(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118524841 A
(43)申请公布日 2024.08.20

(21)申请号 202280056318.4
(22)申请日 2022.06.14
(30)优先权数据
63/211,364 2021.06.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/033344 2022.06.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/266037 EN 2022.12.22
(71)申请人 艾姆皮瑞克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 奥马里·戈特斯曼 香农·布鲁斯 保罗·布斯克 布赖恩·加耶斯 大卫·雅库伯斯基 莎拉·克莱因施泰因 大卫·路易斯 大卫·罗泽马 约翰·维基奇
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 31/713(2006.01)
C12N 15/113(2010.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

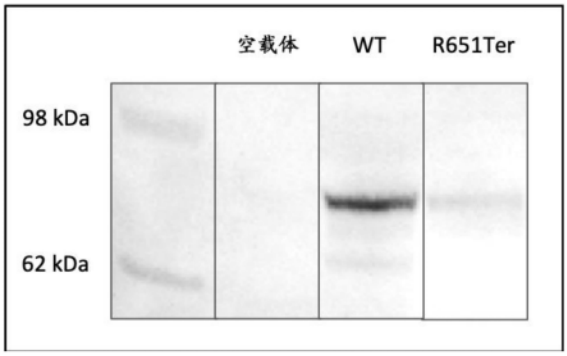
权利要求书3页 说明书516页 附图1页

(54)发明名称

MST1相关疾病和病症的治疗

(57)摘要

本文公开了包含靶向MST1的寡核苷酸的组合物。所述寡核苷酸可以包括小干扰RNA(siRNA)或反义寡核苷酸(ASO)。本文还提供了治疗与MST1突变相关联的病状的方法,该方法包括向对象提供靶向MST1的寡核苷酸。



CN 118524841 A

1.一种组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时增加肺功能测量值。

2.如权利要求1所述的组合物,其中所述肺功能测量值包括第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值、第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值、用力肺活量(FVC)测量值、FEV1/FVC比率测量值、用力呼气容积、或峰值呼气流量测量值。

3.如权利要求1所述的组合物,其中如与施用之前相比,所述肺功能测量值增加了约10%或更多。

4.一种组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低白细胞测量值。

5.如权利要求4所述的组合物,其中所述白细胞测量值包括肺白细胞测量值。

6.如权利要求4所述的组合物,其中所述白细胞测量值包括循环白细胞测量值。

7.如权利要求4所述的组合物,其中所述白细胞测量值包括中性粒细胞测量值、嗜酸性粒细胞测量值、嗜碱性粒细胞测量值、单核细胞测量值或淋巴细胞测量值、或其组合。

8.如权利要求4所述的组合物,其中如与施用之前相比,所述白细胞测量值降低了约10%或更多。

9.一种组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘加重测量值。

10.如权利要求9所述的组合物,其中如与施用之前相比,所述COPD或哮喘加重测量值降低了约10%或更多。

11.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含经修饰的核苷间键联。

12.如权利要求11所述的组合物,其中所述经修饰的核苷间键联包括烷基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、烷基硫代膦酸酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、磷酸三酯、乙酰胺酸酯或羧甲基酯、或其组合。

13.如权利要求11所述的组合物,其中所述经修饰的核苷间键联包括一个或多个硫代磷酸酯键联。

14.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个经修饰的核苷间键联。

15.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含经修饰的核苷。

16.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括锁核酸(LNA)、己糖醇核酸(HLA)、环己烯核酸(CeNA)、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-O-烯丙基、2'-氟或2'-脱氧、或其组合。

17.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括LNA。

18.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括2',4'约束乙基核酸。

19.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括2'-O-甲基核苷、2'-脱氧氟核苷、2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)核苷、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)核苷或2'-ara-F、或其组合。

20.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括一个或多个2'氟修饰的核苷。

21.如权利要求15所述的组合物,其中所述经修饰的核苷包括2'0-烷基修饰的核苷。

22.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个经修饰的核苷。

23.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含附接在所述寡核苷酸的3'或5'末端的脂质。

24.如权利要求23所述的组合物,其中所述脂质包括胆固醇、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、石胆酰基、二十二碳酰基、二十二碳六烯酰基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基或α-生育酚、或其组合。

25.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含附接在所述寡核苷酸的3'或5'末端的糖部分。

26.如权利要求25所述的组合物,其中所述糖包括N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)或甘露糖。

27.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包含附接在所述寡核苷酸的3'或5'末端的整合素靶向配体。

28.如权利要求27所述的组合物,其中所述整合素包括整合素α-v-β-6。

29.如权利要求27所述的组合物,其中所述整合素靶向配体包括精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽。

30.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的小干扰RNA(siRNA)。

31.如权利要求30所述的组合物,其中所述有义链的长度为12-30个核苷。

32.如权利要求30所述的组合物,其中所述反义链的长度为12-30个核苷。

33.一种组合物,其包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,每条链的长度独立地为约12-30个核苷,并且所述有义链和所述反义链中的至少一者包含含有SEQ ID NO:6185的约12-30个连续核苷的核苷序列。

34.如权利要求1、4、9或33中任一项所述的组合物,其中关于所述有义链,以下中的任一项是正确的:

所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物;

所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物;

所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶;

所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物;

所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物;或者

所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。

35.如权利要求30所述的组合物,其中关于所述反义链,以下中的任一项是正确的:

所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物;

所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物;

所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶;

所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物;

所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物;或者

所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

36.如权利要求1、4或9中任一项所述的组合物,其中所述寡核苷酸包括反义寡核苷酸(ASO)。

37.如权利要求36所述的组合物,其中所述ASO的长度为12-30个核苷。

38.一种组合物,其包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括长度为约12-30个核苷的ASO以及与SEQ ID NO:6185的约12-30个连续核苷互补的核苷序列。

39.如权利要求1、4、9、33或38中任一项所述的组合物,其还包含药学上可接受的载剂。

40.一种治疗患有肺病症的对象的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的如权利要求39所述的组合物。

41.如权利要求40所述的方法,其中所述肺病症包括COPD、COPD急性加重、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。

MST1相关疾病和病症的治疗

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月16日提交的美国临时申请号63/211,364的权益,所述申请以引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 肺病症是一种常见的问题,并且可能影响到各种各样的人。需要治疗这些病症的改善的疗法。

发明内容

[0004] 在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时增加肺功能测量值。在一些实施方案中,所述肺功能测量值包括第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值、第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值、用力肺活量(FVC)测量值、FEV1/FVC比率测量值、用力呼气容积、或峰值呼气流量测量值。在一些实施方案中,如与施用之前相比,所述肺功能测量值增加了约10%或更多。在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低白细胞测量值。在一些实施方案中,所述白细胞测量值包括肺白细胞测量值。在一些实施方案中,所述白细胞测量值包括循环白细胞测量值。在一些实施方案中,所述白细胞测量值包括中性粒细胞测量值、嗜酸性粒细胞测量值、嗜碱性粒细胞测量值、单核细胞测量值或淋巴细胞测量值、或其组合。在一些实施方案中,如与施用之前相比,所述白细胞测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘加重测量值。在一些实施方案中,如与施用之前相比,所述COPD或哮喘加重测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,寡核苷酸包含经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,经修饰的核苷间键联包括烷基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、烷基硫代膦酸酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、磷酸三酯、乙酰胺酸酯(acetamidate)或羧甲基酯、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷间键联包括一个或多个硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含经修饰的核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括锁核酸(LNA)、己糖醇核酸(HLA)、环己烯核酸(CeNA)、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-O-烯丙基、2'-氟或2'-脱氧、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括LNA。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2',4'约束乙基核酸。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-甲基核苷、2'-脱氧氟核苷、2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)核苷、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)核苷或2'-ara-F、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括一个或多个2'氟修饰的核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'O-烷基修饰的核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、

14、15、16、17、18、19、20或21个经修饰的核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的脂质。在一些实施方案中,脂质包括胆固醇、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、石胆酰基、二十二碳酰基、二十二碳六烯酰基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基或α-生育酚、或其组合。在一些实施方案中,寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的糖部分。在一些实施方案中,所述糖包括N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)或甘露糖。在一些实施方案中,寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的整合素靶向配体。在一些实施方案中,整合素包括整合素α-v-β-6。在一些实施方案中,整合素靶向配体包括精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽。在一些实施方案中,寡核苷酸包括包含有义链和反义链的小干扰RNA(siRNA)。在一些实施方案中,有义链的长度为12-30个核苷。在一些实施方案中,反义链的长度为12-30个核苷。在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,每条链的长度独立地为约12-30个核苷,并且有义链和反义链中的至少一者包含含有SEQ ID NO:6185的约12-30个连续核苷的核苷序列。在一些实施方案中,关于有义链,以下中的任一项是正确的:(i)所有嘌呤包括2’氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’氟和2’甲基修饰的嘧啶的混合物;(ii)所有嘌呤包括2’甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’氟和2’甲基修饰的嘧啶的混合物;(iii)所有嘌呤包括2’氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’甲基修饰的嘧啶;(iv)所有嘧啶包括2’氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’氟和2’甲基修饰的嘌呤的混合物;(v)所有嘧啶包括2’甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’氟和2’甲基修饰的嘌呤的混合物;或者(vi)所有嘧啶包括2’氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链包含以下修饰模式中的任一种:1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、24S或35S。在一些实施方案中,关于反义链,以下中的任一项是正确的:(i)所有嘌呤包括2’氟修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’氟和2’甲基修饰的嘧啶的混合物;(ii)所有嘌呤包括2’甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’氟和2’甲基修饰的嘧啶的混合物;(iii)所有嘌呤包括2’甲基修饰的嘌呤,并且所有嘧啶包括2’氟修饰的嘧啶;(iv)所有嘧啶包括2’氟修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’氟和2’甲基修饰的嘌呤的混合物;(v)所有嘧啶包括2’甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’氟和2’甲基修饰的嘌呤的混合物;或者(vi)所有嘧啶包括2’甲基修饰的嘧啶,并且所有嘌呤包括2’氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链包含以下修饰模式中的任一种:1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含SEQ ID NO:1-3024或6358-6397中任一个的核酸序列,并且反义链包含SEQ ID NO:3025-6048或6398-6417中任一个的核酸序列。在一些实施方案中,有义链包含SEQ ID NO 6373、6375、6385、6386或6387中任一个的核酸序列,并且反义链包含SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中任一个的核酸序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包括反义寡核苷酸(ASO)。在一些实施方案中,ASO的长度为12-30个核苷。在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括长度为约12-30个核苷的ASO以及与SEQ ID NO:6185的约12-30个连续核苷互补的核苷序列。一些实施方案包括药学上可接受的载剂。一些实施方案包括一种治疗患有肺病症的对象的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的组合物。在一些实施方案中,所述肺病症包括COPD、COPD急性加重、肺气肿、慢

性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。

附图说明

[0005] 本发明的新型特征在所附权利要求书中特别地阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在这些附图中:

[0006] 图1示出了MST1蛋白的蛋白质印迹。

具体实施方式

[0007] 大规模的人类遗传学数据可以提高药物发现与开发的成功率。全基因组关联研究(GWAS)可以检测群体样品中的遗传变体与性状之间的关联。GWAS可以使得能够更好地理解疾病的生物学,并提供适用的治疗方法。GWAS可以利用基因分型和/或测序数据,并且通常涉及对数百万个相对均匀地分布在基因组上的遗传变体的评价。最常见的GWAS设计是病例对照研究,其涉及比较病例相对于对照中的变体频率。如果变体在病例相对于对照中具有显著不同的频率,则称此变体与疾病相关联。可以在GWAS中使用的关联统计是作为统计显著性的度量的p值;作为效应量的度量的优势比(OR);或作为效应量的度量的β系数(β)。研究人员通常假设加性遗传模型并计算等位基因优势比,其是每个另外的等位基因拷贝所赋予的增加(或减少)的疾病风险(与不携带此等位基因拷贝相比)。GWAS设计和解释中的另一概念是连锁不平衡,其是等位基因的非随机关联。连锁不平衡的存在可能会混淆哪个变体是"因果的"。

[0008] 变体的功能注释和/或湿实验室实验可以鉴定经由GWAS鉴定出的因果遗传变体,并且在许多情况下可能导致对致病基因的鉴定。特别地,理解因果遗传变体的功能效应(例如,蛋白质功能的丧失、蛋白质功能的获得、基因表达的增加、或基因表达的减少)可以允许此变体用作用于靶基因的治疗调节的代表,或深入了解调节此靶标的治疗剂的潜在治疗功效和安全性。

[0009] 此类基因-疾病关联的鉴定已经提供了对疾病生物学的见解,并可以用于鉴定制药行业的新型治疗靶标。为了转化源自人类遗传学的治疗见解,可以将患者中的疾病生物学外源性地"编程"为复制来自人类遗传学的观察结果。在将经由人类遗传学鉴定的治疗靶标转化为新型药物中存在若干种可以利用的潜在治疗方式选择。这些可以包括良好确立的治疗方式,诸如小分子和单克隆抗体;成熟方式,诸如寡核苷酸;以及新兴的方式,诸如基因疗法和基因编辑。治疗方式的选择可以取决于若干种因素,包括靶标的位置(例如,细胞内、细胞外或分泌的)、相关组织(例如,肺或肝脏)和相关适应症。

[0010] MST1(巨噬细胞刺激1)基因位于3号染色体上,并且编码巨噬细胞刺激蛋白(MSP),也称为肝细胞生长因子样蛋白(HLP、HGFL或HGFLP)。MSP也可以被称为MST1蛋白。MST1基因可以编码各种转录物或剪接变体。MSP可以包含711个氨基酸,并且具有约80.3kDa的质量。MSP可以被切割成α链和β链。MSP可以是细胞质的。MSP可以是分泌的。MSP可以与由MST1R(巨噬细胞刺激1受体)编码的巨噬细胞刺激蛋白受体相互作用。MST1可以在肝脏细胞(诸如肝细胞)中表达。分泌的MSP可以与肺中的巨噬细胞刺激蛋白受体结合或相互作用。MSP可以刺

激肺纤毛运动。MST1可以在肺细胞中表达。MSP氨基酸序列的实例和MSP的进一步描述包括在uniprot.org上,登录号为P26927(最后一次修改于2007年5月15日)。

[0011] 在此,研究表明,可能导致人类MST1基因功能丧失的遗传变体与慢性阻塞性肺病(COPD)的风险降低、COPD家族史、哮喘和吸入式β激动剂药物的使用相关联。因此,MST1或MSP的抑制可以充当治疗肺病症的治疗性策略,所述肺病症诸如COPD、COPD急性加重、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。

[0012] 本文公开了抑制或靶向MST1或MSP的方法或组合物。在公开了MST1的抑制或靶向的情况下,设想一些实施方案可以包括抑制或靶向MSP或反之亦然。例如,通过使用本文所述的寡核苷酸抑制或靶向由MST1基因编码的RNA(例如,mRNA),由于通过MST1 RNA的翻译产生的MSP较少,因此MSP可以被抑制或靶定向;或者MSP可以被与MST1 RNA结合或相互作用并减少由MST1 RNA产生MSP的寡核苷酸靶向或抑制。因此,靶向MST1可以指是指结合MST1 RNA并降低MST1 RNA水平或MSP水平。所述寡核苷酸可以包括小干扰RNA(siRNA)或反义寡核苷酸(ASO)。本文还提供了通过向有需要的对象提供靶向MST1的寡核苷酸来治疗肺病症的方法。

[0013] I.组合物

[0014] 在一些实施方案中,本文公开了包含寡核苷酸的组合物。在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸。在一些实施方案中,所述组合物由靶向MST1的寡核苷酸组成。在一些实施方案中,所述寡核苷酸减少对象中的MST1 mRNA表达。在一些实施方案中,所述寡核苷酸减少对象中的MSP表达。所述寡核苷酸可以包括本文所述的小干扰RNA(siRNA)。所述寡核苷酸可以包括本文所述的反义寡核苷酸(ASO)。在一些实施方案中,本文所述的组合物在治疗有需要的对象的病症的方法中使用。一些实施方案涉及包含寡核苷酸的组合物,用于在治疗如本文所述的病症的方法中使用。一些实施方案涉及包含寡核苷酸的组合物在治疗如本文所述的病症的方法中的用途。

[0015] 一些实施方案包括一种包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸靶向MST1并且当以有效量施用至对象时降低细胞、流体或组织中的MST1 mRNA或MSP水平。在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低细胞或组织中的MST1 mRNA水平。在一些实施方案中,所述细胞是肝脏细胞(liver cell)或肝细胞(hepatocyte)。在一些实施方案中,所述细胞是肺细胞、肺上皮细胞、I型或II型肺泡细胞、巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、杯状细胞、棒状细胞或成纤维细胞。在一些实施方案中,所述组织是肝脏组织。在一些实施方案中,所述组织是肺组织。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1 mRNA水平降低了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1 mRNA水平降低了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1 mRNA水平降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1 mRNA水平降低了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1mRNA水平降低了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MST1 mRNA水平降低了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、或不超过约

90％。在一些实施方案中,MST1 mRNA水平降低了2.5％、5％、7.5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0016] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时降低细胞、流体或组织中的MSP水平。在一些实施方案中,所述细胞是肝脏细胞(liver cell)或肝细胞(hepatocyte)。在一些实施方案中,所述细胞是肺细胞、肺上皮细胞、I型或II型肺泡细胞、巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、杯状细胞、棒状细胞或成纤维细胞。在一些实施方案中,所述组织是肝脏组织。在一些实施方案中,所述组织是肺组织。在一些实施方案中,所述流体是血液、血清或血浆样品。在一些实施方案中,所述流体是肺液,诸如支气管肺泡液。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了约2.5％或更多、约5％或更多、或约7.5％或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了约10％或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多、或约100％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了不超过约10％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,MSP水平降低了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、或不超过约90％。在一些实施方案中,MSP水平降低了2.5％、5％、7.5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0017] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时减少了对象中肺病症的不良表型。所述肺病症可以包括慢性阻塞性肺病(COPD)、COPD急性加重、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了约2.5％或更多、约5％或更多、或约7.5％或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了约10％或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多、或约100％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了不超过约10％。在一些实施方案中,如与施用之前相比,不良表型降低了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、或不超过约90％。在一些实施方案中,不良表型降低了2.5％、5％、7.5％、10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0018] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时增强了肺病症的保护性表型。所述肺病症可以包括慢性阻塞性肺病(COPD)、COPD急性加重、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了约2.5％或更多、约5％或更多、或约7.5％或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相

比,防护性表型增加了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了约200%或更多、约300%或更多、约400%或更多、约500%或更多、约600%或更多、约700%或更多、约800%或更多、约900%或更多、或约1000%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、不超过约90%、或不超过约100%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,防护性表型增加了不超过约200%、不超过约300%、不超过约400%、不超过约500%、不超过约600%、不超过约700%、不超过约800%、不超过约900%、或不超过约1000%。在一些实施方案中,防护性表型增加了2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、或1000%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0019] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时提高(例如,增加)肺功能测量值。所述肺功能测量值可以包括第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC比率、用力呼气容积、或呼气流量峰值的测量值。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了约200%或更多、约300%或更多、约400%或更多、约500%或更多、约600%或更多、约700%或更多、约800%或更多、约900%或更多、或约1000%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、不超过约90%、或不超过约100%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,肺功能测量值提高了不超过约200%、不超过约300%、不超过约400%、不超过约500%、不超过约600%、不超过约700%、不超过约800%、不超过约900%、或不超过约1000%。在一些实施方案中,肺功能测量值提高了2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、或1000%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0020] 白细胞测量值可能受到肺病症的影响。例如,一些可以包括慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘的炎性肺病症可能导致炎症和循环白细胞计数增加,这可以使用包含寡核苷酸的组合物进行治疗;或者伴随肺病症的肺炎症可以包括肺组织或肺液(例如,支气管肺泡

液)中的白细胞增加。在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时改变对象的细胞、流体或组织中的白细胞测量值。在一些实施方案中,所述细胞是肝脏细胞(liver cell)或肝细胞(hepatocyte)。在一些实施方案中,所述细胞是肺细胞、肺上皮细胞、I型或II型肺泡细胞、巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、杯状细胞、棒状细胞或成纤维细胞。在一些实施方案中,所述组织是肝脏组织。在一些实施方案中,所述组织是肺组织。在一些实施方案中,所述流体是血液、血清或血浆样品。在一些实施方案中,所述流体是肺液,诸如支气管肺泡液。所述变化可以是降低(例如,当循环白细胞水平或肺中的白细胞水平因炎性肺病症而增加时)。在一些实施方案中,所述变化可以是增加。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、或约80%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,白细胞测量值变化了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、或不超过约90%。在一些实施方案中,白细胞测量值变化了2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0021] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时减少了对象中的慢性阻塞性肺病(COPD)加重。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,COPD加重减少了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、或不超过约90%。在一些实施方案中,COPD加重减少了2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0022] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,并且当以有效量施用至对象时减少了对象中的哮喘加重。在一些实施方案中,如与施用之前相比,哮喘加重减少了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,哮喘加重减少了约10%或更多。在一些实施方案中,如与施用之前相比,哮喘加重减少了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,哮喘加重减少了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,如与施用

之前相比,哮喘加重减少了不超过约10%。在一些实施方案中,如与施用之前相比,哮喘加重减少了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、或不超过约90%。在一些实施方案中,哮喘加重减少了2.5%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0023] A.siRNA

[0024] 在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括小干扰RNA(siRNA)。在一些实施方案中,所述组合物包含靶向MST1的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的小干扰RNA(siRNA)。

[0025] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链的长度为12-30个核苷。在一些实施方案中,所述组合物包含长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷,或由任何两个前述数字定义的范围的有义链。有义链的长度可以是14-30个核苷。在一些实施方案中,组合物包含长度为12-30个核苷的反义链。在一些实施方案中,所述组合物包含长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷,或由任何两个前述数字定义的范围的反义链。反义链的长度可以是14-30个核苷。

[0026] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,每条链的长度独立地为约12-30个核苷,并且有义链和反义链中的至少一者包含含有全长人MST1 mRNA序列(诸如SEQ ID NO:6163)的约12-30个连续核苷的核苷序列。在一些实施方案中,有义链和反义链中的至少一者包含含有SEQ ID NO:6163之一的至少约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个连续核苷的核苷序列。

[0027] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,每条链的长度独立地为约12-30个核苷,并且有义链和反义链中的至少一者包含含有全长人MST1 mRNA序列(诸如SEQ ID NO:6185)的约12-30个连续核苷的核苷序列。在一些实施方案中,有义链和反义链中的至少一者包含含有SEQ ID NO:6185之一的至少约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个连续核苷的核苷序列。

[0028] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链和反义链形成双链RNA双链体。在一些实施方案中,双链RNA双链体的第一碱基对是AU碱基对。

[0029] 在一些实施方案中,有义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链还包含5'突出端。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5'突出端包含2个核苷。

[0030] 在一些实施方案中,反义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、

2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链还包含5'突出端。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5'突出端包含2个核苷。

[0031] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中siRNA与人MST1 mRNA中的19聚体结合。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA中的12聚体、13聚体、14聚体、15聚体、16聚体、17聚体、18聚体、19聚体、20聚体、21聚体、22聚体、23聚体、24聚体或25聚体结合。

[0032] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中siRNA与非人灵长类动物MST1 mRNA中的17聚体结合。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物MST1 mRNA中的12聚体、13聚体、14聚体、15聚体、16聚体、17聚体、18聚体、19聚体、20聚体、21聚体、22聚体、23聚体、24聚体或25聚体结合。

[0033] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于20个人脱靶结合,其中反义链中有不超过2个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于10个人脱靶结合,在反义链中具有不超过2个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于30个人脱靶结合,在反义链中具有不超过2个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于40个人脱靶结合,在反义链中具有不超过2个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于50个人脱靶结合,在反义链中具有不超过2个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于10个人脱靶结合,在反义链中具有不超过3个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于20个人脱靶结合,在反义链中具有不超过3个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于30个人脱靶结合,在反义链中具有不超过3个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于40个人脱靶结合,在反义链中具有不超过3个错配。在一些实施方案中,siRNA与人MST1 mRNA和少于或等于50个人脱靶结合,在反义链中具有不超过3个错配。

[0034] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,siRNA与不具有次要等位基因频率(MAF)大于或等于1%的SNP(位置2-18)的人MST1 mRNA靶位点结合。在一些实施方案中,MAF大于或等于约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%或约20%。

[0035] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:1-3024中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:1-3024中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2、

3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3’突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链还包含5’突出端。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5’突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:1-3024中的任一个的序列,或其在3’端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:1-3024中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0036] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:3025-6048中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链序列包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:3025-6048中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链还包含3’突出端。在一些实施方案中,3’突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3’突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链还包含5’突出端。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5’突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:3025-6048中的任一个的序列,或其在3’端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:3025-6048中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0037] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6358-6397中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6358-6397中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链还包含3’突出端。在一些实施方案中,3’突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3’突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链还包含5’突出端。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5’突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5’突出端包含2个核苷。在一些实施方案

中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6358-6397中的任一个的序列,或其在3'端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6358-6397中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0038] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6398-6417中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链序列包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6398-6417中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链还包含5'突出端。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6398-6417中的任一个的序列,或其在3'端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6398-6417中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0039] 在一些实施方案中,siRNA包含表3-8中的任一个中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表3-8中的任一个中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表3-8中的任一个中siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0040] 在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的有义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的有义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的有义链序列。有义链可以包含这些序列中的任一个,可以包含突出端,诸如3'UU突出端。有义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24B中的反义链序列。反义链可以包含这些序列中的任一个,可以包含突出端,诸如3'UU突出端。反义链可以包含本文所述的任何修饰。反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0041] 在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的有义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的有义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的有义链序列。有义链可以包含这些序列中的任一个,可以包含突出端,诸如3'UU突出端。有义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24D中的反义链序列。反义链可以包含这些序列中的任一个,可以包含突出端,诸如3'UU突出端。反义链可以包含本文所述的任何修饰。反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0042] 在一些实施方案中,siRNA包含表33B或表33C中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表33B或表33C中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表33B或表33C中siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0043] siRNA可以包含本文包括的任何表中siRNA的有义链和/或反义链碱基序列(例如,未经修饰的序列,或具有其他修饰的碱基序列);或者可以包含其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列;或者可以包含其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些情况下,序列不包含表中包括的突出端(例如,UU)。

[0044] 在一些实施方案中,siRNA包含子集A的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集A的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集A的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0045] 在一些实施方案中,siRNA包含子集B的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集B的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集B的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0046] 在一些实施方案中,siRNA包含子集C的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集C的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集C的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0047] 在一些实施方案中,siRNA包含子集D的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具

有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集D的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集D的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0048] 在一些实施方案中,siRNA包含子集E的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集E的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集E的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0049] 在一些实施方案中,siRNA包含子集F的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集F的siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含子集F的siRNA的有义链和/或反义链序列。在一些实施方案中,siRNA与非人灵长类动物(NHP)MST1 mRNA交叉反应。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0050] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中任一个的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中的任一个具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中的任一个具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中的任一个具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中的任一个具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中的任一个具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6373、6375、6385、6386或6387中任一个的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387中任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6373、6375、6385、6386或6387具有100%同一性的序列或由其组成。有义链序列可以包含任何上述序列的前5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。有义链序列可以包含任何上述序列的后5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0051] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中任一个的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中的任一个具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中的任一个具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中的任一个具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中的任一个具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中的任一

个具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中任一个的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417中任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6403、6405、6415、6416或6417具有100％同一性的序列或由其组成。反义链序列可以包含任何上述序列的前5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5’至3’方向上)。反义链序列可以包含任何上述序列的后5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5’至3’方向上)。反义链可以包含突出端。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0052] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6373的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6373具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6373具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6373具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6373具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6373具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6373的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6373的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6373具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0053] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6374的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6374具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6374具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6374具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6374具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6374具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6374的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6374的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6374具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0054] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6385的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6385具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6385具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6385具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6385具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6385具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6385的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6385的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6385具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部

分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0055] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6386的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6386具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6386具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6386具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6386具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6386具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6386的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6386的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6386具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0056] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6387的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6387具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6387具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6387具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6387具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6387具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6387的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6387的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6387具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0057] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6403的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6403具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6403具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6403具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6403具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6403具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6403的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6403的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6403具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0058] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6405的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6405具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6405具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6405具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6405具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6405具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6405的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6405的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6405具有100%同一性的序列或由其组

成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0059] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6415的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6415具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6415具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6415具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6415具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6415具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6415的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6415的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6415具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0060] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6416的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6416具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6416具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6416具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6416具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6416具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6416的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6416的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6416具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0061] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6417的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6417具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6417具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6417具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6417具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6417具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6417的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6417的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6417具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0062] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6440的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6440具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6440具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6440具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6440具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6440具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6440的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6440的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。

在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6440具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6499的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6499具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6499具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6499具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6499具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6499具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6499的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6499的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6499具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0063] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6446的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6446具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6446具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6446具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6446具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6446具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6446的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6446的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6446具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6505的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6505具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6505具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6505具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6505具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6505具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6505的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6505的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6505具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0064] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6447的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6447具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6447具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6447具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6447具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6447具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6447的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6447的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6447具有100%同一性的序列或由其组

成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6506的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6506具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6506具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6506具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6506具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6506具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6506的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6506的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6506具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0065] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6448的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6448具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6448具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6448具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6448具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6448具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6448的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6448的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6448具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6507的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6507具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6507具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6507具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6507具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6507具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6507的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6507的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6507具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0066] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6461的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6461具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6461具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6461具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6461具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6461具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6461的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6461的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6461具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如

GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6520的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6520具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6520具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6520具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6520具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6520具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6520的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6520的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6520具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0067] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6466的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6466具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6466具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6466具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6466具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6466具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6466的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6466的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6466具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6525的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6525具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6525具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6525具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6525具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6525具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6525的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6525的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6525具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0068] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6470的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6470具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6470具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6470具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6470具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6470具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6470的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6470的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6470具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6529的

序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6529具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6529具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6529具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6529具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6529具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6529的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6529的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6529具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0069] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6476的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6476具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6476具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6476具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6476具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6476具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6476的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6476的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6476具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6535的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6535具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6535具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6535具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6535具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6535具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO6535的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6535的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6535具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0070] B.ASO

[0071] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括反义寡核苷酸(ASO)。在一些实施方案中,ASO的长度为12-30个核苷。在一些实施方案中,ASO的长度为14-30个核苷。在一些实施方案中,ASO的长度为至少约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷,或由任何两个前述数字定义的范围。在一些实施方案中,ASO的长度为15-25个核苷。在一些实施方案中,ASO的长度为20个核苷。

[0072] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括长度为约12-30个核苷并且包含与全长人MST1 mRNA序列诸如SEQ ID NO:6163的约12-30个连续核苷互补的核苷序列的ASO;其中(i)所述寡核苷酸包含修饰,所述修饰包括经修饰的核苷和/或经修饰的核苷间键联,和/或(ii)所述组合物包含药学上可接受的载

剂。在一些实施方案中,所述ASO包含与SEQ ID NO:6163中的一个的至少约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个连续核苷互补的核苷序列。

[0073] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括长度为约12-30个核苷并且包含与全长人MST1 mRNA序列诸如SEQ ID NO:6185的约12-30个连续核苷互补的核苷序列的ASO;其中(i)所述寡核苷酸包含修饰,所述修饰包括经修饰的核苷和/或经修饰的核苷间键联,和/或(ii)所述组合物包含药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,所述ASO包含与SEQ ID NO:6185中的一个的至少约10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个或更多个连续核苷互补的核苷序列。

[0074] C.修饰模式

[0075] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含修饰,所述修饰包括经修饰的核苷和/或经修饰的核苷间键联,和/或(ii)所述组合物包含药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,寡核苷酸包含修饰,所述修饰包括经修饰的核苷和/或经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,经修饰的核苷间键联包括烷基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、烷基硫代膦酸酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、磷酸三酯、乙酰胺酸酯(acetamidate)或羧甲基酯、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷间键联包括一个或多个硫代磷酸酯键联。硫代磷酸酯可以在被硫替代的寡核苷酸的磷酸酯骨架中包含非桥接氧原子。经修饰的核苷间键联可以包含siRNA或ASO在中。经修饰的核苷间键联的益处可以包括降低的毒性或改善的药代动力学。

[0076] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含经修饰的核苷间键联,其中所述寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个经修饰的核苷间键联,或由任何两个前述数字定义的经修饰的核苷间键联范围。在一些实施方案中,寡核苷酸包含不超过18个经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含不超过20个经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,寡核苷酸包含2个或更多个经修饰的核苷间键联、3个或更多个经修饰的核苷间键联、4个或更多个经修饰的核苷间键联、5个或更多个经修饰的核苷间键联、6个或更多个经修饰的核苷间键联、7个或更多个经修饰的核苷间键联、8个或更多个经修饰的核苷间键联、9个或更多个经修饰的核苷间键联、10个或更多个经修饰的核苷间键联、11个或更多个经修饰的核苷间键联、12个或更多个经修饰的核苷间键联、13个或更多个经修饰的核苷间键联、14个或更多个经修饰的核苷间键联、15个或更多个经修饰的核苷间键联、16个或更多个经修饰的核苷间键联、17个或更多个经修饰的核苷间键联、18个或更多个经修饰的核苷间键联、19个或更多个经修饰的核苷间键联、或20个或更多个经修饰的核苷间键联。

[0077] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含经修饰的核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括锁核酸(LNA)、己糖醇核酸(HLA)、环己烯核酸(CeNA)、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-氟或2'-脱氧、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括LNA。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2',4'约束乙基核酸。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括HLA。在一些实施方案中,经修

饰的核苷包括CeNA。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-甲氧基乙基。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-烷基。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-烯丙基。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-氟基。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-脱氧基。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-甲基核苷、2'-脱氧氟核苷、2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)核苷、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)核苷或2'-ara-F、或其组合。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-甲基核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-脱氧氟核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-NMA核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-DMAEOE核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'-ara-F。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括一个或多个2'氟修饰的核苷。在一些实施方案中,经修饰的核苷包括2'O-烷基修饰的核苷。经修饰的核苷的益处可以包括降低的毒性或改善的药代动力学。

[0078] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21个经修饰的核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷范围。在一些实施方案中,寡核苷酸包含不超过19个经修饰的核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含不超过21个经修饰的核苷。在一些实施方案中,寡核苷酸包含2个或更多个经修饰的核苷、3个或更多个经修饰的核苷、4个或更多个经修饰的核苷、5个或更多个经修饰的核苷、6个或更多个经修饰的核苷、7个或更多个经修饰的核苷、8个或更多个经修饰的核苷、9个或更多个经修饰的核苷、10个或更多个经修饰的核苷、11个或更多个经修饰的核苷、12个或更多个经修饰的核苷、13个或更多个经修饰的核苷、14个或更多个经修饰的核苷、15个或更多个经修饰的核苷、16个或更多个经修饰的核苷、17个或更多个经修饰的核苷、18个或更多个经修饰的核苷、19个或更多个经修饰的核苷、20个或更多个经修饰的核苷、或21个或更多个经修饰的核苷。

[0079] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3'或5'末端的部分。部分的实例包括整合素靶向配体、疏水部分、糖部分、或其组合。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是具有有义链的siRNA,并且所述部分附接至有义链的5'端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是具有有义链的siRNA,并且所述部分附接至有义链的3'端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是具有反义链的siRNA,并且所述部分附接至反义链的5'端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是具有反义链的siRNA,并且所述部分附接至反义链的3'端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是ASO,并且所述部分附接至ASO的5'端。在一些实施方案中,所述寡核苷酸是ASO,并且所述部分附接至ASO的3'端。

[0080] 在一些实施方案中,通过将寡核苷酸连接至靶向基团来将寡核苷酸递送至细胞或组织。在一些实施方案中,靶向基团包括细胞受体配体,诸如整合素靶向配体。整合素可以包括促进细胞外基质(ECM)粘附的跨膜受体家族。在一些实施方案中,所述部分包括上皮特异性整合素。整合素α-v-β-6(αvβ6)可以是上皮特异性整合素的实例,αvβ6可以是ECM蛋白或TGF-β潜伏相关肽(LAP)的受体。整合素αvβ6可以在细胞或组织中表达。整合素αvβ6可以在损伤的肺上皮中表达或上调。

[0081] 在一些实施方案中,寡核苷酸连接至对整合素αvβ6具有亲和力的整合素靶向配

体。整合素靶向配体可以包括对整合素αvβ6或整合素α-v-β-3(αvβ3)具有亲和力的化合物,其可以用作配体以促进寡核苷酸靶向或递送至其所附接到的特定细胞类型或组织(例如,靶向或递送至表达整合素αvβ3或αvβ6的细胞)。在一些实施方案中,多个整合素靶向配体连接至寡核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸-整合素靶向配体缀合物通过受体介导的内吞作用或通过其他方式被肺上皮细胞选择性地内化。

[0082] 可用于递送寡核苷酸的包括整合素靶向配体的靶向基团的实例可以基于含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽的肽或肽模拟物。在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含RGD肽。在一些实施方案中,所述组合物包含RGD肽。在一些实施方案中,所述组合物包含RGD肽衍生物。在一些实施方案中,RGD肽附接在寡核苷酸的3'末端。在一些实施方案中,RGD肽附接在寡核苷酸的5'末端。在一些实施方案中,所述组合物包含有义链,并且RGD肽附接至有义链(例如,附接至有义链的5'端,或附接至有义链的3'端)。在一些实施方案中,所述组合物包含反义链,并且RGD肽附接至反义链(例如,附接至反义链的5'端,或附接至反义链的3'端)。在一些实施方案中,所述组合物包含附接在寡核苷酸的3'或5'末端的RGD肽。在一些实施方案中,所述组合物包含附接在寡核苷酸的3'或5'末端的RGD肽和脂质。RGD肽可以是直链的。RGD肽可以是环状的。RGD肽可以包含D-氨基酸。在一些实施方案中,RGD肽包括环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys)(SEQ ID NO:6182)。在一些实施方案中,RGD肽包括环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)(SEQ ID NO:6183)。在一些实施方案中,RGD肽包括环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-叠氮基)(SEQ ID NO:6184)。在一些实施方案中,RGD肽包括氨基苯甲酸衍生的RGD。在一些实施方案中,RGD肽包括环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys)(SEQ ID NO:6182)、环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)(SEQ ID NO:6183)、环(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-叠氮基)(SEQ ID NO:6184)、氨基苯甲酸衍生的RGD、或其组合。在一些实施方案中,RGD肽包括多个此类RGD肽。例如,RGD肽可以包括2、3或4个RGD肽。一些实施方案包括精氨酸-甘氨酸-谷氨酸肽。

[0083] 寡核苷酸可以包括嘌呤。嘌呤的实例包括腺嘌呤(A)或鸟嘌呤(G)或其修饰形式。寡核苷酸可以包括嘧啶。嘧啶的实例包括胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)或其修饰形式。

[0084] 在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。

[0085] 在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。

[0086] 在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方

案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0087] 在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且寡核苷酸的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0088] 在一些情况下,寡核苷酸包含特定修饰模式。在一些实施方案中,从寡核苷酸链的5'端开始计数的位置9可以具有2'F修饰。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9是嘧啶时,则寡核苷酸链中的所有嘌呤都具有2'OMe修饰。在一些实施方案中,当位置9是在有义链的位置5与11之间的唯一嘧啶时,则位置9是寡核苷酸链中唯一具有2'F修饰的位置。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9和位置5与11之间的仅另一个碱基是嘧啶时,则这两个嘧啶是寡核苷酸链中仅有的两个具有2'F修饰的位置。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9和位置5与11之间的仅另外两个碱基是嘧啶,并且这另外两个嘧啶在相邻位置,使得不存在连续三个2'F修饰时,则可以进行总计产生三个2'F修饰的任何2'F修饰组合。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置5与11之间存在超过2个嘧啶时,则允许具有2'F修饰的嘧啶的所有组合具有总计3至5个2'F修饰,前提是寡核苷酸链不具有连续3个2'F修饰。在一些情况下,任何siRNA的寡核苷酸链包含符合任何或所有这些寡核苷酸链规则的修饰模式。

[0089] 在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9是嘌呤时,则寡核苷酸链中的所有嘌呤都具有2'OMe修饰。在一些实施方案中,当位置9是在有义链的位置5与11之间的唯一嘌呤时,则位置9是寡核苷酸链中唯一具有2'F修饰的位置。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9和位置5与11之间的仅另一个碱基是嘌呤时,则这两个嘌呤是寡核苷酸链中仅有的两个具有2'F修饰的位置。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置9和位置5与11之间的仅另外两个碱基是嘌呤,并且这另外两个嘌呤在相邻位置,使得不存在连续三个2'F修饰时,则可以进行总计产生三个2'F修饰的任何2'F修饰组合。在一些实施方案中,当寡核苷酸链的位置5与11之间存在超过2个嘌呤时,则允许具有2'F修饰的嘌呤的所有组合具有总计3至5

个2'F修饰,前提是寡核苷酸链不具有连续3个2'F修饰。在一些情况下,任何siRNA的寡核苷酸链包含符合任何或所有这些寡核苷酸链规则的修饰模式。

[0090] 在一些情况下,寡核苷酸链的位置9可以是2'脱氧。在这些情况下,2'F和2'OMe修饰可以发生在寡核苷酸链的其他位置。在一些情况下,任何siRNA的寡核苷酸链包含符合这些寡核苷酸链规则的修饰模式。

[0091] 在一些实施方案中,有义链的位置9包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'-0-甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,位置5与11之间的1、2、3、4或5个嘧啶包括2'flouro修饰的嘧啶,前提是不存在连续三个2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸、2'-0-甲基修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置9包括2'氟修饰的嘧啶;有义链的所有嘌呤包括2'-0-甲基修饰的嘌呤;位置5与11之间的1、2、3、4或5个嘧啶包括2'flouro修饰的嘧啶,前提是不存在连续三个2'氟修饰的嘧啶;反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸;并且反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。

[0092] 在一些实施方案中,有义链的位置9包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'-0-甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,位置5与11之间的1、2、3、4或5个嘌呤包括2'flouro修饰的嘌呤,前提是不存在连续三个2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸、2'-0-甲基修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置9包括2'氟修饰的嘌呤;有义链的所有嘧啶包括2'-0-甲基修饰的嘧啶;位置5与11之间的1、2、3、4或5个嘌呤包括2'flouro修饰的嘌呤,前提是不存在连续三个2'氟修饰的嘌呤;反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸;并且反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,不存在连续三个2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,不存在连续三个2'氟修饰的嘧啶。

[0093] 在一些实施方案中,有义链的位置9包括未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置5、7和8包括2'氟修饰的核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置10至21的所有嘧啶包括2'-0-甲基修饰的嘧啶,并且位置10至21的所有嘌呤包括2'-0-甲基修饰的嘌呤或2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸、2'-0-甲基修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置9包括未经修饰的脱氧核糖核苷酸;有义链的位置5、7和8包括2'氟修饰的核苷酸;有义链的位置10至21的所有嘧啶包括2'-0-甲基修饰的嘧啶,并且位置10至21的所有嘌呤包括2'-0-甲基修饰的嘌呤或2'氟修饰的嘌呤;反义链的奇数位置包括2'-0-甲基修饰的核苷酸;并且反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。

[0094] 在一些实施方案中,有义链的位置9包括未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施

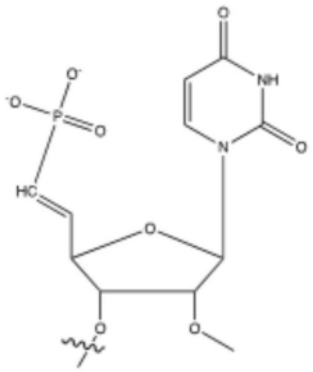
方案中,有义链的位置5、7和8包括2'氟修饰的核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置10至21的所有嘌呤包括2'-O-甲基修饰的嘌呤,并且位置10至21的所有嘧啶包括2'-O-甲基修饰的嘧啶或2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的奇数位置包括2'-O-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸、2'-O-甲基修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。在一些实施方案中,有义链的位置9包括未经修饰的脱氧核糖核苷酸;有义链的位置5、7和8包括2'氟修饰的核苷酸;有义链的位置10至21的所有嘌呤包括2'-O-甲基修饰的嘌呤,并且位置10至21的所有嘧啶包括2'-O-甲基修饰的嘧啶或2'氟修饰的嘧啶;反义链的奇数位置包括2'-O-甲基修饰的核苷酸;并且反义链的偶数位置包括2'flouro修饰的核苷酸和未经修饰的脱氧核糖核苷酸。

[0095] 在一些实施方案中,所述部分包括附接在寡核苷酸的5'端的带负电荷的基团。这可以被称为5'端基团。在一些实施方案中,带负电荷的基团附接在本文公开的siRNA的反义链的5'端。5'端基团可以是或包括5'端硫代磷酸酯、5'端二硫代磷酸酯、5'端乙烯基膦酸酯(5'-VP)、5'端甲基膦酸酯、5'端环丙基膦酸酯或5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。5'端基团可以包括5'-VP。在一些实施方案中,5'-VP包括反式-乙烯基磷酸酯或顺式-乙烯基磷酸酯。5'端基团可以包括额外的5'磷酸酯。可以使用5'端基团的组合。

[0096] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含带负电荷的基团。带负电荷的基团可以有助于细胞或组织渗透。带负电荷的基团可以附接在寡核苷酸的5'或3'端(例如,5'端)。这可以被称为端基团。端基团可以是或包括硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、乙烯基膦酸酯、甲基膦酸酯、环丙基膦酸酯或脱氧-C-丙二酰基。端基团可以包括额外的5'磷酸酯,诸如额外的5'磷酸酯。可以使用端基团的组合。

[0097] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含磷酸酯模拟物。在一些实施方案中,磷酸酯模拟物包括乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯包括反式-乙烯基磷酸酯。在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯包括顺式-乙烯基磷酸酯。包括乙烯基膦酸酯的核苷酸的实例如下所示。

[0098]



[0099] 5'乙烯基膦酸酯2'0甲基尿苷

[0100] 在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯增加了寡核苷酸的稳定性。在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯增加了组织中寡核苷酸的积累。在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯保护寡核苷酸免受核酸外切酶或磷酸酶的影响。在一些实施方案中,乙烯基膦酸酯提高了寡核苷酸与siRNA加工机器的结合亲和力。

[0101] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含1个乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷

酸包含2个乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸包含3个乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸包含4个乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸的反义链包含在5'端的乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸的反义链包含在3'端的乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸的有义链包含在5'端的乙烯基膦酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸的有义链包含在3'端的乙烯基膦酸酯。

[0102] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6049-6086、6125-6162或6186-6242中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6049-6086、6125-6162或6186-6242中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,有义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链还包含5'突出端。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6049-6086、6125-6162或6186-6242中的任一个的序列,或其在3'端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6049-6086、6125-6162或6186-6242中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0103] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6087-6124或6253-6309中的任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链序列包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6087-6124或6253-6309中的任一个的序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,反义链还包含3'突出端。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,3'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,3'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链还包含5'突出端。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷,或由任何两个前述数字定义的核苷酸范围。在一些实施方案中,5'突出端包含1、2个或更多个核苷。在一些实施方案中,5'突出端包含2个核苷。在一些实施方案中,反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6087-6124或6253-6309中的任一个的序列,或其在3'端具有1或2个核苷添加的核酸序列。在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含核苷序列,所述核苷序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6087-6124或6253-6309中的任一个的序列。有义链或反义链可以包含本

文所述的任何修饰。有义链或反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0104] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中任一个的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中的任一个具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中的任一个具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中的任一个具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中的任一个具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中的任一个具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中任一个的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242中任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6206、6212、6213、6214、6227、6232、6236或6242具有100%同一性的序列或由其组成。有义链序列可以包含任何上述序列的前5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。有义链序列可以包含任何上述序列的后5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0105] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中任一个的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中的任一个具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中的任一个具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中的任一个具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中的任一个具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中的任一个具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中任一个的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309中任一个的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6273、6279、6280、6281、6294、6299、6303或6309具有100%同一性的序列或由其组成。反义链序列可以包含任何上述序列的前5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。反义链序列可以包含任何上述序列的后5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个核苷酸(在5'至3'方向上)。反义链可以包含突出端。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含脂质部分或GalNAc部分。

[0106] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6206的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6206具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6206具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6206具有至少85%同一性、与SEQ

ID NO:6206具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6206具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6206的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6206的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6206具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0107] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6212的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6212具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6212具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6212具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6212具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6212具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6212的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6212的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6212具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0108] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6213的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6213具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6213具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6213具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6213具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6213具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6213的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6213的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6213具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0109] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6214的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6214具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6214具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6214的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6214的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6214具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0110] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6227的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6227具有至少75%同一性、

与SEQ ID NO:6227具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6227具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6227具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6227具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6227的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6227的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6227具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0111] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6232的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6232具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6232具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6232具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6232具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6232具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6232的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6232的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6232具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0112] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6236的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6236具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6236具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6236具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6236具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6236具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6236的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6236的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6236具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0113] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6242的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6242具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6242具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6242具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6242具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6242具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6242的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6242的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6242具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含本文所述的修饰模式。有义链可以包含突出端。有义链可以包含脂质部分。有义链可以包含GalNAc部分。

[0114] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6273的序列的反义链。在一些

实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6273具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6273具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6273的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6273的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6273具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0115] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6279的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6279具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6279具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6279具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6279具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6279具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6279的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6279的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6279具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0116] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6280的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6280具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6280具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6280具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6280具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6280具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6280的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6280的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6280具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0117] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6281的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6281具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6281具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6281具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6281具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6281具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6281的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6281的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6281具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0118] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6294的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6294具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6294具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6294具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6294具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6294具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6294的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6294的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6294具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0119] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6299的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6299具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6299具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6299具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6299具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6299具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6299的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6299的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6299具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0120] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6303的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6303具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6303具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6303的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6303的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6303具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0121] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6309的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6309具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6309具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6309具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6309具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6309具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6309的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6309的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6309具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含本文所述的修饰模式。反义链可以包含突出端。反义链可以包含脂质部

分。反义链可以包含GalNAc部分。

[0122] 1.疏水部分

[0123] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含疏水部分。疏水部分可以附接在寡核苷酸的3’或5’末端。疏水部分可以包括脂质,诸如脂肪酸。疏水部分可以包括烃。疏水部分可以是直链的。疏水部分可以是非直链的。疏水部分可以包括脂质部分或胆固醇部分或其组合。

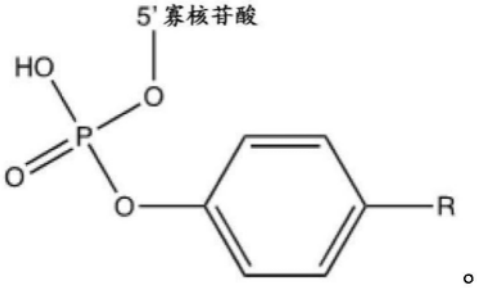
[0124] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的脂质。在一些实施方案中,脂质包括胆固醇、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、石胆酰基、二十二碳酰基、二十二碳六烯酰基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基或α-生育酚、或其组合。

[0125] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含疏水配体或部分。在一些实施方案中,所述疏水配体或部分包括胆固醇。在一些实施方案中,所述疏水配体或部分包括胆固醇衍生物。在一些实施方案中,所述疏水配体或部分附接在寡核苷酸的3’末端。在一些实施方案中,所述疏水配体或部分附接在寡核苷酸的5’末端。在一些实施方案中,所述组合物包含有义链,并且疏水配体或部分附接至有义链(例如,附接至有义链的5’端,或附接至有义链的3’端)。在一些实施方案中,所述组合物包含反义链,并且疏水配体或部分附接至反义链(例如,附接至反义链的5’端,或附接至反义链的3’端)。在一些实施方案中,所述组合物包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的疏水配体或部分。

[0126] 在一些实施方案中,疏水部分附接至寡核苷酸(例如,siRNA的有义链和/或反义链)。在一些实施方案中,所述疏水部分附接在寡核苷酸的3’末端。在一些实施方案中,所述疏水部分附接在寡核苷酸的5’末端。在一些实施方案中,所述疏水部分包括胆固醇。在一些实施方案中,所述疏水部分包括环己基。

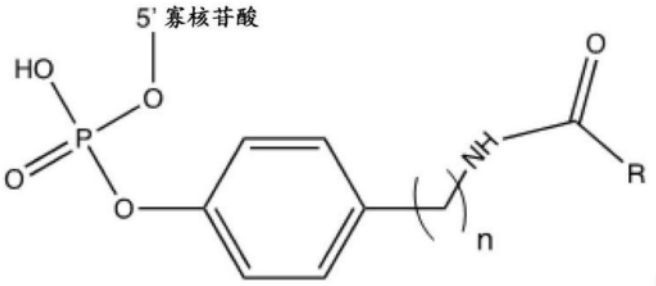
[0127] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的脂质。在一些实施方案中,脂质附接在寡核苷酸的3’末端。在一些实施方案中,脂质附接在寡核苷酸的5’末端。在一些实施方案中,脂质包括胆固醇、肉豆蔻酰基、棕榈酰基、硬脂酰基、石胆酰基、二十二碳酰基、二十二碳六烯酰基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基或α-生育酚、或其组合。在一些实施方案中,脂质包括硬脂基、石胆基、二十二碳基、二十二碳六烯基或肉豆蔻基。在一些实施方案中,脂质包括胆固醇。在一些实施方案中,脂质包括固醇,诸如胆固醇。在一些实施方案中,脂质包括硬脂基、叔丁基苯酚、正丁基苯酚、辛基苯酚、十二烷基苯酚、苯基正十二烷基、十八烷基苯甲酰胺、十六烷基苯甲酰胺或十八烷基环己基。在一些实施方案中,脂质包括苯基对C12。

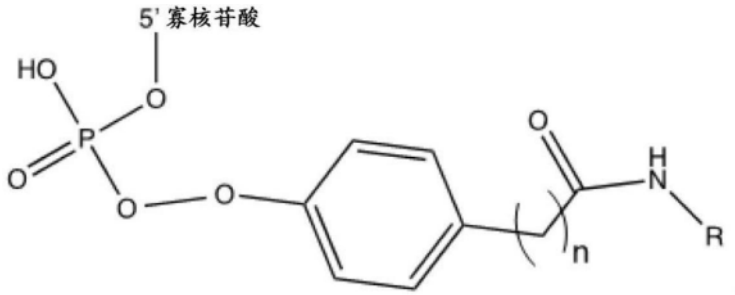
[0128] 在一些实施方案中,寡核苷酸包括以下结构的任何方面:



。

在一些实施方案中,寡核苷酸包括以下结构的任何方

面： 

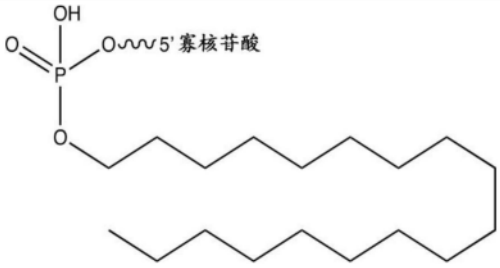
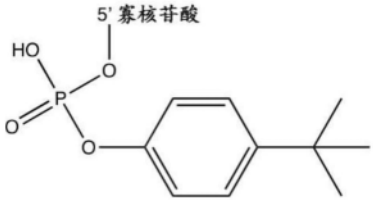
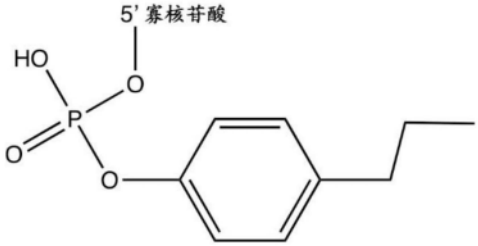
。在一些实施方案中，寡核苷酸包括以下结构的任何方面： 

。在一些实施方案中，寡核苷酸包括以下结构的任何方面：寡核苷酸中包括的方面可以包括所示任何结构的整个结构，或者可以包括脂质部分。在一些实施方案中，n是1-3。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，R是烷基。在一些实施方案中，烷基含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳。在一些实施方案中，烷基含有4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个碳，或由任何两个前述碳数定义的范围。在一些实施方案中，烷基含有4-18个碳。在一些实施方案中，脂质部分包括醇或醚。

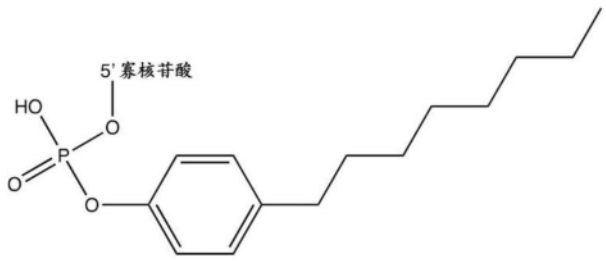
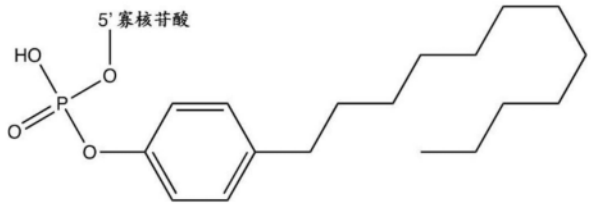
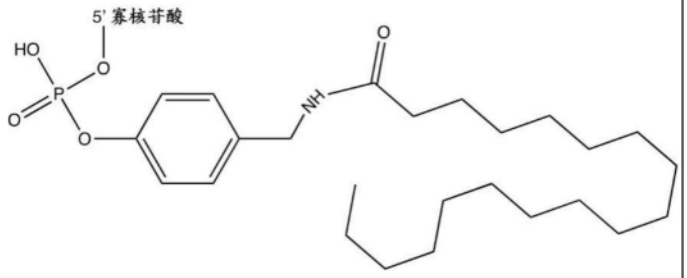
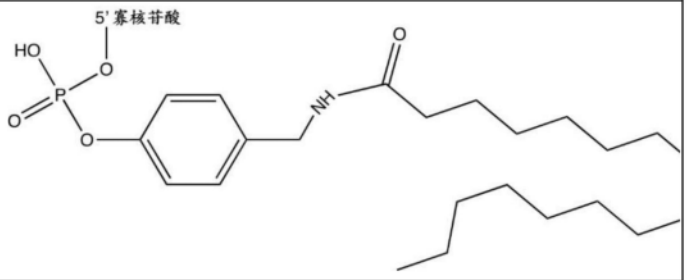
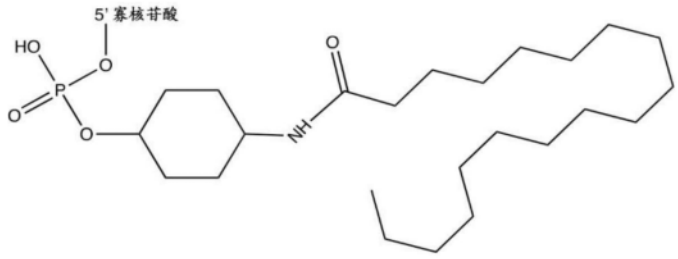
[0129] 在一些实施方案中，脂质包括脂肪酸。在一些实施方案中，脂质包括表1中描绘的脂质。表1中的示例性脂质部分显示为附接在寡核苷酸的5’端，其中寡核苷酸的5’末端磷酸酯显示为具有脂质部分。在一些实施方案中，表1中的脂质部分可以附接在与所示不同的附接点。例如，表中任何脂质部分的附接点可以在3’寡核苷酸端。在一些实施方案中，脂质用于将寡核苷酸靶向至非肝细胞或组织。

[0130] 表1：疏水部分实例

[0131]

疏水部分描述	疏水部分名称	示例性缀合
硬脂基	ETL3	
叔丁基苯基	ETL7	
正丁基苯基	ETL8	

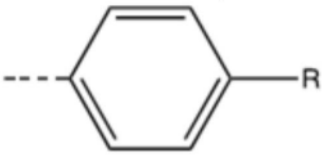
[0132]

辛基苯基	ETL9	
十二烷基苯基	ETL10	
苯基正十二烷基	ETL12	
十八烷基苯甲酰胺	ETL13	
十六烷基苯甲酰胺	ETL15	
十八烷基环己基	ETL16	

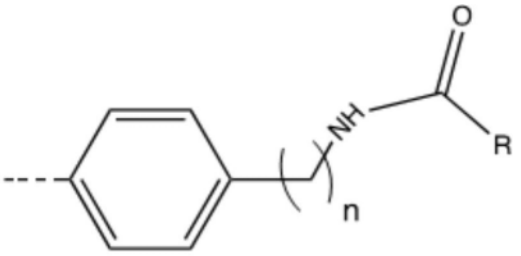
[0133] 在一些实施方案中,脂质或脂质部分包含16至18个碳。在一些实施方案中,脂质包含16个碳。在一些实施方案中,脂质包含17个碳。在一些实施方案中,脂质包含18个碳。在一些实施方案中,脂质部分包含16个碳。在一些实施方案中,脂质部分包含17个碳。在一些实施方案中,脂质部分包含18个碳。

[0134] 疏水部分可以包括包含碳环的接头。碳环可以是六元的。碳环的一些实例包括苯

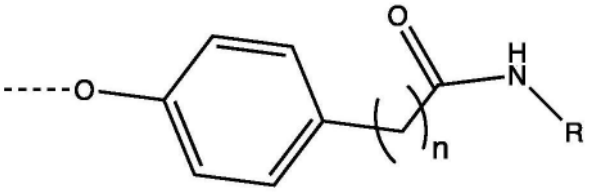
基或环己基。接头可以包括苯基。接头可以包括环己基。脂质可以附接至碳环,所述碳环又可以附接在寡核苷酸的磷酸酯(例如,5’或3’磷酸酯)上。在一些实施方案中,脂质或烃以及有义的末端以1,4;1,3;或1,2取代模式(例如,对位、间位或邻位苯基构型)连接至苯基或环己基接头。在一些实施方案中,脂质或烃以及有义的末端以1,4取代模式(例如,对位苯基构型)连接至苯基或环己基接头。脂质可以相对于寡核苷酸以1,4取代模式附接至碳环。脂质可以相对于寡核苷酸以1,3取代模式附接至碳环。脂质可以相对于寡核苷酸以1,2取代模式附接至碳环。脂质可以相对于寡核苷酸以邻位定向附接至碳环。脂质可以相对于寡核苷酸以对位定向附接至碳环。脂质可以相对于寡核苷酸以间位定向附接至碳环。

[0135] 脂质部分可以包含以下结构或由以下结构组成 

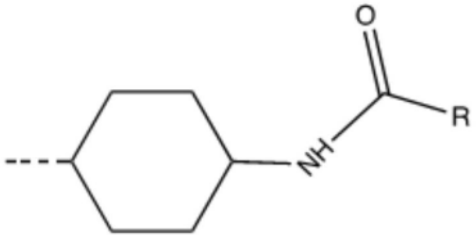
在一些实施方案中,脂质部分包含以下结构或由以下结构组成:



在一些实施方案中,脂质部分包含以下结构:



在一些实施方案中,脂质部分包含以下结构或由以下结构组成:



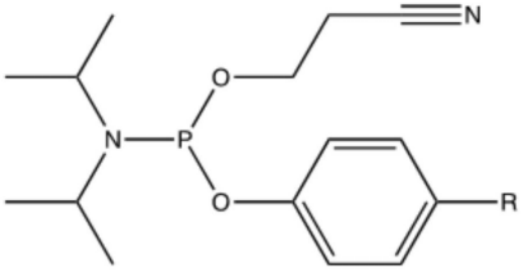
在一些实施方案中,虚线指示共价连接。共价连接可以在有义链或反义链的末端之间。例如,连接可以是连接至有义链的5’端。在一些实施方案中,n是0-3。在一些实施方案中,n是1-3。在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是5。在一些实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,R是烷基。在一些实施方案中,烷基含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳。在一些实施方案中,烷基含有4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个碳,或由任何两个前述碳数定义的范围。在一些实施方案中,R包含含有4-18个碳的烷基或由其组成。

[0136] 脂质部分可以附接在寡核苷酸的5’末端。5’端可以具有一个将脂质部分连接至寡核苷酸的糖的5’碳的磷酸酯。5’端可以具有两个将脂质部分连接至寡核苷酸的糖的5’碳的

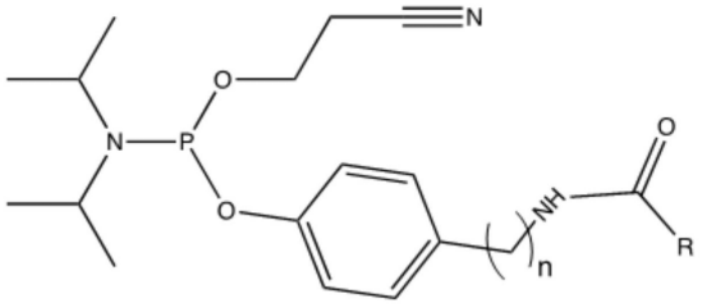
磷酸酯。5’端可以具有三个将脂质部分连接至寡核苷酸的糖的5’碳的磷酸酯。5’端可以具有一个连接至寡核苷酸的糖的5’碳的磷酸酯,其中一个磷酸酯连接至脂质部分。5’端可以具有两个连接至寡核苷酸的糖的5’碳的磷酸酯,其中两个磷酸酯中的一个连接至脂质部分。5’端可以具有三个连接至寡核苷酸的糖的5’碳的磷酸酯,其中三个磷酸酯中的一个连接至脂质部分。糖可以包括核糖。糖可以包括脱氧核糖。糖可以被修饰,诸如2’修饰的糖(例如,2’O-甲基或2’-氟核糖)。5’端的一个磷酸酯可以包含修饰,诸如用硫代替氧。5’端的两个磷酸酯可以包含修饰,诸如用硫代替氧。5’端的三个磷酸酯可以包含修饰,诸如用硫代替氧。

[0137] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含1个脂质部分。在一些实施方案中,寡核苷酸包含2个脂质部分。在一些实施方案中,寡核苷酸包含3个脂质部分。在一些实施方案中,寡核苷酸包含4个脂质部分。

[0138] 一些实施方案涉及一种制备包含疏水缀合物的寡核苷酸的方法。制备疏水缀合物的策略可以包括使用基于6元环醇(诸如苯酚或环己醇)的亚磷酰胺试剂。亚磷酰胺可以与核苷酸反应以将核苷酸连接至疏水部分,从而产生疏水缀合物。可以用于产生疏水缀合物的亚磷酰胺试剂的一些实例如下提供:

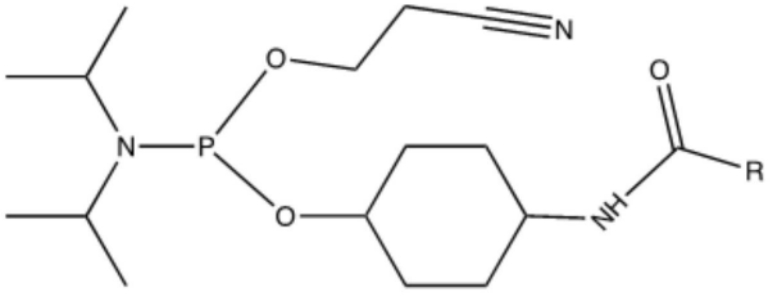


[0139]



或

[0140]



在一些实施方案中,n是1-3。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,R是烷基。在一些实施方案中,烷基含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳。在一些实施方案中,烷基含有4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个碳,或由任何两个前述碳数定义的范围。在一些实施方案中,R包含含有

4-18个碳的烷基或由其组成。亚磷酰胺试剂中的任一种可以与寡核苷酸的5’端反应以产生包含疏水部分的寡核苷酸。在一些实施方案中,亚磷酰胺试剂与siRNA的有义链的5’端反应。然后可以将有义链与反义链杂交以形成双链体。杂交可以通过在给定温度下在溶液中温育有义链和反义链来进行。温度可以逐渐降低。所述温度可以包含或包括对有义链和反义链的退火温度的温度。所述温度可以低于或包括低于对有义链和反义链的退火温度的温度。所述温度可以低于有义链和反义链的解链温度。

[0141] 脂质可以通过接头附接至寡核苷酸。接头可以包括聚乙二醇(例如,四乙二醇)。

[0142] 本文所述的修饰可以用于递送至细胞或组织,例如肝外递送或靶向寡核苷酸组合物。本文所述的修饰可以用于将寡核苷酸组合物靶向至细胞或组织。

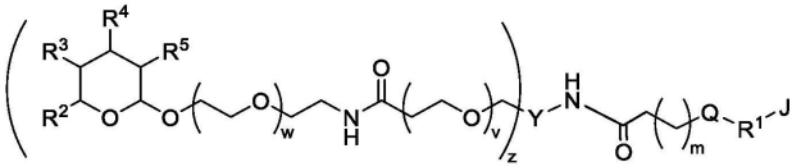
[0143] 2.糖部分

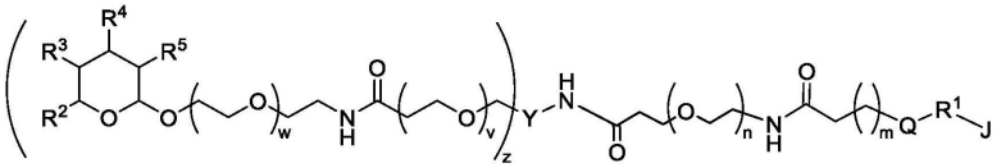
[0144] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含糖部分。糖部分可以包括N-乙酰半乳糖部分(例如,N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)部分)、N-乙酰葡萄糖部分(例如,N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)部分)、岩藻糖部分或甘露糖部分。糖部分可以包括1、2、3个或更多个糖分子。糖部分可以附接在寡核苷酸的3’或5’末端。糖部分可以包括N-乙酰半乳糖部分。糖部分可以包括N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)部分。糖部分可以包括N-乙酰葡萄糖部分。糖部分可以包括N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)部分。糖部分可以包括岩藻糖部分。糖部分可以包括甘露糖部分。当巨噬细胞靶向或结合甘露糖受体诸如CD206时,N-乙酰葡萄糖、GlcNAc、岩藻糖或甘露糖可以用于靶向巨噬细胞。糖部分可以用于结合或靶向无唾液酸糖蛋白受体,诸如肝细胞的无唾液酸糖蛋白受体。GalNAc部分可以与无唾液酸糖蛋白受体结合。GalNAc部分可以靶向肝细胞。

[0145] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)部分。GalNAc可以用于肝细胞靶向。GalNAc部分可以包括二价或三价支链接头。寡聚物可以通过二价或三价支链接头附接至1、2或3个GalNAc。GalNAc部分可以包括1、2、3个或更多个GalNAc分子。GalNAc部分可以附接在寡核苷酸的3’或5’末端。

[0146] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含用于肝细胞靶向的N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)配体。在一些实施方案中,所述组合物包含GalNAc。在一些实施方案中,所述组合物包含GalNAc衍生物。在一些实施方案中,所述GalNAc配体附接在寡核苷酸的3’末端。在一些实施方案中,所述GalNAc配体附接在寡核苷酸的5’末端。在一些实施方案中,所述组合物包含有义链,并且GalNAc配体附接至有义链(例如,附接至有义链的5’端,或附接至有义链的3’端)。在一些实施方案中,所述组合物包含反义链,并且GalNAc配体附接至反义链(例如,附接至反义链的5’端,或附接至反义链的3’端)。在一些实施方案中,所述组合物包含附接在寡核苷酸的3’或5’末端的GalNAc配体。

[0147] 在一些实施方案中,本文公开了组合物,其包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包含GalNAc部分。GalNAc部分可以包括在以下所示的任何式、结构或GalNAc部分中。在一些实施方案中,本文描述了一种化合物(例如,寡核苷酸)或其盐,所述化合物由式(I)或(II)表示:

[0148]  （I），或

 （II）；

[0149] 其中

[0150] J是寡核苷酸；

[0151] 每个w独立地选自1至20的任何值；

[0152] 每个v独立地选自1至20的任何值；

[0153] n选自1至20的任何值；

[0154] m选自1至20的任何值；

[0155] z选自1至3的任何值，其中

[0156] 如果z是3，则Y是C

[0157] 如果z是2，则Y是CR^6，或者

[0158] 如果z是1，则Y是$C(R^6)_2$；

[0159] Q选自：

[0160] 任选地被一个或多个取代基取代的C_{3-10}碳环，所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$、$-S(O)R^7$和C_{1-6}烷基，其中C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、$-NO_2$和$-NH_2$的取代基取代；

[0161] R^1是选自以下的接头：

[0162] -O-、-S-、$-N(R^7)-$、-C(O)-、$-C(O)N(R^7)-$、$-N(R^7)C(O)-$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)-$、$-OC(O)N(R^7)-$、$-N(R^7)C(O)O-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-OS(O)_2-$、$-OP(O)(OR^7)O-$、$-SP(O)(OR^7)O-$、$-OP(S)(OR^7)O-$、$-OP(O)(SR^7)O-$、$-OP(O)(OR^7)S-$、$-OP(O)(O-)O-$、$-SP(O)(O-)O-$、$-OP(S)(O-)O-$、$-OP(O)(S-)O-$、$-OP(O)(O^-)S-$、$-OP(O)(OR^7)NR^7-$、$-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$、$-OP(OR^7)O-$、$-OP(N(R^7)_2)O-$、$-OP(OR^7)N(R^7)-$和$-OPN(R^7)_2NR^7-$；

[0163] 每个R^2独立地选自：

[0164] 任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-6}烷基，所述取代基独立地选自卤素、$-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$和$-S(O)R^7$；

[0165] R^3和R^4各自独立地选自：

[0166] $-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$和$-S(O)R^7$；

[0167] 每个R^5独立地选自：

[0168] $-OC(O)R^7$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)R^7$、$-C(O)OR^7$和$-C(O)N(R^7)_2$；

[0169] 每个R^6独立地选自:

[0170] 氢;

[0171] 卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$和$-S(O)R^7$;以及

[0172] 任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-6}烷基,所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$和$-S(O)R^7$;

[0173] 每个R^7独立地选自:

[0174] 氢;

[0175] C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH(C_{1-6}烷基)、C_{3-10}碳环和3元至10元杂环;以及

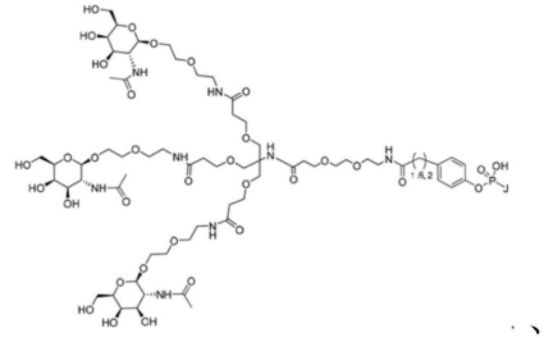
[0176] C_{3-10}碳环和3元至10元杂环,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、$-NO_2$、$-NH_2$、=O、=S、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NH(C_{1-6}烷基)、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}碳环、3元至10元杂环和C_{1-6}卤代烷基。

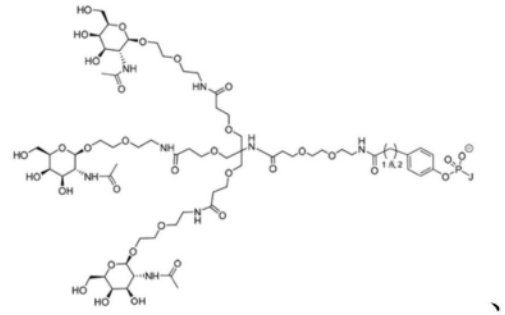
[0177] 在一些实施方案中,每个w独立地选自1至10的任何值。在一些实施方案中,每个w独立地选自1至5的任何值。在一些实施方案中,每个w是1。在一些实施方案中,每个v独立地选自1至10的任何值。在一些实施方案中,每个v独立地选自1至5的任何值。在一些实施方案中,每个v是1。在一些实施方案中,n选自1至10的任何值。在一些实施方案中,n选自1至5的任何值。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,m选自1至10的任何值。在一些实施方案中,m选自1至5的任何值。在一些实施方案中,m选自1和2。在一些实施方案中,z是3并且Y是C。在一些实施方案中,Q选自任选地被一个或多个取代基取代的C_{5-6}碳环,所述取代基独立地选自卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$、$-C(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)R^7$、$-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$、$-OC(O)N(R^7)_2$、$-N(R^7)C(O)OR^7$、$-C(O)OR^7$、$-OC(O)R^7$和$-S(O)R^7$。在一些实施方案中,Q选自任选地被一个或多个取代基取代的C_{5-6}碳环,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、$-NO_2$和$-NH_2$。在一些实施方案中,Q选自苯基和环己基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、$-NO_2$和$-NH_2$。在一些实施方案中,Q选自苯基。在一些实施方案中,Q选自环己基。在一些实施方案中,R^1选自$-OP(O)(OR^7)O-$、$-SP(O)(OR^7)O-$、$-OP(S)(OR^7)O-$、$-OP(O)(SR^7)O-$、$-OP(O)(OR^7)S-$、$-OP(O)(O^-)O-$、$-SP(O)(O^-)O-$、$-OP(S)(O^-)O-$、$-OP(O)(S^-)O-$、$-OP(O)(O^-)S-$、$-OP(O)(OR^7)NR^7-$、$-OP(O)(N(R^7)_2)NR^7-$、$-OP(OR^7)O-$、$-OP(N(R^7)_2)O-$、$-OP(OR^7)N(R^7)-$和$-OPN(R^7)_2NR^7$。在一些实施方案中,R^1选自$-OP(O)(OR^7)O-$、$-SP(O)(OR^7)O-$、$-OP(S)(OR^7)O-$、$-OP(O)(SR^7)O-$、$-OP(O)(OR^7)S-$、$-OP(O)(O^-)O-$、$-SP(O)(O^-)O-$、$-OP(S)(O^-)O-$、$-OP(O)(S^-)O-$、$-OP(O)(O^-)S-$和$-OP(OR^7)O-$。在一些实施方案中,R^1选自$-OP(O)(OR^7)O-$、$-OP(S)(OR^7)O-$、$-OP(O)(O^-)O-$、$-OP(S)(O^-)O-$、$-OP(O)(S^-)O-$和$-OP(OR^7)O-$。在一些实施方案中,R^1选自$-OP(O)(OR^7)O-$和$-OP(OR^7)O-$。在一些实施方案中,R^2选自被一个或多个取代基取代的C_{1-3}烷基,所述取代基独立地选自卤素、$-OR^7$、$-OC(O)R^7$、$-SR^7$、$-N(R^7)_2$、$-C(O)R^7$和$-S(O)R^7$。在一些实施方案中,R^2选自被一个或多个取代基取代的C_{1-3}烷基,所述取代基独立地选自$-OR^7$、$-OC(O)R^7$、$-SR^7$和$-N(R^7)_2$。在一些实施方案中,R^2选

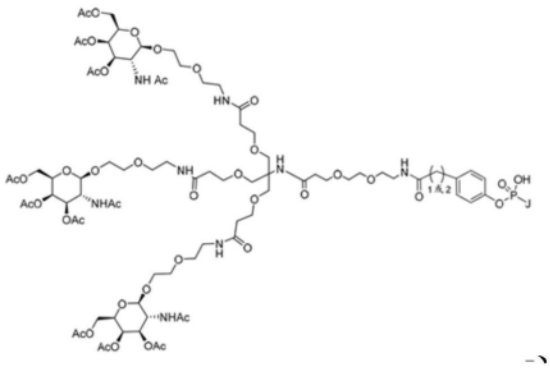
自被一个或多个取代基取代的C_{1-3}烷基,所述取代基独立地选自-OR^7和-OC(O)R^7。在一些实施方案中,R^3选自卤素、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、-C(O)R^7、-OC(O)R^7和-S(O)R^7。在一些实施方案中,R^3选自-OR^7、-SR^7、-OC(O)R^7和-$N(R^7)_2$。在一些实施方案中,R^3选自-OR^7-和-OC(O)R^7。在一些实施方案中,R^4选自卤素、-OR^7、-SR^7、-$N(R^7)_2$、-C(O)R^7、-OC(O)R^7和-S(O)R^7。在一些实施方案中,R^4选自-OR^7、-SR^7、-OC(O)R^7和-$N(R^7)_2$。在一些实施方案中,R^4选自-OR^7-和-OC(O)R^7。在一些实施方案中,R^5选自-OC(O)R^7、-OC(O)$N(R^7)_2$、-$N(R^7)$C(O)R^7、-$N(R^7)$C(O)$N(R^7)_2$和-$N(R^7)$C(O)OR^7。在一些实施方案中,R^5选自-OC(O)R^7和-$N(R^7)$C(O)R^7。在一些实施方案中,每个R^7独立地选自:氢;和任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-6}烷基,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、-$NH(C_{1-6}$烷基)、C_{3-10}碳环或3元至10元杂环。在一些实施方案中,每个R^7独立地选自任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-6}烷基,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO_2、-NH_2、=O、=S、-O-C_{1-6}烷基、-S-C_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}$烷基$)_2$和-$NH(C_{1-6}$烷基)。在一些实施方案中,每个R^7独立地选自任选地被一个或多个取代基取代的C_{1-6}烷基,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH和-SH。在一些实施方案中,w是1;v是1;n是2;m是1或2;z是3并且Y是C;Q是苯基或环己基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、-CN、-OH、-SH、-NO_2、-NH_2和C_{1-3}烷基;R^1选自-OP(O)(OR^7)O-、-OP(S)(OR^7)O-、-OP(O)(O^-)O-、-OP(S)(O^-)O-、-OP(O)(S^-)O-和-OP(OR^7)O-;R^2是被-OH或-OC(O)CH_3取代的C_1烷基;

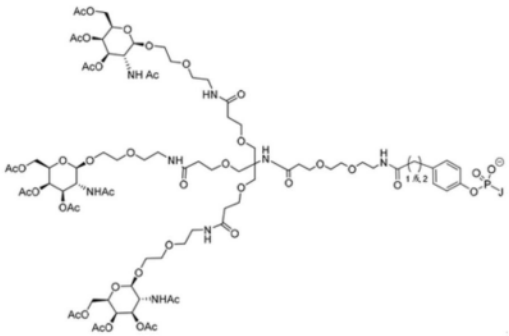
[0178] R^3是-OH或-OC(O)CH_3;R^4是-OH或-OC(O)CH_3;并且R^5是-NH(O)CH_3。在一些实施方案中,所述化合物包括:

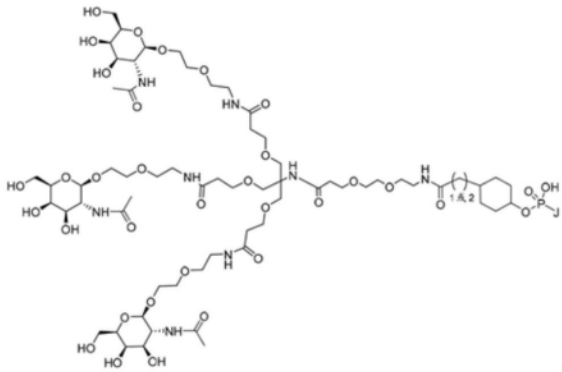
[0179]

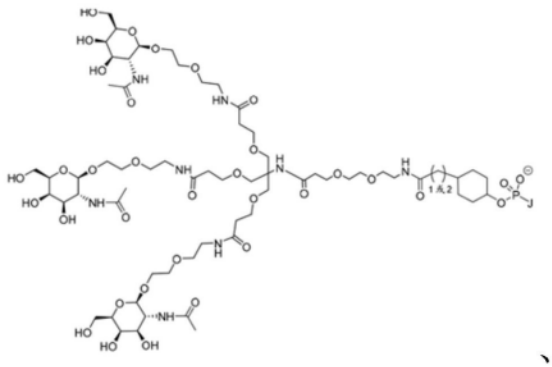


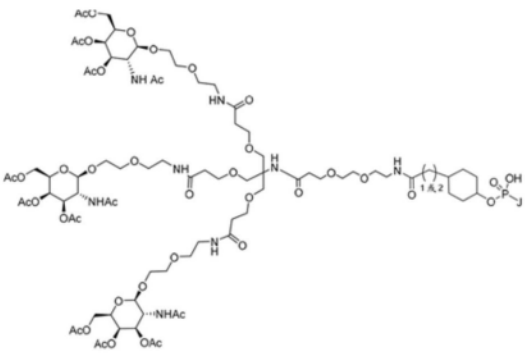


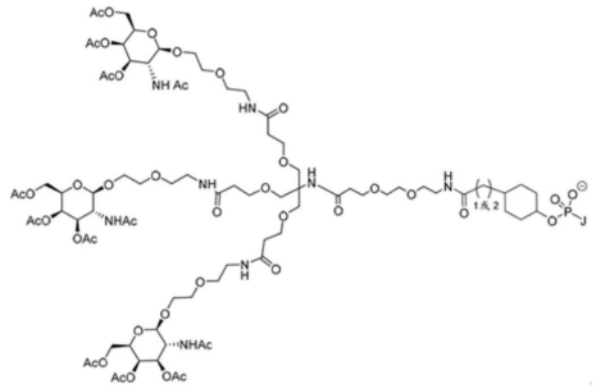
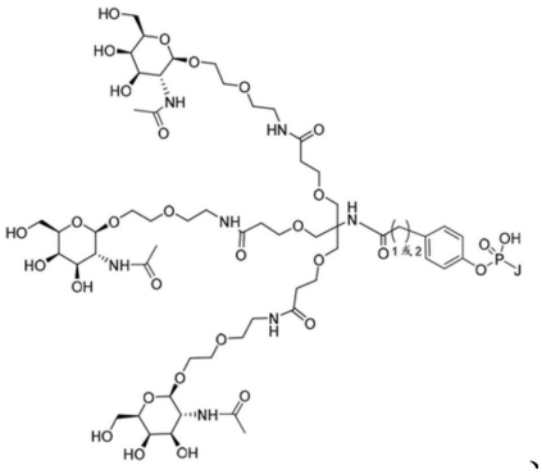
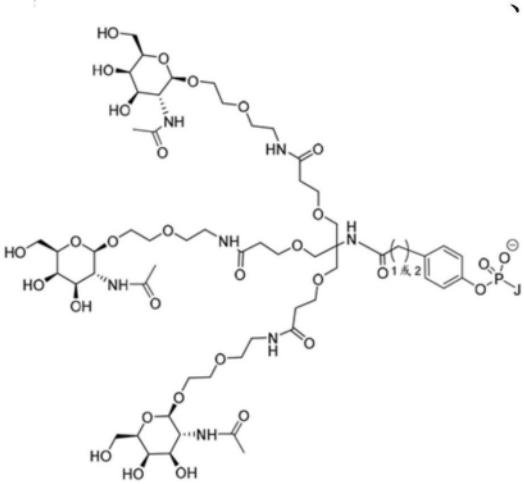
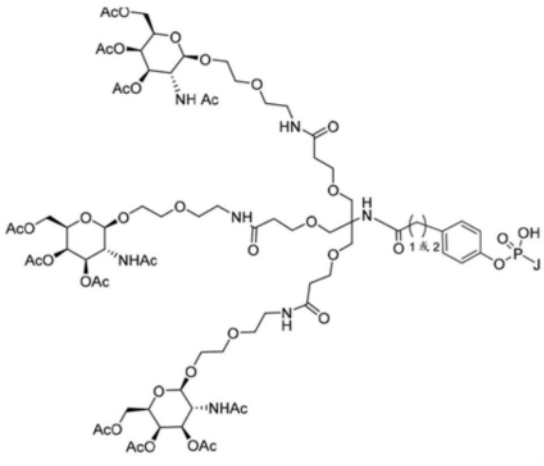
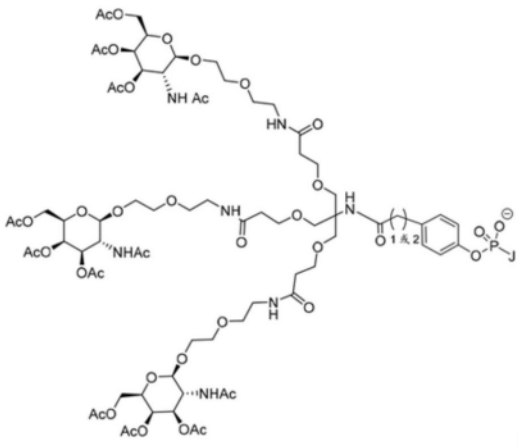




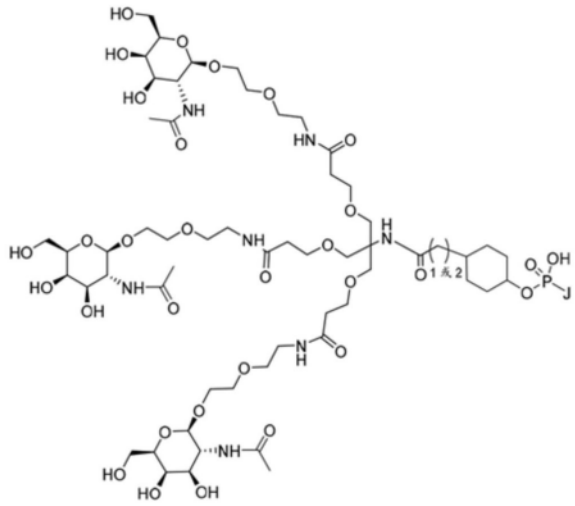


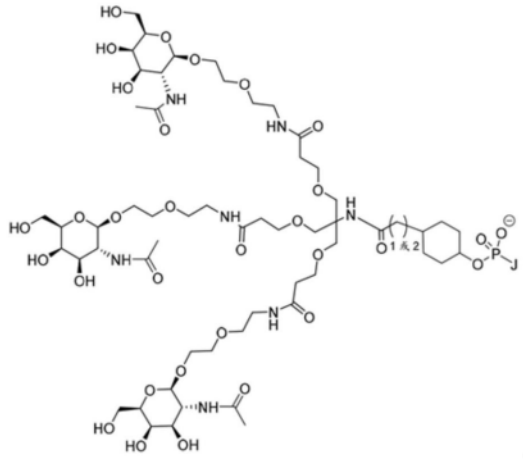


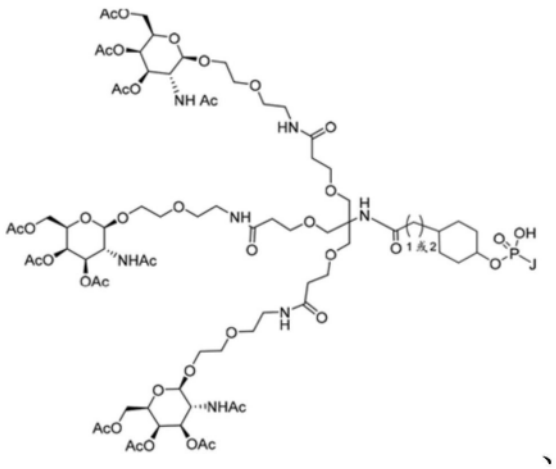


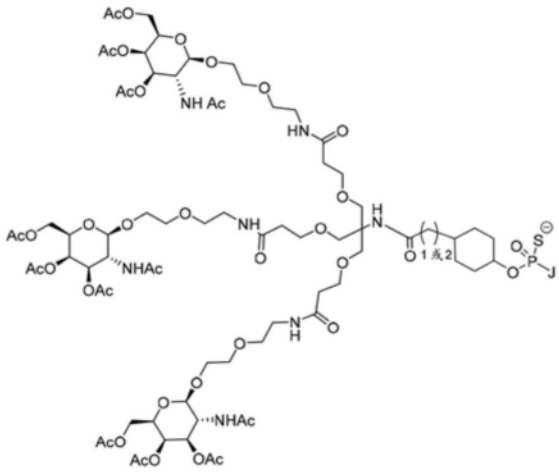
[0180] 





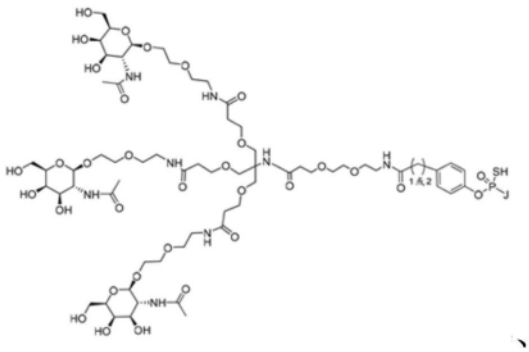
[0181]



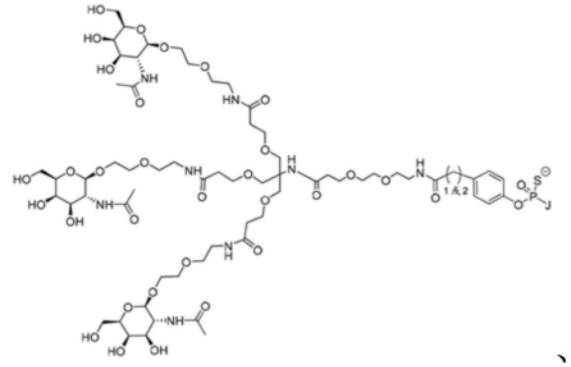


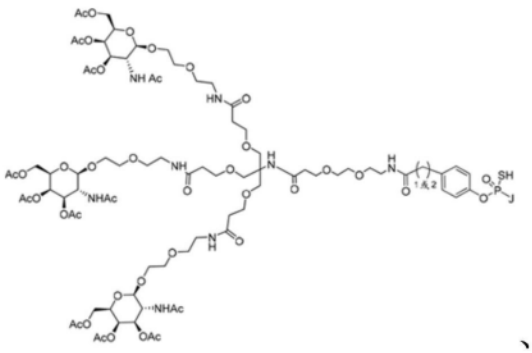


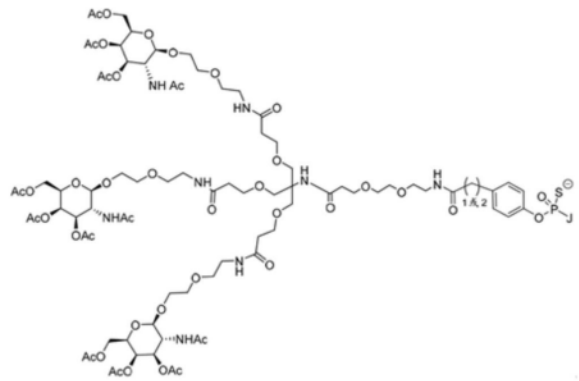


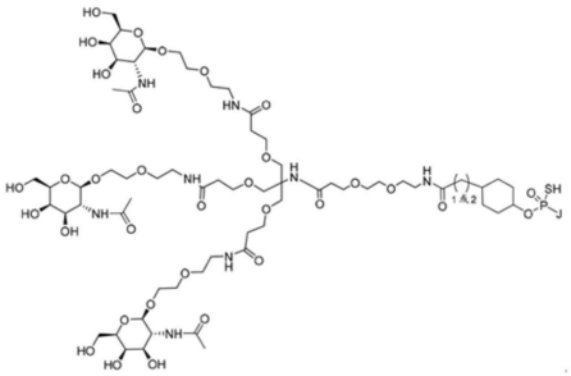


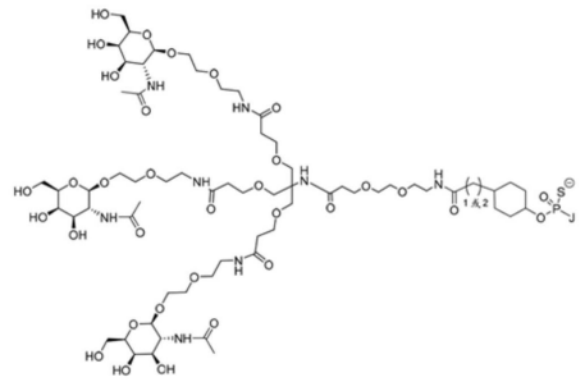
[0182]



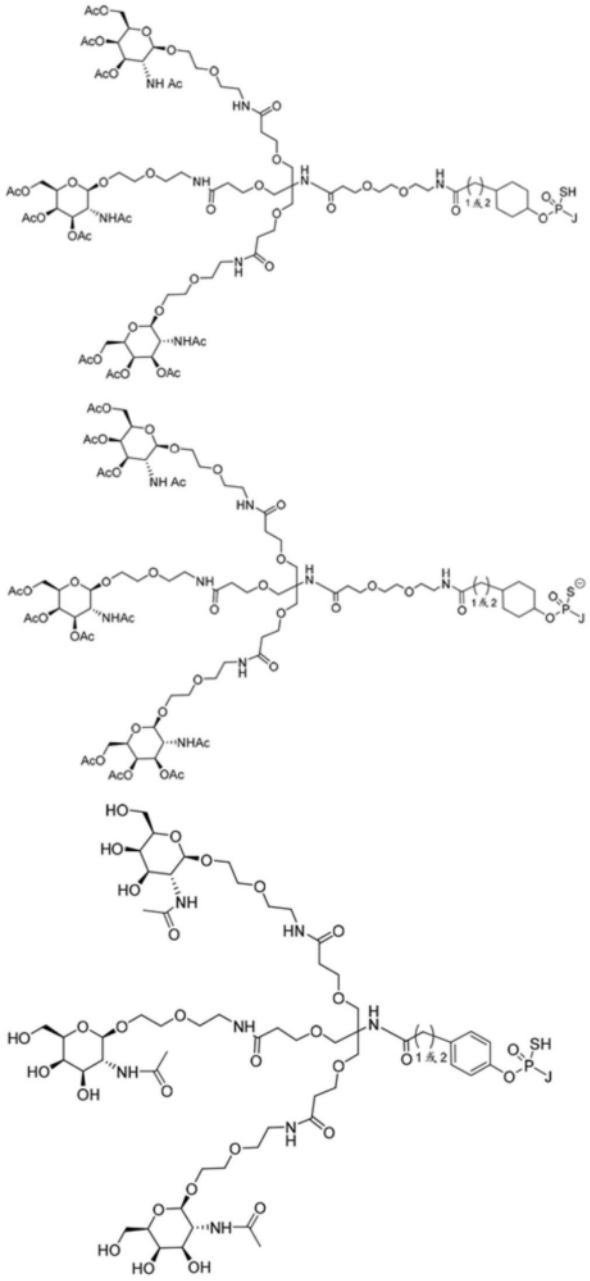


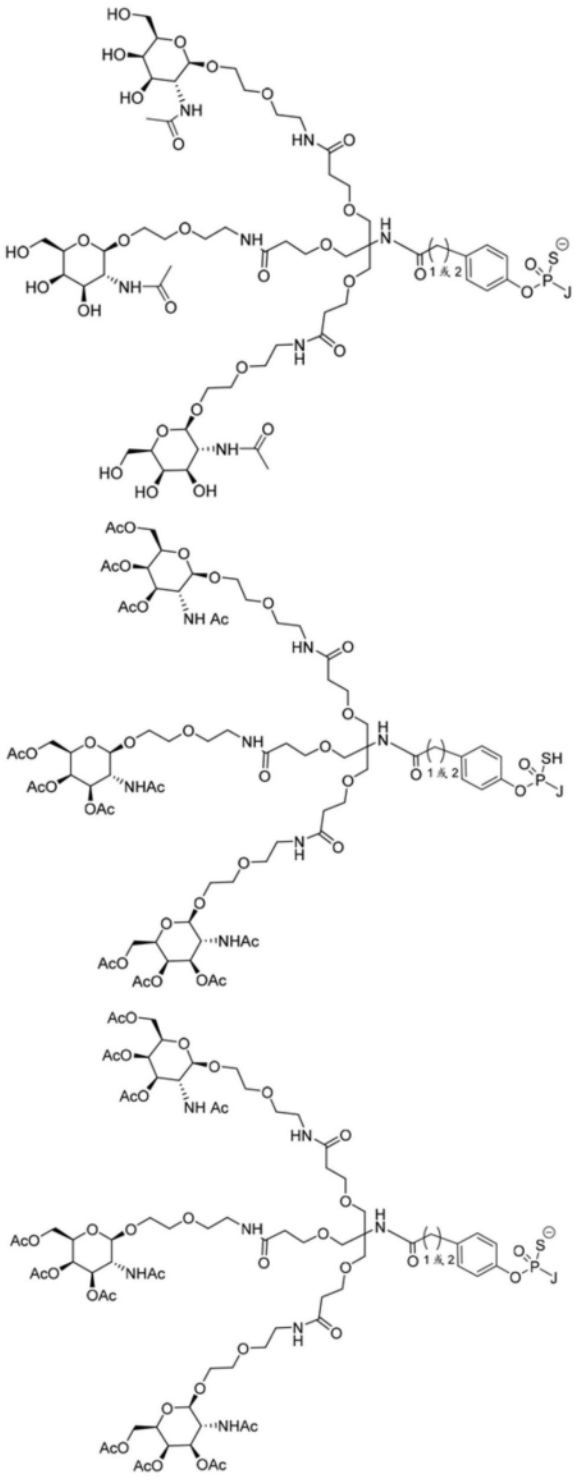




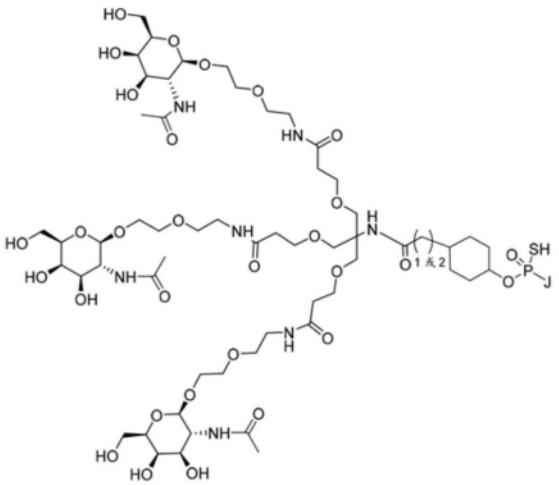


[0183]

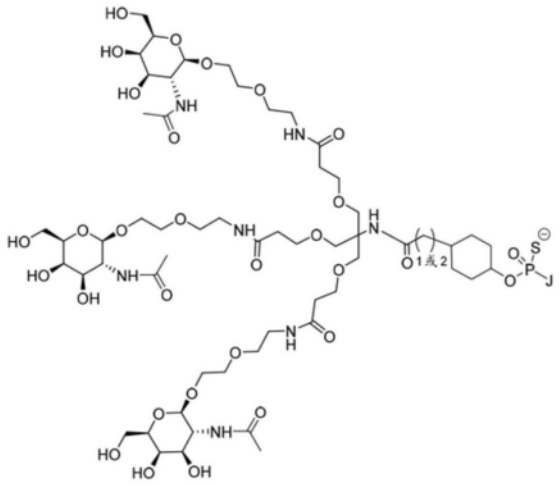


[0184] 

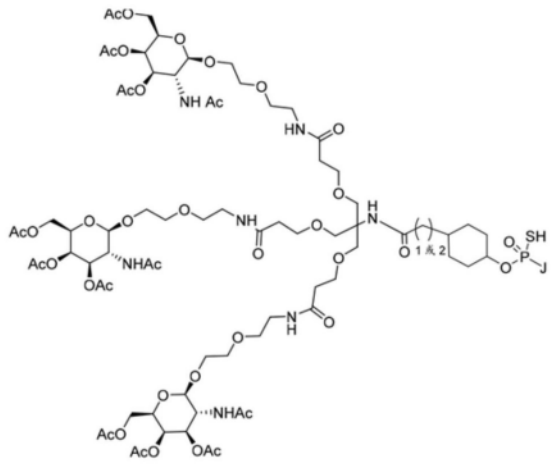
[0185]



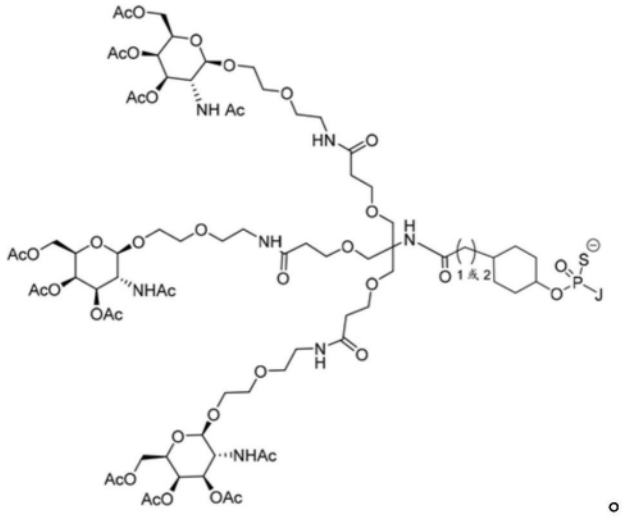
、



、

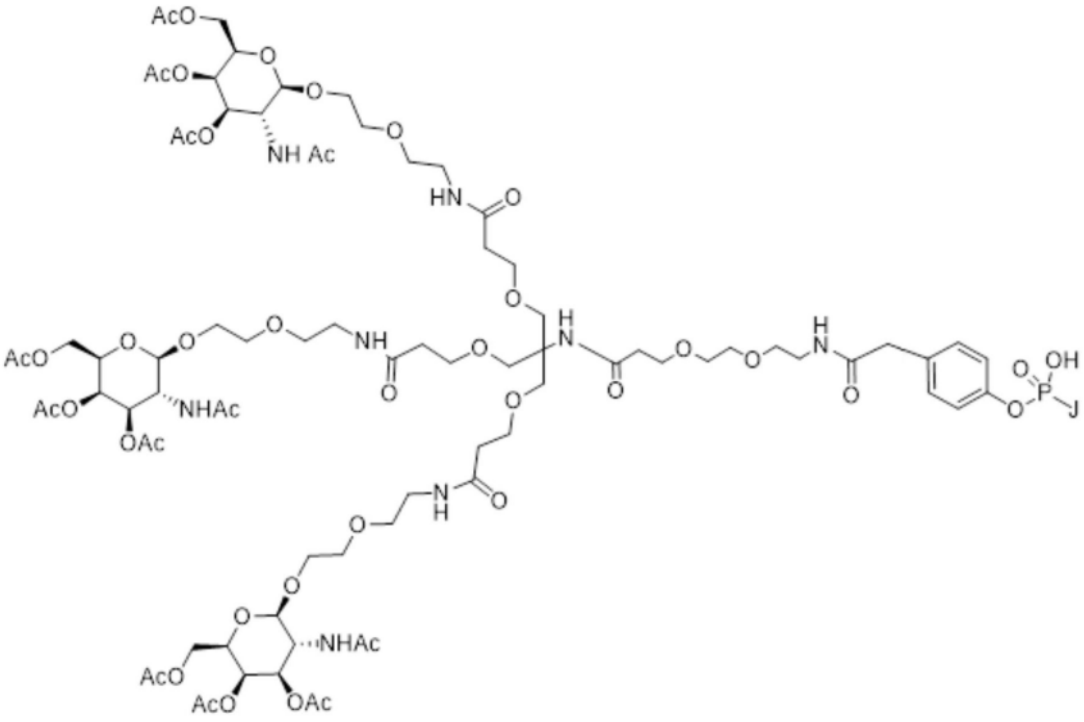


或

[0186] 

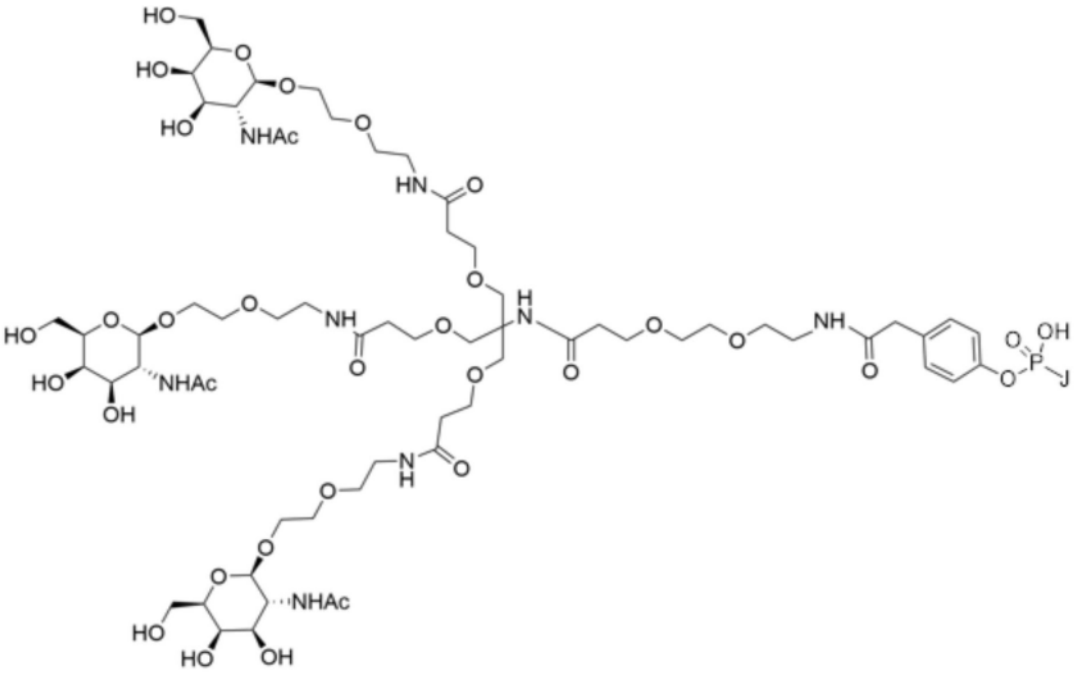
[0187] 在一些实施方案中,寡核苷酸(J)附接在寡核苷酸的5’端或3’端。在一些实施方案中,寡核苷酸包括DNA。在一些实施方案中,寡核苷酸包括RNA。在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,一个或多个经修饰的核苷间键联包括烷基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、烷基硫代膦酸酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、磷酸三酯、乙酰胺酸酯或羧甲基酯、或其组合。在一些实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个经修饰的核苷间键联。在一些实施方案中,化合物与无唾液酸糖蛋白受体结合。在一些实施方案中,化合物靶向肝细胞。

[0188] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:



J可以包含连接至寡核苷酸的一个或多个额外磷酸酯或一个或多个硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的额外磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

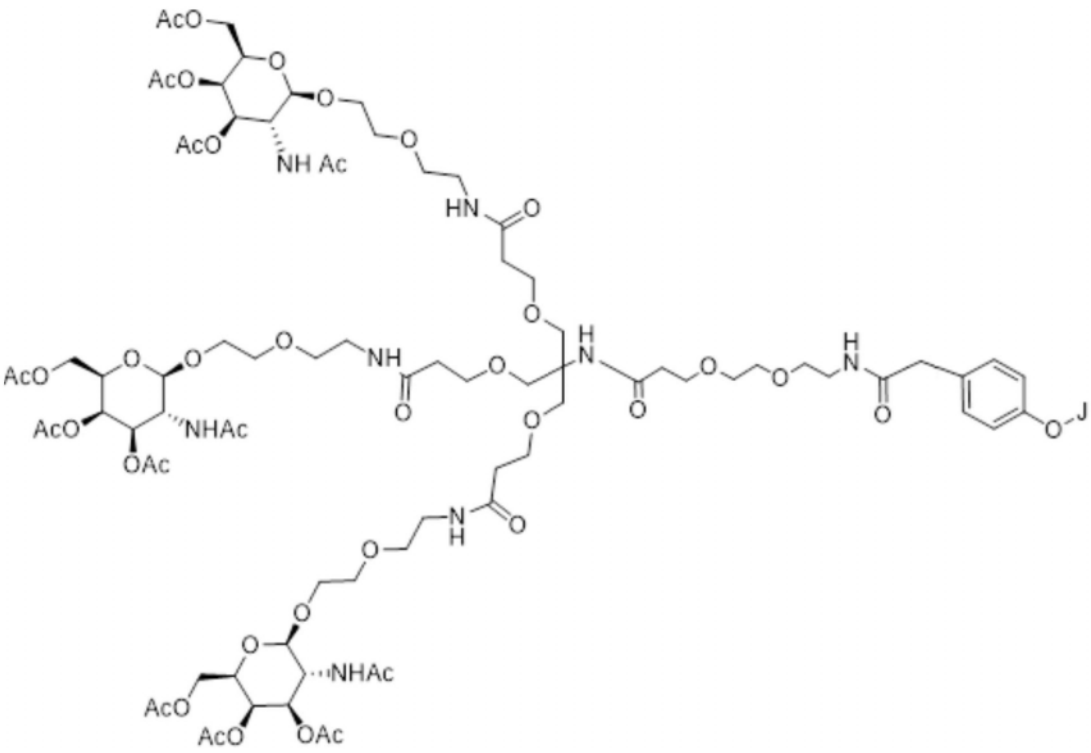
[0189] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:



。

J可以包含连接至寡核苷酸的一个或多个额外磷酸酯或一个或多个硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的额外磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

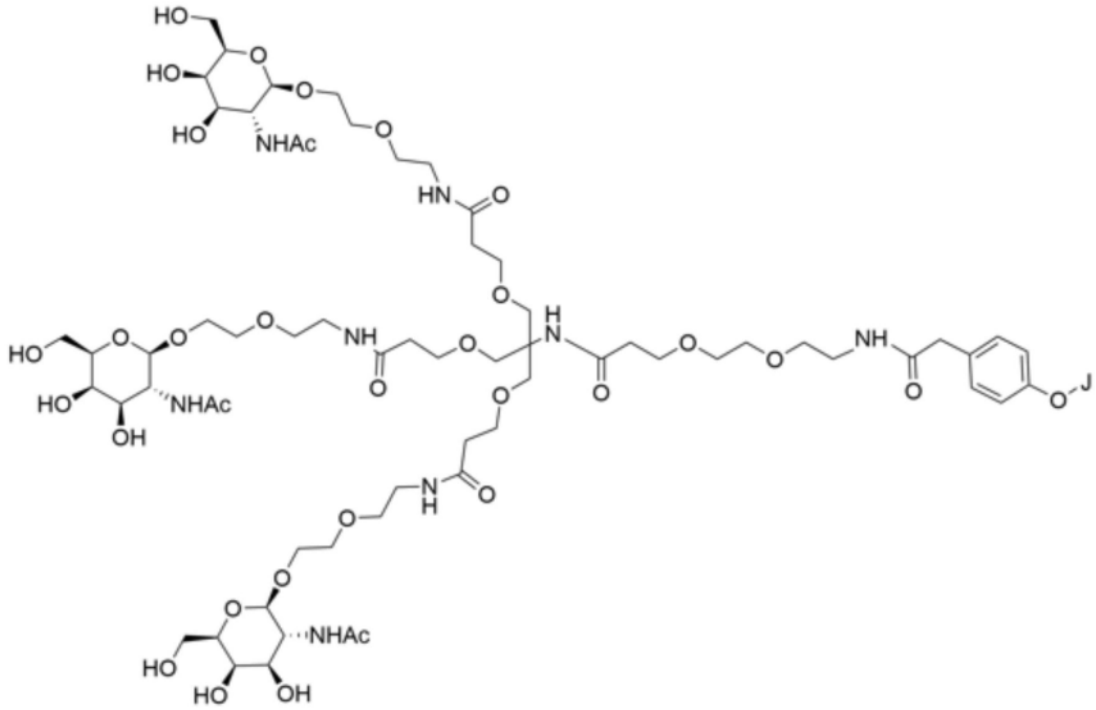
[0190] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:



。

J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯或硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

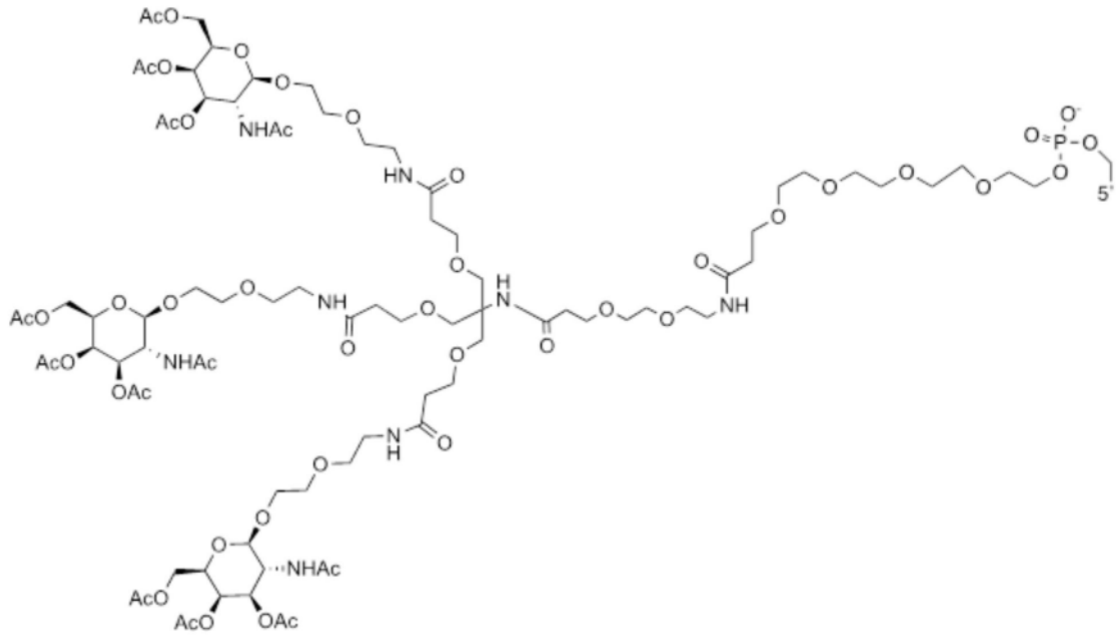
[0191] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:



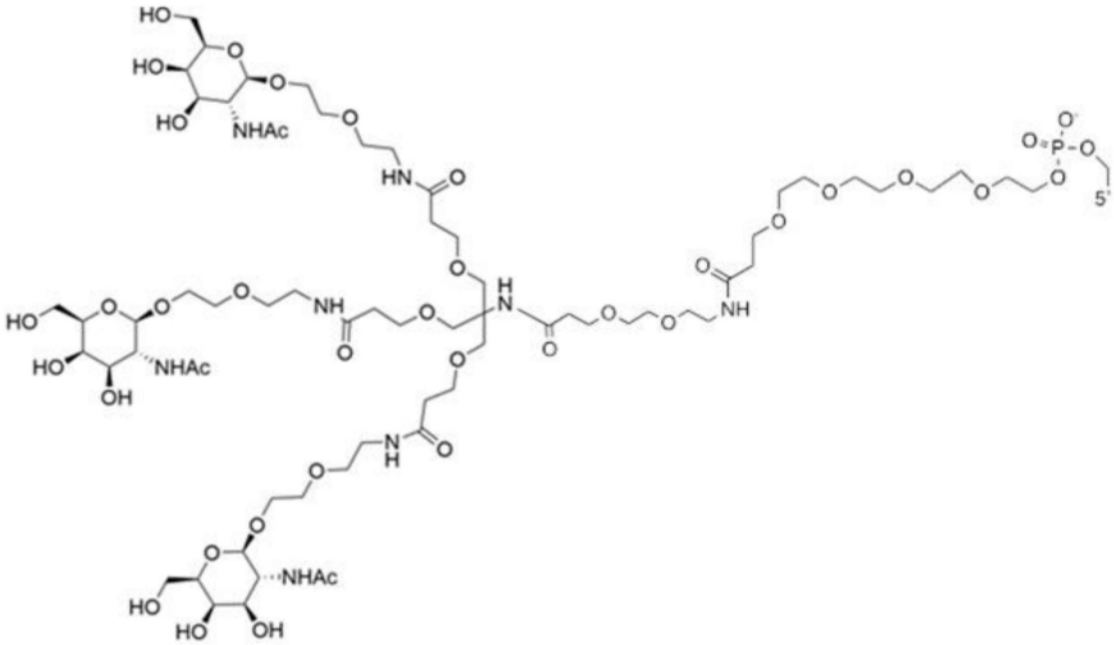
此化合物中附接至寡核苷酸(J)的结构可以被称为“ETL17”,并且是GalNAc部分的一个实例。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯或硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

[0192] 一些实施方案包括以下化合物,其中磷酸酯或“5’”指示与寡核苷酸的连接:

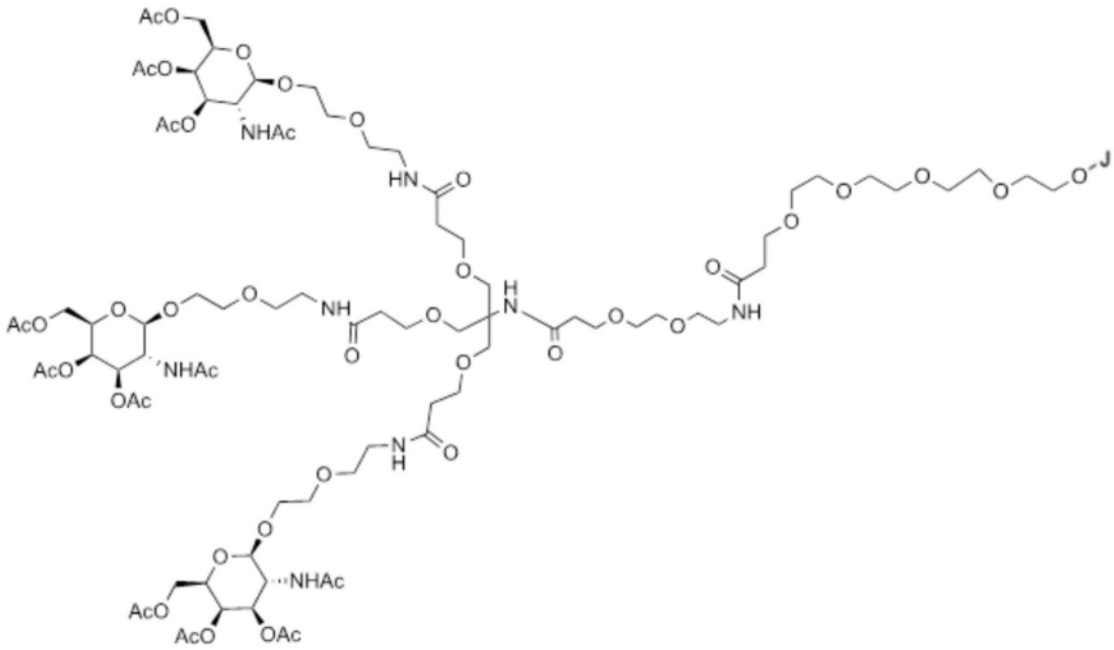
[0193]



[0194] 一些实施方案包括以下化合物,其中磷酸酯或“5’”指示与寡核苷酸的连接:

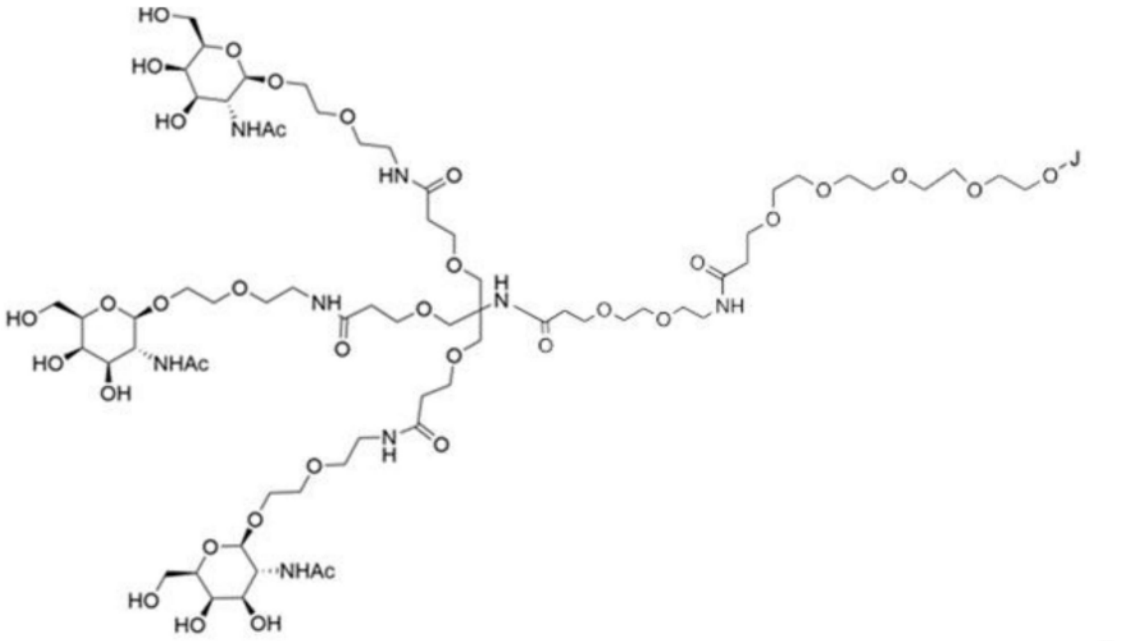
[0195] 

[0196] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:

[0197] 

[0198] 包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯或硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

[0199] 一些实施方案包括以下化合物,其中J是寡核苷酸:

[0200] 

[0201] 此化合物中附接至寡核苷酸(J)的结构可以被称为“ETL1”,并且是GalNAc部分的一个实例。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯或硫代磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的磷酸酯。J可以包含一个或多个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。J可以包含一个连接至寡核苷酸的硫代磷酸酯。

[0202] 3.siRNA修饰模式

[0203] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含修饰模式1S:5’-NfsnsNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3’(SEQ ID NO:6164),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式2S:5’-nsnsnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6165),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式3S:5’-nsnsnnNfnNfnNfnnnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6166),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式4S:5’-NfsnsNfnNfnNfNfNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsnN-部分-3’(SEQ ID NO:6167),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,“s”是硫代磷酸酯键联,并且N包括一个或多个核苷。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式5S:5’-nsnsnnNfnNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsnN-部分-3’(SEQ ID NO:6168),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,“s”是硫代磷酸酯键联,并且N包括一个或多个核苷。在一些实施方案中,修饰模式4S或5S中的部分包括整合素靶向配体。在一些实施方案中,修饰模式4S或5S中的部分包括糖部分。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式6S:5’-NfsnsNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfsnsn-3’(SEQ ID NO:6169),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式7S:5’-nsnsnnNfNfNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6170),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式8S:5’-nsnsnnnNfNfNfNfnnnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6171),其中“Nf”是

2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式9S:5'-nsnsnnnnNfNfNfNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6172),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式10S:5'-snnnnNfnnnNfNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6320),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式11S:5'-sNfnNfnNfnNfndNnNfnnnNfnNfnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6321),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式12S:5'-sNfnNfnNfnNfndNnnnNfnNfnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6322),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式13S:5'-snnnnNfNfnNfNfnNfnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6323),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式14S:5'-snnnnnNfNfNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6324),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式15S:5'-snnnnNfnNfnNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6325),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式16S:5'-nsnsnnNfNfnNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6326),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式17S:5'-NfsnsNfnNfnNfndNnNfnnnNfnNfnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6327),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式18S:5'-nsnsnnnnNfNfNfNfNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6328),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式19S:5'-nsnsnnnNfNfNfNfNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6329),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式20S:5'-snnnnnNfnNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6330),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式21S:5'-snnnnnnNfNfNfNfNfnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6331),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式22S:5'-snnnnNfNfnnNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6332),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式23S:5'-snnnnNfNfnNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6333),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式24S:5'-snnnnnNfNfnNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6334),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式25S:5'-snnnnnnNfnNfnNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6335),其中"Nf"是2'氟修饰的核苷,"n"是2'0-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式26S:5'-snnnnnNfnnNfnNfnnnnnnnnnsnsn-3'(SEQ ID NO:6336),

其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式27S:5’-snnnnNfnnNfNfNfNfnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6337),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式28S:5’-snnnnnNfNfNfNfNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6338),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式29S:5’-snnnnnNfnnNfNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6339),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式30S:5’-snnnnnnNfnNfNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6340),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式31s:5’-snnnnNfNfnnNfNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6341),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式32S:5’-snnnnNfnnNfNfnnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6342),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式33S:5’-snnnnNfndNnNfnNfnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6343),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式34S:5’-snnnnnnnnNfdNNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6344),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,有义链包含修饰模式35S:5’-snnnnNfnnnNfnNfnnnnnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6319),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。

[0204] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中反义链包含修饰模式1AS:5’-nsNfsnNfnNfnNfnNfnnnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6173),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式2AS:5’-nsNfsnnnNfnNfNfnnnnNfnNfnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6174),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式3AS:5’-nsNfsnnnNfnnnnnnnNfnNfnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6175),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式4AS:5’-nsNfsnNfnNfnnnnnnnNfnNfnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6176),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式5AS:5’-nsNfsnnnnnnnnnnnNfnNfnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6177),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式6AS:5’-nsNfsnnnNfnnNfnnnnNfnNfnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6178),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式7AS:5’-nsNfsnNfnNfnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6179),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式8AS:5’-nsNfsnnnnnnnnnnnNfnnnnnsnsn-3’(SEQ ID NO:6180),其

中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式9AS:5’-nsNfsnNfnnnNfnnnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6345),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式10AS:5’-nsNfsnNfnNfnnnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6346),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式11AS:5’-nsNfsnNfnNfnnnnnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6347),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式12AS:5’-nsNfsnNfnnNfNfnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6348),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式13AS:5’-nsNfsnNfnnnNfnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6349),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式14AS:5’-nsNfsnnNfnNfnnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6350),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式15AS:5’-nsNfsnnnnNfnnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6351),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式16AS:5’-nsNfsnnnNfnnnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6352),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式17AS:5’-nsNfsnNfnnNfnnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6353),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式18AS:5’-nsNfsnnnNfnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6354),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式19AS:5’-nsNfsnNfnNfnNfnnnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6355),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式20AS:5’-nsNfsnnnNfnNfnnnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6356),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,反义链包含修饰模式21AS:5’-nsNfsnnNfnnnnNfnNfnNfnNfnNfnsnsn-3’(SEQ ID NO:6357),其中“Nf”是2’氟修饰的核苷,“n”是2’O-甲基修饰的核苷,并且“s”是硫代磷酸酯键联。

[0205] 在一些实施方案中,组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的siRNA,其中有义链包含模式1S并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式2S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式3S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式4S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、

19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式5S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式6S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式7S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式8S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式9S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式10S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式11S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式12S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式13S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式14S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式15S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式16S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式17S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式18S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式19S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式20S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式21S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式22S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式23S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式24S,并且反义链包含模式1AS、2AS、

3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式25S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式26S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式27S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式28S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式29S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式30S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式31S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式32S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式33S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式34S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方案中,有义链包含模式35S,并且反义链包含模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。

[0206] 在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式1AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式2AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式3AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式4AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式5AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式6AS。在一些实施方案中,有义链包

含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式7AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式8AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式9AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式10AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式11AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式12AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式13AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式14AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式15AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式16AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式17AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式18AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式19AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式20AS。在一些实施方案中,有义链包含模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S,并且反义链包含模式21AS。

[0207] 在一些实施方案中,有义链包含修饰模式1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、13AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。在一些实施方

案中,反义链包含修饰模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S或35S。在一些实施方案中,有义链或反义链包含修饰模式ASO1。

[0208] 在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。

[0209] 在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。

[0210] 在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且有义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且有义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且有义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且有义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且有义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且有义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且有义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且有义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0211] 在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且有义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且有义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且有义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且有义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且有义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且有义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且有义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,有义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且有义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0212] 在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。

[0213] 在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。

[0214] 在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且反义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且反义链的嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且反义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且反义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且反义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且反义链的嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且反义链的嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且反义链的嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0215] 在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且反义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且反义链的所有嘧啶包括2'氟和2'甲基修饰的嘧啶的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤,并且反义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤,并且反义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且反义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且反义链的所有嘌呤包括2'氟和2'甲基修饰的嘌呤的混合物。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'氟修饰的嘧啶,并且反义链的所有嘌呤包括2'甲基修饰的嘌呤。在一些实施方案中,反义链的所有嘧啶包括2'甲基修饰的嘧啶,并且反义链的所有嘌呤包括2'氟修饰的嘌呤。

[0216] 在一些实施方案中,本文公开了包含寡核苷酸的组合物,所述寡核苷酸靶向MST1并且当施用至细胞时降低MST1的表达,其中所述寡核苷酸包括包含有义链和反义链的小干扰RNA(siRNA),其中有义链包含其中至少一个核苷间键联被修饰并且至少一个核苷被修饰的本文所述的有义链序列,或者包含其中至少一个核苷间键联被修饰并且至少一个核苷被修饰的寡核苷酸序列的1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列,并且其中反义链包含其中至少一个核苷间键联被修饰并且至少一个核苷被修饰的本文所述的反义链序列,或者包含其中至少一个核苷间键联被修饰并且至少一个核苷被修饰的反义链序列的1或2个核苷取代、添加或缺失的寡核苷酸序列。一些实施方案涉及包括将组合物施用于对象的方法。

[0217] 在一些实施方案中,siRNA包含表9中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表9中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表9中siRNA的有义链和/或反义链序列。siRNA可以包含与表9中的那些相同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含与表9中的那些不同的任何不同的核苷间键

联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含一些未经修饰的核苷间键联或核苷。

[0218] 在一些实施方案中,siRNA包含表10中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表10中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表10中siRNA的有义链和/或反义链序列。siRNA可以包含与表10中的那些相同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含与表10中的那些不同的任何不同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含一些未经修饰的核苷间键联或核苷。

[0219] 在一些实施方案中,siRNA包含表24A中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24A中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24A中siRNA的有义链和/或反义链序列。siRNA可以包含与表24A中的那些相同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含与表24A中的那些不同的任何不同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含一些未经修饰的核苷间键联或核苷。

[0220] 在一些实施方案中,siRNA包含表24C中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24C中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表24C中siRNA的有义链和/或反义链序列。siRNA可以包含与表24C中的那些相同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含与表24C中的那些不同的任何不同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含一些未经修饰的核苷间键联或核苷。

[0221] 在一些实施方案中,siRNA包含表30中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表30中siRNA的有义链和/或反义链序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。在一些实施方案中,siRNA包含表30中siRNA的有义链和/或反义链序列。siRNA可以包含与表30中的那些相同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含与表30中的那些不同的任何不同的核苷间键联修饰或核苷修饰。siRNA可以包含一些未经修饰的核苷间键联或核苷。

[0222] siRNA可以包含本文包括的任何表中siRNA的包含修饰的有义链和/或反义链序列;或者可以包含其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的核酸序列;或者可以包含其具有3或4个核苷取代、添加或缺失的核酸序列。

[0223] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6208的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6208具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6208具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6208具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6208具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6208具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6208的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6208的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6208具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6267的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6267具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6267具有至少80%同一性、

与SEQ ID NO:6267具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6267具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6267具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6267的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6267的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6267具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0224] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6214的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6214具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6214具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6214具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6214的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6214的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6214具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6273的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6273具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6273具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6273具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6273的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6273的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6273具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0225] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6215的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6215具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6215具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6215具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6215具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6215具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6215的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6215的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6215具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6274的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6274具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6274具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6274具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6274具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6274具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6274的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序

列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6274的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6274具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0226] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6216的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6216具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6216具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6216具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6216具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6216具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6216的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6216的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6216具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6275的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6275具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6275具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6275具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6275具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6275具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6275的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6275的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6275具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0227] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6229的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6229具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6229具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6229具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6229具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6229具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6229的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6229的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6229具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6288的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6288具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6288具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6288具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6288具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6288具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6288的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6288的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6288具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或

脂质部分的部分。

[0228] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6234的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6234具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6234具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6234具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6234具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6234具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6234的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6234的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6234具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6293的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6293具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6293具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6293具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6293具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6293具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6293的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6293的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6293具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0229] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6238的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6238具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6238具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6238具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6238具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6238具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6238的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6238的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6238具有100%同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6297的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6297具有至少75%同一性、与SEQ ID NO:6297具有至少80%同一性、与SEQ ID NO:6297具有至少85%同一性、与SEQ ID NO:6297具有至少90%同一性、或与SEQ ID NO:6297具有至少95%同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6297的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6297的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6297具有100%同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0230] 在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6244的序列的有义链。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6244具有至少75%同一性、

与SEQ ID NO:6244具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6244具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6244具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6244具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6244的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6244的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的有义链序列。在一些实施方案中,有义链序列包含与SEQ ID NO:6244具有100％同一性的序列或由其组成。有义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。在一些实施方案中,siRNA包含具有根据SEQ ID NO:6303的序列的反义链。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:与SEQ ID NO:6303具有至少75％同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少80％同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少85％同一性、与SEQ ID NO:6303具有至少90％同一性、或与SEQ ID NO:6303具有至少95％同一性的序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO 6303的序列,或其具有1、2、3或4个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含以下或由以下组成:SEQ ID NO:6303的序列,或其具有1或2个核苷取代、添加或缺失的反义链序列。在一些实施方案中,反义链序列包含与SEQ ID NO:6303具有100％同一性的序列或由其组成。反义链可以包含诸如GalNAc部分或脂质部分的部分。

[0231] 4.ASO修饰模式

[0232] 在一些实施方案中,所述组合物包含抑制MST1的表达的寡核苷酸,其中所述寡核苷酸包括反义寡核苷酸(ASO)。在一些实施方案中,ASO包含修饰模式ASO1:5'-nsnsnsnsnsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsdNsnsnsnsnsn-3'(SEQ ID NO:6181),其中"dN"是任何脱氧核苷酸,"n"是2'0-甲基或2'0-甲氧基乙基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。在一些实施方案中,ASO包含修饰模式1S、2S、3S、4S、5S、6S、7S、8S、9S、10S、11S、12S、13S、14S、15S、16S、17S、18S、19S、20S、21S、22S、23S、24S、25S、26S、27S、28S、29S、30S、31S、32S、33S、34S、35S、1AS、2AS、3AS、4AS、5AS、6AS、7AS、8AS、9AS、10AS、11AS、12AS、12AS、14AS、15AS、16AS、17AS、18AS、19AS、20AS或21AS。

[0233] D.制剂

[0234] 在一些实施方案中,组合物是药物组合物。在一些实施方案中,组合物是无菌的。在一些实施方案中,组合物还包含药学上可接受的载剂。

[0235] 在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括缓冲液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括盐水溶液。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括水、缓冲液或盐水溶液。在一些实施方案中,组合物包含脂质体。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂包括脂质体、脂质、纳米颗粒、蛋白质、蛋白质-抗体复合物、肽、纤维素、纳米凝胶或其组合。在一些实施方案中,寡核苷酸与脂质、纳米颗粒、聚合物、脂质体、胶束或另一种递送系统组合。

[0236] 在一些实施方案中,组合物被配制成用于递送至对象的肺。在一些实施方案中,组合物被配制成用于吸入。在一些实施方案中,组合物被配制成用于雾化。在一些实施方案中,组合物被配制成用于通过喷雾器施用。

[0237] II.方法和用途

[0238] 在一些实施方案中,本文公开了向对象施用本文所述的组合物的方法。一些实施

方案涉及使用本文所述的组合物,诸如将组合物施用于对象。

[0239] 一些实施方案涉及一种治疗有需要的对象的病症的方法。一些实施方案涉及本文所述的组合物在治疗方法中的用途。一些实施方案包括将本文所述的组合物施用于患有病症的对象。在一些实施方案中,施用治疗对象的病症。在一些实施方案中,组合物治疗对象的病症。

[0240] 在一些实施方案中,治疗包括预防、抑制或逆转对象的病症。一些实施方案涉及本文所述的组合物在预防、抑制或逆转病症的方法中的用途。一些实施方案涉及一种预防、抑制或逆转有需要的对象的病症的方法。一些实施方案包括将本文所述的组合物施用于患有病症的对象。在一些实施方案中,施用预防、抑制或逆转对象的病症。在一些实施方案中,组合物预防、抑制或逆转对象的病症。

[0241] 一些实施方案涉及一种预防有需要的对象的病症的方法。一些实施方案涉及本文所述的组合物在预防病症的方法中的用途。一些实施方案包括将本文所述的组合物施用于患有病症的对象。在一些实施方案中,施用预防对象的病症。在一些实施方案中,组合物预防对象的病症。

[0242] 一些实施方案涉及一种抑制有需要的对象的病症的方法。一些实施方案涉及本文所述的组合物在抑制病症的方法中的用途。一些实施方案包括将本文所述的组合物施用于患有病症的对象。在一些实施方案中,施用抑制对象的病症。在一些实施方案中,组合物抑制对象的病症。

[0243] 一些实施方案涉及一种逆转有需要的对象的病症的方法。一些实施方案涉及本文所述的组合物在逆转病症的方法中的用途。一些实施方案包括将本文所述的组合物施用于患有病症的对象。在一些实施方案中,施用逆转对象的病症。在一些实施方案中,组合物逆转对象的病症。

[0244] 在一些实施方案中,施用是全身性的。在一些实施方案中,施用是静脉内的。在一些实施方案中,施用是通过注射。在一些实施方案中,施用是施用至对象的肺。在一些实施方案中,施用是通过吸入。在一些实施方案中,施用是使用喷雾器进行的。

[0245] A.病症

[0246] 本文所述方法的一些实施方案包括治疗有需要的对象的病症。在一些实施方案中,病症是肺病症。肺病症的非限制性实例包括慢性阻塞性肺病(COPD)、COPD急性加重、肺气肿、慢性支气管炎、哮喘、哮喘持续状态、哮喘-COPD重叠综合征(ACOS)、咳嗽、肺癌、间质性肺病、或肺纤维化。肺病症可以包括阻塞性气道病症,诸如COPD或哮喘。在一些实施方案中,肺病症包括COPD。在一些实施方案中,肺病症包括COPD急性加重。在一些实施方案中,肺病症包括肺气肿。在一些实施方案中,肺病症包括慢性支气管炎。在一些实施方案中,肺病症包括哮喘。在一些实施方案中,肺病症包括哮喘持续状态。在一些实施方案中,肺病症包括ACOS。在一些实施方案中,肺病症包括咳嗽。在一些实施方案中,肺病症包括肺癌。在一些实施方案中,肺病症包括间质性肺病。在一些实施方案中,肺病症包括肺纤维化。肺病症可能由吸烟或吸入烟雾引起。

[0247] B.对象

[0248] 本文所述的方法的一些实施方案包括对象的治疗。对象的非限制性实例包括脊椎动物、动物、哺乳动物、狗、猫、牛、啮齿动物、小鼠、大鼠、灵长类动物、猴和人。在一些实施方

案中,对象是脊椎动物。在一些实施方案中,对象是动物。在一些实施方案中,对象是哺乳动物。在一些实施方案中,对象是狗。在一些实施方案中,对象是猫。在一些实施方案中,对象是牛。在一些实施方案中,对象是小鼠。在一些实施方案中,对象是大鼠。在一些实施方案中,对象是灵长类动物。在一些实施方案中,对象是猴。在一些实施方案中,对象是动物、哺乳动物、狗、猫、牛、啮齿动物、小鼠、大鼠、灵长类动物或猴。在一些实施方案中,对象是人。在一些实施方案中,对象是男性。在一些实施方案中,对象是女性。在一些实施方案中,对象是成人(例如,至少18岁)。

[0249] C.基线测量值

[0250] 本文所述的方法的一些实施方案包括从对象获得基线测量值。例如,在一些实施方案中,基线测量值在治疗对象之前从所述对象获得。基线测量值的非限制性实例包括基线肺功能测量值、基线白细胞测量值、基线慢性阻塞性肺病(COPD)加重测量值、基线哮喘加重测量值、基线MSP测量值或基线MST1 mRNA测量值。

[0251] 在一些实施方案中,基线测量值是直接从对象获得的。在一些实施方案中,基线测量值是通过观察获得的,例如通过观察对象或对象的组织。在一些实施方案中,基线测量值是以非侵入性方式使用成像装置获得的。

[0252] 在一些实施方案中,基线测量值是在来自对象的样品中获得的。在一些实施方案中,基线测量值是在一个或多个组织学组织切片中获得的。在一些实施方案中,基线测量值是通过对从对象获得的样品进行诸如免疫测定、比色测定或荧光测定的测定而获得的。在一些实施方案中,基线测量值是通过免疫测定、比色测定、荧光测定或色谱法(例如,HPLC)测定获得的。在一些实施方案中,基线测量值是通过PCR获得的。

[0253] 在一些实施方案中,基线测量值是基线肺功能测量值。在一些实施方案中,基线测量值是基线肺量计法测量值。基线肺量计法测量值可以使用肺量计获得。肺量计可以生成包括容积-时间曲线或流量-容积回路的肺量图。在一些实施方案中,通过使对象向肺量计传感器呼吸来获得基线肺量计法测量值。基线肺量计法测量值的实例可以包括基线第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值、基线第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值、基线用力肺活量(FVC)测量值、基线FEV1/FVC比率、基线用力呼气容积、或基线峰值呼气流量测量值。在一些实施方案中,基线测量值包括基线第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值。在一些实施方案中,基线测量值包括基线第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值。在一些实施方案中,基线测量值包括基线用力肺活量(FVC)测量值。在一些实施方案中,基线测量值包括基线FEV1/FVC比率。在一些情况下,基线FEV1/FVC比率可以低于70%或低于80%。在一些实施方案中,基线测量值包括基线用力呼气容积。在一些实施方案中,基线测量值包括基线峰值呼气流量测量值。

[0254] 在一些实施方案中,基线测量值包括基线白细胞测量值。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线循环白细胞测量值。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线肺组织白细胞测量值。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线肺液(例如,支气管肺泡液)白细胞测量值。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线白细胞计数。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线白细胞浓度。在一些实施方案中,基线白细胞测量值包括基线白细胞百分比。百分比可以与其他细胞相关。基线白细胞测量值中可以包括的白细胞的实例包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞。

白细胞可以包括中性粒细胞。白细胞可以包括嗜酸性粒细胞。白细胞可以包括嗜碱性粒细胞。白细胞可以包括单核细胞。白细胞可以包括淋巴细胞。在一些实施方案中,基线白细胞测量值是通过诸如免疫测定、比色测定或荧光测定的测定而获得的。在一些实施方案中,基线白细胞测量值相对于对照白细胞测量值较高。例如,未用本文所述的组合物治疗并且患有炎性肺病的对象在对象的血液或肺中可以具有高白细胞计数。在一些实施方案中,基线白细胞测量值是在肺组织或肺液诸如支气管肺泡液中确定的,并且可以包括中性粒细胞和巨噬细胞的基线测量值。

[0255] 在一些实施方案中,基线测量值包括基线慢性阻塞性肺病(COPD)加重测量值。COPD加重可以包括COPD突发,诸如呼吸症状(诸如呼吸困难)严重程度的急性增加。基线COPD加重测量值可以包括基线COPD突发次数,并且可以包括在给定的时间范围内,诸如每天、每周、每月或每年的突发。基线COPD加重测量值可以包括基线COPD加重频率。基线COPD加重测量值可以包括基线呼吸症状恶化测量值,诸如呼吸困难、咳嗽、痰量或脓性痰液增加。基线COPD加重测量值可以包括基线事件测量值,诸如当对象的状况变化到需要治疗改变时。基线COPD加重测量值可以包括基线峰值流量测试、基线呼吸一氧化氮测量值或基线血氧水平测试。

[0256] 在一些实施方案中,基线测量值包括基线哮喘加重测量值。哮喘加重可以包括哮喘发作(asthma attack),例如导致呼吸困难的支气管狭窄。基线哮喘加重测量值可以包括基线哮喘发作次数,并且可以包括在给定的时间范围内,诸如每天、每周、每月或每年的突发。基线哮喘加重测量值可以包括基线哮喘加重频率。基线哮喘加重测量值可以包括基线支气管测量值,诸如支气管直径、支气管周长或支气管面积测量值。基线哮喘加重测量值可以包括基线支气管狭窄量,诸如收缩百分比。基线哮喘加重测量值可以包括基线喘息测量值、基线咳嗽测量值、基线胸闷测量值、基线呼吸急促测量值、基线焦虑测量值、基线换气过度测量值、基线心率测量值、基线肺功能测量值、或基线说话或呼吸困难测量值。基线哮喘加重测量值可以包括基线峰值流量测试、基线呼吸一氧化氮测量值或基线血氧水平测试。

[0257] 在一些实施方案中,基线测量值是基线MSP测量值。在一些实施方案中,基线MSP测量值包括基线MSP水平。在一些实施方案中,基线MSP水平表示为MSP的质量或百分比/样品重量。在一些实施方案中,基线MSP水平表示为MSP的质量或百分比/样品体积。在一些实施方案中,基线MSP水平表示为样品内MSP的质量或百分比/总蛋白。在一些实施方案中,基线MSP测量值是基线循环MSP测量值。在一些实施方案中,基线MSP测量值是通过诸如免疫测定、比色测定或荧光测定的测定而获得的。

[0258] 在一些实施方案中,基线测量值是基线MST1 mRNA测量值。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA测量值包括基线MST1 mRNA水平。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA水平表示为MST1 mRNA的量或百分比/样品重量。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA水平表示为MST1 mRNA的量或百分比/样品体积。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA水平表示为样品内MST1 mRNA的量或百分比/总mRNA。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA水平表示为样品内MST1 mRNA的量或百分比/总核酸。在一些实施方案中,基线MST1mRNA水平相对于样品内的另一mRNA水平,诸如管家基因的mRNA水平来表示。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA测量值是通过诸如聚合酶链式反应(PCR)测定的测定而获得的。在一些实施方案中,PCR包括定量PCR(qPCR)。在一些实施方案中,PCR包括MST1mRNA的逆转录。

[0259] 本文所述方法的一些实施方案包括从对象获得样品。在一些实施方案中,基线测量值是在从对象获得的样品中获得的。在一些实施方案中,样品是在施用本文所述的组合物或用本文所述的组合物治疗对象之前从所述对象获得的。在一些实施方案中,基线测量值是在向对象施用组合物之前在从所述对象获得的样品中获得的。

[0260] 在一些实施方案中,样品包括流体。在一些实施方案中,样品是流体样品。例如,基线MSP测量值可以在从患者获得的流体样品中获得。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA测量值在流体样品中获得。在一些实施方案中,样品是血液、血浆或血清样品。在一些实施方案中,基线MST1 mRNA测量值在流体样品中获得。在一些实施方案中,样品包括血液。在一些实施方案中,样品是血液样品。在一些实施方案中,样品是全血样品。在一些实施方案中,血液是分级分离或离心的。在一些实施方案中,样品包括血浆。在一些实施方案中,样品是血浆样品。血液样品可以是血浆样品。在一些实施方案中,样品包括血清。在一些实施方案中,样品是血清样品。血液样品可以是血清样品。在一些实施方案中,流体样品包括肺液样品。在一些实施方案中,肺液样品包括肺泡液。在一些实施方案中,肺液样品包括支气管液。在一些实施方案中,肺液样品包括支气管肺泡液。肺液可以通过经由诸如支气管肺泡灌洗法的灌洗方法获得。灌洗方法可以包括使用支气管镜。

[0261] 在一些实施方案中,样品包括组织。在一些实施方案中,样品是组织样品。在一些实施方案中,组织包括肝脏、肺或血管组织。例如,基线MST1 mRNA测量值或基线MSP测量值可以在从患者获得的肺或肝脏样品中获得。在一些实施方案中,组织包括肝脏组织。肝脏可以包括肝细胞。在一些实施方案中,组织包括肺组织。肺可以包括肺上皮细胞、I型肺泡细胞、II型肺泡细胞、巨噬细胞、肺泡巨噬细胞、杯状细胞、棒状细胞或成纤维细胞。在一些实施方案中,组织包括血管组织。血管组织可以包括血管内皮细胞。例如,肺组织可以包括血管内皮细胞。

[0262] 在一些实施方案中,样品包括细胞。在一些实施方案中,样品包括细胞。在一些实施方案中,细胞是肝脏细胞。在一些实施方案中,肝脏细胞是肝细胞。在一些实施方案中,细胞是肺细胞。在一些实施方案中,肺细胞是肺上皮细胞。在一些实施方案中,肺细胞是I型肺泡细胞。在一些实施方案中,肺细胞是II型肺泡细胞。在一些实施方案中,肺细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,肺细胞是肺泡巨噬细胞。在一些实施方案中,肺细胞是杯状细胞。在一些实施方案中,肺细胞是棒状细胞。在一些实施方案中,肺细胞是成纤维细胞。在一些实施方案中,细胞是脉管系统细胞。在一些实施方案中,脉管系统细胞是内皮细胞。

[0263] D.作用

[0264] 在一些实施方案中,相对于基线测量值,组合物或组合物的施用影响测量值,诸如肺功能测量值、白细胞测量值、慢性阻塞性肺病(COPD)加重测量值、哮喘加重测量值、MSP测量值(例如,循环或组织MSP水平)或MST1 mRNA测量值。

[0265] 本文所述的方法的一些实施方案包括从对象获得测量值。例如,测量值可以在治疗对象之后从对象获得。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品(诸如本文所述的流体或组织样品)中获得测量值。在一些实施方案中,测量值是病症已得到治疗的指示。

[0266] 在一些实施方案中,测量值是直接从对象获得的。在一些实施方案中,测量值是以非侵入性方式使用成像装置获得的。在一些实施方案中,测量值是在来自对象的第二样品

中获得的。在一些实施方案中,测量值是在一个或多个组织学组织切片中获得的。在一些实施方案中,测量值是通过对从对象获得的第二样品进行测定而获得的。在一些实施方案中,测量值是通过测定(诸如本文所述的测定)获得的。在一些实施方案中,测定是免疫测定、比色测定、荧光测定、色谱法(例如,HPLC)测定或PCR测定。在一些实施方案中,测量值是通过诸如免疫测定、比色测定、荧光测定或色谱法(例如,HPLC)测定的测定获得的。在一些实施方案中,测量值是通过PCR获得的。在一些实施方案中,测量值是通过组织学获得的。在一些实施方案中,测量值是通过观察获得的。在一些实施方案中,进行额外的测量,诸如在第3样品、第4样品或第5样品中。

[0267] 在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1小时内、2小时内、3小时内、4小时内、5小时内、6小时内、12小时内、18小时内或24小时内获得的。在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1天内、2天内、3天内、4天内、5天内、6天内或7天内获得的。在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1周内、2周内、3周内、1个月内、2个月内、3个月内、6个月内、1年内、2年内、3年内、4年内或5年内获得的。在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1小时之后、2小时之后、3小时之后、4小时之后、5小时之后、6小时之后、12小时之后、18小时之后或24小时之后获得的。在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1天之后、2天之后、3天之后、4天之后、5天之后、6天之后或7天之后获得的。在一些实施方案中,测量值是在施用组合物之后的1周之后、2周之后、3周之后、1个月之后、2个月之后、3个月之后、6个月之后、1年之后、2年之后、3年之后、4年之后或5年之后获得的。

[0268] 在一些实施方案中,组合物相对于基线测量值降低了测量值。例如,肺病症的不良表型可以在施用组合物后减少。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到减少。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,直接在对象中测量到减少。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了不超过约10%。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值降低了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、不超过约90%、或不超过约100%。在一些实施方案中,测量值降低了2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0269] 在一些实施方案中,组合物相对于基线测量值增加了测量值。例如,防护性肺表型可以在施用组合物后增加。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到增加。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,直接在对象中测量到增加。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值增加了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值增加了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值增加了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多。在一些实施方案中,相对于基线测量值,测量值增加了约100%或更多、增加了约250%

或更多、增加了约500％或更多、增加了约750％或更多、或增加了约1000％或更多。在一些实施方案中，相对于基线测量值，测量值增加了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中，相对于基线测量值，测量值增加了不超过约10％。在一些实施方案中，相对于基线测量值，测量值增加了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、不超过约90％、或不超过约100％。在一些实施方案中，相对于基线测量值，测量值增加了不超过约100％、增加了不超过约250％、增加了不超过约500％、增加了不超过约750％、或增加了不超过约1000％。在一些实施方案中，测量值增加了2.5％、5％、7.5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、250％、500％、750％或1000％，或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0270] 在一些实施方案中，测量值是肺功能测量值。在一些实施方案中，测量值是肺量计法测量值。肺量计法测量值可以使用肺量计获得。肺量计可以生成包括容积-时间曲线或流量-容积回路的肺量图。在一些实施方案中，通过使对象向肺量计传感器呼吸来获得肺量计法测量值。肺量计法测量值的实例可以包括第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值、第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值、用力肺活量(FVC)测量值、FEV1/FVC比率、用力呼气容积、或峰值呼气流量测量值。在一些实施方案中，测量值包括第1秒用力呼气容积(FEV1)测量值。在一些实施方案中，测量值包括第1秒用力呼气容积预测百分比(FEV1pp)测量值。在一些实施方案中，测量值包括用力肺活量(FVC)测量值。在一些实施方案中，测量值包括FEV1/FVC比率。在一些情况下，FEV1/FVC比率可以低于70％或低于80％。在一些实施方案中，测量值包括用力呼气容积。在一些实施方案中，测量值包括峰值呼气流量测量值。

[0271] 在一些实施方案中，组合物相对于基线肺功能测量值增加了肺功能测量值。在一些实施方案中，在将组合物施用至对象之后，直接在对象中测量到增加。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了约2.5％或更多、约5％或更多、或约7.5％或更多。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了约10％或更多。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了约100％或更多、增加了约250％或更多、增加了约500％或更多、增加了约750％或更多、或增加了约1000％或更多。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了不超过约10％。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、不超过约90％、或不超过约100％。在一些实施方案中，相对于基线肺功能测量值，肺功能测量值增加了不超过约100％、增加了不超过约250％、增加了不超过约500％、增加了不超过约750％、或增加了不超过约1000％。在一些实施方案中，肺功能测量值增加了2.5％、5％、7.5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％、250％、500％、750％或1000％，或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0272] 在一些实施方案中，测量值包括白细胞测量值。在一些实施方案中，白细胞测量值包括循环白细胞测量值。在一些实施方案中，白细胞测量值包括肺组织白细胞测量值。在一

些实施方案中,白细胞测量值包括肺液(例如,支气管肺泡液)白细胞测量值。在一些实施方案中,白细胞测量值包括白细胞计数。在一些实施方案中,白细胞测量值包括白细胞浓度。在一些实施方案中,白细胞测量值包括白细胞百分比。百分比可以与其他细胞相关。白细胞测量值中可以包括的白细胞的实例包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞。白细胞可以包括中性粒细胞。白细胞可以包括嗜酸性粒细胞。白细胞可以包括嗜碱性粒细胞。白细胞可以包括单核细胞。白细胞可以包括淋巴细胞。在一些实施方案中,白细胞测量值是通过诸如免疫测定、比色测定或荧光测定的测定而获得的。在一些实施方案中,白细胞测量值相对于对照白细胞测量值是正常的。例如,已经用本文所述的组合物治疗并且患有炎性肺病的对象可以具有现在较低或正常的高白细胞计数。在一些实施方案中,白细胞测量值是在肺组织或肺液诸如支气管肺泡液中确定的,并且可以包括中性粒细胞和巨噬细胞的测量值。

[0273] 在一些实施方案中,组合物相对于基线白细胞测量值降低了白细胞测量值。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到减少。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、或约80%或更多。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了不超过约10%。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值降低了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、或不超过约80%。在一些实施方案中,白细胞测量值降低了2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。在一些实施方案中,相对于基线白细胞测量值,白细胞测量值增加了任何前述百分比或百分比范围。

[0274] 在一些实施方案中,测量值包括慢性阻塞性肺病(COPD)加重测量值。COPD加重可以包括COPD突发,诸如呼吸症状(诸如呼吸困难)严重程度的急性增加。COPD加重测量值可以包括COPD突发次数,并且可以包括在给定的时间范围内,诸如每天、每周、每月或每年的突发。COPD加重测量值可以包括COPD加重频率。COPD加重测量值可以包括呼吸症状恶化测量值,诸如呼吸困难、咳嗽、痰量或脓性痰液增加。COPD加重测量值可以包括事件测量值,诸如当对象的状况变化到需要治疗改变时。COPD加重测量值可以包括峰值流量测试、呼吸一氧化氮测量值或血氧水平测试。

[0275] 在一些实施方案中,组合物相对于基线COPD加重测量值降低了COPD加重测量值。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到减少。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,直接在对象中测量到减少。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更

多、约80％或更多、约90％或更多。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了不超过约10％。在一些实施方案中,相对于基线COPD加重测量值,COPD加重测量值降低了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、不超过约90％、或不超过约100％。在一些实施方案中,COPD加重测量值降低了2.5％、5％、7.5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0276] 在一些实施方案中,测量值包括哮喘加重测量值。哮喘加重可以包括哮喘发作,例如导致呼吸困难的支气管狭窄。哮喘加重测量值可以包括哮喘发作次数,并且可以包括在给定的时间范围内,诸如每天、每周、每月或每年的突发。哮喘加重测量值可以包括支气管测量值,诸如支气管直径、支气管周长或支气管面积测量值。哮喘加重测量值可以包括支气管狭窄量,诸如收缩百分比。哮喘加重测量值可以包括喘息测量值、咳嗽测量值、胸闷测量值、呼吸急促测量值、焦虑测量值、换气过度测量值、心率测量值、肺功能测量值、或说话或呼吸困难测量值。哮喘加重测量值可以包括峰值流量测试、呼吸一氧化氮测量值或血氧水平测试。

[0277] 在一些实施方案中,组合物相对于基线哮喘加重测量值降低了哮喘加重测量值。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到减少。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,直接在对象中测量到减少。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了约2.5％或更多、约5％或更多、或约7.5％或更多。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了约10％或更多。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了不超过约2.5％、不超过约5％、或不超过约7.5％。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了不超过约10％。在一些实施方案中,相对于基线哮喘加重测量值,哮喘加重测量值降低了不超过约20％、不超过约30％、不超过约40％、不超过约50％、不超过约60％、不超过约70％、不超过约80％、不超过约90％、或不超过约100％。在一些实施方案中,哮喘加重测量值降低了2.5％、5％、7.5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0278] 在一些实施方案中,测量值是MSP测量值。在一些实施方案中,MSP测量值包括MSP水平。在一些实施方案中,MSP水平表示为MSP的质量或百分比/样品重量。在一些实施方案中,MSP水平表示为MSP的质量或百分比/样品体积。在一些实施方案中,MSP水平表示为样品内MSP的质量或百分比/总蛋白。在一些实施方案中,MSP测量值是循环MSP测量值。在一些实施方案中,MSP测量值是通过诸如免疫测定、比色测定或荧光测定的测定而获得的。

[0279] 在一些实施方案中,组合物相对于基线MSP测量值降低了MSP测量值。在一些实施方案中,组合物相对于基线MSP测量值降低了循环MSP水平。在一些实施方案中,组合物相对于基线MSP测量值降低了组织MSP水平。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到降低的MSP水平。在一些实施方案中,第二样品是血液、血清、血浆、肝脏或肺样品。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了约

2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了不超过约10%。在一些实施方案中,相对于基线MSP测量值,MSP测量值降低了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、不超过约90%、或不超过约100%。在一些实施方案中,MSP测量值降低了2.5%、5%、7.5%、19%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0280] 在一些实施方案中,测量值是MST1 mRNA测量值。在一些实施方案中,MST1 mRNA测量值包括MST1 mRNA水平。在一些实施方案中,MST1 mRNA水平表示为MST1 mRNA的量或百分比/样品重量。在一些实施方案中,MST1 mRNA水平表示为MST1 mRNA的量或百分比/样品体积。在一些实施方案中,MST1 mRNA水平表示为样品内MST1 mRNA的量或百分比/总mRNA。在一些实施方案中,MST1mRNA水平表示为样品内MST1 mRNA的量或百分比/总核酸。在一些实施方案中,MST1 mRNA水平相对于样品内的另一mRNA水平,诸如管家基因的mRNA水平来表示。在一些实施方案中,MST1 mRNA测量值是通过诸如PCR测定的测定获得的。在一些实施方案中,PCR包括qPCR。在一些实施方案中,PCR包括MST1 mRNA的逆转录。

[0281] 在一些实施方案中,组合物相对于基线MST1 mRNA测量值降低了MST1 mRNA测量值。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中获得MST1 mRNA测量值。在一些实施方案中,组合物相对于基线MST1 mRNA水平降低了MST1mRNA水平。在一些实施方案中,在将组合物施用至对象之后,在从对象获得的第二样品中测量到降低的MST1 mRNA水平。在一些实施方案中,第二样品是肺样品。在一些实施方案中,第二样品是肝脏样品。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA测量值,MST1 mRNA测量值降低了约2.5%或更多、约5%或更多、或约7.5%或更多。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA测量值,MST1 mRNA测量值降低了约10%或更多。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA量值,MST1 mRNA测量值降低了约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约90%或更多、或约100%。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA测量值,MST1 mRNA测量值降低了不超过约2.5%、不超过约5%、或不超过约7.5%。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA测量值,MST1 mRNA测量值降低了不超过约10%。在一些实施方案中,相对于基线MST1 mRNA测量值,MST1 mRNA测量值降低了不超过约20%、不超过约30%、不超过约40%、不超过约50%、不超过约60%、不超过约70%、不超过约80%、不超过约90%、或不超过约100%。在一些实施方案中,MST1 mRNA测量值降低了2.5%、5%、7.5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,或由任何两个前述百分比定义的范围。

[0282] III.定义

[0283] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语、符号以及其他技术和科学术语或专业术语旨在具有与所要求保护的主题所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考而在本文中定义具有通常理解的含义的术语,

并且本文中包含的此类定义不一定被解释为表示与本领域通常所理解的含义有实质性差异。

[0284] 贯穿本申请,各种实施方案可以以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁,而不应当被解释为对本公开范围的硬性限制。因此,范围的描述应当被视为具有确切公开的所有可能的子范围以及此范围内的单独数值。例如,范围诸如1至6的描述应当被视为具有确切公开的子范围,诸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等,以及此范围内的单独数字,例如1、2、3、4、5和6。无论范围的宽度如何,这都适用。

[0285] 除非上下文另外明确指示,否则如说明书和权利要求中所用,单数形式“一个/种(a/an)”和“所述”包括复数个指示物。例如,术语“样品”包括多个样品,包括其混合物。

[0286] 术语“确定”、“测量”、“评价”、“评估”、“测定”和“分析”在本文中通常可互换使用以指测量形式。所述术语包括确定要素是否存在(例如,检测)。这些术语可以包括定量、定性、或定量和定性确定。评估可以是相对的或绝对的。除了根据背景确定某物是存在还是不存在之外,“检测……的存在”还可以包括确定存在的某物的量。

[0287] 术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用。“对象”可以是含有所表达的遗传物质的生物实体。生物实体可以是植物、动物或微生物,包括例如细菌、病毒、真菌和原生动物。对象可以是哺乳动物。哺乳动物可以是人。对象可能被诊断或怀疑处于疾病的高风险中。在一些情况下,对象不一定被诊断或怀疑处于疾病的高风险中。

[0288] 如本文所用,术语“约”数字是指所述数字加或减所述数字的10%。术语“约”范围是指所述范围减其最低值的10%且加其最大值的10%。

[0289] 如本文所用,术语“治疗(treatment/treating)”用于指用于在受者中获得有益或所需结果的药物或其他干预方案。有益或所需结果包括但不限于治疗性益处和/或预防益处。治疗性益处可以是指根除或改善正在进行治疗的潜在病症或其症状。另外,治疗性益处可以通过根除或改善与潜在病症相关联的一种或多种生理症状以使得在对象中观察到改善来实现,尽管对象仍可能被潜在病症困扰。预防性效果包括延缓、防止或消除疾病或病状的出现,延缓或消除疾病或病状的症状发作,减缓、终止或逆转疾病或病状的进展,或其任何组合。对于预防性益处,可以对有发生特定疾病风险的对象或对报告疾病的一种或多种生理症状的对象(即使可能还未作出此疾病的诊断)进行治疗。

[0290] 一些实施方案涉及核酸序列信息。设想在一些实施方案中,胸腺嘧啶(T)可以与尿嘧啶(U)互换,或反之亦然。例如,序列表中的一些序列可以列举T,但在一些实施方案中,这些可以被U替换。在一些具有包含尿嘧啶的核酸序列的寡核苷酸中,尿嘧啶可以被胸腺嘧啶替换。类似地,在一些具有包含胸腺嘧啶的核酸序列的寡核苷酸中,胸腺嘧啶可以被尿嘧啶替换。在一些实施方案中,寡核苷酸诸如siRNA包括RNA或由RNA组成。在一些实施方案中,寡核苷酸可以包括DNA或由DNA组成。例如,ASO可以包括DNA。

[0291] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0292] VI.实施例

[0293] 实施例1:MST1的变体对阻塞性肺病和相关性状表现出防护性关联

[0294] 利用来自英国生物库队列的基因型数据,对大约382,000名个体的MST1的变体与肺病及相关肺部和白细胞性状的关联性进行了评估。所评价的变体包括:(1)rs142690032,低频率(AAF=0.02)MST1终止密码子获得(stop-gained)变体(Arg651Ter;R651Ter),其在

氨基酸651处提前终止MST1蛋白,(2)rs3197999,常见(AAF＝0.29)MST1错义变体(Arg703Cys;R703C),其已被实验表征为MST1亚效变体并且也是MST1↓pQTL,以及(3)rs3020779,常见(AAF＝0.82)MST1同义变体(Pro153Pro;P153P),对于编码MSP的受体的基因MST1R,它是肝脏和肺MST1 sQTL和肺↓eQTL。所有三种变体都被认为是亚效或功能缺失变体,导致MST1基因产物的丰度或活性降低。

[0295] 分析使用了逻辑或线性回归模型,以年龄、性别和遗传祖先的前十个主成分作为协变量。分析产生了对单个MST1变体的关联性的鉴定(表2A、2B、2C和2D)。例如,存在与多种肺病相关性状的防护性关联。所评价的变体与预防COPD、哮喘和降低吸入式β激动剂处方的风险相关联(表2A和2B)。另外,所评价的变体与肺功能(FEV1和FVC)增加和循环中性粒细胞计数降低相关联(表2C和2D)。

[0296] 表2A MST1肺病关联性

[0297]

变体	基因	功能	AAF	COPD（n=22,308）	
				P值	OR
rs142690032	*MST1*	终止密码子获得（Stop-Gained）；R651Ter	0.02	4.07E-07	↓0.859
rs3197999	*MST1*	错义；R703C；MST1 pQTL	0.29	2.16E-05	↓0.962
rs3020779	*MST1*	同义；P153P；MST1 sQTL；MST1R eQTL	0.82	4.33E-09	↓0.941

[0298] 表2B MST1肺病关联性

[0299]

变体	哮喘（n=58,257）		COPD家族史（n=60,301）		吸入式β激动剂药物（n=31,028）	
	P值	OR	P值	OR	P值	OR
rs142690032	0.004	↓0.955	0.105	↓0.980	4.47E-04	↓0.931
rs3197999	0.002	↓0.983	0.001	↓0.984	2.56E-06	↓0.968
rs3020779	4.57E-04	↓0.979	0.004	↓0.985	5.32E-05	↓0.969

[0300] 表2C MST1肺功能和中性粒细胞关联性

[0301]

变体	基因	功能	AAF	FEV1（n=287,050）	
				P值	β
rs142690032	*MST1*	终止密码子获得；R651Ter	0.02	0.003	↑0.015
rs3197999	*MST1*	错义；R703C；MST1 pQTL	0.29	3.29E-15	↑0.002
rs3020779	*MST1*	同义；P153P；MST1 sQTL；MST1R eQTL	0.82	3.06E-10	↑0.002

[0302] 表2D MST1肺功能和中性粒细胞关联性

[0303]

变体	FVC（n=286,925）		FEV1/FVC比率（n=286,523）		中性粒细胞计数（n=366,089）	
	P值	β	P值	β	P值	β
rs142690032	0.002	↑0.003	0.789	↑-0.003	0.005	↓-0.034
rs3197999	1.03E-11	↑0.002	0.004	↑0.008	8.2E-08	↓-0.018
rs3020779	2.41E-06	↑0.001	9.32E-09	↑0.019	0.01	↓-0.010

[0304] 这些结果指示,MST1的功能缺失导致对COPD和哮喘的防护、肺功能的改善和循环中性粒细胞的减少,所述中性粒细胞是阻塞性气道疾病中的一种重要的促炎细胞类型。这些结果还指示MST1的治疗性抑制可能产生类似的疾病防护作用。

[0305] MST1的防护性变体导致MST1蛋白缺失

[0306] 生成了编码野生型和R651Ter(Arg651Ter;rs142690032)蛋白的前mRNA表达构建体。将MST1的蛋白质编码转录物(ENST00000449682)的前mRNA克隆到由CMV启动子驱动的pcDNA3.1(+)载体中,所述转录物含有外显子、内含子以及5'和3'UTR。使用空载体作为对照。对于R651Ter表达构建体,A等位基因替代了DNA序列位置chr3:49684379处的G等位基因(人类基因组构版本38)。这产生了R651Ter提前终止密码子。

[0307] 优化了Huh7细胞的转染。将Huh7细胞铺板在T75烧瓶中的完全生长培养基中,并生长48小时,随后更换培养基。然后用15μg质粒DNA和45μl TransIT-2020转染细胞。将细胞温育48小时,然后收获细胞。

[0308] 测定来自转染细胞的细胞裂解液以通过蛋白质印迹评价细胞内MST1蛋白(图1)。在空载体转染的Huh7细胞中,通过蛋白质印迹不能检测到MST1。在用野生型构建体转染的细胞中,通过蛋白质印迹检测到MST1,作为约80kDa的条带。在用R651Ter构建体转染的细胞中,与野生型相比,通过蛋白质印迹观察到MST1明显减少,这表明提前终止密码子经由无义介导的衰变或降解导致在蛋白质水平下MST1的缺失。

[0309] 这些数据提供了实验验证,即与预防COPD和哮喘、改善肺功能和降低循环中性粒细胞相关联的MST1基因变体导致MST1蛋白丰度或功能的缺失。因此,在一些情况下,对MST1

的治疗性抑制或调节可以是治疗这些疾病的有效的基因告知方法和量度。

[0310] 实施例2:生物信息学选择序列以鉴定下调MST1 mRNA的表达的治疗性siRNA

[0311] 基于生物信息学分析定义筛选集合。治疗性siRNA被设计为靶向人MST1以及至少一种毒理学相关物种(在这种情况下,非人灵长类动物(NHP)恒河猴和食蟹猴)的MST1序列。筛选集合设计的驱动因素是siRNA对相关物种的转录物组的预测特异性以及物种之间的交叉反应性。确定了有义链(S)和反义链(AS)在人、恒河猴、食蟹猴、小鼠和大鼠中的预测特异性。这些被分配“特异性得分”,所述特异性得分考虑了通过siRNA链的完全或部分互补性(位置2-18内的至多4个错配)以及错配的数量和位置而意外下调任何其他转录物的可能性。因此,鉴定了每种siRNA的反义链和有义链的脱靶。此外,潜在脱靶的数量用作特异性得分中的附加特异性因素。如所鉴定的,具有高特异性和少量预测脱靶的siRNA提供了增加靶向特异性的益处。

[0312] 除了选择对MST1 mRNA具有高序列特异性的siRNA序列外,还分析了种子区内的siRNA序列与已知miRNA的种子区的相似性。siRNA可以经由与mRNA分子的3’-UTR内的互补序列进行碱基配对来以miRNA样方式发挥作用。互补性通常涵盖miRNA的位置2-7(种子区)处的5’-碱基。为了规避siRNA经由功能性miRNA结合位点起作用,避免了含有天然miRNA种子区的siRNA链。在来自人、小鼠、大鼠、恒河猴、狗、兔和猪的miRNA中鉴定出的种子区被称为“保守的”。将“特异性得分”与miRNA种子分析相组合产生了“特异性类别”。这分为类别1-4,其中1具有最高特异性,并且4具有最低特异性。siRNA的每条链都被分配到特异性类别。

[0313] 评估了人、食蟹猴、恒河猴、小鼠和大鼠MST1的特异性和物种交叉反应性。所述分析基于使用19个碱基和17个碱基(不考虑位置1和19)进行交叉反应的经典siRNA设计。包括完全匹配分析以及单一错配分析。

[0314] 还进行了用于鉴定具有已知SNP的siRNA靶向区域的人单核苷酸多态性(SNP)数据库(NCBI-DB-SNP)分析,以鉴定在含有SNP的个体中可能没有功能的siRNA。在此分析中获得了关于SNP在靶序列内的位置以及病例数据中的次要等位基因频率(MAF)的信息。

[0315] 相关MST1 mRNA序列的初始分析揭示出满足特异性参数并同时靶向所有分析的相关物种中的MST1 mRNA的少数序列。因此,决定为治疗性siRNA设计独立的筛选子集。

[0316] 这些子集中的siRNA识别人、食蟹猴、恒河猴MST1序列。因此,这些子集中的siRNA可以用于在治疗性环境中靶向人MST1。

[0317] 在不考虑特异性或物种交叉反应性的情况下,可以衍生自人MST1 mRNA(NM_020998.4SEQ ID NO:6185)的siRNA的数量为3024(有义链和反义链序列包括在SEQ ID NO:1-6048中)。

[0318] 如上所述的针对靶特异性、物种交叉反应性、miRNA种子区序列和SNP的优先序列产生了子集A。子集A含有231个siRNA,其碱基序列在表3中示出。

[0319] 表3.siRNA子集A中的序列

[0320]

SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
424	AGCUGGGGCAAGUAAUUUU	3448	AAAAUUACUUGCCCCAGCU
474	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	3498	UGGGUGACAUUAAACUUUU
480	UUAAUGUCACCCAGGGGCU	3504	AGCCCCUGGGUGACAUUAA
481	UAAUGUCACCCAGGGGCUG	3505	CAGCCCCUGGGUGACAUUA
587	UCAAGUGUCCCCACCAAAC	3611	GUUUGGUGGGGACACUUGA
596	CCCACCAAACCUUCCUAAC	3620	GUUAGGAAGGUUUGGUGGG
597	CCACCAAACCUUCCUAACA	3621	UGUUAGGAAGGUUUGGUGG
598	CACCAAACCUUCCUAACAC	3622	GUGUUAGGAAGGUUUGGUG
603	AACCUUCCUAACACCUGUC	3627	GACAGGUGUUAGGAAGGUU

[0321]

608	UCCUAACACCUGUCCACUA	3632	UAGUGGACAGGUGUUAGGA
638	GCCCUUGCAACUGACCUAU	3662	AUAGGUCAGUUGCAAGGGC
639	CCCUUGCAACUGACCUAUG	3663	CAUAGGUCAGUUGCAAGGG
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
643	UGCAACUGACCUAUGGGAC	3667	GUCCCAUAGGUCAGUUGCA
644	GCAACUGACCUAUGGGACC	3668	GGUCCCAUAGGUCAGUUGC
646	AACUGACCUAUGGGACCUG	3670	CAGGUCCCAUAGGUCAGUU
647	ACUGACCUAUGGGACCUGA	3671	UCAGGUCCCAUAGGUCAGU
741	AGAGCCACCCAAUCCCGUA	3765	UACGGGAUUGGGUGGCUCU
742	GAGCCACCCAAUCCCGUAG	3766	CUACGGGAUUGGGUGGCUC
743	AGCCACCCAAUCCCGUAGG	3767	CCUACGGGAUUGGGUGGCU
745	CCACCCAAUCCCGUAGGGA	3769	UCCCUACGGGAUUGGGUGG
746	CACCCAAUCCCGUAGGGAC	3770	GUCCCUACGGGAUUGGGUG
747	ACCCAAUCCCGUAGGGACA	3771	UGUCCCUACGGGAUUGGGU
748	CCCAAUCCCGUAGGGA	3772	CUGUCCCUACGGGAUU

[0322]

	CAG		GGG
749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
750	CAAUCCCGUAGGGACAGGU	3774	ACCUGUCCCUACGGGAUUG
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
792	GUGGUGGGUCACAGUGCAG	3816	CUGCACUGUGACCCACCAC
859	CAAUGCUUAGGGGUCCCUG	3883	CAGGGACCCCUAAGCAUUG
1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC
1048	AGCCAUGGUUGCCAACUGC	4072	GCAGUUGGCAACCAUGGCU
1050	CCAUGGUUGCCAACUGCUG	4074	CAGCAGUUGGCAACCAUGG
1068	GCCAUGGACUCAACACUCG	4092	CGAGUGUUGAGUCCAUGGC
1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
1071	AUGGACUCAACACUCGCCC	4095	GGGCGAGUGUUGAGUCCAU
1072	UGGACUCAACACUCGCCCC	4096	GGGGCGAGUGUUGAGUCCA

[0323]

1073	GGACUCAACACUCGCCCCA	4097	UGGGGCGAGUGUUGAGUCC
1074	GACUCAACACUCGCCCCAC	4098	GUGGGGCGAGUGUUGAGUC
1077	UCAACACUCGCCCCACACG	4101	CGUGUGGGGCGAGUGUUGA
1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG
1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
1083	CUCGCCCCACACGAGGCUG	4107	CAGCCUCGUGUGGGGCGAG
1086	GCCCCACACGAGGCUGCGG	4110	CCGCAGCCUCGUGUGGGGC
1087	CCCCACACGAGGCUGCGGC	4111	GCCGCAGCCUCGUGUGGGG
1110	UGGGCGCUGUGACCUCUUC	4134	GAAGAGGUCACAGCGCCCA
1162	AACAAUGGGGUUGGGUACC	4186	GGUACCCAACCCCAUUGUU
1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
1164	CAAUGGGGUUGGGUACCGG	4188	CCGGUACCCAACCCCAUUG
1170	GGUUGGGUACCGGGGCACC	4194	GGUGCCCCGGUACCCAACC
1220	AGGCUUGGAGCCACAA	4244	AACUUGUGGCUCCAAG

[0324]

	GUU		CCU
1221	GGCUUGGAGCCACAAGUUC	4245	GAACUUGUGGCUCCAAGCC
1266	UCUCCGGAAUGGCCUGGAA	4290	UUCCAGGCCAUUCCGGAGA
1298	GUAACCCUGAUGGCGACCC	4322	GGGUCGCCAUCAGGGUUAC
1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
1311	CGACCCCGGAGGUCCUUGG	4335	CCAAGGACCUCCGGGGUCG
1312	GACCCCGGAGGUCCUUGGU	4336	ACCAAGGACCUCCGGGGUC
1313	ACCCCGGAGGUCCUUGGUG	4337	CACCAAGGACCUCCGGGGU
1314	CCCCGGAGGUCCUUGGUGC	4338	GCACCAAGGACCUCCGGGG
1353	GCGCUUCCAGAGCUGCGGC	4377	GCCGCAGCUCUGGAAGCGC
1364	GCUGCGGCAUCAAAUCCUG	4388	CAGGAUUUGAUGCCGCAGC
1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
1366	UGCGGCAUCAAAUCCUGCC	4390	GGCAGGAUUUGAUGCCGCA
1367	GCGGCAUCAAAUCCUGCCG	4391	CGGCAGGAUUUGAUGCCGC
1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG

[0325]

1369	GGCAUCAAAUCCUGCCGGG	4393	CCCGGCAGGAUUUGAUGCC
1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
1371	CAUCAAAUCCUGCCGGGAG	4395	CUCCCGGCAGGAUUUGAUG
1373	UCAAAUCCUGCCGGGAGGC	4397	GCCUCCCGGCAGGAUUUGA
1375	AAAUCCUGCCGGGAGGCCG	4399	CGGCCUCCCGGCAGGAUUU
1376	AAUCCUGCCGGGAGGCCGC	4400	GCGGCCUCCCGGCAGGAUU
1381	UGCCGGGAGGCCGCGUGUG	4405	CACACGCGGCCUCCCGGCA
1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG
1454	GCGAGUGCCAGCGCUGGGA	4478	UCCCAGCGCUGGCACUCGC
1490	AGCACCCCUUCGAGCCGGG	4514	CCCGGCUCGAAGGGGUGCU
1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
1533	CGACAACUAUUGCCGGAAU	4557	AUUCCGGCAAUAGUUGUCG
1534	GACAACUAUUGCCGGA	4558	GAUUCCGGCAAUAGUU

[0326]

	AUC		GUC
1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
1545	CCGGAAUCCUGACGGCUCC	4569	GGAGCCGUCAGGAUUCCGG
1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
1578	CUACACUACGGAUCCGCAG	4602	CUGCGGAUCCGUAGUGUAG
1579	UACACUACGGAUCCGCAGA	4603	UCUGCGGAUCCGUAGUGUA
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
1598	UCGAGCGAGAGUUCUGUGA	4622	UCACAGAACUCUCGCUCGA
1600	GAGCGAGAGUUCUGUGACC	4624	GGUCACAGAACUCUCGCUC
1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
1946	CAGGGGAGCAGUACCGCGG	4970	CCGCGGUACUGCUCCCCUG
1947	AGGGGAGCAGUACCGCGGC	4971	GCCGCGGUACUGCUCCCCU
1948	GGGGAGCAGUACCGCGGCA	4972	UGCCGCGGUACUGCUCCCC

	1950	GGAGCAGUACCGCGGCACG	4974	CGUGCCGCGGUACUGCUCC
	1951	GAGCAGUACCGCGGCACGG	4975	CCGUGCCGCGGUACUGCUC
	1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC
	1954	CAGUACCGCGGCACGGUCA	4978	UGACCGUGCCGCGGUACUG
	1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
	1956	GUACCGCGGCACGGUCAGC	4980	GCUGACCGUGCCGCGGUAC
	1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA
[0327]	1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
	1960	CGCGGCACGGUCAGCAAGA	4984	UCUUGCUGACCGUGCCGCG
	1961	GCGGCACGGUCAGCAAGAC	4985	GUCUUGCUGACCGUGCCGC
	1963	GGCACGGUCAGCAAGACCC	4987	GGGUCUUGCUGACCGUGCC
	1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
	1968	GGUCAGCAAGACCCGCAAG	4992	CUUGCGGGUCUUGCUGACC
	1971	CAGCAAGACCCGCAAGGGU	4995	ACCCUUGCGGGUCUUGCUG
	1972	AGCAAGACCCGCAAGG	4996	CACCCUUGCGGGUCUU

[0328]

	GUG		GCU
1974	CAAGACCCGCAAGGGUGUC	4998	GACACCCUUGCGGGUCUUG
1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
1977	GACCCGCAAGGGUGUCCAG	5001	CUGGACACCCUUGCGGGUC
1979	CCCGCAAGGGUGUCCAGUG	5003	CACUGGACACCCUUGCGGG
1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG
1995	GUGCCAGCGCUGGUCCGCU	5019	AGCGGACCAGCGCUGGGAC
1997	GCCAGCGCUGGUCCGCUGA	5021	UCAGCGGACCAGCGCUGGC
1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
2000	AGCGCUGGUCCGCUGAGAC	5024	GUCUCAGCGGACCAGCGCU
2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
2019	GCCGCACAAGCCGCAGUUC	5043	GAACUGCGGCUUGUGCGGC
2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
2022	GCACAAGCCGCAGUUCACG	5046	CGUGAACUGCGGCUUGUGC

[0329]

2023	CACAAGCCGCAGUUCACGU	5047	ACGUGAACUGCGGCUUGUG
2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
2026	AAGCCGCAGUUCACGUUUA	5050	UAAACGUGAACUGCGGCUU
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
2068	GAGGAGAACUUCUGCCGGA	5092	UCCGGCAGAAGUUCUCCUC
2082	CCGGAACCCAGAUGGGGAU	5106	AUCCCCAUCUGGGUUCCGG
2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
2086	AACCCAGAUGGGGAUAGCC	5110	GGCUAUCCCCAUCUGGGUU
2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU
2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
2091	AGAUGGGGAUAGCCAUGGG	5115	CCCAUGGCUAUCCCCAUCU
2094	UGGGGAUAGCCAUGGG	5118	GGGCCCAUGGCUAUCC

[0330]

	CCC		CCA
2099	AUAGCCAUGGGCCCUGGUG	5123	CACCAGGGCCCAUGGCUAU
2115	GUGCUACACGAUGGACCCA	5139	UGGGUCCAUCGUGUAGCAC
2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
2142	AUUCGACUACUGUGCCCUG	5166	CAGGGCACAGUAGUCGAAU
2145	CGACUACUGUGCCCUGCGA	5169	UCGCAGGGCACAGUAGUCG
2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
2148	CUACUGUGCCCUGCGACGC	5172	GCGUCGCAGGGCACAGUAG
2149	UACUGUGCCCUGCGACGCU	5173	AGCGUCGCAGGGCACAGUA
2151	CUGUGCCCUGCGACGCUGC	5175	GCAGCGUCGCAGGGCACAG
2155	GCCCUGCGACGCUGCGCUG	5179	CAGCGCAGCGUCGCAGGGC
2156	CCCUGCGACGCUGCGCUGA	5180	UCAGCGCAGCGUCGCAGGG
2157	CCUGCGACGCUGCGCUGAU	5181	AUCAGCGCAGCGUCGCAGG

[0331]

2159	UGCGACGCUGCGCUGAUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUCGCA
2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC
2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
2163	ACGCUGCGCUGAUGACCAG	5187	CUGGUCAUCAGCGCAGCGU
2167	UGCGCUGAUGACCAGCCGC	5191	GCGGCUGGUCAUCAGCGCA
2168	GCGCUGAUGACCAGCCGCC	5192	GGCGGCUGGUCAUCAGCGC
2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
2173	GAUGACCAGCCGCCAUCAA	5197	UUGAUGGCGGCUGGUCAUC
2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG
2225	AGUGUGGCAAGAGGGUGGA	5249	UCCACCCUCUUGCCACACU
2227	UGUGGCAAGAGGGUGGAUC	5251	GAUCCACCCUCUUGCCACA
2228	GUGGCAAGAGGGUGGA	5252	CGAUCCACCCUCUUGCC

[0332]

	UCG		AC
2288	AUCCGGGCAACUCACCCUG	5312	CAGGGUGAGUUGCCCGGAU
2289	UCCGGGCAACUCACCCUGG	5313	CCAGGGUGAGUUGCCCGGA
2307	GACAGUCAGCUUGCGGAAU	5331	AUUCCGCAAGCUGACUGUC
2308	ACAGUCAGCUUGCGGAAUC	5332	GAUUCCGCAAGCUGACUGU
2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
2369	AGUGGAUACUGACUGCCCG	5393	CGGGCAGUCAGUAUCCACU
2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
2375	UACUGACUGCCCGGCAGUG	5399	CACUGCCGGGCAGUCAGUA
2378	UGACUGCCCGGCAGUGCUU	5402	AAGCACUGCCGGGCAGUCA
2382	UGCCCGGCAGUGCUUCUCC	5406	GGAGAAGCACUGCCGGGCA
2420	CGGGCUAUGAGGUAUGGUU	5444	AACCAUACCUCAUAGCCCG
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC

[0333]

2431	GUAUGGUUGGGCACCCUGU	5455	ACAGGGUGCCCAACCAUAC
2476	AGCCUACAGCGGGUCCCAG	5500	CUGGGACCCGCUGUAGGCU
2479	CUACAGCGGGUCCCAGUAG	5503	CUACUGGGACCCGCUGUAG
2480	UACAGCGGGUCCCAGUAGC	5504	GCUACUGGGACCCGCUGUA
2481	ACAGCGGGUCCCAGUAGCC	5505	GGCUACUGGGACCCGCUGU
2482	CAGCGGGUCCCAGUAGCCA	5506	UGGCUACUGGGACCCGCUG
2483	AGCGGGUCCCAGUAGCCAA	5507	UUGGCUACUGGGACCCGCU
2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
2498	CCAAGAUGGUGUGUGGGCC	5522	GGCCCACACACCAUCUUGG
2499	CAAGAUGGUGUGUGGGCCC	5523	GGGCCCACACACCAUCUUG
2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
2527	CAGCUUGUCCUGCUCAAGC	5551	GCUUGAGCAGGACAAGCUG
2561	CCCUGAACCAGCGUGUGGC	5585	GCCACACGCUGGUUCAGGG
2562	CCUGAACCAGCGUGUGGCC	5586	GGCCACACGCUGGUUCAGG
2596	CCUGAAUGGUAUGUGG	5620	GCACCACAUACCAUUC

[0334]

	UGC		AGG
2628	GUGUGAGAUUGCAGGCUGG	5652	CCAGCCUGCAAUCUCACAC
2629	UGUGAGAUUGCAGGCUGGG	5653	CCCAGCCUGCAAUCUCACA
2645	GGGGUGAGACCAAAGGUAC	5669	GUACCUUUGGUCUCACCCC
2646	GGGUGAGACCAAAGGUACG	5670	CGUACCUUUGGUCUCACCC
2666	GUAAUGACACAGUCCUAAA	5690	UUUAGGACUGUGUCAUUAC
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2670	UGACACAGUCCUAAAUGUG	5694	CACAUUUAGGACUGUGUCA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2675	CAGUCCUAAAUGUGGCCUU	5699	AAGGCCACAUUUAGGACUG
2676	AGUCCUAAAUGUGGCCUUG	5700	CAAGGCCACAUUUAGGACU
2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2710	AACCAGGAGUGUAACAUCA	5734	UGAUGUUACACUCCUGGUU
2712	CCAGGAGUGUAACAUCAAG	5736	CUUGAUGUUACACUCCUGG

[0335]

2715	GGAGUGUAACAUCAAGCAC	5739	GUGCUUGAUGUUACACUCC
2716	GAGUGUAACAUCAAGCACC	5740	GGUGCUUGAUGUUACACUC
2718	GUGUAACAUCAAGCACCGA	5742	UCGGUGCUUGAUGUUACAC
2723	ACAUCAAGCACCGAGGACG	5747	CGUCCUCGGUGCUUGAUGU
2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
2811	GGGCCCACUUGCCUGCUUU	5835	AAAGCAGGCAAGUGGGCCC
2815	CCACUUGCCUGCUUUACCC	5839	GGGUAAAGCAGGCAAGUGG
2820	UGCCUGCUUUACCCACAAC	5844	GUUGUGGGUAAAGCAGGCA
2844	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	5868	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
2903	UCUUCACGCGUGUCUCUGU	5927	ACAGAGACACGCGUGAAGA
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
2998	AACUUCUUGUCAGACA	6022	UUAUGUCUGACAAGAA

[0336]

	UAA		GUU
2999	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6023	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
3000	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6024	CUUUAUGUCUGACAAGAAG
3002	UCUUGUCAGACAUAAAGCC	6026	GGCUUUAUGUCUGACAAGA
3004	UUGUCAGACAUAAAGCCAU	6028	AUGGCUUUAUGUCUGACAA

[0337] 子集A中的siRNA具有以下特征:

[0338] • 交叉反应性:与人MST1 mRNA中的19聚体,与NHP MST1中的17聚体/19聚体

[0339] • 特异性类别:对于人和NHP:AS2或更佳,SS3或更佳

[0340] • miRNA种子:AS+SS链:在人、小鼠和大鼠中不保守并且不存在于>4个物种中的种子区

[0341] • 脱靶频率:≤20个与反义链中的2个错配匹配的人脱靶

[0342] • SNP:siRNA靶位点不具有MAF≥1%的SNP(位置2-18)

[0343] 针对更严格的特异性对子集A中的siRNA序列进行选择以产生子集B。子集B包括197个siRNA,其碱基序列在表4中示出。

[0344] 表4.siRNA子集B中的序列

[0345]

SEQ ID NO:	有义链序列(5′-3′)	SEQ ID NO:	反义链序列(5′-3′)
474	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	3498	UGGGUGACAUUAAACUUUU
480	UUAAUGUCACCCAGGGGCU	3504	AGCCCCUGGGUGACAUUAA
597	CCACCAAACCUUCCUAACA	3621	UGUUAGGAAGGUUUGGUGG

[0346]

603	AACCUUCCUAACACCUGUC	3627	GACAGGUGUUAGGAAGGUU
608	UCCUAACACCUGUCCACUA	3632	UAGUGGACAGGUGUUAGGA
638	GCCCUUGCAACUGACCUAU	3662	AUAGGUCAGUUGCAAGGGC
639	CCCUUGCAACUGACCUAUG	3663	CAUAGGUCAGUUGCAAGGG
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
643	UGCAACUGACCUAUGGGAC	3667	GUCCCAUAGGUCAGUUGCA
644	GCAACUGACCUAUGGGACC	3668	GGUCCCAUAGGUCAGUUGC
646	AACUGACCUAUGGGACCUG	3670	CAGGUCCCAUAGGUCAGUU
647	ACUGACCUAUGGGACCUGA	3671	UCAGGUCCCAUAGGUCAGU
741	AGAGCCACCCAAUCCCGUA	3765	UACGGGAUUGGGUGGCUCU
742	GAGCCACCCAAUCCCGUAG	3766	CUACGGGAUUGGGUGGCUC
743	AGCCACCCAAUCCCGUAGG	3767	CCUACGGGAUUGGGUGGCU
745	CCACCCAAUCCCGUAGGGA	3769	UCCCUACGGGAUUGGGUGG
746	CACCCAAUCCCGUAGGGAC	3770	GUCCCUACGGGAUUGGGUG
747	ACCCAAUCCCGUAGGG	3771	UGUCCCUACGGGAUUG

[0347]

	ACA		GGU
748	CCCAAUCCCGUAGGGACAG	3772	CUGUCCCUACGGGAUUGGG
749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
750	CAAUCCCGUAGGGACAGGU	3774	ACCUGUCCCUACGGGAUUG
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
792	GUGGUGGGUCACAGUGCAG	3816	CUGCACUGUGACCCACCAC
859	CAAUGCUUAGGGGUCCCUG	3883	CAGGGACCCCUAAGCAUUG
1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC
1050	CCAUGGUUGCCAACUGCUG	4074	CAGCAGUUGGCAACCAUGG
1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
1071	AUGGACUCAACACUCGCCC	4095	GGGCGAGUGUUGAGUCCAU
1072	UGGACUCAACACUCGCCCC	4096	GGGGCGAGUGUUGAGUCCA
1073	GGACUCAACACUCGCCCCA	4097	UGGGGCGAGUGUUGAGUCC

[0348]

1074	GACUCAACACUCGCCCCAC	4098	GUGGGGCGAGUGUUGAGUC
1077	UCAACACUCGCCCCACACG	4101	CGUGUGGGGCGAGUGUUGA
1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG
1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
1083	CUCGCCCCACACGAGGCUG	4107	CAGCCUCGUGUGGGGCGAG
1162	AACAAUGGGGUUGGGUACC	4186	GGUACCCAACCCCAUUGUU
1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
1164	CAAUGGGGUUGGGUACCGG	4188	CCGGUACCCAACCCCAUUG
1170	GGUUGGGUACCGGGGCACC	4194	GGUGCCCCGGUACCCAACC
1220	AGGCUUGGAGCCACAAGUU	4244	AACUUGUGGCUCCAAGCCU
1298	GUAACCCUGAUGGCGACCC	4322	GGGUCGCCAUCAGGGUUAC
1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
1311	CGACCCCGGAGGUCCUUGG	4335	CCAAGGACCUCCGGGGUCG
1312	GACCCCGGAGGUCCUU	4336	ACCAAGGACCUCCGGG

[0349]

	GGU		GUC
1313	ACCCCGGAGGUCCUUGGUG	4337	CACCAAGGACCUCCGGGGU
1314	CCCCGGAGGUCCUUGGUGC	4338	GCACCAAGGACCUCCGGGG
1364	GCUGCGGCAUCAAAUCCUG	4388	CAGGAUUUGAUGCCGCAGC
1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
1366	UGCGGCAUCAAAUCCUGCC	4390	GGCAGGAUUUGAUGCCGCA
1367	GCGGCAUCAAAUCCUGCCG	4391	CGGCAGGAUUUGAUGCCGC
1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG
1369	GGCAUCAAAUCCUGCCGGG	4393	CCCGGCAGGAUUUGAUGCC
1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
1371	CAUCAAAUCCUGCCGGGAG	4395	CUCCCGGCAGGAUUUGAUG
1373	UCAAAUCCUGCCGGGAGGC	4397	GCCUCCCGGCAGGAUUUGA
1375	AAAUCCUGCCGGGAGGCCG	4399	CGGCCUCCCGGCAGGAUUU
1376	AAUCCUGCCGGGAGGCCGC	4400	GCGGCCUCCCGGCAGGAUU
1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG

[0350]

1490	AGCACCCCUUCGAGCCGGG	4514	CCCGGCUCGAAGGGGUGCU
1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
1533	CGACAACUAUUGCCGGAAU	4557	AUUCCGGCAAUAGUUGUCG
1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
1545	CCGGAAUCCUGACGGCUCC	4569	GGAGCCGUCAGGAUUCCGG
1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
1578	CUACACUACGGAUCCGCAG	4602	CUGCGGAUCCGUAGUGUAG
1579	UACACUACGGAUCCGCAGA	4603	UCUGCGGAUCCGUAGUGUA
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
1598	UCGAGCGAGAGUUCUG	4622	UCACAGAACUCUCGCUC

[0351]

	UGA		GA
1600	GAGCGAGAGUUCUGUGACC	4624	GGUCACAGAACUCUCGCUC
1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
1946	CAGGGGAGCAGUACCGCGG	4970	CCGCGGUACUGCUCCCCUG
1947	AGGGGAGCAGUACCGCGGC	4971	GCCGCGGUACUGCUCCCCU
1950	GGAGCAGUACCGCGGCACG	4974	CGUGCCGCGGUACUGCUCC
1951	GAGCAGUACCGCGGCACGG	4975	CCGUGCCGCGGUACUGCUC
1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC
1954	CAGUACCGCGGCACGGUCA	4978	UGACCGUGCCGCGGUACUG
1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
1956	GUACCGCGGCACGGUCAGC	4980	GCUGACCGUGCCGCGGUAC
1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA
1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
1960	CGCGGCACGGUCAGCAAGA	4984	UCUUGCUGACCGUGCCGCG
1961	GCGGCACGGUCAGCAAGAC	4985	GUCUUGCUGACCGUGCCGC

[0352]

1963	GGCACGGUCAGCAAGACCC	4987	GGGUCUUGCUGACCGUGCC
1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
1968	GGUCAGCAAGACCCGCAAG	4992	CUUGCGGGUCUUGCUGACC
1971	CAGCAAGACCCGCAAGGGU	4995	ACCCUUGCGGGUCUUGCUG
1972	AGCAAGACCCGCAAGGGUG	4996	CACCCUUGCGGGUCUUGCU
1974	CAAGACCCGCAAGGGUGUC	4998	GACACCCUUGCGGGUCUUG
1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
1977	GACCCGCAAGGGUGUCCAG	5001	CUGGACACCCUUGCGGGUC
1979	CCCGCAAGGGUGUCCAGUG	5003	CACUGGACACCCUUGCGGG
1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG
1995	GUGCCAGCGCUGGUCCGCU	5019	AGCGGACCAGCGCUGGCAC
1997	GCCAGCGCUGGUCCGCUGA	5021	UCAGCGGACCAGCGCUGGC
1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
2000	AGCGCUGGUCCGCUGA	5024	GUCUCAGCGGACCAGC

[0353]

	GAC		GCU
2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
2019	GCCGCACAAGCCGCAGUUC	5043	GAACUGCGGCUUGUGCGGC
2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
2022	GCACAAGCCGCAGUUCACG	5046	CGUGAACUGCGGCUUGUGC
2023	CACAAGCCGCAGUUCACGU	5047	ACGUGAACUGCGGCUUGUG
2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
2026	AAGCCGCAGUUCACGUUUA	5050	UAAACGUGAACUGCGGCUU
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
2086	AACCCAGAUGGGGAUAGCC	5110	GGCUAUCCCCAUCUGGGUU
2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU

[0354]

2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
2094	UGGGGAUAGCCAUGGGCCC	5118	GGGCCCAUGGCUAUCCCCA
2099	AUAGCCAUGGGCCCUGGUG	5123	CACCAGGGCCCAUGGCUAU
2115	GUGCUACACGAUGGACCCA	5139	UGGGUCCAUCGUGUAGCAC
2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
2142	AUUCGACUACUGUGCCCUG	5166	CAGGGCACAGUAGUCGAAU
2145	CGACUACUGUGCCCUGCGA	5169	UCGCAGGGCACAGUAGUCG
2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
2148	CUACUGUGCCCUGCGACGC	5172	GCGUCGCAGGGCACAGUAG
2149	UACUGUGCCCUGCGACGCU	5173	AGCGUCGCAGGGCACAGUA
2151	CUGUGCCCUGCGACGCUGC	5175	GCAGCGUCGCAGGGCACAG
2157	CCUGCGACGCUGCGCUGAU	5181	AUCAGCGCAGCGUCGCAGG
2159	UGCGACGCUGCGCUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUC

[0355]

	UGA		GCA
2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC
2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
2163	ACGCUGCGCUGAUGACCAG	5187	CUGGUCAUCAGCGCAGCGU
2167	UGCGCUGAUGACCAGCCGC	5191	GCGGCUGGUCAUCAGCGCA
2168	GCGCUGAUGACCAGCCGCC	5192	GGCGGCUGGUCAUCAGCGC
2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
2173	GAUGACCAGCCGCCAUCAA	5197	UUGAUGGCGGCUGGUCAUC
2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG
2228	GUGGCAAGAGGGUGGAUCG	5252	CGAUCCACCCUCUUGCCAC
2288	AUCCGGGCAACUCACCCUG	5312	CAGGGUGAGUUGCCCGGAU
2289	UCCGGGCAACUCACCCUGG	5313	CCAGGGUGAGUUGCCCGGA

[0356]

2307	GACAGUCAGCUUGCGGAAU	5331	AUUCCGCAAGCUGACUGUC
2308	ACAGUCAGCUUGCGGAAUC	5332	GAUUCCGCAAGCUGACUGU
2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
2369	AGUGGAUACUGACUGCCCG	5393	CGGGCAGUCAGUAUCCACU
2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
2375	UACUGACUGCCCGGCAGUG	5399	CACUGCCGGGCAGUCAGUA
2378	UGACUGCCCGGCAGUGCUU	5402	AAGCACUGCCGGGCAGUCA
2382	UGCCCGGCAGUGCUUCUCC	5406	GGAGAAGCACUGCCGGGCA
2420	CGGGCUAUGAGGUAUGGUU	5444	AACCAUACCUCAUAGCCCG
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
2431	GUAUGGUUGGGCACCCUGU	5455	ACAGGGUGCCCAACCAUAC
2476	AGCCUACAGCGGGUCCCAG	5500	CUGGGACCCGCUGUAGGCU
2479	CUACAGCGGGUCCCAG	5503	CUACUGGGACCCGCUG

[0357]

	UAG		UAG
2480	UACAGCGGGUCCCAGUAGC	5504	GCUACUGGGACCCGCUGUA
2481	ACAGCGGGUCCCAGUAGCC	5505	GGCUACUGGGACCCGCUGU
2482	CAGCGGGUCCCAGUAGCCA	5506	UGGCUACUGGGACCCGCUG
2483	AGCGGGUCCCAGUAGCCAA	5507	UUGGCUACUGGGACCCGCU
2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
2645	GGGGUGAGACCAAAGGUAC	5669	GUACCUUUGGUCUCACCCC
2646	GGGUGAGACCAAAGGUACG	5670	CGUACCUUUGGUCUCACCC
2666	GUAAUGACACAGUCCUAAA	5690	UUUAGGACUGUGUCAUUAC
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2670	UGACACAGUCCUAAAUGUG	5694	CACAUUUAGGACUGUGUCA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2675	CAGUCCUAAAUGUGGCCUU	5699	AAGGCCACAUUUAGGACUG
2676	AGUCCUAAAUGUGGCCUUG	5700	CAAGGCCACAUUUAGGACU

[0358]

2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2710	AACCAGGAGUGUAACAUCA	5734	UGAUGUUACACUCCUGGUU
2712	CCAGGAGUGUAACAUCAAG	5736	CUUGAUGUUACACUCCUGG
2715	GGAGUGUAACAUCAAGCAC	5739	GUGCUUGAUGUUACACUCC
2716	GAGUGUAACAUCAAGCACC	5740	GGUGCUUGAUGUUACACUC
2718	GUGUAACAUCAAGCACCGA	5742	UCGGUGCUUGAUGUUACAC
2723	ACAUCAAGCACCGAGGACG	5747	CGUCCUCGGUGCUUGAUGU
2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
2815	CCACUUGCCUGCUUUACCC	5839	GGGUAAAGCAGGCAAGUGG
2820	UGCCUGCUUUACCCACAAC	5844	GUUGUGGGUAAAGCAGGCA
2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
2903	UCUUCACGCGUGUCUC	5927	ACAGAGACACGCGUGA

[0359]

	UGU		AGA
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
2999	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6023	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
3000	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6024	CUUUAUGUCUGACAAGAAG
3002	UCUUGUCAGACAUAAAGCC	6026	GGCUUUAUGUCUGACAAGA

[0360] 子集B中的siRNA具有以下特征:

[0361] • 交叉反应性:与人MST1 mRNA中的19聚体,与NHP MST1中的17聚体/19聚体

[0362] • 特异性类别:对于人和NHP:AS2或更佳,SS3或更佳

[0363] • miRNA种子:AS+SS链:在人、小鼠和大鼠中不保守并且不存在于>4个物种中的种子区

[0364] • 脱靶频率:≤15个与反义链中的2个错配匹配的人脱靶

[0365] • SNP:siRNA靶位点不具有MAF≥1%的SNP(位置2-18)

[0366] 针对AS链中与已知人miRNA的种子区相同的种子区的不存在对子集B中的siRNA序列进行进一步选择以产生子集C。子集C包括140个siRNA,其碱基序列在表5中示出。

[0367] 表5.siRNA子集C中的序列

[0368]

SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
474	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	3498	UGGGUGACAUUAAACUUUU
638	GCCCUUGCAACUGACC	3662	AUAGGUCAGUUGCAAG

[0369]

	UAU		GGC
639	CCCUUGCAACUGACCUAUG	3663	CAUAGGUCAGUUGCAAGGG
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
643	UGCAACUGACCUAUGGGAC	3667	GUCCCAUAGGUCAGUUGCA
646	AACUGACCUAUGGGACCUG	3670	CAGGUCCCAUAGGUCAGUU
742	GAGCCACCCAAUCCCGUAG	3766	CUACGGGAUUGGGUGGCUC
743	AGCCACCCAAUCCCGUAGG	3767	CCUACGGGAUUGGGUGGCU
747	ACCCAAUCCCGUAGGGACA	3771	UGUCCCUACGGGAUUGGGU
749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC
1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
1071	AUGGACUCAACACUCGCCC	4095	GGGCGAGUGUUGAGUCCAU

1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG
1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
1162	AACAAUGGGGUUGGGUACC	4186	GGUACCCAACCCCAUUGUU
1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
1164	CAAUGGGGUUGGGUACCGG	4188	CCGGUACCCAACCCCAUUG
1170	GGUUGGGUACCGGGGCACC	4194	GGUGCCCCGGUACCCAACC
1220	AGGCUUGGAGCCACAAGUU	4244	AACUUGUGGCUCCAAGCCU
1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
1312	GACCCCGGAGGUCCUUGGU	4336	ACCAAGGACCUCCGGGGUC
1313	ACCCCGGAGGUCCUUGGUG	4337	CACCAAGGACCUCCGGGGU
1314	CCCCGGAGGUCCUUGGUGC	4338	GCACCAAGGACCUCCGGGG
1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG
1369	GGCAUCAAAUCCUGCC	4393	CCCGGCAGGAUUUGAU

[0370]

[0371]

	GGG		GCC
1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
1371	CAUCAAAUCCUGCCGGGAG	4395	CUCCCGGCAGGAUUUGAUG
1373	UCAAAUCCUGCCGGGAGGC	4397	GCCUCCCGGCAGGAUUUGA
1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG
1490	AGCACCCCUUCGAGCCGGG	4514	CCCGGCUCGAAGGGGUGCU
1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU

[0372]

1598	UCGAGCGAGAGUUCUGUGA	4622	UCACAGAACUCUCGCUCGA
1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
1947	AGGGGAGCAGUACCGCGGC	4971	GCCGCGGUACUGCUCCCCU
1950	GGAGCAGUACCGCGGCACG	4974	CGUGCCGCGGUACUGCUCC
1951	GAGCAGUACCGCGGCACGG	4975	CCGUGCCGCGGUACUGCUC
1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC
1954	CAGUACCGCGGCACGGUCA	4978	UGACCGUGCCGCGGUACUG
1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA
1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
1960	CGCGGCACGGUCAGCAAGA	4984	UCUUGCUGACCGUGCCGCG
1961	GCGGCACGGUCAGCAAGAC	4985	GUCUUGCUGACCGUGCCGC
1963	GGCACGGUCAGCAAGACCC	4987	GGGUCUUGCUGACCGUGCC
1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
1968	GGUCAGCAAGACCCGC	4992	CUUGCGGGUCUUGCUG

[0373]

	AAG		ACC
1972	AGCAAGACCCGCAAGGGUG	4996	CACCCUUGCGGGUCUUGCU
1974	CAAGACCCGCAAGGGUGUC	4998	GACACCCUUGCGGGUCUUG
1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG
1995	GUGCCAGCGCUGGUCCGCU	5019	AGCGGACCAGCGCUGGCAC
1997	GCCAGCGCUGGUCCGCUGA	5021	UCAGCGGACCAGCGCUGGC
1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
2000	AGCGCUGGUCCGCUGAGAC	5024	GUCUCAGCGGACCAGCGCU
2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
2019	GCCGCACAAGCCGCAGUUC	5043	GAACUGCGGCUUGUGCGGC
2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
2022	GCACAAGCCGCAGUUCACG	5046	CGUGAACUGCGGCUUGUGC
2023	CACAAGCCGCAGUUCACGU	5047	ACGUGAACUGCGGCUUGUG

[0374]

2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
2026	AAGCCGCAGUUCACGUUUA	5050	UAAACGUGAACUGCGGCUU
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
2086	AACCCAGAUGGGGAUAGCC	5110	GGCUAUCCCCAUCUGGGUU
2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU
2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
2115	GUGCUACACGAUGGACCCA	5139	UGGGUCCAUCGUGUAGCAC
2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
2145	CGACUACUGUGCCCUG	5169	UCGCAGGGCACAGUAG

[0375]

	CGA		UCG
2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
2149	UACUGUGCCCUGCGACGCU	5173	AGCGUCGCAGGGCACAGUA
2151	CUGUGCCCUGCGACGCUGC	5175	GCAGCGUCGCAGGGCACAG
2157	CCUGCGACGCUGCGCUGAU	5181	AUCAGCGCAGCGUCGCAGG
2159	UGCGACGCUGCGCUGAUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUCGCA
2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC
2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
2168	GCGCUGAUGACCAGCCGCC	5192	GGCGGCUGGUCAUCAGCGC
2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG
2228	GUGGCAAGAGGGUGGAUCG	5252	CGAUCCACCCUCUUGCCAC

[0376]

2288	AUCCGGGCAACUCACCCUG	5312	CAGGGUGAGUUGCCCGGAU
2308	ACAGUCAGCUUGCGGAAUC	5332	GAUUCCGCAAGCUGACUGU
2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
2375	UACUGACUGCCCGGCAGUG	5399	CACUGCCGGGCAGUCAGUA
2378	UGACUGCCCGGCAGUGCUU	5402	AAGCACUGCCGGGCAGUCA
2420	CGGGCUAUGAGGUAUGGUU	5444	AACCAUACCUCAUAGCCCG
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
2479	CUACAGCGGGUCCCAGUAG	5503	CUACUGGGACCCGCUGUAG
2480	UACAGCGGGUCCCAGUAGC	5504	GCUACUGGGACCCGCUGUA
2481	ACAGCGGGUCCCAGUAGCC	5505	GGCUACUGGGACCCGCUGU
2482	CAGCGGGUCCCAGUAGCCA	5506	UGGCUACUGGGACCCGCUG
2483	AGCGGGUCCCAGUAGC	5507	UUGGCUACUGGGACCC

[0377]

	CAA		GCU
2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
2646	GGGUGAGACCAAAGGUACG	5670	CGUACCUUUGGUCUCACCC
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2670	UGACACAGUCCUAAAUGUG	5694	CACAUUUAGGACUGUGUCA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2710	AACCAGGAGUGUAACAUCA	5734	UGAUGUUACACUCCUGGUU
2712	CCAGGAGUGUAACAUCAAG	5736	CUUGAUGUUACACUCCUGG
2715	GGAGUGUAACAUCAAGCAC	5739	GUGCUUGAUGUUACACUCC
2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
2815	CCACUUGCCUGCUUUACCC	5839	GGGUAAAGCAGGCAAGUGG
2820	UGCCUGCUUUACCCACAAC	5844	GUUGUGGGUAAAGCAGGCA

[0378]

2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
2999	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6023	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
3000	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6024	CUUUAUGUCUGACAAGAAG
3002	UCUUGUCAGACAUAAAGCC	6026	GGCUUUAUGUCUGACAAGA

[0379] 子集C中的siRNA具有以下特征:

[0380] • 交叉反应性:与人MST1 mRNA中的19聚体,与NHP MST1中的17聚体/19聚体

[0381] • 特异性类别:对于人和NHP:AS2或更佳,SS3或更佳

[0382] • miRNA种子:AS+SS链:在人、小鼠和大鼠中不保守并且不存在于>4个物种中的种子区。AS链:种子区与已知人miRNA的种子区不同

[0383] • 脱靶频率:≤15个与反义链的2个错配匹配的人脱靶

[0384] • SNP:siRNA靶位点不具有MAF≥1%的SNP(位置2-18)

[0385] 还针对AS或S链中与已知人miRNA的种子区相同的种子区的不存在对子集C中的siRNA序列进行选择以产生子集D。子集D包括102个siRNA,其碱基序列在表6中示出。

[0386] 表6.siRNA子集D中的序列

[0387]

SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
598	CACCAAACCUUCCUAACAC	3622	GUGUUAGGAAGGUUUGGUG
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
743	AGCCACCCAAUCCCGUAGG	3767	CCUACGGGAUUGGGUGGCU
747	ACCCAAUCCCGUAGGGACA	3771	UGUCCCUACGGGAUUGGGU
749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC
1048	AGCCAUGGUUGCCAACUGC	4072	GCAGUUGGCAACCAUGGCU
1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG

[0388]

1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
1220	AGGCUUGGAGCCACAAGUU	4244	AACUUGUGGCUCCAAGCCU
1221	GGCUUGGAGCCACAAGUUC	4245	GAACUUGUGGCUCCAAGCC
1266	UCUCCGGAAUGGCCUGGAA	4290	UUCCAGGCCAUUCCGGAGA
1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
1312	GACCCCGGAGGUCCUUGGU	4336	ACCAAGGACCUCCGGGGUC
1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG
1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
1371	CAUCAAAUCCUGCCGGGAG	4395	CUCCCGGCAGGAUUUGAUG
1381	UGCCGGGAGGCCGCGUGUG	4405	CACACGCGGCCUCCCGGCA
1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG
1454	GCGAGUGCCAGCGCUGGGA	4478	UCCCAGCGCUGGCACUCGC
1490	AGCACCCCUUCGAGCC	4514	CCCGGCUCGAAGGGGU

[0389]

	GGG		GCU
1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
1598	UCGAGCGAGAGUUCUGUGA	4622	UCACAGAACUCUCGCUCGA
1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC
1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA

[0390]

1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
1961	GCGGCACGGUCAGCAAGAC	4985	GUCUUGCUGACCGUGCCGC
1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
1968	GGUCAGCAAGACCCGCAAG	4992	CUUGCGGGUCUUGCUGACC
1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG
1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
2000	AGCGCUGGUCCGCUGAGAC	5024	GUCUCAGCGGACCAGCGCU
2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
2019	GCCGCACAAGCCGCAGUUC	5043	GAACUGCGGCUUGUGCGGC
2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
2023	CACAAGCCGCAGUUCACGU	5047	ACGUGAACUGCGGCUUGUG
2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
2025	CAAGCCGCAGUUCACG	5049	AAACGUGAACUGCGGC

	UUU		UUG
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU
2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
2091	AGAUGGGGAUAGCCAUGGG	5115	CCCAUGGCUAUCCCCAUCU
2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
2145	CGACUACUGUGCCCUGCGA	5169	UCGCAGGGCACAGUAGUCG
2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
2159	UGCGACGCUGCGCUGAUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUCGCA
2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC

[0391]

[0392]

2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG
2228	GUGGCAAGAGGGUGGAUCG	5252	CGAUCCACCCUCUUGCCAC
2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
2479	CUACAGCGGGUCCCAGUAG	5503	CUACUGGGACCCGCUGUAG
2480	UACAGCGGGUCCCAGUAGC	5504	GCUACUGGGACCCGCUGUA
2481	ACAGCGGGUCCCAGUA	5505	GGCUACUGGGACCCGC

[0393]

	GCC		UGU
2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
2498	CCAAGAUGGUGUGUGGGCC	5522	GGCCCACACACCAUCUUGG
2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
2628	GUGUGAGAUUGCAGGCUGG	5652	CCAGCCUGCAAUCUCACAC
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
2844	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	5868	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG

[0394]

2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
3004	UUGUCAGACAUAAAGCCAU	6028	AUGGCUUUAUGUCUGACAA

[0395] 子集D中的siRNA具有以下特征:

[0396] • 交叉反应性:与人MST1 mRNA中的19聚体,与NHP MST1中的17聚体/19聚体

[0397] • 特异性类别:对于人和NHP:AS2或更佳,SS3或更佳

[0398] • miRNA种子:AS+SS链:在人、小鼠和大鼠中不保守并且不存在于>4个物种中的种子区。AS+SS链:种子区与已知人miRNA的种子区不同

[0399] • 脱靶频率:≤20个与反义链的2个错配匹配的人脱靶

[0400] • SNP:siRNA靶位点不具有MAF≥1%的SNP(位置2-18)

[0401] 还针对更严格的特异性对子集D中的siRNA序列进行选择以产生子集E。子集E包括91个siRNA,其碱基序列在表7中示出。

[0402] 表7.siRNA子集E中的序列

[0403]

SEQ ID NO:	有义链序列(5′-3′)	SEQ ID NO:	反义链序列(5′-3′)
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
743	AGCCACCCAAUCCCGUAGG	3767	CCUACGGGAUUGGGUGGCU
747	ACCCAAUCCCGUAGGGACA	3771	UGUCCCUACGGGAUUGGGU
749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU

[0404]

753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC
1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG
1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
1220	AGGCUUGGAGCCACAAGUU	4244	AACUUGUGGCUCCAAGCCU
1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
1312	GACCCCGGAGGUCCUUGGU	4336	ACCAAGGACCUCCGGGGUC
1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG
1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
1371	CAUCAAAUCCUGCCG	4395	CUCCCGGCAGGAUUU

[0405]

	GGAG		GAUG
1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG
1490	AGCACCCCUUCGAGCCGGG	4514	CCCGGCUCGAAGGGGUGCU
1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
1598	UCGAGCGAGAGUUCUGUGA	4622	UCACAGAACUCUCGCUCGA
1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC

[0406]

1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA
1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
1961	GCGGCACGGUCAGCAAGAC	4985	GUCUUGCUGACCGUGCCGC
1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
1968	GGUCAGCAAGACCCGCAAG	4992	CUUGCGGGUCUUGCUGACC
1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG
1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
2000	AGCGCUGGUCCGCUGAGAC	5024	GUCUCAGCGGACCAGCGCU
2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
2019	GCCGCACAAGCCGCAGUUC	5043	GAACUGCGGCUUGUGCGGC
2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
2023	CACAAGCCGCAGUUC	5047	ACGUGAACUGCGGCU

[0407]

	ACGU		UGUG
2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU
2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
2145	CGACUACUGUGCCCUGCGA	5169	UCGCAGGGCACAGUAGUCG
2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
2159	UGCGACGCUGCGCUGAUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUCGCA

[0408]

2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC
2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG
2228	GUGGCAAGAGGGUGGAUCG	5252	CGAUCCACCCUCUUGCCAC
2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
2479	CUACAGCGGGUCCCAGUAG	5503	CUACUGGGACCCGCUGUAG
2480	UACAGCGGGUCCCAG	5504	GCUACUGGGACCCGC

	UAGC		UGUA
2481	ACAGCGGGUCCCAGUAGCC	5505	GGCUACUGGGACCCGCUGU
2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU

[0409]

[0410] 子集E中的siRNA具有以下特征:

[0411] • 交叉反应性:与人MST1 mRNA中的19聚体,与NHP MST1中的17聚体/19聚体

[0412] • 特异性类别:对于人和NHP:AS2或更佳,SS3或更佳

[0413] • miRNA种子:AS+SS链:在人、小鼠和大鼠中不保守并且不存在于>4个物种中的种子区。AS+SS链:种子区与已知人miRNA的种子区不同

[0414] • 脱靶频率:≤15个与反义链的2个错配匹配的人脱靶

[0415] • SNP:siRNA靶位点不具有MAF≥1%的SNP(位置2-18)

[0416] 子集F包括38个siRNAs。子集F中的siRNA包括来自子集A的siRNA并且包括在表8中。在一些情况中,子集F的siRNA中的任一种的有义链包含修饰模式6S(表9)。在一些情况中,子集F的siRNA中的任一种的反义链包含修饰模式7AS(表9)。在一些情况中,子集F的siRNA中的任一种的有义链含有替代性修饰模式(表10)。在一些情况中,子集F的siRNA中的任一种的反义链包含修饰模式7AS(表10)。子集F中的siRNA可以包含任何其他修饰模式。在表9和表10中,Nf(例如,Af、Cf、Gf、Tf或Uf)是2'氟修饰的核苷,n(例如,a、c、g、t或u)是2'O-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。

[0417] 表8.siRNA子集F中的序列

[0418]

SEQ ID NO:	有义链序列(5′-3′)	SEQ ID NO:	反义链序列(5′-3′)
424	AGCUGGGGCAAGUAAUUUU	3448	AAAAUUACUUGCCCCAGCU
474	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	3498	UGGGUGACAUUAAACUUUU
480	UUAAUGUCACCCAGGGGCU	3504	AGCCCCUGGGUGACAUUAA
587	UCAAGUGUCCCCACCAA	361	GUUUGGUGGGGACACUU

[0419]

	AC	1	GA
597	CCACCAAACCUUCCUAACA	3621	UGUUAGGAAGGUUUGGUGG
598	CACCAAACCUUCCUAACAC	3622	GUGUUAGGAAGGUUUGGUG
639	CCCUUGCAACUGACCUAUG	3663	CAUAGGUCAGUUGCAAGGG
642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
643	UGCAACUGACCUAUGGGAC	3667	GUCCCAUAGGUCAGUUGCA
751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
1162	AACAAUGGGGUUGGGUACC	4186	GGUACCCAACCCCAUUGUU
1533	CGACAACUAUUGCCGGAAU	4557	AUUCCGGCAAUAGUUGUCG
1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
1579	UACACUACGGAUCCGCAGA	4603	UCUGCGGAUCCGUAGUGUA
1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
2026	AAGCCGCAGUUCACGUUUA	5050	UAAACGUGAACUGCGGCUU
2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU

[0420]

2307	GACAGUCAGCUUGCGGAAU	5331	AUUCCGCAAGCUGACUGUC
2308	ACAGUCAGCUUGCGGAAUC	5332	GAUUCCGCAAGCUGACUGU
2420	CGGGCUAUGAGGUAUGGUU	5444	AACCAUACCUCAUAGCCCG
2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
2596	CCUGAAUGGUAUGUGGUGC	5620	GCACCACAUACCAUUCAGG
2666	GUAAUGACACAGUCCUAAA	5690	UUUAGGACUGUGUCAUUAC
2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
2675	CAGUCCUAAAUGUGGCCUU	5699	AAGGCCACAUUUAGGACUG
2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
2712	CCAGGAGUGUAACAUCAAG	5736	CUUGAUGUUACACUCCUGG
2716	GAGUGUAACAUCAAGCACC	5740	GGUGCUUGAUGUUACACUC
2820	UGCCUGCUUUACCCACAAC	5844	GUUGUGGGUAAAGCAGGCA
284	GGUCCUGGAAGGAAUUA	586	UAUAAUUCCUUCCAGGA

4	UA	8	CC
2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
2903	UCUUCACGCGUGUCUCUGU	5927	ACAGAGACACGCGUGAAGA
2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
3000	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6024	CUUUAUGUCUGACAAGAAG

[0421]

[0422] 表9.经修饰的siRNA子集F序列

SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
6049	AfsgsCfuGfgGfgCfaAfgUfaAfuUfuAfsusu	6087	usAfsaAfuUfaCfuUfgCfcCfcAfgCfususu
6050	AfsasAfaGfuUfuAfaUfgUfcAfcCfcAfsusu	6088	usGfsgGfuGfaCfaUfuAfaAfcUfuUfususu
6051	UfsusAfaUfgUfcAfcCfcAfgGfgGfcAfsusu	6089	usGfscCfcCfuGfgGfuGfaCfaUfuAfasusu
6052	UfscsAfaGfuGfuCfcCfcAfcCfaAfaAfsusu	6090	usUfsuUfgGfuGfgGfgAfcAfcUfuGfasusu
6053	CfscsAfcCfaAfaCfcUfuCfcUfaAfcAfsusu	6091	usGfsuUfaGfgAfaGfgUfuUfgGfuGfgsusu
6054	CfsasCfcAfaAfcCfuUfcCfuAfaCfaAfsusu	6092	usUfsgUfuAfgGfaAfgGfuUfuGfgUfgsusu
6055	CfscsCfuUfgCfaAfcUfgAfcCfuAfuAfsusu	6093	usAfsuAfgGfuCfaGfuUfgCfaAfgGfgsusu

[0423]

[0424]

6056	UfsusGfcAfaCfuGfaCfcUfaUfgGfgAfsusu	6094	usCfscCfaUfaGfgUfcAfgUfuGfcAfasusu
6057	UfsgsCfaAfcUfgAfcCfuAfuGfgGfaAfsusu	6095	usUfscCfcAfuAfgGfuCfaGfuUfgCfasusu
6058	AfsasUfcCfcGfuAfgGfgAfcAfgGfuAfsusu	6096	usAfscCfuGfuCfcCfuAfcGfgGfaUfususu
6059	AfsasCfaAfuGfgGfgUfuGfgGfuAfcAfsusu	6097	usGfsuAfcCfcAfaCfcCfcAfuUfgUfususu
6060	CfsgsAfcAfaCfuAfuUfgCfcGfgAfaAfsusu	6098	usUfsuCfcGfgCfaAfuAfgUfuGfuCfgsusu
6061	GfsasCfaAfcUfaUfuGfcCfgGfaAfuAfsusu	6099	usAfsuUfcCfgGfcAfaUfaGfuUfgUfcsusu
6062	UfsasCfaCfuAfcGfgAfuCfcGfcAfgAfsusu	6100	usCfsuGfcGfgAfuCfcGfuAfgUfgUfasusu
6063	AfsusCfgAfgCfgAfgAfgUfuCfuGfuAfsusu	6101	usAfscAfgAfaCfuCfuCfgCfuCfgAfususu
6064	CfsasAfgCfcGfcAfgUfuCfaCfgUfuAfsusu	6102	usAfsaCfgUfgAfaCfuGfcGfgCfuUfgsusu
6065	AfsasGfcCfgCfaGfuUfcAfcGfuUfuAfsusu	6103	usAfsaAfcGfuGfaAfcUfgCfgGfcUfususu
6066	AfsgsCfcGfcAfgUfuCfaCfgUfuUfaAfsusu	6104	usUfsaAfaCfgUfgAfaCfuGfcGfgCfususu
6067	GfsasCfaGfuCfaGfcUfuGfcGfgAfaAfsusu	6105	usUfsuCfcGfcAfaGfcUfgAfcUfgUfcsusu
6068	AfscsAfgUfcAfgCfuUfgCfgGfaAfuAfsusu	6106	usAfsuUfcCfgCfaAfgCfuGfaCfuGfususu
6069	CfsgsGfgCfuAfuGfaGfgUfaUfgGfuAfsusu	6107	usAfscCfaUfaCfcUfcAfuAfgCfcCfgsusu
6070	GfsgsGfcUfaUfgAfgGf	6108	usAfsaCfcAfuAfcCfuC

[0425]

	uAfuGfgUfuAfsusu		faUfaGfcCfcsusu
6071	CfscsUfgAfaUfgGfuAfuGfuGfgUfgAfsusu	6109	usCfsaCfcAfcAfuAfcCfaUfuCfaGfgsusu
6072	GfsusAfaUfgAfcAfcAfgUfcCfuAfaAfsusu	6110	usUfsuAfgGfaCfuGfuGfuCfaUfuAfcsusu
6073	UfsasAfuGfaCfaCfaGfuCfcUfaAfaAfsusu	6111	usUfsuUfaGfgAfcUfgUfgUfcAfuUfasusu
6074	CfsasCfaGfuCfcUfaAfaUfgUfgGfcAfsusu	6112	usGfscCfaCfaUfuUfaGfgAfcUfgUfgsusu
6075	CfsasGfuCfcUfaAfaUfgUfgGfcCfuAfsusu	6113	usAfsgGfcCfaCfaUfuUfaGfgAfcUfgsusu
6076	UfscsCfaAfcCfaGfgAfgUfgUfaAfcAfsusu	6114	usGfsuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgGfasusu
6077	CfsasAfcCfaGfgAfgUfgUfaAfcAfuAfsusu	6115	usAfsuGfuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgsusu
6078	CfscsAfgGfaGfuGfuAfaCfaUfcAfaAfsusu	6116	usUfsuGfaUfgUfuAfcAfcUfcCfuGfgsusu
6079	GfsasGfuGfuAfaCfaUfcAfaGfcAfcAfsusu	6117	usGfsuGfcUfuGfaUfgUfuAfcAfcUfcsusu
6080	UfsgsCfcUfgCfuUfuAfcCfcAfcAfaAfsusu	6118	usUfsuGfuGfgGfuAfaAfgCfaGfgCfasusu
6081	GfsgsUfcCfuGfgAfaGfgAfaUfuAfuAfsusu	6119	usAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
6082	UfsasUfaAfuCfcCfcAfaCfcGfaGfuAfsusu	6120	usAfscUfcGfgUfuGfgGfgAfuUfaUfasusu
6083	UfscsUfuCfaCfgCfgUfgUfcUfcUfgAfsusu	6121	usCfsaGfaGfaCfaCfgCfgUfgAfaGfasusu
6084	CfsasCfgCfgUfgUfcUfcUfgUfgUfuAfsusu	6122	usAfsaCfaCfaGfaGfaCfaCfgCfgUfgsusu

[0426]

6085	AfsasCfuUfcUfuGfuCfaGfaCfaUfaAfsusu	6123	usUfsaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgUfususu
6086	CfsusUfcUfuGfuCfaGfaCfaUfaAfaAfsusu	6124	usUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu

[0427] 表10.经替代性修饰的siRNA子集F序列

[0428]

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
ETD01274	6125	asgscuggggCfaaguaauuuasusu	6087	usAfsaAfuUfaCfuUfgCfcCfcAfgCfususu
ETD01275	6126	asasaaGfuuuAfAfugucacccasusu	6088	usGfsgGfuGfaCfaUfuAfaAfcUfuUfususu
ETD01276	6127	ususaauGfucAfcccaggggcasusu	6089	usGfscCfcCfuGfgGfuGfaCfaUfuAfasusu
ETD01277	6128	uscsaaguguCfcCfcaccaaaasusu	6090	usUfsuUfgGfuGfgGfgAfcAfcUfuGfasusu
ETD01278	6129	cscsacCfaaaCfCfuuccuaacasusu	6091	usGfsuUfaGfgAfaGfgUfuUfgGfuGfgsusu
ETD01279	6130	csasccaaaCfCfuUfccuaacaasusu	6092	usUfsgUfuAfgGfaAfgGfuUfuGfgUfgsusu
ETD01280	6131	cscscuuGfcAfAfcugaccuauasusu	6093	usAfsuAfgGfuCfaGfuUfgCfaAfgGfgsusu
ETD01281	6132	ususgcAfAfcuGfAfccuaugggasusu	6094	usCfscCfaUfaGfgUfcAfgUfuGfcAfasusu
ETD01282	6133	usgscaAfcuGfAfccuaugggaasusu	6095	usUfscCfcAfuAfgGfuCfaGfuUfgCfasusu
ETD01283	6134	asasucccGfuAfgGfgacagguasusu	6096	usAfscCfuGfuCfcCfuAfcGfgGfaUfususu
ETD01	6135	asascaauGfGfGfGfuu	6097	usGfsuAfcCfcAfaCfcC

[0429]

284		ggguacasusu		fcAfuUfgUfususu
ETD01285	6136	csgsacAfAfcuAfuugccggaaasusu	6098	usUfsuCfcGfgCfaAfuAfgUfuGfuCfgsusu
ETD01286	6137	gsascaacUfaUfUfgccggaauasusu	6099	usAfsuUfcCfgGfcAfaUfaGfuUfgUfcsusu
ETD01287	6138	usascacuAfcGfGfauccgcagasusu	6100	usCfsuGfcGfgAfuCfcGfuAfgUfgUfasusu
ETD01288	6139	asuscgAfgcgAfgAfgucuguasusu	6101	usAfscAfgAfaCfuCfuCfgCfuCfgAfususu
ETD01289	6140	csasagccGfcAfGfuucacguuasusu	6102	usAfsaCfgUfgAfaCfuGfcGfgCfuUfgsusu
ETD01290	6141	asasgccGfcAfGfuucacguuuasusu	6103	usAfsaAfcGfuGfaAfcUfgCfgGfcUfususu
ETD01291	6142	asgsccgCfagUfUfcacguuuaasusu	6104	usUfsaAfaCfgUfgAfaCfuGfcGfgCfususu
ETD01292	6143	gsascaGfucAfGfcuugcggaaasusu	6105	usUfsuCfcGfcAfaGfcUfgAfcUfgUfcsusu
ETD01293	6144	ascsagUfCfagCfuUfgcggaauasusu	6106	usAfsuUfcCfgCfaAfgCfuGfaCfuGfususu
ETD01294	6145	csgsggcuAfuGfaGfguaugguasusu	6107	usAfscCfaUfaCfcUfcAfuAfgCfcCfgsusu
ETD01295	6146	gsgsgcuAfuGfAfGfGfuaugguuasusu	6108	usAfsaCfcAfuAfcCfuCfaUfaGfcCfcsusu
ETD01296	6147	cscsugAfAfuGfGfuAfuguggugasusu	6109	usCfsaCfcAfcAfuAfcCfaUfuCfaGfgsusu
ETD01297	6148	gsusaaugAfcAfcAfguccuaaasusu	6110	usUfsuAfgGfaCfuGfuGfuCfaUfuAfcsusu
ETD01298	6149	usasaugaCfaCfagucc uaaaasusu	6111	usUfsuUfaGfgAfcUfgUfgUfcAfuUfasusu

[0430]

ETD01299	6150	csascagUfCfCfUfaaauguggcasusu	6112	usGfscCfaCfaUfuUfaGfgAfcUfgUfgsusu
ETD01300	6151	csasguccuAfAfaugugggccuasusu	6113	usAfsgGfcCfaCfaUfuUfaGfgAfcUfgsusu
ETD01301	6152	uscscaAfccAfGfGfAfguguaacasusu	6114	usGfsuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgGfasusu
ETD01302	6153	csasaccAfGfGfAfGfuguaacauasusu	6115	usAfsuGfuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgsusu
ETD01303	6154	cscsagGfaGfuGfuaacaucaaasusu	6116	usUfsuGfaUfgUfuAfcAfcUfcCfuGfgsusu
ETD01304	6155	gsasgugUfaaCfaUfcaagcacasusu	6117	usGfsuGfcUfuGfaUfgUfuAfcAfcUfcsusu
ETD01305	6156	usgsccUfgcUfUfuacccacaaasusu	6118	usUfsuGfuGfgGfuAfaAfgCfaGfgCfasusu
ETD01306	6157	gsgsuccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6119	usAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01307	6158	usasuaauCfCfCfCfaaccgaguasusu	6120	usAfscUfcGfgUfuGfgGfgAfuUfaUfasusu
ETD01308	6159	uscsuuCfaCfgCfgugucucugasusu	6121	usCfsaGfaGfaCfaCfgCfgUfgAfaGfasusu
ETD01309	6160	csascgcgUfgUfcUfcuguguuasusu	6122	usAfsaCfaCfaGfaGfaCfaCfgCfgUfgsusu
ETD01310	6161	asascuucuuGfucagacauaasusu	6123	usUfsaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgUfususu
ETD01311	6162	csusucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6124	usUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu

[0431] 子集A-H中的任一个中的任何siRNA可以包含本文所述的任何修饰模式。如果序列在长度上与修饰模式具有不同数量的核苷酸,则修饰模式仍可以与5’或3’添加的适当数量的额外核苷酸一起使用,以匹配修饰模式中的核苷酸数量。例如,如果子集A-F中的任一个中的siRNA的有义链或反义链包含19个核苷酸,并且修饰模式包含21个核苷酸,则可以将UU添加到有义链或反义链的5’端上。

[0432] 实施例3:筛选MST1 siRNA在培养中的人细胞中的活性

[0433] 针对培养中的细胞中的MST1 mRNA敲低活性测定经化学修饰的MST1 siRNA,其对

人类和非人灵长类动物具有交叉反应性,并且衍生自siRNA子集F(表8)且示于表10中的序列。将Hep 3B2.1-7细胞(ATCC®HB-8064™)以7,500个细胞/孔的细胞密度接种在96孔组织培养板中的补充有10%胎牛血清的EMEM(ATCC目录号30-2003)中,并且在由空气加5%二氧化碳构成的气氛中在37℃的水套加湿培养箱中温育过夜。使用0.15μL Lipofectamine RNAiMax(Fisher)/孔,将MST1 siRNA以10nM最终浓度单独转染至一式两份孔中的Hep 3B2.1-7细胞中。将Silencer Select阴性对照#1(ThermoFisher,目录号4390843)以10nM最终浓度转染作为对照。将Silencer Select人MST1(ThermoFisher,目录号4427037,ID:s8994)以10nM最终浓度转染并用作阳性对照。在37℃下温育48小时之后,从每个孔中收获总RNA,并且根据制造商的说明书使用TaqMan®Fast Advanced Cells-to-CT™试剂盒(ThermoFisher,目录号A35374)制备cDNA。使用用于人MST1的TaqMan基因表达测定(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1),在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上通过实时qPCR一式三份地测量来自每个孔的MST1 mRNA的水平。使用TaqMan基因表达测定(ThermoFisher,测定号Hs99999904_m1)测量PPIA mRNA的水平,并且将其用于使用Δ-ΔCt方法确定每个孔中的相对MST1 mRNA水平。将所有数据均针对未处理的Hep 3B2.1-7细胞中的相对MST1 mRNA水平进行归一化。结果示于表11中。当以10nM转染时,siRNA ETD01290、ETD01274、ETD01298、ETD01299、ETD01296、ETD01297、ETD01281、ETD01303、ETD01308、ETD01289、ETD01302、ETD01305和ETD01306使MST1水平降低大于50%。

[0434] 表11.人ARPE-19细胞中1nM和10nM下MST1特异性siRNA的敲低活性

[0435]

siRNA 名称	相对 MST1 mRNA 水平	
未处理的细胞	1.00	
	1 nM siRNA	10 nM siRNA
阴性对照 siRNA	0.77	0.52
阳性对照 siRNA	0.28	0.12
ETD01274	0.46	0.47
ETD01275	0.60	0.69
ETD01276	0.91	0.70
ETD01277	0.89	0.85
ETD01278	1.04	0.84
ETD01279	1.26	1.19
ETD01280	0.76	0.79
ETD01281	0.46	0.39
ETD01282	0.63	0.69
ETD01283	1.22	1.37
ETD01284	1.11	0.98
ETD01285	0.99	0.92
ETD01286	0.95	0.65
ETD01287	1.18	1.65
ETD01288	0.79	0.75
ETD01289	0.45	0.32
ETD01290	0.40	0.50
ETD01291	1.25	0.96
ETD01292	0.96	0.81
ETD01293	1.17	1.02
ETD01294	0.91	0.76

[0436]

ETD01295	1.11	1.08
ETD01296	0.69	0.43
ETD01297	0.42	0.43
ETD01298	0.39	0.45
ETD01299	0.74	0.45
ETD01300	1.23	0.90
ETD01301	1.11	1.01
ETD01302	0.75	0.31
ETD01303	0.75	0.39
ETD01304	1.16	0.88
ETD01305	0.40	0.30
ETD01306	0.27	0.20
ETD01307	0.90	0.96
ETD01308	0.39	0.37
ETD01309	0.73	0.53
ETD01310	0.78	0.65
ETD01311	0.71	0.64

[0437] 实施例4:确定MST1 siRNA的IC50

[0438] 在Hep 3B2.1-7细胞(ATCC®HB-8064™)细胞中确定通过选择的MST1 siRNA敲低MST1 mRNA的IC50值。将在30nM、10nM、3nM、1nM和0.3nM,或3nM、1nM、0.3nM、0.1nM和0.03nM、或30nM、10nM、3nM、1nM、0.3nM、0.1nM和0.03nM下单独测定siRNA。将HepG2细胞以7,500个细胞/孔的细胞密度接种在96孔组织培养板中的补充有10%胎牛血清的EMEM(ATCC目录号30-2003)中,并且在由空气加5%二氧化碳构成的气氛中在37℃的水套加湿培养箱中温育过夜。使用0.15μL Lipofectamine RNAiMax(Fisher)/孔,将MST1 siRNA单独转染至一式三份孔中的HepG2细胞中。在37℃下温育48小时之后,从每个孔中收获总RNA,并且根据制造商的说明书使用TaqMan®Fast Advanced Cells-to-CT™试剂盒(ThermoFisher,目录号A35374)制备cDNA。使用用于人MST1的TaqMan基因表达测定(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1),在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上通过实时qPCR一式三份地测量来自每个孔的MST1 mRNA的水平。使用TaqMan基因表达测定(ThermoFisher,测定号Hs99999904_m1)测量PPIA mRNA的水平,并且将其用于使用Δ-ΔCt方法确定每个孔中的相对MST1 mRNA水平。将所有数据均针对未处理的HepG2细胞中的相对MST1 mRNA水平进行归一化。曲线拟合是使用GraphPad Prism软件中的[抑制剂]相对于响应(三个参数)函数完成

的。

[0439] 实施例5:Hep 3B2.1-7细胞系中siRNA介导的MST1敲低

[0440] 当施用于培养的人肝细胞系Hep 3B2.1-7细胞(ATCC®HB-8064™)时,靶向MST1 mRNA的siRNA可以下调MST1 mRNA和MSP的水平,导致MSP分泌减少。因此,这些结果将证明,体内靶向MST1 mRNA的siRNA也将下调MST1 mRNA和MSP的水平,导致分泌到血流中的MSP减少。伴随着循环MSP水平降低可能改善肺状况,尤其是患有肺病症的对象。

[0441] 在第0天,将Hep 3B2.1-7细胞以150,000个细胞/mL以0.5mL/孔接种到Falcon 24孔组织培养板(ThermoFisher目录号353047)中。

[0442] 在第1天,制备MST1 siRNA和阴性对照siRNA主混合物。MST1siRNA主混合物含有350μL的Opti-MEM(ThermoFisher目录号4427037-s1288,批次号AS02B02D)和3.5μL的两种MST1 siRNA的混合物(10μM储液)。阴性对照siRNA主混合物含有350μL的Opti-MEM和3.5μL的阴性对照siRNA(ThermoFisher目录号4390843,10μM储液)。接下来,将3μL的TransIT-X2(Mirus目录号MIR-6000)添加到每个主混合物中。将混合物温育15分钟以允许形成转染复合物,然后将51μL的适当主混合物+TransIT-X2添加到HEPG2细胞的一式两份孔中,最终siRNA浓度为10nM。

[0443] 在第3天,在转染后48小时,收集培养基并与含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的蛋白质裂解缓冲液混合,并且根据制造商的方案(ThermoFisher目录号4399002)使用cells-to-Ct试剂盒裂解细胞。对于Cells-to-Ct,使用冷1X PBS用50μL洗涤细胞,并且通过每孔添加49.5μL的裂解溶液和0.5μL DNase I,上下移液5次并在室温下温育5分钟进行裂解。将停止溶液(5μL/孔)添加到每个孔中,并且通过上下移液5次并在室温下温育2分钟进行混合。根据制造商的方案,使用22.5μL的裂解液进行逆转录酶反应。将样品储存在-80℃下,直至使用TaqMan基因表达测定(Applied Biosystems FAM/MST1,使用BioRad CFX96目录号1855195)进行一式三份的实时qPCR。对于蛋白质定量,用10% SDS聚丙烯酰胺凝胶分离等量(30-50μg)的蛋白质,并将其转移到聚偏二氟乙烯膜上。用5%脱脂牛奶封闭膜,并在制造商规定的稀释度下与适当一级抗体一起温育过夜。接下来,将膜在TBST中洗涤三次,并与相应的辣根过氧化物酶缀合的二级抗体以1:5000的稀释度温育1小时。使用增强化学发光系统检测结合的二级抗体。一级免疫印迹抗体是抗MSP抗体(英国剑桥Abcam)。

[0444] 与转染之后48小时用非特异性对照siRNA转染的HEPG2细胞中的MST1 mRNA和MSP水平相比,预期用MST1 siRNA转染之后Hep3B2.1-7细胞中的MST1 mRNA和MSP表达降低。预期MST1 mRNA和分泌的MSP的量减少,通过相对于转染之后48小时用非特异性对照siRNA转染的Hep 3B2.1-7细胞的培养基中的MST1 mRNA和MSP的量定量用MST1 siRNA转染的Hep 3B2.1-7细胞的培养基中的MST1mRNA和MSP的量测量。预期这些结果显示,MST1 siRNA在Hep3B2.1-7细胞中引发MST1 mRNA的敲低,并且MST1表达的减少可以与MST1 mRNA和MSP分泌的减少相对应。

[0445] 实施例6:Hep 3B2.1-7细胞系中ASO介导的MST1敲低

[0446] 当施用于培养的人肝细胞系Hep 3B2.1-7时,靶向MST1 mRNA的ASO可以下调MST1 mRNA和MSP的水平,导致MSP分泌减少。因此,这些结果将证明,体内靶向MST1 mRNA的siRNA也将下调MST1 mRNA和MSP的水平,导致分泌到血流中的MSP减少。伴随着循环MSP水平降低可能改善肺状况,尤其是患有肺病症的对象。

[0447] 在第0天,将Hep 3B2.1-7细胞以150,000个细胞/mL以0.5mL/孔接种到Falcon 24孔组织培养板(ThermoFisher目录号353047)中。

[0448] 在第1天,制备MST1 ASO和阴性对照ASO主混合物。MST1 ASO主混合物含有350μL的Opti-MEM(ThermoFisher目录号4427037-s1288,批次号ASO2B02D)和3.5μL的两种MST1 ASO的混合物(10μM储液)。阴性对照ASO主混合物含有350μL的Opti-MEM和3.5μL的阴性对照ASO(ThermoFisher目录号4390843,10μM储液)。接下来,将3μL的TransIT-X2(Mirus目录号MIR-6000)添加到每个主混合物中。将混合物温育15分钟以允许形成转染复合物,然后将51μL的适当主混合物+TransIT-X2添加到HEPG2细胞的一式两份孔中,最终ASO浓度为10nM。

[0449] 在第3天,在转染后48小时,收集培养基并与含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的蛋白质裂解缓冲液混合,并且根据制造商的方案(ThermoFisher目录号4399002)使用cells-to-Ct试剂盒裂解细胞。对于Cells-to-Ct,使用冷1X PBS用50μL洗涤细胞,并且通过每孔添加49.5μL的裂解溶液和0.5μL DNase I,上下移液5次并在室温下温育5分钟进行裂解。将停止溶液(5μL/孔)添加到每个孔中,并且通过上下移液5次并在室温下温育2分钟进行混合。根据制造商的方案,使用22.5μL的裂解液进行逆转录酶反应。将样品储存在-80℃下,直至使用TaqMan基因表达测定(Applied Biosystems FAM/MST1,使用BioRad CFX96目录号1855195)进行一式三份的实时qPCR。对于蛋白质定量,用10% SDS聚丙烯酰胺凝胶分离等量(30-50μg)的蛋白质,并将其转移到聚偏二氟乙烯膜上。用5%脱脂牛奶封闭膜,并在制造商规定的稀释度下与适当一级抗体一起温育过夜。接下来,将膜在TBST中洗涤三次,并与相应的辣根过氧化物酶缀合的二级抗体以1:5000的稀释度温育1小时。使用增强化学发光系统检测结合的二级抗体。一级免疫印迹抗体是抗MSP抗体(英国剑桥Abcam)。

[0450] 与转染之后48小时用非特异性对照ASO转染的Hep 3B2.1-7细胞中的MST1 mRNA水平相比,预期用MST1 ASO转染之后Hep3B2.1-7细胞中的MST1 mRNA和MSP表达降低。预期MST1 mRNA和分泌的MSP的量减少,通过相对于转染之后48小时用非特异性对照ASO转染的Hep 3B2.1-7细胞的培养基中的MST1 mRNA和MSP的量定量用MST1 ASO转染的Hep 3B2.1-7细胞的培养基中的MST1mRNA和MSP的量测量。预期这些结果显示,MST1 ASO在HEPG2细胞中引发MST1 mRNA和MSP的敲低,并且MST1表达的减少可以与MST1 mRNA和MSP分泌的减少相对应。

[0451] 实施例7:使用MST1 siRNA或ASO在经由急性香烟烟雾暴露导致的肺部炎症的小鼠模型中抑制MST1

[0452] 在此实验中,使用通过急性香烟烟雾暴露诱导的肺部炎症的小鼠模型来评价siRNA或ASO对MST1的抑制作用。在这种香烟烟雾诱导的模型中,将小鼠暴露于香烟烟雾3小时,这将导致短暂的炎性应答。通过测量支气管肺泡灌洗液和肺组织中的中性粒细胞和巨噬细胞来评估肺部炎症。

[0453] 简而言之,将小鼠分为六组:第1组-用非靶向对照siRNA和香烟烟雾吸入处理的组,第2组-用非靶向对照ASO和香烟烟雾吸入处理的组,第3组-用MST1 siRNA1和香烟烟雾吸入处理的组,第4组-用MST1 ASO1和香烟烟雾吸入处理的组,第5组-用媒介物和香烟烟雾吸入处理的组,第6组-用媒介物处理且不接受香烟烟雾刺激的组。每组具有八只小鼠(4只雄性,4只雌性)。

[0454] 通过皮下注射200μL的以10μM浓度重悬浮在PBS中的siRNA或ASO来实现siRNA或

ASO的施用。在时间0,向第1组小鼠皮下注射非靶向对照siRNA,向第2组小鼠皮下注射非靶向对照ASO,向第3组小鼠皮下注射靶向小鼠MST1的siRNA1,向第4组小鼠皮下注射靶向小鼠MST1的ASO1,并且向第5组和第6组小鼠皮下注射媒介物。

[0455] 在烟雾吸入处理之后24小时,收集支气管肺泡灌洗液,并且在腹膜内注射0.3ml戊巴比妥(5mg/ml)(Sigma目录号1507002)后通过颈椎脱位处死小鼠。收集最终的血液样品并取出肝脏和肺,将切片置于RNAlater中进行mRNA分离。

[0456] 根据制造商的方案(ThermoFisher目录号12183020),使用PureLink试剂盒从置于RNAlater溶液中的组织中分离mRNA。根据制造商的方案,进行逆转录酶反应。将样品储存在-80℃下,直至使用TaqMan基因表达测定(Applied Biosystems FAM/MST1,使用BioRad CFX96目录号1855195)进行一式三份的实时qPCR。与用非特异性对照给药的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA或MSP表达以及血液中的循环MSP相比,预期用MST1 siRNA1或ASO1给药的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA和MSP表达以及血液中的循环MSP会降低。与接受非特异性对照的香烟烟雾暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞和巨噬细胞计数相比,预期接受MST1 siRNA或ASO的香烟烟雾暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞和巨噬细胞计数会降低。预期这些结果将显示,MST1 siRNA或ASO在肝脏组织中引发MST1 mRNA和MSP的敲低,并减少循环MSP,并且MST1 mRNA和MSP表达的降低可能与暴露于香烟烟雾的小鼠的支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞和巨噬细胞计数降低相对应。

[0457] 实施例8:使用MST1 siRNA或ASO在COPD的小鼠模型中抑制MST1

[0458] 在此实验中,使用香烟烟雾诱导的COPD的小鼠模型来评价siRNA或ASO对MST1的抑制作用。在香烟烟雾诱导的COPD模型中,将小鼠暴露于香烟烟雾6个月,以模拟有大量吸烟史的患者。通过测量支气管肺泡灌洗液和肺组织中的中性粒细胞和巨噬细胞来评估肺部炎症。还通过测量潮气量、阻力和动态顺应性来评估肺功能。另外,通过固定和染色肺部并测量结构参数(诸如空气间隙、间隔壁厚度和平均线性截距)来评估肺部形态和空气间隙增大。

[0459] 简而言之,将小鼠分为六组:第1组-用非靶向对照siRNA和香烟烟雾吸入处理的组,第2组-用非靶向对照ASO和香烟烟雾吸入处理的组,第3组-用MST1 siRNA1和香烟烟雾吸入处理的组,第4组-用MST1 ASO1和香烟烟雾吸入处理的组,第5组-用媒介物和香烟烟雾吸入处理的组,第6组-用媒介物处理且不接受香烟烟雾刺激的组。每组具有八只小鼠(4只雄性,4只雌性)。

[0460] 通过皮下注射200μL的以10μM浓度重悬浮在PBS中的siRNA或ASO来实现siRNA或ASO的施用。在研究第0天,向第1组小鼠皮下注射非靶向对照siRNA,向第2组小鼠皮下注射非靶向对照ASO,向第3组小鼠皮下注射靶向小鼠MST1的siRNA1,向第4组小鼠皮下注射靶向小鼠MST1的ASO1,并且向第5组和第6组小鼠皮下注射媒介物。第一次注射之后每14天,向来自每组的动物给药,总计进行12次注射。

[0461] 在最终烟雾吸入处理之后24小时,收集支气管肺泡灌洗液,并且在腹膜内注射0.3ml戊巴比妥(5mg/ml)(Sigma目录号1507002)后通过颈椎脱位处死小鼠。收集最终的血液样品并取出肝脏和肺,将切片置于RNAlater中进行mRNA分离或用多聚甲醛固定,然后包埋在石蜡中进行组织切片。

[0462] 根据制造商的方案(ThermoFisher目录号12183020),使用PureLink试剂盒从置于

RNAlater溶液中的组织中分离mRNA。根据制造商的方案,进行逆转录酶反应。将样品储存在-80℃下,直至使用TaqMan基因表达测定(Applied Biosystems FAM/MST1,使用BioRad CFX96目录号1855195)进行一式三份的实时qPCR。与用非特异性对照给药的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA和MSP表达以及血液中的循环MSP相比,预期用MST1 siRNA1或ASO1给药的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA和MSP表达以及血液中的循环MSP会降低。与接受非特异性对照的香烟烟雾暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞和巨噬细胞计数相比,预期接受MST1 siRNA或ASO的香烟烟雾暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞和巨噬细胞计数会降低。与接受非特异性对照的香烟烟雾暴露小鼠的空气间隙、平均线性截距和间隔壁厚度相比,还预期接受MST1 siRNA或ASO的香烟烟雾暴露小鼠的空气间隙和平均线性截距会降低并且间隔壁厚度会增加。另外,与接受非特异性对照的香烟烟雾暴露小鼠的顺应性、潮气量和阻力相比,还预期接受MST1 siRNA或ASO的香烟烟雾暴露小鼠的顺应性和潮气量会降低并且阻力会增加。这些结果将显示,MST1 siRNA或ASO可以在肝脏组织中引发MST1 mRNA和MSP的敲低,并减少循环MSP,并且MST1 mRNA和MSP表达的降低可能与暴露于香烟烟雾的小鼠的支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞和巨噬细胞计数降低和肺功能增加以及病理学降低相对应。

[0463] 实施例9:在用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中筛选靶向人MST1mRNA的siRNA

[0464] 在用腺相关病毒载体转染后,在小鼠中测试了几种靶向人MST1mRNA的siRNA的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL1,然后在有义链的5'端附接硫代磷酸酯键联。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0465] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射10uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(1.5x10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1 mRNA序列(NM_020998.4)的大部分3'UTR。在注射之后第14天,收集血清,并且使用PBS中1:25的血清样品稀释液,使用来自Boster Bio(目录号EK0814)的人MSP/MST1/巨噬细胞刺激蛋白ELISA试剂盒PicoKine™测量每只小鼠中人MSP蛋白的水平。试剂盒中包括的重组MSP用于生成10,000pg/mL至0pg/mL MSP的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0466] 将小鼠分组(n=3),使得所述组具有相似的人MSP血清水平,然后皮下注射单次100ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0、4和13天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的MSP水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表12中。相对于第0天,注射ETD01723的小鼠具有测试的siRNA的血清MSP的最大减少,第13天的水平低于第4天。注射ETD01728、ETD01725和ETD01729的小鼠也显示出血清MSP的明显减少。应注意,ETD01724在AAV8-TBG-h-MST1构建体中没有其靶序列,因此在此研究中充当阴性对照siRNA。

[0467] 在第13天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC

48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa®qPCRFastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表13中。在第13天,相对于接受PBS的小鼠,注射ETD01723、ETD01728、ETD01725、ETD01729和ETD01731的小鼠的平均肝脏人MST1 mRNA水平明显更低。

[0468] 表12.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0469]

组	n	处理	剂量(ug)	平均血清人MSP(相对于第0天)		
				第0天	第4天	第13天
1	3	PBS		1.00	0.94	0.66
2	3	ETD01723	100	1.00	0.19	0.05
3	3	ETD01724	100	1.00	1.15	0.79
4	3	ETD01725	100	1.00	0.43	0.21

[0470]

5	3	ETD01726	100	1.00	0.92	0.83
6	3	ETD01727	100	1.00	1.25	1.04
7	3	ETD01728	100	1.00	0.15	0.13
8	3	ETD01729	100	1.00	0.47	0.45
9	3	ETD01731	100	1.00	1.55	0.75
10	3	ETD01732	100	1.00	1.45	1.05
11	3	ETD01733	100	1.00	1.26	1.26
12	3	ETD01734	100	1.00	1.19	0.82

[0471] 表13.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0472]

组	n	处理	剂量(ug)	平均人 *MST1* mRNA(相对于第 1 组，第 13 天)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01723	100	0.15
3	3	ETD01724	100	2.25
4	3	ETD01725	100	0.31
5	3	ETD01726	100	2.78
6	3	ETD01727	100	2.78
7	3	ETD01728	100	0.08
8	3	ETD01729	100	0.01
9	3	ETD01731	100	0.35
10	3	ETD01732	100	0.97
11	3	ETD01733	100	3.10
12	3	ETD01734	100	0.92

[0473] 实施例10:筛选用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中靶向人MST1 mRNA的额外siRNA并且确认ETD01723、ETD01725、ETD01728和ETD01729的活性

[0474] 在用腺相关病毒载体转染后,在小鼠中测试了靶向人MST1mRNA的额外siRNA(ETD01795、ETD01798、ETD01799、ETD01800)的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL17,然后在有义链的5'端附接硫代磷酸酯键联。还确认来自以上实施例的ETD01723、ETD01725、ETD01728和ETD01729的活性。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0475] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射10uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(1.5x 10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1序列(NM_020998.4)的大部分3'UTR。在感染之后第14天,收集血清,并且使用来自R&D的人MSP/MST1 DuoSet ELISA(目录号DY352)测量每只小鼠中的人MSP水平。遵循关于缓冲液和溶液的所有试剂制备的制造商的说明书。所有测试样品均利用1:250的血清样品稀释液。试剂盒中包括的重组MSP用于产生10,000pg/mL至0pg/mL的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0476] 将小鼠分组(n＝3),使得所述组具有相似的人MSP血清水平,然后皮下注射单次100ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0、4和10天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的

MSP水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表14中。相对于第0天,注射ETD1799或ETD01800的小鼠具有测试的额外siRNA的血清MSP的最大减少,第10天的水平低于第4天。用ETD01723和ETD01728处理小鼠确认了ETD01723、ETD01725、ETD01728和ETD01729的活性,从而使血清MSP减少最大。在靶向MST1 mRNA的额外siRNA(ETD01795、ETD01798、ETD01799、ETD01800)中,ETD01799和ETD01800导致血清MSP的减少最大。用相同序列(ETD01823)上的ETL17配体替换ETD01723上的ETL1配体导致MSP的减少更大。

[0477] 在第10天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa®qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表15中。在第10天,相对于接受PBS的小鼠,接受靶向MST1的siRNA的小鼠的平均肝脏人MST1 mRNA水平明显更低。用ETD01723和ETD01728处理小鼠确认了ETD01723、ETD01725、ETD01728和ETD01729的活性,从而使肝脏MST1 mRNA减少最大。在靶向MST1 mRNA的额外siRNA(ETD01795、ETD01798、ETD01799、ETD01800)中,ETD01799和ETD01800导致肝脏MST1mRNA的减少最大。

[0478] 表14.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0479]

组	n	处理	剂量(ug)	平均血清人 MSP(相对于第 0 天)		
				第 0 天	第 4 天	第 10 天
1	3	PBS		1.00	2.58	1.33
2	3	ETD01723	100	1.00	0.34	0.18
3	3	ETD01823	100	1.00	0.41	0.13
4	3	ETD01725	100	1.00	1.22	0.61
5	3	ETD01728	100	1.00	0.30	0.12

[0480]

6	3	ETD01729	100	1.00	0.37	0.36
7	3	ETD01795	100	1.00	1.18	0.53
8	3	ETD01798	100	1.00	0.96	0.65
9	3	ETD01799	100	1.00	0.26	0.17
10	3	ETD01800	100	1.00	0.48	0.18

[0481] 表15.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0482]

组	n	处理	剂量(ug)	平均人 *MST1* mRNA(相对于第 1 组，第 10 天)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01723	100	0.05
3	3	ETD01823	100	0.07
4	3	ETD01725	100	0.21
5	3	ETD01728	100	0.19
6	3	ETD01729	100	0.28
7	3	ETD01795	100	0.28
8	3	ETD01798	100	0.25
9	3	ETD01799	100	0.02
10	3	ETD01800	100	0.03

[0483] 实施例11:筛选用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中靶向人MST1的额外siRNA并且测试含有ETD01723和ETD01728的替代性修饰模式的siRNA的活性。

[0484] 在用腺相关病毒载体转染后,在小鼠中测试了靶向人MST1mRNA的额外siRNA(ETD01789和ETD01794)的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL1,然后在有义链的5’端附接硫代磷酸酯键联。还评估了具有ETD01723(ETD01827-ETD01831)和ETD01728(ETD01832-ETD01837)的替代性修饰模式的siRNA的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL17,然后在有义链的5’端附接硫代磷酸酯键联。将ETD01827-ETD01831的活性与具有与ETD01723相同的序列和修饰模式但附接至ETL17的ETD01823进行比较。将ETD01832-ETD01837的活性与具有与ETD01728相同的序列和修饰模式但附接至ETL17的ETD01821进行比较。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0485] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射10uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(2.4x 10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1序列(NM_

020998.4)的大部分3'UTR。在感染之后第13天,收集血清,并且使用来自R&D的人MSP/MST1 DuoSet ELISA(目录号DY352)测量每只小鼠中的人MSP水平。遵循关于缓冲液和溶液的所有试剂制备的制造商的说明书。所有测试样品均利用1:250的血清样品稀释液。试剂盒中包括的重组MSP用于产生10,000pg/mL至0pg/mL的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0486] 将小鼠分组(n=3),使得所述组具有相似的人MSP血清水平,然后皮下注射单次60ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0和11天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的MSP蛋白水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表16中。在第11天,注射ETD01789或ETD01794的小鼠的血清MSP没有比ETD01823或ETD01821更大的减少。具有ETD01723和ETD01823的替代性修饰模式(即,ETD01824-ETD01831)的siRNA的活性与ETD01823相当,其中ETD01828和ETD01831在第11天显示出最大的血清MSP水平降低。具有ETD01728和ETD01821的替代性修饰模式(即,ETD01832-ETD01837)的siRNA的活性与ETD01823相当,其中ETD01834、ETD01835和ETD01836在第11天显示出最大的血清MSP水平降低。

[0487] 在第11天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa®qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表17中。在第11天,注射ETD01789或ETD01794的小鼠的肝脏MST1 mRNA没有比ETD01823或ETD01821更大的减少。相对于接受PBS的小鼠,接受具有ETD01723和ETD01823的替代性修饰模式(即,ETD01824-ETD01831)的siRNA的小鼠的mRNA减少活性与ETD01823相当。具有ETD01728和ETD01821的替代性修饰模式(即,ETD01832-ETD01837)的siRNA的活性与ETD01821相当。

[0488] 表16.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0489]

组	n	处理	剂量（ug）	平均血清人MSP（相对于第0天）	
				第0天	第11天
1	3	PBS		1.00	0.79
2	3	ETD01823	60	1.00	0.08
3	3	ETD01827	60	1.00	0.14
4	3	ETD01828	60	1.00	0.05

[0490]

5	3	ETD01829	60	1.00	0.16
6	3	ETD01830	60	1.00	0.12
7	3	ETD01831	60	1.00	0.10
8	3	ETD01821	60	1.00	0.06
9	3	ETD01832	60	1.00	0.07
10	3	ETD01833	60	1.00	0.06
11	3	ETD01834	60	1.00	0.04
12	3	ETD01835	60	1.00	0.01
13	3	ETD01836	60	1.00	0.04
14	3	ETD01837	60	1.00	0.17
15	3	ETD01789	60	1.00	0.26
16	3	ETD01794	60	1.00	1.51

[0491] 表17.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0492]

组	n	处理	剂量 (ug)	平均人 MST1 mRNA（相对于第 1 组，第 11 天）
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01823	60	0.13
3	3	ETD01827	60	0.30
4	3	ETD01828	60	0.13
5	3	ETD01829	60	0.23
6	3	ETD01830	60	0.12
7	3	ETD01831	60	0.24
8	3	ETD01821	60	0.17
9	3	ETD01832	60	0.10
10	3	ETD01833	60	0.23
11	3	ETD01834	60	0.16
12	3	ETD01835	60	0.23
13	3	ETD01836	60	0.18

[0493]

14	3	ETD01837	60	0.19
15	3	ETD01789	60	0.80
16	3	ETD01794	60	0.91

[0494] 实施例12:在用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中筛选靶向人MST1的额外siRNA

[0495] 在用腺相关病毒载体转染后,在小鼠中测试了靶向人MST1的额外siRNA(即,ETD1860-ETD01868)的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL17,然后在有义链的5'端附接硫代磷酸酯键联。包括siRNA ETD01823和ETD01800作为阳性对照。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0496] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射10uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(2.4x 10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1序列(NM_020998.4)的大部分3'UTR。在感染之后第14天,收集血清,并且使用来自R&D的人MSP/MST1 DuoSet ELISA(目录号DY352)测量每只小鼠中的人MSP水平。遵循关于缓冲液和溶液的所有试剂制备的制造商的说明书。所有测试样品均利用1:50的血清样品稀释液。试剂盒中包括的重组MSP用于产生10,000pg/mL至0pg/mL的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式

板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0497] 将小鼠分组(n＝3),使得所述组具有相似的MSP血清水平,然后皮下注射单次100ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0和10天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的MSP水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表18中。注射ETD01867或ETD01868的小鼠在所测试的额外siRNA的血清MSP中具有最大的减少。减少幅度与ETD01823和ETD01800相当。

[0498] 在第10天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa®qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表19中。在此实施例中测试的额外siRNA中,ETD01867和ETD01868具有最大的MST1 mRNA减少活性,这与用ETD01823和ETD01800观察到的MST1 mRNA减少活性相当。

[0499] 表18.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0500]

组	n	处理	剂量(ug)	平均血清人MSP（相对于第0天）	
				第0天	第10天
1	3	PBS		1.00	0.80
2	3	ETD01823	100	1.00	0.10
3	3	ETD01800	100	1.00	0.16
4	3	ETD01860	100	1.00	0.55
5	3	ETD01861	100	1.00	1.00
6	3	ETD01862	100	1.00	0.86
7	3	ETD01863	100	1.00	0.74
8	3	ETD01864	100	1.00	1.01

[0501]

9	3	ETD01865	100	1.00	0.34
10	3	ETD01866	100	1.00	0.60
11	3	ETD01867	100	1.00	0.09
12	3	ETD01868	100	1.00	0.17

[0502] 表19.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0503]

组	n	处理	剂量(ug)	平均人 *MST1* mRNA(相对于第 1 组，第 10 天)
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01823	100	0.18
3	3	ETD01800	100	0.16
4	3	ETD01860	100	1.17
5	3	ETD01861	100	2.13
6	3	ETD01862	100	1.06
7	3	ETD01863	100	1.74
8	3	ETD01864	100	0.90
9	3	ETD01865	100	0.76
10	3	ETD01866	100	0.93
11	3	ETD01867	100	0.17
12	3	ETD01868	100	0.30

[0504] 实施例13:在用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中测试含有靶向人MST1的ETD01800的替代性修饰模式的siRNA的活性。

[0505] 评估了具有ETD01800的替代性修饰模式(即,ETD01871-ETD01878)的siRNA的活性。将具有替代性修饰的siRNA附接至GalNAc配体ETL17,然后在有义链的5'端附接硫代磷酸酯键联。ETD01871-ETD01878的活性与ETD01800相当。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0506] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射10uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(2.7x10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1序列(NM_020998.4)的大部分3'UTR。在感染之后第13天,收集血清,并且使用来自R&D的人MSP/MST1 DuoSet ELISA(目录号DY352)测量每只小鼠中的人MSP水平。遵循关于缓冲液和溶液的所有

试剂制备的制造商的说明书。所有测试样品均利用1:100的血清样品稀释液。试剂盒中包括的重组MSP用于产生10,000pg/mL至0pg/mL的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0507] 将小鼠分组(n=3),使得所述组具有相似的MSP血清水平,然后皮下注射单次60ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0和10天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的MSP水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表20中。具有ETD01800的替代性修饰模式(即,ETD01871-ETD01878)的siRNA的活性与ETD01800相当,其中ETD01873和ETD01878在第10天显示出最大的血清MSP水平降低。

[0508] 在第10天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa®qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表21中。在第10天,相对于接受PBS的小鼠,接受ETD01800的小鼠的肝脏MST1 mRNA明显更低。在第10天,相对于接受PBS的小鼠,接受靶向MST1的任何经替代性修饰的siRNA的小鼠的平均肝脏人MST1 mRNA水平也明显更低。

[0509] 表20.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0510]

组	n	处理	剂量（ug）	平均血清人 MSP（相对于第 0 天）		
				第 0 天	第 4 天	第 10 天
1	3	PBS		1.00	4.18	2.45
2	3	ETD01800	60	1.00	0.39	0.34
3	3	ETD01871	60	1.00	0.48	0.57
4	3	ETD01872	60	1.00	0.60	0.48
5	3	ETD01873	60	1.00	0.86	0.19
6	3	ETD01874	60	1.00	0.66	0.30
7	3	ETD01875	60	1.00	0.85	0.38
8	3	ETD01876	60	1.00	0.63	0.51
9	3	ETD01877	60	1.00	0.39	0.44
10	3	ETD01878	60	1.00	1.71	0.20

[0511] 表21.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0512]

组	n	处理	剂量（ug）	平均人 *MST1* mRNA（相对于第 1 组，第 10 天）
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01800	60	0.17
3	3	ETD01871	60	0.21
4	3	ETD01872	60	0.19

[0513]

5	3	ETD01873	60	0.04
6	3	ETD01874	60	0.12
7	3	ETD01875	60	0.06
8	3	ETD01876	60	0.11
9	3	ETD01877	60	0.03
10	3	ETD01878	60	0.04

[0514] 实施例14:在用AAV8-TBG-h-MST1转染的小鼠中测试含有ETD01867和ETD01868的替代性修饰模式的MST1 siRNA的活性。

[0515] 评估了具有ETD01867的替代性修饰模式(即,ETD01963-ETD01966)的siRNA和具有ETD01868的替代性修饰模式(即,ETD01967-ETD01972)的siRNA的活性。将siRNA附接至GalNAc配体ETL17,然后在有义链的5'端附接硫代磷酸酯键联。此实施例中使用的siRNA包括在表24A中。

[0516] 通过眶后途径向6至8周龄雌性小鼠(C57Bl/6)注射5uL重组腺相关病毒8(AAV8)载体(2.7x 10E13个基因组拷贝/mL)。重组AAV8在包装在AAV8衣壳(AAV8-TBG-h-MST1)中的AAV2骨架中含有开放阅读框和在人甲状腺素结合球蛋白启动子控制下的人MST1序列(NM_020998.4)的大部分3'UTR。在感染之后第13天,收集血清,并且使用来自R&D的人MSP/MST1 DuoSet ELISA(目录号DY352)测量每只小鼠中的人MSP水平。遵循关于缓冲液和溶液的所有试剂制备的制造商的说明书。所有测试样品均利用1:50的血清样品稀释液。试剂盒中包括的重组MSP用于产生10,000pg/mL至0pg/mL的标准曲线。使用PerkinElmer Envision多模式板读取器在450nm处读取板的光密度。使用最小二乘拟合(Prism版本9,Software MacKiev)通过插值从标准曲线计算每个小鼠血清样品中MSP的浓度。

[0517] 将小鼠分组(n=3),使得所述组具有相似的MSP血清水平,然后皮下注射单次60ug剂量的GalNAc缀合siRNA或作为媒介物对照的PBS。在注射后之后第0、4和12天,使用上述方法收集血清以通过ELISA评估血清MSP浓度。相对于每只个体小鼠的第0天样品中的MSP水平评估每个时间点的MSP血清浓度。结果示于表22中。具有ETD01867的替代性修饰模式(即,ETD01963-ETD01966)的siRNA的活性与ETD01867相当,其中ETD01964和ETD01966在第12天显示出最大的血清MSP水平降低。具有ETD01868的替代性修饰模式(即,ETD01967-ETD01972)的siRNA的活性与ETD01868相当,其中ETD01972在第12天显示出最大的血清MSP水平降低。

[0518] 在第12天将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys 24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对人MST1(ThermoFisher,测定号Hs00360684_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa® qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受PBS的动物中的水平进行归一化。结果示于表23中。在第12天,对于MST1 mRNA减少,具有ETD01867的替代性修饰模式(即,ETD01965和ETD01966)的siRNA的活性显示与亲本类似或稍微更好的活性。在第12天,具有ETD01868的替代性修饰模式(即,ETD01967和ETD01972)的siRNA的活性显示出最高的MST1 mRNA减少。

[0519] 表22.AAV8-TBG-h-MST1小鼠中的相对平均血清人MSP水平

[0520]

组	n	处理	剂量（ug）	平均血清人 MSP（相对于第 0 天）		
				第 0 天	第 4 天	第 12 天
1	3	PBS		1.00	1.12	1.54

[0521]

2	3	ETD01867	60	1.00	0.35	0.24
3	3	ETD01963	60	1.00	0.46	0.42
4	3	ETD01964	60	1.00	0.35	0.15
5	3	ETD01965	60	1.00	0.32	0.26
6	3	ETD01966	60	1.00	0.30	0.16
7	3	ETD01868	60	1.00	0.67	ND
8	3	ETD01967	60	1.00	0.41	0.27
9	3	ETD01968	60	1.00	0.53	0.30
10	3	ETD01969	60	1.00	0.68	0.45
11	3	ETD01970	60	1.00	0.51	0.59
12	3	ETD01971	60	1.00	0.60	0.42
13	3	ETD01972	60	1.00	0.24	0.17

[0522] ND,未确定

[0523] 表23.AAV8-TBG-h-MST1小鼠的肝脏中的相对人MST1 mRNA水平

[0524]

组	n	处理	剂量 (ug)	平均人 *MST1* mRNA（相对于第 1 组，第 12 天）
1	3	PBS		1.00
2	3	ETD01867	60	0.40
3	3	ETD01963	60	0.76
4	3	ETD01964	60	0.60
5	3	ETD01965	60	0.25
6	3	ETD01966	60	0.33
7	3	ETD01868	60	0.28
8	3	ETD01967	60	0.07
9	3	ETD01968	60	0.32
10	3	ETD01969	60	0.15
11	3	ETD01970	60	0.24
12	3	ETD01971	60	0.31

[0525]

13	3	ETD01972	60	0.08

[0526] 表24A.在AAV8-TBG-h-MST1小鼠中针对活性筛选的siRNA

[0527]

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′），具有GalNAc部分	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
ETD01723	6186	[ETL1]csusucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6245	usUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01724	6187	[ETL1]saaaaGfuuuAfAfugucacccasusu	6246	usGfsgGfuGfaCfaUfuAfaAfcUfuUfususu
ETD01725	6188	[ETL1]sAfaCfuUfcUfudGuCfagaCfaUfaasusu	6247	usUfsaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgUfususu
ETD01726	6189	[ETL1]sUfaAfuGfaCfadCaguCfcUfaaaasusu	6248	usUfsuUfaGfgAfcUfgUfgUfcAfuUfasusu
ETD01727	6190	[ETL1]sguaaugAfcAfcAfguccuaaasusu	6249	usUfsuAfgGfaCfuGfuGfuCfaUfuAfcsusu
ETD01728	6191	[ETL1]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6250	usAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01729	6192	[ETL1]scaaccAfGfGfAfGfuguaacauasusu	6251	usAfsuGfuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgsusu
ETD01731	6193	[ETL1]sccugAfAfuGfGfuAfuguggugasusu	6252	usCfsaCfcAfcAfuAfcCfaUfuCfaGfgsusu

[0528]

ETD01732	6194	[ETL1]scacagUfCfCfUfaaauguggcasusu	6253	usGfscCfaCfaUfuUfaGfgAfcUfgUfgsusu
ETD01733	6195	[ETL1]scaagccGfcAfGfuucacguuasusu	6254	usAfsaCfgUfgAfaCfuGfcGfgCfuUfgsusu
ETD01734	6196	[ETL1]sucuuCfaCfgCfgugucucugasusu	6255	usCfsaGfaGfaCfaCfgCfgUfgAfaGfasusu
ETD01789	6197	[ETL1]sacuaUfUfgCfCfggaauccugasusu	6256	usCfsaGfgAfuUfcCfgGfcAfaUfaGfususu
ETD01794	6198	[ETL1]sauucGfAfcuAfcugugcccuasusu	6257	usAfsgGfgCfaCfaGfuAfgUfcGfaAfususu
ETD01795	6199	[ETL1]saguuuGfAfGfAfAfguguggcaasusu	6258	usUfsgCfcAfcAfcUfuCfuCfaAfaCfususu
ETD01798	6200	[ETL1]saugacAfcAfGfuccuaaaugasusu	6259	usCfsaUfuUfaGfgAfcUfgUfgUfcAfususu
ETD01799	6201	[ETL1]sacaaaaCfUfUfCfUfugucagaasusu	6260	usUfscUfgAfcAfaGfaAfgUfuUfuGfususu
ETD01800	6202	[ETL1]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6261	usUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01821	6203	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuau	6262	usAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu

[0529]

		asusu		
ETD01822	6204	[ETL17]sAfaCfuUfcUfudGuCfagaCfaUfaasusu	6263	usUfsaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgUfususu
ETD01823	6205	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6264	usUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01826	6206	[ETL17]scaaccAfGfGfAfGfuguaacauasusu	6265	usAfsuGfuUfaCfaCfuCfcUfgGfuUfgsusu
ETD01827	6207	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaaususu	6266	asUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01828	6208	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6267	usUfsuUfaUfgucugAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01829	6209	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6268	usUfsuUfaugUfcugAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01830	6210	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6269	usUfsuuaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01831	6211	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaagsusu	6270	csUfsuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01832	6212	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6271	usAfsuaaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01	6213	[ETL17]sgguccuGf	6272	usAfsuAfaUfuccUfu

833		GfAfAfGfgaauuauasusu		CfcAfgGfaCfcsusu
ETD01834	6214	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6273	usAfsuAfaUfuccuuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01835	6215	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6274	usAfsuAfauuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01836	6216	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6275	usAfsuAfauUfCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01837	6217	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauususu	6276	asAfsuAfaUfuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01860	6218	[ETL17]sgacaaCfUfaUfUfgccggaauasusu	6277	usAfsuUfcCfgGfcAfaUfaGfuUfgUfcsusu
ETD01861	6219	[ETL17]sugacaCfagUfCfcuaaauguasusu	6278	usAfscAfuUfuAfgGfaCfuGfuGfuCfasusu
ETD01862	6220	[ETL17]saguccuAfaAfuGfuggccuuasusu	6279	usAfsaGfgCfcAfcAfuUfuAfgGfaCfususu
ETD01863	6221	[ETL17]sgagugUfaaCfaUfcaagcacasusu	6280	usGfsuGfcUfuGfaUfgUfuAfcAfcUfcsusu
ETD01864	6222	[ETL17]sguguaaCfaUfCfaagcaccgasusu	6281	usCfsgGfuGfcUfuGfaUfgUfuAfcAfcsusu

[0530]

[0531]

ETD01865	6223	[ETL17]sauuaUfaaUfCfCfCfcaaccgaasusu	6282	usUfscGfgUfuGfgGfgAfuUfaUfaAfususu
ETD01866	6224	[ETL17]suauaaUfCfCfCfCfaaccgaguasusu	6283	usAfscUfcGfgUfuGfgGfgAfuUfaUfasusu
ETD01867	6225	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6284	usGfscUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfasusu
ETD01868	6226	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaaagccaasusu	6285	usUfsgGfcUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfasusu
ETD01871	6227	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6286	usUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01872	6228	[ETL17]sacuucUfugUfCfagacauaaasusu	6287	usUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01873	6229	[ETL17]sacuucuUfgUfCfagacauaaasusu	6288	usUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01874	6230	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaususu	6289	asUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01875	6231	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6290	usUfsuauGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01876	6232	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaas	6291	usUfsuAfuguCfuGfaCfaAfgAfaGfususu

[0532]

		usu		
ETD01877	6233	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6292	usUfsuaUfgUfcuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01878	6234	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6293	usUfsuaugUfcuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01963	6235	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6294	usGfscuuUfaUfgUfcUfgAfcAfaGfasusu
ETD01964	6236	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6295	usGfscuuUfaugUfcUfgAfcAfaGfasusu
ETD01965	6237	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6296	usGfscUfuUfaUfgucUfgAfcAfaGfasusu
ETD01966	6238	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6297	usGfscUfuuAfugUfcUfgAfcAfaGfasusu
ETD01967	6239	[ETL17]suuguCfadGaCfaUfaaagccaasusu	6298	usUfsgGfcUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfasusu
ETD01968	6240	[ETL17]suugucagaCfdAUfaaagccaasusu	6299	usUfsgGfcUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfasusu
ETD01969	6241	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaaagccaasusu	6300	usUfsggcUfuUfaUfgUfcUfgAfcAfasusu
ETD01	6242	[ETL17]suuguCfag	6301	usUfsgGfcUfuUfaug

	970		aCfaUfaaagccaasusu		UfcUfgAfcAfasusu
[0533]	ETD01971	6243	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaaagccaasusu	6302	usUfsggcUfuUfaugUfcUfgAfcAfasusu
	ETD01972	6244	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaaagccaasusu	6303	usUfsggCfuuuaUfgUfcUfgAfcAfasusu

[0534] 表24B.示例性siRNA的碱基序列

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链的碱基序列（5′-3′），没有3’突出端	SEQ ID NO:	反义链的碱基序列（5′-3′），没有3’突出端
ETD01723	6418	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6477	UUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01724	6419	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	6478	UGGGUGACAUUAAACUUUU
ETD01725	6420	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6479	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
ETD01726	6421	UAAUGACACAGUCCUAAAA	6480	UUUUAGGACUGUGUCAUUA
ETD01727	6422	GUAAUGACACAGUCCUAAA	6481	UUUAGGACUGUGUCAUUAC
ETD01728	6423	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6482	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01729	6424	CAACCAGGAGUGUAACAUA	6483	UAUGUUACACUCCUGGUUG
ETD01731	6425	CCUGAAUGGUAUGUGGUGA	6484	UCACCACAUACCAUUCAGG
ETD0	6426	CACAGUCCUAA	6485	UGCCACAUUUAG

[0536]

1732		AUGUGGCA		GACUGUG
ETD01733	6427	CAAGCCGCAGUUCACGUUA	6486	UAACGUGAACUGCGGCUUG
ETD01734	6428	UCUUCACGCGUGUCUCUGA	6487	UCAGAGACACGCGUGAAGA
ETD01789	6429	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	6488	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
ETD01794	6430	AUUCGACUACUGUGCCCUA	6489	UAGGGCACAGUAGUCGAAU
ETD01795	6431	AGUUUGAGAAGUGUGGCAA	6490	UUGCCACACUUCUCAAACU
ETD01798	6432	AUGACACAGUCCUAAAUGA	6491	UCAUUUAGGACUGUGUCAU
ETD01799	6433	ACAAAACUUCUUGUCAGAA	6492	UUCUGACAAGAAGUUUUGU
ETD01800	6434	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6493	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01821	6435	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6494	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01822	6436	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6495	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
ETD01823	6437	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6496	UUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01826	6438	CAACCAGGAGUGUAACAUA	6497	UAUGUUACACUCCUGGUUG
ETD01827	6439	CUUCUUGUCAGACAUAAAU	6498	AUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01828	6440	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6499	UUUUAUGUCUGACAAGAAG

[0537]

ETD01829	6441	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6500	UUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01830	6442	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6501	UUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01831	6443	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6502	CUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01832	6444	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6503	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01833	6445	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6504	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01834	6446	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6505	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01835	6447	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6506	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01836	6448	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6507	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01837	6449	GGUCCUGGAAGGAAUUAUU	6508	AAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01860	6450	GACAACUAUUGCCGGAAUA	6509	UAUUCCGGCAAUAGUUGUC
ETD01861	6451	UGACACAGUCCUAAAUGUA	6510	UACAUUUAGGACUGUGUCA
ETD01862	6452	AGUCCUAAAUGUGGCCUUA	6511	UAAGGCCACAUUUAGGACU
ETD01863	6453	GAGUGUAACAUCAAGCACA	6512	UGUGCUUGAUGUUACACUC
ETD01864	6454	GUGUAACAUCAAGCACCGA	6513	UCGGUGCUUGAUGUUACAC
ETD0	6455	AUUAUAAUCCC	6514	UUCGGUUGGGGA

[0538]

1865		CAACCGAA		UUAUAAU
ETD01866	6456	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	6515	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
ETD01867	6457	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6516	UGCUUUAUGUCUGACAAGA
ETD01868	6458	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6517	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01871	6459	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6518	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01872	6460	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6519	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01873	6461	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6520	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01874	6462	ACUUCUUGUCAGACAUAAU	6521	AUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01875	6463	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6522	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01876	6464	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6523	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01877	6465	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6524	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01878	6466	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6525	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01963	6467	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6526	UGCUUUAUGUCUGACAAGA
ETD01964	6468	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6527	UGCUUUAUGUCUGACAAGA
ETD01965	6469	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6528	UGCUUUAUGUCUGACAAGA

[0539]

ETD01966	6470	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6529	UGCUUUAUGUCUGACAAGA
ETD01967	6471	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6530	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01968	6472	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6531	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01969	6473	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6532	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01970	6474	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6533	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01971	6475	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6534	UUGGCUUUAUGUCUGACAA
ETD01972	6476	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6535	UUGGCUUUAUGUCUGACAA

[0540] 表24C.示例性siRNA的子集

[0541]

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′），具有GalNAc部分	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
ETD01828	6208	[ETL17]scuucUfUfgUfCfagacauaaaasusu	6267	usUfsuUfaUfgucugAfcAfaGfaAfgsusu
ETD01834	6214	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6273	usAfsuAfaUfuccuuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01835	6215	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuauasusu	6274	usAfsuAfauuCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu
ETD01836	6216	[ETL17]sgguccuGfGfAfAfGfgaauuau	6275	usAfsuAfauUfCfcUfuCfcAfgGfaCfcsusu

[0542]

		asusu		
ETD01873	6229	[ETL17]sacuucuUfgUfCfagacauaaasusu	6288	usUfsuAfuGfuCfuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01878	6234	[ETL17]sacuuCfUfugUfCfagacauaaasusu	6293	usUfsuaugUfcuGfaCfaAfgAfaGfususu
ETD01966	6238	[ETL17]sucuuGfucAfGfacauaaagcasusu	6297	usGfscUfuuAfugUfcUfgAfcAfaGfasusu
ETD01972	6244	[ETL17]suuguCfagaCfaUfaaagccaasusu	6303	usUfsggCfuuuaUfgUfcUfgAfcAfasusu

[0543] 表24D.示例性siRNA的子集的碱基序列

[0544]

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链的碱基序列（5′-3′），没有3’突出端	SEQ ID NO:	反义链的碱基序列（5′-3′），没有3’突出端
ETD01828	6440	CUUCUUGUCAGACAUAAAA	6499	UUUUAUGUCUGACAAGAAG
ETD01834	6446	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6505	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01835	6447	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6506	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01836	6448	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	6507	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
ETD01873	6461	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6520	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
ETD01878	6466	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6525	UUUAUGUCUGACAAGAAGU

[0545]

ETD01966	6470	UCUUGUCAGACAUAAAGCA	6529	UGCUUUAUGUCUGACAAGA
ETD01972	6476	UUGUCAGACAUAAAGCCAA	6535	UUGGCUUUAUGUCUGACAA

[0546] 表24A中的示例性siRNA的有义链各自包含如所指示的GalNAc部分。在表24A和表24C中,Nf(例如,Af、Cf、Gf、Tf或Uf)是2'氟修饰的核苷,dN(例如,dA、dC、dG、dT或dU)是2'脱氧修饰的核苷,n(例如,a、c、g、t或u)是2'O-甲基修饰的核苷,并且"s"是硫代磷酸酯键联。

[0547] 实施例15:使用MST1 siRNA在经由LPS暴露导致的肺部炎症的小鼠模型中抑制MST1

[0548] 在此实验中,使用通过急性LPS暴露诱导的肺部炎症的小鼠模型来评价siRNA对MST1的抑制作用。在这种LPS诱导的模型中,将小鼠暴露于LPS 6小时,这将导致短暂的炎性应答。通过测量支气管肺泡灌洗液和肺组织中的中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和细胞因子来评估肺部炎症。

[0549] 简而言之,将小鼠分为五组:第1组-用媒介物和盐水气管内滴注处理的组,第2组-用媒介物和LPS气管内滴注处理的组,第3组-用低剂量MST1 siRNA ETD01218(50ug)和LPS气管内滴注处理的组,第4组-用高剂量MST1 siRNA ETD01218(150ug)和LPS气管内滴注处理的组,第5组-用倍他米松和LPS气管内滴注处理的组。每组具有十二只小鼠(雄性)。ETD01218的序列在表29中示出。

[0550] 通过皮下注射100μL的以0.5mg/ml或1.5mg/ml浓度重悬浮在PBS中的siRNA来实现siRNA的施用。经由口服灌胃以0.3mg/ml浓度重悬浮在PBS中的倍他米松来实现3mg/kg倍他米松的施用。在第-21天、第-14天和第-7天,向第1组小鼠皮下注射媒介物,向第2组小鼠皮下注射媒介物,向第3组小鼠皮下注射低剂量的靶向小鼠MST1的MST1 siRNA ETD01218,向第4组小鼠皮下注射高剂量的靶向小鼠MST1的MST1 siRNA ETD01218,并且向第5组小鼠皮下注射媒介物。第1天,在LPS施用之前30分钟,经由口服灌胃向第5组小鼠给药倍他米松。

[0551] 在第1天,在LPS施用之后6小时,收集支气管肺泡灌洗液,并且通过吸入异氟烷和腹主动脉放血对小鼠实施安乐死。收集最终的血液样品并取出肝脏和肺,将切片置于RNAlater中进行mRNA分离。

[0552] 在第1天LPS施用之后6小时将小鼠处死,并且收集来自每只小鼠的肝脏和肺样品并将其置于RNAlater(ThermoFisher,目录号AM7020)中,直至进行处理。通过使用设置为5000rpm的Percellys24组织匀浆器(Bertin Instruments)将肝脏组织在匀浆缓冲液(Maxwell RSC simplyRNA组织试剂盒)中匀浆化两个10秒循环来制备总肝脏RNA。根据制造商的建议,在Maxwell RSC 48平台(Promega Corporation)上纯化来自裂解液的总RNA。根据制造商的说明书,使用Quanta qScript cDNA SuperMix(VWR,目录号95048-500)进行cDNA的制备。使用针对小鼠MST1(ThermoFisher,测定号Mm01229834_m1)和小鼠管家基因PPIA(ThermoFisher,测定号Mm02342430_g1)的TaqMan测定以及PerfeCTa® qPCR FastMix®,Low ROX™(VWR,目录号101419-222),通过RT-qPCR在QuantStudio™ 6 Pro实时PCR系统上一式三份评估肝脏MST1 mRNA的相对水平。将数据针对接受媒介物和LPS气管

内滴注的动物中的水平进行归一化。与用媒介物给药并施用LPS的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA表达相比,对于低剂量和高剂量MST1 siRNA,用MST1siRNA给药并施用LPS的小鼠的肝脏组织中的MST1 mRNA表达分别降低了85%和98%(表25)。用MST1 siRNA给药并施用LPS的小鼠的肝脏组织中的MSP蛋白从8.94ng/ml降低至低剂量MST1 siRNA中的1.71ng/ml和高剂量MST1 siRNA中的0.53ng/ml。与用媒介物给药并施用LPS的小鼠的肝脏组织中的MSP蛋白相比,对于低剂量和高剂量MST1 siRNA,这分别相当于减少81%和94%(表25)。与用媒介物给药并施用LPS的小鼠的血清中的MSP蛋白相比,对于低剂量和高剂量MST1 siRNA,用MST1 siRNA给药并施用LPS的小鼠的血清中的MSP蛋白分别减少了~80%和~90%(表26)。与接受媒介物对照的LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数相比,高剂量MST1 siRNA使LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数分别降低了45%、30%和48%(表27)。然而,与接受媒介物对照的LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数相比,低剂量MST1 siRNA能够使LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数分别降低42%、40%和14%(表27)。MST1 siRNA降低中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数的能力与阳性对照倍他米松相当,与接受媒介物对照的LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数相比,倍他米松能够使LPS暴露小鼠的支气管肺泡灌洗液中的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数分别降低48%、32%和41%(表27)。另外,MST1 siRNA以及阳性对照倍他米松能够减少促炎细胞因子IL-1b、IL-6、KC-GRO、MCP-1和TNF-a(表28)。这些结果显示,MST1 siRNA在肝脏组织中引发MST1mRNA和MSP的敲低,并减少血清中的循环MSP,并且MST1 mRNA和MSP表达的降低可能与暴露于LPS的小鼠的支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞计数以及相关联的细胞因子降低相对应。

[0553] 表25

	媒介物	媒介物	siRNA MST1 50ug	siRNA MST1 150ug	倍他米松
	PBS	LPS			
MST1 肝脏 mRNA 相对表达	2.54	1.12	0.17	0.08	0.73
MSP 肝脏蛋白[ng/ml]	10.28	8.94	1.71	0.53	6.73

[0554]

[0555]

[0556] 表26

[0557]

		媒介物	媒介物	siRNA MST1 50ug	siRNA MST1 150ug	倍他米松
		PBS	LPS			
MSP 血清蛋白 [ng/ml]	第-21 天	3.85	3.52	3.52	4.32	3.60
	第-2 天	4.41	4.36	0.77	0.32	4.60
	第 1 天	4.95	4.23	0.91	0.39	5.23

[0558] 表27

[0559]

		媒介物	媒介物	siRNA MST1 50ug	siRNA MST1 150ug	倍他米松
		PBS	LPS			
BAL 细胞计数	中性粒细胞	76.75	317.30	213.80	172.70	164.50
	巨噬细胞	56.67	37.67	44.17	36.42	32.75
	嗜酸性粒细胞	4.82	2.82	1.67	2.00	1.91
	淋巴细胞	7.42	7.25	6.25	4.46	4.27

[0560] 表28

[0561]

	媒介物	媒介物	siRNA MST1 50ug	siRNA MST1 150ug	倍他米松
	PBS	LPS			
GM-CSF	50	284	98.79	272.7	50
IL-1b	32	55.79	32	32	32

[0562]

IL-6	317.8	8473	5071	4530	620.1
KC-GRO	229.1	9001	7342	7641	3721
MCP-1	8	485.4	336.7	369.1	8
TNF-a	30.61	5174	3677	3019	211.2

[0563] 表29.示例性siRNA序列

[0564]

siRNA 名称	SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
ETD01218	6317	[ETL1]cscsugCfaUfuAfuggacaaugasusu	6318	usCfsauuGfuccauaaUfgCfaggsusu

[0565] 实施例16:使用MST1 siRNA抑制非人灵长类动物中的MST1

[0566] 在此实验中,将使用非人灵长类动物来评价siRNA抑制MST1的功效。

[0567] 简而言之,将食蟹猴分为4组:第1组-将这组用siRNA ETD01821处理,第2组-将这组用siRNA ETD01822处理,第3组-将这组用siRNA ETD01823处理,以及第4组-将这组用siRNA ETD01826。这些siRNA示于表30中。它们的序列包括在表24A中,并且这些siRNA分别是ETD01728、ED01725、ETD01723和ETD01729的衍生物。每组具有三只食蟹猴(雄性)。

[0568] 通过皮下注射1mL的以25mg/ml浓度重悬浮在PBS中的siRNA来实现siRNA的施用。第0天,向第1组食蟹猴皮下注射siRNA ETD01723,向第2组食蟹猴皮下注射siRNA ETD01725,向第3组食蟹猴皮下注射siRNA ETD01728,并且向第4组食蟹猴皮下注射siRNA ETD01729。

[0569] 在siRNA施用之前2天,收集肝脏活检以及血清样品。在第28天,收集最终的肝脏活检和血液样品,并且将肝脏切片置于RNAlater中进行mRNA分离。

[0570] 根据制造商的方案(ThermoFisher目录号12183020),使用PureLink试剂盒从置于RNAlater溶液中的组织中分离总肝脏RNA。根据制造商的方案,进行逆转录酶反应。将样品储存在-80℃下,直至使用TaqMan基因表达测定TaqMan测定针对食蟹猴MST1(ThermoFisher,测定号Mf02878573_g1)和食蟹猴管家基因GAPDH(ThermoFisher,测定号Mf04392546_g1)一式三份进行实时qPCR。与给药之前所取的样品的肝脏组织中的MST1 mRNA或MSP表达以及血液中的循环MSP相比,预期用MST1 siRNA1给药的食蟹猴的肝脏组织中的MST1 mRNA以及血清中的循环MSP会降低。预期这些结果显示MST1 siRNA在非人灵长类动物中引发MST1 mRNA的敲低并减少循环MSP。

[0571] 表30.示例性siRNA

[0572]

siRNA名称
ETD01821
ETD01822
ETD01823
ETD01826

[0573] 实施例18:用于寡核苷酸的肝细胞靶向的GalNAc配体

[0574] 在不将公开内容限于这些单独的方法的情况下,存在至少两种用于将多价N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)配体附接至寡核苷酸的通用方法:固相或溶液相缀合。可以使用GalNAc亚磷酰胺试剂将GalNAc配体附接至固相树脂以进行3’缀合或在5’末端。可以将GalNAc亚磷酰胺与寡核苷酸序列中在序列中的任何位置处的其他核苷一样偶联在固相上。用于将

GalNAc缀合至寡核苷酸的试剂示于表31中。

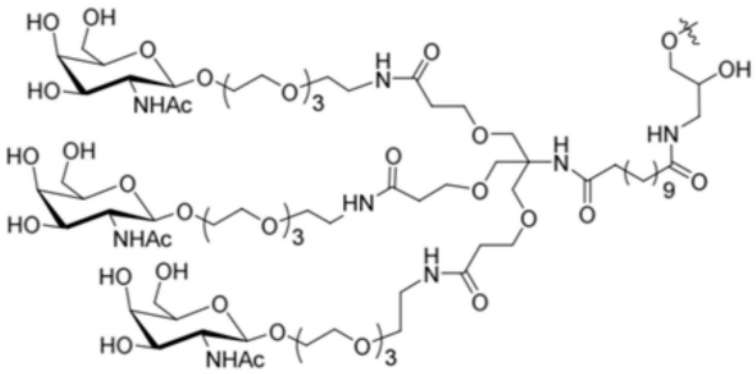
[0575] 实施例17:寡核苷酸合成

[0576] 寡核苷酸诸如siRNA可以根据亚磷酰胺技术在固相上合成。例如,可以使用K&A寡核苷酸合成剂。可以在由可控孔度玻璃(CPG,500 Å或600 Å,获自AM Chemicals,Oceanside,CA,USA)制成的固体支持物上进行合成。所有的2′-OMe和2'-F亚磷酰胺可以购自Hongene Biotech(Union City,CA,USA)。可以将所有的亚磷酰胺溶解在无水乙腈(100mM)中,并且可以添加分子筛(3 Å)。可以使用5-苄硫基-1H-四唑(BTT,250mM在乙腈中)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT,250mM在乙腈中)作为激活剂溶液。偶联时间可以是9-18min(例如,与GalNAc,诸如ETL17)、6min(例如,与2′OMe和2′F)。为了引入硫代磷酸酯键联,可以使用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS,获自PolyOrg,Inc.,Leominster,Mass.,USA)在无水乙腈中的100mM溶液。

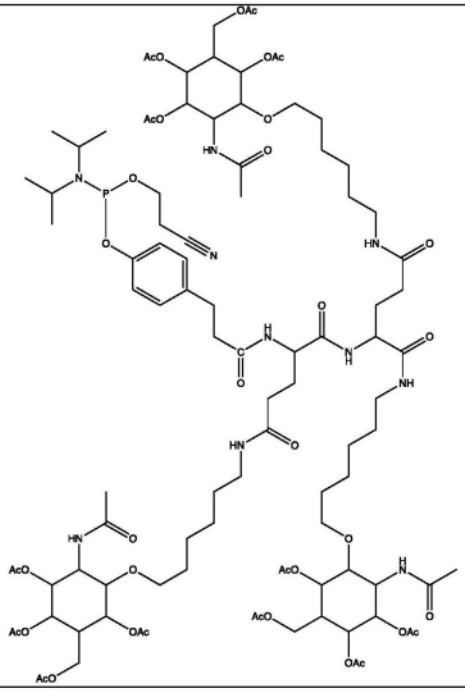
[0577] 在进行固相合成之后,可以将干燥的固体支持物用40wt.%甲胺在水中的1:1体积溶液和28%氢氧化铵溶液(Aldrich)在30℃下处理两小时。可以将溶液蒸发,并且可以将固体残留物在水中重构,并使用TKSgel SuperQ-5PW 13u柱通过阴离子交换HPLC进行纯化。缓冲液A可以是20mM Tris、5mM EDTA、pH 9.0并且含有20%乙腈,并且缓冲液B可以与缓冲液A相同,添加1M氯化钠。可以记录260nm处的UV迹线。可以汇集适当的级分,然后使用Sephadex G-25培养基脱盐。

[0578] 可以将等摩尔量的有义链和反义链合并以制备双链体。可以在0.1×PBS(磷酸盐缓冲盐水,1×,Gibco)中制备双链体溶液。可以将双链体溶液在95℃下退火5min,并且缓慢冷却至室温。可以通过在0.1×PBS中在260nm处在UV-Vis光谱仪上测量溶液吸光度来确定双链体浓度。对于一些实验,可以根据实验确定的消光系数来计算转换因子。

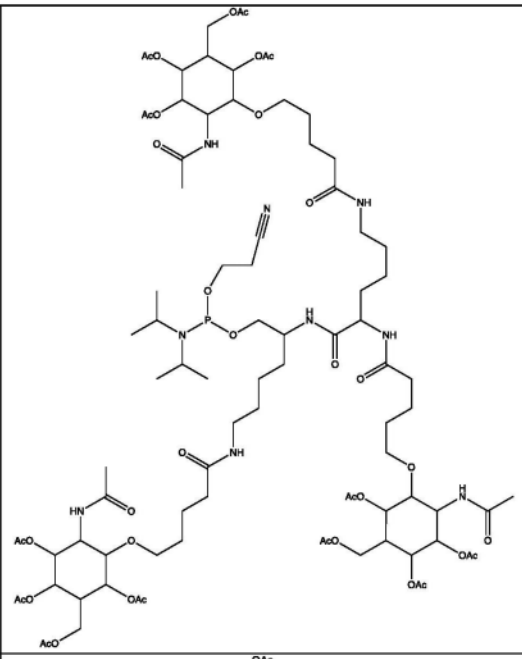
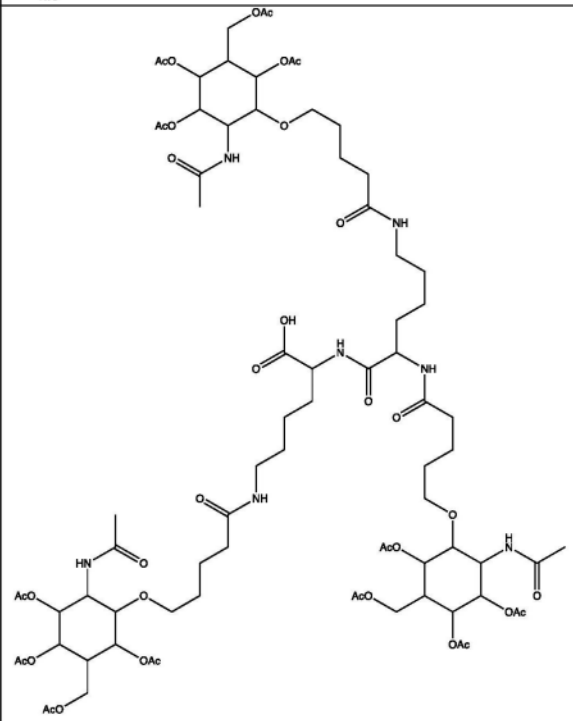
[0579] 表31.GalNAc缀合试剂

缀合的类型	结构
固相3’附接 其中波浪线是寡核苷酸链的其余部分，并且最右边的OH是附接至固相的位置。	 此 GalNAc 配体可以被称为“GalNAc23”或“GalNAc#23”。

[0580]

固相5’附接 亚磷酰胺	

[0581]

固相5'附接 亚磷酰胺	
溶液相 羧酸用于寡核苷酸上任意位置的酰胺偶联	 其中 Ac 是乙酰基或其他可以在碱性、酸性或还原条件下去除的羟基保护基团。

[0582] 在溶液相缀合中,寡核苷酸序列—包含反应性缀合位点—在树脂上形成。然后将寡核苷酸从树脂上移除,并将GalNAc缀合至反应性位点。

[0583] 羧基GalNAc衍生物可以偶联至氨基修饰的寡核苷酸。肽偶联条件是本领域技术人员已知的,使用碳二亚胺偶联剂如DCC(N,N′-二环己基碳二亚胺)、EDC(N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺)或EDC.HCl(N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐以及添加剂如HOBt(1-羟基苯并三唑)、HOSu(N-羟基琥珀酰亚胺)、TBTU(N,N,N′,N′-四甲基-O-

(苯并三唑-1-基)脲鎓四氟硼酸盐、HBTU(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)或HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑及其常见组合(诸如TBTU/HOBt或HBTU/HOAt)来形成活化的胺反应性酯。

[0584] 可以使用多种已知的、可商购获得的试剂在5'末端、3'末端或两者之间的任何地方将胺基掺入寡核苷酸中。

[0585] 用于寡核苷酸合成以掺入氨基的试剂的非限制性实例包括:

[0586] • 5'附接:

[0587] • 6-(4-单甲氧基三苯甲基氨基)己基-(2-氰乙基)-(N,N-二异丙基)-亚磷酰胺,CAS号:114616-27-2

[0588] • 5'-氨基修饰剂TEG CE-亚磷酰胺

[0589] • 10-(O-三氟乙酰胺基-N-乙基)-三甘醇-1-[(2-氰乙基)-(N,N-二异丙基)]-亚磷酰胺

[0590] • 3'附接:

[0591] • 3'-氨基修饰剂丝氨醇CPG

[0592] • 3-二甲氧基三苯甲基氧基-2-(3-(芴基甲氧基羰基氨基)丙酰胺基)丙基-1-O-琥珀酰基-长链烷基氨基-CPG(其中CPG代表可控孔度玻璃并且是固体支持物)

[0593] • 氨基修饰剂丝氨醇亚磷酰胺

[0594] • 3-二甲氧基三苯甲基氧基-2-(3-(芴基甲氧基羰基氨基)丙酰胺基)丙基-1-O-(2-氰乙基)-(N,N-二异丙基)-亚磷酰胺

[0595] 内部(碱基修饰的):

[0596] • 氨基修饰剂C6 dT

[0597] • 5'-二甲氧基三苯甲基-5-[N-(三氟乙酰氨基己基)-3-丙烯酰亚胺]-2'-脱氧尿苷,3'-[(2-氰乙基)-(N,N-二异丙基)]-亚磷酰胺。CAS号:178925-21-8

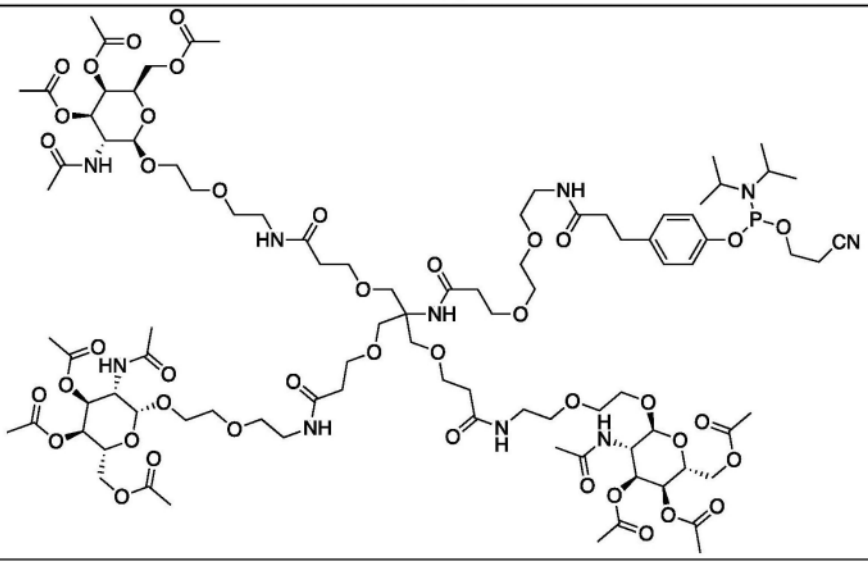
[0598] 在寡核苷酸合成之后,可以经由附接至寡核苷酸的非核苷亲核官能团与亲电GalNAc试剂之间的反应发生溶液相缀合。亲核基团的实例包括胺和硫醇,并且亲电子试剂的实例包括活化的酯(例如N-羟基琥珀酰亚胺、五氟苯基)和马来酰亚胺。

[0599] 实施例19:用于寡核苷酸的肝细胞靶向的GalNAc配体

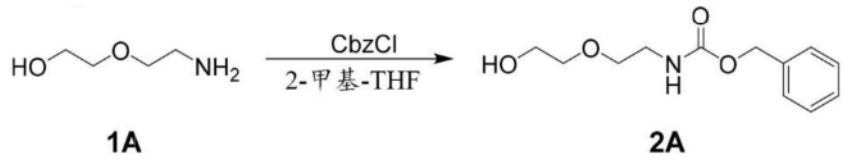
[0600] 在不将公开内容限于这些单独的方法的情况下,存在至少两种用于将多价N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)配体附接至寡核苷酸的通用方法:固相或溶液相缀合。可以使用GalNAc亚磷酰胺试剂将GalNAc配体附接至固相树脂以进行3'缀合或在5'末端。可以将GalNAc亚磷酰胺与寡核苷酸序列中在序列中的任何位置处的其他核苷一样偶联在固相上。用于GalNAc与5'端寡核苷酸缀合的亚磷酰胺试剂的非限制性实例示于表32中。

[0601] 表32.GalNAc缀合试剂

[0602]

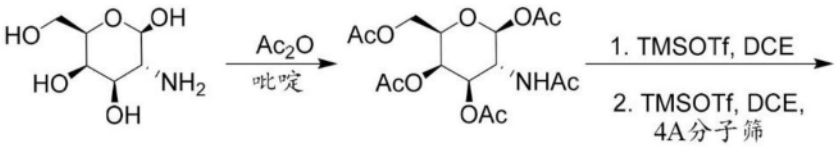
缀合的类型	结构
固相5'附接 亚磷酰胺	

[0603] 以下包括用于产生GalNAc部分的合成反应的实例:用于制备NAcegal-接头-TMSOTf的方案

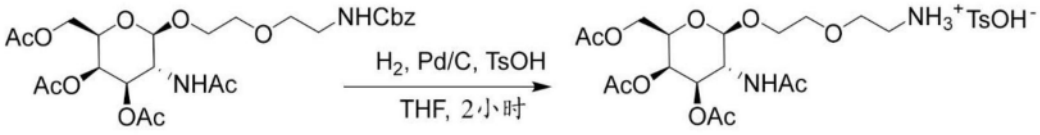


1A 2A

[0604]



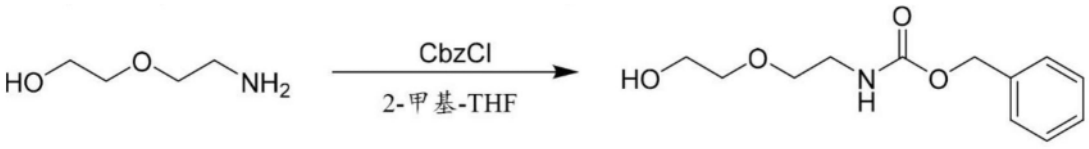
3A 4A



5A NAcegal-接头-TMSOTf

[0605] 用于制备化合物2A的一般程序

[0606]

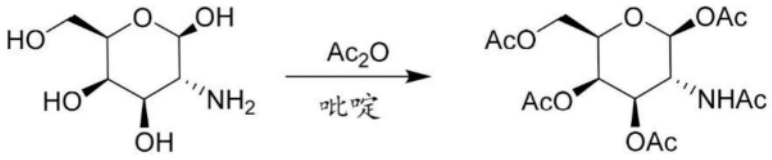


1A 2A

[0607] 在0℃下向化合物1A(500g,4.76mol,476mL)在2-甲基-THF(2.00L)中的溶液中逐滴添加在2-甲基-THF(750mL)中的CbzCl(406g,2.38mol,338mL)。将混合物在25℃下在N_2气

氛下搅拌2小时。TLC(DCM:MeOH＝20:1,PMA)可以指示CbzCl被完全消耗并且形成一个新的斑点(R_f＝0.43)。将反应混合物添加到HCl/EtOAc(1N,180mL)中并搅拌30min,通过硅藻土过滤去除白色固体,在真空下浓缩滤液,得到作为淡黄色油状物的化合物2A(540g,2.26mol,47.5%产率),并且在不进一步纯化的情况下用于下一步。^{1}H NMR:δ7.28-7.41(m,5H),5.55(br s,1H),5.01-5.22(m,2H),3.63-3.80(m,2H),3.46-3.59(m,4H),3.29-3.44(m,2H),2.83-3.02(m,1H)。

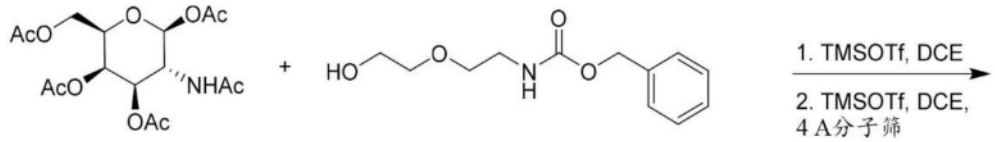
[0608] 用于制备化合物4A的一般程序

[0609] 

3A 4A

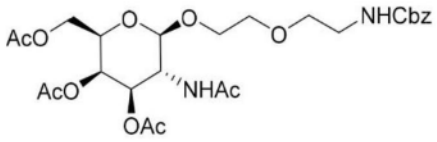
[0610] 在0℃下在N_2气氛下向化合物3A(1.00kg,4.64mol,HCl)在吡啶(5.00L)中的溶液中逐滴添加乙酰乙酸酯(4.73kg,46.4mol,4.34L)。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌16小时。TLC(DCM:MeOH＝20:1,PMA)指示化合物3A被完全消耗并且形成两个新的斑点(R_f＝0.35)。将反应混合物添加到冷水(30.0L)中并在0℃下搅拌0.5小时,形成白色固体,过滤并干燥,得到作为白色固体的化合物4A(1.55kg,3.98mol,85.8%产率),并且在不进一步纯化的情况下用于下一步。^{1}H NMR:δ7.90(d,J＝9.29Hz,1H),5.64(d,J＝8.78Hz,1H),5.26(d,J＝3.01Hz,1H),5.06(dd,J＝11.29,3.26Hz,1H),4.22(t,J＝6.15Hz,1H),3.95-4.16(m,3H),2.12(s,3H),2.03(s,3H),1.99(s,3H),1.90(s,3H),1.78(s,3H)。

[0611] 用于制备化合物5A的一般程序



4A 2A

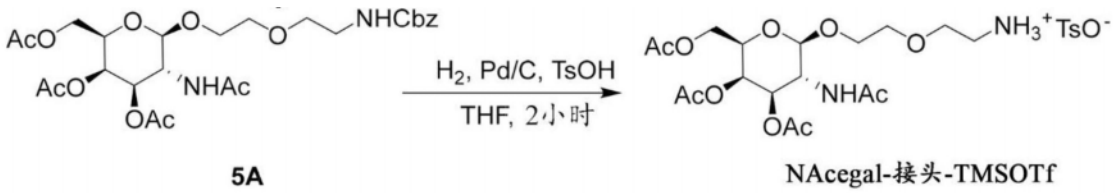
[0612]



5A

[0613] 向化合物4A(300g,771mmol)在DCE(1.50L)中的溶液中添加TMSOTf(257g,1.16mol,209mL)并在60℃下搅拌2小时,并且然后在25℃下搅拌1小时。将化合物2A(203g,848mmol)溶解在DCE(1.50L)中,并且添加4 Å粉末分子筛(150g),在N_2气氛下搅拌30min。然后在0℃下将化合物4A在DCE中的溶液逐滴添加到混合物中。将混合物在25℃下在N_2气氛下搅拌16小时。TLC(DCM:MeOH＝25:1,PMA)指示化合物4A被完全消耗并且形成新的斑点(R_f＝0.24)。过滤反应混合物并用饱和$NaHCO_3$(2.00L)、水(2.00L)和饱和盐水(2.00L)洗涤。将有机层经无水Na_2SO4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将残留物用2-Me-THE/庚烷

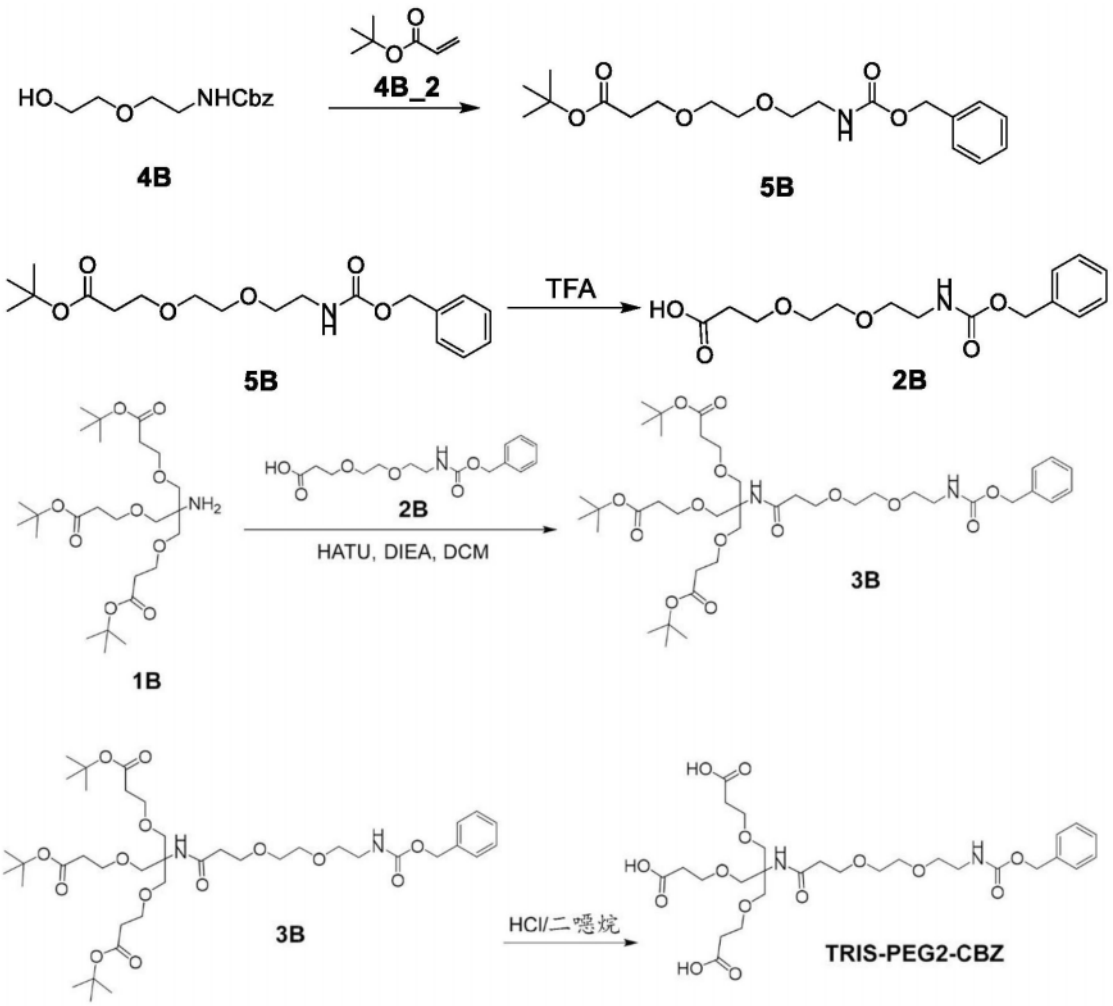
(5/3,v/v,1.80L)研磨2小时,过滤并干燥,得到作为白色固体的化合物5A(225g,389mmol,50.3%产率,98.4%纯度)。^{1}H NMR:δ7.81(d,J=9.29Hz,1H),7.20-7.42(m,6H),5.21(d,J=3.26Hz,1H),4.92-5.05(m,3H),4.55(d,J=8.28Hz,1H),3.98-4.07(m,3H),3.82-3.93(m,1H),3.71-3.81(m,1H),3.55-3.62(m,1H),3.43-3.53(m,2H),3.37-3.43(m,2H),3.14(q,J=5.77Hz,2H),2.10(s,3H),1.99(s,3H),1.89(s,3H),1.77(s,3H)。用于制备NAcegal-接头-甲苯磺酸盐的一般程序

[0614] 

5A NAcegal-接头-TMSOTf

[0615] 在N_2气氛下向化合物5A(200g,352mmol)在THF(1.0L)中的溶液中添加干燥Pd/C(15.0g,10%纯度)和TsOH(60.6g,352mmol)。将悬浮液在真空下脱气,并用H_2吹扫数次。将混合物在25℃下在H_2(45psi)气氛下搅拌3小时。TLC(DCM:MeOH=10:1,PMA)指示化合物5A被完全消耗并且形成一个新的斑点(R_f=0.04)。将反应混合物过滤并在减压下浓缩(≤40℃),得到残留物。用无水DCM(500mL,用4 Å分子筛干燥过夜(在300℃下干燥12小时))稀释并浓缩以得到残留物,并运行Karl Fisher(KF)来检查水含量。用无水DCM(500mL)稀释液和浓缩液重复3次,得到作为泡沫状白色固体的NAcegal-接头-TMSOTf(205g,95.8%产率,TsOH盐)。^{1}H NMR:δ7.91(d,J=9.03Hz,1H),7.53-7.86(m,2H),7.49(d,J=8.03Hz,2H),7.13(d,J=8.03Hz,2H),5.22(d,J=3.26Hz,1H),4.98(dd,J=11.29,3.26Hz,1H),4.57(d,J=8.53Hz,1H),3.99-4.05(m,3H),3.87-3.94(m,1H),3.79-3.85(m,1H),3.51-3.62(m,5H),2.96(br t,J=5.14Hz,2H),2.29(s,3H),2.10(s,3H),2.00(s,3H),1.89(s,3H),1.78(s,3H)。

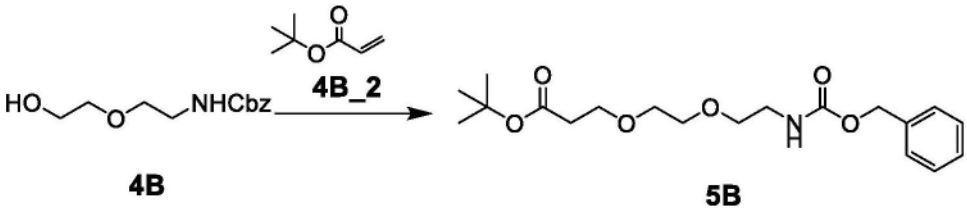
[0616] 用于制备TRIS-PEG2-CBZ的方案



[0617]

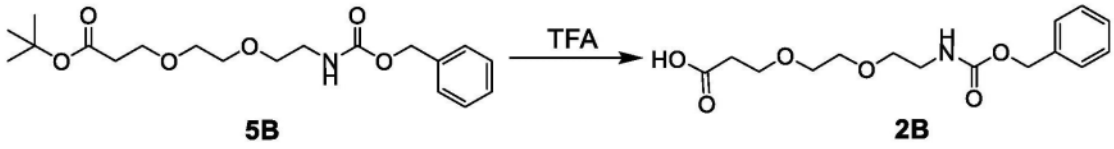
[0618] 用于制备化合物5B的一般程序

[0619]



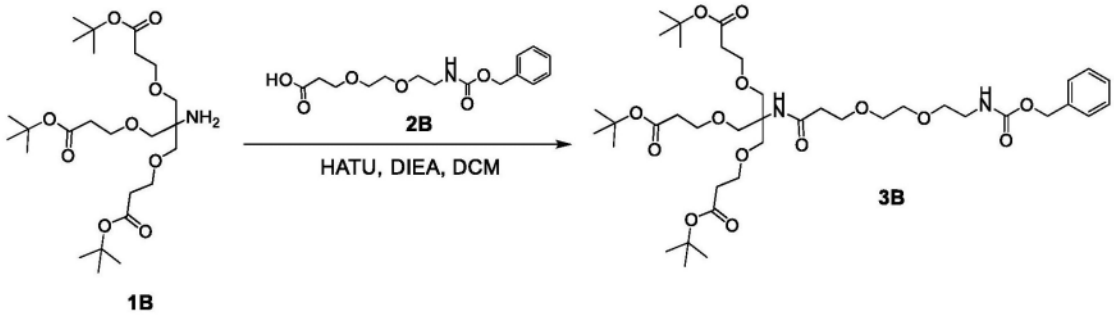
[0620] 向化合物4B(400g,1.67mol,1.00eq)和NaOH(10M,16.7mL,0.10eq)在THF(2.00L)中的溶液中添加化合物4B_2(1.07kg,8.36mol,1.20L,5.00eq),将混合物在30℃下搅拌2小时。LCMS显示得到所需的MS。将五个批次的溶液合并为一个批次,然后用水(6.00L)稀释混合物,用乙酸乙酯(3.00L*3)萃取,用盐水(3.00L)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1-10:1,R_f=0.5)纯化,得到作为浅黄色油状物的化合物5B(2.36kg,6.43mol,76.9%产率)。HNMR:δ7.31-7.36(m,5H),5.38(s,1H),5.11-5.16(m,2H),3.75(t,J=6.4Hz),3.54-3.62(m,6H),3.39(d,J=5.2Hz),2.61(t,J=6.0Hz)。

[0621] 用于制备3-氧代-1-苯基-2,7,10-三氧杂-4-氮杂十三烷-13-酸(以下化合物2B)的一般程序

[0622] 

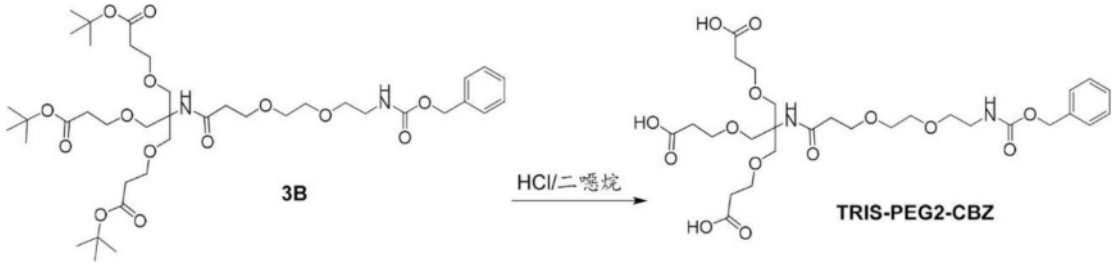
[0623] 向化合物5B(741g,2.02mol,1.00eq)在DCM(2.80L)中的溶液中添加TFA(1.43kg,12.5mol,928mL,6.22eq),将混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS显示得到所需的MS。将混合物用DCM(5.00L)稀释,用水(3.00L*3)、盐水(2.00L)洗涤,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到作为浅黄色油状物的化合物2B(1800g,粗产物)。HNMR:δ9.46(s,5H),7.27-7.34(m,5H),6.50-6.65(m,1H),5.71(s,1H),5.10-5.15(m,2H),3.68-3.70(m,14H),3.58-3.61(m,6H),3.39(s,2H),2.55(s,6H),2.44(s,2H)。

[0624] 用于制备化合物3B的一般程序

[0625] 

[0626] 在0℃下向化合物2B(375g,999mmol,83.0%纯度,1.00eq)在DCM(1.80L)中的溶液中添加HATU(570g,1.50mol,1.50eq)和DIEA(258g,2.00mol,348mL,2.00eq),将混合物在0℃下搅拌30min,然后添加化合物1B(606g,1.20mol,1.20eq),将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示得到所需的MS。将混合物合并成一个批次,然后将混合物用DCM(5.00L)稀释,用1N HCl水溶液(2.00L*2)洗涤,然后将有机层用饱和Na_2CO_3水溶液(2.00L*2)和盐水(2.00L)洗涤,将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到作为黄色油状物的化合物3B(3.88kg,粗产物)。

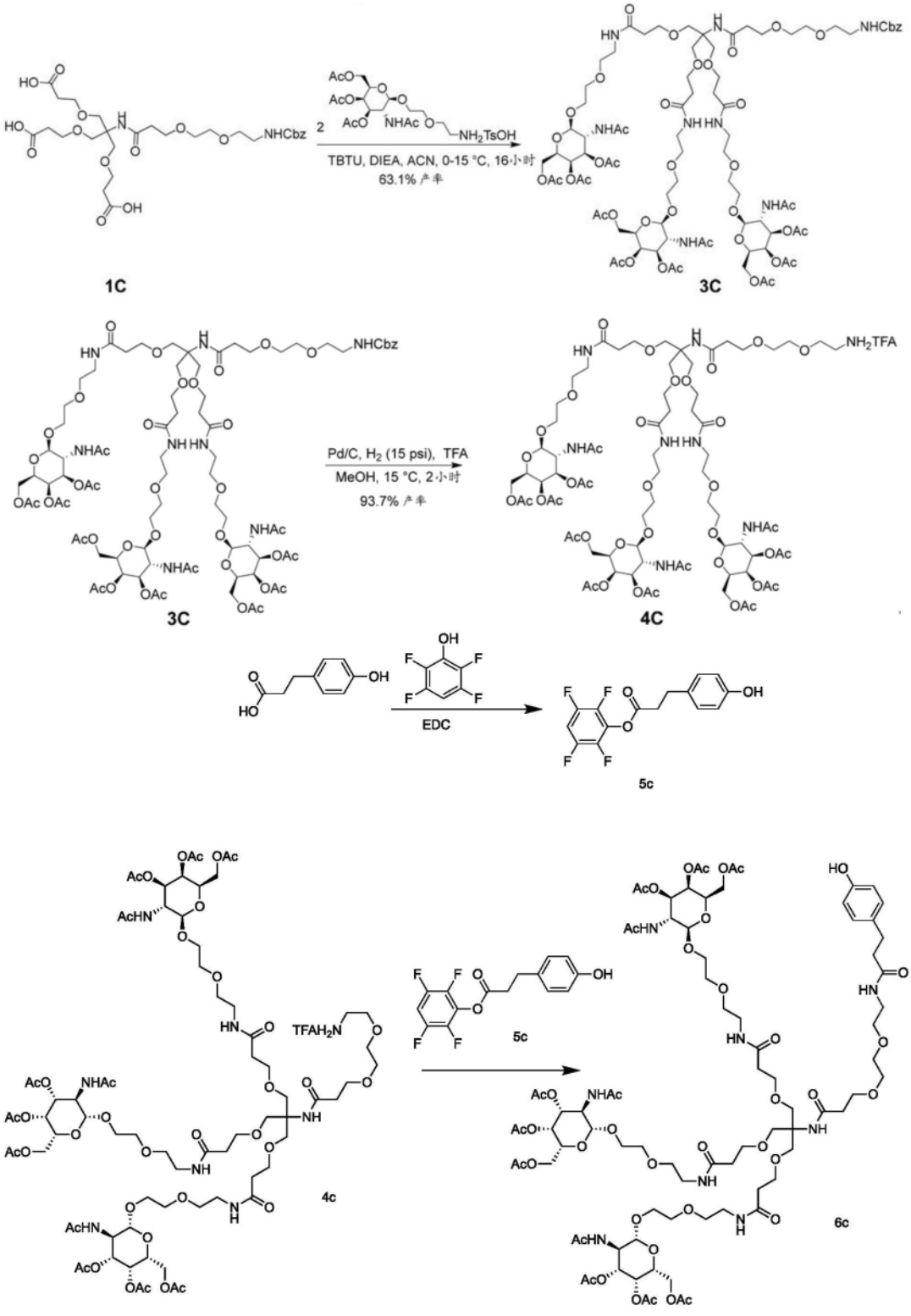
[0627] 用于制备TRIS-PEG2-CBZ的一般程序。

[0628] 

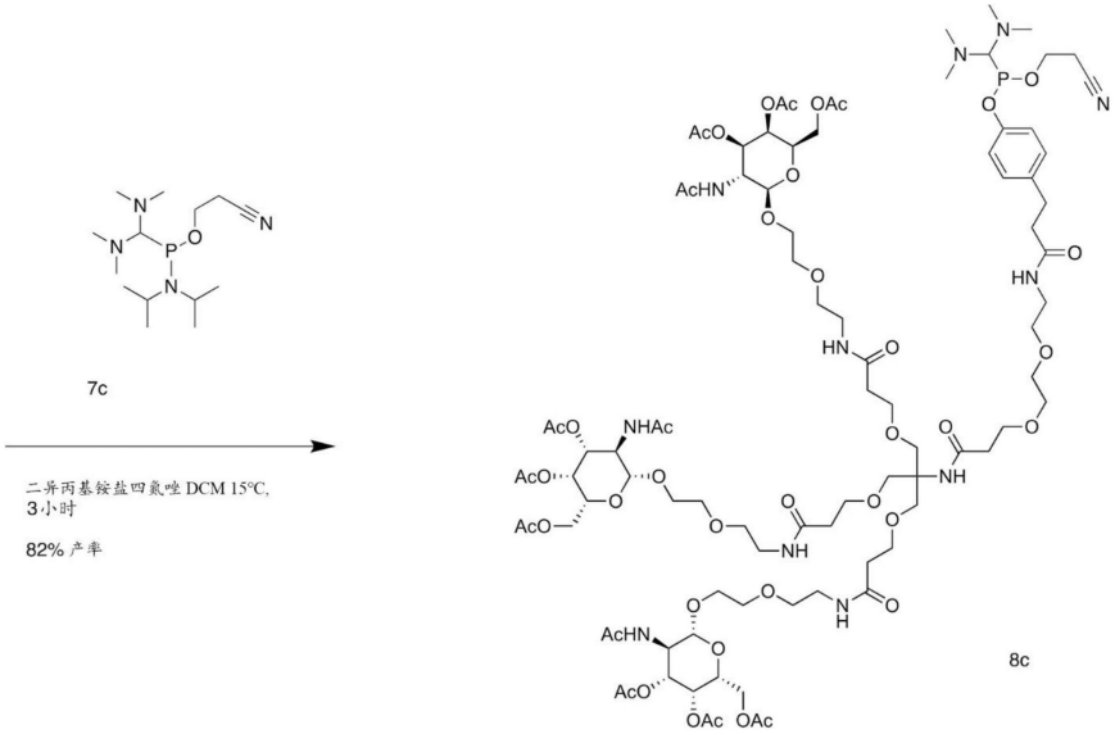
[0629] 将化合物3B(775g,487mmol,50.3%纯度,1.00eq)在HCl/二噁烷(4M,2.91L,23.8eq)中的溶液在25℃下搅拌2小时。LCMS显示得到所需的MS。将混合物在真空下浓缩,得到残留物。然后将合并的残留物用DCM(5.00L)稀释,用2.5M NaOH水溶液调节至pH=8,并分离。将水相再次用DCM(3.00L)萃取,然后将水溶液用1N HCl水溶液调节至pH=3,然后用DCM(5.00L*2)萃取,将合并的有机层用盐水(3.00L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH=0:1-12:1,0.1%HOAc,R_f=0.4)纯化。将残留物用DCM(5.00L)稀释,用2.5M NaOH水溶液调节至pH=8,分离,将水溶液再次用DCM(3.00L)萃取,然后将水溶液用6N HCl水溶液调节至pH=3,用DCM:MeOH=10:1(5.00L*2)萃取,将合并

的有机层用盐水(2.00L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到残留物。然后将残留物用MeCN(5.00L)稀释,在真空下浓缩,重复此程序两次以去除水,得到作为浅黄色油状物的TRIS-PEG2-CBZ(1.25kg,1.91mol,78.1%产率,95.8%纯度)。^{1}HNMR:400MHz,MeOD,δ 7.30-7.35(5H),5.07(s,2H),3.65-3.70(m,16H),3.59(s,4H),3.45(t,J=5.6Hz),2.51(t,J=6.0Hz),2.43(t,6.4Hz)。

[0630] 用于制备TriNGal-TRIS-Peg2-磷8c的方案



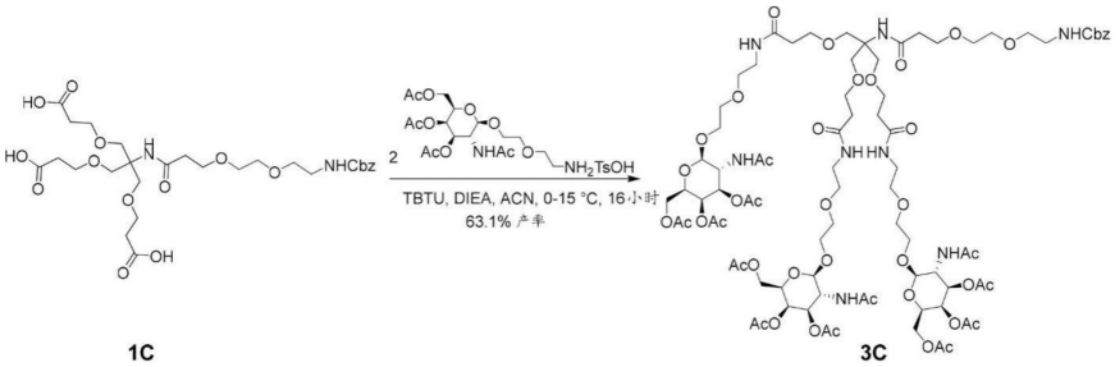
[0631]



[0632] TriGNal-TRIS-Peg2-磷8c

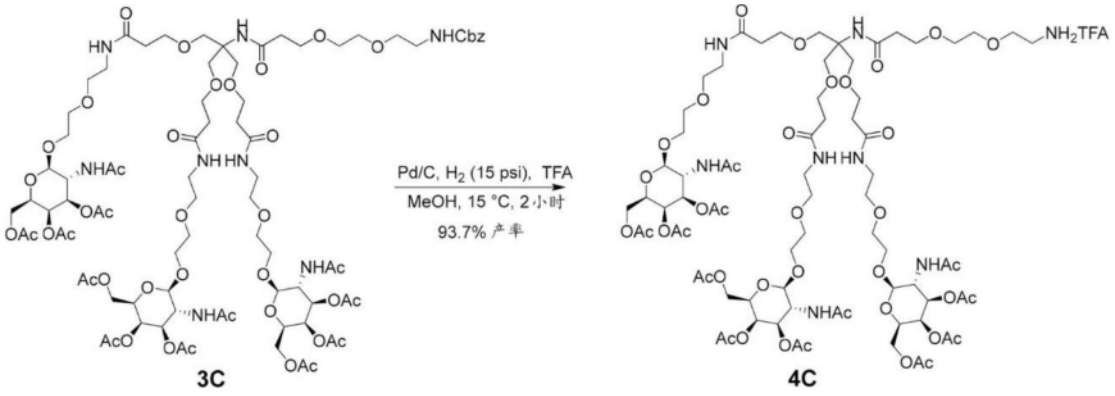
[0633] 用于制备化合物3C的一般程序

[0634]



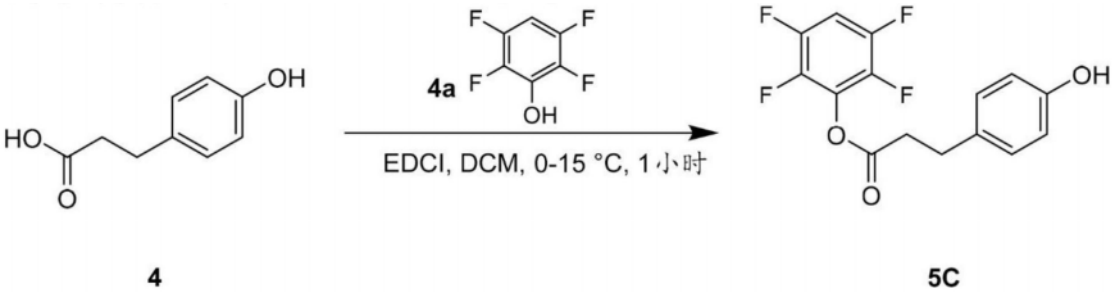
[0635] 在0℃下向化合物1C(155g,245mmol,1.00eq)在ACN(1500mL)中的溶液中添加TBTU(260g,811mmol,3.30eq)、DIEA(209g,1.62mol,282mL,6.60eq)和化合物2C(492g,811mmol,3.30eq,TsOH),将混合物在15℃下搅拌16小时。LCMS显示得到所需的MS。将混合物在真空下浓缩以得到残留物,然后将混合物用DCM(2000mL)稀释,用1N HCl水溶液(700mL*2)洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液(700mL*2)洗涤并在真空下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,得到作为黄色固体的化合物3C(304g,155mmol,63.1%产率,96.0%纯度)。

[0636] 用于制备化合物4C的一般程序

[0637] 

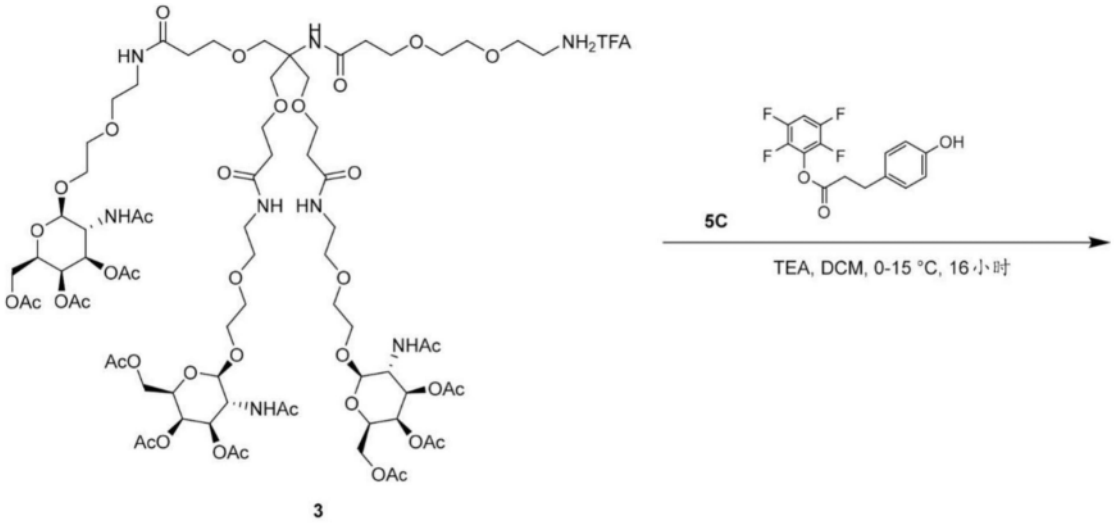
[0638] 向两个批次的化合物3C(55.0g,29.2mmol,1.00eq)在MeOH(1600mL)中的溶液中添加Pd/C(6.60g,19.1mmol,10.0%纯度)和TFA(3.34g,29.2mmol,2.17mL,1.00eq),将混合物在真空下脱气并用H_2吹扫。将混合物在15℃下在H_2(15psi)下搅拌2小时。LCMS显示得到所需的MS。将混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,得到作为白色固体的化合物4C(106g,54.8mmol,93.7%产率,96.2%纯度,TFA)。

[0639] 用于制备化合物5C的一般程序

[0640] 

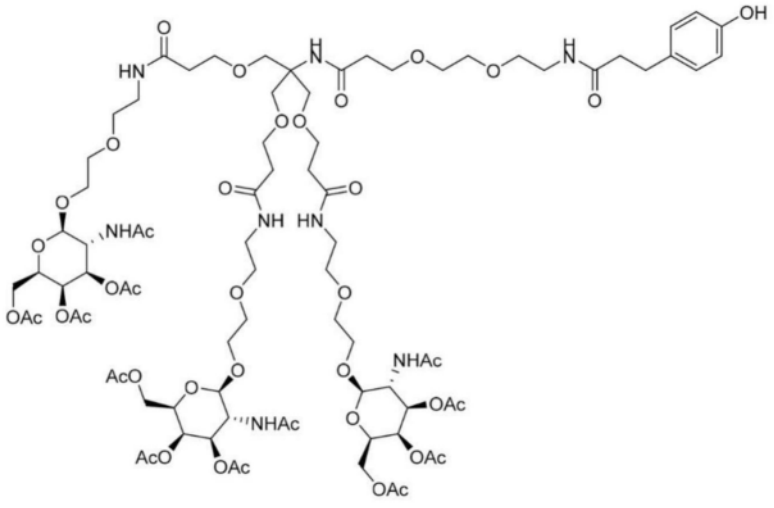
[0641] 两个并行批次。在0℃下向EDCI(28.8g,150mmol,1.00eq)在DCM(125mL)中的溶液中逐滴添加化合物4a(25.0g,150mmol,1.00eq),然后在0℃下将混合物添加到在DCM(125mL)中的化合物4(25.0g,150mmol,1.00eq),然后将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1,R_f=0.45)显示反应物被消耗并且形成一个新的斑点。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,然后用$NaHCO_3$水溶液(250mL*1)和盐水(250mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。将残留物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=100:1至3:1)、TLC(SiO_2,石油醚:乙酸乙酯=3:1),R_f=0.45纯化,然后在减压下浓缩得到残留物。获得作为无色油状物的化合物5C(57.0g,176mmol,58.4%产率,96.9%纯度),并且经由^{1}HNMR确认:EW33072-2-P1A,400MHz,DMSOδ9.21(s,1H),7.07-7.09(m,2H),6.67-6.70(m,2H),3.02-3.04(m,2H),2.86-2.90(m,2H)

[0642] 用于制备化合物6的一般程序



3

[0643]

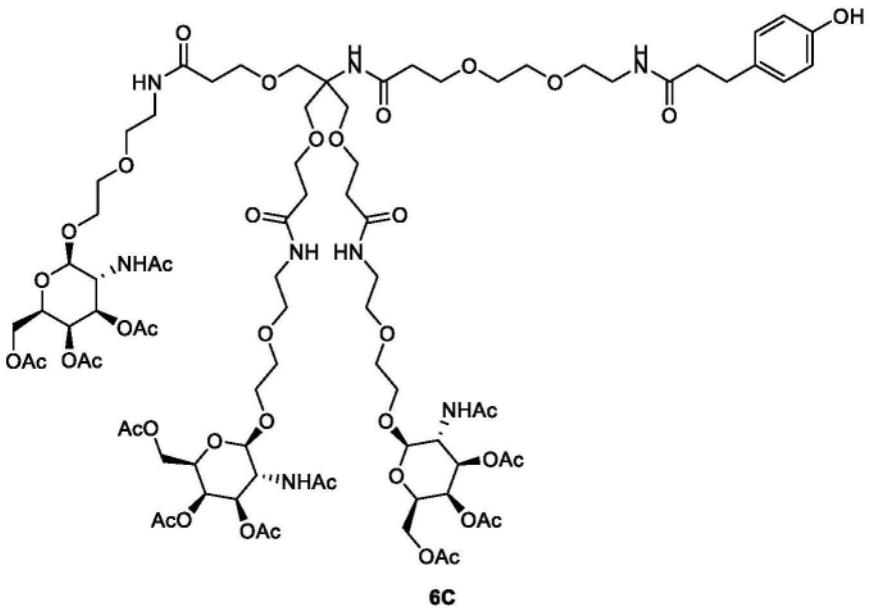


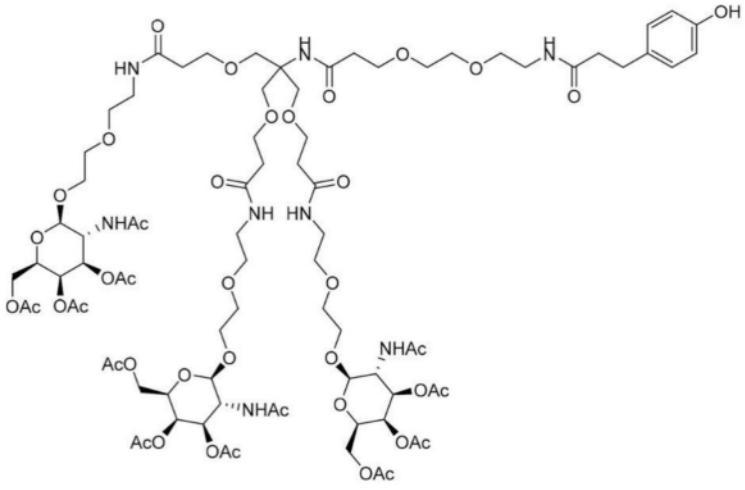
6C

[0644] 在0℃下向化合物3(79.0g,41.0mmol,96.4%纯度,1.00eq,TFA)和化合物6C(14.2g,43.8mmol,96.9%纯度,1.07eq)在DCM(800mL)中的混合物中逐滴添加TEA(16.6g,164mmol,22.8mL,4.00eq),将混合物在15℃下搅拌16小时。LCMS(EW33072-12-P1B,Rt=0.844min)显示检测到所需质量。将反应混合物用DCM(400mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(400mL*1)和盐水(400mL*1)洗涤,然后将混合物用DCM(2.00L)稀释并用0.7M Na_2CO_3(1000mL*3)和盐水(800mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到残留物。残留物在不进行纯化的情况下直接用于下一步。获得作为白色固体的化合物6(80.0g,粗产物),并且经由^{1}HNMR确认:EW33072-12-P1A,400MHz,MeODδ7.02-7.04(m,2H),6.68-6.70(m,2H),5.34-5.35(s,3H),5.07-5.08(d,J=4.00Hz,3H),4.62-4.64(d,J=8.00Hz,3H),3.71-4.16(m,16H),3.31-3.70(m,44H),2.80-2.83(m,2H),2.68(m,2H),2.46-2.47(m,10H),2.14(s,9H),2.03(s,9H),1.94-1.95(d,J=4.00Hz,18H)。

[0645] 用于制备TriGNal-TRIS-Peg2-磷8c的一般程序

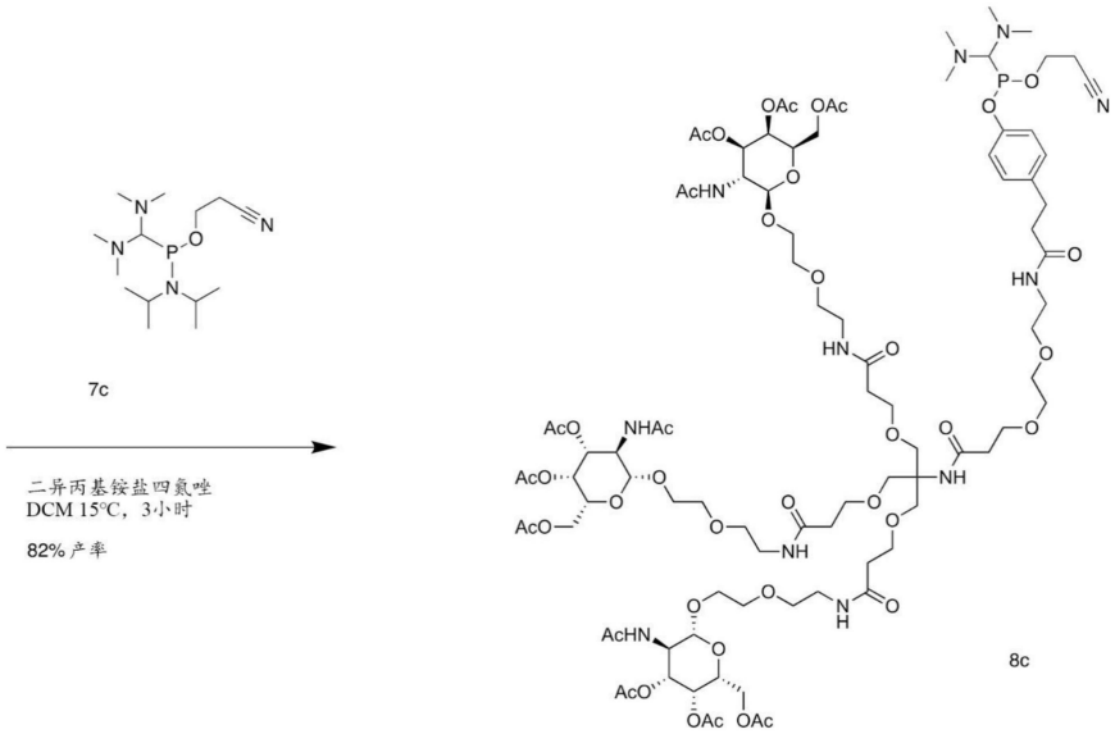
[0646]





6C

[0647]



[0648] 并行合成两个批次。向化合物6C(40.0g,21.1mmol,1.00eq)在DCM(600mL)中的溶液中逐滴添加在DCM(8.00mL)中的二异丙基铵盐四氮唑(3.62g,21.1mmol,1.00eq)和化合物7c(6.37g,21.1mmol,6.71mL,1.00eq),将混合物在30℃下搅拌1小时,然后逐滴添加在DCM(8.00mL)中的化合物7c(3.18g,10.6mmol,3.35mL,0.50eq),将混合物在30℃下搅拌30min,然后逐滴添加在DCM(8.00mL)中的化合物7c(3.18g,10.6mmol,3.35mL,0.50eq),将混合物在30℃下搅拌1.5小时。LCMS(EW33072-17-P1C1,Rt＝0.921min)显示检测到所需MS+1。LCMS(EW33072-17-P1C2,Rt＝0.919min)显示检测到所需MS+1。将两个批次合并进行后处理。将混合物用DCM(1.20L)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(1.60L*2)、在H_2O中的3% DMF(1.60L*2)、H_2O(1.60L*3)、盐水(1.60L)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩得到残留物。将残留物通过柱色谱法(SiO_2,DCM:MeOH:TEA＝100:3:2)、TLC(SiO_2,DCM:MeOH＝10:1,R_f＝0.45)纯化,然后在减压下浓缩得到残留物。获得作为白色固体的化合物8C(76.0g,34.8mmol,82.5%产率,96.0%纯度),并且经由^{1}HNMR确认:EW33072-19-P1C,400MHz,MeODδ

7.13-7.15(d,J＝8.50Hz,2H),6.95-6.97(dd,J＝8.38,1.13Hz,2H),5.34(d,J＝2.88Hz,3H),.09(dd,J＝11.26,3.38Hz,3H),4.64(d,J＝8.50Hz,3H),3.99-4.20(m,12H),3.88-3.98(m,5H),3.66-3.83(m,20H),3.51-3.65(m,17H),3.33-3.50(m,9H),2.87(t,J＝7.63Hz,2H),2.76(t,J＝5.94Hz,2H),2.42-2.50(m,10H),2.14(s,9H),2.03(s,9H),1.94-1.95(d,J＝6.13Hz,18H),1.24-1.26(d,J＝6.75Hz,6H),1.18-1.20(d,J＝6.75Hz,6H)

[0649] 实施例20:修饰基序1

[0650] 示例性MST1 siRNA包含以下修饰的组合:

[0651] •有义链的位置9(从5'至3')是2'F。

[0652] •如果位置9是嘧啶,则有义链中的所有嘌呤都是2'OMe,并且位置5与11之间的1-5个嘧啶是2'F,前提是决不存在连续三个2'F修饰。

[0653] •如果位置9是嘌呤,则有义链中的所有嘧啶都是2'OMe,并且位置5与11之间的1-5个嘌呤是2'F,前提是决不存在连续三个2'F修饰。

[0654] •反义链奇数位置是2'OMe,并且偶数位置是2'F、2'OMe和2'脱氧的混合物。

[0655] 实施例21:修饰基序2

[0656] 示例性MST1 siRNA包含以下修饰的组合:

[0657] •有义链的位置9(从5'至3')是2'脱氧。

[0658] •有义链位置5、7和8是2'F。

[0659] •位置10-21中的所有嘧啶都是2'OMe,并且嘌呤是2'OMe和2'F的混合物。可替代地,位置10-21中的所有嘌呤都是2'OMe并且位置10-21中的所有嘧啶都是2'OMe和2'F的混合物。

[0660] •反义链奇数位置是2'OMe,并且偶数位置是2'F、2'OMe和2'脱氧的混合物。

[0661] 尽管本文已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员明显的是,此类实施方案仅通过举例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到多种变型、改变和替代。应当理解,本文中所述的本发明实施方案的各种替代方案可以用于实施本发明。所附权利要求意在界定本发明的范围并且意在由此涵盖处于这些权利要求的范围内的方法和组合物及它们的等同方案。

[0662] IV.序列信息

[0663] 一些实施方案包括下表中的一种或多种核酸序列:

[0664] 表33A.序列信息

[0665]

SEQ ID NO:	描述
1-3024	MST1 siRNA 有义链序列
3025-6048	MST1 siRNA 反义链序列
6049-6086	经修饰的 MST1 siRNA 有义链序列
6087-6124	经修饰的 MST1 siRNA 反义链序列
6125-6162	经替代性修饰的 MST1 siRNA 有义链序列
6163	全长人 *MST1* mRNA 序列（Ensembl 转录物 ID：ENST00000449682.2）（人 RNA）
6164-6172	修饰模式 1S 至 9S
6173-6180	修饰模式 1AS 至 8AS
6181	修饰模式 ASO1
6182-6184	RGD 肽序列的实例
6185	全长人 MST1 mRNA 序列（NCBI 参考序列：NM_020998.4）（人 RNA）
6186-6244	经修饰的 MST1 siRNA 有义链序列
6245-6303	经修饰的 MST1 siRNA 反义链序列
6304-6316	占位符
6317-6318	ETD01218 有义链和反义链序列
6319	修饰模式 35S
6320-6344	修饰模式 10S-34S
6345-6357	修饰模式 9AS-21AS
6358-6387	额外的 MST1 siRNA 有义链序列
6388-6417	额外的 MST1 siRNA 反义链序列
6418-6476	示例性 MST1 siRNA 有义链序列
6477-6535	示例性 MST1 siRNA 反义链序列

[0666]

[0667] 表33B.siRNA序列

[0668]

siRNA名称	SEQ ID NO:	有义链序列（5′-3′）	SEQ ID NO:	反义链序列（5′-3′）
siRNA 1	1	CAGCCUCCGCUAGGGGACC	3025	GGUCCCCUAGCGGAGGCUG
siRNA 2	2	AGCCUCCGCUAGGGGACCC	3026	GGGUCCCCUAGCGGAGGCU
siRNA 3	3	GCCUCCGCUAGGGGACCCC	3027	GGGGUCCCCUAGCGGAGGC
siRNA 4	4	CCUCCGCUAGGGGACCCCC	3028	GGGGGUCCCCUAGCGGAGG
siRNA 5	5	CUCCGCUAGGGGACCCCCU	3029	AGGGGGUCCCCUAGCGGAG
siRN	6	UCCGCUAGGGGACCC	303	GAGGGGGUCCCCUAG

[0669]

A 6		CCUC	0	CGGA
siRNA 7	7	CCGCUAGGGGACCCCCUCC	3031	GGAGGGGGUCCCCUAGCGG
siRNA 8	8	CGCUAGGGGACCCCCUCCA	3032	UGGAGGGGGUCCCCUAGCG
siRNA 9	9	GCUAGGGGACCCCCUCCAU	3033	AUGGAGGGGGUCCCCUAGC
siRNA 10	10	CUAGGGGACCCCCUCCAUG	3034	CAUGGAGGGGGUCCCCUAG
siRNA 11	11	UAGGGGACCCCCUCCAUGG	3035	CCAUGGAGGGGGUCCCCUA
siRNA 12	12	AGGGGACCCCCUCCAUGGC	3036	GCCAUGGAGGGGGUCCCCU
siRNA 13	13	GGGGACCCCCUCCAUGGCU	3037	AGCCAUGGAGGGGGUCCCC
siRNA 14	14	GGGACCCCCUCCAUGGCUU	3038	AAGCCAUGGAGGGGGUCCC
siRNA 15	15	GGACCCCCUCCAUGGCUUC	3039	GAAGCCAUGGAGGGGGUCC
siRNA 16	16	GACCCCCUCCAUGGCUUCC	3040	GGAAGCCAUGGAGGGGGUC
siRNA 17	17	ACCCCCUCCAUGGCUUCCC	3041	GGGAAGCCAUGGAGGGGGU
siRNA 18	18	CCCCCUCCAUGGCUUCCCA	3042	UGGGAAGCCAUGGAGGGGG
siRNA 19	19	CCCCUCCAUGGCUUCCCAC	3043	GUGGGAAGCCAUGGAGGGG
siRNA 20	20	CCCUCCAUGGCUUCCCACC	3044	GGUGGGAAGCCAUGGAGGG

[0670]

siRNA 21	21	CCUCCAUGGCUUCCCACCG	3045	CGGUGGGAAGCCAUGGAGG
siRNA 22	22	CUCCAUGGCUUCCCACCGG	3046	CCGGUGGGAAGCCAUGGAG
siRNA 23	23	UCCAUGGCUUCCCACCGGG	3047	CCCGGUGGGAAGCCAUGGA
siRNA 24	24	CCAUGGCUUCCCACCGGGU	3048	ACCCGGUGGGAAGCCAUGG
siRNA 25	25	CAUGGCUUCCCACCGGGUU	3049	AACCCGGUGGGAAGCCAUG
siRNA 26	26	AUGGCUUCCCACCGGGUUG	3050	CAACCCGGUGGGAAGCCAU
siRNA 27	27	UGGCUUCCCACCGGGUUGU	3051	ACAACCCGGUGGGAAGCCA
siRNA 28	28	GGCUUCCCACCGGGUUGUU	3052	AACAACCCGGUGGGAAGCC
siRNA 29	29	GCUUCCCACCGGGUUGUUC	3053	GAACAACCCGGUGGGAAGC
siRNA 30	30	CUUCCCACCGGGUUGUUCC	3054	GGAACAACCCGGUGGGAAG
siRNA 31	31	UUCCCACCGGGUUGUUCCA	3055	UGGAACAACCCGGUGGGAA
siRNA 32	32	UCCCACCGGGUUGUUCCAG	3056	CUGGAACAACCCGGUGGGA
siRNA 33	33	CCCACCGGGUUGUUCCAGG	3057	CCUGGAACAACCCGGUGGG
siRNA 34	34	CCACCGGGUUGUUCCAGGC	3058	GCCUGGAACAACCCGGUGG
siRN	35	CACCGGGUUGUUCCA	305	GGCCUGGAACAACCC

[0671]

A 35		GGCC	9	GGUG
siRNA 36	36	ACCGGGUUGUUCCAGGCCU	3060	AGGCCUGGAACAACCCGGU
siRNA 37	37	CCGGGUUGUUCCAGGCCUC	3061	GAGGCCUGGAACAACCCGG
siRNA 38	38	CGGGUUGUUCCAGGCCUCA	3062	UGAGGCCUGGAACAACCCG
siRNA 39	39	GGGUUGUUCCAGGCCUCAG	3063	CUGAGGCCUGGAACAACCC
siRNA 40	40	GGUUGUUCCAGGCCUCAGC	3064	GCUGAGGCCUGGAACAACC
siRNA 41	41	GUUGUUCCAGGCCUCAGCU	3065	AGCUGAGGCCUGGAACAAC
siRNA 42	42	UUGUUCCAGGCCUCAGCUU	3066	AAGCUGAGGCCUGGAACAA
siRNA 43	43	UGUUCCAGGCCUCAGCUUC	3067	GAAGCUGAGGCCUGGAACA
siRNA 44	44	GUUCCAGGCCUCAGCUUCG	3068	CGAAGCUGAGGCCUGGAAC
siRNA 45	45	UUCCAGGCCUCAGCUUCGC	3069	GCGAAGCUGAGGCCUGGAA
siRNA 46	46	UCCAGGCCUCAGCUUCGCC	3070	GGCGAAGCUGAGGCCUGGA
siRNA 47	47	CCAGGCCUCAGCUUCGCCG	3071	CGGCGAAGCUGAGGCCUGG
siRNA 48	48	CAGGCCUCAGCUUCGCCGA	3072	UCGGCGAAGCUGAGGCCUG
siRNA 49	49	AGGCCUCAGCUUCGCCGAA	3073	UUCGGCGAAGCUGAGGCCU

[0672]

siRNA 50	50	GGCCUCAGCUUCGCCGAAA	3074	UUUCGGCGAAGCUGAGGCC
siRNA 51	51	GCCUCAGCUUCGCCGAAAG	3075	CUUUCGGCGAAGCUGAGGC
siRNA 52	52	CCUCAGCUUCGCCGAAAGG	3076	CCUUUCGGCGAAGCUGAGG
siRNA 53	53	CUCAGCUUCGCCGAAAGGC	3077	GCCUUUCGGCGAAGCUGAG
siRNA 54	54	UCAGCUUCGCCGAAAGGCC	3078	GGCCUUUCGGCGAAGCUGA
siRNA 55	55	CAGCUUCGCCGAAAGGCCU	3079	AGGCCUUUCGGCGAAGCUG
siRNA 56	56	AGCUUCGCCGAAAGGCCUC	3080	GAGGCCUUUCGGCGAAGCU
siRNA 57	57	GCUUCGCCGAAAGGCCUCA	3081	UGAGGCCUUUCGGCGAAGC
siRNA 58	58	CUUCGCCGAAAGGCCUCAC	3082	GUGAGGCCUUUCGGCGAAG
siRNA 59	59	UUCGCCGAAAGGCCUCACC	3083	GGUGAGGCCUUUCGGCGAA
siRNA 60	60	UCGCCGAAAGGCCUCACCA	3084	UGGUGAGGCCUUUCGGCGA
siRNA 61	61	CGCCGAAAGGCCUCACCAC	3085	GUGGUGAGGCCUUUCGGCG
siRNA 62	62	GCCGAAAGGCCUCACCACC	3086	GGUGGUGAGGCCUUUCGGC
siRNA 63	63	CCGAAAGGCCUCACCACCU	3087	AGGUGGUGAGGCCUUUCGG
siRN	64	CGAAAGGCCUCACCA	308	GAGGUGGUGAGGCCU

[0673]

A 64		CCUC	8	UUCG
siRNA 65	65	GAAAGGCCUCACCACCUCC	3089	GGAGGUGGUGAGGCCUUUC
siRNA 66	66	AAAGGCCUCACCACCUCCG	3090	CGGAGGUGGUGAGGCCUUU
siRNA 67	67	AAGGCCUCACCACCUCCGA	3091	UCGGAGGUGGUGAGGCCUU
siRNA 68	68	AGGCCUCACCACCUCCGAC	3092	GUCGGAGGUGGUGAGGCCU
siRNA 69	69	GGCCUCACCACCUCCGACC	3093	GGUCGGAGGUGGUGAGGCC
siRNA 70	70	GCCUCACCACCUCCGACCU	3094	AGGUCGGAGGUGGUGAGGC
siRNA 71	71	CCUCACCACCUCCGACCUC	3095	GAGGUCGGAGGUGGUGAGG
siRNA 72	72	CUCACCACCUCCGACCUCC	3096	GGAGGUCGGAGGUGGUGAG
siRNA 73	73	UCACCACCUCCGACCUCCG	3097	CGGAGGUCGGAGGUGGUGA
siRNA 74	74	CACCACCUCCGACCUCCGC	3098	GCGGAGGUCGGAGGUGGUG
siRNA 75	75	ACCACCUCCGACCUCCGCC	3099	GGCGGAGGUCGGAGGUGGU
siRNA 76	76	CCACCUCCGACCUCCGCCU	3100	AGGCGGAGGUCGGAGGUGG
siRNA 77	77	CACCUCCGACCUCCGCCUG	3101	CAGGCGGAGGUCGGAGGUG
siRNA 78	78	ACCUCCGACCUCCGCCUGC	3102	GCAGGCGGAGGUCGGAGGU

[0674]

siRNA 79	79	CCUCCGACCUCCGCCUGCU	3103	AGCAGGCGGAGGUCGGAGG
siRNA 80	80	CUCCGACCUCCGCCUGCUC	3104	GAGCAGGCGGAGGUCGGAG
siRNA 81	81	UCCGACCUCCGCCUGCUCU	3105	AGAGCAGGCGGAGGUCGGA
siRNA 82	82	CCGACCUCCGCCUGCUCUG	3106	CAGAGCAGGCGGAGGUCGG
siRNA 83	83	CGACCUCCGCCUGCUCUGG	3107	CCAGAGCAGGCGGAGGUCG
siRNA 84	84	GACCUCCGCCUGCUCUGGG	3108	CCCAGAGCAGGCGGAGGUC
siRNA 85	85	ACCUCCGCCUGCUCUGGGG	3109	CCCCAGAGCAGGCGGAGGU
siRNA 86	86	CCUCCGCCUGCUCUGGGGA	3110	UCCCCAGAGCAGGCGGAGG
siRNA 87	87	CUCCGCCUGCUCUGGGGAU	3111	AUCCCCAGAGCAGGCGGAG
siRNA 88	88	UCCGCCUGCUCUGGGGAUG	3112	CAUCCCCAGAGCAGGCGGA
siRNA 89	89	CCGCCUGCUCUGGGGAUGC	3113	GCAUCCCCAGAGCAGGCGG
siRNA 90	90	CGCCUGCUCUGGGGAUGCU	3114	AGCAUCCCCAGAGCAGGCG
siRNA 91	91	GCCUGCUCUGGGGAUGCUC	3115	GAGCAUCCCCAGAGCAGGC
siRNA 92	92	CCUGCUCUGGGGAUGCUCC	3116	GGAGCAUCCCCAGAGCAGG
siRN	93	CUGCUCUGGGGAUGC	311	GGGAGCAUCCCCAGA

[0675]

A 93		UCCC	7	GCAG
siRNA 94	94	UGCUCUGGGGAUGCUCCCA	3118	UGGGAGCAUCCCCAGAGCA
siRNA 95	95	GCUCUGGGGAUGCUCCCAG	3119	CUGGGAGCAUCCCCAGAGC
siRNA 96	96	CUCUGGGGAUGCUCCCAGC	3120	GCUGGGAGCAUCCCCAGAG
siRNA 97	97	UCUGGGGAUGCUCCCAGCC	3121	GGCUGGGAGCAUCCCCAGA
siRNA 98	98	CUGGGGAUGCUCCCAGCCC	3122	GGGCUGGGAGCAUCCCCAG
siRNA 99	99	UGGGGAUGCUCCCAGCCCU	3123	AGGGCUGGGAGCAUCCCCA
siRNA 100	100	GGGGAUGCUCCCAGCCCUG	3124	CAGGGCUGGGAGCAUCCCC
siRNA 101	101	GGGAUGCUCCCAGCCCUGC	3125	GCAGGGCUGGGAGCAUCCC
siRNA 102	102	GGAUGCUCCCAGCCCUGCU	3126	AGCAGGGCUGGGAGCAUCC
siRNA 103	103	GAUGCUCCCAGCCCUGCUG	3127	CAGCAGGGCUGGGAGCAUC
siRNA 104	104	AUGCUCCCAGCCCUGCUGC	3128	GCAGCAGGGCUGGGAGCAU
siRN	105	UGCUCCCAGCCCUGC	312	CGCAGCAGGGCUGGG

[0676]

A 105		UGCG	9	AGCA
siRNA 106	106	GCUCCCAGCCCUGCUGCGG	3130	CCGCAGCAGGGCUGGGAGC
siRNA 107	107	CUCCCAGCCCUGCUGCGGC	3131	GCCGCAGCAGGGCUGGGAG
siRNA 108	108	UCCCAGCCCUGCUGCGGCA	3132	UGCCGCAGCAGGGCUGGGA
siRNA 109	109	CCCAGCCCUGCUGCGGCAG	3133	CUGCCGCAGCAGGGCUGGG
siRNA 110	110	CCAGCCCUGCUGCGGCAGA	3134	UCUGCCGCAGCAGGGCUGG
siRNA 111	111	CAGCCCUGCUGCGGCAGAA	3135	UUCUGCCGCAGCAGGGCUG
siRNA 112	112	AGCCCUGCUGCGGCAGAAC	3136	GUUCUGCCGCAGCAGGGCU
siRNA 113	113	GCCCUGCUGCGGCAGAACG	3137	CGUUCUGCCGCAGCAGGGC
siRNA 114	114	CCCUGCUGCGGCAGAACGC	3138	GCGUUCUGCCGCAGCAGGG

[0677]

siRNA 115	115	CCUGCUGCGGCAGAACGCG	3139	CGCGUUCUGCCGCAGCAGG
siRNA 116	116	CUGCUGCGGCAGAACGCGA	3140	UCGCGUUCUGCCGCAGCAG
siRNA 117	117	UGCUGCGGCAGAACGCGAC	3141	GUCGCGUUCUGCCGCAGCA
siRNA 118	118	GCUGCGGCAGAACGCGACA	3142	UGUCGCGUUCUGCCGCAGC
siRNA 119	119	CUGCGGCAGAACGCGACAU	3143	AUGUCGCGUUCUGCCGCAG
siRNA 120	120	UGCGGCAGAACGCGACAUG	3144	CAUGUCGCGUUCUGCCGCA
siRNA 121	121	GCGGCAGAACGCGACAUGC	3145	GCAUGUCGCGUUCUGCCGC
siRNA 122	122	CGGCAGAACGCGACAUGCU	3146	AGCAUGUCGCGUUCUGCCG
siRNA 123	123	GGCAGAACGCGACAUGCUA	3147	UAGCAUGUCGCGUUCUGCC
siRNA	124	GCAGAACGCGACAUGCUAA	3148	UUAGCAUGUCGCGUUCUGC

[0678]

124				
siRNA 125	125	CAGAACGCGACAUGCUAAC	3149	GUUAGCAUGUCGCGUUCUG
siRNA 126	126	AGAACGCGACAUGCUAACC	3150	GGUUAGCAUGUCGCGUUCU
siRNA 127	127	GAACGCGACAUGCUAACCG	3151	CGGUUAGCAUGUCGCGUUC
siRNA 128	128	AACGCGACAUGCUAACCGG	3152	CCGGUUAGCAUGUCGCGUU
siRNA 129	129	ACGCGACAUGCUAACCGGA	3153	UCCGGUUAGCAUGUCGCGU
siRNA 130	130	CGCGACAUGCUAACCGGAA	3154	UUCCGGUUAGCAUGUCGCG
siRNA 131	131	GCGACAUGCUAACCGGAAU	3155	AUUCCGGUUAGCAUGUCGC
siRNA 132	132	CGACAUGCUAACCGGAAUC	3156	GAUUCCGGUUAGCAUGUCG
siRNA 133	133	GACAUGCUAACCGGAAUCC	3157	GGAUUCCGGUUAGCAUGUC
siRN	134	ACAUGCUAACCGGAA	315	GGGAUUCCGGUUAGC

	A 134		UCCC	8	AUGU
	siRNA 135	135	CAUGCUAACCGGAAUCCCU	3159	AGGGAUUCCGGUUAGCAUG
	siRNA 136	136	AUGCUAACCGGAAUCCCUA	3160	UAGGGAUUCCGGUUAGCAU
	siRNA 137	137	UGCUAACCGGAAUCCCUAG	3161	CUAGGGAUUCCGGUUAGCA
	siRNA 138	138	GCUAACCGGAAUCCCUAGG	3162	CCUAGGGAUUCCGGUUAGC
[0679]	siRNA 139	139	CUAACCGGAAUCCCUAGGC	3163	GCCUAGGGAUUCCGGUUAG
	siRNA 140	140	UAACCGGAAUCCCUAGGCC	3164	GGCCUAGGGAUUCCGGUUA
	siRNA 141	141	AACCGGAAUCCCUAGGCCG	3165	CGGCCUAGGGAUUCCGGUU
	siRNA 142	142	ACCGGAAUCCCUAGGCCGC	3166	GCGGCCUAGGGAUUCCGGU
	siRNA 143	143	CCGGAAUCCCUAGGCCGCC	3167	GGCGGCCUAGGGAUUCCGG

[0680]

siRNA 144	144	CGGAAUCCCUAGGCCGCCU	3168	AGGCGGCCUAGGGAUUCCG
siRNA 145	145	GGAAUCCCUAGGCCGCCUG	3169	CAGGCGGCCUAGGGAUUCC
siRNA 146	146	GAAUCCCUAGGCCGCCUGU	3170	ACAGGCGGCCUAGGGAUUC
siRNA 147	147	AAUCCCUAGGCCGCCUGUC	3171	GACAGGCGGCCUAGGGAUU
siRNA 148	148	AUCCCUAGGCCGCCUGUCU	3172	AGACAGGCGGCCUAGGGAU
siRNA 149	149	UCCCUAGGCCGCCUGUCUC	3173	GAGACAGGCGGCCUAGGGA
siRNA 150	150	CCCUAGGCCGCCUGUCUCC	3174	GGAGACAGGCGGCCUAGGG
siRNA 151	151	CCUAGGCCGCCUGUCUCCU	3175	AGGAGACAGGCGGCCUAGG
siRNA 152	152	CUAGGCCGCCUGUCUCCUA	3176	UAGGAGACAGGCGGCCUAG
siRNA	153	UAGGCCGCCUGUCUCCUAC	3177	GUAGGAGACAGGCGGCCUA

[0681]

153				
siRNA 154	154	AGGCCGCCUGUCUCCUACC	3178	GGUAGGAGACAGGCGGCCU
siRNA 155	155	GGCCGCCUGUCUCCUACCC	3179	GGGUAGGAGACAGGCGGCC
siRNA 156	156	GCCGCCUGUCUCCUACCCA	3180	UGGGUAGGAGACAGGCGGC
siRNA 157	157	CCGCCUGUCUCCUACCCAU	3181	AUGGGUAGGAGACAGGCGG
siRNA 158	158	CGCCUGUCUCCUACCCAUA	3182	UAUGGGUAGGAGACAGGCG
siRNA 159	159	GCCUGUCUCCUACCCAUAC	3183	GUAUGGGUAGGAGACAGGC
siRNA 160	160	CCUGUCUCCUACCCAUACU	3184	AGUAUGGGUAGGAGACAGG
siRNA 161	161	CUGUCUCCUACCCAUACUU	3185	AAGUAUGGGUAGGAGACAG
siRNA 162	162	UGUCUCCUACCCAUACUUA	3186	UAAGUAUGGGUAGGAGACA
siRN	163	GUCUCCUACCCAUAC	318	CUAAGUAUGGGUAGG

[0682]

A 163		UUAG	7	AGAC
siRNA 164	164	UCUCCUACCCAUACUUAGA	3188	UCUAAGUAUGGGUAGGAGA
siRNA 165	165	CUCCUACCCAUACUUAGAG	3189	CUCUAAGUAUGGGUAGGAG
siRNA 166	166	UCCUACCCAUACUUAGAGG	3190	CCUCUAAGUAUGGGUAGGA
siRNA 167	167	CCUACCCAUACUUAGAGGC	3191	GCCUCUAAGUAUGGGUAGG
siRNA 168	168	CUACCCAUACUUAGAGGCC	3192	GGCCUCUAAGUAUGGGUAG
siRNA 169	169	UACCCAUACUUAGAGGCCC	3193	GGGCCUCUAAGUAUGGGUA
siRNA 170	170	ACCCAUACUUAGAGGCCCC	3194	GGGGCCUCUAAGUAUGGGU
siRNA 171	171	CCCAUACUUAGAGGCCCCG	3195	CGGGGCCUCUAAGUAUGGG
siRNA 172	172	CCAUACUUAGAGGCCCCGC	3196	GCGGGGCCUCUAAGUAUGG

[0683]

siRNA 173	173	CAUACUUAGAGGCCCCGCU	3197	AGCGGGGCCUCUAAGUAUG
siRNA 174	174	AUACUUAGAGGCCCCGCUC	3198	GAGCGGGGCCUCUAAGUAU
siRNA 175	175	UACUUAGAGGCCCCGCUCA	3199	UGAGCGGGGCCUCUAAGUA
siRNA 176	176	ACUUAGAGGCCCCGCUCAG	3200	CUGAGCGGGGCCUCUAAGU
siRNA 177	177	CUUAGAGGCCCCGCUCAGA	3201	UCUGAGCGGGGCCUCUAAG
siRNA 178	178	UUAGAGGCCCCGCUCAGAC	3202	GUCUGAGCGGGGCCUCUAA
siRNA 179	179	UAGAGGCCCCGCUCAGACG	3203	CGUCUGAGCGGGGCCUCUA
siRNA 180	180	AGAGGCCCCGCUCAGACGG	3204	CCGUCUGAGCGGGGCCUCU
siRNA 181	181	GAGGCCCCGCUCAGACGGU	3205	ACCGUCUGAGCGGGGCCUC
siRNA	182	AGGCCCCGCUCAGACGGUC	3206	GACCGUCUGAGCGGGGCCU

[0684]

182				
siRNA 183	183	GGCCCCGCUCAGACGGUCC	3207	GGACCGUCUGAGCGGGGCC
siRNA 184	184	GCCCCGCUCAGACGGUCCU	3208	AGGACCGUCUGAGCGGGGC
siRNA 185	185	CCCCGCUCAGACGGUCCUU	3209	AAGGACCGUCUGAGCGGGG
siRNA 186	186	CCCGCUCAGACGGUCCUUA	3210	UAAGGACCGUCUGAGCGGG
siRNA 187	187	CCGCUCAGACGGUCCUUAA	3211	UUAAGGACCGUCUGAGCGG
siRNA 188	188	CGCUCAGACGGUCCUUAAA	3212	UUUAAGGACCGUCUGAGCG
siRNA 189	189	GCUCAGACGGUCCUUAAAA	3213	UUUUAAGGACCGUCUGAGC
siRNA 190	190	CUCAGACGGUCCUUAAAAC	3214	GUUUUAAGGACCGUCUGAG
siRNA 191	191	UCAGACGGUCCUUAAAACG	3215	CGUUUUAAGGACCGUCUGA
siRN	192	CAGACGGUCCUUAAA	321	ACGUUUUAAGGACCG

[0685]

A 192		ACGU	6	UCUG
siRNA 193	193	AGACGGUCCUUAAAACGUC	3217	GACGUUUUAAGGACCGUCU
siRNA 194	194	GACGGUCCUUAAAACGUCU	3218	AGACGUUUUAAGGACCGUC
siRNA 195	195	ACGGUCCUUAAAACGUCUG	3219	CAGACGUUUUAAGGACCGU
siRNA 196	196	CGGUCCUUAAAACGUCUGA	3220	UCAGACGUUUUAAGGACCG
siRNA 197	197	GGUCCUUAAAACGUCUGAA	3221	UUCAGACGUUUUAAGGACC
siRNA 198	198	GUCCUUAAAACGUCUGAAA	3222	UUUCAGACGUUUUAAGGAC
siRNA 199	199	UCCUUAAAACGUCUGAAAG	3223	CUUUCAGACGUUUUAAGGA
siRNA 200	200	CCUUAAAACGUCUGAAAGG	3224	CCUUUCAGACGUUUUAAGG
siRNA 201	201	CUUAAAACGUCUGAAAGGC	3225	GCCUUUCAGACGUUUUAAG

[0686]

siRNA 202	202	UUAAAACGUCUGAAAGGCC	3226	GGCCUUUCAGACGUUUUAA
siRNA 203	203	UAAAACGUCUGAAAGGCCG	3227	CGGCCUUUCAGACGUUUUA
siRNA 204	204	AAAACGUCUGAAAGGCCGU	3228	ACGGCCUUUCAGACGUUUU
siRNA 205	205	AAACGUCUGAAAGGCCGUU	3229	AACGGCCUUUCAGACGUUU
siRNA 206	206	AACGUCUGAAAGGCCGUUC	3230	GAACGGCCUUUCAGACGUU
siRNA 207	207	ACGUCUGAAAGGCCGUUCC	3231	GGAACGGCCUUUCAGACGU
siRNA 208	208	CGUCUGAAAGGCCGUUCCU	3232	AGGAACGGCCUUUCAGACG
siRNA 209	209	GUCUGAAAGGCCGUUCCUG	3233	CAGGAACGGCCUUUCAGAC
siRNA 210	210	UCUGAAAGGCCGUUCCUGC	3234	GCAGGAACGGCCUUUCAGA
siRNA	211	CUGAAAGGCCGUUCCUGCC	3235	GGCAGGAACGGCCUUUCAG

[0687]

211				
siRNA 212	212	UGAAAGGCCGUUCCUGCCA	3236	UGGCAGGAACGGCCUUUCA
siRNA 213	213	GAAAGGCCGUUCCUGCCAG	3237	CUGGCAGGAACGGCCUUUC
siRNA 214	214	AAAGGCCGUUCCUGCCAGA	3238	UCUGGCAGGAACGGCCUUU
siRNA 215	215	AAGGCCGUUCCUGCCAGAG	3239	CUCUGGCAGGAACGGCCUU
siRNA 216	216	AGGCCGUUCCUGCCAGAGU	3240	ACUCUGGCAGGAACGGCCU
siRNA 217	217	GGCCGUUCCUGCCAGAGUC	3241	GACUCUGGCAGGAACGGCC
siRNA 218	218	GCCGUUCCUGCCAGAGUCC	3242	GGACUCUGGCAGGAACGGC
siRNA 219	219	CCGUUCCUGCCAGAGUCCC	3243	GGGACUCUGGCAGGAACGG
siRNA 220	220	CGUUCCUGCCAGAGUCCCU	3244	AGGGACUCUGGCAGGAACG
siRN	221	GUUCCUGCCAGAGUC	324	CAGGGACUCUGGCAG

	A 221		CCUG	5	GAAC
	siRNA 222	222	UUCCUGCCAGAGUCCCUGC	3246	GCAGGGACUCUGGCAGGAA
	siRNA 223	223	UCCUGCCAGAGUCCCUGCU	3247	AGCAGGGACUCUGGCAGGA
	siRNA 224	224	CCUGCCAGAGUCCCUGCUA	3248	UAGCAGGGACUCUGGCAGG
	siRNA 225	225	CUGCCAGAGUCCCUGCUAC	3249	GUAGCAGGGACUCUGGCAG
[0688]	siRNA 226	226	UGCCAGAGUCCCUGCUACC	3250	GGUAGCAGGGACUCUGGCA
	siRNA 227	227	GCCAGAGUCCCUGCUACCU	3251	AGGUAGCAGGGACUCUGGC
	siRNA 228	228	CCAGAGUCCCUGCUACCUG	3252	CAGGUAGCAGGGACUCUGG
	siRNA 229	229	CAGAGUCCCUGCUACCUGU	3253	ACAGGUAGCAGGGACUCUG
	siRNA 230	230	AGAGUCCCUGCUACCUGUU	3254	AACAGGUAGCAGGGACUCU

[0689]

siRNA 231	231	GAGUCCCUGCUACCUGUUA	3255	UAACAGGUAGCAGGGACUC	
siRNA 232	232	AGUCCCUGCUACCUGUUAC	3256	GUAACAGGUAGCAGGGACU	
siRNA 233	233	GUCCCUGCUACCUGUUACC	3257	GGUAACAGGUAGCAGGGAC	
siRNA 234	234	UCCCUGCUACCUGUUACCU	3258	AGGUAACAGGUAGCAGGGA	
siRNA 235	235	CCCUGCUACCUGUUACCUC	3259	GAGGUAACAGGUAGCAGGG	
siRNA 236	236	CCUGCUACCUGUUACCUCC	3260	GGAGGUAACAGGUAGCAGG	
siRNA 237	237	CUGCUACCUGUUACCUCCA	3261	UGGAGGUAACAGGUAGCAG	
siRNA 238	238	UGCUACCUGUUACCUCCAC	3262	GUGGAGGUAACAGGUAGCA	
siRNA 239	239	GCUACCUGUUACCUCCACC	3263	GGUGGAGGUAACAGGUAGC	
siRNA	240	CUACCUGUUACCUCCACCC	3264	GGGUGGAGGUAACAGGUAG	

[0690]

240				
siRNA 241	241	UACCUGUUACCUCCACCCC	3265	GGGGUGGAGGUAACAGGUA
siRNA 242	242	ACCUGUUACCUCCACCCCU	3266	AGGGGUGGAGGUAACAGGU
siRNA 243	243	CCUGUUACCUCCACCCCUA	3267	UAGGGGUGGAGGUAACAGG
siRNA 244	244	CUGUUACCUCCACCCCUAU	3268	AUAGGGGUGGAGGUAACAG
siRNA 245	245	UGUUACCUCCACCCCUAUU	3269	AAUAGGGGUGGAGGUAACA
siRNA 246	246	GUUACCUCCACCCCUAUUU	3270	AAAUAGGGGUGGAGGUAAC
siRNA 247	247	UUACCUCCACCCCUAUUUA	3271	UAAAUAGGGGUGGAGGUAA
siRNA 248	248	UACCUCCACCCCUAUUUAG	3272	CUAAAUAGGGGUGGAGGUA
siRNA 249	249	ACCUCCACCCCUAUUUAGU	3273	ACUAAAUAGGGGUGGAGGU
siRN	250	CCUCCACCCCUAUUU	327	GACUAAAUAGGGGUG

	A 250		AGUC	4	GAGG
	siRNA 251	251	CUCCACCCCUAUUUAGUCC	3275	GGACUAAAUAGGGGUGGAG
	siRNA 252	252	UCCACCCCUAUUUAGUCCU	3276	AGGACUAAAUAGGGGUGGA
	siRNA 253	253	CCACCCCUAUUUAGUCCUA	3277	UAGGACUAAAUAGGGGUGG
	siRNA 254	254	CACCCCUAUUUAGUCCUAG	3278	CUAGGACUAAAUAGGGGUG
[0691]	siRNA 255	255	ACCCCUAUUUAGUCCUAGU	3279	ACUAGGACUAAAUAGGGGU
	siRNA 256	256	CCCCUAUUUAGUCCUAGUG	3280	CACUAGGACUAAAUAGGGG
	siRNA 257	257	CCCUAUUUAGUCCUAGUGG	3281	CCACUAGGACUAAAUAGGG
	siRNA 258	258	CCUAUUUAGUCCUAGUGGA	3282	UCCACUAGGACUAAAUAGG
	siRNA 259	259	CUAUUUAGUCCUAGUGGAC	3283	GUCCACUAGGACUAAAUAG

[0692]

siRNA 260	260	UAUUUAGUCCUAGUGGACA	3284	UGUCCACUAGGACUAAAUA
siRNA 261	261	AUUUAGUCCUAGUGGACAG	3285	CUGUCCACUAGGACUAAAU
siRNA 262	262	UUUAGUCCUAGUGGACAGC	3286	GCUGUCCACUAGGACUAAA
siRNA 263	263	UUAGUCCUAGUGGACAGCC	3287	GGCUGUCCACUAGGACUAA
siRNA 264	264	UAGUCCUAGUGGACAGCCU	3288	AGGCUGUCCACUAGGACUA
siRNA 265	265	AGUCCUAGUGGACAGCCUC	3289	GAGGCUGUCCACUAGGACU
siRNA 266	266	GUCCUAGUGGACAGCCUCG	3290	CGAGGCUGUCCACUAGGAC
siRNA 267	267	UCCUAGUGGACAGCCUCGC	3291	GCGAGGCUGUCCACUAGGA
siRNA 268	268	CCUAGUGGACAGCCUCGCU	3292	AGCGAGGCUGUCCACUAGG
siRNA	269	CUAGUGGACAGCCUCGCUC	3293	GAGCGAGGCUGUCCACUAG

[0693]

269				
siRNA 270	270	UAGUGGACAGCCUCGCUCA	3294	UGAGCGAGGCUGUCCACUA
siRNA 271	271	AGUGGACAGCCUCGCUCAC	3295	GUGAGCGAGGCUGUCCACU
siRNA 272	272	GUGGACAGCCUCGCUCACC	3296	GGUGAGCGAGGCUGUCCAC
siRNA 273	273	UGGACAGCCUCGCUCACCU	3297	AGGUGAGCGAGGCUGUCCA
siRNA 274	274	GGACAGCCUCGCUCACCUU	3298	AAGGUGAGCGAGGCUGUCC
siRNA 275	275	GACAGCCUCGCUCACCUUC	3299	GAAGGUGAGCGAGGCUGUC
siRNA 276	276	ACAGCCUCGCUCACCUUCC	3300	GGAAGGUGAGCGAGGCUGU
siRNA 277	277	CAGCCUCGCUCACCUUCCC	3301	GGGAAGGUGAGCGAGGCUG
siRNA 278	278	AGCCUCGCUCACCUUCCCU	3302	AGGGAAGGUGAGCGAGGCU
siRN	279	GCCUCGCUCACCUUC	330	CAGGGAAGGUGAGCG

[0694]

A 279		CCUG	3	AGGC
siRNA 280	280	CCUCGCUCACCUUCCCUGG	3304	CCAGGGAAGGUGAGCGAGG
siRNA 281	281	CUCGCUCACCUUCCCUGGG	3305	CCCAGGGAAGGUGAGCGAG
siRNA 282	282	UCGCUCACCUUCCCUGGGA	3306	UCCCAGGGAAGGUGAGCGA
siRNA 283	283	CGCUCACCUUCCCUGGGAU	3307	AUCCCAGGGAAGGUGAGCG
siRNA 284	284	GCUCACCUUCCCUGGGAUG	3308	CAUCCCAGGGAAGGUGAGC
siRNA 285	285	CUCACCUUCCCUGGGAUGA	3309	UCAUCCCAGGGAAGGUGAG
siRNA 286	286	UCACCUUCCCUGGGAUGAC	3310	GUCAUCCCAGGGAAGGUGA
siRNA 287	287	CACCUUCCCUGGGAUGACA	3311	UGUCAUCCCAGGGAAGGUG
siRNA 288	288	ACCUUCCCUGGGAUGACAC	3312	GUGUCAUCCCAGGGAAGGU

[0695]

siRNA 289	289	CCUUCCCUGGGAUGACACU	3313	AGUGUCAUCCCAGGGAAGG
siRNA 290	290	CUUCCCUGGGAUGACACUU	3314	AAGUGUCAUCCCAGGGAAG
siRNA 291	291	UUCCCUGGGAUGACACUUC	3315	GAAGUGUCAUCCCAGGGAA
siRNA 292	292	UCCCUGGGAUGACACUUCU	3316	AGAAGUGUCAUCCCAGGGA
siRNA 293	293	CCCUGGGAUGACACUUCUG	3317	CAGAAGUGUCAUCCCAGGG
siRNA 294	294	CCUGGGAUGACACUUCUGG	3318	CCAGAAGUGUCAUCCCAGG
siRNA 295	295	CUGGGAUGACACUUCUGGC	3319	GCCAGAAGUGUCAUCCCAG
siRNA 296	296	UGGGAUGACACUUCUGGCG	3320	CGCCAGAAGUGUCAUCCCA
siRNA 297	297	GGGAUGACACUUCUGGCGG	3321	CCGCCAGAAGUGUCAUCCC
siRNA	298	GGAUGACACUUCUGGCGGC	3322	GCCGCCAGAAGUGUCAUCC

[0696]

298				
siRNA 299	299	GAUGACACUUCUGGCGGCU	3323	AGCCGCCAGAAGUGUCAUC
siRNA 300	300	AUGACACUUCUGGCGGCUG	3324	CAGCCGCCAGAAGUGUCAU
siRNA 301	301	UGACACUUCUGGCGGCUGA	3325	UCAGCCGCCAGAAGUGUCA
siRNA 302	302	GACACUUCUGGCGGCUGAG	3326	CUCAGCCGCCAGAAGUGUC
siRNA 303	303	ACACUUCUGGCGGCUGAGA	3327	UCUCAGCCGCCAGAAGUGU
siRNA 304	304	CACUUCUGGCGGCUGAGAU	3328	AUCUCAGCCGCCAGAAGUG
siRNA 305	305	ACUUCUGGCGGCUGAGAUG	3329	CAUCUCAGCCGCCAGAAGU
siRNA 306	306	CUUCUGGCGGCUGAGAUGA	3330	UCAUCUCAGCCGCCAGAAG
siRNA 307	307	UUCUGGCGGCUGAGAUGAG	3331	CUCAUCUCAGCCGCCAGAA
siRN	308	UCUGGCGGCUGAGAU	333	GCUCAUCUCAGCCGC

[0697]

A 308		GAGC	2	CAGA
siRNA 309	309	CUGGCGGCUGAGAUGAGCG	3333	CGCUCAUCUCAGCCGCCAG
siRNA 310	310	UGGCGGCUGAGAUGAGCGA	3334	UCGCUCAUCUCAGCCGCCA
siRNA 311	311	GGCGGCUGAGAUGAGCGAG	3335	CUCGCUCAUCUCAGCCGCC
siRNA 312	312	GCGGCUGAGAUGAGCGAGC	3336	GCUCGCUCAUCUCAGCCGC
siRNA 313	313	CGGCUGAGAUGAGCGAGCC	3337	GGCUCGCUCAUCUCAGCCG
siRNA 314	314	GGCUGAGAUGAGCGAGCCU	3338	AGGCUCGCUCAUCUCAGCC
siRNA 315	315	GCUGAGAUGAGCGAGCCUC	3339	GAGGCUCGCUCAUCUCAGC
siRNA 316	316	CUGAGAUGAGCGAGCCUCU	3340	AGAGGCUCGCUCAUCUCAG
siRNA 317	317	UGAGAUGAGCGAGCCUCUC	3341	GAGAGGCUCGCUCAUCUCA

[0698]

siRNA 318	318	GAGAUGAGCGAGCCUCUCU	3342	AGAGAGGCUCGCUCAUCUC
siRNA 319	319	AGAUGAGCGAGCCUCUCUG	3343	CAGAGAGGCUCGCUCAUCU
siRNA 320	320	GAUGAGCGAGCCUCUCUGG	3344	CCAGAGAGGCUCGCUCAUC
siRNA 321	321	AUGAGCGAGCCUCUCUGGG	3345	CCCAGAGAGGCUCGCUCAU
siRNA 322	322	UGAGCGAGCCUCUCUGGGC	3346	GCCCAGAGAGGCUCGCUCA
siRNA 323	323	GAGCGAGCCUCUCUGGGCU	3347	AGCCCAGAGAGGCUCGCUC
siRNA 324	324	AGCGAGCCUCUCUGGGCUC	3348	GAGCCCAGAGAGGCUCGCU
siRNA 325	325	GCGAGCCUCUCUGGGCUCU	3349	AGAGCCCAGAGAGGCUCGC
siRNA 326	326	CGAGCCUCUCUGGGCUCUG	3350	CAGAGCCCAGAGAGGCUCG
siRNA	327	GAGCCUCUCUGGGCUCUGC	3351	GCAGAGCCCAGAGAGGCUC

[0699]

327				
siRNA 328	328	AGCCUCUCUGGGCUCUGCC	3352	GGCAGAGCCCAGAGAGGCU
siRNA 329	329	GCCUCUCUGGGCUCUGCCG	3353	CGGCAGAGCCCAGAGAGGC
siRNA 330	330	CCUCUCUGGGCUCUGCCGC	3354	GCGGCAGAGCCCAGAGAGG
siRNA 331	331	CUCUCUGGGCUCUGCCGCC	3355	GGCGGCAGAGCCCAGAGAG
siRNA 332	332	UCUCUGGGCUCUGCCGCCG	3356	CGGCGGCAGAGCCCAGAGA
siRNA 333	333	CUCUGGGCUCUGCCGCCGG	3357	CCGGCGGCAGAGCCCAGAG
siRNA 334	334	UCUGGGCUCUGCCGCCGGG	3358	CCCGGCGGCAGAGCCCAGA
siRNA 335	335	CUGGGCUCUGCCGCCGGGU	3359	ACCCGGCGGCAGAGCCCAG
siRNA 336	336	UGGGCUCUGCCGCCGGGUG	3360	CACCCGGCGGCAGAGCCCA
siRN	337	GGGCUCUGCCGCCGG	336	ACACCCGGCGGCAGA

	A 337		GUGU	1	GCCC
	siRNA 338	338	GGCUCUGCCGCCGGGUGUG	3362	CACACCCGGCGGCAGAGCC
	siRNA 339	339	GCUCUGCCGCCGGGUGUGG	3363	CCACACCCGGCGGCAGAGC
	siRNA 340	340	CUCUGCCGCCGGGUGUGGG	3364	CCCACACCCGGCGGCAGAG
	siRNA 341	341	UCUGCCGCCGGGUGUGGGC	3365	GCCCACACCCGGCGGCAGA
[0700]	siRNA 342	342	CUGCCGCCGGGUGUGGGCU	3366	AGCCCACACCCGGCGGCAG
	siRNA 343	343	UGCCGCCGGGUGUGGGCUG	3367	CAGCCCACACCCGGCGGCA
	siRNA 344	344	GCCGCCGGGUGUGGGCUGA	3368	UCAGCCCACACCCGGCGGC
	siRNA 345	345	CCGCCGGGUGUGGGCUGAC	3369	GUCAGCCCACACCCGGCGG
	siRNA 346	346	CGCCGGGUGUGGGCUGACC	3370	GGUCAGCCCACACCCGGCG

[0701]

siRNA 347	347	GCCGGGUGUGGGCUGACCU	3371	AGGUCAGCCCACACCCGGC
siRNA 348	348	CCGGGUGUGGGCUGACCUG	3372	CAGGUCAGCCCACACCCGG
siRNA 349	349	CGGGUGUGGGCUGACCUGC	3373	GCAGGUCAGCCCACACCCG
siRNA 350	350	GGGUGUGGGCUGACCUGCC	3374	GGCAGGUCAGCCCACACCC
siRNA 351	351	GGUGUGGGCUGACCUGCCU	3375	AGGCAGGUCAGCCCACACC
siRNA 352	352	GUGUGGGCUGACCUGCCUA	3376	UAGGCAGGUCAGCCCACAC
siRNA 353	353	UGUGGGCUGACCUGCCUAC	3377	GUAGGCAGGUCAGCCCACA
siRNA 354	354	GUGGGCUGACCUGCCUACA	3378	UGUAGGCAGGUCAGCCCAC
siRNA 355	355	UGGGCUGACCUGCCUACAG	3379	CUGUAGGCAGGUCAGCCCA
siRNA	356	GGGCUGACCUGCCUACAGC	3380	GCUGUAGGCAGGUCAGCCC

[0702]

356				
siRNA 357	357	GGCUGACCUGCCUACAGCU	3381	AGCUGUAGGCAGGUCAGCC
siRNA 358	358	GCUGACCUGCCUACAGCUG	3382	CAGCUGUAGGCAGGUCAGC
siRNA 359	359	CUGACCUGCCUACAGCUGG	3383	CCAGCUGUAGGCAGGUCAG
siRNA 360	360	UGACCUGCCUACAGCUGGG	3384	CCCAGCUGUAGGCAGGUCA
siRNA 361	361	GACCUGCCUACAGCUGGGG	3385	CCCCAGCUGUAGGCAGGUC
siRNA 362	362	ACCUGCCUACAGCUGGGGC	3386	GCCCCAGCUGUAGGCAGGU
siRNA 363	363	CCUGCCUACAGCUGGGGCC	3387	GGCCCCAGCUGUAGGCAGG
siRNA 364	364	CUGCCUACAGCUGGGGCCU	3388	AGGCCCCAGCUGUAGGCAG
siRNA 365	365	UGCCUACAGCUGGGGCCUG	3389	CAGGCCCCAGCUGUAGGCA
siRN	366	GCCUACAGCUGGGGC	339	UCAGGCCCCAGCUGU

	A 366		CUGA	0	AGGC
	siRNA 367	367	CCUACAGCUGGGGCCUGAU	3391	AUCAGGCCCCAGCUGUAGG
	siRNA 368	368	CUACAGCUGGGGCCUGAUA	3392	UAUCAGGCCCCAGCUGUAG
	siRNA 369	369	UACAGCUGGGGCCUGAUAA	3393	UUAUCAGGCCCCAGCUGUA
	siRNA 370	370	ACAGCUGGGGCCUGAUAAG	3394	CUUAUCAGGCCCCAGCUGU
[0703]	siRNA 371	371	CAGCUGGGGCCUGAUAAGG	3395	CCUUAUCAGGCCCCAGCUG
	siRNA 372	372	AGCUGGGGCCUGAUAAGGC	3396	GCCUUAUCAGGCCCCAGCU
	siRNA 373	373	GCUGGGGCCUGAUAAGGCA	3397	UGCCUUAUCAGGCCCCAGC
	siRNA 374	374	CUGGGGCCUGAUAAGGCAG	3398	CUGCCUUAUCAGGCCCCAG
	siRNA 375	375	UGGGGCCUGAUAAGGCAGC	3399	GCUGCCUUAUCAGGCCCCA

[0704]

siRNA 376	376	GGGGCCUGAUAAGGCAGCA	3400	UGCUGCCUUAUCAGGCCCC
siRNA 377	377	GGGCCUGAUAAGGCAGCAG	3401	CUGCUGCCUUAUCAGGCCC
siRNA 378	378	GGCCUGAUAAGGCAGCAGC	3402	GCUGCUGCCUUAUCAGGCC
siRNA 379	379	GCCUGAUAAGGCAGCAGCA	3403	UGCUGCUGCCUUAUCAGGC
siRNA 380	380	CCUGAUAAGGCAGCAGCAA	3404	UUGCUGCUGCCUUAUCAGG
siRNA 381	381	CUGAUAAGGCAGCAGCAAA	3405	UUUGCUGCUGCCUUAUCAG
siRNA 382	382	UGAUAAGGCAGCAGCAAAA	3406	UUUUGCUGCUGCCUUAUCA
siRNA 383	383	GAUAAGGCAGCAGCAAAAG	3407	CUUUUGCUGCUGCCUUAUC
siRNA 384	384	AUAAGGCAGCAGCAAAAGG	3408	CCUUUUGCUGCUGCCUUAU
siRNA	385	UAAGGCAGCAGCAAAAGGG	3409	CCCUUUUGCUGCUGCCUUA

[0705]

385				
siRNA 386	386	AAGGCAGCAGCAAAAGGGU	3410	ACCCUUUUGCUGCUGCCUU
siRNA 387	387	AGGCAGCAGCAAAAGGGUG	3411	CACCCUUUUGCUGCUGCCU
siRNA 388	388	GGCAGCAGCAAAAGGGUGG	3412	CCACCCUUUUGCUGCUGCC
siRNA 389	389	GCAGCAGCAAAAGGGUGGA	3413	UCCACCCUUUUGCUGCUGC
siRNA 390	390	CAGCAGCAAAAGGGUGGAG	3414	CUCCACCCUUUUGCUGCUG
siRNA 391	391	AGCAGCAAAAGGGUGGAGG	3415	CCUCCACCCUUUUGCUGCU
siRNA 392	392	GCAGCAAAAGGGUGGAGGG	3416	CCCUCCACCCUUUUGCUGC
siRNA 393	393	CAGCAAAAGGGUGGAGGGG	3417	CCCCUCCACCCUUUUGCUG
siRNA 394	394	AGCAAAAGGGUGGAGGGGA	3418	UCCCCUCCACCCUUUUGCU
siRN	395	GCAAAAGGGUGGAGG	341	CUCCCCUCCACCCUU

	A 395		GGAG	9	UUGC
	siRNA 396	396	CAAAAGGGUGGAGGGGAGG	3420	CCUCCCCUCCACCCUUUUG
	siRNA 397	397	AAAAGGGUGGAGGGGAGGC	3421	GCCUCCCCUCCACCCUUUU
	siRNA 398	398	AAAGGGUGGAGGGGAGGCA	3422	UGCCUCCCCUCCACCCUUU
	siRNA 399	399	AAGGGUGGAGGGGAGGCAG	3423	CUGCCUCCCCUCCACCCUU
[0706]	siRNA 400	400	AGGGUGGAGGGGAGGCAGU	3424	ACUGCCUCCCCUCCACCCU
	siRNA 401	401	GGGUGGAGGGGAGGCAGUG	3425	CACUGCCUCCCCUCCACCC
	siRNA 402	402	GGUGGAGGGGAGGCAGUGU	3426	ACACUGCCUCCCCUCCACC
	siRNA 403	403	GUGGAGGGGAGGCAGUGUU	3427	AACACUGCCUCCCCUCCAC
	siRNA 404	404	UGGAGGGGAGGCAGUGUUG	3428	CAACACUGCCUCCCCUCCA

[0707]

siRNA 405	405	GGAGGGGAGGCAGUGUUGA	3429	UCAACACUGCCUCCCCUCC
siRNA 406	406	GAGGGGAGGCAGUGUUGAA	3430	UUCAACACUGCCUCCCCUC
siRNA 407	407	AGGGGAGGCAGUGUUGAAG	3431	CUUCAACACUGCCUCCCCU
siRNA 408	408	GGGGAGGCAGUGUUGAAGC	3432	GCUUCAACACUGCCUCCCC
siRNA 409	409	GGGAGGCAGUGUUGAAGCU	3433	AGCUUCAACACUGCCUCCC
siRNA 410	410	GGAGGCAGUGUUGAAGCUG	3434	CAGCUUCAACACUGCCUCC
siRNA 411	411	GAGGCAGUGUUGAAGCUGG	3435	CCAGCUUCAACACUGCCUC
siRNA 412	412	AGGCAGUGUUGAAGCUGGG	3436	CCCAGCUUCAACACUGCCU
siRNA 413	413	GGCAGUGUUGAAGCUGGGG	3437	CCCCAGCUUCAACACUGCC
siRNA	414	GCAGUGUUGAAGCUGGGGC	3438	GCCCCAGCUUCAACACUGC

[0708]

414				
siRNA 415	415	CAGUGUUGAAGCUGGGGCA	3439	UGCCCCAGCUUCAACACUG
siRNA 416	416	AGUGUUGAAGCUGGGGCAA	3440	UUGCCCCAGCUUCAACACU
siRNA 417	417	GUGUUGAAGCUGGGGCAAG	3441	CUUGCCCCAGCUUCAACAC
siRNA 418	418	UGUUGAAGCUGGGGCAAGU	3442	ACUUGCCCCAGCUUCAACA
siRNA 419	419	GUUGAAGCUGGGGCAAGUA	3443	UACUUGCCCCAGCUUCAAC
siRNA 420	420	UUGAAGCUGGGGCAAGUAA	3444	UUACUUGCCCCAGCUUCAA
siRNA 421	421	UGAAGCUGGGGCAAGUAAU	3445	AUUACUUGCCCCAGCUUCA
siRNA 422	422	GAAGCUGGGGCAAGUAAUU	3446	AAUUACUUGCCCCAGCUUC
siRNA 423	423	AAGCUGGGGCAAGUAAUUU	3447	AAAUUACUUGCCCCAGCUU
siRN	424	AGCUGGGGCAAGUAA	344	AAAAUUACUUGCCCC

	A 424		UUUU	8	AGCU
	siRNA 425	425	GCUGGGGCAAGUAAUUUUC	3449	GAAAAUUACUUGCCCCAGC
	siRNA 426	426	CUGGGGCAAGUAAUUUUCC	3450	GGAAAAUUACUUGCCCCAG
	siRNA 427	427	UGGGGCAAGUAAUUUUCCC	3451	GGGAAAAUUACUUGCCCCA
	siRNA 428	428	GGGGCAAGUAAUUUUCCCC	3452	GGGGAAAAUUACUUGCCCC
[0709]	siRNA 429	429	GGGCAAGUAAUUUUCCCCA	3453	UGGGGAAAAUUACUUGCCC
	siRNA 430	430	GGCAAGUAAUUUUCCCCAA	3454	UUGGGGAAAAUUACUUGCC
	siRNA 431	431	GCAAGUAAUUUUCCCCAAU	3455	AUUGGGGAAAAUUACUUGC
	siRNA 432	432	CAAGUAAUUUUCCCCAAUU	3456	AAUUGGGGAAAAUUACUUG
	siRNA 433	433	AAGUAAUUUUCCCCAAUUU	3457	AAAUUGGGGAAAAUUACUU

[0710]

siRNA 434	434	AGUAAUUUUCCCCAAUUUA	3458	UAAAUUGGGGAAAAUUACU
siRNA 435	435	GUAAUUUUCCCCAAUUUAC	3459	GUAAAUUGGGGAAAAUUAC
siRNA 436	436	UAAUUUUCCCCAAUUUACA	3460	UGUAAAUUGGGGAAAAUUA
siRNA 437	437	AAUUUUCCCCAAUUUACAG	3461	CUGUAAAUUGGGGAAAAUU
siRNA 438	438	AUUUUCCCCAAUUUACAGG	3462	CCUGUAAAUUGGGGAAAAU
siRNA 439	439	UUUUCCCCAAUUUACAGGG	3463	CCCUGUAAAUUGGGGAAAA
siRNA 440	440	UUUCCCCAAUUUACAGGGA	3464	UCCCUGUAAAUUGGGGAAA
siRNA 441	441	UUCCCCAAUUUACAGGGAA	3465	UUCCCUGUAAAUUGGGGAA
siRNA 442	442	UCCCCAAUUUACAGGGAAA	3466	UUUCCCUGUAAAUUGGGGA
siRNA	443	CCCCAAUUUACAGGGAAAA	3467	UUUUCCCUGUAAAUUGGGG

[0711]

443				
siRNA 444	444	CCCAAUUUACAGGGAAAAA	3468	UUUUUCCCUGUAAAUUGGG
siRNA 445	445	CCAAUUUACAGGGAAAAAC	3469	GUUUUUCCCUGUAAAUUGG
siRNA 446	446	CAAUUUACAGGGAAAAACC	3470	GGUUUUUCCCUGUAAAUUG
siRNA 447	447	AAUUUACAGGGAAAAACCG	3471	CGGUUUUUCCCUGUAAAUU
siRNA 448	448	AUUUACAGGGAAAAACCGA	3472	UCGGUUUUUCCCUGUAAAU
siRNA 449	449	UUUACAGGGAAAAACCGAA	3473	UUCGGUUUUUCCCUGUAAA
siRNA 450	450	UUACAGGGAAAAACCGAAA	3474	UUUCGGUUUUUCCCUGUAA
siRNA 451	451	UACAGGGAAAAACCGAAAU	3475	AUUUCGGUUUUUCCCUGUA
siRNA 452	452	ACAGGGAAAAACCGAAAUU	3476	AAUUUCGGUUUUUCCCUGU
siRN	453	CAGGGAAAAACCGAA	347	GAAUUUCGGUUUUUC

[0712]

A 453		AUUC	7	CCUG
siRNA 454	454	AGGGAAAAACCGAAAUUCA	3478	UGAAUUUCGGUUUUUCCCU
siRNA 455	455	GGGAAAAACCGAAAUUCAG	3479	CUGAAUUUCGGUUUUUCCC
siRNA 456	456	GGAAAAACCGAAAUUCAGA	3480	UCUGAAUUUCGGUUUUUCC
siRNA 457	457	GAAAAACCGAAAUUCAGAA	3481	UUCUGAAUUUCGGUUUUUC
siRNA 458	458	AAAAACCGAAAUUCAGAAA	3482	UUUCUGAAUUUCGGUUUUU
siRNA 459	459	AAAACCGAAAUUCAGAAAA	3483	UUUUCUGAAUUUCGGUUUU
siRNA 460	460	AAACCGAAAUUCAGAAAAG	3484	CUUUUCUGAAUUUCGGUUU
siRNA 461	461	AACCGAAAUUCAGAAAAGU	3485	ACUUUUCUGAAUUUCGGUU
siRNA 462	462	ACCGAAAUUCAGAAAAGUU	3486	AACUUUUCUGAAUUUCGGU

[0713]

siRNA 463	463	CCGAAAUUCAGAAAAGUUU	3487	AAACUUUUCUGAAUUUCGG
siRNA 464	464	CGAAAUUCAGAAAAGUUUA	3488	UAAACUUUUCUGAAUUUCG
siRNA 465	465	GAAAUUCAGAAAAGUUUAA	3489	UUAAACUUUUCUGAAUUUC
siRNA 466	466	AAAUUCAGAAAAGUUUAAU	3490	AUUAAACUUUUCUGAAUUU
siRNA 467	467	AAUUCAGAAAAGUUUAAUG	3491	CAUUAAACUUUUCUGAAUU
siRNA 468	468	AUUCAGAAAAGUUUAAUGU	3492	ACAUUAAACUUUUCUGAAU
siRNA 469	469	UUCAGAAAAGUUUAAUGUC	3493	GACAUUAAACUUUUCUGAA
siRNA 470	470	UCAGAAAAGUUUAAUGUCA	3494	UGACAUUAAACUUUUCUGA
siRNA 471	471	CAGAAAAGUUUAAUGUCAC	3495	GUGACAUUAAACUUUUCUG
siRNA	472	AGAAAAGUUUAAUGUCACC	3496	GGUGACAUUAAACUUUUCU

[0714]

472				
siRNA 473	473	GAAAAGUUUAAUGUCACCC	3497	GGGUGACAUUAAACUUUUC
siRNA 474	474	AAAAGUUUAAUGUCACCCA	3498	UGGGUGACAUUAAACUUUU
siRNA 475	475	AAAGUUUAAUGUCACCCAG	3499	CUGGGUGACAUUAAACUUU
siRNA 476	476	AAGUUUAAUGUCACCCAGG	3500	CCUGGGUGACAUUAAACUU
siRNA 477	477	AGUUUAAUGUCACCCAGGG	3501	CCCUGGGUGACAUUAAACU
siRNA 478	478	GUUUAAUGUCACCCAGGGG	3502	CCCCUGGGUGACAUUAAAC
siRNA 479	479	UUUAAUGUCACCCAGGGGC	3503	GCCCCUGGGUGACAUUAAA
siRNA 480	480	UUAAUGUCACCCAGGGGCU	3504	AGCCCCUGGGUGACAUUAA
siRNA 481	481	UAAUGUCACCCAGGGGCUG	3505	CAGCCCCUGGGUGACAUUA
siRN	482	AAUGUCACCCAGGGG	350	CCAGCCCCUGGGUGA

[0715]

A 482		CUGG	6	CAUU
siRNA 483	483	AUGUCACCCAGGGGCUGGA	3507	UCCAGCCCCUGGGUGACAU
siRNA 484	484	UGUCACCCAGGGGCUGGAG	3508	CUCCAGCCCCUGGGUGACA
siRNA 485	485	GUCACCCAGGGGCUGGAGC	3509	GCUCCAGCCCCUGGGUGAC
siRNA 486	486	UCACCCAGGGGCUGGAGCC	3510	GGCUCCAGCCCCUGGGUGA
siRNA 487	487	CACCCAGGGGCUGGAGCCC	3511	GGGCUCCAGCCCCUGGGUG
siRNA 488	488	ACCCAGGGGCUGGAGCCCA	3512	UGGGCUCCAGCCCCUGGGU
siRNA 489	489	CCCAGGGGCUGGAGCCCAG	3513	CUGGGCUCCAGCCCCUGGG
siRNA 490	490	CCAGGGGCUGGAGCCCAGA	3514	UCUGGGCUCCAGCCCCUGG
siRNA 491	491	CAGGGGCUGGAGCCCAGAC	3515	GUCUGGGCUCCAGCCCCUG

[0716]

siRNA 492	492	AGGGGCUGGAGCCCAGACC	3516	GGUCUGGGCUCCAGCCCCU
siRNA 493	493	GGGGCUGGAGCCCAGACCU	3517	AGGUCUGGGCUCCAGCCCC
siRNA 494	494	GGGCUGGAGCCCAGACCUC	3518	GAGGUCUGGGCUCCAGCCC
siRNA 495	495	GGCUGGAGCCCAGACCUCU	3519	AGAGGUCUGGGCUCCAGCC
siRNA 496	496	GCUGGAGCCCAGACCUCUG	3520	CAGAGGUCUGGGCUCCAGC
siRNA 497	497	CUGGAGCCCAGACCUCUGG	3521	CCAGAGGUCUGGGCUCCAG
siRNA 498	498	UGGAGCCCAGACCUCUGGC	3522	GCCAGAGGUCUGGGCUCCA
siRNA 499	499	GGAGCCCAGACCUCUGGCA	3523	UGCCAGAGGUCUGGGCUCC
siRNA 500	500	GAGCCCAGACCUCUGGCAG	3524	CUGCCAGAGGUCUGGGCUC
siRNA	501	AGCCCAGACCUCUGGCAGC	3525	GCUGCCAGAGGUCUGGGCU

[0717]

501				
siRNA 502	502	GCCCAGACCUCUGGCAGCU	3526	AGCUGCCAGAGGUCUGGGC
siRNA 503	503	CCCAGACCUCUGGCAGCUC	3527	GAGCUGCCAGAGGUCUGGG
siRNA 504	504	CCAGACCUCUGGCAGCUCU	3528	AGAGCUGCCAGAGGUCUGG
siRNA 505	505	CAGACCUCUGGCAGCUCUC	3529	GAGAGCUGCCAGAGGUCUG
siRNA 506	506	AGACCUCUGGCAGCUCUCA	3530	UGAGAGCUGCCAGAGGUCU
siRNA 507	507	GACCUCUGGCAGCUCUCAC	3531	GUGAGAGCUGCCAGAGGUC
siRNA 508	508	ACCUCUGGCAGCUCUCACU	3532	AGUGAGAGCUGCCAGAGGU
siRNA 509	509	CCUCUGGCAGCUCUCACUU	3533	AAGUGAGAGCUGCCAGAGG
siRNA 510	510	CUCUGGCAGCUCUCACUUU	3534	AAAGUGAGAGCUGCCAGAG
siRN	511	UCUGGCAGCUCUCAC	353	GAAAGUGAGAGCUGC

[0718]

A 511		UUUC	5	CAGA
siRNA 512	512	CUGGCAGCUCUCACUUUCA	3536	UGAAAGUGAGAGCUGCCAG
siRNA 513	513	UGGCAGCUCUCACUUUCAC	3537	GUGAAAGUGAGAGCUGCCA
siRNA 514	514	GGCAGCUCUCACUUUCACA	3538	UGUGAAAGUGAGAGCUGCC
siRNA 515	515	GCAGCUCUCACUUUCACAA	3539	UUGUGAAAGUGAGAGCUGC
siRNA 516	516	CAGCUCUCACUUUCACAAU	3540	AUUGUGAAAGUGAGAGCUG
siRNA 517	517	AGCUCUCACUUUCACAAUG	3541	CAUUGUGAAAGUGAGAGCU
siRNA 518	518	GCUCUCACUUUCACAAUGC	3542	GCAUUGUGAAAGUGAGAGC
siRNA 519	519	CUCUCACUUUCACAAUGCC	3543	GGCAUUGUGAAAGUGAGAG
siRNA 520	520	UCUCACUUUCACAAUGCCC	3544	GGGCAUUGUGAAAGUGAGA

[0719]

siRNA 521	521	CUCACUUUCACAAUGCCCU	3545	AGGGCAUUGUGAAAGUGAG
siRNA 522	522	UCACUUUCACAAUGCCCUU	3546	AAGGGCAUUGUGAAAGUGA
siRNA 523	523	CACUUUCACAAUGCCCUUG	3547	CAAGGGCAUUGUGAAAGUG
siRNA 524	524	ACUUUCACAAUGCCCUUGG	3548	CCAAGGGCAUUGUGAAAGU
siRNA 525	525	CUUUCACAAUGCCCUUGGG	3549	CCCAAGGGCAUUGUGAAAG
siRNA 526	526	UUUCACAAUGCCCUUGGGC	3550	GCCCAAGGGCAUUGUGAAA
siRNA 527	527	UUCACAAUGCCCUUGGGCU	3551	AGCCCAAGGGCAUUGUGAA
siRNA 528	528	UCACAAUGCCCUUGGGCUG	3552	CAGCCCAAGGGCAUUGUGA
siRNA 529	529	CACAAUGCCCUUGGGCUGA	3553	UCAGCCCAAGGGCAUUGUG
siRNA	530	ACAAUGCCCUUGGGCUGAC	3554	GUCAGCCCAAGGGCAUUGU

[0720]

530				
siRNA 531	531	CAAUGCCCUUGGGCUGACU	3555	AGUCAGCCCAAGGGCAUUG
siRNA 532	532	AAUGCCCUUGGGCUGACUA	3556	UAGUCAGCCCAAGGGCAUU
siRNA 533	533	AUGCCCUUGGGCUGACUAG	3557	CUAGUCAGCCCAAGGGCAU
siRNA 534	534	UGCCCUUGGGCUGACUAGG	3558	CCUAGUCAGCCCAAGGGCA
siRNA 535	535	GCCCUUGGGCUGACUAGGC	3559	GCCUAGUCAGCCCAAGGGC
siRNA 536	536	CCCUUGGGCUGACUAGGCU	3560	AGCCUAGUCAGCCCAAGGG
siRNA 537	537	CCUUGGGCUGACUAGGCUG	3561	CAGCCUAGUCAGCCCAAGG
siRNA 538	538	CUUGGGCUGACUAGGCUGC	3562	GCAGCCUAGUCAGCCCAAG
siRNA 539	539	UUGGGCUGACUAGGCUGCA	3563	UGCAGCCUAGUCAGCCCAA
siRN	540	UGGGCUGACUAGGCU	356	CUGCAGCCUAGUCAG

	A 540		GCAG	4	CCCA
	siRNA 541	541	GGGCUGACUAGGCUGCAGA	3565	UCUGCAGCCUAGUCAGCCC
	siRNA 542	542	GGCUGACUAGGCUGCAGAG	3566	CUCUGCAGCCUAGUCAGCC
	siRNA 543	543	GCUGACUAGGCUGCAGAGG	3567	CCUCUGCAGCCUAGUCAGC
	siRNA 544	544	CUGACUAGGCUGCAGAGGG	3568	CCCUCUGCAGCCUAGUCAG
[0721]	siRNA 545	545	UGACUAGGCUGCAGAGGGG	3569	CCCCUCUGCAGCCUAGUCA
	siRNA 546	546	GACUAGGCUGCAGAGGGGU	3570	ACCCCUCUGCAGCCUAGUC
	siRNA 547	547	ACUAGGCUGCAGAGGGGUU	3571	AACCCCUCUGCAGCCUAGU
	siRNA 548	548	CUAGGCUGCAGAGGGGUUU	3572	AAACCCCUCUGCAGCCUAG
	siRNA 549	549	UAGGCUGCAGAGGGGUUUC	3573	GAAACCCCUCUGCAGCCUA

[0722]

siRNA 550	550	AGGCUGCAGAGGGGUUUCA	3574	UGAAACCCCUCUGCAGCCU
siRNA 551	551	GGCUGCAGAGGGGUUUCAC	3575	GUGAAACCCCUCUGCAGCC
siRNA 552	552	GCUGCAGAGGGGUUUCACC	3576	GGUGAAACCCCUCUGCAGC
siRNA 553	553	CUGCAGAGGGGUUUCACCC	3577	GGGUGAAACCCCUCUGCAG
siRNA 554	554	UGCAGAGGGGUUUCACCCC	3578	GGGGUGAAACCCCUCUGCA
siRNA 555	555	GCAGAGGGGUUUCACCCCA	3579	UGGGGUGAAACCCCUCUGC
siRNA 556	556	CAGAGGGGUUUCACCCCAA	3580	UUGGGGUGAAACCCCUCUG
siRNA 557	557	AGAGGGGUUUCACCCCAAC	3581	GUUGGGGUGAAACCCCUCU
siRNA 558	558	GAGGGGUUUCACCCCAACC	3582	GGUUGGGGUGAAACCCCUC
siRNA	559	AGGGGUUUCACCCCAACCC	3583	GGGUUGGGGUGAAACCCCU

[0723]

559				
siRNA 560	560	GGGGUUUCACCCCAACCCC	3584	GGGGUUGGGGUGAAACCCC
siRNA 561	561	GGGUUUCACCCCAACCCCA	3585	UGGGGUUGGGGUGAAACCC
siRNA 562	562	GGUUUCACCCCAACCCCAG	3586	CUGGGGUUGGGGUGAAACC
siRNA 563	563	GUUUCACCCCAACCCCAGG	3587	CCUGGGGUUGGGGUGAAAC
siRNA 564	564	UUUCACCCCAACCCCAGGG	3588	CCCUGGGGUUGGGGUGAAA
siRNA 565	565	UUCACCCCAACCCCAGGGC	3589	GCCCUGGGGUUGGGGUGAA
siRNA 566	566	UCACCCCAACCCCAGGGCA	3590	UGCCCUGGGGUUGGGGUGA
siRNA 567	567	CACCCCAACCCCAGGGCAC	3591	GUGCCCUGGGGUUGGGGUG
siRNA 568	568	ACCCCAACCCCAGGGCACC	3592	GGUGCCCUGGGGUUGGGGU
siRN	569	CCCCAACCCCAGGGC	359	AGGUGCCCUGGGGUU

	A 569		ACCU	3	GGGG
	siRNA 570	570	CCCAACCCCAGGGCACCUC	3594	GAGGUGCCCUGGGGUUGGG
	siRNA 571	571	CCAACCCCAGGGCACCUCA	3595	UGAGGUGCCCUGGGGUUGG
	siRNA 572	572	CAACCCCAGGGCACCUCAA	3596	UUGAGGUGCCCUGGGGUUG
	siRNA 573	573	AACCCCAGGGCACCUCAAG	3597	CUUGAGGUGCCCUGGGGUU
[0724]	siRNA 574	574	ACCCCAGGGCACCUCAAGU	3598	ACUUGAGGUGCCCUGGGGU
	siRNA 575	575	CCCCAGGGCACCUCAAGUG	3599	CACUUGAGGUGCCCUGGGG
	siRNA 576	576	CCCAGGGCACCUCAAGUGU	3600	ACACUUGAGGUGCCCUGGG
	siRNA 577	577	CCAGGGCACCUCAAGUGUC	3601	GACACUUGAGGUGCCCUGG
	siRNA 578	578	CAGGGCACCUCAAGUGUCC	3602	GGACACUUGAGGUGCCCUG

[0725]

siRNA 579	579	AGGGCACCUCAAGUGUCCC	3603	GGGACACUUGAGGUGCCCU
siRNA 580	580	GGGCACCUCAAGUGUCCCC	3604	GGGGACACUUGAGGUGCCC
siRNA 581	581	GGCACCUCAAGUGUCCCCA	3605	UGGGGACACUUGAGGUGCC
siRNA 582	582	GCACCUCAAGUGUCCCCAC	3606	GUGGGGACACUUGAGGUGC
siRNA 583	583	CACCUCAAGUGUCCCCACC	3607	GGUGGGGACACUUGAGGUG
siRNA 584	584	ACCUCAAGUGUCCCCACCA	3608	UGGUGGGGACACUUGAGGU
siRNA 585	585	CCUCAAGUGUCCCCACCAA	3609	UUGGUGGGGACACUUGAGG
siRNA 586	586	CUCAAGUGUCCCCACCAAA	3610	UUUGGUGGGGACACUUGAG
siRNA 587	587	UCAAGUGUCCCCACCAAAC	3611	GUUUGGUGGGGACACUUGA
siRNA	588	CAAGUGUCCCCACCAAACC	3612	GGUUUGGUGGGGACACUUG

[0726]

588				
siRNA 589	589	AAGUGUCCCCACCAAACCU	3613	AGGUUUGGUGGGGACACUU
siRNA 590	590	AGUGUCCCCACCAAACCUU	3614	AAGGUUUGGUGGGGACACU
siRNA 591	591	GUGUCCCCACCAAACCUUC	3615	GAAGGUUUGGUGGGGACAC
siRNA 592	592	UGUCCCCACCAAACCUUCC	3616	GGAAGGUUUGGUGGGGACA
siRNA 593	593	GUCCCCACCAAACCUUCCU	3617	AGGAAGGUUUGGUGGGGAC
siRNA 594	594	UCCCCACCAAACCUUCCUA	3618	UAGGAAGGUUUGGUGGGGA
siRNA 595	595	CCCCACCAAACCUUCCUAA	3619	UUAGGAAGGUUUGGUGGGG
siRNA 596	596	CCCACCAAACCUUCCUAAC	3620	GUUAGGAAGGUUUGGUGGG
siRNA 597	597	CCACCAAACCUUCCUAACA	3621	UGUUAGGAAGGUUUGGUGG
siRN	598	CACCAAACCUUCCUA	362	GUGUUAGGAAGGUUU

	A 598		ACAC	2	GGUG
	siRNA 599	599	ACCAAACCUUCCUAACACC	3623	GGUGUUAGGAAGGUUUGGU
	siRNA 600	600	CCAAACCUUCCUAACACCU	3624	AGGUGUUAGGAAGGUUUGG
	siRNA 601	601	CAAACCUUCCUAACACCUG	3625	CAGGUGUUAGGAAGGUUUG
	siRNA 602	602	AAACCUUCCUAACACCUGU	3626	ACAGGUGUUAGGAAGGUUU
[0727]	siRNA 603	603	AACCUUCCUAACACCUGUC	3627	GACAGGUGUUAGGAAGGUU
	siRNA 604	604	ACCUUCCUAACACCUGUCC	3628	GGACAGGUGUUAGGAAGGU
	siRNA 605	605	CCUUCCUAACACCUGUCCA	3629	UGGACAGGUGUUAGGAAGG
	siRNA 606	606	CUUCCUAACACCUGUCCAC	3630	GUGGACAGGUGUUAGGAAG
	siRNA 607	607	UUCCUAACACCUGUCCACU	3631	AGUGGACAGGUGUUAGGAA

[0728]

siRNA 608	608	UCCUAACACCUGUCCACUA	3632	UAGUGGACAGGUGUUAGGA
siRNA 609	609	CCUAACACCUGUCCACUAA	3633	UUAGUGGACAGGUGUUAGG
siRNA 610	610	CUAACACCUGUCCACUAAG	3634	CUUAGUGGACAGGUGUUAG
siRNA 611	611	UAACACCUGUCCACUAAGC	3635	GCUUAGUGGACAGGUGUUA
siRNA 612	612	AACACCUGUCCACUAAGCU	3636	AGCUUAGUGGACAGGUGUU
siRNA 613	613	ACACCUGUCCACUAAGCUG	3637	CAGCUUAGUGGACAGGUGU
siRNA 614	614	CACCUGUCCACUAAGCUGU	3638	ACAGCUUAGUGGACAGGUG
siRNA 615	615	ACCUGUCCACUAAGCUGUA	3639	UACAGCUUAGUGGACAGGU
siRNA 616	616	CCUGUCCACUAAGCUGUAC	3640	GUACAGCUUAGUGGACAGG
siRNA	617	CUGUCCACUAAGCUGUACU	3641	AGUACAGCUUAGUGGACAG

[0729]

617				
siRNA 618	618	UGUCCACUAAGCUGUACUA	3642	UAGUACAGCUUAGUGGACA
siRNA 619	619	GUCCACUAAGCUGUACUAG	3643	CUAGUACAGCUUAGUGGAC
siRNA 620	620	UCCACUAAGCUGUACUAGG	3644	CCUAGUACAGCUUAGUGGA
siRNA 621	621	CCACUAAGCUGUACUAGGC	3645	GCCUAGUACAGCUUAGUGG
siRNA 622	622	CACUAAGCUGUACUAGGCC	3646	GGCCUAGUACAGCUUAGUG
siRNA 623	623	ACUAAGCUGUACUAGGCCC	3647	GGGCCUAGUACAGCUUAGU
siRNA 624	624	CUAAGCUGUACUAGGCCCU	3648	AGGGCCUAGUACAGCUUAG
siRNA 625	625	UAAGCUGUACUAGGCCCUU	3649	AAGGGCCUAGUACAGCUUA
siRNA 626	626	AAGCUGUACUAGGCCCUUG	3650	CAAGGGCCUAGUACAGCUU
siRN	627	AGCUGUACUAGGCCC	365	GCAAGGGCCUAGUAC

[0730]

A 627		UUGC	1	AGCU
siRNA 628	628	GCUGUACUAGGCCCUUGCA	3652	UGCAAGGGCCUAGUACAGC
siRNA 629	629	CUGUACUAGGCCCUUGCAA	3653	UUGCAAGGGCCUAGUACAG
siRNA 630	630	UGUACUAGGCCCUUGCAAC	3654	GUUGCAAGGGCCUAGUACA
siRNA 631	631	GUACUAGGCCCUUGCAACU	3655	AGUUGCAAGGGCCUAGUAC
siRNA 632	632	UACUAGGCCCUUGCAACUG	3656	CAGUUGCAAGGGCCUAGUA
siRNA 633	633	ACUAGGCCCUUGCAACUGA	3657	UCAGUUGCAAGGGCCUAGU
siRNA 634	634	CUAGGCCCUUGCAACUGAC	3658	GUCAGUUGCAAGGGCCUAG
siRNA 635	635	UAGGCCCUUGCAACUGACC	3659	GGUCAGUUGCAAGGGCCUA
siRNA 636	636	AGGCCCUUGCAACUGACCU	3660	AGGUCAGUUGCAAGGGCCU

[0731]

siRNA 637	637	GGCCCUUGCAACUGACCUA	3661	UAGGUCAGUUGCAAGGGCC
siRNA 638	638	GCCCUUGCAACUGACCUAU	3662	AUAGGUCAGUUGCAAGGGC
siRNA 639	639	CCCUUGCAACUGACCUAUG	3663	CAUAGGUCAGUUGCAAGGG
siRNA 640	640	CCUUGCAACUGACCUAUGG	3664	CCAUAGGUCAGUUGCAAGG
siRNA 641	641	CUUGCAACUGACCUAUGGG	3665	CCCAUAGGUCAGUUGCAAG
siRNA 642	642	UUGCAACUGACCUAUGGGA	3666	UCCCAUAGGUCAGUUGCAA
siRNA 643	643	UGCAACUGACCUAUGGGAC	3667	GUCCCAUAGGUCAGUUGCA
siRNA 644	644	GCAACUGACCUAUGGGACC	3668	GGUCCCAUAGGUCAGUUGC
siRNA 645	645	CAACUGACCUAUGGGACCU	3669	AGGUCCCAUAGGUCAGUUG
siRNA	646	AACUGACCUAUGGGACCUG	3670	CAGGUCCCAUAGGUCAGUU

[0732]

646				
siRNA 647	647	ACUGACCUAUGGGACCUGA	3671	UCAGGUCCCAUAGGUCAGU
siRNA 648	648	CUGACCUAUGGGACCUGAG	3672	CUCAGGUCCCAUAGGUCAG
siRNA 649	649	UGACCUAUGGGACCUGAGG	3673	CCUCAGGUCCCAUAGGUCA
siRNA 650	650	GACCUAUGGGACCUGAGGC	3674	GCCUCAGGUCCCAUAGGUC
siRNA 651	651	ACCUAUGGGACCUGAGGCC	3675	GGCCUCAGGUCCCAUAGGU
siRNA 652	652	CCUAUGGGACCUGAGGCCU	3676	AGGCCUCAGGUCCCAUAGG
siRNA 653	653	CUAUGGGACCUGAGGCCUG	3677	CAGGCCUCAGGUCCCAUAG
siRNA 654	654	UAUGGGACCUGAGGCCUGG	3678	CCAGGCCUCAGGUCCCAUA
siRNA 655	655	AUGGGACCUGAGGCCUGGC	3679	GCCAGGCCUCAGGUCCCAU
siRN	656	UGGGACCUGAGGCCU	368	GGCCAGGCCUCAGGU

	A 656		GGCC	0	CCCA
	siRNA 657	657	GGGACCUGAGGCCUGGCCC	3681	GGGCCAGGCCUCAGGUCCC
	siRNA 658	658	GGACCUGAGGCCUGGCCCC	3682	GGGGCCAGGCCUCAGGUCC
	siRNA 659	659	GACCUGAGGCCUGGCCCCU	3683	AGGGGCCAGGCCUCAGGUC
	siRNA 660	660	ACCUGAGGCCUGGCCCCUC	3684	GAGGGGCCAGGCCUCAGGU
[0733]	siRNA 661	661	CCUGAGGCCUGGCCCCUCA	3685	UGAGGGGCCAGGCCUCAGG
	siRNA 662	662	CUGAGGCCUGGCCCCUCAU	3686	AUGAGGGGCCAGGCCUCAG
	siRNA 663	663	UGAGGCCUGGCCCCUCAUG	3687	CAUGAGGGGCCAGGCCUCA
	siRNA 664	664	GAGGCCUGGCCCCUCAUGG	3688	CCAUGAGGGGCCAGGCCUC
	siRNA 665	665	AGGCCUGGCCCCUCAUGGC	3689	GCCAUGAGGGGCCAGGCCU

[0734]

siRNA 666	666	GGCCUGGCCCCUCAUGGCU	3690	AGCCAUGAGGGGCCAGGCC
siRNA 667	667	GCCUGGCCCCUCAUGGCUC	3691	GAGCCAUGAGGGGCCAGGC
siRNA 668	668	CCUGGCCCCUCAUGGCUCC	3692	GGAGCCAUGAGGGGCCAGG
siRNA 669	669	CUGGCCCCUCAUGGCUCCU	3693	AGGAGCCAUGAGGGGCCAG
siRNA 670	670	UGGCCCCUCAUGGCUCCUG	3694	CAGGAGCCAUGAGGGGCCA
siRNA 671	671	GGCCCCUCAUGGCUCCUGU	3695	ACAGGAGCCAUGAGGGGCC
siRNA 672	672	GCCCCUCAUGGCUCCUGUC	3696	GACAGGAGCCAUGAGGGGC
siRNA 673	673	CCCCUCAUGGCUCCUGUCA	3697	UGACAGGAGCCAUGAGGGG
siRNA 674	674	CCCUCAUGGCUCCUGUCAC	3698	GUGACAGGAGCCAUGAGGG
siRNA	675	CCUCAUGGCUCCUGUCACC	3699	GGUGACAGGAGCCAUGAGG

[0735]

675				
siRNA 676	676	CUCAUGGCUCCUGUCACCA	3700	UGGUGACAGGAGCCAUGAG
siRNA 677	677	UCAUGGCUCCUGUCACCAG	3701	CUGGUGACAGGAGCCAUGA
siRNA 678	678	CAUGGCUCCUGUCACCAGG	3702	CCUGGUGACAGGAGCCAUG
siRNA 679	679	AUGGCUCCUGUCACCAGGU	3703	ACCUGGUGACAGGAGCCAU
siRNA 680	680	UGGCUCCUGUCACCAGGUC	3704	GACCUGGUGACAGGAGCCA
siRNA 681	681	GGCUCCUGUCACCAGGUCU	3705	AGACCUGGUGACAGGAGCC
siRNA 682	682	GCUCCUGUCACCAGGUCUC	3706	GAGACCUGGUGACAGGAGC
siRNA 683	683	CUCCUGUCACCAGGUCUCA	3707	UGAGACCUGGUGACAGGAG
siRNA 684	684	UCCUGUCACCAGGUCUCAG	3708	CUGAGACCUGGUGACAGGA
siRN	685	CCUGUCACCAGGUCU	370	CCUGAGACCUGGUGA

	A 685		CAGG	9	CAGG
	siRNA 686	686	CUGUCACCAGGUCUCAGGU	3710	ACCUGAGACCUGGUGACAG
	siRNA 687	687	UGUCACCAGGUCUCAGGUC	3711	GACCUGAGACCUGGUGACA
	siRNA 688	688	GUCACCAGGUCUCAGGUCA	3712	UGACCUGAGACCUGGUGAC
	siRNA 689	689	UCACCAGGUCUCAGGUCAG	3713	CUGACCUGAGACCUGGUGA
[0736]	siRNA 690	690	CACCAGGUCUCAGGUCAGG	3714	CCUGACCUGAGACCUGGUG
	siRNA 691	691	ACCAGGUCUCAGGUCAGGG	3715	CCCUGACCUGAGACCUGGU
	siRNA 692	692	CCAGGUCUCAGGUCAGGGU	3716	ACCCUGACCUGAGACCUGG
	siRNA 693	693	CAGGUCUCAGGUCAGGGUC	3717	GACCCUGACCUGAGACCUG
	siRNA 694	694	AGGUCUCAGGUCAGGGUCC	3718	GGACCCUGACCUGAGACCU

[0737]

siRNA 695	695	GGUCUCAGGUCAGGGUCCA	3719	UGGACCCUGACCUGAGACC
siRNA 696	696	GUCUCAGGUCAGGGUCCAG	3720	CUGGACCCUGACCUGAGAC
siRNA 697	697	UCUCAGGUCAGGGUCCAGC	3721	GCUGGACCCUGACCUGAGA
siRNA 698	698	CUCAGGUCAGGGUCCAGCA	3722	UGCUGGACCCUGACCUGAG
siRNA 699	699	UCAGGUCAGGGUCCAGCAG	3723	CUGCUGGACCCUGACCUGA
siRNA 700	700	CAGGUCAGGGUCCAGCAGG	3724	CCUGCUGGACCCUGACCUG
siRNA 701	701	AGGUCAGGGUCCAGCAGGC	3725	GCCUGCUGGACCCUGACCU
siRNA 702	702	GGUCAGGGUCCAGCAGGCC	3726	GGCCUGCUGGACCCUGACC
siRNA 703	703	GUCAGGGUCCAGCAGGCCC	3727	GGGCCUGCUGGACCCUGAC
siRNA	704	UCAGGGUCCAGCAGGCCCU	3728	AGGGCCUGCUGGACCCUGA

[0738]

704				
siRNA 705	705	CAGGGUCCAGCAGGCCCUG	3729	CAGGGCCUGCUGGACCCUG
siRNA 706	706	AGGGUCCAGCAGGCCCUGA	3730	UCAGGGCCUGCUGGACCCU
siRNA 707	707	GGGUCCAGCAGGCCCUGAG	3731	CUCAGGGCCUGCUGGACCC
siRNA 708	708	GGUCCAGCAGGCCCUGAGC	3732	GCUCAGGGCCUGCUGGACC
siRNA 709	709	GUCCAGCAGGCCCUGAGCU	3733	AGCUCAGGGCCUGCUGGAC
siRNA 710	710	UCCAGCAGGCCCUGAGCUG	3734	CAGCUCAGGGCCUGCUGGA
siRNA 711	711	CCAGCAGGCCCUGAGCUGA	3735	UCAGCUCAGGGCCUGCUGG
siRNA 712	712	CAGCAGGCCCUGAGCUGAC	3736	GUCAGCUCAGGGCCUGCUG
siRNA 713	713	AGCAGGCCCUGAGCUGACG	3737	CGUCAGCUCAGGGCCUGCU
siRN	714	GCAGGCCCUGAGCUG	373	ACGUCAGCUCAGGGC

	A 714		ACGU	8	CUGC
	siRNA 715	715	CAGGCCCUGAGCUGACGUG	3739	CACGUCAGCUCAGGGCCUG
	siRNA 716	716	AGGCCCUGAGCUGACGUGU	3740	ACACGUCAGCUCAGGGCCU
	siRNA 717	717	GGCCCUGAGCUGACGUGUG	3741	CACACGUCAGCUCAGGGCC
	siRNA 718	718	GCCCUGAGCUGACGUGUGG	3742	CCACACGUCAGCUCAGGGC
[0739]	siRNA 719	719	CCCUGAGCUGACGUGUGGA	3743	UCCACACGUCAGCUCAGGG
	siRNA 720	720	CCUGAGCUGACGUGUGGAG	3744	CUCCACACGUCAGCUCAGG
	siRNA 721	721	CUGAGCUGACGUGUGGAGC	3745	GCUCCACACGUCAGCUCAG
	siRNA 722	722	UGAGCUGACGUGUGGAGCC	3746	GGCUCCACACGUCAGCUCA
	siRNA 723	723	GAGCUGACGUGUGGAGCCA	3747	UGGCUCCACACGUCAGCUC

[0740]

siRNA 724	724	AGCUGACGUGUGGAGCCAG	3748	CUGGCUCCACACGUCAGCU
siRNA 725	725	GCUGACGUGUGGAGCCAGA	3749	UCUGGCUCCACACGUCAGC
siRNA 726	726	CUGACGUGUGGAGCCAGAG	3750	CUCUGGCUCCACACGUCAG
siRNA 727	727	UGACGUGUGGAGCCAGAGC	3751	GCUCUGGCUCCACACGUCA
siRNA 728	728	GACGUGUGGAGCCAGAGCC	3752	GGCUCUGGCUCCACACGUC
siRNA 729	729	ACGUGUGGAGCCAGAGCCA	3753	UGGCUCUGGCUCCACACGU
siRNA 730	730	CGUGUGGAGCCAGAGCCAC	3754	GUGGCUCUGGCUCCACACG
siRNA 731	731	GUGUGGAGCCAGAGCCACC	3755	GGUGGCUCUGGCUCCACAC
siRNA 732	732	UGUGGAGCCAGAGCCACCC	3756	GGGUGGCUCUGGCUCCACA
siRNA	733	GUGGAGCCAGAGCCACCCA	3757	UGGGUGGCUCUGGCUCCAC

[0741]

733				
siRNA 734	734	UGGAGCCAGAGCCACCCAA	3758	UUGGGUGGCUCUGGCUCCA
siRNA 735	735	GGAGCCAGAGCCACCCAAU	3759	AUUGGGUGGCUCUGGCUCC
siRNA 736	736	GAGCCAGAGCCACCCAAUC	3760	GAUUGGGUGGCUCUGGCUC
siRNA 737	737	AGCCAGAGCCACCCAAUCC	3761	GGAUUGGGUGGCUCUGGCU
siRNA 738	738	GCCAGAGCCACCCAAUCCC	3762	GGGAUUGGGUGGCUCUGGC
siRNA 739	739	CCAGAGCCACCCAAUCCCG	3763	CGGGAUUGGGUGGCUCUGG
siRNA 740	740	CAGAGCCACCCAAUCCCGU	3764	ACGGGAUUGGGUGGCUCUG
siRNA 741	741	AGAGCCACCCAAUCCCGUA	3765	UACGGGAUUGGGUGGCUCU
siRNA 742	742	GAGCCACCCAAUCCCGUAG	3766	CUACGGGAUUGGGUGGCUC
siRN	743	AGCCACCCAAUCCCG	376	CCUACGGGAUUGGGU

[0742]

A 743		UAGG	7	GGCU
siRNA 744	744	GCCACCCAAUCCCGUAGGG	3768	CCCUACGGGAUUGGGUGGC
siRNA 745	745	CCACCCAAUCCCGUAGGGA	3769	UCCCUACGGGAUUGGGUGG
siRNA 746	746	CACCCAAUCCCGUAGGGAC	3770	GUCCCUACGGGAUUGGGUG
siRNA 747	747	ACCCAAUCCCGUAGGGACA	3771	UGUCCCUACGGGAUUGGGU
siRNA 748	748	CCCAAUCCCGUAGGGACAG	3772	CUGUCCCUACGGGAUUGGG
siRNA 749	749	CCAAUCCCGUAGGGACAGG	3773	CCUGUCCCUACGGGAUUGG
siRNA 750	750	CAAUCCCGUAGGGACAGGU	3774	ACCUGUCCCUACGGGAUUG
siRNA 751	751	AAUCCCGUAGGGACAGGUU	3775	AACCUGUCCCUACGGGAUU
siRNA 752	752	AUCCCGUAGGGACAGGUUU	3776	AAACCUGUCCCUACGGGAU

[0743]

siRNA 753	753	UCCCGUAGGGACAGGUUUC	3777	GAAACCUGUCCCUACGGGA
siRNA 754	754	CCCGUAGGGACAGGUUUCA	3778	UGAAACCUGUCCCUACGGG
siRNA 755	755	CCGUAGGGACAGGUUUCAC	3779	GUGAAACCUGUCCCUACGG
siRNA 756	756	CGUAGGGACAGGUUUCACA	3780	UGUGAAACCUGUCCCUACG
siRNA 757	757	GUAGGGACAGGUUUCACAA	3781	UUGUGAAACCUGUCCCUAC
siRNA 758	758	UAGGGACAGGUUUCACAAC	3782	GUUGUGAAACCUGUCCCUA
siRNA 759	759	AGGGACAGGUUUCACAACU	3783	AGUUGUGAAACCUGUCCCU
siRNA 760	760	GGGACAGGUUUCACAACUU	3784	AAGUUGUGAAACCUGUCCC
siRNA 761	761	GGACAGGUUUCACAACUUC	3785	GAAGUUGUGAAACCUGUCC
siRNA	762	GACAGGUUUCACAACUUCC	3786	GGAAGUUGUGAAACCUGUC

[0744]

762				
siRNA 763	763	ACAGGUUUCACAACUUCCC	3787	GGGAAGUUGUGAAACCUGU
siRNA 764	764	CAGGUUUCACAACUUCCCG	3788	CGGGAAGUUGUGAAACCUG
siRNA 765	765	AGGUUUCACAACUUCCCGG	3789	CCGGGAAGUUGUGAAACCU
siRNA 766	766	GGUUUCACAACUUCCCGGA	3790	UCCGGGAAGUUGUGAAACC
siRNA 767	767	GUUUCACAACUUCCCGGAU	3791	AUCCGGGAAGUUGUGAAAC
siRNA 768	768	UUUCACAACUUCCCGGAUG	3792	CAUCCGGGAAGUUGUGAAA
siRNA 769	769	UUCACAACUUCCCGGAUGG	3793	CCAUCCGGGAAGUUGUGAA
siRNA 770	770	UCACAACUUCCCGGAUGGG	3794	CCCAUCCGGGAAGUUGUGA
siRNA 771	771	CACAACUUCCCGGAUGGGG	3795	CCCCAUCCGGGAAGUUGUG
siRN	772	ACAACUUCCCGGAUG	379	GCCCCAUCCGGGAAG

[0745]

A 772		GGGC	6	UUGU
siRNA 773	773	CAACUUCCCGGAUGGGGCU	3797	AGCCCCAUCCGGGAAGUUG
siRNA 774	774	AACUUCCCGGAUGGGGCUG	3798	CAGCCCCAUCCGGGAAGUU
siRNA 775	775	ACUUCCCGGAUGGGGCUGU	3799	ACAGCCCCAUCCGGGAAGU
siRNA 776	776	CUUCCCGGAUGGGGCUGUG	3800	CACAGCCCCAUCCGGGAAG
siRNA 777	777	UUCCCGGAUGGGGCUGUGG	3801	CCACAGCCCCAUCCGGGAA
siRNA 778	778	UCCCGGAUGGGGCUGUGGU	3802	ACCACAGCCCCAUCCGGGA
siRNA 779	779	CCCGGAUGGGGCUGUGGUG	3803	CACCACAGCCCCAUCCGGG
siRNA 780	780	CCGGAUGGGGCUGUGGUGG	3804	CCACCACAGCCCCAUCCGG
siRNA 781	781	CGGAUGGGGCUGUGGUGGG	3805	CCCACCACAGCCCCAUCCG

[0746]

siRNA 782	782	GGAUGGGGCUGUGGUGGGU	3806	ACCCACCACAGCCCCAUCC
siRNA 783	783	GAUGGGGCUGUGGUGGGUC	3807	GACCCACCACAGCCCCAUC
siRNA 784	784	AUGGGGCUGUGGUGGGUCA	3808	UGACCCACCACAGCCCCAU
siRNA 785	785	UGGGGCUGUGGUGGGUCAC	3809	GUGACCCACCACAGCCCCA
siRNA 786	786	GGGGCUGUGGUGGGUCACA	3810	UGUGACCCACCACAGCCCC
siRNA 787	787	GGGCUGUGGUGGGUCACAG	3811	CUGUGACCCACCACAGCCC
siRNA 788	788	GGCUGUGGUGGGUCACAGU	3812	ACUGUGACCCACCACAGCC
siRNA 789	789	GCUGUGGUGGGUCACAGUG	3813	CACUGUGACCCACCACAGC
siRNA 790	790	CUGUGGUGGGUCACAGUGC	3814	GCACUGUGACCCACCACAG
siRNA	791	UGUGGUGGGUCACAGUGCA	3815	UGCACUGUGACCCACCACA

[0747]

791				
siRNA 792	792	GUGGUGGGUCACAGUGCAG	3816	CUGCACUGUGACCCACCAC
siRNA 793	793	UGGUGGGUCACAGUGCAGC	3817	GCUGCACUGUGACCCACCA
siRNA 794	794	GGUGGGUCACAGUGCAGCC	3818	GGCUGCACUGUGACCCACC
siRNA 795	795	GUGGGUCACAGUGCAGCCU	3819	AGGCUGCACUGUGACCCAC
siRNA 796	796	UGGGUCACAGUGCAGCCUC	3820	GAGGCUGCACUGUGACCCA
siRNA 797	797	GGGUCACAGUGCAGCCUCC	3821	GGAGGCUGCACUGUGACCC
siRNA 798	798	GGUCACAGUGCAGCCUCCA	3822	UGGAGGCUGCACUGUGACC
siRNA 799	799	GUCACAGUGCAGCCUCCAG	3823	CUGGAGGCUGCACUGUGAC
siRNA 800	800	UCACAGUGCAGCCUCCAGC	3824	GCUGGAGGCUGCACUGUGA
siRN	801	CACAGUGCAGCCUCC	382	GGCUGGAGGCUGCAC

[0748]

A 801		AGCC	5	UGUG
siRNA 802	802	ACAGUGCAGCCUCCAGCCA	3826	UGGCUGGAGGCUGCACUGU
siRNA 803	803	CAGUGCAGCCUCCAGCCAG	3827	CUGGCUGGAGGCUGCACUG
siRNA 804	804	AGUGCAGCCUCCAGCCAGA	3828	UCUGGCUGGAGGCUGCACU
siRNA 805	805	GUGCAGCCUCCAGCCAGAA	3829	UUCUGGCUGGAGGCUGCAC
siRNA 806	806	UGCAGCCUCCAGCCAGAAG	3830	CUUCUGGCUGGAGGCUGCA
siRNA 807	807	GCAGCCUCCAGCCAGAAGG	3831	CCUUCUGGCUGGAGGCUGC
siRNA 808	808	CAGCCUCCAGCCAGAAGGA	3832	UCCUUCUGGCUGGAGGCUG
siRNA 809	809	AGCCUCCAGCCAGAAGGAU	3833	AUCCUUCUGGCUGGAGGCU
siRNA 810	810	GCCUCCAGCCAGAAGGAUG	3834	CAUCCUUCUGGCUGGAGGC

[0749]

siRNA 811	811	CCUCCAGCCAGAAGGAUGG	3835	CCAUCCUUCUGGCUGGAGG
siRNA 812	812	CUCCAGCCAGAAGGAUGGG	3836	CCCAUCCUUCUGGCUGGAG
siRNA 813	813	UCCAGCCAGAAGGAUGGGG	3837	CCCCAUCCUUCUGGCUGGA
siRNA 814	814	CCAGCCAGAAGGAUGGGGU	3838	ACCCCAUCCUUCUGGCUGG
siRNA 815	815	CAGCCAGAAGGAUGGGGUG	3839	CACCCCAUCCUUCUGGCUG
siRNA 816	816	AGCCAGAAGGAUGGGGUGG	3840	CCACCCCAUCCUUCUGGCU
siRNA 817	817	GCCAGAAGGAUGGGGUGGC	3841	GCCACCCCAUCCUUCUGGC
siRNA 818	818	CCAGAAGGAUGGGGUGGCU	3842	AGCCACCCCAUCCUUCUGG
siRNA 819	819	CAGAAGGAUGGGGUGGCUC	3843	GAGCCACCCCAUCCUUCUG
siRNA	820	AGAAGGAUGGGGUGGCUCC	3844	GGAGCCACCCCAUCCUUCU

[0750]

820				
siRNA 821	821	GAAGGAUGGGGUGGCUCCC	3845	GGGAGCCACCCCAUCCUUC
siRNA 822	822	AAGGAUGGGGUGGCUCCCA	3846	UGGGAGCCACCCCAUCCUU
siRNA 823	823	AGGAUGGGGUGGCUCCCAC	3847	GUGGGAGCCACCCCAUCCU
siRNA 824	824	GGAUGGGGUGGCUCCCACU	3848	AGUGGGAGCCACCCCAUCC
siRNA 825	825	GAUGGGGUGGCUCCCACUC	3849	GAGUGGGAGCCACCCCAUC
siRNA 826	826	AUGGGGUGGCUCCCACUCC	3850	GGAGUGGGAGCCACCCCAU
siRNA 827	827	UGGGGUGGCUCCCACUCCU	3851	AGGAGUGGGAGCCACCCCA
siRNA 828	828	GGGGUGGCUCCCACUCCUG	3852	CAGGAGUGGGAGCCACCCC
siRNA 829	829	GGGUGGCUCCCACUCCUGC	3853	GCAGGAGUGGGAGCCACCC
siRN	830	GGUGGCUCCCACUCC	385	AGCAGGAGUGGGAGC

	A 830		UGCU	4	CACC
	siRNA 831	831	GUGGCUCCCACUCCUGCUG	3855	CAGCAGGAGUGGGAGCCAC
	siRNA 832	832	UGGCUCCCACUCCUGCUGC	3856	GCAGCAGGAGUGGGAGCCA
	siRNA 833	833	GGCUCCCACUCCUGCUGCU	3857	AGCAGCAGGAGUGGGAGCC
	siRNA 834	834	GCUCCCACUCCUGCUGCUU	3858	AAGCAGCAGGAGUGGGAGC
[0751]	siRNA 835	835	CUCCCACUCCUGCUGCUUC	3859	GAAGCAGCAGGAGUGGGAG
	siRNA 836	836	UCCCACUCCUGCUGCUUCU	3860	AGAAGCAGCAGGAGUGGGA
	siRNA 837	837	CCCACUCCUGCUGCUUCUG	3861	CAGAAGCAGCAGGAGUGGG
	siRNA 838	838	CCACUCCUGCUGCUUCUGA	3862	UCAGAAGCAGCAGGAGUGG
	siRNA 839	839	CACUCCUGCUGCUUCUGAC	3863	GUCAGAAGCAGCAGGAGUG

[0752]

siRNA 840	840	ACUCCUGCUGCUUCUGACU	3864	AGUCAGAAGCAGCAGGAGU
siRNA 841	841	CUCCUGCUGCUUCUGACUC	3865	GAGUCAGAAGCAGCAGGAG
siRNA 842	842	UCCUGCUGCUUCUGACUCA	3866	UGAGUCAGAAGCAGCAGGA
siRNA 843	843	CCUGCUGCUUCUGACUCAA	3867	UUGAGUCAGAAGCAGCAGG
siRNA 844	844	CUGCUGCUUCUGACUCAAU	3868	AUUGAGUCAGAAGCAGCAG
siRNA 845	845	UGCUGCUUCUGACUCAAUG	3869	CAUUGAGUCAGAAGCAGCA
siRNA 846	846	GCUGCUUCUGACUCAAUGC	3870	GCAUUGAGUCAGAAGCAGC
siRNA 847	847	CUGCUUCUGACUCAAUGCU	3871	AGCAUUGAGUCAGAAGCAG
siRNA 848	848	UGCUUCUGACUCAAUGCUU	3872	AAGCAUUGAGUCAGAAGCA
siRNA	849	GCUUCUGACUCAAUGCUUA	3873	UAAGCAUUGAGUCAGAAGC

[0753]

849				
siRNA 850	850	CUUCUGACUCAAUGCUUAG	3874	CUAAGCAUUGAGUCAGAAG
siRNA 851	851	UUCUGACUCAAUGCUUAGG	3875	CCUAAGCAUUGAGUCAGAA
siRNA 852	852	UCUGACUCAAUGCUUAGGG	3876	CCCUAAGCAUUGAGUCAGA
siRNA 853	853	CUGACUCAAUGCUUAGGGG	3877	CCCCUAAGCAUUGAGUCAG
siRNA 854	854	UGACUCAAUGCUUAGGGGU	3878	ACCCCUAAGCAUUGAGUCA
siRNA 855	855	GACUCAAUGCUUAGGGGUC	3879	GACCCCUAAGCAUUGAGUC
siRNA 856	856	ACUCAAUGCUUAGGGGUCC	3880	GGACCCCUAAGCAUUGAGU
siRNA 857	857	CUCAAUGCUUAGGGGUCCC	3881	GGGACCCCUAAGCAUUGAG
siRNA 858	858	UCAAUGCUUAGGGGUCCCU	3882	AGGGACCCCUAAGCAUUGA
siRN	859	CAAUGCUUAGGGGUC	388	CAGGGACCCCUAAGC

[0754]

A 859		CCUG	3	AUUG
siRNA 860	860	AAUGCUUAGGGGUCCCUGG	3884	CCAGGGACCCCUAAGCAUU
siRNA 861	861	AUGCUUAGGGGUCCCUGGG	3885	CCCAGGGACCCCUAAGCAU
siRNA 862	862	UGCUUAGGGGUCCCUGGGC	3886	GCCCAGGGACCCCUAAGCA
siRNA 863	863	GCUUAGGGGUCCCUGGGCA	3887	UGCCCAGGGACCCCUAAGC
siRNA 864	864	CUUAGGGGUCCCUGGGCAG	3888	CUGCCCAGGGACCCCUAAG
siRNA 865	865	UUAGGGGUCCCUGGGCAGC	3889	GCUGCCCAGGGACCCCUAA
siRNA 866	866	UAGGGGUCCCUGGGCAGCG	3890	CGCUGCCCAGGGACCCCUA
siRNA 867	867	AGGGGUCCCUGGGCAGCGC	3891	GCGCUGCCCAGGGACCCCU
siRNA 868	868	GGGGUCCCUGGGCAGCGCU	3892	AGCGCUGCCCAGGGACCCC

[0755]

siRNA 869	869	GGGUCCCUGGGCAGCGCUC	3893	GAGCGCUGCCCAGGGACCC
siRNA 870	870	GGUCCCUGGGCAGCGCUCG	3894	CGAGCGCUGCCCAGGGACC
siRNA 871	871	GUCCCUGGGCAGCGCUCGC	3895	GCGAGCGCUGCCCAGGGAC
siRNA 872	872	UCCCUGGGCAGCGCUCGCC	3896	GGCGAGCGCUGCCCAGGGA
siRNA 873	873	CCCUGGGCAGCGCUCGCCA	3897	UGGCGAGCGCUGCCCAGGG
siRNA 874	874	CCUGGGCAGCGCUCGCCAU	3898	AUGGCGAGCGCUGCCCAGG
siRNA 875	875	CUGGGCAGCGCUCGCCAUU	3899	AAUGGCGAGCGCUGCCCAG
siRNA 876	876	UGGGCAGCGCUCGCCAUUG	3900	CAAUGGCGAGCGCUGCCCA
siRNA 877	877	GGGCAGCGCUCGCCAUUGA	3901	UCAAUGGCGAGCGCUGCCC
siRNA	878	GGCAGCGCUCGCCAUUGAA	3902	UUCAAUGGCGAGCGCUGCC

[0756]

878				
siRNA 879	879	GCAGCGCUCGCCAUUGAAU	3903	AUUCAAUGGCGAGCGCUGC
siRNA 880	880	CAGCGCUCGCCAUUGAAUG	3904	CAUUCAAUGGCGAGCGCUG
siRNA 881	881	AGCGCUCGCCAUUGAAUGA	3905	UCAUUCAAUGGCGAGCGCU
siRNA 882	882	GCGCUCGCCAUUGAAUGAC	3906	GUCAUUCAAUGGCGAGCGC
siRNA 883	883	CGCUCGCCAUUGAAUGACU	3907	AGUCAUUCAAUGGCGAGCG
siRNA 884	884	GCUCGCCAUUGAAUGACUU	3908	AAGUCAUUCAAUGGCGAGC
siRNA 885	885	CUCGCCAUUGAAUGACUUC	3909	GAAGUCAUUCAAUGGCGAG
siRNA 886	886	UCGCCAUUGAAUGACUUCC	3910	GGAAGUCAUUCAAUGGCGA
siRNA 887	887	CGCCAUUGAAUGACUUCCA	3911	UGGAAGUCAUUCAAUGGCG
siRN	888	GCCAUUGAAUGACUU	391	UUGGAAGUCAUUCAA

[0757]

A 888		CCAA	2	UGGC
siRNA 889	889	CCAUUGAAUGACUUCCAAG	3913	CUUGGAAGUCAUUCAAUGG
siRNA 890	890	CAUUGAAUGACUUCCAAGU	3914	ACUUGGAAGUCAUUCAAUG
siRNA 891	891	AUUGAAUGACUUCCAAGUG	3915	CACUUGGAAGUCAUUCAAU
siRNA 892	892	UUGAAUGACUUCCAAGUGC	3916	GCACUUGGAAGUCAUUCAA
siRNA 893	893	UGAAUGACUUCCAAGUGCU	3917	AGCACUUGGAAGUCAUUCA
siRNA 894	894	GAAUGACUUCCAAGUGCUC	3918	GAGCACUUGGAAGUCAUUC
siRNA 895	895	AAUGACUUCCAAGUGCUCC	3919	GGAGCACUUGGAAGUCAUU
siRNA 896	896	AUGACUUCCAAGUGCUCCG	3920	CGGAGCACUUGGAAGUCAU
siRNA 897	897	UGACUUCCAAGUGCUCCGG	3921	CCGGAGCACUUGGAAGUCA

[0758]

siRNA 898	898	GACUUCCAAGUGCUCCGGG	3922	CCCGGAGCACUUGGAAGUC	
siRNA 899	899	ACUUCCAAGUGCUCCGGGG	3923	CCCCGGAGCACUUGGAAGU	
siRNA 900	900	CUUCCAAGUGCUCCGGGGC	3924	GCCCCGGAGCACUUGGAAG	
siRNA 901	901	UUCCAAGUGCUCCGGGGCA	3925	UGCCCCGGAGCACUUGGAA	
siRNA 902	902	UCCAAGUGCUCCGGGGCAC	3926	GUGCCCCGGAGCACUUGGA	
siRNA 903	903	CCAAGUGCUCCGGGGCACA	3927	UGUGCCCCGGAGCACUUGG	
siRNA 904	904	CAAGUGCUCCGGGGCACAG	3928	CUGUGCCCCGGAGCACUUG	
siRNA 905	905	AAGUGCUCCGGGGCACAGA	3929	UCUGUGCCCCGGAGCACUU	
siRNA 906	906	AGUGCUCCGGGGCACAGAG	3930	CUCUGUGCCCCGGAGCACU	
siRNA	907	GUGCUCCGGGGCACAGAGC	3931	GCUCUGUGCCCCGGAGCAC	

[0759]

907				
siRNA 908	908	UGCUCCGGGGCACAGAGCU	3932	AGCUCUGUGCCCCGGAGCA
siRNA 909	909	GCUCCGGGGCACAGAGCUA	3933	UAGCUCUGUGCCCCGGAGC
siRNA 910	910	CUCCGGGGCACAGAGCUAC	3934	GUAGCUCUGUGCCCCGGAG
siRNA 911	911	UCCGGGGCACAGAGCUACA	3935	UGUAGCUCUGUGCCCCGGA
siRNA 912	912	CCGGGGCACAGAGCUACAG	3936	CUGUAGCUCUGUGCCCCGG
siRNA 913	913	CGGGGCACAGAGCUACAGC	3937	GCUGUAGCUCUGUGCCCCG
siRNA 914	914	GGGGCACAGAGCUACAGCA	3938	UGCUGUAGCUCUGUGCCCC
siRNA 915	915	GGGCACAGAGCUACAGCAC	3939	GUGCUGUAGCUCUGUGCCC
siRNA 916	916	GGCACAGAGCUACAGCACC	3940	GGUGCUGUAGCUCUGUGCC
siRN	917	GCACAGAGCUACAGC	394	AGGUGCUGUAGCUCU

[0760]

A 917		ACCU	1	GUGC
siRNA 918	918	CACAGAGCUACAGCACCUG	3942	CAGGUGCUGUAGCUCUGUG
siRNA 919	919	ACAGAGCUACAGCACCUGC	3943	GCAGGUGCUGUAGCUCUGU
siRNA 920	920	CAGAGCUACAGCACCUGCU	3944	AGCAGGUGCUGUAGCUCUG
siRNA 921	921	AGAGCUACAGCACCUGCUA	3945	UAGCAGGUGCUGUAGCUCU
siRNA 922	922	GAGCUACAGCACCUGCUAC	3946	GUAGCAGGUGCUGUAGCUC
siRNA 923	923	AGCUACAGCACCUGCUACA	3947	UGUAGCAGGUGCUGUAGCU
siRNA 924	924	GCUACAGCACCUGCUACAU	3948	AUGUAGCAGGUGCUGUAGC
siRNA 925	925	CUACAGCACCUGCUACAUG	3949	CAUGUAGCAGGUGCUGUAG
siRNA 926	926	UACAGCACCUGCUACAUGC	3950	GCAUGUAGCAGGUGCUGUA

[0761]

siRNA 927	927	ACAGCACCUGCUACAUGCG	3951	CGCAUGUAGCAGGUGCUGU
siRNA 928	928	CAGCACCUGCUACAUGCGG	3952	CCGCAUGUAGCAGGUGCUG
siRNA 929	929	AGCACCUGCUACAUGCGGU	3953	ACCGCAUGUAGCAGGUGCU
siRNA 930	930	GCACCUGCUACAUGCGGUG	3954	CACCGCAUGUAGCAGGUGC
siRNA 931	931	CACCUGCUACAUGCGGUGG	3955	CCACCGCAUGUAGCAGGUG
siRNA 932	932	ACCUGCUACAUGCGGUGGU	3956	ACCACCGCAUGUAGCAGGU
siRNA 933	933	CCUGCUACAUGCGGUGGUG	3957	CACCACCGCAUGUAGCAGG
siRNA 934	934	CUGCUACAUGCGGUGGUGC	3958	GCACCACCGCAUGUAGCAG
siRNA 935	935	UGCUACAUGCGGUGGUGCC	3959	GGCACCACCGCAUGUAGCA
siRNA	936	GCUACAUGCGGUGGUGCCC	3960	GGGCACCACCGCAUGUAGC

[0762]

936				
siRNA 937	937	CUACAUGCGGUGGUGCCCG	3961	CGGGCACCACCGCAUGUAG
siRNA 938	938	UACAUGCGGUGGUGCCCGG	3962	CCGGGCACCACCGCAUGUA
siRNA 939	939	ACAUGCGGUGGUGCCCGGG	3963	CCCGGGCACCACCGCAUGU
siRNA 940	940	CAUGCGGUGGUGCCCGGGC	3964	GCCCGGGCACCACCGCAUG
siRNA 941	941	AUGCGGUGGUGCCCGGGCC	3965	GGCCCGGGCACCACCGCAU
siRNA 942	942	UGCGGUGGUGCCCGGGCCU	3966	AGGCCCGGGCACCACCGCA
siRNA 943	943	GCGGUGGUGCCCGGGCCUU	3967	AAGGCCCGGGCACCACCGC
siRNA 944	944	CGGUGGUGCCCGGGCCUUG	3968	CAAGGCCCGGGCACCACCG
siRNA 945	945	GGUGGUGCCCGGGCCUUGG	3969	CCAAGGCCCGGGCACCACC
siRN	946	GUGGUGCCCGGGCCU	397	GCCAAGGCCCGGGCA

[0763]

A 946		UGGC	0	CCAC
siRNA 947	947	UGGUGCCCGGGCCUUGGCA	3971	UGCCAAGGCCCGGGCACCA
siRNA 948	948	GGUGCCCGGGCCUUGGCAG	3972	CUGCCAAGGCCCGGGCACC
siRNA 949	949	GUGCCCGGGCCUUGGCAGG	3973	CCUGCCAAGGCCCGGGCAC
siRNA 950	950	UGCCCGGGCCUUGGCAGGA	3974	UCCUGCCAAGGCCCGGGCA
siRNA 951	951	GCCCGGGCCUUGGCAGGAG	3975	CUCCUGCCAAGGCCCGGGC
siRNA 952	952	CCCGGGCCUUGGCAGGAGG	3976	CCUCCUGCCAAGGCCCGGG
siRNA 953	953	CCGGGCCUUGGCAGGAGGA	3977	UCCUCCUGCCAAGGCCCGG
siRNA 954	954	CGGGCCUUGGCAGGAGGAU	3978	AUCCUCCUGCCAAGGCCCG
siRNA 955	955	GGGCCUUGGCAGGAGGAUG	3979	CAUCCUCCUGCCAAGGCCC

[0764]

siRNA 956	956	GGCCUUGGCAGGAGGAUGU	3980	ACAUCCUCCUGCCAAGGCC
siRNA 957	957	GCCUUGGCAGGAGGAUGUG	3981	CACAUCCUCCUGCCAAGGC
siRNA 958	958	CCUUGGCAGGAGGAUGUGG	3982	CCACAUCCUCCUGCCAAGG
siRNA 959	959	CUUGGCAGGAGGAUGUGGC	3983	GCCACAUCCUCCUGCCAAG
siRNA 960	960	UUGGCAGGAGGAUGUGGCA	3984	UGCCACAUCCUCCUGCCAA
siRNA 961	961	UGGCAGGAGGAUGUGGCAG	3985	CUGCCACAUCCUCCUGCCA
siRNA 962	962	GGCAGGAGGAUGUGGCAGA	3986	UCUGCCACAUCCUCCUGCC
siRNA 963	963	GCAGGAGGAUGUGGCAGAU	3987	AUCUGCCACAUCCUCCUGC
siRNA 964	964	CAGGAGGAUGUGGCAGAUG	3988	CAUCUGCCACAUCCUCCUG
siRNA	965	AGGAGGAUGUGGCAGAUGC	3989	GCAUCUGCCACAUCCUCCU

[0765]

965				
siRNA 966	966	GGAGGAUGUGGCAGAUGCU	3990	AGCAUCUGCCACAUCCUCC
siRNA 967	967	GAGGAUGUGGCAGAUGCUG	3991	CAGCAUCUGCCACAUCCUC
siRNA 968	968	AGGAUGUGGCAGAUGCUGA	3992	UCAGCAUCUGCCACAUCCU
siRNA 969	969	GGAUGUGGCAGAUGCUGAA	3993	UUCAGCAUCUGCCACAUCC
siRNA 970	970	GAUGUGGCAGAUGCUGAAG	3994	CUUCAGCAUCUGCCACAUC
siRNA 971	971	AUGUGGCAGAUGCUGAAGA	3995	UCUUCAGCAUCUGCCACAU
siRNA 972	972	UGUGGCAGAUGCUGAAGAG	3996	CUCUUCAGCAUCUGCCACA
siRNA 973	973	GUGGCAGAUGCUGAAGAGU	3997	ACUCUUCAGCAUCUGCCAC
siRNA 974	974	UGGCAGAUGCUGAAGAGUG	3998	CACUCUUCAGCAUCUGCCA
siRN	975	GGCAGAUGCUGAAGA	399	ACACUCUUCAGCAUC

[0766]

A 975		GUGU	9	UGCC
siRNA 976	976	GCAGAUGCUGAAGAGUGUG	4000	CACACUCUUCAGCAUCUGC
siRNA 977	977	CAGAUGCUGAAGAGUGUGC	4001	GCACACUCUUCAGCAUCUG
siRNA 978	978	AGAUGCUGAAGAGUGUGCU	4002	AGCACACUCUUCAGCAUCU
siRNA 979	979	GAUGCUGAAGAGUGUGCUG	4003	CAGCACACUCUUCAGCAUC
siRNA 980	980	AUGCUGAAGAGUGUGCUGG	4004	CCAGCACACUCUUCAGCAU
siRNA 981	981	UGCUGAAGAGUGUGCUGGU	4005	ACCAGCACACUCUUCAGCA
siRNA 982	982	GCUGAAGAGUGUGCUGGUC	4006	GACCAGCACACUCUUCAGC
siRNA 983	983	CUGAAGAGUGUGCUGGUCG	4007	CGACCAGCACACUCUUCAG
siRNA 984	984	UGAAGAGUGUGCUGGUCGC	4008	GCGACCAGCACACUCUUCA

[0767]

siRNA 985	985	GAAGAGUGUGCUGGUCGCU	4009	AGCGACCAGCACACUCUUC
siRNA 986	986	AAGAGUGUGCUGGUCGCUG	4010	CAGCGACCAGCACACUCUU
siRNA 987	987	AGAGUGUGCUGGUCGCUGU	4011	ACAGCGACCAGCACACUCU
siRNA 988	988	GAGUGUGCUGGUCGCUGUG	4012	CACAGCGACCAGCACACUC
siRNA 989	989	AGUGUGCUGGUCGCUGUGG	4013	CCACAGCGACCAGCACACU
siRNA 990	990	GUGUGCUGGUCGCUGUGGG	4014	CCCACAGCGACCAGCACAC
siRNA 991	991	UGUGCUGGUCGCUGUGGGC	4015	GCCCACAGCGACCAGCACA
siRNA 992	992	GUGCUGGUCGCUGUGGGCC	4016	GGCCCACAGCGACCAGCAC
siRNA 993	993	UGCUGGUCGCUGUGGGCCC	4017	GGGCCCACAGCGACCAGCA
siRNA	994	GCUGGUCGCUGUGGGCCCU	4018	AGGGCCCACAGCGACCAGC

[0768]

994				
siRNA 995	995	CUGGUCGCUGUGGGCCCUU	4019	AAGGGCCCACAGCGACCAG
siRNA 996	996	UGGUCGCUGUGGGCCCUUA	4020	UAAGGGCCCACAGCGACCA
siRNA 997	997	GGUCGCUGUGGGCCCUUAA	4021	UUAAGGGCCCACAGCGACC
siRNA 998	998	GUCGCUGUGGGCCCUUAAU	4022	AUUAAGGGCCCACAGCGAC
siRNA 999	999	UCGCUGUGGGCCCUUAAUG	4023	CAUUAAGGGCCCACAGCGA
siRNA 1000	1000	CGCUGUGGGCCCUUAAUGG	4024	CCAUUAAGGGCCCACAGCG
siRNA 1001	1001	GCUGUGGGCCCUUAAUGGA	4025	UCCAUUAAGGGCCCACAGC
siRNA 1002	1002	CUGUGGGCCCUUAAUGGAC	4026	GUCCAUUAAGGGCCCACAG
siRNA 1003	1003	UGUGGGCCCUUAAUGGACU	4027	AGUCCAUUAAGGGCCCACA
siRN	100	GUGGGCCCUUAAUGG	402	CAGUCCAUUAAGGGC

	A 1004	4	ACUG	8	CCAC
	siRNA 1005	1005	UGGGCCCUUAAUGGACUGC	4029	GCAGUCCAUUAAGGGCCCA
	siRNA 1006	1006	GGGCCCUUAAUGGACUGCC	4030	GGCAGUCCAUUAAGGGCCC
	siRNA 1007	1007	GGCCCUUAAUGGACUGCCG	4031	CGGCAGUCCAUUAAGGGCC
	siRNA 1008	1008	GCCCUUAAUGGACUGCCGG	4032	CCGGCAGUCCAUUAAGGGC
[0769]	siRNA 1009	1009	CCCUUAAUGGACUGCCGGG	4033	CCCGGCAGUCCAUUAAGGG
	siRNA 1010	1010	CCUUAAUGGACUGCCGGGC	4034	GCCCGGCAGUCCAUUAAGG
	siRNA 1011	1011	CUUAAUGGACUGCCGGGCC	4035	GGCCCGGCAGUCCAUUAAG
	siRNA 1012	1012	UUAAUGGACUGCCGGGCCU	4036	AGGCCCGGCAGUCCAUUAA
	siRNA 1013	1013	UAAUGGACUGCCGGGCCUU	4037	AAGGCCCGGCAGUCCAUUA

[0770]

siRNA 1014	1014	AAUGGACUGCCGGGCCUUC	4038	GAAGGCCCGGCAGUCCAUU
siRNA 1015	1015	AUGGACUGCCGGGCCUUCC	4039	GGAAGGCCCGGCAGUCCAU
siRNA 1016	1016	UGGACUGCCGGGCCUUCCA	4040	UGGAAGGCCCGGCAGUCCA
siRNA 1017	1017	GGACUGCCGGGCCUUCCAC	4041	GUGGAAGGCCCGGCAGUCC
siRNA 1018	1018	GACUGCCGGGCCUUCCACU	4042	AGUGGAAGGCCCGGCAGUC
siRNA 1019	1019	ACUGCCGGGCCUUCCACUA	4043	UAGUGGAAGGCCCGGCAGU
siRNA 1020	1020	CUGCCGGGCCUUCCACUAC	4044	GUAGUGGAAGGCCCGGCAG
siRNA 1021	1021	UGCCGGGCCUUCCACUACA	4045	UGUAGUGGAAGGCCCGGCA
siRNA 1022	1022	GCCGGGCCUUCCACUACAA	4046	UUGUAGUGGAAGGCCCGGC
siRNA	1023	CCGGGCCUUCCACUACAAC	4047	GUUGUAGUGGAAGGCCCGG

[0771]

1023				
siRNA 1024	1024	CGGGCCUUCCACUACAACG	4048	CGUUGUAGUGGAAGGCCCG
siRNA 1025	1025	GGGCCUUCCACUACAACGU	4049	ACGUUGUAGUGGAAGGCCC
siRNA 1026	1026	GGCCUUCCACUACAACGUG	4050	CACGUUGUAGUGGAAGGCC
siRNA 1027	1027	GCCUUCCACUACAACGUGA	4051	UCACGUUGUAGUGGAAGGC
siRNA 1028	1028	CCUUCCACUACAACGUGAG	4052	CUCACGUUGUAGUGGAAGG
siRNA 1029	1029	CUUCCACUACAACGUGAGC	4053	GCUCACGUUGUAGUGGAAG
siRNA 1030	1030	UUCCACUACAACGUGAGCA	4054	UGCUCACGUUGUAGUGGAA
siRNA 1031	1031	UCCACUACAACGUGAGCAG	4055	CUGCUCACGUUGUAGUGGA
siRNA 1032	1032	CCACUACAACGUGAGCAGC	4056	GCUGCUCACGUUGUAGUGG
siRN	103	CACUACAACGUGAGC	405	GGCUGCUCACGUUGU

	A 1033	3	AGCC	7	AGUG
	siRNA 1034	1034	ACUACAACGUGAGCAGCCA	4058	UGGCUGCUCACGUUGUAGU
	siRNA 1035	1035	CUACAACGUGAGCAGCCAU	4059	AUGGCUGCUCACGUUGUAG
	siRNA 1036	1036	UACAACGUGAGCAGCCAUG	4060	CAUGGCUGCUCACGUUGUA
	siRNA 1037	1037	ACAACGUGAGCAGCCAUGG	4061	CCAUGGCUGCUCACGUUGU
[0772]	siRNA 1038	1038	CAACGUGAGCAGCCAUGGU	4062	ACCAUGGCUGCUCACGUUG
	siRNA 1039	1039	AACGUGAGCAGCCAUGGUU	4063	AACCAUGGCUGCUCACGUU
	siRNA 1040	1040	ACGUGAGCAGCCAUGGUUG	4064	CAACCAUGGCUGCUCACGU
	siRNA 1041	1041	CGUGAGCAGCCAUGGUUGC	4065	GCAACCAUGGCUGCUCACG
	siRNA 1042	1042	GUGAGCAGCCAUGGUUGCC	4066	GGCAACCAUGGCUGCUCAC

[0773]

siRNA 1043	1043	UGAGCAGCCAUGGUUGCCA	4067	UGGCAACCAUGGCUGCUCA
siRNA 1044	1044	GAGCAGCCAUGGUUGCCAA	4068	UUGGCAACCAUGGCUGCUC
siRNA 1045	1045	AGCAGCCAUGGUUGCCAAC	4069	GUUGGCAACCAUGGCUGCU
siRNA 1046	1046	GCAGCCAUGGUUGCCAACU	4070	AGUUGGCAACCAUGGCUGC
siRNA 1047	1047	CAGCCAUGGUUGCCAACUG	4071	CAGUUGGCAACCAUGGCUG
siRNA 1048	1048	AGCCAUGGUUGCCAACUGC	4072	GCAGUUGGCAACCAUGGCU
siRNA 1049	1049	GCCAUGGUUGCCAACUGCU	4073	AGCAGUUGGCAACCAUGGC
siRNA 1050	1050	CCAUGGUUGCCAACUGCUG	4074	CAGCAGUUGGCAACCAUGG
siRNA 1051	1051	CAUGGUUGCCAACUGCUGC	4075	GCAGCAGUUGGCAACCAUG
siRNA	1052	AUGGUUGCCAACUGCUGCC	4076	GGCAGCAGUUGGCAACCAU

[0774]

1052				
siRNA 1053	1053	UGGUUGCCAACUGCUGCCA	4077	UGGCAGCAGUUGGCAACCA
siRNA 1054	1054	GGUUGCCAACUGCUGCCAU	4078	AUGGCAGCAGUUGGCAACC
siRNA 1055	1055	GUUGCCAACUGCUGCCAUG	4079	CAUGGCAGCAGUUGGCAAC
siRNA 1056	1056	UUGCCAACUGCUGCCAUGG	4080	CCAUGGCAGCAGUUGGCAA
siRNA 1057	1057	UGCCAACUGCUGCCAUGGA	4081	UCCAUGGCAGCAGUUGGCA
siRNA 1058	1058	GCCAACUGCUGCCAUGGAC	4082	GUCCAUGGCAGCAGUUGGC
siRNA 1059	1059	CCAACUGCUGCCAUGGACU	4083	AGUCCAUGGCAGCAGUUGG
siRNA 1060	1060	CAACUGCUGCCAUGGACUC	4084	GAGUCCAUGGCAGCAGUUG
siRNA 1061	1061	AACUGCUGCCAUGGACUCA	4085	UGAGUCCAUGGCAGCAGUU
siRN	106	ACUGCUGCCAUGGAC	408	UUGAGUCCAUGGCAG

	A 1062	2	UCAA	6	CAGU
	siRNA 1063	1063	CUGCUGCCAUGGACUCAAC	4087	GUUGAGUCCAUGGCAGCAG
	siRNA 1064	1064	UGCUGCCAUGGACUCAACA	4088	UGUUGAGUCCAUGGCAGCA
	siRNA 1065	1065	GCUGCCAUGGACUCAACAC	4089	GUGUUGAGUCCAUGGCAGC
	siRNA 1066	1066	CUGCCAUGGACUCAACACU	4090	AGUGUUGAGUCCAUGGCAG
[0775]	siRNA 1067	1067	UGCCAUGGACUCAACACUC	4091	GAGUGUUGAGUCCAUGGCA
	siRNA 1068	1068	GCCAUGGACUCAACACUCG	4092	CGAGUGUUGAGUCCAUGGC
	siRNA 1069	1069	CCAUGGACUCAACACUCGC	4093	GCGAGUGUUGAGUCCAUGG
	siRNA 1070	1070	CAUGGACUCAACACUCGCC	4094	GGCGAGUGUUGAGUCCAUG
	siRNA 1071	1071	AUGGACUCAACACUCGCCC	4095	GGGCGAGUGUUGAGUCCAU

[0776]

siRNA 1072	1072	UGGACUCAACACUCGCCCC	4096	GGGGCGAGUGUUGAGUCCA
siRNA 1073	1073	GGACUCAACACUCGCCCCA	4097	UGGGGCGAGUGUUGAGUCC
siRNA 1074	1074	GACUCAACACUCGCCCCAC	4098	GUGGGGCGAGUGUUGAGUC
siRNA 1075	1075	ACUCAACACUCGCCCCACA	4099	UGUGGGGCGAGUGUUGAGU
siRNA 1076	1076	CUCAACACUCGCCCCACAC	4100	GUGUGGGGCGAGUGUUGAG
siRNA 1077	1077	UCAACACUCGCCCCACACG	4101	CGUGUGGGGCGAGUGUUGA
siRNA 1078	1078	CAACACUCGCCCCACACGA	4102	UCGUGUGGGGCGAGUGUUG
siRNA 1079	1079	AACACUCGCCCCACACGAG	4103	CUCGUGUGGGGCGAGUGUU
siRNA 1080	1080	ACACUCGCCCCACACGAGG	4104	CCUCGUGUGGGGCGAGUGU
siRNA	1081	CACUCGCCCCACACGAGGC	4105	GCCUCGUGUGGGGCGAGUG

[0777]

1081				
siRNA 1082	1082	ACUCGCCCCACACGAGGCU	4106	AGCCUCGUGUGGGGCGAGU
siRNA 1083	1083	CUCGCCCCACACGAGGCUG	4107	CAGCCUCGUGUGGGGCGAG
siRNA 1084	1084	UCGCCCCACACGAGGCUGC	4108	GCAGCCUCGUGUGGGGCGA
siRNA 1085	1085	CGCCCCACACGAGGCUGCG	4109	CGCAGCCUCGUGUGGGGCG
siRNA 1086	1086	GCCCCACACGAGGCUGCGG	4110	CCGCAGCCUCGUGUGGGGC
siRNA 1087	1087	CCCCACACGAGGCUGCGGC	4111	GCCGCAGCCUCGUGUGGGG
siRNA 1088	1088	CCCACACGAGGCUGCGGCG	4112	CGCCGCAGCCUCGUGUGGG
siRNA 1089	1089	CCACACGAGGCUGCGGCGU	4113	ACGCCGCAGCCUCGUGUGG
siRNA 1090	1090	CACACGAGGCUGCGGCGUU	4114	AACGCCGCAGCCUCGUGUG
siRN	109	ACACGAGGCUGCGGC	411	GAACGCCGCAGCCUC

	A 1091	1	GUUC	5	GUGU
	siRNA 1092	1092	CACGAGGCUGCGGCGUUCU	4116	AGAACGCCGCAGCCUCGUG
	siRNA 1093	1093	ACGAGGCUGCGGCGUUCUG	4117	CAGAACGCCGCAGCCUCGU
	siRNA 1094	1094	CGAGGCUGCGGCGUUCUGG	4118	CCAGAACGCCGCAGCCUCG
	siRNA 1095	1095	GAGGCUGCGGCGUUCUGGG	4119	CCCAGAACGCCGCAGCCUC
[0778]	siRNA 1096	1096	AGGCUGCGGCGUUCUGGGC	4120	GCCCAGAACGCCGCAGCCU
	siRNA 1097	1097	GGCUGCGGCGUUCUGGGCG	4121	CGCCCAGAACGCCGCAGCC
	siRNA 1098	1098	GCUGCGGCGUUCUGGGCGC	4122	GCGCCCAGAACGCCGCAGC
	siRNA 1099	1099	CUGCGGCGUUCUGGGCGCU	4123	AGCGCCCAGAACGCCGCAG
	siRNA 1100	1100	UGCGGCGUUCUGGGCGCUG	4124	CAGCGCCCAGAACGCCGCA

[0779]

siRNA 1101	1101	GCGGCGUUCUGGGCGCUGU	4125	ACAGCGCCCAGAACGCCGC
siRNA 1102	1102	CGGCGUUCUGGGCGCUGUG	4126	CACAGCGCCCAGAACGCCG
siRNA 1103	1103	GGCGUUCUGGGCGCUGUGA	4127	UCACAGCGCCCAGAACGCC
siRNA 1104	1104	GCGUUCUGGGCGCUGUGAC	4128	GUCACAGCGCCCAGAACGC
siRNA 1105	1105	CGUUCUGGGCGCUGUGACC	4129	GGUCACAGCGCCCAGAACG
siRNA 1106	1106	GUUCUGGGCGCUGUGACCU	4130	AGGUCACAGCGCCCAGAAC
siRNA 1107	1107	UUCUGGGCGCUGUGACCUC	4131	GAGGUCACAGCGCCCAGAA
siRNA 1108	1108	UCUGGGCGCUGUGACCUCU	4132	AGAGGUCACAGCGCCCAGA
siRNA 1109	1109	CUGGGCGCUGUGACCUCUU	4133	AAGAGGUCACAGCGCCCAG
siRNA	1110	UGGGCGCUGUGACCUCUUC	4134	GAAGAGGUCACAGCGCCCA

[0780]

1110				
siRNA 1111	1111	GGGCGCUGUGACCUCUUCC	4135	GGAAGAGGUCACAGCGCCC
siRNA 1112	1112	GGCGCUGUGACCUCUUCCA	4136	UGGAAGAGGUCACAGCGCC
siRNA 1113	1113	GCGCUGUGACCUCUUCCAG	4137	CUGGAAGAGGUCACAGCGC
siRNA 1114	1114	CGCUGUGACCUCUUCCAGA	4138	UCUGGAAGAGGUCACAGCG
siRNA 1115	1115	GCUGUGACCUCUUCCAGAA	4139	UUCUGGAAGAGGUCACAGC
siRNA 1116	1116	CUGUGACCUCUUCCAGAAG	4140	CUUCUGGAAGAGGUCACAG
siRNA 1117	1117	UGUGACCUCUUCCAGAAGA	4141	UCUUCUGGAAGAGGUCACA
siRNA 1118	1118	GUGACCUCUUCCAGAAGAA	4142	UUCUUCUGGAAGAGGUCAC
siRNA 1119	1119	UGACCUCUUCCAGAAGAAA	4143	UUUCUUCUGGAAGAGGUCA
siRN	112	GACCUCUUCCAGAAG	414	CUUUCUUCUGGAAGA

[0781]

A 1120	0	AAAG	4	GGUC
siRNA 1121	1121	ACCUCUUCCAGAAGAAAGA	4145	UCUUUCUUCUGGAAGAGGU
siRNA 1122	1122	CCUCUUCCAGAAGAAAGAC	4146	GUCUUUCUUCUGGAAGAGG
siRNA 1123	1123	CUCUUCCAGAAGAAAGACU	4147	AGUCUUUCUUCUGGAAGAG
siRNA 1124	1124	UCUUCCAGAAGAAAGACUA	4148	UAGUCUUUCUUCUGGAAGA
siRNA 1125	1125	CUUCCAGAAGAAAGACUAC	4149	GUAGUCUUUCUUCUGGAAG
siRNA 1126	1126	UUCCAGAAGAAAGACUACG	4150	CGUAGUCUUUCUUCUGGAA
siRNA 1127	1127	UCCAGAAGAAAGACUACGU	4151	ACGUAGUCUUUCUUCUGGA
siRNA 1128	1128	CCAGAAGAAAGACUACGUA	4152	UACGUAGUCUUUCUUCUGG
siRNA 1129	1129	CAGAAGAAAGACUACGUAC	4153	GUACGUAGUCUUUCUUCUG

[0782]

siRNA 1130	1130	AGAAGAAAGACUACGUACG	4154	CGUACGUAGUCUUUCUUCU
siRNA 1131	1131	GAAGAAAGACUACGUACGG	4155	CCGUACGUAGUCUUUCUUC
siRNA 1132	1132	AAGAAAGACUACGUACGGA	4156	UCCGUACGUAGUCUUUCUU
siRNA 1133	1133	AGAAAGACUACGUACGGAC	4157	GUCCGUACGUAGUCUUUCU
siRNA 1134	1134	GAAAGACUACGUACGGACC	4158	GGUCCGUACGUAGUCUUUC
siRNA 1135	1135	AAAGACUACGUACGGACCU	4159	AGGUCCGUACGUAGUCUUU
siRNA 1136	1136	AAGACUACGUACGGACCUG	4160	CAGGUCCGUACGUAGUCUU
siRNA 1137	1137	AGACUACGUACGGACCUGC	4161	GCAGGUCCGUACGUAGUCU
siRNA 1138	1138	GACUACGUACGGACCUGCA	4162	UGCAGGUCCGUACGUAGUC
siRNA	1139	ACUACGUACGGACCUGCAU	4163	AUGCAGGUCCGUACGUAGU

[0783]

1139				
siRNA 1140	1140	CUACGUACGGACCUGCAUC	4164	GAUGCAGGUCCGUACGUAG
siRNA 1141	1141	UACGUACGGACCUGCAUCA	4165	UGAUGCAGGUCCGUACGUA
siRNA 1142	1142	ACGUACGGACCUGCAUCAU	4166	AUGAUGCAGGUCCGUACGU
siRNA 1143	1143	CGUACGGACCUGCAUCAUG	4167	CAUGAUGCAGGUCCGUACG
siRNA 1144	1144	GUACGGACCUGCAUCAUGA	4168	UCAUGAUGCAGGUCCGUAC
siRNA 1145	1145	UACGGACCUGCAUCAUGAA	4169	UUCAUGAUGCAGGUCCGUA
siRNA 1146	1146	ACGGACCUGCAUCAUGAAC	4170	GUUCAUGAUGCAGGUCCGU
siRNA 1147	1147	CGGACCUGCAUCAUGAACA	4171	UGUUCAUGAUGCAGGUCCG
siRNA 1148	1148	GGACCUGCAUCAUGAACAA	4172	UUGUUCAUGAUGCAGGUCC
siRN	114	GACCUGCAUCAUGAA	417	AUUGUUCAUGAUGCA

[0784]

A 1149	9	CAAU	3	GGUC
siRNA 1150	1150	ACCUGCAUCAUGAACAAUG	4174	CAUUGUUCAUGAUGCAGGU
siRNA 1151	1151	CCUGCAUCAUGAACAAUGG	4175	CCAUUGUUCAUGAUGCAGG
siRNA 1152	1152	CUGCAUCAUGAACAAUGGG	4176	CCCAUUGUUCAUGAUGCAG
siRNA 1153	1153	UGCAUCAUGAACAAUGGGG	4177	CCCCAUUGUUCAUGAUGCA
siRNA 1154	1154	GCAUCAUGAACAAUGGGGU	4178	ACCCCAUUGUUCAUGAUGC
siRNA 1155	1155	CAUCAUGAACAAUGGGGUU	4179	AACCCCAUUGUUCAUGAUG
siRNA 1156	1156	AUCAUGAACAAUGGGGUUG	4180	CAACCCCAUUGUUCAUGAU
siRNA 1157	1157	UCAUGAACAAUGGGGUUGG	4181	CCAACCCCAUUGUUCAUGA
siRNA 1158	1158	CAUGAACAAUGGGGUUGGG	4182	CCCAACCCCAUUGUUCAUG

[0785]

siRNA 1159	1159	AUGAACAAUGGGGUUGGGU	4183	ACCCAACCCCAUUGUUCAU
siRNA 1160	1160	UGAACAAUGGGGUUGGGUA	4184	UACCCAACCCCAUUGUUCA
siRNA 1161	1161	GAACAAUGGGGUUGGGUAC	4185	GUACCCAACCCCAUUGUUC
siRNA 1162	1162	AACAAUGGGGUUGGGUACC	4186	GGUACCCAACCCCAUUGUU
siRNA 1163	1163	ACAAUGGGGUUGGGUACCG	4187	CGGUACCCAACCCCAUUGU
siRNA 1164	1164	CAAUGGGGUUGGGUACCGG	4188	CCGGUACCCAACCCCAUUG
siRNA 1165	1165	AAUGGGGUUGGGUACCGGG	4189	CCCGGUACCCAACCCCAUU
siRNA 1166	1166	AUGGGGUUGGGUACCGGGG	4190	CCCCGGUACCCAACCCCAU
siRNA 1167	1167	UGGGGUUGGGUACCGGGGC	4191	GCCCCGGUACCCAACCCCA
siRNA	1168	GGGGUUGGGUACCGGGGCA	4192	UGCCCCGGUACCCAACCCC

[0786]

1168				
siRNA 1169	1169	GGGUUGGGUACCGGGGCAC	4193	GUGCCCCGGUACCCAACCC
siRNA 1170	1170	GGUUGGGUACCGGGGCACC	4194	GGUGCCCCGGUACCCAACC
siRNA 1171	1171	GUUGGGUACCGGGGCACCA	4195	UGGUGCCCCGGUACCCAAC
siRNA 1172	1172	UUGGGUACCGGGGCACCAU	4196	AUGGUGCCCCGGUACCCAA
siRNA 1173	1173	UGGGUACCGGGGCACCAUG	4197	CAUGGUGCCCCGGUACCCA
siRNA 1174	1174	GGGUACCGGGGCACCAUGG	4198	CCAUGGUGCCCCGGUACCC
siRNA 1175	1175	GGUACCGGGGCACCAUGGC	4199	GCCAUGGUGCCCCGGUACC
siRNA 1176	1176	GUACCGGGGCACCAUGGCC	4200	GGCCAUGGUGCCCCGGUAC
siRNA 1177	1177	UACCGGGGCACCAUGGCCA	4201	UGGCCAUGGUGCCCCGGUA
siRN	117	ACCGGGGCACCAUGG	420	GUGGCCAUGGUGCCC

	A 1178	8	CCAC	2	CGGU
	siRNA 1179	1179	CCGGGGCACCAUGGCCACG	4203	CGUGGCCAUGGUGCCCGG
	siRNA 1180	1180	CGGGGCACCAUGGCCACGA	4204	UCGUGGCCAUGGUGCCCG
	siRNA 1181	1181	GGGGCACCAUGGCCACGAC	4205	GUCGUGGCCAUGGUGCCCC
	siRNA 1182	1182	GGGCACCAUGGCCACGACC	4206	GGUCGUGGCCAUGGUGCCC
[0787]	siRNA 1183	1183	GGCACCAUGGCCACGACCG	4207	CGGUCGUGGCCAUGGUGCC
	siRNA 1184	1184	GCACCAUGGCCACGACCGU	4208	ACGGUCGUGGCCAUGGUGC
	siRNA 1185	1185	CACCAUGGCCACGACCGUG	4209	CACGGUCGUGGCCAUGGUG
	siRNA 1186	1186	ACCAUGGCCACGACCGUGG	4210	CCACGGUCGUGGCCAUGGU
	siRNA 1187	1187	CCAUGGCCACGACCGUGGG	4211	CCCACGGUCGUGGCCAUGG

[0788]

siRNA 1188	1188	CAUGGCCACGACCGUGGGU	4212	ACCCACGGUCGUGGCCAUG
siRNA 1189	1189	AUGGCCACGACCGUGGGUG	4213	CACCCACGGUCGUGGCCAU
siRNA 1190	1190	UGGCCACGACCGUGGGUGG	4214	CCACCCACGGUCGUGGCCA
siRNA 1191	1191	GGCCACGACCGUGGGUGGC	4215	GCCACCCACGGUCGUGGCC
siRNA 1192	1192	GCCACGACCGUGGGUGGCC	4216	GGCCACCCACGGUCGUGGC
siRNA 1193	1193	CCACGACCGUGGGUGGCCU	4217	AGGCCACCCACGGUCGUGG
siRNA 1194	1194	CACGACCGUGGGUGGCCUG	4218	CAGGCCACCCACGGUCGUG
siRNA 1195	1195	ACGACCGUGGGUGGCCUGC	4219	GCAGGCCACCCACGGUCGU
siRNA 1196	1196	CGACCGUGGGUGGCCUGCC	4220	GGCAGGCCACCCACGGUCG
siRNA	1197	GACCGUGGGUGGCCUGCCC	4221	GGGCAGGCCACCCACGGUC

[0789]

1197				
siRNA 1198	1198	ACCGUGGGUGGCCUGCCCU	4222	AGGGCAGGCCACCCACGGU
siRNA 1199	1199	CCGUGGGUGGCCUGCCCUG	4223	CAGGGCAGGCCACCCACGG
siRNA 1200	1200	CGUGGGUGGCCUGCCCUGC	4224	GCAGGGCAGGCCACCCACG
siRNA 1201	1201	GUGGGUGGCCUGCCCUGCC	4225	GGCAGGGCAGGCCACCCAC
siRNA 1202	1202	UGGGUGGCCUGCCCUGCCA	4226	UGGCAGGGCAGGCCACCCA
siRNA 1203	1203	GGGUGGCCUGCCCUGCCAG	4227	CUGGCAGGGCAGGCCACCC
siRNA 1204	1204	GGUGGCCUGCCCUGCCAGG	4228	CCUGGCAGGGCAGGCCACC
siRNA 1205	1205	GUGGCCUGCCCUGCCAGGC	4229	GCCUGGCAGGGCAGGCCAC
siRNA 1206	1206	UGGCCUGCCCUGCCAGGCU	4230	AGCCUGGCAGGGCAGGCCA
siRN	120	GGCCUGCCCUGCCAG	423	AAGCCUGGCAGGGCA

[0790]

A 1207	7	GCUU	1	GGCC
siRNA 1208	1208	GCCUGCCCUGCCAGGCUUG	4232	CAAGCCUGGCAGGGCAGGC
siRNA 1209	1209	CCUGCCCUGCCAGGCUUGG	4233	CCAAGCCUGGCAGGGCAGG
siRNA 1210	1210	CUGCCCUGCCAGGCUUGGA	4234	UCCAAGCCUGGCAGGGCAG
siRNA 1211	1211	UGCCCUGCCAGGCUUGGAG	4235	CUCCAAGCCUGGCAGGGCA
siRNA 1212	1212	GCCCUGCCAGGCUUGGAGC	4236	GCUCCAAGCCUGGCAGGGC
siRNA 1213	1213	CCCUGCCAGGCUUGGAGCC	4237	GGCUCCAAGCCUGGCAGGG
siRNA 1214	1214	CCUGCCAGGCUUGGAGCCA	4238	UGGCUCCAAGCCUGGCAGG
siRNA 1215	1215	CUGCCAGGCUUGGAGCCAC	4239	GUGGCUCCAAGCCUGGCAG
siRNA 1216	1216	UGCCAGGCUUGGAGCCACA	4240	UGUGGCUCCAAGCCUGGCA

[0791]

siRNA 1217	1217	GCCAGGCUUGGAGCCACAA	4241	UUGUGGCUCCAAGCCUGGC
siRNA 1218	1218	CCAGGCUUGGAGCCACAAG	4242	CUUGUGGCUCCAAGCCUGG
siRNA 1219	1219	CAGGCUUGGAGCCACAAGU	4243	ACUUGUGGCUCCAAGCCUG
siRNA 1220	1220	AGGCUUGGAGCCACAAGUU	4244	AACUUGUGGCUCCAAGCCU
siRNA 1221	1221	GGCUUGGAGCCACAAGUUC	4245	GAACUUGUGGCUCCAAGCC
siRNA 1222	1222	GCUUGGAGCCACAAGUUCC	4246	GGAACUUGUGGCUCCAAGC
siRNA 1223	1223	CUUGGAGCCACAAGUUCCC	4247	GGGAACUUGUGGCUCCAAG
siRNA 1224	1224	UUGGAGCCACAAGUUCCCA	4248	UGGGAACUUGUGGCUCCAA
siRNA 1225	1225	UGGAGCCACAAGUUCCCAA	4249	UUGGGAACUUGUGGCUCCA
siRNA	1226	GGAGCCACAAGUUCCCAAA	4250	UUUGGGAACUUGUGGCUCC

[0792]

1226				
siRNA 1227	1227	GAGCCACAAGUUCCCAAAU	4251	AUUUGGGAACUUGUGGCUC
siRNA 1228	1228	AGCCACAAGUUCCCAAAUG	4252	CAUUUGGGAACUUGUGGCU
siRNA 1229	1229	GCCACAAGUUCCCAAAUGA	4253	UCAUUUGGGAACUUGUGGC
siRNA 1230	1230	CCACAAGUUCCCAAAUGAU	4254	AUCAUUUGGGAACUUGUGG
siRNA 1231	1231	CACAAGUUCCCAAAUGAUC	4255	GAUCAUUUGGGAACUUGUG
siRNA 1232	1232	ACAAGUUCCCAAAUGAUCA	4256	UGAUCAUUUGGGAACUUGU
siRNA 1233	1233	CAAGUUCCCAAAUGAUCAC	4257	GUGAUCAUUUGGGAACUUG
siRNA 1234	1234	AAGUUCCCAAAUGAUCACA	4258	UGUGAUCAUUUGGGAACUU
siRNA 1235	1235	AGUUCCCAAAUGAUCACAA	4259	UUGUGAUCAUUUGGGAACU
siRN	123	GUUCCCAAAUGAUCA	426	CUUGUGAUCAUUUGG

	A 1236	6	CAAG	0	GAAC
	siRNA 1237	1237	UUCCCAAAUGAUCACAAGU	4261	ACUUGUGAUCAUUUGGGAA
	siRNA 1238	1238	UCCCAAAUGAUCACAAGUA	4262	UACUUGUGAUCAUUUGGGA
	siRNA 1239	1239	CCCAAAUGAUCACAAGUAC	4263	GUACUUGUGAUCAUUUGGG
	siRNA 1240	1240	CCAAAUGAUCACAAGUACA	4264	UGUACUUGUGAUCAUUUGG
[0793]	siRNA 1241	1241	CAAAUGAUCACAAGUACAC	4265	GUGUACUUGUGAUCAUUUG
	siRNA 1242	1242	AAAUGAUCACAAGUACACG	4266	CGUGUACUUGUGAUCAUUU
	siRNA 1243	1243	AAUGAUCACAAGUACACGC	4267	GCGUGUACUUGUGAUCAUU
	siRNA 1244	1244	AUGAUCACAAGUACACGCC	4268	GGCGUGUACUUGUGAUCAU
	siRNA 1245	1245	UGAUCACAAGUACACGCCC	4269	GGGCGUGUACUUGUGAUCA

[0794]

siRNA 1246	1246	GAUCACAAGUACACGCCCA	4270	UGGGCGUGUACUUGUGAUC
siRNA 1247	1247	AUCACAAGUACACGCCCAC	4271	GUGGGCGUGUACUUGUGAU
siRNA 1248	1248	UCACAAGUACACGCCCACU	4272	AGUGGGCGUGUACUUGUGA
siRNA 1249	1249	CACAAGUACACGCCCACUC	4273	GAGUGGGCGUGUACUUGUG
siRNA 1250	1250	ACAAGUACACGCCCACUCU	4274	AGAGUGGGCGUGUACUUGU
siRNA 1251	1251	CAAGUACACGCCCACUCUC	4275	GAGAGUGGGCGUGUACUUG
siRNA 1252	1252	AAGUACACGCCCACUCUCC	4276	GGAGAGUGGGCGUGUACUU
siRNA 1253	1253	AGUACACGCCCACUCUCCG	4277	CGGAGAGUGGGCGUGUACU
siRNA 1254	1254	GUACACGCCCACUCUCCGG	4278	CCGGAGAGUGGGCGUGUAC
siRNA	1255	UACACGCCCACUCUCCGGA	4279	UCCGGAGAGUGGGCGUGUA

[0795]

1255				
siRNA 1256	1256	ACACGCCCACUCUCCGGAA	4280	UUCCGGAGAGUGGGCGUGU
siRNA 1257	1257	CACGCCCACUCUCCGGAAU	4281	AUUCCGGAGAGUGGGCGUG
siRNA 1258	1258	ACGCCCACUCUCCGGAAUG	4282	CAUUCCGGAGAGUGGGCGU
siRNA 1259	1259	CGCCCACUCUCCGGAAUGG	4283	CCAUUCCGGAGAGUGGGCG
siRNA 1260	1260	GCCCACUCUCCGGAAUGGC	4284	GCCAUUCCGGAGAGUGGGC
siRNA 1261	1261	CCCACUCUCCGGAAUGGCC	4285	GGCCAUUCCGGAGAGUGGG
siRNA 1262	1262	CCACUCUCCGGAAUGGCCU	4286	AGGCCAUUCCGGAGAGUGG
siRNA 1263	1263	CACUCUCCGGAAUGGCCUG	4287	CAGGCCAUUCCGGAGAGUG
siRNA 1264	1264	ACUCUCCGGAAUGGCCUGG	4288	CCAGGCCAUUCCGGAGAGU
siRN	126	CUCUCCGGAAUGGCC	428	UCCAGGCCAUUCCGG

	A 1265	5	UGGA	9	AGAG
	siRNA 1266	1266	UCUCCGGAAUGGCCUGGAA	4290	UUCCAGGCCAUUCCGGAGA
	siRNA 1267	1267	CUCCGGAAUGGCCUGGAAG	4291	CUUCCAGGCCAUUCCGGAG
	siRNA 1268	1268	UCCGGAAUGGCCUGGAAGA	4292	UCUUCCAGGCCAUUCCGGA
	siRNA 1269	1269	CCGGAAUGGCCUGGAAGAG	4293	CUCUUCCAGGCCAUUCCGG
[0796]	siRNA 1270	1270	CGGAAUGGCCUGGAAGAGA	4294	UCUCUUCCAGGCCAUUCCG
	siRNA 1271	1271	GGAAUGGCCUGGAAGAGAA	4295	UUCUCUUCCAGGCCAUUCC
	siRNA 1272	1272	GAAUGGCCUGGAAGAGAAC	4296	GUUCUCUUCCAGGCCAUUC
	siRNA 1273	1273	AAUGGCCUGGAAGAGAACU	4297	AGUUCUCUUCCAGGCCAUU
	siRNA 1274	1274	AUGGCCUGGAAGAGAACUU	4298	AAGUUCUCUUCCAGGCCAU

[0797]

siRNA 1275	1275	UGGCCUGGAAGAGAACUUC	4299	GAAGUUCUCUUCCAGGCCA
siRNA 1276	1276	GGCCUGGAAGAGAACUUCU	4300	AGAAGUUCUCUUCCAGGCC
siRNA 1277	1277	GCCUGGAAGAGAACUUCUG	4301	CAGAAGUUCUCUUCCAGGC
siRNA 1278	1278	CCUGGAAGAGAACUUCUGC	4302	GCAGAAGUUCUCUUCCAGG
siRNA 1279	1279	CUGGAAGAGAACUUCUGCC	4303	GGCAGAAGUUCUCUUCCAG
siRNA 1280	1280	UGGAAGAGAACUUCUGCCG	4304	CGGCAGAAGUUCUCUUCCA
siRNA 1281	1281	GGAAGAGAACUUCUGCCGU	4305	ACGGCAGAAGUUCUCUUCC
siRNA 1282	1282	GAAGAGAACUUCUGCCGUA	4306	UACGGCAGAAGUUCUCUUC
siRNA 1283	1283	AAGAGAACUUCUGCCGUAA	4307	UUACGGCAGAAGUUCUCUU
siRNA	1284	AGAGAACUUCUGCCGUAAC	4308	GUUACGGCAGAAGUUCUCU

[0798]

1284				
siRNA 1285	1285	GAGAACUUCUGCCGUAACC	4309	GGUUACGGCAGAAGUUCUC
siRNA 1286	1286	AGAACUUCUGCCGUAACCC	4310	GGGUUACGGCAGAAGUUCU
siRNA 1287	1287	GAACUUCUGCCGUAACCCU	4311	AGGGUUACGGCAGAAGUUC
siRNA 1288	1288	AACUUCUGCCGUAACCCUG	4312	CAGGGUUACGGCAGAAGUU
siRNA 1289	1289	ACUUCUGCCGUAACCCUGA	4313	UCAGGGUUACGGCAGAAGU
siRNA 1290	1290	CUUCUGCCGUAACCCUGAU	4314	AUCAGGGUUACGGCAGAAG
siRNA 1291	1291	UUCUGCCGUAACCCUGAUG	4315	CAUCAGGGUUACGGCAGAA
siRNA 1292	1292	UCUGCCGUAACCCUGAUGG	4316	CCAUCAGGGUUACGGCAGA
siRNA 1293	1293	CUGCCGUAACCCUGAUGGC	4317	GCCAUCAGGGUUACGGCAG
siRN	129	UGCCGUAACCCUGAU	431	CGCCAUCAGGGUUAC

[0799]

A 1294	4	GGCG	8	GGCA
siRNA 1295	1295	GCCGUAACCCUGAUGGCGA	4319	UCGCCAUCAGGGUUACGGC
siRNA 1296	1296	CCGUAACCCUGAUGGCGAC	4320	GUCGCCAUCAGGGUUACGG
siRNA 1297	1297	CGUAACCCUGAUGGCGACC	4321	GGUCGCCAUCAGGGUUACG
siRNA 1298	1298	GUAACCCUGAUGGCGACCC	4322	GGGUCGCCAUCAGGGUUAC
siRNA 1299	1299	UAACCCUGAUGGCGACCCC	4323	GGGGUCGCCAUCAGGGUUA
siRNA 1300	1300	AACCCUGAUGGCGACCCCG	4324	CGGGGUCGCCAUCAGGGUU
siRNA 1301	1301	ACCCUGAUGGCGACCCCGG	4325	CCGGGGUCGCCAUCAGGGU
siRNA 1302	1302	CCCUGAUGGCGACCCCGGA	4326	UCCGGGGUCGCCAUCAGGG
siRNA 1303	1303	CCUGAUGGCGACCCCGGAG	4327	CUCCGGGGUCGCCAUCAGG

[0800]

siRNA 1304	1304	CUGAUGGCGACCCCGGAGG	4328	CCUCCGGGGUCGCCAUCAG
siRNA 1305	1305	UGAUGGCGACCCCGGAGGU	4329	ACCUCCGGGGUCGCCAUCA
siRNA 1306	1306	GAUGGCGACCCCGGAGGUC	4330	GACCUCCGGGGUCGCCAUC
siRNA 1307	1307	AUGGCGACCCCGGAGGUCC	4331	GGACCUCCGGGGUCGCCAU
siRNA 1308	1308	UGGCGACCCCGGAGGUCCU	4332	AGGACCUCCGGGGUCGCCA
siRNA 1309	1309	GGCGACCCCGGAGGUCCUU	4333	AAGGACCUCCGGGGUCGCC
siRNA 1310	1310	GCGACCCCGGAGGUCCUUG	4334	CAAGGACCUCCGGGGUCGC
siRNA 1311	1311	CGACCCCGGAGGUCCUUGG	4335	CCAAGGACCUCCGGGGUCG
siRNA 1312	1312	GACCCCGGAGGUCCUUGGU	4336	ACCAAGGACCUCCGGGGUC
siRNA	1313	ACCCCGGAGGUCCUUGGUG	4337	CACCAAGGACCUCCGGGGU

[0801]

1313				
siRNA 1314	1314	CCCCGGAGGUCCUUGGUGC	4338	GCACCAAGGACCUCCGGGG
siRNA 1315	1315	CCCGGAGGUCCUUGGUGCU	4339	AGCACCAAGGACCUCCGGG
siRNA 1316	1316	CCGGAGGUCCUUGGUGCUA	4340	UAGCACCAAGGACCUCCGG
siRNA 1317	1317	CGGAGGUCCUUGGUGCUAC	4341	GUAGCACCAAGGACCUCCG
siRNA 1318	1318	GGAGGUCCUUGGUGCUACA	4342	UGUAGCACCAAGGACCUCC
siRNA 1319	1319	GAGGUCCUUGGUGCUACAC	4343	GUGUAGCACCAAGGACCUC
siRNA 1320	1320	AGGUCCUUGGUGCUACACA	4344	UGUGUAGCACCAAGGACCU
siRNA 1321	1321	GGUCCUUGGUGCUACACAA	4345	UUGUGUAGCACCAAGGACC
siRNA 1322	1322	GUCCUUGGUGCUACACAAC	4346	GUUGUGUAGCACCAAGGAC
siRN	132	UCCUUGGUGCUACAC	434	UGUUGUGUAGCACCA

[0802]

A 1323	3	AACA	7	AGGA
siRNA 1324	1324	CCUUGGUGCUACACAACAG	4348	CUGUUGUGUAGCACCAAGG
siRNA 1325	1325	CUUGGUGCUACACAACAGA	4349	UCUGUUGUGUAGCACCAAG
siRNA 1326	1326	UUGGUGCUACACAACAGAC	4350	GUCUGUUGUGUAGCACCAA
siRNA 1327	1327	UGGUGCUACACAACAGACC	4351	GGUCUGUUGUGUAGCACCA
siRNA 1328	1328	GGUGCUACACAACAGACCC	4352	GGGUCUGUUGUGUAGCACC
siRNA 1329	1329	GUGCUACACAACAGACCCU	4353	AGGGUCUGUUGUGUAGCAC
siRNA 1330	1330	UGCUACACAACAGACCCUG	4354	CAGGGUCUGUUGUGUAGCA
siRNA 1331	1331	GCUACACAACAGACCCUGC	4355	GCAGGGUCUGUUGUGUAGC
siRNA 1332	1332	CUACACAACAGACCCUGCU	4356	AGCAGGGUCUGUUGUGUAG

[0803]

siRNA 1333	1333	UACACAACAGACCCUGCUG	4357	CAGCAGGGUCUGUUGUGUA
siRNA 1334	1334	ACACAACAGACCCUGCUGU	4358	ACAGCAGGGUCUGUUGUGU
siRNA 1335	1335	CACAACAGACCCUGCUGUG	4359	CACAGCAGGGUCUGUUGUG
siRNA 1336	1336	ACAACAGACCCUGCUGUGC	4360	GCACAGCAGGGUCUGUUGU
siRNA 1337	1337	CAACAGACCCUGCUGUGCG	4361	CGCACAGCAGGGUCUGUUG
siRNA 1338	1338	AACAGACCCUGCUGUGCGC	4362	GCGCACAGCAGGGUCUGUU
siRNA 1339	1339	ACAGACCCUGCUGUGCGCU	4363	AGCGCACAGCAGGGUCUGU
siRNA 1340	1340	CAGACCCUGCUGUGCGCUU	4364	AAGCGCACAGCAGGGUCUG
siRNA 1341	1341	AGACCCUGCUGUGCGCUUC	4365	GAAGCGCACAGCAGGGUCU
siRNA	1342	GACCCUGCUGUGCGCUUCC	4366	GGAAGCGCACAGCAGGGUC

[0804]

1342				
siRNA 1343	1343	ACCCUGCUGUGCGCUUCCA	4367	UGGAAGCGCACAGCAGGGU
siRNA 1344	1344	CCCUGCUGUGCGCUUCCAG	4368	CUGGAAGCGCACAGCAGGG
siRNA 1345	1345	CCUGCUGUGCGCUUCCAGA	4369	UCUGGAAGCGCACAGCAGG
siRNA 1346	1346	CUGCUGUGCGCUUCCAGAG	4370	CUCUGGAAGCGCACAGCAG
siRNA 1347	1347	UGCUGUGCGCUUCCAGAGC	4371	GCUCUGGAAGCGCACAGCA
siRNA 1348	1348	GCUGUGCGCUUCCAGAGCU	4372	AGCUCUGGAAGCGCACAGC
siRNA 1349	1349	CUGUGCGCUUCCAGAGCUG	4373	CAGCUCUGGAAGCGCACAG
siRNA 1350	1350	UGUGCGCUUCCAGAGCUGC	4374	GCAGCUCUGGAAGCGCACA
siRNA 1351	1351	GUGCGCUUCCAGAGCUGCG	4375	CGCAGCUCUGGAAGCGCAC
siRN	135	UGCGCUUCCAGAGCU	437	CCGCAGCUCUGGAAG

	A 1352	2	GCGG	6	CGCA
	siRNA 1353	1353	GCGCUUCCAGAGCUGCGGC	4377	GCCGCAGCUCUGGAAGCGC
	siRNA 1354	1354	CGCUUCCAGAGCUGCGGCA	4378	UGCCGCAGCUCUGGAAGCG
	siRNA 1355	1355	GCUUCCAGAGCUGCGGCAU	4379	AUGCCGCAGCUCUGGAAGC
	siRNA 1356	1356	CUUCCAGAGCUGCGGCAUC	4380	GAUGCCGCAGCUCUGGAAG
[0805]	siRNA 1357	1357	UUCCAGAGCUGCGGCAUCA	4381	UGAUGCCGCAGCUCUGGAA
	siRNA 1358	1358	UCCAGAGCUGCGGCAUCAA	4382	UUGAUGCCGCAGCUCUGGA
	siRNA 1359	1359	CCAGAGCUGCGGCAUCAAA	4383	UUUGAUGCCGCAGCUCUGG
	siRNA 1360	1360	CAGAGCUGCGGCAUCAAAU	4384	AUUUGAUGCCGCAGCUCUG
	siRNA 1361	1361	AGAGCUGCGGCAUCAAAUC	4385	GAUUUGAUGCCGCAGCUCU

[0806]

siRNA 1362	1362	GAGCUGCGGCAUCAAAUCC	4386	GGAUUUGAUGCCGCAGCUC
siRNA 1363	1363	AGCUGCGGCAUCAAAUCCU	4387	AGGAUUUGAUGCCGCAGCU
siRNA 1364	1364	GCUGCGGCAUCAAAUCCUG	4388	CAGGAUUUGAUGCCGCAGC
siRNA 1365	1365	CUGCGGCAUCAAAUCCUGC	4389	GCAGGAUUUGAUGCCGCAG
siRNA 1366	1366	UGCGGCAUCAAAUCCUGCC	4390	GGCAGGAUUUGAUGCCGCA
siRNA 1367	1367	GCGGCAUCAAAUCCUGCCG	4391	CGGCAGGAUUUGAUGCCGC
siRNA 1368	1368	CGGCAUCAAAUCCUGCCGG	4392	CCGGCAGGAUUUGAUGCCG
siRNA 1369	1369	GGCAUCAAAUCCUGCCGGG	4393	CCCGGCAGGAUUUGAUGCC
siRNA 1370	1370	GCAUCAAAUCCUGCCGGGA	4394	UCCCGGCAGGAUUUGAUGC
siRNA	1371	CAUCAAAUCCUGCCGGGAG	4395	CUCCCGGCAGGAUUUGAUG

[0807]

1371				
siRNA 1372	1372	AUCAAAUCCUGCCGGGAGG	4396	CCUCCCGGCAGGAUUUGAU
siRNA 1373	1373	UCAAAUCCUGCCGGGAGGC	4397	GCCUCCCGGCAGGAUUUGA
siRNA 1374	1374	CAAAUCCUGCCGGGAGGCC	4398	GGCCUCCCGGCAGGAUUUG
siRNA 1375	1375	AAAUCCUGCCGGGAGGCCG	4399	CGGCCUCCCGGCAGGAUUU
siRNA 1376	1376	AAUCCUGCCGGGAGGCCGC	4400	GCGGCCUCCCGGCAGGAUU
siRNA 1377	1377	AUCCUGCCGGGAGGCCGCG	4401	CGCGGCCUCCCGGCAGGAU
siRNA 1378	1378	UCCUGCCGGGAGGCCGCGU	4402	ACGCGGCCUCCCGGCAGGA
siRNA 1379	1379	CCUGCCGGGAGGCCGCGUG	4403	CACGCGGCCUCCCGGCAGG
siRNA 1380	1380	CUGCCGGGAGGCCGCGUGU	4404	ACACGCGGCCUCCCGGCAG
siRN	138	UGCCGGGAGGCCGCG	440	CACACGCGGCCUCCC

	A 1381	1	UGUG	5	GGCA
	siRNA 1382	1382	GCCGGGAGGCCGCGUGUGU	4406	ACACACGCGGCCUCCCGGC
	siRNA 1383	1383	CCGGGAGGCCGCGUGUGUC	4407	GACACACGCGGCCUCCCGG
	siRNA 1384	1384	CGGGAGGCCGCGUGUGUCU	4408	AGACACACGCGGCCUCCCG
	siRNA 1385	1385	GGGAGGCCGCGUGUGUCUG	4409	CAGACACACGCGGCCUCCC
[0808]	siRNA 1386	1386	GGAGGCCGCGUGUGUCUGG	4410	CCAGACACACGCGGCCUCC
	siRNA 1387	1387	GAGGCCGCGUGUGUCUGGU	4411	ACCAGACACACGCGGCCUC
	siRNA 1388	1388	AGGCCGCGUGUGUCUGGUG	4412	CACCAGACACACGCGGCCU
	siRNA 1389	1389	GGCCGCGUGUGUCUGGUGC	4413	GCACCAGACACACGCGGCC
	siRNA 1390	1390	GCCGCGUGUGUCUGGUGCA	4414	UGCACCAGACACACGCGGC

[0809]

siRNA 1391	1391	CCGCGUGUGUCUGGUGCAA	4415	UUGCACCAGACACACGCGG
siRNA 1392	1392	CGCGUGUGUCUGGUGCAAU	4416	AUUGCACCAGACACACGCG
siRNA 1393	1393	GCGUGUGUCUGGUGCAAUG	4417	CAUUGCACCAGACACACGC
siRNA 1394	1394	CGUGUGUCUGGUGCAAUGG	4418	CCAUUGCACCAGACACACG
siRNA 1395	1395	GUGUGUCUGGUGCAAUGGC	4419	GCCAUUGCACCAGACACAC
siRNA 1396	1396	UGUGUCUGGUGCAAUGGCG	4420	CGCCAUUGCACCAGACACA
siRNA 1397	1397	GUGUCUGGUGCAAUGGCGA	4421	UCGCCAUUGCACCAGACAC
siRNA 1398	1398	UGUCUGGUGCAAUGGCGAG	4422	CUCGCCAUUGCACCAGACA
siRNA 1399	1399	GUCUGGUGCAAUGGCGAGG	4423	CCUCGCCAUUGCACCAGAC
siRNA	1400	UCUGGUGCAAUGGCGAGGA	4424	UCCUCGCCAUUGCACCAGA

[0810]

1400				
siRNA 1401	1401	CUGGUGCAAUGGCGAGGAA	4425	UUCCUCGCCAUUGCACCAG
siRNA 1402	1402	UGGUGCAAUGGCGAGGAAU	4426	AUUCCUCGCCAUUGCACCA
siRNA 1403	1403	GGUGCAAUGGCGAGGAAUA	4427	UAUUCCUCGCCAUUGCACC
siRNA 1404	1404	GUGCAAUGGCGAGGAAUAC	4428	GUAUUCCUCGCCAUUGCAC
siRNA 1405	1405	UGCAAUGGCGAGGAAUACC	4429	GGUAUUCCUCGCCAUUGCA
siRNA 1406	1406	GCAAUGGCGAGGAAUACCG	4430	CGGUAUUCCUCGCCAUUGC
siRNA 1407	1407	CAAUGGCGAGGAAUACCGC	4431	GCGGUAUUCCUCGCCAUUG
siRNA 1408	1408	AAUGGCGAGGAAUACCGCG	4432	CGCGGUAUUCCUCGCCAUU
siRNA 1409	1409	AUGGCGAGGAAUACCGCGG	4433	CCGCGGUAUUCCUCGCCAU
siRN	141	UGGCGAGGAAUACCG	443	GCCGCGGUAUUCCUC

[0811]

A 1410	0	CGGC	4	GCCA
siRNA 1411	1411	GGCGAGGAAUACCGCGGCG	4435	CGCCGCGGUAUUCCUCGCC
siRNA 1412	1412	GCGAGGAAUACCGCGGCGC	4436	GCGCCGCGGUAUUCCUCGC
siRNA 1413	1413	CGAGGAAUACCGCGGCGCG	4437	CGCGCCGCGGUAUUCCUCG
siRNA 1414	1414	GAGGAAUACCGCGGCGCGG	4438	CCGCGCCGCGGUAUUCCUC
siRNA 1415	1415	AGGAAUACCGCGGCGCGGU	4439	ACCGCGCCGCGGUAUUCCU
siRNA 1416	1416	GGAAUACCGCGGCGCGGUA	4440	UACCGCGCCGCGGUAUUCC
siRNA 1417	1417	GAAUACCGCGGCGCGGUAG	4441	CUACCGCGCCGCGGUAUUC
siRNA 1418	1418	AAUACCGCGGCGCGGUAGA	4442	UCUACCGCGCCGCGGUAUU
siRNA 1419	1419	AUACCGCGGCGCGGUAGAC	4443	GUCUACCGCGCCGCGGUAU

[0812]

siRNA 1420	1420	UACCGCGGCGCGGUAGACC	4444	GGUCUACCGCGCCGCGGUA
siRNA 1421	1421	ACCGCGGCGCGGUAGACCG	4445	CGGUCUACCGCGCCGCGGU
siRNA 1422	1422	CCGCGGCGCGGUAGACCGC	4446	GCGGUCUACCGCGCCGCGG
siRNA 1423	1423	CGCGGCGCGGUAGACCGCA	4447	UGCGGUCUACCGCGCCGCG
siRNA 1424	1424	GCGGCGCGGUAGACCGCAC	4448	GUGCGGUCUACCGCGCCGC
siRNA 1425	1425	CGGCGCGGUAGACCGCACG	4449	CGUGCGGUCUACCGCGCCG
siRNA 1426	1426	GGCGCGGUAGACCGCACGG	4450	CCGUGCGGUCUACCGCGCC
siRNA 1427	1427	GCGCGGUAGACCGCACGGA	4451	UCCGUGCGGUCUACCGCGC
siRNA 1428	1428	CGCGGUAGACCGCACGGAG	4452	CUCCGUGCGGUCUACCGCG
siRNA	1429	GCGGUAGACCGCACGGAGU	4453	ACUCCGUGCGGUCUACCGC

[0813]

1429				
siRNA 1430	1430	CGGUAGACCGCACGGAGUC	4454	GACUCCGUGCGGUCUACCG
siRNA 1431	1431	GGUAGACCGCACGGAGUCA	4455	UGACUCCGUGCGGUCUACC
siRNA 1432	1432	GUAGACCGCACGGAGUCAG	4456	CUGACUCCGUGCGGUCUAC
siRNA 1433	1433	UAGACCGCACGGAGUCAGG	4457	CCUGACUCCGUGCGGUCUA
siRNA 1434	1434	AGACCGCACGGAGUCAGGG	4458	CCCUGACUCCGUGCGGUCU
siRNA 1435	1435	GACCGCACGGAGUCAGGGC	4459	GCCCUGACUCCGUGCGGUC
siRNA 1436	1436	ACCGCACGGAGUCAGGGCG	4460	CGCCCUGACUCCGUGCGGU
siRNA 1437	1437	CCGCACGGAGUCAGGGCGC	4461	GCGCCCUGACUCCGUGCGG
siRNA 1438	1438	CGCACGGAGUCAGGGCGCG	4462	CGCGCCCUGACUCCGUGCG
siRN	143	GCACGGAGUCAGGGC	446	UCGCGCCCUGACUCC

[0814]

A 1439	9	GCGA	3	GUGC
siRNA 1440	1440	CACGGAGUCAGGGCGCGAG	4464	CUCGCGCCCUGACUCCGUG
siRNA 1441	1441	ACGGAGUCAGGGCGCGAGU	4465	ACUCGCGCCCUGACUCCGU
siRNA 1442	1442	CGGAGUCAGGGCGCGAGUG	4466	CACUCGCGCCCUGACUCCG
siRNA 1443	1443	GGAGUCAGGGCGCGAGUGC	4467	GCACUCGCGCCCUGACUCC
siRNA 1444	1444	GAGUCAGGGCGCGAGUGCC	4468	GGCACUCGCGCCCUGACUC
siRNA 1445	1445	AGUCAGGGCGCGAGUGCCA	4469	UGGCACUCGCGCCCUGACU
siRNA 1446	1446	GUCAGGGCGCGAGUGCCAG	4470	CUGGCACUCGCGCCCUGAC
siRNA 1447	1447	UCAGGGCGCGAGUGCCAGC	4471	GCUGGCACUCGCGCCCUGA
siRNA 1448	1448	CAGGGCGCGAGUGCCAGCG	4472	CGCUGGCACUCGCGCCCUG

[0815]

siRNA 1449	1449	AGGGCGCGAGUGCCAGCGC	4473	GCGCUGGCACUCGCGCCCU
siRNA 1450	1450	GGGCGCGAGUGCCAGCGCU	4474	AGCGCUGGCACUCGCGCCC
siRNA 1451	1451	GGCGCGAGUGCCAGCGCUG	4475	CAGCGCUGGCACUCGCGCC
siRNA 1452	1452	GCGCGAGUGCCAGCGCUGG	4476	CCAGCGCUGGCACUCGCGC
siRNA 1453	1453	CGCGAGUGCCAGCGCUGGG	4477	CCCAGCGCUGGCACUCGCG
siRNA 1454	1454	GCGAGUGCCAGCGCUGGGA	4478	UCCCAGCGCUGGCACUCGC
siRNA 1455	1455	CGAGUGCCAGCGCUGGGAU	4479	AUCCCAGCGCUGGCACUCG
siRNA 1456	1456	GAGUGCCAGCGCUGGGAUC	4480	GAUCCCAGCGCUGGCACUC
siRNA 1457	1457	AGUGCCAGCGCUGGGAUCU	4481	AGAUCCCAGCGCUGGCACU
siRNA	1458	GUGCCAGCGCUGGGAUCUU	4482	AAGAUCCCAGCGCUGGCAC

[0816]

1458				
siRNA 1459	1459	UGCCAGCGCUGGGAUCUUC	4483	GAAGAUCCCAGCGCUGGCA
siRNA 1460	1460	GCCAGCGCUGGGAUCUUCA	4484	UGAAGAUCCCAGCGCUGGC
siRNA 1461	1461	CCAGCGCUGGGAUCUUCAG	4485	CUGAAGAUCCCAGCGCUGG
siRNA 1462	1462	CAGCGCUGGGAUCUUCAGC	4486	GCUGAAGAUCCCAGCGCUG
siRNA 1463	1463	AGCGCUGGGAUCUUCAGCA	4487	UGCUGAAGAUCCCAGCGCU
siRNA 1464	1464	GCGCUGGGAUCUUCAGCAC	4488	GUGCUGAAGAUCCCAGCGC
siRNA 1465	1465	CGCUGGGAUCUUCAGCACC	4489	GGUGCUGAAGAUCCCAGCG
siRNA 1466	1466	GCUGGGAUCUUCAGCACCC	4490	GGGUGCUGAAGAUCCCAGC
siRNA 1467	1467	CUGGGAUCUUCAGCACCCG	4491	CGGGUGCUGAAGAUCCCAG
siRN	146	UGGGAUCUUCAGCAC	449	GCGGGUGCUGAAGAU

[0817]

A 1468	8	CCGC	2	CCCA
siRNA 1469	1469	GGGAUCUUCAGCACCCGCA	4493	UGCGGGUGCUGAAGAUCCC
siRNA 1470	1470	GGAUCUUCAGCACCCGCAC	4494	GUGCGGGUGCUGAAGAUCC
siRNA 1471	1471	GAUCUUCAGCACCCGCACC	4495	GGUGCGGGUGCUGAAGAUC
siRNA 1472	1472	AUCUUCAGCACCCGCACCA	4496	UGGUGCGGGUGCUGAAGAU
siRNA 1473	1473	UCUUCAGCACCCGCACCAG	4497	CUGGUGCGGGUGCUGAAGA
siRNA 1474	1474	CUUCAGCACCCGCACCAGC	4498	GCUGGUGCGGGUGCUGAAG
siRNA 1475	1475	UUCAGCACCCGCACCAGCA	4499	UGCUGGUGCGGGUGCUGAA
siRNA 1476	1476	UCAGCACCCGCACCAGCAC	4500	GUGCUGGUGCGGGUGCUGA
siRNA 1477	1477	CAGCACCCGCACCAGCACC	4501	GGUGCUGGUGCGGGUGCUG

[0818]

siRNA 1478	1478	AGCACCCGCACCAGCACCC	4502	GGGUGCUGGUGCGGGUGCU
siRNA 1479	1479	GCACCCGCACCAGCACCCC	4503	GGGGUGCUGGUGCGGGUGC
siRNA 1480	1480	CACCCGCACCAGCACCCCU	4504	AGGGGUGCUGGUGCGGGUG
siRNA 1481	1481	ACCCGCACCAGCACCCCUU	4505	AAGGGGUGCUGGUGCGGGU
siRNA 1482	1482	CCCGCACCAGCACCCCUUC	4506	GAAGGGGUGCUGGUGCGGG
siRNA 1483	1483	CCGCACCAGCACCCCUUCG	4507	CGAAGGGGUGCUGGUGCGG
siRNA 1484	1484	CGCACCAGCACCCCUUCGA	4508	UCGAAGGGGUGCUGGUGCG
siRNA 1485	1485	GCACCAGCACCCCUUCGAG	4509	CUCGAAGGGGUGCUGGUGC
siRNA 1486	1486	CACCAGCACCCCUUCGAGC	4510	GCUCGAAGGGGUGCUGGUG
siRNA	1487	ACCAGCACCCCUUCGAGCC	4511	GGCUCGAAGGGGUGCUGGU

[0819]

1487				
siRNA 1488	1488	CCAGCACCCCUUCGAGCCG	4512	CGGCUCGAAGGGGUGCUGG
siRNA 1489	1489	CAGCACCCCUUCGAGCCGG	4513	CCGGCUCGAAGGGGUGCUG
siRNA 1490	1490	AGCACCCCUUCGAGCCGGG	4514	CCCGGCUCGAAGGGGUGCU
siRNA 1491	1491	GCACCCCUUCGAGCCGGGC	4515	GCCCGGCUCGAAGGGGUGC
siRNA 1492	1492	CACCCCUUCGAGCCGGGCA	4516	UGCCCGGCUCGAAGGGGUG
siRNA 1493	1493	ACCCCUUCGAGCCGGGCAA	4517	UUGCCCGGCUCGAAGGGGU
siRNA 1494	1494	CCCCUUCGAGCCGGGCAAG	4518	CUUGCCCGGCUCGAAGGGG
siRNA 1495	1495	CCCUUCGAGCCGGGCAAGU	4519	ACUUGCCCGGCUCGAAGGG
siRNA 1496	1496	CCUUCGAGCCGGGCAAGUU	4520	AACUUGCCCGGCUCGAAGG
siRN	149	CUUCGAGCCGGGCAA	452	GAACUUGCCCGGCUC

[0820]

A 1497	7	GUUC	1	GAAG
siRNA 1498	1498	UUCGAGCCGGGCAAGUUCC	4522	GGAACUUGCCCGGCUCGAA
siRNA 1499	1499	UCGAGCCGGGCAAGUUCCU	4523	AGGAACUUGCCCGGCUCGA
siRNA 1500	1500	CGAGCCGGGCAAGUUCCUC	4524	GAGGAACUUGCCCGGCUCG
siRNA 1501	1501	GAGCCGGGCAAGUUCCUCG	4525	CGAGGAACUUGCCCGGCUC
siRNA 1502	1502	AGCCGGGCAAGUUCCUCGA	4526	UCGAGGAACUUGCCCGGCU
siRNA 1503	1503	GCCGGGCAAGUUCCUCGAC	4527	GUCGAGGAACUUGCCCGGC
siRNA 1504	1504	CCGGGCAAGUUCCUCGACC	4528	GGUCGAGGAACUUGCCCGG
siRNA 1505	1505	CGGGCAAGUUCCUCGACCA	4529	UGGUCGAGGAACUUGCCCG
siRNA 1506	1506	GGGCAAGUUCCUCGACCAA	4530	UUGGUCGAGGAACUUGCCC

[0821]

siRNA 1507	1507	GGCAAGUUCCUCGACCAAG	4531	CUUGGUCGAGGAACUUGCC
siRNA 1508	1508	GCAAGUUCCUCGACCAAGG	4532	CCUUGGUCGAGGAACUUGC
siRNA 1509	1509	CAAGUUCCUCGACCAAGGU	4533	ACCUUGGUCGAGGAACUUG
siRNA 1510	1510	AAGUUCCUCGACCAAGGUC	4534	GACCUUGGUCGAGGAACUU
siRNA 1511	1511	AGUUCCUCGACCAAGGUCU	4535	AGACCUUGGUCGAGGAACU
siRNA 1512	1512	GUUCCUCGACCAAGGUCUG	4536	CAGACCUUGGUCGAGGAAC
siRNA 1513	1513	UUCCUCGACCAAGGUCUGG	4537	CCAGACCUUGGUCGAGGAA
siRNA 1514	1514	UCCUCGACCAAGGUCUGGA	4538	UCCAGACCUUGGUCGAGGA
siRNA 1515	1515	CCUCGACCAAGGUCUGGAC	4539	GUCCAGACCUUGGUCGAGG
siRNA	1516	CUCGACCAAGGUCUGGACG	4540	CGUCCAGACCUUGGUCGAG

[0822]

1516				
siRNA 1517	1517	UCGACCAAGGUCUGGACGA	4541	UCGUCCAGACCUUGGUCGA
siRNA 1518	1518	CGACCAAGGUCUGGACGAC	4542	GUCGUCCAGACCUUGGUCG
siRNA 1519	1519	GACCAAGGUCUGGACGACA	4543	UGUCGUCCAGACCUUGGUC
siRNA 1520	1520	ACCAAGGUCUGGACGACAA	4544	UUGUCGUCCAGACCUUGGU
siRNA 1521	1521	CCAAGGUCUGGACGACAAC	4545	GUUGUCGUCCAGACCUUGG
siRNA 1522	1522	CAAGGUCUGGACGACAACU	4546	AGUUGUCGUCCAGACCUUG
siRNA 1523	1523	AAGGUCUGGACGACAACUA	4547	UAGUUGUCGUCCAGACCUU
siRNA 1524	1524	AGGUCUGGACGACAACUAU	4548	AUAGUUGUCGUCCAGACCU
siRNA 1525	1525	GGUCUGGACGACAACUAUU	4549	AAUAGUUGUCGUCCAGACC
siRN	152	GUCUGGACGACAACU	455	CAAUAGUUGUCGUCC

	A 1526	6	AUUG	0	AGAC
	siRNA 1527	1527	UCUGGACGACAACUAUUGC	4551	GCAAUAGUUGUCGUCCAGA
	siRNA 1528	1528	CUGGACGACAACUAUUGCC	4552	GGCAAUAGUUGUCGUCCAG
	siRNA 1529	1529	UGGACGACAACUAUUGCCG	4553	CGGCAAUAGUUGUCGUCCA
	siRNA 1530	1530	GGACGACAACUAUUGCCGG	4554	CCGGCAAUAGUUGUCGUCC
[0823]	siRNA 1531	1531	GACGACAACUAUUGCCGGA	4555	UCCGGCAAUAGUUGUCGUC
	siRNA 1532	1532	ACGACAACUAUUGCCGGAA	4556	UUCCGGCAAUAGUUGUCGU
	siRNA 1533	1533	CGACAACUAUUGCCGGAAU	4557	AUUCCGGCAAUAGUUGUCG
	siRNA 1534	1534	GACAACUAUUGCCGGAAUC	4558	GAUUCCGGCAAUAGUUGUC
	siRNA 1535	1535	ACAACUAUUGCCGGAAUCC	4559	GGAUUCCGGCAAUAGUUGU

[0824]

siRNA 1536	1536	CAACUAUUGCCGGAAUCCU	4560	AGGAUUCCGGCAAUAGUUG
siRNA 1537	1537	AACUAUUGCCGGAAUCCUG	4561	CAGGAUUCCGGCAAUAGUU
siRNA 1538	1538	ACUAUUGCCGGAAUCCUGA	4562	UCAGGAUUCCGGCAAUAGU
siRNA 1539	1539	CUAUUGCCGGAAUCCUGAC	4563	GUCAGGAUUCCGGCAAUAG
siRNA 1540	1540	UAUUGCCGGAAUCCUGACG	4564	CGUCAGGAUUCCGGCAAUA
siRNA 1541	1541	AUUGCCGGAAUCCUGACGG	4565	CCGUCAGGAUUCCGGCAAU
siRNA 1542	1542	UUGCCGGAAUCCUGACGGC	4566	GCCGUCAGGAUUCCGGCAA
siRNA 1543	1543	UGCCGGAAUCCUGACGGCU	4567	AGCCGUCAGGAUUCCGGCA
siRNA 1544	1544	GCCGGAAUCCUGACGGCUC	4568	GAGCCGUCAGGAUUCCGGC
siRNA	1545	CCGGAAUCCUGACGGCUCC	4569	GGAGCCGUCAGGAUUCCGG

[0825]

1545				
siRNA 1546	1546	CGGAAUCCUGACGGCUCCG	4570	CGGAGCCGUCAGGAUUCCG
siRNA 1547	1547	GGAAUCCUGACGGCUCCGA	4571	UCGGAGCCGUCAGGAUUCC
siRNA 1548	1548	GAAUCCUGACGGCUCCGAG	4572	CUCGGAGCCGUCAGGAUUC
siRNA 1549	1549	AAUCCUGACGGCUCCGAGC	4573	GCUCGGAGCCGUCAGGAUU
siRNA 1550	1550	AUCCUGACGGCUCCGAGCG	4574	CGCUCGGAGCCGUCAGGAU
siRNA 1551	1551	UCCUGACGGCUCCGAGCGG	4575	CCGCUCGGAGCCGUCAGGA
siRNA 1552	1552	CCUGACGGCUCCGAGCGGC	4576	GCCGCUCGGAGCCGUCAGG
siRNA 1553	1553	CUGACGGCUCCGAGCGGCC	4577	GGCCGCUCGGAGCCGUCAG
siRNA 1554	1554	UGACGGCUCCGAGCGGCCA	4578	UGGCCGCUCGGAGCCGUCA
siRN	155	GACGGCUCCGAGCGG	457	AUGGCCGCUCGGAGC

	A 1555	5	CCAU	9	CGUC
	siRNA 1556	1556	ACGGCUCCGAGCGGCCAUG	4580	CAUGGCCGCUCGGAGCCGU
	siRNA 1557	1557	CGGCUCCGAGCGGCCAUGG	4581	CCAUGGCCGCUCGGAGCCG
	siRNA 1558	1558	GGCUCCGAGCGGCCAUGGU	4582	ACCAUGGCCGCUCGGAGCC
	siRNA 1559	1559	GCUCCGAGCGGCCAUGGUG	4583	CACCAUGGCCGCUCGGAGC
[0826]	siRNA 1560	1560	CUCCGAGCGGCCAUGGUGC	4584	GCACCAUGGCCGCUCGGAG
	siRNA 1561	1561	UCCGAGCGGCCAUGGUGCU	4585	AGCACCAUGGCCGCUCGGA
	siRNA 1562	1562	CCGAGCGGCCAUGGUGCUA	4586	UAGCACCAUGGCCGCUCGG
	siRNA 1563	1563	CGAGCGGCCAUGGUGCUAC	4587	GUAGCACCAUGGCCGCUCG
	siRNA 1564	1564	GAGCGGCCAUGGUGCUACA	4588	UGUAGCACCAUGGCCGCUC

[0827]

siRNA 1565	1565	AGCGGCCAUGGUGCUACAC	4589	GUGUAGCACCAUGGCCGCU
siRNA 1566	1566	GCGGCCAUGGUGCUACACU	4590	AGUGUAGCACCAUGGCCGC
siRNA 1567	1567	CGGCCAUGGUGCUACACUA	4591	UAGUGUAGCACCAUGGCCG
siRNA 1568	1568	GGCCAUGGUGCUACACUAC	4592	GUAGUGUAGCACCAUGGCC
siRNA 1569	1569	GCCAUGGUGCUACACUACG	4593	CGUAGUGUAGCACCAUGGC
siRNA 1570	1570	CCAUGGUGCUACACUACGG	4594	CCGUAGUGUAGCACCAUGG
siRNA 1571	1571	CAUGGUGCUACACUACGGA	4595	UCCGUAGUGUAGCACCAUG
siRNA 1572	1572	AUGGUGCUACACUACGGAU	4596	AUCCGUAGUGUAGCACCAU
siRNA 1573	1573	UGGUGCUACACUACGGAUC	4597	GAUCCGUAGUGUAGCACCA
siRNA	1574	GGUGCUACACUACGGAUCC	4598	GGAUCCGUAGUGUAGCACC

[0828]

1574				
siRNA 1575	1575	GUGCUACACUACGGAUCCG	4599	CGGAUCCGUAGUGUAGCAC
siRNA 1576	1576	UGCUACACUACGGAUCCGC	4600	GCGGAUCCGUAGUGUAGCA
siRNA 1577	1577	GCUACACUACGGAUCCGCA	4601	UGCGGAUCCGUAGUGUAGC
siRNA 1578	1578	CUACACUACGGAUCCGCAG	4602	CUGCGGAUCCGUAGUGUAG
siRNA 1579	1579	UACACUACGGAUCCGCAGA	4603	UCUGCGGAUCCGUAGUGUA
siRNA 1580	1580	ACACUACGGAUCCGCAGAU	4604	AUCUGCGGAUCCGUAGUGU
siRNA 1581	1581	CACUACGGAUCCGCAGAUC	4605	GAUCUGCGGAUCCGUAGUG
siRNA 1582	1582	ACUACGGAUCCGCAGAUCG	4606	CGAUCUGCGGAUCCGUAGU
siRNA 1583	1583	CUACGGAUCCGCAGAUCGA	4607	UCGAUCUGCGGAUCCGUAG
siRN	158	UACGGAUCCGCAGAU	460	CUCGAUCUGCGGAUC

	A 1584	4	CGAG	8	CGUA
	siRNA 1585	1585	ACGGAUCCGCAGAUCGAGC	4609	GCUCGAUCUGCGGAUCCGU
	siRNA 1586	1586	CGGAUCCGCAGAUCGAGCG	4610	CGCUCGAUCUGCGGAUCCG
	siRNA 1587	1587	GGAUCCGCAGAUCGAGCGA	4611	UCGCUCGAUCUGCGGAUCC
	siRNA 1588	1588	GAUCCGCAGAUCGAGCGAG	4612	CUCGCUCGAUCUGCGGAUC
[0829]	siRNA 1589	1589	AUCCGCAGAUCGAGCGAGA	4613	UCUCGCUCGAUCUGCGGAU
	siRNA 1590	1590	UCCGCAGAUCGAGCGAGAG	4614	CUCUCGCUCGAUCUGCGGA
	siRNA 1591	1591	CCGCAGAUCGAGCGAGAGU	4615	ACUCUCGCUCGAUCUGCGG
	siRNA 1592	1592	CGCAGAUCGAGCGAGAGUU	4616	AACUCUCGCUCGAUCUGCG
	siRNA 1593	1593	GCAGAUCGAGCGAGAGUUC	4617	GAACUCUCGCUCGAUCUGC

[0830]

siRNA 1594	1594	CAGAUCGAGCGAGAGUUCU	4618	AGAACUCUCGCUCGAUCUG
siRNA 1595	1595	AGAUCGAGCGAGAGUUCUG	4619	CAGAACUCUCGCUCGAUCU
siRNA 1596	1596	GAUCGAGCGAGAGUUCUGU	4620	ACAGAACUCUCGCUCGAUC
siRNA 1597	1597	AUCGAGCGAGAGUUCUGUG	4621	CACAGAACUCUCGCUCGAU
siRNA 1598	1598	UCGAGCGAGAGUUCUGUGA	4622	UCACAGAACUCUCGCUCGA
siRNA 1599	1599	CGAGCGAGAGUUCUGUGAC	4623	GUCACAGAACUCUCGCUCG
siRNA 1600	1600	GAGCGAGAGUUCUGUGACC	4624	GGUCACAGAACUCUCGCUC
siRNA 1601	1601	AGCGAGAGUUCUGUGACCU	4625	AGGUCACAGAACUCUCGCU
siRNA 1602	1602	GCGAGAGUUCUGUGACCUC	4626	GAGGUCACAGAACUCUCGC
siRNA	1603	CGAGAGUUCUGUGACCUCC	4627	GGAGGUCACAGAACUCUCG

[0831]

1603				
siRNA 1604	1604	GAGAGUUCUGUGACCUCCC	4628	GGGAGGUCACAGAACUCUC
siRNA 1605	1605	AGAGUUCUGUGACCUCCCC	4629	GGGGAGGUCACAGAACUCU
siRNA 1606	1606	GAGUUCUGUGACCUCCCCC	4630	GGGGGAGGUCACAGAACUC
siRNA 1607	1607	AGUUCUGUGACCUCCCCCG	4631	CGGGGGAGGUCACAGAACU
siRNA 1608	1608	GUUCUGUGACCUCCCCCGC	4632	GCGGGGGAGGUCACAGAAC
siRNA 1609	1609	UUCUGUGACCUCCCCCGCU	4633	AGCGGGGGAGGUCACAGAA
siRNA 1610	1610	UCUGUGACCUCCCCCGCUG	4634	CAGCGGGGGAGGUCACAGA
siRNA 1611	1611	CUGUGACCUCCCCCGCUGC	4635	GCAGCGGGGGAGGUCACAG
siRNA 1612	1612	UGUGACCUCCCCCGCUGCG	4636	CGCAGCGGGGGAGGUCACA
siRN	161	GUGACCUCCCCCGCU	463	CCGCAGCGGGGGAGG

[0832]

A 1613	3	GCGG	7	UCAC
siRNA 1614	1614	UGACCUCCCCCGCUGCGGG	4638	CCCGCAGCGGGGGAGGUCA
siRNA 1615	1615	GACCUCCCCCGCUGCGGGU	4639	ACCCGCAGCGGGGGAGGUC
siRNA 1616	1616	ACCUCCCCCGCUGCGGGUC	4640	GACCCGCAGCGGGGGAGGU
siRNA 1617	1617	CCUCCCCCGCUGCGGGUCC	4641	GGACCCGCAGCGGGGGAGG
siRNA 1618	1618	CUCCCCCGCUGCGGGUCCG	4642	CGGACCCGCAGCGGGGGAG
siRNA 1619	1619	UCCCCCGCUGCGGGUCCGA	4643	UCGGACCCGCAGCGGGGGA
siRNA 1620	1620	CCCCCGCUGCGGGUCCGAG	4644	CUCGGACCCGCAGCGGGGG
siRNA 1621	1621	CCCCGCUGCGGGUCCGAGG	4645	CCUCGGACCCGCAGCGGGG
siRNA 1622	1622	CCCGCUGCGGGUCCGAGGC	4646	GCCUCGGACCCGCAGCGGG

[0833]

siRNA 1623	1623	CCGCUGCGGGUCCGAGGCA	4647	UGCCUCGGACCCGCAGCGG
siRNA 1624	1624	CGCUGCGGGUCCGAGGCAC	4648	GUGCCUCGGACCCGCAGCG
siRNA 1625	1625	GCUGCGGGUCCGAGGCACA	4649	UGUGCCUCGGACCCGCAGC
siRNA 1626	1626	CUGCGGGUCCGAGGCACAG	4650	CUGUGCCUCGGACCCGCAG
siRNA 1627	1627	UGCGGGUCCGAGGCACAGC	4651	GCUGUGCCUCGGACCCGCA
siRNA 1628	1628	GCGGGUCCGAGGCACAGCC	4652	GGCUGUGCCUCGGACCCGC
siRNA 1629	1629	CGGGUCCGAGGCACAGCCC	4653	GGGCUGUGCCUCGGACCCG
siRNA 1630	1630	GGGUCCGAGGCACAGCCCC	4654	GGGGCUGUGCCUCGGACCC
siRNA 1631	1631	GGUCCGAGGCACAGCCCCG	4655	CGGGGCUGUGCCUCGGACC
siRNA	1632	GUCCGAGGCACAGCCCCGC	4656	GCGGGGCUGUGCCUCGGAC

[0834]

1632				
siRNA 1633	1633	UCCGAGGCACAGCCCCGCC	4657	GGCGGGGCUGUGCCUCGGA
siRNA 1634	1634	CCGAGGCACAGCCCCGCCA	4658	UGGCGGGGCUGUGCCUCGG
siRNA 1635	1635	CGAGGCACAGCCCCGCCAA	4659	UUGGCGGGGCUGUGCCUCG
siRNA 1636	1636	GAGGCACAGCCCCGCCAAG	4660	CUUGGCGGGGCUGUGCCUC
siRNA 1637	1637	AGGCACAGCCCCGCCAAGA	4661	UCUUGGCGGGGCUGUGCCU
siRNA 1638	1638	GGCACAGCCCCGCCAAGAG	4662	CUCUUGGCGGGGCUGUGCC
siRNA 1639	1639	GCACAGCCCCGCCAAGAGG	4663	CCUCUUGGCGGGGCUGUGC
siRNA 1640	1640	CACAGCCCCGCCAAGAGGC	4664	GCCUCUUGGCGGGGCUGUG
siRNA 1641	1641	ACAGCCCCGCCAAGAGGCC	4665	GGCCUCUUGGCGGGGCUGU
siRN	164	CAGCCCCGCCAAGAG	466	UGGCCUCUUGGCGGG

	A 1642	2	GCCA	6	GCUG
	siRNA 1643	1643	AGCCCCGCCAAGAGGCCAC	4667	GUGGCCUCUUGGCGGGGCU
	siRNA 1644	1644	GCCCCGCCAAGAGGCCACA	4668	UGUGGCCUCUUGGCGGGGC
	siRNA 1645	1645	CCCCGCCAAGAGGCCACAA	4669	UUGUGGCCUCUUGGCGGGG
	siRNA 1646	1646	CCCGCCAAGAGGCCACAAC	4670	GUUGUGGCCUCUUGGCGGG
[0835]	siRNA 1647	1647	CCGCCAAGAGGCCACAACU	4671	AGUUGUGGCCUCUUGGCGG
	siRNA 1648	1648	CGCCAAGAGGCCACAACUG	4672	CAGUUGUGGCCUCUUGGCG
	siRNA 1649	1649	GCCAAGAGGCCACAACUGU	4673	ACAGUUGUGGCCUCUUGGC
	siRNA 1650	1650	CCAAGAGGCCACAACUGUC	4674	GACAGUUGUGGCCUCUUGG
	siRNA 1651	1651	CAAGAGGCCACAACUGUCA	4675	UGACAGUUGUGGCCUCUUG

[0836]

siRNA 1652	1652	AAGAGGCCACAACUGUCAG	4676	CUGACAGUUGUGGCCUCUU
siRNA 1653	1653	AGAGGCCACAACUGUCAGC	4677	GCUGACAGUUGUGGCCUCU
siRNA 1654	1654	GAGGCCACAACUGUCAGCU	4678	AGCUGACAGUUGUGGCCUC
siRNA 1655	1655	AGGCCACAACUGUCAGCUG	4679	CAGCUGACAGUUGUGGCCU
siRNA 1656	1656	GGCCACAACUGUCAGCUGC	4680	GCAGCUGACAGUUGUGGCC
siRNA 1657	1657	GCCACAACUGUCAGCUGCU	4681	AGCAGCUGACAGUUGUGGC
siRNA 1658	1658	CCACAACUGUCAGCUGCUU	4682	AAGCAGCUGACAGUUGUGG
siRNA 1659	1659	CACAACUGUCAGCUGCUUC	4683	GAAGCAGCUGACAGUUGUG
siRNA 1660	1660	ACAACUGUCAGCUGCUUCC	4684	GGAAGCAGCUGACAGUUGU
siRNA	1661	CAACUGUCAGCUGCUUCCG	4685	CGGAAGCAGCUGACAGUUG

[0837]

1661				
siRNA 1662	1662	AACUGUCAGCUGCUUCCGC	4686	GCGGAAGCAGCUGACAGUU
siRNA 1663	1663	ACUGUCAGCUGCUUCCGCG	4687	CGCGGAAGCAGCUGACAGU
siRNA 1664	1664	CUGUCAGCUGCUUCCGCGG	4688	CCGCGGAAGCAGCUGACAG
siRNA 1665	1665	UGUCAGCUGCUUCCGCGGG	4689	CCCGCGGAAGCAGCUGACA
siRNA 1666	1666	GUCAGCUGCUUCCGCGGGA	4690	UCCCGCGGAAGCAGCUGAC
siRNA 1667	1667	UCAGCUGCUUCCGCGGGAA	4691	UUCCCGCGGAAGCAGCUGA
siRNA 1668	1668	CAGCUGCUUCCGCGGGAAG	4692	CUUCCCGCGGAAGCAGCUG
siRNA 1669	1669	AGCUGCUUCCGCGGGAAGG	4693	CCUUCCCGCGGAAGCAGCU
siRNA 1670	1670	GCUGCUUCCGCGGGAAGGG	4694	CCCUUCCCGCGGAAGCAGC
siRN	167	CUGCUUCCGCGGGAA	469	ACCCUUCCCGCGGAA

[0838]

A 1671	1	GGGU	5	GCAG
siRNA 1672	1672	UGCUUCCGCGGGAAGGGUG	4696	CACCCUUCCCGCGGAAGCA
siRNA 1673	1673	GCUUCCGCGGGAAGGGUGA	4697	UCACCCUUCCCGCGGAAGC
siRNA 1674	1674	CUUCCGCGGGAAGGGUGAG	4698	CUCACCCUUCCCGCGGAAG
siRNA 1675	1675	UUCCGCGGGAAGGGUGAGG	4699	CCUCACCCUUCCCGCGGAA
siRNA 1676	1676	UCCGCGGGAAGGGUGAGGG	4700	CCCUCACCCUUCCCGCGGA
siRNA 1677	1677	CCGCGGGAAGGGUGAGGGC	4701	GCCCUCACCCUUCCCGCGG
siRNA 1678	1678	CGCGGGAAGGGUGAGGGCU	4702	AGCCCUCACCCUUCCCGCG
siRNA 1679	1679	GCGGGAAGGGUGAGGGCUA	4703	UAGCCCUCACCCUUCCCGC
siRNA 1680	1680	CGGGAAGGGUGAGGGCUAC	4704	GUAGCCCUCACCCUUCCCG

[0839]

siRNA 1681	1681	GGGAAGGGUGAGGGCUACC	4705	GGUAGCCCUCACCCUUCCC
siRNA 1682	1682	GGAAGGGUGAGGGCUACCG	4706	CGGUAGCCCUCACCCUUCC
siRNA 1683	1683	GAAGGGUGAGGGCUACCGG	4707	CCGGUAGCCCUCACCCUUC
siRNA 1684	1684	AAGGGUGAGGGCUACCGGG	4708	CCCGGUAGCCCUCACCCUU
siRNA 1685	1685	AGGGUGAGGGCUACCGGGG	4709	CCCCGGUAGCCCUCACCCU
siRNA 1686	1686	GGGUGAGGGCUACCGGGGC	4710	GCCCCGGUAGCCCUCACCC
siRNA 1687	1687	GGUGAGGGCUACCGGGGCA	4711	UGCCCCGGUAGCCCUCACC
siRNA 1688	1688	GUGAGGGCUACCGGGGCAC	4712	GUGCCCCGGUAGCCCUCAC
siRNA 1689	1689	UGAGGGCUACCGGGGCACA	4713	UGUGCCCCGGUAGCCCUCA
siRNA	1690	GAGGGCUACCGGGGCACAG	4714	CUGUGCCCCGGUAGCCCUC

[0840]

1690				
siRNA 1691	1691	AGGGCUACCGGGGCACAGC	4715	GCUGUGCCCCGGUAGCCCU
siRNA 1692	1692	GGGCUACCGGGGCACAGCC	4716	GGCUGUGCCCCGGUAGCCC
siRNA 1693	1693	GGCUACCGGGGCACAGCCA	4717	UGGCUGUGCCCCGGUAGCC
siRNA 1694	1694	GCUACCGGGGCACAGCCAA	4718	UUGGCUGUGCCCCGGUAGC
siRNA 1695	1695	CUACCGGGGCACAGCCAAU	4719	AUUGGCUGUGCCCCGGUAG
siRNA 1696	1696	UACCGGGGCACAGCCAAUA	4720	UAUUGGCUGUGCCCCGGUA
siRNA 1697	1697	ACCGGGGCACAGCCAAUAC	4721	GUAUUGGCUGUGCCCCGGU
siRNA 1698	1698	CCGGGGCACAGCCAAUACC	4722	GGUAUUGGCUGUGCCCCGG
siRNA 1699	1699	CGGGGCACAGCCAAUACCA	4723	UGGUAUUGGCUGUGCCCCG
siRN	170	GGGGCACAGCCAAUA	472	GUGGUAUUGGCUGUG

[0841]

A 1700	0	CCAC	4	CCCC
siRNA 1701	1701	GGGCACAGCCAAUACCACC	4725	GGUGGUAUUGGCUGUGCCC
siRNA 1702	1702	GGCACAGCCAAUACCACCA	4726	UGGUGGUAUUGGCUGUGCC
siRNA 1703	1703	GCACAGCCAAUACCACCAC	4727	GUGGUGGUAUUGGCUGUGC
siRNA 1704	1704	CACAGCCAAUACCACCACU	4728	AGUGGUGGUAUUGGCUGUG
siRNA 1705	1705	ACAGCCAAUACCACCACUG	4729	CAGUGGUGGUAUUGGCUGU
siRNA 1706	1706	CAGCCAAUACCACCACUGC	4730	GCAGUGGUGGUAUUGGCUG
siRNA 1707	1707	AGCCAAUACCACCACUGCG	4731	CGCAGUGGUGGUAUUGGCU
siRNA 1708	1708	GCCAAUACCACCACUGCGG	4732	CCGCAGUGGUGGUAUUGGC
siRNA 1709	1709	CCAAUACCACCACUGCGGG	4733	CCCGCAGUGGUGGUAUUGG

[0842]

siRNA 1710	1710	CAAUACCACCACUGCGGGC	4734	GCCCGCAGUGGUGGUAUUG
siRNA 1711	1711	AAUACCACCACUGCGGGCG	4735	CGCCCGCAGUGGUGGUAUU
siRNA 1712	1712	AUACCACCACUGCGGGCGU	4736	ACGCCCGCAGUGGUGGUAU
siRNA 1713	1713	UACCACCACUGCGGGCGUA	4737	UACGCCCGCAGUGGUGGUA
siRNA 1714	1714	ACCACCACUGCGGGCGUAC	4738	GUACGCCCGCAGUGGUGGU
siRNA 1715	1715	CCACCACUGCGGGCGUACC	4739	GGUACGCCCGCAGUGGUGG
siRNA 1716	1716	CACCACUGCGGGCGUACCU	4740	AGGUACGCCCGCAGUGGUG
siRNA 1717	1717	ACCACUGCGGGCGUACCUU	4741	AAGGUACGCCCGCAGUGGU
siRNA 1718	1718	CCACUGCGGGCGUACCUUG	4742	CAAGGUACGCCCGCAGUGG
siRNA	1719	CACUGCGGGCGUACCUUGC	4743	GCAAGGUACGCCCGCAGUG

[0843]

1719				
siRNA 1720	1720	ACUGCGGGCGUACCUUGCC	4744	GGCAAGGUACGCCCGCAGU
siRNA 1721	1721	CUGCGGGCGUACCUUGCCA	4745	UGGCAAGGUACGCCCGCAG
siRNA 1722	1722	UGCGGGCGUACCUUGCCAG	4746	CUGGCAAGGUACGCCCGCA
siRNA 1723	1723	GCGGGCGUACCUUGCCAGC	4747	GCUGGCAAGGUACGCCCGC
siRNA 1724	1724	CGGGCGUACCUUGCCAGCG	4748	CGCUGGCAAGGUACGCCCG
siRNA 1725	1725	GGGCGUACCUUGCCAGCGU	4749	ACGCUGGCAAGGUACGCCC
siRNA 1726	1726	GGCGUACCUUGCCAGCGUU	4750	AACGCUGGCAAGGUACGCC
siRNA 1727	1727	GCGUACCUUGCCAGCGUUG	4751	CAACGCUGGCAAGGUACGC
siRNA 1728	1728	CGUACCUUGCCAGCGUUGG	4752	CCAACGCUGGCAAGGUACG
siRN	172	GUACCUUGCCAGCGU	475	CCCAACGCUGGCAAG

	A 1729	9	UGGG	3	GUAC
	siRNA 1730	1730	UACCUUGCCAGCGUUGGGA	4754	UCCCAACGCUGGCAAGGUA
	siRNA 1731	1731	ACCUUGCCAGCGUUGGGAC	4755	GUCCCAACGCUGGCAAGGU
	siRNA 1732	1732	CCUUGCCAGCGUUGGGACG	4756	CGUCCCAACGCUGGCAAGG
	siRNA 1733	1733	CUUGCCAGCGUUGGGACGC	4757	GCGUCCCAACGCUGGCAAG
[0844]	siRNA 1734	1734	UUGCCAGCGUUGGGACGCG	4758	CGCGUCCCAACGCUGGCAA
	siRNA 1735	1735	UGCCAGCGUUGGGACGCGC	4759	GCGCGUCCCAACGCUGGCA
	siRNA 1736	1736	GCCAGCGUUGGGACGCGCA	4760	UGCGCGUCCCAACGCUGGC
	siRNA 1737	1737	CCAGCGUUGGGACGCGCAA	4761	UUGCGCGUCCCAACGCUGG
	siRNA 1738	1738	CAGCGUUGGGACGCGCAAA	4762	UUUGCGCGUCCCAACGCUG

[0845]

siRNA 1739	1739	AGCGUUGGGACGCGCAAAU	4763	AUUUGCGCGUCCCAACGCU
siRNA 1740	1740	GCGUUGGGACGCGCAAAUC	4764	GAUUUGCGCGUCCCAACGC
siRNA 1741	1741	CGUUGGGACGCGCAAAUCC	4765	GGAUUUGCGCGUCCCAACG
siRNA 1742	1742	GUUGGGACGCGCAAAUCCC	4766	GGGAUUUGCGCGUCCCAAC
siRNA 1743	1743	UUGGGACGCGCAAAUCCCG	4767	CGGGAUUUGCGCGUCCCAA
siRNA 1744	1744	UGGGACGCGCAAAUCCCGC	4768	GCGGGAUUUGCGCGUCCCA
siRNA 1745	1745	GGGACGCGCAAAUCCCGCA	4769	UGCGGGAUUUGCGCGUCCC
siRNA 1746	1746	GGACGCGCAAAUCCCGCAU	4770	AUGCGGGAUUUGCGCGUCC
siRNA 1747	1747	GACGCGCAAAUCCCGCAUC	4771	GAUGCGGGAUUUGCGCGUC
siRNA	1748	ACGCGCAAAUCCCGCAUCA	4772	UGAUGCGGGAUUUGCGCGU

[0846]

1748				
siRNA 1749	1749	CGCGCAAAUCCCGCAUCAG	4773	CUGAUGCGGGAUUUGCGCG
siRNA 1750	1750	GCGCAAAUCCCGCAUCAGC	4774	GCUGAUGCGGGAUUUGCGC
siRNA 1751	1751	CGCAAAUCCCGCAUCAGCA	4775	UGCUGAUGCGGGAUUUGCG
siRNA 1752	1752	GCAAAUCCCGCAUCAGCAC	4776	GUGCUGAUGCGGGAUUUGC
siRNA 1753	1753	CAAAUCCCGCAUCAGCACC	4777	GGUGCUGAUGCGGGAUUUG
siRNA 1754	1754	AAAUCCCGCAUCAGCACCG	4778	CGGUGCUGAUGCGGGAUUU
siRNA 1755	1755	AAUCCCGCAUCAGCACCGA	4779	UCGGUGCUGAUGCGGGAUU
siRNA 1756	1756	AUCCCGCAUCAGCACCGAU	4780	AUCGGUGCUGAUGCGGGAU
siRNA 1757	1757	UCCCGCAUCAGCACCGAUU	4781	AAUCGGUGCUGAUGCGGGA
siRN	175	CCCGCAUCAGCACCG	478	AAAUCGGUGCUGAUG

	A 1758	8	AUUU	2	CGGG
	siRNA 1759	1759	CCGCAUCAGCACCGAUUUA	4783	UAAAUCGGUGCUGAUGCGG
	siRNA 1760	1760	CGCAUCAGCACCGAUUUAC	4784	GUAAAUCGGUGCUGAUGCG
	siRNA 1761	1761	GCAUCAGCACCGAUUUACG	4785	CGUAAAUCGGUGCUGAUGC
	siRNA 1762	1762	CAUCAGCACCGAUUUACGC	4786	GCGUAAAUCGGUGCUGAUG
[0847]	siRNA 1763	1763	AUCAGCACCGAUUUACGCC	4787	GGCGUAAAUCGGUGCUGAU
	siRNA 1764	1764	UCAGCACCGAUUUACGCCA	4788	UGGCGUAAAUCGGUGCUGA
	siRNA 1765	1765	CAGCACCGAUUUACGCCAG	4789	CUGGCGUAAAUCGGUGCUG
	siRNA 1766	1766	AGCACCGAUUUACGCCAGA	4790	UCUGGCGUAAAUCGGUGCU
	siRNA 1767	1767	GCACCGAUUUACGCCAGAA	4791	UUCUGGCGUAAAUCGGUGC

[0848]

siRNA 1768	1768	CACCGAUUUACGCCAGAAA	4792	UUUCUGGCGUAAAUCGGUG
siRNA 1769	1769	ACCGAUUUACGCCAGAAAA	4793	UUUUCUGGCGUAAAUCGGU
siRNA 1770	1770	CCGAUUUACGCCAGAAAAA	4794	UUUUUCUGGCGUAAAUCGG
siRNA 1771	1771	CGAUUUACGCCAGAAAAAU	4795	AUUUUUCUGGCGUAAAUCG
siRNA 1772	1772	GAUUUACGCCAGAAAAAUA	4796	UAUUUUUCUGGCGUAAAUC
siRNA 1773	1773	AUUUACGCCAGAAAAAUAC	4797	GUAUUUUUCUGGCGUAAAU
siRNA 1774	1774	UUUACGCCAGAAAAAUACG	4798	CGUAUUUUUCUGGCGUAAA
siRNA 1775	1775	UUACGCCAGAAAAAUACGC	4799	GCGUAUUUUUCUGGCGUAA
siRNA 1776	1776	UACGCCAGAAAAAUACGCG	4800	CGCGUAUUUUUCUGGCGUA
siRNA	1777	ACGCCAGAAAAAUACGCGU	4801	ACGCGUAUUUUUCUGGCGU

[0849]

1777				
siRNA 1778	1778	CGCCAGAAAAAUACGCGUG	4802	CACGCGUAUUUUUCUGGCG
siRNA 1779	1779	GCCAGAAAAAUACGCGUGC	4803	GCACGCGUAUUUUUCUGGC
siRNA 1780	1780	CCAGAAAAAUACGCGUGCA	4804	UGCACGCGUAUUUUUCUGG
siRNA 1781	1781	CAGAAAAAUACGCGUGCAA	4805	UUGCACGCGUAUUUUUCUG
siRNA 1782	1782	AGAAAAAUACGCGUGCAAA	4806	UUUGCACGCGUAUUUUUCU
siRNA 1783	1783	GAAAAAUACGCGUGCAAAG	4807	CUUUGCACGCGUAUUUUUC
siRNA 1784	1784	AAAAAUACGCGUGCAAAGA	4808	UCUUUGCACGCGUAUUUUU
siRNA 1785	1785	AAAAUACGCGUGCAAAGAC	4809	GUCUUUGCACGCGUAUUUU
siRNA 1786	1786	AAAUACGCGUGCAAAGACC	4810	GGUCUUUGCACGCGUAUUU
siRN	178	AAUACGCGUGCAAAG	481	AGGUCUUUGCACGCG

[0850]

A 1787	7	ACCU	1	UAUU
siRNA 1788	1788	AUACGCGUGCAAAGACCUU	4812	AAGGUCUUUGCACGCGUAU
siRNA 1789	1789	UACGCGUGCAAAGACCUUC	4813	GAAGGUCUUUGCACGCGUA
siRNA 1790	1790	ACGCGUGCAAAGACCUUCG	4814	CGAAGGUCUUUGCACGCGU
siRNA 1791	1791	CGCGUGCAAAGACCUUCGG	4815	CCGAAGGUCUUUGCACGCG
siRNA 1792	1792	GCGUGCAAAGACCUUCGGG	4816	CCCGAAGGUCUUUGCACGC
siRNA 1793	1793	CGUGCAAAGACCUUCGGGA	4817	UCCCGAAGGUCUUUGCACG
siRNA 1794	1794	GUGCAAAGACCUUCGGGAG	4818	CUCCCGAAGGUCUUUGCAC
siRNA 1795	1795	UGCAAAGACCUUCGGGAGA	4819	UCUCCCGAAGGUCUUUGCA
siRNA 1796	1796	GCAAAGACCUUCGGGAGAA	4820	UUCUCCCGAAGGUCUUUGC

[0851]

siRNA 1797	1797	CAAAGACCUUCGGGAGAAC	4821	GUUCUCCCGAAGGUCUUUG
siRNA 1798	1798	AAAGACCUUCGGGAGAACU	4822	AGUUCUCCCGAAGGUCUUU
siRNA 1799	1799	AAGACCUUCGGGAGAACUU	4823	AAGUUCUCCCGAAGGUCUU
siRNA 1800	1800	AGACCUUCGGGAGAACUUC	4824	GAAGUUCUCCCGAAGGUCU
siRNA 1801	1801	GACCUUCGGGAGAACUUCU	4825	AGAAGUUCUCCCGAAGGUC
siRNA 1802	1802	ACCUUCGGGAGAACUUCUG	4826	CAGAAGUUCUCCCGAAGGU
siRNA 1803	1803	CCUUCGGGAGAACUUCUGC	4827	GCAGAAGUUCUCCCGAAGG
siRNA 1804	1804	CUUCGGGAGAACUUCUGCC	4828	GGCAGAAGUUCUCCCGAAG
siRNA 1805	1805	UUCGGGAGAACUUCUGCCG	4829	CGGCAGAAGUUCUCCCGAA
siRNA	1806	UCGGGAGAACUUCUGCCGG	4830	CCGGCAGAAGUUCUCCCGA

[0852]

1806				
siRNA 1807	1807	CGGGAGAACUUCUGCCGGA	4831	UCCGGCAGAAGUUCUCCCG
siRNA 1808	1808	GGGAGAACUUCUGCCGGAA	4832	UUCCGGCAGAAGUUCUCCC
siRNA 1809	1809	GGAGAACUUCUGCCGGAAC	4833	GUUCCGGCAGAAGUUCUCC
siRNA 1810	1810	GAGAACUUCUGCCGGAACC	4834	GGUUCCGGCAGAAGUUCUC
siRNA 1811	1811	AGAACUUCUGCCGGAACCC	4835	GGGUUCCGGCAGAAGUUCU
siRNA 1812	1812	GAACUUCUGCCGGAACCCC	4836	GGGGUUCCGGCAGAAGUUC
siRNA 1813	1813	AACUUCUGCCGGAACCCCG	4837	CGGGGUUCCGGCAGAAGUU
siRNA 1814	1814	ACUUCUGCCGGAACCCCGA	4838	UCGGGGUUCCGGCAGAAGU
siRNA 1815	1815	CUUCUGCCGGAACCCCGAC	4839	GUCGGGGUUCCGGCAGAAG
siRN	181	UUCUGCCGGAACCCC	484	CGUCGGGGUUCCGGC

	A 1816	6	GACG	0	AGAA
	siRNA 1817	1817	UCUGCCGGAACCCCGACGG	4841	CCGUCGGGGUUCCGGCAGA
	siRNA 1818	1818	CUGCCGGAACCCCGACGGC	4842	GCCGUCGGGGUUCCGGCAG
	siRNA 1819	1819	UGCCGGAACCCCGACGGCU	4843	AGCCGUCGGGGUUCCGGCA
	siRNA 1820	1820	GCCGGAACCCCGACGGCUC	4844	GAGCCGUCGGGGUUCCGGC
[0853]	siRNA 1821	1821	CCGGAACCCCGACGGCUCA	4845	UGAGCCGUCGGGGUUCCGG
	siRNA 1822	1822	CGGAACCCCGACGGCUCAG	4846	CUGAGCCGUCGGGGUUCCG
	siRNA 1823	1823	GGAACCCCGACGGCUCAGA	4847	UCUGAGCCGUCGGGGUUCC
	siRNA 1824	1824	GAACCCCGACGGCUCAGAG	4848	CUCUGAGCCGUCGGGGUUC
	siRNA 1825	1825	AACCCCGACGGCUCAGAGG	4849	CCUCUGAGCCGUCGGGGUU

[0854]

siRNA 1826	1826	ACCCCGACGGCUCAGAGGC	4850	GCCUCUGAGCCGUCGGGGU
siRNA 1827	1827	CCCCGACGGCUCAGAGGCG	4851	CGCCUCUGAGCCGUCGGGG
siRNA 1828	1828	CCCGACGGCUCAGAGGCGC	4852	GCGCCUCUGAGCCGUCGGG
siRNA 1829	1829	CCGACGGCUCAGAGGCGCC	4853	GGCGCCUCUGAGCCGUCGG
siRNA 1830	1830	CGACGGCUCAGAGGCGCCC	4854	GGGCGCCUCUGAGCCGUCG
siRNA 1831	1831	GACGGCUCAGAGGCGCCCU	4855	AGGGCGCCUCUGAGCCGUC
siRNA 1832	1832	ACGGCUCAGAGGCGCCCUG	4856	CAGGGCGCCUCUGAGCCGU
siRNA 1833	1833	CGGCUCAGAGGCGCCCUGG	4857	CCAGGGCGCCUCUGAGCCG
siRNA 1834	1834	GGCUCAGAGGCGCCCUGGU	4858	ACCAGGGCGCCUCUGAGCC
siRNA	1835	GCUCAGAGGCGCCCUGGUG	4859	CACCAGGGCGCCUCUGAGC

[0855]

1835				
siRNA 1836	1836	CUCAGAGGCGCCCUGGUGC	4860	GCACCAGGGCGCCUCUGAG
siRNA 1837	1837	UCAGAGGCGCCCUGGUGCU	4861	AGCACCAGGGCGCCUCUGA
siRNA 1838	1838	CAGAGGCGCCCUGGUGCUU	4862	AAGCACCAGGGCGCCUCUG
siRNA 1839	1839	AGAGGCGCCCUGGUGCUUC	4863	GAAGCACCAGGGCGCCUCU
siRNA 1840	1840	GAGGCGCCCUGGUGCUUCA	4864	UGAAGCACCAGGGCGCCUC
siRNA 1841	1841	AGGCGCCCUGGUGCUUCAC	4865	GUGAAGCACCAGGGCGCCU
siRNA 1842	1842	GGCGCCCUGGUGCUUCACA	4866	UGUGAAGCACCAGGGCGCC
siRNA 1843	1843	GCGCCCUGGUGCUUCACAC	4867	GUGUGAAGCACCAGGGCGC
siRNA 1844	1844	CGCCCUGGUGCUUCACACU	4868	AGUGUGAAGCACCAGGGCG
siRN	184	GCCCUGGUGCUUCAC	486	CAGUGUGAAGCACCA

	A 1845	5	ACUG	9	GGGC
	siRNA 1846	1846	CCCUGGUGCUUCACACUGC	4870	GCAGUGUGAAGCACCAGGG
	siRNA 1847	1847	CCUGGUGCUUCACACUGCG	4871	CGCAGUGUGAAGCACCAGG
	siRNA 1848	1848	CUGGUGCUUCACACUGCGG	4872	CCGCAGUGUGAAGCACCAG
	siRNA 1849	1849	UGGUGCUUCACACUGCGGC	4873	GCCGCAGUGUGAAGCACCA
[0856]	siRNA 1850	1850	GGUGCUUCACACUGCGGCC	4874	GGCCGCAGUGUGAAGCACC
	siRNA 1851	1851	GUGCUUCACACUGCGGCCC	4875	GGGCCGCAGUGUGAAGCAC
	siRNA 1852	1852	UGCUUCACACUGCGGCCCG	4876	CGGGCCGCAGUGUGAAGCA
	siRNA 1853	1853	GCUUCACACUGCGGCCCGG	4877	CCGGGCCGCAGUGUGAAGC
	siRNA 1854	1854	CUUCACACUGCGGCCCGGC	4878	GCCGGGCCGCAGUGUGAAG

[0857]

siRNA 1855	1855	UUCACACUGCGGCCCGGCA	4879	UGCCGGGCCGCAGUGUGAA
siRNA 1856	1856	UCACACUGCGGCCCGGCAU	4880	AUGCCGGGCCGCAGUGUGA
siRNA 1857	1857	CACACUGCGGCCCGGCAUG	4881	CAUGCCGGGCCGCAGUGUG
siRNA 1858	1858	ACACUGCGGCCCGGCAUGC	4882	GCAUGCCGGGCCGCAGUGU
siRNA 1859	1859	CACUGCGGCCCGGCAUGCG	4883	CGCAUGCCGGGCCGCAGUG
siRNA 1860	1860	ACUGCGGCCCGGCAUGCGC	4884	GCGCAUGCCGGGCCGCAGU
siRNA 1861	1861	CUGCGGCCCGGCAUGCGCG	4885	CGCGCAUGCCGGGCCGCAG
siRNA 1862	1862	UGCGGCCCGGCAUGCGCGC	4886	GCGCGCAUGCCGGGCCGCA
siRNA 1863	1863	GCGGCCCGGCAUGCGCGCG	4887	CGCGCGCAUGCCGGGCCGC
siRNA	1864	CGGCCCGGCAUGCGCGCGG	4888	CCGCGCGCAUGCCGGGCCG

[0858]

1864				
siRNA 1865	1865	GGCCCGGCAUGCGCGCGGC	4889	GCCGCGCGCAUGCCGGGCC
siRNA 1866	1866	GCCCGGCAUGCGCGCGGCC	4890	GGCCGCGCGCAUGCCGGGC
siRNA 1867	1867	CCCGGCAUGCGCGCGGCCU	4891	AGGCCGCGCGCAUGCCGGG
siRNA 1868	1868	CCGGCAUGCGCGCGGCCUU	4892	AAGGCCGCGCGCAUGCCGG
siRNA 1869	1869	CGGCAUGCGCGCGGCCUUU	4893	AAAGGCCGCGCGCAUGCCG
siRNA 1870	1870	GGCAUGCGCGCGGCCUUUU	4894	AAAAGGCCGCGCGCAUGCC
siRNA 1871	1871	GCAUGCGCGCGGCCUUUUG	4895	CAAAAGGCCGCGCGCAUGC
siRNA 1872	1872	CAUGCGCGCGGCCUUUUGC	4896	GCAAAAGGCCGCGCGCAUG
siRNA 1873	1873	AUGCGCGCGGCCUUUUGCU	4897	AGCAAAAGGCCGCGCGCAU
siRN	187	UGCGCGCGGCCUUUU	489	UAGCAAAAGGCCGCG

	A 1874	4	GCUA	8	CGCA
	siRNA 1875	1875	GCGCGCGGCCUUUUGCUAC	4899	GUAGCAAAAGGCCGCGCGC
	siRNA 1876	1876	CGCGCGGCCUUUUGCUACC	4900	GGUAGCAAAAGGCCGCGCG
	siRNA 1877	1877	GCGCGGCCUUUUGCUACCA	4901	UGGUAGCAAAAGGCCGCGC
	siRNA 1878	1878	CGCGGCCUUUUGCUACCAG	4902	CUGGUAGCAAAAGGCCGCG
[0859]	siRNA 1879	1879	GCGGCCUUUUGCUACCAGA	4903	UCUGGUAGCAAAAGGCCGC
	siRNA 1880	1880	CGGCCUUUUGCUACCAGAU	4904	AUCUGGUAGCAAAAGGCCG
	siRNA 1881	1881	GGCCUUUUGCUACCAGAUC	4905	GAUCUGGUAGCAAAAGGCC
	siRNA 1882	1882	GCCUUUUGCUACCAGAUCC	4906	GGAUCUGGUAGCAAAAGGC
	siRNA 1883	1883	CCUUUUGCUACCAGAUCCG	4907	CGGAUCUGGUAGCAAAAGG

[0860]

siRNA 1884	1884	CUUUUGCUACCAGAUCCGG	4908	CCGGAUCUGGUAGCAAAAG
siRNA 1885	1885	UUUUGCUACCAGAUCCGGC	4909	GCCGGAUCUGGUAGCAAAA
siRNA 1886	1886	UUUGCUACCAGAUCCGGCG	4910	CGCCGGAUCUGGUAGCAAA
siRNA 1887	1887	UUGCUACCAGAUCCGGCGU	4911	ACGCCGGAUCUGGUAGCAA
siRNA 1888	1888	UGCUACCAGAUCCGGCGUU	4912	AACGCCGGAUCUGGUAGCA
siRNA 1889	1889	GCUACCAGAUCCGGCGUUG	4913	CAACGCCGGAUCUGGUAGC
siRNA 1890	1890	CUACCAGAUCCGGCGUUGU	4914	ACAACGCCGGAUCUGGUAG
siRNA 1891	1891	UACCAGAUCCGGCGUUGUA	4915	UACAACGCCGGAUCUGGUA
siRNA 1892	1892	ACCAGAUCCGGCGUUGUAC	4916	GUACAACGCCGGAUCUGGU
siRNA	1893	CCAGAUCCGGCGUUGUACA	4917	UGUACAACGCCGGAUCUGG

[0861]

1893				
siRNA 1894	1894	CAGAUCCGGCGUUGUACAG	4918	CUGUACAACGCCGGAUCUG
siRNA 1895	1895	AGAUCCGGCGUUGUACAGA	4919	UCUGUACAACGCCGGAUCU
siRNA 1896	1896	GAUCCGGCGUUGUACAGAC	4920	GUCUGUACAACGCCGGAUC
siRNA 1897	1897	AUCCGGCGUUGUACAGACG	4921	CGUCUGUACAACGCCGGAU
siRNA 1898	1898	UCCGGCGUUGUACAGACGA	4922	UCGUCUGUACAACGCCGGA
siRNA 1899	1899	CCGGCGUUGUACAGACGAC	4923	GUCGUCUGUACAACGCCGG
siRNA 1900	1900	CGGCGUUGUACAGACGACG	4924	CGUCGUCUGUACAACGCCG
siRNA 1901	1901	GGCGUUGUACAGACGACGU	4925	ACGUCGUCUGUACAACGCC
siRNA 1902	1902	GCGUUGUACAGACGACGUG	4926	CACGUCGUCUGUACAACGC
siRN	190	CGUUGUACAGACGAC	492	GCACGUCGUCUGUAC

[0862]

A 1903	3	GUGC	7	AACG
siRNA 1904	1904	GUUGUACAGACGACGUGCG	4928	CGCACGUCGUCUGUACAAC
siRNA 1905	1905	UUGUACAGACGACGUGCGG	4929	CCGCACGUCGUCUGUACAA
siRNA 1906	1906	UGUACAGACGACGUGCGGC	4930	GCCGCACGUCGUCUGUACA
siRNA 1907	1907	GUACAGACGACGUGCGGCC	4931	GGCCGCACGUCGUCUGUAC
siRNA 1908	1908	UACAGACGACGUGCGGCCC	4932	GGGCCGCACGUCGUCUGUA
siRNA 1909	1909	ACAGACGACGUGCGGCCCC	4933	GGGGCCGCACGUCGUCUGU
siRNA 1910	1910	CAGACGACGUGCGGCCCCA	4934	UGGGGCCGCACGUCGUCUG
siRNA 1911	1911	AGACGACGUGCGGCCCCAG	4935	CUGGGGCCGCACGUCGUCU
siRNA 1912	1912	GACGACGUGCGGCCCCAGG	4936	CCUGGGGCCGCACGUCGUC

[0863]

siRNA 1913	1913	ACGACGUGCGGCCCCAGGA	4937	UCCUGGGGCCGCACGUCGU
siRNA 1914	1914	CGACGUGCGGCCCCAGGAC	4938	GUCCUGGGGCCGCACGUCG
siRNA 1915	1915	GACGUGCGGCCCCAGGACU	4939	AGUCCUGGGGCCGCACGUC
siRNA 1916	1916	ACGUGCGGCCCCAGGACUG	4940	CAGUCCUGGGGCCGCACGU
siRNA 1917	1917	CGUGCGGCCCCAGGACUGC	4941	GCAGUCCUGGGGCCGCACG
siRNA 1918	1918	GUGCGGCCCCAGGACUGCU	4942	AGCAGUCCUGGGGCCGCAC
siRNA 1919	1919	UGCGGCCCCAGGACUGCUA	4943	UAGCAGUCCUGGGGCCGCA
siRNA 1920	1920	GCGGCCCCAGGACUGCUAC	4944	GUAGCAGUCCUGGGGCCGC
siRNA 1921	1921	CGGCCCCAGGACUGCUACC	4945	GGUAGCAGUCCUGGGGCCG
siRNA	1922	GGCCCCAGGACUGCUACCA	4946	UGGUAGCAGUCCUGGGGCC

[0864]

1922				
siRNA 1923	1923	GCCCCAGGACUGCUACCAC	4947	GUGGUAGCAGUCCUGGGGC
siRNA 1924	1924	CCCCAGGACUGCUACCACG	4948	CGUGGUAGCAGUCCUGGGG
siRNA 1925	1925	CCCAGGACUGCUACCACGG	4949	CCGUGGUAGCAGUCCUGGG
siRNA 1926	1926	CCAGGACUGCUACCACGGC	4950	GCCGUGGUAGCAGUCCUGG
siRNA 1927	1927	CAGGACUGCUACCACGGCG	4951	CGCCGUGGUAGCAGUCCUG
siRNA 1928	1928	AGGACUGCUACCACGGCGC	4952	GCGCCGUGGUAGCAGUCCU
siRNA 1929	1929	GGACUGCUACCACGGCGCA	4953	UGCGCCGUGGUAGCAGUCC
siRNA 1930	1930	GACUGCUACCACGGCGCAG	4954	CUGCGCCGUGGUAGCAGUC
siRNA 1931	1931	ACUGCUACCACGGCGCAGG	4955	CCUGCGCCGUGGUAGCAGU
siRN	193	CUGCUACCACGGCGC	495	CCCUGCGCCGUGGUA

[0865]

A 1932	2	AGGG	6	GCAG
siRNA 1933	1933	UGCUACCACGGCGCAGGGG	4957	CCCCUGCGCCGUGGUAGCA
siRNA 1934	1934	GCUACCACGGCGCAGGGGA	4958	UCCCCUGCGCCGUGGUAGC
siRNA 1935	1935	CUACCACGGCGCAGGGGAG	4959	CUCCCCUGCGCCGUGGUAG
siRNA 1936	1936	UACCACGGCGCAGGGGAGC	4960	GCUCCCCUGCGCCGUGGUA
siRNA 1937	1937	ACCACGGCGCAGGGGAGCA	4961	UGCUCCCCUGCGCCGUGGU
siRNA 1938	1938	CCACGGCGCAGGGGAGCAG	4962	CUGCUCCCCUGCGCCGUGG
siRNA 1939	1939	CACGGCGCAGGGGAGCAGU	4963	ACUGCUCCCCUGCGCCGUG
siRNA 1940	1940	ACGGCGCAGGGGAGCAGUA	4964	UACUGCUCCCCUGCGCCGU
siRNA 1941	1941	CGGCGCAGGGGAGCAGUAC	4965	GUACUGCUCCCCUGCGCCG

[0866]

siRNA 1942	1942	GGCGCAGGGGAGCAGUACC	4966	GGUACUGCUCCCCUGCGCC
siRNA 1943	1943	GCGCAGGGGAGCAGUACCG	4967	CGGUACUGCUCCCCUGCGC
siRNA 1944	1944	CGCAGGGGAGCAGUACCGC	4968	GCGGUACUGCUCCCCUGCG
siRNA 1945	1945	GCAGGGGAGCAGUACCGCG	4969	CGCGGUACUGCUCCCCUGC
siRNA 1946	1946	CAGGGGAGCAGUACCGCGG	4970	CCGCGGUACUGCUCCCCUG
siRNA 1947	1947	AGGGGAGCAGUACCGCGGC	4971	GCCGCGGUACUGCUCCCCU
siRNA 1948	1948	GGGGAGCAGUACCGCGGCA	4972	UGCCGCGGUACUGCUCCCC
siRNA 1949	1949	GGGAGCAGUACCGCGGCAC	4973	GUGCCGCGGUACUGCUCCC
siRNA 1950	1950	GGAGCAGUACCGCGGCACG	4974	CGUGCCGCGGUACUGCUCC
siRNA	1951	GAGCAGUACCGCGGCACGG	4975	CCGUGCCGCGGUACUGCUC

[0867]

1951				
siRNA 1952	1952	AGCAGUACCGCGGCACGGU	4976	ACCGUGCCGCGGUACUGCU
siRNA 1953	1953	GCAGUACCGCGGCACGGUC	4977	GACCGUGCCGCGGUACUGC
siRNA 1954	1954	CAGUACCGCGGCACGGUCA	4978	UGACCGUGCCGCGGUACUG
siRNA 1955	1955	AGUACCGCGGCACGGUCAG	4979	CUGACCGUGCCGCGGUACU
siRNA 1956	1956	GUACCGCGGCACGGUCAGC	4980	GCUGACCGUGCCGCGGUAC
siRNA 1957	1957	UACCGCGGCACGGUCAGCA	4981	UGCUGACCGUGCCGCGGUA
siRNA 1958	1958	ACCGCGGCACGGUCAGCAA	4982	UUGCUGACCGUGCCGCGGU
siRNA 1959	1959	CCGCGGCACGGUCAGCAAG	4983	CUUGCUGACCGUGCCGCGG
siRNA 1960	1960	CGCGGCACGGUCAGCAAGA	4984	UCUUGCUGACCGUGCCGCG
siRN	196	GCGGCACGGUCAGCA	498	GUCUUGCUGACCGUG

	A 1961	1	AGAC	5	CCGC
	siRNA 1962	1962	CGGCACGGUCAGCAAGACC	4986	GGUCUUGCUGACCGUGCCG
	siRNA 1963	1963	GGCACGGUCAGCAAGACCC	4987	GGGUCUUGCUGACCGUGCC
	siRNA 1964	1964	GCACGGUCAGCAAGACCCG	4988	CGGGUCUUGCUGACCGUGC
	siRNA 1965	1965	CACGGUCAGCAAGACCCGC	4989	GCGGGUCUUGCUGACCGUG
[0868]	siRNA 1966	1966	ACGGUCAGCAAGACCCGCA	4990	UGCGGGUCUUGCUGACCGU
	siRNA 1967	1967	CGGUCAGCAAGACCCGCAA	4991	UUGCGGGUCUUGCUGACCG
	siRNA 1968	1968	GGUCAGCAAGACCCGCAAG	4992	CUUGCGGGUCUUGCUGACC
	siRNA 1969	1969	GUCAGCAAGACCCGCAAGG	4993	CCUUGCGGGUCUUGCUGAC
	siRNA 1970	1970	UCAGCAAGACCCGCAAGGG	4994	CCCUUGCGGGUCUUGCUGA

[0869]

siRNA 1971	1971	CAGCAAGACCCGCAAGGGU	4995	ACCCUUGCGGGUCUUGCUG
siRNA 1972	1972	AGCAAGACCCGCAAGGGUG	4996	CACCCUUGCGGGUCUUGCU
siRNA 1973	1973	GCAAGACCCGCAAGGGUGU	4997	ACACCCUUGCGGGUCUUGC
siRNA 1974	1974	CAAGACCCGCAAGGGUGUC	4998	GACACCCUUGCGGGUCUUG
siRNA 1975	1975	AAGACCCGCAAGGGUGUCC	4999	GGACACCCUUGCGGGUCUU
siRNA 1976	1976	AGACCCGCAAGGGUGUCCA	5000	UGGACACCCUUGCGGGUCU
siRNA 1977	1977	GACCCGCAAGGGUGUCCAG	5001	CUGGACACCCUUGCGGGUC
siRNA 1978	1978	ACCCGCAAGGGUGUCCAGU	5002	ACUGGACACCCUUGCGGGU
siRNA 1979	1979	CCCGCAAGGGUGUCCAGUG	5003	CACUGGACACCCUUGCGGG
siRNA	1980	CCGCAAGGGUGUCCAGUGC	5004	GCACUGGACACCCUUGCGG

[0870]

1980				
siRNA 1981	1981	CGCAAGGGUGUCCAGUGCC	5005	GGCACUGGACACCCUUGCG
siRNA 1982	1982	GCAAGGGUGUCCAGUGCCA	5006	UGGCACUGGACACCCUUGC
siRNA 1983	1983	CAAGGGUGUCCAGUGCCAG	5007	CUGGCACUGGACACCCUUG
siRNA 1984	1984	AAGGGUGUCCAGUGCCAGC	5008	GCUGGCACUGGACACCCUU
siRNA 1985	1985	AGGGUGUCCAGUGCCAGCG	5009	CGCUGGCACUGGACACCCU
siRNA 1986	1986	GGGUGUCCAGUGCCAGCGC	5010	GCGCUGGCACUGGACACCC
siRNA 1987	1987	GGUGUCCAGUGCCAGCGCU	5011	AGCGCUGGCACUGGACACC
siRNA 1988	1988	GUGUCCAGUGCCAGCGCUG	5012	CAGCGCUGGCACUGGACAC
siRNA 1989	1989	UGUCCAGUGCCAGCGCUGG	5013	CCAGCGCUGGCACUGGACA
siRN	199	GUCCAGUGCCAGCGC	501	ACCAGCGCUGGCACU

	A 1990	0	UGGU	4	GGAC
	siRNA 1991	1991	UCCAGUGCCAGCGCUGGUC	5015	GACCAGCGCUGGCACUGGA
	siRNA 1992	1992	CCAGUGCCAGCGCUGGUCC	5016	GGACCAGCGCUGGCACUGG
	siRNA 1993	1993	CAGUGCCAGCGCUGGUCCG	5017	CGGACCAGCGCUGGCACUG
	siRNA 1994	1994	AGUGCCAGCGCUGGUCCGC	5018	GCGGACCAGCGCUGGCACU
[0871]	siRNA 1995	1995	GUGCCAGCGCUGGUCCGCU	5019	AGCGGACCAGCGCUGGCAC
	siRNA 1996	1996	UGCCAGCGCUGGUCCGCUG	5020	CAGCGGACCAGCGCUGGCA
	siRNA 1997	1997	GCCAGCGCUGGUCCGCUGA	5021	UCAGCGGACCAGCGCUGGC
	siRNA 1998	1998	CCAGCGCUGGUCCGCUGAG	5022	CUCAGCGGACCAGCGCUGG
	siRNA 1999	1999	CAGCGCUGGUCCGCUGAGA	5023	UCUCAGCGGACCAGCGCUG

[0872]

siRNA 2000	2000	AGCGCUGGUCCGCUGAGAC	5024	GUCUCAGCGGACCAGCGCU
siRNA 2001	2001	GCGCUGGUCCGCUGAGACG	5025	CGUCUCAGCGGACCAGCGC
siRNA 2002	2002	CGCUGGUCCGCUGAGACGC	5026	GCGUCUCAGCGGACCAGCG
siRNA 2003	2003	GCUGGUCCGCUGAGACGCC	5027	GGCGUCUCAGCGGACCAGC
siRNA 2004	2004	CUGGUCCGCUGAGACGCCG	5028	CGGCGUCUCAGCGGACCAG
siRNA 2005	2005	UGGUCCGCUGAGACGCCGC	5029	GCGGCGUCUCAGCGGACCA
siRNA 2006	2006	GGUCCGCUGAGACGCCGCA	5030	UGCGGCGUCUCAGCGGACC
siRNA 2007	2007	GUCCGCUGAGACGCCGCAC	5031	GUGCGGCGUCUCAGCGGAC
siRNA 2008	2008	UCCGCUGAGACGCCGCACA	5032	UGUGCGGCGUCUCAGCGGA
siRNA	2009	CCGCUGAGACGCCGCACAA	5033	UUGUGCGGCGUCUCAGCGG

[0873]

2009				
siRNA 2010	2010	CGCUGAGACGCCGCACAAG	5034	CUUGUGCGGCGUCUCAGCG
siRNA 2011	2011	GCUGAGACGCCGCACAAGC	5035	GCUUGUGCGGCGUCUCAGC
siRNA 2012	2012	CUGAGACGCCGCACAAGCC	5036	GGCUUGUGCGGCGUCUCAG
siRNA 2013	2013	UGAGACGCCGCACAAGCCG	5037	CGGCUUGUGCGGCGUCUCA
siRNA 2014	2014	GAGACGCCGCACAAGCCGC	5038	GCGGCUUGUGCGGCGUCUC
siRNA 2015	2015	AGACGCCGCACAAGCCGCA	5039	UGCGGCUUGUGCGGCGUCU
siRNA 2016	2016	GACGCCGCACAAGCCGCAG	5040	CUGCGGCUUGUGCGGCGUC
siRNA 2017	2017	ACGCCGCACAAGCCGCAGU	5041	ACUGCGGCUUGUGCGGCGU
siRNA 2018	2018	CGCCGCACAAGCCGCAGUU	5042	AACUGCGGCUUGUGCGGCG
siRN	201	GCCGCACAAGCCGCA	504	GAACUGCGGCUUGUG

[0874]

A 2019	9	GUUC	3	CGGC
siRNA 2020	2020	CCGCACAAGCCGCAGUUCA	5044	UGAACUGCGGCUUGUGCGG
siRNA 2021	2021	CGCACAAGCCGCAGUUCAC	5045	GUGAACUGCGGCUUGUGCG
siRNA 2022	2022	GCACAAGCCGCAGUUCACG	5046	CGUGAACUGCGGCUUGUGC
siRNA 2023	2023	CACAAGCCGCAGUUCACGU	5047	ACGUGAACUGCGGCUUGUG
siRNA 2024	2024	ACAAGCCGCAGUUCACGUU	5048	AACGUGAACUGCGGCUUGU
siRNA 2025	2025	CAAGCCGCAGUUCACGUUU	5049	AAACGUGAACUGCGGCUUG
siRNA 2026	2026	AAGCCGCAGUUCACGUUUA	5050	UAAACGUGAACUGCGGCUU
siRNA 2027	2027	AGCCGCAGUUCACGUUUAC	5051	GUAAACGUGAACUGCGGCU
siRNA 2028	2028	GCCGCAGUUCACGUUUACC	5052	GGUAAACGUGAACUGCGGC

[0875]

siRNA 2029	2029	CCGCAGUUCACGUUUACCU	5053	AGGUAAACGUGAACUGCGG
siRNA 2030	2030	CGCAGUUCACGUUUACCUC	5054	GAGGUAAACGUGAACUGCG
siRNA 2031	2031	GCAGUUCACGUUUACCUCC	5055	GGAGGUAAACGUGAACUGC
siRNA 2032	2032	CAGUUCACGUUUACCUCCG	5056	CGGAGGUAAACGUGAACUG
siRNA 2033	2033	AGUUCACGUUUACCUCCGA	5057	UCGGAGGUAAACGUGAACU
siRNA 2034	2034	GUUCACGUUUACCUCCGAA	5058	UUCGGAGGUAAACGUGAAC
siRNA 2035	2035	UUCACGUUUACCUCCGAAC	5059	GUUCGGAGGUAAACGUGAA
siRNA 2036	2036	UCACGUUUACCUCCGAACC	5060	GGUUCGGAGGUAAACGUGA
siRNA 2037	2037	CACGUUUACCUCCGAACCG	5061	CGGUUCGGAGGUAAACGUG
siRNA	2038	ACGUUUACCUCCGAACCGC	5062	GCGGUUCGGAGGUAAACGU

[0876]

2038				
siRNA 2039	2039	CGUUUACCUCCGAACCGCA	5063	UGCGGUUCGGAGGUAAACG
siRNA 2040	2040	GUUUACCUCCGAACCGCAU	5064	AUGCGGUUCGGAGGUAAAC
siRNA 2041	2041	UUUACCUCCGAACCGCAUG	5065	CAUGCGGUUCGGAGGUAAA
siRNA 2042	2042	UUACCUCCGAACCGCAUGC	5066	GCAUGCGGUUCGGAGGUAA
siRNA 2043	2043	UACCUCCGAACCGCAUGCA	5067	UGCAUGCGGUUCGGAGGUA
siRNA 2044	2044	ACCUCCGAACCGCAUGCAC	5068	GUGCAUGCGGUUCGGAGGU
siRNA 2045	2045	CCUCCGAACCGCAUGCACA	5069	UGUGCAUGCGGUUCGGAGG
siRNA 2046	2046	CUCCGAACCGCAUGCACAA	5070	UUGUGCAUGCGGUUCGGAG
siRNA 2047	2047	UCCGAACCGCAUGCACAAC	5071	GUUGUGCAUGCGGUUCGGA
siRN	204	CCGAACCGCAUGCAC	507	AGUUGUGCAUGCGGU

[0877]

A 2048	8	AACU	2	UCGG
siRNA 2049	2049	CGAACCGCAUGCACAACUG	5073	CAGUUGUGCAUGCGGUUCG
siRNA 2050	2050	GAACCGCAUGCACAACUGG	5074	CCAGUUGUGCAUGCGGUUC
siRNA 2051	2051	AACCGCAUGCACAACUGGA	5075	UCCAGUUGUGCAUGCGGUU
siRNA 2052	2052	ACCGCAUGCACAACUGGAG	5076	CUCCAGUUGUGCAUGCGGU
siRNA 2053	2053	CCGCAUGCACAACUGGAGG	5077	CCUCCAGUUGUGCAUGCGG
siRNA 2054	2054	CGCAUGCACAACUGGAGGA	5078	UCCUCCAGUUGUGCAUGCG
siRNA 2055	2055	GCAUGCACAACUGGAGGAG	5079	CUCCUCCAGUUGUGCAUGC
siRNA 2056	2056	CAUGCACAACUGGAGGAGA	5080	UCUCCUCCAGUUGUGCAUG
siRNA 2057	2057	AUGCACAACUGGAGGAGAA	5081	UUCUCCUCCAGUUGUGCAU

[0878]

siRNA 2058	2058	UGCACAACUGGAGGAGAAC	5082	GUUCUCCUCCAGUUGUGCA
siRNA 2059	2059	GCACAACUGGAGGAGAACU	5083	AGUUCUCCUCCAGUUGUGC
siRNA 2060	2060	CACAACUGGAGGAGAACUU	5084	AAGUUCUCCUCCAGUUGUG
siRNA 2061	2061	ACAACUGGAGGAGAACUUC	5085	GAAGUUCUCCUCCAGUUGU
siRNA 2062	2062	CAACUGGAGGAGAACUUCU	5086	AGAAGUUCUCCUCCAGUUG
siRNA 2063	2063	AACUGGAGGAGAACUUCUG	5087	CAGAAGUUCUCCUCCAGUU
siRNA 2064	2064	ACUGGAGGAGAACUUCUGC	5088	GCAGAAGUUCUCCUCCAGU
siRNA 2065	2065	CUGGAGGAGAACUUCUGCC	5089	GGCAGAAGUUCUCCUCCAG
siRNA 2066	2066	UGGAGGAGAACUUCUGCCG	5090	CGGCAGAAGUUCUCCUCCA
siRNA	2067	GGAGGAGAACUUCUGCCGG	5091	CCGGCAGAAGUUCUCCUCC

[0879]

2067				
siRNA 2068	2068	GAGGAGAACUUCUGCCGGA	5092	UCCGGCAGAAGUUCUCCUC
siRNA 2069	2069	AGGAGAACUUCUGCCGGAA	5093	UUCCGGCAGAAGUUCUCCU
siRNA 2070	2070	GGAGAACUUCUGCCGGAAC	5094	GUUCCGGCAGAAGUUCUCC
siRNA 2071	2071	GAGAACUUCUGCCGGAACC	5095	GGUUCCGGCAGAAGUUCUC
siRNA 2072	2072	AGAACUUCUGCCGGAACCC	5096	GGGUUCCGGCAGAAGUUCU
siRNA 2073	2073	GAACUUCUGCCGGAACCCA	5097	UGGGUUCCGGCAGAAGUUC
siRNA 2074	2074	AACUUCUGCCGGAACCCAG	5098	CUGGGUUCCGGCAGAAGUU
siRNA 2075	2075	ACUUCUGCCGGAACCCAGA	5099	UCUGGGUUCCGGCAGAAGU
siRNA 2076	2076	CUUCUGCCGGAACCCAGAU	5100	AUCUGGGUUCCGGCAGAAG
siRN	207	UUCUGCCGGAACCCA	510	CAUCUGGGUUCCGGC

	A 2077	7	GAUG	1	AGAA
	siRNA 2078	2078	UCUGCCGGAACCCAGAUGG	5102	CCAUCUGGGUUCCGGCAGA
	siRNA 2079	2079	CUGCCGGAACCCAGAUGGG	5103	CCCAUCUGGGUUCCGGCAG
	siRNA 2080	2080	UGCCGGAACCCAGAUGGGG	5104	CCCCAUCUGGGUUCCGGCA
	siRNA 2081	2081	GCCGGAACCCAGAUGGGGA	5105	UCCCCAUCUGGGUUCCGGC
[0880]	siRNA 2082	2082	CCGGAACCCAGAUGGGGAU	5106	AUCCCCAUCUGGGUUCCGG
	siRNA 2083	2083	CGGAACCCAGAUGGGGAUA	5107	UAUCCCCAUCUGGGUUCCG
	siRNA 2084	2084	GGAACCCAGAUGGGGAUAG	5108	CUAUCCCCAUCUGGGUUCC
	siRNA 2085	2085	GAACCCAGAUGGGGAUAGC	5109	GCUAUCCCCAUCUGGGUUC
	siRNA 2086	2086	AACCCAGAUGGGGAUAGCC	5110	GGCUAUCCCCAUCUGGGUU

[0881]

siRNA 2087	2087	ACCCAGAUGGGGAUAGCCA	5111	UGGCUAUCCCCAUCUGGGU
siRNA 2088	2088	CCCAGAUGGGGAUAGCCAU	5112	AUGGCUAUCCCCAUCUGGG
siRNA 2089	2089	CCAGAUGGGGAUAGCCAUG	5113	CAUGGCUAUCCCCAUCUGG
siRNA 2090	2090	CAGAUGGGGAUAGCCAUGG	5114	CCAUGGCUAUCCCCAUCUG
siRNA 2091	2091	AGAUGGGGAUAGCCAUGGG	5115	CCCAUGGCUAUCCCCAUCU
siRNA 2092	2092	GAUGGGGAUAGCCAUGGGC	5116	GCCCAUGGCUAUCCCCAUC
siRNA 2093	2093	AUGGGGAUAGCCAUGGGCC	5117	GGCCCAUGGCUAUCCCCAU
siRNA 2094	2094	UGGGGAUAGCCAUGGGCCC	5118	GGGCCCAUGGCUAUCCCCA
siRNA 2095	2095	GGGGAUAGCCAUGGGCCCU	5119	AGGGCCCAUGGCUAUCCCC
siRNA	2096	GGGAUAGCCAUGGGCCCUG	5120	CAGGGCCCAUGGCUAUCCC

[0882]

2096				
siRNA 2097	2097	GGAUAGCCAUGGGCCCUGG	5121	CCAGGGCCCAUGGCUAUCC
siRNA 2098	2098	GAUAGCCAUGGGCCCUGGU	5122	ACCAGGGCCCAUGGCUAUC
siRNA 2099	2099	AUAGCCAUGGGCCCUGGUG	5123	CACCAGGGCCCAUGGCUAU
siRNA 2100	2100	UAGCCAUGGGCCCUGGUGC	5124	GCACCAGGGCCCAUGGCUA
siRNA 2101	2101	AGCCAUGGGCCCUGGUGCU	5125	AGCACCAGGGCCCAUGGCU
siRNA 2102	2102	GCCAUGGGCCCUGGUGCUA	5126	UAGCACCAGGGCCCAUGGC
siRNA 2103	2103	CCAUGGGCCCUGGUGCUAC	5127	GUAGCACCAGGGCCCAUGG
siRNA 2104	2104	CAUGGGCCCUGGUGCUACA	5128	UGUAGCACCAGGGCCCAUG
siRNA 2105	2105	AUGGGCCCUGGUGCUACAC	5129	GUGUAGCACCAGGGCCCAU
siRN	210	UGGGCCCUGGUGCUA	513	CGUGUAGCACCAGGG

	A 2106	6	CACG	0	CCCA
	siRNA 2107	2107	GGGCCCUGGUGCUACACGA	5131	UCGUGUAGCACCAGGGCCC
	siRNA 2108	2108	GGCCCUGGUGCUACACGAU	5132	AUCGUGUAGCACCAGGGCC
	siRNA 2109	2109	GCCCUGGUGCUACACGAUG	5133	CAUCGUGUAGCACCAGGGC
	siRNA 2110	2110	CCCUGGUGCUACACGAUGG	5134	CCAUCGUGUAGCACCAGGG
[0883]	siRNA 2111	2111	CCUGGUGCUACACGAUGGA	5135	UCCAUCGUGUAGCACCAGG
	siRNA 2112	2112	CUGGUGCUACACGAUGGAC	5136	GUCCAUCGUGUAGCACCAG
	siRNA 2113	2113	UGGUGCUACACGAUGGACC	5137	GGUCCAUCGUGUAGCACCA
	siRNA 2114	2114	GGUGCUACACGAUGGACCC	5138	GGGUCCAUCGUGUAGCACC
	siRNA 2115	2115	GUGCUACACGAUGGACCCA	5139	UGGGUCCAUCGUGUAGCAC

[0884]

siRNA 2116	2116	UGCUACACGAUGGACCCAA	5140	UUGGGUCCAUCGUGUAGCA
siRNA 2117	2117	GCUACACGAUGGACCCAAG	5141	CUUGGGUCCAUCGUGUAGC
siRNA 2118	2118	CUACACGAUGGACCCAAGG	5142	CCUUGGGUCCAUCGUGUAG
siRNA 2119	2119	UACACGAUGGACCCAAGGA	5143	UCCUUGGGUCCAUCGUGUA
siRNA 2120	2120	ACACGAUGGACCCAAGGAC	5144	GUCCUUGGGUCCAUCGUGU
siRNA 2121	2121	CACGAUGGACCCAAGGACC	5145	GGUCCUUGGGUCCAUCGUG
siRNA 2122	2122	ACGAUGGACCCAAGGACCC	5146	GGGUCCUUGGGUCCAUCGU
siRNA 2123	2123	CGAUGGACCCAAGGACCCC	5147	GGGGUCCUUGGGUCCAUCG
siRNA 2124	2124	GAUGGACCCAAGGACCCCA	5148	UGGGGUCCUUGGGUCCAUC
siRNA	2125	AUGGACCCAAGGACCCCAU	5149	AUGGGGUCCUUGGGUCCAU

[0885]

2125				
siRNA 2126	2126	UGGACCCAAGGACCCCAUU	5150	AAUGGGGUCCUUGGGUCCA
siRNA 2127	2127	GGACCCAAGGACCCCAUUC	5151	GAAUGGGGUCCUUGGGUCC
siRNA 2128	2128	GACCCAAGGACCCCAUUCG	5152	CGAAUGGGGUCCUUGGGUC
siRNA 2129	2129	ACCCAAGGACCCCAUUCGA	5153	UCGAAUGGGGUCCUUGGGU
siRNA 2130	2130	CCCAAGGACCCCAUUCGAC	5154	GUCGAAUGGGGUCCUUGGG
siRNA 2131	2131	CCAAGGACCCCAUUCGACU	5155	AGUCGAAUGGGGUCCUUGG
siRNA 2132	2132	CAAGGACCCCAUUCGACUA	5156	UAGUCGAAUGGGGUCCUUG
siRNA 2133	2133	AAGGACCCCAUUCGACUAC	5157	GUAGUCGAAUGGGGUCCUU
siRNA 2134	2134	AGGACCCCAUUCGACUACU	5158	AGUAGUCGAAUGGGGUCCU
siRN	213	GGACCCCAUUCGACU	515	CAGUAGUCGAAUGGG

	A 2135	5	ACUG	9	GUCC
	siRNA 2136	2136	GACCCCAUUCGACUACUGU	5160	ACAGUAGUCGAAUGGGGUC
	siRNA 2137	2137	ACCCCAUUCGACUACUGUG	5161	CACAGUAGUCGAAUGGGGU
	siRNA 2138	2138	CCCCAUUCGACUACUGUGC	5162	GCACAGUAGUCGAAUGGGG
	siRNA 2139	2139	CCCAUUCGACUACUGUGCC	5163	GGCACAGUAGUCGAAUGGG
[0886]	siRNA 2140	2140	CCAUUCGACUACUGUGCCC	5164	GGGCACAGUAGUCGAAUGG
	siRNA 2141	2141	CAUUCGACUACUGUGCCCU	5165	AGGGCACAGUAGUCGAAUG
	siRNA 2142	2142	AUUCGACUACUGUGCCCUG	5166	CAGGGCACAGUAGUCGAAU
	siRNA 2143	2143	UUCGACUACUGUGCCCUGC	5167	GCAGGGCACAGUAGUCGAA
	siRNA 2144	2144	UCGACUACUGUGCCCUGCG	5168	CGCAGGGCACAGUAGUCGA

[0887]

siRNA 2145	2145	CGACUACUGUGCCCUGCGA	5169	UCGCAGGGCACAGUAGUCG
siRNA 2146	2146	GACUACUGUGCCCUGCGAC	5170	GUCGCAGGGCACAGUAGUC
siRNA 2147	2147	ACUACUGUGCCCUGCGACG	5171	CGUCGCAGGGCACAGUAGU
siRNA 2148	2148	CUACUGUGCCCUGCGACGC	5172	GCGUCGCAGGGCACAGUAG
siRNA 2149	2149	UACUGUGCCCUGCGACGCU	5173	AGCGUCGCAGGGCACAGUA
siRNA 2150	2150	ACUGUGCCCUGCGACGCUG	5174	CAGCGUCGCAGGGCACAGU
siRNA 2151	2151	CUGUGCCCUGCGACGCUGC	5175	GCAGCGUCGCAGGGCACAG
siRNA 2152	2152	UGUGCCCUGCGACGCUGCG	5176	CGCAGCGUCGCAGGGCACA
siRNA 2153	2153	GUGCCCUGCGACGCUGCGC	5177	GCGCAGCGUCGCAGGGCAC
siRNA	2154	UGCCCUGCGACGCUGCGCU	5178	AGCGCAGCGUCGCAGGGCA

[0888]

2154				
siRNA 2155	2155	GCCCUGCGACGCUGCGCUG	5179	CAGCGCAGCGUCGCAGGGC
siRNA 2156	2156	CCCUGCGACGCUGCGCUGA	5180	UCAGCGCAGCGUCGCAGGG
siRNA 2157	2157	CCUGCGACGCUGCGCUGAU	5181	AUCAGCGCAGCGUCGCAGG
siRNA 2158	2158	CUGCGACGCUGCGCUGAUG	5182	CAUCAGCGCAGCGUCGCAG
siRNA 2159	2159	UGCGACGCUGCGCUGAUGA	5183	UCAUCAGCGCAGCGUCGCA
siRNA 2160	2160	GCGACGCUGCGCUGAUGAC	5184	GUCAUCAGCGCAGCGUCGC
siRNA 2161	2161	CGACGCUGCGCUGAUGACC	5185	GGUCAUCAGCGCAGCGUCG
siRNA 2162	2162	GACGCUGCGCUGAUGACCA	5186	UGGUCAUCAGCGCAGCGUC
siRNA 2163	2163	ACGCUGCGCUGAUGACCAG	5187	CUGGUCAUCAGCGCAGCGU
siRN	216	CGCUGCGCUGAUGAC	518	GCUGGUCAUCAGCGC

	A 2164	4	CAGC	8	AGCG
	siRNA 2165	2165	GCUGCGCUGAUGACCAGCC	5189	GGCUGGUCAUCAGCGCAGC
	siRNA 2166	2166	CUGCGCUGAUGACCAGCCG	5190	CGGCUGGUCAUCAGCGCAG
	siRNA 2167	2167	UGCGCUGAUGACCAGCCGC	5191	GCGGCUGGUCAUCAGCGCA
	siRNA 2168	2168	GCGCUGAUGACCAGCCGCC	5192	GGCGGCUGGUCAUCAGCGC
[0889]	siRNA 2169	2169	CGCUGAUGACCAGCCGCCA	5193	UGGCGGCUGGUCAUCAGCG
	siRNA 2170	2170	GCUGAUGACCAGCCGCCAU	5194	AUGGCGGCUGGUCAUCAGC
	siRNA 2171	2171	CUGAUGACCAGCCGCCAUC	5195	GAUGGCGGCUGGUCAUCAG
	siRNA 2172	2172	UGAUGACCAGCCGCCAUCA	5196	UGAUGGCGGCUGGUCAUCA
	siRNA 2173	2173	GAUGACCAGCCGCCAUCAA	5197	UUGAUGGCGGCUGGUCAUC

[0890]

siRNA 2174	2174	AUGACCAGCCGCCAUCAAU	5198	AUUGAUGGCGGCUGGUCAU
siRNA 2175	2175	UGACCAGCCGCCAUCAAUC	5199	GAUUGAUGGCGGCUGGUCA
siRNA 2176	2176	GACCAGCCGCCAUCAAUCC	5200	GGAUUGAUGGCGGCUGGUC
siRNA 2177	2177	ACCAGCCGCCAUCAAUCCU	5201	AGGAUUGAUGGCGGCUGGU
siRNA 2178	2178	CCAGCCGCCAUCAAUCCUG	5202	CAGGAUUGAUGGCGGCUGG
siRNA 2179	2179	CAGCCGCCAUCAAUCCUGG	5203	CCAGGAUUGAUGGCGGCUG
siRNA 2180	2180	AGCCGCCAUCAAUCCUGGA	5204	UCCAGGAUUGAUGGCGGCU
siRNA 2181	2181	GCCGCCAUCAAUCCUGGAC	5205	GUCCAGGAUUGAUGGCGGC
siRNA 2182	2182	CCGCCAUCAAUCCUGGACC	5206	GGUCCAGGAUUGAUGGCGG
siRNA	2183	CGCCAUCAAUCCUGGACCC	5207	GGGUCCAGGAUUGAUGGCG

[0891]

2183				
siRNA 2184	2184	GCCAUCAAUCCUGGACCCC	5208	GGGGUCCAGGAUUGAUGGC
siRNA 2185	2185	CCAUCAAUCCUGGACCCCC	5209	GGGGGUCCAGGAUUGAUGG
siRNA 2186	2186	CAUCAAUCCUGGACCCCCC	5210	GGGGGGUCCAGGAUUGAUG
siRNA 2187	2187	AUCAAUCCUGGACCCCCCA	5211	UGGGGGGUCCAGGAUUGAU
siRNA 2188	2188	UCAAUCCUGGACCCCCCAG	5212	CUGGGGGGUCCAGGAUUGA
siRNA 2189	2189	CAAUCCUGGACCCCCCAGA	5213	UCUGGGGGGUCCAGGAUUG
siRNA 2190	2190	AAUCCUGGACCCCCCAGAC	5214	GUCUGGGGGGUCCAGGAUU
siRNA 2191	2191	AUCCUGGACCCCCCAGACC	5215	GGUCUGGGGGGUCCAGGAU
siRNA 2192	2192	UCCUGGACCCCCCAGACCA	5216	UGGUCUGGGGGGUCCAGGA
siRN	219	CCUGGACCCCCCAGA	521	CUGGUCUGGGGGGUC

	A 2193	3	CCAG	7	CAGG
	siRNA 2194	2194	CUGGACCCCCCAGACCAGG	5218	CCUGGUCUGGGGGGUCCAG
	siRNA 2195	2195	UGGACCCCCCAGACCAGGU	5219	ACCUGGUCUGGGGGGUCCA
	siRNA 2196	2196	GGACCCCCCAGACCAGGUG	5220	CACCUGGUCUGGGGGGUCC
	siRNA 2197	2197	GACCCCCCAGACCAGGUGC	5221	GCACCUGGUCUGGGGGGUC
[0892]	siRNA 2198	2198	ACCCCCCAGACCAGGUGCA	5222	UGCACCUGGUCUGGGGGGU
	siRNA 2199	2199	CCCCCCAGACCAGGUGCAG	5223	CUGCACCUGGUCUGGGGGG
	siRNA 2200	2200	CCCCCAGACCAGGUGCAGU	5224	ACUGCACCUGGUCUGGGGG
	siRNA 2201	2201	CCCCAGACCAGGUGCAGUU	5225	AACUGCACCUGGUCUGGGG
	siRNA 2202	2202	CCCAGACCAGGUGCAGUUU	5226	AAACUGCACCUGGUCUGGG

[0893]

siRNA 2203	2203	CCAGACCAGGUGCAGUUUG	5227	CAAACUGCACCUGGUCUGG
siRNA 2204	2204	CAGACCAGGUGCAGUUUGA	5228	UCAAACUGCACCUGGUCUG
siRNA 2205	2205	AGACCAGGUGCAGUUUGAG	5229	CUCAAACUGCACCUGGUCU
siRNA 2206	2206	GACCAGGUGCAGUUUGAGA	5230	UCUCAAACUGCACCUGGUC
siRNA 2207	2207	ACCAGGUGCAGUUUGAGAA	5231	UUCUCAAACUGCACCUGGU
siRNA 2208	2208	CCAGGUGCAGUUUGAGAAG	5232	CUUCUCAAACUGCACCUGG
siRNA 2209	2209	CAGGUGCAGUUUGAGAAGU	5233	ACUUCUCAAACUGCACCUG
siRNA 2210	2210	AGGUGCAGUUUGAGAAGUG	5234	CACUUCUCAAACUGCACCU
siRNA 2211	2211	GGUGCAGUUUGAGAAGUGU	5235	ACACUUCUCAAACUGCACC
siRNA	2212	GUGCAGUUUGAGAAGUGUG	5236	CACACUUCUCAAACUGCAC

[0894]

2212				
siRNA 2213	2213	UGCAGUUUGAGAAGUGUGG	5237	CCACACUUCUCAAACUGCA
siRNA 2214	2214	GCAGUUUGAGAAGUGUGGC	5238	GCCACACUUCUCAAACUGC
siRNA 2215	2215	CAGUUUGAGAAGUGUGGCA	5239	UGCCACACUUCUCAAACUG
siRNA 2216	2216	AGUUUGAGAAGUGUGGCAA	5240	UUGCCACACUUCUCAAACU
siRNA 2217	2217	GUUUGAGAAGUGUGGCAAG	5241	CUUGCCACACUUCUCAAAC
siRNA 2218	2218	UUUGAGAAGUGUGGCAAGA	5242	UCUUGCCACACUUCUCAAA
siRNA 2219	2219	UUGAGAAGUGUGGCAAGAG	5243	CUCUUGCCACACUUCUCAA
siRNA 2220	2220	UGAGAAGUGUGGCAAGAGG	5244	CCUCUUGCCACACUUCUCA
siRNA 2221	2221	GAGAAGUGUGGCAAGAGGG	5245	CCCUCUUGCCACACUUCUC
siRN	222	AGAAGUGUGGCAAGA	524	ACCCUCUUGCCACAC

[0895]

A 2222	2	GGGU	6	UUCU
siRNA 2223	223	GAAGUGUGGCAAGAGGGUG	5247	CACCCUCUUGCCACACUUC
siRNA 2224	224	AAGUGUGGCAAGAGGGUGG	5248	CCACCCUCUUGCCACACUU
siRNA 2225	225	AGUGUGGCAAGAGGGUGGA	5249	UCCACCCUCUUGCCACACU
siRNA 2226	226	GUGUGGCAAGAGGGUGGAU	5250	AUCCACCCUCUUGCCACAC
siRNA 2227	227	UGUGGCAAGAGGGUGGAUC	5251	GAUCCACCCUCUUGCCACA
siRNA 2228	228	GUGGCAAGAGGGUGGAUCG	5252	CGAUCCACCCUCUUGCCAC
siRNA 2229	229	UGGCAAGAGGGUGGAUCGG	5253	CCGAUCCACCCUCUUGCCA
siRNA 2230	230	GGCAAGAGGGUGGAUCGGC	5254	GCCGAUCCACCCUCUUGCC
siRNA 2231	231	GCAAGAGGGUGGAUCGGCU	5255	AGCCGAUCCACCCUCUUGC

[0896]

siRNA 2232	2232	CAAGAGGGUGGAUCGGCUG	5256	CAGCCGAUCCACCCUCUUG
siRNA 2233	2233	AAGAGGGUGGAUCGGCUGG	5257	CCAGCCGAUCCACCCUCUU
siRNA 2234	2234	AGAGGGUGGAUCGGCUGGA	5258	UCCAGCCGAUCCACCCUCU
siRNA 2235	2235	GAGGGUGGAUCGGCUGGAU	5259	AUCCAGCCGAUCCACCCUC
siRNA 2236	2236	AGGGUGGAUCGGCUGGAUC	5260	GAUCCAGCCGAUCCACCCU
siRNA 2237	2237	GGGUGGAUCGGCUGGAUCA	5261	UGAUCCAGCCGAUCCACCC
siRNA 2238	2238	GGUGGAUCGGCUGGAUCAG	5262	CUGAUCCAGCCGAUCCACC
siRNA 2239	2239	GUGGAUCGGCUGGAUCAGC	5263	GCUGAUCCAGCCGAUCCAC
siRNA 2240	2240	UGGAUCGGCUGGAUCAGCG	5264	CGCUGAUCCAGCCGAUCCA
siRNA	2241	GGAUCGGCUGGAUCAGCGG	5265	CCGCUGAUCCAGCCGAUCC

[0897]

2241				
siRNA 2242	2242	GAUCGGCUGGAUCAGCGGC	5266	GCCGCUGAUCCAGCCGAUC
siRNA 2243	2243	AUCGGCUGGAUCAGCGGCG	5267	CGCCGCUGAUCCAGCCGAU
siRNA 2244	2244	UCGGCUGGAUCAGCGGCGU	5268	ACGCCGCUGAUCCAGCCGA
siRNA 2245	2245	CGGCUGGAUCAGCGGCGUU	5269	AACGCCGCUGAUCCAGCCG
siRNA 2246	2246	GGCUGGAUCAGCGGCGUUC	5270	GAACGCCGCUGAUCCAGCC
siRNA 2247	2247	GCUGGAUCAGCGGCGUUCC	5271	GGAACGCCGCUGAUCCAGC
siRNA 2248	2248	CUGGAUCAGCGGCGUUCCA	5272	UGGAACGCCGCUGAUCCAG
siRNA 2249	2249	UGGAUCAGCGGCGUUCCAA	5273	UUGGAACGCCGCUGAUCCA
siRNA 2250	2250	GGAUCAGCGGCGUUCCAAG	5274	CUUGGAACGCCGCUGAUCC
siRN	225	GAUCAGCGGCGUUCC	527	GCUUGGAACGCCGCU

	A 2251	1	AAGC	5	GAUC
	siRNA 2252	2252	AUCAGCGGCGUUCCAAGCU	5276	AGCUUGGAACGCCGCUGAU
	siRNA 2253	2253	UCAGCGGCGUUCCAAGCUG	5277	CAGCUUGGAACGCCGCUGA
	siRNA 2254	2254	CAGCGGCGUUCCAAGCUGC	5278	GCAGCUUGGAACGCCGCUG
	siRNA 2255	2255	AGCGGCGUUCCAAGCUGCG	5279	CGCAGCUUGGAACGCCGCU
[0898]	siRNA 2256	2256	GCGGCGUUCCAAGCUGCGC	5280	GCGCAGCUUGGAACGCCGC
	siRNA 2257	2257	CGGCGUUCCAAGCUGCGCG	5281	CGCGCAGCUUGGAACGCCG
	siRNA 2258	2258	GGCGUUCCAAGCUGCGCGU	5282	ACGCGCAGCUUGGAACGCC
	siRNA 2259	2259	GCGUUCCAAGCUGCGCGUG	5283	CACGCGCAGCUUGGAACGC
	siRNA 2260	2260	CGUUCCAAGCUGCGCGUGG	5284	CCACGCGCAGCUUGGAACG

[0899]

siRNA 2261	2261	GUUCCAAGCUGCGCGUGGU	5285	ACCACGCGCAGCUUGGAAC
siRNA 2262	2262	UUCCAAGCUGCGCGUGGUU	5286	AACCACGCGCAGCUUGGAA
siRNA 2263	2263	UCCAAGCUGCGCGUGGUUG	5287	CAACCACGCGCAGCUUGGA
siRNA 2264	2264	CCAAGCUGCGCGUGGUUGG	5288	CCAACCACGCGCAGCUUGG
siRNA 2265	2265	CAAGCUGCGCGUGGUUGGG	5289	CCCAACCACGCGCAGCUUG
siRNA 2266	2266	AAGCUGCGCGUGGUUGGGG	5290	CCCCAACCACGCGCAGCUU
siRNA 2267	2267	AGCUGCGCGUGGUUGGGGG	5291	CCCCCAACCACGCGCAGCU
siRNA 2268	2268	GCUGCGCGUGGUUGGGGGC	5292	GCCCCCAACCACGCGCAGC
siRNA 2269	2269	CUGCGCGUGGUUGGGGGCC	5293	GGCCCCCAACCACGCGCAG
siRNA	2270	UGCGCGUGGUUGGGGGCCA	5294	UGGCCCCCAACCACGCGCA

[0900]

2270				
siRNA 2271	2271	GCGCGUGGUUGGGGGCCAU	5295	AUGGCCCCCAACCACGCGC
siRNA 2272	2272	CGCGUGGUUGGGGGCCAUC	5296	GAUGGCCCCCAACCACGCG
siRNA 2273	2273	GCGUGGUUGGGGGCCAUCC	5297	GGAUGGCCCCCAACCACGC
siRNA 2274	2274	CGUGGUUGGGGGCCAUCCG	5298	CGGAUGGCCCCCAACCACG
siRNA 2275	2275	GUGGUUGGGGGCCAUCCGG	5299	CCGGAUGGCCCCCAACCAC
siRNA 2276	2276	UGGUUGGGGGCCAUCCGGG	5300	CCCGGAUGGCCCCCAACCA
siRNA 2277	2277	GGUUGGGGGCCAUCCGGGC	5301	GCCCGGAUGGCCCCCAACC
siRNA 2278	2278	GUUGGGGGCCAUCCGGGCA	5302	UGCCCGGAUGGCCCCCAAC
siRNA 2279	2279	UUGGGGGCCAUCCGGGCAA	5303	UUGCCCGGAUGGCCCCCAA
siRN	228	UGGGGGCCAUCCGGG	530	GUUGCCCGGAUGGCC

	A 2280	0	CAAC	4	CCCA
	siRNA 2281	2281	GGGGGCCAUCCGGGCAACU	5305	AGUUGCCCGGAUGGCCCC
	siRNA 2282	2282	GGGGCCAUCCGGGCAACUC	5306	GAGUUGCCCGGAUGGCCCC
	siRNA 2283	2283	GGGCCAUCCGGGCAACUCA	5307	UGAGUUGCCCGGAUGGCCC
	siRNA 2284	2284	GGCCAUCCGGGCAACUCAC	5308	GUGAGUUGCCCGGAUGGCC
[0901]	siRNA 2285	2285	GCCAUCCGGGCAACUCACC	5309	GGUGAGUUGCCCGGAUGGC
	siRNA 2286	2286	CCAUCCGGGCAACUCACCC	5310	GGGUGAGUUGCCCGGAUGG
	siRNA 2287	2287	CAUCCGGGCAACUCACCCU	5311	AGGGUGAGUUGCCCGGAUG
	siRNA 2288	2288	AUCCGGGCAACUCACCCUG	5312	CAGGGUGAGUUGCCCGGAU
	siRNA 2289	2289	UCCGGGCAACUCACCCUGG	5313	CCAGGGUGAGUUGCCCGGA

[0902]

siRNA 2290	2290	CCGGGCAACUCACCCUGGA	5314	UCCAGGGUGAGUUGCCCGG
siRNA 2291	2291	CGGGCAACUCACCCUGGAC	5315	GUCCAGGGUGAGUUGCCCG
siRNA 2292	2292	GGGCAACUCACCCUGGACA	5316	UGUCCAGGGUGAGUUGCCC
siRNA 2293	2293	GGCAACUCACCCUGGACAG	5317	CUGUCCAGGGUGAGUUGCC
siRNA 2294	2294	GCAACUCACCCUGGACAGU	5318	ACUGUCCAGGGUGAGUUGC
siRNA 2295	2295	CAACUCACCCUGGACAGUC	5319	GACUGUCCAGGGUGAGUUG
siRNA 2296	2296	AACUCACCCUGGACAGUCA	5320	UGACUGUCCAGGGUGAGUU
siRNA 2297	2297	ACUCACCCUGGACAGUCAG	5321	CUGACUGUCCAGGGUGAGU
siRNA 2298	2298	CUCACCCUGGACAGUCAGC	5322	GCUGACUGUCCAGGGUGAG
siRNA	2299	UCACCCUGGACAGUCAGCU	5323	AGCUGACUGUCCAGGGUGA

[0903]

2299				
siRNA 2300	2300	CACCCUGGACAGUCAGCUU	5324	AAGCUGACUGUCCAGGGUG
siRNA 2301	2301	ACCCUGGACAGUCAGCUUG	5325	CAAGCUGACUGUCCAGGGU
siRNA 2302	2302	CCCUGGACAGUCAGCUUGC	5326	GCAAGCUGACUGUCCAGGG
siRNA 2303	2303	CCUGGACAGUCAGCUUGCG	5327	CGCAAGCUGACUGUCCAGG
siRNA 2304	2304	CUGGACAGUCAGCUUGCGG	5328	CCGCAAGCUGACUGUCCAG
siRNA 2305	2305	UGGACAGUCAGCUUGCGGA	5329	UCCGCAAGCUGACUGUCCA
siRNA 2306	2306	GGACAGUCAGCUUGCGGAA	5330	UUCCGCAAGCUGACUGUCC
siRNA 2307	2307	GACAGUCAGCUUGCGGAAU	5331	AUUCCGCAAGCUGACUGUC
siRNA 2308	2308	ACAGUCAGCUUGCGGAAUC	5332	GAUUCCGCAAGCUGACUGU
siRN	230	CAGUCAGCUUGCGGA	533	CGAUUCCGCAAGCUG

[0904]

A 2309	9	AUCG	3	ACUG
siRNA 2310	2310	AGUCAGCUUGCGGAAUCGG	5334	CCGAUUCCGCAAGCUGACU
siRNA 2311	2311	GUCAGCUUGCGGAAUCGGC	5335	GCCGAUUCCGCAAGCUGAC
siRNA 2312	2312	UCAGCUUGCGGAAUCGGCA	5336	UGCCGAUUCCGCAAGCUGA
siRNA 2313	2313	CAGCUUGCGGAAUCGGCAG	5337	CUGCCGAUUCCGCAAGCUG
siRNA 2314	2314	AGCUUGCGGAAUCGGCAGG	5338	CCUGCCGAUUCCGCAAGCU
siRNA 2315	2315	GCUUGCGGAAUCGGCAGGG	5339	CCCUGCCGAUUCCGCAAGC
siRNA 2316	2316	CUUGCGGAAUCGGCAGGGC	5340	GCCCUGCCGAUUCCGCAAG
siRNA 2317	2317	UUGCGGAAUCGGCAGGGCC	5341	GGCCCUGCCGAUUCCGCAA
siRNA 2318	2318	UGCGGAAUCGGCAGGGCCA	5342	UGGCCCUGCCGAUUCCGCA

[0905]

siRNA 2319	2319	GCGGAAUCGGCAGGGCCAG	5343	CUGGCCCUGCCGAUUCCGC
siRNA 2320	2320	CGGAAUCGGCAGGGCCAGC	5344	GCUGGCCCUGCCGAUUCCG
siRNA 2321	2321	GGAAUCGGCAGGGCCAGCA	5345	UGCUGGCCCUGCCGAUUCC
siRNA 2322	2322	GAAUCGGCAGGGCCAGCAU	5346	AUGCUGGCCCUGCCGAUUC
siRNA 2323	2323	AAUCGGCAGGGCCAGCAUU	5347	AAUGCUGGCCCUGCCGAUU
siRNA 2324	2324	AUCGGCAGGGCCAGCAUUU	5348	AAAUGCUGGCCCUGCCGAU
siRNA 2325	2325	UCGGCAGGGCCAGCAUUUC	5349	GAAAUGCUGGCCCUGCCGA
siRNA 2326	2326	CGGCAGGGCCAGCAUUUCU	5350	AGAAAUGCUGGCCCUGCCG
siRNA 2327	2327	GGCAGGGCCAGCAUUUCUG	5351	CAGAAAUGCUGGCCCUGCC
siRNA	2328	GCAGGGCCAGCAUUUCUGC	5352	GCAGAAAUGCUGGCCCUGC

[0906]

2328				
siRNA 2329	2329	CAGGGCCAGCAUUUCUGCG	5353	CGCAGAAAUGCUGGCCCUG
siRNA 2330	2330	AGGGCCAGCAUUUCUGCGG	5354	CCGCAGAAAUGCUGGCCCU
siRNA 2331	2331	GGGCCAGCAUUUCUGCGGG	5355	CCCGCAGAAAUGCUGGCCC
siRNA 2332	2332	GGCCAGCAUUUCUGCGGGG	5356	CCCCGCAGAAAUGCUGGCC
siRNA 2333	2333	GCCAGCAUUUCUGCGGGGG	5357	CCCCCGCAGAAAUGCUGGC
siRNA 2334	2334	CCAGCAUUUCUGCGGGGG	5358	CCCCCCGCAGAAAUGCUGG
siRNA 2335	2335	CAGCAUUUCUGCGGGGGU	5359	ACCCCCCGCAGAAAUGCUG
siRNA 2336	2336	AGCAUUUCUGCGGGGGGUC	5360	GACCCCCCGCAGAAAUGCU
siRNA 2337	2337	GCAUUUCUGCGGGGGGUCU	5361	AGACCCCCCGCAGAAAUGC
siRN	233	CAUUUCUGCGGGGGG	536	GAGACCCCCCGCAGA

[0907]

A 2338	8	UCUC	2	AAUG
siRNA 2339	2339	AUUUCUGCGGGGGGUCUCU	5363	AGAGACCCCCCGCAGAAAU
siRNA 2340	2340	UUUCUGCGGGGGGUCUCUA	5364	UAGAGACCCCCCGCAGAAA
siRNA 2341	2341	UUCUGCGGGGGGUCUCUAG	5365	CUAGAGACCCCCCGCAGAA
siRNA 2342	2342	UCUGCGGGGGGUCUCUAGU	5366	ACUAGAGACCCCCCGCAGA
siRNA 2343	2343	CUGCGGGGGGUCUCUAGUG	5367	CACUAGAGACCCCCCGCAG
siRNA 2344	2344	UGCGGGGGGUCUCUAGUGA	5368	UCACUAGAGACCCCCCGCA
siRNA 2345	2345	GCGGGGGGUCUCUAGUGAA	5369	UUCACUAGAGACCCCCCGC
siRNA 2346	2346	CGGGGGGUCUCUAGUGAAG	5370	CUUCACUAGAGACCCCCCG
siRNA 2347	2347	GGGGGGUCUCUAGUGAAGG	5371	CCUUCACUAGAGACCCCCC

[0908]

siRNA 2348	2348	GGGGGUCUCUAGUGAAGGA	5372	UCCUUCACUAGAGACCCCC
siRNA 2349	2349	GGGGUCUCUAGUGAAGGAG	5373	CUCCUUCACUAGAGACCCC
siRNA 2350	2350	GGGUCUCUAGUGAAGGAGC	5374	GCUCCUUCACUAGAGACCC
siRNA 2351	2351	GGUCUCUAGUGAAGGAGCA	5375	UGCUCCUUCACUAGAGACC
siRNA 2352	2352	GUCUCUAGUGAAGGAGCAG	5376	CUGCUCCUUCACUAGAGAC
siRNA 2353	2353	UCUCUAGUGAAGGAGCAGU	5377	ACUGCUCCUUCACUAGAGA
siRNA 2354	2354	CUCUAGUGAAGGAGCAGUG	5378	CACUGCUCCUUCACUAGAG
siRNA 2355	2355	UCUAGUGAAGGAGCAGUGG	5379	CCACUGCUCCUUCACUAGA
siRNA 2356	2356	CUAGUGAAGGAGCAGUGGA	5380	UCCACUGCUCCUUCACUAG
siRNA	2357	UAGUGAAGGAGCAGUGGAU	5381	AUCCACUGCUCCUUCACUA

[0909]

2357				
siRNA 2358	2358	AGUGAAGGAGCAGUGGAUA	5382	UAUCCACUGCUCCUUCACU
siRNA 2359	2359	GUGAAGGAGCAGUGGAUAC	5383	GUAUCCACUGCUCCUUCAC
siRNA 2360	2360	UGAAGGAGCAGUGGAUACU	5384	AGUAUCCACUGCUCCUUCA
siRNA 2361	2361	GAAGGAGCAGUGGAUACUG	5385	CAGUAUCCACUGCUCCUUC
siRNA 2362	2362	AAGGAGCAGUGGAUACUGA	5386	UCAGUAUCCACUGCUCCUU
siRNA 2363	2363	AGGAGCAGUGGAUACUGAC	5387	GUCAGUAUCCACUGCUCCU
siRNA 2364	2364	GGAGCAGUGGAUACUGACU	5388	AGUCAGUAUCCACUGCUCC
siRNA 2365	2365	GAGCAGUGGAUACUGACUG	5389	CAGUCAGUAUCCACUGCUC
siRNA 2366	2366	AGCAGUGGAUACUGACUGC	5390	GCAGUCAGUAUCCACUGCU
siRN	236	GCAGUGGAUACUGAC	539	GGCAGUCAGUAUCCA

[0910]

A 2367	7	UGCC	1	CUGC
siRNA 2368	2368	CAGUGGAUACUGACUGCCC	5392	GGGCAGUCAGUAUCCACUG
siRNA 2369	2369	AGUGGAUACUGACUGCCCG	5393	CGGGCAGUCAGUAUCCACU
siRNA 2370	2370	GUGGAUACUGACUGCCCGG	5394	CCGGGCAGUCAGUAUCCAC
siRNA 2371	2371	UGGAUACUGACUGCCCGGC	5395	GCCGGGCAGUCAGUAUCCA
siRNA 2372	2372	GGAUACUGACUGCCCGGCA	5396	UGCCGGGCAGUCAGUAUCC
siRNA 2373	2373	GAUACUGACUGCCCGGCAG	5397	CUGCCGGGCAGUCAGUAUC
siRNA 2374	2374	AUACUGACUGCCCGGCAGU	5398	ACUGCCGGGCAGUCAGUAU
siRNA 2375	2375	UACUGACUGCCCGGCAGUG	5399	CACUGCCGGGCAGUCAGUA
siRNA 2376	2376	ACUGACUGCCCGGCAGUGC	5400	GCACUGCCGGGCAGUCAGU

[0911]

siRNA 2377	2377	CUGACUGCCCGGCAGUGCU	5401	AGCACUGCCGGGCAGUCAG
siRNA 2378	2378	UGACUGCCCGGCAGUGCUU	5402	AAGCACUGCCGGGCAGUCA
siRNA 2379	2379	GACUGCCCGGCAGUGCUUC	5403	GAAGCACUGCCGGGCAGUC
siRNA 2380	2380	ACUGCCCGGCAGUGCUUCU	5404	AGAAGCACUGCCGGGCAGU
siRNA 2381	2381	CUGCCCGGCAGUGCUUCUC	5405	GAGAAGCACUGCCGGGCAG
siRNA 2382	2382	UGCCCGGCAGUGCUUCUCC	5406	GGAGAAGCACUGCCGGGCA
siRNA 2383	2383	GCCCGGCAGUGCUUCUCCU	5407	AGGAGAAGCACUGCCGGGC
siRNA 2384	2384	CCCGGCAGUGCUUCUCCUC	5408	GAGGAGAAGCACUGCCGGG
siRNA 2385	2385	CCGGCAGUGCUUCUCCUCC	5409	GGAGGAGAAGCACUGCCGG
siRNA	2386	CGGCAGUGCUUCUCCUCCU	5410	AGGAGGAGAAGCACUGCCG

[0912]

2386				
siRNA 2387	2387	GGCAGUGCUUCUCCUCCUG	5411	CAGGAGGAGAAGCACUGCC
siRNA 2388	2388	GCAGUGCUUCUCCUCCUGC	5412	GCAGGAGGAGAAGCACUGC
siRNA 2389	2389	CAGUGCUUCUCCUCCUGCC	5413	GGCAGGAGGAGAAGCACUG
siRNA 2390	2390	AGUGCUUCUCCUCCUGCCA	5414	UGGCAGGAGGAGAAGCACU
siRNA 2391	2391	GUGCUUCUCCUCCUGCCAU	5415	AUGGCAGGAGGAGAAGCAC
siRNA 2392	2392	UGCUUCUCCUCCUGCCAUA	5416	UAUGGCAGGAGGAGAAGCA
siRNA 2393	2393	GCUUCUCCUCCUGCCAUAU	5417	AUAUGGCAGGAGGAGAAGC
siRNA 2394	2394	CUUCUCCUCCUGCCAUAUG	5418	CAUAUGGCAGGAGGAGAAG
siRNA 2395	2395	UUCUCCUCCUGCCAUAUGC	5419	GCAUAUGGCAGGAGGAGAA
siRN	239	UCUCCUCCUGCCAUA	542	GGCAUAUGGCAGGAG

[0913]

A 2396	6	UGCC	0	GAGA
siRNA 2397	2397	CUCCUCCUGCCAUAUGCCU	5421	AGGCAUAUGGCAGGAGGAG
siRNA 2398	2398	UCCUCCUGCCAUAUGCCUC	5422	GAGGCAUAUGGCAGGAGGA
siRNA 2399	2399	CCUCCUGCCAUAUGCCUCU	5423	AGAGGCAUAUGGCAGGAGG
siRNA 2400	2400	CUCCUGCCAUAUGCCUCUC	5424	GAGAGGCAUAUGGCAGGAG
siRNA 2401	2401	UCCUGCCAUAUGCCUCUCA	5425	UGAGAGGCAUAUGGCAGGA
siRNA 2402	2402	CCUGCCAUAUGCCUCUCAC	5426	GUGAGAGGCAUAUGGCAGG
siRNA 2403	2403	CUGCCAUAUGCCUCUCACG	5427	CGUGAGAGGCAUAUGGCAG
siRNA 2404	2404	UGCCAUAUGCCUCUCACGG	5428	CCGUGAGAGGCAUAUGGCA
siRNA 2405	2405	GCCAUAUGCCUCUCACGGG	5429	CCCGUGAGAGGCAUAUGGC

[0914]

siRNA 2406	2406	CCAUAUGCCUCUCACGGGC	5430	GCCCGUGAGAGGCAUAUGG
siRNA 2407	2407	CAUAUGCCUCUCACGGGCU	5431	AGCCCGUGAGAGGCAUAUG
siRNA 2408	2408	AUAUGCCUCUCACGGGCUA	5432	UAGCCCGUGAGAGGCAUAU
siRNA 2409	2409	UAUGCCUCUCACGGGCUAU	5433	AUAGCCCGUGAGAGGCAUA
siRNA 2410	2410	AUGCCUCUCACGGGCUAUG	5434	CAUAGCCCGUGAGAGGCAU
siRNA 2411	2411	UGCCUCUCACGGGCUAUGA	5435	UCAUAGCCCGUGAGAGGCA
siRNA 2412	2412	GCCUCUCACGGGCUAUGAG	5436	CUCAUAGCCCGUGAGAGGC
siRNA 2413	2413	CCUCUCACGGGCUAUGAGG	5437	CCUCAUAGCCCGUGAGAGG
siRNA 2414	2414	CUCUCACGGGCUAUGAGGU	5438	ACCUCAUAGCCCGUGAGAG
siRNA	2415	UCUCACGGGCUAUGAGGUA	5439	UACCUCAUAGCCCGUGAGA

[0915]

2415				
siRNA 2416	2416	CUCACGGGCUAUGAGGUAU	5440	AUACCUCAUAGCCCGUGAG
siRNA 2417	2417	UCACGGGCUAUGAGGUAUG	5441	CAUACCUCAUAGCCCGUGA
siRNA 2418	2418	CACGGGCUAUGAGGUAUGG	5442	CCAUACCUCAUAGCCCGUG
siRNA 2419	2419	ACGGGCUAUGAGGUAUGGU	5443	ACCAUACCUCAUAGCCCGU
siRNA 2420	2420	CGGGCUAUGAGGUAUGGUU	5444	AACCAUACCUCAUAGCCCG
siRNA 2421	2421	GGGCUAUGAGGUAUGGUUG	5445	CAACCAUACCUCAUAGCCC
siRNA 2422	2422	GGCUAUGAGGUAUGGUUGG	5446	CCAACCAUACCUCAUAGCC
siRNA 2423	2423	GCUAUGAGGUAUGGUUGGG	5447	CCCAACCAUACCUCAUAGC
siRNA 2424	2424	CUAUGAGGUAUGGUUGGGC	5448	GCCCAACCAUACCUCAUAG
siRN	242	UAUGAGGUAUGGUUG	544	UGCCCAACCAUACCU

[0916]

A 2425	5	GGCA	9	CAUA
siRNA 2426	2426	AUGAGGUAUGGUUGGGCAC	5450	GUGCCCAACCAUACCUCAU
siRNA 2427	2427	UGAGGUAUGGUUGGGCACC	5451	GGUGCCCAACCAUACCUCA
siRNA 2428	2428	GAGGUAUGGUUGGGCACCC	5452	GGGUGCCCAACCAUACCUC
siRNA 2429	2429	AGGUAUGGUUGGGCACCCU	5453	AGGGUGCCCAACCAUACCU
siRNA 2430	2430	GGUAUGGUUGGGCACCCUG	5454	CAGGGUGCCCAACCAUACC
siRNA 2431	2431	GUAUGGUUGGGCACCCUGU	5455	ACAGGGUGCCCAACCAUAC
siRNA 2432	2432	UAUGGUUGGGCACCCUGUU	5456	AACAGGGUGCCCAACCAUA
siRNA 2433	2433	AUGGUUGGGCACCCUGUUC	5457	GAACAGGGUGCCCAACCAU
siRNA 2434	2434	UGGUUGGGCACCCUGUUCC	5458	GGAACAGGGUGCCCAACCA

[0917]

siRNA 2435	2435	GGUUGGGCACCCUGUUCCA	5459	UGGAACAGGGUGCCCAACC
siRNA 2436	2436	GUUGGGCACCCUGUUCCAG	5460	CUGGAACAGGGUGCCCAAC
siRNA 2437	2437	UUGGGCACCCUGUUCCAGA	5461	UCUGGAACAGGGUGCCCAA
siRNA 2438	2438	UGGGCACCCUGUUCCAGAA	5462	UUCUGGAACAGGGUGCCCA
siRNA 2439	2439	GGGCACCCUGUUCCAGAAC	5463	GUUCUGGAACAGGGUGCCC
siRNA 2440	2440	GGCACCCUGUUCCAGAACC	5464	GGUUCUGGAACAGGGUGCC
siRNA 2441	2441	GCACCCUGUUCCAGAACCC	5465	GGGUUCUGGAACAGGGUGC
siRNA 2442	2442	CACCCUGUUCCAGAACCCA	5466	UGGGUUCUGGAACAGGGUG
siRNA 2443	2443	ACCCUGUUCCAGAACCCAC	5467	GUGGGUUCUGGAACAGGGU
siRNA	2444	CCCUGUUCCAGAACCCACA	5468	UGUGGGUUCUGGAACAGGG

[0918]

2444				
siRNA 2445	2445	CCUGUUCCAGAACCCACAG	5469	CUGUGGGUUCUGGAACAGG
siRNA 2446	2446	CUGUUCCAGAACCCACAGC	5470	GCUGUGGGUUCUGGAACAG
siRNA 2447	2447	UGUUCCAGAACCCACAGCA	5471	UGCUGUGGGUUCUGGAACA
siRNA 2448	2448	GUUCCAGAACCCACAGCAU	5472	AUGCUGUGGGUUCUGGAAC
siRNA 2449	2449	UUCCAGAACCCACAGCAUG	5473	CAUGCUGUGGGUUCUGGAA
siRNA 2450	2450	UCCAGAACCCACAGCAUGG	5474	CCAUGCUGUGGGUUCUGGA
siRNA 2451	2451	CCAGAACCCACAGCAUGGA	5475	UCCAUGCUGUGGGUUCUGG
siRNA 2452	2452	CAGAACCCACAGCAUGGAG	5476	CUCCAUGCUGUGGGUUCUG
siRNA 2453	2453	AGAACCCACAGCAUGGAGA	5477	UCUCCAUGCUGUGGGUUCU
siRN	245	GAACCCACAGCAUGG	547	CUCUCCAUGCUGUGG

[0919]

A 2454	4	AGAG	8	GUUC
siRNA 2455	2455	AACCCACAGCAUGGAGAGC	5479	GCUCUCCAUGCUGUGGGUU
siRNA 2456	2456	ACCCACAGCAUGGAGAGCC	5480	GGCUCUCCAUGCUGUGGGU
siRNA 2457	2457	CCCACAGCAUGGAGAGCCA	5481	UGGCUCUCCAUGCUGUGGG
siRNA 2458	2458	CCACAGCAUGGAGAGCCAA	5482	UUGGCUCUCCAUGCUGUGG
siRNA 2459	2459	CACAGCAUGGAGAGCCAAG	5483	CUUGGCUCUCCAUGCUGUG
siRNA 2460	2460	ACAGCAUGGAGAGCCAAGC	5484	GCUUGGCUCUCCAUGCUGU
siRNA 2461	2461	CAGCAUGGAGAGCCAAGCC	5485	GGCUUGGCUCUCCAUGCUG
siRNA 2462	2462	AGCAUGGAGAGCCAAGCCU	5486	AGGCUUGGCUCUCCAUGCU
siRNA 2463	2463	GCAUGGAGAGCCAAGCCUA	5487	UAGGCUUGGCUCUCCAUGC

[0920]

siRNA 2464	2464	CAUGGAGAGCCAAGCCUAC	5488	GUAGGCUUGGCUCUCCAUG
siRNA 2465	2465	AUGGAGAGCCAAGCCUACA	5489	UGUAGGCUUGGCUCUCCAU
siRNA 2466	2466	UGGAGAGCCAAGCCUACAG	5490	CUGUAGGCUUGGCUCUCCA
siRNA 2467	2467	GGAGAGCCAAGCCUACAGC	5491	GCUGUAGGCUUGGCUCUCC
siRNA 2468	2468	GAGAGCCAAGCCUACAGCG	5492	CGCUGUAGGCUUGGCUCUC
siRNA 2469	2469	AGAGCCAAGCCUACAGCGG	5493	CCGCUGUAGGCUUGGCUCU
siRNA 2470	2470	GAGCCAAGCCUACAGCGGG	5494	CCCGCUGUAGGCUUGGCUC
siRNA 2471	2471	AGCCAAGCCUACAGCGGGU	5495	ACCCGCUGUAGGCUUGGCU
siRNA 2472	2472	GCCAAGCCUACAGCGGGUC	5496	GACCCGCUGUAGGCUUGGC
siRNA	2473	CCAAGCCUACAGCGGGUCC	5497	GGACCCGCUGUAGGCUUGG

[0921]

2473				
siRNA 2474	2474	CAAGCCUACAGCGGGUCCC	5498	GGGACCCGCUGUAGGCUUG
siRNA 2475	2475	AAGCCUACAGCGGGUCCCA	5499	UGGGACCCGCUGUAGGCUU
siRNA 2476	2476	AGCCUACAGCGGGUCCCAG	5500	CUGGGACCCGCUGUAGGCU
siRNA 2477	2477	GCCUACAGCGGGUCCCAGU	5501	ACUGGGACCCGCUGUAGGC
siRNA 2478	2478	CCUACAGCGGGUCCCAGUA	5502	UACUGGGACCCGCUGUAGG
siRNA 2479	2479	CUACAGCGGGUCCCAGUAG	5503	CUACUGGGACCCGCUGUAG
siRNA 2480	2480	UACAGCGGGUCCCAGUAGC	5504	GCUACUGGGACCCGCUGUA
siRNA 2481	2481	ACAGCGGGUCCCAGUAGCC	5505	GGCUACUGGGACCCGCUGU
siRNA 2482	2482	CAGCGGGUCCCAGUAGCCA	5506	UGGCUACUGGGACCCGCUG
siRN	248	AGCGGGUCCCAGUAG	550	UUGGCUACUGGGACC

[0922]

A 2483	3	CCAA	7	CGCU
siRNA 2484	2484	GCGGGUCCCAGUAGCCAAG	5508	CUUGGCUACUGGGACCCGC
siRNA 2485	2485	CGGGUCCCAGUAGCCAAGA	5509	UCUUGGCUACUGGGACCCG
siRNA 2486	2486	GGGUCCCAGUAGCCAAGAU	5510	AUCUUGGCUACUGGGACCC
siRNA 2487	2487	GGUCCCAGUAGCCAAGAUG	5511	CAUCUUGGCUACUGGGACC
siRNA 2488	2488	GUCCCAGUAGCCAAGAUGG	5512	CCAUCUUGGCUACUGGGAC
siRNA 2489	2489	UCCCAGUAGCCAAGAUGGU	5513	ACCAUCUUGGCUACUGGGA
siRNA 2490	2490	CCCAGUAGCCAAGAUGGUG	5514	CACCAUCUUGGCUACUGGG
siRNA 2491	2491	CCAGUAGCCAAGAUGGUGU	5515	ACACCAUCUUGGCUACUGG
siRNA 2492	2492	CAGUAGCCAAGAUGGUGUG	5516	CACACCAUCUUGGCUACUG

[0923]

siRNA 2493	2493	AGUAGCCAAGAUGGUGUGU	5517	ACACACCAUCUUGGCUACU
siRNA 2494	2494	GUAGCCAAGAUGGUGUGUG	5518	CACACACCAUCUUGGCUAC
siRNA 2495	2495	UAGCCAAGAUGGUGUGUGG	5519	CCACACACCAUCUUGGCUA
siRNA 2496	2496	AGCCAAGAUGGUGUGUGGG	5520	CCCACACACCAUCUUGGCU
siRNA 2497	2497	GCCAAGAUGGUGUGUGGGC	5521	GCCCACACACCAUCUUGGC
siRNA 2498	2498	CCAAGAUGGUGUGUGGGCC	5522	GGCCCACACACCAUCUUGG
siRNA 2499	2499	CAAGAUGGUGUGUGGGCCC	5523	GGGCCCACACACCAUCUUG
siRNA 2500	2500	AAGAUGGUGUGUGGGCCCU	5524	AGGGCCCACACACCAUCUU
siRNA 2501	2501	AGAUGGUGUGUGGGCCCUC	5525	GAGGGCCCACACACCAUCU
siRNA	2502	GAUGGUGUGUGGGCCCUCA	5526	UGAGGGCCCACACACCAUC

[0924]

2502				
siRNA 2503	2503	AUGGUGUGUGGGCCCUCAG	5527	CUGAGGGCCCACACACCAU
siRNA 2504	2504	UGGUGUGUGGGCCCUCAGG	5528	CCUGAGGGCCCACACACCA
siRNA 2505	2505	GGUGUGUGGGCCCUCAGGC	5529	GCCUGAGGGCCCACACACC
siRNA 2506	2506	GUGUGUGGGCCCUCAGGCU	5530	AGCCUGAGGGCCCACACAC
siRNA 2507	2507	UGUGUGGGCCCUCAGGCUC	5531	GAGCCUGAGGGCCCACACA
siRNA 2508	2508	GUGUGGGCCCUCAGGCUCC	5532	GGAGCCUGAGGGCCCACAC
siRNA 2509	2509	UGUGGGCCCUCAGGCUCCC	5533	GGGAGCCUGAGGGCCCACA
siRNA 2510	2510	GUGGGCCCUCAGGCUCCCA	5534	UGGGAGCCUGAGGGCCCAC
siRNA 2511	2511	UGGGCCCUCAGGCUCCCAG	5535	CUGGGAGCCUGAGGGCCCA
siRN	251	GGGCCCUCAGGCUCC	553	GCUGGGAGCCUGAGG

	A 2512	2	CAGC	6	GCCC
	siRNA 2513	2513	GGCCCUCAGGCUCCCAGCU	5537	AGCUGGGAGCCUGAGGGCC
	siRNA 2514	2514	GCCCUCAGGCUCCCAGCUU	5538	AAGCUGGGAGCCUGAGGGC
	siRNA 2515	2515	CCCUCAGGCUCCCAGCUUG	5539	CAAGCUGGGAGCCUGAGGG
	siRNA 2516	2516	CCUCAGGCUCCCAGCUUGU	5540	ACAAGCUGGGAGCCUGAGG
[0925]	siRNA 2517	2517	CUCAGGCUCCCAGCUUGUC	5541	GACAAGCUGGGAGCCUGAG
	siRNA 2518	2518	UCAGGCUCCCAGCUUGUCC	5542	GGACAAGCUGGGAGCCUGA
	siRNA 2519	2519	CAGGCUCCCAGCUUGUCCU	5543	AGGACAAGCUGGGAGCCUG
	siRNA 2520	2520	AGGCUCCCAGCUUGUCCUG	5544	CAGGACAAGCUGGGAGCCU
	siRNA 2521	2521	GGCUCCCAGCUUGUCCUGC	5545	GCAGGACAAGCUGGGAGCC

[0926]

siRNA 2522	2522	GCUCCCAGCUUGUCCUGCU	5546	AGCAGGACAAGCUGGGAGC
siRNA 2523	2523	CUCCCAGCUUGUCCUGCUC	5547	GAGCAGGACAAGCUGGGAG
siRNA 2524	2524	UCCCAGCUUGUCCUGCUCA	5548	UGAGCAGGACAAGCUGGGA
siRNA 2525	2525	CCCAGCUUGUCCUGCUCAA	5549	UUGAGCAGGACAAGCUGGG
siRNA 2526	2526	CCAGCUUGUCCUGCUCAAG	5550	CUUGAGCAGGACAAGCUGG
siRNA 2527	2527	CAGCUUGUCCUGCUCAAGC	5551	GCUUGAGCAGGACAAGCUG
siRNA 2528	2528	AGCUUGUCCUGCUCAAGCU	5552	AGCUUGAGCAGGACAAGCU
siRNA 2529	2529	GCUUGUCCUGCUCAAGCUG	5553	CAGCUUGAGCAGGACAAGC
siRNA 2530	2530	CUUGUCCUGCUCAAGCUGG	5554	CCAGCUUGAGCAGGACAAG
siRNA	2531	UUGUCCUGCUCAAGCUGGA	5555	UCCAGCUUGAGCAGGACAA

[0927]

2531				
siRNA 2532	2532	UGUCCUGCUCAAGCUGGAG	5556	CUCCAGCUUGAGCAGGACA
siRNA 2533	2533	GUCCUGCUCAAGCUGGAGA	5557	UCUCCAGCUUGAGCAGGAC
siRNA 2534	2534	UCCUGCUCAAGCUGGAGAG	5558	CUCUCCAGCUUGAGCAGGA
siRNA 2535	2535	CCUGCUCAAGCUGGAGAGA	5559	UCUCUCCAGCUUGAGCAGG
siRNA 2536	2536	CUGCUCAAGCUGGAGAGAU	5560	AUCUCUCCAGCUUGAGCAG
siRNA 2537	2537	UGCUCAAGCUGGAGAGAUC	5561	GAUCUCUCCAGCUUGAGCA
siRNA 2538	2538	GCUCAAGCUGGAGAGAUCU	5562	AGAUCUCUCCAGCUUGAGC
siRNA 2539	2539	CUCAAGCUGGAGAGAUCUG	5563	CAGAUCUCUCCAGCUUGAG
siRNA 2540	2540	UCAAGCUGGAGAGAUCUGU	5564	ACAGAUCUCUCCAGCUUGA
siRN	254	CAAGCUGGAGAGAUC	556	CACAGAUCUCUCCAG

[0928]

A 2541	1	UGUG	5	CUUG
siRNA 2542	2542	AAGCUGGAGAGAUCUGUGA	5566	UCACAGAUCUCUCCAGCUU
siRNA 2543	2543	AGCUGGAGAGAUCUGUGAC	5567	GUCACAGAUCUCUCCAGCU
siRNA 2544	2544	GCUGGAGAGAUCUGUGACC	5568	GGUCACAGAUCUCUCCAGC
siRNA 2545	2545	CUGGAGAGAUCUGUGACCC	5569	GGGUCACAGAUCUCUCCAG
siRNA 2546	2546	UGGAGAGAUCUGUGACCCU	5570	AGGGUCACAGAUCUCUCCA
siRNA 2547	2547	GGAGAGAUCUGUGACCCUG	5571	CAGGGUCACAGAUCUCUCC
siRNA 2548	2548	GAGAGAUCUGUGACCCUGA	5572	UCAGGGUCACAGAUCUCUC
siRNA 2549	2549	AGAGAUCUGUGACCCUGAA	5573	UUCAGGGUCACAGAUCUCU
siRNA 2550	2550	GAGAUCUGUGACCCUGAAC	5574	GUUCAGGGUCACAGAUCUC

[0929]

siRNA 2551	2551	AGAUCUGUGACCCUGAACC	5575	GGUUCAGGGUCACAGAUCU
siRNA 2552	2552	GAUCUGUGACCCUGAACCA	5576	UGGUUCAGGGUCACAGAUC
siRNA 2553	2553	AUCUGUGACCCUGAACCAG	5577	CUGGUUCAGGGUCACAGAU
siRNA 2554	2554	UCUGUGACCCUGAACCAGC	5578	GCUGGUUCAGGGUCACAGA
siRNA 2555	2555	CUGUGACCCUGAACCAGCG	5579	CGCUGGUUCAGGGUCACAG
siRNA 2556	2556	UGUGACCCUGAACCAGCGU	5580	ACGCUGGUUCAGGGUCACA
siRNA 2557	2557	GUGACCCUGAACCAGCGUG	5581	CACGCUGGUUCAGGGUCAC
siRNA 2558	2558	UGACCCUGAACCAGCGUGU	5582	ACACGCUGGUUCAGGGUCA
siRNA 2559	2559	GACCCUGAACCAGCGUGUG	5583	CACACGCUGGUUCAGGGUC
siRNA	2560	ACCCUGAACCAGCGUGUGG	5584	CCACACGCUGGUUCAGGGU

[0930]

2560				
siRNA 2561	2561	CCCUGAACCAGCGUGUGGC	5585	GCCACACGCUGGUUCAGGG
siRNA 2562	2562	CCUGAACCAGCGUGUGGCC	5586	GGCCACACGCUGGUUCAGG
siRNA 2563	2563	CUGAACCAGCGUGUGGCCC	5587	GGGCCACACGCUGGUUCAG
siRNA 2564	2564	UGAACCAGCGUGUGGCCCU	5588	AGGGCCACACGCUGGUUCA
siRNA 2565	2565	GAACCAGCGUGUGGCCCUG	5589	CAGGGCCACACGCUGGUUC
siRNA 2566	2566	AACCAGCGUGUGGCCCUGA	5590	UCAGGGCCACACGCUGGUU
siRNA 2567	2567	ACCAGCGUGUGGCCCUGAU	5591	AUCAGGGCCACACGCUGGU
siRNA 2568	2568	CCAGCGUGUGGCCCUGAUC	5592	GAUCAGGGCCACACGCUGG
siRNA 2569	2569	CAGCGUGUGGCCCUGAUCU	5593	AGAUCAGGGCCACACGCUG
siRN	257	AGCGUGUGGCCCUGA	559	CAGAUCAGGGCCACA

	A 2570	0	UCUG	4	CGCU
	siRNA 2571	2571	GCGUGUGGCCCUGAUCUGC	5595	GCAGAUCAGGGCCACACGC
	siRNA 2572	2572	CGUGUGGCCCUGAUCUGCC	5596	GGCAGAUCAGGGCCACACG
	siRNA 2573	2573	GUGUGGCCCUGAUCUGCCU	5597	AGGCAGAUCAGGGCCACAC
	siRNA 2574	2574	UGUGGCCCUGAUCUGCCUG	5598	CAGGCAGAUCAGGGCCACA
[0931]	siRNA 2575	2575	GUGGCCCUGAUCUGCCUGC	5599	GCAGGCAGAUCAGGGCCAC
	siRNA 2576	2576	UGGCCCUGAUCUGCCUGCC	5600	GGCAGGCAGAUCAGGGCCA
	siRNA 2577	2577	GGCCCUGAUCUGCCUGCCC	5601	GGGCAGGCAGAUCAGGGCC
	siRNA 2578	2578	GCCCUGAUCUGCCUGCCCC	5602	GGGGCAGGCAGAUCAGGGC
	siRNA 2579	2579	CCCUGAUCUGCCUGCCCCC	5603	GGGGGCAGGCAGAUCAGGG

[0932]

siRNA 2580	2580	CCUGAUCUGCCUGCCCCCU	5604	AGGGGGCAGGCAGAUCAGG
siRNA 2581	2581	CUGAUCUGCCUGCCCCCUG	5605	CAGGGGGCAGGCAGAUCAG
siRNA 2582	2582	UGAUCUGCCUGCCCCCUGA	5606	UCAGGGGGCAGGCAGAUCA
siRNA 2583	2583	GAUCUGCCUGCCCCCUGAA	5607	UUCAGGGGGCAGGCAGAUC
siRNA 2584	2584	AUCUGCCUGCCCCCUGAAU	5608	AUUCAGGGGGCAGGCAGAU
siRNA 2585	2585	UCUGCCUGCCCCCUGAAUG	5609	CAUUCAGGGGGCAGGCAGA
siRNA 2586	2586	CUGCCUGCCCCCUGAAUGG	5610	CCAUUCAGGGGGCAGGCAG
siRNA 2587	2587	UGCCUGCCCCCUGAAUGGU	5611	ACCAUUCAGGGGGCAGGCA
siRNA 2588	2588	GCCUGCCCCCUGAAUGGUA	5612	UACCAUUCAGGGGGCAGGC
siRNA	2589	CCUGCCCCCUGAAUGGUAU	5613	AUACCAUUCAGGGGGCAGG

[0933]

2589				
siRNA 2590	2590	CUGCCCCCUGAAUGGUAUG	5614	CAUACCAUUCAGGGGGCAG
siRNA 2591	2591	UGCCCCCUGAAUGGUAUGU	5615	ACAUACCAUUCAGGGGGCA
siRNA 2592	2592	GCCCCCUGAAUGGUAUGUG	5616	CACAUACCAUUCAGGGGGC
siRNA 2593	2593	CCCCCUGAAUGGUAUGUGG	5617	CCACAUACCAUUCAGGGGG
siRNA 2594	2594	CCCCUGAAUGGUAUGUGGU	5618	ACCACAUACCAUUCAGGGG
siRNA 2595	2595	CCCUGAAUGGUAUGUGGUG	5619	CACCACAUACCAUUCAGGG
siRNA 2596	2596	CCUGAAUGGUAUGUGGUGC	5620	GCACCACAUACCAUUCAGG
siRNA 2597	2597	CUGAAUGGUAUGUGGUGCC	5621	GGCACCACAUACCAUUCAG
siRNA 2598	2598	UGAAUGGUAUGUGGUGCCU	5622	AGGCACCACAUACCAUUCA
siRN	259	GAAUGGUAUGUGGUG	562	GAGGCACCACAUACC

[0934]

A 2599	9	CCUC	3	AUUC
siRNA 2600	2600	AAUGGUAUGUGGUGCCUCC	5624	GGAGGCACCACAUACCAUU
siRNA 2601	2601	AUGGUAUGUGGUGCCUCCA	5625	UGGAGGCACCACAUACCAU
siRNA 2602	2602	UGGUAUGUGGUGCCUCCAG	5626	CUGGAGGCACCACAUACCA
siRNA 2603	2603	GGUAUGUGGUGCCUCCAGG	5627	CCUGGAGGCACCACAUACC
siRNA 2604	2604	GUAUGUGGUGCCUCCAGGG	5628	CCCUGGAGGCACCACAUAC
siRNA 2605	2605	UAUGUGGUGCCUCCAGGGA	5629	UCCCUGGAGGCACCACAUA
siRNA 2606	2606	AUGUGGUGCCUCCAGGGAC	5630	GUCCCUGGAGGCACCACAU
siRNA 2607	2607	UGUGGUGCCUCCAGGGACC	5631	GGUCCCUGGAGGCACCACA
siRNA 2608	2608	GUGGUGCCUCCAGGGACCA	5632	UGGUCCCUGGAGGCACCAC

[0935]

siRNA 2609	2609	UGGUGCCUCCAGGGACCAA	5633	UUGGUCCCUGGAGGCACCA
siRNA 2610	2610	GGUGCCUCCAGGGACCAAG	5634	CUUGGUCCCUGGAGGCACC
siRNA 2611	2611	GUGCCUCCAGGGACCAAGU	5635	ACUUGGUCCCUGGAGGCAC
siRNA 2612	2612	UGCCUCCAGGGACCAAGUG	5636	CACUUGGUCCCUGGAGGCA
siRNA 2613	2613	GCCUCCAGGGACCAAGUGU	5637	ACACUUGGUCCCUGGAGGC
siRNA 2614	2614	CCUCCAGGGACCAAGUGUG	5638	CACACUUGGUCCCUGGAGG
siRNA 2615	2615	CUCCAGGGACCAAGUGUGA	5639	UCACACUUGGUCCCUGGAG
siRNA 2616	2616	UCCAGGGACCAAGUGUGAG	5640	CUCACACUUGGUCCCUGGA
siRNA 2617	2617	CCAGGGACCAAGUGUGAGA	5641	UCUCACACUUGGUCCCUGG
siRNA	2618	CAGGGACCAAGUGUGAGAU	5642	AUCUCACACUUGGUCCCUG

[0936]

2618				
siRNA 2619	2619	AGGGACCAAGUGUGAGAUU	5643	AAUCUCACACUUGGUCCCU
siRNA 2620	2620	GGGACCAAGUGUGAGAUUG	5644	CAAUCUCACACUUGGUCCC
siRNA 2621	2621	GGACCAAGUGUGAGAUUGC	5645	GCAAUCUCACACUUGGUCC
siRNA 2622	2622	GACCAAGUGUGAGAUUGCA	5646	UGCAAUCUCACACUUGGUC
siRNA 2623	2623	ACCAAGUGUGAGAUUGCAG	5647	CUGCAAUCUCACACUUGGU
siRNA 2624	2624	CCAAGUGUGAGAUUGCAGG	5648	CCUGCAAUCUCACACUUGG
siRNA 2625	2625	CAAGUGUGAGAUUGCAGGC	5649	GCCUGCAAUCUCACACUUG
siRNA 2626	2626	AAGUGUGAGAUUGCAGGCU	5650	AGCCUGCAAUCUCACACUU
siRNA 2627	2627	AGUGUGAGAUUGCAGGCUG	5651	CAGCCUGCAAUCUCACACU
siRN	262	GUGUGAGAUUGCAGG	565	CCAGCCUGCAAUCUC

	A 2628	8	CUGG	2	ACAC
	siRNA 2629	2629	UGUGAGAUUGCAGGCUGGG	5653	CCCAGCCUGCAAUCUCACA
	siRNA 2630	2630	GUGAGAUUGCAGGCUGGGG	5654	CCCCAGCCUGCAAUCUCAC
	siRNA 2631	2631	UGAGAUUGCAGGCUGGGGU	5655	ACCCCAGCCUGCAAUCUCA
	siRNA 2632	2632	GAGAUUGCAGGCUGGGGUG	5656	CACCCCAGCCUGCAAUCUC
[0937]	siRNA 2633	2633	AGAUUGCAGGCUGGGGUGA	5657	UCACCCCAGCCUGCAAUCU
	siRNA 2634	2634	GAUUGCAGGCUGGGGUGAG	5658	CUCACCCCAGCCUGCAAUC
	siRNA 2635	2635	AUUGCAGGCUGGGGUGAGA	5659	UCUCACCCCAGCCUGCAAU
	siRNA 2636	2636	UUGCAGGCUGGGGUGAGAC	5660	GUCUCACCCCAGCCUGCAA
	siRNA 2637	2637	UGCAGGCUGGGGUGAGACC	5661	GGUCUCACCCCAGCCUGCA

[0938]

siRNA 2638	2638	GCAGGCUGGGGUGAGACCA	5662	UGGUCUCACCCCAGCCUGC
siRNA 2639	2639	CAGGCUGGGGUGAGACCAA	5663	UUGGUCUCACCCCAGCCUG
siRNA 2640	2640	AGGCUGGGGUGAGACCAAA	5664	UUUGGUCUCACCCCAGCCU
siRNA 2641	2641	GGCUGGGGUGAGACCAAAG	5665	CUUUGGUCUCACCCCAGCC
siRNA 2642	2642	GCUGGGGUGAGACCAAAGG	5666	CCUUUGGUCUCACCCCAGC
siRNA 2643	2643	CUGGGGUGAGACCAAAGGU	5667	ACCUUUGGUCUCACCCCAG
siRNA 2644	2644	UGGGGUGAGACCAAAGGUA	5668	UACCUUUGGUCUCACCCCA
siRNA 2645	2645	GGGGUGAGACCAAAGGUAC	5669	GUACCUUUGGUCUCACCCC
siRNA 2646	2646	GGGUGAGACCAAAGGUACG	5670	CGUACCUUUGGUCUCACCC
siRNA	2647	GGUGAGACCAAAGGUACGG	5671	CCGUACCUUUGGUCUCACC

[0939]

2647				
siRNA 2648	2648	GUGAGACCAAAGGUACGGG	5672	CCCGUACCUUUGGUCUCAC
siRNA 2649	2649	UGAGACCAAAGGUACGGGU	5673	ACCCGUACCUUUGGUCUCA
siRNA 2650	2650	GAGACCAAAGGUACGGGUA	5674	UACCCGUACCUUUGGUCUC
siRNA 2651	2651	AGACCAAAGGUACGGGUAA	5675	UUACCCGUACCUUUGGUCU
siRNA 2652	2652	GACCAAAGGUACGGGUAAU	5676	AUUACCCGUACCUUUGGUC
siRNA 2653	2653	ACCAAAGGUACGGGUAAUG	5677	CAUUACCCGUACCUUUGGU
siRNA 2654	2654	CCAAAGGUACGGGUAAUGA	5678	UCAUUACCCGUACCUUUGG
siRNA 2655	2655	CAAAGGUACGGGUAAUGAC	5679	GUCAUUACCCGUACCUUUG
siRNA 2656	2656	AAAGGUACGGGUAAUGACA	5680	UGUCAUUACCCGUACCUUU
siRN	265	AAGGUACGGGUAAUG	568	GUGUCAUUACCCGUA

[0940]

A 2657	7	ACAC	1	CCUU
siRNA 2658	2658	AGGUACGGGUAAUGACACA	5682	UGUGUCAUUACCCGUACCU
siRNA 2659	2659	GGUACGGGUAAUGACACAG	5683	CUGUGUCAUUACCCGUACC
siRNA 2660	2660	GUACGGGUAAUGACACAGU	5684	ACUGUGUCAUUACCCGUAC
siRNA 2661	2661	UACGGGUAAUGACACAGUC	5685	GACUGUGUCAUUACCCGUA
siRNA 2662	2662	ACGGGUAAUGACACAGUCC	5686	GGACUGUGUCAUUACCCGU
siRNA 2663	2663	CGGGUAAUGACACAGUCCU	5687	AGGACUGUGUCAUUACCCG
siRNA 2664	2664	GGGUAAUGACACAGUCCUA	5688	UAGGACUGUGUCAUUACCC
siRNA 2665	2665	GGUAAUGACACAGUCCUAA	5689	UUAGGACUGUGUCAUUACC
siRNA 2666	2666	GUAAUGACACAGUCCUAAA	5690	UUUAGGACUGUGUCAUUAC

[0941]

siRNA 2667	2667	UAAUGACACAGUCCUAAAU	5691	AUUUAGGACUGUGUCAUUA
siRNA 2668	2668	AAUGACACAGUCCUAAAUG	5692	CAUUUAGGACUGUGUCAUU
siRNA 2669	2669	AUGACACAGUCCUAAAUGU	5693	ACAUUUAGGACUGUGUCAU
siRNA 2670	2670	UGACACAGUCCUAAAUGUG	5694	CACAUUUAGGACUGUGUCA
siRNA 2671	2671	GACACAGUCCUAAAUGUGG	5695	CCACAUUUAGGACUGUGUC
siRNA 2672	2672	ACACAGUCCUAAAUGUGGC	5696	GCCACAUUUAGGACUGUGU
siRNA 2673	2673	CACAGUCCUAAAUGUGGCC	5697	GGCCACAUUUAGGACUGUG
siRNA 2674	2674	ACAGUCCUAAAUGUGGCCU	5698	AGGCCACAUUUAGGACUGU
siRNA 2675	2675	CAGUCCUAAAUGUGGCCUU	5699	AAGGCCACAUUUAGGACUG
siRNA	2676	AGUCCUAAAUGUGGCCUUG	5700	CAAGGCCACAUUUAGGACU

[0942]

2676				
siRNA 2677	2677	GUCCUAAAUGUGGCCUUGC	5701	GCAAGGCCACAUUUAGGAC
siRNA 2678	2678	UCCUAAAUGUGGCCUUGCU	5702	AGCAAGGCCACAUUUAGGA
siRNA 2679	2679	CCUAAAUGUGGCCUUGCUG	5703	CAGCAAGGCCACAUUUAGG
siRNA 2680	2680	CUAAAUGUGGCCUUGCUGA	5704	UCAGCAAGGCCACAUUUAG
siRNA 2681	2681	UAAAUGUGGCCUUGCUGAA	5705	UUCAGCAAGGCCACAUUUA
siRNA 2682	2682	AAAUGUGGCCUUGCUGAAU	5706	AUUCAGCAAGGCCACAUUU
siRNA 2683	2683	AAUGUGGCCUUGCUGAAUG	5707	CAUUCAGCAAGGCCACAUU
siRNA 2684	2684	AUGUGGCCUUGCUGAAUGU	5708	ACAUUCAGCAAGGCCACAU
siRNA 2685	2685	UGUGGCCUUGCUGAAUGUC	5709	GACAUUCAGCAAGGCCACA
siRN	268	GUGGCCUUGCUGAAU	571	UGACAUUCAGCAAGG

[0943]

A 2686	6	GUCA	0	CCAC
siRNA 2687	2687	UGGCCUUGCUGAAUGUCAU	5711	AUGACAUUCAGCAAGGCCA
siRNA 2688	2688	GGCCUUGCUGAAUGUCAUC	5712	GAUGACAUUCAGCAAGGCC
siRNA 2689	2689	GCCUUGCUGAAUGUCAUCU	5713	AGAUGACAUUCAGCAAGGC
siRNA 2690	2690	CCUUGCUGAAUGUCAUCUC	5714	GAGAUGACAUUCAGCAAGG
siRNA 2691	2691	CUUGCUGAAUGUCAUCUCC	5715	GGAGAUGACAUUCAGCAAG
siRNA 2692	2692	UUGCUGAAUGUCAUCUCCA	5716	UGGAGAUGACAUUCAGCAA
siRNA 2693	2693	UGCUGAAUGUCAUCUCCAA	5717	UUGGAGAUGACAUUCAGCA
siRNA 2694	2694	GCUGAAUGUCAUCUCCAAC	5718	GUUGGAGAUGACAUUCAGC
siRNA 2695	2695	CUGAAUGUCAUCUCCAACC	5719	GGUUGGAGAUGACAUUCAG

[0944]

siRNA 2696	2696	UGAAUGUCAUCUCCAACCA	5720	UGGUUGGAGAUGACAUUCA
siRNA 2697	2697	GAAUGUCAUCUCCAACCAG	5721	CUGGUUGGAGAUGACAUUC
siRNA 2698	2698	AAUGUCAUCUCCAACCAGG	5722	CCUGGUUGGAGAUGACAUU
siRNA 2699	2699	AUGUCAUCUCCAACCAGGA	5723	UCCUGGUUGGAGAUGACAU
siRNA 2700	2700	UGUCAUCUCCAACCAGGAG	5724	CUCCUGGUUGGAGAUGACA
siRNA 2701	2701	GUCAUCUCCAACCAGGAGU	5725	ACUCCUGGUUGGAGAUGAC
siRNA 2702	2702	UCAUCUCCAACCAGGAGUG	5726	CACUCCUGGUUGGAGAUGA
siRNA 2703	2703	CAUCUCCAACCAGGAGUGU	5727	ACACUCCUGGUUGGAGAUG
siRNA 2704	2704	AUCUCCAACCAGGAGUGUA	5728	UACACUCCUGGUUGGAGAU
siRNA	2705	UCUCCAACCAGGAGUGUAA	5729	UUACACUCCUGGUUGGAGA

[0945]

2705				
siRNA 2706	2706	CUCCAACCAGGAGUGUAAC	5730	GUUACACUCCUGGUUGGAG
siRNA 2707	2707	UCCAACCAGGAGUGUAACA	5731	UGUUACACUCCUGGUUGGA
siRNA 2708	2708	CCAACCAGGAGUGUAACAU	5732	AUGUUACACUCCUGGUUGG
siRNA 2709	2709	CAACCAGGAGUGUAACAUC	5733	GAUGUUACACUCCUGGUUG
siRNA 2710	2710	AACCAGGAGUGUAACAUCA	5734	UGAUGUUACACUCCUGGUU
siRNA 2711	2711	ACCAGGAGUGUAACAUCAA	5735	UUGAUGUUACACUCCUGGU
siRNA 2712	2712	CCAGGAGUGUAACAUCAAG	5736	CUUGAUGUUACACUCCUGG
siRNA 2713	2713	CAGGAGUGUAACAUCAAGC	5737	GCUUGAUGUUACACUCCUG
siRNA 2714	2714	AGGAGUGUAACAUCAAGCA	5738	UGCUUGAUGUUACACUCCU
siRN	271	GGAGUGUAACAUCAA	573	GUGCUUGAUGUUACA

[0946]

A 2715	5	GCAC	9	CUCC
siRNA 2716	2716	GAGUGUAACAUCAAGCACC	5740	GGUGCUUGAUGUUACACUC
siRNA 2717	2717	AGUGUAACAUCAAGCACCG	5741	CGGUGCUUGAUGUUACACU
siRNA 2718	2718	GUGUAACAUCAAGCACCGA	5742	UCGGUGCUUGAUGUUACAC
siRNA 2719	2719	UGUAACAUCAAGCACCGAG	5743	CUCGGUGCUUGAUGUUACA
siRNA 2720	2720	GUAACAUCAAGCACCGAGG	5744	CCUCGGUGCUUGAUGUUAC
siRNA 2721	2721	UAACAUCAAGCACCGAGGA	5745	UCCUCGGUGCUUGAUGUUA
siRNA 2722	2722	AACAUCAAGCACCGAGGAC	5746	GUCCUCGGUGCUUGAUGUU
siRNA 2723	2723	ACAUCAAGCACCGAGGACG	5747	CGUCCUCGGUGCUUGAUGU
siRNA 2724	2724	CAUCAAGCACCGAGGACGU	5748	ACGUCCUCGGUGCUUGAUG

[0947]

siRNA 2725	2725	AUCAAGCACCGAGGACGUG	5749	CACGUCCUCGGUGCUUGAU
siRNA 2726	2726	UCAAGCACCGAGGACGUGU	5750	ACACGUCCUCGGUGCUUGA
siRNA 2727	2727	CAAGCACCGAGGACGUGUG	5751	CACACGUCCUCGGUGCUUG
siRNA 2728	2728	AAGCACCGAGGACGUGUGC	5752	GCACACGUCCUCGGUGCUU
siRNA 2729	2729	AGCACCGAGGACGUGUGCG	5753	CGCACACGUCCUCGGUGCU
siRNA 2730	2730	GCACCGAGGACGUGUGCGG	5754	CCGCACACGUCCUCGGUGC
siRNA 2731	2731	CACCGAGGACGUGUGCGGG	5755	CCCGCACACGUCCUCGGUG
siRNA 2732	2732	ACCGAGGACGUGUGCGGGA	5756	UCCCGCACACGUCCUCGGU
siRNA 2733	2733	CCGAGGACGUGUGCGGGAG	5757	CUCCCGCACACGUCCUCGG
siRNA	2734	CGAGGACGUGUGCGGGAGA	5758	UCUCCCGCACACGUCCUCG

[0948]

2734				
siRNA 2735	2735	GAGGACGUGUGCGGGAGAG	5759	CUCUCCCGCACACGUCCUC
siRNA 2736	2736	AGGACGUGUGCGGGAGAGU	5760	ACUCUCCCGCACACGUCCU
siRNA 2737	2737	GGACGUGUGCGGGAGAGUG	5761	CACUCUCCCGCACACGUCC
siRNA 2738	2738	GACGUGUGCGGGAGAGUGA	5762	UCACUCUCCCGCACACGUC
siRNA 2739	2739	ACGUGUGCGGGAGAGUGAG	5763	CUCACUCUCCCGCACACGU
siRNA 2740	2740	CGUGUGCGGGAGAGUGAGA	5764	UCUCACUCUCCCGCACACG
siRNA 2741	2741	GUGUGCGGGAGAGUGAGAU	5765	AUCUCACUCUCCCGCACAC
siRNA 2742	2742	UGUGCGGGAGAGUGAGAUG	5766	CAUCUCACUCUCCCGCACA
siRNA 2743	2743	GUGCGGGAGAGUGAGAUGU	5767	ACAUCUCACUCUCCCGCAC
siRN	274	UGCGGGAGAGUGAGA	576	CACAUCUCACUCUCC

[0949]

A 2744	4	UGUG	8	CGCA
siRNA 2745	2745	GCGGGAGAGUGAGAUGUGC	5769	GCACAUCUCACUCUCCCGC
siRNA 2746	2746	CGGGAGAGUGAGAUGUGCA	5770	UGCACAUCUCACUCUCCCG
siRNA 2747	2747	GGGAGAGUGAGAUGUGCAC	5771	GUGCACAUCUCACUCUCCC
siRNA 2748	2748	GGAGAGUGAGAUGUGCACU	5772	AGUGCACAUCUCACUCUCC
siRNA 2749	2749	GAGAGUGAGAUGUGCACUG	5773	CAGUGCACAUCUCACUCUC
siRNA 2750	2750	AGAGUGAGAUGUGCACUGA	5774	UCAGUGCACAUCUCACUCU
siRNA 2751	2751	GAGUGAGAUGUGCACUGAG	5775	CUCAGUGCACAUCUCACUC
siRNA 2752	2752	AGUGAGAUGUGCACUGAGG	5776	CCUCAGUGCACAUCUCACU
siRNA 2753	2753	GUGAGAUGUGCACUGAGGG	5777	CCCUCAGUGCACAUCUCAC

[0950]

siRNA 2754	2754	UGAGAUGUGCACUGAGGGA	5778	UCCCUCAGUGCACAUCUCA
siRNA 2755	2755	GAGAUGUGCACUGAGGGAC	5779	GUCCCUCAGUGCACAUCUC
siRNA 2756	2756	AGAUGUGCACUGAGGGACU	5780	AGUCCCUCAGUGCACAUCU
siRNA 2757	2757	GAUGUGCACUGAGGGACUG	5781	CAGUCCCUCAGUGCACAUC
siRNA 2758	2758	AUGUGCACUGAGGGACUGU	5782	ACAGUCCCUCAGUGCACAU
siRNA 2759	2759	UGUGCACUGAGGGACUGUU	5783	AACAGUCCCUCAGUGCACA
siRNA 2760	2760	GUGCACUGAGGGACUGUUG	5784	CAACAGUCCCUCAGUGCAC
siRNA 2761	2761	UGCACUGAGGGACUGUUGG	5785	CCAACAGUCCCUCAGUGCA
siRNA 2762	2762	GCACUGAGGGACUGUUGGC	5786	GCCAACAGUCCCUCAGUGC
siRNA	2763	CACUGAGGGACUGUUGGCC	5787	GGCCAACAGUCCCUCAGUG

[0951]

2763				
siRNA 2764	2764	ACUGAGGGACUGUUGGCCC	5788	GGGCCAACAGUCCCUCAGU
siRNA 2765	2765	CUGAGGGACUGUUGGCCCC	5789	GGGGCCAACAGUCCCUCAG
siRNA 2766	2766	UGAGGGACUGUUGGCCCCU	5790	AGGGGCCAACAGUCCCUCA
siRNA 2767	2767	GAGGGACUGUUGGCCCCUG	5791	CAGGGGCCAACAGUCCCUC
siRNA 2768	2768	AGGGACUGUUGGCCCCUGU	5792	ACAGGGGCCAACAGUCCCU
siRNA 2769	2769	GGGACUGUUGGCCCCUGUG	5793	CACAGGGGCCAACAGUCCC
siRNA 2770	2770	GGACUGUUGGCCCCUGUGG	5794	CCACAGGGGCCAACAGUCC
siRNA 2771	2771	GACUGUUGGCCCCUGUGGG	5795	CCCACAGGGGCCAACAGUC
siRNA 2772	2772	ACUGUUGGCCCCUGUGGGG	5796	CCCCACAGGGGCCAACAGU
siRN	277	CUGUUGGCCCCUGUG	579	CCCCCACAGGGGCCA

[0952]

A 2773	3	GGGG	7	ACAG
siRNA 2774	2774	UGUUGGCCCCUGUGGGGGC	5798	GCCCCCACAGGGGCCAACA
siRNA 2775	2775	GUUGGCCCCUGUGGGGGCC	5799	GGCCCCCACAGGGGCCAAC
siRNA 2776	2776	UUGGCCCCUGUGGGGGCCU	5800	AGGCCCCCACAGGGGCCAA
siRNA 2777	2777	UGGCCCCUGUGGGGGCCUG	5801	CAGGCCCCCACAGGGGCCA
siRNA 2778	2778	GGCCCCUGUGGGGGCCUGU	5802	ACAGGCCCCCACAGGGGCC
siRNA 2779	2779	GCCCCUGUGGGGGCCUGUG	5803	CACAGGCCCCCACAGGGGC
siRNA 2780	2780	CCCCUGUGGGGGCCUGUGA	5804	UCACAGGCCCCCACAGGGG
siRNA 2781	2781	CCCUGUGGGGGCCUGUGAG	5805	CUCACAGGCCCCCACAGGG
siRNA 2782	2782	CCUGUGGGGGCCUGUGAGG	5806	CCUCACAGGCCCCCACAGG

[0953]

siRNA 2783	2783	CUGUGGGGGCCUGUGAGGG	5807	CCCUCACAGGCCCCCACAG
siRNA 2784	2784	UGUGGGGGCCUGUGAGGGU	5808	ACCCUCACAGGCCCCCACA
siRNA 2785	2785	GUGGGGGCCUGUGAGGGUG	5809	CACCCUCACAGGCCCCCAC
siRNA 2786	2786	UGGGGGCCUGUGAGGGUGA	5810	UCACCCUCACAGGCCCCCA
siRNA 2787	2787	GGGGGCCUGUGAGGGUGAC	5811	GUCACCCUCACAGGCCCCC
siRNA 2788	2788	GGGGCCUGUGAGGGUGACU	5812	AGUCACCCUCACAGGCCCC
siRNA 2789	2789	GGGCCUGUGAGGGUGACUA	5813	UAGUCACCCUCACAGGCCC
siRNA 2790	2790	GGCCUGUGAGGGUGACUAC	5814	GUAGUCACCCUCACAGGCC
siRNA 2791	2791	GCCUGUGAGGGUGACUACG	5815	CGUAGUCACCCUCACAGGC
siRNA	2792	CCUGUGAGGGUGACUACGG	5816	CCGUAGUCACCCUCACAGG

[0954]

2792				
siRNA 2793	2793	CUGUGAGGGUGACUACGGG	5817	CCCGUAGUCACCCUCACAG
siRNA 2794	2794	UGUGAGGGUGACUACGGGG	5818	CCCCGUAGUCACCCUCACA
siRNA 2795	2795	GUGAGGGUGACUACGGGGG	5819	CCCCCGUAGUCACCCUCAC
siRNA 2796	2796	UGAGGGUGACUACGGGGGC	5820	GCCCCCGUAGUCACCCUCA
siRNA 2797	2797	GAGGGUGACUACGGGGGCC	5821	GGCCCCCGUAGUCACCCUC
siRNA 2798	2798	AGGGUGACUACGGGGGCCC	5822	GGGCCCCCGUAGUCACCCU
siRNA 2799	2799	GGGUGACUACGGGGGCCCA	5823	UGGGCCCCCGUAGUCACCC
siRNA 2800	2800	GGUGACUACGGGGGCCCAC	5824	GUGGGCCCCCGUAGUCACC
siRNA 2801	2801	GUGACUACGGGGGCCCACU	5825	AGUGGGCCCCCGUAGUCAC
siRN	280	UGACUACGGGGGCCC	582	AAGUGGGCCCCCGUA

[0955]

A 2802	2	ACUU	6	GUCA
siRNA 2803	2803	GACUACGGGGGCCCACUUG	5827	CAAGUGGGCCCCCGUAGUC
siRNA 2804	2804	ACUACGGGGGCCCACUUGC	5828	GCAAGUGGGCCCCCGUAGU
siRNA 2805	2805	CUACGGGGGCCCACUUGCC	5829	GGCAAGUGGGCCCCCGUAG
siRNA 2806	2806	UACGGGGGCCCACUUGCCU	5830	AGGCAAGUGGGCCCCCGUA
siRNA 2807	2807	ACGGGGGCCCACUUGCCUG	5831	CAGGCAAGUGGGCCCCCGU
siRNA 2808	2808	CGGGGGCCCACUUGCCUGC	5832	GCAGGCAAGUGGGCCCCCG
siRNA 2809	2809	GGGGGCCCACUUGCCUGCU	5833	AGCAGGCAAGUGGGCCCCC
siRNA 2810	2810	GGGGCCCACUUGCCUGCUU	5834	AAGCAGGCAAGUGGGCCCC
siRNA 2811	2811	GGGCCCACUUGCCUGCUUU	5835	AAAGCAGGCAAGUGGGCCC

[0956]

siRNA 2812	2812	GGCCCACUUGCCUGCUUUA	5836	UAAAGCAGGCAAGUGGGCC
siRNA 2813	2813	GCCCACUUGCCUGCUUUAC	5837	GUAAAGCAGGCAAGUGGGC
siRNA 2814	2814	CCCACUUGCCUGCUUUACC	5838	GGUAAAGCAGGCAAGUGGG
siRNA 2815	2815	CCACUUGCCUGCUUUACCC	5839	GGGUAAAGCAGGCAAGUGG
siRNA 2816	2816	CACUUGCCUGCUUUACCCA	5840	UGGGUAAAGCAGGCAAGUG
siRNA 2817	2817	ACUUGCCUGCUUUACCCAC	5841	GUGGGUAAAGCAGGCAAGU
siRNA 2818	2818	CUUGCCUGCUUUACCCACA	5842	UGUGGGUAAAGCAGGCAAG
siRNA 2819	2819	UUGCCUGCUUUACCCACAA	5843	UUGUGGGUAAAGCAGGCAA
siRNA 2820	2820	UGCCUGCUUUACCCACAAC	5844	GUUGUGGGUAAAGCAGGCA
siRNA	2821	GCCUGCUUUACCCACAACU	5845	AGUUGUGGGUAAAGCAGGC

[0957]

2821				
siRNA 2822	2822	CCUGCUUUACCCACAACUG	5846	CAGUUGUGGGUAAAGCAGG
siRNA 2823	2823	CUGCUUUACCCACAACUGC	5847	GCAGUUGUGGGUAAAGCAG
siRNA 2824	2824	UGCUUUACCCACAACUGCU	5848	AGCAGUUGUGGGUAAAGCA
siRNA 2825	2825	GCUUUACCCACAACUGCUG	5849	CAGCAGUUGUGGGUAAAGC
siRNA 2826	2826	CUUUACCCACAACUGCUGG	5850	CCAGCAGUUGUGGGUAAAG
siRNA 2827	2827	UUUACCCACAACUGCUGGG	5851	CCCAGCAGUUGUGGGUAAA
siRNA 2828	2828	UUACCCACAACUGCUGGGU	5852	ACCCAGCAGUUGUGGGUAA
siRNA 2829	2829	UACCCACAACUGCUGGGUC	5853	GACCCAGCAGUUGUGGGUA
siRNA 2830	2830	ACCCACAACUGCUGGGUCC	5854	GGACCCAGCAGUUGUGGGU
siRN	283	CCCACAACUGCUGGG	585	AGGACCCAGCAGUUG

	A 2831	1	UCCU	5	UGGG
	siRNA 2832	2832	CCACAACUGCUGGGUCCUG	5856	CAGGACCCAGCAGUUGUGG
	siRNA 2833	2833	CACAACUGCUGGGUCCUGG	5857	CCAGGACCCAGCAGUUGUG
	siRNA 2834	2834	ACAACUGCUGGGUCCUGGA	5858	UCCAGGACCCAGCAGUUGU
	siRNA 2835	2835	CAACUGCUGGGUCCUGGAA	5859	UUCCAGGACCCAGCAGUUG
[0958]	siRNA 2836	2836	AACUGCUGGGUCCUGGAAG	5860	CUUCCAGGACCCAGCAGUU
	siRNA 2837	2837	ACUGCUGGGUCCUGGAAGG	5861	CCUUCCAGGACCCAGCAGU
	siRNA 2838	2838	CUGCUGGGUCCUGGAAGGA	5862	UCCUUCCAGGACCCAGCAG
	siRNA 2839	2839	UGCUGGGUCCUGGAAGGAA	5863	UUCCUUCCAGGACCCAGCA
	siRNA 2840	2840	GCUGGGUCCUGGAAGGAAU	5864	AUUCCUUCCAGGACCCAGC

[0959]

siRNA 2841	2841	CUGGGUCCUGGAAGGAAUU	5865	AAUUCCUUCCAGGACCCAG
siRNA 2842	2842	UGGGUCCUGGAAGGAAUUA	5866	UAAUUCCUUCCAGGACCCA
siRNA 2843	2843	GGGUCCUGGAAGGAAUUAU	5867	AUAAUUCCUUCCAGGACCC
siRNA 2844	2844	GGUCCUGGAAGGAAUUAUA	5868	UAUAAUUCCUUCCAGGACC
siRNA 2845	2845	GUCCUGGAAGGAAUUAUAA	5869	UUAUAAUUCCUUCCAGGAC
siRNA 2846	2846	UCCUGGAAGGAAUUAUAAU	5870	AUUAUAAUUCCUUCCAGGA
siRNA 2847	2847	CCUGGAAGGAAUUAUAAUC	5871	GAUUAUAAUUCCUUCCAGG
siRNA 2848	2848	CUGGAAGGAAUUAUAAUCC	5872	GGAUUAUAAUUCCUUCCAG
siRNA 2849	2849	UGGAAGGAAUUAUAAUCCC	5873	GGGAUUAUAAUUCCUUCCA
siRNA	2850	GGAAGGAAUUAUAAUCCCC	5874	GGGGAUUAUAAUUCCUUCC

[0960]

2850				
siRNA 2851	2851	GAAGGAAUUAUAAUCCCCA	5875	UGGGGAUUAUAAUUCCUUC
siRNA 2852	2852	AAGGAAUUAUAAUCCCCAA	5876	UUGGGGAUUAUAAUUCCUU
siRNA 2853	2853	AGGAAUUAUAAUCCCCAAC	5877	GUUGGGGAUUAUAAUUCCU
siRNA 2854	2854	GGAAUUAUAAUCCCCAACC	5878	GGUUGGGGAUUAUAAUUCC
siRNA 2855	2855	GAAUUAUAAUCCCCAACCG	5879	CGGUUGGGGAUUAUAAUUC
siRNA 2856	2856	AAUUAUAAUCCCCAACCGA	5880	UCGGUUGGGGAUUAUAAUU
siRNA 2857	2857	AUUAUAAUCCCCAACCGAG	5881	CUCGGUUGGGGAUUAUAAU
siRNA 2858	2858	UUAUAAUCCCCAACCGAGU	5882	ACUCGGUUGGGGAUUAUAA
siRNA 2859	2859	UAUAAUCCCCAACCGAGUA	5883	UACUCGGUUGGGGAUUAUA
siRN	286	AUAAUCCCCAACCGA	588	AUACUCGGUUGGGGA

[0961]

A 2860	0	GUAU	4	UUAU
siRNA 2861	2861	UAAUCCCCAACCGAGUAUG	5885	CAUACUCGGUUGGGGAUUA
siRNA 2862	2862	AAUCCCCAACCGAGUAUGC	5886	GCAUACUCGGUUGGGGAUU
siRNA 2863	2863	AUCCCCAACCGAGUAUGCG	5887	CGCAUACUCGGUUGGGGAU
siRNA 2864	2864	UCCCCAACCGAGUAUGCGC	5888	GCGCAUACUCGGUUGGGGA
siRNA 2865	2865	CCCCAACCGAGUAUGCGCA	5889	UGCGCAUACUCGGUUGGGG
siRNA 2866	2866	CCCAACCGAGUAUGCGCAA	5890	UUGCGCAUACUCGGUUGGG
siRNA 2867	2867	CCAACCGAGUAUGCGCAAG	5891	CUUGCGCAUACUCGGUUGG
siRNA 2868	2868	CAACCGAGUAUGCGCAAGG	5892	CCUUGCGCAUACUCGGUUG
siRNA 2869	2869	AACCGAGUAUGCGCAAGGU	5893	ACCUUGCGCAUACUCGGUU

[0962]

siRNA 2870	2870	ACCGAGUAUGCGCAAGGUC	5894	GACCUUGCGCAUACUCGGU
siRNA 2871	2871	CCGAGUAUGCGCAAGGUCC	5895	GGACCUUGCGCAUACUCGG
siRNA 2872	2872	CGAGUAUGCGCAAGGUCCC	5896	GGGACCUUGCGCAUACUCG
siRNA 2873	2873	GAGUAUGCGCAAGGUCCCG	5897	CGGGACCUUGCGCAUACUC
siRNA 2874	2874	AGUAUGCGCAAGGUCCCGC	5898	GCGGGACCUUGCGCAUACU
siRNA 2875	2875	GUAUGCGCAAGGUCCCGCU	5899	AGCGGGACCUUGCGCAUAC
siRNA 2876	2876	UAUGCGCAAGGUCCCGCUG	5900	CAGCGGGACCUUGCGCAUA
siRNA 2877	2877	AUGCGCAAGGUCCCGCUGG	5901	CCAGCGGGACCUUGCGCAU
siRNA 2878	2878	UGCGCAAGGUCCCGCUGGC	5902	GCCAGCGGGACCUUGCGCA
siRNA	2879	GCGCAAGGUCCCGCUGGCC	5903	GGCCAGCGGGACCUUGCGC

[0963]

2879				
siRNA 2880	2880	CGCAAGGUCCCGCUGGCCA	5904	UGGCCAGCGGGACCUUGCG
siRNA 2881	2881	GCAAGGUCCCGCUGGCCAG	5905	CUGGCCAGCGGGACCUUGC
siRNA 2882	2882	CAAGGUCCCGCUGGCCAGC	5906	GCUGGCCAGCGGGACCUUG
siRNA 2883	2883	AAGGUCCCGCUGGCCAGCU	5907	AGCUGGCCAGCGGGACCUU
siRNA 2884	2884	AGGUCCCGCUGGCCAGCUG	5908	CAGCUGGCCAGCGGGACCU
siRNA 2885	2885	GGUCCCGCUGGCCAGCUGU	5909	ACAGCUGGCCAGCGGGACC
siRNA 2886	2886	GUCCCGCUGGCCAGCUGUC	5910	GACAGCUGGCCAGCGGGAC
siRNA 2887	2887	UCCCGCUGGCCAGCUGUCU	5911	AGACAGCUGGCCAGCGGGA
siRNA 2888	2888	CCCGCUGGCCAGCUGUCUU	5912	AAGACAGCUGGCCAGCGGG
siRN	288	CCGCUGGCCAGCUGU	591	GAAGACAGCUGGCCA

[0964]

A 2889	9	CUUC	3	GCGG
siRNA 2890	2890	CGCUGGCCAGCUGUCUUCA	5914	UGAAGACAGCUGGCCAGCG
siRNA 2891	2891	GCUGGCCAGCUGUCUUCAC	5915	GUGAAGACAGCUGGCCAGC
siRNA 2892	2892	CUGGCCAGCUGUCUUCACG	5916	CGUGAAGACAGCUGGCCAG
siRNA 2893	2893	UGGCCAGCUGUCUUCACGC	5917	GCGUGAAGACAGCUGGCCA
siRNA 2894	2894	GGCCAGCUGUCUUCACGCG	5918	CGCGUGAAGACAGCUGGCC
siRNA 2895	2895	GCCAGCUGUCUUCACGCGU	5919	ACGCGUGAAGACAGCUGGC
siRNA 2896	2896	CCAGCUGUCUUCACGCGUG	5920	CACGCGUGAAGACAGCUGG
siRNA 2897	2897	CAGCUGUCUUCACGCGUGU	5921	ACACGCGUGAAGACAGCUG
siRNA 2898	2898	AGCUGUCUUCACGCGUGUC	5922	GACACGCGUGAAGACAGCU

[0965]

siRNA 2899	2899	GCUGUCUUCACGCGUGUCU	5923	AGACACGCGUGAAGACAGC
siRNA 2900	2900	CUGUCUUCACGCGUGUCUC	5924	GAGACACGCGUGAAGACAG
siRNA 2901	2901	UGUCUUCACGCGUGUCUCU	5925	AGAGACACGCGUGAAGACA
siRNA 2902	2902	GUCUUCACGCGUGUCUCUG	5926	CAGAGACACGCGUGAAGAC
siRNA 2903	2903	UCUUCACGCGUGUCUCUGU	5927	ACAGAGACACGCGUGAAGA
siRNA 2904	2904	CUUCACGCGUGUCUCUGUG	5928	CACAGAGACACGCGUGAAG
siRNA 2905	2905	UUCACGCGUGUCUCUGUGU	5929	ACACAGAGACACGCGUGAA
siRNA 2906	2906	UCACGCGUGUCUCUGUGUU	5930	AACACAGAGACACGCGUGA
siRNA 2907	2907	CACGCGUGUCUCUGUGUUU	5931	AAACACAGAGACACGCGUG
siRNA	2908	ACGCGUGUCUCUGUGUUUG	5932	CAAACACAGAGACACGCGU

[0966]

2908				
siRNA 2909	2909	CGCGUGUCUCUGUGUUUGU	5933	ACAAACACAGAGACACGCG
siRNA 2910	2910	GCGUGUCUCUGUGUUUGUG	5934	CACAAACACAGAGACACGC
siRNA 2911	2911	CGUGUCUCUGUGUUUGUGG	5935	CCACAAACACAGAGACACG
siRNA 2912	2912	GUGUCUCUGUGUUUGUGGA	5936	UCCACAAACACAGAGACAC
siRNA 2913	2913	UGUCUCUGUGUUUGUGGAC	5937	GUCCACAAACACAGAGACA
siRNA 2914	2914	GUCUCUGUGUUUGUGGACU	5938	AGUCCACAAACACAGAGAC
siRNA 2915	2915	UCUCUGUGUUUGUGGACUG	5939	CAGUCCACAAACACAGAGA
siRNA 2916	2916	CUCUGUGUUUGUGGACUGG	5940	CCAGUCCACAAACACAGAG
siRNA 2917	2917	UCUGUGUUUGUGGACUGGA	5941	UCCAGUCCACAAACACAGA
siRN	291	CUGUGUUUGUGGACU	594	AUCCAGUCCACAAAC

[0967]

A 2918	8	GGAU	2	ACAG
siRNA 2919	2919	UGUGUUUGUGGACUGGAUU	5943	AAUCCAGUCCACAAACACA
siRNA 2920	2920	GUGUUUGUGGACUGGAUUC	5944	GAAUCCAGUCCACAAACAC
siRNA 2921	2921	UGUUUGUGGACUGGAUUCA	5945	UGAAUCCAGUCCACAAACA
siRNA 2922	2922	GUUUGUGGACUGGAUUCAC	5946	GUGAAUCCAGUCCACAAAC
siRNA 2923	2923	UUUGUGGACUGGAUUCACA	5947	UGUGAAUCCAGUCCACAAA
siRNA 2924	2924	UUGUGGACUGGAUUCACAA	5948	UUGUGAAUCCAGUCCACAA
siRNA 2925	2925	UGUGGACUGGAUUCACAAG	5949	CUUGUGAAUCCAGUCCACA
siRNA 2926	2926	GUGGACUGGAUUCACAAGG	5950	CCUUGUGAAUCCAGUCCAC
siRNA 2927	2927	UGGACUGGAUUCACAAGGU	5951	ACCUUGUGAAUCCAGUCCA

[0968]

siRNA 2928	2928	GGACUGGAUUCACAAGGUC	5952	GACCUUGUGAAUCCAGUCC
siRNA 2929	2929	GACUGGAUUCACAAGGUCA	5953	UGACCUUGUGAAUCCAGUC
siRNA 2930	2930	ACUGGAUUCACAAGGUCAU	5954	AUGACCUUGUGAAUCCAGU
siRNA 2931	2931	CUGGAUUCACAAGGUCAUG	5955	CAUGACCUUGUGAAUCCAG
siRNA 2932	2932	UGGAUUCACAAGGUCAUGA	5956	UCAUGACCUUGUGAAUCCA
siRNA 2933	2933	GGAUUCACAAGGUCAUGAG	5957	CUCAUGACCUUGUGAAUCC
siRNA 2934	2934	GAUUCACAAGGUCAUGAGA	5958	UCUCAUGACCUUGUGAAUC
siRNA 2935	2935	AUUCACAAGGUCAUGAGAC	5959	GUCUCAUGACCUUGUGAAU
siRNA 2936	2936	UUCACAAGGUCAUGAGACU	5960	AGUCUCAUGACCUUGUGAA
siRNA	2937	UCACAAGGUCAUGAGACUG	5961	CAGUCUCAUGACCUUGUGA

[0969]

2937				
siRNA 2938	2938	CACAAGGUCAUGAGACUGG	5962	CCAGUCUCAUGACCUUGUG
siRNA 2939	2939	ACAAGGUCAUGAGACUGGG	5963	CCCAGUCUCAUGACCUUGU
siRNA 2940	2940	CAAGGUCAUGAGACUGGGU	5964	ACCCAGUCUCAUGACCUUG
siRNA 2941	2941	AAGGUCAUGAGACUGGGUU	5965	AACCCAGUCUCAUGACCUU
siRNA 2942	2942	AGGUCAUGAGACUGGGUUA	5966	UAACCCAGUCUCAUGACCU
siRNA 2943	2943	GGUCAUGAGACUGGGUUAG	5967	CUAACCCAGUCUCAUGACC
siRNA 2944	2944	GUCAUGAGACUGGGUUAGG	5968	CCUAACCCAGUCUCAUGAC
siRNA 2945	2945	UCAUGAGACUGGGUUAGGC	5969	GCCUAACCCAGUCUCAUGA
siRNA 2946	2946	CAUGAGACUGGGUUAGGCC	5970	GGCCUAACCCAGUCUCAUG
siRN	294	AUGAGACUGGGUUAG	597	GGGCCUAACCCAGUC

[0970]

A 2947	7	GCCC	1	UCAU
siRNA 2948	2948	UGAGACUGGGUUAGGCCCA	5972	UGGGCCUAACCCAGUCUCA
siRNA 2949	2949	GAGACUGGGUUAGGCCCAG	5973	CUGGGCCUAACCCAGUCUC
siRNA 2950	2950	AGACUGGGUUAGGCCCAGC	5974	GCUGGGCCUAACCCAGUCU
siRNA 2951	2951	GACUGGGUUAGGCCCAGCC	5975	GGCUGGGCCUAACCCAGUC
siRNA 2952	2952	ACUGGGUUAGGCCCAGCCU	5976	AGGCUGGGCCUAACCCAGU
siRNA 2953	2953	CUGGGUUAGGCCCAGCCUU	5977	AAGGCUGGGCCUAACCCAG
siRNA 2954	2954	UGGGUUAGGCCCAGCCUUG	5978	CAAGGCUGGGCCUAACCCA
siRNA 2955	2955	GGGUUAGGCCCAGCCUUGA	5979	UCAAGGCUGGGCCUAACCC
siRNA 2956	2956	GGUUAGGCCCAGCCUUGAU	5980	AUCAAGGCUGGGCCUAACC

[0971]

siRNA 2957	2957	GUUAGGCCCAGCCUUGAUG	5981	CAUCAAGGCUGGGCCUAAC
siRNA 2958	2958	UUAGGCCCAGCCUUGAUGC	5982	GCAUCAAGGCUGGGCCUAA
siRNA 2959	2959	UAGGCCCAGCCUUGAUGCC	5983	GGCAUCAAGGCUGGGCCUA
siRNA 2960	2960	AGGCCCAGCCUUGAUGCCA	5984	UGGCAUCAAGGCUGGGCCU
siRNA 2961	2961	GGCCCAGCCUUGAUGCCAU	5985	AUGGCAUCAAGGCUGGGCC
siRNA 2962	2962	GCCCAGCCUUGAUGCCAUA	5986	UAUGGCAUCAAGGCUGGGC
siRNA 2963	2963	CCCAGCCUUGAUGCCAUAU	5987	AUAUGGCAUCAAGGCUGGG
siRNA 2964	2964	CCAGCCUUGAUGCCAUAUG	5988	CAUAUGGCAUCAAGGCUGG
siRNA 2965	2965	CAGCCUUGAUGCCAUAUGC	5989	GCAUAUGGCAUCAAGGCUG
siRNA	2966	AGCCUUGAUGCCAUAUGCC	5990	GGCAUAUGGCAUCAAGGCU

[0972]

2966				
siRNA 2967	2967	GCCUUGAUGCCAUAUGCCU	5991	AGGCAUAUGGCAUCAAGGC
siRNA 2968	2968	CCUUGAUGCCAUAUGCCUU	5992	AAGGCAUAUGGCAUCAAGG
siRNA 2969	2969	CUUGAUGCCAUAUGCCUUG	5993	CAAGGCAUAUGGCAUCAAG
siRNA 2970	2970	UUGAUGCCAUAUGCCUUGG	5994	CCAAGGCAUAUGGCAUCAA
siRNA 2971	2971	UGAUGCCAUAUGCCUUGGG	5995	CCCAAGGCAUAUGGCAUCA
siRNA 2972	2972	GAUGCCAUAUGCCUUGGGG	5996	CCCCAAGGCAUAUGGCAUC
siRNA 2973	2973	AUGCCAUAUGCCUUGGGGA	5997	UCCCCAAGGCAUAUGGCAU
siRNA 2974	2974	UGCCAUAUGCCUUGGGGAG	5998	CUCCCCAAGGCAUAUGGCA
siRNA 2975	2975	GCCAUAUGCCUUGGGGAGG	5999	CCUCCCCAAGGCAUAUGGC
siRN	297	CCAUAUGCCUUGGGG	600	UCCUCCCCAAGGCAU

[0973]

A 2976	6	AGGA	0	AUGG
siRNA 2977	2977	CAUAUGCCUUGGGGAGGAC	6001	GUCCUCCCCAAGGCAUAUG
siRNA 2978	2978	AUAUGCCUUGGGGAGGACA	6002	UGUCCUCCCCAAGGCAUAU
siRNA 2979	2979	UAUGCCUUGGGGAGGACAA	6003	UUGUCCUCCCCAAGGCAUA
siRNA 2980	2980	AUGCCUUGGGGAGGACAAA	6004	UUUGUCCUCCCCAAGGCAU
siRNA 2981	2981	UGCCUUGGGGAGGACAAAA	6005	UUUUGUCCUCCCCAAGGCA
siRNA 2982	2982	GCCUUGGGGAGGACAAAC	6006	GUUUUGUCCUCCCCAAGGC
siRNA 2983	2983	CCUUGGGGAGGACAAAACU	6007	AGUUUUGUCCUCCCCAAGG
siRNA 2984	2984	CUUGGGGAGGACAAAACUU	6008	AAGUUUUGUCCUCCCCAAG
siRNA 2985	2985	UUGGGGAGGACAAAACUUC	6009	GAAGUUUUGUCCUCCCCAA

[0974]

siRNA 2986	2986	UGGGGAGGACAAAACUUCU	6010	AGAAGUUUUGUCCUCCCCA
siRNA 2987	2987	GGGGAGGACAAAACUUCUU	6011	AAGAAGUUUUGUCCUCCCC
siRNA 2988	2988	GGGAGGACAAAACUUCUUG	6012	CAAGAAGUUUUGUCCUCCC
siRNA 2989	2989	GGAGGACAAAACUUCUUGU	6013	ACAAGAAGUUUUGUCCUCC
siRNA 2990	2990	GAGGACAAAACUUCUUGUC	6014	GACAAGAAGUUUUGUCCUC
siRNA 2991	2991	AGGACAAAACUUCUUGUCA	6015	UGACAAGAAGUUUUGUCCU
siRNA 2992	2992	GGACAAAACUUCUUGUCAG	6016	CUGACAAGAAGUUUUGUCC
siRNA 2993	2993	GACAAAACUUCUUGUCAGA	6017	UCUGACAAGAAGUUUUGUC
siRNA 2994	2994	ACAAAACUUCUUGUCAGAC	6018	GUCUGACAAGAAGUUUUGU
siRNA	2995	CAAAACUUCUUGUCAGACA	6019	UGUCUGACAAGAAGUUUUG

[0975]

2995				
siRNA 2996	2996	AAAACUUCUUGUCAGACAU	6020	AUGUCUGACAAGAAGUUUU
siRNA 2997	2997	AAACUUCUUGUCAGACAUA	6021	UAUGUCUGACAAGAAGUUU
siRNA 2998	2998	AACUUCUUGUCAGACAUAA	6022	UUAUGUCUGACAAGAAGUU
siRNA 2999	2999	ACUUCUUGUCAGACAUAAA	6023	UUUAUGUCUGACAAGAAGU
siRNA 3000	3000	CUUCUUGUCAGACAUAAAG	6024	CUUUAUGUCUGACAAGAAG
siRNA 3001	3001	UUCUUGUCAGACAUAAAGC	6025	GCUUUAUGUCUGACAAGAA
siRNA 3002	3002	UCUUGUCAGACAUAAAGCC	6026	GGCUUUAUGUCUGACAAGA
siRNA 3003	3003	CUUGUCAGACAUAAAGCCA	6027	UGGCUUUAUGUCUGACAAG
siRNA 3004	3004	UUGUCAGACAUAAAGCCAU	6028	AUGGCUUUAUGUCUGACAA
siRN	300	UGUCAGACAUAAAGC	602	CAUGGCUUUAUGUCU

[0976]

A 3005	5	CAUG	9	GACA
siRNA 3006	3006	GUCAGACAUAAAGCCAUGU	6030	ACAUGGCUUUAUGUCUGAC
siRNA 3007	3007	UCAGACAUAAAGCCAUGUU	6031	AACAUGGCUUUAUGUCUGA
siRNA 3008	3008	CAGACAUAAAGCCAUGUUU	6032	AAACAUGGCUUUAUGUCUG
siRNA 3009	3009	AGACAUAAAGCCAUGUUUC	6033	GAAACAUGGCUUUAUGUCU
siRNA 3010	3010	GACAUAAAGCCAUGUUUCC	6034	GGAAACAUGGCUUUAUGUC
siRNA 3011	3011	ACAUAAAGCCAUGUUUCCU	6035	AGGAAACAUGGCUUUAUGU
siRNA 3012	3012	CAUAAAGCCAUGUUUCCUC	6036	GAGGAAACAUGGCUUUAUG
siRNA 3013	3013	AUAAAGCCAUGUUUCCUCU	6037	AGAGGAAACAUGGCUUUAU
siRNA 3014	3014	UAAAGCCAUGUUUCCUCUU	6038	AAGAGGAAACAUGGCUUUA

[0977]

siRNA 3015	3015	AAAGCCAUGUUUCCUCUUU	6039	AAAGAGGAAACAUGGCUUU
siRNA 3016	3016	AAGCCAUGUUUCCUCUUUA	6040	UAAAGAGGAAACAUGGCUU
siRNA 3017	3017	AGCCAUGUUUCCUCUUUAU	6041	AUAAAGAGGAAACAUGGCU
siRNA 3018	3018	GCCAUGUUUCCUCUUUAUG	6042	CAUAAAGAGGAAACAUGGC
siRNA 3019	3019	CCAUGUUUCCUCUUUAUGC	6043	GCAUAAAGAGGAAACAUGG
siRNA 3020	3020	CAUGUUUCCUCUUUAUGCC	6044	GGCAUAAAGAGGAAACAUG
siRNA 3021	3021	AUGUUUCCUCUUUAUGCCU	6045	AGGCAUAAAGAGGAAACAU
siRNA 3022	3022	UGUUUCCUCUUUAUGCCUG	6046	CAGGCAUAAAGAGGAAACA
siRNA 3023	3023	GUUUCCUCUUUAUGCCUGU	6047	ACAGGCAUAAAGAGGAAAC
siRNA	3024	UUUCCUCUUUAUGCCUGUA	6048	UACAGGCAUAAAGAGGAAA

[0978]

[0979] 表33C.额外序列

[0980]

SEQ ID NO:	5’至 3’序列
6163	GAAGCTGGGGCAAGTAATTTTCCCCAATTTACAGGGA AAAACCGAAATTCAGAAAAGTTTAATGTCACCCAGGG GCTGGAGCCCAGACCTCTGGCAGCTCTCACTTTCACAA TGCCCTTGGGCTGACTAGGCTGCAGAGGGGTTTCACCC CAACCCCAGGGCACCTCAAGTGTCCCCACCAAACCTTC CTAACACCTGTCCACTAAGCTGTACTAGGCCCTTGCAA CTGACCTATGGGACCTGAGGCCTGGCCCCTCATGGCTC CTGTCACCAGGTCTCAGGTCAGGGTCCAGCAGGCCCT GAGCTGACGTGTGGAGCCAGAGCCACCCAATCCCGTA GGGACAGGTTTCACAACTTCCCGGATGGGGCTGTGGT GGGTCACAGTGCAGCCTCCAGCCAGAAGGATGGGGTG GCTCCCACTCCTGCTGCTTCTGACTCAATGCTTAGGGG TCCCTGGGCAGCGCTCGCCATTGAATGACTTCCAAGTG CTCCGGGGCACAGAGCTACAGCACCTGCTACATGCGG TGGTGCCCGGGCCTTGGCAGGAGGATGTGGCAGATGC TGAAGAGTGTGCTGGTCGCTGTGGGCCCTTAATGGACT GCCGGGCCTTCCACTACAACGTGAGCAGCCATGGTTG CCAACTGCTGCCATGGACTCAACACTCGCCCCACACG AGGCTGCGGCGTTCTGGGCGCTGTGACCTCTTCCAGAA GAAAGACTACGTACGGACCTGCATCATGAACAATGGG GTTGGGTACCGGGGCACCATGGCCACGACCGTGGGTG GCCTGCCCTGCCAGGCTTGGAGCCACAAGTTCCCAAAT GATCACAAGTACACGCCCACTCTCCGGAATGGCCTGG AAGAGAACTTCTGCCGTAACCCTGATGGCGACCCCGG AGGTCCTTGGTGCTACACAACAGACCCTGCTGTGCGCT

[0981]

TCCAGAGCTGCGGCATCAAATCCTGCCGGGAGGCCGC
GTGTGTCTGGTGCAATGGCGAGGAATACCGCGGCGCG
GTAGACCGCACGGAGTCAGGGCGCGAGTGCCAGCGCT
GGGATCTTCAGCACCCGCACCAGCACCCCTTCGAGCC
GGGCAAGTTCCTCGACCAAGGTCTGGACGACAACTAT
TGCCGGAATCCTGACGGCTCCGAGCGGCCATGGTGCT
ACACTACGGATCCGCAGATCGAGCGAGAGTTCTGTGA
CCTCCCCCGCTGCGGGTCCGAGGCACAGCCCCGCCAA
GAGGCCACAACTGTCAGCTGCTTCCGCGGGAAGGGTG
AGGGCTACCGGGGCACAGCCAATACCACCACTGCGGG
CGTACCTTGCCAGCGTTGGGACGCGCAAATCCCGCATC
AGCACCGATTTACGCCAGAAAAATACGCGTGCAAAGA
CCTTCGGGAGAACTTCTGCCGGAACCCCGACGGCTCA
GAGGCGCCCTGGTGCTTCACACTGCGGCCCGGCATGC
GCGCGGCCTTTTGCTACCAGATCCGGCGTTGTACAGAC
GACGTGCGGCCCCAGGACTGCTACCACGGCGCAGGGG
AGCAGTACCGCGGCACGGTCAGCAAGACCCGCAAGGG
TGTCCAGTGCCAGCGCTGGTCCGCTGAGACGCCGCAC
AAGCCGCAGTTCACGTTTACCTCCGAACCGCATGCACA
ACTGGAGGAGAACTTCTGCCGGAACCCAGATGGGGAT
AGCCATGGGCCCTGGTGCTACACGATGGACCCAAGGA
CCCCATTCGACTACTGTGCCCTGCGACGCTGCGCTGAT
GACCAGCCGCCATCAATCCTGGACCCCCCAGACCAGG
TGCAGTTTGAGAAGTGTGGCAAGAGGGTGGATCGGCT
GGATCAGCGGCGTTCCAAGCTGCGCGTGGTTGGGGGC
CATCCGGGCAACTCACCCTGGACAGTCAGCTTGCGGA
ATCGGCAGGGCCAGCATTTCTGCGGGGGGTCTCTAGT
GAAGGAGCAGTGGATACTGACTGCCCGGCAGTGCTTC
TCCTCCTGCCATATGCCTCTCACGGGCTATGAGGTATG

[0982]

	GTTGGGCACCCTGTTCCAGAACCCACAGCATGGAGAG CCAAGCCTACAGCGGGTCCCAGTAGCCAAGATGGTGT GTGGGCCCTCAGGCTCCCAGCTTGTCCTGCTCAAGCTG GAGAGATCTGTGACCCTGAACCAGCGTGTGGCCCTGA TCTGCCTGCCCCCTGAATGGTATGTGGTGCCTCCAGGG ACCAAGTGTGAGATTGCAGGCTGGGGTGAGACCAAAG GTACGGGTAATGACACAGTCCTAAATGTGGCCTTGCTG AATGTCATCTCCAACCAGGAGTGTAACATCAAGCACC GAGGACGTGTGCGGGAGAGTGAGATGTGCACTGAGGG ACTGTTGGCCCCTGTGGGGGCCTGTGAGGGTGACTAC GGGGGCCCACTTGCCTGCTTTACCCACAACTGCTGGGT CCTGGAAGGAATTATAATCCCCAACCGAGTATGCGCA AGGTCCCGCTGGCCAGCTGTCTTCACGCGTGTCTCTGT GTTTGTGGACTGGATTCACAAGGTCATGAGACTGGGTT AGGCCCAGCCTTGATGCCATATGCCTTGGGGAGGACA AAACTTCTTGTCAGACATAAAGCCATGTTTCCTCTTTA TGCCTGTA
6185	CAGCCTCCGCTAGGGGACCCCCTCCATGGCTTCCCACC GGGTTGTTCCAGGCCTCAGCTTCGCCGAAAGGCCTCAC CACCTCCGACCTCCGCCTGCTCTGGGGATGCTCCCAGC CCTGCTGCGGCAGAACGCGACATGCTAACCGGAATCC CTAGGCCGCCTGTCTCCTACCCATACTTAGAGGCCCCG CTCAGACGGTCCTTAAAACGTCTGAAAGGCCGTTCCTG CCAGAGTCCCTGCTACCTGTTACCTCCACCCCTATTTA GTCCTAGTGGACAGCCTCGCTCACCTTCCCTGGGATGA CACTTCTGGCGGCTGAGATGAGCGAGCCTCTCTGGGCT CTGCCGCCGGGTGTGGGCTGACCTGCCTACAGCTGGG GCCTGATAAGGCAGCAGCAAAAGGGTGGAGGGGAGG CAGTGTTGAAGCTGGGGCAAGTAATTTTCCCCAATTTA

[0983]

CAGGGAAAAACCGAAATTCAGAAAAGTTTAATGTCAC
CCAGGGGCTGGAGCCCAGACCTCTGGCAGCTCTCACTT
TCACAATGCCCTTGGGCTGACTAGGCTGCAGAGGGGT
TTCACCCCAACCCCAGGGCACCTCAAGTGTCCCCACCA
AACCTTCCTAACACCTGTCCACTAAGCTGTACTAGGCC
CTTGCAACTGACCTATGGGACCTGAGGCCTGGCCCCTC
ATGGCTCCTGTCACCAGGTCTCAGGTCAGGGTCCAGCA
GGCCCTGAGCTGACGTGTGGAGCCAGAGCCACCCAAT
CCCGTAGGGACAGGTTTCACAACTTCCCGGATGGGGC
TGTGGTGGGTCACAGTGCAGCCTCCAGCCAGAAGGAT
GGGGTGGCTCCCACTCCTGCTGCTTCTGACTCAATGCT
TAGGGGTCCCTGGGCAGCGCTCGCCATTGAATGACTTC
CAAGTGCTCCGGGGCACAGAGCTACAGCACCTGCTAC
ATGCGGTGGTGCCCGGGCCTTGGCAGGAGGATGTGGC
AGATGCTGAAGAGTGTGCTGGTCGCTGTGGGCCCTTA
ATGGACTGCCGGGCCTTCCACTACAACGTGAGCAGCC
ATGGTTGCCAACTGCTGCCATGGACTCAACACTCGCCC
CACACGAGGCTGCGGCGTTCTGGGCGCTGTGACCTCTT
CCAGAAGAAAGACTACGTACGGACCTGCATCATGAAC
AATGGGGTTGGGTACCGGGGCACCATGGCCACGACCG
TGGGTGGCCTGCCCTGCCAGGCTTGGAGCCACAAGTTC
CCAAATGATCACAAGTACACGCCCACTCTCCGGAATG
GCCTGGAAGAGAACTTCTGCCGTAACCCTGATGGCGA
CCCCGGAGGTCCTTGGTGCTACACAACAGACCCTGCTG
TGCGCTTCCAGAGCTGCGGCATCAAATCCTGCCGGGA
GGCCGCGTGTGTCTGGTGCAATGGCGAGGAATACCGC
GGCGCGGTAGACCGCACGGAGTCAGGGCGCGAGTGCC
AGCGCTGGGATCTTCAGCACCCGCACCAGCACCCCTTC
GAGCCGGGCAAGTTCCTCGACCAAGGTCTGGACGACA

[0984]

	ACTATTGCCGGAATCCTGACGGCTCCGAGCGGCCATG
	GTGCTACACTACGGATCCGCAGATCGAGCGAGAGTTC
	TGTGACCTCCCCCGCTGCGGGTCCGAGGCACAGCCCC
	GCCAAGAGGCCACAACTGTCAGCTGCTTCCGCGGGAA
	GGGTGAGGGCTACCGGGGCACAGCCAATACCACCACT
	GCGGGCGTACCTTGCCAGCGTTGGGACGCGCAAATCC
	CGCATCAGCACCGATTTACGCCAGAAAAATACGCGTG
	CAAAGACCTTCGGGAGAACTTCTGCCGGAACCCCGAC
	GGCTCAGAGGCGCCCTGGTGCTTCACACTGCGGCCCG
	GCATGCGCGCGGCCTTTTGCTACCAGATCCGGCGTTGT
	ACAGACGACGTGCGGCCCCAGGACTGCTACCACGGCG
	CAGGGGAGCAGTACCGCGGCACGGTCAGCAAGACCCG
	CAAGGGTGTCCAGTGCCAGCGCTGGTCCGCTGAGACG
	CCGCACAAGCCGCAGTTCACGTTTACCTCCGAACCGCA
	TGCACAACTGGAGGAGAACTTCTGCCGGAACCCAGAT
	GGGGATAGCCATGGGCCCTGGTGCTACACGATGGACC
	CAAGGACCCCATTCGACTACTGTGCCCTGCGACGCTGC
	GCTGATGACCAGCCGCCATCAATCCTGGACCCCCCAG
	ACCAGGTGCAGTTTGAGAAGTGTGGCAAGAGGGTGGA
	TCGGCTGGATCAGCGGCGTTCCAAGCTGCGCGTGGTTG
	GGGGCCATCCGGGCAACTCACCCTGGACAGTCAGCTT
	GCGGAATCGGCAGGGCCAGCATTTCTGCGGGGGGTCT
	CTAGTGAAGGAGCAGTGGATACTGACTGCCCGGCAGT
	GCTTCTCCTCCTGCCATATGCCTCTCACGGGCTATGAG
	GTATGGTTGGGCACCCTGTTCCAGAACCCACAGCATG
	GAGAGCCAAGCCTACAGCGGGTCCCAGTAGCCAAGAT
	GGTGTGTGGGCCCTCAGGCTCCCAGCTTGTCCTGCTCA
	AGCTGGAGAGATCTGTGACCCTGAACCAGCGTGTGGC
	CCTGATCTGCCTGCCCCCTGAATGGTATGTGGTGCCTC

	CAGGGACCAAGTGTGAGATTGCAGGCTGGGGTGAGAC CAAAGGTACGGGTAATGACACAGTCCTAAATGTGGCC TTGCTGAATGTCATCTCCAACCAGGAGTGTAACATCAA GCACCGAGGACGTGTGCGGGAGAGTGAGATGTGCACT GAGGGACTGTTGGCCCCTGTGGGGGCCTGTGAGGGTG ACTACGGGGGCCCACTTGCCTGCTTTACCCACAACTGC TGGGTCCTGGAAGGAATTATAATCCCCAACCGAGTAT GCGCAAGGTCCCGCTGGCCAGCTGTCTTCACGCGTGTC TCTGTGTTTGTGGACTGGATTCACAAGGTCATGAGACT GGGTTAGGCCCAGCCTTGATGCCATATGCCTTGGGGA GGACAAAACTTCTTGTCAGACATAAAGCCATGTTTCCT CTTTATGCCTGTA
6358	AAAAGUUUAAUGUCACCCAUU
6359	AACUUCUUGUCAGACAUAAUU
[0985] 6360	UAAUGACACAGUCCUAAAAUU
6361	GUAAUGACACAGUCCUAAAUU
6362	CAACCAGGAGUGUAACAUAUU
6363	CCUGAAUGGUAUGUGGUGAUU
6364	CACAGUCCUAAAUGUGGCAUU
6365	CAAGCCGCAGUUCACGUUAUU
6366	UCUUCACGCGUGUCUCUGAUU
6367	ACUAUUGCCGGAAUCCUGAUU
6368	AUUCGACUACUGUGCCCUAUU
6369	AGUUUGAGAAGUGUGGCAAUU
6370	AUGACACAGUCCUAAAUGAUU
6371	ACAAAACUUCUUGUCAGAAUU
6372	CUUCUUGUCAGACAUAAAUUU
6373	CUUCUUGUCAGACAUAAAAUU
6374	CUUCUUGUCAGACAUAAAGUU

[0986]

6375	GGUCCUGGAAGGAAUUAUAUU
6376	GGUCCUGGAAGGAAUUAUUUU
6377	GACAACUAUUGCCGGAAUAUU
6378	UGACACAGUCCUAAAUGUAUU
6379	AGUCCUAAAUGUGGCCUUAUU
6380	GAGUGUAACAUCAAGCACAUU
6381	GUGUAACAUCAAGCACCGAUU
6382	AUUAUAAUCCCCAACCGAAUU
6383	UAUAAUCCCCAACCGAGUAUU
6384	ACUUCUUGUCAGACAUAAUUU
6385	ACUUCUUGUCAGACAUAAAUU
6386	UCUUGUCAGACAUAAAGCAUU
6387	UUGUCAGACAUAAAGCCAAUU
6388	UGGGUGACAUUAAACUUUUUU
6389	UUAUGUCUGACAAGAAGUUUU
6390	UUUUAGGACUGUGUCAUUAUU
6391	UUUAGGACUGUGUCAUUACUU
6392	UAUGUUACACUCCUGGUUGUU
6393	UCACCACAUACCAUUCAGGUU
6394	UGCCACAUUUAGGACUGUGUU
6395	UAACGUGAACUGCGGCUUGUU
6396	UCAGAGACACGCGUGAAGAUU
6397	UCAGGAUUCCGGCAAUAGUUU
6398	UAGGGCACAGUAGUCGAAUUU
6399	UUGCCACACUUCUCAAACUUU
6400	UCAUUUAGGACUGUGUCAUUU
6401	UUCUGACAAGAAGUUUUGUUU
6402	AUUUAUGUCUGACAAGAAGUU
6403	UUUUAUGUCUGACAAGAAGUU

[0987]

6404	CUUUAUGUCUGACAAGAAGUU
6405	UAUAAUUCCUUCCAGGACCUU
6406	AAUAAUUCCUUCCAGGACCUU
6407	UAUUCCGGCAAUAGUUGUCUU
6408	UACAUUUAGGACUGUGUCAUU
6409	UAAGGCCACAUUUAGGACUUU
6410	UGUGCUUGAUGUUACACUCUU
6411	UCGGUGCUUGAUGUUACACUU
6412	UUCGGUUGGGGAUUAUAAUUU
6413	UACUCGGUUGGGGAUUAUAUU
6414	AUUAUGUCUGACAAGAAGUUU
6415	UUUAUGUCUGACAAGAAGUUU
6416	UGCUUUAUGUCUGACAAGAUU
6417	UUGGCUUUAUGUCUGACAAUU

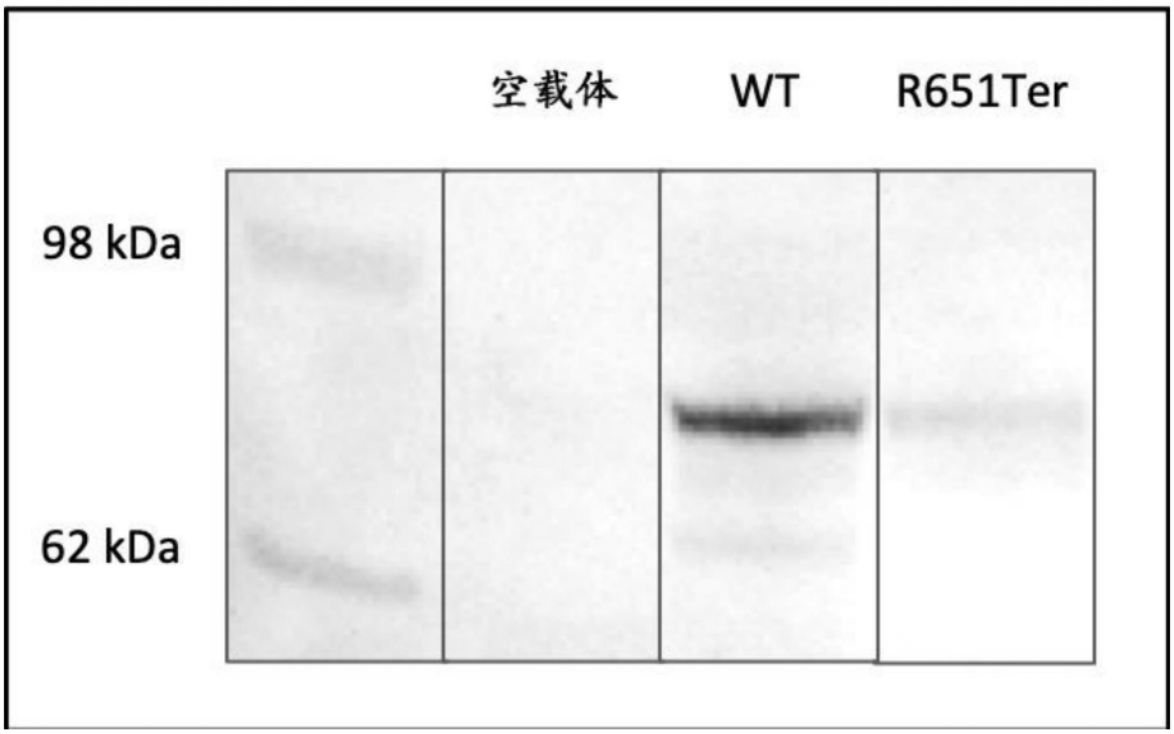


图1