 LNA 胞嘧啶鹼基為 LNA 5-甲基胞嘧啶。

【0251】 在一些實施例中，存在於反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的 LNA 胞嘧啶鹼基為 LNA 5-甲基胞嘧啶，並且 DNA 胞嘧啶鹼基為胞嘧啶。

【0252】 有利地，位於連續核苷酸序列上的核苷之間的核苷間鍵結中之一者或多者係經修飾的。在一些實施例中，位於連續核苷酸序列上的核苷之間的核苷間鍵結中之至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或約 100% 係經修飾的。

【0253】 在一些實施例中，經修飾之核苷間鍵結中之一者或多者或全部為硫代磷酸酯鍵結。在一些實施例中，連續核苷酸序列內的鍵結中之一者或多者或全部為硫代磷酸酯鍵結。

【0254】 在某些實施例中，存在於連續核苷酸序列中之核苷間鍵結中之所有為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

【0255】 在某些實施例中，存在於反義寡核苷酸中之核苷間鍵結中之所有為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

【0256】 在一些實施例中，接附至至少一個膽固醇部分的本發明之反義寡核苷酸可進一步包含一個或多個結合物基團。換言之，本發明之反義寡核苷酸接附至至少一個膽固醇部分，並可進一步包含一個或多個並非膽固醇部分的額外結合物基團。

【0257】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可共價接附至至少一個結合物部分。

【0258】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可呈醫藥上可接受之鹽的形式。在一些實施例中，該鹽可為鈉鹽或鉀鹽或銨鹽。

【0259】 本發明提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含本發明之反義寡核苷酸以及醫藥上可接受之稀釋劑、溶劑、載劑、鹽及/或佐劑。

【0260】 本發明提供一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含本發明之反義寡核苷酸以及醫藥上可接受之稀釋劑或溶劑、及陽離子劑。該陽離子可為例如鈉陽離子或鉀陽離子。該稀釋劑/溶劑可為水。

【0261】 本發明提供一種在正表現異常或耗乏含量之 TDP-43 的細胞中增強 TDP-43 功能性之方法，諸如活體內或活體外方法，該方法包含向該細胞以有效量投予本發明之反義寡核苷酸或本發明之組成物。

【0262】 本發明提供一種治療或預防個體的 TDP-43 病變之方法，該方法包含向患有或易罹患該 TDP-43 病變之個體投予治療或預防有效量之本發明之反義寡核苷酸或本發明之組成物。

【0263】 本發明提供用為藥物的本發明之反義寡核苷酸或本發明之組成物。

【0264】 本發明提供用於治療 TDP-43 病變的本發明之反義寡核苷酸或本發明之組成物。

【0265】 本發明提供本發明之反義寡核苷酸或本發明之組成物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 TDP-43 病變。

【0266】 本發明提供本發明之方法、如本發明所使用的反義寡核苷酸或醫藥組成物或如本發明之用途，其中 TDP-43 病變為選自由以下所組成之群組之神經疾患：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)，額顳葉變性 (FTLD)，進行性核上神經麻痺症 (PSP)，原發性側索硬化症，進行性肌萎縮，阿滋海默症，帕金森病，自閉症，海馬迴硬化性失智症，唐氏症，亨汀頓氏舞蹈症，多醣醯胺疾病，諸如第三型脊髓小腦性失調症，肌病及慢性創傷性腦病變。

【0267】 在一些實施例中，TDP-43 病變為選自由以下所組成之群組的神經疾患：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)、額顳葉變性 (FTLD)。

【0268】 本發明提供一種醫藥溶液，該醫藥溶液包含本發明之反義寡核苷酸以及醫藥上可接受之溶劑諸如磷酸鹽緩衝生理食鹽水。

【0269】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可呈固體粉末的形式，諸如呈凍乾粉末的形式。

【0270】 通常，本發明之反義寡核苷酸包含長度至少為 8 或至少 10 個核苷酸 (諸如長度為 10 至 32、15 至 32、20 至 32、21 至 32、22 至 32、23 至 32、24 至 32、25 至 32、26 至 32、27 至 32 或 10 至 20 個核苷酸) 的連續核苷酸序列，其中該連續核苷酸序列與 TDP-43 RNA 結合序列至少 75% 互補，諸如至少 90% 互補或完全互補。在一些實施例中，反義寡核苷酸之所有核苷形成連續核苷酸序列。

【0271】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸能夠調節至少兩個人類前驅 mRNA 之剪接。例如，人類 STMN2、CAMK2B、KALRN、ACTL6B 及 UNC13A 前驅 mRNA 之剪接依賴於 TDP-43 結合，如實例中所示。

【0272】 在一進一步態樣中，本發明提供治療或預防神經退化性疾病諸如肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS) 之方法，該等方法包含向罹患或易患該疾病之個體投予治療或預防有效量之本發明之反義寡核苷酸。

【0273】 在一進一步態樣中，本發明之寡核苷酸或組成物係用於治療或預防神經退化性疾病，如特徵在於 TDP-43 病變或 TDP-43 從細胞核錯誤定位的神經退化性疾患，諸如肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)。

序列表

【0274】 隨本申請呈送的序列表藉由引用方式併入本文。

【圖式簡單說明】

【0275】

圖 1 - 示出膽固醇與 ASO 的 5' 之連結的圖。

【實施方式】

【0276】 RNA 結合蛋白模擬物及 TDP-43 模擬物

【0277】 TDP-43 為 TAR RNA/DNA 結合蛋白，其在人體內係於人類染色體 1：11,012,653 至 11,022,858 正向股 (基因 ENSG00000120948，Chr 1：11,012,344 至 11,025,739，典型的 TDP-43 轉錄本之實例為 ENST00000439080.6) 上編碼，並廣泛參與 RNA 剪接、穩定性及代謝。在健康細胞中，TDP-43 蛋白位於細胞核中，然而在若干神經退化性疾病中，在細胞

質中形成功能障礙的 TDP-43 聚集體 (通常與過度磷酸化及泛素化的 TDP-43 相關聯)。

【0278】 TDP-43 為與許多獨立 RNA 轉錄本中之 GU 重複序列結合的 RNA 結合蛋白的實例。RNA 結合蛋白諸如 TDP-43 與許多 RNA 轉錄本之群體之交互作用對 RNA 轉錄本之生物學 (諸如前驅 mRNA 上之剪接、RNA 穩定性、RNA 積累) 具有顯著影響，因此提供影響細胞中獨立 RNA 之群體之表現的機制。這在 TDP-43 耗乏的情況下特別相關，其中功能性 TDP-43 的 RNA 結合之喪失與神經退化密切相關聯。

【0279】 本發明提供反義寡核苷酸，該等反義寡核苷酸與多個 RNA 轉錄本上富含 GU 的區域 (諸如前驅 mRNA 轉錄本之群體上的保留性 TDP-43 結合位點) 互補。如實例中所示，投予本發明之反義寡核苷酸可復原多個獨立 RNA 轉錄本之功能性加工，否則這些轉錄本在 RNA 結合蛋白諸如 TDP-43 耗乏或不存在的情況下經異常加工。本發明之反義寡核苷酸，另外稱為本發明之化合物，因此可稱為 RNA 結合蛋白模擬物或 TDP-43 模擬物，因為它們復原 RNA 結合蛋白 (諸如 TDP-43) 在調節多個 RNA 轉錄本之 RNA 生物學中之功能性。

【0280】 舉例而言，藉由使用本發明之化合物 (例如，在 TDP-43 耗乏細胞中) 所復原或增強的 RNA 結合蛋白功能性諸如 TDP-43 功能性為前驅 mRNA 轉錄本的表現、加工 (例如剪接) 事件，導致功能性基因表現之復原，否則功能性基因表現在功能性 TDP-43 含量降低的細胞 (在本文中 TDP-43 耗乏細胞) 中失調。這可能引起增強的基因表現或增強的基因表現之質量。

【0281】 有利地，本發明之化合物能夠模擬功能性 TDP-43，並復原 TDP-43 在一個或多個 TDP-43 標靶 RNA 之表現中之細胞核功能，從而復原 TDP-43 標靶 RNA 之功能表型。

【0282】 應當理解，其他 RNA 結合蛋白可與 TDP-43 結合位點結合，且由此本文所稱的 TDP-43 模擬物為寡核苷酸，該等寡核苷酸其與一個或多個 RNA 標靶諸如多個核酸標靶 (亦即從不同基因座描述的 RNA 標靶) 之 TDP-43 結合位點互補，並且能夠復原正常 (野生型) 之表現

【0283】 如 Arnold 等人在 PNAS 2013 中所報導，一些 TDP-43 病變與某些 TDP-43 突變相關聯，並且這些病變可能不一定與 TDP-43 細胞質耗乏相關聯。在本發明範圍內，TDP-43 之正常功能可能被基因破壞，因此這亦被視為耗乏或正常 TDP-43 (可使用本發明之 TDP-43 模擬物加以解決的表型) 的潛在來源。

【0284】 TDP-43 RNA 標靶之實例

【0285】 神經元細胞中 TDP-43 之耗乏導致細胞中大量 RNA 轉錄本之 RNA 加工發生顯著改變。

【0286】 該等實例示出這些 TDP-43 標靶 RNA 中的五個：STMN2、KALRN、ACTL6B、UNC13A 及 CAMK2B，但本發明不限於此。

【0287】 Arnold 等人 (PNAS 2013 110 E736 – 745) 鑑定出 TDP-43 耗乏細胞 (TDP-43 ASO 耗乏小鼠) 中 TDP-43 結合 RNA 之前驅 mRNA 剪接之廣泛異常，並示出使用微陣列分析對指示性 TDP-43 調節的剪接事件之鑑定。Arnold 等人鑑定出的 RNA 之剪接由 TDP-43 調節，包括 *Eif4h*、*Taf1b*、*Kcnip2* (TDP-43 突變依賴性)、*Sort1*、*Kcnd3*、*Ahl1*、*Atxn2*、*Ctnnd* (劑量依賴性)。

【0288】 STMN2 (Klim 等人，Nat Neurosci. 2019 Feb;22(2):167-179) – 神經元細胞中之 TDP-43 耗乏 (例如，在 ALS 中) 導致 STMN2 轉錄本之錯誤剪接。STMN2 編碼微管調節器，其表現在 TDP-43 敲低及 TDP-43 錯誤定位後以及在患者特異性運動神經元及死後患者脊髓中下降。

【0289】 STMN2 之翻譯後穩定性修復由 TDP-43 耗乏所誘導之神經突生長及軸突再生缺陷。TDP-43 耗乏導致在 STMN2 的外顯子 1 與 2 之間併入隱蔽性內含子。WO2019/241648 揭示完全 MOE 修飾的硫代磷酸酯 ASO，其用於抑制 STMN2 之錯誤剪接。

【0290】 上述轉錄本及相關聯之 TDP-43 耗乏剪接事件可用於使用本發明之化合物測定 TDP-43 功能性之復原。

【0291】 ***TDP-43 病變***

【0292】 TDP-43 病變為與 TDP-43 的表現降低或異常相關聯的疾病，通常與細胞質 TDP-43、特別是過度磷酸化及泛素化的 TDP-43 之增加相關聯。

【0293】 TDP-43 耗乏在一系列疾病中表現出來，該等疾病稱為 TDP-43 病變，並包括 (舉例而言) 諸如：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)，額顳葉變性 (FTLD)，進行性核上神經麻痺症 (PSP)，原發性側索硬化症，進行性肌萎縮，阿滋海默症，帕金森病，自閉症，海馬迴硬化性失智症，唐氏症，亨汀頓氏舞蹈症，多黏醯胺疾病，諸如第三型脊髓小腦性失調症，肌病及慢性創傷性腦病變。

【0294】 ***TDP-43 耗乏的細胞***

【0295】 TDP-43 耗乏的細胞係指 TDP-43 功能位準降低的細胞。應當理解，在 TDP-43 病變中，異常 TDP-43 表現導致功能障礙的細胞質 TDP-43 之積累以及功能性核 TDP-43 含量之降低，由此 TDP-43 耗乏的細胞的特徵可在於 TDP-43 功能位準之降低，並因此可能與功能障礙的 TDP-43 含量之升高相關聯。對於活體外評定，TDP-43 耗乏可例如藉由基因工程方法 (例如 CRISPR/CAS9) 進行工程化改造，或者如實例中所示，藉由使用 TDP-43 的反義寡核苷酸抑制劑 (藉由靶向人類 TDP-43 轉錄本的缺口體 (gapmer) 寡核苷酸示出) 進行工程化改造。

【0296】 在一些實施例中，TDP-43 耗乏的細胞為神經元細胞。

【0297】 *與TDP-43 結合位點互補之序列*

【0298】 例如，TDP-43 結合位點的特徵在於多 GU 模體 (參見 A daTabase of RNA binding <https://attract.cnice.es/results/e9f29380-8921-406e-84a8-27ce9b9398b4#>)，並且適當地，對於反義寡核苷酸干預，可包含 (GU)_n 或 (UG)_n 之模體，其中 n 為至少 3 或較佳地為至少 4。在一些實施例中，n 為 4、5、6、7、8、9 或 10。

【0299】 在一些實施例中，TDP-43 結合位點可包含選自由以下所組成之群組之序列：(UG)_n、(GU)_n (其中 n 為 4 至 20)、UGUGUGUG、UGUGUGUGU、UGUGUGUGUG (SEQ ID NO 95)、UGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 84)、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86)、GUGUGUGU、GUGUGUGUG、GUGUGUGUGU (SEQ ID NO 87)、GUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 88)、GUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89)、GUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) 及 GUGAAUGA。

【0300】 在一些實施例中，TDP-43 結合位點可包含選自由以下所組成之群組之序列：GUGAAUGA、GUUGUGC、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、GAAUGG、UGUGUGUG、GAAUGA、UGUGUG、GUUGUUC 及 GUUUUGC。在一些實施例中，TDP-43 結合位點可包含序列 UGUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 91)。

【0301】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可包含與選自由以下所組成之群組的一個或多個序列互補諸如完全互補的序列：(UG)_n、(GU)_n (其中 n 為 4 至 20)、UGUGUGUG、UGUGUGUGU、UGUGUGUGUG (SEQ ID NO 95)、UGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 84)、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86)、GUGUGUGU、GUGUGUGUG、

GUGUGUGUGU (SEQ ID NO 87)、GUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 88)、
GUGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89)、GUGUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) 及
GUGAAUGA。

【0302】本發明之反義寡核苷酸可包含與 TDP-43 結合位點序列互補諸如完全互補的序列，該 TDP-43 結合位點序列為諸如選自由以下所組成之群組的一個或多個序列：(GU)_n、(UG)_n、GUGAAUGA、GUUGUGC、GAAUGG、UGUGUGUG、GAAUGA、UGUGUG、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、GUUGUUC 及 GUUUUGC。

【0303】寡核苷酸

【0304】本文所用的術語「寡核苷酸」一詞的定義如同具有通常技術者所知，是指包含兩個或多個共價連接核苷的分子。該等共價鍵結核苷亦可稱為核酸分子或寡聚物。寡核苷酸通常是在實驗室中製作，先經固相化學合成後再加以純化和分離。提及寡核苷酸的序列時，是指共價連接核苷酸或核苷的核鹼基部分或其修飾的序列或順序。本發明之反義寡核苷酸為人造的，且為化學合成的，且通常經過純化或分離。

【0305】本發明之反義寡核苷酸 (其包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列) 可進一步包含一個或多個經進一步或額外修飾之核苷諸如 2' 糖修飾之核苷。本發明之反義寡核苷酸可包含一個或多個經修飾之核苷間鍵結，諸如一個或多個硫代磷酸酯核苷間鍵結。

【0306】反義寡核苷酸

【0307】本文所用的「反義寡核苷酸」一詞定義為能夠藉由與標靶核酸雜交，特別地與標靶核酸上的連續序列雜交而調節標靶基因之表現的寡核苷酸。反義寡核苷酸實質上並非雙股，因此不是 siRNA 或 shRNA。本發明之反義寡核苷酸可為單股。應了解的是，只要跨寡核苷酸全長的序列內或序列間自

補程度低於大約 50%，本發明之單股寡核苷酸便可形成髮夾或分子間雙鏈體結構（同一寡核苷酸的兩個分子之間的雙鏈體）。

【0308】 在某些實施例中，本發明之單股反義寡核苷酸可不含有 RNA 核苷。

【0309】 有利地，本發明之反義寡核苷酸 (其包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列) 可進一步包含一個或多個經進一步或額外修飾之核苷或核苷酸諸如 2' 糖修飾之核苷。此外，在本發明的某些反義寡核苷酸中，未修飾的核苷是 DNA 核苷可能是有利的。

【0310】 *連續核苷酸序列*

【0311】 術語「連續核苷酸序列」意指寡核苷酸的與目標核酸互補的區域。在本文中，該術語可與「連續核鹼基序列」和「寡核苷酸模體序列」交替使用。在一些實施例中，反義寡核苷酸之所有核苷組成連續核苷酸序列。連續核苷酸序列係本發明之寡核苷酸中與標靶核酸或標靶序列互補並且在某些情況下完全互補之核苷酸序列。

【0312】 在一些實施例中，反義寡核苷酸包含連續核苷酸序列，且可視情況包含進一步的核苷酸，例如可用於將官能基團 (例如，結合物基團) 接附至該連續核苷酸序列之核苷酸連接子區域。所述核苷酸連接子區域可與標靶核酸互補或不互補。應當理解的是，寡核苷酸的連續核苷酸序列不能比寡核苷酸本身長，且寡核苷酸不能短於連續核苷酸序列。

【0313】 *核苷酸和核苷*

【0314】 核苷酸和核苷為寡核苷酸及聚核苷酸的建構組元，在本發明中，包括自然產生及非自然產生核苷酸和核苷。在本質上，例如 DNA 及 RNA 核苷酸等核苷酸包含核糖部分、核鹼基部分以及一個或多個磷酸根 (核苷中則無磷酸根)。核苷及核苷酸亦可互換稱為「單元」或「單體」。

【0315】 修飾核苷

【0316】 本文中所用的術語「修飾核苷」或「核苷修飾」意指藉由導入糖部分或(核)鹼基部分的一個或多個修飾，對照相等 DNA 或 RNA 核苷進行修飾的核苷。有利地，本發明之反義寡核苷酸(其包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列)可進一步包含一個或多個經進一步或額外修飾之核苷(其包含修飾糖部分)。術語經修飾之核苷在本文中亦可與「核苷類似物」或修飾「單元」或修飾「單體」等詞互換使用。本文中將具有未修飾 DNA 或 RNA 糖部分的核苷稱為 DNA 或 RNA 核苷。在 DNA 或 RNA 核苷的鹼基區域中包含修飾的核苷，若允許瓦特生克立克 (Watson Crick) 鹼基配對，則大體上仍稱為 DNA 或 RNA。可用於本發明之化合物的示例性經修飾之核苷包括 LNA、2'-O-MOE 及 N-嗎啉基核苷類似物。

【0317】 經修飾之核苷間鍵結

【0318】 術語「經修飾之核苷間鍵結」，如具有通常技術者所知之定義，指除磷酸二酯 (PO) 鍵結以外，可將兩個核苷共價連結在一起的鍵結。本發明之反義寡核苷酸可因此包含一或多個經修飾之核苷間鍵結，諸如一或多個硫代磷酸酯核苷間鍵結。

【0319】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的至少 50% 的核苷間鍵結為硫代磷酸酯，該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的諸如至少 60%、諸如至少 70%、諸如至少 75%、諸如至少 80%、諸如至少 90% 或更多的核苷間鍵結為硫代磷酸酯。在某些實施例中，該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列中的所有核苷間鍵結為硫代磷酸酯。

【0320】 有利地，該反義寡核苷酸的連續核苷酸序列之核苷間鍵結中之所有為硫代磷酸酯，或該反義寡核苷酸之核苷間鍵結中之所有為硫代磷酸酯鍵結。

【0321】 核鹼基

【0322】 術語核鹼基包括存在於核苷及核苷酸中的嘌呤 (例如腺嘌呤及鳥嘌呤) 和嘧啶 (例如尿嘧啶、胸腺嘧啶及胞嘧啶) 部分，其在核酸雜交中形成氫鍵。在本發明範圍內，核鹼基一詞亦涵蓋與自然產生核鹼基不同但在核酸雜交期間具有功能性的修飾核鹼基。於本說明書中，「核鹼基」意指例如腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、黃嘌呤和次黃嘌呤等自然產生核鹼基以及非自然產生變異體。此類變體例如是 Hirao 等人 (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055 以及 Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1 中所描述的變異體。

【0323】 在一些實施例中，核鹼基部分係藉由將嘌呤或嘧啶改變為經修飾的嘌呤或嘧啶而經修飾，諸如被取代的嘌呤或被取代的嘧啶，諸如選自異胞嘧啶、偽異胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、5-噻唑并-胞嘧啶、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-噻唑并-尿嘧啶、2-硫代-尿嘧啶、2'硫代-胸腺嘧啶、肌苷、二胺基嘌呤、6-胺基嘌呤、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤及 2-氯-6-胺基嘌呤、5-硝基吡咯的核鹼基。

【0324】 該核鹼基部分可用每一對應核鹼基的字母代碼表示，例如 A、T、G、C 或 U，其中各字母可視情況包括對等功能的修飾核鹼基。例如，在例示的反義寡核苷酸中，該核鹼基部分選自 A、T、G、C 及 5-甲基胞嘧啶。視情況，5-甲基胞嘧啶 LNA 核苷可用於 LNA 缺口體。

【0325】 經修飾之寡核苷酸

【0326】 術語「經修飾之寡核苷酸」描述包含一個或多個糖修飾之核苷及/或經修飾之核苷間鍵結的寡核苷酸。「嵌合寡核苷酸」一詞在文獻中用於描述包含糖修飾核苷和 DNA 核苷的寡核苷酸。在一些實施例中，本發明的反義寡核苷酸為嵌合寡核苷酸可能是有利的。

【0327】 互補性

【0328】 「互補性」一詞是用來形容核苷/核苷酸的瓦特生克立克 (Watson-Crick) 鹼基配對能力。瓦特生克立克 (Watson-Crick) 鹼基對是鳥嘌呤 (G) - 胞嘧啶 (C) 及腺嘌呤 (A) - 胸腺嘧啶 (T)/尿嘧啶 (U)。應知寡核苷酸可包含具有修飾核鹼基的核苷，例如 5-甲基胞嘧啶經常用來取代胞嘧啶，因此術語互補性包括非修飾核鹼基與修飾核鹼基之間的瓦特生克立克 (Watson-Crick) 鹼基配對 (見例如 Hirao 等人 (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055 以及 Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl 37 1.4.1)。

【0329】 如本文所用之術語「% 互補」係指核酸分子 (例如寡核苷酸) 中的連續核苷酸序列中與參考序列 (例如標靶序列或序列模體) 互補的核苷酸所佔的比例 (百分比)，該核酸分子橫跨該連續核苷酸序列。互補性百分率的計算方式是先算出兩個序列間互補 (形成華生-克立克 (Watson-Crick) 鹼基對) 的對齊核鹼基 (當對齊於標靶序列 5'-3' 及寡核苷酸序列 3'-5') 的數目，將該數字除以該寡核苷酸中的核苷酸總數，再乘以 100。在該等比對中，未對齊 (形成鹼基對) 的核鹼基/核苷酸稱為錯配。計算連續核苷酸序列的 % 互補性時不可進行插入和刪除。應知在判定互補性時，只要核鹼基形成瓦特生克立克 (Watson-Crick) 鹼基配對的功能留存，即可不考量核鹼基的化學修飾 (例如在計算 % 相同度時，5'-甲基胞嘧啶與胞嘧啶視為相同)。

【0330】 在本發明內，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列與 TDP-43 結合位點或標靶序列之間的互補性位準可為至少約 75%。

【0331】 在本發明內，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列與標靶 TDP-43 結合位點或標靶序列之間的互補性位準可為至少約 80%。

【0332】 在本發明內，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列與 TDP-43 結合位點或標靶序列之間的互補性位準可為至少約 85%。

【0333】 在本發明內，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列與 TDP-43 結合位點或標靶序列之間的互補性位準可為至少約 90%。

【0334】 在本發明內，反義寡核苷酸之連續核苷酸序列與 TDP-43 結合位點或標靶序列之間的互補性位準可為至少約 95%。

【0335】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可與 TDP-43 結合位點或標靶序列完全互補。術語「完全互補」意指具有 100% 互補性。

【0336】 本發明之化合物與 TDP-43 標靶 RNA 中之 TDP-43 結合位點互補。

【0337】 可能不需要完全互補，並且在一些實施例中，反義寡核苷酸可包含與其有效結合的 TDP-43 標靶 RNA TDP-43 RNA 結合位點的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或更多個錯配。就這一點而言，可設計與不同 TDP-43 標靶 RNA 中的多個但不相同的 TDP-43 結合位點充分互補的反義寡核苷酸。在一些實施例中，通用鹼基諸如肌苷可用於反義寡核苷酸中的互補位置，其中多個 TDP-43 RNA 標靶中之 TDP-43 結合位點序列不存在完全同一性。

【0338】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之一個或多個錯配。

【0339】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之兩個或更多個錯配。

【0340】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之三個或更多個錯配。

【0341】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之四個或更多個錯配。

【0342】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之五個或更多個錯配。

【0343】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之六個或更多個錯配。

【0344】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之七個或更多個錯配。

【0345】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可包括與 TDP-43 結合位點或標靶序列之八個或更多個錯配。

【0346】 在一些實施例中，含有一個或更多個諸如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個或八個或更多個錯配的本發明之反義寡核苷酸可以低於 -10 kcal 的估計 ΔG° 值 (對於長度為 10 至 32 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。

【0347】 在一些實施例中，含有一個或更多個諸如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個或八個或更多個錯配的本發明之反義寡核苷酸可以低於 -12 kcal 、 -15 kcal 、 -17 kcal 、 -20 kcal 、 -30 kcal 、 -40 kcal 、 -50 kcal 或 -60 kcal 的估計 ΔG° 值 (對於長度為 10 至 32 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。

【0348】 ΔG° 值之計算如下文所述。

【0349】 **相同度**

【0350】 本文所用的「同一性 (identity)」一詞意指核酸分子 (例如寡核苷酸) 中的連續核苷酸序列與參考序列 (例如序列模體) 完全相同的核苷酸所佔的比例 (以百分比表現)，該核酸分子橫跨該連續核苷酸序列。相同度百分

比的計算方式是，算出兩個序列 (在本發明之化合物的連續核苷酸序列中及在參考序列中) 之間相同 (為一個匹配) 的對齊核鹼基的數目，將該數字除以寡核苷酸中的核苷酸總數，再乘以 100。因此，相同度百分比 = (匹配數 x 100)/對齊區域 (例如連續核苷酸序列) 長度。計算連續核苷酸序列的相同度百分比時不可對序列進行插入和刪除。應知在判定相同度時，只要核鹼基形成瓦特生克立克 (Watson-Crick) 鹼基配對的功能留存，即可不考量核鹼基的化學修飾 (例如在計算 % 相同度時，5'-甲基胞嘧啶與胞嘧啶視為相同)。

【0351】 雜交

【0352】 本文所用的術語「雜交」是指兩股核酸 (例如一股寡核苷酸及一股目標核酸) 在相對股上的鹼基對之間形成氫鍵，從而形成雙股螺旋。兩股核酸之間的結合親和力是指雜交的強度。其通常用融化溫度 (T_m) 來描述，所述融化溫度的定義是一半寡核苷酸與標靶核酸形成雙股螺旋時的溫度。在生理條件下， T_m 並非完全地與親和力成比例 (Mergny 與 Lacroix, 2003 年，*Oligonucleotides* 13:515–537)。標準狀態吉布斯自由能 ΔG° 更能準確代表結合親和力，並且與反應的離解常數 (K_d) 之間具有 $\Delta G^\circ = -RT \ln(K_d)$ 的關係，其中 R 是氣體常數，而 T 是絕對溫度。因此，寡核苷酸與標靶核酸之間反應的非常低的 ΔG° 體現所述寡核苷酸與標靶核酸之間的強勢雜交。 ΔG° 是與含水濃度為 1M、pH 為 7、溫度為 37°C 的反應關聯的能量。寡核苷酸與標靶核酸的雜交是自發性反應，而自發性反應的 ΔG° 小於零。 ΔG° 可經由實驗來測量，例如，利用如 Hansen 等人 1965 年在 *Chem. Comm.* 36–38 及 Holdgate 等人 2005 年在 *Drug Discov Today* 中所描述的等溫滴定微量熱法 (ITC)。具有通常技術者應知，市面上可購得用於測量 ΔG° 的商用設備。 ΔG° 亦可透過數值方式進行估計，例如藉由利用 SantaLucia 於 1998 年在 *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 1460–1465 中所述的最近鄰模型使用 Sugimoto 等人於 1995 年在 *Biochemistry*

34:11211–11216 中及 McTigue 等人於 2004 年在 *Biochemistry* 43:5388–5405 中所述的適當取得的熱動力學參數進行。在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸以低於 -10 kcal 的估計 ΔG° 值 (對於長度為 10 至 30 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。在某些實施例中，雜交的程度或強度是以標準狀態吉布斯自由能 ΔG° 來測量。該等反義寡核苷酸可以低於 -10 kcal 諸如低於 -15 kcal、諸如低於 -20 kcal 及諸如低於 -25 kcal 範圍的估計 ΔG° 值 (對於長度為 8 至 30 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。在一些實施例中，該等寡核苷酸以 -10 至 -60 kcal 諸如 -12 至 -40 kcal、諸如 -15 至 -30 kcal 或 -16 至 -27 kcal、諸如 -18 至 -25 kcal 的估計 ΔG° 值與標靶核酸雜交。

【0353】 示例性 TDP-43 RNA 標靶

【0354】 在一些實施例中，TDP-43 標靶 RNA 為稱為 stathmin 2 或 SCG10、SCGN10 的哺乳動物蛋白，例如作為以下基因所揭示的人類 STMN2：ENSG00000104435 (ensemble.org)，其在人類染色體 8：79,610,814 至 79,666,175 正向股 (GRCh38:CM000670.2) 上編碼。

【0355】 在一些實施例中，TDP-43 標靶 RNA 為 CAMK2B。

【0356】 在一些實施例中，TDP-43 標靶 RNA 為 KALRN。

【0357】 在一些實施例中，TDP-43 標靶 RNA 為 UNC13A。

【0358】 在一些實施例中，TDP-43 標靶 RNA 為 ACTL6B。

【0359】 目標細胞

【0360】 如本文所用，術語「標靶細胞」係指表現靶向 TDP-43 RNA 標靶的細胞，其表現將藉由投予本發明之化合物得以改正。適當地，標靶細胞為進一步 TDP-43 耗乏的。對於實驗用途，可將 TDP-43 耗乏工程化改造至細胞中，例如經由基因工程 (例如 CRISPR/CAS9) 或經由使用 TDP-43 的 ASO 抑制劑進行。

【0361】在某些實施例中，所述目標細胞可以是活體內或活體外的。在某些實施例中，所述目標細胞是哺乳動物細胞，例如嚙齒動物細胞，例如小鼠細胞或大鼠細胞，或靈長類動物細胞，例如猴子細胞或人類細胞。

【0362】在一個實施例中，標靶細胞為神經元細胞。

【0363】對於活體外評價，標靶細胞可為麩胺酸神經元 (在本文中亦稱為麩胺酸神經元細胞)，諸如人類麩胺酸神經元，諸如 TDP-43 耗乏的人類麩胺酸神經元。人類麩胺酸神經元可從 Cellular Dynamics 獲得 (iCell GlutaNeurons)。對於活體外評估，標靶細胞諸如麩胺酸神經元係活體外的。標靶細胞之 TDP-43 耗乏，例如用於活體外評估，可例如使用反義寡核苷酸或 siRNA 試劑來達到，或者可經工程化改造至細胞中，例如經由 CRISPR/Cas9 編輯或 shRNA 載體表現進行。如實例中進一步所示，標靶細胞 (例如用於活體外使用) 可為人類富潛能幹細胞衍生的神經元，例如這些可作為 iCell GlutaNeurons 套組 01279 Cat. R1034 (Fujifilm Cellular Dynamics) 獲得。

【0364】**剪接調節**

【0365】剪接調節可用於改正隱蔽性剪接、調節替代剪接、復原開讀框並誘導蛋白敲低。

【0366】剪接調節可藉由允許對前驅 mRNA 之不同剪接產物進行定量評定的 RNA 定序 (RNAseq) 或藉由使用專為一種或另一種剪接形式而設計的 PCR 測定的數位液滴 PCR 進行測定。在本發明的一些實施例中，反義寡核苷酸調節 STMN2 前驅 mRNA 之剪接，例如它們降低包含位於外顯子 1 與外顯子 2 之間的 RNA 序列的成熟 STMN2 mRNA (如實例中所示) 之含量，例如在標靶細胞或 TDP-43 耗乏細胞中調節。在本發明的一些實施例中，反義寡核苷酸調節 STMN2 前驅 mRNA 之剪接，例如它們增強不包含位於外顯子 1 與外顯子 2 之

間的 RNA 序列的成熟的正確剪接之 STMN2 mRNA (稱為 WT STMN2 轉錄本) 之含量，例如在標靶細胞中調節。

【0367】 高親和力經修飾之核苷

【0368】 高親和力經修飾之核苷是一種經修飾之核苷酸，當併入反義寡核苷酸中時，可增強該反義寡核苷酸對其互補標靶之親和力，例如藉由融化溫度 (T_m) 所測量。本發明之高親和力經修飾之核苷較佳的是造成每一修飾核苷的融化溫度增加 $+0.5$ 至 $+12^{\circ}\text{C}$ ，更佳的是 $+1.5$ 至 $+10^{\circ}\text{C}$ ，最佳的是 $+3$ 至 $+8^{\circ}\text{C}$ 。此技術領域中已有眾多為人所知的高親和力經修飾之核苷，包括例如許多 2' 取代核苷以及鎖核酸 (LNA) (見例如 Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 及 Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213)。

【0369】 糖修飾

【0370】 本發明之反義寡核苷酸 (其包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列) 可進一步包含一個或多個具有修飾糖部分的核苷，亦即與 DNA 及 RNA 中存在的核糖部分相較時糖部分之修飾。

【0371】 目前已製成了眾多包含經修飾核糖部分的核苷，主要目的為改善寡核苷酸的特定特性，例如親和力及/或核酸酶抗性。

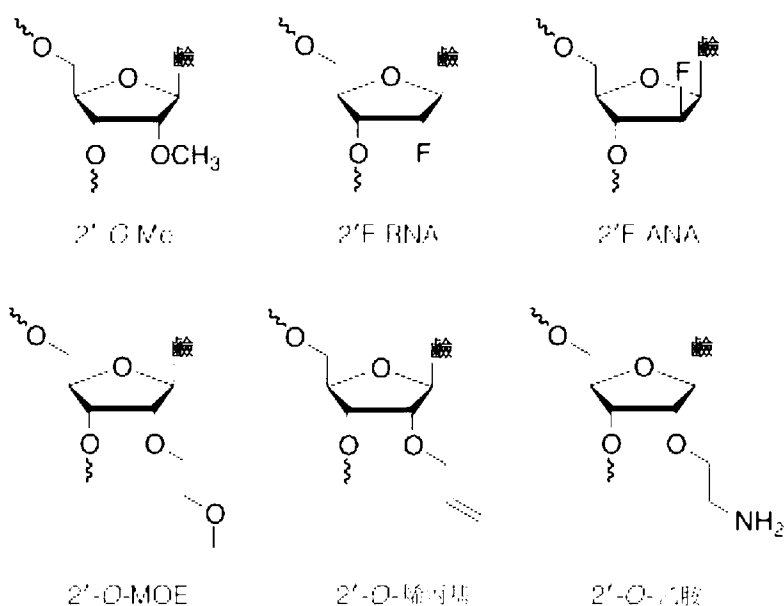
【0372】 這些修飾包括對核糖環結構的修飾，例如取代為己糖環 (HNA)，或通常在核糖環上的 C2 與 C4 碳原子之間具有雙自由基橋的雙環 (LNA)，或通常在 C2 與 C3 碳原子之間無鍵結的未連結核糖環 (例如 UNA)。其他糖修飾核苷包括，例如，雙環己糖核酸 (WO2011/017521) 或三環核酸 (WO2013/154798)。修飾核苷也包括將糖部分取代為非糖部分的核苷，例如胜肽核酸 (PNA) 或 N-嗎啉基核酸的情形。

【0373】糖修飾也包括經由將核糖環上的取代基團改變為除在 DNA 及 RNA 核苷中自然存有的氫或 2'-OH 基團以外的基團來進行修飾。取代基可例如在 2'、3'、4' 或 5' 位置導入。

【0374】2' 糖修飾核苷

【0375】2' 糖修飾核苷是在 2' 位置 (2' 取代核苷) 具有非 H 或 -OH 的取代基的核苷或包含能夠在核糖環中的 2' 碳與第二碳之間形成架橋的 2' 連結雙自由基的核苷，例如 LNA (2' - 4' 雙自由基架橋) 核苷。

【0376】更確切地，2' 糖取代核苷的開發頗受關注，目前也已發現許多 2' 取代核苷在併入寡核苷酸中時具有助益特性。例如，2' 修飾糖可加強所述寡核苷酸的結合親和力及/或增加所述寡核苷酸的核酸酶抗性。2' 取代修飾核苷的實例包括 2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA (MOE)、2'-胺基-DNA、2'-氟基-RNA 及 2'-F-ANA 核苷。更多實例請參看例如 Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 及 Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213 以及 Deleavey 與 Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937。以下為 2' 取代修飾核苷的圖解。



【0377】 在本發明中，2' 取代糖修飾核苷並不包括 2' 橋接核苷，如 LNA。

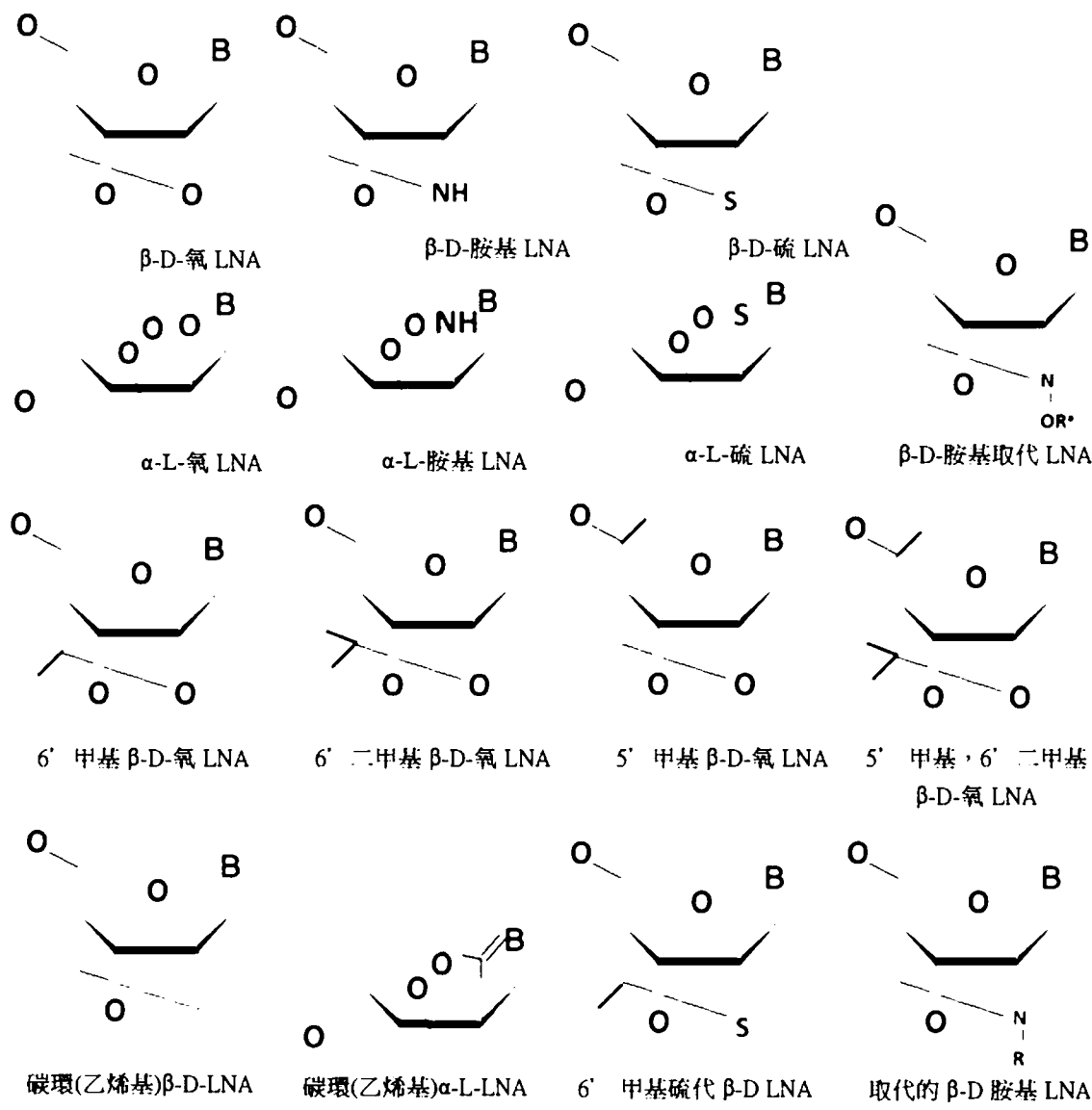
【0378】 **鎖核酸核苷(LNA 核苷)**

【0379】 「LNA 核苷」是一種 2'- 修飾核苷，所述 2'- 修飾核苷包含連結所述核苷的核糖環之 C2' 與 C4' 的雙自由基 (此雙自由基亦稱為「2' - 4' 架橋」)，其可限制或鎖定所述核糖環的構造。該等核苷於文獻中也稱為橋接核酸或雙環核酸 (BNA)。鎖定核糖的構造，可在將 LNA 併入寡核苷酸中而產生互補 RNA 或 DNA 分子時提升雜交親和力 (雙股螺旋穩定化)。藉由測量寡核苷酸/補體雙股螺旋的融化溫度，可對此進行常規的判定。

【0380】 非限制性地，例示 LNA 核苷已於 WO 99/014226、WO 00/66604、WO 98/039352、WO 2004/046160、WO 00/047599、WO 2007/134181、WO 2010/077578、WO 2010/036698、WO 2007/090071、WO 2009/006478、WO 2011/156202、WO 2008/154401、WO 2009/067647、WO 2008/150729、Morita 等人，Bioorganic & Med.Chem.Lett.12, 73-76, Seth 等人 J. Org.Chem. 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81 及 Mitsuoka 等人，Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238 以及 Wan 與 Seth，J. Medical Chemistry 2016, 59, 9645-9667 中揭露。

【0381】 方案 1 中揭露了其他非限制性例示 LNA 核苷。

【0382】 方案 1：



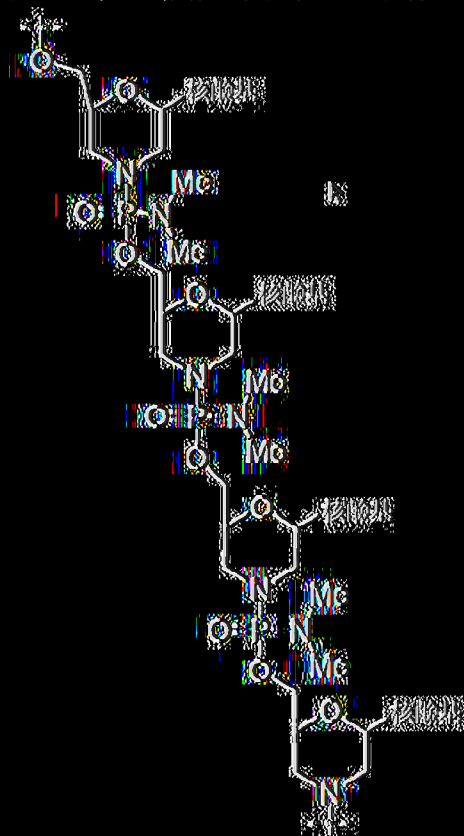
【0383】 特定 LNA 核苷為 β-D-氧-LNA、6'-甲基-β-D-氧 LNA，例如 (S)-6'-甲基-β-D-氧-LNA (ScET) 及 ENA。

【0384】 具有特定優勢的 LNA 為 β-D-氧-LNA。

【0385】 *N*-嗎啉基寡核苷酸

【0386】 在某些實施例中，本發明的反義寡核苷酸包含 *N*-嗎啉基核苷或由 *N*-嗎啉基核苷組成（即，是 *N*-嗎啉基寡聚體並且作為磷二酯胺酯 *N*-嗎啉基寡聚體 (PMO)）。剪接調節 *N*-嗎啉基寡核苷酸已被批准用於臨床-例如參見伊特普森 (eteplirsen)，一種靶向 DMD 中框移突變的 30 nt 的 *N*-嗎啉基寡核苷酸

酸，用於治療杜顯氏肌肉萎縮症。N-噁啉基寡核苷酸具有接附至六員嘧啶環上而非核糖上的核鹼基，諸如透過磷二酯胺基基團連接的嘧啶基嘧啶末噁啉環，例如以下 4 個連續的 N-噁啉基核苷酸的給示：



[(0387)] 在某些實施例中，本發明的 N-噁啉基寡核苷酸的長度可為例如 20-40 個 N-噁啉基核苷酸，諸如長度為 N-噁啉基 25-35 個核苷酸。

[(0388)] 核糖核酸酶 III 活性與招募

[(0389)] 反義寡核苷酸的 RNase III 活性是指當其與互補 RNA 分子在雙鏈體中時，招募 RNase III 的能力。WO01/23613 提供判定 RNase III 活性的活體外方法，可用於判定招募 RNase III 的能力。以具有與受測修飾寡核苷酸相同的鹼基序列但在寡核苷酸中的全部單體之間僅包含具有硫代磷酸酯鍵結的 DNA 單體的寡核苷酸為基準，並且使用 WO01/23613 (經參照併入於此) 提供的實例 91-95 所描述的方法，以 $\mu\text{mol/l/min}$ 確定初始速率，如果一寡核苷酸與互補標靶核酸序列反應的初始速率為上述基準初始速率的至少 5%，諸如至少 10% 或超

過 20%，則通常認為該寡核苷酸能夠招募 RNase H。在判定 RNase H 活性時可使用瑞士琉森 Lubio Science GmbH 的重組型 RNase H1。

【0390】 已知 DNA 寡核苷酸可有效地招募 RNaseH，缺口體 (gapmer) 寡核苷酸也是，包含 DNA 核苷區域（通常至少 5 或 6 個連續的DNA核苷）、在 5' 和 3' 側翼為包含 2' 糖修飾核苷的區域，通常具有高親和力 2' 糖修飾的核苷，諸如 2-O-MOE 和/或 LNA。為了有效地調節剪接，前驅 mRNA 的降解是非所欲的，且由此較佳的是避免標靶的 RNaseH 降解。因此，本發明之反義寡核苷酸較佳地並非缺口體寡核苷酸。可藉由限制反義寡核苷酸中的連續 DNA 核苷酸的數量來避免 RNaseH 募集，因此對於有效的剪接調節，可使用混合聚體或全聚體設計。

【0391】 混合聚體和全聚體

【0392】 對於剪接調節，使用不招募 RNAaseH 的反義寡核苷酸通常是有利的。由於 RNaseH 活性需要連續的 DNA 核苷酸序列，因此反義寡核苷酸的 RNaseH 活性可藉由設計不包含具有多於 3 個或多於 4 個連續 DNA 核苷區域的反義寡核苷酸來實現。這可藉由使用具有混合聚體設計的反義寡核苷酸或其連續的核苷區域來實現，其包含糖修飾的核苷（諸如 2' 糖修飾核苷）和 DNA 核苷的短區域（諸如 1、2 或 3 個 DNA 核苷）。在本文中，混合聚體的例示為每二個設計，其中核苷在 1 個 LNA 與 1 個 DNA 核苷之間交替，例如 LDLDLDLDLDDL，具有 5' 及 3' 末端 LNA 核苷，以及每三個設計，諸如 LDDLDDLDDLDDL，其中每三個核苷為 LNA 核苷。

【0393】 全聚體是不包含 DNA 或 RNA 核苷的反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列，並且可例如僅包含 2'-O-MOE 核苷，諸如完全 MOE 硫代磷酸酯，例如 MMMMMMMMMMMMMMMMMMMMMM，其中 M = 2'-O-MOE，其經報導是用於治療用途的有效剪接調節劑。替代性地，混合聚體可包含經修飾之核

核苷的混合物，諸如 MLMLMLMLMLMLMLML，其中 L 為 LNA，且 M 為非 LNA 經修飾之核苷諸如 2'-O-MOE 核苷。

【0394】有利地，混合聚體和全聚體中的核苷間核苷可為硫代磷酸酯，或混聚體中的大多數核苷鍵結可為硫代磷酸酯。舉例而言，混合聚體和全聚體可包含其他核苷間鍵結，諸如磷酸二酯或硫代磷酸鍵結 (phosphorodithioate)。

【0395】寡核苷酸中的區域 D' 或 D''

【0396】本發明之寡核苷酸的連續核鹼模體列通常與不同 TDP-43 RNA 標靶中存在的多個 TDP-43 結合位點互補。與 TDP-43 結合位點互補諸如完全互補的反義寡核苷酸之區域稱為連續核苷酸序列。在一些實施例中，反義寡核苷酸之所有核苷在連續核苷酸序列內 (亦即反義寡核苷酸及連續核苷酸序列具有相同長度的核苷酸)。在一些實施例中，反義寡核苷酸包含連續核苷酸序列及視情況選用的基於核苷酸的連接子區域，該連接子區域可將寡核苷酸連結至視情況選用的官能團諸如結合物或其他非互補的末端核苷酸 (例如區域 D' 或 D'')。

【0397】本發明之寡核苷酸可在一些實施例中包含寡核苷酸的連續核苷酸序列或由其組成，其與該標靶核酸互補，諸如混合聚體及全聚體區域，以及進一步的 5' 及/或 3' 核苷。所述進一步的 5' 及/或 3' 核苷可與或不與所述目標核酸為完全互補。該等進一步的 5' 及/或 3' 核苷本文中可稱為區域 D' 及 D''。

【0398】區域 D' 或 D'' 的加入可用於將該連續核苷酸序列 (諸如混合聚體或總聚體) 連接至結合物部分或另一官能基團。當用於接合該連續核苷酸序列與結合物部分時，其可做為生物可切斷型連接子。替代性地，其可用於提供核酸外切酶保護或促進合成或製造。

【0399】區域 D' 或 D'' 可獨立包含或具有 1、2、3、4 或 5 個外加核苷酸，其可與所述標靶核酸為互補或不為互補。鄰接 F 或 F' 區域的核苷酸並非

糖修飾核苷酸，例如 DNA 或 RNA 或其鹼基修飾版本。D' 或 D'' 區域可做為對核酸酶易感的生物可切斷型連接子 (見連接子定義)。在某些實施例中，所述外加 5' 及/或 3' 端核苷酸是與磷酸二酯鍵結連結，且為 DNA 或 RNA。適用為區域 D' 或 D'' 的核苷酸基生物可切斷型連接子可參照 WO2014/076195 的揭露，舉例而言可包括磷酸二酯連結 DNA 二核苷酸。生物可切斷型連接子在聚寡核苷酸構造中的使用是揭示於 WO2015/113922，在該案中其係用於連結單一寡核苷酸中的多重反義構造。

【0400】 在一個實施例中，本發明之反義寡核苷酸除包含組成混合聚體及全聚體的該連續核苷酸序列之外，還包含區域 D' 及/或 D''。

【0401】 在某些實施例中，該位在區域 D' 或 D'' 與混合聚體和全聚體之間的核苷間鍵結是磷酸二酯鍵結。

【0402】 **連接子**

【0403】 鍵結或連接子是兩個原子之間的連接，用以將一個關注中的化學基團或區段經由一或多個共價鍵連結至另一個關注中的化學基團或區段。結合物部分可直接或透過連結部分 (例如連接子或繫鏈) 連接至該寡核苷酸。連接子可將第三區域，例如結合物部分 (區域 C)，共價連接至第一區域，例如與所述標靶核酸互補的寡核苷酸或連續核苷酸序列 (區域 A)。

【0404】 在本發明的一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可視情況包含連接子區域 (第二區域或區域 B 及/或區域 Y)，其位於與該標靶核酸互補的反義寡核苷酸或連續核苷酸序列 (區域 A 或第一區域) 與結合物部分 (區域 C 或第三區域) 之間。

【0405】 區域 B 意指包含或具有一個生理不安定鍵的生物可切斷型連接子，所述生理不安定鍵在哺乳動物體內常態存在或與之類似的條件下會成為可切斷的鍵。生理不安定連接子經歷化學轉換 (例如，切斷) 的條件包括化學條

件，例如 pH、溫度、氧化或還原條件或作用劑，以及哺乳動物細胞內所常態存在或與之類似的鹽濃度。哺乳動物細胞內條件亦包括通常存在於哺乳動物細胞中的酵素活性，例如蛋白分解酶或水解酶或核酸酶的活性。在一實施例中，所述生物可切割型連接子易感於 S1 核酸酶切割。在一些實施例中，核酸酶易感連接子包含 1 個至 5 個之間的核苷，諸如包含至少兩個連續磷酸二酯鍵結的 DNA 核苷。在 WO 2014/076195 中更詳細地闡述了含有磷酸二酯的生物可切斷型連接子。

【0406】 區域 Y 意指未必為生物可切斷型但主要功能是將結合物部分 (區域 C 或第三區域) 共價連接至寡核苷酸 (區域 A 或第一區域) 的連接子。區域 Y 連接子可包含鏈狀結構或重複單元諸如乙二醇、胺基酸單元或胺基烷基團的寡聚物。本發明之反義寡核苷酸可由以下區域元件建構而成：A-C、A-B-C、A-B-Y-C、A-Y-B-C 或 A-Y-C。在一些實施例中，連接子 (區域 Y) 為胺基烷基，諸如 C2 至 C36 胺基烷基基團，包括例如 C6 至 C12 胺基烷基基團。在某些實施例中，該連接子 (區域 Y) 為 C6 胺基烷基基團。

【0407】 治療

【0408】 本文所用的「治療」一詞意指治療既有疾病 (例如本文所提及之疾病或疾患)，或防範疾病，也就是預防。因此應知，本文中所稱的治療，於某些實施例中，是屬於預防疾病性質。在一些實施例中，治療並非預防性的，例如治療係對已在患者中診斷出的現有疾病病況之治療。

【0409】 本發明之反義寡核苷酸

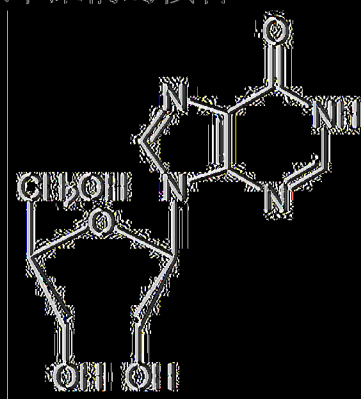
【0410】 本發明之反義寡核苷酸與多個獨立的前驅 mRNA 轉錄本上的 RNA 結合位點互補，諸如與多個前驅 mRNA 轉錄本上的 TDP-43 RNA 結合位點互補。本發明之反義寡核苷酸能夠調節多個前驅 mRNA 轉錄本之表現 (例如經由 (獨立地) 調節前驅 mRNA 剪接)、增強 RNA 穩定性、增強編碼蛋白之表

現、減少由前驅 mRNA 編碼的截短蛋白之表現。如實例中所示，本發明之反義寡核苷酸因此可用於增強前驅 mRNA 加工成編碼正確表現的功能性蛋白的成熟 mRNA 之保真度。本發明之反義寡核苷酸因此可適用於治療與前驅 mRNA 成熟之失調相關聯之疾病。

[(0411)] 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸可包含該反義寡核苷酸與標靶核酸 UDP-43 結合區之間的一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或更多個錯配。儘管存在錯配，但與標靶核酸之雜交仍可能足以顯示出對 UDP-43 RNA 標靶 RNA 的所期望之調節。藉由增加反義寡核苷酸中核苷酸的數量及/或增加能夠增加與存在於反義寡核苷酸序列內之標靶 (諸如 2' 糖修飾之核苷，包括 tRNA) 的結合親和力的經修飾之核苷的數量，可有利地補償由錯配導致的減少的結合親和力。

[(0412)] 在一些實施例中，在錯配位置處可使用一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或更多個通用核苷，諸如肌苷。

[(0413)] 肌苷為具有以下結構的核苷：



[(0414)] 當反義寡核苷酸靶向具有不相同的 UDP-43 結合區的不同 UDP-43 標靶 RNA 時，通用核苷特別有用。

[(0415)] 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 UDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括一個或多個通用核苷酸。

【0416】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括兩個或更多個通用核苷酸。

【0417】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括三個或更多個通用核苷酸。

【0418】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括四個或更多個通用核苷酸。

【0419】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括五個或更多個通用核苷酸。

【0420】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括六個或更多個通用核苷酸。

【0421】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括七個或更多個通用核苷酸。

【0422】 在一些實施例中，連續核苷酸序列可在代表與 TDP-43 結合位點或標靶序列之錯配的位置處包括八個或更多個通用核苷酸。

【0423】 在一些實施例中，在代表錯配的位置處含有一個或更多個諸如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個或八個或更多個通用核苷酸的本發明之反義寡核苷酸可以低於 -10 kcal 的估計 ΔG° 值 (對於長度為 10 至 32 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。

【0424】 在一些實施例中，含有一個或更多個諸如兩個或更多個、三個或更多個、四個或更多個、五個或更多個、六個或更多個、七個或更多個或八個或更多個錯配的本發明之反義寡核苷酸可以低於 -12 kcal、-15 kcal、-17 kcal、-20 kcal、-30 kcal、-40 kcal、-50 kcal 或 -60 kcal 的估計 ΔG° 值 (對於長度為 10 至 32 個核苷酸的寡核苷酸) 與標靶核酸雜交。

【0425】 ΔG° 值之計算如上文所述。

【0426】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列在長度上包含以下數目之連續核苷酸或由其組成：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 或 40 個。

【0427】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列包含選自由以下所組成之群組之序列或由其組成：序列 SEQ ID NO 1 至 83 或 SEQ ID NO 118 至 126。應當理解，SEQ ID NO 1 至 83 或 SEQ ID NO 118 至 126 中所示的序列可包括修飾核鹼基，該等修飾核鹼基在鹼基配對中有所示的核鹼基的作用，例如可使用 5-甲基胞嘧啶代替甲基胞嘧啶。肌苷可用以作為通用鹼基。

【0428】 在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列在長度上包含 8 至 30 個或 8 至 40 個核苷酸或由其組成，其與選自由以下所組成之群組之序列具有至少 75% 諸如至少 80%、至少 85%、至少 90% 同一性、至少 95% 同一性或多於 95% 同一性：SEQ ID NO: 1 至 83 或 SEQ ID NO: 118 至 126。在一些實施例中，反義寡核苷酸或連續核苷酸序列在長度上包含 8 至 30 個或 8 至 40 個核苷酸或由其組成，其與選自由以下所組成之群組之序列具有 100% 同一性：SEQ ID NO: 1 至 83 或 SEQ ID NO: 118 至 126。

【0429】 應當理解的是，例如可以修飾連續的核鹼基序列（模體序列）以增加核酸酶抗性及/或對目標核酸結合的親和力。

【0430】 將經修飾之核苷（例如高親和力經修飾之核苷）併入寡核苷酸序列的模式，通常稱為寡核苷酸設計。

【0431】 用經修飾之核苷及 DNA 核苷來設計本發明之反義寡核苷酸。有利的是，使用高親和力經修飾之核苷。

【0432】 在一個實施例中，包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列的反義寡核苷酸可進一步包含至少 1 個經進一步或額外修飾之核苷，諸如至少 2 個、至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 13 個、至少 14 個、至少 15 個、至少 16 個經修飾之核苷、至少 17 個經修飾之核苷、至少 18 個經修飾之核苷、至少 19 個經修飾之核苷、至少 20 個經修飾之核苷、至少 21 個經修飾之核苷、至少 22 個經修飾之核苷、至少 23 個經修飾之核苷、至少 24 個經修飾之核苷、至少 25 個經修飾之核苷、至少 26 個經修飾之核苷、至少 27 個經修飾之核苷、至少 28 個經修飾之核苷、至少 29 個經修飾之核苷、至少 30 個經修飾之核苷、至少 31 個經修飾之核苷、至少 32 個經修飾之核苷、至少 33 個經修飾之核苷、至少 34 個經修飾之核苷、至少 35 個經修飾之核苷、至少 36 個經修飾之核苷、至少 37 個經修飾之核苷、至少 38 個經修飾之核苷、至少 39 個經修飾之核苷或更多。在一個實施例中，包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列的反義寡核苷酸可進一步包含 1 至 10 個經修飾之核苷，諸如 2 至 9 個經修飾之核苷，諸如 3 至 8 個經修飾之核苷，諸如 4 至 7 個經修飾之核苷，諸如 6 或 7 個經修飾之核苷。適當的修飾描述於「經修飾之核苷」、「高親和力經修飾之核苷」、「糖修飾」、「2' 糖修飾」及「鎖核酸 (LNA)」下。

【0433】 在一個實施例中，包含含有一個或多個 2'-MOE 核苷的連續核苷酸序列的反義寡核苷酸可進一步包含一個或多個糖修飾之核苷諸如 2' 糖修飾之核苷。較佳的是，本發明之寡核苷酸可進一步包含獨立地選自由以下所組成之群組的一個或多個 2' 糖修飾之核苷：2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-胺基-DNA、2'-氟基-DNA、阿拉伯糖核酸

(ANA)、2'-氟基-ANA 及 LNA 核苷。若修飾核苷中的一個或多個為鎖核酸 (LNA)，則是有利的。

【0434】 在一進一步實施例中，反義寡核苷酸包含至少一個經修飾之核苷間鍵結。適當的核苷間修飾描述於「經修飾之核苷間鍵結」下。如果連續核苷酸序列內的至少 75%（諸如所有）核苷間鍵結是硫代磷酸酯或硼酸磷酸核苷間鍵結，則是有利的。在一些實施例中，反義寡核苷酸之連續序列中之核苷酸間鍵結中之所有皆為硫代磷酸酯鍵結。

【0435】 醫藥上可接受之鹽

【0436】 如本文所用，術語「鹽」符合其通常已知之含義，即陰離子及陽離子之離子組合體。

【0437】 本發明考慮本發明之反義寡核苷酸之醫藥上可接受之鹽。換言之，本發明提供本發明之反義寡核苷酸之醫藥上可接受之鹽。

【0438】 在一些實施例中，醫藥上可接受之鹽為鈉鹽、鉀鹽或銨鹽。

【0439】 本發明提供一種本發明之反義寡核苷酸之醫藥上可接受之鈉鹽。

【0440】 本發明提供一種本發明之反義寡核苷酸之醫藥上可接受之鉀鹽。

【0441】 本發明提供一種本發明之反義寡核苷酸之醫藥上可接受之銨鹽。

【0442】 反義寡核苷酸剪接調節物之遞送

【0443】 本發明提供本發明之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸係囊裝於基於脂質的遞送載體中，共價連結至或囊裝於樹枝狀聚合物中，或者結合至適體。

【0444】這可能是為了將本發明之反義寡核苷酸遞送至標靶細胞及/或改善該反義寡核苷酸之藥物動力學。

【0445】基於脂質的遞送載體之實例包括水包油乳液、微胞、脂質體及脂質奈米顆粒。

【0446】製造方法

【0447】在一進一步態樣中，本發明提供製造本發明之反義寡核苷酸之方法，該方法包含使核苷酸單元反應並藉此形成包含在寡核苷酸中的共價連接之連續核苷酸單元。較佳地，該方法使用亞磷醯胺化學法（參見例如 Caruthers 等人，1987，Methods in Enzymology vol.154，第 287-313 頁）。在一進一步實施例中，該方法進一步包含使連續核苷酸序列與接合部分 (配體) 反應，以使結合物部分共價接附至反義寡核苷酸。在一進一步態樣中，提供一種用以製造本發明之組成物之方法，該方法包含將本發明之反義寡核苷酸與醫藥上可接受之稀釋劑、溶劑、載劑、鹽及/或佐劑混合。

【0448】醫藥組成物

【0449】在一進一步態樣中，本發明提供醫藥組成物，該等醫藥組成物包含任一上述反義寡核苷酸以及醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、鹽及/或佐劑。醫藥上可接受之稀釋劑包括磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS)，而醫藥上可接受之鹽包括但不限於鈉鹽及鉀鹽。在一些實施例中，醫藥上可接受之稀釋劑為無菌磷酸鹽緩衝生理食鹽水。在一些實施例中，反義寡核苷酸係以 50 至 300 μ M 溶液之濃度用於醫藥上可接受之稀釋劑中。

【0450】應用

【0451】本發明之反義寡核苷酸可於例如診斷學、治療法及預防法等領域用作研究試劑。

【0452】 在研究中，可在細胞 (例如活體外細胞培養物，諸如神經元細胞) 及實驗動物中使用此類反義寡核苷酸來模擬 TDP-43 之活性，從而促進對標靶的功能分析，或評估其作為治療介入標靶的實用性。

【0453】 本發明提供一種在正表現異常或耗乏含量之 TDP-43 的細胞中增強 TDP-43 功能性之方法，諸如活體內或活體外方法，該方法包含向該細胞以有效量投予本發明之反義寡核苷酸或醫藥組成物。在一些實施例中，標靶細胞為哺乳動物細胞，特別是人類細胞。標靶細胞可以為活體外細胞培養物或形成哺乳動物組織的一部分的活體內細胞。在較佳實施例中，標靶細胞為神經元細胞，諸如正常 TDP-43 活性被耗乏的神經元細胞。在一些實施例中，標靶細胞可表現 TDP-43 的疾病相關聯之變異體，及/或表現功能障礙的 TDP-43。

【0454】 在治療方面，可向疑似患有可藉由模擬 TDP-43 來治療之疾病或疾患的動物或人投予反義寡核苷酸。

【0455】 本發明提供治療或預防疾病之方法，該等方法包含向罹患或易患該疾病之個體投予治療或預防有效量之本發明之反義寡核苷酸或本發明之醫藥組成物。

【0456】 本發明亦涉及用為藥物的如本文所定義之反義寡核苷酸或醫藥組成物。

【0457】 如本發明之反義寡核苷酸或醫藥組成物通常以有效量投予。

【0458】 本發明亦提供如所述的本發明之反義寡核苷酸用於製造供治療如本發明之疾患的藥物、或用於治療如本文所指疾患之方法之用途。

【0459】 本發明進一步涉及如本文所定義之反義寡核苷酸或醫藥組成物用於製造供治療神經疾患 (如特徵在於 TDP-43 病變或 TDP-43 從細胞核錯誤定位的神經退化性疾患，諸如 ALS) 的藥物之用途。

【0460】 本發明亦提供本發明之反義寡核苷酸，該反義寡核苷酸用於治療本文所指之疾病或疾患之方法中。

【0461】 在一個實施例中，本發明涉及反義寡核苷酸或醫藥組成物，該等反義寡核苷酸或醫藥組成物用於治療神經疾患 (如特徵在於 TDP-43 病變或 TDP-43 從細胞核錯誤定位的神經退化性疾患，諸如 ALS)。

【0462】 疾病或疾患可選自由以下所組成之群組：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)，額顳葉變性 (FTLD)，進行性核上神經麻痺症 (PSP)，原發性側索硬化症，進行性肌萎縮，阿滋海默症，帕金森病，自閉症，海馬迴硬化性失智症，唐氏症，亨汀頓氏舞蹈症，多發性硬化疾病，諸如第三型脊髓小腦性失調症，肌病及慢性創傷性腦病變。

【0463】 投予

【0464】 本發明之反義寡核苷酸或醫藥組成物可例如經由腦內、腦室內或鞘內腔投予來投予。

【0465】 在一較佳實施例中，本發明之反義寡核苷酸或醫藥組成物係藉由腸胃外途徑投予，包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注、鞘內或顱內，例如腦內或腦室內、玻璃體內投予。在一個實施例中，活性反義寡核苷酸或醫藥組成物係經靜脈內投予。在另一實施例中，活性反義寡核苷酸或醫藥組成物係經皮下投予。

【0466】 組合療法

【0467】 在一些實施例中，本發明之反義寡核苷酸或本發明之醫藥組成物係用於與一種或多種其他治療劑進行組合治療。

【0468】 實例

【0469】 實例 1：鑑定在不存在 TDP43 蛋白的情況下錯誤剪接的 mRNA

【0470】 ALS 疾病的一個標誌性特徵為在患者的一小部分神經元細胞中存在細胞質聚集的 TDP43 蛋白。TDP43 細胞質聚集的結果是其在細胞核中被耗乏，因此無法在此處發揮其正常功能。

【0471】 已表明 TDP43 影響 mRNA 剪接。為鑑定其 mRNA 受存在的 TDP43 調節的新基因，我們在神經元細胞模型中敲低 TDP43。對細胞進行 RNA 定序，並進行從頭轉錄本分析以鑑定具有新剪接模式的受影響之基因。

【0472】 將人類麩胺酸神經元 (Fujifilms) 以 60,000 個活細胞與 10,000 個活星狀細胞 (Fujifilms) 一起接種於包被有 200 μ l 培養基中的層粘連蛋白及聚(乙稀亞胺) 溶液 (Sigma Aldrich) 的 96 孔盤中 (第 -1 天)。

【0473】 為敲低 TDP-43，在第 0 天將化合物 A (ID NO: 1，SEQ ID 13) 以 5 μ M 添加到培養基中，在其他孔中添加 PBS 作為對照。在整個實驗期間，每週更換一半細胞培養基 3 次 (第 2、5、7、10、12、14 及 17 天)。在第 20 天使用 Magpure 裂解緩衝液 (Roche) 收穫細胞，並根據製造商的說明 (包括 DNase 處理步驟) 在 MagNA pure 96 系統 (Roche) 上分離 RNA。使用 KAPA mRNA HyperPrep Kit Illumina® 平台 (Roche) 由 100 ng 總 RNA 製備 NGS 文庫。文庫在 NovaSeq6000 定序儀 (Illumina) 上經歷雙末端定序，讀段長度為 150 bp。使用 CLC Genomics Workbench 21 進行資料分析。首先藉由使用 hg38 基因體組裝運行大間隙映射分析來分析資料，然後進行轉錄本發現。預測的新穎剪接事件係藉由人工目視來檢查，來鑑定真正的剪接事件。以下是一些已鑑定的由於 TDP43 耗乏而導致的錯誤剪接事件，隨後使用 ASO 將其再次復原 (實例 2)。

【0474】 STMN2：包含含有多腺苷酸訊號位點的新穎外顯子 2，導致截短的轉錄本，產生截短的 STMN2 蛋白。該新穎外顯子 2 的第一個鹼基位於 Chr 8 pos 79,616,822 (hg38) 處。

【0475】 CAMK2B：剪接供體位點的新穎用途導致延長的外顯子，引起轉錄本的無意義媒介的衰減。該延長的外顯子的最後一個鹼基位於位置 Chr 7 pos 44,222,117 (hg38) 處，其與 Chr 7 pos 44,220,901 (hg38) 處的下一個典型剪接受體位點剪接在一起。

【0476】 KALRN：包含新穎外顯子導致未成熟終止密碼子及轉錄本的無意義媒介衰減。該新穎外顯子具有兩個可能的剪接受體位點及相同的剪接供體位點，導致第一個及最後一個鹼基為 chr 3 (hg38)：(124,700,977；124,701,255) 或 (124,701,093 至 124,701,255) 的外顯子。

【0477】 UNC13A：包含新穎外顯子導致未成熟終止密碼子及轉錄本的無意義媒介衰減。該新穎外顯子具有兩個可能的剪接受體位點及相同的剪接供體位點，導致第一個及最後一個鹼基為 chr 19 (hg38)：(17,642,591；17,642,414) 或 (17,642,541-17,642,414) 的外顯子。UNC13A 位於負股上。

【0478】 ACTL6B：發現喪失 TDP43 後，ACTL6B 中包含新穎的 69 鹼基對外顯子。該新穎外顯子的第一個及最後一個鹼基為 100,650,643 及 100,650,575

【0479】 根據 hg38 人類基因註釋，ACTL6B 被置於負方向上。

【0480】 實例 2：在 TDP43 耗乏的麩胺酸神經元中使用包含膽固醇結合的 CA 重複序列 MOE ASO 改善對剪接之復原

【0481】 此處顯示了 CA 重複序列 ASO 在 TDP43 標靶 STMN2、KALRN、CAMK2B、ACTL6B 及 UNC13A 上誘導適當剪接的能力。我們表明，包含結合至 5' 末端的膽固醇的 MOE CA 重複序列 ASO 具有特別有效的能力來復原受影響之標靶基因之剪接。

【0482】 將人類麩胺酸神經元 (Fujifilms) 以 60,000 個活細胞與 10,000 個活星狀細胞 (Fujifilms) 一起接種於包被有 200 μ l 培養基中的層粘連蛋白及聚(乙

烯亞胺) 溶液 (Sigma Aldrich) 的 96 孔盤中 (第 -1 天)。為敲低 TDP-43，在第 0 天將化合物 A (ID NO: 1，SEQ ID 13) 以 5 μ M 添加到培養基中 (每個平盤的四個對照孔除外)。在整個實驗期間，每週更換一半細胞培養基 3 次 (第 2、5、7、9、12、14、16 及 19 天)。在第 5 天以可變劑量將 CA 重複序列 ASO 添加至細胞培養基中。(25uM、7.91uM、2.5uM、0.791uM、0.25uM、0.0791uM、0.025uM、0.00791 uM)。

【0483】總共用 7 種不同的含有 CA 重複序列的 ASO 以及一種陰性對照 ASO 處理細胞 (表 1)。平盤中的 12 個孔僅接受化合物 A (SEQ ID 13) 以作為基線參考。

【0484】在第 21 天使用 Magpure 裂解緩衝液 (Roche) 收穫細胞，並根據製造商的說明 (包括 DNase 處理步驟) 在 MagNA pure 96 系統 (Roche) 上分離 RNA。經純化之 RNA 在 cDNA 合成前於 90 變性 30 秒。根據製造商的說明，使用 iScript Advanced cDNA Synthesis Kit for RT-qPCR (Biorad) 創建 cDNA。

【0485】使用 QX1 系統 (Bio-Rad) 連同 QX1 軟體標準版，藉由液滴數位 PCR 進行標靶基因表現含量的測量。用於測量正常剪接之標靶 mRNA 之表現的 PCR 探針測定係經設計為跨越兩個外顯子，在兩者之間將出現新的「突變體」外顯子。

【0486】來自實驗的表現值顯示於表 1 中。在運行四重 ddPCR 反應中測量四個基因以檢查 RNA。混合物 1 (TARDBP、STMN2、KALRN、HPRT1) 混合物 2 (

【0487】使用在 Integrated DNA technologies (IDT) 合成的定制設計的 PCR 探針測定或來自 Bio-Rad 的預先設計的 ddPCR 測定：

探針混合物 1

TARDBP：

引子 1：CAGCTCATCCTCAGTCATGTC，引子 2：

GATGGTGTGACTGCAAACCTTC，探針：

/5Cy5/CAGCGCCCCACAAACACTTTTCT/3IAbRQSp/)

STMN2：

引子 1：CTGCTCAGCGTCTGC，引子 2：GTTGCGAGGTTCCGG，探針：

/5HEX/CTAAAACAG/ZEN/CAATGGCCTACAAGGAAAAAATGAAG/3IABkFQ

/

KALRN：

引子 1：CGAGCCCTCGGAGTTTG，引子 2：

TCCTTCCAAGAAATGGTGGC，探針：/56-

FAM/CGACTTCCA/ZEN/GAATATGATGCTGCTGCTGATG/3IABkFQ/

【0488】 以下 CY5.5 標記的 HPRT1 探針係購自 BioRad：

dHsaCPE13136107。

探針混合物 2：

ACTL6B：

引子 1：TCTGAGCCAAACCTGCAC，引子 2：

ATCAGCTCTGTCAGCTTCTCC，

探針：/5HEX/CGAGGCTCC/ZEN/GTGGAACACACG/3IABkFQ/)

UNC13A：

引子 1：GATCAAAGGCGAGGAGAAGG，引子 2：

TGGCATCTGGGATCTTCAC，探針：/56-

FAM/ACCTGTCTG/ZEN/CATGAGAACCTGTTCCACTTC /3IABkFQ/

CAMK2B：

引子 1：CTGACAGTGCCAATACCACC，引子 2：

GCTGCTCCGTGGTCTTAAT，探針：

/5Cy5/ATGAAGACGCTAAAGCCCGGAAGCAG/3IAbRQSp/

【0489】 以下 CY5.5 標記的 GAPDH 探針係購自 BioRad：
dHsaCPE70459273。

【0490】表 1：化合物表

Helm 註解鍵：

[LR](G) 為 β -D-氧-LNA 鳥嘌呤核苷，

[LR](T) 為 β -D-氧-LNA 胸腺嘧啶核苷，

[LR](A) 為 β -D-氧-LNA 腺嘌呤核苷，

[LR]([5meC]) 為 β -D-氧-LNA 5-甲基胞嘧啶核苷，

[MOE](G) 為 2'-O-甲氧基乙基-RNA 鳥嘌呤核苷，

[MOE](T) 2'-O-甲氧基乙基-RNA 胸腺嘧啶核苷，

[MOE](A) 2'-O-甲氧基乙基-RNA 腺嘌呤核苷，

[MOE]([5meC]) 2'-O-甲氧基乙基-RNA 5-甲基胞嘧啶核苷，

[dR](G) 為 DNA 鳥嘌呤核苷，

[dR](T) 為 DNA 胸腺嘧啶核苷，

[dR](A) 為 DNA 腺嘌呤核苷，

[dR]([C]) 為 DNA 胞嘧啶核苷，

[CholTEG] 為三甘醇連結的膽固醇

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ID NO: 9	CCAAATCT TATAATAA CTAC	SEQ ID NO 83	RNA1{[LR]([5meC])[sP].[dR](C)[sP].[LR](A)[sP].[LR](A)[sP].[LR](A)[sP].[dR](T)[sP].[dR](C)[sP].[dR](T)[sP].[dR](T)[sP].[dR](A)[sP].[dR](T)[sP].[dR](A)[sP].[dR](A)[sP].[dR](T)[sP].[dR](A)[sP].[LR](A)[sP].[LR]([5meC])[sP].[dR](T)[sP].[LR](A)[sP].[LR]([5meC])}.0	GTAGTTATTATAAGA TTTGG	SEQ ID NO 99
----------	------------------------------	--------------	--	--------------------------	--------------

【0491】 表 2：暴露於寡核苷酸後修復 TDP43 標靶 mRNA 剪接

【0492】 表 2 中顯示的資料經標準化至給定 PCR 設置 (HPRT1 或 GAPDH) 中存在的管家基因之表現，並最終標準化至未接受任何 TDP43 敲低或 CA 重複序列 ASO 的對照孔 (PBS) 之平均表現值。所有給定條件下的平均表現係顯示於最後一列中。KD (「敲低」，描述僅接受用降解 TDP43 mRNA 的缺口體 ASO 處理的孔)

治療	ASO 修復 濃度 uM	TDP43	STMN2	KALRN	ACTL6B	UNC13A	CAMK2B
KD		4.2	13.1	1.0	0.3	3.1	4.8
KD		4.8	14.1	0.8	0.5	2.9	8.6
KD		9.6	8.9	1.7	0.7	3.9	8.1
KD		8.0	12.5	3.5	0.4	3.0	6.6
KD		5.4	16.1	1.5	0.2	4.9	5.3
KD		5.8	22.1	4.1	1.4	4.3	8.7
KD		3.8	16.1	1.7	0.2	2.9	6.3
KD		5.6	18.7	3.1	0.6	3.4	8.2
KD		5.1	16.0	1.2	0.6	2.0	6.8
KD		6.0	13.3	1.4	0.7	2.1	5.9
KD		3.4	13.5	1.6	0.5	2.3	5.8
KD		5.6	14.1	1.2	0.5	2.8	5.8
PBS		92.8	107.5	97.1	93.4	93.0	96.8
PBS		102.9	90.4	86.3	86.0	73.7	77.2
PBS		101.8	105.6	109.8	92.3	105.7	115.3
PBS		102.6	96.4	106.8	128.2	127.6	110.7
KD + ID NO: 2	25	3.2	46.2	28.5	15.1	6.6	18.9
KD + ID NO: 2	7.911	2.7	37.8	17.8	11.4	7.8	20.2
KD + ID NO: 2	2.5	3.4	32.0	13.3	3.9	4.1	15.1
KD + ID NO: 2	0.792	6.0	26.8	10.4	3.1	4.7	14.4
KD + ID NO: 2	0.25	5.2	22.8	4.4	1.0	4.7	9.8
KD + ID NO: 2	0.079	6.9	18.5	2.4	0.7	5.1	8.3
KD + ID NO: 2	0.025	7.9	14.4	1.0	0.4	2.5	6.6
KD + ID NO: 2	0.008	6.1	13.4	0.7	0.4	2.3	5.3
KD + ID NO: 3	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KD + ID NO: 3	7.911	4.6	37.5	19.8	0.6	3.5	10.2
KD + ID NO: 3	2.5	4.6	22.1	8.1	0.8	3.1	8.4
KD + ID NO: 3	0.792	7.2	14.4	1.9	0.0	3.3	12.7

KD + ID NO: 3	0.25	5.9	17.8	1.1	1.2	3.5	7.6
KD + ID NO: 3	0.079	4.9	16.8	1.2	0.5	3.7	5.5
KD + ID NO: 3	0.025	4.4	11.7	2.2	0.2	2.2	5.2
KD + ID NO: 3	0.008	6.5	16.8	1.2	0.3	4.5	6.4
KD + ID NO: 5	25	3.3	91.2	53.3	47.6	7.8	28.4
KD + ID NO: 5	7.911	3.7	72.4	39.7	22.2	4.1	16.4
KD + ID NO: 5	2.5	1.4	58.3	32.5	14.9	3.9	15.6
KD + ID NO: 5	0.792	2.2	49.3	27.6	6.9	3.2	13.7
KD + ID NO: 5	0.25	2.7	35.2	14.8	4.2	4.5	13.3
KD + ID NO: 5	0.079	4.2	23.9	5.5	0.1	2.6	9.8
KD + ID NO: 5	0.025	6.5	16.0	2.0	0.2	1.3	7.7
KD + ID NO: 5	0.008	5.2	18.8	2.0	0.4	3.7	6.1
KD + ID NO: 6	25	2.5	104.1	74.8	41.0	10.8	30.2
KD + ID NO: 6	7.911	2.6	85.7	50.3	16.8	9.8	19.0
KD + ID NO: 6	2.5	3.1	76.0	54.6	18.8	6.4	21.3
KD + ID NO: 6	0.792	2.7	73.0	45.8	13.9	4.2	18.9
KD + ID NO: 6	0.25	5.3	66.3	32.6	3.9	4.7	21.8
KD + ID NO: 6	0.079	2.9	54.7	27.5	2.7	4.1	16.2
KD + ID NO: 6	0.025	6.9	26.7	13.3	0.7	2.5	10.9
KD + ID NO: 6	0.008	3.8	19.7	3.0	1.0	3.4	8.4
KD + ID NO: 4	25	2.8	51.6	28.7	6.3	4.8	18.7
KD + ID NO: 4	7.911	5.4	45.7	23.5	1.5	4.1	12.8
KD + ID NO: 4	2.5	5.3	27.6	8.6	0.5	5.2	9.7
KD + ID NO: 4	0.792	5.3	19.7	5.5	0.2	3.3	7.7
KD + ID NO: 4	0.25	5.7	18.8	0.8	0.9	4.3	5.6
KD + ID NO: 4	0.079	6.3	17.2	0.6	0.1	4.3	7.6
KD + ID NO: 4	0.025	5.9	11.9	1.3	0.4	2.5	5.7
KD + ID NO: 4	0.008	6.8	17.9	0.5	0.4	4.3	6.4
KD + ID NO: 7	25	3.1	99.9	57.3	47.5	7.8	25.0
KD + ID NO: 7	7.911	4.2	80.3	44.7	25.7	5.0	19.3
KD + ID NO: 7	2.5	3.5	58.4	35.2	16.5	4.1	12.7
KD + ID NO: 7	0.792	2.4	49.7	14.7	2.7	3.8	15.2
KD + ID NO: 7	0.25	3.8	36.6	14.2	6.3	3.3	7.6
KD + ID NO: 7	0.079	3.9	26.7	5.6	0.5	2.2	7.4
KD + ID NO: 7	0.025	4.0	16.9	3.1	0.1	2.5	5.9
KD + ID NO: 7	0.008	3.8	17.8	3.0	1.0	3.9	8.7
KD + ID NO: 8	25	3.5	91.4	58.1	32.7	8.5	25.3
KD + ID NO: 8	7.911	3.5	82.6	48.7	15.7	9.3	24.2
KD + ID NO: 8	2.5	3.0	73.0	44.2	14.2	6.1	20.7
KD + ID NO: 8	0.792	2.5	72.5	47.6	14.6	5.6	21.9

KD + ID NO: 8	0.25	2.4	57.8	35.9	10.1	5.1	19.4
KD + ID NO: 8	0.079	3.2	54.2	21.0	5.4	4.1	14.1
KD + ID NO: 8	0.025	7.9	25.7	8.8	0.7	3.4	4.7
KD + ID NO: 8	0.008	7.0	21.2	4.7	0.4	2.7	7.5
KD + ID NO: 9	25	6.7	16.7	1.7	1.0	2.4	7.3
KD + ID NO: 9	7.911	4.2	17.3	0.5	0.7	4.1	6.1
KD + ID NO: 9	2.5	6.1	17.5	3.5	0.4	4.0	5.8
KD + ID NO: 9	0.792	4.1	13.0	1.3	0.5	2.7	6.3
KD + ID NO: 9	0.25	6.6	15.5	2.0	0.6	3.4	6.6
KD + ID NO: 9	0.079	5.5	11.5	0.8	0.0	2.6	10.3
KD + ID NO: 9	0.025	6.2	17.5	2.2	0.2	4.2	3.8
KD + ID NO: 9	0.008	4.3	19.0	2.4	0.4	2.7	6.7

某些參考文獻

- Salter CG, Beijer D, Hardy H, et al. Truncating SLC5A7 mutations underlie a spectrum of dominant hereditary motor neuropathies. *Neurol Genet.* 2018;4(2):e222.
- Yukiko Nasu-Nishimura 1, Tomoatsu Hayashi, Tomohiro Ohishi, Toshio Okabe, Susumu Ohwada, Yoshimi Hasegawa, Takao Senda, Chikashi Toyoshima, Tsutomu Nakamura, Tetsu Akiyama. Role of the Rho GTPase-activating Protein RICS in Neurite Outgrowth. *Genes Cells.* 2006 Jun;11(6):607-14.
- Arundhati Jana, Edward L. Hogan, and Kalipada Pahan. Ceramide and neurodegeneration: Susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death. *J Neurol Sci.* 2009 Mar 15; 278(1-2): 5–15.
- Conti et al. TDP-43 affects splicing profiles and isoform production of genes involved in the apoptotic and mitotic cellular pathways. *Nucleic Acids Res.* 2015 Oct 15; 43(18): 8990–9005.
- Humphrey et al. Quantitative analysis of cryptic splicing associated with TDP-43 depletion. *BMC Medical Genomics* 2017; volume 10, Article number: 38 (2017).
- Melamed et al. Premature polyadenylation-mediated loss of stathmin-2 is a hallmark of TDP-43-dependent neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2019 Feb; 22(2): 180–190.
- Klim et al., ALS-implicated protein TDP-43 sustains levels of STMN2, a mediator of motor neuron growth and repair. *Nature Neuroscience* 22, pages167–179 (2019)

序列

SEQ ID NO	序列 5'-3'
N/A	ACACACAC
N/A	ACACACACA
1	ACACACACAC
2	ACACACACACA
3	ACACACACACAC
4	ACACACACACACA
5	ACACACACACACACAC
6	ACACACACACACACACAC
N/A	CACACAC
N/A	CACACACA
N/A	CACACACAC
7	CACACACACA
8	CACACACACAC
9	CACACACACACA
10	CACACACACACAC
11	CACACACACACACACA
12	CACACACACACACACACA
13	TCCACACTGAACAAACC
14	CACACACACACACACACACAC
15	ACACACACACACACACACACAC
16	CACACACACACAACACACACACAC
17	CACACACACACACACACACACAC
18	ACACACACACACACACACACACAC
19	CACACACACACACACACACACACAC
20	ACACACACACACACACACACACACAC
21	CACACACACACACACACACACACACAC
22	ACACACACACACACACACACACACACAC
23	CACACACACACACACACACACACACACAC
24	ACACACACACACACACACCACACACACACACA
25	CACACACACACACACACACACACACACACACA
26	CACACACACACACACACAACACACACACACACACAC
27	ACACACACACACACACACCACACACACACACACACA
28	ACACACACACACACACACACACACACACACACAC

29	CACACACCCACICACACACGCAC
30	CACACICACACACACACACAC
31	CACACACACACICACACACAC
32	CACACICACACACACACACTC
33	CACATACACACCCACACACAC
34	CACACACACACACACACGCAC
35	CACICACICACACACICACIC
36	CACACACACACACACTCTCAC
37	CTCACACACACACACACACAC
38	CACACACACACAAACACACAC
39	CACACGCACGCACACACACAC
40	CACGCACACACCCACACACTC
41	CACACACACACACTCTCTCAC
42	CACACACACACACICICICIC
43	CACTCACACACTCACACACAC
44	CACGCACACACGCACACACAC
45	CACCCACACACCCACACACAC
46	CACACGCACATACACACACCC
47	TTCACACACACACACACACAC
48	CACACACACACACACACACAA
49	CACACACACACACACACACAI
50	CACAIACACACACACACACAC
51	CATACACACACACACACATAC
52	CAAACACACACACACACACAC
53	CACACACACTCACACACACAC
54	CACAGACACACACACACACAC
55	CACAAACACACACACACACAC
56	CACATACACACACACACACAC
57	CATACGCACATACACGCACACA
58	CACATATACATACACACACAC
59	CACACACACACACACACTCTCT
60	CACGCACACACACACACACAC
61	CACACACACACACACAITITIT
62	CGCACACACACACACACACAC
63	CACACACACACACAGACAGAC
64	CACACACACAAAAAACACACAC
65	CACACACACACCCCCCACACAC
66	CACACACACTCTCTCACACAC
67	CACAAACACACACACACACAC

68	CACTCACACACACACACACACAC
69	CACACACACAAACACACACACAC
70	CACCCACACACACACACACACAC
71	CTCTCTCACACACACACACACAC
72	CAAACACACACACACACACACAC
73	CACACACACCCACACACACACAC
74	CACACACACACACACCCACACAC
75	CACACACACACACACGCACACAC
76	CACACACACACACACTCACACAC
77	CACACACACATACACACACACAC
78	CACACACACAGACACACACACAC
79	TTTACACACACACACACACACAC
80	CACGCACACGCACACACACACAC
81	CACGCACACACGCACACACACGC
82	CACACGCACACACACACACACAC
83	CCAAATCTTATAATAACTAC
84	UGUGUGUGUGU
85	UGUGUGUGUGUG
86	UGUGUGUGUGUGUGU
87	GUGUGUGUGU
88	GUGUGUGUGUG
89	GUGUGUGUGUGU
90	GUGUGUGUGUGUG
91	UGUGUGUGUGUGUG
92	GUGUGUGUGUGUGU
93	UGUGUGUGUGUGUGUGUGUG
94	GUGUGUGUGUGUGUGUGUGU
95	UGUGUGUGUG
96	GGTTTGTTTCAGTGTGGA
97	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
98	GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
99	GTAGTTATTATAAGATTTGG

```
<?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="C256230SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-09-
11">
  <ApplicantFileReference>P124383PCT</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>22174186.1</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-05-18</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (F. Hoffmann-La Roche
AG)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>F. Hoffmann-La Roche AG</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">IMPROVED OLIGONUCLEOTIDES TARGETING RNA
BINDING PROTEIN SITES</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">改良之靶向 RNA 結合蛋白位點的寡核苷酸
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>126</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>acacacacaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>acacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tccacactgaacaaacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacaacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>28</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..28</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>acacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacaccacacacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q52">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacaacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacaccacacacacacacacaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acacacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacccacncacacacgcac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q60">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacacncacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacncacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacncacacacacacactc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacatacacacccacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q68">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacgcacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacncacncacacacncacncac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q72">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacactctcacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q74">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctcacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacaaacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacgcacgcacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q80">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacgcacacacccacacactcac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q82">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacactctctcacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacncncncncac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cactcacacactcacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 44" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q88">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacgcacacacgcacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caccacacacccacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacgcacatacacacacccac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q94">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttcacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q98">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q100">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>

```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacanacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>catacacacacacacacatacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 52" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql04">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caaacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 53" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q106">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacactcacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q108">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacagacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacaaacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql12">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacatacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>catacgcacatacgcacacacaaacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacatatacacatacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql18">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacactctctctctc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacgcacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>i</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacantntnttcacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q124">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgcacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacagacagacagacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 64" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql28">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacaaaaaacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacacacacacccccccacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 66" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacactctctcacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql34">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacaaacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cactcacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacaaacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 70" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql40">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caccacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctctctcacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 72" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caaacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 73" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql46">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacccacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacccacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacacacacgcacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q152">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacactcacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q154">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacacacacatacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacacacacagacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q158">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tttacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q160">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacgcacacgcacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cacgcacacgcacacacacgcac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql64">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacgcacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccaaatcttataataactac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql89">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgt</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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q190">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>Homo sapiens</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q191">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q192">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q193">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 89" >
  <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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q194">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
```

```
<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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q195">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q196">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 92" >
  <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>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q197">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 93" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql99">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 95" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>transcribed RNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q200">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgtgtgtgtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 96" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q202">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtttgttcagtgtgga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q204">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q206">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q208">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>unidentified</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtagttattataagatttgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q210">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cagctcatcctcagtcatgtc</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q212">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gatggtgtgactgcaaacttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q214">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q215">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>5HEX linked at the 5&apos;
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>5HEX linked at the 5&apos;
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q216">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3&apos;
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3&apos;
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcgccccacaaacacttttct</INSDSeq_sequence>

```

```

    </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q218">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
      <INSDSeq_sequence>ctgctcagcgtctgc</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q220">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttgcgaggttccgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>35</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q222">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```

<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
 <INSDQualifier id="q223">
 <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>5HEX is linked at the 5' terminus</INSDQualifier_value>
 <NonEnglishQualifier_value>5HEX is linked at the 5' terminus</NonEnglishQualifier_value>
 </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9^10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_qual>
 <INSDQualifier id="q224">
 <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and 10</INSDQualifier_value>
 <NonEnglishQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and 10</NonEnglishQualifier_value>
 </INSDQualifier>
 </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_qual>
 <INSDQualifier id="q225">
 <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3' terminus</INSDQualifier_value>
 <NonEnglishQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3' terminus</NonEnglishQualifier_value>
 </INSDQualifier>
 </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctaaaacagcaatggcctacaaggaaaaaatgaag</INSDSeq_sequence>

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q227">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cgagccctcggagtttg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q229">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tccttccaagaaatggtggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q231">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q232">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>56-FAM linked at the 5'
terminus</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>56-FAM linked at the 5'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9^10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q233">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q234">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3'
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgacttccagaatatgatgctgctgctgatg</INSDSeq_sequence>
```

```

    </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="109">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q236">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
      <INSDSeq_sequence>tctgagccaaacctgcac</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="110">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q238">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcagctctgtcagcttctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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 DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q240">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q241">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>5HEX linked at the 5'
terminus</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>5HEX linked at the 5'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9^10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q242">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q243">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3'
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>3IABkFQ linked at the 3'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgaggctccgtggaacacacg</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q245">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gatcaaaggcgaggagaagg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q247">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tggcatctgggatcttcac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q249">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q250">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>56-FAM linked at 5'
terminus</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>56-FAM linked at 5'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9^10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q251">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>ZEN between nucleotides 9 and
10</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q252">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>3IABkFQ linked at 3'
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>3IABkFQ linked at 3'
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acctgtctgcatgagaacctgttccacttc</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q254">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ctgacagtgccaataccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q256">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgctccgtggtcttaat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q258">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q259">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>5Cy5 linked at 5&apos;
terminus</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>5Cy5 linked at 5&apos;
terminus</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q260">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>3IAbrQSp linked at 3&apos;
terminus</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>3IAbrQSp linked at 3&apos;
terminus</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgaagacgctaaagcccggaagcag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q262">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>order(1, 2, 14, 15, 16, 17)</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q263">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>beta-D-oxy-LNA residues</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>beta-D-oxy-LNA
residues</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q292">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tccacactgaacaaacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q293">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>order(1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 29)</INSDFea
ture_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q294">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>beta-D-oxy-LNA nucleosides</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>beta-D-oxy-LNA
nucleosides</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q295">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q297">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2'apos;-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>2'apos;-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25)</INSDFeature_loca
tion>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q298">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q300">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>2'&dashv;-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>2'&dashv;-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29)</INSDFeatur
e_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q301">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q303">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2'-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>2'-O-methoxyethyl-RNA
nucleoside</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 19, 21, 23, 25)</INSDFeature_lo
cation>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature key>misc feature</INSDFeature key>

```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q304">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CholTEG linked at 5' terminus by a
phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>CholTEG linked at 5' terminus by a
phosphorothioate linkage</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q305">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..25</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q307">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2'<NonEnglishQualifier_value>2'</NonEnglishQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>2'<NonEnglishQualifier_value>2'</NonEnglishQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>2'<NonEnglishQualifier_value>2'</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25)</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q308">
```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a phosphate
linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a
phosphate linkage</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q309">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29)</INSDFeatur
e_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q311">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q312">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a
phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a
phosphorothioate linkage</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</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>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q314">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>order(1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29)</INSDFeatur
e_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q315">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a phosphate
linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CholTEG linked at 5&apos; terminus by a
phosphate linker</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cacacacacacacacacacacacacacacac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q316">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkages</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>phosphorothioate
linkages</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q317">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>synthetic
construct</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>order(1, 3, 4, 5, 16, 17, 19, 20)</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q318">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>beta-D-oxy-LNA nucleosides</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>beta-D-oxy-LNA
nucleosides</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>order(1,17,20)</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>m5c</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccaaatcttataataactac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種長度為 8 至 40 個核苷酸之反義寡核苷酸，其包含長度為至少 8 個核苷酸之連續核苷酸序列，該連續核苷酸序列與選自由以下所組成之群組之序列互補：(5' – 3') (UG)_n、(GU)_n、UGUGUGUG、UGUGUGUGU、UGUGUGUGUG (SEQ ID NO 95)、UGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 84)、UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85)、UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86)、GUGUGUGU、GUGUGUGUG、GUGUGUGUGU (SEQ ID NO 87)、GUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 88)、GUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89)、GUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) 及 GUGAAUGA，其中 n 為 4 至 20，其中該連續核苷酸序列包含一個或多個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷且其中該反義寡核苷酸接附至至少一個膽固醇部分。

【請求項2】

如請求項 1 之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含 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 或 32、33、34、35、36、37、38、39 或 40 個 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【請求項3】

如請求項 1 之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含至少 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% 或 100% 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列中之所有核苷為 2'-O-甲氧基乙基-RNA (2'-MOE) 核苷。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸接附至兩個或更多個、或三個或更多個膽固醇部分。

【請求項6】

如請求項 1 至 5 中任一項之反義寡核苷酸，其中該膽固醇部分共價接附至該反義寡核苷酸。

【請求項7】

如請求項 1 至 6 中任一項之反義寡核苷酸，其中該膽固醇部分選自包含以下之群組：5'-膽固醇-TEG-CE 亞磷醯胺 (phosphoramidite)、5'-膽固醇-CE 亞磷醯胺或膽固醇基-TEG-CE 亞磷醯胺。

【請求項8】

如請求項 1 至 7 中任一項之反義寡核苷酸，其中連接子 (linker) 位於該反義寡核苷酸與該膽固醇部分之間。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連接子為 C3 烷基基團、C6 烷基基團、C12 烷基基團、TEG 基團或 HEG 基團。

【請求項10】

如請求項 8 或 9 之反義寡核苷酸，其中該連接子為生理不安定 (physiologically labile) 連接子。

【請求項11】

如請求項 10 之反義寡核苷酸，其中該生理不安定連接子為 S1 核酸酶易感 (susceptible) 連接子。

【請求項12】

如請求項 1 至 11 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸具

【請求項14】

如請求項 1 至 13 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列的長度為至少 8 個核苷酸。

【請求項15】

如請求項 1 至 14 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列的長度為至少 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 或 40 個核苷酸。

【請求項16】

如請求項 1 至 15 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸由該連續核苷酸序列組成。

【請求項17】

如請求項 1 至 16 之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與標靶序列至少 75% 互補。

【請求項18】

如請求項 1 至 17 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列與該標靶序列至少 80%、至少 85%、至少 90% 或至少 95% 互補。

【請求項19】

如請求項 1 至 18 中任一項之反義寡核苷酸，其中該連續核苷酸序列包含與該標靶序列 1、2、3、4、5、6、7、8 個或更多個錯配。

【請求項20】

如請求項 1 至 19 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸對互補標靶 RNA 之吉布斯 (Gibbs) 自由能低於約 $-10 \Delta G$ ，諸如低於約 $-15 \Delta G$ 、諸如低於約 $-17 \Delta G$ 。

【請求項21】

如請求項 1 至 20 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸能夠在 TDP-43 耗乏或正表現異常 TDP-43 蛋白的細胞中復原一個或多個 TDP-43 標靶 RNA 之功能表型。

【請求項22】

如請求項 1 至 21 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸能夠調節兩個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA 之剪接。

【請求項23】

如請求項 22 之反義寡核苷酸，其中該兩個或更多個 TDP-43 標靶前驅 mRNA 獨立地選自由以下所組成之群組：STMN2 前驅 mRNA、CAMK2B 前驅 mRNA、KALRN 前驅 mRNA、ACTL6B 前驅 mRNA、UNC13A 前驅 mRNA。

【請求項24】

如請求項 1 至 23 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向 TDP-43 耗乏細胞投予時，該反義寡核苷酸能夠增強選自由以下所組成之群組的兩個或更多個 mRNA 之前驅 mRNA 剪接之保真度：STMN2 mRNA、CAMK2B mRNA、KALRN mRNA、ACTL6B mRNA 及 UNC13A mRNA。

【請求項25】

如請求項 1 至 24 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向正表現 STMN2 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，相較於具有連續外顯子 1/外顯子 2 連結的野生型 STMN2 成熟 mRNA，該反義寡核苷酸能夠降低包含介於外顯子 1 與外顯子 2 之間的隱蔽性外顯子 (ce1) 之 STMN2 成熟 mRNA 的比例。

【請求項26】

如請求項 1 至 25 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向正表現 CAMK2B 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，該反義寡核苷酸能夠降低 CAMK2B mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含 (exon inclusion) 之含量。

【請求項27】

如請求項 1 至 26 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向正表現 KALRN 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，該反義寡核苷酸能夠降低 KALRN mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【請求項28】

如請求項 1 至 27 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向正表現 UNC13A 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，該反義寡核苷酸能夠降低 UNC13A mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【請求項29】

如請求項 1 至 28 中任一項之反義寡核苷酸，其中當向正表現 ACTL6B 前驅 mRNA 的 TDP-43 耗乏細胞投予時，該反義寡核苷酸能夠降低 ACTL6B mRNA 轉錄本中的異常外顯子包含之含量。

【請求項30】

如請求項 1 至 23 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸能夠改正 TDP-43 耗乏細胞中的 STMN2、CAMK2B、KALRN、ACTL6B 及 UNC13A 前驅 mRNA 中之兩者或更多者之異常剪接。

【請求項31】

如請求項 1 至 30 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸不包含具有多於 3 個或多於 4 個連續 DNA 核苷之區域。

【請求項32】

如請求項 1 至 31 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸不能夠媒介 RNaseH 截切。

【請求項33】

如請求項 1 至 32 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸為 N-嗎啉基 (morpholino) 反義寡核苷酸。

【請求項34】

如請求項 1 至 33 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸進一步包含獨立地選自由以下所組成之群組的一個或多個經修飾之核苷，諸如 2' 糖修飾之核苷：2'-O-烷基-RNA；2'-O-甲基 RNA (2'-OMe)；2'-烷氧基-RNA；2'-胺基-DNA；2'-氟-RNA；2'-氟-DNA；阿拉伯糖核酸 (ANA)；2'-氟-ANA；鎖核酸 (LNA)，及其任何組合。

【請求項35】

如請求項 34 之反義寡核苷酸，其中該 2' 糖修飾之核苷為親和力增強型 2' 糖修飾之核苷。

【請求項36】

如請求項 34 或 35 之反義寡核苷酸，其中該等經修飾之核苷中之一者或多者為鎖核酸核苷 (LNA)，諸如選自由以下所組成之群組的 LNA 核苷：限制性乙基核苷 (cEt) 及 β -D-氧-LNA。

【請求項37】

如請求項 36 之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸之該連續核苷酸序列包含 LNA 核苷及 DNA 核苷。

【請求項38】

如請求項 32 至 37 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸或其連續核苷酸序列為混合聚體 (mixmer) 或全聚體 (totalmer)。

【請求項39】

如請求項 1 至 38 中任一項之反義寡核苷酸，其中位於該連續核苷酸序列上的該等核苷之間的核苷間鍵結中之一者或多者係經修飾的。

【請求項40】

如請求項 1 至 39 中任一項之反義寡核苷酸，其中位於該連續核苷酸序列上的該等核苷之間的該等核苷間鍵結中之至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95% 或約 100% 係經修飾的。

【請求項41】

如請求項 39 或 40 中任一項之反義寡核苷酸，其中經修飾之核苷間鍵結中之一者或多者或所有包含硫代磷酸酯鍵結。

【請求項42】

如請求項 1 至 41 中任一項之反義寡核苷酸，其中存在於該反義寡核苷酸中的所有該等核苷間鍵結均為硫代磷酸酯核苷間鍵結。

【請求項43】

如請求項 1 至 42 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸共價接附至至少一個結合物部分。

【請求項44】

如請求項 1 至 43 中任一項之反義寡核苷酸，其中該反義寡核苷酸呈醫藥上可接受之鹽的形式。

【請求項45】

如請求項 44 之反義寡核苷酸，其中該鹽為鈉鹽或鉀鹽。

【請求項46】

一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 45 中任一項之反義寡核苷酸，以及醫藥上可接受之稀釋劑、溶劑、載劑、鹽及/或佐劑。

【請求項47】

一種在正表現異常或耗乏含量之 TDP-43 的細胞中增強 TDP-43 功能性之方法，該方法包含向該細胞以有效量投予如請求項 1 至 45 中任一項之反義寡核苷酸或如請求項 46 之醫藥組成物。

【請求項48】

一種治療或預防個體的 TDP-43 病變之方法，其包含向患有或易罹患該 TDP-43 病變之個體投予治療或預防有效量之如請求項 1 至 45 中任一項之反義寡核苷酸或如請求項 46 之醫藥組成物。

【請求項49】

如請求項 1 至 45 中任一項之反義寡核苷酸或如請求項 46 之醫藥組成物，其用為藥物。

【請求項50】

如請求項 1 至 45 中任一項之反義寡核苷酸或如請求項 46 之醫藥組成物，其用於治療 TDP-43 病變。

【請求項51】

一種如請求項 1 至 45 之反義寡核苷酸或如請求項 46 之醫藥組成物用於製備藥物之用途，該藥物用於治療或預防 TDP-43 病變。

【請求項52】

如請求項 48 之方法、如請求項 50 之反義寡核苷酸或醫藥組成物、或如請求項 51 之用途，其中該 TDP-43 病變為選自由以下所組成之群組的神經疾病：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS)，額顳葉變性 (FTLD)，進行性核上神經麻痺症 (PSP)，原發性側索硬化症，進行性肌萎縮，阿滋海默症 (Alzheimer's disease)，帕金森病 (Parkinsons disease)，自閉症，海馬迴硬化性失智症 (Hippocampal sclerosis dementia)，唐氏症 (Down

syndrome)，亨汀頓氏舞蹈症 (Huntington's disease)，多麩醯胺疾病 (polyglutamine disease)，諸如第三型脊髓小腦性失調症，肌病及慢性創傷性腦病變。

【請求項53】

如請求項 52 之方法、反義寡核苷酸或醫藥組成物、或用途，其中該 TDP-43 病變為選自由以下所組成之群組的神經疾病：肌肉萎縮性側索硬化症 (ALS) 及額顳葉變性 (FTLD)。

|(發明圖式)|

