



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0037293
(43) 공개일자 2024년03월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7005493
(22) 출원일자(국제) 2022년07월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/037794
(87) 국제공개번호 WO 2023/003995
국제공개일자 2023년01월26일
- (30) 우선권주장
63/224,901 2021년07월23일 미국(US)
63/293,851 2021년12월27일 미국(US)
- (71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
- (72) 발명자
아킨크 아킨
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
주버 제프리
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 헨리 에이. 테르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
- (74) 대리인
장훈

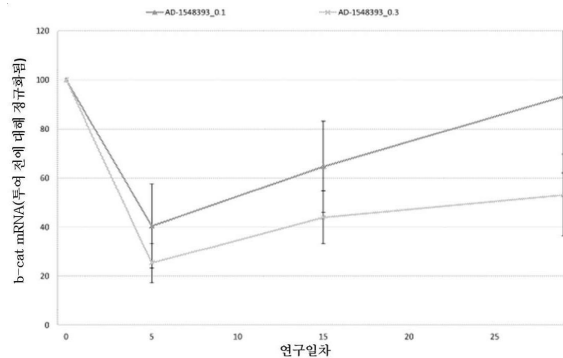
전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 베타-카데닌(CTNNB1) iRNA 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 베타-카데닌(CTNNB1) 유전자를 표적화하는 RNAi 제제, 예를 들어 이중 가닥 RNA(dsRNA) 제제에 관한 것이다. 또한 본 발명은 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기 위해 이러한 RNAi 제제를 사용하는 방법 및 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암을 예방하고 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2024.01)

A61K 9/5123 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/3125 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/321 (2013.01)

C12N 2310/322 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

세포에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 CTNNB1을 암호화하는 mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하되, 상기 상보성 영역은 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 2

세포에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제로서, 상기 dsRNA 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오타이드 603~625, 1489~1511, 또는 1739~1761의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 안티센스 가닥은 AD-1548393, AD-1548488, 및 AD-1548459로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중체의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이거나; 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이거나; 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이거나; 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이거나; 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 3'-말단 데옥시티미딘(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 잠김 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 뉴클레오타이드, 입체적으로 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형 뉴클레오타이드, 2'-히드록실-변형 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기, 테트라히드로피란 변형 뉴클레오타이드, 1,5-안히드로핵시톨 변형 뉴클레오타이드, 시클로핵세닐 변형 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드, 열 불안정화 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드 및 2-O-(N-메틸아세트아미드) 변형 뉴클레오타이드

드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 8

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실 및 글리콜; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 9

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 비닐-포스포네이트 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 10

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 변형 뉴클레오타이드는 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형으로 변형된 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형은 무염기 변형; 이중체 내 반대 뉴클레오타이드와의 미스매치; 불안정화 당 변형, 2'-데옥시 변형, 비환형 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 핵산(UNA) 및 글리세롤 핵산(GNA)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, dsRNA 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~30개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 14

제12항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 15

제12항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 23~27개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 16

제12항에 있어서, 이중 가닥 영역은 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드 쌍인, dsRNA 제제.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 30개 이하의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥은 길이가 21개의 뉴클레오타이드이고 안티센스 가닥은 길이가 23개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 적어도 17개의 뉴클레오타이드인, dsRNA 제제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19 내지 23개의 뉴클레오티드인, dsRNA 제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상보성 영역은 길이가 19개 뉴클레오티드인, dsRNA 제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 25

제24항에 있어서, 리간드는 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합되는, dsRNA 제제.

청구항 26

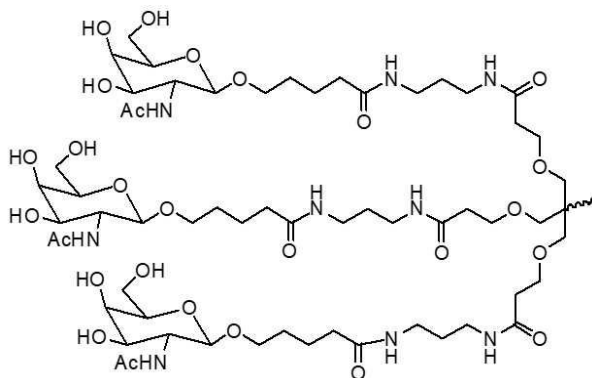
제24항 또는 제25항에 있어서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체인, dsRNA 제제.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, dsRNA 제제.

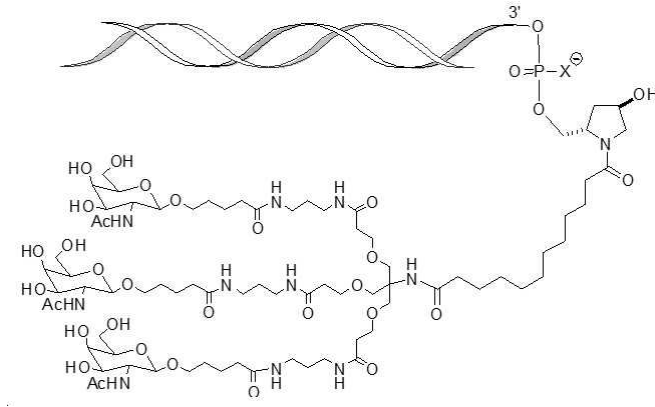
청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 리간드는 하기와 같은, dsRNA 제제:



청구항 29

제28항에 있어서, dsRNA 제제는 하기 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



식 중, X는 O 또는 S인, dsRNA 제제.

청구항 30

제29항에 있어서, X는 O인, dsRNA 제제.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합을 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 32

제31항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥의 3'-말단에 위치하는, dsRNA 제제.

청구항 33

제32항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 34

제32항에 있어서, 가닥은 센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 35

제31항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단에 위치하는, dsRNA 제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 37

제35항에 있어서, 가닥은 센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 38

제31항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단 및 3'-말단 둘 모두에 위치하는, dsRNA 제제.

청구항 39

제38항에 있어서, 가닥은 안티센스 가닥인, dsRNA 제제.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 이중체의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에 있는 염기쌍은 AU

염기쌍인, dsRNA 제제.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 44

제41항 또는 제42항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'을 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 45

제44항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'과 4개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'과 4개 이하의 염기가 상이하고,

여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘 -3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트인, dsRNA 제제.

청구항 46

세포에서 베타-카테닌(CTNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNA(dsRNA) 제제로서, 이는 뉴클레오타이드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'을 포함하는 센스 가닥 및 뉴클레오타이드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하고,

여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘 -3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트인, dsRNA 제제.

청구항 47

제46항에 있어서, 리간드를 추가로 포함하는, dsRNA 제제.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제를 함유하는, 세포.

청구항 49

베타-카테닌(CTNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, dsRNA 제제는 완충되지 않은 용액 중에 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 완충되지 않은 용액은 식염수 또는 물인, 약학적 조성물.

청구항 52

제49항에 있어서, dsRNA 제제는 완충 용액 중에 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 완충 용액은 포스페이트 완충 식염수(PBS)인, 약학적 조성물.

청구항 55

베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물로서, 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 및 지질을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 56

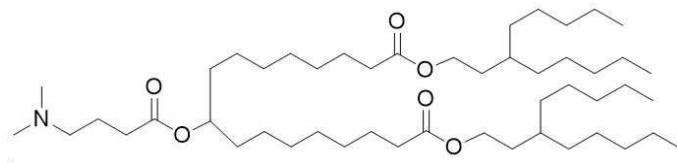
제55항에 있어서, 지질은 양이온성 지질인, 약학적 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 양이온성 지질은 하나 이상의 생분해성 기를 포함하는, 약학적 조성물.

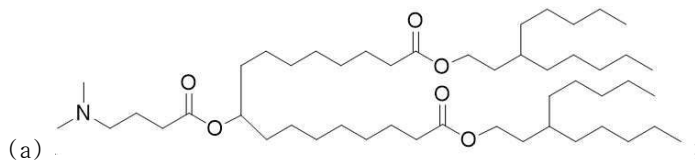
청구항 58

제57항에 있어서, 지질은 하기 구조를 포함하는, 약학적 조성물:



청구항 59

제58항에 있어서,

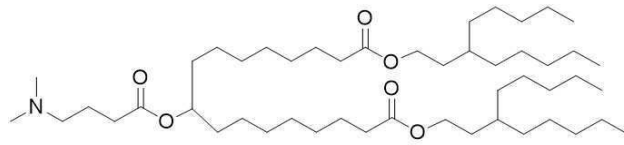


(b) 콜레스테롤;

(c) DSPC; 및

(d) PEG-DMG를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 60



제59항에 있어서, , DSPC, 콜레스테롤, 및 PEG-DMG는 각각 50:12:36:2의 물비로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 61

베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 dsRNA 제제를 포함하는 약학적 조성물로서, 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥, 그리고 지질을 포함하되, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 64

제61항 또는 제62항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'을 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함하는, 약학적 조성물.

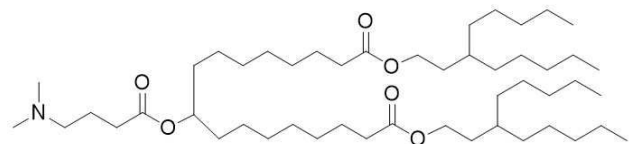
청구항 65

제64항에 있어서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'과 4개 이하의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'과 4개 이하의 염기가 상이하고,

여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2'-O-메틸(2'-OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트인, 약학적 조성물.

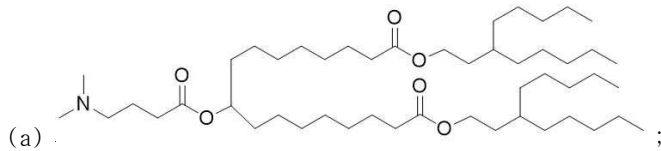
청구항 66

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 지질은 하기 구조를 포함하는, 약학적 조성물:



청구항 67

제66항에 있어서,

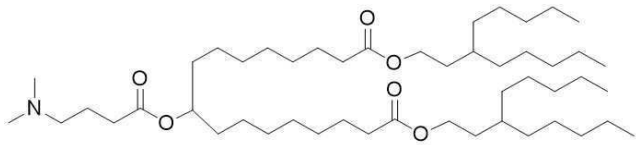


(b) 콜레스테롤;

(c) DSPC; 및

(d) PEG-DMG를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 68

 제66항에 있어서, DSPC, 콜레스테롤, 및 PEG-DMG는 각각 50:12:36:2의 몰비로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 69

세포에서 베타-카테닌(CTNNB1) 유전자의 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제, 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물과 세포를 접촉시킴으로써, 세포 내에서 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 세포는 대상체 내의 세포인, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 대상체는 CTNNB1 연관 장애를 갖고 있는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, CTNNB1 연관 장애는 암인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 암은 간세포 암종인, 방법.

청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 세포를 dsRNA 제제와 접촉시키는 단계는 CTNNB1의 발현을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 억제하는, 방법.

청구항 76

제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, CTNNB1 발현의 억제는 대상체의 혈청 내 CTNNB1 단백질 수준을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95%만큼 감소시키는, 방법.

청구항 77

세포에서 베타-카테닌(CTNNB1) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제, 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여함으로써, 상기 CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고

있는 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

베타-카테닌(CTNNB1) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에게 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제, 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 예방적 유효량을 투여함으로써, 상기 CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 갖고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하는, 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 장애는 CTNNB1 연관 장애인, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, CTNNB1 연관 장애는 암인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 암은 간세포 암종인, 방법.

청구항 82

제79항 또는 제80항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 83

제79항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 dsRNA 제제를 투여하는 단계는 대상체에서의 CTNNB1 단백질 축적을 감소시키는, 방법.

청구항 84

제79항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 85

제79항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제는 대상체에게 피하 투여되는, 방법.

청구항 86

제79항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, dsRNA 제제는 대상체에게 경막내 투여되는, 방법.

청구항 87

제79항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체로부터의 샘플(들)에서 CTNNB1 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 대상체 샘플(들)의 CTNNB1 수준은 혈액 또는 혈청 또는 간 조직 샘플(들) 중의 CTNNB1 단백질 수준인, 방법.

청구항 89

제79항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, CTNNB1 연관 장애를 치료하기 위해 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 추가 치료제는 화학요법제, 성장 억제제, 항혈관형성제, 항종양 조성물 및 상기의 것 중 어느 하나의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 91

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는, 키트.

청구항 92

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는, 바이알.

청구항 93

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 또는 제49항 내지 제68항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는, 주사기.

청구항 94

제1항 내지 제47항의 dsRNA 제제 중 어느 하나의 안티센스 가닥을 포함하는, RNA-유도 침묵 복합체(RISC).

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2021년 7월 23일자로 출원된 미국 가출원 제63/224,901호 및 2021년 12월 27일자로 출원된 미국 가출원 제63/293,851호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 이전 출원의 각각의 전문은 본원에 참조로 통합된다.

배경 기술

Wnt/ β -카테닌 신호 전달은 배아 발생, 조직 항상성 및 광범위한 인간 질환에 관여하는 것으로 알려진 진화적으로 보존된 다양한 경로이다. 이러한 경로의 비정상적인 활성화는 핵에서의 β -카테닌의 축적을 유발하고 c-Myc 및 CyclinD-1과 같은 많은 종양유전자의 전사를 촉진한다. 그 결과, 이는 간세포 암종, 대장암, 췌장암, 폐암 및 난소암을 포함하는 여러 암의 발암 및 종양 진행에 기여한다(Khramtsov AI 등, *Am J Pathol.* 2010;176:2911-2920; Tao J 등, *Gastroenterology.* 2014;147:690-701; Kobayashi M 등, *Br J Cancer.* 2000;82:1689-1693; Damsky WE 등, *Cancer Cell.* 2011;20:741-754; Gekas C 등, *Leukemia.* 2016;30:2002-2010).

CTNNB1 유전자에 의해 암호화된 β -카테닌은 생리학적 항상성에서 중심 역할을 하는 다기능 단백질이다. β -카테닌은 세포내 부착을 위한 전사 공동 조절제 및 어댑터 단백질로서 작용한다. Wnt는 β -카테닌의 주요 조절자이며, 이는 β -카테닌-의존적(정규 Wnt) 및 비-독립적(비-정규 Wnt) 신호전달 경로 둘 모두를 조절하는 19개의 당단백질 계열이다(van Ooyen A, Nusse R. *Cell*. 1984;39:233-240).

정규 Wnt 경로에서, Dsh, β -카테닌, 글리코젠 합성효소 키나아제 3 베타(GSK3 β), 선종성 폴립증 대장균(APC), AXIN, 및 T 세포 인자(TCF)/림프구 강화 인자(LEF)는 정규 Wnt 경로의 신호 변환기로서 식별되었으며, 여기에서 β -카테닌은 코어 분자이다(Behrens J 등, *Nature.* 1996;382:638-642; Peifer M 등, *Dev Biol.* 1994;166:543-556; Rubinfeld B 등, *Science.* 1996;272:1023-1026; Yost C 등, *Genes Dev.* 1996;10:1443-1454). Wnt 리간드가 없는 경우, β -카테닌은 유비퀴틴 프로테아좀 시스템(UPS)을 통해 낮은 수준으로 유지되며, 이는 β -카테닌의 유비퀴틸화 및 프로테아좀 분해를 초래한다. Wnt 성분의 Wnt 활성화 또는 유전자 돌연변이 시, β -카테닌은 세포질 내에 축적된 다음 핵 내로 전위한다. 결과적으로, 이는 LEF-1/TCF4와 같은 다른 단백질에 결합하여 조직 특이적 방식으로 Jun, c-Myc 및 CyclinD-1과 같은 표적 유전자의 전사를 촉진하며, 이들 대부분은 종양단백질을 암호화한다. 결과적으로, β -카테닌의 비정상적인 높은 발현은 암을 포함하는 다양한 질환을 초래한다.

이에 더하여, β -카테닌의 높은 수준의 세포질 발현 및 핵 국소화는 또한 종양형성 형질을 유도하고 암 세포 증식 및 생존을 촉진한다(Valkenburg KC 등, *Cancers (Basel)* 2011;3:2050-2079). 또한, β -카테닌은 T 세포 반응의 억제를 통해 종양의 진행을 촉진한다(Hong Y 등, *Cancer Res.* 2015;75:656-665).

[0007] 암에 대한 현재의 치료에는 수술, 방사선 및 화학요법이 포함된다. 그러나, 이들 방법은 완전히 효과적이지 않으며 장액성 부작용을 초래할 수 있다. 따라서, 암, 예를 들어 간세포 암종과 같은 CTNNB1-연관 장애를 갖는 대상체를 위한 대안적인 치료에 대한 필요성이 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 제공한다. CTNNB1 유전자는 세포, 예를 들어 인간 대상체와 같은 대상체 내 세포 안에 존재할 수 있다. 본 발명은 또한 CTNNB1 유전자의 발현의 억제 및/또는 CTNNB1 유전자의 발현의 억제 또는 감소로부터 혜택을 받을 대상체, 예를 들어 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암을 앓거나 이를 앓기 쉬운 대상체를 치료하기 위해 본 발명의 RNAi 제제 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0009] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하며, 여기에서 dsRNA 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열과 0, 1, 2, 또는 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 뉴클레오티드 서열의 상응하는 부분과 1, 2, 또는 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA)을 제공하며, 여기서 상기 dsRNA는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 CTNNB1을 암호화하는 mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 0, 1, 2, 또는 3개 이하만큼 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0011] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 2개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0012] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 1개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나와 1개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0013] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 센스 가닥 및 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 임의의 하나로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다.

[0014] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%, 예를 들어 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 연속 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%, 예를 들어 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 뉴클레오티드 서열 동일성을 갖는 연속 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 제제를 제공하며, 여기에서 dsRNA 제제는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 서열번호 1의 뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열 603~625, 1489~1511, 또는 1739~1761 중 어느 하나와 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1, 또는 0개의 뉴클레오티드만큼 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 2의 상응하는 뉴클레오티드 서열과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1, 또는 0개의 뉴클레오티드만큼 상이한 적어도 15개, 예를 들어

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0016] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-1548393, AD-1548488, 및 AD-1548459로 이루어진 군으로부터 선택된 이중체의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0018] 일 구현예에서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이거나; 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이거나; 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0019] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이거나; 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이거나; 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0020] 일 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 3'-말단 데옥시티미딘(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 잠김 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 뉴클레오타이드, 입체적으로 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형 뉴클레오타이드, 2'-히드록실-변형 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 뉴클레오타이드를 포함하는 비-천연 염기, 테트라히드로피란 변형 뉴클레오타이드, 1,5-안히드로핵시톨 변형 뉴클레오타이드, 시클로핵세닐 변형 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드, 열 불안정화 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 2' 포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 2-O-(N-메틸아세트아미드) 변형 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0021] 일 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실, 및 글리콜; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0022] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형 뉴클레오타이드, 글리콜 변형 뉴클레오타이드(GNA), 예를 들어 Ggn, Cgn, Tgn, 또는 Agn, 2' 포스페이트를 갖는 뉴클레오타이드, 예를 들어 G2p, C2p, A2p 또는 U2p, 포스포로티오에이트기를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 비닐-포스포네이트 뉴클레오타이드; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0023] 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드는 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형을 갖는 뉴클레오타이드이다.
- [0024] 일 구현예에서, 열 불안정화 뉴클레오타이드 변형은 무염기 변형; 듀플렉스에서 반대 뉴클레오타이드와 미스매치; 및 불안정화 당 변형, 2'-데옥시 변형, 비환형 뉴클레오타이드, 잠김 해제된 핵산(UNA), 및 글리세롤 핵산(GNA)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0025] 일부 구현예에서, 변형 뉴클레오타이드는 3'-말단 데옥시티미딘 뉴클레오타이드(dT)의 짧은 서열을 포함한다.
- [0026] 일부 구현예에서, dsRNA 제제는 추가로 적어도 하나의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, dsRNA 제제는 6~8개 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 포함한다. 일 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 3'-말단에 존재한다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다. 관련 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 5'-말단에 존재한다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 결합은 하나의 가닥의 5'- 및 3'-말단 모두에 존재한다. 선택적으로, 가닥은 안티센스 가닥이다. 또 다른 구현예에서, 가닥은 센스 가닥이다.
- [0027] 이중 가닥 영역은 길이가 19~30개의 뉴클레오타이드 쌍; 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드 쌍; 길이가 19~23개의 뉴

클레오티드 쌍; 길이가 23~27개의 뉴클레오티드 쌍; 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오티드 쌍일 수 있다.

[0028] 일 구현예에서, 각각의 가닥은 독립적으로 길이가 30개 이하의 뉴클레오티드이다.

[0029] 일 구현예에서, 센스 가닥은 길이가 21개 뉴클레오티드이고 안티센스 가닥은 길이가 23개 뉴클레오티드이다.

[0030] 상보성 영역은 길이가 적어도 17개의 뉴클레오티드; 길이가 19 내지 23개의 뉴클레오티드; 또는 길이가 19개의 뉴클레오티드일 수 있다.

[0031] 일 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오티드의 3' 오버행을 포함한다.

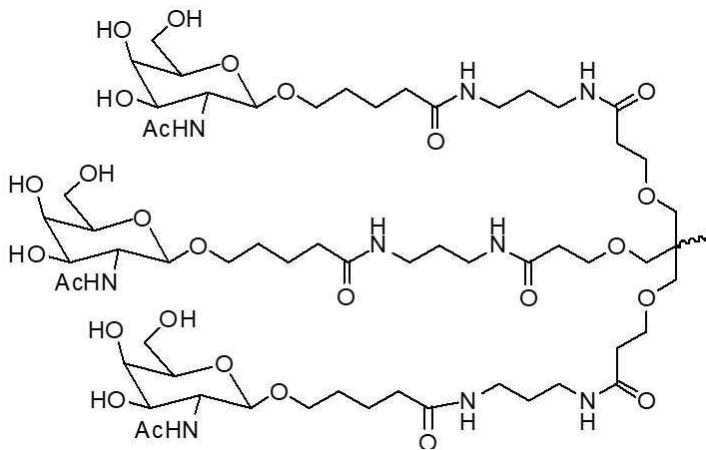
[0032] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0033] 일 구현예에서, 리간드는 dsRNA 제제의 센스 가닥의 3' 말단에 접합된다.

[0034] 일 구현예에서, 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체이다.

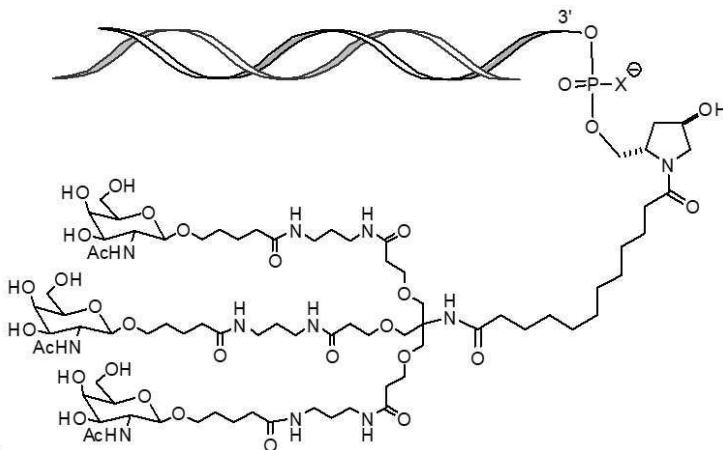
[0035] 일 구현예에서, 리간드는 1가, 2가, 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0036] 일 구현예에서, 리간드는 다음이다:



[0037]

[0038] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 다음의 개략도에 도시된 것과 같이 리간드에 접합되고,



[0039]

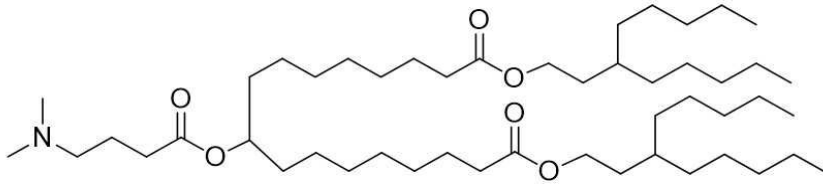
[0040] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0041] 일 구현예에서, X는 O이다.

[0042] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 연결을 추가로 포함한다.

[0043] 일 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥, 예를 들어 안티센스 가닥 또는 센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.

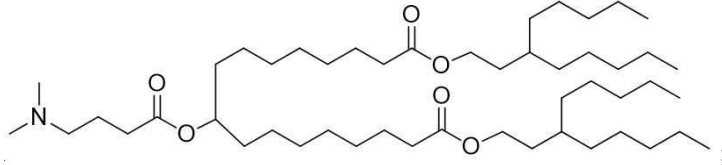
- [0044] 또 다른 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥, 예를 들어 안티센스 가닥 또는 센스 가닥의 5'-말단에 존재한다.
- [0045] 일 구현예에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 간 결합은 하나의 가닥의 5'- 및 3'-말단 모두에 존재한다. 일 구현예에서, 가닥은 안티센스 가닥이다.
- [0046] 일 구현예에서, 이중체의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에서 염기쌍은 AU 염기쌍이다.
- [0047] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1, 또는 0개 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0048] 일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0049] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함한다.
- [0050] 일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'을 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함한다.
- [0051] 일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'과 4개 이하, 예를 들어 4, 3, 2, 1 또는 0개의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'과 4개 이하, 예를 들어 4, 3, 2, 1 또는 0개의 염기가 상이하며, 여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2' 메틸(2' A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2' 플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘 -3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트이다.
- [0052] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 베타-카테닌(CTNNB1)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNA(dsRNA) 제제를 제공하며, 이는 뉴클레오티드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'을 포함하는 센스 가닥 및 뉴클레오티드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며,
- [0053] 여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2' 메틸(2' A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2' 플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘 -3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트이다.
- [0054] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.
- [0055] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 dsRNA 제제를 함유하는 세포 및 본 발명의 임의의 dsRNA 제제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0056] 본 발명의 약학적 조성물은 비완충 용액, 예를 들어, 식염수 또는 물 중의 dsRNA 제제를 포함할 수 있거나, 본 발명의 약학적 조성물은 완충 용액, 예를 들어, 아세트이트, 시트레이트, 프로라민, 카보네이트, 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 완충 용액; 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 dsRNA 제제를 포함할 수 있다.
- [0057] 일 양태에서, 본 발명은 청구항 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항의 dsRNA 제제 및 지질을 포함하는 베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [0058] 일 구현예에서, 지질은 양이온성 지질이다.
- [0059] 일 구현예에서, 양이온성 지질은 하나 이상의 생분해성 기를 포함한다.
- [0060] 일 구현예에서, 지질은 하기의 구조를 포함한다:



[0061]

[0062]

일 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:



[0063]

(a) ;

[0064]

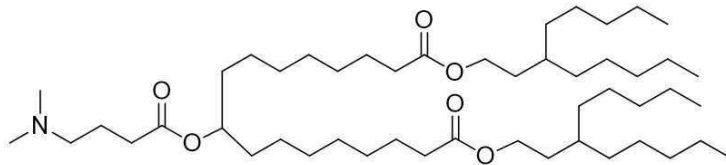
(b) 콜레스테롤;

[0065]

(c) DSPC; 및

[0066]

(d) PEG-DMG.



[0067]

일 구현예에서, , DSPC, 콜레스테롤, 및 PEG-DMG는 각각 50:12:36:2의 몰비로 존재한다.

[0068]

일 양태에서, 본 발명은 베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 약학적 조성물을 제공하며, 이는 이중 가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 베타-카테닌(CTNNB1)을 암호화하는 유전자의 발현을 억제하기 위한 dsRNA 제제 및 지질을 포함하고, 여기에서 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1, 또는 0개 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0069]

일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21개의 연속 뉴클레오티드를 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'과 3개 이하, 예를 들어 3, 2, 1 또는 0개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개, 예를 들어 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 연속 뉴클레오티드를 포함한다.

[0070]

일 구현예에서, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함한다.

[0071]

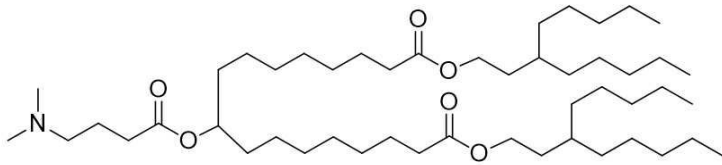
일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' - UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA -3'을 포함하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -UTUCGAAUCAATCCAACAGUAGC -3'을 포함한다.

[0072]

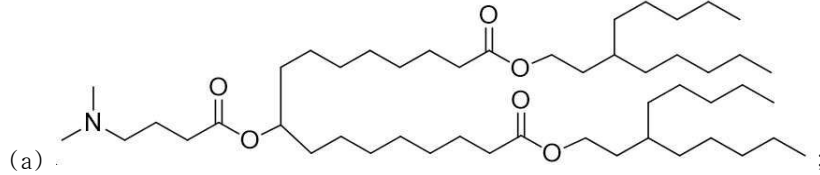
일 구현예에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -usascuguugGfAfUfugauucgasasa-3'과 4개 이하, 예를 들어 4, 3, 2, 1 또는 1개의 염기가 상이하고, 안티센스 가닥은 뉴클레오티드 서열 5' -VPudTucdGadAucaadTcCfaacaguasgsc -3'과 4개 이하, 예를 들어 4, 3, 2, 1 또는 0개의 염기가 상이하며, 여기에서, a, g, c 및 u는 각각 2'-O-메틸(2' -OMe) A, G, C, 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 각각 2'-플루오로 A, G, C, 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; VP는 비닐 포스포네이트이고, dT는 2'-데옥시티미딘 -3'-포스페이트이고; dG는 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트이고; dA는 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트이다.

[0073]

일 구현예에서, 지질은 하기의 구조를 포함한다:



일 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:



(b) 콜레스테롤;

(c) DSPC; 및

(d) PEG-DMG.

일 구현예에서, , DSPC, 콜레스테롤, 및 PEG-DMG는 각각 50:12:36:2의 몰비로 존재한다.

일 양태에서, 본 발명은 세포에서 베타-카테닌(CTNNB1) 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 세포를 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물과 접촉시켜, 세포 내 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

일 구현예에서, 세포는 대상체, 예를 들어 인간 대상체, 예를 들어 베타-카테닌(CTNNB1)-연관 장애, 예컨대 암, 예를 들어 간세포 암종을 갖는 대상체 내에 있다.

소정의 구현예에서, CTNNB1 발현은 적어도 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 억제된다. 일 구현예에서, CTNNB1의 발현을 억제하는 단계는 대상체의 혈청 내 CTNNB1 단백질 수준을 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%만큼 감소시킨다.

일 양태에서, 본 발명은 베타-카테닌(CTNNB1) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여함으로써, CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 베타-카테닌(CTNNB1) 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체에서 하나 이상의 증상을 예방하는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 임의의 dsRNA 또는 본 발명의 임의의 약제학적 조성물의 예방적 유효량을 대상체에게 투여함으로써, CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 장애를 가진 대상체에서 하나 이상의 증상을 예방하는 단계를 포함한다.

소정의 구현예에서, 장애는 베타-카테닌(CTNNB1)-연관 장애, 예를 들어 암이다.

일부 구현예에서, CTNNB1-연관 장애는 간세포 암종이다.

특정 구현예에서, 대상체에게 dsRNA를 투여하는 것은 대상체에서의 CTNNB1 단백질 축적의 감소를 야기한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 CTNNB1의 발현을 억제하는 방법을 또한 제공한다. 방법은 본원에 제공된 dsRNA 중 어느 하나의 치료적 유효량을 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 CTNNB1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

일 구현예에서, dsRNA 제제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.

- [0092] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 대상체에게 피하 투여된다.
- [0093] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 대상체에게 정맥내 투여된다.
- [0094] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체로부터의 샘플(들)에서 CTNNB1의 수준을 추가로 결정하는 단계를 포함한다.
- [0095] 일 구현예에서, 대상체 샘플(들)의 CTNNB1의 수준은 혈액 또는 혈청 또는 간 조직 샘플(들)의 CTNNB1 단백질 수준이다.
- [0096] 소정의 구현예에서, 본 발명의 방법은 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0097] 소정의 구현예에서, 추가 치료제는 화학요법제, 성장 억제제, 항혈관형성제, 항종양 조성물 및 전술한 것 중 어느 하나의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0098] 본 발명은 또한 본 발명의 dsRNA 중 어느 하나 또는 본 발명의 약학적 조성물 중 어느 하나, 및 임의로 사용 지침을 포함하는 키트를 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 세포에서 CTNNB1의 발현을 억제하는 데 효과적인 양으로 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제와 세포를 접촉시킴으로써 세포에서 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 상기 키트는 RNAi 제제 및 사용 지침, 및 임의로 RNAi 제제를 대상체에게 투여하기 위한 수단을 포함한다.
- [0099] 본 발명은 발명의 임의의 dsRNA 제제의 안티센스 가닥을 포함하는 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)를 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0100] 도 1a는 투여 후 5, 15, 및 29일차에서의 AD-1548393의 단일 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg 정맥내 투여 투여량의 효과를 도시하는 그래프이다. CTNNB1 mRNA의 투여 전 수준 대비 잔류 CTNNB1 mRNA의 백분율이 도시되어 있다.
- 도 1b는 투여 후 5, 15, 및 29일차에서의 AD-1548459의 단일 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg 정맥내 투여 투여량의 효과를 도시하는 그래프이다. CTNNB1 mRNA의 투여 전 수준 대비 잔류 CTNNB1 mRNA의 백분율이 도시되어 있다.
- 도 1c는 투여 후 5, 15, 및 29일차에서의 AD-1548488의 단일 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg 정맥내 투여 투여량의 효과를 도시하는 그래프이다. CTNNB1 mRNA의 투여 전 수준 대비 잔류 CTNNB1 mRNA의 백분율이 도시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0101] 본 발명은 베타-카테닌(CTNNB1)의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 제공한다. 해당 유전자는 세포, 예를 들어 인간과 같은 대상체 내 세포 내에 존재할 수 있다. 이들 iRNA의 사용은 포유류에서 상응하는 유전자(CTNNB1 유전자)의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다.
- [0102] 본 발명의 iRNA는 다른 포유동물 종의 CTNNB1 오소로그(ortholog)에 보존된 유전자의 일부를 포함하는 인간 베타-카테닌(CTNNB1) 유전자를 표적화하도록 설계되었다. 이론에 얽매이지 않는 의도는 아니지만, 이들 iRNA의 전술한 특성 및 특이적 표적 부위 또는 특이적 변형의 조합 또는 하위조합은 본 발명의 iRNA에 개선된 효능, 안정성, 효과, 내구성 및 안전성을 부여하는 것으로 사료된다.
- [0103] 따라서, 본 발명은 CTNNB1 유전자의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 RNA 전사체의 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 사용하여 베타-카테닌(CTNNB1)-연관 장애, 예를 들어 간세포 암종과 같은 암을 치료하고 예방하는 방법을 제공한다.
- [0104] 본 발명의 iRNA는 길이가 최대 약 30개 이하의 뉴클레오티드인, 예를 들어, 길이가 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오티드인 영역을 갖는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 이 영역은 CTNNB1 유전자의 mRNA 전사체의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다.
- [0105] 특정 구현예에서, 본 발명의 이중가닥 RNAi 제제의 가닥 중 하나 또는 둘 모두는 길이가 최대가 66개의 뉴클레오티드, 예를 들어 길이가 36~66, 26~36, 25~36, 31~60, 22~43, 27~53개의 뉴클레오티드이며, 적어도 19개 연속 뉴클레오티드의 영역은 CTNNB1 유전자의 mRNA 전사체의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다. 일부 구현예에서, 더 긴 길이의 안티센스 가닥을 갖는 이러한 iRNA 제제는, 예를 들어 길이가 20~60개의 뉴클레오티드인 제

2 RNA 가닥(센스 가닥)을 포함할 수 있고, 여기서 센스 및 안티센스 가닥은 18~30개의 연속 뉴클레오티드로 이루어진 이중체를 형성한다.

[0106] 본 발명의 iRNA의 사용은 포유류에서 상응하는 유전자(CTNNB1 유전자)의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다. 시험관 내 검정을 사용하여, 본 발명자들은 CTNNB1 유전자를 표적으로 하는 iRNA가 강력하게 RNAi를 매개하여, CTNNB1 유전자의 발현을 상당히 억제할 수 있음을 입증하였다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 CTNNB1-연관 장애, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암을 갖는 대상체를 치료하는 데 유용하다.

[0107] 따라서, 본 발명은, CTNNB1 유전자의 RNA 전사체의 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)-매개 절단에 영향을 미치는 iRNA 조성물을 사용하여, CTNNB1 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로부터 혜택을 받을 장애, 베타-카테닌(CTNNB1) 연관 질환, 예컨대, 암, 예를 들어 간세포 암종을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법 및 병용 요법을 제공한다.

[0108] 본 발명은 또한 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하거나 감소시키는 것으로부터 혜택을 받을 장애, 예컨대, 암, 예를 들어 간세포 암종을 가진 대상체를 가진 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0109] 다음의 상세한 설명은 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물을 제조하고 사용하는 방법뿐만 아니라 CTNNB1 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 혜택을 받을 대상체, 예를 들어 CTNNB1-연관 장애에 취약하거나 이를 진단받은 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법 등을 개시한다.

[0110] I. 정의

[0111] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정 용어를 정의한다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용될 때마다, 인용된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부로 의도된다는 점에 유의해야 한다.

[0112] 단수형 관사("a" 및 "an")는 본 명세서에서 관사의 문법적인 대상 중 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭한다. 예로서, "일 요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소, 예를 들어, 복수의 요소를 의미한다.

[0113] 용어 "포함하는(including)"은 본 명세서에서 문구 "~을 포함하지만, 이에 제한되지 않는"을 의미하기 위해 사용되고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0114] 용어 "또는"은 본 명세서에서 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 이상, 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 사용되고 이와 상호교환적으로 사용된다. 예를 들어, "센스 가닥 또는 안티센스 가닥"은 "센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥"으로 이해된다.

[0115] 용어 "약"은 본 명세서에서 당업계의 통상적인 허용 오차 범위 내에 있음을 의미하기 위해 사용된다. 예를 들어, "약"은 평균으로부터 약 2 표준 편차로서 이해될 수 있다. 특정 구현예에서, 약은 $\pm 10\%$ 를 의미한다. 특정 구현예에서, 약은 $\pm 5\%$ 를 의미한다. 약이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "약"은 일련의 또는 범위 내의 각각의 수를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0116] 수 또는 일련의 수들 앞의 용어 "적어도", "초과", 또는 "이상"은 용어 "적어도"에 근접한 수, 및 문맥으로부터 분명해지듯이 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내 뉴클레오티드의 수는 정수이어야 한다. 예를 들어, "21개 뉴클레오티드 핵산 분자의 적어도 19개 뉴클레오티드"는 19, 20, 또는 21개 뉴클레오티드가 표시된 특성을 가짐을 의미한다. 적어도가 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "적어도"는 일련의 또는 범위 내의 각각의 수를 수식할 수 있는 것으로 이해한다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "미만" 또는 "이하"는 문구에 인접한 값으로 이해되고, 논리적으로 더 낮은 값 또는 정수는 문맥상 논리적으로 0에 인접한 값으로 이해한다. 예를 들어, "2개 미만의 뉴클레오티드"의 오버행을 갖는 이중체는 2, 1, 또는 0개 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. "미만"이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, "미만"은 일련의 또는 범위 내의 수 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해된다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 범위는 상한 및 하한 모두를 포함한다.

[0118] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 검출 방법은 존재하는 분석물의 양이 방법의 검출 수준 미만인 결정을 포함할 수 있다.

[0119] 지정된 표적 부위와 센스 또는 안티센스 가닥에 대한 뉴클레오티드 서열 사이에 모순이 있는 경우, 지정된 서열이 우선된다.

- [0120] 서열과 전사체 상의 그 지정된 부위 또는 다른 서열 사이에 모순이 있는 경우, 본 명세서에 인용된 뉴클레오타이드 서열이 우선된다.
- [0121] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CTNNB1"과 상호교환적으로 사용되는 "베타-카테닌"은 카드헤린 매개 세포-세포 접착 시스템 내의 구조 단백질을 지칭하며, Wnt 신호 전달 경로의 피봇 전사 활성화제로서도 알려져 있다. 정규 Wnt 신호 전달 경로로도 불리는 Wnt/ β -카테닌 신호 전달 경로는 증식, 분화, 세포자멸사, 이동, 침윤 및 조직 항상성과 같은 다양한 생리학적 과정에 참여하는 보존된 신호 전달 축이다(Choi B 등, *Cell Rep.* 2020;31(5):107540). Wnt/ β -카테닌 연쇄반응의 조절장애는 일부 고형 종양 및 혈액암, 예컨대 혈액세포 암종(HCC)의 발생 및 진행에 기여한다(Ge X 등 *Journal of hematology & oncology.* 2010;3:33; He S 등, *Biomed Pharmacother.* 2020;132:110851; Gajos-Michniewicz A 등, *Int J Mol Sci* 2020, 21(14); Suzuki T 등, *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:994-1000). 실제로, 베타-카테닌은 종양 세포 증식을 자극하고 세포 부착 시스템의 활성을 감소시킴으로써 종양 진행을 촉진하는 데 중요한 역할을 하며, 특히 잘 분화되지 않은 HCC 환자에서 불량한 예후와 관련이 있다(Inagawa S 등, *Clin Cancer Res.* 2002;8:450-456). CTNNB1은 카테닌 베타, 아르마딜로(Armadillo), NEDSDV; MRD19; 또는 EVR7로도 알려져 있다.
- [0122] 인간 CTNNB1 mRNA 전사체의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 GI: 1519314571 (NM_001904.4; 서열번호 1; 역상보체, 서열번호 2)에서 확인할 수 있다. 마우스 CTNNB1 mRNA의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 GI: 260166638 (NM_007614.3; 서열번호 3; 역상보체, 서열번호 4)에서 확인할 수 있다. 랫트 CTNNB1 mRNA의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 GI: 46048608 (NM_053357.2; 서열번호 5; 역상보체, 서열번호 6)에서 확인할 수 있다. 필리핀 원숭이 CTNNB1 mRNA의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 GI: 985482040 (NM_001319394.1; 서열번호 7; 역상보체, 서열번호 8)에서 확인할 수 있다. 마카크 원숭이 CTNNB1 mRNA의 서열은 예를 들어 GenBank 수탁 번호 GI: 383872646 (NM_001257918.1; 서열번호 9; 역상보체, 서열번호 10)에서 확인할 수 있다.
- [0123] CTNNB1 mRNA 서열의 추가적인 예는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 예를 들어 GenBank, UniProt, OMIM 및 마카크 원숭이(Macaca) 게놈 프로젝트 웹사이트를 통해 쉽게 이용 가능하다.
- [0124] CTNNB1에 대한 추가 정보는 예를 들어, www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=CTNNB1에서 확인할 수 있다.
- [0125] 전술한 GenBank 수탁번호 및 유전자 데이터베이스 번호 각각의 내용이 본 출원을 제출한 날짜를 기준으로 본원에 참조로서 통합된다.
- [0126] 본 명세서에서 사용된 용어 CTNNB1은 SNP 데이터베이스에 제공된 변이체를 포함하는 CTNNB1 유전자의 변이 또한 지칭한다. CTNNB1 유전자 내 수많은 서열 변이가 확인되었고, 예를 들어, NCBI dbSNP 및 UniProt에서 확인할 수 있다(예를 들어, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CTNNB1을 참조하며, 이의 전문이 본 출원을 제출한 날짜를 기준으로 본원에 참조로서 통합된다).
- [0127] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "표적 서열"은 일차 전사 생성물의 RNA 처리 생성물인 mRNA를 포함하는 CTNNB1 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 연속 부분을 지칭한다. 일 구현예에서, 서열의 표적 부분은 CTNNB1 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열 부분에서 또는 그 부분 근처에서 iRNA-유도성 절단을 위한 기질로 작용하기에 적어도 충분히 길 것이다.
- [0128] 표적 서열은 길이가 약 19~36개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 약 19~30개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 길이가 약 19~30개의 뉴클레오타이드, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 표적 서열은 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드, 선택적으로 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이는 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.
- [0129] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭된 서열에 의해 기술된 뉴클레오타이드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0130] "G," "C," "A," "T," 및 "U"는 일반적으로 염기로서 각각 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드를 각각 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"는 또한 하기에 추가로 상세히 설명되는 것과 같이 변형 뉴클레오타이드, 또는 대응 대체 모이어티(예를 들어, 표 1 참조)를 지칭할 수 있음이 이해될 것이다. 통상의 기술자는 구아닌, 시토신, 아데닌, 및 우라실이 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기쌍 형성 특성을 실질적으로 변경하지 않고 다른 모이

어티에 의해 대체될 수 있음을 잘 알고 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 이노신을 그 염기로 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오타이드는 본 발명에서 특징화된 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열에서, 예를 들어 이노신을 함유하는 뉴클레오타이드에 의해 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 올리고뉴클레오타이드의 어느 곳에 서나 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어 표적 mRNA와 G-U 위블 염기쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 함유하는 서열은 본 발명에서 특징화된 조성물 및 방법에 적합하다.

[0131] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "iRNA", "RNAi 제제", "iRNA 제제", "RNA 간섭 제제"는 본 명세서에 정의된 용어와 같은 RNA를 함유하고, RNA-유도성 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통한 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하는 제제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 공정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다. iRNA는 세포, 예를 들어, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내 간 세포에서 CTNNB1 유전자의 발현을 조절, 예를 들어, 억제한다.

[0132] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, CTNNB1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 얽매이지 않는 것 없이 세포 내로 도입된 긴 이중가닥 RNA는 다이서(Dicer)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다(Sharp 등의 문헌[(2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제 III형 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개의 염기 3' 오버행을 갖는 19~23개 염기쌍의 짧은 간섭 dsRNA로 처리한다(Bernstein 등의 문헌[(2001) *Nature* 409:363]). 그 다음 siRNA는 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 이중체를 푸는 RNA-유도성 침묵화 복합체(RISC)로 혼입되어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 유도할 수 있도록 한다(Nykanen 등의 문헌[(2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA에 결합하면, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵을 유도한다(Elbashir 등의 문헌[(2001) *Genes Dev.* 15:188]). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 세포 내에서 생성되고 RISC 복합체의 형성을 촉진하여 표적 유전자, 즉, CTNNB1 유전자의 침묵에 영향을 미치는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한 전술한 것과 같은 iRNA를 지칭하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0133] 특정 구현예에서, RNAi 제제는 표적 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 유기체 내로 도입되는 단일 가닥 siRNA(ssRNAi)일 수 있다. 단일 가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제, 아르곤오트(Argonate) 2에 결합하고, 이는 이어서 표적 mRNA를 절단한다. 단일 가닥 siRNA는 일반적으로 15~30개 뉴클레오타이드이고 화학적으로 변형된다. 단일 가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허번호 제8,101,348호 및 Lima 등의 문헌[(2012) *Cell* 150:883~894]에 기술되어 있고, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다. 본 명세서에 기술된 임의의 안티센스 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기술된 것과 같거나 Lima 등의 문헌[(2012) *Cell* 150:883~894]에 기술된 방법에 의해 화학적으로 변형된 것과 같은 단일 가닥 siRNA로서 사용될 수 있다.

[0134] 소정의 구현예에서, 본 발명의 조성물, 용도, 및 방법에 사용하기 위한 "iRNA"는 이중 가닥 RNA이고, 본 명세서에서 "이중 가닥 RNA 제제", "이중 가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 제제" 또는 "dsRNA"로 지칭된다. 용어 "dsRNA"는 2개의 역평행하며 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 지칭하고, 표적 RNA, 즉, CTNNB1 유전자에 대해 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 지칭된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이중 가닥 RNA(dsRNA)는 본 명세서에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사후 유전자-침묵 매커니즘을 통해 표적 RNA, 예를 들어 mRNA의 분해를 촉발한다.

[0135] 일반적으로, dsRNA 분자의 각 가닥의 뉴클레오타이드의 대부분은 리보뉴클레오타이드지만, 본 명세서에서 상세히 기술된 것과 같이, 각각 또는 양쪽 가닥은 또한 하나 이상의 비-리보뉴클레오타이드, 예를 들어, 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 변형 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 것과 같은 "iRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있고; iRNA는 다수의 뉴클레오타이드에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "변형 뉴클레오타이드"는, 독립적으로, 변형 당 모이어티, 변형 뉴클레오타이드 간 결합, 또는 변형 뉴클레오타이드 염기, 또는 이의 임의의 조합을 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 따라서, 용어 변형 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 간 결합, 당 모이어티 또는 뉴클레오타이드 염기에 대한, 예를 들어 작용기 또는 원자의 치환, 추가 또는 제거를 포괄한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 변형은 본 명세서에서 개시되거나 당업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함한다. siRNA 유형의 분자에 사용된 것과 같은 임의의 이러한 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위해 "iRNA" 또는 "RNAi 제제"에 의해 포괄된다.

[0136] 본 개시의 특정 구현예에서, 데옥시-뉴클레오타이드가 RNAi 제제에 존재하는 경우, 이를 포함시키는 것은 변형 뉴클레오타이드를 구성하는 것으로서 간주될 수 있다.

[0137] 이중체 영역은 RISC 경로를 통해 바람직한 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하는 임의의 길이일 수 있고, 길이가

약 19 내지 36개의 염기쌍, 예를 들어 길이가 약 19~30개의 염기쌍, 예를 들어 길이가 약 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개의 염기쌍, 예컨대 길이가 약 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 염기쌍 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 이중체 영역은 길이가 19~21개의 염기쌍, 예를 들어, 길이가 21개의 염기쌍이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이는 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

[0138] 이중체 구조를 형성하는 2개의 가닥은 하나의 더 큰 RNA 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 이들은 별개의 RNA 분자일 수 있다. 2개의 가닥이 하나의 더 큰 분자의 일부이고, 따라서 이중체 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 뉴클레오타이드의 연속된 사슬에 의해 결합되어 있는 경우, 결합 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로서 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 23개 이상의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 10개 이하의 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 8개 이하의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 4~10개의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 4~8개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0139] dsRNA의 실질적으로 상보적인 2개의 가닥이 별개의 RNA 분자에 의해 포함된 경우, 이들 분자는 그럴 필요는 없지만 공유 결합될 수 있다. 2개의 가닥이 이중체 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 뉴클레오타이드의 연속적인 사슬 이외의 수단에 의해 공유적으로 결합되어 있는 경우, 결합 구조가 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 상이한 수의 뉴클레오타이드를 가질 수 있다. 염기쌍의 최대 수는 dsRNA의 최단 가닥에서 이중체 내에 존재하는 임의의 오버행을 제외한 뉴클레오타이드의 수이다. 이중체 구조 이외에, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버행을 포함할 수 있다. RNAi 제제의 일 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 다른 구현예에서, RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개 뉴클레오타이드의 5' 오버행을 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개 뉴클레오타이드의 5' 오버행을 포함한다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제의 하나의 가닥의 3' 및 5' 말단 둘 모두는 적어도 1개 뉴클레오타이드의 오버행을 포함한다.

[0140] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA 제제는 dsRNA이며, 이의 각각의 가닥은 표적 RNA 서열, 예를 들어, CTNNB1 유전자와 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지향하는 19~23개의 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 표적 RNA 서열, 예를 들어, CTNNB1 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지향하는 24~30개의 뉴클레오타이드의 dsRNA이다.

[0142] 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 "뉴클레오타이드 오버행"은 이중 가닥 iRNA의 이중체 구조로부터 돌출된 적어도 하나의 쌍을 형성하지 않는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 하나의 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어 확장되거나, 또는 그 반대의 경우에 뉴클레오타이드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로, 오버행은 적어도 2개 뉴클레오타이드, 적어도 3개 뉴클레오타이드, 적어도 4개 뉴클레오타이드, 적어도 5개 뉴클레오타이드 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 테옥시뉴클레오타이드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 이들의 임의의 조합 상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단 상에 존재할 수 있다.

[0143] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 뉴클레오타이드를 갖는다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 뉴클레오타이드를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0144] 특정 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 0~3, 1~3, 2~4, 2~5, 4~10, 5~10 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 뉴클레오타이드를 갖는

다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 오버행된, 1~10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 뉴클레오타이드를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0145] 특정 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 또는 5'-말단에서 돌출된 1~10개 뉴클레오타이드, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 특정 구현예에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 둘 모두 상의 오버행은 10개 뉴클레오타이드보다 더 긴, 예를 들어, 길이가 1~30개의 뉴클레오타이드, 2~30개의 뉴클레오타이드, 10~30개의 뉴클레오타이드, 10~25개의 뉴클레오타이드, 10~20개의 뉴클레오타이드, 또는 10~15개의 뉴클레오타이드보다 연장된 길이를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 센스 가닥 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 안티센스 가닥 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 안티센스 가닥의 3' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행은 이중체의 안티센스 가닥의 5' 말단 상에 존재한다. 특정 구현예에서, 연장된 오버행에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다. 특정 구현예에서, 오버행은 오버행이 생리학적 조건 하에서 안정한 헤어핀 구조를 형성할 수 있도록 자체 상보적인 부분을 포함한다.

[0146] "둔화(blunt)" 또는 "둔화 말단(blunt end)"은 이중 가닥 RNA 제제의 그 말단에 짝을 형성하지 않는 뉴클레오타이드가 없음을, 즉, 뉴클레오타이드 오버행이 없음을 의미한다. "둔화 말단" 이중 가닥 RNA 제제는 그 전체 길이에 걸친 이중 가닥으로, 즉, 분자의 양 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없다. 본 발명의 RNAi 제제는 하나의 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없거나(즉, 하나의 오버행 및 하나의 둔화 말단을 갖는 제제) 어느 한 말단에 뉴클레오타이드 오버행이 없는 RNAi 제제를 포함한다. 가장 흔하게, 그러한 분자는 그 전체 길이에 걸친 이중 가닥일 것이다.

[0147] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드 가닥"은 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 가닥을 지칭하며, 이는 표적 서열, 예를 들어, CTNNB1 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함한다.

[0148] 본 명세서에 사용되는 것과 같이, "상보성 영역"은 표적 서열과 같은 서열, 예를 들어, 본 명세서에 정의된 것과 같은 CTNNB1 뉴클레오타이드 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않은 경우, 미스매치는 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로, 가장 허용되는 미스매치는 말단 영역, 예를 들어, iRNA의 5'- 또는 3'-말단의 5, 4, 또는 3개 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제는 안티센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제의 안티센스 가닥은 표적 mRNA와 4개 이하의 미스매치를 포함하는데, 예를 들어, 안티센스 가닥은 표적 mRNA와 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 안티센스 가닥 이중 가닥 RNA 제제는 센스 가닥과 4개 이하의 미스매치를 포함하고, 예를 들어, 안티센스 가닥은 센스 가닥과 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제는 센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제의 센스 가닥은 안티센스 가닥과 4개 이하의 미스매치를 포함하고, 예를 들어, 센스 가닥은 안티센스 가닥과 4, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는, 예를 들어, iRNA의 3'-말단으로부터 5, 4, 3개 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 또 다른 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는, 예를 들어, iRNA 제제의 3'-말단 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 미스매치(들)는 씨드 영역 내에 있지 않다.

[0149] 따라서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 3개 이하의 미스매치(즉, 3, 2, 1, 또는 0개 미스매치)를 함유한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 2개 이하의 미스매치를 함유한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 1개 이하의 미스매치를 함유한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 RNAi 제제는 0개의 미스매치를 함유한다. 특정 구현예에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 경우, 미스매치는 선택적으로 상보성 영역의 5'-말단 또는 3'-말단으로부터 마지막 5개 뉴클레오타이드 내에 있는 것으로 제한될 수 있다. 예를 들어, 그러한 구현예에서, 23개 뉴클레오타이드 RNAi 제제의 경우, CTNNB1 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로 중앙 13개 뉴클레오타이드 내에 임의의 미스매치를 함유하지 않는다. 본 명세서에 기술된 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여, 표적 서열에 대해 미스매치를 함유하는 RNAi 제제가 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 데 효과적인지를 결정할 수 있다. CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 데 있어서 미스매치를 갖는 RNAi 제제의 효능을 고려하는 것이 중요하며, CTNNB1 유전자 내 특정 상보성 영역이 집단

내 다형성 서열 변화를 갖는 것으로 공지된 경우 특히 그러하다.

- [0150] 본 명세서에서 사용된 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저 가닥"은 그 용어가 본 명세서에 정의된 것과 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.
- [0151] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형되는"은 대부분 변형되지만 전부 변형되지는 않으며, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 미변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.
- [0152] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "절단 영역"은 절단 부위에 바로 근접하여 위치하는 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 일어나는 표적 상의 부위이다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단 상에 있고 이에 바로 인접한 3개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단 상에 있고 이에 바로 인접한 2개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 구체적으로 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 10 및 11에 의해 결합되는 부위에서 발생하며, 절단 영역은 뉴클레오티드 11, 12 및 13을 포함한다.
- [0153] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "상보적"은 제2 뉴클레오티드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오티드 서열을 설명하는 데 사용될 때, 당업자에 의해 이해될 수 있는 것과 같이, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 특정한 조건 하에서 이중체 구조를 혼성화하고 형성하는 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어, 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서 엄격한 조건은 다음을 포함할 수 있다: 400mM NaCl, 40mM PIPES pH 6.4, 1mM EDTA, 세척 후 12~16시간 동안 50℃ 또는 70℃(예를 들어, Sambrook, 등의 문헌[(1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press]). 유기체 내에서 직면할 수 있는 생리학적으로 관련된 조건과 같은 다른 조건들이 적용될 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오티드의 궁극적인 적용에 따라 2개 서열의 상보성 시험에 가장 적합한 조건들의 세트를 결정할 수 있을 것이다.
- [0154] iRNA 내의, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 것과 같은 dsRNA 내의 상보적인 서열은, 하나 또는 둘 모두의 뉴클레오티드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대한 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드의 염기쌍 형성을 포함한다. 그러한 서열은 본 명세서에서 서로에 대해 "완전한 상보적"인 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본 명세서의 제2 서열과 관련하여 "실질적으로 상보적"인 것으로 언급되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 이들은 최대 30개 염기쌍의 이중체에 대한 혼성화 시, 하나 이상, 그러나 일반적으로 5, 4, 3, 또는 2개 이하의 미스매칭된 염기쌍을 형성할 수 있는 한편, 이들의 궁극적인 적용, 예를 들어, 시험관 내 또는 생체 내 유전자 발현의 억제와 가장 관련된 조건 하에서 혼성화하는 능력은 유지한다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오티드가 혼성화 시, 하나 이상의 단일 가닥 오버행을 형성하도록 설계된 경우, 그러한 오버행은 상보성 결정과 관련하여 미스매치로서 간주되지 않을 것이다. 예를 들어, 보다 긴 올리고뉴클레오티드가 보다 짧은 올리고뉴클레오티드에 완전히 상보적인 21개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는, 길이가 21개의 뉴클레오티드인 하나의 올리고뉴클레오티드 및 길이가 23개의 뉴클레오티드인 또 다른 올리고뉴클레오티드를 포함하는 dsRNA는 본 명세서에 기술된 목적을 위해 "완전히 상보적"인 것으로 지칭될 수 있다.
- [0155] 본 명세서에 사용된 "상보적" 서열은 또한 혼성화하는 이들의 능력과 관련하여 위의 요건이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭(non-Watson-Crick) 염기쌍 또는 비-천연 및 변형 뉴클레오티드로부터 형성된 염기쌍을 포함하거나 이들로부터 전적으로 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기쌍은 G:U 위블(Wobble) 또는 후그슈타인(Hoogsteen) 염기쌍 형성을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0156] 이들 사용의 문맥으로부터 이해되는 것과 같이, 본 명세서의 용어 "상보적인", "완전한 상보적인", 및 "실질적으로 상보적인"은 dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 2개의 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 사이, 예컨대 이중 가닥 RNA 제제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련해 사용될 수 있다.
- [0157] 본원에서 사용되는 바와 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오티드는 관심 mRNA(예를 들어, CTNNB1 유전자를 암호화하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 서열이 CTNNB1 유전자를 암호화하는 mRNA의 비-중단 부분에 실질적으로 상보적인 경우 CTNNB1 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.
- [0158] 따라서, 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 CTNNB1 서열에 완전히 상보

적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 CTNNB1 서열에 실질적으로 상보적이고, 서열번호 1, 3, 5, 7, 또는 9 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열의 동등한 영역, 또는 서열번호 1, 3, 5, 7, 또는 9 중 어느 하나의 단편에 대해 전체 길이에 걸쳐 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0159] 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 안티센스 폴리뉴클레오티드는 표적 CTNNB1 서열에 실질적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나, 또는 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0160] 일 구현예에서, 본 개시의 RNAi 제제는 표적 CTNNB1 서열과 궁극적으로 동일한 안티센스 폴리뉴클레오티드에 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2, 4, 6, 8, 또는 10의 뉴클레오티드 서열과 동등한 영역, 또는 서열번호 2, 4, 6, 8, 또는 10 중 어느 하나의 단편에 대해 전체 길이에 걸쳐 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 결국 표적 CTNNB1 서열에 상보적인 안티센스 폴리뉴클레오티드에 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 폴리뉴클레오티드는 그의 전체 길이에 걸쳐 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나, 또는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 단편에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 100% 상보적인 연속 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0162] 대체적으로, "iRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 변형은 본 명세서에 개시되거나 당업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함할 수 있다. dsRNA 분자에 사용된 것과 같은 임의의 이러한 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위해 "iRNA"에 의해 포괄된다.

[0163] 본 개시의 특정 구현예에서, 데옥시-뉴클레오티드가 RNAi 제제에 존재하는 경우, 이를 포함시키는 것은 변형 뉴클레오티드를 구성하는 것으로서 간주될 수 있다.

[0164] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기 위한 제제는 안티센스 억제 메커니즘을 통해 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 분자이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드는 mRNA에 대한 염기쌍 형성 및 번역 기계를 물리적으로 방해함으로써 화학량론적 방식으로 번역을 억제할 수 있다(Dias, N. 등의 문헌 [(2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355] 참조). 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 분자는 길이가 약 14 내지 약 30개의 뉴클레오티드일 수 있고, 표적 서열에 상보적인 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드 분자는 본 명세서에 기술된 안티센스 서열 중 어느 하나와 적어도 약 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 인접 뉴클레오티드인 서열을 포함할 수 있다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는, dsRNA와 같은 "iRNA와 세포를 접촉시키는 것"이라는 문구는 임의의 가능한 수단에 의해 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. iRNA와 세포의 접촉은 iRNA와 시험관내 세포를 접촉시키는 것 또는 iRNA와 생체내 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 직접적으로 또는 간접적으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, iRNA는 방법을 수행하는 개체에 의해 세포와 물리적 접촉에 놓일 수 있거나, 대안적으로, iRNA는 후속적으로 세포와 접촉하도록 허용하거나 이를 야기하는 상황에 놓일 수 있다.

[0166] 시험관 내에서 세포와 접촉시키는 것은, 예를 들어 세포를 iRNA와 함께 인큐베이션함으로써 수행될 수 있다. 생체내 세포와의 접촉은, 예를 들어, iRNA를 세포가 위치한 조직 내로 또는 이의 부근에 주사하여, 또는 iRNA를 또 다른 영역, 예를 들어, 혈류 또는 피하 공간 내로 주사하여 접촉될 세포가 위치한 조직에 제제가 후속적으로 도달하도록 함으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, iRNA는 iRNA를 관심 부위(예를 들어, 간)으로 유도하는 리간드, 예를 들어 GalNAc를 함유하거나 이에 결합될 수 있다. 시험관내 및 생체내 접촉 방법의 조합 또한 가능하다. 예를 들어, 세포를 시험관 내에서 iRNA와 접촉시킨 다음 대상체 내로 이식할 수도 있다.

[0167] 특정 구현예에서, iRNA와 세포를 접촉시키는 것은 세포 내로의 흡수(uptake 또는 absorption)를 촉진하거나 초래함으로써 "iRNA를 세포 내로 도입" 또는 "전달하는 것"을 포함한다. iRNA의 흡수 또는 취득은 비보조 확산 또

는 활성 세포 과정을 통해, 또는 보조제 또는 보조 장치에 의해 일어날 수 있다. iRNA를 세포 내로 도입하는 것은 시험관내 또는 생체내에서 도입하는 것일 수 있다. 예를 들어, 생체내 도입을 위해, iRNA는 조직 부위 내로 주사되거나 전신 투여될 수 있다. 세포 내로의 시험관내 도입은 전기천공 및 지질감염과 같은 당업계에 공지된 방법을 포함한다. 추가의 접근법은 본 명세서 하기에 기술되어 있거나 당업계에 공지되어 있다.

[0168] 용어 "양이온성 지질"은 1개 또는 2개의 지방산 또는 지방족 사슬을 갖는 지질, 및 양자화되어 생리학적 pH에서 양이온성 지질을 형성할 수 있는 아미노산 함유 헤드기를 포함한다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 "아미노산 접합체 양이온성 지질"로서 지칭된다.

[0169] 용어 "생분해성 양이온성 지질"은 양이온성 지질의 지질 모이어티(예를 들어, 소수성 사슬)의 중간 또는 원위 섹션에 위치된 하나 이상의 생분해성 기를 갖는 양이온성 지질을 지칭한다. 양이온성 지질 내로의 생분해성 기(들)의 혼입은 활성 약학적 성분을 표적 영역으로 전달한 후 신체로부터 양이온성 지질의 대사 및 제거가 더 빨라진다.

[0170] 용어 "지질 나노입자" 또는 "LNP"는 핵산 분자, 예를 들어, iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드와 같은 약학적 활성 분자를 캡슐화하는 지질 층을 포함하는 소포이다. LNP는, 예를 들어, 미국 특허번호 제6,858,225호, 제6,815,432호, 제8,158,601호 및 제8,058,069호에 기술되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0171] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "대상체"는 영장류(예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어, 원숭이 및 침팬지), 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개, 랫트 또는 마우스), 또는 내인성으로 또는 이종성으로 표적 유전자를 발현하는 조류를 포함하는 포유류와 같은 동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예컨대 본 명세서에서 기술된 CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 치료받거나 평가받는 사람, CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애의 위험이 있는 사람; CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 가진 사람; 또는 CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 질환 또는 장애를 치료받는 사람이다. 일부 구현예에서, 대상체는 여성이다. 다른 구현예에서, 대상체는 남성이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인 대상체이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 소아 대상체이다.

[0172] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 유익하거나 원하는 결과, 예컨대 대상체에서 CTNNB1-연관 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시키는 것을 지칭한다. 치료는 또한 원하지 않는 CTNNB1 발현과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소; 원하지 않는 CTNNB1 활성화 또는 안정화 정도의 감소; 원하지 않는 CTNNB1 활성화 또는 안정화의 완화 또는 일시적 억제 포함한다. "치료"는 또한 치료의 부재 하에 예상되는 생존률과 비교하여 생존률을 연장시키는 것을 의미할 수 있다.

[0173] 대상체 내 CTNNB1의 수준 또는 질환 마커 또는 증상과 관련하여 용어 "낮추다"는 그러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 지칭한다. 감소는, 예를 들어, 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, %, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상일 수 있다. 특정 구현예에서, 감소는 적어도 20%이다. 특정 구현예에서, 감소는 질환 마커, 예를 들어 단백질 또는 유전자 발현 수준에 있어서 적어도 50%의 감소이다. 대상체의 CTNNB1 수준의 문맥에서 "낮추다"는 그러한 장애가 없는 개체에 대한 정상 범위 내에 있는 것으로서 허용되는 수준으로의 감소이다. 특정 구현예에서, "저하"는 질환을 앓고 있는 대상체에 대한 마커 또는 증상의 수준과 개체에 대한 정상 범위 내에서 허용되는 수준 사이 차이의 감소이다. 용어 "낮추다"는 또한 질환 또는 병태의 증상을 정규화하는 것, 즉, CTNNB1-연관 질환을 앓고 있는 대상체의 수준 사이의 차이를 CTNNB1-연관 질환을 앓고 있지 않는 정상 대상체의 수준을 향해 또는 그 수준으로 감소시키는 것과 관련되어 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 질환이 증상에 대해 상승한 값과 관련되는 경우, "정상"은 정상의 상한으로 간주된다. 질환이 증상에 대해 감소한 값과 관련되는 경우, "정상"은 정상의 하한으로 간주된다.

[0174] 본원에서 사용되는 것과 같이, CTNNB1 유전자의 발현의 감소로 혜택을 받을 질환, 장애 또는 이의 병태와 관련하여 사용될 경우, "예방" 또는 "예방하는"은 대상체가 이러한 질환, 장애 또는 병태와 연관된 증상, 예를 들어 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암의 증상을 발병시킬 가능성의 감소를 지칭한다. 질환, 장애 또는 병태 발생의 실패 또는 그러한 질환, 장애 또는 병태와 관련된 증상의 발생 감소(예를 들어, 이러한 질환 또는 장애에 대한 임상적으로 허용되는 스케일에서 적어도 약 10% 감소, 또는 지연된 증상의 지연된 발현(예를 들어, 며칠, 몇 주, 몇 달 또는 몇 년)는 효과적인 예방으로 간주된다.

[0175] 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 "베타-케타틴 연관 장애" 또는 "CTNNB1 연관 질환"은 CTNNB1 유전자 발현 또는 CTNNB1 단백질 생성에 의해 야기되거나 이와 연관된 질환 또는 장애이다. 용어 "CTNNB1 연관 질환"은 CTNNB1 유전자 발현, 복제, 또는 단백질 활성의 감소로 혜택을 받을 질환, 장애 또는 병태를 포함한다. 일부 구

현예에서, CTNNB1-연관 장애는 암, 예를 들어 간세포 암종이다.

[0176] 용어 "암"은 비정상적으로 높은 수준의 증식 및 성장을 나타내는 세포의 군을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 암은 양성(양성 종양으로도 지칭됨), 전악성, 또는 악성일 수 있다. 암 세포는 고형 암세포 또는 백혈병 암세포일 수 있다. 용어 "암 성장"은 암의 크기 또는 정도의 상응하는 증가를 초래하는, 암을 포함하는 세포 또는 세포에 의한 증식 또는 성장을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0177] 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 골수종 및 백혈병을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 암은 고형 종양 암을 포함한다. 다른 구현예에서, 암은 혈액계 암, 예를 들어 백혈병, 림프종 또는 골수종을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 편평 세포암, 소세포 폐암, 뇌하수체암, 식도암, 성상세포종, 연조직 육종, 비소세포 폐암(편평세포 비소세포 폐암 포함), 폐 선암종, 폐 편평 상피 암종, 복막암, 간세포암, 위장관암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 대장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 신장세포 암종, 간세포 암종, 간모세포종, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 뇌암, 자궁내막암, 고환암, 담관 암종, 담낭 암종, 위암, 흑색종, 및 다양한 유형의 두경부암(두경부의 편평 세포 암종 포함).

[0178] 일부 구현예에서, CTNNB1-연관 장애는 간세포 암종(HCC)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "간세포 암종"은 원발성 간암의 주요 유형 및 바이러스 인자에 병인적으로 연결된 희귀한 인간 신생물 중 하나를 지칭한다. B형 간염 바이러스(HBV) 및 C형 간염 바이러스(HCV)를 갖는 만성 감염은 전 세계 사례의 약 80%에서 관련이 있었다(Wang W 등의 문헌[J Gastroenterol. 2017년 4월; 52(4):419-431] 참조). 세포 증식, 세포자멸사, 대사, 스플라이싱, 및 세포 주기에 관여하는 신호 전달 경로의 유전적 돌연변이 및 비정상적인 활성화는 HCC의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있다. 특히, Wnt/ β -카테닌 신호전달 경로는 최대 50%의 HCC에서 활성화되는 것으로 알려져 있다(Lee JM 등의 문헌[Cancer Lett. 2014년 2월 1일; 343(1):90-7]; Vilchez V 등의 문헌[World J Gastroenterol. 2016년 1월 14일; 22(2):823-32] 참조). Wnt/ β -카테닌 경로는 HCC의 개시, 성장, 생존, 이동, 분화, 및 세포자멸사에 관여하는 다수의 세포 과정을 조절한다(Wang Z 등의 문헌[Mol Clin Oncol. 2015년 7월; 3(4):936-940] 참조). β -카테닌의 돌연변이는 이러한 종양에서 확인되었고, β -카테닌 돌연변이는 또한 HCC의 예후에 영향을 미치는 것으로 나타났다. (Prange W 등의 문헌[J Pathol. 2003;201:250-259]; Torbenson M 등의 문헌[Am J Clin Pathol. 2004;122:377-382] 참조).

[0179] 본 명세서에서 사용되는 "치료학적 유효량"은 CTNNB1 연관 장애를 앓는 대상체에 투여되었을 때, (예를 들어, 기존 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소, 완화 또는 유지함으로써) 질환의 치료를 수행하기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 의도된다. "치료적 유효량"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방식, 질환 및 그 중증도 및 치료 받을 대상체의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 경우에 따라 선행된 또는 병용되는 치료의 유형 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 "예방학적 유효량"은 CTNNB1 연관 장애를 가진 대상체에 투여되었을 때, 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하거나 완화시키기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 질환의 완화는 질환 과정을 늦추거나 후기-발병 질환의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방식, 질환의 위험 정도 및 치료 받을 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 경우에 따라 선행된 또는 병용되는 치료의 유형 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.

[0181] "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 또한 합리적인 이득/위험 비율로 임의의 치료에 적용 가능한 일부 바람직한 효과를 생성하는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 그러한 치료에 적용 가능한 합리적인 이득/위험 비율을 생성하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0182] 문구 "약제학적으로 허용가능한"은 본원에서 건전한 의학학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 대상체 및 동물 대상체의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적인 이득/위험 비율에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.

[0183] 본원에서 사용되는 문구 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 대상 화합물을 한 기관, 또는 신체의 한 부분에서 또 다른 기관, 또는 신체의 다른 부분으로 운반하거나 수송하는데 관여하는, 약제학적으로 허용가능한 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 호환성이며 치료 받는 대상체에게 해를 끼치지 않는다는 관점에서 "허용 가능"해야만 한다. 이러한 담체는 당업계에 공지되어 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 주사에 의한 투여를 위한 담체를 포함

한다.

[0184] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 대상체로부터 분리된 유사한 체액, 세포 또는 조직뿐만 아니라 대상체 내에 존재하는 체액, 세포 또는 조직의 집합체를 포함한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장액, 혈장, 뇌척수액, 안액, 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 샘플은 조직, 기관, 또는 국소 영역 유래의 샘플을 포함할 수 있다. 예를 들어, 샘플은 특정 기관, 기관의 일부 또는 해당 기관 내의 체액 또는 세포로부터 유래할 수 있다. 특정 구현예에서, 샘플은 간(예를 들어, 전체 간 또는 간의 특정 부분 또는 예를 들어, 간세포와 같은 간 내 특정 유형의 세포)으로부터 유래할 수 있다. 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 샘플"은 대상체로부터 수득된 소변을 지칭한다. "대상체로부터 유래된 샘플"은 대상체로부터의 혈액 또는 혈액 유래 혈청 또는 혈장을 지칭할 수 있다.

[0185] II. 본 발명의 iRNA

[0186] 본 발명은 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 iRNA를 제공한다. 특정 구현예에서, iRNA는 세포, 예컨대 대상체 내의 세포, 예를 들어, CTNNB1 연관 질환, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암의 발병에 취약한 인간과 같은 포유류 내 세포에서 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 리보핵산(dsRNA) 분자를 포함한다. dsRNAi 제제는 CTNNB1 유전자의 발현에서 형성된 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 길이가 약 19~30개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 또는 19개의 뉴클레오타이드)이다.

[0187] CTNNB1 유전자를 발현하는 세포와의 접촉 시, iRNA는 예를 들어, PCR 또는 분지형 DNA(bDNA)-기반 방법에 의해, 또는 예를 들어, 웨스턴 블롯팅 또는 유동 세포측정 기술을 사용하는 면역형광 분석과 같은 단백질-기반 방법에 의한 검정 시, CTNNB1 유전자(예를 들어, 인간, 영장류, 비-영장류, 또는 랫즈 CTNNB1 유전자)의 발현을 적어도 약 50%만큼 억제한다. 특정 구현예에서, 발현의 억제는 본 명세서에 제공된 적절한 유기체 세포주에서 본 명세서의 예에 제공된 qPCR 방법에 의해, 예를 들어, 10nM 농도의 siRNA를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 생체 내 발현의 억제는 인간 유전자를 발현하는 설치류, 예를 들어, 인간 표적 유전자를 발현하는 마우스 또는 AAV-감염 마우스 내 인간 유전자의 녹다운에 의해, 예를 들어, RNA 발현 최하점에서, 예를 들어, 3 mg/kg의 1회 투여량으로 투여될 때 결정된다.

[0188] dsRNA는 상보적인 2개의 RNA 가닥을 포함하는데, 이들은 dsRNA가 사용될 조건 하에 혼성화되어 이중체 구조를 형성한다. dsRNA의 하나의 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열과 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은 CTNNB1 유전자의 발현 동안에 형성된 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함하여, 2개의 가닥은 적합한 조건 하에서 조합되는 경우 혼성화하여 이중체 구조를 형성한다. 본 명세서의 다른 곳에 기술되고 당업계에 공지된 것과 같이, dsRNA의 상보적 서열은 별개의 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 것과는 달리, 단일 핵산 분자의 자체-상보적 영역으로서 또한 함유될 수 있다.

[0189] 일반적으로, 이중체 구조는 길이가 15 내지 30개의 염기쌍, 예를 들어 길이가 15~29, 15~28, 15~27, 15~26, 15~25, 15~24, 15~23, 15~22, 15~21, 15~20, 15~19, 15~18, 15~17, 18~30, 18~29, 18~28, 18~27, 18~26, 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 염기쌍이다. 특정 구현예에서, 이중체 구조는 길이가 18 내지 25개의 염기쌍, 예를 들어, 길이가 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~25, 21~24, 21~23, 21~22, 22~25, 22~24, 22~23, 23~25, 23~24 또는 24~25개의 염기쌍, 예를 들어, 길이가 19~21개의 염기쌍이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이는 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

[0190] 유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 길이가 15 내지 30개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 15~29, 15~28, 15~27, 15~26, 15~25, 15~24, 15~23, 15~22, 15~21, 15~20, 15~19, 15~18, 15~17, 18~30, 18~29, 18~28, 18~27, 18~26, 18~25, 18~24, 18~23, 18~22, 18~21, 18~20, 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드이다. 위에서 언급된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이는 또한 본 개시내용의 일부로 고려된다.

- [0191] 일부 구현예에서, 이중체 구조는 길이가 19 내지 30개의 염기쌍이다. 유사하게, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 길이가 19 내지 30개의 뉴클레오타이드이다.
- [0192] 일부 구현예에서, dsRNA는 길이가 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오타이드, 또는 길이가 약 25 내지 약 30개의 뉴클레오타이드이다. 일반적으로, dsRNA는 다이스 효소에 대한 기질로서 작용하기에 충분히 길다. 예를 들어, 길이가 약 21~23개의 뉴클레오타이드보다 긴 dsRNA가 다이스에 대한 기질로 작용할 수 있다는 것이 당업계에 널리 공지되어 있다. 당업자가 또한 인지하는 것과 같이, 절단을 위해 표적화된 RNA의 영역은 가장 흔히 보다 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련되는 경우, mRNA 표적의 "일부"는 그것이 RNAi-지시된 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)을 위한 기질이 되도록 하기에 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.
- [0193] 당업자는 또한 이중체 영역, 예를 들어, 약 19 내지 약 30개 염기쌍, 예를 들어, 약 19~30, 19~29, 19~28, 19~27, 19~26, 19~25, 19~24, 19~23, 19~22, 19~21, 19~20, 20~30, 20~29, 20~28, 20~27, 20~26, 20~25, 20~24, 20~23, 20~22, 20~21, 21~30, 21~29, 21~28, 21~27, 21~26, 21~25, 21~24, 21~23, 또는 21~22개 염기쌍의 이중체 영역이 dsRNA의 주요 기능적 부분임을 인지할 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 절단을 위해 원하는 RNA를 표적으로 하는, 예를 들어 15~30개 염기쌍의 기능성 이중체로 가공되는 정도로, RNA 분자 또는 30개 초과 염기쌍의 이중체 영역을 갖는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 일 구현예에서, miRNA가 dsRNA임을 인지할 것이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 자연적으로 발생하는 miRNA가 아니다. 또 다른 구현예에서, CTNNB1 유전자 발현을 표적화하는데 유용한 iRNA 제제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의해 표적 세포 내에서 생성되지 않는다.
- [0194] 본원에 기술된 dsRNA는 하나 이상의 단일 가닥 뉴클레오타이드 오버행, 예를 들어, 1~4, 2~4, 1~3, 2~3, 1, 2, 3, 또는 4개 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는 dsRNA는 이들의 둔화-말단 대응체에 비해 우수한 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 테옥시뉴클레오타이드/뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드 유사체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 이들의 임의의 조합 상에 있을 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)은 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단 상에 존재할 수 있다.
- [0195] dsRNA는 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 이중 가닥 RNAi 화합물은 2단계 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 첫번째로, 이중 가닥 RNA 분자의 개별 가닥은 별도로 제조된다. 이어서, 성분 가닥이 어닐링된다. siRNA 화합물의 개별 가닥은 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다. 유기 합성은 비천연 또는 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 가닥이 용이하게 제조될 수 있다는 이점을 제공한다. 유사하게, 본 발명의 단일 가닥 올리고뉴클레오타이드는 용액상 또는 고체상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0196] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오타이드 서열, 센스 서열 및 안티센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나에 제공된 서열 군으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 2, 3, 5, 및 6 중 어느 하나의 서열 군으로부터 선택된다. 본 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 하나에 상보적이고, 서열 중 하나는 CTNNB1 유전자의 발현에서 생성된 mRNA의 서열에 실질적으로 상보적이다. 이와 같이, 본 양태에서, dsRNA는 2개의 올리고뉴클레오타이드를 포함할 것이고, 여기서 하나의 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에서의 센스 가닥으로서 기술되고, 제2 올리고뉴클레오타이드는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에서의 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로서 기술된다.
- [0197] 특정 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 별개의 올리고뉴클레오타이드 상에 함유된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일 올리고뉴클레오타이드 상에 함유된다.
- [0198] 예를 들어 표 2의 서열이 변형되거나 접합된 서열로서 기술되지 않았지만, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에 제시된 서열 중 어느 하나를 포함할 수 있으며, 이는 변형되지 않거나, 접합되지 않거나, 또는 본 명세서에 기술된 것과 상이하게 접합된 것임을 이해할 것이다. 즉, 본 발명은 표 2, 3, 5, 또는 6의 dsRNA로서, 본원에 기술된 것과 같이 변형되지 않았거나, 접합되지 않았거나, 변형되었거나, 접합된 dsRNA를 포함한다. 예를 들어, 표 5에 나타난 본 발명의 제제의 센스 가닥은 L96 리간드에 접합되지만, 이들 제제는 본원에 기술된 바와 같이 접합되지 않을 수도 있다.
- [0199] 당업자는 약 20 내지 23개 염기쌍, 예를 들어, 21개 염기쌍의 이중체 구조를 갖는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는데 특히 효과적인 것으로 주목받고 있음을 잘 알고 있다(Elbashir 등의 문헌[EMBO 2001, 20:6877~6888]). 그러나, 다른 당업자들은 더 짧거나 더 긴 RNA 이중체 구조 또한 효과적일 수 있음을 밝혀냈다(Chu 및 Rana의 문헌

[(2007) *RNA* 14:1714-1719]; Kim 등의 문헌[(2005) *Nat Biotech* 23:222-226]). 전술된 구현예에서, 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에 제공된 올리고뉴클레오타이드 서열의 특성에 의해, 본원에 기술된 dsRNA는 최소 21개의 뉴클레오타이드 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 서열 중 임의의 하나에서 하나 또는 양 말단 상의 수개의 뉴클레오타이드만을 뺀 것을 갖는 더 짧은 이중체가 전술한 dsRNA와 비교하여 유사하게 효과적일 수 있는 것으로 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나의 서열 중 어느 하나로부터 유래된 적어도 19, 20개, 또는 그 이상의 연속 뉴클레오타이드로 이루어진 서열을 갖고, CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 능력이 전체 서열을 포함하는 dsRNA에 비해 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30% 이하만큼 상이한 dsRNA는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 고려된다.

[0200] 또한, 표 2, 3, 5, 또는 6에 제공된 RNA는 CTNNB1 전사체에서 RISC-매개 절단에 민감한 부위(들)를 식별한다. 이와 같이, 본 발명은 추가적으로 이들 부위 중 하나 내에서 표적으로 하는 iRNA를 특징으로 한다. 본원에서 사용되는 것과 같이, iRNA가 해당 특정 부위 내 어느 곳에서든지 전사체의 절단을 촉진하는 경우, iRNA는 RNA 전사체의 특정 부위 내를 표적화하는 것으로 일컬어진다. 이러한 iRNA는 일반적으로 CTNNB1 유전자에서 선택된 서열에 인접한 영역으로부터 취해진 추가 뉴클레오타이드 서열에 결합된, 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에 제공된 서열 중 어느 하나로부터 적어도 약 19개의 연속 뉴클레오타이드를 포함할 것이다.

[0201] III. 본 발명의 변형된 iRNA

[0202] 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA, 예를 들어 dsRNA의 RNA는 변형되지 않고, 예를 들어 당업계에 공지되고 본원에 기술된 화학적 변형 또는 접합을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 RNA, 예를 들어 dsRNA는 화학적으로 변형되어 안정성 또는 기타 이로운 특징을 증진시킨다. 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된다. 본 발명의 다른 구현예에서, iRNA의 모든 뉴클레오타이드 또는 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 즉, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 미변형 뉴클레오타이드가 iRNA의 가닥에 존재한다.

[0203] 본 발명에 포함된 핵산은 당업계에서 양호하게 확립된 방법, 예컨대 본원에 참조로서 통합된 Beaucage, S.L.(Edrs.) 등의 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 것과 같은 방법들에 의해 합성되거나 변형될 수 있다. 변형은, 예를 들어, 말단 변형, 예를 들어 5'-말단 변형(인산화, 접합, 역위 결합) 또는 3'-말단 변형(접합, DNA 뉴클레오타이드, 역위 결합, 등); 염기 변형, 예를 들어 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기쌍을 형성하는 염기와 대체, 염기(무염기 뉴클레오타이드), 또는 접합된 염기의 제거; 당 변형(예를 들어, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 포함하는 골격 변형을 포함한다. 본원에 기술된 구현예에 유용한 iRNA의 특정 예는 변형된 백본을 함유하거나 천연 뉴클레오타이드 간 결합을 함유하지 않는 RNA를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 변형된 백본을 갖는 RNA는 백본에서 인 원자를 갖지 않는 것들을 특히 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해서 그리고 당업계에서 때로 언급되는 것과 같이, 이들의 뉴클레오타이드 간 골격 내 인 원자를 갖지 않는 변형 RNA는 또한 올리고뉴클레오타이드인 것으로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형 iRNA는 이의 뉴클레오타이드 간 골격 내 인 원자를 가질 것이다,

[0204] 변형 RNA 골격은, 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 포함하는 다른 알킬 포스포네이트, 포스포네이트, 3'-아미노 포스포라미데이트 및 아미노알킬포스포라미데이트를 포함하는 포스포라미데이트, 티오노포스포라미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상적인 3'-5' 결합을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5'-결합 유사체, 및 인접한 뉴클레오타이드 단위의 쌍이 3'-5'에서 5'-3' 또는 2'-5'에서 5'-2'로 결합되는 역극성을 갖는 것들을 포함한다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리산 형태가 또한 포함된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 유리산 형태로 존재한다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 염 형태로 존재한다. 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 나트륨 염 형태로 존재한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제가 나트륨 염 형태로 존재하는 경우, 나트륨 이온은 제제에 존재하는 실질적으로 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 기에 대한 역이온으로서 제제에 존재한다. 실질적으로 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 결합이 나트륨 역이온을 갖는 제제는 나트륨 역이온 없이 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제가 나트륨 염 형태로 존재하는 경우, 나트륨 이온은 제제에 존재하는 모든 포스포디에스테르 및/또는 포스포로티오에이트 기에 대한 역이온으로서 제제에 존재한다.

[0205] 전술한 인-함유 결합의 제조를 교지하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 번호 제3,687,808호; 제4,469,863호;

제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호; 제5,587,361호; 제5,625,050호; 제6,028,188호; 제6,124,445호; 제6,160,109호; 제6,169,170호; 제6,172,209호; 제6,239,265호; 제6,277,603호; 제6,326,199호; 제6,346,614호; 제6,444,423호; 제6,531,590호; 제6,534,639호; 제6,608,035호; 제6,683,167호; 제6,858,715호; 제6,867,294호; 제6,878,805호; 제7,015,315호; 제7,041,816호; 제7,273,933호; 제7,321,029호; 및 미국 특허번호 RE39464호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0206] 그 안에 인 원자를 포함하지 않는 변형 RNA 골격은 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드 간 결합, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드 간 결합, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로시클릭 뉴클레오시드 간 결합에 의해 형성된 골격을 갖는다. 이들은 (부분적으로 뉴클레오시드의 당 부분으로부터 형성된) 모르폴리노 결합; 실록산 골격; 설파이드, 설폭사이드 및 설폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 설포네이트 및 설폰아미드 골격; 아미드 골격을 갖는 것들; 및 혼합 N, O, S, 및 CH₂ 성분 부분을 갖는 기타를 포함한다.

[0207] 앞서 말한 올리고뉴클레오시드의 제조를 교지하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,214,134호; 제5,216,141호; 제5,235,033호; 제5,64,562호; 제5,264,564호; 제5,405,938호; 제5,434,257호; 제5,466,677호; 제5,470,967호; 제5,489,677호; 제5,541,307호; 제5,561,225호; 제5,596,086호; 제5,602,240호; 제5,608,046호; 제5,610,289호; 제5,618,704호; 제5,623,070호; 제5,663,312호; 제5,633,360호; 제5,677,437호; 및 제5,677,439호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0208] 적합한 RNA 모사체가 본 명세서에 제공된 iRNA에 사용하기 위해 고려되며, 뉴클레오티드 단위의 당 및 뉴클레오시드 간 결합, 즉, 골격 둘 모두가 신규 기로 대체된다. 염기 단위는 적당한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 우수한 혼성화 특성을 갖는 것으로 나타난 RNA 모사체인 하나의 그러한 올리고머 화합물은 펩티드 핵산(PNA)으로서 지칭된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 골격은 아미드 함유 골격, 특히 아미노에틸글리신 골격으로 대체된다. 뉴클레오타임기는 보유하고 직접적으로 또는 간접적으로 골격의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 결합된다. PNA 화합물의 제조를 교지하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다. 본 발명의 iRNA에 사용하기에 적합한 추가 PNA 화합물이, 예를 들어, Nielsen 등의 문헌[*Science*, 1991, 254, 1497-1500]에 기술되어 있다.

[0209] 본 발명에서 특징화된 일부 구현에는 포스포로티오에이트 골격을 갖는 RNA 및 헤테로원자 골격을 갖는 올리고뉴클레오시드, 그리고 특히 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,489,677호의 --CH₂--NH--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--O--CH₂--[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 공지됨], --CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- 및 --N(CH₃)--CH₂--CH₂-- 및 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,602,240호의 아미드 골격을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 특징화된 RNA는 위에서 참조된 미국 특허번호 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 갖는다. 천연 포스포디에스테르 골격은 O-P(O)(OH)-OCH₂-로 나타낼 수 있다.

[0210] 변형 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. iRNA, 예를 들어, 본 명세서에서 특징화된 dsRNA는 2'-위치에서 하기 중 하나를 포함할 수 있다: OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알킬닐; 또는 O-알킬-O-알킬로, 여기서 알킬, 알케닐 및 알킬닐은 치환되거나 치환되지 않은 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알케닐 및 알킬닐일 수 있다. 예시적인 적합한 변형은 O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂를 포함하고, 여기서, n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에서 하기 중 하나를 포함한다: C₁ 내지 C₁₀ 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알크아릴, 아르알킬, O-알크아릴 또는 O-아르알킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬아릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 군, 리포터 군, 삽입제, iRNA의 약동학 성질을 개선시키기 위한 군, 또는 iRNA의 약

력학 성질을 개선시키기 위한 군, 및 유사한 성질을 갖는 기타 치환체. 일부 구현예에서, 변형은 2'-메톡시에톡시(2'-O--CH₂CH₂OCH₃, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로 공지됨)(Martin 등, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504 참조), 즉, 알콕시-알콕시 기를 포함한다. 또 다른 예시적인 변형은 본 명세서의 하기 실시예에 기술된 것과 같은, 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 2'-DMAOE로도 공지된 O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(당업계에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 공지됨), 즉, 2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₃)₂이다. 추가의 예시적인 변형은 다음을 포함한다: 5'-Me-2'-F 뉴클레오타이드, 5'-Me-2'-OMe 뉴클레오타이드, 5'-Me-2'-데옥시뉴클레오타이드(이 세 패밀리 R 및 S 이성체 모두); 2'-알콕시알킬; 및 2'-NMA(N-메틸아세트아미드).

[0211] 기타 변형은 2'-메톡시(2'-OCH₃), 2'-아미노프로폭시(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂), 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형은 또한 iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오타이드 상의 당의 3' 위치 또는 2'-5' 결합된 dsRNA 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토피라노실 당 대신에 시클로부틸 모이어티와 같은 당 모사체를 가질 수 있다. 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허번호 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이 중 일부가 본 출원에 공통적으로 통합된다. 이전 문헌의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0212] iRNA는 또한 뉴클레오염기(중중 당업계에서 단순히 "염기"로서 지칭됨) 변형 또는 치환을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "미변형" 또는 "천연" 뉴클레오염기는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형 뉴클레오염기는 합성 및 천연 뉴클레오염기, 예컨대 데옥시티미딘(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌 및 구아닌의 기타 알킬 유도체, 2-프로필 및 아데닌 및 구아닌의 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 아날 기타 8-치환 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌 및 7-다아자아데닌 및 3-테아자구아닌 및 3-테아자아데닌을 포함한다. 추가 뉴클레오염기는 미국 특허 제3,687,808호에 개시된 것들, Herdewijn, P.(ed.)의 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Wiley-VCH, 2008]에 개시된 것들, Kroschwitz, J. L.(ed.)의 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, 페이지 858-859, John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것들, Englisch 등의 문헌[Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 것들, Sanghvi, Y S. 및 Crooke, S. T.와 Lebleu, B.(Ed.)의 문헌[Chapter 15, dsRNA Research and Applications, 페이지 289-302, CRC Press, 1993]에 개시된 것들을 포함한다. 이들 뉴클레오염기 중 일부는 특히 발명에서 특징화된 올리고머 화합물의 결합 친화도를 증가시키는 데 유용하다. 이들은 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하는 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 예시적인 염기 치환이며, 이는 특히 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합될 때, 핵산 이중체 안정성을 0.6~1.2℃ 만큼 증가시키는 것으로 나타났다(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. 및 Lebleu, B.(Eds.)의 문헌[dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278]).

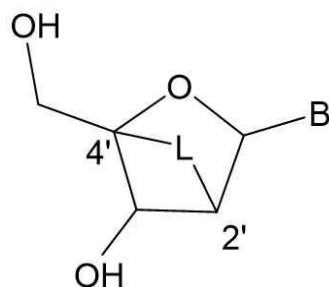
[0213] 전술한 변형 뉴클레오염기뿐만 아니라 다른 변형 뉴클레오염기의 특정 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 전술된 미국 특허번호 제3,687,808호, 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 제5,750,692호; 제6,015,886호; 제6,147,200호; 제6,166,197호; 제6,222,025호; 제6,235,887호; 제6,380,368호; 제6,528,640호; 제6,639,062호; 제6,617,438호; 제7,045,610호; 제7,427,672호; 및 제7,495,088호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 RNAi 제제는 또한 하나 이상의 이환식 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "이환식 당"은 인접하든 인접하지 않든, 2개의 탄소의 가교에 의해 형성된 고리에 의해 변형된 푸라노실 고리이다. "이환식 뉴클레오시드"("BNA")는 인접하든 인접하지 않든, 당 고리의 2개의 탄소 원자의 가교에 의해

형성된 고리를 포함하는 당 모이어티를 가져 이환식 고리 시스템을 형성하는 뉴클레오시드이다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를, 선택적으로는 2'-비환식 산소 원자를 통해 결합한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)을 포함할 수 있다. 잠금 핵산은 변형 리보스 모이어티를 갖는 뉴클레오타이드이고, 여기서 리보스 모이어티는 2' 및 4' 탄소를 결합하는 여분의 가교를 포함한다. 다시 말해, LNA는 4'-CH₂-O-2' 가교를 포함하는 이환식 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다.

본 구조는 3'-엔도 구조 형태에서 리보스를 효과적으로 "잠근다". siRNA로의 잠금 핵산의 첨가는 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고 오프-표적 효과를 감소시키는 것으로 나타났다(Elmen, J. 등의 문헌[(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439~447]; Mook, OR. 등의 문헌[(2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833~843]; Grunweller, A. 등의 문헌[(2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185~3193]). 본 발명의 폴리뉴클레오타이드에 사용하기 위한 이환식 뉴클레오시드의 예는 4'와 2' 리보실 고리 원자 사이에 가교를 포함하는 뉴클레오시드를 비제한적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 안티센스 폴리뉴클레오타이드 제제는 4'에서 2'로의 가교를 포함하는 하나 이상의 이환식 뉴클레오시드를 포함한다.

[0215] 잠금 뉴클레오시드는 구조식(입체화학 생략)으로 나타낼 수 있고,



[0216]

[0217] 여기서 B는 뉴클레오염기 또는 변형 뉴클레오염기이고, L은 2'-탄소를 리보오스 고리의 4'-탄소에 결합하는 결합기이다. 이러한 4'에서 2'로 가교된 이환식 뉴클레오시드의 예는 4'-(CH₂)-O-2'(LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2'(또한 "제한된 에틸" 또는 "cEt"로도 지칭됨) 및 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(및 이의 유사체; 예를 들어, 미국 특허 제7,399,845호를 참조함); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(및 이의 유사체; 예를 들어, 미국 특허 제8,278,283호를 참조함); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' 및 이의 유사체; 예를 들어, 미국 특허 제8,278,425호를 참조함); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(예를 들어, 미국 공개번호 제2004/0171570호를 참조함); 4'-CH₂-N(R)-O-2', 여기서 R은 H, C1-C12 알킬, 또는 질소 보호기이고(예를 들어, 미국 특허번호 제7,427,672호를 참조함); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(예를 들어, Chattopadhyaya 등의 문헌[*J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118~134]); 및 4'-CH₂-C(=CH₂)-2'(및 이의 유사체; 예를 들어, 미국 특허 제8,278,426호를 참조함)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 이전 문헌의 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0218] 잠금 핵산 뉴클레오타이드의 제조를 교시하는 추가의 대표적인 미국 특허 및 미국 공개는 다음을 포함하되 이들로 한정되지는 않으며: 미국 특허 제6,268,490호; 제6,525,191호; 제6,670,461호; 제6,770,748호; 제6,794,499호; 제6,998,484호; 제7,053,207호; 제7,034,133; 제7,084,125호; 제7,399,845호; 제7,427,672호; 제7,569,686호; 제7,741,457호; 제8,022,193호; 제8,030,467호; 제8,278,425호; 제8,278,426호; 제8,278,283호; 미국 특허 공개번호 제2008/0039618호; 및 미국 특허 공개 제2009/0012281호로, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0219] 예를 들어 α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 구성을 갖는 임의의 전술한 이환식 뉴클레오시드가 제조될 수 있다(WO 99/14226를 참조함).

[0220] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 제한된 에틸 뉴클레오타이드를 포함하도록 변형될 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, "구속된 에틸 뉴클레오타이드" 또는 "cEt"는 4'-CH(CH₃)-O-2' 가교를 포함하는 이환식 당 모이어티를 포함하는 잠금 핵산이다(즉, L은 전술한 구조식에 있음). 일 구현예에서, 제한된 에틸 뉴클레오타이드는 본 명세서에서 "S-cEt"로 지칭되는 S 형태로 존재한다.

[0221] 본 발명의 iRNA는 또한 하나 이상의 "형태적으로 제한된 뉴클레오타이드"("CRN")를 포함할 수 있다. CRN은 리보스의 C2' 및 C4' 탄소 또는 리보스의 C3 및 -C5' 탄소를 결합하는 링커를 갖는 뉴클레오타이드 유사체이다. CRN은

리보스 고리를 안정한 형태로 잠그고 mRNA에 대한 혼성화 친화성을 증가시킨다. 링커는 안정성과 친화성을 위한 최적의 위치에 산소를 배치하여 리보스 고리 퍼커링을 감소시키기에 충분한 길이이다.

[0222] 전술된 CRN의 특정 제조를 교시하는 대표적인 공개 공보는 미국 공개번호 제2013/0190383호; 및 PCT 공개 WO 2013/036868을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0223] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 UNA(잠김 해제된 핵산) 뉴클레오타이드인 하나 이상의 단량체를 포함한다. UNA는 잠김 해제된 비환형 핵산이고, 여기서 당의 임의의 결합은 제거되어 잠김 해제된 "당" 잔기를 형성한다. 일례에서, UNA는 또한 C1'-C4' 사이의 결합(즉, C1'과 C4' 탄소 사이의 공유 탄소-산소-탄소 결합)이 제거된 단량체를 포괄한다. 또 다른 예에서, 당의 C2'-C3' 결합(즉, C2'와 C3' 탄소 사이의 공유 탄소-탄소 결합)이 제거되었다(문헌[Nuc. Acids Symp. Series, 52, 133~134 (2008)] 및 Fluiter 등의 문헌[Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039] 참조).

[0224] UNA의 제조를 교시하는 대표적인 미국 공개 공보는 미국 특허번호 제8,314,227호; 및 미국 특허 공개번호 제2013/0096289호; 제2013/0011922호; 및 제2011/0313020호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된다.

[0225] RNA 분자의 말단에 대한 잠재적인 안정화 변형은 N-(아세틸아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-히드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3"-포스페이트, 역염기 dT(idT) 등을 포함할 수 있다. 해당 변형의 개시내용은 PCT 공개번호 WO 2011/005861에서 확인할 수 있다.

[0226] 본 발명의 iRNA의 뉴클레오타이드의 기타 변형은 iRNA의 안티센스 가닥 상의 5' 포스페이트 또는 5' 포스페이트 모방체, 예를 들어, 5'-말단 포스페이트 또는 포스페이트 모방체를 포함한다. 적합한 포스페이트 모방체는, 예를 들어, 미국 공개번호 제2012/0157511호에 개시되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조로서 통합된다.

[0227] A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형 iRNA

[0228] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제는, 예를 들어, 이의 각각의 전문이 본원에 참조로서 통합된, WO2013/075035에 개시된 것과 같은 화학적 변형을 갖는 제제를 포함한다. 본 명세서 및 WO2013/075035에서 알 수 있듯이, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프는 특히 절단 부위에서 또는 이의 부근에서 dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥으로 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은 경우에 따라 센스 또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. dsRNAi 제제는 예를 들어, 센스 가닥 상에서 선택적으로 GaINAc 유도체 리간드와 접합될 수 있다.

[0229] 보다 구체적으로, 이중 가닥 RNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 dsRNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위의 또는 그 부근의 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 갖도록 완전히 변형될 때, dsRNAi 제제의 유전자 침묵 활성이 관찰되었다.

[0230] 따라서, 본 발명은 표적 유전자(즉, CTNNB1 유전자)의 발현을 생체내에서 억제할 수 있는 이중 가닥 RNA 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각각의 가닥은, 예를 들어, 길이가 17~30개의 뉴클레오타이드, 길이가 25~30개의 뉴클레오타이드, 길이가 27~30개의 뉴클레오타이드, 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드, 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드, 길이가 19~21개의 뉴클레오타이드, 길이가 21~25개의 뉴클레오타이드, 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0231] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 통상적으로 이중체 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성하며, 이는 본원에서 "dsRNAi 제제"로도 지칭된다. dsRNAi 제제의 이중체 영역은, 예를 들어, 길이가 27~30개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~25개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19~21개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 21~25개의 뉴클레오타이드 쌍, 또는 길이가 21~23개의 뉴클레오타이드 쌍일 수 있는 이중체 영역일 수 있다. 또 다른 예에서, 이중체 영역은 길이가 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 및 27개의 뉴클레오타이드로부터 선택된다.

[0232] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 하나 또는 둘 모두의 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 둘 모두의 말단에서 하나 이상의 오버행 영역 또는 캡핑 군을 함유할 수 있다. 오버행은 독립적으로 길이가 1~6개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 2~6개의 뉴클레오타이드, 길이가 1~5개의 뉴클레오타이드, 길이가 2~5개의 뉴클레오타이드, 길이가 1~4개의 뉴클레오타이드, 길이가 2~4개의 뉴클레오타이드, 길이가 1~3개의 뉴클레오타이드, 길이가 2~3개의 뉴클레오타이드, 또는 길이가 1~2개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 오버행 영역은 위에서 제공된

것과 같이 연장된 오버행 영역을 포함할 수 있다. 오버행은 한 가닥이 다른 가닥보다 길거나 동일한 길이의 두 가닥이 엇갈려서 생긴 결과일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 이것은 표적화된 유전자 서열에 상보적일 수 있거나 또 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥은 또한, 예를 들어, 추가 염기에 의해 결합되어 헤어핀을 형성하거나, 다른 비염기 링커에 의해 결합될 수 있다.

[0233] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 오버행 영역에서의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로 2'-당 변형된 것, 예컨대 2'-F, 2'-O-메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 이의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 변형 또는 미변형 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0234] 예를 들어, TT는 어느 한 가닥의 어느 한 말단에 대해 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 이것은 표적화된 유전자 서열에 상보적일 수 있거나 또 다른 서열일 수 있다.

[0235] dsRNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 가닥 둘 모두에서 5'- 또는 3'- 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역(들)은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 갖는 2개의 뉴클레오타이드를 함유하고, 여기서 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 둘 모두의 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일부 구현예에서, 이 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일부 구현예에서, 이 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0236] dsRNAi 제제는 그 전체 안정성에 영향을 미치지 않으면서 RNAi의 간섭 활성을 강화할 수 있는 단일 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단 또는, 대안적으로 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치할 수 있다. RNAi는 안티센스 가닥의 5'-말단(즉, 센스 가닥의 3'-말단) 또는 그 반대로 위치한 둔화 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 갖고, 5'-말단은 둔화 말단이다. 이론에 의해 국한되고자 하는 것 없이, 안티센스 가닥의 5'-말단에서 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행에서 비대칭 둔화 말단은 RISC 공정으로 로딩되는 가이드 가닥을 선호한다.

[0237] 특정 구현예에서, dsRNAi는 길이가 19개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 7, 8, 9에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0238] 또 다른 구현예에서, dsRNAi 제제는 길이가 20개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 및 10에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0239] 또 다른 구현예에서, dsRNAi 제제는 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 이중 둔화-말단이고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 및 11에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0240] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 21개 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 23개 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 및 11에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 및 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, RNAi 제제의 하나의 말단은 둔화인 한편, 다른 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 일 구현예에서, 2개의 뉴클레오타이드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.

[0241] 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 3번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆에 쌍을 형성한 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 결합을 갖는다. 특정 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 각각의 잔기는 독립적으로, 예를 들어, 교호(alternating) 모티프에서 2'-

O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 임의로, dsRNAi 제제는 리간드(예컨대, GalNAc₃)를 추가로 포함한다.

- [0242] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 길이가 25~30개의 뉴클레오타이드 잔기이고, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)에서 시작하여 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개 리보뉴클레오타이드를 포함하고; 안티센스 가닥은 길이가 36~66개의 뉴클레오타이드 잔기이고, 3' 말단 뉴클레오타이드에서 시작하여 센스 가닥의 위치 1~23과 쌍을 형성하는 위치에 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하여 이중체를 형성하고; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않고, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않아 1~6개 뉴클레오타이드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 형성하지 않는 10~30개 연속 뉴클레오타이드를 포함하여, 10~30개 뉴클레오타이드 단일 가닥 5' 오버행을 형성하고; 적어도 센스 가닥 5' 말단 및 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하여, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 실질적으로 이중체된 영역을 형성하고; 안티센스 가닥은 이중 가닥 핵산이 포유류 세포 내로 도입되는 경우 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 안티센스 가닥 길이의 적어도 19개 리보뉴클레오타이드를 따라 표적 RNA에 충분히 상보적이고; 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며, 여기서 모티프의 적어도 하나는 절단 부위에서 또는 그 부근에서 일어난다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 부근에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.
- [0243] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 dsRNAi 제제는 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에 있는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프와 적어도 25 내지 최대 29개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제1 가닥 및 최대 30개 뉴클레오타이드인 길이를 갖는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 둔화 말단을 형성하고 제2 가닥은 제1 가닥보다 이의 3' 말단에서 1~4개 뉴클레오타이드가 더 길고, 이중체 영역은 길이가 적어도 25개의 뉴클레오타이드이고, 제2 가닥은 RNAi 제제가 포유류 세포 내로 도입되는 경우 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해 제2 가닥 길이의 적어도 19개 뉴클레오타이드를 따라 표적 mRNA에 충분히 상보적이고, dsRNAi 제제의 다이버 절단이 제2 가닥의 3'-말단을 포함하는 siRNA를 생성하여 포유류에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, dsRNAi 제제는 추가로 리간드를 포함한다.
- [0244] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에서 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, 여기서 모티프 중 하나는 센스 가닥 내 절단 부위에서 일어난다.
- [0245] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 또한 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, 여기서 모티프 중 하나는 안티센스 가닥 내 절단 부위에 또는 그 부근에서 일어난다.
- [0246] 길이가 19~23개의 뉴클레오타이드인 이중체 영역을 갖는 dsRNAi 제제의 경우, 안티센스 가닥의 절단 부위는 통상적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치 주변에 있다. 따라서 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 9, 10, 11 위치; 10, 11, 12 위치; 11, 12, 13 위치; 12, 13, 14 위치; 또는 13, 14, 15 위치에 일어날 수 있고, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단에서 첫 번째 뉴클레오타이드에서 시작하거나, 계수는 안티센스 가닥의 5'-말단에서 이중체 영역 내 첫 번째 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드에서 시작한다. 안티센스 가닥 내 절단 부위는 또한 5'-말단으로부터 dsRNAi 제제의 이중체 영역의 길이에 따라 변화할 수 있다.
- [0247] RNAi 제제의 센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있고; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 dsRNA 이중체를 형성할 때, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나의 모티프와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 중복을 갖도록 정렬될 수 있고, 즉, 센스 가닥 내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 안티센스 가닥 내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나와 염기쌍을 형성한다. 대안적으로, 적어도 2개의 뉴클레오타이드는 중복될 수 있거나, 모든 3개의 뉴클레오타이드는 중복될 수 있다.
- [0248] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 하나 초과 모티프를 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재할 수 있고, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본원에서 용어 "윙 변형"은 동일한 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 모티프로부터 분리된 가닥의 또 다른 부분에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 첫 번째 모티프에 인접하거나 적어도 하

나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우, 모티프의 화학적 작용은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우, 화학적 작용은 동일하거나 상이할 수 있다. 2개 이상의 링 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 링 변형이 존재하는 경우, 각각의 링 변형은 절단 부위에 또는 그 부근에 있는 첫 번째 모티프에 대해 하나의 말단에서 발생하거나 리드(lead) 모티프의 어느 한 측면 상에서 발생한다.

[0249] 센스 가닥과 마찬가지로, dsRNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형의 하나 초과 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에서 발생한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한 센스 가닥에 존재할 수 있는 링 변형과 유사한 정렬로 하나 이상의 링 변형을 포함할 수 있다.

[0250] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 링 변형은 통상적으로 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양 말단에 첫 번째 하나 또는 두 개의 말단 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

[0251] 다른 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 링 변형은 통상적으로 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양 말단에서 이중체 영역 내에 첫 번째 하나 또는 두 개의 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

[0252] dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 링 변형을 포함하는 경우, 링 변형은 이중체 영역의 동일한 말단 상에 있을 수 있고, 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 가질 수 있다.

[0253] dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 링 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 정렬되어 하나의 가닥에서 각각 두 개의 변형이 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는 이중체 영역의 하나의 말단 상에 있고; 하나의 가닥에서 각각 두 개의 변형이 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는 이중체 영역의 다른 말단 상에 있고; 하나의 가닥에서 두 개의 변형이 리드 모티프의 양측 상에 있으며, 이중체 영역에 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드의 중첩을 갖는다.

[0254] 일부 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는 동일하거나 상이한 변형으로 변형될 수 있으며, 이는 비-결합 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 모두 또는 결합 포스페이트 산소 중 하나 이상의 하나 이상의 변경; 리보스 당의 성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-히드록실의 변경; 포스페이트 모이어티를 "테포스포" 링커로 대량 대체; 천연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 포함할 수 있다.

[0255] 핵산은 서브유닛의 중합체이므로, 많은 변형, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티의 변형, 또는 포스페이트 모이어티의 비-결합 O의 변형이 핵산 내에서 반복되는 위치에서 발생한다. 일부 경우에, 변형은 핵산 내의 모든 대상체 위치에서 발생하지만, 많은 경우에 그렇지 않을 것이다. 예로서, 변형은 3'- 또는 5' 말단 위치에서만 발생할 수 있고, 말단 영역 내, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치에서 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역 또는 둘 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-결합 O 위치에서 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 또는 양쪽 말단에서만 발생할 수 있고, 말단 영역 내, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치에서 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5'- 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0256] 예를 들어, 안정성을 향상시키거나, 오버행에 특정 염기를 포함하거나, 변형 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 대리물을 단일 가닥 오버행에, 예를 들어, 5'- 또는 3'-오버행에, 또는 둘 모두에 포함하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서 3' 또는 5' 오버행의 염기 모두 또는 일부는, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형은, 예를 들어, 당염기에 공지된 변형을 갖는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 테옥시리보뉴클레오타이드, 2'-테옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 뉴클레오타이드의 리보당 대신 변형 2'-O-메틸의 사용, 및 포스페이트 군에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형의 사용을 포함할 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성일 필요는 없다.

[0257] 일부 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-테옥시, 2'-히드록실, 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형된다. 가닥은 하나 초과 변형을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔

기는 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형된다.

- [0258] 적어도 2개의 상이한 변형은 통상적으로 센스 가닥 및 안티센스 가닥 상에 존재한다. 그러한 2개의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 기타일 수 있다.
- [0259] 특정 구현예에서, N_a 또는 N_b 는 교호 패턴의 변형을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "교호 모티프"는 하나 이상의 변형을 갖는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 한 가닥의 교호 뉴클레오타이드 상에서 발생한다. 교호 뉴클레오타이드는 하나 걸러 뉴클레오타이드 당 하나 또는 3개 뉴클레오타이드 당 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C 각각이 뉴클레오타이드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교호 모티프는 "ABABABABAB...", "AABBAABBAAB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.
- [0260] 교호 모티프에 포함된 변형의 유형은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D 각각이 뉴클레오타이드 상에 한 가지 유형의 변형을 나타내는 경우, 교호 패턴, 즉, 다른 모든 뉴클레오타이드 상의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 각각은 "ABABAB...", "ACACAC..." "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등과 같은 교호 모티프 내 변형 중 몇 가지 가능성으로부터 선택될 수 있다.
- [0261] 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNAi 제제는 전환한 안티센스 가닥 상의 교호 모티프에 대한 변형 패턴에 비해 센스 가닥 상의 교호 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 전환(shift)은 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형 군이 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 군에 상응하도록 할 수 있고 그 반대의 경우도 마찬가지일 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스 내 안티센스 가닥과 쌍을 형성하는 경우, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5'에서 3'로 "ABABAB"로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 듀플렉스 영역 내 가닥의 5'에서 3'로 "BABABA"로 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥 내 교호 모티프는 가닥의 5'에서 3'로 "AABBAABB"로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥 내 교호 모티프는 이중체 영역 내 가닥의 5'에서 3'로 "BBAABBA"로 시작할 수 있어 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 변형 패턴의 완전하거나 부분적인 전환이 있다.
- [0262] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교호 모티프의 패턴을 포함하고, 이는 초기에 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교호 모티프의 변형에 대해 전환을 갖고, 초기에 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성하고, 그 반대도 마찬가지이다. 센스 가닥의 1 위치는 2'-F 변형으로 시작할 수 있고, 안티센스 가닥의 1 위치는 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.
- [0263] 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입하는 것은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 센스 또는 안티센스 가닥에 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입함으로써 센스 또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 이러한 방해는 표적 유전자에 대한 유전자 침묵 활성을 향상시킬 수 있다.
- [0264] 일부 구현예에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프가 임의의 가닥에 도입될 때, 모티프 옆의 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "... N_a YYY N_b ..."이며, 여기서 "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내고, " N_a " 및 " N_b "는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 옆의 뉴클레오타이드에 대한 변형을 나타내며, 여기서 N_a 및 N_b 는 동일하거나 상이한 변형일 수 있다. 대안적으로, Y 변형이 존재할 때 N_a 또는 N_b 가 존재하거나 부재할 있다.
- [0265] iRNA는 추가로 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 가닥의 임의의 위치의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥 모두의 임의의 뉴클레오타이드 상에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있고; 각각의 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 교호 패턴으로 발생할 수 있고; 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교호 패턴으로 뉴클레오타이드 간 연결 변형 둘 모두를 포함할 수 있다. 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 상이할 수 있고, 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴은 안티센스 가닥 상의 뉴클레오타이드 간 연결 변형의 교호 패턴에 상대적인 전환을 가질 수 있다. 일 구현예에서, 이중-가닥 RNAi 제제는 6-8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다. 일

부 구현예에서, 안티센스 가닥은 5'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함하고 3'-말단에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함하고, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단에서 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 포함한다.

[0266] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 갖는 2개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 간 연결 변형은 또한 오버행 뉴클레오타이드를 이중체 영역 내의 말단 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드와 연결하기 위해 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개, 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결을 통해 연결될 수 있고, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 오버행 뉴클레오타이드 옆에 있는 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드와 연결하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있다. 예를 들어, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 세 번째는 오버행 뉴클레오타이드 옆의 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드이다. 이들 말단 3개의 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단, 또는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있을 수 있다.

[0267] 일부 구현예에서, 2개 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 있고, 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결이 있을 수 있고, 여기서 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 3번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆에 쌍을 형성하는 뉴클레오타이드이다. 선택적으로, dsRNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 말단 3개의 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결을 갖는다.

[0268] 일 구현예에서, dsRNAi 제제는 이중체 내에서 표적과 미스매치(들), 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 이중체 영역에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 경향에 따라 순위가 매겨질 수 있다(예를 들어, 특정 쌍형성의 결합 또는 해리의 자유 에너지에 따라 가장 간단한 접근법은 개별 쌍을 기준으로 쌍을 검사하는 것이지만, 다음 이웃 또는 유사한 검정이 또한 사용될 수 있다). 해리를 촉진시키는 측면에서: A:U는 G:C 보다 바람직하고; G:U는 G:C 보다 바람직하고; I:C는 G:C 보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비-정준형 또는 정준형 이외의 쌍형성(본 명세서의 다른 곳에 기술된 것과 같이)은 정준형(A:T, A:U, G:C) 쌍형성 보다 바람직하고; 범용 염기를 포함하는 쌍형성은 정준형 쌍형성보다 바람직하다.

[0269] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제는 이중체의 5'-말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 하기를 포함하는 군으로부터 독립적으로 선택된 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 이중체 영역 내에서 처음 1, 2, 3, 4, 또는 5개 염기쌍 중 적어도 하나를 포함한다: A:U, G:U, I:C, 및 미스매치쌍, 예를 들어, 비-정준형 또는 정준형 쌍형성 이외의 것 또는 범용 염기를 포함하는 쌍.

[0270] 특정 구현예에서, 안티센스 가닥 내 5'-말단으로부터 이중체 영역 내의 1 위치에 있는 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로부터 선택된다. 대안적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 이중체 영역 내의 처음 1, 2, 또는 3개 염기쌍 중 적어도 하나는 AU 염기쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 이중체 영역 내의 처음 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0271] 또 다른 구현예에서, 센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시티미딘(dT)이거나 안티센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시티미딘(dT)이다. 예를 들어, 데옥시티미딘 뉴클레오타이드의 짧은 서열, 예를 들어, 센스, 안티센스, 또는 두 가닥 모두의 3'-말단 상의 2개의 dT 뉴클레오타이드가 있다.

[0272] 특정 구현예에서, 센스 가닥 서열은 식 I로 나타낼 수 있으며:

[0273] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-(X X X)}_i\text{-}N_b\text{-Y Y Y-N}_b\text{-(Z Z Z)}_j\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \text{ (I)}$

[0274] 식 중:

[0275] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0276] p 및 q는 각각 독립적으로 0~6이고;

[0277] 각각의 N_a 는 독립적으로 0~25개 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형 뉴클레오타이드를 포함하고;

- [0278] 각각의 N_b 는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;
- [0279] 각각의 n_p 및 n_q 는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;
- [0280] 여기서 N_b 및 Y 는 동일한 변형을 갖지 않고;
- [0281] XXX, YYY, 및 ZZZ 각각은 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 일 구현예에서, YYY는 모두 2'-F 변형 뉴클레오타이드이다.
- [0282] 일부 구현예에서, N_a 또는 N_b 는 교호 패턴의 변형을 포함한다.
- [0283] 일부 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 이의 부근에서 존재한다. 예를 들어, dsRNAi 제제가 길이가 17~23개의 뉴클레오타이드인 이중체 영역을 갖는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에서 발생할 수 있고(예를 들어, 위치 6, 7, 8; 7, 8, 9; 8, 9, 10; 9, 10, 11; 10, 11, 12; 또는 11, 12, 13에서 발생할 수 있음), 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터, 5'-말단으로부터 시작하거나; 선택적으로, 계수는 이중체 영역 내 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 5'-말단으로부터 시작한다.
- [0284] 일 구현예에서, i 는 1이고 j 는 0이거나, i 는 0이고 j 는 1이거나, i 및 j 둘 모두는 1이다. 센스 가닥은 따라서 다음 식으로 나타낼 수 있다:
- [0285] 5' n_p - N_a -YYY- N_b -ZZZ- N_a - n_q 3' (Ib);
- [0286] 5' n_p - N_a -XXX- N_b -YYY- N_a - n_q 3' (Ic); 또는
- [0287] 5' n_p - N_a -XXX- N_b -YYY- N_b -ZZZ- N_a - n_q 3' (Id).
- [0288] 센스 가닥을 식 (Ib)로 나타내는 경우, N_b 는 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0289] 센스 가닥을 식 (Ic)로 나타내는 경우, N_b 는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0290] 센스 가닥을 식 (Id)로 나타내는 경우, 각각의 N_b 는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 일 구현예에서, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0291] X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0292] 다른 구현예에서, i 는 0이고, j 는 0이고, 센스 가닥은 하기 식으로 나타낼 수 있다:
- [0293] 5' n_p - N_a -YYY- N_a - n_q 3' (Ia).
- [0294] 센스 가닥을 식 (Ia)로 나타내는 경우, 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0295] 일 구현예에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 식 (II)로 나타낼 수 있으며:
- [0296] 5' n_q '- N_a '-(Z'Z'Z') $_k$ - N_b '-Y'Y'Y'- N_b '(X'X'X') $_l$ - N_a - n_p '3' (II)
- [0297] 식 중:
- [0298] k 및 l 는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0299] p' 및 q' 는 각각 독립적으로 0~6이고;
- [0300] 각각의 N_a '는 독립적으로 0~25개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의

서열은 적어도 2개의 상이하게 변형 뉴클레오타이드를 포함하고;

[0301] 각각의 N_b' 는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고;

[0302] 각각의 n_p' 및 n_q' 는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;

[0303] 여기서 N_b' 및 Y' 는 동일한 변형을 갖지 않고;

[0304] $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$, 및 $Z'Z'Z'$ 는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.

[0305] 일부 구현예에서, N_a' 또는 N_b' 는 교호 패턴의 변형을 포함한다.

[0306] $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 예를 들어, dsRNAi 제제가 길이가 17~23개의 뉴클레오타이드인 이중체 영역을 갖는 경우, $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에서 발생할 수 있고, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터, 5'-말단으로부터 시작하거나; 선택적으로, 계수는 이중체 영역 내 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 5'-말단으로부터 시작한다. 일 구현예에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 위치 11, 12, 13에서 발생한다.

[0307] 특정 구현예에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 모든 2'-OMe 변형 뉴클레오타이드이다.

[0308] 특정 구현예에서, k 는 1이고 l 은 0이거나, k 는 0이고 l 은 1이거나, k 및 l 둘 모두는 1이다.

[0309] 안티센스 가닥은 따라서 하기의 식으로 나타낼 수 있다:

[0310] 5' $n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p'$ 3' (IIb);

[0311] 5' $n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p'$ 3' (IIc); 또는

[0312] 5' $n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-N_a'-n_p'$ 3' (IId).

[0313] 안티센스 가닥을 식 (IIb)로 나타내는 경우, N_b' 은 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a' 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0314] 안티센스 가닥을 식 (IIc)로 나타내는 경우, N_b' 는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a' 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0315] 안티센스 가닥을 식 (IId)로 나타내는 경우, 각각의 N_b' 는 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a' 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 일 구현예에서, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0316] 또 다른 구현예에서, k 는 0이고 l 은 0이고, 안티센스 가닥은 하기 식으로 나타낼 수 있다:

[0317] 5' $n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q'$ 3' (Ia).

[0318] 안티센스 가닥을 식 (IIa)로 나타내는 경우, 각각의 N_a' 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0319] X' , Y' 및 Z' 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0320] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오타이드는 LNA, CRN, UNA, cEt, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-히드록실, 또는 2'-플루오로로 독립적으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오타이드는 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 각각의 X , Y , Z , X' , Y' 및 Z' 는 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.

- [0321] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제의 센스 가닥은 이중체 영역이 21개 뉴클레오타이드인 경우에 가닥의 9, 10, 및 11 위치에서 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있고, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 이중체 영역 내에서 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 시작하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 추가로 이중체 영역의 반대 말단에 웁 변형으로서 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 포함할 수 있고; XXX 및 ZZZ는 각각 독립적으로 2'-OMe-변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0322] 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에서 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있고, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 임의로, 계수는 5'-말단으로부터 이중체 영역 내에서 제1 쌍형성 뉴클레오타이드에서 시작하고; Y'는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 추가로 이중체 영역의 반대 말단에 웁 변형으로서 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 포함할 수 있고; X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe-변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0323] 위의 식 (Ia), (Ib), (Ic), 및 (Id) 중 어느 하나에 의해 나타낸 센스 가닥은 이중체를 형성하고, 여기서 안티센스 가닥은 각각 식 (IIa), (IIb), (IIc), 및 (IId) 중 어느 하나에 의해 나타낸다.
- [0324] 따라서, 발명의 방법에 사용하기 위한 dsRNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있고, 각각의 가닥은 14 내지 30개 뉴클레오타이드를 갖고, iRNA 이중체는 하기 식 (III)에 의해 표시되며:
- [0325] 센스: 5' n_p -N_a-(XXX)_i-N_b-YYY-N_b-(ZZZ)_j-N_a-n_q 3'
- [0326] 안티센스: 3' n_p '-N_a'-(X'X'X')_k-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')_l-N_a'-n_q' 5'
- [0327] (III)
- [0328] 식 중:
- [0329] i, j, k, 및 l는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0330] p, p', q, 및 q'는 각각 독립적으로 0~6이고;
- [0331] 각각의 N_a 및 N_a'는 독립적으로 0~25개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고;
- [0332] 각각의 N_b 및 N_b'는 독립적으로 0~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 나타내고;
- [0333] 여기서, 각각의 n_p', n_p, n_q', 및 n_q는 이의 각각이 존재하거나 존재하지 않을 수 있고, 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내고;
- [0334] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0335] 일 구현예에서, i는 0이고 j는 0이거나; i는 1이고 j는 0이거나; i는 0이고 j는 1이거나; i 및 j 둘 모두는 0이거나; i 및 j 둘 모두는 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고 l는 0이거나; k는 1이고 l는 0이고; k는 0이고 l는 1이거나; k 및 l 둘 모두는 0이거나; k 및 l 둘 모두는 1이다.
- [0336] iRNA 이중체를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기 식을 포함한다:
- [0337] 5' N_p-N_a-YYY-N_a-n_q 3'
- [0338] 3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'n_q' 5'
- [0339] (IIIa)
- [0340] 5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'
- [0341] 3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'n_q' 5'
- [0342] (IIIb)

- [0343] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-XXX-}N_b\text{-YYY-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3'$
- [0344] $3' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-X'X'X'-}N_b\text{-Y'Y'Y'-}N_a\text{ } n_q \text{ } 5'$
- [0345] (IIIc)
- [0346] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-XXX-}N_b\text{-YYY-}N_b\text{-ZZZ-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3'$
- [0347] $3' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-X'X'X'-}N_b\text{-Y'Y'Y'-}N_b\text{-Z'Z'Z'-}N_a\text{-}n_q \text{ } 5'$
- [0348] (IIId)
- [0349] dsRNAi 제제를 식 (IIIa)로 나타내는 경우, 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15, 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0350] dsRNAi 제제를 식 (IIIb)로 나타내는 경우, 각각의 N_b 는 독립적으로 1~10, 1~7, 1~5, 또는 1~4개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0351] dsRNAi 제제를 식 (IIIc)로 나타내는 경우, 각각의 N_b , N_b' 는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0352] dsRNAi 제제를 식 (IIId)로 나타내는 경우, 각각의 N_b , N_b' 는 독립적으로 0~10, 0~7, 0~10, 0~7, 0~5, 0~4, 0~2, 또는 0개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a , N_a' 는 독립적으로 2~20, 2~15 또는 2~10개의 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각각의 N_a , N_a' , N_b , 및 N_b' 는 독립적으로 교호 패턴의 변형을 포함한다.
- [0353] 식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)의 X, Y, 및 Z 각각은 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0354] dsRNAi 제제를 식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)로 나타내는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Y 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0355] dsRNAi 제제를 식 (IIIb) 또는 식 (IIId)로 나타내는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; Z 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0356] dsRNAi 제제를 식 (IIIc) 또는 식 (IIId)로 나타내는 경우, X 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오타이드 중 적어도 2개는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; X 뉴클레오타이드 중 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.
- [0357] 특정 구현예에서, Y 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상에서의 변형과 상이하거나, Z 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상에서의 변형과 상이하거나, X 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 X' 뉴클레오타이드 상에서의 변형과 상이하다.
- [0358] 특정 구현예에서, dsRNAi 제제를 식 (IIId)로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제를 식 (IIId)로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, $n_p' > 0$ 이고 적어도 하나의 n_p' 는 인접 뉴클레오타이드에 포스포리토에이트 결합을 통해 결합된다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제를 식 (IIId)로 나타내는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, $n_p' > 0$ 이고 적어도 하나의 n_p' 는 인접 뉴클레오타이드에 포스포리토에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커(후술됨)를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다. 다른 구현예에서, RNAi

제제를 식 (IIId)로 나타내는 경우, Na 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, $n_p' > 0$ 이고 적어도 하나의 n_p' 는 인접 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다.

[0359] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제를 식 (IIIa)로 나타내는 경우, Na 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, $n_p' > 0$ 이고 적어도 하나의 n_p' 는 인접 뉴클레오타이드에 포스포로티오에이트 결합을 통해 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 접합된다.

[0360] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)로 나타낸 적어도 2개의 이중체를 함유하는 다량체이고, 여기서 이중체는 링커에 의해 결합된다. 링커는 절단가능하거나 절단가능하지 않을 수 있다. 선택적으로, 다량체는 추가로 리간드를 포함한다. 이중체 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 이중체 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

[0361] 일부 구현예에서, dsRNAi 제제는 식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId)로 나타낸 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 이중체를 함유하는 다량체이고, 여기서 이중체는 링커에 의해 연결된다. 링커는 절단가능하거나 절단가능하지 않을 수 있다. 선택적으로, 다량체는 추가로 리간드를 포함한다. 이중체 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 이중체 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

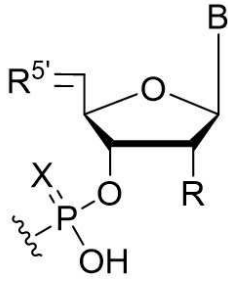
[0362] 일 구현예에서, 식 (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), 및 (IIId) 중 적어도 하나로 나타낸 2개의 dsRNAi 제제는 5' 말단, 및 3' 말단의 하나 또는 둘 모두에서 서로 연결되고, 선택적으로 리간드에 접합된다. 제제의 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적화할 수 있거나; 제제의 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적화할 수 있다.

[0363] 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 함유하는 적은 수의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2'-플루오로 변형을 갖는 10개 이하의 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 예를 들어, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 4개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 6개 뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 특정 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 6개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 4개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드를 함유한다.

[0364] 다른 구현예에서, 발명의 RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 함유하는 매우 낮은 수의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2'-플루오로 변형을 함유하는 2개 이하의 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 예를 들어, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 0개의 뉴클레오타이드 중 2개, 1개를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, RNAi 제제는 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 0개 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥에서 2'-플루오로 변형을 갖는 2개 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다.

[0365] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다량체 iRNA가 다양한 공개 문헌에 기술되어 있다. 이러한 공개 문헌은 WO2007/091269, 미국 특허 제7,858,769호, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887, 및 WO2011/031520를 포함하고, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0366] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 본 명세서에 기술된 것과 같은 RNAi 제제의 비닐 포스포네이트(VP) 변형을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 발명의 5'-비닐 포스포네이트 변형 뉴클레오타이드는 하기의 구조를 가지며:



[0367]

[0368]

식 중 X는 O 또는 S이고;

[0369]

R은 수소, 히드록시, 플루오로, 또는 C₁₋₂₀알콕시(예를 들어, 메톡시 또는 n-헥사데실옥시)이고;

[0370]

R^{5'}은 =C(H)-P(O)(OH)₂이고, C5' 탄소와 R^{5'} 사이의 이중 결합은 E 또는 Z 배향(예를 들어, E 배향)으로 있고;

[0371]

B는 뉴클레오타이드 또는 변형된 뉴클레오타이드이고, 선택적으로 여기서 B는 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민 또는 우라실이다.

[0372]

본 발명의 비닐 포스포네이트는 발명의 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 비닐 포스포네이트는, 선택적으로, dsRNA의 안티센스 가닥의 5' 말단에서 dsRNA의 안티센스 가닥에 부착된다.

[0373]

비닐 포스포네이트 변형은 또한 본 발명의 조성물 및 방법을 위해 고려된다. 예시적인 비닐 포스포네이트 구조는 선행하는 구조를 포함하며, 여기서 R5'는 =C(H)-OP(O)(OH)₂이고, C5' 탄소와 R5' 사이의 이중 결합은 E 또는 Z 배향(예를 들어, E 배향)이다.

[0374]

하기에서 더 상세히 기술된 것과 같이, 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 iRNA로의 접합을 함유하는 iRNA는 iRNA의 하나 이상의 성질을 최적화할 수 있다. 많은 경우에, 탄수화물 모이어티는 iRNA의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들어, iRNA의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 서브유닛의 리보스 당은 또 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드가 부착된 비-탄수화물(예컨대, 환형) 캐리어로 대체될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 그렇게 대체된 리보뉴클레오타이드 서브유닛은 본 명세서에서 리보스 대체 변형 서브유닛(RRMS)으로 지칭된다. 환형(cyclic) 담체는 탄소환식 고리 시스템일 수 있고, 즉 모든 고리(ring) 원자는 탄소 원자 또는 헤테로 환형(heterocyclic) 고리 시스템이고, 즉 하나 이상의 고리 원자는 헤테로원자, 예를 들어 질소, 산소, 황일 수 있다. 환형 담체는 단환식(monocyclic) 고리 시스템일 수 있거나, 2개 이상의 고리, 예를 들어, 융합된 고리를 함유할 수 있다. 환형 캐리어는 완전히 포화된 고리 시스템일 수 있거나, 이것은 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있다.

[0375]

리간드는 담체를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 캐리어는 (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 예컨대 2개의 "골격 부착점" 및 (ii) 적어도 하나의 "테더링 부착점"을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "골격 부착점"은 작용기, 예를 들어, 히드록실 기, 또는 일반적으로 이를 위해 이용가능한 결합을 지칭하고, 이는 골격, 예를 들어, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형 포스페이트, 예를 들어 황 함유 골격으로의 캐리어의 혼입에 적합하다. 일부 구현예에서 "테더링 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는, 환형 캐리어의 구성 고리 원자, 예를 들어, 탄소 원자 또는 헤테로원자(골격 부착점을 제공하는 원자와 구별됨)를 지칭한다. 모이어티는 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고사카라이드, 또는 폴리사카라이드일 수 있다. 임의로, 선택된 모이어티는 환형 캐리어로의 삽입 테더에 의해 연결된다. 따라서, 환형 캐리어는 종종 작용기, 예를 들어, 아미노 기를 포함하거나, 일반적으로 또 다른 화학적 실체, 예를 들어, 구성 고리에 대한 리간드의 혼입 또는 테더링에 적합한 결합을 제공할 것이다.

[0376]

iRNA는 캐리어를 통해 리간드에 접합될 수 있으며, 여기서 캐리어는 환형 기 또는 비환형(acyclic) 기일 수 있다. 일 구현예에서, 환형 기는 피롤리딘, 파라졸리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피페라지딘, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 퀴놀살리딘, 피리다지노일, 테트라히드로푸릴, 및 데칼린으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 비환형 기는 세리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격이다. PCT/US12/068491

[0377]

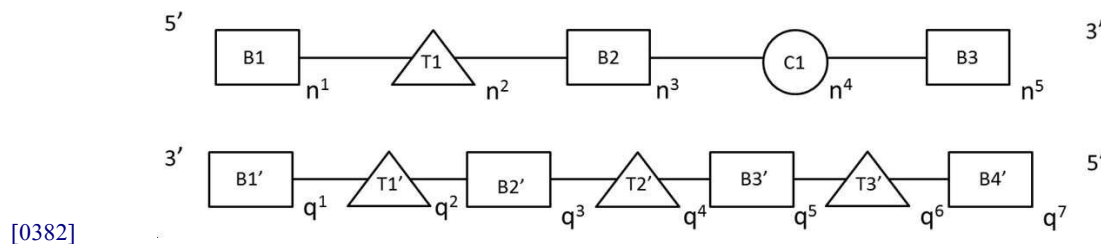
i. 열 불안정화 변형

[0378] 특정 구현예에서, dsRNA 분자는 안티센스 가닥의 시드 영역에 열 불안정화 변형을 혼입시킴으로써 RNA 간섭에 대해 최적화될 수 있다. 본원에서 사용되는 것과 같이, "시드 영역"은 참조된 가닥의 5' 말단의 위치 2~9 또는 참조된 가닥의 5' 말단의 위치 2~8을 의미한다. 예를 들어, 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 시드 영역에 혼입되어 오프-타겟 유전자 침묵을 감소시키거나 억제할 수 있다.

[0379] 용어 "열 불안정화 변형(들)"은 dsRNA이 그러한 변형(들)을 갖지 않는 dsRNA의 전체 용융 온도(T_m)보다 낮은 T_m 을 갖도록 하는 변형(들)을 포함한다. 예를 들어, 열 불안정화 변형(들)은 dsRNA의 T_m 을 1~4°C, 예컨대 1, 2, 3 또는 4도만큼 감소시킬 수 있다. 또한, 용어 "열 불안정화 뉴클레오타이드"는 하나 이상의 열 불안정화 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 지칭한다.

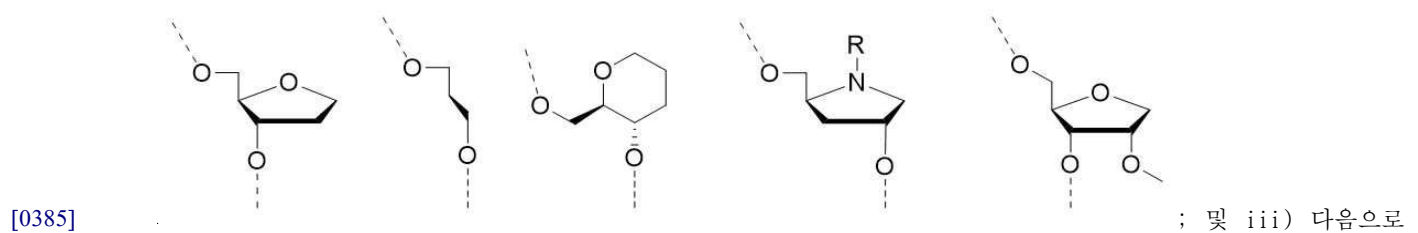
[0380] 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수하여 처음 9개 뉴클레오타이드 위치 내 이중체의 적어도 하나의 열 불안정화 변형을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 dsRNA가 오프-표적 유전자 침묵 활성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일부 구현예에서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 5' 영역의 처음 9개 뉴클레오타이드 위치 내 이중체의 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상)의 열 불안정화 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중체의 하나 이상의 열 불안정화 변형(들)은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 2~9, 예컨대 위치 4~8에 위치한다. 일부 추가의 구현예에서, 이중체의 열 불안정화 변형(들)은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 6, 7 또는 8에 위치한다. 또 일부 추가의 구현예에서, 이중체의 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 7에 위치한다. 일부 구현예에서, 이중체의 열 불안정화 변형은 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 2, 3, 4, 5 또는 9에 위치한다.

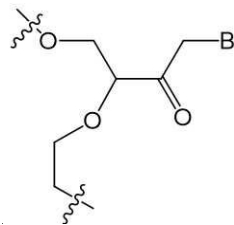
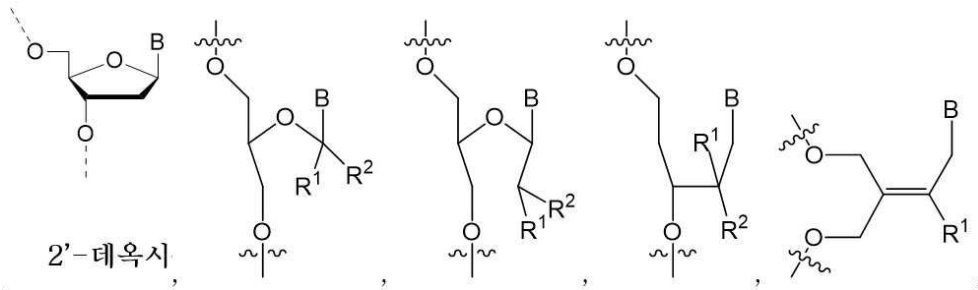
[0381] iRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14 내지 40개 뉴클레오타이드를 갖는다. RNAi 제제는 식 (L)로 나타낼 수 있다:



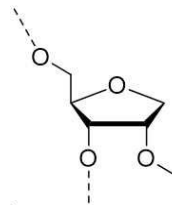
[0383] 식 (L)에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 독립적으로 2'-O-알킬, 2'-치환 알콕시, 2'-치환 알킬, 2'-할로, ENA, 및 BNA/LNA로 이루어진 군으로부터 선택된 변형을 함유하는 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 2'-OMe 변형을 함유한다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4'는 각각 2'-OMe 또는 2'-F 변형을 함유한다. 일 구현예에서, B1, B2, B3, B1', B2', B3', 및 B4' 중 적어도 하나는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA, 2'-O-CH₂C(O)N(Me)H) 변형을 함유한다.

[0384] C1은 안티센스 가닥의 시드 영역에 대항하는 부위(즉, 안티센스 가닥의 5'-말단의 위치 2~8 또는 참조된 가닥의 5'-말단의 위치 2~9에)에 위치하는 열 불안정화 뉴클레오타이드이다. 예를 들어, C1은 안티센스 가닥의 5'-말단의 위치 2~8에서 뉴클레오타이드와 쌍을 이루는 센스 가닥의 위치에 있다. 일 실시예에서, C1은 센스 가닥의 5'-말단으로부터 위치 15에 있다. C1 뉴클레오타이드는 무염기성 변형; 듀플렉스에서 반대 뉴클레오타이드를 갖는 미스매치; 및 당 변형, 예컨대 2'-데옥시 변형 또는 비환형 뉴클레오타이드, 예를 들어, 잠김 해제된 핵산(UNA) 또는 글리세롤 핵산(GNA)을 포함할 수 있는 열 불안정화 변형을 갖는다. 일 구현예에서, C1은 i) 안티센스 가닥에서 반대 뉴클레오타이드를 갖는 미스매치; ii) 다음으로 이루어진 군:





으로부터 선택된 당 변형으로 이루어진 군으로부터 선택된 열 불안정화 변형을 갖고, 여기서 B는 변형 또는 미변형 않은 뉴클레오타이드이고, R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, OR_3 , 또는 알킬이고; R_3 은 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 당이다. 일 구현예에서, C1에서의 열 불안정화 변형은 G:G, G:A, G:U, G:T, A:A, A:C, C:C, C:U, C:T, U:U, T:T, 및 U:T로 이루어진 군으로부터 선택된 미스매치이고; 선택적으로, 미스매치 쌍 내의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 2'-데옥시 뉴클레오타이드이다.



일 실시예에서, C1에서의 열 불안정화 변형은 GNA 또는 이다.

T1, T1', T2', 및 T3'은 각각 독립적으로 뉴클레오타이드에 2'-OMe 변형의 입체 벌크 이하인 입체 벌크를 제공하는 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 나타낸다. 입체 벌크는 변형의 입체 효과의 합을 지칭한다. 뉴클레오타이드의 변형의 입체 효과를 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 변형은 뉴클레오타이드의 리보스 당의 2' 위치에 있을 수 있거나, 비-리보스 뉴클레오타이드, 비환형 뉴클레오타이드, 또는 리보스 당의 2' 위치와 유사하거나 동등한 뉴클레오타이드의 골격에 대한 변형일 수 있고, 뉴클레오타이드에 2'-OMe 변형의 입체 벌크보다 이하인 입체 벌크를 제공한다. 예를 들어, T1, T1', T2', 및 T3'은 DNA, RNA, LNA, 2'-F, 및 2'-F-5'-메틸로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일 구현예에서, T1은 DNA이다. 일 구현예에서, T1'은 DNA, RNA 또는 LNA이다. 일 구현예에서, T2'는 DNA 또는 RNA이다. 일 구현예에서, T3'은 DNA 또는 RNA이다.

n^1 , n^3 , 및 q^1 은 독립적으로 길이가 4 내지 15개의 뉴클레오타이드이다.

n^5 , q^3 , 및 q^7 은 독립적으로 길이가 1~6개의 뉴클레오타이드(들)이다.

n^4 , q^2 , 및 q^6 은 독립적으로 길이가 1~3개의 뉴클레오타이드(들)이고; 대안적으로, n^4 는 0이다.

q^5 는 독립적으로 길이가 0~10개의 뉴클레오타이드(들)이다.

n^2 및 q^4 는 독립적으로 길이가 0~3개의 뉴클레오타이드(들)이다.

대안적으로, n^4 는 길이가 0~3개의 뉴클레오타이드(들)이다.

일 구현예에서, n^4 는 0일 수 있다. 일 실시예에서, n^4 는 0이고, q^2 및 q^6 은 1이다. 또 다른 예에서, n^4 는 0이고, q^2 및 q^6 은 1이고, 센스 가닥의 위치 1~5 내에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

- [0396] 일 구현예에서, n^4 , q^2 , 및 q^6 은 각각 1이다.
- [0397] 일 구현예에서, n^2 , n^4 , q^2 , q^4 , 및 q^6 은 각각 1이다.
- [0398] 일 구현예에서, C1은 센스 가닥이 길이가 19~22개의 뉴클레오티드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단의 위치 14~17에 있고, n^4 는 1이다. 일 구현예에서, C1은 센스 가닥의 5'-말단의 위치 15에 있다.
- [0399] 일 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에서 시작한다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6 은 1과 같다.
- [0400] 일 구현예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작한다. 일 실시예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2 은 1과 같다.
- [0401] 예시적인 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에서 시작하고, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작한다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에서 시작하고, q^6 은 1과 같고, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에서 시작하고, q^2 는 1과 같다.
- [0402] 일 구현예에서, T1' 및 T3'는 길이가 11개의 뉴클레오티드에 의해 분리된다(즉, T1' 및 T3' 뉴클레오티드를 계수하지 않음).
- [0403] 일 구현예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있다. 일 실시예에서, T1'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2 는 1과 같고, 변형은 2' 위치 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스보다 덜 입체적인 벌크를 제공한다.
- [0404] 일 구현예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있다. 일 실시예에서, T3'은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6 은 1과 같고, 변형은 2' 위치 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 하거나 동등한 입체적인 벌크를 제공한다.
- [0405] 일 구현예에서, T1은 센스 가닥의 절단 부위에 있다. 일 실시예에서, T1은 센스 가닥이 길이가 19~22개의 뉴클레오티드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있고, n^2 는 1이다. 예시적인 구현예에서, T1은 센스 가닥이 길이가 19~22개의 뉴클레오티드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있는 센스 가닥의 절단 부위에 있고, n^2 는 1이다.
- [0406] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6~10에 있고, q^4 는 1이다.
- [0407] 예시적인 구현예에서, T1은, 예를 들어, 센스 가닥이 길이가 19~22개의 뉴클레오티드인 경우, 센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 11에 있는 센스 가닥의 절단 부위에 있고, n^2 는 1이고; T1'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 14에 있고, q^2 는 1과 같고, T1'에 대한 변형은 리보스 당의 2' 위치에 또는 비-리보스 내의 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 입체적인 벌크를 제공하고; T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 6~10에 있고, q^4 는 1이고; T3'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 2에 있고, q^6 는 1과 같고, T3'에 대한 변형은 2' 위치에 또는 비-리보스 내 위치에 있고, 비환형 또는 골격은 2'-OMe 리보스 보다 덜 하거나 동등한 입체적인 벌크를 제공한다.
- [0408] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 8에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 8에서 시작하고, q^4 는 2이다.
- [0409] 일 구현예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 9에서 시작한다. 일 실시예에서, T2'는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 위치 9에 있고, q^4 는 1이다.
- [0410] 일 구현예에서, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6

은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내에서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0411] 일 구현예에서, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0412] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다.

[0413] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0414] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 6이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 7이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'은 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다.

[0415] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 6이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 7이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0416] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 6이고, T3'는 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다.

[0417] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 6이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0418] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 5이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 선택적으로, 안티센스 가닥의 3'-말단에 적어도 2개의 추가 TT를 갖는다.

[0419] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 5이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 1이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 선택적으로, 안티센스 가닥의 3' 말단에 적어도 2개의 추가 TT를 갖고; 센스 가닥의 위치 1~5 내에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0420] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다.

[0421] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0422] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다.

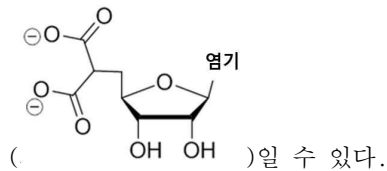
[0423] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포

로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

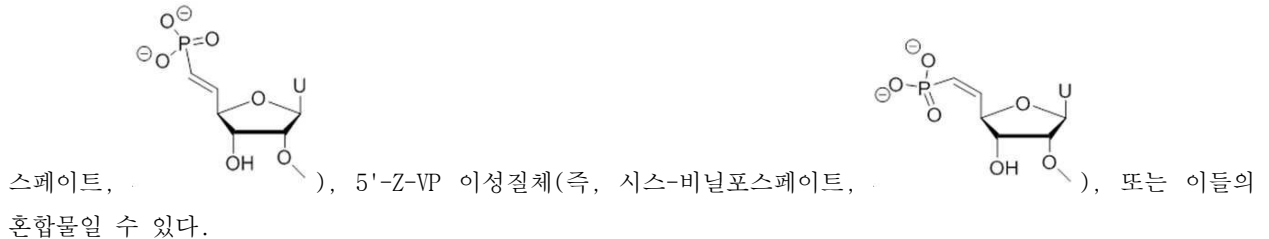
[0424] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다.

[0425] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18-23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다.

[0426] RNAi 제제는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 인 함유기를 포함할 수 있다. 5'-말단 인 함유기는 5'-말단 포스페이트(5'-P), 5'-말단 포스포로티오에이트(5'-PS), 5'-말단 포스포로디티오에이트(5'-PS₂), 5'-말단 비닐포스포네이트(5'-VP), 5'-말단 메틸포스포네이트(MePhos), 또는 5'-데옥시-5'-C-말로닐



[0427] 5'-말단 인 함유 기가 5'-말단 비닐포스포네이트(5'-VP)인 경우, 5'-VP는 5'-E-VP 이성질체(즉, 트랜스-비닐포



[0428] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 가닥의 5'-말단에 인 함유기를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 5'-말단에 인 함유 기를 포함한다.

[0429] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-P를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-P를 포함한다.

[0430] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-PS를 포함한다.

[0431] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-E-VP를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-Z-VP를 포함한다.

[0432] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS₂를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-PS₂를 포함한다.

[0433] 일 구현예에서, RNAi 제제는 5'-PS₂를 포함한다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 안티센스 가닥에 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0434] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0435] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0436] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0437] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

[0438] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0439] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0440] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는

또한 5'-PS를 포함한다.

[0441] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0442] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

[0443] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0444] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0445] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. dsRNA 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0446] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

- [0447] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.
- [0448] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.
- [0449] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.
- [0450] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.
- [0451] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0452] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

- [0453] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-테옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.
- [0454] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.
- [0455] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.
- [0456] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0457] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. dsRNAi RNA 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.
- [0458] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-테옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.
- [0459] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포

로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0460] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS를 포함한다.

[0461] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0462] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

[0463] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0464] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0465] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0466] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0467] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

[0468] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'는 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 는 4이고, q^4 는 0이고, B3'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'는 2'-F이고, q^6 는 1이고, B4'는 2'-F이고, q^7 은 1이다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0469] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P를 포함한다.

[0470] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- PS를 포함한다.

[0471] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'- VP를 포함한다.

다. 5'-VP는 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0472] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂를 포함한다.

[0473] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐을 포함한다.

[0474] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0475] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0476] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스

포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(예를 들어, 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다.

[0477] 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0478] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂ 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS₂는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0479] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-C-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0480] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0481] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0482] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에

이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(예를 들어, 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0483] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂ 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS₂는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0484] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-OMe이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-C-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0485] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0486] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0487] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2

는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(예를 들어, 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0488] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂ 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS₂는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0489] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, T2'는 2'-F이고, q^4 는 2이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 5이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-C-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0490] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-P 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-P는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0491] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의

3'-말단에 있다.

[0492] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-VP(예를 들어, 5'-E-VP, 5'-Z-VP, 또는 이들의 조합) 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-VP는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0493] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-PS₂ 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-PS₂는 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0494] 일 구현예에서, B1은 2'-OMe 또는 2'-F이고, n^1 은 8이고, T1은 2'-F이고, n^2 는 3이고, B2는 2'-OMe이고, n^3 은 7이고, n^4 는 0이고, B3은 2'-OMe이고, n^5 는 3이고, B1'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^1 은 9이고, T1'은 2'-F이고, q^2 는 1이고, B2'는 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^3 은 4이고, q^4 는 0이고, B3'은 2'-OMe 또는 2'-F이고, q^5 는 7이고, T3'은 2'-F이고, q^6 은 1이고, B4'는 2'-F 이고, q^7 은 1이고; 센스 가닥의 위치 1~5 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함), 및 위치 1 및 2에서의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형 및 안티센스 가닥의 위치 18~23 내의 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결 변형(안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 계수함)을 포함한다. RNAi 제제는 또한 5'-데옥시-5'-C-말로닐 및 표적화 리간드를 포함한다. 일 구현예에서, 5'-데옥시-5'-C-말로닐은 안티센스 가닥의 5'-말단에 있고, 표적화 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0495] 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:

[0496] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:

[0497] (i) 21개 뉴클레오티드의 길이;

[0498] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드; 및

[0499] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 17, 19 및 21에서의 2'-F 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 14 내지 16, 18 및 20에서의 2'-OMe 변형(5' 말단으로부터 계수함);

[0500] 및

[0501] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:

[0502] (i) 23개 뉴클레오티드의 길이;

[0503] (ii) 위치 1, 3, 5, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 21, 및 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6 내지 8, 10, 14, 16, 18, 20, 및 22에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함);

- [0504] (iii) 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0505] 여기서, dsRNA 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0506] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0507] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0508] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0509] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0510] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 15, 17, 19 및 21에서의 2'-F 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-OMe 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0511] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0512] 및
- [0513] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0514] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0515] (ii) 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함);
- [0516] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0517] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0518] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0519] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0520] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0521] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0522] (iii) 위치 1 내지 6, 8, 10 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 위치 7 및 9에서의 2'-F 변형, 및 위치 11에서의 테옥시-뉴클레오타이드(예를 들어, dT)(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0523] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0524] 및
- [0525] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0526] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0527] (ii) 위치 1, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4 내지 6, 8, 10, 12, 14, 16, 및 18에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0528] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0529] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

- [0530] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0531] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0532] (i) 21개 뉴클레오타드의 길이;
- [0533] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0534] (iii) 위치 1 내지 6, 8, 10, 12, 14, 및 16 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7, 9, 11, 13, 및 15에서의 2'-F 변형; 및
- [0535] (iv) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0536] 및
- [0537] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0538] (i) 23개 뉴클레오타드의 길이;
- [0539] (ii) 위치 1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2 내지 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0540] (iii) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0541] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0542] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0543] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0544] (i) 21개 뉴클레오타드의 길이;
- [0545] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0546] (iii) 위치 1 내지 9, 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 10 및 11에서의 2'-F 변형; 및
- [0547] (iv) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0548] 및
- [0549] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0550] (i) 23개 뉴클레오타드의 길이;
- [0551] (ii) 위치 1, 3, 5, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함);
- [0552] (iii) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0553] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0554] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0555] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0556] (i) 21개 뉴클레오타드의 길이;
- [0557] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc

유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;

- [0558] (iii) 위치 1, 3, 5, 7, 9 내지 11, 및 13에서의 2'-F 변형, 및 위치 2, 4, 6, 8, 12, 및 14 내지 21에서의 2'-OMe 변형; 및
- [0559] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0560] 및
- [0561] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0562] (i) 23개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0563] (ii) 위치 1, 3, 5 내지 7, 9, 11 내지 13, 15, 17 내지 19, 및 21 내지 23에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 4, 8, 10, 14, 16, 및 20에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0564] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0565] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0566] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0567] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0568] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0569] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0570] (iii) 위치 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 15, 17, 및 19 내지 21에서의 2'-OMe 변형 및 위치 3, 5, 7, 9 내지 11, 13, 16, 및 18에서의 2'-F 변형; 및
- [0571] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0572] 및
- [0573] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0574] (i) 25개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0575] (ii) 위치 1, 4, 6, 7, 9, 11 내지 13, 15, 17, 및 19 내지 23에서의 2'-OMe 변형 및 위치 2, 3, 5, 8, 10, 14, 16, 및 18에서의 2'-F 변형, 및 위치 24 및 25에서의 테옥시-뉴클레오타이드(예를 들어, dT)(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0576] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0577] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 4개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0578] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0579] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0580] (i) 21개 뉴클레오타이드의 길이;
- [0581] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0582] (iii) 위치 1 내지 6, 8 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7 및 9 내지 11에서의 2'-F 변형; 및
- [0583] (iv) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간

연결(5' 말단으로부터 계수함);

- [0584] 및
- [0585] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0586] (i) 23개 뉴클레오타드의 길이;
- [0587] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 8, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 23에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 9, 14, 및 16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0588] (iii) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0589] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0590] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0591] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0592] (i) 21개 뉴클레오타드의 길이;
- [0593] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0594] (iii) 위치 1 내지 6, 8 및 12 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 7 및 9 내지 11에서의 2'-F 변형; 및
- [0595] (iv) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0596] 및
- [0597] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0598] (i) 23개 뉴클레오타드의 길이;
- [0599] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 23에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 8, 9, 14, 및 16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및
- [0600] (iii) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타드 위치 21과 22 사이, 및 뉴클레오타드 위치 22와 23 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0601] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.
- [0602] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 다음을 포함하며:
- [0603] (a) 다음을 갖는 센스 가닥:
- [0604] (i) 19개 뉴클레오타드의 길이;
- [0605] (ii) 3'-말단에 부착된 ASGPR 리간드로서, 상기 ASGPR 리간드는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 3개의 GalNAc 유도체를 포함하는, ASGPR 리간드;
- [0606] (iii) 위치 1 내지 4, 6 및 10 내지 19에서의 2'-OMe 변형 및 위치 5 및 7 내지 9에서의 2'-F 변형; 및
- [0607] (iv) 뉴클레오타드 위치 1과 2 사이, 및 뉴클레오타드 위치 2와 3 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);
- [0608] 및
- [0609] (b) 다음을 갖는 안티센스 가닥:
- [0610] (i) 21개 뉴클레오타드의 길이;
- [0611] (ii) 위치 1, 3 내지 5, 7, 10 내지 13, 15, 및 17 내지 21에서의 2'-OMe 변형, 및 위치 2, 6, 8, 9, 14, 및

16에서의 2'-F 변형(5' 말단으로부터 계수함); 및

[0612] (iii) 뉴클레오타이드 위치 1과 2 사이, 뉴클레오타이드 위치 2와 3 사이, 뉴클레오타이드 위치 19와 20 사이, 및 뉴클레오타이드 위치 20과 21 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드 간 연결(5' 말단으로부터 계수함);

[0613] 여기서, RNAi 제제는 안티센스 가닥의 3'-말단에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을, 그리고 안티센스 가닥의 5'-말단에 둔화 말단을 갖는다.

[0614] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 iRNA는 표 2, 3, 5, 또는 6 중 어느 하나에 열거된 제제로부터 선택된 제제이다. 이들 제제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

[0615] III. 리간드에 접합된 iRNA

[0616] 발명의 iRNA의 RNA의 또 다른 변형은, 예를 들어, 세포로의 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키는 iRNA 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 접합체에 화학적으로 연결하는 것을 포함한다. 이러한 모이어티는 콜레스테롤 모이어티와 같은 지질 모이어티를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(Letsinger 등의 문헌[*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553~6556]). 다른 구현예에서, 리간드는 콜산(Manoharan 등, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053~1060 참조), 티오에테르, 예를 들어, 베탈-S-트리틸티올(Manoharan 등, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306~309; Manoharan 등, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765~2770 참조), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533~538 참조), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸티올 또는 운데실 잔기(Saison-Behmoaras 등, *EMBO J*, 1991, 10:1111~1118; Kabanov 등, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327~330; Svinarchuk 등, *Biochimie*, 1993, 75:49~54 참조), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(Manoharan 등, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651~3654; Shea 등, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777~3783 참조), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969~973 참조), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651~3654 참조), 또는 손바닥 모이어티(Mishra 등, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229~237 참조), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923~937 참조)이다.

[0617] 특정 구현예에서, 리간드는 이것이 도입되는 iRNA 제제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경시킨다. 일부 구현예에서 리간드는, 예를 들어, 이러한 리간드가 부재하는 종과 비교하여 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체의 영역에 대해 증진된 친화성을 제공한다. 일부 구현예에서, 리간드는 이중체 핵산에서 이중체 쌍형성에 관여하지 않는다.

[0618] 리간드는 천연 발생 물질, 예컨대 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들어, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 시클로텍스트린, N-아세틸글루코사민, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한 재조합 또는 합성 분자, 예컨대 합성 중합체, 예를 들어 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예는 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L- 락티드-코-글리콜화된) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체 (HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예는 다음을 포함한다: 폴리에틸렌이민, 폴리리신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민, 텐드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염 또는 알파 나선 펩티드.

[0619] 리간드는 또한 표적화 군, 예를 들어, 세포 또는 조직 표적화 제제, 예를 들어, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 콩팥 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 표적화 군은 티로트로핀, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 플레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴, 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모사체일 수 있다. 특정 구현예에서, 리간드는 다가 갈락토스, 예를 들어, N-아세틸-갈락토사민이다.

[0620] 리간드의 다른 예는 염료, 중간증량제(예를 들어, 아크리딘), 가교제(예를 들어, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 삭피린), 다환 방향족 탄화수소(예를 들어, 페나진, 디히드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디

히드로테스토스테론, 1,3-Bis-O(헥사데실)글리세롤, 케라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르놀, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, 03-(올레오일)리소콜산, 03-(올레오일)콜레산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 접합체(예를 들어, 안테나피디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지된 마커, 효소, 합텐(예를 들어, 비오틴), 수송/흡수 촉진자(예를 들어, 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들어, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 접합체, 테트라아자 마크로사이클의 Eu³⁺ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.

[0621] 리간드는 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 펩티드, 예를 들어, 공동-리간드에 대한 특이적 친화성을 갖는 분자, 또는 항체, 예를 들어, 간세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한 비-펩티드 중, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스 또는 다가 푸코스를 포함할 수 있다. 리간드는, 예를 들어, 리포폴리사카라이드, p38 MAP 키나제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

[0622] 리간드는 예를 들어, 미세소관, 마이크로필라멘트 또는 중간 필라멘트를 붕괴시키는 것에 의해 세포의 세포골격을, 예를 들어, 파괴함으로써 iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 물질, 예를 들어 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁솔, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 시토크라신, 노코다졸, 자플라키놀리드, 라트린쿨린 A, 팔로이딘, 스윈홀리드 A, 인다노신, 또는 미오세빈일 수 있다.

[0623] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 iRNA에 부착된 리간드는 약동학적 조절제(PK 조절제)로서 작용한다. PK 조절제는 친유성체, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합체, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 조절제는 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스펅고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 공지되어 있고, 따라서, 짧은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 골격 내 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 약 5개 염기, 10개 염기, 15개 염기 또는 20개 염기의 올리고뉴클레오타이드도 본 발명에 리간드로서(예를 들어, PK 조절 리간드로서) 적용될 수 있다. 또한, 혈청 성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 압타머는 또한 본 명세서에 기술된 구현예에서 PK 조절 리간드로서 사용하기에 적합하다.

[0624] 발명의 리간드-접합 iRNA는 (하기에서 기술하는 것과 같이) 올리고뉴클레오타이드 상으로의 결합 분자의 부착으로부터 유래된 것과 같은 펜던트 반응성 관능기를 함유하는 올리고뉴클레오타이드의 사용에 의해 합성될 수 있다. 이러한 반응성 올리고뉴클레오타이드는 상업적으로 이용가능한 리간드, 임의의 다양한 보호기를 보유하는 합성된 리간드, 또는 이에 부착된 결합 모이어티를 갖는 리간드와 직접 반응할 수 있다.

[0625] 본 발명의 접합체에 사용되는 올리고뉴클레오타이드는 널리 공지된 고체상 합성 기술을 통해 편리하고 통상적으로 제조될 수 있다. 그러한 합성을 위한 기기는 여러 판매업자에 의해 시판되고 있고, 예를 들어, Applied Biosystems®(Foster City, Calif.)을 포함한다. 당업계에 공지된 그러한 합성을 위한 임의의 다른 방법은 추가로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 또한 다른 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, 포스포로티오에이트 및 알킬화된 유도체를 제조하기 위한 유사한 기술을 사용하는 것이 공지되어 있다.

[0626] 본 발명의 리간드-접합된 iRNA 및 리간드-분자 함유 서열-특이적 연결된 뉴클레오시드에서, 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드 전구체, 또는 이미 연결 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드 접합 전구체, 이미 리간드 분자를 보유하는 리간드-뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드-접합체 전구체, 또는 비-뉴클레오시드 리간드-보유 빌딩 블록을 사용하여 적합한 DNA 합성기 상에서 제조될 수 있다.

[0627] 이미 연결 모이어티를 보유하는 뉴클레오시드 접합 전구체를 사용하는 경우, 서열-특이적 연결된 뉴클레오시드의 합성은 통상적으로 완료되고, 리간드 분자는 연결 모이어티와 반응하여 리간드-접합 올리고뉴클레오타이드를 형성한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 연결된 뉴클레오시드는 상업적으로 이용가능하고 올리고뉴클레오타이드 합성에 통상적으로 사용되는 표준 포스포르아미디트 및 비표준 포스포르아미디트에 추가하여 리간드-뉴클레오시드 접합체로부터 유래된 포스포르아미디트를 사용하여 자동화된 합성기에 의해 합성된다.

[0628] A. 지질 접합체

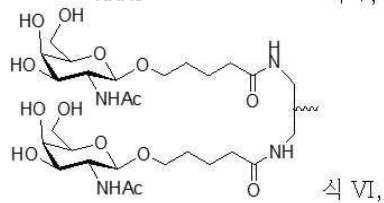
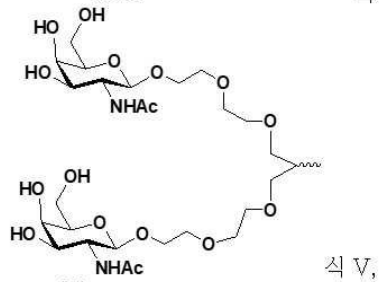
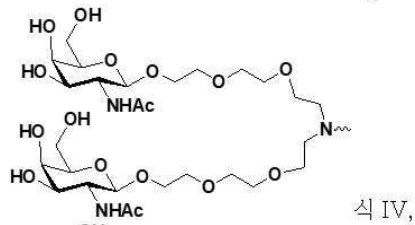
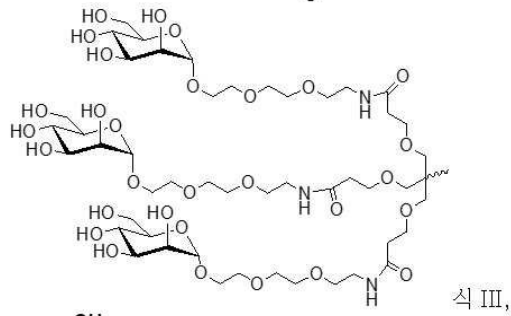
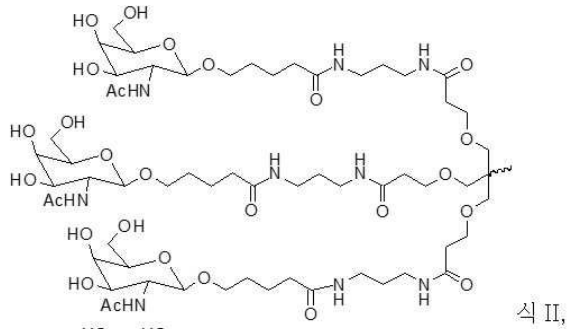
- [0629] 특정 구현예에서, 리간드는 또는 접합체는 지질 또는 지질 기반 분자이다.
- [0630] 일 구현예에서, 그러한 지질 또는 지질 기반 분자는 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합한다. HSA 결합 리간드는 표적 조직, 예를 들어, 신체의 비-종양 표적 조직으로의 접합체의 분포를 가능하게 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 포함하는 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 다른 분자는 또한 리간드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질 기반 리간드는 (a) 접합체의 분해에 대한 내성을 증가시킬 수 있거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 수송을 증가시킬 수 있거나, (c) 혈청 단백질, 예를 들어, HSA로의 결합을 조정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0631] 지질 기반 리간드를 사용하여 접합체의 표적 조직으로의 결합을 억제, 예를 들어, 조절할 수 있다. 예를 들어, 보다 강하게 HSA에 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 종양으로 표적화될 가능성이 적고 따라서 신체로부터 제거될 가능성이 적다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드를 사용하여 접합체를 종양에 표적화시킬 수 있다.
- [0632] 특정 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 결합한다. 일 구현예에서, 이는 접합체가 비-종양 조직에 분포되기에 충분한 친화도로 HSA에 결합한다. 그러나, 친화도는 HSA-리간드 결합이 역행될 수 없을 정도로 강하지 않는 것이 바람직하다.
- [0633] 다른 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 전혀 결합하지 않는다. 일 구현예에서, 접합체는 신장에 분포될 것이다. 종양 세포를 표적으로 하는 다른 모이어티는 또한 지질 기반 리간드 대신에 또는 이에 추가로 사용될 수 있다.
- [0634] 또 다른 양태에서, 리간드는 모이어티, 예를 들어, 표적 세포, 예를 들어, 증식 세포에 의해 흡수되는 비타민이다. 이들은 특히 예를 들어 악성 또는 비악성 유형의 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애, 예를 들어 암 세포를 치료하는 데 유용하다. 예시적인 비타민은 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 다른 예시적인 비타민은 B 비타민, 예를 들어, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는 간 세포와 같은 표적 세포에 의해 흡수되는 다른 비타민 또는 영양물을 포함한다. 또한 HSA 및 저밀도 지질단백질(LDL)이 포함된다.
- [0635] *B. 세포 투과 제제*
- [0636] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포 투과 제제, 예컨대 나선 세포 투과 제제이다. 일 구현예에서, 제제는 양친매성이다. 예시적인 제제는 tat 또는 안테노페디아와 같은 펩티드이다. 제제가 펩티드인 경우, 이는 펩티도모사체, 인버토머, 비펩티드 또는 슈도-펩티드 결합 및 D-아미노산의 사용을 포함하여 변형될 수 있다. 일 구현예에서, 나선형 제제는 친유성 및 소수성 상을 갖는 알파-나선 제제이다.
- [0637] 리간드는 펩티드 또는 펩티도모사체일 수 있다. (본원에서 올리고펩티도모사체라고도 지칭되는) 펩티도모사체는 천연 펩티드와 유사한 한정된 3차원 구조로 폴딩할 수 있는 분자이다. iRNA 제제로의 펩티드 및 펩티도모사체의 부착은 예를 들어, 세포 인지 및 흡착을 증진시킴에 의해 iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티도모사체 모이어티는 약 5~50개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개 아미노산 길이일 수 있다.
- [0638] 펩티드 또는 펩티도모사체는 예를 들어, 세포 투과 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp, 또는 Phe로 이루어진)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속된 펩티드 또는 가교결합된 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안에서, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP(서열번호 14)를 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 함유하는 RFGF 유사체(예를 들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP(서열번호 15)는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이어티는 "전달" 펩티드일 수 있으며, 이는 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 세포막을 가로질러 운반할 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRPPQ(서열번호 16) 및 드로소필라 안테나피디아 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK(서열번호 17)) 유래의 서열은 전달 펩티드로서 기능할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 펩티드 또는 펩티도모사체는 DNA의 무작위 서열, 예를 들어 파지-디스플레이 라이브러리, 또는 OBOC(one-bead-one-compound) 조합 라이브러리로부터 식별된 펩티드(Lam 등, Nature, 354:82~84, 1991 참조)에 의해 암호화될 수 있다. 세포 표적화 목표를 위해 혼입된 단량체 단위를 통해 dsRNA 제제에 테터링된 펩티드 또는 펩티도모사체의 예는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드, 또는 RGD 모방체이다. 펩티드 모이어티는 길이가 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는 예를 들어, 안정성을 증가시키거나 형태적 성질을 지시하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기 기술된 임의의 구조적 변형이 사용될 수 있다.

- [0639] 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있고, 변형되어, 예를 들어, 글리코실화되거나 메틸화되어 특이적 조직(들)로의 표적화를 촉진시킬 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티도모사체는 합성 RGD 모방체 뿐만 아니라 D-아미노산을 포함할 수 있다. RGD에 추가로, 당업자는 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티, 예를 들어 PECAM-1 또는 VEGF를 사용할 수 있다.
- [0640] "세포 투과 펩티드"는 세포, 예를 들어, 미생물 세포, 예컨대, 세균 또는 진균류 세포, 또는 포유동물 세포, 예컨대, 인간 세포를 투과할 수 있다. 미생물 세포-투과 펩티드는 예를 들어, α -나선 선형 펩티드(예를 들어, LL-37 또는 세로핀 P1), 디설파이드 결합-함유 펩티드(예를 들어, α -데펜신, β -데펜신 또는 박테네신), 또는 단지 하나 또는 2개의 주요 아미노산을 함유하는 펩티드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘)일 수 있다. 세포 투과 펩티드는 또한 핵 국소화 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩티드는 HIV-1 gp41의 융합 펩티드 도메인 및 SV40 대형 T 항원의 NLS로부터 유래된 MPG와 같은 이분형 양친매성 펩티드일 수 있다(Simeoni 등, Nucl. Acids Res. 31:2717~2724, 2003).
- [0641] C. 탄수화물 접합체
- [0642] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에서, iRNA는 추가로 탄수화물을 포함한다. 탄수화물 접합된 iRNA는 본 명세서에 기술된 것과 같이 생체 내 치료학적 용도에 적합한 조성물 뿐만 아니라 핵산의 생체 내 전달에 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "탄수화물"은 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 적어도 6개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 단당류 유닛(선형, 분지형 또는 환형일 수 있는)으로 이루어진 탄수화물 자체인 화합물; 또는 이의 일부로서 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 각각 적어도 6개의 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 단당류 유닛(선형, 분지형 또는 환형일 수 있는)으로 이루어진 탄수화물 모이어티를 갖는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물은 당(모노-, 디-, 트리-, 및 약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 유닛을 함유하는 올리고사카라이드) 및 폴리사카라이드, 예를 들어, 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 폴리사카라이드 겔을 포함한다. 특이적 단당류는 C5 이상(예를 들어, C5, C6, C7, 또는 C8) 당을 포함하고; 이당류 및 삼당류는 2개 또는 3개의 단당류 유닛(예를 들어, C5, C6, C7, 또는 C8)을 갖는 당을 포함한다.
- [0643] 특정 구현예에서, 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 단당류이다.
- [0644] 특정 구현예에서, 단당류는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)이다. 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 유도체를 포함하는 GalNAc 접합체는 예를 들어, 미국 특허번호 제8,106,022호에 기술되어 있고, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 iRNA를 특정 세포로 표적화하는 리간드로서 작용한다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 예를 들어, 간 세포(예를 들어, 간 세포(hepatocyte))의 아시알로당단백질(asialoglycoprotein) 수용체에 대해 리간드로서 작용함에 의해 iRNA를 간 세포로 표적화한다.
- [0645] 일부 구현예에서, 탄수화물 접합체는 하나 이상의 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc 유도체는 링커, 예를 들어, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 센스 가닥의 3' 말단에 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 링커, 예를 들어, 본원에 기술된 것과 같은 링커를 통해 iRNA 제제에 (예를 들어, 센스 가닥의 3' 말단에) 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 센스 가닥의 5' 말단에 접합된다. 일부 구현예에서, GalNAc 접합체는 링커, 예를 들어, 본원에 기술된 것과 같은 링커를 통해 iRNA 제제에 (예를 들어, 센스 가닥의 5' 말단에) 접합된다.
- [0646] 본 발명의 특정 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 1가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 일부 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 2가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 3가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 4가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다.
- [0647] 특정 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 iRNA 제제에 부착된 하나의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다. 특정 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 다수의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 또는 6개) GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함하고, 각각은 독립적으로 다수의 1가 링커를 통해 이중가닥 RNAi 제제의 다수의 뉴클레오타이드에 부착된다.
- [0648] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오타이드 사슬에 의해 연결되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내의 각각의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오타이드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다. 해

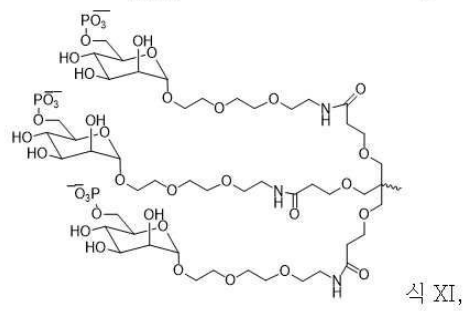
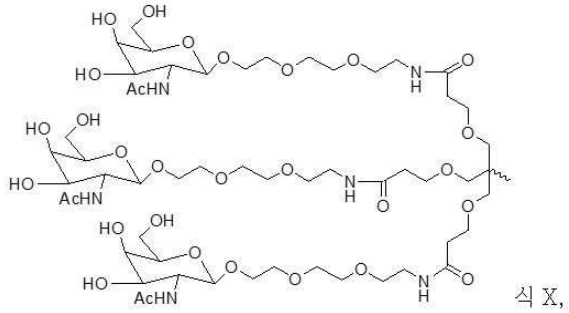
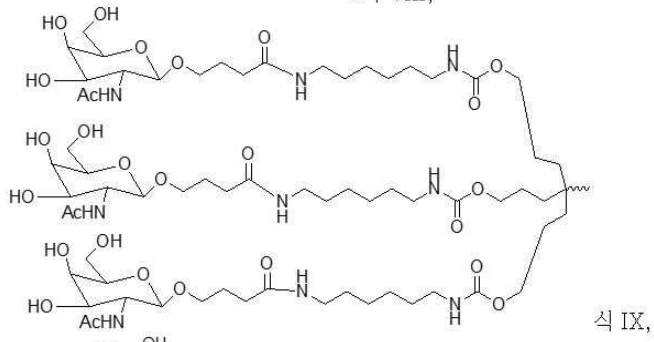
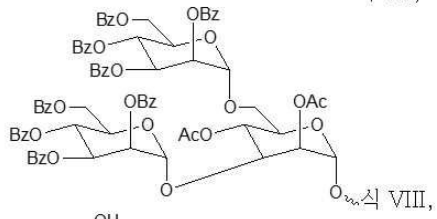
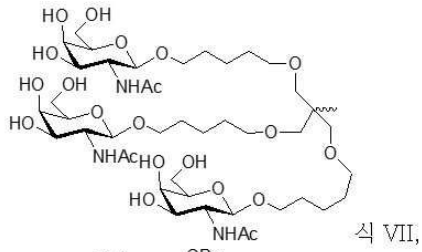
어떤 루프는 또한 이중체의 하나의 가닥에 연장된 오버행에 의해 형성될 수 있다.

[0649] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오티드 사슬에 의해 연결되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내의 각각의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다. 헤어핀 루프는 또한 이중체의 하나의 가닥에 연장된 오버행에 의해 형성될 수 있다.

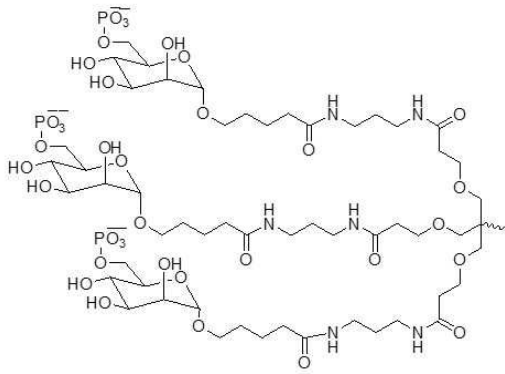
[0650] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



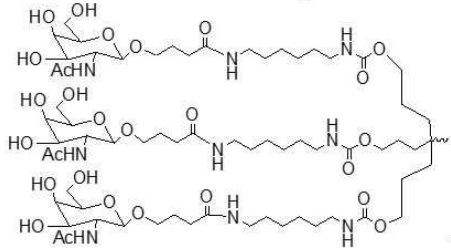
[0651]



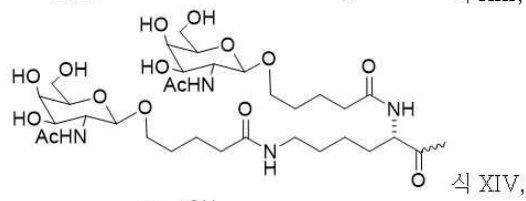
[0652]



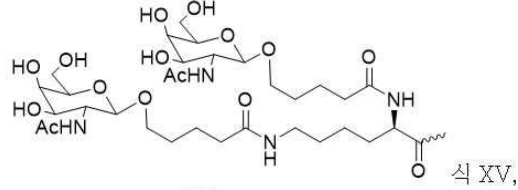
식 XII,



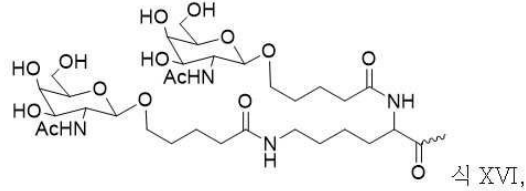
식 XIII,



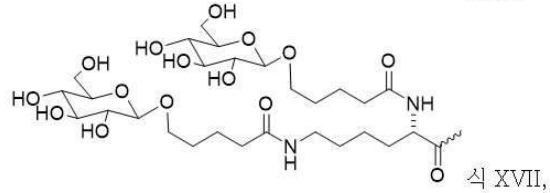
식 XIV,



식 XV,

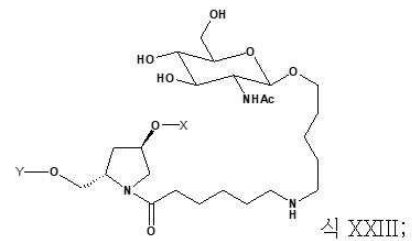
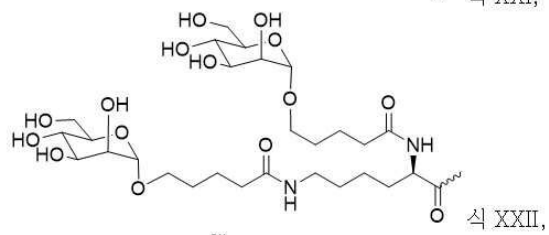
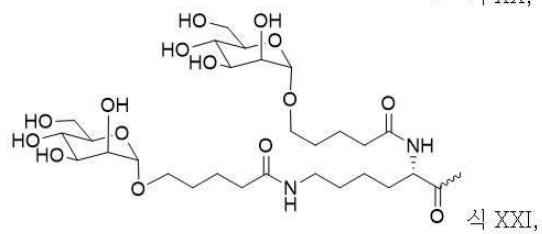
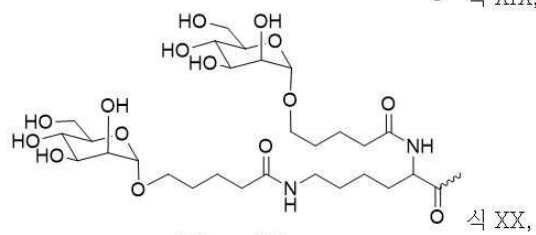
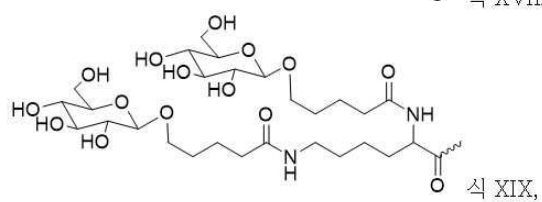
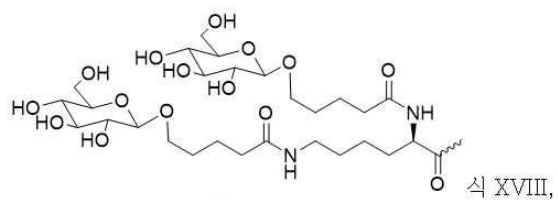


식 XVI,

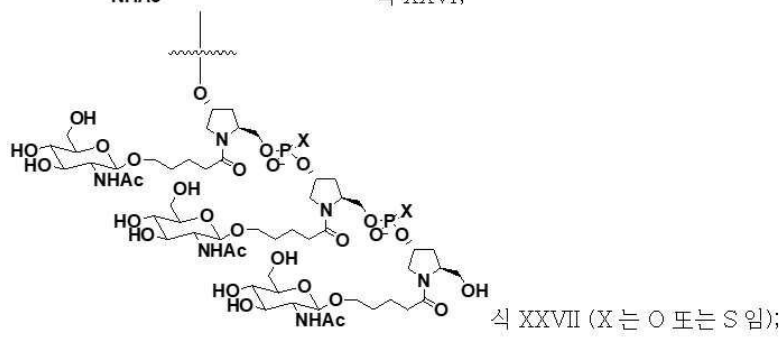
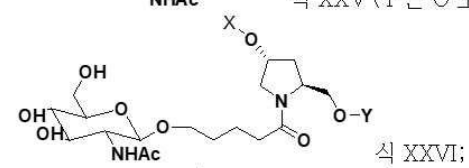
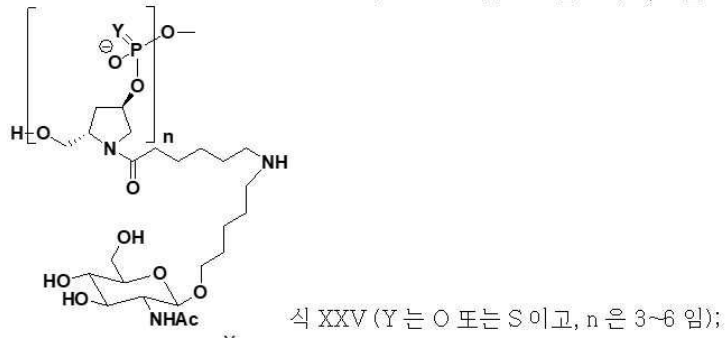
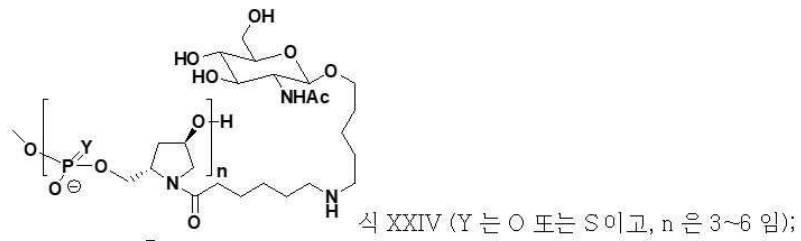


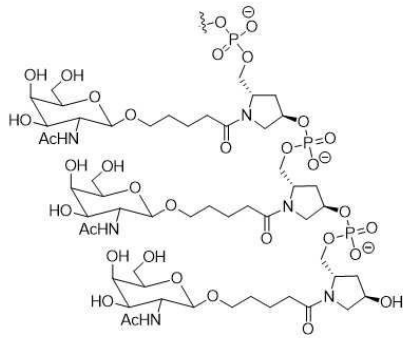
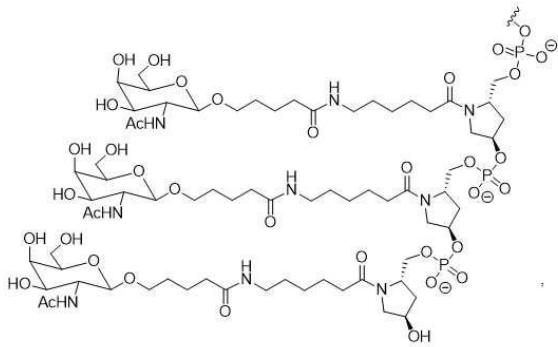
식 XVII,

[0653]

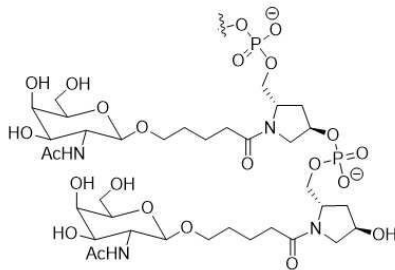
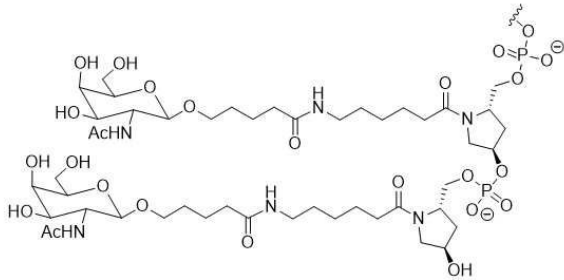


[0654]





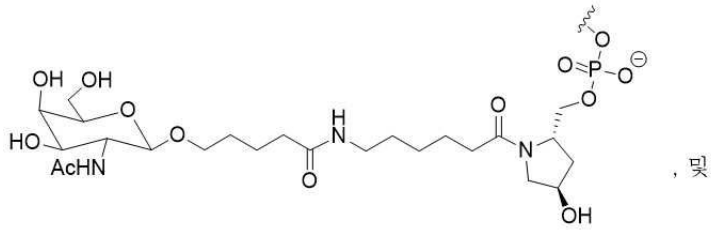
식 XXVII; 식 XXIX;



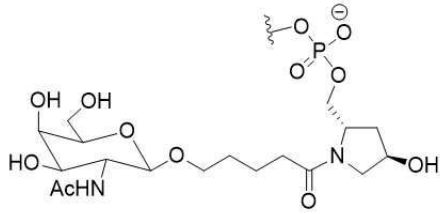
식 XXX;

식 XXXI;

[0656]

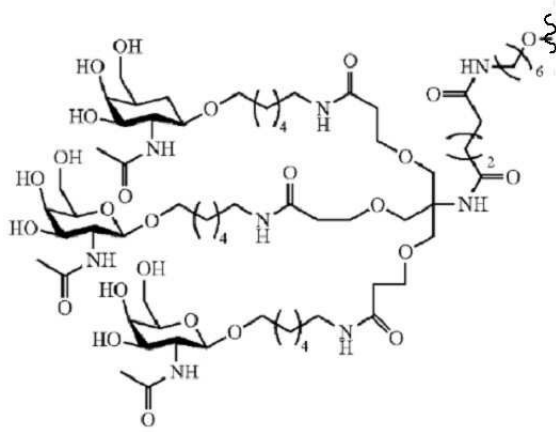


, 및



식 XXXII;

식 XXXIII.

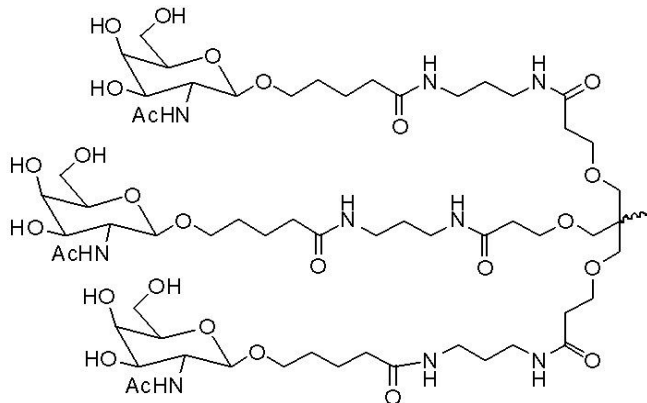


식 XXXIV.

[0657]

[0658]

또 다른 구현예에서, 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 접합체는 단당류이다. 일 구현예에서, 단당류는 다음과 같은 N-아세틸갈락토사민이다:

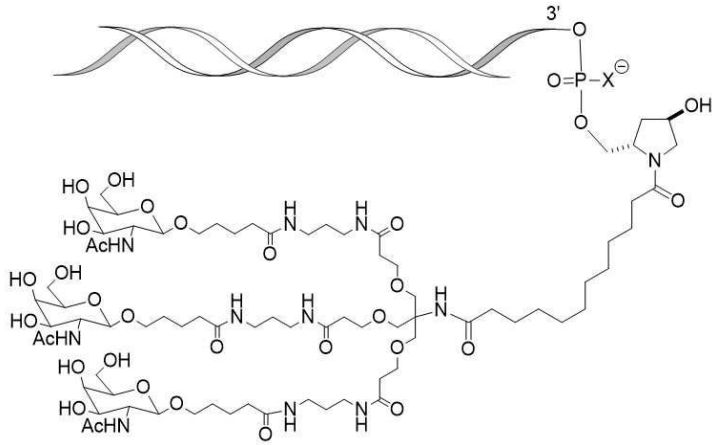


식 II.

[0659]

[0660]

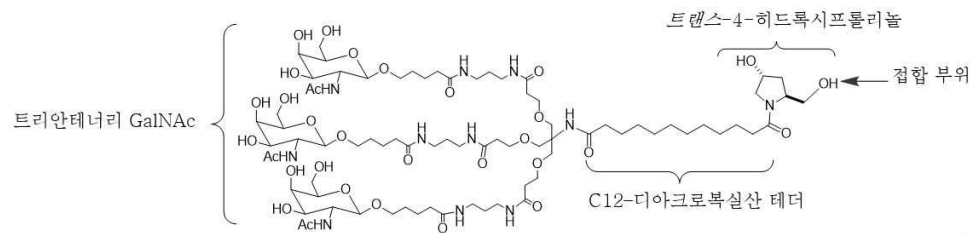
일부 구현예에서, RNAi 제제는 다음 개략도에 나타난 것과 같이 링커를 통해 탄수화물 접합체에 부착되고, 여기서 X는 O 또는 S이다.



[0661]

[0662]

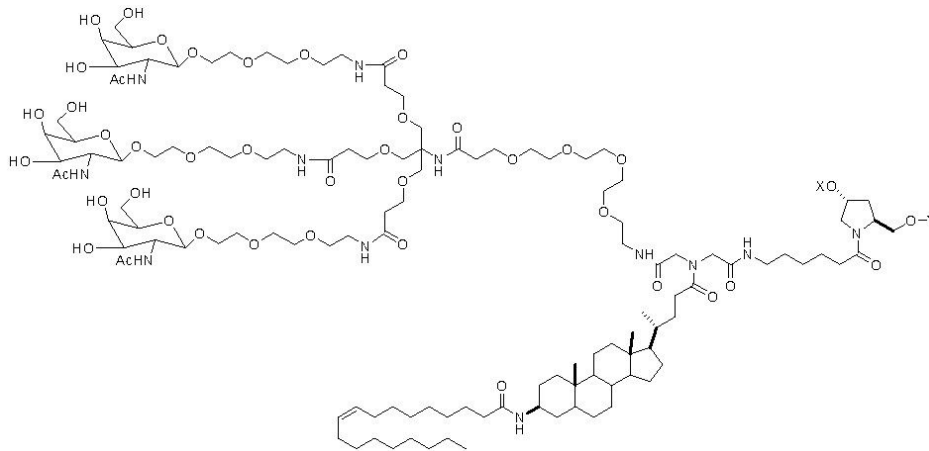
일부 구현예에서, RNAi 제제는 표 1에 정의된 것과 같이 L96에 접합되고 하기에 나타낸다:



[0663]

[0664]

본 명세서에 기술된 구현예에 사용하기 위한 또 다른 대표적인 탄수화물 접합체는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않으며,



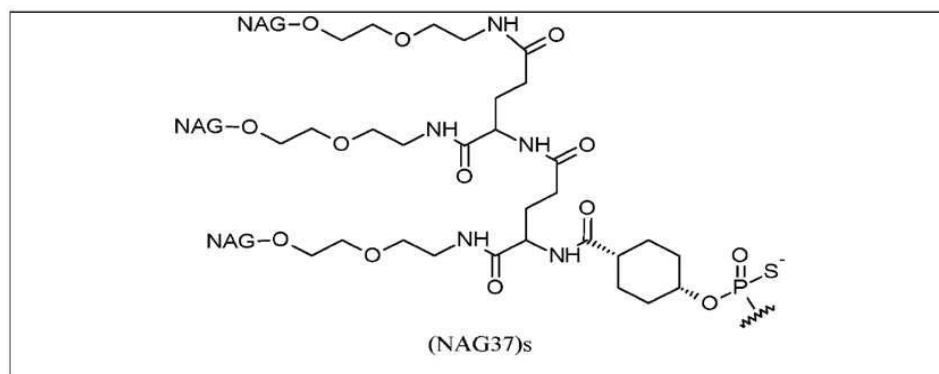
[0665]

[0666]

(식 XXXVI), X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0667]

일부 구현예에서, 적합한 리간드는 WO 2019/055633에 기술된 리간드이고, 동 문헌의 전문은 본원에 참조로서 통합된다. 일 구현예에서, 리간드는 하기의 구조를 포함한다:



[0668]

[0669] 본 발명의 특정 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 1가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 일부 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 2가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, GalNAc 또는 GalNAc 유도체는 3가 링커를 통해 본 발명의 iRNA 제제에 부착된다.

[0670] 일 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 iRNA 제제에 부착된 하나 이상의 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다. GalNAc는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에서 링커를 통해 임의의 뉴클레오티드에 부착될 수 있다. GalNAc는 센스 가닥의 5'-말단, 센스 가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 부착될 수 있다. 일 구현예에서, GalNAc은, 예를 들어, 3가 링커를 통해 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

[0671] 다른 구현예에서, 발명의 이중 가닥 RNAi 제제는 다수의(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 또는 6개) GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함하고, 각각은 독립적으로 다수의 링커, 예를 들어 1가 링커를 통해 이중가닥 RNAi 제제의 다수의 뉴클레오티드에 부착된다.

[0672] 일부 구현예에서, 예를 들어, 본 발명의 iRNA 제제의 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 별개의 다른 가닥의 5'-말단 사이에 중단되지 않은 뉴클레오티드 사슬에 의해 결합되어 다수의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드를 포함하는 헤어핀 루프를 형성하는 하나의 더 큰 분자의 일부인 경우, 헤어핀 루프 내의 각각의 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드는 1가 링커를 통해 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 독립적으로 포함할 수 있다.

[0673] 일부 구현예에서, 탄수화물 접합체는 전술된 하나 이상의 추가 리간드, 예를 들어 PK 조절제 또는 세포 투과 펩티드를 추가로 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0674] 본 발명에 사용하기에 적합한 추가 탄수화물 접합체 및 링커는 PCT 공개번호 국제특허번호 제2014/179620호 및 국제특허번호 제2014/179627호에 기술된 것들을 포함하고, 이의 각각의 전문은 본원에 참조로 인용된다.

[0675] D. 링커

[0676] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 접합체 또는 리간드는 절단될 수 있거나 절단될 수 없는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다.

[0677] 용어 "링커" 또는 "결합 기"는 화합물의 두 부분을 연결하는, 예를 들어 화합물의 두 부분을 공유적으로 부착하는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 통상적으로 직접 결합 또는 산소 또는 황과 같은 원자, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO₂, SO₂NH와 같은 단위 또는 원자 사슬, 예를 들어, 하지만 비제한적으로, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헥테로아릴알킬, 헥테로아릴알케닐, 헥테로아릴알키닐, 헥테로사이클릴알킬, 헥테로사이클릴알케닐, 헥테로사이클릴알키닐, 아릴, 헥테로아릴, 헥테로사이클릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헥테로아릴알킬, 알킬헥테로아릴알케닐, 알킬헥테로아릴알키닐, 알케닐헥테로아릴알킬, 알케닐헥테로아릴알케닐, 알케닐헥테로아릴알키닐, 알키닐헥테로아릴알킬, 알키닐헥테로아릴알케닐, 알키닐헥테로아릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헥테로아릴, 알케닐헥테로아릴, 알키닐헥테로아릴을 포함하고, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO₂, N(R8), C(O), 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헥테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 헥테로사이클릭에 의해 중단되거나 종결될 수 있고; 여기서 R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 일 구현예에서, 링커는 약 1~24개 원자, 2~24, 3~24, 4~24, 5~24, 6~24, 6~18, 7~18, 8~18, 7~17, 8~17, 6~16, 7~17, 또는 8~16개 원자이다.

[0678] 절단 가능한 결합 기는 세포 외부에서는 충분히 안정하지만, 표적 세포로 진입 시에 절단되어 링커가 함께 유지하고 있던 2개의 부분을 방출하는 기이다. 하나의 예시적인 구현예에서, 절단 가능한 결합 기는 대상체의 혈액에서 또는 제2 참조 조건 하(예를 들어, 혈액 또는 혈청 중에서 발견된 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는)에서 보다 표적 세포에서 또는 제1 참조 조건 하(예를 들어, 세포 내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있는)에서 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 이상 또는 적어도 약 100배 더 신속하게 절단된다.

[0679] 절단 가능한 결합 기는 절단제, 예를 들어, pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단제는 혈청 또는 혈액에서 보다 세포 내부에서 보다 높은 수준 또는 활성인 상태로 보다 많이 존재하거나 발견

된다. 그러한 분해제의 예에는 다음이 포함된다: 예를 들어, 머캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 포함하며, 환원에 의해 산화환원 절단 가능한 결합 기를 분해시킬 수 있는 세포에 존재하는, 특정 기질에 대해 선택되거나 어떠한 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제; 에스테라제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 제제, 예를 들어, 5 이하의 pH를 초래하는 것들; 일반산, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다제 및 포스파타아제로서 작용함으로써 산 절단 가능한 결합 기를 가수분해하거나 분해할 수 있는 효소.

[0680] 절단 가능한 결합 기, 예컨대 디설파이드 결합은 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4이고, 평균 세포 내 pH는 약간 더 낮아 약 7.1~7.3 범위이다. 엔도솜은 5.5~6.0의 범위에서 보다 산성인 pH를 갖고, 리소솜은 약 5.0 근처에서 보다 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 선택된 pH에서 절단되어 리간드로부터 세포 내부 또는 세포의 목적하는 구획으로 양이온성 지질을 방출하는 절단 가능한 결합 기를 갖는다.

[0681] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단 가능한 결합 기를 포함할 수 있다. 링커로 혼입된 절단 가능한 결합 기의 유형은 표적이 되는 세포에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 간-표적화 리간드는 에스테르 기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 결합될 수 있다. 간 세포는 에스테라제가 풍부하며, 따라서 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서 보다 간 세포에서 보다 효율적으로 절단된다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포 유형은 폐, 신피질 및 고환의 세포를 포함한다.

[0682] 펩티드 결합을 함유하는 링커는 간 세포 및 활막세포와 같은 펩티다아제가 풍부한 세포 유형을 표적으로 하는 경우에 사용될 수 있다.

[0683] 일반적으로, 후보 절단 가능한 결합 기의 적합성은 후보 연결기를 절단하는 분해제의 능력(또는 조건)을 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한 혈액 내에서 또는 다른 비표적 조직과 접촉할 때 절단에 저항하는 능력에 대해 후보 절단 가능한 결합 기를 테스트하는 것이 또한 바람직할 것이다. 따라서, 당업자는 제1 조건과 제2 조건 사이의 절단에 대한 상대적인 감수성을 결정할 수 있고, 여기서 제1 조건은 표적 세포에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, 예를 들어 혈액 또는 혈청 내의 절단을 나타내도록 선택된다. 평가는 무세포 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서 초기 평가를 수행하고 전체 동물에서의 추가적인 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)과 비교하여, 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100배 더 신속하게 절단된다.

[0684] *i. 산화환원 절단 가능한 결합 기*

[0685] 특정 구현예에서, 절단 가능한 결합 기는 환원 또는 산화 시 절단되는 산화환원 절단 가능한 결합 기이다. 환원적으로 절단 가능한 결합 기의 예는 디설파이드 결합기(-S-S-)이다. 후보 절단 가능한 결합 기가 적합한 "환원적으로 절단 가능한 결합 기"인지 또는 예를 들어 특정 iRNA 모이어티 및 특정 표적화제와 사용하기에 적합한지의 여부를 결정하기 위해, 당업자는 본 명세서에 기술된 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들어, 후보물은 세포, 예를 들어 표적 세포에서 관찰되는 절단물을 모방하는, 당업계에 공지된 시약을 사용하여, 디티오프레이톨(DTT) 또는 기타 환원제를 사용한 인큐베이션에 의해 평가될 수 있다. 후보물은 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에서 평가될 수 있다. 하나에서, 후보 화합물은 혈액에서 최대 약 10%만큼 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액(또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)과 비교하여, 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 약 100배 더 신속하게 분해된다. 후보 화합물의 절단률은 세포내 배지를 모방하도록 선택된 조건 및 세포의 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교하여 표준 효소 동역학 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0686] *ii. 포스페이트 기반 절단 가능한 결합 기*

[0687] 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 포스페이트 기반 절단 가능한 결합 기를 포함한다. 포스페이트 기반 절단 가능한 결합 기는 포스페이트 기를 분해하거나 가수분해하는 제제에 의해 절단된다. 세포에서 포스페이트 기를 절단하는 제제의 예는 세포의 포스파타아제와 같은 효소이다. 포스파타아제 기반 결합 기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-이고, 여기서 Rk는 각 경우에 독립적으로 C1-C20 알킬, C1-C20 할로알킬, C6-C10 아릴 또는 C7-C12 아르알킬일 수 있다. 예시적인 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-

$P(O)(OH)-O-$, $-O-P(O)(OH)-S-$, $-S-P(O)(OH)-S-$, $-O-P(S)(OH)-S-$, $-S-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(O)(H)-O-$, $-O-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-O-$, $-S-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-S-$, 및 $-O-P(S)(H)-S-$ 를 포함한다. 특정 구현예에서, 포스페이트 기반 결합 기는 $-O-P(O)(OH)-O-$ 이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

iii. 산 절단가능한 결합 기

다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 산 절단 가능한 결합 기를 포함한다. 산 절단 가능한 결합 기는 산성 조건 하에서 절단되는 결합 기이다. 특정 구현예에서, 산 절단 가능한 결합 기는 pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.0, 5.5, 5.0 이하)인 산성 환경에서 또는 일반 산으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 엔도솜 및 리소솜과 같은 특정 낮은 pH 소기관은 산 절단 가능한 결합 기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단 가능한 결합 기의 예는 히드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 산 절단 가능한 기는 일반 화학식 $-C=NN-$, $C(O)O$, 또는 $-OC(O)$ 를 가질 수 있다. 예시적인 구현예는 에스테르의 산소에 부착된 탄소(알콕시 기)가 아릴 기, 치환된 알킬 기 또는 3급 알킬 기, 예컨대 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

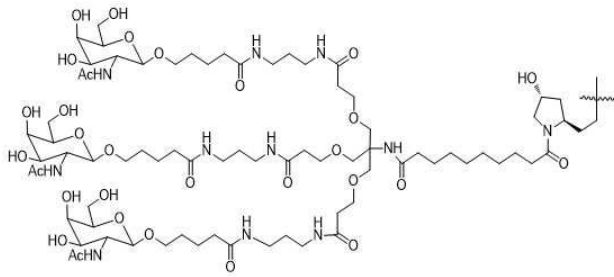
iv. 에스테르 기반 결합 기

다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 에스테르 기반 절단 가능한 결합 기를 포함한다. 에스테르 기반 절단 가능한 결합 기는 세포 내 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르 기반 절단 가능한 결합 기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 에스테르 절단 가능한 결합 기는 일반 화학식 $-C(O)O-$ 또는 $-OC(O)-$ 를 갖는다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

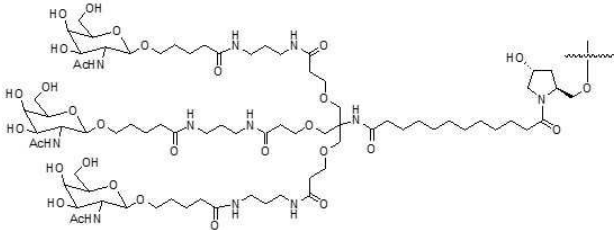
v. 펩티드 기반 절단 기

또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 펩티드 기반 절단 가능한 결합 기를 포함한다. 펩티드 기반 절단 가능한 결합 기는 세포 내 펩티다아제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드 기반 절단 가능한 결합 기는 아미노산 사이에 형성되어 올리고펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 수득하는 펩티드 결합이다. 펩티드 기반 절단 가능한 기는 아마이드 기($-C(O)NH-$)를 포함하지 않는다. 아마이드 기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에 형성될 수 있다. 펩티드 결합은 아미노산 사이에 형성되어 펩티드 및 단백질을 수득하는 특별한 유형의 아마이드 결합이다. 펩티드 기반 절단 기는 일반적으로, 아미노산 사이에 형성되어 펩티드 및 단백질을 수득하고 전체 아마이드 작용기를 포함하지 않는 펩티드 결합(즉, 아마이드 결합)으로 제한된다. 펩티드 기반 절단 가능한 결합 기는 일반 화학식 $-NHCH(RA)C(O)NHCH(RB)C(O)-$ 을 갖고, 여기서 RA 및 RB는 2 개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이들 후보물은 전술된 것들과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

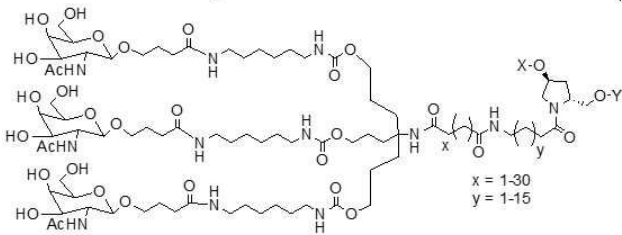
일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 접합된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커를 갖는 iRNA 탄수화물 접합체의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않으며:



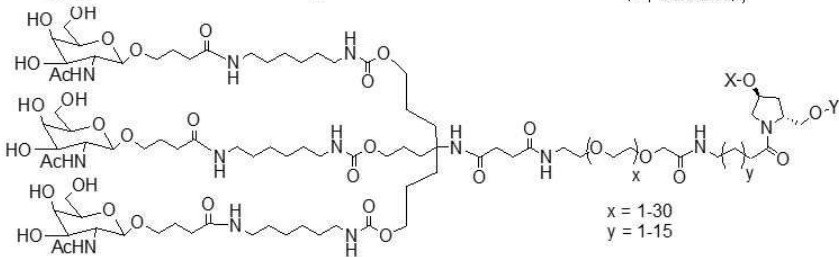
(식 XXXVII),



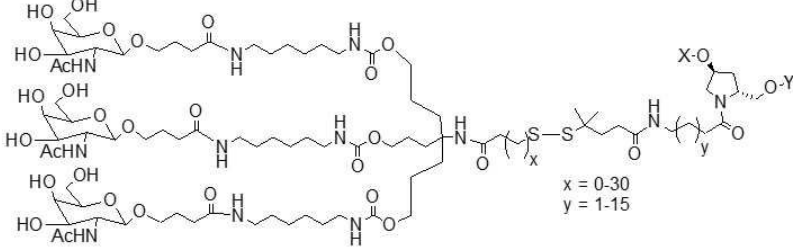
(식 XXXVIII),



(식 XXXIX),

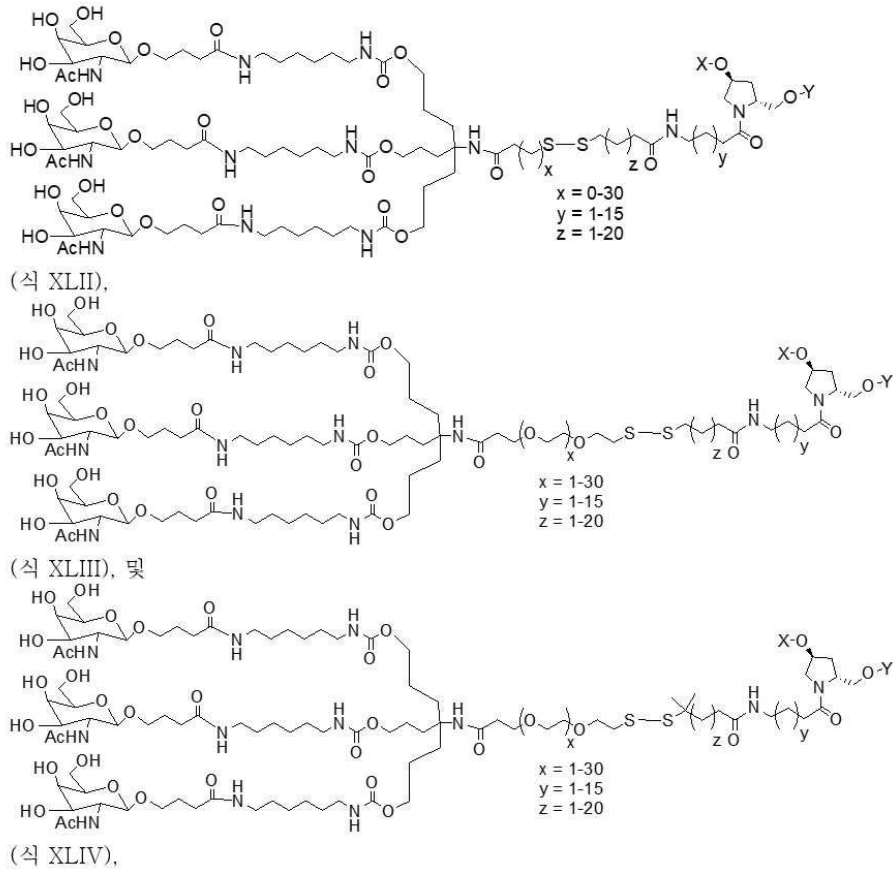


(식 XL),



(식 XLI),

[0695]



[0696]

[0697]

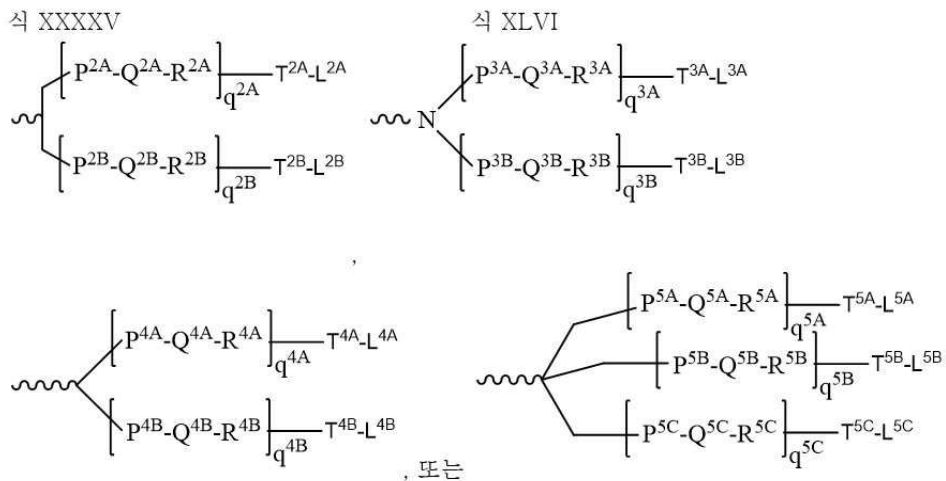
[0698]

[0699]

X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

발명의 조성물 및 방법의 특정 구현예에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 "GalNAc"(N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

일 구현예에서, 발명의 dsRNA는 식 (XLV) ~ (XLVI) 중 어느 하나로 표시된 구조의 군으로부터 선택된 2가 또는 3가 분지형 링커에 접합되며:



[0700]

[0701]

[0702]

[0703]

식 중:

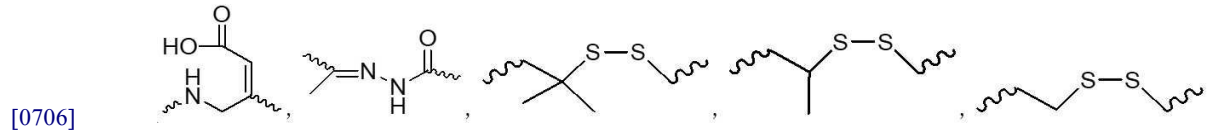
q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 각 경우에 독립적으로 0~20을 나타내고, 여기서 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있고;

P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{5A}, T^{5B}, T^{5C}는 부재하는 각 경우에 각각

독립적으로 CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH 또는 CH₂O이고;

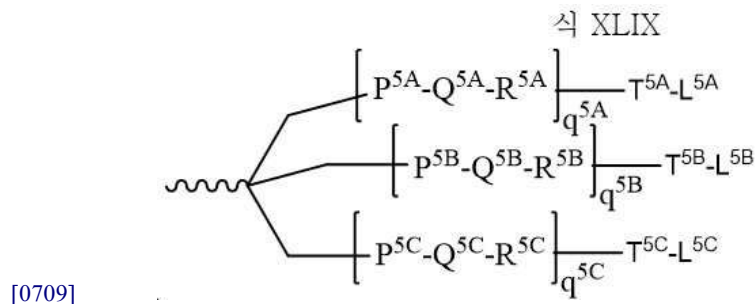
[0704] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 부재하는 각 경우에 독립적으로 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 종결될 수 있고;

[0705] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 부재하는 각 경우에 각각 독립적으로 NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O,



[0707] 또는 헤테로시클릴이고;

[0708] L^{2A}, L^{2B}, L^{3A}, L^{3B}, L^{4A}, L^{4B}, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 리간드를 나타내고; 즉, 각각의 발생에 대해 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 또는 다당류를 나타내고; R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 결합 GalNAc 유도체는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위해 식 (XLIX)의 것들과 같은 RNAi 제제와 함께 사용하기에 특히 유용하며;



[0710] 식 중 L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 GalNAc 유도체와 같은 단당류를 나타낸다.

[0711] GalNAc 유도체를 접합시키는 적합한 2가 및 3가 분지형 링커 군의 예는 식 II, VII, XI, X, 및 XIII로서 앞서 언급된 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0712] RNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 제4,828,979호; 제4,948,882호; 제5,218,105호; 제5,525,465호; 제5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,578,717호; 제5,580,731호; 제5,591,584호; 제5,109,124호; 제5,118,802호; 제5,138,045호; 제5,414,077호; 제5,486,603호; 제5,512,439호; 제5,578,718호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,605,735호; 제4,667,025호; 제4,762,779호; 제4,789,737호; 제4,824,941호; 제4,835,263호; 제4,876,335호; 제4,904,582호; 제4,958,013호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,245,022호; 제5,254,469호; 제5,258,506호; 제5,262,536호; 제5,272,250호; 제5,292,873호; 제5,317,098호; 제5,371,241호; 제5,391,723호; 제5,416,203호; 제5,451,463호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,514,785호; 제5,565,552호; 제5,567,810호; 제5,574,142호; 제5,585,481호; 제5,587,371호; 제5,595,726호; 제5,597,696호; 제5,599,923호; 제5,599,928호; 제5,688,941호; 제6,294,664호; 제6,320,017호; 제6,576,752호; 제6,783,931호; 제6,900,297호; 제7,037,646호; 및 제8,106,022호를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본원에 참조로 통합된다.

[0713] 주어진 화합물의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며 실제로 앞서 언급한 변형 중 하나 이상이 단일 화합물 또는 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오타이드에 도입될 수 있다. 본 발명은 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물을 포함한다.

[0714] 본 발명의 맥락에서, "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는, 각각이 적어도 하나의 단량체 유닛, 즉 dsRNA 화

합물의 경우에는 뉴클레오티드로 구성된 2개 이상의 화학적으로 상이한 영역을 함유하는 dsRNAi 제제와 같은 iRNA 화합물이다. 이들 iRNA는 통상적으로 적어도 하나의 영역을 함유하고, 여기서 RNA는 iRNA에 뉴클레아제 분해에 대해 증가된 내성, 표적 핵산에 대한 증가된 세포 취득 또는 증가된 결합 친화성을 부여하도록 변형된다. iRNA의 추가의 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 하이브리드를 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로서 작용할 수 있다. 예를 들어, RNase H는 RNA:DNA 이중체의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. RNase H의 활성화는 따라서 RNA 표적을 절단하여 유전자 발현의 iRNA 억제제의 효율을 증진시킨다. 결과적으로, 상응하는 결과는 흔히 키메라 dsRNA가 사용되는 경우 동일한 표적 영역에 하이브리드화하는 포스포로티오에이트 대역시 dsRNA와 비교하여, 보다 짧은 iRNA를 사용하여 수득될 수 있다. RNA 표적의 절단은 통상적으로 겔 전기영동 및 필요한 경우, 당업계에 공지된 연합된 핵산 하이브리드화 기술에 의해 검출될 수 있다.

[0715] 특정 경우에, iRNA의 RNA는 비-리간드 군에 의해 변형될 수 있다. 다수의 비-리간드 분자는 iRNA에 접합되어 iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 취득을 증진시키고, 이러한 접합을 수행하기 위한 과정은 과학 문헌에서 이용가능하다. 이러한 비-리간드 모이어티는 지질 모이어티, 예컨대 콜레스테롤(Kubo, T. 등의 문헌[Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54~61]; Letsinger 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553]), 콜산(Manoharan 등의 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053]), 티오에테르, 예를 들어, 핵실-S-트리틸티올(Manoharan 등의 문헌[Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306]; Manoharan 등의 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765]), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등의 문헌[Nucl. Acids Res., 1992, 20:533]), 도데칸디올 또는 운데실 잔기와 같은 지방족 사슬(Saison-Behmoaras 등의 문헌[EMBO J., 1991, 10:111]; Kabanov 등의 문헌[FEBS Lett., 1990, 259:327]; Svinarchuk 등의 문헌[Biochimie, 1993, 75:49]), 디-핵사테실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-핵사테실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트와 같은 인지질(Manoharan 등의 문헌[Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651]; Shea 등의 문헌[Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등의 문헌[Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969]), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등의 문헌[Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651]), 팔미틸 모이어티(Mishra 등의 문헌[Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229]), 또는 옥타데실아민 또는 핵실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등의 문헌[J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923])를 포함한다. 이러한 RNA 접합체의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허는 앞서 열거되었다. 통상적인 접합 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링커를 함유하는 RNA의 합성을 포함한다. 아미노 군은 이어서 적당한 커플링 또는 활성화 시약을 사용하여 접합된 분자와 반응시킨다. 접합 반응은 고체 지지체에 여전히 결합된 RNA를 사용하거나 용액 상에서 RNA의 절단 후 수행될 수 있다. HPLC에 의한 RNA 접합체의 정제는 통상적으로 순수한 접합체를 제공한다.

[0716] IV. 본 발명의 iRNA의 전달

[0717] 본 발명의 iRNA를 세포, 예를 들어, 인간 대상체(예를 들어, CTNNB1 연관 장애, 예를 들어, 간세포 암종과 같은 암에 취약하거나 이를 진단받은 대상체와 같은, 이의 치료를 필요로 하는 대상체)와 같은 대상체 내 세포로의 전달하는 것을 다수의 상이한 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, 전달은 시험관내에서 또는 생체내에서 세포를 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체내 전달은 또한 iRNA, 예를 들어 dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함으로써 직접적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 생체내 전달은 iRNA를 암호화하고 iRNA의 발현을 유도하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써 간접적으로 수행될 수 있다. 이들 대안 방법들이 하에서 추가적으로 논의된다.

[0718] 일반적으로, (시험관 내 또는 생체 내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법을 본 발명의 iRNA와 사용하기 위해 채택될 수 있다(예를 들어, Akhtar S. 및 Julian RL.의 문헌[(1992) Trends Cell. Biol. 2(5):139~144] 및 WO94/02595를 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 생체내 전달을 위해, iRNA 분자를 전달하기 위해 고려되는 인자들은 예를 들어, 전달된 분자의 생물학적 안정성, 비-특이적 효과의 예방, 및 표적 조직에서 전달된 분자의 축적을 포함한다. 또한 RNA 간섭은 직접 주사에 의한 CNS로의 국소 전달에 성공한 것으로 나타났다(Dorn, G. 등의 문헌[(2004) Nucleic Acids 32:e49]; Tan, PH. 등의 문헌[(2005) Gene Ther. 12:59~66]; Makimura, H. 등의 문헌[(2002) BMC Neurosci. 3:18]; Shishkina, GT. 등의 문헌[(2004) Neuroscience 129:521~528]; Thakker, ER. 등의 문헌[(2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:17270~17275]; Akaneya, Y. 등의 문헌[(2005) J. Neurophysiol. 93:594~602]). RNA 또는 약학적 캐리어의 변형은 또한 iRNA를 표적 조직으로 표적화할 수 있게 하며, 바람직하지 않은 오프-표적 효과를 피할 수 있다. iRNA 분자는 콜레스테롤과 같은 친유성 기에 대한 화학적 접합에 의해 변형되어 세포 취득을 향상시키고 분해를 방지할 수 있다. 예를 들어, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 접합된 ApoB에 대해 지시된 iRNA는 마우스에 전신

주사되었으며 간과 공장 둘 모두에서 apoB mRNA의 녹다운을 초래하였다(Soutschek, J. 등의 문헌[(2004) *Nature* 432:173~178]).

[0719] 대안적인 구현예에서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜과 같은 약물 전달 시스템 또는 양이온성 전달 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 양으로 하전된 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음으로 하전된)의 결합을 촉진시키고 또한 음으로 하전된 세포막에서 상호작용을 증진시켜 세포에 의한 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게 한다. 양이온성 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나 iRNA를 내장하는 소포 또는 마이셀을 형성하도록 유도될 수 있다(예를 들어, Kim SH 등의 문헌[(2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107~116] 참조). 소포 또는 마이셀의 형성은 전신 투여되는 경우 iRNA의 분해를 추가로 방지한다. 양이온성-iRNA 복합체를 제조하고 투여하기 위한 방법은 능히 당업자의 능력 범위 내에 있다(예를 들어, Sorensen, DR, 등의 문헌[(2003) *J. Mol. Biol.* 327:761~766]; Verma, UN 등의 문헌[(2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291~1300]; Arnold, AS 등의 문헌[(2007) *J. Hypertens.* 25:197~205]을 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). iRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 비제한적인 예는 DOTAP(Sorensen, DR, 등의 문헌[(2003) 문헌]; Verma, UN 등의 문헌[(2003) 문헌]), "고형 핵산 지질 입자"(Zimmermann, TS 등의 문헌[(2006) *Nature* 441:111~114]), 카디오리핀(PY 등의 문헌[(2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321~328]; Pal, A, 등의 문헌[(2005) *Int J. Oncol.* 26:1087~1091]), 폴리에틸렌이민(Bonnet ME 등의 문헌[(2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print]; Aigner, A.의 문헌[(2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 7:1659]), Arg-Gly-Asp (RGD) 펩티드(Liu, S.의 문헌[(2006) *Mol. Pharm.* 3:472~487]), 및 폴리아미도아민(Tomalia, DA, 등의 문헌[(2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61~67]; Yoo, H. 등의 문헌[(1999) *Pharm. Res.* 16:1799~1804])을 포함한다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해 시클로텍스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 시클로텍스트린의 투여 및 약학적 조성물 위한 방법은 미국 특허 제7,427,605호에서 찾을 수 있고, 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다. 본 개시내용의 특정 양태는 세포에서 CTNNB1 유전자의 발현을 감소시키는 방법에 관한 것으로서, 상기 세포를 본 개시내용의 이중-가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 세포는 간 세포(hepatic cell), 선택적으로는 간세포(hepatocyte)이다. 일 구현예에서, 세포는 간의 세포이다.

[0720] A. 벡터 암호화된 본 발명의 iRNA

[0721] CTNNB1 유전자를 표적화하는 iRNA는 DNA 또는 RNA 벡터에 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예를 들어, Couture, A 등, *TIG.* (1996), 12:5~10; Skillern, A 등, 국제 PCT 공개번호 WO 00/22113, Conrad, 국제 PCT 공개번호 WO 00/22114, 및 Conrad, 미국 특허번호 제6,054,299호). 발현은 사용된 특정 작제물 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라 일시적(수 시간 내지 수 주)이거나 지속될(수 주 내지 수 개월 또는 그 이상) 수 있다. 이들 전이유전자는 선형 작제물, 환형 플라스미드 또는 바이러스 벡터로서 도입될 수 있고, 이는 통합 또는 비-통합 벡터일 수 있다. 전이유전자는 또한 염색체의 플라스미드로서 유전될 수 있도록 구성될 수 있다(Gassmann, 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292).

[0722] 본원에 기술된 방법 및 조성물과 사용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템은 (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 렌티바이러스 벡터, 물론이 아닌 벡터형 바이러스 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노 관련 바이러스 벡터; (d) 헤르페스 심플렉스 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 파필로마 바이러스 벡터; (h) 피코나바이러스 벡터; (i) 폭스 바이러스 벡터, 예컨대, 오르토폭스, 예를 들어 백시니아 바이러스 벡터 또는 아비폭스, 예를 들어 카나리 폭스 또는 파울 폭스; 및 (j) 헬퍼 의존성 또는 거트리스(gutless) 아데노바이러스를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 복제 결함 바이러스가 유리할 수도 있다. 상이한 벡터는 세포의 계층에 도입되거나 도입되지 않는다. 작제물은 경우에 따라 형질감염을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은 에피솜 복제가 가능한 벡터, 예를 들어 EPV 및 EBV 벡터에 통합될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 일반적으로 표적 세포 내 iRNA의 발현을 확실히 하기 위해 조절 요소, 예를 들어 프로모터, 인핸서 등을 필요로 한다. 벡터 및 작제물을 위해 고려할 다른 양태는 당업계에 공지되어 있다.

[0723] V. 본 발명의 약학적 조성물

[0724] 본 발명은 또한 발명의 iRNA를 포함하는 약학적 조성물 및 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기술된 것과 같은 iRNA를 함유하는 약학적 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체가 본원에 제공된다. iRNA를 함유하는 약학적 조성물은 CTNNB1-연관 장애, 예를 들어 간세포 암종과 같은 암을 예방하거나 치료하는 데 유용하다.

[0725] 이러한 약학적 조성물은 전달 방식을 기준으로 제형화된다. 일례로는 비경구 전달을 통한, 예를 들어 피하

(SC), 근육내(IM), 또는 정맥내(IV) 전달에 의한 전신 투여용으로 제형화된 조성물이다. 본 발명의 약학적 조성물은 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다.

[0726] 일부 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 멸균 조성물이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 발열성 물질이 없다.

[0727] 본 발명의 약학적 조성물은 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 투여량은 하루에, 수용자의 체중 킬로그램 당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위이고, 일반적으로 하루에 체중 킬로그램 당 약 1 내지 50mg의 범위일 것이다. 통상적으로, 본 발명의 iRNA의 적합한 투여량은 약 0.1mg/kg 내지 약 5.0mg/kg, 예컨대 약 0.3mg/kg 및 약 3.0mg/kg의 범위일 것이다. 반복 투여 용법은 치료학적 양의 iRNA를 정기적인 기준으로, 예컨대 매월, 3~6개월 마다 1회, 또는 1년에 1회로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA는 매월 약 1회 내지 6개월 마다 약 1회로 투여된다.

[0728] 초기 치료 용법 후, 치료제는 덜 빈번한 기준으로 투여될 수 있다. 치료 기간은 질환의 중증도에 기초하여 결정될 수 있다.

[0729] 다른 구현예에서, 약학적 조성물의 단일 용량은 오래 지속되어, 용량은 1, 2, 3, 또는 4개월 이하의 간격으로 투여될 수 있다. 발명의 일부 구현예에서, 발명의 약학적 조성물의 단일 용량은 1개월 마다 1회 투여된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 단일 투여량은 분기마다(즉, 약 3개월마다) 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물의 단일 투여량은 일년에 2번(즉, 약 6개월마다 1회) 투여된다.

[0730] 당업자는 특정 요인들이 대상체를 효과적으로 치료하기 위해 요구되는 용량 및 타이밍에 영향을 줄 수 있음을 인지하며, 이는 대상체에 존재하는 돌연변이, 이전의 치료, 대상체의 일반 건강 및/또는 연령 및 존재하는 다른 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 적절한 예방학적 또는 치료학적 유효량의 조성물을 사용한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0731] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 치료가 바람직한지의 여부 및 치료될 부위에 따라 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소(안과, 질, 직장, 비강, 경피 포함), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 예를 들어 이식된 장치를 통한 피하 투여; 또는 두개내, 예를 들어 실질내, 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

[0732] iRNA는 특정 조직, 예컨대 간세포를 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다.

[0733] 국소 투여용의 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 적가제, 좌제, 분무, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 캐리어, 수성 분말 또는 오일 기재, 증점제 등이 필요하거나 요구될 수 있다. 코팅된 콘돔, 글로브 등이 또한 유용할 수 있다. 적합한 국소 제형은 본 발명에 특성화된 RNAi 제제가 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트화제 및 계면활성제와 같은 국소 전달체와 혼합되어 있는 것들을 포함한다. 적합한 지질 및 리포솜은 중성(예를 들어, 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아롤리포스파티딜 콜린), 양이온성(예를 들어, 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예를 들어, 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)을 포함한다. 본 발명에 특성화된 RNAi 제제는 리포솜 내에 캡슐화될 수 있거나 이것과 특히 양이온성 리포솜과 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, RNAi 제제는 지질, 특히 양이온성 지질과 복합체화될 수 있다. 적합한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린 또는 C1-20 알킬 에스테르(예를 들어, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 인용된 미국 특허번호 제6,747,014호에 상세히 기재되어 있다.

[0734] 일 구현예에서, 약학적 조성물 내의 본 발명의 이중 가닥 RNA 제제인 siRNA는 국소 투여 경로에 의해 세포에 투여된다.

[0735] 일 구현예에서, 약학적 조성물은 국소 전달체와 혼합된 siRNA 화합물을 포함할 수 있다. 국소 전달체는 복수의 미세 소포체일 수 있다. 미세 소포체는 리포솜일 수 있다. 일부 구현예에서, 리포솜은 양이온성 리포솜이다.

[0736] 다른 구현예에서, dsRNA 제제는 국소 침투 강화제와 혼합된다. 일 구현예에서, 국소 침투 강화제는 지방산이다.

지방산은, 아라키돈산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C1-10 알킬 에스테르, 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0737] 다른 구현예에서, 국소 침투 강화제는 담즙염이다. 담즙염은 콜린산, 데히드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리소데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 세노데옥시콜산, 우르소데옥시콜산, 나트륨 타우로-24,25-디히드로-푸시데이트, 나트륨 글리코디히드로푸시데이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

[0738] 다른 구현예에서, 침투 강화제는 킬레이트제이다. 킬레이트제는 EDTA, 구연산, 살리실레이트, 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9, 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0739] 다른 구현예에서, 침투 강화제는 계면활성제, 예를 들어 이온성 또는 비이온성 계면활성제이다. 계면활성제는 라우릴 황산나트륨, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르, 불소화학적 유화액 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0740] 다른 구현예에서, 침투 강화제는 불포화 환형 우레아, 1-알킬-알콘, 1-알케닐아자사이클로-알라코논, 스테로이드 성 항염증제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 침투 강화제는 글리콜, 피롤, 아존, 또는 테르펜일 수 있다.

[0741] 일 양태에서, 본 발명은, 주사식 투여 형태의 siRNA 화합물, 예를 들어, 이중 가닥 siRNA 화합물 또는 ssiRNA 화합물(예를 들어 전구체, 예를 들어 ssiRNA 화합물로 가공될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, 예를 들어 이중 가닥 siRNA 화합물, 또는 ssiRNA 화합물을 암호화하는 DNA 또는 이의 전구체)을 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물의 주사식 투여 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 일부 구현예에서, 멸균 용액은 물; 식염수; 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 또는 프로필렌 글리콜과 같은 희석제를 포함할 수 있다.

[0742] 본 발명의 iRNA 분자는 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 통상적으로 하나 이상의 종의 RNAi 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 세포, 예를 들어 간 세포에 대한 약학적 투여에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성 제제 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 약제학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 화합물에 적합하지 않은 경우를 제외하고는 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물은 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0743] 발명의 약학적 조성물은 용제, 유화액 및 리포솜 함유 제형을 포 함하지만 이에 제한되지 않는다. 이들 조성물은 미리 형성된 액체, 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 성분으로부터 생성 될 수 있다. 제형은 간을 표적으로 하는 것을 포함한다.

[0744] 유닛 투여 형태로 편리하게 제시될 수 있는 발명의 약학적 제형은 제약 산업에 잘 공지된 종래의 기술에 따라 제조될 수 있다. 그러한 기술들은 활성 성분을 약학적 담체(들) 또는 부형제(들)과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 액체 담체와 활성 성분을 균일하게 및 친밀하게 연합시킴으로써 제조된다.

[0745] 본 발명에 특성화된 iRNA는 리포솜 내에 캡슐화될 수 있거나 다른 것과의 복합체, 특히 양이온성 리포솜과 복합체를 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질과 복합체화될 수 있다. 적합한 지방산 및 에스테르는 아라키돈산, 올레산, 에이코산산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린 또는 C₁₋₂₀ 알킬 에스테르(예를 들어, 이소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 국소 제형은 본원에 참조로 통합된 미국 특허 제6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.

[0746] A. 막 분자 어셈블리를 포함하는 iRNA 제형

[0747] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 iRNA는 막 분자 어셈블리, 예를 들어, 리포솜 또는 마이셀에서의 전달을 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용된 것과 같이, 용어 "리포솜"은 적어도 하나의 이중층, 예를 들어, 하나의 이중층 또는 다수의 이중층에 배열된 양친매성 지질로 이루어진 소포를 지칭한다. 리포솜은 친유성 물질과 수성 내부로 형성된 막을 갖는 단층 및 다중층 소포를 포함한다. 수성 부분은 iRNA 조성물을 함유한다. 친유

성 물질은 통상적으로 iRNA 조성을 포함하지 않지만, 일부 예에서는 그럴 수 있는 수성 외부로부터 수성 내부를 단리한다. 리포솜은 활성 성분을 작용 부위로 전이 및 전달하는데 유용하다. 리포솜 막은 구조적으로 생물학적 막과 유사하기 때문에 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜 이중층은 세포막의 이중층과 융합된다. 리포솜과 세포의 병합이 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물은 iRNA가 표적 RNA에 특이적으로 결합할 수 있고 RNAi를 매개할 수 있는 세포로 전달된다. 일부 경우에, 리포솜은 또한 특이적으로 표적화되어, 예를 들어, iRNA를 특정 세포 유형으로 유도한다.

[0748] RNAi 제제를 함유하는 리포솜은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포솜의 지질 성분은 세제에 용해되어 마이셀은 지질 성분과 형성된다. 예를 들어, 지질 성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 접합체일 수 있다. 세제는 높은 임계 마이셀 농도를 가질 수 있고 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코사이드, 테옥시콜레이트 및 라우로일 사르코신을 포함한다. 이어서 RNAi 제제는 지질 성분을 포함하는 마이셀에 첨가된다. 지질 상의 양이온성 군은 RNAi 제제와 상호작용하고 RNAi 제제 주변에서 응축하여 리포솜을 형성한다. 응축 후 세제는, 예를 들어 투석에 의해 제거되어 RNAi 제제의 리포솜 제조물을 수득한다.

[0749] 필요한 경우 응축을 보조하는 캐리어 화합물이 응축 반응 동안, 예를 들어 제어된 첨가에 의해 첨가될 수 있다. 예를 들어, 캐리어 화합물은 핵산 이외의 중합체(예를 들어, 스퍼민 또는 스퍼미딘)일 수 있다. pH는 또한 응축에 유리하게 조정될 수 있다.

[0750] 전달 비히클의 구조적 성분으로서 폴리뉴클레오타이드/양이온성 지질 복합체를 포함하는 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 비히클을 제조하는 방법은 예를 들어, 국제특허번호 제96/37194호에 추가로 기재되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다. 리포솜 형성은 또한 문헌(Felgner, P. L. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; Bangham 등, *Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson 등, *Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew 등, *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim 등, *Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; 및 Fukunaga 등, *Endocrinol.* 115:757, 1984)에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함한다. 전달 비히클로서 사용하기에 적절한 크기의 지질 응집체를 제조하기 위해 통상적으로 사용되는 기술은 초음파 처리 및 동결-해동 + 압출을 포함한다(예를 들어, Mayer 등의 문헌[*Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986] 참조). 미세 유체화는 일관되게 작고(50 내지 200 nm) 비교적 균일한 응집체가 필요한 경우에 사용될 수 있다(Mayhew 등의 문헌[*Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984] 참조). 이들 방법은 RNAi 제제 제조물을 리포솜으로 패키징하는데 용이하게 적용된다.

[0751] 리포솜은 2개의 광범위한 부류로 분류된다. 양이온성 리포솜은 안정한 복합체를 형성하기 위해 음으로 하전된 핵산 분자와 상호작용하는 양으로 하전된 리포솜이다. 양으로 하전된 핵산/리포솜 복합체는 음으로 하전된 세포 표면에 결합하고 엔도솜에 내재화된다. 엔도솜 내부의 산성 pH로 인해, 리포솜이 찢어져서 그 안의 내용물이 세포의 세포질로 방출된다(Wang 등의 문헌[*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985] 참조).

[0752] pH 민감성이거나 음으로 하전된 리포솜은 이와는 복합체 보다는 핵산을 포집한다. 핵산과 지질 모두는 유사하게 하전되기 때문에 복합체 형성보다는 반발이 일어난다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산은 이들 리포솜의 수성 내부에 포집된다. pH 민감성 리포솜은 티미딘 키나제 유전자를 암호화하는 핵산을 배양 중의 세포 단층으로 전달하기 위해 사용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현이 표적 세포에서 검출되었다(Zhou 등의 문헌[*Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274] 참조).

[0753] 하나의 주요 유형의 리포솜 조성물은 천연적으로 유래된 포스파티딜콜린 이외에 포스포지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들어 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면, 음이온성 융합 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포솜 조성물은 예를 들어, 대두 PC 및 계란 PC와 같은 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0754] 시험관내 및 생체내에서 리포솜을 세포 내로 도입하는 다른 방법의 예는, 미국 특허 제5,283,185호; 미국 특허 제5,171,678호; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; 및 Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992을 포함한다.

[0755] 비이온성 리포솜 시스템은 또한 피부, 특히 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템으로의 약물

전달에서의 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형은 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해 사용되었다. 결과는 이러한 비이온성 리포솜 시스템이 피부의 다른 층에 사이클로스포린 A의 침착을 촉진하는데 효과적임을 나타냈다(Hu 등의 문헌[S.T.P.Pharma. Sci., 1994, 4(6) 466] 참조).

[0756] 리포솜은 또한 "입체 안정화된" 리포솜을 포함하는데, 본원에 사용된 용어는 리포솜으로 도입될 때 이러한 특수화된 지질이 부족한 리포솜에 비해 순환 수명을 증진시키는 하나 이상의 특수화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소포 형성 지질 부분의 일부가 (A)모노시알로강글리오사이드 G_{M1} 과 같은 하나 이상의 당지질을 포함하거나 (B) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체로 유도체화된 것들이다. 임의의 특정 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 당업계에서 적어도 강글리오사이드, 스펡고마이엘린 또는 PEG 유도체화된 지질을 함유하는 적어도 입체적으로 안정화된 리포솜에 대해, 이들 입체적으로 안정화된 리포솜의 증진된 순환 반감기는 세망내피 시스템(RES)의 세포로의 감소된 흡수로부터 유래한다고 여겨진다(Allen 등, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42; Wu 등, *Cancer Research*, 1993, 53, 3765 참조).

[0757] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포솜은 당업계에 공지되어 있다. Papahadjopoulos 등의 문헌[*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64]에서 리포솜의 혈액 반감기를 개선하는 모노시알로강글리오사이드 G_{M1} , 갈락토세레브로시드 설페이트, 및 포스파티딜리노시톨의 능력이 보고되었다. 이러한 소견은 Gabizon 등의 문헌[*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949]에서 설명되었다. 미국 특허 제4,837,028호 및 국제 특허 제88/04924호(모두 Allen 등의 특허임)는 다음을 포함하는 리포솜을 개시한다: (1) 스펡고마이엘린 및 (2) 강글리오사이드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르. 미국 특허 제5,543,152호(Webb 등의 특허)는 스펡고마이엘린을 포함하는 리포솜을 개시한다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜이 국제특허번호 제97/13499호(Lim 등)에 개시되어 있다.

[0758] 일 구현예에서, 양이온성 리포솜이 사용된다. 양이온성 리포솜은 세포 막에 융합할 수 있는 이점을 갖는다. 비-양이온성 리포솜은 세포질막과 효율적으로 융합할 수 없지만, 생체내 대식세포에 의해 흡수되고 RNAi 제제를 대식세포에 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0759] 리포솜의 추가 이점은 다음과 같다: 천연 인지질로부터 수득된 리포솜은 생체적합적 및 생분해성이고; 리포솜에는 광범위한 수용성 및 지용성 약물이 혼입될 수 있고; 리포솜은 이들의 내부 격실에서 대사 및 분해로부터 캡슐화된 RNAi 제제를 보호할 수 있다(Rosoff, "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger 및 Banker (Eds.), 1988, 1권, 페이지. 245 참조). 리포솜 제형의 제조에서 중요한 고려사항은 지질 표면 전하, 소포 크기 및 리포솜의 수성 용적이다.

[0760] 양으로 하전된 합성 양이온 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)는 핵산과 자발적으로 상호작용하여, 조직 배양 세포의 세포 막의 음으로 하전된 지질과 융합가능한 지질-핵산 복합체를 형성하는 작은 리포솜을 형성하는 데 사용되어, RNAi 제제의 전달을 초래할 수 있다(Felgner, P. L. 등의 문헌[*Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987], 및 DOTMA 및 이의 DNA와의 사용의 설명에 대해 미국 특허 제4,897,355호 참조).

[0761] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 조합되어 사용되어 DNA-복합 소포를 형성할 수 있다. Lipofectin™(Bethesda 연구소, 게이더스버그, 메릴랜드)는 음으로 하전된 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하여 복합체를 형성하는 양으로 하전된 DOTMA 리포솜을 포함하는 생 조직 배양 세포로 고도의 음이온성 핵산의 전달을 위한 효과적인 제제이다. 충분히 양으로 하전된 리포솜이 사용되는 경우, 수득한 복합체 상의 총 전하는 또한 양성이다. 이러한 방식으로 제조된 양으로 하전된 복합체는 음으로 하전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고 세포질막과 융합하여 효율적으로 기능성 핵산을, 예를 들어, 조직 배양 세포로 전달한다. 상업적으로 이용가능한 또 다른 양이온성 지질인, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(Boehringer Mannheim, 인디애나주 인디애나폴리스)은 올레오일 모이어티가 에테르 결합보다는 차라리 에스테르에 의해 결합되어 있다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

[0762] 보고된 다른 양이온성 지질 화합물은 2가지 유형의 지질 중 하나와 접합된, 예를 들어 카르복시스페민을 포함하는 다양한 모이어티에 접합된 것들을 포함하고, 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드

("DOGS")(TransfectamTM, Promega, 매디슨, 위스콘신) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시시페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함한다(예를 들어 미국 특허번호 제5,171,678호 참조).

[0763] 또 다른 양이온성 지질 접합체는 DOPE와 조합하여 리포솜으로 제형화된 콜레스테롤("DC-Chol")로 지질을 유도체 화하는 것을 포함한다(Gao, X. 및 Huang, L.의 문헌[Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991] 참조). 폴리라이신을 DOPE에 접합시킴으로써 제조되는 리포폴리리신은 혈청이 있는 상태에서 형질감염에 효과적임이 보고되었다(Zhou, X. 등의 문헌[Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991] 참조). 특정 세포주에 대해, 접합된 양이온성 지질을 함유하는 이들 리포솜은 DOTMA-함유 조성물보다 낮은 독성을 나타내고 보다 효율적인 형질감염을 제공하는 것으로 알려져 있다. 기타 상업적으로 이용가능한 양이온성 지질 제품은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, 라호야, 캘리포니아) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., 게이너스버그, 메릴랜드)을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드의 전달을 위해 적합한 다른 양이온성 지질은 국제특허번호 제98/39359호 및 국제특허번호 제96/37194호에 기술되어 있다.

[0764] 리포솜 제형은 특히 국소 투여를 위해 적합하고 리포솜은 다른 제형보다 여러 이점들을 제공한다. 이러한 이점들은 투여된 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용 감소, 목적하는 표적에서 투여된 약물의 증가된 축적, 및 RNAi 제제를 피부에 투여하는 능력을 포함한다. 일부 구현에서, 리포솜은 RNAi 제제를 상피 세포로 전달하고 또한 RNAi 제제의 진피 조직, 예를 들어 피부 내로의 투과를 증진시키기 위해 사용된다. 예를 들어, 리포솜은 국소적으로 적용될 수 있다. 리포솜으로서 제형화된 약물의 피부로의 국소 전달은 보고되었다(예를 들어, Weiner 등의 문헌[Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2,405-410] 및 du Plessis 등의 문헌[Antiviral Research, 18, 1992, 259-265]; Mannino, R. J. 및 Fould-Fogerite, S.의 문헌[Biotechniques 6:682-690, 1988]; Itani, T. 등의 문헌[Gene 56:267-276, 1987]; Nicolau, C. 등의 문헌[Meth. Enz. 149:157-176, 1987]; Straubinger, R. M. 및 Papahadjopoulos, D.의 문헌[Meth. Enz. 101:512-527, 1983]; Wang, C. Y. 및 Huang, L.의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987] 참조).

[0765] 비이온성 리포솜 시스템은 또한 피부, 특히 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템으로의 약물 전달에서의 유용성을 결정하기 위해 조사되었다. Novasome I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형은 마우스 피부의 진피로 약물을 전달하기 위해 사용되었다. RNAi 제제를 사용한 이러한 제형은 피부 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0766] iRNA를 포함하는 리포솜은 고도로 변형 가능하게 제조될 수 있다. 이러한 변형성은 리포솜의 평균 반경보다 작은 기공을 통해 리포솜을 투과시킬 수 있다. 예를 들어, 트랜스페로솜은 일종의 변형될 수 있는 리포솜이다. 트랜스페로솜은 표면 엣지 활성화인자, 일반적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가함에 의해 제조될 수 있다. RNAi 제제를 포함하는 트랜스페로솜은 예를 들어 피부의 각질형성세포에 RNAi 제제를 전달하기 위해 감염에 의해 피하로 전달될 수 있다. 온전한 포유동물 피부를 통과하기 위해 지질 소포는 적합한 경피 농도구배의 영향 하에 각각 직경이 50nm 미만인 일련의 미세 공극을 통과해야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해 이러한 트랜스페로솜은 자가 최적화(예를 들어, 피부에서 공극 형태에 적응), 자가 복구가 가능할 수 있으며, 흔히 단편화 없이 이들의 표적에 도달할 수 있고, 종종 자가 부하할 수 있다.

[0767] 본 발명에 따른 다른 제형은 2008년 1월 2일에 제출된 미국 가출원번호 제61/018,616호; 2008년 1월 2일에 제출된 제61/018,611호; 2008년 3월 26일에 제출된 제61/039,748호; 2008년 4월 22일에 제출된 제61/047,087호 및 2008년 5월 8일에 제출된 제61/051,528호에 기술되어 있다. 2007년 10월 3일에 출원된 PCT 출원 번호 PCT/US2007/080331은 또한 본 발명에 따를 수 있는 제형을 기술한다.

[0768] 또 다른 유형의 리포솜인 트랜스페로솜은 약물 전달 비히클에 대한 매력적인 후보인 고도로 변형 가능한 지질 응집체이다. 트랜스페로솜은 변형이 매우 커서 액적보다 작은 공극을 통해 쉽게 투과할 수 있는 지질 액적으로서 기재될 수 있다. 트랜스페로솜은 이들이 사용되는 환경에 적응할 수 있고, 예를 들어, 이들은 자가 최적화(피부의 공극 형태에 적응)하고, 자가 복구하고, 흔히 단편화 없이 이들의 표적에 도달하고, 종종 자가 부하한다. 트랜스페로솜을 제조하기 위해, 표면 엣지 활성화제, 일반적으로 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가할 수 있다. 트랜스페로솜은 혈청 알부민을 피부에 전달하기 위해 사용되었다. 혈청 알부민의 트랜스페로솜-매개 전달은 혈청 알부민을 함유한 용액의 피하 주사만큼 효과적인 것으로 나타났다.

[0769] 계면활성제는 유화액(마이크로유화액 포함) 및 리포솜과 같은 제형에 광범위하게 적용된다. 천연 및 합성 계면활성제의 많은 다양한 유형의 성질을 분류하고 순위를 매기는 가장 일반적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 사용하는 것이다. 친수성 군("헤드"로서도 공지된)의 특성은 제형에 사용되는 다양한 계면활성제를 분류하는 데

가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, 페이지. 285 참조).

- [0770] 계면활성제 분자가 이온화되지 않으면 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약제 및 화장품에 광범위하게 적용되며 광범위한 pH 값에서 사용할 수 있다. 일반적으로 이들의 HLB 값은 이들의 구조에 의존하여 2 내지 약 18 범위이다. 비이온성 계면활성제는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 슈크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르와 같은 비이온성 에스테르를 포함한다. 지방 알콜 에톡실레이트, 프로폭실화된 알콜 및 에톡실화된/프로폭실화된 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르도 이러한 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 부류의 가장 대중적인 구성원이다.
- [0771] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산될 때 음전하를 띠면 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 비누와 같은 카복실레이트, 아실 락티레이트, 아미노산의 아실 아마이드, 황산의 에스테르, 예를 들어, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포숙시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 부류의 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트와 비누이다.
- [0772] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산될 때 양전하를 띠면 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4차 암모늄 염은 이러한 부류의 가장 널리 사용되는 구성원이다.
- [0773] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 운반하는 능력을 갖는 경우, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 인지질을 포함한다.
- [0774] 약물 제품, 제형 및 에멀전에서 계면활성제의 사용이 검토되었다(Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, 페이지. 285 참조).
- [0775] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 iRNA는 또한 마이셀 제형으로서 제공될 수 있다. "마이셀"은 분자의 모든 소수성 부분이 안쪽으로 향하고 친수성 부분이 주변 수성상과 접촉한 상태로 남아있도록 양친매성 분자가 구형 구조로 배열된 특정 유형의 분자 어셈블리로 본원에서 정의된다. 환경이 소수성인 경우 반대 배열이 존재한다.
- [0776] 경피막을 통한 전달에 적합한 혼합 마이셀 제형을 siRNA 조성물의 수성 용액, 알칼리 금속 C₈ 내지 C₂₂ 알킬 설페이트, 및 마이셀 형성 화합물을 혼합하여 제조할 수 있다. 예시적인 마이셀 형성 화합물은 렉시틴, 하이알루론산, 하이알루론산의 약제학적으로 허용가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레레이트, 모노라우레이트, 보리지 오일, 달맞이꽃 오일, 멘톨, 트리히드록시 옥소 콜라린 글라이신 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 라이신, 폴리라이신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 이의 유사체, 폴리도칸올 알킬 에테르 및 이의 유사체, 케노테옥시콜레이트, 데옥시콜레이트, 및 이의 혼합물을 포함한다. 마이셀 형성 화합물은 동시에 또는 알칼리 금속 알킬 설페이트의 첨가 후 첨가될 수 있다. 혼합 마이셀은 성분들의 실질적으로 임의의 종류의 혼합으로 형성되지만 왕성한 혼합으로 보다 작은 크기의 마이셀을 제공한다.
- [0777] 하나의 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 함유하는 제1 마이셀 조성물이 제조된다. 이어서, 제1 마이셀 조성물을 3종 이상의 마이셀 형성 화합물과 혼합하여 혼합 마이셀 조성물을 형성한다. 또 다른 방법에서, 마이셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 마이셀 형성 화합물 중 하나 이상을 혼합한 후, 왕성한 혼합과 함께 나머지 마이셀 형성 화합물을 첨가함으로써 제조된다.
- [0778] 페놀 및/또는 m-크레졸을 혼합 마이셀 조성물에 첨가하여 제형을 안정화하고 세균 성장으로부터 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레졸이 마이셀 형성 성분과 함께 첨가될 수 있다. 혼합 마이셀 조성물의 형성 후에 글리세린과 같은 등장제를 첨가할 수도 있다.
- [0779] 마이셀 제형을 분무로 전달하기 위해 제형을 에어로졸 분배기에 넣고 분배기에 추진제를 충전할 수 있다. 압력 하에 있는 추진제는 분배기에 액체 형태로 있다. 성분의 비율은 수성 및 추진제 상이 하나가 되도록 조정되어, 즉, 하나의 상이 있다. 2개의 상이 있는 경우, 내용물의 일부를 예를 들어, 계량 밸브를 통해 분배하기 전에 분배기를 흔들 필요가 있다. 분배된 용량의 약제는 미세 분말로 계량된 밸브로부터 추진된다.
- [0780] 추진제는 수소 함유 클로로플루오로카본, 수소 함유 플루오로카본, 디메틸에테르 및 디에틸에테르를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)가 사용될 수 있다.

- [0781] 필수 성분들의 특이적 농도는 상대적으로 직접적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 구강을 통한 흡수의 경우, 주사를 통한 또는 위장관을 통한 투여의 용량을, 예를 들어 적어도 2배 또는 3배로 증가시키는 것이 종종 바람직하다.
- [0782] **B. 지질 입자**
- [0783] 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA는 지질 제형, 예를 들어, LNP에 완전히 캡슐화되어. 예를 들어, SPLP, pSPLP, SNALP, 또는 다른 핵산-지질 입자를 형성할 수 있다.
- [0784] 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 "SNALP"는 안정적인 핵산-지질 입자를 지칭하며, SPLP를 포함한다. 본원에서 사용되는 것과 같이, 용어 "SPLP"는 지질 소포체 내에 캡슐화된 플라스미드 DNA를 포함하는 핵산-지질 입자를 지칭한다. SNALP 및 SPLP는 통상적으로 양이온성 지질, 비-양이온성 지질 및 입자의 응집을 방지하는 지질(예를 들어, PEG-지질 접합체)을 함유한다. SNALP 및 SPLP는 이들이 정맥내(i.v.) 주사 후 연장된 순환 수명을 나타내며 말단 부위(예를 들어, 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위)에 축적되기 때문에 전신 적용에 매우 유용하다. SPLP는 PCT 공개 W000/03683에 제시된 바와 같은 캡슐화된 응축 제제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 통상적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 보다 통상적으로 약 60 nm 내지 약 130 nm, 보다 통상적으로 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 통상적으로 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 갖고, 실질적으로 무독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자에 존재할 때 핵산은 뉴클레아제에 의한 분해에 대해 수용액에서 저항성이다. 핵산-지질 입자 및 이의 제조 방법은 예를 들어, 미국 특허 제5,976,567호; 제5,981,501호; 제6,534,484호; 제6,586,410호; 제6,815,432호; 미국 특허 공개 제2010/0324120호 및 PCT 공개 W0 96/40964호에 개시되어 있다.
- [0785] 일 구현예에서, 지질 대 약물 비율(질량/질량 비율)(예를 들어, 지질 대 dsRNA 비율)은 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위일 것이다. 위에서 언급된 범위의 중간 범위는 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.
- [0786] 양이온성 지질은, 예를 들어 N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레오일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레오일-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMA), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 이의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라히드로-3aH-사이클로헥타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 이의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰% 또는 약 40 몰%를 포함할 수 있다.
- [0787] 또 다른 구현예에서, 화합물 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란은 지질-siRNA 나노입자를 제조하는 데 사용될 수 있다. 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 합성은 2008년 10월 23일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/107,998호에 기술되어 있으며 이는 참조로서 본원에 통합된다.
- [0788] 일 구현예에서, 지질-siRNA 입자는 40% 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 63.0 ± 20nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비율을 갖는 10% PEG-C-DOMG(몰%)를 포함한다.
- [0789] 이온화성/비-양이온성 지질은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다: 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄

올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민 (DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 이들의 혼합물. 비-양이온성 지질은 입자에 존재하는 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 90 몰%, 약 10 몰%, 또는 콜레스테롤이 포함되는 경우 약 58 몰%일 수 있다.

[0790] 입자의 응집을 억제하는 접합된 지질은, 예를 들어 PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 접합체는, 예를 들어, PEG-디라우릴옥시프로필(Ci₂), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci₄), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci₆), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(C₈) (C₁₈).일 수 있다. 입자의 응집을 방지하는 접합된 지질은 입자에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0791] 일부 구현예에서, 핵산-지질 입자는, 예를 들어 입자에 존재하는 총 지질의 약 10 몰% 내지 약 60 몰% 또는 약 48 몰%의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

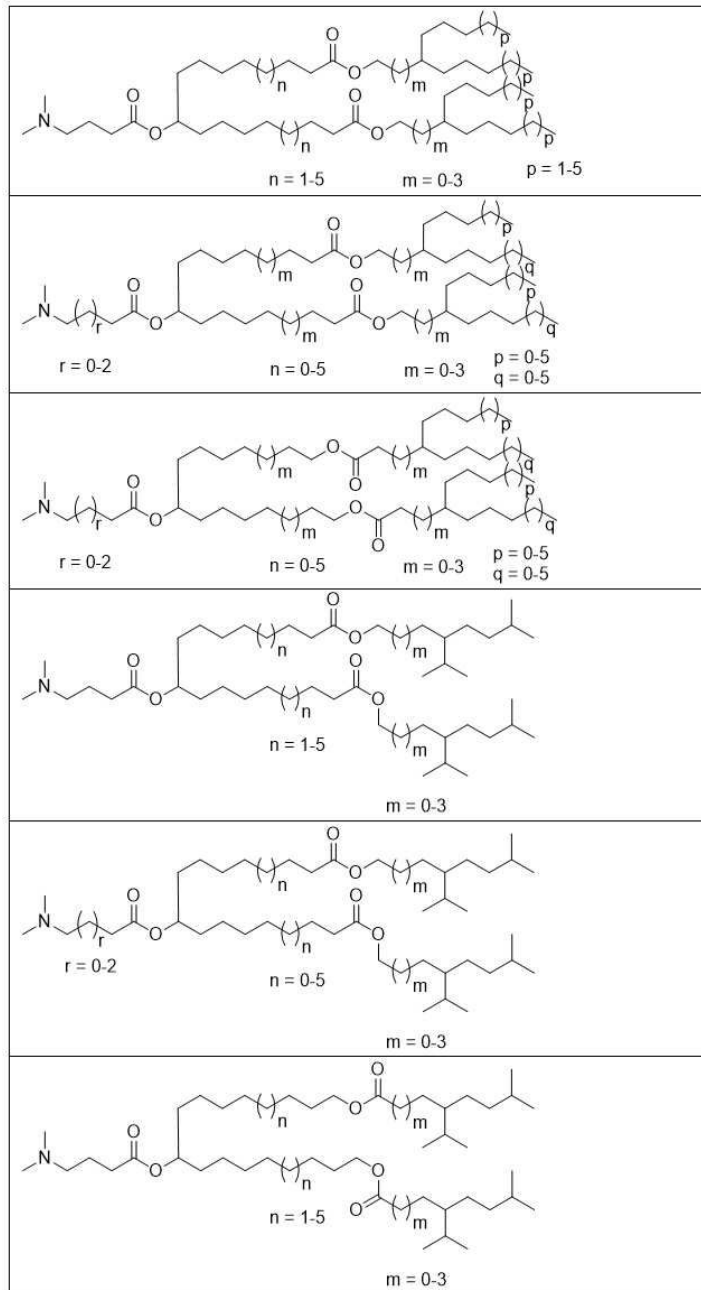
[0792] 일 구현예에서, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(2008년 3월 26일에 출원된 미국 특허 출원번호 제 12/056,230호 참조, 이는 본원에 참조로서 인용됨), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich), 및 PEG-세라마이드 C16(Avanti Polar Lipids)을 사용해 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)를 제조할 수 있다.

[0793] 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 적절한 양이온성 지질은 미국 특허 제 9,061,063호, 및 PCT 공개 WO 2013/086354호에 기술된 것들이며, 이들 각각의 전체 내용은 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 적합한 양이온성 지질은 하나 이상의 생분해성 기를 포함한다. 생분해성 기(들)는 생물학적 환경에서, 예를 들어 유기체, 기관, 조직, 세포 또는 소기관에서 결합 파괴 반응을 겪을 수 있는 하나 이상의 결합을 포함한다. 생분해성 결합을 함유하는 작용기는, 예를 들어 에스테르, 디티올, 및 옥심을 포함한다. 생분해는 대상체에게 투여될 때 신체로부터 화합물의 클리어런스에 영향을 미치는 인자일 수 있다. 생분해는 세포 기반 검정으로 측정될 수 있으며, 여기에서 양이온성 지질을 포함하는 제형은 세포에 노출되고, 샘플은 다양한 시점에 취해진다. 지질 분획을 세포로부터 추출하고 분리하여 LC-MS로 분석할 수 있다. LC-MS 데이터로부터, 생분해 속도(예를 들어, t_{1/2} 값)가 측정될 수 있다. 양이온성 지질은 생분해성 기를 포함한다.

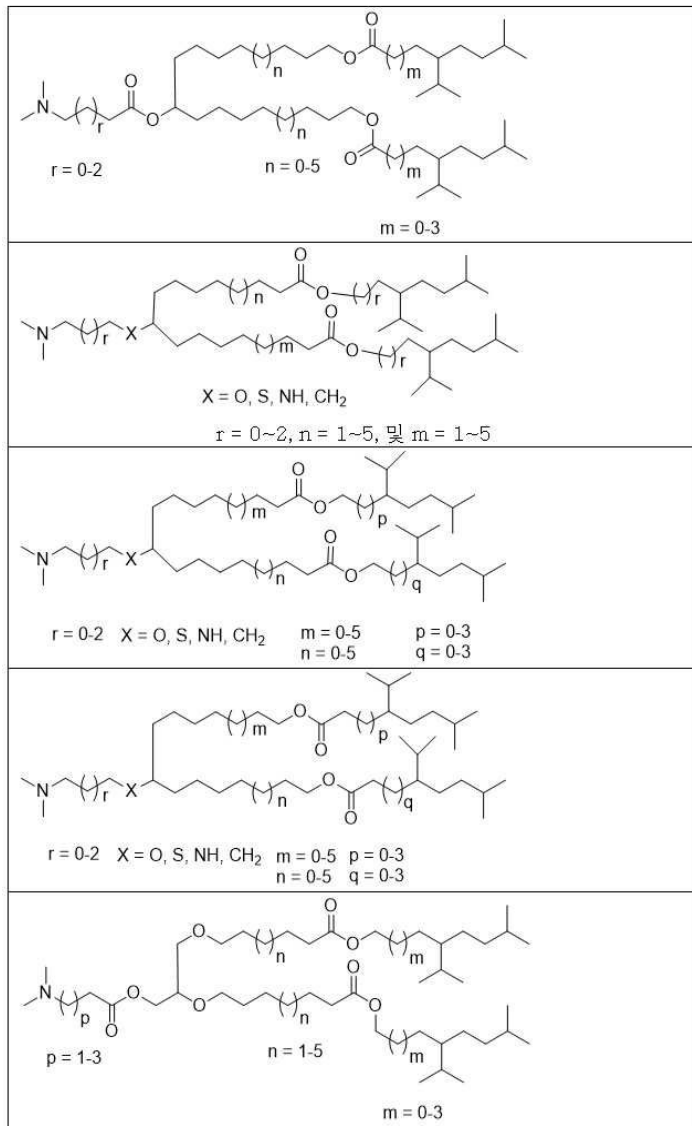
[0794] 일 구현예에서, 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나의 양이온성 지질은 (예를 들어, 간, 비장 또는 혈장 내에서) 약 3시간 미만, 예컨대 약 2.5시간 미만, 약 2시간 미만, 약 1.5시간 미만, 약 1시간 미만, 약 0.5시간 미만 또는 약 0.25시간 미만의 생체 내 반감기(t_{1/2})를 갖는다. 양이온성 지질은 바람직하게는 온전하게 유지되거나, 원하는 활성 약학적 성분(예를 들어, 핵산)을 이의 표적에 효과적으로 전달하지만, 그 후 대상체에게 미치는 임의의 부작용을 최소화하기 위해 신속하게 분해되는 안정적인 지질 나노입자를 형성하기에 충분한 반감기를 갖는다. 예를 들어, 마우스에서, 양이온성 지질은 바람직하게는 약 1 내지 약 7시간의 비장 내 t_{1/2}를 갖는다.

[0795] 또 다른 구현예에서, 생분해성 기 또는 기들을 함유하는 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나의 양이온성 지질은, 생분해성 기 또는 기들이 없는 동일한 양이온성 지질에 대한 생체 내(예를 들어, 간, 비장 또는 혈장 내) 반감기(t_{1/2})의 약 10% 미만(예를 들어, 약 7.5% 미만, 약 5% 미만, 약 2.5% 미만)의 생체내 반감기를 갖는다.

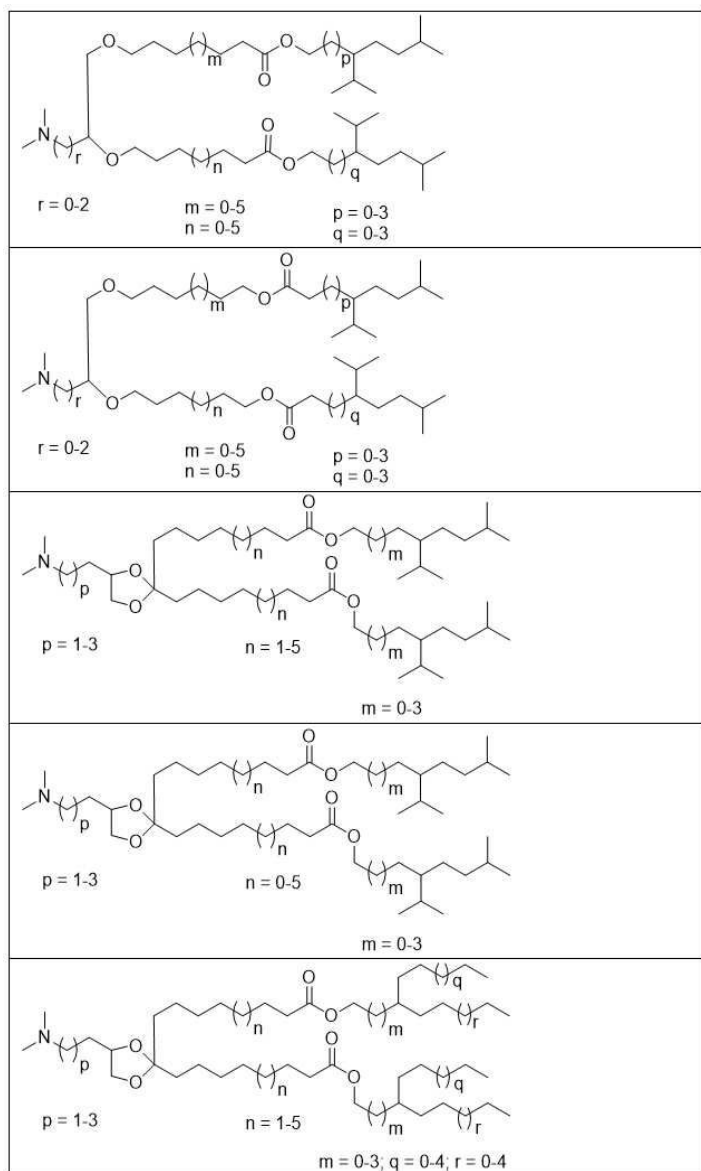
[0796] 대표적인 양이온성 지질은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다:



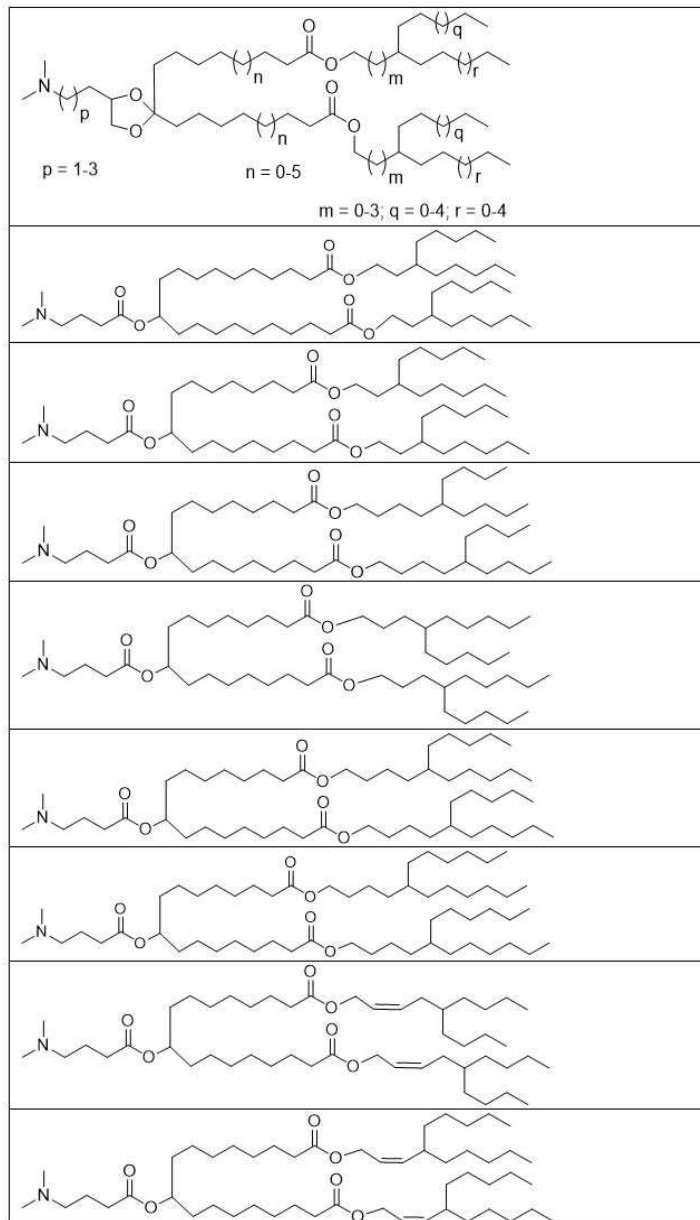
[0797]



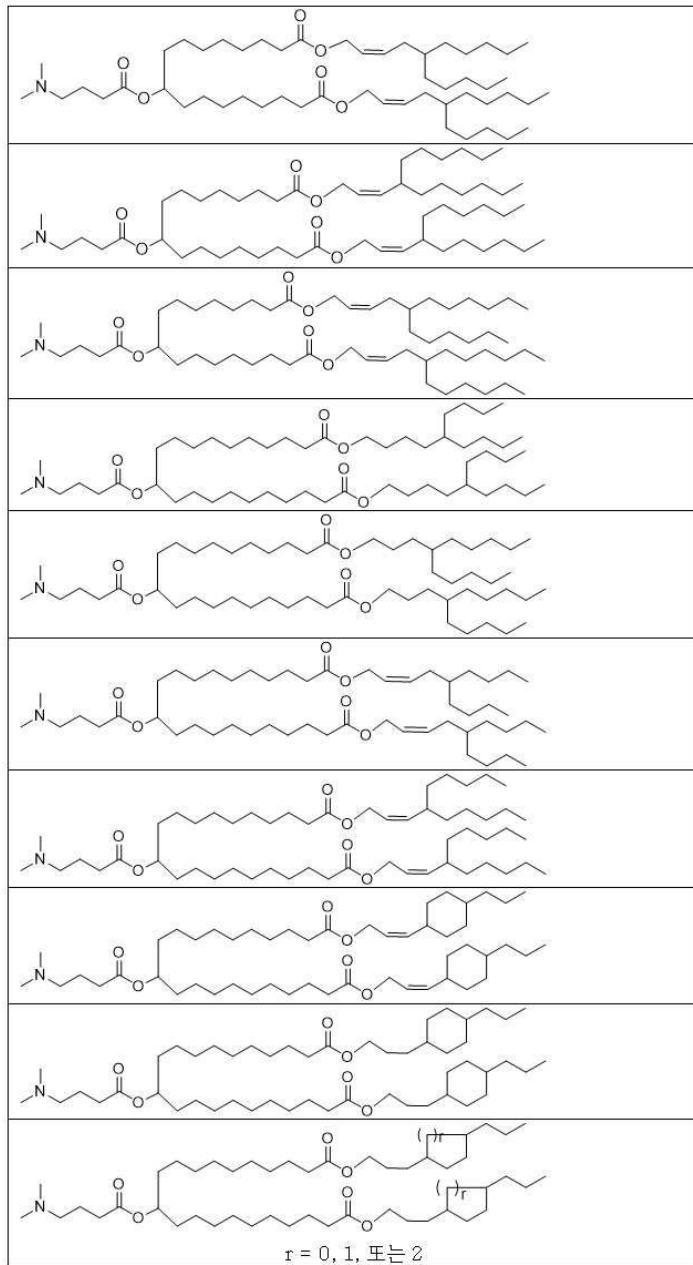
[0798]



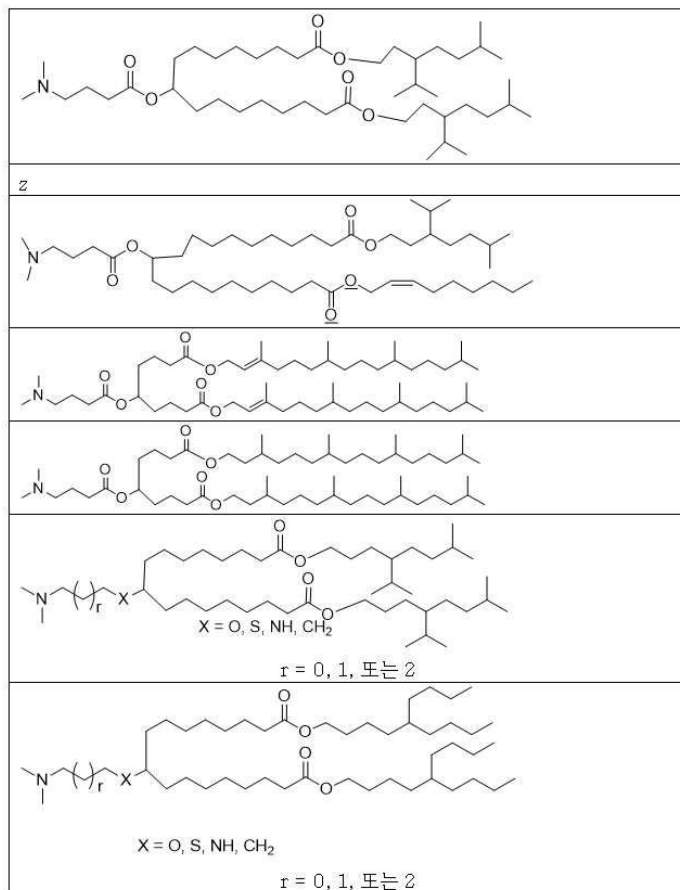
[0799]

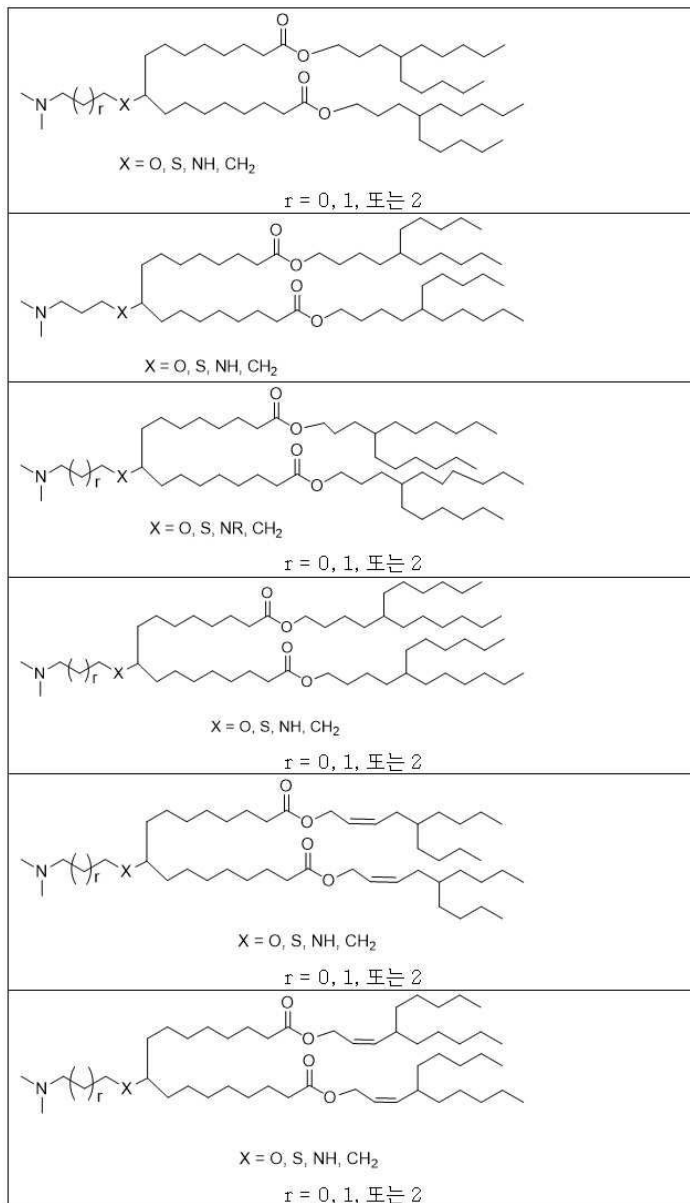


[0800]

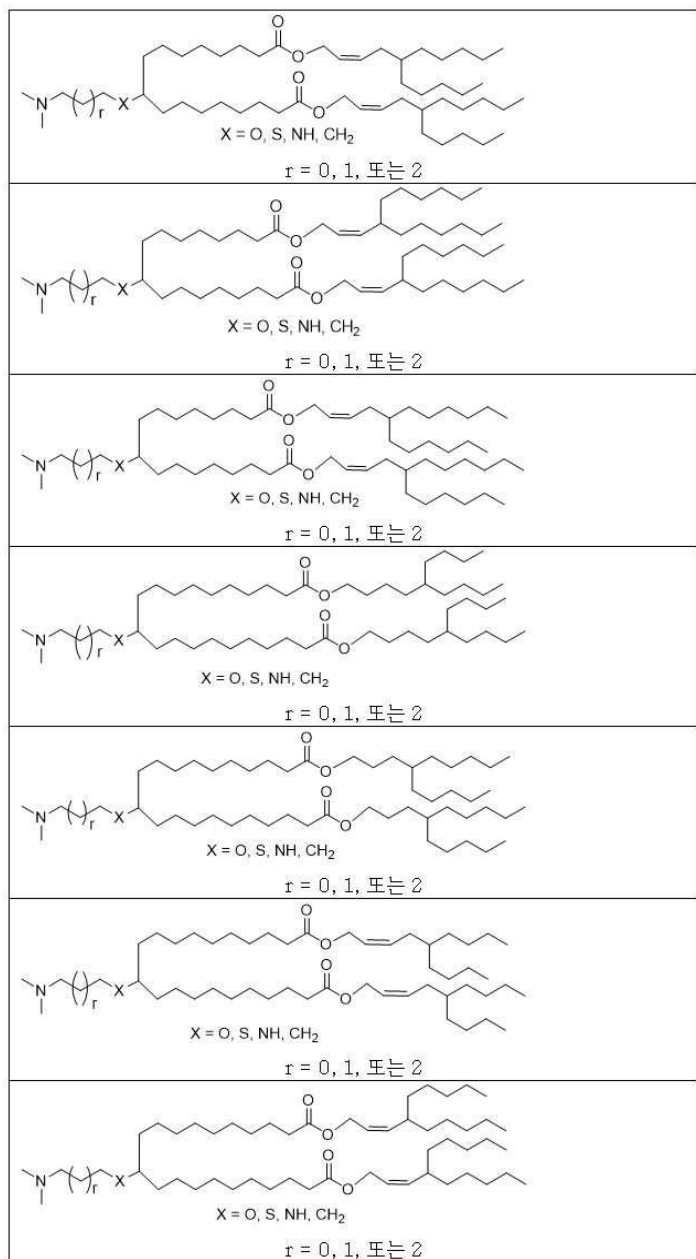


[0801]

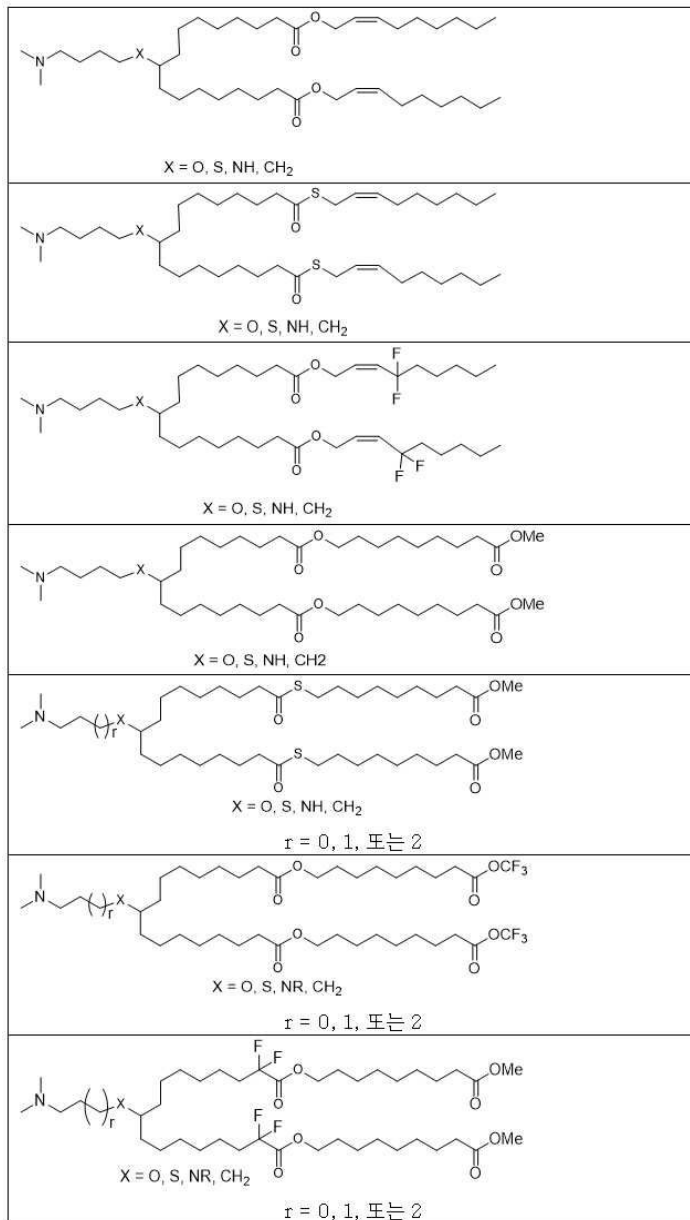




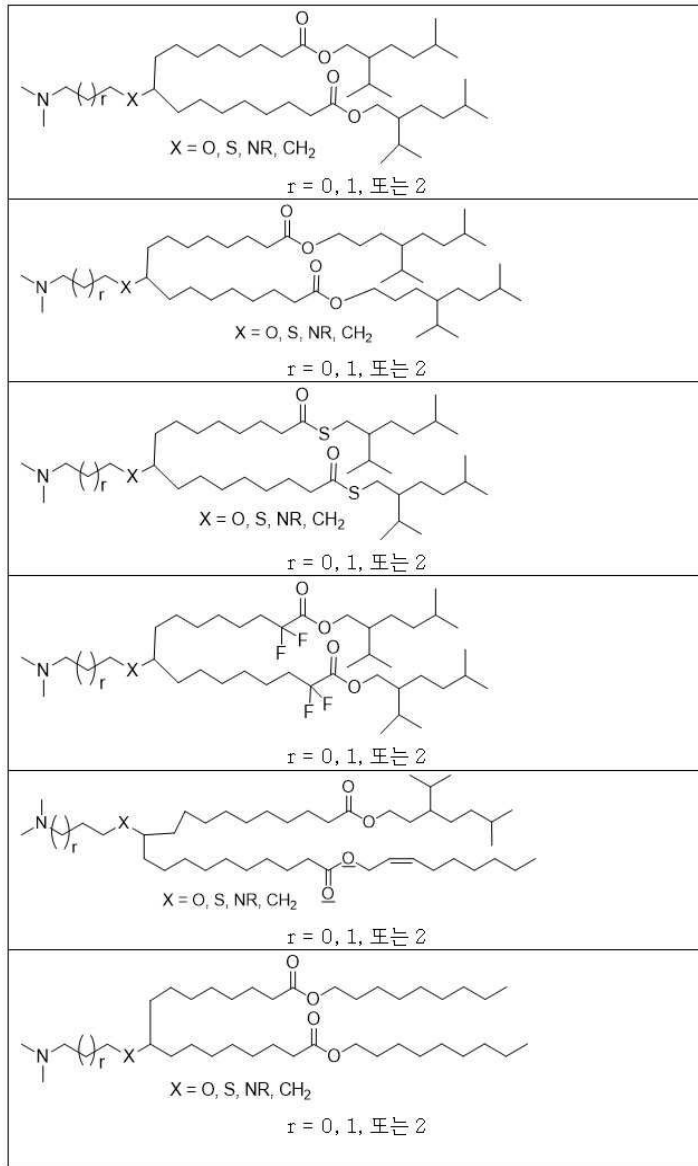
[0803]



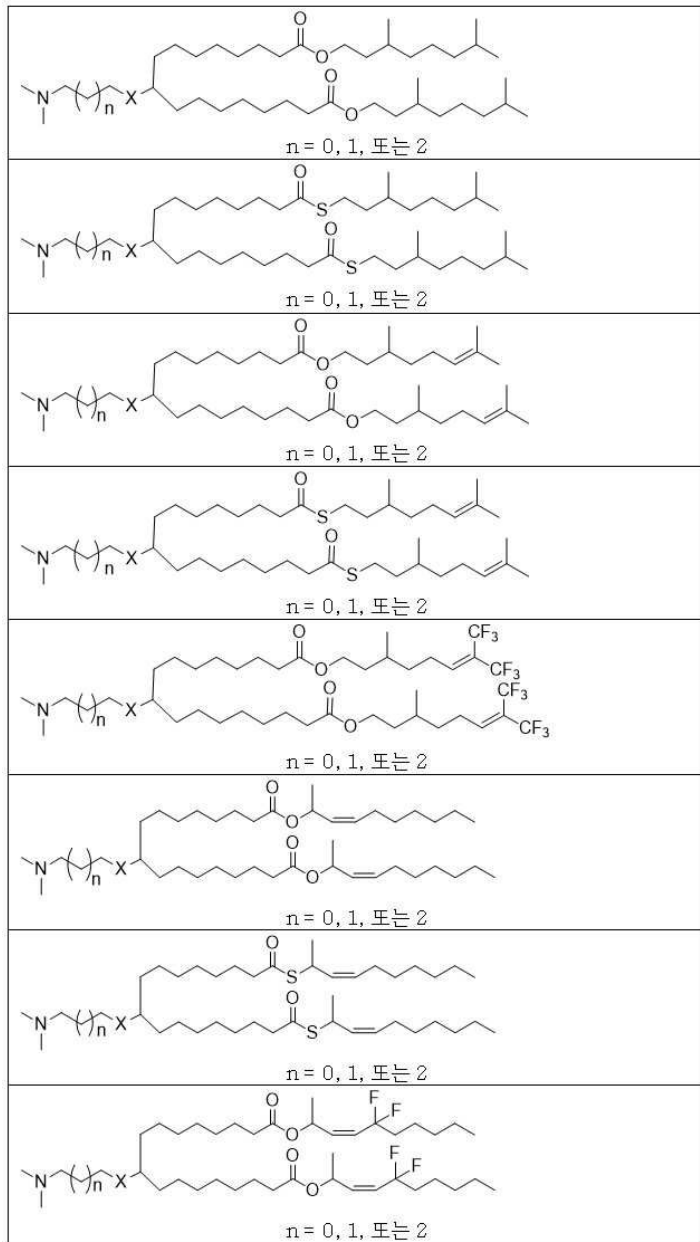
[0804]



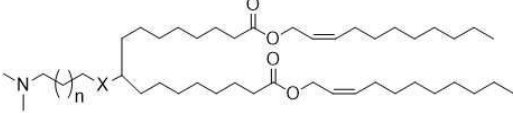
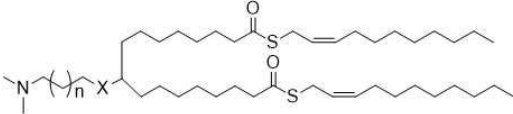
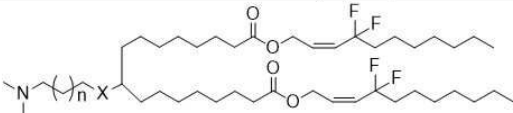
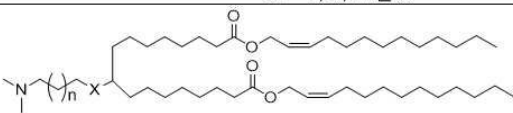
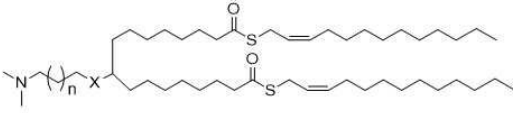
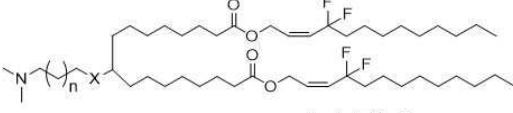
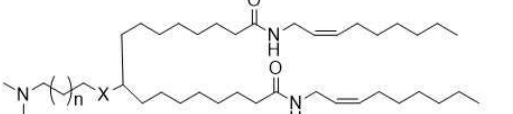
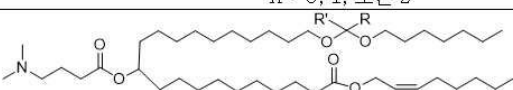
[0805]



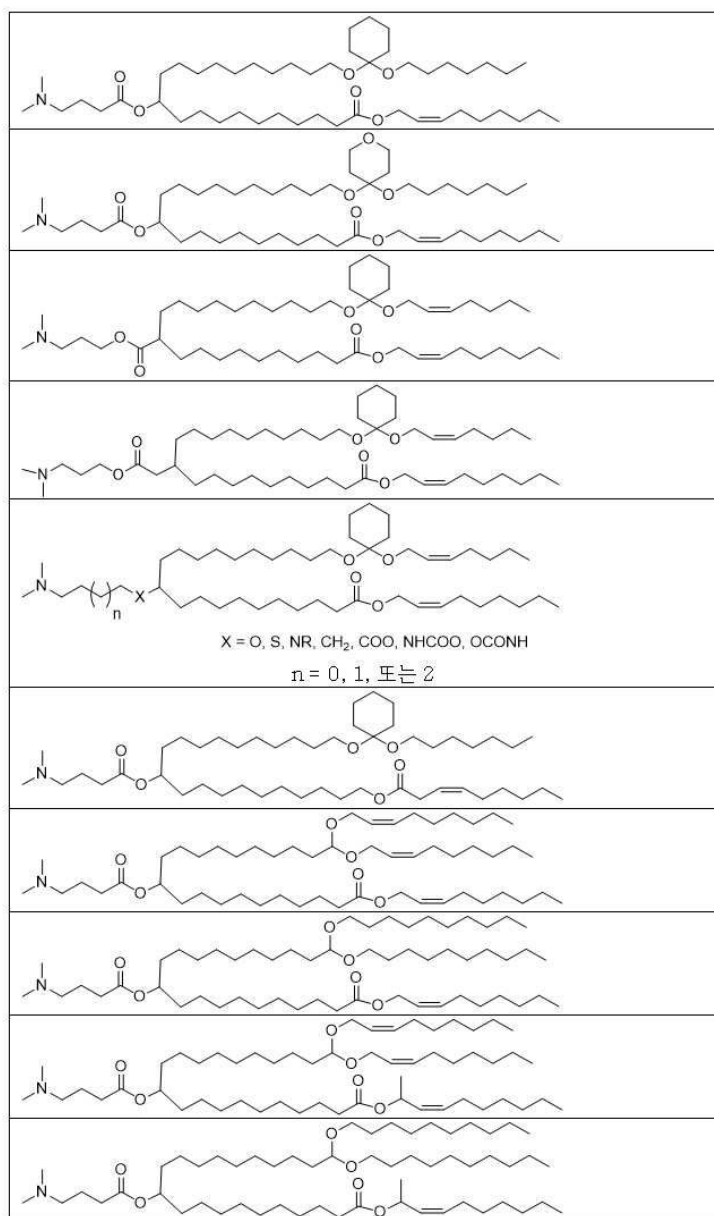
[0806]



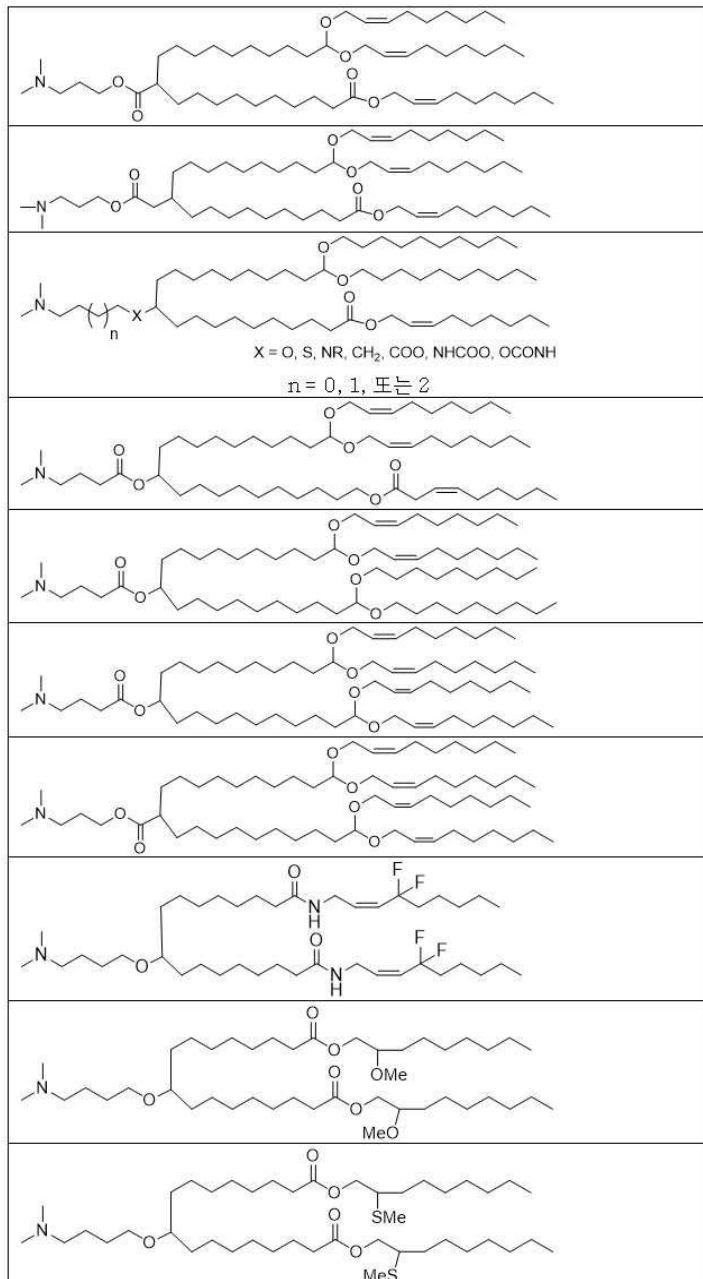
[0808]

 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $n = 0, 1, \text{ 또는 } 2$
 $R, R' = \text{CH}_3, \text{ 실코펜틸 등}$

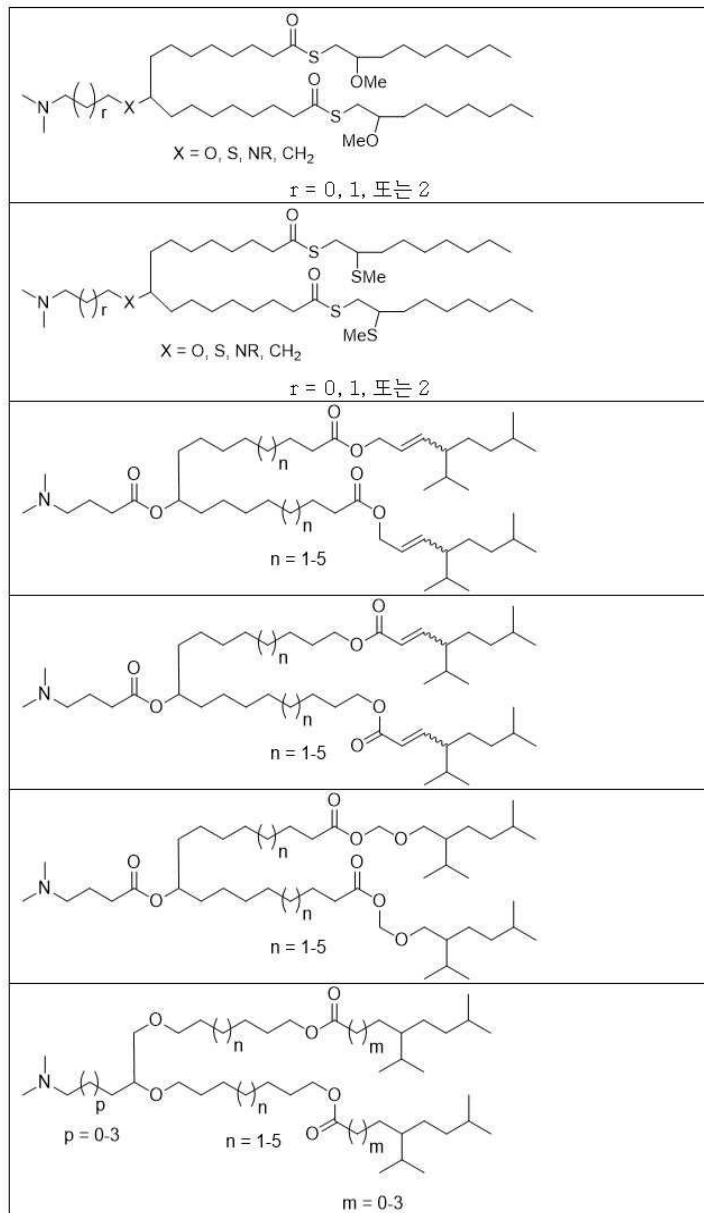
[0809]



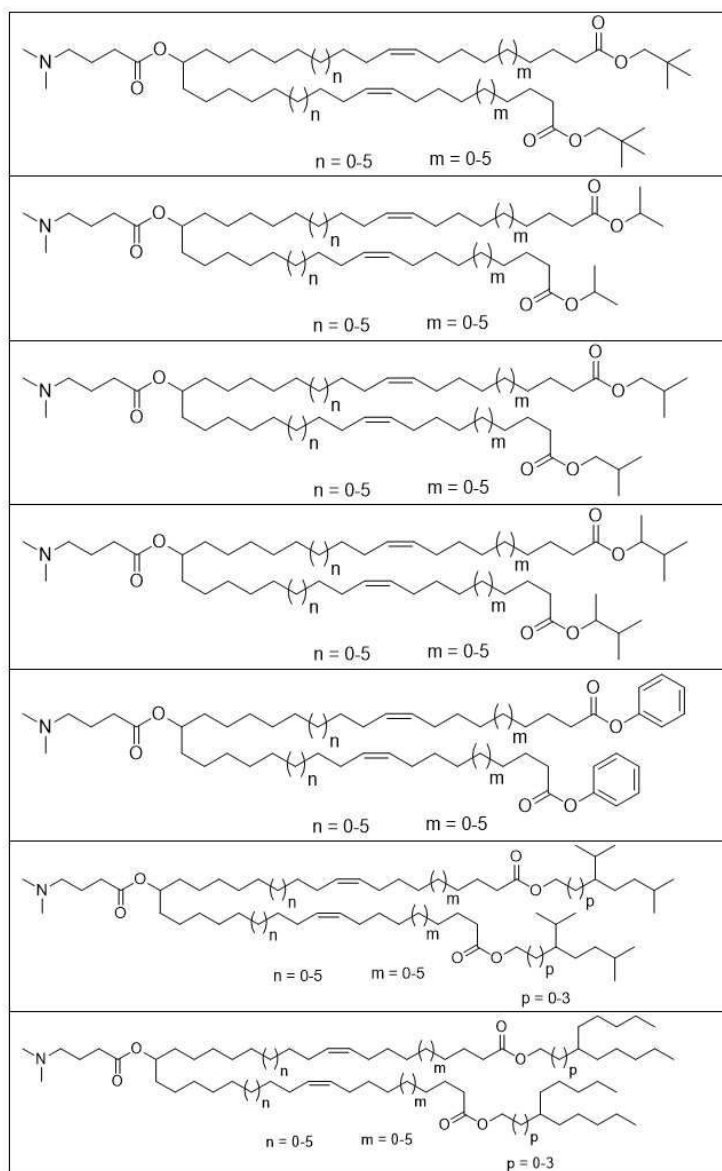
[0810]



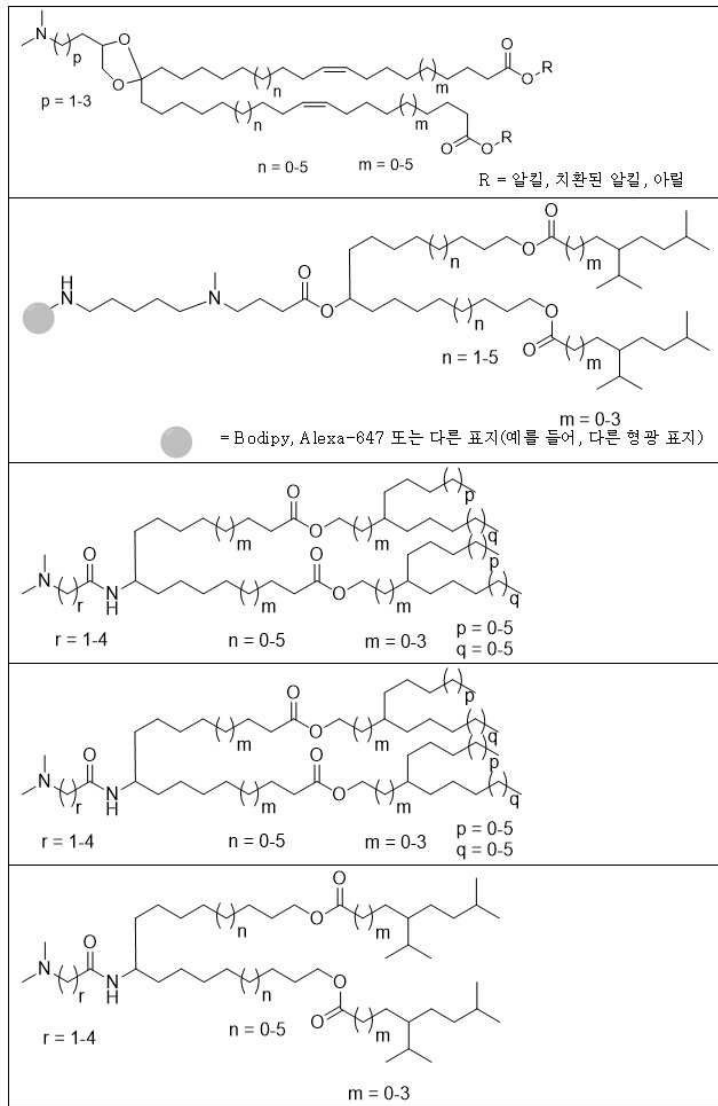
[0811]



[0812]



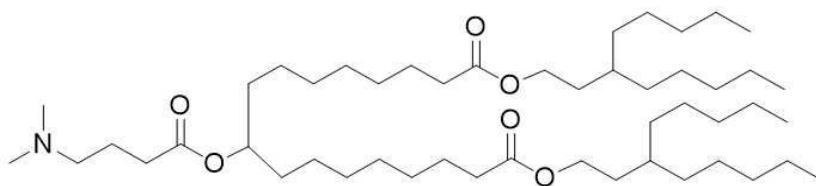
[0813]



[0814]

[0815]

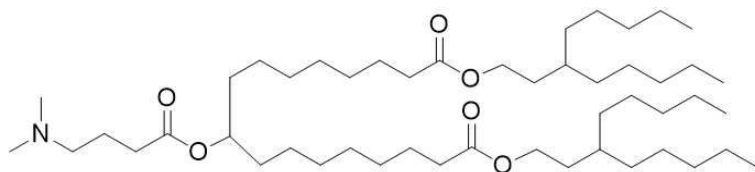
바람직한 일 구현예에서, 양이온성 지질은 다음과 같다:



[0816]

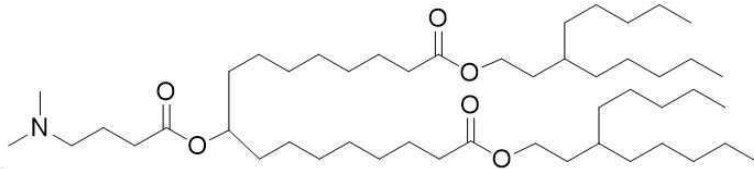
[0817]

소정의 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 양이온성 지질, 예를 들어,



[0818]

, 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 콜레스테롤(Chol), 및 1,2-디미리스토일-rac-글리세로-3-메톡시폴리에틸렌 글리콜(PEG-DMG)로 제형화된다. 일 구현예에서,



[0819] :DSPC:Chol:PEG-DMG의 비율은 각각 약 50:12:36:2이다.

[0820] 본원에 기술된 양이온성 지질의 유리 형태뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 입체이성질체 또한 본 발명에 포함된다. 양이온성 지질은 아민 양이온성 지질의 양성자화 염일 수 있다. 용어 "유리 형태"는 염이 아닌 형태의 아민 양이온성 지질을 지칭한다. 유리 형태는 염을 희석된 수성 NaOH, 탄산칼륨, 암모니아 및 중탄산나트륨과 같은 적절한 희석 수성 염기 용액으로 처리함으로써 재생될 수 있다.

[0821] 본 양이온성 지질의 약학적으로 허용 가능한 염은 종래의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 본 발명의 양이온성 지질로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 염기성 양이온성 지질의 염은 이온 교환 크로마토그래피에 의해 또는 유리 염기를 화학량론적 양과 반응시키거나 적절한 용매 또는 다양한 용매의 조합에서 원하는 염 형성 무기산 또는 유기산의 과량과 반응시킴으로써 제조된다. 유사하게, 산성 화합물의 염은 적절한 무기 또는 유기 염기와의 반응에 의해 형성된다.

[0822] 따라서, 본 발명의 양이온성 지질의 약학적으로 허용 가능한 염은 염기성 인스턴트 양이온성 지질을 무기 또는 유기산과 반응시킴으로써 형성된 본 발명의 양이온성 지질의 비독성 염을 포함한다. 예를 들어, 비독성 염은, 염산, 히드로브롬산, 황산, 설파산, 인산, 질산염 등과 같은 무기산으로부터 유래된 것들뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모익산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시-벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티오닉산, 및 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0823] 본 발명의 양이온성 지질이 산성인 경우, 적절한 "약학적으로 허용 가능한 염"은 무기 염기 및 유기 염기를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 비독성 염기를 형성하여 제조된 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유래된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 망간, 칼륨, 나트륨, 및 아연을 포함한다. 일 구현예에서, 염기는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨으로부터 선택된다. 약학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은, 일차, 이차 및 삼차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인 카페인, 콜린, N,N¹-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브롬, 트리에틸아민, 트리메틸아민 트리프로필아민, 및 트로메타민을 포함한다.

[0824] 또한, 생리학적 조건 하에서, 카르복실기와 같은 화합물 중의 탈양성자화된 산성 모이어티는 음이온성일 수 있고, 이에 이어서 이러한 전자 전하는 4차 질소 원자와 같은 양성자화 또는 알킬화 염기성 모이어티의 양이온 전하에 대해 내부적으로 균형을 이룰 수 있기 때문에, 본 발명의 양이온성 지질은 잠재적으로 내부 염 또는 쌍성 이온일 수 있음에 유의하여야 한다.

[0825] C. 추가의 제형

[0826] i. 유화액

[0827] 본 발명의 조성물은 유화액으로 제조되고 제형화될 수 있다. 통상적으로 유화액은 하나의 액체가 또 다른 액체에 직경이 보통 0.1μm를 초과하는 액적 형태로 분산된 이중 시스템이다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301 참조). 유화액은 종종 서로 밀접

하게 혼합되고 분산된 2개의 비혼화성 액체 상을 포함하는 이상성 시스템이다. 일반적으로, 유화액은 유중수(w/o) 종류이거나 수중유(o/w) 종류 중 어느 하나일 수 있다. 수성상이 미세하게 나누어져 미세한 액적으로서 벌크 오일상으로 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 유화액으로 불리운다. 대안적으로 오일상이 미세하게 나누어져 미세한 액적으로서 벌크 수성상으로 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 유화액으로 불리운다. 유화액은 분산상 외에 추가 성분을 함유할 수 있으며, 수성상, 오일상 또는 별도의 상으로 자체적으로 용액으로 존재할 수 있는 활성 약물을 함유할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료, 및 향산화제와 같은 약학적 부형제가 필요에 따라 유화액에 존재할 수도 있다. 약학적 유화액은 2개 이상의 상으로 이루어진 (예를 들어 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 유화액의 경우) 다중 유화액일 수도 있다. 이러한 복합 제형은 종종 단순한 이상성 유화액이 제공하지 않는 특정 이점을 제공한다. o/w 유화액의 개별 오일 액적이 작은 물 액적을 내포하는 다중 유화액은 w/o/w 유화액을 구성한다. 또한, 오일 연속 상으로 안정화된 물의 구체에 내포된 오일 액적 시스템은 o/w/o 유화액을 제공한다.

[0828] 유화액은 거의 열역학 안정성이 없음을 특징으로 한다. 흔히, 유화액의 분산 또는 불연속 상은 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되고 유화제 또는 제형의 점도를 통해 이러한 형태로 유지된다. 유화액을 안정화시키는 다른 수단은 유화액의 어느 하나의 상에 도입될 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 광범위하게 4가지 범주: 합성 계면활성제, 천연 유화제, 흡수 기제, 및 미세 분산 고체(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (제8판), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조)로 분류될 수 있다.

[0829] 표면 활성제로도 공지된 합성 계면활성제는 유화액의 제형에서 광범위하게 적용할 수 있음을 발견했고, 문헌에서 검토되었다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (제8판), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199 참조). 계면활성제는 통상적으로 양친매성이고 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성 특성의 비율을 친수성/친유성 균형(HLB)이라고 하며 제형의 제조에서 계면활성제를 분류하고 선택하는데 유용한 도구이다. 계면활성제는 친수성 기의 특성에 따라 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성의 상이한 부류로 분류될 수 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (제8판), New York, NY; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285 참조).

[0830] 다양한 비-유화 물질은 또한 유화액 제형에 포함되고, 유화액의 성질에 기여한다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 방부제 및 향산화제를 포함한다(Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조).

[0831] 피부과, 경구 및 비경구 경로를 통한 유화액 제제의 적용 및 이들의 제조를 위한 방법이 문헌에서 검토되었다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (제8판), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 참조).

[0832] ii. 마이크로유화액

[0833] 본 발명의 일 구현예에서, iRNA 조성물 및 핵산의 조성물은 마이크로유화액으로 제형화되었다. 마이크로유화액은, 단일 광학적으로 등방성이며 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 양친매체의 시스템으로서 정의될 수 있다(예를 들어, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (제8판), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245 참조). 통상적으로 마이크로유화액은 먼저 수성 계면활성제 용액에 오일을 분산시킨 다음 충분한 양의 제4 성분, 일반적으로 중간쇄 길이의 알코올을 첨가하여 투명한 시스템을 형성함으로써 제조되

는 시스템이다. 따라서, 마이크로유화액은 또한 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 두 개의 불혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방성으로 투명한 분산액으로 기술되었다(Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215 참조).

iii. 마이크로입자

발명의 iRNA는 입자, 예를 들어, 마이크로입자 내에 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무 건조에 의해 생성될 수 있지만 또한 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이러한 기술의 조합을 비롯한 다른 방법에 의해 생성될 수도 있다.

iv. 침투 증강제

일 구현예에서, 본 발명은 핵산, 특히 iRNA를 동물의 피부에 효율적으로 전달하기 위해 다양한 침투 증강제를 사용한다. 대부분의 약물은 이온화된 및 비이온화된 형태 둘 모두로 용액 중에 존재한다. 그러나, 일반적으로 지용성 또는 친유성 약물만이 용이하게 세포막을 통과한다. 심지어 비친유성 약물이 통과될 막이 침투 증강제로 처리되는 경우 세포막을 통과할 수 있다는 것이 발견되었다. 세포막을 통한 비친유성 약물의 확산을 돕는 것 외에도 침투 증강제는 또한 친유성 약물의 투과성을 증진시킨다.

침투 증강제는 크게 다섯 가지 범주, 즉 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee 등, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92 참조). 전술한 침투 증강제의 부류 및 이들의 약학적 조성물의 제조 및 약학적 제제의 전달에 대한 용도 각각은 당업계에 잘 알려져 있다.

v. 부형제

담체 화합물과 대조적으로, "약학적 담체" 또는 "부형제"는 하나 이상의 핵산을 동물에게 전달하기 위한 약학적으로 허용되는 용매, 현탁제, 또는 임의의 다른 약리학적 불활성 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있고 주어진 약학적 조성물의 핵산 및 기타 성분과 조합될 때 목적하는 벌크, 일관성 등을 제공하기 위해 계획된 투여 방식을 염두에 두고 선택된다. 이러한 제제는 당업계에 잘 알려져 있다.

vi. 다른 성분

본 발명의 조성물은 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 부가 성분을 당업계에 확립된 사용 수준으로 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조성물은 예를 들어 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 추가의 상용성 약학적 활성 물질을 함유할 수 있거나 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가 물질, 예를 들어, 염료, 착향제, 방부제, 항산화제, 불투명화제, 증점제 및 안정제를 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 물질은 첨가될 때 본 발명의 조성물의 성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해해서는 안 된다. 제형은 멸균화될 수 있고, 바람직한 경우, 보조제, 예를 들어 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충제, 착색제, 향미제 또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있고, 이들은 제형의 핵산(들)과 해롭게 상호 작용하지 않는다.

수성 현탁액은 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 현탁액은 안정화제를 함유할 수도 있다.

일부 구현예에서, 본 발명에 특성화된 약학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 및 (b) 비-RNAi 기전에 의해 기능하고 CTNNB13 연관 장애, 예를 들어 암을 치료하는 데 유용한 하나 이상의 제제를 포함한다.

이러한 화합물의 독성 및 예방학적 효능은, 예를 들어 LD50(집단의 50%에게 치명적인 투여량) 및 ED50(집단의 50%에 예방적으로 효과적인 투여량)을 결정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료학적 효과 사이의 투여량비가 치료 지수이며, 이는 LD50/ED50 비율로 나타낼 수 있다. 높은 치료학적 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.

세포 배양물 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에 사용하기 위한 용량의 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 본 명세서에서 특징화된 조성물의 투여량은 일반적으로 ED50, 예컨대 ED80 또는 ED90을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있으며, 독성은 거의 없거나 전혀 없다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 발명에서 특징화된 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대해,

치료학적 유효량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 평가될 수 있다. 용량은 동물 모델에서 제형화되어 화합물의 순환 혈장 농도 범위를 달성하거나, 적절한 경우, 세포 배양물 중에서 결정된 것과 같이 IC50 (즉, 증상의 절반-최대 억제)을 달성하는 시험 화합물의 농도) 또는 그보다 높은 수준의 억제를 포함하는 (예를 들어, 폴리펩티드의 감소된 농도를 달성하는) 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위를 성취할 수 있다. 이러한 정보를 사용하여 인간에게 유효한 용량을 보다 정확하게 결정할 수 있다. 혈장 내 수준은 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0847] 전술한 것과 같이, 이들의 투여 이외에, 발명에서 특징화된 iRNA는 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어 암의 예방 또는 치료에 사용되는 다른 공지된 제제와 조합하여 투여될 수 있다. 어떠한 경우에도, 투여 의사는 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기술된 효능의 표준 측정법을 사용하여 관찰된 결과에 기초하여 iRNA 투여의 양 및 타이밍을 조정할 수 있다.

[0848] VI. CTNNB1 발현을 억제하는 방법

[0849] 본 발명은 또한 세포 내 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 세포를 RNAi 제제, 예를 들어, 세포 내 CTNNB1의 발현을 억제하는 데에 유효한 양의 이중 가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포 내 CTNNB1의 발현을 억제하는 단계를 포함한다. 본 개시의 일부 구현예에서, CTNNB1은 우선적으로 간(예를 들어, 간세포)에서 억제된다.

[0850] 세포와 iRNA, 예를 들어 이중 가닥 RNA 제제를 접촉시키는 단계는 시험관내 또는 생체내에서 수행될 수 있다. 세포와 iRNA 제제를 생체 내에서 접촉시키는 단계는 대상체, 예를 들어 인간 대상체 내의 세포 또는 세포군과 iRNA를 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 접촉시키는 시험관내 및 생체내 방법의 조합도 가능하다. 세포와의 접촉은 앞서 논의된 것과 같이 직접적이거나 간접적일 수 있다. 또한, 세포와의 접촉은 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 임의의 리간드를 포함하는 표적화 리간드를 통해 성취될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화 리간드는 탄수화물 모이어티, 예를 들어 GalNAc₃ 리간드, 또는 RNAi 제제를 관심 부위로 지시하는 임의의 다른 리간드이다.

[0851] 본 명세서에서 사용되는 용어 "억제하는(inhibiting)"은 "감소시키는(reducing)", "침묵화하는(silencing)", "하향 조절하는(downregulating)", "억제하는(suppressing)", 및 기타 유사한 용어와 상호교환적으로 사용되고, 임의의 억제 수준을 포함한다.

[0852] 문구 "CTNNB1의 발현을 억제하는"은 (예를 들어, 마우스 CTNNB1 3 유전자, 랫트 CTNNB1 유전자, 원숭이 CTNNB1 유전자, 또는 인간 CTNNB1 유전자와 같은) 임의의 CTNNB1 유전자뿐만 아니라 CTNNB1 유전자의 변이체 또는 돌연변이의 발현의 억제를 지칭하도록 의도된다. 따라서, CTNNB1 유전자는 유전적으로 조작된 세포, 세포군 또는 유기체의 맥락에서 야생형 CTNNB1 유전자, 돌연변이 CTNNB1 유전자, 또는 유전자이식 CTNNB1 유전자일 수 있다.

[0853] "CTNNB1 유전자의 발현 억제"는 CTNNB1 유전자의 임의의 억제 수준, 예를 들어, CTNNB1 유전자 발현의 적어도 부분적인 억제를 포함한다. CTNNB1 유전자의 발현은 CTNNB1 유전자 발현과 관련된 임의의 변수의 수준 또는 수준의 변화, 예를 들어 CTNNB1 mRNA 수준 또는 CTNNB1 단백질의 수준에 기초하여 평가될 수 있다. CTNNB1은 주로 간에서 발현되는 것으로 이해된다.

[0854] CTNNB1의 발현은 또한 CTNNB1 유전자 발현과 연관된 다른 변수, 예를 들어, 세포질에서의 베타-카테닌 발현의 수준, 베타-카테닌의 핵 국소화, 또는 베타-카테닌의 전사 조절 하에 Jun, c-Myc 및 CyclinD-1 또는 다른 종양 유전자와 같은 특정 표적 유전자의 발현에 기초하여 간접적으로 평가될 수 있다.

[0855] 억제는 대조군 수준과 비교하여 CTNNB1 발현과 관련된 하나 이상의 변수의 절대적 또는 상대적 수준의 감소에 의해 평가될 수 있다. 대조군 수준은 당업계에서 사용되는 임의의 유형의 대조군 수준, 예를 들어, 투여 전 베이스라인 수준, 또는 유사한 대상체, 세포, 또는 처리되지 않은 샘플 또는 대조군으로 처리된 샘플(예를 들어, 완충제로만 처리된 대조군 또는 불활성 제제 대조군)로부터 결정된 수준일 수 있다.

[0856] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CTNNB1 유전자의 발현은 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만으로 억제된다. 일부 구현예에서, CTNNB1 유전자의 발현은 적어도 70%만큼 억제된다. 추가로, 다른 조직(예를 들어, 뇌)에서의 발현을 상당히 억제하지 않고도, 특정 조직(예를 들어, 간)에서 CTNNB1 발현을 억제하는 것이 바람직할 수 있는 것으로 이해된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은 중 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도로 실시예 2에 제공된 검정 방법을 사용하여 결정된다.

[0857] 특정 구현예에서, 생체내 발현의 억제는, 예를 들어, RNA 발현 최하점에서, 예를 들어, 3mg/kg의 단일 용량으로

투여될 때, 인간 유전자를 발현하는 설치류, 예를 들어, 인간 표적 유전자(즉, CTNNB1)를 발현하는 AAV-감염 마우스 내 인간 유전자의 녹다운에 의해 결정된다. 예를 들어, RNA 발현 최하점에서, 예를 들어, 3 mg/kg의 단일 투여량을 투여한 후, 모델 동물 시스템에서 내인성 유전자의 발현에 대한 녹다운이 또한 결정될 수 있다. 이러한 시스템은 인간 유전자의 핵산 서열과 모델 동물 유전자가 충분히 근접해 인간 iRNA가 iRNA가 모델 동물 유전자의 효과적인 녹다운을 제공할 때 유용하다. 간에서의 RNA 발현은 실시예 2에 제공된 PCR 방법을 사용하여 결정된다.

[0858] CTNNB1 유전자의 발현 억제제는 제1 세포 또는 세포군(이러한 세포는 예를 들어 대상체로부터 유래된 샘플에 존재)에 의해 발현된 mRNA 양의 감소에 의해 분명해질 수 있고, 여기서 CTNNB1 유전자는 전사되고 (예를 들어, 세포 또는 세포들을 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써, 또는 본 발명의 iRNA를 세포가 존재하거나 존재했던 대상체에게 투여함으로써) 처리되어, 제1 세포 또는 세포군과 실질적으로 동일하지만 그렇게 처리되지 않은 제2 세포 또는 세포군과 비교하여 CTNNB1 유전자의 발현이 억제된다(대조군 세포(들)는 iRNA로 처리되지 않거나 관심 유전자에 대해 표적화된 iRNA로 처리되지 않음). 일부 구현예에서, 억제제는 종 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도를 사용하여 실시예 2에서 제공된 방법에 의해 평가되어, 치료된 세포의 mRNA 수준을 대조군 세포의 mRNA 수준의 백분율로서 하기 화학식을 사용하여 표현한다:

$$\frac{(\text{대조군 세포 내 mRNA}) - (\text{치료된 세포 내 mRNA})}{(\text{대조군 세포 내 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0859]

[0860] 다른 구현예에서, CTNNB1 유전자의 발현 억제제는 CTNNB1 유전자 발현에 기능적으로 연결된 파라미터, 예를 들어, 대상체로부터의 혈액 또는 혈청 내 CTNNB1 단백질 수준의 감소의 측면에서 평가될 수 있다. CTNNB1 유전자 침묵은 발현 작제물로부터 내인성 또는 이종성인 CTNNB1를 발현하는 임의의 세포에서, 그리고 당업계에 공지된 임의의 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0861] CTNNB1 단백질의 발현 억제제는 세포 또는 세포군에 의해 또는 대상체 샘플에서 발현되는 CTNNB1 단백질의 수준 (예를 들어, 대상체로부터 유래된 샘플 내 단백질의 수준)의 감소에 의해 분명해질 수 있다. 위에서 설명한 것과 같이, mRNA 억제의 평가의 경우, 처리된 세포 또는 세포군 내 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포군 내 단백질 수준의 백분율, 또는 대상체 샘플, 예를 들어 혈액 또는 그로부터 유래된 혈청 내 단백질 수준의 변화로서 유사하게 표현될 수 있다.

[0862] CTNNB1 유전자의 발현 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포, 세포군, 또는 대상체 샘플은 아직 본 발명의 RNAi 제제와 접촉되지 않은 세포, 세포군, 또는 대상체 샘플을 포함한다. 예를 들어, 대조군 세포, 세포군, 또는 대상체 샘플은 RNAi 제제를 사용한 대상체의 치료 전에 개별 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물 대상체) 또는 적절하게 매칭된 집단 대조군으로부터 유래될 수 있다.

[0863] 세포 또는 세포군에 의해 발현되는 CTNNB1 mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 샘플의 CTNNB1의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오티드 또는 이의 일부, 예를 들어, CTNNB1 유전자의 mRNA를 검출함으로써 결정된다. RNA는, 예를 들어 산성 페놀/구아니딘 이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; Biogenesis), RNeasyTM RNA 제조 키트(Qiagen®), 또는 PAXgeneTM (PreAnalytixTM, Switzerland)을 사용하는 것을 포함하여, RNA 추출 기술을 사용하여 세포로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 혼성화를 사용하는 통상적인 검정 포맷은 핵 런-온 검정, RT-PCR, RNase 보호 검정, 노던 블롯팅, 인시튜 혼성화, 및 마이크로어레이 분석을 포함한다.

[0864] 일부 구현예에서, CTNNB1의 발현 수준은 핵산 프로브를 사용하여 결정된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로브"는 특정 CTNNB1에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 당업자에 의해 합성될 수 있거나 적절한 생물학적 제조물로부터 유래될 수 있다. 프로브는 표지되도록 특이적으로 설계될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자의 예는 RNA, DNA, 단백질, 항체 및 유기 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0865] 단리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 분석 및 프로브 어레이를 포함하지만 이에 제한되지 않는 혼성화 또는 증폭 검정에 사용될 수 있다. mRNA 수준 결정을 위한 한 가지 방법은 단리된 mRNA를 CTNNB1 mRNA에 대해 혼성화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, mRNA가 고체 표면 상에 고정되고, 예를 들어 단리된 mRNA를 아가로스 겔 상에서 전개시키고 mRNA를 겔로부터 니트로 셀룰로오스와 같은 막으로 전달함으로써 프로브와 접촉된다. 대안적인 구현예에서, 프로브(들)는 고체 표면 상에 고정되고, mRNA는, 예를 들어, Affymetrix® 유전자 칩 어레이에서 프로브(들)와 접촉된다. 당업자는 CTNNB1

mRNA의 수준을 결정하는 데 사용하기 위해 공지된 mRNA 검출 방법을 용이하게 적용할 수 있다.

- [0866] 샘플 중 CTNNB1의 발현 수준을 결정하기 위한 대안적인 방법은, 예를 들어, RT-PCR(실험적 구현예가 Mullis, 1987, 미국 특허번호 제4,683,202호에 제시됨), 리가제 연쇄 반응(Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189~193 참조), 자체 지속 시퀀스 복제(Guatelli 등(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874~1878 참조), 전사 증폭 시스템(Kwoh 등(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173~1177 참조), Q-베타 레플리카제(Lizardi 등(1988) *Bio/Technology* 6:1197 참조), 롤링 서클 복제(Lizardi 등, 미국 특허번호 제5,854,033호 참조) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 이어서 당업자에게 잘 공지된 기술을 사용한 증폭된 분자의 검출에 의해, 샘플 중의, 예를 들어, mRNA의 핵산 증폭 또는 역전사 효소(cDNA를 제조하기 위한)의 프로세스를 포함한다. 핵산 분자가 매우 적은 수로 존재하는 경우, 이들 검출 체계는 핵산 분자의 검출에 특히 유용하다. 본 발명의 특정 양태에서, CTNNB1의 발현 수준은 정량적 형광 RT-PCR(즉, TaqManTM 시스템)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은, 종 일치 세포주에서 예를 들어, 10nM siRNA 농도를 사용하여, 실시예 2에 제공된 방법에 의해 결정된다.
- [0867] CTNNB1 mRNA의 발현 수준은 (노던, 서던, 도트 등과 같은 혼성화 분석에 사용된 것과 같은) 막 블롯, 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 본원에 참조로서 통합된 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. CTNNB1 발현 수준의 결정은 또한 용액 중 핵산 프로브 사용을 포함할 수 있다.
- [0868] 일부 구현예에서, mRNA 발현의 수준은 분지형 DNA(bDNA) 검정 또는 실시간 PCR(qPCR)을 사용하여 평가된다. 이들 방법의 사용은 본 명세서에 제공된 실시예에서 기술되고 예시된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은, 종 일치 세포주에서 10nM siRNA 농도를 사용하여, 실시예 2에 제공된 방법에 의해 결정된다.
- [0869] CTNNB1 단백질 발현의 수준은 단백질 수준의 측정을 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 전기영동, 모세관 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박층 크로마토그래피(TLC), 과산화 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침전 반응, 흡수분광법, 비색 검정, 분광광도측정 검정, 유동세포측정, 면역확산(단일 또는 이중), 면역전기영동, 웨스턴 블롯팅, 방사선면역검정(RIA), 효소-결합된 면역흡착 검정(ELISA), 면역형광검정, 전기화학발광 검정 등을 포함한다.
- [0870] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법의 효능은 (예를 들어, 간 생검에서) CTNNB1 mRNA 또는 단백질 수준의 감소에 의해 평가된다.
- [0871] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법의 효능은 종양 형성의 감소를 검출하거나 모니터링함으로써 모니터링될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 종양을 감소시키는 단계는, 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 시험관 내 또는 생체내에서 평가될 수 있는 바와 같은, 대상체의 조직 내에서의 종양의 크기, 수 또는 중증도의 임의의 감소, 또는 종양의 형성의 예방 또는 감소를 포함한다.
- [0872] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, iRNA가 대상체에게 투여되어 대상체 내의 특정 부위로 iRNA가 전달된다. CTNNB1의 발현 억제제는 대상체 내 특정 부위(예를 들어, 간 또는 혈액)로부터의 유체 또는 조직으로부터 유래된 샘플 중 CTNNB1 mRNA 또는 CTNNB1 단백질의 수준 또는 수준 변화의 측정을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0873] 본원에서 사용되는 것과 같이, 분석물 수준의 검출 또는 결정이란 용어는 물질(예를 들어, 단백질, RNA)이 존재하는지 여부를 결정하는 단계를 수행하는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 사용되는 것과 같이, 검출 또는 결정 방법은 사용된 방법에 대한 검출 수준 미만인 분석물 수준의 검출 또는 측정을 포함한다.
- [0874] **VII. 본 발명의 예방 및 치료 방법**
- [0875] 본 발명은 또한 CTNNB1의 발현을 억제하여 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어 간세포 암종과 같은 암을 예방하거나 치료하기 위해 본 발명의 iRNA 또는 본 발명의 iRNA를 함유하는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에서, 세포는 siRNA와 시험관내에서 또는 생체내에서 접촉될 수 있다. 즉, 세포는 대상체 내에 있을 수 있다.
- [0876] 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적합한 세포는 CTNNB1 유전자를 발현하는 임의의 세포, 예를 들어 간 세포일 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 세포는 포유류 세포, 예를 들어 영장류 세포(예컨대, 키메라 비-인간 동물 내 인간 세포를 포함하는 인간 세포 또는 비-인간 포유류 세포, 예를 들어 원숭이 세포 또는 침팬지 세포) 또는 비-영장류 세포일 수 있다. 특정 구현예에서, 세포는 인간 세포, 예를 들어 인간 간 세포이다.

본 발명의 방법에서, CTNNB1 발현은 세포에서 적어도 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만의 수준으로 억제된다.

[0877] 본 발명의 생체내 방법은 대상체에게 iRNA를 함유하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 iRNA는 RNAi 제제가 투여될 포유동물의 CTNNB1 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 조성물은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다: 경구, 복강내, 또는, 두개내(예를 들어, 뇌실내, 실질내, 및 경막내), 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장, 안구내(예를 들어, 안구 주위, 결막, 서브테논, 전안방내, 유리체내, 안구내, 전방 또는 후방 경막, 망막하, 결막하, 안구 뒤, 또는 소관내 주사), 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 및 국소(구강 및 설하 포함) 투여를 포함하는 비경구 경로.

[0878] 특정 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 근육내 주사에 의해 투여된다.

[0879] 투여 방식은 국소 또는 전신 치료가 요구되는지 및 치료될 영역에 기초하여 선택될 수 있다. 투여 경로 및 부위는 표적화를 증진시키도록 선택될 수 있다.

[0880] 일 양태에서, 본 발명은 또한 포유류에서 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 본 방법은 포유류에게 포유류의 세포 내 CTNNB1 유전자를 표적으로 하는 dsRNA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계 및 CTNNB1 유전자의 mRNA 전사체의 분해를 수득하여 세포 내 CTNNB1 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 시간 동안 포유류를 유지하는 단계를 포함한다. 유전자 발현의 감소는 당업계에 공지된 임의의 방법 및 본원에(예를 들어, 실시예 2) 기술된 방법, 예를 들어 qRT-PCR에 의해 평가 될 수 있다. 단백질 생성의 감소는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 평가될 수 있다. 특정 구현예에서, 천공 간 생검 샘플은 CTNNB1 유전자 또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서의 역할을 한다. 다른 구현예에서, 혈액 샘플은 CTNNB1 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 대상체 샘플로서의 역할을 한다.

[0881] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 CTNNB1 연관 장애, 예컨대 간세포 암종과 같은 암을 진단받은 대상체를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0882] 본 발명은 예방을 필요로 하는 대상체를 예방하기 위한 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 iRNA를 대상체, 예를 들어 CTNNB1 발현의 감소로 혜택을 받을 대상체에게 CTNNB1 유전자를 표적화하는 dsRNA, 또는 CTNNB1 유전자를 표적화하는 dsRNA를 포함하는 약학적 조성물을 예방적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0883] 일 양태에서, 본 발명은 CTNNB1 발현의 감소로부터 혜택을 받을 수 있는 장애, 예를 들어 암과 같은 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어 간세포 암종을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0884] CTNNB1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 혜택을 받을 대상체의 치료는, 치료적 치료(예를 들어, 대상체는 암을 앓고 있음) 및 예방적 치료(예를 들어, 대상체는 암을 앓고 있지 않거나 대상체는 암이 발병할 위험이 있을 수 있음)를 포함한다.

[0885] 일부 구현예에서, CTNNB1 연관 장애는 암이다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 골수종 및 백혈병을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 암은 고형 종양 암을 포함한다. 다른 구현예에서, 암은 혈액계 암, 예를 들어 백혈병, 림프종 또는 골수종을 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 편평 세포암, 소세포 폐암, 뇌하수체암, 식도암, 성상세포종, 연조직 육종, 비소세포 폐암(편평 세포 비소세포 폐암 포함), 폐 선암종, 폐 편평 상피 암종, 복막암, 간세포암, 위장관암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 대장암, 자궁내막암 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암, 신장세포 암종, 간세포 암종, 간모세포종, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 뇌암, 자궁 내막암, 고환암, 담관 암종, 담낭 암종, 위암, 흑색종, 및 다양한 유형의 두경부암(두경부의 편평 세포 암종 포함).

[0886] 일부 구현예에서, CTNNB1-연관 장애는 간세포 암종이다.

[0887] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 대상체 내 세포에서 CTNNB1 발현을 억제하는 데 효과적인 양으로 대상체에게 투여된다. 대상체 내의 세포에서 CTNNB1 발현을 억제하는 데 효과적인 양은 CTNNB1 mRNA, CTNNB1 단백질, 또는 종양 형성과 같은 관련 변수의 억제를 평가하는 것을 포함하여, 전술한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0888] 본 발명의 iRNA는 "유리 iRNA"로서 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 약학적 조성물의 부재 하에 투여된다. 나출된

iRNA는 적합한 완충 용액 중에 있을 수 있다. 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 완충 용액은 포스페이트 완충 식염수 (PBS)이다. iRNA를 함유하는 완충 용액의 pH 및 삼투압은 대상체에게 투여하기에 적합하도록 조정될 수 있다.

[0889] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 dsRNA 리포좀 제형과 같은 약학적 조성물로서 투여될 수 있다.

[0890] CTNNB1 유전자 발현의 억제로부터 혜택을 받을 대상체는 암, 예를 들어 간세포 암종과 같은 CTNNB1 연관 장애에 취약하거나 이로 진단된 대상체이다. 일 구현예에서, 본 방법은 표적 CTNNB1 유전자의 발현이 예컨대 투여 당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1~6, 1~3, 또는 3~6개월 동안 감소되도록 본원에서 특성화된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 3~6개월마다 1회 투여된다.

[0891] 일 구현예에서, 본원에 포함된 방법 및 조성물에 유용한 iRNA는 표적 CTNNB1 유전자의 (일차 또는 가공된) RNA를 특이적으로 표적화한다. iRNA를 사용한 이들 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법은 본 명세서에 기술된 것과 같이 제조되고 수행될 수 있다.

[0892] 본 발명의 방법에 따른 iRNA의 투여는 CTNNB1 연관 장애, 예를 들어 간세포 암종과 같은 암의 예방 또는 치료를 이어질 수 있다. 대상체에게는 치료적 양의 iRNA, 예컨대 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 투여될 수 있다.

[0893] 일 구현예에서, iRNA는 피하, 주 피하 주사에 의해 투여된다. 하나 이상의 주사를 사용하여 목적하는 용량의 iRNA를 대상체에게 전달할 수 있다. 주사는 일정 기간 동안 반복될 수 있다.

[0894] 투여는 정기적 주기로 반복될 수 있다. 특정 구현예에서, 초기 치료 용법 후, 치료는 덜 빈번한 주기로 투여될 수 있다. 반복 투여 용법은 정기적 주기로, 예를 들어, 매월 1회 내지 6개월 마다 1회로 치료학적 양의 iRNA의 투여를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, iRNA는 약 매월 1회 내지 약 3개월에 1회, 또는 약 3개월에 1회 내지 약 6개월에 1회 투여된다.

[0895] 본 발명은 CTNNB1 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 혜택을 받을 대상체, 예를 들어 CTNNB1 연관 장애가 있는 대상체를 다른 약제 및/또는 다른 치료적 방법, 예를 들어 이들 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 같은 공지된 약제 및/또는 공지된 치료적 방법과 조합하여 치료하기 위한 iRNA 제제 또는 이의 약학적 조성물의 방법 및 용도를 추가로 제공한다.

[0896] 따라서, 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명의 iRNA 제제의 투여를 포함하는 방법은 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0897] 예를 들어, 특정 구현예에서, CTNNB1을 표적화 iRNA는, 예를 들어 CTNNB1 연관 장애를 치료하는 데 유용한 제제와 함께 투여된다. CTNNB1 연관 장애, 예를 들어 암을 치료하기 위한 예시적인 추가 치료제 및 치료는 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 화학요법제, 성장 억제제, 항혈관형성제 및/또는 항종양 조성물과 같은 하나 이상의 추가 항암제의 투여를 포함할 수 있다. 본 발명의 iRNA와 조합하여 사용될 수 있는 항암제, 화학요법제, 성장 억제제, 항혈관형성제, 및 항종양 조성물의 비제한적인 예는 다음과 같다.

[0898] "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 Cytosan® 시클로스포스파미드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메트레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌(특히 볼라타신 및 볼라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 콜리스타틴; CC-1065(아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토포신(특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스포미드, 에스트라무스틴, 이포스포미드, 메클로레타민, 메클로레타민 산화물 염산, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제(예를 들어, 칼리키아미신, 특히 칼리키아미신 감마II 및 칼리키아미신 오메가I1(예를 들어, Agnew의 문헌[Chem Int'l. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)] 참조); 다이니미신, 다이니메신 A 포함; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 및 네오키노스타틴 발색단 및 관련 발색단백질(에네디엔 항생 발색단 포함), 아클라시노미신, 액티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, Adriamycin® 독소루비신(모르폴리노-독소독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및

데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 유비니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피토스타놀, 메피토스테인, 테스토락톤; 항-부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 디포파빈; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2- 에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 복합체(JHS Natural Products, Eugene, OR); 락죽산; 락죽신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, Taxol® 파클리탁셀(Bristol- Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), Abraxane® 크레모퍼-프리, 파클리탁셀의 알부민-조각 나노입자 제형(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), 및 Taxotere® 도세탁셀Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부실; Gemzar® 젬시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine® 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젬로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(캅토프사르, CPT-11)(이리노테칸과 5-FU 및 류코보린의 치료 요법 포함); 국소이성화효소 억제제 RFS 2000; 디플루오로메티로르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 콤프레타스타틴; 류코보린(LV); 옥살리플라틴, 옥살리플라틴 치료 요법(FOLFOX) 포함; PKC-알파 억제제, Raf, H-Ras, EGFR(예를 들어, 엘로티닙(Tarceva®)) 및 세포 증식을 감소시키는 VEGF-A, 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0899] 추가의 비제한적인 예시적인 화학요법제는 다음을 포함한다: 암에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항 호르몬제, 예컨대 예를 들어, 타목시펜(Nolvadex® 타목시펜 포함), 탈록시펜, 드록록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 온아프릴스톤, 및 Fareston® 토레미펜을 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM); 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는, 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대, 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, Megase® 메게스트롤 아세테이트, Aromasin® 엑세메스탄, 포르메스타니, 파드로졸, Rivisor® 보로졸, Femara® 레트로졸, 및 Arimidex® 아나스트로졸; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 및 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히, 부착 세포 증식에 관여하는 신호 전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예를 들어, Angiozyme® 리보자임) 및 HER2 발현 억제제; 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, Allovectin® 백신, Leuvectin® 백신, 및 Vaxid® 백신; Proleukin® rIL-2; Lurtotecan® 국소이성화효소 1 억제제; Abarelix® rmRH; 및 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0900] 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 젬시타빈을 포함하거나 젬시타빈 및 nab-파클리탁셀을 포함하는 하나 이상의 화학요법제가 투여되는 젬시타빈 기반 화학요법과 함께 추가로 투여될 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 젬시타빈, nab-파클리탁셀, 류코보린(폴린산), 5-플루오로우라실(5-FU), 이리노테칸, 및 옥살리플라틴으로부터 선택되는 적어도 하나의 화학요법제와 함께 투여될 수 있다. FOLFIRINOX는 류코보린, 5-FU, 이리노테칸(예컨대, 리포솜 이리노테칸 주사), 및 옥살리플라틴을 포함하는 화학요법제이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 젬시타빈계 화학요법과 함께 추가로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 (a) 젬시타빈; (b) 젬시타빈 및 nab-파클리탁셀; 및 (c) FOLFIRINOX로부터 선택되는 적어도 하나의 제제와 함께 추가로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 제제는 젬시타빈이다. 이러한 일부 구현예에서, 치료 대상 암은 췌장암이다.

[0901] "항-혈관형성제" 또는 "혈관형성 억제제"는 직접 또는 간접적으로 혈관형성, 혈관신생, 또는 바람직하지 않은 혈관 투과성을 억제하는, 소분자량 물질, 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 억제 RNA(RNAi 또는 siRNA)를 포함함),

폴리펩티드, 단리된 단백질, 재조합 단백질, 항체, 또는 이들의 접합체 또는 융합 단백질을 지칭한다. 항-혈관형성제는 혈관형성 인자 또는 이의 수용체의 혈관형성 활성화에 결합하고 이를 차단하는 제제를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 항-혈관형성제는 혈관형성제에 대한 항체 또는 다른 길항제, 예를 들어, VEGF-A(예를 들어, 베바시주맵(Avastin®)) 또는 VEGF-A 수용체(예를 들어, KDR 수용체 또는 Flt-1 수용체), 항-PDGFR 억제제, 예컨대 Gleevec®(이마티닙 메실레이트), VEGF 수용체 신호전달을 차단하는 소분자(예를 들어, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent®/SU11248(수니티닙 말레이트), AMG706, 또는 예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2004/113304에 기술된 것들)이다. 항-혈관형성제는 또한 천연 혈관형성 억제제, 예를 들어, 안지오프스타틴, 엔도스타틴 등을 포함한다. 예를 들어, Klagsbrun 및 D'Amore (1991) Annu. Rev. Physiol. 53:217-39; Streit and Detmar (2003) Oncogene 22:3172-3179(예를 들어, 악성 흑색종에서의 항-혈관형성 요법을 나열하는 표 3); Ferrara & Alitalo (1999) Nature Medicine 5(12):1359-1364; Tonini 등, (2003) Oncogene 22:6549-6556(예를 들어, 알려진 항-혈관형성 인자를 나열하는 표 2); 및 Sato (2003) Int. J. Clin. Oncol. 8:200-206(예를 들어, 임상 시험에 사용된 항-혈관형성제를 나열하는 표 1)을 참조한다.

[0902] 본원에서 사용되는 "성장 억제제"는 시험관내 또는 생체내에서 세포(예컨대, VEGF를 발현하는 세포)의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 억제제는 S 상(phase)으로 세포(예컨대, VEGF를 발현하는 세포)의 백분율을 유의미하게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는 (S 상 이외의 영역에서) 세포 주기 진행을 차단하는 제제, 예컨대 G1 정지 및 M 상 정지를 유도하는 제제를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 종래의 M-상 차단제는 빈카스(빈크리스틴 및 빈블라스틴), 타산, 및 국소이성화효소 II 억제제, 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 제제, 예를 들어 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로레타민, 시스플라틴, 메토포렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 ara-C와 같은 DNA 알킬화제 또한 S 상 정지로 영향을 미친다. 추가 정보는 Mendelsohn 및 Israel 편집, The Molecular Basis of Cancer, Chapter 1, Murakami 등의 "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs"(W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), p. 13에서 찾을 수 있다. 타산(파클리탁셀 및 도세탁셀) 둘 모두는 요목(yew tree)으로부터 유래된 항암제이다. 유럽 요목으로부터 유래된 도세탁셀(Taxotere®, Rhone-Poulenc Rorer)은 파클리탁셀(Taxol®, Bristol-Myers Squibb)의 반합성 유사체이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜블린 이량체로부터 미세소관의 조립을 촉진하고 탈중합을 방지함으로써 미세소관을 안정화시켜, 세포에서 유사분열을 억제한다.

[0903] 용어 "항-신생물 조성물"은 적어도 하나의 활성 치료제를 포함하는, 암을 치료하는 데 유용한 조성물을 지칭한다. 치료제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 예를 들어, 화학요법제, 성장 억제제, 세포독성제, 방사선 요법에 사용되는 제제, 항-혈관형성제, 암 면역치료제, 세포자멸사제, 항-튜블린제, 및 암을 치료하기 위한 다른 제제, 예컨대 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 길항제(예를 들어, 티로신 키나아제 억제제), HER1/EGFR 억제제(예를 들어, 엘로티닙(Tarceva®)), 혈소판 유래 성장 인자 억제제(예를 들어, Gleevec®(이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제(예를 들어, 셀레코시브), 인터페론, 사이토카인, 다음의 표적, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA, 또는 VEGF 수용체(들)중 하나 이상에 결합하는 길항제(예를 들어, 중화 항체), 및 다른 생물활성인 유기 화학 제제, 등. 이들의 조합 또한 본 발명에 포함된다.

[0904] 일부 구현예에서, CTNNB1을 표적화하는 iRNA는, 예를 들어 간세포 암종(HCC)을 치료하는 데 유용한 제제, 예를 들어 소라페닙과 조합하여 투여되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0905] iRNA 및 추가 치료제는 동시에 및/또는 동일한 조합으로, 예를 들어 비경구 투여될 수 있거나, 추가 치료제는 별도의 조성물의 일부로서 또는 별도의 시간에 및/또는 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기술된 또 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0906] iRNA 제제 및 추가 치료제 및/또는 치료제는 동시에 및/또는 동일한 조합으로, 예를 들어 비경구 투여될 수 있거나, 추가 치료제는 별도의 조성물의 일부로서 또는 별도의 시간에 및/또는 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기술된 또 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0907] VIII. 키트

[0908] 특정 양태에서, 본 개시내용은 siRNA 화합물, 예를 들어, 이중 가닥 siRNA 화합물 또는 siRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어 siRNA 화합물로 가공될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, 예를 들어 이중 가닥 siRNA 화합물 또는 ssiRNA 화합물을 암호화하는 DNA 또는 이의 전구체)의 약학적 제형을 함유하는 적합한 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

- [0909] 이러한 키트는 하나 이상의 dsRNA 제제(들) 및 사용 설명서, 예를 들어 예방학적 또는 치료적 유효량의 dsRNA 제제(들)를 투여하기 위한 지침서를 포함한다. dsRNA 제제는 바이알 또는 미리-충전된 주사기에 담길 수 있다. 선택적으로 키트는 dsRNA 제제를 투여하기 위한 수단(예를 들어, 사전에 충전된 주사기와 같은 주사 장치), 또는 CTNNB1의 억제를 측정하기 위한 수단(예를 들어, CTNNB1 mRNA, CTNNB1 단백질, 및/또는 CTNNB1 활성의 억제를 측정하기 위한 수단)을 추가로 포함할 수 있다. CTNNB1의 억제를 측정하기 위한 이러한 수단은, 예를 들어, 혈장 샘플과 같은, 대상체로부터의 샘플을 획득하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 선택적으로, 본 발명의 키트는 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 결정하기 위한 수단을 추가로 포함할 수 있다.
- [0910] 특정 구현예에서, 약학적 제형의 개별 성분은 하나의 용기, 예를 들어 바이알 또는 미리 충전된 주사기에 제공될 수 있다. 대안적으로, 약학적 제형의 성분을 2개 이상의 용기, 예를 들어 siRNA 화합물 제조를 위한 하나의 용기 및 담체 화합물을 위한 적어도 또 다른 용기에 별도로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 키트는 하나 이상의 용기가 담기는 하나의 박스와 같은 다양한 구성으로 패키징될 수 있다. 예를 들어 키트와 함께 제공된 지침에 따라 다양한 성분들이 조합될 수 있다. 성분들은 예를 들어 약학적 조성물을 제조 및 투여하기 위해 본원에 기술된 방법에 따라 조합될 수 있다. 키트는 전달 장치를 포함할 수도 있다.
- [0911] 발명은 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 다음의 실시예에 의해 추가로 예시된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참조, 특허 및 공개된 특허 출원의 전문뿐만 아니라 비공식적인 서열 목록 및 도면이 본원에 참조로서 인용된다.
- [0912] **실시예**
- [0913] **실시예 1. iRNA 합성**
- [0914] 시약 공급원
- [0915] 시약 공급원이 본원에 구체적으로 주어지지 않는 경우, 그러한 시약은 분자 생물학에 적용하기 위한 품질/순도 표준에서 분자 생물학용 시약 공급업체로부터 취득될 수 있다.
- [0916] siRNA 설계
- [0917] 인간 베타-카테닌(CTNNB1) 유전자(인간 NCBI refseqID NM_001904.4, NCBI GeneID: 1499)를 표적화하는 siRNA가 맞춤형 R 및 파이톤 스크립트를 사용하여 설계되었다. 인간 NM_001904.4 REFSEQ mRNA는 3661개 염기의 길이를 갖는다.
- [0918] 미변형 CTNNB1 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 2에 제시되어 있다. 변형 CTNNB1 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 상세한 목록이 표 3에 제시되어 있다.
- [0919] 본 출원 전체에 걸쳐, 소수가 없는 이중체 명칭은 소수가 있는 이중체 명칭과 동등하며, 소수는 단지 이중체의 배치 번호를 참조한다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, AD-959917은 AD-959917.1과 동등하다.
- [0920] siRNA 합성
- [0921] 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 siRNA가 설계되고, 합성되고, 제조되었다.
- [0922] 간략하게, siRNA 서열이 고체 지지체 상의 포스포라미다이트 화학작용을 갖는 Mermade 192 합성기(BioAutomation)를 사용하여 1 μmol 규모로 합성되었다. 고형 지지체는 맞춤형 GalNAc 리간드(3'-GalNAc 접합체), 범용 고형 지지체(AM Chemicals), 또는 제1 관심 뉴클레오타이드가 로딩된 조절된 기공 유리(500-1000 Å)였다. 보조 합성 시약 및 표준 2-시아노에틸 포스포라미다이트 단량체(2'-테옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, RNA, DNA)는 ThermoFisher(위스콘신주 밀워키), 흥옌(중국), 또는 Chemgenes(미국 매사추세츠주 월밍턴)로부터 취득하였다. 추가의 포스포라미다이트 단량체는 상업적 공급업체로부터 조달하거나, 자체적으로 제조하거나, 다양한 CMO로부터의 맞춤형 합성을 사용하여 조달하였다. 아세트나이트릴 또는 9:1 아세트나이트릴:DMF 중 어느 하나에서 100 mM의 농도로 포스포라미다이트를 제조하고 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT, 아세트나이트릴 중 0.25 M)을 사용해 400초의 반응 시간으로 결합시켰다. 무수 아세트나이트릴/피리딘(9:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴) 아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, Chemgenes(미국 매사추세츠주 월밍턴)로부터 입수함)의 100 mM 용액을 사용하여 포스포티오에이트 연결을 생성하였다. 산화 시간은 5분이었다. 모든 서열은 DMT 군의 최종 제거("DMT-Off")로 합성하였다.
- [0923] 고상 합성의 완료 시, 고형 지지된 올리고리보뉴클레오타이드를 실온의 96 웰 플레이트에서 300 μL의 메틸아민(40% 수성)으로 약 2시간 동안 처리하여 고형 지지체로부터 절단한 다음, 모든 추가의 염기 불안정 보호기를 제

거하였다. 터트-부틸 디메틸 실릴(TBDMS)기로 보호된 임의의 천연 리보뉴클레오타이드 연결(2'-OH)을 함유하는 서열의 경우, 제2 탈보호 단계를 TEA.3HF(트리에틸아민 트리히드로플루오라이드)를 사용하여 수행하였다. 수성 메틸아민 중의 각각의 올리고뉴클레오타이드 용액에 200 μ L의 디메틸 설펝시드(DMSO) 및 300 μ L TEA.3HF를 첨가하고, 용액을 60°C에서 대략 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 실온으로 옮겨 미정제 올리고뉴클레오타이드를 1 mL의 9:1 아세톤트리올:에탄올 또는 1:1 에탄올:이소프로판올의 첨가에 의해 침전하도록 하였다. 그런 다음, 플레이트를 4°C에서 45분 동안 원심분리하고, 다중 채널 피펫의 도움으로 상청액을 조심스럽게 디켄팅하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠릿을 20 mM NaOAc에 재현탁하고, 이어서 자동샘플러, UV 검출기, 전도도 측정기, 및 분별 수집기가 구비된 Agilent LC 시스템 상에서 HiTrap 크기 배제 컬럼(5 mL, GE Healthcare)을 사용하여 탈염하였다. 탈염된 샘플을 96 웰 플레이트에서 수집한 다음, LC-MS 및 UV 분광분석법으로 분석하여 각각 동일성을 확인하고 물질의 양을 정량화하였다.

[0924] 단일 가닥의 듀플렉싱을 Tecan 액체 취급 로봇 상에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥을 96웰 플레이트에서 1x PBS의 10 μ M의 최종 농도에 대한 등몰 비율로 조합하고, 플레이트를 밀봉하고, 100°C에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 2~3시간에 걸쳐 서서히 실온으로 복귀시켰다. 각각의 이중체의 농도 및 동일성을 확인한 다음 시험관 내 스크리닝 검정에 사용하였다.

[0925] **실시예 2. 시험관 내 스크리닝 방법**

[0926] 세포 배양 및 384-웰 형질감염

[0927] 트립신화에 의해 플레이트로부터 방출되기 전에, Hep3b 세포(ATCC, Manassas, VA)를 37°C에서 10% FBS(ATCC)로 보충된 Eagle의 최소 필수 배지(Gibco)의 5% CO₂의 대기에서 거의 합류점까지 성장시켰다. 형질감염이 웰당 7.5 mL의 Opti-MEM와 0.1 mL의 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 384-웰 플레이트 내 개별 웰에 대한 각각의 siRNA 듀플렉스의 2.5 mL에 첨가함으로써 수행되었다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 그런 다음, 약 1.5×10^4 개의 세포를 함유하고, 항생제가 없는 40 μ L의 완전 성장 배지를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제에 앞서, 세포를 24시간 동안 인큐베이션하였다. 단일 용량 실험이 10nM, 1nM 및 0.1nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행되었다.

[0928] *DYNABEADS mRNA 단리 키트(InvitrogenTM, 부품 #: 610-12)를 사용한 총 RNA 단리*

[0929] 세포는 웰당 3 μ L의 비드를 함유하는 75mL의 용해/결합 완충액에 용해되었고 정전기 웨이커 상에서 10분 동안 혼합되었다. 세척 단계는 자기 플레이트 지지체를 사용하여, Biotek EL406 상에서 자동으로 수행하였다. 비드를 (90mL에서)완충액 A에서 1회, 완충액 B에서 1회, 및 완충액 E에서 2회 세척하고, 그 사이에 흡입 단계를 두었다. 최종 흡입 후, 하기에서 기술되는 것과 같이, 완료 10mL RT 혼합물을 각 웰에 첨가하였다.

[0930] *ABI 고품량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성*

[0931] 반응물당 1 μ L 10X 완충액, 0.4mL 25X dNTP, 1mL 무작위 프라이머, 0.5mL 역전사 효소, 0.5mL RNase 억제제 및 6.6mL의 H₂O의 마스터 혼합물이 웰당 첨가되었다. 플레이트를 밀봉하고, 정전기 웨이커 상에서 10분 동안 교반한 다음, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 80°C에서 8분 동안 교반하였다.

[0932] *실시간 PCR*

[0933] 웰당 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)에, 2 마이크로리터(μ L)의 cDNA를 0.5 μ L의 인간 GAPDH TaqMan 프로브(4326317E), 0.5 μ L 인간 CTNNB1, 2 μ L 뉴클레아제가 없는 물 및 5 μ L의 라이트사이클러 480 프로브 마스터 혼합물(Roche Cat # 04887301001)을 함유하는 마스터 혼합물에 첨가하였다. 실시간 PCR은 라이트사이클러480 실시간 PCR 시스템(Roche)에서 수행되었다.

[0934] 상대적 배수 변화를 계산하기 위해, 데이터를 $\Delta \Delta C_t$ 방법을 사용하여 분석하고 10nM AD-1955로 형질감염된 세포 또는 모방 형질감염된 세포로 수행된 검정에 대해 정규화하였다. XLFit를 사용하는 4 파라미터 피팅 모델을 사용하여 IC₅₀을 계산하였고, AD-1955로 형질감염된 또는 모방 형질감염된 세포에 대해 정규화되었다. AD-1955의 센스 및 안티센스 서열은: 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT 및 안티센스 UCGAAGuACuAGCGuAAGdTsdT이다.

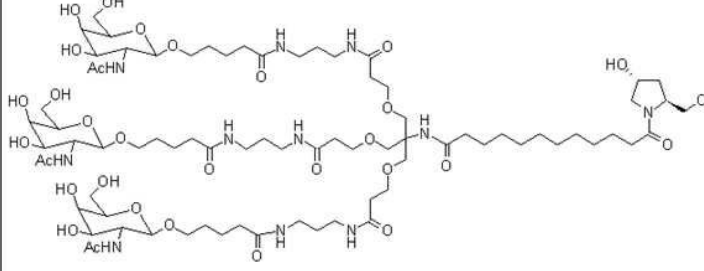
[0935] Hep3b 세포에서 표 2 및 표 3의 제제의 단일 투여량 스크리닝의 결과를 표 4에 나타냈다.

[표 1]

핵산 서열 제공에서 사용되는 뉴클레오타이드 단량체의 약어. 이들 단량체는, 올리고뉴클레오타이드에 존재할 때, 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호 연결되는 것을 이해할 것이고; 뉴클레오타이드가 2'-플루오로 변형을 함유하는 경우, 플루오로가 부모 뉴클레오타이드의 해당 위치에서 하이드록시를 대체한다는 것을 이해할 것이다(즉, 이는 2'-데옥시-2'-플루오로뉴클레오타이드임).

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Ab	베타-L-아데노신-3'-포스페이트
Abs	베타-L-아데노신-3'-포스포로티오에이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cb	베타-L-시티딘-3'-포스페이트
Cbs	베타-L-시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gb	베타-L-구아노신-3'-포스페이트
Gbs	베타-L-구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	아데노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘-3'-포스포로티오에이트
N	변형되었거나 변형되지 않은 임의의 뉴클레오타이드
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
as	2'-O-메틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
gs	2'-O-메틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
ts	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
us	2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
s	포스포로티오에이트 연결

[0936]

약어	뉴클레오타이드(들)
L10	N-(콜레스테릴카르복사미도카프로일)-4-하이드록시 프로리놀(Hyp-C6-Chol)
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도데카노일]-4-하이드록시 프로리놀(Hyp-(GalNAc-알킬) ₃)
	
Y34	2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-4-메톡시-3-포스페이트(무염기성 2'-OMe 푸라노스)
Y44	역무염기 DNA(2-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-5-포스페이트)
(Agn)	아데노신-글리콜 핵산(GNA)
(Cgn)	시티딘-글리콜 핵산(GNA)
(Ggn)	구아노신-글리콜 핵산(GNA)
(Tgn)	티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
P	포스페이트
VP	비닐-포스포네이트
dA	2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트
dAs	2'-데옥시아데노신-3'-포스포로티오에이트
dC	2'-데옥시시티딘-3'-포스페이트
dCs	2'-데옥시시티딘-3'-포스포로티오에이트
dG	2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트
dGs	2'-데옥시구아노신-3'-포스포로티오에이트
dT	2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트
dTs	2'-데옥시티미딘-3'-포스포로티오에이트
dU	2'-데옥시우리딘
dUs	2'-데옥시우리딘-3'-포스포로티오에이트
(C2p)	시티딘-2'-포스페이트
(G2p)	구아노신-2'-포스페이트
(U2p)	우리딘-2'-포스페이트
(A2p)	아데노신-2'-포스페이트
(Chd)	2'-O-헥사데실-시티딘-3'-포스페이트
(Ahd)	2'-O-헥사데실-아데노신-3'-포스페이트
(Ghd)	2'-O-헥사데실-구아노신-3'-포스페이트
(Uhd)	2'-O-헥사데실-우리딘-3'-포스페이트

[0937]

[0938]

[표 2]

CTNNB1 dsRNA 제제의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548365.1	GAGGGUAUUUGAAGUAUACCA		164-184	UGGUUAUACUUCAAAUAACCCUCAG		162-184
AD-1548366.1	GAGGGUAUUUGAAGUAUACCA		164-184	UGGUUAUACUUCAAAUAACCCUCAG		162-184
AD-1548367.1	GGGUAUUUGAAGUAUACCAUA		166-186	UAUGGUUAUACUUCAAAUAACCCUC		164-186
AD-1548368.1	GGUAUUUGAAGUAUACCAUAA		167-187	UAUGGTAAUACUUCAAAUAACCCU		165-187
AD-1548369.1	UUUGAAGUAUACCAUACAACA		171-191	UGUUGUAUGGUUAUACUUCAAAUA		169-191
AD-1548370.1	UUGAAGUAUACCAUACAACUA		172-192	UAGUTGTAGUUAUACUUCAAAUA		170-192
AD-1548371.1	UGGACAAUGGCUACUCAAGCA		209-229	UGCUTGAGUAGCCAUAUCCACG		207-229
AD-1548372.1	GACAAUGGCUACUCAAGCUGA		211-231	UCAGCUTGAGUAGCCAUAUCCCA		209-231
AD-1548373.1	ACAAUGGCUACUCAAGCUGAA		212-232	UUCAGCTUGAGUAGCCAUAUCC		210-232
AD-1548374.1	AAGCUGAUUUGAUGGAGUUGA		225-245	UCAAUCCCAUCAAUAUCAGCUUGA		223-245
AD-1548375.1	AGCUGAUUUGAUGGAGUUGGA		226-246	UCCAACTCCAUAUAAUACAGCUUG		224-246
AD-1548376.1	CCUUCUGAGUGGUAAAAGGA		344-364	UCCUUAACCACTCAGAGAAAGGAG		342-364
AD-1548377.1	CAGUCCUUCACUCAAGACAA		428-448	UUGUUTCTUGAGUAGGACUGAG		426-448
AD-1548378.1	CUUCACUCAAAGAACAGUAGA		433-453	UCUACUTGUUUCTUGAGUGAAGGA		431-453
AD-1548379.1	CACUCAAGAACAAAGUAGCUGA		436-456	UCAGCUACUUGTUCUUGAGUGAA		434-456
AD-1548380.1	GUAGCUGAUUUGAUGGACAA		449-469	UUGUCCAUAUUAUCAGCUACUU		447-469
AD-1548381.1	AUUGAUGGACAGUAUGCAUA		458-478	UAUUGCAUACUGUCCAUCAUAU		456-478
AD-1548382.1	AGUAUGCAAUGACUCGAGCUA		468-488	UAGCTCGAGUCUUGCAUACUGU		466-488
AD-1548383.1	GGUACGAGCUGCUAUUUCUCA		493-513	UGGAACAUAAGCAGCUUACCCU		491-513
AD-1548384.1	ACGAGCUGCUAUUUCUUGA		496-516	UCAGGGAACAUAAGCAGCUCGUAC		494-516
AD-1548385.1	UGUCCUUGAGACAUUAGAUUA		507-527	UAUCTAAUGUUCTCAGGGAACAUA		505-527
AD-1548386.1	UUCUUGAGACAUUAGAUAA		509-529	UUCATCTAAUGUUCAGGGAACA		507-529
AD-1548387.1	AGAUGAGGCAUGCAGAUCCA		523-543	UGGATCTGCAUGGCCUCACUCAA		521-543
AD-1548388.1	CUGCUCAUCCACUAUUGUCA		561-581	UGACAUTAGUGGGAUGAGCAGCA		559-581
AD-1548389.1	ACCAUCACAGUCUGAAACA		595-615	UGUUTCAGCAUCUGUGAUGGUUC		593-615
AD-1548390.1	CAUCACAGUUCUGAAACAUA		597-617	UAUGTUTCAGCAUCUGUGAUGGU		595-617
AD-1548391.1	CAUCACAGUUCUGAAACAUA		597-617	UAUGTUTCAGCAUCUGUGAUGGU		595-617
AD-1548392.1	AUGCUGAAACUAGCAGUUGUA		605-625	UACAACTGCAUGUUCAGCAUCU		603-625
AD-1548393.1	AUGCUGAAACUAGCAGUUGUA		605-625	UACAACTGCAUGUUCAGCAUCU		603-625
AD-1548394.1	ACAUGCAGUUGUAAACUUGAA		613-633	UUCAAGTUUACAACUGCAUGUUU		611-633

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548395.1	AUGCAGUUGUAAACUUGAUUA		615-635	UAAUCAAGUUUACAACUGCAUGU		613-635
AD-1548396.1	AUGCAGUUGUAAACUUGAUUA		615-635	UAAUCAAGUUUACAACUGCAUGU		613-635
AD-1548397.1	ACGUGCAUCCUGAACUGAA		664-684	UUCAAGUUCAGGUAUUGCAGGUGU		662-684
AD-1548398.1	UGCAUCCUGAACUGACAAA		667-687	UUUGTCAGUUCAGGGAUUGCAGG		665-687
AD-1548399.1	GACAGUGGUGGUUUAUAAA		704-724	UUUATUAAACCAACACUGGUCCU		702-724
AD-1548400.1	GACCAGGUGGUGGUUUAUAAA		704-724	UUUATUAAACCAACACUGGUCCU		702-724
AD-1548401.1	CCAGGUGGUGGUUUAUAGGA		706-726	UCCUTATUAAACCCACACUGGUC		704-726
AD-1548402.1	GUUAAUAGGUGGUGGUUUAUUA		716-736	UUAAGCTGCAGCCUUUAUAAACA		714-736
AD-1548403.1	CCUCAGUUGGUGUGCUAUA		788-808	UUAAGCAGACACCAUCUGAGGAG		786-808
AD-1548404.1	UCAGUUGGUGUGCUAUAUGA		790-810	UCAATAGCAGACACCAUCUGAGG		788-810
AD-1548405.1	AGUUGGUGUGCUAUAUUGAA		792-812	UUACAAATAGCAGACACCAUCUGA		790-812
AD-1548406.1	AGUUGGUGUGCUAUAUUGAA		792-812	UUACAAATAGCAGACACCAUCUGA		790-812
AD-1548407.1	ACGUACCAUGCAGAAUACAAA		811-831	UUUGTATUCUGCAUGGUACGUAC		809-831
AD-1548408.1	ACGUACCAUGCAGAAUACAAA		811-831	UUUGTATUCUGCAUGGUACGUAC		809-831
AD-1548409.1	CGUACCAUGCAGAAUACAAA		812-832	UUUGTATUCUGCAUGGUACGUAC		810-832
AD-1548410.1	GUACCAUGCAGAAUACAAA		813-833	UUUGTATUCUGCAUGGUACGUAC		811-833
AD-1548411.1	UACCAUGCAGAAUACAAAUGA		814-834	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUACG		812-834
AD-1548412.1	ACCAUGCAGAAUACAAAUGAA		815-835	UTCATUTGUAUUCUGCAUGGUAC		813-835
AD-1548413.1	CCAUGCAGAAUACAAAUGAUA		816-836	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		814-836
AD-1548414.1	CAUGCAGAAUACAAAUGAUA		817-837	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		815-837
AD-1548415.1	AUGCAGAAUACAAAUGAUA		818-838	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		816-838
AD-1548416.1	GCAGAAUACAAAUGAUAUGA		820-840	UUUATGUAUUCUGCAUGGUACG		818-840
AD-1548417.1	CAGAAUACAAAUGAUAUGAA		821-841	UUUATGUAUUCUGCAUGGUACG		819-841
AD-1548418.1	UGAUGAAGAAACAGCUCGUUA		832-852	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUACG		830-852
AD-1548419.1	GAUGAAGAAACAGCUCGUUA		833-853	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		831-853
AD-1548420.1	ACUGGCAUCUUUAAGUCUGA		898-918	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		896-918
AD-1548421.1	CUGGCAUCUUUAAGUCUGGA		899-919	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		897-919
AD-1548422.1	UGGCAUCUUUAAGUCUGGAA		900-920	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		898-920
AD-1548423.1	GGCAUCUUUAAGUCUGGAGA		901-921	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		899-921
AD-1548424.1	GCAUCUUUAAGUCUGGAGGA		902-922	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		900-922
AD-1548425.1	UGGUUCACCAUGGUAUUCUGA		946-966	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		944-966
AD-1548426.1	ACCAGUGGAUUCUGUGUUGA		952-972	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		950-972
AD-1548427.1	AUGGCAGUGGUGUUAAGCUGGA		1025-1045	UUAUTGUAUUCUGCAUGGUAC		1023-1045

[0939]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548428.1	AUGGACUGGCUUUAGCUGGA		1025-1045	UCCAGCTAAAGCACUGCCAUUU		1023-1045
AD-1548429.1	UUGCCUUGCUCACAAACAA		1062-1082	UUUGUTUGUGAGCAAGGCAACC		1060-1082
AD-1548430.1	UGCCUUGCUCACAAACAAA		1063-1083	UTUGTUTUGUGAGCAAGGCAAC		1061-1083
AD-1548431.1	UGCCUUGCUCACAAACAAA		1063-1083	UUUGTUTUGUGAGCAAGGCAAC		1061-1083
AD-1548432.1	GCCUUGCUCACAAACAAA		1064-1084	UUUUGTUTUGUGAGCAAGGCAAA		1062-1084
AD-1548433.1	UUAAAUUCUUGCUAUUACGA		1086-1106	UCGUAA TAGCC AAGA AUUUAACA		1084-1106
AD-1548434.1	AUUCUUGGCUAUUACGACAGA		1090-1110	UUGTTCGUAAUAGCCAAAGAAUUU		1088-1110
AD-1548435.1	GGCUAUUACGACAGACUGCCA		1096-1116	UGGCAGTCUGUCGUAAUAGCCAA		1094-1116
AD-1548436.1	UACGACAGCUGCCUUCAAA		1102-1122	UUUUGAAGGCGAGUCUGCUAAU		1100-1122
AD-1548437.1	CUUAGUAAUUAUAGAGGA		1182-1202	UCCUCATUAUUAUACUAAAGCU		1180-1202
AD-1548438.1	UAUAAUGAGGACCUUACUUA		1192-1212	UAAGTATAGGUCCUCUUAUUAU		1190-1212
AD-1548439.1	AGCUGGUGGAUUGCAAGCUUA		1291-1311	UAAGCUTGCAUUCACCAGCUUC		1289-1311
AD-1548440.1	CAGAUCCAAGUCAACGCUUA		1326-1346	UAAGACGUUGACUUGGAUCUGUC		1324-1346
AD-1548441.1	CCAAGUCAACGUCUUGUCAA		1331-1351	UUGAACAAAGACGUUGACUUGGAU		1329-1351
AD-1548442.1	CCAAGUCAACGUCUUGUCAA		1331-1351	UTGAACAAGACGUUGACUUGGAU		1329-1351
AD-1548443.1	AGAACUGUCUUGGACUCUCA		1350-1370	UGAGAGTCCAAAGACAGUUCUGA		1348-1370
AD-1548444.1	CUUCAGAUUGCUGAACUAAA		1376-1396	UUUAGUTGCAGCAUCUGAAAGAU		1374-1396
AD-1548445.1	UCAGAUUGCUGCAACUAAACAA		1379-1399	UUUGTUAUUGGAGCAUCUGAAA		1377-1399
AD-1548446.1	GAUGCUGCAACUAAACAGGAA		1382-1402	UUCCTGTUUAUUGCAGCAUCUG		1380-1402
AD-1548447.1	CUGCAACUAAACAGGAAGGGA		1386-1406	UCCCTUCUGUTUAGUUGCAGCA		1384-1406
AD-1548448.1	GAAGGGAUGGAAGGUCUCCUA		1400-1420	UAGGAGACCUUCCAUCCUCCU		1398-1420
AD-1548449.1	CUUCUGGGUUCAGAUUAUA		1436-1456	UAUATCAUCUGAACCCAGAAAGCU		1434-1456
AD-1548450.1	CCUGCAGCUGGAAUUCUUA		1467-1487	UAAGAAUCCAGCUGCACAGGUG		1465-1487
AD-1548451.1	UGUGCAGCUGGAAUUCUUA		1469-1489	UGAAAGAAUCCAGCUGCACAGG		1467-1489
AD-1548452.1	AAUUCUUCUAAACCUCACUUA		1480-1500	UAAGTGAGGUUAGAAAGAAUCC		1478-1500
AD-1548453.1	UUUCUUCUAAACCUCACUUGCA		1482-1502	UGCAAGTGAGGTUAGAAAGAAU		1480-1502
AD-1548454.1	CUUUCUAAACCUCACUUGCAAA		1484-1504	UUUGCAAGUGAGGUUAGAAAGAA		1482-1504
AD-1548455.1	CUUUCUAAACCUCACUUGCAAA		1485-1505	UAUUGCAAGUGAGGUUAGAAAGAA		1483-1505
AD-1548456.1	CUAACCCUCACUUGCAUUAUA		1488-1508	UAUUAUTGCAAGUGAGGUUAGAA		1486-1508
AD-1548457.1	UAACCUCACUUGCAUUAUUA		1489-1509	UAUATATUGCAAGUGAGGUUAGAA		1487-1509
AD-1548458.1	AACCUCACUUGCAUUAUUA		1490-1510	UTAATUAUUGCAAGUGAGGUUAG		1488-1510
AD-1548459.1	ACCUCACUUGCAUUAUUA		1491-1511	UAUAAUUAUUGCAAGUGAGGUUA		1489-1511
AD-1548460.1	CCUCACUUGCAUUAUUA		1492-1512	UTAUAAUUAUUGCAAGUGAGGUU		1490-1512

[0940]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548461.1	CUCACUUGCAAAUUAUAAA		1493-1513	UUUATAUUUAUUGCAAAGUGAGGU		1491-1513
AD-1548462.1	CUCACUUGCAAAUUAUAAA		1493-1513	UTUATAUUUAUTGCAAGUGAGGU		1491-1513
AD-1548463.1	UCACUUGCAAAUUAUUAAGA		1494-1514	UCUUUAUUUAUUGCAAGUGAGG		1492-1514
AD-1548464.1	CACUUGCAAAUUAUUAAGAA		1495-1515	UTCUTATAUUUAUUGCAAGUGAG		1493-1515
AD-1548465.1	CAAGUGGGUUGUAUAGAGGCA		1532-1552	UGCCTCTAUUACCAACCCACUUUGGC		1530-1552
AD-1548466.1	GCUCUUGGCGACUGUCCUA		1550-1570	UAGGACAGUACGCACAAGAGCCU		1548-1570
AD-1548467.1	CCUGCCAUUGUGUCUCUCGA		1601-1621	UCGAAGAGCAGCAAGGCAGGCU		1599-1621
AD-1548468.1	CUGCCAUUGUGCUCUCUGUA		1602-1622	UACGAAGAGCAGACAGUGGCAGGC		1600-1622
AD-1548469.1	UGCCAUUGUGCUCUCUGCA		1603-1623	UGACGAAGAGCAGACAGUGGCAGG		1601-1623
AD-1548470.1	GCCAUUGUGCUCUCUGUCAA		1604-1624	UTGACGAAGAGCAGACAGUGGCAG		1602-1624
AD-1548471.1	CCAUUGUGCUCUCUGUCAUA		1605-1625	UAUGACGAAGAGCAGACAGUGGCA		1603-1625
AD-1548472.1	AUCUGUGCUCUCUGUCAUCUA		1607-1627	UAGATGAGGAAGAGCAGACAGUUG		1605-1627
AD-1548473.1	UCUGUGCUCUCUGUCAUCUGA		1608-1628	UCAGAUAGACGAAGAGCAGACAGU		1606-1628
AD-1548474.1	CUGUGCUCUCUGUCAUCUGAA		1609-1629	UUCAGATGACGAAGAGCAGACAGAU		1607-1629
AD-1548475.1	UGUGCUCUCUGUCAUCUGACA		1610-1630	UGUCAGAUAGACGAAGAGCAGACA		1608-1630
AD-1548476.1	UGGACUACCAAGUUGUGGUUA		1681-1701	UUACCCACAACUGGUAGUCCAUUA		1679-1701
AD-1548477.1	GACUACCAAGUUGGUUAAGA		1683-1703	UCUUAAACCACAACUGGUAGUCCA		1681-1703
AD-1548478.1	UGUGGUUAAGCUCUUAACCCA		1693-1713	UGGUGUAAGAGCUUUAACCA CAAC		1691-1713
AD-1548479.1	GAUAAAGGCUACUGUUGGAUA		1732-1752	UAUCCAACAGUAGCCUUUAUCAG		1730-1752
AD-1548480.1	AUAAAGGCUACUGUUGGAUUA		1733-1753	UAAUCCACAAGUAGCCUUUAUCA		1731-1753
AD-1548481.1	AUAAAGGCUACUGUUGGAUUA		1733-1753	UAAUCCACAAGT AGCCUUUAUCA		1731-1753
AD-1548482.1	AAGGCUACUGUUGGAUUGAUUA		1736-1756	UAUCAATCCACAAGUAGCCUUUA		1734-1756
AD-1548483.1	AAGGCUACUGUUGGAUUGAUUA		1736-1756	UAUCAATCCACAAGUAGCCUUUA		1734-1756
AD-1548484.1	AGGCUACUGUUGGAUUGAUUA		1737-1757	UAAUCAAUCCACAAGUAGCCUUU		1735-1757
AD-1548485.1	GGCUACUGUUGGAUUGAUUCA		1738-1758	UGAATCAAUCCAACAGUAGCCUU		1736-1758
AD-1548486.1	GGCUACUGUUGGAUUGAUUCA		1739-1759	UCGAUCAAUCCAACAGUAGCCU		1737-1759
AD-1548487.1	CUACUGUUGGAUUGAUUCGAA		1740-1760	UTCGAATCAAUCCAACAGUAGCC		1738-1760
AD-1548488.1	UACUGUUGGAUUGAUUCGAAA		1741-1761	UTUCGAAUCAAUCCAACAGUAGC		1739-1761
AD-1548489.1	ACUGUUGGAUUGAUUCGAAAA		1742-1762	UTUUCGAAUCAAUCCAACAGUAG		1740-1762
AD-1548490.1	CUGUUGGAUUGAUUCGAAAA		1743-1763	UAUUTCGAUUAUCCAACAGUA		1741-1763
AD-1548491.1	GUUGGAUUGAUUCGAAAAUCUA		1745-1765	UAGATUTCGAATCAAUCCAACAG		1743-1765
AD-1548492.1	GUUGGAUUGAUUCGAAAAUCUA		1745-1765	UAGATUTCGAUUAUCCAACAG		1743-1765
AD-1548493.1	UUUGGAUUGAUUCGAAAAUCUA		1746-1766	UAAGAUTCGAUUAUCCAACACA		1744-1766

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548494.1	GGAUUGAUUCGAAAUUCUUGCA		1748-1768	UGCAAGAUUUCGAAUUCAAUCCAA		1746-1768
AD-1548495.1	GGAUUGAUUCGAAAUUCUUGCA		1748-1768	UGCAAGAUUUCGAAUUCAAUCCAA		1746-1768
AD-1548496.1	UUGAUUCGAAUUCUUGCCCUA		1751-1771	UAGGCAGAAUUCGGAUUCAAUC		1749-1771
AD-1548497.1	AUUCACGACUAGUUCAGUUA		1811-1831	UAAGTAAUUAUCGUGGAAUUGG		1809-1831
AD-1548498.1	CCACGACUAGUUCAGUUGCUA		1814-1834	UAGCAACUAGUUCGUGGAA		1812-1834
AD-1548499.1	UUCAGUUGCUUGUUCUGCAA		1824-1844	UTGCACGAACAAGCAACUGAACU		1822-1844
AD-1548500.1	GGACACAGCAGCAAUUUGUGA		1878-1898	UCACAUAUUGCTGUGUGCCCA		1876-1898
AD-1548501.1	AUCCUAGCUGGGAUUGUCAA		1949-1969	UUGAACAUUCCGACUAGGAUGU		1947-1969
AD-1548502.1	AGCUCGGAGUUCACACCA		1954-1974	UGGUTGTGAACAUCCGAGCUAG		1952-1974
AD-1548503.1	GAUGUUCACACCGAAUUGUA		1961-1981	UACAAUTCGGUTGUGAACAUCCC		1959-1981
AD-1548504.1	UAUCAGAGGACUAAAUACCAA		1981-2001	UUGGTATUUAUCCUCUGUAAC		1979-2001
AD-1548505.1	AUCAGAGGACUAAAUACCAA		1982-2002	UAUGGUAUUUAGUCCUCUGAUA		1980-2002
AD-1548506.1	UCAGAGGACUAAAUACCAA		1983-2003	UAAUGGTAUUUAGUCCUCUGUA		1981-2003
AD-1548507.1	GAGGACUAAUACCAUUCCAA		1986-2006	UUGGAAUUGUAUUUAGUCCUCUG		1984-2006
AD-1548508.1	GAGGACUAAUACCAUUCCAA		1986-2006	UTGGAAUUGUAUUUAGUCCUCUG		1984-2006
AD-1548509.1	GGACUAAUACCAUUCCAA		1988-2008	UAAUGGAUUGTAUUUAGUCCUC		1986-2008
AD-1548510.1	ACUAAUACCAUUCCAAUUGUA		1990-2010	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548511.1	CUAAAUACCAUUCCAAUUGUA		1991-2011	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548512.1	UAUAAUACCAUUCCAAUUGUA		1992-2012	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548513.1	AAUACCAUUCCAAUUGUAUUGA		1993-2013	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548514.1	AAUACCAUUCCAAUUGUAUUGA		1994-2014	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548515.1	AUACCAUUCCAAUUGUAUUGA		1995-2015	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548516.1	AUACCAUUCCAAUUGUAUUGA		1995-2015	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548517.1	ACCAUUCCAAUUGUAUUGGCA		1996-2016	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548518.1	ACCAUUCCAAUUGUAUUGGCA		1997-2017	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548519.1	CCAUUCCAAUUGUAUUGGCA		1998-2018	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548520.1	CAUUCCAAUUGUAUUGGCA		1999-2019	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548521.1	UCCAUUCCAAUUGUAUUGGCA		2002-2022	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548522.1	GUUUGGACGUGCUUUAUUA		2008-2028	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548523.1	CUCUUGACAGAGUUAUUA		2127-2147	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548524.1	GACAGAGUUAUUAUUAUUA		2134-2154	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010
AD-1548525.1	AGUUAUUAUUAUUAUUA		2139-2159	UACAAUUGGAUUGUAUUUAGUCC		1988-2010

[0942]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548526.1	GAGGACAAAGCCACAAAGAUUA		2204-2224	UUAATCTUGUGGCUUGCCUCAG		2202-2224
AD-1548527.1	CACAAGAUUACAAGAAACCGGA		2214-2234	UCCGTUUCUUGTAUUCUUGGGC		2212-2234
AD-1548528.1	ACAAGAUUACAAGAAACCGGA		2215-2235	UGCCGTUUCUUGAAUUCUUGUGG		2213-2235
AD-1548529.1	CAAGAUUACAAGAAACCGGCUA		2216-2236	UAGCGTUUCUUGAAUUCUUGUG		2214-2236
AD-1548530.1	AAGAUUACAAGAAACCGGCUA		2217-2237	UAGCGUUCUUGAAUUCUUGUG		2215-2237
AD-1548531.1	UUACAAGAAACGGCUUUCAGA		2221-2241	UCUGAAAGCCGTUUCUUGUAUC		2219-2241
AD-1548532.1	UACAAGAAACGGCUUUCAGUA		2222-2242	UACUGAAAGCCGTUUCUUGUAU		2220-2242
AD-1548533.1	AAACGGCUUUCAGUUGAGCUA		2228-2248	UAGCTCAACUGAAAGCCGUUUCU		2226-2248
AD-1548534.1	GCUUUCAGUUGAGCUGACCAA		2233-2253	UUGGTGAGUCAAACGAAAGCCG		2231-2253
AD-1548535.1	CUUGGACUUGAUUUGGUGCA		2300-2320	UGCACCAUUAUCAGUCCAAGAU		2298-2320
AD-1548536.1	UAUCGCCAGGAUAGCUUAGA		2339-2359	UCUAGGAUCUUCUGGCCGUAUC		2337-2359
AD-1548537.1	CACCACCUGGUGCUGACUAA		2438-2458	UUAGTCAGCACAGGUGGUGGCG		2436-2458
AD-1548538.1	AUCAGCUGGCCUGGUUUGAU		2529-2549	UAUCAAACCAAGCCAGCUGAUUG		2527-2549
AD-1548539.1	UCAGCUGGCCUGGUUUGAUAA		2530-2550	UUAUCAAACCAAGCCAGCUGAUU		2528-2550
AD-1548540.1	UCAGCUGGCCUGGUUUGAUAA		2530-2550	UTAUCAAACCAAGCCAGCUGAUU		2528-2550
AD-1548541.1	CUGGCCUGGUUUGAUACUGAA		2534-2554	UUCAGUAUCAAAACAGGCCAGCU		2532-2554
AD-1548542.1	CUGUAAAUCAUCCUUAAGGUA		2555-2575	UACCTAAAGGATGAUUUACAGGU		2553-2575
AD-1548543.1	UGUAAAUCAUCCUUAAGGUA		2556-2576	UTACCUAAAGGAUUAUUACAGG		2554-2576
AD-1548544.1	AAAGACUUGGUAGGUA		2634-2654	UACCCUACCAACCAAGUUCUUCU		2632-2654
AD-1548545.1	ACUUUGAAAGGAGUUGCUUA		2701-2721	UAGGACAUCCUUCUUAAGUAU		2699-2721
AD-1548546.1	ACUUUGAAAGGAGUUGCUUA		2701-2721	UAGGACAUCCUUCUUAAGUAU		2699-2721
AD-1548547.1	UUCUCAGAUUUCUGGUUGUA		2735-2755	UAAACAACCAAGAAUUCUGAGAUA		2733-2755
AD-1548548.1	UCUCAGAUUUCUGGUUGUA		2736-2756	UUAAACAACCAAGAAUUCUGAGAUA		2734-2756
AD-1548549.1	UCUCAGAUUUCUGGUUGUA		2736-2756	UTAAACAACCAAGAAUUCUGAGAUA		2734-2756
AD-1548550.1	CUCAGAUUUCUGGUUGUA		2737-2757	UAUAACAACCAAGAAUUCUGAGAA		2735-2757
AD-1548551.1	GUUGUUAUGUAGUAGUUGUA		2749-2769	UACACATGAUCACAUAAACAACCA		2747-2769
AD-1548552.1	UUGUUAUGUAGUAGUUGUA		2750-2770	UCACAUAUGUACAUAAACAACCA		2748-2770
AD-1548553.1	GUGAUCAGUGUGGAAGUUA		2757-2777	UUAACTCCACACAUAGUACAU		2755-2777
AD-1548554.1	GAUCAUGUGUGGAAGUUA		2759-2779	UAAUAAAUUCCACACAUAGUAC		2757-2779
AD-1548555.1	AUCAUGUGUGGAAGUUA		2760-2780	UTAATAAUUCCACACAUAGUACA		2758-2780
AD-1548556.1	UGCAACUUAUACUCAAUGA		2806-2826	UCAUTUGAGUATUAAAGUUGCAA		2804-2826
AD-1548557.1	CCUUUCUCUUAUACAGCA		2859-2879	UGCUGUAUAAAGAGAGAAAGGCU		2857-2879
AD-1548558.1	UUUAUACAGCUGUAUUGUCUA		2869-2889	UAGACAUAACAGCUGUAUAAAGA		2867-2889

[0943]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548559.1	UUUAUACAGCUGUAUUUGUCUA		2869-2889	UAGACAUAACAGCUGUAUAAAAGA		2867-2889
AD-1548560.1	AUUGUCUGAACUUGCAUUGUA		2882-2902	UACAAUGCAAAGTUCAGACAUAUC		2880-2902
AD-1548561.1	UUGGCCUGUAGAGUUGCUGAA		2904-2924	UUCAGCAACUCUACAGGCCAAUC		2902-2924
AD-1548562.1	AGUGCCUGACACACUAACCAA		2956-2976	UUGGTUAGUGUGUACAGGCCAUUU		2954-2976
AD-1548563.1	CUGACACACUAACCAAGCUGA		2961-2981	UCAGCUTGGUUAAGUGUGUCAGGC		2959-2981
AD-1548564.1	UAACCAAGCUGAGUUUCCUAA		2970-2990	UTAGGAAACUCAGCUGUUGUUAAGU		2968-2990
AD-1548565.1	AGCUGAGUUUCCUAGGGAAA		2976-2996	UUUCCCAUAGGAAACUCACCUUG		2974-2996
AD-1548566.1	UUUCCUAGGGGAACAUAUGAA		2983-3003	UTCAAUTGUUCCCAUAGGAAACU		2981-3003
AD-1548567.1	GUCGAGGUAACAUAACAAA		3031-3051	UUUGTATUGUUACUCCUCGACCA		3029-3051
AD-1548568.1	GUCGAGGAGUAACAUAACAAA		3031-3051	UTUGTATUGUUACUCCUCGACCA		3029-3051
AD-1548569.1	AUCAAACCCUAGCCUUGCUUA		3114-3134	UAGCAAGGCUAGGUUUGAUAA		3112-3134
AD-1548570.1	UUUGCUGCUUUGAAGUAGCA		3183-3203	UGCUACTUCAAAAGCAAGCAAAAGU		3181-3203
AD-1548571.1	UGCUUGCUUUGAAGUAGCUA		3185-3205	UGAGCUACUUAACAGCAAGCAAA		3183-3205
AD-1548572.1	GCUUGCUUUGAAGUAGCUCUA		3186-3206	UAGAGCTACUUAACAGCAAGCAAA		3184-3206
AD-1548573.1	AAGUCUCUCGUAGUGUUAAGA		3246-3266	UCUUAACACUACGAGAGACUUA		3244-3266
AD-1548574.1	UCUCUCGUAGUGUUAAGUUA		3249-3269	UUAACTUAAACUACGAGAGACU		3247-3269
AD-1548575.1	CUCUCGUAGUGUUAAGUUAUA		3250-3270	UAUAACCTUAAACUACGAGAGAC		3248-3270
AD-1548576.1	CUCUCGUAGUGUUAAGUUAUA		3250-3270	UAUAACCTUAAACUACGAGAGAC		3248-3270
AD-1548577.1	CUCGUAGUGUUAAGUUAUAGA		3252-3272	UCUATAACUUAACUACGAGAGAG		3250-3272
AD-1548578.1	CGUAGUGUUAAGUUAUAGUGA		3254-3274	UCACTATAACUUAACUACGAGAG		3252-3274
AD-1548579.1	UAGUGUUAAGUUAUAGUGAAA		3256-3276	UUUACTAUAAACUUAACACUACG		3254-3276
AD-1548580.1	GUGAAUACUGCUCACAGCAAUA		3271-3291	UAUUUCTGUAGCAUUAUUCACUA		3269-3291
AD-1548581.1	CUGCUACAGCAAUUUCUAAUA		3278-3298	UAUUAGAAAUUGCUGUAGCAGUA		3276-3298
AD-1548582.1	GAAUUGAGUUAUUGGUGUAGAA		3304-3324	UUUACACCAUUAUCUUAUUCUU		3302-3324
AD-1548583.1	UUAGUUAUUGGUGUAGAACAA		3307-3327	UUUUTCTACACAUUAUCUUAU		3305-3327
AD-1548584.1	GAGUUAUUGGUGUAGAACACUA		3309-3329	UAGUGUTCUAACACAUUAUCUAA		3307-3329
AD-1548585.1	AGUUAUUGGUGUAGAACACUAA		3310-3330	UUAGTGTUUAACACCAUUAUCUA		3308-3330
AD-1548586.1	UAUUGGUGUAGAACACUAAUA		3312-3332	UAUUAGTGUUCUACACCAUUAUCU		3310-3332
AD-1548587.1	AUGGUGUAGAACACUAAUUAUA		3314-3334	UGAAUAGUGUTCUACACCAUUA		3312-3334
AD-1548588.1	UGGUGUAGAACACUAAUUAUA		3315-3335	UTGAAUAGUGUTCUACACCAUUA		3313-3335
AD-1548589.1	GGUGUAGAACACUAAUUAUAUA		3316-3336	UAUGAAUAGUGUUAUUAUUAUA		3314-3336
AD-1548590.1	GUGUAGAACACUAAUUAUAUA		3317-3337	UUUAGAAUUAAGUGUUAUUAUA		3315-3337
AD-1548591.1	UGUAGAACACUAAUUAUUAUA		3318-3338	UUUATGAAUUAAGUGUUAUUAUA		3316-3338

[0944]

이종제 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548592.1	GUAGAACACUAAUUCAUAAUA		3319-3339	UAUUAUGAAUUAGUUGUUCACAC		3317-3339
AD-1548593.1	UAGAACACUAAUUCAUAAUA		3320-3340	UGAUTATGAUUTAGUGUUCUACA		3318-3340
AD-1548594.1	AGAACACUAAUUCAUAAUCAA		3321-3341	UTGATUAUGAAUUAUGUUGUUCAC		3319-3341
AD-1548595.1	AGAACACUAAUUCAUAAUCAA		3321-3341	UUGATUAUGAAUUAGUUGUUCAC		3319-3341
AD-1548596.1	GAACACUAAUUCAUAAUCAA		3322-3342	UGUGAUTAUGAAUUAGUUGUUCUA		3320-3342
AD-1548597.1	AACACUAAUUCAUAAUUCACUA		3323-3343	UAGUGATUAUGAAUUAGUUGUUCU		3321-3343
AD-1548598.1	AUGGUCCAAUUAUUGUUCUUA		3413-3433	UAAGGAAACUAAUUGGACCAUUU		3411-3433
AD-1548599.1	UUUGGUAUUGUUAUGGGUAGA		3489-3509	UCUACCAUACAUUACCCAAUA		3487-3509
AD-1548600.1	UGUAUGGUAGGGUAAAUCAA		3498-3518	UUGATUTACCCUACCCAUACAUA		3496-3518
AD-1548601.1	AUGGGUAGGGUAAAUCAUAA		3501-3521	UUUAGTGAUUUACCCUACCCAUAC		3499-3521
AD-1548602.1	GUAGGGUAAAUCAAGUAAAGAGA		3505-3525	UCUCUACUGATUUACCCUACCC		3503-3525
AD-1548603.1	AGGGUAAAUCAUAAAGAGGUA		3507-3527	UACCTCTUACUGAUUUACCCUAC		3505-3527
AD-1548604.1	GGGUAAAUCAUAAAGAGGUA		3508-3528	UCACCTCUUACUAGAUUUACCCUA		3506-3528
AD-1548605.1	GUAAAUCAUAAAGAGGUGUUA		3510-3530	UAACACCTCUUACUGAUUUACCC		3508-3530
AD-1548606.1	AAUACAGUAAGAGGUGUUAUA		3512-3532	UAUAAACACCTCUUACUGAUUUAC		3510-3532
AD-1548607.1	AUACAGUAAGAGGUGUUAUA		3513-3533	UAUAAACACCTCUUACUGAUUUUA		3511-3533
AD-1548608.1	CAGUAAAGAGGUGUUAUUGGA		3516-3536	UCCAAATAACACCTCUUACUGAU		3514-3536
AD-1548609.1	UUGGACUUGGCCAUUGGAACCA		242-262	UGGUTCCAUUGGCCAUUGCCAACU		240-262
AD-1548610.1	UGGACUCUGGAUUCUUAUCUA		306-326	UAGAAUGGAUUCACAGUCCAGG		304-326
AD-1548611.1	CUCUGAGUGGUAAAGGCAUA		348-368	UAUUGCCUUUACACACUCAGAGAA		346-368
AD-1548612.1	UCAAGAACAAGUAGCUGAUAA		439-459	UUUACAGCUACUUGUUCUUGAGU		437-459
AD-1548613.1	UAGCUGAUUUGAUUGGACAGA		450-470	UCUGTCCAUCUAAUACAGCUACU		448-470
AD-1548614.1	AGCUGAUUUGAUUGGACAGUA		451-471	UACUGUCCAUCUAAUACAGCUAC		449-471
AD-1548615.1	CUGAUUUGAUUGGACAGUAUA		453-473	UAUACUGUCCAUCUAAUACAGCU		451-473
AD-1548616.1	UGAUGGACAGUAUGCAUUGAA		460-480	UUCATUGCAUACUGUCCAUCUAAU		458-480
AD-1548617.1	AGUUGCAUUGACUCGAGCUA		468-488	UAGCTCGAGUCAUUGCAUACUGU		466-488
AD-1548618.1	AGCUCAGAGGGUACGAGCUGA		484-504	UCAGCUCGUACCCUCUGAGCUCG		482-504
AD-1548619.1	CUCAGAGGGUACGAGCUGCUA		486-506	UAGCAGCUCGUACCCUCUGAGCU		484-506
AD-1548620.1	AGAGGGUACGAGCUGCUGAUGA		489-509	UCAUAGCAGCUCGUACCCUCUGA		487-509
AD-1548621.1	GCUAUGUUCUCCUGAGACAUUA		503-523	UAAUGUCUCAGGGAAACAUAGCAG		501-523
AD-1548622.1	AGCGUUUGGCUGAACCAUCA		582-602	UUGATGGUUCAGCCAAACGCUUG		580-602
AD-1548623.1	UGCUGAAACAUAGCAGUUGUA		606-626	UUACAAUCUGCAUUGUUCAGCAUC		604-626
AD-1548624.1	CAUUCAGUUGUAAACUUGAUUA		614-634	UAUCAAUGUUUACAACUGCAUGUU		612-634

[0945]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548625.1	GCAGUUGUAAACUUGAUUAAA		617-637	UUUAAUCAAAGUUUAAACACUGCAU		615-637
AD-1548626.1	UGAUUACUUAACAAGAUAGAUA		630-650	UAUCAUCUUGAUAGUUAUACAAG		628-650
AD-1548627.1	CAGAACUUGCCACACGUGCAA		651-671	UUGCACGUGGAGGUAAGUUCUGCA		649-671
AD-1548628.1	CACACUGCAUCCUGAACAA		661-681	UGUACAGGUAUUGCAGUUGGCC		659-681
AD-1548629.1	GUGCAUCCUACACGACAA		666-686	UUGCAGUUCAGGUAUUGCAGCU		664-686
AD-1548630.1	GAGGACCAGGUGGUGUUAAA		701-721	UUUAACCAACCAACGUGUCCUGU		699-721
AD-1548631.1	GUGGUGGUUAAUAGGUGCA		710-730	UGCAGCCUUAUUAACCAACCAACCU		708-730
AD-1548632.1	UGCAGAAUACAUAUGAUAA		819-839	UUACAUCUUUUAUUGCAUG		817-839
AD-1548633.1	AGAAUACAAUGAUAGAAA		822-842	UUUCTACAUUAUUGAUUUCUGC		820-842
AD-1548634.1	UGAUGUAGAAACAGCUCGUUA		832-852	UAGGAGCUGUUUUAACAUAUUA		830-852
AD-1548635.1	CUUGCAUAAACUUUCCCAUCA		865-885	UGAUGGAAAGGUUAUGCAAGGU		863-885
AD-1548636.1	UUGCAUAAACUUUCCCAUCA		866-886	UUGATGGGAAAGGUUAUGCAAGG		864-886
AD-1548637.1	CCAUCUUUAAUGCUGGAGGCA		903-923	UGCCTCCAGACUUAAGAUAGGCC		901-923
AD-1548638.1	GCCAUAACAACUCUCCACAAA		977-997	UUUGTGAGAGUUGUAAUGGCAU		975-997
AD-1548639.1	GUGCCUUGCUCAACAACAACA		1061-1081	UGUUTUGUUGAGCAAGGCAACCA		1059-1081
AD-1548640.1	AUUCUUGGCUAUUACGACAGA		1090-1110	UCUGTCGUAAUAGCCCAAGAAUUU		1088-1110
AD-1548641.1	AAAUUAUAGAGGACCUAUAA		1189-1209	UUUAGGUCCUUAUUAUUAUUA		1187-1209
AD-1548642.1	AAUUAUAGAGGACCUAUACA		1190-1210	UGUATAGGUCCUUAUUAUUAUUA		1188-1210
AD-1548643.1	GCAGAGUCUGAAGGUGCUAA		1236-1256	UUAGCACCUUACGACUUCUGCUU		1234-1256
AD-1548644.1	UUCUGGCUUACAGAUUAUAA		1437-1457	UUUAUACAUCUUGAACCCAGAGC		1435-1457
AD-1548645.1	GAUGAUAAAUUGGUCACA		1448-1468	UGUGACCACAUUAUUAUUAUUA		1446-1468
AD-1548646.1	GGAAUUCUUUUAACCCUACA		1478-1498	UGUGAGGUUAGAAAGAAUUCAG		1476-1498
AD-1548647.1	UCUUUCUAACCUACUUGCAA		1483-1503	UUGCAAUGAGGUUAGAAAGAAU		1481-1503
AD-1548648.1	UUCUAACCUACUUGCAAUA		1486-1506	UUAUTGCAAGUGAGGUUAGAAAG		1484-1506
AD-1548649.1	UCUAACCUACUUGCAAUAAA		1487-1507	UUUATUGCAAUGAGGUUAGAAA		1485-1507
AD-1548650.1	AAGUGGUGUUAUAGAGGCUA		1533-1553	UAGCCUUAUACCAACCCACUUGG		1531-1553
AD-1548651.1	UGGUGGUUAUAGAGGCUUUA		1536-1556	UAGAGCCUUAUACCAACCCACU		1534-1556
AD-1548652.1	AGCCUGCCAUUGUGUCUUA		1599-1619	UAGAGCACAGAUUGCAGGCUCA		1597-1619
AD-1548653.1	GCCUGCCAUUGUGUCUUAUA		1600-1620	UGAAGAGCACAGAUUGCAGGCUU		1598-1620
AD-1548654.1	CAUCUGGCUUUCGUCUACA		1606-1626	UGAUGACGAAGACACAGAUUGC		1604-1626
AD-1548655.1	GCUCUUGGUAUCUGACCAGA		1613-1633	UCUGGUCAUUGAGCAAGAGCAC		1611-1633
AD-1548656.1	AUGCAGUUCGCUUACUUAUA		1662-1682	UAUAGUAAAGGCAACUUGCAUUC		1660-1682
AD-1548657.1	UGGUUAAGCUCUUACACCCAA		1695-1715	UUUGGUGUAAGAGCUUUAACCA		1693-1715

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안타센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548658.1	CUGUUGGAUUGAUUCGAAUA		1743-1763	UAUUTCGAAUCAAUCCAACAGUA		1741-1763
AD-1548659.1	UGUUGGAUUGAUUCGAAAUCA		1744-1764	UGAUUCGAAUCAAUCCAACAGU		1742-1764
AD-1548660.1	CGUGAGCAGGUGCCAUUCCA		1796-1816	UGGAUUGGCACCCUCUCACGCA		1794-1816
AD-1548661.1	CCACGACUAGUUCAGUUGCUA		1814-1834	UAGCAACGAAACUAGUCUGGAA		1812-1834
AD-1548662.1	UUCAGUUGUUGUUCGUGCAA		1824-1844	UUGCAGCAACAAAGCAACUGAACU		1822-1844
AD-1548663.1	UCAGUUGUUGUUCGUGCACA		1825-1845	UGUGCAGCAACAAGCAACUGAAC		1823-1845
AD-1548664.1	AGUUGUUGUUCGUGCACAUA		1827-1847	UAUGTGACACGAACAAACUGA		1825-1847
AD-1548665.1	CAGAGGACUAAUACCAUUA		1984-2004	UGAATGGUAUUUAGUCCUCUGAU		1982-2004
AD-1548666.1	GACUAAAUACCAUUCUUA		1989-2009	UCAATGGAAUUGUUAUUA GUCCU		1987-2009
AD-1548667.1	CCAUCUUAUUGUUGUGCAGA		1998-2018	UCUGCACAACA AUUGGAAUGUA		1996-2018
AD-1548668.1	AUUCUUAUUGUUGUGCAGCUA		2000-2020	UAGCTGCACAAACAUGGAUUG		1998-2020
AD-1548669.1	UUCUUAUUGUUGUGCAGCUA		2001-2021	UCAGCUGCACAACA AUUGGAUUG		1999-2021
AD-1548670.1	CCAUUGUUGUGCAGCUGCUA		2003-2023	UAGCAGCUGCACAAACA AUUGGAA		2001-2023
AD-1548671.1	GCCACAGCUCUUCUGACAGAA		2120-2140	UUCUGUCAGAGGAGCUGUGGCUC		2118-2140
AD-1548672.1	AAGCCACAAGAUUACAAGAAA		2210-2230	UUUCTUGAAUUCUUGUGGCUUGU		2208-2230
AD-1548673.1	CCACAAGAUUACAAGAAAGGA		2213-2233	UCGUTUCUUGUAUUCUUGUGGCU		2211-2233
AD-1548674.1	AAGAUUACAAGAAACGGCUUA		2217-2237	UAAGCCGUUUCUUGUAUUCUUGU		2215-2237
AD-1548675.1	AUACAAGAAACGGCUUUCAA		2220-2240	UUGAAAGCCGUUUCUUGUAUUCU		2218-2240
AD-1548676.1	GGCUUUCAGUUGAGCUGACCA		2232-2252	UGGUCAGCUCAAACUGAAAGCCGU		2230-2252
AD-1548677.1	UGAGCUGACAGCUCUCUCUA		2242-2262	UAGAGAGAGCUGGUCAGCUCUAC		2240-2262
AD-1548678.1	GAGCCAAUUGGUUGGAUUGAA		2270-2290	UUCATUCCAAGCCAUUGGCUUG		2268-2290
AD-1548679.1	CUGAUUUUGACUUGAUUAUA		2295-2315	UAAUAUCAAAGUCCAAGAUACAGCA		2293-2315
AD-1548680.1	UGGUUUGAUACUGACCCUGUA		2540-2560	UUACAGGUCAGUAUCAAACCAGG		2538-2560
AD-1548681.1	UUUGAUACUGACCCUGUAAUA		2543-2563	UAUUTACAGGUCAGUAUCAAACC		2541-2563
AD-1548682.1	GGCUAUUUGUAAAUUCUGCCAA		2666-2686	UUGGCAGAUUACA AAUAGCCUA		2664-2686
AD-1548683.1	UUUCUGGUUGUUAUGUGAUCA		2743-2763	UGAUCAUAACAAACCAGAAUUC		2741-2763
AD-1548684.1	GAUCAUGUGUGGAAGUUAUA		2759-2779	UAAUAAUCCACACAUAGUACAC		2757-2779
AD-1548685.1	UAUAUCUAAAAGAGUAACAA		2813-2833	UUGUTACUCAUUUGAGUAUUAAG		2811-2833
AD-1548686.1	AUUGUCUGAACUUGCAUUGUA		2882-2902	UACAAUACAAGUUCAGACAAUAC		2880-2902
AD-1548687.1	CAGAAAGUGCCUGACACACUA		2951-2971	UAGUGUGUCAGGCACUUCUUGAG		2949-2971
AD-1548688.1	GAAAGUGCCUGACACACUAAA		2953-2973	UUUAGUGUCAGGCACUUCUUG		2951-2973
AD-1548689.1	GCCUGACACAUACCAAGCA		2959-2979	UGCUTGGUUAAGUGUCAGGCAC		2957-2979
AD-1548690.1	UGGGAACAAUUGAAGUAAACA		2990-3010	UGUUTACUUA AUUGUCCCAUA		2988-3010

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1548691.1	AUGGAUCACAGAUAGGAAUUA		3093-3113	UAAUTCCAUCUUGUGAUCCAUC		3091-3113
AD-1548692.1	UUUAUCAAACCCUAGCCUUGA		3111-3131	UCAAGGCUAGGGUUUGAUAAUU		3109-3131
AD-1548693.1	UAUCUGUAAUGGUACUGACUA		3164-3184	UAGUCAGUACCAUUACAGAUUU		3162-3184
AD-1548694.1	UUGCUUGCUUUUGAAGUAGCUA		3184-3204	UAGCTACUUCAAAGCAAGCAAAG		3182-3204
AD-1548695.1	AGUGUUAAGUUUAGUGAAUA		3257-3277	UAUUCACUUAACUUAAACACUAC		3255-3277
AD-1548696.1	UGUUAAGUUUAGUGAAUACA		3259-3279	UGUATUCACUUAACUUAAACACU		3257-3279
AD-1548697.1	GUAAUGGUGUAGAACACUAAA		3311-3331	UUUAGUGUUCUACACCAUUAUC		3309-3331
AD-1548698.1	AAUGGUGUAGAACACUAAUUA		3313-3333	UAAUTAGUUCUACACCAUUAUC		3311-3333
AD-1548699.1	CUAAUUCAUAAUCACUCUAAA		3327-3347	UUUAGAGUGAUUAUGAAUUAGUG		3325-3347
AD-1548700.1	UUUGGGAUAUGUAUGGGUAGA		3489-3509	UCUACCCAUACAUUCCCAAUA		3487-3509
AD-1548701.1	GGUAAAUCAGUAAGAGGUGA		3508-3528	UCACCCUUAACUGAUUUACCCUA		3506-3528
AD-1548702.1	GUAAAUACAGUAAGAGGUGUUA		3510-3530	UAACACCCUUAACUGAUUUACCC		3508-3530
AD-1548703.1	UAAAUACAGUAAGAGGUGUUA		3511-3531	UUAAACCCUUAACUGAUUUACC		3509-3531
AD-1548704.1	AAUCAGUAAAGAGGUGUUAUUA		3513-3533	UAAUAAACCCUUAACUGAUUUUA		3511-3533

[0948]

[표 3]

CTNNB1의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548365.1	gssgggggUAFUfUfGfaaguuuacscsa		VPuGfudAu(Agn)uucuaAfuAfccucscsg		CUGAGGGU AUUUUGAAGUAUACCA	
AD-1548366.1	gssgggggUAFUfGfaguuuacscsa		VPudGudAudAuuuCdAafuacucscscsg		CUGAGGGU AUUUUGAAGUAUACCA	
AD-1548367.1	gsgsguuUfUfGfAfafguuuacscsa		VPuAfuudGud(Agn)uucuaAfaAfuacucsc		GAGGU AUUUUGAAGUAUACCAUA	
AD-1548368.1	gsgsuuuUfUfGfAfafguuuacscsa		VPuUfauudGud(Agn)uucuaCfaAfaucscscu		AGGU AUUUUGAAGUAUACCAUAC	
AD-1548369.1	usuuugaaGfUfAfafccuuaacscsa		VPuGfudAud(Agn)uuguuAfaUfuaaasusa		UAUUUGAAGUAUACCAUAACAACU	
AD-1548370.1	usuuugaaGfUfAfafccuuaacscsa		VPuAfuudTg(Tgn)uuguuUfaCfuuaaasusu		AUUUGAAGUAUACCAUACAAACUG	
AD-1548371.1	usgggacaAfuGfGfCfuacuaagscsa		VPuGfudTg(Agn)uuguuAfuUfgucscsg		CGUGGACA AUGGCUACUCAGGCU	
AD-1548372.1	gsscaauugGfUfAfaucuaagcscsa		VPudCagdTg(Tgn)uuguuAfuCfuauugcscsa		UGGACA AUGGCUACUCAGGCUA	
AD-1548373.1	ascsaaugGfUfAfaucuaagcscsa		VPuUfcaudG(Tgn)uuguuAfaCfuauugcscsa		GGACA AUGGCUACUCAGGCUA	
AD-1548374.1	asagcuguuUfUfGfauuguuugscsa		VPudCaadCudCcaudAaAfaucagcscsa		UCAAGCUG AUUUUGAUGGAGUUGG	
AD-1548375.1	asgscuguuUfGfAfauguuuugscsa		VPudCcaadCudCcaudCaaAfaucagcscsa		CAAGCUG AUUUUGAUGGAGUUGGA	
AD-1548376.1	csuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPuUfudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		CUCUUCUCUGAGUGUAAGGC	
AD-1548377.1	csuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPuUfudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		CUCAGUCCUUCACUCACAAGAACAA	
AD-1548378.1	csuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPudCuadCudTg(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		UCCUUCACUCAAGAACAAAGUAGC	
AD-1548379.1	csuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPudCagdTg(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		UUCACUCAAGAACAAAGUAGCUGA	
AD-1548380.1	gssuagcuGfUfAfauguuuugscsa		VPuUfudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		AAGUAGCUGAUUUUGAUGGACAG	
AD-1548381.1	asuuuugGfUfAfauguuuugscsa		VPuAfuudG(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		AUAUUUGAUGGACAGUAUGGAAUG	
AD-1548382.1	asuuuugGfUfAfauguuuugscsa		VPudAgcdTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		ACAGUAGCAUGACUCAGGCUA	
AD-1548383.1	gssuagcuGfUfAfauguuuugscsa		VPuUfudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		AGGUAGCUGAUUUUGAUGGACAG	
AD-1548384.1	ascsaaugGfUfAfauguuuugscsa		VPudCagdTg(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		GUACGAGCUGAUUUUGAUGGACAG	
AD-1548385.1	usuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPudAuudTadAuuuCdAfaGfgagcscsa		UAUUUGAUGGACAGUAUAGAGAG	
AD-1548386.1	usuuuucuuGfAfauguuuugscsa		VPuUfcaudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		UGUUCUCCUGAGAGUAUAGAGAG	
AD-1548387.1	asgsaagGfUfAfauguuuugscsa		VPuGfudTc(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		UUAUGAUGAGGGAUGGAGAUCCC	
AD-1548388.1	csuuuucuuGfUfAfauguuuugscsa		VPudGadAudTg(Tgn)uuguuAfaGfgagcscsa		UGCUGCUCAUUCCCAUUAUAGUCC	

이종체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548389.1	ascsaucAfcAfcGfAfugcugaascsa		VPuGfuudTc(Agn)gcacucGfuGfuaugususc		GAACCAUCACAGAGUGCUGAAACA	
AD-1548390.1	csasucacAfGfAfUfGfcugaacacusa		VPuAfugdTc(Tgn)gcagcauCfGfugaugsgsu		ACCAUCACAGAGUGCUGAAACAUG	
AD-1548391.1	csasucacagAfUfGfcugaacacusa		VPudAugd TudTcagcdAucfugugaugsgsu		ACCAUCACAGAGUGCUGAAACAUG	
AD-1548392.1	asusgcugAfAfcAfCfAfugcaguugususa		VPuAfcdAc(Tgn)gcaguuUfucfagcauscu		AGAUGCUGAAACAUGCAGUUGUA	
AD-1548393.1	asusgcugaaAfCfAfugcaguugususa		VPudAcadAcTgcandGufufagcauscu		AGAUGCUGAAACAUGCAGUUGUA	
AD-1548394.1	ascsaucAfGfUfGfuaacuuugusasa		VPuUfcdAg(Tgn)juuaaaCfuGfcaugususu		AAACAUGCAGUUGUAAAACUUGAU	
AD-1548395.1	asusgcagUfuGfUfAfacuuugususa		VPuAfudCa(Agn)guuuacAfcfugeausgsu		ACAUGCAGUUGUAAAACUUGUA	
AD-1548396.1	asusgcaguuGfUfAfacuuugususa		VPudAaudCadAguuudAcAfacugcausgsu		ACAUGCAGUUGUAAAACUUGUA	
AD-1548397.1	ascsgugcAfAfcUfCfCfcugaucugusasa		VPuUfcdGu(Tgn)gcagggaUfuGfcaugsgsu		ACACGUGCAAUCCCGUGAACUGAC	
AD-1548398.1	usgscauCfcUfGfuaucugacacusa		VPuUfugdTc(Agn)guuucngGfGfuaugcascsg		CGUGCAAUCCCGUGAACUGACAAA	
AD-1548399.1	gsasccagGfuGfGfUfGfuaauuasasa		VPuUfuudTu(Agn)jaeaceAfCcfugcuscscu		AGGACCAGGUGGUGGUUAAUAAAG	
AD-1548400.1	gsasccagguGfGfUfGfuaauuasasa		VPudTuudTudAaacadCcAfcuugguscscu		AGGACCAGGUGGUGGUUAAUAAAG	
AD-1548401.1	csasagggugUfGfGfuaauuaggsa		VPudCeudTadTuaacdCaCfcuugguscscu		GACCAGGUGGUGGUUAAUAAAGGC	
AD-1548402.1	gsusuaauAfAfcGfCfUfGcaguuausasa		VPuAfudAc(Tgn)gcagccUfuAfuuaesasa		UGGUUAAUAAAGGUGCAGUUAUG	
AD-1548403.1	csasucagAfUfGfUfGfuaucuausasa		VPuAfudGc(Agn)jaeaccAfuCfugaugsgsg		CUCCUCAGAGUGGUGUGCUAUU	
AD-1548404.1	uscsaagugUfGfUfGfuaucuausasa		VPudCaadTadGcagadCaCfcaucugsgsg		CCUCAGAGUGGUGUGUGCUAUUUGU	
AD-1548405.1	asgsauggUfGfUfCfUfGfuaauugusasa		VPuUfcdAa(Tgn)jaecagaCfAcfcaucugsa		UCAGAUGGUGUGUGCUAUUUGUAC	
AD-1548406.1	asgsauggugUfCfUfGfuaauugusasa		VPudTacdAadTagcadCacfcaucugsa		UCAGAUGGUGUGUGCUAUUUGUAC	
AD-1548407.1	ascsguacCfaUfGfCfagaauacacasa		VPuUfugdTa(Tgn)ucugcaUfGfuaugusasc		GUACGUACCAUGCAGAAUACAAA	
AD-1548408.1	ascsguaaccaUfGfCfagaauacacasa		VPudTugdTaTucugdCaUfGfuaugusasc		GUACGUACCAUGCAGAAUACAAA	
AD-1548409.1	csgsuaacAfUfGfCfAfgaauacacasa		VPuUfuudGu(Agn)uucugeAfuGfuaugusasa		UACGUACCAUGCAGAAUACAAA	
AD-1548410.1	gsuasccaUfGfCfAfGfuaucuausasa		VPuAfudTg(Tgn)juuuegCfaUfGfuaugsgsu		ACGUACCAUGCAGAAUACAAAUG	
AD-1548411.1	usascuagcAfGfAfuaucuauggsa		VPudCaudTudGuuudCufcfaugguascsg		CGUACCAUGCAGAAUACAAAUGA	
AD-1548412.1	ascscuagcaGfAfAfuaucuauggsasa		VPudTcadTudTguudTcUfGfuauggsasc		GUACCAUGCAGAAUACAAAUGAU	
AD-1548413.1	csasugcagAfAfUfuaucuauggsasa		VPudAucdAudTugudTucfugauggsusa		UACCAUGCAGAAUACAAAUGAUG	
AD-1548414.1	csasugcagaAfUfAfcaauugausgsa		VPudCaudCadTuugudAufcfaugguugsgsu		ACCAUGCAGAAUACAAAUGAUGU	
AD-1548415.1	asusgcagAfAfcUfAfCfuaugausgsusa		VPuAfcdTc(Agn)juuuguaUfuCfugaugsgsg		CCAUGCAGAAUACAAAUGAUGUA	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548416.1	gscsagaauaCfAfAfauagauugagsa		VPudCuaCdCadTcauudTgUfauucugcsasu		AUGCAGAAUACAAAUAGUUGAGA	
AD-1548417.1	csasgaauAfCfAfAfufgagugaggsa		VPuUfucdAc(Agn)ucauuuGfuAfauucgcsa		UGCAGAAUACAAAUAGUUGAGA	
AD-1548418.1	usgsaunguagAfAfAfagcucugususa		VPudAacdGadGcugudTuCfuacauususu		AAUGAUGUAGAAACAGCUCUUG	
AD-1548419.1	gsasuguaagAfAfCfagcucuggsa		VPudCaadCgdAgcugdTuUfcauacusa		AUGAUGUAGAAACAGCUCUUGU	
AD-1548420.1	ascsuggecaUfCfUfuaagucugsa		VPudCagdAcdTuaadGaUfagcagusa		UUAUUGGCAUCUUUAAGUCUGG	
AD-1548421.1	csusggecauUfUfUfuaagucuggsa		VPudCcadGadCuaadAgAfuggecagusa		UACUGGCCAUCUUUAAGUCUGGA	
AD-1548422.1	usgsgecaUfCfUfUfuaagucuggsa		VPuUfecdAg(Agn)cuuaaGfAfUfagcagusu		ACUGGCCAUCUUUAAGUCUGGAG	
AD-1548423.1	gsgecauucUfUfAfagucuggsa		VPudCucdCadGacuudAaAfagugcgsa		CUGGCCAUCUUUAAGUCUGGAGG	
AD-1548424.1	gscscauucUfAfAfagucuggsa		VPudCeadCedAgacuudTaAfagugcgsa		UGGCCAUCUUUAAGUCUGGAGGC	
AD-1548425.1	usgsuucacCfAfGfuggaucugsa		VPudCagdAadTccadTgGfugaucgsa		CUUGGUUACACAGUGGUAUCUGU	
AD-1548426.1	ascscauggeAfUfUfugugugususa		VPudAcadAcadAcagadAuCfcaucuggsa		UCACGAGUGUAUCUGUGUUGU	
AD-1548427.1	asusggecaGfuGfCfGfuaagcuggsa		VPuCfcaadGc(Tgn)aaagcAfCfagcagusa		AAUUGGCAGUGGUAUCUGUGGU	
AD-1548428.1	asusggecauGfCfGfuaagcuggsa		VPudCcadGcdTaaadGcAfagcagusa		AAUUGGCAGUGGUAUCUGUGGU	
AD-1548429.1	usuggecuUfGfUfCfuaaagcusa		VPuUfugdTu(Tgn)guuagCfAfagcagusa		GGUUGCCUUGCUCACAAACAA	
AD-1548430.1	usgsccuugCfUfAfuaaagcusa		VPudTugdTu(Tgn)guuagCfAfagcagusa		GUUGCCUUGCUCACAAACAA	
AD-1548431.1	usgsccuugGfCfUfCfuaaagcusa		VPuUfugdTu(Tgn)guuagCfAfagcagusa		GUUGCCUUGCUCACAAACAA	
AD-1548432.1	gscscuugCfUfCfAfAfuaaagcusa		VPuUfugdTu(Tgn)guuagCfAfagcagusa		UUGCCUUGCUCACAAACAA	
AD-1548433.1	ususaauucUfUfGfGfuaaagcusa		VPudCgudAadTagecdAaGfaaauaasasa		UGUUAUUUCUUGGCUAUUACGA	
AD-1548434.1	asuscuuugCfUfAfuaagcagusa		VPudCugdTedGuaadAgCfcaagusa		AAUUCUUGGCUAUUACGACGA	
AD-1548435.1	gsgecuauUfAfCfGfAfagcugcsa		VPuGfgedAg(Tgn)cuugCfUfuaagcusa		UUGGCUAUUACGACAGACUGCCU	
AD-1548436.1	usascgacAfGfAfCfUfagcucusa		VPuUfugdGa(Agn)ggcagCfUfagcucusa		AUUACGACAGACUGCCUUAUU	
AD-1548437.1	csusuaaguaAfAfUfuaagcagusa		VPudCeadCadTuaadTuUfcauuaagcusa		AGCUUUAAGUAAUUAUUAUGAGGA	
AD-1548438.1	usasiaaugGfGfAfCfuaaagcusa		VPudAagdTaadTagecdCfUfcauuaagcusa		AAUUAUUAUGAGGACCUUAUU	
AD-1548439.1	asgsccuugUfGfAfAfagcagcusa		VPuAfagdCu(Tgn)gcauucCfAfagcagcusa		GAAGCUGGUGGAAUGCAAGCUUU	
AD-1548440.1	csasgaucacAfGfUfcaagcucusa		VPudAagdAcadGuaadCuUfagcagcusa		GACAGAUCCAAGUCAACGUCUUG	
AD-1548441.1	cscsaa guCfAfCfGfuaagcusa		VPuUfagdAc(Agn)gagcuUfGfagcagcusa		AUCCAAGUCAACGUCUUGUUCAG	
AD-1548442.1	cscsaa gucaAfCfGfuaagcusa		VPudTgadAcadAagadGuUfagcagcusa		AUCCAAGUCAACGUCUUGUUCAG	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548443.1	asgsaaacGfuCTUfUfuggacucscsa		VPuGfagdAg(Tgn)ccnaagAfcAfgnuucgsa		UCAGAACUGUCUUGGACUCUCA	
AD-1548444.1	csusuucaGfaUfGfCfugcaacuasasa		VPuUfuadGfu(Tgn)gcagcaUfcUfgaaggsa		AUCUUUCAGAGUGUGUGCAACUAAA	
AD-1548445.1	uscsagauGfcUfGfCfaacuaacsasa		VPuUfgudTu(Agn)guugcaGfcAfucugasasa		UUUCAGAUUCUGCAACUAAACAG	
AD-1548446.1	gsasugcuGfcAfcAfcfuaaacaggsasa		VPuUfcdTg(Tgn)huuaguuGfcAfgcaucsg		CAGAUUCUGCAACUAAACAGGAA	
AD-1548447.1	csusgcacuuAfaAfcaggaaggsasa		VPudCcedTudCcuudTuAfguugcscsa		UGCUGCAACUAAACAGGAAAGGGA	
AD-1548448.1	gsasagggAfuGfGfAfaagucuccsusa		VPuAfagdgAg(Agn)ccuuccAfucfuccuucsu		AGGAAGGAUUGGAAGGUCUCUU	
AD-1548449.1	csusucugGfgUfUfCfagauaasusa		VPuAfuaadTc(Agn)ucugaaCfcCfagaggsu		AGCUUCUGGGUUCAGAGUAAUA	
AD-1548450.1	cscsugugcaGfCfUfaggauucususa		VPudAagdAadTuccadGcUfgcacaggsu		CACCUUGCAGGUGGAAUUCUUU	
AD-1548451.1	usgsugcagcUfGfGfauuucuuusasa		VPudGaadAgdAauudCaGfugcagcagsg		CCUGGACGUGGAAUUCUUUCU	
AD-1548452.1	asasuuuUfuCfUfAfcuucacusa		VPuAfagdTg(Agn)gguuagAfaAfgaauisc		GGAUUCUUUCUAAACCCUCACUUG	
AD-1548453.1	ususcuuuAfaCfCfucacuuugscsa		VPudGcadAgdTgagdTgAfgaagaausu		AAUUCUUUCUAAACCCUCACUUGCA	
AD-1548454.1	csusuuuAfaCfCfUfcauuugcasasa		VPuUfugdCa(Agn)guuggdUfuAfgaagsasa		UUCUUUCUAAACCCUCACUUGCAAU	
AD-1548455.1	ususucaAfcCfUfCfucugcaasusa		VPuAfuaadGc(Agn)agugagGfuUfgaaggsa		UUCUUUAACCCUCACUUGCAAUA	
AD-1548456.1	csusacccuAfcCfUfugcauuasusa		VPudAauudAadTgcaadGuGfagguuaggsa		UUCUAAACCCUCACUUGCAAUAUUA	
AD-1548457.1	usasaccuacCfUfUfagcauuasusa		VPudAaadTadTugcadAgUfgagguuaggsa		UCUAAACCCUCACUUGCAAUAUUA	
AD-1548458.1	asasccuacUfUfGfcauuuuasusa		VPudTaadTudAuuudCaGfugagguuaggsa		CUAAACCCUCACUUGCAAUAUUAU	
AD-1548459.1	ascscuacuuUfGfCfauuuuuasusa		VPudAaadAadTuuudCaAfgugagguuaggsa		UAACCCUCACUUGCAAUAUUAUA	
AD-1548460.1	cscsucacuuGfCfAfauuuuuasusa		VPudTaudAadTuuudGcAfgugagguuaggsa		AACCCUCACUUGCAAUAUUAUA	
AD-1548461.1	csuscauuUfgCfAfafauuuuuasusa		VPuUfuadTa(Agn)uuuungCfaAfgugaggsu		ACCUCACUUGCAAUAUUAUAAG	
AD-1548462.1	csuscauuugCfAfafauuuuuasusa		VPudTuaadTadAuuudTgCfagugaggsu		ACCUCACUUGCAAUAUUAUAAG	
AD-1548463.1	uscscuuugCfAfafauuuuuaggsa		VPudCuudAadAuuudTuGfcaugaggsu		CCUCACUUGCAAUAUUAUAAGA	
AD-1548464.1	csascuugcaAUfAfauuuuuaggsa		VPudTcuudTadTuuudAuUfgcaugaggsu		CUCACUUGCAAUAUUAUAAGA	
AD-1548465.1	csasagugGfgUfGfGfuaauaggsasa		VPuGfcdTc(Tgn)uuuacacCfcUcuugsc		GCCAAAGUGGGUGGUAUAGAGGCU	
AD-1548466.1	gscsucuuGfuGfCfGfuaucugcscsa		VPuAfagdgAc(Agn)guagcAfcAfgagcscsu		AGGCUCUUGGUGGUAUAGAGGCU	
AD-1548467.1	cscsugccuuCfUfGfugcucucsgsa		VPudCgadAgdAgedAgAfgcagcscsu		AGCCUGCCAUUCUGGUCUUCGCU	
AD-1548468.1	csusgccauCfUfGfUfgcucucsgsa		VPudAegdAadGagcadCaGfauugcaggsu		GCCUGGCAUCUGGUCUUCUGUC	
AD-1548469.1	usgscauucGfUfGfucucucsgsa		VPudGacdGadAagedAcAfgauugcaggsu		CCUGCCAUUCUGGUCUUCUGUCA	

이종체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548470.1	gscscaucugUfGfCfucucugcusa		VPudTgaadCgdAagadCaCfagauagcsasg		CUGCCAUCUGUGGUCUCUUCGUCUAU	
AD-1548471.1	cscscaucugUfGfCfucucugcusa		VPudAugdAcdAagadGcAfcaagugscsa		UGCCAUCUGUGGUCUCUUCGUCUAUC	
AD-1548472.1	asuscuuguGfCfUfCfUfucucucusa		VPuAfgaadT(Agn)cgauagaGfCfcaagugsg		CCAUCUGUGGUCUCUUCGUCUAUCUG	
AD-1548473.1	uscsugugcuCfUfUfCfUfucucucusa		VPudCagdaAudGacagadAgAfgeacagagsg		CAUCUGUGGUCUCUUCGUCUAUCUGA	
AD-1548474.1	csusugugcUfCfUfCfUfucucucusa		VPuUfcaadGaa(Tgn)gacgaGfAgfcaagcusa		AUCUGUGGUCUCUUCGUCUAUCUGAC	
AD-1548475.1	uscsugugcuCfUfCfUfCfUfucucucusa		VPuGfuedAg(Agn)ugacgaAfAgfcaagcusa		UCUGUGGUCUCUUCGUCUAUCUGACC	
AD-1548476.1	usgsagcuAfCfCfAfCfUfUfUfggucusa		VPuUfcaadCe(Agn)caacugGfUaUfucucusa		UAUGGACUAACACAGUUGGUGUUA	
AD-1548477.1	gsascuaccagGfUfUfUfggucucusa		VPudCuudAadCcaadAeUfUfguagcusa		UGGACUACCAAGUUGGUGUUAAGC	
AD-1548478.1	usgsugguUfAfAfGfCfucucucusa		VPuGfuedGaa(Agn)agagcuUfUaUfcaucusa		GUUGUGGUUAAGCUCUUAACACC	
AD-1548479.1	gsasuaaagGcUfUfUfUfggucucusa		VPudAucdCadAagadAgCfucucucusa		CUGAUAAAGGCUACUGUUGGAUUC	
AD-1548480.1	asusaaagGfCfUfAfCfUfUfggucusa		VPuAfauddCc(Agn)acagaaGfCfucucucusa		UGAUAAAGGCUACUGUUGGAUUC	
AD-1548481.1	asusaaagGcUfAfCfUfUfggucusa		VPudAauddCcAacagdTaaGfucucucusa		UGAUAAAGGCUACUGUUGGAUUC	
AD-1548482.1	asasggcuAfCfUfGfUfUfggucucusa		VPuAfuedAa(Tgn)ccaacGfUaUfucucusa		UAAAGGCUACUGUUGGAUUCGAUUC	
AD-1548483.1	asasggcuUfCfUfGfUfUfggucucusa		VPudAucdAadTcaadCaGfucucucusa		UAAAGGCUACUGUUGGAUUCGAUUC	
AD-1548484.1	asgsgecuUfUfUfUfggucucusa		VPudAauddCadAucadAeAfUgucucusa		AAAGGCUACUGUUGGAUUCGAUUC	
AD-1548485.1	gsgecuUfUfUfUfUfUfggucucusa		VPuGfaadTe(Agn)aucaacGfUfUgucucusa		AAGGCUACUGUUGGAUUCGAUUCG	
AD-1548486.1	gsasuaucguUfGfCfUfUfggucucusa		VPudCagdaAudCaaucdCaAfcaagugcusa		AGGCUACUGUUGGAUUCGAUUCGA	
AD-1548487.1	csusacuguuGfGfAfUfUfggucucusa		VPudTegdaAadTcaadCcAfcaagugcusa		GGCUACUGUUGGAUUCGAUUCGAA	
AD-1548488.1	usascuuguuGfAfUfUfggucucusa		VPudTucdGadAuaadTcCfcaagugcusa		GCUAUCUGUUGGAUUCGAUUCGAAA	
AD-1548489.1	ascstuguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPudTuudCgdAaauddAaCfcaagugcusa		CUACUGUUGGAUUCGAUUCGAAA	
AD-1548490.1	csusguguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPudAuudTcdGaaucdAaUfcaagugcusa		UACUGUUGGAUUCGAUUCGAAAUC	
AD-1548491.1	gsusuguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPudAgadTudTgaadTcAfcaagugcusa		CUGUUGGAUUCGAUUCGAAAUCUUC	
AD-1548492.1	gsusuguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPuAfgaadTudTgaaucAfUfcaagugcusa		CUGUUGGAUUCGAUUCGAAAUCUUC	
AD-1548493.1	usuguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPudAagdaAudTucgadAaCfcaagugcusa		UGUUGGAUUCGAUUCGAAAUCUUC	
AD-1548494.1	gsasuuGfAfUfUfUfggucucusa		VPuGfcaadAg(Agn)uuucaAfUfcaagugcusa		UUGGAUUCGAUUCGAAAUCUUGCC	
AD-1548495.1	gsasuuGfAfUfUfUfggucucusa		VPudGadAgdaAuucdGaAfcaagugcusa		UUGGAUUCGAUUCGAAAUCUUGCC	
AD-1548496.1	usuguuGfAfUfUfUfggucucusa		VPuAfgedGc(Agn)agaauCfUfcaagugcusa		GAUUGAUUCGAAAUCUUGGCCUUC	

[0953]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548497.1	asusuccaCtgAfcTufaguuacagusa		VPuAfaedT(Agn)acuaugCfGufggauusgsg		CCAUUCCACGACUAGUUCACAGUUG	
AD-1548498.1	cscsacgaauAfcTufucaguuugcsusa		VPudAgedAadCugandCuAfgueguggsasa		UUCCACGACUAGUUCAGUUGCUU	
AD-1548499.1	ususcaguuGcfTufufguguegcsasa		VPudTgedAedGaaandAgCfuaugaa scsu		AGUUCAGUUGUUGUUGUGGAC	
AD-1548500.1	gsgsacacagCfAfcfcauuuugusgsa		VPudCaedAadAuuagcdTgc fufuguecsesa		UGGGACACAGCAGCAAGAAUUGUGG	
AD-1548501.1	asusccuaGfcUfcTcfGfggaguuucsasa		VPuUfgedAac(Agn)uuccgagGfcUfaggaugssu		ACAUCCUAGUCUGGGAGUUGUAC	
AD-1548502.1	asgscuueGfGfAfcUfcfuaacacscsa		VPuGfgedTg(Tgn)gaacaucfCfgaugcsasg		CUAGCUCGGGAUGUUCACAAACCG	
AD-1548503.1	gsasuguucaCfAfcfegaauugcsusa		VPudAcadAadTegudTgUfgaacuaescsc		GGGAUGUUCACCAACCGAAUUGUU	
AD-1548504.1	usascuagAfgGfAfcfuaauaccsasa		VPuUfgedTa(Tgn)uuagucfCfufugua sasc		GUUUCAGAGGACUAUUAUACCAU	
AD-1548505.1	asusca gAfgGfAfcTufuaauaccasusa		VPuAfuGdGu(Agn)uuuagCfCfuegusasa		UUAUCAGAGGACUAUUAUACCAU	
AD-1548506.1	uscsagagGfAfcTufAfaauaccasusa		VPuAfaudGg(Tgn)uuuagUfcCfuegusasa		UAUCAGAGGACUAAAUAACCAUUC	
AD-1548507.1	gsasggacUfaAfaUfuaacauccsasa		VPuUfgedAac(Tgn)gguaauUfaGfuecucsusg		CAGAGGACUAAUACCAUUCCAU	
AD-1548508.1	gsasggacuaAfaUfuaacauccsasa		VPudTgedAadTgguadTufUfagucucsusg		CAGAGGACUAAUACCAUUCCAU	
AD-1548509.1	gsgsacuaaaUfafcfcauuecaususa		VPudAaadGgdAauagdTafuuaugucscsc		GAGGACUAAUACCAUUCCAUUG	
AD-1548510.1	ascsuauuaCfCfAfcuuecauugcsusa		VPudAcadAadGgaandGgUfauuuagucscsc		GGACUAAUACCAUUCCAUUGU	
AD-1548511.1	csusaaauacCfAfcfuaacauugcsusa		VPudAaadAadTggandTgGfuuuuuagusc		GACUAAUACCAUUCCAUUGU	
AD-1548512.1	usasaauaccAfUfcfcauugcsusa		VPudAaadCadAuggadAuGfguuuuuagssu		ACUAAAUACCAUUCCAUUGUUG	
AD-1548513.1	asasaauaccaUfUfcfcauuguuusgsa		VPudCaadAadAauagdTaaUfgguaauuagssg		CUAAAUACCAUUCCAUUGUUGU	
AD-1548514.1	asasaaccauUfcCfcauuguuuugcsusa		VPudAcadAadCaauagdTgaAfuguaauususa		UAAAUACCAUUCCAUUGUUGUG	
AD-1548515.1	asusacauuuCfCfAfcuuguuuugcsusa		VPudCaedAadCaauandGgAfauuguaususu		AAAUACCAUUCCAUUGUUGUGC	
AD-1548515.2	asusacauuuCfCfAfcuuguuuugcsusa		VPudCaedAadCaauandGgAfauuguaususu		AAAUACCAUUCCAUUGUUGUGC	
AD-1548516.1	usasecauuCfAfcfuauguuugcsusa		VPudGeadCadAacaadTgGfauugguasusu		AAUACCAUUCCAUUGUUGUGCA	
AD-1548517.1	ascecauuCfAfcfuauguuugcsusa		VPudTgedAadAacaadAuGfgaauugguasusu		AUACCAUUCCAUUGUUGUGCAG	
AD-1548518.1	ascecauuCfCfAfcfuauguuugcsusa		VPuUfgedAc(Agn)aaacaucfGfAfaugguasusu		AUACCAUUCCAUUGUUGUGCAG	
AD-1548519.1	cscsaaucuaUfUfcfuauguuugcsusa		VPudCugdCadCaandAaUfggauuggsusa		UACCAUUCCAUUGUUGUGGAGC	
AD-1548520.1	csasuuCfAfuUfGfufuuguuugcsusa		VPuGfcaudGc(Agn)caacaAfufgfaugsgsu		ACCAUUCCAUUGUUGUGGAGCU	
AD-1548521.1	uscecauuGfufUfGfufuuguuugcsusa		VPuGfcaudGc(Tgn)geacaAfcafauggsasusu		AUUCCAUUGUUGUGGAGCUGCU	
AD-1548522.1	gsusuuugGcAfcGfCfuauguuuauususa		VPudAaadAadAagcaadCuGfcaacaacsasa		UUGUUGUGGAGCUGCUUUAUUC	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548523.1	csusccucugAfcTfAfcgaguuacusa		VPuAagdTadAacudGuCfagagagagcsu		AGUCCUCUGACAGAGUUACUUC	
AD-1548524.1	gsasca gaGfuUfAfcfucacucusa		VPuUfagdAga(Tgn)gaagaaAfcUfcugucasg		CUGACAGAGUUACUUCACUCUAG	
AD-1548525.1	agsauuacUfuCfAfcfucugagusa		VPuAfuudCc(Tgn)agagugAfaGfuuaucsu		AGAUUACUUCACUCUAGGAUUG	
AD-1548526.1	gsasggacAfaGfcfCfucaguuusa		VPuUfaadTc(Tgn)uguggcUfufGfucucasg		CUGAGGACAAAGCCACAAGAUUAC	
AD-1548527.1	csascaagauUfAfcfaagaaagsgsa		VPudCegdTu dTcuugdTaAfcuugugsgsc		GCCACAAGAUUACAAAGAAACGGC	
AD-1548528.1	ascsaa gaaUfAfcfagaacggscsa		VPudGcedGu dTucudGuAfcuucugugsg		CCAACAAGUUACAAGAAACGGCU	
AD-1548529.1	csasagaaUfAfcfagaacggscusa		VPuAgedCgdTucudTgUfaucucugsg		CACAAGAUUACAAGAAACGGCUU	
AD-1548530.1	asasga uacAfaGfagaacggscusa		VPuAagdCcdGuuudTgUfaucucugsgu		ACAAGAUUACAAGAAACGGCUU	
AD-1548531.1	ususc aagaAfaTCfgcucucagsga		VPudCugdAadAagcgdTUfucuguaasusc		GAUUAACAAGAAACGGCUUUCAGU	
AD-1548532.1	usascaagaaAfcfGfgcucucagsga		VPuAacdGu dAagcdGuUfucuguaasasu		AUUAACAAGAAACGGCUUUCAGU	
AD-1548533.1	asasac ggCfuUfCfaguuagsgusa		VPuAfgcdTc(Agn)acugaaAfgCfcgucuu scsu		AGAAAACGGCUUUCAGUUGAGCUG	
AD-1548534.1	gscsuuacAfgUfUGfagucagaccsa		VPuUfggdTc(Agn)gcuaaCfuGfaagcsesg		CGGCUUUCAGUUGAGCUGACCAG	
AD-1548535.1	csusggacUfGfAfuauugugscsa		VPudCeadCcdAauudCaAfgucaggsasu		AUCUUGGACUUGAUUUGUGGCC	
AD-1548536.1	usasuacCfaGfGfAfuauucuaagsga		VPuUfuudGg(Agn)ucuaacUfgGfcguaasusc		GAUAUCGCCAGGAUGAUCCUAGC	
AD-1548537.1	csasccacCfcUfGfGfugcugacusa		VPuUfagdTc(Agn)gcaccAfgGfugugugsgsc		GCCACCACCCUGUGUGCUGACU	
AD-1548538.1	asusca gcuGfCfCfugguuagusa		VPuAuedAadAacagdGcCfagcuguausug		CAAUACAGCUGGCCUGGUUUGAU	
AD-1548539.1	uscsagcuGfgCfCfUfgguuagusa		VPuUfuudCa(Agn)accagCfcAfgcuguausu		AAUACGUGGCCUGGUUUGAUAC	
AD-1548540.1	uscsagcuGgCfCfUfgguuagusa		VPuUfuudCadAaccdGgcCfagcuguausu		AUACGUGGCCUGGUUUGAUAC	
AD-1548541.1	csusggccUfgGfUfUfugaaucugsa		VPuUfuudGu(Agn)ucuaacCfaGfaccagscsu		AGCUGGCCUGGUUUGAUACUGAC	
AD-1548542.1	csusguaaauCfaUfuccuuagsgusa		VPudAccdTadAagagdTgAfuuaacagsgsu		ACCUGUAAAUCAUCCUUAAGGUA	
AD-1548543.1	usgsuaaauCfaUfuccuuagsgusa		VPuUfuudCu dAagagdAuGfuuaacagsg		CCUGUAAAUCAUCCUUAAGGUA	
AD-1548544.1	asasagacuuGfGfUfugguagsgusa		VPuAacdCu dAaccdCcaAfgucuuu scsu		AGAAAGAUUGGUUGUAGGUG	
AD-1548545.1	ascsuuugAfaAfgGfGfagugucusa		VPuAfuagdAc(Agn)ucuaacUfuCfaagusa su		AUACUUGAAAGGAGAUUCUUG	
AD-1548546.1	ascsuuu gaaAfgGfGfagugucusa		VPuAagdAc dAaccdCuUfcaagusa su		AUACUUGAAAGGAGAUUCUUG	
AD-1548547.1	ususcucagaUfUfUfugguuagusa		VPuAacdAadCagadAaUfcugagaa scsa		UGUUCUCAGAUUUCUGGUGUUA	
AD-1548548.1	uscsuacagAfuUfUfCfugguuagusa		VPuUfuadCa(Agn)ccagaaAfuCfuga gaa sc		GUUCUCAGAUUUCUGGUGUUAU	
AD-1548549.1	uscsuacagauUfUfCfugguuagusa		VPuUfuadCadAacagdAuAfuugagaa sc		GUUCUCAGAUUUCUGGUGUUAU	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548550.1	csusca gaaUUFCTUfgguuguausasa		VPudAaadAcadAaacadGfaAfaucugaggsasa		UUCUCAGAUUUCUGUGGUUGUUUAUG	
AD-1548551.1	gsusguuuauGfUfGfaucagugusasa		VPudAaadCadTgaucdAcAfauaacacsasa		UGGUUGUUUAUGUGAUCUAUGUGUG	
AD-1548552.1	usugguuaugUfGfAfaucagugusasa		VPudCadAcadAugaudCacfauaacacsase		GGUUGUUUAUGUGAUCUAUGUGUGG	
AD-1548553.1	gsusgaucAfuGfUfGfugagaa guusasa		VPuUfaadCu(Tgn)ccacacAfucfifaucacsasu		AUGUGAUCUAUGUGUGGGAAGUUUAU	
AD-1548554.1	gsasucagugGfUfGfagauguausasa		VPudAaadAadCuncedAcAfaucagacsase		GUGAUCUAUGUGUGGGAAGUUUAUUA	
AD-1548555.1	asuscaugugUfGfGfagauguausasa		VPudTaadTadAacuedCacfaucagacsasa		UGAUCUAUGUGUGGGAAGUUUAUUA	
AD-1548556.1	usgscaacuAfaUfaucuaaugsasa		VPudCadTudGagudTuaAfaugugacsasa		UUUGCAACUUAAUACUCAAUAUGA	
AD-1548557.1	csesuuucUfCfCUfuaaagacsasa		VPuGfendGud(Agn)uaaagaGfaGfaaggsasu		AGCUUUUCUCUCUUUAUAACAGCU	
AD-1548558.1	ususuuaaCfaGfCUfuaaagucsasa		VPuAfgadCa(Agn)uacagUfgUfauaaagsasa		UCUUUAACACAGCUUUUAUUGUCUG	
AD-1548559.1	ususuuaacaGfCUfuaaagucsasa		VPudAgadCadAaacadGcUfguaaaggsasa		UCUUUAACACAGCUGUAUUGUCUG	
AD-1548560.1	asusugucugAfaCfuaugagugsasa		VPudAaadAadGcaagdTuCfaagacaasase		GUUUUGUCUGAACCUUGCAUUGUG	
AD-1548561.1	usugsgccUfgUfAfgfaguguggsasa		VPuUfcaadGc(Agn)uacuaCfaGfccaasase		GAUUGGCCUGUAGAGUUUCUGAG	
AD-1548562.1	asgsugccUfgAfcAfaacuaacsasa		VPuUfjgddTu(Agn)jgugugCfaGfccaacsasu		AAAGUGCCUGACACACUAACCAA	
AD-1548563.1	csusgaacacCUfaAfaacagugsasa		VPudCagadCadTgaudAgUfgugacaggsase		GCCUGACACACUAACCAAGCUGA	
AD-1548564.1	usasaaccaagCUfUfgfaguuuacsasa		VPudTgaadGadAaacudAgCfuaagguuaggsu		ACUAACCAAGCUGAGUUUCCUAU	
AD-1548565.1	asgsucugagGfuUfUfCfuauggggsasa		VPuUfuacdCc(Agn)uaggaagAfcUfcaugcusug		CAAGCUGAGUUUCCUAUGGGAAC	
AD-1548566.1	ususuuccuaUGfGfGfaacaauggsasa		VPudTcaadAadTgaudCcAfaaggaacsasu		AGUUUCCUAUGGGAACAAUUGAA	
AD-1548567.1	gsuscgagGfaGfUfaaacaacasa		VPuUfugdTa(Tgn)jaguuacUfcfuaagacsasa		UGGUCGAGGAGUAACAAUACAA	
AD-1548568.1	gsuscgaggaGfUfaaacaacasa		VPudTugdTaTugudAcUfcaugacsasa		UGGUCGAGGAGUAACAAUACAA	
AD-1548569.1	asuscaaacCfcCUfAfgccuugucsasa		VPuAfgadCa(Agn)ggcuagGfUfuaagacsasa		UUAUCAAACCUAGCCUUGCUUG	
AD-1548570.1	ususuugcuUfgCUfUfuaagugacsasa		VPuGfendAc(Tgn)uacaaGfAaAfgcaaggsu		ACUUUGCUUGCUUUUGAAAGUAGCU	
AD-1548571.1	usgsuugCUfuUfUfGfagaugacsasa		VPuGfagadCu(Agn)uacuaAfgCfaagcaasasa		UUUGCUUGCUUUUGAAAGUAGCUU	
AD-1548572.1	gsusuugcUfuUfGfAfaugagucsasa		VPuAfgadGc(Tgn)uacuaAfaGfcaagcsasa		UUGCUUGCUUUUGAAAGUAGCUU	
AD-1548573.1	asasguucucuGfUfaguguaaggsasa		VPudCundAadCacuaCgAfaagagacsasa		UUAAGUCUCUCUGUAGUGUUUAAGU	
AD-1548574.1	uacsuueGfuAfgfUfuaaagucsasa		VPuUfaadCu(Tgn)uacacuAfcfifaagacsasu		AGUCUCUCUGUAGUGUUUAAGUUAU	
AD-1548575.1	csusucugUfaGfUfGfuaaagucsasa		VPuAfaadAc(Tgn)uacacUfaCfjaaggsase		GUCUCUCGUAUGUGUUAAAGUUUAU	
AD-1548576.1	csusucuguaGfUfGfuaaagucsasa		VPudAaadAcdTuaacdAcUfaagagaggsase		GUCUCUCGUAUGUGUUAAAGUUUAU	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548577.1	csuscguauguGfUfUfaaguuauasgsa		VPudCuadTadAcuadAcAfcuacuggsasg		CUCUGUAGUGUUAAAGUUUAUAGU	
AD-1548578.1	csgsuaugugUfAfaUgUauagugsa		VPudCacdTadTaadUfaAfcacucgsasg		CUCGUAGUGUUAAAGUUUAUAGUGA	
AD-1548579.1	usasugugUfAfaUgUfUfaugugasasa		VPuUfucdAc(Tgn)uauacUfAfcuacscsg		CGUAGUGUUAAAGUUUAUAGUGAAU	
AD-1548580.1	gsusgaauAfcUfGfCfuacagcaasusa		VPuAfuudGc(Tgn)guuacGfuAfuacacsusa		UAGUGAAUACUGCUACAGCAAUU	
AD-1548581.1	csusgcuaacGfCfAfaunucuaasusa		VPudAuudAgdAauudGcUfguaGcagcsusa		UACUGCUACAGCAAUUUCUAAUU	
AD-1548582.1	gsasauugAfgUfAfaUguguguasasa		VPuUfucdAc(Agn)ccauuacCfuCfaauucsuu		AAGAAUUGAGUAUAGUGUGUAGA	
AD-1548583.1	usugugauAfaUfGfGfugugagacsasa		VPuUfugdTc(Tgn)uacacUfUfaUfcuacsuu		AAUUGAGUAAUGUGUGUAGAACAC	
AD-1548584.1	gsasguuaUfGfGfUfGfuaGacacsusa		VPuAfuudGud(Tgn)cuacacCfuUfuacucsa		UUGAGUAAUGUGUGUAGAACACUA	
AD-1548585.1	asgsuauGfGfUfGfUfagaacucsa		VPuUfagdTg(Tgn)uacuaCfcAfuacucsa		UGAGUAAUGUGUGUAGAACACUA	
AD-1548586.1	usasauGGUfGfUfAfgfuaucuaasusa		VPuAfuudAg(Tgn)guuacCfuCfcuuaacsu		AGUAAUGUGUGUAGAACACUAAUU	
AD-1548587.1	asusgguguaGfAfaCacuuaucsa		VPudCaadTudAgudTcUfuacucsa		UAAUGUGUGUAGAACACUAAUUA	
AD-1548588.1	usgsugugUagAfaAfcfacuuaucsa		VPudTgadAudTugudTcUfuacacsa		AAUGGUGUAGAACACUAAUUAU	
AD-1548589.1	gsusguuagaAfcCfAfcuuaucsa		VPudAugdAudTugudGfuUfuacacsa		AUGGUGUAGAACACUAAUUAU	
AD-1548590.1	gsusguagAfaCfAfcfuuaucsa		VPuUfauDGa(Agn)uuagUfUfuacacsa		UGGUGUAGAACACUAAUUAUA	
AD-1548591.1	usgsunguAfcAfcUfuaucuaasasa		VPuUfuadTg(Agn)uuuagUfUfuacacsc		GGUGUAGAACACUAAUUAUUAU	
AD-1548592.1	gsusagaacUfUfaUfuacuaasusa		VPudAuudAudGaauudAgUfugucacsa		GUGUAGAACACUAAUUAUUAU	
AD-1548593.1	usasgaacaeUfAfaUfuacuaucsa		VPudGaudTg(aud)TaGfugucuaasasa		UGUAGAACACUAAUUAUUAUUA	
AD-1548594.1	asgsaacuAfaUfuaucuaucsa		VPudTgadTudAugaadTuaUfugucuaasasa		GUAGAACACUAAUUAUUAUUAU	
AD-1548595.1	asgsaacCfuAfaUfuaucuaucsa		VPuUfagdTU(Agn)uaguuAfgUfugucuaasasa		GUAGAACACUAAUUAUUAUUAU	
AD-1548596.1	gsasacacuaAfuUfuaucuaucsa		VPudGugdTadTugadAuUfagucuaasasa		UAGAACACUAAUUAUUAUUAU	
AD-1548597.1	asasacuaAfaUfUfuaucuaucsa		VPuAfuudGad(Tgn)uuuagUfUfugucuaasasa		AGAACACUAAUUAUUAUUAUUAU	
AD-1548598.1	asusguuacuaAfuUfaguuucuaasasa		VPudAagdTadAcuadAuUfagacuaasasa		AAUGGUGUCCAAUUAUUAUUAUUAU	
AD-1548599.1	ususugggauAfuUfagugguaggsa		VPudCuadCcdCaadAuAfuacuaasasa		UAUUUGGUAUUAUUAUUAUUAUUAU	
AD-1548600.1	usgsuugGfGfUfAfgfuguaauasasa		VPuUfagdTU(Tgn)uacuaCfcCfuacuaasasa		UAUGUAGGUGUAGGUGUAAUUAUUAU	
AD-1548601.1	asusggguAfgGfGfUfuaucaggsasa		VPuUfagdTg(Agn)uuuacCfuAfuacuaasasa		GUAUGGUGUAGGUGUAAUUAUUAUUAU	
AD-1548602.1	gsusaggguaAfaUfUfaguuaggsa		VPudCuadTudAcuadTuaUfaguuacsa		GGGUAUGGUGUAAUUAUUAUUAUUAU	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548603.1	asgsdguaAfaUfCTAfguaagagsgusa		VPuAfcadTc(Tgn)uaacuaUfuUfaccuasac		GUAGGUAAAUCAGUAAAGAGGUG	
AD-1548604.1	gsdguaaauCfAfGfuaagagsgusa		VPudCacdCudCuaacdTgAfuuaaccsusa		UAGGUAAAUCAGUAAAGAGGUGU	
AD-1548605.1	gsusaaaucaGfuUfAfagagsgugususa		VPudAacdAacdCuaacdAfuUfgaunuaacsc		GGGUAACUCAGUAAAGAGGUGUUA	
AD-1548606.1	asasaucaGfuAFAfGfagagsguuaasusa		VPuAfuadAac(Agn)ccuuaAfcUfgaunuaac		GUAAAUCAGUAAAGAGGUGUUAU	
AD-1548607.1	asasucaguaAfGfAfagagsguuaasusa		VPudAadAadCacacCudUfaccuuaasusa		UAAUCAGUAAAGAGGUGUUAUU	
AD-1548608.1	csasguuaaggaGfGfUfguaauuuugusa		VPudCcadAadTaaadCfcUfuaucugssu		AUCAGUAAAGAGGUGUUAUUUGGA	
AD-1548609.1	usugsgacAfuGfGfCfc auggaacscsa		VPuGfgudTc(G2p)auggacAfuGfucaacscsu		AGUUGGACAUUGGCCAUUGGAACCA	
AD-1548610.1	usgsagacCfuGfGfAfaucuaucsusa		VPuAfgadAui(G2p)gaaucaAfgAfgucagsg		CCUGACUCUGGAAUCCAUUCUG	
AD-1548611.1	csuscuagaGfuGfGfUfaagagcaasusa		VPuAfuadGsc(C2p)uuaaccaAfcUfagaggsasa		UUCUCUGAGUGGUAAAGGCAUUC	
AD-1548612.1	uscsaaagaAfcAfAfGfuaagagsgusa		VPuUfauadCa(G2p)cuacuaGfuUfcauugsgsu		ACUCAAAGAACAAAGUAGCUGAUU	
AD-1548613.1	uasagcuagaAfuAfuUfgaagagagsgusa		VPuCfugdTe(C2p)uacuaAfuCfugcuascsu		AGUAGCUGAUUUGAUGGACAGU	
AD-1548614.1	asgscaugaUfaUfUfGfuaagagagsgusa		VPuAfcudGu(C2p)uacuaUfaUfagcuasac		GUAGCUGAUUUGAUGGACAGUA	
AD-1548615.1	csusgaauUfuGfAfuUfgagagagsgusa		VPuAfuadCu(G2p)uacuaAfaUfaucagscsu		AGCUGAUUUGAUGGACAGUUG	
AD-1548616.1	usgsaungAfcAfGfUfagcaaugsgusa		VPuUfcadTui(G2p)uacuaGfuCfcuacsaasu		AUUGAUGGACAGUUGCAAUAGAC	
AD-1548617.1	asgsuaugCfaAfuUfGfuaagagagsgusa		VPuAfgedTc(G2p)uagcauUfgCfaucugsgsu		ACAGUUGCAAUUGACUCGAGCUC	
AD-1548618.1	asgscaucaGfaGfGfGfuaagagagsgusa		VPuCfagdCu(C2p)uagcaUfcUfagagsgsg		CGAGCUCAGAGGGUACGAGCUGC	
AD-1548619.1	csuscaugaGfGfUfAfcgagagagsgusa		VPuAfgedAg(C2p)uagcaUfcUfagagsgcsu		AGCUCAGAGGGUACGAGCUGCUA	
AD-1548620.1	asgsaungUfaCfGfAfgucagagsgusa		VPuAfuadAui(G2p)uagcaUfcCfcuucugsga		UCAGAGGGUACGAGCUGCUAUGU	
AD-1548621.1	gscauauUfuCfCfCfuagagagsgusa		VPuAfuadGu(C2p)uagcaUfaCfaugagsgsg		CUGCUAUGUUCUCCUGAGACAUUA	
AD-1548622.1	asgscauUfgGfCfUfgaaccuacsusa		VPuUfgadTg(G2p)uagcaUfaAfaegcuagsg		CCAGCGUUUGGCGUGAACCAUCAC	
AD-1548623.1	usgscaugaAfaCfAfuUfgagagagsgusa		VPuUfacedAa(C2p)uagcaUfuUfagcausac		GAUGCGAAACAUGCAGUUGUA	
AD-1548624.1	csasugcaGfuUfGfUfaaauagagsgusa		VPuAfuadAui(G2p)uagcaUfcUfgaugsusu		AACAUGCAGUUGUAAACUUGAUU	
AD-1548625.1	gscauauGfuAFAfAfcuugaauasusa		VPuUfuadAui(C2p)uagcaUfaCfaucagcsasu		AUGCAGUUGUAAACUUGAUUAAC	
AD-1548626.1	usgsaauaAfcUfAfuUfcaagagagsgusa		VPuAfuadAui(C2p)uagcaUfaUfaucagsg		CUUGAUUAACUUAUCAAGAUUG	
AD-1548627.1	csasgaacUfuGfCfCfaacagagsgusa		VPuUfgedAe(G2p)uagcaUfaGfuucagsgsa		UGCAGAACUUUGCCACACGUGCAA	
AD-1548628.1	csascaugUfgCfAfaUfuccuagagsgusa		VPuGfuadCa(G2p)uagcaUfaCfugugsgsc		GCCACAGUGCAAUCCUGAACU	
AD-1548629.1	gsusgaauUfcCfCfUfgaagagagsgusa		VPuUfgudCa(G2p)uagcaUfaUfugagsgsu		ACGUGCAAUCCUGAACUGACAA	

이중체 명칭	세스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548630.1	gsasggacCfaGfGfUfggugguuasasa		VPuUfuadAe(C2p)accacUfgGfucucsgsu		ACGAGGACCAGGUGGUGGUUAAU	
AD-1548631.1	gsusggugGfuUfaAfaaagggcgsgsa		VPuGfcdGc(C2p)uaauaAfcCfaccasesu		AGGUGGUGGUUAUAUAGGGUGCA	
AD-1548632.1	usgscaAfaAfaCfAfaaagauusasa		VPuUfcdAu(C2p)auuuuAfuUfucgcsasg		CAUGCAGAAUACAAAUGAUGUAG	
AD-1548633.1	asgsaaAfaAfaUfAfaaagugngasasa		VPuUfuadTa(C2p)aucauUfgUfaucucsgsc		GCAGAAUACAAAUGAUGUAGAAA	
AD-1548634.1	usgsaaguAfgAfaAfaCagcucgusasa		VPuAfaadCa(C2p)cuuuuCuAfaucasesu		AAUGAUGUAGAAACAGCUCGUG	
AD-1548635.1	csusugcaUfaAfaCfCfuuucccausasa		VPuGfaadGg(C2p)aaaggUfaUfgcaagsgsu		ACCUUGCAUAACCUUUUCCCAUCA	
AD-1548636.1	usugcauAfaCfCfuucceaucsasa		VPuUfgadTg(C2p)gaaggUfaAfaugcaasgsg		CCUUGCAUAACCUUUUCCCAUCAU	
AD-1548637.1	csesaucuUfaAfaCfGfucggagsgcsa		VPuGfcdTc(C2p)agacuAfaAfgaugsgsc		GGCAUCUUUAAGUCUCGAGGCA	
AD-1548638.1	gsascauuAfcAfaCfCfuucccasasa		VPuUfuadTg(C2p)agaguuGfuAfaugcgcsasu		AUGCAUUAACACUCUCACCAACA	
AD-1548639.1	gsusugcUfuGfCfUfaacaaascsa		VPuGfuadTu(C2p)uugggcAfaGfcaucscsa		UGGUUGCCUUGUCUACAAACAACA	
AD-1548640.1	asusucuuGfGfUfaAfaacgacagsgsa		VPuCfugdTe(C2p)uaaagCfcAfaagaaususu		AAAUUCUUGGCUAUUACGACAGA	
AD-1548641.1	asasauuAfaUfGfAfggaccuauasasa		VPuUfuadAg(C2p)uuccuUfuAfaauuasasc		GUAAAUAUAUGAGGACCUUAUAC	
AD-1548642.1	asasuaAfaUfGfAfgaccuauascsa		VPuGfuadTa(C2p)gucucAfuUfaauuasasa		UAAUUAUAUGAGGACCUUAUACU	
AD-1548643.1	gsesagagUfgCfUfGfaagggugcusa		VPuUfaadCa(C2p)cuuagCfaCfucucgsusu		AAGCAGAGUGGUGAAGGUGCUAU	
AD-1548644.1	ususcugGfUfCfAfgaagauuasasa		VPuUfuadAu(C2p)auucgaAfcCfcaagaaagsg		GUUCUGGGUUCAGAUUAUAUA	
AD-1548645.1	gsasugauAfaAfaAfaAfgugugucscsa		VPuGfugdAe(C2p)ucauuAfaAfaucasesg		CAGAUUAUAUAUGUGGUCACC	
AD-1548646.1	gsasauuCfuUfCfuauccuacscsa		VPuGfugdAg(C2p)uaagaaAfgAfaucasesg		CUGGAUUCUUUUUAACCUACU	
AD-1548647.1	uscuuuUfaAfaCfCfucauugcsasa		VPuUfgcdAu(C2p)uagagUfaGfaagaaasasu		AUUCUUUAACCUACCUUUGCAA	
AD-1548648.1	usucuaaCfcUfCfAfaungcauasasa		VPuUfuadTg(C2p)aaaggGfgUfaagaaasag		CUUUCUAACCUACCUUGCAAUA	
AD-1548649.1	uscuaacCfuCfAfaungcauasasa		VPuUfuadTu(C2p)caaggAfgGfaagaaasasa		UUUCUAACCUACCUUGCAAUAU	
AD-1548650.1	asasguGgGfUfGfUfaaagagcgcsusa		VPuAfgcdCu(C2p)uaaaccAfcCfcauugsgsg		CCAAUGGGUGGUUAUAGAGGCUC	
AD-1548651.1	usgsugugGfUfAfaAfgaggeucusa		VPuAfaadAg(C2p)ucauuAfcCfaccasesu		AGUGGUGGUUAUAGAGGCUCUUG	
AD-1548652.1	asgsccugCfcAfaCfUfGfugggucusa		VPuAfaadAg(C2p)acagauGfgCfugcgcsasa		UGAGCCUGCCAUUCUGGCUUUC	
AD-1548653.1	gsccuugCfaUfCfUfuggeucusa		VPuGfaadCa(C2p)caagaUfgGfcaagcgsc		GAGCCUGCCAUCUGGUCUUCG	
AD-1548654.1	csasucugUfgCfUfCfuueguuacsa		VPuGfaadGg(C2p)gaaggCfaCfagagsgsc		GCCAUUCUGGUCUUCUGUACUCU	
AD-1548655.1	gsesucuuCfGfUfCfAfaucgaccgasa		VPuCfugdGu(C2p)agagagCfaAfaagcgasc		GUGCUCUUGGUCUACUCGACAGC	
AD-1548656.1	asusgcagUfCfGfCfuuccuauasasa		VPuAfuadGu(C2p)aaaggCfaCfugcausasc		GAAUGCAGUUGGCCUUCACUUG	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548657.1	usgsuuuAfgCTUfCfuuaaccscsa		VPuUfgedGai(G2p)uuaagagCfuUfaaccscsa		UGUGGUUAAAGCUCUUUACACCCAC	
AD-1548658.1	csusguugGfaUfUfGfaauucgaaasusa		VPuAfuudTta(G2p)uauacaUfcCfaacagsusa		UACUUGUGGAUUGAUUCGAAAUC	
AD-1548659.1	usgsuuugAfuUfGfa fuuagaaauccsa		VPuGfaudTui(C2p)gaauacaAfuCfaacagsusu		ACUGUUGGAUUGAUUCGAAAUCU	
AD-1548660.1	csusguugCfaGfGfGfufuuccauccsa		VPuGfagdAui(G2p)fgacaccUfGcfuacagscsa		UGCGUGAGCAGGUGUGCCAUUCCA	
AD-1548661.1	cscsacGfaUfGfUfuaaguuuGcsusa		VPuAfgedAai(C2p)uugaacuAfgUfcguugscasa		UUCACGACUAGUUUCAGUUGCUU	
AD-1548662.1	ususcaguUfGfCTUfUfGfuucgugscasa		VPuUfgedAci(G2p)baacacGfaAfuugaascsu		AGUUCAGUUGCUUGUUCUGUGCAC	
AD-1548663.1	uscsaguuGfCfUfUfGfuuuugugcscsa		VPuGfugdCai(C2p)gaacaaGfCfa fuugasasc		GUUCAUUGCUUGUUCUGUGACA	
AD-1548664.1	asgsuuugUfuGfUfUfGfugugacacusa		VPuAfuugdTg(C2p)acagacAfaGfaacuasgsa		UCAGUUGCUUGUUCUGUGACAUUC	
AD-1548665.1	csasgaggAfcUfAfa fuauccauccsa		VPuGfaudTg(C2p)uauuuaGfuCfcuugcsasu		AUCAGAGGACUAAAUACCAUUC	
AD-1548666.1	gsasuuuAfuAfcUfCfuuaucuuGcsa		VPuCfaudTg(C2p)uauugguAfuUfuugucscsu		AGGACUAAAUACCAUUCUCCAUUGU	
AD-1548667.1	cscsauucCfaUfUfGfuuuugugcaggsa		VPuCfugdCai(C2p)baacaaUfGfhaugscsu		UACCAUCCAUUGUUCUGUGCAGC	
AD-1548668.1	asusuucaUfuGfUfUfGfugugcagcsusa		VPuAfgedTg(C2p)uacaaCfaUfjggausgsg		CCAUCCAUUGUUCUGUGCAGCUG	
AD-1548669.1	ususec auUfGfUfUfUfGfugcagcuggsa		VPuCfagdCu(G2p)caacaaCfaAfuugaausg		CAUCCAUUGUUCUGUGCAGCUGC	
AD-1548670.1	cscsauugUfuUfGfUfGfagcugcscusa		VPuAfgedAgi(C2p)uagacaaAfaCfauggsasa		UUCCAUUGUUCUGUGCAGCUGCUU	
AD-1548671.1	gscscacaGfCfUfCfCfucugacaggsa		VPuUfendGai(C2p)uagaggaGfCfUfjgugcscse		GAGCCACAGCUCUCCUGACAGAG	
AD-1548672.1	asasgc caCfaAfaGfa fuuacaggsa		VPuUfuedTui(G2p)uauuauUfGfjgguuGsu		ACAAGCCCAAGAUAUACAAGAAA	
AD-1548673.1	cscsacaaGfaUfUfAfaagaaacs gsa		VPuCfagdTui(C2p)uuguaaUfcUfjgugscsu		AGCCACAAGAUUACAAGAAACGG	
AD-1548674.1	asasga uuaAfcAfaGfaaagugcucusa		VPuAfgadCa(G2p)uuuuuuGfuAfaucuuGsu		ACAAGAUUACAAGAAACGGCUUU	
AD-1548675.1	asusua caAfgAfaAfcggcuuucsa		VPuUfgadAai(G2p)scguuuCfuUfguauscscu		AGAUUACAAGAAACGGCUUUCAG	
AD-1548676.1	gsgscuuuCfaGfUfUfGfagcugacscsa		VPuGfugdCai(G2p)cucaacUfGfaaagccsgsu		ACGGCUUUCAGUUGAGCUGACCA	
AD-1548677.1	usgsagcuGfaCfCfAfgcucucucusa		VPuAfgadGai(G2p)uagcuggtUfcAfgcucasasc		GUUGAGCUGACCAAGCUCUCUCUU	
AD-1548678.1	gsasgc caAfuGfGfCfuuggaauGgsa		VPuUfendTui(C2p)caagcAfuUfjgguuGsu		CAGAGCCAUGGGCUUGGAAUGAG	
AD-1548679.1	csusgaucUfuGfGfAfcuugaaauGsa		VPuAfaudAui(C2p)aaaguccAfaGfaucugscsa		UGCUGAUUCUUGGACUUGAUUUG	
AD-1548680.1	usgsuuuuGfaUfAfc fuagcugugksa		VPuUfaadAgi(G2p)uacagaaUfcAfaaccasgsg		CCUGGUUUGAUACUGACCUUGUAA	
AD-1548681.1	ususuuguAfcUfGfAfcuuguaaasusa		VPuAfuudTui(C2p)uagguucaGfuAfucaaaasc		GGUUUGAUACUGACCUGUAAUC	
AD-1548682.1	gsgscuuuUfuGfUfAfaauucgcccusa		VPuUfgedCai(G2p)uauuuaCfaAfuugccscsa		UAGGCUAUUUGUAAAUCUGCCAC	
AD-1548683.1	ususuugGfUfUfGfUfuaugauuGcsa		VPuGfaudCai(C2p)uauacaAfcCfjgaaasuse		GAUUUCUGGUUGUUAUGUGAUCA	

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열 5'에서 3'	서열 번호
AD-1548684.1	gsasucuuGfuGfUfGfGaaguuuuususa		VPuAfandAa(C2p)uuecacAfcAfiguacsasc		GUGAUC AUGUGUGGGAAGUUUAUUUA	
AD-1548685.1	usasuacUfcAfaAfuGaguuacsasa		VPuUfgudTai(C2p)uuaauuGfaGfuuuuasag		CUUAAUACUCAAAUGAGAGUAAACA	
AD-1548686.1	asusugucUfgAfACfuugcuuugususa		VPuAfandAa(C2p)caaguuCfaGfaacaasasc		GUAUUGUCUGAACUUUGCAUUUGUG	
AD-1548687.1	csasgaauGfuGfCfCfuacacacusa		VPuAfandGai(C2p)uucagcAfcUfuucugasag		CUCAGAAAGUGGCCUGACACACUA	
AD-1548688.1	gsasaaGuGfcCfUfGfGacacuaasasa		VPuUfuadGai(C2p)uugucagGfcAfcuuucsusg		CAGAAAGUGCCUGACACACUAAC	
AD-1548689.1	gsescuGaCfaCfAfCfuacacagcsasa		VPuGfandTai(C2p)uuaugugUfgUfcaggsasc		GUGCCUGACACACUAACCAAGCU	
AD-1548690.1	usgsagaaCfaAfuUfUfgaaguuacsasa		VPuGfandTai(C2p)uuaauUfgUfucccaasusa		UAUGGGAACAAUUGAAGUAACU	
AD-1548691.1	asusggaucfAcfAfAfgauuggaauususa		VPuAfandTc(C2p)uucuuUfgAfucauusc		GAAUGGAUCACAAGAUGGAAUUU	
AD-1548692.1	ususuauCfAfaCfCfCfuagccuuusgsa		VPuAfandGg(C2p)uagggguUfuGfaaauasusu		AAUUUAUCAAAACCCUAGCCUUGC	
AD-1548693.1	usasuucUgUfaAfuUfGfGuacugacsusa		VPuAfandCa(C2p)uacauUfaCfagaauasusu		AAUAUCUGUAAUGGUACUGACUU	
AD-1548694.1	ususuucuuGfcUfUfUfGaaguuacsusa		VPuAfandTai(C2p)uuaaaGfcAfigcaasag		CUUUGCUUGCUUUUGAAGUAGGCU	
AD-1548695.1	asgsuuguuAfaGfUfUfauaguuagaasusa		VPuAfandCa(C2p)uuaucUfuAfaacuuasasc		GUAUGUUAAAGUUAUAGUGAAU	
AD-1548696.1	usgsuuuaGfuUfAUfaguugaauacsasa		VPuGfandTai(C2p)uuaaaAfcUfuacacascu		AGUGUUAAGUUAUAGUGAAUACU	
AD-1548697.1	gsusaaugGfuGfUfAfgaacacuaasusa		VPuUfuadGai(C2p)uucuaCfCfauuacsusc		GAGUAAUGGUGUAGAAACACUAAU	
AD-1548698.1	asasugguGfuAfgfAfgaacuaauususa		VPuAfandTai(C2p)uuguuCfAfcacuuasasc		GUAUUGGUGUAGAACACUAAUUC	
AD-1548699.1	csusaauuCfaUfAfaCacucuuasusa		VPuUfuadGai(C2p)uagaauaUfgAfaauugusug		CACUAAUUCAUAAUACUCUCAAU	
AD-1548700.1	ususuugGfAfuAUfCfuauugguuaggsasa		VPuCfuadCc(C2p)uuaauAfuCfcaauasusa		UAUUUGGGAUUAUGUAGGGUAG	
AD-1548701.1	gsfgsuuaaAfuCfAfgfuuaagaguggsasa		VPuCfuadCu(C2p)uuaucUfuUfuacccsusa		UAGGGUAAAUACAGUAAGAGGUGU	
AD-1548702.1	gsusaaauCfaGfUfAfgagugugususa		VPuAfandAc(C2p)uucuaUfgAfuuaacsasc		GGUAAAUACAGUAAGAGGUGUUA	
AD-1548703.1	usasuacAfgUfAfgaguguguuasasa		VPuUfuadCa(C2p)uucuaCfuGfauuuasasc		GGUAAAUACAGUAAGAGGUGUUAU	
AD-1548704.1	asasuacagUfaAfgfAfgguuuuuasusa		VPuAfandAa(C2p)uuccuuUfaCfagaauasusa		UAAACAGUAAGAGGUGUUAUUU	

[표 4]

Hep3b 세포에서의 단일 투여량 스크리닝

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548396.1	6.38	1.03	8.14	0.85	7.67	0.28
AD-1548453.1	7.45	0.60	8.67	0.85	8.67	1.01
AD-1548515.1	6.52	0.20	8.04	1.05	13.41	1.52
AD-1548392.1	7.49	0.99	8.81	0.97	8.79	1.23
AD-1548503.1	5.63	0.33	6.74	0.42	9.09	1.34
AD-1548426.1	6.57	0.29	9.69	1.48	9.30	0.62
AD-1548440.1	9.93	1.75	10.55	0.90	9.50	0.33
AD-1548487.1	3.41	0.36	5.58	0.39	9.73	0.65
AD-1548513.1	6.68	0.55	10.00	1.36	13.85	1.46
AD-1548516.1	7.28	0.80	10.11	0.56	19.31	1.98
AD-1548404.1	10.39	0.55	11.08	1.12	10.02	0.97
AD-1548471.1	6.96	0.44	11.22	1.12	14.67	1.32
AD-1548512.1	8.02	0.18	10.54	1.63	16.98	1.85
AD-1548511.1	6.66	0.68	8.59	0.09	15.71	2.44
AD-1548414.1	14.20	1.19	14.68	1.56	13.32	1.68
AD-1548393.1	7.67	0.71	9.02	0.41	10.19	0.68
AD-1548672.1	6.39	0.31	7.62	0.80	10.46	1.71
AD-1548408.1	9.44	1.32	11.92	0.84	10.66	0.65
AD-1548372.1	9.55	1.53	12.01	0.64	10.04	1.96
AD-1548459.1	5.18	0.60	9.67	1.51	12.19	0.56
AD-1548488.1	3.62	0.46	8.29	1.49	10.67	1.06
AD-1548450.1	7.29	1.92	9.29	1.12	10.88	1.02
AD-1548419.1	9.67	1.28	10.25	1.16	10.88	1.07
AD-1548442.1	8.85	1.52	12.38	1.81	10.94	2.21
AD-1548397.1	7.99	0.70	11.90	1.06	10.98	0.95
AD-1548371.1	13.85	1.90	12.69	0.88	11.73	2.51
AD-1548416.1	10.39	0.46	10.76	0.71	13.19	1.85
AD-1548413.1	10.47	0.91	12.09	0.88	10.85	0.79
AD-1548458.1	6.58	0.54	9.68	0.55	12.90	2.99
AD-1548375.1	7.69	0.87	11.20	1.02	11.89	1.60
AD-1548612.1	11.49	1.89	15.86	0.60	11.90	4.52
AD-1548378.1	9.35	1.53	9.44	0.76	11.98	1.88
AD-1548438.1	11.23	0.85	12.12	1.18	12.01	1.26
AD-1548407.1	9.40	1.08	11.16	0.68	12.06	0.22
AD-1548627.1	9.40	1.33	12.63	2.23	12.18	4.01
AD-1548374.1	11.24	1.10	12.55	0.65	12.19	1.35
AD-1548384.1	12.70	1.74	13.02	0.75	12.21	1.36
AD-1548452.1	12.80	1.34	11.34	0.47	12.28	0.89
AD-1548456.1	5.17	0.70	7.42	2.27	11.28	2.45
AD-1548441.1	8.35	1.39	11.01	1.49	12.35	1.24
AD-1548457.1	5.68	0.27	6.23	1.71	11.24	3.32

[0962]

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548510.1	6.38	0.21	7.57	0.58	11.50	0.23
AD-1548486.1	5.65	0.50	9.61	2.34	20.32	0.74
AD-1548379.1	15.88	2.14	14.66	1.39	12.56	1.61
AD-1548460.1	4.93	0.41	7.78	0.95	12.74	1.35
AD-1548420.1	10.96	1.03	12.19	0.77	12.82	0.92
AD-1548367.1	9.70	1.48	9.48	1.53	12.87	2.76
AD-1548385.1	13.75	0.39	12.75	1.83	12.88	2.32
AD-1548444.1	9.02	2.60	11.81	0.97	12.99	2.01
AD-1548649.1	4.50	0.55	8.05	1.03	13.24	1.43
AD-1548530.1	4.98	0.39	6.79	0.69	13.34	1.48
AD-1548412.1	11.99	2.06	12.72	0.64	13.36	0.53
AD-1548634.1	7.14	1.01	8.32	1.00	13.42	2.35
AD-1548489.1	4.83	0.68	8.46	1.23	13.56	2.12
AD-1548515.2	6.37	0.93	6.60	0.40	13.65	1.03
AD-1548647.1	4.83	0.46	5.58	0.60	13.72	1.92
AD-1548434.1	8.56	1.46	10.73	0.82	13.80	1.17
AD-1548636.1	8.56	0.90	7.90	0.63	14.00	2.14
AD-1548373.1	9.78	1.54	12.36	1.29	14.09	2.93
AD-1548462.1	6.93	0.64	7.82	0.54	14.19	1.42
AD-1548493.1	6.44	0.54	7.75	1.04	14.36	2.94
AD-1548380.1	12.76	2.64	12.82	3.47	14.70	1.39
AD-1548661.1	5.76	0.49	8.06	1.18	14.74	5.30
AD-1548646.1	6.74	0.66	8.04	0.56	15.03	2.10
AD-1548628.1	11.04	0.92	13.58	1.76	15.18	0.54
AD-1548568.1	9.90	0.86	13.13	0.54	15.29	1.19
AD-1548656.1	7.95	0.91	11.71	2.24	15.67	2.39
AD-1548389.1	11.48	0.95	13.50	2.69	15.77	1.34
AD-1548498.1	4.87	0.76	10.24	0.99	15.86	2.71
AD-1548654.1	14.94	0.85	14.24	1.57	16.04	3.97
AD-1548508.1	7.63	0.60	9.04	1.56	16.33	3.64
AD-1548479.1	5.68	0.36	13.48	1.31	16.35	0.88
AD-1548406.1	12.96	1.18	14.48	2.52	16.56	2.24
AD-1548623.1	9.27	0.86	15.72	2.21	16.81	2.08
AD-1548524.1	7.63	0.39	9.67	0.70	17.00	1.22
AD-1548667.1	5.29	0.39	6.76	1.52	17.09	1.86
AD-1548417.1	13.99	0.91	15.81	1.89	17.18	1.89
AD-1548463.1	6.24	0.58	10.25	1.35	17.21	0.78
AD-1548395.1	13.88	2.73	18.28	2.39	17.40	0.89
AD-1548531.1	6.98	0.83	9.32	0.72	17.42	2.09
AD-1548451.1	15.00	1.09	16.43	1.70	17.68	1.08
AD-1548472.1	10.59	1.11	11.66	0.63	17.75	1.96
AD-1548509.1	6.57	0.52	10.31	1.27	17.82	2.07
AD-1548418.1	21.86	2.87	20.91	2.73	17.93	1.86

[0963]

이종체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548673.1	6.19	1.10	9.52	1.04	17.97	4.26
AD-1548529.1	5.73	0.22	8.13	1.82	17.99	2.17
AD-1548491.1	7.40	0.70	10.89	0.54	18.26	1.46
AD-1548477.1	8.26	1.06	12.06	0.51	18.43	1.18
AD-1548522.1	6.47	0.54	9.15	0.28	18.48	1.71
AD-1548484.1	9.90	0.92	12.49	1.00	18.56	0.30
AD-1548644.1	6.13	1.28	8.70	0.18	19.07	3.28
AD-1548523.1	7.43	0.63	10.91	0.55	19.17	1.07
AD-1548492.1	5.55	0.40	10.03	1.65	19.35	1.98
AD-1548633.1	9.62	1.25	16.60	1.14	19.74	2.02
AD-1548635.1	9.48	1.36	11.04	1.83	19.75	4.14
AD-1548481.1	7.80	1.00	13.18	1.50	20.01	1.84
AD-1548443.1	19.56	1.55	21.60	0.56	20.22	2.30
AD-1548631.1	12.52	1.44	17.76	2.09	20.26	0.37
AD-1548526.1	7.39	0.42	10.58	0.86	20.33	3.06
AD-1548657.1	12.13	0.57	18.77	2.33	20.56	2.80
AD-1548587.1	9.33	1.31	17.28	0.88	20.68	1.12
AD-1548467.1	8.27	0.74	10.99	1.09	20.77	1.28
AD-1548629.1	15.55	0.86	16.64	2.21	20.78	1.95
AD-1548525.1	6.95	0.52	12.95	1.92	20.96	1.38
AD-1548376.1	11.36	2.27	14.99	2.74	21.14	2.87
AD-1548577.1	10.56	1.16	17.41	2.87	21.30	1.21
AD-1548527.1	6.72	0.85	11.13	1.04	21.31	2.80
AD-1548391.1	13.61	1.66	13.79	1.99	21.35	3.20
AD-1548598.1	15.53	1.28	18.39	1.40	21.47	2.29
AD-1548464.1	7.48	0.76	13.54	1.25	21.74	3.29
AD-1548495.1	5.64	0.78	12.72	1.19	21.85	0.68
AD-1548519.1	6.82	0.99	11.39	1.46	21.94	1.05
AD-1548674.1	10.13	0.44	11.33	0.76	22.04	2.25
AD-1548645.1	6.81	0.91	8.44	0.75	22.08	3.60
AD-1548368.1	19.56	1.04	14.07	6.45	22.43	4.40
AD-1548639.1	9.21	0.99	8.58	1.79	22.58	2.32
AD-1548500.1	9.39	1.45	13.35	1.85	22.70	4.33
AD-1548592.1	9.53	0.72	16.19	1.92	22.86	2.98
AD-1548663.1	11.04	1.16	15.07	2.45	23.09	7.78
AD-1548664.1	9.26	0.56	10.71	1.03	23.13	5.77
AD-1548437.1	10.58	0.73	15.25	2.29	23.28	4.19
AD-1548650.1	16.55	1.64	19.93	0.53	23.31	2.49
AD-1548470.1	8.86	0.30	11.95	1.73	23.40	1.85
AD-1548400.1	24.27	3.49	24.69	1.81	23.50	0.87
AD-1548447.1	15.34	1.63	17.24	2.43	23.54	1.51
AD-1548490.1	6.08	0.39	10.68	1.64	23.58	3.59
AD-1548411.1	16.12	0.98	17.98	1.22	23.62	2.94

[0964]

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548478.1	10.55	0.36	16.18	1.05	23.64	1.08
AD-1548439.1	20.22	1.13	17.45	2.57	23.82	4.15
AD-1548528.1	8.01	0.84	12.14	1.29	24.05	1.11
AD-1548625.1	10.53	1.11	16.61	2.55	24.30	4.54
AD-1548651.1	10.00	1.04	14.27	0.50	24.40	2.83
AD-1548666.1	8.37	0.75	11.28	1.30	24.54	3.77
AD-1548473.1	8.07	1.74	16.17	1.87	24.56	1.26
AD-1548475.1	12.55	1.55	18.97	3.74	24.83	4.38
AD-1548507.1	9.05	0.82	11.94	0.61	24.86	1.23
AD-1548415.1	18.37	1.98	23.35	2.11	24.93	0.83
AD-1548432.1	15.29	1.47	17.18	3.00	24.98	2.37
AD-1548621.1	11.78	1.95	16.47	1.38	25.01	2.42
AD-1548421.1	14.29	1.36	20.69	1.98	25.33	2.94
AD-1548589.1	12.69	0.62	20.37	1.13	25.39	1.96
AD-1548542.1	8.92	0.54	14.23	1.21	25.50	1.82
AD-1548584.1	17.11	1.13	21.38	3.49	25.53	3.97
AD-1548662.1	14.97	2.02	18.28	1.63	25.80	6.01
AD-1548581.1	12.26	0.55	21.88	2.80	25.84	3.91
AD-1548640.1	8.81	1.67	8.58	2.43	25.87	5.07
AD-1548402.1	14.54	0.69	17.32	2.59	26.09	2.01
AD-1548632.1	13.51	1.05	21.62	1.40	26.72	6.06
AD-1548578.1	10.78	1.04	20.42	1.28	26.73	3.01
AD-1548593.1	11.74	1.09	19.67	1.47	26.78	3.58
AD-1548377.1	12.46	2.91	19.46	2.23	26.81	2.92
AD-1548496.1	11.31	1.64	14.83	1.74	26.95	3.35
AD-1548388.1	21.97	1.07	26.08	2.29	27.05	2.96
AD-1548590.1	12.25	1.59	21.74	1.53	27.21	2.34
AD-1548658.1	5.22	0.39	10.51	0.81	27.25	6.98
AD-1548605.1	20.18	0.67	29.82	1.60	27.41	3.01
AD-1548622.1	16.42	2.02	23.12	1.89	27.48	2.31
AD-1548538.1	8.58	1.48	12.92	1.65	27.62	3.04
AD-1548638.1	7.55	1.28	8.47	1.01	27.71	7.94
AD-1548585.1	15.28	1.54	21.00	3.11	27.97	3.47
AD-1548648.1	8.61	0.86	12.71	2.60	28.14	5.02
AD-1548571.1	17.57	2.16	23.78	3.76	28.29	3.82
AD-1548543.1	11.67	1.08	18.29	2.71	28.79	2.01
AD-1548680.1	7.08	0.83	7.68	0.62	28.83	3.59
AD-1548449.1	14.11	0.95	20.05	2.50	28.85	4.29
AD-1548660.1	13.84	1.14	20.22	0.80	28.94	7.75
AD-1548390.1	19.25	2.84	24.73	1.74	28.95	1.41
AD-1548570.1	17.42	2.96	24.87	1.44	28.96	3.94
AD-1548588.1	14.55	1.40	26.35	2.36	28.97	3.87
AD-1548573.1	21.45	0.94	24.36	3.10	29.06	3.55

[0965]

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548483.1	9.85	0.27	16.80	1.43	29.46	3.36
AD-1548596.1	11.62	0.67	22.62	3.55	30.17	4.83
AD-1548607.1	17.82	0.85	26.01	3.58	30.36	5.10
AD-1548659.1	11.61	1.07	19.23	0.82	30.44	2.75
AD-1548668.1	9.82	1.11	13.03	1.92	30.49	4.08
AD-1548608.1	14.54	1.63	24.25	0.79	30.72	3.79
AD-1548675.1	7.84	1.33	10.33	0.68	30.92	12.04
AD-1548610.1	14.80	1.79	23.80	3.02	31.45	4.54
AD-1548366.1	26.87	5.12	21.19	5.66	31.64	4.05
AD-1548381.1	21.26	3.33	25.24	2.13	31.66	3.31
AD-1548572.1	13.12	1.54	22.46	0.38	31.93	5.76
AD-1548583.1	10.91	1.01	21.08	1.62	31.99	6.79
AD-1548536.1	12.87	0.64	15.24	2.42	32.44	2.87
AD-1548466.1	13.51	1.91	22.00	4.72	32.45	6.26
AD-1548403.1	16.94	2.15	22.97	1.86	32.70	2.72
AD-1548430.1	15.62	0.93	26.92	2.40	32.91	3.08
AD-1548665.1	11.39	1.00	16.60	0.86	32.98	3.84
AD-1548617.1	14.63	0.73	23.69	1.99	33.31	4.86
AD-1548695.1	10.55	1.10	15.38	1.12	33.33	3.42
AD-1548435.1	18.39	2.95	24.84	2.05	33.51	5.08
AD-1548678.1	11.29	1.58	20.13	1.17	33.88	12.74
AD-1548576.1	16.46	0.92	21.96	2.80	34.05	2.61
AD-1548405.1	43.97	2.86	30.82	1.28	34.28	5.50
AD-1548567.1	19.94	0.70	33.92	6.25	34.39	6.91
AD-1548398.1	40.94	2.30	34.52	3.56	34.48	4.35
AD-1548676.1	11.28	1.95	18.41	3.54	34.77	7.34
AD-1548703.1	13.68	1.10	16.41	1.30	35.02	3.94
AD-1548679.1	7.46	2.31	9.27	1.49	35.07	3.99
AD-1548653.1	11.97	1.36	19.94	1.39	35.27	11.85
AD-1548468.1	14.09	2.45	20.35	2.02	35.30	4.07
AD-1548424.1	21.68	0.33	25.41	1.54	35.35	1.98
AD-1548469.1	26.40	1.17	32.38	4.08	35.43	1.11
AD-1548559.1	27.67	2.64	34.28	4.55	35.58	4.63
AD-1548423.1	16.10	2.29	24.32	4.06	35.94	3.82
AD-1548582.1	17.06	1.23	28.34	3.52	36.25	7.23
AD-1548382.1	45.21	8.23	42.04	6.06	36.54	3.61
AD-1548580.1	14.06	0.70	26.71	0.83	36.58	3.69
AD-1548641.1	9.23	0.46	10.30	2.23	36.88	1.98
AD-1548575.1	18.56	1.19	26.60	2.59	37.22	5.34
AD-1548604.1	19.01	1.57	27.01	1.26	37.24	1.15
AD-1548602.1	21.31	1.77	29.32	1.72	37.49	3.21
AD-1548698.1	14.96	0.60	17.71	1.02	37.57	7.68
AD-1548537.1	14.60	2.53	18.74	1.58	37.59	7.88

[0966]

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548532.1	9.71	0.88	18.89	1.45	37.64	0.60
AD-1548701.1	17.62	1.10	24.05	1.50	37.68	5.03
AD-1548560.1	27.12	2.64	30.64	3.75	37.86	2.07
AD-1548521.1	12.87	1.02	18.94	2.25	37.97	5.59
AD-1548586.1	28.93	3.53	38.43	4.62	37.99	3.03
AD-1548614.1	16.21	1.85	28.99	1.01	38.16	5.60
AD-1548579.1	20.14	3.26	30.17	5.02	39.14	4.64
AD-1548574.1	23.15	1.12	35.42	7.88	40.18	4.60
AD-1548594.1	12.07	1.69	26.96	1.21	40.43	2.06
AD-1548566.1	35.69	2.42	40.44	1.83	40.48	3.69
AD-1548669.1	12.29	0.81	23.07	2.86	41.45	4.39
AD-1548599.1	19.00	0.96	28.68	4.15	41.61	2.77
AD-1548702.1	13.33	3.44	19.36	1.43	41.68	7.97
AD-1548670.1	13.24	2.23	22.00	3.12	41.75	4.24
AD-1548603.1	21.91	1.14	31.21	0.39	42.02	4.96
AD-1548618.1	17.70	1.78	32.19	4.96	42.04	5.88
AD-1548454.1	48.70	7.62	35.11	8.17	42.08	3.08
AD-1548476.1	22.22	1.36	25.88	4.20	42.27	2.65
AD-1548642.1	13.28	2.72	20.28	0.72	42.79	3.65
AD-1548428.1	19.26	1.52	25.84	2.04	42.99	3.37
AD-1548591.1	28.95	1.33	41.38	6.83	43.15	2.82
AD-1548535.1	10.42	1.59	15.98	1.43	43.15	5.71
AD-1548497.1	21.94	1.09	31.64	6.08	43.54	3.70
AD-1548499.1	12.19	1.55	23.86	3.65	43.57	6.17
AD-1548485.1	20.98	1.67	25.49	1.00	43.78	7.35
AD-1548696.1	13.02	0.52	17.61	2.48	43.84	9.07
AD-1548595.1	18.63	1.33	28.11	2.17	43.93	5.75
AD-1548600.1	37.25	4.42	40.05	1.14	44.22	4.66
AD-1548562.1	30.58	4.74	38.90	6.24	44.29	4.01
AD-1548637.1	19.40	3.39	16.72	2.47	44.45	5.63
AD-1548461.1	14.88	2.05	23.14	5.89	44.89	6.85
AD-1548569.1	31.37	3.13	40.14	2.61	45.05	4.67
AD-1548643.1	12.27	2.88	20.13	2.05	45.16	6.86
AD-1548626.1	26.76	1.77	30.61	3.05	45.63	4.42
AD-1548564.1	39.03	6.65	48.94	6.30	46.42	5.03
AD-1548502.1	23.79	2.17	29.80	1.46	46.46	2.17
AD-1548624.1	17.45	1.21	27.91	3.87	46.60	4.51
AD-1548692.1	6.41	0.55	7.69	0.71	47.08	4.32
AD-1548436.1	24.81	2.43	30.84	3.14	47.16	4.16
AD-1548704.1	23.91	3.34	24.84	1.62	47.72	11.64
AD-1548399.1	39.84	3.46	46.40	1.89	48.24	4.95
AD-1548480.1	16.30	1.74	30.98	4.33	48.56	4.19
AD-1548677.1	29.54	1.97	38.96	3.32	48.98	12.50

[0967]

이종제	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548700.1	28.81	3.39	35.89	1.73	49.29	8.86
AD-1548563.1	36.84	2.84	57.51	4.48	50.14	5.07
AD-1548409.1	36.18	2.63	36.45	4.31	50.63	4.52
AD-1548615.1	17.26	1.11	31.22	3.63	51.34	2.28
AD-1548655.1	21.30	1.03	36.46	4.30	52.54	6.51
AD-1548620.1	43.39	4.46	46.13	4.44	53.63	2.80
AD-1548561.1	44.16	3.11	51.68	11.02	54.08	7.09
AD-1548691.1	11.51	1.24	11.86	0.86	54.62	5.09
AD-1548630.1	33.06	4.42	48.73	4.25	54.71	1.58
AD-1548699.1	19.52	2.63	31.18	2.77	55.12	4.78
AD-1548565.1	50.21	1.79	56.31	4.17	55.24	4.41
AD-1548540.1	14.99	0.71	26.91	2.95	55.62	7.48
AD-1548547.1	42.53	6.12	43.33	9.30	55.94	8.82
AD-1548494.1	16.04	1.62	23.42	2.87	56.02	4.26
AD-1548427.1	20.30	1.80	39.62	2.79	56.31	5.48
AD-1548533.1	22.83	2.60	32.51	3.96	56.94	4.72
AD-1548551.1	64.67	5.99	70.86	8.34	59.94	3.46
AD-1548431.1	23.57	2.41	38.70	3.03	60.07	8.69
AD-1548546.1	58.04	4.95	55.65	14.18	61.06	4.60
AD-1548652.1	26.94	7.85	36.75	1.18	61.12	9.75
AD-1548365.1	42.82	5.73	47.35	8.81	61.23	6.99
AD-1548550.1	69.47	3.49	66.66	9.04	61.73	11.15
AD-1548597.1	77.13	7.94	85.82	6.84	62.23	1.92
AD-1548609.1	38.53	2.81	46.04	4.21	62.29	3.83
AD-1548611.1	27.84	4.41	44.97	3.59	62.77	8.22
AD-1548697.1	22.27	2.84	39.72	4.24	62.83	10.09
AD-1548448.1	32.75	11.47	41.01	2.67	62.97	11.53
AD-1548517.1	14.80	2.09	27.45	0.75	63.45	5.81
AD-1548554.1	45.81	3.39	61.81	12.03	64.22	3.38
AD-1548383.1	84.65	14.88	61.70	8.95	64.61	6.46
AD-1548401.1	25.14	2.36	40.57	4.28	64.77	4.53
AD-1548514.1	37.42	3.56	44.60	5.56	64.95	5.36
AD-1548606.1	60.53	5.55	72.68	7.18	64.98	12.46
AD-1548465.1	38.63	3.94	57.55	14.57	66.40	7.64
AD-1548394.1	33.78	4.96	41.43	5.79	66.49	9.12
AD-1548557.1	64.98	4.25	67.64	4.73	66.52	7.88
AD-1548558.1	75.14	6.26	81.46	9.27	66.78	8.61
AD-1548548.1	52.05	10.64	55.97	11.61	67.41	3.48
AD-1548387.1	67.89	8.73	52.43	3.19	67.67	5.18
AD-1548474.1	50.99	6.78	65.89	7.44	67.88	7.82
AD-1548619.1	36.48	0.37	52.65	10.68	68.49	5.56
AD-1548601.1	51.77	0.64	56.93	4.47	68.83	5.62
AD-1548369.1	55.87	16.62	51.63	8.97	68.84	11.40

[0968]

이중체	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차	잔여 메시지(%)	표준 편차
AD-1548613.1	35.52	1.70	41.91	2.62	69.40	12.19
AD-1548553.1	54.07	4.53	57.10	2.69	69.80	3.75
AD-1548693.1	15.16	0.34	15.48	1.04	69.92	5.84
AD-1548555.1	47.63	7.43	57.73	9.47	70.52	5.40
AD-1548520.1	16.86	0.88	32.98	2.06	70.81	3.77
AD-1548552.1	52.43	7.14	59.80	1.96	72.33	6.73
AD-1548370.1	46.33	12.84	53.84	6.50	72.52	8.10
AD-1548505.1	45.53	6.49	56.21	5.63	72.91	3.56
AD-1548545.1	58.24	11.98	58.99	8.49	74.12	16.72
AD-1548539.1	51.88	1.66	59.78	4.26	75.56	2.24
AD-1548549.1	61.61	2.48	64.92	10.07	75.70	5.95
AD-1548556.1	55.49	4.88	62.86	3.83	75.83	3.59
AD-1548616.1	45.80	7.83	55.40	7.94	79.15	2.99
AD-1548482.1	69.01	11.78	78.29	6.48	79.33	5.40
AD-1548501.1	60.77	2.61	73.05	6.25	79.67	7.90
AD-1548681.1	12.07	1.95	20.36	2.91	80.58	18.49
AD-1548504.1	77.48	6.09	84.06	5.28	81.64	7.97
AD-1548425.1	45.11	2.53	49.58	8.06	82.13	10.13
AD-1548671.1	51.86	8.58	72.37	5.01	84.11	14.72
AD-1548544.1	66.15	19.91	82.59	13.59	85.56	10.49
AD-1548534.1	41.26	0.92	57.38	2.99	86.89	4.85
AD-1548445.1	97.62	8.98	81.83	6.71	87.11	5.86
AD-1548433.1	94.39	5.60	83.20	3.63	88.16	2.91
AD-1548455.1	74.25	2.00	80.48	9.46	88.69	4.55
AD-1548429.1	72.90	5.96	74.01	4.26	89.02	9.93
AD-1548386.1	77.39	5.39	69.06	7.07	91.10	2.33
AD-1548690.1	28.19	5.69	30.38	4.70	91.93	10.63
AD-1548541.1	68.53	7.69	91.69	19.67	97.83	10.51
AD-1548506.1	68.16	9.18	78.19	5.42	102.21	9.47
AD-1548518.1	75.11	6.07	84.41	8.00	102.82	6.29
AD-1548410.1	87.37	18.16	95.77	9.50	102.99	5.91
AD-1548686.1	24.37	2.14	38.09	8.32	105.02	8.13
AD-1548694.1	14.47	0.55	21.59	1.41	106.25	12.84
AD-1548422.1	108.87	9.66	106.72	12.95	109.92	8.24
AD-1548689.1	35.02	4.55	32.82	2.77	120.89	23.72
AD-1548446.1	115.57	9.32	103.06	10.57	122.37	8.71
AD-1548688.1	44.04	2.29	54.21	2.64	141.92	15.39
AD-1548687.1	42.98	7.70	50.98	3.19	142.40	24.95
AD-1548683.1	55.32	5.04	59.79	5.28	156.44	36.70
AD-1548685.1	33.95	6.03	45.16	2.86	157.19	13.12
AD-1548682.1	69.60	5.53	56.71	2.73	161.28	8.92
AD-1548684.1	59.65	4.71	67.76	2.58	161.94	28.86

[0969]

[0970]

실시예 3. 베타-카테닌(CTNNB1)을 표적화하는 추가 이중체

[0971]

인간 베타-카테닌(CTNNB1) 유전자(인간 NCBI refseqID NM_001904.4, NCBI GeneID: 1499)를 표적화하는 추가의 siRNA가 전술한 바와 같이 설계되었다. 전술한 바와 같이, Hep3B 세포에서 10 nM, 1 nM, 및 0.1 nM의 단일 투여량 스크리닝을 수행하였다.

[0972]

추가적인 미변형 CTNNB1 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열의 상세한 목록이 표 5에 제시되어 있다. 추가적인 변형 CTNNB1 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열의 상세한 목록이 표 6에 제시되어 있다.

[0973] Hep3b 세포에서 표 5 및 표 6의 제제의 단일 투여량 스크리닝의 결과를 표 7에 나타냈다.

[0974]

[표 5]
CTNNB1 dsRNA 제제의 미변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

이종체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1210479	ACUCGGAAUCCAUUCUGGUA		309-329	UACCAGAAUGGAUCCAGAGUC		307-329
AD-1210480	CUCUGGAUCCAUUCUGGUA		310-330	UCACCAGAAUGGAUCCAGAGUC		308-330
AD-1210732	UGCUCAUCCACUAUAGUCCA		562-582	UGGACAUAUAGUGGGAUGAGCAGC		560-582
AD-1210734	CUCAUCCACUAUAGUCCAGA		564-584	UCUGGACUAUAGUGGGAUGAGCA		562-584
AD-1211064	CCAUGCAGAAUACAAUAGUA		816-836	UAUCAUUUGUAUUCUGAUGGUA		814-836
AD-1211065	CAUGCAGAAUACAAUAGUA		817-837	UAUCAUUUGUAUUCUGAUGGU		815-837
AD-1211578	AGAAGGACUAAAUGGCAGA		1012-1032	UCUGCCAUUUUAGCUUUCUUG		1010-1032
AD-1211582	GGAGCUAAAUGGCAGUGCGA		1016-1036	UCGCACUGCCAUUUUAGCUUUCU		1014-1036
AD-1211675	UACUGGCACUUUUAAGUCUA		897-917	UAGACUUAAGAUGGCCAGUAA		895-917
AD-1211676	ACUGGCCAUUUUAAGUCUGA		898-918	UCAGACUUAAAAGAUGCCAGUAA		896-918
AD-1211677	CUGGCCAUUUUAAGUCUGGA		899-919	UCCAGACUUAAAAGAUGCCAGUA		897-919
AD-1212720	UAACCUACAUUGCAUUAUUA		1489-1509	UAAUUUUUGCAAGUGAGGUUAGA		1487-1509
AD-1212721	AACCUACAUUGCAUUAUUA		1490-1510	UUAAUUUUUGCAAGUGAGGUUAG		1488-1510
AD-1213112	GCCAUUGUGCUUUCGUCAA		1604-1624	UUGACGAAAGAGCACAGAUCCAG		1602-1624
AD-1213113	CCAUCUGUGCUUUCGUCUAUA		1605-1625	UAUGACGAAGAGCACAGAUGGCA		1603-1625
AD-1213115	AUCUGUGCUUUCGUCUAUA		1607-1627	UAGAUAGCAAGAGCACAGAUGG		1605-1627
AD-1213116	UCUGUGCUUUCGUCUAUCUGA		1608-1628	UCAGAUGAGGAAGAGCACAGAUG		1606-1628
AD-1213117	CUGUGCUUUCGUCUAUCUGAA		1609-1629	UUCAGAUGACGAAGAGCACAGAU		1607-1629
AD-1213118	UGUGCUUUCGUCUAUCUGACA		1610-1630	UGUCAGAUAGCAAGAGCACAGA		1608-1630
AD-1213119	GUGCUUUCGUCUAUCUGACCA		1611-1631	UGGUCAGAUAGCAAGAGCACAG		1609-1631
AD-1213749	ACUGUUGGAUUAUUCGAAAA		1742-1762	UUUUCGAUUAUUAUCCACAGUAG		1740-1762
AD-1214765	AAUACCAUUAUUAUUGUUUGA		1993-2013	UCAAACAUGGAUUAUUAUUAUAG		1991-2013
AD-1214768	UACCAUUAUUAUUAUUGUGCA		1996-2016	UGCACAACAUAUGGAUUAUUAUUA		1994-2016
AD-1214770	CCAUUCCAUUAUUAUUGUGCA		1998-2018	UCUGCAACAACAUAUGGAUUAUUA		1996-2018
AD-1215017	GUCCUGUGAACUUGUCUCAA		2063-2083	UUGAGCAAGUUCACAGAGGACCC		2061-2083
AD-1215018	UCCUCUGUGAACUUGUCUCAA		2064-2084	UCUGAGCAAGUUCACAGAGGACC		2062-2084
AD-1216131	AUCGUUUUUUACUCUCUGGUA		2361-2381	UACCAGAGUGAAAAGAACGAUAG		2359-2381
AD-1216132	UCGUUUUUUUACUCUCUGGUA		2362-2382	UCACCAGAGUGAAAAGAACGAUA		2360-2382
AD-1216345	UGGUGGACUAUCCAGUUGA		2446-2466	UCAACUGGAUAGUACACCCAGG		2444-2466
AD-1216349	GCUGACUAUCCAGUUGAUGGA		2450-2470	UCCAUCAAUCUGGAUAGUCAGCAC		2448-2470

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1216350	CUGACU AUCCAGUUGUGGA	2451-2471	2451-2471	UCCCAU CAACUGGAUAGUCAGCA		2449-2471
AD-1216352	GACU AUCCAGUUGUGGCUA	2453-2473	2453-2473	UAGCCAU CAACUGGAUAGUCAG		2451-2473
AD-1216506	AUUGGCCUGAGAGUUGCUA	2903-2923	2903-2923	UCAGCA ACUCUACAGGCCAUCA		2901-2923
AD-1216525	GGCUGGU AUUCAGAAAGUGA	2940-2960	2940-2960	UCACUU CUGAGAUACCGCCCA		2938-2960
AD-1216526	GCUGGU AUUCAGAAAGUGCA	2941-2961	2941-2961	UGCACUU CUGAGAUACCGGCC		2939-2961
AD-1216528	UGGU AUUCAGAAAGUGCUA	2943-2963	2943-2963	UAGGCACUU CUGAGAUACCGC		2941-2963
AD-1216546	CUGACAC AUACCAAGCUGA	2961-2981	2961-2981	UCAGCU UGGUAGUGUCAGGC		2959-2981
AD-1216556	AACCAAGCUGAUUUCUUA	2971-2991	2971-2991	UAUAGGA AACUCAGCUUGGUAG		2969-2991
AD-1216558	CCAAGCUGAGUUCUUGGA	2973-2993	2973-2993	UCCAUAGGA AACUCAGCUUGGU		2971-2993
AD-1216559	CAAGCUGAUUUCUUGGGA	2974-2994	2974-2994	UCCCAUAGGA AACUCAGCUUGGU		2972-2994
AD-1216560	AAGCUGAUUUCUUGGGA	2975-2995	2975-2995	UCCCAUAGGA AACUCAGCUUGG		2973-2995
AD-1216561	AGCUGAUUUCUUGGGA	2976-2996	2976-2996	UUUCCAUAGGA AACUCAGCUUG		2974-2996
AD-1216592	UUGUUCUGGUUUUUGGA	3013-3033	3013-3033	UACCAAAAAGGACCAAGCAAAA		3011-3033
AD-1216593	UUGUUCUGGUUUUUGGUA	3014-3034	3014-3034	UGACCA AAAAGGACAGAACAAA		3012-3034
AD-1216594	GUUCUGGUUUUUGGUGA	3015-3035	3015-3035	UCGACCA AAAAGGACAGAACAA		3013-3035
AD-1216595	UUCUGGUUUUUGGUGCAA	3016-3036	3016-3036	UUCGACCA AAAAGGACAGAAC		3014-3036
AD-1216596	UCUGGUUUUUGGUGGGA	3017-3037	3017-3037	UCUGACCA AAAAGGACAGAAC		3015-3037
AD-1216597	CUGGUUUUUGGUGGAGGA	3018-3038	3018-3038	UCCUGACCA AAAAGGACAGAAC		3016-3038
AD-1216613	GAGGAGU AACAAUACAAUGA	3034-3054	3034-3054	UCAUUUAGUUUUACUCCUGA		3032-3054
AD-1216784	AUGGUAG AACACUAAUUA	3314-3334	3314-3334	UGAAUUAGUUUUACACCAUA		3312-3334
AD-1216786	GGUAG AACACUAAUUA	3316-3336	3316-3336	UAUGAAUUAGUUUUACACCAU		3314-3336
AD-1216787	GUUAG AACACUAAUUA	3317-3337	3317-3337	UUAUGAAUUAGUUUUACACCA		3315-3337
AD-1216790	UAGAACACUAAUUA	3320-3340	3320-3340	UGAUUUAGAAUUAGUUUACA		3318-3340
AD-1216792	GAACACUAAUUA	3322-3342	3322-3342	UGUGAUUAGAAUUAGUUUCA		3320-3342
AD-1216895	UGCUU AAAAAGCAGGUGGA	3440-3460	3440-3460	UCCACCUUUUUUUAAGCAUA		3438-3460
AD-1216904	UAGCAGGUGGAUCUUAUUA	3449-3469	3449-3469	UGAAUAUAGUCCACUUGCUUAU		3447-3469
AD-1216906	AGCAGGUGGAUCUUAUUA	3451-3471	3451-3471	UAUGAAUAUAGUCCACUUGCUA		3449-3471
AD-1216907	GCAGGUGGAUCUUAUUA	3452-3472	3452-3472	UCAUGA AAUAGAUCCACUUGCUU		3450-3472
AD-1216910	GGUGGAUCUUAUUA	3455-3475	3455-3475	UAAACAUGAAAUAGAUCCACUG		3453-3475
AD-1216911	GUGGAUCUUAUUA	3456-3476	3456-3476	UAAAACUGAAAUAGAUCCACCU		3454-3476
AD-1216913	GGUUCUUAUUA	3458-3478	3458-3478	UCAAAAACUGAAAUAGAUCCAC		3456-3478
AD-1216938	GGUAGGUA AAAUCAGUAAGA	3503-3523	3503-3523	UCUUACUGAUUUACCUACCCAU		3501-3523
AD-1216940	GUAGGUA AAAUCAGUAAGAGA	3505-3525	3505-3525	UCUCUUACUGAUUUACCCUACCC		3503-3525

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	NM_001904.4 에서의 범위
AD-1216941	UAGGGUAAAUUCAGUAAAGAGGA		3506-3526	UCCUCUUACUGAUUUUACCCUACC		3504-3526
AD-1216942	AGGGUAAAUUCAGUAAAGAGGUA		3507-3527	UACCUCUUACUGAUUUUACCCUAC		3505-3527
AD-1216944	GGUAAAUUCAGUAAAGAGGUGUA		3509-3529	UACACCCUCUUACUGAUUUUACCCU		3507-3529
AD-1216945	GUAAAUUCAGUAAAGAGGUGUUA		3510-3530	UACACCCUCUUACUGAUUUUACCC		3508-3530
AD-1216989	UUACCGUUGCCUUUUUAUCCA		3554-3574	UGGAUAAAAGGCAACUGGUAAA		3552-3574
AD-1216990	UACCGUUGCCUUUUUAUCCA		3555-3575	UGGAUAAAAGGCAACUGGUAAA		3553-3575
AD-1217004	UAUCCCAAGUUGUUAACACA		3569-3589	UGGUACAACAACUUUGGGAUAAA		3567-3589
AD-1217007	CCCAAGUUGUUGUAACCUGA		3572-3592	UCAGGUUACAACAACUUUGGGAU		3570-3592
AD-70947	UACUGUUGGAUUGAUUCCGAAA		1741-1761	UUUCGAAUCAAUCCAACAGUAGC		1739-1761

[0976]

[표 6]

CTNNB1 dsRNA 제제의 변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1210479	ascucugGfaAUfCfcauucugugal.96		VPusAfsccaGfaAUfifggauUfCfagaguscsc		GGACUCUGGAAUCCAUCUCUGGUG	
AD-1210480	esuscuggAfaUfCfcauucugugal.96		VPusCfsaccAfgAFAfuggaUfucfcagagusc		GACUCUGGAAUCCAUCUCUGGUGC	
AD-1210732	usgsucaUfCfCfAfcuauguccaL.96		VPusCfsgacAfuUfAfguggGfaUfgagcscsc		GCUGUCAUCCACACUAAUGUCCA	
AD-1210734	csuscaucCfcAfcUfcauuguccaL.96		VPusCfsugacAfcAUfuaugGfgGfauagcscsa		UGCUCAUCCACACUAAUGUCCAGC	
AD-1211064	csesaugeAfgAfaUfcauauugaaL.96		VPusAfsucaUfuUFGfuaauCfuGfcauggsusa		UACCAUGCAGAAUACAAAUGAUG	
AD-1211065	csasugcaGfaAUfAfcuaugaaL.96		VPusCfsaucAfuUfUfguaUfUfcauggsu		ACCAUGCAGAAUACAAAUGAUGU	
AD-1211578	asgsaaggAfgCfUfAfaauggcagL.96		VPusCfsuagCfaUfUfuaagCfucfcuucusug		CAAGAAGGAGCUAAAAGUGCAGU	
AD-1211582	gsgsagcuAfaAfaUfifggcugugcagL.96		VPusCfsgcaCfuGfCfcauUfuAfgucscsu		AAGGAGCUAAAAGUGCAGUGCGU	
AD-1211675	usasucggCfcAUfCfuaaagucuaL.96		VPusAfsagacUfuAFAfagauCfGcfaguasag		CUUACUGGCCAUUUUAAAGUCUG	
AD-1211676	ascsuggcCfaUfCfuaaagucuaL.96		VPusCfsagaCfuUfAfaagUfgGfcauggsusa		UUACUGGCCAUUUUAAAGUCUGG	
AD-1211677	csusggccAfuCfUfuaaagucuggL.96		VPusCfscagAfcUfUfaagAfuGfgccaggsusa		UACUGGCCAUUUUAAAGUCUGGA	
AD-1212720	usasaccUfcaCfUfUfgcauaauaL.96		VPusAfsauuAfuUFGfcaagUfgAfgmuasgsa		UCUAAACCUCACUUGCAAAUAAUUA	
AD-1212721	asasccucAfcUfUfgfcauaauaL.96		VPusUfsauUfaUfUfgcaagUfgAfcagustag		CUAACCCUCACUUGCAAAUAAUUAU	
AD-1213112	gscscaueUfgUfCfcauucugucuaL.96		VPusUfsgacGfaAFGfagcaCfaGfagugcsag		CUGCCAUUGUGUCUUCUGUCAU	
AD-1213113	csescaucUfCfCfUfcauucugucuaL.96		VPusAfsugaCfGfAfgagcAfcAfgauggcsa		UGCCAUUGUGUCUUCUGUCAUC	
AD-1213115	asuscuguGfcUfCfUfucugucuaL.96		VPusAfsaguGfcaCfGfaggaGfcaagausgsg		CCAUCUGUGUCUUCUGUCAUCUG	
AD-1213116	uscsugugCfuCfUfUfcauucuguaL.96		VPusCfsagaUfgAfcfaggaAfgCfcaagustag		CAUCUGUGUCUUCUGUCAUCUGA	
AD-1213117	csusgugclUfUfUfCfcauucuguaL.96		VPusUfscagAfuGfAfcgaGfagGfcaaggsasu		AUCUGUGUCUUCUGUCAUCUGAC	
AD-1213118	usgsugucCfuUfCfGfcauucugacal.96		VPusCfsucaGfaUfGfaggaAfgAfgcacgsa		UCUGUGUCUUCUGUCAUCUGACC	
AD-1213119	gsusgeueUfuCfGfUfcauucugacal.96		VPusCfsgucAfgAUfagagAfaGfagcscsag		CUGUGUCUUCUGUCAUCUGACCA	
AD-1213749	ascsuguuGfgAUfUfgaauugaaL.96		VPusUfsaucGfaAUfcauUfcaGfcaugustag		CUACUGUGGAUUUGAUUCCGAAU	
AD-1214765	asasauacCfaUfUfCfcauuguaL.96		VPusCfsaaaCfaAUfifggaaUfgGfuaauusag		CUAAAACCAUCCAUUGUUUGU	
AD-1214768	usasccauUfCfCfAUfuaugugcagL.96		VPusCfscacAfaAfcfaugGfaAfgugususu		AAUACCAUCCAUUGUUUGUGCA	
AD-1214770	csesauucCfaUfUfGfuaugugcagL.96		VPusCfsuagAfcAfaAfaaUfgGfuauggsusa		UACCAUCCAUUGUUUGUGCAGC	

[illegible]

이중체 명칭	센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	안티센스 서열 5'에서 3'	서열 번호	mRNA 표적 서열	서열 번호
AD-1216787	gsusguagAfaCfaCfuaauucaaaL96		VPusUfsaugAfaUfUfagugUfuaCfuacacsa		UGGUGUAGAACACUAAUUCUAUAA	
AD-1216790	usasgaacAfcUfaAfa fuucauaacal96		VPusGfsaumAfuGfA fauaaGfuGfuucacsa		UGUAGAACACUAAUUCUAAUUAUCA	
AD-1216792	gsasacacUfaAfuUfcauaucacal96		VPusGfsugaUfaUfUfgaauUfaGfuguuacsa		UAGACACUAAUUCUAUAAUUCACU	
AD-1216895	usgsuuaAfaAfuUfaGagagugagL96		VPusCfsaacCfuGfCfuuaUfuUfagacasa		UAUGCUAAAAUAAGCAGGUGGA	
AD-1216904	usasagcaGfgUfGfGfaucuaucal96		VPusGfsaaaUfaGfAfucaCfcUfguuasusu		AAUAAGCAGGUGGAUCUAUUUCA	
AD-1216906	asgsacagUfgGfaUfcauuaucal96		VPusAfsugaAfaUfAfgaucCfaCfcugcuusa		UAGCAGGUGGAUCUAUUUCAUG	
AD-1216907	gsacagguGfgAfuUfcauuaucal96		VPusCfsaugAfaAfuUfagauCfcAfcugcsusu		AAGCAGGUGGAUCUAUUUCAUGU	
AD-1216910	gsuguggaUfcUfaUfuauguuuaL96		VPusAfsaacAfuGfAfaaUfGfaUfcaacstug		CAGGUGGAUCUAUUUCAUGUUUU	
AD-1216911	gsuggaucfuAfuUfuauguuuaL96		VPusAfsaacCfaUfGfaaUfGfaUfcaacstus		AGGUGGAUCUAUUUCAUGUUUUU	
AD-1216913	gsusaucuAfuUfUfcauuaucal96		VPusCfsaaaAfaCfaUfuaaAfuAfgaucsasc		GUGGAUCUAUUUCAUGUUUUUGA	
AD-1216938	gsusguagGfgUfaAfa faucaguaagL96		VPusCfsuaaCfuGfAfuuaCfcCfuacsaasu		AUGGGUAGGUAUAAUCAGUAAAGA	
AD-1216940	gsusaggaUfaAfaUfcauuaucal96		VPusCfsuauUfaCfuUfgauUfaCfcuacscsc		GGGUAGGGUAAAUCAGUAAAGAGG	
AD-1216941	usasggguAfaAfuUfcauuaucal96		VPusCfsucUfuAfuUfcauUfuAfcuacscsc		GGUAAGGGUAAAUCAGUAAAGAGGU	
AD-1216942	asgsuguaAfaUfCfaUfuaagagagL96		VPusAfsuacCfuUfAfcuUfuUfcauacscsc		GUAGGGUAAAUCAGUAAAGAGGUG	
AD-1216944	gsusuaaUfcAfuUfuaagagagL96		VPusAfsaacCfuCfuUfuaCfuUfuaacscsu		AGGUAAAUCAGUAAAGAGGUGUU	
AD-1216945	gsusaaauCfaGfuUfaGagaguguaL96		VPusAfsacuCfaUfCfuuaCfuAfuuaacscsc		GGGUAAAUCAGUAAAGAGGUGUUA	
AD-1216989	ususaccaGfuUfGfCfcuuuaucal96		VPusGfsgauAfaAfaUfgcaAfcUfguaasasc		GUUUACCGUUGCCUUUUUAUCC	
AD-1216990	usasccagUfuGfCfcuuuaucal96		VPusGfsgaUfaAfaUfggcaAfaCfuguaasasa		UUUACCGUUGCCUUUUUAUCCCA	
AD-1217004	usasuccaAfaUfGfuUfuaagagagL96		VPusGfsuaaCfaAfcfaaUfuGfuguaasasa		UUUAUCCCAAAAGUUGUUAACC	
AD-1217007	csccaaaGfuUfGfuUfuaagagL96		VPusCfsaggUfuAfuUfcaaaCfuUfuaaggsasu		AUCCCAAAAGUUGUUAACCUGC	
AD-70947	usasccguUfgGfaUfuaagagagL96		VPusUfsuagAfaUfCfaaUfcauuaCfaAfcaguaagpse		GCUACUGUUGGAUUGAUUCGAAA	

[0979]

[표 7]

Hep3b 세포에서의 단일 투여량 스크리닝

이중체	평균 10 nM	SD	평균 1 nM	SD	평균 0.1 nM	SD
AD-70947	11.5	1.8	22.32	1.27	44.29	2.41
AD-1216613	16.7	3.2	22.86	1.17	45.84	1.90
AD-1214765	16.0	2.7	26.93	7.66	46.32	4.90
AD-70947	9.5	2.0	22.89	2.32	46.86	5.57
AD-1216904	19.6	1.7	33.00	4.75	55.35	1.63
AD-1211676	16.3	1.8	28.31	2.58	55.61	3.66
AD-1214770	14.7	3.3	27.87	2.51	55.97	3.06
AD-1216784	11.8	0.9	28.35	2.48	57.01	2.10
AD-1211065	25.9	12.7	37.93	15.20	57.44	2.20
AD-1216910	20.9	2.5	33.63	2.51	57.90	6.75
AD-1211064	16.1	2.9	32.53	3.90	58.39	1.17
AD-1213113	16.3	2.9	30.68	1.07	60.99	6.32
AD-1216790	17.9	4.1	35.54	2.50	61.19	1.44
AD-1216911	23.9	2.2	41.70	5.24	64.07	3.50
AD-1216792	21.3	1.9	39.55	4.48	65.87	3.48
AD-1216787	20.8	1.9	45.87	1.90	67.18	8.76
AD-1212720	20.0	5.4	42.28	5.20	67.21	2.28
AD-1216790	23.2	2.2	36.54	4.30	67.25	5.88
AD-1216913	20.9	1.6	39.18	6.07	68.42	5.84
AD-1212720	19.2	2.1	46.19	3.61	68.98	8.77
AD-1216792	20.8	3.0	36.61	6.33	69.00	7.37
AD-1213116	25.2	2.1	42.65	5.17	69.14	3.63
AD-1214768	22.3	1.5	34.43	3.82	69.90	4.53
AD-1213112	25.8	6.7	37.46	5.52	70.27	6.74
AD-1216597	41.0	2.9	57.74	5.54	70.35	3.58
AD-1216945	24.4	1.4	40.98	3.24	71.68	7.48
AD-1216556	39.6	3.8	51.67	4.94	72.05	3.10
AD-1216593	46.8	1.6	53.51	1.69	73.22	4.02
AD-1211675	21.8	2.6	46.93	5.04	73.29	5.65
AD-1216546	48.5	3.8	50.31	6.67	73.33	3.69
AD-1210479	21.7	2.1	41.58	3.60	73.56	2.79
AD-1216528	45.2	0.8	53.03	7.55	73.66	5.25
AD-1213749	24.9	3.0	41.47	2.95	73.82	2.96
AD-1216593	37.8	1.5	57.64	1.50	74.01	4.82
AD-1213118	23.9	2.0	40.28	1.63	74.06	9.20
AD-1216526	40.6	4.2	58.15	4.28	74.31	5.60
AD-1216907	20.3	1.5	44.23	1.79	75.29	6.79
AD-1216525	45.5	2.8	54.02	6.07	75.48	2.48
AD-1216990	35.0	3.2	53.14	1.71	75.92	6.54
AD-1213116	28.5	4.2	48.54	3.25	76.12	5.40
AD-1216594	45.7	8.6	53.08	4.53	76.37	8.88
AD-1211677	18.5	2.2	37.22	4.04	77.49	6.22

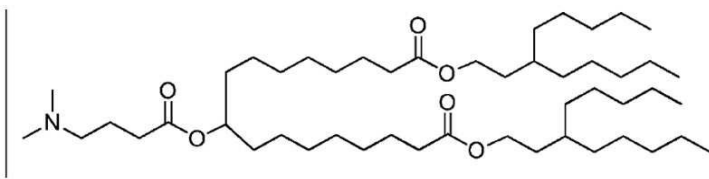
[0980]

이중체	평균 10 nM	SD	평균 1 nM	SD	평균 0.1 nM	SD
AD-1216940	29.4	5.5	49.40	3.49	77.55	4.88
AD-1216595	45.6	2.2	59.98	4.33	78.30	6.20
AD-1216594	43.7	2.7	52.17	5.56	78.38	9.40
AD-1216131	29.4	4.5	40.22	5.08	78.57	3.24
AD-1216942	27.5	5.1	50.47	2.40	78.95	7.99
AD-1216559	47.5	3.5	58.31	5.29	79.57	4.34
AD-1210480	27.4	1.4	55.25	6.03	80.03	7.65
AD-1213115	21.8	1.8	50.16	8.38	80.29	7.30
AD-1216786	29.8	3.2	49.96	7.35	81.03	9.54
AD-1216895	26.5	2.6	52.63	5.98	81.50	11.93
AD-1216132	34.0	5.1	49.52	2.35	81.50	3.94
AD-1216596	43.8	1.7	60.51	7.52	81.59	2.06
AD-1216906	31.6	2.9	51.31	7.11	81.65	4.04
AD-1210732	27.5	0.7	55.20	5.63	82.56	11.46
AD-1216989	29.2	2.9	50.63	3.85	82.99	5.31
AD-1217004	29.5	3.0	53.78	3.96	83.37	7.09
AD-1216592	56.6	2.7	65.11	5.53	83.40	5.10
AD-1216941	39.4	4.4	62.94	4.12	83.43	0.29
AD-1212721	54.0	6.9	65.65	8.12	83.48	3.38
AD-1216561	48.4	4.4	63.17	7.36	83.52	9.05
AD-1216506	46.0	1.9	56.58	2.41	83.91	3.34
AD-1216596	47.9	2.8	61.91	2.53	84.41	7.38
AD-1213119	34.2	2.7	60.89	5.55	85.22	6.55
AD-1216560	52.4	6.1	60.41	1.71	85.93	1.24
AD-1215018	28.4	3.1	51.14	6.12	86.11	2.76
AD-1216595	54.3	5.3	63.21	5.04	86.30	9.38
AD-1216349	41.1	2.3	64.12	7.16	86.49	5.12
AD-1215017	42.1	3.4	61.25	4.57	86.93	4.89
AD-1212721	52.4	2.6	70.04	5.96	86.98	5.97
AD-1217007	41.0	3.4	61.63	5.54	87.47	8.88
AD-1217007	39.5	3.3	66.47	2.70	87.52	4.62
AD-1216350	42.5	0.8	65.23	5.55	87.58	8.36
AD-1216938	43.4	5.9	58.25	4.31	87.74	1.60
AD-1216944	47.0	5.4	64.14	3.95	87.75	2.03
AD-1216560	57.5	2.0	78.55	10.47	88.32	5.75
AD-1216345	28.2	3.2	54.21	5.91	88.89	11.42
AD-1216558	52.0	2.9	66.25	12.01	90.56	3.45
AD-1211582	40.8	4.1	68.58	7.37	90.76	4.63
AD-1210734	66.0	8.0	75.91	5.09	92.38	5.61
AD-1210734	56.8	1.9	83.84	6.72	93.89	2.46
AD-1211578	81.4	6.2	91.70	1.40	96.01	0.86
AD-1213117	41.0	7.4	65.32	9.19	97.54	7.35
AD-1216352	44.5	3.0	71.22	7.34	98.29	10.71

실시예 4. 비인간 영장류에서의 CTNNB1 siRNA의 생체내 평가

전술한 시험관내 분석으로부터 식별된 이중체를 생체내에서 CTNNB1 발현을 억제하는 능력에 대해 평가하였다. 요약하면, 이중체는 생분해성 지질, 예를 들어 양이온성 지질을 포함하는 지질 입자로 제형화되고 비인간 영장류에게 정맥내 투여되었다.

특히, 이중체 AD-167990(음성 대조군), AD-1548393, AD-1548488, 및 AD-1548459를 아래의 구조를 갖는 양이온성 지질 및 50:12:36:2의 비율로 조합된 DSPC/Chol/PEG-DMG와 각각 조합하였다.



투여 전 -10일차에, 경피 바늘 간 생검을 수행하고, CTNNB1 mRNA의 수준을 전술한 바와 같이 결정하였다.

0일차에, 시노몰구스 원숭이에게 지질 제형화 이중체의 단일 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg 투여량을 정맥내 투여하

고, 5, 15, 및 29일차에 경피 바늘 간 생검을 수행하고, 전술한 바와 같이 CTNNB1 mRNA의 수준을 결정하였다. 연구 설계는 아래 표 8에 제시되어 있다.

[0988] 도 1a-1c에 도시된 바와 같이, 3개의 이중체 모두는 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg에서 CTNNB1 발현을 강력하게 억제한다.

[표 8]

연구 설계

군		siRNA	LNP	N	투여 경로	투여일차	투여량 수준 (mg/kg)	생검
1		AD-167990(음성 대조군)	50/12/36/2 (AF-105)	3	IV	1 일차	0.3	• 투여 전 • 5 일차 • 15 일차 • 29 일차
2		AD-1548393.1	AF-105	3	IV		0.1	
3		AD-1548393.1	AF-105	3	IV		0.3	
4		AD-1548488.1	AF-105	3	IV		0.1	
5		AD-1548488.1	AF-105	3	IV		0.3	
6		AD-1548459.1	AF-105	3	IV		0.1	
7		AD-1548459.1	AF-105	3	IV		0.3	

균등물

[0991] 당업자는 단지 통상적인 실험을 사용하여 본원에 기술된 특정 구현예 및 방법에 대한 많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음 청구범위의 범주에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

비공식 서열 목록

서열번호 1

[0994] >NM_001904.4 호모 사피엔스 카테닌 베타 1 (CTNNB1), 전사 변이체 1, mRNA

[0995] AAGCCTCTCGGTCTGTGGCAGCAGCGTTGGCCCGGCCCGGGAGCGGAGAGCGAGGGGAGCGGAGACGG

[0996] AGGAAGGTCTGAGGAGCAGCTTCAGTCCCCGCCGAGCCGCCACCGCAGGTCGAGGACGGTCGGACTCCCC

[0997] CGGCGGGAGGAGCCTGTTCCCTGAGGGTATTTGAAGTATACCATACTGTTTTGAAAATCCAGCGTG

[0998] GACAATGGCTACTCAAGCTGATTTGATGGAGTTGGACATGGCCATGGAACGAGACAGAAAAGCGGCTGTT

[0999] AGTCACTGGCAGCAACAGTCTTACCTGGACTCTGGAATCCATTCTGGTGCCACTACCACAGCTCCTTCTC

[1000] TGAGTGGTAAAGGCAATCCTGAGGAAGAGGATGTGGATACCTCCCAAGTCCTGTATGAGTGGGAACAGGG

[1001] ATTTTCTCAGTCCTTCACTCAAGAACAAGTAGCTGATATTGATGGACAGTATGCAATGACTCGAGCTCAG

[1002] AGGGTACGAGCTGCTATGTTCCCTGAGACATTAGATGAGGGCATGCAGATCCCATCTACACAGTTTGATG

[1003] CTGCTCATCCCACTAATGTCCAGCGTTTGGCTGAACCATCACAGATGCTGAAACATGCAGTTGTAACTT

[1004] GATTAATATCAAGATGATGCAGAACTTGCCACACGTGCAATCCCTGAACTGACAAAAGCTAAATGAC

[1005] GAGGACCAGGTGGTGGTTAATAAGGCTGCAGTTATGGTCCATCAGCTTTCTAAAAAGGAAGCTTCCAGAC

[1006] ACGCTATCATGCGTTCTCCTCAGATGGTGTCTGCTATTGTACGTACCATGCAGAATACAAATGATGTAGA

[1007] AACAGCTCGTTGTACCGCTGGGACCTTGCATAACCTTTCCATCATCGTGAGGGCTTACTGGCCATCTTT

[1008] AAGTCTGGAGGCATTCTGCCCTGGTGAATGCTTGGTTCACCAAGTGGATTCTGTGTTGTTTTATGCCA

[1009] TTACAACTCTCCACAACCTTTTATTACATCAAGAAGGAGCTAAAATGGCAGTGCCTTTAGCTGGTGGGCT

[1010] GCAGAAAATGGTTGCCTTGCTCAACAAAACAAATGTAAATCTTGGCTATTACGACAGACTGCCTTCAA

[1011] ATTTTAGCTTATGGCAACCAAGAAAGCAAGCTCATCATACTGGCTAGTGGTGGACCCCAAGCTTTAGTAA

[1012] ATATAATGAGGACCTATACTTACGAAAACTACTGTGGACCACAAGCAGAGTGCTGAAGGTGCTATCTGT

[1013] CTGCTCTAGTAATAAGCCGGCTATTGTAGAAAGCTGGTGGAATGCAAGCTTTAGGACTTCACCTGACAGAT

[1014] CCAAGTCAACGTCTTGTTCAGAACTGTCTTTGGACTCTCAGGAATCTTTCAGATGCTGCAACTAAACAGG

[1015] AAGGGATGGAAGGTCTCCTTGGGACTCTTGTTCAGCTTCTGGGTTCAGATGATATAAATGTGGTCACCTG

[1016] TGCAGCTGGAATTCTTTCTAACCTCACTTGCAATAATTATAAGAACAAGATGATGGTCTGCCAAGTGGGT

[1017] GGTATAGAGGCTCTTGTGCGTACTGTCTTCGGGCTGGTGACAGGGAAGACATCACTGAGCCTGCCATCT

[1018] GTGCTCTTCGTCATCTGACCAGCCGACACCAAGAAGCAGAGATGGCCCAGAATGCAGTTCGCCTTCACTA

[1019] TGGACTACCAGTTGTGGTTAAGCTCTTACCCACCATCCCCTGACTGGCCTCTGATAAAGGCTACTGTTGGA

[1020] TTGATTCGAAATCTTGCCCTTTGTCCCGCAAATCATGCACCTTTGCGTGAGCAGGGTGCCATTCCACGAC

[1021] TAGTTCAGTTGCTTGTTCGTGCACATCAGGATACCCAGCGCCGTACGTCCATGGGTGGGACACAGCAGCA

[1022] ATTTGTGGAGGGGTCCGCATGGAAGAAATAGTTGAAGGTTGTACCGGAGCCCTTCACATCCTAGCTCGG

[1023] GATGTTACACAACCGAATTGTTATCAGAGGACTAAATACCATTCCATTGTTTGTGAGCTGCTTTATTCTC

[1024] CCATTGAAAACATCCAAAGAGTAGCTGCAGGGGTCTCTGTGAACTTGCTCAGGACAAGGAAGCTGCAGA

[1025] AGCTATTGAAGCTGAGGGAGCCACAGCTCCTCTGACAGAGTTACTTCACTCTAGGAATGAAGGTGTGGCG

[1026] ACATATGCAGCTGCTGTTTTGTTCGGAATGTCTGAGGACAAGCCACAAGATTACAAGAAACGGCTTTCAG

[1027] TTGAGCTGACCAGCTCTCTCTCAGAACAGAGCCAATGGCTTGGAATGAGACTGCTGATCTTGGACTTGA

[1028] TATTGGTGGCCAGGAGAAACCCCTTGATATCGCCAGGATGATCCTAGCTATCGTTCTTTTCACTCTGGT

[1029] GGATATGGCCAGGATGCCTTGGGTATGGACCCATGATGGAACATGAGATGGGTGGCCACCACCCTGGTG

[1030] CTGACTATCCAGTTGATGGGCTGCCAGATCTGGGGCATGCCAGGACCTCATGGATGGGCTGCCTCCAGG

[1031] TGACAGCAATCAGCTGGCCTGGTTTGATACTGACCTGTAAATCATCCTTTAGGTAAGAAGTTTTAAAAAG

[1032] CCAGTTTGGGTAAAAATACTTTTACTCTGCCTACAGAACTTCAGAAAGACTTGTTTGGTAGGGTGGGAGTG

[1033] GTTTAGGCTATTTGTAAATCTGCCACAAAAACAGGTATATACTTTGAAAGGAGATGTCTTGAACATTGG

[1034] AATGTTCTCAGATTTCTGGTTGTATGTGATCATGTGTGGAAGTTATTAACTTAATGTTTTTTGCCACA

[1035] GCTTTTGCAACTTAATACTCAATGAGTAACATTTGCTGTTTTAAACATTAATAGCAGCCTTTCTCTCTT

[1036] TATACAGCTGTATTGTCTGAACTTGCATTGTGATTGGCCTGTAGAGTTGCTGAGAGGGCTCGAGGGGTGG

[1037] GCTGGTATCTCAGAAAGTGCCTGACACACTAACCAAGCTGAGTTTCCTATGGGAACAATTGAAGTAACT

[1038] TTTTGTCTGGTCCCTTTTGGTCGAGGAGTAACAATACAAATGGATTTTGGGAGTGACTCAAGAAGTGAA

[1039] GAATGCACAAGAATGGATCACAAGATGGAATTTATCAAACCCTAGCCTTGCTTGTTAAATTTTTTTTTTT

[1040] TTTTTTTTAAGAATATCTGTAATGGTACTGACTTTGCTTGCTTTGAAGTAGCTCTTTTTTTTTTTTTTT

[1041] TTTTTTTTTGCAGTAAGTGTTTTTAAGTCTCTCGTAGTGTTAAGTTATAGTGAATACTGCTACAGCAAT

[1042] TTCTAATTTTTAAGAATTGAGTAATGGTGTAGAACACTAATTCATAATCACTCTAATTAATTGTAATCTG

[1043] AATAAAGTGAACAATTGTGTAGCCTTTTTGTATAAAATAGACAAATAGAAAATGGTCCAATTAGTTTCC

[1044] TTTTTAATATGCTTAAAAATAAGCAGGTGGATCTATTTTCATGTTTTTGATCAAAAATATTGGGATATGT

[1045] ATGGGTAGGGTAAATCAGTAAGAGGTGTTATTTGGAACCTGTTTTGGACAGTTTACCAGTTGCCTTTTA

[1046] TCCCAAAGTTGTTGTAACCTGCTGTGATACGATGCTTCAAGAGAAAATGCGGTTATAAAAAATGGTTCAG

[1047] AATTAAACTTTTAATTCATTC

[1048] 서열번호 2 서열번호 1의 역상보체

[1049] GAATGAATTTAAAGTTTAAATCTGAACCATTTTTTATAACCGCATTTTCTCTTGAAGCATCGTATCACAGCAGGTTACAACAACCTTTGGGATAAAAGGCAAC
TGGTAAACTGTCCAAAACAAGGTTCAAATAACACCTCTTACTGATTTACCTTACCATACATATCCCAAATAGTTTTTGATCAAAAACATGAAATAGATCC
ACCTGCTTATTTTAAAGCATATTTAAAGGAAACTAATTGGACCATTTTCTATTTGTCTATTTTATACAAAAGGCTACACAATTGTTACACTTTATTAGAT
TACAATTAATTAGAGTGATTATGAATTAGTGTCTACACCATTAATCTTAAAAATTAGAAATTGCTGTAGCAGTATTAAGTATACTTAACACTACG
AGAGACTTAAAAACAGTTACTGCAAAAAAAGAGCTACTTCAAAGCAAGCAAGTCAAGTACCATTACAGATATTTCTTAAAAA
AAAAAATTTAACAAGCAAGGCTAGGTTTGATAAATCCATCTTGTGATCCATTCTTGTGCTTCTTACTTCTTGTGCTACTCCCAATCCATT
TGTATTGTTACTCTCGACCAAAAAGGACCAGAACAAAAGTTTACTTCAATTGTTCCCATAGGAACTCAGCTTGGTTAGTGTGTCAGGCACTTTCTGAGA
TACCAGCCCACCCCTCGAGCCCTCTCAGCAACTCTACAGGCCAATCACAATGCAAGTTCAGACAATACAGCTGTATAAAGAGAGAAAGGCTGTATTAATGT
TTAAACAGCAATGTTACTCATTGAGTATTAAGTTGCAAAAGCTGTGGCAAAAACATTAAGTTAATAAATCCACATGATCACATAACAACAGAA
ATCTGAGAATCCCAATGTTTCAAGACATCTCCTTTCAAAGTATATACCTGTTTTTGTGGCAGATTTACAAATAGCCTAAACCCTCCACCTACCAACC
AAGTCTTTCTGAAGTTCTGTAGGCAGAGTAAAGTATTTTACCAAACTGGCTTTTTAAACTTCTTACCTAAAGGATGATTTACAGGTCAGTATCAAAACA
GGCCAGCTGATTGCTGTACCTGGAGGCAGCCATCCATGAGGTCTGGGCATGCCAGATCTGGCAGCCATCACTGGATAGTCAGCACCAGGTTGGTG
GCCACCATCTCATGTTCCATCATGGGTCCATACCAAGGCATCTGGCCATATCCACCAGAGTGAAAAGAACGATAGCTAGGATCATCTGGCGATATCC
AAGGGTTCTCCCTGGGCACCAATATCAAGTCCAAGATCAGCAGTCTCATTCCAAGCCATTGGCTCTGTTCTGAAGAGAGAGCTGGTCAGTCAACTGAAAG
CCGTTTCTTGAATCTTGTGGCTGTCTCAGACATTGGAACAAAACAGCAGCTGCATATGTCGCCACACCTTCACTCTAGAGTGAAGTAACTCTGTGAG
AGGAGCTGTGGCTCCCTCAGCTTCAATAGCTTCTGAGCTTCTTGTCTGAGCAAGTTCACAGAGGACCCCTGCAGTACTCTTGGATGTTTTCAATGGG
AGAATAAAGCAGCTGCACAAACAATGGAATGGTATTTAGTCTCTGATAACAATCGGTTGTGAACATCCCGAGCTAGGATGTGAAGGGCTCCGGTACAACC
TTCAACTATTTCTTCCATGCGGACCCCTCCACAATTTGTGTGTGTCCACCCATGGACGTACGGCGTGGGTATCTGATGTGCAGCAACAAGCAACTG
AACTAGTCGTGAATGGCACCTGTCTACGCAAGGTGCATGATTTGCGGGACAAAGGGCAAGATTTCAATCAATCCAACAGTAGCCTTTATCAGAGGCCA
GTGGGATGGTGGGTGAAGAGCTTAACCACAACCTGGTAGTCCATAGTGAAGGCAAGTGCATTCTGGGCCATCTGCTTCTTGGTGTGCGCTGGTCAGATG
ACGAAGAGCAGATGGCAGGCTCAGTGATGTTCCCTGTACCCAGCCGAAGGACAGTACGCACAAGAGCCTCTATACCACCCACTTGGCAGACCATCAT
CTGTCTTATAATTTATGCAAGTGAGTTAGAAAGAATTCAGCTGCACAGGTGACCACATTTATATCATCTGAACCCAGAAGCTGAACAAGAGTCCCAAG
GAGACCTTCCATCCCTTCTGTTAGTTGTCAGCATCTGAAAGATTCTGAGAGTCCAAGACAGTTCTGAACAAGACGTTGACTTGGATCTGTGAGGTGAAG
TCCTAAAGCTTGCAATCCACCAGCTTCTACAATAGCCGCTTATTACTAGAGCAGACAGATAGCACCTTCAGCACTCTGCTTGTGGTCCACAGTAGTTTTTC
GTAAGTATAGTCTCTATTATTTACTAAAGCTTGGGGTCCACCCTAGCCAGTATGATGAGCTTGCTTTCTTGGTTGCCATAAGCTAAAAATTTGAAGGCA
GTCTGTGCTAATAGCCAAGAATTTAACAATTTGTTTTGTTGAGCAAGGCAACCATTTTCTGCAGCCCACCAGCTAAACGCACTGCCATTTTAGCTCCTTCTG
ATGTAATAAAAGGTTGTGGAGAGTTGAATGGCATAAAACAACACAGATCCACTGGTGAACCAAGCATTTCACCAGGCGAGGAATGCCTCCAGACTTAAA
GATGGCCAGTAAGCCCTCAGATGATGGGAAAGTTATGCAAGGTCCAGCGGTACAACGAGCTGTTTCTACATCATTTGTATTCTGCATGGTACGTACAAT
AGCAGACACCATCTGAGGAGAACGCATGATAGCGTGTCTGGAAGCTTCTTTTGAAGCTGATGGACCATAACTGCAGCCTTATTAACCACCACCTGGTC
CTCGTCAATTTAGCAGTTTGTGAGTTTCAAGGATTGACAGTGTGGCAAGTTCTGCATCATCTTGATAGTTAATCAAGTTTACAACAGTGTTCAGCATCTG
TGATGGTTTACGCAACGCTGGACATTAGTGGGATGAGCAGCATCAACTGTGTAGATGGGATCTGCATGCCCTCATCTAATGTCTCAGGGAACATAGCAGC
TCGTACCCTCTGAGCTCGAGTCAATGATACATGTCATCAATATCAGCTACTTGTCTTGTAGTGAAGGACTGAGAAAAATCCCTGTTCCCACTCATACAGGAC
TTGGGAGGTATCCACATCTCTCTCAGGATTGCCTTTACCACTCAGAGAAGGAGCTGTGGTAGTGGCACCAGAATGGATTCCAGAGTCCAGGTAAGACTG
TTGCTGCCAGTACTAACAGCCGCTTTTCTGTCTGGTTCCATGGCCATGTCCAACCTCCATCAATCAGCTTGAGTAGCCATTGTCCACGCTGGATTTTCAAA
ACAGTTGTATGGTATACTTCAAATACCCTCAGGGGAACAGGCTCCTCCCGCCGCGGAGTCCGACCGTCTCGACCTGCGGTGGCGCTCGCGGGGACTGA
AGCTGCTCCTCAGACCTTCTCCGTCTCCGCTCCCTCGCTCTCCGCTCCCGGGCCGGGCAACGCTGCTGCCACAGACCGAGAGGCTT

[1050] 서열번호 3

[1051] >NM_007614.3 마우스 카테닌(카테린 연관 단백질), 베타 1(Ctnnb1), 전사 변이체 1, mRNA

[1052] GCGCGCGGAACGCTCCGCGCGAGCGGCAGCGCAGGATACACGGTGCCGCGCGCTTATAAATCGCTC

[1053] CTTGTGCGGCGCATCTTAAGCCCTCGCTCGGTGGCGGCGCGTCAGCTCGTGTCTGTGAAGCCCGCGG

[1054] CCCGGGAGGCGGAGACGAGACGAGTGGGCGCGGAGCCGTCAGTGCAGGAGCCGAGGCGGAGCGGGCG

[1055] GCCGCGAGTGAGCAGCGCGGGCCTGAGGGTACCTGAAGCTCAGCGCACAGCTGCTGTGACACCGCTGC

[1056] GTGGACAATGGCTACTCAAGCTGACCTGATGGAGTTGGACATGGCCATGGAGCCGACAGAAAAGCTGCT

[1057] GTCAGCCACTGGCAGCAGCAGTCTTACTTGGATTCTGGAATCCATTCTGGTGCCACCACCACAGCTCCTT

[1058] CCCTGAGTGGCAAGGGCAACCCTGAGGAAGAAGATGTTGACACCTCCCAAGTCCTTTATGAATGGGAGCA

[1059] AGGCTTTTCCAGTCCTTCACGCAAGAGCAAGTAGCTGATATTGACGGGCGATGCAATGACTAGGGCT

[1060] CAGAGGGTCCGAGCTGCCATGTTCCCTGAGACGCTAGATGAGGGCATGCAGATCCCATCCACGCAGTTTG

[1061] ACGTGCTCATCCCCTAATGTCCAGCGCTTGGCTGAACCATCACAGATGTTGAAACATGCAGTTGTCAA

[1062] TTTGATTAACATATCAGGATGACGCGGAACCTTGCCACACGTGCAATTCTGAGCTGACAAAACCTGCTAAAC

[1063] GATGAGGACCAGGTGGTAGTTAATAAAGCTGCTGTTATGGTCCATCAGCTTTCCAAAAAGGAAGCTTCCA

[1064] GACATGCCATCATGCGCTCCCCTCAGATGGTGTCTGCCATTGTACGCACCATGCAGAATACAAATGATGT

[1065] AGAGACAGCTCGTTGTACTGCTGGGACTCTGCACAACCTTTCTCACCACCGGAGGGCTTGCTGGCCATC

[1066] TTAAAGTCTGGTGGCATCCCAGCGCTGGTGAAAATGCTTGGGTACCAGTGGATTCTGTACTGTTCTACG

[1067] CCATCAGCAGACTGCATAATCTCTGCTCCATCAGGAAGGAGCTAAAAATGGCAGTGGCCTAGCTGGTGG

[1068] ACTGCAGAAAATGGTTGCTTTGCTCAACAAAACAAACGTGAAATTTCTGGCTATTACAACAGACTGCCTT

[1069] CAGATCTTAGCTTATGGCAATCAAGAGAGCAAGCTCATCTTCTGGCCAGTGGTGGACCCCAAGCCTTAG

[1070] TAAACATAATGAGGACCTACACTTATGAGAAGCTTCTGTGGACCACAAGCAGAGTGTGAAGGTGCTGTC

[1071] TGTCTGCTCTAGCAACAAGCCGGCCATTGTAGAAGCTGGTGGGATGCAGGCACTGGGGCTTCATCTGACA

[1072] GACCCAAGTCAGCGACTTGTTCAAACTGTCTTTGGACTCTCAGAAACCTTTCAGATGCAGCGACTAAGC

[1073] AGGAAGGGATGGAAGGCCTCCTTGGGACTCTAGTGCAGCTTCTGGGTTCGATGATATAAATGTGGTCAC

[1074] CTGTGCAGCTGGAATTCTCTCTAACCTCACTTGCAATAATTACAAAAACAAGATGATGGTGTGCCAAGTG

[1075] GGTGGCATAGAGGCTCTTGACGCACCGTCCTTCGTGCTGGTGACAGGAAGACATCACTGAGCCTGCCA

[1076] TCTGTGCTCTTCGTCATCTGACCAGCCGGCATCAGGAAGCCGAGATGGCCCAGAATGCCGTTCCGCTTCA

[1077] TTATGGACTGCCTGTTGTGGTTAAACTCCTGCACCCACCATCCCACTGGCCTCTGATAAAGGCAACTGTT

[1078] GGATTGATTGGAACCTTGCCCTTTGCCCAGCAAATCATGCGCCTTTGCGGGAACAGGGTGTCTATTCCAC

[1079] GACTAGTTACAGTGCTTGTACGAGCACATCAGGACACCCAACGGCGCACCTCCATGGGTGGAACGCAGCA

[1080] GCAGTTTGTGGAGGGCGTGCATGGAGGAGATAGTAGAAGGGTGTACTGGAGCTCTCCACATCCTTGCT

[1081] CGGGACGTTCAACCCGATTGTAATCCGAGGACTCAATACCATTCCATTGTTGTGCAGTTGCTTTATT

[1082] CTCCCATTTAAAAATATCCAAAGAGTAGCTGCAGGGGTCTCTGTGAACCTTGCTCAGGACAAGGAGGCTGC

[1083] AGAGGCCATTGAAGCTGAGGGAGCCACAGCTCCCCTGACAGAGTTACTCCACTCCAGGAATGAAGGCGTG

[1084] GCAACATACGCAGCTGCTGTCTATTCCGAATGTCTGAGGACAAGCCACAGGATTACAAGAAGCGGCTTT

[1085] CAGTCGAGCTGACCAGTTCCCTCTTCAGGACAGAGCCAATGGCTTGGAATGAGACTGCAGATCTTGGACT

[1086] GGACATTGGTGGCCAGGGAGAAGCCCTTGATATCGCCAGGATGATCCAGCTACCGTTCTTTTCACTCT

[1087] GGTGGATACGGCCAGGATGCCTTGGGGATGGACCCTATGATGGAGCATGAGATGGGTGGCCACCACCCTG

[1088] GTGCTGACTATCCAGTTGATGGGCTGCCTGATCTGGGACACGCCAGGACCTCATGGATGGGCTGCCCC

[1089] AGGTGATAGCAATCAGCTGGCCTGGTTTGATACTGACCTGTAAATCGTCCTTTAGGTAAGAAAGCTTATA

[1090] AAAGCCAGTGTGGGTGAATACTTTACTCTGCCTGCAGAACTCCAGAAAGACTTGGTAGGGTGGGAATGGT

[1091] TTTAGGCCTGTTTGTAAATCTGCCACCAACAGATACATACCTTGGAAGGAGATGTTATGTGTGGAAGT

[1092] TTCTCACGTTGATGTTTTTGCCACAGCTTTTGCAGCGTTATACTCAGATGAGTAACATTTGCTGTTTCA

[1093] ACATTAATAGCAGCCTTTCTCTCTATACAGCTGTAGTGTCTGAACGTGCATTGTGATTGGCCTGTAGAGT

[1094] TGCTGAGAGGGCTCGAGGGGTGGGCTGGTATCTCAGAAAGTGCCTGACACACTAACCAAGCTGAGTTTCC

[1095] TATGGGAACAGTCGAAGTACGCTTTTTGTTCTGGTCCTTTTGGTCGAGGAGTAACAATACAAATGGATT

- [1096] TGGGGAGTGACTCACGCAGTGAAGAATGCACACGAATGGATCACAAGATGGCGTTATCAAACCTAGCCT
- [1097] TGCTTGTCTTTGTTTTAATATCTGTAGTGGTGCTGACTTGCTTGCTTTATTTTTGCAGTAACTGTT
- [1098] AGTTTTTAAGTAGTGTATGTTCTAGTGAACCTGCTACAGCAATTTCTGATTTCTAAGAACCGAGTAATG
- [1099] GTGTAGAACACTAATTCATAATCAGCTAATGTAACTCTGGAGACGTGTAACATTGTGTAGCCTTTTGTA
- [1100] TAAATAGACAGATAGAAATGGTCCGATTAGTTTCCTTTTTAATATGCTTAAATAAGCAGGTGGATCTAT
- [1101] TTCATGTTTTTGAACAAAACTTTATCGGGGATACGTGCGGTAGGGTAAATCAGTAAGAGGTGTTATTTG
- [1102] AGCCTTGTTTTGGACAGTATACCAGTTGCCTTTTATCCCAAAGTTGTTGTAACCTGCTGTGATACAATGC
- [1103] TTCAACAGATGCGGTTATAGAAATGGTTCAGAAATTAACCTTTTAATTCATTCAAAAAAAAAAAAAAAAA
- [1104] 서열번호 4 서열번호 3의 역상보체
- [1105] TTTTTTTTTTTTTTTTTGAATGAATTAAGTTAATTTCTGAACCATTTCTATAACCGCATCTGTTGAAGCATTGTATCACAGCAGGTTACAACAACCTTG
GGATAAAAGGCAACTGGTATACTGTCCAAAACAAGGCTCAAATAACACCTCTTACTGATTTACCCTACGCACGTATCCCGATAAAGTTTTGTTCAAAA
CATGAAATAGATCCACCTGCTTATTTAAGCATATTAAGGAACTAATCGGACCATTCTATCTGTCTATTATACAAAAGGCTACACAATGTTACACG
TCTCCAGATTACAATTAGCGTGATTATGAATTAGTGTCTACACCATTACTCGGTTCTTAGAAATCAGAAATGTGCTGAGCAGGTTCACTAGAACATAACAC
TACTTAAAACTAACAGTTACTGCAAAAAATAAGCAAGCAAGTCAAGCAGTACAGATATTAACAAAGCAAGCAAGGCTAGGGTTTGATAACGC
CATCTGTGATCCATTCGTGTGATTCTTCACTGCGTGAGTCACTCCCAATCCATTGTATTGTTACTCTCGACCAAAAGGACCAGAACAAAAAGCGT
ACTTCGACTGTTCCCATAGGAACTCAGCTTGGTTAGTGTGTCAGGCACCTTCTGAGATACCAGCCACCCCTCGAGCCCTCTCAGCAACTCTACAGGCCAA
TCACAATGCACGTTACAGACTACAGCTGTATAGAGAGAAAGGCTGCTATTAATGTTGAAAACAGCAAATGTTACTCATCTGAGTATAACGCTGCAAAAGCT
GTGGCAAAACATCAACGTGAGAACTTCCACACATGAACATCTCCTTCCAAGGTATGTATCTGTTGGTGGCAGATTACAAACAGGCCTAAACCATTC
CACCTACCAAGTCTTCTCGAGTTCTGACAGCAGAGTAAAGTATTCACCCACACTGGCTTTTATAAGCTTTCTTACCTAAAGGACGATTACAGGTCAGTA
TCAAACAGGCCAGCTGATTGCTATCACCTGGGGGAGCCCATCCATGAGGCTCTGGGCGTGTCCAGATCAGGCAGCCCATCACTGGATAGTCAGACCA
GGGTGGTGGCCACCATCTCATGCTCCATCAGGGTCCATCCCAAGGCATCTGGCGGTATCCACCAGAGTGAAAAGAACGGTAGCTGGGATCATCTGG
CGATATCCAAGGGCTTCTCCCTGGGCACCAATGTCCAGTCCAAGATCTGCAGTCTCATTCCAAGCCATTGGCTCTGTCTGAAGAGGGAAGTGGTCAGCTCG
ACTGAAAGCCGCTTCTTGAATCCTGTGGCTTGCTCAGACATTCCGAATAGGACAGCAGCTGCGTATGTTGCCACGCCCTTATTCTGGAGTGGAGTAAC
TCTGTGAGGGAGCTGTGGCTCCCTCAGCTTCAATGGCCTCTGCAGCCTCCTTGCTGAGCAAGTTCACAGAGGACCCCTGCAGCTACTCTTTGGATATTT
TCAATGGGAGAATAAGCAACTGCACAAACAATGGAATGGTATTGAGTCTCGGATTACAATCCGTTGTGAACGTCCCGAGCAAGGATGTGGAGAGCTCCA
GTACACCTTCTACTATCTCTCCATGCGCAGCCCTCCACAACTGCTGCTGCGTTCCACCATGGAGGTGCGCGTGGGTGCTCTGATGTGCTCGTACA
AGCAGCTGAAGTAGTCGTGAATAGCACCTGTTCCTCGCAAGGCGCATGATTGTGGGCAAGGGCAAGGTTTCAATCAATCCAACAGTTGCCTTTATC
AGAGGCCAGTGGGATGGTGGGTGCAGGAGTTAACCACAACAGGCAGTCCATAATGAAGGCGAACGGCATTCTGGGCCATCTCGGCTTCTGATGCCGGCTG
GTCAGATGACGAAGAGCAGATGGCAGGCTCAGTGATGCTTCCCTGTACACAGCAGCAAGGACGGTGGTACAAGAGCCTCTATGCCACCACTTGGCAC
ACCATCATCTGTTTTGTAAATTATTGCAAGTGAGGTTAGAGAGAATTCAGCTGCACAGGTGACCACATTTATATCATCGGAACCCAGAAGCTGCACTAGA
GTCCCAAGGAGCCCTCCATCCCTTCTGCTTAGTCGCTGCATCTGAAAGGTTTCTGAGAGTCCAAGACAGTTTGAACAAGTCGCTGACTTGGGTCTGTC
AGATGAAGCCCCAGTGCCTGCATCCACAGCTTCTACAATGGCCGGCTTGTGTGCTAGAGCAGACAGACAGCAGCTTCAAGCACTCTGCTTGTGGTCCACAGA
AGCTTCTCATAAGTGTAGTCTCATTATGTTTACTAAGGCTTGGGGTCCACCACTGGCCAGAATGATGAGCTTGCTCTCTGATTGCCATAAGCTAAGATC
TGAAGGCAGTCTGTTGTAATAGCCAAGAATTTACGTTTGTGTTGAGCAAAGCAACATTTTCTGCAGTCCACAGCTAGGCGCACTGCCATTTAGCT
CCTTCTGATGGAGCAGGAGATTATGCAGTGTGCTGATGGCGTAGAACAGTACAGAATCCACTGGTGACCCAAGCATTTTACCAGCGCTGGGATGCCACCA
GACTTAAAGATGGCCAGCAAGCCCTCGCGGTGGTGAGAAAGGTTGTGCAGAGTCCCAGCAGTACAACAGCTGTCTCTACATCATTTGTATTCTGCATGGTG
CGTACAATGGCAGACACCATCTGAGGGGAGCGCATGATGGCATGTCTGGAAGCTTCTTTTTGGAAGCTGATGGACCATAACAGCAGCTTTATTAACCTACC
ACCTGGTCTCATCGTTTAGCAGTTTGTGACGCTCAGGAATTGCAGGTGGCAAGTTCCGCGTCATCCTGATAGTAAATCAAATTGACAAGTGCATGTTTC
AACATCTGTGATGGTTACGCCAAGCGCTGGACATTAGTGGGATGAGCAGCGTCAAAGTGCCTGGATGGGATCTGCATGCCCTCATCTAGCGTCTCAGGGAAC
ATGGCAGCTCGGACCCCTCTGAGCCCTAGTCATTGCATACTGCCCGTCAATATCAGCTACTTGCTCTTGGTGAAGGACTGGGAAAAGCCTTGCTCCCATTC
TAAAGGACTTGGGAGGTGTAACATCTTCTTCTCAGGGTTGCCCTTGCCACTCAGGGAAGGAGCTGTGGTGGTGGCACCAGAATGGATTCCGAATCCAAG
TAAGACTGCTGCTGCCAGTGGCTGACAGCAGCTTTTCTGTCGGCTCCATGGCCATGTCCAAGTCCATCAGGTCAGCTTGAGTAGCCATTGTCCACGCAGCG
GTGTACAGCAGCTGTGCGGTGAGCTTACAGTACCTCAGGCCGCGCGCTGCTACTCGCGGCCGCCGCTCGGCTCGGCTCTGCACTGACGGCTCGG
CGCCACCGTGTCCGTCTCGCTCCCGGCGCGCGGCTTACAGGACACAGCTGACGCGCGGCCACCGAGCGAGGGCTTAAGATGGCGCCGCACAAG
GAGCGATTTATAAGCGGCGCGCACCGTGTATCTGCCGCTGCCGCTCCGCGCGAGCGTTCCGCGCGC
- [1106] 서열번호 5

[1107] >NM_053357.2 랫트 노르베기쿠스 카테닌 베타 1(Ctnnb1), mRNA

[1108] TGGACAATGGCTACTCAAGCTGACCTCATGGAGTTGGACATGGCCATGGAGCCAGACAGAAAGGCCGCTG

[1109] TCAGCCACTGGCAGCAGCAATCTTACCTGGATTCTGGAATCCACTCTGGTGCCACCACCACAGCTCCTTC

[1110] CCTGAGTGGCAAGGGCAATCCTGAGGAAGAAGATGTGGACACCTCCCAAGTCCTTTATGAGTGGGAGCAA

[1111] GGCTTTTCCAGTCCTTCACGCAAGAGCAAGTAGCTGACATTGACGGTCAGTACGCCATGACTCGGGCTC

[1112] AGAGGGTCCGAGCTGCCATGTTCCCTGAGACACTAGATGAGGGCATGCAGATCCCATCCACGCAGTTTGA

[1113] TGCCGCTCATCCCACTAATGTCCAGCGCTTGGCTGAACCGTCACAGATGCTGAAACATGCAGTTGTCAAT

[1114] TTGATTAACATATCAGGATGACGCGAACTTGCCACCCGTGCAATTCCTGAGCTGACCAAACCTGCTAAATG

[1115] ACGAGGACCAGGTGGTCGTTAATAAAGCTGCTGTTATGGTTCACCAGCTTTCCAAAAAGGAAGCTTCCAG

[1116] ACACGCCATCATGCGCTCCCCTCAGATGGTGCTGCCATAGTGCACCATGCAGAATACAAATGACGTA

[1117] GAAACAGCCCGTTGTACCGCTGGGACCTACACAACCTTTCCCACCATCGAGAGGGCTTGTGGCCATCT

[1118] TTAAATCTGGCGGCATCCAGCGCTGGTGAATAATGCTTGGGTGCCAGTGGATTCCGTAAGTCTTACGC

[1119] CATCACACGCTGCATAATCTCTGCTACATCAGGAAGGAGCTAAAATGGCAGTGCGCCTAGCTGGTGGG

[1120] CTGCAGAAAAATGGTTGCTTTGCTCAACAAAAACAAAGTGAAGTTCTTGGCTATTACGACAGACTGCCTTC

[1121] AGATCTTAGCTTACGGCAATCAGGAAAGCAAGCTCATCATTCTGGCCAGTGGTGGACCCCAAGCCTTAGT

[1122] AAACATAATGAGAACCTACACGTACGAGAAGCTCCTGTGGACCACAAGCAGAGTGCTGAAGGTGCTGTCT

[1123] GTCTGCTCTAGACAACAGCCGGCCATCGTGAAGCTGGTGGGATGCAGGCACTGGGGCTCACCTGACAG

[1124] ACCCGAGTCAGCGACTTGTTCAAAACCTGCTTTGGACTCTGAGAACTGTCCGATGCAGCGACTAAGCA

[1125] GGAAGGGATGGAAGGCCTCCTTGGGACTCTAGTGCAGCTTCTGGGTTCTGATGATATAAATGTGGTCACC

[1126] TGCGCAGCTGGAATTCTCTTAACCTCACTTGCAATAATTACAAAAACAAGATGATGGTGTGCCAAGTGG

[1127] GTGGCATAGAGGCTCTTGTGCGCACTGTCTTCGTGCTGGTGACAGGGAGGACATTACCGAGCCTGCCAT

[1128] CTGTGCTCTTCGTATCTGACCAGCCGACATCAGGAAGCTGAGATGGCCCAGAATGCCGTTGCGCTTCAT

[1129] TATGGACTACCTGTTGTGGTTAAACTCTGCACCCACCATCCCCTGGCCTCTGATAAAGGCAACTGTTG

[1130] GATTGATCCGAAACCTTGCCCTTTGCCCAGCAAATCATGCGCCTTTGCGGGAACAGGGTGCATCCACG

[1131] ACTAGTTCAGCTGCTTGTACGAGCACATCAGGACACCCAGCGGCGCACGTCCATGGGTGGAACACAGCAG

[1132] CAGTTCGTGGAGGGCGTCCGCATGGAGGAGATAGTTGAAGGGTGCACTGGGGCTCTCCACATCCTCGCTC

[1133] GGGATGTTTACAACCGGATTGTGATCCGAGGACTCAATACCATTCCACTGTTTGTGCAGTTGCTTTATTC

[1134] TCCCATTGAAAAATATCCAAAGAGTAGCTGCAGGGGTCCTCTGTGAACTTGCTCAGGACAAGGAGGCTGCA

[1135] GAGGCCATTGAGGCTGAGGGAGCCACAGCTCCCCTGACAGAGTTGCTCCACTCCAGGAATGAAGGCGTGG

[1136] CAACATATGCGGCTGCTGTTCTATTCCGAATGTCTGAGGACAAGCCACAGGACTACAAGAAACGGCTTTC

[1137] GGTGAGCTGACCAGTTCCTCTTCAGGACAGAGCCAATGGCTTGAATGAGACTGCTGATCTCGGACTG

[1138] GACATTGGTGGCCAGGGAGAAGCCCTTGATATCGCCAGGACGATCCCAGCTACCGTTCTTTTCACTCTG

[1139] GTGGATACGCCAGGACGCTTGGGGATGGACCCTATGATGGAGCATGAGATGGGTGGCCACCACCCTGG

[1140] TGCTGACTATCCAGTTGATGGGTGCTGACCTGGGACACGCCAGGACCTCATGGACGGGCTGCCTCCA

[1141] GGTGATAGCAATCAGCTGGCCTGGTTTGATACCGACCTGTAA

[1142] 서열번호 6 서열번호 5의 역상보체

[1143] TTACAGGTCGGTATCAAACCAGGCCAGCTGATTGCTATCACCTGGAGGCAGCCCGTCCATGAGGTCCTGGGCGTGTCCCAGGTCAGGCAGCCCATCAACTGG
ATAGTCAGCACCAGGGTGGTGGCCACCCATCTCATGCTCCATCATAGGGTCCATCCCAAGGCGTCTGGCCGTATCCACCAGAGTAAAAAGAACGGTAGCT
GGGATCGTCTGGCGATATCCAAGGGCTTCTCCCTGGGCACCAATGTCCAGTCCGAGATCAGCAGTCTCATTCCAAGCCATTGGCTCTGTCTGAAGAGGGA
ACTGGTCAGCTCAACCGAAAGCCGTTTCTTGTAGTCCTGTGGCTGTCTCAGACATTCCGAATAGAACAGCAGCCGCATATGTTGCCACGCCCTTCATTCT
GGAGTGGAGCAACTCTGTAGGGGAGCTGTGGCTCCCTCAGCCTCAATGGCCTCTGCAGCCTCCTTGCTCTGAGCAAGTTCACAGAGGACCCCTGCAGTAC
TCTTTGGATATTTTCAATGGGAGAATAAAGCAACTGCACAAACAGTGAATGGTATTGAGTCTCGGATCACAATCCGGTTGTGAACATCCCGAGCGAGGAT
GTGGAGAGCCCCAGTGCACCCCTCAACTATCTCCTCCATGCGGACGCCCTCCACGAAGTGTGTGTGTTCCACCCATGGACGTGCGCCGCTGGGTGTCTGT
ATGTGCTCGTACAAGCAGCTGAACTAGTCGTGGGATCGCACCCCTGTTCCCGCAAAGGCGCATGATTGCTGGGCAAAGGGCAAGGTTTCGGATCAATCCAAC
AGTTGCCTTTATCAGAGGCCAGTGGGATGGTGGGTGCAGGAGTTTAACCACAACAGGTAGTCCATAATGAAGGCGAACGGCATTCTGGGCCATCTCAGCTTC
CTGATGTGCGCTGGTCAGATGACGAAGAGCAGATGGCAGGCTCGGTAATGTCTCCTGTCCAGCAGCAAGGACAGTGGCACAAGAGCCTCTATGCC
ACCCACTTGGCACACCATCATCTTGTTTTTTGTAATTATTGCAAGTGAGGTTAGAGAGAATTCAGCTGCGCAGGTGACCACATTTATATCATCAGAACCAG
AAGCTGCACTAGAGTCCCAAGGAGGCCCTCCATCCCTTCTGCTTAGTCGTGCATCGGACAAGTTTCTCAGAGTCCAAAGACAGTTTTGAACAAGTCGCTG
ACTCGGGTCTGTGAGGTGAGGCCAGTGCCTGCATCCACCAGCTTCCAGATGGCCGGCTTGTGTGCTAGAGCAGACAGACAGCACCTTCAGCACTCTGCT
TGTGGTCCACAGGAGCTTCTCGTACGTGTAGGTTCTCATTATGTTTACTAAGGCTTGGGGTCCACCAGTGGCCAGAATGATGAGCTTGCTTTCCTGATTGCC
GTAAGCTAAGATCTGAAGGCAGTCTGTGTAATAGCCAAGAACTTCACGTTTGTGTTTGTGAGCAAAGCAACCATTTTCTGCAGCCACCAGCTAGGCGCAC
TGCCATTTTAGCTCCTTCTGATGTAGCAGGAGATTATGACGCGTGGTATGGCGTAGAACAGTACGGAATCCACTGGCGACCCAAGCATTTCACCAGCGC
TGGGATGCCGCCAGATTTAAAGATGGCCAACAAGCCCTCTCGATGGTGGGAAAGGTTGTGTAGGGTCCAGCGGTACAACGGGCTGTTTCTACGTCATTTGT
ATTCTGCATGGTGGCAGCTATGGCAGACACCATCTGAGGGGAGCGCATGATGGCGTGTCTGGAAGCTTCTTTTTGGAAAGCTGGTGAACCATAACAGCAGC
TTTATTAACGACCACCTGGTCTCGTCATTTAGCAGTTTGGTCAGCTCAGGAATGCACGGGTGGCAAGTTCCGCGTCATCCTGATAGTTAATCAAATTGAC
AACTGCATGTTTCAGCATCTGTGACGGTTCAGCCAAGCGCTGGACATTAGTGGGATGAGCGGCATCAAAGTGGTGGATGGGATCTGCATGCCCTCATCTAG
TGTCTCAGGGAACATGGCAGCTCGGACCCCTCTGAGCCCGAGTCAATGGCGTACTGACCGTCAATGTCAGCTACTTGCTCTTGCGTGAAGGACTGGGAAAAGCC
TTGCTCCCACTCATAAAGGACTTGGGAGGTGCCACATCTTCTCTCAGGATGTCCTTGGCACTCAGGGAAGGAGCTGTGGTGGTGGCACCAGAGTGGAT
TCCAGAATCCAGGTAAGATTGCTGCTGCCAGTGGCTGACAGCGGCTTTCTGTCTGGCTCCATGGCCATGTCCAACCTCATGAGGTCAGCTTGAGTAGCCAT
TGTTCA

[1144] 서열번호 7

[1145] >NM_001319394.1 필리핀 원숭이 카테닌 베타 1(CTNNB1), mRNA

[1146] GTTACCTGTATGAATTAAGATAAGGAGTTATGCCAGAATGGTATTTGAAGTATACCATACAACTGTTTTG

[1147] AAAATCCAGCGTGGACAATGGCTACTCAAGGCTACCTTTTGCTCCATTTTCTGCTCACTCCTCCTAATGG

[1148] CTTGGTGAAATAGCAAACAAGCCACCAGCAGGAATCTAGTCTGGATGACTGCTTCTGGAGCCTGGATGCA

[1149] GTACCATTCTTCCACTGATTCACTGATTTGATGGAGTTGGACATGGCCATGGAACCAGACAGAAAAGCGG

[1150] CTGTTAGTCACTGGCAGCAACAGTCTTACCTGGACTCTGGAATCCATTCTGGTGCCACTACCACAGCTCC

[1151] TTCTCTGAGTGGTAAAGGCAATCCTGAGGAAGAGGATGTGGATACCTCCCAAGTCTGTATGAGTGGGAA

[1152] CAGGGATTTTCTCAGTCCTTCACTCAAGAACAAGTAGCTGATATTGATGGACAGTATGCAATGACTCGAG

[1153] CTCAGAGGGTACGAGCTGCTATGTTCCCTGAGACATTAGATGAGGGCATGCAGATCCCATCTACACAGTT

[1154] TGATGCTGCTCATCCCACTAATGTCCAGCGTTTGGCTGAACCATCACAGATGCTGAAAACATGCAGTTGTA

[1155] AACTTGATTAATATCAAGATGATGCAGAACTTGCCACACGTGCAATCCCTGAACTGACAAAACCTGCTAA

[1156] ATGATGAGGACCAGGTGGTGGTTAATAAGGCTGCAGTTATGGTCCATCAGCTTTCTAAAAAGGAAGCTTC

[1157] CAGACACGCTATCATGCGTTCTCCTCAGATGGTGTCTGCTATTGTACGTACCATGCAGAATACAAATGAT

[1158] GTAGAAACAGCTCGTTGTACCGCTGGGACCTTGCTAACCTTTCCCATCATCGGGAGGGCTTGTGGCCA

[1159] TCTTTAAGTCTGGAGGCATTCTGCCCTGGTGAATAAGCTTGGTTTACCAGTGGATTCTGTGTTGTTTTA

[1160] TGCCATTACAACTCTCCACAACCTTTTATTACATCAAGAAGGAGCTAAAATGGCAGTGCCTTTAGCTGGC

[1161] GGGCTACAGAAAATGGTTGCCTTGCTCAACAAAACAACGTTAAATTCTTGGCTATTACGACAGACTGCC

[1162] TTCAAATTTTAGCATATGGCAACCAAGAAAGCAAGCTGATCATACTGGCTAGTGGTGGACCCCAAGCTTT
 [1163] AGTAAATATAATGAGGACCTATACTTATGAGAACTACTGTGGACCACAAGCAGAGTGCTGAAGGTGCTA
 [1164] TCCGTCTGCTCTAGTAATAAGCCAGCTATTGTAGAAGCTGGTGGAAATGCAAGCTTTAGGACTTCACCTGA
 [1165] CAGATCCAAGTCAACGTCTTGTTCAGAACTGTCTTTGGACTCTCAGGAATCTTTCAGATGCTGCAACTAA
 [1166] ACAGGAAGGGATGGAAGGTCTCCTTGGGACTCTTGTTCAGCTTCTGGGTTTCAGATGATATAAATGTGGTC
 [1167] ACCTGTGCAGCTGGAATTCTTTCTAACCTCACTTGCAATAATTATAAGAATAAGATGATGGTCTGCCAAG
 [1168] TGGGTGGTATAGAGGCTCTTGTGCGTACTGTCTTCGGGCTGGTGACAGGGAAGACGTCACTGAGCCTGC
 [1169] CATCTGTGCTCTTCGTCATCTGACCAGCCGACACCAAGAAGCAGAGATGGCCCAGAATGCAGTTCGCCTT
 [1170] CACTATGGACTACCAGTTGTGGTTAAGCTCTTACACCCACCATCCCACTGGCCTCTGATAAAGGCTACTG
 [1171] TTGGATTGATTGCAAATCTTGCCCTTTGTCCAGCAAATCATGCACCTTTGCGTGAGCAGGGTGCCATTCC
 [1172] ACGACTAGTTCAGTTGCTTGTTCGTGCACATCAGGATACCCAGCGCCGTACGTCCATGGGTGGGACACAG
 [1173] CAGCAATTTGTGGAGGGGGTCCGCATGGAAGAAATAGTTGAAGGTGTACTGGAGCCCTTCACATCCTAG
 [1174] CTCGGGATGTTTACAACCGAATTGTAATCAGAGGACTAAATACCATTCCATTGTTTGTGCAGCTGCTTTA
 [1175] TTCTCCCAATTGAAAAATCCAAAGAGTAGCTGCAGGGGTCTCTGTGAACTTGCTCAGGACAAGGAAGCT
 [1176] GCAGAAGCGATTGAAGCTGAGGGAGCCACAGCTCCTCTGACAGAGTTACTTCACTCTAGGAATGAAGGTG
 [1177] TGGCGACGTATGCAGCTGCTGTTTGTTCGGAATGTCTGAGGACAAGCCACAAGATTACAAGAAACGGCT
 [1178] TTCAGTTGAGCTGACCAGCTCTCTCTCAGAACGGAGCCAATGGCTTGAATGAGACTGCGGATCTTGGA
 [1179] CTTGATATTGGTGGCCAGGGAGAACCCCTTGATATCGCCAGGATGATCCTAGCTATCGTTCTTTTCACT
 [1180] CTGGTGGATATGGCCAGGATGCCTTGGGTATGGACCCCATGATGGAACATGAGATGGGTGGCCACCACCC
 [1181] TGGTGTGACTATCCAGTTGATGGGCTGCCAGATCTGGGACATGCCAGGACCTCATGGATGGGCTGCCT
 [1182] CCAGGTGATAGCAATCAGCTGGCCTGGTTTGATACTGACCTGTAAATCATCCTTTAGGTAAGAAGTTTTA
 [1183] AAAAGCCAGTTTGGGTAAAAACTTTTACTCTGCCTACAGAATTCAGAAAGACTTGGTTGGTAGGGTGG
 [1184] GAGTGATTTAGGCTATTTGTAATCTGCCACAAAAACAGGTATATACTTTGAAAGGAGATGTCTTGGAAC
 [1185] ATCGGAATGTTCTCAGATTTCTGGTTGTTATGTGATCATGTGTGGAAGTTATTAACTTAATGTTTTTG
 [1186] CCGCAGCTTTTGCAACTTAATACTCAATGAGTAACATTTGCTGTTTTAAACATTAATAGCAGCCTTTCT
 [1187] CTCTTTATACAGCTGTATTGTCTGAACTTGCAATTGTGATTGGCCTGTAGAGTTGCTGAGAGGGCTCGAGG
 [1188] GGTGGGCTGGTATCTCAGAAAGTGCCTGACACACTAACCAAGCTGAGTTTCCTATGGGAACAATTGAAGT
 [1189] AAACCTAAAAA

[1190] 서열번호 8 서열번호 7의 역상보체

[1191] TTTTTTTTTTTTTTTTAAAGTTTACTTCAATTGTTCCCATAGGAAACTCAGCTTGGTTAGTGTGTCAGGCACCTTCTGAGATACCAGCCACCCCTCGAGC
 CCTCTCAGCAACTCTACAGGCAATCACAATGCAAGTTCAGACAATACAGCTGTATAAAGAGAGAAAGGCTGCTATTAATGTTTAAAAACAGCAATGTTACT
 CATTTGAGTATTAAGTTGCAAAAGCTGCGGCAAAAAACATTAAAGTTAATACTTCCACACATGATCACATAACAACCAGAAATCTGAGAACATTCGATGT
 TCCAAGACATCTCCTTTCAAAGTATATACCTGTTTTTGTGGCAGATTTACAAATAGCCTAAATCACTCCACCCCTACCAACCAAGTCTTTTGAAATTCTGT
 AGGCAGAGTAAAGTATTTTACCCAACTGGCTTTTTTAAACTTCTTACCTAAAGGATGATTACAGGTCAGTATCAAACCAGGCCAGCTGATTGCTATCAC
 CTGGAGGCAGCCCATCCATGAGGTCTGGGCATGTCCAGATCTGGCAGCCCATCACTGGATAGTCAGCACCAGGGTGGTGCCACCCATCTCATGTTCCA
 TCATGGGGTCCATACCCAAGGCATCTGGCCATATCCACCAGAGTGAAAAGAACGATAGCTAGGATCATCCTGGCGATATCCAAGGGGTTCTCCCTGGGCAC
 CAATATCAAGTCCAAGATCCGAGTCTCATTCCAAGCCATTGGTCCGTTCTGAAGAGAGAGCTGGTCAGCTCAACTGAAAGCCGTTTCTTGTAATCTTGTG
 GCTTGTCTCTCAGACATTTCGGAACAAAACAGCAGCTGCATACGTCGCCACACCTTCATTCTAGAGTGAAGTAACTCTGTCAGAGGAGCTGTGGCTCCCTCAG

CTTCAATCGCTTCTGCAGCTTCCTTGCTCTGAGCAAGTTACAGAGGACCCCTGCAGCTACTCTTTGGATGTTTTCAATGGGAGAATAAAGCAGCTGCACAA
ACAATGGAATGGTATTTAGTCTCTGATTACAATTCGGTTGTGAACATCCCGAGCTAGGATGTGAAGGGCTCCAGTACAACCTTCAACTATTTCTTCCATGC
GGACCCCTCCACAAATTGCTGCTGTGTCCACCCATGGACGTACGGCGCTGGGTATCCTGATGTGCACGAACAAGCAACTGAAGTCTGGAATGGCAC
CCTGCTCACGCAAAGGTGCATGATTTGCTGGACAAAGGGCAAGATTTCAATCAATCCAACAGTAGCCTTTATCAGAGGCCAGTGGGATGGTGGGTGTAAGA
GCTTAACCACAACTGGTAGTCCATAGTGAAGGCGAACTGCATTCTGGGCCATCTCTGCTTCTTGGTGTGCGGTGGTCAGATGACGAAGAGCACAGATGGCAG
GCTCAGTGACGTCTTCCCTGTCAACAGCCCGAAGGACAGTACGCACAAGAGCCTCTATACCCCACTTGGCAGACCATCATCTTATCTTATAATTATTGC
AAGTGAGGTTAGAAAAGATTCCAGCTGCACAGGTGACCACATTTATATCATCTGAACCCAGAAGCTGAACAAGAGTCCCAAGGAGACCTTCCATCCCTTCCT
GTTTAGTTGCAGCATCTGAAAGATTCTGAGAGTCCAAAGACAGTTCTGAACAAGACGTTGACTTGGATCTGTGAGGTGAAGTCTAAAGCTTGCATTCCAC
CAGCTTCTACAATAGCTGGCTTATTACTAGAGCAGACGGATAGCACCTTCAGCACTCTGCTTGTGGTCCACAGTAGTTTCTCATAAGTATAGGTCCTCATT
TATTTACTAAAGCTTGGGTCCACCACTAGCCAGTATGATCAGCTTGCTTCTTGGTTGCCATATGCTAAAATTTGAAGGCAGTCTGTGCGTAATAGCCAAGA
ATTTAACGTTTGTGTTGTTGAGCAAGGCAACCATTTTCTGTAGCCCGCCAGCTAAACGCAGTCCGATTTTAGCTCCTTCTGTATGATAAAAGGTTGTGGA
GAGTTGTAATGGCATAAAACAACACAGAATCCACTGGTGAACCAAGCATTTTACCAGGGCAGGAATGCCTCCAGACTTAAAGATGGCCAACAAGCCCTCCC
GATGATGGGAAAGGTTATGCAAGGTCCAGCGGTACAACGAGCTGTTTCTACATCATTTGTATTCTGCATGGTACGTACAATAGCAGACACCATCTGAGGAG
AACGCATGATAGCGTGTCTGGAAGCTTCCTTTTGAAGCTGATGGACCATAACTGCAGCCTTATTAACCACCACCTGGTCCTCATCATTTAGCAGTTTTG
TCAGTTCAGGGATTGCACGTGTGGCAAGTTCTGCATCATCTTGATAGTTAATCAAGTTTACAACCTGCATGTTTCAGCATCTGTGATGGTTCAGCCAAACGCT
GGACATTAGTGGGATGAGCAGCATCAAACTGTGTAGATGGGATCTGCATGCCCTCATCTAATGTCTCAGGGAACATAGCAGCTCGTACCCTCTGAGCTCGAG
TCATTGCATACTGTCCATCAATATCAGCTACTTGTCTTGTAGTGAAGGACTGAGAAAATCCCTGTTCCTCATACAGGACTTGGGAGGTATCCACATCCT
CTTCTCAGGATTGCCTTTACCCTCAGAGAAGGAGCTGTGGTAGTGGCACCAGAATGGATTCCAGAGTCCAGGTAAGACTGTTGCTGCCAGTGACTAACAG
CCGCTTTTCTGTCTGGTTCCATGGCCATGTCCAATCCATCAAAATCAGTGAATCAGTGAAGAATGGTACTGCATCCAGGCTCCAGAAGCAGTCTCCAGAC
TAGATTCTGCTGGTGGCTTGTGCTATTTACCAAGCCATTAGGAGGAGTGAGCAGAAAATGGAGCAAAAGGTAGCCTTGAGTAGCCATTGTCCACGCTG
GATTTTCAAAACAGTTGTATGTTACTTCAAAATACCATTCTGGCATAACTCCTTATCTTAATTCATACAGGTAAC

[1192] 서열번호 9

[1193] >NM_001257918.1 마카크 원숭이 카네인 베타 1(CTNNB1), mRNA

[1194] GGCAGCTTTTGGGCGACTTATAAGAGCTCCTGTGCGGCGCCATTTTAAGCCTCTTGGTCTGTGGCAGCC

[1195] GTGTTGGCCCGGCCCGAGAGCGGAGAGCGAGGGGAGGCGGAGACGGAGGAAGGTCCGAGGAGCAGCTTC

[1196] AGTCCTCGCCGAGCCGCCACCGCAGGTGAGGACGGTGGACTCCCGCGACGGGAGGAGCCTGTTCCCTT

[1197] GAGGGTATTTGAAGTATACCATACAACCTGTTTTGAAAATCCAGCGTGGACAATGGCTACTCAAGCTGATT

[1198] TGATGGAGTTGGACATGGCCATGGAACCAGACAGAAAAGCGGCTGTAGTCACTGGCAGCAACAGTCTTA

[1199] CCTGGACTCTGGAATCCATTCTGGTGCCACTACCACAGCTCCTTCTCTGAGTGGTAAAGGCAATCCTGAG

[1200] GAAGAGGATGTGGATACCTCCCAAGTCTGTATGAGTGGGAACAGGGATTTTCTCAGTCCTTCACTCAAG

[1201] AACAAGTAGCTGATATTGATGGACAGTATGCAATGACTCGAGCTCAGAGGGTACGAGCTGCTATGTTCCC

[1202] TGAGACATTAGATGAGGGCATGCAGATCCCATCTACACAGTTTGTGCTGCTCATCCCACTAATGTCCAG

[1203] CGTTTGGCTGAACCATCACAGATGCTGAAACATGCAGTTGTAACTTGATTAACATCAAGATGATGCAG

[1204] AACTTGCCACACGTGCAATTCTGAACTGACAAAAGTCTAAATGATGAGGACCAGGTGGTGGTTAATAA

[1205] GGCTGCAGTTATGGTCCATCAGCTTTCTAAAAAGGAAGCTTCCAGACACGCTATCATGCGTTCTCCTCAG

[1206] ATGGTGTCTGCTATTGTACGTACCATGCAGAATACAAATGATGTAGAAACAGCTCGTTGTACCGCTGGGA

[1207] CCTTGATAACCTTTCCCATCATCGGGAGGGCTTGTGGCCATCTTTAAGTCTGGAGGCATTCTGCCCT

[1208] GGTGAAAATGCTTGGTTACCAGTGGATTCTGTGTTGTTTTATGCCATTACAACCTCCACAACCTTTTA

[1209] TTACATCAAGAAGGAGCTAAAATGGCAGTGCCTTTAGCTGGCGGGCTACAGAAAATGGTTGCCTTGCTCA

[1210] ACAAACAAACGTTAAATCTTGGCTATTACGACAGACTGCCTTCAAATTTTAGCATATGGCAACCAAGA

[1211] AAGCAAGCTGATCATACTGGCTAGTGGTGGACCCCAAGCTTTAGTAAATATAATGAGGACCTATACTTAT

[1212] GAGAACTACTGTGGACCACAAGCAGAGTGCTGAAGGTGCTATCCGTCTGCTCTAGTAATAAGCCAGCTA

[1213] TTGTAGAAGCTGGTGAATGCAAGCTTTAGGACTTCACCTGACAGATCCAAGTCAACGTCTTGTTCAGAA
 [1214] CTGTCTTTGGACTCTCAGGAATCTTTCAGATGCTGCAACTAAACAGGAAGGGATGGAAGGTCTCCTTGGG
 [1215] ACTCTTGTTCAGCTTCTGGGTTCAGATGATATAAATGTGGTCACCTGTGCAGCTGGAATTCTTTCTAACC
 [1216] TCACTTGCAATAATTATAAGAATAAGATGATGGTCTGCCAAGTGGGTGGTATAGAGGCTCTTGTGCGTAC
 [1217] TGTCTTTCGGGCTGGTGACAGGAAGACATCACTGAGCCTGCCATCTGTGCTCTTCGTCATCTGACCAGC
 [1218] CGACACCAAGAAGCAGAGATGGCCCAGAATGCAGTTCGCCTTCACTATGGACTACCAGTTGTGGTTAAGC
 [1219] TCTTACACCCACCATCCCACTGGCCTCTGATAAAGGCTACTGTTGGATTGATTGCAAAATCTTGCCCTTTG
 [1220] TCCAGCAAATCATGCACCTTTGCGTGAGCAGGGTGCCATTCCACGACTAGTTCAGTTGCTTGTTCGTGCA
 [1221] CATCAGGATACCCAGCGCCGTACGTCCATGGGTGGGACACAGCAGCAATTTGTGGAGGGGGTCCGCATGG
 [1222] AAGAAATAGTTGAAGGTTGTACTGGAGCCCTTCACATCCTAGCTCGGGATGTTTACAACCGAATTGTAAT
 [1223] CAGAGGACTAAATACCATTCCATTGTTTGTGCAGCTGCTTTATTCTCCATTGAAAACATCCAAAGAGTA
 [1224] GCTGCAGGGGTCCTCTGTGAACCTTGCTCAGGACAAGGAAGCTGCAGAAGCGATTGAAGCTGAGGGAGCCA
 [1225] CAGCTCCTCTGACAGAGTTACTTCACTCTAGGAATGAAGGTGTGGCGACGTATGCAGCTGCTGTTTGT
 [1226] CCGAATGTCTGAGGACAAGCCACAAGATTACAAGAAACGGCTTTCAGTTGAGCTGACCAGCTCTCTCTTC
 [1227] AGAACGGAGCCAATGGCTTGGAATGAGACTGCGGATCTTGGACTTGATATTGGTGCCAGGGAGAACCCC
 [1228] TTGGATATCGCCAGGATGATCCTAGCTATCGTTCTTTTCACTCTGGTGGATATGGCCAGGATGCCTTGGG
 [1229] TATGGACCCCATGATGGAACATGAGATGGGTGGCCACCACCCTGGTGCTGACTATCCAGTTGATGGGCTG
 [1230] CCAGATCTGGGACATGCCAGGACCTCATGGATGGGCTGCCTCCAGGTGATAGCAATCAGCTGGCCTGGT
 [1231] TTGATACTGACCTGTAAATCATCCTTTAGCTGTATTGTCTGAACTTGCATTGTGATTGGCCTGTAGAGTT
 [1232] GCTGAGAGGGCTCGAGGGGTGGGCTGGTATCTCAGAAAGTGCTGACACACTAACCAAGCTGAGTTTCCT
 [1233] ATGGGAACAATTGAAGTAAACTTTTTGTCTGGTCCTTTTTGGTCGAGGAGTAACAATACAAATGGATTT
 [1234] TGGGAGTGACTCAAGAAGTGAAGAATGCACAAGAATGGATCACAAGATGGAATTTATCAAACCCTAGCCT
 [1235] TGCTTGTAAATTTTTTTTTTTTTTAATATCTGTAATGGTACTGACTTTGCTTGCTTTGAAGTAGCTCTT
 [1236] TAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCAGTAACTGTTAGTTAAGTCTCTCGTAGTGTAAAGTTATA
 [1237] GTGAATACTGCTACAGCAATTTCTAATTTTTAAGAATTGAGTAATGGTGTAGAACACTAATTCATAATCA
 [1238] CTCTAATAATTGTAATCTGAATAAAGTGTAACATTGTGTAGCCTTTTTGTATAAAATAGACAAATAGAAA
 [1239] ATGGTCCAATTAGTTTCCTTTTTAATATGCTTAAATAAGCAGGTGGATCTATTTTCATGTTTTTGATCAA
 [1240] AAACCTTATTTGGGATATGTATGGGTAGGGTAAATCAGTAAGAGGTGTTATTTGGAACCTTGTTTTGGAC
 [1241] AGTTTACCAGTTGCCTTTTATCCCAAAGTTGTGTAACTGCTGTGATACAATGCTTCAAGAGAAAATGC
 [1242] GGTATATAAAAAATGGTTCAGAATTAAACTTTTAATTCATTCAAAA

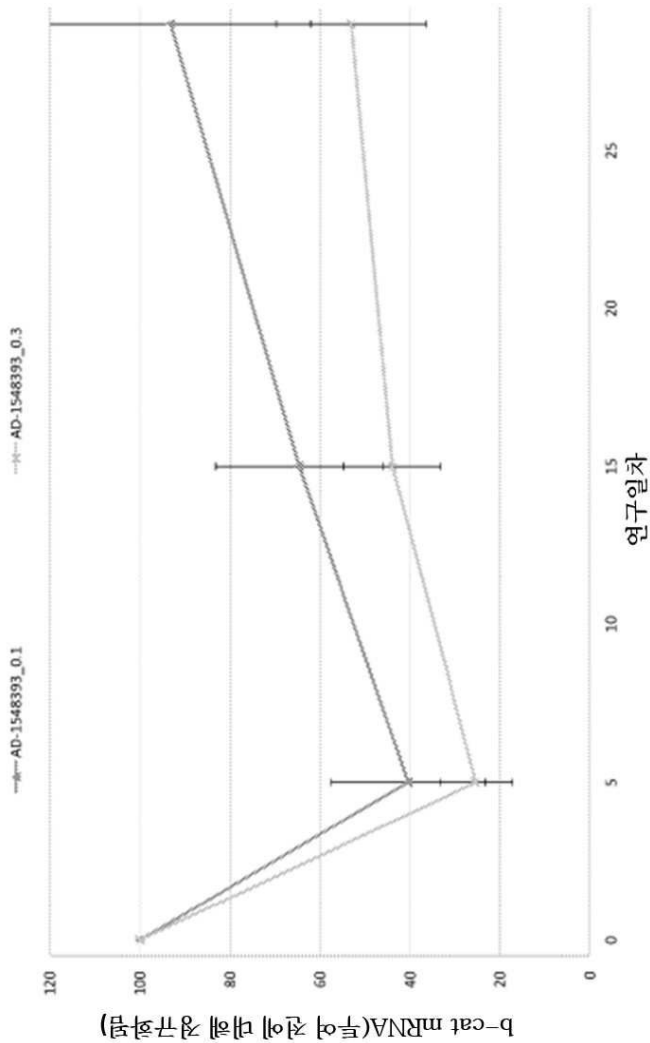
[1243] 서열번호 10 서열번호 9의 역상보체

[1244] TTTTGAATGAATTAAGTTTAATTCTGAACCATTTTTATAACCGCATTTTCTCTGAAGCATTGTATCACAGCAGGTTACAACAACCTTTGGGATAAAAGG
 CAACTGGTAAACTGTCCAAAACAAGGTCCAAATAACACCTCTTACTGATTACCCTACCCATACATATCCCAAATAAAGTTTTGATCAAAAACATGAAAT
 AGATCCACCTGCTTATTTAAGCATATTAAGGAAAGTAAATTTGACCATTTTCTATTTGTCTATTTTATACAAAAGGCTACACAATGTTACTTTTATT
 CAGATTACAATTATTAGAGTGATTATGAATTAGTGTCTACACCATTAATCTTAAAAATTAGAAATTGCTGTAGCAGTATTCACTATACTTAACAC
 TACGAGAGACTTAACTAACAGTTACTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATAAGAGCTACTTCAAAGCAAGCAAGTCAGTACCATTACAGATATT
 AAAAAAAAAAAAAATTAACAAGCAAGGCTAGGGTTTGATAAATTCATCTGTGATCCATTCTGTGCATTCTTCACTTCTTGAGTCACTCCCAAAATCCA
 TTTGTATTGTTACTCCTCGACCAAAAAGGACCAGAACAAGTTTACTTCAATTGTTCCCATAGGAACTCAGCTTGGTTAGTGTGTAGGCACCTTTCTGA

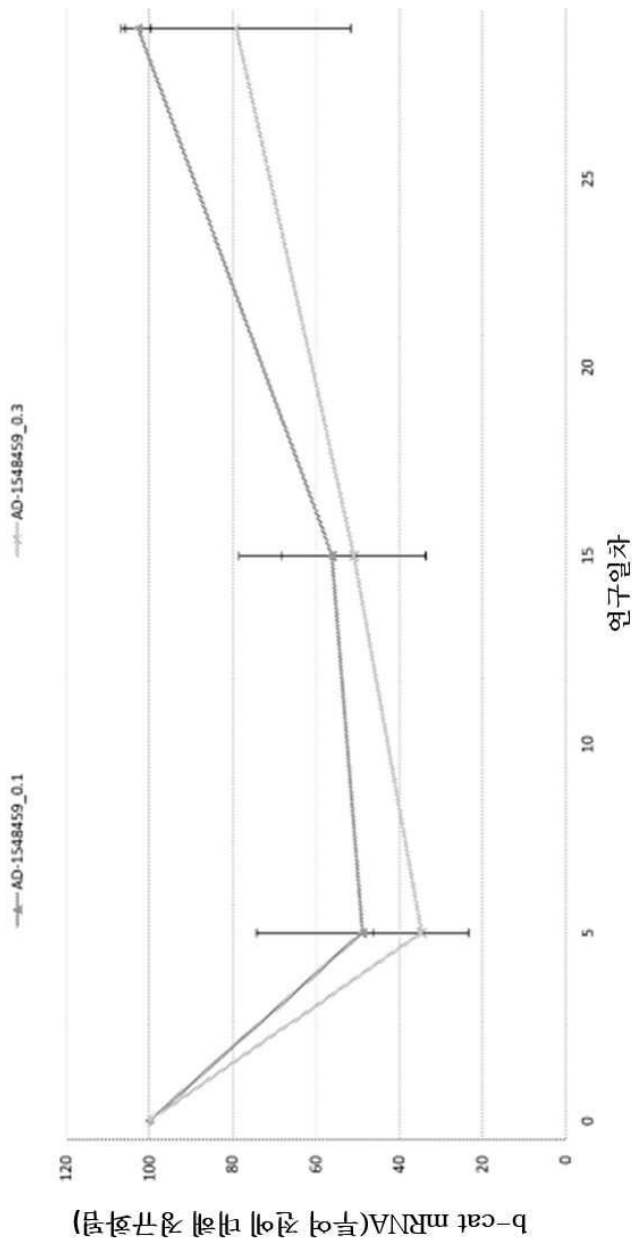
GATACCAGCCCACCCCTCGAGCCCTCTCAGCAACTCTACAGGCCAATCACAATGCAAGTTCAGACAATACAGCTAAAGGATGATTTACAGGTCAGTATCAAA
CCAGGCCAGCTGATTGCTATCACCTGGAGGCAGCCCATCCATGAGGTCTGGGCATGTCCAGATCTGGCAGCCCATCAACTGGATAGTCAGCACCAGGGTG
GTGGCCACCCATCTCATGTTCCATCATGGGGTCCATACCCAAGGCATCTGGCCATATCCACCAGAGTGAAAAGAACGATAGCTAGGATCATCTGGCGATA
TCCAAGGGGTTCTCCCTGGGCACCAATATCAAGTCCAAGATCCGCAGTCTCATTCCAAGCCATTGGCTCCGTTCTGAAGAGAGAGCTGGTCAGTCAACTGA
AAGCCGTTTCTTGTAATCTGTGGCTGTCTCAGACATTCGGAACAAAACAGCAGTGCATACGTCGCCACACCTTCATTCTAGAGTGAAGTAACTCTGT
CAGAGGAGCTGTGGCTCCCTCAGCTTCAATCGCTTCTGCAGCTTCTTGTCTGAGCAAGTTCACAGAGGACCCCTGCAGCTACTCTTTGGATGTTTCAAT
GGGAGAATAAAGCAGCTGCACAAACAATGGAATGGTATTTAGTCTCTGATTACAATTCCGTTGTGAACATCCCGAGCTAGGATGTGAAGGGCTCCAGTACA
ACCTTCAACTATTTCTTCCATGCGGACCCCTCCACAAATTGCTGCTGTGTCCACCCATGGACGTACGGCGCTGGGTATCTGTATGTGCACGAACAAGCAA
CTGAAGTAGTCGTGGAATGGCACCTGTCTACGCAAAGGTGCATGATTGCTGGACAAAGGGCAAGATTTGGAATCAATCCAACAGTAGCCTTTATCAGAGG
CCAGTGGGATGGTGGGTGAAGAGCTTAACCACAATGGTAGTCCATAGTGAAGGCGAAGTGCATTCTGGGCCATCTCTGCTTCTTGGTGTGCGGTGGTCAG
ATGACGAAGAGCACAGATGGCAGGCTCAGTGATGTCTTCCCTGTACCAGCCCGAAGGACAGTACGCACAAGAGCCTCTATACCACCCACTTGGCAGACCAT
CATCTTATTCTTATAATTATTGCAAGTGAGGTTAGAAAGAAATTCAGCTGCACAGGTGACCACATTTATATCATCTGAACCCAGAAGCTGAACAAGAGTCCC
AAGGAGACCTTCCATCCCTTCTGTTTGTAGTGCAGCATCTGAAAGATTCTGAGAGTCCAAAGACAGTTCGAACAAGACGTTGACTTGATCTGTGAGGTG
AAGTCTTAAAGCTTGCAATCCACCAGCTTCTACAATAGCTGGCTTATTACTAGAGCAGACGGATAGCACCTTCAGCACTCTGCTTGTGGTCCACAGTAGTTT
CTCATAAGTATAGGTCCTCATTATATTTACTAAAGCTTGGGGTCCACCACTAGCCAGTATGATCAGCTTGCTTTCTTGGTTGCCATATGCTAAAAATTTGAAG
GCAGTCTGTGTAATAGCCAAGAATTAACGTTTGTGTTTGTGAGCAAGGCAACCATTTTCTGTAGCCCGCCAGCTAAACGCAGTGCATTTTAGCTCCTTC
TTGATGTAATAAAAGGTTGTGGAGAGTTGTAATGGCATAAAACAACACAGAATCCACTGGTGAACCAAGCATTTTCACCAGGGCAGGAATGCCTCCAGACTT
AAAGATGGCCAACAAGCCCTCCCGATGATGGGAAAGGTTATGCAAGGTCCAGCGGTACAACGAGCTGTTTCTACATCATTGTATTCTGCATGGTACGTAC
AATAGCAGACACCATCTGAGGAGAACGCATGATAGCGTGTCTGGAAGCTTCTTTTTAGAAAGCTGATGGACCATAACTGCAGCCTTATTAACCACCACCTG
GTCCTCATCATTTAGCAGTTTTGTGAGTTCAGGAATTGCACGTGTGGCAAGTCTGCATCATCTTGATAGTTAATCAAGTTTACAAGTGCATGTTTCAGCAT
CTGTGATGGTTCAGCCAAACGCTGGACATTAGTGGGATGAGCAGCATCAAAGTGTGATAGGATCTGCATGCCCTCATCTAATGTCTCAGGGAACATAGC
AGCTCGTACCCTCTGAGCTCGAGTCATTGCATACTGTCCATCAATATCAGCTACTTGTCTTGAGTGAAGGACTGAGAAAAATCCCTGTTCCCACTCATACAG
GACTTGGGAGGTATCCACATCCTCTTCTCAGGATTGCCTTTACCACCTCAGAGAAGGAGCTGTGGTAGTGGCACCAGAATGGATTCCAGAGTCCAGGTAAGA
CTGTTGCTGCCAGTGACTAACAGCCGCTTTTCTGTCTGGTTCCATGGCCATGTCCAAGTCCATCAAAATCAGCTTGAGTAGCCATTGTCCACGCTGGATTTTC
AAAACAGTTGTATGGTATACTTCAAATACCCCTCAGGGGAACAGGCTCCTCCCGTCGCGGGAGTCCGACCGTCTCGACCTGCGGTGGCGGCTCGGCGAGGAC
TGAAGCTGCTCCTCGGACCTTCTCCGTCTCCGCTCCCTCGCTCTCCGCTCTCGGGCCGGGCCAACACGGCTGCCACAGACCAAGAGGCTTAAATGGC
GCCGCACAAGGAGCTCTTATAAGTCGCCCCAAAAGCTGCC

도면

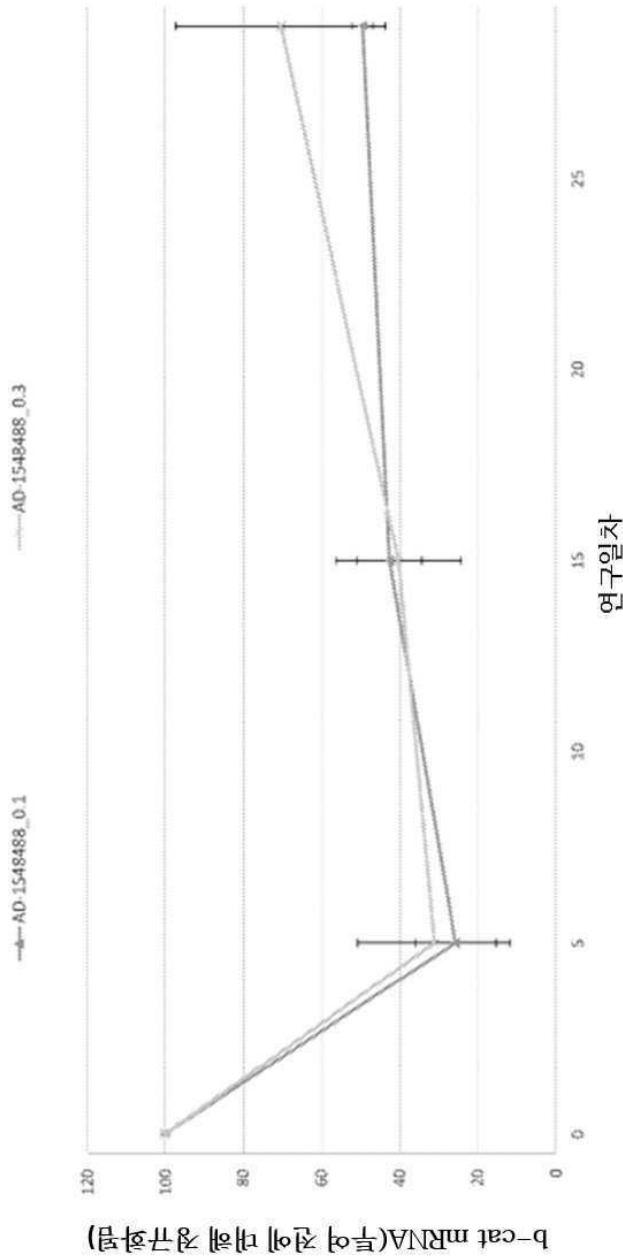
도면1a



도면1b



도면1c



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.