



(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 202020153 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108126094

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl. : **C12N15/113 (2010.01)**

(30)優先權：2018/07/27 美國 62/711,215

2019/06/28 美國 62/868,003

(71)申請人：美商薩羅塔治療公司 (美國) SAREPTA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：斯尼爾 佛德瑞克 喬瑟夫 SCHNELL, FREDERICK JOSEPH (US)；賽門勒 雅娜 SOMMELET, ANAT (US)

(74)代理人：陳長文

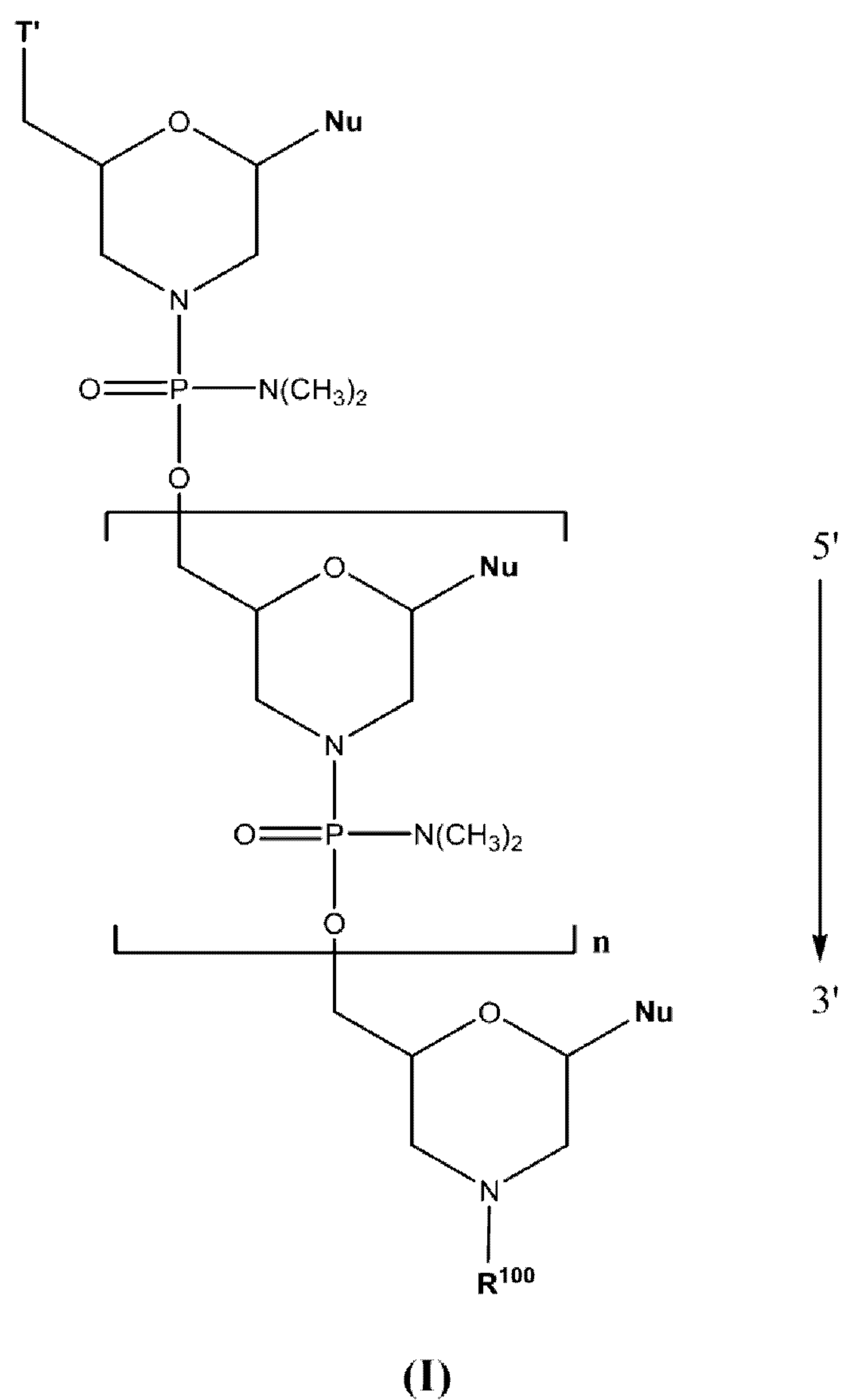
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 237 頁

(54)名稱

用於肌肉萎縮症之外顯子跳躍寡聚物

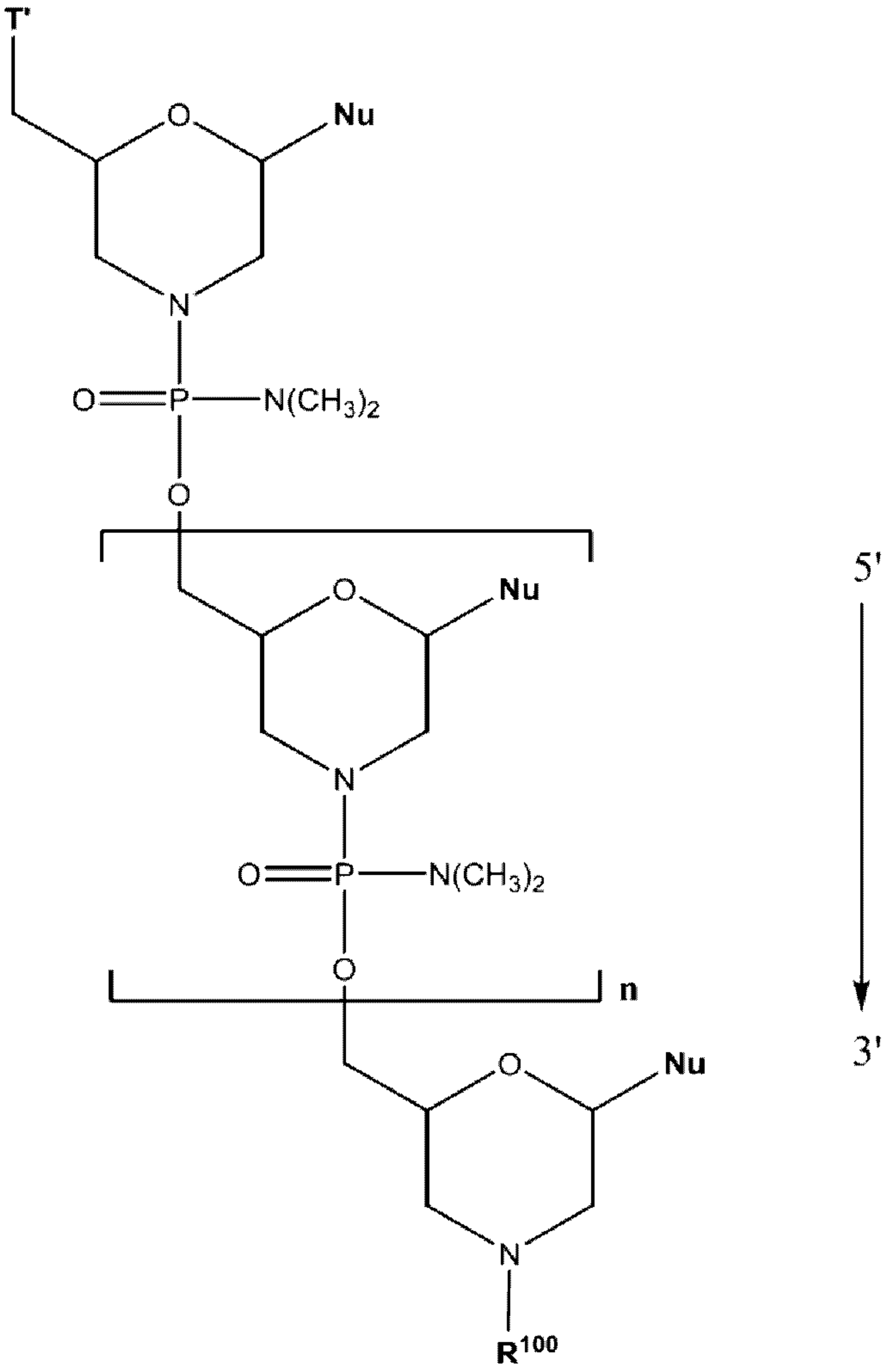
(57)摘要

本發明係描述一種反義寡聚物，其與人類肌肉萎縮蛋白基因中的選定標靶位置互補，以誘導外顯子 2 跳躍。在各態樣中，該反義寡聚物係描述如式(I)：



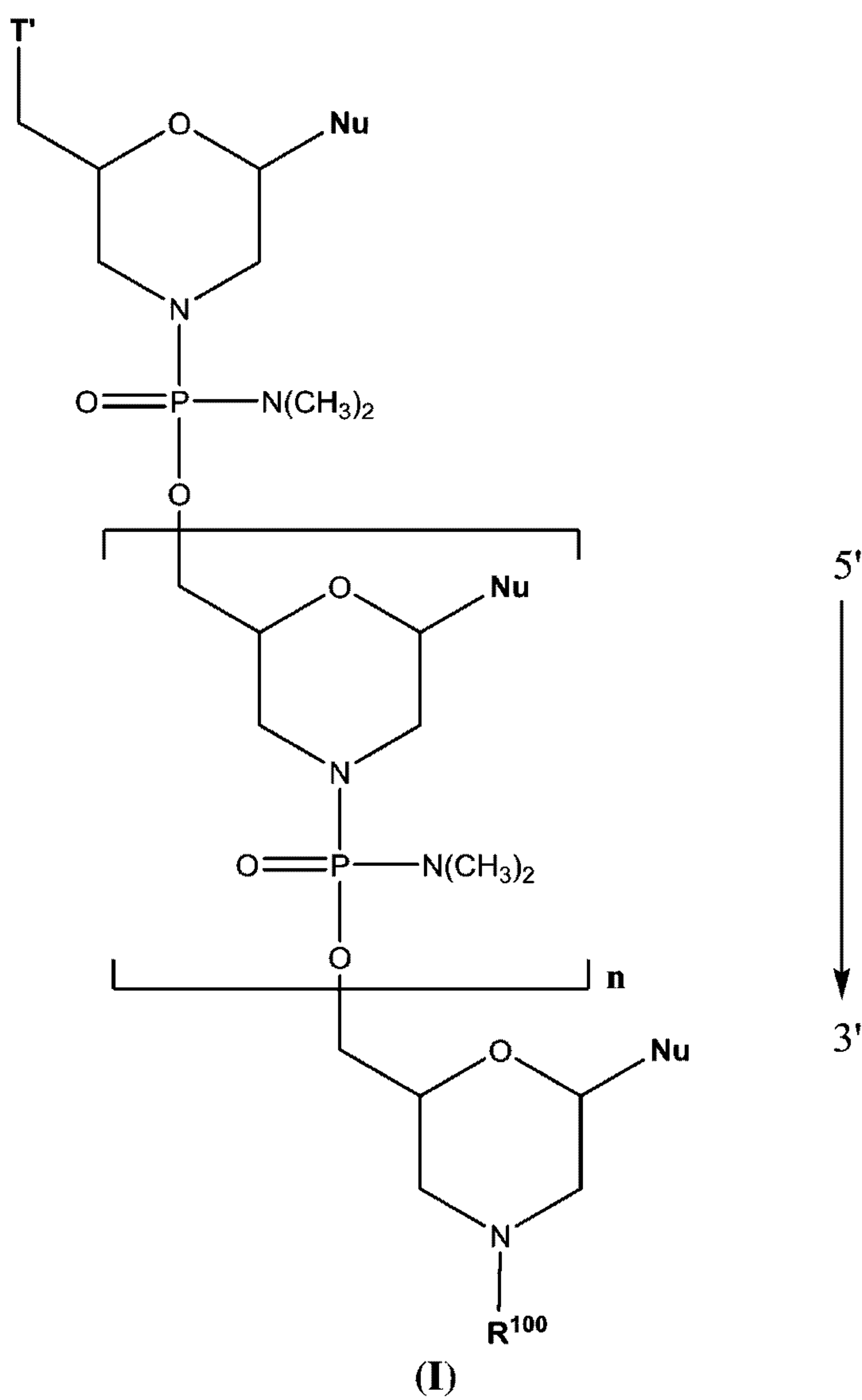
或其醫藥上可接受之鹽類，其中 **T**、**Nu**、**n** 與 **R¹⁰⁰** 如本文所定義。

Antisense oligomers complementary to a selected target site in the human dystrophin gene to induce exon 2 skipping are described. In various aspects, antisense oligomers are described according to Formula (I):



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein T , Nu , n , and R^{100} are defined herein.
特徵化學式：



202020153

【發明摘要】

【中文發明名稱】

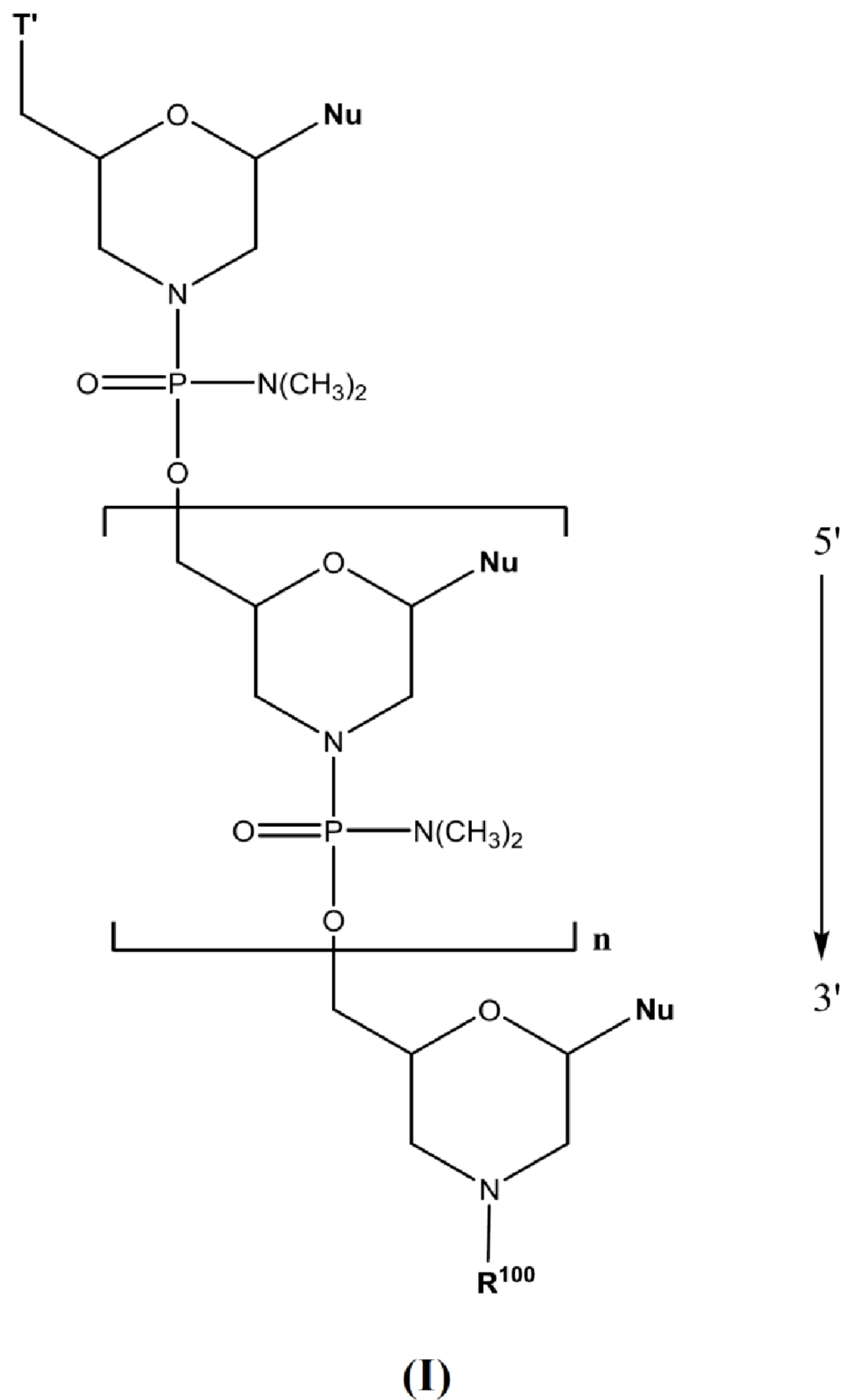
用於肌肉萎縮症之外顯子跳躍寡聚物

【英文發明名稱】

EXON SKIPPING OLIGOMERS FOR MUSCULAR DYSTROPHY

【中文】

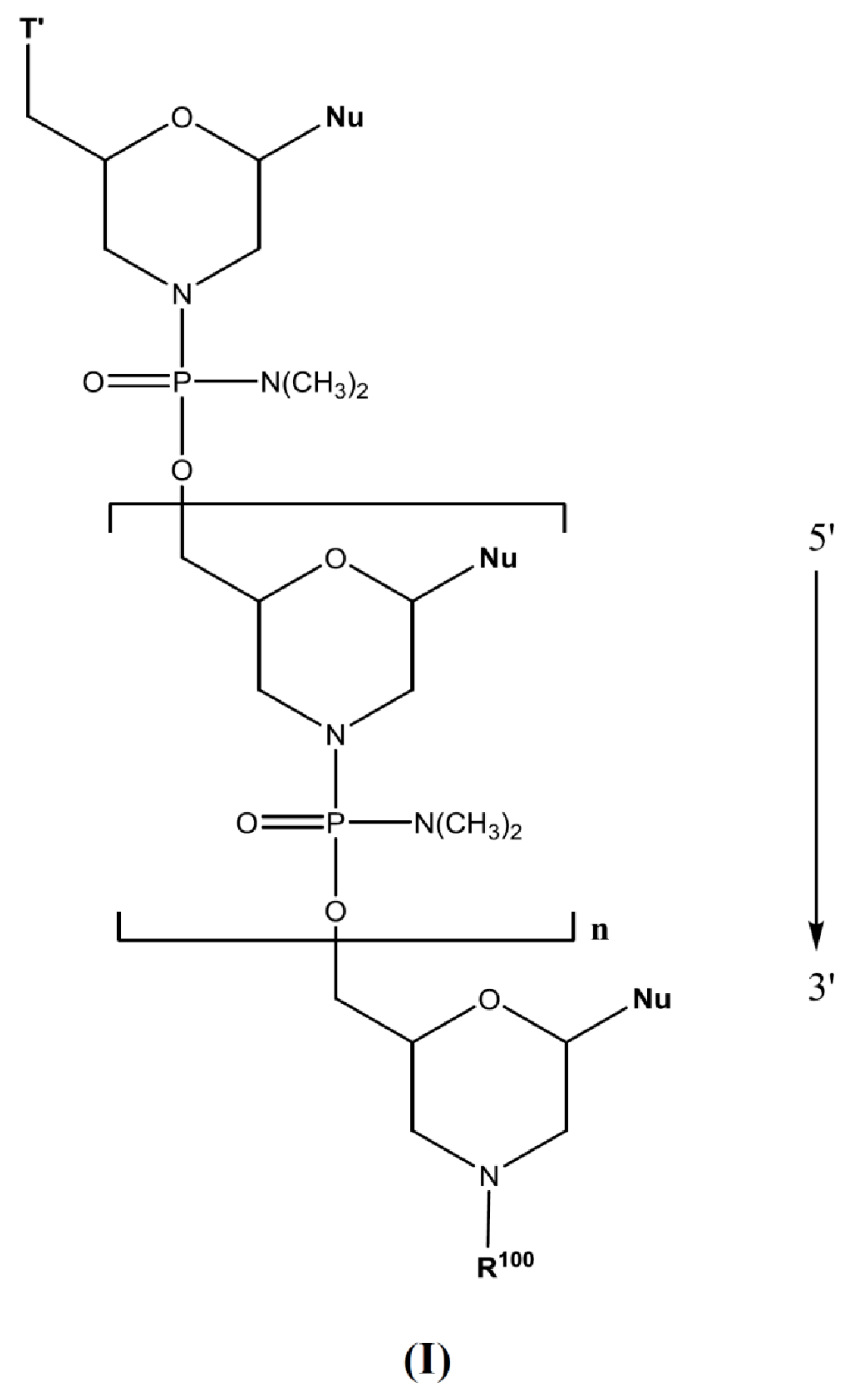
本發明係描述一種反義寡聚物，其與人類肌肉萎縮蛋白基因中的選定標靶位置互補，以誘導外顯子2跳躍。在各態樣中，該反義寡聚物係描述如式(I)：



或其醫藥上可接受之鹽類，其中**T**、**Nu**、**n**與**R¹⁰⁰**如本文所定義。

【英文】

Antisense oligomers complementary to a selected target site in the human dystrophin gene to induce exon 2 skipping are described. In various aspects, antisense oligomers are described according to Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **T**, **Nu**, **n**, and **R¹⁰⁰** are defined herein.

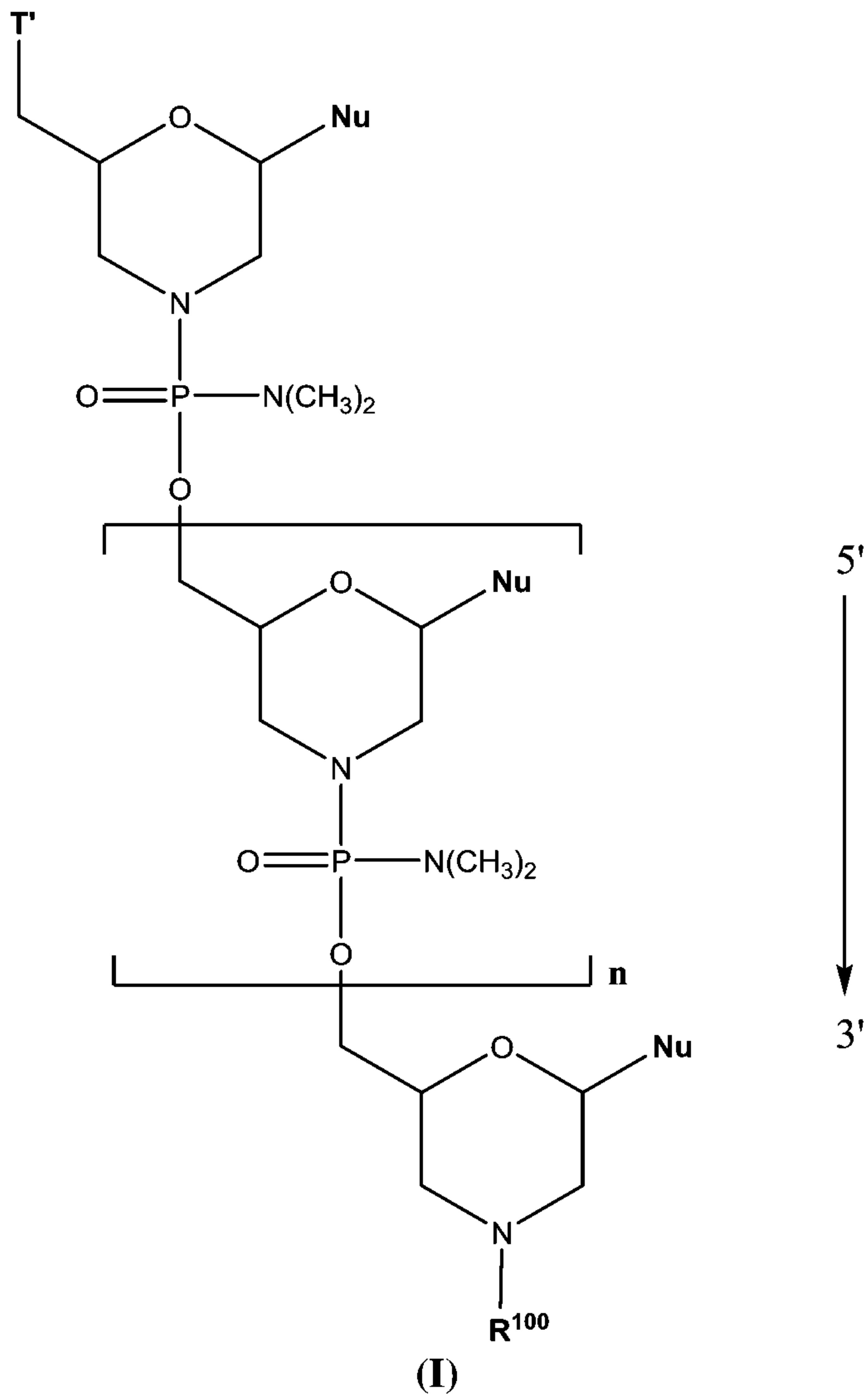
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於肌肉萎縮症之外顯子跳躍寡聚物

【英文發明名稱】

EXON SKIPPING OLIGOMERS FOR MUSCULAR DYSTROPHY

【技術領域】

【0001】 本發明係有關適於在人類肌肉萎縮蛋白基因中之外顯子2跳躍之新穎反義寡聚物及其醫藥組成物。本發明亦提供使用該等新穎反義寡聚物誘導外顯子2跳躍之方法、在具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變之個體中產生肌肉萎縮蛋白之方法，及治療具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變之個體之方法。

【先前技術】

【0002】 杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)係由蛋白質肌肉萎縮蛋白之表現缺陷所導致。編碼該蛋白質之基因含有79個外顯子，其展開大於2百萬個DNA核苷酸。任何外顯子之突變，其改變閱讀框架、重複一外顯子、引入一終止密碼子，或者特徵為移除一個完整的讀框外顯子或外顯子，或重複一或多個外顯子，具有中斷功能性肌肉萎縮蛋白產生，因而引起DMD之潛能。外顯子2是DMD中最常複製的外顯子。

【0003】 已發現肌肉萎縮症之較輕度形式貝克型肌肉萎縮症(BMD)，會產生一突變（通常為一或多個外顯子缺失），其導致沿著整個肌肉萎縮蛋白轉錄物產生正確閱讀框架，從而使得mRNA轉譯為蛋白質不會產生未成熟終止。若在加工突變型肌肉萎縮蛋白前驅mRNA中，上游與下游外顯子之接合維持該基因之正確閱讀框架，則結果為編碼具有短內部

缺失從而保留一些活性之蛋白質的mRNA，引起貝克型表型。

【0004】 目前需要一種適用於外顯子2跳躍的反義寡聚物和相對應的醫藥組成物，其可用於製造肌肉萎縮蛋白和治療DMD的治療方法。

【發明內容】

【0005】 本文係提供一種反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其包含8至50個嗎啉次單元之鹼基序列，並雜合至人類肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之一標靶區域，其為位於外顯子2、內含子1或內含子2內的區域。在一態樣中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍。在一態樣中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，含有16至32個嗎啉次單元。在另一態樣中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，含有19至25個嗎啉次單元。

【0006】 在某些實施例中，該反義寡聚物共軛至一或多個細胞穿透胜肽(本文稱之為"CPP")。在某些實施例中，一或多個CPP聯結至該反義寡聚物末端。在某些實施例中，至少一CPP聯結至該反義寡聚物之5'端。在某些實施例中，至少一CPP聯結至該反義寡聚物之3'端。在某些實施例中，第一CPP聯結至該反義寡聚物之5'端，以及第二CPP聯結至該反義寡聚物之3'端。

【0007】 在一些實施例中，CPP是富含精胺酸的胜肽。術語「富含精胺酸」是指具有至少2個，較佳2、3、4、5、6、7或8個精胺酸殘基的CPP，每一殘基任擇地被一或多個不帶電的疏水殘基隔開，並任擇地含有約6至14個胺基酸殘基。如下所述，CPP較佳在其羧基末端經由一聯結子與反義寡核苷酸的3'及/或5'末端連接，該聯結子亦可為一或多個胺基酸，

且較佳也在其胺基上可加蓋，該蓋可為取代基R^a，R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0008】 如下表所示，本文所用之CPP之非限制性實例包括-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 40)、-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 41)、-B-X-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 42)、-B-X-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 43)、-GLY-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 44)、-GLY-R₅-R^a (SEQ ID NO: 45)、-R₅-R^a (SEQ ID NO: 46)、-GLY-R₆-R^a (SEQ ID NO: 47)與-R₆-R^a (SEQ ID NO: 48)，其中R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基，以及其中R為精胺酸、X為6-胺基己酸、B為β-丙胺酸、F為苯丙胺酸、GLY（或G）為甘胺酸。CPP "R₅ (SEQ ID NO: 46)" 意指經由醯胺鍵（而非單一取代基，例如R⁵ (SEQ ID NO: 46)）連接在一起的五（5）個精胺酸殘基的胜肽。CPP "R₆ (SEQ ID NO: 48)"意指經由醯胺鍵（而非單一取代基，例如R⁶ (SEQ ID NO: 48)）連接在一起的六（6）個精胺酸殘基的胜肽。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0009】 例示性的CPP係提供於表1中(SEQ ID NO. 40-46)。

表1: 例示性細胞穿透胜肽		
名稱	序列	SEQ ID NO.
(RXR) ₄	RXRRXRRXRRXR	40
(RFF) ₃ R	RFFRFFRFFR	41
(RXR) ₄ XB	RXRRXRRXRRXRXB	42
(RFF) ₃ RXB	RFFRFFRFFRAXB	43
(RFF) ₃ RG	RFFRFFRFFRG	44
R ₅ G	RRRRRG	45
R ₅	RRRRR	46
R ₆ G	RRRRRRG	47
R ₆	RRRRRR	48
R為精胺酸；X為6-胺基己酸；B為β-丙胺酸；F為苯丙胺酸；G為甘胺酸。		

【0010】 CPP及其合成以及與寡聚物共軛的方法進一步係描述於美國申請公開號 US 2012/0289457 和國際專利申請公開號 WO

2004/097017、WO 2009/005793與WO 2012/150960，其揭示內容經由引用完整併入本文。

【0011】 在一些實施例中，反義寡核苷酸包含取代基“Z”，其定義為CPP和聯結子的組合。聯結子將CPP的羧基末端連接到寡核苷酸的3'端及/或5'端。在各種實施例中，反義寡核苷酸可僅包含與寡聚物的3'末端連接的一個CPP。在其他實施例中，反義寡核苷酸可僅包含與寡聚物的5'末端連接的一個CPP。

【0012】 Z之聯結子可包含如1、2、3、4或5個胺基酸。

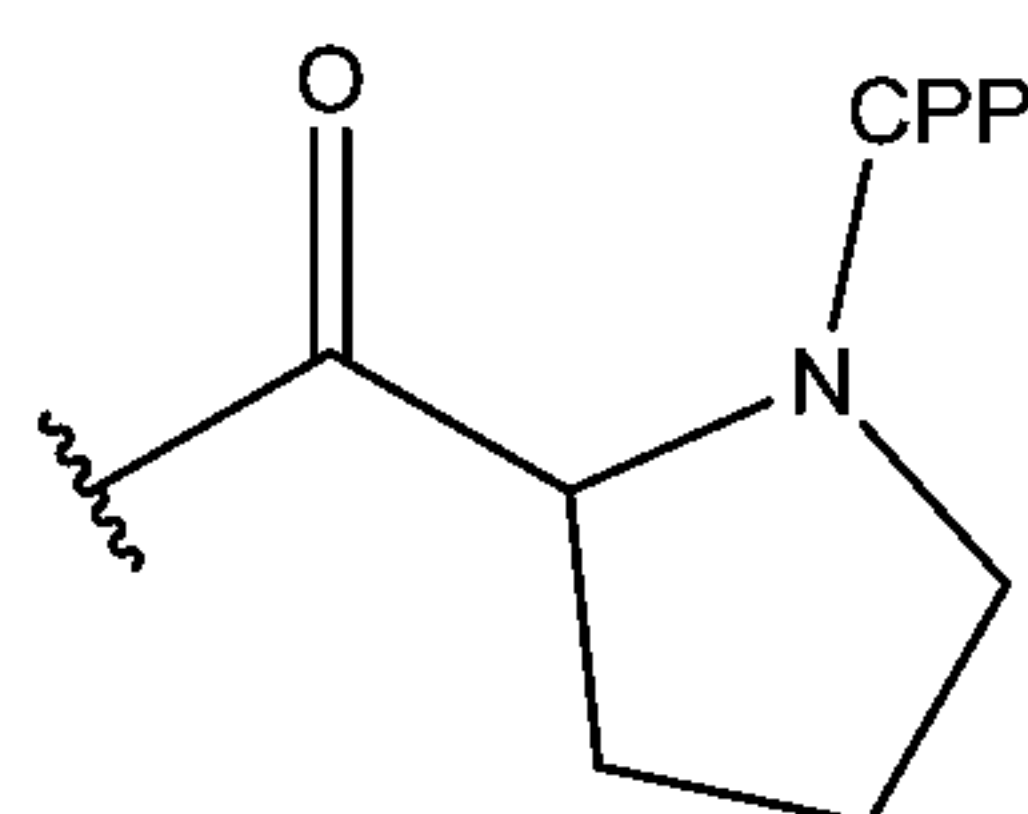
【0013】 在特定實施例中，Z選自於：

-C(O)(CH₂)₅NH-CPP；

-C(O)(CH₂)₂NH-CPP；

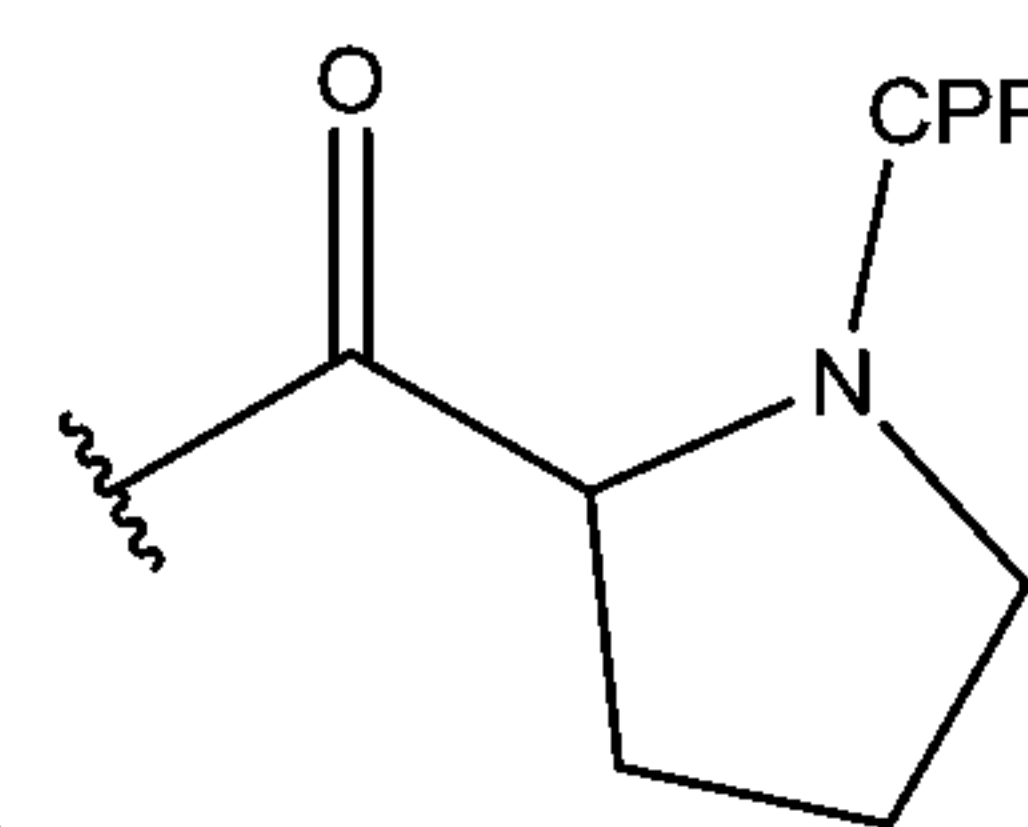
-C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-CPP；

-C(O)CH₂NH-CPP；以及下式：



其中該CPP係於CPP羧基末端，經由一醯胺鍵與該聯結子部分連結。

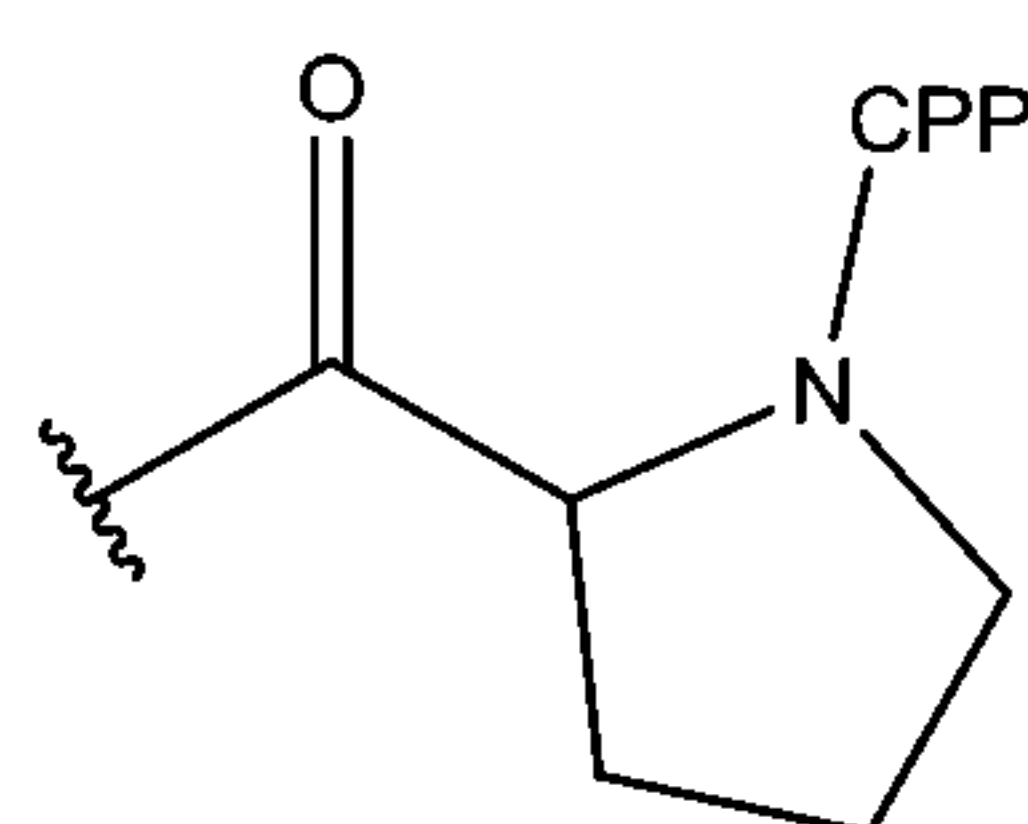
【0014】 在各種實施例中，CPP為富含精胺酸的胜肽，如本文所述並示於表1。在各種實施例中，富含精胺酸的CPP為-R₅-R^a (即，5個精胺酸殘基；SEQ ID NO. 46)，其中R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在一些實施例中，R^a為乙醯基。在各實施例中，CPP為SEQ ID NO. 46，以及該聯結子選自於由-C(O)(CH₂)₅NH-、-C(O)(CH₂)₂NH-、



-C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-、-C(O)CH₂NH- 與 組成之群組。在一些實施例中，該聯結子包含1、2、3、4或5個胺基酸。

【0015】 在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 46，以及該聯結子為Gly。在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 45。

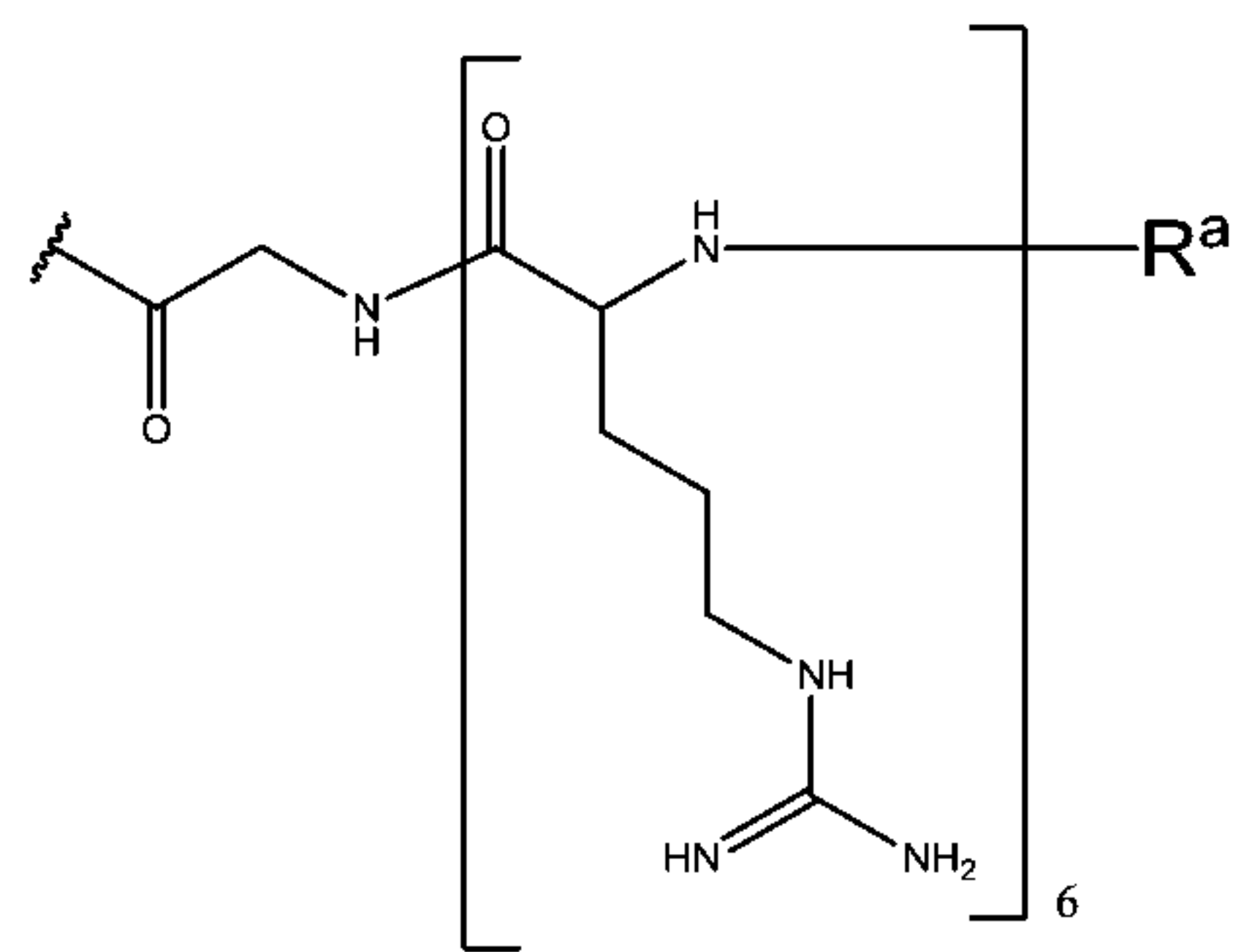
【0016】 在某些實施例中，該富含精胺酸之CPP為-R₆-R^a (即六個精胺酸殘基； SEQ ID NO. 48)，其中R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在某些實施例中，R^a為乙醯基。在各實施例中，該CPP選自於 SEQ ID NO. 40、41 或 48，以及該聯結子選自於由 -C(O)(CH₂)₅NH-、-C(O)(CH₂)₂NH-、-C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-



、-C(O)CH₂NH-，以及 組成之群組。在一些實施例中，該聯結子包含1、2、3、4或5個胺基酸。

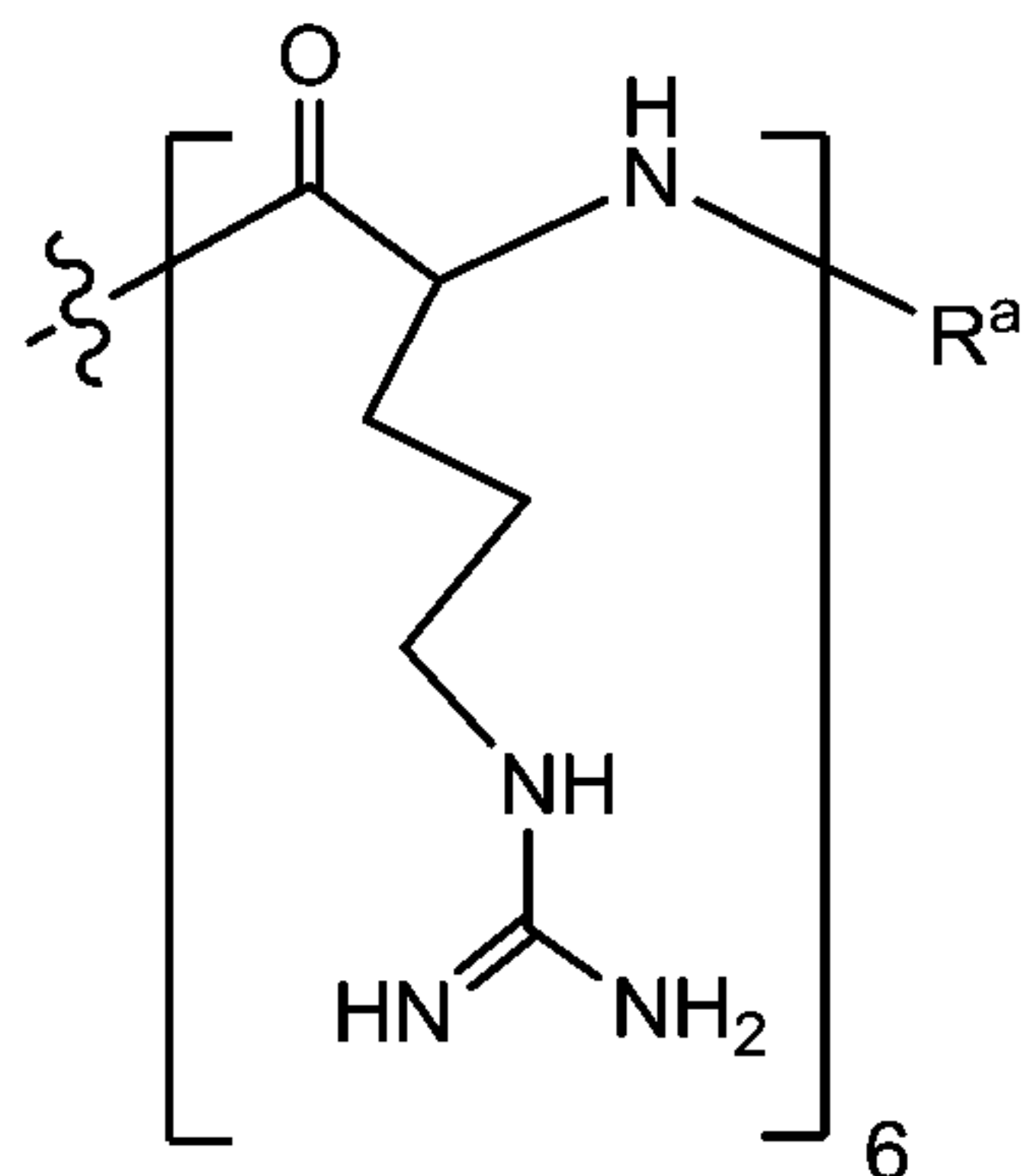
【0017】 在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 48，以及該聯結子為Gly。在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 47。

【0018】 在某些實施例中，Z為-C(O)CH₂NH-R₆-R^a ("R₆"揭示為SEQ ID NO: 48)，其共價性地鍵結至本發明之反義寡聚物(於寡聚物之5'及/或3'端)，其中R^a為H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基，以封住R₆ (SEQ ID NO: 48)之胺基端。在某些實施例中，R^a為乙醯基。在這些非限制性實例中，該CPP為-R₆-R^a (SEQ ID NO: 48)，且該聯結子為-C(O)CH₂NH- (即GLY)。Z = -C(O)CH₂NH-R₆-R^a ("R₆"揭示為SEQ ID NO: 48)之特定實例亦以如下結構做為例示：



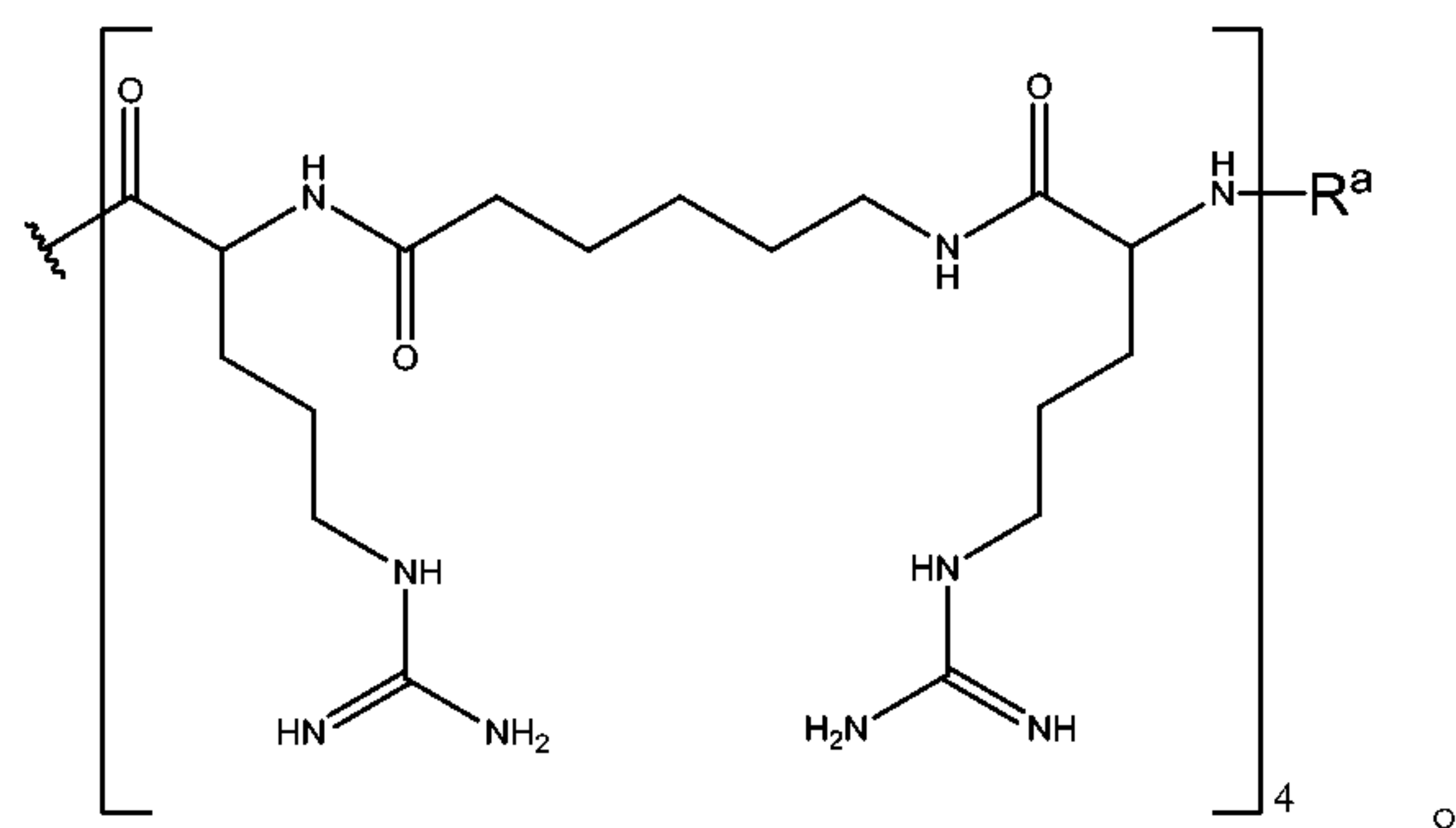
其中R^a為H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0019】 在各實施例中，CPP為-R₆-R^a (SEQ ID NO: 48)，亦以下式做為例示：



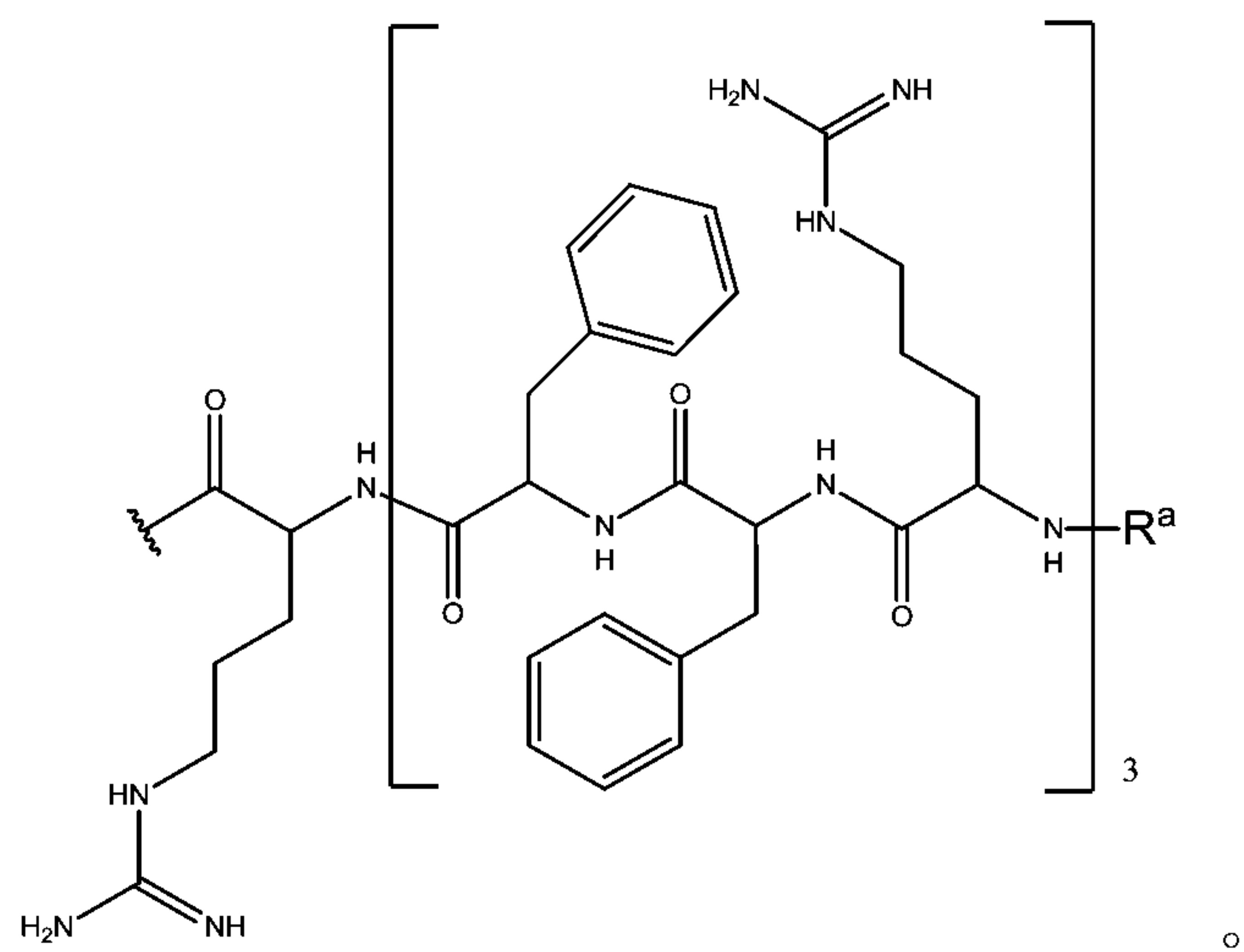
其中R^a為H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在某些實施例中，CPP為SEQ ID NO. 47。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0020】 在一些實施例中，CPP為-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 40)，亦以下式做為例示：



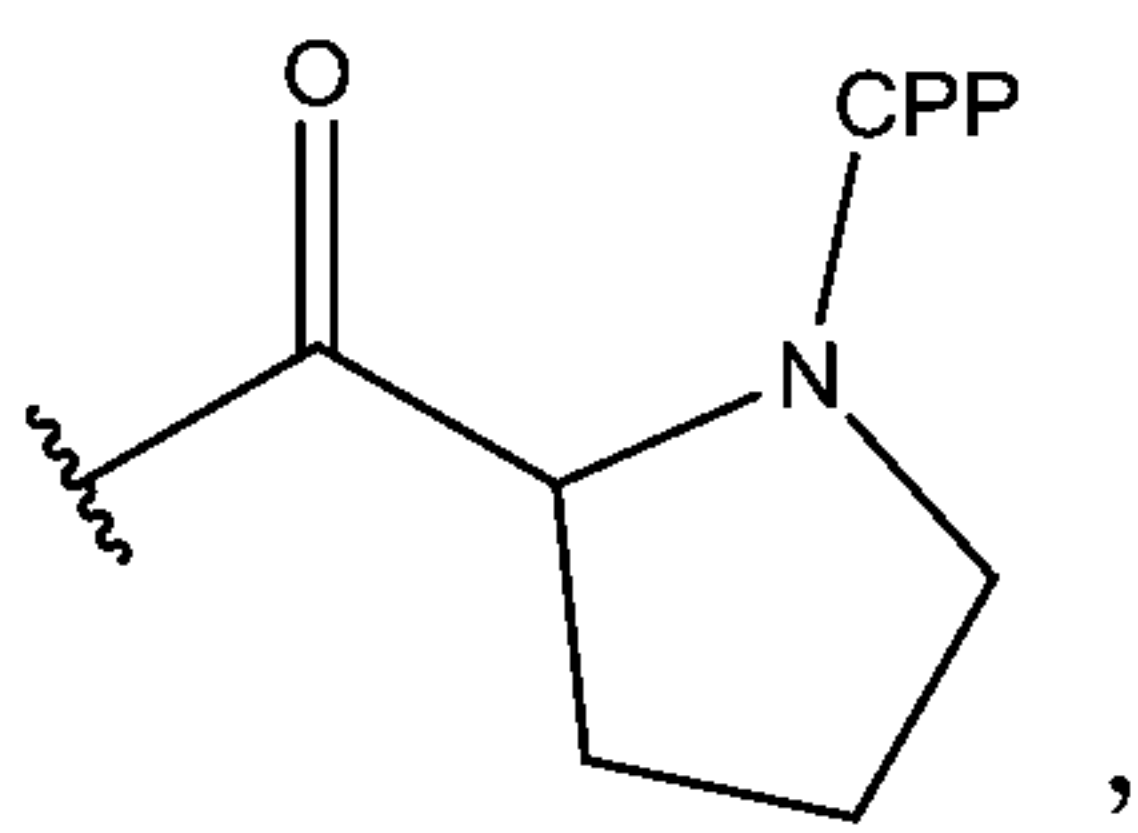
在各實施例中，該CPP為-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 41)，亦如下式

做為例示：

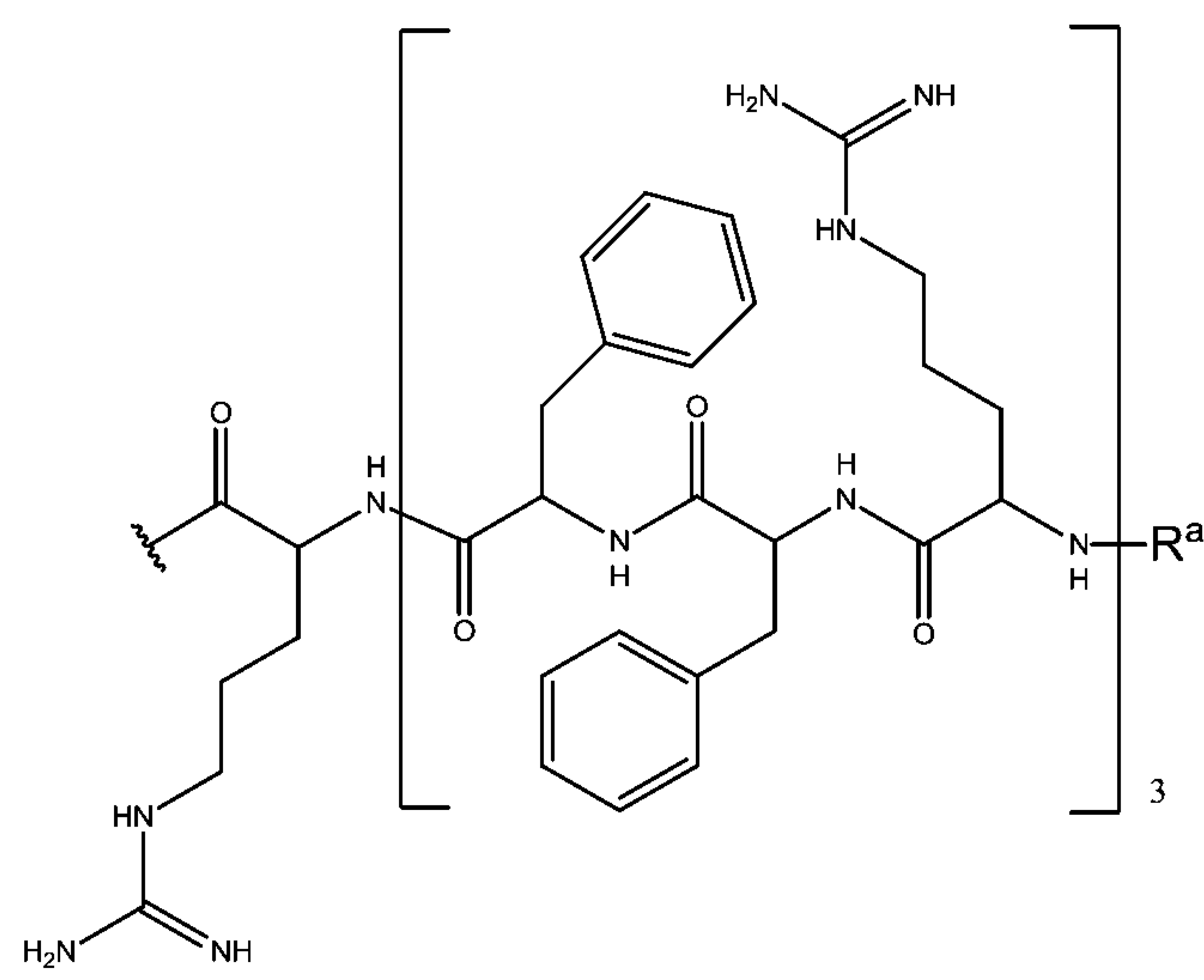


【0021】 在各實施例中，Z選自於：

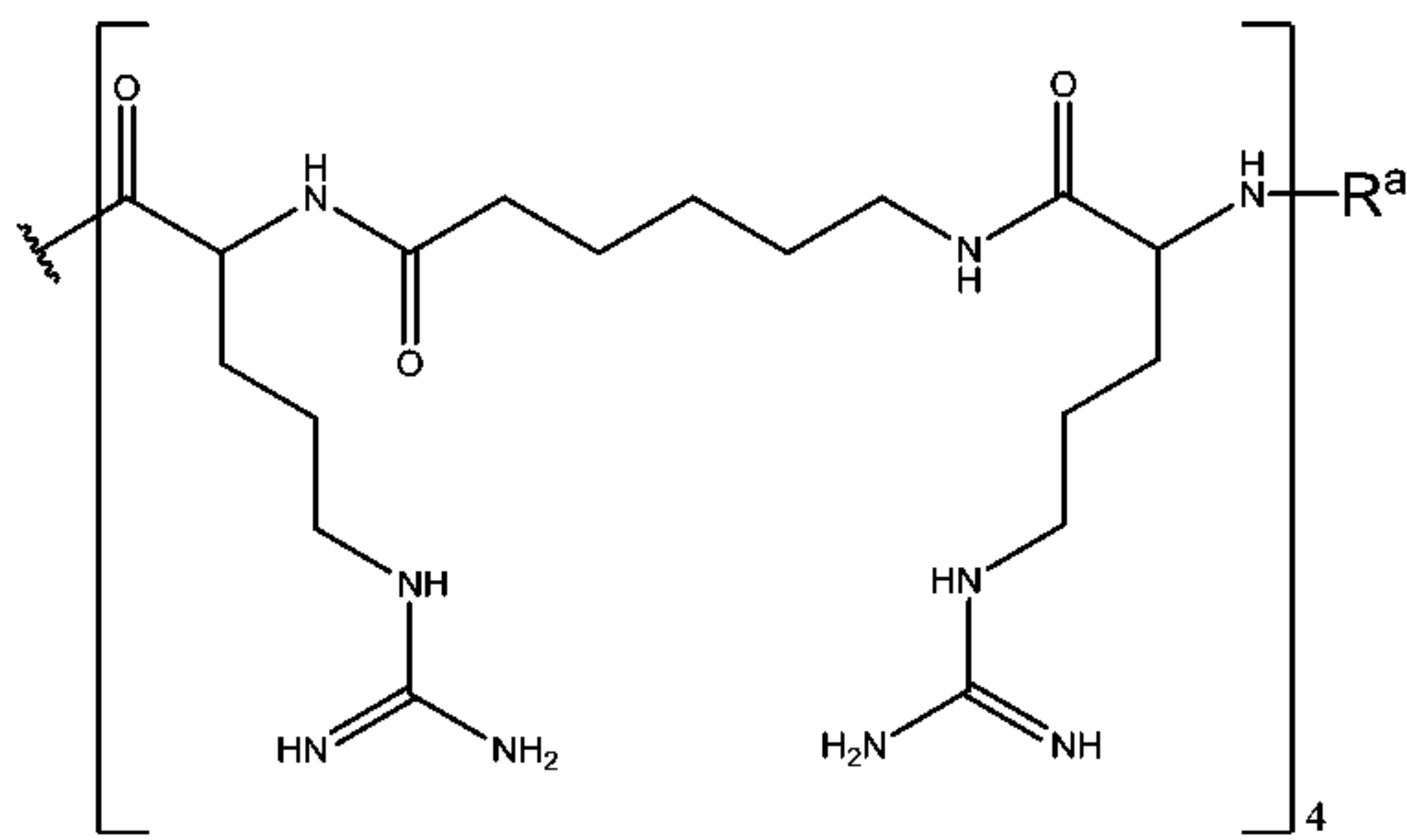
- C(O)(CH₂)₅NH-CPP；
- C(O)(CH₂)₂NH-CPP；
- C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-CPP；
- C(O)CH₂NH-CPP，以及下式：



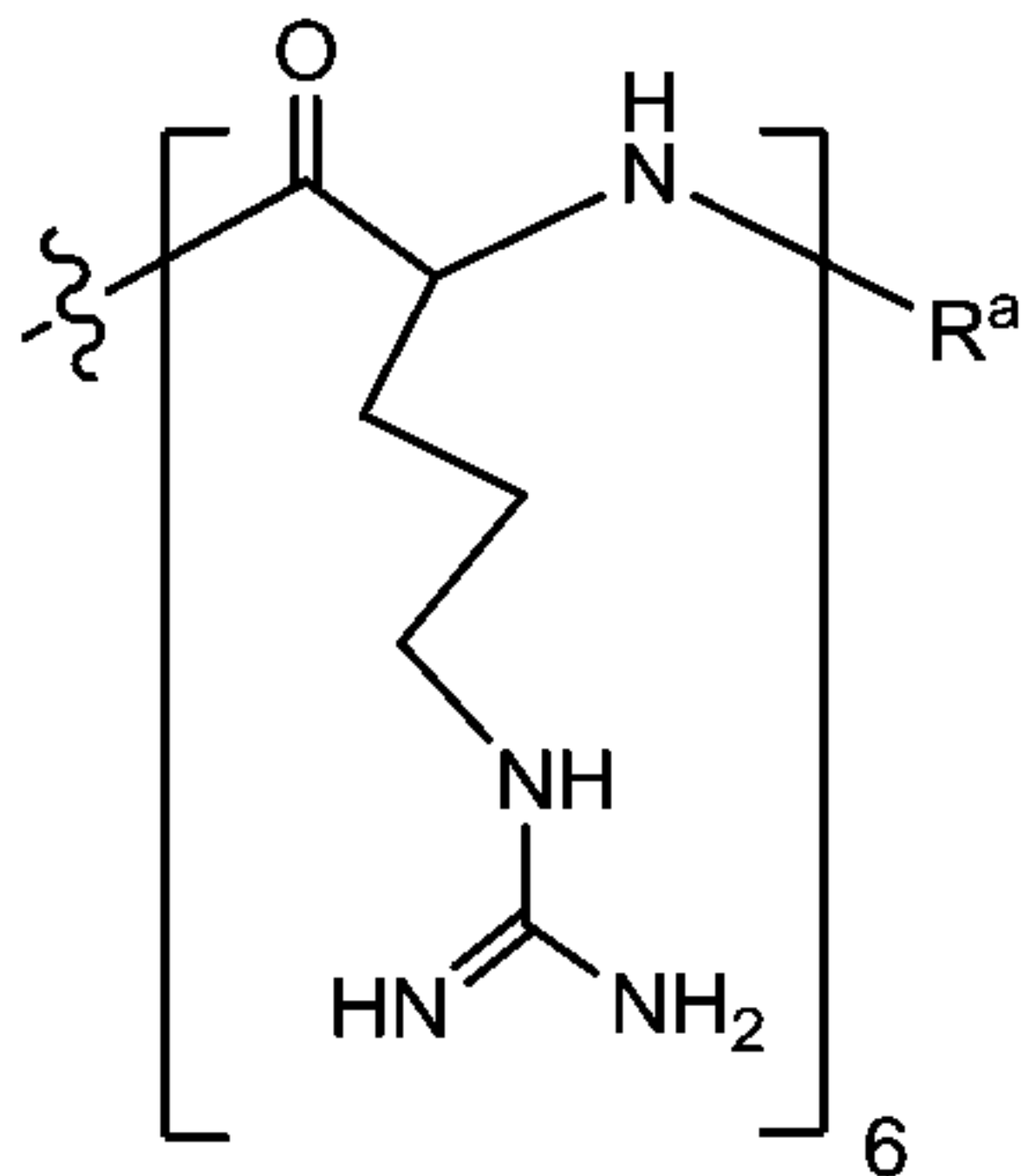
其中該CPP係於CPP羧基端經由醯胺鍵連結至該聯結子部分，以及其中該CPP選自於：



、(-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 41))、



、 $(-R^a)_4-R^a$ (SEQ ID NO: 40)、



，以及 $-R^a_6-R^a$ (SEQ ID NO: 48))。在一些實施例

中， R^a 為乙醯基。

【0022】 在一態樣中，本發明提供一種經修飾反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍，其中該經修飾之反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18

H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0023】 在某些實施例中，該經修飾反義寡聚物可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍，其中該經修飾之反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11

H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0024】 在某些實施例中，該經修飾反義寡聚物可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍，其中該經修飾之反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6

H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0025】 在某些實施例中，該經修飾反義寡聚物可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍，其中該經修飾之反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21

H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

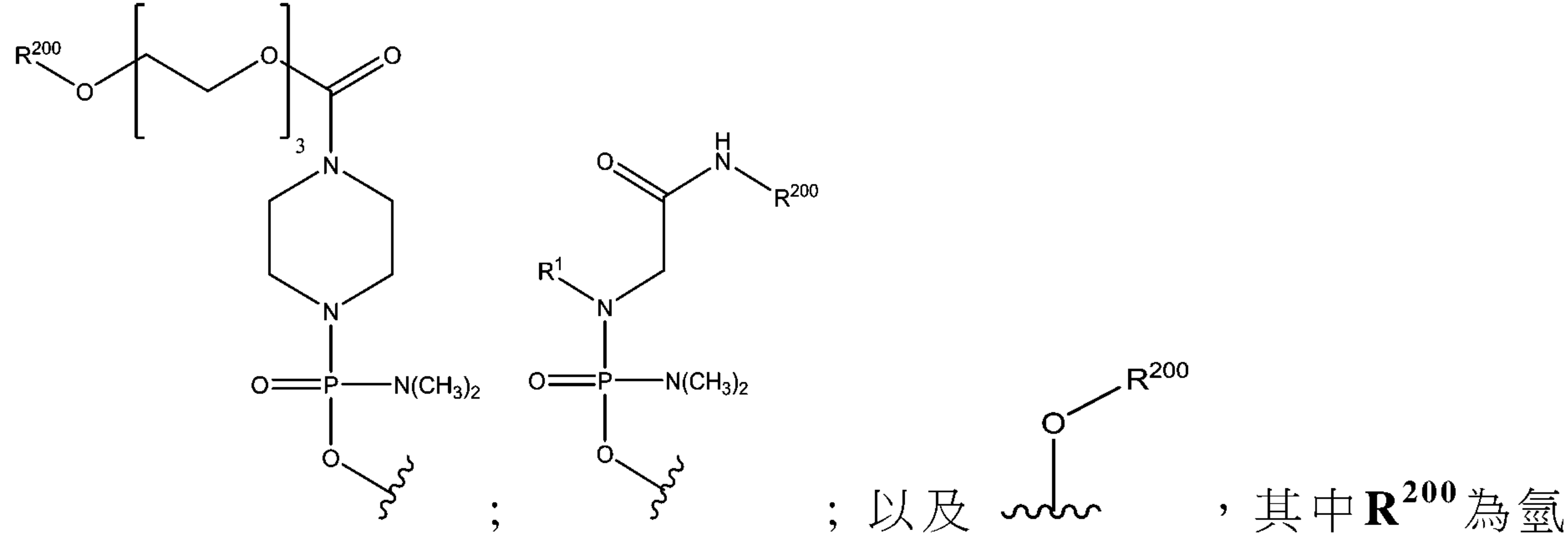
其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0026】 在一些實施例中，該鹼基序列對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，該鹼基序列對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，該鹼基序列對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0027】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，且該鹼基序列對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，且該鹼基序列對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ

ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，且該鹼基序列對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或 SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，且該鹼基序列對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，且該鹼基序列對應於SEQ ID NO. 27。

【0028】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或反義寡核苷酸共軛物含有一**T'**部分，聯結至該核酸類似物之5'端，其中該**T'**部分選自於：



或細胞穿透胜肽，且**R**¹為C₁-C₆烷基。在某些態樣中，**R**²⁰⁰為氫。

【0029】 在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物之核鹼基係聯結至嗎啉環結構，其中該嗎啉環結構係經由含磷的次單元間聯結，將一環結構中的嗎啉氮連接至一相鄰環結構之5'環外碳上。

【0030】 在一些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為胜肽核酸(PNA)，其中磷酸-糖聚核苷酸骨架被與核鹼基連接的彈性假(pseudo)-胜肽聚合物取代。

【0031】 在一些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為鎖核酸(LNA)，其中該鎖核酸結構為核苷酸類似物，可經化學修飾，其中該核糖部分具一額外的橋聯聯結2' 氧與4' 碳。

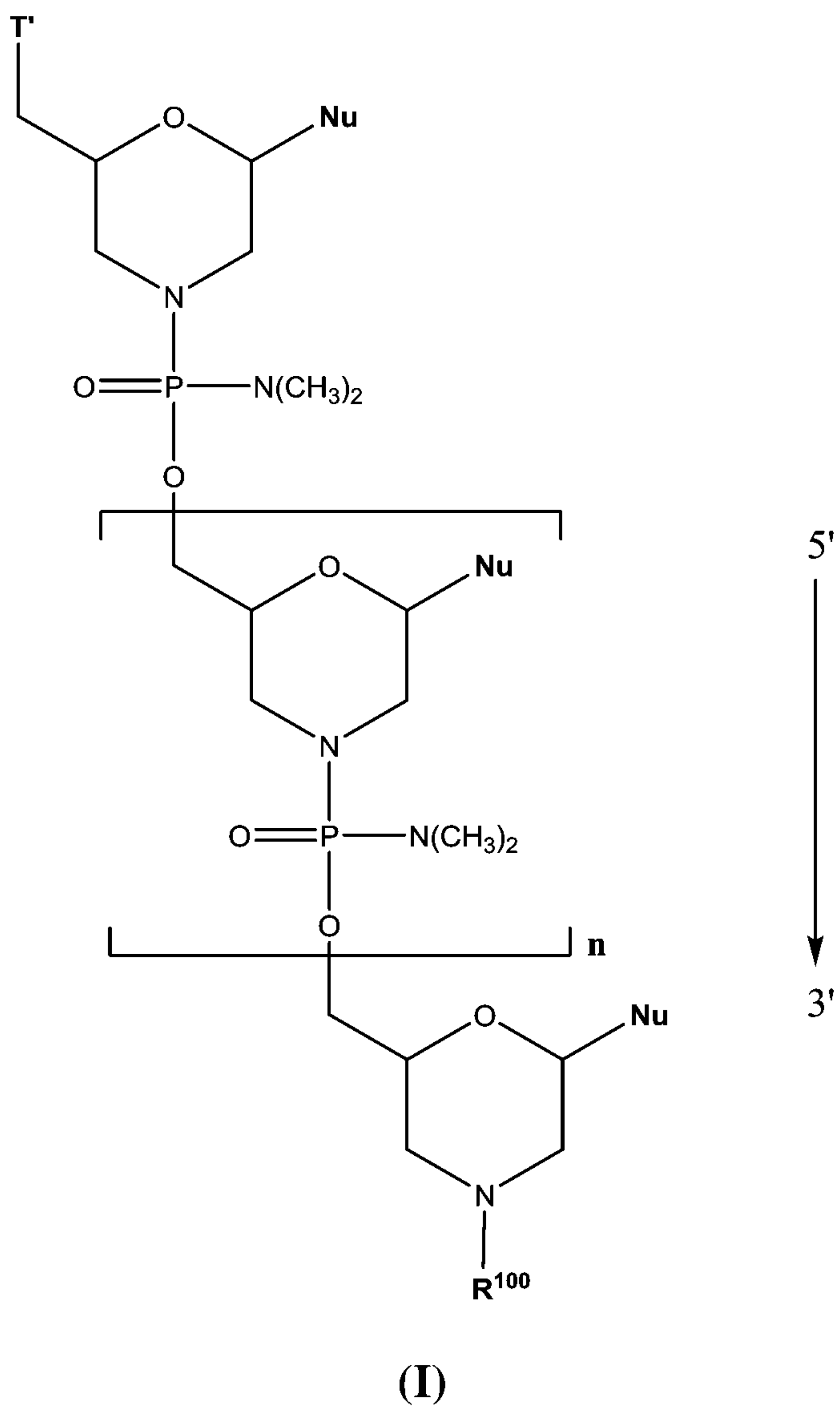
【0032】在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為橋聯核酸(BNA)，其中該糖構形受限制或藉由引入額外的橋聯結構至呋喃糖骨架而鎖住。在某些態樣中，該反義寡聚物鹼基為2'-O,4'-C-乙烯-橋聯核酸(ENA)。

【0033】在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物可含有未鎖定核酸(UNA)次單元。UNA與UNA寡聚物為一種RNA類似物，其中該次單元C2'-C3'鍵已經裂解。

【0034】在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物含有一或多個硫代磷酸酯(或S-寡聚物)，其中未橋聯氧之一者係經硫取代。在一些態樣中，該經修飾反義寡聚物含有一或多個2' O-甲基、2' O-MOE、MCE與2'-F，其中該核糖之2'-OH係分別經甲基、甲氧基乙基、2-(N-甲基胺基甲醯基)乙基或氟基取代。

【0035】在一些態樣中，該經修飾反義寡聚物為三環-DNA (tc-DNA)，其為一種受限的DNA類似物，其中每一核苷酸藉由引入環丙烷環而進行修飾，以限制骨架的構形彈性並最佳化扭轉角 γ 的骨架幾何形狀。

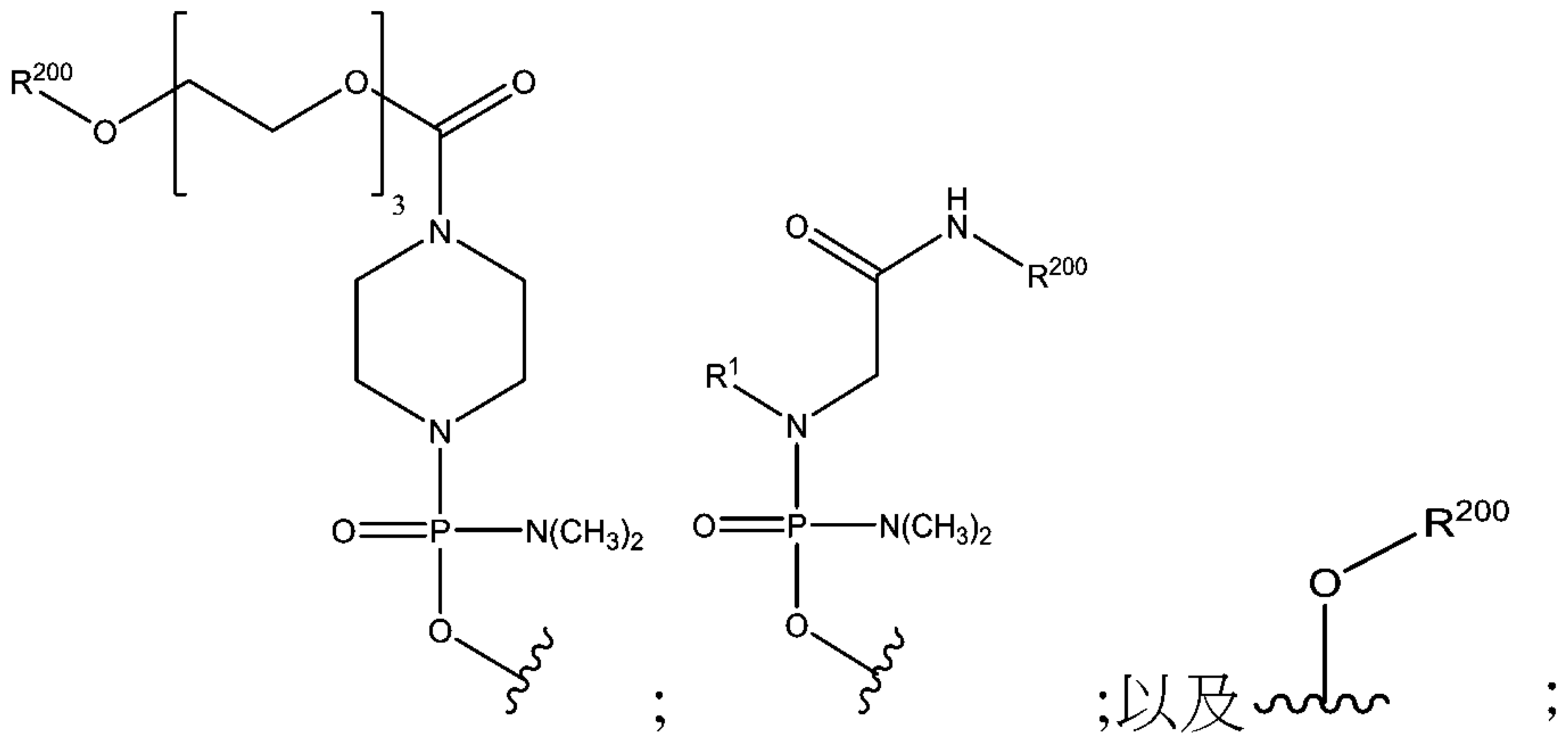
【0036】在各態樣中，本發明提供式(I)反義寡聚物：



或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

每一**Nu**為核鹼基，其共同形成一靶向序列；

T'為選自於以下之一部分：



R^{100} 與 R^{200} 每一者係獨立地為氫或細胞穿透胜肽，且 R^1 為C₁-C₆烷基；

自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0037】 在式(I)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0038】 在式(I)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0039】 在式(I)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至 3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6

H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

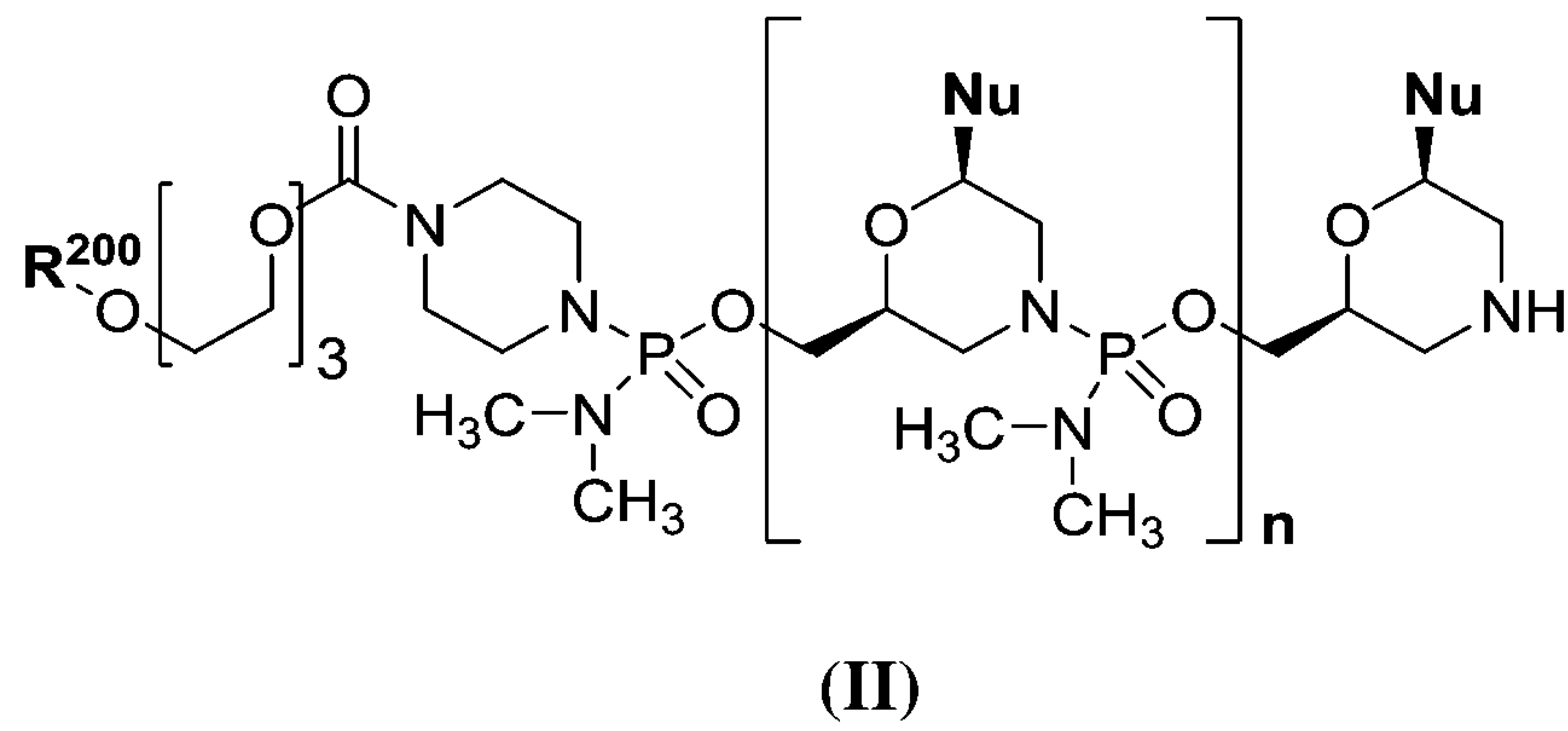
【0040】 在一些實施例中，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0041】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至(n+1)之每

一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0042】 在另一態樣中，本發明提供式(II)反義寡聚物：

[5'][3']



或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對

應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0043】 在式(II)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0044】 在式(II)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0045】 在式(II)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10

H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

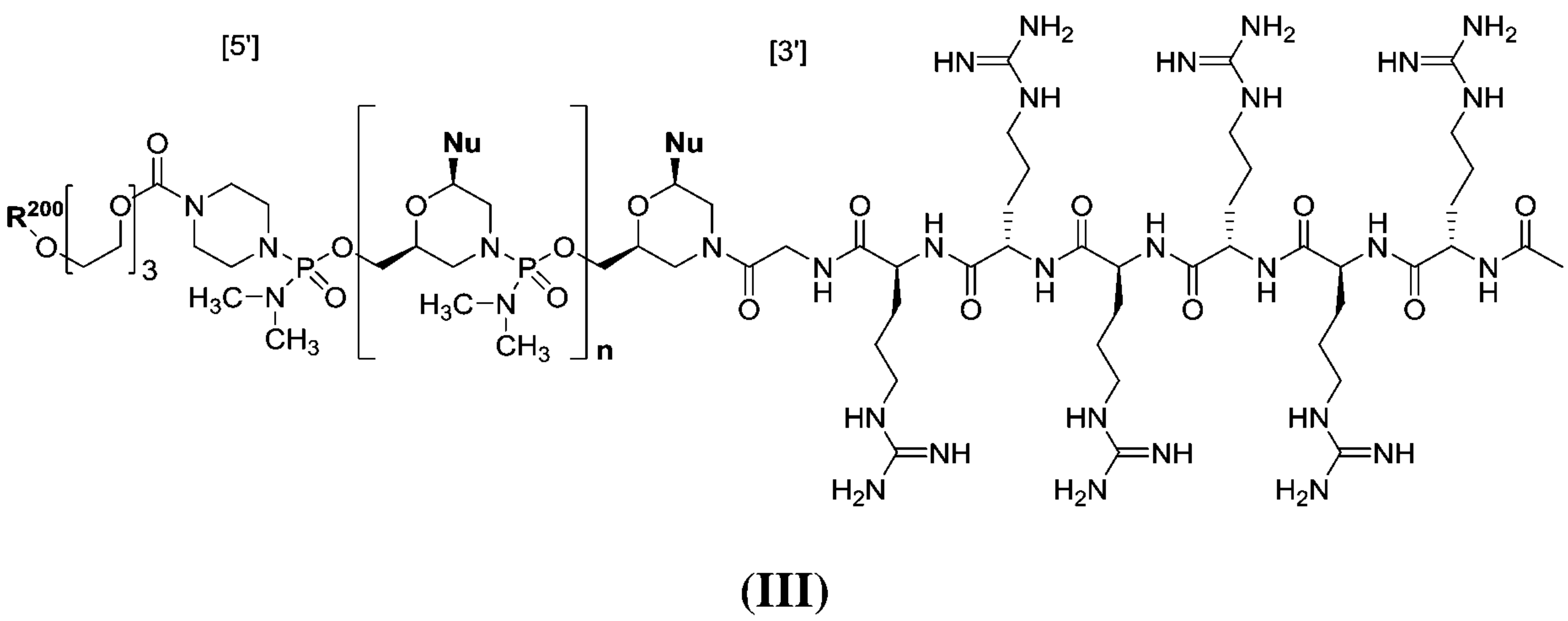
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0046】 在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0047】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID

NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：：T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0048】 在另一態樣中，本發明提供式(III)之反義寡聚物：



或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0049】 在式(III)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0050】 在式(III)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0051】 在式(III)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12

H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

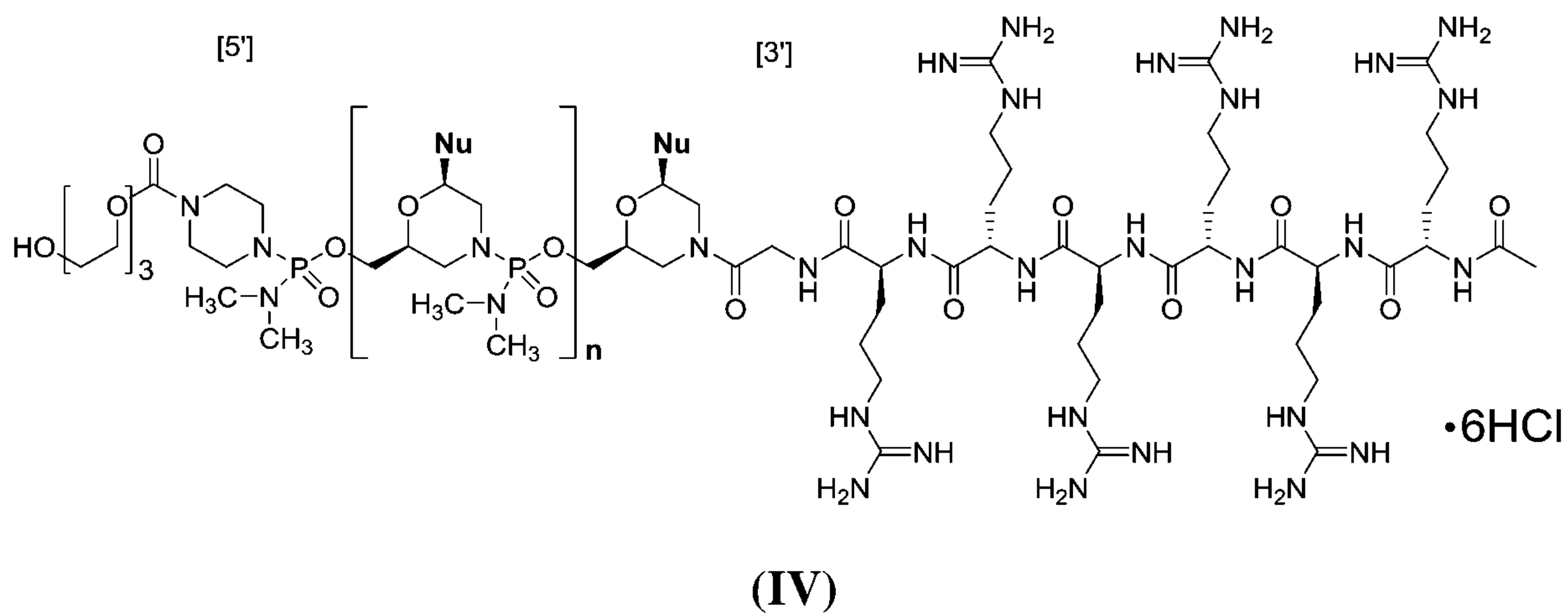
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0052】 在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0053】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID

NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0054】 在另一態樣中，本發明提供式(IV)反義寡聚物：



其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6

H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0055】 在式(IV)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5

H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0056】 在式(IV)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6

H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0057】 在式(IV)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35

H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
-------------	---------------------------	---------------

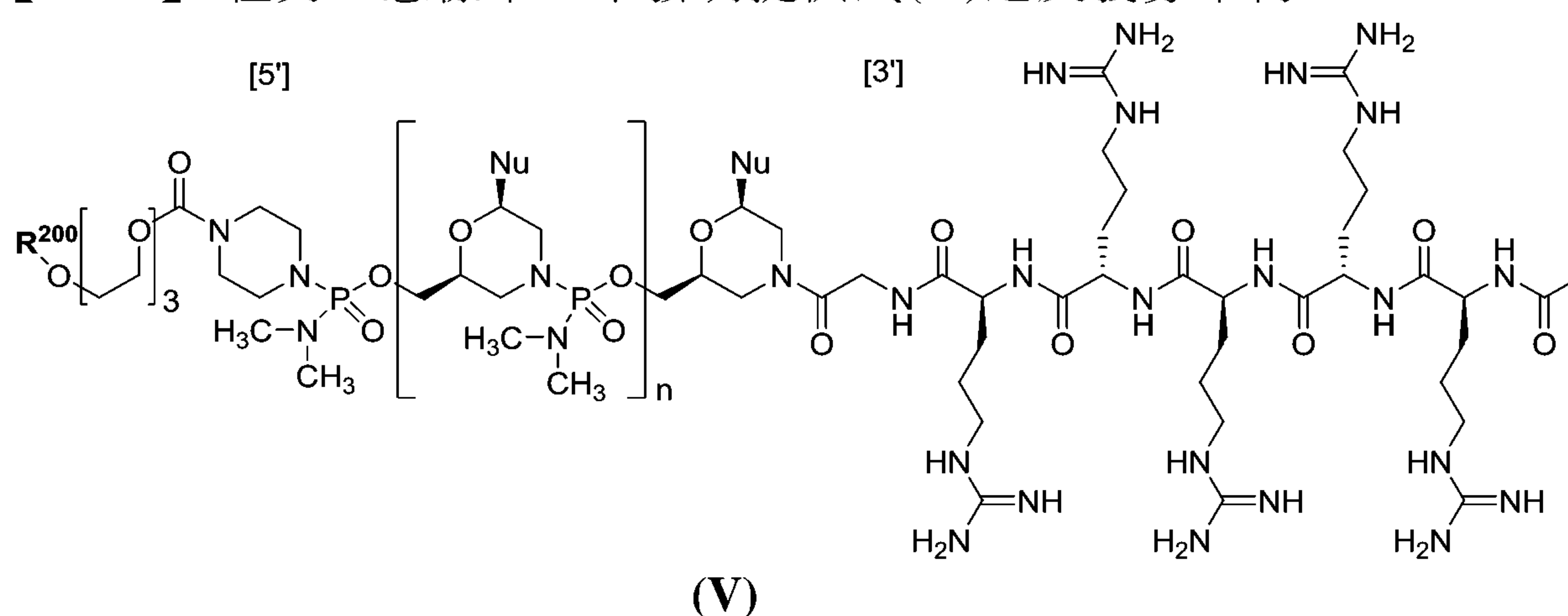
其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0058】 在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0059】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO.

26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或 SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0060】 在另一態樣中，本發明提供式(V)之反義寡聚物：



或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(**n+1**)之每一**Nu**及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14

H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0061】 在式(V)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13

H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0062】 在式(V)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19

H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0063】 在式(V)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

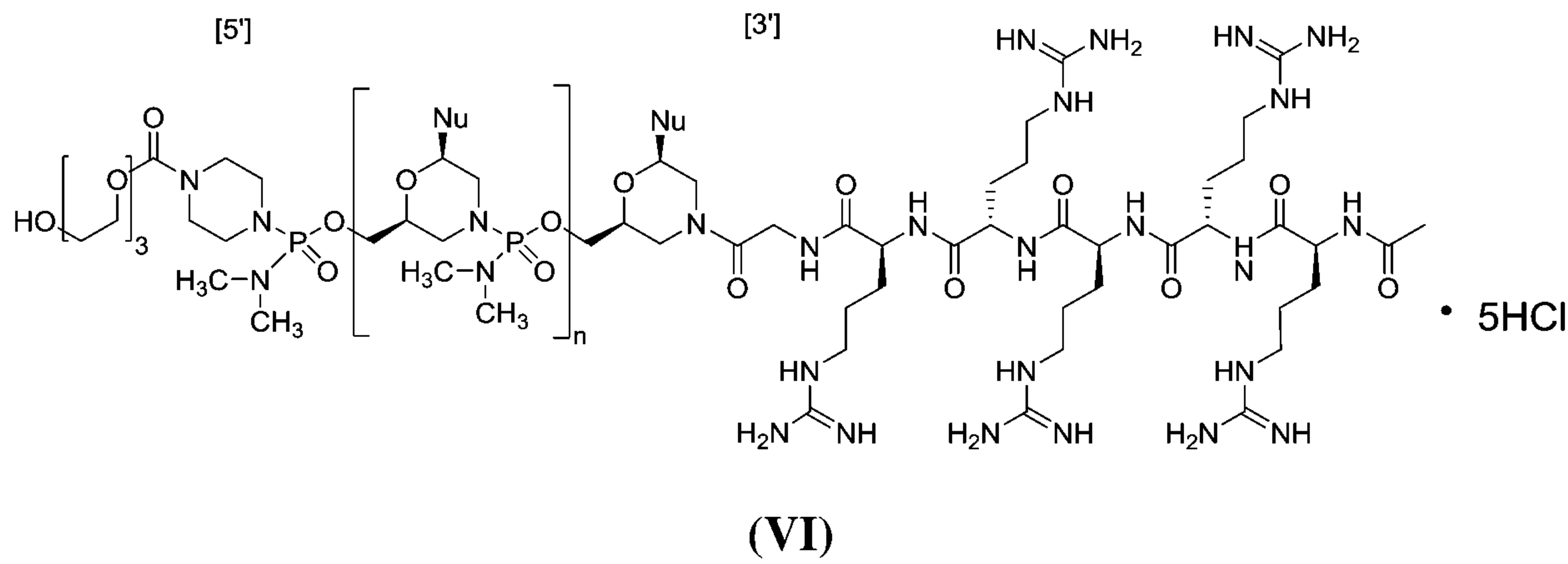
【0064】 在一些實施例中，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0065】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基： SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID

NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19之核鹼基。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37之核鹼基。

【0066】 在另一態樣中，本發明提供式(VI)反義寡聚物：



其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23

H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0067】 在式(VI)之一些實施例中，其中自1至(n+1)之每一Nu及其

5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23

H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0068】 在式(VI)之一些實施例中，其中自1至(n+1)之每一Nu及其

5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至 3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0069】 在式(VI)之一些實施例中，其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0070】 在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及

其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0071】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19之核鹼基。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37之核鹼基。

【0072】 在一些實施例中，式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)

或式(VI)之反義寡聚物為游離鹼形式。在一些實施例中，式(I)、式(II)、式(III)或式(V)之反義寡聚物為醫藥上可接受之鹽類。在一些實施例中，式(I)、式(II)、式(III)或式(V)之反義寡聚物為HCl (氫氯酸)鹽類。在式(I)、式(II)、式(III)或式(V)的某些實施例中，該HCl鹽類為1HCl、2HCl、3HCl、4HCl、5HCl或6HCl鹽類。在式(I)、式(II)或式(III)之某些實施例中，該HCl鹽類為6HCl鹽類。在式(I)、式(II)或式(V)之某些實施例中，該HCl鹽類為5HCl鹽類。

【0073】 在各實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類係於RD細胞中展現出外顯子跳躍。在某些實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現 $\leq 19.9\%$ 之外顯子跳躍。在某些實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現 $\geq 20.0\%$ 外顯子跳躍。在某些實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現 $\geq 30.0\%$ 之外顯子跳躍。在某些實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現 $\geq 40.0\%$ 之外顯子跳躍。

【0074】 在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要個體之杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之方法，其中該個體具有肌肉萎縮蛋白基因之突變，其適合外顯子2跳躍，該方法包含投與該個體本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。本發明亦強調使用本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，製造治療有需要個體之杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之藥物之用途，其中該個體具有肌肉萎縮蛋白基因之突變，其適合外顯子2跳躍。

【0075】 在另一態樣中，本發明提供一種恢復mRNA閱讀框，以在具有肌肉萎縮蛋白基因突變的個體中，誘導肌肉萎縮蛋白產生的方法，該

基因適於外顯子2跳躍，該方法包括投與個體本發明之反義寡聚物，或其醫藥上可接受之鹽類。在另一態樣中，本發明提供一種在具有肌肉萎縮蛋白基因突變的個體之mRNA加工過程中，從肌肉萎縮蛋白前驅mRNA中，排除外顯子2的方法，該突變適於外顯子2跳躍，該方法包括：向個體投與本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。在另一態樣中，本發明提供一種於具有肌肉萎縮蛋白基因突變的個體中，結合肌肉萎縮蛋白前驅mRNA的外顯子2、內含子1或內含子2之方法，該基因適於外顯子2跳躍，該方法包含向個體投與本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。

【0076】 在另一態樣中，本發明提供一種本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類以用於治療。在某些實施例中，本發明提供一種本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類以用於治療杜顯氏肌肉萎縮症。在某些實施例中，本發明提供本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類以用於製造用於治療之藥物。在某些實施例中，本發明提供一種本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類以用於製造治療杜顯氏肌肉萎縮症之藥物。

【0077】 在另一態樣中，本發明亦提供一種套組，用於治療有需要個體之杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)，其中該個體具有肌肉萎縮蛋白基因突變，其適於外顯子2跳躍，該套組包含至少一本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，包裝於適當之容器中，並具有使用說明。

【實施方式】

[相關申請案]

【0078】 本申請案主張於2018年7月27日提出申請之美國臨時專利申請案第62/711,215號、以及於2019年6月28日提出申請之美國臨時專利

申請案第62/868,003號的權益。以上所提及之申請案之全部教示係以全文引用方式併入本文中。

[序列表]

【0079】 本申請案含有序列表，其已經以ASCII格式電子提交，且以全文引用方式特此併入。在2019年7月3日創建的該ASCII副本命名為8166_02_WO00_SL.txt，大小為28,526位元。

【0080】 本發明實施例一般相關於增進的反義寡聚物及其使用方法，其特別設計用於誘導人類肌肉萎縮蛋白基因中的外顯子跳躍。肌肉萎縮蛋白在肌肉功能中扮演關鍵角色，有多種肌肉相關疾病的特徵在於此基因的突變形式。因此，在某些實施例中，本文所述的增進之反義寡聚物會誘導人類肌肉萎縮蛋白基因的突變形式之外顯子跳躍，例如在杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)和貝克氏肌肉萎縮症(BMD)中發現的突變之肌肉萎縮蛋白基因。

【0081】 由於突變導致的mRNA剪接事件異常，這些突變的人類肌肉萎縮蛋白基因會表現缺陷的肌肉萎縮蛋白，或完全不表現可測量的肌肉萎縮蛋白，這種情況導致各種形式的肌肉萎縮症。為了彌補這種情況，本發明的反義寡聚物會雜合至突變的人類肌肉萎縮蛋白基因的預加工mRNA的選定區域，以誘導外顯子跳躍和其差異性剪接，或異常剪接之肌肉萎縮蛋白mRNA，因而使肌肉細胞產生編碼功能性肌肉萎縮蛋白之蛋白質的mRNA轉錄物。在某些實施例中，所得之肌肉萎縮蛋白不一定是肌肉萎縮蛋白的“野生型”形式，而是肌肉萎縮蛋白的截短但具功能性的形式。

【0082】 藉由增加肌肉細胞中功能性肌肉萎縮蛋白的位準，這些和相關的實施例可用於預防和治療肌肉萎縮症，特別是那些特徵為表現由於

異常mRNA剪接引起的缺陷型肌肉萎缩蛋白之肌肉萎缩症，如DMD和BMD。本文所述的特定反义寡聚物进一步提供一种增进的肌肉萎缩蛋白，其外显子特异性靶向其它寡聚物，因而提供显著和实际的优点，与肌肉萎缩症相关形式之其他治疗方法相较。

【0083】 因此，本发明相关於一种反义寡聚物或其医药上可接受之盐类，其包含具有8至50个吗啉基次单元的碱基序列，并与人类肌肉萎缩蛋白前驱mRNA的外显子2、内含子1或内含子2的靶区域杂交，其为外显子2、内含子1或内含子2内的一区域，或其医药上可接受之盐类。在一态样中，反义寡聚物或其医药上可接受之盐类会在人类肌肉萎缩蛋白基因中诱导外显子跳跃。在一态样中，反义寡聚物含有16至32个吗啉基次单元。在另一态样中，该反义寡聚物或其医药上可接受之盐类含有19至25个吗啉基次单元。

【0084】 在某些实施例中，该反义寡聚物係共轭至一或多个细胞穿透胜肽(本文称为"CPP")。在某些实施例中，一或多个CPP係连结至该反义寡聚物之一末端。在某些实施例中，至少一CPP係连结至该反义寡聚物之5'端。在某些实施例中，至少一CPP係连结至该反义寡聚物之3'端。在某些实施例中，第一CPP连结至该反义寡聚物之5'端，而第二CPP连结至该反义寡聚物之3'端。

【0085】 在一些实施例中，CPP为富含精氨酸的胜肽。术语「富含精氨酸」是指CPP具有至少2个，较佳2、3、4、5、6、7或8个精氨酸残基，每个残基任择地被一或多个不带电的疏水残基隔开，并任择地含有约6至14个氨基酸残基。如下所述，CPP较佳在其羧端经由联结子与反义寡核苷酸的3'及/或5'端连接，该联结子亦可为一或多个氨基酸，且较佳亦经

由取代基R^a在其胺基末端封端，其中R^a選自H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0086】 如下表所示，CPP使用於此之非限制性實例包括 -(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 40)、R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 41)、-B-X-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 42)、-B-X-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 43)、-GLY-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 44)、-GLY-R₅-R^a (SEQ ID NO: 45)、-R₅-R^a (SEQ ID NO: 46)、-GLY-R₆-R^a (SEQ ID NO: 47)與-R₆-R^a (SEQ ID NO: 48)，其中R^a選自H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基，以及其中R為精胺酸、X為6-胺基己酸、B為β-丙胺酸、F為苯丙胺酸、GLY (或G)是甘胺酸。該CPP "R₅ (SEQ ID NO: 46)" 係指一段經由醯胺鍵連結之5個(5)精胺酸殘基的胜肽(非單一取代基，如R⁵ (SEQ ID NO: 46))。CPP "R₆ (SEQ ID NO: 48)" 係指一段經由醯胺鍵連結之6個(6)精胺酸殘基的胜肽(非單一取代基，如R⁶ (SEQ ID NO: 48))。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0087】 例示性的CPP係提供於表1中 (SEQ ID NO. 40-46)。

表1：例示性細胞穿透胜肽		
名稱	序列	SEQ ID NO.
(RXR) ₄	RXRRXRRXRRXR	40
(RFF) ₃ R	RFFRFFRFFR	41
(RXR) ₄ XB	RXRRXRRXRRXRXB	42
(RFF) ₃ RXB	RFFRFFRFFRXB	43
(RFF) ₃ RG	RFFRFFRFFRG	44
R ₅ G	RRRRRG	45
R ₅	RRRRR	46
R ₆ G	RRRRRRG	47
R ₆	RRRRRR	48
R為精胺酸；X為6-胺基己酸；B為β-丙胺酸；F為苯丙胺酸；G為甘胺酸		

【0088】 CPP及其合成以及與寡聚物共軛的方法係進一步描述於美國申請公開號 US 2012/0289457 和國際專利申請公開號 WO 2004/097017、WO 2009/005793與WO 2012/150960中，其公開內容經由引用整體併入本文。

【0089】 在一些實施例中，反義寡核苷酸包含一取代基"Z"，定義為CPP與一聯結子之組合。該聯結子橋聯至該CPP，在其羧基末端聯至寡核苷酸的3'端及/或5'端。在各實施例中，反義寡核苷酸可僅包含一個CPP，連結至寡聚物的3'端。在其他實施例中，反義寡核苷酸可僅包含一個CPP，聯結至寡聚物的5'端。

【0090】 Z中的聯結子可包含如1、2、3、4或5個胺基酸。

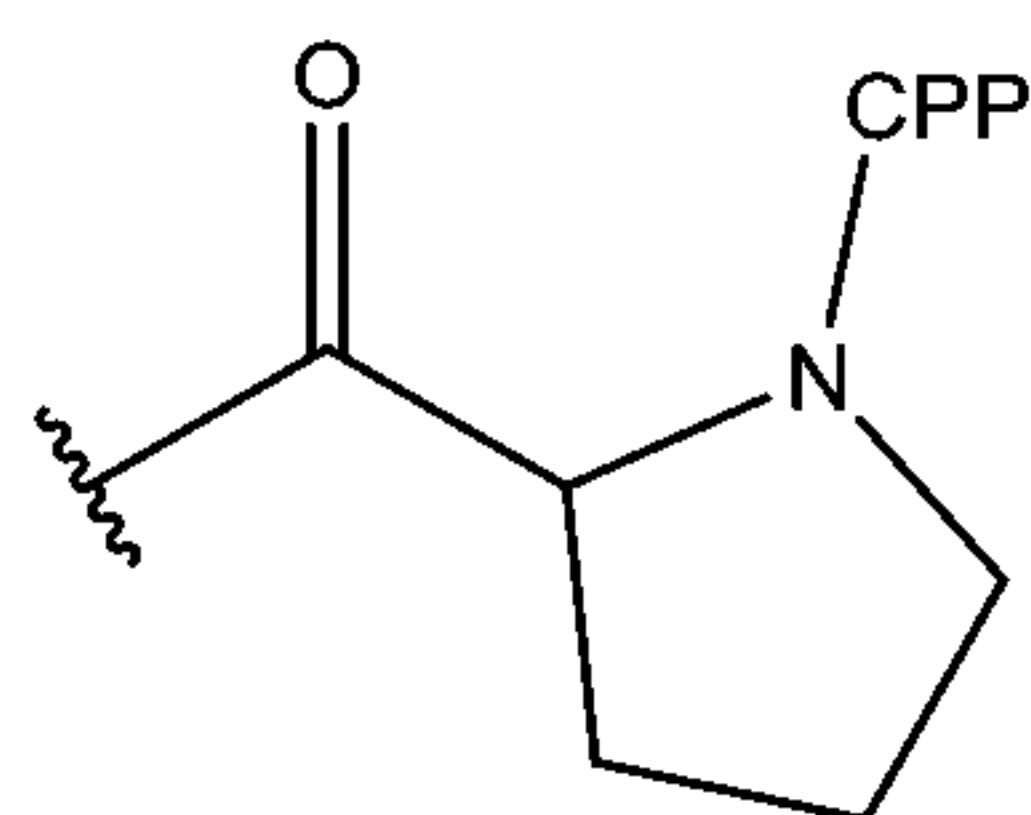
【0091】 在特定實施例中，Z選自於：

-C(O)(CH₂)₅NH-CPP；

-C(O)(CH₂)₂NH-CPP；

-C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-CPP；

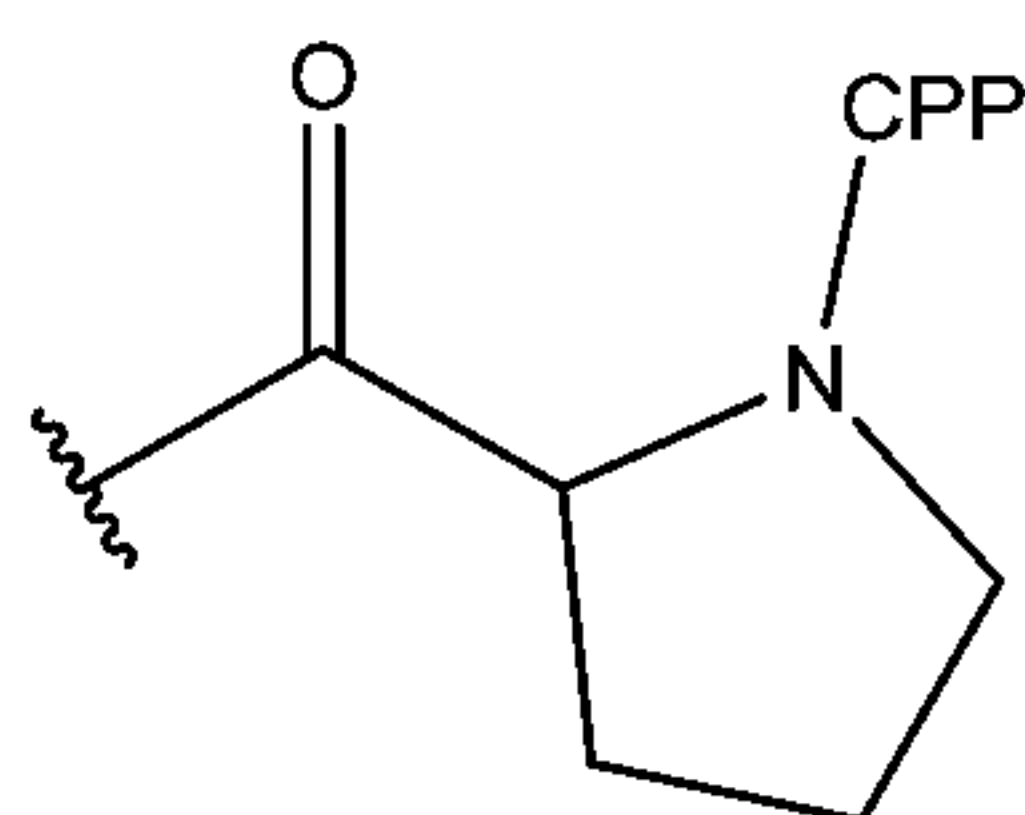
-C(O)CH₂NH-CPP，以及下式：



其中該CPP係於CPP羧基端經由醯胺鍵連結至聯結子部分。

【0092】 在各實施例中，該CPP為此述之富含精胺酸之胜肽並示於表1。在某些實施例中，該富含精胺酸之CPP為-R₅-R^a (即五個精胺酸殘基；SEQ ID NO. 46)，其中R^a選自H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在某些實施例中，R^a為乙醯基。在各實施例中，該CPP選自於SEQ ID NO. 40、41或46，聯結子選自於由-C(O)(CH₂)₅NH-

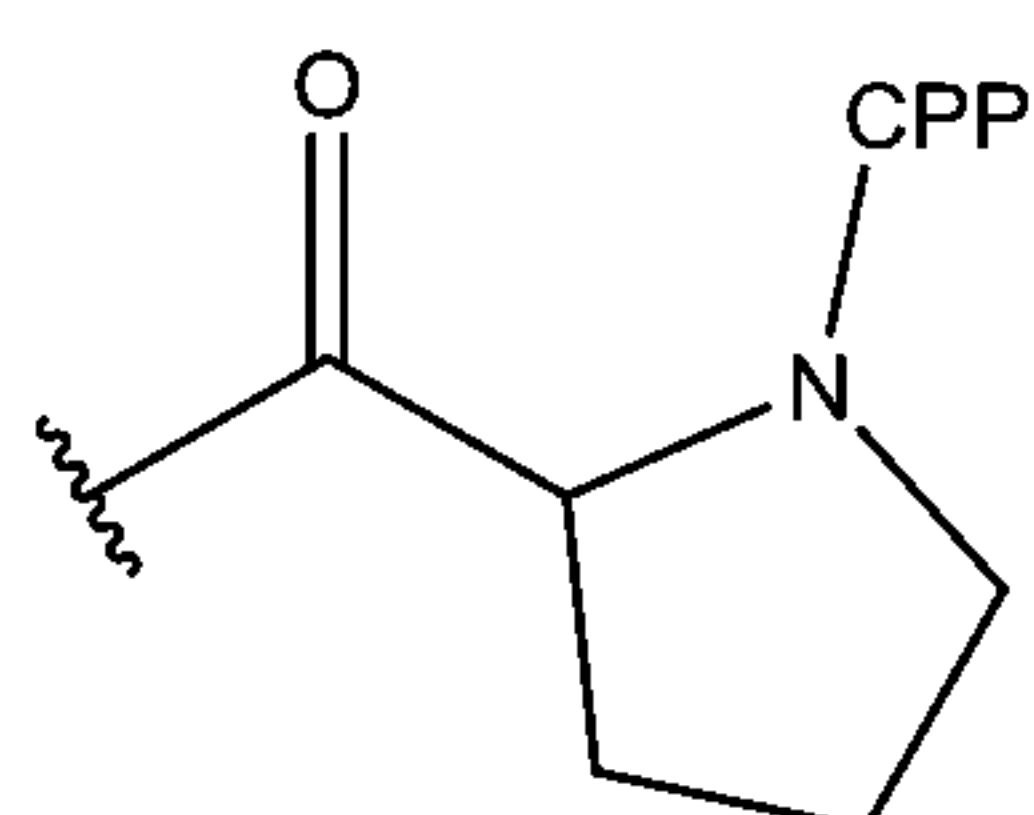
、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ ，



以及組成之群組。在一些實施例中，該聯結子包含1、2、3、4或5個胺基酸。

【0093】 在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 46，且聯結子為Gly。在一些實施例中，CPP為SEQ ID NO. 45。

【0094】 在某些實施例中，該富含精胺酸之CPP為 $-\text{R}_6-\text{R}^a$ (即六個精胺酸殘基； SEQ ID NO. 48)，其中 R^a 選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基。在某些實施例中， R^a 為乙醯基。在各實施例中，該CPP選自於SEQ ID NO. 40、41或48，以及該聯結子選自於由 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 與

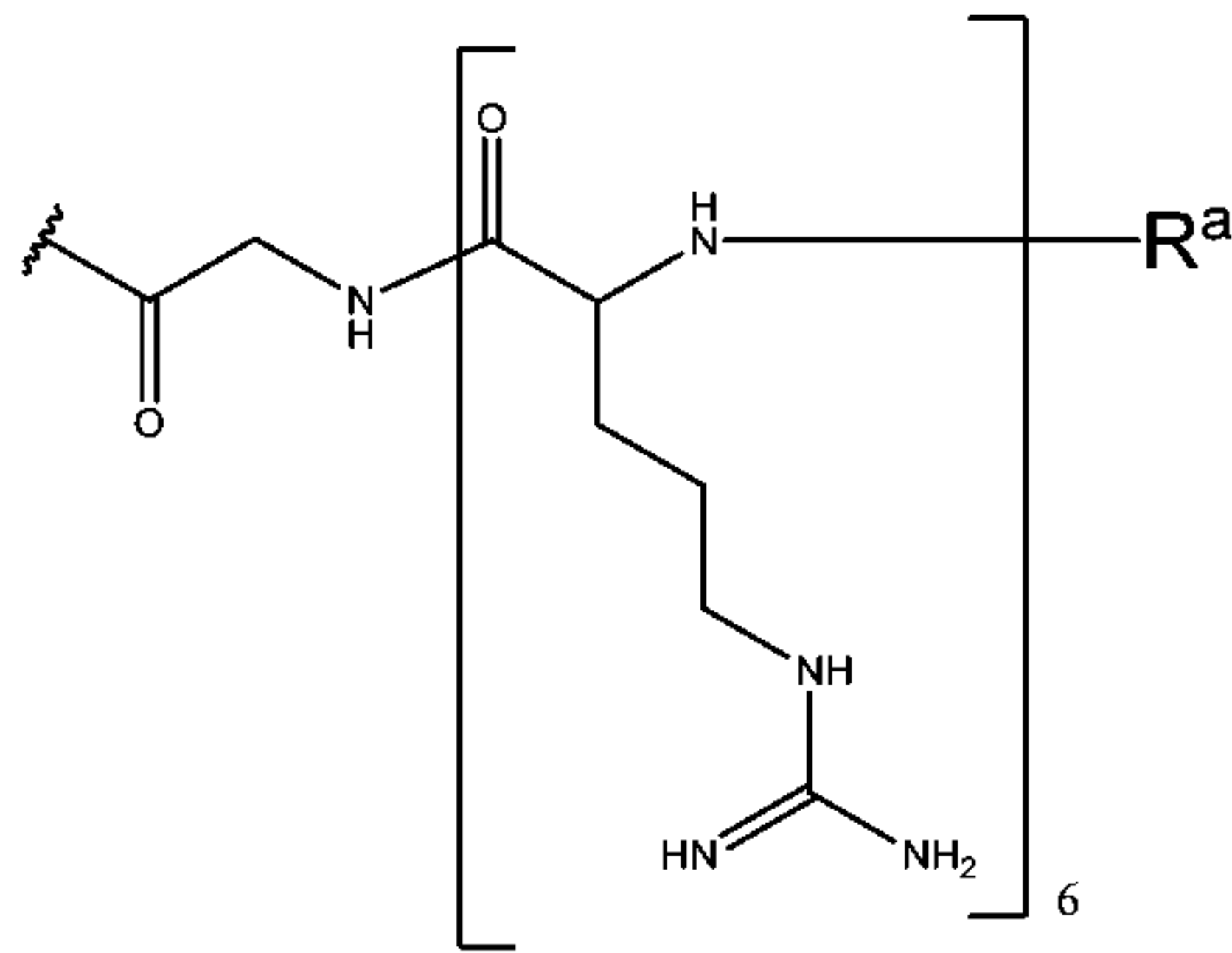


組成之群組。在一些實施例中，該聯結子包含1、2、3、4或5個胺基酸。

【0095】 在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 48，以及該聯結子為Gly。在一些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 47。

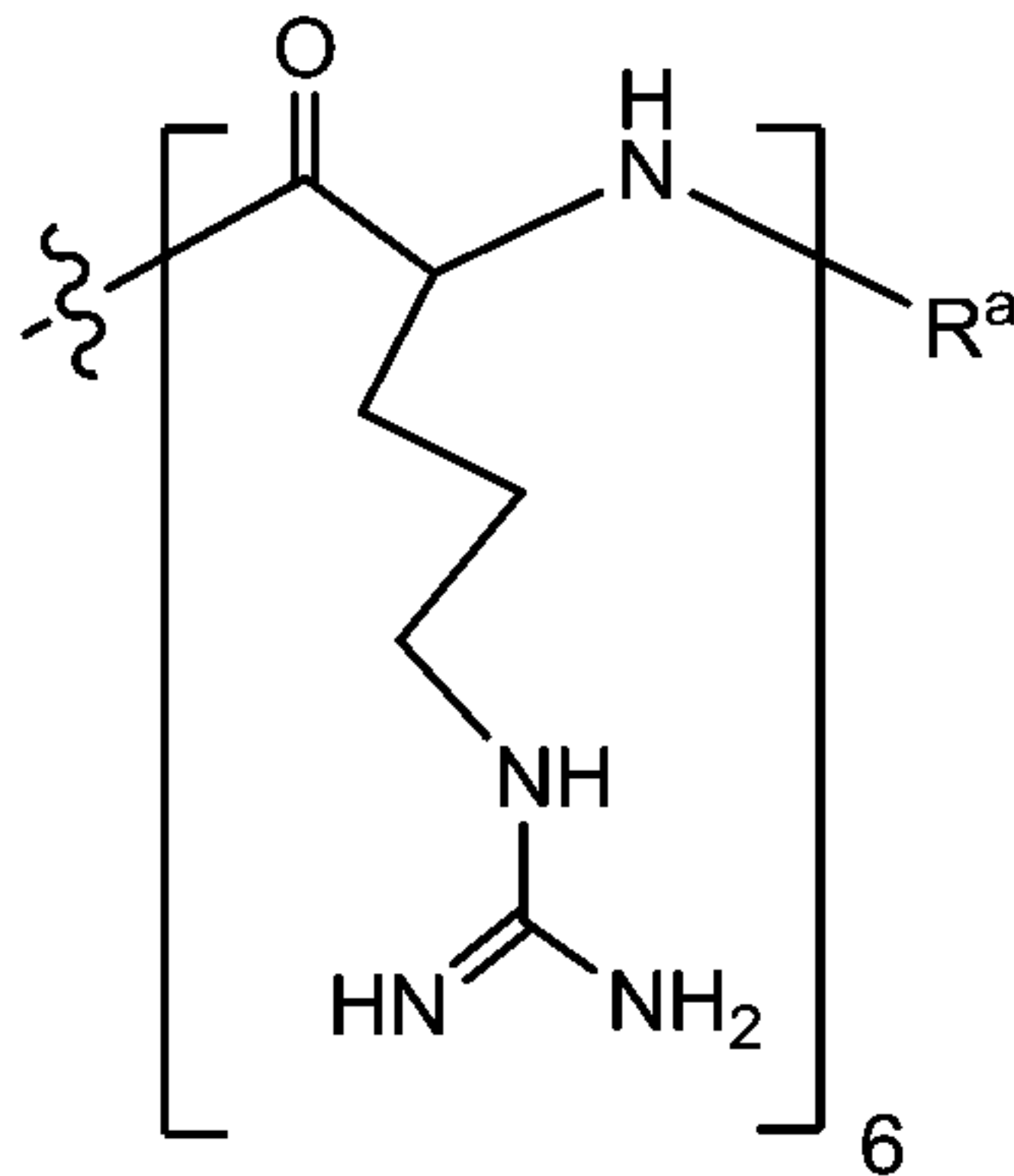
【0096】 在某些實施例中，Z為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}_6-\text{R}^a$ (" R_6 "揭示為SEQ ID NO: 48)，係於寡聚物之5'及/或3'端共價性地鍵結至本發明之反義寡聚物，其中 R^a 為H、醯基、乙醯基、苯甲醯基或硬脂醯基，以封住 R_6 (SEQ ID NO: 48)之胺基端。在某些實施例中， R^a 為乙醯基。在這些非限制性實例中，該CPP為 $-\text{R}_6-\text{R}^a$ (SEQ ID NO: 48)，以及該聯結子為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ (即GLY)。此Z= $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-\text{R}_6-\text{R}^a$ (" R_6 "揭示於SEQ

ID NO: 48)之特定實例係以下列結構式做為例示：



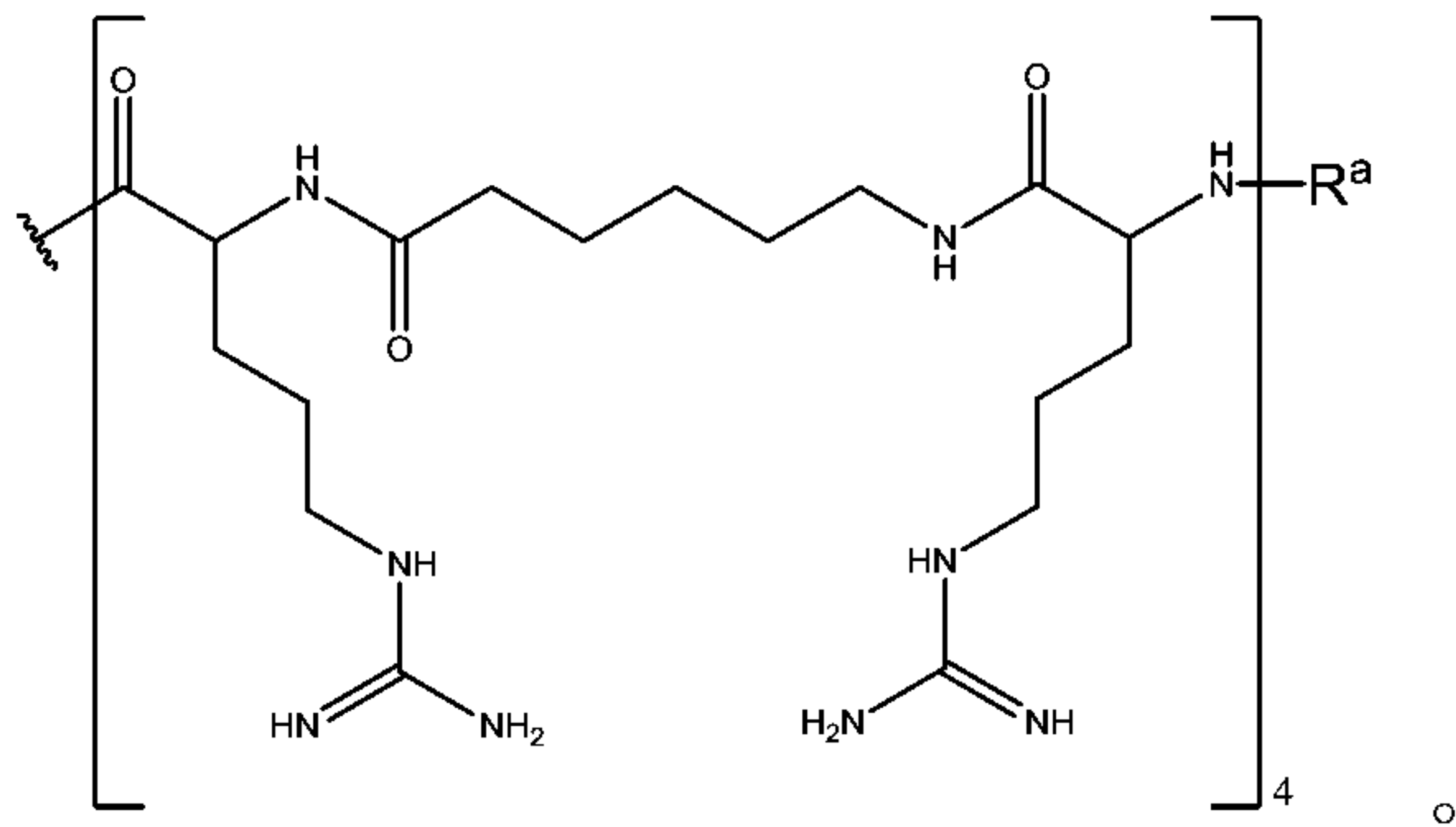
其中R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基與硬脂醯基。

【0097】 在各實施例中，該CPP為-R₆-R^a (SEQ ID NO: 48)，亦以下式做為例示：

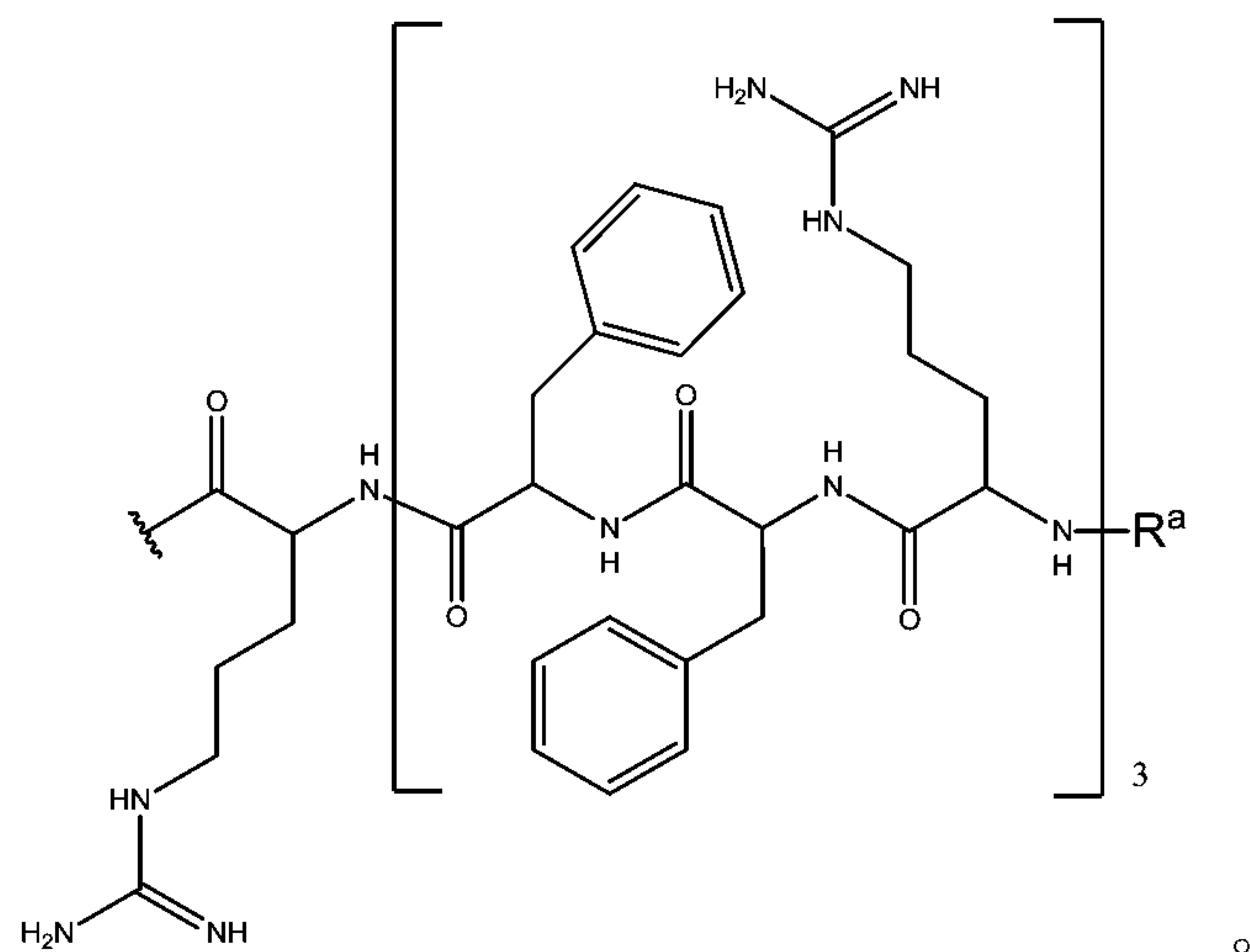


其中R^a選自於H、醯基、乙醯基、苯甲醯基與硬脂醯基。在某些實施例中，該CPP為SEQ ID NO. 47。在一些實施例中，R^a為乙醯基。

【0098】 在一些實施例中，該CPP為-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 40)，亦以下式做為例示：

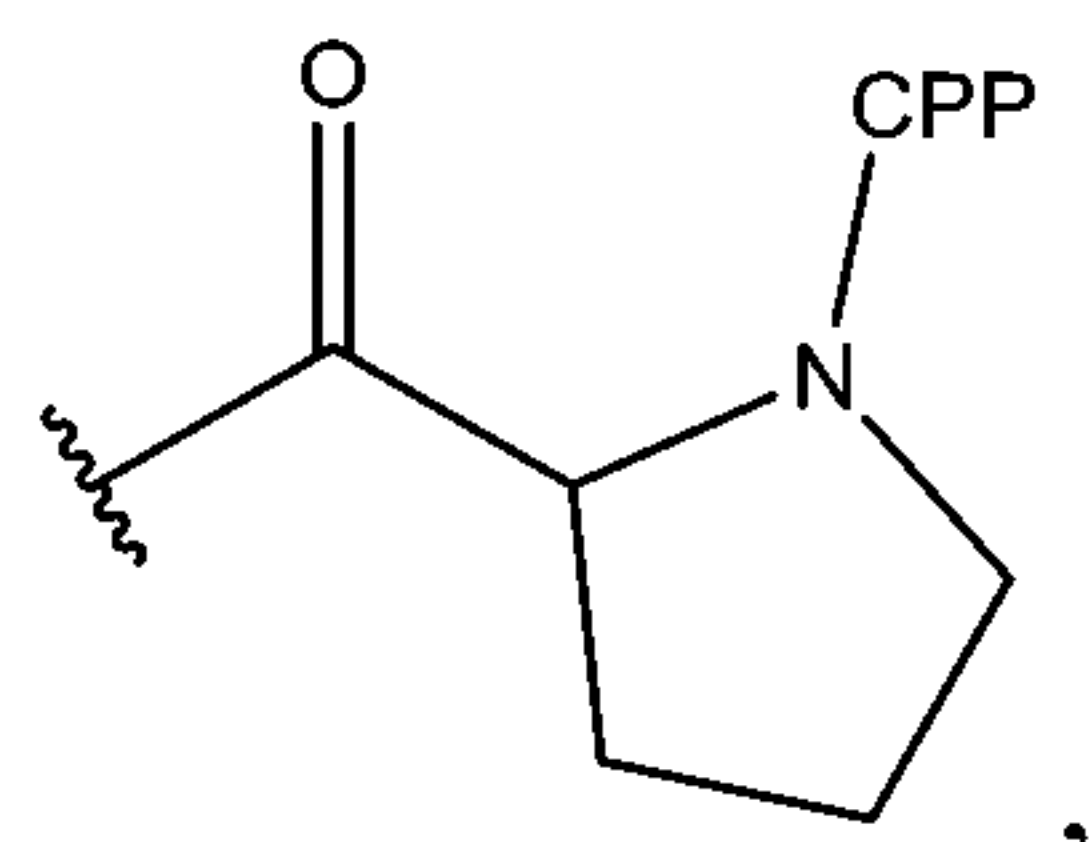


【0099】 在各實施例中，該CPP為-R-(FFR)₃-Ra (SEQ ID NO: 41)，亦以下式做為例示：

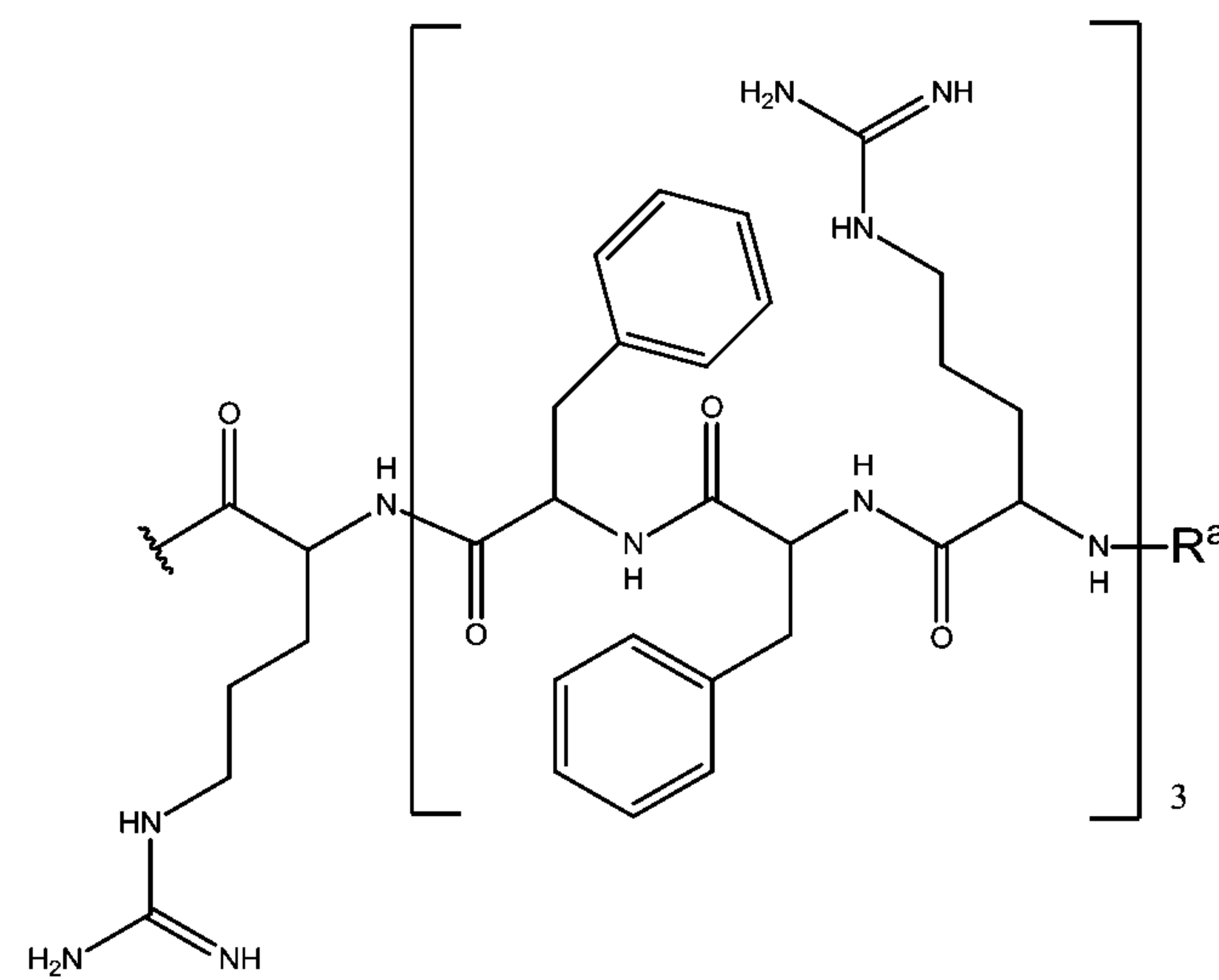


【0100】 在各實施例中，Z選自於：

- C(O)(CH₂)₅NH-CPP；
- C(O)(CH₂)₂NH-CPP；
- C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NH-CPP；
- C(O)CH₂NH-CPP；以及下式：

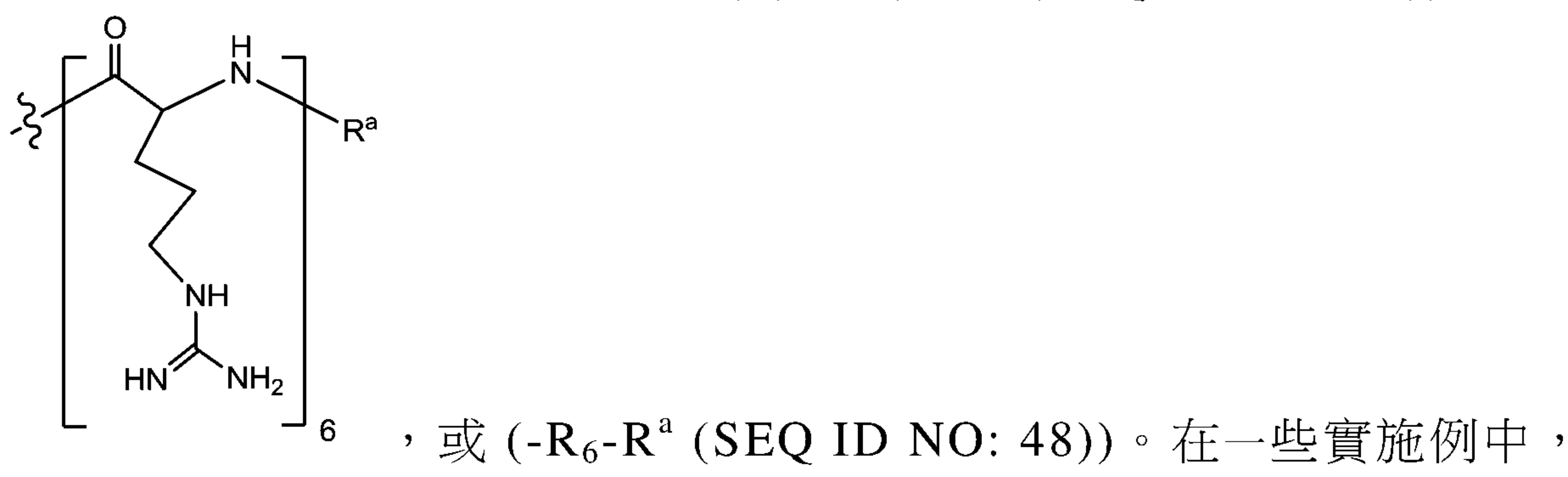
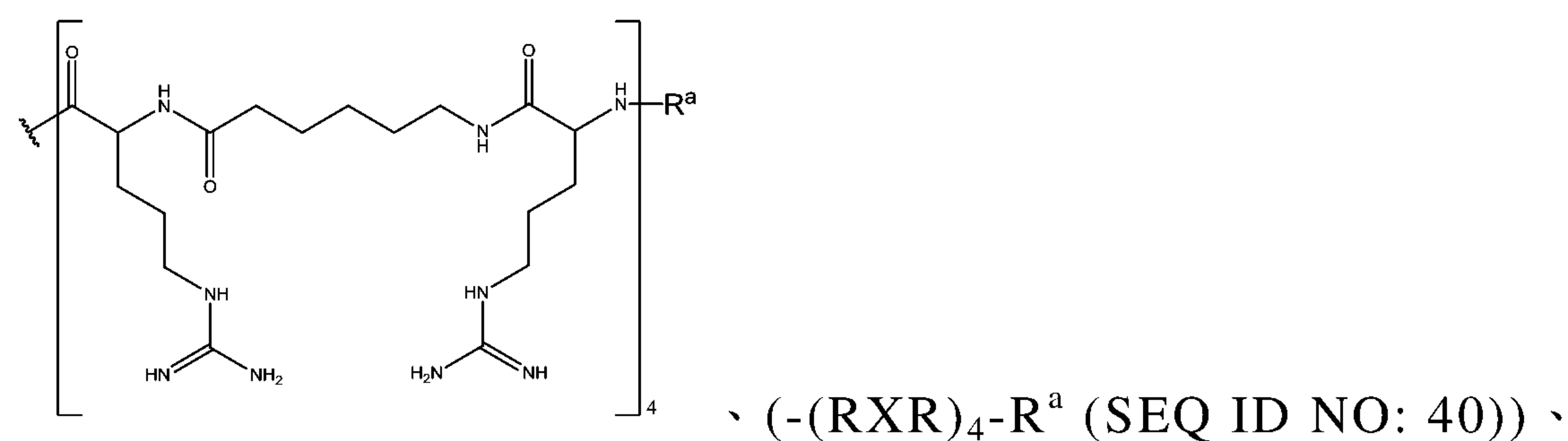


其中該CPP係於CPP羧基端經由醯胺鍵連結至聯結子部分，以及其中該CPP選自於：



、 (-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID

NO: 41))、



R^a 為乙醯基。

【0101】 在一態樣中，本發明提供一種經修飾反義寡聚物，其可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因內之外顯子跳躍，其中該經修飾反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18

H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0102】 在某些實施例中，該經修飾之反義寡聚物可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因內之外顯子跳躍，其中該經修飾反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11

H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0103】 在另一態樣中，該經修飾之反義寡聚物可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因內之外顯子跳躍，其中該經修飾反義寡聚物包含一鹼基序列，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域(指定為黏合位置)互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6

H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

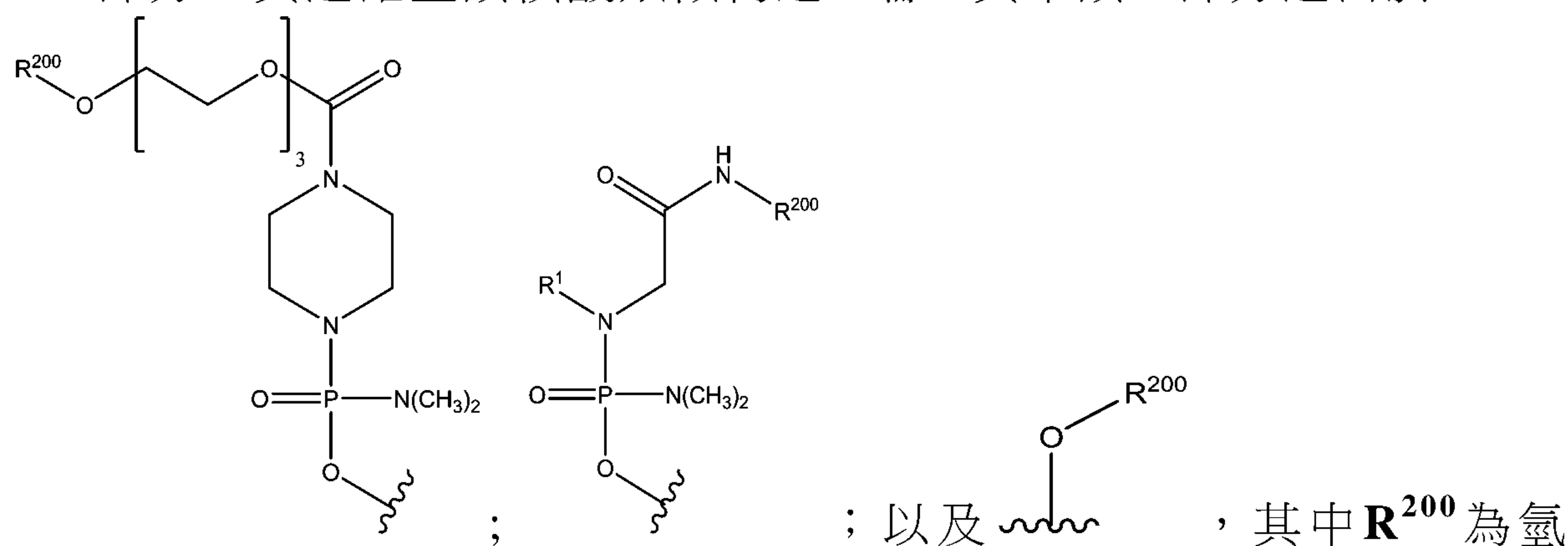
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0104】 在一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0105】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，自1至(n+1)之每一Nu及

其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19或SEQ ID NO. 27。

【0106】 在一些實施例中，該反義寡核苷酸或反義寡核苷酸共軛物含有一**T'**部分，其連結至該核酸類似物之5'端，其中該**T'**部分選自於：



或細胞穿透胜肽，且 $\mathbf{R}^1$ 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在某些態樣中， $\mathbf{R}^{200}$ 為氫。

【0107】 在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物之核鹼基係連結至嗎啉環結構，其中該嗎啉環結構係經由含磷的次單元間聯結將一環結構中的

嗎啉氮連接至一相鄰環結構之5'環外碳上。

【0108】在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為胜肽核酸(PNA)，其中該磷酸-糖聚核苷酸骨架經與核鹼基連接的彈性假胜肽聚合物取代。

【0109】在一些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為鎖核酸(LNA)，其中該鎖核酸結構為核苷酸類似物，可經化學修飾，其中該核糖部分具一額外的橋聯聯結2' 氧與4' 碳。

【0110】在某些態樣中，該經修飾反義寡聚物之鹼基為橋聯核酸(BNA)，其中該糖構形受限制或藉由引入額外的橋聯結構至呋喃糖骨架而鎖住。在某些態樣中，該反義寡聚物鹼基為2'-O,4'-C-乙烯-橋聯核酸(ENA)。

【0111】除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解相同之含義。儘管在本發明之實施或測試中，可使用與本文所述相似或等效的任何方法及材料，但描述較佳方法及材料。出於本發明之目的，下文定義以下術語。

I. 定義

【0112】除非另外規定，否則如本文所用之術語「烷基」係指飽和直鏈或支鏈烴。在某些實施例中，烷基係一級、二級或三級烴。在某些實施例中，烷基包括1至10個碳原子，即C₁至C₁₀烷基。在某些實施例中，烷基包括1至6個碳原子，即C₁至C₆烷基。該術語包括經取代及未經取代之烷基，包括鹵化烷基。在某些實施例中，烷基係氟化烷基。可取代烷基之部分之非限制性實例選自於由以下組成之群：鹵素(氟、氯、溴或碘)、羥基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、烷氧基、芳基氧基、硝基、氰基、磺

酸、硫酸酯、磷酸、磷酸酯或磷酸酯，視需要未經保護或經保護，如熟習此項技術者已知，例如如Greene等人，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第二版, 1991中所揭示，其係以引用方式併入本文中。在某些實施例中，烷基選自於由甲基、 CF_3 、 CCl_3 、 CFCI_2 、 CF_2Cl 、乙基、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基及2,3-二甲基丁基組成之群組。術語「醯基」是指 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 基團(其中 R^{11} 表示如本文所定義的H、烷基或芳基)。醯基的實例包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、苯乙醯基和類似基團。

【0113】如本文對於個體或患者所用之“適於外顯子2跳躍”意欲包括具有肌肉萎縮蛋白基因之一或多個突變或重複之個體及患者，該肌肉萎縮蛋白基因在缺少肌肉萎縮蛋白前驅mRNA之外顯子2跳躍時，會使得讀碼框落於框架外，因而破壞前驅mRNA之轉譯，或造成外顯子之重複轉錄，導致個體或患者無法產生功能性或半功能性肌肉萎縮蛋白。決定患者是否具有適於外顯子跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變，為熟習此項技術者所熟知(例如，請見Aartsma-Rus等人(2009) Hum Mutat. 30:293-299；Gurvich等人，Hum Mutat. 2009; 30(4) 633-640；及Fletcher等人(2010) Molecular Therapy 18(6) 1218-1223)。

【0114】如本文所用之術語「寡聚物」係指藉由次單元間鍵聯連接之次單元序列。在某些情況下，術語「寡聚物」用於指「反義寡聚物」。對於「反義寡聚物」，每一次單元係由以下各項組成：(i)核糖糖(ribose sugar)或其衍生物；及(ii)與其結合之核鹼基，使得鹼基配對部分之順序藉由華生-克里克(Watson-Crick)鹼基配對與核酸(通常為RNA)中之目標序

列互補，以在目標序列中形成核酸：寡聚物異雙螺旋體，其條件為次單元、次單元間鍵聯或二者皆不為天然的。在某些實施例中，反義寡聚物係磷二鹼胺嗎啉寡聚物(PMO)。在其他實施例中，反義寡聚物係硫代磷酸2'-O-甲酯。在其他實施例中，本發明之反義寡聚物係胜肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA)或橋聯核酸(BNA)，諸如2'-O,4'-C-伸乙基-橋聯核酸(ENA)。其他例示性實施例闡述於本文中。

【0115】 這種反義寡聚物可設計成阻斷或抑制mRNA的轉譯，或抑制天然前驅mRNA剪接加工，並且可以說是「針對」或「靶向」與其雜合的標靶序列。標靶序列通常是包括mRNA的AUG起始密碼子、轉譯抑制寡聚物或預加工mRNA的剪接位點、剪接抑制寡聚物(SSO)的區域。剪接位點的標靶序列可包括在預加工的mRNA中，具有其正常剪接接受體連接下游的5'端1至約25個鹼基對的mRNA序列。較佳的標靶序列為預處理的mRNA的任何區域，其包括剪接位點或完全包含在外顯子編碼序列內或跨越剪接接受體或供體位點。當寡聚物以上述方式靶向標靶核酸時，更一般地說是“靶向”生物相關靶標，例如蛋白質、病毒或細菌。

【0116】 術語「互補」及「互補性」係指按照華生-克里克鹼基配對規則彼此相關之二或多種寡聚物(即各包括有一核鹼基序列)。例如，核鹼基序列" T-G-A (5' → 3') "與核鹼基序列" A-C-T (3' → 5') "互補。互補可為"部分的"，其中少於一特定核鹼基序列的所有核鹼基，根據鹼基配對規則，與另一核鹼基序列匹配。例如，在一些實施例中，一特定核鹼基序列與另一核鹼基序列之間之互補性可為約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。或者，在一特定核鹼基序列與另一核鹼基序列之間可存在"完全"或"完美" (100%)互補性以延續該實例。核鹼基序列之間的互補

程度對該等序列之間的雜合效率與強度有顯著影響。

【0117】術語「外顯子重複」是指其中存在二或更多個外顯子拷貝的基因型，且兩者都在肌肉萎縮蛋白前驅mRNA的產生過程中被轉錄。於此，外顯子跳躍是一種干預，它將導致mRNA轉錄物中正確數量(即一個拷貝)的外顯子拷貝的轉錄。具有外顯子重複的基因型會導致編碼肌肉萎縮蛋白基因的mRNA轉錄物轉錄出具有活性低於野生型肌肉萎縮蛋白的蛋白，且一或多個重複外顯子之跳躍是一種干預，會導致產生編碼更高活性之肌肉萎縮蛋白的mRNA。

【0118】術語「有效量」及「治療有效量」於本文中係可交換使用，並指治療化合物(諸如反義寡聚物)以單一劑量或以一系列劑量之一部分投與哺乳動物個體且其有效產生所要治療作用之量。對於反義寡聚物，此作用通常藉由抑制所選定目標序列之轉譯或天然剪接加工，或產生在臨床上有意義之量的肌肉萎縮蛋白(統計學顯著性)來達成。

【0119】在一些實施例中，有效量為約1 mg/kg或約200 mg/kg之包括反義寡聚物之組合物達一段時間以治療個體。在一些實施例中，有效量為約1 mg/kg至約200 mg/kg之包括反義寡聚物之組成物，以使個體中肌肉萎縮蛋白陽性纖維之數目增加。在某些實施例中，有效量為約1 mg/kg至約200 mg/kg之包括反義寡聚物之組成物，以穩定、維持或增進患者之步行距離，例如在6MWT中，相對於健康人。

【0120】「增強(Enhance/enhancing)」，或「增加(increase/increasing)」，或「刺激(stimulate/stimulating)」一般係指相較於在無反義寡聚物或對照化合物引起之反應，一或多種反義寡聚物或醫藥組成物在細胞或個體中產生或引起較大的生理反應(亦即下游效應)之能

力。較大的生理反應可包括功能性肌肉萎縮蛋白形式表現增加，或肌肉組織中之肌肉萎縮蛋白相關生物活性增加，在其他由對此項技術之瞭解及本文中描述而明顯的反應中。

【0121】如本文中所用，術語「功能」及「功能性」及其類似者係指生物性、酵素性或治療功能。

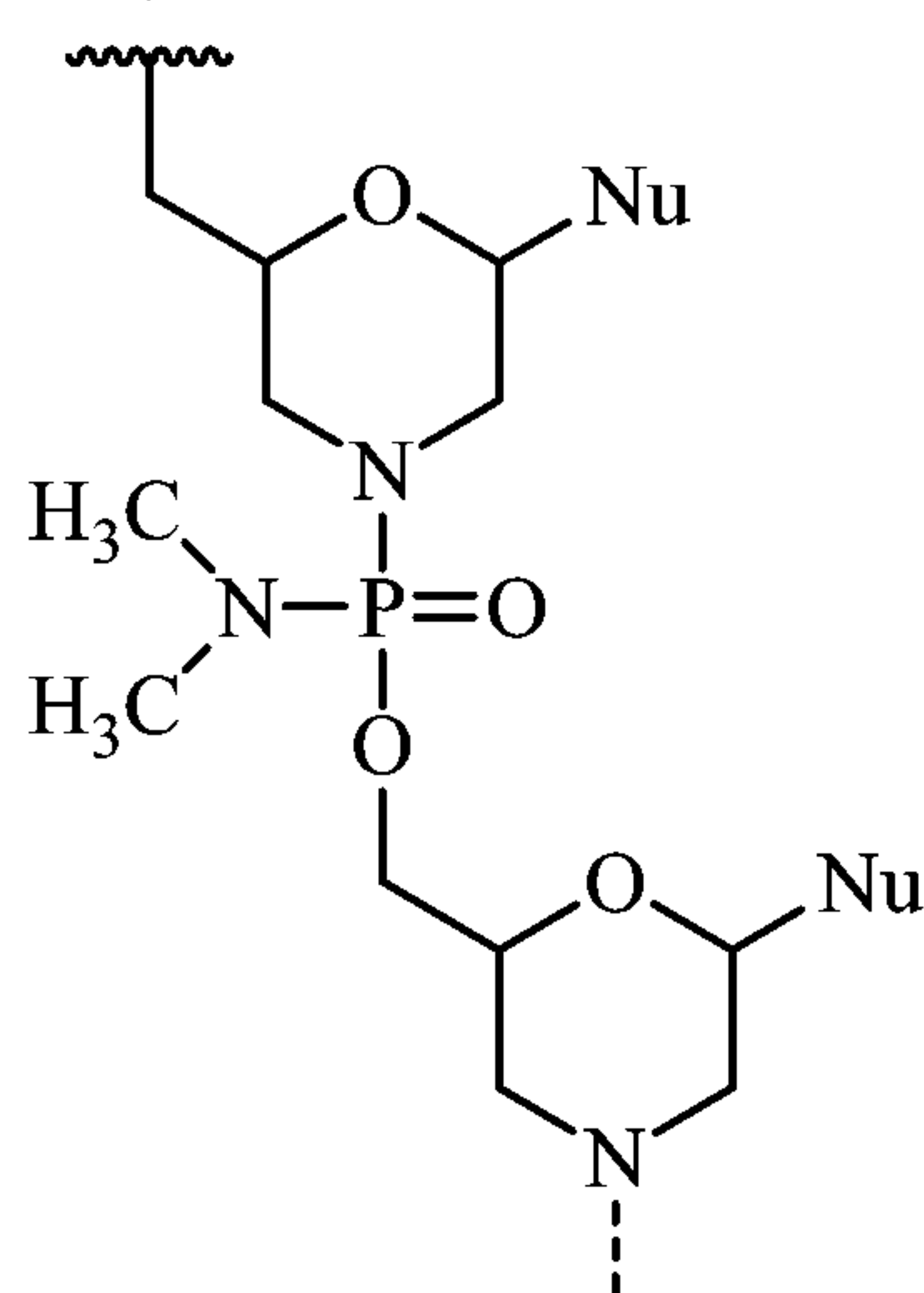
【0122】「功能性」肌肉萎縮蛋白一般係指一種肌肉萎縮蛋白，其具有足以降低另外肌肉萎縮症特有之肌肉組織進行性降解之生物活性，通常是與某些罹患DMD或BMD之個體體內存在之改變或「缺陷型」肌肉萎縮蛋白形式相較。舉一實例為例，可根據肌管尺寸、肌原纖維組織(或結構紊亂)、收縮活性及乙醯膽鹼受體之自發聚集，來量測體外肌肉培養物中之肌肉萎縮蛋白相關活性(請見例如Brown等人，*Journal of Cell Science*, 112:209-216, 1999)。動物模型亦為研究疾病發病機制之有價值資源，且提供測試肌肉萎縮蛋白相關活性之方法。二種最廣泛使用之DMD研究動物模型為mdx小鼠及金毛獵犬肌肉萎縮症(GRMD)犬，其兩者皆呈肌肉萎縮蛋白陰性(請見例如Collins及Morgan, *Int J Exp Pathol* 84: 165-172, 2003)。可使用此等及其他動物模型來量測各種肌肉萎縮蛋白之功能活性。包括截短型肌肉萎縮蛋白形式，諸如在投與本發明之某些外顯子跳躍反義寡聚物所產生之彼等形式。

【0123】術語「錯配(mismatch/mismatches)」係指根據鹼基配對規則寡聚物核鹼基序列中之一或多個核鹼基(無論連續或分開)，不與目標前驅mRNA匹配。雖然通常需要理想互補，但一些實施例可相對於目標前驅mRNA包括一或多個，但較佳6、5、4、3、2或1個錯配。包含寡聚物中任何位置上之變異。在某些實施例中，本發明之反義寡聚物包括靠近內部

之末端變化之核鹼基序列之變化，且若存在，則通常在5'及/或3'末端之約6、5、4、3、2或1個核苷酸以內。在某些實施例中，可移除一、二或三個核鹼基，並仍提供靶標結合。

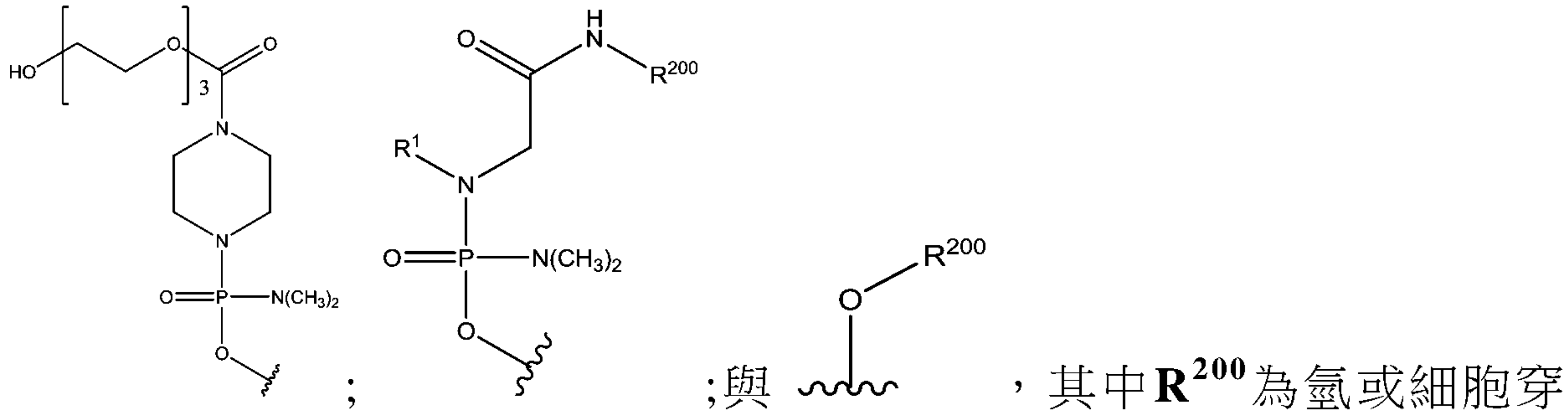
【0124】術語「細胞穿透胜肽」和「CPP」可互換使用，係指陽離子細胞穿透胜肽，也稱為轉運胜肽、載體胜肽或胜肽轉導結構域。如本文所示，胜肽具有在特定細胞培養群的100%細胞內誘導細胞穿透的能力，並在系統性投藥時允許體內多個組織內的大分子易位。較佳的CPP實施例為富含精胺酸的胜肽。

【0125】術語「嗎啉基」、「嗎啉基寡聚物」及「PMO」係指具以下一般結構之磷二醯胺嗎啉基寡聚物：

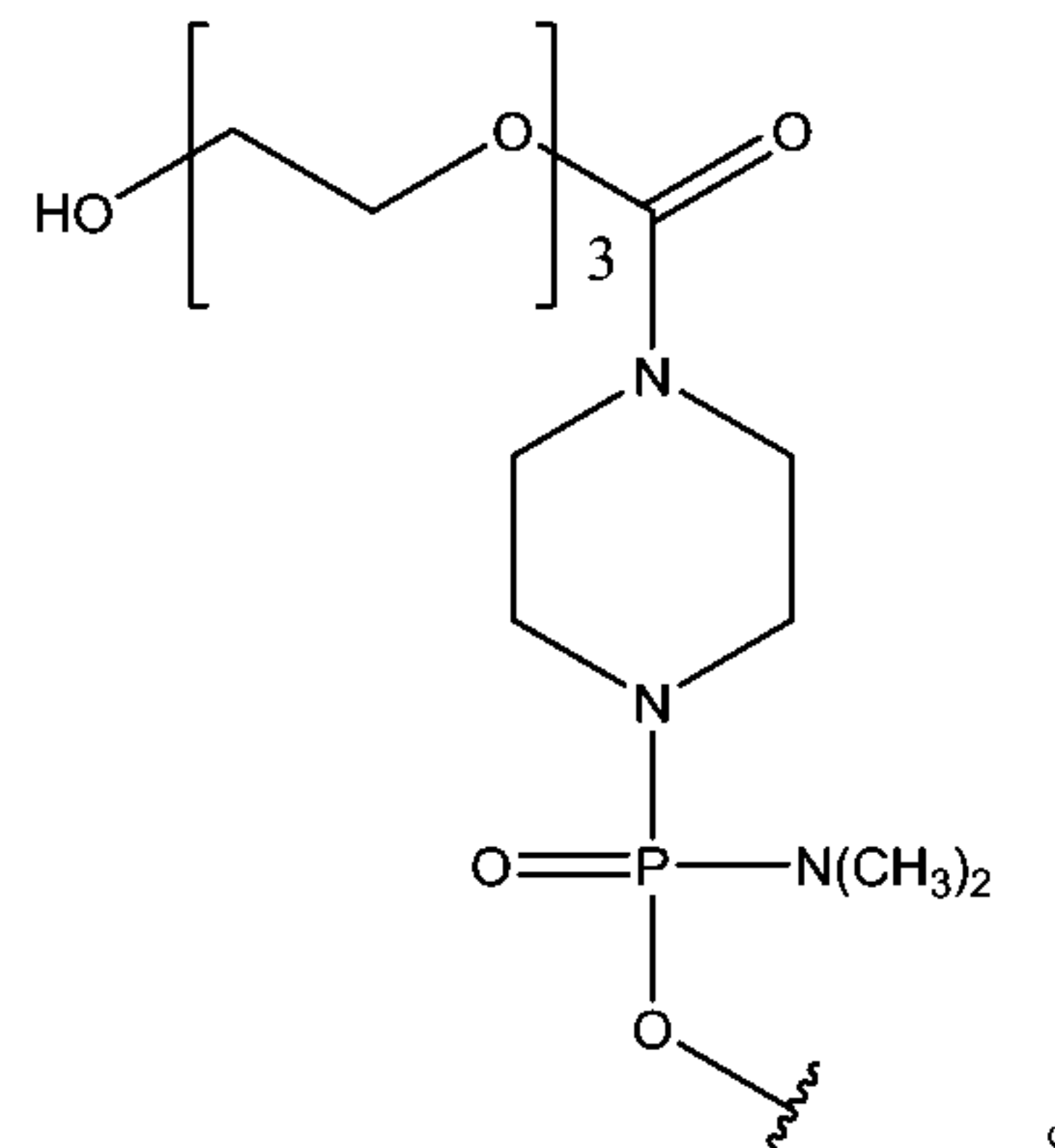


且如 Summerton, J. 等人，*Antisense & Nucleic Acid Drug Development*, 7: 187-195 (1997)之圖2中所述。如本文所述之嗎啉基包括前述一般結構之所有立體異構物及互變異構物。嗎啉基寡聚物之合成、結構及結合特徵係詳述於美國專利第5,698,685號；第5,217,866號；第5,142,047號；第5,034,506號；第5,166,315號；第5,521,063號；第5,506,337號；第8,076,476號及第8,299,206號中，該等文獻全部係以引用的方式併入本文中。

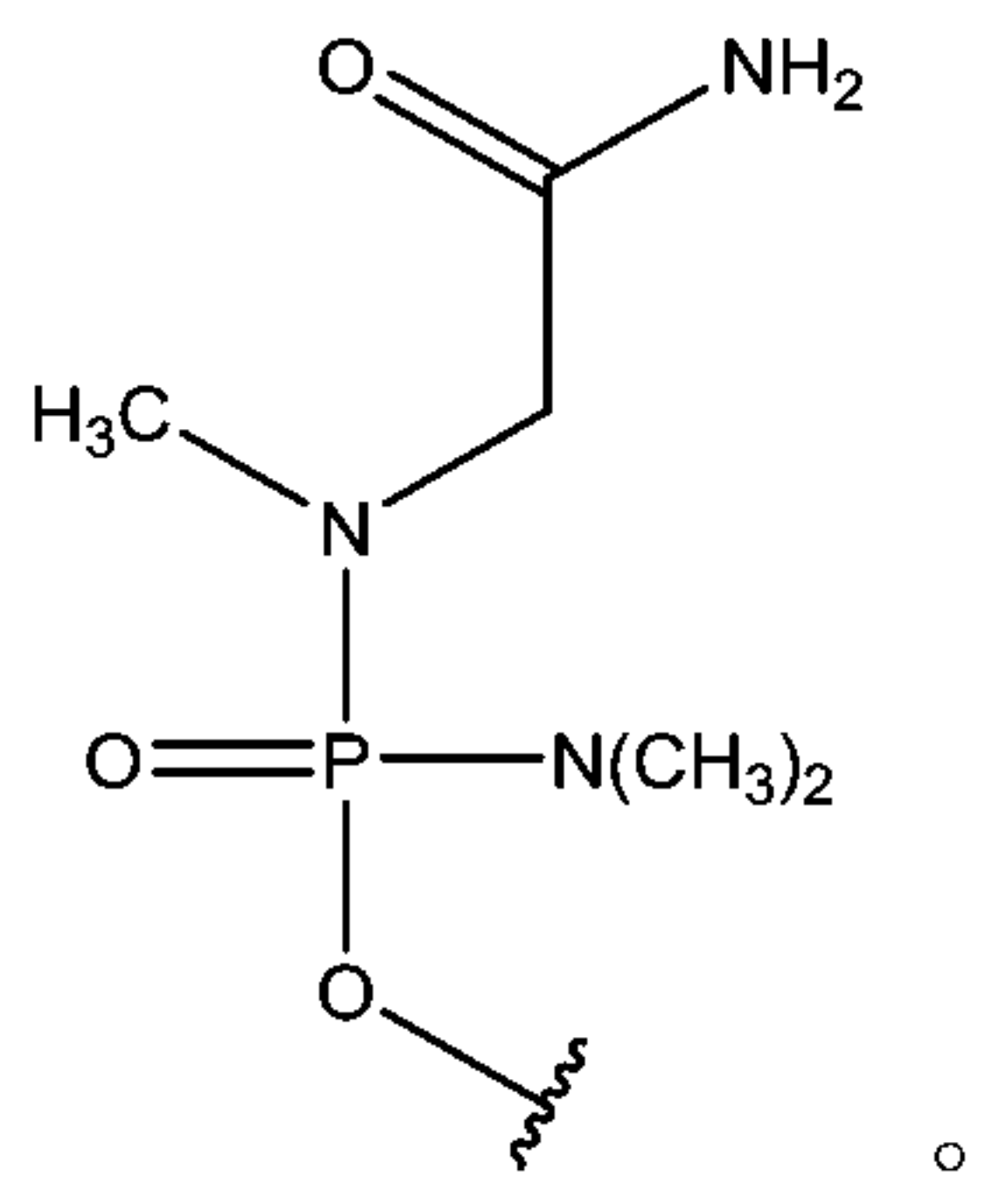
【0126】 在某些實施例中，嗎啉基在寡聚物之5'或3'末端與"尾"部分共軛，以增加其穩定性及/或溶解度。例示性的尾部分包含：



【0127】 在一實施例中，例示性的尾部分"TEG"或"EG3"，係指下列尾部分：

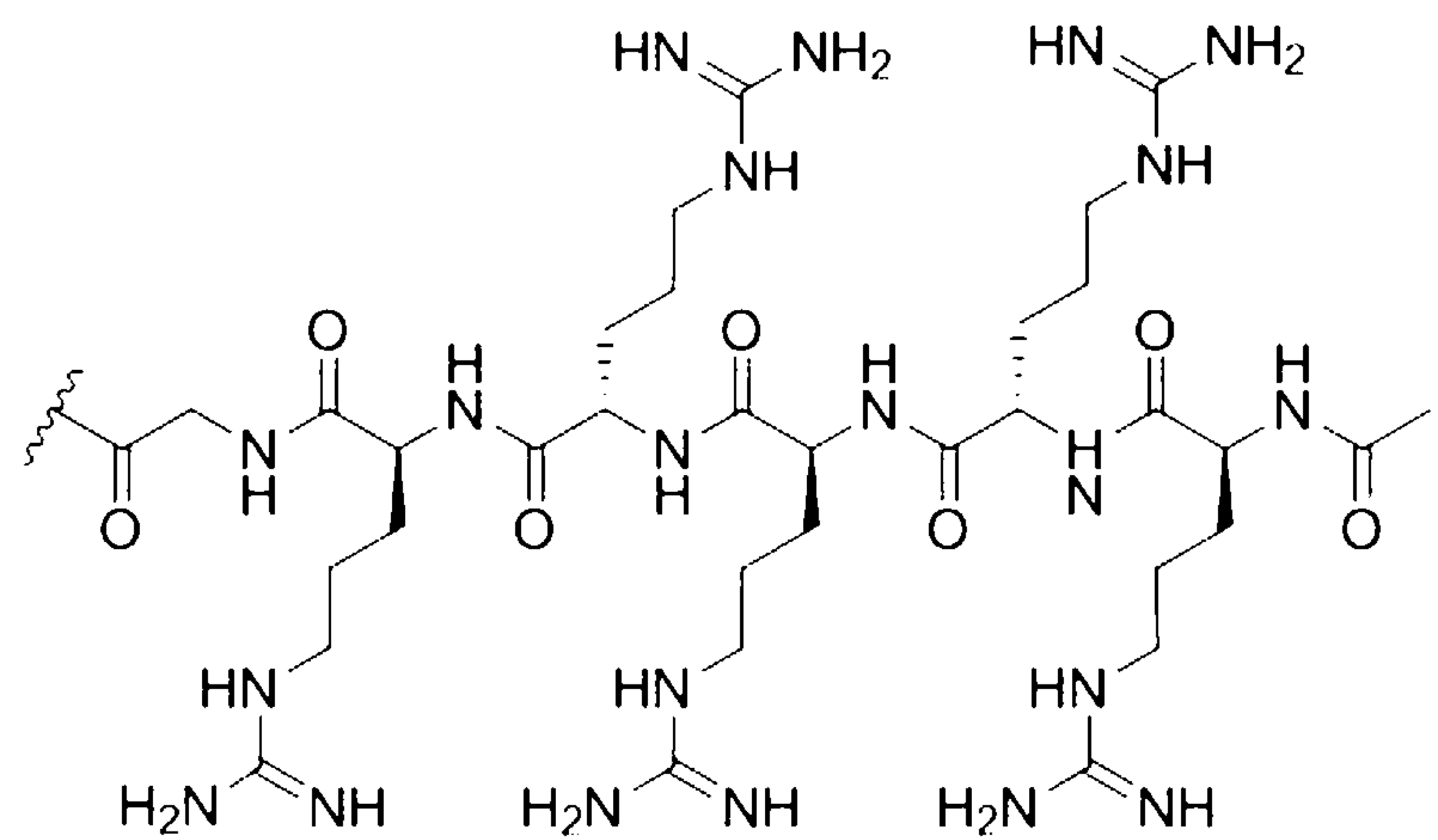


【0128】 在一實施例中，例示性的尾部分"GT"，係指下列尾部分：



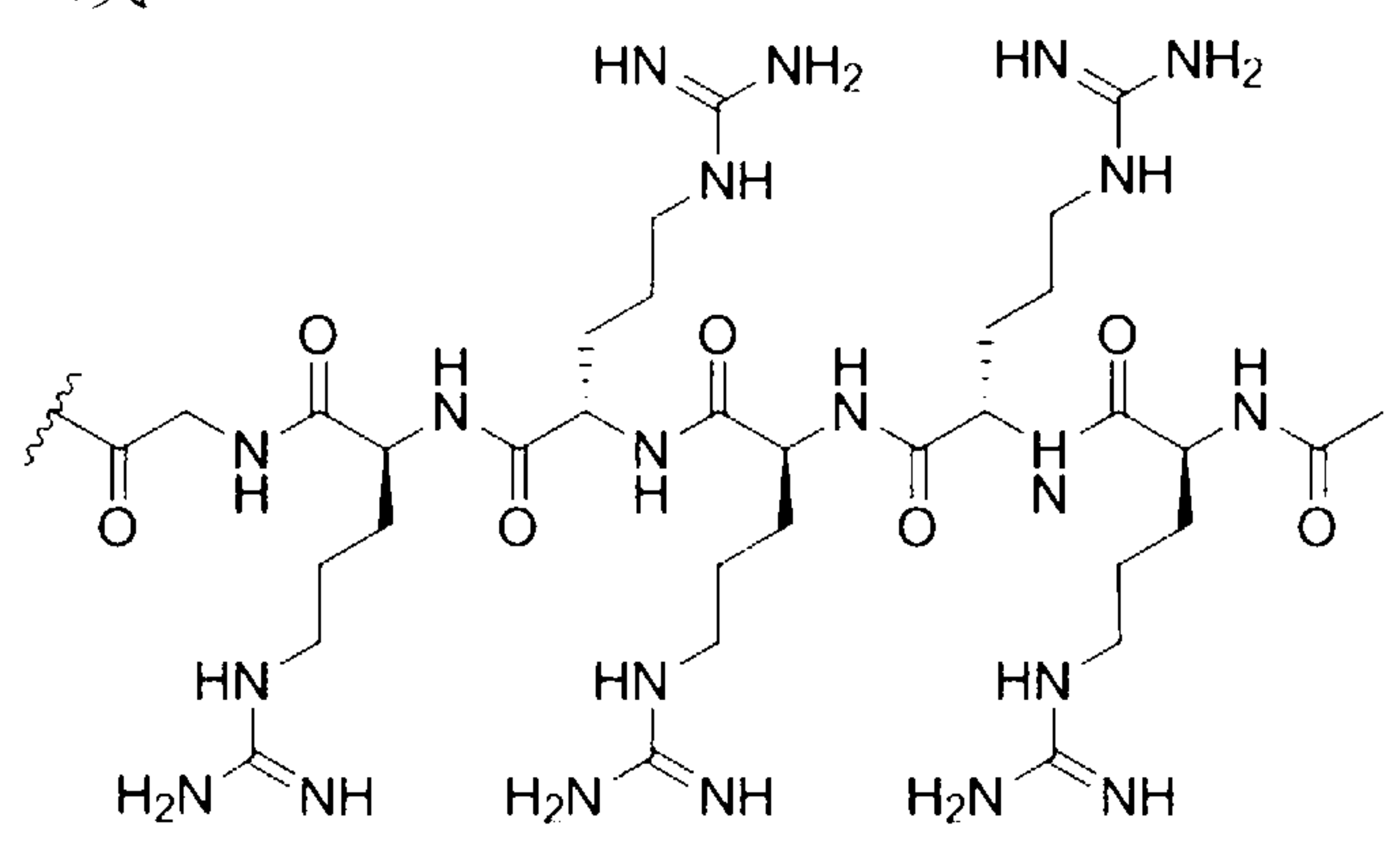
【0129】 如本文所用之術語「-G-R₅ (SEQ ID NO: 45)」與「-G-R₅-Ac (SEQ ID NO: 45)」可互換使用，且係指與本發明之反義寡聚物共軛之胜肽部分。在各實施例中，"G"表示藉由醯胺鍵與"R₅ (SEQ ID NO: 46)"共軛之甘胺酸殘基，且每一"R"表示藉由醯胺鍵結合在一起之精胺酸

殘基，使得"R₅ (SEQ ID NO: 46)"意指藉由醯胺鍵結合在一起之五(5)個精胺酸殘基。精胺酸殘基可具有任一立體組態，例如精胺酸殘基可為L-精胺酸殘基、D-精胺酸殘基或D-精胺酸殘基及L-精胺酸殘基之混合物。在某些實施例中，「-G-R₅ (SEQ ID NO: 45)」或「-G-R₅-Ac (SEQ ID NO: 45)」係與本發明之PMO反義寡聚物之3'最大嗎啉基次單元之嗎啉環氮共軛。在一些實施例中，「-G-R₅ (SEQ ID NO: 45)」或「-G-R₅-Ac (SEQ ID NO: 45)」係共軛至本發明之反義寡聚物之3'末端，且具有下式：



，或其醫藥上可接受之

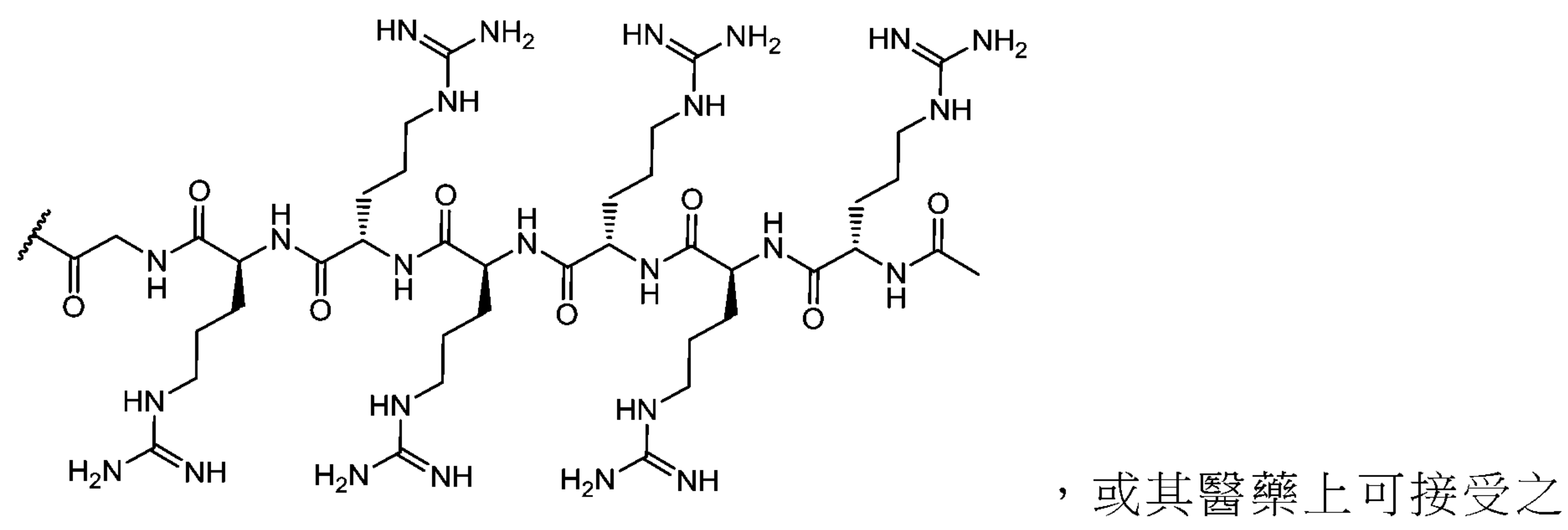
鹽類，或



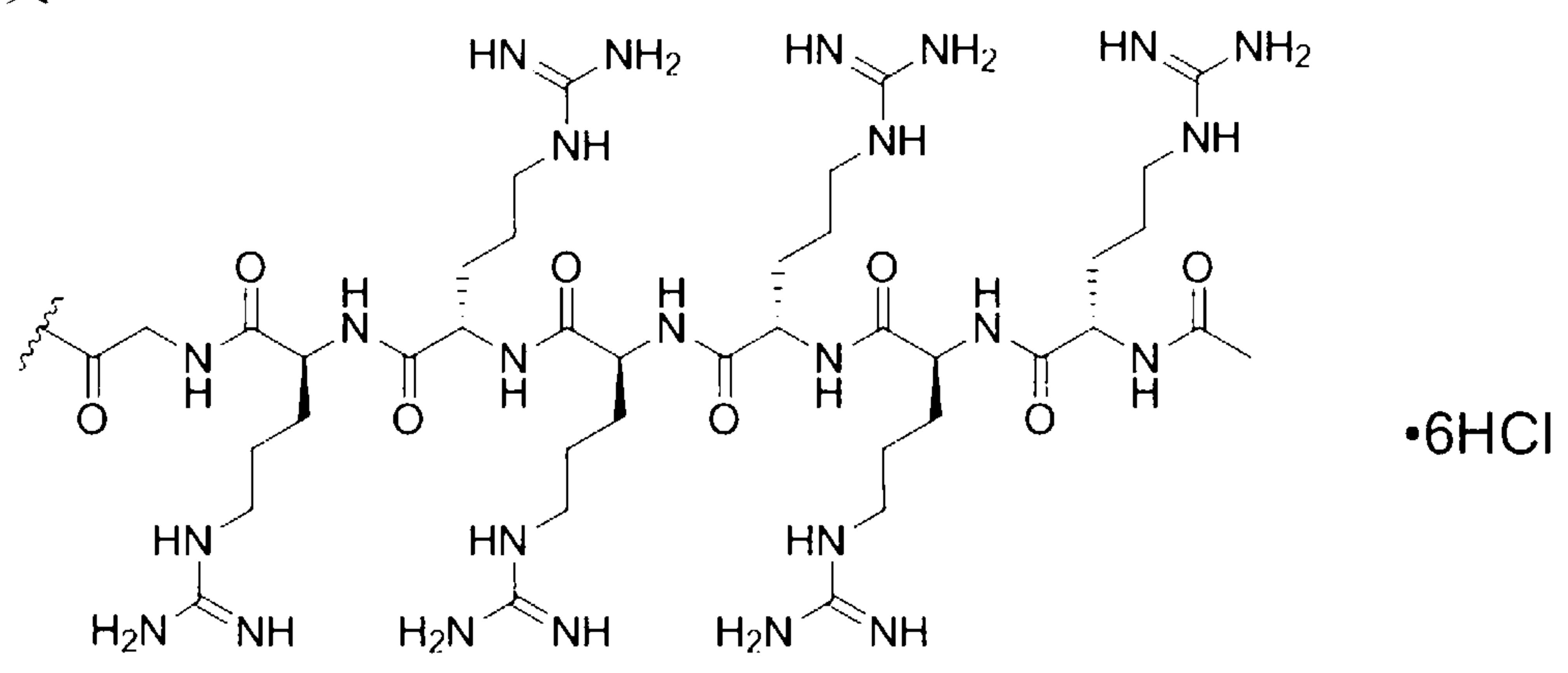
• 5HCl
。

【0130】 如本文所用之術語「-G-R₆ (SEQ ID NO: 47)」與「-G-R₆-Ac (SEQ ID NO: 47)」可互換使用，且係指與本發明之反義寡聚物共軛之胜肽部分。在各實施例中，"G"表示藉由醯胺鍵與「R₆ (SEQ ID NO: 48)」共軛之甘胺酸殘基，且每一"R"表示藉由醯胺鍵結合在一起之精胺酸殘基，使得「R₆ (SEQ ID NO: 48)」意指藉由醯胺鍵結合在一起之六(6)

個精胺酸殘基。精胺酸殘基可具有任一立體組態，例如精胺酸殘基可為L-精胺酸殘基、D-精胺酸殘基或D-精胺酸殘基及L-精胺酸殘基之混合物。在某些實施例中，「-G-R₆ (SEQ ID NO: 47)」或「-G-R₆-Ac (SEQ ID NO: 47)」係與本發明之PMO反義寡聚物之3'最大嗎啉基次單元之嗎啉環氮共軛。在一些實施例中，「-G-R₆ (SEQ ID NO: 47)」或「-G-R₆-Ac (SEQ ID NO: 47)」係本發明之反義寡聚物之3'末端共軛物，且具有下式：



鹽類，或

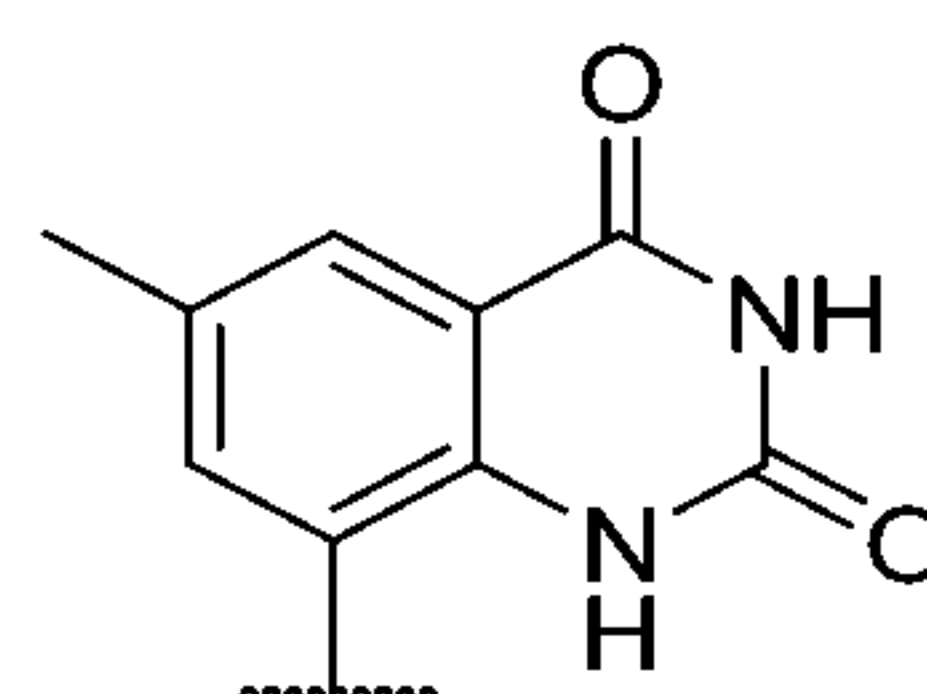
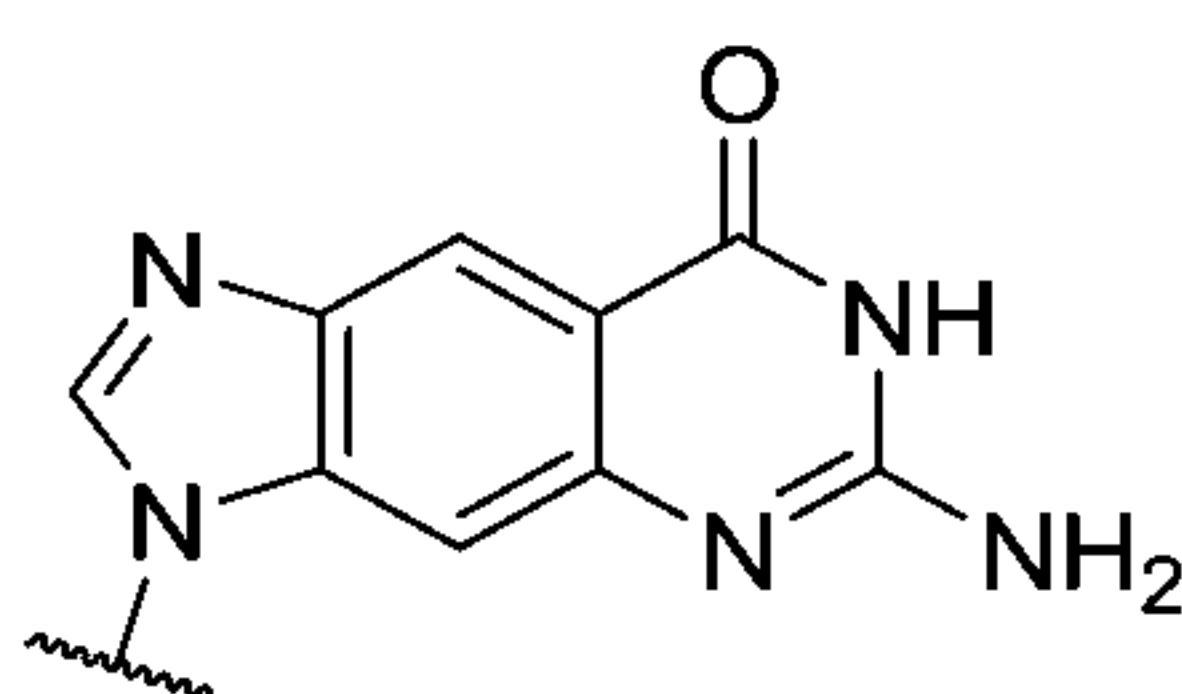
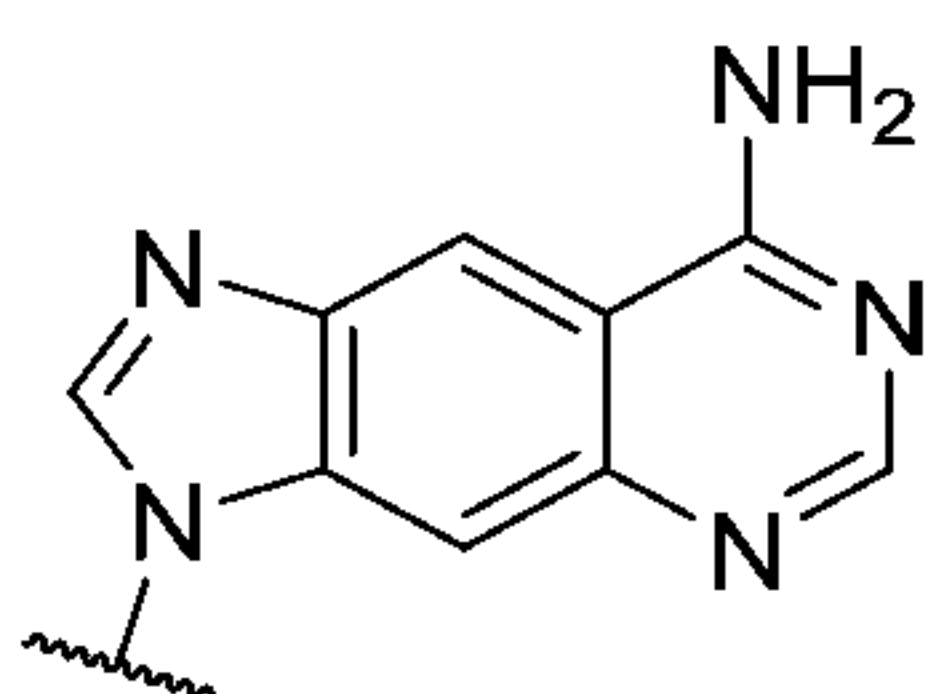


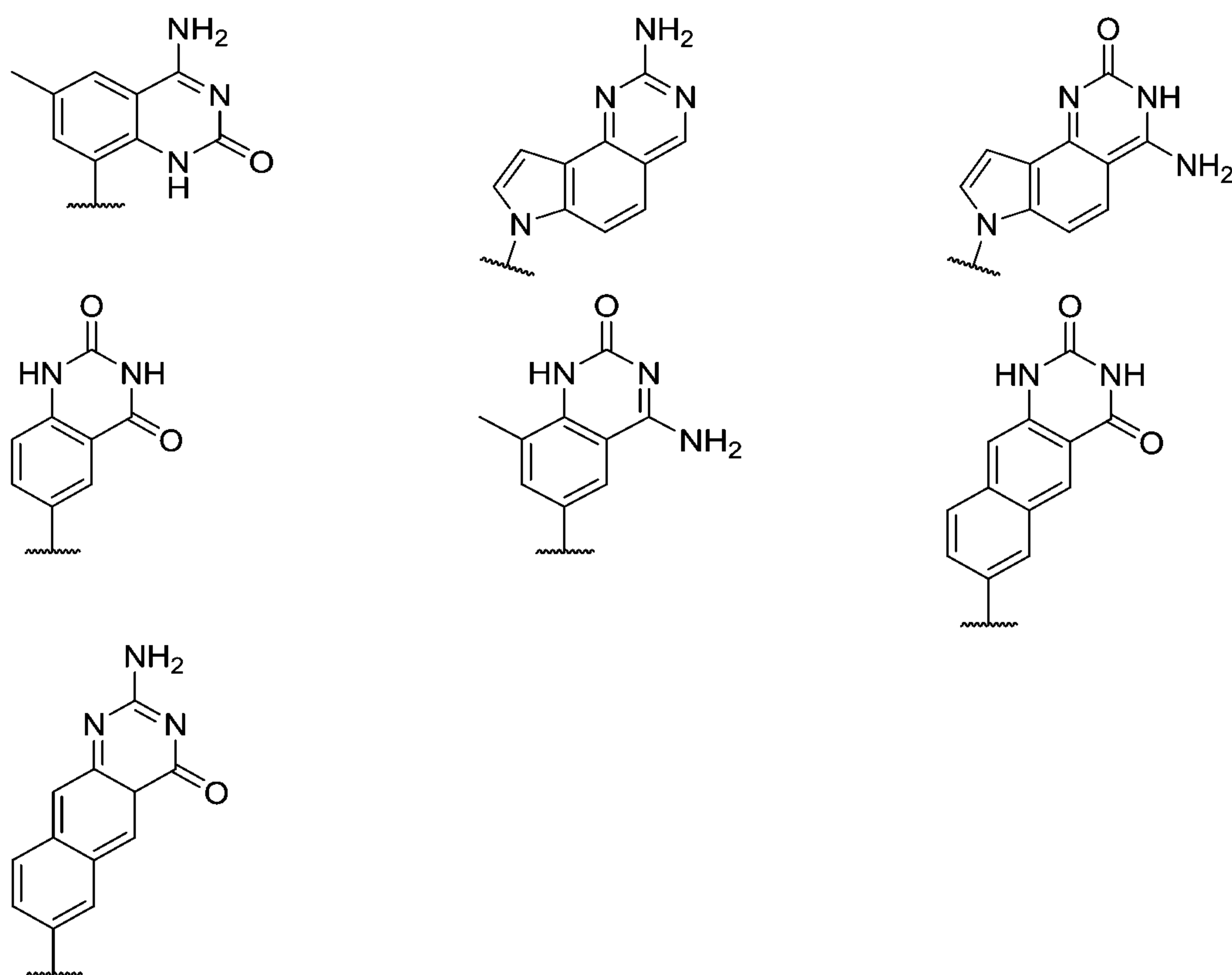
【0131】術語「核鹼基」(Nu)、「鹼基配對部分」或「鹼基」可互換使用，係指在自然發生或「天然的」DNA或RNA中發現之嘌呤或嘧啶鹼基(例如尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶及鳥嘌呤)以及該等天然嘌呤及嘧啶之類似物。該等類似物可賦予寡聚物增進之性質，諸如結合親和力。例示性類似物包括次黃嘌呤(肌苷之基本成分)；2,6-二氨基嘌呤；5-

甲基胞嘧啶；經C5-丙炔基修飾之嘧啶；10-(9-(胺基乙氧基)吩噁嗪基)(G-鈰)及類似物。

【0132】 鹼基配對部分之其他實例包含(但不限於)之尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤及次黃嘌呤(肌苷)(其各別胺基經醯基保護基團保護)、2-氟尿嘧啶、2-氟胞嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、2,6-二胺基嘌呤、氮雜胞嘧啶、嘧啶類似物(諸如假異胞嘧啶及假尿嘧啶)，及其他經修飾核鹼基(諸如8-取代嘌呤、黃嘌呤或次黃嘌呤，後兩者為天然降解產物)。亦涵蓋以下文獻中所揭示之經修飾核鹼基：Chiu及Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048；Limbach等人，Nucleic Acids Research, 1994, 22, 2183-2196；及 Revankar 及 Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, 第7卷, 313 (1999)；該等文獻之內容係以引用方式併入本文中。

【0133】 鹼基配對部分之其他實例包括(但不限於)其中已添加一或多個苯環之尺寸擴大之核鹼基。核酸鹼基取代描述於：Glen Research目錄(www.glenresearch.com)；Krueger AT等人，Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150；Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943；Benner S.A.等人，Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543；Romesberg, F.E.等人，Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733；及 Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627；該等文獻之內容係以引用方式併入本文中。尺寸擴大之核鹼基之實例包括以下所顯示之彼等以及其互變異構物形式。



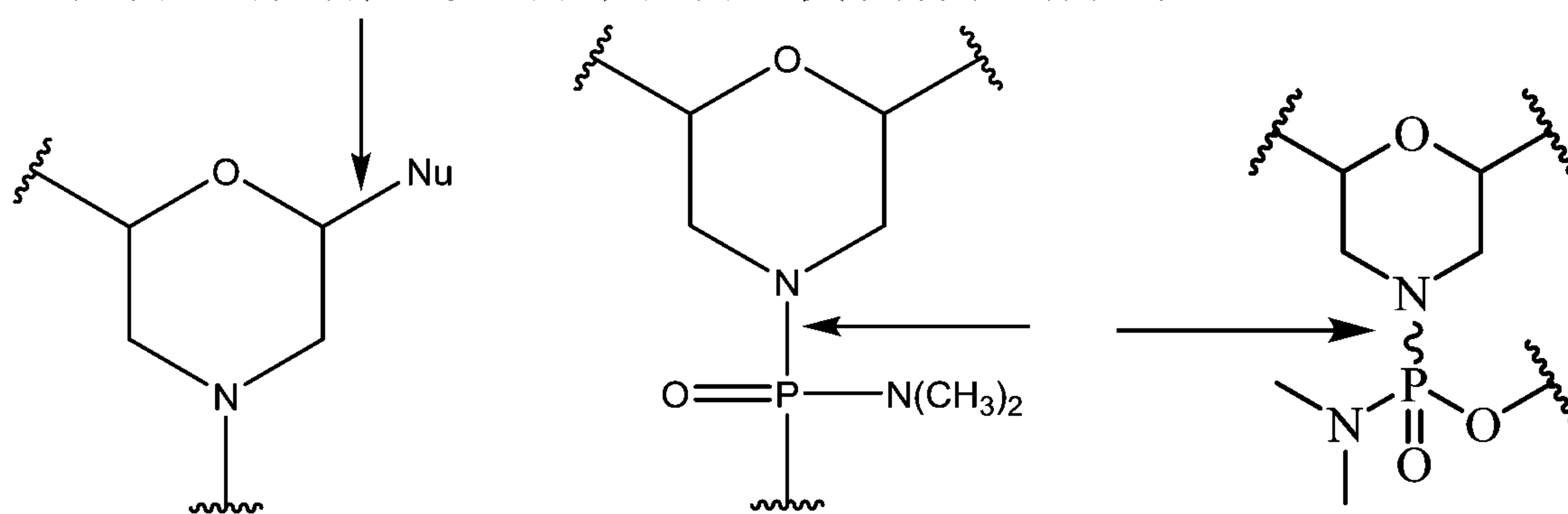


【0134】 如本文所用之"非經腸胃投藥"及"非經腸胃投與"一詞意謂除腸內及局部投藥以外，通常藉由注射進行之投藥模式，且包含(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0135】 如本文所用，用於結構式內之一組括弧指示括弧之間的結構特徵係重複的。在一些實施例中，所用括弧可為"[" 及 "]"，且在某些實施例中，用於指示重複結構特徵之括弧可為"(" 及 ")". 在一些實施例中，括弧之間之結構特徵之重複迭代數係括弧外所指示之數字，諸如2、3、4、5、6、7等。在不同實施例中，括弧之間之結構特徵之重複迭代數係由括弧外所指示之變量(諸如"Z")指示。

【0136】 如本文所用，對結構式內之手性碳或磷原子繪示之直鍵或彎曲鍵指示，手性碳或磷之立體化學並未定義，且意欲包含手性中心及/

或其混合物之所有形式。該等說明之實例係描繪於下。



【0137】 詞語「醫藥上可接受的」意指物質或組成物必須在化學上及/或毒理學上與包含該配方之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0138】 如本文所用之「醫藥上可接受之載劑」一詞意指無毒的惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或任一類型之配方助劑。可用作醫藥上可接受之載劑的一些物質實例有：糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無致熱原水；等張食鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；無毒可相容潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；著色劑；脫模劑；塗佈劑；甜味劑；調味劑；芳香劑；防腐劑；及抗氧化劑；依據配製者的判斷。

【0139】 關於肌肉萎縮蛋白合成或產生之術語「恢復」通常係指在用本文所述之反義寡聚物治療後，在肌肉萎縮症患者中產生肌肉萎縮蛋白，包括肌肉萎縮蛋白之截短形式。治療後患者中肌肉萎縮蛋白陽性纖維之百分比，可藉由肌肉切片使用已知技術來測定。例如，肌肉切片可取自

患者之適宜肌肉，諸如肱二頭肌。

【0140】 可在治療前及/或治療後或整個療程之時間點進行陽性肌肉萎縮蛋白纖維之百分比分析。在一些實施例中，治療後切片係取自治療前切片對側之肌肉。可使用肌肉萎縮蛋白之任一適宜分析來進行治療前及治療後肌肉萎縮蛋白表現分析。在一些實施例中，使用作為肌肉萎縮蛋白之標記物之抗體(諸如單株或多株抗體)，對肌肉組織切片進行免疫組織化學檢測。例如，可使用MANDYS106抗體，其係肌肉萎縮蛋白之高度敏感之標記物。可使用任一適宜之二級抗體。

【0141】 在一些實施例中，藉由用陽性纖維之數目除以所計數總纖維來計算肌肉萎縮蛋白陽性纖維%。正常肌肉樣本具有100%肌肉萎縮蛋白陽性纖維。因此，肌肉萎縮蛋白陽性纖維%可表示為正常值之百分比。為控制治療前肌肉中痕量肌肉萎縮蛋白以及相關纖維之存在，可在計數治療後肌肉中之肌肉萎縮蛋白陽性纖維時，使用患者之治療前肌肉切片設定基線。此可用作計數該患者之治療後肌肉之切片中的肌肉萎縮蛋白陽性纖維的臨限值。在其他實施例中，亦可使用Bioquant影像分析軟體(Bioquant Image Analysis Corporation, Nashville, TN)，將經抗體染色之組織切片用於肌肉萎縮蛋白量化。總肌肉萎縮蛋白螢光信號強度可報告為正常值之百分比。另外，可使用單株或多株抗肌肉萎縮蛋白抗體之西方墨點分析來測定肌肉萎縮蛋白陽性纖維之百分比。例如，可使用來自Leica Biosystems之抗肌肉萎縮蛋白抗體NCL-Dys1。肌肉萎縮蛋白陽性纖維之百分比亦可藉由測定肌聚糖複合物(β , γ)之成分及/或神經元NOS之表現來分析。

【0142】 在一些實施例中，以本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接

受之鹽類治療，會減緩或降低DMD患者在不治療的情況下預期將出現之進行性呼吸肌功能障礙及/或衰竭。在一些實施例中，以本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類治療，可減少或消除對在不治療的情況下預期將出現之換氣輔助裝置之需要。在一些實施例中，用於追蹤病程之呼吸功能之量測，以及潛在治療介入之評估包括最大吸氣壓(MIP)、最大呼氣壓(MEP)及用力肺活量(FVC)。量測個人壓力值之MIP及MEP分別可在吸氣及呼氣期間產生，且係呼吸肌強度之敏感性量度。MIP係橫膈膜肌無力之量度。

【0143】 在一些實施例中，MEP可在其他肺功能測試(包括MIP及FVC)變化之前下降。在某些實施例中，MEP可為呼吸功能障礙之早期指標。在某些實施例中，FVC可用於量測在最大吸氣後之用力呼氣期間排出之總空氣體積。在DMD患者中，FVC與身體生長同時增加直至十幾歲。然而，隨著生長減緩或被疾病演進阻礙及肌無力演進，肺活量進入下行期且在10歲至12歲後以每年約8%至8.5%之平均速率下降。在某些實施例中，經預測MIP% (針對體重調整之MIP)、經預測MEP% (針對年齡調整之MEP)及經預測FVC% (針對年齡及身高調整之FVC)係支持性分析。

【0144】 如本文所用之術語「個體」及「患者」係包括展現出可用本發明之反義寡聚物治療之症狀或有展現該症狀的危險之任何動物，諸如具有或處於患DMD或BMD或與該等病況相關之任一症狀(例如肌肉纖維喪失)之風險的個體(或患者)。適宜個體(或患者)包括實驗室動物(諸如小鼠、大鼠、兔或天竺鼠)、農場動物及家畜或寵物(諸如貓或狗)。包括非人類靈長類動物及較佳地人類患者(或個體)。亦包括在具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變或外顯子2重複之個體(或患者)中，產生肌

肉萎縮蛋白之方法。

【0145】 如本文所用之詞語「全身性投藥」、「全身性投與」、「周邊性投藥」及「周邊性投與」意指以除直接投與至中樞神經系統中以外之方式投與化合物、藥物或其他物質，因而使其進入患者全身且因此進行代謝及其他類似過程，例如皮下投藥。

【0146】 詞語「靶向序列」係指與目標前驅mRNA中之核苷酸序列互補之寡聚物核鹼基序列。在本發明之一實施例中，該標靶前驅-mRNA中的核苷酸序列為肌肉萎縮蛋白前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2黏合位置。本發明反義寡核苷酸靶向之代表性黏合位置包括下列：

H2.SA.(-20+05)	H2.SA.(+38+62)	H2A(+11+29)
H2.SA.(-14+11)	H2.SD.(+22-03)	H2A(+46+62)
H2.SA.(-11+14)	H2.SD.(+19-06)	H2D(+08-09)
H2.SA.(-08+17)	H2.SD.(+16-09)	H2D(+15-08)
H2.SA.(-05+20)	H2.SD.(+13-12)	
H2.SA.(-02+23)	H2.SD.(+10-15)	
H2.SA.(+02+26)	H2A(+06+30)	
H2.SA.(+05+29)	H2A(+07+31)	
H2.SA.(+08+32)	H2A(+09+33)	
H2.SA.(+11+35)	H2A(+10+34)	
H2.SA.(+14+38)	H2A(-23+02)	
H2.SA.(+17+41)	H2A(-26-02)	
H2.SA.(+20+44)	H2A(-29-05)	
H2.SA.(+23+47)	H2A(-32-08)	
H2.SA.(+26+50)	H2A(-35-11)	
H2.SA.(+29+53)	H2A(-38-14)	
H2.SA.(+32+56)	H2A(-41-17)	
H2.SA.(+35+59)	H2A(-03+28)	

【0147】 在本發明之一實施例中，該標靶前驅-mRNA中的核苷酸序列為肌肉萎縮蛋白前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2黏合位置。本發明反義寡核苷酸靶向之代表性黏合位置包括下列：

H2.SA.(-20+05)	H2.SD.(+22-03)	H2A(+11+29)
H2.SA.(-14+11)	H2.SD.(+19-06)	H2A(+46+62)
H2.SA.(-11+14)	H2.SD.(+16-09)	
H2.SA.(-08+17)	H2.SD.(+13-12)	
H2.SA.(-05+20)	H2.SD.(+10-15)	
H2.SA.(-02+23)	H2A(+06+30)	
H2.SA.(+02+26)	H2A(+07+31)	
H2.SA.(+05+29)	H2A(+09+33)	
H2.SA.(+08+32)	H2A(+10+34)	
H2.SA.(+11+35)	H2A(-23+02)	
H2.SA.(+14+38)	H2D(+08-09)	
H2.SA.(+17+41)	H2A(-26-02)	
H2.SA.(+20+44)	H2A(-29-05)	
H2.SA.(+23+47)	H2A(-32-08)	
H2.SA.(+26+50)	H2A(-35-11)	
H2.SA.(+29+53)	H2A(-38-14)	
H2.SA.(+32+56)	H2A(-41-17)	
H2.SA.(+35+59)	H2A(-03+28)	

【0148】 在本發明之一實施例中，該標靶前驅-mRNA中的核苷酸序列為肌肉萎縮蛋白前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2黏合位置。本發明反義寡核苷酸靶向之代表性黏合位置包括下列：

H2.SA.(-20+05)	H2.SA.(+08+32)	H2A(+06+30)
H2.SA.(-14+11)	H2.SA.(+11+35)	H2A(+07+31)
H2.SA.(-11+14)	H2.SA.(+14+38)	H2A(+09+33)
H2.SA.(-08+17)	H2.SA.(+17+41)	H2A(+10+34)
H2.SA.(-05+20)	H2.SA.(+20+44)	H2A(-38-14)
H2.SA.(-02+23)	H2A(+11+29)	H2A(-41-17)
H2.SA.(+02+26)	H2.SD.(+22-03)	
H2.SA.(+05+29)	H2.SD.(+19-06)	

【0149】 個體(例如哺乳動物，諸如人類)或細胞之"治療"係任一類型之用於試圖改變個體或細胞之天然進程的任何類型之介入。治療包含(但不限於)投與一寡聚物或其醫藥組成物，且可以預防形式或在病理事件開始或與病原體接觸後進行。治療包括對與肌肉萎縮蛋白相關之疾病或病

狀之症狀或病變(如在某些形式之肌肉萎縮症中)的任何所需作用，且可包括例如所治療疾病或病狀之一或多個可量測標誌之最小改變或改善。亦包括"預防性"治療，其可關於降低所治療疾病或病狀之進展速率，延遲彼疾病或病狀之發作或降低其發作之嚴重度。"治療"或"預防"不一定表明完全根除、治癒或預防疾病或病狀或其相關症狀。

【0150】 在一些實施例中，以本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類治療，可增加新的肌肉萎縮蛋白產生、延遲疾病進展、減緩或降低移動性喪失、減輕肌肉發炎、減輕肌肉損傷、增進肌肉功能、減少肺功能喪失及/或增強肌肉再生，在不治療的情況下預期將出現上述各症狀。在一些實施例中，治療可維持、延遲或減緩疾病進展。在一些實施例中，治療可維持移動性或減少移動性喪失。在一些實施例中，治療可維持肺功能或減少肺功能喪失。在一些實施例中，治療可維持或增加患者之穩定步行距離，如藉由例如6分鐘步行測試(6MWT)所量測。在一些實施例中，治療維持或縮短10米步行/跑步之時間(即10米步行/跑步測試)。在一些實施例中，治療可維持或縮短仰臥站立之時間(即站立時間測試)。在一些實施例中，治療可維持或縮短爬四級標準樓梯之時間(即四階爬行測試)。在一些實施例中，治療可維持或減輕患者之肌肉發炎，如藉由例如MRI (例如腿部肌肉之MRI)所量測。在一些實施例中，MRI量測T2及/或脂肪分數以鑑別肌肉退化。MRI可鑑別出由發炎、水腫、肌肉損傷及脂肪浸潤引起之肌肉結構及組成之變化。

【0151】 在一些實施例中，以本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類治療，會增加新的肌肉萎縮蛋白產生，且減緩或降低在不治療的情況下預期將出現之移動性喪失。例如，治療可穩定、維持、改良或增加

個體之步行能力(例如穩定移動)。在一些實施例中，治療可維持或增加患者之穩定步行距離，如藉由例如McDonald等人(Muscle Nerve, 2010; 42:966-74，其以引用方式併入本文中)所述之6分鐘步行測試(6MWT)所量測。6分鐘步行距離(6MWD)之變化可表示為絕對值、百分比變化或經預測%值之變化。相對於健康人之典型行為，在6MWT中DMD患者之行為可藉由計算經預測%值來確定。例如，男性之經預測% 6MWD可使用以下等式來計算： $196.72 + (39.81 \times \text{年齡}) - (1.36 \times \text{年齡}^2) + (132.28 \times \text{身高(米)})$ 。對於女性，經預測% 6MWD可使用以下等式來計算： $188.61 + (51.50 \times \text{年齡}) - (1.86 \times \text{年齡}^2) + (86.10 \times \text{身高(米)})$ (Henricson等人，PLoS Curr., 2012, 第2版，其以引用方式併入本文中)。

【0152】 DMD患者之肌肉功能喪失可逆向正常兒童期生長及發育之背景而發生。實際上，患有DMD之幼兒可顯示在約1年之病程內在6MWT期間步行之距離增加，儘管進行性肌力不足。在一些實施例中，比較DMD患者之6MWD與正常發育之對照個體以及年齡及性別匹配之個體之現有標準數據。在一些實施例中，正常生長及發育可使用擬合至標準數據之基於年齡及身高之等式來計算。此一等式可用於將6MWD轉化成DMD個體之經預測百分數(經預測%)值。在某些實施例中，經預測% 6MWD數據之分析代表一種計算正常生長及發育之方法，且可顯示年幼(例如小於或等於7歲)時功能之增加表示穩定而非增進DMD患者之能力(Henricson等人，PLoS Curr., 2012, 第2版，其以引用方式併入本文中)。

【0153】 反義分子命名系統已被提出且公開，以區分不同的反義分子(參見Mann等人(2002) J Gen Med 4, 644-654)。此命名在測試若干皆針對相同靶區域但稍有不同之反義分子時變得尤其相關，如下所顯示：

H#A/D(x:y)。

第一個字母表示物種(例如H：人類，M：鼠類，C：犬類)。「#」表示標靶肌肉萎縮蛋白外顯子編號。"A/D"分別指示外顯子之開頭及末端之受體或供體剪接位點。(x y)表示黏合坐標，其中"-"或"+"分別指示內含子或外顯子序列。例如，A(-6+18)將指示在標靶外顯子之前的內含子之最末6個鹼基及標靶外顯子之前18個鹼基。最近剪接位點將為該受體，因此該等坐標之前將具有"A"。闡述供體剪接位點之黏合坐標可為D(+2-18)，其中最末2個外顯子鹼基及前18個內含子鹼基對應於反義分子之黏合位置。整個外顯子黏合坐標將由A(+65+85)表示，其係自該外顯子起始第65個與第85個核苷酸之間之位點。

II. 反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類

A. 設計用於誘導外顯子2跳躍之反義寡聚物

【0154】 在某些實施例中，本發明之反義寡聚物係與肌肉萎縮蛋白基因之外顯子2、內含子1，或內含子 2標靶區域互補，並誘導外顯子2跳躍。尤其是，本發明相關於反義寡聚物，其與肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2標靶區域(指定為黏合位置)互補。在一些實施例中，該黏合位置為下列之一者：

H2.SA.(-20+05)	H2.SA.(+38+62)	H2A(+11+29)
H2.SA.(-14+11)	H2.SD.(+22-03)	H2A(+46+62)
H2.SA.(-11+14)	H2.SD.(+19-06)	H2D(+08-09)
H2.SA.(-08+17)	H2.SD.(+16-09)	H2D(+15-08)
H2.SA.(-05+20)	H2.SD.(+13-12)	
H2.SA.(-02+23)	H2.SD.(+10-15)	
H2.SA.(+02+26)	H2A(+06+30)	
H2.SA.(+05+29)	H2A(+07+31)	
H2.SA.(+08+32)	H2A(+09+33)	
H2.SA.(+11+35)	H2A(+10+34)	

H2.SA.(+14+38)	H2A(-23+02)
H2.SA.(+17+41)	H2A(-26-02)
H2.SA.(+20+44)	H2A(-29-05)
H2.SA.(+23+47)	H2A(-32-08)
H2.SA.(+26+50)	H2A(-35-11)
H2.SA.(+29+53)	H2A(-38-14)
H2.SA.(+32+56)	H2A(-41-17)
H2.SA.(+35+59)	H2A(-03+28)

【0155】 在一些實施例中，該黏合位置為下列之一者：

H2.SA.(-20+05)	H2.SD.(+22-03)	H2A(+11+29)
H2.SA.(-14+11)	H2.SD.(+19-06)	H2A(+46+62)
H2.SA.(-11+14)	H2.SD.(+16-09)	
H2.SA.(-08+17)	H2.SD.(+13-12)	
H2.SA.(-05+20)	H2.SD.(+10-15)	
H2.SA.(-02+23)	H2A(+06+30)	
H2.SA.(+02+26)	H2A(+07+31)	
H2.SA.(+05+29)	H2A(+09+33)	
H2.SA.(+08+32)	H2A(+10+34)	
H2.SA.(+11+35)	H2A(-23+02)	
H2.SA.(+14+38)	H2D(+08-09)	
H2.SA.(+17+41)	H2A(-26-02)	
H2.SA.(+20+44)	H2A(-29-05)	
H2.SA.(+23+47)	H2A(-32-08)	
H2.SA.(+26+50)	H2A(-35-11)	
H2.SA.(+29+53)	H2A(-38-14)	
H2.SA.(+32+56)	H2A(-41-17)	
H2.SA.(+35+59)	H2A(-03+28)	

【0156】 在一些實施例中，該黏合位置為下列之一者：

H2.SA.(-20+05)	H2.SA.(+08+32)	H2A(+06+30)
H2.SA.(-14+11)	H2.SA.(+11+35)	H2A(+07+31)
H2.SA.(-11+14)	H2.SA.(+14+38)	H2A(+09+33)
H2.SA.(-08+17)	H2.SA.(+17+41)	H2A(+10+34)
H2.SA.(-05+20)	H2.SA.(+20+44)	H2A(-38-14)
H2.SA.(-02+23)	H2.SA.(+38+62)	H2A(-41-17)
H2.SA.(+02+26)	H2.SD.(+22-03)	H2A(+11+29)
H2.SA.(+05+29)	H2.SD.(+19-06)	

【0157】 在一些實施例中，該黏合位置為下列之一者：

H2.SA.(-20+05)	H2.SA.(+08+32)	H2A(+06+30)
H2.SA.(-14+11)	H2.SA.(+11+35)	H2A(+07+31)
H2.SA.(-11+14)	H2.SA.(+14+38)	H2A(+09+33)
H2.SA.(-08+17)	H2.SA.(+17+41)	H2A(+10+34)
H2.SA.(-05+20)	H2.SA.(+20+44)	H2A(-38-14)
H2.SA.(-02+23)	H2A(+11+29)	H2A(-41-17)
H2.SA.(+02+26)	H2.SD.(+22-03)	
H2.SA.(+05+29)	H2.SD.(+19-06)	

【0158】 在一些實施例中，該黏合位置為選自於由 H2.SA.(-11+14)、H2.SA.(-08+17)、H2.SA.(-05+20)、H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2.SA.(+05+29)、H2.SA.(+08+32)、H2.SA.(+11+35)、H2.SA.(+38+62)、H2.SD.(+22-03)、H2.SD.(+19-06)、H2A(+06+30)、H2A(+07+31)、H2A(+09+33)、H2A(+10+34)、與H2A(-41-17)組成群組之一者。在一些實施例中，該黏合位置為選自於由H2.SA.(-11+14)、H2.SA.(-05+20)、H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2.SA.(+05+29)、H2.SA.(+08+32)、H2.SA.(+11+35)、H2.SD.(+22-03)、H2.SD.(+19-06)、H2A(+06+30)、H2A(+07+31)、H2A(+09+33)、與H2A(+10+34)組成群組之一者。在一些實施例中，該黏合位置為選自於由H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2A(+06+30)與H2A(+10+34)組成群組之一者。

【0159】 在一些實施例中，該黏合位置為選自於由 H2.SA.(-11+14)、H2.SA.(-08+17)、H2.SA.(-05+20)、H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2.SA.(+05+29)、H2.SA.(+08+32)、H2.SA.(+11+35)、H2.SD.(+22-03)、H2.SD.(+19-06)、H2A(+06+30)、H2A(+07+31)、H2A(+09+33)、H2A(+10+34)與H2A(-41-17)組成群組之一者。在一些實

施例中，該黏合位置為選自於由H2.SA.(-11+14)、H2.SA.(-05+20)、H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2.SA.(+05+29)、H2.SA.(+08+32)、H2.SA.(+11+35)、H2.SD.(+22-03)、H2.SD.(+19-06)、H2A(+06+30)、H2A(+07+31)、H2A(+09+33)、與H2A(+10+34)組成群組之一者。在一些實施例中，該黏合位置為選自於由H2.SA.(-02+23)、H2.SA.(+02+26)、H2A(+06+30)與H2A(+10+34)組成群組之一者。在一些實施例中，該黏合位置為H2.SA.(+38+62)或H2D(+15-08)。

【0160】 本發明之反義寡聚物靶向肌肉萎縮蛋白前驅-mRNA並誘導外顯子 2跳躍，因此其自成熟經剪接mRNA轉錄物排除或跳躍。藉由使外顯子2跳躍，將破壞的讀碼框恢復至框架內突變。儘管DMD包含多種遺傳亞型，但本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類經特殊設計以使肌肉萎縮蛋白前驅mRNA之外顯子2跳躍。

【0161】 誘導外顯子2跳躍之反義寡聚物核鹼基係設計為與肌肉萎縮蛋白前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2內的特異性標靶序列互補。在一些實施例中，一反義寡聚物為PMO，其中PMO的每一嗎啉環係連結至一核鹼基，包括如DNA之核鹼基(腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤和胸腺嘧啶)。

【0162】 在各實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現出外顯子跳躍，其中該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類展現出 $\leq 19.9\%$ 的外顯子跳躍。在某些實施例中，反義寡聚物或其醫藥上可接受的鹽類在RD細胞中展現出 $\geq 20.0\%$ 的外顯子跳躍。在某些實施例中，該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現出 $\geq 30.0\%$ 的外顯子跳躍。在某些實施例中，該反

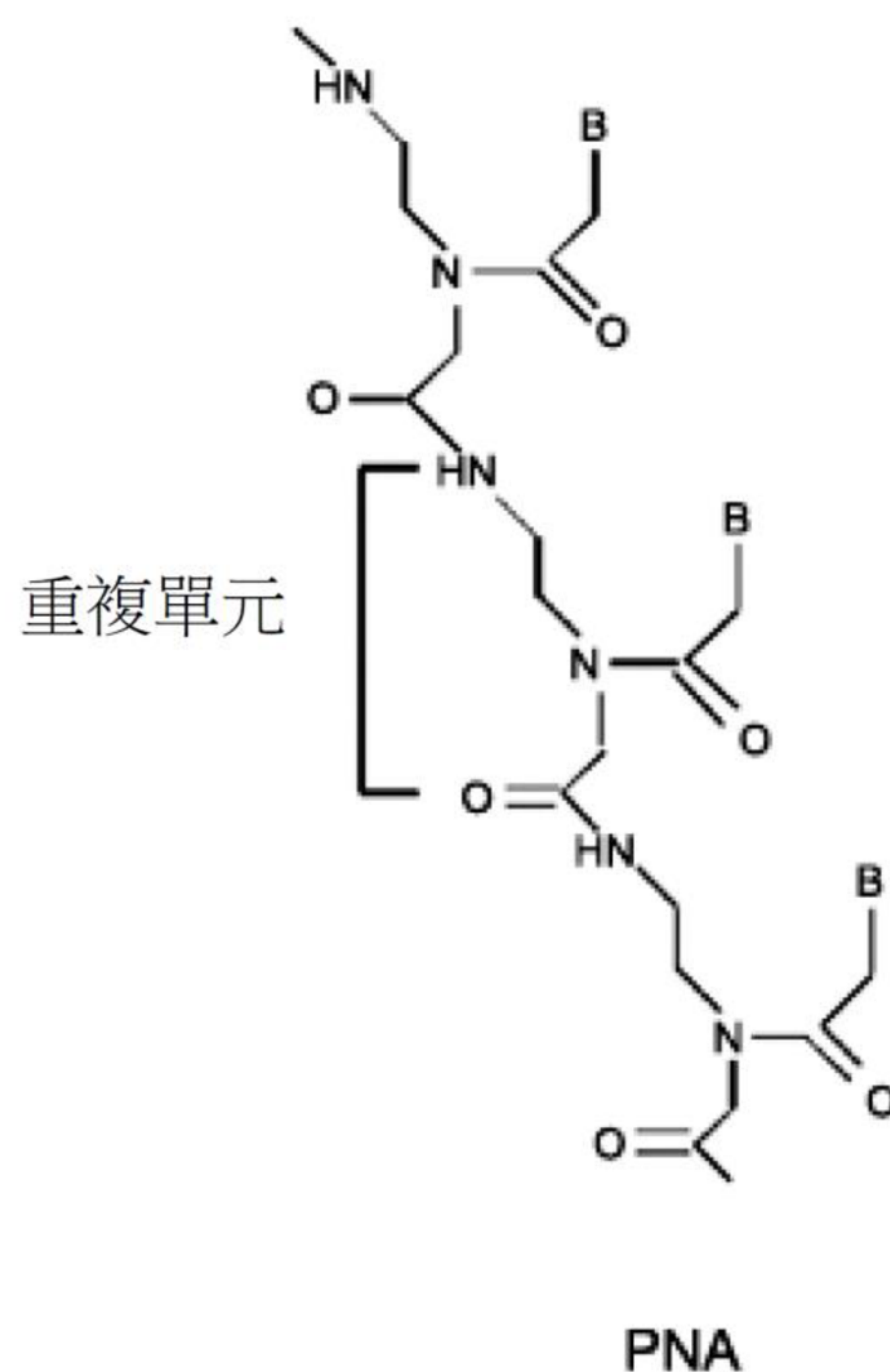
義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類在10 μ M濃度下係於RD細胞中展現出 $\geq 40.0\%$ 的外顯子跳躍。

B. 寡聚物的化學特徵

【0163】 本發明之反義寡聚物可採用多種反義寡聚物化學物。寡聚物化學物之實例包括(但不限於)嗎啉基寡聚物、硫代磷酸酯修飾之寡聚物、2'-O-甲基修飾之寡聚物、胜肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA)、硫代磷酸酯寡聚物、2'-O-MOE修飾之寡聚物、2'-氟修飾之寡聚物、2'O,4'C-伸乙基橋聯核酸(ENA)、三環-DNA、三環-DNA硫代磷酸酯次單元、2'-O-[2-(N-甲基胺甲醯基)乙基]修飾之寡聚物，包括前述任一者之組合。硫代磷酸酯及2'-O-Me修飾化學品可組合產生2'-O-Me-硫代磷酸酯骨架。例如，請見PCT公開案第WO/2013/112053號及第WO/2009/008725號，其係以全文引用方式併入本文中。本發明寡聚物化學之例示性實施例進一步闡述於下文中。

1. 胜肽核酸 (PNA)

【0164】 胜肽核酸(PNA)係DNA之類似物，其中骨架之結構與去氧核糖主鏈同形，由嘧啶或嘌呤鹼基所附接之N-(2-胺基乙基)甘胺酸單元組成。含有天然嘧啶及嘌呤鹼基之PNA遵從華特生-克裡克鹼基配對規則與互補寡聚物雜合，且模擬DNA之鹼基對識別。PNA之骨架係藉由胜肽鍵而非磷酸二酯鍵形成，此使其充分適於反義應用(請見下列結構)。該骨架係不帶電荷的，從而產生展現大於正常熱穩定性之PNA/DNA或PNA/RNA雙鏈體。PNA並不由核酸酶或蛋白酶識別。PNA之非限制性實例係描繪於下。



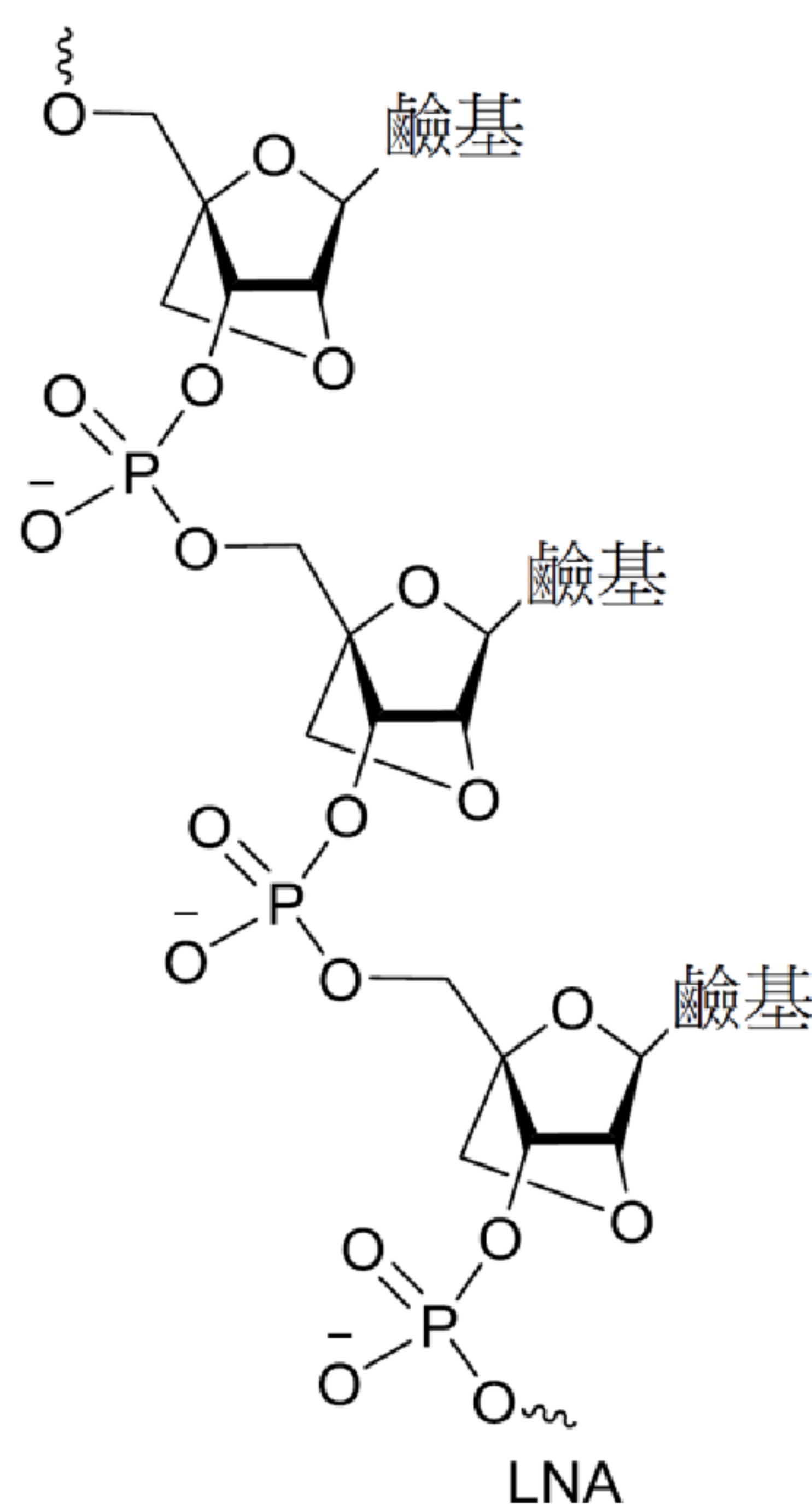
【0165】 儘管與天然結構有劇烈結構變化，但PNA能夠以螺旋形式序列特異性結合至DNA或RNA。PNA之特徵包括與互補DNA或RNA之高結合親和力、由單鹼基錯配引起之去穩定效應、核酸酶及蛋白酶抗性、與鹽濃度無關之DNA或RNA雜合，及與同嘌呤DNA形成三鏈體。PANAGENE™已研發出其專有Bts PNA單體(Bts：苯并噻唑-2-磺醯基)及專有寡聚化製程。使用Bts PNA單體之PNA寡聚化係由去保護、偶合及封端之重複循環構成。PNA可使用業內已知之任一技術以合成方式產生。例如，參見美國專利第6,969,766號；第7,211,668號；第7,022,851號；第7,125,994號；第7,145,006號；及第7,179,896號。關於PNA之製備亦參見美國專利第5,539,082號；第5,714,331號；及第5,719,262號。PNA化合物之其他揭示可參見Nielsen等人，Science, 254:1497-1500, 1991。前述每一者係以全文引用方式併入本文中。

2. 鎖核酸 (LNA)

【0166】 反義寡聚物亦可含有「鎖核酸」次單元(LNA)。“LNA”係稱為橋聯核酸(BNA)之一類修飾之成員。BNA之特徵在於將核糖環之組態

鎖定於C30-內式(北方(northern))糖褶中之共價鍵聯。對於LNA，橋聯係由2'-O與4'-C位置之間之亞甲基構成。LNA增強骨架預組織及鹼基堆疊，以增加雜合及熱穩定性。

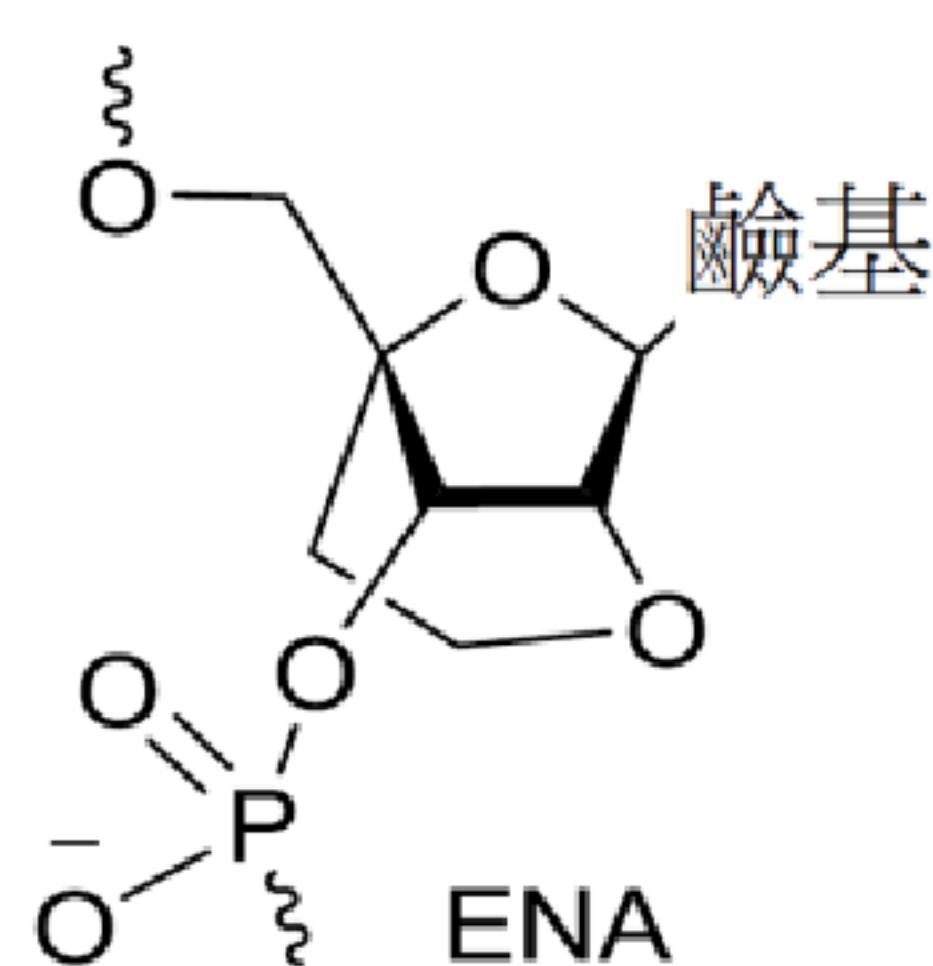
LNA之結構可參見例如 Wengel 等人，Chemical Communications (1998) 455；Koshkin 等人，Tetrahedron (1998) 54:3607；Jesper Wengel, Accounts of Chem. Research (1999) 32:301；Obika 等人，Tetrahedron Letters (1997) 38:8735；Obika 等人，Tetrahedron Letters (1998) 39:5401；及Obika 等人，Bioorganic Medicinal Chemistry (2008) 16:9230，其係以全文引用方式併入本文中。LNA之非限制性實例係描繪於下。



【0167】本發明之反義寡聚物可納入一或多個LNA；在一些情形下，該反義寡聚物可完全由LNA構成。用於合成個別LNA核苷次單元及將其納入寡聚物中之方法闡述於例如美國專利第7,572,582號；第7,569,575號；第7,084,125號；第7,060,809號；第7,053,207號；第7,034,133號；第6,794,499號；及第6,670,461號中；其每一者係以全文引

用方式併入本文中。典型次單元間連接體包括磷酸二酯及硫代磷酸酯部分；或者，可採用非含磷連接子。其他實施例包括含LNA之反義寡聚物，其中每一LNA次單元由DNA次單元分開。某些反義寡聚物係由交替LNA及DNA次單元構成，其中次單元間連接子為硫代磷酸酯。

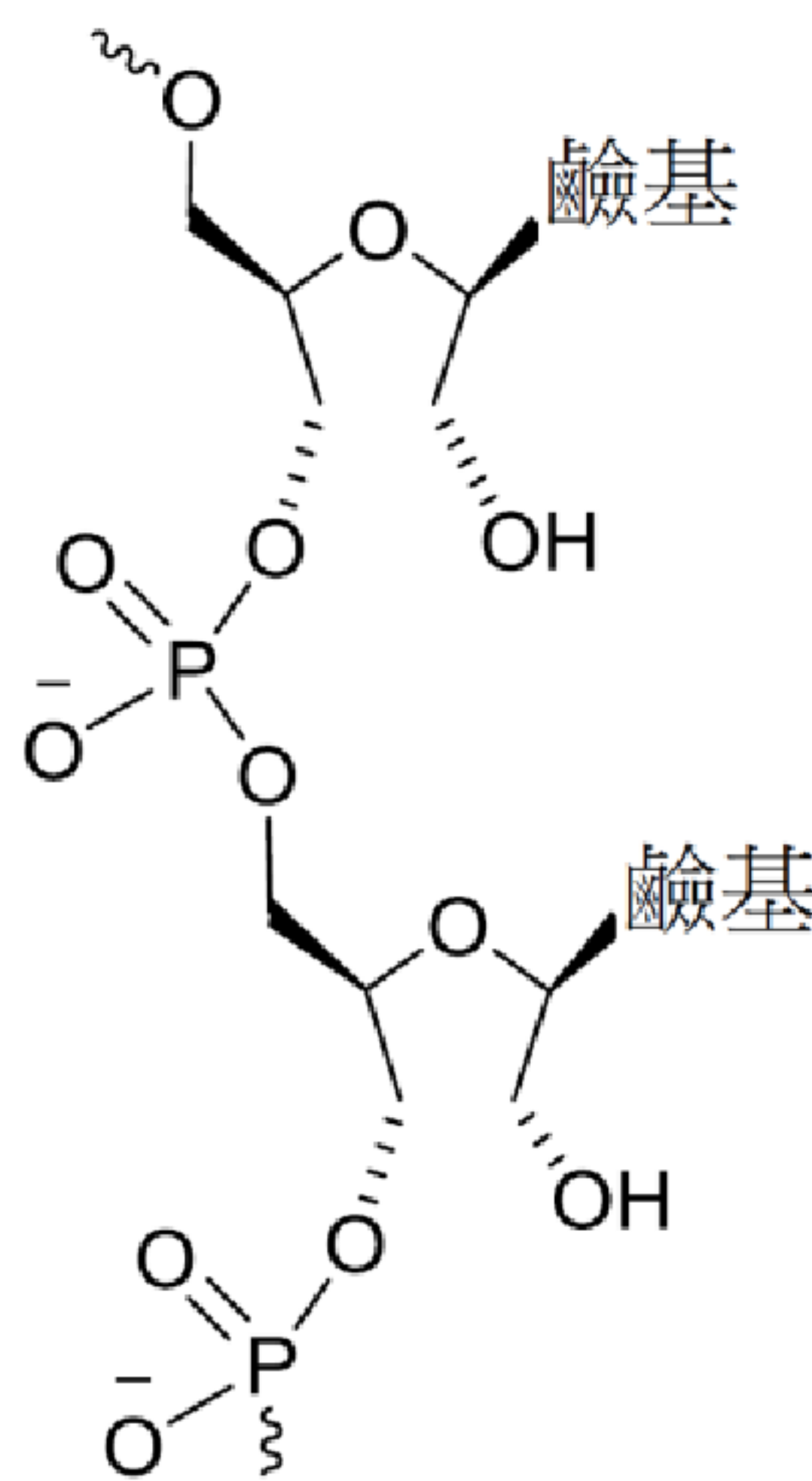
【0168】 2'O,4'C -伸乙基橋聯核酸(ENA)係BNA類之另一成員。非限制性實例係描繪於下



【0169】 ENA寡聚物及其製備闡述於Obika等人，Tetrahedron Lett (1997) 38 (50): 8735中，其於此以全文引用方式併入本文中。本發明之反義寡聚物可納入一或多個ENA次單元。

3. 解鎖核酸(UNA)

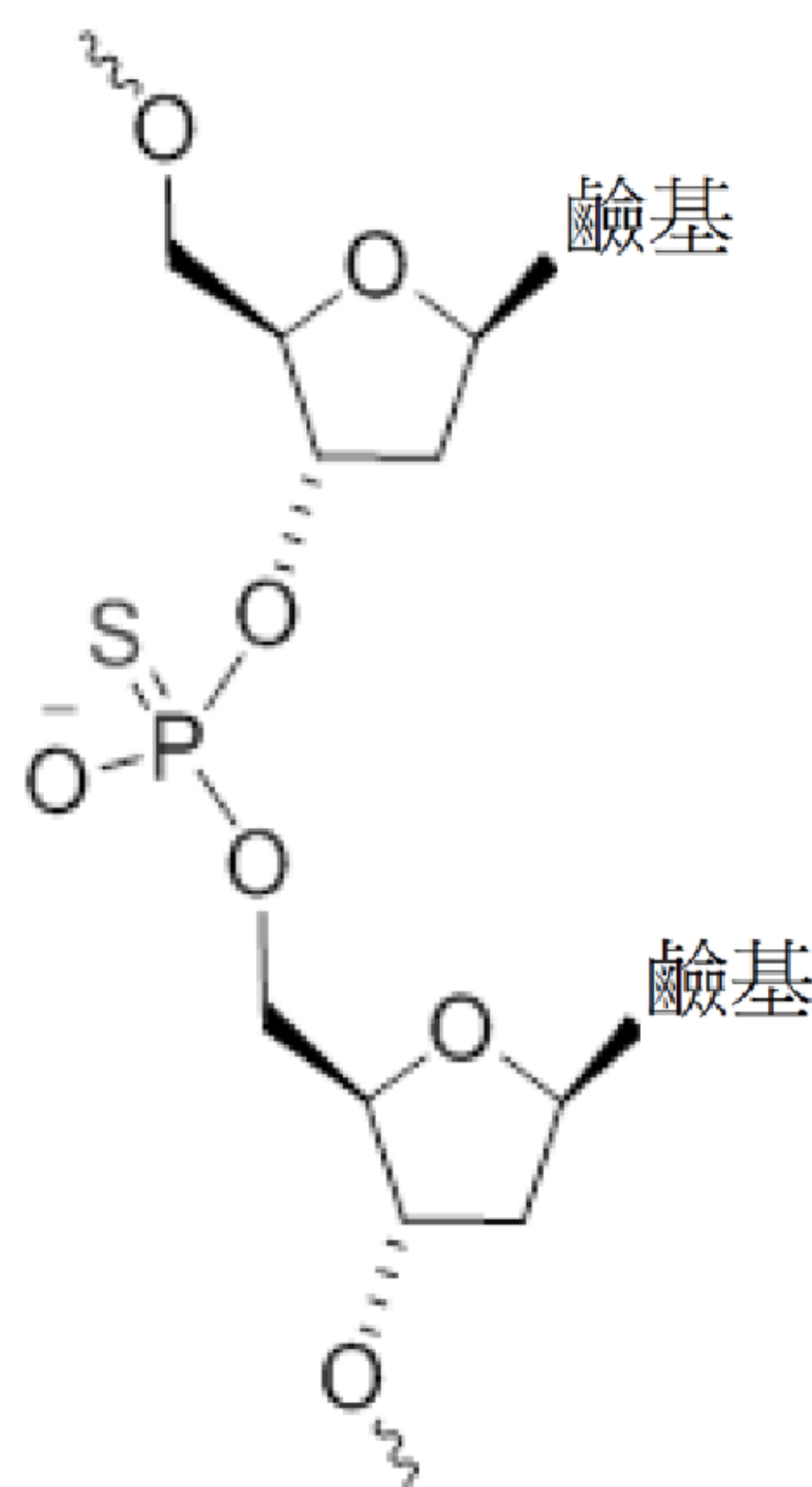
【0170】 反義寡聚物亦可含有解鎖核酸(UNA)次單元。UNA及UNA寡聚物係RNA之類似物，其中次單元之C2'-C3'鍵已裂解。而LNA係組態受限的(相對於DNA及RNA)，UNA係極具彈性的。UNA揭示於例如WO 2016/070166中。UNA之非限制性實例係描繪於下。



【0171】 典型次單元間連接子包括磷酸二酯及硫代磷酸酯部分；或者，可採用非含磷連接子。

4. 硫代磷酸酯

【0172】 "硫代磷酸酯" (或S-寡核苷酸)係正常DNA之變異物，其中非橋聯氧經硫替代。硫代磷酸酯之非限制性實例係描繪於下。



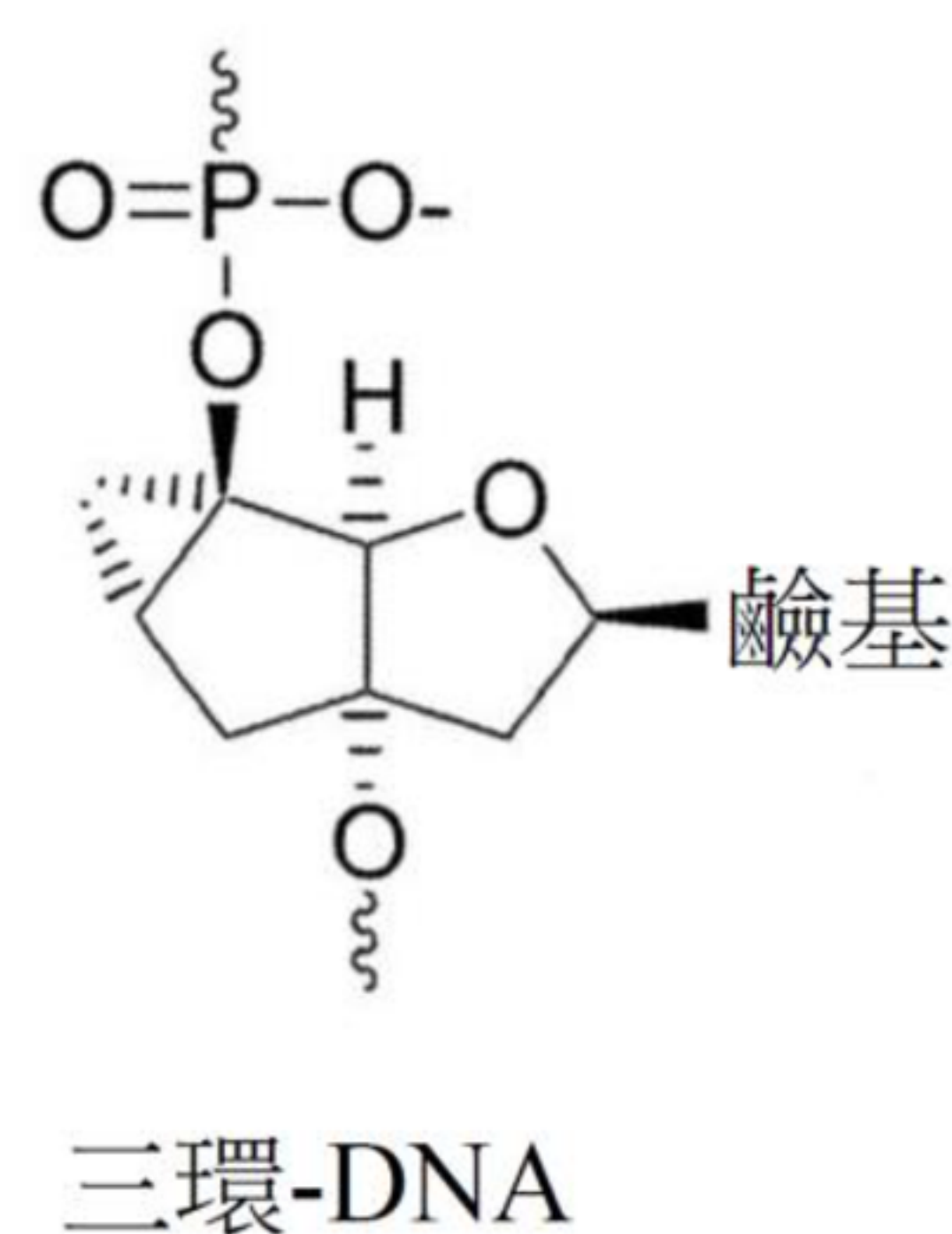
【0173】 核苷酸間鍵之硫化會降低內及外核酸酶之作用，該等核酸酶包括5'至3'及3'至5' DNA POL 1外核酸酶、核酸酶S1及P1、RNase、血清核酸酶及蛇毒磷酸二酯酶。硫代磷酸酯係藉由兩條主要途徑製得：藉由元素硫於二硫化碳中之溶液對氫磷酸酯之作用，或藉由用二硫化四乙基秋蘭姆(TETD)或3H-1, 2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮1, 1-二氧化物(BDTD)硫化亞磷酸三酯之方法(例如，參見Iyer等人，J. Org. Chem. 55, 4693-4699, 1990，其於此係以全文引用方式併入本文中)。後一方法避免了元素硫在大多數有機溶劑中不溶解及二硫化碳毒性之問題。TETD及BDTD方法亦產生較高純度之硫代磷酸酯。

5. 三環-DNA及三環-硫代磷酸酯次單元

【0174】 三環-DNA (tc-DNA)係一類受限DNA類似物，其中每一核

苷酸藉由引入環丙烷環經修飾以限制骨架之組態彈性且最佳化扭轉角 γ 之骨架幾何學。含同鹼性腺嘌呤及胸腺嘧啶之tc-DNA與互補RNA形成異常穩定之A-T鹼基對。三環-DNA及其合成闡述於國際專利申請公開案第WO 2010/115993號中，其係以全文引用方式併入本文中。本發明之反義寡聚物可納入一或多個三環-DNA次單元；在一些情形下，反義寡聚物可完全由三環-DNA次單元構成。

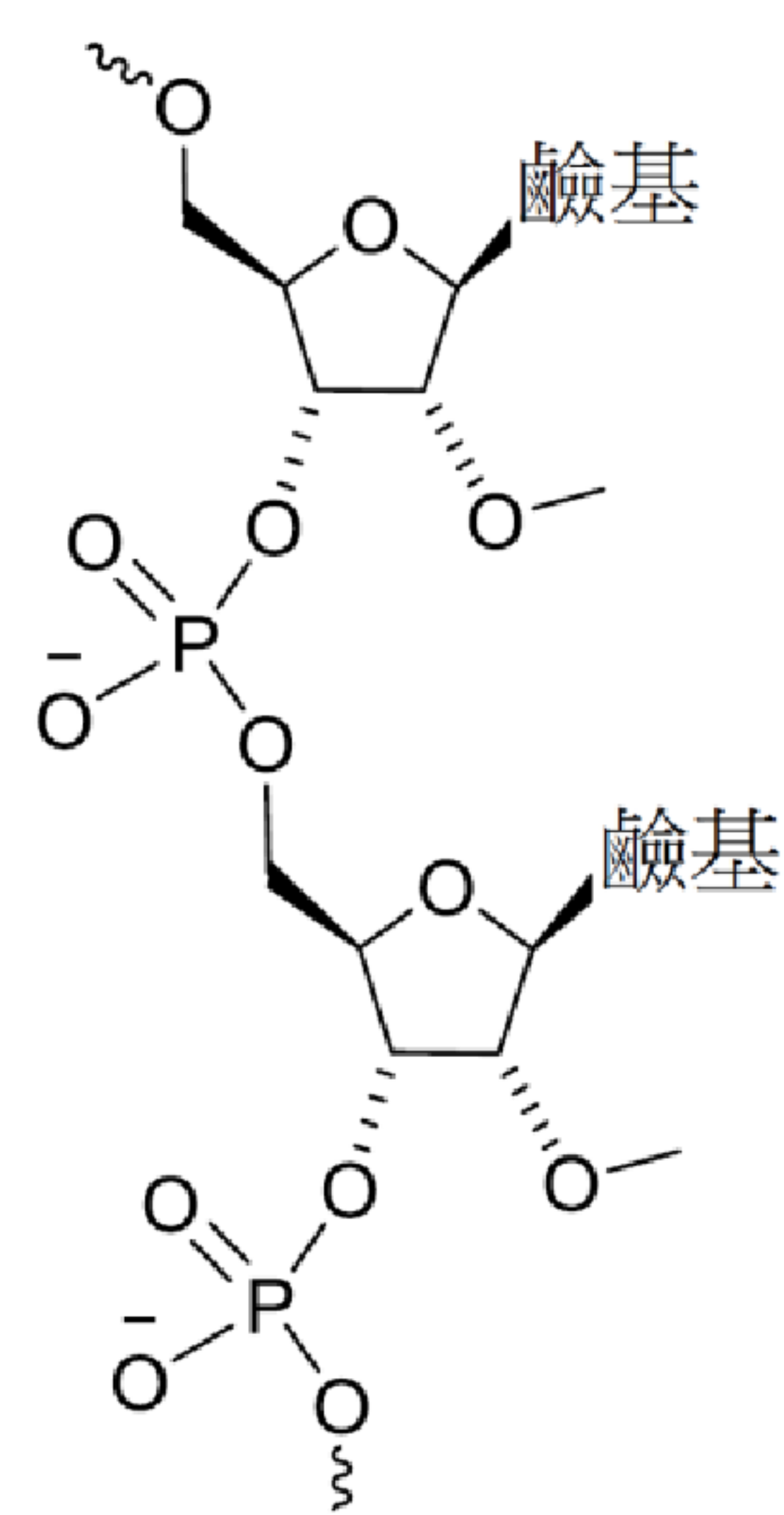
【0175】 三環-硫代磷酸酯次單元係具有硫代磷酸酯次單元間鍵聯之三環-DNA次單元。三環-硫代磷酸酯次單元及其合成闡述於國際專利申請公開案第WO 2013/053928號中，其係以全文引用方式併入本文中。本發明之反義寡聚物可納入一或多個三環-DNA次單元；在一些情形下，反義寡聚物可完全由三環-DNA次單元構成。三環-DNA/三環-硫代磷酸酯次單元之非限制性實例係描繪於下。



6.2'-O-甲基、2'-O-MOE及2'-F寡聚物

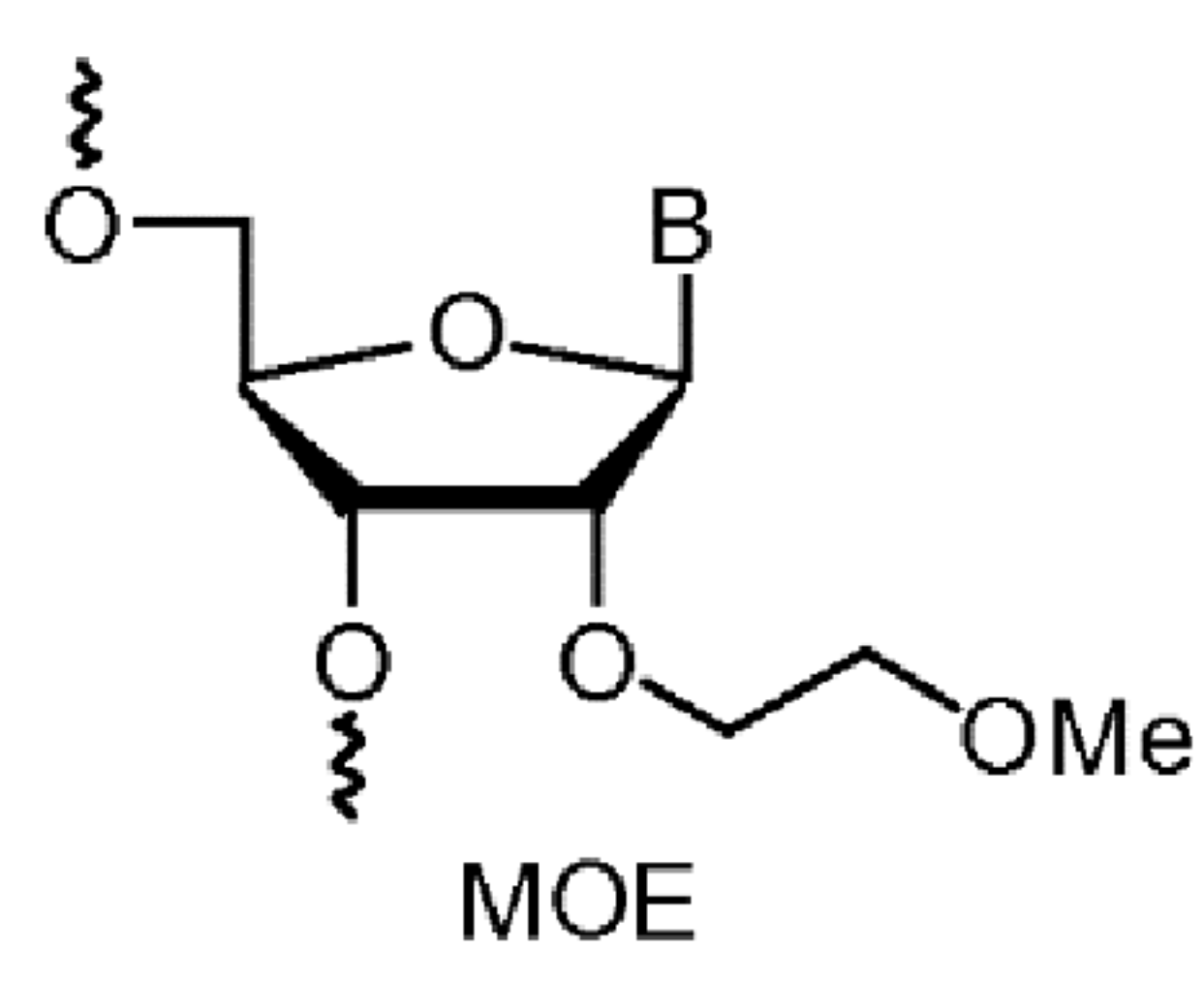
【0176】 "2'-O-Me寡聚物"分子在核糖分子之2'-OH殘基處攜載甲基。2'-O-Me-RNA顯示與DNA相同(或相似)之行為，但經保護免於核酸酶降解。2'-O-Me-RNA亦可與硫代磷酸酯寡聚物(PTO)組合以進一步穩定。2'-O-Me寡聚物(磷酸二酯或硫代磷酸酯)可根據此領域之常規技術合成(例如，參見Yoo等人，Nucleic Acids Res. 32:2008-16, 2004，其係以全文引用方式併入本文中)。2'-O-Me寡聚物之非限制性實例係描繪於

下。

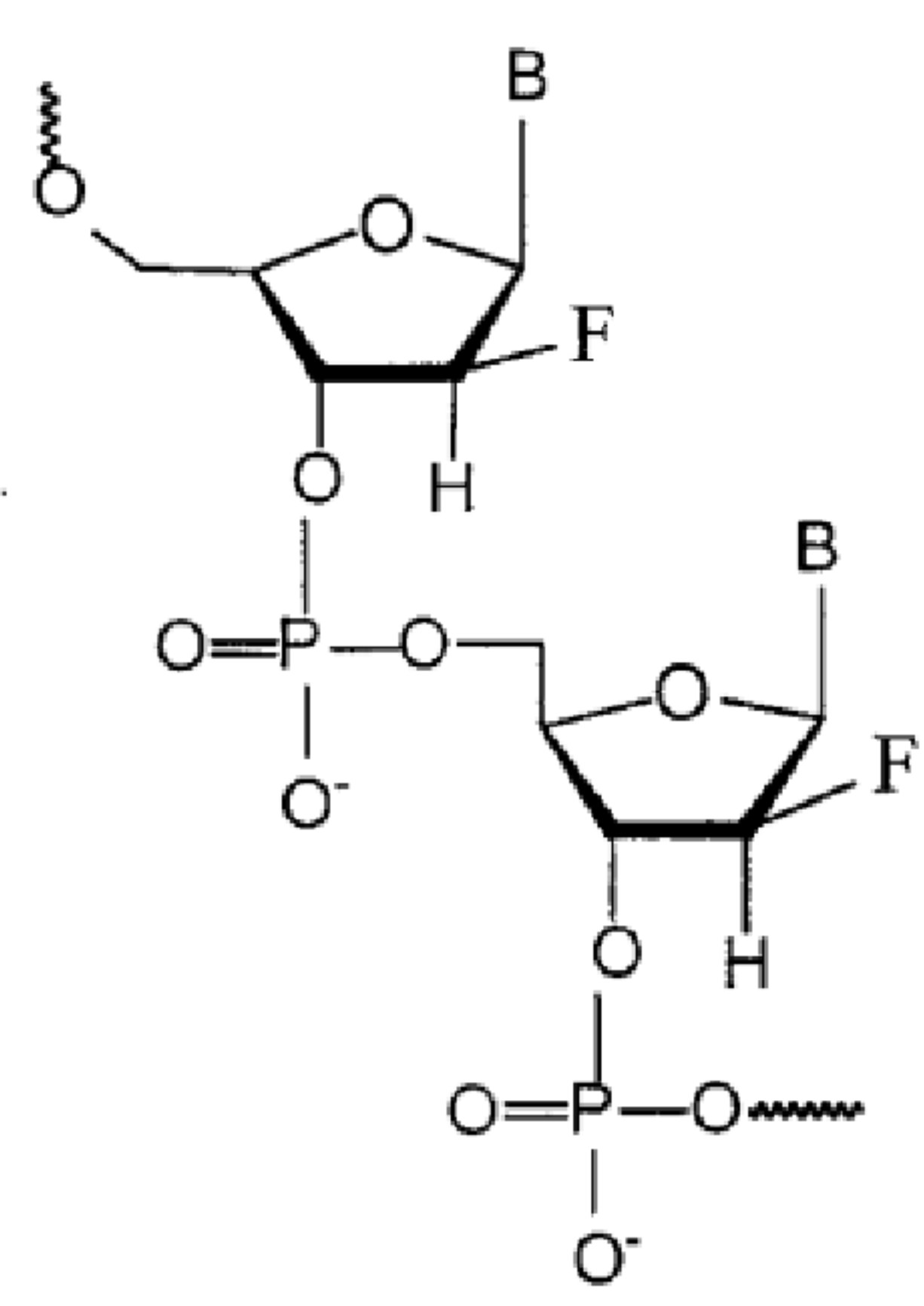


2'-O-Me

【0177】 2'-O-甲氧基乙基寡聚物(2'-O-MOE)在核糖分子之2'-OH殘基處攜載甲氧基乙基且論述於Martin等人，*Helv. Chim. Acta*, 78, 486-504, 1995中，其係以全文引用方式併入本文中。2'-O-MOE次單元之非限制性實例係描繪於下。



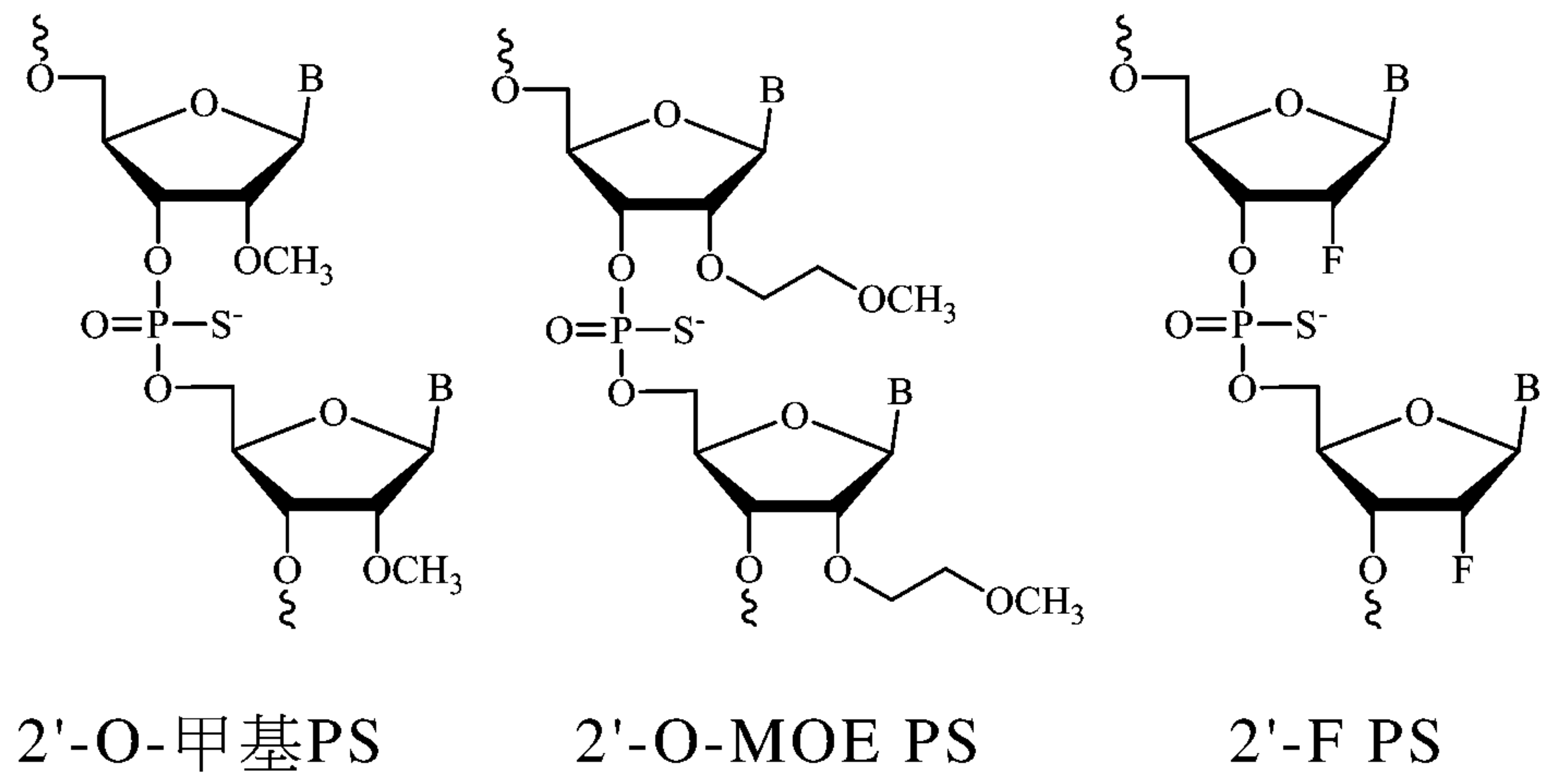
【0178】 2'-氟(2'-F)寡聚物在2'位置具有氟基替代2'-OH。2'-F寡聚物之非限制性實例係描繪於下。



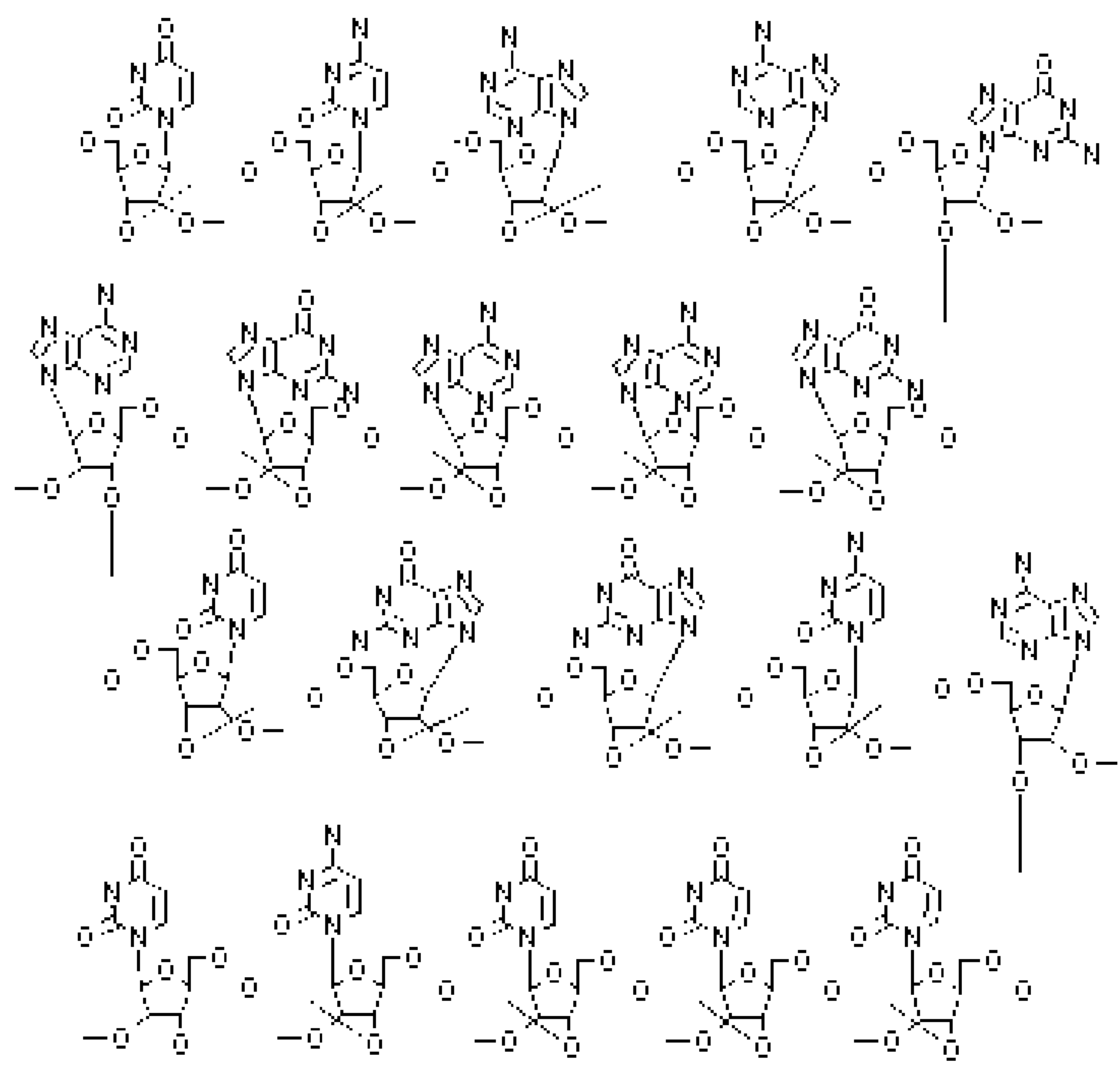
2'-F

【0179】 2'-氟寡聚物係進一步描述於WO 2004/043977中，其係以全文引用方式併入本文中。

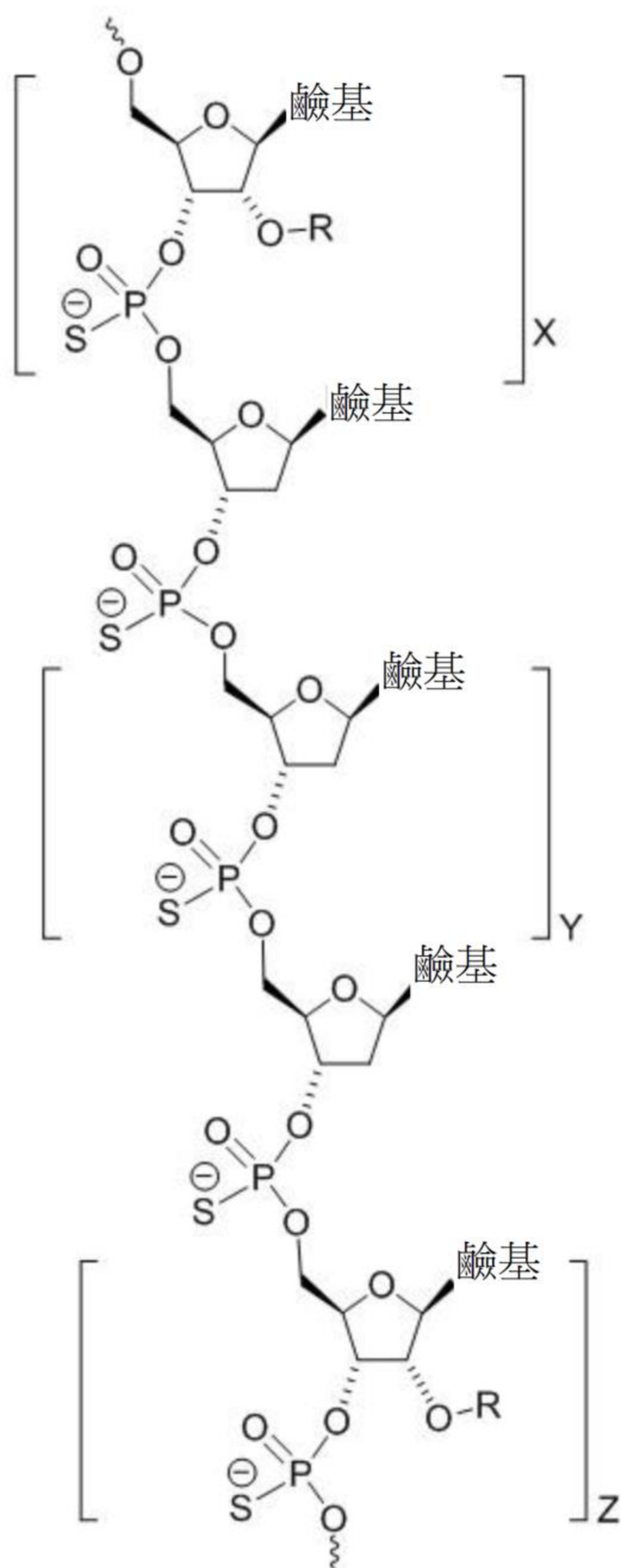
【0180】 2'-O-甲基、2'-O-MOE及2'-F寡聚物亦可包含一或多個硫代磷酸酯(PS)鍵聯，如下所繪示。



【0181】 另外，2'-O-甲基、2'-O-MOE及2'-F寡聚物可在整個寡聚物中、例如於下所描繪之2'-O-甲基PS寡聚物屈沙培森(drisapersen)中包含PS次單元間鍵聯。



【0182】 或者，2'-O-甲基、2'-O-MOE及/或2'-F寡聚物可在寡聚物之末端包含PS鍵聯，如下所繪示。



其中：

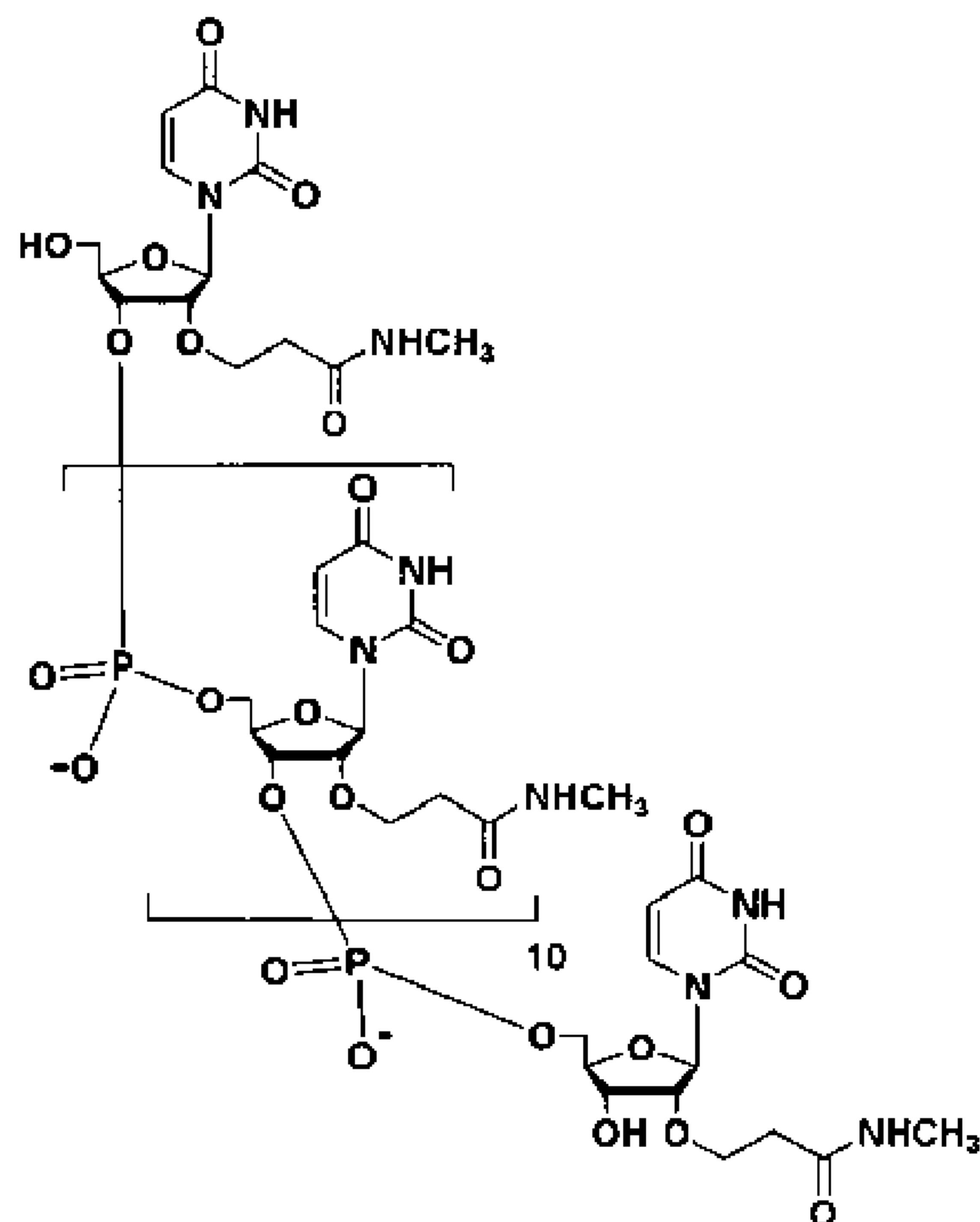
R為CH₂CH₂OCH₃ (甲氧基乙基或MOE)；且

X、Y與Z分別表示含於所指定5'-翼區、中心間隙區及3'-翼區中每一者內之核苷酸數。

【0183】 本發明之反義寡聚物可納入一或多個2'-O-甲基、2'-O-MOE及2'-F次單元，且可利用本文所述之任一次單元間鍵聯。在一些情況下，本發明之反義寡聚物可完全由2'-O-甲基、2'-O-MOE或2'-F次單元構成。本發明之反義寡聚物之一實施例完全由2'-O-甲基次單元構成。

7. 2'-O-[2-(N-甲基胺甲醯基)乙基]寡聚物(MCE)

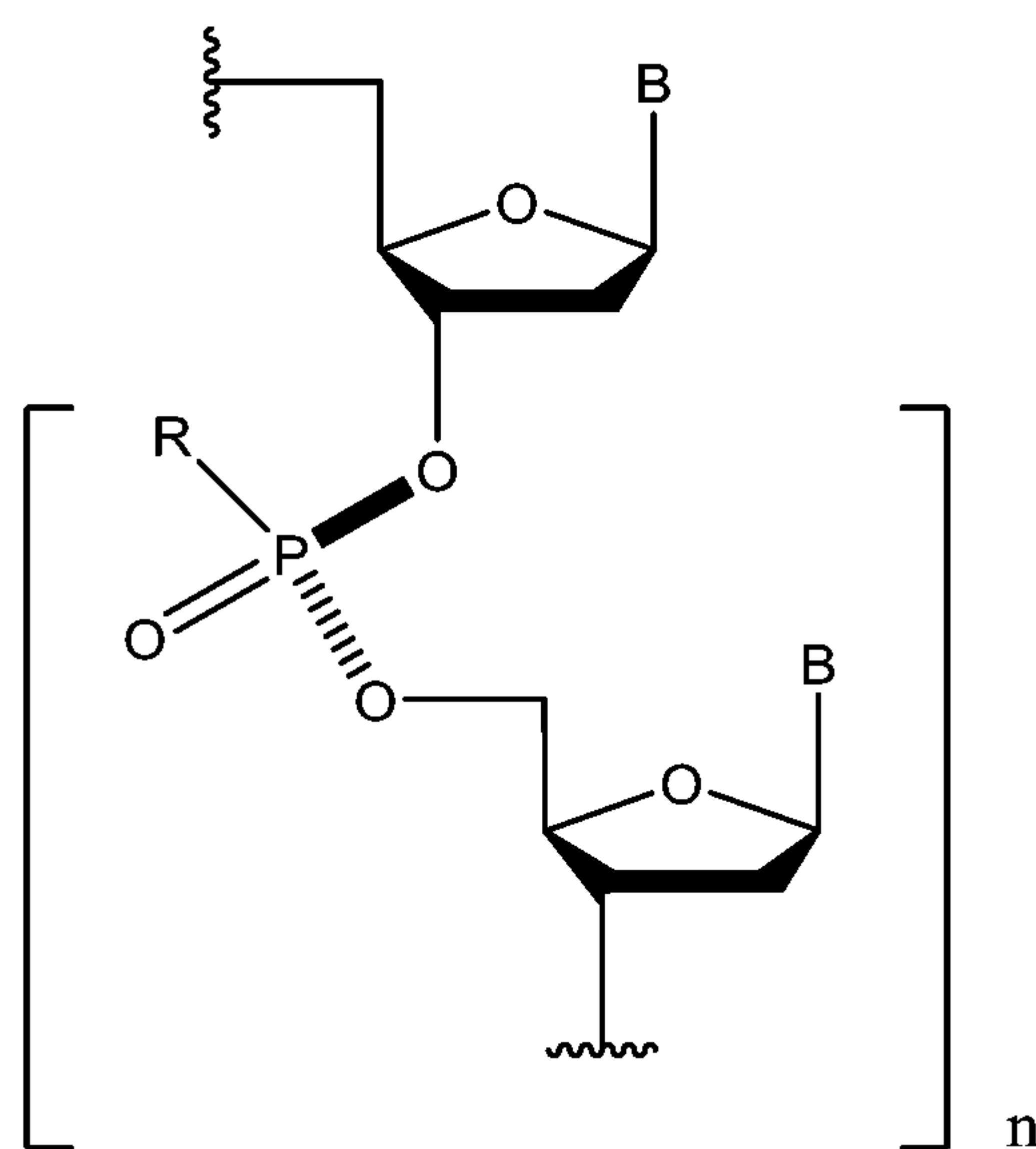
【0184】 MCE係可用於本發明反義寡聚物之2'-O修飾之核糖核苷之另一實例。在此處，2'-OH衍生為2-(N-甲基胺甲醯基)乙基部分，以增加核酸酶抗性。MCE寡聚物之非限制性實例係描繪於下。



【0185】 MCE及其合成闡述於Yamada等人，*J. Org. Chem.*(2011) 76(9):3042-53中，其係以全文引用方式併入本文中。本發明之反義寡聚物可納入一或多個MCE次單元。

8. 立體特異性寡聚物

【0186】 立體特異性寡聚物係其中每一含磷鍵聯之立體化學係藉由合成方法固定、使得產生實質上立體純之寡聚物的彼等。立體特異性寡聚物之非限制性實例係描繪於下。



【0187】 在上述實例中，寡聚物之每一磷具有相同的立體組態。其他實例包括上文所述之寡聚物。例如，基於LNA、ENA、三環-DNA、MCE、2'-O-甲基、2'-O-MOE、2'-F及嗎啉基之寡聚物，可以立體特異性含磷核苷間鍵聯(諸如(例如)硫代磷酸酯、磷酸二酯、胺基磷酸酯、磷二醯胺或其他含磷核苷間鍵聯)製備。立體特異性寡聚物、用於製備該等寡聚物之製備方法、手性控制合成、手性設計及手性助劑詳述於例如WO2017192664、WO2017192679、WO2017062862、WO2017015575、WO2017015555、WO2015107425、WO2015108048、WO2015108046、WO2015108047、WO2012039448、WO2010064146、WO2011034072、WO2014010250、WO2014012081、WO20130127858及WO2011005761中，其每一者係以全文引用方式併入本文中。

【0188】 立體特異性寡聚物可具有呈 R_P 或 S_P 組態之含磷核苷間鍵聯。其中鍵聯之立體組態受控之手性含磷鍵聯稱為"立體純"，而其中鍵聯之立體組態不受控之手性含磷鍵聯稱為"立體無規"。在某些實施例中，本發明之寡聚物包含複數個立體純及立體無規鍵聯，使得所得寡聚物在寡聚物之預定位置具有立體純次單元。立體純次單元之位置之實例提供於國際

專利申請公開案第WO 2017/062862 A2號中之圖7A及7B中。在一實施例中，寡聚物中之所有手性含磷鍵聯為立體無規。在一實施例中，寡聚物中之所有手性含磷鍵聯為立體純。

【0189】 在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中之所有 n 個手性含磷鍵聯為立體無規。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中之所有 n 個手性含磷鍵聯為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少10% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少20% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少30% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少40% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少50% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少60% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少70% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少80% (至最接近整數)為立體純。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物中 n 個含磷鍵聯之至少90% (至最接近整數)為立體

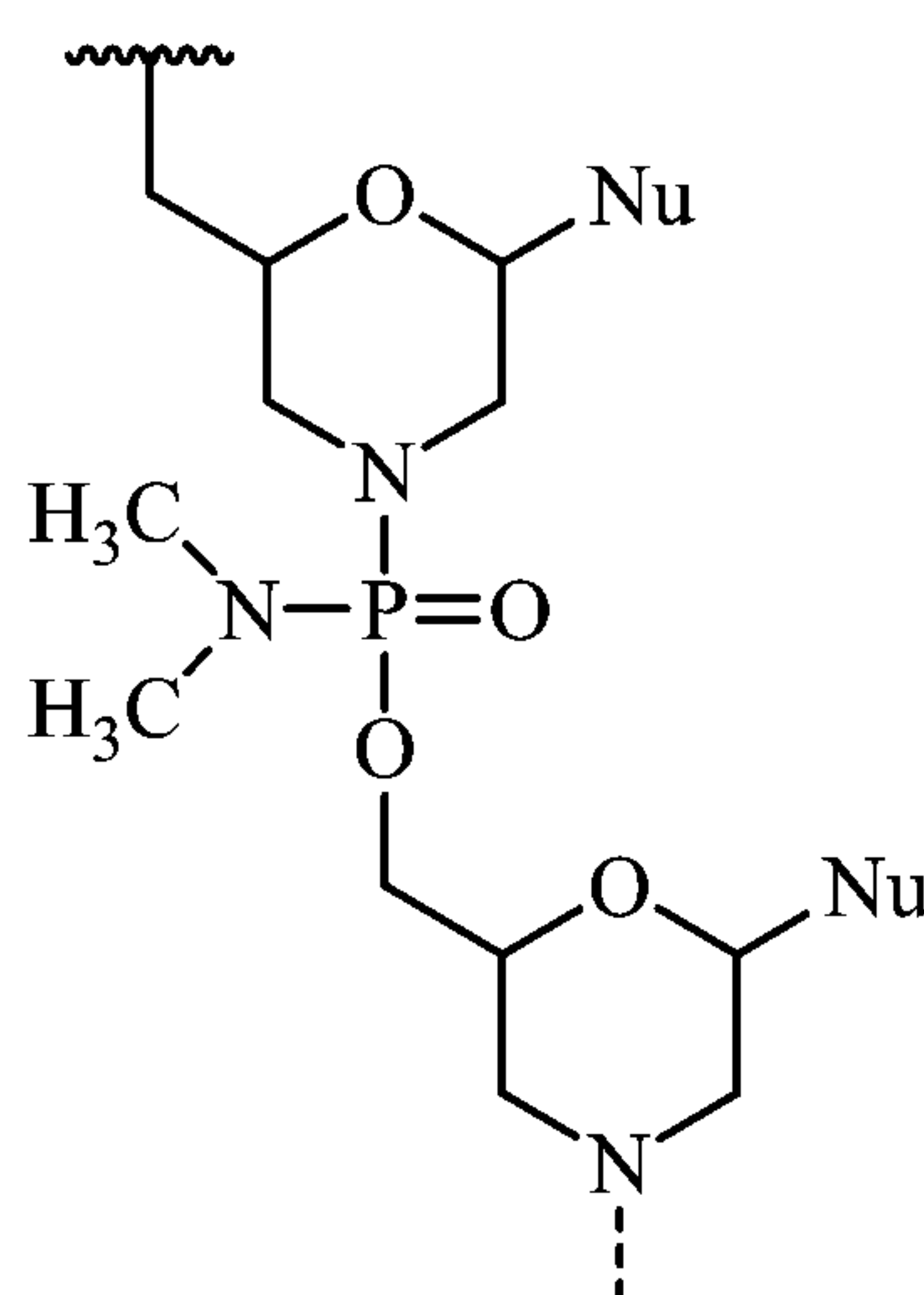
純。

【0190】 在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少2個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少3個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少4個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少5個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少6個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少7個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少8個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少9個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少10個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少11個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少12個具有相同立體

定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少13個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少14個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少15個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少16個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少17個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少18個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少19個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。在具有 n 個手性含磷鍵聯(其中 n 係1或更大之整數)之寡聚物之實施例中，寡聚物含有至少20個具有相同立體定向(即 S_P 或 R_P)之鄰接立體純含磷鍵聯。

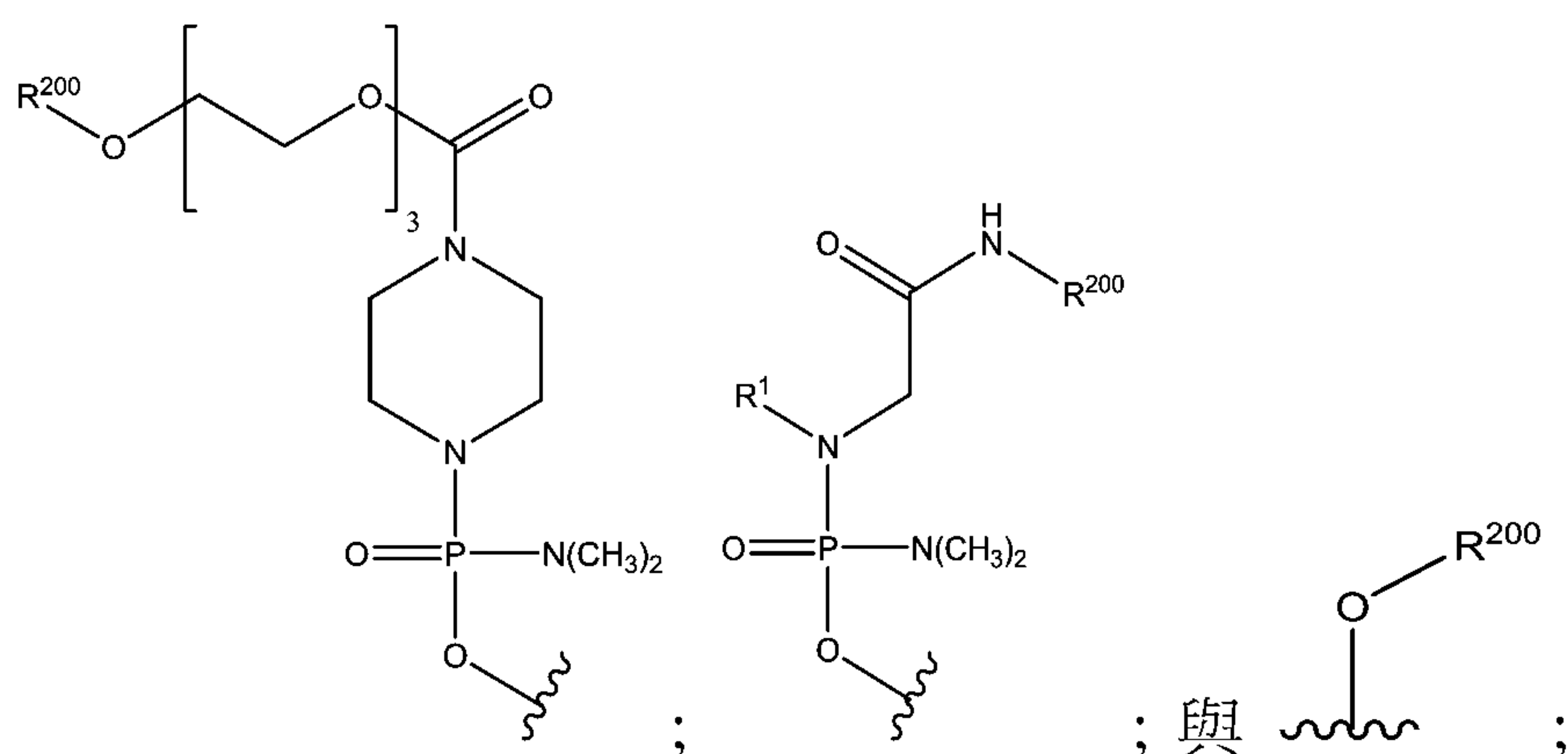
9. 嗎啉基寡聚物

【0191】 本發明之例示性實施例係關於以下一般結構之磷二醯胺嗎啉基寡聚物：



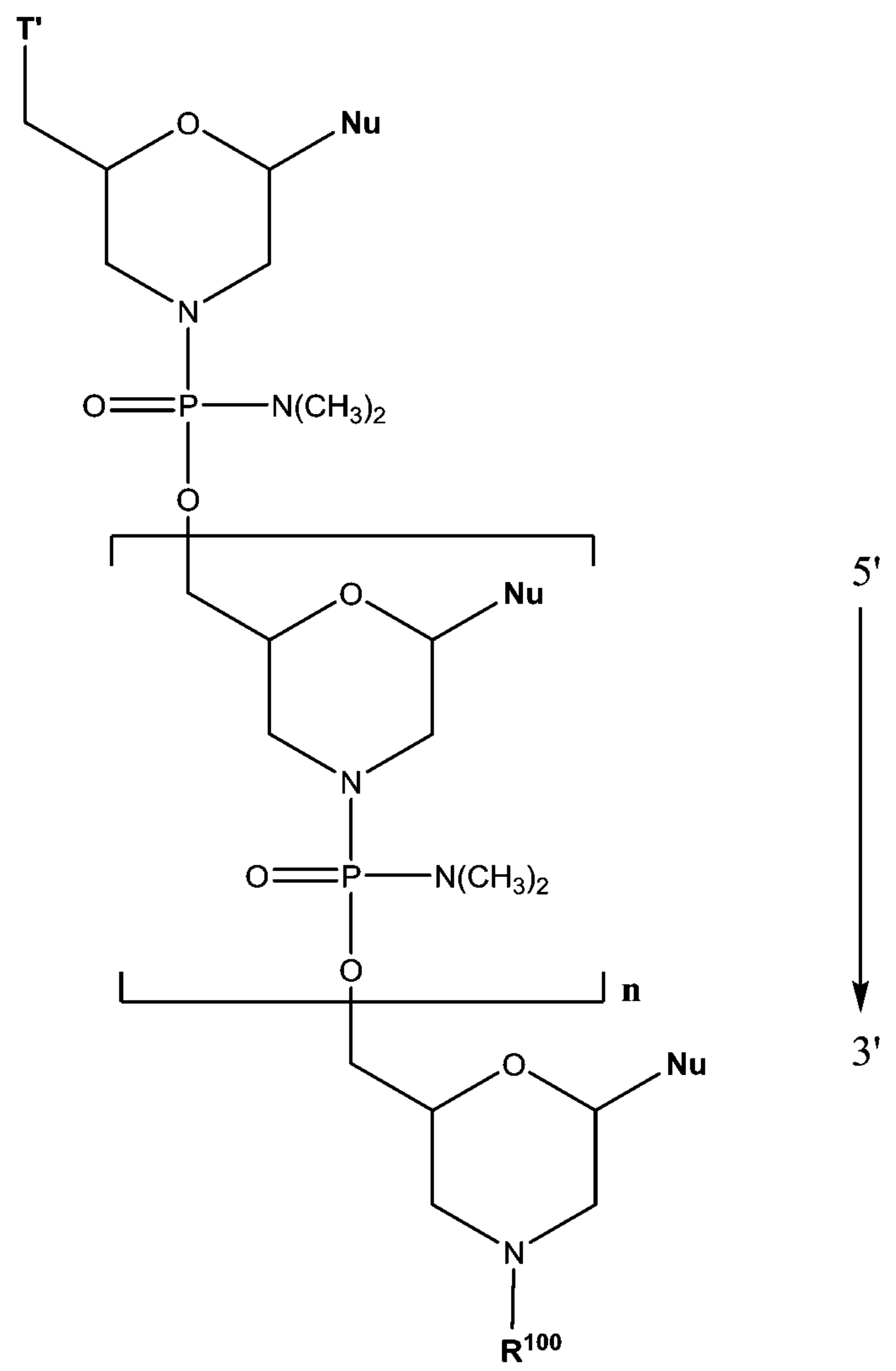
且如 Summerton, J. 等人，*Antisense & Nucleic Acid Drug Development*, 7: 187-195 (1997)之圖2中所述。如本文所述之嗎啉基意欲涵蓋前述一般結構之所有立體異構物及互變異構物。嗎啉基寡聚物之合成、結構及結合特徵係詳述於美國專利第5,698,685號、第5,217,866號、第5,142,047號、第5,034,506號、第5,166,315號、第5,521,063號、第5,506,337號、第8,076,476號及第8,299,206號中，該等文獻全部係以引用的方式併入本文中。

【0192】 在某些實施例中，嗎啉基在寡聚物之5'或3'末端與"尾"部分共軛以增加其穩定性及/或溶解度。例示性的尾部分包含：



R^{200} 為氫或細胞穿透胜肽，且 R^1 為 C_1 - C_6 烷基。

【0193】 在各態樣中，本發明提供式(I)反義寡聚物：

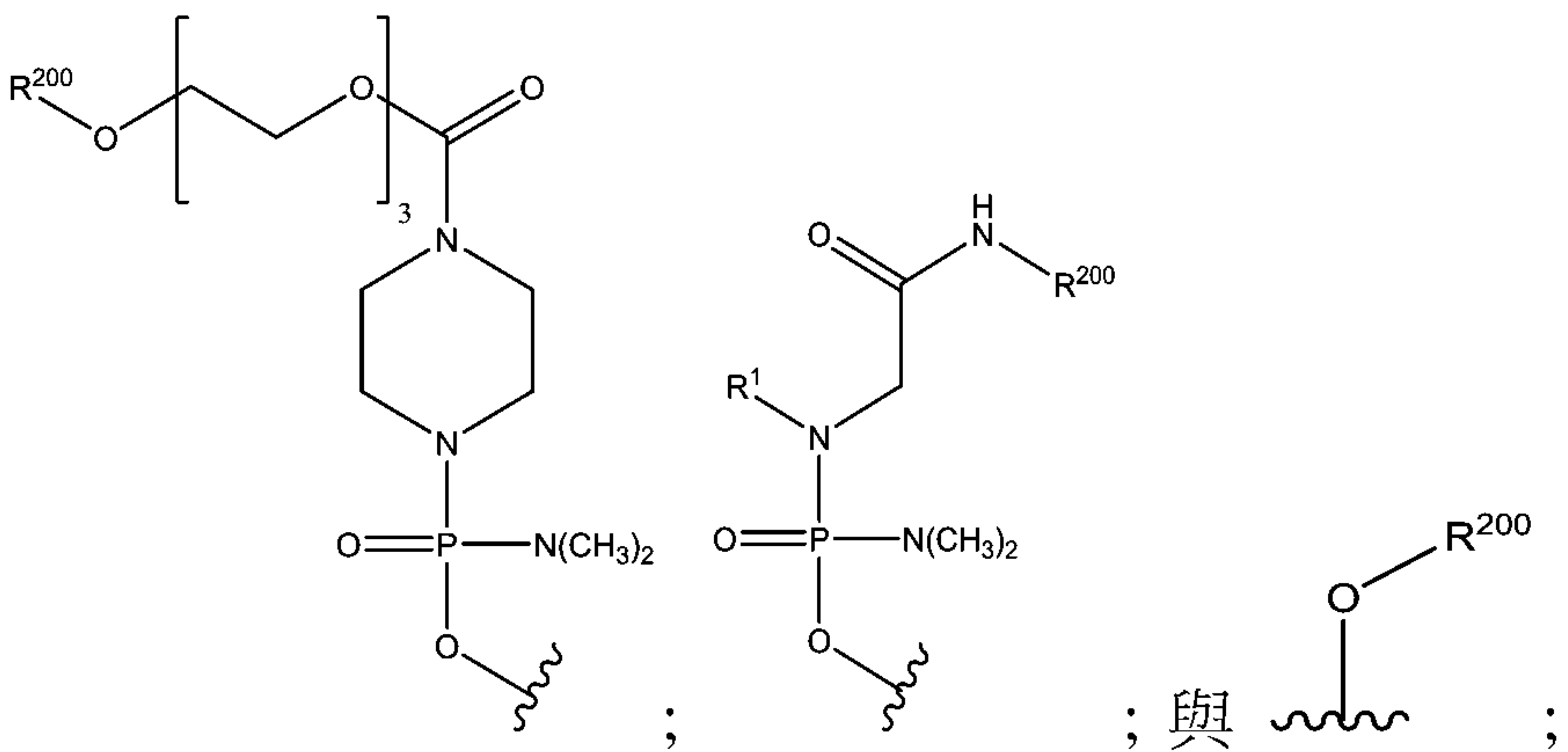


(I)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

每一Nu為一核鹼基，其共同形成一靶向序列；

式(I)之T'為選自於下列之一部分：



R¹⁰⁰與R²⁰⁰ 每一者係獨立地為氫或細胞穿透胜肽，且R¹為C₁-C₆烷

基；

自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0194】 在式(I)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0195】 在式(I)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

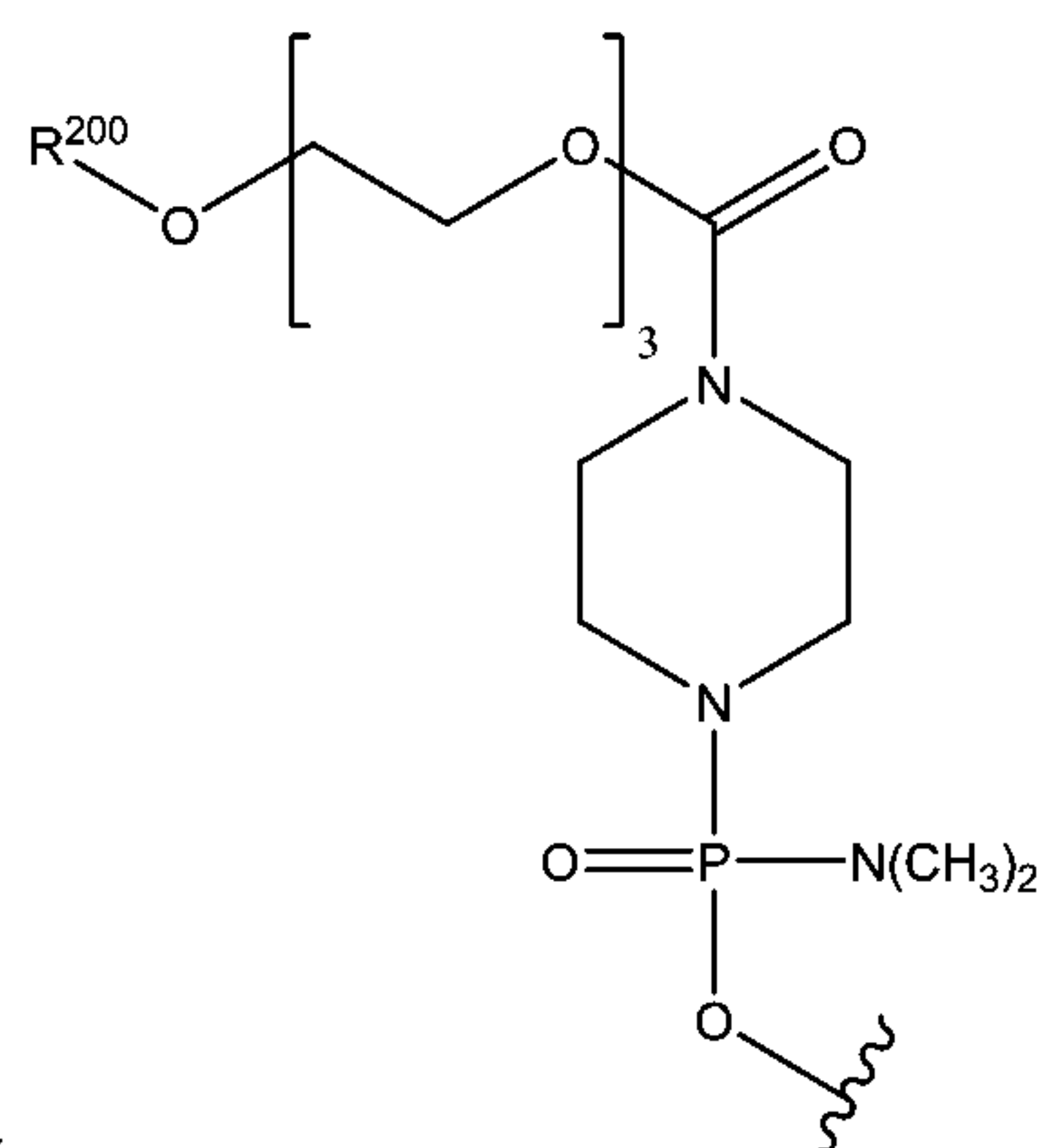
其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0196】 在一些實施例中，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ

ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

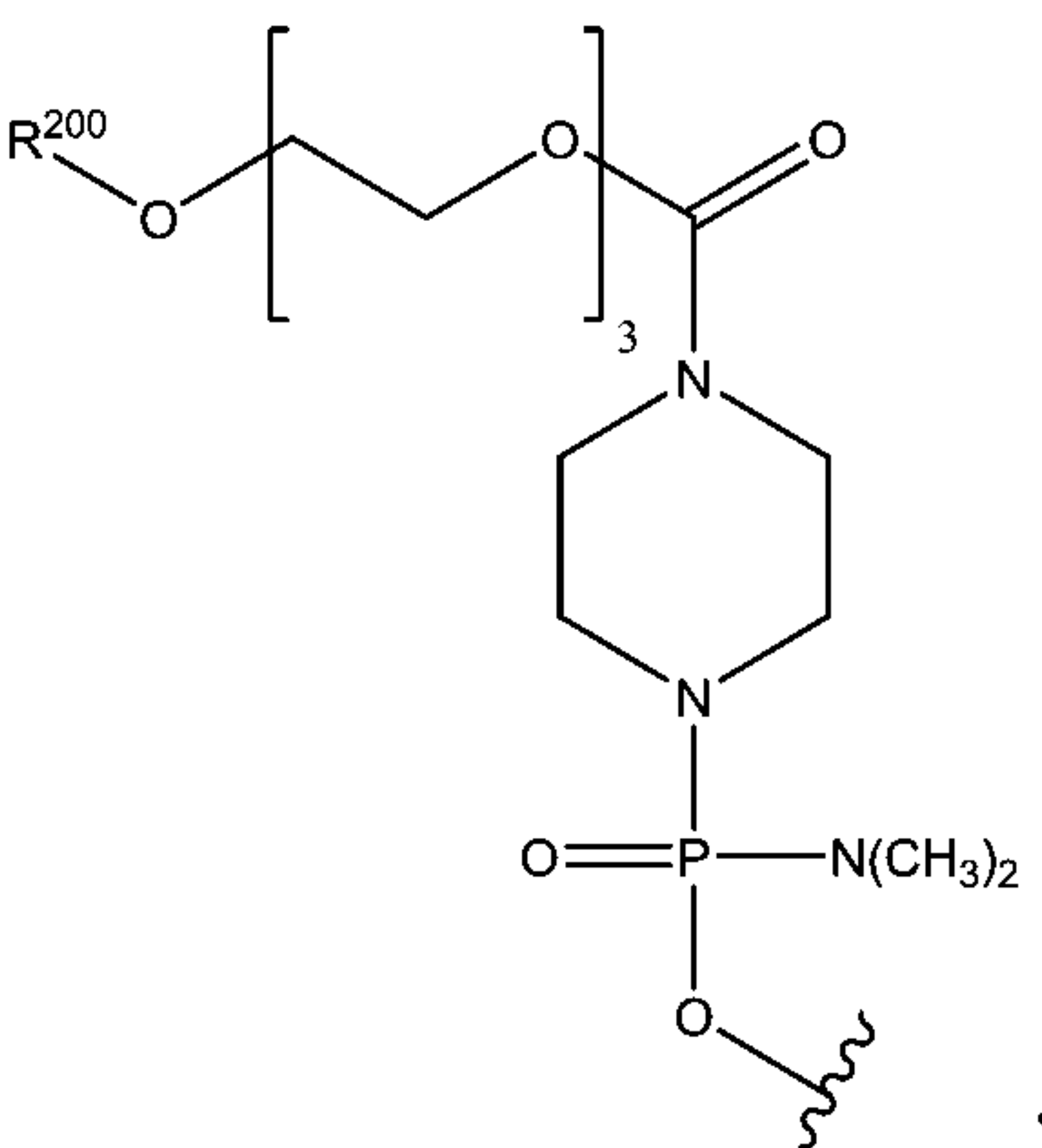
【0197】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(I)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。



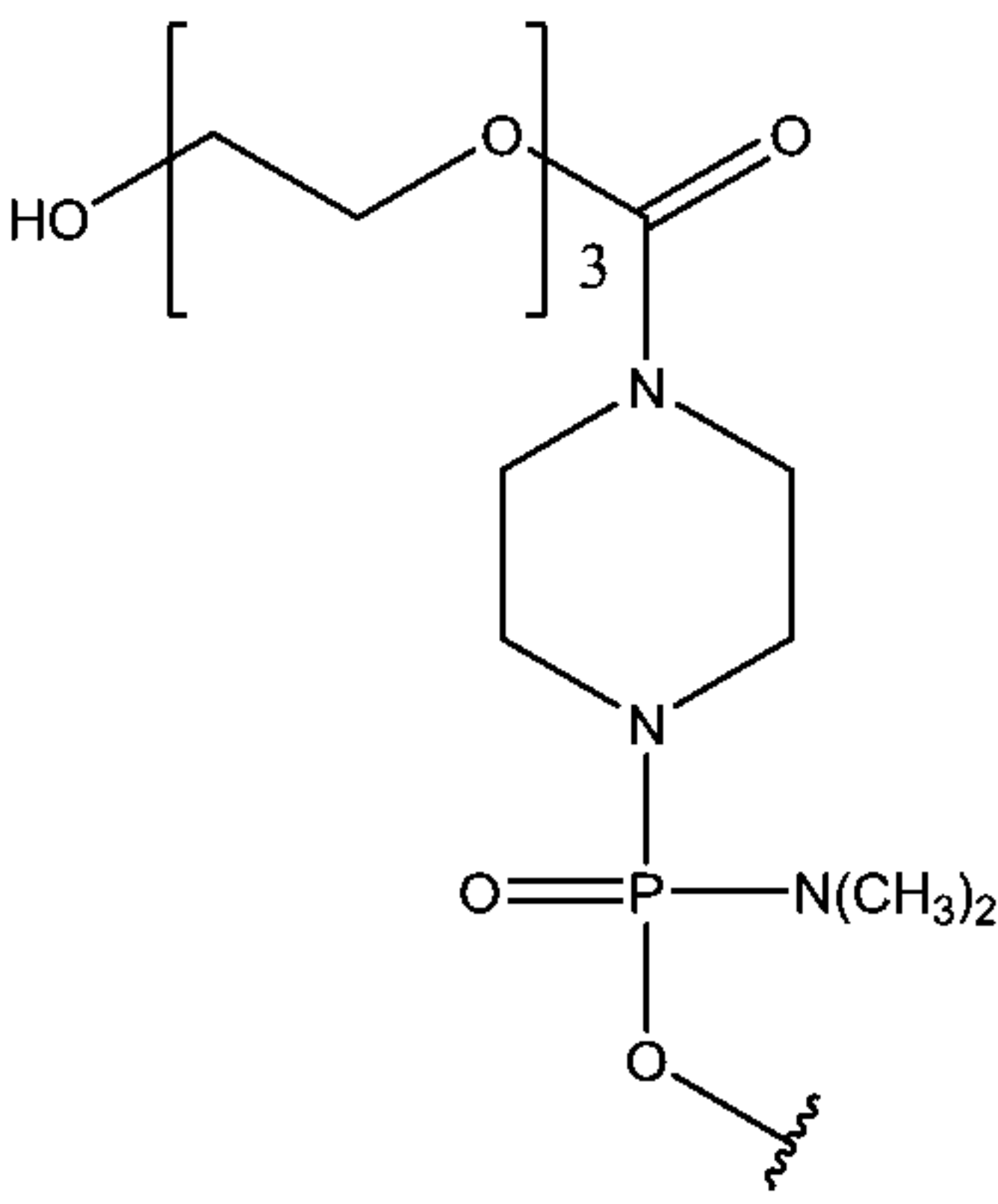
【0198】 在各實施例中，**T'**為或細胞穿透胜肽。

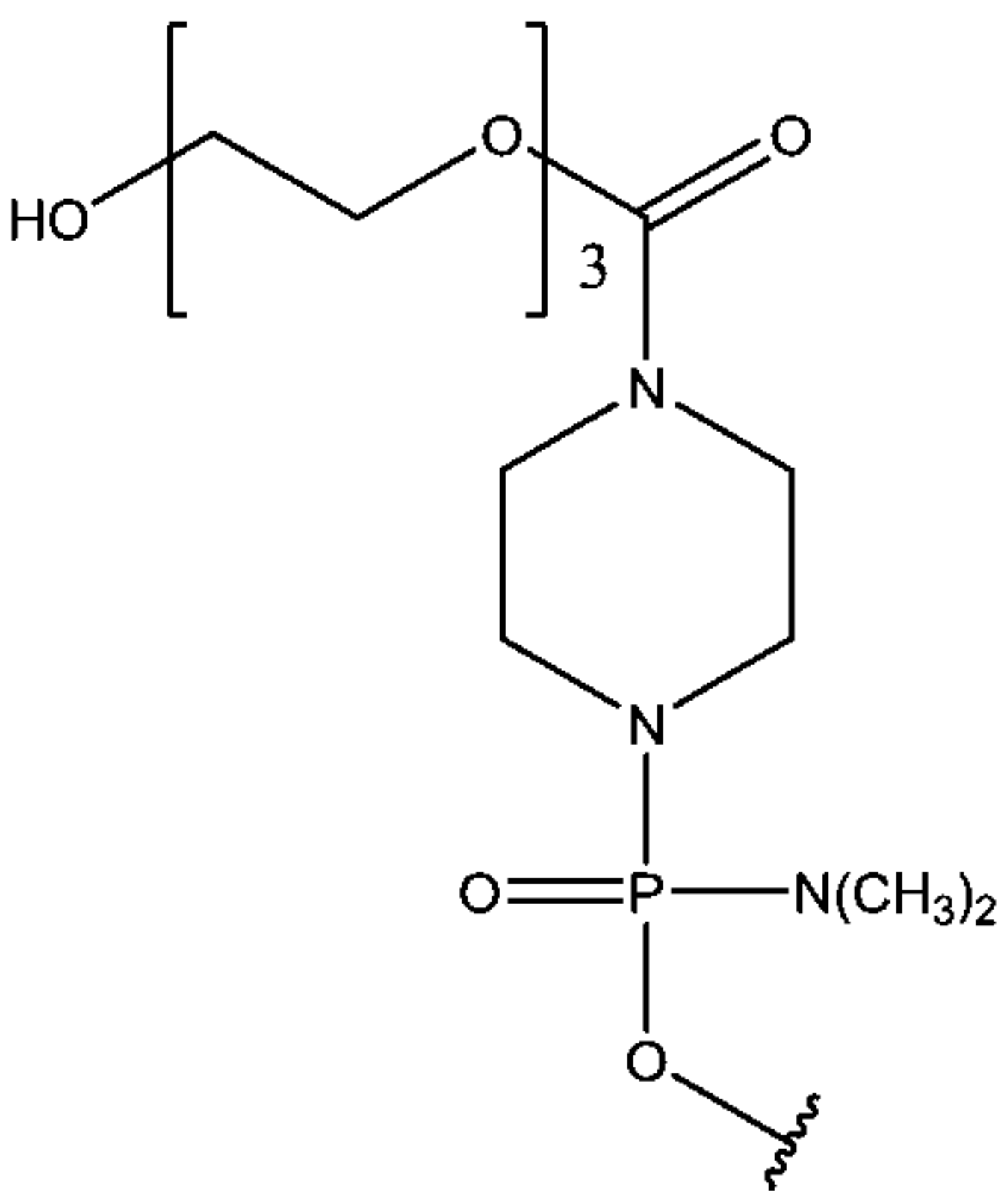
【0199】 在各實施例中，**R¹⁰⁰**為氫。在各其他實施例中，**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽。在各實施例中，若**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽，則**R¹⁰⁰**為-R5 (SEQ ID NO: 46)。在各其他實施例中，若**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽，則**R¹⁰⁰**為 -G-R5 (SEQ ID NO: 45)。在各其他實施例中，若**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽，則**R¹⁰⁰**為-R6 (SEQ ID NO: 48)。在各其他實施例中，若**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽，則**R¹⁰⁰**為-G-R6 (SEQ ID NO: 47)。

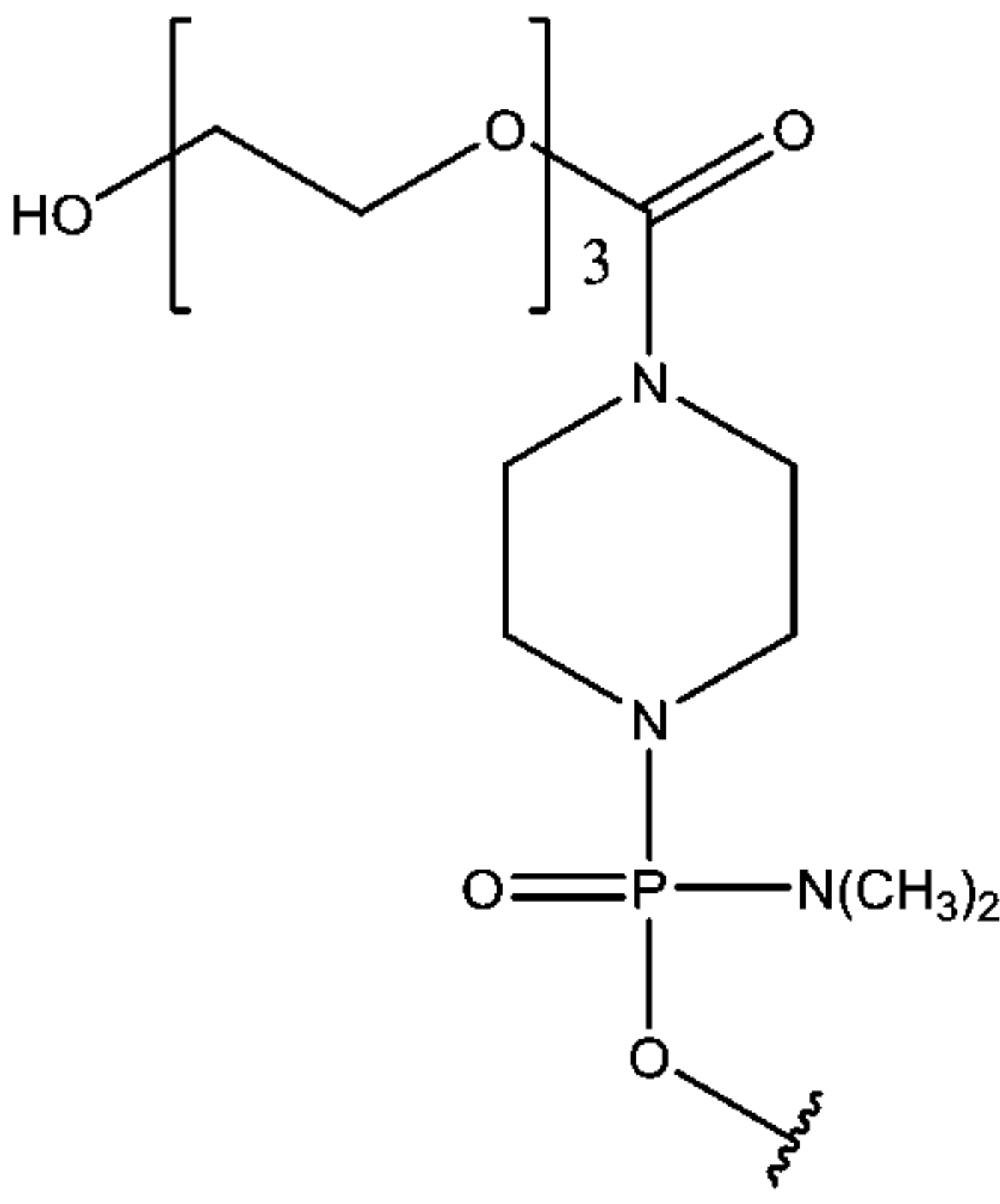
【0200】 在一些實施例中，式(I)之一反義寡聚物為游離鹼形式。在一些實施例中，式(I)之一反義寡聚物為醫藥上可接受之鹽類。在某些實施例中，式(I)之一反義寡聚物為其HCl (氫氯酸)鹽。在一些實施例中，該HCl鹽為1HCl、2HCl、3HCl、4HCl、5HCl或6HCl鹽。在某些實施例中，該HCl鹽為6HCl鹽。

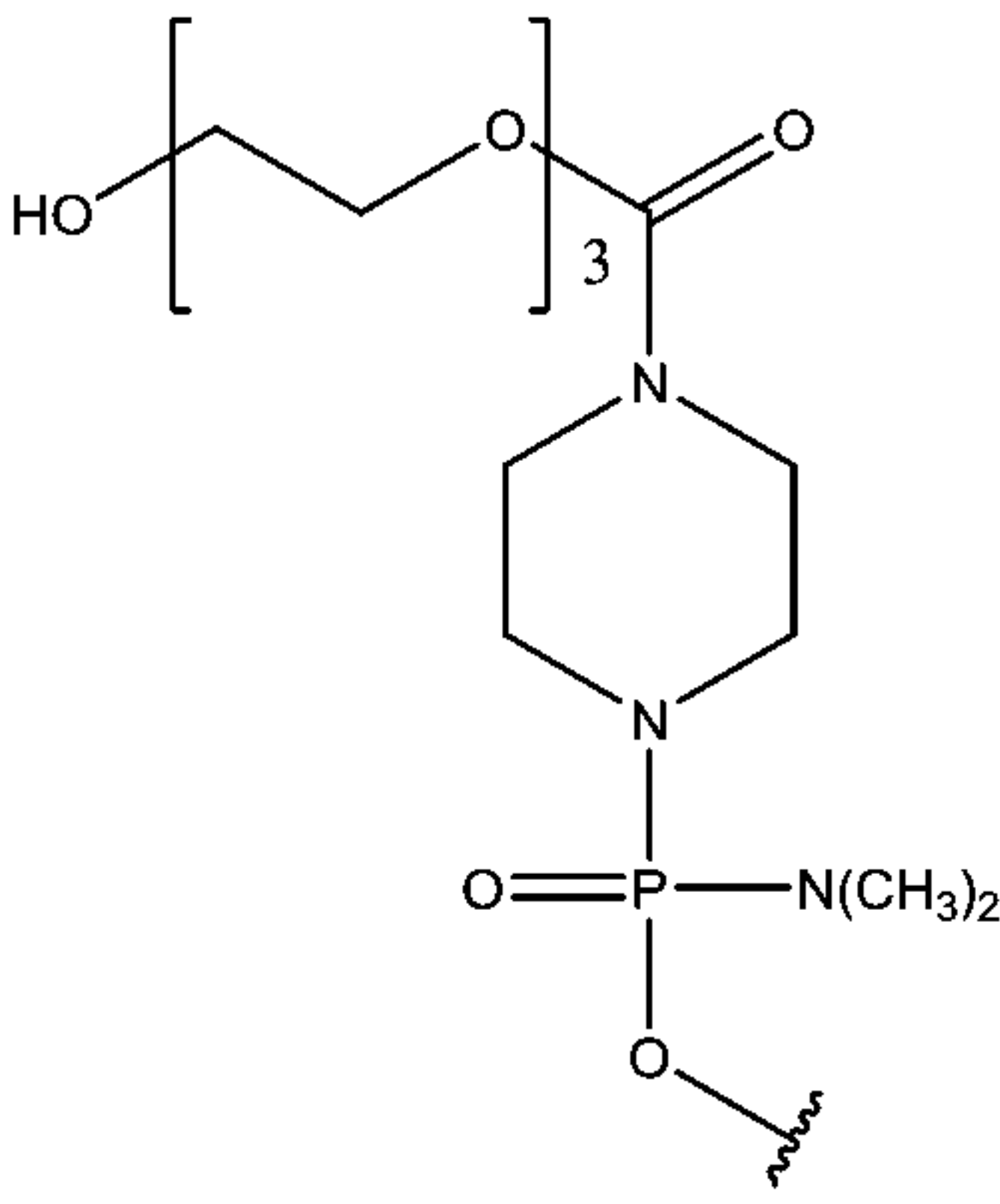


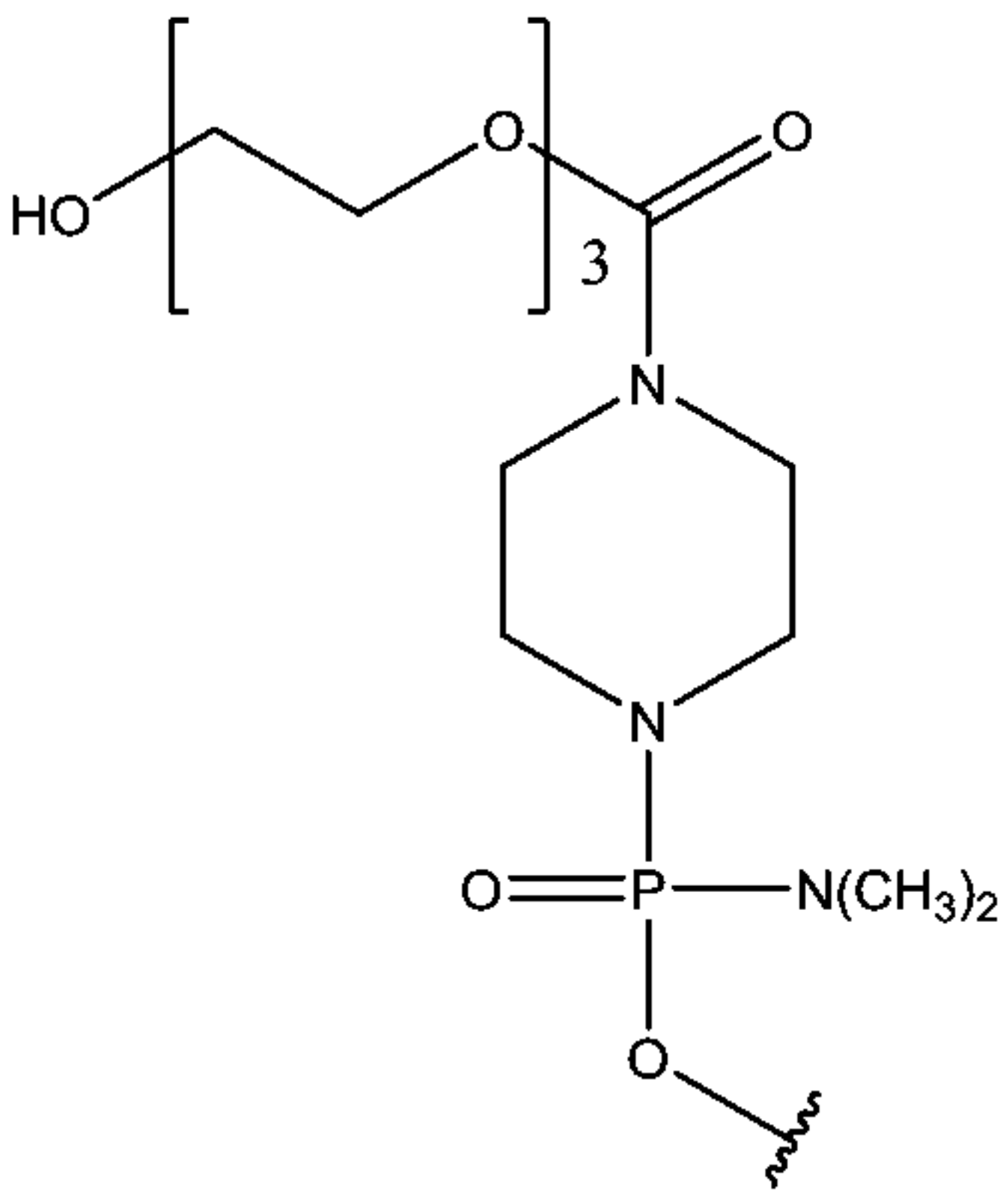
【0201】 在各實施例中，**T'**為；**R²⁰⁰**為氫或細胞穿透胜肽，以及**R¹⁰⁰**為細胞穿透胜肽。

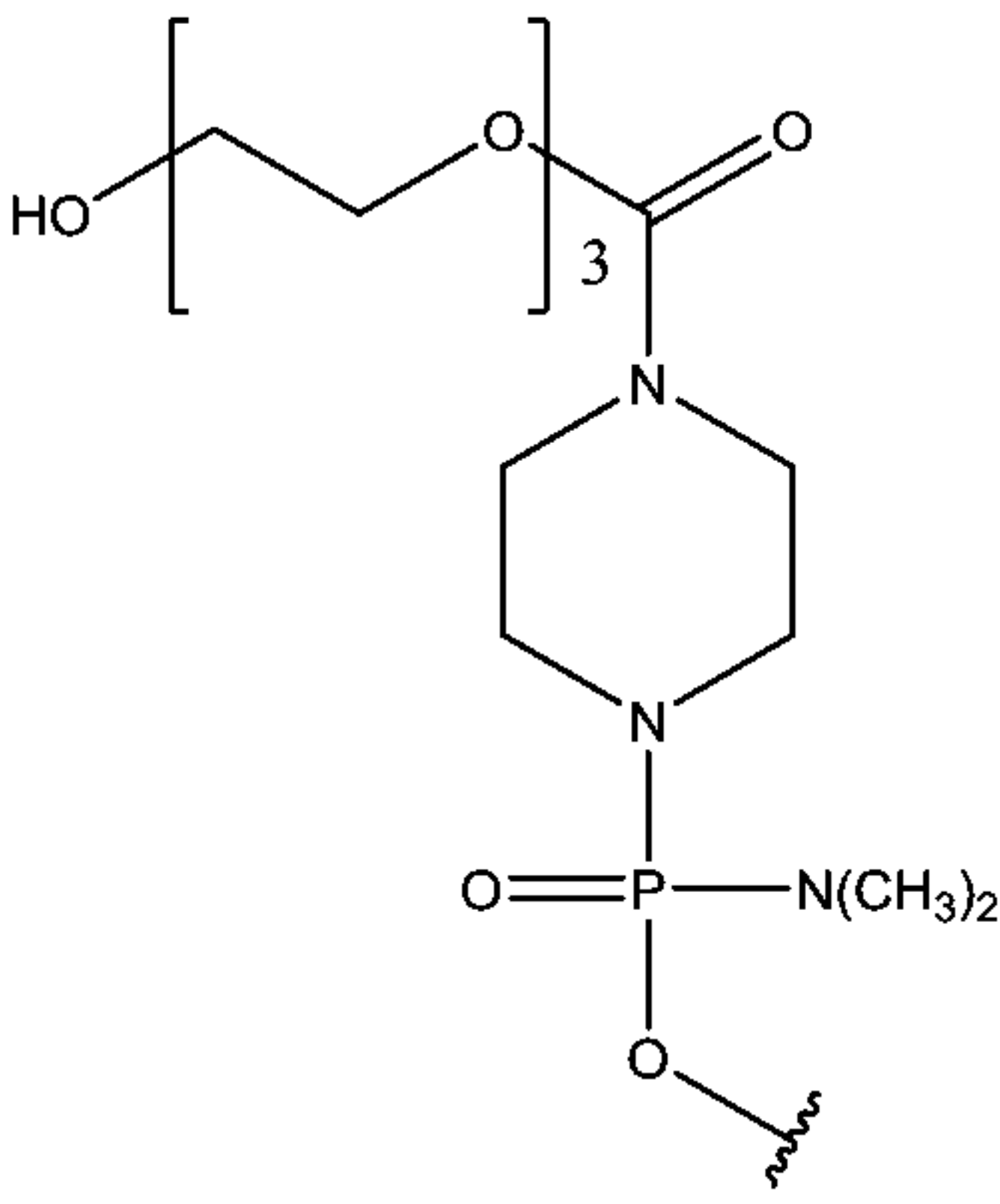


【0202】 在各實施例中，**T'** 為 ，以及 **R¹⁰⁰** 為細胞穿透胜肽。

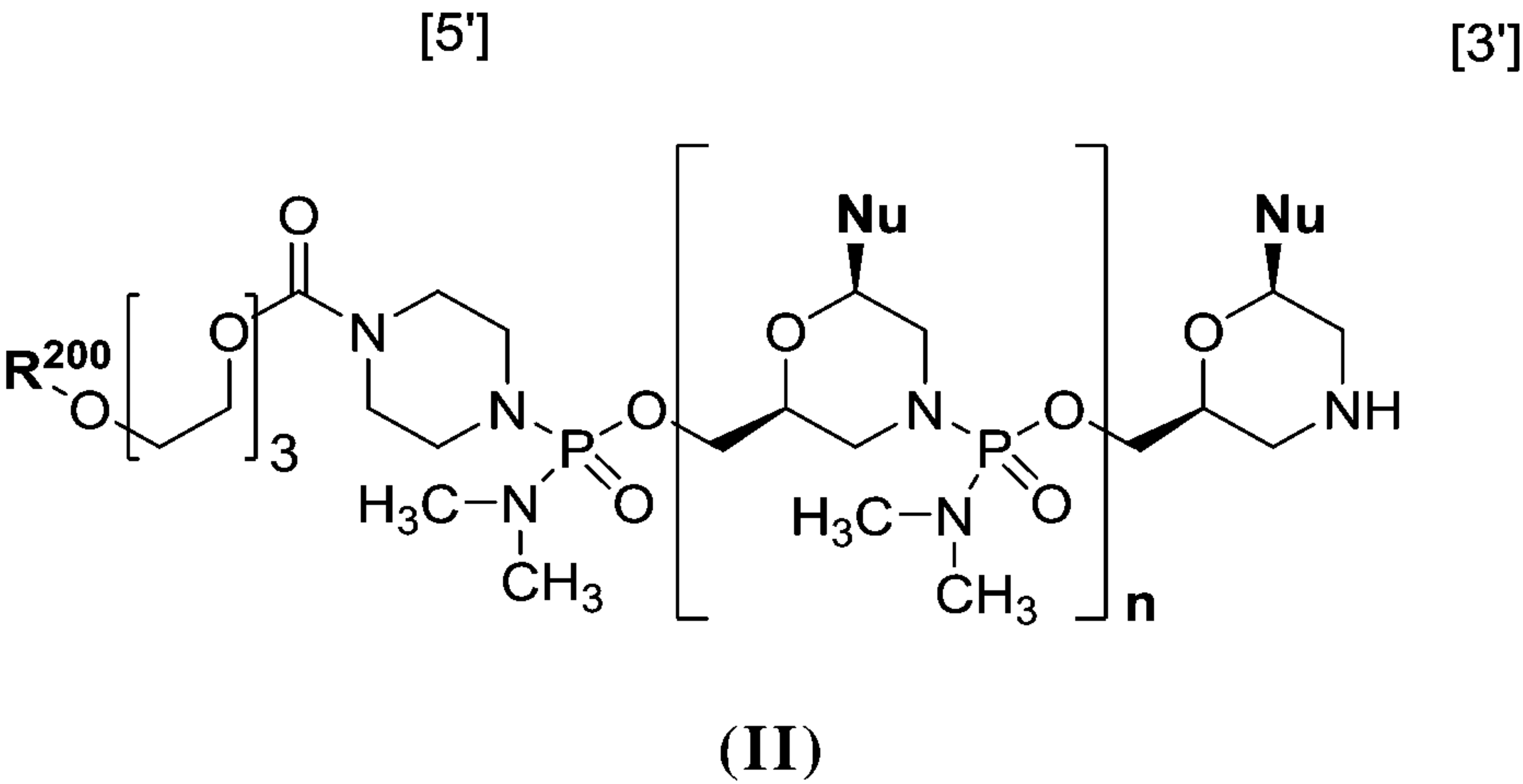


【0203】 在各實施例中，**T'** 為 ，以及 **R¹⁰⁰** 為 -G-R5 (SEQ ID NO: 45)。



【0204】 在各實施例中，**T'** 為 ，以及 **R¹⁰⁰** 為 -G-R6 (SEQ ID NO: 47)。

【0205】 在一些實施例中，包括，例如，式(I)之一些實施例，本發明之反義寡聚物為式(II)：



或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(**n**+1)之每一**Nu**及其5'至3'對應

於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29

H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0206】 在式(II)的一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29

H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0207】 在式(II)的一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0208】 在一些實施例中，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

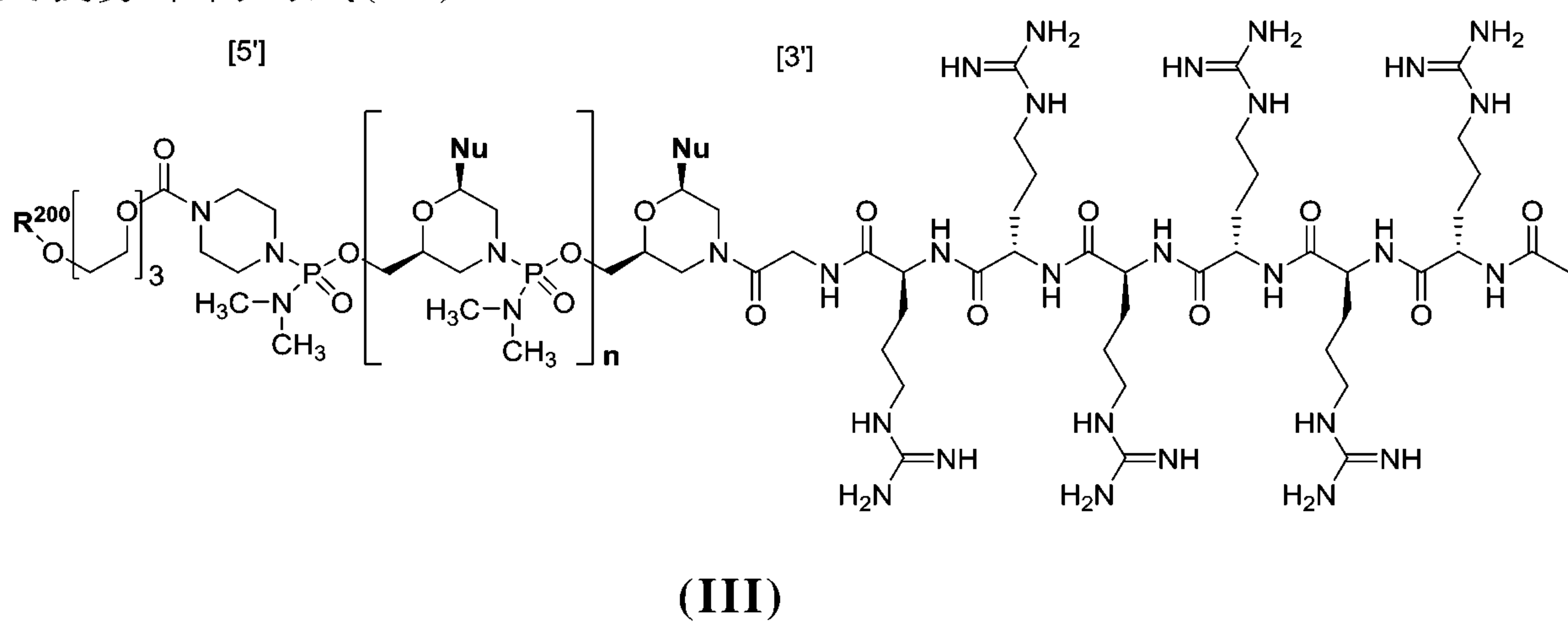
對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(II)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(II)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0209】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施

例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(II)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0210】 在一些實施例中，式(II)之一反義寡聚物為游離鹼形式。在一些實施例中，式(II)之一反義寡聚物為醫藥上可接受之鹽類。在某些實施例中，式(II)之一反義寡聚物為為其HCl（氫氯酸）鹽。在一些實施例中，該HCl鹽為1HCl、2HCl、3HCl、4HCl、5HCl或6HCl鹽。在某些實施例中，該HCl鹽為6HCl鹽。

【0211】 在一些實施例中，包括，例如，式(I)之一些實施例，本發明之反義寡聚物為式(III)：



或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9

H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0212】 在式(III)的一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8

H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0213】 在式(III)的一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9

H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

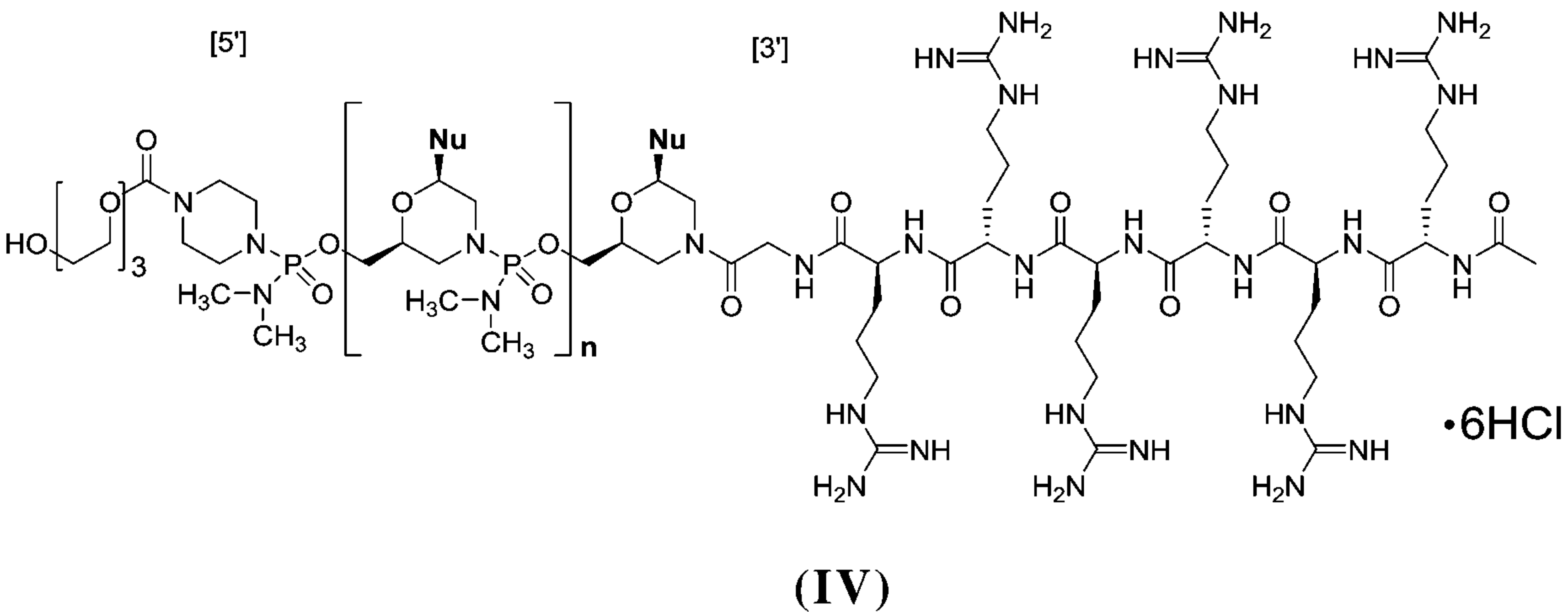
【0214】 在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0215】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者： SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ

ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(III)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0216】 在一些實施例中，式(III)之一反義寡聚物為游離鹼形式。在某些實施例中，式(III)之一反義寡聚物為醫藥上可接受之鹽類。在一些實施例中，式(III)之一反義寡聚物為為其HCl (氫氯酸)鹽。在一些實施例中，該HCl鹽為6HCl鹽。

【0217】 在一些實施例中，包括，例如，式(I)之一些實施例，本發明之反義寡聚物為式(IV)：



其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0218】 在式(IV)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0219】 在式(IV)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

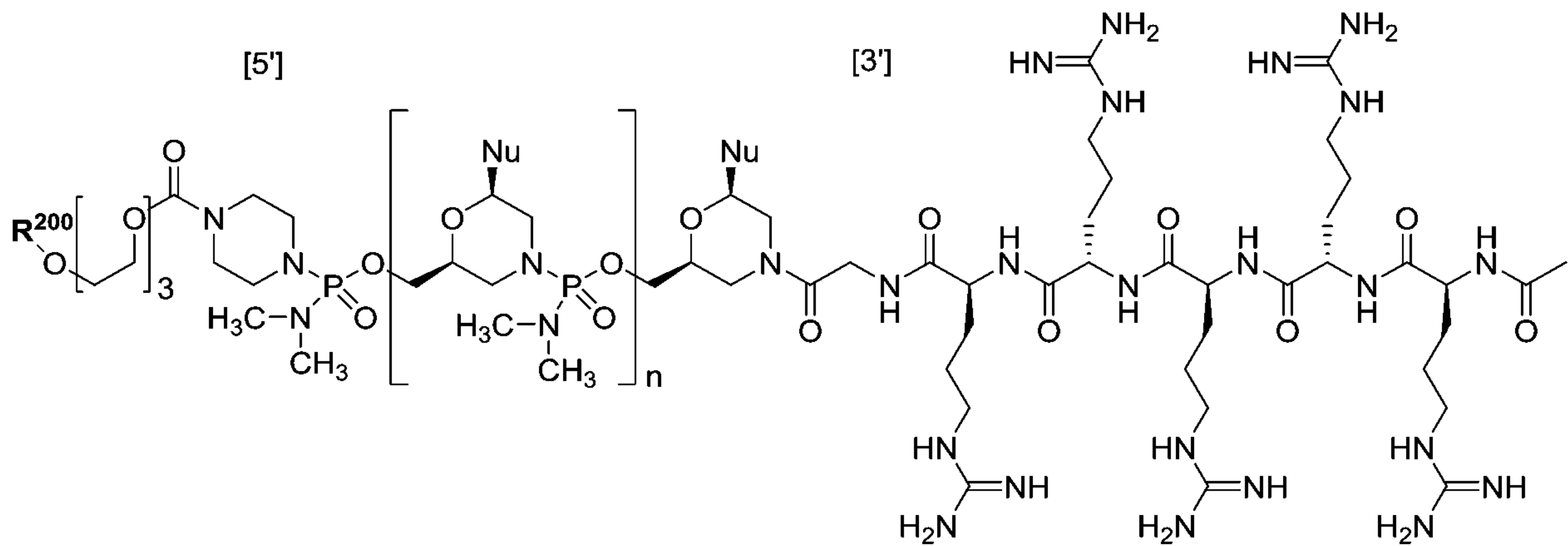
在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0220】 在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ

ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0221】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(IV)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0222】 在一些實施例中，包括，例如，式(I)之一些實施例，本發明之反義寡聚物為式(V)：



(V)

或其醫藥上可接受之鹽類，

R²⁰⁰為氫或細胞穿透胜肽；以及自1至(n+1)之每一**Nu**及其5'至3'對應

於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至 3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28

H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0223】 在式(V)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28

H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0224】 在式(V)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0225】 在一些實施例中，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'

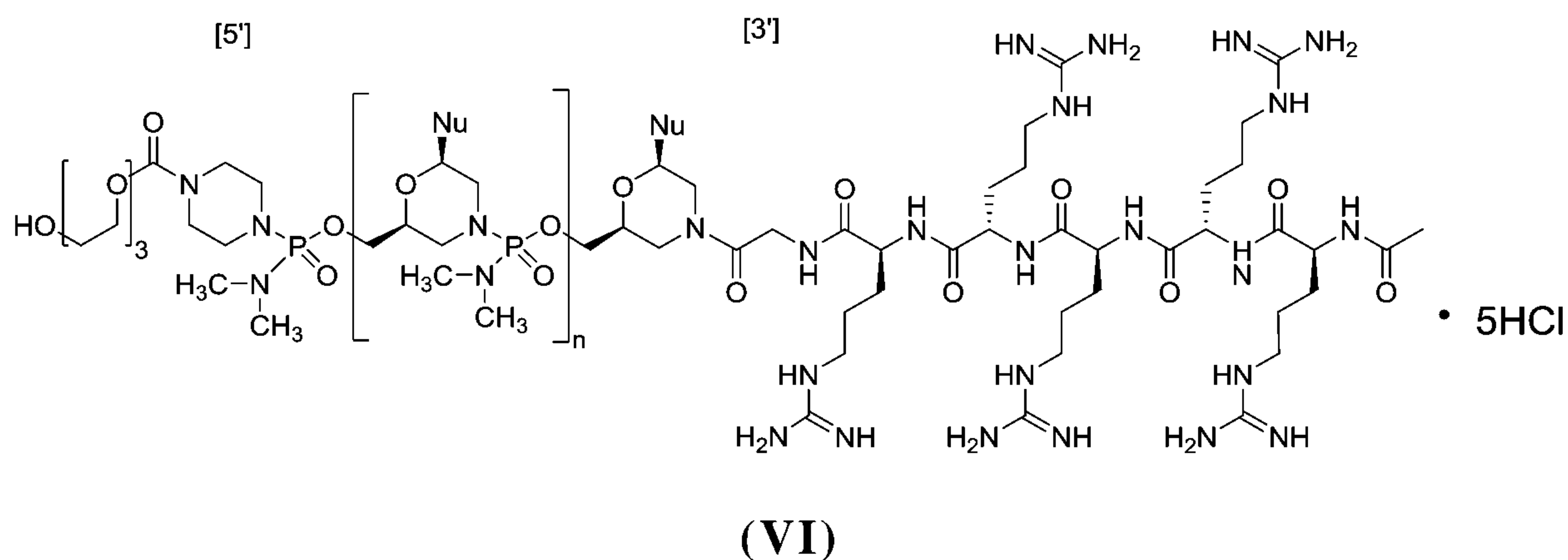
對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(V)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(V)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0226】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至($n+1$)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施

例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(V)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37。

【0227】 在一些實施例中，式(V)之一反義寡聚物為游離鹼形式。在某些實施例中，式(V)之一反義寡聚物為醫藥上可接受之鹽類。在一些實施例中，式(IV)之一反義寡聚物為為其HCl (氫氯酸)鹽。在某些實施例中，該HCl鹽為5HCl鹽。

【0228】 在一些實施例中，包括，例如，式(I)之一些實施例，本發明之反義寡聚物為式(VI)：



其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14

H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0229】 在式(VI)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13

H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0230】 在式(VI)之一些實施例中，自1至(n+1)之每一Nu及其5'至

3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21

H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

其中A為腺嘌呤、C為胞嘧啶、G為鳥嘌呤、T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

在某些實施例中，T為胸腺嘧啶。

【0231】 在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【0232】 在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu

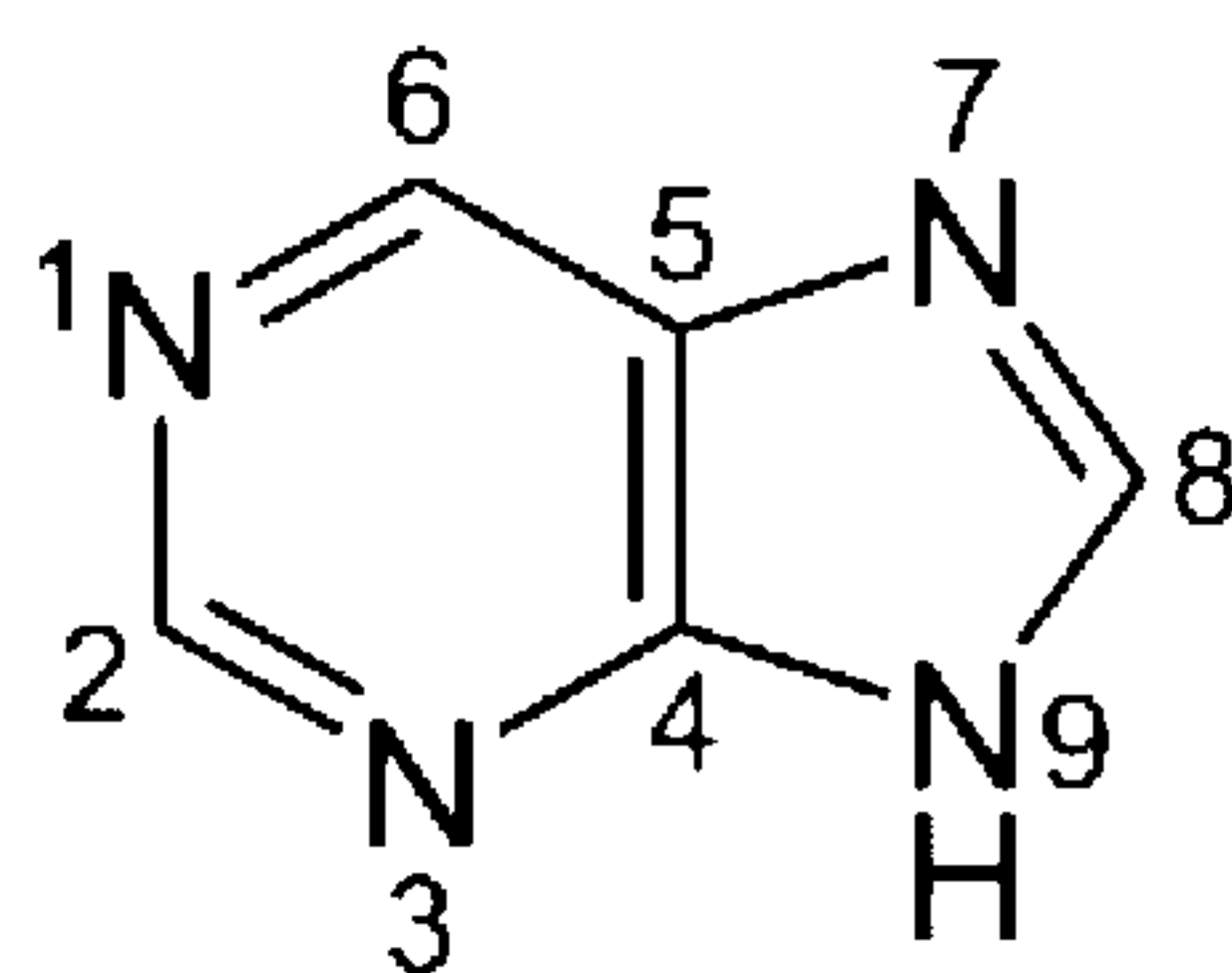
及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 19。在一些實施例中，T為胸腺嘧啶，式(VI)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於SEQ ID NO. 37之核鹼基。

10. 核鹼基修飾與取代

【0233】 在某些實施例中，本發明之反義寡聚物係由RNA核鹼基及DNA核鹼基(此領域通常簡稱為"鹼基")構成。RNA鹼基通常稱為腺嘌呤(A)、尿嘧啶(U)、胞嘧啶(C)及鳥嘌呤(G)。DNA鹼基通常稱為腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及鳥嘌呤(G)。在不同實施例中，本發明之反義寡聚物係由胞嘧啶(C)、鳥嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)、5-甲基胞嘧啶(5mC)、尿嘧啶(U)及次黃嘌呤(I)構成。

【0234】 在某些實施例中，寡聚物中之一或多個RNA鹼基或DNA鹼基可經除RNA鹼基或DNA鹼基外之鹼基修飾或經取代。含有經修飾或經取代鹼基之寡聚物包括其中一或多個最常在核酸中發現之嘌呤或嘧啶鹼基經較不常見或非天然鹼基取代之寡聚物。

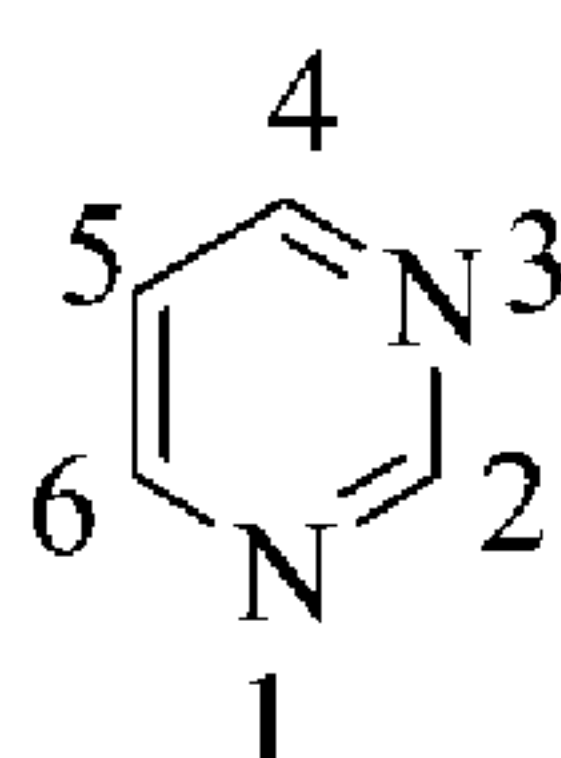
【0235】 嘌呤鹼基包含融合至咪唑環之嘧啶環，如藉由以下通式所述。



嘌呤

【0236】 腺嘌呤及鳥嘌呤係兩個最常在核酸中發現之嘌呤核鹼基。其他天然嘌呤包含(但不限於) N^6 -甲基腺嘌呤、 N^2 -甲基鳥嘌呤、次黃嘌呤及7-甲基鳥嘌呤。

【0237】 嘧啶鹼基包含如藉由以下通式所述之6員嘧啶環。



嘧啶核

【0238】 胞嘧啶、尿嘧啶及胸腺嘧啶係最常在核酸中發現之嘧啶鹼基。其他天然嘧啶包含(但不限於) 5-甲基胞嘧啶、5-羥基甲基胞嘧啶、假尿嘧啶及4-硫尿嘧啶。在一個實施例中，本文所述之寡聚物含有胸腺嘧啶鹼基替代尿嘧啶。

【0239】 其他適宜的鹼基包含(但不限於)：2,6-二胺基嘌呤、乳清酸、2-胍丁胺基胞苷、立西啉(lysidine)、2-硫嘧啶(例如2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶)、G-鈎及其衍生物、5-取代嘧啶(例如5-鹵代尿嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、5-胺基甲基尿嘧啶、5-羥基甲基尿嘧啶、5-胺基甲基胞嘧啶、5-羥基甲基胞嘧啶、Super T)、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、7-氮雜-2,6-二胺基嘌呤、8-氮雜-7-去氮鳥嘌呤、8-氮雜-7-去氮腺嘌呤、8-氮雜-7-去氮-2,6-二胺基嘌呤、Super G、Super A及N4-乙基胞嘧啶或其衍生物； N^2 -環戊基鳥嘌呤(cPent-G)、 N^2 -環戊基-2-胺基嘌呤

(cPent-AP)及N²-丙基-2-胺基嘌呤(Pr-AP)、假尿嘧啶或其衍生物；及變性或萬能鹼基(如2,6-二氟甲苯)或無鹼基(如無鹼基位點)(例如1-去氧核糖、1,2-二去氧核糖、1-去氧-2-O-甲基核糖；或其中環氧基已經氮替代之吡咯啉衍生物(氮雜核糖))。Super A、Super G及Super T之衍生物之實例可參見美國專利第6,683,173號 (Epoch Biosciences)，其係以全文引用方式併入本文中。顯示cPent-G、cPent-AP及Pr-AP在納入siRNA中時降低免疫刺激效應(Peacock H.等人，J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9200)。假尿嘧啶係尿嘧啶之具有C-醣苷而非規則N-醣苷(如在尿苷中)之天然異構化形式。含假尿苷之合成mRNA與含尿苷之mPvNA相比可具有經改良之安全性概況(WO 2009127230，其係以全文引用方式併入本文中)。

【0240】 某些核鹼基尤其可用於增加本發明反義寡聚物之結合親和力。該等核鹼基包括5-取代嘧啶、6-氮雜嘧啶及N-2、N-6及O-6取代嘌呤，包括2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶及5-丙炔基胞嘧啶。已顯示5-甲基胞嘧啶取代使核酸雙鏈體穩定性增加0.6°C至1.2°C且係目前較佳之鹼基取代，甚至更尤其在與2'-O-甲氧基乙基糖修飾組合時。其他例示性經修飾核鹼基包括其中核鹼基之至少一個氫原子經氟替代之彼等。

11. 反義寡聚物之醫藥上可接受之鹽類

【0241】 本文所述反義寡聚物之某些實施例可含有鹼性官能基，諸如胺基或烷基胺，因此可形成醫藥上可接受之鹽類。術語「醫藥上可接受之鹽類」在此方面係指本發明反義寡聚物之相對無毒、無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在投藥載劑或劑型製造過程中現場製備，或藉由使本發明之經純化反義寡聚物以其游離鹼形式，與適合有機酸或無機酸單獨反應，並在後續純化期間分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸

鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似物。(請見例如Berge等人，(1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19)。

【0242】 本發明反義寡聚物之醫藥上可接受之鹽類，包括該反義寡聚物與例如無毒有機酸或無機酸之習知無毒鹽或四級銨鹽。例如，該等習知無毒鹽包括彼等得自以下無機酸之鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸；及自以下有機酸製備之鹽：諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸及其類似酸。

【0243】 在某些實施例中，本發明之反義寡聚物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥上可接受之鹼形成醫藥上可接受之鹽類。術語「醫藥上可接受之鹽類」在此等情況下係指本發明反義寡聚物之相對無毒、無機及有機鹼加成鹽。此等鹽可同樣在投藥載劑或劑型製造過程中現場製備，或藉由使經純化反義寡聚物以其游離酸形式與適合鹼，諸如醫藥上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽、與氨，或與醫藥上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應來製備。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙

醇胺、哌嗪及其類似物(請見例如Berge等人，同上)。

III. 配方與投藥模式

【0244】 在某些實施例中，本發明提供適用於治療性傳遞如本文所述之反義寡聚物之配方或醫藥組成物。因此，在某些實施例中，本發明提供醫藥上可接受之組成物，其包括治療有效量之本文所述之一或多種反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，與一或多種醫藥上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配。雖然有可能單獨投與本發明之反義寡聚物，但較佳以醫藥配方(組成物)形式投與。在一實施例中，該配方之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，係分別依據式(III)或式(IV)。

【0245】 可適用於本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之傳遞核酸分子的方法係描述於(例如)Akhtar等人，1992, *Trends Cell Bio.*, 2:139；Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, Akhtar編，CRC Press；及Sullivan等人，PCT WO 94/02595中。可使用此等及其他實驗方案來傳遞實際上任何核酸分子，包含本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。

【0246】 本發明之醫藥組成物可經特定調配供以固體或液體形式投與，包括彼等適於以下之固體或液體形式：(1)經口投藥，例如灌服劑(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(目標在於經頰、舌下及全身性吸收之錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒劑、供施用於舌之糊劑；(2)非經腸胃投藥，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射，例如呈無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式；(3)局部施用，例如呈施用於皮膚之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧形式；(4)陰道內或直腸內投藥，例如子宮托、乳膏或泡沫劑形式；(5)舌下投藥；(6)眼部投藥；(7)經皮投藥；或(8)經鼻投

藥。

【0247】可用作醫藥上可接受之載劑之物質的一些實例包含(但不限於)：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無致熱原水；(17)等張食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH值緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)其他用於醫藥配方中之無毒可相容物質。

【0248】適用於與本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類一起調配之藥劑的其他非限制性實例包括：與PEG共軛之核酸、與磷脂共軛之核酸、含有親脂性部分之核酸、硫代磷酸酯、可增強藥物進入各種組織中之P-醣蛋白抑制劑(諸如普盧蘭尼克P85 (Pluronic P85))；生物可降解聚合物，諸如用於植入後持續釋放傳遞之聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)微球體(Emerich, D F等人，1999, Cell Transplant, 8, 47-58)，Alkermes公司，Cambridge, Mass.)；及負載奈米粒子，諸如由聚氰基丙烯酸丁酯製成之奈米粒子，其可穿過血腦障壁傳遞藥物且可改變神經元攝取機制(Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 23, 941-949, 1999)。

【0249】本發明特徵亦在於使用包含含有聚(乙二醇)(“PEG”)脂質之經表面改質脂質體(PEG修飾之分支及未分支或其組合或長循環脂質體或

隱匿脂質體)的組合物。本發明之反義寡聚物共軛物亦可包含共價連接之各種分子量的PEG分子。此等配方提供增加藥物在目標組織中積聚之方法。此類藥物載體抵抗單核吞噬細胞系統(MPS或RES)之調理作用及消除作用，從而對於所囊封之藥物能夠延長血液循環時間及增強組織暴露(Lasic等人，Chem. Rev. 1995, 95, 2601-2627；Ishiwata等人，Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1005-1011)。該等脂質體已展示可能藉由外滲及捕獲於新生血管之目標組織中而選擇性積聚於腫瘤中(Lasic等人，Science 1995, 267, 1275-1276；Oku等人，1995, Biochim. Biophys. Acta, 1238, 86-90)。尤其與習知陽離子型脂質體(已知其積聚於MPS之組織中)相較，長循環脂質體增強DNA及RNA之藥物動力學及藥效學(Liu等人，J. Biol. Chem. 1995, 42, 24864-24870；Choi等人，國際PCT公開案第WO 96/10391號；Ansell等人，國際PCT公開案第WO 96/10390號；Holland等人，國際PCT公開案第WO 96/10392號)。與陽離子型脂質體相比，長循環脂質體亦可能基於其能夠避免積聚於代謝旺盛之MPS組織(諸如肝臟及脾臟)中而較大程度上保護藥物免遭核酸酶降解。

【0250】 在另一實施例中，本發明包括如美國專利第6,692,911號、第7,163,695號及第7,070,807號中所述製備供傳遞之反義寡聚物(或其醫藥上可接受之鹽類)之醫藥組成物。在此方面，在一實施例中，本發明提供本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之組成物，該組成物包含單獨或與PEG(例如分支或未分支PEG或兩者之混合物)組合之離胺酸及組胺酸之共聚物(HK)(如美國專利第7,163,695號、第7,070,807號及第6,692,911號中所述)，以及靶向部分或任何上述具有交聯劑之組合。在某些實施例中，本發明提供反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之醫藥組成物，且其

醫藥組成物包含經葡萄糖酸修飾之聚組胺酸，或葡萄糖化聚組胺酸/轉鐵蛋白-聚離胺酸。熟習此項技術者亦認識到可在組成物內以具有與His及Lys相似之特性的胺基酸來替代。

【0251】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組成物中。

【0252】 醫藥上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0253】 本發明之配方包括彼等適於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投藥之配方。配方宜以單位劑型提供且可藉由藥學技術中熟知之任何方法來製備。可與載體物質組合以製備單一劑型之活性成份之量視所治療之個體及特定投藥模式而變化。可與載體物質組合以製備單一劑型之活性成份之量一般為產生治療作用之活性成份的量。一般而言，此量在約0.1%至約99%，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之活性成份的範圍內。

【0254】 在某些實施例中，本發明之配方包含選自環糊精、纖維素、脂質體、微胞形成劑(例如膽酸)及聚合載體(例如聚酯及聚酸酐)之賦形劑；及本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。在一實施例中，該配方之反義寡聚物係依據式(IV)。在某些實施例中，上述配方使本發明

之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，具有口服生物可用性。

【0255】 製備此等配方或醫藥組成物之方法包括使本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，與載體及視情況選用之一或多種輔助成分結合之步驟。一般而言，藉由使本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且接著必要時使產物成形來製備配方。

【0256】 適於口服投藥之本發明配方可呈膠囊、扁膠劑、藥丸、錠劑、口含劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、散劑、顆粒劑之形式或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式或呈水包油或油包水液體乳液形式，或呈酏劑或糖漿形式或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)形式及/或呈漱口劑形式及其類似形式，每一者均含有預定量之本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類作為活性成份。亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。

【0257】 在用於口服投藥之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、藥丸、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑、糖衣錠及其類似物)中，活性成份可與一或多種醫藥上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：
(1)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解延遲劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物及界面活性劑，諸如泊洛沙姆(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)濕潤劑，諸如十六醇、單硬

脂酸甘油酯及非離子型界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控制釋放劑，諸如交聯聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及藥丸之狀況下，該醫藥組成物亦可包含緩衝劑。相似類型之固體醫藥組成物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟殼及硬殼式明膠膠囊中之填充物。

【0258】可藉由視情況與一或多種配合劑一起壓製或模製來製備錠劑。壓製錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製備。

【0259】本發明醫藥組成物之錠劑及其他固體劑型，諸如糖衣藥丸、膠囊、藥丸及顆粒劑，可視情況經刻痕或用包衣或外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備。其亦可使用例如呈不同比例以提供所需釋放概況之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配，以提供其中活性成份之緩慢或控制釋放。其可經調配以用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經細菌滯留過濾器過濾，或藉由以臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體醫藥組成物形式併入殺菌劑來殺菌。此等醫藥組成物亦可視情況含有遮光劑，且可為僅在或優先在胃腸道之某一部分中任擇地以延遲方式釋放活性成份之組成物。可使用之嵌埋式組成物實例包括聚合物質及蠟。適當時，活性成份亦可與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0260】 用於口服投藥本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類的液體劑型，包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成份之外，液體劑型還可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0261】 除惰性稀釋劑外，該口服醫藥組成物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0262】 除活性化合物以外，懸浮液還可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃耆膠及其混合物。

【0263】 用於經直腸或經陰道投藥之配方可以栓劑形式提供，該栓劑可藉由使本發明之一或多種化合物與一或多種適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等賦形劑或載劑包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，且該栓劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體且因此將在直腸或陰道腔內融化並釋放活性化合物。

【0264】 用於局部或經皮投與如本文提供之寡聚物的配方或劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、溶液、貼片及吸入劑。活性寡聚物共軛物可在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及與任何可能需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。軟膏、糊劑、乳膏及凝膠劑除本發明之活性化合物外還可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、

滑石粉及氧化鋅或其混合物。

【0265】 散劑及噴霧除本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類外，還可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧另外還可含有常用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴，諸如丁烷及丙烷。

【0266】 經皮貼片具有向身體提供本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之控制傳遞的額外優勢。此種劑型可藉由將寡聚物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加藥劑穿過皮膚之流量。該流量之速率可藉由提供速率控制膜或使藥劑分散於聚合物基質或凝膠中以及其他此項技術中已知之方法來控制。

【0267】 適於非經腸胃投藥之醫藥組成物可包含本發明之一或多種寡聚物共軛物，以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在臨用前重製為無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑細菌劑、使得該配方與預定接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。可用於本發明醫藥組成物中之適當水性及非水性載體之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適當混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗層物質，在分散液之狀況下藉由保持所需粒子尺寸，及藉由使用界面活性劑來保持適當流動性。在一實施例中，該醫藥組成物之反義寡聚物係如式(IV)。

【0268】 此等醫藥組成物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由納入各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸

酯、氯丁醇、酚山梨酸及其類似物)來確保防止微生物對本發明寡聚物共軛物之作用。在組成物中亦可能需要納入等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，藉由納入諸如單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收劑，可使可注射醫藥形式之吸收延長。

【0269】 在一些狀況下，為延長藥物之作用，希望能減緩皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此作用可藉由使用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料的液體懸浮液以及其他此項技術中已知之方法來達成。藥物之吸收速率因而視其溶解速率而定，而其溶解速率轉而可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，藉由使藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成非經腸胃投與之藥物形式的延遲吸收。

【0270】 可注射儲槽形式可藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成本發明寡聚物共軛物之微囊封基質來製備。視寡聚物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制寡聚物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦可藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0271】 當向人類及動物以藥品形式投與本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類時，其可原樣給與或以含有例如0.1%至99%(更佳為10%至30%)反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，以及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物形式給與。

【0272】 本發明之配方或製劑可經口、非經腸胃、局部或經直腸給與。其通常係以適於各投藥途徑之形式給與。例如，其係以錠劑或膠囊形式投與，藉由注射、吸入、眼部洗劑、軟膏、栓劑或輸注投與；藉由洗劑

或軟膏局部投與；藉由栓劑經直腸投與。

【0273】 不考慮所選投藥途徑，可以適合水合形式使用之本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類及/或本發明醫藥組成物，可藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。本發明醫藥組成物中活性成份之實際劑量可變化以獲得有效達成特定患者、組成物及投藥模式之所需治療反應而對該患者無不可接受毒性之量的活性成份。

【0274】 所選劑量應視多種因素而定，包括所用本發明特定反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定寡聚物之排泄或代謝速率、吸收之速率及程度、治療持續時間、與所用特定寡聚物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史及醫藥技術中熟知之類似因素。

【0275】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可易於確定及規定所需醫藥組成物之有效量。例如，醫師或獸醫可以低於達成所需治療作用所需之劑量的劑量開始醫藥組成物中所用之本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類的給藥，且逐漸增加劑量直至達成所需作用。一般而言，本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之適合日劑量為作為有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。該種有效劑量一般視本文所述之因素而定。一般而言，當用於指定作用時，用於患者之本發明反義寡聚物共軛物之經口、靜脈內、腦室內及皮下劑量應在每日每公斤體重約0.0001 mg至約100 mg之範圍內。

【0276】 在一些實施例中，本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，靜脈注射

投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。

【0277】 在一些實施例中，式(I)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(I)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(II)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(II)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(III)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(III)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(IV)之反義寡聚物之投藥劑量一般為1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(IV)之反義寡聚物之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(V)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(V)反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(VI)之反義寡聚物之投藥劑量一般為約1至約200 mg/kg。在一些實施例中，式(VI)之反義寡聚物之靜脈注射投藥劑量為約0.5 mg至約200 mg/kg。

【0278】 必要時，可以2個、3個、4個、5個、6個或更多個子劑量投與有效日劑量之活性化合物，該等子劑量可在全天內以合適時間間隔，視情況以單位劑型單獨投與。在某些情況下，給藥係每日投與一次。在某些實施例中，需要時，給藥係每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天，或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週，或

每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月投與一或多次以維持功能性肌縮蛋白之所需表現。在某些實施例中，給藥係每兩個星期一次進行一或多次投與。在一些實施例中，投藥係每兩個星期一次進行一次投與。在不同實施例中，投藥係每月進行一或多次投與。在某些實施例中，投藥係每月進行一次投與。

【0279】 如本領域所理解的，每星期、每兩星期，每三星期或每月投藥，可為如本文所討論的一或多次或子劑量投藥。

【0280】 如本文所述領域中已知，可藉由多種熟習此項技術者已知之方法向細胞投與本文所述之核酸分子、反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，包含(但不限於)囊封於脂質體中，藉由離子導入療法或藉由併入其他載劑(諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊及生物黏附性微球體)中。在某些實施例中，可使用微乳化技術來改良親脂性(水不溶性)醫藥劑之生物可用性。實例包含 Trimetrine (Dordunoo, S. K. 等人，Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991)及REV 5901 (Sheen, P. C.等人，J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991)。在其他益處中，微乳化藉由優先引導淋巴系統而非循環系統吸收，從而繞過肝臟且防止化合物在肝膽循環中遭到破壞來提供增強之生物可用性。

【0281】 在本發明之一態樣中，該配方含有由如本文提供之寡聚物及至少一種兩親媒性載體形成之微胞，其中該等微胞具有小於約100 nm之平均直徑。更佳實施例提供平均直徑小於約50 nm之微胞，且甚至更佳實施例提供平均直徑小於約30 nm或甚至小於約20 nm之微胞。

【0282】 雖然涵蓋所有適合的兩親媒性載體，但當前較佳之載體一般為具有普遍公認安全(GRAS)狀態，且可溶解本發明反義寡聚物或其醫

藥上可接受之鹽類，且在稍後階段當溶液與複雜水相(諸如人類胃腸道中存在之水相)接觸時，將其微乳化的載體。通常，滿足此等要求之兩親媒性成份具有2-20之HLB(親水性與親脂性平衡)值，且具結構含有C-6至C-20範圍內之直鏈脂族基團。實例為聚乙二醇化脂肪酸甘油酯及聚乙二醇。

【0283】 兩親媒性載劑之實例包括飽和及單不飽和聚乙二醇化脂肪酸甘油酯，諸如自完全或部分氫化之各種植物油獲得之聚乙二醇化脂肪酸甘油酯。該等油宜由三脂肪酸甘油酯、二脂肪酸甘油酯及單脂肪酸甘油酯及相應脂肪酸之二聚(乙二醇)酯及單聚(乙二醇)酯組成，且尤其較佳脂肪酸組合物包括癩酸(4%-10%)、癩酸(3%-9%)、月桂酸(40%-50%)、肉豆蔻酸(14%-24%)、棕櫚酸(4%-14%)及硬脂酸(5%-15%)。另一類適用兩親媒性載劑包括經飽和或單不飽和脂肪酸部分酯化之脫水山梨糖醇及/或山梨糖醇(SPAN系列)或相應乙氧基化類似物(TWEEN系列)。

【0284】 市售兩親媒性載劑可尤其適用，包括節路斯爾(Gelucire)系列、拉布菲爾(Labrafil)、拉布斯爾(Labrasol)或勞拉二醇(Lauroglycol)(皆由Gattefosse Corporation, Saint Priest, France製造及配銷)、PEG-單油酸酯、PEG-二油酸酯、PEG-單月桂酸酯及PEG-二月桂酸酯、卵磷脂、聚山梨醇酯80等(由美國及全世界多個公司生產及配銷)。

【0285】 在某些實施例中，可藉由使用脂質體、奈米膠囊、微粒子、微球體、脂質粒子、微脂粒及其類似物，來進行傳遞以將本發明醫藥組成物引入適合宿主細胞中。尤其是，本發明之醫藥組成物可經調配供囊封於脂質粒子、脂質體、微脂粒、奈米球體、奈米粒子及其類似物中來傳遞。可使用已知及習知技術來進行該等傳遞媒劑之調配及使用。

【0286】 適用於本發明中之親水性聚合物為易於溶於水，可與微脂

粒形成脂質共價連接，且活體內可耐受而無毒性作用(亦即生物相容性)之親水性聚合物。適合聚合物包括聚乙二醇(PEG)、聚乳酸(亦稱作聚丙交酯)、聚乙醇酸(亦稱作聚乙交酯)、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物及聚乙烯醇。在某些實施例中，聚合物具有自約100道爾頓或120道爾頓直至約5,000道爾頓或10,000道爾頓，或自約300道爾頓至約5,000道爾頓之重量平均分子量。在其他實施例中，聚合物為具有約100道爾頓至約5,000道爾頓之重量平均分子量，或具有約300道爾頓至約5,000道爾頓之重量平均分子量的聚(乙二醇)。在某些實施例中，聚合物為約750道爾頓之重量平均分子量的聚(乙二醇)，例如PEG(750)。聚合物亦可由其中之單體數目來定義，本發明之較佳實施例使用具有至少約3個單體之聚合物，這類PEG聚合物由3個約132道爾頓之分子量的單體組成。

【0287】 其他可能適用於本發明中之親水性聚合物包括聚乙烯吡咯啉酮、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基丙烯醯胺及衍生纖維素(諸如羥甲基纖維素或羥乙基纖維素)。

【0288】 在某些實施例中，本發明之配方包含一生物相容性聚合物，選自於由聚醯胺、聚碳酸酯、聚烯烴、丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯之聚合物、聚乙烯聚合物、聚乙交酯、聚矽氧烷、聚胺基甲酸酯及其共聚物、纖維素、聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、乳酸與乙醇酸之聚合物、聚酸酐、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己內酯)、多糖、蛋白質、聚玻糖醛酸、聚氰基丙烯酸酯及其摻合物、混合物或共聚物組成之群組。

【0289】 環糊精為環狀寡糖，其由6、7或8個葡萄糖單元組成(分別

由希臘字母 α 、 β 或 γ 指定)。葡萄糖單元係由 α -1,4-糖苷鍵連接。作為糖單元之椅式構形的結果，所有二級羥基(位於C-2、C-3)皆位於環之一側，而位於C-6之所有一級羥基皆位於另一側。因此，外部面為親水性的，使得環糊精可溶於水。相反，環糊精之內腔為疏水性的，因為其襯有原子C-3及C-5之氫及類醚氧。此等基質允許與多種相對疏水性化合物錯合，包括例如類固醇化合物(諸如 17α -雌二醇)(請見例如van Uden等人，Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113(1994))。錯合藉由凡得瓦力交互作用及藉由氫鍵形成來進行。關於環糊精化學之一般評述，參見Wenz, Agnew. Chem. Int.編, Engl., 33:803-822 (1994)。

【0290】環糊精衍生物之物理化學特性強烈取決於取代之類型及程度。例如，其在水中之溶解性處於不可溶(例如三乙醯基- β -環糊精)至147%可溶(w/v)(G-2- β -環糊精)之範圍內。另外，其可溶於多種有機溶劑中。環糊精之特性使得能夠藉由增加或降低其溶解性來控制各種配方成份之溶解性。

【0291】已描述多種環糊精及其製備方法。例如，Parmeter (I)等人(美國專利第3,453,259號)及Gramera等人(美國專利第3,459,731號)描述電中性環糊精。其他衍生物包括具有陽離子特性之環糊精[Parmeter (II)，美國專利第3,453,257號]、不可溶性交聯環糊精(Solms，美國專利第3,420,788號)及具有陰離子特性之環糊精[Parmeter (III)，美國專利第3,426,011號]。在具有陰離子特性之環糊精衍生物中，羧酸、亞磷酸、亞膦酸、膦酸、磷酸、硫代膦酸、硫代亞磺酸及磺酸附於母環糊精上[參見Parmeter (III)，同上]。此外，磺基烷基醚環糊精衍生物已由Stella等人(美國專利第5,134,127號)描述。

【0292】 脂質體由至少一個封閉水性內部隔室之脂質雙層膜組成。脂質體可由膜類型及尺寸鑑定。單層小微脂粒(SUV)具有單層膜且通常直徑在0.02 μm 與0.05 μm 之間的範圍內；單層大微脂粒(LUV)通常大於0.05 μm 。寡層大微脂粒及多層微脂粒具有多層、通常同心之膜層且通常大於0.1 μm 。具有若干非同心膜之脂質體(亦即在較大微脂粒中含有若干較小微脂粒)稱作多囊微脂粒。

【0293】 本發明之一態樣係關於包含含有本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受鹽類之脂質體的配方，其中脂質體膜經調配以提供載運能力增加之脂質體。或者或另外，本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類可內含於脂質體之脂質體雙層中或吸附至脂質體之脂質體雙層上。本發明反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類可與脂質界面活性劑一起聚集，並承載於脂質體內部空間中，在此等狀況下，脂質體膜可經調配以抵抗活性劑-界面活性劑聚集體之破壞性作用。

【0294】 根據本發明之一實施例，脂質體之脂質雙層含有經聚(乙二醇) (PEG)衍生之脂質，使得PEG鏈自脂質雙層之內表面延伸至由脂質體囊封之內部空間中，及自脂質雙層之外部延伸至周圍環境中。

【0295】 本發明脂質體中所容納之活性劑係呈溶解形式。界面活性劑與活性劑之聚集體(諸如含有相關活性劑之乳液或微胞)可截留於本發明脂質體之內部空間中。界面活性劑用於分散及溶解活性劑，且可選自任何適合脂族、環脂族或芳族界面活性劑，包含(但不限於)具有不同鏈長度(例如自約C14至約C20)之生物相容性溶血磷脂醯膽鹼(LPG)。經聚合物衍生化之脂質(諸如PEG-脂質)亦可用於形成微胞，因為其起作用抑制微胞/膜融合，且因為向界面活性劑分子添加聚合物會降低界面活性劑之CMO

且有助於形成微胞。較佳為具有處於微莫耳濃度範圍內之CMC的界面活性劑；可使用較高CMC界面活性劑來製備本發明脂質體中所截留之微胞。

【0296】 本發明之脂質體可藉由此項技術中已知之多種技術中之任一者來製備。請見例如美國專利第4,235,871號；PCT申請案公開第WO 96/14057號；New RRC, *Liposomes: A practical approach*, IRL Press, Oxford (1990), 第33-104頁；及Lasic DD, *Liposomes from physics to applications*, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993。例如，本發明脂質體可藉由使經親水性聚合物衍生之脂質擴散於預先形成之脂質體中，諸如藉由將預先形成之脂質體暴露於由脂質接枝聚合物構成之微胞(脂質濃度相當於脂質體中所需之衍生化脂質的最終莫耳百分數)來製備。含有親水性聚合物之脂質體亦可藉由如此項技術中已知之均質化、脂質-場水合作用或擠壓技術來形成。

【0297】 在另一例示性調配程序中，首先藉由超音波震盪處理，使活性劑分散於易於溶解疏水性分子之溶血磷脂醯膽鹼或其他低CMC界面活性劑(包括聚合物接枝脂質)中。所得活性劑之微胞懸浮液之後用於使含有適當莫耳百分數之聚合物接枝脂質或膽固醇的乾燥脂質樣品再水合。接著使用如此項技術中已知之擠壓技術，使脂質及活性劑懸浮液形成脂質體，且藉由標準管柱分離使所得脂質體與未囊封溶液分離。

【0298】 在本發明之一態樣中，該脂質體經製備具有處於選定尺寸範圍內之實質上均一之尺寸。一種有效定尺寸方法包括擠壓脂質體之水性懸浮液穿過一系列具有選定均一微孔尺寸之聚碳酸酯膜，該膜之微孔尺寸大致與藉由擠壓穿過彼膜產生之最大脂質體尺寸相對應。請見例如美國專

利第4,737,323號(1988年4月12日)。在某些實施例中，可使用諸如DharmaFECT®及Lipofectamine®之試劑來將聚核苷酸或蛋白質引入細胞中。

【0299】本發明配方之釋放特徵視囊封材料、所囊封藥物之濃度及釋放調節劑之存在而定。例如，釋放可操控為依賴於pH，例如使用僅在低pH(如在胃中)或較高pH(如在腸中)釋放之pH敏感性包衣。可使用腸溶衣來阻止釋放在通過胃之前發生。可使用囊封於不同材料中之多個氰胺包衣或混合物來獲得在胃中初始釋放，繼而隨後在腸中釋放。亦可藉由納入鹽或成孔劑來操控釋放，該等鹽或成孔劑可藉由膠囊擴散來增加水吸收或藥物釋放。亦可使用調節藥物溶解性之賦形劑來控制釋放速率。亦可併入增強基質降解或自基質釋放之試劑。彼等可添加至藥物中，以分散相(亦即呈微粒狀)添加，或可共同溶解於聚合物相中，視化合物而定。在大部分狀況下，量應介於0.1%與30% (w/w聚合物)之間。降解增強劑之類型包括無機鹽，諸如硫酸銨及氯化銨；有機酸，諸如檸檬酸、苯甲酸及抗壞血酸；無機鹼，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸鋅及氫氧化鋅；及有機鹼，諸如硫酸魚精蛋白、精胺、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺；及界面活性劑，諸如Tween®及Pluronic®。將微結構加入基質之成孔劑(亦即水溶性化合物，諸如無機鹽及糖)係以微粒添加。範圍通常介於1%與30% (w/w聚合物)之間。

【0300】亦可藉由改變粒子在消化道中之滯留時間來操控攝取。此可例如藉由以黏膜黏附性聚合物塗覆粒子或選用作為囊封材料來達成。實例包括大部分具有游離羧基之聚合物，諸如聚葡萄糖胺糖、纖維素，尤其聚丙烯酸酯(如本文中所用，聚丙烯酸酯係指包括丙烯酸酯基及經修飾之丙

烯酸酯基(諸如氰基丙烯酸酯基及甲基丙烯酸酯基)的聚合物)。

【0301】 反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類可經調配，以容納於外科或醫療裝置或植入物中，或適於藉由外科或醫療裝置或植入物釋放。在某些態樣中，植入物可用寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類塗覆以其他方式處理。例如，可使用水凝膠或其他聚合物(諸如生物相容性及/或生物可降解聚合物)來塗覆具有本發明醫藥組成物之植入物(即該組成物可藉由使用水凝膠或其他聚合物而適於與醫療裝置一起使用)。用於塗覆具有藥劑之醫療裝置的聚合物及共聚物在此項技術中為熟知的。植入物之實例包含(但不限於)血管支架、藥物溶離支架、縫合線、修補物、血管導管、透析導管、血管移植物、人工心臟瓣膜、心臟起搏器、可植入複律器除顫器、IV針頭、骨定位及形成裝置(諸如銷、螺釘、板及其他裝置)及用於創傷癒合之人工組織基質。

【0302】 除本文提供之方法以外，自其他藥品類推，根據本發明使用之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類可經調配，以供任何用於人類或獸醫學中之適當方式投與。該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類及其相應配方，在治療肌肉萎縮症中可單獨或與其他治療策略組合投與，該等治療策略諸如肌母細胞移植、幹細胞治療、投與胺基糖苷抗生素、蛋白酶體抑制劑及向上調控治療(例如上調肌營養相關蛋白(utrophin)，肌縮蛋白之體染色體旁系同源物)。

【0303】 在一些實施例中，其他治療劑可在投與本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之前、與其同時或在其之後投與。例如，反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類可與類固醇及/或抗生素組合投與。在某些實施例中，將該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類投與正在進行背景

類固醇療法(例如間歇性或慢性/持續性背景類固醇療法)之患者。例如，在一些實施例中，患者在投與該反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之前，已經皮質類固醇治療且繼續接受類固醇療法。在一些實施例中，該類固醇係糖皮質激素或普賴松(prednisone)。

【0304】 所述投與途徑預期僅作為指導，此乃因熟習此項技術者將能夠容易地確定用於任一具體動物及病況之最佳投與途徑及任一劑量。已嘗試多種在活體外及活體內將功能性新遺傳材料引入細胞中之方法(Friedmann (1989) *Science*, 244:1275-1280)。該等方法包括將欲表現之基因整合至經修飾反轉錄病毒中(Friedmann (1989)，同上；Rosenberg (1991) *Cancer Research* 51(18), 增刊: 5074S-5079S)；整合至非反轉錄病毒載體(例如腺相關病毒載體)中(Rosenfeld等人(1992) *Cell*, 68:143-155；Rosenfeld等人(1991) *Science*, 252:431-434)；或經由脂質體遞送連接至異源啟動子-增強子元件之轉基因(Friedmann (1989)，同上；Brigham等人(1989) *Am. J. Med. Sci.*, 298:278-281；Nabel等人(1990) *Science*, 249:1285-1288；Hazinski等人(1991) *Am. J. Resp. Cell Molec. Biol.*, 4:206-209；及Wang及Huang (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 84:7851-7855)；偶合至基於陽離子之配體特異性運輸系統(Wu及Wu (1988) *J. Biol. Chem.*, 263:14621-14624)或使用裸DNA表現載體(Nabel等人(1990)，同上；Wolff等人(1990) *Science*, 247:1465-1468)。將轉基因直接注射至組織中僅產生局部表現(Rosenfeld (1992)，同上；Rosenfeld等人(1991)，同上；Brigham等人(1989)，同上；Nabel (1990)，同上；及Hazinski等人(1991)，同上)。Brigham等人的團隊(*Am. J. Med. Sci.* (1989) 298:278-281及*Clinical Research* (1991) 39 (摘要))已

報導在靜脈內或氣管內投與DNA脂質體複合物後僅小鼠肺之活體內轉染。人類基因療法程序之綜述論文之實例為Anderson, *Science* (1992) 256:808-813。

【0305】在另一實施例中，本發明之醫藥組成物可另外包含碳水化合物，如Han等人，*Nat. Comms.* 7, 10981 (2016)中所提供，其全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可包含5%之己糖碳水化合物。例如，本發明之醫藥組成物可包含5%葡萄糖、5%果糖或5%甘露糖。在某些實施例中，本發明之醫藥組成物可包含2.5%葡萄糖及2.5%果糖。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可包含選自以下之碳水化合物：以5體積%之量存在之阿拉伯糖、以5體積%之量存在之葡萄糖、以5體積%之量存在之山梨醇、以5體積%之量存在之半乳糖、以5體積%之量存在之果糖、以5體積%之量存在之木糖醇、以5體積%之量存在之甘露糖、各自以2.5體積%之量存在之葡萄糖及果糖之組合及以5.7體積%之量存在之葡萄糖、以2.86體積%之量存在之果糖及以1.4體積%之量存在之木糖醇的組合。

IV. 使用方法

使用外顯子跳躍恢復肌肉萎縮蛋白讀碼框

【0306】用於治療由肌肉萎縮蛋白基因之框架外突變引起之DMD之潛在治療方法，係由框架內突變引起之肌肉萎縮蛋白病變之輕度形式(稱為BMD)來表明。將框架外突變轉化成框架內突變之能力將假設保留mRNA讀碼框且產生內部縮短但仍具功能性之肌肉萎縮蛋白。本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類經設計以實現此目的。

【0307】式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)的反義寡

聚物與標靶前驅mRNA序列的雜合，會干擾形成前驅mRNA剪接複合物並從成熟mRNA中刪除外顯子2。本發明的反義寡聚物的結構和構形允許與互補序列的序列特異性鹼基配對。

【0308】 含有所有79個外顯子之正常肌肉萎縮蛋白mRNA將產生正常肌肉萎縮蛋白。每一外顯子之形狀係描繪密碼子在外顯子之間剪接之方式；應注意，一個密碼子係由三個核苷酸組成。矩形外顯子起始且終止於完整密碼子。箭頭狀外顯子起始於完整密碼子但終止於僅含密碼子之1號核苷酸之剪接密碼子。此密碼子之2號及3號核苷酸含於將起始於人字形之後續外顯子中。

【0309】 用於分析與人類肌肉萎縮蛋白前驅mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域互補，且誘導外顯子2跳躍之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類之效應的臨床結果包括肌肉萎縮蛋白陽性纖維%(PDPF)、6分鐘步行測試(6MWT)、移動性喪失(LOA)、北極星移動評估(NSAA)、肺功能測試(PFT)、在無外部支持下站起之能力(自仰臥位置)、重新產生肌肉萎縮蛋白及其他功能性量度。

【0310】 在一些實施例中，本發明提供在具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變之個體中產生肌肉萎縮蛋白之方法，該方法包含向個體投與反義寡聚物共軛物或其醫藥上可接受之鹽類，如本文所述。在一些實施例中，本發明提供恢復mRNA讀碼框以誘導具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變之杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)個體中產生肌肉萎縮蛋白的方法。可藉由反轉錄聚合酶鏈式反應(RT-PCR)、西方墨點分析或免疫組織化學(IHC)量測蛋白質之產生。

【0311】 在一些實施例中，本發明提供為有需要之個體治療DMD之

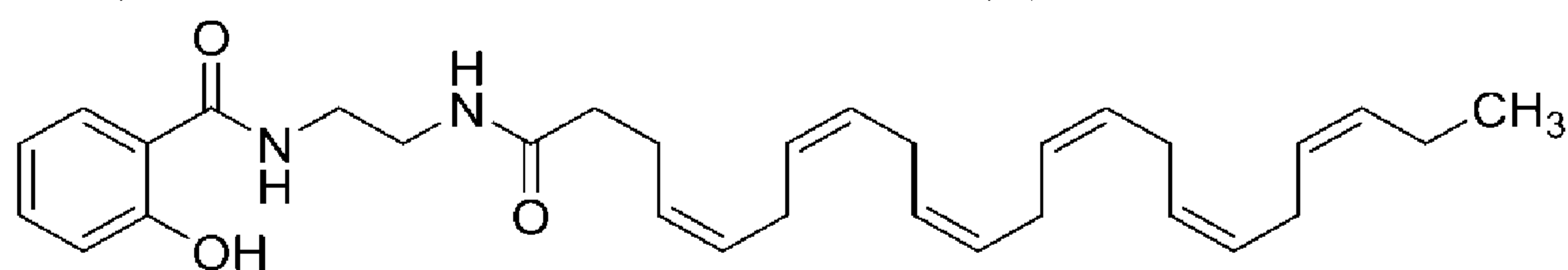
方法，其中個體具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變，該方法包含向個體投與反義寡聚物共軛物或其醫藥上可接受之鹽類，如本文所述。在一些實施例中，本發明提供為有需要之個體治療DMD之方法，其中個體具有適於外顯子2跳躍之肌肉萎縮蛋白基因突變，該方法包含向個體投與反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，如本文所述。在不同實施例中，個體之治療係藉由量測疾病演進之延緩。在一些實施例中，個體之治療係藉由量測個體移動性之維持或個體移動性之喪失程度減輕。在一些實施例中，係採用6分鐘步行測試(6MWT)量測移動性。在某些實施例中，係採用北極星移動評估(NSAA)量測移動性。

【0312】 在不同實施例中，本發明提供維持DMD個體之肺功能或減少其肺功能喪失之方法，其中個體具有適於外顯子2跳躍之DMD基因突變，該方法包含向個體投與反義寡聚物共軛物或其醫藥上可接受之鹽類，如本文所述。在一些實施例中，肺功能係以最大呼氣壓(MEP)量測。在某些實施例中，肺功能係以最大吸氣壓(MIP)量測。在一些實施例中，肺功能係以用力肺活量(FVC)量測。

【0313】 在另一實施例中，本發明之醫藥組成物在本發明方法中可與碳水化合物共投與，於同一配方或單獨配方中，如Han等人，*Nat. Comms.* 7, 10981 (2016)中所提供，其全文皆以引用方式併入本文中。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可與5%之己糖碳水化合物共投與。例如，本發明之醫藥組成物可與5%葡萄糖、5%果糖或5%甘露糖共投與。在某些實施例中，本發明之醫藥組成物可與2.5%葡萄糖及2.5%果糖共投與。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可與選自以下之碳水化合物共投與：以5體積%之量存在之阿拉伯糖、以5體積%之量存在之葡萄

糖、以5體積%之量存在之山梨醇、以5體積%之量存在之半乳糖、以5體積%之量存在之果糖、以5體積%之量存在之木糖醇、以5體積%之量存在之甘露糖、各自以2.5體積%之量存在之葡萄糖及果糖之組合以及以5.7體積%之量存在之葡萄糖、以2.86體積%之量存在之果糖及以1.4體積%之量存在之木糖醇的組合。

【0314】 在不同實施例中，本發明之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類係與治療有效量之非類固醇抗發炎化合物共投與。在一些實施例中，非類固醇抗發炎化合物係NF-kB抑制劑。例如，在一些實施例中，NF-kB抑制劑可為CAT-1004或其醫藥上可接受之鹽類。在不同實施例中，NF-kB抑制劑可為柳酸鹽及DHA之共軛物。在一些實施例中，NF-kB抑制劑係CAT-1041或其醫藥上可接受之鹽類。在某些實施例中，NF-kB抑制劑係柳酸鹽及EPA之共軛物。在不同實施例中，NF-kB抑制劑為



，或其醫

藥上可接受之鹽類。

【0315】 在一些實施例中，非類固醇抗發炎化合物係TGF-b抑制劑。例如，在某些實施例中，TGF-b抑制劑為HT-100。

【0316】 在某些實施例中，闡述如本文所述之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於療法中。在某些實施例中，闡述如本文所述之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於治療杜顯氏肌肉萎縮症。在某些實施例中，闡述如本文所述之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於製造用於療法中之藥劑。在某些實施例中，闡述如本文所述之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其用於製造用來治療杜顯氏肌肉萎縮症之

藥劑。

V. 套組

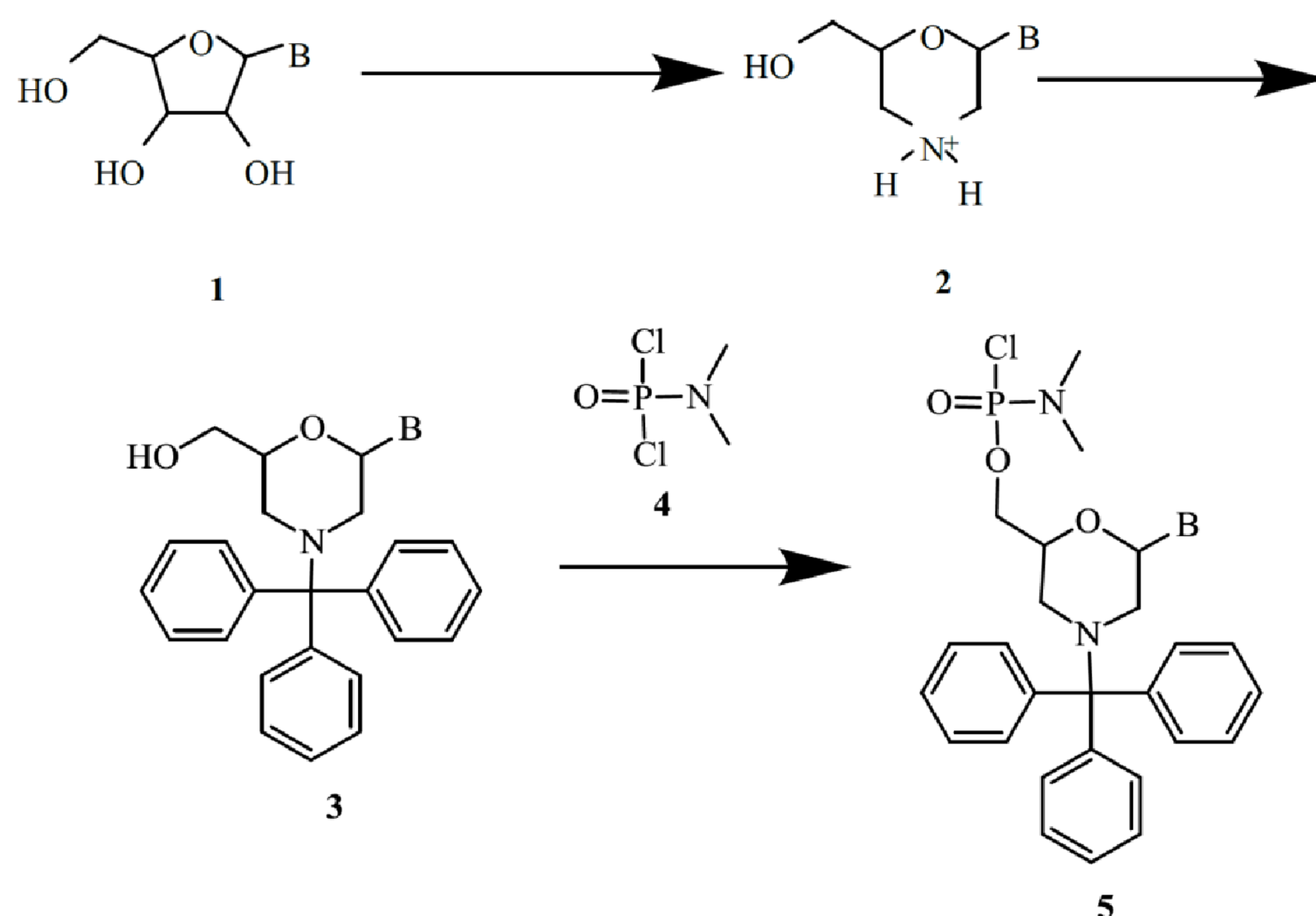
【0317】 本發明亦提供用於治療遺傳病患者之套組，該套組包含至少反義分子(例如，包括有SEQ ID NO: 1-39中所示鹼基序列之反義寡聚物)，與其使用說明書一起封裝於適宜容器中。該套組亦可含有輔助試劑，諸如緩衝劑、穩定劑等。熟習此項技術者應瞭解，上述方法之應用具有鑑別適用於治療許多其他疾病之反義分子之廣泛應用。在一實施例中，該套組包含式(I)-(VI)之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類。

實例

【0318】 儘管出於清楚瞭解之目的，已藉助於說明及實例在一定程度上詳細地描述上述本發明，但對於一般熟習此項技術者，根據本發明之揭示顯而易見的是可對本發明進行某些改動及修改而不偏離隨附申請專利範圍之精神或範疇。僅以說明方式而非以限制方式提供以下實例。熟習此項技術者應易於識別出多種可改變或修改以得到基本上類似結果之非關鍵性參數。

材料與方法

製備嗎啉基次單元



流程圖1：PMO次單元之一般合成途徑

【0319】請參照流程圖1，其中B代表一鹼基配對部分，嗎啉基次單元可製備自相對應之核糖核苷(1)，如圖所示。嗎啉基次單元(2)可任擇地與合適的保護基團前驅物(例如三苯甲基氯)反應而保護。通常在固態寡聚物合成期間除去3'保護基團，如下面更詳細描述的。鹼基配對部分可經適當地保護，以用於固相寡聚物合成。合適的保護基包括用於腺嘌呤和胞嘧啶用的苯甲醯、用於鳥嘌呤的苯乙醯基，和用於次黃嘌呤(肌苷)的新戊醯氧基甲基。新戊醯氧基甲基可引入至次黃嘌呤雜環鹼基的N1位。雖然可使用未受保護的次黃嘌呤次單元，但是當鹼被保護時，活化反應的產率要高得多。其他合適的保護基團包括美國專利第8,076,476號中揭示者，該專利全文以引用的方式併入本文。

【0320】3與經活化的磷化合物4的反應，會產生具有所需連接部分5的嗎啉基次單元。

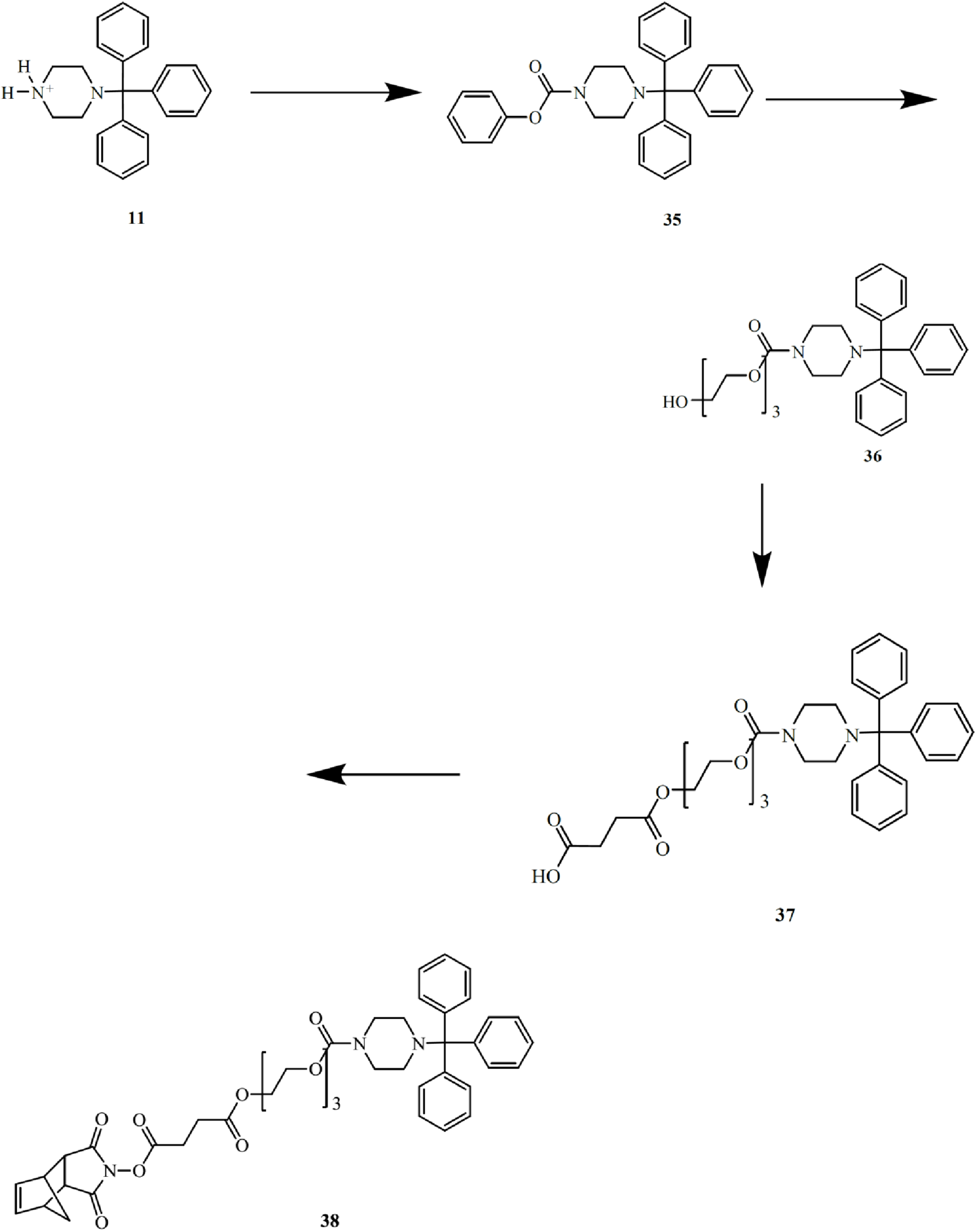
【0321】結構4的化合物可使用本領域技術人員已知的許多方法製備。之後如上所述進行與嗎啉基部分的偶聯反應。

【0322】結構**5**的化合物可用於固相寡聚物合成，以製備包含次單元間連接的寡聚物。這些方法為本領域中已知的。簡而言之，結構**5**的化合物可在5'端經修飾，以含有一聯結子連結至固體支撐物。一旦被支撐，去除3'端的保護基團**5**（例如，三苯甲基），並使游離胺與結構**5**的第二化合物之活化磷部分反應。重複該序列直至獲得所需的序列寡聚物。如果需要3'修飾，則3'末端的保護基團可被除去或保留。可使用任何數量的方法從固體支撐物中移出寡聚物，或者鹼處理以裂解與固體支撐物的連接。

【0323】本發明一般嗎啉基寡聚物和特定嗎啉基寡聚物的製備，在實例中有更詳細的描述。

嗎啉基寡聚物之製備

【0324】根據流程圖2使用以下實驗流程進行本發明化合物之製備：



流程圖2：活化尾酸之製備

【0325】 三苯甲基哌嗪胺基甲酸苯酯**35**之製備：在化合物**11**之二氯甲烷(6 mL/g **11**)冷卻懸浮液中加入碳酸鉀(3.2當量)之水溶液(4 mL/g碳酸

鉀)。在此兩相混合物中緩慢添加氯甲酸苯酯(1.03當量)之二氯甲烷溶液(2 g/g氯甲酸苯酯)。將反應混合物升溫至20°C。在反應完成(1-2小時)後，分離各層。用水洗滌有機層，並經無水碳酸鉀除水。藉由自乙腈結晶分離出產物**35**。

【0326】 胺基甲酸酯醇**36**之製備：將氫化鈉(1.2當量)懸浮於1-甲基-2-吡咯啉酮(32 mL/g氫化鈉)中。在此懸浮液中添加三乙二醇(10.0當量)及化合物**35** (1.0當量)。將所得漿液加熱至95°C。在反應完成(1-2小時)後，將混合物冷卻至20°C。在此混合物中添加30%二氯甲烷/甲基第三丁基醚(v:v)及水。相繼用NaOH水溶液、琥珀酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌含產物之有機層。藉由自二氯甲烷/甲基第三丁基醚/庚烷結晶分離出產物**36**。

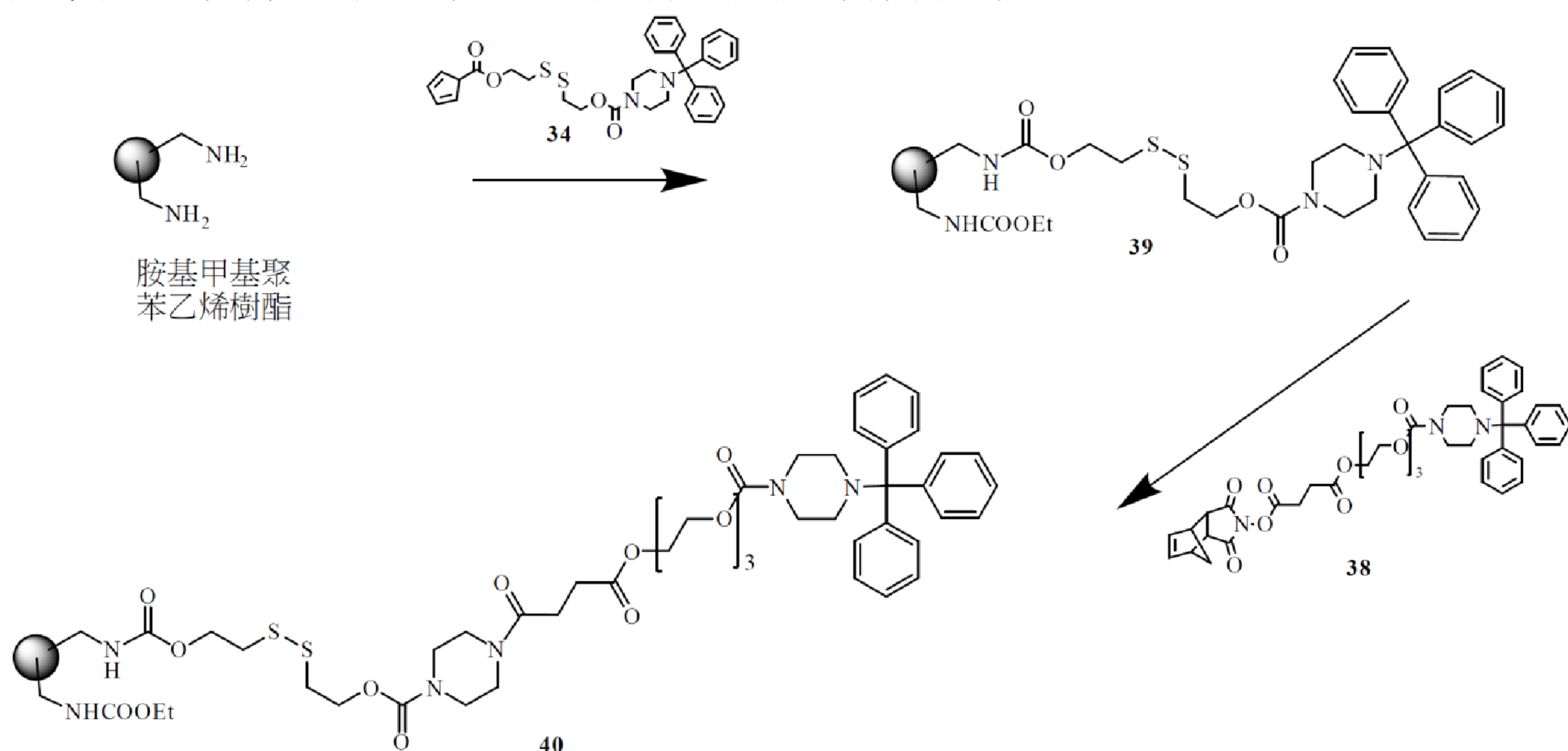
【0327】 尾酸**37**之製備：在化合物**36**之四氫呋喃溶液(7 mL/g **36**)中添加琥珀酸酐(2.0當量)及DMAP (0.5當量)。將混合物加熱至50°C。在反應完成(5小時)後，將混合物冷卻至20°C且用NaHCO₃水溶液調節至pH 8.5。添加甲基第三丁基醚，且將產物萃取至水層中。添加二氯甲烷，且用檸檬酸水溶液將混合物調整至pH 3。用pH=3檸檬酸鹽緩衝液及飽和氯化鈉水溶液之混合物洗滌含產物之有機層。此**37**之二氯甲烷溶液未經分離即用於化合物**38**之製備中。

【0328】 **38**之製備：在化合物**37**之溶液中添加N-羥基-5-降莧烯-2,3-二甲酸亞醯胺(HONB) (1.02當量)、4-二甲基胺基吡啶(DMAP) (0.34當量)及然後1-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞醯胺鹽酸鹽(EDC) (1.1當量)。將混合物加熱至55°C。在反應完成(4-5小時)後，將混合物冷卻至20°C且相繼用1:1之 0.2 M檸檬酸/鹽水及鹽水洗滌。使二氯甲烷溶液進行

溶劑交換至丙酮中，然後交換至N,N-二甲基甲醯胺中，並藉由自丙酮/N,N-二甲基甲醯胺沈澱至飽和氯化鈉水溶液中分離產物。將粗產物於水中再製成漿液若干次以移除殘餘N,N-二甲基甲醯胺及鹽。

PMO合成方法A：使用二硫化物錨

【0329】 在二甲基咪唑啉酮(DMI)中藉由用於在固相合成期間納入次單元之程序，將活化"尾部"引入錨負載樹脂中。



流程圖3：用於合成嗎啉基寡聚物之固體支撐物之製備

【0330】 此程序係在具有粗孔隙(40-60 μm)玻璃釉料、頂置式攪拌器及3向鐵氟龍活塞之矽化夾套膀胱容器(ChemGlass, NJ, USA)中進行，以容許 N_2 向上鼓泡通過釉料或真空萃取。

【0331】 以下程序中之樹脂處理/洗滌步驟係由兩個基本操作組成：樹脂流化或攪拌床反應器及溶劑/溶液萃取。對於樹脂流化，使活塞定位以容許 N_2 向上流過釉料，且將指定樹脂處理/洗滌物添加至反應器中，並容許滲透且完全潤濕樹脂。然後開始混合且將樹脂漿液混合指定時間。對於溶劑/溶液萃取，終止混合及 N_2 流動，並開啟真空幫浦，然後使活塞定

位以容許將樹脂處理/洗滌物抽至廢棄物。除非另外註明，否則所有樹脂處理/洗滌體積為15 mL/g樹脂。

【0332】 向矽化夾套勝肽容器中之胺基甲基聚苯乙烯樹脂(100-200目；基於氮取代約1.0 mmol/g載量；75 g, 1當量，Polymer Labs, UK，部件編號1464-X799)中添加1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP; 20 ml/g樹脂)，且藉由混合1至2小時使樹脂膨脹。在抽空膨脹溶劑後，用二氯甲烷($2 \times 1-2$ 分鐘)、25%異丙醇/二氯甲烷中之5%二異丙基乙胺($2 \times 3-4$ 分鐘)及二氯甲烷($2 \times 1-2$ 分鐘)洗滌樹脂。在抽空最後洗滌液後，用二硫化物錨**34**之1-甲基-2-吡咯啉酮溶液(0.17 M; 15 mL/g樹脂，約2.5當量)處理樹脂，且將樹脂/試劑混合物在45°C下加熱60小時。反應完成時，停止加熱且抽空錨溶液，並用1-甲基-2-吡咯啉酮($4 \times 3-4$ 分鐘)及二氯甲烷($6 \times 1-2$ 分鐘)洗滌樹脂。用10% (v/v)二碳酸二乙酯之二氯甲烷溶液(16 mL/g; $2 \times 5-6$ 分鐘)處理樹脂，然後用二氯甲烷($6 \times 1-2$ 分鐘)洗滌。在N₂流下將樹脂**39**乾燥1至3小時，然後在真空下乾燥至恆定重量($\pm 2\%$)。

【0333】 胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂之負載之測定：樹脂之負載(潛在有效反應性位置數)係藉由三苯基甲基(三苯甲基)數/克樹脂之光譜測定分析來測定。

【0334】 將已知重量之乾燥樹脂(25 ± 3 mg)轉移至25 ml矽化容量瓶且添加約5 mL之於二氯甲烷中之2% (v/v)三氟乙酸。藉由溫和渦漩混合內容物，然後靜置30分鐘。用額外於二氯甲烷中之2% (v/v)三氟乙酸使體積達到25 mL且充分混合內容物。使用正壓式移液管，將含三苯甲基之溶液之等份(500 μ L)轉移至10 mL容量瓶，且用甲磺酸使體積達到10 mL。

【0335】 藉由431.7 nm下之UV吸光度量測最終溶液中之三苯甲基陽

離子含量，且使用適當體積、稀釋度、消光係數(ϵ : $41 \mu\text{mol}\cdot\text{lcm}^{-1}$)及樹脂重量計算樹脂負載，以三苯甲基/克樹脂($\mu\text{mol/g}$)表示。以三重複進行分析且計算平均負載。

【0336】 此實例中之樹脂負載程序將提供負載為約 $500 \mu\text{mol/g}$ 之樹脂。若在室溫下進行24小時二硫化物錨納入步驟，則獲得 $300\text{-}400 \mu\text{mol/g}$ 之負載。

【0337】 尾部負載：使用與製備胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂相同之設定及體積，可將尾部引入固體支撐物中。首先在酸性條件下對錨負載樹脂去保護且在偶合之前中和所得材料。對於偶合步驟，使用**38** (0.2 M)於含有4-乙基嗎啉之DMI (NEM, 0.4 M)中之溶液替代二硫化物錨溶液。在 45°C 下保持2小時後，將樹脂**39**用25%異丙醇/二氯甲烷中之5%二異丙基乙胺洗滌兩次且用DCM洗滌一次。向樹脂中添加苯甲酸酐(0.4 M)及NEM (0.4 M)之溶液。25分鐘後，將反應器夾套冷卻至室溫，且將樹脂用25%異丙醇/二氯甲烷中之5%二異丙基乙胺洗滌兩次並用DCM洗滌八次。將樹脂**40**過濾且在高真空下乾燥。樹脂**40**之負載定義為用於尾部負載中之原始胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂**39**之負載。

【0338】 固相合成：嗎啉基寡聚物係製備於客製化BioAutomation 128AVB (Plano, TX) 上，使用4 mL BioComma聚丙稀反應管柱(Part # CT003-BC)。將具有水流動通道之鋁塊在管柱位於合成器上時置於管柱周圍。AVB128 交替加入試劑/洗滌溶液，保持指定時間且使用真空抽空管柱。

【0339】 對於長度在高達約25次單元範圍內之寡聚物，負載接近 $500 \mu\text{mol/g}$ 樹脂之胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂較佳。對於更大寡聚

物，負載為300-400 μmol/g樹脂之胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂較佳。若期望具有5'-尾之分子，則利用相同負載指導方針選擇已負載有尾部之樹脂。

【0340】 製備下列試劑溶液：

去三苯甲基化溶液：1%氰基吡啶與三氟乙酸(w/w)於4:1二氯甲烷/三氟乙醇溶液中；

中和溶液：3%二異丙基乙胺於5:1二氯甲烷/異丙醇中；及

偶合溶液：0.18 M (或對於已生長長於20個次單元之寡聚物使用0.24 M)期望鹼基及鍵聯類型之活化嗎啉基次單元，及0.4 M之N-乙基嗎啉之1,3-二甲基咪唑啉酮(DMI)溶液。

使用二氯甲烷(DCM)作為分離不同試劑溶液洗滌液之傳統洗滌液。

【0341】 在合成器上，使用設定為42℃之鋁塊，向含有30 mg胺基甲基聚苯乙烯-二硫化物樹脂(或尾部樹脂)之每一管柱中添加2 mL之1-甲基-2-吡咯啉酮，且容許在室溫下靜置30分鐘。用2 mL二氯甲烷洗滌兩次後，採用以下合成循環：

步驟	體積	傳送	維持時間
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
去三苯甲基化	1.5 mL	分歧管	15秒
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒

中和	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒
偶聯	350-500 uL	注射器	40分
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
中和	1.5 mL	分歧管	30秒
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒
DCM	1.5 mL	分歧管	30秒

【0342】 將個別寡聚物之序列程式化至合成器中，以使得每一管柱以適當序列接收適當偶合溶液(A、C、G、T或I)。當管柱中之寡聚物已完成納入其最後次單元時，自鋁塊移除管柱且用含有4-甲氧基三苯基甲基氯之偶合溶液(0.32 M於DMI中)與0.89 M之4-乙基嗎啉，人工進行最後循環。

【0343】 自樹脂裂解及移除鹼基及骨架保護基團：在甲氧基三苯甲基化後，用2 mL之1-甲基-2-吡咯啉酮將樹脂洗滌8次。添加1 mL由1-甲基-2-吡咯啉酮中之0.1 M 1,4-二硫蘇糖醇(DTT)及0.73 M三乙胺組成之裂解溶液，蓋住管柱，且使其在室溫下靜置30分鐘。此後將溶液排至12 mL惠頓瓶(Wheaton vial)中。用300 µL裂解溶液將極度皺縮之樹脂洗滌兩次。向溶液中添加4.0 mL濃氨水(儲存在-20°C下)，緊緊蓋住瓶口(用鐵氟龍內襯之螺旋蓋)，且將混合物渦旋以混合溶液。將瓶置於45°C烘箱中達16小時至24小時，以進行鹼基及骨架保護基團之裂解。

【0344】 粗產物純化：自烘箱移除成瓶胺解溶液且將其冷卻至室溫。用20 mL之0.28%氨水稀釋溶液且使其通過含有Macroprep HQ樹脂(BioRad)之2.5×10 cm管柱。使用鹽梯度(A：0.28%氨及B：1 M氯化鈉於0.28%氨中；0-100% B，60分鐘)沖提出含有甲氧基三苯甲基之峰。彙集合併之部分且端視期望產物進一步處理。

【0345】 嗎啉基寡聚物之去甲氧基三苯甲基化：用1 M H_3PO_4 處理自Macroprep純化彙集之部分，以使pH降低至2.5。初始混合後，使樣本在室溫下靜置4分鐘，此時用2.8%氨/水將其中和至pH 10至pH 11。藉由固相萃取(SPE)純化產物。

【0346】 SPE管柱封裝及條件化：將Amberchrome CG-300M (Dow Chemicals (Rohm and Haas); Midland, MI) (3 mL)封裝至20 mL燒結管柱(BioRad Econo-Pac層析管柱(732-1011))中，且用3 mL以下各項沖洗樹脂：0.28% NH_4OH / 80%乙腈；0.5 M NaOH / 20%乙醇；水；50 mM H_3PO_4 / 80%乙腈；水；0.5 NaOH / 20%乙醇；水；0.28% NH_4OH 。

【0347】 SPE純化：將來自去甲氧基三苯甲基化之溶液加載至管柱上，且用8 mL 0.28%氨水將樹脂沖洗三次。將惠頓瓶(12 mL)置於管柱下，且藉由用2 mL於0.28%氨水中之45%乙腈洗滌兩次沖提產物。

【0348】 產物分離：將溶液冷凍於乾冰上，且將瓶置於冷凍乾燥機中以產生鬆散白色粉末。將樣本溶解於水中，使用針筒經由0.22微米過濾器(Pall Life Sciences, Acrodisc 25 mm針筒過濾器，具有0.2微米HT Tuffryn膜)過濾，且在UV分光光度計上量測光學密度(OD)以確定所存在寡聚物之OD單位，並分配樣本以供分析。然後將溶液放回惠頓瓶中以凍乾。

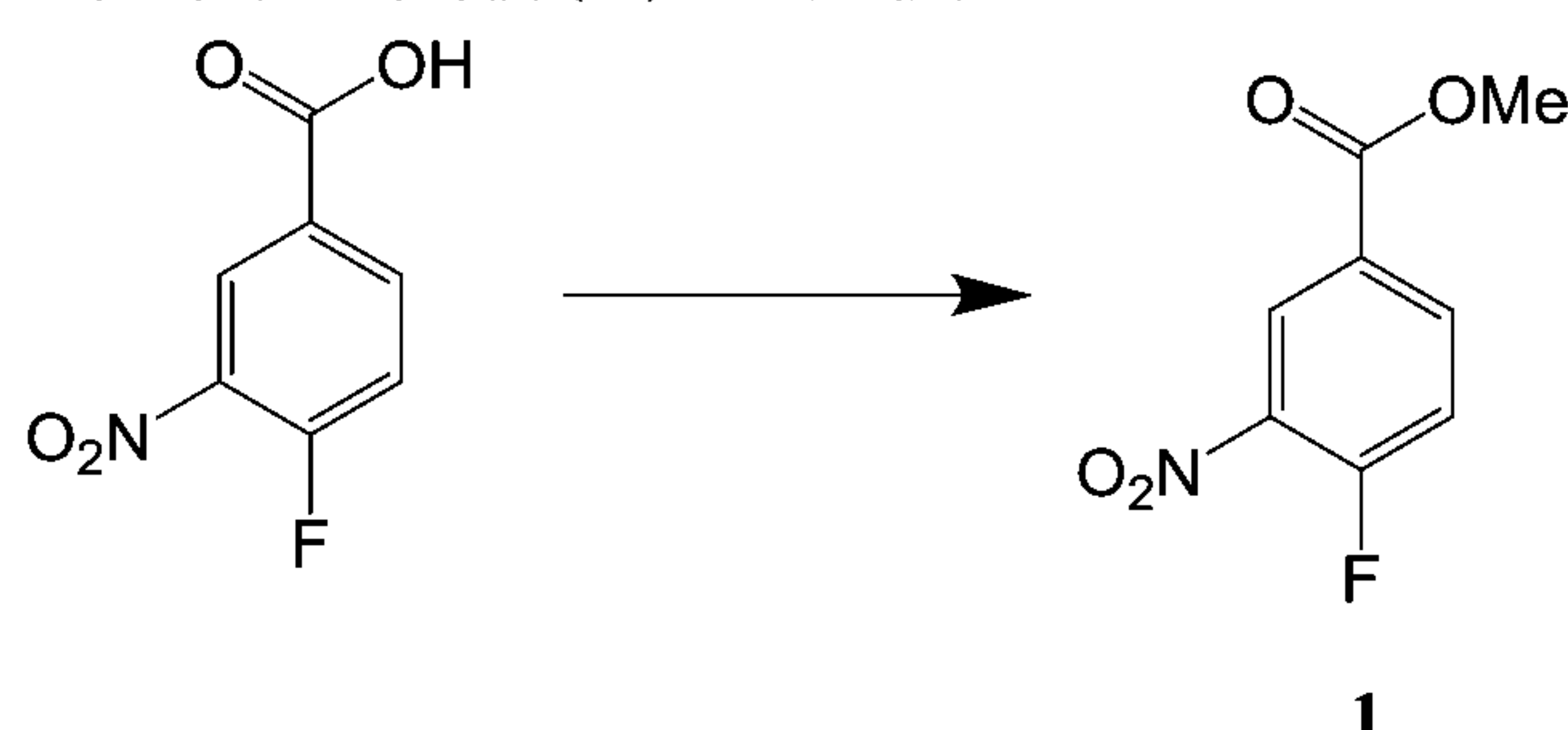
【0349】 藉由MALDI分析嗎啉基寡聚物：使用MALDI-TOF質譜來

測定純化物中各部分之組成，以及提供寡聚物之屬性(分子量)之證據。在用3,5-二甲氧基-4-羥基肉桂酸(芥子酸)、3,4,5-三羥基苯乙酮(THAP)或 α -氰基-4-羥基肉桂酸(HCCA)之溶液作為基質稀釋後運行樣本。

PMO合成方法B：使用硝基羧基苯基丙基(NCP2)錨

NCP2錨之合成：

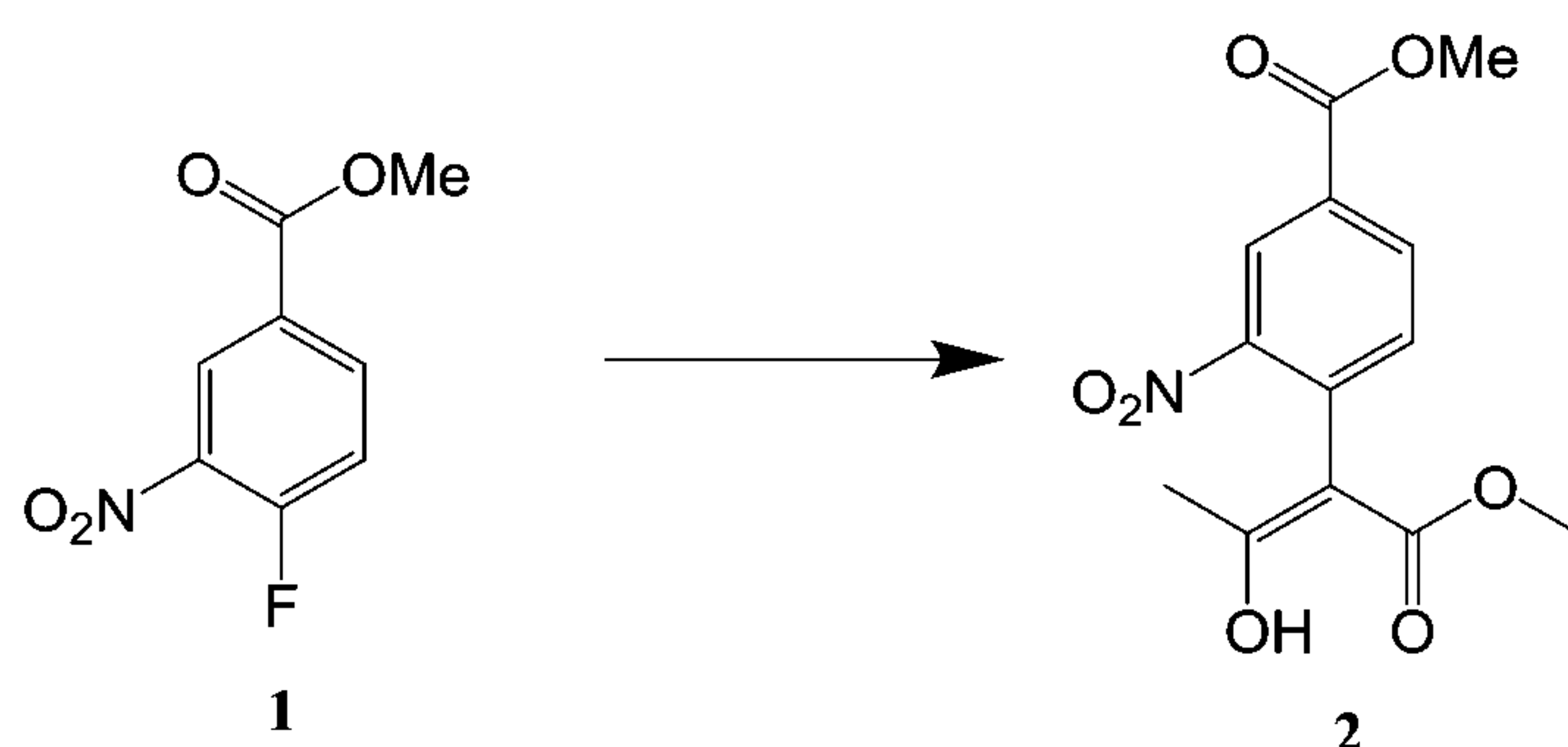
1. 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1)之製備



【0350】向100 L燒瓶中裝填12.7 kg 4-氟-3-硝基苯甲酸，添加40 kg 甲醇及2.82 kg 濃硫酸。將混合物於回流(65°C)下攪拌36小時。將反應混合物冷卻至0°C。在約38°C下形成晶體。將混合物在0°C下保持4小時，然後在氮氣下過濾。洗滌100 L燒瓶且用10 kg已冷卻至0°C之甲醇洗滌濾餅。在漏斗上將固體濾餅乾燥1小時，轉移至托盤，且在真空烘箱中在室溫下乾燥至達到恆定重量。

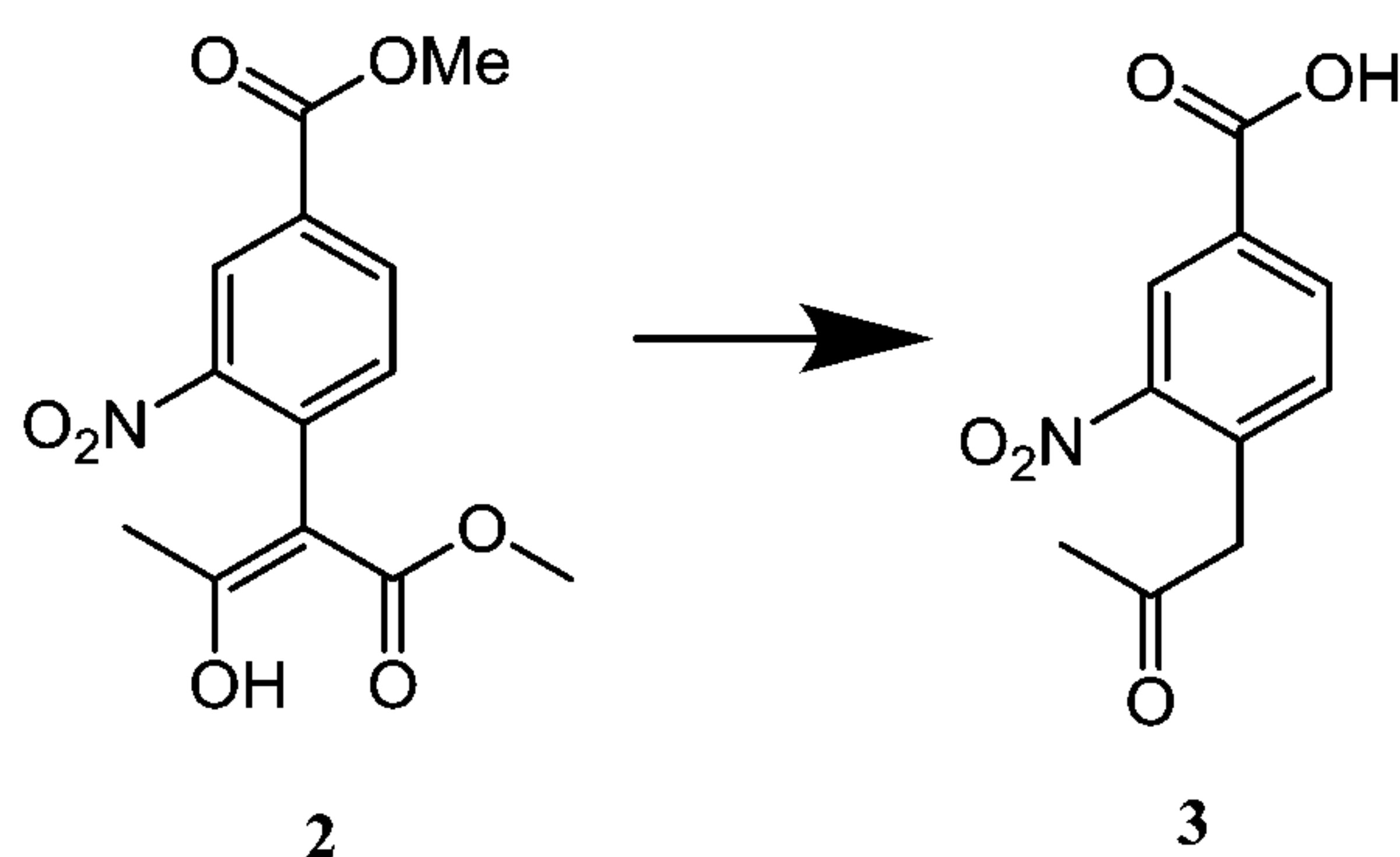
2. 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸之製備

A. (Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯(2)



【0351】向100 L燒瓶中裝填3.98 kg來自先前步驟之4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1)、9.8 kg DMF、2.81 kg乙醯乙酸甲酯。將混合物攪拌且冷卻至0°C。經約4小時向此添加3.66 kg DBU，同時將溫度維持在5°C或以下。將混合物再攪拌1小時。向反應燒瓶中添加8.15 kg檸檬酸之37.5 kg純化水溶液，同時將反應溫度維持在15°C或以下。添加後，將反應混合物再攪拌30分鐘，然後在氮氣下過濾。使濕濾餅與14.8 kg純化水一起置回至100 L燒瓶。將漿液攪拌10分鐘，然後過濾。使濕濾餅再置回至100 L燒瓶，用14.8 kg純化水經10分鐘製成漿液且過濾，得粗(Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯。

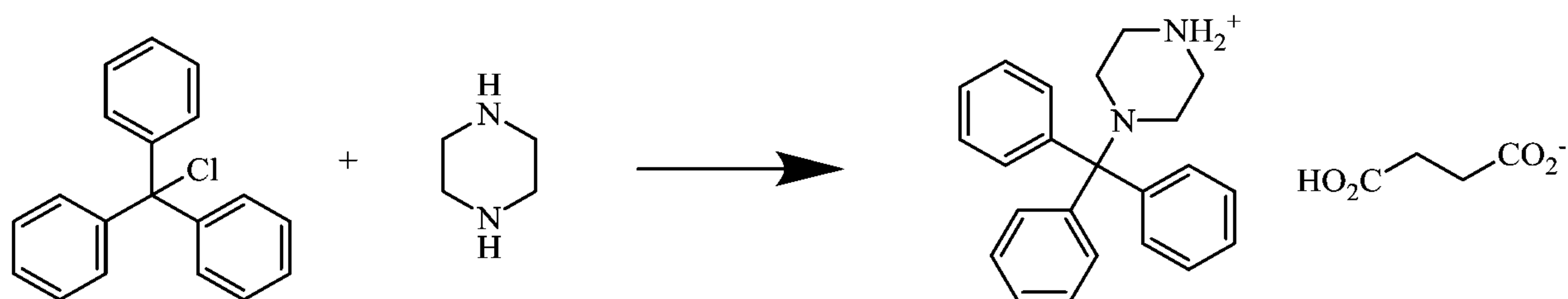
B. 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸



【0352】在氮氣下將粗(Z)-4-(3-羥基-1-甲氧基-1-側氧基丁-2-烯-2-基)-3-硝基苯甲酸甲酯裝填至100 L反應燒瓶。向此添加14.2 kg 1,4-二噁烷並攪拌。歷經2小時向混合物中添加16.655 kg濃HCl及13.33 kg純化水(6 M HCl)之溶液，同時將反應混合物之溫度維持在15°C以下。當完成添加時，在回流(80°C)下將反應混合物加熱24小時，冷卻至室溫，且在氮氣下過濾。用14.8 kg純化水研磨固體濾餅，過濾，用14.8 kg純化水再研磨，且過濾。使用39.9 kg DCM使固體置回至100 L燒瓶且在攪拌下回流1小時。添加1.5 kg純化水以溶解剩餘固體。將底部有機層分流至預熱72 L燒瓶，然後返回至清潔的乾燥100 L燒瓶。將溶液冷卻至0°C，保持1小

時，然後過濾。各自用9.8 kg DCM及5 kg庚烷之溶液將固體濾餅洗滌兩次，然後在漏斗上乾燥。將固體轉移至托盤且乾燥至1.855 kg 3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸達恆定重量。

3. N-三苯甲基六氫吡嗪琥珀酸酯(NTP)之製備

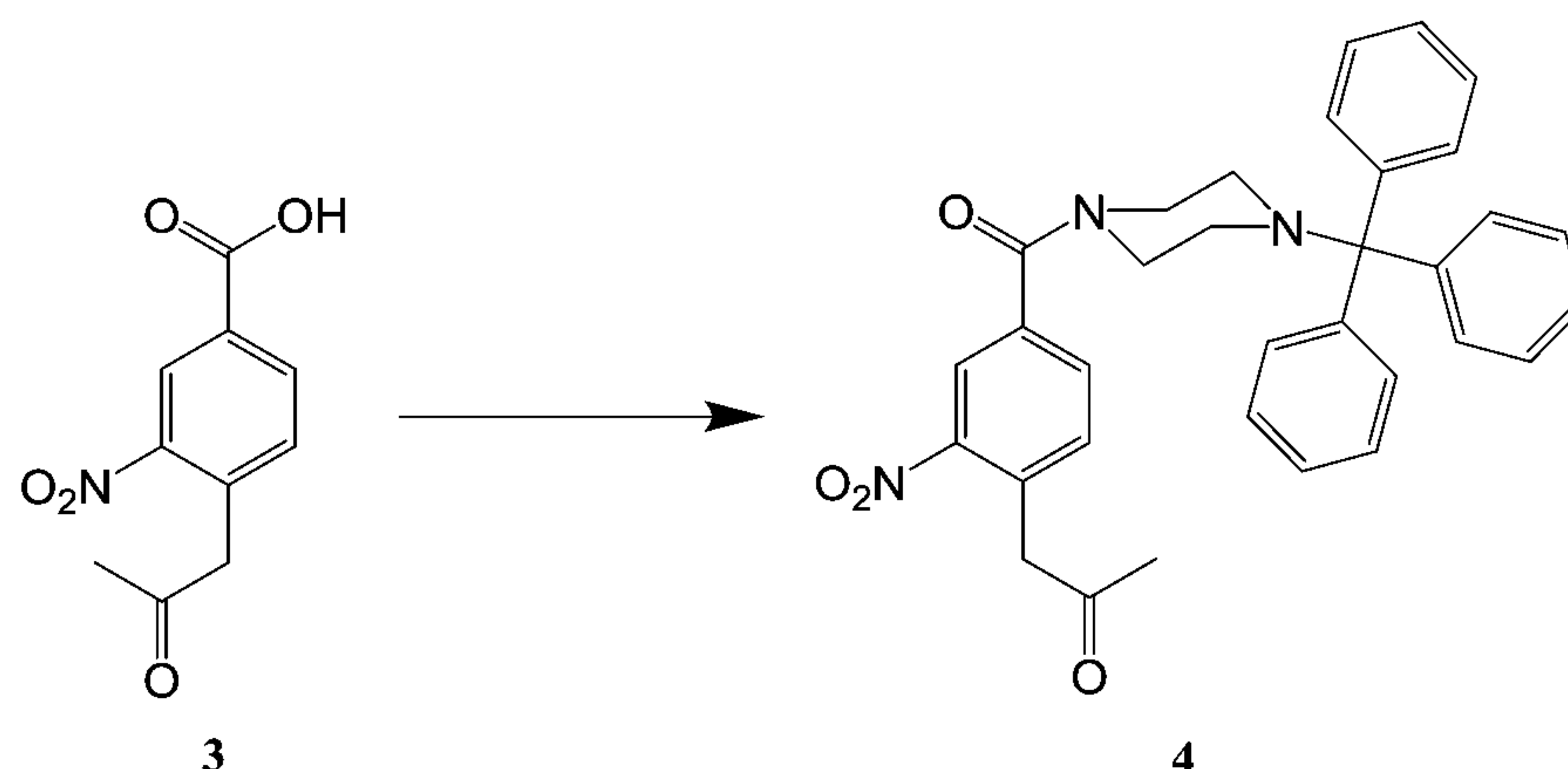


【0353】在氮氣下向72 L夾套燒瓶中裝填1.805 kg三苯基甲基氯及8.3 kg甲苯(TPC溶液)。攪拌混合物直至固體溶解。在氮氣下向100 L夾套反應燒瓶中添加5.61 kg哌嗪、19.9 kg甲苯及3.72 kg甲醇。將混合物攪拌且冷卻至0°C。經4小時向此逐份緩慢添加TPC溶液，同時將反應溫度維持在10°C或以下。在10°C下將混合物攪拌1.5小時，然後升溫至14°C。將32.6 kg純化水裝填至72 L燒瓶，然後轉移至100 L燒瓶，同時將內部批料溫度維持在 20 ± 5 °C下。使各層分流且分離並儲存底部水層。各自用32 kg純化水將有機層萃取三次，且分離水層並與所儲存水溶液合併。

【0354】將剩餘有機層冷卻至18°C且將847 g琥珀酸於10.87 kg純化水中之溶液逐份緩慢添加至有機層中。在 20 ± 5 °C下將混合物攪拌1.75小時。將混合物過濾，且用2 kg TBME及2 kg丙酮洗滌固體，然後在漏斗上乾燥。各自用5.7 kg丙酮將濾餅研磨兩次且過濾，並在研磨之間用1 kg丙酮洗滌。在漏斗上乾燥固體，然後轉移至托盤且在真空烘箱中在室溫下乾燥至達恆定重量。

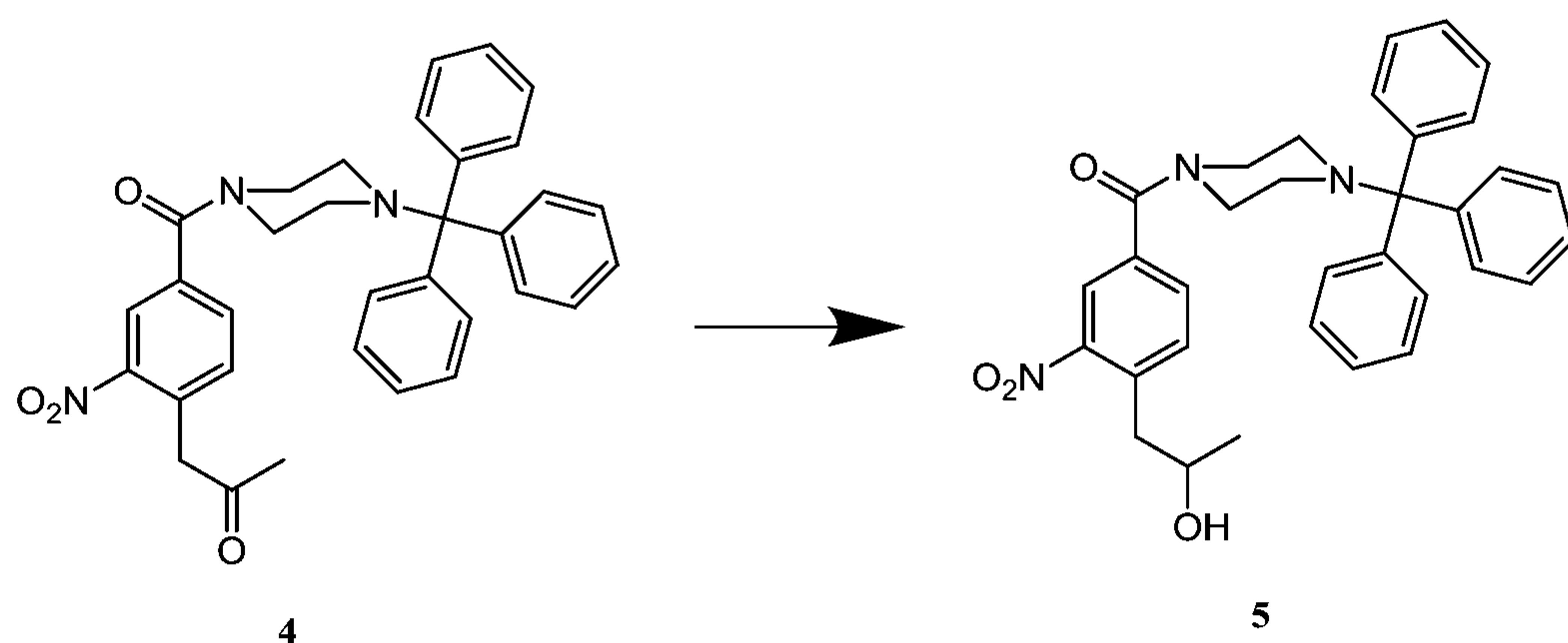
4. (4-(2-羥基丙基)-3-硝基苯基)(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-基)甲酮之製備

A. 1-(2-硝基-4(4-三苯甲基六氫吡嗪-1-羰基)苯基)丙-2-酮之製備



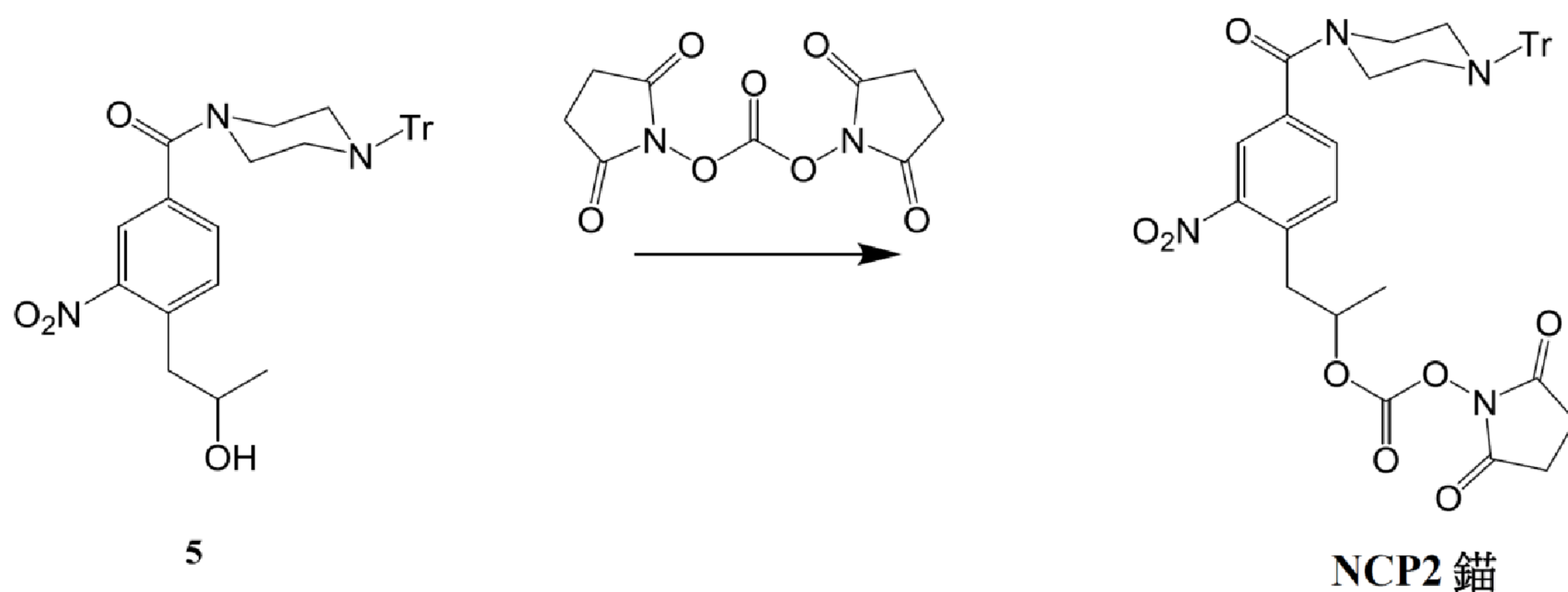
【0355】 在氮氣下向100 L夾套燒瓶中裝填2 kg之3-硝基-4-(2-側氧基丙基)苯甲酸(**3**)、18.3 kg DCM及1.845 kg N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞醯胺鹽酸鹽(EDC.HCl)。攪拌溶液直至形成均質混合物。在室溫下經30分鐘添加3.048 kg NTP且攪拌8小時。將5.44 kg純化水添加至反應混合物中且攪拌30分鐘。分離各層且排出並儲存含有產物之底部有機層。用5.65 kg DCM將水層萃取兩次。用1.08 kg氯化鈉於4.08 kg純化水中之溶液洗滌合併之有機層。經1.068 kg硫酸鈉乾燥有機層且過濾。用1.3 kg DCM洗滌硫酸鈉。用252 g矽膠將合併之有機層製成漿液且經由含有252 g矽膠床之過濾漏斗過濾。用2 kg DCM洗滌矽膠床。在旋轉蒸發儀上蒸發合併之有機層。將4.8 kg THF添加至殘餘物中且然後在旋轉蒸發儀上蒸發直至達到2.5倍體積之於THF中之粗1-(2-硝基-4(4-三苯甲基吡嗪-1-羰基)苯基)丙-2-酮。

B. (4-(2-羥基丙基)-3-硝基苯基)(4-三苯甲基吡嗪-1-基)甲酮(**5**)之製備



【0356】 在氮氣下向100 L夾套燒瓶中裝填3600 g來自先前步驟之4及9800 g THF。將攪拌溶液冷卻至 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 。用11525 g乙醇稀釋溶液且在 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 下經約2小時添加194 g硼氫化鈉。在 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 下將反應混合物再攪拌2小時。藉由緩慢添加約1.1 kg氯化銨於約3 kg水中之溶液淬滅反應，以維持 $\leq 10^{\circ}\text{C}$ 之溫度。將反應混合物再攪拌30分鐘，過濾以移除無機物，並再裝填至100 L夾套燒瓶且用23 kg DCM萃取。分離有機層且各自用4.7 kg DCM將水溶液萃取兩次。用約800 g氯化鈉於約3 kg水中之溶液洗滌合併之有機層，然後經2.7 kg硫酸鈉乾燥。過濾懸浮液並用2 kg DCM洗滌濾餅。將合併之濾液濃縮至2.0倍體積，用約360 g乙酸乙酯稀釋，並蒸發。在氮氣下將粗產物加載至封裝有DCM之4 kg二氧化矽之矽膠管柱上，且用7.2 kg DCM中之2.3 kg乙酸乙酯沖提。蒸發合併之部分且將殘餘物吸收於11.7 kg甲苯中。過濾甲苯溶液且各自用2 kg甲苯將濾餅洗滌兩次。將濾餅乾燥至恆定重量。

5. (1-(2-硝基-4-(4-三苯基甲基哌嗪-1-羰基)苯基)丙-2-基)碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(**NCP2錨**)之製備



【0357】 在氮氣下向100 L夾套燒瓶中裝填4.3 kg化合物**5**(重量係基於殘餘甲苯調整，顯示於 H^1 NMR；下文之所有試劑經相應換算)及12.7 kg吡啶。向此裝填3.160 kg DSC (在 ^1H NMR顯示為78.91重量%)，同時將內部溫度維持在 $\leq 35^\circ C$ 。在環境下使反應混合物老化約22小時，然後過濾。用200 g吡啶洗滌濾餅。在各自包含二分之一濾液體積之兩批次中，將濾液緩慢裝填至100 L含有約11 kg檸檬酸於約50 kg水中之溶液之夾套燒瓶中且攪拌30分鐘以容許固體沈澱。用過濾漏斗收集固體，洗滌兩次，每次洗滌用4.3 kg水且在真空下在過濾漏斗上乾燥。

【0358】 將合併之固體裝填至100 L夾套燒瓶且溶解於28 kg DCM中並用900 g碳酸鉀於4.3 kg水中之溶液洗滌。1小時後，分離各層且移除水層。用10 kg水洗滌有機層，分離，並經3.5 kg硫酸鈉乾燥。將DCM過濾，蒸發，且在真空下乾燥至得6.16 kg之NCP2錨。

NCP2錨負載樹脂合成

【0359】 向具有鐵氟龍活塞之75 L固相合成反應器裝填約52 L NMP及2300 g胺基甲基聚苯乙烯樹脂。攪拌NMP中之樹脂以膨脹約2小時，然後排出。將樹脂洗滌兩次，每次洗滌用約4 L DCM，然後洗滌兩次，每次洗滌用39 L中和溶液，然後洗滌兩次，每次洗滌用39 L DCM。將NCP2錨溶液緩慢添加至攪拌樹脂溶液中，在室溫下攪拌24小時，並排出。將樹

脂洗滌四次，每次洗滌用39 L NMP，且洗滌六次，每次洗滌用39 L DCM。用二分之一DEDC封端(Capping)溶液將樹脂處理且攪拌30分鐘，排出，並用第2次二分之一的DEDC封端溶液處理且攪拌30分鐘並排出。將樹脂洗滌六次，每次洗滌用39 L DCM，然後在烘箱中乾燥至3573.71 g 錨負載樹脂之恆定重量。

使用NCP2錨製備嗎啉基寡聚物

PMO粗原料藥之50 L固相合成

1. 材料

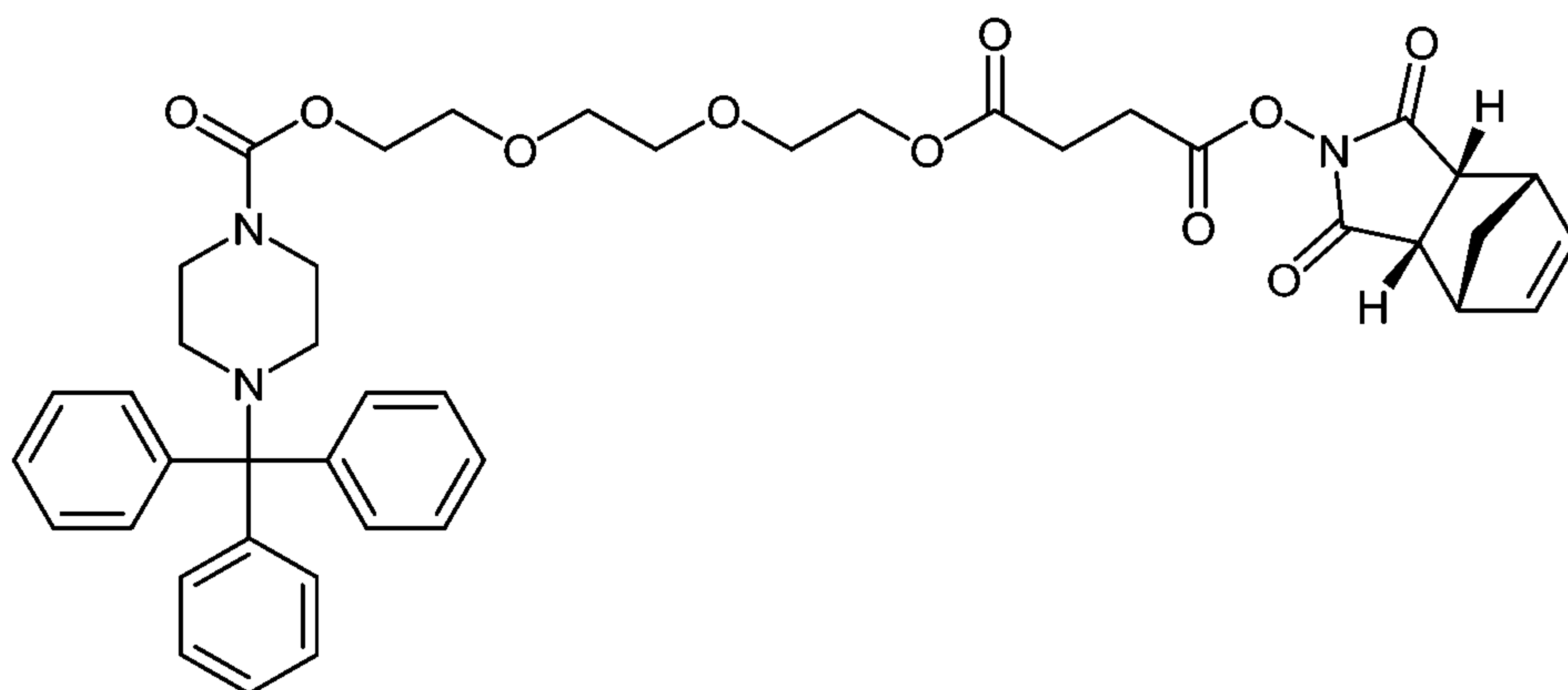
表2：起始材料

材料名稱	化學名稱	CAS 編號	化學式	分子量
經活化A次單元	磷醯胺基氯酸， N,N-二甲基-,[6-[6-(苯甲醯基胺基)-9H-嘌呤-9-基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲酯	1155373-30-0	C ₃₈ H ₃₇ ClN ₇ O ₄ P	722.2
經活化C次單元	磷醯胺基氯酸， N,N-二甲基-,[6-[4-(苯甲醯基胺基)-2-側氧基-1(2H)-嘓啶基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲酯	1155373-31-1	C ₃₇ H ₃₇ ClN ₅ O ₅ P	698.2
經活化之DPG次單元	丙酸， 2,2-二甲基-,4-[[[9-[6-[[[氯(二甲基胺基)氧磷基]氧基]甲基]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]-2-[(2-苯基乙醯基)胺基]-9H-嘌呤-6-基]氧基]甲基]苯基酯	1155309-89-9	C ₅₁ H ₅₃ ClN ₇ O ₇ P	942.2
經活化T次單元	磷醯胺基氯酸， N,N-二甲基-,[6-(3,4-二氫-5-甲基-2,4-二側氧基-1(2H)-嘓啶基)]-4-(三苯基甲基)-2-嗎啉基]甲酯	1155373-34-4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₄ O ₅ P	609.1
經活化	丁二酸，	1380600-06-5	C ₄₃ H ₄₇ N ₃ O ₁₀	765.9

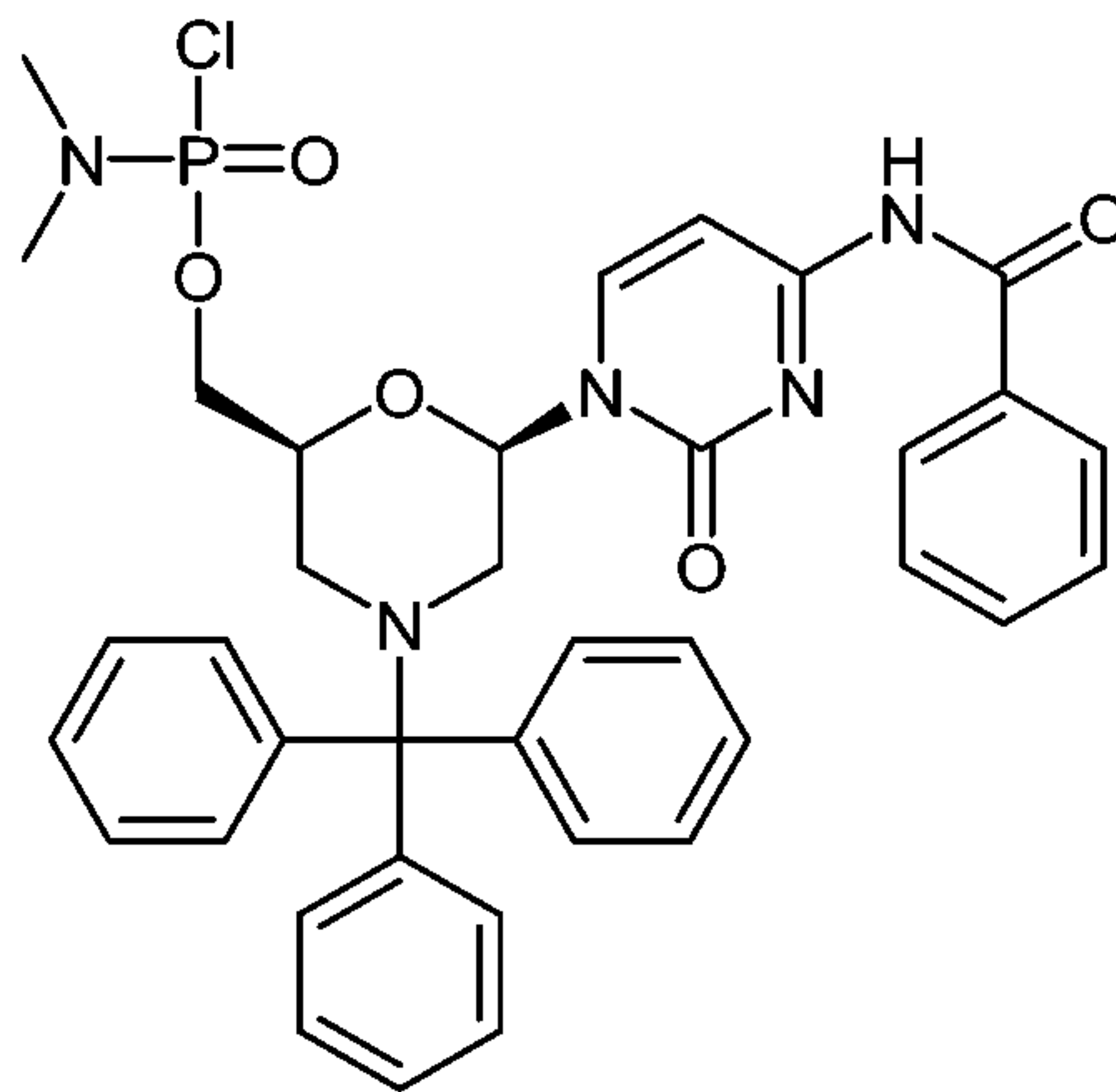
EG3尾部	1-[3aR,4S,7R,7aS)- 1,3,3a,4,7,7a-六氫-1,3-二側氧 基-4,7-亞甲基-2H-異吲哚-2- 基] 4-[2-[2-[2-[[[4-(三苯基甲 基)-1-哌嗪基]羰基]氧基]乙氧 基]乙氧基]乙基]酯			
-------	--	--	--	--

起始材料之化學結構：

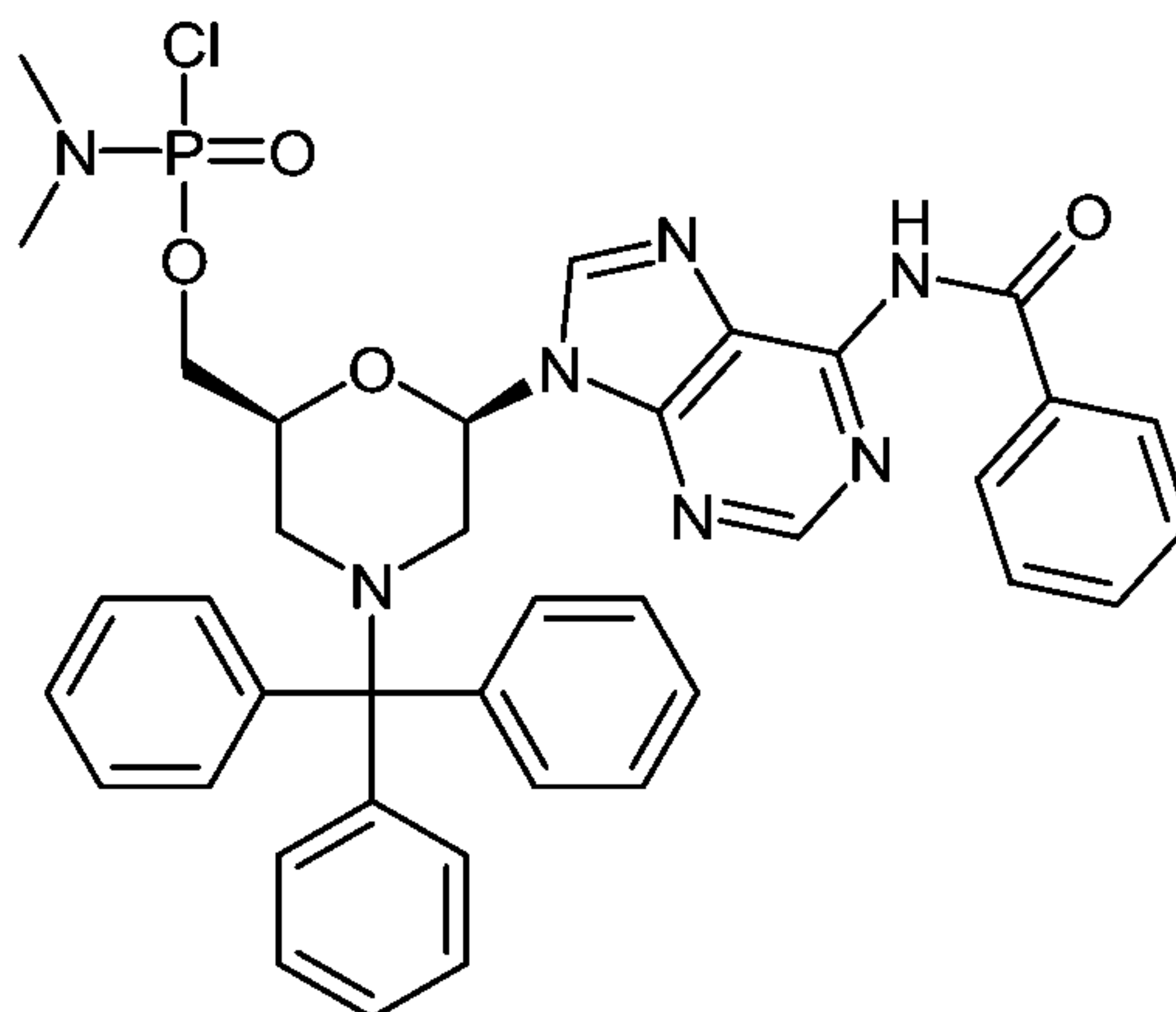
A. 經活化之EG3尾部



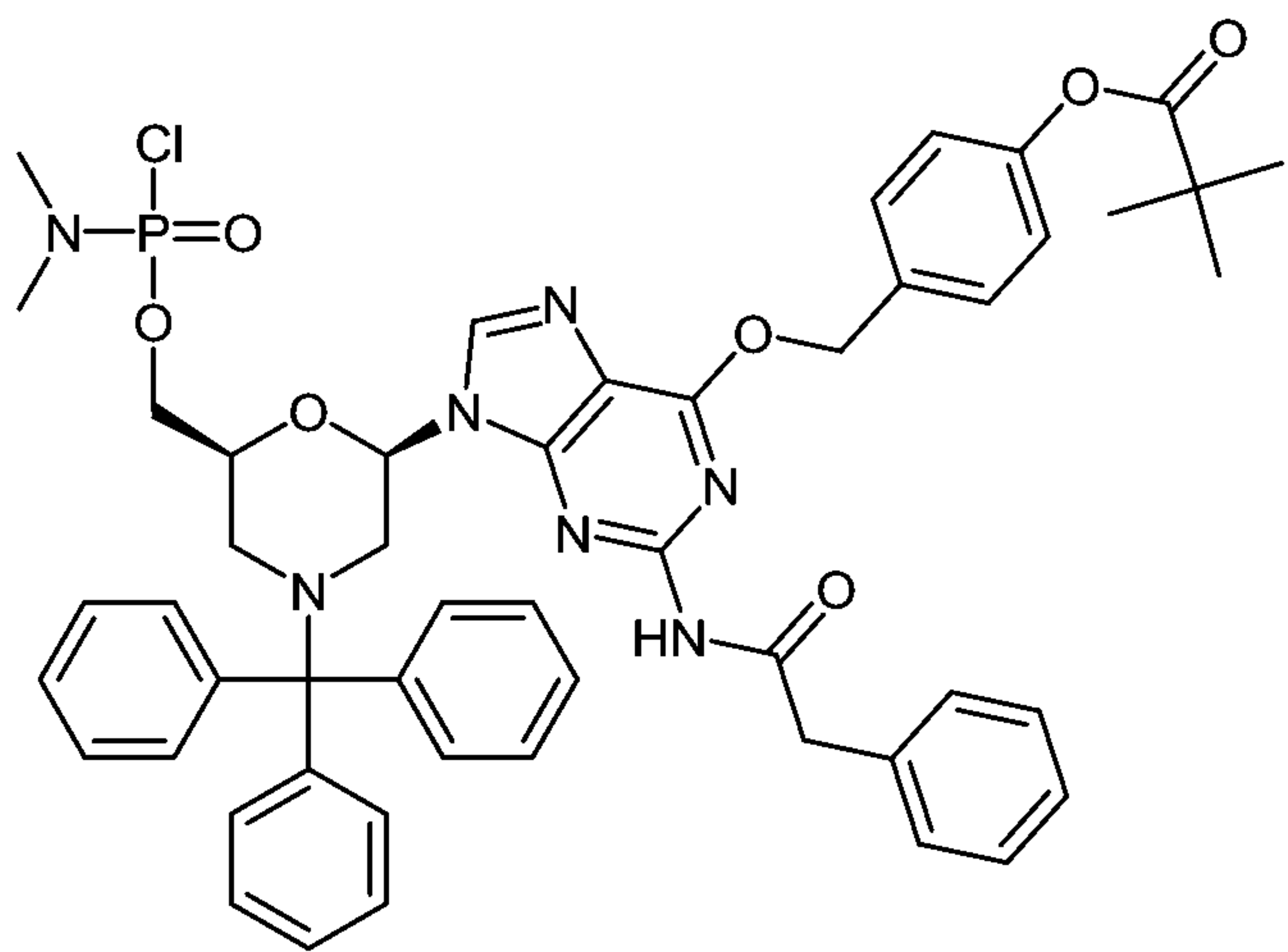
B. 經活化C次單元(關於製備請見美國專利第8,067,571號)



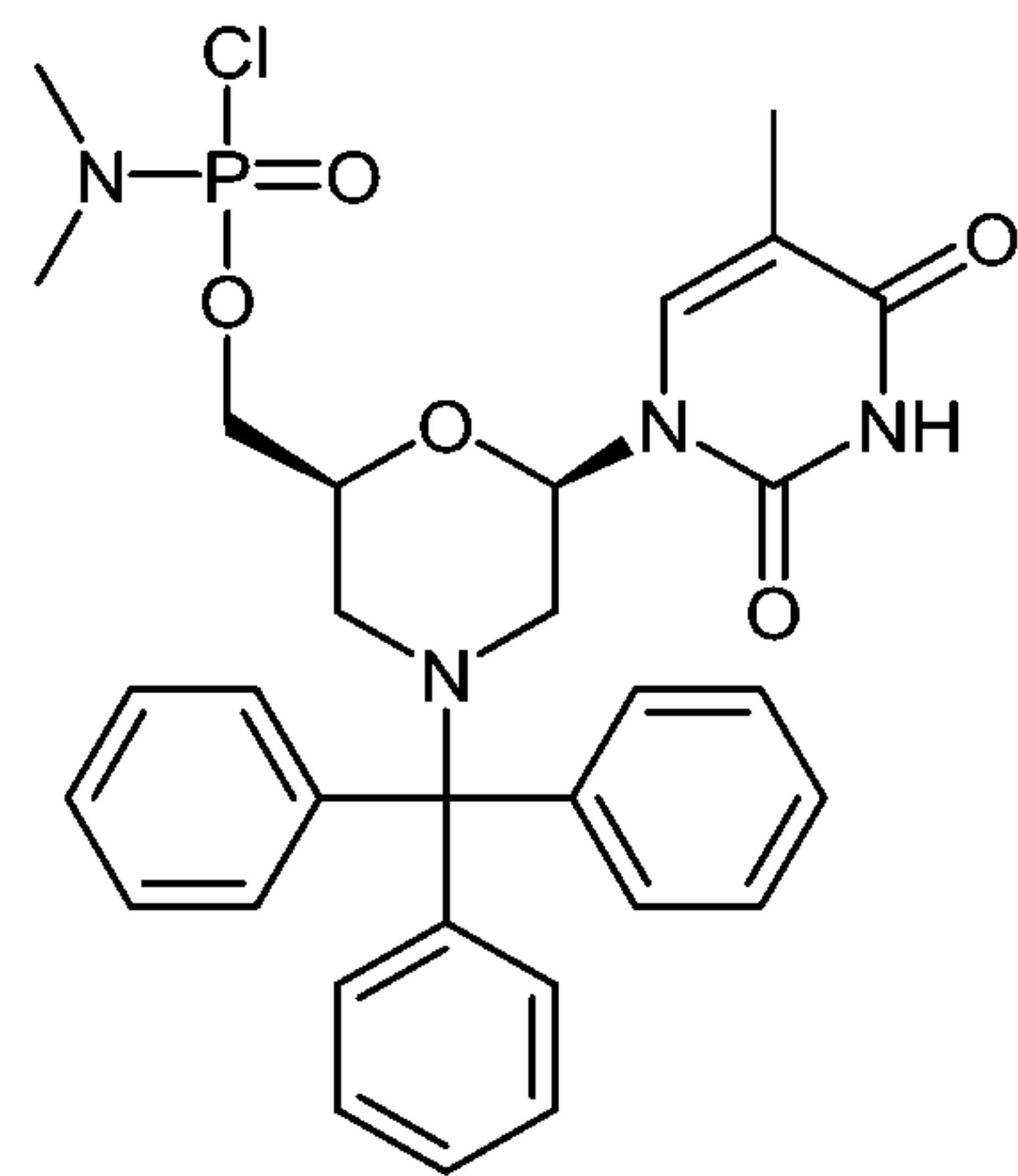
C. 經活化A次單元 (關於製備請見美國專利第8,067,571號)



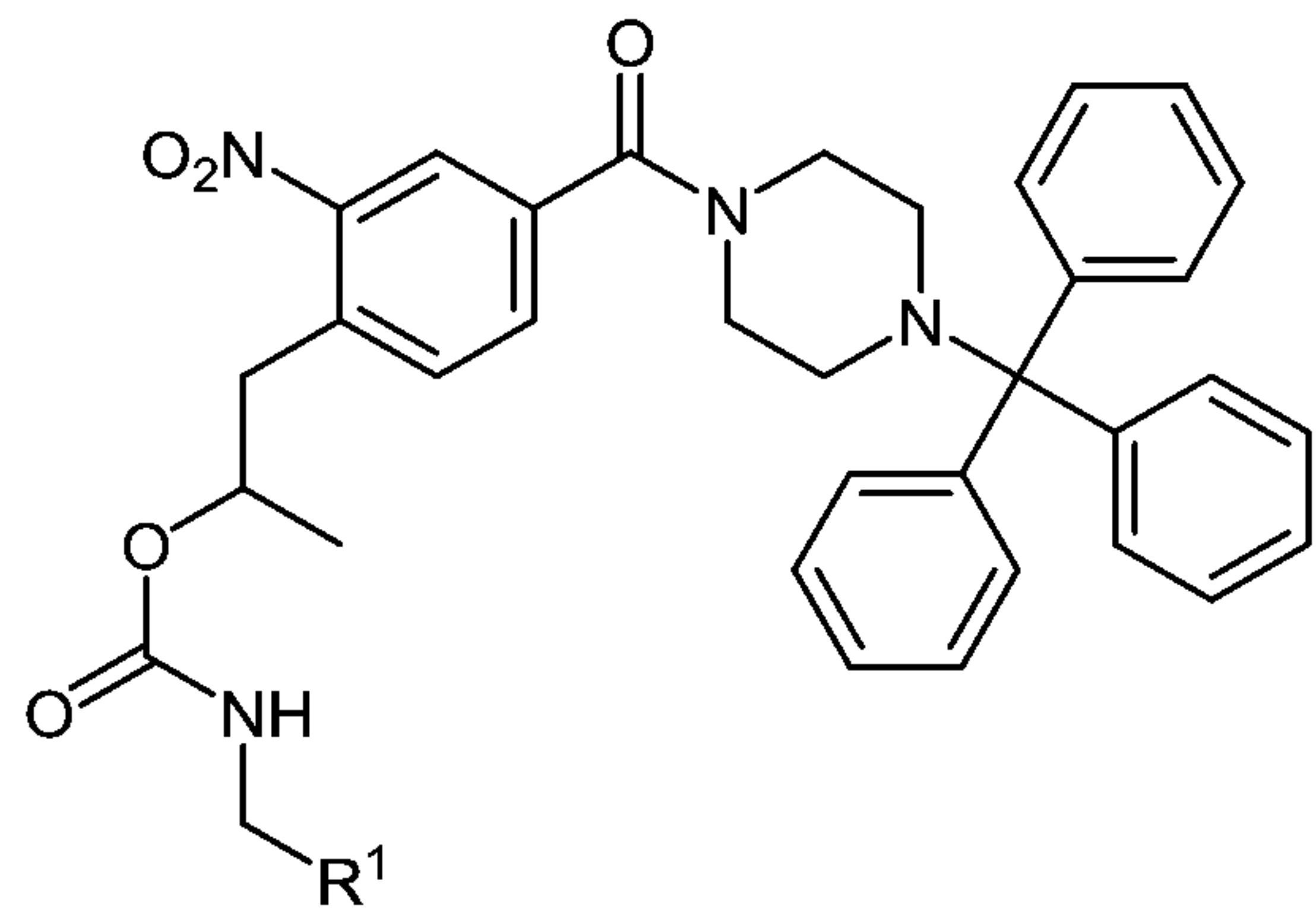
D. 經活化DPG次單元 (關於製備請見WO 2009/064471)



E. 經活化T次單元(關於製備請見WO 2013/082551)



F. 錨負載樹脂



其中R¹為支撐介質。

表2：用於PMO粗原料藥之固相寡聚物合成之溶液的說明

溶液名稱	溶液組成
NCP2錨溶液	37.5 L NMP及1292 g NCP2錨
DEDIC封端溶液	4.16 L二碳酸二乙酯(DEDIC)、3.64 L NEM及33.8 L DCM

CYTFA溶液	2.02 kg 4-氰基吡啶、158 L DCM、1.42 L TFA、39 L TFE及2 L 純化水
中和溶液	35.3 L IPA、7.5 L DIPEA及106.5 L DCM
裂解溶液	1,530.04 g DTT、6.96 L NMP及2.98 L DBU

2. PMO粗原料藥之合成

A. 樹脂膨脹

【0360】 將750 g 錨負載樹脂及10.5 L NMP裝填至50 L矽化反應器且攪拌3小時。排出NMP且將錨負載樹脂各自用5.5 L DCM洗滌兩次且各自用5.5 L 30% TFE/DCM洗滌兩次。

B. 循環0：EG3尾部偶合

【0361】 各自用5.5 L 30% TFE/DCM將錨負載樹脂洗滌三次且排出，用5.5 L CYFTA溶液洗滌15分鐘且排出，且再次用5.5 L CYTFA溶液洗滌15分鐘但不排出，向其裝填122 mL 1:1 NEM/DCM並將懸浮液攪拌2分鐘且排出。將樹脂用5.5 L中和溶液洗滌5分鐘共兩次且排出，然後各自用5.5 L DCM洗滌兩次且排出。將706.2 g經活化EG3尾部(MW 765.85)及234 mL NEM於3 L DMI中之溶液裝填至樹脂，且在室溫下攪拌3小時並排出。各自用5.5 L中和溶液將樹脂洗滌兩次，每次洗滌5分鐘，且用5.5 L DCM洗滌一次並排出。裝填374.8 g 苯甲酸酐及195 mL NEM於2680 mL NMP中之溶液且攪拌15分鐘並排出。將樹脂與5.5 L中和溶液一起攪拌5分鐘，然後用5.5 L DCM洗滌一次並各自用5.5 L 30% TFE/DCM洗滌兩次。將樹脂懸浮於5.5 L 30% TFE/DCM中且保持14小時。

C. 次單元偶合循環1-n

表3 – 一般鹼基次單元偶合

循環 編號： 次單元 (SU)	偶合前處理				偶合循環		偶合後處理	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 洗滌液	CYTFA 溶液 ¹	中和溶液	DCM 洗滌 液	定量 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT偶 合時 間(小 時)	DCM 洗滌 液	30% TFE/DCM 洗滌液
1:C	5.5L	a) 5.5L b) 5.5L, 122mL	3x5.5L	5.5L	536.7g; 195 mL NEM; 3.2L DMI	5	5.5L	2x5.5L

i. 偶合前處理

【0362】 在每一偶合循環之前，將樹脂：1) 用30% TFE/DCM洗滌；2) a) 用CYTFA溶液處理15分鐘且排出，及b) 用CYTFA溶液處理15分鐘，向其添加1:1 NEM/DCM，攪拌，且排出；3) 與中和溶液一起攪拌三次；及4) 用DCM洗滌兩次。

ii. 偶合後處理

【0363】 在每一次排出單元溶液後，將樹脂：1) 用DCM洗滌；及2) 用30% TFE/DCM洗滌兩次。若將樹脂在下一偶合循環之前保持一定時間段，則不排出TFE/DCM洗滌液且使樹脂保留在該TFE/DCM洗滌溶液中。

iii. 經活化次單元偶合循環

【0364】 每一偶聯循環係如表3中對於每個含鹼基次單元的初始C(胞嘧啶)單體偶聯所描述的進行。

iv. 最終IPA洗滌

【0365】 在進行最終偶合步驟後，每次用19.5 L IPA將樹脂洗滌8次，且在室溫真空下乾燥約63.5小時至5,579.8 g之乾重。

¹ mL 表示 1:1 NEM/DCM 之量

C. 裂解

【0366】 將上述樹脂結合之PMO粗原料藥分成兩批次，如下處理每一批次。將2,789.9 g批次之樹脂：1) 與10 L之NMP一起攪拌2小時，然後排出NMP；2) 每次用10 L之30% TFE/DCM洗滌三次；3) 用10 L CYTFA溶液處理15分鐘；及4) 用10 L CYTFA溶液處理15分鐘，然後向其添加130 ml之1:1 NEM/DCM且攪拌2分鐘並排出。每次用10 L中和溶液將樹脂處理三次，用10 L DCM洗滌六次，且每次用10 L NMP洗滌八次。用1530.4 g DTT及2980 DBU於6.96 L NMP中之裂解溶液將樹脂處理2小時，以分開PMO粗原料藥與樹脂。將裂解溶液排出且保留在單獨容器中。用與裂解溶液合併之4.97 L NMP洗滌反應器及樹脂。

D. 去保護

【0367】 將合併之裂解溶液及NMP洗滌液轉移至壓力容器鐘，向其添加39.8 L已在冰箱中冷卻至-10℃至-25℃溫度之 NH_4OH ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)。將壓力容器密封且加熱至45℃並保持16小時，然後冷卻至25℃。用純化水以3:1稀釋此含有PMO粗原料藥之去保護溶液且用2 M磷酸將pH調節至3.0，然後用 NH_4OH 調節至pH 8.03。

PMO粗原料藥之純化

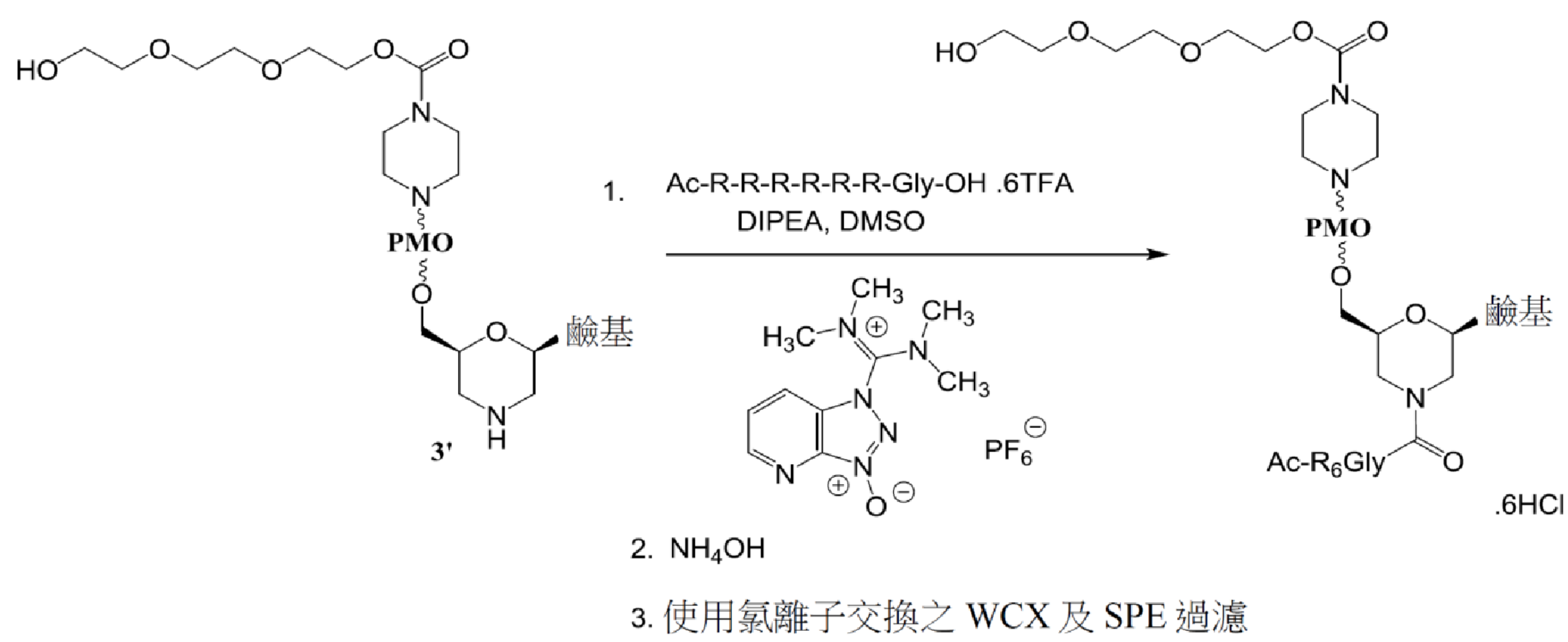
【0368】 將來自上文部分D之含有PMO粗原料藥之去保護溶液加載至ToyoPearl Super-Q 650S陰離子交換樹脂管柱(Tosoh Bioscience)上，且用0-35% B之梯度經17倍管柱體積(緩衝液A：10 mM氫氧化鈉；緩衝液B：1 M氯化鈉於10 mM氫氧化鈉中)沖提，並使可接受純度之分液(C18及SCX HPLC)彙集至經純化藥品溶液中。

【0369】 將經純化原料藥溶液脫鹽且凍乾成經純化PMO原料藥。

表4. 縮寫

縮寫	名稱
CYTFA	4-氰基吡啶三氟乙酸
CPP	細胞穿透胜肽
DBU	1,8-二氮雜二環十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEDC	二碳酸二乙酯
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
DMSO	二甲基亞砷
DTT	DL-二流蘇糖醇
HPLC	高效能液相層析法
IPA	異丙醇
MW	分子量
NEM	N-乙基嗎啉
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
SAX	強陰離子交換
SCX	強陽離子交換
SPE	固相萃取
RT	室溫
TFA	2,2,2-三氟乙酸
TFE	2,2,2-三氟乙醇

CPP 共軛 (分別為以下揭示之SEQ ID NO 47與47，依出現順序)



【0370】 分析程序：使用芥子酸(SA)基質在Bruker Autoflex™

Speed上記錄基質輔助雷射脫附離子化時間飛行質譜(MALDI-TOF-MS)。在配備有3000二極體陣列檢測器及ProPac™ SCX-20管柱(250 × 4 mm)之Thermo Dionex UltiMate 3000系統上使用1.0 mL/min之流速(pH = 2；30℃管柱溫度)進行SCX-HPLC。動相為**A** (25%乙腈於含有24 mM H₃PO₄之水中)及**B**(25%乙腈於含有1 M KCl及24 mM H₃PO₄之水中)。採用以下梯度沖提：0 min, 35% **B**；2 min, 35% **B**；22 min, 80% **B**；25 min, 80% **B**；25.1 min, 35% **B**；30 min, 35% **B**。

【0371】向PMO (藉由凍乾兩天新鮮乾燥)混合物中加入Ac-L-Arg-L-Arg-L-Arg-L-Arg-L-Arg-Gly-OH (SEQ ID NO: 47) (614.7 mg, 0.354 mmol)及1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎘3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU, 134.4 mg, 0.354 mmol)與二甲基亞砜(DMSO, 20 mL)。在室溫下將混合物攪拌3分鐘，然後添加*N,N*-二異丙基乙胺(DIPEA, 68.5 mg, 0.530 mmol)。5分鐘後，渾濁混合物變成澄清溶液。藉由SCX-HPLC監測反應。2小時後，添加20 mL 10%氫氧化銨溶液(2.8% NH₃*H₂O)。在室溫下將混合物再攪拌2小時。藉由添加400 mL水終止反應。將三氟乙醇(2.0 mL)添加至溶液中。

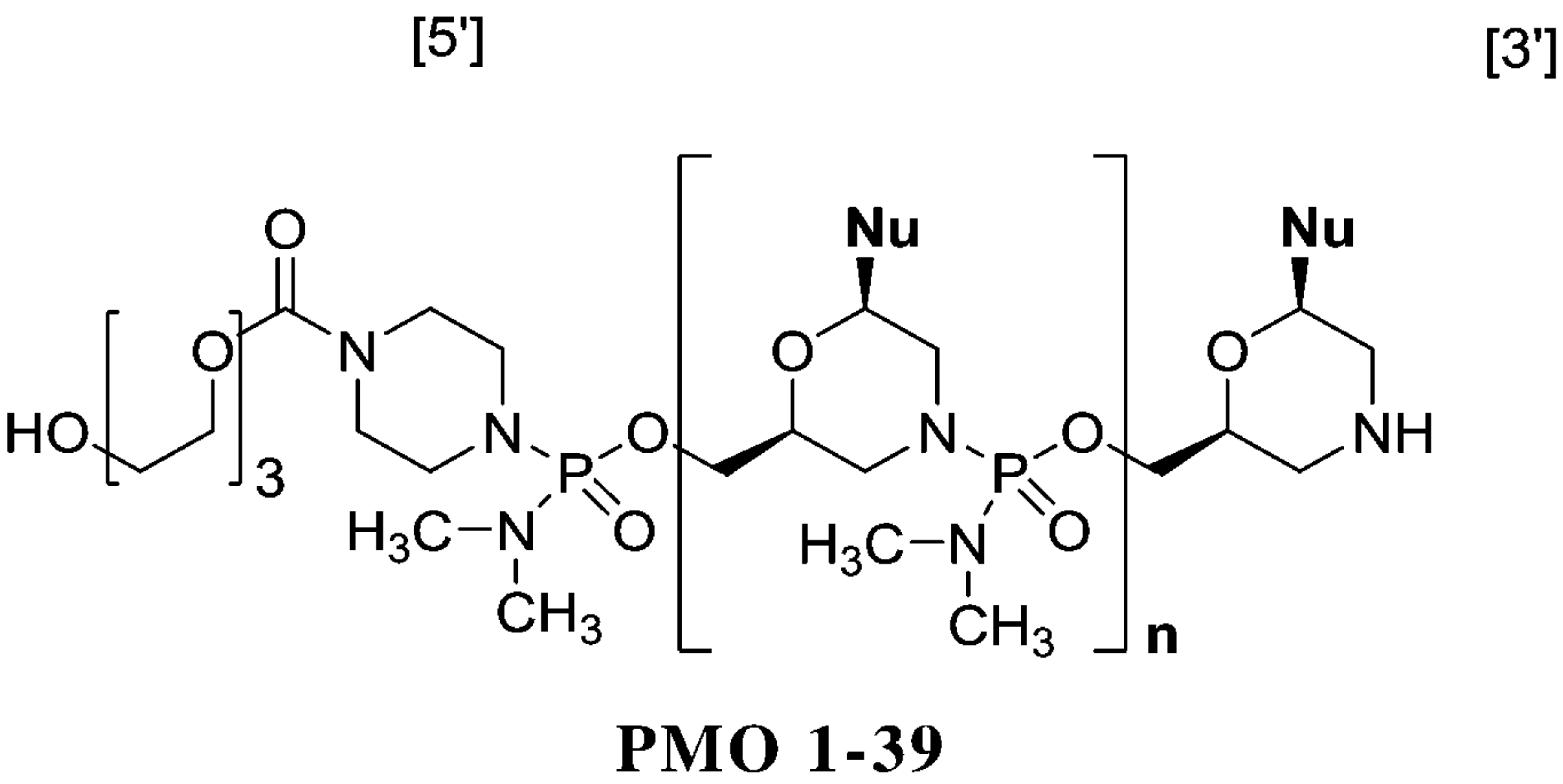
【0372】將溶液分成兩部分且藉由WCX管柱(10 g樹脂/管柱)純化每一部分。首先用溶於水中之20%乙腈(v/v)洗滌每一WCX管柱，以移除PMO起始材料。當MALDI-TOF質譜分析顯示不存在PMO信號時停止洗滌(225 mL/管柱)。然後用水(100 mL/管柱)洗滌每一管柱。藉由2.0 M胍HCl (140 mL/管柱)沖提出所要產物。將經純化溶液彙集在一起且然後分成兩部分並藉由SPE管柱(10 g樹脂/管柱)對每一部分脫鹽。

【0373】首先用1.0 M NaCl水溶液(100 mL/管柱)洗滌SPE管柱以產

生該六鹽酸鹽形式。然後用水(200 mL/管柱)洗滌每一SPE管柱。藉由水中之50%乙腈(v/v, 150 mL/管柱)沖提出最終脫鹽產物。藉由在減壓真空移除乙腈。將所得水溶液凍乾，以獲得所要產物，為六鹽酸鹽。

實例1：PMO

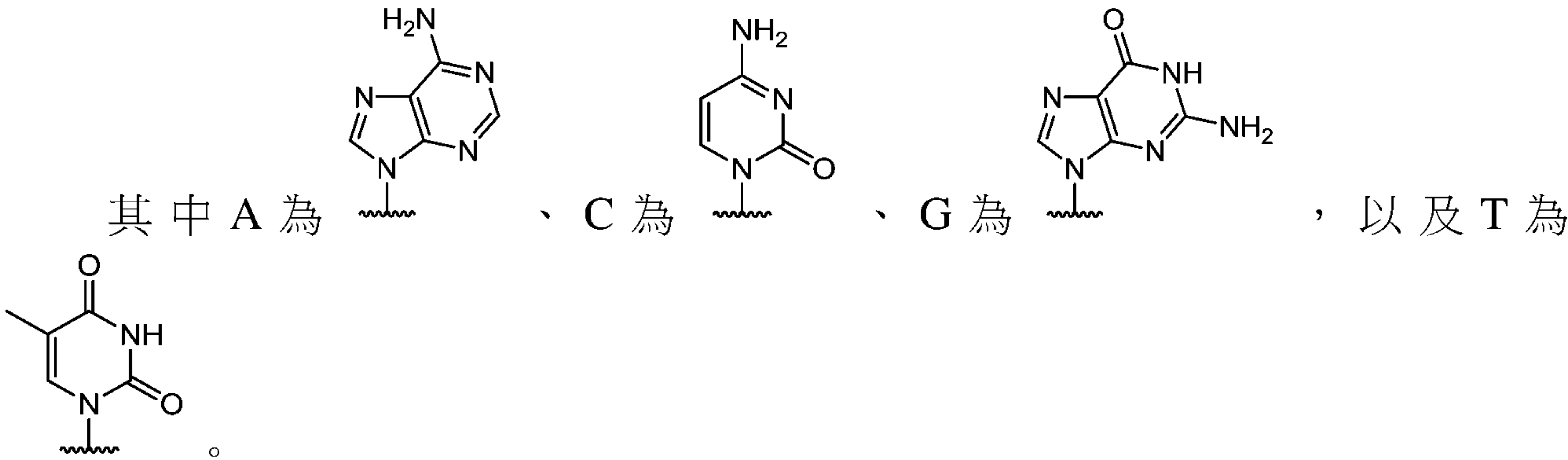
【0374】 使用上述PMO合成方法A或B流程，PMO依據下列結構合成：



其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者之核鹼基：

PMO編號:	黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
1	H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
2	H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
3	H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
4	H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
5	H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
6	H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
7	H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
8	H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
9	H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
10	H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
11	H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
12	H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
13	H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
14	H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
15	H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
16	H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
17	H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
18	H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
19	H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
20	H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
21	H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21

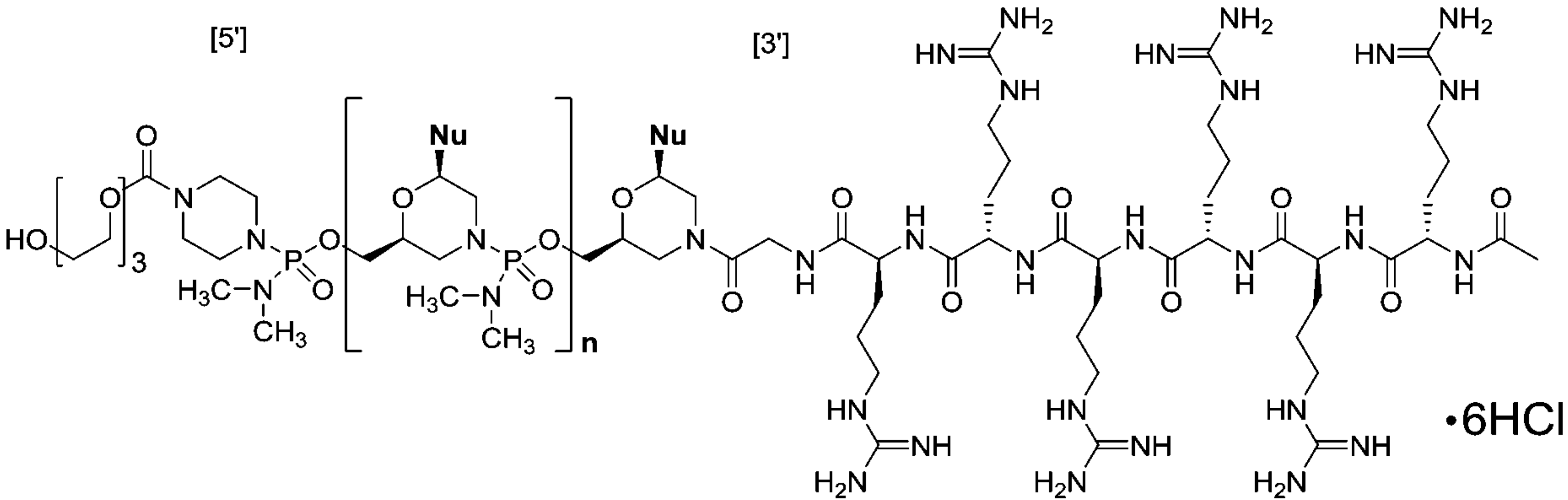
22	H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
23	H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
24	H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
25	H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
26	H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
27	H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
28	H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
29	H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
30	H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
31	H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
32	H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
33	H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
34	H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
35	H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
36	H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
37	H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
38	H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
39	H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39



【0375】 PMO之純度係於各HPLC測試方法中測量，具有各自的純度規格。

實例2：PPMO

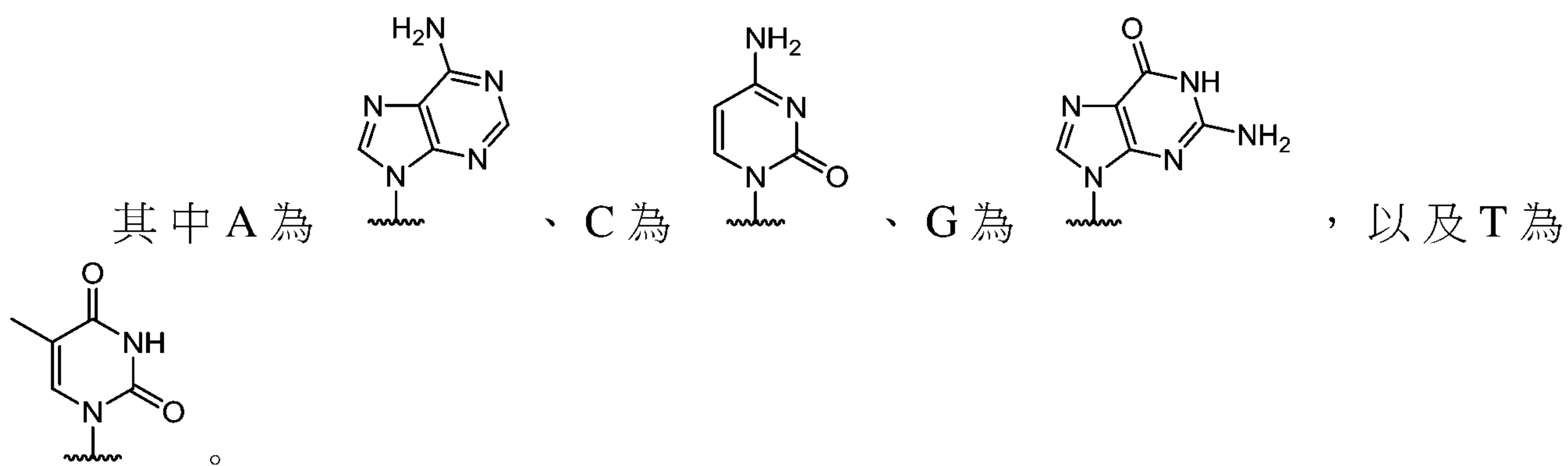
【0376】 使用上述流程，可合成出具下列結構之PPMO：



PPMO 1-39

其中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者之核鹼基：

PPMO 編號:	黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
1	H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
2	H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
3	H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
4	H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
5	H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
6	H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
7	H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
8	H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
9	H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
10	H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
11	H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
12	H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
13	H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
14	H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
15	H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
16	H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
17	H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
18	H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
19	H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
20	H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
21	H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
22	H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
23	H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
24	H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
25	H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
26	H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
27	H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
28	H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
29	H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
30	H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
31	H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
32	H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
33	H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
34	H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
35	H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
36	H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
37	H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
38	H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
39	H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39



實例3：體外外顯子2跳躍(RD細胞)

【0377】 靶向人類肌肉萎縮蛋白(DMD)的外顯子2、內含子1或內含子2之反義PMO寡聚物，係於橫紋肌肉瘤(RD)細胞中評估DMD外顯子2跳躍。

【0378】 具體而言，使用標準技術在DMEM和10% FBS中培養人類RD細胞。將凍乾的PMO在無核酸酶的水中重新懸浮至約1.0mM；為了驗證莫耳濃度，使用NanoDrop 2000分光光度計(Thermo Scientific)測量PMO溶液。根據製造商的說明書和SG套組(Lonza)，使用核孔化技術將PMO傳送至RD細胞。以指定濃度測試PMO，並在37℃，5% CO₂培養箱中培養24小時(每孔4 X 10⁵個細胞，24孔盤，n = 3)。使用來自GE Healthcare的RNAspin 96孔RNA分離套組，從經PMO處理的細胞中萃取RNA，並使用標準技術和來自下列外顯子的引子進行RT-PCR如下：外顯子2引子來自外顯子1與3。使用Caliper LabChip生物分析儀測量跳躍情況，且經由以下等式計算外顯子跳躍百分比(即外顯子跳躍產物相對於全長PCR產物的條帶強度)：[外顯子2跳躍產物/(外顯子2跳躍與外顯子2未跳躍產物之總和)*100]。

【0379】 實驗結果提供於下表。對照組為誘導外顯子51跳躍之反義寡核苷酸。

表5: 橫紋肌肉瘤細胞中*DMD*外顯子2跳躍百分比 - 重複1。

包含PMO之 SEQ ID NO.	10 μM	
	試驗1 (% 外顯子跳躍)	試驗2 (% 外顯子跳躍)
1	≤19.9%	未觀察到
2	≤19.9%	≤19.9%
3	20.0-29.9%	≤19.9%
4	≤19.9%	≤19.9%
5	20.0-29.9%	30.0-39.9%
6	≤19.9%	30.0-39.9%
7	20.0-29.9%	≤19.9%
8	≥40.0%	≥40.0%
9	≤19.9%	20.0-29.9%
10	≥40.0%	≥40.0%
11	≤19.9%	≤19.9%
12	≤19.9%	≤19.9%
13	≤19.9%	≤19.9%
14	未觀察到	未觀察到
15	未觀察到	未觀察到
16	未觀察到	未觀察到
17	未觀察到	未觀察到
18	未觀察到	未觀察到
19	≤19.9%	≤19.9%
20	≥40.0%	≤19.9%
21	30.0-39.9%	≤19.9%
22	未觀察到	未觀察到
23	未觀察到	未觀察到
24	未觀察到	未觀察到
25	20.0-29.9%	20.0-29.9%

表6: 橫紋肌肉瘤細胞中*DMD*外顯子2跳躍百分比 - 重複2。

包含PMO之 SEQ ID NO.	10 μM	
	試驗1 (% 外顯子 跳躍)	試驗2 (% 外顯子 跳躍)
8	30.0-39.9%	20.0-29.9%
9	30.0-39.9%	≤19.9%

10	≥40.0%	≥40.0%
19	≤19.9%	≤19.9%
22	未觀察到	未觀察到
25	≥40.0%	≥40.0%
26	30.0-39.9%	≥40.0%
27	20.0-29.9%	≥40.0%
28	≥40.0%	≥40.0%
29	未觀察到	未觀察到
30	未觀察到	未觀察到
31	未觀察到	未觀察到
32	未觀察到	未觀察到
33	未觀察到	未觀察到
34	≤19.9%	≤19.9%
35	≤19.9%	≤19.9%
36	≤19.9%	≤19.9%
37	未觀察到	未觀察到
38	未觀察到	未觀察到
39	未觀察到	未觀察到
對照組	≥40.0%	20.0-29.9%

【0380】 本說明書中引用之所有公開案及專利申請案係以引用之方式併入本文中，如同特定且個別指示每一個別公開案或專利申請案以引用之方式併入一般。

【0381】 序列列表

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10

H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39
(RXR) ₄	RXRRXRRXRRXR	SEQ ID NO. 40
(RFF) ₃ R	RFFRFFRFFR	SEQ ID NO. 41
(RXR) ₄ XB	RXRRXRRXRRXRXB	SEQ ID NO. 42
(RFF) ₃ RXB	RFFRFFRFFRXB	SEQ ID NO. 43
(RFF) ₃ RG	RFFRFFRFFRG	SEQ ID NO. 44
R ₅ G	RRRRRG	SEQ ID NO. 45
R ₅	RRRRR	SEQ ID NO. 46
R ₆ G	RRRRRG	SEQ ID NO. 47
R ₆	RRRRR	SEQ ID NO. 48

【序列表】

<110> 美商薩羅塔治療公司
佛德瑞克 喬瑟夫 斯尼爾
雅娜 賽門勒

<120> 用於肌肉萎縮症之外顯子跳躍寡聚物

<130> 8166.02.W000

<140>

<141>

<150> 62/711,215

<151> 2018-07-27

<160> 48

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (1)..(2)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (5)..(5)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (7)..(7)

<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<400> 1
nncancnaaa angcaaaaana aaaaa

25

<210> 2
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(8)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼

<222> (13)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(18)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 2
nncncnnnca ncnaaaangc aaaan

25

<210> 3
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(5)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (14)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(21)
<223> t或u

<400> 3
ancnnncnncnn ncancnaaaaa ngcaa

25

<210> 4
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(5)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(8)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(10)
<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(24)
<223> t或u

<400> 4
aacancnncn cnnncancna aaang

25

<210> 5
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (8)..(8)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(11)

<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (15)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (20)..(20)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(22)
<223> t或u

<400> 5
nngaacancn ncncnnnncan cnaaa

25

<210> 6
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(5)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(20)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(23)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 6
cnnnngaaca ncnncncnnn cancn

25

<210> 7
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(3)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼

<222> (5)..(8)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (14)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(23)
<223> t或u

<400> 7
nnncnnnnga acanennenc nnnca

25

<210> 8
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(6)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (8)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(20)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(22)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(25)
<223> t或u

<400> 8
ngnnnnncnnn ngaacancnn cncnn

25

<210> 9
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(4)
<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(9)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (20)..(20)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(23)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 9
gaangnnnc nnnngaacan cnncn

25

<210> 10
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(3)

<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (14)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(23)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 10
ngngaangnn nncnnnngaa cancn

25

<210> 11
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(6)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(10)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(15)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(20)
<223> t或u

<400> 11
nnnnngngaann gnnnnncnnnn gaaca

25

<210> 12
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(9)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼

<222> (13)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (15)..(18)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (20)..(23)
<223> t或u

<400> 12
ccannnnngng aangnnnnncn nnnga

25

<210> 13
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(10)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(21)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(25)
<223> t或u

<400> 13
naccannnn gngaangnnn ncnnn

25

<210> 14
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (15)..(15)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(24)
<223> t或u

<400> 14
annnaccan nnnngngaang nnnnc

25

<210> 15
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(18)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(22)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(25)

<223> t或u

<400> 15

ngcannnacc cannnngnga angnn

25

<210> 16

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (1)..(2)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (4)..(4)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (8)..(10)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (16)..(19)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (21)..(21)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (25)..(25)

<223> t或u

<400> 16
nngngcannn acccannnng ngan

25

<210> 17
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(5)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(22)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(24)
<223> t或u

<400> 17
aaanngngca nnnaccann nngng

25

<210> 18
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (7)..(8)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (10)..(10)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (14)..(16)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (22)..(25)

<223> t或u

<400> 18

agaaaanngn gcannaccc annnn

25

<210> 19

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(3)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 19
cnnagaaaan ngngcannna cccan

25

<210> 20
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(6)

<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(14)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (20)..(22)
<223> t或u

<400> 20
naccnnagaa aannngncan nnacc25

<210> 21
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (8)..(9)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(25)
<223> t或u

<400> 21
ncnnaccnna gaaaaanngng cannn

25

<210> 22
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼

<222> (19)..(20)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(22)
<223> t或u

<400> 22
canncnnacc nnagaaaann gngca

25

<210> 23
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(10)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (14)..(15)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(23)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 23
aaccanncnn accnnagaaa anngn

25

<210> 24
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(10)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(18)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 24
acaaaccann cnnaccnnag aaaan

25

<210> 25
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(18)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (20)..(21)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(23)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (25)..(25)
<223> t或u

<400> 25
angnnnnncnn nngaacancn nencn

25

<210> 26
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(3)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(8)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(22)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(24)
<223> t或u

<400> 26
aangnnnncn nnngaacanc nncnc

25

<210> 27
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(5)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(10)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(15)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(21)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (23)..(24)
<223> t或u

<400> 27
ngaangnnnn cnnngaaca ncnnc 25

<210> 28
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(6)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (8)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (22)..(22)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(25)
<223> t或u

<400> 28
gngaangnnn ncnnnngaac ancnn 25

<210> 29
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(2)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(9)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (16)..(16)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(24)
<223> t或u

<400> 29
ancnaaaang caaaanaaaa aaana

25

<210> 30
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (6)..(6)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (13)..(13)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (21)..(21)

<223> t或u

<400> 30

naaaangcaa aanaaaaaaa naaaa

25

<210> 31

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>

<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (3)..(3)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (10)..(10)

<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼

<222> (18)..(18)

<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (24)..(25)
<223> t或u

<400> 31
aangcaaaan aaaaaaanaa aagnn

25

<210> 32
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (7)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (15)..(15)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(22)
<223> t或u

<400> 32
gcaaaaanaaa aaaanaaaag nnagg

25

<210> 33
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (4)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (12)..(12)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(19)
<223> t或u

<400> 33
aaanaaaaaa anaaaagnna ggaag 25

<210> 34
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (9)..(9)
<223> t或u

<220>

<221> 經修飾的_鹼 <222> (15)..(16) <223> t或u		
<400> 34 naaaaaaana aaagnnagga agcaa		25
<210> 35 <211> 25 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列說明:合成寡核苷酸		
<220> <223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸		
<220> <221> 經修飾的_鹼 <222> (6)..(6) <223> t或u		
<220> <221> 經修飾的_鹼 <222> (12)..(13) <223> t或u		
<220> <221> 經修飾的_鹼 <222> (24)..(25) <223> t或u		
<400> 35 aaaaanaaaa gnnaggaagc aacnn		25
<210> 36 <211> 19 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列說明:合成寡核苷酸		

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (1)..(1)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(6)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (8)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(17)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (19)..(19)
<223> t或u

<400> 36
ngnnnnncnnn ngaacancn

19

<210> 37
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼

<222> (2)..(3)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (5)..(6)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (18)..(19)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (21)..(21)
<223> t或u

<400> 37
anncnnaccn nagaaaanng ngc

23

<210> 38
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (2)..(3)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (10)..(11)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (13)..(13)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (17)..(17)
<223> t或u

<400> 38
cnnagaaaan ngngcan

17

<210> 39
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成寡核苷酸

<220>
<223> 合併的DNA/RNA分子說明:合成寡核苷酸

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (3)..(4)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (6)..(7)
<223> t或u

<220>
<221> 經修飾的_鹼
<222> (11)..(12)
<223> t或u

<400> 39
canncnacc nnagaaa

17

<210> 40
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 6-胺基己酸

<400> 40
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg
1 5 10

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 41
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg
1 5 10

<210> 42
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> β -丙胺酸

<400> 42

Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Ala
1				5				10					

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明:合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> β -丙胺酸

<400> 43
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Xaa Ala
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 44
Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Phe Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 45
Arg Arg Arg Arg Arg Gly
1 5

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 46
Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 47
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gly
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明:合成肽

<400> 48
Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種經修飾之反義寡聚物，其可結合至一選定標靶，以誘導人類肌肉萎縮蛋白基因之外顯子跳躍，其中該經修飾之反義寡聚物包含一鹼基序列，其與指定為黏合位置之該肌肉萎縮蛋白之前驅-mRNA之外顯子2、內含子1或內含子2之標靶區域互補；其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32

H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

【第2項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列及/或黏合位置係選自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32

H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

【第3項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列及/或黏合位置係選

自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

【第4項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列及/或黏合位置係選

自於下列之一者：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3

H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

【第5項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列係選自於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。

【第6項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列係選自於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。

【第7項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列係選自於下列之一

者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。

【第8項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列係選自於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 25或SEQ ID NO. 28。

【第9項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該鹼基序列為SEQ ID NO. 19。

【第10項】

如請求項1之經修飾反義寡聚物，其中該黏合位置之鹼基序列為SEQ ID NO. 37。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之經修飾反義寡聚物，其中T為胸腺嘧啶。

【第12項】

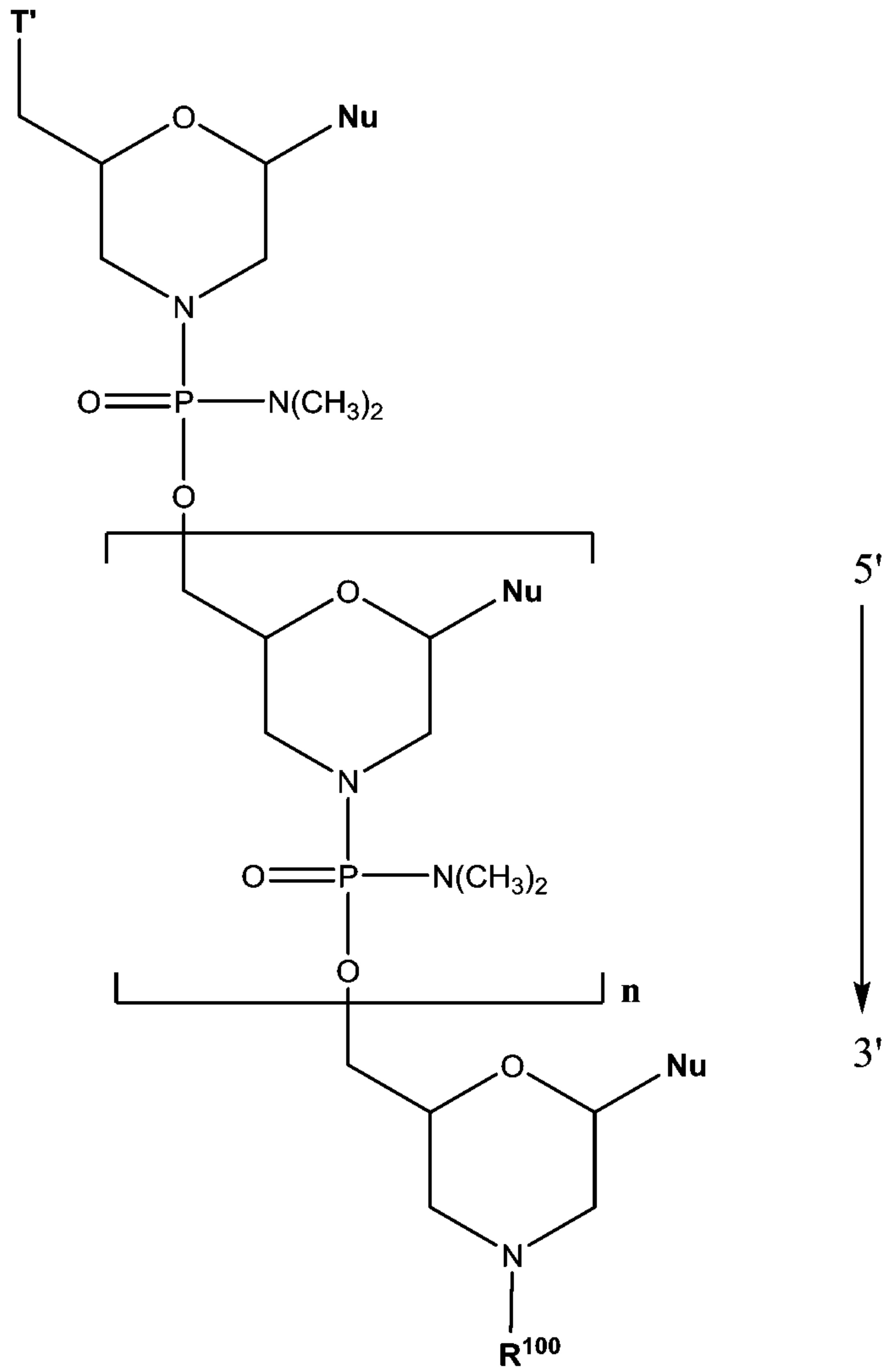
如請求項1至11中任一項之經修飾反義寡聚物，其中該經修飾反義寡聚物之核鹼基係連結至嗎啉環結構。

【第13項】

如請求項12之經修飾反義寡聚物，其中該嗎啉環結構係經由含磷的次單元間聯結將一環結構中的嗎啉氮連接至一相鄰環結構之5'環外碳上。

【第14項】

一種式(I)之反義寡聚物：

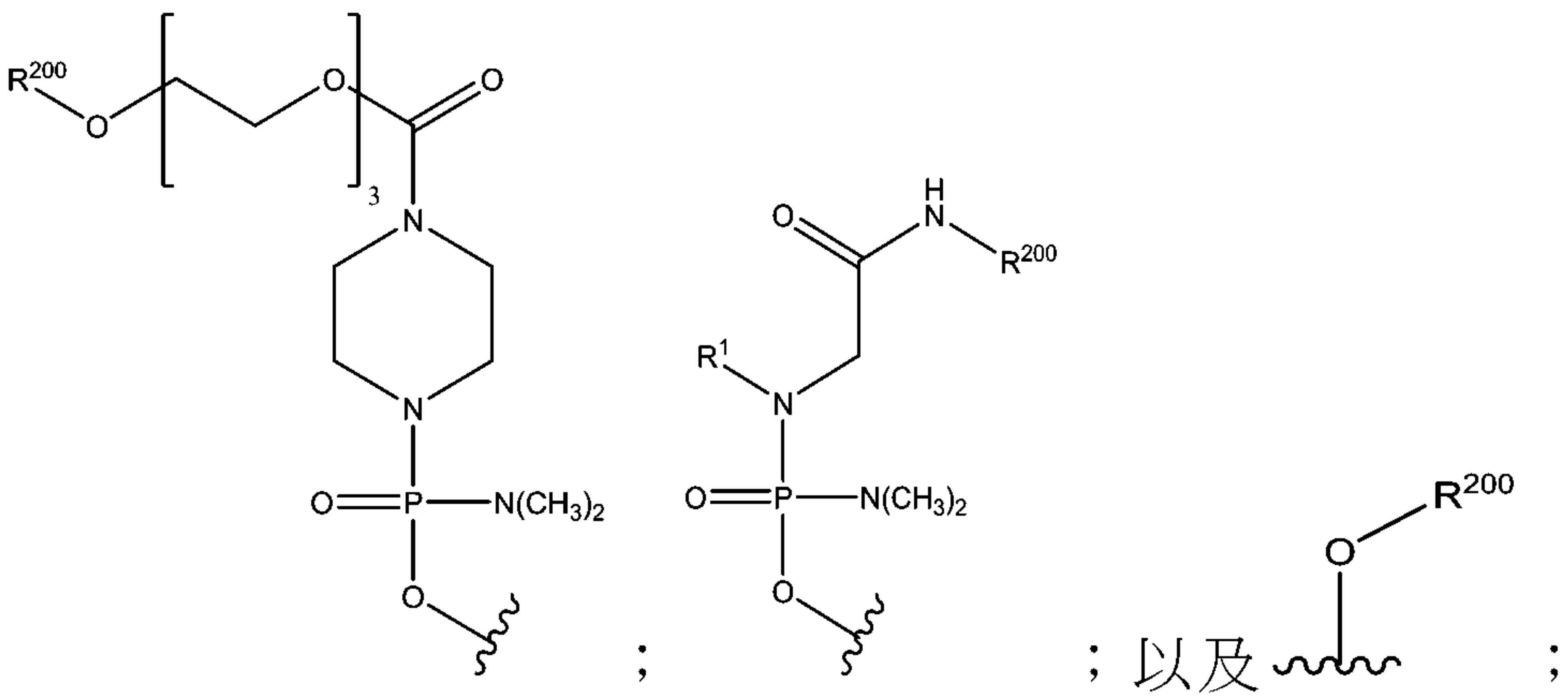


(I)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中：

每一Nu為一核鹼基，其共同形成一靶向序列；

式(I)中的T'為選自於以下之一部分：



R¹⁰⁰與**R²⁰⁰** 每一者係獨立地為氫或細胞穿透胜肽，且**R¹**為C₁-C₆烷基；

自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2D(+15-08)	ATT CTT ACC TTA GAA AAT TGT GC	SEQ ID NO. 37
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

其中T為胸腺嘧啶或尿嘧啶。

【第15項】

如請求項14之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其中式(I)中自1

至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+23+47)	ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT C	SEQ ID NO. 14
H2.SA.(+26+50)	TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA TGT T	SEQ ID NO. 15
H2.SA.(+29+53)	TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT GAA T	SEQ ID NO. 16
H2.SA.(+32+56)	AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT TGT G	SEQ ID NO. 17
H2.SA.(+35+59)	AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA TTT T	SEQ ID NO. 18
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2.SD.(+16-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC A	SEQ ID NO. 22
H2.SD.(+13-12)	AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA TTG T	SEQ ID NO. 23
H2.SD.(+10-15)	ACA AAC CAT TCT TAC CTT AGA AAA T	SEQ ID NO. 24
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-23+02)	ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT A	SEQ ID NO. 29
H2A(-26-02)	TAA AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA A	SEQ ID NO. 30
H2A(-29-05)	AAT GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT T	SEQ ID NO. 31
H2A(-32-08)	GCA AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG G	SEQ ID NO. 32
H2A(-35-11)	AAA TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA G	SEQ ID NO. 33
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36
H2A(+46+62)	CTT AGA AAA TTG TGC AT	SEQ ID NO. 38
H2D(+08-09)	CAT TCT TAC CTT AGA AA	SEQ ID NO. 39

【第16項】

如請求項14之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其中式(I)中自1

至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列[5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10
H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SA.(+38+62)	CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC CCA T	SEQ ID NO. 19
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

【第17項】

如請求項14之反義寡聚物或其醫藥上可接受之鹽類，其中式(I)中自1

至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者的核鹼基：

黏合位置	鹼基序列 [5'至3']	SEQ ID NO.
H2.SA.(-20+05)	TTC ATC TAA AAT GCA AAA TAA AAA A	SEQ ID NO. 1
H2.SA.(-14+11)	TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA AAA T	SEQ ID NO. 2
H2.SA.(-11+14)	ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT GCA A	SEQ ID NO. 3
H2.SA.(-08+17)	AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA AAT G	SEQ ID NO. 4
H2.SA.(-05+20)	TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC TAA A	SEQ ID NO. 5
H2.SA.(-02+23)	CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC ATC T	SEQ ID NO. 6
H2.SA.(+02+26)	TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT TTC A	SEQ ID NO. 7
H2.SA.(+05+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC TCT T	SEQ ID NO. 8
H2.SA.(+08+32)	GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC TTC T	SEQ ID NO. 9
H2.SA.(+11+35)	TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 10

H2.SA.(+14+38)	TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG AAC A	SEQ ID NO. 11
H2.SA.(+17+41)	CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT TTG A	SEQ ID NO. 12
H2.SA.(+20+44)	TAC CCA TTT TGT GAA TGT TTT CTT T	SEQ ID NO. 13
H2.SD.(+22-03)	TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT TAC C	SEQ ID NO. 20
H2.SD.(+19-06)	TCT TAC CTT AGA AAA TTG TGC ATT T	SEQ ID NO. 21
H2A(+06+30)	ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT CTC T	SEQ ID NO. 25
H2A(+07+31)	AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT TCT C	SEQ ID NO. 26
H2A(+09+33)	TGA ATG TTT TCT TTT GAA CAT CTT C	SEQ ID NO. 27
H2A(+10+34)	GTG AAT GTT TTC TTT TGA ACA TCT T	SEQ ID NO. 28
H2A(-38-14)	TAA AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA A	SEQ ID NO. 34
H2A(-41-17)	AAA AAT AAA AGT TAG GAA GCA ACT T	SEQ ID NO. 35
H2A(+11+29)	TGT TTT CTT TTG AAC ATC T	SEQ ID NO. 36

【第18項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 19、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。

【第19項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 4、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、SEQ ID NO. 27、SEQ ID NO. 28或SEQ ID NO. 35。

【第20項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 3、SEQ ID NO. 5、SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO. 8、SEQ ID NO. 9、SEQ ID NO. 10、

SEQ ID NO. 20、SEQ ID NO. 21、SEQ ID NO. 25、SEQ ID NO. 26、
SEQ ID NO. 27或SEQ ID NO. 28。

【第21項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'
至3'對應於下列之一者：SEQ ID NO. 6、SEQ ID NO. 7、SEQ ID NO.
25或SEQ ID NO. 28。

【第22項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'
至3'對應於SEQ ID NO. 19之核鹼基。

【第23項】

如請求項14之反義寡聚物，其中式(I)中自1至(n+1)之每一Nu及其5'
至3'對應於SEQ ID NO. 37之核鹼基。

【第24項】

如請求項14至23中任一項之反義寡聚物，其中T為胸腺嘧啶。

【第25項】

如請求項14至24中任一項之反義寡聚物，其中：

