202214856

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202214856 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110122130 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/18 美國 63/040,587
2021/02/26 美國 63/153,983

(71)申請人：美商阿尼拉製藥公司 (美國) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：麥克尼奇 詹姆斯D MCININCH, JAMES D. (US)；劉 敬玄 LIU, JINGXUAN (US)；史奇蓋爾 馬克K SCHLEGEL, MARK K. (US)；卡斯特瑞諾 艾登 CASTORENO, ADAM (US)；伯德奇 安娜 BORODOVSKY, ANNA (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：74 項 圖式數：3 共 300 頁

(54)名稱

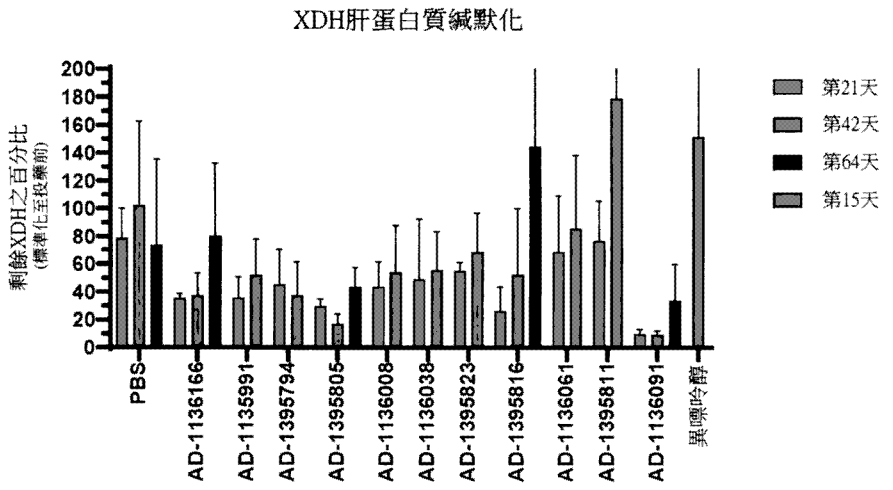
黃嘌呤脫氫酶（ＸＤＨ）ｉＲＮＡ組成物及其使用之方法

(57)摘要

本發明係關於靶向黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因之 RNAi 劑，例如，dsRNA 劑。本發明亦關於使用此類 RNAi 劑抑制 XDH 基因之表現的方法以及治療或預防受試者之 XDH 相關疾病的方法。

The present invention relates to RNAi agents, e.g., dsRNA agents, targeting the xanthine dehydrogenase (XDH) gene. The invention also relates to methods of using such RNAi agents to inhibit expression of an XDH gene and to methods of treating or preventing an XDH-associated disease in a subject.

指定代表圖：



【圖2】

202214856

【發明摘要】

【中文發明名稱】 黃嘌呤脫氫酶(XDH) iRNA 組成物及其使用之方法

【英文發明名稱】 XANTHINE DEHYDROGENASE (XDH) iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係關於靶向黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因之 RNAi 劑，例如，dsRNA 劑。本發明亦關於使用此類 RNAi 劑抑制 XDH 基因之表現的方法以及治療或預防受試者之 XDH 相關疾病的方法。

【英文】

The present invention relates to RNAi agents, *e.g.*, dsRNA agents, targeting the xanthine dehydrogenase (XDH) gene. The invention also relates to methods of using such RNAi agents to inhibit expression of an XDH gene and to methods of treating or preventing an XDH-associated disease in a subject.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

黃嘌呤脫氫酶(XDH) iRNA 組成物及其使用之方法

【英文發明名稱】 XANTHINE DEHYDROGENASE (XDH) iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

相關申請

【0001】本申請主張 2020 年 6 月 18 日遞交之美國臨時申請第 63/040,587 號及 2021 年 2 月 26 日遞交之美國臨時申請第 63/153,983 號之優先權權益。前述申請之整體內容藉由引用併入本文。

序列表

【0002】本申請含有序列表，其業經以 ASCII 格式提交電子版，且藉由引用以其整體併入本文。所述 ASCII 拷貝於 2021 年 6 月 10 日創建，名為 121301-12920_SL.txt，大小為 714,554 位元組。

【先前技術】

【0003】尿酸之腎清除減低係多種因素之結果，包括尿酸運輸蛋白諸如 SLC2A9、ABCG2 等之缺陷；腎病、甲狀腺功能低下症、體積收縮及體積耗盡所致之腎排泄減低；尿調節素(uromodulin)沉積物所致之酸中毒、鉛

中毒及家族性腎病；以及高胰島素血症或糖尿病中之胰島素抗性所致的腎清除改變。尿酸之合成增加與下列者相關聯：高尿酸血症加上高尿酸尿症；先天性代謝錯誤，諸如 Lesch Nyhan/HPRT 缺陷、PRPP 合成酶過度活性及葡萄糖-6-磷酸酯脫氫酶缺陷(馮吉爾克病(Von Gierke disease)/第 Ia 型糖原貯積病(Glycogen Storage Disease Type Ia))；某些高細胞更新之情況(例如，腫瘤溶解症候群)；某些高 ATP 更新之情況(例如，糖原貯積病、組織缺血)。此外，諸如慢性腎病、高血壓、代謝症候群及高果糖攝取之病症可能導致尿酸合成增加及尿酸清除降低兩者。

【0004】 慢性血清尿酸升高(慢性高尿酸血症)通常定義為血清尿酸量級大於 6.8 mg/dl(大於 360 mmol/)，高於該量級則超過生理學飽和閾值(Mandell, *Cleve. Clin. Med.* 75:S5-S8, 2008)，係與多種疾病相關聯。例如，痛風之特徵為急性發炎性關節炎之反復發作，其係由關節中之尿酸晶體的發炎反應造成，而該發炎反應通常係由於尿酸之腎清除補足或尿酸產生過多。果糖相關痛風係與在腎、腸及肝中表現之多種運輸蛋白有關。慢性尿酸升高亦與非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、代謝疾患、心血管疾病、第 2 型糖尿病、以及與氧化應激、慢性低級別炎症及胰島素抗性關聯的病症(Xu *et al.*, *J. Hepatol.* 62:1412-1419, 2015；Cardoso *et al.*, *J. Pediatr.* 89:412-418, 2013；Sertoglu *et al.*, *Clin. Biochem.*, 47:383-388, 2014)。

【0005】 尿酸(本文中亦稱為尿酸鹽)係內源性及飲食性嘌呤代謝的最終代謝產物。黃嘌呤氧化酶(XO)(EC 1.1.3.22)及黃嘌呤脫氫酶(XDH)(EC 1.17.1.4)，分別催化次黃嘌呤氧化為黃嘌呤以及黃嘌呤氧化為尿酸，

係同一酶的可相互轉化之形式。該等酶為含有鉬蝶呤(molybdopterin)之黃素蛋白，其由兩個相同的大約 145 kDa 之次單元組成。來自包括人類在內之哺乳動物來源的該酶係合成為脫氫酶形式，但其可以藉由巰基殘基之轉化或藉由蛋白質水解輕易地轉化為氧化酶形式。XDH 主要表現在腸及肝內，但其亦表現在包括脂肪組織之其他組織中。

【0006】 異嘌呤醇及非布司他(febuxostat(Uloric®))，亦即該酶之 XDH 形式的抑制劑，係常用於治療痛風。惟，對於患有常見之痛風共病的患者，尤其是由於慢性腎病或肝損傷所致之腎功能降低者，禁止使用該等藥物。對於患有代謝症候群、高血壓、異常血脂症、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、心血管病或糖尿病(或第 1 型或第 2 型)的患者，由於該疾病或病症所致之器官功能有限或由於該等藥物與用於治療此類病症之劑的不良藥物交互作用，該等藥物之使用亦可能受限。

【0007】 目前，對於痛風之治療未完全滿足患者需求。因此，需要用於將會受益於 XDH 基因表現減低之受試者諸如患有 XDH 相關疾病或疾患例如痛風之受試者的其他療法。

【發明內容】

【0008】 本發明提供 iRNA 組成物，其影響編碼黃嘌呤脫氫酶(XDH)之基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)中介之裂解。XDH 可處於細胞內，例如受試者諸如人類受試者體內之細胞內。

【0009】 據此，一方面，本發明提供用於抑制 XDH 在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 劑包含形成雙股區域之正義

股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸之至少 15 個接續核苷酸，並且該反義股包含與 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列相異不超過 1、2 或 3 個核苷酸之至少 15 個接續核苷酸。於某些態樣中，正義股包含 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸，以及反義股包含 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。於某些態樣中，正義股包含 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列的至少 17 個接續核苷酸，以及反義股包含 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列的至少 17 個接續核苷酸。於某些態樣中，正義股包含 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列的至少 19 個接續核苷酸，以及反義股包含 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列的至少 19 個接續核苷酸。

【0010】 於另一方面，本發明提供一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞中之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該反義股包含與編碼 XDH 之 mRNA 互補的區域，並且其中該互補區域包含與表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。於某些態樣中，互補區域包含表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。於某些態樣中，互補區域包含表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列的至少 17 個接續核苷酸。於某些態樣中，互補區域包含表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列的至少 19 個接續核苷酸。於某些態樣中，互補區域包含表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列的至少 20 個接續核苷酸。於某

些態樣中，互補區域包含表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列的至少 21 個接續核苷酸。

【0011】 一方面，本發明提供一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，所述 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 226-269、1318-1352、1953-1998、2351-2394、2679-2730、3867-3916 或 4510-4574 之核苷酸序列中之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【0012】 一方面，本發明提供一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，所述 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 15-45、121-162、226-292、306-338、379-402、428-458、495-521、873-907、1318-1344、1381-1407、1604-1643、1700-1723、1960-1991、1996-2029、2044-2067、2128-2174、2186-2208、2289-2345、2359-2419、2689-2722、2699-2721、2774-2797、2930-2958、2987-3064、3083-3158、3195-3221、3248-3293、3352-3405、3460-3520、3524-3571、3575-3644、3870-3963、4143-4176、4259-4315、4355-4379、4395-4467、4502-4562、4577-4648、4658-4752、4815-4854、5199-5277、5284-5310、5358-5446 或 5677-5713 的核苷酸序列之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【0013】一方面，本發明提供一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，所述 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 123-143、229-249、229-251、230-250、237-259、241-263、271-291、1320-1342、1321-1341、1965-1987、1971-1993、2130-2150、2682-2704、2689-2711、2690-2710、2699-2721、3880-3900 或 3883-390 之核苷酸序列中之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【0014】於一些態樣中，反義股包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1395794.1、AD-1136038.3、AD-1395797.1、AD-1135991.3、AD-1297597.2、AD-1395803.1、AD-1395805.1、AD-1395807.1、AD-1395811.1、AD-1297663.2、AD-1136008.2、AD-1395816.1、AD-1136061.2、AD-1135987.2、AD-1395823.1、AD-1136166.3 及 AD-1136169。

【0015】於一些態樣中，反義股包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1136091、AD-1395794、AD-1395805、AD-1136008、AD-1136038、AD-1395823、AD-1395816、AD-1136061、AD-1395811 及 AD-1136166。

【0016】 於一些態樣中，正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 2699-2721 相異不超過 3 個核苷酸之至少 15 個接續核苷酸，且該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【0017】 於一些態樣中，反義股包含與雙螺旋 AD-1136091 的反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【0018】 於一個個態樣中，該 dsRNA 劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

【0019】 於一個態樣中，該正義股之實質上全部核苷酸包含修飾；該反義股之實質上全部核苷酸包含修飾；或者該正義股之實質上全部核苷酸以及該反義股之實質上全部核苷酸包含修飾。

【0020】 於一個態樣中，該正義股之全部核苷酸包含修飾；該反義股之全部核苷酸包含修飾；或者該正義股之全部核苷酸以及該反義股之全部核苷酸包含修飾。

【0021】 於一個態樣中，該經修飾之核苷酸的至少一者係選自由下列所組成之群組：脫氧核苷酸、3’-端脫氧胸苷(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-脫氧修飾之核苷酸、鎖定之核苷酸、未鎖定之核苷酸、構形限定之核苷酸、約束之乙基核苷酸、無鹼基之核苷酸、2’-胺基修飾之核苷酸、2’-O-烯丙基修飾之核苷酸、2’-C-烷基修飾之核苷酸、2’-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2’-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾之核苷酸、1,5-失水己糖醇修飾之核苷酸、環己基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基團之核苷酸、包含甲基膦酸酯基團之核苷酸、包含 5’-磷酸酯之核苷酸、包含 5’-

磷酸酯模擬物之核苷酸、包含 2'-磷酸酯之核苷酸(例如，胞苷-2'-磷酸酯(C2p)、鳥苷-2'-磷酸酯(G2p)、尿苷-2'-磷酸酯(U2p)、腺苷-2'-磷酸酯(A2p))、熱去安定化之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、及 2-O-(N-甲基丙烯醯胺)修飾之核苷酸；及其組合。

【0022】 於一個態樣中，核苷酸上之修飾係選自由下列所組成之群組：LNA、二醇磷酸(GNA)、己糖醇核酸(HNA)、CeNA、2′-甲氧基乙基、2′-O-烷基、2′-O-烯丙基、2′-C-烯丙基、2′-氟、2′-脫氧、2'-羥基及二醇；及其組合。

【0023】 於一個態樣中，該經修飾之核苷酸中的至少一者係選自由下列所組成之群組：脫氧核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-脫氧修飾之核苷酸、包含 2'-磷酸酯之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)(例如，Ggn、Cgn、Tgn 或 Agn)以及乙烯基-膦酸酯修飾之核苷酸；及其組合。

【0024】 於另一態樣中，該等核苷酸上修飾之至少一者係熱去安定化核苷酸修飾。

【0025】 於一個態樣中，該熱去安定化核苷酸修飾係選自由下列所組成之群組：無鹼基之修飾；與雙螺旋中相反核苷酸之誤配；以及去安定化糖修飾、2'-脫氧修飾、非環狀核苷酸、未鎖定之核酸(UNA)、以及甘油核酸(GNA)。

【0026】 雙股區域可係 19-30 個核苷酸對之長度；19-25 個核苷酸對之長度；19-23 個核苷酸對之長度；23-27 個核苷酸對之長度；或 21-23 個核苷酸對之長度。

【0027】 於一個態樣中，每一股獨立地係不超過 30 個核苷酸之長度。

【0028】 於一個態樣中，正義股係 21 個核苷酸之長度，以及反義股係 23 個核苷酸之長度。

【0029】 該互補區域可係至少 17 個核苷酸之長度；19-23 個核苷酸間之長度；或 19 個核苷酸之長度。

【0030】 於一個態樣中，至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸的 3'突出。 於另一態樣中，至少一股包含一具有至少 2 個核苷酸的 3'突出。

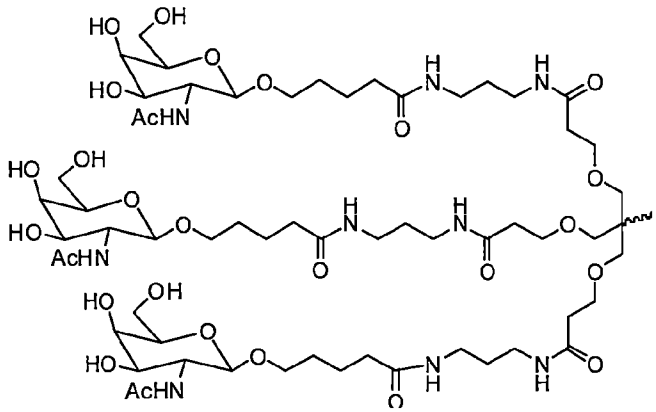
【0031】 於一個態樣中，該 dsRNA 劑復包含配位子。

【0032】 於一個態樣中，該配位子係接合至該 dsRNA 劑之正義股的 3'末端。

【0033】 於一個態樣中，該配位子係 N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)衍生物。

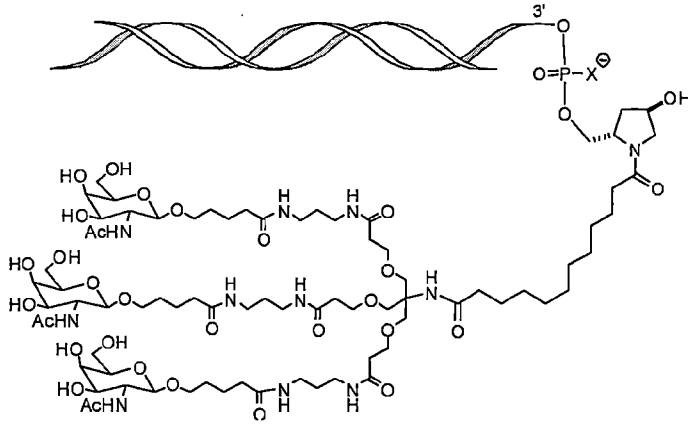
【0034】 於一個態樣中，配位子係透過單價、二價或三價分支鏈之鏈結基附接的一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0035】 於一個態樣中，該配位子係



。

【0036】 於一個態樣中，該 dsRNA 劑係接合至如下述式中所示之配位子



以及，其中，X 係 O 或 S。

【0037】 於一個態樣中，X 係 O。

【0038】 於一個態樣中，該 dsRNA 劑復包含至少一個硫代磷酸酯類或甲基硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0039】 於一個態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股(例如，反義股或正義股)之 3'-端。

【0040】 於另一態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股(例如，反義股或正義股)之 5'-端。

【0041】 於一個態樣中，硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結位於一股之 5'-端及 3'-端兩處。於一個態樣中，該股係反義股。

【0042】 於一個態樣中，位於該雙鏈至反義股之 5′-末端第 1 位置處的鹼基對係 AU 鹼基對。

【0043】 本發明亦提供含有本發明之任意 dsRNA 劑及醫藥組成物的細胞，其包含本發明之任意 dsRNA 劑。

【0044】 本發明之醫藥組成物可包括處於非緩衝溶液中例如鹽水或水中之 dsRNA 劑，或者本發明之醫藥組成物可包括處於緩衝溶液中之

dsRNA 劑，該緩衝溶液係諸如包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白(prolamine)、碳酸鹽或磷酸鹽或其任意組合或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。

【0045】 一方面，本發明提供抑制脂黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因在細胞內之表現的方法。該方法包括令該細胞與本發明之任意 dsRNA 或本發明之任意醫藥組成物接觸，從而抑制 XDH 基因在細胞內之表現。

【0046】 於一個態樣，該細胞處於受試者例如人類受試者例如患有黃嘌呤脫氫酶(XDH)相關疾病的受試者體內。此類疾病通常與過量尿酸例如血清尿酸相關聯。

【0047】 於一個態樣中，XDH 相關疾病係高尿酸血症。於另一態樣中，XDH 相關疾病係痛風。

【0048】 於一個態樣中，令該細胞與該 dsRNA 劑接觸將 XDH 之表現抑制至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【0049】 於一個態樣中，抑制 XDH 之表現將該受試者血清中之 XDH 蛋白質量級降低至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【0050】 一方面，本發明提供治療患有將會受益於黃嘌呤脫氫酶(XDH)表現減低之疾患之受試者的方法。該方法包括向受試者給藥治療有效量的本發明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物，從而治療患有將會受益於 XDH 表現減低之疾患的受試者。

【0051】 另一方面，本發明提供預防具有疾患之至少一種徵象或症候的尚不符合該疾患之診斷標準的受試者之將會受益於黃嘌呤脫氫酶(XDH)表現減低之疾患發展的方法。該方法包括向受試者給藥預防有效量的本發

明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物，從而預防該受試者進展至符合該將會受益於 XDH 表現減低之疾患的診斷標準。

【0052】 於一個態樣中，該疾患係黃嘌呤脫氫酶(XDH)相關疾患。

【0053】 於一個態樣中，受試者係人。

【0054】 於一個個態樣中，dsRNA 劑以約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 之劑量給藥至該受試者。

【0055】 於一個態樣中，dsRNA 劑經皮下給藥至受試者。

【0056】 於一個態樣中，該受試者樣本中 XDH 之量級係血液或血清樣本中 XDH 蛋白質量級。

【0057】 於一個態樣中，將該劑給藥之受試者造成尿酸(例如，血清尿酸)量級降低或 XDH 蛋白質蓄積降低。

【0058】 於某些態樣中，本發明之方法復包括將附加治療劑給藥至受試者。

【0059】 於某些態樣中，本發明之組成物及方法與其他組成物及方法合用以治療高尿酸血症及/或痛風，例如，異嘌呤醇、氧嘌呤醇(oxypurinol)、非布司他、鎮痛劑或抗炎劑，例如，NSAIDS。

【0060】 本發明亦提供包含本發明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物以及視需要之使用說明書的套組。

【圖式簡單說明】

【0061】 第 1 圖係顯示尿酸代謝途徑之示意圖。XDH 於該示意圖中係標記為 XO。

【0062】 第 2 圖描述治療後的從食蟹獼猴獲得的肝臟樣本中之 XDH 蛋白質量級，該治療使用所指示之靶向 XDH 的 siRNA 或異嘌呤醇量級。

【0063】 第 3 圖描述治療後的從食蟹獼猴獲得的肝臟樣本中之 XDH mRNA 量級，該治療使用所指示之靶向 XDH 的 siRNA 或異嘌呤醇量級。

【實施方式】

【0064】 本發明提供 iRNA 組成物，其影響黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)中介之裂解。該基因可係處於細胞內，例如受試者諸如人體內之細胞內。此等 iRNA 之使用使得哺乳動物體內相對應基因(黃嘌呤脫氫酶基因)之 mRNA 的靶向退化成為可能。

【0065】 本發明之 iRNA 業經設計為靶向人黃嘌呤脫氫酶基因，包括在其他哺乳動物物種之黃嘌呤脫氫酶同源物中保守的基因部位。不試圖受限於理論，咸信，前述特性與此等 iRNA 中之特定標靶位點或特定修飾之組合或亞組合賦予本發明之 iRNA 以改善之功效、安定性、效力、耐久性及安全性。

【0066】 據此，本發明提供使用 iRNA 組成物治療及預防黃嘌呤脫氫酶相關疾患、疾病或病症(例如，與血清尿酸量級升高相關之疾患、疾病或病症，例如，高尿酸血症及通風)的方法，該 iRNA 組成物影響 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)中介的黃嘌呤脫氫酶基因之 RNA 轉錄本之裂解。

【0067】 本發明之 iRNA 包括 RNA 股(反義股)，其係至多約 30 個核苷酸或更短之長度，例如，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、或 21-22 個核苷酸之長度，該區域實質上與黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 轉錄本的至少一部分互補。於某些態樣中，本揭露之 RNAi 劑包括具有約 21-23 個核苷酸之長度之區域的 RNA 股(反義股)，該區域與黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 轉錄本的至少一部分實質上互補。

【0068】 於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑之一股或兩股係最多 66 個核苷酸之長度，例如，36-66、26-36、25-36、31-60、22-43、27-53 個核苷酸之長度，具有一個實質上與黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 轉錄本之至少一部分互補的至少 19 個接續核苷酸之區域。於一些態樣中，此類具有長度較長之反義股的 iRNA 劑可以，例如，包括一長度為 20-60 個核苷酸之第二 RNA 股(正義股)，其中該正義股與該反義股係形成 18-30 個接續核苷酸之雙螺旋。

【0069】 本發明之 iRNA 的使用使得哺乳動物體內相對應基因(黃嘌呤脫氫酶基因)之 mRNA 的靶向退化成為可能。使用體外及體內檢定，本發明人等業經證明，靶向黃嘌呤脫氫酶基因之 iRNA 可有效地中介 RNAi，導致對黃嘌呤脫氫酶基因表現之顯著抑制。因此，包括此等 iRNA 之方法及組成物可用於治療患有黃嘌呤脫氫酶相關疾患(例如，高尿酸血症及通風)之受試者。

【0070】 據此，本發明提供使用 iRNA 組成物治療患有將會受益於抑制或減低黃嘌呤脫氫酶基因表現之疾患(例如，黃嘌呤脫氫酶相關疾病，諸

如高尿酸血症及通風)之受試者的方法及聯合療法，該 iRNA 組成物影響 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)中介的 XDH 基因之 RNA 轉錄本之裂解。

【0071】 本發明亦提供預防患有將會受益於抑制或減低黃嘌呤脫氫酶基因表現之疾患(例如，高尿酸血症及通風)之至少一種症候的方法。

【0072】 於某些態樣中，將 dsRNA 給藥至受試者造成 XDH mRNA 量級、XDH 蛋白質量級及血清尿酸量級之降低。

【0073】 下文之詳細說明書揭露如何製造並使用含有 iRNA 之組成物以抑制黃嘌呤脫氫酶基因表現，以及用於治療將會受益於黃嘌呤脫氫酶基因表現之抑制或減低之受試者的組成物、用途及方法，該受試者係例如易患或被診斷患有黃嘌呤脫氫酶相關疾患之受試者。

I. 定義

【0074】 為了更容易地理解本發明，首先定義某些術語。此外，應注意，無論何時，當應用參數之數值或數值範圍，該等數值及處於該等所引用之數值中間的範圍亦作為本發明之一部分。

【0075】 本文中使用之冠詞「一(a)」和「一(an)」指稱該冠詞之語法賓語的一者或超過一者(亦即，至少一者)。舉例而言，「一元件」意指一個元件或超過一個元件如複數個元件。

【0076】 本文中使用之術語「包括(including)」意指「包括但不限於」，且與後者可互換地使用。

【0077】 除非語境中明確排除，否則本文中使用之術語「或」意指「及/或」，且與後者可互換地使用。例如，「正義股或反義股」理解為「正義股或反義股或者正義股及反義股」。

【0078】 本文中使用之術語「約」意指處於該技藝中之公差範圍內。例如，「約」可理解為與均值偏離 2 標準偏差。於某些態樣中，約意指+10%。於某些態樣中，約意指+5%。當「約」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「約」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。

【0079】 處於數字或一系列數字之前的術語「至少」、「不低於」或「或更多」理解為包括與該術語「至少」相鄰之數字，以及後面之全部數字或邏輯上可包括之整數，如從語境中明顯可知者。例如，核酸分子中之核苷酸的數目必需為整數。例如，「21 個核苷酸之核酸分子的至少 19 個核苷酸」意指 19、20 或 21 個核苷酸具有所指示之特性。當「至少」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「至少」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。

【0080】 如本文所用，「不超過」或「或更低」理解為與短語相鄰之數值以及邏輯上更低之數值或整數，如從語境中邏輯上推知者，到零為止。例如，具有「不超過 2 個核苷酸」之突出的雙螺旋具有 2、1 或 0 個核苷酸之突出。當「不超過」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「不超過」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。如本文中所用，範圍包括上限及下限兩者。

【0081】 如本文所用，偵檢方法可包括確定所存在之分析質的量低於該方法之偵檢量級。

【0082】 在所指示之標靶位點與正義或反義股之核苷酸序列之間存在矛盾的情況下，以所指示之序列為準。

【0083】 在序列與其在轉錄本或其他序列所指示之位點之間存在矛盾的情況下，以本說明書中敘述之核苷酸序列為準。

【0084】 如本文所用，術語「黃嘌呤脫氫酶(xanthine dehydrogenase)」與術語「XDH」可互換使用，指稱習知之基因及多肽，其在本領域中亦稱為黃嘌呤脫氫酶/氧化酶、黃嘌呤氧化還原酶、XAN1、XDHA、XOR、XO、EC 1.17.1.4 及 EC 1.7.2.2。

【0085】 XDH 屬於牽涉到嘌呤之氧化代謝中的含鉬羥化酶群組。所編碼之蛋白質已經基於其執行代謝上不同之功能而被鑑定為兼職蛋白。黃嘌呤脫氫酶可以藉由可逆之巰基氧化或藉由不可逆之蛋白水解修飾而被轉化為黃嘌呤氧化酶。如本文所用，除非上下文明確指出，否則黃嘌呤脫氫酶或 XDH 係理解為包括該蛋白質之黃嘌呤脫氫酶及黃嘌呤氧化酶(「XO」或「XOR」)兩種形式。該蛋白質主要表現在腸及肝內，但其亦表現在脂肪組織中。針對該基因之人類同種型，已經鑑定兩種轉錄本變體。

【0086】 術語「XDH」包括人類 XDH，其胺基酸及核苷酸序列可以見於，例如，GenBank 登錄號 GI：91823270, GI：1519244313 及 GI：767915203；小鼠 XDH，其胺基酸及核苷酸序列可見於，例如，GenBank 登錄號 GI：575501724；大鼠 XDH，其胺基酸及核苷酸序列可見於，例如，GenBank 登錄號 GI：8394543；以及食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)XDH 轉錄本變體 X1，其胺基酸及核苷酸序列可見於，例如，GenBank 登錄號 GI：544482046 及 GI：544482048。XDH mRNA 序列之其他示例可使用例如 GenBank、UniProt、OMIM 以及獼猴基因組項目網站輕易獲得。

【0087】 示例性 XDH 核苷酸序列亦可見於 SEQ ID NO：1、3、5、6、9、11 及 15 中。SEQ ID NO：2、4、6、8、10、12 及 16 分別係 SEQ ID NO：1、3、5、7、9、11 及 15 之反義序列。

【0088】 如本文所用，術語「XDH」亦指稱 XDH 基因的天然出現之 DNA 序列變異。如本文所用，術語「XDH」亦指稱 XDH 基因中之單核苷酸多形性。XDH 基因內之大量變異已經鑑定並可見於例如 NCBI dbSNP 及 UniProt 中(參見，例如，www.ncbi.nlm.nih.gov/snp?LinkName=gene_snp&from_uid=7498(其藉由引用以參考本申請遞交之日者併入本文)，其列述人類 XDH 中之超過 3000 SNP)。於某些態樣中，此類天然出現之變異體係包括於 XDH 基因序列之範疇內。

【0089】 XDH 之其他訊息可見於，例如 www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7498(其藉由引用以參考本申請遞交之日者併入本文)。

【0090】 XDH mRNA 序列之其他示例可透過公共資料庫輕易獲得，例如，GenBank、UniProt、OMIM 以及獼猴基因組項目網站。

【0091】 自遞交本申請案之日起，前述 GenBank 登錄號及 Gene 資料庫號之每一者的整體內容藉由引用併入本文。

【0092】 如本文中所用，「標靶序列」指稱於黃嘌呤脫氫酶基因之轉錄過程中形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的接續部分，包括作為初級轉錄產物之 RNA 加工產物的 mRNA。序列之標靶部分將至少長至足以用作 RNA 引導之裂解的受質，該裂解位於在 XDH 基因之轉錄過程中形成之 mRNA 分子的核苷酸序列的部分處或鄰近該處。於一個態樣中，標靶序列位於 XDH 之蛋白質編碼區域內。

【0093】 標靶序列可係約 19 至 36 個核苷酸之長度，例如，約 19-30 個核苷酸之長度。例如，標靶序列可約 19-30 個核苷酸之長度，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、或 21-22 個核苷酸之長度。於一些態樣中，標靶序列為約 19 至約 30 個核苷酸之長度。於其他態樣中，標靶序列為約 19 至約 25 個核苷酸之長度。於再其他態樣中，標靶序列為約 19 至約 23 個核苷酸之長度。於一些態樣中，標靶序列為約 21 至約 23 個核苷酸之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本發明之一部分。

【0094】 如本文中所使用，術語「包含序列之股」指稱包含核苷酸之鏈的寡核苷酸，其中該核苷酸藉由使用標準核苷酸命名法指稱之序列而揭示。

【0095】 「G」、「C」、「A」、「T」及「U」各自通常分別表示含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶作為鹼基之核苷酸。惟，應理解，術語「核糖核苷酸」或「核苷酸」亦可指稱經修飾之核苷酸，如下文進一步揭示者，或替代替換部分(參見，例如，表 1)。熟練之人士熟知，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可經由其他部分替換而實質上不改變包含承載此替換部分之核苷酸之寡核苷酸的鹼基配對特性。例如而不限於，包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與含有腺嘌呤、胞嘧啶或鳥嘌呤之核苷酸進行鹼基配對。因此，於本發明提出之 dsRNA 之核苷酸序列中，含有尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤之核苷酸可替換為含有例如肌苷之核苷酸。於另一示

例中，寡核苷酸中任意位置之腺嘌呤及胞嘧啶可分別替換為鳥嘌呤及尿嘧啶，以與標靶 mRNA 形成 G-U Wobble 鹼基配對。含有此類替換部分之序列適用於本發明提出之組成物及方法。

【0096】 如本文中可互換使用，術語「iRNA」、「RNAi 劑」、「iRNA 劑」、「RNA 干擾劑」指稱含有如本文中定義之術語的 RNA，且其經由 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)途徑而中介 RNA 轉錄本的靶向裂解。iRNA 透過被稱為 RNA 干擾(RNAi)之進程而引導 mRNA 之序列特異性降解。iRNA 調整例如抑制細胞如受試者如哺乳動物受試者體內之細胞中黃嘌呤脫氫酶基因的表現。

【0097】 於一個態樣中，本發明之 RNAi 劑包括單股 RNA，其與標靶 RNA 序列如黃嘌呤脫氫酶標靶 mRNA 相互作用，以引導標靶 RNA 之裂解。不欲受縛於理論，咸信被引入細胞內之長雙股 RNA 藉由被稱為切丁酶(Dicer)之第 III 型核酸內切酶而破碎為 siRNA(Sharp*et al.*(2001)*Genes Dev.*15:485)。切丁酶，亦稱核酸酶 III 樣酶，將 daRNA 加工為 19-23 個鹼基對之短干擾 RNA，該短干擾 RNA 之特徵為具有兩個鹼基之 3'突出(Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363)。隨後，siRNA 被併入 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)內，於該處，一種或多種解旋酶令 siRNA 雙螺旋解捲曲，使得補體反義股能夠引導標靶識別(Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309)。當結合至適宜之標靶 mRNA 時，該 RISC 內之一種或多種核酸內切酶裂解該標靶以誘導緘默化(Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.*15:188)。因此，於一方面，本發明係關於單股 RNA(siRNA)，其於細

胞內生成且促進 RISC 接合物之形成，以有效靜標默靶基因亦即黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因。據此，本文中，術語「siRNA」亦用以指稱上揭之 iRNA。

【0098】 於某些態樣中，RNAi 劑可係單股 siRNA(ssRNAi)，其被引入細胞或有機體內以抑制標靶 mRNA。單股 RNAi 劑結合至 RISC 核酸內切酶 Argonaute 2，其隨後裂解標靶 mRNA。該單股 siRNA 通常係 15-30 個核苷酸且經化學修飾。單股 siRNA 之設計及測試揭示於美國專利第 8,101,348 號及 Lima et al., (2012) Cell 150:883-894 中，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。本文中揭示之任意反義核苷酸序列可用作本文中揭示之單股 siRNA 或用作藉由 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894 中揭示之方法化學修飾者。

【0099】 於某些態樣中，用於本發明之組成物、用途及方法中之「iRNA」係雙股 RNA，且於本文中指稱為「雙股 RNA 劑」、「雙股 RNA (dsRNA)分子」、「dsRNA 劑」或「dsRNA」。術語「dsRNA」指稱核糖核酸分子之複合合體，其具有包含兩個反平行且實質上互補之核酸股的雙螺旋結構，該兩個核酸股指稱為具有相對於標靶 RNA 亦即黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因之「正義」取向及「反義」取向。於本發明之一些態樣中，雙股 RNA(dsRNA)透過轉錄後基因緘默化機制而觸發標靶 RNA 如 mRNA 之降解，本文中，該機制指稱為 RNA 干擾或 RNAi。

【0100】 如本文中所用，術語「經修飾之核苷酸」指稱獨立具有經修飾之糖部分、經修飾之核苷酸間鍵結、或經修飾之核酸鹼基或其任意組合的核苷酸。因此，術語「經修飾之核苷酸」涵蓋例如官能基或原子至核苷酸間鍵結、糖部分或核酸鹼基之置換、加成或移除。適用於本發明之劑中

的修飾包括本文中所揭露或該領域中已知之全部類型的修飾。對於本說明書及申請專利範圍之目的，任何此類修飾，如在 siRNA 類型分子中所用者，為「iRNA」或「RNAi 劑」所涵蓋。

【0101】 於本揭露之某些態樣中，將去氧核苷酸(其係作為填充出現形式之核苷酸而為人所知，若存在)包含於 RNAi 劑中可被視為構建經修飾之核苷酸。

【0102】 該雙螺旋區域可係允許所欲之標靶 RNA 透過 RISC 途徑而特異性降解的任意長度，且可係約 19 至 36 個鹼基對之長度範圍，如約 19-30 個鹼基對之長度，例如，約 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、或 36 個鹼基對之長度，諸如約 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、或 21-22 個鹼基對之長度。於某些態樣中，雙螺旋區域係 19-21 個鹼基對之長度，例如，21 個鹼基對之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0103】 形成該雙螺旋結構之兩股可係一個較大 RNA 分子之不同部分，或它們可係獨立之 RNA 分子。若該兩股係一個較大分子之部分，且因此藉由界於一股之 3'末端與形成該雙螺旋結構之相對另一股之 5'末端之間的未中斷核苷酸鏈而連結，則該連結 RNA 鏈指稱為「髮夾環圈」。髮夾環圈可包含至少一個未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可包含至少 4、5、6、7、8、9、10、20、23 或更多個未配對之核苷酸。於一些態樣中，

髮夾環圈可係 10 個或更少核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可係 8 個或更少未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可係 4-10 個未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可係 4-8 個核苷酸。

【0104】 於某些態樣中，雙股寡聚化合物之兩股可鏈結在一起。兩股可在兩個末端或僅在一個末端鏈結至彼此。在一個末端鏈結意指第一股之 5'末端鏈結至第二股之 3'末端，或者第一股之 3'末端鏈結之第二股之 5'末端。當兩股在兩個末端鏈結至彼此時，第一股之 5'末端鏈結至第二股之 3'末端，並且第一股之 3'末端鏈結之第二股之 5'末端。兩股可藉由寡核苷酸鏈結子鏈結在一起，該鏈結子包括但不限於，(N)n；其中，N 係獨立為經修飾或未修飾之核苷酸，並且 n 係 3 至 23。於一些態樣中，n 係 3 至 10，例如，3、4、5、6、7、8、9 或 10。於一些態樣中，該寡核苷酸鏈結子係選自由 GNRA、(G)4、(U)4 及(dT)4 所組成之群組，其中，N 係經修飾或未修飾之核苷酸，並且 R 係經修飾或未修飾之嘌呤核苷酸。該鏈結子中之一些核苷酸可牽涉入與該鏈結基中其他核苷酸之鹼基配對交互作動中。兩股亦可藉由非核苷鏈結子例如本文所揭示之鏈結子鏈結在一起。所屬技術領域具有通常知識者將知悉，本文所揭示之任意寡核苷酸化學修飾或變異可用於寡核苷酸鏈結子中。

【0105】 髮夾或啞鈴型寡聚化合物將具有等於或至少 14、15、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24 或 25 個核苷酸對的雙螺旋區。雙螺旋區可等於或少於 200、100 或 50 之長度。於一些態樣中，雙螺旋區之範圍係 15-30、17-23、19-23 以及 19-21 個核苷酸對之長度。

【0106】髮夾寡聚化合物可具有單股突出或末端未配對區，於一些態樣中，位於 3'，並且於一些態樣中位於髮夾之反義側。於一些態樣中，懸浮係 1-4 個且通常 2-至 3 個核苷酸之長度。本文中，可誘導 RNA 干擾之髮夾寡聚化合物亦指稱為「shRNA」。

【0107】若 dsRNA 之兩個實質上互補之股由獨立之 RNA 分子構成，則那些分子不必但可以共價連結。若兩股藉由除界於一股之 3'末端與形成雙螺旋結構之相對另一股之 5'末端之間的未中斷核苷酸鏈以外之手段共價連結，則該連結結構指稱為"鏈結子"。RNA 股可具有相同或相異數目之核苷酸。鹼基對之最大數目係 dsRNA 之最短鏈中之核苷酸數減去雙螺旋中存在之任意突出。RNAi 除了包含雙螺旋結構外，亦可包含一個或多個核苷酸突出。於 RNAi 劑之一個態樣中，至少一股包含至少 1 個核苷酸的 3'突出。於另一態樣中，至少一股包含具有至少 2 個核苷酸，例如 2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3'突出。於其他態樣中，RNAi 劑之至少一股包含具有至少 1 個核苷酸之 5'突出。於某些態樣中，至少一股包含具有至少 2 個核苷酸，例如 2、5、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3'突出。於又其他態樣中，RNAi 劑之一股的 3'及 5'端包含具有至少 1 個核苷酸之突出。

【0108】於某些態樣中，本發明之 iRNA 劑係 dsRNA，其每一股包含 19-23 個核苷酸，其與標靶 RNA 序列例如黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因相互作用以引導標靶 RNA 之裂解。

【0109】於一些態樣中，本發明之 iRNA 劑係 24-30 個核苷酸之 dsRNA，其與標靶 RNA 序列例如 XDH 基因相互作用以引導標靶 RNA 之裂解。

【0110】如本文中所用，術語「核苷酸突出」指稱從雙股 iRNA 之雙螺旋結構凸出的至少一個未配對之核苷酸。舉例而言，當 dsRNA 之一股的 3'末端延伸超過另一股之 5'末端，或與之相反，則存在核苷酸突出。dsRNA 可包含具有至少一個核苷酸之突出；或者突出可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸或更多個。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷類似物或由其組成，其中該核苷酸/核苷類似物包括脫氧核苷酸/核苷。突出可位於正義股、反義股或其任意組合。此外，突出之核苷酸可存在於 dsRNA 之反義股或正義股之 5'末端、3'末端或兩端。

【0111】於 dsRNA 劑之一個態樣中，至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸的 3'突出。於另一態樣中，至少一股包含一具有至少 2 個核苷酸，例如 2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3'突出。於其他態樣中，RNAi 劑之至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸之 5'突出。於某些態樣中，至少一股包含一具有至少 2 個核苷酸，例如 2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3'突出。於又其他態樣中，RNAi 劑之一股的 3'及 5'端包含一具有至少 1 個核苷酸之突出。

【0112】於一個態樣中，dsRNA 之反義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1-10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於一個態樣中，dsRNA 之正義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1-10 個核

苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於另一態樣中，該突出中之一個或多個核苷酸被替換為核苷硫代磷酸酯。

【0113】 於某些態樣中，dsRNA 之反義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1-10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於某些態樣中，位於正義股或反義股或兩者之突出可包括長於 10 個核苷酸之延伸長度，例如，1-30 個核苷酸、2-30 個核苷酸、10-30 個核苷酸、10-25 個核苷酸、10-20 個核苷酸或 10-15 個核苷酸之長度。於某些態樣中，延伸之突出位於雙螺旋之正義股。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙螺旋之正義股的 3'末端。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙螺旋之正義股的 5'末端。於某些態樣中，延伸之突出位於雙螺旋之反義股。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙螺旋之反義股的 3'末端。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙螺旋之反義股的 5'末端。於某些態樣中，延伸之突出中之一個或多個核苷酸被替換為核苷硫代磷酸酯。於某些態樣中，突出包括自身互補之部分，使得該突出能夠形成在生理學條件下安定之髮夾結構。

【0114】 「鈍」或「鈍端」意指於雙股 RNA 劑之末端沒有未配對之核苷酸，亦即，沒有核苷酸突出。「鈍端之」雙股 RNA 劑於其整個長度為雙股，亦即，於分子之每一端皆沒有核苷酸突出。本發明之 RNAi 劑包括於一端沒有核苷酸突出(亦即，具有一個突出及一個鈍端之劑)或於每一端皆沒有核苷酸突出。最常見之此類分子將於其整個長度為雙股。

【0115】 術語「反義股」或「導引股」指稱 iRNA 例如 dsRNA 之股，其包括與標靶序列如 XDH mRNA 實質上互補之區域。

【0116】 如本文中所用，術語「互補之區域」指稱反義股之與本文中定義之序列，例如，標靶序列，例如，黃嘌呤脫氫酶核苷酸序列實質上互補的區域。若互補之區域與標靶序列不完全互補，則誤配可存在於分子之中間區域或末端區域。通常，最能被容忍之誤配存在於末端區域內，如 iRNA 之 5'末端或 3'末端之 5、4 或 3 個核苷酸內。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑包括位於反義股中之核苷酸誤配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之反義股包括不超過 4 個與標靶 mRNA 之誤配，例如，反義股包括 4、3、2、1 或 0 個與標靶 mRNA 之誤配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之反義股包括不超過 4 個與正義股之誤配，例如，反義股包括 4、3、2、1 或 0 個與正義股之誤配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑包括位於正義股中之核苷酸誤配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之正義股包括不超過 4 個與反義股之誤配，例如，正義股包括 4、3、2、1 或 0 個與反義股之誤配。於一些態樣中，核苷酸誤配位於例如自 iRNA 之 3'端計數之 5、4、3 個核苷酸內。於另一態樣中，核苷酸誤配係例如位於 iRNA 劑之 3'-末端核苷酸中。於一些態樣中，誤配不處於種子區域中。

【0117】 因此，本文中所揭示之 RNAi 劑可含有一個或多個與標靶序列之誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 3 個誤配(亦即，3、2、1 或 0 個誤配)。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 2 個誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 1 個誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有 0 個誤配。於某些態樣中，如果 RNAi 劑之反義股含有與標靶序列之誤配，則該誤配較佳可被限定在從互補區域之 5'末端或 3'末端計數之最末 5 個核苷酸內。例如，

於此類態樣中，對於 23 個核苷酸之 RNAi 劑，與 XDH 基因互補區域之股通常不含位於中心 13 個核苷酸處之任意誤配。本文中揭示之方法或該領域中已知之方法可用以確定，含有與標靶序列之誤配的 RNAi 劑在抑制 XDH 基因之表現中是否有效。慮及具有誤配之 RNAi 劑在抑制 XDH 基因之表現中的效力係重要者，尤其若 XDH 基因中之特定互補區域係已知具有該種群內之多態性序列變更。

【0118】 如本文中所用，術語「正義股」指稱 iRNA 之股，其包括與如本文中定義之術語之反義股之區域實質上互補的區域。

【0119】 如本文中所用，「實質上全部核苷酸係經修飾者」大多數並非全部經修飾，且可包括不超過 5、4、3、2 或 1 個未經修飾之核苷酸。

【0120】 如本文中所用，術語「裂解區域」指稱位於緊鄰裂解位點處之區域。裂解位點係標靶之裂解出現處之位點。於一些態樣中，裂解區域包含位於裂解位點任一端且緊鄰該裂解位點的三個鹼基。於一些態樣中，裂解區域包含位於裂解位點任一端且緊鄰該裂解位點的兩個鹼基。於一些態樣中，裂解位點特異性地出現於反義股之藉由核苷酸 10 及 11 鍵結之位點，且裂解區域包含核苷酸 11、12 及 13。

【0121】 如本文中所用且除非明確排除，否則當術語「互補」用來揭示關於第二核苷酸序列之第一核苷酸序列時，指稱包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在某些條件下與包含該第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸雜交且形成雙螺旋結構的能力，如具熟練技術之人士所理解者。舉例而言，此等條件可係嚴苛條件，其中嚴苛條件可包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA、50℃或 70℃、12 至 16 小時，之後

洗滌(參見，例如，《分子選殖：實驗室手冊》("Molecular Cloning：A Laboratory Manual, Sambrook, et al.(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press))。可施加其他條件，諸如生理學相關條件如可在有機體內部遭遇者。具熟練技術之人士將能夠根據所雜交之核苷酸的最終應用而確定最適用於兩個序列之互補性測試的條件集。

【0122】如本文中所述之 iRNA 如 dsRNA 內之互補序列包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在一個或兩個核苷酸序列之整體長度上的鹼基配對。此類序列可指稱為彼此「完全互補」。惟，本文中，若第一序列指稱為與第二序列「實質上互補」，則當雜交形成多達 30 個鹼基對之雙螺旋時，兩個序列可係完全互補，或它們可形成一個或多個但通常不超過 5、4、3 或 2 個誤配鹼基對，同時保留在最適於其最終應用之條件下雜交的能力，如對基因表現的體外或體內抑制。惟，若兩個寡核苷酸設計為當雜交時形成一個或多個單股突出，則此類突出不應視為關於確定互補性之誤配。舉例而言，包含一個長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸及另一個長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸的 dsRNA，其中該較長之核苷酸包含一個與該較短之核苷酸完全互補的 21 個核苷酸之序列，對於本文所揭示之目的，仍可指稱為「完全互補」。

【0123】如本文中所用，「互補之」序列亦可包括非 Watson-Crick 鹼基對或從非天然核苷酸及經修飾之核苷酸形成的鹼基對，或完全由其形成，只要對其雜交能力之上述需求得以滿足即可。此類非 Watson-Crick 鹼基對包括但不限於，G：U Wobble 鹼基配對或 Hoogsteen 鹼基配對。

【0124】 本文中，術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可關於 dsRNA 之正義股與反義股之間或兩個寡核苷酸或多核苷酸雙股 RNA 劑之反義股與標靶序列之間的鹼基配對而使用，如可從其用途之語境中理解者。

【0125】 如本文中所用，與信使 RNA(mRNA)之「至少一部分實質互補」之多核苷酸指稱與感興趣之 mRNA(例如，編碼黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA)之接續部分實質上互補之多核苷酸。舉例而言，如果序列與編碼黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 之非中斷部分實質上互補，則該多核苷酸與黃嘌呤脫氫酶 mRNA 之至少一部分互補。

【0126】 據此，於一些態樣中，本文中揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列完全互補。

【0127】 於其他態樣中，反義多核苷酸與標靶互補組分 XDH 序列基本互補，且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度與 SEQ ID NO：1、3、5、7、9、11 或 15 中任一者或 SEQ ID NO：1、3、5、7、9、11 或 15 中任一者之片段的等效核苷酸序列區域為至少 80%互補，諸如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0128】 於其他態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整個長度上與表 2-3 及 6-7 中任一者中之任一正義股核苷酸序列或表 2-3 及 6-7 之任一者中任一正義股核苷酸序列的片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0129】於一些態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與選自由 SEQ ID NO：1 之核苷酸 226-269、1318-1352、1953-1998、2351-2394、2679-2730、3867-3916 或 4510-4574 所組成之群組的 SEQ ID NO：1 之片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0130】於一些態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列基本互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 15-45、121-162、226-292、306-338、379-402、428-458、495-521、873-907、1318-1344、1381-1407、1604-1643、1700-1723、1960-1991、1996-2029、2044-2067、2128-2174、2186-2208、2289-2345、2359-2419、2689-2722、2699-2721、2774-2797、2930-2958、2987-3064、3083-3158、3195-3221、3248-3293、3352-3405、3460-3520、3524-3571、3575-3644、3870-3963、4143-4176、4259-4315、4355-4379、4395-4467、4502-4562、4577-4648、4658-4752、4815-4854、5199-5277、5284-5310、5358-5446 或 5677-5713 的 SEQ ID NO：1 之片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0131】於一些態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與選自由 SEQ ID NO：1 之核苷酸 123-143、229-249、229-251, 230-250、237-259、241-263、271-291、1320-1342、1321-1341、1965-1987、1971-1993、2130-2150、2682-2704、2689-2711、2690-2710、2699-2721、

3880-3900 或 3883-3903 所組成之群組的 SEQ ID NO：1 之片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0132】 於一些態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 XDH 序列實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與 SEQ ID NO：1 之片段例如 SEQ ID NO：1 之核苷酸 2699-2721 為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0133】 於一個態樣中，本揭露之 RNAi 劑包括一正義股，該正義股與反義多核苷酸基本互補，該反義多核苷酸反而與標靶 XDH 序列相同，其中該正義股多核苷酸係包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整個長度上與 SEQ ID NO：2、4、6、8、10、12 或 16 的或 SEQ ID NO：2、4、6、8、10、12 或 16 中任一者之片段的等效核苷酸序列區域為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 95%或完全互補。

【0134】 於一些態樣中，本發明之 iRNA 劑包含正義股，該正義股與反義多核苷酸基本互補，該反義多核苷酸反而與標靶黃嘌呤脫氫酶序列相同，其中該正義股多核苷酸包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整個長度上與表 2-3 及 6-7 之任一者中任一反義股核苷酸序列或表 2-3 及 6-7 之任一者中任一反義股核苷酸序列的片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、或約 95%互補。

【0135】 於一些態樣中，雙股 iRNA 劑之雙股區係等於或至少 17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29、30 或更多個核苷酸對之長度。

【0136】於一些態樣中，雙股 iRNA 劑之反義股係等於或至少 17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29 或 30 個核苷酸之長度。

【0137】於一些態樣中，雙股 iRNA 劑之正義股係等於或至少 17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29 或 30 個核苷酸之長度。

【0138】於一個態樣中，雙股 iRNA 劑之正義股及反義股係各自為 18 至 30 個核苷酸之長度。

【0139】於一個態樣中，雙股 iRNA 劑之正義股及反義股係各自為 19 至 25 個核苷酸之長度。

【0140】於一個態樣中，雙股 iRNA 劑之正義股及反義股係各自為 21 至 23 個核苷酸之長度。

【0141】於一個態樣中，iRNA 劑之正義股係 21 個核苷酸之長度，並且反義股係 23 個核苷酸之長度，其中，兩股形成 21 個接續鹼基對之雙股區，其具有位於 3'末端之 2 個核苷酸長的單股突出。

【0142】於一些態樣中，每一股之主要部分之核苷酸係核糖核苷酸，但如本文中所詳述，一股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，如脫氧核糖核苷酸或經修飾之核苷酸。此外，「iRNA」可包括具有化學修飾之核糖核苷酸。此類修飾可包括本文中揭露或本領域中已知之全部類型之修飾。對於本說明書及申請專利範圍之目的，任何此類修飾，如在 iRNA 分子中所用者，為「iRNA」所涵蓋。

【0143】於本揭露之某些態樣中，將去氧核苷酸(若存在)包含於RNAi劑中可被視為構建經修飾之核苷酸。

【0144】於一個態樣中，對XDH基因之至少部分之阻抑係藉由XDH mRNA量之減少而評估，該XDH mRNA係從第一細胞或細胞之群組中單離或偵檢，於該細胞或細胞之群組中，XDH基因被轉錄，且該細胞或細胞之群組業經治療，使得與實質上與該第一細胞或細胞之群組相同但尚未經如是治療之第二細胞或細胞之群組(對照細胞)相比，XDH基因之表現得以抑制。抑制之程度可藉由下述術語表現：

$$\frac{(\text{對照細胞中的 mRNA}) - (\text{經治療細胞中的 mRNA})}{(\text{對照細胞中的 mRNA})} \cdot 100\%$$

【0145】如本文中所用，短語「令細胞與iRNA接觸」包括藉由任意可能之手段接觸細胞。令細胞與iRNA接觸包括在體外令細胞與iRNA接觸或在體內令細胞與iRNA接觸。接觸可直接或間接進行。因此，舉例而言，iRNA可藉由單獨執行該方法而令其與細胞物理接觸，或作為另一種選擇，可將iRNA置於將允許或造成其後續與該細胞接觸之境地。

【0146】舉例而言，可藉由使用iRNA溫育細胞而令該細胞在體外完成該接觸。舉例而言，可藉由將iRNA注射至細胞所處之組織內或鄰近該組織處，或藉由將iRNA注射至另一區域如血流或皮下空間內而使得該劑將後續到達待接觸之細胞所處之組織，從而令該細胞在體內完成該接觸。舉例而言，iRNA可含有引導iRNA至感興趣之部位如肝臟之配位子如

GalNAc 或與配位子偶聯。體外接觸方法與體內接觸方法之組合亦係可能者。舉例而言，細胞可在體外與 iRNA 接觸，并隨後移植入受試者體內。

【0147】 於某些態樣中，令細胞與 iRNA 接觸包括，藉由促進或影響至該細胞內之攝取或吸收而「將 iRNA 引入或遞送至細胞內」。iRNA 之吸收或攝取可透過無輔助之擴散或活性細胞進程而進行，或藉由輔助劑或裝置而進行。將 iRNA 引入細胞內可係體外或體內進程。舉例而言，對於體內進行之引入，可將 iRNA 注射至組織部位或全身性給藥。在體外進行之引入細胞內包括該領域中已知之方法，如電穿孔及脂質轉染。其他途徑揭示於下文中或係該領域中已知者。

【0148】 術語「脂質奈米顆粒」或「LNP」係媒介，其包含脂質層，該脂質層封裝藥學活性分子如核酸分子如 iRNA 或 iRNA 自其轉錄之質體。LNP 揭示於，舉例而言，美國專利第 6,858,225 號、第 6,815,432 號、第 8,158,601 號及第 8,058,069 號，該等專利之整體內容藉由引用而併入本文。

【0149】 如本文中所用，「受試者」係動物如哺乳動物，包括靈長類(諸如人、非人靈長類例如猴及黑猩猩)、非靈長類(諸如兔、綿羊、倉鼠、豚鼠、狗、大鼠、或小鼠)或鳥類，其內源性地或異源性地表現標靶基因。於一個態樣中，受試者係人，諸如正在進行對將會受益於 XDH 表現減低之疾病或疾患之治療或評估的人；處於將會受益於 XDH 表現減低之疾病或疾患風險下的人；罹患將會受益於 XDH 表現減低之疾病或疾患的人；或正在進行對將會受益於 XDH 表現減低之疾病或疾患之治療的人，如本文中

所述。於一些態樣中，受試者係女人。於一些態樣中，受試者係男人。於一個態樣中，受試者係成年受試者。於其他態樣中，受試者係小兒受試者。

【0150】 如本文中所用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」指稱有益或所欲之結果，諸如減低受試者體內 XDH 相關疾患之至少一種跡象或症候。治療亦包括減低一種或多種與不希望之 XDH 表現相關的跡象或症候；減輕不希望之 XDH 激活或安定化之程度；緩解或緩和不希望之 XDH 激活或安定化。「治療」亦可意指相對於在治療缺失情況下預期之生存期而延長生存期。

【0151】 在受試者之 XDH 或疾病標記物或症候量級之情境中，術語「降低」指稱此量級之統計學顯著之下降。該下降可係，舉例而言，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。於某些態樣中，下降係至少 20%。於某些態樣中，下降係疾病標記物例如蛋白質或基因表現量級之至少 50%。於受試者體內之 XDH 量級的情境中，「減少」為降低至如同不具此疾患之個體正常範圍內所接受的量級。於某些態樣中，標靶之表現被正常化，亦即，朝向可接受之量級降低或降低至會可接受之量級，該量級係處於無此類疾患之個體的正常範圍內，例如，血清尿酸量級之正常化。如本文所用，受試者中之「減少」可指稱受試者體內細胞中之基因表現或蛋白質產生的減少不需要減少受試者全部細胞或組織中之表現。舉例而言，如本文所用，受試者體內之減少可包括受試者肝臟內基因表現或蛋白質產生的減少。

【0152】 術語「減少」也可與將疾病或病症之症候正常化關聯使用，亦即，將罹 XDH 相關疾病之受試者體內的量級朝向未罹患 XDH 相關疾病之正常受試者體內的量級降低或降低至後者。

【0153】 如本文所用，如果疾病與升高之症候值相關聯，「正常」係視為正常之限。如果疾病與降低之症候值相關聯，「正常」係視為正常之下限。

【0154】 如本文所用，當關於將會受益於 XDH 基因表現或 XDH 蛋白產生之減低的疾病、疾患或其病症而使用「預防(prevention)」或「預防(preventing)」時，該術語指稱阻止具有疾病之至少一種徵象或症候的受試者發展出其他徵象及症候以符合該疾病之診斷標準。於某些態樣中，預防包括，與藉由自然病史研究或該疾病之典型進展相比，將進展至符合該疾病診斷標準的時間延遲數日、數週、數月或數年。

【0155】 如本文所用，術語「黃嘌呤脫氫酶相關疾病」或「XDH 相關疾病」包括將會從 XDH 基因表現、複製或蛋白質活性下降中受益之疾病、疾患或病症。此類疾患係由血清尿酸量級升高引起或與之相關聯，諸如高尿酸血症，包括無症狀之高尿酸血症。

【0156】 「高尿酸血症」係血液中尿酸量級升高。正常限值為 6.8 mg/dL，而超過 7 mg/dL 之任何情況皆視為飽和並且可能出現症候。高尿酸血症之其他標誌包括，例如，嘌呤降解加速、處於高細胞更新狀態(溶血、橫紋肌溶解及腫瘤溶解)下以及排泄降低(腎功能衰竭及代謝性酸中毒)。偵檢及監測血清或其他受試者樣本中之尿酸的方法係本領域中已知者。例如，

可使用碳酸鹽-磷鎢酸鹽法、分光光度測定尿酸酶法或層析法諸如 HPLC 或 LCMS 偵檢尿酸水平。

【0157】 高尿酸血症與多種疾病及病症相關聯，包括但不限於，痛風、NAFLD、NASH、代謝疾患、胰島素抗性、心血管病、高血壓、第 2 型糖尿病以及與氧化應激例如慢性低級別炎症相關之病症；或其他 XDH 相關疾病。因此，本發明之減少血清尿酸量級(例如，將血清尿酸量級減少至約 6.8 mg/dl(尿酸在血清中之溶解度)或更低)的組成物及方法亦可用來治療患有痛風、NAFLD、NASH、代謝疾患、胰島素抗性、心血管病、高血壓、第 2 型糖尿病或者與氧化應激相關之病症的即使不存在症候之受試者。

【0158】 「痛風」係使得尿酸於血液及組織中蓄積之疾患。其導致一水合尿酸鹽晶體於關節內沉澱。當尿酸鹽在組織內飽和時，晶體將會沉澱。沉澱在酸性環境及寒冷環境中增強，導致周邊關節諸如大拇指內的沉澱增加。痛風主要在男性中發生，男女發病比率為 4：1。於痛風之臨床表現出現之前，尿酸量級升高可能已經存在 10 至 15 年。

【0159】 NAFLD 與高尿酸血症相關聯(Xu *et al.*, J. Hepatol. 62: 1412-1419, 2015)。「非酒精性脂肪肝病」(「NAFLD」)之診斷需要 (a) 存在肝脂肪變性之證據，或藉由成像或藉由組織學，以及 (b) 不存在二次肝脂肪蓄積之肇因諸如酗酒、使用致脂肪性藥物或遺傳性疾患。於大多數患者中，NAFLD 與代謝風險因素諸如肥胖、糖尿病及異常血脂症相關聯。NAFLD 在組織學上進一步歸類為「非酒精性脂肪肝」(「NAFL」)及「非酒精性脂肪肝炎」(「NASH」)。「NAFL」定義為存在肝脂肪變性但沒有氣球狀肝細胞形式的肝細胞損傷證據。「NASH」定義為存在肝脂肪變性以

及肝細胞損傷證據，且伴有或不伴有纖維化(Chalasani *et al.*, Hepatol. 55: 2005-2023, 2012)。普遍認為，患有單純性脂肪變性的患者具有(如果有)非常低的組織學進展，而患有 NASH 之患者可能變現出到硬化期疾病的組織學進展。患有 NAFLD 及 NASH 之患者的長期結局已經在若干研究中報導。他們的發現可以總結如下：(a) 與匹配之對照群體相比，患有 NAFLD 之患者具有增加的整體死亡率，(b) 患有 NAFLD、NAFL 及 NASH 之患者的最常見死因為心血管病，以及，(c) 患有 NASH(而不是 NAFL)之患者具有增加的肝臟相關死亡率。於 NAFLD 之小鼠模型中，使用異噁唑醇進行治療既預防了肝脂肪變性之發展，亦顯著改善了小鼠內建立之肝脂肪變性(Xu *et al.*, J. Hepatol. 62: 1412-1419, 2015)。

【0160】 心血管病已經與高尿酸血症相關聯。已經證明在動物模型及人類中，異噁唑醇在治療包括心肌梗塞、缺血性再灌注損傷、缺氧、缺血性心臟病、心衰、高膽固醇血症及高血壓在內的心血管病中有效(Pacher *et al.*, Pharma. Rev. 58: 87-114, 2006)。如上所述，用異噁唑醇進行治療在許多群體尤其是彼等具有受損之腎功能者中係禁忌。

【0161】 代謝症候群、胰島素抗性及第 2 型糖尿病與高尿酸血症相關聯(Cardoso *et al.*, J. Pediatr. 89: 412-418, 2013)。

【0162】 「代謝症候群」以一組定義為五種下列代謝風險因素中之至少三者的病症為特徵，其包括：大腰圍(女性 ≥ 35 英吋，或男性 ≥ 40 英吋)；高甘油三酸酯量級(≥ 150 mg/dl)；低 HDL 膽固醇(女性 ≤ 50 mg/dl，或男性 ≤ 40 mg/dl)；血壓升高(≥ 130/85)或正在用藥物治療高血壓；以及高空腹血糖(≥ 100 mg/dl)或正在用藥物治療高血糖。

【0163】「胰島素抗性」以下列至少一者之存在為特徵：在兩個不同時間取得之空腹血糖量級為 100-125 mg/dL；或者口服葡萄糖耐受性測試結果為，在服用葡萄糖後 2 小時，葡萄糖量級為 140-199 mg/dL。

【0164】「第 2 型糖尿病」以下列至少一者為特徵：在兩個不同時間取得之空腹血糖量級為 ≥ 126 mg/dL；血紅素 A1c (A1C)測試結果為 ≥ 6.5%或更高；或者口服葡萄糖耐受性測試結果為，在服用葡萄糖後 2 小時，葡萄糖量級為≥ 200 mg/dL。

【0165】代謝症候群、胰島素抗性及第 2 型糖尿病往往與腎功能降低或腎功能降低之可能性相關聯。

【0166】關於各種疾病或疾患之徵象及症候的進一步細節係提供於本文中並且係本領域中習知者。

【0167】於本發明之一個態樣中，XDH 相關疾病係高尿酸血症。

【0168】於本發明之另一態樣中，XDH 相關疾病係痛風。

【0169】於某些態樣中，XDH 相關疾病係 NASH 或 NAFLD。

【0170】如本文中所用，「治療有效量」旨在包括 RNAi 劑之下述之量，當將該 RNAi 劑給藥至患有 XDH 相關疾病之受試者時，其量足以有效治療該疾病(例如，藉由削弱、緩解或維持現有疾病或疾病之一種或多種症狀)。「治療有效量」可依據 RNAi 劑、該劑如何給藥、疾病及其嚴重性及待治療之受試者的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、先前治療或並行治療之類型(若存在)、以及其他個體特徵而變。於某些態樣中，用本發明之 iRNA 進行治療將導致受試者血清尿酸量級為 2-6.8 mg/dl，諸如 2-6 mg/dl。維持此類尿酸量級將治療或預防 XDH 相關疾病。

【0171】 如本文中所用，「預防有效量」旨在包括 RNAi 劑之下述之量，當將該 RNAi 劑給藥至具有 XDH 相關疾患之至少一種徵象或症候的受試者時，其量足以預防或延遲該受試者進展至符合該疾病之完全診斷標準。疾病之預防包括減緩進展到正式發病的進程。「預防有效量」可依據 RNAi 劑、該劑如何給藥、疾病風險程度及待治療之患者的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、先前治療或並行治療之類型(若存在)、以及其他個體特徵而變。

【0172】 「治療有效量」或「預防有效量」亦包括以可用於任意治療之合理效益/風險比率產生一些所欲效果之 RNAi 劑的量。本發明方法中採用之 iRNA 可以足以產生可用於此治療之合理效益/風險比率的量給藥。

【0173】 本文中，短語「藥學上可接受」用以指稱彼等化合物、材料、組成物或劑型，其處於適用於與人類受試者及動物受試者之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症之所謂醫療判斷之範疇內，與合理效益/風險比率相稱。

【0174】 如本文中所用，短語「藥學上可接受之載劑」意指藥學上可接受之材料、組成物或媒介，如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、或硬脂酸)、或溶劑封裝材料，其牽涉入將受試化合物從一個器官或身體部分攜帶或運送至另一器官或身體部分。就與製劑之其他成分相容且不損害被治療之受試者而言，每一載劑必須係「可接受」者。此類載劑係該領域中已知者。藥學可接受之載劑包括用於藉由注射給藥之載劑。

【0175】 如本文中所用，術語「樣本」包括從受試者單離之相似體液、細胞或組織的集合，以及受試者體內存在之體液、細胞或組織。生物體液之示例包括血液、血清及漿膜液、血漿、腦脊液、眼液、淋巴液、尿液、唾液等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域之樣本。舉例而言，樣本可源自特定之器官、器官之部分、或彼等器官內之體液或細胞。於某些態樣中，樣本可源自肝臟(例如，全肝或肝臟之某些區段或肝臟中某些類型之細胞，例如，肝細胞)。於一些態樣中，「源自受試者之樣本」指稱從受試者獲得之尿液。「源自受試者之樣本」可指稱來自受試者之血液或源自血液之血清或血漿。

II. 本發明之 iRNA

【0176】 本發明係提供抑制黃嘌呤脫氫酶基因之表現的 iRNA。於較佳之態樣中，iRNA 包括用於抑制細胞中 XDH 基因表現之雙股核糖核酸(dsRNA)分子，該細胞係諸如處於受試者例如哺乳動物諸如易於發展出黃嘌呤脫氫酶相關疾病之人的體內。該 dsRNAi 劑包括具有互補區域之反義股，該互補區域係與在 XDH 基因表現中所形成之 mRNA 的至少一部分互補。該互補區域係約 19 至 30 個核苷酸之長度(例如，約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20 或 19 個核苷酸之長度)。當與表現 XDH 基因之細胞接觸時，該 iRNA 將 XDH 基因(例如，人類、靈長類、非靈長類或大鼠 XDH 基因)之表現抑制至少約 50%，如藉由例如 PCR 或基於分支鏈 DNA (bDNA)之方法所檢定，或藉由基於蛋白質之方法諸如藉由使用例如西方印漬法之免疫螢光分子或流式細胞術所檢定。於一些態樣中，表現之抑制係藉由本文之實施例中提供之 qPCR 方法測定，siRNA 係例如 10

nM 濃度，於該申請中提供之適宜生物體細胞或細胞系中進行。於一些態樣中，體內表現之抑制係藉由敲除表現人類基因之內齒動物(例如，表現人類標靶基因之小鼠或經 AAV 轉染之小鼠)體內之人類基因而測定，例如，當在 RNA 表現之最低點給藥 3 mg/kg 之單一劑量時。

【0177】 dsRNA 包括兩個 RNA 股，在該 dsRNA 將被使用之條件下，該兩股互補並雜交以形成雙螺旋結構。dsRNA 之一股(反義股)包括互補區域，該互補區域與標靶系列實質上互補且通常完全互補。標靶序列可源自在 XDH 基因表現過程中形成之 mRNA 序列。另一股(正義股)包括一區域，該區域與該反義股互補，使得當在適宜條件下組合時，兩股雜交並形成雙螺旋結構。如本文中他處所述，dsRNA 之互補序列亦可作為單個核酸分子之自互補區域而保護，與作為獨立之寡核苷酸相反。

【0178】 通常，該雙螺旋結構係 15 至 30 個鹼基對之長度，如 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、或 21-22 個鹼基對之長度。於某些態樣中，雙螺旋結構係 18 至 25 個鹼基對之長度，例如，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 或 24-25 個鹼基對之長度，例如，19-21

個鹼基對之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0179】同樣，與標靶序列互補之區域係 15 至 30 個核苷酸之長度，如 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、或 21-22 個核苷酸之長度，例如，19-23 個核苷酸之長度或 21 至 23 個核苷酸之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0180】於一些態樣中，該雙螺旋區域係 19 至 30 個鹼基對之長度。同樣，與標靶序列互補之區域係 19 至 30 個核苷酸之長度。

【0181】於一些態樣中，該 dsRNA 係約 19 至約 23 個核苷酸之長度，或約 25 至約 30 個核苷酸之長度。通常，該 dsRNA 足夠長，以用作切丁酶之受質。舉例而言，該領域中習知，長度超過約 21 至 23 個核苷酸之 dsRNA 可用作切丁酶之受質。具有該領域通常知識者亦應認知，作為裂解標靶之 RNA 區域最通常係較大 RNA 分子之一部分，一般為 mRNA 分子。若相關，則 mRNA 標靶之「一部分」係 mRNA 標靶之接續序列，其長度足以令其作為 RNAi 引導之裂解(亦即，通過 RISC 途徑裂解)的受質。

【0182】熟識該領域者亦應認知，雙螺旋區域係 dsRNA 之主要功能性部分，例如，約 19 至約 30 個鹼基對，例如，約 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 或 21-22 個鹼基對之雙螺旋區域。因此，於一個態樣中，就其被加工為例如 15 至 30 個鹼基對之以用於裂解之所欲 RNA 為靶向之官能性雙螺旋的程度而言，具有超過 30 個鹼基對之 RNA 分子或 RNA 分子之複合體係 dsRNA。因此，具有所屬技術領域中具有通常知識者將認知，於一個態樣中，miRNA 係 dsRNA。於另一態樣中，dsRNA 不是天然出現之 miRNA。於另一態樣中，可用於靶向黃嘌呤脫氫酶基因表現之 iRNA 劑並非藉由較大 dsRNA 之裂解而在標靶細胞內生成。

【0183】 本文中所述之 dsRNA 可復包括一個或多個具有例如 1-4、2-4、1-3、2-3、1、2、3 或 4 個核苷酸之單股核苷酸突出。相對於其鈍端之對應物，具有至少一個核苷酸突出之 dsRNA 可具有傑出之抑制特性。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷類似物或由其組成，其中該核苷酸/核苷類似物包括脫氧核苷酸/核苷。突出可位於正義股、反義股或其任意組合。此外，突出之核苷酸可存在於 dsRNA 之反義股或正義股之 5'末端、3'末端或兩端。

【0184】 dsRNA 可藉由該技藝中已知之標準方法合成。本發明之雙股 RNAi 化合物可使用兩步之過程製備。首先，雙股 RNA 分子之個體股係單獨製備。隨後，將該等組分股退火。該 siRNA 化合物之個體股可使用溶液相有機合成、固相有機合成或兩者製備。有機合成提供下述優點：包含非

天然或經修飾之核苷酸的寡核苷酸股可輕易製備之。同樣，本發明之單股寡核苷酸可使用溶液相有機合成、固相有機合成或兩者製備。

【0185】 無論合成方法如何，siRNA 製劑可於適用於配製之溶液(例如，水溶液或有機溶液)中製備。舉例而言，siRNA 製劑可經沉澱並且再溶解於純雙蒸餾水中並凍乾。隨後，將乾燥之 siRNA 重新懸浮於適用於預期配製過程之溶液中。

【0186】 一方面，本發明之 dsRNA 係包括至少兩個核苷酸序列：正義序列及反義序列。該正義股選自表 2-3 及 6-7 之任一者中提供之序列所組成之群組，而該正義股之相應反義股序列係選自表 2-3 及 6-7 中任一者之序列所組成之群組。於此方面，該兩個序列之一者與該兩個序列之另一者互補，且該等序列之一者係與在黃嘌呤脫氫酶基因之表現中生成之 mRNA 序列實質上互補。如是，於此方面，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸係揭示為表 2-3 及 6-7 中任一者之正義股，而第二個寡核苷酸係揭示為表 2-3 及 6-7 中任一者之正義股的對應反義股。

【0187】 於某些態樣中，該 dsRNA 之基本互補序列包含在獨立之寡核苷酸。於其他態樣中，該 dsRNA 之基本互補序列包含在單個寡核苷酸。

【0188】 應理解，儘管表 2 及 6 中之序列係揭示為經修飾或經接合之序列，但本發明之 iRNA 之 RNA 如本發明之 dsRNA 可包含表 2-3 及 6-7 中任一者中詳述之任一序列，其係未經修飾、未經接合、或經不同於表中所述者之修飾或經不同於表中所述者之接合者。 換言之，本發明涵蓋表 2-3 及 6-7 之 dsRNA，其係未經修飾、未經接合、經修飾或經複核，如本文所揭示。

【0189】熟練之人士應知悉，具有約 20 至 23 個鹼基對如 21 個鹼基對之雙螺旋結構的 dsRNA 業經被稱為在誘導 RNA 干擾中尤其有效(Elbashir *et al.*, *EMBO*2001, 20: 6877-6888)。惟，其他人業經發現，更短或更長之 RNA 雙螺旋結構亦可係有效者(Chu and Rana (2007) *RNA* 14: 1714-1719; Kim*et al.*(2005) *Nat Biotech* 23:222-226)。於上文揭示之態樣中，憑藉本文中提供之寡核苷酸序列之天性，表 2-3 及 6-7 中任一者中提供之 dsRNA 可包括至少一個長度為最少 21 個核苷酸之股。可合理地預期，僅在一端或兩端減去幾個核苷酸的具有表 2-3 及 6-7 中任一者中之序列之較短雙螺旋可能具備與上述 dsRNA 類似之效果。因此，具有源自表 2-3 及 6-7 中任一者之任一序列之至少 19、20 或更多個接續核苷酸之序列且其抑制黃嘌呤脫氫酶基因表現之能力與包含全序列 dsRNA 相異不超過約 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的 dsRNA，係預期處於本發明之範疇內。

【0190】此外，表 2-3 及 6-7 中提供之 RNA 鑑定對 RISC 中介之裂解敏感的黃嘌呤脫氫酶轉錄本中之位點。如是，本發明復提出以此等位點之一者為靶向之 iRNA。如本文中所用，如果 iRNA 促進該特定位點內任意處之轉錄本的裂解，則稱該 iRNA 為以 RNA 轉錄本之特定位點內為靶向。此 iRNA 通常將包括來自表 2-3 及 6-7 中任一者所提供之任一序列的至少約 19 個接續核苷酸，該接續核苷酸係與取自黃嘌呤脫氫酶基因中所選擇序列之接續區域的另一核苷酸序列偶聯。

【0191】本文中所揭示之 RNAi 劑可含有一個或多個與標靶序列之誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 3 個誤配(亦即，3、2、1 或 0 個誤配)。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超

過 2 個誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 1 個誤配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有 0 個誤配。於某些態樣中，如果 RNAi 劑之反義股含有與標靶序列之誤配，則該誤配較佳可被限定在從互補區域之 5'末端或 3'末端計數之最末 5 個核苷酸內。例如，於此類態樣中，對於 23 個核苷酸之 RNAi 劑，與 XDH 基因互補區域之股通常不含位於中心 13 個核苷酸處之任意誤配。本文中揭示之方法或該領域中已知之方法可用以確定，含有與標靶序列之誤配的 RNAi 劑在抑制 XDH 基因之表現中是否有效。慮及具有誤配之 RNAi 劑在抑制 XDH 基因之表現中的效力係重要者，尤其若 XDH 基因中之特定互補區域係已知具有該種群內之多態性序列變更。

III. 本發明之修飾 iRNA

【0192】於某些態樣中，本發明之 iRNA 之 RNA 例如 dsRNA 未經修飾，且不包含例如該領域中已知及本文所述之化學修飾或接合。於其他態樣中，本發明之 iRNA 之 RNA 如 dsRNA 經化學修飾以增強安定性或其他有益特徵。於本發明之某些態樣中，本發明之 iRNA 的實質上全部核苷酸係經修飾。於本發明之其他態樣中，iRNA 之全部核苷酸或 iRNA 之實質上全部核苷酸係經修飾，亦即，不超過 5、4、3、2 或 1 個未經修飾之核苷酸存在於 iRNA 之股內。

【0193】本發明提出之核酸可藉由該領域中良好構建至方法合成或修飾，該方法係例如彼等於《現代核酸化學技術》("Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L.*et al.*(Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA)中揭示者，該文獻藉由引用而併入本文。修飾包

括，舉例而言，末端修飾，例如，5'末端修飾(磷醯化、接合、反向鏈結)或3'末端修飾(接合、DNA 核苷酸、反向鏈結等)；鹼基修飾，例如，替換為安定化鹼基、去安定化鹼基、或與同伴之拓展物進行鹼基配對之鹼基，移除鹼基(無鹼基之核苷酸)，或接合鹼基；糖修飾(例如，在 2'-位置或 4'-位置)或糖之取代；或骨幹修飾，包括磷酸二酯類鏈結之修飾或取代。可用於本文所述態樣中之 iRNA 化合物之具體實例係包括，但不限於，含有經修飾之骨幹或不含天然核苷酸間鏈結之 RNA。具有經修飾之骨幹的 RNA 除此之外亦包括彼等在骨幹中不具有磷原子者。對於本說明書之目的，且如該領域中有時參照者，在其核苷酸間骨幹中不具有磷原子的經修飾之 RNA 亦可視為寡核苷酸。於一些態樣中，經修飾之 RNA 將在其核苷酸間骨幹中具有磷原子。

【0194】 經修飾之 RNA 骨幹包括，舉例而言，具有正常 3'-5'鏈結之硫代磷酸酯類、手性硫代磷酸酯類、二硫代磷酸酯類、磷酸三酯類、胺基烷基磷酸三酯類、包括 3'-伸烷基磷酸酯類及手性磷酸酯類之甲基及其他烷基磷酸酯類、膦酸酯類、包括 3'-胺基磷醯胺化物及胺基烷基磷醯胺化物之磷醯胺化物、硫羰基磷醯胺化物類、硫羰基烷基磷酸酯類、硫羰基烷基磷酸三酯類、以及硼磷酸酯類；此等之 2'-5'鏈結類似物；以及彼等具有反向極性者，其中相鄰至核苷單元對係將 3'-5'鏈結至 5'-3'或將 2'-5'鏈結至 5'-2'。亦可包括多種鹽類、混合鹽類及游離酸形式。於本發明之一些態樣中，本發明之 dsRNA 劑可係游離酸形式。於本發明之其他態樣中，本發明之 dsRNA 劑可係鹽形式。於一個態樣中，本發明之 dsRNA 劑可係鈉鹽形式。於某些態樣中，當本發明之 dsRNA 劑係鈉鹽形式時，鈉離子可作為該

劑中存在之實質上全部磷酸二酯或硫代磷酸酯基團之抗衡離子而存在於該劑中。其中實質上全部磷酸二酯或硫代磷酸酯類鏈結皆具有鈉抗衡離子之劑，包括不超過 5、4、3、2 或 1 個沒有鈉抗衡離子之磷酸二酯或硫代磷酸酯類鏈結。於一些態樣中，當本發明之 dsRNA 劑係鈉鹽形式時，鈉離子可作為該劑中存在之全部磷酸二酯或硫代磷酸酯基團之抗衡離子而存在於該劑中。

【0195】 教示上述含磷鏈結之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 3,687,808 號、第 4,469,863 號、第 4,476,301 號、第 5,023,243 號、第 5,177,195 號、第 5,188,897 號、第 5,264,423 號、第 5,276,019 號、第 5,278,302 號、第 5,286,717 號、第 5,321,131 號、第 5,399,676 號、第 5,405,939 號、第 5,453,496 號、第 5,455,233 號、第 5,466,677 號、第 5,476,925 號、第 5,519,126 號、第 5,536,821 號、第 5,541,316 號、第 5,550,111 號、第 5,563,253 號、第 5,571,799 號、第 5,587,361 號、第 5,625,050 號、第 6,028,188 號、第 6,124,445 號、第 6,160,109 號、第 6,169,170 號、第 6,172,209 號、第 6,239,265 號、第 6,277,603 號、第 6,326,199 號、第 6,346,614 號、第 6,444,423 號、第 6,531,590 號、第 6,534,639 號、第 6,608,035 號、第 6,683,167 號、第 6,858,715 號、第 6,867,294 號、第 6,878,805 號、第 7,015,315 號、第 7,041,816 號、第 7,273,933 號、第 7,321,029 號、及美國再公告專利第 39464 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0196】 其內部不包括磷原子之經修飾之 RNA 骨幹具有藉由短鏈烷基或環烷基類核苷酸間鏈結、混合雜原子及烷基或環烷基類核苷酸間鏈結、

或一個或多個短鏈雜原子或雜環類核苷酸間鏈結形成的骨幹。此等包括彼等具有嗎啉基鏈結(部分地由核苷之糖部分形成)；矽氧烷骨幹；硫醚、亞碸及碸骨幹；甲醯基及硫代甲醯基骨幹；亞甲基甲醯基及硫代甲醯基骨幹；含有伸烷基之骨幹；胺基磺酸酯骨幹；亞甲基亞胺基及亞甲基肼基骨幹；磺酸酯及磺醯胺骨幹；醯胺骨幹；以及其他具有混合之 N、O、S 及 CH_2 組分部分者。

【0197】 教示上述寡核苷酸之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 5,034,506 號、第 5,166,315 號、第 5,185,444 號、第 5,214,134 號、第 5,216,141 號、第 5,235,033 號、第 5,64,562 號、第 5,264,564 號、第 5,405,938 號、第 5,434,257 號、第 5,466,677 號、第 5,470,967 號、第 5,489,677 號、第 5,541,307 號、第 5,561,225 號、第 5,596,086 號、第 5,602,240 號、第 5,608,046 號、第 5,610,289 號、第 5,618,704 號、第 5,623,070 號、第 5,663,312 號、第 5,633,360 號、第 5,677,437 號、及第 5,677,439 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0198】 適宜之 RNA 模擬物預期用於本文提供之 iRNA 中，其中核苷酸單元之糖及核苷酸間鏈結兩者亦即骨幹係替換為新穎基團。鹼基單元維持與適宜之核酸標靶化合物雜交。一種此類寡聚化合物，其中業經顯示具有優異雜交特性之 RNA 模擬物指稱為勝肽核酸(PNA)。於 PNA 化合物中，RNA 之糖骨幹替換為含有醯胺之骨幹，尤其是胺基乙基甘油骨幹。核酸鹼基得以保留，且直接或間接地鍵結至骨幹之醯胺部分的氮雜氮原子。教示 PNA 化合物之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 5,539,082 號、第 5,714,331 號、及第 5,719,262 號，其各自之整體內容藉

由引用而併入本文。適用於本發明之 iRNA 中之額外之 PNA 化合物揭示於，舉例而言，Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500 中。

【0199】 本發明提出之一些態樣包括具有硫代磷酸酯骨幹之 RNA 以及具有雜原子管之寡核苷酸，尤其是上文引用之美國專利第 5,489,677 號的--CH_2--NH--CH_2-、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[稱為亞甲基(甲基亞胺基)或 MMI 骨幹]、--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--及--N(CH_3)--CH_2--CH_2--，以及上文引用之美國專利第 5,602,240 號的醯胺骨幹。於一些態樣中，本文提出之 RNA 具有上文引用之美國專利第 5,034,506 號的嗎啉基骨幹結構。天然磷酸二酯骨幹可以表示為 O-P(O)(OH)-OCH2-。

【0200】 經修飾之 RNA 亦可含有一個或多個經取代之糖部分。本文提出之 iRNA 如 dsRNA 可包括位於 2'位置之下述之一者：OH；F；O-、S-或 N-烷基；O-、S-或 N-烯基；O-、S-或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中該烷基、烯基及炔基可係經取代或未經取代之 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_2 至 C_{10} 烯基及炔基。例示性之適宜修飾包括 O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$、O($CH_2$)$_nOCH_3$、O($CH_2$)$_n$$NH_2$、O($CH_2$)$_n$$CH_3$、O($CH_2$)$_nONH_2$、及 O($CH_2$)$_n$ON [($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$，其中 n 及 m 係從 1 至約 10。於其他態樣中，dsRNA 包括位於 2'位置之下述之一者：C_1 至 C_{10} 低級烷基、經取代之低級烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或 O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、雜環烷基、雜環烷基芳基、胺基烷基胺基、聚烷基胺基、經取代之矽烷基、RNA 裂解基團、保護基團、嵌入劑、用於改善 iRNA 之藥物動力學特性之基團、或用於改善 iRNA 之藥效動力

學特性之基團、以及其他具有類似特性之取代基。於一些態樣中，該修飾係包括 2'-甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$，亦稱為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE) (Martin *et al.*,*Helv.Chim.Acta*, 1995, 78:486-504)，亦即，烷氧基-烷氧基。另一例示性修飾係 2'-二甲基胺基氧乙氧基，亦即，$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$基團，亦稱為 2'-DMAOE，如下文實施例中所述；以及 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(該領域中亦稱為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即，2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_3)_2$。其他示例性修飾包括：5'-Me-2'-F 核苷酸、5'-Me-2'-OMe 核苷酸、5'-Me-2'-脫氧核苷酸(於此三組中，皆係 R 異構物與 S 異構物兩者)；2'-烷氧基烷基；以及 2'-NMA (N-甲基乙醯胺)。

【0201】其他修飾包括 2'-甲氧基(2'-OCH_3)、2'-胺基丙氧基(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$)及 2'-氟(2'-F)。類似之修飾亦可在 iRNA 之 RNA 之其他位置作成，尤其是 3'端核苷酸之糖的 3' 位置或 2'-5'鏈結之 dsRNA 中以及 5'端核苷酸之 5'位置。iRNA 亦可具有替代呋喃戊糖基糖的糖模擬物如環丁基部分。教示此類經修飾之糖結構之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 4,981,957 號、第 5,118,800 號、第 5,319,080 號、第 5,359,044 號、第 5,393,878 號、第 5,446,137 號、第 5,466,786,5,514,785 號、第 5,519,134 號、第 5,567,811 號、第 5,576,427 號、第 5,591,722 號、第 5,597,909 號、第 5,610,300 號、第 5,627,053 號、第 5,639,873 號、第 5,646,265 號、第 5,658,873 號、第 5,670,633 號、第 5,610,289 號、第 5,700,920 號、第 5,623,070 號、第 5,663,312 號、第 5,633,360 號、第

5,677,437 號、及第 5,677,439 號，其中某些為本申請所共同擁有者。前述者各自之整體內容藉由引用併入本文。

【0202】 iRNA 亦可包括核酸鹼基(該領域中一般簡稱為「鹼基」)修飾或取代。如本文中所用，「未經修飾」或「天然」核酸鹼基包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，以及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。經修飾之核酸鹼基包括其他合成及天然核酸鹼基，諸如去氧胸苷(dT)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)；5-羥甲基胞嘧啶；黃嘌呤；次黃嘌呤；2-胺基腺嘌呤；腺嘌呤及鳥嘌呤之 6-甲基及其他烷基衍生物；腺嘌呤及鳥嘌呤之 2-丙基及其他烷基衍生物；2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶、2-硫胞嘧啶；5-鹵尿嘧啶、5-鹵胞嘧啶；5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶；6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶；5-尿嘧啶(假尿嘧啶)；4-硫尿嘧啶；8-鹵、8-胺基、8-巰基、8-硫烷基、8-羥基及其他 8-取代之腺嘌呤及鳥嘌呤；5-鹵尤其是 5-溴、5-三氟甲基及其他 5-取代之尿嘧啶及胞嘧啶；7-甲基鳥嘌呤及 7-甲基腺嘌呤；8-氮雜鳥嘌呤及 8-氮雜腺嘌呤；7-去氮鳥嘌呤及 7-去氮腺嘌呤；以及 3-去氮鳥嘌呤及 3-去氮腺嘌呤。其他核酸鹼基包括彼等揭露於美國專利第 3,687,808 號中者；彼等揭露於《生物化學、生物技術及醫藥中之經修飾之核苷酸》(Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008)中者；彼等揭露於《聚合物科學及工程之簡明百科》(The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990)中者；此等由 Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613 揭露者；以及彼等由《dsRNA

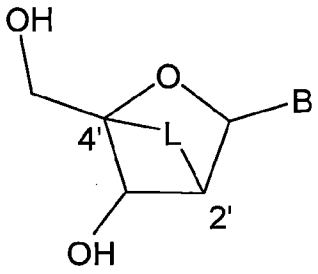
研究及應用》第 15 章第 289 至 302 頁(Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993)揭露者。此等核酸鹼基中之某些尤其可用於增加本發明提出之寡聚化合物的結合親和性。此等包括 5-取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及 N-2、N-6 及 O-6 取代之嘌呤，包括 2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙基尿嘧啶及 5-丙基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代業經顯示將核酸雙螺旋安定性增加 0.6 至 1.2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) 且係示例性之鹼基取代，尤其是當與 2'-O-甲氧基乙基糖修飾合用時尤甚。

【0203】 教示某些上述經修飾之核酸鹼基以及其他經修飾之核酸鹼基的代表性美國專利包括但不限於，上述之美國專利第 3,687,808 號、第 4,845,205 號、第 5,130,30 號、第 5,134,066 號、第 5,175,273 號、第 5,367,066 號、第 5,432,272 號、第 5,457,187 號、第 5,459,255 號、第 5,484,908 號、第 5,502,177 號、第 5,525,711 號、第 5,552,540 號、第 5,587,469 號、第 5,594,121 號、第 5,596,091 號、第 5,614,617 號、第 5,681,941 號、第 5,750,692 號、第 6,015,886 號、第 6,147,200 號、第 6,166,197 號、第 6,222,025 號、第 6,235,887 號、第 6,380,368 號、第 6,528,640 號、第 6,639,062 號、第 6,617,438 號、第 7,045,610 號、第 7,427,672 號、及第 7,495,088 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0204】 本揭露之 iRNA 劑亦可經修飾，以包括一個或多個雙環糖部分。「雙環糖」係以藉由將兩個或相鄰或非相鄰之碳橋接所形成之環修飾的呋喃糖基環。「雙環核苷」(「BNA」)係核苷，其具有包含藉由將糖環之

兩個或相鄰或非相鄰之碳橋接所形成之環的糖部分，從而形成雙環系統。於某些態樣中，橋視需要經由 2′非環氧原子連結糖環之 4′碳與 2′碳。因此，於一些態樣中，本發明之劑可包括一個或多個鎖定之核酸(LNA)。鎖定之核酸係具有經修飾之核糖部分的核苷酸，其中該核糖部分包含連結 2’碳與 4’碳之外接橋。換言之，LNA 係包含雙環糖部分之核苷酸，其中該雙環糖部分包含 4'-CH_2-O-2’橋。這一結構有效地將該核糖「鎖定」為 3’-環內結構之構形。將鎖定之核酸加至 siRNA 中業經顯示增加血清中 siRNA 安定性，且降低脫靶效應(Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447；Mook, OR.*et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843；Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。用於本發明之多核苷酸之雙環核苷的示例包括而不限於，包含位於 4′核糖基環原子與 2′核糖基環原子間之橋的核苷。於某些態樣中，本發明之反義多核苷酸劑包括一個或多個包含 4′至 2′橋之雙環核苷。

【0205】 鎖定之核苷酸可以藉由以下結構表示(忽略立體化學)，



其中，B 係核鹼基或經修飾之核鹼基，並且 L 係將核糖環之 2’-碳與 4’-碳鏈接的鏈結基團。

【0206】 此類 4′至 2′橋接之雙環核苷的示例包括但不限於，4′-(CH_2)—O-2′(LNA)；4′-(CH_2)—S-2′；4′-(CH_2)$_2$—O-2′(ENA)；4′-CH(CH_3)

—O-2′(亦指稱為「約束之乙基」或「cEt」)及 4′-CH(CH_2OCH_3)—O-2′(及其類似物；參見，例如，美國專利第 7,399,845 號)；4′-C(CH_3)(CH_3)—O-2′(及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,283 號)；4′-CH_2—N(OCH_3)-2′(及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,425 號)；4′-CH_2—O—N(CH_3)-2′(參見，例如，美國專利公佈第 2004/0171570 號)；4′-CH_2—N(R)—O-2′，其中 R 係 H、C1-C12 烷基、或氮保護基團(參見，例如，美國專利第 7,427,672 號)；4′-CH_2—C(H)(CH_3)-2′(參見，例如，Chattopadhyaya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；以及 4′-CH_2—C(=CH_2)-2′(及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,426 號)。前述者各自之整體內容藉由引用併入本文。

【0207】 教示鎖定之核酸核苷酸之製備的其他代表性美國專利及美國專利公開係包括但不限於下列者：美國專利第 6,268,490 號、第 6,525,191 號、第 6,670,461 號、第 6,770,748 號、第 6,794,499 號、第 6,998,484 號、第 7,053,207 號、第 7,034,133 號、第 7,084,125 號、第 7,399,845 號、第 7,427,672 號、第 7,569,686 號、第 7,741,457 號、第 8,022,193 號、第 8,030,467 號、第 8,278,425 號、第 8,278,426 號、第 8,278,283 號、第 2008/0039618 號、及第 2009/0012281 號，其各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0208】 前述雙環核苷之任意者可製備為具有一種或多種立體化學糖組態，包括，舉例而言，α-L-呋喃核糖及 β-D-呋喃核糖(參見，WO 99/14226)。

【0209】 iRNA 之 RNA 亦可經修飾，以包括一個或多個約束之乙基核苷酸。如本文中所用，「約束之乙基核苷酸」或「cEt」包含雙環糖部分之鎖定之核酸，其中該雙環糖部分包含 4'-CH(CH_3)-O-2'橋(亦即，前述結構中之 L)。於一個態樣中，約束之乙基核苷酸係 S 構形，本文中指稱為「S-cEt」。

【0210】 本發明之 iRNA 亦可經修飾，以包括一個或多個「構形上受限之核苷酸」(「CRN」)。CRN 係具有連結核糖之 C2'碳與 C4'碳或核糖之 C3 碳與 C5'碳之鏈結子的核苷酸類似物。CRN 將該核糖鎖定為適宜之構形，且增加其與 mRNA 之雜交親和性。該鏈接基足夠長，以將氧置於對於安定性及親和性為最優之位置，從而令核糖不易起皺。

【0211】 教示上述 CRN 之製備的代表性專利公開包括但不限於，US2013/0190383 及 WO2013/036868，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0212】 於一些態樣中，本發明之 iRNA 包含一個或多個作為 UNA(未鎖定之核酸)核苷酸之單體。UNA 係未鎖定之非環狀核酸，其中該糖之任意鍵業經移除，形成未鎖定之「糖」殘基。於一示例中，UNA 亦涵蓋其 C1'-C4'鍵(亦即，位於 C1'碳與 C4'碳間之碳-氧-碳共價鍵)業經移除之單體。於另一實例中，糖之 C2'-C3'鍵(亦即，界於 C2'碳與 C3'碳之間的碳-碳共價鍵)業經移除(參見，*Nuc.Acids Symp.Series*, 52, 133-134 (2008) 及 Fluiter *et al.*,*Mol.Biosyst.*, 2009, 10, 1039，藉由引用併入本文)。

【0213】教示 UNA 之製備的代表性美國專利公開包括但不限於，US 8,314,227 及 US2013/0096289、US2013/0011922 和 US2011/0313020，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0214】對 RNA 分子之末端的潛在安定化修飾可包括 N- (乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-(己醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-(乙醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸腺嘧啶-2'-0-脫氧胸腺嘧啶(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-二十二醯基-尿苷-3"- 磷酸酯、反向鹼基 dT(idT)等。這一修飾之揭露可見於 WO2011/005861 中。

【0215】本發明之 iRNA 之核苷酸的其他修飾包括 5'磷酸酯或 5'磷酸酯模擬物，如位於 iRNA 劑之反義股的 5'端磷酸酯或磷酸酯模擬物。合適之磷酸酯模擬物揭露於，舉例而言，US2012/0157511 中，其整體內容藉由引用而併入本文。

A. 本發明之包含模體的經修飾之 iRNA

【0216】於本發明之某些方面，本發明之雙股 RNA 劑包括具有如例如 WO2013/075035 中所揭露之化學修飾的劑，該申請各自之整體內容藉由引用而併入本文。如本文及 WO 2013/075035 中所示，可以將一個或多個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體引入 dsRNAi 劑之正義股或反義股中，尤其在裂解位點處或鄰近裂解位點處。於一些態樣中，dsRNAi 劑之正義股及反義股可以其他方式完全修飾。此等模體之引入中斷正義股或反義股之修飾模式(若存在)。dsRNAi 劑可視需要與 GalNAc 衍生物配位子例如於正義股接合。

【0217】更詳而言，當雙股 RNA 劑之正義股及反義股經完全修飾以在 dsRNAi 劑之至少一股的裂解位點處或鄰近裂解位點處具有一個或多個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體時，觀察到了 dsRNAi 劑之基因緘默化活性。

【0218】據此，本發明係提供能在體內抑制標靶基因(亦即，XDH 基因)之表現的雙股 RNA 劑。RNAi 劑包含正義股及反義股。RNAi 劑之每一股可係，例如，17-30 個核苷酸之長度、25-30 個核苷酸之長度、27-30 個核苷酸之長度、19-25 個核苷酸之長度、19-23 個核苷酸之長度、19-21 個核苷酸之長度、21-25 個核苷酸之長度、或 21-23 個核苷酸之長度。

【0219】正義股及反義股典型地形成雙螺旋雙股 RNA(「dsRNA」)，本文中亦指稱為「dsRNAi 劑」。dsRNAi 劑之雙螺旋區域可係，舉例而言，雙螺旋區域可係 27-30 個核苷酸對之長度；19-25 個核苷酸對之長度；19-23 個核苷酸對之長度；19-21 個核苷酸對之長度；21-25 個核苷酸對之長度；或 21-23 個核苷酸對之長度。於另一示例中，該雙螺旋區域係選自 19、20、21、22、23、24、25、26 及 27 個核苷酸之長度。

【0220】於某些態樣中，dsRNAi 劑可含有位於一股或兩股之 3'末端、5'末端或兩端的一個或多個突出區域或封端基團。突出可獨立為 1-6 個核苷酸之長度，例如，2-6 個核苷酸之長度、1-5 個核苷酸之長度、2-5 個核苷酸之長度、1-4 個核苷酸之長度、2-4 個核苷酸之長度、1-3 個核苷酸之長度、2-3 個核苷酸之長度、或 1-2 個核苷酸之長度。於某些態樣中，突出區域可包括上文提供的延伸之突出區域。突出可係一股比另一股長之結果，或係相同長度之兩股交錯之結果。突出可形成與標靶 mRNA 之誤配，或其

可與待作為標靶之基因序列互補或可係另一序列。第一股與第二股亦可藉由例如額外之鹼基接合以形成髮夾，或藉由其他非鹼基鏈結基接合。

【0221】 於某些態樣中，dsRNAi 劑之突出區域中之核苷酸可各自獨立為經修飾或未經修飾之核苷酸，包括但不限於，2'-糖修飾，諸如 2'-F、2'-O-甲基胸苷(T)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo)、2'-O-甲氧基乙基腺苷(Aeo)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷(m5Ceo)、及其任意組合。

【0222】 舉例而言，TT 可係任一股之任一端之突出序列。突出可形成與標靶 mRNA 之誤配，或其可與待作為標靶之基因序列互補或可係另一序列。

【0223】 位於 dsRNAi 劑之正義股、反義股或兩個之 5'突出或 3'突出可經磷酸化。於一些態樣中，突出區域含有兩個核苷酸且在該兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯，其中，兩個核苷酸可係相同或相異。於一些態樣中，突出存在於正義股、反義股或兩股之 3'末端。於一些態樣中，這一 3'突出存在於反義股。於一些態樣中，這一 3'突出存在於正義股。

【0224】 dsRNAi 劑可僅含有單個突出，該突出可強化 RNAi 劑之干擾活性而不影響其整體安定性。舉例而言，單股突出可位於正義股之 3'末端，或者位於反義股之 3'末端。RNAi 劑亦可具有鈍端，位於反義股之 5'末端(或正義股之 3'末端)，反之亦然。通常，dsRNAi 劑之反義股具有位於 3'末端之核苷酸突出，且 5'端係鈍端。儘管不欲受縛於理論，但位於反義股 5'末端之不對稱鈍端以及反義股之 3'末端突出有助於將導引股加載至 RISC 製程中。

【0225】 於某些態樣中，dsRNAi 劑係 19 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，正義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 7、8 及 9 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 11、12 及 13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的模體。

【0226】 於其他態樣中，dsRNAi 劑係 20 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，正義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 8、9 及 10 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 11、12 及 13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的模體。

【0227】 於又其他態樣中，dsRNAi 劑係 21 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，正義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 9、10 及 11 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 11、12 及 13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的模體。

【0228】 於某些態樣中，dsRNAi 劑包含 21 個核苷酸之正義股及 23 個核苷酸之反義股，其中，正義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 9、10 及 11 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-F 修飾的模體；反義股含有至少一個位於從 5’末端計數第 11、12 及 13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的模體，其中，RNAi 劑之一端係鈍端而另一端包含具有 2 個核苷酸之突出。於一些態樣中，具有 2 個核苷酸之突出位於反義股之 3’末端。

【0229】 當具有 2 個核苷酸之突出位於反義股之 3’末端時，在末端三個核苷酸之間可能存在兩個硫代硫酸酯類核苷酸間鏈結，其中，該三個核

苷酸中之兩者係突出核苷酸，且第三個核苷酸與緊鄰該突出核苷酸之下一個核苷酸配對。於一個態樣中，RNAi 劑在正義股之 5’末端及反義股之 5’末端兩處額外具有位於末端三個核苷酸之間的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。於某些態樣中，dsRNAi 劑之正義股及反義股中之每一個核苷酸，包括作為模體之一部分的核苷酸，皆係經修飾之核苷酸。於某些態樣中，每一殘基獨立經 2’-O-甲基或 3’-氟以例如交替模體方式修飾。視需要，dsRNAi 劑復包含配位子(諸如 GalNAc)。

【0230】 於某些態樣中，dsRNAi 劑包含正義股及反義股，其中，正義股係 25 至 30 個核苷酸殘基之長度，其中，第一股之從 5’端核苷酸(位置 1)開始計數之位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；反義股係 36 至 66 個核苷酸殘基之長度，且從 3’端核苷酸開始計數，在與正義股之位置 1 至 23 配對以形成雙螺旋之位置中包含至少 8 個核糖核苷酸；其中，至少反義股之 3’端核苷酸未與正義股配對，且至多 6 個接續之 3’端核苷酸未與正義股配對，從而形成具有 1 至 6 個核苷酸之 3’單股突出；其中，反義股之 5’端包含 10 至 30 個為與正義股配對之接續核苷酸，從而形成具有 10 至 30 個核苷酸之單股 5’突出；其中，當將正義股與反義股對準以進行最大互補時，至少正義股之 5’端核苷酸及 3’端核苷酸與反義股之核苷酸進行鹼基配對，從而在正義股與反義股之間形成實質雙螺旋之區域；以及，反義股在沿著反義股長度之至少 19 個核苷酸與標靶 RNA 充分互補，以在當將雙股核酸引入哺乳動物細胞內時降低標靶基因之表現；以及，其中，正義股含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個 2’-F 修飾的模體，其中，模體之至少一

者出現在裂解位點或鄰近該裂解位點處。反義股含有至少一個位於裂解位點或鄰近該裂解位點處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾的模體。

【0231】於某些態樣中，dsRNAi 劑包含正義股及反義股，其中，RNAi 劑包含具有至少 25 個且至多 29 個核苷酸之長度的第一股，以及具有至多 30 個核苷酸之長度且具有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12 及 13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾之模體的第二股；其中，第一股之 3'末端及該第二股之 5'末端形成鈍端，且第二股於其 3'末端比第一股長 1-4 個核苷酸，其中，雙螺旋區域之長度係至少 25 個核苷酸，且第二股在沿著第二股長度之至少 19 個核苷酸與標靶 RNA 充分互補，以在當將 RNAi 劑引入哺乳動物細胞內時降低標靶基因之表現，以及，其中，RNAi 劑之切丁酶裂解優先得到包含第二股之 3'末端的 siRNA，從而降低哺乳動物體內之標靶基因的表現。視需要，dsRNAi 劑復包含配位子。

【0232】於某些態樣中，dsRNAi 劑之正義股含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，其中，模體之一者出現在正義股之裂解位點處。

【0233】於某些態樣中，dsRNAi 劑之反義股亦可含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，其中，模體之一者出現在反義股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。

【0234】對於具有 19 至 23 個核苷酸之長度之雙螺旋區域的 dsRNAi 劑，反義股之裂解位點典型位於從 5'末端計數之位置 10、11 及 12 附近。因此，三個一致修飾之模體可出現在反義股之位置 9、10 及 11，位置 10、11 及 12，位置 11、12 及 13，位置 12、13 及 14，或位置 13、14 及 15，

從反義股之 5'末端的第一個核苷酸開始計數，或在雙螺旋區域內從反義股之 5'末端的第一個配對核苷酸開始計數。反義股之裂解位點亦可根據 dsRNAi 之雙螺旋區域從 5'末端計數的長度而改變。

【0235】 dsRNAi 劑之正義股可含有至少一個位於該股之裂解位點處之三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體；且反義股可具有至少一個位於該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處之三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體。當正義股及反義股形成 dsRNA 雙螺旋時，正義股及反義股可經對準，使得位於正義股之一個三核苷酸模體與位於反義股之一個三核苷酸模體具有至少一個核苷酸重疊，亦即，正義股中模體之三個核苷酸之至少一者與反義股中模體之三個核苷酸之至少一者鹼基配對。另選地，至少兩個核苷酸可重疊，或全部三個核苷酸可重疊。

【0236】 於一些態樣中，dsRNAi 劑之正義股可含有超過一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體。第一模體可出現在該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處，且其他模體可係側翼修飾。本文中，術語「側翼修飾」指稱出現在該股之另一部位的與位於相同股之裂解位點或鄰近該裂解位點處之模體分隔開來的模體。側翼修飾或與第一模體相鄰或藉由至少一個或多個核苷酸與第一模體分隔開來。當模體彼此緊鄰時，則該等模體之化學性彼此截然不同；而當模體藉由一個或多個核苷酸分隔開來時，則該等化學性可相同或相異。可存在兩個或多個側翼修飾。例如，當存在兩個側翼修飾時，每一側翼修飾可出現在位於裂解位點或鄰近該裂解位點處之第一模體的一段，或出現在該前導模體之任一側。

【0237】 與正義股相似，dsRNAi 劑之反義股可含有超過一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，且模體之至少一者出現在該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。這一反義股亦可含有一個或多個側翼修飾，該側翼修飾之排列類似於可能存在於該正義股之側翼修飾。

【0238】 於一些態樣中，dsRNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾典型不包括位於該股之 3'末端、5'末端或兩端之最開始的一個或兩個末端核苷酸。

【0239】 於其他態樣中，dsRNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾典型不包括位於雙螺旋區域內該股之 3'末端、5'末端或兩端之最開始的一個或兩個配對核苷酸。

【0240】 當 dsRNAi 劑之正義股及反義股各自含有至少一個側翼修飾時，該側翼修飾可落入雙螺旋區域之相同末端，且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊。

【0241】 當 dsRNAi 劑之正義股及反義股各自含有至少兩個側翼修飾時，正義股與反義股可經對準而使得來自一股之兩個修飾之每一者落入雙螺旋區域之一端且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊；來自一股之兩個修飾之每一者落入雙螺旋區域之另一端且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊；一股之兩個修飾分別落入前導模體之兩端且在雙螺旋區域內具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊。

【0242】 於一些態樣中，dsRNAi 劑之正義股及反義股中之每一個核苷酸，包括作為模體之一部分的核苷酸，可經修飾。每一核苷酸可藉由相同或相異之修飾而經修飾，該等修飾可包括非鏈結性磷酸酯氧之一者或兩

者或鏈結性磷酸酯氧之一者或多者的一個或多個變更；核糖之構建的變更，如核糖之 2'-羥基之變更；以「去磷」鏈結子進行之磷酸酯部分的整體替換；天然出現之鹼基的修飾或替換；以及核糖-磷酸酯骨幹的替換或修飾。

【0243】 由於核酸係子單元之聚合物，多數修飾出現在核酸內重複之位置，如，鹼基、磷酸酯部分、或磷酸酯部分之非鏈結性 O 的修飾。於一些情形中，該修飾將出現在該核酸之所有受試位置，但在多數情形中並非如此。舉例而言，修飾可僅出現在 3'或 5'端位置，可僅出現在末端區域，例如，出現在末端核苷酸之位置或出現在一股之最末 2、3、4、5 或 10 個核苷酸內。修飾可出現在雙股區域內、單股區域內、或兩者內。修飾可僅出現在 RNA 之雙股區域內，或僅出現在 RNA 之單股區域內。例如，位於非鏈結性 O 位置之硫代磷酸酯修飾可僅出現在一端或兩端；可僅出現在末端區域，例如出現在末端核苷酸之位置或出現在一股之最末 2、3、4、5 或 10 個核苷酸內；或可出現在雙股區域及單股區域內，尤其是在末端。一個或多個 5'末端可經磷酸化。

【0244】 下述係可能者，例如，提升安定性，在突出中包括特定之鹼基，或在單股突出如 5'突出或 3'突出或兩者中包括經修飾之核苷酸或核苷酸替代品。例如，可能所欲者係在突出中包括嘌呤核苷酸。於一些態樣中，3'或 5'突出中之全部或一些鹼基可經修飾，如具有本文所述之修飾。修飾可包括，例如，使用在核糖之 2'位置具有該領域中已知之修飾者，如使用脫氧核糖核苷酸，使用 2'-脫氧-2'-氟(2'-F)或 2'-O-甲基修飾者替代核酸鹼基之核糖，以及使用磷酸酯基團中之修飾如硫代磷酸酯修飾。突出無需與標靶序列同源。

【0245】於一些態樣中，正義股及反義股之每一殘基獨立地經 LNA、CRN、cET、UNA、HNA、CeNA、2'-己氧基乙基、2'- O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-脫氧、2'-羥基或 2'-氟修飾。該股可含有超過一個修飾。於一個態樣中，正義股及反義股之每一殘基獨立地經 2'- O-甲基或 2'-氟修飾。

【0246】至少兩個相異之修飾典型存在於正義股及反義股。彼等兩個修飾可係 2'- O-甲基或 2'-氟修飾等。

【0247】於某些態樣中，N_a 或 N_b 包含交替模式之修飾。如本文中所用，術語「交替模體」係指稱具有一個或多個修飾之模體，每一修飾出現在一股之交替核苷酸。交替核苷酸可指稱每兩個核苷酸一個或每三個核苷酸一個或類似模式。例如，如果 A、B 及 C 各自表示一種類型之對核苷酸之修飾，則交替模體可係「ABABABABABAB…」、「AABBAABBAABB…」、「AABAABAABAAB…」、「AAABAAABAAAB…」、「AAABBBAAABBB…」或「ABCABCABCABC…」等。

【0248】交替模體中含有之修飾的類型可係相同或相異。例如，如果 A、B、C、D 各自表示一種類型之對核苷酸之修飾，則交替模體亦即每兩個核苷酸之修飾可係相同，但正義股或反義股可各自選自交替模體諸如「ABABAB…」、「ACACAC…」、「BDBDBD…」或「CDCDCD…」等中修飾之若干可能性。

【0249】於一些態樣中，本發明之 dsRNAi 劑包含，正義股之交替模體的修飾模式相對於反義股之交替模體的修飾模式位移。該位移可使得正

義股之核苷酸的修飾基團與反義股之核苷酸的不同修飾基團相對應，反之亦然。例如，當正義股與反義股在 dsRNA 雙螺旋中鹼基配對時，在雙螺旋區域內，正義股中之交替模體可始於該股之 5’至 3’之「ABABAB」，且反義股中之交替模體可始於該股之 5’至 3’之「BABABA」。作為另一示例，在雙螺旋區域內，正義股中之交替模體可始於該股之 5’至 3’之「AABBAABB」，且反義股中之交替模體可始於該股之 5’至 3’之「BBAABBAA」，因此正義股與反義股之間存在修飾模式之完全或部分位移。

【0250】 於一些態樣中，dsRNAi 劑包含位於正義股之 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾起始之交替模體之模式，該模式具有相對於位於反義股之 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾起始之交替模體之模式的位移，亦即，正義股鹼基對之 2'-O-甲基修飾之核苷酸與反義股之 2'-F 修飾之核苷酸進行鹼基配對，反之亦然。正義股之 1 位置可始於該 2'-F 修飾，且反義股之 1 位置可始於該 2'-O-甲基修飾。

【0251】 將一個或多個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體引入正義股或反義股中，中斷正義股或反義股中存在之初始修飾模式。藉由將一個或多個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體引入正義股或反義股中而中斷正義股或反義股的修飾模式，可提升對於標靶基因之基因緘默化活性。

【0252】 於一些態樣中，當將位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體引入任一股中時，位於模體之下一個核苷酸的修飾係不同於該模體之修飾者。例如，含有該組元之序列部位係“…N_aYYYN_b…”，其中，“Y”係

表示位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的組元，且“N_a”及“N_b”係表示位於組元“YYY”之下一個核苷酸的不同於 Y 修飾之修飾，且其中 N_a 與 N_b 可係相同或相異之修飾。另選地，當存在側翼修飾時，N_a 或 N_b 可存在或不存在。

【0253】 iRNA 可復包含至少一個硫代磷酸酯類或甲基硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。硫代磷酸酯或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結修飾可出現在正義股或反義股或兩股的位於該股任意位置之任意核苷酸。例如，核苷酸間鏈結修飾可出現在正義股或反義股之每一個核苷酸；每一核苷酸間鏈結修飾可以交替模式出現在正義股或反義股；或正義股或反義股可包含交替模式之兩種核苷酸間鏈結修飾。正義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾可與反義股相同或相異，其正義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾可具有相對於反義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾的位移。於一個態樣中，雙股 RNAi 劑包括 6 至 8 個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一些態樣中，反義股包括位於 5’末端之兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結以及位於 3’末端之兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，且正義股包含位於 5’末端或 3’末端之至少兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0254】 於一些態樣中，dsRNA 劑包含位於突出區域內之硫代磷酸酯或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結修飾。例如，突出區域可含有兩個核苷酸且在該兩個核苷酸間具有硫代磷酸酯或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結。核苷酸間鏈結修飾亦可作成以將突出核苷酸與雙螺旋區域內之末端配對核苷酸鏈結。例如，至少 2、3、4 或全部突出核苷酸可透過硫代磷酸酯或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結而鏈結，且視需要，可存在將突出核苷酸與作為該突出

核苷酸之下一個成對核苷酸鏈結的額外之硫代磷酸酯或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結。例如，在末端三個核苷酸之間可能存在至少兩個硫代硫酸酯類核苷酸間鏈結，其中該三個核苷酸中之兩者係突出核苷酸，且第三個核苷酸係緊鄰該突出核苷酸之下一個配對核苷酸。此等末端核苷酸可位於反義股之 3'末端、正義股之 3'末端、反義股之 5'末端或正義股之 5'末端。

【0255】 於一些態樣中，2 個核苷酸之突出位於反義股之 3'末端，且在末端三個核苷酸之間可能存在兩個硫代硫酸酯類核苷酸間鏈結，其中該三個核苷酸中之兩者係突出核苷酸，且第三個核苷酸與緊鄰該突出核苷酸之下一個核苷酸配對。視需要，dsRNAi 劑可在正義股之 5'末端及反義股之 5'末端兩處額外具有位於末端三個核苷酸之間的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0256】 於一個態樣中，dsRNAi 劑包含與標靶之誤配、雙螺旋中之誤配、或其組合。誤配可出現在突出區域內或雙螺旋區域內。基於鹼基對促進解離或熔融之傾向性(例如，基於特定配對之關聯或解離之自由能，自由能係基於個體配對檢查配對的最簡單之途徑，但亦可使用次近鄰分析及類似分析)，可將鹼基對排名。就促進解離而言：A：U 優於 G：C；G：U 優於 G：C；且 I：C 優於 G：C (I 係肌苷)。誤配如非規範配對或除規範配對之外者(如本文中他處所揭示)優於規範(A：T、A：U、G：C)配對；且包括萬用鹼基之配對優於規範配對。

【0257】 於某些態樣中，dsRNAi 劑包含，位於雙螺旋區域內之反義股中從 5'末端計數最前列之第 1、2、3、4 或 5 個鹼基對的至少一者選自下列所組成之群組：A：U、G：U、I：C、以及誤配例如非規範配對或除規

範配對之外者或包括萬用鹼基之配對，以促進反義股於該雙螺旋之 5'末端的解離。

【0258】 於某些態樣中，位於該雙螺旋區域內之反義股中從 5'末端計數之第 1 個位置處的核苷酸選自 A、dA、dU、U 及 dT。另選地，位於雙螺旋區域內之反義股中從 5'末端計數最前列之第 1、2 或 3 個鹼基對的至少一者係 AU 鹼基對。例如，位於雙螺旋區域內之反義股中從 5'末端計數之第一個鹼基對係 AU 鹼基對。

【0259】 於其他態樣中，位於正義股之 3'末端之核苷酸係去氧胸苷(dT)，或位於反義股之 3'末端之核苷酸係去氧胸苷(dT)。舉例而言，在正義股、反義股或兩股之 3'末端存在去氧胸苷核苷酸之短序列，例如，兩個 dT 核苷酸。

【0260】 於某些態樣中，正義股序列可藉由式(I)表示：

$$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(XXX)_i\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}(ZZZ)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3' \qquad (I)$$

其中：

i 及 j 各自獨立為 0 或 1；

p 及 q 各自獨立為 0-6；

各 N_a 獨立表示包含 0-25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 獨立表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各 n_p 與 n_q 獨立表示突出核苷酸；

其中，N_b 及 Y 不具有相同之修飾；以及

XXX、YYY 及 ZZZ 各自獨立表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。於一些態樣中，YYY 全部為 2'-F 修飾之核苷酸。

【0261】 於一些態樣中，N_a 或 N_b 包含交替模式之修飾。

【0262】 於一些態樣中，YYY 模體出現於正義股之裂解位點處。例如，當 dsRNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙螺旋區域時，YYY 模體出現於正義股之裂解位點處或其左近(例如，可出現於位置 6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；或 11、12、13)，從 5'末端之第 1 個核苷酸開始計數；或視需要，從 5'末端之雙螺旋區域內第一個配對核苷酸開始計數。

【0263】 於一個態樣中，i 係 1 且 j 係 0，或 i 係 0 且 j 係 1，或 i 及 j 兩者均係 1。正義股可因此藉由下列式表示：

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib)；

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic)；或

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id)。

【0264】 當正義股藉由式(Ib)表示時，N_b 表示包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 可獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0265】 當正義股藉由式(Ic)表示時，N_b 表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 可獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0266】 當正義股藉由式(Id)表示時，各 N_b 各自獨立表示包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。於一些態樣

中，N_b係 0、1、2、3、4、5 或 6。各 N_a可獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0267】 各 X、Y 及 Z 可係彼此相同或相異。

【0268】 於其他態樣中，i 係 0 且 j 係 0，且正義股可藉由下式表示：

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3'　(Ia)。

【0269】 當正義股藉由式(Ia)表示時，各 N_a獨立表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0270】 於一個態樣中，RNAi 之反正義股序列可藉由式(II)表示：

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)

其中：

k 及 l 各自獨立為 0 或 1；

p'及 q'各自獨立為 0-6；

各 N_a'獨立表示包含 0-25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b'獨立表示包含 0-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各 $n_{p'}$與 $n_{q'}$獨立表示突出核苷酸；

其中，N_b'及 Y'不具有相同之修飾；以及

X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'各自獨立表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。

【0271】 於一些態樣中，N_a'或 N_b'包含交替模式之修飾。

【0272】 於一個態樣中，Y'Y'Y'模體出現於反義股之裂解位點處。例如，當 dsRNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙螺旋區域時，Y'Y'Y'

模體出現於該反義股之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15 處，從 5'末端之第 1 個核苷酸開始計數；或視需要，從 5'末端之雙螺旋區域內第一個配對核苷酸開始計數。於一些態樣中，Y'Y'Y'模體出現於位置 11、12、13 處。

【0273】 於某些態樣中，Y'Y'Y'模體全部為 2'-OMe 修飾之核苷酸。

【0274】 於某些態樣中，k 係 1 且 l 係 0，或 k 係 0 且 l 係 1，或 k 及 l 兩者均係 1。

【0275】 反義股可因此藉由下列式表示：

5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p' 3' (IIb)；

5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3' (IIc)；或

5' n_q'-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-n_p' 3' (IId)。

【0276】 當反義股藉由式(IIb)表示時，N_b'表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a'獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0277】 當反義股表示為式(IIc)時，N_b'表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a'獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0278】 當反義股表示為式(IId)時，N_b'各自獨立表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a'獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。於一些態樣中，N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0279】 於其他態樣中，k 係 0 且 l 係 0，且反義股可藉由下式表示：

5' $n_{p'}$-$N_{a'}$-Y'Y'Y'- $N_{a'}$-$n_{q'}$ 3'　(Ia)。

【0280】當反義股表示為式(Ia)時，N_a'各自獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0281】X'、Y'及 Z'各自可係彼此相同或相異。

【0282】正義股及反義股之每一核苷酸獨立經 LNA、CRN、UNA、cET、HNA、CeNA、2'-己氧基乙基、2'- O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基或 2'-氟修飾。例如，正義股及反義股之每一核苷酸獨立經 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。特別地，X、Y、Z、X'、Y'及 Z'可各自表示 2'-O-甲基修飾或 2'-F 修飾。

【0283】於一些態樣中，當雙螺旋區域係 21 nt 時，dsRNAi 劑之正義股可含有出現在該股之 9、10 及 11 位置之 YYY 模體，從 5'末端之第一個核苷酸開始計數，或視需要，在雙螺旋區域內從 5'末端之第一個配對核苷酸開始計數；以及，Y 表示 2'-F 修飾。正義股可額外含有 XXX 模體或 ZZZ 模體作為位於雙螺旋區域之相反末端的側翼修飾；以及，XXX 與 ZZZ 各自獨立表示 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0284】於一些態樣中，反義股可含有出現在該股之 11、12 及 13 位置之 Y'Y'Y'模體，從 5'末端之第一個核苷酸開始計數，或視需要，在雙螺旋區域內從 5'末端之第一個配對核苷酸開始計數；以及，Y'表示 2'-O-甲基修飾。反義股可額外含有 X'X'X'模體或 Z'Z'Z'模體作為位於雙螺旋區域之相反末端的側翼修飾；以及，X'X'X'與 Z'Z'Z'各自獨立表示 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0285】 由上述式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中任一者表示之正義股分別與由式(IIa)、(IIb)、(IIc)及(IId)中任一者表示之反義股形成雙螺旋。

【0286】 據此，用於本發明之方法中的 dsRNAi 劑可包含正義股及反義股，每一股具有 14 至 30 個核苷酸，iRNA 雙螺旋由式(III)表示：

正義：5' n_p-N_a-(XXX)$_i$-N_b-YYY-N_b-(ZZZ)$_j$-N_a-n_q 3'

反義：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'

(III)

其中：

i、j、k 及 l 各自獨立為 0 或 1；

p、p'、q 及 q'各自獨立為 0-6；

各 N_a 及 N_a'獨立表示包含 0-25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b'獨立表示包含 0-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

np'、np、nq'及 nq 各自可存在或不存在，且各自獨立表示突出核苷酸；以及

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'各自獨立表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。

【0287】 於一個態樣中，i 係 0 且 j 係 0；或 i 係 1 且 j 係 0；或 i 係 0 且 j 係 1；或 i 及 j 兩者均係 0；或 i 及 j 兩者均係 1.於另一態樣中，k 係 0 且 l 係 0；或 k 係 1 且 l 係 0；或 k 係 0 且 l 係 1；或 k 及 l 兩者均係 0；或 k 及 l 兩者均係 1。

【0288】形成 iRNA 雙螺旋之正義股與反義股的示例性組合包括下述各式：

$5'\ n_p - N_a - Y\ Y\ Y - N_a - n_q\ 3'$

$3'\ n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q'\ 5'$

(IIIa)

$5'\ n_p - N_a - Y\ Y\ Y - N_b - Z\ Z\ Z - N_a - n_q\ 3'$

$3'\ n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'-n_q'\ 5'$

(IIIb)

$5'\ n_p-N_a- X\ X\ X - N_b - Y\ Y\ Y - N_a-n_q\ 3'$

$3'\ n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q'\ 5'$

(IIIc)

$5'\ n_p - N_a - X\ X\ X - N_b - Y\ Y\ Y - N_b - Z\ Z\ Z - N_a - n_q\ 3'$

$3'\ n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a-n_q'\ 5'$

(IIId)

【0289】當 dsRNAi 劑藉由式(IIIa)表示時，各 N_a 獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0290】當 dsRNAi 劑藉由式(IIIb)表示時，各 N_b 獨立表示包含 1-10、1-7、1-5 或 1-4 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0291】當 dsRNAi 劑表示為式(IIIc)時，各 N_b、N_b'獨立表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0292】 當 dsRNAi 劑表示為式(IIId)時，各 N_b、N_b'獨立表示包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 及 N_a'獨立表示包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。N_a、N_a'、N_b 及 N_b'各自獨立包含交替模式之修飾。

【0293】 式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)中之 X、Y 及 Z 之各者可係彼此相同或相異。

【0294】 當 dsRNAi 劑由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示時，Y 核苷酸之至少一者可與 Y'核苷酸之至少一者進行鹼基配對。或者，Y 核苷酸之至少兩者與相應之 Y'核苷酸進行鹼基配對；或 Y 核苷酸之全部三者與相應之 Y'核苷酸進行鹼基配對。

【0295】 當 dsRNAi 劑由式(IIIb)或(IIId)表示時，Z 核苷酸之至少一者可與 Z'核苷酸之至少一者進行鹼基配對。或者，Z 核苷酸之至少兩者與相應之 Z'核苷酸進行鹼基配對；或 Z 核苷酸之全部三者與相應之 Z'核苷酸進行鹼基配對。

【0296】 當 dsRNAi 劑由式(IIIc)或(IIId)表示時，X 核苷酸之至少一者可與 X'核苷酸之至少一者進行鹼基配對。或者，X 核苷酸之至少兩者與相應之 X'核苷酸進行鹼基配對；或 X 核苷酸之全部三者與相應之 X'核苷酸進行鹼基配對。

【0297】 於某些態樣中，Y 核苷酸之修飾不同於 Y'核苷酸之修飾，Z 核苷酸之修飾不同於 Z'核苷酸之修飾，或 X 核苷酸之修飾不同於 X'核苷酸之修飾。

【0298】 於某些態樣中，當 dsRNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2′-O-甲基修飾或 2′修飾。於其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾，且 n_p’>0，以及，至少一個 n_p’經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸。於再其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾，n_p′>0，且至少一個 n_p′經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，以及，正義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子(下文揭示)接合至一個多個 GalNAc 衍生物。於其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾，n_p′ >0，且至少一個 n_p′經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，以及，正義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子接合至一個多個 GalNAc 衍生物。

【0299】 於一些態樣中，當 RNAi 劑由式(IIIa)表示時，N_a 修飾係 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾，n_p′>0，且至少一個 n_p′經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，以及，正義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子接合至一個多個 GalNAc 衍生物。

【0300】 於一些態樣中，dsRNAi 劑為含有至少兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示之雙螺旋的多聚物，其中該等雙螺旋藉由鏈結子連結。鏈結子可係可裂解者或不可裂解者。視需要，多聚物復包含配位子。雙螺旋可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或雙螺旋可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

【0301】 於一些態樣中，dsRNAi 劑為含有 3、4、5、6 或更多個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示之雙螺旋的多聚物，其中雙螺旋藉

由鏈結子連結。鏈結子可係可裂解者或不可裂解者。視需要，多聚物復包含配位子。雙螺旋可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或雙螺旋可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

【0302】於一態樣中，兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)之至少一者表示的 dsRNAi 劑在 5'末端及一個或兩個 3'末端彼此鏈結，且視需要接合至配位子。該等劑可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或該等劑可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

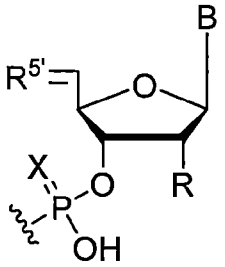
【0303】於某些態樣中，本發明之 RNAi 劑可含有低數量之含有 2'-氟修飾的核苷酸，如 10 個或更少具有 2'-氟修飾的核苷酸。例如，RNAi 劑可含有 10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 個具有 2'-氟修飾的核苷酸。於具體態樣中，本發明之 RNAi 劑含有 10 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在正義股中含有 4 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股中含有 6 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。於另一具體態樣中，本發明之 RNAi 劑含有 6 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在正義股中含有 4 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股中含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。

【0304】於其他態樣中，本發明之 RNAi 劑可含有超低數量之含有 2'-氟修飾的核苷酸，如 2 個或更少含有 2'-氟修飾的核苷酸。例如，RNAi 劑可含有 2、1 或 0 個具有 2'-氟修飾的核苷酸。於具體態樣中，RNAi 劑可含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在正義股中含有 0 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股中含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。

【0305】多個出版物揭示可用於本發明之方法中的多(聚)iRNA。此類出版物包括 WO2007/091269、美國專利第 7,858,769 號、WO2010/141511、

WO2007/117686、WO2009/014887 及 WO2011/031520，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0306】 於某些態樣中，本揭露之組成物及方法包括本文所揭示之 RNAi 劑的膦酸乙烯酯(VP)修飾。於示例性態樣中，本揭露之經 5'-膦酸乙烯酯修飾之核苷酸具有結構：



其中，X 係 O 或 S；

R 係氫、羥基、氟或 C_{1-20} 烷氧基(例如，甲氧基或正十六烷氧基)；

$R^{5'}$係=C(H)-P(O)$(OH)_2$ ，並且位於 C5'碳與 $R^{5'}$之間的雙鍵為 *E* 或 *Z* 取向(例如，*E* 取向)；並且

B 係核鹼基或經修飾之核鹼基，視需要，其中 B 係腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

【0307】 本揭露之膦酸乙烯酯可附接至本揭露之 dsRNA 之反義股或正義股。於某些態樣中，本揭露之膦酸乙烯酯附接至 dsRNA 之反義股，視需要附接在 dsRNA 之反義股的 5'末端。

【0308】 膦酸乙烯酯修飾亦預期用於本揭露之組成物及方法中。一種示例性膦酸乙烯酯結構包括牽涉結構，其中 R5'係=C(H)-OP(O)(OH)2 ，並且位於 C5'碳與 R5'之間的雙鍵為 E 或 Z 取向(例如，E 取向)。

【0309】如下文中更詳細揭示，含有一個或多個碳水化合物部分與iRNA之接合的iRNA可優化該iRNA之一種或多種特性。於多種情形中，碳水化合物部分將附接至iRNA之經修飾之子單元。例如，iRNA之一個或多個核糖核苷酸子單元的核糖可替換為另一部分，如其附接有碳水化合物配位子之非碳水化合物(諸如環狀)載劑。本文中，其子單元之核糖業經如是替換的核糖核苷酸子單元指稱為核糖替換修飾子單元(RRMS)。環狀載劑可係碳環系統，亦即，所有環原子皆係碳原子；或係雜環系統，亦即，一個或多個環原子可係雜環如氮、氧、硫。環狀載劑可係單環系統，或可含有兩個或多個環如稠環。環狀載劑可係完全飽和之環系統，或其可含有一個或多個雙鍵。

【0310】配位子可經由載劑附接至多核苷酸。載劑包括(i) 至少一個「骨幹附接點」，諸如兩個「骨幹附接點」，以及(ii) 至少一個「繫帶附接點」。如本文中所用，「骨幹附接點」指稱官能基如羥基，或通常係鍵，其可用於且適用於將載劑併入核糖核酸之骨幹如磷酸酯或經修飾之磷酸酯如含硫之骨幹中。於一些態樣中，「繫帶附接點」(TAP)指稱環狀載劑之構建環原子，例如，碳原子或雜原子(與提供骨幹附接點之原子截然不同)，其連結所選擇之部分。該部分可係例如碳水化合物，如單醣、二醣、三醣、四醣、寡醣或多醣。視需要，所選擇之部分藉由中介繫帶連結至所選擇之載劑。因此，環狀載劑一般將包括官能基例如胺基，或通常提供適用於將另一化學實體如配位子併入或繫帶至構建環的鍵。

【0311】iRNA可以經由載劑接合至配位子，其中，該載劑可以為環狀基團或非環狀基團。於一些態樣中，該環狀基團可以選自吡咯啶基、吡

唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吩基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基及十氫萘。於一些態樣中，該非環狀基團係絲胺醇骨幹或二乙醇胺骨幹。

i. 熱去安定化修飾

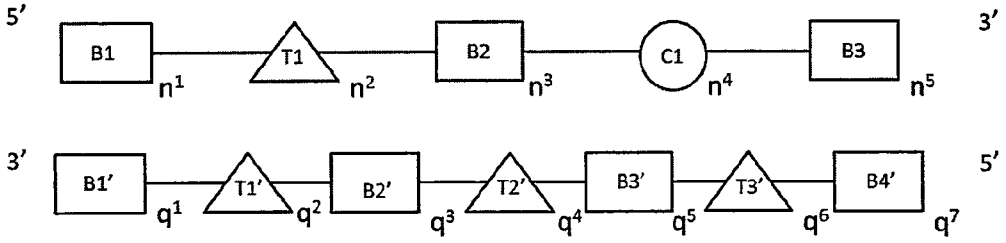
【0312】 於某些態樣中，可以藉由將熱去安定化修飾併入反義股之種子區域內而優化 dsRNA 分子，以進行 RNA 干擾。如本文所用，「種子區域」意指位於所指股之 5'末端的位置 2-9 處。例如，可以將熱去安定化修飾併入反義股之種子區域中以減低或抑制脫靶基因緘默化。

【0313】 術語「熱去安定化修飾」包括將導致 dsRNA 具有比不具有此類修飾之 dsRNA 之 Tm 低的總體熔融溫度(Tm)的修飾。例如，熱去安定化修飾可以將 dsRNA 之 Tm 降低 1-4℃，諸如 1℃、2℃、3℃或 4℃。並且，術語「熱去安定化核苷酸」指稱含有一個或多個熱去安定化修飾之核苷酸。

【0314】 已經發現，具有包含位於從反義股 5'末端計數最先 9 個核苷酸內之雙螺旋之至少一個熱去安定化修飾之反義股的 dsRNA，具有減低之脫靶基因緘默化活性。據此，於一些態樣中，反義股包含位於從反義股 5'末端計數最先 9 個核苷酸內之雙螺旋的至少一個(例如，一個、兩個、三個、四個、五個或更多個)熱去安定化修飾。於一些態樣中，雙螺旋之一個或多個熱去安定化修飾係位於從反義股 5'末端計數之位置 2-9 處，諸如位置 4-8 處。於又一些態樣中，雙螺旋之熱去安定化修飾係位於從反義股 5'末端計數之位置 6、7 或 8 處。於再一些態樣中，雙螺旋之熱去安定化修飾係位

於從反義股 5’末端計數之位置 7 處。於一些態樣中，雙螺旋之熱去安定化修飾係位於從反義股 5’末端計數之位置 2、3、4、5 或 9 處。

【0315】 iRNA 劑包含正義股及反義股，每一股具有 14 至 40 個核苷酸。RNAi 劑可由式(L)表示：

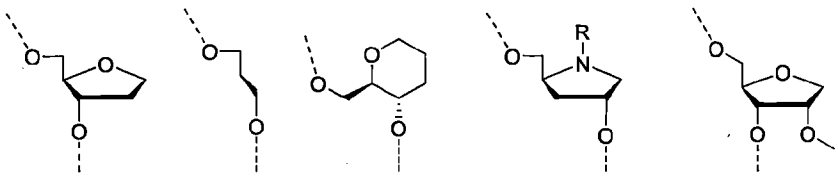


(L)。

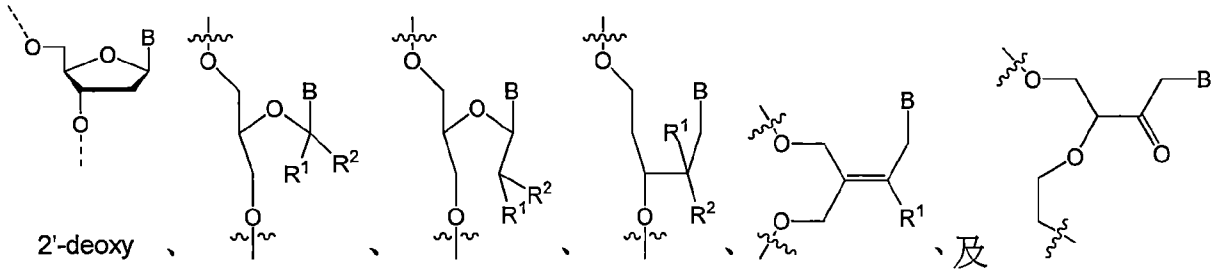
【0316】 於時(L)中，B1、B2、B3、B1’、B2’、B3’及 B4’各自獨立為含有選自下列所組成群組之修飾的核苷酸：2’-O-烷基、2’-取代之烷氧基、2’-取代之烷基、2’-鹵、ENA、及 BNA/LNA。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1’、B2’、B3’及 B4’各自含有 2’-OMe 修飾。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1’、B2’、B3’及 B4’各自含有 2’-OMe 修飾或 2’-F 修飾。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1’、B2’、B3’及 B4’之至少一者含有 2’-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA, 2’O-CH2C(O)N(Me)H)修飾。

【0317】 C1 係置於與反義股之種子區域(亦即，反義股之 5’末端的位置 2-8)相反位點之熱去安定化核苷酸。例如，C1 位於正義股之與反義股之 5’末端的位置 2-8 之核苷酸配對的位置。於一實例中，C1 位於正義股之 5’末端計數的位置 15。C1 核苷酸承載可包括無鹼基修飾在內之熱學去安定化修飾；與雙螺旋中相反核苷酸之誤配；以及糖修飾如 2’-脫氧修飾或非環狀核苷酸如未鎖定之核酸(UNA)或甘油核酸(GNA)。於一個態樣中，C1 具

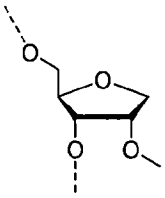
有選自下列所組成之群組的熱去安定化修飾：i) 與反義股中相反核苷酸之誤配；ii) 選自下列所組成之群組的無鹼基修飾：



；以及 iii) 選自下列所組成之群組的糖修飾：



，其中 B 係經修飾或未經修飾之核酸鹼基，R^1 與 R^2 獨立為 H、鹵素、OR_3、或烷基；以及 R_3 係 H、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖。於一個態樣中，C1 中之熱去安定化修飾係選自 G：G、G：A、G：U、G：T、A：A、A：C、C：C、C：U、C：T、U：U、T：T、及 U：T 所組成之群組的誤配；且視需要，該誤配對中之至少一個核酸鹼基係 2'-脫氧核酸鹼基。於一個示例中，C1 中之熱去安定化修飾係 GNA 或



。

【0318】 T1、T1'、T2'及 T3'各自獨立表示包含修飾之核苷酸，該修飾向該核苷酸提供小於或等於 2'-OMe 修飾之位阻效應。位阻效應指稱修飾之位阻效果的總和。確定核苷酸之修飾之位阻效果的方法係所屬技術領域中具有通常知識者所已知者。修飾可位於該核苷酸之核糖的 2'位置，或係對非核糖核苷酸、非環狀核苷酸、或該核苷酸之骨幹的與該核糖之 2'位

置相似或等效的修飾，且向該核苷酸提供小於或等於 2'-OMe 修飾之位阻效應。例如，T1、T1'、T2'及 T3'各自獨立選自 DNA、RNA、LNA、2'-F、及 2'-F-5'-甲基。於一個態樣中，T1 係 DNA。於一個態樣中，T1'係 DNA、RNA 或 LNA。於一個態樣中，T2'係 DNA 或 RNA。於一個態樣中，T3'係 DNA 或 RNA。

【0319】 n^1、n^3 及 q^1 獨立為 4 至 15 個核苷酸之長度。

【0320】 n^5、q^3 及 q^7 獨立為 1-6 個核苷酸之長度。

【0321】 n^4、q^2 及 q^6 獨立為 1-3 個核苷酸之長度；或者，n^4 係 0。

【0322】 q^5 獨立為 0-10 個核苷酸之長度。

【0323】 n^2 及 q^4 獨立為 0-3 個核苷酸之長度。

【0324】 或者，n^4 係 0-3 個核苷酸之長度。

【0325】 於一個態樣中，n^4 可係 0。於一個態樣中，n^4 係 0，且 q^2 及 q^6 係 1。於另一示例中，n^4 係 0，且 q^2 及 q^6 係 1，具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0326】 於一個態樣中，n^4、q^2 及 q^6 各自為 1。

【0327】 於一個態樣中，n^2、n^4、q^2、q^4 及 q^6 各自為 1。

【0328】 於一個態樣中，當正義股係 19-22 個核苷酸之長度時，C1 位於正義股之 5'末端的位置 14-17，且 n^4 係 1。於一個態樣中，C1 位於正義股之 5'末端的位置 15。

【0329】 於一個態樣中，T3’始於反義股之 5’末端計數的位置 2。於一示例中，T3’始於反義股之 5’末端計數的位置 2，且 q^6 等於 1。

【0330】 於一個態樣中，T1’始於反義股之 5’末端計數的位置 14。於一示例中，T1’始於反義股之 5’末端計數的位置 14，且 q^2 等於 1。

【0331】 於例示性態樣中，T3’始於反義股之 5’末端計數的位置 2，且 T1’始於反義股之 5’末端計數的位置 14。於一個示例中，T3’始於反義股之 5’末端計數的位置 2，且 q^6 等於 1；以及 T1’始於反義股之 5’末端計數的位置 14，且 q^2 等於 1。

【0332】 於一個態樣中，T1’與 T3’藉由 11 個核苷酸之長度而分隔開來(亦即，T1’及 T3’之核苷酸不計算在內)。

【0333】 於一個態樣中，T1’位於反義股之 5’末端計數的位置 14。於一個示例中，T1’位於反義股之 5’末端計數的位置 14 且 q^2 等於 1，以及，修飾位於非核糖、非環狀或骨幹之一個或多個 2’位置且提供比 2’-OMe 核糖更低之位阻效應。

【0334】 於一個態樣中，T3’位於反義股之 5’末端計數的位置 2。於一個示例中，T3’位於反義股之 5’末端計數的位置 2 且 q^6 等於 1，以及，修飾位於非核糖、非環狀或骨幹之一個或多個 2’位置且提供低於或等於 2’-OMe 核糖之位阻效應。

【0335】 於一個態樣中，T1 位於正義股之裂解位點。於一個態樣中，當正義股係 19 至 22 個核苷酸之長度時，T1 位於正義股之 5’末端計數的位置 11 處，且 n^2 係 1。於例示性態樣中，當正義股係 19-22 個核苷酸之長度時，T1 位於正義股之 5’末端計數的位置 11 處之裂解位點，且 n^2 係 1。

【0336】於一個態樣中，T2’始於反義股之 5’末端計數的位置 6。於一示例中，T2’位於反義股之 5’末端計數的位置 6 至 10 處，且 q^4 係 1。

【0337】於例示性態樣中，當正義股係 19-22 個核苷酸之長度時，T1 位於正義股之裂解位點，例如，位於從正義股之 5’末端計數的位置 11，且 n^2 係 1；T1’位於從反義股之 5’末端計數的位置 14，且 q^2 等於 1，且 T1’之修飾位於核糖之 2’位或位於非核糖、非環狀或骨幹之多個位置且提供低於 2’-OMe 核糖之位阻效應；T2’位於從反義股之 5’末端計數的位置 6-10，且 q^4 係 1；以及，T3’位於從反義股之 5’末端計數的位置 2，且 q^6 等於 1，以及，T3’之修飾位於核糖之 2’位或位於非核糖、非環狀或骨幹之多個位置且提供低於或等於 2’-OMe 核糖之位阻效應。

【0338】於一個態樣中，T2’始於反義股之 5’末端計數的位置 8。於一示例中，T2’始於反義股之 5’末端計數的位置 8，且 q^4 係 2。

【0339】於一個態樣中，T2’始於反義股之 5’末端計數的位置 9。於一示例中，T2’位於反義股之 5’末端計數的位置 9，且 q^4 係 1。

【0340】於一個態樣中，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4、T2’係 2’-F，q^4 係 1，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 6，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。

【0341】於一個態樣中，n^4係0，B3係2'-OMe，n^5係3，B1'係2'-OMe或2'-F，q^1係9，T1'係2'-F，q^2係1，B2'係2'-OMe或2'-F，q^3係4，T2'係2'-F，q^4係1，B3'係2'-OMe或2'-F，q^5係6，T3'係2'-F，q^6係1，B4'係2'-OMe，且q^7係1；具有位於該正義股之位置1-5處(從該正義股之5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置1及2處(從該反義股之5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置18-23中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。

【0342】於一個態樣中，B1係2'-OMe或2'-F，n^1係8，T1係2'-F，n^2係3，B2係2'-OMe，n^3係7，n^4係0，B3係2'-OMe，n^5係3，B1'係2'-OMe或2'-F，q^1係9，T1'係2'-F，q^2係1，B2'係2'-OMe或2'-F，q^3係4，T2'係2'-F，q^4係2，B3'係2'-OMe或2'-F，q^5係5，T3'係2'-F，q^6係1，B4'係2'-OMe，且q^7係1。

【0343】於一個態樣中，B1係2'-OMe或2'-F，n^1係8，T1係2'-F，n^2係3，B2係2'-OMe、n^3係7，n^4係0，B3係2'-OMe，n^5係3，B1'係2'-OMe或2'-F，q^1係9，T1'係2'-F，q^2係1，B2'係2'-OMe或2'-F，q^3係4，T2'係2'-F，q^4係2，B3'係2'-OMe或2'-F，q^5係5，T3'係2'-F，q^6係1，B4'係2'-OMe，且q^7係1；具有位於該正義股之位置1-5處(從該正義股之5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置1及2處(從該反義股之5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置18-23中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。

【0344】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 6，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 7，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。

【0345】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 6，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 7，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0346】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 6，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。

【0347】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3

係 4，T2’係 2’-F，q^4 係 1，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 6，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。

【0348】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 5，T2’係 2’-F，q^4 係 1，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 5，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；視需要具有位於該反義股之 3’末端的至少 2 個額外之 TT。

【0349】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 5，T2’係 2’-F，q^4 係 1，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 5，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；視需要具有位於該反義股之 3’末端的至少 2 個額外之 TT；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。

【0350】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。

【0351】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0352】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。

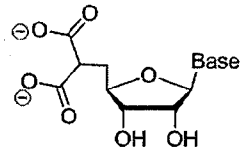
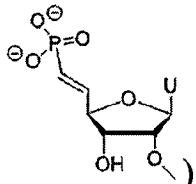
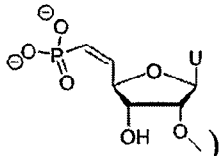
【0353】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，

q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0354】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1係 8，T1 係 2’-F，n^2係 3，B2 係 2’-OMe，n^3係 7，n^4係 0，B3 係 2’-OMe，n^5係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1係 9，T1’係 2’-F，q^2係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3係 4，q^4係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5係 7，T3’係 2’-F，q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1。

【0355】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1係 8，T1 係 2’-F，n^2係 3，B2 係 2’-OMe，n^3係 7，n^4係 0，B3 係 2’-OMe，n^5係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1係 9，T1’係 2’-F，q^2係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3係 4，q^4係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5係 7，T3’係 2’-F，q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0356】該 RNAi 劑可包含位於該正義股或反義股之 5’末端的含磷基團。該 5’末端之含磷基團可係 5’末端磷酸酯(5’-P)、5’末端硫代磷酸酯(5’-PS)、5’末端二硫代磷酸酯(5’-PS_2)、5’-末端乙烯基磷酸酯(5’-VP)、5’

末端甲基磷酸酯(MePhos)、或 5’-脫氧-5’-*C*-丙二醯基()。當該 5’末端之含磷基團係 5’-末端乙烯基磷酸酯(5’-VP)時，該 5’-VP 可係 5’-*E*-VP 異構物(亦即，反式-乙烯基磷酸酯， )、5’-*Z*-VP 異構物(亦即，反式-乙烯基磷酸酯， )、或其混合物。

【0357】 於一個態樣中，RNAi 劑包含位於正義股之 5’末端的含磷基團。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股之 5’末端的含磷基團。

【0358】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5’-P。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-P。

【0359】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5’-PS。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-PS。

【0360】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5’-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-*E*-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-Z-VP。

【0361】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5’-PS_2。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-PS2。

【0362】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5’-PS_2。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股中之 5’-脫氧-5’-*C*-丙二醯基。

【0363】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0364】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0365】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0366】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0367】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0368】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0369】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸

間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0370】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0371】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0372】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係

2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0373】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0374】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。該 dsRNA 劑亦包含 5'-PS。

【0375】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'

係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0376】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0377】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0378】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0379】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係

2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0380】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0381】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'

末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0382】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0383】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0384】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0385】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0386】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。該 dsRNAi RNA 劑亦包含 5'-PS_2。

【0387】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0388】於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股

之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-P。

【0389】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，T2’係 2’-F，q^4 係 2，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 5，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-PS。

【0390】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，T2’係 2’-F，q^4 係 2，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 5，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-VP。5’-VP 可係 5’-*E*-VP、5’-*Z*-VP、或其組合。

【0391】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0392】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0393】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3

係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5’-P。

【0394】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5’-PS。

【0395】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5’-VP。5’-VP 可係 5’-*E*-VP、5’-*Z*-VP、或其組合。

【0396】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5’-PS_2。

【0397】於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3

係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1。RNAi 劑亦包含 5’-脫氧-5’-*C*-丙二醯基。

【0398】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5’-P。

【0399】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5’-PS。

【0400】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係

2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可係 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0401】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2。

【0402】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及

2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基。

【0403】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。該 RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-P 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0404】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈

結。RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-PS 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0405】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-VP (例如，5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合)及靶向配位子。

【0406】 於一個態樣中，5'-VP 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0407】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵

結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-PS_2 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0408】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基及靶向配位子。於一個態樣中，5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0409】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配位子。

於一個態樣中，5’-P 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0410】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-PS 及靶向配位子。於一個態樣中，5’-PS 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0411】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-VP(例如，5’-*E*-VP、5’-*Z*-VP、或其組合)及靶向配位子。於一個態樣中，5’-VP 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0412】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-PS_2 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-PS_2 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0413】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-OMe，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基及靶向配位子。於一個態樣中，5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0414】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係

2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-P 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0415】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-PS 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0416】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，T2'係 2'-F，q^4 係 2，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 5，T3'係 2'-F，

q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-VP(例如，5’-*E*-VP、5’-*Z*-VP、或其組合)及靶向配位子。於一個態樣中，5’-VP 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0417】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1係 8，T1 係 2’-F，n^2係 3，B2 係 2’-OMe，n^3係 7，n^4係 0，B3 係 2’-OMe，n^5係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1係 9，T1’係 2’-F，q^2係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3係 4，T2’係 2’-F，q^4係 2，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5係 5，T3’係 2’-F，q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-PS_2 及靶向配位子。於一個態樣中，5’-PS_2 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0418】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1係 8，T1 係 2’-F，n^2係 3，B2 係 2’-OMe，n^3係 7，n^4係 0，B3 係 2’-OMe，n^5係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1係 9，T1’係 2’-F，q^2係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3係 4，T2’係 2’-F，q^4係 2，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5係 5，T3’係 2’-F，q^6係 1，B4’係 2’-F，且 q^7係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正

義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-脫氧-5’-*C*-丙二醯基及靶向配位子。於一個態樣中，5’-脫氧-5’-*C*-丙二醯基位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0419】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-P 及靶向配位子。於一個態樣中，5’-P 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0420】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及

2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-PS 及靶向配位子。於一個態樣中，5’-PS 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0421】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5’-VP(例如，5’-*E*-VP、5’-*Z*-VP、或其組合)及靶向配位子。於一個態樣中，5’-VP 位於反義股之 5’末端，且靶向配位子位於正義股之 3’末端。

【0422】 於一個態樣中，B1 係 2’-OMe 或 2’-F，n^1 係 8，T1 係 2’-F，n^2 係 3，B2 係 2’-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2’-OMe，n^5 係 3，B1’係 2’-OMe 或 2’-F，q^1 係 9，T1’係 2’-F，q^2 係 1，B2’係 2’-OMe 或 2’-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3’係 2’-OMe 或 2’-F，q^5 係 7，T3’係 2’-F，q^6 係 1，B4’係 2’-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5’末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦

包含 5'-PS_2 及靶向配位子。於一個態樣中，5'-PS_2 位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0423】 於一個態樣中，B1 係 2'-OMe 或 2'-F，n^1 係 8，T1 係 2'-F，n^2 係 3，B2 係 2'-OMe，n^3 係 7，n^4 係 0，B3 係 2'-OMe，n^5 係 3，B1'係 2'-OMe 或 2'-F，q^1 係 9，T1'係 2'-F，q^2 係 1，B2'係 2'-OMe 或 2'-F，q^3 係 4，q^4 係 0，B3'係 2'-OMe 或 2'-F，q^5 係 7，T3'係 2'-F，q^6 係 1，B4'係 2'-F，且 q^7 係 1；具有位於該正義股之位置 1-5 處(從該正義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2 處(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18-23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。RNAi 劑亦包含 5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基及靶向配位子。於一個態樣中，5'-脫氧-5'-*C*-丙二醯基位於反義股之 5'末端，且靶向配位子位於正義股之 3'末端。

【0424】 於特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；以及

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11、13、17、19 及 21 處(從 5'末端計數)之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12、14 至 16、18 及 20 處之 2'-OMe 修飾；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5、9、11 至 13、15、17、19、21 及 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、10、14、16、18、20 及 22 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於位置 21 與 22(從 5'末端計數)之間以及位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 dsRNA 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0425】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11、13、15、17、19 及 21 處(從 5'末端計數)之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12、14、16、18 及 20 處之 2'-OMe 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5、7、9、11 至 13、15、17、19 及 21 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、10、14、16、18 及 20 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0426】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8、10 及 12 至 21 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，位於位置 7 及 9 處之 2'-F 修飾，以及位於位置 11 處之脫氧核苷酸(例如，dT)；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

以及

(b)反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、7、9、11、13、15、17 及 19 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4 至 6、8、10、12、14、16 及 18 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3’末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5’末端的鈍端。

【0427】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3’末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8、10、12、14 及 16 至 21 處之 2’-OMe 修飾，以及位於位置 7、9、11、13 及 15 處之 2’-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5’末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 至 23 處(從 5’末端計數)之 2’-OMe 修飾，以及位於位置 2 至 4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 處之 2’-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5’末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3’末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5’末端的鈍端。

【0428】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3’末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 9 及 12 至 21 處之 2’-OMe 修飾，以及位於位置 10 及 11 處之 2’-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5’末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5、9、11 至 13、15、17、19 及 21 至 23 處(從 5’末端計數)之 2’-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、10、14、16、18 及 20 處之 2’-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5’末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3’末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5’末端的鈍端。

【0429】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3’末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11 及 13 處之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12 及 14 至 21 處之 2'-OMe 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5 至 7、9、11 至 13、15、17 至 19 及 21 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、8、10、14、16 及 20 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0430】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、2、4、6、8、12、14、15、17 及 19 至 21 處之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 3、5、7、9 至 11、13、16 及 18 處之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 25 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、4、6、7、9、11 至 13、15、17 及 19 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、3、5、8、10、14、16 及 18 處之 2'-F 修飾；以及位於位置 24 及 25 處之脫氧核苷酸(例如，dT)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有四個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0431】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、8、10 至 13、15 及 17 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0432】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8 及 12 至 21 處之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 7 及 9 至 11 處之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 23 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、8、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0433】 於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑係包含：

(a) 正義股，其具有：

(i) 19 個核苷酸之長度；

(ii) 附接至 3'末端之 ASGPR 配位子，其中所述 ASGPR 配位子包含透過三價分支鏈之鏈結基附接之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 4、6 及 10 至 19 處之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 5 及 7 至 9 處之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鍵結；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 21 處(從 5'末端計數)之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、8、9、14 及 16 處之 2'-F 修飾；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2(從 5'末端計數)之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 19 與 20 之間、以及核苷酸位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'末端的鈍端。

【0434】 於某些態樣中，用於本發明之方法中的 iRNA 係選自表 2-3 及 6-7 中任一者中所列之劑。此等劑可復包含配位子。

III. 接合至配位子之 iRNA

【0435】 本發明之 iRNA 之 RNA 的另一修飾牽涉將一個或多個增強該 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞攝取(例如，攝取到細胞內)之配位子、部分或接合物化學鏈結至該 iRNA。此等部分包括但不限於脂質部分如膽固醇部分(Letsinger *et al.*, Proc. *Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86：6553-6556)。於其他態樣中，配位子係膽酸(Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309；Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770)、硫代膽固醇(Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538、脂肪鏈例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118；Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330；Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49-54)、磷脂質例如二-十六烷基-rac-甘油或 1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-磷酸三乙銨(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654；Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)、聚胺或聚乙二

醇鏈(Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)、棕櫚醯基部分(Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237)、或十八烷基胺或己基胺-羰氧基膽固醇部分(Crooke *et al.*, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937)。

【0436】 於某些態樣中，配位子改變其所併入之 iRNA 劑的分佈、靶向或壽命。於一些態樣中，配位子提供比缺失此配位子者增強的對於所選標靶如分子、細胞或細胞類型、腔室如細胞或器官之腔室、組織、器官或身體區域之親和性。於一些態樣中，配位子不參與雙螺旋核酸中之雙螺旋配對。

【0437】 配位子可包括天然出現之物質，例如蛋白質(例如，人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋白)；碳水化合物(例如，聚葡萄糖、聚散葡萄糖、幾丁質、幾丁聚醣、菊糖、環糊精、N-乙醯基葡萄胺糖、N-乙醯基半乳胺糖或玻尿酸)；或脂質。配位子亦可係重組分子或合成分子，例如合成聚合物，如合成聚胺基酸。聚胺基酸之示例包括聚離胺酸(PLL)、聚 L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯醯胺聚合物、或聚磷嗪(polyphosphazine)。聚胺之示例包括：聚伸乙二胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、精三胺、聚胺、假肽-聚胺、肽模擬性聚胺、樹枝狀聚胺、精胺酸、脒、魚精蛋白、陽離子脂質、陽離子卟啉、聚胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0438】 配位子亦可包括靶向基團，如細胞或組織靶向劑，如凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質，如抗體，其係結合至特定之細胞類型如腎細胞。靶向基團可係促甲狀腺素、促黑素、凝集素、醣蛋白、界面活性劑蛋白 A、粘蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳胺糖、N-乙醯基葡萄胺糖、多價甘露糖、多價果糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙膦酸酯、聚麩胺酸鹽、聚天冬胺酸鹽、脂質、膽固醇、類固醇、膽汁酸、葉酸、維生素 B12、維生素 A、生物素、或 RGD 肽或 RGD 肽模擬物。於某些態樣中，配位子係多價半乳糖，例如，N-乙醯基-半乳胺糖。

【0439】 配位子之其他示例包括染料；嵌入劑(例如，吖啶類)；交聯劑(例如，補骨脂素、絲裂黴素 C)；卟啉類(TPPC4、texaphyrin、Sapphyrin)；多環芳烴(例如，啡吩、二氫啡吩)；人工核酸內切酶(例如，EDTA)；親脂性分子(例如，膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睾固酮 、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉基氧己基、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十六烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡噁吩)；以及肽接合物(例如，觸角足突變肽、Tat 肽)、烷基化劑、磷酸鹽、胺基、巰基、PEG(例如，PEG-40K)、MPEG、[MPEG]2、聚胺基、烷基、經取代之烷基、放射標記至標記物、酵素、半抗原(如，生物素)、轉運/吸收促進劑(例如，阿司匹林、維生素 E、葉酸)、合成核糖核酸酶(例如，咪唑、雙咪唑、組胺、咪唑簇、吖啶-咪唑接合物、四氮雜大環之 Eu3+錯合物)、二硝基苯基、HRP、或 AP。

【0440】 配位子可係蛋白質如醣蛋白、或肽如具有對於共配位子之特異親和性的分子、或抗體如結合至特定細胞類型如肝細胞之抗體。配位子

亦可包括激素及激素受體。它們亦可包括非肽類物質，例如脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔助因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基半乳胺糖、N-乙醯基葡萄胺糖、多價甘露糖、或多價果糖。配位子可係，舉例而言，脂質多醣、p38 MAP 激酶之活化劑、或 NF-κB 之活化劑。

【0441】 配位子可係例如藥物之物質，其可藉由例如擾亂細胞之細胞骨幹如藉由擾亂細胞之微管、微絲或中間體絲而增加細胞對 iRNA 劑之攝取。該藥物可係，舉例而言，紫杉醇(taxol)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、細胞鬆弛素(cytochalasin)、諾考達唑(nocodazole)、促微綠聚合劑(japlakinolide)、紅海海綿蛋白 A(latrunculin A)、蠅虎蕈鹼(phalloidin)、海洋苔蘚素 A(swinholide A)、節滿諾星(indanocine)、或肌基質蛋白(myoservin)。

【0442】 於一些態樣中，附接至本文中所述之 iRNA 的配位子用作藥物動力學調節子(PK 調節子)。PK 調節子包括親脂質物、膽汁酸、類固醇、磷脂質類似物、肽、蛋白結合劑、PEG、維生素等。示例性 PK 調節子包括但不限於，膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂質、神經鞘脂質、萘普生、布洛芬、維生素 E、生物素。包含大量硫代硫酸酯類鏈結之寡核苷酸亦已知結合至血清蛋白，因此在骨幹中包含多個硫代磷酸酯類鏈結之短寡核苷酸如約 5 個鹼基、10 個鹼基、15 個鹼基或 20 個鹼基之寡核苷酸亦可作為配位子(例如，作為 PK 調節配位子)而遵循本發明。此外，於本文所揭示之態樣中，結合血清組分(例如，血清蛋白)之適配體亦適用於作為 PK 調節性配位子而使用。

【0443】本發明之接合有配位子之 iRNA 可藉由使用承載側鏈反應性官能度之寡核苷酸如衍生自將鏈結分子附接在寡核苷酸(揭示於下)而合成。這一反應性寡核苷酸可直接與可商購之配位子、合成為承載多種保護基團之任一者的配位子、或具有附接於其之鏈結部分的配位子反應。

【0444】於本發明之接合物中使用之寡核苷酸可透過習知之固相合成技術便利且常規性地合成。用於此合成之設備可由多個供應商販售，包括，舉例而言，Applied Biosystems® (Foster City, Calif.)。可額外地或作為另一種選擇地採用該領域中已知之用於此合成之任何其他方法。使用類似技術來製備其他寡核苷酸如硫代磷酸酯及烷基化衍生物亦係已知者。

【0445】於本發明之接合有配位子之 iRNA 及承載序列特異性鏈結之核苷的配位子分子中，該寡核苷酸及寡核苷可在合適 DNA 合成器使用標準核苷酸或核苷前驅物、或已經承載鏈結部分之核苷酸或核苷接合前驅物、已經承載配位子分子之配位子-核苷酸或核苷接合前驅物、或承載配位子之非核苷酸構建模塊而組裝。

【0446】當使用已經承載鏈結部分之核苷酸接合前驅物時，典型係完成序列特異性鏈結之核苷的合成，隨後將該配位子分子與該鏈結部分反應以形成接合有配位子之寡核苷酸。於一些態樣中，本發明之寡核苷酸或經鏈結之核苷係藉由自動合成器使用衍生自配位子-核苷接合物之除標準亞磷醯胺之外的亞磷醯胺及可商購且常規用於寡核苷酸合成中之非標準亞磷醯胺來合成。

A. 脂質接合物

【0447】 於某些態樣中，配位子或接合物係脂質或基於脂質之分子。於一些態樣中，此類脂質或基於脂質之分子係結合血清蛋白如人血清白蛋白(HSA)。HSA 結合配位子允許該接合物分佈於標靶組織，如非腎臟之身體標靶組織。舉例而言，標靶組織可係肝臟，包括肝臟之實質細胞。可結合 HSA 之其他分子亦可用作配位子。舉例而言，可使用萘普生或阿司匹林。脂質或基於脂質之配位子可(a) 增加對於接合物降解之抗性，(b) 增加對標靶細胞或細胞膜之靶向或遞送，或(c) 可用以調節與血清蛋白例如 HSA 之結合。

【0448】 基於脂質之配位子可用以抑制如控制該接合物結合至標靶組織。舉例而言，與 HSA 之結合更強的脂質或基於脂質之配位子將更不可能靶向腎臟，並因此更不可能被從身體清除。與 HSA 之結合強度較低的脂質或基於脂質之配位子可用來令接合物靶向腎臟。

【0449】 於某些態樣中，基於脂質之配位子結合 HSA。於一些態樣中，其以足夠之親和性結合 HSA，使得該接合物將分佈至非腎臟組織內。惟，較佳係該親和性之強度不足以造成該 HSA-配位子之結合係不可逆者。

【0450】 於其他態樣中，基於脂質之配位子與 HSA 之結合弱或根本不結合，使得該接合物將分佈至腎臟內。靶向腎細胞之其他部分亦可用於替換該基於脂質之配位子或與該基於脂質之配位子同時使用。

【0451】 於另一方面，該配位子係被標靶細胞例如增殖細胞攝取之部分例如維生素。此等尤其可用於治療以例如惡性或非惡性細胞如癌細胞的非預期之細胞增殖為特徵的疾患。示例性維生素包括維生素 A、維生素 E 及維生素 K。其他示例性維生素包括 B 族維生素，如葉酸、維生素 B12、

核黃素、生物素、吡哆醛、或其他被標靶細胞如肝細胞攝取之維生素或營養物質。亦包括者係 HSA 及低密度脂蛋白(LDL)。

B. 細胞滲透劑

【0452】 於另一方面，該配位子係細胞滲透劑，諸如螺旋細胞滲透劑。於一些態樣中，該劑係雙性劑。示例性劑係肽，例如 tat 或觸角足突變肽。如果該劑係肽，其可經修飾，包括肽基模擬物、嵌入體、非肽或假肽類鏈結、以及 D-胺基酸之使用。於一些態樣中，該螺旋劑係 α-螺旋劑，其具有親脂相及疏脂相。

【0453】 該配位子可係肽或肽模擬物。肽模擬物(本文中亦指稱為寡肽模擬物)係能折疊為所定義之類似於天然肽之三維結構的分子。肽及肽模擬物至 iRNA 劑之附接可影響 iRNA 之藥物動力學分佈，例如藉由提升細胞識別及吸收而影響。肽或肽模擬物部分可係 5-50 個氨基酸之長度，例如，約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 個氨基酸之長度。

【0454】 肽或肽模擬物可係，舉例而言，細胞滲透肽、陽離子肽、兩親性肽、或疏水性肽(例如，主要由 Tyr、Trp 或 Phe 構成)。肽部分可係樹枝狀肽、受約束之肽或交聯之肽。於另一選擇中，肽部分可包括疏水性膜易位序列(MTS)。示例性之含有 MTS 的疏水性肽係具有下述胺基酸序列的 RFGF：AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO：17)。含有疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(例如，胺基酸序列 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO：18))亦可係靶向部分。肽部分可係「遞送性」肽，其可攜帶包括肽、寡核苷酸、及蛋白質在內之極性大分子跨越細胞膜。舉例而言，業經發現，來自 HIV Tat 蛋白質之序列(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO：19))及來自果蠅觸角足

突變肽蛋白之序列(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO：20))能起到輸送肽之功能。肽或肽模擬物可由 DNA 之隨機序列編碼，例如從噬菌體呈現庫或一珠一物(OBOC)組合庫鑑定之肽(Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991)。經由合併之單體單元繫帶至 dsRNA 劑之用於細胞靶向目的之肽或肽模擬物的示例係精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)肽或 RGD 模擬物。肽部分之長度範圍可係約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸。該等肽部分可具有結構性修飾，例如以增加安定性或引導構形特性。可使用下文所述之任意結構性修飾。

【0455】 用於本發明之組成物及方法的 RGD 肽可係線性或環狀，且可經修飾例如經糖基化或甲基化以促進對特定組織之靶向。含有 RGD 之肽及肽模擬物可包括 D-胺基酸，以及合成 RGD 模擬物。除了 RGD 之外，亦可使用其他以整合素配位子(例如，PECAM-1 或 VEGF)為標靶之部分。

【0456】 「細胞滲透肽」能滲透細胞例如微生物細胞諸如細菌或真菌細胞，或哺乳動物細胞諸如人類細胞。微生物細胞滲透肽可係，舉例而言，α-螺旋線性肽(例如，LL-37 或 Ceropin P1)、含二硫鍵之肽(例如，α-防禦素、β-防禦素或抗菌肽(bactenecin))、或僅含有一個或兩個支配性胺基酸之肽(例如，PR-39 或牛源抗菌肽(indolicidin))。細胞滲透肽亦可包括線性定位訊號(NLS)。舉例而言，細胞滲透肽可係雙向兩親性肽如 MPG，其衍生自 HIV-1 gp41 之融合肽結構域及 SV40 的 T 抗原之 NLS (Simeoni *et al.*, Nucl.Acids Res.31: 2717-2724, 2003)。

C. 碳水化合物接合物

【0457】於本發明之組成物及方法的一些態樣中，iRNA 復包含碳水化合物。接合有碳水化合物之 iRNA 對於核酸之體內遞送具有優勢，且組成物係適用於體內治療性用途，如本文中所揭示。如本文中所用，「碳水化合物」指稱碳水化合物自身，其由一個或多個具有至少 6 個碳原子之單醣單元(其可係線性、分支鏈或環狀)與鍵結至每一碳原子之氧、氮或硫原子所組成；或係具有碳水化合物部分作為其一部分的化合物，該碳水化合物部分由一個或多個具有至少六個碳原子之單醣單元(其可係線性、分支鏈或環狀)與鍵結至每一碳原子之氧、氮或硫原子所組成。代表性碳水化合物包括糖類(單糖、二醣、三醣及含有約 4、5、6、7、8、或 9 個單糖單元之寡醣)，以及多醣如澱粉、糖原、纖維素及多醣膠。具體之單醣包括 C5 糖類及上述(如，C5、C6、C7 或 C8)糖類；二醣及三醣，其包括具有兩個或三個單醣單元(如，C5、C6、C7 或 C8)之糖類。

【0458】於某些態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物係單醣。

【0459】於某些態樣中，單醣係 N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。GalNAc 接合物，其包含一種或多種 N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)衍生物，係揭示於例如 US 8,106,022 中，該專利之整體內容藉由引用而併入本文。於一些態樣中，GalNAc 接合物用作配位子，其令 iRNA 靶向具體細胞。於一些態樣中，GalNAc 接合物令 iRNA 靶向肝臟細胞，例如，藉由用作肝臟細胞(例如，肝細胞)之去唾液酸糖蛋白受體配位子。

【0460】於一些態樣中，碳水化合物接合物包含一個或多個 GalNAc 衍生物。GalNAc 衍生物可經由鏈結子例如二價或三價分支鏈結子附接。於

一些態樣中，GalNAc 接合物接合至正義股之 3’末端。於一些態樣中，GalNAc 接合物經由鏈結子例如本文所揭示之鏈結子接合至 iRNA 劑(例如，接合至正義股之 3’末端)。於一些態樣中，GalNAc 接合物係接合至正義股之 5’末端。於一些態樣中，GalNAc 接合物經由鏈結子例如本文所揭示之鏈結子接合至 iRNA 劑(例如，接合至正義股之 5’末端)。

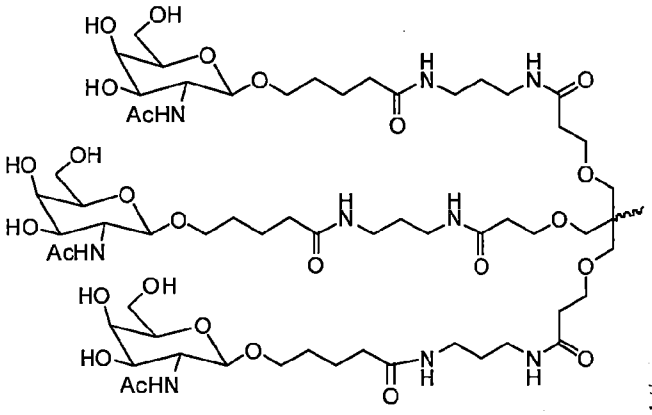
【0461】 於本發明之某些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由單價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。於一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由二價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。於本發明之又一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由三價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。於本發明之其他態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由四價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。

【0462】 於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包含一個附接至該 iRNA 劑之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑含複數(例如，2、3、4、5 或 6)個 GalNAc 或 GalNAc 衍生物，其透過複數個單價鏈結子而各自獨立附接至該雙股 RNAi 劑之複數個核苷酸。

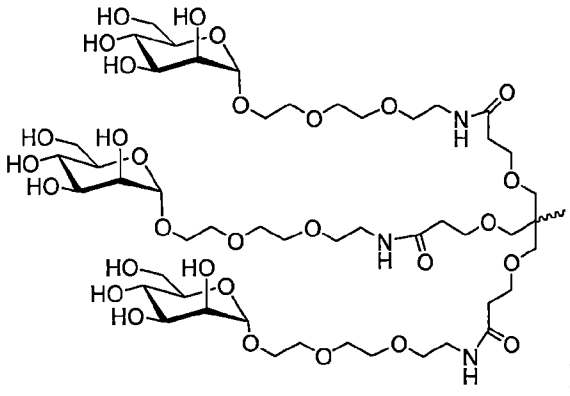
【0463】 於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且係藉由位於一股之 3’末端與另一股之 5’末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結基附接之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。髮夾環圈亦可藉由雙螺旋之一股中的延伸突出形成。

【0464】 於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且係藉由位於一股之 3'末端與另一股之 5'末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結基附接之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。髮夾環圈亦可藉由雙螺旋之一股中的延伸突出形成。

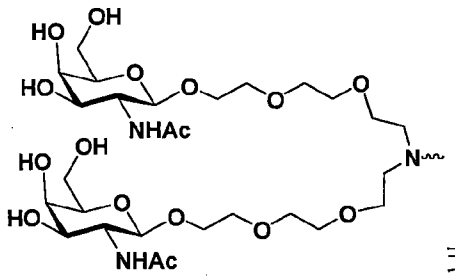
【0465】 於一個態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物選自由下列所組成之群組：



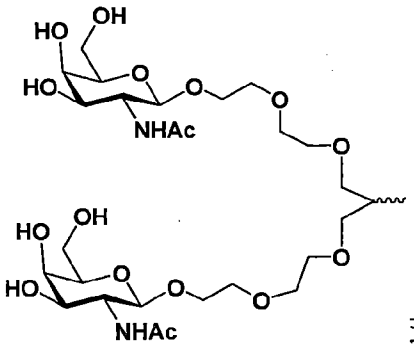
式 II；



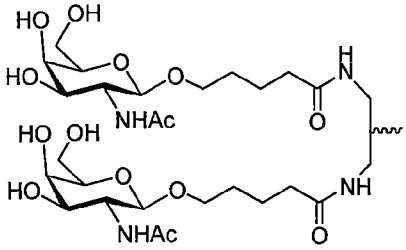
式 III；



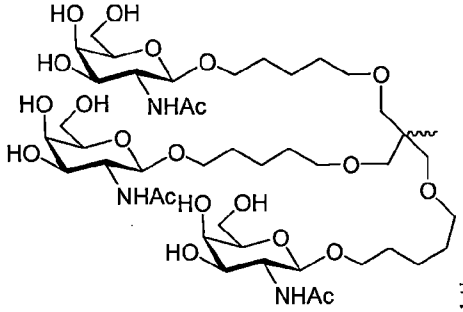
式 IV；



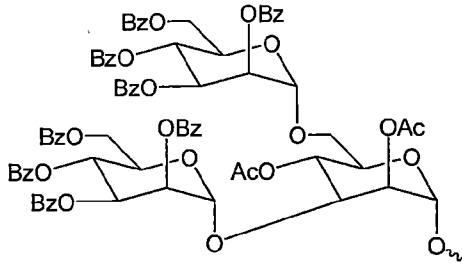
式 V；



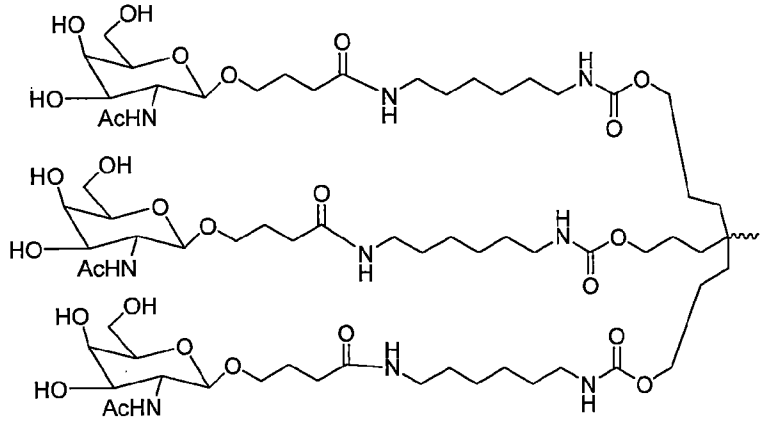
式 VI；



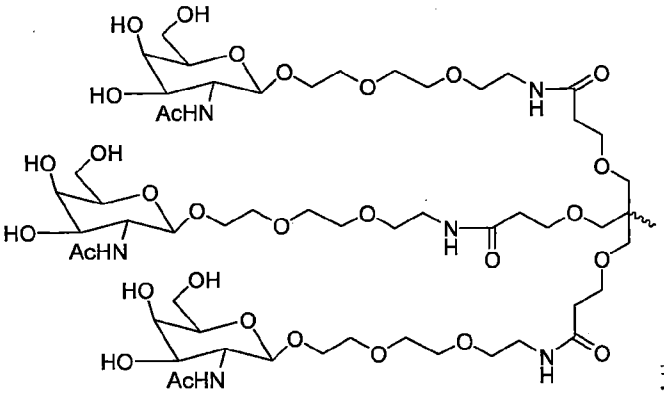
式 VII；



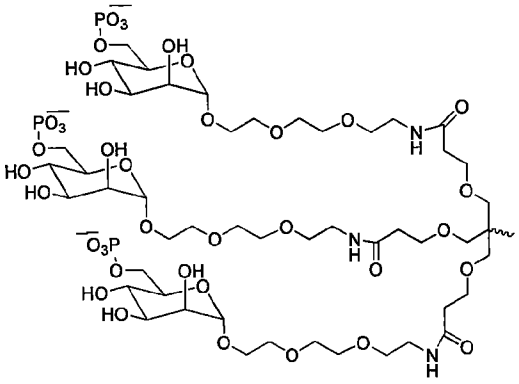
式 VIII；



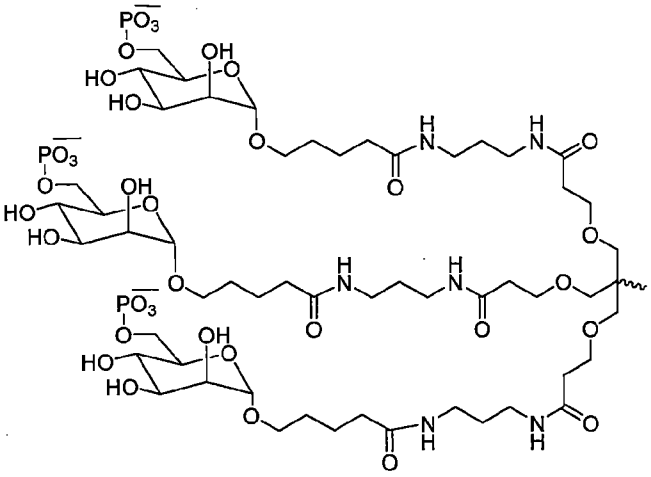
式 IX；



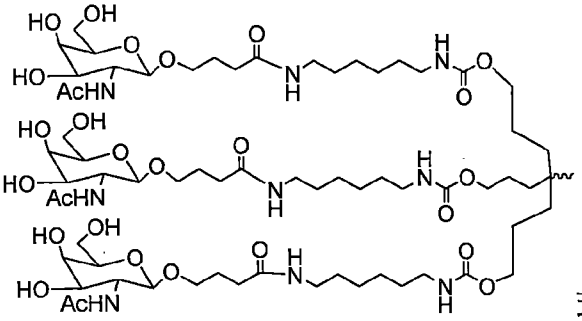
式 X；



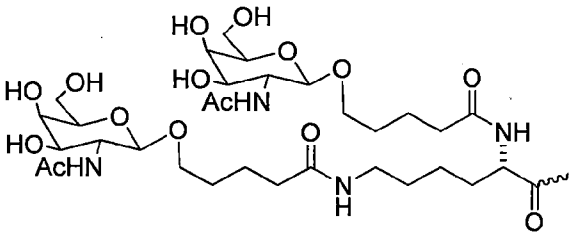
式 XI；



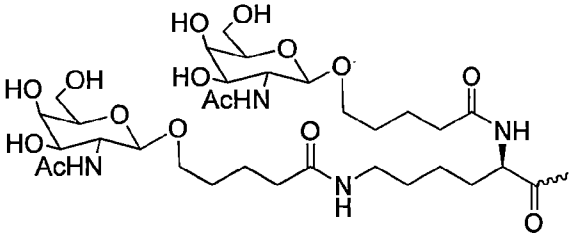
式 XII；



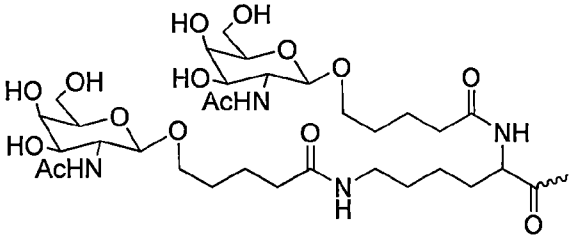
式 XIII；



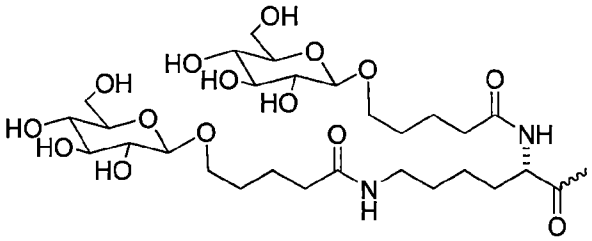
式 XIV；



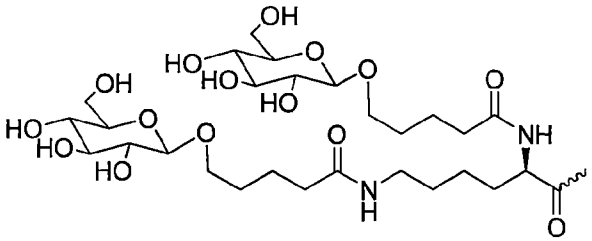
式 XV；



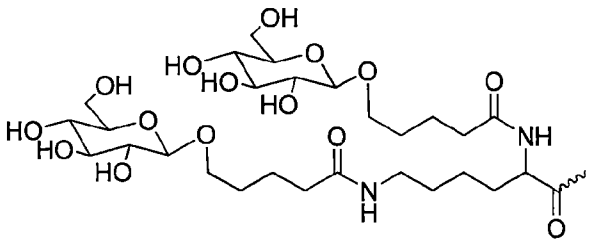
式 XVI；



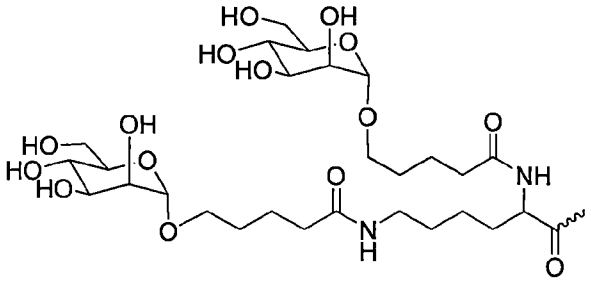
式 XVII；



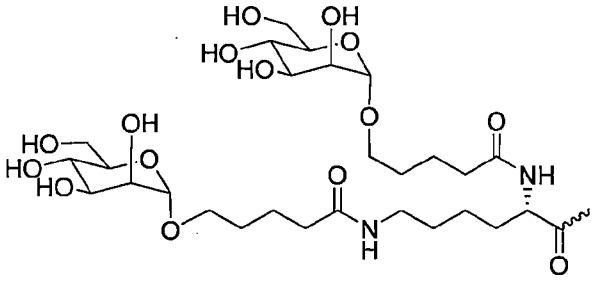
式 XVIII；



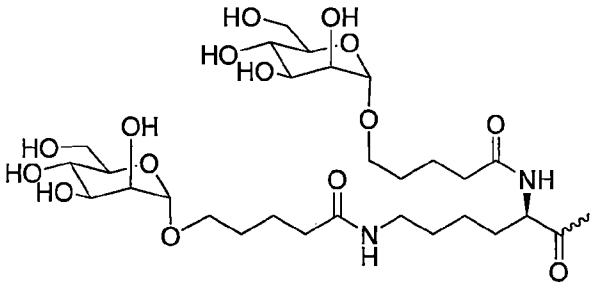
式 XIX；



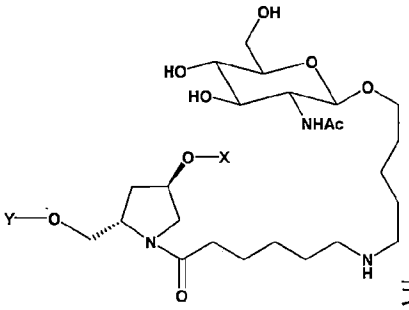
式 XX；



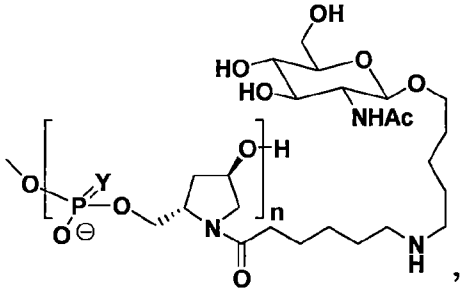
式 XXI；



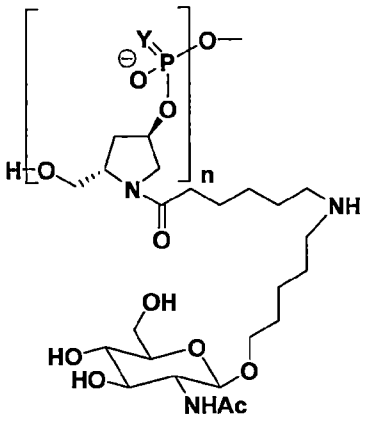
式 XXII；



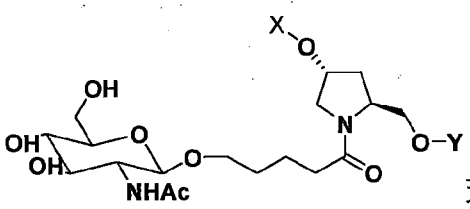
式 XXIII；



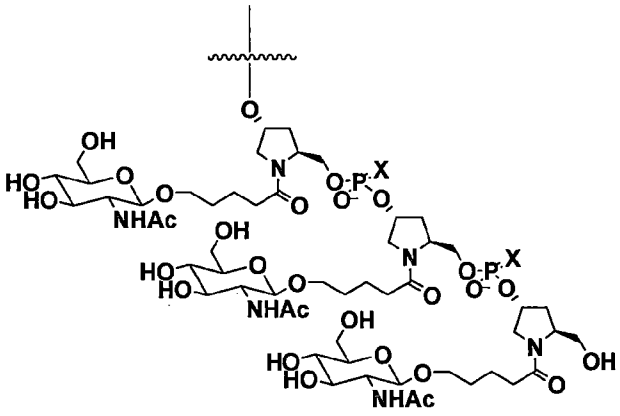
，其中 Y 係 O 或 S，且 n 係 3 至 6 (式 XXIV)；



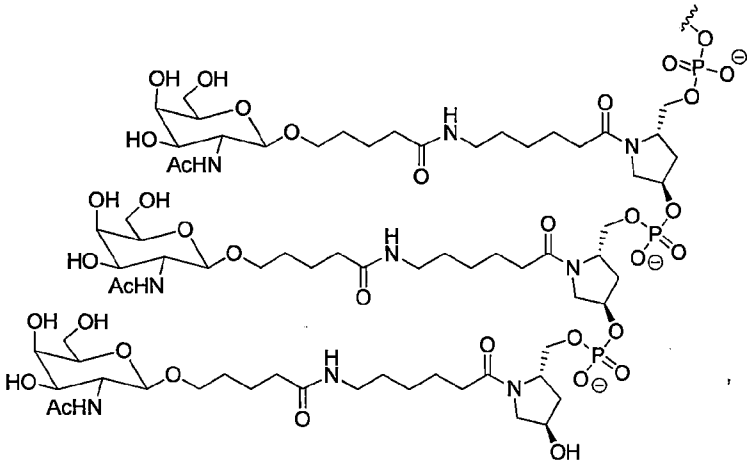
，其中 Y 係 O 或 S，且 n 係 3 至 6 (式 XXV)；

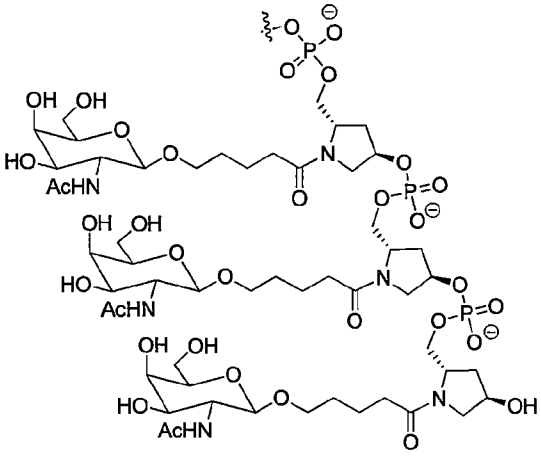


式 XXVI；

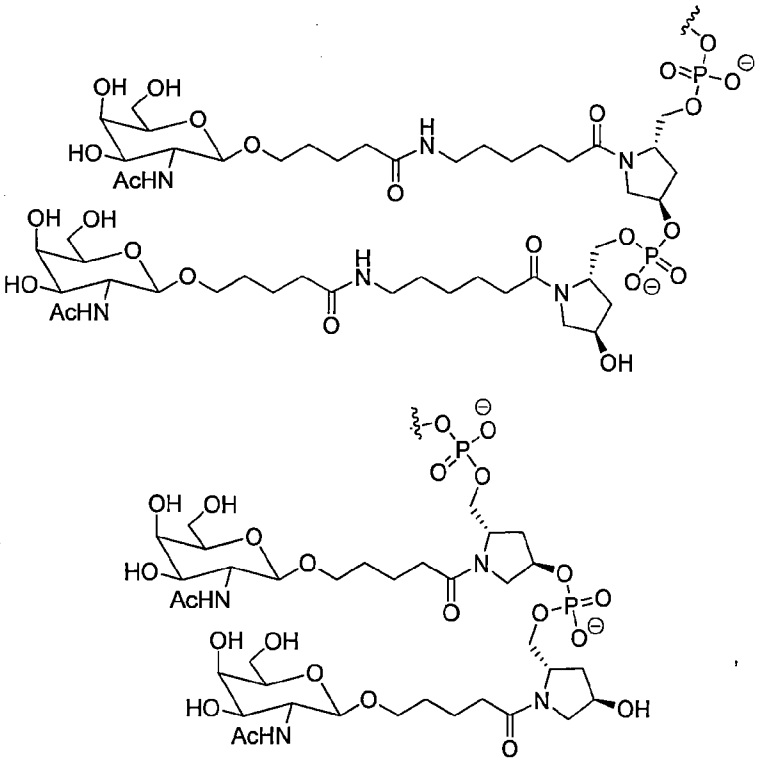


，其中 X 係 O 或 S (式 XXVII)；



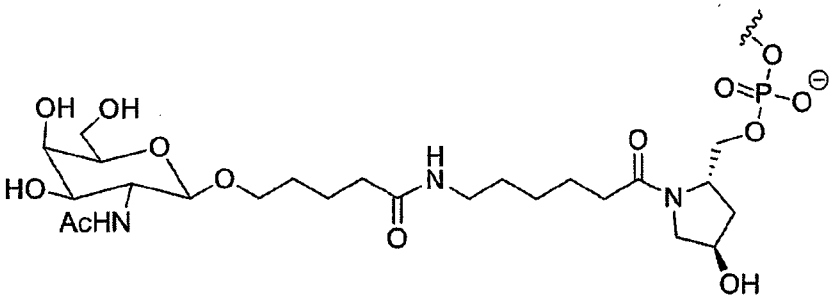


式 XXVII；式 XXIX；

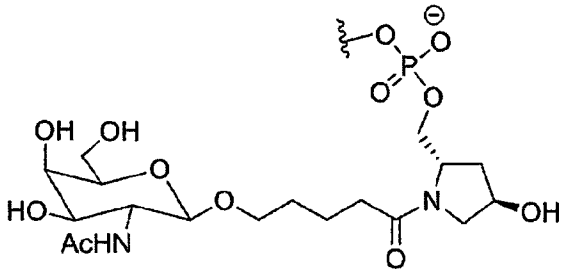


式 XXX；

式 XXXI；

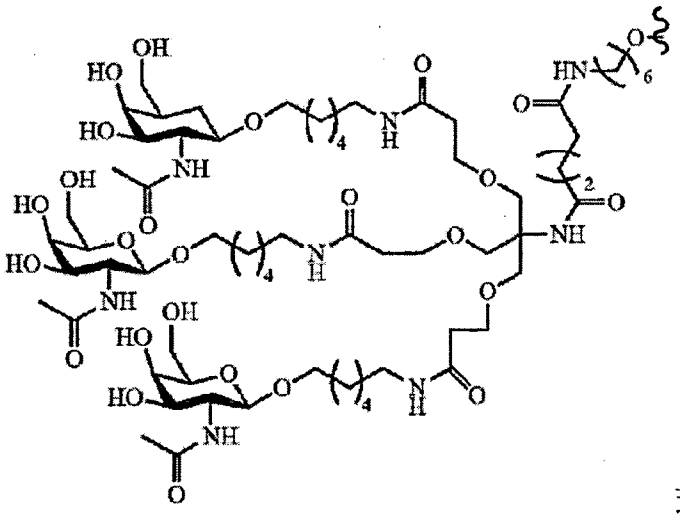


，及



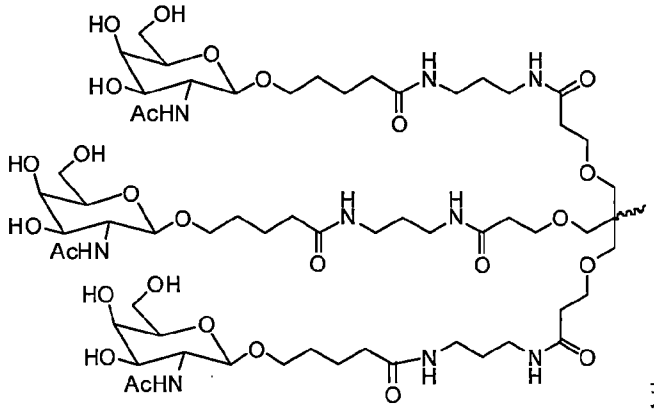
式 XXXII；

式 XXXIII；



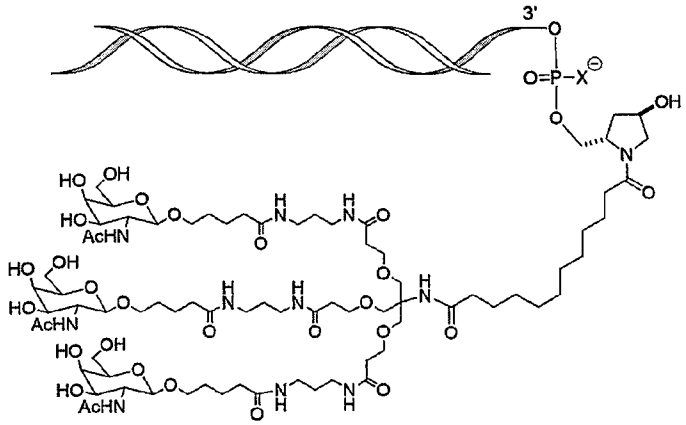
式 XXXIV。

【0466】於另一態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物係單糖。於一個態樣中，單糖係 N-乙醯基半乳胺糖，例如



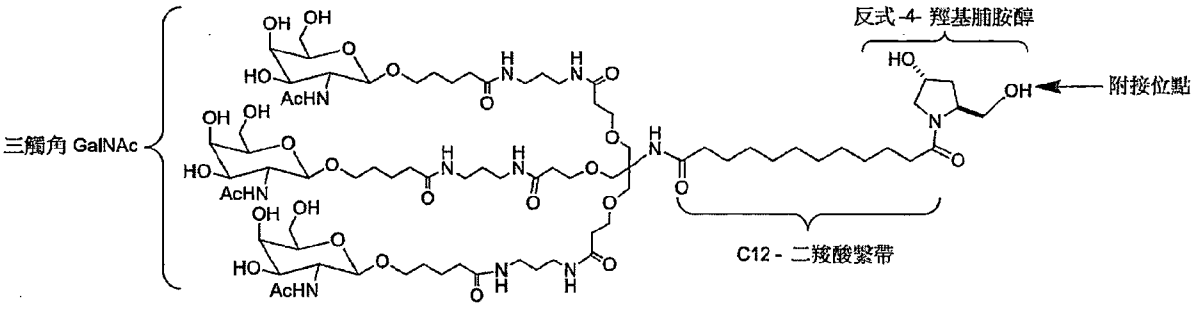
式 II。

【0467】於一些態樣中，RNAi 劑經由下式所示之鏈結子附接至碳水化合物接合物，其中，X 係 O 或 S



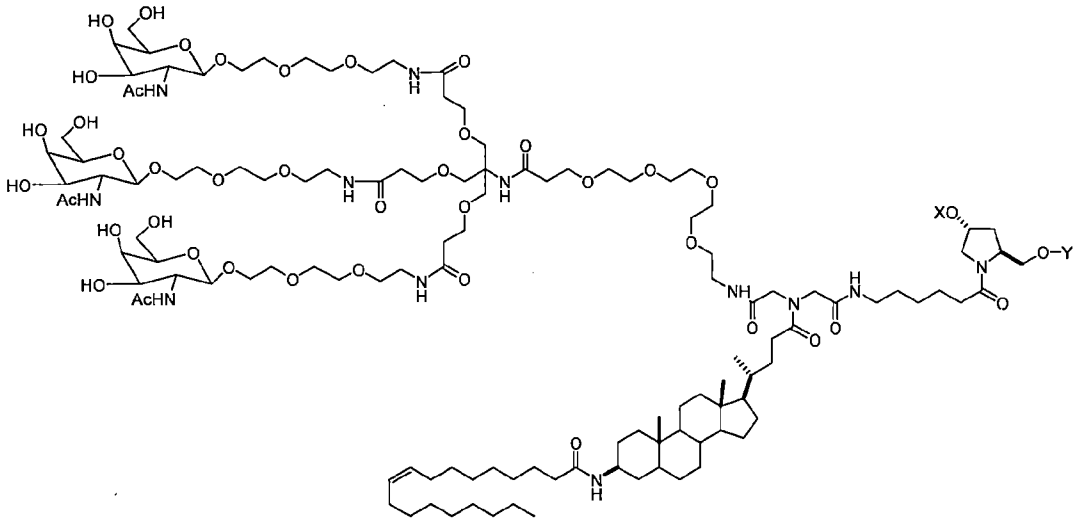
。

【0468】於一些態樣中，RNAi 劑附接至如表 1 中定義且如下所示之 L96：



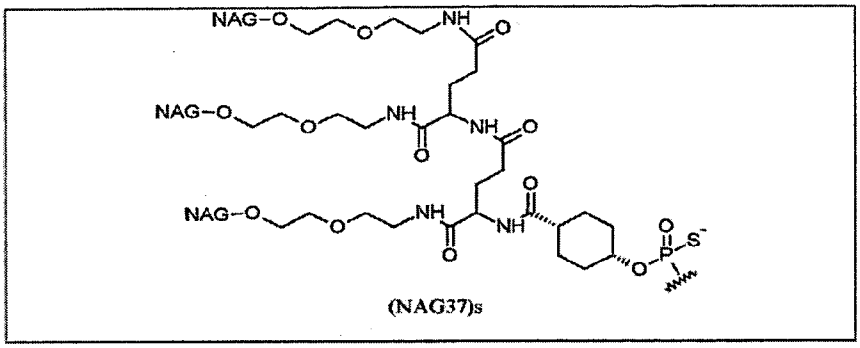
。

【0469】用於本文所述之態樣中的另一代表性碳水化合物接合物包括但不限於，



(式 XXXVI)，其中，X 或 Y 之一者係寡核苷酸，且另一者係氫。

【0470】於一些態樣中，合適之配位子係 WO2017/0340661 中揭露之配位子，該專利之整體內容係藉由引用而併入本文。於一態樣中，配位子包含以下結構：



【0471】於本發明之某些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由單價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。於一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由二價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。於本發明之又一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由三價鏈結子附接至本發明之 iRNA 劑。

【0472】於一態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包含一個或多個附接至該 iRNA 劑之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。GalNAc 可經由鏈結子附接至正義股或反義股之任意核苷酸。GalNAc 可附接至正義股之 5'末端、正義股之 3'末端、反義股之 5'末端、或反義股之 3'末端。於一態樣中，GalNAc 經由三價鏈結子附接至正義股之 3'末端。

【0473】於其他態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑含複數(例如，2、3、4、5 或 6)個 GalNAc 或 GalNAc 衍生物，其透過複數個鏈結子例如單價鏈結子而各自獨立附接至該雙股 RNAi 劑之複數個核苷酸。

【0474】於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且藉由位於一股之 3'末端與另一股之 5'末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結子附接之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。

【0475】 於一些態樣中，碳水化合物接合物復包含如上文所述的一個或多個另外配位子，例如但不限於，PK 調節子或細胞滲透肽。

【0476】 適用於本發明之附加碳水化合物接合物及鏈結子包括彼等於 PCT 申請第 WO 2014/179620 號及第 WO 2014/179627 號中所揭示者，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

D. 鏈結子

【0477】 於一些態樣中，本文中揭示之接合物或配位子可使用多種鏈結子附接至 iRNA 寡核苷酸，該鏈接基可係可裂解者或不可裂解者。

【0478】 術語「鏈結子」或「鏈結基團」意指將化合物之兩個部分連結在一起，例如，將化合物之兩個部分共價附接的有機部分。鏈結子典型包含直接鍵結或原子如氧或硫，單元如 NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH 或原子之鏈，例如但不限於，經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳

基、炔基雜芳基，其一個或多個亞甲基可由 O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、或經取代或未經取代之雜環基中繼或終止；其中 R8 係氫、醯基、脂族或經取代之脂族。於一個態樣中，鏈結子係約 1-24 個原子、2-24 個原子、3-24 個原子、4-24 個原子、5-24 個原子、6-24 個原子、6-18 個原子、7-18 個原子、8-18 個原子、7-17 個原子、8-17 個原子、6-16 個原子、7-17 個原子、或 8-16 個原子。

【0479】 可裂解之鏈結基團在細胞外足夠安定，但當進入標靶細胞時裂解以釋放被該鏈結子保持在一起之兩個部分。於一個態樣中，可裂解之鏈結基團在標靶細胞內或在第一參考條件(其可係例如經選擇以模擬或呈現細胞內之條件)下之裂解比在受試者血液內或在第二參考條件(其可係例如經選擇以模擬或呈現見於血液或血清中之條件)下之裂解快至少約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更高、或至少 100 倍。

【0480】 可裂解之鏈接基團係對於裂解劑例如 pH、氧化還原電位或可降解分子之存在為敏感者。通常，與在血清或血液中相比，裂解劑在細胞內更為普遍或以更高量級或活性被發現。此類降解劑之示例包括：氧化還原劑，其係選擇用於特定之受質或其不具有受質特異性，包括例如細胞內存在之可降解氧化還原可藉由還原可裂解之鏈結基團的氧化酶、還原酶或還原劑如硫醇；酯酶；內切酶，或可創建酸性環境之劑如導致 pH 為 5 或更低之彼等；可藉由作為通用酸、肽酶(其可係受質特異性者)及磷酸酶作動而水解或降解酸可裂解之鏈結基團的酶。

【0481】 可裂解之鏈結基團如二硫鏈可能對於 pH 敏感。人血清之 pH 為 7.4，而細胞內平均 pH 略低，為 7.1-7.3 之範圍。胞內體具有酸性更強之 pH，為 5.5 至 6.0 之範圍；而溶酶體甚至具有酸性更強之 pH，約為 5.0。一些鏈結子將具有可裂解之鏈結基團，該鏈結基團在選定之 pH 裂解，從而在細胞內將陽離子脂質從該配位子釋放出來或將該陽離子脂質釋放如所欲之細胞腔室內。

【0482】 鏈結子可包括可藉由特定酶裂解之可裂解之鏈結基團。併入鏈結子的可裂解之鏈結基團的類型可取決於待作為標靶之細胞。舉例而言，肝臟靶向配位子可透過包括酯基之鏈結子而鏈結至鏈結子。肝細胞富含酯酶，因此鏈結子在肝細胞中將比在不富含酯酶之細胞類型內更有效地被裂解。其他富含酯酶之細胞類型包括肺、腎皮質及睪丸之細胞。

【0483】 當靶向細胞類型係富含肽酶者如肝細胞及滑膜細胞時，可使用含有肽鍵之鏈結子。

【0484】 通常，可藉由測試降解劑(或條件)裂解備選鏈結基團之能力而評估該備選之可裂解鏈結基團的適用性。亦所欲者係亦測試該備選可裂解鏈結基團在血液中或當與其他非標靶組織接觸時之抵抗裂解的能力。因此，可測定第一條件與第二條件間之裂解相對敏感性，其中，該第一條件係選擇為標靶細胞內之裂解標誌物，且該第二條件係選擇為其他組織或生物流體如血液或血清中之裂解標誌物。該等評估可在無細胞之系統內、細胞內、細胞培養物內、器官或組織培養物內、或在整個動物體內進行。可能有用者係，在無細胞或培養條件下作成初始評估，并藉由在整體動物體內之進一步評估而證實之。於一些態樣中，可用之備選化合物在細胞內(或

在選擇以模擬細胞內條件之體外條件下)之裂解比在血液或血清中(或在選擇以模擬細胞外條件之體外條件下)快至少約 2 倍、4 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍。

i. 氧化還原可裂解之鏈結基團

【0485】 於某些態樣中，可裂解之鏈結基團係氧化還原可裂解之鏈結基團，其當還原或氧化時被裂解。可經還原裂解之鏈結基團的示例係二硫鏈結基團(-S-S-)。為了確定備選可裂解鏈結基團是否係合適之「可還原裂解之鏈結基團」或例如是否適用於與特定 iRNA 部分及特定靶向劑合用，可查看本文中揭示之方法。舉例而言，可藉由以二硫蘇糖醇(DTT)或使用該領域中已知試劑之還原劑溫育來評估備選者，該溫育模擬在細胞如標靶細胞內將會觀察到之裂解速率。該等備選物亦可在經選擇以模擬血液或血清條件之條件下評估之。於一個態樣中，備選化合物在血液中被裂解至多約 10%。於其他態樣中，可用之備選化合物在細胞內(或在選擇以模擬細胞內條件之體外條件下)之降解比在血液或血清中(或在選擇以模擬細胞外條件之體外條件下)快至少約 2 倍、4 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或約 100 倍。備選化合物之裂解速率可使用標準酶動力學分析在經選擇以模擬細胞內介質之條件下測定，並將其與在經選擇以模擬細胞外介質之條件下所測者比較。

ii. 基於磷酸酯之可裂解鏈結基團

【0486】 於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於磷酸酯之可裂解鏈結基團。基於磷酸酯之可裂解鏈結基團藉由降解或水解該磷酸酯基團之劑而裂解。在細胞內裂解磷酸酯基團之劑的示例係酶如細胞內之磷酸酶。磷

酸酯系鏈結基團之示例係-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-，其中，Rk 於每次出現時可獨立為 C1-C20 烷基、C1-C20 鹵烷基、C6-C10 芳基或 C7-C12。示例性態樣包括-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-及-O-P(S)(H)-S-。於某些態樣中，磷酸酯系鏈結基團係-O-P(O)(OH)-O-。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

iii. 酸可裂解之鏈結基團

【0487】 於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含酸可裂解之鏈結基團。酸可裂解之鏈結基團係在酸性條件下被裂解之鏈結基團。於一些態樣中，酸可裂解之鏈結基團係在 pH 為約 6.5 或更低(例如，約 6.0、5.5、5.0 或更低)之酸性環境中被裂解，或被劑諸如可用作通用酸之酶裂解。於細胞內，特異性低 pH 胞器如胞內體及溶酶體，可提供用於酸可裂解之鏈結基團的裂解環境。酸可裂解之鏈結基團之示例包括但不限於腙類、酯類、及胺基酸之酯類。酸可裂解之鏈結基團可具有通式-C=NN-、C(O)O、或-OC(O)。示例性態樣係，當附接至酯之氧(烷氧基)的碳係芳基時，經取代之烷基、或四級烷基如二甲基戊基或第三丁基。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

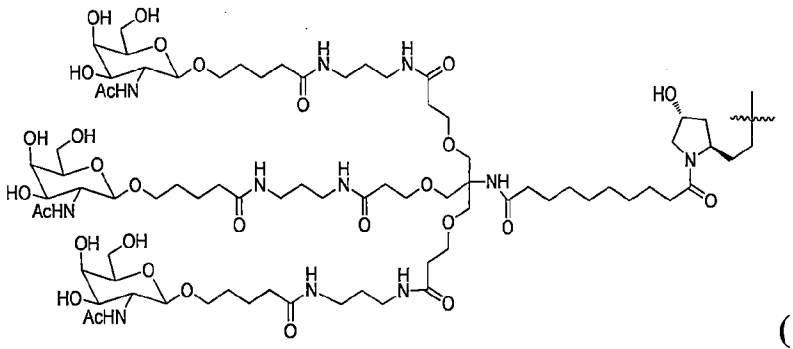
iv. 基於酯之鏈結基團

【0488】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於酯之可裂解鏈結基團。基於酯之可裂解鏈結基團由酶諸如酯酶或醯胺酶在細胞內裂解。基於酯之可裂解鏈結基團的示例包括但不限於伸烷基、伸烯基及伸炔基之酯類。酯可裂解之鏈結基團可具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

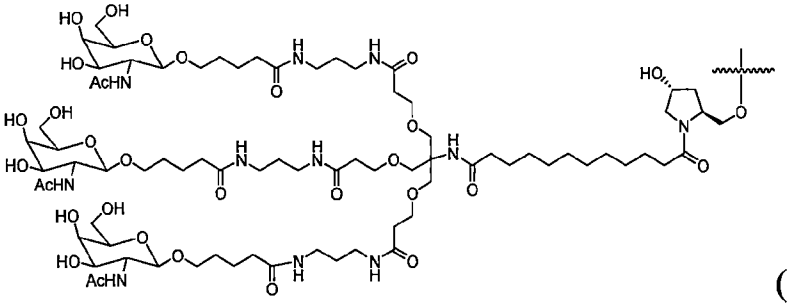
v.基於肽之裂解基團

【0489】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於肽之可裂解鏈結基團。基於肽之可裂解鏈結基團由酶諸如肽酶及蛋白酶在細胞內裂解。基於肽之可裂解基團在胺基酸間形成以獲得寡肽(例如，二肽、三肽等)及多肽之肽鍵。基於肽之可裂解基團不包括醯胺基團(-C(O)NH-)。醯胺基團可在任意伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵在胺基酸間形成以獲得肽及蛋白質之特異類型的醯胺鍵。基於肽之裂解基團通常限定為在胺基酸間形成而獲得肽及蛋白質的肽鍵(亦即，醯胺鍵)，且不包括該完整醯胺官能基。基於肽之可裂解鏈結基團具有通式– NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中RA 與 RB 係兩個相鄰胺基酸之 R 基團。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

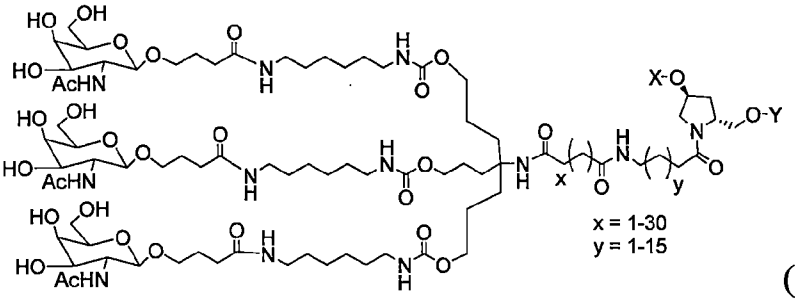
【0490】於一些態樣中，本發明之 iRNA 透過鏈結子接合至碳水化合物。本發明之組成物及方法之具有鏈結子之 iRNA 碳水化合物接合體的非限制性示例包括，但不限於，



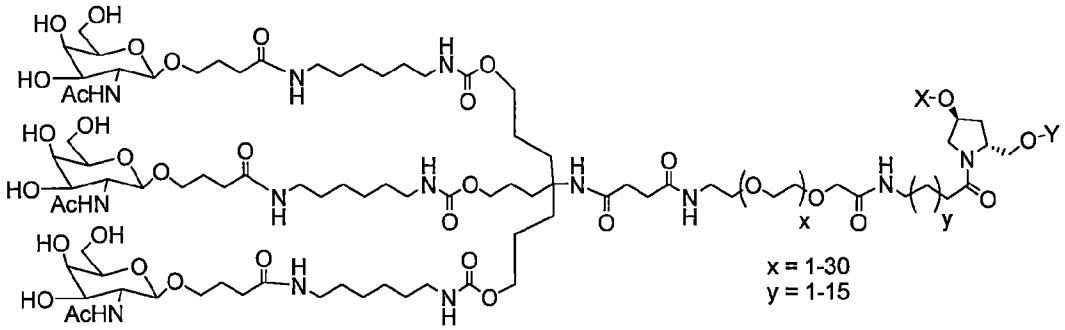
(式 XXXVII)、



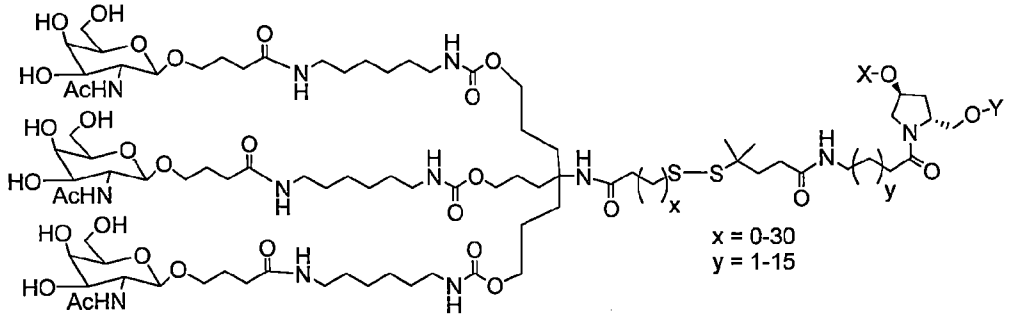
(式 XXXVIII)、



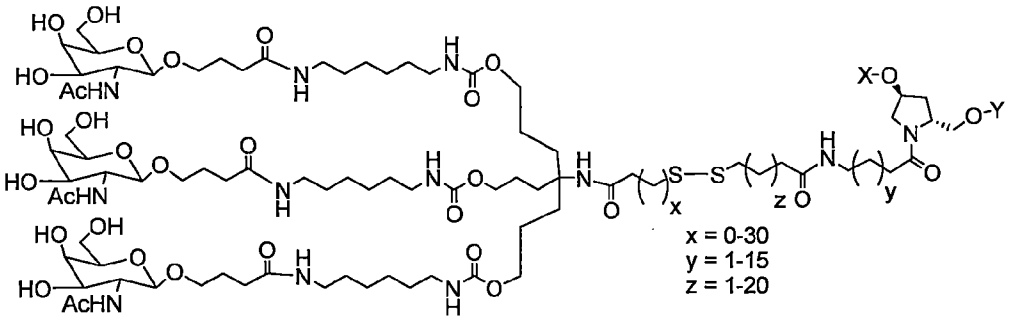
(式 XXXIX)、



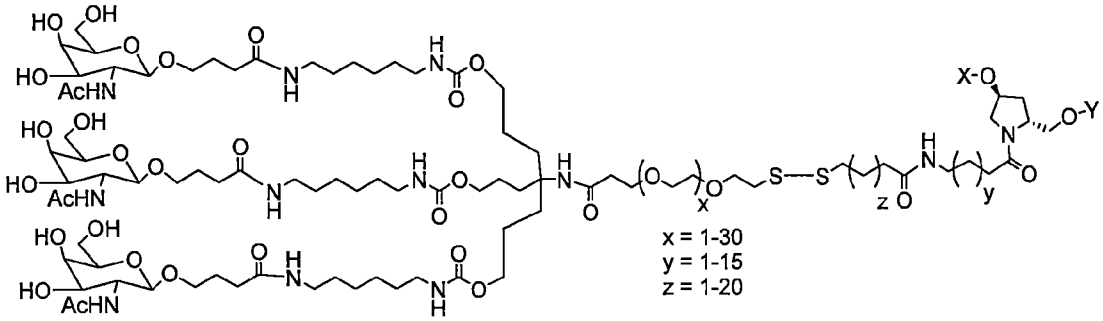
(式 XL)、



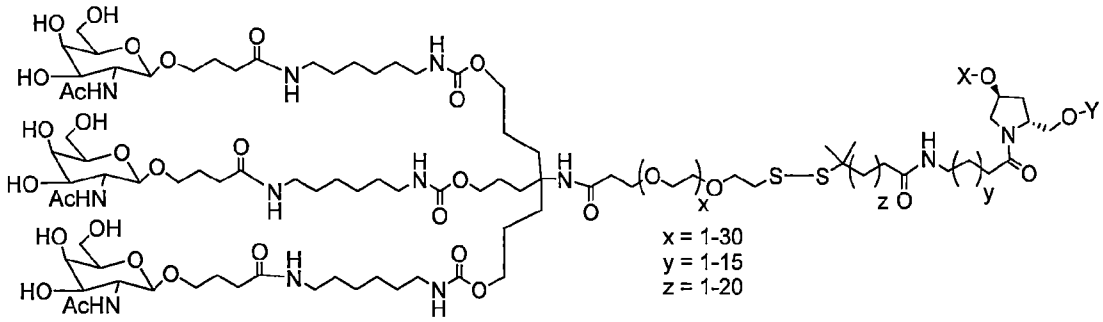
(式 XLI)、



(式 XLII)、



(式 XLIII)、及

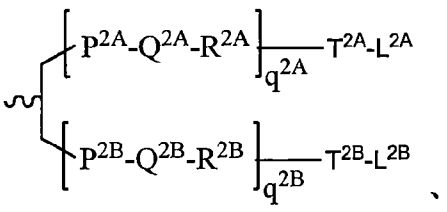


(式 XLIV)，其中，X 或 Y 之一者係寡核苷酸，且另一者係氫。

【0491】 於本發明之組成物及方法之某些態樣中，配位子係一種或多種透過二價或三價分支鏈之鏈結子附接的 GalNAc(N-乙醯基半乳胺糖)衍生物。

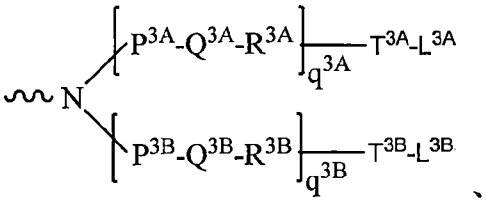
【0492】 於一個態樣中，本發明之 dsRNA 接合至選自式(XLV)至(XLVIII)中任一者所示結構組成之群組的二價或三價分支鏈之鏈結基：

式 XXXXV

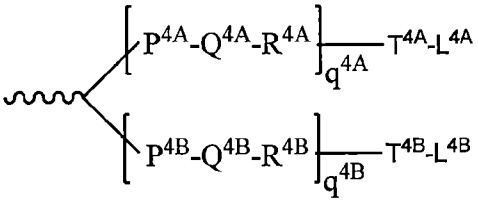


、

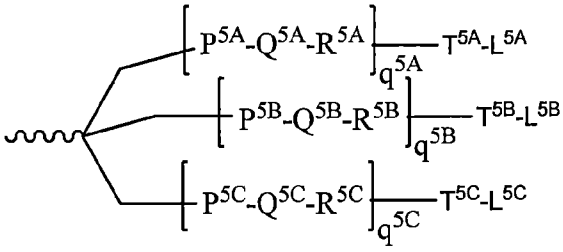
式 XLVI



、



、或



；

式 XLVII

式 XLVIII

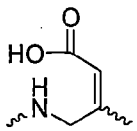
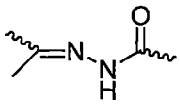
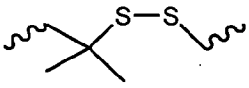
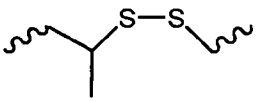
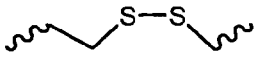
其中：

q^{2A}、q^{2B}、q^{3A}、q^{3B}、q^{4A}、q^{4B}、q^{5A}、q^{5B}及q^{5C}於每次出現時獨立表示0至20，其中，該重複單元可係相同或相異；

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^{4A}、T^{5B}、T^{5C}於每次出現時獨立地不存在或係CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH_2、CH_2NH或CH_2O；

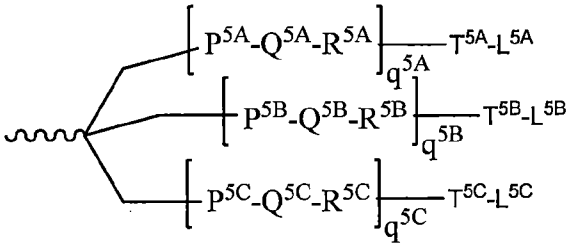
Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C}於每次出現時獨立地不存在或係伸烷基、經取代之伸烷基(其中，一個或多個亞甲基可藉由O、S、S(O)、SO_2、$N(R^N)$、C(R')=C(R'')、C≡C或C(O)之一者或多者中斷或封端)；

R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}於每次出現時獨立地不存在或係NH、O、S、CH_2、C(O)O、C(O)NH、$NHCH(R^a)C(O)$、-C(O)-

$CH(R^a)$-NH-、CO、CH=N-O、  、  、  、  、  或雜環基；

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示配位子，亦即，於每次出現時各自獨立為單醣(如 GalNAc)、二醣、三醣、四醣、寡醣、或多醣；且R^a係 H 或胺基酸側鏈。三價接合 GalNAc 衍生物尤其可與 RNAi 劑合用，以用於抑制標靶基因之表現，例如式(XLIX)之彼等：

式 XLIX



其中L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示單醣，如 GalNAc 衍生物。

【0493】合適之接合 GalNAc 衍生物之二價及三價分支鏈之鏈結子的示例包括但不限於，上文作為式 II、VII、XI、X、及 XIII 而引用之結構。

【0494】教示 RNA 接合物之製備之代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 4,828,979 號、第 4,948,882 號、第 5,218,105 號、第 5,525,465 號、第 5,541,313 號、第 5,545,730 號、第 5,552,538 號、第 5,578,717 號、第 5,580,731 號、第 5,591,584 號、第 5,109,124 號、第 5,118,802 號、第 5,138,045 號、第 5,414,077 號、第 5,486,603 號、第 5,512,439 號、第 5,578,718 號、第 5,608,046 號、第 4,587,044 號、第 4,605,735 號、第 4,667,025 號、第 4,762,779 號、第 4,789,737 號、第 4,824,941 號、第

4,835,263 號、第 4,876,335 號、第 4,904,582 號、第 4,958,013 號、第 5,082,830 號、第 5,112,963 號、第 5,214,136 號、第 5,082,830 號、第 5,112,963 號、第 5,214,136 號、第 5,245,022 號、第 5,254,469 號、第 5,258,506 號、第 5,262,536 號、第 5,272,250 號、第 5,292,873 號、第 5,317,098 號、第 5,371,241 號、第 5,391,723 號、第 5,416,203 號、第 5,451,463 號、第 5,510,475 號、第 5,512,667 號、第 5,514,785 號、第 5,565,552 號、第 5,567,810 號、第 5,574,142 號、第 5,585,481 號、第 5,587,371 號、第 5,595,726 號、第 5,597,696 號、第 5,599,923 號、第 5,599,928 號、第 5,688,941 號、第 6,294,664 號、第 6,320,017 號、第 6,576,752 號、第 6,783,931 號、第 6,900,297 號、第 7,037,646 號、第 8,106,022，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0495】給定化合物之所有位置經均勻修飾係不必要者，且事實上，超過一種前述修飾可併入單個化合物中或甚至併入 iRNA 之單個核苷處。本發明亦包括作為嵌合化合物之 iRNA 化合物。

【0496】於本發明之語境中，「嵌合」iRNA 化合物或「嵌合體」係 iRNA 化合物，諸如 dsRNAi 劑，其含有兩個或更多個化學上截然不同之區域，各自由至少一個單體單元構成，亦即，在 dsRNA 化合物之情形中，該單體單元係核苷酸。此等 iRNA 典型含有至少一個區域，其中，該 RNA 經修飾以賦予該 iRNA 以增加之對核酸酶降解之抗性、增加之細胞攝取、或增加之與標靶核酸之結合親和性。iRNA 之附加區域可用作能裂解 RNA:DNA 雜交體或 RNA:RNA 雜交體之酶的受質。舉例而言，RNase H 係細胞之核酸內切酶，其裂解 RNA:DNA 雙螺旋之 RNA 股。因此，RNase

H之激活導致RNA標靶之裂解，從而極大地提升對基因表現之iRNA抑制的效率。因此，當使用嵌合dsRNA時，使用較短之iRNA往往可獲得與使用雜交至相同標靶區域之硫代磷酸酯脫氧dsRNA相當的結果。RNA標靶之裂解可藉由凝膠電泳常規偵檢之，且若需要，可將凝膠電泳與該領域中已知之相關核酸雜交技術合用。

【0497】於某些例子中，iRNA之RNA可藉由非配位子基團予以修飾。大量非配位子分子業經接合至iRNA以提升iRNA之活性、細胞分佈或細胞攝取，且執行此類接合之過程可在科技文獻中獲得。此類非配位子部分業經包括脂質部分，如膽固醇(Kubo, T. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61；Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:65533)、膽酸(Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306；Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765)、硫代膽固醇(Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533)、脂肪鏈例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111；Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327；Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49)、磷脂質例如二-十六烷基-rac-甘油或1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-磷酸三乙銨(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651；Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777)、聚胺或聚乙二醇鏈(Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969)、或金剛烷乙酸(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651)、棕櫚醯基部分(Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995,

1264:229)、或十八烷基胺或己基胺-羰氧基膽固醇部分(Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)。教示此類 RNA 接合物之製備的代表性美國專利列述於上文中。典型之接合策略牽涉在該序列之一個或多個位置承載胺基鍵結子之 RNA 的合成。胺基隨後與使用合適之偶聯劑或活化劑接合之分子反應。接合反應可使用仍鍵結至固體支撐物之 RNA 執行，或在 RNA 於溶液相中裂解后執行。藉由 HPLC 進行之 RNA 接合物之純化典型提供純接合物。

IV. 本發明之 iRNA 之輸送

【0498】 本發明之 iRNA 至細胞例如受試者諸如人類受試者(例如，有此需要之受試者，諸如易患或被診斷為患有黃嘌呤脫氫酶相關疾患之受試者)體內之細胞的遞送可藉由大量不同不經達成。舉例而言，可藉由將細胞與本發明之 iRNA 在體外或體內接觸而實施遞送。體內遞送亦可藉由將包含 iRNA 如 dsRNA 之組成物給藥至受試者而直接實施。或者，體內遞送可藉由將編碼並引導該 iRNA 之表現的一種或多種載體給藥而間接實施。此等選擇於下文中進一步檢討。

【0499】 通常，遞送核酸分子之任意方法(體外或體內)可適用於與本發明之 iRNA 合用(參見，例如，Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 及 WO94/02595，其藉由引用而以其整體併入本文)。對於體內遞送，為了遞送 iRNA 分子而慮及之因素包括，舉例而言，所遞送至分子的生物學安定性、非特異性效應之預防、及所遞送之分子在標靶組織內之蓄積。RNA 干擾亦業經顯示藉由直接注射進行之局部遞送的成功(Dorn, G., *et al.*(2004) *Nucleic Acids* 32:e49；Tan, PH.,*et al* (2005)

*Gene Ther.*12:59-66；Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.*3:18；Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528；Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 101:17270-17275；Akaneya,Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.*93:594-602)。對 RNA 或藥學載劑之修飾亦可允許該 iRNA 以標靶組織為靶向且避免非所欲之脫靶效應。iRNA 分子可藉由化學接合至親脂性基團如膽固醇而修飾，以提升細胞攝取且防止降解。舉例而言，將被接合至親脂性膽固醇部分之對抗 ApoB 的 iRNA 係經全身注射至小鼠體內，導致肝臟及空腸兩處之 apoB mRNA 的敲除(Soutschek, J. *et al.*, (2004) *Nature* 432:173-178)。

【0500】 於作為另一種選擇之態樣中，該 iRNA 可使用藥物遞送系統如奈米顆粒、樹枝狀聚合物、聚合物、脂質體、或陽離子遞送系統進行遞送。荷正電之陽離子遞送系統係促進 iRNA 分子(荷負電)之結合，亦提升在荷負電之細胞膜處的相互作用，以允許該細胞對 iRNA 之有效攝取。陽離子脂質、樹枝狀聚合物或聚合物可或結合至 iRNA 或被誘導以形成包含 iRNA 之泡囊或微胞(參見，例如，Kim SH. *et al.*, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116)。媒介物或微胞之形成進一步防止當全身給藥時該 iRNA 之降解。製作及給藥陽離子-iRNA 錯合物之方法完全處於該領域熟練人士之能力範圍內(參見，例如，Sorensen, DR., *et al.* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766；Verma, UN. *et al.*, (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300；Arnold, AS *et al.* (2007) *J. Hypertens. 25:197-205*，其皆藉由引用而整體併入本文)。可用於 iRNA 之系統性遞送的藥物遞送系統之一些非限制性示例包括 DOTAP(Sorensen, DR., *et al* (2003)，同上；

Verma, UN. *et al.*, (2003)，同上)、「固體核酸脂質顆粒」(Zimmermann, TS. *et al.*, (2006) *Nature* 441:111-114)、心磷脂(Chien, PY. *et al.*, (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328；Pal, A. *et al.*, (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091)、聚乙亞胺(Bonnet ME. *et al.*, (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 電子優先發佈；Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)、Arg-Gly-Asp (RGD)肽(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487)及聚醯胺基胺(Tomalia, DA. *et al.*, (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67；Yoo, H. *et al.*, (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804)。於一些態樣中，iRNA 與環糊精形成用於全身給藥之錯合物。給藥之方法及 iRNA 與環糊精之醫藥組成物可見於美國專利第 7,427,605 號，其藉由引用而以其整體併入本文。

A. 編碼本發明之 iRNA 的載體

【0501】 靶向黃嘌呤脫氫酶基因之 iRNA 可從插入 DNA 或 RNA 載體之轉錄單元表現(參見，例如，Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10；Skillern, A., *et al.*, 國際 PCT 公佈第 WO 00/22113 號；Conrad, 國際 PCT 公佈第 WO 00/22114 號；以及 Conrad, 美國專利第 6,054,299 號)。表現可係瞬時者(幾小時至幾週之量級)或持續者(幾週至幾個月或更久)，取決於所使用之具體構造及標靶組織或細胞類型。此等基因轉殖可作為線性構造、環狀質體、或病毒載體而引入，其可係整合載體或非整合載體。基因轉殖亦可構造為允許其被作為粒線體外質體而被繼承(Gassmann, *et al.*, (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:1292)。

【0502】 可與本文所述方法及組成物合用之病毒載體系統係包括但不限於，(a) 腺病毒載體；(b) 逆轉錄病毒載體，包括但不限於慢病毒載體、

莫洛尼鼠白血病病毒等；(c) 腺相關病毒載體；(d) 單純皰疹病毒載體；(e) Sv40 載體；(f) 多瘤病毒載體；(g) 乳頭狀瘤病毒載體；(h) 小核糖核酸病毒載體；(i) 痘病毒載體，如天花如牛痘病毒載體，或禽痘如金絲雀痘或雞痘病毒載體；以及(j) 幫手依賴性或裸線病毒載體。複製缺陷病毒亦可係優勢者。不同之載體將變為或不變為併入該細胞之基因組內。若必要，該等構造可包括用於轉染之病毒序列。或者，該構造可併入能進行附加型複製(episomal replication)之載體如 EPV 載體及 EBV 載體內。用於 iRNA 之重組表現之構造通常將會需要調節元素，如啟動子、增強子等，以確保該 iRNA 在標靶細胞內之表現。對於載體及構造所慮及之其他方面係該領域中已知者。

V. 本發明之醫藥組成物

【0503】 本發明亦包括包括本發明之 iRNA 的醫藥組成物及製劑。於一態樣中，本文提供含有如本文所揭示之 iRNA 以及藥學可接受之載劑的醫藥組成物。含有 iRNA 之醫藥組成物可用於預防或治療黃嘌呤脫氫酶相關疾患。此等醫藥組成物係基於遞送模式而配製。一個示例係將組成物配製為用於經由腸胃外遞送之系統性給藥，例如，藉由皮下(subQ)遞送、肌肉內(IM)遞送或靜脈內(IV)遞送。本發明之醫藥組成物可以足以抑制黃嘌呤脫氫酶基因表現之劑量給藥。

【0504】 於一些態樣中，本發明之醫藥組成物係無菌者。於另一態樣中，本發明之醫藥組成物係無熱原者。

【0505】 本發明之醫藥組成物可以足以抑制黃嘌呤脫氫酶基因表現之劑量給藥。通常，本發明之 iRNA 的適當劑量將係約 0.001 至約 200.0 毫

克每公斤接受者體重每天的範圍內，通常係約 1 至 50 每公斤體重每天的範圍內。典型地，本發明之 iRNA 的適宜劑量將係約 0.1 mg/kg 至約 5.0 mg/kg 或約 0.3 mg/kg 至約 3.0 mg/kg 之範圍。重複劑量方案可包括規則地給藥治療量之 iRNA，諸如每個月一次，每 3 至 6 個月一次，或每年一次。於某些態樣中，iRNA 係大約每個月給藥一次至大約每六個月給藥一次。

【0506】 於初始之治療方案後，該治療之實施頻次可降低。治療之持續時間可基於疾病之嚴重程度而確定。

【0507】 於其他態樣中，單一劑量之醫藥組成物可係長期持續者，使得劑量係以不超過 1、2、3 或 4 個月之間隔給藥。於本發明之一些態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每個月給藥一次。於本發明之其他態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每個季度(亦即，約每三個月)給藥一次。於本發明之其他態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每年給藥兩次(亦即，約每六個月給藥一次)。

【0508】 所屬技術領域中具有通常知識者應知悉，某些因素可影響有效治療受試者所需之劑量及時機，該等因素包括但不限於受試者體內存在之突變、先前之治療、受試者之一般健康情況或年齡、以及存在之其他疾病。此外，使用適宜的預防或治療有效量之組成物治療受試者可包括單一治療或一系列治療。

【0509】 iRNA 可以靶向具體組織(例如，肝細胞)之方式遞送。

【0510】 本發明之醫藥組成物係包括但不限於，溶液、乳液、及含脂質體之製劑。此等組成物可從多種組分生成，該等組分包括但不限於，預成形之液體、自乳化之固體及自乳化之半固體。製劑包括彼等靶向肝臟者。

【0511】 可便利地以單位劑型存在的本發明之醫藥製劑，可根據醫藥工業中習知之傳統技術製備之。此類技術包括將活性成分與醫藥載劑或賦形劑帶至聯合之步驟。通常，藉由將活性成分與液體載劑均勻且緊密地帶至聯合而製備製劑。

A. 其他製劑

i. 乳液

【0512】 本發明之組成物可製備且配製為乳液。乳液係一種液體以直徑通常超過 0.1 μm 之液滴形式分散於另一種液體中之典型非均質系統(參見，例如，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, 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)。乳液通常包含彼此緊密混合及分散之兩個不互混液體相之雙相系統。通常，乳液可係油包水(w/o)類或水包油(o/w)類。當水性相經精細切分為小液滴並分散於整塊油性相中時，所得組成物稱為油包水(w/o)乳液。或者，當油性相經精細切分為小液滴並分散於整塊水性相中時，所得

組成物稱為水包油(o/w)乳液。乳液除了含有分散相及可作為水性相、油性相存在於溶液中或本身作為單獨一相的活性藥物之外，亦可含有額外之組分。如需要，醫藥賦形劑如乳化劑、安定劑、染料及抗氧化劑亦可存在於乳液中。醫藥乳液亦可係由超過兩相構成之多乳液，舉例而言，油包水包油(o/w/o)乳液及水包油包水(w/o/w)乳液。此類復配製劑往往提供簡單雙相乳液所不具有之某些優點。其中 o/w 乳液之個體油滴將小水滴容納在內之多乳液係構建 w/o/w 乳液。同樣，油滴被容納於安定存在於油性連續相中之水球內的系統，係提供 o/w/o 乳液。

【0513】 乳液之特徵在於熱力學安定性小或沒有。一般情況下，乳液之分散相或不連續相良好地分散在外部相或連續相中，且透過乳化劑手段或形成黏度之手段維持其形式。其他安定化乳液之手段需要使用可併入乳液之任一相中的乳化劑。廣義，乳化劑可歸為四類：合成界面活性劑、天然界面活性劑、吸收基質、及精細分散之固體(參見，例如，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)。

【0514】 合成界面活性劑，亦稱為表面活性劑，業經廣泛用於乳液製劑中且業經在文獻中回顧(參見，例如，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；

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)。界面活性劑典型係兩性者且包含親水性部分及疏水性部分。界面活性劑之親水性與疏水性之比率業經定義為親水/親脂平衡(HLB)，且係在製劑之製備中歸類及選擇界面活性劑之有價值的工具。基於其親水性基團之天性，界面活性劑可歸為不同之類別：非離子性、陰離子性、陽離子性及兩性(參見，例如，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；Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第 1 卷，第 285 頁)。

【0515】大量非乳化材料亦包括於乳液製劑中，且對乳液之特性有所貢獻。此等包括脂肪、油類、蠟、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、保濕劑親水性膠體、防腐劑及抗氧化劑(Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第 1 卷，第 335 頁；Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第 1 卷，第 199 頁)。

【0516】乳液製劑經由護膚途徑、口服途徑及腸胃外途徑之應用及其製造方法業經在文獻中回顧(參見，例如，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)。

ii. 微乳液

【0517】於本發明之一個態樣中，iRNA 及核酸之組成物係配製為微乳液。微乳液可定義為水、油及兩性之系統，其係單一光學各向同性且熱力學安定之溶液(參見，例如，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；Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245)。典型地，微乳液係藉由下述製備之系統，首先，將油分散於界面活性劑水溶液中，隨和加入足量之第四成分，通常係中等鏈長之醇，以形成透明之系統。因此，微乳液亦業經揭示為兩種不互混液體的熱力學安定、各向同性之澄清分散液，該兩種液體藉由表面活性分子之界面膜予以安定化(Leung and Shah，在：Controlled Release of Drugs：Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York，第 185-215 頁)。

iii. 微粒

【0518】本發明之 iRNA 可併入顆粒例如微粒中。微粒可藉由噴霧乾燥生產，但亦可藉由其他方法生產，該等其他方法包括凍乾、蒸發、流動床乾燥、真空乾燥、或此等技術之組合。

iv. 滲透增強劑

【0519】 於一個態樣中，本發明係採用多種滲透增強劑以實現核酸尤其是 iRNA 至動物皮膚之有效輸送。大多數藥物以經離子化及未經離子化兩種形式存在於溶液中。惟，一般僅脂溶性或親脂性藥物輕易地跨越細胞膜。業經發現，如果待被跨越之細胞膜經滲透增強劑處理，則即便是非親脂性藥物仍能夠跨越該細胞膜。滲透增強劑除了有助於非親脂性藥物跨越細胞膜之擴散之外，亦提升親水性藥物之滲透能力。

【0520】 滲透增強劑可分類為屬於下述五大類之一：亦即，界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽、螯合劑、及非螯合非界面活性劑(參見，例如，Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92)。上文述及之類別的滲透增強劑各自及其在醫藥組成物之製造及藥劑之遞送中的用途係本領域中習知者。

v. 賦形劑

【0521】 與載劑化合物相比，「藥物載劑」或「賦形劑」係藥學可接受之溶劑、懸浮劑或其他用於將一種或多種核酸遞送至動物之藥學惰性媒介物。賦形劑可係液體或固體，且當與核酸及給定醫藥組成物之其他組分合併時，基於所考慮之計劃給藥模式而選擇，以提供所欲之體積、一致性等。此類劑係本領域中習知者。

vi. 其他組分

【0522】 本發明之組成物可額外地含有常見於醫藥組成物中之其他輔助組分，用量為它們在該領域中常用的量級。因此，舉例而言，該等組

成物可含有額外、可相容、藥學活性之材料如，舉例而言，止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或抗炎劑，或可含有可用於物理上配製多種類型之本發明之組成物的材料如染料、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、增稠劑及安定劑。惟，當加入此類材料時，此類材料應不過度干擾本發明之組成物之組分的生物活性。該製劑可經無菌化，且(若需要)與不與該製劑之核酸進行有害反應的佐劑如潤滑劑、防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、香味劑或芳香物質等混合。

【0523】 水性懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，該物質包括，舉例而言，羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。懸浮液亦可含有安定劑。

【0524】 於一些態樣中，本發明提出之醫藥組成物係包括(a) 一種或多種 iRNA 及(b) 一種或多種劑，其係藉由非 iRNA 機制而發揮功能且係有用於治療黃嘌呤脫氫酶相關疾患。

【0525】 此類化合物之毒性及預防功效可藉由標準藥學過程在細胞培養物或實驗動物中測定，例如測定 LD_{50}(將群體之 50%致死之劑量)及 ED_{50}(對群體之 50%預防有效之劑量)。毒性與治療功效間之劑量比率係治療係數，且其可表現為 LD_{50}/ED_{50} 之比率。顯現高治療係數之化合物係較佳者。

【0526】 從細胞培養檢定及動物研究中獲得之資料可用於配製在人體內使用之劑量範圍。本發明中本文提出之組成物的劑量通常處於包括 ED50，諸如 ED80 或 ED90 在內之具低毒性或無毒性之循環濃度範圍。劑量可依據所採用之劑型及所使用之給藥途徑而在此範圍內變動。對於在本發明提出之方法中使用的任意化合物，最初可從細胞培養物檢定中構建預

防有效之劑量。劑量可在動物模型中配製為達成該化合物或(當適宜時)標靶序列之多肽產物的循環血漿濃度範圍(例如，達成多肽之降低之濃度)，該範圍包括如在細胞培養物中測定之 IC_{50}(亦即，達成對症候之半最大抑制時該測試化合物之濃度)或更高量級之抑制。此訊息可用來更準確地確定可用於人體之劑量。舉例而言，可藉由高效液相色層分析術量測血漿中之量級。

【0527】 除了如上文檢討之給藥之外，本發明提出之 iRNA 亦可與其他已知之用於預防或治療黃嘌呤脫氫酶相關疾患中的劑合用。在任何情況下，主治醫生皆可基於該領域中已知或本文所述之標準功效測量方法觀察至結果而確定 iRNA 給藥的量及時機。

VI. 抑制黃嘌呤脫氫酶表現之方法

【0528】 本發明亦提供抑制 XDH 基因在細胞內之表現的方法。該方法包括令細胞與其量足以抑制該細胞內 XDH 之表現的 RNAi 劑例如雙股 RNA 劑接觸，從而抑制該細胞內 XDH 之表現。

【0529】 細胞與 iRNA 例如雙股 RNA 劑之接觸可於體外或體內進行。令細胞與 iRNA 於體內接觸包括令受試者例如人類受試者體內之細胞或細胞群組與 iRNA 接觸。體外接觸細胞之方法與體內接觸細胞之方法的組合亦係可能者。與細胞揭示可係直接或間接者，如上文檢討。此外，與細胞之接觸可經由靶向配位子施行，該配位子包括本文所揭示或該領域中已知之任意配位子。於一些態樣中，靶向配位子係碳水化合物部分，例如 GalNAc 配位子，或將 RNAi 劑引導至感興趣之位點的任意其他配位子。

【0530】 如本文中所用，術語「抑制(inhibiting)」與「減輕(reducing)」、「緘默化(silencing)」、「下調(downregulating)」、「阻抑(suppressing)」及其他類似術語可互換使用，且包括任意量級之抑制。

【0531】 如本文中所用，短語「抑制脂黃嘌呤脫氫酶之表現」旨在指稱抑制任意黃嘌呤脫氫酶基因(例如，小鼠黃嘌呤脫氫酶基因、大鼠黃嘌呤脫氫酶基因、猴黃嘌呤脫氫酶基因、或人黃嘌呤脫氫酶基因)以及編碼黃嘌呤脫氫酶基因之變體或突變體的表現。因此，於經基因操縱之細胞、細胞群組或生物體之語境中，黃嘌呤脫氫酶基因可係野生型黃嘌呤脫氫酶基因、突變黃嘌呤脫氫酶基因或基因轉殖黃嘌呤脫氫酶基因。

【0532】 「抑制黃嘌呤脫氫酶基因之表現」包括對黃嘌呤脫氫酶之任意量級之抑制，如對黃嘌呤脫氫酶基因之表現的至少部分的阻抑，例如至少 20%之抑制。黃嘌呤脫氫酶基因之表現可基於與黃嘌呤脫氫酶基因表現相關之任意變量之量級例如黃嘌呤脫氫酶 mRNA 量級或黃嘌呤脫氫酶蛋白質量級或例如血清尿酸量級或量級之改變而評估。抑制可藉由此等變量之一者或多者之絕對量級或與對照量級相比之相對量級的下降而評估。這一量級可於個體細胞或細胞群組中評估之，該細胞或細胞群組包括，例如，源自受試者之樣本。應理解，黃嘌呤脫氫酶主要在肝臟內表達，並且存在於循環中。

【0533】 抑制可藉由與黃嘌呤脫氫酶表現相關之一個或多個變項之絕對或相對量級與對照量級相比的下降而評估。對照量級可係該領域中使用之任意類型之對照量級，如投藥前之基線量級，或自未治療或經對照物

(例如，僅含緩衝劑之對照物或非活性劑之對照物)治療之類似受試者、細胞或樣本測得之量級。

【0534】 於本發明之方法的一些態樣中，黃嘌呤脫氫酶基因之表現被抑制至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%，或被抑制到低於該檢定之偵檢量級。於一些態樣中，黃嘌呤脫氫酶基因之表現被抑制至少 70%。復應理解，抑制某些組織例如膽囊中之黃嘌呤脫氫酶表現而不顯著抑制其在其他組織例如腦中之抑制可能係所欲者。於一些態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用 10 nM siRNA 濃度於適宜物種匹配細胞系中測定表現量級。

【0535】 於某些態樣中，體內表現之抑制係藉由敲除表現人類基因之內齒動物(例如，表現人類標靶基因(亦即，黃嘌呤脫氫酶)之經 AAV 轉染之小鼠)體內之人類基因而測定，例如，當在 RNA 表現之最低點給藥 3 mg/kg 之單一劑量時。模型動物系統中外源性基因表現之敲除亦可例如在 RNA 表現之最低點給藥 3 mg/kg 之單一劑量之後測定。當人類假基因之核酸序列與模型動物基因足夠接近而使得人類 iRNA 提供模型動物基因之有效敲除時，此類系統係可用者。肝臟中之 RNA 表現係使用實施例 2 中提供之 PCR 方法測定。

【0536】 黃嘌呤脫氫酶基因表現之抑制可藉由第一細胞或細胞群組(此類細胞可存在於來如來源於受試者之樣本中)所表現之 mRNA 量相對於實質上與第一細胞或細胞群組相同但未經如是處理之第二細胞或細胞群組(未經 iRNA 處理或未經靶向感興趣基因之 iRNA 處理的對照細胞)減低而體現，於該細胞或細胞群組中，黃嘌呤脫氫酶基因被抄錄並且業經處理(例

如，藉由令該一個或多個細胞與本發明之 iRNA 接觸，或藉由將本發明之 iRNA 給藥至其體內存在或曾經存在該細胞之受試者)，使得黃嘌呤脫氫酶基因被抑制。於一些態樣中，藉由 P 實施例 2 中提供之方法，使用例如 10 nM siRNA 濃度，於物種匹配細胞係中評估該抑制，並使用下述公式將經處理之細胞內的 mRNA 量級表示為相對於對照細胞中 mRNA 量級的百分比：

$$\frac{(\text{對照細胞中的 mRNA}) - (\text{經治療細胞中的 mRNA})}{(\text{對照細胞中的 mRNA})} \cdot 100\%$$

【0537】 於其他態樣中，黃嘌呤脫氫酶基因表現之抑制可從功能上與黃嘌呤脫氫酶基因表現例如來自受試者之血液或血清中黃嘌呤脫氫酶蛋白質量級關聯之參數的減低角度進行評估。黃嘌呤脫氫酶基因緘默化可於與表現構造物同源或異源的表現黃嘌呤脫氫酶之任意細胞內測定，並且藉由該技藝中已知之任意檢定測定。

【0538】 黃嘌呤脫氫酶蛋白表現之抑制可藉由受試者樣本中細胞或細胞群組所表現之黃嘌呤脫氫酶蛋白量級(例如，於源自受試者之血液樣本中的蛋白質量級)之減低而體現。如所述，對於 mRNA 阻抑之評估，經處理之細胞或細胞群組中蛋白質表現量級之抑制可類似地表現為相對於對照細胞或細胞群組中蛋白質量級的百分比，或受試者樣本例如源自該受試者之血液或血清中蛋白質量級的改變。

【0539】 可用來評估黃嘌呤脫氫酶基因表現之抑制的對照細胞、細胞群組或受試者樣本包括尚未與本發明之 RNAi 劑接觸的細胞、細胞群組或

受試者樣本。舉例而言，對照細胞、細胞群組或受試者樣本可源自使用RNAi劑治療受試者之前的個體受試者(例如，人類或動物受試者)或源自經適宜匹配之群體對照。

【0540】細胞或細胞群體所表現之黃嘌呤脫氫酶 mRNA 量級可使用該領域中已知用於評估 mRNA 表現之任意方法測定。於一個態樣中，樣本中之黃嘌呤脫氫酶表現量級可藉由偵檢經轉錄之聚核苷酸或其蛋白質例如黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 而測定。可使用 RNA 抽取技術，包括例如使用酸酚/異硫氰酸胍抽取(RNAzol B；Biogenesis)、RNeasy™ RNA 製備套組(Qiagen®)或 PAXgene™(PreAnalytix™，Switzerland)，從細胞中抽取RNA。採用核糖核酸雜交之典型檢定型式包括核連綴檢定、RT-PCR、RNase保護檢定、北方印漬術、原位雜交及微陣列分析。

【0541】於一些態樣中，使用核酸探針確定黃嘌呤脫氫酶之表現量級。如本文所用，術語「探針」指稱能夠選擇性地結合至特異性黃嘌呤脫氫酶的任意分子。探針可由該領域熟練人士合成，或來源於適宜之生物學製劑。探針可特異性地設計為被標記。可用作探針之分子的示例包括但不限於 RNA、DNA、蛋白質、抗體及有機分子。

【0542】單離之 mRNA 可用於雜交或擴增檢定中，該檢定包括但不限於，南方或北方印漬分析、聚合酶連鎖反應(PCR)分析及探針陣列。一種用於測定 mRNA 量級之方法包括令單離之 mRNA 與可雜交至黃嘌呤脫氫酶 mRNA 之核酸分子(探針)接觸。於一態樣中，例如，藉由令單離之 mRNA 於瓊脂糖凝膠電泳並將 mRNA 從該凝膠轉移至膜諸如硝基纖維素膜上，從而將 mRNA 固定於固體表面上並令其與探針接觸。於備選之態樣中，例如，

於 Affymetrix®基因晶片陣列中，將探針固定於固體表面上並令 mRNA 與該探針接觸。熟練人士可輕易地調整已知之 mRNA 偵檢方法以用於測定黃嘌呤脫氫酶 mRNA 之量級。

【0543】 用於測定樣本中黃嘌呤脫氫酶表現量級之方法包括例如樣本中之 mRNA 的核酸擴增或逆轉錄(以製備 cDNA)之製程，該製程係例如藉由 RT-PCR(Mullis 於 1987 年於美國專利 4,683,202 中詳述之實驗性態樣)、連接酶連鎖反應(Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193)、自我持續之序列複製(Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177)、Q-β 複製酶(Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197)、滾環式複製(Lizardi *et al.*, US Patent No. 5,854,033)或任意其他核酸擴增方法進行，之後使用所屬技術領域具有通常知識者習知之技術偵檢所擴增之分子。如果核酸分子以非常低之數量存在，則此等偵檢方法尤其有用於偵檢此類分子。於本發明之具體方面中，XDH 表現之量級係藉由定量螢光 RT-PCR(亦即，TaqMan™ 系統)測定。於一些態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用例如 10 nM siRNA 濃度於物種匹配細胞系中測定表現量級。

【0544】 可使用膜印漬(諸如雜交分析中所用者，諸如北方印漬、南方印漬、點等)或微孔、樣本管、凝膠、珠或纖維(或包含經結合之核酸的任意固體支撐物)監測黃嘌呤脫氫酶 mRNA 之表現量級。參見，美國專利第 5,770,722 號、第 5,874,219 號、第 5,744,305 號、第 5,677,195 號及第

5,445,934 號，該等專利藉由引用併入本文。黃嘌呤脫氫酶表現量級之測定亦可包含包含處於溶液中之核酸探針。

【0545】 於一些態樣中，使用分支 DNA (bDNA) 檢定或實時 PCR (qPCR)評估 mRNA 表現之量級。此等方法之用途揭示且例示於本文之實施例中。於一些態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用 10 nM siRNA 濃度於物種匹配細胞系中測定表現量級。

【0546】 XDH 蛋白表現之量級可使用該領域中已知用於量測蛋白質量級之任意方法測定。此類方法包括，例如，電泳、毛細管電泳、高效液相層析術(HPLC)、薄層層析術(TLC)、超擴散層析術、流體或凝膠沈澱素反應、吸收光譜、比色檢定、分光光度檢定、流式細胞術、免疫擴散(單或雙)、免疫電泳、西方印漬法、放射免疫檢定(RIA)、酵素免疫吸附分析(ELISA)、免疫螢光檢定、電化學發光檢定等。

【0547】 於一些態樣中，本發明之方法的效力藉由 XDH mRNA 或蛋白質量級之降低(例如，於肝臟活檢樣本中)評估。

【0548】 於本發明之方法的一些態樣中，將 iRNA 給藥至受試者，使得 iRNA 被遞送至該受試者體內之具體位點。黃嘌呤脫氫酶表現之抑制可使用來源於來自該受試者特定位點(例如，肝臟或血液)之體液或組織的樣本中黃嘌呤脫氫酶 mRNA 或黃嘌呤脫氫酶蛋白質之量級或量級改變的量測值進行評估。

【0549】 如本文中所用，術語偵檢或確定分析質之量級係理解為意指執行該等步驟以確定材料例如蛋白質、RNA 是否存在。如本文中所用，偵檢或確定方法包括偵檢或確定低於所使用方法之偵檢量級的分析質量級。

VII. 本發明之預防及治療方法

【0550】 本發明亦提供使用本發明之 iRNA 或含有本發明之 iRNA 的組成物來抑制黃嘌呤脫氫酶表現，從而預防或治療黃嘌呤脫氫酶相關疾患(例如，高尿酸血症、痛風、NAFLD、NASH、代謝症候群、胰島素抗性、心血管病、高血壓、第 2 型糖尿病以及與氧化應激例如低級別炎症相關之病症)的方法。

【0551】 於一個態樣中，黃嘌呤脫氫酶相關疾病係高尿酸血症。

【0552】 於另一態樣中，黃嘌呤脫氫酶相關疾病係痛風。

【0553】 於本發明之方法中，細胞可在體內或體外與 siRNA 接觸，亦即，細胞可處於受試者體內。

【0554】 適用於使用本發明之方法處理的細胞可係任何表現黃嘌呤脫氫酶基因之細胞，例如，肝細胞、腦細胞、膽囊細胞、心細胞或腎細胞。於一些態樣中，細胞係肝細胞。適用於在本發明之方法中使用的細胞可係哺乳動物細胞，例如，靈長動物細胞(諸如人類細胞，包括嵌合非人動物內之人類細胞，或非人類靈長動物細胞例如猴細胞或黑猩猩細胞)或非靈長動物細胞。於某些態樣中，該細胞係人類細胞，例如人類肝細胞。於本發明之方法中，細胞中之黃嘌呤脫氫酶表現被抑制至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%，或被抑制到低於該檢定之偵檢量級。

【0555】 本發明之體內方法可包括對受試者給藥含有 iRNA 之組成物，其中該 iRNA 係包括與待給藥該 RNAi 劑之哺乳動物的黃嘌呤脫氫酶基因之 RNA 轉錄本之至少一部分互補的核苷酸序列。該組成物可藉由該領域中已知之任意手段給藥，該手段包括但不限於，口服、腹膜內或腸胃

外途徑，包括顱內(例如，腦室內、腦實質內及鞘內)、靜脈內、肌肉內、皮下、透皮、氣管(氣溶膠)、鼻內、直腸內及外用(包括頰腔及舌下)給藥。於某些態樣中，該組成物係藉由靜脈內輸液或注射而給藥。於某些態樣中，該組成物係藉由皮下注射而給藥。於某些態樣中，該組成物係藉由肌肉內注射而給藥。

【0556】 於一些態樣中，該給藥係經由積存注射進行。積存注射可在延長之時間段內以一致之途徑釋放 iRNA。因此，積存注射可減低獲得所欲效果例如所欲之 XDH 抑制或治療性或預防性效果所需之給藥頻次。積存注射亦可提供更為一致之血清濃度。積存注射可包括皮下注射或肌肉注射。於一些態樣中，積存注射係皮下注射。

【0557】 於一些態樣中，該給藥係經由幫浦進行。該幫浦可係外部幫浦或經外科手術植入之幫浦。於另一態樣中，該幫浦係經皮下植入之滲透幫浦。於其他態樣中，該幫浦係輸液幫浦。輸液幫浦可用於靜脈內、皮下、動脈內或硬膜內輸液。於一些態樣中，該輸液幫浦係皮下輸液幫浦。於其他態樣中，該幫浦係經外科手術植入之將 iRNA 輸送至肝臟的幫浦。

【0558】 可基於局部治療或系統性治療是否係所欲者並基於待治療之面積而選擇給藥模式。可選擇給藥之途徑及位點以增強靶向性。

【0559】 一方面，本發明亦提供抑制黃嘌呤脫氫酶基因在哺乳動物體內之表現的方法。該方法包括向哺乳動物給藥包含靶向哺乳動物細胞內黃嘌呤脫氫酶基因之 dsRNA 的組成物，並將該哺乳動物維持足以獲得黃嘌呤脫氫酶基因之 mRNA 轉錄本退化的時間，從而抑制該黃嘌呤脫氫酶基因在細胞中的表現。基因表現之減低可藉由該領域中已知之任意方法及藉由

本文中例如實施例 2 中揭示之方法例如 qRT-PCR 評估。蛋白質生產之減低可藉由該領域中已知之任意方法例如 ELISA 評估。於某些態樣中，穿刺肝臟活檢樣本用作組織材料來監測黃嘌呤脫氫酶基因或蛋白質表現之減低。於其他態樣中，血液樣本用作受試者樣本來監測黃嘌呤脫氫酶蛋白質表現之減低。

【0560】 本發明復提供治療有此需要之受試者的方法，例如，被診斷患有黃嘌呤脫氫酶相關疾患諸如高尿酸血症、痛風、NAFLD、NASH、代謝症候群、胰島素抗性、心血管病、高血壓、第 2 型糖尿病以及與氧化應激例如低級別炎症相關之病症的受試者。

【0561】 本發明復提供預防有此需要之受試者的方法。本發明之治療方法包括向受試者(例如，將會受益於黃嘌呤脫氫酶表現減低之受試者)給藥本發明之 iRNA，係給藥預防有效量之靶向黃嘌呤脫氫酶基因之 iRNA 或給藥包含靶向黃嘌呤脫氫酶基因之 iRNA 的組成物。

【0562】 於一個態樣中，黃嘌呤脫氫酶相關疾病係高尿酸血症。

【0563】 於另一態樣中，黃嘌呤脫氫酶相關疾病係痛風。

【0564】 本發明之 iRNA 可作為「自由 iRNA」給藥。自由 iRNA 係於醫藥組成物之不存在下給藥。裸 iRNA 可處於合適之緩衝溶液中。緩衝溶液可包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任意組合。於一個態樣中，緩衝溶液係磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。含有 iRNA 之緩衝溶液之 pH 及滲透壓可經調節，使得其係適用於給藥至受試者。

【0565】 或者，本發明之 iRNA 可作為醫藥組成物給藥，例如作為 dsRNA 脂質體製劑給藥。

【0566】將會受益於黃嘌呤脫氫酶基因表現之抑制的受試者係易患或被診斷患有 XDH 相關疾患例如高尿酸血症或痛風之受試者。

【0567】於一個態樣中，該方法包括給藥本文提出之組成物，使得標靶黃嘌呤脫氫酶基因之表現得以降低，例如每劑量造成之降低約持續 1、2、3、4、5、6、1 至 6、1 至 3 或 3 至 6 個月。於某些態樣中，組成物係每 3 至 6 個月給藥一次。

【0568】於一些態樣中，可用於本文中提出之方法及組成物之 iRNA 特異性地靶向標靶黃嘌呤脫氫酶基因的 RNA(原代或經處理者)。使用 iRNA 抑制此等基因之表現的組成物及方法可如本文中所揭示者製備及實施。

【0569】根據本發明之方法給藥 iRNA 可導致對黃嘌呤脫氫酶相關疾患例如高尿酸血症及痛風之預防或治療。

【0570】受試者可經給藥治療量之 iRNA，諸如約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg。受試者可經給藥治療量之 iRNA，諸如約 5 mg/kg 至約 1000 mg/kg 作為固定劑量，不考慮體重。

【0571】於一些態樣中，該 iRNA 係經皮下給藥，亦即，藉由皮下注射給藥。一次或多次注射可用來將所欲之劑量的 iRNA 遞送至受試者。該注射可在一段時間內重複實施。

【0572】該給藥可定期重複實施。於某些態樣中，於初始之治療方案後，該治療之實施頻次可降低。重複劑量方案可包括規則地給藥治療量之 iRNA，如每個月一次至每年一次。於某些態樣中，iRNA 係約每個月給藥一次至每三個月給藥一次，或約每三個月給藥一次至約每六個月給藥一次。

【0573】本發明復提供使用本發明之 iRNA 劑及其醫藥組成物用於治療將會受益於減低或抑制 XDH 基因表現之受試者的方法及用途，該受試者係例如患有 XDH 相關疾病之受試者，該方法及用途係與其他藥品或其他治療方法合用，例如，與已知之藥品或已知之治療方法如彼等當下用於治療此等疾患者合用。示例性之藥物包括，例如，異嘌呤醇、氧嘌呤醇、丙磺舒、拉布立酶(Rasburicase)、非布司他、鎮痛劑或抗炎劑，例如，NSAIDS。

【0574】據此，於本發明之一些方面，包括本發明之單一 iRNA 劑之方法復包括向受試者給藥一種或多種附加治療劑。該 iRNA 劑及附加治療劑或治療可同時給藥或在同一組合中給藥，例如腸胃外給藥，或給附加治療劑可作為獨立組成物之一部分或在獨立之時間或藉由該領域中已知或本文中揭示之另一方法給藥。

【0575】於一個態樣中，iRNA 劑與異嘌呤醇聯合給藥。於一個態樣中，將 iRNA 劑給藥至患者，然後將附加治療劑給藥至患者(反之亦然)。於另一態樣中，iRNA 劑與附加治療劑同時給藥。

【0576】該 iRNA 劑及附加治療劑或治療可同時給藥或在同一組合中給藥，例如腸胃外給藥，或給附加治療劑可作為獨立組成物之一部分或在獨立之時間或藉由該領域中已知或本文中揭示之另一方法給藥。

VIII. 套組

【0577】於某些方面，本揭露提供包括合適容器之套組，該容器含有 siRNA 化合物例如雙股 siRNA 化合物或 ssiRNA 化合物(例如，前驅物，

例如，可加工為 ssiRNA 化合物之較大 siRNA 化合物，或編碼 siRNA 化合物之 DNA，例如，雙股 siRNA 化合物、或 ssiRNA 化合物或其前驅物)。

【0578】 此類套組包括一種或多種 dsRNA 劑及使用說明，例如，用於給藥預防或治療有效量之 dsRNA 劑的使用說明書。dsRNA 劑可處於小瓶內或預填充之注射器內。套組可視需要復包含用於給藥 dsRNA 劑之機構(例如，注射裝置，諸如預填充之注射器)或用於量測對 XDH 之抑制的機構(例如，用於量測對 XDH mRNA、XDH 蛋白質或 XDH 活性之抑制的機構)。此類用於量測對 XDH 之抑制的裝置可包含用於從受試者獲得樣本如血漿樣本的裝置。本發明之套組可視需要復包含用於確定治療有效量或預防有效量的裝置。

【0579】 於某些態樣中，藥物製劑之個體組分可提供於一個容器例如小瓶或預填充之注射器內。另選地，可能所欲者係將藥物製劑之組分單獨提供於兩個或更多個容器中，例如，一個用於 siRNA 化合物製備的容器以及至少另一個用於載劑化合物的容器。套組可包裝成多種不同組態，諸如一個盒子中之一個或多個容器。不同組分可組合，例如，根據套組提供之使用說明書組合。組分可根據本文所揭示之方法組合，例如以製備並給藥一種醫藥組成物。套組亦可包括遞送裝置。

【0580】 本發明藉由下述實施例進一步示例性說明，該等實施例不應視為限制性。本說明書通篇所引用之全部參考文獻、專利及公佈專利申請之整體內容以及非正式序列表及圖式藉由引用而併入本文。

實施例

實施例 1：iRNA 合成

試劑之來源

【0581】 若本文中未具體給出試劑之來源，則測量試劑可從任何分子生物學用試劑供應商以用於分子生物學應用之品質/純度標準獲得。

siRNA 設計

【0582】 使用定制之 R 及 Python 腳本設計靶向黃嘌呤脫氫酶(xDH)基因(人：NCBI refseqID NM_000379；NCBI GeneID:7498)的 siRNA。人 NM_000379 REFSEQ mRNA，版本 4，係具有 5715 個鹼基之長度。未修飾之 XDH 正義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 2 中。經修飾之 XDH 正義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 3 中。

【0583】 應理解，本申請通篇中，不具小數之雙螺旋名稱等同於具有小數之雙螺旋名稱，其僅引用雙螺旋之批號。例如，AD-959917 等同於 AD-959917.1。

siRNA 合成

【0584】 使用本領域中已知之常規方法合成 siRNA 並退火。

【0585】 簡言之，使用 Mermade 192 合成儀(BioAutomation)，於固體支撐物使用亞膦醯胺化學作用，以 1 μmol 規格合成 siRNA 序列。固體支撐物係負載有定制 GalNAc 配位子(3'-GalNAc 接合物)的受控之多孔玻璃(500-1000 Å)、通用固體支撐物(AM Chemicals)或感興趣之第一核苷酸。輔助合成試劑及標準 2-氰基乙基亞膦醯胺單體(2'-去氧-2'-氟、2'-O-甲基、RNA、DNA)係獲自 Thermo-Fisher (Milwaukee, WI)、Hongene (China)或 Chemgenes (Wilmington, MA, USA)。另外之亞膦醯胺單體係自供應商處購得、於現場製備、或使用來自各種 CMO 之定制合成獲得。亞膦醯胺以

100 mM 之濃度於乙腈或 9:1 乙腈：DMF 中製備，並使用 5-乙硫基-1H-四唑(ETT，於乙腈中之 0.25 M 溶液)偶聯，反應時間為 400 秒。亞膦醯胺鏈結 使用 3- ((二甲胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(DDTT，獲自 Chemgenes (Wilmington, MA, USA))之 100 mM 溶液於無水乙腈/吡啶(9：1 v/v)中生成。氧化時間係 5 分鐘。全部序列皆合成為最終去除 DMT(「DMT-off」)。

【0586】 一旦固相合成完成，即將固體支撐之寡核苷酸以 300 μL 之甲胺(40%水溶液)於室溫在 96 孔盤中處理大約 2 小時，以造成從固體支撐物裂解以及後續之全部另外之鹼不穩定保護基團的去除。對於含有經第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)基團保護之任意天然核糖核苷酸鏈結(2'-OH)的序列，係使用 TEA.3HF(三乙胺三氫氟酸鹽)執行去保護步驟。向每一種於甲胺水溶液中之寡核苷酸溶液中加入 200 μL 之二甲基亞碸(DMSO)及 300 μL TEA.3HF，並將該溶液於 60℃溫育大約 30 分鐘。溫育之後，令盤至室溫，藉由加入 1 mL 之 9：1 乙腈：乙醇或 1：1 乙醇：異丙醇而將粗製寡核苷酸沉澱。然後將盤於 4℃離心 45 分鐘，在多通道滴管之輔助下小心地傾倒上清液。將寡核苷酸球丸重新懸浮於 20 mM NaOAc 中，接著，於配備自動採樣器、UV 偵檢器、電導計及級分收集齊之 Agilent LC 系統上，使用 HiTrap 尺寸排阻管柱(5 mL，GE Healthcare)脫鹽。經脫鹽之樣本係收集於 96 孔盤中，然後藉由 LC-MS 及 UV 分光光度計分析以分別證實材料之身份並定量。

【0587】 於 Tecan 液體操作機器人上執行單一股之雙螺旋化。於 96 孔盤中，將正義及反義單一股以等莫耳比率於 1x PBS 中合併至 10 μM 之

最終濃度，將盤密封，於 100℃溫育 10 分鐘，之後令其在 2 至 3 小時之時間段內緩慢回至室溫。證實了每種雙螺旋之濃度及身份，然後將其用於體外篩查檢定中。

實施例 2：體外篩查方法

細胞培養及自由攝取實驗

【0588】 在轉染之前短於 1 小時內新鮮單離原代小鼠肝細胞(PMH)或原代人肝細胞(PHH)，並令其在原代肝細胞培養基中生長。

【0589】 自由攝取實驗藉由以每孔 2.5 μl 的 siRNA 雙螺旋於 PBS 中之溶液添加到 96 孔盤中執行。然後將含有約 1.5 x 10^4 PMH 或 PHH 之完全生長培養基(47.5 μl)添加到 siRNA 中。在 RNA 及 RT-qPCR 純化之前，將細胞溫育 48 小時，單劑量實驗於 PHH 中係以 500nM、100 nM、10 nM 及/或 0.1 nM 於 PHH 中施行，而於 PMH 中係以 500nM、100 nM、nM 及 1 nM 最終雙螺旋濃度施行。

【0590】 總 RNA 單離使用 DYNABEAD 執行。簡而言，於每一孔中，將細胞於含有 3 μL 珠的 10 μl 之裂解/結合緩衝液中裂解，並於靜電振盪器上混合 10 分鐘。使用磁性盤支撐物，於 Biotek EL406 上自動執行洗滌步驟。珠於緩衝液 A 中洗滌(在 3 μL 中)一次，在緩衝液 B 中洗滌一次，並且在緩衝液 E 中洗滌兩次，每兩次洗滌之間執行抽吸步驟。最後一次抽吸之後，將完整的 12μL RT 混合物添加到每一孔中，如下所揭示。

【0591】 對於 cDNA 合成，於每一反應中，將 1.5μl 10X 緩衝液、0.6 μl 10X dNTP、1.5 μl 隨機引子、0.75 μl 逆轉錄酶、0.75 μl RNase 抑制劑

及 9.9 μ之 H_2O 的預混液添加到每孔中。將盤密封，於靜電振盪器上攪動 10 分鐘，隨後於 37℃溫育 2 小時。此後，將盤於 80℃攪動 8 分鐘。

【0592】對於 RT-qPCR，於 384 孔盤(Roche 目錄號 04887301001)之每孔中，將 2 微升(μl)之 cDNA 加入含有 0.5μl 人 GAPDH TaqMan 探針(4326317E)、0.5μl 人 APOC3、2μl 無核酸酶水及 5μl Lightcycler 480 探針預混液(Roche 目錄號 04887301001)的預混液中。實時 PCR 係於 LightCycler480 實時 PCR 系統(Roche)中進行。

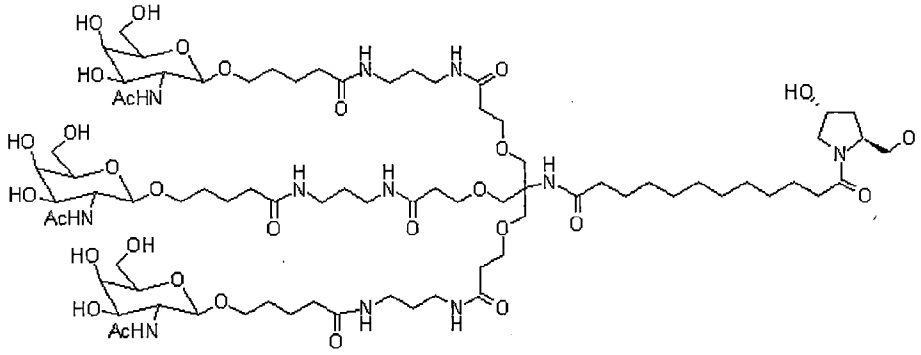
【0593】為了計算相對倍數改變，使用 ΔΔCt 方法分析資料並將該資料標準化至使用以 10nM AD-1955 轉染或模擬轉染之細胞實施的檢定。使用以 XLFit 進行之 4 參數擬合模型計算 IC_{50}，並標準化至以 AD-1955 轉染或模擬轉染之細胞 AD-1955 之正義及反義序列為：正義 cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO：21)及反義 UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO：22)。

【0594】表 2 及 3 中列述之 dsRNA 劑在 PHH 中的自由攝取實驗結果係顯示於表 4 中，而表 2 及 3 中列述之 dsRNA 劑在 PMH 中的自由攝取實驗結果係顯示於表 5 中.

【0595】**表 1**.核苷酸序列呈現中使用之核苷酸單體的縮寫。應理解，當此等單體存在於寡核苷酸中，其係藉由 5'-3'-磷酸二酯鍵而相互鏈結；並且應理解，當核苷酸含有 2'-氟修飾時，則該氟替換位於其母體核苷酸中該位置處之羥基(亦即，其係 2'-去氧-2'-氟核苷酸)。

縮寫	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸酯

縮寫	核苷酸
Ab	beta-L-腺苷-3`-磷酸酯
Abs	beta-L-腺苷-3`-硫代磷酸酯
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸酯
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
As	腺苷-3'-硫代磷酸酯
C	胞苷-3'-磷酸酯
Cb	beta-L-胞苷-3`-磷酸酯
Cbs	beta-L-胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸酯
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸酯
G	鳥苷-3'-磷酸酯
Gb	beta-L-鳥苷-3`-磷酸酯
Gbs	beta-L-鳥苷-3`-硫代磷酸酯
Gf	2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯
Gfs	2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Gs	鳥苷-3'-硫代磷酸酯
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
U	尿苷-3'-磷酸酯
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸酯
Ufs	2'-氟尿苷 -3'-硫代磷酸酯
Us	尿苷 -3'-硫代磷酸酯
N	任意核苷酸，經修飾或未修飾
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯
as	2'-O-甲基腺苷-3'- 硫代磷酸酯

縮寫	核苷酸
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯
cs	2'-O-甲基胞苷-3'- 硫代磷酸酯
g	2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯
gs	2'-O-甲基鳥苷-3'- 硫代磷酸酯
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
s	硫代磷酸酯類鏈結
L10	N-(膽固醇基甲醯胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-Chol)
L96	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇 (Hyp-(GalNAc-烷基)3) 
Y34	2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯(無鹼基之 2'-OMe 呋喃糖)
Y44	反向之無鹼基 DNA (2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯)
(Agn)	腺苷-二醇核酸(GNA)
(Cgn)	胞苷-二醇核酸(GNA)
(Ggn)	鳥苷-二醇核酸(GNA)
(Tgn)	胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物
P	磷酸酯
VP	乙烯基-膦酸酯
dA	2'-脫氧腺苷-3'-磷酸酯
dAs	2'-脫氧腺苷-3'-硫代磷酸酯
dC	2'-脫氧胞苷-3'-磷酸酯

縮寫	核苷酸
dCs	2'-脫氧胞苷-3'-硫代磷酸酯
dG	2'-脫氧鳥苷-3'-磷酸酯
dGs	2'-脫氧鳥苷-3'-硫代磷酸酯
dT	2'-脫氧胸苷-3'-磷酸酯
dTs	2'-脫氧胸苷-3'-硫代磷酸酯
dU	2'-脫氧尿苷
dUs	2`-脫氧尿苷-3`-硫代磷酸酯
(C2p)	胞苷-2'-磷酸酯
(G2p)	鳥苷-2'-磷酸酯
(U2p)	尿苷-2'-磷酸酯
(A2p)	腺苷-2'-磷酸酯
(Ahd)	2'-O-十六烷基-腺苷-3'-磷酸酯
(Chd)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-磷酸酯
(Ghd)	2'-O-十六烷基-鳥苷-3'-磷酸酯
(Uhd)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-磷酸酯
(Aams)	2`-O-(N-甲基乙醯胺)腺苷-3`-硫代磷酸酯
(Gams)	2`-O-(N-甲基乙醯胺)鳥苷-3`-硫代磷酸酯
(Tams)	2`-O-(N-甲基乙醯胺)胸苷-3`-硫代磷酸酯

表 2. 未修飾的黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑之正義及反義股序列

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1135979.1	UACCUGCCAGUGUCUCUUAGU	23	17-37	ACUAAGAGACACUGGCAGGUAGU	382	15-37
AD-1135980.1	ACCUGCCAGUGUCUCUUAGGU	24	18-38	ACCUAAGAGACACUGGCAGGUAG	383	16-38
AD-1135981.1	CCUGCCAGUGUCUCUUAGGAU	25	19-39	AUCCUAAGAGACACUGGCAGGUA	384	17-39
AD-1135982.1	UGCCAGUGUCUCUUAGGAGUU	26	21-41	AACUCCUAAGAGACACUGGCAGG	385	19-41
AD-1135983.1	GCCAGUGUCUCUUAGGAGUGU	27	22-42	ACACTCCUAAGAGACACUGGCAG	386	20-42
AD-1135984.1	CCAGUGUCUCUUAGGAGUGAU	28	23-43	AUCACUCCUAAGAGACACUGGCA	387	21-43
AD-1135985.1	CAGUGUCUCUUAGGAGUGAGU	29	24-44	ACUCACUCCUAAGAGACACUGGC	388	22-44
AD-1135986.1	AGUGUCUCUUAGGAGUGAGGU	30	25-45	ACCUCACUCCUAAGAGACACUGG	389	23-45
AD-1135987.1	UGGAGAAAAAUGCAGAUCCAU	31	123-143	AUGGAUCUGCAUUUUUCUCCACC	390	121-143
AD-1135988.1	CCAGAGACAACCCUUUUGGCU	32	140-160	AGCCAAAAGGGUUGUCUCUGGAU	391	138-160
AD-1135989.1	AGAGACAACCCUUUUGGCCUU	33	142-162	AAGGCCAAAAGGGUUGUCUCUGG	392	140-162
AD-1135990.1	GCACAGUGAUGCUCUCCAAGU	34	228-248	ACUUGGAGAGCAUCACUGUGCAA	393	226-248
AD-1135991.1	CACAGUGAUGCUCUCCAAGUU	35	229-249	AACUTGGAGAGCAUCACUGUGCA	394	227-249
AD-1135992.1	GAUGCUCUCCAAGUAUGAUCU	36	235-255	AGAUCAUACUUGGAGAGCAUCAC	395	233-255
AD-1135993.1	AUGCUCUCCAAGUAUGAUCGU	37	236-256	ACGAUCAUACUUGGAGAGCAUCA	396	234-256
AD-1135994.1	UGCUCUCCAAGUAUGAUCGUU	38	237-257	AACGAUCAUACUUGGAGAGCAUC	397	235-257
AD-1135995.1	GCUCUCCAAGUAUGAUCGUCU	39	238-258	AGACGAUCAUACUUGGAGAGCAU	398	236-258
AD-1135996.1	CUCUCCAAGUAUGAUCGUCUU	40	239-259	AAGACGAUCAUACUUGGAGAGCA	399	237-259
AD-1135997.1	GAUCGUCUGCAGAACAAGAUU	41	251-271	AAUCTUGUUCUGCAGACGAUCAU	400	249-271
AD-1135998.1	CGUCUGCAGAACAAGAUCGUU	42	254-274	AACGAUCUUGUUCUGCAGACGAU	401	252-274
AD-1135999.1	GUCUGCAGAACAAGAUCGUCU	43	255-275	AGACGAUCUUGUUCUGCAGACGA	402	253-275
AD-1136000.1	UCUGCAGAACAAGAUCGUCCU	44	256-276	AGGACGAUCUUGUUCUGCAGACG	403	254-276
AD-1136001.1	GCAGAACAAGAUCGUCCACUU	45	259-279	AAGUGGACGAUCUUGUUCUGCAG	404	257-279
AD-1136002.1	CAGAACAAGAUCGUCCACUUU	46	260-280	AAAGTGGACGAUCUUGUUCUGCA	405	258-280
AD-1136003.1	GAACAAGAUCGUCCACUUUUU	47	262-282	AAAAAGTGGACGAUCUUGUUCUG	406	260-282
AD-1136004.1	AACAAGAUCGUCCACUUUUCU	48	263-283	AGAAAAGUGGACGAUCUUGUUCU	407	261-283
AD-1136005.1	ACAAGAUCGUCCACUUUUCUU	49	264-284	AAGAAAAGUGGACGAUCUUGUUC	408	262-284
AD-1136006.1	CAAGAUCGUCCACUUUUCUGU	50	265-285	ACAGAAAAGUGGACGAUCUUGUU	409	263-285
AD-1136007.1	AAGAUCGUCCACUUUUCUGCU	51	266-286	AGCAGAAAAGUGGACGAUCUUGU	410	264-286

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136008.1	CGUCCACUUUUCUGCCAAUGU	52	271-291	ACAUTGGCAGAAAAGUGGACGAU	411	269-291
AD-1136009.1	GUCCACUUUUCUGCCAAUGCU	53	272-292	AGCATUGGCAGAAAAGUGGACGA	412	270-292
AD-1136010.1	UGCUCCUUGCACCAUGUUGCU	54	308-328	AGCAACAUGGUGCAAGGAGCAGA	413	306-328
AD-1136011.1	UCCUUGCACCAUGUUGCAGUU	55	311-331	AACUGCAACAUGGUGCAAGGAGC	414	309-331
AD-1136012.1	UUGCACCAUGUUGCAGUGACU	56	314-334	AGUCACTGCAACAUGGUGCAAGG	415	312-334
AD-1136013.1	CACCAUGUUGCAGUGACAACU	57	317-337	AGUUGUCACUGCAACAUGGUGCA	416	315-337
AD-1136014.1	ACCAUGUUGCAGUGACAACUU	58	318-338	AAGUTGTCACUGCAACAUGGUGC	417	316-338
AD-1136015.1	AGGAGAGAAUUGCCAAAAGCU	59	381-401	AGCUTUTGGCAAUUCUCUCCUGC	418	379-401
AD-1136016.1	GGAGAGAAUUGCCAAAAGCCU	60	382-402	AGGCTUTUGGCAAUUCUCUCCUG	419	380-402
AD-1136017.1	UGGCAUCGUCAUGAGUAUGUU	61	430-450	AACAUACUCAUGACGAUGCCAGG	420	428-450
AD-1136018.1	GGCAUCGUCAUGAGUAUGUAU	62	431-451	AUACAUACUCAUGACGAUGCCAG	421	429-451
AD-1136019.1	GCAUCGUCAUGAGUAUGUACU	63	432-452	AGUACAUACUCAUGACGAUGCCA	422	430-452
AD-1136020.1	CAUCGUCAUGAGUAUGUACAU	64	433-453	AUGUACAUACUCAUGACGAUGCC	423	431-453
AD-1136021.1	AUCGUCAUGAGUAUGUACACU	65	434-454	AGUGTACAUACUCAUGACGAUGC	424	432-454
AD-1136022.1	CGUCAUGAGUAUGUACACACU	66	436-456	AGUGTGTACAUACUCAUGACGAU	425	434-456
AD-1136023.1	GUCAUGAGUAUGUACACACUU	67	437-457	AAGUGUGUACAUACUCAUGACGA	426	435-457
AD-1136024.1	UCAUGAGUAUGUACACACUGU	68	438-458	ACAGTGTGUACAUACUCAUGACG	427	436-458
AD-1136025.1	AAUGCCUUCCAAGGAAAUCUU	69	497-517	AAGATUTCCUUGGAAGGCAUUCU	428	495-517
AD-1136026.1	AUGCCUUCCAAGGAAAUCUGU	70	498-518	ACAGAUUUCCUUGGAAGGCAUUC	429	496-518
AD-1136027.1	UGCCUUCCAAGGAAAUCUGUU	71	499-519	AACAGAUUUCCUUGGAAGGCAUU	430	497-519
AD-1136028.1	GCCUUCCAAGGAAAUCUGUGU	72	500-520	ACACAGAUUUCCUUGGAAGGCAU	431	498-520
AD-1136029.1	CCUUCCAAGGAAAUCUGUGCU	73	501-521	AGCACAGAUUUCCUUGGAAGGCA	432	499-521
AD-1136030.1	GAGAUGAAGUUCAAGAAUAUU	74	875-895	AAUATUCUUGAACUUCAUCUCAA	433	873-895
AD-1136031.1	GAUGAAGUUCAAGAAUAUGCU	75	877-897	AGCAUAUUCUUGAACUUCAUCUC	434	875-897
AD-1136032.1	AAGUUCAAGAAUAUGCUGUUU	76	881-901	AAACAGCAUAUUCUUGAACUUCA	435	879-901
AD-1136033.1	AGUUCAAGAAUAUGCUGUUUU	77	882-902	AAAACAGCAUAUUCUUGAACUUC	436	880-902
AD-1136034.1	GUUCAAGAAUAUGCUGUUUCU	78	883-903	AGAAACAGCAUAUUCUUGAACUU	437	881-903
AD-1136035.1	UUCAAGAAUAUGCUGUUUCCU	79	884-904	AGGAAACAGCAUAUUCUUGAACU	438	882-904
AD-1136036.1	AAGAAUAUGCUGUUUCCUAUU	80	887-907	AAUAGGAAACAGCAUAUUCUUGA	439	885-907
AD-1136037.1	GGGAGUAUUUCUCAGCAUUCU	81	1320-1340	AGAATGCUGAGAAAUACUCCCCC	440	1318-1340
AD-1136038.1	GGAGUAUUUCUCAGCAUUCAU	82	1321-1341	AUGAAUGCUGAGAAAUACUCCCC	441	1319-1341

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136039.1	GAGUAUUUCUCAGCAUUCAAU	83	1322-1342	AUUGAAUGCUGAGAAAUACUCCC	442	1320-1342
AD-1136040.1	AGUAUUUCUCAGCAUUCAAGU	84	1323-1343	ACUUGAAUGCUGAGAAAUACUCC	443	1321-1343
AD-1136041.1	GUAUUUCUCAGCAUUCAAGCU	85	1324-1344	AGCUTGAAUGCUGAGAAAUACUC	444	1322-1344
AD-1136042.1	GUGGCAUGAGAGUUUUAUUCU	86	1383-1403	AGAAUAAAACUCUCAUGCCACUG	445	1381-1403
AD-1136043.1	GGCAUGAGAGUUUUAUUCAAU	87	1385-1405	AUUGAAUAAAACUCUCAUGCCAC	446	1383-1405
AD-1136044.1	CAUGAGAGUUUUAUUCAAGCU	88	1387-1407	AGCUTGAAUAAAACUCUCAUGCC	447	1385-1407
AD-1136045.1	CCUCACCCUCAGCUUCUUCUU	89	1606-1626	AAGAAGAAGCUGAGGGUGAGGGU	448	1604-1626
AD-1136046.1	UCACCCUCAGCUUCUUCUUCU	90	1608-1628	AGAAGAAGAAGCUGAGGGUGAGG	449	1606-1628
AD-1136047.1	UCUUCAAGUUCUACCUGACAU	91	1623-1643	AUGUCAGGUAGAACUUGAAGAAG	450	1621-1643
AD-1136048.1	UUUCGCCAGUGCAACUUUACU	92	1702-1722	AGUAAAGUUGCACUGGCGAAAGU	451	1700-1722
AD-1136049.1	UUCGCCAGUGCAACUUUACUU	93	1703-1723	AAGUAAAGUUGCACUGGCGAAAG	452	1701-1723
AD-1136050.1	UUCCAGGGUUUGUUUGUUUCU	94	1962-1982	AGAAACAAACAAACCCUGGAACC	453	1960-1982
AD-1136051.1	CAGGGUUUGUUUGUUUCAUUU	95	1965-1985	AAAUGAAACAAACAAACCCUGGA	454	1963-1985
AD-1136052.1	GGGUUUGUUUGUUUCAUUUCU	96	1967-1987	AGAAAUGAAACAAACAAACCCUG	455	1965-1987
AD-1136053.1	GGUUUGUUUGUUUCAUUUCCU	97	1968-1988	AGGAAAUGAAACAAACAAACCCU	456	1966-1988
AD-1136054.1	UUGUUUGUUUCAUUUCCGCUU	98	1971-1991	AAGCGGAAAUGAAACAAACAAAC	457	1969-1991
AD-1136055.1	UUCCUGGGAGUAACAUAACUU	99	1998-2018	AAGUUAUGUUACUCCCAGGAACA	458	1996-2018
AD-1136056.1	GGGAGUAACAUAACUGGAAUU	100	2003-2023	AAUUCCAGUUAUGUUACUCCCAG	459	2001-2023
AD-1136057.1	UAACAUAACUGGAAUUUGUAU	101	2008-2028	AUACAAAUUCCAGUUAUGUUACU	460	2006-2028
AD-1136058.1	AACAUAACUGGAAUUUGUAAU	102	2009-2029	AUUACAAAUUCCAGUUAUGUUAC	461	2007-2029
AD-1136059.1	CGAAGGAUAAGGUUACUUGUU	103	2046-2066	AACAAGUAACCUUAUCCUUCGCA	462	2044-2066
AD-1136060.1	GAAGGAUAAGGUUACUUGUGU	104	2047-2067	ACACAAGUAACCUUAUCCUUCGC	463	2045-2067
AD-1136061.1	GGGUGAAAAUCACCUAUGAAU	105	2130-2150	AUUCAUAGGUGAUUUUCACCCCU	464	2128-2150
AD-1136062.1	AAUCACCUAUGAAGAACUACU	106	2137-2157	AGUAGUTCUUCAUAGGUGAUUUU	465	2135-2157
AD-1136063.1	AUCACCUAUGAAGAACUACCU	107	2138-2158	AGGUAGTUCUUCAUAGGUGAUUU	466	2136-2158
AD-1136064.1	UACCAGCCAUUAUCACAAUUU	108	2154-2174	AAAUTGTGAUAAUGGCUGGUAGU	467	2152-2174
AD-1136065.1	GAACAACUCCUUUUAUGGACU	109	2188-2208	AGUCCAUAAAAGGAGUUGUUCUU	468	2186-2208
AD-1136066.1	GGCCAAGAGCACUUCUACCUU	110	2291-2311	AAGGTAGAAGUGCUCUUGGCCAC	469	2289-2311
AD-1136067.1	GAGCACUUCUACCUGGAGACU	111	2297-2317	AGUCTCCAGGUAGAAGUGCUCUU	470	2295-2317
AD-1136068.1	GCACUUCUACCUGGAGACUCU	112	2299-2319	AGAGTCTCCAGGUAGAAGUGCUC	471	2297-2319
AD-1136069.1	CACUUCUACCUGGAGACUCAU	113	2300-2320	AUGAGUCUCCAGGUAGAAGUGCU	472	2298-2320

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136070.1	UCACUGCACCAUUGCUGUUCU	114	2317-2337	AGAACAGCAAUGGUGCAGUGAGU	473	2315-2337
AD-1136071.1	CACUGCACCAUUGCUGUUCCU	115	2318-2338	AGGAACAGCAAUGGUGCAGUGAG	474	2316-2338
AD-1136072.1	CCAUUGCUGUUCCAAAAGGCU	116	2325-2345	AGCCUUUUGGAACAGCAAUGGUG	475	2323-2345
AD-1136073.1	AGCUCUUUGUGUCUACACAGU	117	2361-2381	ACUGTGTAGACACAAAGAGCUCC	476	2359-2381
AD-1136074.1	GCUCUUUGUGUCUACACAGAU	118	2362-2382	AUCUGUGUAGACACAAAGAGCUC	477	2360-2382
AD-1136075.1	CUCUUUGUGUCUACACAGAAU	119	2363-2383	AUUCTGTGUAGACACAAAGAGCU	478	2361-2383
AD-1136076.1	UCUUUGUGUCUACACAGAACU	120	2364-2384	AGUUCUGUGUAGACACAAAGAGC	479	2362-2384
AD-1136077.1	CUUUGUGUCUACACAGAACAU	121	2365-2385	AUGUTCTGUGUAGACACAAAGAG	480	2363-2385
AD-1136078.1	UUUGUGUCUACACAGAACACU	122	2366-2386	AGUGTUCUGUGUAGACACAAAGA	481	2364-2386
AD-1136079.1	ACACAGAACACCAUGAAGACU	123	2375-2395	AGUCTUCAUGGUGUUCUGUGUAG	482	2373-2395
AD-1136080.1	GAGCUUUGUUGCAAAAAUGUU	124	2398-2418	AACAUUUUUGCAACAAAGCUCUG	483	2396-2418
AD-1136081.1	AGCUUUGUUGCAAAAAUGUUU	125	2399-2419	AAACAUUUUUGCAACAAAGCUCU	484	2397-2419
AD-1136082.1	AGGAUCUCUCUCAGAGUAUUU	126	2691-2711	AAAUACTCUGAGAGAGAUCCUGG	485	2689-2711
AD-1136083.1	GGAUCUCUCUCAGAGUAUUAU	127	2692-2712	AUAATACUCUGAGAGAGAUCCUG	486	2690-2712
AD-1136084.1	GAUCUCUCUCAGAGUAUUAUU	128	2693-2713	AAUAAUACUCUGAGAGAGAUCCU	487	2691-2713
AD-1136085.1	AUCUCUCUCAGAGUAUUAUGU	129	2694-2714	ACAUAAUACUCUGAGAGAGAUCC	488	2692-2714
AD-1136086.1	UCUCUCUCAGAGUAUUAUGGU	130	2695-2715	ACCAUAAUACUCUGAGAGAGAUC	489	2693-2715
AD-1136087.1	CUCUCUCAGAGUAUUAUGGAU	131	2696-2716	AUCCAUAAUACUCUGAGAGAGAU	490	2694-2716
AD-1136088.1	UCUCUCAGAGUAUUAUGGAAU	132	2697-2717	AUUCCAUAAUACUCUGAGAGAGA	491	2695-2717
AD-1136089.1	CUCUCAGAGUAUUAUGGAACU	133	2698-2718	AGUUCCAUAAUACUCUGAGAGAG	492	2696-2718
AD-1136090.1	UCUCAGAGUAUUAUGGAACGU	134	2699-2719	ACGUUCCAUAAUACUCUGAGAGA	493	2697-2719
AD-1136091.1	UCAGAGUAUUAUGGAACGAGU	135	2701-2721	ACUCGUUCCAUAAUACUCUGAGA	494	2699-2721
AD-1136092.1	CAGAGUAUUAUGGAACGAGCU	136	2702-2722	AGCUCGUUCCAUAAUACUCUGAG	495	2700-2722
AD-1136093.1	GCUGUGCAAAACCAACCUUCU	137	2776-2796	AGAAGGTUGGUUUUGCACAGCCG	496	2774-2796
AD-1136094.1	CUGUGCAAAACCAACCUUCCU	138	2777-2797	AGGAAGGUUGGUUUUGCACAGCC	497	2775-2797
AD-1136095.1	CCUGACACACUUCAACCAGAU	139	2932-2952	AUCUGGTUGAAGUGUGUCAGGUC	498	2930-2952
AD-1136096.1	UGACACACUUCAACCAGAAGU	140	2934-2954	ACUUCUGGUUGAAGUGUGUCAGG	499	2932-2954
AD-1136097.1	GACACACUUCAACCAGAAGCU	141	2935-2955	AGCUTCTGGUUGAAGUGUGUCAG	500	2933-2955
AD-1136098.1	ACACUUCAACCAGAAGCUUGU	142	2938-2958	ACAAGCUUCUGGUUGAAGUGUGU	501	2936-2958
AD-1136099.1	AUGCCUAGCAAGCUCUCAGUU	143	2989-3009	AACUGAGAGCUUGCUAGGCAUUC	502	2987-3009
AD-1136100.1	CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCU	144	2992-3012	AGAUACTGAGAGCUUGCUAGGCA	503	2990-3012

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136101.1	CUAGCAAGCUCUCAGUAUCAU	145	2993-3013	AUGATACUGAGAGCUUGCUAGGC	504	2991-3013
AD-1136102.1	UAGCAAGCUCUCAGUAUCAUU	146	2994-3014	AAUGAUACUGAGAGCUUGCUAGG	505	2992-3014
AD-1136103.1	AGCAAGCUCUCAGUAUCAUGU	147	2995-3015	ACAUGAUACUGAGAGCUUGCUAG	506	2993-3015
AD-1136104.1	CAAGCUCUCAGUAUCAUGCUU	148	2997-3017	AAGCAUGAUACUGAGAGCUUGCU	507	2995-3017
AD-1136105.1	CUCGGAAGAGUGAGGUUGACU	149	3015-3035	AGUCAACCUCACUCUUCCGAGCA	508	3013-3035
AD-1136106.1	AAGGAGAAUUGUUGGAAAAAU	150	3044-3064	AUUUTUCCAACAAUUCUCCUUGU	509	3042-3064
AD-1136107.1	CACCAAGUUUGGAAUAAGCUU	151	3085-3105	AAGCUUAUUCCAAACUUGGUGGG	510	3083-3105
AD-1136108.1	ACCAAGUUUGGAAUAAGCUUU	152	3089-3109	AAAGCUUAUUCCAAACUUGGUGG	511	3087-3109
AD-1136109.1	AGUUCCUUUUCUGAAUCAGGU	153	3109-3129	ACCUGAUUCAGAAAAGGAACUGU	512	3107-3129
AD-1136110.1	GUUCCUUUUCUGAAUCAGGCU	154	3110-3130	AGCCTGAUUCAGAAAAGGAACUG	513	3108-3130
AD-1136111.1	UUCCUUUUCUGAAUCAGGCAU	155	3111-3131	AUGCCUGAUUCAGAAAAGGAACU	514	3109-3131
AD-1136112.1	UACUUCAUGUGUACACAGAUU	156	3138-3158	AAUCTGTGUACACAUGAAGUAGG	515	3136-3158
AD-1136114.1	CAAGGCCUUCAUACCAAAAUU	157	3197-3217	AAUUTUGGUAUGAAGGCCUUGGC	516	3195-3217
AD-1136115.1	AAGGCCUUCAUACCAAAAUGU	158	3198-3218	ACAUUUUGGUAUGAAGGCCUUGG	517	3196-3218
AD-1136116.1	GCCUUCAUACCAAAAUGGUCU	159	3201-3221	AGACCAUUUUGGUAUGAAGGCCU	518	3199-3221
AD-1136117.1	CACCUCUAAGAUUUAUAUCAU	160	3250-3270	AUGAUAUAAAUCUUAGAGGUGGG	519	3248-3270
AD-1136118.1	ACCUCUAAGAUUUAUAUCAGU	161	3251-3271	ACUGAUAUAAAUCUUAGAGGUGG	520	3249-3271
AD-1136119.1	GCGAGACAAGCACUAACACUU	162	3270-3290	AAGUGUTAGUGCUUGUCUCGCUG	521	3268-3290
AD-1136120.1	CGAGACAAGCACUAACACUGU	163	3271-3291	ACAGTGTUAGUGCUUGUCUCGCU	522	3269-3291
AD-1136121.1	GAGACAAGCACUAACACUGUU	164	3272-3292	AACAGUGUUAGUGCUUGUCUCGC	523	3270-3292
AD-1136122.1	AGACAAGCACUAACACUGUGU	165	3273-3293	ACACAGTGUUAGUGCUUGUCUCG	524	3271-3293
AD-1136123.1	CGGCUUGUCAGACCAUCUUGU	166	3354-3374	ACAAGAUGGUCUGACAAGCCGCA	525	3352-3374
AD-1136124.1	GGCUUGUCAGACCAUCUUGAU	167	3355-3375	AUCAAGAUGGUCUGACAAGCCGC	526	3353-3375
AD-1136125.1	GCUUGUCAGACCAUCUUGAAU	168	3356-3376	AUUCAAGAUGGUCUGACAAGCCG	527	3354-3376
AD-1136126.1	CUUGUCAGACCAUCUUGAAAU	169	3357-3377	AUUUCAAGAUGGUCUGACAAGCC	528	3355-3377
AD-1136127.1	UUGUCAGACCAUCUUGAAAAU	170	3358-3378	AUUUTCAAGAUGGUCUGACAAGC	529	3356-3378
AD-1136128.1	UGUCAGACCAUCUUGAAAAGU	171	3359-3379	ACUUUUCAAGAUGGUCUGACAAG	530	3357-3379
AD-1136129.1	GUCAGACCAUCUUGAAAAGGU	172	3360-3380	ACCUUUUCAAGAUGGUCUGACAA	531	3358-3380
AD-1136130.1	UCAGACCAUCUUGAAAAGGCU	173	3361-3381	AGCCUUUUCAAGAUGGUCUGACA	532	3359-3381
AD-1136131.1	ACCCUACAAGAAGAAGAAUCU	174	3385-3405	AGAUTCTUCUUCUUGUAGGGUUC	533	3383-3405
AD-1136132.1	CUGCCACUGGGUUUUAUAGAU	175	3462-3482	AUCUAUAAAACCCAGUGGCAGAC	534	3460-3482

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136133.1	UGCCACUGGGUUUUAUAGAAU	176	3463-3483	AUUCUAUAAAACCCAGUGGCAGA	535	3461-3483
AD-1136134.1	CACUGGGUUUUAUAGAACACU	177	3466-3486	AGUGTUCUAUAAAACCCAGUGGC	536	3464-3486
AD-1136135.1	ACUGGGUUUUAUAGAACACCU	178	3467-3487	AGGUGUTCUAUAAAACCCAGUGG	537	3465-3487
AD-1136136.1	GGGUUUUAUAGAACACCCAAU	179	3470-3490	AUUGGGTGUUCUAUAAAACCCAG	538	3468-3490
AD-1136137.1	GGUUUUAUAGAACACCCAAUU	180	3471-3491	AAUUGGGUGUUCUAUAAAACCCA	539	3469-3491
AD-1136138.1	UGGGCUACAGCUUUGAGACUU	181	3492-3512	AAGUCUCAAAGCUGUAGCCCAGA	540	3490-3512
AD-1136139.1	GGGCUACAGCUUUGAGACUAU	182	3493-3513	AUAGTCTCAAAGCUGUAGCCCAG	541	3491-3513
AD-1136140.1	GCUACAGCUUUGAGACUAACU	183	3495-3515	AGUUAGTCUCAAAGCUGUAGCCC	542	3493-3515
AD-1136141.1	CUACAGCUUUGAGACUAACUU	184	3496-3516	AAGUTAGUCUCAAAGCUGUAGCC	543	3494-3516
AD-1136142.1	UACAGCUUUGAGACUAACUCU	185	3497-3517	AGAGTUAGUCUCAAAGCUGUAGC	544	3495-3517
AD-1136143.1	ACAGCUUUGAGACUAACUCAU	186	3498-3518	AUGAGUTAGUCUCAAAGCUGUAG	545	3496-3518
AD-1136144.1	CAGCUUUGAGACUAACUCAGU	187	3499-3519	ACUGAGUUAGUCUCAAAGCUGUA	546	3497-3519
AD-1136145.1	AGCUUUGAGACUAACUCAGGU	188	3500-3520	ACCUGAGUUAGUCUCAAAGCUGU	547	3498-3520
AD-1136146.1	CUUCCACUACUUCAGCUAUGU	189	3526-3546	ACAUAGCUGAAGUAGUGGAAGGG	548	3524-3546
AD-1136147.1	UUCCACUACUUCAGCUAUGGU	190	3527-3547	ACCAUAGCUGAAGUAGUGGAAGG	549	3525-3547
AD-1136148.1	GUGGCUUGCUCUGAAGUAGAU	191	3548-3568	AUCUACTUCAGAGCAAGCCACCC	550	3546-3568
AD-1136149.1	UGGCUUGCUCUGAAGUAGAAU	192	3549-3569	AUUCTACUUCAGAGCAAGCCACC	551	3547-3569
AD-1136150.1	GGCUUGCUCUGAAGUAGAAAU	193	3550-3570	AUUUCUACUUCAGAGCAAGCCAC	552	3548-3570
AD-1136151.1	GCUUGCUCUGAAGUAGAAAUU	194	3551-3571	AAUUTCTACUUCAGAGCAAGCCA	553	3549-3571
AD-1136152.1	CCUAACAGGAGAUCAUAAGAU	195	3577-3597	AUCUUAUGAUCUCCUGUUAGGCA	554	3575-3597
AD-1136153.1	CUAACAGGAGAUCAUAAGAAU	196	3578-3598	AUUCTUAUGAUCUCCUGUUAGGC	555	3576-3598
AD-1136154.1	UAACAGGAGAUCAUAAGAACU	197	3579-3599	AGUUCUUAUGAUCUCCUGUUAGG	556	3577-3599
AD-1136155.1	AACAGGAGAUCAUAAGAACCU	198	3580-3600	AGGUTCTUAUGAUCUCCUGUUAG	557	3578-3600
AD-1136156.1	CCUCCGCACAGAUAUUGUCAU	199	3598-3618	AUGACAAUAUCUGUGCGGAGGUU	558	3596-3618
AD-1136157.1	CUCCGCACAGAUAUUGUCAUU	200	3599-3619	AAUGACAAUAUCUGUGCGGAGGU	559	3597-3619
AD-1136158.1	UUGGCUCCAGUCUAAACCCUU	201	3624-3644	AAGGGUTUAGACUGGAGCCAACA	560	3622-3644
AD-1136159.1	UUCCUGGCUGCUUCUAUCUUU	202	3872-3892	AAAGAUAGAAGCAGCCAGGAAGA	561	3870-3892
AD-1136160.1	UCCUGGCUGCUUCUAUCUUCU	203	3873-3893	AGAAGAUAGAAGCAGCCAGGAAG	562	3871-3893
AD-1136161.1	CCUGGCUGCUUCUAUCUUCUU	204	3874-3894	AAGAAGAUAGAAGCAGCCAGGAA	563	3872-3894
AD-1136162.1	CUGGCUGCUUCUAUCUUCUUU	205	3875-3895	AAAGAAGAUAGAAGCAGCCAGGA	564	3873-3895
AD-1136163.1	UGGCUGCUUCUAUCUUCUUUU	206	3876-3896	AAAAGAAGAUAGAAGCAGCCAGG	565	3874-3896

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136164.1	GCUGCUUCUAUCUUCUUUGCU	207	3878-3898	AGCAAAGAAGAUAGAAGCAGCCA	566	3876-3898
AD-1136165.1	CUGCUUCUAUCUUCUUUGCCU	208	3879-3899	AGGCAAAGAAGAUAGAAGCAGCC	567	3877-3899
AD-1136166.1	UGCUUCUAUCUUCUUUGCCAU	209	3880-3900	AUGGCAAAGAAGAUAGAAGCAGC	568	3878-3900
AD-1136167.1	GCUUCUAUCUUCUUUGCCAUU	210	3881-3901	AAUGGCAAAGAAGAUAGAAGCAG	569	3879-3901
AD-1136168.1	CUUCUAUCUUCUUUGCCAUCU	211	3882-3902	AGAUGGCAAAGAAGAUAGAAGCA	570	3880-3902
AD-1136169.1	UUCUAUCUUCUUUGCCAUCAU	212	3883-3903	AUGATGGCAAAGAAGAUAGAAGC	571	3881-3903
AD-1136170.1	UCUAUCUUCUUUGCCAUCAAU	213	3884-3904	AUUGAUGGCAAAGAAGAUAGAAG	572	3882-3904
AD-1136171.1	CUAUCUUCUUUGCCAUCAAAU	214	3885-3905	AUUUGATGGCAAAGAAGAUAGAA	573	3883-3905
AD-1136172.1	UAUCUUCUUUGCCAUCAAAGU	215	3886-3906	ACUUUGAUGGCAAAGAAGAUAGA	574	3884-3906
AD-1136173.1	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU	216	3887-3907	AUCUTUGAUGGCAAAGAAGAUAG	575	3885-3907
AD-1136174.1	CUUCUUUGCCAUCAAAGAUGU	217	3889-3909	ACAUCUUUGAUGGCAAAGAAGAU	576	3887-3909
AD-1136175.1	GAGCUCAGCACACAGGUAAUU	218	3924-3944	AAUUACCUGUGUGCUGAGCUCGA	577	3922-3944
AD-1136176.1	CUCAGCACACAGGUAAUAACU	219	3927-3947	AGUUAUUACCUGUGUGCUGAGCU	578	3925-3947
AD-1136177.1	UCAGCACACAGGUAAUAACGU	220	3928-3948	ACGUUAUUACCUGUGUGCUGAGC	579	3926-3948
AD-1136178.1	CAGCACACAGGUAAUAACGUU	221	3929-3949	AACGUUAUUACCUGUGUGCUGAG	580	3927-3949
AD-1136179.1	ACAGGUAAUAACGUGAAGGAU	222	3935-3955	AUCCTUCACGUUAUUACCUGUGU	581	3933-3955
AD-1136180.1	CAGGUAAUAACGUGAAGGAAU	223	3936-3956	AUUCCUTCACGUUAUUACCUGUG	582	3934-3956
AD-1136181.1	AGGUAAUAACGUGAAGGAACU	224	3937-3957	AGUUCCTUCACGUUAUUACCUGU	583	3935-3957
AD-1136182.1	AUAACGUGAAGGAACUCUUCU	225	3942-3962	AGAAGAGUUCCUUCACGUUAUUA	584	3940-3962
AD-1136183.1	UAACGUGAAGGAACUCUUCCU	226	3943-3963	AGGAAGAGUUCCUUCACGUUAUU	585	3941-3963
AD-1136184.1	CCCAGAAAACUGCAAACCCUU	227	4042-4062	AAGGGUTUGCAGUUUUCUGGGAC	586	4040-4062
AD-1136185.1	CACAGAACAUGGAUCUAUUAU	228	4145-4165	AUAATAGAUCCAUGUUCUGUGGU	587	4143-4165
AD-1136186.1	ACAGAACAUGGAUCUAUUAAU	229	4146-4166	AUUAAUAGAUCCAUGUUCUGUGG	588	4144-4166
AD-1136187.1	CAGAACAUGGAUCUAUUAAAU	230	4147-4167	AUUUAAUAGAUCCAUGUUCUGUG	589	4145-4167
AD-1136188.1	AGAACAUGGAUCUAUUAAAGU	231	4148-4168	ACUUUAAUAGAUCCAUGUUCUGU	590	4146-4168
AD-1136189.1	GAACAUGGAUCUAUUAAAGUU	232	4149-4169	AACUUUAAUAGAUCCAUGUUCUG	591	4147-4169
AD-1136190.1	AACAUGGAUCUAUUAAAGUCU	233	4150-4170	AGACUUUAAUAGAUCCAUGUUCU	592	4148-4170
AD-1136191.1	ACAUGGAUCUAUUAAAGUCAU	234	4151-4171	AUGACUTUAAUAGAUCCAUGUUC	593	4149-4171
AD-1136192.1	CAUGGAUCUAUUAAAGUCACU	235	4152-4172	AGUGACTUUAAUAGAUCCAUGUU	594	4150-4172
AD-1136193.1	AUGGAUCUAUUAAAGUCACAU	236	4153-4173	AUGUGACUUUAAUAGAUCCAUGU	595	4151-4173
AD-1136194.1	UGGAUCUAUUAAAGUCACAGU	237	4154-4174	ACUGTGACUUUAAUAGAUCCAUG	596	4152-4174

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136195.1	GGAUCUAUUAAAGUCACAGAU	238	4155-4175	AUCUGUGACUUUAAUAGAUCCAU	597	4153-4175
AD-1136196.1	GAUCUAUUAAAGUCACAGAAU	239	4156-4176	AUUCTGTGACUUUAAUAGAUCCA	598	4154-4176
AD-1136197.1	ACAAUGAUAAGCAAAUUCAAU	240	4261-4281	AUUGAAUUUGCUUAUCAUUGUGU	599	4259-4281
AD-1136198.1	CAAUGAUAAGCAAAUUCAAAU	241	4262-4282	AUUUGAAUUUGCUUAUCAUUGUG	600	4260-4282
AD-1136199.1	AUGAUAAGCAAAUUCAAAACU	242	4264-4284	AGUUTUGAAUUUGCUUAUCAUUG	601	4262-4284
AD-1136200.1	AUGCCUAAAUGGUGAAUAUGU	243	4288-4308	ACAUAUUCACCAUUUAGGCAUAA	602	4286-4308
AD-1136201.1	UGCCUAAAUGGUGAAUAUGCU	244	4289-4309	AGCAUAUUCACCAUUUAGGCAUA	603	4287-4309
AD-1136202.1	GCCUAAAUGGUGAAUAUGCAU	245	4290-4310	AUGCAUAUUCACCAUUUAGGCAU	604	4288-4310
AD-1136203.1	CCUAAAUGGUGAAUAUGCAAU	246	4291-4311	AUUGCATAUUCACCAUUUAGGCA	605	4289-4311
AD-1136204.1	CUAAAUGGUGAAUAUGCAAUU	247	4292-4312	AAUUGCAUAUUCACCAUUUAGGC	606	4290-4312
AD-1136205.1	AAUGGUGAAUAUGCAAUUAGU	248	4295-4315	ACUAAUUGCAUAUUCACCAUUUA	607	4293-4315
AD-1136206.1	CGGGAAGGGUUUGUGCUAUUU	249	4357-4377	AAAUAGCACAAACCCUUCCCGAC	608	4355-4377
AD-1136207.1	GGGAAGGGUUUGUGCUAUUCU	250	4358-4378	AGAATAGCACAAACCCUUCCCGA	609	4356-4378
AD-1136208.1	GGAAGGGUUUGUGCUAUUCCU	251	4359-4379	AGGAAUAGCACAAACCCUUCCCG	610	4357-4379
AD-1136209.1	GUAUAACCUCAAGUUCUGAUU	252	4397-4417	AAUCAGAACUUGAGGUUAUACAG	611	4395-4417
AD-1136210.1	UAUAACCUCAAGUUCUGAUGU	253	4398-4418	ACAUCAGAACUUGAGGUUAUACA	612	4396-4418
AD-1136211.1	CCUCAAGUUCUGAUGGUGUCU	254	4403-4423	AGACACCAUCAGAACUUGAGGUU	613	4401-4423
AD-1136212.1	CAAGUUCUGAUGGUGUCUGUU	255	4406-4426	AACAGACACCAUCAGAACUUGAG	614	4404-4426
AD-1136213.1	CCACAAACCUCUAGAAGCUUU	256	4442-4462	AAAGCUTCUAGAGGUUUGUGGGA	615	4440-4462
AD-1136214.1	ACAAACCUCUAGAAGCUUAAU	257	4444-4464	AUUAAGCUUCUAGAGGUUUGUGG	616	4442-4464
AD-1136215.1	AAACCUCUAGAAGCUUAAACU	258	4446-4466	AGUUUAAGCUUCUAGAGGUUUGU	617	4444-4466
AD-1136216.1	AACCUCUAGAAGCUUAAACCU	259	4447-4467	AGGUUUAAGCUUCUAGAGGUUUG	618	4445-4467
AD-1136217.1	UGGCCUUCAAACCAAUGAACU	260	4504-4524	AGUUCAUUGGUUUGAAGGCCAGG	619	4502-4524
AD-1136218.1	GGCCUUCAAACCAAUGAACAU	261	4505-4525	AUGUTCAUUGGUUUGAAGGCCAG	620	4503-4525
AD-1136219.1	GCCUUCAAACCAAUGAACAGU	262	4506-4526	ACUGUUCAUUGGUUUGAAGGCCA	621	4504-4526
AD-1136220.1	UCAAACCAAUGAACAGCAAAU	263	4510-4530	AUUUGCTGUUCAUUGGUUUGAAG	622	4508-4530
AD-1136221.1	GAACAGCAAAGCAUAACCUUU	264	4520-4540	AAAGGUUAUGCUUUGCUGUUCAU	623	4518-4540
AD-1136222.1	AACAGCAAAGCAUAACCUUGU	265	4521-4541	ACAAGGTUAUGCUUUGCUGUUCA	624	4519-4541
AD-1136223.1	AGCAAAGCAUAACCUUGAAUU	266	4524-4544	AAUUCAAGGUUAUGCUUUGCUGU	625	4522-4544
AD-1136224.1	GCAAAGCAUAACCUUGAAUCU	267	4525-4545	AGAUTCAAGGUUAUGCUUUGCUG	626	4523-4545
AD-1136225.1	CAAAGCAUAACCUUGAAUCUU	268	4526-4546	AAGATUCAAGGUUAUGCUUUGCU	627	4524-4546

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136226.1	GCAUAACCUUGAAUCUAUACU	269	4530-4550	AGUAUAGAUUCAAGGUUAUGCUU	628	4528-4550
AD-1136227.1	CAUAACCUUGAAUCUAUACUU	270	4531-4551	AAGUAUAGAUUCAAGGUUAUGCU	629	4529-4551
AD-1136228.1	AUAACCUUGAAUCUAUACUCU	271	4532-4552	AGAGUAUAGAUUCAAGGUUAUGC	630	4530-4552
AD-1136229.1	UAACCUUGAAUCUAUACUCAU	272	4533-4553	AUGAGUAUAGAUUCAAGGUUAUG	631	4531-4553
AD-1136230.1	AACCUUGAAUCUAUACUCAAU	273	4534-4554	AUUGAGTAUAGAUUCAAGGUUAU	632	4532-4554
AD-1136231.1	ACCUUGAAUCUAUACUCAAAU	274	4535-4555	AUUUGAGUAUAGAUUCAAGGUUA	633	4533-4555
AD-1136232.1	CCUUGAAUCUAUACUCAAAUU	275	4536-4556	AAUUTGAGUAUAGAUUCAAGGUU	634	4534-4556
AD-1136233.1	AAUCUAUACUCAAAUUUUGCU	276	4541-4561	AGCAAAAUUUGAGUAUAGAUUCA	635	4539-4561
AD-1136234.1	AUCUAUACUCAAAUUUUGCAU	277	4542-4562	AUGCAAAAUUUGAGUAUAGAUUC	636	4540-4562
AD-1136235.1	GGUUAAAUCCUCUAACCAUCU	278	4579-4599	AGAUGGTUAGAGGAUUUAACCUU	637	4577-4599
AD-1136236.1	UAAAUCCUCUAACCAUCUUUU	279	4582-4602	AAAAGATGGUUAGAGGAUUUAAC	638	4580-4602
AD-1136237.1	AAAUCCUCUAACCAUCUUUGU	280	4583-4603	ACAAAGAUGGUUAGAGGAUUUAA	639	4581-4603
AD-1136238.1	AAUCCUCUAACCAUCUUUGAU	281	4584-4604	AUCAAAGAUGGUUAGAGGAUUUA	640	4582-4604
AD-1136239.1	AUCCUCUAACCAUCUUUGAAU	282	4585-4605	AUUCAAAGAUGGUUAGAGGAUUU	641	4583-4605
AD-1136240.1	UCCUCUAACCAUCUUUGAAUU	283	4586-4606	AAUUCAAAGAUGGUUAGAGGAUU	642	4584-4606
AD-1136241.1	CCUCUAACCAUCUUUGAAUCU	284	4587-4607	AGAUTCAAAGAUGGUUAGAGGAU	643	4585-4607
AD-1136242.1	CUCUAACCAUCUUUGAAUCAU	285	4588-4608	AUGATUCAAAGAUGGUUAGAGGA	644	4586-4608
AD-1136243.1	UCUAACCAUCUUUGAAUCAUU	286	4589-4609	AAUGAUUCAAAGAUGGUUAGAGG	645	4587-4609
AD-1136244.1	CUAACCAUCUUUGAAUCAUUU	287	4590-4610	AAAUGATUCAAAGAUGGUUAGAG	646	4588-4610
AD-1136245.1	UAACCAUCUUUGAAUCAUUGU	288	4591-4611	ACAATGAUUCAAAGAUGGUUAGA	647	4589-4611
AD-1136246.1	AACCAUCUUUGAAUCAUUGGU	289	4592-4612	ACCAAUGAUUCAAAGAUGGUUAG	648	4590-4612
AD-1136247.1	CCAUCUUUGAAUCAUUGGAAU	290	4594-4614	AUUCCAAUGAUUCAAAGAUGGUU	649	4592-4614
AD-1136248.1	CAUCUUUGAAUCAUUGGAAAU	291	4595-4615	AUUUCCAAUGAUUCAAAGAUGGU	650	4593-4615
AD-1136249.1	AUCUUUGAAUCAUUGGAAAGU	292	4596-4616	ACUUTCCAAUGAUUCAAAGAUGG	651	4594-4616
AD-1136250.1	CUUUGAAUCAUUGGAAAGAAU	293	4598-4618	AUUCTUTCCAAUGAUUCAAAGAU	652	4596-4618
AD-1136251.1	GAAAGAAUAAAGAAUGAAACU	294	4611-4631	AGUUTCAUUCUUUAUUCUUUCCA	653	4609-4631
AD-1136252.1	AAAGAAUAAAGAAUGAAACAU	295	4612-4632	AUGUTUCAUUCUUUAUUCUUUCC	654	4610-4632
AD-1136253.1	GAAUGAAACAAAUUCAAGGUU	296	4622-4642	AACCUUGAAUUUGUUUCAUUCUU	655	4620-4642
AD-1136254.1	AUGAAACAAAUUCAAGGUUAU	297	4624-4644	AUAACCTUGAAUUUGUUUCAUUC	656	4622-4644
AD-1136255.1	AACAAAUUCAAGGUUAAUUGU	298	4628-4648	ACAAUUAACCUUGAAUUUGUUUC	657	4626-4648
AD-1136256.1	UGAAGCUGCAUAAAGCAAGAU	299	4660-4680	AUCUTGCUUUAUGCAGCUUCACA	658	4658-4680

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136257.1	AAGCUGCAUAAAGCAAGAUUU	300	4662-4682	AAAUCUTGCUUUAUGCAGCUUCA	659	4660-4682
AD-1136258.1	AGCUGCAUAAAGCAAGAUUAU	301	4663-4683	AUAATCTUGCUUUAUGCAGCUUC	660	4661-4683
AD-1136259.1	GCUGCAUAAAGCAAGAUUACU	302	4664-4684	AGUAAUCUUGCUUUAUGCAGCUU	661	4662-4684
AD-1136260.1	CUGCAUAAAGCAAGAUUACUU	303	4665-4685	AAGUAAUCUUGCUUUAUGCAGCU	662	4663-4685
AD-1136261.1	UGCAUAAAGCAAGAUUACUCU	304	4666-4686	AGAGUAAUCUUGCUUUAUGCAGC	663	4664-4686
AD-1136262.1	CAUAAAGCAAGAUUACUCUAU	305	4668-4688	AUAGAGTAAUCUUGCUUUAUGCA	664	4666-4688
AD-1136263.1	UAAAGCAAGAUUACUCUAUAU	306	4670-4690	AUAUAGAGUAAUCUUGCUUUAUG	665	4668-4690
AD-1136264.1	AUACAAAAAUCCAACCAACUU	307	4690-4710	AAGUTGGUUGGAUUUUUGUAUUA	666	4688-4710
AD-1136265.1	UACAAAAAUCCAACCAACUCU	308	4691-4711	AGAGTUGGUUGGAUUUUUGUAUU	667	4689-4711
AD-1136266.1	ACAAAAAUCCAACCAACUCAU	309	4692-4712	AUGAGUTGGUUGGAUUUUUGUAU	668	4690-4712
AD-1136267.1	CAAAAAUCCAACCAACUCAAU	310	4693-4713	AUUGAGTUGGUUGGAUUUUUGUA	669	4691-4713
AD-1136268.1	AAAAAUCCAACCAACUCAAUU	311	4694-4714	AAUUGAGUUGGUUGGAUUUUUGU	670	4692-4714
AD-1136269.1	AAAAUCCAACCAACUCAAUUU	312	4695-4715	AAAUTGAGUUGGUUGGAUUUUUG	671	4693-4715
AD-1136270.1	AAAUCCAACCAACUCAAUUAU	313	4696-4716	AUAATUGAGUUGGUUGGAUUUUU	672	4694-4716
AD-1136271.1	AAUCCAACCAACUCAAUUAUU	314	4697-4717	AAUAAUUGAGUUGGUUGGAUUUU	673	4695-4717
AD-1136272.1	AUCCAACCAACUCAAUUAUUU	315	4698-4718	AAAUAAUUGAGUUGGUUGGAUUU	674	4696-4718
AD-1136273.1	UCCAACCAACUCAAUUAUUGU	316	4699-4719	ACAAUAAUUGAGUUGGUUGGAUU	675	4697-4719
AD-1136274.1	CCAACCAACUCAAUUAUUGAU	317	4700-4720	AUCAAUAAUUGAGUUGGUUGGAU	676	4698-4720
AD-1136275.1	CAACCAACUCAAUUAUUGAGU	318	4701-4721	ACUCAAUAAUUGAGUUGGUUGGA	677	4699-4721
AD-1136276.1	AACCAACUCAAUUAUUGAGCU	319	4702-4722	AGCUCAAUAAUUGAGUUGGUUGG	678	4700-4722
AD-1136277.1	ACCAACUCAAUUAUUGAGCAU	320	4703-4723	AUGCTCAAUAAUUGAGUUGGUUG	679	4701-4723
AD-1136278.1	CCAACUCAAUUAUUGAGCACU	321	4704-4724	AGUGCUCAAUAAUUGAGUUGGUU	680	4702-4724
AD-1136279.1	CGUACAAUGUUCUAGAUUUCU	322	4723-4743	AGAAAUCUAGAACAUUGUACGUG	681	4721-4743
AD-1136280.1	GUACAAUGUUCUAGAUUUCUU	323	4724-4744	AAGAAAUCUAGAACAUUGUACGU	682	4722-4744
AD-1136281.1	UACAAUGUUCUAGAUUUCUUU	324	4725-4745	AAAGAAAUCUAGAACAUUGUACG	683	4723-4745
AD-1136282.1	ACAAUGUUCUAGAUUUCUUUU	325	4726-4746	AAAAGAAAUCUAGAACAUUGUAC	684	4724-4746
AD-1136283.1	CAAUGUUCUAGAUUUCUUUCU	326	4727-4747	AGAAAGAAAUCUAGAACAUUGUA	685	4725-4747
AD-1136284.1	AAUGUUCUAGAUUUCUUUCCU	327	4728-4748	AGGAAAGAAAUCUAGAACAUUGU	686	4726-4748
AD-1136285.1	GUUCUAGAUUUCUUUCCCUUU	328	4731-4751	AAAGGGAAAGAAAUCUAGAACAU	687	4729-4751
AD-1136286.1	UUCUAGAUUUCUUUCCCUUCU	329	4732-4752	AGAAGGGAAAGAAAUCUAGAACA	688	4730-4752
AD-1136287.1	UCUUUACAUUUGAAGCCAAAU	330	4817-4837	AUUUGGCUUCAAAUGUAAAGAUU	689	4815-4837

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136288.1	CUUUACAUUUGAAGCCAAAGU	331	4818-4838	ACUUTGGCUUCAAAUGUAAAGAU	690	4816-4838
AD-1136289.1	UUUACAUUUGAAGCCAAAGUU	332	4819-4839	AACUTUGGCUUCAAAUGUAAAGA	691	4817-4839
AD-1136290.1	ACAUUUGAAGCCAAAGUAAUU	333	4822-4842	AAUUACTUUGGCUUCAAAUGUAA	692	4820-4842
AD-1136291.1	AUUUGAAGCCAAAGUAAUUUU	334	4824-4844	AAAAUUACUUUGGCUUCAAAUGU	693	4822-4844
AD-1136292.1	GAAGCCAAAGUAAUUUCCACU	335	4828-4848	AGUGGAAAUUACUUUGGCUUCAA	694	4826-4848
AD-1136293.1	AAGCCAAAGUAAUUUCCACCU	336	4829-4849	AGGUGGAAAUUACUUUGGCUUCA	695	4827-4849
AD-1136294.1	CCAAAGUAAUUUCCACCUAGU	337	4832-4852	ACUAGGTGGAAAUUACUUUGGCU	696	4830-4852
AD-1136295.1	CAAAGUAAUUUCCACCUAGAU	338	4833-4853	AUCUAGGUGGAAAUUACUUUGGC	697	4831-4853
AD-1136296.1	AAAGUAAUUUCCACCUAGAAU	339	4834-4854	AUUCTAGGUGGAAAUUACUUUGG	698	4832-4854
AD-1136297.1	GCAAGAUCUUGUCUCUGAAGU	340	5134-5154	ACUUCAGAGACAAGAUCUUGCUC	699	5132-5154
AD-1136298.1	AGGUAGAAGAGCCAAGAAGCU	341	5201-5221	AGCUTCTUGGCUCUUCUACCUCU	700	5199-5221
AD-1136299.1	CUAGCUCUGUCUCUUCUGUCU	342	5234-5254	AGACAGAAGAGACAGAGCUAGGA	701	5232-5254
AD-1136300.1	UAGCUCUGUCUCUUCUGUCUU	343	5235-5255	AAGACAGAAGAGACAGAGCUAGG	702	5233-5255
AD-1136301.1	AGCUCUGUCUCUUCUGUCUCU	344	5236-5256	AGAGACAGAAGAGACAGAGCUAG	703	5234-5256
AD-1136302.1	AUCUUUGUGAUCUUGGACUGU	345	5257-5277	ACAGUCCAAGAUCACAAAGAUAG	704	5255-5277
AD-1136303.1	CUUCCUGUGAUCCAUUUUACU	346	5286-5306	AGUAAAAUGGAUCACAGGAAGGG	705	5284-5306
AD-1136304.1	UUCCUGUGAUCCAUUUUACUU	347	5287-5307	AAGUAAAAUGGAUCACAGGAAGG	706	5285-5307
AD-1136305.1	UCCUGUGAUCCAUUUUACUGU	348	5288-5308	ACAGUAAAAUGGAUCACAGGAAG	707	5286-5308
AD-1136306.1	CCUGUGAUCCAUUUUACUGCU	349	5289-5309	AGCAGUAAAAUGGAUCACAGGAA	708	5287-5309
AD-1136307.1	CUGUGAUCCAUUUUACUGCAU	350	5290-5310	AUGCAGTAAAAUGGAUCACAGGA	709	5288-5310
AD-1136308.1	CUAUAAAUAUAUGACCUGAAU	351	5360-5380	AUUCAGGUCAUAUAUUUAUAGGC	710	5358-5380
AD-1136309.1	UGACCUGAAAACUCCAGUUAU	352	5371-5391	AUAACUGGAGUUUUCAGGUCAUA	711	5369-5391
AD-1136310.1	GACCUGAAAACUCCAGUUACU	353	5372-5392	AGUAACTGGAGUUUUCAGGUCAU	712	5370-5392
AD-1136311.1	AAGGAUCUGCAGCUAUCUAAU	354	5395-5415	AUUAGATAGCUGCAGAUCCUUUA	713	5393-5415
AD-1136312.1	AGGAUCUGCAGCUAUCUAAGU	355	5396-5416	ACUUAGAUAGCUGCAGAUCCUUU	714	5394-5416
AD-1136313.1	GCUAUCUAAGGCUUGGUUUUU	356	5406-5426	AAAAACCAAGCCUUAGAUAGCUG	715	5404-5426
AD-1136314.1	CUAUCUAAGGCUUGGUUUUCU	357	5407-5427	AGAAAACCAAGCCUUAGAUAGCU	716	5405-5427
AD-1136315.1	AUCUAAGGCUUGGUUUUCUUU	358	5409-5429	AAAGAAAACCAAGCCUUAGAUAG	717	5407-5429
AD-1136316.1	UCUAAGGCUUGGUUUUCUUAU	359	5410-5430	AUAAGAAAACCAAGCCUUAGAUA	718	5408-5430
AD-1136317.1	CUAAGGCUUGGUUUUCUUACU	360	5411-5431	AGUAAGAAAACCAAGCCUUAGAU	719	5409-5431
AD-1136318.1	UAAGGCUUGGUUUUCUUACUU	361	5412-5432	AAGUAAGAAAACCAAGCCUUAGA	720	5410-5432

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136319.1	GGCUUGGUUUUCUUACUGUCU	362	5415-5435	AGACAGTAAGAAAACCAAGCCUU	721	5413-5435
AD-1136320.1	GCUUGGUUUUCUUACUGUCAU	363	5416-5436	AUGACAGUAAGAAAACCAAGCCU	722	5414-5436
AD-1136321.1	CUUGGUUUUCUUACUGUCAUU	364	5417-5437	AAUGACAGUAAGAAAACCAAGCC	723	5415-5437
AD-1136322.1	UUGGUUUUCUUACUGUCAUAU	365	5418-5438	AUAUGACAGUAAGAAAACCAAGC	724	5416-5438
AD-1136323.1	UGGUUUUCUUACUGUCAUAUU	366	5419-5439	AAUATGACAGUAAGAAAACCAAG	725	5417-5439
AD-1136324.1	GGUUUUCUUACUGUCAUAUGU	367	5420-5440	ACAUAUGACAGUAAGAAAACCAA	726	5418-5440
AD-1136325.1	UUUUCUUACUGUCAUAUGAUU	368	5422-5442	AAUCAUAUGACAGUAAGAAAACC	727	5420-5442
AD-1136326.1	UUUCUUACUGUCAUAUGAUAU	369	5423-5443	AUAUCAUAUGACAGUAAGAAAAC	728	5421-5443
AD-1136327.1	UCUUACUGUCAUAUGAUACCU	370	5425-5445	AGGUAUCAUAUGACAGUAAGAAA	729	5423-5445
AD-1136328.1	CUUACUGUCAUAUGAUACCUU	371	5426-5446	AAGGUAUCAUAUGACAGUAAGAA	730	5424-5446
AD-1136329.1	UCUGCGGUUGGUAAAGAGAAU	372	5481-5501	AUUCTCTUUACCAACCGCAGAAA	731	5479-5501
AD-1136330.1	UGGUGAUUUAAUCCCUACAUU	373	5537-5557	AAUGTAGGGAUUAAAUCACCAUU	732	5535-5557
AD-1136331.1	GGUGAUUUAAUCCCUACAUGU	374	5538-5558	ACAUGUAGGGAUUAAAUCACCAU	733	5536-5558
AD-1136332.1	UGUAUAAAUCCAACCUUCUGU	375	5597-5617	ACAGAAGGUUGGAUUUAUACAGU	734	5595-5617
AD-1136333.1	GUGCUUGAUGUCACUAAUAAU	376	5679-5699	AUUATUAGUGACAUCAAGCACCA	735	5677-5699
AD-1136334.1	UGCUUGAUGUCACUAAUAAAU	377	5680-5700	AUUUAUUAGUGACAUCAAGCACC	736	5678-5700
AD-1136335.1	GCUUGAUGUCACUAAUAAAUU	378	5681-5701	AAUUUAUUAGUGACAUCAAGCAC	737	5679-5701
AD-1136336.1	AUGUCACUAAUAAAUGAAACU	379	5686-5706	AGUUTCAUUUAUUAGUGACAUCA	738	5684-5706
AD-1136337.1	UGUCACUAAUAAAUGAAACUU	380	5687-5707	AAGUTUCAUUUAUUAGUGACAUC	739	5685-5707
AD-1136338.1	UAAUAAAUGAAACUGUCAGCU	381	5693-5713	AGCUGACAGUUUCAUUUAUUAGU	740	5691-5713

表 3. 經修飾的黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑之正義及反義股序列

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1135979.1	usasccugCfcAfGfUfgucucuuaguL96	741	asCfsuaaGfagacacuGfgCfagguasgsu	1100	ACUACCUGCCAGUGUCUCUUAGG	1459
AD-1135980.1	ascscugcCfaGfUfGfucucuuaguL96	742	asCfscuaAfgagacacUfgGfcaggusasg	1101	CUACCUGCCAGUGUCUCUUAGGA	1460
AD-1135981.1	cscsugccAfgUfGfUfcucuuagg	743	asUfsccuAfagagacaCfuGfgcaggsus	1102	UACCUGCCAGUGUCUCUUAGG	1461

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	auL96		a		AG	
AD-1135982.1	usgsccagUfgUfCfUfcuuaggaguuL96	744	asAfscucCfuaagagaCfaCfuggcasgsg	1103	CCUGCCAGUGUCUCUUAGGAGUG	1462
AD-1135983.1	gscscaguGfuCfUfCfuuaggaguguL96	745	asCfsacdTc(C2p)uaagagAfcAfcuggcsasg	1104	CUGCCAGUGUCUCUUAGGAGUGA	1463
AD-1135984.1	cscsagugUfcUfCfUfuaggagugauL96	746	asUfscadCu(C2p)cuaagaGfaCfacuggscsa	1105	UGCCAGUGUCUCUUAGGAGUGAG	1464
AD-1135985.1	csasguguCfuCfUfUfaggagugaguL96	747	asCfsucaCfuccuaagAfgAfcacugsgsc	1106	GCCAGUGUCUCUUAGGAGUGAGG	1465
AD-1135986.1	asgsugucUfcUfUfAfggagugaggguL96	748	asCfscucAfcuccuaaGfaGfacacusgsg	1107	CCAGUGUCUCUUAGGAGUGAGGU	1466
AD-1135987.1	usgsgagaAfaAfAfUfgcagauccauL96	749	asUfsggdAu(C2p)ugcauuUfuUfcuccascsc	1108	GGUGGAGAAAAAUGCAGAUCCAG	1467
AD-1135988.1	cscsagagAfcAfAfCfccuuuuggcuL96	750	asGfsccaAfaaggguuGfuCfucuggsasu	1109	AUCCAGAGACAACCCUUUUGGCC	1468
AD-1135989.1	asgsagacAfaCfCfCfuuuuggccuuL96	751	asAfsggdCc(Agn)aaagggUfuGfucucusgsg	1110	CCAGAGACAACCCUUUUGGCCUA	1469
AD-1135990.1	gscsacagUfgAfUfGfcucuccaaguL96	752	asCfsuudGg(Agn)gagcauCfaCfugugcsasa	1111	UUGCACAGUGAUGCUCUCCAAGU	1470
AD-1135991.1	csascaguGfaUfGfCfucuccaaguuL96	753	asAfscudTg(G2p)agagcaUfcAfcugugscsa	1112	UGCACAGUGAUGCUCUCCAAGUA	1471
AD-1135992.1	gsasugcuCfuCfCfAfaguaugaucuL96	754	asGfsaucAfuacuuggAfgAfgcaucsasc	1113	GUGAUGCUCUCCAAGUAUGAUCG	1472
AD-1135993.1	asusgcucUfcCfAfAfguaugaucguL96	755	asCfsgauCfauacuugGfaGfagcauscsa	1114	UGAUGCUCUCCAAGUAUGAUCGU	1473
AD-1135994.1	usgscucuCfcAfAfGfuaugaucguuL96	756	asAfscgaUfcauacuuGfgAfgagcasusc	1115	GAUGCUCUCCAAGUAUGAUCGUC	1474
AD-1135995.1	gscsucucCfaAfGfUfaugaucgucuL96	757	asGfsacgAfucauacuUfgGfagagcsasu	1116	AUGCUCUCCAAGUAUGAUCGUCU	1475
AD-1135996.1	csuscuccAfaGfUfAfugaucgucuuL96	758	asAfsgacGfaucauacUfuGfgagagscsa	1117	UGCUCUCCAAGUAUGAUCGUCUG	1476

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1135997.1	gsasucguCfuGfCfAfgaacaagauuL96	759	asAfsucdTu(G2p)uucugcAfgAfcgaucsasu	1118	AUGAUCGUCUGCAGAACAAGAUC	1477
AD-1135998.1	csgsucugCfaGfAfAfcaagaucguuL96	760	asAfscgaUfcuuguucUfgCfagacgsasu	1119	AUCGUCUGCAGAACAAGAUCGUC	1478
AD-1135999.1	gsuscugcAfgAfAfCfaagaucgucuL96	761	asGfsacgAfucuuguuCfuGfcagacsgsa	1120	UCGUCUGCAGAACAAGAUCGUCC	1479
AD-1136000.1	uscsugcaGfaAfCfAfagaucgucuL96	762	asGfsgacGfaucuuguUfcUfgcagascsg	1121	CGUCUGCAGAACAAGAUCGUCCA	1480
AD-1136001.1	gscsagaaCfaAfGfAfucguccacuuL96	763	asAfsgudGg(Agn)cgaucuUfgUfucugcsasg	1122	CUGCAGAACAAGAUCGUCCACUU	1481
AD-1136002.1	csasgaacAfaGfAfUfcguccacuuuL96	764	asAfsagdTg(G2p)acgaucUfuGfuucugscsa	1123	UGCAGAACAAGAUCGUCCACUUU	1482
AD-1136003.1	gsasacaaGfaUfCfGfuccacuuuuuL96	765	asAfsaadAg(Tgn)ggacgaUfcUfugucsusg	1124	CAGAACAAGAUCGUCCACUUUUC	1483
AD-1136004.1	asascaagAfuCfGfUfccacuuuucuL96	766	asGfsaaaAfguggacgAfuCfuuguuscsu	1125	AGAACAAGAUCGUCCACUUUUCU	1484
AD-1136005.1	ascsaagaUfcGfUfCfcacuuuucuuL96	767	asAfsgaaAfaguggacGfaUfcuugususc	1126	GAACAAGAUCGUCCACUUUUCUG	1485
AD-1136006.1	csasagauCfgUfCfCfacuuuucuguL96	768	asCfsagaAfaaguggaCfgAfucuugsusu	1127	AACAAGAUCGUCCACUUUUCUGC	1486
AD-1136007.1	asasgaucGfuCfCfAfcuuuucugcuL96	769	asGfscagAfaaaguggAfcGfaucuusgsu	1128	ACAAGAUCGUCCACUUUUCUGCC	1487
AD-1136008.1	csgsuccaCfuUfUfUfcugccaauguL96	770	asCfsaudTg(G2p)cagaaaAfgUfggacgsasu	1129	AUCGUCCACUUUUCUGCCAAUGC	1488
AD-1136009.1	gsusccacUfuUfUfCfugccaaugcuL96	771	asGfscadTu(G2p)gcagaaAfaGfuggacsgsa	1130	UCGUCCACUUUUCUGCCAAUGCC	1489
AD-1136010.1	usgscuccUfuGfCfAfccauguugcuL96	772	asGfscaaCfauggugcAfaGfgagcasgsa	1131	UCUGCUCCUUGCACCAUGUUGCA	1490
AD-1136011.1	uscscuugCfaCfCfAfuguugcaguuL96	773	asAfscudGc(Agn)acauggUfgCfaaggasgsc	1132	GCUCCUUGCACCAUGUUGCAGUG	1491
AD-1136012.1	ususgcacCfaUfGfUfugcaguga	774	asGfsucdAc(Tgn)gcaacaUfgGfugca	1133	CCUUGCACCAUGUUGCAGUGA	1492

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	cuL96		asgsg		CA	
AD-1136013.1	csasccauGfuUfGfCfagugacaa cuL96	775	asGfsuudGu(C2p)acugcaAfcAfugg ugscsa	1134	UGCACCAUGUUGCAGUGACAA CU	1493
AD-1136014.1	ascscaugUfuGfCfAfgugacaac uuL96	776	asAfsgudTg(Tgn)cacugcAfaCfaugg usgsc	1135	GCACCAUGUUGCAGUGACAAC UG	1494
AD-1136015.1	asgsgagaGfaAfUfUfgccaaaag cuL96	777	asGfscudTu(Tgn)ggcaauUfcUfcucc usgsc	1136	GCAGGAGAGAAUUGCCAAAA GCC	1495
AD-1136016.1	gsgsagagAfaUfUfGfccaaaagc cuL96	778	asGfsgcdTu(Tgn)uggcaaUfuCfucuc csusg	1137	CAGGAGAGAAUUGCCAAAAGC CA	1496
AD-1136017.1	usgsgcauCfgUfCfAfugaguau guuL96	779	asAfscauAfcucaugaCfgAfugccasgs g	1138	CCUGGCAUCGUCAUGAGUAUG UA	1497
AD-1136018.1	gsgscaucGfuCfAfUfgaguaug uauL96	780	asUfsacdAu(Agn)cucaugAfcGfaug ccsasg	1139	CUGGCAUCGUCAUGAGUAUGU AC	1498
AD-1136019.1	gscsaucgUfcAfUfGfaguaugua cuL96	781	asGfsuacAfuacucauGfaCfgaugcscs a	1140	UGGCAUCGUCAUGAGUAUGU ACA	1499
AD-1136020.1	csasucguCfaUfGfAfguauguac auL96	782	asUfsgudAc(Agn)uacucaUfgAfcga ugscsc	1141	GGCAUCGUCAUGAGUAUGUAC AC	1500
AD-1136021.1	asuscgucAfuGfAfGfuauguaca cuL96	783	asGfsugdTa(C2p)auacucAfuGfacga usgsc	1142	GCAUCGUCAUGAGUAUGUACA CA	1501
AD-1136022.1	csgsucauGfaGfUfAfuguacaca cuL96	784	asGfsugdTg(Tgn)acauacUfcAfugac gsasu	1143	AUCGUCAUGAGUAUGUACACA CU	1502
AD-1136023.1	gsuscaugAfgUfAfUfguacacac uuL96	785	asAfsgudGu(G2p)uacauaCfuCfaug acsgsa	1144	UCGUCAUGAGUAUGUACACAC UG	1503
AD-1136024.1	uscsaugaGfuAfUfGfuacacacu guL96	786	asCfsagdTg(Tgn)guacauAfcUfcaug ascsg	1145	CGUCAUGAGUAUGUACACACU GC	1504
AD-1136025.1	asasugccUfuCfCfAfaggaaauc uuL96	787	asAfsgadTu(Tgn)ccuuggAfaGfgca uuscsu	1146	AGAAUGCCUUCCAAGGAAAUC UG	1505
AD-1136026.1	asusgccuUfcCfAfAfggaaaucu guL96	788	asCfsagaUfuuccuugGfaAfggcausus c	1147	GAAUGCCUUCCAAGGAAAUCU GU	1506
AD-1136027.1	usgsccuuCfcAfAfGfgaaaucug uuL96	789	asAfscagAfuuuccuuGfgAfaggcasus u	1148	AAUGCCUUCCAAGGAAAUCUG UG	1507

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136028.1	gscscuucCfaAfGfGfaaaucugu guL96	790	asCfsacaGfauuuccuUfgGfaaggcsas u	1149	AUGCCUUCCAAGGAAAUCUGU GC	1508
AD-1136029.1	cscsuuccAfaGfGfAfaaucugug cuL96	791	asGfscacAfgauuuccUfuGfgaaggscs a	1150	UGCCUUCCAAGGAAAUCUGUG CC	1509
AD-1136030.1	gsasgaugAfaGfUfUfcaagaaua uuL96	792	asAfsuadTu(C2p)uugaacUfuCfauc ucsasa	1151	UUGAGAUGAAGUUCAAGAAU AUG	1510
AD-1136031.1	gsasugaaGfuUfCfAfagaauaug cuL96	793	asGfscauAfuucuugaAfcUfucaucsus c	1152	GAGAUGAAGUUCAAGAAUAU GCU	1511
AD-1136032.1	asasguucAfaGfAfAfuaugcug uuuL96	794	asAfsacdAg(C2p)auauucUfuGfaac uuscsa	1153	UGAAGUUCAAGAAUAUGCUG UUU	1512
AD-1136033.1	asgsuucaAfgAfAfUfaugcugu uuuL96	795	asAfsaadCa(G2p)cauauuCfuUfgaac ususc	1154	GAAGUUCAAGAAUAUGCUGU UUC	1513
AD-1136034.1	gsusucaaGfaAfUfAfugcuguu ucuL96	796	asGfsaadAc(Agn)gcauauUfcUfuga acsusu	1155	AAGUUCAAGAAUAUGCUGUU UCC	1514
AD-1136035.1	ususcaagAfaUfAfUfgcuguuu ccuL96	797	asGfsgaaAfcagcauaUfuCfuugaascs u	1156	AGUUCAAGAAUAUGCUGUUU CCU	1515
AD-1136036.1	asasgaauAfuGfCfUfguuuccua uuL96	798	asAfsuadGg(Agn)aacagcAfuAfuuc uusgsa	1157	UCAAGAAUAUGCUGUUUCCUA UG	1516
AD-1136037.1	gsgsgaguAfuUfUfCfucagcau ucuL96	799	asGfsaadTg(C2p)ugagaaAfuAfcucc cscsc	1158	GGGGGAGUAUUUCUCAGCAU UCA	1517
AD-1136038.1	gsgsaguaUfuUfCfUfcagcauuc auL96	800	asUfsgadAu(G2p)cugagaAfaUfacu ccscsc	1159	GGGGAGUAUUUCUCAGCAUUC AA	1518
AD-1136039.1	gsasguauUfuCfUfCfagcauuca auL96	801	asUfsugaAfugcugagAfaAfuacucscs c	1160	GGGAGUAUUUCUCAGCAUUCA AG	1519
AD-1136040.1	asgsuauuUfcUfCfAfgcauucaa guL96	802	asCfsuugAfaugcugaGfaAfauacuscs c	1161	GGAGUAUUUCUCAGCAUUCAA GC	1520
AD-1136041.1	gsusauuuCfuCfAfGfcauucaag cuL96	803	asGfscudTg(Agn)augcugAfgAfaau acsusc	1162	GAGUAUUUCUCAGCAUUCAAG CA	1521
AD-1136042.1	gsusggcaUfgAfGfAfguuuuau ucuL96	804	asGfsaauAfaaacucuCfaUfgccacsus g	1163	CAGUGGCAUGAGAGUUUUAU UCA	1522
AD-1136043.1	gsgscaugAfgAfGfUfuuuauuc	805	asUfsugaAfuaaaacuCfuCfaugccsas	1164	GUGGCAUGAGAGUUUUAUUC	1523

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	aauL96		c		AAG	
AD-1136044.1	csasugagAfgUfUfUfuauucaagcuL96	806	asGfscudTg(Agn)auaaaaCfuCfucaugscsc	1165	GGCAUGAGAGUUUUAUUCAAGCC	1524
AD-1136045.1	cscsucacCfcUfCfAfgcuucuucuuL96	807	asAfsgaaGfaagcugaGfgGfugaggsgsu	1166	ACCCUCACCCUCAGCUUCUUCUU	1525
AD-1136046.1	uscsacccUfcAfGfCfuucuucuucuL96	808	asGfsaadGa(Agn)gaagcuGfaGfggugasgsg	1167	CCUCACCCUCAGCUUCUUCUUCA	1526
AD-1136047.1	uscsuucaAfgUfUfCfuaccugacauL96	809	asUfsgudCa(G2p)guagaaCfuUfgaagasasg	1168	CUUCUUCAAGUUCUACCUGACAG	1527
AD-1136048.1	ususucgcCfaGfUfGfcaacuuuacuL96	810	asGfsuaaAfguugcacUfgGfcgaaasgsu	1169	ACUUUCGCCAGUGCAACUUUACU	1528
AD-1136049.1	ususcgccAfgUfGfCfaacuuuacuuL96	811	asAfsguaAfaguugcaCfuGfgcgaasasg	1170	CUUUCGCCAGUGCAACUUUACUG	1529
AD-1136050.1	ususccagGfgUfUfUfguuuguucuL96	812	asGfsaaaCfaaacaaaCfcCfuggaascsc	1171	GGUUCCAGGGUUUGUUUGUUUCA	1530
AD-1136051.1	csasggguUfuGfUfUfuguuucauuuuL96	813	asAfsaugAfaacaaacAfaAfcccugsgsa	1172	UCCAGGGUUUGUUUGUUUCAUUU	1531
AD-1136052.1	gsgsguuuGfuUfUfGfuuucauuucuL96	814	asGfsaaaUfgaaacaaAfcAfaacccsusg	1173	CAGGGUUUGUUUGUUUCAUUUCC	1532
AD-1136053.1	gsgsuuugUfuUfGfUfuucauuuccuL96	815	asGfsgaaAfugaaacaAfaCfaaaccscsu	1174	AGGGUUUGUUUGUUUCAUUUCCG	1533
AD-1136054.1	ususguuuGfuUfUfCfauuuccgcuuL96	816	asAfsgcgGfaaaugaaAfcAfaacaasasc	1175	GUUUGUUUGUUUCAUUUCCGCUG	1534
AD-1136055.1	ususccugGfgAfGfUfaacauaacuuL96	817	asAfsguuAfuguuacuCfcCfaggaascsa	1176	UGUUCCUGGGAGUAACAUAACUG	1535
AD-1136056.1	gsgsgaguAfaCfAfUfaacuggaauuL96	818	asAfsuudCc(Agn)guuaugUfuAfcuccsasg	1177	CUGGGAGUAACAUAACUGGAAUU	1536
AD-1136057.1	usasacauAfaCfUfGfgaauuuguauL96	819	asUfsacaAfauuccagUfuAfuguuascsu	1178	AGUAACAUAACUGGAAUUUGUAA	1537
AD-1136058.1	asascauaAfcUfGfGfaauuuguauL96	820	asUfsuacAfaauuccaGfuUfauguusasc	1179	GUAACAUAACUGGAAUUUGUAAU	1538

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136059.1	csgsaaggAfuAfAfGfguuacuuguuL96	821	asAfscaaGfuaaccuuAfuCfcuucgscsa	1180	UGCGAAGGAUAAGGUUACUUGUG	1539
AD-1136060.1	gsasaggaUfaAfGfGfuuacuuguguL96	822	asCfsacaAfguaaccuUfaUfccuucsgsc	1181	GCGAAGGAUAAGGUUACUUGUGU	1540
AD-1136061.1	gsgsgugaAfaAfUfCfaccuaugaauL96	823	asUfsucaUfaggugauUfuUfcacccscsu	1182	AGGGGUGAAAAUCACCUAUGAAG	1541
AD-1136062.1	asasucacCfuAfUfGfaagaacuacuL96	824	asGfsuadGu(Tgn)cuucauAfgGfugauususu	1183	AAAAUCACCUAUGAAGAACUACC	1542
AD-1136063.1	asuscaccUfaUfGfAfagaacuaccuL96	825	asGfsgudAg(Tgn)ucuucaUfaGfgugaususu	1184	AAAUCACCUAUGAAGAACUACCA	1543
AD-1136064.1	usasccagCfcAfUfUfaucacaauuuL96	826	asAfsaudTg(Tgn)gauaauGfgCfugguasgsu	1185	ACUACCAGCCAUUAUCACAAUUG	1544
AD-1136065.1	gsasacaaCfuCfCfUfuuuauggacuL96	827	asGfsuccAfuaaaaggAfgUfuguucsusu	1186	AAGAACAACUCCUUUUAUGGACC	1545
AD-1136066.1	gsgsccaaGfaGfCfAfcuucuaccuuL96	828	asAfsggdTa(G2p)aagugcUfcUfuggccsasc	1187	GUGGCCAAGAGCACUUCUACCUG	1546
AD-1136067.1	gsasgcacUfuCfUfAfccuggagacuL96	829	asGfsucdTc(C2p)agguagAfaGfugcucsusu	1188	AAGAGCACUUCUACCUGGAGACU	1547
AD-1136068.1	gscsacuuCfuAfCfCfuggagacucuL96	830	asGfsagdTc(Tgn)ccagguAfgAfagugcsusc	1189	GAGCACUUCUACCUGGAGACUCA	1548
AD-1136069.1	csascuucUfaCfCfUfggagacucauL96	831	asUfsgadGu(C2p)uccaggUfaGfaagugscsu	1190	AGCACUUCUACCUGGAGACUCAC	1549
AD-1136070.1	uscsacugCfaCfCfAfuugcuguucuL96	832	asGfsaadCa(G2p)caauggUfgCfagugasgsu	1191	ACUCACUGCACCAUUGCUGUUCC	1550
AD-1136071.1	csascugcAfcCfAfUfugcuguuccuL96	833	asGfsgadAc(Agn)gcaaugGfuGfcagugsasg	1192	CUCACUGCACCAUUGCUGUUCCA	1551
AD-1136072.1	cscsauugCfuGfUfUfccaaaaggcuL96	834	asGfsccuUfuuggaacAfgCfaauggsusg	1193	CACCAUUGCUGUUCCAAAAGGCG	1552
AD-1136073.1	asgscucuUfuGfUfGfucuacacaguL96	835	asCfsugdTg(Tgn)agacacAfaAfgagcuscsc	1194	GGAGCUCUUUGUGUCUACACAGA	1553
AD-1136074.1	gscsucuuUfgUfGfUfcuacacag	836	asUfscudGu(G2p)uagacaCfaAfaga	1195	GAGCUCUUUGUGUCUACACAG	1554

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	auL96		gcsusc		AA	
AD-1136075.1	csuscuuuGfuGfUfCfuacacaga auL96	837	asUfsucdTg(Tgn)guagacAfcAfaaga gscsu	1196	AGCUCUUUGUGUCUACACAGA AC	1555
AD-1136076.1	uscsuuugUfgUfCfUfacacagaa cuL96	838	asGfsuudCu(G2p)uguagaCfaCfaaa gasgsc	1197	GCUCUUUGUGUCUACACAGAA CA	1556
AD-1136077.1	csusuuguGfuCfUfAfcacagaac auL96	839	asUfsgudTc(Tgn)guguagAfcAfcaaa gsasg	1198	CUCUUUGUGUCUACACAGAAC AC	1557
AD-1136078.1	ususugugUfcUfAfCfacagaaca cuL96	840	asGfsugdTu(C2p)uguguaGfaCfaca aasgsa	1199	UCUUUGUGUCUACACAGAACA CC	1558
AD-1136079.1	ascsacagAfaCfAfCfcaugaaga cuL96	841	asGfsucdTu(C2p)auggugUfuCfugu gusasg	1200	CUACACAGAACACCAUGAAGA CC	1559
AD-1136080.1	gsasgcuuUfgUfUfGfcaaaaaug uuL96	842	asAfscauUfuuugcaaCfaAfagcucsus g	1201	CAGAGCUUUGUUGCAAAAAU GUU	1560
AD-1136081.1	asgscuuuGfuUfGfCfaaaaaugu uuL96	843	asAfsacaUfuuuugcaAfcAfaagcuscs u	1202	AGAGCUUUGUUGCAAAAAUG UUG	1561
AD-1136082.1	asgsgaucUfcUfCfUfcagaguau uuL96	844	asAfsaudAc(Tgn)cugagaGfaGfaucc usgsg	1203	CCAGGAUCUCUCUCAGAGUAU UA	1562
AD-1136083.1	gsgsaucuCfuCfUfCfagaguauu auL96	845	asUfsaadTa(C2p)ucugagAfgAfgau ccsusg	1204	CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU AU	1563
AD-1136084.1	gsasucucUfcUfCfAfgaguauua uuL96	846	asAfsuaaUfacucugaGfaGfagaucscs u	1205	AGGAUCUCUCUCAGAGUAUUA UG	1564
AD-1136085.1	asuscucuCfuCfAfGfaguauuau guL96	847	asCfsauaAfuacucugAfgAfgagauscs c	1206	GGAUCUCUCUCAGAGUAUUAU GG	1565
AD-1136086.1	uscsucucUfcAfGfAfguauuau gguL96	848	asCfscauAfauacucuGfaGfagagasus c	1207	GAUCUCUCUCAGAGUAUUAUG GA	1566
AD-1136087.1	csuscucuCfaGfAfGfuauuaugg auL96	849	asUfsccaUfaauacucUfgAfgagagsas u	1208	AUCUCUCUCAGAGUAUUAUGG AA	1567
AD-1136088.1	uscsucucAfgAfGfUfauuaugg aauL96	850	asUfsuccAfuaauacuCfuGfagagasgs a	1209	UCUCUCUCAGAGUAUUAUGGA AC	1568
AD-1136089.1	csuscucaGfaGfUfAfuuauggaa cuL96	851	asGfsuudCc(Agn)uaauacUfcUfgag agsasg	1210	CUCUCUCAGAGUAUUAUGGAA CG	1569

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136090.1	uscsucagAfgUfAfUfuauggaacguL96	852	asCfsguuCfcauaauaCfuCfugagasgsa	1211	UCUCUCAGAGUAUUAUGGAACGA	1570
AD-1136091.1	uscsagagUfaUfUfAfuggaacgaguL96	853	asCfsucgUfuccauaaUfaCfucugasgsa	1212	UCUCAGAGUAUUAUGGAACGAGC	1571
AD-1136092.1	csasgaguAfuUfAfUfggaacgagcuL96	854	asGfscucGfuuccauaAfuAfcucugsasg	1213	CUCAGAGUAUUAUGGAACGAGCU	1572
AD-1136093.1	gscsugugCfaAfAfAfccaaccuucuL96	855	asGfsaadGg(Tgn)ugguuuUfgCfacagcscsg	1214	CGGCUGUGCAAAACCAACCUUCC	1573
AD-1136094.1	csusgugcAfaAfAfCfcaaccuuccuL96	856	asGfsgadAg(G2p)uugguuUfuGfcacagscsc	1215	GGCUGUGCAAAACCAACCUUCC	1574
AD-1136095.1	cscsugacAfcAfCfUfucaaccagauL96	857	asUfscudGg(Tgn)ugaaguGfuGfucaggsusc	1216	GACCUGACACACUUCAACCAGAA	1575
AD-1136096.1	usgsacacAfcUfUfCfaaccagaaguL96	858	asCfsuudCu(G2p)guugaaGfuGfugucasgsg	1217	CCUGACACACUUCAACCAGAAGC	1576
AD-1136097.1	gsascacaCfuUfCfAfaccagaagcuL96	859	asGfscudTc(Tgn)gguugaAfgUfgugucsasg	1218	CUGACACACUUCAACCAGAAGCU	1577
AD-1136098.1	ascsacuuCfaAfCfCfagaagcuuguL96	860	asCfsaagCfuucugguUfgAfagugusgsu	1219	ACACACUUCAACCAGAAGCUUGA	1578
AD-1136099.1	asusgccuAfgCfAfAfgcucucaguuuL96	861	asAfscudGa(G2p)agcuugCfuAfggcaususc	1220	GAAUGCCUAGCAAGCUCUCAGUA	1579
AD-1136100.1	cscsuagcAfaGfCfUfcucaguaucuL96	862	asGfsaudAc(Tgn)gagagcUfuGfcuaggscsa	1221	UGCCUAGCAAGCUCUCAGUAUCA	1580
AD-1136101.1	csusagcaAfgCfUfCfucaguaucauL96	863	asUfsgadTa(C2p)ugagagCfuUfgcuagsgsc	1222	GCCUAGCAAGCUCUCAGUAUCAU	1581
AD-1136102.1	usasgcaaGfcUfCfUfcaguaucauuuL96	864	asAfsugaUfacugagaGfcUfugcuasgsg	1223	CCUAGCAAGCUCUCAGUAUCAUG	1582
AD-1136103.1	asgscaagCfuCfUfCfaguaucauguL96	865	asCfsaugAfuacugagAfgCfuugcusasg	1224	CUAGCAAGCUCUCAGUAUCAUGC	1583
AD-1136104.1	csasagcuCfuCfAfGfuaucaugcuuL96	866	asAfsgcdAu(G2p)auacugAfgAfgcugscsu	1225	AGCAAGCUCUCAGUAUCAUGCUC	1584
AD-1136105.1	csuscggaAfgAfGfUfgagguug	867	asGfsucdAa(C2p)cucacuCfuUfccga	1226	UGCUCGGAAGAGUGAGGUUG	1585

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	acuL96		gscsa		ACA	
AD-1136106.1	asasggagAfaUfUfGfuuggaaaaauL96	868	asUfsuudTu(C2p)caacaaUfuCfuccuusgsu	1227	ACAAGGAGAAUUGUUGGAAAAAG	1586
AD-1136107.1	csasccaaGfuUfUfGfgaauaagcuuL96	869	asAfsgcuUfauuccaaAfcUfuggugsgsg	1228	CCCACCAAGUUUGGAAUAAGCUU	1587
AD-1136108.1	ascscaagUfuUfGfGfaauaagcuuuL96	870	asAfsagcUfuauuccaAfaCfuuggusgsg	1229	CCACCAAGUUUGGAAUAAGCUUU	1588
AD-1136109.1	asgsuuccUfuUfUfCfugaaucagguL96	871	asCfscugAfuucagaaAfaGfgaacusgsu	1230	ACAGUUCCUUUUCUGAAUCAGGC	1589
AD-1136110.1	gsusuccuUfuUfCfUfgaaucaggcuL96	872	asGfsccdTg(Agn)uucagaAfaAfggaacsusg	1231	CAGUUCCUUUUCUGAAUCAGGCA	1590
AD-1136111.1	ususccuuUfuCfUfGfaaucaggcauL96	873	asUfsgcdCu(G2p)auucagAfaAfaggaascsu	1232	AGUUCCUUUUCUGAAUCAGGCAG	1591
AD-1136112.1	usascuucAfuGfUfGfuacacagauuL96	874	asAfsucdTg(Tgn)guacacAfuGfaaguasgsg	1233	CCUACUUCAUGUGUACACAGAUG	1592
AD-1136114.1	csasaggcCfuUfCfAfuaccaaaauuL96	875	asAfsuudTu(G2p)guaugaAfgGfccuugsgsc	1234	GCCAAGGCCUUCAUACCAAAAUG	1593
AD-1136115.1	asasggccUfuCfAfUfaccaaaauguL96	876	asCfsauuUfugguaugAfaGfgccuusgsg	1235	CCAAGGCCUUCAUACCAAAAUGG	1594
AD-1136116.1	gscscuucAfuAfCfCfaaaauggucuL96	877	asGfsaccAfuuuugguAfuGfaaggcscsu	1236	AGGCCUUCAUACCAAAAUGGUCC	1595
AD-1136117.1	csasccucUfaAfGfAfuuuauaucauL96	878	asUfsgauAfuaaaucuUfaGfaggugsgsg	1237	CCCACCUCUAAGAUUUAUAUCAG	1596
AD-1136118.1	ascscucuAfaGfAfUfuuauaucaguL96	879	asCfsugaUfauaaaucUfuAfgaggusgsg	1238	CCACCUCUAAGAUUUAUAUCAGC	1597
AD-1136119.1	gscsgagaCfaAfGfCfacuaacacuuL96	880	asAfsgudGu(Tgn)agugcuUfgUfcucgcsusg	1239	CAGCGAGACAAGCACUAACACUG	1598
AD-1136120.1	csgsagacAfaGfCfAfcuaacacuguL96	881	asCfsagdTg(Tgn)uagugcUfuGfucucgscsu	1240	AGCGAGACAAGCACUAACACUGU	1599
AD-1136121.1	gsasgacaAfgCfAfCfuaacacuguuL96	882	asAfscadGu(G2p)uuagugCfuUfgucucsgsc	1241	GCGAGACAAGCACUAACACUGUG	1600

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136122.1	asgsacaaGfcAfCfUfaacacugu guL96	883	asCfsacdAg(Tgn)guuaguGfcUfugu cuscsg	1242	CGAGACAAGCACUAACACUGU GC	1601
AD-1136123.1	csgsgcuuGfuCfAfGfaccaucuu guL96	884	asCfsaagAfuggucugAfcAfagccgscs a	1243	UGCGGCUUGUCAGACCAUCUU GA	1602
AD-1136124.1	gsgscuugUfcAfGfAfccaucuu gauL96	885	asUfscaaGfauggucuGfaCfaagccsgs c	1244	GCGGCUUGUCAGACCAUCUUG AA	1603
AD-1136125.1	gscsuuguCfaGfAfCfcaucuuga auL96	886	asUfsucdAa(G2p)augguc UfgAfcaa gcscsg	1245	CGGCUUGUCAGACCAUCUUGA AA	1604
AD-1136126.1	csusugucAfgAfCfCfaucuugaa auL96	887	asUfsuudCa(Agn)gaugguCfuGfaca agscsc	1246	GGCUUGUCAGACCAUCUUGAA AA	1605
AD-1136127.1	ususgucaGfaCfCfAfucuugaaa auL96	888	asUfsuudTc(Agn)agauggUfcUfgac aasgsc	1247	GCUUGUCAGACCAUCUUGAAA AG	1606
AD-1136128.1	usgsucagAfcCfAfUfcuugaaaa guL96	889	asCfsuuuUfcaagaugGfuCfugacasas g	1248	CUUGUCAGACCAUCUUGAAAA GG	1607
AD-1136129.1	gsuscagaCfcAfUfCfuugaaaag guL96	890	asCfscuuUfucaagauGfgUfcugacsas a	1249	UUGUCAGACCAUCUUGAAAAG GC	1608
AD-1136130.1	uscsagacCfaUfCfUfugaaaagg cuL96	891	asGfsccuUfuucaagaUfgGfucugascs a	1250	UGUCAGACCAUCUUGAAAAGG CU	1609
AD-1136131.1	ascsccuaCfaAfGfAfagaagaau cuL96	892	asGfsaudTc(Tgn)ucuucuUfgUfagg gususc	1251	GAACCCUACAAGAAGAAGAAU CC	1610
AD-1136132.1	csusgccaCfuGfGfGfuuuuauag auL96	893	asUfscuaUfaaaacccAfgUfggcagsas c	1252	GUCUGCCACUGGGUUUUAUAG AA	1611
AD-1136133.1	usgsccacUfgGfGfUfuuuauaga auL96	894	asUfsucuAfuaaaaccCfaGfuggcasgs a	1253	UCUGCCACUGGGUUUUAUAGA AC	1612
AD-1136134.1	csascuggGfuUfUfUfauagaaca cuL96	895	asGfsugdTu(C2p)uauaaaAfcCfcagu gsgsc	1254	GCCACUGGGUUUUAUAGAACA CC	1613
AD-1136135.1	ascsugggUfuUfUfAfuagaacac cuL96	896	asGfsgudGu(Tgn)cuauaaAfaCfccag usgsg	1255	CCACUGGGUUUUAUAGAACAC CC	1614
AD-1136136.1	gsgsguuuUfaUfAfGfaacaccca auL96	897	asUfsugdGg(Tgn)guucuaUfaAfaac ccsasg	1256	CUGGGUUUUAUAGAACACCCA AU	1615
AD-1136137.1	gsgsuuuuAfuAfGfAfacacccaa	898	asAfsuudGg(G2p)uguucuAfuAfaaa	1257	UGGGUUUUAUAGAACACCCAA	1616

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	uuL96		ccscsa		UC	
AD-1136138.1	usgsggcuAfcAfGfCfuuugagacuuL96	899	asAfsgudCu(C2p)aaagcuGfuAfgccasgsa	1258	UCUGGGCUACAGCUUUGAGACUA	1617
AD-1136139.1	gsgsgcuaCfaGfCfUfuugagacuauL96	900	asUfsagdTc(Tgn)caaagcUfgUfagccsasg	1259	CUGGGCUACAGCUUUGAGACUAA	1618
AD-1136140.1	gscsuacaGfcUfUfUfgagacuaacuL96	901	asGfsuudAg(Tgn)cucaaaGfcUfguagcscsc	1260	GGGCUACAGCUUUGAGACUAACU	1619
AD-1136141.1	csusacagCfuUfUfGfagacuaacuuL96	902	asAfsgudTa(G2p)ucucaaAfgCfuguagscsc	1261	GGCUACAGCUUUGAGACUAACUC	1620
AD-1136142.1	usascagcUfuUfGfAfgacuaacucuL96	903	asGfsagdTu(Agn)gucucaAfaGfcuguasgsc	1262	GCUACAGCUUUGAGACUAACUCA	1621
AD-1136143.1	ascsagcuUfuGfAfGfacuaacucauL96	904	asUfsgadGu(Tgn)agucucAfaAfgcugusasg	1263	CUACAGCUUUGAGACUAACUCAG	1622
AD-1136144.1	csasgcuuUfgAfGfAfcuaacucaguL96	905	asCfsugaGfuuagucuCfaAfagcugsusa	1264	UACAGCUUUGAGACUAACUCAGG	1623
AD-1136145.1	asgscuuuGfaGfAfCfuaacucaguL96	906	asCfscudGa(G2p)uuagucUfcAfaagcusgsu	1265	ACAGCUUUGAGACUAACUCAGG	1624
AD-1136146.1	csusuccaCfuAfCfUfucagcuauguL96	907	asCfsaudAg(C2p)ugaaguAfgUfggaagsgsg	1266	CCCUUCCACUACUUCAGCUAUGG	1625
AD-1136147.1	ususccacUfaCfUfUfcagcuauguL96	908	asCfscauAfgcugaagUfaGfuggaasgsg	1267	CCUUCCACUACUUCAGCUAUGG	1626
AD-1136148.1	gsusggcuUfgCfUfCfugaaguagauL96	909	asUfscudAc(Tgn)ucagagCfaAfgccacscsc	1268	GGGUGGCUUGCUCUGAAGUAGAA	1627
AD-1136149.1	usgsgcuuGfcUfCfUfgaaguagaauL96	910	asUfsucdTa(C2p)uucagaGfcAfagccascsc	1269	GGUGGCUUGCUCUGAAGUAGAAA	1628
AD-1136150.1	gsgscuugCfuCfUfGfaaguagaauL96	911	asUfsuudCu(Agn)cuucagAfgCfaagccsasc	1270	GUGGCUUGCUCUGAAGUAGAAAU	1629
AD-1136151.1	gscsuugcUfcUfGfAfaguagaauuL96	912	asAfsuudTc(Tgn)acuucaGfaGfcaagcscsa	1271	UGGCUUGCUCUGAAGUAGAAAUC	1630
AD-1136152.1	cscsuaacAfgGfAfGfaucauaagauL96	913	asUfscuuAfugaucucCfuGfuuaggscsa	1272	UGCCUAACAGGAGAUCAUAAGAA	1631

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136153.1	csusaacaGfgAfGfAfucauaagaauL96	914	asUfsucdTu(Agn)ugaucuCfcUfguuagsgsc	1273	GCCUAACAGGAGAUCAUAAGAAC	1632
AD-1136154.1	usasacagGfaGfAfUfcauaagaacuL96	915	asGfsuucUfuaugaucUfcCfuguuasgsg	1274	CCUAACAGGAGAUCAUAAGAACC	1633
AD-1136155.1	asascaggAfgAfUfCfauaagaaccuL96	916	asGfsgudTc(Tgn)uaugauCfuCfcguuusasg	1275	CUAACAGGAGAUCAUAAGAACCU	1634
AD-1136156.1	cscsuccgCfaCfAfGfauauugucauL96	917	asUfsgacAfauaucugUfgCfggaggsusu	1276	AACCUCCGCACAGAUAUUGUCAU	1635
AD-1136157.1	csusccgcAfcAfGfAfuauugucauuL96	918	asAfsugaCfaauaucuGfuGfcggagsgsu	1277	ACCUCCGCACAGAUAUUGUCAUG	1636
AD-1136158.1	ususggcuCfcAfGfUfcuaaacccuuL96	919	asAfsggdGu(Tgn)uagacuGfgAfgccaascsa	1278	UGUUGGCUCCAGUCUAAACCCUG	1637
AD-1136159.1	ususccugGfcUfGfCfuucuaucuuuL96	920	asAfsagaUfagaagcaGfcCfaggaasgsa	1279	UCUUCCUGGCUGCUUCUAUCUUC	1638
AD-1136160.1	uscscuggCfuGfCfUfucuaucuucuL96	921	asGfsaagAfuagaagcAfgCfcaggasasg	1280	CUUCCUGGCUGCUUCUAUCUUCU	1639
AD-1136161.1	cscsuggcUfgCfUfUfcuaucuucuuL96	922	asAfsgaaGfauagaagCfaGfccaggsasa	1281	UUCCUGGCUGCUUCUAUCUUCUU	1640
AD-1136162.1	csusggcuGfcUfUfCfuaucuucuuuL96	923	asAfsagaAfgauagaaGfcAfgccagsgsa	1282	UCCUGGCUGCUUCUAUCUUCUUU	1641
AD-1136163.1	usgsgcugCfuUfCfUfaucuucuuuuL96	924	asAfsaagAfagauagaAfgCfagccasgsg	1283	CCUGGCUGCUUCUAUCUUCUUUG	1642
AD-1136164.1	gscsugcuUfcUfAfUfcuucuuugcuL96	925	asGfscaaAfgaagauaGfaAfgcagcscsa	1284	UGGCUGCUUCUAUCUUCUUUGCC	1643
AD-1136165.1	csusgcuuCfuAfUfCfuucuuugccuL96	926	asGfsgcaAfagaagauAfgAfagcagscsc	1285	GGCUGCUUCUAUCUUCUUUGCCA	1644
AD-1136166.1	usgscuucUfaUfCfUfucuuugccauL96	927	asUfsggdCa(Agn)agaagaUfaGfaagcasgsc	1286	GCUGCUUCUAUCUUCUUUGCCAU	1645
AD-1136167.1	gscsuucuAfuCfUfUfcuuugccauuL96	928	asAfsugdGc(Agn)aagaagAfuAfgaagcsasg	1287	CUGCUUCUAUCUUCUUUGCCAUC	1646
AD-1136168.1	csusucuaUfcUfUfCfuuugccau	929	asGfsaudGg(C2p)aaagaaGfaUfagaa	1288	UGCUUCUAUCUUCUUUGCCAU	1647

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	cuL96		gscsa		CA	
AD-1136169.1	ususcuauCfuUfCfUfuugccauc auL96	930	asUfsgadTg(G2p)caaagaAfgAfuag aasgsc	1289	GCUUCUAUCUUCUUUGCCAUC AA	1648
AD-1136170.1	uscsuaucUfuCfUfUfugccauca auL96	931	asUfsugdAu(G2p)gcaaagAfaGfaua gasasg	1290	CUUCUAUCUUCUUUGCCAUCA AA	1649
AD-1136171.1	csusaucuUfcUfUfUfgccaucaa auL96	932	asUfsuudGa(Tgn)ggcaaaGfaAfgau agsasa	1291	UUCUAUCUUCUUUGCCAUCAA AG	1650
AD-1136172.1	usasucuuCfuUfUfGfccaucaaa guL96	933	asCfsuuuGfauggcaaAfgAfagauasgs a	1292	UCUAUCUUCUUUGCCAUCAAA GA	1651
AD-1136173.1	asuscuucUfuUfGfCfcaucaaag auL96	934	asUfscudTu(G2p)auggcaAfaGfaag ausasg	1293	CUAUCUUCUUUGCCAUCAAAG AU	1652
AD-1136174.1	csusucuuUfgCfCfAfucaaagau guL96	935	asCfsaucUfuugauggCfaAfagaagsas u	1294	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU GC	1653
AD-1136175.1	gsasgcucAfgCfAfCfacagguaa uuL96	936	asAfsuudAc(C2p)ugugugCfuGfagc ucsgsa	1295	UCGAGCUCAGCACACAGGUAA UA	1654
AD-1136176.1	csuscagcAfcAfCfAfgguaauaa cuL96	937	asGfsuuaUfuaccuguGfuGfcugagscs u	1296	AGCUCAGCACACAGGUAAUAA CG	1655
AD-1136177.1	uscsagcaCfaCfAfGfguaauaac guL96	938	asCfsguuAfuuaccugUfgUfgcugasgs c	1297	GCUCAGCACACAGGUAAUAAC GU	1656
AD-1136178.1	csasgcacAfcAfGfGfuaauaacg uuL96	939	asAfscguUfauuaccuGfuGfugcugsas g	1298	CUCAGCACACAGGUAAUAACG UG	1657
AD-1136179.1	ascsagguAfaUfAfAfcgugaagg auL96	940	asUfsccdTu(C2p)acguuaUfuAfccu gusgsu	1299	ACACAGGUAAUAACGUGAAG GAA	1658
AD-1136180.1	csasgguaAfuAfAfCfgugaagga auL96	941	asUfsucdCu(Tgn)cacguuAfuUfacc ugsusg	1300	CACAGGUAAUAACGUGAAGG AAC	1659
AD-1136181.1	asgsguaaUfaAfCfGfugaaggaa cuL96	942	asGfsuudCc(Tgn)ucacguUfaUfuacc usgsu	1301	ACAGGUAAUAACGUGAAGGA ACU	1660
AD-1136182.1	asusaacgUfgAfAfGfgaacucuu cuL96	943	asGfsaadGa(G2p)uuccuuCfaCfguu aususa	1302	UAAUAACGUGAAGGAACUCU UCC	1661
AD-1136183.1	usasacguGfaAfGfGfaacucuuc cuL96	944	asGfsgadAg(Agn)guuccuUfcAfcgu uasusu	1303	AAUAACGUGAAGGAACUCUUC CG	1662

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136184.1	cscscagaAfaAfCfUfgcaaacccuuL96	945	asAfsggdGu(Tgn)ugcaguUfuUfcuggsasc	1304	GUCCCAGAAAACUGCAAACCCUG	1663
AD-1136185.1	csascagaAfcAfUfGfgaucuauuauL96	946	asUfsaadTa(G2p)auccauGfuUfcugugsgsu	1305	ACCACAGAACAUGGAUCUAUUAA	1664
AD-1136186.1	ascsagaaCfaUfGfGfaucuauuaauL96	947	asUfsuaaUfagauccaUfgUfucugusgsg	1306	CCACAGAACAUGGAUCUAUUAAA	1665
AD-1136187.1	csasgaacAfuGfGfAfucuauuaaauL96	948	asUfsuuaAfuagauccAfuGfuucugsusg	1307	CACAGAACAUGGAUCUAUUAAAG	1666
AD-1136188.1	asgsaacaUfgGfAfUfcuauuaaaguL96	949	asCfsuuuAfauagaucCfaUfguucusgsu	1308	ACAGAACAUGGAUCUAUUAAAGU	1667
AD-1136189.1	gsasacauGfgAfUfCfuauuaaaguuL96	950	asAfscuuUfaauagauCfcAfuguucsusg	1309	CAGAACAUGGAUCUAUUAAAGUC	1668
AD-1136190.1	asascaugGfaUfCfUfauuaaagucuL96	951	asGfsacuUfuaauagaUfcCfauguuscsu	1310	AGAACAUGGAUCUAUUAAAGUCA	1669
AD-1136191.1	ascsauggAfuCfUfAfuuaaagucauL96	952	asUfsgadCu(Tgn)uaauagAfuCfcaugususc	1311	GAACAUGGAUCUAUUAAAGUCAC	1670
AD-1136192.1	csasuggaUfcUfAfUfuaaagucacuL96	953	asGfsugdAc(Tgn)uuaauaGfaUfccaugsusu	1312	AACAUGGAUCUAUUAAAGUCACA	1671
AD-1136193.1	asusggauCfuAfUfUfaaagucacauL96	954	asUfsgudGa(C2p)uuuaauAfgAfuccausgsu	1313	ACAUGGAUCUAUUAAAGUCACAG	1672
AD-1136194.1	usgsgaucUfaUfUfAfaagucacaguL96	955	asCfsugdTg(Agn)cuuuaaUfaGfauccasusg	1314	CAUGGAUCUAUUAAAGUCACAGA	1673
AD-1136195.1	gsgsaucuAfuUfAfAfagucacagauL96	956	asUfscudGu(G2p)acuuuaAfuAfgauccsasu	1315	AUGGAUCUAUUAAAGUCACAGAA	1674
AD-1136196.1	gsasucuaUfuAfAfAfgucacagaauL96	957	asUfsucdTg(Tgn)gacuuuAfaUfagaucscsa	1316	UGGAUCUAUUAAAGUCACAGAAU	1675
AD-1136197.1	ascsaaugAfuAfAfGfcaaauucauL96	958	asUfsugaAfuuugcuuAfuCfauugusgsu	1317	ACACAAUGAUAAGCAAAUUCAAA	1676
AD-1136198.1	csasaugaUfaAfGfCfaaauucaauL96	959	asUfsuudGa(Agn)uuugcuUfaUfcaugusg	1318	CACAAUGAUAAGCAAAUUCAAAA	1677
AD-1136199.1	asusgauaAfgCfAfAfauucaaaa	960	asGfsuudTu(G2p)aauuugCfuUfauc	1319	CAAUGAUAAGCAAAUUCAAA	1678

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	cuL96		aususg		ACU	
AD-1136200.1	asusgccuAfaAfUfGfgugaauauguL96	961	asCfsauaUfucaccauUfuAfggcausasa	1320	UUAUGCCUAAAUGGUGAAUAUGC	1679
AD-1136201.1	usgsccuaAfaUfGfGfugaauaugcuL96	962	asGfscauAfuucaccaUfuUfaggcasusa	1321	UAUGCCUAAAUGGUGAAUAUGCA	1680
AD-1136202.1	gscscuaaAfuGfGfUfgaauaugcauL96	963	asUfsgcdAu(Agn)uucaccAfuUfuaggcsasu	1322	AUGCCUAAAUGGUGAAUAUGCAA	1681
AD-1136203.1	cscsuaaaUfgGfUfGfaauaugcauL96	964	asUfsugdCa(Tgn)auucacCfaUfuuaggscsa	1323	UGCCUAAAUGGUGAAUAUGCAAU	1682
AD-1136204.1	csusaaauGfgUfGfAfauaugcaauuL96	965	asAfsuudGc(Agn)uauucaCfcAfuuuagsgsc	1324	GCCUAAAUGGUGAAUAUGCAAUU	1683
AD-1136205.1	asasugguGfaAfUfAfugcaauuaguL96	966	asCfsuaaUfugcauauUfcAfccauususa	1325	UAAAUGGUGAAUAUGCAAUUAGG	1684
AD-1136206.1	csgsggaaGfgGfUfUfugugcauuuuL96	967	asAfsaudAg(C2p)acaaacCfcUfucccgsasc	1326	GUCGGGAAGGGUUUGUGCUAUUC	1685
AD-1136207.1	gsgsgaagGfgUfUfUfgugcauaucuL96	968	asGfsaadTa(G2p)cacaaaCfcCfuuccsgsa	1327	UCGGGAAGGGUUUGUGCUAUUCC	1686
AD-1136208.1	gsgsaaggGfuUfUfGfugcuauuccuL96	969	asGfsgaaUfagcacaaAfcCfcuuccscsg	1328	CGGGAAGGGUUUGUGCUAUUCCC	1687
AD-1136209.1	gsusauaaCfcUfCfAfaguucugauuL96	970	asAfsucaGfaacuugaGfgUfuauacsasg	1329	CUGUAUAACCUCAAGUUCUGAUG	1688
AD-1136210.1	usasuaacCfuCfAfAfguucugauguL96	971	asCfsaudCa(G2p)aacuugAfgGfuuauascsa	1330	UGUAUAACCUCAAGUUCUGAUGG	1689
AD-1136211.1	cscsucaaGfuUfCfUfgauggugucuL96	972	asGfsacdAc(C2p)aucagaAfcUfugaggsusu	1331	AACCUCAAGUUCUGAUGGUGUCU	1690
AD-1136212.1	csasaguuCfuGfAfUfggugucuguuL96	973	asAfscadGa(C2p)accaucAfgAfacuugsasg	1332	CUCAAGUUCUGAUGGUGUCUGUC	1691
AD-1136213.1	cscsacaaAfcCfUfCfuagaagcuuuL96	974	asAfsagdCu(Tgn)cuagagGfuUfuggsgsa	1333	UCCCACAAACCUCUAGAAGCUUA	1692
AD-1136214.1	ascsaaacCfuCfUfAfgaagcuuaauL96	975	asUfsuadAg(C2p)uucuagAfgGfuuugusgsg	1334	CCACAAACCUCUAGAAGCUUAAA	1693

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136215.1	asasaccuCfuAfGfAfagcuuaaacuL96	976	asGfsuuuAfagcuucuAfgAfgguuusgsu	1335	ACAAACCUCUAGAAGCUUAAACC	1694
AD-1136216.1	asasccucUfaGfAfAfgcuuaaaccuL96	977	asGfsguuUfaagcuucUfaGfagguususg	1336	CAAACCUCUAGAAGCUUAAACCG	1695
AD-1136217.1	usgsgccuUfcAfAfAfccaaugaacuL96	978	asGfsuucAfuugguuuGfaAfggccasgsg	1337	CCUGGCCUUCAAACCAAUGAACA	1696
AD-1136218.1	gsgsccuuCfaAfAfCfcaaugaacauL96	979	asUfsgudTc(Agn)uugguuUfgAfaggccsasg	1338	CUGGCCUUCAAACCAAUGAACAG	1697
AD-1136219.1	gscscuucAfaAfCfCfaaugaacaguL96	980	asCfsuguUfcauugguUfuGfaaggcscsa	1339	UGGCCUUCAAACCAAUGAACAGC	1698
AD-1136220.1	uscsaaacCfaAfUfGfaacagcaaauL96	981	asUfsuudGc(Tgn)guucauUfgGfuuugasasg	1340	CUUCAAACCAAUGAACAGCAAAG	1699
AD-1136221.1	gsasacagCfaAfAfGfcauaaccuuuL96	982	asAfsaggUfuaugcuuUfgCfuguucsasu	1341	AUGAACAGCAAAGCAUAACCUUG	1700
AD-1136222.1	asascagcAfaAfGfCfauaaccuuguL96	983	asCfsaadGg(Tgn)uaugcuUfuGfcuguuscsa	1342	UGAACAGCAAAGCAUAACCUUGA	1701
AD-1136223.1	asgscaaaGfcAfUfAfaccuugaauuL96	984	asAfsuucAfagguuauGfcUfuugcusgsu	1343	ACAGCAAAGCAUAACCUUGAAUC	1702
AD-1136224.1	gscsaaagCfaUfAfAfccuugaaucuL96	985	asGfsaudTc(Agn)agguuaUfgCfuuugcsusg	1344	CAGCAAAGCAUAACCUUGAAUCU	1703
AD-1136225.1	csasaagcAfuAfAfCfcuugaaucuuL96	986	asAfsgadTu(C2p)aagguuAfuGfcuugscsu	1345	AGCAAAGCAUAACCUUGAAUCUA	1704
AD-1136226.1	gscsauaaCfcUfUfGfaaucuauacuL96	987	asGfsuauAfgauucaaGfgUfuaugcsusu	1346	AAGCAUAACCUUGAAUCUAUACU	1705
AD-1136227.1	csasuaacCfuUfGfAfaucuauacuuL96	988	asAfsguaUfagauucaAfgGfuuaugscsu	1347	AGCAUAACCUUGAAUCUAUACUC	1706
AD-1136228.1	asusaaccUfuGfAfAfucuauacucuL96	989	asGfsaguAfuagauucAfaGfguuausgsc	1348	GCAUAACCUUGAAUCUAUACUCA	1707
AD-1136229.1	usasaccuUfgAfAfUfcuauacucauL96	990	asUfsgadGu(Agn)uagauuCfaAfgguuasusg	1349	CAUAACCUUGAAUCUAUACUCAA	1708
AD-1136230.1	asasccuuGfaAfUfCfuauacuca	991	asUfsugdAg(Tgn)auagauUfcAfagg	1350	AUAACCUUGAAUCUAUACUCA	1709

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	auL96		uusasu		AA	
AD-1136231.1	ascscuugAfaUfCfUfauacucaaauL96	992	asUfsuudGa(G2p)uauagaUfuCfaaggususa	1351	UAACCUUGAAUCUAUACUCAAAU	1710
AD-1136232.1	cscsuugaAfuCfUfAfuacucaaauuL96	993	asAfsuudTg(Agn)guauagAfuUfcaaggsusu	1352	AACCUUGAAUCUAUACUCAAAUU	1711
AD-1136233.1	asasucuaUfaCfUfCfaaauuuugcuL96	994	asGfscaaAfauuugagUfaUfagauuscsa	1353	UGAAUCUAUACUCAAAUUUUGCA	1712
AD-1136234.1	asuscuauAfcUfCfAfaauuuugcauL96	995	asUfsgcaAfaauuugaGfuAfuagaususc	1354	GAAUCUAUACUCAAAUUUUGCAA	1713
AD-1136235.1	gsgsuuaaAfuCfCfUfcuaaccaucuL96	996	asGfsaudGg(Tgn)uagaggAfuUfuaaccsusu	1355	AAGGUUAAAUCCUCUAACCAUCU	1714
AD-1136236.1	usasaaucCfuCfUfAfaccaucuuuuL96	997	asAfsaadGa(Tgn)gguuagAfgGfauuuasasc	1356	GUUAAAUCCUCUAACCAUCUUUG	1715
AD-1136237.1	asasauccUfcUfAfAfccaucuuuguL96	998	asCfsaaaGfaugguuaGfaGfgauuusasa	1357	UUAAAUCCUCUAACCAUCUUUGA	1716
AD-1136238.1	asasuccuCfuAfAfCfcaucuuugauL96	999	asUfscaaAfgaugguuAfgAfggauususa	1358	UAAAUCCUCUAACCAUCUUUGAA	1717
AD-1136239.1	asusccucUfaAfCfCfaucuuugaauL96	1000	asUfsucaAfagaugguUfaGfaggaususu	1359	AAAUCCUCUAACCAUCUUUGAAU	1718
AD-1136240.1	uscscucuAfaCfCfAfucuuugaauuL96	1001	asAfsuucAfaagauggUfuAfgaggasusu	1360	AAUCCUCUAACCAUCUUUGAAUC	1719
AD-1136241.1	cscsucuaAfcCfAfUfcuuugaaucuL96	1002	asGfsaudTc(Agn)aagaugGfuUfaggaggsasu	1361	AUCCUCUAACCAUCUUUGAAUCA	1720
AD-1136242.1	csuscuaaCfcAfUfCfuuugaaucauL96	1003	asUfsgadTu(C2p)aaagauGfgUfuagagsgsa	1362	UCCUCUAACCAUCUUUGAAUCAU	1721
AD-1136243.1	uscsuaacCfaUfCfUfuugaaucauuL96	1004	asAfsugaUfucaaagaUfgGfuuagasgsg	1363	CCUCUAACCAUCUUUGAAUCAUU	1722
AD-1136244.1	csusaaccAfuCfUfUfugaaucauuuL96	1005	asAfsaudGa(Tgn)ucaaagAfuGfguuagsasg	1364	CUCUAACCAUCUUUGAAUCAUUG	1723
AD-1136245.1	usasaccaUfcUfUfUfgaaucauuguL96	1006	asCfsaadTg(Agn)uucaaaGfaUfgguuasgsa	1365	UCUAACCAUCUUUGAAUCAUUGG	1724

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136246.1	asasccauCfuUfUfGfaaucauugguL96	1007	asCfscaaUfgauucaaAfgAfugguusasg	1366	CUAACCAUCUUUGAAUCAUUGGA	1725
AD-1136247.1	cscsaucuUfuGfAfAfucauuggaauL96	1008	asUfsuccAfaugauucAfaAfgauggsusu	1367	AACCAUCUUUGAAUCAUUGGAAA	1726
AD-1136248.1	csasucuuUfgAfAfUfcauuggaauL96	1009	asUfsuudCc(Agn)augauuCfaAfagaugsgsu	1368	ACCAUCUUUGAAUCAUUGGAAAG	1727
AD-1136249.1	asuscuuuGfaAfUfCfauuggaaaguL96	1010	asCfsuudTc(C2p)aaugauUfcAfaagausgsg	1369	CCAUCUUUGAAUCAUUGGAAAGA	1728
AD-1136250.1	csusuugaAfuCfAfUfuggaaagaauL96	1011	asUfsucdTu(Tgn)ccaaugAfuUfcaaagsasu	1370	AUCUUUGAAUCAUUGGAAAGAAU	1729
AD-1136251.1	gsasaagaAfuAfAfAfgaaugaaacuL96	1012	asGfsuudTc(Agn)uucuuuAfuUfcuucscsa	1371	UGGAAAGAAUAAAGAAUGAAACA	1730
AD-1136252.1	asasagaaUfaAfAfGfaaugaaacauL96	1013	asUfsgudTu(C2p)auucuuUfaUfucuuscsc	1372	GGAAAGAAUAAAGAAUGAAACAA	1731
AD-1136253.1	gsasaugaAfaCfAfAfauucaagguuL96	1014	asAfsccuUfgaauuugUfuUfcauucsusu	1373	AAGAAUGAAACAAAUUCAAGGUU	1732
AD-1136254.1	asusgaaaCfaAfAfUfucaaggauuauL96	1015	asUfsaadCc(Tgn)ugaauuUfgUfuucaususc	1374	GAAUGAAACAAAUUCAAGGUUAA	1733
AD-1136255.1	asascaaaUfuCfAfAfgguuaauuguL96	1016	asCfsaauUfaaccuugAfaUfuuguususc	1375	GAAACAAAUUCAAGGUUAAUUGG	1734
AD-1136256.1	usgsaagcUfgCfAfUfaaagcaagauL96	1017	asUfscudTg(C2p)uuuaugCfaGfcuucascsa	1376	UGUGAAGCUGCAUAAAGCAAGAU	1735
AD-1136257.1	asasgcugCfaUfAfAfagcaagauuuL96	1018	asAfsaudCu(Tgn)gcuuuaUfgCfagcuuscsa	1377	UGAAGCUGCAUAAAGCAAGAUUA	1736
AD-1136258.1	asgscugcAfuAfAfAfgcaagauuauL96	1019	asUfsaadTc(Tgn)ugcuuuAfuGfcagcususc	1378	GAAGCUGCAUAAAGCAAGAUUAC	1737
AD-1136259.1	gscsugcaUfaAfAfGfcaagauuacuL96	1020	asGfsuadAu(C2p)uugcuuUfaUfgcagcsusu	1379	AAGCUGCAUAAAGCAAGAUUACU	1738
AD-1136260.1	csusgcauAfaAfGfCfaagauuacuuL96	1021	asAfsguaAfucuugcuUfuAfugcagscsu	1380	AGCUGCAUAAAGCAAGAUUACUC	1739
AD-1136261.1	usgscauaAfaGfCfAfagauuacu	1022	asGfsaguAfaucuugcUfuUfaugcasgs	1381	GCUGCAUAAAGCAAGAUUACU	1740

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	cuL96		c		CU	
AD-1136262.1	csasuaaaGfcAfAfGfauuacucuauL96	1023	asUfsagdAg(Tgn)aaucuuGfcUfuuaugscsa	1382	UGCAUAAAGCAAGAUUACUCUAU	1741
AD-1136263.1	usasaagcAfaGfAfUfuacucuauauL96	1024	asUfsaudAg(Agn)guaaucUfuGfcuuuasusg	1383	CAUAAAGCAAGAUUACUCUAUAA	1742
AD-1136264.1	asusacaaAfaAfUfCfcaaccaacuuL96	1025	asAfsgudTg(G2p)uuggauUfuUfuguaususa	1384	UAAUACAAAAAUCCAACCAACUC	1743
AD-1136265.1	usascaaaAfaUfCfCfaaccaacucuL96	1026	asGfsagdTu(G2p)guuggaUfuUfuuguasusu	1385	AAUACAAAAAUCCAACCAACUCA	1744
AD-1136266.1	ascsaaaaAfuCfCfAfaccaacucauL96	1027	asUfsgadGu(Tgn)gguuggAfuUfuuugusasu	1386	AUACAAAAAUCCAACCAACUCAA	1745
AD-1136267.1	csasaaaaUfcCfAfAfccaacucaauL96	1028	asUfsugdAg(Tgn)ugguugGfaUfuuugsusa	1387	UACAAAAAUCCAACCAACUCAAU	1746
AD-1136268.1	asasaaauCfcAfAfCfcaacucaauuL96	1029	asAfsuudGa(G2p)uugguuGfgAfuuuuusgsu	1388	ACAAAAAUCCAACCAACUCAAUU	1747
AD-1136269.1	asasaaucCfaAfCfCfaacucaauuuL96	1030	asAfsaudTg(Agn)guugguUfgGfauuususg	1389	CAAAAAUCCAACCAACUCAAUUA	1748
AD-1136270.1	asasauccAfaCfCfAfacucaauuauL96	1031	asUfsaadTu(G2p)aguuggUfuGfgauuususu	1390	AAAAAUCCAACCAACUCAAUUAU	1749
AD-1136271.1	asasuccaAfcCfAfAfcucaauuauuL96	1032	asAfsuaaUfugaguugGfuUfggauususu	1391	AAAAUCCAACCAACUCAAUUAUU	1750
AD-1136272.1	asusccaaCfcAfAfCfucaauuauuuL96	1033	asAfsauaAfuugaguuGfgUfuggaususu	1392	AAAUCCAACCAACUCAAUUAUUG	1751
AD-1136273.1	uscscaacCfaAfCfUfcaauuauuguL96	1034	asCfsaauAfauugaguUfgGfuuggasusu	1393	AAUCCAACCAACUCAAUUAUUGA	1752
AD-1136274.1	cscsaaccAfaCfUfCfaauuauugauL96	1035	asUfscaaUfaauugagUfuGfguuggsasu	1394	AUCCAACCAACUCAAUUAUUGAG	1753
AD-1136275.1	csasaccaAfcUfCfAfauuauugaguL96	1036	asCfsucaAfuaauugaGfuUfgguugsgsa	1395	UCCAACCAACUCAAUUAUUGAGC	1754
AD-1136276.1	asasccaaCfuCfAfAfuuauugagcuL96	1037	asGfscucAfauaauugAfgUfugguusgsg	1396	CCAACCAACUCAAUUAUUGAGCA	1755

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136277.1	ascscaacUfcAfAfUfuauugagcauL96	1038	asUfsgcdTc(Agn)auaauuGfaGfuuggususg	1397	CAACCAACUCAAUUAUUGAGCAC	1756
AD-1136278.1	cscsaacuCfaAfUfUfauugagcacuL96	1039	asGfsugdCu(C2p)aauaauUfgAfguuggsusu	1398	AACCAACUCAAUUAUUGAGCACG	1757
AD-1136279.1	csgsuacaAfuGfUfUfcuagauuucuL96	1040	asGfsaadAu(C2p)uagaacAfuUfguacgsusg	1399	CACGUACAAUGUUCUAGAUUUCU	1758
AD-1136280.1	gsusacaaUfgUfUfCfuagauuucuuuL96	1041	asAfsgaaAfucuagaaCfaUfuguacsgsu	1400	ACGUACAAUGUUCUAGAUUUCUU	1759
AD-1136281.1	usascaauGfuUfCfUfagauuucuuuL96	1042	asAfsagaAfaucuagaAfcAfuuguascsg	1401	CGUACAAUGUUCUAGAUUUCUUU	1760
AD-1136282.1	ascsaaugUfuCfUfAfgauuucuuuuL96	1043	asAfsaagAfaaucuagAfaCfauugusasc	1402	GUACAAUGUUCUAGAUUUCUUUC	1761
AD-1136283.1	csasauguUfcUfAfGfauuucuuucuL96	1044	asGfsaaaGfaaaucuaGfaAfcauugsusa	1403	UACAAUGUUCUAGAUUUCUUUCC	1762
AD-1136284.1	asasuguuCfuAfGfAfuuucuuuccuL96	1045	asGfsgaaAfgaaaucuAfgAfacauusgsu	1404	ACAAUGUUCUAGAUUUCUUUCCC	1763
AD-1136285.1	gsusucuaGfaUfUfUfcuuucccuuuL96	1046	asAfsagdGg(Agn)aagaaaUfcUfagaacsasu	1405	AUGUUCUAGAUUUCUUUCCCUUC	1764
AD-1136286.1	ususcuagAfuUfUfCfuuucccuucuL96	1047	asGfsaadGg(G2p)aaagaaAfuCfuagaascsa	1406	UGUUCUAGAUUUCUUUCCCUUCC	1765
AD-1136287.1	uscsuuuaCfaUfUfUfgaagccaaauL96	1048	asUfsuudGg(C2p)uucaaaUfgUfaaagasusu	1407	AAUCUUUACAUUUGAAGCCAAAG	1766
AD-1136288.1	csusuuacAfuUfUfGfaagccaaaguL96	1049	asCfsuudTg(G2p)cuucaaAfuGfuaaagsasu	1408	AUCUUUACAUUUGAAGCCAAAGU	1767
AD-1136289.1	ususuacaUfuUfGfAfagccaaaguuL96	1050	asAfscudTu(G2p)gcuucaAfaUfguaaasgsa	1409	UCUUUACAUUUGAAGCCAAAGUA	1768
AD-1136290.1	ascsauuuGfaAfGfCfcaaaguaauuL96	1051	asAfsuudAc(Tgn)uuggcuUfcAfaaugusasa	1410	UUACAUUUGAAGCCAAAGUAAUU	1769
AD-1136291.1	asusuugaAfgCfCfAfaaguaauuuuL96	1052	asAfsaauUfacuuuggCfuUfcaaausgsu	1411	ACAUUUGAAGCCAAAGUAAUUUC	1770
AD-1136292.1	gsasagccAfaAfGfUfaauuucca	1053	asGfsuggAfaauuacuUfuGfgcuucsas	1412	UUGAAGCCAAAGUAAUUUCCA	1771

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	cuL96		a		CC	
AD-1136293.1	asasgccaAfaGfUfAfauuuccac cuL96	1054	asGfsgudGg(Agn)aauuacUfuUfggc uuscsa	1413	UGAAGCCAAAGUAAUUUCCAC CU	1772
AD-1136294.1	cscsaaagUfaAfUfUfuccaccua guL96	1055	asCfsuadGg(Tgn)ggaaauUfaCfuuu ggscsu	1414	AGCCAAAGUAAUUUCCACCUA GA	1773
AD-1136295.1	csasaaguAfaUfUfUfccaccuag auL96	1056	asUfscudAg(G2p)uggaaaUfuAfcuu ugsgsc	1415	GCCAAAGUAAUUUCCACCUAG AA	1774
AD-1136296.1	asasaguaAfuUfUfCfcaccuaga auL96	1057	asUfsucdTa(G2p)guggaaAfuUfacu uusgsg	1416	CCAAAGUAAUUUCCACCUAGA AA	1775
AD-1136297.1	gscsaagaUfcUfUfGfucucugaa guL96	1058	asCfsuucAfgagacaaGfaUfcuugcsus c	1417	GAGCAAGAUCUUGUCUCUGAA GA	1776
AD-1136298.1	asgsguagAfaGfAfGfccaagaag cuL96	1059	asGfscudTc(Tgn)uggcucUfuCfuacc uscsu	1418	AGAGGUAGAAGAGCCAAGAA GCC	1777
AD-1136299.1	csusagcuCfuGfUfCfucuucugu cuL96	1060	asGfsacaGfaagagacAfgAfgcuagsgs a	1419	UCCUAGCUCUGUCUCUUCUGU CU	1778
AD-1136300.1	usasgcucUfgUfCfUfcuucuguc uuL96	1061	asAfsgadCa(G2p)aagagaCfaGfagcu asgsg	1420	CCUAGCUCUGUCUCUUCUGUC UC	1779
AD-1136301.1	asgscucuGfuCfUfCfuucugucu cuL96	1062	asGfsagdAc(Agn)gaagagAfcAfgag cusasg	1421	CUAGCUCUGUCUCUUCUGUCU CU	1780
AD-1136302.1	asuscuuuGfuGfAfUfcuuggac uguL96	1063	asCfsaguCfcaagaucAfcAfaagausas g	1422	CUAUCUUUGUGAUCUUGGACU GU	1781
AD-1136303.1	csusuccuGfuGfAfUfccauuuua cuL96	1064	asGfsuaaAfauggaucAfcAfggaagsgs g	1423	CCCUUCCUGUGAUCCAUUUUA CU	1782
AD-1136304.1	ususccugUfgAfUfCfcauuuuac uuL96	1065	asAfsguaAfaauggauCfaCfaggaasgs g	1424	CCUUCCUGUGAUCCAUUUUAC UG	1783
AD-1136305.1	uscscuguGfaUfCfCfauuuuacu guL96	1066	asCfsaguAfaaauggaUfcAfcaggasas g	1425	CUUCCUGUGAUCCAUUUUACU GC	1784
AD-1136306.1	cscsugugAfuCfCfAfuuuuacu gcuL96	1067	asGfscagUfaaaauggAfuCfacaggsas a	1426	UUCCUGUGAUCCAUUUUACUG CA	1785
AD-1136307.1	csusgugaUfcCfAfUfuuuacugc auL96	1068	asUfsgcdAg(Tgn)aaaaugGfaUfcaca gsgsa	1427	UCCUGUGAUCCAUUUUACUGC AA	1786

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1136308.1	csusauaaAfuAfUfAfugaccugaauL96	1069	asUfsucdAg(G2p)ucauauAfuUfuauagsgsc	1428	GCCUAUAAAUAUAUGACCUGAAA	1787
AD-1136309.1	usgsaccuGfaAfAfAfcuccaguuauL96	1070	asUfsaadCu(G2p)gaguuuUfcAfggucasusa	1429	UAUGACCUGAAAACUCCAGUUAC	1788
AD-1136310.1	gsasccugAfaAfAfCfuccaguuacuL96	1071	asGfsuadAc(Tgn)ggaguuUfuCfaggucsasu	1430	AUGACCUGAAAACUCCAGUUACA	1789
AD-1136311.1	asasggauCfuGfCfAfgcuaucuaauL96	1072	asUfsuadGa(Tgn)agcugcAfgAfuccuususa	1431	UAAAGGAUCUGCAGCUAUCUAAG	1790
AD-1136312.1	asgsgaucUfgCfAfGfcuaucuaaguL96	1073	asCfsuuaGfauagcugCfaGfauccususu	1432	AAAGGAUCUGCAGCUAUCUAAGG	1791
AD-1136313.1	gscsuaucUfaAfGfGfcuugguuuuuL96	1074	asAfsaaaCfcaagccuUfaGfauagcsusg	1433	CAGCUAUCUAAGGCUUGGUUUUC	1792
AD-1136314.1	csusaucuAfaGfGfCfuugguuuucuL96	1075	asGfsaaaAfccaagccUfuAfgauagscsu	1434	AGCUAUCUAAGGCUUGGUUUUCU	1793
AD-1136315.1	asuscuaaGfgCfUfUfgguuuucuuuL96	1076	asAfsagaAfaaccaagCfcUfuagausasg	1435	CUAUCUAAGGCUUGGUUUUCUUA	1794
AD-1136316.1	uscsuaagGfcUfUfUfgfuuuucuuauL96	1077	asUfsaadGa(Agn)aaccaaGfcCfuuagasusa	1436	UAUCUAAGGCUUGGUUUUCUUAC	1795
AD-1136317.1	csusaaggCfuUfGfGfuuuucuuacuL96	1078	asGfsuaaGfaaaaccaAfgCfcuuagsasu	1437	AUCUAAGGCUUGGUUUUCUUACU	1796
AD-1136318.1	usasaggcUfuGfGfUfuuucuuacuuL96	1079	asAfsguaAfgaaaaccAfaGfccuuasgsa	1438	UCUAAGGCUUGGUUUUCUUACUG	1797
AD-1136319.1	gsgscuugGfuUfUfUfcuuacgucuL96	1080	asGfsacdAg(Tgn)aagaaaAfcCfaagccsusu	1439	AAGGCUUGGUUUUCUUACUGUCA	1798
AD-1136320.1	gscsuuggUfuUfUfCfuuacgucauL96	1081	asUfsgadCa(G2p)uaagaaAfaCfcaagcscsu	1440	AGGCUUGGUUUUCUUACUGUCAU	1799
AD-1136321.1	csusugguUfuUfCfUfuacgucauuL96	1082	asAfsugdAc(Agn)guaagaAfaAfccaagscsc	1441	GGCUUGGUUUUCUUACUGUCAUA	1800
AD-1136322.1	ususgguuUfuCfUfUfacgucauauL96	1083	asUfsaudGa(C2p)aguaagAfaAfaccaasgsc	1442	GCUUGGUUUUCUUACUGUCAUAU	1801
AD-1136323.1	usgsguuuUfcUfUfAfcugucau	1084	asAfsuadTg(Agn)caguaaGfaAfaacc	1443	CUUGGUUUUCUUACUGUCAUA	1802

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
	auuL96		asasg		UG	
AD-1136324.1	gsgsuuuuCfuUfAfCfugucaua uguL96	1085	asCfsauaUfgacaguaAfgAfaaaccsas a	1444	UUGGUUUUCUUACUGUCAUA UGA	1803
AD-1136325.1	ususuucuUfaCfUfGfucauauga uuL96	1086	asAfsucaUfaugacagUfaAfgaaaascs c	1445	GGUUUUCUUACUGUCAUAUG AUA	1804
AD-1136326.1	ususucuuAfcUfGfUfcauauga uauL96	1087	asUfsaucAfuaugacaGfuAfagaaasas c	1446	GUUUUCUUACUGUCAUAUGA UAC	1805
AD-1136327.1	uscsuuacUfgUfCfAfuaugauac cuL96	1088	asGfsgudAu(C2p)auaugaCfaGfuaa gasasa	1447	UUUCUUACUGUCAUAUGAUAC CU	1806
AD-1136328.1	csusuacuGfuCfAfUfaugauacc uuL96	1089	asAfsgguAfucauaugAfcAfguaagsas a	1448	UUCUUACUGUCAUAUGAUACC UG	1807
AD-1136329.1	uscsugcgGfuUfGfGfuaaagaga auL96	1090	asUfsucdTc(Tgn)uuaccaAfcCfgcag asasa	1449	UUUCUGCGGUUGGUAAAGAG AAC	1808
AD-1136330.1	usgsgugaUfuUfAfAfucccuaca uuL96	1091	asAfsugdTa(G2p)ggauuaAfaUfcac casusu	1450	AAUGGUGAUUUAAUCCCUACA UG	1809
AD-1136331.1	gsgsugauUfuAfAfUfcccuacau guL96	1092	asCfsaugUfagggauuAfaAfucaccsas u	1451	AUGGUGAUUUAAUCCCUACAU GG	1810
AD-1136332.1	usgsuauaAfaUfCfCfaaccuucu guL96	1093	asCfsagaAfgguuggaUfuUfauacasgs u	1452	ACUGUAUAAAUCCAACCUUCU GC	1811
AD-1136333.1	gsusgcuuGfaUfGfUfcacuaaua auL96	1094	asUfsuadTu(Agn)gugacaUfcAfagc acscsa	1453	UGGUGCUUGAUGUCACUAAU AAA	1812
AD-1136334.1	usgscuugAfuGfUfCfacuaauaa auL96	1095	asUfsuuaUfuagugacAfuCfaagcascs c	1454	GGUGCUUGAUGUCACUAAUA AAU	1813
AD-1136335.1	gscsuugaUfgUfCfAfcuaauaaa uuL96	1096	asAfsuuuAfuuagugaCfaUfcaagcsas c	1455	GUGCUUGAUGUCACUAAUAA AUG	1814
AD-1136336.1	asusgucaCfuAfAfUfaaaugaaa cuL96	1097	asGfsuudTc(Agn)uuuauuAfgUfgac auscsa	1456	UGAUGUCACUAAUAAAUGAA ACU	1815
AD-1136337.1	usgsucacUfaAfUfAfaaugaaac uuL96	1098	asAfsgudTu(C2p)auuuauUfaGfuga casusc	1457	GAUGUCACUAAUAAAUGAAA CUG	1816
AD-1136338.1	usasauaaAfuGfAfAfacugucag cuL96	1099	asGfscudGa(C2p)aguuucAfuUfuau uasgsu	1458	ACUAAUAAAUGAAACUGUCA GCU	1817

表 4. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1135979.1	78.6	8.5	81.4	6.5	68.6	25.5
AD-1135980.1	98.2	10.7	92.0	18.8	64.8	1.2
AD-1135981.1	79.5	14.5	92.4	19.2	60.7	9.1
AD-1135982.1	66.7	6.7	80.3	6.8	67.5	4.1
AD-1135983.1	68.7	9.7	75.0	3.5	62.8	6.8
AD-1135984.1	69.4	14.9	66.0	5.0	68.3	13.1
AD-1135985.1	59.8	10.9	69.5	26.8	69.2	9.4
AD-1135986.1	94.2	30.7	54.0	21.9	58.0	7.8
AD-1135987.1	29.0	5.3	47.3	10.4	44.4	7.8
AD-1135988.1	82.4	15.5	85.9	4.8	63.9	1.9
AD-1135989.1	36.6	8.6	58.0	10.7	52.9	3.2
AD-1135990.1	86.8	31.4	94.2	5.1	73.2	16.0
AD-1135991.1	36.0	6.7	45.8	9.5	54.3	9.2
AD-1135992.1	66.2	18.6	81.8	9.3	78.3	14.7
AD-1135993.1	68.7	16.2	56.9	17.0	62.7	7.4
AD-1135994.1	60.5	21.8	71.3	22.4	70.5	18.1
AD-1135995.1	51.2	5.0	76.5	6.1	54.8	6.4
AD-1135996.1	38.6	8.3	56.5	8.9	54.8	7.4
AD-1135997.1	63.7	13.1	78.9	6.3	67.4	7.1
AD-1135998.1	45.7	6.7	42.2	3.3	59.4	18.4
AD-1135999.1	39.8	6.5	61.4	10.2	67.1	14.9
AD-1136000.1	59.6	8.2	60.7	15.3	58.8	4.7
AD-1136001.1	29.4	7.6	42.2	11.7	47.3	3.1
AD-1136002.1	35.2	6.9	35.1	6.1	36.4	6.1
AD-1136003.1	59.4	9.1	55.3	8.4	51.2	7.4
AD-1136004.1	39.8	4.4	59.7	4.9	62.2	12.8
AD-1136005.1	74.9	7.7	97.7	35.8	81.3	11.8
AD-1136006.1	53.9	7.3	87.2	11.7	68.6	11.2
AD-1136007.1	34.0	7.7	55.2	5.3	55.5	2.9
AD-1136008.1	26.6	9.2	46.9	22.0	55.4	9.7
AD-1136009.1	41.9	11.4	69.5	25.5	65.4	10.1
AD-1136010.1	86.3	20.6	100.7	20.6	77.0	10.3
AD-1136011.1	84.9	11.0	91.8	14.5	63.6	6.0
AD-1136012.1	43.6	11.3	59.6	4.9	67.0	8.4
AD-1136013.1	74.1	8.8	96.5	30.1	68.6	13.1
AD-1136014.1	82.1	16.3	83.9	13.5	68.5	6.9
AD-1136015.1	47.4	6.1	78.1	3.4	67.1	10.2
AD-1136016.1	45.3	19.8	69.7	10.5	63.3	5.7
AD-1136017.1	41.3	5.8	77.8	14.2	59.2	4.0

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136018.1	47.4	10.9	64.5	11.1	64.4	10.8
AD-1136019.1	85.6	9.7	97.4	9.3	67.8	2.9
AD-1136020.1	54.7	8.5	68.9	9.4	59.7	1.8
AD-1136021.1	40.9	16.6	60.7	5.1	71.3	24.0
AD-1136022.1	43.0	8.0	57.9	12.5	62.5	9.2
AD-1136023.1	46.1	20.5	71.9	8.1	60.6	4.8
AD-1136024.1	43.4	3.0	68.9	12.2	57.3	15.8
AD-1136025.1	61.1	9.2	74.0	6.2	69.6	13.1
AD-1136026.1	108.6	14.0	107.0	13.2	75.9	11.1
AD-1136027.1	120.4	32.7	104.1	23.0	77.3	11.7
AD-1136028.1	84.3	14.0	101.4	13.8	71.1	2.5
AD-1136029.1	120.4	32.1	94.0	7.1	86.3	17.7
AD-1136030.1	37.1	4.1	48.1	4.1	56.4	4.2
AD-1136031.1	55.4	26.1	75.1	14.6	69.7	16.4
AD-1136032.1	33.4	7.4	47.8	10.1	38.4	3.3
AD-1136033.1	57.6	20.1	77.1	7.3	60.6	4.2
AD-1136034.1	51.7	9.7	59.4	9.0	63.8	6.7
AD-1136035.1	58.2	10.8	89.8	10.8	64.4	3.0
AD-1136036.1	50.8	6.1	63.8	4.7	65.1	12.6
AD-1136037.1	41.8	7.7	50.4	3.1	64.3	17.4
AD-1136038.1	29.8	12.3	46.9	2.6	46.6	8.7
AD-1136039.1	28.7	11.8	37.0	5.6	64.7	29.0
AD-1136040.1	49.1	7.4	87.9	12.5	57.7	21.1
AD-1136041.1	66.6	18.3	99.9	8.1	78.2	14.9
AD-1136042.1	45.1	15.3	72.3	5.2	77.1	17.8
AD-1136043.1	37.3	21.7	53.9	6.4	60.2	9.1
AD-1136044.1	74.8	24.4	106.8	8.2	76.4	8.0
AD-1136045.1	43.6	10.2	92.3	15.6	69.8	12.7
AD-1136046.1	36.5	10.3	66.8	5.5	75.4	12.4
AD-1136047.1	40.5	10.3	71.0	9.0	67.4	19.4
AD-1136048.1	48.8	14.4	60.1	7.6	57.8	7.1
AD-1136049.1	82.5	19.0	91.0	17.0	63.6	6.6
AD-1136050.1	50.0	4.6	73.8	14.9	62.4	4.0
AD-1136051.1	28.7	1.3	44.3	7.6	47.7	8.2
AD-1136052.1	27.2	7.6	55.7	11.4	49.6	3.7
AD-1136053.1	33.6	22.8	49.1	7.9	54.4	4.7
AD-1136054.1	41.4	21.2	61.3	6.3	55.8	6.9
AD-1136055.1	58.3	16.1	78.4	6.8	63.1	9.9
AD-1136056.1	50.5	13.4	76.7	10.5	65.5	11.3
AD-1136057.1	47.0	13.0	70.4	15.6	55.4	2.8
AD-1136058.1	47.9	10.2	83.8	6.9	65.6	11.6

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136059.1	76.2	14.1	95.4	17.7	67.3	11.0
AD-1136060.1	48.0	17.1	79.8	14.6	68.9	14.5
AD-1136061.1	28.0	5.2	53.9	10.6	53.8	13.6
AD-1136062.1	42.1	10.4	55.4	7.3	56.7	4.8
AD-1136063.1	90.1	40.7	79.3	2.8	62.9	11.6
AD-1136064.1	58.7	14.6	77.9	3.2	72.4	16.2
AD-1136065.1	78.2	16.0	83.8	11.7	62.9	6.1
AD-1136066.1	50.9	17.0	74.0	7.0	64.3	13.4
AD-1136067.1	60.6	11.1	78.6	5.1	60.6	7.6
AD-1136068.1	46.9	20.3	64.2	8.0	57.4	3.4
AD-1136069.1	33.5	10.4	34.8	10.9	54.5	4.7
AD-1136070.1	33.7	5.6	38.2	6.2	55.9	12.2
AD-1136071.1	43.7	7.9	47.8	5.6	82.7	10.9
AD-1136072.1	53.1	16.0	52.0	15.3	82.5	4.1
AD-1136073.1	37.8	9.0	38.5	9.0	56.7	11.1
AD-1136074.1	59.0	7.7	56.7	13.9	53.4	14.8
AD-1136075.1	25.9	5.2	36.6	6.8	32.5	10.8
AD-1136076.1	38.0	11.5	40.0	15.3	42.6	9.8
AD-1136077.1	33.2	4.7	39.2	10.9	70.9	15.7
AD-1136078.1	53.5	7.7	59.0	4.6	84.5	5.9
AD-1136079.1	52.0	18.0	63.3	13.1	91.1	12.3
AD-1136080.1	49.3	19.0	67.8	16.7	97.7	18.9
AD-1136081.1	29.0	5.4	40.0	13.8	63.7	12.3
AD-1136082.1	28.9	19.2	26.2	4.5	39.4	5.4
AD-1136083.1	17.6	1.9	18.7	2.7	24.6	2.9
AD-1136084.1	27.4	3.7	32.3	7.8	43.4	8.6
AD-1136085.1	35.0	8.9	41.8	18.1	83.9	20.0
AD-1136086.1	74.4	23.0	78.3	11.0	102.6	14.3
AD-1136087.1	67.6	29.6	33.7	7.6	81.8	16.9
AD-1136088.1	27.4	4.9	52.3	2.4	78.4	5.9
AD-1136089.1	37.2	18.0	33.6	1.7	61.0	15.7
AD-1136090.1	56.0	24.2	67.8	5.6	77.0	5.9
AD-1136091.1	23.2	4.3	32.6	13.8	44.2	7.7
AD-1136092.1	35.3	11.0	58.7	23.6	87.8	22.4
AD-1136093.1	44.8	11.5	43.7	14.0	81.5	18.1
AD-1136094.1	47.6	12.0	47.8	9.7	94.1	28.6
AD-1136095.1	69.2	14.9	69.7	8.4	96.6	11.1
AD-1136096.1	67.0	21.6	73.8	5.2	94.4	4.7
AD-1136097.1	84.8	9.5	76.0	8.6	93.5	15.0
AD-1136098.1	58.1	3.2	49.0	3.3	74.4	15.8
AD-1136099.1	63.7	17.1	72.7	21.6	112.8	14.8

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136100.1	40.7	4.6	39.7	9.2	76.0	13.5
AD-1136101.1	49.5	11.9	39.8	3.4	67.2	2.7
AD-1136102.1	49.3	3.4	40.5	4.4	77.7	11.2
AD-1136103.1	44.7	6.8	49.9	4.6	82.0	11.3
AD-1136104.1	56.9	13.7	52.9	5.4	87.6	5.3
AD-1136105.1	69.7	29.4	60.4	10.7	79.9	9.4
AD-1136106.1	28.3	8.4	36.9	7.8	54.4	9.8
AD-1136107.1	35.4	8.3	61.2	18.1	84.4	3.2
AD-1136108.1	49.1	20.7	49.7	12.8	75.4	17.4
AD-1136109.1	65.0	17.5	63.6	10.2	95.5	10.9
AD-1136110.1	121.2	18.0	91.7	14.5	102.9	7.7
AD-1136111.1	85.6	9.1	80.8	17.2	96.8	12.5
AD-1136112.1	49.6	3.0	46.6	8.9	72.9	12.9
AD-1136114.1	45.2	9.2	37.7	18.3	71.0	4.6
AD-1136115.1	76.2	8.7	80.3	16.2	94.8	6.0
AD-1136116.1	108.7	15.0	105.2	23.4	119.1	31.1
AD-1136117.1	45.8	8.8	37.1	4.1	56.7	6.1
AD-1136118.1	51.8	12.1	43.7	10.2	64.7	8.0
AD-1136119.1	68.7	9.8	53.1	7.7	83.8	6.9
AD-1136120.1	54.9	7.9	45.6	5.9	80.8	20.4
AD-1136121.1	52.4	19.3	64.3	12.8	79.1	19.4
AD-1136122.1	103.8	15.0	91.1	13.4	113.7	22.7
AD-1136123.1	57.7	5.0	62.6	13.3	95.9	7.3
AD-1136124.1	69.7	5.7	74.6	5.3	96.5	21.5
AD-1136125.1	47.0	9.3	49.2	5.0	75.2	20.0
AD-1136126.1	58.9	1.7	57.8	13.0	84.7	9.7
AD-1136127.1	50.2	11.1	33.2	5.1	58.2	5.2
AD-1136128.1	111.8	17.4	81.9	3.7	104.2	25.1
AD-1136129.1	77.6	34.6	100.1	45.8	79.2	12.9
AD-1136130.1	51.5	2.4	62.2	9.0	98.9	17.0
AD-1136131.1	78.0	13.8	66.1	4.7	95.2	12.6
AD-1136132.1	73.5	9.3	68.8	3.1	104.0	12.2
AD-1136133.1	65.9	4.8	66.8	16.8	89.7	9.7
AD-1136134.1	72.8	13.6	57.5	4.6	84.9	5.0
AD-1136135.1	57.0	17.8	59.3	9.0	86.4	6.9
AD-1136136.1	49.1	25.8	58.5	4.6	63.5	7.5
AD-1136137.1	50.4	8.5	57.1	18.7	91.4	19.0
AD-1136138.1	83.8	21.2	72.2	13.5	92.9	7.0
AD-1136139.1	44.6	9.9	39.8	7.5	60.0	10.4
AD-1136140.1	75.1	8.6	64.3	2.4	89.1	11.8
AD-1136141.1	36.6	3.5	30.3	2.9	61.7	13.8

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136142.1	38.7	11.0	38.3	7.1	63.9	4.8
AD-1136143.1	34.9	13.9	46.9	16.2	66.0	23.0
AD-1136144.1	39.1	6.9	50.6	2.9	75.2	16.3
AD-1136145.1	58.8	3.7	55.3	7.0	84.5	19.3
AD-1136146.1	69.4	4.6	67.7	12.3	93.8	12.6
AD-1136147.1	118.8	30.5	93.9	15.8	99.0	8.6
AD-1136148.1	65.9	17.7	62.0	4.9	82.9	3.2
AD-1136149.1	60.1	23.6	43.5	4.7	81.8	7.4
AD-1136150.1	30.2	6.2	43.5	12.6	86.1	10.5
AD-1136151.1	47.3	10.5	70.6	23.5	66.4	9.4
AD-1136152.1	56.8	25.0	63.5	18.1	70.5	25.6
AD-1136153.1	52.3	8.3	49.4	13.5	77.7	7.8
AD-1136154.1	47.3	17.6	49.5	5.8	85.6	20.7
AD-1136155.1	106.6	1.5	76.3	15.7	92.6	6.2
AD-1136156.1	36.6	9.6	50.8	32.7	65.3	8.2
AD-1136157.1	30.2	16.8	36.8	15.8	67.0	8.9
AD-1136158.1	54.9	10.5	68.4	15.9	78.3	18.4
AD-1136159.1	27.6	5.5	50.6	19.2	93.9	20.2
AD-1136160.1	31.7	5.8	53.7	16.2	121.0	34.1
AD-1136161.1	32.0	5.4	62.0	25.2	68.9	9.8
AD-1136162.1	27.5	4.8	46.0	10.9	98.4	37.9
AD-1136163.1	21.6	7.4	33.8	6.6	52.8	26.7
AD-1136164.1	47.9	25.0	64.4	13.8	81.3	9.8
AD-1136165.1	31.9	6.9	62.1	2.0	56.8	11.0
AD-1136166.1	20.5	3.9	35.5	6.5	52.0	26.5
AD-1136167.1	55.5	10.9	88.1	31.7	87.4	8.2
AD-1136168.1	53.0	3.7	64.5	18.7	91.7	31.7
AD-1136169.1	27.7	2.4	32.0	6.6	50.6	7.6
AD-1136170.1	28.0	2.5	39.1	16.3	61.7	6.3
AD-1136171.1	78.1	6.6	54.6	21.1	96.7	4.1
AD-1136172.1	43.7	9.8	58.0	19.0	82.1	7.5
AD-1136173.1	34.8	6.7	62.4	10.9	78.4	9.5
AD-1136174.1	29.3	6.9	59.8	15.4	61.3	22.5
AD-1136175.1	39.0	6.3	57.8	26.0	70.6	16.2
AD-1136176.1	71.2	7.3	64.8	22.4	107.7	18.8
AD-1136177.1	66.4	5.4	64.9	27.3	90.1	8.1
AD-1136178.1	47.5	8.5	61.3	17.3	87.4	8.7
AD-1136179.1	45.9	2.8	45.9	15.6	80.8	17.7
AD-1136180.1	56.6	18.0	59.3	7.1	66.9	5.1
AD-1136181.1	28.8	5.9	41.2	4.2	35.8	3.4
AD-1136182.1	66.9	34.9	82.1	28.4	129.7	48.8

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136183.1	100.7	16.6	54.8	18.7	105.8	8.5
AD-1136184.1	72.6	9.2	51.5	8.0	113.2	16.5
AD-1136185.1	35.6	8.3	36.4	11.7	63.9	12.1
AD-1136186.1	40.0	14.4	35.5	13.1	49.2	8.6
AD-1136187.1	28.6	2.8	29.7	11.3	34.5	9.3
AD-1136188.1	42.9	6.3	53.5	11.6	74.4	49.5
AD-1136189.1	42.1	7.5	27.5	6.4	82.1	4.1
AD-1136190.1	52.0	21.2	51.7	20.4	102.1	6.2
AD-1136191.1	34.8	5.6	42.0	17.6	51.1	10.0
AD-1136192.1	53.3	7.0	47.9	12.6	62.1	3.1
AD-1136193.1	44.7	6.5	46.9	5.6	44.0	8.3
AD-1136194.1	41.4	5.9	58.6	17.5	60.4	16.8
AD-1136195.1	55.5	6.3	47.9	19.4	58.2	14.3
AD-1136196.1	37.3	4.0	45.8	11.9	47.8	11.2
AD-1136197.1	39.2	7.4	40.0	12.2	71.4	25.0
AD-1136198.1	68.5	16.0	78.5	25.7	91.1	11.8
AD-1136199.1	55.3	5.4	93.1	18.1	71.0	21.0
AD-1136200.1	70.6	4.0	89.1	9.9	75.5	23.2
AD-1136201.1	57.1	10.4	76.0	12.2	88.0	13.0
AD-1136202.1	69.9	15.3	68.6	6.4	53.2	11.9
AD-1136203.1	57.4	8.3	103.7	29.4	44.9	4.9
AD-1136204.1	38.2	7.2	55.3	8.9	104.7	41.6
AD-1136205.1	47.9	5.5	88.6	26.9	111.5	23.5
AD-1136206.1	81.7	13.0	109.4	16.9	107.2	13.7
AD-1136207.1	68.2	7.2	101.3	10.3	78.6	14.3
AD-1136208.1	71.8	4.9	102.4	18.6	76.5	33.1
AD-1136209.1	74.7	10.1	100.9	37.2	65.8	17.0
AD-1136210.1	56.3	2.9	73.5	19.8	57.7	10.7
AD-1136211.1	65.2	7.3	100.2	28.2	56.4	4.2
AD-1136212.1	68.0	9.0	80.4	27.1	95.4	30.6
AD-1136213.1	61.3	11.2	83.6	7.5	87.1	11.6
AD-1136214.1	42.3	7.1	64.9	10.9	67.7	12.0
AD-1136215.1	52.8	3.6	65.0	6.1	55.1	16.4
AD-1136216.1	69.3	8.4	97.1	12.4	77.4	15.7
AD-1136217.1	53.8	6.9	87.4	22.9	81.9	20.1
AD-1136218.1	54.8	7.2	71.0	21.4	66.1	9.4
AD-1136219.1	46.9	10.2	67.7	26.7	44.6	4.5
AD-1136220.1	53.5	18.0	53.3	17.1	71.6	48.4
AD-1136221.1	33.1	2.5	61.5	2.1	82.6	28.7
AD-1136222.1	79.1	6.2	88.6	8.3	65.8	16.5
AD-1136223.1	47.6	1.8	68.0	6.1	58.6	12.7

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136224.1	40.2	4.4	63.3	7.5	50.3	16.6
AD-1136225.1	29.8	4.6	53.7	10.7	61.3	44.7
AD-1136226.1	46.1	5.2	68.0	23.6	63.3	23.9
AD-1136227.1	40.9	3.9	63.0	10.2	73.8	19.3
AD-1136228.1	51.9	4.9	96.7	7.6	87.7	22.9
AD-1136229.1	44.5	4.0	74.2	3.7	72.2	22.1
AD-1136230.1	47.2	10.2	59.5	3.9	61.6	14.2
AD-1136231.1	41.2	4.9	61.0	13.5	59.6	20.1
AD-1136232.1	38.2	3.0	54.9	10.1	47.9	7.5
AD-1136233.1	37.2	3.9	63.7	12.1	52.9	12.6
AD-1136234.1	41.4	6.6	48.2	6.9	81.9	30.6
AD-1136235.1	87.4	19.0	80.6	22.0	119.7	40.0
AD-1136236.1	64.4	12.3	81.2	7.2	85.9	35.2
AD-1136237.1	80.5	4.3	125.8	18.4	97.4	21.2
AD-1136238.1	72.1	9.4	85.2	13.8	136.5	56.4
AD-1136239.1	63.0	18.5	96.0	28.1	103.5	37.2
AD-1136240.1	45.1	5.4	70.7	10.4	54.5	15.1
AD-1136241.1	56.8	3.7	72.3	32.0	56.3	14.8
AD-1136242.1	40.6	11.9	63.1	28.3	88.7	39.4
AD-1136243.1	30.8	4.4	51.7	10.8	65.4	29.0
AD-1136244.1	63.3	2.2	90.1	36.7	95.2	36.8
AD-1136245.1	94.6	13.8	91.9	26.1	116.1	27.6
AD-1136246.1	70.0	3.9	76.0	20.1	73.2	13.3
AD-1136247.1	45.3	7.2	46.7	16.3	70.7	51.5
AD-1136248.1	63.1	4.0	73.3	19.8	57.4	23.2
AD-1136249.1	59.2	14.4	59.4	6.1	81.5	11.1
AD-1136250.1	64.4	13.2	67.4	9.5	95.8	4.8
AD-1136251.1	87.5	17.7	63.5	11.6	97.1	17.0
AD-1136252.1	60.1	7.2	63.5	7.9	88.6	27.3
AD-1136253.1	75.8	10.0	84.2	13.3	95.7	37.6
AD-1136254.1	64.6	11.0	59.6	7.9	91.7	9.5
AD-1136255.1	56.8	7.8	70.0	22.1	97.7	19.5
AD-1136256.1	24.7	2.9	38.0	4.3	88.3	24.6
AD-1136257.1	54.9	10.8	46.2	6.8	68.8	7.2
AD-1136258.1	71.1	4.1	64.2	8.4	95.1	11.8
AD-1136259.1	85.2	13.4	69.2	3.5	106.0	23.0
AD-1136260.1	59.0	9.7	60.9	7.5	95.2	21.8
AD-1136261.1	70.1	19.7	63.3	1.9	122.1	31.3
AD-1136262.1	68.1	9.8	67.6	4.5	105.6	11.9
AD-1136263.1	39.0	9.5	46.6	8.0	97.1	20.0
AD-1136264.1	26.3	2.8	37.6	9.3	72.9	19.0

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136265.1	53.2	6.5	50.2	7.8	77.0	8.4
AD-1136266.1	79.7	14.9	65.4	9.1	99.3	7.4
AD-1136267.1	100.0	13.4	81.8	4.3	98.6	9.9
AD-1136268.1	54.4	4.0	55.7	7.5	91.8	23.7
AD-1136269.1	32.0	8.1	40.6	8.0	90.8	20.1
AD-1136270.1	37.5	10.0	50.7	16.5	81.7	19.1
AD-1136271.1	32.3	8.5	42.5	8.3	60.6	11.8
AD-1136272.1	57.7	6.4	67.2	9.9	78.6	6.4
AD-1136273.1	87.8	21.5	95.4	16.5	103.5	17.7
AD-1136274.1	80.1	9.4	69.6	7.3	119.3	16.5
AD-1136275.1	71.4	12.2	76.8	14.1	139.8	50.5
AD-1136276.1	61.3	18.8	63.9	11.2	91.0	15.3
AD-1136277.1	41.7	2.0	43.6	10.3	92.3	11.5
AD-1136278.1	30.2	5.0	45.4	5.2	77.8	6.3
AD-1136279.1	52.3	0.2	49.2	9.6	80.5	12.8
AD-1136280.1	65.8	6.6	62.5	5.6	90.5	16.8
AD-1136281.1	70.3	4.6	68.3	3.8	124.4	52.7
AD-1136282.1	64.0	9.5	55.3	5.9	94.2	2.1
AD-1136283.1	58.9	14.2	62.4	6.3	103.8	7.2
AD-1136284.1	53.3	7.0	79.0	14.2	148.3	31.4
AD-1136285.1	48.7	4.5	53.6	7.0	93.2	15.7
AD-1136286.1	29.4	1.9	50.9	11.8	58.6	6.9
AD-1136287.1	57.6	14.7	52.6	6.2	63.6	9.9
AD-1136288.1	96.4	35.9	74.5	7.6	98.4	13.6
AD-1136289.1	66.2	10.5	69.8	12.1	110.1	12.8
AD-1136290.1	59.7	19.2	54.8	3.9	108.6	10.5
AD-1136291.1	57.5	11.2	56.6	8.5	85.8	5.4
AD-1136292.1	57.3	6.2	59.8	6.7	109.5	9.9
AD-1136293.1	66.8	6.3	55.7	7.6	90.5	24.6
AD-1136294.1	86.8	11.5	68.2	4.1	103.1	15.7
AD-1136295.1	83.1	6.9	84.9	6.3	103.9	18.6
AD-1136296.1	90.8	8.5	67.7	5.9	124.8	20.9
AD-1136297.1	86.0	13.8	91.8	16.6	132.2	29.3
AD-1136298.1	116.6	18.2	73.3	8.6	140.8	57.1
AD-1136299.1	84.6	12.3	70.7	14.7	100.7	27.4
AD-1136300.1	78.1	12.2	73.0	17.7	111.8	27.6
AD-1136301.1	58.9	3.1	64.4	7.4	76.3	6.0
AD-1136302.1	72.2	12.6	76.2	16.9	111.1	24.3
AD-1136303.1	91.1	11.6	99.4	17.6	130.4	26.5
AD-1136304.1	113.3	17.8	90.2	16.8	129.1	22.4
AD-1136305.1	129.1	31.2	98.9	7.3	132.2	19.6

	PHH					
	500nM		100nM		10nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV	平均剩餘訊息之百分比	STDEV
AD-1136306.1	114.5	12.4	91.2	5.5	115.6	8.2
AD-1136307.1	102.8	22.0	91.1	9.2	132.4	22.8
AD-1136308.1	53.3	7.5	55.0	7.1	65.8	12.9
AD-1136309.1	31.8	3.9	51.1	4.8	55.0	13.3
AD-1136310.1	77.5	10.6	55.6	8.8	79.3	14.8
AD-1136311.1	79.4	13.0	73.2	4.2	95.4	19.9
AD-1136312.1	93.1	9.0	75.6	15.4	102.9	20.8
AD-1136313.1	63.2	5.1	53.8	4.0	103.8	33.1
AD-1136314.1	62.9	7.5	54.4	7.4	67.1	13.3
AD-1136315.1	60.1	7.5	59.3	10.2	90.7	46.5
AD-1136316.1	39.6	8.1	56.6	9.3	81.4	8.6
AD-1136317.1	77.6	28.1	55.9	9.6	61.6	10.0
AD-1136318.1	73.8	12.7	58.3	4.1	98.9	37.1
AD-1136319.1	76.7	7.6	61.5	2.8	112.7	15.4
AD-1136320.1	80.1	23.9	61.2	6.0	109.4	18.5
AD-1136321.1	56.6	3.5	45.1	10.5	72.2	8.3
AD-1136322.1	63.0	11.0	44.2	11.9	71.4	9.7
AD-1136323.1	55.4	6.9	58.5	9.1	82.9	33.3
AD-1136324.1	53.8	12.8	55.5	17.5	59.5	18.1
AD-1136325.1	71.9	2.9	70.4	9.6	70.8	14.0
AD-1136326.1	64.3	5.6	59.0	11.8	63.3	18.4
AD-1136327.1	124.1	12.1	78.0	8.7	82.4	18.6
AD-1136328.1	68.2	15.9	57.0	7.0	74.3	2.4
AD-1136329.1	63.1	1.4	42.8	4.8	65.1	17.1
AD-1136330.1	81.2	11.6	58.3	15.0	59.9	8.6
AD-1136331.1	67.7	12.3	56.1	17.5	48.3	2.3
AD-1136332.1	77.2	11.5	61.1	8.7	60.2	43.9
AD-1136333.1	67.6	8.3	46.4	9.6	63.5	13.5
AD-1136334.1	54.7	4.7	47.0	6.7	49.5	19.6
AD-1136335.1	70.7	23.3	55.9	7.3	72.2	6.0
AD-1136336.1	61.4	16.0	47.3	9.7	48.6	3.0
AD-1136337.1	68.7	11.8	58.5	16.7	57.7	8.7
AD-1136338.1	78.3	18.3	57.4	13.1	64.1	15.3

表 5. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代獼猴肝細胞中的體外單劑量篩查

	PCH							
	500 nM		100 nM		10 nM		0.1 nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1135979.1	138.0	20.2	110.0	11.0	94.0	82.2	113.3	10.0
AD-1135980.1	60.3	11.1	124.1	15.0	152.1	57.1	124.6	23.3
AD-1135981.1	115.1	33.6	112.6	19.9	173.7	5.1	132.5	6.6
AD-1135982.1	100.6	20.8	140.8	25.5	119.8	74.8	146.2	17.9
AD-1135983.1	103.9	29.8	138.0	20.5	181.2	36.9	116.5	27.6
AD-1135984.1	104.4	31.9	138.2	33.1	93.9	74.7	105.6	4.1
AD-1135985.1	72.3	0.4	149.0	11.5	131.7	32.2	92.2	9.0
AD-1135986.1	101.6	34.7	122.8	34.9	160.1	42.9	107.8	2.1
AD-1135987.1	77.8	7.0	99.5	37.7	102.4	24.9	96.8	1.4
AD-1135988.1	107.4	22.1	141.2	40.1	118.1	22.1	103.6	7.9
AD-1135989.1	76.6	28.0	154.9	44.7	134.2	15.6	117.2	30.5
AD-1135990.1	110.7	26.7	115.4	32.1	172.5	27.7	118.0	18.5
AD-1135991.1	89.0	18.5	117.4	40.9	118.0	37.5	109.0	28.3
AD-1135992.1	82.2	22.3	132.5	15.0	131.4	17.8	113.9	8.5
AD-1135993.1	84.9	17.3	137.0	22.9	107.0	18.4	112.8	6.2
AD-1135994.1	94.1	3.2	101.9	23.4	124.7	25.3	109.1	24.7
AD-1135995.1	93.4	21.3	111.5	28.2	120.0	14.0	87.7	12.5
AD-1135996.1	85.0	6.0	157.7	64.6	142.4	17.5	134.1	30.0
AD-1135997.1	67.4	6.9	117.1	35.1	128.1	33.4	125.0	20.4
AD-1135998.1	77.2	11.3	131.9	62.5	99.5	27.0	111.0	19.9
AD-1135999.1	75.6	11.2	94.3	4.3	102.1	20.1	103.1	23.0
AD-1136000.1	82.0	11.1	125.5	37.5	106.1	13.5	118.5	14.2
AD-1136001.1	59.7	5.8	103.7	32.6	94.7	38.1	110.8	2.2
AD-1136002.1	60.2	4.1	92.6	20.9	127.4	14.7	96.5	14.6
AD-	66.1	8.7	102.6	31.8	116.8	15.5	124.7	18.1

1136003.1								
AD-1136004.1	77.0	18.8	85.8	32.3	134.9	22.7	140.4	22.5
AD-1136005.1	88.5	10.2	86.9	41.1	113.1	28.5	101.3	29.5
AD-1136006.1	83.2	2.1	99.4	40.8	89.2	11.1	95.8	7.1
AD-1136007.1	56.8	16.1	116.8	44.8	121.3	23.8	103.6	13.2
AD-1136008.1	79.6	17.1	93.4	27.4	155.3	32.6	81.5	25.5
AD-1136009.1	65.8	4.8	95.4	34.1	156.8	25.5	101.6	15.2
AD-1136010.1	87.1	18.6	81.0	24.9	94.1	34.9	109.8	12.7
AD-1136011.1	82.3	5.7	93.9	40.1	94.0	19.6	130.1	19.9
AD-1136012.1	71.5	14.2	114.2	12.5	116.8	38.3	124.7	9.9
AD-1136013.1	68.9	8.8	129.5	46.1	91.6	6.2	119.2	9.8
AD-1136014.1	73.4	10.5	68.6	10.6	106.6	56.2	104.1	7.0
AD-1136015.1	71.8	4.9	90.5	16.0	98.2	41.2	101.7	16.1
AD-1136016.1	78.6	5.7	82.7	10.9	130.1	140.2	120.4	4.7
AD-1136017.1	59.2	6.3	83.5	24.7	82.3	56.2	81.9	1.2
AD-1136018.1	57.7	12.0	64.2	19.9	105.4	11.3	98.8	22.8
AD-1136019.1	67.2	10.5	93.1	25.7	102.7	15.4	107.9	10.1
AD-1136020.1	75.4	19.4	87.3	38.5	101.6	22.5	126.2	13.2
AD-1136021.1	61.3	3.6	65.8	6.1	77.1	14.4	113.4	17.8
AD-1136022.1	59.2	22.6	75.0	13.3	116.4	48.4	107.3	17.4
AD-1136023.1	71.9	21.4	76.1	14.2	100.8	38.3	91.6	16.3
AD-1136024.1	82.1	8.1	81.4	35.1	116.6	5.3	83.7	4.5
AD-1136025.1	75.8	30.1	107.4	32.7	115.5	5.3	87.4	15.6
AD-1136026.1	69.2	11.6	127.8	46.6	97.5	24.8	95.5	18.1
AD-1136027.1	86.9	8.3	118.5	19.4	124.4	28.7	116.4	24.3
AD-1136028.1	84.2	30.1	139.7	31.6	95.7	7.5	125.4	18.6
AD-1136029.1	75.1	8.4	82.5	19.0	74.3	8.3	93.3	12.2
AD-1136030.1	44.5	5.6	84.2	33.7	120.3	51.2	99.0	14.8
AD-1136031.1	66.2	9.8	96.0	46.4	117.0	67.0	80.8	16.5
AD-	62.1	16.0	65.9	13.8	91.3	60.9	82.6	11.3

1136032.1								
AD-1136033.1	61.5	7.8	83.1	16.5	123.6	23.4	102.5	17.5
AD-1136034.1	54.3	16.6	80.6	13.2	101.9	7.7	105.9	6.3
AD-1136035.1	78.6	19.3	93.1	20.7	112.6	15.2	117.2	4.8
AD-1136036.1	79.4	5.2	77.1	19.8	159.8	86.1	105.2	23.1
AD-1136037.1	59.5	16.2	89.9	32.7	71.5	11.2	100.6	3.3
AD-1136038.1	56.9	11.1	68.5	10.1	98.6	41.5	95.9	15.9
AD-1136039.1	49.4	7.2	61.8	25.1	153.5	77.6	74.7	13.8
AD-1136040.1	52.1	13.1	84.6	35.1	155.3	9.7	72.5	7.5
AD-1136041.1	71.9	17.8	75.0	29.6	89.4	10.9	91.1	9.1
AD-1136042.1	85.2	25.0	76.0	6.6	120.5	23.3	113.6	14.8
AD-1136043.1	89.3	21.7	89.1	45.3	110.0	4.8	92.9	23.7
AD-1136044.1	81.6	16.4	66.5	15.2	101.0	38.9	92.7	23.4
AD-1136045.1	68.2	3.6	75.1	13.4	84.4	22.8	92.8	12.6
AD-1136046.1	75.8	7.4	90.3	25.3	71.8	12.2	71.5	3.7
AD-1136047.1	94.8	5.1	98.7	40.9	134.8	25.3	70.6	2.4
AD-1136048.1	78.6	18.3	84.4	22.1	92.4	15.9	71.7	4.1
AD-1136049.1	91.4	32.0	84.3	19.5	111.3	17.6	113.8	13.0
AD-1136050.1	64.1	15.1	89.4	27.9	101.3	45.3	97.5	23.8
AD-1136051.1	44.3	7.4	67.5	28.3	86.1	18.7	107.4	25.9
AD-1136052.1	62.3	17.5	69.8	32.2	86.2	19.2	77.4	21.0
AD-1136053.1	57.0	5.6	77.8	20.7	131.4	35.3	68.9	22.1
AD-1136054.1	59.2	17.7	75.6	21.8	97.2	26.8	80.9	6.7
AD-1136055.1	74.7	13.5	94.8	20.5	74.2	19.1	88.6	11.4
AD-1136056.1	70.8	19.5	85.1	20.8	117.7	26.0	92.1	4.1
AD-1136057.1	78.2	3.3	125.3	24.0	127.3	31.9	93.4	12.6
AD-1136058.1	73.7	15.3	64.5	13.5	113.2	21.3	81.7	23.1
AD-1136059.1	84.5	9.5	90.3	28.2	118.2	61.6	81.6	15.8
AD-1136060.1	72.5	14.4	70.5	22.8	80.7	13.0	65.1	14.1
AD-	60.8	20.7	84.8	15.8	99.7	27.0	54.9	1.6

1136061.1								
AD-1136062.1	96.7	25.3	60.3	2.9	75.1	18.2	56.1	29.9
AD-1136063.1	87.6	7.4	63.4	14.6	72.7	15.4	69.6	9.6
AD-1136064.1	77.7	11.2	91.6	7.0	152.9	110.5	99.5	32.0
AD-1136065.1	64.0	13.4	80.7	20.6	81.6	22.8	72.8	5.9
AD-1136066.1	45.0	9.3	93.1	22.7	91.3	24.0	74.5	11.0
AD-1136067.1	82.1	15.8	71.3	9.4	111.2	40.5	65.7	7.6
AD-1136068.1	59.5	7.1	65.8	7.8	46.3	3.4	59.5	9.9
AD-1136069.1	70.5	11.2	110.1	34.4	93.5	9.2	116.6	15.6
AD-1136070.1	72.7	14.9	97.8	10.1	123.2	9.0	119.7	19.3
AD-1136071.1	89.3	29.7	147.2	32.6	116.4	9.6	120.2	22.4
AD-1136072.1	95.5	10.2	119.5	39.2	126.8	29.4	122.5	5.6
AD-1136073.1	87.5	9.9	109.6	20.4	129.3	13.0	129.0	17.8
AD-1136074.1	79.1	16.2	120.6	3.2	109.1	10.5	130.8	13.1
AD-1136075.1	82.2	18.7	96.5	22.5	105.9	9.6	126.9	18.4
AD-1136076.1	91.2	18.0	85.6	27.6	85.6	12.4	110.3	23.2
AD-1136077.1	74.5	16.0	99.0	10.9	104.5	14.7	104.4	13.8
AD-1136078.1	100.1	9.6	130.6	11.9	113.5	15.7	135.4	21.0
AD-1136079.1	101.0	14.8	143.2	10.1	127.3	15.3	140.5	24.4
AD-1136080.1	96.1	19.2	146.9	13.4	135.5	16.3	117.8	19.4
AD-1136081.1	83.7	28.2	82.3	18.0	115.2	19.9	106.3	10.7
AD-1136082.1	72.0	11.5	97.0	19.0	94.7	23.0	101.9	10.1
AD-1136083.1	69.3	10.0	115.8	28.1	101.8	10.0	113.2	9.7
AD-1136084.1	81.1	10.4	94.1	15.0	85.7	4.8	120.1	29.3
AD-1136085.1	85.9	15.2	118.5	28.7	96.3	12.8	107.9	6.7
AD-1136086.1	83.1	19.4	129.9	14.1	141.3	1.7	119.5	25.6
AD-1136087.1	100.3	8.6	137.9	31.5	118.5	23.2	105.9	21.7
AD-1136088.1	97.3	20.8	140.1	6.0	113.2	25.0	95.9	7.5
AD-1136089.1	98.5	16.6	121.8	27.9	101.3	13.0	94.3	31.5
AD-	106.2	20.8	140.4	15.5	101.2	11.2	99.1	9.0

1136090.1								
AD-1136091.1	73.4	7.7	96.1	17.9	91.4	11.8	107.2	18.0
AD-1136092.1	72.0	15.5	107.6	7.0	94.3	10.6	100.8	19.5
AD-1136093.1	85.7	19.5	105.7	25.1	126.6	14.6	122.6	27.1
AD-1136094.1	82.4	14.4	141.4	17.8	128.2	4.1	143.9	43.9
AD-1136095.1	85.0	16.7	112.5	26.9	118.6	13.7	97.8	25.1
AD-1136096.1	104.5	14.0	119.3	28.0	113.7	15.1	111.6	8.6
AD-1136097.1	94.4	18.7	121.0	28.7	99.6	22.6	81.0	7.2
AD-1136098.1	66.1	19.4	100.5	41.4	79.1	15.3	70.6	7.3
AD-1136099.1	68.3	4.4	88.1	9.5	111.4	7.6	105.9	10.8
AD-1136100.1	64.9	19.9	99.2	3.7	112.4	17.2	123.6	20.1
AD-1136101.1	67.7	12.8	107.3	26.3	121.3	16.0	117.7	18.2
AD-1136102.1	86.3	24.3	132.6	11.5	138.2	14.7	144.2	15.2
AD-1136103.1	81.7	18.6	121.1	32.7	100.0	19.9	124.6	27.2
AD-1136104.1	69.6	6.9	101.7	5.5	106.3	12.3	99.0	14.6
AD-1136105.1	83.9	26.6	96.0	28.4	88.3	6.1	95.9	16.0
AD-1136106.1	74.4	18.2	121.1	39.6	73.2	10.2	97.2	13.7
AD-1136107.1	69.3	9.2	102.7	12.1	78.9	11.3	74.4	3.5
AD-1136108.1	69.5	9.8	105.9	9.3	96.8	19.0	111.2	8.6
AD-1136109.1	72.8	11.1	111.8	12.9	114.2	8.7	122.4	20.9
AD-1136110.1	100.8	9.3	128.7	27.3	125.8	17.6	124.7	17.2
AD-1136111.1	94.8	10.0	95.0	18.0	104.9	15.7	100.7	15.9
AD-1136112.1	82.1	10.6	113.0	19.4	84.3	17.3	114.3	18.2
AD-1136114.1	56.6	8.9	101.7	21.4	90.1	5.0	98.0	36.5
AD-1136115.1	72.9	15.9	121.0	29.4	116.4	21.1	95.7	12.5
AD-1136116.1	82.9	5.1	110.2	7.2	100.3	8.4	88.8	11.4
AD-1136117.1	63.2	26.4	97.7	4.8	119.2	27.4	90.4	13.0
AD-1136118.1	61.6	4.3	95.5	25.6	84.9	10.6	86.1	11.7
AD-1136119.1	82.1	15.1	116.6	5.7	93.1	17.2	95.9	8.6
AD-	74.9	9.7	93.3	18.1	77.3	10.4	92.8	11.7

1136120.1								
AD-1136121.1	83.0	20.0	69.1	21.8	65.5	6.7	73.5	8.7
AD-1136122.1	68.4	10.0	90.0	11.9	97.5	12.8	90.8	8.0
AD-1136123.1	76.3	14.8	109.2	6.3	108.2	19.9	85.4	25.2
AD-1136124.1	76.1	9.4	97.8	18.2	98.9	14.5	96.9	16.9
AD-1136125.1	77.7	21.2	100.9	17.9	115.5	27.9	109.8	18.2
AD-1136126.1	91.7	16.1	92.7	13.9	104.3	27.1	101.7	11.3
AD-1136127.1	58.6	8.7	82.4	24.5	88.4	17.5	83.0	11.3
AD-1136128.1	76.2	22.3	99.3	18.3	92.0	9.4	81.3	13.0
AD-1136129.1	68.2	14.1	68.7	22.7	71.5	17.4	66.4	15.3
AD-1136130.1	80.8	13.1	97.9	6.2	97.0	11.2	76.9	7.8
AD-1136131.1	76.6	19.3	113.4	2.7	103.2	26.0	89.0	8.9
AD-1136132.1	78.2	9.9	123.5	16.4	132.2	21.3	110.4	19.0
AD-1136133.1	84.8	19.3	87.9	18.4	108.8	23.8	101.2	7.4
AD-1136134.1	79.4	5.0	94.6	5.1	96.5	15.0	110.6	21.3
AD-1136135.1	87.2	14.7	75.4	25.0	90.2	11.1	79.6	25.2
AD-1136136.1	65.1	6.8	55.1	31.4	69.7	12.2	63.4	15.5
AD-1136137.1	83.6	9.9	107.0	0.5	102.7	17.4	96.2	6.1
AD-1136138.1	59.1	7.9	116.3	22.9	92.4	6.3	110.3	12.6
AD-1136139.1	80.1	7.5	102.2	15.4	123.0	15.0	113.0	26.8
AD-1136140.1	77.9	15.8	73.4	17.7	107.6	12.2	103.5	24.3
AD-1136141.1	63.5	7.4	73.2	15.7	78.5	10.8	96.1	16.1
AD-1136142.1	72.4	15.8	63.2	11.8	76.8	14.6	73.9	22.0
AD-1136143.1	69.1	6.8	63.6	11.9	68.0	17.8	64.6	9.4
AD-1136144.1	80.1	8.4	75.1	10.5	99.9	19.3	83.1	4.2
AD-1136145.1	83.3	5.0	97.0	21.2	96.8	9.8	97.4	19.6
AD-1136146.1	94.1	16.7	104.8	32.0	95.2	23.4	97.1	15.9
AD-1136147.1	97.9	8.6	112.2	15.3	114.9	7.5	100.2	10.3
AD-1136148.1	86.8	11.6	72.8	24.6	95.8	12.9	100.1	20.1
AD-	81.9	12.9	85.2	10.2	90.9	17.0	97.5	34.3

1136149.1								
AD-1136150.1	71.1	5.3	80.7	16.4	87.1	12.8	94.7	34.4
AD-1136151.1	89.7	19.7	63.0	38.6	67.7	3.9	62.1	22.2
AD-1136152.1	84.8	17.6	93.9	21.0	105.4	14.2	67.3	8.3
AD-1136153.1	80.9	9.8	105.6	2.5	101.6	8.9	87.8	12.2
AD-1136154.1	86.4	7.8	83.5	15.1	103.4	9.4	97.1	10.3
AD-1136155.1	90.9	23.6	112.1	16.9	109.5	7.9	88.2	6.4
AD-1136156.1	69.2	12.9	82.9	26.6	93.4	9.8	88.3	12.9
AD-1136157.1	76.5	9.5	75.5	16.4	96.3	12.5	82.6	10.7
AD-1136158.1	78.1	10.3	85.5	6.5	88.7	7.4	71.2	9.2
AD-1136159.1	43.3	40.2	121.4	41.6	109.5	11.3	143.7	73.3
AD-1136160.1	95.8	25.4	118.1	53.7	115.4	13.3	130.2	33.1
AD-1136161.1	156.0	58.2	158.0	40.7	114.7	14.2	132.5	23.9
AD-1136162.1	69.3	23.9	120.9	33.9	119.8	12.2	160.5	24.0
AD-1136163.1	74.1	4.3	94.9	15.8	101.1	19.6	107.3	18.3
AD-1136164.1	102.0	13.5	162.8	81.5	97.7	33.3	128.5	10.1
AD-1136165.1	78.9	28.8	144.5	32.9	92.1	21.7	134.9	48.1
AD-1136166.1	75.5	34.6	129.8	26.6	75.9		136.2	54.8
AD-1136167.1	168.2	35.6	110.6	17.3	98.8	47.9	77.2	42.5
AD-1136168.1	107.5	25.5	98.5	14.6	132.1	8.3	124.0	24.5
AD-1136169.1	77.7	14.0	93.4	13.3	87.9	24.6	99.9	8.8
AD-1136170.1	87.2	23.0	113.2	28.8	115.9	4.3	145.8	19.7
AD-1136171.1	88.8	28.1	141.1	2.8	125.2	33.6	140.4	6.1
AD-1136172.1	101.1	18.3	106.3	21.5	106.1	29.3	135.0	23.7
AD-1136173.1	89.1	26.0	105.4	20.8	96.5	17.9	88.9	10.9
AD-1136174.1	98.9	17.1	56.1	33.7	94.9	17.2	122.7	64.3
AD-1136175.1	119.8	18.5	130.4	31.7	73.5	23.3	129.4	10.1
AD-1136176.1	95.1	17.7	132.3	10.0	128.0	17.0	125.7	17.9
AD-1136177.1	111.2	12.0	129.7	18.6	130.1	30.2	109.7	6.2
AD-	81.9	12.8	111.7	15.8	120.8	18.5	124.3	49.9

1136178.1								
AD-1136179.1	103.0	13.1	123.6	10.8	129.2	12.7	94.3	10.2
AD-1136180.1	94.1	14.4	119.8	20.6	109.1	8.7	104.5	5.6
AD-1136181.1	80.4	8.6	61.1	4.8	103.7	32.6	98.9	20.2
AD-1136182.1	146.5	24.7	113.3	14.7	124.3	60.8	117.5	3.7
AD-1136183.1	81.8	16.0	114.8	23.7	130.1	19.2	129.3	19.0
AD-1136184.1	100.5	10.5	140.0	26.6	119.3	27.8	109.2	18.4
AD-1136185.1	86.3	13.5	113.6	20.7	137.7	7.9	129.4	27.5
AD-1136186.1	68.2	10.7	114.0	3.0	130.5	24.9	104.8	11.0
AD-1136187.1	85.9	20.0	97.3	17.9	103.1	18.0	91.6	4.3
AD-1136188.1	87.2	6.2	126.8	6.8	103.7	17.8	95.3	25.2
AD-1136189.1	87.1	34.4	138.2	21.0	126.3	18.3	122.3	27.9
AD-1136190.1	116.7	40.3	121.6	10.3	134.5	15.8	163.3	48.0
AD-1136191.1	105.2	15.4	130.1	34.0	124.4	16.8	121.0	27.5
AD-1136192.1	97.3	17.1	151.8	11.8	131.1	30.0	145.5	16.0
AD-1136193.1	93.6	21.5	110.8	20.2	130.3	34.5	116.7	25.5
AD-1136194.1	91.0	17.6	125.2	22.1	126.9	7.4	103.6	23.3
AD-1136195.1	109.6	21.9	92.9	19.4	108.0	13.5	81.9	12.5
AD-1136196.1	85.2	33.9	85.2	27.3	104.2	20.9	100.2	10.9
AD-1136197.1	104.7	12.5	86.5	17.1	127.6	39.6	132.2	40.1
AD-1136198.1	122.2	24.1	103.0	19.9	138.2	18.1	124.0	34.7
AD-1136199.1	76.7	17.3	95.9	7.4	116.7	12.3	111.4	12.1
AD-1136200.1	91.6	16.2	123.1	25.2	126.9	32.2	104.0	36.0
AD-1136201.1	73.6	15.4	99.6	26.1	83.8	11.3	71.5	19.1
AD-1136202.1	72.7	8.6	95.9	24.1	114.6	28.7	87.1	17.2
AD-1136203.1	69.9	11.0	74.6	18.4	126.8	20.6	85.4	20.3
AD-1136204.1	99.9	53.1	89.2	16.7	137.2	4.5	138.9	4.8
AD-1136205.1	73.4	17.8	107.7	17.5	144.7	21.8	136.0	38.7
AD-1136206.1	87.3	18.9	120.5	11.0	107.3	20.5	115.5	40.3
AD-	85.5	21.6	112.6	26.2	81.9	28.3	74.5	4.6

1136207.1								
AD-1136208.1	83.6	5.3	115.1	15.6	79.9	26.1	80.1	7.7
AD-1136209.1	74.1	16.9	83.9	7.0	101.2	33.8	68.2	18.6
AD-1136210.1	79.2	15.2	92.9	17.0	92.2	25.5	80.1	12.7
AD-1136211.1	77.9	18.3	75.0	8.5	110.5	6.5	80.6	6.9
AD-1136212.1	76.2	41.5	109.6	24.4	118.0	16.6	139.1	3.9
AD-1136213.1	95.4	20.3	92.9	11.9	123.4	16.0	109.1	16.9
AD-1136214.1	62.4	14.1	76.6	6.7	89.2	17.3	102.8	27.1
AD-1136215.1	63.4	16.7	105.3	15.1	100.4	34.7	73.6	25.3
AD-1136216.1	66.8	17.6	82.2	29.4	127.5	22.5	108.9	16.2
AD-1136217.1	60.3	20.1	63.7	10.4	64.0	13.9	61.2	27.6
AD-1136218.1	66.6	13.3	60.5	8.7	70.1	14.6	65.6	16.3
AD-1136219.1	65.6	9.5	107.3	32.2	95.2	19.9	75.7	3.7
AD-1136220.1	111.3	22.6	129.8	14.7	135.3	32.2	155.5	85.4
AD-1136221.1	85.1	10.8	101.0	8.3	102.0	23.9	105.4	25.9
AD-1136222.1	85.7	2.2	108.6	13.3	74.7	29.6	60.8	13.5
AD-1136223.1	76.1	23.3	65.4	13.2	76.0	30.7	79.3	17.7
AD-1136224.1	66.5	6.4	62.6	14.6	47.6	6.1	48.1	11.1
AD-1136225.1	67.1	7.3	51.4	20.4	48.0	11.6	55.6	13.0
AD-1136226.1	59.5	6.6	68.7	10.4	96.1	19.1	78.7	6.3
AD-1136227.1	107.2	4.1	125.4	21.5	80.0	13.7	112.2	74.8
AD-1136228.1	87.8	35.4	104.9	2.0	102.5	28.2	94.9	16.3
AD-1136229.1	74.8	21.7	70.0	10.9	58.6	14.0	52.2	1.6
AD-1136230.1	60.7	17.2	77.6	6.4	54.3	5.5	48.5	8.1
AD-1136231.1	60.2	15.3	64.9	17.5	62.8	25.9	39.2	8.6
AD-1136232.1	53.8	19.5	49.8	7.0	71.1	15.0	64.2	12.0
AD-1136233.1	67.8	10.5	75.0	16.4	99.8	9.7	89.5	18.3
AD-1136234.1	135.9	39.0	99.5	7.3	76.8	6.8	86.4	32.5
AD-1136235.1	106.5	18.7	97.4	17.9	92.2	11.3	81.5	18.2
AD-	73.8	11.1	83.1	7.2	85.4	12.0	81.7	5.4

1136236.1								
AD-1136237.1	72.0	45.6	79.6	5.5	58.9	17.0	52.5	7.6
AD-1136238.1	73.1	3.2	75.4	12.1	52.1	4.1	45.3	7.1
AD-1136239.1	59.5	17.2	66.6	18.3	57.2	8.8	58.9	27.6
AD-1136240.1	61.1	7.6	63.8	2.7	89.7	21.7	75.9	6.2
AD-1136241.1	93.9	37.4	81.2	7.6	74.3	19.1	131.9	66.6
AD-1136242.1	119.9	28.2	142.2	79.5	94.5	17.8	89.0	65.8
AD-1136243.1	81.2	2.4	69.7	15.0	94.7	32.0	109.6	46.7
AD-1136244.1	66.9	32.5	66.8	3.3	67.7	11.6	53.6	1.6
AD-1136245.1	89.6	25.0	85.4	14.5	79.9	32.3	54.9	11.8
AD-1136246.1	70.6	9.3	67.8	7.7	69.2	18.8	47.9	14.6
AD-1136247.1	99.4	30.6	69.9	11.6	51.5	14.4	64.9	23.9
AD-1136248.1	68.2	10.9	66.0	7.4	82.0	32.8	62.3	9.7
AD-1136249.1	137.1	53.3	111.3	46.1	66.0	44.0	101.4	105.9
AD-1136250.1	112.9	11.1	143.8	8.3	121.6	19.0	104.3	22.7
AD-1136251.1	108.3	30.3	149.1	26.0	135.9	15.9	160.4	106.8
AD-1136252.1	94.4	5.2	127.0	37.2	125.2	5.1	97.7	35.3
AD-1136253.1	112.3	16.8	130.1	14.8	127.2	23.0	182.7	108.0
AD-1136254.1	148.8	15.9	129.8	30.2	140.8	26.9	82.2	50.6
AD-1136255.1	103.0	20.9	119.4	32.1	141.8	42.9	90.3	54.0
AD-1136256.1	124.3	41.8	108.0	22.9	89.3	27.9	118.4	27.6
AD-1136257.1	123.8	50.0	97.2	20.6	104.0	6.6	52.4	7.6
AD-1136258.1	61.2	10.2	124.6	23.8	118.5	24.8	117.7	16.9
AD-1136259.1	89.2	26.4	120.0	20.2	143.7	13.9	98.8	5.8
AD-1136260.1	93.3	22.2	135.4	22.6	152.5	34.4	150.5	27.6
AD-1136261.1	80.6	17.3	111.9	13.8	125.0	33.0	127.6	29.7
AD-1136262.1	71.8	12.8	113.2	7.6	133.9	2.7	104.6	9.0
AD-1136263.1	81.0	20.7	93.6	19.1	105.3	24.0	101.2	8.5
AD-1136264.1	73.3	13.3	82.8	20.6	85.6	8.3	N/A	N/A
AD-	102.0	12.2	122.2	19.5	103.1	11.1	N/A	N/A

1136265.1								
AD-1136266.1	95.9	22.1	117.0	27.4	120.9	15.0	100.2	22.0
AD-1136267.1	102.3	18.1	149.1	13.2	156.4	45.6	197.8	80.6
AD-1136268.1	95.8	20.1	161.8	23.0	96.2	20.3	N/A	N/A
AD-1136269.1	83.5	12.5	129.0	9.1	113.2	17.3	153.8	51.2
AD-1136270.1	116.6	19.9	112.3	10.5	115.9	21.3	91.9	27.5
AD-1136271.1	82.9	24.6	81.1	12.3	68.2	20.5	67.0	28.6
AD-1136272.1	71.3	14.3	86.2	8.9	94.2	15.6	78.1	10.3
AD-1136273.1	77.6	16.4	125.1	10.3	129.3	21.4	107.4	17.7
AD-1136274.1	96.3	30.6	169.2	39.0	104.4	19.2	333.6	177.6
AD-1136275.1	103.6	13.0	146.3	17.2	97.7	21.7	N/A	N/A
AD-1136276.1	101.7	13.3	143.9	30.2	133.7	27.5	129.2	42.3
AD-1136277.1	82.3	22.6	103.5	6.1	106.7	33.3	80.3	17.4
AD-1136278.1	69.5	29.9	93.6	24.6	85.4	23.3	72.6	22.4
AD-1136279.1	64.1	9.0	94.7	12.9	78.5	33.4	76.7	31.1
AD-1136280.1	74.3	22.3	107.2	15.8	108.0	23.7	85.2	28.9
AD-1136281.1	123.8	23.0	148.2	30.4	117.0	11.9	135.4	32.4
AD-1136282.1	86.4	24.8	147.3	39.3	153.6	19.2	257.4	178.0
AD-1136283.1	63.2	20.2	85.5	26.9	110.6	32.6	N/A	N/A
AD-1136284.1	84.0	14.1	114.3	11.9	77.9	18.0	208.9	84.2
AD-1136285.1	88.8	16.1	93.0	29.4	103.1	17.1	82.9	20.6
AD-1136286.1	66.0	10.5	59.8	8.7	51.2	30.0	60.3	14.0
AD-1136287.1	76.6	25.4	97.0	12.8	89.7	14.3	145.0	110.3
AD-1136288.1	73.0	23.3	99.8	28.2	107.0	10.2	86.6	11.2
AD-1136289.1	79.0	9.3	104.0	20.5	144.6	8.6	141.6	41.6
AD-1136290.1	75.1	17.2	117.4	20.4	80.4	14.3	N/A	N/A
AD-1136291.1	50.6	10.3	73.9	19.4	80.5	34.1	N/A	N/A
AD-1136292.1	65.8	10.9	93.5	14.3	84.7	26.4	113.4	37.8
AD-1136293.1	78.3	7.4	82.1	9.9	65.6	20.3	71.4	17.4
AD-	59.4	7.5	81.6	12.2	62.3	38.5	114.0	82.5

1136294.1								
AD-1136295.1	68.9	9.1	98.9	19.2	115.6	12.7	93.5	16.7
AD-1136296.1	85.6	23.0	121.5	13.0	91.4	14.3	107.7	15.6
AD-1136297.1	92.2	24.2	126.8	24.1	73.8	13.7	218.7	44.7
AD-1136298.1	89.7	11.3	91.1	3.2	75.8	11.0	N/A	N/A
AD-1136299.1	75.7	4.3	112.6	26.8	76.8	9.4	98.1	10.5
AD-1136300.1	79.9	23.9	99.6	13.2	85.8	28.4	77.2	1.8
AD-1136301.1	81.3	16.5	58.9	10.8	75.2	18.8	52.9	10.3
AD-1136302.1	69.9	22.1	102.0	40.8	70.5	23.3	73.7	9.2
AD-1136303.1	73.6	20.6	92.2	16.0	104.6	26.4	103.9	6.0
AD-1136304.1	80.4	13.2	108.2	16.5	102.0	12.2	106.9	40.0
AD-1136305.1	79.2	12.9	114.0	17.1	105.6	28.9	N/A	N/A
AD-1136306.1	78.0	6.6	111.2	15.3	100.5	23.9	N/A	N/A
AD-1136307.1	76.1	12.7	115.6	28.5	83.8	15.3	96.8	21.5
AD-1136308.1	67.4	17.1	66.7	21.3	63.3	17.1	67.4	5.6
AD-1136309.1	65.1	26.6	79.8	11.5	74.5	4.1	60.7	23.8
AD-1136310.1	71.3	22.6	76.1	16.3	108.9	35.2	71.2	25.5
AD-1136311.1	59.3	9.8	94.5	8.0	96.2	14.4	89.3	17.7
AD-1136312.1	63.7	6.0	105.0	12.9	90.5	5.7	89.3	11.6
AD-1136313.1	75.7	3.9	105.1	37.5	89.8	21.6	88.8	19.0
AD-1136314.1	108.8	17.9	95.8	12.0	83.8	21.1	87.0	23.5
AD-1136315.1	92.0	15.8	83.7	15.5	77.1	13.5	73.5	18.1
AD-1136316.1	85.1	16.3	66.7	10.9	60.0	8.0	49.3	11.8
AD-1136317.1	64.5	7.9	72.5	16.7	89.9	21.4	77.8	9.4
AD-1136318.1	88.2	12.5	86.4	13.6	91.0	17.1	105.4	24.8
AD-1136319.1	63.9	18.5	120.7	38.2	119.4	20.1	92.4	19.3
AD-1136320.1	68.9	15.0	100.9	9.9	105.8	27.7	89.6	9.0
AD-1136321.1	96.1	24.6	91.0	32.8	90.1	16.5	73.3	9.0
AD-1136322.1	101.9	24.1	80.8	18.8	63.5	11.5	71.3	20.1
AD-	73.2	15.8	62.6	22.8	61.0	18.6	68.1	27.7

1136323.1								
AD-1136324.1	110.1	12.5	88.6	18.2	87.0	9.3	63.6	11.8
AD-1136325.1	83.4	16.1	90.3	7.4	81.7	17.5	65.5	25.1
AD-1136326.1	87.7	28.8	101.2	12.0	70.3	15.4	59.2	11.4
AD-1136327.1	142.0	57.3	137.3	10.5	63.4	8.7	85.7	13.0
AD-1136328.1	90.4	10.6	85.2	11.8	91.7	31.9	63.8	21.7
AD-1136329.1	79.2	17.1	89.8	26.0	49.4	9.6	52.0	7.9
AD-1136330.1	125.2	36.0	78.1	21.5	76.5	9.9	67.1	22.8
AD-1136331.1	100.0	34.1	81.0	2.9	86.7	13.1	64.3	25.9
AD-1136332.1	106.9	22.8	72.0	38.2	69.4	23.1	54.3	20.7
AD-1136333.1	76.4	29.8	110.9	45.1	61.2	8.1	59.3	14.5
AD-1136334.1	105.3	58.3	93.3	14.6	49.5	19.3	47.3	21.0
AD-1136335.1	71.5	11.5	113.4	24.5	76.3	28.7	70.0	40.8
AD-1136336.1	136.1	69.8	104.1	23.7	81.2	23.9	57.7	18.1
AD-1136337.1	87.1	35.7	100.8	20.0	59.4	28.2	38.8	8.9
AD-1136338.1	124.5	31.0	86.8	14.0	51.3	4.8	77.9	75.1

實施例 3：靶向 XDH 之額外雙螺旋。

【0596】使用定制之 R 及 Python 腳本設計靶向黃嘌呤脫氫酶(xDH)基因(人：NCBI refseqID NM_000379；NCBI GeneID:7498)的其他雙螺旋。人 NM_000379 REFSEQ mRNA，版本 4，係具有 5715 個鹼基之長度。

【0597】使用本領域中已知且揭示於上文中之常規方法合成 siRNA 並退火。

【0598】未修飾之 XDH 正義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 6 中。經修飾之 XDH 正義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 7 中。

【0599】針對其體外活性進行篩查的額外雙螺旋。

【0600】自由攝取實驗藉由以每孔 2.5 μl 的 siRNA 雙螺旋於 PBS 中之溶液添加到 96 孔盤中執行。然後將含有約 1.5 x 10^4 PMH 或 PHH 之完全生長培養基(47.5 μl)添加到 siRNA 中。在 RNA 及 RT-qPCR 純化之前，將細胞溫育 48 小時，單劑量實驗於 PHH 中係以 500nM、100 nM、10 nM 及/或 0.1 nM 於 PHH 中施行，而於 PMH 中係以 500nM、100 nM、nM 及 1 nM 最終雙螺旋濃度施行。

【0601】對於轉染，令 PHH 細胞於 37℃在 5% CO_2 氣氛下於 Eagle 氏最小必需培養基(Gibco)中生長至接近融合，於藉由胰蛋白酶化而自盤釋放之前，以 10% FBS (ATCC)補充該培養基。藉由下述者轉染細胞：於 384 孔盤之每一孔中，將每孔 7.5 μl 之 Opti-MEM 加 0.1 μl 至 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen，Carlsbad CA 目錄# 13778-150)加入 2.5 μl 之各 siRNA 雙螺旋中。然後將混合物於室溫下溫育 15 分鐘。隨後，將含有~1.5 x10^4 PHH 細胞之 40 μl 的無抗生素培養基加至 siRNA 混合物中。在 RNA 純化之前，將細胞溫育 24 小時。單劑量實驗以 100 nM、20 nM、4 nM、0.8 nM、0.16 nM、0.032 nM、0.0064 nM、0.00128 nM 及 0.0001256 nM 最終雙螺旋濃度施行。

【0602】總 RNA 單離使用 DYNABEAD 執行。簡而言，於每一孔中，將細胞於含有 3 μL 珠的 10 μl 之裂解/結合緩衝液中裂解，並於靜電振盪

器上混合 10 分鐘。使用磁性盤支撐物，於 Biotek EL406 上自動執行洗滌步驟。珠於緩衝液 A 中洗滌(在 3 μL 中)一次，在緩衝液 B 中洗滌一次，並且在緩衝液 E 中洗滌兩次，每兩次洗滌之間執行抽吸步驟。最後一次抽吸之後，將完整的 12 L RT 混合物添加到每一孔中，如下所揭示。

【0603】 對於 cDNA 合成，於每一反應中，將 1.5μl 10X 緩衝液、0.6 μl 10X dNTP、1.5 μl 隨機引子、0.75 μl 逆轉錄酶、0.75 μl RNase 抑制劑及 9.9 μ之 H_2O 的預混液添加到每孔中。將盤密封，於靜電振盪器上攪動 10 分鐘，隨後於 37℃溫育 2 小時。此後，將盤於 80℃攪動 8 分鐘。

【0604】 如上文所揭示者執行 RT-qPCR，並且如上文所揭示者計算相對倍數改變。

【0605】 於 PHH 中進行之表 6 及表 7 所列 dsRNA 劑的自由攝取實驗結果顯示於表 8 及 9 中。於 PHH 中進行之表 6 及表 7 所列 dsRNA 劑的轉染實驗結果顯示於表 10-12 中。來自表 10-12 之 dsRNA 劑的 IC_{50} 值包括於表 13 中。

表 6. 未修飾的黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑之正義及反義股序列

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1135990.2	GCACAGUGAUGCUCUCCAAGU	34	228-248	ACUUGGAGAGCAUCACUGUGCAA	393	226-248
AD-1135991.2	CACAGUGAUGCUCUCCAAGUU	35	229-249	AACUTGGAGAGCAUCACUGUGCA	394	227-249
AD-1297597.1	ACAGUGAUGCUCUCCAAGUAU	1818	230-250	AUACTUGGAGAGCAUCACUGUGC	1934	228-250
AD-1297598.1	CAGUGAUGCUCUCCAAGUAUU	1819	231-251	AAUACUUGGAGAGCAUCACUGUG	1935	229-251
AD-1297599.1	AGUGAUGCUCUCCAAGUAUGU	1820	232-252	ACAUACUUGGAGAGCAUCACUGU	1936	230-252
AD-1297600.1	GUGAUGCUCUCCAAGUAUGAU	1821	233-253	AUCAUACUUGGAGAGCAUCACUG	1937	231-253
AD-1297601.1	UGAUGCUCUCCAAGUAUGAUU	1822	234-254	AAUCAUACUUGGAGAGCAUCACU	1938	232-254
AD-1135992.2	GAUGCUCUCCAAGUAUGAUCU	36	235-255	AGAUCAUACUUGGAGAGCAUCAC	395	233-255
AD-1135993.2	AUGCUCUCCAAGUAUGAUCGU	37	236-256	ACGAUCAUACUUGGAGAGCAUCA	396	234-256
AD-1135994.2	UGCUCUCCAAGUAUGAUCGUU	38	237-257	AACGAUCAUACUUGGAGAGCAUC	397	235-257
AD-1135995.2	GCUCUCCAAGUAUGAUCGUCU	39	238-258	AGACGAUCAUACUUGGAGAGCAU	398	236-258
AD-1135996.2	CUCUCCAAGUAUGAUCGUCUU	40	239-259	AAGACGAUCAUACUUGGAGAGCA	399	237-259
AD-1297602.1	UCUCCAAGUAUGAUCGUCUGU	1823	240-260	ACAGACGAUCAUACUUGGAGAGC	1939	238-260
AD-1297603.1	CUCCAAGUAUGAUCGUCUGCU	1824	241-261	AGCAGACGAUCAUACUUGGAGAG	1940	239-261
AD-1297604.1	UCCAAGUAUGAUCGUCUGCAU	1825	242-262	AUGCAGACGAUCAUACUUGGAGA	1941	240-262
AD-1297605.1	CCAAGUAUGAUCGUCUGCAGU	1826	243-263	ACUGCAGACGAUCAUACUUGGAG	1942	241-263
AD-1297606.1	CAAGUAUGAUCGUCUGCAGAU	1827	244-264	AUCUGCAGACGAUCAUACUUGGA	1943	242-264
AD-1297607.1	AAGUAUGAUCGUCUGCAGAAU	1828	245-265	AUUCTGCAGACGAUCAUACUUGG	1944	243-265
AD-1297608.1	AGUAUGAUCGUCUGCAGAACU	1829	246-266	AGUUCUGCAGACGAUCAUACUUG	1945	244-266
AD-1297609.1	GUAUGAUCGUCUGCAGAACAU	1830	247-267	AUGUTCTGCAGACGAUCAUACUU	1946	245-267
AD-1297610.1	UAUGAUCGUCUGCAGAACAAU	1831	248-268	AUUGTUCUGCAGACGAUCAUACU	1947	246-268
AD-1297611.1	AUGAUCGUCUGCAGAACAAGU	1832	249-269	ACUUGUUCUGCAGACGAUCAUAC	1948	247-269
AD-1136037.2	GGGAGUAUUUCUCAGCAUUCU	81	1320-1340	AGAATGCUGAGAAAUACUCCCCC	440	1318-1340
AD-1136038.2	GGAGUAUUUCUCAGCAUUCAU	82	1321-1341	AUGAAUGCUGAGAAAUACUCCCC	441	1319-1341
AD-1136039.2	GAGUAUUUCUCAGCAUUCAAU	83	1322-1342	AUUGAAUGCUGAGAAAUACUCCC	442	1320-1342

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1136040.2	AGUAUUUCUCAGCAUUCAAGU	84	1323-1343	ACUUGAAUGCUGAGAAAUACUCC	443	1321-1343
AD-1136041.2	GUAUUUCUCAGCAUUCAAGCU	85	1324-1344	AGCUTGAAUGCUGAGAAAUACUC	444	1322-1344
AD-1297612.1	UAUUUCUCAGCAUUCAAGCAU	1833	1325-1345	AUGCTUGAAUGCUGAGAAAUACU	1949	1323-1345
AD-1297613.1	AUUUCUCAGCAUUCAAGCAGU	1834	1326-1346	ACUGCUUGAAUGCUGAGAAAUAC	1950	1324-1346
AD-1297614.1	UUUCUCAGCAUUCAAGCAGGU	1835	1327-1347	ACCUGCTUGAAUGCUGAGAAAUA	1951	1325-1347
AD-1297615.1	UUCUCAGCAUUCAAGCAGGCU	1836	1328-1348	AGCCTGCUUGAAUGCUGAGAAAU	1952	1326-1348
AD-1297616.1	UCUCAGCAUUCAAGCAGGCCU	1837	1329-1349	AGGCCUGCUUGAAUGCUGAGAAA	1953	1327-1349
AD-1297617.1	CUCAGCAUUCAAGCAGGCCUU	1838	1330-1350	AAGGCCTGCUUGAAUGCUGAGAA	1954	1328-1350
AD-1297618.1	UCAGCAUUCAAGCAGGCCUCU	1839	1331-1351	AGAGGCCUGCUUGAAUGCUGAGA	1955	1329-1351
AD-1297619.1	CAGCAUUCAAGCAGGCCUCCU	1840	1332-1352	AGGAGGCCUGCUUGAAUGCUGAG	1956	1330-1352
AD-1297620.1	AAGAAGGUUCCAGGGUUUGUU	1841	1955-1975	AACAAACCCUGGAACCUUCUUAG	1957	1953-1975
AD-1297621.1	AGAAGGUUCCAGGGUUUGUUU	1842	1956-1976	AAACAAACCCUGGAACCUUCUUA	1958	1954-1976
AD-1297622.1	GAAGGUUCCAGGGUUUGUUUU	1843	1957-1977	AAAACAAACCCUGGAACCUUCUU	1959	1955-1977
AD-1297623.1	AAGGUUCCAGGGUUUGUUUGU	1844	1958-1978	ACAAACAAACCCUGGAACCUUCU	1960	1956-1978
AD-1297624.1	AGGUUCCAGGGUUUGUUUGUU	1845	1959-1979	AACAAACAAACCCUGGAACCUUC	1961	1957-1979
AD-1297625.1	GGUUCCAGGGUUUGUUUGUUU	1846	1960-1980	AAACAAACAAACCCUGGAACCUU	1962	1958-1980
AD-1297626.1	GUUCCAGGGUUUGUUUGUUUU	1847	1961-1981	AAAACAAACAAACCCUGGAACCU	1963	1959-1981
AD-1136050.2	UUCCAGGGUUUGUUUGUUUCU	94	1962-1982	AGAAACAAACAAACCCUGGAACC	453	1960-1982
AD-1297627.1	UCCAGGGUUUGUUUGUUUCAU	1848	1963-1983	AUGAAACAAACAAACCCUGGAAC	1964	1961-1983
AD-1297628.1	CCAGGGUUUGUUUGUUUCAUU	1849	1964-1984	AAUGAAACAAACAAACCCUGGAA	1965	1962-1984
AD-1136051.2	CAGGGUUUGUUUGUUUCAUUU	95	1965-1985	AAAUGAAACAAACAAACCCUGGA	454	1963-1985
AD-1136052.2	GGGUUUGUUUGUUUCAUUUCU	96	1967-1987	AGAAAUGAAACAAACAAACCCUG	455	1965-1987
AD-1136053.2	GGUUUGUUUGUUUCAUUUCCU	97	1968-1988	AGGAAAUGAAACAAACAAACCCU	456	1966-1988
AD-1297629.1	GUUUGUUUGUUUCAUUUCCGU	1850	1969-1989	ACGGAAAUGAAACAAACAAACCC	1966	1967-1989
AD-1297630.1	UUUGUUUGUUUCAUUUCCGCU	1851	1970-1990	AGCGGAAAUGAAACAAACAAACC	1967	1968-1990
AD-1136054.2	UUGUUUGUUUCAUUUCCGCUU	98	1971-1991	AAGCGGAAAUGAAACAAACAAAC	457	1969-1991

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1297631.1	UGUUUGUUUCAUUUCCGCUGU	1852	1972-1992	ACAGCGGAAAUGAAACAAACAAA	1968	1970-1992
AD-1297632.1	GUUUGUUUCAUUUCCGCUGAU	1853	1973-1993	AUCAGCGGAAAUGAAACAAACAA	1969	1971-1993
AD-1297633.1	UUUGUUUCAUUUCCGCUGAUU	1854	1974-1994	AAUCAGCGGAAAUGAAACAAACA	1970	1972-1994
AD-1297634.1	UUGUUUCAUUUCCGCUGAUGU	1855	1975-1995	ACAUCAGCGGAAAUGAAACAAAC	1971	1973-1995
AD-1297635.1	UGUUUCAUUUCCGCUGAUGAU	1856	1976-1996	AUCATCAGCGGAAAUGAAACAAA	1972	1974-1996
AD-1297636.1	GUUUCAUUUCCGCUGAUGAUU	1857	1977-1997	AAUCAUCAGCGGAAAUGAAACAA	1973	1975-1997
AD-1297637.1	UUUCAUUUCCGCUGAUGAUGU	1858	1978-1998	ACAUCAUCAGCGGAAAUGAAACA	1974	1976-1998
AD-1297638.1	GGAGAUGGAGCUCUUUGUGUU	1859	2353-2373	AACACAAAGAGCUCCAUCUCCCC	1975	2351-2373
AD-1297639.1	GAGAUGGAGCUCUUUGUGUCU	1860	2354-2374	AGACACAAAGAGCUCCAUCUCCC	1976	2352-2374
AD-1297640.1	AGAUGGAGCUCUUUGUGUCUU	1861	2355-2375	AAGACACAAAGAGCUCCAUCUCC	1977	2353-2375
AD-1297641.1	GAUGGAGCUCUUUGUGUCUAU	1862	2356-2376	AUAGACACAAAGAGCUCCAUCUC	1978	2354-2376
AD-1297642.1	AUGGAGCUCUUUGUGUCUACU	1863	2357-2377	AGUAGACACAAAGAGCUCCAUCU	1979	2355-2377
AD-1297643.1	UGGAGCUCUUUGUGUCUACAU	1864	2358-2378	AUGUAGACACAAAGAGCUCCAUC	1980	2356-2378
AD-1297644.1	GGAGCUCUUUGUGUCUACACU	1865	2359-2379	AGUGTAGACACAAAGAGCUCCAU	1981	2357-2379
AD-1297645.1	GAGCUCUUUGUGUCUACACAU	1866	2360-2380	AUGUGUAGACACAAAGAGCUCCA	1982	2358-2380
AD-1136073.2	AGCUCUUUGUGUCUACACAGU	117	2361-2381	ACUGTGTAGACACAAAGAGCUCC	476	2359-2381
AD-1136074.2	GCUCUUUGUGUCUACACAGAU	118	2362-2382	AUCUGUGUAGACACAAAGAGCUC	477	2360-2382
AD-1136075.2	CUCUUUGUGUCUACACAGAAU	119	2363-2383	AUUCTGTGUAGACACAAAGAGCU	478	2361-2383
AD-1136076.2	UCUUUGUGUCUACACAGAACU	120	2364-2384	AGUUCUGUGUAGACACAAAGAGC	479	2362-2384
AD-1136077.2	CUUUGUGUCUACACAGAACAU	121	2365-2385	AUGUTCTGUGUAGACACAAAGAG	480	2363-2385
AD-1136078.2	UUUGUGUCUACACAGAACACU	122	2366-2386	AGUGTUCUGUGUAGACACAAAGA	481	2364-2386
AD-1297646.1	UUGUGUCUACACAGAACACCU	1867	2367-2387	AGGUGUTCUGUGUAGACACAAAG	1983	2365-2387
AD-1297647.1	UGUGUCUACACAGAACACCAU	1868	2368-2388	AUGGTGTUCUGUGUAGACACAAA	1984	2366-2388
AD-1297648.1	GUGUCUACACAGAACACCAUU	1869	2369-2389	AAUGGUGUUCUGUGUAGACACAA	1985	2367-2389
AD-1297649.1	UGUCUACACAGAACACCAUGU	1870	2370-2390	ACAUGGTGUUCUGUGUAGACACA	1986	2368-2390
AD-1297650.1	GUCUACACAGAACACCAUGAU	1871	2371-2391	AUCATGGUGUUCUGUGUAGACAC	1987	2369-2391

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1297651.1	UCUACACAGAACACCAUGAAU	1872	2372-2392	AUUCAUGGUGUUCUGUGUAGACA	1988	2370-2392
AD-1297652.1	CUACACAGAACACCAUGAAGU	1873	2373-2393	ACUUCAUGGUGUUCUGUGUAGAC	1989	2371-2393
AD-1297653.1	UACACAGAACACCAUGAAGAU	1874	2374-2394	AUCUTCAUGGUGUUCUGUGUAGA	1990	2372-2394
AD-1297654.1	GGGAACACCCAGGAUCUCUCU	1875	2681-2701	AGAGAGAUCCUGGGUGUUCCCCA	1991	2679-2701
AD-1297655.1	GGAACACCCAGGAUCUCUCUU	1876	2682-2702	AAGAGAGAUCCUGGGUGUUCCCC	1992	2680-2702
AD-1297656.1	GAACACCCAGGAUCUCUCUCU	1877	2683-2703	AGAGAGAGAUCCUGGGUGUUCCC	1993	2681-2703
AD-1297657.1	AACACCCAGGAUCUCUCUCAU	1878	2684-2704	AUGAGAGAGAUCCUGGGUGUUCC	1994	2682-2704
AD-1297658.1	ACACCCAGGAUCUCUCUCAGU	1879	2685-2705	ACUGAGAGAGAUCCUGGGUGUUC	1995	2683-2705
AD-1297659.1	CACCCAGGAUCUCUCUCAGAU	1880	2686-2706	AUCUGAGAGAGAUCCUGGGUGUU	1996	2684-2706
AD-1297660.1	ACCCAGGAUCUCUCUCAGAGU	1881	2687-2707	ACUCTGAGAGAGAUCCUGGGUGU	1997	2685-2707
AD-1297661.1	CCCAGGAUCUCUCUCAGAGUU	1882	2688-2708	AACUCUGAGAGAGAUCCUGGGUG	1998	2686-2708
AD-1297662.1	CCAGGAUCUCUCUCAGAGUAU	1883	2689-2709	AUACTCTGAGAGAGAUCCUGGGU	1999	2687-2709
AD-1297663.1	CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU	1884	2690-2710	AAUACUCUGAGAGAGAUCCUGGG	2000	2688-2710
AD-1136082.2	AGGAUCUCUCUCAGAGUAUUU	126	2691-2711	AAAUACTCUGAGAGAGAUCCUGG	485	2689-2711
AD-1136083.2	GGAUCUCUCUCAGAGUAUUAU	127	2692-2712	AUAATACUCUGAGAGAGAUCCUG	486	2690-2712
AD-1136084.2	GAUCUCUCUCAGAGUAUUAUU	128	2693-2713	AAUAAUACUCUGAGAGAGAUCCU	487	2691-2713
AD-1136085.2	AUCUCUCUCAGAGUAUUAUGU	129	2694-2714	ACAUAAUACUCUGAGAGAGAUCC	488	2692-2714
AD-1136086.2	UCUCUCUCAGAGUAUUAUGGU	130	2695-2715	ACCAUAAUACUCUGAGAGAGAUC	489	2693-2715
AD-1136087.2	CUCUCUCAGAGUAUUAUGGAU	131	2696-2716	AUCCAUAAUACUCUGAGAGAGAU	490	2694-2716
AD-1136088.2	UCUCUCAGAGUAUUAUGGAAU	132	2697-2717	AUUCCAUAAUACUCUGAGAGAGA	491	2695-2717
AD-1136089.2	CUCUCAGAGUAUUAUGGAACU	133	2698-2718	AGUUCCAUAAUACUCUGAGAGAG	492	2696-2718
AD-1136090.2	UCUCAGAGUAUUAUGGAACGU	134	2699-2719	ACGUUCCAUAAUACUCUGAGAGA	493	2697-2719
AD-1297664.1	CUCAGAGUAUUAUGGAACGAU	1885	2700-2720	AUCGTUCCAUAAUACUCUGAGAG	2001	2698-2720
AD-1136091.2	UCAGAGUAUUAUGGAACGAGU	135	2701-2721	ACUCGUUCCAUAAUACUCUGAGA	494	2699-2721
AD-1136092.2	CAGAGUAUUAUGGAACGAGCU	136	2702-2722	AGCUCGUUCCAUAAUACUCUGAG	495	2700-2722
AD-1297665.1	AGAGUAUUAUGGAACGAGCUU	1886	2703-2723	AAGCTCGUUCCAUAAUACUCUGA	2002	2701-2723

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1297666.1	GAGUAUUAUGGAACGAGCUUU	1887	2704-2724	AAAGCUCGUUCCAUAAUACUCUG	2003	2702-2724
AD-1297667.1	AGUAUUAUGGAACGAGCUUUU	1888	2705-2725	AAAAGCTCGUUCCAUAAUACUCU	2004	2703-2725
AD-1297668.1	GUAUUAUGGAACGAGCUUUAU	1889	2706-2726	AUAAAGCUCGUUCCAUAAUACUC	2005	2704-2726
AD-1297669.1	UAUUAUGGAACGAGCUUUAUU	1890	2707-2727	AAUAAAGCUCGUUCCAUAAUACU	2006	2705-2727
AD-1297670.1	AUUAUGGAACGAGCUUUAUUU	1891	2708-2728	AAAUAAAGCUCGUUCCAUAAUAC	2007	2706-2728
AD-1297671.1	UUAUGGAACGAGCUUUAUUCU	1892	2709-2729	AGAAUAAAGCUCGUUCCAUAAUA	2008	2707-2729
AD-1297672.1	UAUGGAACGAGCUUUAUUCCU	1893	2710-2730	AGGAAUAAAGCUCGUUCCAUAAU	2009	2708-2730
AD-1297673.1	CUCUUCCUGGCUGCUUCUAUU	1894	3869-3889	AAUAGAAGCAGCCAGGAAGAGGG	2010	3867-3889
AD-1297674.1	UCUUCCUGGCUGCUUCUAUCU	1895	3870-3890	AGAUAGAAGCAGCCAGGAAGAGG	2011	3868-3890
AD-1297675.1	CUUCCUGGCUGCUUCUAUCUU	1896	3871-3891	AAGAUAGAAGCAGCCAGGAAGAG	2012	3869-3891
AD-1136159.2	UUCCUGGCUGCUUCUAUCUUU	202	3872-3892	AAAGAUAGAAGCAGCCAGGAAGA	561	3870-3892
AD-1136160.2	UCCUGGCUGCUUCUAUCUUCU	203	3873-3893	AGAAGAUAGAAGCAGCCAGGAAG	562	3871-3893
AD-1136161.2	CCUGGCUGCUUCUAUCUUCUU	204	3874-3894	AAGAAGAUAGAAGCAGCCAGGAA	563	3872-3894
AD-1136162.2	CUGGCUGCUUCUAUCUUCUUU	205	3875-3895	AAAGAAGAUAGAAGCAGCCAGGA	564	3873-3895
AD-1136163.2	UGGCUGCUUCUAUCUUCUUUU	206	3876-3896	AAAAGAAGAUAGAAGCAGCCAGG	565	3874-3896
AD-1297676.1	GGCUGCUUCUAUCUUCUUUGU	1897	3877-3897	ACAAAGAAGAUAGAAGCAGCCAG	2013	3875-3897
AD-1136164.2	GCUGCUUCUAUCUUCUUUGCU	207	3878-3898	AGCAAAGAAGAUAGAAGCAGCCA	566	3876-3898
AD-1136165.2	CUGCUUCUAUCUUCUUUGCCU	208	3879-3899	AGGCAAAGAAGAUAGAAGCAGCC	567	3877-3899
AD-1136166.2	UGCUUCUAUCUUCUUUGCCAU	209	3880-3900	AUGGCAAAGAAGAUAGAAGCAGC	568	3878-3900
AD-1136167.2	GCUUCUAUCUUCUUUGCCAUU	210	3881-3901	AAUGGCAAAGAAGAUAGAAGCAG	569	3879-3901
AD-1136168.2	CUUCUAUCUUCUUUGCCAUCU	211	3882-3902	AGAUGGCAAAGAAGAUAGAAGCA	570	3880-3902
AD-1136169.2	UUCUAUCUUCUUUGCCAUCAU	212	3883-3903	AUGATGGCAAAGAAGAUAGAAGC	571	3881-3903
AD-1136170.2	UCUAUCUUCUUUGCCAUCAAU	213	3884-3904	AUUGAUGGCAAAGAAGAUAGAAG	572	3882-3904
AD-1136171.2	CUAUCUUCUUUGCCAUCAAAU	214	3885-3905	AUUUGATGGCAAAGAAGAUAGAA	573	3883-3905
AD-1136172.2	UAUCUUCUUUGCCAUCAAAGU	215	3886-3906	ACUUUGAUGGCAAAGAAGAUAGA	574	3884-3906
AD-1136173.2	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU	216	3887-3907	AUCUTUGAUGGCAAAGAAGAUAG	575	3885-3907

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1297677.1	UCUUCUUUGCCAUCAAAGAUU	1898	3888-3908	AAUCUUUGAUGGCAAAGAAGAUA	2014	3886-3908
AD-1136174.2	CUUCUUUGCCAUCAAAGAUGU	217	3889-3909	ACAUCUUUGAUGGCAAAGAAGAU	576	3887-3909
AD-1297678.1	UUCUUUGCCAUCAAAGAUGCU	1899	3890-3910	AGCATCTUUGAUGGCAAAGAAGA	2015	3888-3910
AD-1297679.1	UCUUUGCCAUCAAAGAUGCCU	1900	3891-3911	AGGCAUCUUUGAUGGCAAAGAAG	2016	3889-3911
AD-1297680.1	CUUUGCCAUCAAAGAUGCCAU	1901	3892-3912	AUGGCATCUUUGAUGGCAAAGAA	2017	3890-3912
AD-1297681.1	UUUGCCAUCAAAGAUGCCAUU	1902	3893-3913	AAUGGCAUCUUUGAUGGCAAAGA	2018	3891-3913
AD-1297682.1	UUGCCAUCAAAGAUGCCAUCU	1903	3894-3914	AGAUGGCAUCUUUGAUGGCAAAG	2019	3892-3914
AD-1297683.1	UGCCAUCAAAGAUGCCAUCCU	1904	3895-3915	AGGATGGCAUCUUUGAUGGCAAA	2020	3893-3915
AD-1297684.1	GCCAUCAAAGAUGCCAUCCGU	1905	3896-3916	ACGGAUGGCAUCUUUGAUGGCAA	2021	3894-3916
AD-1297685.1	AAACCAAUGAACAGCAAAGCU	1906	4512-4532	AGCUTUGCUGUUCAUUGGUUUGA	2022	4510-4532
AD-1297686.1	AACCAAUGAACAGCAAAGCAU	1907	4513-4533	AUGCTUTGCUGUUCAUUGGUUUG	2023	4511-4533
AD-1297687.1	ACCAAUGAACAGCAAAGCAUU	1908	4514-4534	AAUGCUTUGCUGUUCAUUGGUUU	2024	4512-4534
AD-1297688.1	CCAAUGAACAGCAAAGCAUAU	1909	4515-4535	AUAUGCTUUGCUGUUCAUUGGUU	2025	4513-4535
AD-1297689.1	CAAUGAACAGCAAAGCAUAAU	1910	4516-4536	AUUATGCUUUGCUGUUCAUUGGU	2026	4514-4536
AD-1297690.1	AAUGAACAGCAAAGCAUAACU	1911	4517-4537	AGUUAUGCUUUGCUGUUCAUUGG	2027	4515-4537
AD-1297691.1	AUGAACAGCAAAGCAUAACCU	1912	4518-4538	AGGUTATGCUUUGCUGUUCAUUG	2028	4516-4538
AD-1297692.1	UGAACAGCAAAGCAUAACCUU	1913	4519-4539	AAGGUUAUGCUUUGCUGUUCAUU	2029	4517-4539
AD-1136221.2	GAACAGCAAAGCAUAACCUUU	264	4520-4540	AAAGGUUAUGCUUUGCUGUUCAU	623	4518-4540
AD-1136222.2	AACAGCAAAGCAUAACCUUGU	265	4521-4541	ACAAGGTUAUGCUUUGCUGUUCA	624	4519-4541
AD-1297693.1	ACAGCAAAGCAUAACCUUGAU	1914	4522-4542	AUCAAGGUUAUGCUUUGCUGUUC	2030	4520-4542
AD-1297694.1	CAGCAAAGCAUAACCUUGAAU	1915	4523-4543	AUUCAAGGUUAUGCUUUGCUGUU	2031	4521-4543
AD-1136223.2	AGCAAAGCAUAACCUUGAAUU	266	4524-4544	AAUUCAAGGUUAUGCUUUGCUGU	625	4522-4544
AD-1136224.2	GCAAAGCAUAACCUUGAAUCU	267	4525-4545	AGAUTCAAGGUUAUGCUUUGCUG	626	4523-4545
AD-1136225.2	CAAAGCAUAACCUUGAAUCUU	268	4526-4546	AAGATUCAAGGUUAUGCUUUGCU	627	4524-4546
AD-1297695.1	AAAGCAUAACCUUGAAUCUAU	1916	4527-4547	AUAGAUTCAAGGUUAUGCUUUGC	2032	4525-4547
AD-1297696.1	AAGCAUAACCUUGAAUCUAUU	1917	4528-4548	AAUAGAUUCAAGGUUAUGCUUUG	2033	4526-4548

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1297697.1	AGCAUAACCUUGAAUCUAUAU	1918	4529-4549	AUAUAGAUUCAAGGUUAUGCUUU	2034	4527-4549
AD-1136226.2	GCAUAACCUUGAAUCUAUACU	269	4530-4550	AGUAUAGAUUCAAGGUUAUGCUU	628	4528-4550
AD-1136227.2	CAUAACCUUGAAUCUAUACUU	270	4531-4551	AAGUAUAGAUUCAAGGUUAUGCU	629	4529-4551
AD-1136228.2	AUAACCUUGAAUCUAUACUCU	271	4532-4552	AGAGUAUAGAUUCAAGGUUAUGC	630	4530-4552
AD-1136229.2	UAACCUUGAAUCUAUACUCAU	272	4533-4553	AUGAGUAUAGAUUCAAGGUUAUG	631	4531-4553
AD-1136230.2	AACCUUGAAUCUAUACUCAAU	273	4534-4554	AUUGAGTAUAGAUUCAAGGUUAU	632	4532-4554
AD-1136231.2	ACCUUGAAUCUAUACUCAAAU	274	4535-4555	AUUUGAGUAUAGAUUCAAGGUUA	633	4533-4555
AD-1136232.2	CCUUGAAUCUAUACUCAAAUU	275	4536-4556	AAUUTGAGUAUAGAUUCAAGGUU	634	4534-4556
AD-1297698.1	CUUGAAUCUAUACUCAAAUUU	1919	4537-4557	AAAUTUGAGUAUAGAUUCAAGGU	2035	4535-4557
AD-1297699.1	UUGAAUCUAUACUCAAAUUUU	1920	4538-4558	AAAAUUUGAGUAUAGAUUCAAGG	2036	4536-4558
AD-1297700.1	GAAUCUAUACUCAAAUUUUGU	1921	4540-4560	ACAAAAUUUGAGUAUAGAUUCAA	2037	4538-4560
AD-1136233.2	AAUCUAUACUCAAAUUUUGCU	276	4541-4561	AGCAAAAUUUGAGUAUAGAUUCA	635	4539-4561
AD-1136234.2	AUCUAUACUCAAAUUUUGCAU	277	4542-4562	AUGCAAAAUUUGAGUAUAGAUUC	636	4540-4562
AD-1297701.1	UCUAUACUCAAAUUUUGCAAU	1922	4543-4563	AUUGCAAAAUUUGAGUAUAGAUU	2038	4541-4563
AD-1297702.1	CUAUACUCAAAUUUUGCAAUU	1923	4544-4564	AAUUGCAAAAUUUGAGUAUAGAU	2039	4542-4564
AD-1297703.1	UAUACUCAAAUUUUGCAAUGU	1924	4545-4565	ACAUTGCAAAAUUUGAGUAUAGA	2040	4543-4565
AD-1297704.1	AUACUCAAAUUUUGCAAUGAU	1925	4546-4566	AUCATUGCAAAAUUUGAGUAUAG	2041	4544-4566
AD-1297705.1	UACUCAAAUUUUGCAAUGAGU	1926	4547-4567	ACUCAUUGCAAAAUUUGAGUAUA	2042	4545-4567
AD-1297706.1	ACUCAAAUUUUGCAAUGAGGU	1927	4548-4568	ACCUCAUUGCAAAAUUUGAGUAU	2043	4546-4568
AD-1297707.1	CUCAAAUUUUGCAAUGAGGCU	1928	4549-4569	AGCCTCAUUGCAAAAUUUGAGUA	2044	4547-4569
AD-1297708.1	UCAAAUUUUGCAAUGAGGCAU	1929	4550-4570	AUGCCUCAUUGCAAAAUUUGAGU	2045	4548-4570
AD-1297709.1	CAAAUUUUGCAAUGAGGCAGU	1930	4551-4571	ACUGCCTCAUUGCAAAAUUUGAG	2046	4549-4571
AD-1297710.1	AAAUUUUGCAAUGAGGCAGUU	1931	4552-4572	AACUGCCUCAUUGCAAAAUUUGA	2047	4550-4572
AD-1297711.1	AAUUUUGCAAUGAGGCAGUGU	1932	4553-4573	ACACTGCCUCAUUGCAAAAUUUG	2048	4551-4573
AD-1297712.1	AUUUUGCAAUGAGGCAGUGGU	1933	4554-4574	ACCACUGCCUCAUUGCAAAAUUU	2049	4552-4574
AD-1395794.1	CUCUCCAAGUAUGAUCGUCUU	40	239-259	AAGACGAUCAUACUUGGAGAGCG	2050	237-259

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	NM_000379.4 中之範圍
AD-1395797.1	AGGAUCUCUCUCAGAGUAUUU	126	2691-2711	AAAUACTCUGAGAGAGAUCCUGG	485	2689-2711
AD-1395803.1	CAGUGAUGCUCUCCAAGUAUU	1819	231-251	AAUACUTGGAGAGCAUCACUGUG	2051	229-251
AD-1395805.1	CCAAGUAUGAUCGUCUGCAGU	1826	243-263	ACUGCAGACGATCAUACUUGGAG	2052	241-263
AD-1395807.1	GUUUGUUUCAUUUCCGCUGAU	1853	1973-1993	ATCAGCGGAAATGAAACAAACGG	2053	1971-1993
AD-1395811.1	AACACCCAGGAUCUCUCUCAU	1878	2684-2704	ATGAGAGAGAUCCUGGGUGUUCC	2054	2682-2704
AD-1395816.1	GGGUUUGUUUGUUUCAUUUCU	96	1967-1987	AGAAAUGAAACAAACAAACCCUG	455	1965-1987
AD-1395823.1	GAGUAUUUCUCAGCAUUCAAU	83	1322-1342	ATUGAATGCUGAGAAAUACUCCC	2055	1320-1342

表 7. 經修飾的黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑之正義及反義股序列

雙螺旋名稱	正義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5' 至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1135990.2	gscsacagUfgAfUfGfcucuccaaguL96	752	asCfsuudGg(Agn)gagcauCfaCfugugcsasa	1111	UUGCACAGUGAUGCUCUCCAAGU	1470
AD-1135991.2	csascaguGfaUfGfCfucuccaaguuL96	753	asAfscudTg(G2p)agagcaUfcAfcugugscsa	1112	UGCACAGUGAUGCUCUCCAAGUA	1471
AD-1297597.1	ascsagugAfuGfCfUfcuccaaguauL96	2056	asUfsacdTu(G2p)gagagcAfuCfacugusgsc	2180	GCACAGUGAUGCUCUCCAAGUAU	2304
AD-1297598.1	csasgugaUfgCfUfCfuccaaguauuL96	2057	asAfsuacUfuggagagCfaUfcacugsusg	2181	CACAGUGAUGCUCUCCAAGUAUG	2305
AD-1297599.1	asgsugauGfcUfCfUfccaaguauguL96	2058	asCfsauaCfuuggagaGfcAfucacusgsu	2182	ACAGUGAUGCUCUCCAAGUAUGA	2306
AD-1297600.1	gsusgaugCfuCfUfCfcaaguaugauL96	2059	asUfscauAfcuuggagAfgCfaucacsusg	2183	CAGUGAUGCUCUCCAAGUAUGAU	2307
AD-1297601.1	usgsaugcUfcUfCfCfaaguaugauuL96	2060	asAfsucaUfacuuggaGfaGfcaucascsu	2184	AGUGAUGCUCUCCAAGUAUGAUC	2308
AD-1135992.2	gsasugcuCfuCfCfAfaguaugaucuL96	754	asGfsaucAfuacuuggAfgAfgcaucsasc	1113	GUGAUGCUCUCCAAGUAUGAUCG	1472
AD-1135993.2	asusgcucUfcCfAfAfguaugaucguL96	755	asCfsgauCfauacuugGfaGfagcauscsa	1114	UGAUGCUCUCCAAGUAUGAUCGU	1473

AD-1135994.2	usgscucuCfcAfAfGfuaugaucguuL96	756	asAfscgaUfcauacuuGfgAfgagcasusc	1115	GAUGCUCUCCAAGUAUGAUCGUC	1474
AD-1135995.2	gscsucucCfaAfGfUfaugaucgucuL96	757	asGfsacgAfucauacuUfgGfagagcsasu	1116	AUGCUCUCCAAGUAUGAUCGUCU	1475
AD-1135996.2	csuscuccAfaGfUfAfugaucgucuuL96	758	asAfsgacGfaucauacUfuGfgagagscsa	1117	UGCUCUCCAAGUAUGAUCGUCUG	1476
AD-1297602.1	uscsuccaAfgUfAfUfgaucgucuguL96	2061	asCfsagaCfgaucauaCfuUfggagasgsc	2185	GCUCUCCAAGUAUGAUCGUCUGC	2309
AD-1297603.1	csusccaaGfuAfUfGfaucgucugcuL96	2062	asGfscadGa(C2p)gaucauAfcUfuggagsasg	2186	CUCUCCAAGUAUGAUCGUCUGCA	2310
AD-1297604.1	uscscaagUfaUfGfAfucgucugcauL96	2063	asUfsgcdAg(Agn)cgaucaUfaCfuuggasgsa	2187	UCUCCAAGUAUGAUCGUCUGCAG	2311
AD-1297605.1	cscsaaguAfuGfAfUfcgucugcaguL96	2064	asCfsugcAfgacgaucAfuAfcuuggsasg	2188	CUCCAAGUAUGAUCGUCUGCAGA	2312
AD-1297606.1	csasaguaUfgAfUfCfgucugcagauL96	2065	asUfscudGc(Agn)gacgauCfaUfacuugsgsa	2189	UCCAAGUAUGAUCGUCUGCAGAA	2313
AD-1297607.1	asasguauGfaUfCfGfucugcagaauL96	2066	asUfsucdTg(C2p)agacgaUfcAfuacuusgsg	2190	CCAAGUAUGAUCGUCUGCAGAAC	2314
AD-1297608.1	asgsuaugAfuCfGfUfcugcagaacuL96	2067	asGfsuudCu(G2p)cagacgAfuCfauacususg	2191	CAAGUAUGAUCGUCUGCAGAACA	2315
AD-1297609.1	gsusaugaUfcGfUfCfugcagaacauL96	2068	asUfsgudTc(Tgn)gcagacGfaUfcauacsusu	2192	AAGUAUGAUCGUCUGCAGAACAA	2316
AD-1297610.1	usasugauCfgUfCfUfgcagaacaauL96	2069	asUfsugdTu(C2p)ugcagaCfgAfucauascsu	2193	AGUAUGAUCGUCUGCAGAACAAG	2317
AD-1297611.1	asusgaucGfuCfUfGfcagaacaaguL96	2070	asCfsuugUfucugcagAfcGfaucausasc	2194	GUAUGAUCGUCUGCAGAACAAGA	2318
AD-1136037.2	gsgsgaguAfuUfUfCfucagcauucuL96	799	asGfsaadTg(C2p)ugagaaAfuAfcucccscsc	1158	GGGGGAGUAUUUCUCAGCAUUCA	1517
AD-1136038.2	gsgsaguaUfuUfCfUfcagcauucauL96	800	asUfsgadAu(G2p)cugagaAfaUfacuccscsc	1159	GGGGAGUAUUUCUCAGCAUUCAA	1518
AD-1136039.2	gsasguauUfuCfUfCfagcauucaauL96	801	asUfsugaAfugcugagAfaAfuacucscsc	1160	GGGAGUAUUUCUCAGCAUUCAAG	1519
AD-1136040.2	asgsuauuUfcUfCfAfgcauucaaguL96	802	asCfsuugAfaugcugaGfaAfauacuscsc	1161	GGAGUAUUUCUCAGCAUUCAAGC	1520
AD-1136041.2	gsusauuuCfuCfAfGfcauucaagcuL96	803	asGfscudTg(Agn)augcugAfgAfaauacsusc	1162	GAGUAUUUCUCAGCAUUCAAGCA	1521
AD-1297612.1	usasuuucUfcAfGfCfauucaagcauL96	2071	asUfsgcdTu(G2p)aaugcuGfaGfaaauascsu	2195	AGUAUUUCUCAGCAUUCAAGCAG	2319

AD-1297613.1	asusuucuCfaGfCfAfuucaagcaguL96	2072	asCfsugcUfugaaugcUfgAfgaaausasc	2196	GUAUUUCUCAGCAUUCAAGCAGG	2320
AD-1297614.1	ususucucAfgCfAfUfucaagcagguL96	2073	asCfscudGc(Tgn)ugaaugCfuGfagaaasusa	2197	UAUUUCUCAGCAUUCAAGCAGGC	2321
AD-1297615.1	ususcucaGfcAfUfUfcaagcaggcuL96	2074	asGfsccdTg(C2p)uugaauGfcUfgagaasasu	2198	AUUUCUCAGCAUUCAAGCAGGCC	2322
AD-1297616.1	uscsucagCfaUfUfCfaagcaggccuL96	2075	asGfsgcdCu(G2p)cuugaaUfgCfugagasasa	2199	UUUCUCAGCAUUCAAGCAGGCCU	2323
AD-1297617.1	csuscagcAfuUfCfAfagcaggccuuL96	2076	asAfsggdCc(Tgn)gcuugaAfuGfcugagsasa	2200	UUCUCAGCAUUCAAGCAGGCCUC	2324
AD-1297618.1	uscsagcaUfuCfAfAfgcaggccucuL96	2077	asGfsagdGc(C2p)ugcuugAfaUfgcugasgsa	2201	UCUCAGCAUUCAAGCAGGCCUCC	2325
AD-1297619.1	csasgcauUfcAfAfGfcaggccuccuL96	2078	asGfsgadGg(C2p)cugcuuGfaAfugcugsasg	2202	CUCAGCAUUCAAGCAGGCCUCCC	2326
AD-1297620.1	asasgaagGfuUfCfCfaggguuuguuL96	2079	asAfscaaAfcccuggaAfcCfuucuusasg	2203	CUAAGAAGGUUCCAGGGUUUGUU	2327
AD-1297621.1	asgsaaggUfuCfCfAfggguuuguuuL96	2080	asAfsacaAfacccuggAfaCfcuucususa	2204	UAAGAAGGUUCCAGGGUUUGUUU	2328
AD-1297622.1	gsasagguUfcCfAfGfgguuuguuuuL96	2081	asAfsaacAfaacccugGfaAfccuucsusu	2205	AAGAAGGUUCCAGGGUUUGUUUG	2329
AD-1297623.1	asasgguuCfcAfGfGfguuuguuuguL96	2082	asCfsaaaCfaaacccuGfgAfaccuuscsu	2206	AGAAGGUUCCAGGGUUUGUUUGU	2330
AD-1297624.1	asgsguucCfaGfGfGfuuuguuuguuL96	2083	asAfscaaAfcaaacccUfgGfaaccususc	2207	GAAGGUUCCAGGGUUUGUUUGUU	2331
AD-1297625.1	gsgsuuccAfgGfGfUfuuguuuguuuL96	2084	asAfsacaAfacaaaccCfuGfgaaccsusu	2208	AAGGUUCCAGGGUUUGUUUGUUU	2332
AD-1297626.1	gsusuccaGfgGfUfUfuguuuguuuuL96	2085	asAfsaacAfaacaaacCfcUfggaacscsu	2209	AGGUUCCAGGGUUUGUUUGUUUC	2333
AD-1136050.2	ususccagGfgUfUfUfguuuguuucuL96	812	asGfsaaaCfaaacaaaCfcCfuggaascsc	1171	GGUUCCAGGGUUUGUUUGUUUCA	1530
AD-1297627.1	uscscaggGfuUfUfGfuuuguuucauL96	2086	asUfsgaaAfcaaacaaAfcCfcuggasasc	2210	GUUCCAGGGUUUGUUUGUUUCAU	2334
AD-1297628.1	cscsagggUfuUfGfUfuuguuucauuL96	2087	asAfsugaAfacaaacaAfaCfccuggsasa	2211	UUCCAGGGUUUGUUUGUUUCAUU	2335
AD-1136051.2	csasggguUfuGfUfUfuguuucauuuL96	813	asAfsaugAfaacaaacAfaAfcccugsgsa	1172	UCCAGGGUUUGUUUGUUUCAUUU	1531
AD-1136052.2	gsgsguuuGfuUfUfGfuuucauuucuL96	814	asGfsaaaUfgaaacaaAfcAfaacccsusg	1173	CAGGGUUUGUUUGUUUCAUUUCC	1532

AD-1136053.2	gsgsuuugUfuUfGfUfuucauuuccuL96	815	asGfsgaaAfugaaacaAfaCfaaaccscsu	1174	AGGGUUUGUUUGUUUCAUUUCCG	1533
AD-1297629.1	gsusuuguUfuGfUfUfucauuuccguL96	2088	asCfsggaAfaugaaacAfaAfcaaacscsc	2212	GGGUUUGUUUGUUUCAUUUCCGC	2336
AD-1297630.1	ususuguuUfgUfUfUfcauuuccgcuL96	2089	asGfscggAfaaugaaaCfaAfacaaascsc	2213	GGUUUGUUUGUUUCAUUUCCGCU	2337
AD-1136054.2	ususguuuGfuUfUfCfauuuccgcuuL96	816	asAfsgcgGfaaaugaaAfcAfaacaasasc	1175	GUUUGUUUGUUUCAUUUCCGCUG	1534
AD-1297631.1	usgsuuugUfuUfCfAfuuuccgcuguL96	2090	asCfsagcGfgaaaugaAfaCfaaacasasa	2214	UUUGUUUGUUUCAUUUCCGCUGA	2338
AD-1297632.1	gsusuuguUfuCfAfUfuuccgcugauL96	2091	asUfscadGc(G2p)gaaaugAfaAfcaaacsasa	2215	UUGUUUGUUUCAUUUCCGCUGAU	2339
AD-1297633.1	ususuguuUfcAfUfUfuccgcugauuL96	2092	asAfsucdAg(C2p)ggaaauGfaAfacaaascsa	2216	UGUUUGUUUCAUUUCCGCUGAUG	2340
AD-1297634.1	ususguuuCfaUfUfUfccgcugauguL96	2093	asCfsaudCa(G2p)cggaaaUfgAfaacaasasc	2217	GUUUGUUUCAUUUCCGCUGAUGA	2341
AD-1297635.1	usgsuuucAfuUfUfCfcgcugaugauL96	2094	asUfscadTc(Agn)gcggaaAfuGfaaacasasa	2218	UUUGUUUCAUUUCCGCUGAUGAU	2342
AD-1297636.1	gsusuucaUfuUfCfCfgcugaugauuL96	2095	asAfsucdAu(C2p)agcggaAfaUfgaaacsasa	2219	UUGUUUCAUUUCCGCUGAUGAUG	2343
AD-1297637.1	ususucauUfuCfCfGfcugaugauguL96	2096	asCfsaucAfucagcggAfaAfugaaascsa	2220	UGUUUCAUUUCCGCUGAUGAUGU	2344
AD-1297638.1	gsgsagauGfgAfGfCfucuuuguguuL96	2097	asAfscacAfaagagcuCfcAfucuccscsc	2221	GGGGAGAUGGAGCUCUUUGUGUC	2345
AD-1297639.1	gsasgaugGfaGfCfUfcuuugugucuL96	2098	asGfsacaCfaaagagcUfcCfaucucscsc	2222	GGGAGAUGGAGCUCUUUGUGUCU	2346
AD-1297640.1	asgsauggAfgCfUfCfuuugugucuuL96	2099	asAfsgadCa(C2p)aaagagCfuCfcaucuscsc	2223	GGAGAUGGAGCUCUUUGUGUCUA	2347
AD-1297641.1	gsasuggaGfcUfCfUfuugugucuauL96	2100	asUfsagdAc(Agn)caaagaGfcUfccaucsusc	2224	GAGAUGGAGCUCUUUGUGUCUAC	2348
AD-1297642.1	asusggagCfuCfUfUfugugucuacuL96	2101	asGfsuadGa(C2p)acaaagAfgCfuccauscsu	2225	AGAUGGAGCUCUUUGUGUCUACA	2349
AD-1297643.1	usgsgagcUfcUfUfUfgugucuacauL96	2102	asUfsgudAg(Agn)cacaaaGfaGfcuccasusc	2226	GAUGGAGCUCUUUGUGUCUACAC	2350
AD-1297644.1	gsgsagcuCfuUfUfGfugucuacacuL96	2103	asGfsugdTa(G2p)acacaaAfgAfgcuccsasu	2227	AUGGAGCUCUUUGUGUCUACACA	2351
AD-1297645.1	gsasgcucUfuUfGfUfgucuacacauL96	2104	asUfsgudGu(Agn)gacacaAfaGfagcucscsa	2228	UGGAGCUCUUUGUGUCUACACAG	2352

AD-1136073.2	asgscucuUfuGfUfGfucuacacaguL96	835	asCfsugdTg(Tgn)agacacAfaAfgagcuscsc	1194	GGAGCUCUUUGUGUCUACACAGA	1553
AD-1136074.2	gscsucuuUfgUfGfUfcuacacagauL96	836	asUfscudGu(G2p)uagacaCfaAfagagcsusc	1195	GAGCUCUUUGUGUCUACACAGAA	1554
AD-1136075.2	csuscuuuGfuGfUfCfuacacagaauL96	837	asUfsucdTg(Tgn)guagacAfcAfaagagscsu	1196	AGCUCUUUGUGUCUACACAGAAC	1555
AD-1136076.2	uscsuuugUfgUfCfUfacacagaacuL96	838	asGfsuudCu(G2p)uguagaCfaCfaaagasgsc	1197	GCUCUUUGUGUCUACACAGAACA	1556
AD-1136077.2	csusuuguGfuCfUfAfcacagaacauL96	839	asUfsgudTc(Tgn)guguagAfcAfcaaagsasg	1198	CUCUUUGUGUCUACACAGAACAC	1557
AD-1136078.2	ususugugUfcUfAfCfacagaacacuL96	840	asGfsugdTu(C2p)uguguaGfaCfacaaasgsa	1199	UCUUUGUGUCUACACAGAACACC	1558
AD-1297646.1	ususguguCfuAfCfAfcagaacaccuL96	2105	asGfsgudGu(Tgn)cuguguAfgAfcacaasasg	2229	CUUUGUGUCUACACAGAACACCA	2353
AD-1297647.1	usgsugucUfaCfAfCfagaacaccauL96	2106	asUfsggdTg(Tgn)ucugugUfaGfacacasasa	2230	UUUGUGUCUACACAGAACACCAU	2354
AD-1297648.1	gsusgucuAfcAfCfAfgaacaccauuL96	2107	asAfsugdGu(G2p)uucuguGfuAfgacacsasa	2231	UUGUGUCUACACAGAACACCAUG	2355
AD-1297649.1	usgsucuaCfaCfAfGfaacaccauguL96	2108	asCfsaudGg(Tgn)guucugUfgUfagacascsa	2232	UGUGUCUACACAGAACACCAUGA	2356
AD-1297650.1	gsuscuacAfcAfGfAfacaccaugauL96	2109	asUfscadTg(G2p)uguucuGfuGfuagacsasc	2233	GUGUCUACACAGAACACCAUGAA	2357
AD-1297651.1	uscsuacaCfaGfAfAfcaccaugaauL96	2110	asUfsucdAu(G2p)guguucUfgUfguagascsa	2234	UGUCUACACAGAACACCAUGAAG	2358
AD-1297652.1	csusacacAfgAfAfCfaccaugaaguL96	2111	asCfsuucAfugguguuCfuGfuguagsasc	2235	GUCUACACAGAACACCAUGAAGA	2359
AD-1297653.1	usascacaGfaAfCfAfccaugaagauL96	2112	asUfscudTc(Agn)ugguguUfcUfguguasgsa	2236	UCUACACAGAACACCAUGAAGAC	2360
AD-1297654.1	gsgsgaacAfcCfCfAfggaucucucuL96	2113	asGfsagdAg(Agn)uccuggGfuGfuuccescsa	2237	UGGGGAACACCCAGGAUCUCUCU	2361
AD-1297655.1	gsgsaacaCfcCfAfGfgaucucucuuL96	2114	asAfsgadGa(G2p)auccugGfgUfguuccscsc	2238	GGGGAACACCCAGGAUCUCUCUC	2362
AD-1297656.1	gsasacacCfcAfGfGfaucucucucuL96	2115	asGfsagdAg(Agn)gauccuGfgGfuguucscsc	2239	GGGAACACCCAGGAUCUCUCUCA	2363
AD-1297657.1	asascaccCfaGfGfAfucucucucauL96	2116	asUfsgadGa(G2p)agauccUfgGfguguuscsc	2240	GGAACACCCAGGAUCUCUCUCAG	2364
AD-1297658.1	ascsacccAfgGfAfUfcucucucaguL96	2117	asCfsugaGfagagaucCfuGfggugususc	2241	GAACACCCAGGAUCUCUCUCAGA	2365

AD-1297659.1	csascccaGfgAfUfCfucucucagauL96	2118	asUfscudGa(G2p)agagauCfcUfgggugsusu	2242	AACACCCAGGAUCUCUCUCAGAG	2366
AD-1297660.1	ascsccagGfaUfCfUfcucucagaguL96	2119	asCfsucdTg(Agn)gagagaUfcCfugggusgsgsu	2243	ACACCCAGGAUCUCUCUCAGAGU	2367
AD-1297661.1	cscscaggAfuCfUfCfucucagaguuL96	2120	asAfscudCu(G2p)agagagAfuCfcugggsusg	2244	CACCCAGGAUCUCUCUCAGAGUA	2368
AD-1297662.1	cscsaggaUfcUfCfUfcucagaguauL96	2121	asUfsacdTc(Tgn)gagagaGfaUfccuggsgsu	2245	ACCCAGGAUCUCUCUCAGAGUAU	2369
AD-1297663.1	csasggauCfuCfUfCfucagaguauuL96	2122	asAfsuadCu(C2p)ugagagAfgAfuccugsgsg	2246	CCCAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU	2370
AD-1136082.2	asgsgaucUfcUfCfUfcagaguauuuL96	844	asAfsaudAc(Tgn)cugagaGfaGfauccusgsg	1203	CCAGGAUCUCUCUCAGAGUAUUA	1562
AD-1136083.2	gsgsaucuCfuCfUfCfagaguauuauL96	845	asUfsaadTa(C2p)ucugagAfgAfgauccsusg	1204	CAGGAUCUCUCUCAGAGUAUUAU	1563
AD-1136084.2	gsasucucUfcUfCfAfgaguauuauuL96	846	asAfsuaaUfacucugaGfaGfagaucscsu	1205	AGGAUCUCUCUCAGAGUAUUAUG	1564
AD-1136085.2	asuscucuCfuCfAfGfaguauuauguL96	847	asCfsauaAfuacucugAfgAfgagauscsc	1206	GGAUCUCUCUCAGAGUAUUAUGG	1565
AD-1136086.2	uscsucucUfcAfGfAfguauuaugguL96	848	asCfscauAfauacucuGfaGfagagasusc	1207	GAUCUCUCUCAGAGUAUUAUGGA	1566
AD-1136087.2	csuscucuCfaGfAfGfuauuauggauL96	849	asUfsccaUfaauacucUfgAfgagagsasu	1208	AUCUCUCUCAGAGUAUUAUGGAA	1567
AD-1136088.2	uscsucucAfgAfGfUfauuauggaauL96	850	asUfsuccAfuaauacuCfuGfagagasgsa	1209	UCUCUCUCAGAGUAUUAUGGAAC	1568
AD-1136089.2	csuscucaGfaGfUfAfuuauggaacuL96	851	asGfsuudCc(Agn)uaauacUfcUfgagagsasg	1210	CUCUCUCAGAGUAUUAUGGAACG	1569
AD-1136090.2	uscsucagAfgUfAfUfuauggaacguL96	852	asCfsguuCfcauaauaCfuCfugagasgsa	1211	UCUCUCAGAGUAUUAUGGAACGA	1570
AD-1297664.1	csuscagaGfuAfUfUfauggaacgauL96	2123	asUfscgdTu(C2p)cauaauAfcUfcugagsasg	2247	CUCUCAGAGUAUUAUGGAACGAG	2371
AD-1136091.2	uscsagagUfaUfUfAfuggaacgaguL96	853	asCfsucgUfuccauaaUfaCfucugasgsa	1212	UCUCAGAGUAUUAUGGAACGAGC	1571
AD-1136092.2	csasgaguAfuUfAfUfggaacgagcuL96	854	asGfscucGfuuccauaAfuAfcucugsasg	1213	CUCAGAGUAUUAUGGAACGAGCU	1572
AD-1297665.1	asgsaguaUfuAfUfGfgaacgagcuuL96	2124	asAfsgcdTc(G2p)uuccauAfaUfacucusgsa	2248	UCAGAGUAUUAUGGAACGAGCUU	2372
AD-1297666.1	gsasguauUfaUfGfGfaacgagcuuuL96	2125	asAfsagdCu(C2p)guuccaUfaAfuacucsusg	2249	CAGAGUAUUAUGGAACGAGCUUU	2373

AD-1297667.1	asgsuauuAfuGfGfAfacgagcuuuuL96	2126	asAfsaadGc(Tgn)cguuccAfuAfauacuscsu	2250	AGAGUAUUAUGGAACGAGCUUUA	2374
AD-1297668.1	gsusauuaUfgGfAfAfcgagcuuuauL96	2127	asUfsaadAg(C2p)ucguucCfaUfaauacsusc	2251	GAGUAUUAUGGAACGAGCUUUAU	2375
AD-1297669.1	usasuuauGfgAfAfCfgagcuuuauuL96	2128	asAfsuadAa(G2p)cucguuCfcAfuaauascsu	2252	AGUAUUAUGGAACGAGCUUUAUU	2376
AD-1297670.1	asusuaugGfaAfCfGfagcuuuauuuL96	2129	asAfsauaAfagcucguUfcCfauaausasc	2253	GUAUUAUGGAACGAGCUUUAUUC	2377
AD-1297671.1	ususauggAfaCfGfAfgcuuuauucuL96	2130	asGfsaauAfaagcucgUfuCfcauaasusa	2254	UAUUAUGGAACGAGCUUUAUUCC	2378
AD-1297672.1	usasuggaAfcGfAfGfcuuuauuccuL96	2131	asGfsgaaUfaaagcucGfuUfccauasasu	2255	AUUAUGGAACGAGCUUUAUUCCA	2379
AD-1297673.1	csuscuucCfuGfGfCfugcuucuauuL96	2132	asAfsuagAfagcagccAfgGfaagagsgsg	2256	CCCUCUUCCUGGCUGCUUCUAUC	2380
AD-1297674.1	uscsuuccUfgGfCfUfgcuucuaucuL96	2133	asGfsaudAg(Agn)agcagcCfaGfgaagasggsg	2257	CCUCUUCCUGGCUGCUUCUAUCU	2381
AD-1297675.1	csusuccuGfgCfUfGfcuucuaucuuL96	2134	asAfsgauAfgaagcagCfcAfggaagsasg	2258	CUCUUCCUGGCUGCUUCUAUCUU	2382
AD-1136159.2	ususccugGfcUfGfCfuucuaucuuuL96	920	asAfsagaUfagaagcaGfcCfaggaasgsa	1279	UCUUCCUGGCUGCUUCUAUCUUC	1638
AD-1136160.2	uscscuggCfuGfCfUfucuaucuucuL96	921	asGfsaagAfuagaagcAfgCfcaggasasg	1280	CUUCCUGGCUGCUUCUAUCUUCU	1639
AD-1136161.2	cscsuggcUfgCfUfUfcuaucuucuuL96	922	asAfsgaaGfauagaagCfaGfccaggsasa	1281	UUCCUGGCUGCUUCUAUCUUCUU	1640
AD-1136162.2	csusggcuGfcUfUfCfuaucuucuuuL96	923	asAfsagaAfgauagaaGfcAfgccagsgsa	1282	UCCUGGCUGCUUCUAUCUUCUUU	1641
AD-1136163.2	usgsgcugCfuUfCfUfaucuucuuuuL96	924	asAfsaagAfagauagaAfgCfagccasgsg	1283	CCUGGCUGCUUCUAUCUUCUUUG	1642
AD-1297676.1	gsgscugcUfuCfUfAfucuucuuuguL96	2135	asCfsaaaGfaagauagAfaGfcagccsasg	2259	CUGGCUGCUUCUAUCUUCUUUGC	2383
AD-1136164.2	gscsugcuUfcUfAfUfcuucuuugcuL96	925	asGfscaaAfgaagauaGfaAfgcagcscsa	1284	UGGCUGCUUCUAUCUUCUUUGCC	1643
AD-1136165.2	csusgcuuCfuAfUfCfuucuuugccuL96	926	asGfsgcaAfagaagauAfgAfagcagscsc	1285	GGCUGCUUCUAUCUUCUUUGCCA	1644
AD-1136166.2	usgscuucUfaUfCfUfucuuugccauL96	927	asUfsggdCa(Agn)agaagaUfaGfaagcasgsc	1286	GCUGCUUCUAUCUUCUUUGCCAU	1645
AD-1136167.2	gscsuucuAfuCfUfUfcuuugccauuL96	928	asAfsugdGc(Agn)aagaagAfuAfgaagcsasg	1287	CUGCUUCUAUCUUCUUUGCCAUC	1646

AD-1136168.2	csusucuaUfcUfUfCfuuugccaucuL96	929	asGfsaudGg(C2p)aaagaaGfaUfagaagscsa	1288	UGCUUCUAUCUUCUUUGCCAUCA	1647
AD-1136169.2	ususcuauCfuUfCfUfuugccaucauL96	930	asUfsgadTg(G2p)caaagaAfgAfuagaasgsc	1289	GCUUCUAUCUUCUUUGCCAUCAA	1648
AD-1136170.2	uscsuaucUfuCfUfUfugccaucaauL96	931	asUfsugdAu(G2p)gcaaagAfaGfauagasasg	1290	CUUCUAUCUUCUUUGCCAUCAAA	1649
AD-1136171.2	csusaucuUfcUfUfUfgccaucaaauL96	932	asUfsuudGa(Tgn)ggcaaaGfaAfgauagsasa	1291	UUCUAUCUUCUUUGCCAUCAAAG	1650
AD-1136172.2	usasucuuCfuUfUfGfccaucaaaguL96	933	asCfsuuuGfauggcaaAfgAfagauasgsa	1292	UCUAUCUUCUUUGCCAUCAAAGA	1651
AD-1136173.2	asuscuucUfuUfGfCfcaucaaagauL96	934	asUfscudTu(G2p)auggcaAfaGfaagausasg	1293	CUAUCUUCUUUGCCAUCAAAGAU	1652
AD-1297677.1	uscsuucuUfuGfCfCfaucaaagauuL96	2136	asAfsucuUfugauggcAfaAfgaagasusa	2260	UAUCUUCUUUGCCAUCAAAGAUG	2384
AD-1136174.2	csusucuuUfgCfCfAfucaaagauguL96	935	asCfsaucUfuugauggCfaAfagaagsasu	1294	AUCUUCUUUGCCAUCAAAGAUGC	1653
AD-1297678.1	ususcuuuGfcCfAfUfcaaagaugcuL96	2137	asGfscadTc(Tgn)uugaugGfcAfaagaasgsa	2261	UCUUCUUUGCCAUCAAAGAUGCC	2385
AD-1297679.1	uscsuuugCfcAfUfCfaaagaugccuL96	2138	asGfsgcdAu(C2p)uuugauGfgCfaaagasasg	2262	CUUCUUUGCCAUCAAAGAUGCCA	2386
AD-1297680.1	csusuugcCfaUfCfAfaagaugccauL96	2139	asUfsggdCa(Tgn)cuuugaUfgGfcaaagsasa	2263	UUCUUUGCCAUCAAAGAUGCCAU	2387
AD-1297681.1	ususugccAfuCfAfAfagaugccauuL96	2140	asAfsugdGc(Agn)ucuuugAfuGfgcaaasgsa	2264	UCUUUGCCAUCAAAGAUGCCAUC	2388
AD-1297682.1	ususgccaUfcAfAfAfgaugccaucuL96	2141	asGfsaudGg(C2p)aucuuuGfaUfggcaasasg	2265	CUUUGCCAUCAAAGAUGCCAUCC	2389
AD-1297683.1	usgsccauCfaAfAfGfaugccauccuL96	2142	asGfsgadTg(G2p)caucuuUfgAfuggcasasa	2266	UUUGCCAUCAAAGAUGCCAUCCG	2390
AD-1297684.1	gscscaucAfaAfGfAfugccauccguL96	2143	asCfsggaUfggcaucuUfuGfauggcsasa	2267	UUGCCAUCAAAGAUGCCAUCCGU	2391
AD-1297685.1	asasaccaAfuGfAfAfcagcaaagcuL96	2144	asGfscudTu(G2p)cuguucAfuUfgguuusgsa	2268	UCAAACCAAUGAACAGCAAAGCA	2392
AD-1297686.1	asasccaaUfgAfAfCfagcaaagcauL96	2145	asUfsgcdTu(Tgn)gcuguuCfaUfugguususg	2269	CAAACCAAUGAACAGCAAAGCAU	2393
AD-1297687.1	ascscaauGfaAfCfAfgcaaagcauuL96	2146	asAfsugdCu(Tgn)ugcuguUfcAfuuggususu	2270	AAACCAAUGAACAGCAAAGCAUA	2394
AD-1297688.1	cscsaaugAfaCfAfGfcaaagcauauL96	2147	asUfsaudGc(Tgn)uugcugUfuCfauuggsusu	2271	AACCAAUGAACAGCAAAGCAUAA	2395

AD-1297689.1	csasaugaAfcAfGfCfaaagcauaauL96	2148	asUfsuadTg(C2p)uuugcuGfuUfcauugsgsu	2272	ACCAAUGAACAGCAAAGCAUAAC	2396
AD-1297690.1	asasugaaCfaGfCfAfaagcauaacuL96	2149	asGfsuudAu(G2p)cuuugcUfgUfucauusgsg	2273	CCAAUGAACAGCAAAGCAUAACC	2397
AD-1297691.1	asusgaacAfgCfAfAfagcauaaccuL96	2150	asGfsgudTa(Tgn)gcuuugCfuGfuucaususg	2274	CAAUGAACAGCAAAGCAUAACCU	2398
AD-1297692.1	usgsaacaGfcAfAfAfgcauaaccuuL96	2151	asAfsgguUfaugcuuuGfcUfguucasusu	2275	AAUGAACAGCAAAGCAUAACCUU	2399
AD-1136221.2	gsasacagCfaAfAfGfcauaaccuuuL96	982	asAfsaggUfuaugcuuUfgCfuguucsasu	1341	AUGAACAGCAAAGCAUAACCUUG	1700
AD-1136222.2	asascagcAfaAfGfCfauaaccuuguL96	983	asCfsaadGg(Tgn)uaugcuUfuGfcuguuscsa	1342	UGAACAGCAAAGCAUAACCUUGA	1701
AD-1297693.1	ascsagcaAfaGfCfAfuaaccuugauL96	2152	asUfscadAg(G2p)uuaugcUfuUfgcugususc	2276	GAACAGCAAAGCAUAACCUUGAA	2400
AD-1297694.1	csasgcaaAfgCfAfUfaaccuugaauL96	2153	asUfsucdAa(G2p)guuaugCfuUfugcugsusu	2277	AACAGCAAAGCAUAACCUUGAAU	2401
AD-1136223.2	asgscaaaGfcAfUfAfaccuugaauuL96	984	asAfsuucAfagguuauGfcUfuugcusgsu	1343	ACAGCAAAGCAUAACCUUGAAUC	1702
AD-1136224.2	gscsaaagCfaUfAfAfccuugaaucuL96	985	asGfsaudTc(Agn)agguuaUfgCfuuugcsusg	1344	CAGCAAAGCAUAACCUUGAAUCU	1703
AD-1136225.2	csasaagcAfuAfAfCfcuugaaucuuL96	986	asAfsgadTu(C2p)aagguuAfuGfcuuugscsu	1345	AGCAAAGCAUAACCUUGAAUCUA	1704
AD-1297695.1	asasagcaUfaAfCfCfuugaaucuauL96	2154	asUfsagdAu(Tgn)caagguUfaUfgcuuusgsc	2278	GCAAAGCAUAACCUUGAAUCUAU	2402
AD-1297696.1	asasgcauAfaCfCfUfugaaucuauuL96	2155	asAfsuagAfuucaaggUfuAfugcuususg	2279	CAAAGCAUAACCUUGAAUCUAUA	2403
AD-1297697.1	asgscauaAfcCfUfUfgaaucuauauL96	2156	asUfsaudAg(Agn)uucaagGfuUfaugcususu	2280	AAAGCAUAACCUUGAAUCUAUAC	2404
AD-1136226.2	gscsauaaCfcUfUfGfaaucuauacuL96	987	asGfsuauAfgauucaaGfgUfuaugcsusu	1346	AAGCAUAACCUUGAAUCUAUACU	1705
AD-1136227.2	csasuaacCfuUfGfAfaucuauacuuL96	988	asAfsguaUfagauucaAfgGfuuaugscsu	1347	AGCAUAACCUUGAAUCUAUACUC	1706
AD-1136228.2	asusaaccUfuGfAfAfucuauacucuL96	989	asGfsaguAfuagauucAfaGfguuausgsc	1348	GCAUAACCUUGAAUCUAUACUCA	1707
AD-1136229.2	usasaccuUfgAfAfUfcuauacucauL96	990	asUfsgadGu(Agn)uagauuCfaAfgguuasusg	1349	CAUAACCUUGAAUCUAUACUCAA	1708
AD-1136230.2	asasccuuGfaAfUfCfuauacucaauL96	991	asUfsugdAg(Tgn)auagauUfcAfagguusasu	1350	AUAACCUUGAAUCUAUACUCAAA	1709

AD-1136231.2	ascscuugAfaUfCfUfauacucaaauL96	992	asUfsuudGa(G2p)uauagaUfuCfaaggususa	1351	UAACCUUGAAUCUAUACUCAAAU	1710
AD-1136232.2	cscsuugaAfuCfUfAfuacucaaauuL96	993	asAfsuudTg(Agn)guauagAfuUfcaaggsusu	1352	AACCUUGAAUCUAUACUCAAAUU	1711
AD-1297698.1	csusugaaUfcUfAfUfacucaaauuuL96	2157	asAfsaudTu(G2p)aguauaGfaUfucaagsgsu	2281	ACCUUGAAUCUAUACUCAAAUUU	2405
AD-1297699.1	ususgaauCfuAfUfAfcucaaauuuuL96	2158	asAfsaauUfugaguauAfgAfuucaasgsg	2282	CCUUGAAUCUAUACUCAAAUUUU	2406
AD-1297700.1	gsasaucuAfuAfCfUfcaaauuuuguL96	2159	asCfsaaaAfuuugaguAfuAfgauucsasa	2283	UUGAAUCUAUACUCAAAUUUUGC	2407
AD-1136233.2	asasucuaUfaCfUfCfaaauuuugcuL96	994	asGfscaaAfauuugagUfaUfagauuscsa	1353	UGAAUCUAUACUCAAAUUUUGCA	1712
AD-1136234.2	asuscuauAfcUfCfAfaauuuugcauL96	995	asUfsgcaAfaauuugaGfuAfuagaususc	1354	GAAUCUAUACUCAAAUUUUGCAA	1713
AD-1297701.1	uscsuauaCfuCfAfAfauuuugcaauL96	2160	asUfsugcAfaaauuugAfgUfauagasusu	2284	AAUCUAUACUCAAAUUUUGCAAU	2408
AD-1297702.1	csusauacUfcAfAfAfuuuugcaauuL96	2161	asAfsuudGc(Agn)aaauuuGfaGfuauagsasu	2285	AUCUAUACUCAAAUUUUGCAAUG	2409
AD-1297703.1	usasuacuCfaAfAfUfuuugcaauguL96	2162	asCfsaudTg(C2p)aaaauuUfgAfguauasgsa	2286	UCUAUACUCAAAUUUUGCAAUGA	2410
AD-1297704.1	asusacucAfaAfUfUfuugcaaugauL96	2163	asUfscadTu(G2p)caaaauUfuGfaguausasg	2287	CUAUACUCAAAUUUUGCAAUGAG	2411
AD-1297705.1	usascucaAfaUfUfUfugcaaugaguL96	2164	asCfsucaUfugcaaaaUfuUfgaguasusa	2288	UAUACUCAAAUUUUGCAAUGAGG	2412
AD-1297706.1	ascsucaaAfuUfUfUfgcaaugagguL96	2165	asCfscucAfuugcaaaAfuUfugagusasu	2289	AUACUCAAAUUUUGCAAUGAGGC	2413
AD-1297707.1	csuscaaaUfuUfUfGfcaaugaggcuL96	2166	asGfsccdTc(Agn)uugcaaAfaUfuugagsusa	2290	UACUCAAAUUUUGCAAUGAGGCA	2414
AD-1297708.1	uscsaaauUfuUfGfCfaaugaggcauL96	2167	asUfsgcdCu(C2p)auugcaAfaAfuuugasgsu	2291	ACUCAAAUUUUGCAAUGAGGCAG	2415
AD-1297709.1	csasaauuUfuGfCfAfaugaggcaguL96	2168	asCfsugdCc(Tgn)cauugcAfaAfauuugsasg	2292	CUCAAAUUUUGCAAUGAGGCAGU	2416
AD-1297710.1	asasauuuUfgCfAfAfugaggcaguuL96	2169	asAfscudGc(C2p)ucauugCfaAfaauuusgsa	2293	UCAAAUUUUGCAAUGAGGCAGUG	2417
AD-1297711.1	asasuuuuGfcAfAfUfgaggcaguguL96	2170	asCfsacdTg(C2p)cucauuGfcAfaaauususg	2294	CAAAUUUUGCAAUGAGGCAGUGG	2418
AD-1297712.1	asusuuugCfaAfUfGfaggcaguggL96	2171	asCfscacUfgccucauUfgCfaaaaususu	2295	AAAUUUUGCAAUGAGGCAGUGGG	2419

AD-1395794.1	csuscuccaagUfAfUfgaucgucuuL96	2172	asdAsgadCgdAucaudAcUfuggagagscsg	2296	UGCUCUCCAAGUAUGAUCGUCU G	1476
AD-1395797.1	asgsgaucucUfCfUfcagaguauuuL96	2173	asdAsaudAc(Tgn)cugadGadGadGauccu sgsg	2297	CCAGGAUCUCUCUCAGAGUAUU A	1562
AD-1395803.1	csasgugaugCfUfCfuccaaguauuL96	2174	asdAsuadCudTggagdAgCfaucacugsusg	2298	CACAGUGAUGCUCUCCAAGUAU G	2305
AD-1395805.1	cscsaaguauGfAfUfcgucugcaguL96	2175	asdCsugdCadGacgadTcAfuacuuggsasg	2299	CUCCAAGUAUGAUCGUCUGCAG A	2312
AD-1395807.1	gsusuuguuuCfAfUfuuccgcugauL96	2176	asdTscadGc(G2p)gaaadTgAfaacaaacsgs g	2300	UUGUUUGUUUCAUUUCCGCUGA U	2339
AD-1395811.1	asascacccaGfGfAfucucucaauL96	2177	asdTsgadGa(G2p)agaudCcUfggguguusc sc	2301	GGAACACCCAGGAUCUCUCUCA G	2364
AD-1395816.1	gsgsguuuguUfudGUfuucauuucuL96	2178	asdGsaadAudGaaacdAaAfcaaacccsusg	2302	CAGGGUUUGUUUGUUUCAUUUC C	1532
AD-1395823.1	gsasguauuuCfUfCfagcauucaauL96	2179	asdTsugdAadTgcugdAgAfaauacucscsc	2303	GGGAGUAUUUCUCAGCAUUCAA G	1519

表 8. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1135990.2	69.5	32.5	49.2	13.7	87.8	12.8	68.7	9.1
AD-1135991.2	36.5	5.0	47.2	4.8	73.1	16.7	85.6	18.1
AD-1297597.1	34.7	7.4	36.6	15.2	80.0	23.2	76.5	5.6
AD-1297598.1	29.7	8.7	37.2	5.8	65.1	13.4	51.9	27.4
AD-1297599.1	47.9	15.5	59.7	6.3	110.0	22.3	74.3	23.6
AD-1297600.1	37.7	11.6	60.6	5.6	87.2	4.5	67.7	15.9
AD-1297601.1	43.3	7.9	61.2	19.4	91.8	11.2	93.9	12.0
AD-1135992.2	34.0	6.5	31.7	16.9	64.5	31.3	90.8	26.9
AD-1135993.2	54.4	5.9	60.8	13.9	107.4	31.0	111.3	5.6
AD-1135994.2	84.8	8.6	95.6	8.2	109.1	15.8	119.7	11.0
AD-1135995.2	59.0	4.3	75.2	14.3	94.9	26.1	95.8	15.0
AD-1135996.2	31.1	4.3	50.8	7.1	63.5	16.7	80.2	21.7
AD-1297602.1	74.7	7.3	73.2	12.7	104.5	7.3	84.3	21.0
AD-1297603.1	91.4	9.7	142.7	74.0	117.3	17.7	110.9	14.0
AD-1297604.1	50.1	10.9	57.4	8.8	95.0	29.8	120.8	28.8
AD-1297605.1	30.8	4.7	35.7	25.5	86.0	26.2	140.8	33.5
AD-1297606.1	86.7	18.6	68.4	12.6	85.1	7.2	89.8	6.6
AD-1297607.1	47.3	3.0	56.6	18.7	70.1	7.6	103.3	8.5
AD-1297608.1	47.2	7.7	49.6	10.5	65.7	9.5	84.7	20.3
AD-1297609.1	63.2	6.4	61.0	7.5	96.6	16.7	112.8	22.7
AD-1297610.1	60.3	9.7	78.9	10.5	104.7	12.3	118.0	17.4
AD-1297611.1	65.7	14.9	70.0	9.6	88.0	10.6	116.1	13.8
AD-1136037.2	35.8	3.7	27.7	7.9	78.2	13.9	138.3	0.0
AD-1136038.2	37.6	1.1	26.3	10.8	77.8	8.7	86.1	27.4
AD-1136039.2	42.2	7.7	75.4	8.1	88.3	9.9	96.2	22.8
AD-1136040.2	63.0	9.8	89.8	7.8	86.4	21.0	89.9	11.6

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1136041.2	83.0	16.4	70.0	21.5	105.9	21.4	98.7	5.0
AD-1297612.1	84.2	17.1	83.6	5.9	106.2	14.6	103.2	7.8
AD-1297613.1	52.7	20.3	89.6	28.1	97.3	15.1	85.6	12.9
AD-1297614.1	72.6	14.9	70.6	30.7	74.5	17.3	96.5	12.5
AD-1297615.1	73.9	6.0	94.3	31.6	96.2	10.0	113.8	37.2
AD-1297616.1	69.5	12.7	89.8	4.4	103.9	23.4	102.4	31.5
AD-1297617.1	62.5	17.7	53.4	8.0	79.5	9.8	87.2	5.8
AD-1297618.1	48.2	0.0	76.0	12.7	106.7	35.5	81.6	10.8
AD-1297619.1	90.3	21.9	81.4	9.4	106.3	14.9	96.6	24.9
AD-1297620.1	48.1	11.5	47.7	4.6	90.3	28.9	111.2	26.6
AD-1297621.1	43.9	12.6	54.0	12.5	88.6	18.3	84.4	20.6
AD-1297622.1	52.2	17.4	65.1	23.1	103.5	8.3	105.1	25.5
AD-1297623.1	79.5	3.9	78.2	21.8	107.4	6.1	107.4	14.9
AD-1297624.1	46.9	22.9	66.8	22.5	94.6	10.2	102.2	24.4
AD-1297625.1	71.6	25.9	88.4	16.0	84.4	34.9	110.2	31.1
AD-1297626.1	74.1	21.9	61.7	12.1	89.4	14.6	98.4	13.2
AD-1136050.2	47.9	27.7	62.8	27.3	89.2	16.2	102.8	34.7
AD-1297627.1	42.7	21.0	43.9	10.8	90.9	28.5	112.4	29.7
AD-1297628.1	27.2	2.8	40.3	11.7	63.8	22.0	73.5	28.0
AD-1136051.2	37.4	5.3	44.9	12.0	45.0	11.8	91.8	11.6
AD-1136052.2	41.2	10.0	44.4	11.2	76.3	4.5	70.5	28.6
AD-1136053.2	38.7	7.0	68.6	8.4	82.4	38.3	129.7	35.5
AD-1297629.1	53.8	17.9	57.9	11.7	89.1	15.3	137.6	34.8
AD-1297630.1	58.7	23.3	85.6	17.4	96.6	21.8	70.5	33.0
AD-1136054.2	53.3	22.5	62.8	10.3	85.7	25.7	107.7	24.2
AD-1297631.1	48.2	15.8	80.4	15.6	107.1	16.3	110.5	25.1
AD-1297632.1	42.1	7.2	43.0	10.0	96.2	9.7	103.3	1.0
AD-	43.2	8.9	90.4	11.0	96.5	20.0	93.0	6.0

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297633.1								
AD-1297634.1	54.6	15.4	88.7	21.6	85.9	16.7	106.6	12.6
AD-1297635.1	67.7	14.5	74.6	16.9	102.2	24.8	84.7	26.6
AD-1297636.1	80.8	15.9	93.2	14.2	106.6	23.4	120.7	34.7
AD-1297637.1	40.7	4.8	73.3	18.4	72.2	11.8	105.2	17.1
AD-1297638.1	79.9	14.7	98.6	15.9	120.9	20.9	97.7	31.5
AD-1297639.1	41.6	9.7	84.5	15.6	107.2	11.6	128.2	9.5
AD-1297640.1	82.8	18.5	82.7	23.1	97.3	15.4	199.9	12.3
AD-1297641.1	74.2	6.0	90.5	31.3	92.7	6.3	101.5	20.7
AD-1297642.1	50.8	13.4	87.0	13.3	82.3	6.7	101.5	15.8
AD-1297643.1	44.1	6.1	79.7	n/a	102.6	15.2	120.1	24.2
AD-1297644.1	73.8	19.0	87.5	23.9	80.4	22.3	99.8	36.1
AD-1297645.1	80.8	26.6	100.5	15.6	92.8	31.6	103.2	15.6
AD-1136073.2	54.6	20.8	125.2	25.4	135.6	21.5	114.8	14.6
AD-1136074.2	72.1	n/a	79.6	7.4	88.6	19.7	129.9	3.6
AD-1136075.2	38.2	9.0	52.3	15.5	90.8	28.0	76.2	15.0
AD-1136076.2	82.6	15.6	114.4	55.2	116.3	29.6	116.6	26.6
AD-1136077.2	58.6	19.5	72.0	8.4	82.5	19.2	102.0	33.4
AD-1136078.2	86.7	5.2	129.5	18.3	118.8	14.8	108.6	19.1
AD-1297646.1	69.8	17.8	123.8	58.6	93.4	10.9	137.9	28.8
AD-1297647.1	58.3	9.4	56.0	16.9	122.6	18.1	119.8	18.6
AD-1297648.1	86.3	12.5	90.3	0.0	95.0	23.8	140.1	35.6
AD-1297649.1	42.0	13.5	70.2	14.8	92.5	15.1	90.3	4.5
AD-1297650.1	68.8	6.7	80.5	18.9	103.1	8.2	121.7	8.8
AD-1297651.1	68.3	5.8	99.0	28.3	73.4	14.4	105.5	22.0
AD-1297652.1	99.0	30.9	109.3	18.4	111.7	25.7	103.6	8.6
AD-1297653.1	53.3	15.2	88.9	62.0	111.2	27.5	95.2	16.1
AD-1297654.1	126.3	16.6	110.5	19.0	105.7	10.3	91.4	8.1

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1297655.1	116.3	11.7	124.4	22.3	87.0	8.5	126.4	11.7
AD-1297656.1	83.3	14.8	65.2	6.7	101.1	18.3	90.7	18.0
AD-1297657.1	22.0	8.2	51.6	49.2	62.9	8.9	107.5	30.9
AD-1297658.1	71.1	3.5	78.2	14.6	103.9	10.2	106.4	11.4
AD-1297659.1	63.9	18.4	73.0	22.4	89.1	10.1	95.7	18.8
AD-1297660.1	54.6	13.9	70.9	44.2	101.9	19.1	90.4	19.2
AD-1297661.1	67.9	35.5	61.7	14.7	91.0	23.6	81.0	33.3
AD-1297662.1	74.3	15.3	69.9	16.7	97.1	21.9	79.0	19.9
AD-1297663.1	77.0	24.1	36.6	7.8	85.9	25.6	103.4	7.0
AD-1136082.2	57.0	0.6	65.1	13.3	47.7	8.6	n/d	n/d
AD-1136083.2	82.2	8.9	76.8	26.0	41.1	19.0	n/d	n/d
AD-1136084.2	81.8	7.2	87.4	13.5	50.2	8.6	n/d	n/d
AD-1136085.2	98.6	21.4	102.9	38.2	75.8	30.0	n/d	n/d
AD-1136086.2	91.7	33.5	102.1	10.8	67.5	8.4	n/d	n/d
AD-1136087.2	87.2	23.0	63.5	1.9	54.8	12.9	n/d	n/d
AD-1136088.2	99.5	11.4	73.3	24.0	69.1	7.2	n/d	n/d
AD-1136089.2	87.8	11.4	96.4	43.3	57.6	18.6	n/d	n/d
AD-1136090.2	101.3	15.8	116.1	14.8	74.6	20.4	n/d	n/d
AD-1297664.1	73.8	12.3	84.0	6.5	65.7	3.8	n/d	n/d
AD-1136091.2	52.3	14.5	58.2	11.3	55.3	15.3	n/d	n/d
AD-1136092.2	62.4	6.9	71.3	10.6	55.6	26.6	n/d	n/d
AD-1297665.1	62.9	10.6	75.5	6.9	62.1	11.5	n/d	n/d
AD-1297666.1	54.8	13.8	59.6	15.2	51.1	7.3	n/d	n/d
AD-1297667.1	65.8	5.0	66.6	24.9	63.3	14.4	n/d	n/d
AD-1297668.1	66.2	10.2	68.8	3.7	54.6	15.8	n/d	n/d
AD-1297669.1	73.4	9.4	72.2	2.5	65.9	13.6	n/d	n/d
AD-1297670.1	57.1	7.3	73.4	19.6	61.2	8.5	n/d	n/d
AD-	63.1	13.1	94.9	24.4	88.0	6.3	n/d	n/d

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297671.1								
AD-1297672.1	123.7	12.5	124.9	10.9	101.4	27.4	n/d	n/d
AD-1297673.1	60.0	10.8	66.5	4.4	71.3	16.0	n/d	n/d
AD-1297674.1	96.2	26.1	111.6	8.5	110.5	9.5	n/d	n/d
AD-1297675.1	75.1	3.9	95.9	3.3	73.9	48.8	n/d	n/d
AD-1136159.2	56.0	6.6	106.5	19.2	55.0	9.8	n/d	n/d
AD-1136160.2	69.8	15.3	84.4	6.2	81.7	8.5	n/d	n/d
AD-1136161.2	75.8	24.6	96.5	20.6	93.1	5.0	n/d	n/d
AD-1136162.2	73.6	8.4	74.9	19.7	76.2	10.7	n/d	n/d
AD-1136163.2	62.4	14.7	86.2	18.7	55.2	20.3	n/d	n/d
AD-1297676.1	59.9	11.9	65.8	22.6	88.1	36.6	n/d	n/d
AD-1136164.2	94.5	11.4	100.5	14.2	92.6	23.3	n/d	n/d
AD-1136165.2	69.2	16.2	71.0	6.2	64.7	9.2	n/d	n/d
AD-1136166.2	47.1	9.8	56.5	21.4	70.8	5.0	n/d	n/d
AD-1136167.2	107.0	14.0	102.6	27.8	86.2	9.9	n/d	n/d
AD-1136168.2	104.9	22.3	86.7	26.5	98.1	15.2	n/d	n/d
AD-1136169.2	64.4	21.6	54.5	16.6	67.6	15.3	n/d	n/d
AD-1136170.2	64.6	14.6	66.7	12.0	80.8	12.9	n/d	n/d
AD-1136171.2	100.8	17.6	111.3	13.2	106.0	21.1	n/d	n/d
AD-1136172.2	72.0	14.2	88.1	23.7	69.4	28.7	n/d	n/d
AD-1136173.2	97.4	26.7	103.0	57.7	78.0	1.1	n/d	n/d
AD-1297677.1	96.1	26.8	106.2	38.5	93.4	26.2	n/d	n/d
AD-1136174.2	75.2	20.0	96.4	10.3	100.4	10.2	n/d	n/d
AD-1297678.1	118.3	19.4	111.5	20.6	103.2	15.4	n/d	n/d
AD-1297679.1	116.0	12.2	112.6	31.9	111.8	7.4	n/d	n/d
AD-1297680.1	90.0	27.9	95.8	29.6	105.8	20.4	n/d	n/d
AD-1297681.1	105.9	13.9	109.2	10.6	111.6	16.4	n/d	n/d
AD-1297682.1	77.2	14.6	92.4	4.5	76.6	16.7	n/d	n/d

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1297683.1	64.0	14.8	90.5	16.1	71.8	14.7	n/d	n/d
AD-1297684.1	87.4	2.0	87.7	15.4	71.7	31.3	n/d	n/d
AD-1297685.1	90.2	15.1	94.3	5.2	113.9	38.3	n/d	n/d
AD-1297686.1	94.7	9.8	80.8	7.5	117.1	21.2	n/d	n/d
AD-1297687.1	58.8	11.8	79.6	2.4	106.6	18.3	n/d	n/d
AD-1297688.1	82.2	5.0	78.0	26.0	78.6	6.3	n/d	n/d
AD-1297689.1	59.7	21.1	86.7	1.7	74.8	25.1	n/d	n/d
AD-1297690.1	74.9	26.2	86.5	11.0	74.1	25.1	n/d	n/d
AD-1297691.1	88.5	22.1	103.7	14.2	90.9	18.6	n/d	n/d
AD-1297692.1	105.8	21.4	103.4	26.9	86.1	8.3	n/d	n/d
AD-1136221.2	67.9	32.7	72.6	12.3	100.3	10.7	n/d	n/d
AD-1136222.2	94.3	12.7	127.7	28.6	93.0	4.6	n/d	n/d
AD-1297693.1	77.2	25.7	97.6	22.6	113.9	12.6	n/d	n/d
AD-1297694.1	81.4	10.1	109.5	5.5	94.1	9.6	n/d	n/d
AD-1136223.2	64.0	8.4	61.8	21.1	98.3	20.4	n/d	n/d
AD-1136224.2	63.4	2.3	62.9	15.0	67.7	25.1	n/d	n/d
AD-1136225.2	87.1	19.2	92.7	11.0	63.9	14.1	n/d	n/d
AD-1297695.1	80.2	16.5	77.9	3.4	100.9	21.4	n/d	n/d
AD-1297696.1	71.7	12.4	70.7	21.0	90.1	16.0	n/d	n/d
AD-1297697.1	108.1	5.3	89.0	12.7	119.6	13.2	n/d	n/d
AD-1136226.2	92.0	4.1	95.4	29.2	100.4	14.5	n/d	n/d
AD-1136227.2	60.5	15.7	91.0	1.8	74.5	17.4	n/d	n/d
AD-1136228.2	61.2	4.0	77.8	18.6	57.0	13.0	n/d	n/d
AD-1136229.2	78.3	12.0	80.1	8.3	89.1	18.7	n/d	n/d
AD-1136230.2	92.2	19.3	106.9	14.0	82.9	14.7	n/d	n/d
AD-1136231.2	96.9	12.5	85.5	14.0	95.5	14.0	n/d	n/d
AD-1136232.2	79.5	8.3	73.1	24.7	87.6	15.3	n/d	n/d
AD-	76.3	7.0	79.1	23.3	101.6	21.5	n/d	n/d

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297698.1								
AD-1297699.1	44.5	12.0	67.5	17.5	87.0	19.1	n/d	n/d
AD-1297700.1	86.3	19.6	82.6	19.5	58.2	8.5	n/d	n/d
AD-1136233.2	86.6	14.4	80.5	9.5	73.6	11.6	n/d	n/d
AD-1136234.2	85.4	15.2	77.1	13.1	80.3	17.2	n/d	n/d
AD-1297701.1	79.3	8.4	84.4	14.6	72.0	24.3	n/d	n/d
AD-1297702.1	100.3	3.2	83.1	11.3	95.1	14.0	n/d	n/d
AD-1297703.1	78.0	26.3	117.3	16.3	112.4	34.5	n/d	n/d
AD-1297704.1	85.1	8.4	95.1	24.5	111.8	37.5	n/d	n/d
AD-1297705.1	74.4	17.9	84.1	56.6	103.6	6.6	n/d	n/d
AD-1297706.1	101.6	28.1	68.8	32.4	47.8	6.1	n/d	n/d
AD-1297707.1	94.1	21.1	86.9	8.5	62.1	23.6	n/d	n/d
AD-1297708.1	80.7	18.7	76.0	12.5	82.0	13.4	n/d	n/d
AD-1297709.1	78.1	8.8	74.3	26.0	72.2	18.5	n/d	n/d
AD-1297710.1	68.9	12.3	79.7	20.2	79.0	14.7	n/d	n/d
AD-1297711.1	78.2	17.6	95.3	27.3	72.0	9.0	n/d	n/d
AD-1297712.1	86.2	10.5	88.8	16.4	90.9	26.1	n/d	n/d

表 9. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1135990.2	77.7	14.6	46.5	24.5	40.3	26.2	53.9	33.2
AD-1135991.2	60.7	15.3	35.9	16.3	41.1	14.3	75.1	36.6
AD-1297597.1	56.8	25.9	36.9	11.8	72.0	45.0	51.9	24.4
AD-1297598.1	44.7	28.8	69.4	28.7	48.5	26.4	79.8	25.9
AD-1297599.1	83.4	29.1	97.6	37.6	50.7	15.3	78.5	20.8
AD-1297600.1	88.1	21.6	43.5	12.7	45.6	7.3	70.4	21.5
AD-1297601.1	57.5	40.4	46.3	11.3	49.5	9.4	72.6	21.3
AD-1135992.2	50.9	17.5	43.7	6.5	33.5	7.4	38.5	25.0
AD-1135993.2	58.0	16.6	79.5	21.3	63.4	48.2	71.4	39.9
AD-1135994.2	117.8	14.1	81.7	22.1	103.8	30.2	102.9	39.5
AD-1135995.2	131.8	27.0	78.5	22.8	152.4	18.4	120.4	28.1
AD-1135996.2	47.0	16.3	49.9	19.2	115.5	18.3	89.3	22.1
AD-1297602.1	48.7	31.0	106.6	39.7	97.9	27.4	82.2	16.9
AD-1297603.1	108.1	42.1	88.7	18.4	81.5	35.9	72.8	14.8
AD-1297604.1	62.9	36.3	66.1	16.0	69.7	15.9	90.1	9.7
AD-1297605.1	49.1	14.5	45.4	14.3	69.5	44.7	48.9	16.4
AD-1297606.1	74.2	20.6	79.3	13.2	43.3	7.8	63.1	7.3
AD-1297607.1	68.6	35.0	63.8	30.0	44.3	10.3	99.1	19.8
AD-1297608.1	75.7	39.0	85.4	38.0	85.7	21.5	87.4	11.7
AD-1297609.1	114.4	26.2	99.9	35.8	98.8	16.2	95.8	34.8
AD-1297610.1	87.7	8.0	73.1	31.8	72.3	22.7	102.1	23.6
AD-1297611.1	93.5	18.0	71.8	20.5	57.3	26.1	81.0	15.2
AD-1136037.2	53.2	8.0	48.1	22.9	65.4	8.6	52.6	22.2
AD-1136038.2	58.1	25.6	26.4	3.6	37.2	13.9	67.7	21.8
AD-1136039.2	72.8	19.0	54.2	30.3	75.6	28.9	82.3	30.9
AD-1136040.2	122.9	44.6	123.6	56.7	89.2	31.0	67.6	8.7

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1136041.2	123.5	38.0	138.3	31.7	85.7	28.1	131.5	22.0
AD-1297612.1	132.7	41.5	137.2	41.0	107.2	34.9	123.0	17.7
AD-1297613.1	73.8	31.3	88.3	31.9	83.8	24.7	98.0	22.7
AD-1297614.1	79.8	12.9	103.4	36.9	67.2	N/A	68.9	30.2
AD-1297615.1	123.9	44.3	94.2	69.5	86.7	40.1	96.3	43.2
AD-1297616.1	106.0	35.0	85.7	41.7	84.4	29.8	112.5	12.9
AD-1297617.1	60.7	22.5	99.8	66.2	85.9	46.1	141.1	32.9
AD-1297618.1	111.7	43.5	135.2	44.2	98.6	46.9	109.9	21.0
AD-1297619.1	110.0	14.8	133.3	29.2	126.3	42.2	120.9	39.1
AD-1297620.1	84.4	26.6	135.3	39.8	91.7	15.7	114.7	15.3
AD-1297621.1	60.2	20.8	77.7	7.4	88.2	32.9	85.4	15.5
AD-1297622.1	77.1	19.3	96.8	29.0	105.2	55.1	69.2	37.5
AD-1297623.1	85.5	40.2	82.6	28.3	148.1	48.2	92.7	42.3
AD-1297624.1	44.0	5.7	61.2	9.0	91.6	1.6	104.6	69.2
AD-1297625.1	117.2	42.9	121.1	41.8	131.3	43.9	120.6	47.1
AD-1297626.1	112.4	26.9	118.6	66.3	134.0	24.6	145.2	41.0
AD-1136050.2	62.9	27.3	74.8	13.0	149.8	50.5	142.6	26.7
AD-1297627.1	95.4	39.7	79.4	26.9	110.3	32.9	129.4	16.4
AD-1297628.1	79.7	27.1	59.1	15.5	68.3	19.3	96.1	16.2
AD-1136051.2	39.1	21.5	34.8	18.9	53.6	49.8	62.8	16.7
AD-1136052.2	77.1	17.9	65.1	44.0	95.6	49.0	98.3	36.1
AD-1136053.2	76.2	40.2	100.9	6.9	108.5	44.0	101.0	11.9
AD-1297629.1	90.8	46.5	97.0	23.5	108.3	33.9	122.0	41.3
AD-1297630.1	119.0	29.3	141.6	67.2	151.1	46.4	138.4	32.1
AD-1136054.2	123.4	8.4	104.4	32.9	117.1	27.4	113.9	15.5
AD-1297631.1	78.3	9.5	118.5	49.3	127.7	20.5	116.4	36.1
AD-1297632.1	53.1	10.2	35.8	9.4	93.9	17.2	59.1	19.8
AD-	80.5	31.1	68.3	50.4	102.5	61.9	91.1	8.7

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297633.1								
AD-1297634.1	107.7	25.2	101.7	40.4	112.3	18.7	137.5	36.5
AD-1297635.1	126.7	22.6	138.4	77.3	142.0	40.9	132.4	15.3
AD-1297636.1	126.6	23.1	169.9	18.8	157.9	51.9	143.2	13.6
AD-1297637.1	92.1	39.5	166.8	55.2	131.7	39.1	134.5	44.5
AD-1297638.1	148.5	15.3	131.7	64.4	142.3	44.7	127.2	11.1
AD-1297639.1	106.8	43.2	115.6	12.7	152.9	32.2	112.3	14.5
AD-1297640.1	95.4	33.6	74.2	35.4	80.9	39.9	65.6	24.0
AD-1297641.1	62.6	40.2	75.2	38.8	101.0	40.2	91.7	35.7
AD-1297642.1	94.0	27.1	87.7	25.2	107.6	42.4	100.7	26.6
AD-1297643.1	171.8	19.3	163.5	59.8	148.8	39.6	144.6	47.4
AD-1297644.1	120.4	27.8	116.4	74.3	159.7	41.0	146.9	35.2
AD-1297645.1	132.7	16.5	124.9	68.2	135.4	47.3	131.8	14.5
AD-1136073.2	107.0	29.3	84.4	19.5	110.2	40.6	87.2	13.5
AD-1136074.2	64.0	37.4	75.5	9.9	77.0	43.9	46.7	17.6
AD-1136075.2	57.4	28.4	55.8	14.3	75.8	54.4	105.1	2.4
AD-1136076.2	134.2	49.0	77.6	41.8	113.1	45.4	129.4	22.5
AD-1136077.2	113.0	39.9	120.7	46.9	137.8	37.8	142.3	14.0
AD-1136078.2	131.8	55.1	178.5	56.6	162.1	67.7	123.9	5.3
AD-1297646.1	93.7	34.8	136.6	47.1	166.9	10.2	131.9	14.5
AD-1297647.1	93.6	35.1	64.8	30.2	114.4	17.8	102.2	31.1
AD-1297648.1	93.2	37.3	71.0	18.1	105.6	16.3	50.9	6.0
AD-1297649.1	42.1	9.3	48.7	24.7	42.6	20.2	53.8	11.5
AD-1297650.1	99.4	15.2	152.2	18.6	135.9	21.5	121.5	16.7
AD-1297651.1	95.1	26.3	108.1	38.1	85.9	24.5	102.8	21.6
AD-1297652.1	154.3	23.3	135.2	52.7	139.4	29.3	132.3	10.5
AD-1297653.1	83.7	34.5	76.3	32.5	138.2	47.7	140.0	10.9
AD-1297654.1	117.1	41.4	71.0	25.4	141.1	68.1	90.2	6.9

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1297655.1	86.2	32.0	94.8	23.8	108.4	27.9	83.0	19.5
AD-1297656.1	82.2	45.6	59.4	28.2	75.7	44.5	38.7	16.3
AD-1297657.1	26.2	3.2	23.2	11.8	54.0	51.9	55.2	27.3
AD-1297658.1	72.2	16.6	82.9	48.2	72.9	51.9	84.7	25.9
AD-1297659.1	64.9	27.0	60.3	13.8	91.4	40.8	66.0	24.7
AD-1297660.1	63.0	27.9	98.7	51.5	77.7	69.3	93.3	33.9
AD-1297661.1	39.7	24.5	68.4	30.8	69.3	32.7	93.8	25.5
AD-1297662.1	58.6	25.8	42.1	12.7	48.2	30.1	64.3	16.4
AD-1297663.1	50.3	11.1	24.4	8.9	39.7	19.9	53.4	15.9
AD-1136082.2	16.1	10.8	64.9	27.2	81.5	20.2	81.5	20.2
AD-1136083.2	51.2	13.6	72.2	16.5	102.0	14.1	102.0	14.1
AD-1136084.2	55.5	32.4	98.3	30.3	112.8	22.6	112.8	22.6
AD-1136085.2	57.8	35.2	84.0	23.8	124.3	4.7	124.3	4.7
AD-1136086.2	79.6	24.1	112.1	8.6	92.6	29.1	92.6	29.1
AD-1136087.2	62.4	7.5	80.3	19.8	93.5	13.7	93.5	13.7
AD-1136088.2	64.3	10.4	96.8	8.3	94.2	30.4	94.2	30.4
AD-1136089.2	40.8	31.0	55.3	15.4	88.4	23.2	88.4	23.2
AD-1136090.2	61.4	30.3	131.1	32.5	137.3	33.0	137.3	33.0
AD-1297664.1	96.5	25.0	100.0	21.1	135.0	35.2	135.0	35.2
AD-1136091.2	74.3	29.0	84.0	28.1	95.3	11.3	95.3	11.3
AD-1136092.2	83.0	31.0	66.2	14.4	108.0	7.5	108.0	7.5
AD-1297665.1	62.2	25.2	68.7	20.6	88.4	9.3	88.4	9.3
AD-1297666.1	51.2	13.0	47.1	7.5	78.9	12.0	78.9	12.0
AD-1297667.1	55.4	18.2	67.5	21.1	70.5	10.2	70.5	10.2
AD-1297668.1	50.9	18.1	70.6	15.2	98.5	19.5	98.5	19.5
AD-1297669.1	52.7	18.5	99.2	21.6	103.8	19.6	103.8	19.6
AD-1297670.1	80.5	26.4	88.7	32.0	113.9	8.1	113.9	8.1
AD-	71.4	24.3	71.7	7.8	98.7	7.6	98.7	7.6

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297671.1								
AD-1297672.1	103.0	4.8	97.6	3.4	119.4	33.0	119.4	33.0
AD-1297673.1	47.8	19.5	60.8	21.7	98.4	10.1	98.4	10.1
AD-1297674.1	96.5	17.6	86.3	14.8	93.4	11.4	93.4	11.4
AD-1297675.1	42.9	9.7	72.8	16.2	80.5	10.6	80.5	10.6
AD-1136159.2	76.7	20.7	65.0	25.8	107.4	22.5	107.4	22.5
AD-1136160.2	74.6	15.1	77.2	20.1	131.3	1.6	131.3	1.6
AD-1136161.2	81.1	33.0	80.1	20.6	103.6	26.3	103.6	26.3
AD-1136162.2	66.4	12.3	88.3	37.3	124.8	13.6	124.8	13.6
AD-1136163.2	69.6	18.4	50.6	8.3	89.5	11.6	89.5	11.6
AD-1297676.1	55.7	30.9	51.5	14.1	78.1	17.8	78.1	17.8
AD-1136164.2	41.7	11.4	79.9	27.9	72.8	23.5	72.8	23.5
AD-1136165.2	57.4	18.9	91.6	15.6	109.6	20.4	109.6	20.4
AD-1136166.2	70.7	19.9	62.2	24.4	110.2	28.8	110.2	28.8
AD-1136167.2	117.2	19.8	100.5	32.0	145.2	13.9	145.2	13.9
AD-1136168.2	72.9	11.4	69.2	12.1	115.2	25.9	115.2	25.9
AD-1136169.2	52.4	6.6	39.9	7.6	105.5	15.2	105.5	15.2
AD-1136170.2	60.2	13.0	58.5	34.9	88.9	22.0	88.9	22.0
AD-1136171.2	93.8	9.6	75.3	11.1	72.9	15.5	72.9	15.5
AD-1136172.2	55.6	25.3	65.7	17.7	83.9	21.8	83.9	21.8
AD-1136173.2	79.0	36.1	120.7	34.2	127.9	14.1	127.9	14.1
AD-1297677.1	89.9	17.7	100.3	37.6	90.2	34.0	90.2	34.0
AD-1136174.2	84.7	10.4	94.9	28.6	113.4	16.5	113.4	16.5
AD-1297678.1	110.9	29.0	76.8	13.1	140.0	13.6	140.0	13.6
AD-1297679.1	115.4	5.5	120.9	35.8	122.2	23.8	122.2	23.8
AD-1297680.1	98.6	13.3	102.9	31.1	103.7	0.8	103.7	0.8
AD-1297681.1	97.1	14.8	84.5	27.3	95.6	17.1	95.6	17.1
AD-1297682.1	95.1	15.9	111.8	16.7	116.9	32.7	116.9	32.7

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
AD-1297683.1	101.0	20.4	85.3	21.6	128.9	12.9	128.9	12.9
AD-1297684.1	92.9	24.8	69.1	12.3	109.7	21.6	109.7	21.6
AD-1297685.1	54.7	12.1	67.4	27.5	103.5	5.8	103.5	5.8
AD-1297686.1	81.4	10.3	98.4	30.3	115.9	14.0	115.9	14.0
AD-1297687.1	62.0	8.1	63.0	18.0	102.1	8.7	102.1	8.7
AD-1297688.1	41.4	12.5	49.4	10.4	74.8	20.3	74.8	20.3
AD-1297689.1	61.0	16.6	51.0	12.1	58.3	8.2	58.3	8.2
AD-1297690.1	64.4	28.9	89.6	27.5	116.6	25.3	116.6	25.3
AD-1297691.1	75.7	22.0	99.7	24.9	123.5	26.7	123.5	26.7
AD-1297692.1	130.0	27.2	100.0	30.0	127.8	23.3	127.8	23.3
AD-1136221.2	86.4	21.5	72.9	42.0	107.5	5.2	107.5	5.2
AD-1136222.2	142.1	15.6	109.6	38.9	113.9	6.6	113.9	6.6
AD-1297693.1	75.4	15.8	88.4	20.8	95.6	11.1	95.6	11.1
AD-1297694.1	77.5	15.8	55.3	3.2	76.3	13.9	76.3	13.9
AD-1136223.2	64.0	15.5	46.8	13.9	57.7	9.7	57.7	9.7
AD-1136224.2	69.5	29.1	66.2	20.4	101.5	27.0	101.5	27.0
AD-1136225.2	98.8	35.1	70.1	20.9	117.7	25.2	117.7	25.2
AD-1297695.1	69.5	18.8	88.6	37.0	128.0	25.9	128.0	25.9
AD-1297696.1	61.8	23.2	50.8	18.2	102.3	23.1	102.3	23.1
AD-1297697.1	95.3	13.1	68.6	5.8	100.1	15.8	100.1	15.8
AD-1136226.2	47.2	12.2	63.1	9.2	80.5	41.8	80.5	41.8
AD-1136227.2	55.1	8.6	44.5	7.5	64.3	11.1	64.3	11.1
AD-1136228.2	84.9	13.5	94.7	27.3	91.2	17.2	91.2	17.2
AD-1136229.2	91.9	10.5	95.3	27.5	116.4	23.4	116.4	23.4
AD-1136230.2	119.7	22.0	68.4	23.2	106.2	9.2	106.2	9.2
AD-1136231.2	85.7	6.8	76.5	31.1	94.5	13.6	94.5	13.6
AD-1136232.2	72.4	12.4	67.0	11.6	94.9	23.9	94.9	23.9
AD-	61.6	13.7	54.5	8.9	83.4	26.1	83.4	26.1

	PHH							
	500nM		100nM		10nM		0.1nM	
雙螺旋 ID	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV	平均剩餘訊息之百分比	ST DEV
1297698.1								
AD-1297699.1	46.0	5.9	55.4	14.6	66.6	14.0	66.6	14.0
AD-1297700.1	92.2	41.6	95.2	10.8	114.1	24.6	114.1	24.6
AD-1136233.2	117.7	27.6	117.3	16.1	110.6	8.0	110.6	8.0
AD-1136234.2	108.2	22.1	62.1	4.6	87.5	17.3	87.5	17.3
AD-1297701.1	102.5	11.9	84.4	12.8	74.9	8.8	74.9	8.8
AD-1297702.1	121.5	19.7	76.0	6.6	91.9	21.3	91.9	21.3
AD-1297703.1	104.9	10.6	67.7	10.4	79.2	10.8	79.2	10.8
AD-1297704.1	61.2	22.3	75.7	9.8	85.7	9.3	85.7	9.3
AD-1297705.1	68.6	36.2	89.9	32.2	71.0	7.8	71.0	7.8
AD-1297706.1	49.9	41.2	93.7	9.8	95.2	24.0	95.2	24.0
AD-1297707.1	83.3	18.6	107.2	7.7	106.5	8.3	106.5	8.3
AD-1297708.1	95.8	15.7	93.9	27.1	86.3	10.0	86.3	10.0
AD-1297709.1	89.9	23.6	92.7	20.2	83.5	14.1	83.5	14.1
AD-1297710.1	74.2	20.8	94.7	10.3	74.2	3.5	74.2	3.5
AD-1297711.1	59.4	36.2	114.5	22.5	72.3	3.0	72.3	3.0
AD-1297712.1	87.3	12.2	88.3	7.6	88.9	10.3	88.9	10.3

表 10. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	劑量 (nM)	100	20	4	0.8	0.16	0.032	0.0064	0.00128	0.000256	5.12E-05
平均剩餘訊息之百分比	AD-1395794.1	30.7	30.6	40.2	35.9	36.1	33.5	55.7	53.3	69.1	60.5
	AD-1136038.3	43.5	36.9	40.5	35.5	43.0	59.8	61.4	61.1	94.7	76.9
	AD-1395797.1	45.8	45.8	53.6	68.5	58.9	70.2	100.1	89.7	128.6	105.1
	AD-1135991.3	42.0	44.8	32.0	54.1	54.0	61.7	68.4	71.8	91.1	104.4
	AD-1297597.2	56.7	51.3	46.3	43.4	56.9	76.7	86.5	89.4	75.7	84.5
	AD-1395803.1	39.4	43.6	35.7	42.3	53.2	48.2	82.5	79.5	79.1	69.3
	AD-1395805.1	32.7	45.1	34.5	43.1	43.3	81.0	84.0	76.3	85.7	100.7
	PBS 平均	106.5									
Stdev	AD-1395794.1	9	7	8	7	10	2	18	11	19	17
	AD-1136038.3	11	11	8	9	5	10	16	16	19	10
	AD-1395797.1	1	10	9	8	18	22	10	14	13	34
	AD-1135991.3	13	14	15	15	17	10	18	18	22	35
	AD-1297597.2	7	8	4	14	9	16	12	16	31	8
	AD-1395803.1	10	5	4	15	18	17	14	28	16	19
	AD-1395805.1	8	16	6	6	9	27	24	20	15	25

表 11. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	劑量 (nM)	100	20	4	0.8	0.16	0.032	0.0064	0.00128	0.000256	5.12E-05
平均剩餘訊息之百分比	AD-1395807.1	40.3	36.9	38.3	29.8	43.8	53.9	67.0	75.2	82.8	94.4
	AD-1395811.1	45.7	42.5	39.9	47.9	64.4	64.7	80.8	99.3	114.2	98.0
	AD-1297663.2	45.6	37.8	36.3	44.2	48.4	57.6	60.0	73.9	92.3	85.7
	AD-1136008.2	46.4	50.6	39.3	42.2	49.6	69.4	86.4	94.2	120.7	102.0
	AD-1395816.1	49.1	56.9	54.4	52.0	47.0	60.6	79.4	115.4	96.7	97.6
	AD-1136061.2	46.9	52.1	48.3	49.4	45.5	66.8	77.0	103.3	129.1	99.5
	AD-1135987.2	43.4	35.6	34.5	38.2	35.6	52.6	67.4	84.2	88.2	89.4
	PBS 平均	100.3									
Stdev	AD-1395807.1	12	7	7	5	8	14	10	11	11	13
	AD-1395811.1	9	9	9	7	9	3	11	21	13	20
	AD-1297663.2	5	12	10	12	4	7	8	18	26	19

	劑量 (nM)	100	20	4	0.8	0.16	0.032	0.0064	0.00128	0.000256	5.12E-05
平均剩餘訊息之百分比	AD-1395807.1	40.3	36.9	38.3	29.8	43.8	53.9	67.0	75.2	82.8	94.4
	AD-1136008.2	2	12	9	9	7	9	18	24	27	22
	AD-1395816.1	6	1	7	7	5	11	6	29	17	30
	AD-1136061.2	4	7	10	6	8	6	24	18	28	13
	AD-1135987.2	4	8	8	6	6	14	23	12	8	23

表 12. 黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑在原代人肝細胞中的體外單劑量篩查

	劑量 (nM)	100	20	4	0.8	0.16	0.032	0.0064	0.00128	0.000256
平均剩餘訊息之百分比	AD-1395823.1	37.7	47.3	42.1	44.0	48.8	64.9	74.3	93.8	89.7
	AD-1136166.3	47.2	50.7	42.3	49.4	64.4	77.1	86.3	98.9	102.1
	AD-1136169.3	48.0	49.2	38.7	45.8	61.7	67.0	64.8	81.2	111.5
	PBS 平均	100.5								
Stdev	AD-1395823.1	11	9	13	10	21	12	11	30	15
	AD-1136166.3	15	14	14	12	12	11	8	23	14
	AD-1136169.3	23	5	13	8	9	18	9	5	28

表 13. 自原代人肝細胞中的體外單劑量篩查測定的所選擇之黃嘌呤脫氫酶 dsRNA 劑的 IC_{50}

雙螺旋 ID	IC50 (nM)
AD-1395794.1	0.005
AD-1136038.3	0.057
AD-1395797.1	17.28
AD-1135991.3	0.369
AD-1297597.2	0.338
AD-1395803.1	0.127
AD-1395805.1	0.345
AD-1395807.1	0.055
AD-1395811.1	0.614
AD-1297663.2	0.087
AD-1136008.2	0.311
AD-1395816.1	0.25
AD-1136061.2	0.4
AD-1135987.2	0.032
AD-1395823.1	0.184
AD-1136166.3	1.149
AD-1136169.3	0.435

實施例 4：在非人靈長動物中之體內篩查

【0606】對感興趣之從體外研究鑑定之雙螺旋進行體內評估。 特別地，在單次皮下注射 siRNA 之後，於食蟹獼猴中分析了靶向 XDH 的各種 GalNAc 接合之 siRNA 的藥效學活性。同時向第 1 至 12 組中之食蟹獼猴(3 隻雌性/組)給藥媒介物(1xPBS)或單次 10 mg/kg 劑量之 AD-1136091、AD-1395794、AD-1395805、AD-1136008、AD-1136038、AD-1395823、AD-1395816、AD-1136061、AD-1395811 或 AD-1136166，或給藥單次 5

mg/kg 劑量之 AD-1135991。向第 13 組以 10mg/kg 之劑量強飼口服給藥處於 0.5%羧甲基纖維素鈉之媒介物(用注射用無菌水製備)中的異噻唑醇。

【0607】 在第-15、21、43 和 64 天，從第 1、2、5、9 及 12 組收集肝臟樣本。在第-15、21 和 42 天，從第 3、4、6、7、8、10 及 11 組收集肝臟樣本。在第-15 和 15 天，從第 13 組收集肝臟樣本。分析全部樣本的 XDH 信使 RNA 量級(RT-qPCR)及 XDH 蛋白量級(Western blot)。

【0608】 對於 RT-qPCR 分析，將來自每一個體之相對於甘油-3-磷酸酯脫氫酶(GAPDH)的平均肝臟 XDH mRNA 量級標準化至其各自之投藥前樣本，以測定在每個具體時間點該 XDH mRNA 相對於投藥前之百分比(第 2 圖)。

【0609】 使用西方印漬術分析肝臟 XDH 蛋白量級。每一個體動物的相對於 β-肌動蛋白之肝臟 XDH 蛋白量級標準化至其各自之投藥前量級，以測定在每個具體時間點該 XDH 蛋白相對於投藥前之百分比(第 3 圖)。

【0610】 如第 2 圖及第 3 圖中所示，在投藥後第 21 天觀察到針對 XDH mRNA 之最大緘默化，並且於 AD-1136091 組中觀察到最大抑制，為 66%。於第 43 及 64 天觀察到部分恢復。觀察到針對肝臟 XDH 蛋白質緘默化的程度較大，在第 21 天或第 43 天觀察到最大抑制，取決於所測試之雙螺旋。對於以 AD-1136091 治療之動物，觀察到高達 91%的 XDH 肝臟蛋白量級之減低，且於投藥後第 64 天見到部分恢復。此等結果表明，使用示例性的靶向 XDH 之雙螺旋劑進行治療有效地減低體內 XDH 之 mRNA 量級及蛋白量級。

等效物

【0611】所屬技術領域具有通常知識者應知悉或能夠僅使用常規實驗來探明本文所揭示之具體態樣及方法的多種等效物。此類等效物擬涵蓋於下列申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與表 2 至 3 及 6 至 7 之任一者中之反義核苷酸序列之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項2】一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 15-45、121-162、226-292、306-338、379-402、428-458、495-521、873-907、1318-1344、1381-1407、1604-1643、1700-1723、1960-1991、1996-2029、2044-2067、2128-2174、2186-2208、2289-2345、2359-2419、2689-2722、2699-2721、2774-2797、2930-2958、2987-3064、3083-3158、3195-3221、3248-3293、3352-3405、3460-3520、3524-3571、3575-3644、3870-3963、4143-4176、4259-4315、4355-4379、4395-4467、4502-4562、4577-4648、4658-4752、4815-4854、5199-5277、5284-5310、5358-5446 或 5677-5713 的核苷酸序列之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項3】一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之正義股及反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 226-269、1318-1352、1953-1998、2351-2394、2679-2730、3867-3916 或 4510-4574 之核苷酸

序列中之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項4】一種用於抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之一正義股及一反義股，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 123-143、229-249、229-251、230-250、237-259、241-263、271-291、1320-1342、1321-1341、1965-1987、1971-1993、2130-2150、2682-2704、2689-2711、2690-2710、2699-2721、3880-3900 或 3883-3903 之核苷酸序列中之任一者相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項5】如請求項 1 至 4 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1395794.1、AD-1136038.3、AD-1395797.1、AD-1135991.3、AD-1297597.2、AD-1395803.1、AD-1395805.1、AD-1395807.1、AD-1395811.1、AD-1297663.2、AD-1136008.2、AD-1395816.1、AD-1136061.2、AD-1135987.2、AD-1395823.1、AD-1136166.3 及 AD-1136169。

【請求項6】如請求項 1 至 4 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1136091、AD-1395794、AD-1395805、AD-1136008、AD-1136038、AD-1395823、AD-1395816、AD-1136061、AD-1395811 及 AD-1136166。

【請求項7】如請求項 1 至 4 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 2699-2721 之核苷酸序列相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項8】如請求項 1 至 4 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與雙螺旋 AD-1136091 之反義股核苷酸序列相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

【請求項10】如請求項 1 至 9 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該正義股之實質上全部核苷酸包含修飾；該反義股之實質上全部核苷酸包含修飾；或者該正義股之實質上全部核苷酸以及該反義股之實質上全部核苷酸包含修飾。

【請求項11】如請求項 1 至 10 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該正義股之全部核苷酸包含修飾；該反義股之全部核苷酸包含修飾；或者該正義股之全部核苷酸以及該反義股之全部核苷酸包含修飾。

【請求項12】如請求項 9 至 11 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該經修飾之核苷酸的至少一者係選自由下列所組成之群組：脫氧核苷酸、3’-端脫氧胸苷(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-脫氧修飾之核苷酸、鎖定之核苷酸、未鎖定之核苷酸、構形限定之核苷酸、約束之乙基核苷酸、無鹼基之核苷酸、2’-胺基修飾之核苷酸、2’-O-烯丙基修飾之核苷酸、2’-C-烷基修飾之核苷酸、2’-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2’-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之

核苷酸、四氫呋喃修飾之核苷酸、1,5-失水己糖醇修飾之核苷酸、環己基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基團之核苷酸、包含甲基膦酸酯基團之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、包含 5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、包含 2'-磷酸酯之核苷酸、熱去安定化之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、及 2-O-(N-甲基丙烯醯胺) 修飾之核苷酸；及其組合。

【請求項13】 如請求項 9 至 12 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該經修飾之核苷酸的至少者係選自由下列所組成之群組：LNA、HNA、CeNA、2′-甲氧基乙基、2′-O-烷基、2′-O-烯丙基、2′-C-烷基、2′-氟、2′-脫氧、2'-羥基及二醇修飾之核苷酸(GNA)；及其組合。

【請求項14】 如請求項 9 至 12 中任一項所述之 dsRNA，其中，該經修飾之核苷酸中的至少一者係選自由下列所組成之群組：脫氧核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-脫氧修飾之核苷酸、包含 2'-磷酸酯之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、乙烯基-膦酸酯核苷酸及 2'-O-十六烷基核苷酸修飾；及其組合。

【請求項15】 如請求項 9 至 12 中任一項所述之 dsRNA，其中，該核苷酸之修飾的至少一者係熱去安定化核苷酸修飾。

【請求項16】 如請求項 15 之 dsRNA，其中，該熱去安定化核苷酸修飾係選自由下列所組成之群組：無鹼基之修飾；與雙螺旋中相反核苷酸之誤配；以及去安定化糖修飾、2'-脫氧修飾、非環狀核苷酸、未鎖定之核酸(UNA)、以及二醇修飾之核酸(GNA)。

【請求項17】 如請求項 1 至 16 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 19-30 個核苷酸對之長度。

【請求項18】如請求項 17 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 1925 個核苷酸對之長度。

【請求項19】如請求項 17 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 19-23 個核苷酸對之長度。

【請求項20】如請求項 17 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 23-27 個核苷酸對之長度。

【請求項21】如請求項 17 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 21-23 個核苷酸對之長度。

【請求項22】如請求項 1 至 21 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，每一股係獨立為不超過 30 個核苷酸之長度。

【請求項23】如請求項 1 至 22 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該正義股係 21 個核苷酸之長度，以及該反義股係 23 個核苷酸之長度。

【請求項24】如請求項 1 至 23 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股係至少 17 個核苷酸之長度。

【請求項25】如請求項 1 至 22 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股係 19-23 個核苷酸之長度。

【請求項26】如請求項 1 至 23 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股係 19-21 個核苷酸之長度。

【請求項27】如請求項 1 至 26 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸的 3'突出。

【請求項28】如請求項 1 至 26 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，至少一股包含一具有至少 2 個核苷酸的 3'突出。

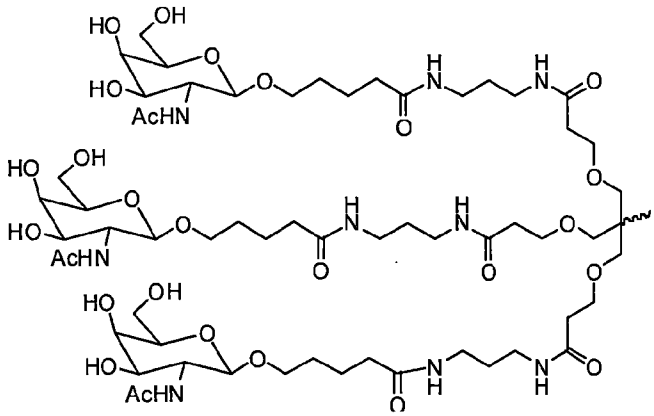
【請求項29】如請求項 1 至 28 中任一項所述之 dsRNA 劑，其復包含配位子。

【請求項30】如請求項 29 所述之 dsRNA 劑，其中，該配位子係接合至該 dsRNA 劑之正義股的 3’末端。

【請求項31】如請求項 29 或 30 所述之 dsRNA 劑，其中，該配位子係 N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)衍生物。

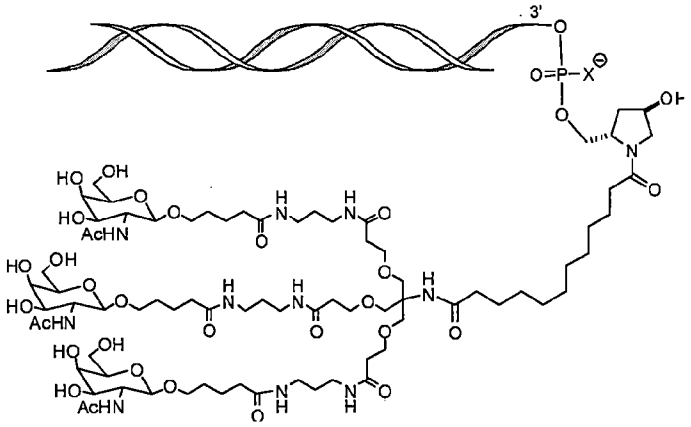
【請求項32】如請求項 29 至 31 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該配位子係透過單價、二價或三價分支鏈之鏈結基附接的一個或多個 GalNAc 衍生物。

【請求項33】如請求項 29 至 32 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該配位子係



。

【請求項34】如請求項 33 所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑係接合至如下述式中所示之配位子



以及，其中，X 係 O 或 S。

【請求項35】如請求項 34 所述之 dsRNA 劑，其中，X 係 O。

【請求項36】如請求項 1 至 35 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑復包含至少一個硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結。

【請求項37】如請求項 36 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股之 3’-端。

【請求項38】如請求項 37 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係反義股。

【請求項39】如請求項 37 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係正義股。

【請求項40】如請求項 36 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股之 5’-端。

【請求項41】如請求項 40 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係反義股。

【請求項42】如請求項 40 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係正義股。

【請求項43】如請求項 36 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股之 5’-端及 3’-端兩處。

【請求項44】如請求項 43 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係反義股。

【請求項45】如請求項 1 至 44 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，位於該雙鏈之反義股 5′末端第 1 位置處的鹼基對係 AU 鹼基對。

【請求項46】一種細胞，其含有如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑。

【請求項47】一種用於抑制編碼黃嘌呤脫氫酶(XDH)之基因之表現的醫藥組成物，係包含如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑。

【請求項48】如請求項 47 所述之醫藥組成物，其中，該 dsRNA 劑係處於非緩衝溶液中。

【請求項49】如請求項 48 所述之醫藥組成物，其中，該非緩衝溶液係鹽水或水。

【請求項50】如請求項 47 所述之醫藥組成物，其中，該 dsRNA 劑係處於緩衝溶液中。

【請求項51】如請求項 50 所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其組合。

【請求項52】如請求項 51 所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。

【請求項53】一種抑制黃嘌呤脫氫酶(XDH)基因在細胞中之表現的方法，該方法包括令該細胞與如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑接觸，或與如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物接觸，從而抑制 XDH 在細胞中之表現。

【請求項54】如請求項 53 所述之方法，其中，該細胞係位於受試者體內。

【請求項55】如請求項 54 所述之方法，其中，該受試者係人。

【請求項56】如請求項 55 所述之方法，其中，該受試者患有黃嘌呤脫氫酶(XDH)相關疾患。

【請求項57】如請求項 53 至 56 中任一項所述之方法，其中，令該細胞與該 dsRNA 劑接觸將黃嘌呤脫氫酶之表現抑制至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【請求項58】如請求項 53 至 57 中任一項所述之方法，其中，抑制黃嘌呤脫氫酶之表現將該受試者血清中之黃嘌呤脫氫酶蛋白質量級降低至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【請求項59】一種治療患有將會受益於黃嘌呤脫氫酶(XDH)表現減低之疾患的受試者的方法，該方法包括對該受試者給藥治療有效量的如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物，從而治療患有將會受益於 XDH 表現減低之疾患的受試者。

【請求項60】一種預防患有將會受益於黃嘌呤脫氫酶(XDH)表現減低之疾患的受試者之至少一種症候的方法，該方法包括對該受試者給藥預防有效量的如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物，從而預防患有將會受益於 XDH 表現減低之疾患的受試者之至少一種症候。

【請求項61】如請求項 59 或 60 所述之方法，其中，將該 dsRNA 劑給藥至該受試者降低血清尿酸。

【請求項62】如請求項 59 或 60 所述之方法，其中，該疾患係 XDH 相關疾患。

【請求項63】如請求項 62 所述之方法，其中，該 XDH 相關疾病係高尿酸血症。

【請求項64】如請求項 62 所述之方法，其中，該 XDH 相關疾病係痛風。

【請求項65】如請求項 59 至 64 中任一項所述之方法，其中，該受試者係人。

【請求項66】如請求項 59 至 65 中任一項所述之方法，其中，該 dsRNA 劑係以約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 之劑量或約 5 mg 至 1000 mg 之固定劑量給藥至該受試者。

【請求項67】如請求項 59 至 66 中任一項所述之方法，其中，該 dsRNA 劑係經皮下給藥至該受試者。

【請求項68】如請求項 59 至 67 中任一項所述之方法，復包括將用於治療 XDH 相關疾患之劑給藥至該受試者。

【請求項69】如請求項 59 至 68 中任一項所述之方法，復包括測定來自該受試者之樣本中 XDH 的量級。

【請求項70】如請求項 69 所述之方法，其中，該受試者樣本中 XDH 的量級係血液或血清樣本中黃嘌呤脫氫酶蛋白質量級。

【請求項71】一種套組，其包含如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項72】一種小瓶，其包含如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項73】一種注射器，其包含如請求項 1 至 45 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 47 至 52 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項74】一種 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)，其包含選自由下列所組成之群組的反義股：

(a) 反義股，其包含與表 2 至 3 及表 6 至 7 中任一者中之任一反義核苷酸序列相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸；

(b) 反義股，其包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1395794.1、AD-1136038.3、AD-1395797.1、AD-1135991.3、AD-1297597.2、AD-1395803.1、AD-1395805.1、AD-1395807.1、AD-1395811.1、AD-1297663.2、AD-1136008.2、AD-1395816.1、AD-1136061.2、AD-1135987.2、AD-1395823.1、AD-1136166.3 及 AD-1136169；以及

(c) 反義股，其包含與選自由下列所組成之群組之雙螺旋的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸：AD-1136091、AD-1395794、AD-1395805、AD-1136008、AD-1136038、AD-1395823、AD-1395816、AD-1136061、AD-1395811 及 AD-1136166。

【发明附图】

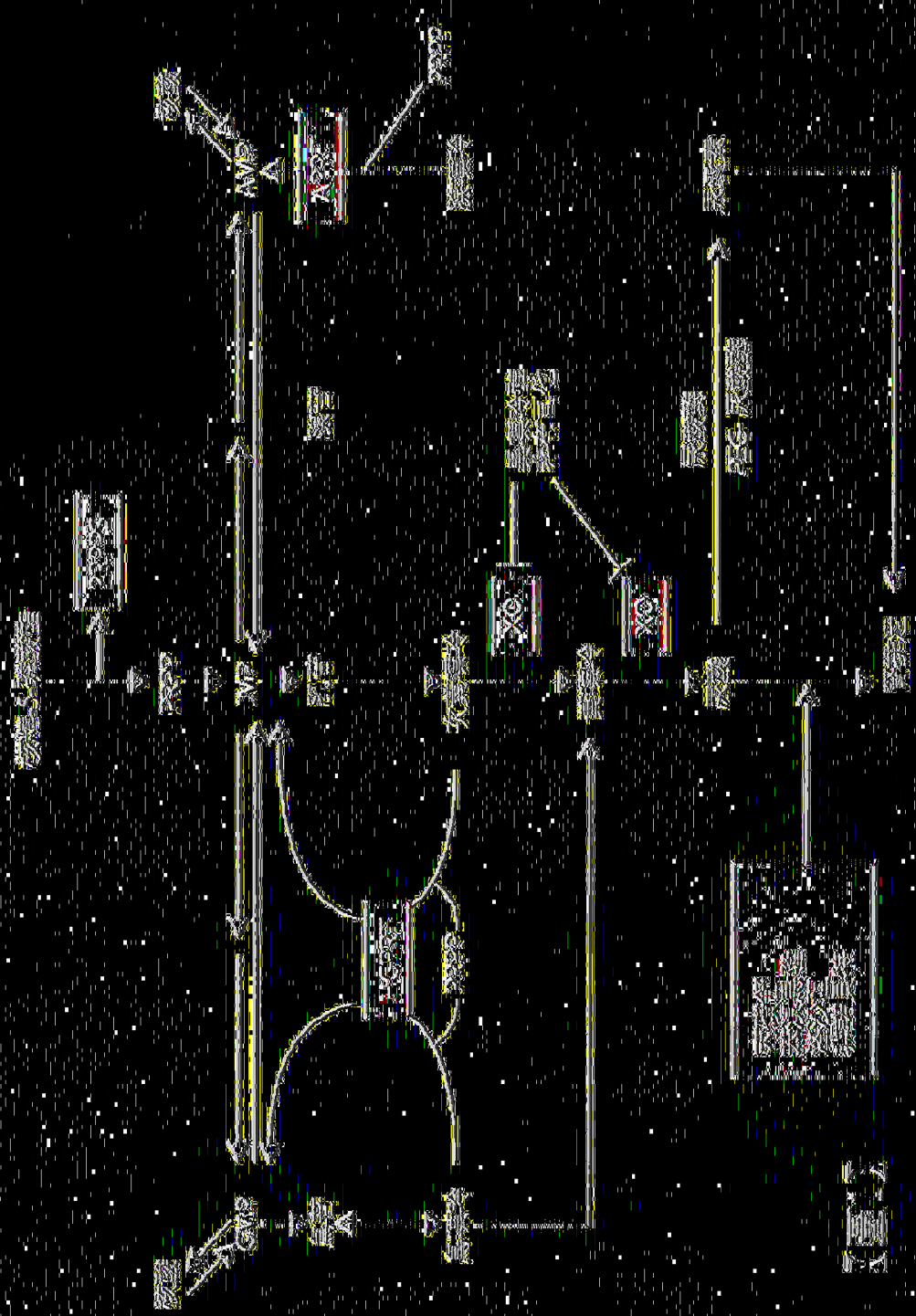


FIG. 1

S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38
S39
S40
S41