



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0058412
(43) 공개일자 2023년05월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01) A61K 31/713 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1138 (2013.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7007697
- (22) 출원일자(국제) 2021년08월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년03월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/044541
- (87) 국제공개번호 WO 2022/031847
국제공개일자 2022년02월10일
- (30) 우선권주장
63/061,040 2020년08월04일 미국(US)
63/151,445 2021년02월19일 미국(US)

- (71) 출원인
다이서나 파마수이티컬, 인크.
미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
- (72) 발명자
브라운, 밥 데일
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
중, 메어리
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 45 항

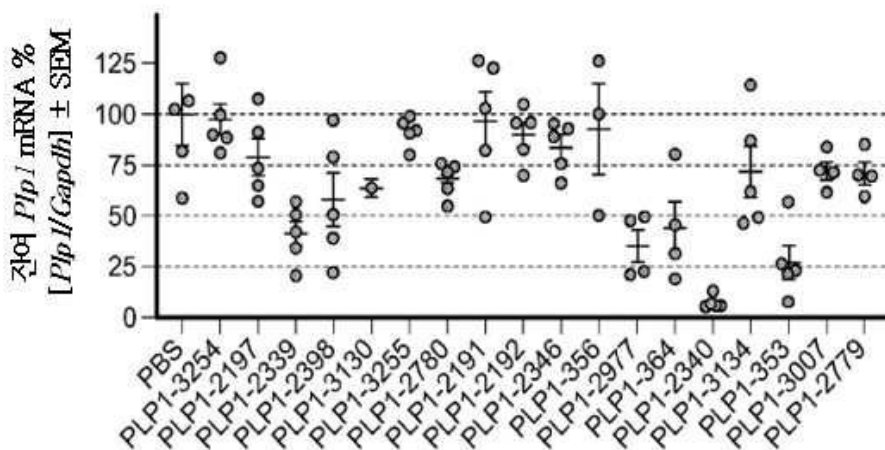
(54) 발명의 명칭 PLP1 발현 억제를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

PLP1 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 또한 이를 포함하는 조성물 및 이의 사용, 특히 PLP1 발현과 연관된 질환, 장애 및/또는 병태의 치료와 관련된 사용이 제공된다.

대표도 - 도1a

요추 척수



(52) CPC특허분류

A61K 31/712 (2013.01)

A61K 31/713 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/351 (2013.01)

(72) 발명자

창기리안, 아르멘

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75

장, 춘양

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75

명세서

청구범위

청구항 1

PLP1 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 및 212-231 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 2

제1항에 있어서, (i) 상기 센스 가닥은 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이 또는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이이고; 및/또는 (ii) 상기 안티센스 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이 또는 22개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 안티센스 가닥 및 상기 센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인 이중체 영역을 형성하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 영역은 (i) *PLP1* mRNA 표적 서열에 대해 3개 이하의 뉴클레오티드 길이만큼 상이하거나, (ii) *PLP1* 표적 서열에 대해 완전히 상보적인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드 길이의 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 선택적으로 L은 트리루프 또는 테트라루프인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, L의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 2'-O-메틸 변형을 포함하고, 선택적으로 L의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 하나에 있어서, S1 및 S2는 1 내지 10 뉴클레오티드 길이이고 동일한 길이를 가지며, 선택적으로 S1 및 S2는 각각 6 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCGUC-3' (서열번호 190)을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 1개 이상의 뉴클레오티드 길이의 3' 오버행 서열을 포함하고, 선택적으로 상기 3' 오버행 서열은 2개의 뉴클레오티드 길이이고, 또한 선택적으로 상기 3' 오버행 서열은 GG인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드는 2'-변형을 포함하고, 선택적으로 상기 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 선택적으로 상기 변형은 2'-플루오로 및 2'-O-메틸로부터 선택된 2'-변형인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, (i) 상기 센스 가닥의 뉴클레오티드의 약 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%는 2'-플루오로 변형을 포함하고; (ii) 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오티드의 약 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%는 2'-플루오로 변형을 포함하고; 및/또는 (iii) 상기 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드의 약 15-25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 또는 25%는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 16

제13항 또는 제14항에 있어서, (i) 상기 센스 가닥은 5'에서 3'로 1-36으로 번호가 매겨진 위치를 갖는 36개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 위치 8-11은 2'-플루오로 변형을 포함하고; 및/또는 (ii) 상기 안티센스 가닥은 5'에서 3'로 1-22로 번호가 매겨진 위치를 갖는 22개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드의 나머지 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하고, 선택적으로 상기 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 선택적으로 상기 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐포스포네이트이고, 추가로 선택적으로 상기 포스페이트 유사체는 4'-옥시메틸포스포네이트를 포함하는 4'-포스페이트 유사체인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오티드의 적어도 하나의 뉴클레오티드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합되고, 상기 하나 이상의 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드, 지질 및 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티로부터 선택되는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티 또는 4가 GalNAc 모이어티인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 센스 가닥은 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; 그리고/또는

(ii) 상기 안티센스 가닥은 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나;

(iii) 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드:

- (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- (r) 각각, 서열번호 110 및 111.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 센스 가닥은 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; 그리고/또는

(ii) 상기 안티센스 가닥은 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 192 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나;

(iii) 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드:

- (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- (r) 각각, 서열번호 146 및 147;
- (s) 각각, 서열번호 191 및 192; 및
- (t) 각각, 서열번호 191 및 207.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 전달제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 조성물은 뇌 척수액(CSF)에 투여되도록 제형화되어, 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 조성물 및/또는 상기 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않고/않거나, 상기 올리고뉴클레오티드는 지질, 리포솜 또는 지질 나노입자 전달 비히클에 제형화되지 않는, 약학적 조성물.

청구항 27

PLP1 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)인, 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료하는 단계는 대상체에서 성상아교세포증 또는 탈수초화를 감소시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

PLP1 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 경직성 하반신마비증 2형(SPG2)의 치료를 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 사용.

청구항 32

PLP1 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용되거나 사용에 적합한, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 경직성 하반신마비 2형(SPG2)의 치료를 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항의 약학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 선택적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체에게 투여하기 위한 지침을 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.

청구항 34

*PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료를 받았거나 받고 있는 환자에서 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법으로서,

상기 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고,

여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 35

PLP1 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 환자에서 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법으로서,

(i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 상기 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고,

여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 36

성상아교세포증을 가진 환자에서 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법으로서,

(i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 환자에게 투여하는 단계; 및

(ii) 상기 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고,

여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GFAP 발현 수준은 GFAP 발현의 미리 결정된 건강한 범위와 비교되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 미리 결정된 건강한 범위는 임의의 보고된 뇌 상해 또는 손상이 없는 환자의 집단에서의 GFAP 발현 수준에 기초하는, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GFAP 발현 수준은 GFAP 발현의 미리 결정된 질환 범위와 비교되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 미리 결정된 질환 범위는 성상아교세포증이 있고 치료를 받지 않은 것으로 보고된 환자 집단에서의 GFAP 발현 수준에 기초하는, 방법.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 받거나 투여하기 전에 성상아교세포증으로 진단된, 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료는 GFAP 발현 수준을 미리 정해진 질환 범위로부터 미리 정해진 건강한 범위로 감소시키는, 방법.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 환자가 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료를 받거나 투여하기 전에 GFAP 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 수준은 미리 결정된 질환 범위 내에 있는, 방법.

청구항 44

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장 또는 뇌척수액(CSF)으로부터 선택되는, 방법.

청구항 45

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제는,

(i) 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥; 및/또는

(ii) 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥; 또는

(c) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥:

- (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- (i) 각각, 서열번호 92 및 93;

- (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- (r) 각각, 서열번호 110 및 111; 또는
- (iv) 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥; 및/또는
- (v) 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 192 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥; 또는
- (vi) 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는, 방법:
 - (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
 - (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
 - (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
 - (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
 - (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
 - (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
 - (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
 - (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
 - (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
 - (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
 - (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
 - (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
 - (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
 - (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
 - (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
 - (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
 - (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
 - (r) 각각, 서열번호 146 및 147;
 - (s) 각각, 서열번호 191 및 192; 및
 - (t) 각각, 서열번호 191 및 207.

발명의 설명

기술 분야

상호 관련 출원

[0001]

[0002]

본 출원은 2020년 8월 4일에 출원된 미국 가출원 제63,061,040호 및 2021년 2월 19일에 출원된 미국 가출원 제 63/151,445호의 우선권 및 이익을 주장한다. 이들의 내용 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003]

미엘린 프로테오지질 단백질(PLP)은 중추신경계(CNS) 유래 미엘린에서 발견되는 가장 풍부한 단백질이다. 테트라스판(tetraspan) 단백질은 미엘린의 구조 및 기능에 주요한 역할을 하며, 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)와 축삭(axon) 간의 연통에 중요하다(Gruenfelder 등의 J Anat, 219: 33-43 (2011)). 단백질은 신경보호 역할을 한다; 이는 미엘린 구획 내로 단백질을 적절히 격리시키는 데 필요하며, 이는 축삭-교세포 대사 및 축삭의 장기간 지지에 중요하다고 주장한다(Werner 등의 J Neurosci, 27: 7717-30 (2007)).

[0004]

PLP1 유전자의 발현은 시공간 방식으로 조절된다(Wight and Dobretsova, Cell Mol Life Sci, 61: 810-21 (2004)). 발생의 활발한 수초화 기간과 동시에 희소돌기아교세포에서 높은 수준이 생산된다. 이의 발현은 *PLP1*의 발현과 관련된 X-연관 유전 질환에 의해 입증되는 바와 같이 엄격하게 조절되어야 한다.

[0005]

인간에서, *PLP1* 유전자를 포함하는 염색체 영역의 분절 결실(Raskind 등, Am J Hum Genet, 49: 1355-60 (1991); Inoue 등, Am J Hum Genet, 71: 838-853 (2002)) 및 중복(Sistermans 등 Neurology, 50: 1749-54 (1998); Inoue 등, Ann Neurol, 45: 624-32 (1999); Mimault 등, Am J Hum Genet, 65: 360-69 (1999); Hodes 등, Am J Hum Genet, 67: 14-22 (2000)) 또는 더 높은 사본 수(Wolf 등, Brain 128: 743-51 (2005))는 이상수 초 장애 펠리제우스-메르츠바하병(Pelizaeus -Merzbacher Disease, PMD) 또는 관련 대립형질 장애인, 강직성 하반신마비 2형(spastic paraplegia type 2, SPG2)으로 이어질 수 있다.

[0006]

이러한 질환을 예방하기 위해 *PLP1* 유전자를 표적화하기 위한 전략이 필요하다.

발명의 내용

[0007]

본 개시는 적어도 부분적으로, 본원에서 설명되는 바와 같은 합성 RNAi 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 작은 간섭 RNA(siRNA)가, 희소돌기아교세포(oligodendrocyte), 미세아교세포(microglia) 및 성상아교세포(astrocyte)를 포함하는, 뉴런 및 아교세포(glial cell)에서 발현된 mRNA와 같은, 뇌 조직 내 신경 질환 또는 장애와 연관된 단백질을 암호화하는 mRNA를 침묵시키는 데 유용하다는 발견에 기초한다. 놀랍게도, 이러한 RNAi 올리고뉴클레오티드는 세포- 또는 조직-특이적 표적화 리간드 또는 전달 비히클, 예컨대 바이러스 벡터, 리포솜 또는 지질 나노입자의 부재 시에 희소돌기아교세포와 같은 아교세포에서 발현된 mRNA를 효과적으로 침묵시킨다는 것이 발견되었다. 또한, 이러한 RNAi 올리고뉴클레오티드는, 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 체형화될 때, 예컨대 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 투여에 의해, 대상체의 뇌 척수액(CSF)에 대한 직접 투여를 위한 조성물을 제공한다는 것이 발견되었다. 예기치 않게, 이러한 RNAi 올리고뉴클레오티드는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 비인간 영장류의 CFS 내로 단일 또는 반복 투여한 후 최대 84일까지 다양한 뇌 영역에서 표적 mRNA(PLP1)의 지속적인 발현 녹다운을 입증하였다.

[0008]

본 개시는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드(예: RNAi 올리고뉴클레오티드)가 중추 신경계(CNS)에서 PLP1 발현을 감소시킨다는 발견에 부분적으로 기초한다. 따라서, *PLP1* mRNA 내의 표적 서열을 식별하고, 이들 표적 서열에 결합하여 *PLP1* mRNA 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드를 생성하였다. 본원에서 입증된 바와 같이, RNAi 올리고뉴클레오티드는 CNS의 상이한 영역에서 쫓과 *Plp1* 발현 및/또는 원숭이 및 인간 *PLP1* 발현을 억제하였다. 이론에 구속됨이 없이, 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태(예: 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 및/또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2))를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 이상 *PLP1* 발현(예: *PLP1* 유전자 중복 또는 유해한 *PLP1* 돌연변이 대립유전자의 발현으로 인한 *PLP1* 과발현)과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* 유전자의 돌연변이와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다.

[0009]

PLP1 중복은 PMD와 연관된 흔한 돌연변이이므로, 쫓과 *Plp1* 유전자의 복제를 갖는 마우스 모델을 사용하여 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 효능을 입증하였다. 쫓과 *Plp1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 *Plp1* mRNA 및 단백질 모두의 수준을 감소시킬 뿐만 아니라, 중복 모델에서 유도된 성상아교세포증 및 탈수

초화를 역전시켰다. 특히, PLP1은 정상적인 뇌 기능에 필요하므로, RNAi 올리고뉴클레오티드는 *Plp1* 발현을 완전히 제거하지는 않았지만, 야생형 마우스에서 발현된 것과 유사한 *Plp1* 수준을 감소시키는 것으로 나타났다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 이들 결과는 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드가 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용할 뿐만 아니라, 유익한 뇌 기능을 지원하고 원치 않는 부작용을 피하기에 충분한 수준의 *PLP1* 발현을 유지하는 데 유용하다는 것을 나타낸다.

- [0010] 또한, *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 성상아교세포종의 마커인 신경아교 원섬유성 산성 단백질 (GFAP)의 발현을 감소시키는 것으로 입증되었다. 성상아교세포종은 성상아교세포가 CNS의 손상 및 질병에 반응할 때 발생한다. 본원에서 설명되는 바와 같이, GFAP 발현의 증가는 *Plp1*의 중복을 갖는 마우스 모델에서 발생하는데, 이는 CNS의 손상을 나타낸다. 본원에서 입증된 바와 같이, *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드는 이 마우스 모델에서 *PLP1* 발현을 감소시킬 뿐만 아니라 *GFAP*도 감소시켰다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 본 개시의 RNAi 올리고뉴클레오티드로 치료를 받았거나 받고 있는 대상체에서 GFAP의 발현 수준을 모니터링하는 것은, 치료 결과를 모니터링하고, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 병태 또는 장애의 진행을 모니터링하는 것 및/또는 본 개시의 RNAi 올리고뉴클레오티드로 치료하는 것에 대한 반응성을 결정하는 데 유용하다.
- [0011] 따라서, 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0012] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 안티센스 가닥은 서열번호 212-231 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0013] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥은 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0014] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0015] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오티드 길이이고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이의 이중체 영역을 형성한다.
- [0016] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0017] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성한다.
- [0018] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0019] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 50 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0021] 추가 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오

티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0022] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0023] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0024] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이의 이중체 영역을 형성하고, 여기서 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0026] *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 다음을 포함한다:

[0027] (i) 19-30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥, 여기서 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 상보성 영역은 서열번호 235-254로부터 선택되고,

[0028] (ii) 안티센스 가닥에 대한 상보성 영역을 포함하는 19-50개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥, 여기서 안티센스 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1-4 뉴클레오티드의 오버행에 갖는 비대칭 이중체 영역을 형성하는 별도의 가닥이다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 212-231로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0029] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 표적 서열은 서열번호 212-231 중 어느 하나를 포함한다.

[0030] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 상보성 영역은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대해 3개 이하의 뉴클레오티드 길이만큼 상이하다. 다른 측면에서, 상보성 영역은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대해 완전히 상보적이다.

[0031] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, L은 트리루프(triloop) 또는 테트라루프(tetraloop)이다. 일부 측면에서, L은 테트라루프이다. 일부 측면에서, 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'을 포함한다. 일부 측면에서, L의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 2'-O-메틸 변형을 포함한다. 일부 측면에서, L의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함한다.

[0032] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, S1 및 S2는 1-10개의 뉴클레오티드 길이이고 동일한 길이를 갖는다. 일부 측면에서, S1 및 S2는 1 뉴클레오티드, 2 뉴클레오티드, 3 뉴클레오티드, 4 뉴클레오티드, 5 뉴클레오티드, 6 뉴클레오티드, 7 뉴클레오티드, 8 뉴클레오티드, 9 뉴클레오티드, 또는 10 뉴클레오티드 길이

이다. 일부 측면에서, S1 및 S2는 6개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 측면에서, 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (서열번호 190)을 포함한다.

- [0033] 전술한 또는 관련된 측면들 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 하나 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 3' 돌출 서열은 2개의 뉴클레오타이드 길이이고, 선택적으로 3' 오버행 서열은 GG이다.
- [0034] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 측면에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함한다. 일부 측면에서, 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형이다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 선택적으로 변형은 2'-플루오로 및 2'-O-메틸로부터 선택된 2'-변형이다.
- [0035] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%는 2'-플루오로 변형을 포함한다. 일부 측면에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%는 2'-플루오로 변형을 포함한다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드의 약 15-25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 또는 25%는 2'-플루오로 변형을 포함한다.
- [0036] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥은 5'에서 3'까지 1-36으로 넘버링된 위치를 갖는 36개의 뉴클레오타이드를 포함하되, 위치 8-11은 2'-플루오로 변형을 포함한다. 일부 측면에서, 안티센스 가닥은 5'에서 3'까지 1-22로 넘버링된 위치를 갖는 22개의 뉴클레오타이드를 포함하고, 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14는 2'-플루오로 변형을 포함한다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오타이드의 나머지 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 포함한다.
- [0037] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 일부 측면에서, 뉴클레오타이드간 연결은 포스포포티오에이트 연결이다.
- [0038] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 측면에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐포스포네이트이고, 선택적으로 여기서 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체이다. 일부 측면에서, 포스페이트 유사체는 4'-옥시메틸포스포네이트이다.
- [0039] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 측면에서, 각각의 표적화 리간드는 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질을 포함한다. 일부 측면에서, 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다. 일부 측면에서, GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티, 또는 4가 GalNAc 모이어티이다. 일부 측면에서, 스템-루프의 L의 최대 4개의 뉴클레오타이드가 각각 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다.
- [0040] 일부 측면에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적화 리간드를 포함하지 않는다.
- [0041] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥은 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0042] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0043] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다:
- [0044] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- [0045] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0046] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- [0047] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0048] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;

- [0049] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0050] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0051] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0052] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0053] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0054] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0055] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0056] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0057] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0058] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0059] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0060] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0061] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.

[0062] 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 76에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 77에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 78에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 79에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 80에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 81에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 82에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 83에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 84에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 85에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 86에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 87에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 88에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 89에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 90에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 91에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 92에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 93에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 94에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 95에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 96에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 97에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 98에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 99에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 100에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 101에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 102에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 103에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 104에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 105에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 106에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 107에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 108에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 109에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 110에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하되, 안티센스 가닥은 서열번호 111에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0063] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이다.

- [0064] 추가 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 여기서 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0065] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 여기서 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0066] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하나 이상의 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0067] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥은 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191 중 어느 하나를 포함한다.
- [0068] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 192 중 어느 하나를 포함한다. 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 안티센스 가닥은 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 207 중 어느 하나를 포함한다.
- [0069] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0070] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0071] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0072] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0073] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0074] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0075] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0076] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0077] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0078] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0079] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0080] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0081] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0082] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0083] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0084] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0085] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;

- [0086] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0087] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및
- [0088] (s) 각각, 서열번호 191 및 192.
- [0089] 진술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 균으로부터 선택된다:
- [0090] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0091] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0092] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0093] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0094] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0095] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0096] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0097] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0098] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0099] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0100] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0101] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0102] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0103] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0104] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0105] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0106] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0107] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및
- [0108] (s) 각각, 서열번호 191 및 207.
- [0109] 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 112를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 113를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 114를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 115를 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 116을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 117를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 118을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 119를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 120을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 121를 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 122를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 123를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 124를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 125를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 126을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 127를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 128을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 129를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 130을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 131를 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 132를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 133를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 134를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 135를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 136을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 137를 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 138을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 139를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 140을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 141를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 142를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 143를 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 144를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 145를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 146을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 147를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 191을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호

호 192를 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 191을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 207를 포함한다.

- [0110] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 중추 신경계에 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 대뇌 척수액에 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 주사에 의해 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 투여량이 투여된다. 다른 측면에서, 1회 투여량 초과 RNAi 올리고뉴클레오티드가 투여된다.
- [0111] 전술한 또는 관련된 임의의 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소된다.
- [0112] 일부 실시예에서, 본 개시는 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 전달제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0113] 일부 실시예에서, 본 개시는 대상체에게 올리고뉴클레오티드를 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 또 다른 측면에서, 본 개시는 세포, 세포 집단 또는 대상체에서 *PLP1* 발현을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:
- [0115] i. 세포 또는 세포 집단을 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물과 접촉시키는 단계; 또는
- [0116] ii. 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계. 일부 측면에서, *PLP1* 발현을 감소시키는 것은 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소된다. 일부 측면에서, 대상체는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강제성 하반신마비 2형(SPG2)이다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 약학적 조성물은 제2 조성물 또는 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0117] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.
- [0118] 또 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 표 5에 제시된 행으로부터 선택된 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0119] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함한다:
- [0120] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- [0121] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0122] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

- [0123] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0124] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0125] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0126] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0127] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0128] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0129] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0130] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0131] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0132] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0133] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0134] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0135] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0136] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0137] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0138] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0139] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0140] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0141] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0142] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0143] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0144] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0145] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0146] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0147] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0148] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0149] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0150] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0151] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0152] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0153] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0154] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0155] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0156] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및

- [0157] (s) 각각, 서열번호 191 및 192.
- [0158] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0159] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0160] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0161] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0162] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0163] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0164] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0165] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0166] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0167] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0168] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0169] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0170] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0171] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0172] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0173] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0174] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0175] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0176] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및
- [0177] (s) 각각, 서열번호 191 및 207.
- [0178] 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 112를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 113을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 114를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 115을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 116을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 117을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 118을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 119을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 120을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 121을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 122를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 123을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 124를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 125을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 126을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 127을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 128을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 129을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 130을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 131을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 132를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 133을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 134를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 135을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 136을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 137을 포함한다. 또 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 138을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 139을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 140을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 141을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 142를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 143을 포함한다. 일부 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 144를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 145을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 146을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 147을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 191을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 192을 포함한다. 다른 측면에서, 센스 가닥은 서열번호 191을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 207을 포함한다.

- [0179] 일부 측면에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)이다.
- [0180] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 중추 신경계에 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 대뇌 척수액에 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 주사에 의해 투여된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 투여량이 투여된다. 다른 측면에서, 1회 투여량 초과 RNAi 올리고뉴클레오티드가 투여된다.
- [0181] 전술한 또는 관련된 임의의 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소된다.
- [0182] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)의 치료를 위한, 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 사용을 제공한다.
- [0183] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)의 치료를 위한, 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 사용을 제공한다.
- [0184] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드, 선택적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체에게 투여하기 위한 지침을 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0185] 전술한 또는 관련된 측면 중 어느 하나에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)이다.
- [0186] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 조성물은 대상체의 뇌 척수액(CSF)에 투여되도록 제형화된다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다. 일부 측면에서, 조성물은 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 투여를 위해 제형화된다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오티드는 지질, 리포솜 또는 지질 나노입자 전달 비히클에서 제형화되지 않는다. 일부 측면에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 인산염 완충 식염수를 포함한다.
- [0187] 다른 측면에서, 본 개시는 대상체의 중추 신경계에서 *PLP1*의 발현을 감소시키는 방법을 제공하며, RNAi 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, RNAi 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 조성물은 뇌 척수액(CSF)에 투여되도록 제형화되고, 이에 의해 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 감소시킨다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다. 일부 측면에서, RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 투여량 또는 1회 초과 투여량이 투여된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 측면에서, 뇌의 적어도 하나의 영역은: 전두엽 피질, 두정 피질, 측두 피질, 후두 피질 및 소뇌로부터 선택된다. 일부 측면에서, *PLP1* 발현은 경추 척수, 흉수 척수, 요추 척수 및/또는 요추 후근 신경절에서 감소된다. 일부 측면에서, 조성물 및/또는 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 올리고뉴클레오티드는 지질, 리포솜 또는 지질 나노입자 전달 비히클에서 제형화되지 않는다. 일부 측면에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 인산염 완충 식염수를 포함한다.
- [0188] 일부 측면에서, 본 개시는 대상체의 중추신경계에서 *GFAP* 발현을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 대상체에서 *GFAP* mRNA 발현, *GFAP* 단백질 발현, 또는 둘 모두가 감소된다. 일부 측면에서, 대상체는 정상아교세포증을 가지며, *GFAP*

발현의 감소는 대상체에서 성상아교세포증을 감소시킨다. 다른 측면에서, 본 개시는 대상체에서 성상아교세포증을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 본 개시는 대상체에서 탈수초화를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 개시는 대상체에서 탈수초화를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0189] 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1*을 표적으로 하는 RNA 올리고뉴클레오티드 치료를 받았거나 받고 있는 환자에서의 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하되, GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타낸다.
- [0190] 다른 측면에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은:
- [0191] (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 환자에게 투여하는 단계; 및
- [0192] (ii) 상기 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고,
- [0193] 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타낸다.
- [0194] 추가 측면에서, 본 개시는 성상아교세포증을 가진 환자에서 치료에 대한 반응성을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은:
- [0195] (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 환자에게 투여하는 단계; 및
- [0196] (ii) 상기 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고,
- [0197] 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 환자의 치료에 대한 반응성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0198] **도 1a-1b**는 첫과 *PLP1* mRNA 발현을 억제하도록 설계된 올리고뉴클레오티드의 효능을 도시하는 그래프를 제공한다. CNS 조직에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 PBS로 처리한 마우스에서 *PLP1* mRNA의 %에 비해 PBS에 제형화된 250 μg의 PLP1 올리고뉴클레오티드를 경막내 주사 후 7일차에 C57BL/6 마우스에서 측정하였다. **도 1a**는 요추 척수 내 *PLP1* mRNA의 %를 도시한다. **도 1b**는 전두엽 피질 내 *PLP1* mRNA의 %를 도시한다.

도 2a-2d는 도 1a-1b에 나타난 억제 효능에 기초하여 선택된 3개의 올리고뉴클레오티드의 투여량 반응을 나타내는 그래프를 제공한다. CNS 조직에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 PBS로 처리한 마우스에서 PLP1 mRNA의 %에 비해 PBS에 제형화된 100 μg 또는 250 μg의 표시된 PLP1 올리고뉴클레오티드(PLP1-2339, PLP1-2398, 및 PLP1-2340; **예 2**에 기술된 변형 패턴으로, 완전한 포스포티올화 루프를 가짐)를 경막내 주사 후 7일차에 C57BL/6 마우스에서 측정하였다. mRNA %를 요추 척수(**도 2a**), 뇌간(**도 2b**), 해마(**도 2c**), 및 전두엽 피질(**도 2d**)에서 결정하였다.

도 3은 N-아세틸갈락토사민(GalNAc)-접합 이중 가닥 RNAi (dsRNAi) 올리고뉴클레오티드의 일반 구조 및 화학적 변형 패턴을 도시하는 개략도를 제공한다. 2'-OMe = 2'-O-메틸; 2'-F = 2'-플루오로.

도 4a-4d는 도 1a-1b에 나타난 억제 효능에 기초하여 선택된 3개의 올리고뉴클레오티드의 투여량 반응을 나타내는 그래프를 제공한다. CNS 조직에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 PBS로 처리한 마우스에서 PLP1 mRNA의 %에 비해 PBS에 제형화된 30 μg, 100 μg 또는 300 μg의 표시된 PLP1 올리고뉴클레오티드(PLP1-2339, PLP1-2398, 및 PLP1-2340; **도 3**에 도시된 변형 패턴으로, GalNAc-접합 루프를 가짐)를 경막내 주사 후 7일차에 C57BL/6 마우스에서 측정하였다. mRNA %를 전두엽 피질(**도 4a**), 소뇌(**도 4b**), 뇌간(**도 4c**), 및 요추 척수(**도 4d**)에서 결정하였다.

도 5는 CD-1 마우스에서 유체역학적 주사(HDI) 모델을 사용하여 인간 및/또는 비인간 영장류 *PLP1* mRNA 발현을 억제하도록 설계된 올리고뉴클레오티드의 효능을 도시한 그래프를 제공한다. N-아세틸갈락토사민(GalNAc)에 접합되고, 엑손 3-8을 표적화하도록 설계되고, PBS에 제형화된 3mg/kg의 PLP1 올리고뉴클레오티드를 피하 투여한 후 3일차에, 인간 *PLP1* mRNA를 암호화하는 플라스미드를 HDI를 통해 마우스에 주입하고, PBS로 처리한 마우스에 비해 마우스의 간 샘플에서 1일 후에 인간 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 측정하였다.

도 6은 도 3에 도시된 억제 효능에 기초하여 선택된 6개의 올리고뉴클레오티드(엑손 3-5 표적화)의 투여량 반응

을 도시하는 그래프를 제공한다. 0.3mg/kg 또는 1mg/kg의 투여량이 마우스에 투여된 것을 제외하고는, 도 5에 기술된 동일한 HDI 모델을 사용하였다. 인간 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 PBS로 처리한 마우스에 비해 마우스의 간 샘플에서 측정하였다.

도 7은 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는, 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형을 갖는 올리고뉴클레오티드의 구조 및 변형 패턴을 도시하는 개략도를 제공한다. 2'-OMe = 2'-O-메틸; 2'-F = 2'-플루오로.

도 8a-8c는, (도 3에 도시된 바와 같은) GalNAc 테트라루프 또는 (도 7에 도시된 바와 같은) 2'-O-메틸 테트라루프로 변형된 표시된 *PLP1* 올리고뉴클레오티드의 단일 경막내 300 µg 볼루스 투여 후 마우스 요추 척수에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다. *PLP1*-2340의 경우 7일차(8a), *PLP1*-2398의 경우 28일차(8b), *PLP1*-2339의 경우 56일차(8c)에 조직을 채취하고, *PLP1* mRNA를 측정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 9a는 도 7에 도시된 변형 패턴을 갖는 *PLP1*-436의 단일 투여량(0일차에 45mg) 또는 다회 투여량(0일차 및 7일차에 45mg) 후 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 도시하는 그래프를 제공한다. 연구 전체에 걸쳐 동물들을 모니터링하고, *PLP1* mRNA 측정을 위해 28일차 및 84일차에 조직을 채취하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 9b는 도 7에 도시된 변형 패턴을 갖는 *PLP1*-436의 단일 투여량(0일차에 45mg) 또는 다회 투여량 후 비인간 영장류(도 9a에 기술된 바와 같이 처리됨)에서 *PLP1* mRNA를 측정하는 전뇌 인시츄 혼성화의 이미지를 제공한다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 10은 *PLP1*-2340의 투여량 반응을 도시하는 그래프를 제공한다(도 7에 도시된 변형 패턴). CNS 조직에 남아 있는 쥐와 *PLP1* mRNA의 백분율(%)을 aCSF에 제형화된 10 µg, 30 µg, 100 µg, 또는 300 µg의 올리고뉴클레오티드로 뇌실내(i.c.v.) 주사한 후 7일차에 C57BL/6 마우스에서 측정하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 전두엽 피질, 해마, 뇌간 및 요추 척수에서 결정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 11a-11b는 *PLP1*-2340의 투여량 반응을 도시하는 그래프를 제공한다(도 7에 도시된 변형 패턴). CNS 조직에 남아 있는 *Plp1* mRNA의 백분율(%)을 PBS에 제형화된 30 µg, 100 µg, 300 µg, 또는 500 µg의 올리고뉴클레오티드를 i.c.v. 주사한 후 7일차에 C57BL/6 및 *Plp1*-dup 마우스에서 측정하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 전두엽 피질, 체성감각 피질, 해마(도 11a), 소뇌, 뇌간, 및 요추 척수(도 11b)에서 결정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 12a-12e는 500 µg의 *PLP1*-2340의 (도 7에 도시된 변형 패턴 보유) i.c.v. 단일 주사 후 C57BL/6 및 *Plp1*-dup 마우스에 남아 있는 *Plp1* mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다. *Plp1* mRNA 측정을 위해 7, 14, 28, 56 및 84일차에 조직을 채취하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 전두엽 피질(12a), 해마(12b), 소뇌(12c), 뇌간(12d), 및 요추 척수(12e)에서 결정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 13은 *Plp1*-dup 마우스에서 *PLP1*-2340 또는 aCSF 500 µg i.c.v. 투여한 후 56일차에 뇌량에서 *PLP1* 단백질 발현의 면역형광 이미지를 제공한다. aCSF로 처리한 C57BL/6 마우스를 대조군으로서 사용하였다.

도 14a-14e는 *PLP1*-2340의 (도 7에 도시된 변형 패턴 보유) 단일 500 µg i.c.v. 주사 후 C57BL/6 및 *Plp1*-dup 마우스에 남아 있는 *Gfap* mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다. *Gfap* mRNA 측정을 위해 7, 14, 28, 56 및 84일차에 조직을 채취하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 전두엽 피질(14a), 해마(14b), 소뇌(14c), 뇌간(14e), 및 요추 척수(14e)에서 결정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 15는 *Plp1*-dup 마우스에서 *PLP1*-2340 또는 aCSF 500 µg i.c.v. 투여한 후 56일차에 전뇌에서 GFAP 단백질 발현의 면역형광 이미지를 제공한다. aCSF로 처리한 C57BL/6 마우스를 대조군으로서 사용하였다. *C57BL/6(aCSF)의 검은색 원은 DAPI 염색의 인공물이다.

도 16a-16c는 신생아(P4) 마우스에서 *PLP1*-2340(도 7에 도시된 변형 패턴을 가짐)의 투여량 반응을 나타내는 그래프를 제공한다. CNS 조직에 남아 있는 쥐와 *Plp1*(도 16a), *Mbp*(도 16b), 및 *Gfap*(도 16c) mRNA의 백분율(%)을 PBS에 제형화된 10 µg, 30 µg, 100 µg, 또는 250 µg의 올리고뉴클레오티드를 i.c.v. 주사한 후 7일차에 C57BL/6 마우스에서 측정하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 좌측 반구, 우측 반구 및 척수에서 결정하였다. 올리고

고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

도 17a-17e는 PLP1-2340(도 7에 도시된 변형 패턴 포함)의 250 µg의 i.c.v. 단일 주사한 후 C57BL/6 및 *Plp1*-dup 마우스에 남아 있는 *Plp1* mRNA의 백분율(%)을 나타내는 그래프를 제공한다. P4 령에 마우스를 주사하고, *Plp1* mRNA 측정을 위해 P28에서 조직을 채취하였다. 남은 mRNA의 백분율(%)을 전두엽 피질(17a), 해마(17b), 소뇌(17c), 뇌간(17e), 및 요추 척수(17e)에서 결정하였다. 올리고뉴클레오티드가 없는, 인공 뇌 척수액(aCSF)을 대조군으로서 사용하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0199] 일부 측면에 따르면, 본 개시는 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 감소시키는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 CNS에서의 PLP 발현과 연관된 질환을 치료하도록 설계된다. 일부 측면에서, 본 개시는 세포(예를 들어, CNS의 세포)에서 *PLP1* 유전자 발현을 감소시킴으로써 PLP 발현과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0200] **PLP1 발현의 올리고뉴클레오티드 억제제**
- [0201] 본 개시는, 특히, *PLP1* 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드(예: RNAi 올리고뉴클레오티드)를 제공한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 억제하는 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* mRNA에 표적화된다.
- [0202] **PLP1 표적 서열**
- [0203] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* mRNA를 포함하는 표적 서열에 표적화된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 부분, 단편 또는 가닥(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)은 *PLP1* mRNA를 포함하는 표적 서열에 결합하거나 어닐링됨으로써, *PLP1* 발현을 억제한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 생체 내에서 *PLP1* 발현을 억제할 목적으로 *PLP1* 표적 서열에 표적화된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열에 표적화된 올리고뉴클레오티드에 의한 *PLP1* 발현의 억제의 양 또는 정도는 올리고뉴클레오티드의 효능과 상관된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열에 표적화된 올리고뉴클레오티드에 의한 *PLP1* 발현의 억제의 양 또는 정도는, 올리고뉴클레오티드로 치료한 PLP1의 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체 또는 환자에서의 치료적 이익의 양 또는 정도와 상관된다.
- [0204] 다수의 상이한 종(예를 들어, 인간, 시노몰구스 원숭이, 마우스, 및 랫트, 예를 들어, 예 1 참조)을 포함하여, *PLP1*를 암호화하는 mRNA의 뉴클레오티드 서열을 조사함으로써, 그리고 시험관 내 및 생체 내 시험(예를 들어, 예 2-5 참조)의 결과로서, *PLP1* mRNA의 특정 뉴클레오티드 서열은 올리고뉴클레오티드-기반 억제에 대해 다른 것들보다 더 순응적이며 이에 따라 본원의 올리고뉴클레오티드에 대한 표적 서열로서 유용하다는 것이 발견되었다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드)의 센스 가닥은 *PLP1* 표적 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 센스 가닥의 부분 또는 영역은 *PLP1* 표적 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 212-231 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이로 이루어진다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 171에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 212에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 219에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 224에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 215에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 213에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 표적 서열은 서열번호 220에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0205] **PLP1-표적화 서열**
- [0206] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 세포에서 mRNA를 표적화하고 이의 발현을 억제하기 위한 목적으로 *PLP1* mRNA에 대한 상보성 영역을 (예를 들어, *PLP1* mRNA의 표적 서열 내에서) 갖는다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 상보적(Watson-Crick) 염기 쌍형성에 의해 *PLP1* 표적 서열에 결합하거나 어닐링하는 상보성 영역을 갖는 *PLP1* 표적화 서열(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)을 포함한다. 표적화 서열 또는 상보성 영역은 일반적으로 올리고뉴클레오티드(또는 이의 가닥)가 *PLP1* mRNA에 그 발현을 억제하기 위한 목적으로 결합하거나 어닐링하게 할 수 있도록 적절한 길이 및 염기 함량을 갖는다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도

약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 적어도 약 20, 적어도 약 21, 적어도 약 22, 적어도 약 23, 적어도 약 24, 적어도 약 25, 적어도 약 26, 적어도 약 27, 적어도 약 28, 적어도 약 29, 또는 적어도 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 또는 적어도 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 약 12 내지 약 30(예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 22, 15 내지 25, 17 내지 21, 18 내지 27, 19 내지 27, 또는 15 내지 30)개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 약 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 적어도 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 21개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 23개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 24개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 19개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0207] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* 표적 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역(예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥)을 포함한다. 일부 실시예에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 *PLP1* 표적 서열에 부분적으로 상보적이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나의 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나의 서열에 부분적으로 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212에 제시된 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212, 219, 224, 215, 213 또는 220에 제시된 서열에 완전히 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 서열에 부분적으로 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212의 서열에 부분적으로 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212, 219, 224, 215, 213 또는 220의 서열에 부분적으로 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다.

[0208] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* mRNA를 포함하는 뉴클레오티드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드들의 연속 서열은 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 28, 12 내지 26, 12 내지 24, 12 내지 20, 12 내지 18, 12 내지 16, 14 내지 22, 16 내지 20, 18 내지 20 또는 18 내지 19개의 뉴클레오티드 길이)이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* mRNA를 포함하는 뉴클레오티드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드들의 연속 서열은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* mRNA를 포함하는 뉴클레오티드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드들의 연속 서열은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나의 뉴클레오티드의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 선택적으로 뉴클레오티드들의 연속 서열은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 뉴클레오티드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 선택적으로 뉴클레오티드들의 연속 서열은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212의 뉴클레오티드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 선택적으로 뉴클레오티드들의 연속 서열은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 서열번호 212, 219, 224, 215, 213 또는 220의 뉴클레오티드들의 연속 서열

에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 선택적으로 뉴클레오타이드들의 연속 서열은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0209] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 표적화 서열 또는 상보성 영역은 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드에 상보적이고, 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 상보성 영역은 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드에 상보적이며, 안티센스 가닥의 전체 길이의 일부에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 1-20에 걸쳐 있는 뉴클레오타이드들의 연속된 스트레치에 부분적으로(예를 들어, 완전히) 상보적인 상보성 영역(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 상)을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 표적화 서열 또는 상보성 영역은 서열번호 212-231 중 어느 하나에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드들에 상보적이고 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 표적화 서열 또는 상보성 영역은 서열번호 212-231 중 어느 하나에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드들에 상보적이고 안티센스 가닥의 전체 길이의 일부분에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 212-231 중 어느 하나에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 1-19에 걸쳐 있는 뉴클레오타이드들의 연속된 스트레치에 적어도 부분적으로(예를 들어, 완전히) 상보적인 상보성 영역(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 상)을 포함한다.

[0210] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 하나 이상의 염기쌍(bp) 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 적절한 혼성화 조건 하에서 *PLPI* mRNA에 결합하거나 어닐링하는 표적화 서열 또는 상보성 영역의 능력 및/또는 올리고뉴클레오타이드의 *PLPI* 발현을 억제하는 능력이 유지된다는 전제로, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 최대 약 1, 최대 약 2, 최대 약 3, 최대 약 4, 최대 약 5 등의 미스매치를 가질 수 있다. 대안적으로, 적절한 혼성화 조건 하에서 *PLPI* mRNA에 결합하거나 어닐링하는 표적화 서열 또는 상보성 영역의 능력 및/또는 올리고뉴클레오타이드의 *PLPI* 발현을 억제하는 능력이 유지된다는 전제로, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 또는 5개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 1개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 2개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 3개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 4개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 5개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 1개 초과(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 미스매치)의 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 적어도 2개(예를 들어, 모두)의 미스매치가 연속으로 위치되거나(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 미스매치가 열을 지어), 미스매치가 표적화 서열 또는 상보성 영역의 전체에 걸쳐 산재된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 1개 초과(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 미스매치)를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 적어도 2개(예를 들어, 모두)의 미스매치가 연속으로 위치되거나(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 미스매치가 열을 지어), 또는 적어도 1개 이상의 미스매치되지 않은 염기쌍이 미스매치, 또는 이들의 조합 사이에 위치한다.

[0211] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 뉴클레오타이드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 최대 약 1, 최대 약 2, 최대 약 3, 최대 약 4, 최대 약 5 등의 미스매치를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 212-231 중 어느 하나의 뉴클레오타이드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 또는 5개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 212의 뉴클레오타이드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 최대 약 1, 최대 약 2, 최대 약 3, 최대 약 4, 최대 약 5 등의 미스매치를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 212의 뉴클레오타이드들의 연속 서열에 상보적인 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 *PLPI* 표적 서열과 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 또는 5개 이하의 미스매치를 가질

수 있다.

[0212] **올리고뉴클레오타이드의 유형**

[0213] 다양한 올리고뉴클레오타이드 유형 및/또는 구조가 본원의 방법에서 *PLP1* mRNA를 표적화하는 데 유용하며, 예로는 RNAi 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, miRNA 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원 또는 다른 곳에 기술된 올리고뉴클레오타이드 유형 중 어느 하나는 *PLP1* 발현을 억제하기 위한 목적으로 본원에서 *PLP1* mRNA 표적화 서열을 통합하기 위한 프레임워크로서 사용하기 위해 고려된다.

[0214] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 다이스서 관여(예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드)의 상류 또는 하류에서 RNA 간섭(RNAi) 경로와 결합함으로써 *PLP1* 발현을 억제한다. 예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 5개의 뉴클레오타이드의 적어도 하나의 3' 오버행(예를 들어, 미국 특허 제8,372,968호 참조)을 갖는 약 19-25 뉴클레오타이드 크기를 갖는 각각의 가닥으로 개발되었다(예를 들어, 미국 특허 제8,883,996호 참조). 추가 연구로, 가닥 중 하나가 열역학적으로 안정화된 테트라루프 구조를 포함하는 구조를 포함하여, 적어도 하나의 가닥의 적어도 하나의 말단이 이중체 표적화 영역을 넘어 연장되는, 연장된 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드를 생산하였다(예를 들어, 미국 특허 제8,513,207호 및 제8,927,705호 뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 WO 2010/033225 참조). 이러한 구조는 단일-가닥 연장부(분자의 한쪽 또는 양쪽 위) 뿐만 아니라 이중-가닥 연장부를 포함할 수 있다.

[0215] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 다이스서 관여(예를 들어, 다이스서 절단)의 하류에서 RNAi 경로와 결합한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 3' 말단에서 오버행(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드 길이)을 갖는다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, siRNA)는 표적 mRNA(예를 들어, *PLP1* mRNA)에 안티센스인 21-뉴클레오타이드 가이드 가닥 및 상보적 패신저 가닥을 포함하며, 여기서 두 가닥 모두 3' 말단 중 하나 또는 둘 다에서 19-bp 이중체 및 2 뉴클레오타이드 오버행을 형성하도록 어닐링된다. 23 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 21 뉴클레오타이드의 패신저 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 더 긴 올리고뉴클레오타이드 설계가 또한 이용 가능하며, 이때 분자의 우측에 무딘 말단(패신저 가닥의 3' 말단/가이드 가닥의 5' 말단) 및 분자의 좌측에 2개의 뉴클레오타이드 3'-가이드 가닥 오버행(패신저 가닥의 5' 말단/가이드 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 분자에는, 21 bp 이중체 영역이 있다. 예를 들어, 미국 특허 제9,012,138호; 제9,012,621호 및 제9,193,753호 참조.

[0216] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 모두 약 17 내지 26(예를 들어, 17 내지 26, 20 내지 25 또는 21 내지 23)개의 뉴클레오타이드 길이 범위에 있는 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 모두 약 19-22개의 뉴클레오타이드 길이 범위에 있는 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이를 갖는다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 어느 하나, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 3'-오버행이 있도록, 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 모두 약 21-23개의 뉴클레오타이드 길이 범위에 있는 센스 및 안티센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드의 경우, 센스, 안티센스, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다의 3' 오버행은 1 또는 2개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 22 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 20 뉴클레오타이드의 패신저 가닥을 가지며, 이때 분자의 우측에 무딘 말단(패신저 가닥의 3' 말단/가이드 가닥의 5' 말단) 및 분자의 좌측에 2개의 뉴클레오타이드 3'-가이드 가닥 오버행(패신저 가닥의 5' 말단/가이드 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 분자에는 20 bp 이중체 영역이 있다.

[0217] 본원의 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 다른 올리고뉴클레오타이드 설계는 다음을 포함한다: 16-량체 siRNA(예를 들어, **Nucleic Acids in Chemistry and Biology**, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), shRNAs(예를 들어, 19 bp 또는 더 짧은 스템을 가짐; 예를 들어, Moore 등 (2010) *Methods Mol. Biol.* 629:141-58 참조), 무딘 siRNAs(예를 들어, 19 bps 길이 보유; 예를 들어, Kraynack & Baker (2006) *RNA* 12:163-76 참조), 비대칭 siRNAs(aiRNA; 예를 들어, Sun 등 (2008) *Nat. Biotechnol.* 26:1379-82 참조), 비대칭 더 짧은-이중체 siRNA(예를 들어, Chang 등 (2009) *Mol. Ther.* 17:725-732 참조), 포크(fork) siRNA(예를 들어, Hohjoh (2004) *FEBS Lett.* 557:193-98 참조), 단일-가닥 siRNA(Elsner (2012) *Nat. Biotechnol.* 30:1063), 덤벨-모양 원형 siRNA(예를 들어, Abe 등 (2007) *J. Am. Chem. Soc.* 129:15108-09 참조), 및 소형 내부 분절화된 간섭 RNA(siRNA; 예를 들어, Bramsen 등 (2007) *Nucleic Acids Res.* 35:5886-97 참조). *PLP1*의 발현을 감소시키거나 억제하기 위해 일부 실시예에서 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드 구조의 추가적인 비한정적인 예는 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 및 짧은 siRNA이다(예를 들어, Hamilton 등 (2002)

EMBO J. 21:4671-79 참조; 또한, 미국 특허 출원 공개 제2009/0099115호 참조).

[0218] 여전히, 일부 실시예에서, 본원에서 *PLP1* 발현을 감소시키거나 억제하기 위한 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥(ss)이다. 이러한 구조는 단일-가닥 RNAi 분자를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 최근의 노력은 단일-가닥 RNAi 분자의 활성을 입증하였다(예를 들어, Matsui (2016) *Mol. Ther.* 24:946-955 참조). 그러나, 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는, 5'에서 3' 방향으로 작성될 때, 특정 핵산의 표적화된 분질의 역상보체를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드이며(예를 들어, 갭머로서) 세포에서 표적 RNA의 RNaseH 매개 절단을 유도하거나(예를 들어, 혼합체로서) 세포에서 표적 RNA의 표적 세포의 번역을 억제하도록 적절하게 변형된다. 본원에서 사용하기 위한 ASO는, 예를 들어, 미국 특허 제9,567,587호에 도시된 바와 같이(예를 들어, 핵염기(피리미딘, 퓨린)의 길이, 당 모이어티, 및 핵염기의 헤테로시클릭 부분의 변경을 포함함), 당 기술분야에 공지된 임의의 적절한 방식으로 변형될 수 있다. 또한, ASO는 특이적 표적 유전자의 발현을 감소시키기 위해 수십 년 동안 사용되어 왔다(예를 들어, Bennett 등 (2017) *Annu. Rev. Pharmacol.* 57:81-105 참조).

[0219] **이중-가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드**

[0220] 일부 측면에서, 본 개시는 센스 가닥(본원에서 패신저 가닥으로도 지칭됨) 및 안티센스 가닥(본원에서 가이드 가닥으로도 지칭됨)을 포함하는 *PLP1* mRNA를 표적화하고(예를 들어, RNAi 경로를 통해) *PLP1* 발현을 억제하기 위한 이중 가닥(ds) RNAi 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 별도의 가닥이고 공유 결합되지 않는다. 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 공유 결합되어 있다. 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 센스 가닥 및 안티센스 가닥, 또는 이의 일부는 상보적 방식으로(예를 들어, Watson-Crick 염기 쌍형성에 의해) 서로 결합한다.

[0221] 일부 실시예에서, 센스 가닥은 제1 영역(R1) 및 제2 영역(R2)을 가지며, 여기서 R2는 제1 하위 영역(S1), 테트라루프 또는 트리루프(L), 및 제2 하위 영역(S2)을 포함하고, 여기서 L은 S1과 S2 사이에 위치하고, S1과 S2는 제2 이중체(D2)를 형성한다. D2는 다양한 길이를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, D2는 길이가 약 1-6 bp이다. 일부 실시예에서, D2는 길이가 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5 또는 4-5 bp이다. 일부 실시예에서, D2는 길이가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 bp이다. 일부 실시예에서, D2는 길이가 6 bp이다.

[0222] 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 R1은 제1 이중체(D1)를 형성한다. 일부 실시예에서, D1은 적어도 약 15(예를 들어, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 또는 적어도 21)개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, D1은 약 12 내지 30개의 뉴클레오티드 길이 범위이다(예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 27, 15 내지 22, 18 내지 22, 18 내지 25, 18 내지 27, 18 내지 30 또는 21 내지 30개의 뉴클레오티드 길이). 일부 실시예에서, D1은 적어도 12개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 또는 적어도 30개의 뉴클레오티드 길이)이다. 일부 실시예에서, D1은 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, D1은 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, D1은 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있지 않다. 일부 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 모두의 전체 길이에 걸쳐 있다. 소정의 실시예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 D1은 센스 가닥 및 안티센스 가닥 모두의 전체 길이에 걸쳐 있다.

[0223] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나의 서열을 갖는 센스 가닥, 및 표 5에 배열된, 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나의 상보적 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 서열번호 76의 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 77의 서열을 포함한다.

[0224] 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 다음으로부터 선택되는 서열을 포함하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다:

[0225] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;

[0226] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;

[0227] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

- [0228] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0229] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0230] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0231] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0232] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0233] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0234] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0235] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0236] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0237] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0238] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0239] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0240] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0241] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0242] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0243] 일부 실시예에서, 서열 목록에 제시된 서열이 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드) 또는 다른 핵산의 구조를 기술하는 데 참조될 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 실시예에서, 실제 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산은 특정 서열과 비교할 때 하나 이상의 대안적인 뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 뉴클레오타이드의 RNA 상대 또는 RNA 뉴클레오타이드의 DNA 상대) 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 연결 및/또는 하나 이상의 다른 변형을 가질 수 있지만, 특정 서열과 본질적으로 동일하거나 유사한 상보적 특성을 유지한다.
- [0244] 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 25-뉴클레오타이드 센스 가닥 및 다이스 효소이 작용한 경우 성숙한 RISC에 혼입되는 안티센스 가닥을 생성하는 27-뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNA 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 27 뉴클레오타이드 보다 길다(예를 들어, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 뉴클레오타이드). 일부 실시예에서, dsRNA 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 25 뉴클레오타이드 보다 길다(예를 들어, 26, 27, 28, 29 또는 30 뉴클레오타이드).
- [0245] 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다른 5' 말단과 비교할 때 열역학적으로 덜 안정적인 하나의 5' 말단을 갖는다. 일부 실시예에서, 센스 가닥의 3' 말단에서 무딘 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단에서 3'-오버행은 포함하는 비대칭 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥 상의 3'-오버행은 약 1-8개의 뉴클레오타이드 길이이다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 뉴클레오타이드 길이). 일반적으로, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 (가이드) 가닥의 3' 말단에 2-뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 그러나, 다른 오버행이 가능하다. 일부 실시예에서, 오버행은 1 내지 6 뉴클레오타이드, 선택적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6 뉴클레오타이드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 3'-오버행이다. 그러나, 일부 실시예에서, 오버행은 1 내지 6 뉴클레오타이드, 선택적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6 뉴클레오타이드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 5'-오버행이다.
- [0246] 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA(예를 들어, *PLP1* mRNA)와 상보적이다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA와 상보적이지 않다. 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오타이드는 쌍을 이루지 않는다. 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥의 3' 말단에 있

는 2개의 말단 뉴클레오티드는 쌍을 이루지 않은 GG를 포함한다. 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오티드는 표적 mRNA에 상보적이지 않다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 각각의 3' 말단에 있는 2개의 말단 뉴클레오티드는 GG이다. 일반적으로, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 각각의 3' 말단에 있는 2개의 말단 GG 뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다 표적 mRNA와 상보적이지 않다.

[0247] 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5) 미스매치가 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 이상의 미스매치가 있는 경우, 이들은 연속으로(예를 들어, 2, 3 개 이상 열을 지어) 위치하거나, 상보성 영역 전체에 걸쳐 산재될 수 있다. 일부 실시예에서, 센스 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 미스매치를 함유한다. 일 실시예에서, 2개의 미스매치는 센스 가닥의 3' 말단에 통합된다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 센스 가닥의 3' 말단에서 분절의 염기 미스매치, 또는 불안정화는 dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 효능을 개선시키거나 증가시킨다.

[0248] 안티센스 가닥

[0249] 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥은 "가이드 가닥"으로서 지칭될 수 있다. 예를 들어, 안티센스 가닥이 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)와 맞물리고 Ago2와 같은 아르코노트 단백질에 결합하거나, 하나 이상의 유사한 인자와 맞물리거나 결합하고, 표적 유전자의 침묵을 유도하는 경우, 이는 가이드 가닥으로서 지칭된다. 일부 실시예에서, 가이드 가닥에 상보적인 센스 가닥은 "패신저 가닥"으로 지칭된다.

[0250] 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 최대 약 50개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 최대 50, 최대 40, 최대 35, 최대 30, 최대 27, 최대 25, 최대 21, 최대 19, 최대 17, 최대 15 또는 최대 12개의 뉴클레오티드 길이)의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 12개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 19, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 25, 적어도 27, 적어도 30, 적어도 35, 또는 적어도 38개의 뉴클레오티드 길이)의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 약 12 내지 약 40(예를 들어, 12 내지 40, 12 내지 36, 12 내지 32, 12 내지 28, 15 내지 40, 15 내지 36, 15 내지 32, 15 내지 30, 15 내지 28, 17 내지 22, 17 내지 25, 19 내지 27, 19 내지 30, 20 내지 40, 22 내지 40, 25 내지 40 또는 32 내지 40)개의 뉴클레오티드 길이 범위의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나의 안티센스 가닥은 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함한다.

[0251] 일부 실시예에서, *PLP1* mRNA를 표적화하고 *PLP1* 발현을 억제하기 위해 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나에 제시된 서열의 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 또는 적어도 23)개의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0252] 센스 가닥

[0253] 일부 실시예에서, *PLP1* mRNA를 표적화하고 *PLP1* 발현을 억제하기 위해 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나에 제시된 센스 가닥 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나에 제시된 서열의 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 또는 적어도 23)의 연속 뉴클레오티드를 포함하는 센스 가닥을 갖는다.

[0254] 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 최대 약 50개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 최대 50, 최대 40, 최대 36, 최대 30, 최대 27, 최대 25, 최대 21, 최대 19, 최대 17 또는 최대 12개의 뉴클레오티드 길이)의 센스 가닥(또는 패신저 가닥)을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 12개의 뉴클레오티드 길이(예를 들어, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 19, 적어도 21, 적어도 25, 적어도 27, 적어도 30, 적어도

36, 또는 적어도 38개의 뉴클레오타이드 길이)의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 약 12 내지 약 50(예를 들어, 12 내지 50, 12 내지 40, 12 내지 36, 12 내지 32, 12 내지 28, 15 내지 40, 15 내지 36, 15 내지 32, 15 내지 28, 17 내지 21, 17 내지 25, 19 내지 27, 19 내지 30, 20 내지 40, 22 내지 40, 25 내지 40 또는 32 내지 40)개의 뉴클레오타이드 길이 범위의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 포함한다.

[0255] 일부 실시예에서, 센스 가닥은 그의 3' 말단에서 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시예에서, 스템-루프는 가닥내 염기 쌍형성에 의해 형성된다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 그의 5' 말단에서 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시예에서, 스템은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 뉴클레오타이드 길이의 이중체이다. 일부 실시예에서, 스템-루프는 분해(예를 들어, 효소적 분해)에 대한 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드 보호를 제공하고, 표적 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 간)으로의 표적화 및/또는 전달을 촉진하거나 개선하거나, 둘 다를 제공한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 스템-루프의 루프는 표적 mRNA(예를 들어, *PLP1* mRNA)으로의 표적화, 표적 유전자 발현(예를 들어, *PLP1* 발현)의 억제, 및/또는 표적 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 간)으로의 전달, 또는 이들의 조합을 촉진, 개선 또는 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 스템-루프 자체 또는 스템-루프에 대한 변형(들)은 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 고유 유전자 발현 억제 활성에 유의하게 영향을 미치지 않지만, 안정성(예를 들어, 분해에 대한 보호를 제공함) 및/또는 표적 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간)으로의 올리고뉴클레오타이드의 전달을 촉진, 개선 또는 증가시킨다. 소정의 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 (예를 들어, 그의 3' 말단에서) 다음과 같이 제시된 스템-루프를 포함하는 센스 가닥을 포함한다: S1-L-S2, 여기에서 S1은 S2에 상보적이고, L은 최대 약 10개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이)의 S1과 S2 사이에서 단일-가닥 루프를 형성한다. 일부 실시예에서, 루프(L)는 3개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시예에서, 루프(L)는 4개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0256] 일부 실시예에서, 전술한 바와 같은 구조 S1-L-S2를 갖는 스템-루프의 루프(L)는 트리루프(triloop)이다. 일부 실시예에서, 트리루프는 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 전달 리간드, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0257] 일부 실시예에서, 전술한 바와 같은 구조 S1-L-S2를 갖는 스템-루프의 루프(L)는 테트라루프(예를 들어, tetraloop)이다. 일부 실시예에서, 테트라루프는 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 전달 리간드, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0258] 이중체 길이

[0259] 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 이중체는 적어도 12(예를 들어, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 또는 적어도 21)의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 이중체는 12-30개의 뉴클레오타이드 길이의 범위이다(예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 27, 12 내지 22, 15 내지 25, 18 내지 30, 18 내지 22, 18 내지 25, 18 내지 27, 18 내지 30, 19 내지 30 또는 21 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이). 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 이중체는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 이중체는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있지 않다. 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 이중체는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 이중체는 센스 가닥과 안티센스 가닥 모두의 전체 길이에 걸쳐 있다.

[0260] 올리고뉴클레오타이드 말단

[0261] 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 중 어느 하나, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 3'-오버행이 있도록, 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다른 5' 말단과 비교할 때 열역학적으로 덜 안정적인 하나의 5' 말단을 갖는다. 일부 실시예에서, 센스 가닥의 3' 말단에서 무딘 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단에서 오버행을 포함하

는 비대칭 dsRNAi 올리고뉴클레오티드가 제공된다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥 상의 3' 오버행은 약 1-8개의 뉴클레오티드 길이이다(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 뉴클레오티드 길이).

[0262] 일반적으로, RNAi에 대한 올리고뉴클레오티드는 안티센스 (가이드) 가닥의 3' 말단에 2 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 그러나, 다른 오버행이 가능하다. 일부 실시예에서, 오버행은 1개 내지 6개의 뉴클레오티드, 선택적으로 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개 내지 2개, 2개 내지 6개, 2개 내지 5개, 2개 내지 4개, 2개 내지 3개, 3개 내지 6개, 3개 내지 5개, 3개 내지 4개, 4개 내지 6개, 4개 내지 5개, 5개 내지 6개의 뉴클레오티드 또는 1개, 2개, 3개, 4개 5개 또는 6개의 뉴클레오티드의 길이를 포함하는 3' 오버행이다. 일부 실시예에서, 오버행은 1 내지 6개의 뉴클레오티드, 선택적으로 1개 내지 5개, 1개 내지 4개, 1개 내지 3개, 1개 내지 2개, 2개 내지 6개, 2개 내지 5개, 2개 내지 4개, 2개 내지 3개, 3개 내지 6개, 3개 내지 5개, 3개 내지 4개, 4개 내지 6개, 4개 내지 5개, 5개 내지 6개의 뉴클레오티드 또는 1개, 2개, 3개, 4개 5개 또는 6개의 뉴클레오티드의 길이를 포함하는 5' 오버행이다. 일부 실시예에서, 3' 오버행은 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 3' 오버행은 AA, GG, AG 및 GA로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 3' 오버행은 GG 또는 AA이다. 일부 실시예에서, 3' 오버행은 GG이다.

[0263] 일부 실시예에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단의 하나 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4) 말단 뉴클레오티드가 변형된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단의 1개 또는 2개의 말단 뉴클레오티드가 변형된다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에서의 마지막 뉴클레오티드는 변형되고, 예를 들어, 2' 변형, 예를 들어, 2'-O-메톡시에틸을 포함한다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 2' 말단에 있는 마지막 1개 또는 2개의 말단 뉴클레오티드는 표적과 상보적이다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 마지막 1개 또는 2개의 뉴클레오티드는 표적과 상보적이지 않다.

[0264] 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 3' 말단에 스템-루프 구조를 포함하고, 안티센스 가닥의 3' 말단에 2개의 말단 오버행 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 본원의 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 니크된 테트라루프 구조를 포함하고, 3' 말단 센스 가닥은 스템-테트라루프 구조를 포함하고, 안티센스 가닥의 3' 말단에 2개의 말단 오버행 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 2개의 말단 오버행 뉴클레오티드는 GG이다. 일반적으로, 안티센스 가닥의 2개의 말단 GG 뉴클레오티드 중 하나 또는 둘 다 표적과 상보적이지 않다.

[0265] 일부 실시예에서, 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 말단 및/또는 3' 말단은 반전된 cap 뉴클레오티드를 갖는다.

[0266] 일부 실시예에서, 하나 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6) 변형된 뉴클레오티드간 연결은 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단의 말단 뉴클레오티드 사이에 제공된다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 센스 및/또는 안티센스 가닥의 2' 말단 또는 5' 말단에서 오버행 뉴클레오티드 사이에 제공된다.

[0267] **올리고뉴클레오티드 변형**

[0268] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 변형을 포함한다. 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 특이성, 안정성, 전달, 생체이용률, 뉴클레아제 분해로부터의 내성, 면역원성, 염기쌍 특성, RNA 분포 및 세포 흡수, 및 치료적 연구 용도와 관련된 다른 특징부를 개선하거나 제어하기 위해 다양한 방식으로 변형될 수 있다.

[0269] 일부 실시예에서, 변형은 변형된 당이다. 일부 실시예에서, 변형은 5'-말단 포스페이트기다. 일부 실시예에서, 변형은 변형된 뉴클레오티드간 연결이다. 일부 실시예에서, 변형은 변형된 염기이다. 일부 실시예에서, 변형은 가역적 변형이다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 본원에서 설명되는 변형 중 임의의 하나 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형된 당, 5'-말단 포스페이트 기, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 적어도 하나의 변형된 염기, 및 적어도 하나의 가역적 변형을 포함한다.

[0270] 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)에 대한 변형 수 및 이들 뉴클레오티드 변형의 위치는 올리고뉴클레오티드의 특성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 지질 나노입자(LNP) 또는 유사한 담체 안에 이를 포함시키기 위해 이를 접합시킴으로써 생체 내에서 전달될 수 있다. 그러나, 올리고뉴클레오티드가 LNP 또는 유사한 담체에 의해 보호되지 않는 경우, 뉴클레오티드 중 적어도 일부가 변형되는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 전부 또는 실질적으로 전부가 변형된다. 일부 실시예에서, 뉴클레오티드의 절반 초과가 변형된다. 일부 실시예에서, 뉴클레오티드의 절반 미만이 변형된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드를 포함하는 모든 뉴클레오티드의 당 모이어티는 2'

위치에서 변형된다. 변형은 가역적이거나 비가역적일 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 원하는 특성(예를 들어, 효소 분해로부터의 보호, 생체 내 투여 후 원하는 세포를 표적으로 하는 능력, 및/또는 열역학적 안정성)을 유발하기에 충분한 수 및 유형의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는다.

- [0271] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 센스 가닥은 36개의 뉴클레오타이드 길이이고, 위치는 5'에서 3'로 1-36으로 넘버링된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이고, 위치는 5'에서 3'로 1-22로 넘버링된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 위치 번호는 이러한 넘버링 형식을 따른다.
- [0272] 당 변형
- [0273] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 변형된 당을 포함한다. 일부 실시예에서, 변형된 당(본원에서 당 유사체로도 지칭됨)은, 예를 들어, 당의 2', 3', 4' 및/또는 5' 탄소 위치에서 하나 이상의 변형이 발생하는 변형된 데옥시리보오스 또는 리보오스 모이어티를 포함한다. 일부 실시예에서, 변형된 당은 또한 잠금 핵산(locked nucleic acids)("LNA"; 예를 들어, Koshkin 등 (1998) Tetrahedron 54:3607-30 참조), 잠금 해제된 핵산(unlocked nucleic acids)("UNA"; 예를 들어, Snead 등 (2013) Mol. Ther-Nucl. Acids 2:e103 참조) 및 가교 핵산(bridged nucleic acids)("BNA"; 예를 들어, Imanishi & Obika (2002) Chem Commun. (Camb) 21:1653-59 참조)에 존재하는 것과 같은 비천연 대체 탄소 구조를 포함할 수도 있다.
- [0274] 일부 실시예에서, 당의 뉴클레오타이드 변형은 2'-변형을 포함한다. 일부 실시예에서, 2'-변형은 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-플루오로(2'-F), 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 또는 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)일 수 있다. 일부 실시예에서, 변형은 2'-F, 2'-OMe 또는 2'-MOE이다. 일부 실시예에서, 당의 변형은 당 고리의 변형을 포함하며, 이는 당 고리의 하나 이상의 탄소의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드의 당의 변형은 당의 2'-산소가 당의 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결되거나, 2'-산소가 에틸렌 또는 메틸렌 가교를 통해 1'-탄소 또는 4'-탄소에 연결되는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-탄소 내지 3'-탄소 결합이 결여된 비환식 당을 갖는다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 예를 들어, 당의 4' 위치에서 티올기를 갖는다.
- [0275] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 적어도 40개, 적어도 45개, 적어도 50개, 적어도 55개, 적어도 60개, 또는 그 이상)를 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개, 적어도 30개, 적어도 35개, 또는 그 이상)를 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥은 적어도 약 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 5개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개, 또는 그 이상)를 포함한다.
- [0276] 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드(즉, 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다)가 변형된다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형(예를 들어, 2'-F 또는 2'-OMe, 2'-MOE, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산)을 포함한다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형(예를 들어, 2'-F 또는 2'-OMe)을 포함한다.
- [0277] 일부 실시예에서, 본 개시는 상이한 변형 패턴을 갖는 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시예에서, 변형된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 예 및 서열 목록에 제시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는 센스 가닥 및 예 및 서열 목록에 제시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0278] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 및 2'-OMe로 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 및 2'-OMe로 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.
- [0279] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함하는 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 11%는 2-플루오로 변형을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 설

명되는 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함하는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 32%는 2'-플루오로 변형을 포함한다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함하는 뉴클레오타이드의 약 15-25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 또는 25%를 갖는다. 일부 실시예에서, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드 중의 약 19%의 뉴클레오타이드는 2'-플루오로 변형을 포함한다.

[0280] 일부 실시예에서, 이들 올리고뉴클레오타이드의 경우, 센스 가닥의 위치 8, 9, 10 또는 11 중 하나 이상은 2'-F로 변형된다. 일부 실시예에서, 이들 올리고뉴클레오타이드의 경우, 센스 가닥에서 위치 1-7 및 12-20에서의 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티는 2'-OMe로 변형된다. 일부 실시예에서, 이들 올리고뉴클레오타이드의 경우, 센스 가닥에서 위치 1-7 및 12-36에서의 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티는 2'-OMe로 변형된다.

[0281] 일부 실시예에서, 안티센스 가닥은 2'-F로 당 모이어티의 2'-위치에서 변형된 3개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 5 및 14에서의 당 모이어티 및 선택적으로 위치 1, 3, 7 및 10에서의 뉴클레오타이드 중 최대 3개가 2'-F로 변형된다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 5 및 14에서의 당 모이어티 및 선택적으로 위치 3, 4, 7 및 10에서의 뉴클레오타이드 중 최대 3개가 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 5 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 5 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 4, 5 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 3, 5, 7 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 3, 5, 10 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 10 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 또 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 5, 7, 10 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다. 다른 실시예에서, 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서의 각각의 위치에서의 당 모이어티는 2'-F로 변형된다.

[0282] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2, 5 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 1, 2, 5 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2, 4, 5 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 1, 2, 3, 5, 7 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2, 3, 4, 5, 7 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 1, 2, 3, 5, 10 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2, 3, 4, 5, 10 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0283] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 5 및 14에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0284] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 5 및 14에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0285] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 4, 5 및 14에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에

틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0286] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 3, 5, 7 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0287] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0288] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 1, 2, 3, 5, 10 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0289] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 10 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0290] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 5, 7, 10 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0291] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오티드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0292] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 또는 위치 22에서의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0293] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-OMe로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 또는 위치 22에서의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0294] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 또는 위치 22에서의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0295] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 2'-F로 변형된 위치 8-11에서 당 모이어티를 갖는 센스

가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'OMe로 변형된 위치 1-7 및 12-17 또는 12-20에서 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'OMe로 변형된 위치 1-7 및 12-17, 12-20 또는 12-22에서 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 센스 가닥의 위치 1-7 및 12-17 또는 12-20에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 센스 가닥의 위치 1-7 및 12-17, 12-20 또는 12-20에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0296] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 위치 22, 위치 23, 위치 24, 위치 25, 위치 26, 위치 27, 위치 28, 위치 29, 위치 30, 위치 31, 위치 32, 위치 33, 위치 34, 위치 35, 또는 위치 36에서의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0297] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-OMe로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 위치 22, 위치 23, 위치 24, 위치 25, 위치 26, 위치 27, 위치 28, 위치 29, 위치 30, 위치 31, 위치 32, 위치 33, 위치 34, 위치 35, 또는 위치 36에서의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0298] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 위치 1, 위치 2, 위치 3, 위치 4, 위치 5, 위치 6, 위치 7, 위치 8, 위치 9, 위치 10, 위치 11, 위치 12, 위치 13, 위치 14, 위치 15, 위치 16, 위치 17, 위치 18, 위치 19, 위치 20, 위치 21, 위치 22, 위치 23, 위치 24, 위치 25, 위치 26, 위치 27, 위치 28, 위치 29, 위치 30, 위치 31, 위치 32, 위치 33, 위치 34, 위치 35, 또는 위치 36에서의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0299] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 안티센스 가닥; 및 2'-F로 변형된 센스 가닥의 위치 8-11에서 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티 및 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-아미노에틸(EA), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE), 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA), 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산(2'-FANA)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 변형으로 변형된 안티센스 가닥의 나머지 뉴클레오타이드 각각의 당 모이어티를 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0300] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고:

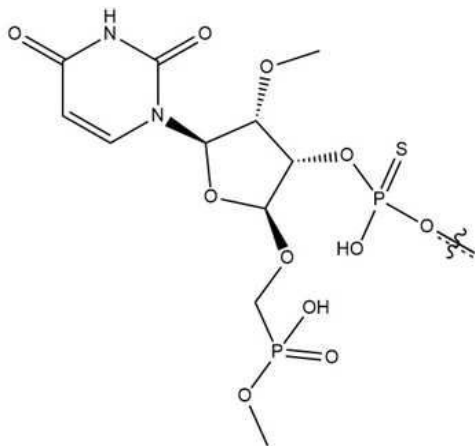
- [0301] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- [0302] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0303] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- [0304] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0305] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0306] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;

- [0307] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0308] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0309] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0310] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0311] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0312] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0313] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0314] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0315] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0316] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0317] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0318] (r) 각각, 서열번호 110 및 111,
- [0319] 여기서 센스 가닥의 위치 8, 9, 10 또는 11 중 하나 이상은 2'-F 기로 변형된다.
- [0320] 5'-말단 포스페이트
- [0321] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 포스페이트를 포함한다. 일부 실시예에서, RNAi 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 포스페이트기는 Ago2와의 상호작용을 향상시킨다. 그러나, 5'-포스페이트기를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 *생체 내에서* 이들의 생체이용률을 제한할 수 있는, 포스파타아제 또는 다른 효소를 통한 분해에 취약할 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드(이중 가닥 올리고뉴클레오티드)는 이러한 분해에 내성이 있는 5' 포스페이트의 유사체를 포함한다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐포스포네이트, 또는 이들의 조합이다. 소정의 실시예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 5' 말단은 천연 5'-포스페이트 기의 정전 및 입체적 특성을 모방하는 화학적 모이어티 ("포스페이트 모방체")에 부착된다.
- [0322] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 당의 4'-탄소 위치에서 포스페이트 유사체("4'-포스페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2018/045317 참조. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 뉴클레오티드에서 4'-포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트이며, 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티(예를 들어, 이의 4'-탄소) 또는 이의 유사체에 결합된다. 다른 실시예에서, 4'-포스페이트 유사체는 티오메틸포스포네이트 또는 아미노메틸포스포네이트이며, 여기서 티오메틸기의 황 원자 또는 아미노 메틸기의 질소 원자가 이의 당 모이어티 또는 유사체의 4'-탄소에 결합된다. 소정의 실시예에서, 4'-포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트이다. 일부 실시예에서, 옥시메틸포스포네이트는 식 $-O-CH_2-PO(OH)_2$, $-O-CH_2-PO(OR)_2$, 또는 $-O-CH_2-POOH(R)$ 로 표시되며, 여기서 R은 H, CH₃, 알킬기, CH₂CH₂CN, CH₂OCOC(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃ 또는 보호기로부터 독립적으로 선택된다. 소정의 실시예에서, 알킬기는 CH₂CH₃이다. 보다 전형적으로, R은 H, CH₃ 또는 CH₂CH₃으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, R은 CH₃이다. 일부 실시예에서, 4'-포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시이다. 일부 실시예에서, 4'-포스페이트 유사체는 4'-옥시메틸포스포네이트이다. 일부 실시예에서, 4'-포스포네이트 유사체를 갖는 변형된 뉴클레오티드는 우리딘이다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드는 4'-O-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸 우리딘이다.
- [0323] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드의 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함하고:
- [0324] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- [0325] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0326] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

- [0327] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0328] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0329] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0330] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0331] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0332] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0333] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0334] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0335] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0336] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0337] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0338] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0339] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0340] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0341] (r) 각각, 서열번호 110 및 111,

[0342] 여기서 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 포스페이트, 선택적으로 5'-말단 포스페이트 유사체를 포함한다.

[0343] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 뉴클레오티드에서 4'-포스페이트 유사체를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 5'-말단 뉴클레오티드는 다음 구조를 포함한다:



[0344] .

[0345] 4'-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸우리딘 포스포로티오에이트

[0346] [MePhosphonate-40-mUs]

[0347] 변형된 뉴클레오시드간 연결

[0348] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 변형된 뉴클레오시드간 연결을 포함한다. 일부 실시예에서, 포스페이트 변형 또는 치환은 적어도 약 1개(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 5개)의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 생성한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나는 약 1 내지 약 10개(예를 들어, 1 내지 10개, 2 내지 8개, 4 내지 6개, 3 내지 10개, 5 내지 10개, 1 내지 5개, 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개)의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0349] 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결, 포스포로티오에이트 연결, 포스포트리에스테르

연결, 티오노알킬포스포트리에스테르 연결, 포스포라미디트 연결, 포스포네이트 연결 또는 보라노포스페이트 연결일 수 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0350] 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드)는 센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 2 및 3, 안티센스 가닥의 위치 3 및 4, 안티센스 가닥의 위치 20 및 21, 및 안티센스 가닥의 위치 21 및 22 중 하나 이상 사이에 포스포로티오에이트 연결을 갖는다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 2 및 3, 안티센스 가닥의 위치 20 및 21, 및 안티센스 가닥의 위치 21 및 22 각각 사이에 포스포로티오에이트 연결을 갖는다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드는 (i) 센스 가닥의 위치 1 및 2; 및 (ii) 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 위치 2 및 3, 위치 3 및 4, 위치 20 및 21, 및 위치 21 및 22 각각 사이에 포스포로티오에이트 연결을 갖는다.

[0351] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고:

[0352] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;

[0353] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;

[0354] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

[0355] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;

[0356] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;

[0357] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;

[0358] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;

[0359] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;

[0360] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;

[0361] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;

[0362] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;

[0363] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;

[0364] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;

[0365] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;

[0366] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;

[0367] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;

[0368] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및

[0369] (r) 각각, 서열번호 110 및 111,

[0370] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다.

[0371] *염기 변형*

[0372] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오타이드)는 하나 이상의 변형된 핵염기를 갖는다. 일부 실시예에서, 변형된 핵염기(본원에서 염기 유사체로도 지칭됨)는 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치에서 연결된다. 소정의 실시예에서, 변형된 핵염기는 질소 염기이다. 소정의 실시예에서, 변형된 핵염기는 질소 원자를 함유하지 않는다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2008/0274462호 참조. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 범용 염기를 포함한다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 핵염기를 함유하지 않는다(무염기(abasic)).

[0373] 일부 실시예에서, 범용 염기는 변형된 뉴클레오타이드에서 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치, 또는 뉴클레오타이드 당 모이어티 치환에서 등가 위치에 위치하는 헤테로시클릭 모이어티이며, 이중체에 존재할 때, 이중체의 구

조를 실질적으로 변화시키지 않고서 하나 이상의 유형의 염기에 대항하여 위치될 수 있다. 일부 실시예에서, 표적 핵산에 완전히 상보적인 기준 단일 가닥 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)과 비교하여, 범용 염기를 함유하는 단일 가닥 핵산은 상보적 핵산으로 형성된 이중체보다 낮은 T_m 을 갖는 표적 핵산과 이중체를 형성한다. 그러나, 일부 실시예에서, 범용 염기가 염기로 치환되어 단일 미스매치를 생성하는 기준 단일 가닥 핵산과 비교할 때, 범용 염기를 함유하는 단일 가닥 핵산은, 미스매치 염기를 포함하는 핵산으로 형성된 이중체보다 높은 T_m 을 갖는 표적 핵산과 이중체를 형성한다.

[0374] 범용 결합 뉴클레오티드의 비한정적인 예는, 이노신, 1- β -D-리보푸라노실-5-니트로인돌 및/또는 1- β -D-리보푸라노실-3-니트로피롤을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다(미국 특허 출원 공개 2007/0254362; Van Aerschot 등. (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:4363-4370; Loakes 등. (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2361-66; 및 Loakes & Brown (1994) *Nucleic Acids Res.*22:4039-43 참조).

[0375] 표적화 리간드

[0376] 일부 실시예에서, 본 개시의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)를 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 기관에 표적화하는 것이 바람직하다. 이러한 전략은 다른 기관에 대한 바람직하지 않은 효과를 피하거나 올리고뉴클레오티드로부터 이익을 얻지 못하는 세포, 조직 또는 기관에 대한 올리고뉴클레오티드의 과도한 손실을 피하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 조직, 세포 또는 기관의 표적화 및/또는 전달을 용이하게 하도록 (예를 들어, CNS으로의 올리고뉴클레오티드 전달을 용이하게 하도록) 변형된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 표적화 리간드(들)에 접합된 적어도 1개의 뉴클레오티드(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 뉴클레오티드)를 포함한다.

[0377] 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질의 일부(예를 들어, 항체 또는 항체 단편), 또는 지질을 포함한다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 앵타머이다. 예를 들어, 표적화 리간드는 중앙 혈관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하는 데 사용되는 RGD 펩티드, 중앙 혈관구조 또는 장루를 표적화하는 CREKA 펩티드, CNS 혈관구조에 발현된 트랜스페린 수용체를 표적으로 하는 트랜스페린, 락토페린, 또는 앵타머, 또는 신경교종 세포 상에서 EGFR을 표적으로 하는 항-EGFR 항체일 수 있다. 소정의 실시예에서, 표적화 리간드는 하나 이상의 GalNAc 모이어티이다.

[0378] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드의 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개) 뉴클레오티드가 각각 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드의 2 내지 4 뉴클레오티드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단 중 하나에서 2 내지 4개의 뉴클레오티드에 접합되어(예를 들어, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단에 2 내지 4개의 뉴클레오티드 오버행 또는 연장부에 접합됨), 표적화 리간드가 칫솔의 솔과 유사하고, 올리고뉴클레오티드는 칫솔과 유사하도록 한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단에 스템-루프를 포함할 수 있고, 스템-루프의 1, 2, 3 또는 4 뉴클레오티드는 표적화 리간드에 개별적으로 접합될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 올리고뉴클레오티드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오티드)는 센스 가닥의 3' 말단에서 스템-루프를 포함하고, 여기서 스템-루프의 루프는 트리루프 또는 테트라루프를 포함하고, 여기서 트리루프 또는 테트라루프를 포함하는 3 또는 4 뉴클레오티드는 표적화 리간드에 각각 개별적으로 접합된다.

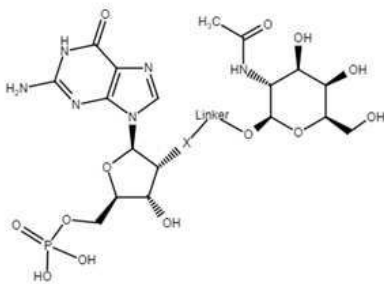
[0379] GalNAc는 ASGPR에 대한 고친화성 리간드이며, 이는 간세포의 사인과 표면에서 주로 발현되고 말단 갈락토오스 또는 GalNAc 잔기를 함유하는 순환 당단백질(아시알로당단백질)의 결합, 내재화 및 후속 제거에 주요 역할을 한다. 본 개시의 올리고뉴클레오티드에 대한 GalNAc 모이어티의 접합(간접 또는 직접)을 사용하여 이들 올리고뉴클레오티드를 세포 상에서 발현된 ASGPR에 표적화할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 개시의 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나 이상의 GalNAc 모이어티에 접합되며, 여기서 GalNAc 모이어티는 인간 간 세포(예를 들어, 인간 간세포) 상에서 발현된 ASGPR로 올리고뉴클레오티드를 표적화한다. 일부 실시예에서, GalNAc 모이어티는 올리고뉴클레오티드를 간으로 표적화한다.

[0380] 일부 실시예에서, 본 개시의 올리고뉴클레오티드는 1가 GalNAc에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 1가 GalNAc에 직접 또는 간접적으로 접합된다(즉, 2, 3 또는 4 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고, 통상적으로 3 또는 4 1가 GalNAc 모이어티에 접합됨). 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2가 GalNAc, 3가 GalNAc 또는 4가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0381] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상의 뉴클레오타이드(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)가 GalNAc 모이어티에 각각 접합된다. 일부 실시예에서, 테트라루프의 2 내지 4개의 뉴클레오타이드는 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시예에서, 트리루프의 1 내지 3개의 뉴클레오타이드는 각각 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단 중 하나에서 2 내지 4개의 뉴클레오타이드에 접합되어(예를 들어, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상에서 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 오버행 또는 연장부에 접합됨), GalNAc 모이어티는 칫솔의 솔과 유사하고, 올리고뉴클레오타이드는 칫솔과 유사하도록 한다. 일부 실시예에서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 뉴클레오타이드에 접합된다. 예를 들어, 4개의 GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 테트라루프에서 뉴클레오타이드에 접합될 수 있으며, 여기서 각각의 GalNAc 모이어티는 1개의 뉴클레오타이드에 접합된다.

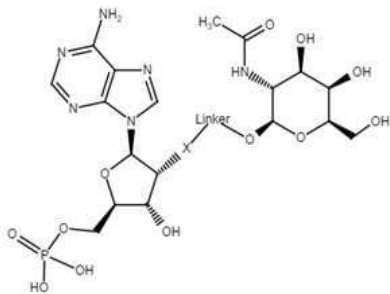
[0382] 일부 실시예에서, 테트라루프는 아데닌 및 구아닌 뉴클레오타이드의 임의의 조합이다.

[0383] 일부 실시예에서, 테트라루프(L)는 아래에 도시된 바와 같이, 본원에서 설명되는 임의의 링커를 통해 테트라루프의 임의의 하나 이상의 구아닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc 모이어티를 갖는다 (X=헤테로원자):



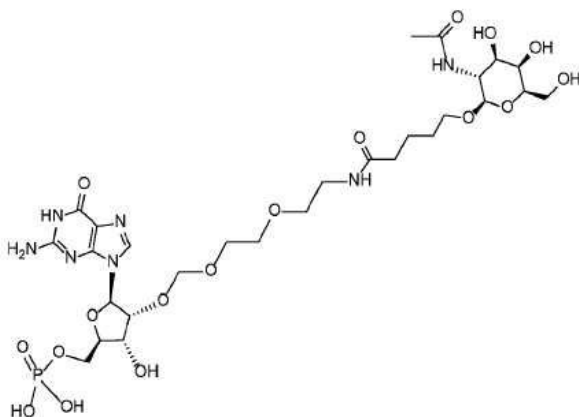
[0384]

[0385] 일부 실시예에서, 테트라루프(L)는 아래에 도시된 바와 같이, 본원에서 설명되는 임의의 링커를 통해 테트라루프의 임의의 하나 이상의 아데닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 갖는다 (X=헤테로원자):



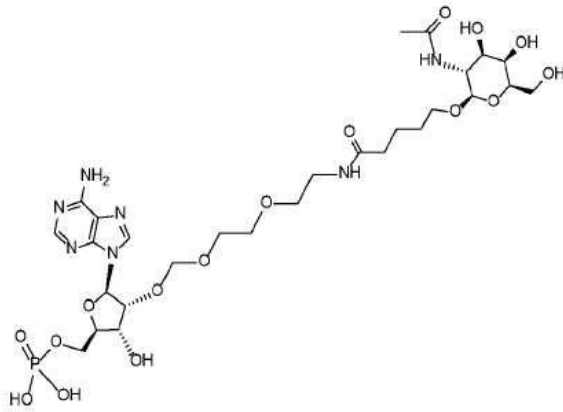
[0386]

[0387] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 아래에 도시된 바와 같이, [[ademG-GalNAc] 또는 2'-아미노디에톡시메탄올-구아닌-GalNAc로 지칭되는 구아닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:




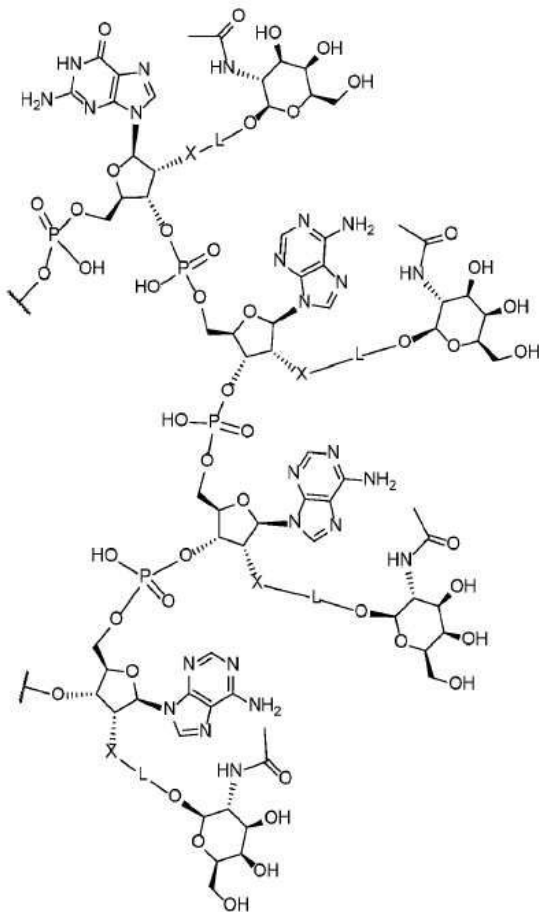
[0388]

[0389] 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오타이드는 아래에 도시된 바와 같이, [[ademA-GalNAc] 또는 2'-아미노디에톡시메탄올-아데닌-GalNAc로 지칭되는 아데닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:




[0390]

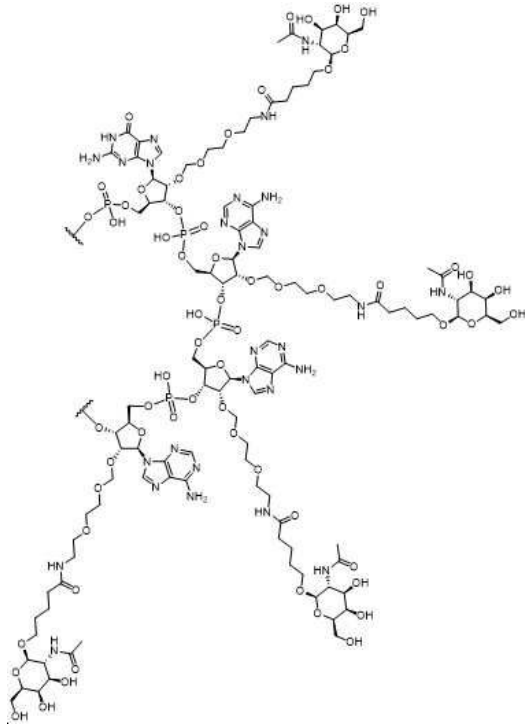
[0391] 이러한 접합의 예는 5'에서 3'까지의 뉴클레오타이드 서열 GAAA (L = 링커, X = 헤테로원자) 스템 부착점을 포함하는 루프에 대해 아래에 도시되어 있다. 이러한 루프는, 예를 들어 표 5에 나열되고 도 3에 도시되어 있는 센스 가닥의 위치 27-30에서 존재할 수 있다. 화학식에서,  은 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착점을 기술하기 위해 사용된다.



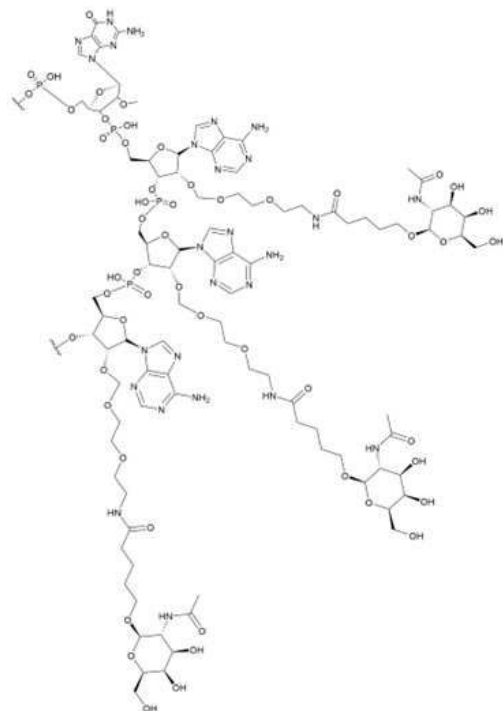
[0392]

[0393] 적절한 방법 또는 화학(예를 들어, 클릭 화학(click chemistry))를 사용해 표적화 리간드를 뉴클레오타이드에 연결할 수 있다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 클릭 링커를 사용하여 뉴클레오타이드에 접합된다. 일부 실시예에서, 아세탈-기반 링커는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 표적화 리간드를 접합하는데 사용된다. 아세탈-기반 링커는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2016/100401에 개시되어 있다. 일부 실시예에서, 링커는 불안정성 링커이다. 그러나, 다른 실시예에서, 링커는 안정적이다. 아세탈 링커를 사용하여 GalNAc 모이어티가 루프의 3 또는 4개 뉴클레오타이드에 부착되는, 5'에서 3'까지의 뉴클레오타이드

GAAA를 포함하는 루프에 대한 예가 아래에 나타나 있다. 이러한 루프는, 예를 들어 표 5에 나열되고 도 3에 도시되어 있는 센스 가닥의 어느 하나의 위치 27-30에서 존재할 수 있다. 화학식에서,  은 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착점이다.



[0394]



[0395]

[0396]

언급된 바와 같이, 다양한 적절한 방법 또는 화학(예를 들어, 클릭 화학(click chemistry))를 사용해 표적화 리간드를 뉴클레오타이드에 연결할 수 있다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 클릭 링커를 사용하여 뉴클레오타이드에 접합된다. 일부 실시예에서, 아세탈-기반 링커는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 표적화 리간드를 접합하는데 사용된다. 아세탈-기반 링커는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2016/100401에 개시되어 있다. 일부 실시예에서, 링커는 불안정성 링커이다. 그러나, 다른 실시예에서, 링커는 안정성 링커이다.

[0397]

일부 실시예에서, 이중체 연장부(예를 들어, 최대 3, 4, 5 또는 6 bp 길이)는 표적화 리간드(예를 들어, GalNAc

모이어티)와 dsRNAi 사이에 제공된다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 이에 접합된 GalNAc를 갖지 않는다.

[0398] **예시적인 PLP1-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드**

[0399] 일부 실시예에서, 본 개시는 PLP1 mRNA를 표적화하고 PLP1 발현을 감소시키는 dsRNAi 올리고뉴클레오티드(본원에서 PLP1-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드로 지칭됨)을 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 PLP1 mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 상보성 영역은 15-20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 상보성 영역은 15 뉴클레오티드, 16 뉴클레오티드, 17 뉴클레오티드, 18 뉴클레오티드, 19 뉴클레오티드, 또는 20 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 상보성 영역은 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 상보성 영역은 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, PLP1 mRNA 표적 서열은 서열번호 212-231 중 어느 하나를 포함한다.

[0400] 일부 실시예에서, 센스 가닥은 15 내지 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 적어도 36개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥은 적어도 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 센스 가닥은 36개의 뉴클레오티드 길이이고, 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오티드 길이이고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이의 이중체를 형성한다. 일부 실시예에서, 이중체 영역은 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0401] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 PLP1 발현을 감소시키기 위한 PLP1-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드 길이로 S1과 S2 사이의 루프를 형성한다. 일부 실시예에서, S1 및 S2는 1-10개의 뉴클레오티드 길이이고 동일한 길이이다. 일부 실시예에서, S1 및 S2는 1 뉴클레오티드, 2 뉴클레오티드, 3 뉴클레오티드, 4 뉴클레오티드, 5 뉴클레오티드, 6 뉴클레오티드, 7 뉴클레오티드, 8 뉴클레오티드, 9 뉴클레오티드, 또는 10 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, S1 및 S2는 적어도 6개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 루프는 3개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 루프는 4개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 루프는 5개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, L은 트리루프 또는 테트라루프이다. 일부 실시예에서, L은 트리루프이다. 일부 실시예에서, L은 테트라루프이다. 일부 실시예에서, 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'을 포함한다. 일부 실시예에서, 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (서열번호 190)을 포함한다. 일부 실시예에서, L을 포함하는 최대 4개의 뉴클레오티드는 각각 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시예에서, L을 포함하는 1개의 뉴클레오티드, 2개의 뉴클레오티드, 3개의 뉴클레오티드, 또는 4개의 뉴클레오티드는 각각 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시예에서, L을 포함하는 3개의 뉴클레오티드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시예에서, L은 서열 5'-GAAA-3'을 포함하는 테트라루프이고, 여기서 테트라루프를 포함하는 각각의 아데노신(A) 뉴클레오티드는 1가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는 표적화 리간드에 접합된다.

[0402] 일부 실시예에서, 테트라루프 내의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드이다. 일부 실시예에서, 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'를 포함하고, 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함한다.

[0403] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드의 테트라루프 내의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드이고, 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않고/않거나 전달 비히클(예: 지질 나노입자)에 제형화되지 않는다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 각각의 뉴클레오티드가 2'-O-메틸 변형을 포함하는 서열 5'-GAAA-3'를 포함하는 테트라루프를 포함하고, 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않고/않거나 전달 비히클(예: 지질 나노입자)에 제형화되지 않는다.

[0404] 일부 실시예에서, 안티센스 가닥은 1개 이상의 뉴클레오티드 길이인 3'-오버행 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 3'-오버행 서열은 2개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시예에서, 3'-오버행은 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 3' 오버행의 서열은 5'-AA-3', 5'-GG-3', 5'-AG-3' 또는 5'-GA-3'이다. 일부 실시예에서, 3' 오버행의 서열은 5'-GG-3'이다.

[0405] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 PLP1 발현을 감소시키기 위한 PLP1-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 상기 센

스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이의 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오타이드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이이고, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

- [0406] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형이 있는 5탄당(예, 리보오스)를 포함한다. 일부 실시예에서, 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형이다. 일부 실시예에서, 2'-변형은 2'-플루오로 또는 2'-O-메틸이다. 일부 실시예에서, *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형된다. 일부 실시예에서, *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 2'-플루오로 및 2'-O-메틸로부터 선택된 2'-변형으로 변형된다.
- [0407] 일부 실시예에서, *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.
- [0408] 일부 구현예에서, *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥의 5'-말단 뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐포스포네이트이다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 4'-옥시메틸포스포네이트를 포함하는 4'-포스페이트 유사체다.
- [0409] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1* 표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 여기서 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 5'-말단 뉴클레오타이드는 본원에서 설명되는 바와 같은 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시-2'-O-메틸우리딘 [MePhosphonate-40-mU]을 포함한다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥의 5'-말단 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하나 이상의 2'-플루오로(2'-F) 및 2'-O-메틸(2'-OMe) 변형된 뉴클레오타이드 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시예에서, 안티센스 가닥은 4개의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고, 센스 가닥은 1개의 포스포로티오에이트 연결을 포함한다.
- [0410] 일부 실시예에서, *PLP1* 표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:
- [0411] (ii) 19-30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥, 여기서 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상보성 영역은 서열번호 235-254로부터 선택되고,
- [0412] (ii) 안티센스 가닥에 대한 상보성 영역을 포함하는 19-50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥, 여기서 안티센스 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1-4 뉴클레오타이드의 오버행을 갖는 비대칭 이중체 영역을 형성하는 별도의 가닥이다.
- [0413] 일부 실시예에서, *PLP1* 표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:
- [0414] (ii) 19-30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥, 여기서 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상보성 영역은 서열번호 235-254로부터 선택되고,
- [0415] (ii) 안티센스 가닥에 대한 상보성 영역을 포함하는 19-50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥, 여기서 센스 가닥은 그 3' 말단에서 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오타이드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 상기 안티센스 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1-4개의 뉴클레오타이드의 오버행을 갖는 비대칭 이중체 영역을 형성하는 별도의 가닥이다.
- [0416] 일부 실시예에서, *PLP1* 표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:
- [0417] (ii) 19-30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥, 여기서 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상보성 영역은 서열번호 235-254로부터 선택되고,

- [0418] (ii) 안티센스 가닥에 대한 상보성 영역을 포함하는 19-50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥, 여기서 센스 가닥은 그 3' 말단에서 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 3-5개의 뉴클레오타이드의 길이로 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, L은 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드로 구성되고, 상기 안티센스 및 센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에서 1-4개의 뉴클레오타이드의 오버행을 갖는 비대칭 이중체 영역을 형성하는 별도의 가닥이다.
- [0419] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:
- [0420] 위치 8-11에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1-7, 12-26 및 31-36에서 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드, 위치 27, 28 및 29에서 GalNAc-접합 뉴클레오타이드; 및 위치 1 및 2 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 센스 가닥;
- [0421] 위치 2, 3, 5, 7, 10 및 14에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1, 4, 6, 8, 9, 11-13 및 15-22에서의 2'-OMe, 위치 1 및 2, 위치 2 및 3, 위치 20 및 21, 및 위치 21 및 22 사이의 포스포로티오에이트 연결, 및 4'-포스페이트 유사체를 포함하는 위치 1에서의 5'-말단 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥, 선택적으로, 5'-말단 뉴클레오타이드는 4'-O-모노메틸포스포네이트--2'-O-메틸우리딘[[MePhosphonate-40-mU]을 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1-20은 센스 가닥의 위치 1-20과 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥의 위치 21-36은 스템-루프를 형성하고, 위치 27-30은 스템-루프의 루프를 형성하고, 선택적으로, 위치 27-30은 테트라루프를 포함하고, 위치 21 및 22는 오버행을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다:
- [0422] (a) 각각, 서열번호 76 및 77
- [0423] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0424] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- [0425] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0426] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0427] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0428] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0429] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0430] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0431] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0432] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0433] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0434] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0435] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0436] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0437] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0438] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0439] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0440] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:
- [0441] 위치 8-11에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1-7, 12-26 및 31-36에서 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드, 위치 27, 28 및 29에서 GalNAc-접합 뉴클레오타이드; 및 위치 1 및 2 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 센스 가닥;
- [0442] 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1, 6, 8, 9, 11-13 및 15-22에서의 2'-OMe, 위치 1 및 2, 위치 2 및 3, 위치 20 및 21, 및 위치 21 및 22 사이의 포스포로티오에이트 연결, 및 4'-포

스페이트 유사체를 포함하는 위치 1에서의 5'-말단 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥, 선택적으로, 5'-말단 뉴클레오티드는 4'-0-모노메틸포스포네이트-2'-0-메틸우리딘[[MePhosphonate-40-mU]을 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1-20은 센스 가닥의 위치 1-20과 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥의 위치 21-36은 스템-루프를 형성하고, 위치 27-30은 스템-루프의 루프를 형성하고, 선택적으로, 위치 27-30은 테트라루프를 포함하고, 위치 21 및 22는 오버행을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함한다:

[0443] (a) 각각, 서열번호 76 및 77

[0444] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;

[0445] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

[0446] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;

[0447] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;

[0448] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;

[0449] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;

[0450] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;

[0451] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;

[0452] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;

[0453] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;

[0454] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;

[0455] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;

[0456] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;

[0457] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;

[0458] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;

[0459] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및

[0460] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.

[0461] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 다음을 포함한다:

[0462] 위치 8-11에서 2'-F 변형된 뉴클레오티드, 위치 1-7, 12-36에서 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드; 및 위치 1 및 2 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 센스 가닥;

[0463] 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 2'-F 변형된 뉴클레오티드, 위치 1, 6, 8, 9, 11-13 및 15-22에서의 2'-OMe, 위치 1 및 2, 위치 2 및 3, 위치 20 및 21, 및 위치 21 및 22 사이의 포스포로티오에이트 연결, 및 4'-포스페이트 유사체를 포함하는 위치 1에서의 5'-말단 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥, 선택적으로, 5'-말단 뉴클레오티드는 4'-0-모노메틸포스포네이트-2'-0-메틸우리딘[[MePhosphonate-40-mU]을 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1-20은 센스 가닥의 위치 1-20과 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥의 위치 21-36은 스템-루프를 형성하고, 위치 27-30은 스템-루프의 루프를 형성하고, 선택적으로, 위치 27-30은 테트라루프를 포함하고, 위치 21 및 22는 오버행을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 균으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함한다:

[0464] (a) 각각, 서열번호 76 및 77

[0465] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;

[0466] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;

[0467] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;

[0468] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;

- [0469] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0470] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0471] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0472] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0473] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0474] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0475] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0476] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0477] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0478] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0479] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0480] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0481] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.

[0482] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 다음을 포함한다:

[0483] 위치 8-11에서 2'-F 변형된 뉴클레오티드, 위치 1-7, 12-36에서 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드; 및 위치 1 및 2 사이의 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 센스 가닥;

[0484] 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14에서 2'-F 변형된 뉴클레오티드, 위치 1, 6, 8, 9, 11-13 및 15-22에서의 2'-OMe, 위치 1 및 2, 위치 2 및 3, 위치 3 및 4, 위치 20 및 21, 및 위치 21 및 22 사이의 포스포로티오에이트 연결, 및 4'-포스페이트 유사체를 포함하는 위치 1에서의 5'-말단 뉴클레오티드를 포함하는 안티센스 가닥, 선택적으로, 5'-말단 뉴클레오티드는 4'-O-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸우리딘[[MePhosphonate-40-mU]을 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1-20은 센스 가닥의 위치 1-20과 이중체 영역을 형성하고, 센스 가닥의 위치 21-36은 스템-루프를 형성하고, 위치 27-30은 스템-루프의 루프를 형성하고, 선택적으로, 위치 27-30은 테트라루프를 포함하고, 위치 21 및 22는 오버행을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함한다:

- [0485] (a) 각각, 서열번호 76 및 77
- [0486] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0487] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- [0488] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0489] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0490] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0491] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0492] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0493] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0494] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0495] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0496] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0497] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0498] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;

- [0499] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0500] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0501] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0502] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0503] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 77에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0504] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 88에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 89에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 96에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 97에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 80에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 81에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 올리고뉴클레오티드는 서열번호 78에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 79에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 올리고뉴클레오티드는 서열번호 90에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 91에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0505] 일부 실시예에서, *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 다음의 변형 패턴을 포함한다:
- [0506] **센스 가닥:**
 [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX]
- [0507] **안티센스 가닥:** [MePhosphonate-40-mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]
- [0508] 변형 키: 표 4
- [0509] 일부 실시예에서, *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 다음의 변형 패턴을 포함한다:
- [0510] **센스 가닥:**
 [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX]
- [0511] **안티센스 가닥:** [MePhosphonate-40-mXs][fXs][fXs][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX]
- [0512] 변형 키: 표 4
- [0513] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공되는 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191로부터 선택된 센스 가닥 및 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 192로부터 선택된 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공되는 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191로부터 선택된 센스 가닥 및 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 207로부터 선택된 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0514] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 *PLPI*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드

는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로부터 선택된다:

- [0515] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0516] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0517] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0518] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0519] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0520] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0521] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0522] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0523] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0524] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0525] (k) 각각, 서열번호 132 및 133;
- [0526] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0527] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0528] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0529] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0530] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0531] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0532] (r) 각각, 서열번호 146 및 147;
- [0533] (s) 각각, 서열번호 191 및 192.

[0534] 일부 실시예에서, 본 개시에 의해 제공된 *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로부터 선택된다:

- [0535] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0536] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0537] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0538] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0539] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0540] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0541] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0542] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0543] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0544] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0545] (k) 각각, 서열번호 132 및 133;
- [0546] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0547] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0548] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;

- [0549] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0550] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0551] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0552] (r) 각각, 서열번호 146 및 147;
- [0553] (s) 각각, 서열번호 191 및 207.
- [0554] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 112를 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 113를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0555] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 191을 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 192를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0556] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 191을 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 207를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0557] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 124를 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 125를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 132를 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 133를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 116을 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 117를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 114를 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 115를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 126을 포함하는 센스 가닥, 및 서열번호 127를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0558] **제형**
- [0559] 올리고뉴클레오티드 사용을 용이하게 하기 위해 다양한 제형이 개발되었다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는, 분해를 최소화하고, 전달 및/또는 흡수를 용이하게 하거나, 제형에서 올리고뉴클레오티드에 또 다른 유익한 특성을 제공하는 제형을 사용하여 대상체 또는 세포 환경에 전달될 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)를 포함하는 조성물이 *PLP1*의 발현을 감소시킨다. 이러한 조성물은 표적 세포의 즉각적인 환경 내로 또는 전신적으로, 대상체에게 투여될 때, 올리고뉴클레오티드의 충분한 부분이 세포 내로 들어가서 *PLP1* 발현을 감소시키도록 적절히 제형화될 수 있다. 임의의 다양한 적절한 올리고뉴클레오티드 제형이 본원에 개시된 *PLP1*의 감소를 위한 올리고뉴클레오티드를 전달하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 인산염 완충 식염수 용액, 리포솜, 미셀라 구조 및 캡시드와 같은 완충 용액으로 제형화된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 인산염 완충 식염수 용액 같은 완충 용액으로 제형화된다.
- [0560] 양이온성 지질을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제형은 올리고뉴클레오티드의 세포 내로의 형질감염을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 리포펙틴, 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다중양이온성 분자(예를 들어, 폴리리신)와 같은 양이온성 지질이 사용될 수 있다. 적절한 지질은 올리고펙타민, 리포펙타민(Life Technologies), NC388(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.), 또는 FuGene 6(Roche)을 포함하며, 이들 모두는 제조업체의 지침에 따라 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 세포 내로 형질감염을 용이하게 하기 위해 성분과 함께 제형화되지 않는다.
- [0561] 따라서, 일부 실시예에서, 제형은 지질 나노입자를 포함한다. 일부 실시예에서, 부형제는 리포솜, 지질 복합체, 마이크로구체, 마이크로입자, 나노구체 또는 나노입자를 포함하거나, 그렇지 않으면 이를 필요로 하는 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 신체에 투여하기 위해 제형화될 수 있다(예를 들어, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013 참조).
- [0562] 일부 실시예에서, 본원의 제형은 부형제를 포함한다. 일부 실시예에서, 부형제는 활성 성분의 안정성 개선, 흡수 개선, 용해도 개선 그리고/또는 치료 효과 향상을, 조성물에 부여한다. 일부 실시예에서, 부형제는 완충제(예를 들어, 구연산나트륨, 인산나트륨, 트리스 염기, 또는 수산화나트륨) 또는 비히클(예를 들어, 완충 용액, 바셀린, 디메틸 설펝시드 또는 광유)이다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 그의 사용 기간을 연장시키

기 위해 동결 건조된 다음, 사용(예를 들어, 대상체에게 투여함) 전에 용액으로 제조된다. 따라서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나를 포함하는 조성물 중의 부형제는 동결 건조 보호제(예를 들어, 만니톨, 락토오스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈) 또는 붕괴 온도 조절제(예를 들어, 텍스트란, Ficoll™ 또는 젤라틴)일 수 있다.

[0563] 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 양립 가능하도록 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피내, 피하), 경구(예를 들어, 흡입), 경피(예를 들어, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다.

[0564] 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 중추 신경계 내로 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 대뇌 척수액 내로 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 척수에 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 경막내 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 뇌에 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 뇌실내 투여되도록 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 뇌간을 위해 제형화된다. 일부 실시예에서, 약학적 조성물은 대뇌수조내 투여되도록 제형화된다.

[0565] 주사 가능한 용도에 적합한 약학적 조성물은 멸균 수용액(가용성) 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적절한 담체는 생리식염수, 정균수, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산액 매질일 수 있다. 많은 경우에, 조성물에 등장성 제제, 예를 들어, 당, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨과 같은 폴리알코올을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 멸균 주사 가능한 용액은, 필요에 따라, 위에서 열거된 성분 중 하나 또는 조합을 갖는 선택된 용매에서 필요한 양으로 올리고뉴클레오티드를 혼입한 다음, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다.

[0566] 일부 실시예에서, 활성 성분(들)의 백분율은 총 조성물의 중량 또는 부피의 약 1% 내지 약 80% 이상일 수 있지만, 조성물은 치료제(예, PLP1 발현을 감소시키기 위한 dsRNAi 올리고뉴클레오티드)의 적어도 약 0.1%를 함유할 수 있다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 사용 기간, 및 기타 약리학적 고려사항과 같은 인자는 이러한 약학적 제형을 제조하는 당 분야의 숙련자에 의해 고려될 것이며, 따라서 다양한 투여량 및 치료 요법이 바람직할 수 있다.

[0567] **사용 방법**

[0568] **PLP1 발현 감소**

[0569] 일부 실시예에서, 본 개시는 PLP1 발현을 감소시키기 위한 본원의 올리고뉴클레오티드(예: dsRNAi 올리고뉴클레오티드) 중 어느 하나의 유효량을 세포 또는 세포 집단과 접촉시키거나 세포 또는 세포 집단에 전달하는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, PLP1 발현의 감소는 세포에서 PLP1 mRNA, PLP1 단백질, 또는 PLP1 활성의 양 또는 수준의 감소를 측정함으로써 결정된다. 상기 방법은 본원에 기술되고 당 분야의 숙련자에게 공지된 것을 포함한다.

[0570] 일부 실시예에서, 본 개시는 중추 신경계에서 PLP1 발현을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, 중추 신경계는 뇌 및 척수를 포함한다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, 뇌의 영역은 전두엽 피질, 두정엽 피질, 측두부 피질, 후두부 피질, 및 소뇌를 포함한다. 일부 실시예에서, 뇌의 영역은 전두엽 피질, 소뇌, 해마, 요추 척수, 및 뇌간을 포함한다. 일부 실시예에서, 뇌의 영역은 전두엽 피질, 두정엽 피질, 측두부 피질, 후두부 피질, 소뇌, 해마, 요추 척수, 및 뇌간을 포함한다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, 척수의 영역은 경추 척수, 흉추 척수, 요추 척수 및 요추 후근 신경절을 포함한다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역 및 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 요추 척수, 흉추 척수, 경추 척수, 뇌간, 전두엽 피질, 두정엽 피질 후두부 피질 중 적어도 하나에서 감소된다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 요추 척수, 흉추 척수, 및 경추 척수 중 적어도 하나에서 감소된다.

[0571] 일부 실시예에서, PLP1 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-12주 동안 감소된다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 동안 감소된다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-4개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, PLP1 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-6개월 동안 감소된다.

월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3 또는 4개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7-91일 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 또는 91일 동안 감소된다.

[0572] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-12주 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-4개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-6개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3 또는 4개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7-91일 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 또는 91일 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다.

[0573] 본원에 제공된 방법은 임의의 적절한 세포 유형에 유용하다. 일부 실시예에서, 세포는 *PLP1* mRNA(예를 들어, 희소돌기아교세포)를 발현하는 임의의 세포이다. 일부 실시예에서, 세포는 대상체로부터 획득된 일차 세포이다. 일부 실시예에서, 일차 세포는 세포가 실질적으로 자연 표현형 특성으로 유지되도록 제한된 계대 수를 거쳤다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드가 전달되는 세포는 생체 외 또는 시험관 내(즉, 배양 중인 세포 또는 세포가 상주하는 유기체에 전달될 수 있음)에 있다.

[0574] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액 또는 약학적 조성물의 주사, 올리고뉴클레오티드에 의해 덮인 입자에 의한 충돌, 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액에 세포 또는 세포 집단의 노출, 또는 올리고뉴클레오티드의 존재 시 세포막의 전기천공을 포함하되 이들로 한정되지 않는, 당해 분야에 공지된 핵산 전달 방법을 사용하여 세포 또는 세포 집단에 전달된다. 올리고뉴클레오티드를 세포에 전달하기 위한 당해 분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 지질-매개 담체 수송, 화학-매개 수송, 및 양이온성 리포솜 형질감염, 예컨대 인산칼슘 등이 사용될 수 있다.

[0575] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현의 감소는, *PLP1* 발현과 연관된 세포 또는 세포 집단의 하나 이상의 분자, 특성 또는 특징을 평가하는 검정 또는 기법에 의해, 또는 세포 또는 세포 집단(예를 들어, *PLP1* mRNA 또는 PLP1 단백질)에서 *PLP1* 발현을 직접적으로 나타내는 분자를 평가하는 검정 또는 기법에 의해 결정된다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드가 *PLP1* 발현을 감소시키는 정도는 올리고뉴클레오티드와 접촉된 세포 또는 세포 집단에서 *PLP1* 발현을 대조군 세포 또는 세포 집단(예를 들어, 올리고뉴클레오티드와 접촉되지 않았거나 대조군 올리고뉴클레오티드와 접촉된 세포 또는 세포 집단)과 비교함으로써 평가된다. 일부 실시예에서, 대조군 세포 또는 세포 집단에서 *PLP1* 발현의 대조군 양 또는 수준이 미리 결정되어, 검정 또는 기법이 수행되는 모든 경우에 대조군 양 또는 수준이 측정될 필요는 없다. 소정의 수준 또는 값은 다양한 형태를 취할 수 있다. 일부 실시예에서, 미리 결정된 수준 또는 값은 중앙값 또는 평균과 같은 단일 컷오프 값일 수 있다.

[0576] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드)를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달하면 *PLP1* 발현이 감소한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현의 감소는 올리고뉴클레오티드와 접촉하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드와 접촉한 세포 또는 세포 집단에서 *PLP1* 발현의 대조군 양 또는 수준에 대해 상대적이다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현의 감소는, *PLP1* 발현의 대조군 양 또는 수준에 비해 약 1% 이하, 약 5% 이하, 약 10% 이하, 약 15% 이하, 약 20% 이하, 약 25% 이하, 약 30% 이하, 약 35% 이하, 약 40% 이하, 약 45% 이하, 약 50% 이하, 약 55% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하 또는 약 90% 이하이다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현의 대조군 양 또는 수준은 본원에서 올리고뉴클레오티드와 접촉되지 않은 세포 또는 세포 집단에서 *PLP1* mRNA 및/또는 PLP1 단백질의 양 또는 수준이다. 일부 실시예에서, 본원의 방법에 따른 세포 또는 세포 집단으로의 올리고뉴클레오티드 전달의 효과는 임의의 유한한 기간 또는 시간량(예: 분, 시간, 일, 주, 월) 후에 평가된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 올리고뉴클레오티

드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달한 후 적어도 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간; 또는 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일, 약 42일, 약 49일, 약 56일, 약 63일, 약 70일, 약 77일, 또는 약 84일 또는 그 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 올리고뉴클레오티드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달한 후 적어도 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 또는 약 6개월 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다.

[0577] 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 가닥(예를 들어, 그의 센스 및 안티센스 가닥)을 세포에서 발현하도록 조작된 이식유전자의 형태로 전달된다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드를 발현하도록 조작된 이식유전자를 사용하여 전달된다. 이식유전자는 바이러스 벡터(예를 들어, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 우두 바이러스, 폭스바이러스, 아데노-연관 바이러스 또는 단순 포진 바이러스) 또는 비-바이러스 벡터(예를 들어, 플라스미드 또는 합성 mRNA)를 사용하여 전달될 수 있다. 일부 실시예에서, 이식유전자는 대상체에게 직접 주사될 수 있다.

[0578] **GFAP 발현 감소**

[0579] 일부 실시예에서, 본 개시는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드(즉, *PLP1*-표적화 올리고뉴클레오티드)를 사용하여 아교세포 섬유성 단백질(GFAP) 발현을 감소시키는 방법을 제공한다. GFAP는 성숙한 정상세포에서 발견되는 세포골격 단백질이며, 성장아교세포증의 마커이다. 성장아교세포증은 일반적으로 CNS 손상 및 질환에 반응하는 정상세포에 의해 정의되는 과정이며, 정상세포의 분자, 세포 및 기능적 변화를 포함한다. 성장아교세포증 병리학은 경증에서 중증까지 다양하다. 예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, HIV-치매 및 PMD와 관련된 성장아교세포증에 대해 증가된 GFAP 발현이 관찰된다.

[0580] 일부 실시예에서, *GFAP* 발현을 감소시키는 것은 *GFAP* mRNA의 양 또는 수준, GFAP 단백질의 양 또는 수준, 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 측면에서, *GFAP* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소된다.

[0581] 일부 실시예에서, 본 개시는 *GFAP* 발현을 감소시키기 위해 본원의 올리고뉴클레오티드(예: *PLP1*-표적화 dsRNAi 올리고뉴클레오티드)의 유효량을 세포 또는 세포 집단과 접촉시키거나 세포 집단에 전달하는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현의 감소는 세포에서 *GFAP* mRNA, GFAP 단백질, 또는 GFAP 활성의 양 또는 수준의 감소를 측정함으로써 결정된다. 상기 방법은 본원에 기술되고 당 분야의 숙련자에게 공지된 것을 포함한다.

[0582] 일부 실시예에서, 본 개시는 중추 신경계(예: 뇌 및 척수)에서 *GFAP* 발현을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 전두엽 피질, 해마, 소뇌, 뇌간, 요추 척수, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 경추 척수, 흉추 척수, 요추 척수, 요추 후근 신경절, 또는 이들의 임의의 조합에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역 및 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 요추 척수, 전두엽 피질, 해마, 소뇌, 또는 뇌간 중 적어도 하나에서 감소된다.

[0583] 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1 내지 12주 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-4개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-6개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3 또는 4개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7-91일 동안 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 또는 84 또는 91일 동안 감소된다.

[0584] 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-12주 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 동안 뇌의 적어도 하나의 영역

및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-4개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1-6개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3 또는 4개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7-91일 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드의 투여 후 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 또는 91일 동안 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 감소된다.

[0585] 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드)를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달하면 *GFAP* 발현이 감소한다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현의 감소는 올리고뉴클레오티드와 접촉하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드와 접촉한 세포 또는 세포 집단에서 *GFAP* 발현의 대조군 양 또는 수준에 대한 것이다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현의 감소는, *GFAP* 발현의 대조군 양 또는 수준에 비해 약 1% 이하, 약 5% 이하, 약 10% 이하, 약 15% 이하, 약 20% 이하, 약 25% 이하, 약 30% 이하, 약 35% 이하, 약 40% 이하, 약 45% 이하, 약 50% 이하, 약 55% 이하, 약 60% 이하, 약 70% 이하, 약 80% 이하, 약 90% 이하, 또는 약 99% 이하이다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현의 대조군 양 또는 수준은 본원에서 올리고뉴클레오티드와 접촉되지 않은 세포 또는 세포 집단에서 *GFAP* mRNA 및/또는 *GFAP* 단백질의 양 또는 수준이다. 일부 실시예에서, 본원의 방법에 따른 세포 또는 세포 집단으로의 올리고뉴클레오티드 전달의 효과는 임의의 유한한 기간 또는 시간량(예: 분, 시간, 일, 주, 월) 후에 평가된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 올리고뉴클레오티드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달한 후 적어도 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 24시간; 또는 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일, 약 42일, 약 49일, 약 56일, 약 63일, 약 70일, 약 77일, 또는 약 84일 또는 그 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 올리고뉴클레오티드를 세포 또는 세포 집단에 접촉시키거나 전달한 후 적어도 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 또는 약 6개월 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다.

[0586] **치료 방법**

[0587] 본 개시는 또한 *PLP1* 발현을 감소시키는 것으로부터 이익을 얻게 될 대상체(예를 들어, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 인간)를 치료하기 위해, 사용하기 위한, 또는 사용하기 위해 적응시킬 수 있는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시는 *PLP1*의 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하기 위해, 사용하기 위한, 또는 사용하기 위해 적응시킬 수 있는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 본 개시는 또한 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약 또는 약학적 조성물의 제조에 사용하기 위한, 또는 사용하기 위해 적응시킬 수 있는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시예에서, 사용하기 위한 또는 사용하기 위해 적응시킬 수 있는 올리고뉴클레오티드는 (예를 들어, RNAi 경로를 통해) *PLP1* mRNA를 표적화하고 *PLP1* 발현을 감소시킨다. 일부 실시예에서, 사용하기 위한 또는 사용하기 위해 적응시킬 수 있는 올리고뉴클레오티드는, *PLP1* mRNA를 표적화하고, *PLP1* mRNA, *PLP1* 단백질 및/또는 *PLP1* 활성의 양 또는 수준을 감소시킨다.

[0588] 또한, 본원 방법의 일부 실시예에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 이에 걸리기 쉬운 대상체는 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드)로 치료하기 위해 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 방법은, *PLP1* mRNA, *PLP1* 단백질, 또는 이들의 조합과 같은, 그러나 이들로 한정되지 않는, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태에 대한 마커(예를 들어, 바이오마커)를 갖거나 이에 걸리기 쉬운 개체를 선택하는 단계를 포함한다. 마찬가지로, 그리고 이하에서 설명되는 바와 같이, 본 개시에 의해 제공된 방법은 *PLP1* 발현(예를 들어, *PLP1*)의 마커에 대한 베이스라인 값을 측정하거나 측정하는 단계, 및 그런 다음 이러한 측정된 값을 대상체가 올리고뉴클레오티드를 투여받은 후 측정된 하나 이상의 다른 베이스라인 값 또는 값들과 비교하여 치료의 효과를 평가하는 단계를 포함한다.

[0589] 본 개시는 또한 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드로 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있거나, 앓고 있는 것으로 의심되거나, 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시는 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드를 사용하여 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 발병 또는

진행을 치료하거나 약화시키는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 개시는 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드를 사용하여 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에서 하나 이상의 치료적 이점을 달성하는 방법을 제공한다. 본원 방법의 일부 실시예에서, 대상체는 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드 중 임의의 하나 이상의 치료적 유효량을 투여함으로써 치료된다. 일부 실시예에서, 치료는 *PLP1* 발현을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 치료적으로 치료된다. 일부 실시예에서, 대상체는 예방적으로 치료된다.

[0590] 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여되어, *PLP1* 발현이 대상체에서 감소되고, 이에 의해 대상체를 치료하도록 한다. 일부 실시예에서, 대상체에서 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준이 감소된다. 일부 실시예에서, 대상체에서 PLP1 단백질의 양 또는 수준이 감소된다.

[0591] 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* 발현과 비교할 때 *PLP1* 발현이 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원에서 제공된 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* 발현과 비교할 때 *PLP1* 발현이 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 발현과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 발현과 비교할 때 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다.

[0592] 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준이 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준이 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다.

[0593] 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 PLP1 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 PLP1 단백질의 양 또는 수준이 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클

레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 *PLP1* 단백질의 양 또는 수준이 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다.

[0594] 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 *PLP1* 활성의 양 또는 수준이 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 본원 방법의 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *PLP1* 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 *PLP1* 활성의 양 또는 수준이 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, *PLP1* 활성의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 활성의 양 또는 수준은 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물을 받지 않거나 대조군 올리고뉴클레오티드, 약학적 조성물 또는 치료를 받는 대상체(예를 들어, 기준 또는 대조군 대상체)에서의 *PLP1* 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 대상체에서 1-12주, 1-6개월 또는 7-91일 동안 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소된다.

[0595] 대상체 또는 대상체로부터의 샘플에서, *PLP1* 발현, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, 및 /또는 *PLP1* 활성의 양 또는 수준을 결정하기 위한 적절한 방법이 당 기술분야에 공지되어 있다. 또한, 본원에 제시된 예는 *PLP1* 발현을 결정하는 예시적인 방법을 예시한다.

[0596] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, *PLP1* 활성의 양 또는 수준, 또는 이들의 임의의 조합은, 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포), 세포 집단 또는 군(예를 들어, 오가노이드(organoid)), 기관(예를 들어, 전두 피질), 혈액 또는 그의 분획(예를 들어 혈장), 조직(예를 들어 뇌 조직), 샘플(예를 들어 뇌 생검 샘플), 또는 대상체로부터 수득되거나 단리된 임의의 생물학적 물질에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, *PLP1* 활성의 양 또는 수준, 또는 이들의 임의의 조합은, 하나 이상의 유형의 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포 및 하나 이상의 다른 유형(들)의 세포), 하나 이상의 세포 군, 하나 이상의 기관(예를 들어, 뇌 및 하나 이상의 다른 기관(들)), 하나 이상의 혈액 분획(예: 혈장 및 하나 이상의 다른 혈액 분획(들)), 하나 이상의 유형의 조직(예를 들어, 뇌 조직 및 하나 이상의 다른 유형(들)의 조직), 대상체로부터 수득되거나 단리된 하나 이상의 샘플 유형(예를 들어, 뇌 생검 샘플 및 하나 이상의 다른 유형의 생검 샘플(들))에서 감소된다. 일부 실시예에서, *PLP1* 발현, *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, *PLP1* 활성의 양 또는 수준, 또는 이들의 임의의 조합은, 전두엽 피질, 두정 피질, 측두 피질, 후두부 피질, 소뇌, 뇌간, 경추 척수, 흉추 척수, 요추 척수 또는 요추 신경근 중 하나 이상에서 감소된다.

[0597] *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 예는, 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 및 강직성 하반신마비 2(SPG2)를 포함한다. *PLP1* 발현과 관련된 질환, 장애 또는 병태에서(예: PMD, SPG2), *PLP1* 발현은 이상하고 병

리를 초래한다. 예를 들어, 펠리제우스-메르츠바하병을 유발하는 *PLP1* 유전자의 대부분의 돌연변이는 *PLP1* 유전자의 중복을 초래한다. PMD에서의 *PLP1* 유전자 중복은 프로테오지질(proteolipid) 단백질 1 및 DM20의 생산을 증가시킨다. 다른 돌연변이는 종종 잘못 접힌 비정상적인 단백질의 생산을 초래한다. 과잉 또는 비정상적인 단백질은 세포 구조 내에 갇히게 되고 세포 막으로 이동할 수 없다. 그 결과, 프로테오지질 단백질 1 및 DM20은 미엘린을 형성하는 데 이용할 수 없다. 과잉 단백질의 축적은 신경 섬유 부종 및 파괴를 초래한다. 다른 돌연변이는 *PLP1* 유전자를 결실시키며, 이는 프로테오지질 단백질 1 및 DM20 단백질 생산을 방지하고 세포막에서 이들 단백질의 결여를 초래하며, 이는 형성되는 임의의 미엘린을 불안정하게 만들고 신속하게 분해시킨다. 이러한 모든 *PLP1* 유전자 돌연변이는 저수초화, 신경섬유 손상 및 신경계 기능 손상으로 이어지며, 펠리제우스-메르츠바하병의 징후 및 증상을 초래한다(Garbern (2007) Mol Life Sci 64(1):50-65; Garbern (2005) J Neurol Sci 228(2):201-03).

[0598] 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여되어, *GFAP* 발현이 대상체에서 감소되고, 이에 의해 대상체를 치료하도록 한다. 일부 실시예에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드, 또는 상기 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여되어, 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물의 투여 전 *GFAP* 발현과 비교할 때 *GFAP* 발현이 대상체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과 만큼 감소되도록 한다.

[0599] 일부 실시예에서, 본 개시는 대상체에서 *PLP1* 발현과 연관된 성상아교세포증을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, 성상아교세포증은 *GFAP*의 상향 조절, 세포 비대, 및 성상세포 증식에 의해 측정되지만, 이에 한정되지 않는다. *GFAP* 발현, 세포 비대, 및 성상세포 증식을 측정하는 방법은 당 기술분야에 공지되어 있다. 예로는 면역 염색, qPCR, 및 웨스턴 블롯 분석을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 성상아교세포증을 갖는 대상체에게 투여되어, 감소된 *GFAP* 발현에 의해 측정될 때 성상아교세포증이 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 성상아교세포증을 갖는 대상체에게 투여되어, 세포 비대의 감소에 의해 측정될 때 성상아교세포증이 감소되도록 한다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드, 또는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물은 *PLP1* 발현과 연관된 성상아교세포증을 갖는 대상체에게 투여되어, 감소된 세포 증식에 의해 측정될 때 성상아교세포증이 감소되도록 한다.

[0600] 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 대상체에서 탈수초화를 감소시키는 방법을 제공한다. 탈수초화는 수초의 상실을 말하며, 이는 전신의 신경을 둘러싸고 보호하는 지방 조직의 일종이다. 탈수초화는 시력 변화, 쇠약, 감각 변경 및 행동 또는 인지 문제와 같은, 신경학적 결함을 야기한다. 탈수초화를 측정하는 방법은 당 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, MBP(미엘린 염기성 단백질)와 같은 탈수초화와 관련된 바이오마커의 수준 측정, 및 탈수초화를 식별하기 위한 뇌의 영상촬영을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 탈수초화를 감소시키는 방법은 본원에서 설명되는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0601] 이들의 높은 특이성으로 인해, 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 세포, 조직(들) 또는 기관(들)(예를 들어, 뇌)의 표적 유전자의 mRNA를 특이적으로 표적화한다. 질환을 예방하는 데 있어서, 표적 유전자는 질환의 개시 또는 유지에 필요하거나 질병에 걸릴 위험이 높은 것으로 식별된 유전자일 수 있다. 질환을 치료하는 데 있어서, 올리고뉴클레오티드는 질환을 나타내거나 매개하는 책임이 있는 세포, 조직(들) 또는 기관(들)(예를 들어, 뇌)과 접촉하게 될 수 있다. 예를 들어, *PLP1* 발현과 연관된 장애 또는 병태와 연관된 야생형(즉, 천연) 또는 돌연변이된 유전자의 전부 또는 일부와 실질적으로 동일한 올리고뉴클레오티드는 희소돌기아교세포 또는 다른 뇌 세포와 같은 관심 세포 또는 조직 유형 내로 도입되거나 접촉하게 될 수 있다.

[0602] 일부 실시예에서, 표적 유전자는 인간과 같은, 임의의 포유동물 유래의 표적 유전자일 수 있다. 임의의 유전자는 본원에서 설명되는 방법에 따라 침묵화될 수 있다.

[0603] 본원에서 설명되는 방법은 일반적으로 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)의 치료적 유효량, 즉 바람직한 치료 결과를 생성할 수 있는 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 치료적으로 허용 가능한 양은 질환 또는 장애를 치료적으로 치료할 수 있는 양일 수 있다. 임의의 하나의 대상체에 대한 적절한 투여량은 대상체의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 특정 조성물, 조성물 내의 활성 성분(들), 투여 시간

및 경로, 일반적인 건강 상태, 및 동시에 투여되는 다른 약물을 포함하는 특정 인자에 따라 달라질 것이다.

[0604] 일부 실시예에서, 대상체는 본원의 조성물 중 어느 하나를 장내(예를 들어, 경구로, 위 영양공급 관에 의해, 십이지장 영양공급 관에 의해, 위루 통해 또는 직장으로), 비경구(예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사 또는 주입, 동맥 내 주사 또는 주입, 골내 주입, 근육내 주사, 뇌내 주사, 뇌실내 주사, 경막내), 국소(예를 들어, 표피, 흡입, 안약을 통해, 또는 점막을 통해), 또는 표적 기관(예를 들어, 대상체의 뇌)으로의 직접 주사에 의해 투여 받는다. 일반적으로, 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 정맥내 투여되거나 피하 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 대뇌 척수액에 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 경막내 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 뇌실내 투여된다. 일부 실시예에서, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오티드는 대뇌수조내 주사로 투여된다.

[0605] 비한정적인 세트의 예로서, 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, dsRNAi 올리고뉴클레오티드)는 통상적으로 분기별(3개월마다 1회), 격월(2개월마다 1회), 매월 또는 매주 투여될 것이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 매주 또는 2주 또는 3주의 간격으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오티드는 매일 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 대상체에게 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 부하 투여량(loading dose)이 투여된 후, 올리고뉴클레오티드의 1회 이상의 유지 투여량(maintenance dose)이 투여된다.

[0606] 일부 실시예에서, 치료 대상 대상체는 인간 또는 비인간 영장류 또는 다른 포유동물 대상체이다. 다른 예시적인 대상체는 개 및 고양이와 같은 가축 동물; 말, 소, 돼지, 양, 염소 및 닭과 같은 가축; 및 마우스, 랫트, 기니피그 및 햄스터와 같은 동물을 포함한다.

[0607] **치료에 대한 반응성 결정 방법**

[0608] 일부 실시예에서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 또한 *GFAP* 발현 증가와 연관된다. 따라서, 일부 실시예에서, *GFAP* 발현(단백질 또는 mRNA)은 환자에서 *PLP1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료에 대한 반응을 결정하기 위한 바이오마커이다. 일부 실시예에서, *GFAP* 발현은 환자에서 *PLP1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드를 사용한 치료에 대한 반응을 모니터링하기 위한 바이오마커이다.

[0609] 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료를 받았거나 받고 있는 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에서 *GFAP* 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다.

[0610] 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 투여하는 단계, 및 (ii) 환자에서 *GFAP* 발현의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 76의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 77의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 *GFAP* 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 112의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 113의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 *GFAP* 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 191의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 192의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 *GFAP* 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 191의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 207의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 *GFAP* 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 *GFAP* 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다.

- [0611] 일부 실시예에서, 본 개시는 성상아교세포종 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제를 투여하는 단계, 및 (ii) 환자에서 GFAP 발현의 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 성상아교세포종 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 76의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 77의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 성상아교세포종 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 112의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 113의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 성상아교세포종 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 191의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 192의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다. 일부 실시예에서, 본 개시는 성상아교세포종 환자에서 치료 반응을 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제를 투여하는 단계로, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 191의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열번호 207의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, 단계, 및 (ii) 환자에서 GFAP 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 GFAP 발현 수준의 감소는 치료에 대한 반응을 나타낸다.
- [0612] 일부 실시예에서, GFAP 발현 수준은 GFAP 발현의 미리 결정된 건강한 범위와 비교된다. 일부 실시예에서, 미리 결정된 건강한 범위는 GFAP 발현을 측정하는 시점에 뇌 손상 또는 뇌 상해를 경험하지 않은 환자의 집단에서의 GFAP 발현에 기초한다. 일부 실시예에서, GFAP 발현 수준은 GFAP 발현의 미리 결정된 질환(diseased) 범위와 비교된다. 일부 실시예에서, GFAP 발현의 미리 결정된 질환 범위는 GFAP 발현을 측정하는 시점에 뇌 손상 또는 뇌 상해를 가진 환자의 집단에서의 GFAP 발현에 기초한다. 일부 실시예에서, GFAP 발현의 미리 결정된 질환 범위는 GFAP 발현을 측정하는 시점에 성상아교세포종을 가진 환자의 집단에서의 GFAP 발현에 기초한다.
- [0613] 일부 실시예에서, 환자가 *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 투여받은 후, GFAP 발현의 수준은 소정의 질환 범위로부터 소정의 건강한 범위로 감소된다.
- [0614] 일부 실시예에서, GFAP 발현 수준은 환자가 *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료제의 투여량을 받기 전에 결정된다. 일부 실시예에서, GFAP 발현 수준은 환자가 *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료의 초기 투여량을 받기 전에 및 치료 과정 전체에 걸쳐 결정된다.
- [0615] GFAP는 이전에 신경 및 신경아교 손상의 순환 바이오마커로 식별되었다. 따라서, 일부 실시예에서, *PLP1*과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 가진 환자는 순환계에서 발현된 GFAP를 갖는다. 일부 실시예에서, GFAP 발현은 환자의 샘플에서 결정된다. 일부 실시예에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장 및 대뇌 척수액으로부터 선택된다.
- [0616] 일부 실시예에서, *PLP1*을 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드 치료는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나이다.
- [0617] 환자로부터의 샘플에서 GFAP 발현을 결정하는 방법은 당 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 예시적인 방법은 면역검정법, 면역블로팅법, 면역침전법, 면역염색법, 정량적 분석, 면역형광 분석, 또는 화학발광 분석을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 일부 실시예에서, GFAP 수준은 GFAP에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하는 면역검정법, 예를 들어 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 측정된다.
- [0618] **키트**
- [0619] 일부 실시예에서, 본 개시는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 키트, 및 사용 지침을 제공한다. 일부 실시예에서, 키트는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드, 및 키트 및/또는 이의 임의의 구성 요소의 사용 지침을 함유하는 패키지 삽입물을 포함한다. 일부 실시예에서, 키트는 적절한 용기에, 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드, 하나 이상의 대조군, 및 당 기술분야에 잘 알려진 다양한 완충액, 시약, 효소 및 기타 표준 성분을 포함한다. 일부 실시예에서, 용기는 올리고뉴클레오타이드가 놓이고, 일부 경우에는 적절히 분

취되는, 적어도 하나의 바이알, 웰, 시험 튜브, 플라스크, 병, 주사기 또는 다른 용기 수단을 포함한다. 추가 구성요소가 제공되는 일부 실시예에서, 키트는 이 구성요소가 배치되는 추가 용기를 포함한다. 키트는 또한, 상업적 판매를 위한 밀접한 봉쇄로 올리고뉴클레오타이드 및 임의의 다른 시약을 함유하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 이러한 용기는 원하는 바이알이 보유되는 주사 또는 취입 성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다. 용기 및/또는 키트에는 사용 지침 및/또는 경고가 표시된 라벨이 포함될 수 있다.

- [0620] 일부 실시예에서, 키트는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 또는 올리고뉴클레오타이드 및 지침을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에서 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 진행을 지연시키기 위해 포함한다.
- [0621] 일부 실시예에서, 키트는 본원에서 설명되는 올리고뉴클레오타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약학적 조성물, 및 지침을 이를 필요로 하는 대상체의 뇌의 적어도 하나의 영역 및/또는 척수의 적어도 하나의 영역에서 *PLP1* 발현을 감소시키기 위해 뇌척수액에 올리고뉴클레오타이드 또는 약학적 조성물을 투여하기 위해 포함한다.
- [0622] **기타 실시예**
- [0623] 본 개시는 다음의 실시예에 관한 것이다. 본 섹션 전체에 걸쳐, 용어 실시예는 "E"로 약칭되고, 이어서 서수가 이어진다. 예를 들어, E1은 실시예 1과 동등하다.
- [0624] E1. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0625] E2. 실시예 1에 있어서, 상기 센스 가닥은 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0626] E3. 실시예 1 또는 실시예 2에 있어서, 상기 센스 가닥은 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0627] E4. 실시예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0628] E5. 실시예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이고, 상기 안티센스 가닥 및 상기 센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이인 이중체 영역을 형성하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0629] E6. 실시예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0630] E7. 실시예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오타이드 길이의 S1과 S2 사이에 루프를 형성하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0631] E8. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0632] E9. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0633] E10. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열

에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

- [0634] E11. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0635] E12. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0636] E13. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 18 내지 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이의 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0637] E14. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이의 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0638] E15. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드, 상기 올리고뉴클레오티드는 36개의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오티드 길이의 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 포함하고, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, 여기서 L은 3-5개의 뉴클레오티드의 길이의 S1과 S2 사이에 루프를 형성하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0639] E16. 실시예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 상보성 영역은 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대해 3개 이하의 뉴클레오티드 길이만큼 상이한, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0640] E17. 실시예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 상보성 영역은 *PLPI* mRNA 표적 서열에 완전히 상보적인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0641] E18. 실시예 7 및 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, L은 트리루프 또는 테트라루프인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0642] E19. 실시예 18에 있어서, L은 테트라루프인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0643] E20. 실시예 19에 있어서, 상기 테트라루프는 서열 5'-GAAA-3'를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0644] E21. 실시예 7 및 13 내지 20 중 어느 하나에 있어서, L의 뉴클레오티드 중 하나 이상은 2'-O-메틸 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0645] E22. 실시예 21에 있어서, L의 각각의 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

- [0646] E23. 실시예 7 및 13 내지 22 중 어느 하나에 있어서, S1 및 S2는 1-10개의 뉴클레오타이드 길이이고 동일한 길이를 갖는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0647] E24. 실시예 23에 있어서, S1 및 S2는 1 뉴클레오타이드, 2 뉴클레오타이드, 3 뉴클레오타이드, 4 뉴클레오타이드, 5 뉴클레오타이드, 6 뉴클레오타이드, 7 뉴클레오타이드, 8 뉴클레오타이드, 9 뉴클레오타이드, 또는 10 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0648] E25. 실시예 24에 있어서, S1 및 S2는 6개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0649] E26. 실시예 7 및 13 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (서열번호 190)을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0650] E27. 실시예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 1개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0651] E28. 실시예 27에 있어서, 상기 3' 오버행 서열은 2개의 뉴클레오타이드 길이이고, 또한 선택적으로 상기 3' 오버행 서열은 GG인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0652] E29. 선행하는 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0653] E30. 실시예 29에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0654] E31. 실시예 30에 있어서, 상기 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0655] E32. 실시예 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 선택적으로 상기 변형은 2'-플루오로 및 2'-O-메틸로부터 선택된 2'-변형인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0656] E33. 실시예 29에 있어서, 상기 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0657] E34. 실시예 29 또는 33에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 25-35%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0658] E35. 실시예 29에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드의 약 15-25%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 또는 25%는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0659] E36. 실시예 29에 있어서, 상기 센스 가닥은 5'에서 3'로 1-36로 넘버링된 위치를 갖는 36개의 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 위치 8-11은 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0660] E37. 실시예 29 또는 36에 있어서, 안티센스 가닥은 5'에서 3'까지 1-22로 넘버링된 위치를 갖는 22개의 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 및 14는 2'-플루오로 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0661] E38. 실시예 33 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 나머지 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0662] E39. 선행하는 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0663] E40. 실시예 39에 있어서, 상기 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 포스포로티오에이트 연결인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0664] E41. 선행하는 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0665] E42. 실시예 41에 있어서, 상기 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말로닐포스포네이트이고, 선택적으로 상기 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0666] E43. 선행하는 실시예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 하

나 이상의 표적화 리간드에 접합되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

- [0667] E44. 실시예 43에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0668] E45. 실시예 43에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0669] E46. 실시예 45에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티 또는 4가 GalNAc 모이어티인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0670] E47. 실시예 13 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 스템-루프의 L의 최대 4개의 뉴클레오타이드는 1가 GalNAc 모이어티에 각각 접합되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0671] E48. 실시예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108 및 110 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0672] E49. 실시예 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109 및 111 중 어느 하나로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0673] E50. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드:
 - [0674] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
 - [0675] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
 - [0676] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
 - [0677] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
 - [0678] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
 - [0679] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
 - [0680] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
 - [0681] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
 - [0682] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
 - [0683] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
 - [0684] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
 - [0685] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
 - [0686] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
 - [0687] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
 - [0688] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
 - [0689] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
 - [0690] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
 - [0691] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0692] E51. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 76에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 77에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0693] E52. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 78에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 79에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

- [0694] E53. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 80에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 81에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0695] E54. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 82에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 83에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0696] E55. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 84에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 85에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0697] E56. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 86에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 87에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0698] E57. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 88에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 89에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0699] E58. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 90에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 91에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0700] E59. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 92에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 93에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0701] E60. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 94에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 95에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0702] E61. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 96에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 97에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0703] E62. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 98에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 99에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0704] E63. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 100에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 101에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0705] E64. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 102에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 103에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0706] E65. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 104에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 105에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0707] E66. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 106에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 107에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0708] E67. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 108에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 109에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0709] E68. 실시예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 110에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 111에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0710] E69. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0711] E70. *PLPI* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드로서, 상기 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오티드는 변형되고, 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLPI* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오티드.

- [0712] E71. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0713] E72. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 여기서 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 여기서 상기 안티센스 가닥 및 상기 센스 가닥은 하나 이상의 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 연결을 포함하고, 여기서 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 여기서 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 여기서 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0714] E73. 실시예 69 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 상보성 영역은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대해 3개 이하의 뉴클레오타이드 길이만큼 상이한, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0715] E74. 실시예 69 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 상보성 영역은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 완전히 상보적인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0716] E75. 실시예 69 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 및 191 중 어느 하나를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0717] E76. 실시예 69 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147 및 192 중 어느 하나를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.
- [0718] E77. 실시예 69 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 센스 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드:
- [0719] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0720] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0721] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0722] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0723] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0724] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0725] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;
- [0726] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0727] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0728] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0729] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0730] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0731] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0732] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0733] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;

- [0734] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0735] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0736] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및
- [0737] (s) 각각, 서열번호 191 및 192.
- [0738] E78. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 112를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 113를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0739] E79. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 114를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 115를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0740] E80. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 116을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 117를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0741] E81. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 118을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 119를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0742] E82. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 120을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 121를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0743] E83. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 122를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 123를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0744] E84. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 124를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 125를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0745] E85. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 126을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 127를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0746] E86. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 128을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 129를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0747] E87. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 130을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 131를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0748] E88. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 132를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 133를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0749] E89. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 134를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 135를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0750] E90. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 136을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 137를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0751] E91. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 138을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 139를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0752] E92. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 140을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 141를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0753] E93. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 142를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 143를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0754] E94. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 144를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 145를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0755] E95. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 146을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 147를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.
- [0756] E96. 실시예 69 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 191을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열

번호 192를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오티드.

- [0757] E97. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 선행하는 실시예들 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0758] E98. 실시예 97에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0759] E99. 실시예 97 또는 98에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 투여량이 투여되는, 방법.
- [0760] E100. 실시예 97 또는 98에 있어서, 상기 1회 투여량 초과인 RNAi 올리고뉴클레오티드가 투여되는, 방법.
- [0761] E101. 실시예 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소되는, 방법.
- [0762] E102. 실시예 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소되는, 방법.
- [0763] E103. 실시예 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소되는, 방법.
- [0764] E104. 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 전달제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0765] E105. 실시예 104의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에게 올리고뉴클레오티드를 전달하는 방법.
- [0766] E106. 세포, 세포 집단 또는 대상체에서 *PLP1* 발현을 감소시키는 방법으로서,
- [0767] i. 세포 또는 세포 집단을 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 실시예 104의 약학적 조성물과 접촉시키는 단계; 또는
- [0768] ii. 실시예 1 내지 83 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 실시예 85의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0769] E107. 실시예 106에 있어서, *PLP1* 발현을 감소시키는 것은 *PLP1* mRNA의 양 또는 수준, *PLP1* 단백질의 양 또는 수준, 또는 둘 다를 감소시키는 것을 포함하는, 방법.
- [0770] E108. 실시예 106에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소되는, 방법.
- [0771] E109. 실시예 106에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소되는, 방법.
- [0772] E110. 실시예 106에 있어서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소되는, 방법.
- [0773] E111. 실시예 106 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.
- [0774] E112. 실시예 97 또는 111에 있어서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병 (PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형 (SPG2)인, 방법.
- [0775] E113. 실시예 97 및 105 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 약학적 조성물은 제2 조성물 또는 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.
- [0776] E114. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 이중체 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 171-188 중 어느 하나의 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이인, 방법.

- [0777] E115. 실시예 114에 있어서, 상기 상보성 영역은 상기 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대해 3개 이하의 뉴클레오티드 길 이만큼 상이한, 방법.
- [0778] E116. 실시예 114에 있어서, 상기 상보성 영역은 상기 *PLP1* mRNA 표적 서열에 완전히 상보적인, 방법.
- [0779] E117. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 **표 5**에 제시된 행으로부터 선택된 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하여, 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0780] E118. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는, 방법:
- [0781] (a) 각각, 서열번호 76 및 77;
- [0782] (b) 각각, 서열번호 78 및 79;
- [0783] (c) 각각, 서열번호 80 및 81;
- [0784] (d) 각각, 서열번호 82 및 83;
- [0785] (e) 각각, 서열번호 84 및 85;
- [0786] (f) 각각, 서열번호 86 및 87;
- [0787] (g) 각각, 서열번호 88 및 89;
- [0788] (h) 각각, 서열번호 90 및 91;
- [0789] (i) 각각, 서열번호 92 및 93;
- [0790] (j) 각각, 서열번호 94 및 95;
- [0791] (k) 각각, 서열번호 96 및 97;
- [0792] (l) 각각, 서열번호 98 및 99;
- [0793] (m) 각각, 서열번호 100 및 101;
- [0794] (n) 각각, 서열번호 102 및 103;
- [0795] (o) 각각, 서열번호 104 및 105;
- [0796] (p) 각각, 서열번호 106 및 107;
- [0797] (q) 각각, 서열번호 108 및 109; 및
- [0798] (r) 각각, 서열번호 110 및 111.
- [0799] E119. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법:
- [0800] (a) 각각, 서열번호 112 및 113;
- [0801] (b) 각각, 서열번호 114 및 115;
- [0802] (c) 각각, 서열번호 116 및 117;
- [0803] (d) 각각, 서열번호 118 및 119;
- [0804] (e) 각각, 서열번호 120 및 121;
- [0805] (f) 각각, 서열번호 122 및 123;
- [0806] (g) 각각, 서열번호 124 및 125;

- [0807] (h) 각각, 서열번호 126 및 127;
- [0808] (i) 각각, 서열번호 128 및 129;
- [0809] (j) 각각, 서열번호 130 및 131;
- [0810] (k) 각각, 서열번호 131 및 133;
- [0811] (l) 각각, 서열번호 134 및 135;
- [0812] (m) 각각, 서열번호 136 및 137;
- [0813] (n) 각각, 서열번호 138 및 139;
- [0814] (o) 각각, 서열번호 140 및 141;
- [0815] (p) 각각, 서열번호 142 및 143;
- [0816] (q) 각각, 서열번호 144 및 145;
- [0817] (r) 각각, 서열번호 146 및 147; 및
- [0818] (s) 각각, 서열번호 191 및 192.
- [0819] E120. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 112를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 113을 포함하는, 방법.
- [0820] E121. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 114를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 115을 포함하는, 방법.
- [0821] E122. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 116를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 117을 포함하는, 방법.
- [0822] E123. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 118를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 119을 포함하는, 방법.
- [0823] E124. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 120를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 121을 포함하는, 방법.
- [0824] E125. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 122를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 123을 포함하는, 방법.
- [0825] E126. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 124를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 125을 포함하는, 방법.
- [0826] E127. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 126를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 127을 포함하는, 방법.
- [0827] E128. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 128를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 129을 포함하는, 방법.
- [0828] E129. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 130를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 131을 포함하는, 방법.
- [0829] E130. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 132를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 133을 포함하는, 방법.
- [0830] E131. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 134를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 135을 포함하는, 방법.
- [0831] E132. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 136를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 137을 포함하는, 방법.
- [0832] E133. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 138를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 139을 포함하는, 방법.

- [0833] E134. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 140를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 141을 포함하는, 방법.
- [0834] E135. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 142를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 143을 포함하는, 방법.
- [0835] E136. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 144를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 145을 포함하는, 방법.
- [0836] E137. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 146를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 147을 포함하는, 방법.
- [0837] E138. 실시예 119에 있어서, 센스 가닥은 서열번호 191를 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 192을 포함하는, 방법.
- [0838] E139. 실시예 114 내지 138 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)인, 방법.
- [0839] E140. 실시예 114 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오티드는 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0840] E141. 실시예 114 내지 140 중 어느 하나에 있어서, RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 투여량이 투여되는, 방법.
- [0841] E142. 실시예 114 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 1회 투여량 초과 RNAi 올리고뉴클레오티드가 투여되는, 방법.
- [0842] E143. 실시예 114 내지 142 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소되는, 방법.
- [0843] E144. 실시예 114 내지 142 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소되는, 방법.
- [0844] E145. 실시예 114 내지 142 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소되는, 방법.
- [0845] E146. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)의 치료를 위한, 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 실시예 104의 약학적 조성물의 사용.
- [0846] E147. *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 선택적으로 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신마비 2형(SPG2)의 치료를 위한, 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 실시예 104의 약학적 조성물.
- [0847] E148. 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드, 선택적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 및 *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 대상체에게 투여하기 위한 지침을 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트.
- [0848] E149. 실시예 146의 사용, 실시예 147의 사용, 또는 사용에 적합한 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 약학적 조성물, 또는 실시예 148의 키트에 있어서, *PLP1* 발현과 연관된 질환, 장애 또는 병태는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD) 또는 강직성 하반신 마비 2형(SPG2)이다.
- [0849] E150. *PLP1* 발현을 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물로서, 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 조성물은 대상체의 뇌 척수액(CSF)에 투여되도록 제형화되는, 방법.
- [0850] E151. 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드를 포함하는 실시예 150의 조성물.
- [0851] E152. 실시예 150 또는 151에 있어서, 상기 조성물은 경막내, 뇌실내, 또는 대뇌수조내 투여를 위해 제형화되는, 조성물.

- [0852] E153. 실시예 150-1152 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않는, 조성물.
- [0853] E154. 실시예 150 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 지질, 리포솜 또는 지질 나노입자 전달 비히클에 제형화되지 않는, 조성물.
- [0854] E155. 실시예 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 인산염 완충 식염수를 포함하는, 조성물.
- [0855] E156. 대상체의 중추 신경계에서 *PLP1*의 발현을 감소시키는 방법으로, RNAi 올리고뉴클레오티드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, RNAi 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 *PLP1* mRNA에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상보성 영역은 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이고, 조성물은 뇌 척수액(CSF)에 투여되도록 제형화되고, 이에 의해 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 감소시키는, 방법.
- [0856] E157. 실시예 156에 있어서, 상기 조성물은 실시예 1 내지 96 중 어느 하나의 RNAi 올리고뉴클레오티드를 포함하는, 방법.
- [0857] E158. 실시예 156 내지 157 중 어느 하나에 있어서, 1회 투여량 또는 1회 초과 투여량이 투여되는, 방법.
- [0858] E159. 실시예 156 내지 158 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 또는 12주 동안 감소되는, 방법.
- [0859] E160. 실시예 156 내지 158 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소되는, 방법.
- [0860] E161. 실시예 156 내지 158 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 약 7일, 14일, 21일, 28일, 35일, 42일, 49일, 56일, 63일, 70일, 77일, 84일, 또는 91일 동안 감소되는, 방법.
- [0861] E162. 실시예 156 내지 161 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 뇌의 적어도 하나의 영역에서 감소되는, 방법.
- [0862] E163. 실시예 162에 있어서, 상기 뇌의 적어도 하나의 영역은 전두엽 피질, 두정 피질, 측두 피질, 후두 피질 및 소뇌로부터 선택되는, 방법.
- [0863] E164. 실시예 156 내지 163 중 어느 하나에 있어서, *PLP1* 발현은 경추 척수, 흉추 척수, 요추 척수, 및/또는 요추 후근 신경절에서 감소되는, 방법.
- [0864] E165. 실시예 156 내지 164 중 어느 하나에 있어서, 조성물 및/또는 올리고뉴클레오티드는 표적화 리간드를 포함하지 않는, 방법.
- [0865] E166. 실시예 156 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오티드는 지질, 리포솜 또는 지질 나노입자 전달 비히클에 제형화되지 않는, 방법.
- [0866] E167. 실시예 156-166 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 인산염 완충 식염수를 포함하는, 방법.
- [0867] **정의**
- [0868] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 관심있는 값에 적용되는 "대략" 또는 "약"은 명시된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 소정의 실시예에서, "약"은 문맥으로부터 달리 언급되거나 달리 명백하지 않는 한, 명시된 기준 값의 어느 방향에서든(그보다 크거나 작음) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 이하에 속하는 값의 범위를 지칭한다 (그러한 수가 가능한 100%를 초과하는 경우는 제외함).
- [0869] 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 약리학적으로 유용한 방식으로 (예를 들어, 대상체의 병태를 치료하기 위해) 물질(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)을 대상체에게 제공하는 것을 지칭한다.
- [0870] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아시알로당단백질 수용체(asialoglycoprotein receptor)" 또는 "ASGPR"은 주요 48 kDa 서브유닛(ASGPR-1) 및 마이너 40 kDa 서브유닛(ASGPR-2)에 의해 형성된 이분 C-형 렉틴을 지칭한다. ASGPR은 간세포의 사인과 표면에서 주로 발현되고 말단 갈락토오스 또는 GalNAc 잔기를 함유하는 순환 당단백질(아시알로당단백질)의 결합, 내재화 및 후속 제거에 주요 역할을 한다.

- [0871] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약독화하다", "약독화하는", "약독화" 등은 감소시키거나 효과적으로 중지시키는 것을 지칭한다. 비제한적인 예로서, 본원의 치료제 중 하나 이상은 대상체에서 PLP 발현과 관련된 질환(예: PMD)의 발병 또는 진행을 감소시키거나 효과적으로 중단시킬 수 있다. 이러한 약화는, 예를 들어, PLP 발현과 관련된 질환(예: PMD)의 하나 이상의 측면(예를 들어, 증상, 조직 특징, 및 세포, 염증 또는 면역학적 활성 등)의 감소, 질환의 하나 이상의 측면의 검출 가능한 진행(약화) 없음, 또는 이와 달리 예상되는 경우 대상체에서 질환의 검출 가능한 측면의 없음에 의해 예시될 수 있다.
- [0872] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상보적"이란 2개의 뉴클레오티드(예를 들어, 2개의 대향하는 핵산 또는 단일 핵산 가닥의 대향하는 영역) 간의 구조적 관계를 지칭하며, 이는 2개의 뉴클레오티드가 서로 염기쌍을 형성할 수 있게 한다. 예를 들어, 대향하는 핵산의 피리미딘 뉴클레오티드에 상보적인 하나의 핵산의 퓨린 뉴클레오티드는 서로 수소 결합을 형성함으로써 함께 염기쌍을 형성할 수 있다. 일부 실시예에서, 상보적 뉴클레오티드는 Watson-Crick 방식으로 또는 안정적인 이중체의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기쌍을 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 2개의 핵산은 본원에서 설명되는 바와 같이, 상보성 영역을 형성하기 위해 서로 상보적인 다수의 뉴클레오티드 영역을 가질 수 있다.
- [0873] 본원에서 사용되는 바와 같이, "데옥시리보뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드와 비교할 때, 이의 오탄당의 2' 위치에서 히드록실 대신에 수소를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 데옥시리보뉴클레오티드는 당, 포스포이트기 또는 염기에서의 또는 이들의 변형 또는 치환을 포함하여, 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 데옥시리보뉴클레오티드이다.
- [0874] 본원에서 사용되는 바와 같이, "이중 가닥 올리고뉴클레오티드" 또는 "ds 올리고뉴클레오티드"는 실질적으로 이중체 형태인 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보성 염기-쌍형성은 공유적으로 분리된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역방향(antiparallel) 서열 사이에 형성된다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보적 염기-쌍형성은, 공유 결합된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역방향 서열 사이에 형성된다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 이중체 영역(들)의 상보적 염기-쌍형성은, 함께 염기쌍을 이루는 뉴클레오티드의 상보적 역방향 서열을 제공하기 위해 접히는(예를 들어, 헤어핀을 통해) 단일 핵산 가닥으로부터 형성된다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 서로 완전히 이중체 형성되는 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 그러나, 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 이중체 형성된(예를 들어, 일 말단 또는 양 말단에서 오버행을 갖는) 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 상보적인 뉴클레오티드의 역방향 서열을 포함하며, 따라서 하나 이상의 미스매치(mismatch)를 가질 수 있고, 이는 내부 미스매치 또는 말단 미스매치를 포함할 수 있다.
- [0875] 본원에서 사용되는 바와 같이, 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)을 참조하여 "이중체"는 뉴클레오티드의 2개의 역방향 서열의 상보적 염기 쌍형성을 통해 형성된 구조를 지칭한다.
- [0876] 본원에서 사용되는 바와 같이, "부형제"는, 예를 들어 원하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하기 위해, 조성물에 포함될 수 있는 비-치료제를 지칭한다.
- [0877] 본원에서 사용되는 바와 같이, "불안정성 링커(labile linker)"는 절단될 수 있는 링커를 지칭한다(예를 들어, 산성 pH에 의해). "상당한 안정성 링커"는 절단될 수 없는 링커를 지칭한다.
- [0878] 본원에서 사용되는 바와 같이, "루프"는 적절한 혼성화 조건 하에서(예를 들어, 세포 내, 인간염 완충액 내), 비-쌍 영역의 측부에 있는, 2개의 역방향 영역이 혼성화하여 이중체("스텝"으로서 지칭됨)를 형성하도록, 서로 충분히 상보적인 핵산의 2개의 역방향 영역이 측부에 위치하는 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)의 비-쌍 영역을 지칭한다.
- [0879] 본원에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오티드간 연결(modified internucleotide linkage)"은 포스포디에스테르 결합을 포함하는 기준 뉴클레오티드간 연결과 비교할 때 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드간 연결을 지칭한다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드는 비-자연 발생 연결이다. 일반적으로, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결이 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 내성, 뉴클레아제 내성, 용해도, 생체이용률, 생체 활성, 면역원성 감소 등을 개선할 수 있다.
- [0880] 본원에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오티드"는, 아데닌 리보뉴클레오티드, 구아닌 리보뉴클레오티드, 시토신 리보뉴클레오티드, 우라실 리보뉴클레오티드, 아데닌 데옥시리보뉴클레오티드, 구아닌 데옥시리보뉴클레

오티드, 시토신 데옥시리보뉴클레오티드 및 티미딘 데옥시리보뉴클레오티드로부터 선택된 상응하는 기준 뉴클레오티드와 비교할 때, 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드는 비-자연 발생 뉴클레오티드이다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드는 당, 핵염기 및/또는 포스페이트 기에서 하나 이상의 화학적 변형을 갖는다. 일부 실시예에서, 변형된 뉴클레오티드는 상응하는 기준 뉴클레오티드에 접합된 하나 이상의 화학적 모이어티를 갖는다. 일반적으로, 변형된 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드가 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 내성, 뉴클레아제 내성, 용해도, 생체이용률, 생체활성, 면역원성 감소 등을 개선할 수 있다.

[0881] 본원에서 사용되는 바와 같이, "니크된(nicked) 테트라루프 구조"는 별도의 센스(패신저) 및 안티센스(가이드) 가닥을 특징으로 하는 dsRNAi 올리고뉴클레오티드의 구조를 지칭하며, 여기서 센스 가닥이 안티센스 가닥과 상보성 영역을 가지고, 가닥 중 적어도 하나, 일반적으로 센스 가닥은 적어도 하나의 가닥 내에 형성된 인접한 스템 영역을 안정화시키도록 구성된 테트라루프를 갖는다.

[0882] 본원에서 사용되는 바와 같이, "올리고뉴클레오티드"는 짧은 핵산(예를 들어, 길이가 약 100 뉴클레오티드 미만)을 지칭한다. 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥(ss) 또는 ds일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 이중체 영역을 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있다. 비한정적인 예들의 세트로서, 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 다이서(dicer) 기질 간섭 RNA(dsiRNA), 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 siRNA 또는 단일-가닥 siRNA일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다.

[0883] 본원에서 사용되는 바와 같이, "오버행(overhang)"은 하나의 가닥 또는 영역이 이중체를 형성하는 상보적 가닥의 말단을 지나 연장되는 하나의 가닥 또는 영역으로부터 생성되는 말단 비-염기 쌍형성 뉴클레오티드(들)를 지칭한다. 일부 실시예에서, 오버행은 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 또는 3' 말단에서 이중체 영역으로부터 연장되는 하나 이상의 비-쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 소정의 실시예에서, 오버행은 이중 가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 상의 3' 또는 5' 오버행이다.

[0884] 본원에서 사용되는 바와 같이, "포스페이트 유사체"는 포스페이트 기의 정전 및/또는 입체 특성을 모방하는 화학적 모이어티를 지칭한다. 일부 실시예에서, 포스페이트 유사체는 종종 효소 제거에 민감한, 5'-포스페이트 대신에 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 뉴클레오티드에 위치한다. 일부 실시예에서, 5' 포스페이트 유사체는 포스파타아제-저항성 연결을 함유한다. 포스페이트 유사체의 예는 5' 메틸렌포스포네이트 (5'-MP) 및 5'-(E)-비닐포스포네이트 (5'-VP)와 같은, 5' 포스포네이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단 뉴클레오티드에서 당의 4'-탄소 위치에서 포스페이트 유사체("4'-포스페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 4'-포스페이트 유사체의 예는 옥시메틸포스포네이트이며, 여기서 옥시메틸기의 산소 원자가 당 모이어티(예를 들어, 그의 4'-탄소에서) 또는 이의 유사체에 결합된다. 예를 들어, 미국 가출원 제 62/383,207호(2016년 9월 2일 출원) 및 제62/393,401호(2016년 9월 12일 출원)를 참조한다. 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 대한 다른 변형이 개발되었다(예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2011/133871; 미국 특허 제 8,927,513호; 및 Prakash 등의. (2015) Nucleic Acids Res. 43:2993-3011 참조).

[0885] 본원에서 사용되는 바와 같이, "PLP" 및 "PLP1"은 상호 교환적으로 사용되고, 미엘린 프로테오지질 단백질 또는 프로테오지질 단백질 1을 지칭한다. PLP1 유전자는 중추 신경계의 미엘린에서 주된 단백질 부분을 대표하는 2개의 단백질 이소형(PLP 및 DM20)을 암호화한다. 두 산물은 대체 스플라이싱에 의해 동일한 일차 전사물로부터 생성된다. PLP1은 주로 중추 신경계의 신경에서 발견되고, DM20은 주로 뇌와 척수를 근육에 연결하는 신경에서(말초 신경계) 생산된다. 이들 2개의 단백질은 신경 세포의 세포막 내에서 발견되며, 여기서 이들은 대부분의 미엘린을 구성하고 이를 세포에 고정시킨다. 인간 PLP에 대한 아미노산 서열은 서열번호 189에 제시되어 있다. 야생형 인간 PLP를 암호화하는 mRNA는 서열번호 1에 제시되어 있다.

[0886] 본원에서 사용되는 바와 같이, 유전자(예를 들어, *PLP1*)의 "감소된 발현"은, 적절한 기준(예를 들어, 기준 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체)와 비교할 때, 유전자에 의해 암호화된 RNA 전사물(예를 들어, *PLP1* mRNA) 또는 단백질의 양 또는 수준의 감소 및/또는 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체 내 유전자의 활성의 양 또는 수준의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 본원의 올리고뉴클레오티드(예를 들어, *PLP1* mRNA를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오티드)와 세포를 접촉시키는 행위는, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드로 처리되지 않은 세포와 비교할 때 (예를 들어, RNAi 경로에 의한 *PLP1*mRNA의 비활성화 및/또는 분해를 통해) *PLP1* mRNA, PLP2 단백질 및/또는 PLP1 활성의 양 또는 수준의 감소

를 초래할 수 있다. 유사하게, 그리고 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 감소"는 유전자(예를 들어, *PLP1*)의 발현 감소를 초래하는 작용을 지칭한다.

- [0887] 본원에서 사용되는 바와 같이, "*PLP1* 발현의 감소"는 적절한 기준(예를 들어, 기준 세포, 세포 집단, 샘플, 또는 대상체)과 비교할 때, 세포, 세포 집단, 샘플 또는 대상체에서 *PLP1* mRNA, PLP1 단백질 및/또는 PLP1 활성의 양 또는 수준의 감소를 지칭한다.
- [0888] 본원에서 사용되는 바와 같이, "상보성 영역"은 적절한 혼성화 조건 하에서 (예를 들어, 인산염 완충액 내, 세포 내 등) 뉴클레오티드의 2개의 서열 사이의 혼성화를 허용하기 위해 뉴클레오티드의 역방향 서열에 충분히 상보적인 핵산(예를 들어, 이중 가닥 올리고뉴클레오티드)의 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 일부 실시예에서, 본원의 올리고뉴클레오티드는 mRNA 표적 서열에 상보적인 영역을 갖는 표적화 서열을 포함한다.
- [0889] 본원에서 사용되는 바와 같이, "리보뉴클레오티드"는 그의 2' 위치에서 히드록실기를 함유하는, 그의 오탄당으로서 리보오스를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 리보뉴클레오티드는, 리보오스, 포스페이트 기 또는 염기에서의 또는 이의 변형 또는 치환을 포함하여, 2' 위치 이외의 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 리보뉴클레오티드이다.
- [0890] 본원에서 사용되는 바와 같이, "RNAi 올리고뉴클레오티드"는 (a) 표적 mRNA(예, *PLP1* mRNA)의 절단에서 안티센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 일부가 아르곤노트(*Argonaute*) 2(*Ago2*) 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는, 센스 가닥(패신저) 및 안티센스 가닥(가이드)을 갖는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드, 또는 (b) 표적 mRNA(예를 들어, *PLP1* mRNA)의 절단에서 안티센스 가닥(또는 안티센스 가닥의 일부)이 *Ago2* 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는, 단일 안티센스 가닥을 갖는 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.
- [0891] 본원에서 사용되는 바와 같이, "가닥"은 뉴클레오티드간 연결(예를 들어, 포스포디에스테르 연결 또는 포스포로티오에이트 연결)을 통해 함께 연결된 뉴클레오티드들의 단일 연속 서열을 지칭한다. 일부 실시예에서, 가닥은 2개의 자유 말단(예를 들어, 5' 말단 및 3' 말단)을 갖는다.
- [0892] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 마우스, 토끼 및 인간을 포함하는, 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시예에서, 대상체는 인간 또는 NHP이다. 또한, "개체" 또는 "환자"는 "대상체"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0893] 본원에서 사용되는 바와 같이, "합성"은 인공적으로 합성되거나(예를 들어, 기계(예를 들어, 고상 핵산 합성기)를 사용함) 그렇지 않으면 정상적으로 분자를 생산하는 천연 공급원(예를 들어, 세포 또는 유기체)으로부터 유래되지 않는 핵산 또는 다른 분자를 지칭한다.
- [0894] 본원에서 사용되는 바와 같이, "표적화 리간드"는 관심 조직 또는 세포의 동족 분자(예를 들어, 수용체)에 선택적으로 결합하고, 관심 조직 또는 세포에 대해 다른 물질을 표적화하기 위한 목적으로 다른 물질에 접합 가능한 분자(예를 들어, 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질)를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오티드를 관심있는 특정 조직 또는 세포에 표적화할 목적으로 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합한다. 따라서, 일부 실시예에서, 올리고뉴클레오티드에 접합될 때 표적화 리간드는 세포의 표면에 발현된 수용체에 대한 선택적 결합 및 올리고뉴클레오티드, 표적화 리간드 및 수용체를 포함하는 복합체의 세포에 의한 엔도솜 내재화를 통해 특정 세포 내로의 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 한다. 일부 실시예에서, 표적화 리간드는, 올리고뉴클레오티드가 세포 내의 표적화 리간드로부터 방출되도록 세포 내재화 후 또는 세포 내재화 동안 절단되는 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 접합된다.
- [0895] 본원에서 사용되는 바와 같이, "테트라루프"는 뉴클레오티드의 측부 서열의 혼성화에 의해 형성된 연속 이중체의 안정성을 증가시키는 루프를 지칭한다. 안정성의 증가는, 평균적으로, 무작위로 선택되는 뉴클레오티드 서열로 이루어지는 유사한 길이의 루프 세트로부터 예상되는 연속 스템 이중체의 T_m 보다 높은 연속 스템 이중체의 용융 온도(T_m)의 증가로서 검출 가능하다. 예를 들어, 테트라루프는 10 mM NaHPO_4 에서 적어도 약 50° C, 적어도 약 55° C, 적어도 약 56° C, 적어도 약 58° C, 적어도 약 60° C, 적어도 약 65° C 또는 적어도 약 75° C의 T_m 를 적어도 2개의 염기쌍(bp) 길이의 이중체를 포함하는 헤어핀에 부여할 수 있다. 일부 실시예에서, 테트라루프는 상호작용을 쌓음으로써 인접하는 스템 이중체에서 bp를 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프에서 뉴클레오티드들 간의 상호작용은 비-Watson-Crick 염기 쌍형성, 상호작용 쌓기, 수소 결합 및 접촉 상호작용을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다(Cheong 등. (1990) *Nature* 346:680-682; Heus & Pardi (1991) *Science* 253:191-94). 일

부 실시예에서, 테트라루프는 3 내지 6개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어지고, 통상적으로 4 내지 5개의 뉴클레오티드이다. 소정의 실시예에서, 테트라루프는 변형될 수 있거나 변형되지 않을 수 있는(예를 들어, 표적화 모이어티에 접합될 수 있거나 접합되지 않을 수 있는) 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 소정의 실시예에서, 테트라루프는 변형될 수 있거나 변형되지 않을 수 있는(예를 들어, 표적화 리간드에 접합될 수 있거나 접합되지 않을 수 있는) 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오티드를 포함하거나 이로 이루어진다. 일 실시예에서, 테트라루프는 4개의 뉴클레오티드로 이루어진다. 임의의 뉴클레오티드가 테트라루프에 사용될 수 있고, 이러한 뉴클레오티드에 대한 표준 IUPAC-IUB 기호가 Cornish-Bowden (1985) *Nucleic Acids Res.* 13:3021-30에 기술된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, 글자 "N"은 임의의 염기가 그 위치에 있을 수 있음을 의미하는데 사용될 수 있고, 글자 "R"은 A(아데닌) 또는 G(구아닌)가 그 위치에 있을 수 있음을 보여주는 데 사용될 수 있고, "B"는 C(시토신), G(구아닌), T(티민) 또는 U(우라실)가 그 위치에 있을 수 있음을 보여주는 데 사용될 수 있다. 테트라루프의 예는, 테트라루프의 UCG 계열(예를 들어, UUCG), 테트라루프의 GNRA 계열(예를 들어, GAAA), 및 CUUG 테트라루프(Woese 등의 (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:8467-71; Antao 등. (1991) *Nucleic Acids Res.* 19:5901-05)을 포함한다. DNA 테트라루프의 예는 테트라루프의 d(GNNA) 계열(예를 들어, d(GTTA), 테트라루프의 d(GNRA) 계열, 테트라루프의 d(GNAB) 계열, 테트라루프의 d(CNNG) 계열, 및 테트라루프의 d(TNCG) 계열(예를 들어, d(TTCG))를 포함한다. 예를 들어, Nakano 등. (2002) *Biochem.* 41:4281-92; Shinji 등 (2000) *Nippon Kagakkai Koen Yokoshu* 78:731 참조. 일부 실시예에서, 테트라루프는 니크된 테트라루프 구조 내에 포함된다.

[0896] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하다" 또는 "치료하는"은, 예를 들어, 기존의 병태(예를 들어, 질환, 장애)와 관련하여 대상체의 건강 및/또는 안녕을 개선하기 위한 목적으로 또는 병태의 발생 가능성을 예방하거나 감소시키기 위해, 치료제(예를 들어, 본원의 올리고뉴클레오티드)를 대상체에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료를 제공하는 행위를 지칭한다. 일부 실시예에서, 치료는 대상체가 경험하는 병태(예를 들어, 질환, 장애)의 적어도 하나의 징후, 증상 또는 기여 인자의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.

[0897] 예

[0898] 예 1: *PLP1*-표적화 이중 가닥(DS) RNAi 올리고뉴클레오티드 생성

[0899] 프로테오지질 단백질 1(*PLP1*)은 CNS에서 발견되는 주된 미엘린 단백질인 막관통 미엘린 프로테오지질이다. *PLP1* 유전자의 돌연변이는 펠리제우스-메르츠바하병(PMD)을 포함하는 다양한 질환을 초래할 수 있다. *PLP1* mRNA 발현을 억제할 수 있는 올리고뉴클레오티드를 식별하고 생성하였다.

[0900] *PLP1* mRNA 표적 서열 식별

[0901] 쥐과 *Plp1*, 비인간 영장류(NHP 또는 "원숭이") *PLP1*, 및/또는 인간 *PLP1* mRNA를 표적화하고 RNAi 경로를 통해 mRNA 발현을 억제하는 본원에서 설명되는 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드를 예시들에서 이하 "*PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드"로서 지칭한다. 예시들에서 사용된 용어 "*PLP1* 발현"은 쥐과 *Plp1*, 비인간 영장류(NHP 또는 "원숭이") *PLP1*, 및/또는 인간 *PLP1* mRNA 발현을 지칭한다. 예시들에서 사용된 용어 "*PLP1* mRNA 표적 서열"은 쥐과 *Plp1*, 비인간 영장류(NHP 또는 "원숭이") *PLP1*, 및/또는 인간 *PLP1* mRNA 표적 서열을 지칭한다. *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하기 위해, 컴퓨터 기반 알고리즘을 사용해 RNAi 경로에 의한 *PLP1* 발현의 억제를 검정하기에 적합한 *PLP1* mRNA 표적 서열을 연산식으로 생성하였다. 알고리즘은 인간(Hs)또는 쥐과(Mm)mRNA의 적절한 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 각각 갖는 RNAi 올리고뉴클레오티드 가이드(안티센스) 가닥 서열을 제공하였다(예를 들어, 서열번호 1 및 2, 각각; 표 1). 종에 걸친 서열 보존으로 인해, 인간 *PLP1* mRNA에 대해 식별된 *PLP1* mRNA 표적 서열 중 일부는 쥐과(Mm) *Plp1* mRNA(서열번호 2; 표 1) 및/또는 원숭이(Mf) *PLP1* mRNA 서열번호 3; 표 1)의 상응하는 *PLP1* mRNA 표적 서열과 상동이다. 뉴클레오티드 서열 유사성을 갖는 상동성 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 상동성 *PLP1* mRNA(예: 인간 *PLP1* 및 원숭이 *PLP1* mRNA)를 표적화하는 능력을 가질 것으로 예측된다. 예시적인 *PLP1* mRNA 표적 서열이 표 2에 제공되어 있다.

표 1

[0902] 예시적인 인간 *PLP1*, 원숭이 *PLP1*, 및 마우스 *Plp1* mRNA 서열

종	GenBank 참조 서열 #	서열번호
인간 (Hs)	NM_001128834.2	1
마우스 (Mm)	NM_011123.4	2

시노몰구스 원숭이 (Mf)	NM_001283166.1	3
----------------	----------------	---

표 2

예시적인 PLP1 mRNA 표적 서열

[0903]

표적 서열	종	서열번호
AUGAGUAUCUCAUUAUGUAAUUCA	Mm	148
AGUAUCUCAUUAUGUGAUACAUGC	Mm	149
AUUAUGUGAUUCAUGCUUACCAGT	Mm	150
GAGCAUAGUUCUUUUGAAAACAAG	Mm	151
AGCAUAGUUCUUUUGAAAACAAGA	Mm	152
AGAAAGCAUCACAAAAUAAUUGAA	Mm	153
GAAAGCAUCACAAAAUAAUUGAAA	Mm	154
CAUCACAAAAUAAUUGAAUUGTA	Mm	155
ACAGAUGAUUUACUUGCUAUUAATT	Mm	156
CAGAUGAUUUACUUGCUAUUAUTA	Mm	157
AUUUACUUGCUAUUAUUAACUCAG	Mm	158
AAGUACUGUCUCUUGGUAUUATA	Mm	159
GGAAAAGUUAUUGUAGCUGAUUCAT	Mm	160
GAAAAGUUAUUGUAGCUGAUUCATT	Mm	161
AAAGUUAUUGUAGCUGUUAAUUGT	Mm	162
AAGUUAUUGUAGCUGUUCAUUGTA	Mm	163
GAAGGUGAAUAAUCUAUAACUUTT	Mm	164
GUUUUGUUAAUUAACAAUUAAC	Mm	165
GAUAGAGAAUUUGAUUUUAACAAC	Mm	166
AUAGAGAAUUUGAUUUUAACAACA	Mm	167
AGAAUUUGAUUUUAACAAAAUAAA	Mm	168
AGUGAAUUGUUCUAUUGAACUCAA	Mm	169
GUGAAUUGUUCUAUUGACAUCAAT	Mm	170
ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUU	Hs-Mf-Mm	171
CAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUU	Hs-Mf-Mm	172
GCUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAA	Hs-Mf-Mm	173
CUAAUUGAGACCUAUUUCUCCAAAA	Hs-Mf-Mm	174
GACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGA	Hs-Mf	175
ACUAUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAU	Hs-Mf	176
AUGAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCA	Hs-Mf	177
GAGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUG	Hs-Mf	178
AGUAUCUCAUCAAUGUGAUCCAUGC	Hs-Mf	179
CUGUGCCUGUGUACAUUUACUUCAA	Hs-Mf	180
CUGUGUACAUUUACUUCAACACCCUG	Hs-Mf-Mm	181
GUGUACAUUUACUUCAACACCCUGGA	Hs-Mf	182
CCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCAUG	Hs-Mf-Mm	183
CAGCUGAGUCCAAUUGACCUUCCA	Hs-Mf-Mm	184
AAUGACCUUCCACCGUUUAUUGCU	Hs-Mf-Mm	185
GACCUUCCACCGUUUAUUGCUGCA	Hs-Mf-Mm	186
GCUCACCUUCAUGAUUGCUGCCACU	Hs-Mf-Mm	187
ACCUUCAUGAUUGCUGCCACUACA	Hs-Mf-Mm	188
ACAGAAAAGCUAAUUGAGA	Hs-Mf-Mm	212
CAGAAAAGCUAAUUGAGAC	Hs-Mf-Mm	213
GAAAAGCUAAUUGAGACCU	Hs-Mf-Mm	214
GCUAAUUGAGACCUAUUUC	Hs-Mf-Mm	215
CUAAUUGAGACCUAUUUCU	Hs-Mf-Mm	216
GACUAUGAGUAUCUCAUCA	Hs-Mf	217
ACUAUGAGUAUCUCAUCA	Hs-Mf	218
AUGAGUAUCUCAUCAAUGU	Hs-Mf	219
GAGUAUCUCAUCAAUGUGA	Hs-Mf	220
AGUAUCUCAUCAAUGUGAU	Hs-Mf	221

CGGGUGUGUCAUUGUUUGG	Hs-Mf	222
CUGUGCCUGUGUACAUUUA	Hs-Mf	223
CUGUGUACAUUUACUUCAA	Hs-Mf-Mm	224
GUGUACAUUUACUUCACA	Hs-Mf	225
CCAGAAUGUAUGGUGUUCU	Hs-Mf-Mm	226
CAGCUGAGUCCAAAUGAC	Hs-Mf-Mm	227
AAUGACCUCCACCGUUU	Hs-Mf-Mm	228
GACCUCCACCGUUUAUU	Hs-Mf-Mm	229
GCUCACCUCAUGAUUGCU	Hs-Mf-Mm	230
ACCUUCAUGAUUGCGCCA	Hs-Mf-Mm	231
ACAGAUGAUUUACUUGCU	Mm	232
CAGAUGAUUUACUUGCUA	Mm	233
AAGUUACUGUCUCUUGGUA	Mm	234

- [0904] Hs-Mf = 인간/원숭이 상동성 *PLP1* mRNA 표적 서열
- [0905] Hs-Mf-Mm = 인간/원숭이/마우스 상동성 *PLP1* mRNA 표적 서열
- [0906] *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 아래에 기술된 바와 같이 합성되었으며, 각각은 알고리즘에 의해 식별된 *PLP1* mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하는 고유한 안티센스(가이드) 가닥을 가지고 알고리즘에 의해 식별된 *PLP1* mRNA 표적 서열을 포함하는 상응하는 패신저(센스) 가닥을 갖는다.
- [0907] *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드 합성
- [0908] *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 본원에서 설명되는 방법을 사용하여 화학적으로 합성하였다. 구체적으로, RNA 올리고뉴클레오티드는 19-23량체 siRNA에 대해 기술된 바와 같은 고상 올리고뉴클레오티드 합성 방법을 사용하여 합성하였다(예를 들어, Scaringe 등 (1990) *Nucleic Acids Res.* 18:5433-5441 및 Usman 등 (1987) *J. Am. Chem. Soc.* 109:7845-7845; 또한, 미국 특허 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 및 6,469,158 참조).
- [0909] 센스 및 안티센스 가닥을 개별 RNA 올리고뉴클레오티드로 별도로 합성하고 표준 방법(Integrated DNA Technologies; Coralville, IA)에 따라 HPLC 정제하였다. 예를 들어, RNA 올리고뉴클레오티드는 고상 포스포라미디테 화학을 사용하여 합성하고, 표준 기법(Damha & Olgivie (1993) *Methods Mol. Biol.* 20:81-114; Wincott 등 (1995) *Nucleic Acids Res.* 23:2677-2684)을 사용하여 NAP-5 컬럼에서 탈보호하고 탈염하였다(Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ). RNA 올리고뉴클레오티드를 15분 단계-선형 구배를 사용하여 Amersham Source 15Q 컬럼(1.0 cm X 25 cm; Amersham Pharmacia Biotech) 상에서 이온-교환 고성능 액체 크로마토그래피(IE-HPLC)를 사용하여 정제하였다. 구배는 90:10 완충액 A:B에서 52:48 완충액 A:B까지 다양하였으며, 이때 완충액 A는 100 mM 트리스 pH 8.5이고, 완충액 B는 100 mM 트리스 pH 8.5, 1 M NaCl이다. 샘플을 260 nm에서 모니터링하고, 전장 RNA 올리고뉴클레오티드 중에 상응하는 피크를 수집하고, 폴링하고, NAP-5 컬럼에서 탈염하고, 동결 건조시켰다.
- [0910] 각각의 RNA 올리고뉴클레오티드의 순도는 Beckman PACE 5000(Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA)에서 모세관 전기영동(CE)에 의해 결정하였다. CE 모세관은 내경이 100 μm이고 ssDNA 100R 겔(Beckman-Coulter)을 담고 있다. 전형적으로, 약 0.6 nmole의 RNA 올리고뉴클레오티드를 모세관 내로 주입하고, 444 V/cm의 전기장에서 작동시키고, 260 nm에서의 UV 흡광도에 의해 검출하였다. 변성 Tris-Borate-7 M-우레아 실험 완충액을 Beckman-Coulter로부터 구입하였다. 아래에 설명된 실험에 사용하기 위해 CE에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 90% 순수인 RNA 올리고뉴클레오티드를 수득하였다. 제조사의 권장 프로토콜에 따라, Voyager DE™ Biospectrometry Work Station(Applied Biosystems; Foster City, CA)에서 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화 비행 시간(MALDI-TOF) 질량 분광분석법에 의해 화합물 정체를 확인하였다. 모든 RNA 올리고뉴클레오티드의 상대 분자 질량을 수득하였으며, 종종 예상 분자 질량의 0.2% 이내이다.
- [0911] 단일 가닥 RNA 올리고뉴클레오티드를 100 mM 아세트산칼륨, 30 mM HEPES, pH 7.5로 이루어지는 이중체 완충액에 재현탁하였다(예를 들어, 100 μM 농도로). 상보성 센스 및 안티센스 가닥을 동일한 몰 양으로 혼합하여, 예를 들어, 50 μM 이중체의 최종 용액을 얻었다. 샘플을 RNA 완충액(IDT) 중 5' 동안 100° C로 가열하고, 사용 전에 실온으로 냉각시켰다. 이중 가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드를 -20° C에서 보관하였다. 단일 가닥 RNA 올리고뉴클레오티드를 동결 건조시키거나 뉴클레아제-무함유 물에 -80° C에서 보관하였다.

[0912] 예 2: *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 중추 신경계에서 쥐과 *Plp1* mRNA 발현을 억제한다

[0913] 중추신경계(CNS)에서 *PLP1* 발현을 억제하는 예 1에 기술된 방법에 의해 생성된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 평가하기 위해, 마우스를 쥐과 *Plp1* mRNA를 표적으로 하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 치료하였다. 요약하자면, 표 2에 제공된 *PLP1* mRNA 표적 서열을 사용하여, 각각이 36-량체 패신저 가닥 및 22-량체 가이드 가닥을 갖는 니크된 테트라루프 구조를 포함하는, 쥐과 *Plp1* mRNA를 표적으로 하는 18개의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하였다(표 3).

표 3

[0914] 쥐과 *Plp1* mRNA 표적화 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드

올리고- 뉴클레오티드	DP#	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)
		미변형됨		변형됨	
PLP1-353	DP17453P:DP17452G	4	5	40	41
PLP1-356	DP17443P:DP17442G	6	7	42	43
PLP1-364	DP17447P:DP17446G	8	9	44	45
PLP1-2191	DP17437P:DP17436G	10	11	46	47
PLP1-2192	DP17439P:DP17438G	12	13	48	49
PLP1-2197	DP17425P:DP17424G	14	15	50	51
PLP1-2339	DP17427P:DP17426G	16	17	52	53
PLP1-2340	DP17449P:DP17448G	18	19	54	55
PLP1-2346	DP17441P:DP17440G	20	21	56	57
PLP1-2398	DP17429P:DP17428G	22	23	58	59
PLP1-2779	DP17457P:DP17456G	24	25	60	61
PLP1-2780	DP17435P:DP17434G	26	27	62	63
PLP1-2977	DP17445P:DP17444G	28	29	64	65
PLP1-3007	DP17455P:DP17454G	30	31	66	67
PLP1-3130	DP17431P:DP17430G	32	33	68	69
PLP1-3134	DP17451P:DP17450G	34	35	70	71
PLP1-3254	DP17423P:DP17422G	36	37	72	73
PLP1-3255	DP17433P:DP17432G	38	39	74	75

[0915] 표 3에 제공된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 패신저 가닥 및 가이드 가닥은 각각 변형된 뉴클레오티드 및 포스포로티오에이트 연결의 구별되는 패턴을 포함한다 (서열번호 40-75). 변형된 뉴클레오티드 및 포스포로티오에이트 연결의 패턴이 아래에 예시되어 있다:

[0916] **센스 가닥:** 5'-mX-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-S-mX-3'

[0917] 다음에 하이브리드화됨:

[0918] **안티센스 가닥:** 5'-[MePhosphonate-40-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX-3'

[0919] (변형 키: 표 4).

표 4

[0920] 변형 키

기호	변형/연결
mX	2'-O-메틸 변형 뉴클레오티드
fX	2'-플루오로 변형 뉴클레오티드
-S-	포스포로티오에이트 연결
-	포스포디에스테르 연결
[MePhosphonate-40-mX]	5'-메톡시포스포네이트-4-옥시 변형 뉴클레오티드

[0921] 표 3에 제공된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 인산염 완충 식염수(PBS)(n=5)에 제형화된 250 μg(10 mg/kg)의 투여량으로 6-8주령의 C57/BL6 암컷 마우스의 요추 내로 경막내 주사(10 μl)를 통해 투여하였다. 마우스의 대조군(n=5)에게는 PBS만 투여하였다. 주사 후 7일차에, CO₂ 질식시킨 후 목을 베는 방법으로 희생시켰다. RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. qPCR에 의해 *PLP1* mRNA 수준을 결정하기 위해 RNA를 추출하였다(표시된 바와 같이, 내인성 하우스키핑 유전자 *Rpl23* 또는 *Gapdh*로 정규화됨). PrimeTime™ qPCR 프로브 검정(IDT)을 사용하여 *PLP1* mRNA의 수준을 결정하였다. qPCR은 엑손 4-6에 걸쳐 있는 *PLP1* mRNA의 영역에 대해 특이적인 프라이머 쌍 및 형광 표지된 5' 뉴클레아제 프로브로 이루어진 PrimeTime™ qPCR 프로브 검정을 사용하여 수행하였다. *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 마우스의 요추 척수 및 전두엽 피질의 샘플에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율은 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ("델타-델타 Ct") 방법을 사용하여 결정하였다(Livak and Schmittgen (2001) Methods 25:402-408).

[0922] 도 1a 및 도 1b에 도시된 바와 같이, 다수의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 주사 부위의 근위(예: 요추 척수; 도 1a) 및 원위(예: 전두엽 피질; 도 1b) 영역에서 마우스의 CNS에서 *PLP1* 발현을 억제하였다. *PLP1* 발현의 억제는 PBS로 처리한 대조군 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율 대비 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율을 비교함으로써 결정하였다. 이들 결과는 요추에 경막내 주입 후, CNS의 상이한 해부학적 영역에서 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드가 *PLP1* 발현을 억제한다는 것을 입증한다. *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드 PLP-2339, PLP1-2398, 및 PLP1-2340을 추가 평가를 위해 선택하였다(예 3).

[0923] 예 3: 용량 의존적 방식으로 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 젓과 *Plp1* 발현을 억제한다

[0924] 포스포로티오에이트 변형된 테트라루프

[0925] CNS에서 *PLP1* 발현을 억제하는 예 2에 기술된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 추가로 평가하기 위해, 마우스에게 두가지 상이한 투여량 수준으로 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 주사하였다. 구체적으로, 6 내지 8주령의 C57/BL6 암컷 마우스에게 예 2에 기술된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 하위집합(즉, 포스포로티오에이트 변형된 테트라루프)을 주사하였다. 별도의 처리군에서, PBS에 제형화된 3개의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드(PLP1-2339; 센스 가닥 서열번호 52, 안티센스 가닥 서열번호 53, PLP1-2398; 센스 가닥 서열번호 58, 안티센스 가닥 서열번호 59, 및 PLP1-2340; 센스 가닥 서열번호 54, 안티센스 가닥 서열번호 55)를 100 μg 또는 250 μg 투여량(4mg/kg 또는 10mg/kg 투여량 수준)으로 요추에 경막내 주사로 투여했다 (치료군당 n = 5). 마우스의 대조군(n = 5)에는 PBS만 투여하였다. 주사 후 7일 후에, CO₂ 질식시킨 후 목을 베는 방법으로 희생시켰다. RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. 예 2에 기술된 바와 같이 RNA를 추출하고 측정하여 요추 척수, 뇌간, 해마 및 전두엽 피질에서 *PLP1* mRNA 수준을 결정하였다.

[0926] 도 2a-2d에 도시된 바와 같이, 표시된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 주사 부위의 근위(예를 들어, 요추 척수, 뇌간; 도 2a-2b) 및 원위(예: 해마; 전두 피질; 도 2c-2d) 영역에서 마우스의 CNS에서 *PLP1* 발현을 억제하였으며, 예 2에 기술된 결과와 일치하였다. 또한, PLP1-2339는 주사 부위의 근위 및 원위(예: 요추 척수, 뇌간, 해마 및 전두 피질) 모두에서 용량 의존적 방식으로 발현을 억제한 반면, PLP1-2398/PLP1-2340에 의한 *PLP1* 발현의 억제는 주사 부위 근위 영역(예: 요추 척수; 뇌간)의 두 투여량에서 거의 동일하게 유지되었다. 예 2에서와 같이, PBS로 처리한 대조군 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율 대비 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율을 비교함으로써 *PLP1* 발현의 억제를 결정하였다. 이들 결과는 요추에 경막내 주사 후, *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드가 CNS에서 용량 의존적 방식으로 *PLP1* 발현을 억제함을 보여준다.

[0927] GalNAc 변형된 테트라루프

[0928] 포스포로티오에이트 변형된 테트라루프를 사용해 CNS로의 전달을 검증한 후, 추가적인 변형 패턴이 기술된 RNAi 올리고뉴클레오티드를 CNS에 전달할 것인지 여부를 평가하였다. 따라서, 위에서 시험한 3개의 올리고뉴클레오티드(PLP1-2339, PLP1-2398, 및 PLP1-2340)를 도 3에 도시된 패턴을 사용하여 변형시켰다. 구체적으로, 테트라루프를 포함하는 뉴클레오티드 중 3개를 GalNAc 모이어티(CAS#: 14131-60-3)에 각각 접합시켰다. 분자 구조는 아래에 예시되어 있다:

[0929] 센스 가닥: 5' mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]₁₆-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-

mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

[0930] 다음에 하이브리드화됨:

[0931] **안티센스 가닥:** 5' [MePhosphonate-40-mX]-S-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX 3'

[0932] (변형 키: 표 4 및 [admX-GalNAc] = GalNAc-접합 뉴클레오티드)

[0933] 전술한 바와 유사하게, 별도의 처리군에서, PBS에 제형화된 3개의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드(PLP1-2339 센스 가닥 서열번호 193, 안티센스 가닥 서열번호 200, PLP1-2398 센스 가닥 서열번호 195, 안티센스 가닥 서열번호 202, 및 PLP1-2340 센스 가닥 서열번호 194, 안티센스 가닥 서열번호 201)를 30 µg, 100 µg 또는 300 µg 투여량으로 요추에 경막내 주사로 투여했다 (치료군당 n = 4- 5). 마우스의 대조군(n = 5)에는 PBS만 투여하였다. 주사 후 7일 후에, CO₂ 질식시킨 후 목을 베는 방법으로 희생시켰다. RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. 예 2에 기술된 바와 같이 RNA를 추출하고 측정하여 요추 척수, 뇌간, 해마 및 전두엽 피질에서 *PLP1* mRNA 수준을 결정하였다.

[0934] 도 4a-4d에 도시된 바와 같이, 표시된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 주사 부위의 근위(예를 들어, 요추 척수, 뇌간; 도 4a-4b) 및 원위(예: 해마; 전두 피질; 도 4c-4d) 영역에서 마우스의 CNS에서 *PLP1* 발현을 억제 하였으며, 도 2a-2d에 기술된 결과와 일치하였다. 예 2에서와 같이, PBS로 처리한 대조군 마우스의 샘플에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율 대비 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율을 비교함으로써 *PLP1* 발현의 억제를 결정하였다. 이들 결과는 GalNAc 변형된 테트라루프를 갖는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드가 요추에 경막내 주입 후 CNS에서 포스포로티오에이트 변형된 테트라루프를 갖는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드와 유사한 투여량 의존적 방식으로 *PLP1* 발현을 억제한다는 것을 입증한다.

[0935] **예 4: GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 마우스 간 발현 모델에서 인간 *PLP1* 발현을 억제한다**

[0936] 인간 *PLP1* mRNA 발현을 억제하는 예 1에 기술된 방법에 의해 생성된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 평가하기 위해, 유체역학적 주사(HDI) 마우스 모델을 사용하여 간에서 인간 *PLP1* mRNA를 일시적으로 발현시켰다 (이하 예에서는 "HDI 마우스"로 지칭됨). 구체적으로, 인간 및 원숭이 *PLP1* mRNA를 표적으로 하는 18개의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하였다(표 5).

표 5

GalNAc-접합 인간/원숭이 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드

[0937]

올리고-뉴클레오티드	DP#	엑손 표적	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)	서열번호 (센스)	서열번호 (안티센스)
			미변형됨	변형됨		
PLP1-436	DP19173P:DP19172G	3	76	77	112	113
PLP1-437	DP19181P:DP19180G	3	78	79	114	115
PLP1-444	DP19183P:DP19182G	3	80	81	116	117
PLP1-445	DP19179P:DP19178G	3	82	83	118	119
PLP1-478	DP19169P:DP19168G	4	84	85	120	121
PLP1-479	DP19191P:DP19190G	4	86	87	122	123
PLP1-482	DP19171P:DP19170G	4	88	89	124	125
PLP1-484	DP19167P:DP19166G	4	90	91	126	127
PLP1-485	DP19165P:DP19164G	4	92	93	128	129
PLP1-821	DP19163P:DP19162G	5	94	95	130	131
PLP1-827	DP19195P:DP19194G	5	96	97	132	133
PLP1-829	DP19177P:DP19176G	5	98	99	134	135
PLP1-920	DP19175P:DP19174G	6	100	101	136	137
PLP1-998	DP19193P:DP19192G	7	102	103	138	139
PLP1-1011	DP19185P:DP19184G	7	104	105	140	141
PLP1-1014	DP19197P:DP19196G	7	106	107	142	143
PLP1-1071	DP19187P:DP19186G	8	108	109	144	145
PLP1-1075	DP19189P:DP19188G	8	110	111	146	147

- [0938] **표 5**에 제공된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 36-량체 패신저 가닥 및 22-량체 가이드 가닥을 갖는 니크된 테트라루프 GalNAc-접합 구조를 포함하는 이중-가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드이다. **표 2**에 제공된 *PLP1* mRNA 표적 서열을 사용하여 인간 및 원숭이 *PLP1* mRNA를 표적으로 하는 18개의 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하였다(**표 3**). 또한, 패신저 가닥 및 가이드 가닥을 포함하는 뉴클레오티드 서열은 변형된 뉴클레오티드 및 포스포로티오에이트 연결의 구별되는 패턴을 갖는다(서열번호 112-147). **예 3**에 기술되고 **도 3**에 도시된 바와 같이, 테트라루프를 포함하는 뉴클레오티드 중 3개를 GalNAc 모이어티(CAS#14131-60-3)에 각각 접합시켰다.
- [0939] **표 5**에 열거된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 마우스 간의 간세포에서 인간 *PLP1* mRNA를 일시적으로 발현하도록 조작된 마우스에서 평가하였다. 요약하자면, PBS에 제형화된 3 mg/kg의 투여량으로 표시된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드를 6-8주령의 암컷 CD-1 마우스(n = 5)에게 피하 투여하였다. 마우스의 대조군(n = 5)에는 PBS만 투여하였다. 3일 후(72시간), 유비쿼터스 거대세포바이러스(CMV) 프로모터 서열의 제어 하에 전체 인간 *PLP1* 유전자(25 μg)를 암호화하는 DNA 플라스미드로 마우스에게 유체역학적으로 주입(HDI)하였다. DNA 플라스미드 도입 1일 후, HDI 마우스로부터 간 샘플을 수집하였다. 이들 HDI 마우스로부터 유래된 총 RNA를 qRT-PCR 분석을 수행하여 **예 2**에 기술된 바와 같이 *PLP1* mRNA 수준을 결정하였다. DNA 플라스미드에 포함된 NeoR 유전자를 사용하여 형질감염 효율에 대해 값을 정규화하였다.
- [0940] 시험된 18개의 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드 중 13개는 3mg/kg 미만의 ED₅₀을 나타냈다(**도 5**). 3 mg/kg에서 시험된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 10개에서 강력한 활성이 관찰되었다 (>75% *PLP1*mRNA침묵, <25% *PLP1* mRNA 잔류로 결정됨). 이들 결과는, PBS만으로 처리한 대조군 HDI 마우스에 비해 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 HDI 마우스의 간 샘플에서 인간 *PLP1* mRNA 발현량의 감소로 결정했을 때, 인간 *PLP1* mRNA를 표적으로 하도록 설계된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드가 HDI 마우스에서 인간 *PLP1* mRNA 발현을 억제하였음을 입증한다. **예 2**에서와 같이, *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 HDI 마우스의 간 샘플에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율을 PBS로만 처리한 대조군 HDI 마우스의 샘플에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율과 비교함으로써, *PLP1* 발현의 억제가 **도 5**에 도시되어 있다. 추가 평가를 위해 GalNAc-접합 *PLP1* 올리고뉴클레오티드(PLP-436, PLP1-437, PLP1-444, PLP1-482, PLP1-484 및 PLP1-827) 중 6개를 선택하였다.
- [0941] **예 5: GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 투여량 의존적 방식으로 인간 *PLP1* 발현을 억제한다**
- [0942] **예 4**에 기술된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드가 *PLP1* 발현을 억제하는 능력을 추가로 평가하기 위해, 마우스를 2개의 상이한 투여량 수준에서 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리하였다. 구체적으로, 별도의 치료군에서, PBS에 제형화된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드 PLP1-436, PLP1-437, PLP1-444, PLP1-482, PLP1-484, 및 PLP1-827을 **예 4**에 기술된 바와 같이 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg의 투여량 수준으로 CD-1 마우스에 피하 투여하였다. 인간 *PLP1* DNA 발현 플라스미드를 마우스에 투여하고, **예 4**에 기술된 바와 같이 qRT-PCR을 위해 간을 수집하였다. **도 6**에 도시된 바와 같이, 시험된 GalNAc-접합 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드 모두는 투여량 의존적 방식으로 인간 *PLP1* 발현을 억제하였다. **예 2**에서와 같이, 인간 *PLP1* 발현의 억제는, PBS만으로 처리한 대조군 HDI 마우스의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율과 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리한 HDI 마우스의 간 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율을 비교함으로써 **도 6**에 도시되어 있다.
- [0943] **예 6: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 *PLP1* 발현을 억제하고 마우스에서 내약성을 보여준다**
- [0944] 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 억제하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 추가로 평가하기 위해, 2'-O-메틸 변형된 테트라루프를 가진 *PLP1* mRNA를 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하였다. 테트라루프가 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 갖도록, *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드를 변형시켰다(**예를 들어**, 변형된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 일반적인 구조 및 화학적 변형 패턴을 도시하기 위한 **도 7** 참조). 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 분자 구조가 아래에 예시되어 있다:
- [0945] **센스 가닥:** 5' mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX[-mX-]₁₆-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'
- [0946] 다음에 하이브리드화됨:
- [0947] **안티센스 가닥:** 5' [MePhosphonate-40-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX 3'
- [0948] (변형 키: **표 4**)

[0949] 예 3에 기술된 바와 같이, 3개의 군, 즉 aCSF, PLP1-2340 (도 3에 도시된 변형 패턴을 가짐; 센스 가닥 서열번호 194, 안티센스 가닥 서열번호 201) 및 PLP1-2340 (도 7에 도시된 변형 패턴을 가짐; 센스 가닥 서열번호 199, 안티센스 서열번호 206)으로 마우스를 처리하였다. 처리 후, 7일차, 28일차 및 56일차에, qPCR(내인성 하우스킵핑 유전자 *RPL23*으로 정규화됨)에 의해 *PLP1* mRNA 수준을 결정하기 위해 요추 척수 조직 샘플로부터 RNA를 추출하였다. PrimeTime™ qPCR 프로브 분석(IDT)을 사용하여 *PLP1* mRNA의 수준을 결정하였다. *PLP1* mRNA에 특이적인 프라이머 쌍 및 형광 표지된 5' 뉴클레아제 프로브로 이루어진 PrimeTime™ qPCR 프로브 검정을 사용하여 qPCR을 수행하였다. 처리한 마우스의 샘플에 남아 있는 *PLP1* mRNA의 백분율은 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ("델타-델타 Ct") 방법을 사용하여 결정하였다(Livak and Schmittgen (2001) Methods 25:402-08).

[0950] 도 8a-8c에 도시된 바와 같이, 표시된 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드(GaINAc 테트라루프 또는 2'-OMe 테트라루프로 변형됨)는 마우스의 CNS에서 *PLP1* 발현을 유사하게 억제하였다.

[0951] 예 7: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 비-인간 영장류 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 억제한다

[0952] 비인간 영장류(NHP)에서 *PLP1* 발현을 억제하는 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 평가하였다(도 7에 도시됨). 본 예시들에 사용된 2'-O-메틸 변형된 테트라루프를 포함하는 *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 191 및 192 또는 191 및 207에 각각 제시된 바와 같은 센스 및 안티센스 가닥을 갖는다(PLP1-436). *PLP1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 대조군(인공 대뇌 척수액(aCSF))을 비인간 영장류(시노몰구스 원숭이)에 대뇌수조내(i.c.m)로 1회 투여량 또는 다회 투여량 주사를 통해(30 mg/mL로 1.5 mL) 투여하였다. 0일차에 동물에게 45 mg 투여량을 투여하거나(단일 투여량), 0일차와 7일차에 45 mg 투여량을 투여하였다(다회 투여량). 주사 후 28일 또는 84일 시점에, RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. RNA를 전두엽 피질, 두정엽 피질, 측두엽 피질, 후두부 피질, 소뇌, 뇌간, 경추, 흉추 및 요추 척수 및 요추 후근 신경절으로부터 조직 샘플로부터 추출하여 qPCR에 의해 *PLP1* mRNA 수준을 결정하였다(내인성 하우스킵핑 유전자인 *RPL23* 및 *GAPDH*에 대해 표시된 바와 같이 정규화함). PrimeTime™ qPCR 프로브 분석(IDT)을 사용하여 *PLP1* mRNA의 수준을 결정하였다. *PLP1* mRNA에 특이적인 프라이머 쌍 및 형광 표지된 5' 뉴클레아제 프로브로 이루어진 PrimeTime™ qPCR 프로브 검정을 사용하여 qPCR을 수행하였다. 처리된 NHP로부터의 샘플에 남아있는 *PLP1* mRNA의 백분율은 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ("델타-델타 Ct") 방법(Livak 및 Schmittgen (2001) Methods 25:402-08)을 사용하여 결정하였다.

표 6

연구 설계

[0953]

코호트	시험 물질	DP 번호	투여량	부피	ROA	N	당일 투여량	지속시간 (일)
A	aCSF		-	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	3	0	28
B	Ga1XC-PLP1-436	DP21591P:DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	4	0	28
C	Ga1XC-PLP1-436	DP21591P:DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	4	0, 7	28
D	aCSF		-	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	3	0	84
E	Ga1XC-PLP1-436	DP21591P:DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	4	0	84
F	Ga1XC-PLP1-436	DP21591P:DP20254G	45 mg	1.5 mL	i.c.m. 볼루스	4	0, 7	84

[0954] 단일 투여량 및 다회 투여량 치료 모두 NHP의 CNS에서 *PLP1* mRNA 발현의 감소를 초래하였고, 다수의 뇌 영역에서 28일 및 84일차에 다회 투여량 치료에서 증가된 감소가 관찰되었다(도 9a). qPCR 분석의 결과를 전뇌에서 *PLP1* mRNA 발현의 인시츄(*in situ*) 혼성화 표지를 사용하여 추가로 검증하였다. *PLP1*의 감소는 뇌 반구 전체, 경추 척수에서, 및 회백질과 백질 모두에서 관찰되었다(데이터 미도시). 또한, PLP1-436의 단일 또는 다회 투여량 투여 후 28일차에 전뇌 절편의 인시츄 혼성화는 뇌의 여러 영역에 걸쳐 PLP1 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드의 광범위한 분포를 입증하였다(도 9b). 어느 코호트에서도 불리한 임상 관찰은 관찰되지 않았다. 본 연구는 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하고 표적화 리간드를 갖지 않는 *PLP1* mRNA를 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드가 CNS에서 *PLP1* mRNA 발현을 감소시킴을 입증한다. 또한, 이들 결과는 CNS에서의 표적 유전자 발현의 감소가

단일 또는 반복 투여량의 투여 후 적어도 3개월 동안 측정 가능하다는 것을 보여주며, 이는 CNS에서 연장된 약력학적 내구성을 제공하는 *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 입증한다.

[0955] **예 8: *PLP1* 발현을 억제하기 위한 뇌실내 투여를 위한 기준 투여량 선택**

[0956] 중추 신경계에서 *PLP1* 발현을 억제하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 능력을 추가로 평가하기 위해, 마우스에게 뇌실내(i.c.v) 투여하기 위해 2'-O-메틸 변형된 테트라루프를 가진 *PLP1* mRNA를 표적화하는 RNAi 올리고뉴클레오티드를 생성하였다. 예 6에 기술된 바와 같이 테트라루프가 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 갖도록 *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드를 변형시켰다. 본 예에 사용된 2'-O-메틸 변형된 테트라루프를 포함하는 *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드는 서열번호 18 및 19에 각각 제시된 바와 같은 변형되지 않은 센스 및 안티센스 가닥; 및 서열번호 199 및 206에 각각 제시된 바와 같은 변형된 센스 및 안티센스 가닥을 갖는다 (PLP1-2340). *Plp1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드 또는 대조군(인공 대뇌 척수액(aCSF))을 10 µg, 30 µg, 100 µg, 또는 300 µg (10 µl 중)의 단일-볼루스 i.c.v 주사를 통해 6주령 CD-1 암컷 마우스에 투여하였다. 0일차에 동물에게 투여하였다. 주사 후 7일차에, RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. qPCR에 의해 *Plp1* mRNA 수준을 결정하기 위해, 전두엽 피질, 해마, 뇌간 및 요추 척수로부터 조직 샘플로부터 RNA를 추출하였다 (내인성 하우스킵핑 유전자 *RPL23*으로 정규화됨). *Plp1* mRNA의 수준을 예 6에 기술된 바와 같이 결정하였다.

표 7

연구 설계

[0957]

코호트	시험 물질	DP 번호	투여량 (ug)	부피 (uL)	ROA	N	당일 투여량	지속시간 (일)
A	aCSF	aCSF	NA	10	i.c.v. 볼루스	4	0	7
B	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	10	10	i.c.v. 볼루스	4	0	7
C	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	30	10	i.c.v. 볼루스	4	0	7
D	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	100	10	i.c.v. 볼루스	4	0	7
E	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	300	10	i.v.m. 볼루스	4	0	7

[0958] 처리는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 투여량을 증가시키면서 마우스의 CNS에서 *PLP1* mRNA 발현의 감소를 초래하였다(도 10). 본 연구는 단일 i.c.v. 투여가 마우스의 CNS에서 *Plp1*의 감소를 가능하게 한다는 것을 입증한다.

[0959] **예 9: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 *Plp1*-dup 마우스에서 투여량 의존적인 방식으로 마우스 *Plp1* 발현을 억제한다**

[0960] PLP1 중복으로 이어지는 돌연변이는 펠리제우스-메르츠바하병을 가진 인간 환자에서 흔하다. *Plp1*의 발현 증가(즉, 중복)의 존재 시에 *Plp1* 발현을 감소시키는 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 효율을 평가하기 위해, *Plp1*-dup마우스를 사용하였다(Clark 등 (2013) The Journal of Neuroscience, 33(29): 11788-99). *Plp1*-dup는 야생형 마우스와 비교하여 *Plp1*의 1000% 증가의 상향을 발현하는 것으로 알려져 있다. 치료를 위한 유효 투여량을 확립하기 위해, *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드(예 8에 기술됨; 서열번호 199 및 206의 센스 및 안티센스 가닥을 각각 갖는 PLP1-2340) 또는 대조군(인공 대뇌 척수액(aCSF))을 11-12주령 C57B/L 또는 *Plp1*-dup 수컷 마우스에게 단일-볼루스 i.c.v 주사를 통해 30 µg, 100 µg, 300 µg 또는 500 µg(10 µl 중) 투여하였다. 0일차에 동물을 투여하고, 주사 후 7일차에, RT-qPCR 분석을 위해 전체 뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. qPCR에 의해 *Plp1* mRNA 수준을 결정하기 위해, 전두엽 피질, 해마, 뇌간, 체성 감각 피질, 소뇌 및 요추 척수로부터 조직 샘플로부터 RNA를 추출하였다(내인성 하우스킵핑 유전자 *RPL23*으로 정규화됨). *Plp1* mRNA의 수준을 예 6에 기술된 바와 같이 결정하였다.

표 8

[0961]

연구 설계

코호트	시험 물질	DP 번호	투여량 (ug)	계통	ROA	N	지속시간 (일)
A	aCSF	N/A	NA	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
B	aCSF	N/A	NA	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	
C	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	30	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
D	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	100	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
E	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	300	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
F	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	500	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
G	aCSF	N/A	NA	C57BL/6	i.c.v. 볼루스	8	7
H	aCSF	N/A	NA	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	7
I	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	30	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	7
J	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	100	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	7
K	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	300	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	7
L	2'OMe PLP1 (2340)	DP19070P:DP19069G	500	<i>Plp1</i> -dup	i.c.v. 볼루스	8	7

[0962]

처리하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 투여량을 증가시키면서 야생형(C57B/L) 및 *Plp1*-dup 마우스 모두의 CNS에서 *Plp1* mRNA 발현의 감소를 초래하였다(도 11a 및 도 11b). 본 연구는 단일 i.c.v. 투여가 CNS에서 *Plp1*의 감소를 가능하게 한다는 것을 입증한다. 구체적으로, *Plp1* 발현을 감소시키는 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 효율을 입증하는, *Plp1* 중복을 발현하는 마우스에서 강력한 녹다운이 관찰된다. 특히, 일부 투여량에서, *Plp1*의 일부 발현이 적절한 뇌 기능을 위해 CNS에 필요하기 때문에 *Plp1*은 야생형 수준 아래로 녹다운되지 않는다.

[0963]

예 10: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *PLP1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 *Plp1* 발현을 억제하고 성상아교세포증을 감소시킨다

[0964]

성상아교세포증은 상해 후 손상으로 인한 중추 신경계의 반응이다(예: 펠리제우스-메르츠바하병과 같은 신경퇴행성 질환). 이러한 과정을 통해, 성상세포는 증가된 증식 및 비대를 포함하지만 이에 한정되지 않는 그들의 분자 발현 및 형태를 변화시킨다. 성상아교세포증의 공지된 마커는 아교세포 원섬유성 산 단백질(GFAP)의 증가이다. 중간 필라멘트로서, GFAP는 세포 세포구조 및 성상세포의 기계적 강도를 유지하여 손상에 대한 성상세포 반응에 안정성을 제공한다.

[0965]

예상대로, *Plp1*-dup 마우스는 야생형 마우스와 비교했을 때 뇌 전체에 걸쳐 더 높은 수준의 *Plp1* mRNA 및 *Plp1* 단백질을 발현한다(데이터 미도시). *Plp1*은 회소돌기아교세포에서만 발현되므로, *Plp1*-dup 마우스에서 회소돌기아교세포의 수를 조사하였다. *Plp1*의 증가는 회소돌기아교세포의 증가로 인한 것으로 보이지 않았다(데이터 미도시). 그러나, *Plp1*이 증가함에 따라, 명백한 미엘린 변성 및 형태학적 파괴가 91일령 마우스의 뇌량에서 관찰된다. 또한, (GFAP 발현을 통해 측정된 바와 같은) 심층 성상세포 활성화가 CNS 전반에 걸쳐 (예를 들어, 뇌간 및 척수 회백질에서) 관찰된다(데이터 미도시). 이 데이터는 높은 수준의 *Plp1*을 발현하는 마우스에서 성상아교세포증 증가(즉, GFAP 증가)를 입증한다.

[0966]

Plp1 RNAi 올리고뉴클레오티드가 *Plp1* 발현을 감소시키고, 궁극적으로 시간이 지남에 따라 GFAP 발현을 감소시키는 능력을 평가하였다. 구체적으로, *PLP1*-표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드(예 8에 기술됨; 서열번호 199 및 206의 센스 및 안티센스 가닥을 각각 갖는 PLP1-2340) 또는 대조군(인공 대뇌 척수액(aCSF))을 단일-볼루스 i.c.v 주사를 통해 500ug로 11-12주령의 C57B/L 또는 *Plp1*-dup 수컷 마우스에게 투여하였다. 0일차에 동물에게 투여하였다. 마우스의 코호트로부터 주사 후 7, 14, 28, 56, 및 84일차에 RT-qPCR 분석을 위해 전뇌 및 요추 척수를 절개하고 보존하였다. qPCR에 의해 *Plp1* mRNA 수준을 결정하기 위해, 전두엽 피질, 해마, 뇌간, 소뇌 및 요추 척수로부터 조직 샘플로부터 RNA를 추출하였다(내인성 하우스키핑 유전자 *RPL23*으로 정규화됨). *Plp1* mRNA의 수준을 예 6에 기술된 바와 같이 결정하였다.

표 9

연구 설계

[0967]

투여량 (ug)	투여량 (ug)	계통	ROA	시험 물질	지속시간 (주)	N
A	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	1	9
B	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	1	9
C	500	<i>Plp1</i> -dup	ICV	PLP1-2340	1	9
D	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	2	9
E	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	2	9
F	500	<i>Plp1</i> -dup	ICV	PLP1-2340	2	9
G	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	4	9
H	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	4	9
I	500	<i>Plp1</i> -dup	ICV	PLP1-2340	4	9
J	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	8	9
K	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	8	9
L	500	<i>Plp1</i> -dup	ICV	PLP1-2340	8	9
M	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	12	9
N	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	12	9
O	500	<i>Plp1</i> -dup	ICV	PLP1-2340	12	9
P	N/A	C57B1/6	ICV	aCSF	16	9
Q	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	aCSF	16	9
R	500	<i>Plp1</i> -dup	PLP1-2340	PLP1-2340	16	9

[0968]

처리된 *Plp1*-dup 마우스의 CNS(전두엽 피질, 해마, 소뇌, 뇌간, 및 요추 척수)에서 *Plp1* 발현의 감소를 초래하였다(도 12a-12e). 구체적으로, 7일차에 최대 75%의 *Plp1* 침묵이 관찰되었으며, 14일차에 80%를 초과하였고, 28일차에 최대 85%, 56일차 및 84일차에 최대 75%의 침묵이 관찰되었다. 뇌량에서 PLP1 단백질 발현의 감소가 또한 관찰되었다(도 13). 본 연구는 단일 i.c.v. 투여가 시간 경과에 따라 CNS에서 *Plp1*의 지속적인 감소를 가능하게 한다는 것을 입증한다. 구체적으로, *Plp1* 발현을 감소시키는 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 효율을 입증하는 *Plp1* 중복을 발현하는 마우스에서 강력한 녹다운이 관찰된다.

[0969]

Plp1 RNAi 올리고뉴클레오티드로 처리하여 *Gfap* 발현을 감소시켰다. C57BL/6과 비교했을 때, *Plp1*-dup 마우스는 *Gfap*의 최대 약 1100% 과발현을 갖는다. PLP1-2340 투여 후, *Gfap* 발현은 야생형 수준까지 감소되었다(도 14a-14e). 빠르면 7일차에, 일부 뇌 영역(예: 뇌간)에서 감소가 관찰된 반면, 다른 영역(예: 해마 및 소뇌)에서의 감소는 빠르면 14일차에 관찰되었다. (전체 뇌 절편의 면역형광에 의해 측정된 바와 같이; 도 15) 뇌에서 *Gfap* 발현 및 궁극적으로 *Gfap* 단백질의 감소는 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 투여 후 적어도 56일차에 뇌량에서 성상아교세포증 및 탈수초화의 감소/회복에 상응하였다. 본 연구는 PLP1 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드의 단일 i.c.v 투여가 *Gfap* 발현과 성상아교세포증 및 탈수초화를 감소시키는 것을 입증한다.

[0970]

예 11: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 PLP1 RNAi 올리고뉴클레오티드는 신생아 마우스에서 투여량 의존적인 방식으로 마우스 *Plp1* 발현을 억제한다

[0971]

신생아 마우스의 치료를 위한 강력한 투여량을 결정하기 위해, PLP1 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드(예 8에 기술됨; 서열번호 199 및 206의 센스 및 안티센스 가닥을 각각 갖는 PLP1-2340) 또는 대조군(인공 대뇌 척수액(aCSF))을 10 µg, 30 µg, 100 µg 또는 250 µg의 단일 볼루스 i.c.v 주사를 통해 P4 C57BL/6 수컷 마우스에 투여했다. 0일차에 동물을 투여하고, 주사 후 7일차에, RT-qPCR 분석을 위해 전체 뇌 및 척수를 절개하고 보존하였다. qPCR에 의해 *Plp1*, *Gfap* 및 *Mbp*(미엘린 염기성 단백질) mRNA 수준을 결정하기 위해 좌측 반구, 우측 반구 및 척수로부터 RNA를 추출하였다(내인성 하우스키핑 유전자 *RPL23*으로 정규화됨). mRNA의 수준을 예 6에 기술된 바와 같이 결정하였다.

표 10

연구 설계

[0972]

코호트	투여량 (ug)	계통	ROA	연령	시험 물질	N	지속시간 (일)
A	N/A	C57B/L	ICV	P4	aCSF	9	7

B	10	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
C	30	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
D	100	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7
E	250	C57B/L	ICV	P4	PLP1-2340	9	7

[0973] 처리는 P4에서 투여된 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드의 투여량을 증가시키면서 각 뇌 영역에서 *Plp1* mRNA 발현의 감소를 초래하였다(도 16a). 그러나, 마우스에서 *Mbp* 또는 *Gfap* 발현에 대해서는 차이가 관찰되지 않았으며(도 16b 및 16c), 이는 P4에 투여하여 성장아교세포증이나 희소돌기아교세포 사멸이 부주의하게 유도되었음을 나타낸다. 본 연구는 단일 i.c.v. 투여가 신생아 마우스의 CNS에서 *Plp1*의 감소를 가능하게 한다는 것을 입증한다.

[0974] 예 12: 2'-O-메틸 테트라루프를 포함하는 *Plp1* RNAi 올리고뉴클레오티드는 신생아 마우스에 대한 조기 개입에서 마우스 *Plp1* 발현을 억제한다

[0975] 이상 *PLP1* 발현과 연관된 질환은 종종 소아에게 영향을 미친다. *PLP1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드가 치료를 위한 조기 개입으로서 작용하는 능력을 평가하기 위해, *PLP1* 표적화 RNAi 올리고뉴클레오티드(예 8에 기술됨; 각각 서열번호 199 및 206의 센스 및 안티센스 가닥을 갖는 PLP1-2340) 또는 대조군(인공 뇌척수액(aCSF))을 250 µg에서 단일 볼루스 i.c.v. 주사를 통해 P4 C57B1/6 및 *Plp1*-dup 수컷 마우스에 투여하였다. 0일차에 동물을 투여하고, RT-qPCR 분석을 위해 주사 후 24일차(연령 P28)에 전체 뇌 및 척수를 절개하고 보존하였다. RNA를 전두엽 피질, 해마, 소뇌, 뇌간, 및 요추 척수로부터 추출하여, qPCR에 의해 *Plp1*, *Gfap*, 및 *Mbp* mRNA 수준을 결정하였다(내인성 하우스키핑 유전자 *RPL23*으로 정규화함). mRNA의 수준을 예 6에 기술된 바와 같이 결정하였다.

표 11

연구 설계

[0976]

코호트	투여량 (ug)	계통	ROA	연령	시험 물질	N	지속시간 (일)
A	N/A	C57B/L	ICV	P4	aCSF	10	24 (P28)
B	N/A	<i>Plp1</i> -dup	ICV	P4	aCSF	10	24 (P28)
C	250	<i>Plp1</i> -dup	ICV	P4	PLP1-2340	10	24 (P28)

[0977] 처리는 각각의 뇌 영역에서 *Plp1* mRNA 발현의 감소를 초래하였다(도 17a-17e). 본 연구는 1회의 신생아 i.c.v. 투여가 신생아 마우스의 CNS에서 *Plp1* 발현을 감소시키는 것을 입증한다.

[0978] 서열 목록

명칭	설명	서열	서열번호
인간 (Ha)	인간 <i>PLP1</i> mRNA NM_001128834.2 (GenBank 참조 #)	ACUUC AUGGCUUCACGCTUGUGUGCAUAUCCACACCAAUAGACCCAAAG GUDCAGUUGGAAAGUUCAGGACAUUCUUAUUUUHUUCACCCUCAUCCACA UUCCAGAUUCUUCGACAAAGCGAAAUUCCAGGAGAGAGGCAAAAGUAC UCAGAGAAAAAGUAAAAGACCGAAGAAAGGAGGCTGGAGGACCCAGGAUCCUU CCAGCUGAACAAAGUCAGCCACAAGCAGAGAGCCAGCCGGCUACA AUUGGAG UCAGAGUCCCAAAGCAUUGGCUUGUAGAGUGUGUGCAAGAUUCUGGUAAGG GGCCCCUUGUCUCCUGGUGGCCACUGGALUGUGUUUUUUGGGGUGGCACU GUUCUGGUCUGGACAUAGAACCUCACUGGCACAGAAAAGCUAUUGAGAC CUUUUUCUCAAATACTACAGACTADGUAUCUCAUAUGUGAUCCADGC CUUCCAGUAGUCUUCUAUGGAACUGCCUUUUUUUUUUUUUUGGGGCCUU CCUGUGGUGAGGGCUUCUACACCACCGGCGAGUCAGGCAGAUUUUGGCGA CUACAAGACACCACUUGCGGCAGGGCCUGAGCGCAACGGUACAGGGGGCCA GAAGGGGAGGGGUUCCAGAGGCCAACAUCAAGUCUUAUUUUGGAGCGGGUGUG UCAUUUUUUGGAAAAGUGGCUAGGACAUCCCGACAAGUUUGGGCAUACCUA UGCCUGACCCGUGUGUGGUCUUCUGGUAUUGCUGCUGCUGUGGUCUGUGUA CAUUUACUCAAACACUGGACCAACUGCCAGUUAUUGCUUCCCAAGCAAGAC CUUUGCCAGUAAGGCAGUUCUUGUGUGAGUGCAGAAUGUAUGGUGUUUCC AUGGAUGCUUUCUUGGCAAGGUUUGUGGCUCCAACTUCUCCAUUCUGCAA AACAGCUGAGUUCAAAUGACCUUCCACUGUUUAUUGUGCAUUUUGGGGGC UGCAGCUACACUGGUUUCUUGUCUACCUUCAGUUAUGUGCCACUUAACAUCU UGCGUCCUUAACUCUAGGGCCGAGGCACCAAGUUCUGAUCCCGUAGAAAU CCCCCUUUCUUAACAGCGAGGCUUAACCACACAGCCUACAAGCUGCGUCUC CCACUUAACUUCUUGCCUUGCCACCAACUGGCCUUCUUAUCUUGAUGAGU GUAACAAGAAAGGAGAGUCUUGCAGUGAUAAGGUCUCUUAUGGACUUCUCCC UCUUAUGUACCCUUAAGUACAUUUGCUCAUAGCUGGUUCCUGCAAGAAUG GGAAUUGCUUAAGAAAGUACUUCACACUGCAAGUACAAAGGAAUGGAGGCU CUAAUUGAAUUUCAAGCUCUCCUGAGGACAGAAAGUAAUUUCUUCACAAAG GGUACUCCACUGAUGGAAACAAAGUGGAAAGGAAAGUUCUAGGUACAGAGAA GGAUUGUUCUUGGUCCUUGCCAUCAUAGGGGCCAAAUUAUUUCUUGGU GUACAAAUGGAAUUCUUGGUCUUCUUAUACACUGAAGAUAGAAAGAAA AAGAUUGUCAGAAAACAUAAGAGCGUUGGCCAAAUUCUCCUUAUUGCAGCUG GGAGAGGGGGUCAAAGCAAGGUAUCUUCACCCACAGAAAGAGAGCACUGACCC CGAUGGCGUAGGACUACUGAAGCCUUAUCACAGCCAACTUACUUAACAGCAUA GGGAGCGUAGAAUCUGUGUAGACGAAAGGGGGCAUCUGCCUUAACACUUGUAG GGAAGGAAAACAGGGUUGUCAGCAUUCUUCACUCCUUCUUCUGAUAACA GCUACCAUGACACCCUUGGUUCCAAAGGAGCUGAGAAUAGAGGAAACUAGC	1

[0979]

		<p>UUACADGAGACAGACUGGCCUGAGGAGCAGCAGUUGCUGGGCCUAAUGGUGU AACCTUGAGUAGCCUUCUGGUAGACACAGGAAAGUAACUUCUUGGAUAGCAUG UCUUUUUUUGUAAAAGUUUGUUAACUCUGGCCUUCGUAUUCUUCACAAU GGUGCUAUUUCUUGGGUUAUUAUCCAUUCAGUCUUCGUAGGUAUUUAAGGU CUUGAUUUUUUAGAAUGAGUCACAUUCADGUAUUCAGUUUUUAUAACU UAUUUGGGUUGCAUCAGAAUUGUCUGGAGAAUAUUUUUUAUUAUGACUGU UUUUAACUAGGAAAUGGACAUUAAGCAUCACAAUUGUAUUAAAAUUGGC UAGUUGAAUCUUAUGGUAUUUCUACAAGUAUCUGCCUUGCAGAAACAGAU UGGUAUUUGAUCUACAUAUUUGAGUAUCUGAUCGUUCUUUCAGCUAUGGA AAAUUAUUACUAGCAUUGUAUCUUGGUGUUAAGAUUAGGUUAACAU AAAGGUUAUUUUCUGAUUAAGACAUUAACAGAAUGCACAGUCUACAGC UAUCAGUUGUAAGCUUCAGGAAAAGCAGGCAGAAAGAUUGAGACCU GAAUAGCUCCAGAUUCAGUUCUUUCUGUUUUUAACUUUGGGUAAAA AAAAAAAGUUCGAGUUGUUUAUUAAGAAAGAAAGAUUGUACUACAGUUCUU UGUUGAAAGAGUGUGUUGUUCUUUCCCCAAAGUGGUUCAGCAAUAUUUA AGGAGUUAAGAGCUUAACAAAAAGACACUUGAUUCUUGUUUCAAACAGUA UACAGAAUAGCUUCAGGUGCAUAGAAGGAGGAGGAAAUGUUUUUGUA GAAACCAUCAAGAAAGGACAGGUAAGUAUCCGUACUUGUUUUUUUUU GAUUUAUAACAUAACAUAACCAACCCUUCUGAAAACUCACAUAC AUACACAUUAUAACACACACAAAGAGAUUAUCAACUGAAAGUUCUUCU UUUCUGAUUAAGAUAUGCAUUUAACACACAUAAAGGCAAAUUUUAAGAAC UUUCUUACAAAGUGUUAUUUAUUAAAAUAAAGAAAUAUUUAAGAUGUUC UCAUCAAAAAAAAAAAAA</p>	
마우스 (M)	<p>마우스 <i>P1pl</i> mNVAUM_01112 3.4 (GenBank 참조 #)</p>	<p>CUUUUCUUGCAGGAGAGAGGACAAAGAUACUCAGAGAGAAAAGUAAGGAC AGAAGAAGGAGACUGGAGAGACCCAGGUUCUUCAGCUGACAAAGUCAGCCGC AAAACAGACUAGCCACAGGCUACAATUGGAGUCAGAGUGCCAAAGACAUGGGC UUGUUAAGAGUGUUGUCUAGAUUCUGGUAAGGGGCCUUCUUGCUUCUUGGUG GCCACUGGUAUGUUCUUUGGAGUGGCACUUGUUCUGGUAUGUGGACAUAA GCUUCACUGGUAAGAAAAGCUAUAUGAGCCUUAUUUCUCAAACUACACAG GACUUAAGAUUCUAUAUUGGUAUCUAGCUUUCAGUAUGCAUCUAUGGA ACUGCCUUCUUCUUCUUAUUGGGGCCUUCUGCUGGCUAGGGCUUCUAC ACCACCGGCGUGCAGGCAGAUUUUGGCACUACAAGACACCACUUCGCGGC AAGGGCCUGAGCGCAACGGUAACAGGGGGCCAGAAAGGGAGGGUUCAGAGGC CAACUCAAGCUCUUCUUGGAGCGGGUGUGUAUUUGGAAAUGGCUA GGACAUCCCGACAAGUUUGGGGCACACCUAUGCCUGACUUGUAUUGGUC CUGGUGUUUGCCUGCGGUGUACUUGUUAUAUUUAUUUAUUCUUGGAC ACUUGUAGUUAUUGCUUCUCCUAGCAAGACCUUCGCAAGUAAGGCAGUUC UGCGCUGAUGCCAGAAUGUAUGGUGUUCUCCADGGAUUGCUUCUUGGCAAG GUUUGGGUCCACCUUCUGUCCAUUCGCAAAACAGCUGAGUUCAAAUGACC</p>	2

[0980]

	<p>UUCACCCUGUUUUGUCGCUUUGUGGGUGUCGCGCCACACUAGUUUCCUG CUCACCUCAUGAUGUCGCCACUUAACAUCUUGCCGUCUUAACUCUAGGGC CGAGGCACCAAGUUCUGAGCUCCAUAGAAACUCCCUUUGUCUAAUAGCAAGG CUUAACCAACAGCCUACAGGUGUUGUUUUAACUCUGCCUUGCCACUGAUU GGCCCUUCUUAACUUGAGUAGUUAACAAGAAAGGAGGUCUUGCAGUGAUUA AUCUCUCUCUGUGGACUCUCCUCUAGUACCUUUUAGUCAUUUUGCUCAC AGCAGGCUCUCUGAAGAAUGGGGGAUGCCUGAAGAGGUGACUCCCCAGCUGCA AGUCGAGAGGAGUAAAGCUCUAAUUGAUUUUGCAAGCUCUCUGAAGACCA GGAUUGUCUUCUUCUCAAAGGGCACUCCCAACUGAGGAGCAGAAAGGAAAG GUUCACAGGUAAGAGAGCAAAUUGCCUGGUCUUCUGCCAUAGUAGGAGUC AAAUACAUUCUUCUUGAGCACAACCAAGAACUCACUCUUAACUUCUCUGUU CCACUGAAGACAGAAAGAAAUAAAAGAUUGCUAGCAGACAAUUAAGCAUUG CCCAAUUCUGCCUCUGAGCUGGGAGAGGGUGUCAAAGCAAGGADUUCUUGC CCUAGAAAGAGAGCUCUGAGCCAGUGGCAUUGGACUUAUUAAGCCUUAACUC AGCCAACUUCUUAAGGCAAUUAGGGAGCACAGUGCCUUAUAGCAAAGCGG GGCGAGGGGGGGGGCAUCUUCUUCUUAUAGCUCUUAAGGAAAGGAAACAGU GUUGCAGGACUACUCACUCCUUCUCUGAUAACAGCUCACUAGCAAACUCU UGUGGUUCCAAGGAGCUGAGAAUAGAAAGGAAACAGCUCUUAUUGAAAUAGAC UGUGACUUAAGGAGCUCAGUUGGUGGAGUCUAAAGGUGUAUUUGAAUUGGCC UUCGGGUAAGCAGAUACUUAACUCUUGGUAAGCAGUGUUCUUCGCCAC CCUUAUCGCGUAGUUCUGGCCUUGGCCUCUGGCAUAAUUAUCUACAADGGUG CUUUUUUCUGGGGUUUUAUCCAUUCACUCUUAAGCAGGUAUUAAGCAGUUCU GAUUAUUUCAGAUUCCCAUUGUUAUCUCUUGUUGGAGUUAUCAGAAA GACUUGGAGGAGUUAUCUUGAGCAUAGUUCUUUUGAAACAGAAAGGAGAAA CUGGGCAGAAAGCACAACAAAAUUAUUGAAAUUGCAGGCCUCCAUAGAAUUAU UGGAAUUCUCCCAAGUAGUCUACCUUUGUAGAACTUAGGCUUUAUUAUUGA ACCUCAAUUUGAAUAUUGGUUGGUUAUUUCUUUAUAUAUAGCAGUUA UUUAUCUUGCUAUAUAUCUCAGCAUUUUGAAUUAUAGGCUUACCAUAGAAAG UUAUCUGUCUUGGUUAUAUAGGUCACAUAAUAGAUUCUGCAGCUGUUAAGCU GUUCAGUUAUAAGCUCUAGAGCUCUGGAGCCGAGAGGAGGACAGGAGAA UUUGAAACCUAAAGAAACUCCAGAUUCAGGCCUUAUCUGUAUUUGUUAACUUU GGGUAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA AAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA AAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA GAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAA GGAAAAGUUAUUGUAGCUGUUCAUUGUAGAUUUGUGCUGCAUUCUCCAAAGU GCUUCUGCUGUUGUUAAGAGAGAUUAAGAAUUUAAGAAAGACAUUGAGACU UGUUCUUGGGCAUUAUAUAGGUAAACAAGCAGGAGUCACAAAGAGUGAGGAGAA GCUAAAAGGACAGUUAAGAAACCAUACAAGUCAAAGGAAAGGUAADUAUCUUAU</p>	
--	---	--

[0981]

FLP1-363	미변형 안티센스 가닥	UACAUUAAUGAGAUACUC AUGG	6
FLP1-366	미변형 센스 가닥	AGUAUCUCAUUAAUGUGAAUGCAGCCGAAAGGCUGC	6
FLP1-366	미변형 안티센스 가닥	UUCACAUUAAUGAGAUACUCUGG	7
FLP1-364	미변형 센스 가닥	AUUA AUGUGAUUC AUGCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	8
FLP1-364	미변형 안티센스 가닥	UAAGCAUGAAUCACAUUAUGG	9
FLP1-2191	미변형 센스 가닥	AGAAAAGCAUCACAAAAUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	10
FLP1-2191	미변형 안티센스 가닥	UUUUUUUGUGAUGCUUUUCUGG	11
FLP1-2192	미변형 센스 가닥	GAAAGCAUCACAAAAUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	12
FLP1-2192	미변형 안티센스 가닥	UAGAUUUUUGUGAUGCUUUUGG	13
FLP1-2197	미변형 센스 가닥	CAUCACAAAAUHUUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	14
FLP1-2197	미변형 안티센스 가닥	UUUCAAAU AUUUUUGUGAUUGG	15
FLP1-2339	미변형 센스 가닥	ACAG AUGAUUUUACUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	16
FLP1-2339	미변형 안티센스 가닥	UAGCAAGUAAAAUCAUUGUGG	17
FLP1-2340	미변형 센스 가닥	CAGUGAUUUUACUUGCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	18
FLP1-2340	미변형 안티센스 가닥	UUAGCAAGUAAAAUCAUUGUGG	19
FLP1-2346	미변형 센스	AUUUUACUUGCUAAAUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	20

[0983]

	가닥		
PLP1-2346	미변형 안티센스 가닥	UUAAUUUAGCAAGUAAAUGG	21
PLP1-2396	미변형 센스 가닥	AAGUUACUGUCUCUUGGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	22
PLP1-2396	미변형 안티센스 가닥	UUACCAAGAGACAGUAACUUGG	23
PLP1-2779	미변형 센스 가닥	GGAAAAGUUUUUAGUCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	24
PLP1-2779	미변형 안티센스 가닥	UCAGCUACAUAUAACUUUCCGG	25
PLP1-2780	미변형 센스 가닥	GAAAAGUUUUUAGUCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	26
PLP1-2780	미변형 안티센스 가닥	UACAGCUACAUAUAACUUUCCGG	27
PLP1-2977	미변형 센스 가닥	GAAAGGUGAAAUAUCUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	28
PLP1-2977	미변형 안티센스 가닥	UUUAAGAUUUUUACACCUCCGG	29
PLP1-3007	미변형 센스 가닥	GUUUUGGUUUUAUAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	30
PLP1-3007	미변형 안티센스 가닥	UUGUUUUUUAAAACAAAACGG	31
PLP1-3130	미변형 센스 가닥	AUAGAGAAUUUUGAUUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	32
PLP1-3130	미변형 안티센스 가닥	UUAAAAUCAAAAUCUCU AUGG	33
PLP1-3134	미변형 센스 가닥	AGAAUUUGAUUUUAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	34
PLP1-3134	미변형 안티센스 가닥	UUUGUUAAAUCAAA AUUCUGG	35

[0984]

FLP1-3254	미변형 센스 가닥	AGUGAAUUGUUCUAUUUGAAGCAGCCGAAAAGGCUGC	36
FLP1-3254	미변형 안티센스 가닥	UUCAAAUAGAAACAUAUCACUGG	37
FLP1-3255	미변형 센스 가닥	GUGAAUUGUUCUAUUUGACAGCAGCCGAAAAGGCUGC	38
FLP1-3255	미변형 안티센스 가닥	UGUCAAAUAGAAACAUAUCACGG	39
FLP1-3263	변형된 센스 가닥	[mAe][mU][fG][mA][fG][mU][mA][fU][mC][fU][mC][fA][fU][mU][fA][mA][fU][mG][mU][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCa][mGe][mAe][mAe][mAe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	40
FLP1-3263	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fC][fA][fU][mU][fA][mA][mU][fG][mA][mG][mA][fU][mA][fC][mU][mC][fA][mUe][mGe][mG]	41
FLP1-3266	변형된 센스 가닥	[mAe][mG][fU][mA][fU][mC][mU][fC][mA][fU][mU][fA][fA][mU][fG][mU][fG][mA][mU][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCa][mGe][mAe][mAe][mAe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	42
FLP1-3266	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fU][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fA][mA][mU][mG][fA][mG][fA][mU][mA][fC][mUe][mGe][mG]	43
FLP1-3264	변형된 센스 가닥	[mAe][mU][fU][mA][fA][mU][mG][fU][mG][fA][mU][fU][fC][mA][fU][mG][fC][mU][mU][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCa][mGe][mAe][mAe][mAe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	44
FLP1-3264	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fA][fG][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mU][mC][mA][fC][mA][fU][mU][mA][fA][mUe][mGe][mG]	45
FLP1-2191	변형된 센스 가닥	[mAe][mG][fA][mA][fA][mG][mC][fA][mU][fC][mA][fC][fA][mA][fA][mA][fA][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCa][mGe][mAe][mAe][mAe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	46
FLP1-2191	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fU][fU][mU][fU][mU][mG][fU][mG][mA][mU][fG][mC][fU][mU][mU][fC][mUe][mGe][mG]	47
FLP1-2192	변형된 센스 가닥	[mGe][mA][fA][mA][fG][mC][mA][fU][mC][fA][mC][fA][fA][mA][fA][mA][fU][mA][mU][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCa][mGe][mAe][mAe][mAe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	48
FLP1-2192	변형된 안티센스	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fU][fA][fU][mU][fU][mU][mU][fG][mU][mG][mA][fU][mG][fC][mU][mU][fU][mCe][mGe][mG]	49

[0985]

	가닥]		
FLP1-2197	변형된 센스 가닥	[mCa][mA][fU][mC][fA][mC][mA][fA][mA][fU][fA][mU][fU][fG][mA][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	60
FLP1-2197	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fU][fC][fA][mA][fA][mU][mA][fU][mU][mU][mU][fU][mG][fU][mG][mA][fU][mGe][mGe][mG]	61
FLP1-2339	변형된 센스 가닥	[mAs][mC][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mU][fU][mU][fU][fA][mC][fU][mU][fG][mU][mA][mAs][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	62
FLP1-2339	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAs][fG][fC][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mA][mU][fC][mA][fU][mC][mU][fG][mUe][mGe][mG]	63
FLP1-2340	변형된 센스 가닥	[mCe][mA][fG][mA][fU][mG][mA][fU][mU][fU][mU][fA][fC][mU][fU][mG][fC][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	64
FLP1-2340	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][mA][fU][mC][fA][mU][mC][fU][mGe][mGe][mG]	65
FLP1-2346	변형된 센스 가닥	[mAs][mU][fU][mU][fU][mA][mC][fU][mU][fG][mC][fU][fA][mA][fU][mA][fU][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	66
FLP1-2346	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fA][fU][mA][fU][mU][mA][fG][mC][mA][mA][fG][mU][fA][mA][mA][fA][mUe][mGe][mG]	67
FLP1-2398	변형된 센스 가닥	[mAs][mA][fG][mU][fU][mA][mC][fU][mG][fU][mC][fU][fC][mU][fU][mG][fG][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	68
FLP1-2398	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][mA][fG][mU][fA][mA][mC][fU][mUe][mGe][mG]	69
FLP1-2779	변형된 센스 가닥	[mGe][mG][fA][mA][fA][mA][mG][fU][mU][fA][mU][fU][fG][mU][fA][mG][fC][mU][mG][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][mCe][mGe][mAs][mAs][mAs][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	60
FLP1-2779	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fCe][fA][fG][fC][mU][fA][mC][mA][fA][mU][mA][mA][fC][mU][mU][fC][mCe][mGe][mG]	61
FLP1-2780	변형된 센스 가닥	[mGe][mA][fA][mA][fA][mG][mU][fU][mA][fU][mU][fG][fU][mA][fG][mC][fU][mG][mU][mA][mGe][mCe][mAs][mGe][mCe][m	62

[0986]

		Ce][mGe][mAe][mIe][mIa][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	
FLP1-2780	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fC][fA][fG][mC][fU][mA][mC][fA][mA][mU][mA][fA][mC][fU][mU][fU][mCe][mGe][mG]	63
FLP1-2977	변형된 센스 가닥	[mGe][mA][fA][mG][fG][mU][mG][fA][mA][fA][mU][fA][fA][mU][fC][mU][fA][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mGe][mCe][mUe][mGe][mC]	64
FLP1-2977	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fU][fA][mG][fA][mU][mU][fA][mU][mU][mU][fC][mA][fC][mC][mU][fU][mCe][mGe][mG]	65
FLP1-3007	변형된 센스 가닥	[mGe][mU][fU][mU][fU][mG][mG][fU][mU][fU][mA][fA][fU][mA][fU][mA][fA][mC][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mC]	66
FLP1-3007	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fG][fU][fU][fU][mA][fU][mA][mU][fU][mA][mA][fA][mC][fA][mA][mA][fA][mCe][mGe][mG]	67
FLP1-3130	변형된 센스 가닥	[mAe][mU][fA][mG][fA][mG][mA][fA][mU][fU][mU][fU][fG][mA][fU][mU][fU][mU][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mC]	68
FLP1-3130	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fA][fA][fA][mA][fU][mC][mA][fA][mA][mA][mU][fU][mC][mU][fA][mUe][mGe][mG]	69
FLP1-3134	변형된 센스 가닥	[mAe][mG][fA][mA][fU][mU][mU][fU][mG][fA][mU][fU][fU][mU][fA][mA][fC][mA][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mC]	70
FLP1-3134	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fU][fG][fU][mU][fA][mA][mA][fA][mU][mC][mA][fA][mA][fA][mU][mU][fC][mUe][mGe][mG]	71
FLP1-3254	변형된 센스 가닥	[mAe][mG][fU][mG][fA][mA][mU][fU][mG][fU][mU][fC][fU][mA][fU][mU][fU][mG][mA][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mC]	72
FLP1-3254	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fC][fA][fA][mA][fU][mA][mG][fA][mA][mC][mA][fA][mU][fU][mC][mA][fC][mUe][mGe][mG]	73
FLP1-3256	변형된 센스 가닥	[mGe][mU][fG][mA][fA][mU][mU][fG][mU][fU][mC][fU][fA][mU][fU][mU][fG][mA][mC][mA][mGe][mCe][mAe][mGe][mCe][mCe][mGe][mAe][mAe][mIe][mGe][mC]	74
FLP1-3256	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fGe][fU][fC][fA][mA][fA][mU][mA][fG][mA][mA][mC][fA][mA][fU][mU][mC][fA][mCe][mGe][mG]	75

[0987]

	가닥]	
PLP1-436	미변형 가닥	ACAGAAAAGCUAATUGAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	76
PLP1-436	미변형 안티센스 가닥	UUCUCAAUAGCUUUUCUGUGG	77
PLP1-437	미변형 가닥	CAGAAAAGCUAATUGAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	78
PLP1-437	미변형 안티센스 가닥	UGUCUCAAUAGCUUUUCUGUGG	79
PLP1-444	미변형 가닥	GCUAAUUGAGACCUAUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	80
PLP1-444	미변형 안티센스 가닥	UGAAAUAGGUCUCAAUAGCGG	81
PLP1-445	미변형 가닥	CUAAUUGAGACCUAUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	82
PLP1-445	미변형 안티센스 가닥	UAGAAAUAGGUCUCAAUAGGG	83
PLP1-478	미변형 가닥	GACUADGAGUAUCUCAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	84
PLP1-478	미변형 안티센스 가닥	UUGAUGAGAUACUCAUAGUCGG	85
PLP1-479	미변형 가닥	ACUADGAGUAUCUCAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	86
PLP1-479	미변형 안티센스 가닥	UUUGADGAGUAUCUCAUAGUGG	87
PLP1-482	미변형 가닥	AUGAGUAUCUCAUCAUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	88
PLP1-482	미변형 안티센스 가닥	UACAUUGAUGAGUAUCUCAUGG	89
PLP1-484	미변형 가닥	GAGUAUCUCAUCAUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	90
PLP1-484	미변형	UUCACAUUGAUGAGUAUCUCGG	91

[0988]

	안티센스 가닥		
PLP1-486	미변형 가닥	AGUAUCUCAUCAAUUGUGAUAGCAGCCGAAAAGGCUGC	92
PLP1-486	미변형 안티센스 가닥	UAUCACAUUGAUUGAGAUACUGG	93
PLP1-821	미변형 가닥	CUGGCGCUGUGUACAUUUAAGCAGCCGAAAAGGCUGC	94
PLP1-821	미변형 안티센스 가닥	UUAAAUGUACACAGGCACAGGG	96
PLP1-827	미변형 가닥	CUGUGUACAUUUAUCUCAAAGCAGCCGAAAAGGCUGC	96
PLP1-827	미변형 안티센스 가닥	UUUAAGUAAAUGUACACAGGG	97
PLP1-829	미변형 가닥	GUGUACAUUUAUCUCAAAGCAGCCGAAAAGGCUGC	98
PLP1-829	미변형 안티센스 가닥	UUGUUAAGUAAAUGUACACGG	99
PLP1-920	미변형 가닥	CCAGAUGUAUGGUGUUCUAGCAGCCGAAAAGGCUGC	100
PLP1-920	미변형 안티센스 가닥	UAGAACACCACAUUCUUGGG	101
PLP1-998	미변형 가닥	CAGCUGAGUCCAAAUGACAGCAGCCGAAAAGGCUGC	102
PLP1-998	미변형 안티센스 가닥	UGUCAUUUGGAACUCAGCUGGG	103
PLP1-1011	미변형 가닥	AATGACCUUCCACCUGUUUAGCAGCCGAAAAGGCUGC	104
PLP1-1011	미변형 안티센스 가닥	UAAAAGGUGGAAGGUCAUUGG	108
PLP1-1014	미변형 가닥	GACCUUCCACCUGUUUUAUAGCAGCCGAAAAGGCUGC	106

[0989]

FLP1-1014	미변형 안티센스 가닥	UAAUAAACAGGUGGAAGGUCGG	107
FLP1-1071	미변형 센스 가닥	GCUCACCUUCAUGAUUGCUAGCAGCCGAAAGGCUCG	108
FLP1-1071	미변형 안티센스 가닥	UAGCAAUCADGAAGGUGAGCGG	109
FLP1-1075	미변형 센스 가닥	ACCUUC AUGAUUGUCGCCAAGCAGCCGAAAGGCUCG	110
FLP1-1075	미변형 안티센스 가닥	UUGGCAGCAAUC AUGAAGGUGG	111
FLP1-436	변형된 센스 가닥	[mAe][mC][mA][mG][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	112
FLP1-436	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fC][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mUs][mGe][mG]	113
FLP1-437	변형된 센스 가닥	[mCe][mA][mG][mA][mA][mA][fG][fC][fU][fA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	114
FLP1-437	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fU][fC][fU][mC][fA][mA][mU][fU][mA][mG][mC][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mGs][mGe][mG]	115
FLP1-444	변형된 센스 가닥	[mGe][mC][mU][mA][mA][mU][mU][fG][fA][fG][fA][mC][mC][mU][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	116
FLP1-444	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fGs][fA][fA][fA][mU][fA][mG][mG][fU][mC][mU][mC][fA][mA][mU][mA][mG][mCs][mGe][mG]	117
FLP1-445	변형된 센스 가닥	[mCe][mU][mA][mA][mU][mG][fA][fG][fA][fC][mC][mU][mA][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	118
FLP1-445	변형된	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fA][fA][mA][fU][mA][mG]	119

[0990]

	안티센스 가닥][fG][mU][mC][mU][fC][mA][mA][mU][mU][mA][mGa][mGa][mG]	
FLP1-478	변형된 센스 가닥	[mGe][mA][mC][mU][mA][mU][mG][fA][fG][fU][fA][mU][mC][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	120
FLP1-478	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fG][fA][fU][mG][fA][mG][mA][fU][mA][mC][mU][fC][mA][mA][mG][mU][mCa][mGe][mG]	121
FLP1-479	변형된 센스 가닥	[mAe][mC][mU][mA][mU][mG][mA][fG][fU][fA][fU][mC][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	122
FLP1-479	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fU][fG][fA][mU][fG][mA][mG][fA][mU][mA][mC][fU][mC][mA][mU][mA][mG][mUe][mGe][mG]	123
FLP1-482	변형된 센스 가닥	[mAe][mU][mG][mA][mG][mU][mA][fU][fC][fU][fC][mA][mU][mC][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	124
FLP1-482	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fC][fA][fU][mU][fG][mA][mU][fG][mA][mG][mA][fU][mA][mC][mU][mC][mA][mUe][mGe][mG]	125
FLP1-484	변형된 센스 가닥	[mGe][mA][mG][mU][mA][mU][mC][fU][fC][fA][fU][mC][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	126
FLP1-484	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fC][fA][fC][mA][fU][mU][mG][fA][mU][mG][mA][fG][mA][mU][mA][mC][mU][mCa][mGe][mG]	127
FLP1-486	변형된 센스 가닥	[mAe][mG][mU][mA][mU][mC][mU][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	128
FLP1-486	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fU][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fG][mA][mU][mG][fA][mG][mA][mU][mA][mC][mUe][mGe][mG]	129
FLP1-821	변형된 센스 가닥	[mCa][mU][mG][mU][mG][mC][mC][fU][fG][fU][fG][mU][mA][mC][mA][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG	130

[0991]

][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
FLP1-821	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fUs][fA][fA][fA][mU][fG][mU][mA][fC][mA][mC][mA][fG][mG][mC][mA][mC][mA][mG][mG][mG]	131
FLP1-827	변형된 센스 가닥	[mCs][mU][mG][mU][mG][mU][mA][fC][fA][fU][fU][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	132
FLP1-827	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fUs][fU][fG][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mU][mG][fU][mA][mC][mA][mC][mA][mG][mG][mG]	133
FLP1-829	변형된 센스 가닥	[mGs][mU][mG][mU][mA][mC][mA][fU][fU][fU][fA][mC][mU][mU][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	134
FLP1-829	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fUs][fG][fU][fU][fU][mG][fA][mA][mG][fU][mA][mA][mA][fU][mG][mU][mA][mC][mA][mC][mA][mCs][mG][mG][mG]	135
FLP1-920	변형된 센스 가닥	[mCs][mC][mA][mG][mA][mA][mU][fG][fU][fA][fU][mG][mG][mU][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	136
FLP1-920	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fAs][fG][fA][fA][mC][fA][mC][mC][fA][mU][mA][mC][fA][mU][mU][mC][mU][mG][mG][mG][mG][mG]	137
FLP1-998	변형된 센스 가닥	[mCs][mA][mG][mC][mU][mG][mA][fG][fU][fU][fC][mC][mA][mA][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	138
FLP1-998	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fGs][fU][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fG][mA][mA][mC][fU][mC][mA][mG][mC][mU][mG][mG][mG][mG]	139
FLP1-1011	변형된 센스 가닥	[mAs][mA][mU][mG][mA][mC][mC][fU][fU][fC][fC][mA][mC][mC][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GallNAc][adema-GallNAc][adema-GallNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	140
FLP1-1011	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fAs][fA][fA][fC][mA][fG][mG][mU][fG][mG][mA][mA][fG][mG][mU][mC][mA][mU][mUs][mG][mG]	141

[0992]

	가닥]	
FLP1-1014	변형원 센스 가닥	[mGe][mA][mC][mU][mU][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	142
FLP1-1014	변형원 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fA][fU][fA][mA][fA][mC][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mA][mA][mG][mG][mU][mCa][mGs][mG]	143
FLP1-1071	변형원 센스 가닥	[mGe][mC][mU][mC][mA][mC][mU][fU][fU][fC][fA][mU][mG][mA][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	144
FLP1-1071	변형원 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fAs][fG][fC][fA][mA][fU][mC][mA][fU][mG][mA][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mG][mCa][mGs][mG]	145
FLP1-1075	변형원 센스 가닥	[mAs][mC][mC][mU][mU][mC][mA][fU][fG][fA][fU][mU][mG][mC][mU][mG][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][ademi-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	146
FLP1-1075	변형원 안티센스 가닥	[MePhosphonate-4O-mUs][fUs][fG][fG][fC][mA][fG][mC][mA][fA][mU][mC][mA][fU][mG][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	147
mRNA1	Mm	AUGAGUAUCUCAUUAAGUAAAUCA	148
mRNA2	Mm	AGUAUCUCAUUAAGUGUAUCAUGC	149
mRNA3	Mm	AUUAAGUGUAUC AUGCUAACCAGT	150
mRNA4	Mm	GAGCAUAGUUCUUUUUAAAAACAAG	151
mRNA5	Mm	AGCAUAGUUCUUUUUAAAAACAAGA	152
mRNA6	Mm	AGAAAAGCAUCACAAAAAUAAUUGAA	153
mRNA7	Mm	GAAAGCAUCACAAAAAUAAUUGAAA	154
mRNA8	Mm	CAUCACAAAAAUAAUUGAAAUUGTA	155
mRNA9	Mm	ACAGAUAGUUUAACUUGCUAAUATT	156
mRNA10	Mm	CAGAUAGUUUAACUUGCUAAUATA	157
mRNA11	Mm	AUUUAACUUGCUAAAUAAUCUCAG	158
mRNA12	Mm	AAGUUAACUUGCUUUGGUAAAATA	159
mRNA13	Mm	GGAAAAGUUUAUGUAGCUGAUUCAT	160
mRNA14	Mm	GAAAAGUUUAUGUAGCUGUAUCATT	161
mRNA15	Mm	AAAGUUAUUGUAGCUGUUUAAUUGT	162
mRNA16	Mm	AAGUUAUUGUAGCUGUUUAUUGTA	163
mRNA17	Mm	GAAAGGUAUUAUCUUAUAACUUTT	164

[0993]

mRNA18	Mm	GUUUUGUUUAUAUAACAAUAAC	165
mRNA19	Mm	GAUAGAGAUAUUUGAUUUUAACAAC	166
mRNA20	Mm	AUAGAGAAUUUGAUUUUAACAACA	167
mRNA21	Mm	AGAAUUUGAUUUUAACAACAUAUA	168
mRNA22	Mm	AGUGAAUUGUUAUAUAUAUAUAUA	169
mRNA23	Mm	GUGAAUUGUUAUAUAUAUAUAUA	170
mRNA24	He-Mf-Mm	ACAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUU	171
mRNA25	He-Mf-Mm	CAGAAAAGCUAAUUGAGACCUAUUU	172
mRNA26	He-Mf-Mm	GCUAUUGAGACCUAUUUUCCAAAA	173
mRNA27	He-Mf-Mm	CUAAUUGAGACCUAUUUUCCAAAA	174
mRNA28	He-Mf	GACUAGAGAUCCUCAUAUUGUGA	176
mRNA29	He-Mf	ACUAGAGAUCCUCAUAUUGUGAU	176
mRNA30	He-Mf	AUGAGAUCCUCAUAUUGUGAUCCA	177
mRNA31	He-Mf	GAGUACUCCAUCAUUGUGAUCCAUG	178
mRNA32	He-Mf	AGUACUCCAUCAUUGUGAUCCAUGC	179
mRNA33	He-Mf	CUGUGCCUGUGACAUUAACUUCAA	180
mRNA34	He-Mf-Mm	CUGUGUACAUUAACUUCACACCUUG	181
mRNA35	He-Mf	GUGUACAUUAACUUCACACCUUGGA	182
mRNA36	He-Mf-Mm	CCAGAAUGUAGUGUUCUCCAUUG	183
mRNA37	He-Mf-Mm	CAGCUGAGUCCAAAUGACCUUCCA	184
mRNA38	He-Mf-Mm	AAUGACCUUCCACCUGUUAUUGCU	185
mRNA39	He-Mf-Mm	GACCUUCCACCUGUUAUUGCUCA	186
mRNA40	He-Mf-Mm	GCUCACCUUCCACCUUGUCCACU	187
mRNA41	He-Mf-Mm	ACCUUCCACCUUGUCCACCUUCA	188
인간 (Hs)	PLP1 아미노산 서열	MGLLECCARCLVGAFFASLVATGLCFVGFVFCGGHEALGTGTEHLIETVFSKV YQDIYELINVIHAFQVVIYGTASFFFLYGALLAEGFVTTGAVRQIFGDVITTI CGHGLSATVTGQVIGNGSNGOQAHSLERVCHLHULGHPDEFVGIYALIVV WLVFACSAVFPVYIYFVTWTCQSIAFFPKTSASIGSLCADARNVGLPWFVAF GIVCGSNLLSICNTAEFQMFHLFLAFAVGAATLVSLTFMIAATVNFVLEL MGNGTFF	189
스텝-부프	스텝-부프 서열	GCAGCCGAAAGGCUGC	190
GaIXC-PLP 1-436	변형된 센스 가닥	[mAe][mC][mA][mG][mA][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mU][mG][mC]	191
GaIXC-PLP 1-436	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fUe][fC][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mC][mU][mG][mUs][mGe][mG]	192

[0994]

FLP1-2339	변형된 센스 가닥	[mAa][mC][mA][mG][mU][mG][fA][fU][fU][fU][mU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	193
FLP1-2340	변형된 센스 가닥	[mCa][mA][mG][mA][mU][mG][mA][fU][fU][fU][fU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	194
FLP1-2398	변형된 센스 가닥	[mAa][mA][mG][mU][mU][mA][mC][fU][fG][fU][fC][mU][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	196
FLP1-2398	변형된 센스 가닥-	[mAa][mA][mG][mU][mU][mA][mC][fU][fG][fU][fC][mU][mC][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	196
FLP1-0718	변형된 센스 가닥	[mCa][mG][mG][mG][mU][mG][mU][fG][fU][fC][fA][mU][mU][mG][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	197
FLP1-0439	변형된 센스 가닥	[mGa][mA][mA][mA][mA][mG][mC][fU][fA][fA][fU][mU][mG][mA][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][adema-GalNAc][adema-GalNAc][adema-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	198
FLP1-2340	변형된 센스 가닥	[mCa][mA][mG][mA][mU][mG][mA][fU][fU][fU][fU][mA][mC][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][mA][mA][mA][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	199
FLP1-2339	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUs][fAa][fG][fC][fA][mA][fG][mU][mA][fA][mA][mA][mU][fC][mA][mU][mC][mU][mG][mUs][mGa][mG]	200

[0995]

FLP1-2340	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fG][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mGe][mGe][mG]	201
FLP1-2398	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][fA][fU][mU][mA][mA][mC][mU][mUe][mGe][mG]	202
FLP1-2398	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fAe][fC][fC][mA][fA][mG][mA][fG][mA][mC][mA][fG][mU][mA][mA][mC][mU][mUe][mGe][mG]	203
FLP1-0718	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fCe][fC][fA][fA][mA][fC][mA][mA][fU][mG][mA][mC][fA][mC][mA][mC][mC][mGe][mGe][mG]	204
FLP1-0439	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fAe][fG][fG][fU][mC][fU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][fG][mC][mU][mU][mU][mU][mCe][mGe][mG]	205
FLP1-2340	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fAe][fC][fC][mA][fA][mG][mU][fA][mA][mA][mA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mGe][mGe][mG]	206
FLP1-0436	변형된 안티센스 가닥	[MePhosphonate-40-mUe][fUe][fCa][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mG][mC][mU][fU][mU][mU][mC][mU][mG][mUe][mGe][mG]	207
FLP1-0718	36량체 센스 가닥	CGGGUGUGUCAUUGUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	208
FLP1-0439	36량체 센스 가닥	GAAAAGCUAAUUGAGCCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	209
FLP1-0718	22량체 안티센스 가닥	UCCAAAACAUGACACACCCGGG	210
FLP1-0439	22량체	UAGGUCUCAAUUAGCUUUUCGG	211

[0996]

	안티센스 가닥		
FLP1-0436	19량체 센스 가닥	ACAGAAAAGCUAAUUGAGA	212
FLP1-0437	19량체 센스 가닥	CAGAAAAGCUAAUUGAGAC	213
FLP1-0439	19량체 센스 가닥	GAAAAGCUAAUUGAGACCU	214
FLP1-0444	19량체 센스 가닥	GCUAAUUGAGACCUAUUUC	215
FLP1-0445	19량체 센스 가닥	CUAAUUGAGACCUAUUUCU	216
FLP1-0478	19량체 센스 가닥	GACUUGAGUACUCUCA	217
FLP1-0479	19량체 센스 가닥	ACUUGAGUACUCAUCA	218
FLP1-0482	19량체 센스 가닥	AUGAGUACUCAUCAUGU	219
FLP1-0484	19량체 센스 가닥	GAGUACUCAUCAUGUGA	220
FLP1-0485	19량체 센스 가닥	AGUACUCAUCAUGUGAU	221
FLP1-0718	19량체 센스 가닥	CGGGUGUGUCAUUGUUUG	222
FLP1-0821	19량체 센스 가닥	CUGUGCCUGUGUACAUUA	223
FLP1-0827	19량체 센스 가닥	CUGUGACAUUACUCAA	224
FLP1-0829	19량체 센스 가닥	GUGUACAUUACUCAACA	225
FLP1-0920	19량체 센스 가닥	CCAGAAUGUAGGUGUUCU	226
FLP1-0998	19량체 센스 가닥	CAGCUGAGUCCAAAUGAC	227
FLP1-1011	19량체 센스 가닥	AAUGACCUCACCUGUUU	228
FLP1-1014	19량체 센스 가닥	GACCUCCACCUGUUUUU	229
FLP1-1071	19량체 센스	GCUCACCUC AUGAUUGCU	230

[0997]

	가닥		
FLP1-1076	19량체 가닥	ACCUUC AUGAUUGCUGCCA	231
FLP1-2339	19량체 가닥	ACAGAU GAUUUACUUGCU	232
FLP1-2340	19량체 가닥	CAGAU GAUUUACUUGCUA	233
FLP1-2398	19량체 가닥	AAGUUA CUGUCUUCUUGUA	234
FLP1-0436	19량체 안티센스 가닥	UCUCA AUUAGCUUUUCUGU	235
FLP1-0437	19량체 안티센스 가닥	GUCUCA AUUAGCUUUUCUG	236
FLP1-0439	19량체 안티센스 가닥	AGGUCU CAUUAAGCUUUUC	237
FLP1-0444	19량체 안티센스 가닥	GAAAUA GGUCCUCAAUAGC	238
FLP1-0446	19량체 안티센스 가닥	AGAAAUA GGUCCUCAAUAG	239
FLP1-0478	19량체 안티센스 가닥	UGAUGA GAUACUCAUAGUC	240
FLP1-0479	19량체 안티센스 가닥	UUGAUG AGAUACUCAUAGU	241
FLP1-0480	19량체 안티센스 가닥	ACAUUG AUGAGAUACUCAU	242
FLP1-0484	19량체 안티센스 가닥	UCACAU UGAGAGAUACUC	243
FLP1-0486	19량체 안티센스 가닥	AUCA CAUUGAUGAGAUACU	244

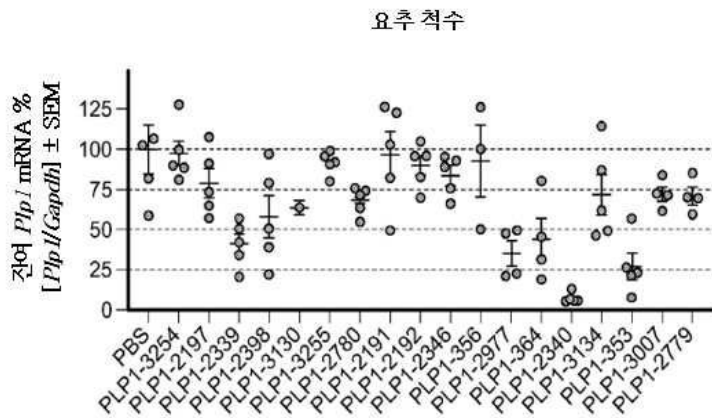
[0998]

FLP1-0718	19량체 안티센스 가닥	CCAAAACAUGACACACCCCG	245
FLP1-0821	19량체 안티센스 가닥	UAAHUGUACACAGGCACAG	246
FLP1-0827	19량체 안티센스 가닥	UUGAAGUAAAUGUACACAG	247
FLP1-0829	19량체 안티센스 가닥	UGUUGAAGUAAAUGUACAC	248
FLP1-0920	19량체 안티센스 가닥	AGAACACCAUCAUCUCUGG	249
FLP1-0998	19량체 안티센스 가닥	GUCAUUGGAACUCAGCUG	250
FLP1-1011	19량체 안티센스 가닥	AAACAGGUGGAAGGUCAU	251
FLP1-1014	19량체 안티센스 가닥	AUAAAACAGGUGGAAGGUC	252
FLP1-1071	19량체 안티센스 가닥	AGCAAUCAUGAAGGUGAGC	253
FLP1-1075	19량체 안티센스 가닥	UGGCAGCAUCAUGAAGGU	254
FLP1-2339	19량체 안티센스 가닥	AGCAAGUAAAUCAUCUGU	256
FLP1-2340	19량체 안티센스 가닥	UAGCAAGUAAAUCAUCUG	256
FLP1-2395	19량체 안티센스 가닥	UACCAAGAGACAGUAAUU	257

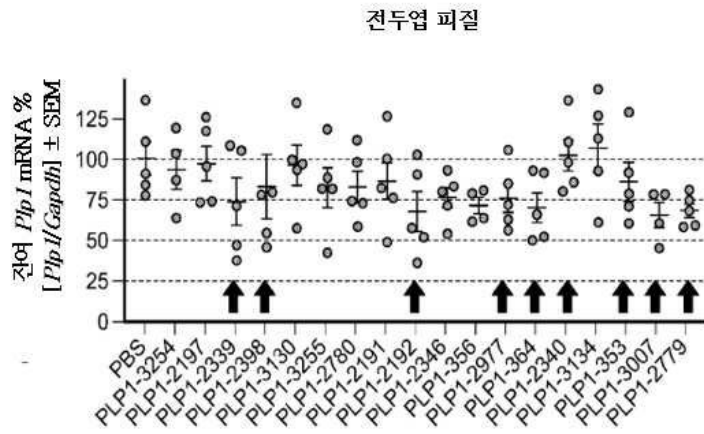
[0999]

도면

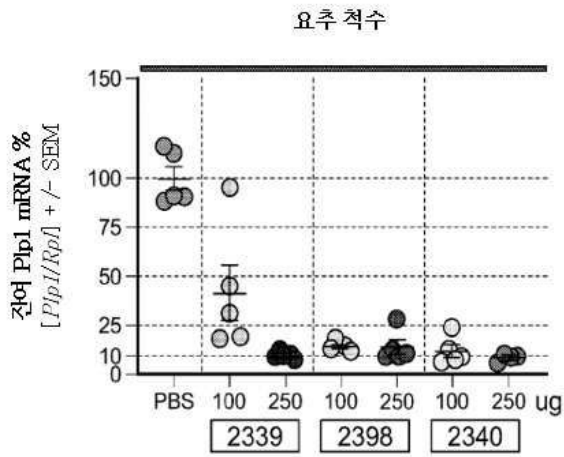
도면1a



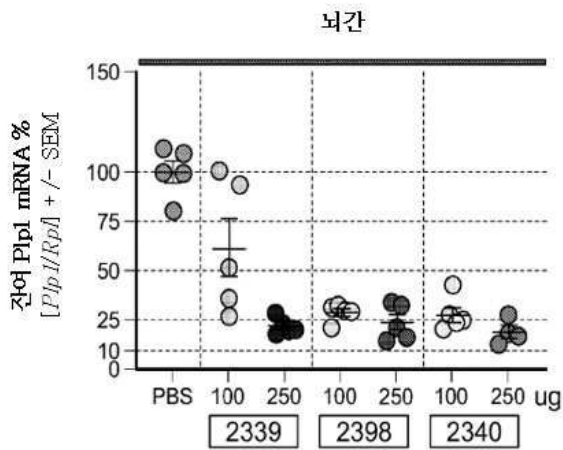
도면1b



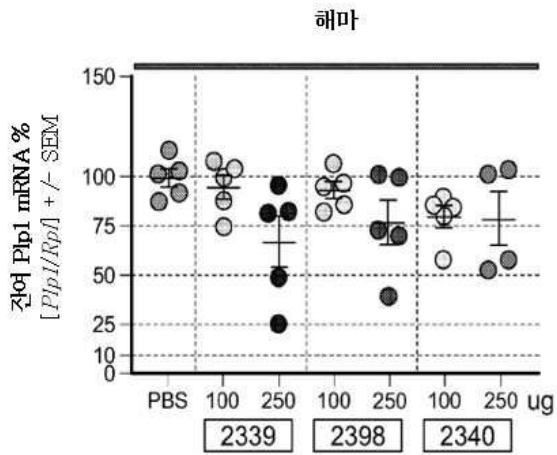
도면2a



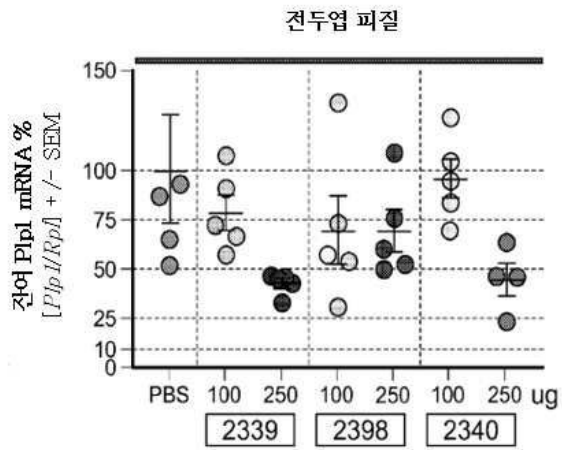
도면2b



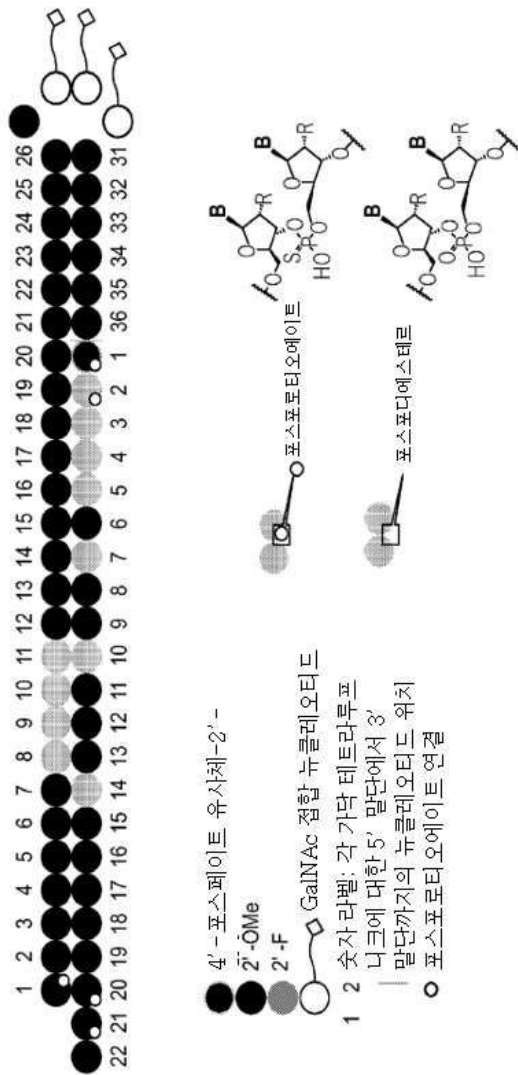
도면2c



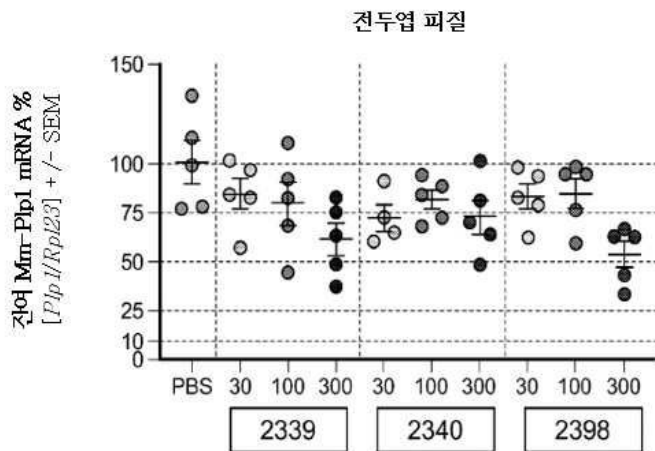
도면2d



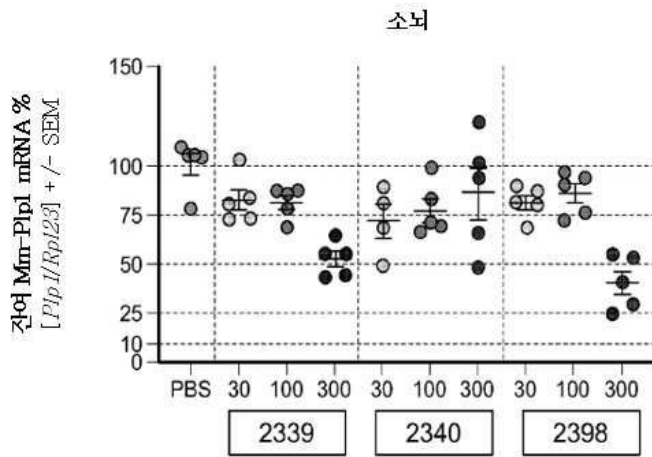
도면3



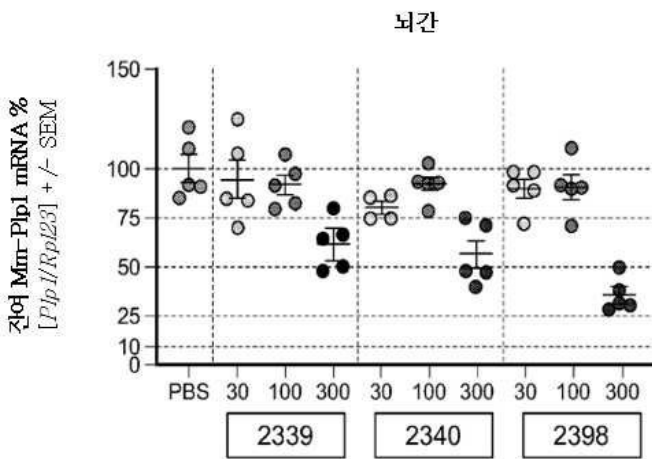
도면4a



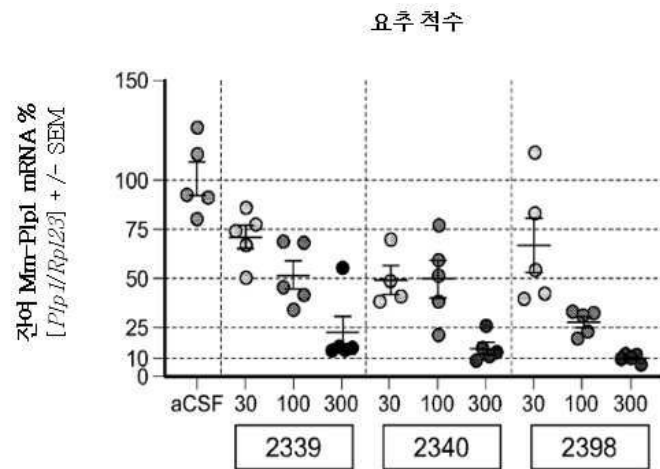
도면4b



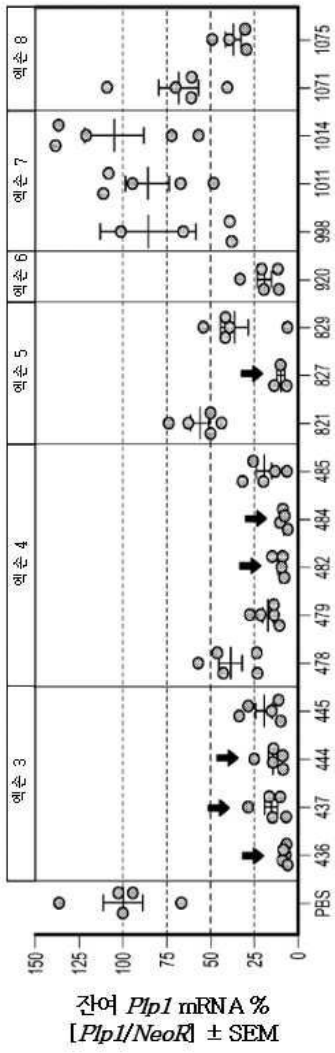
도면4c



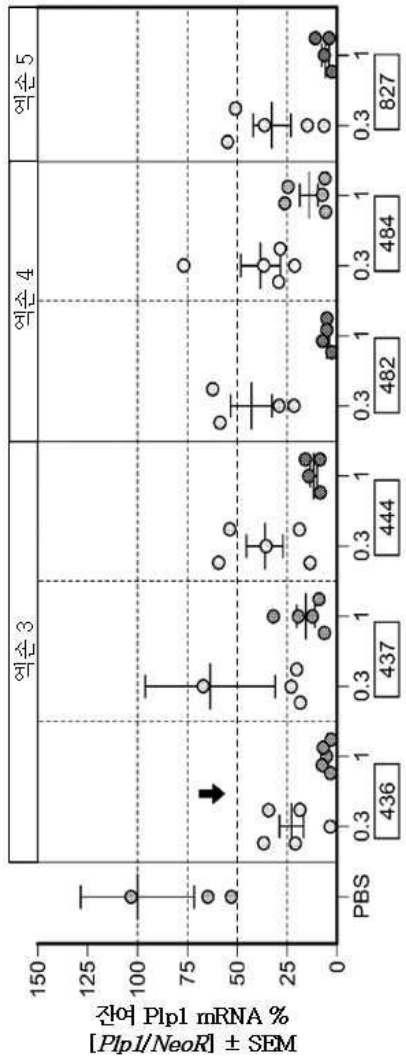
도면4d



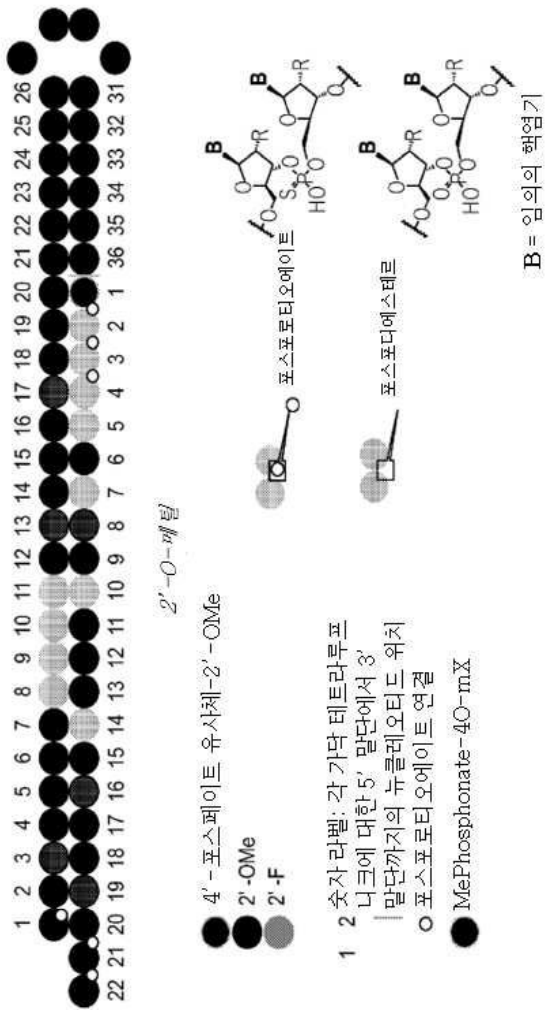
도면5



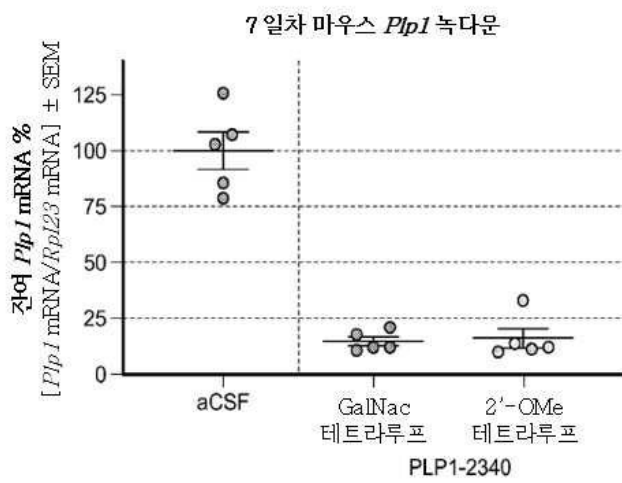
도면6



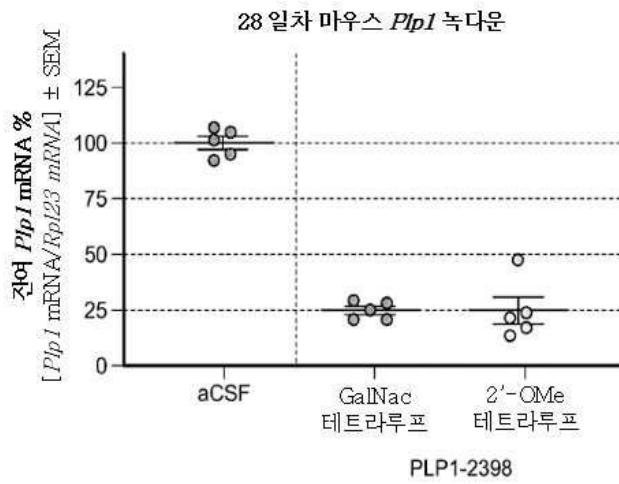
도면7



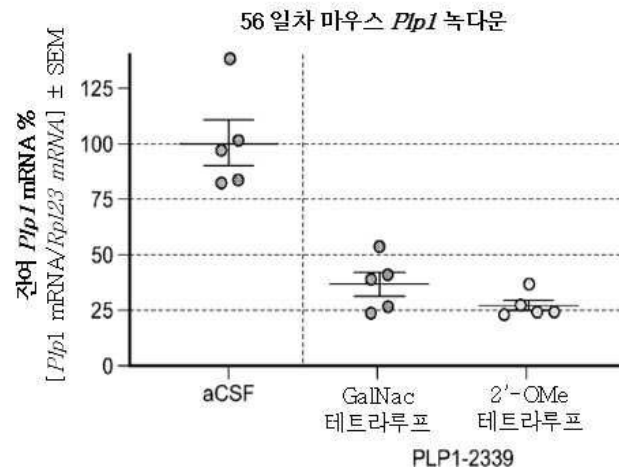
도면8a



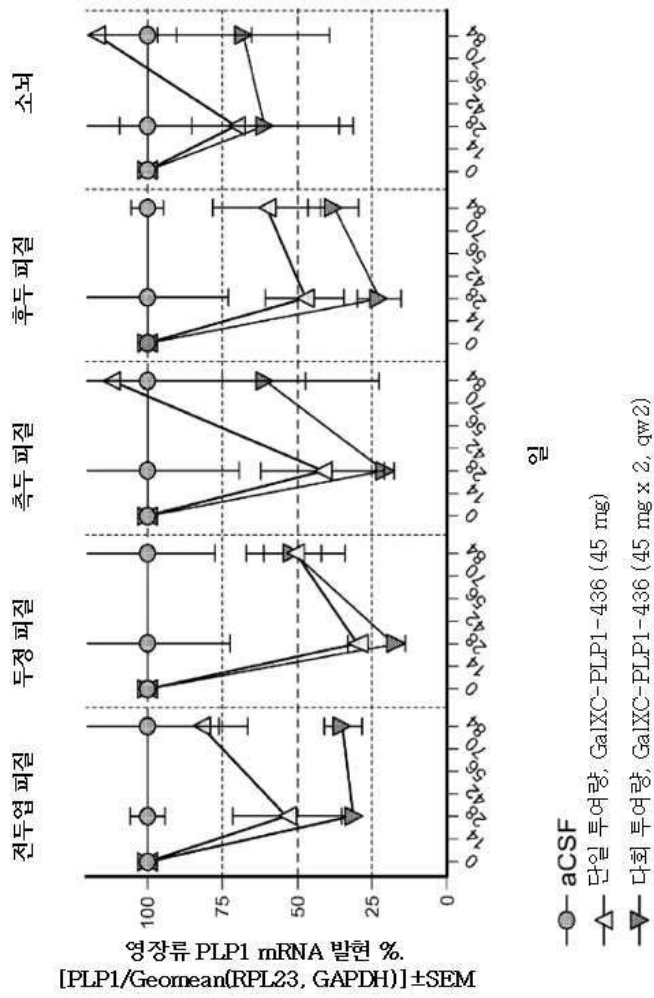
도면8b



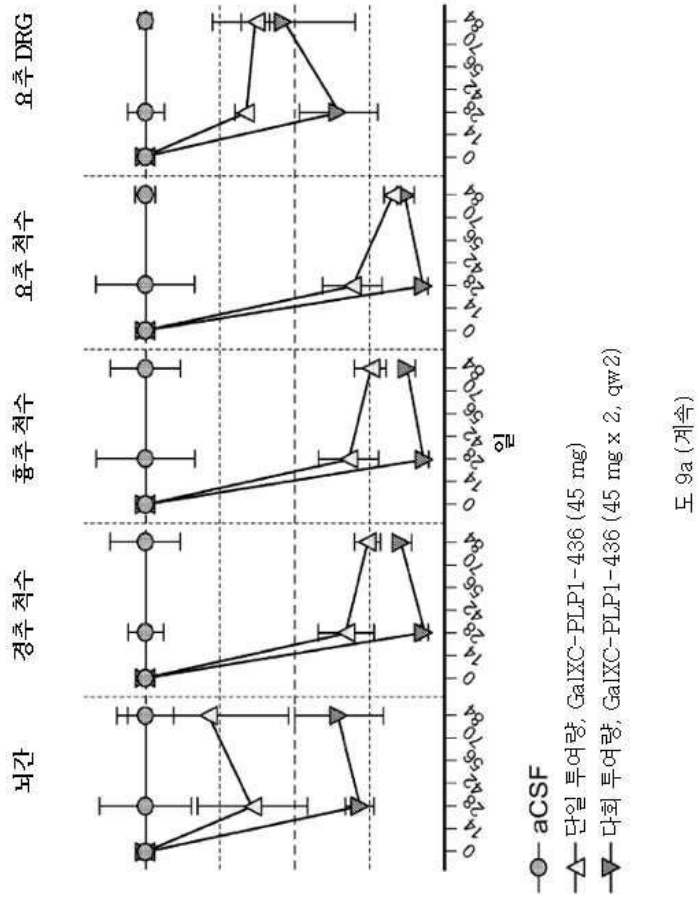
도면8c



도면9aa

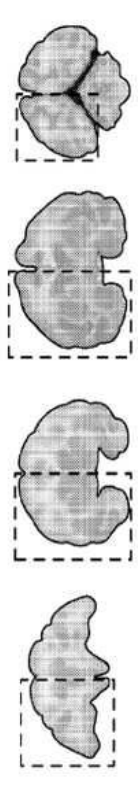
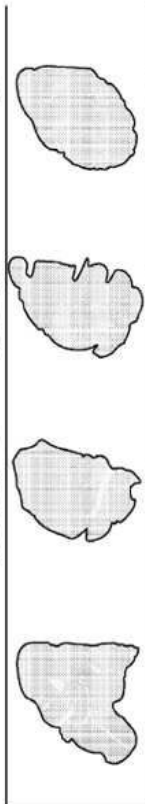
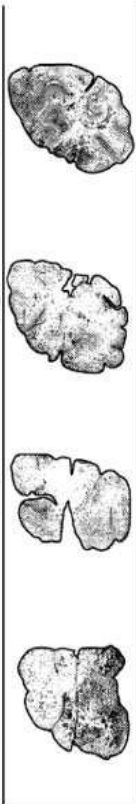



도면9ab

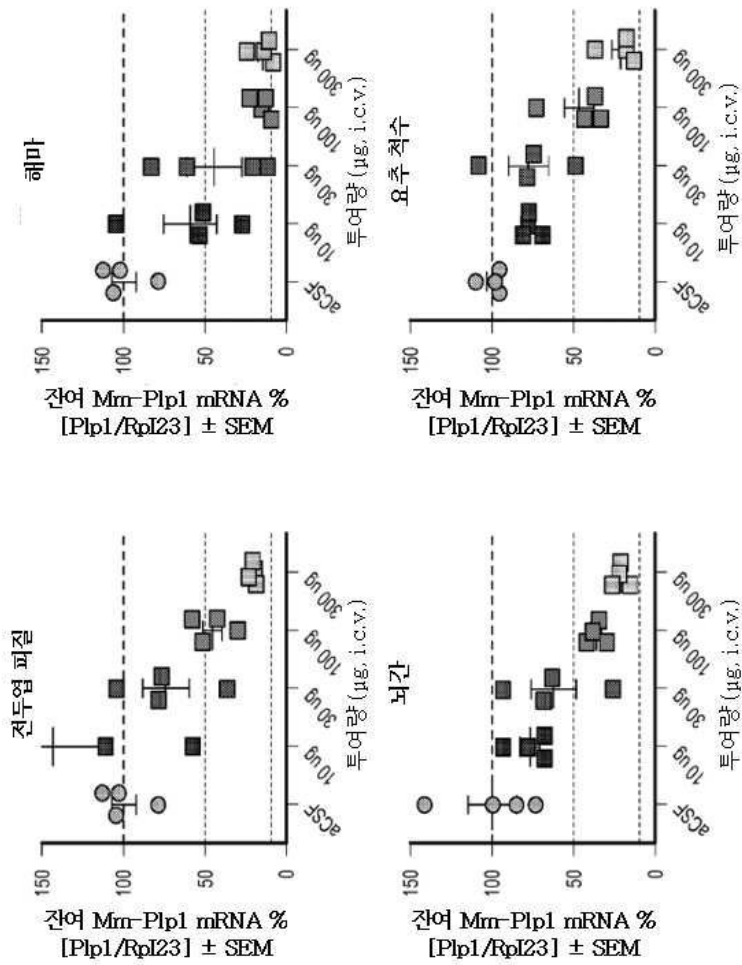


도 9a (계속)

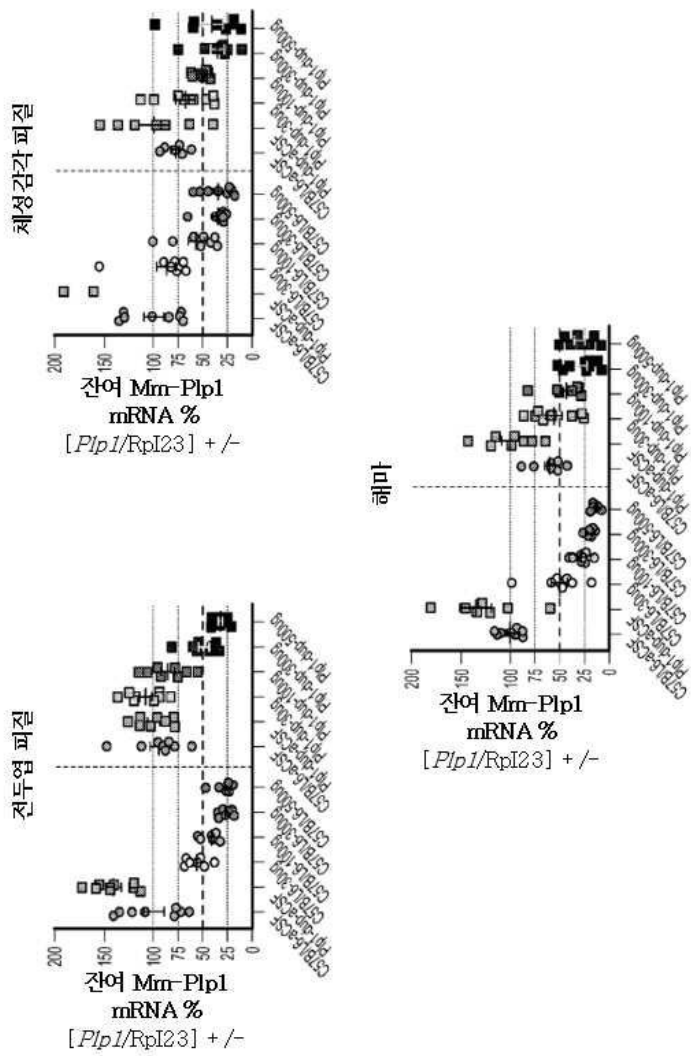
도면9b

			
	<p>aCSF i.c.m., qwx2 28 일</p>	<p>45 mg i.c.m., qw x 1 28 일</p>	<p>45 mg i.c.m., qw x 2 28 일</p>

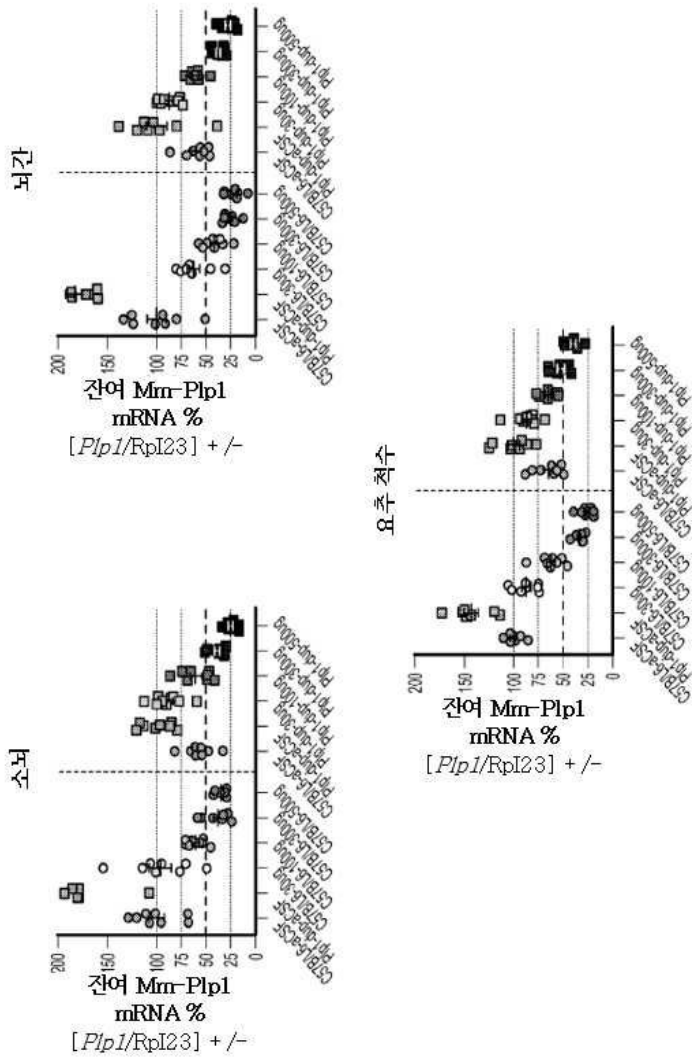
도면10



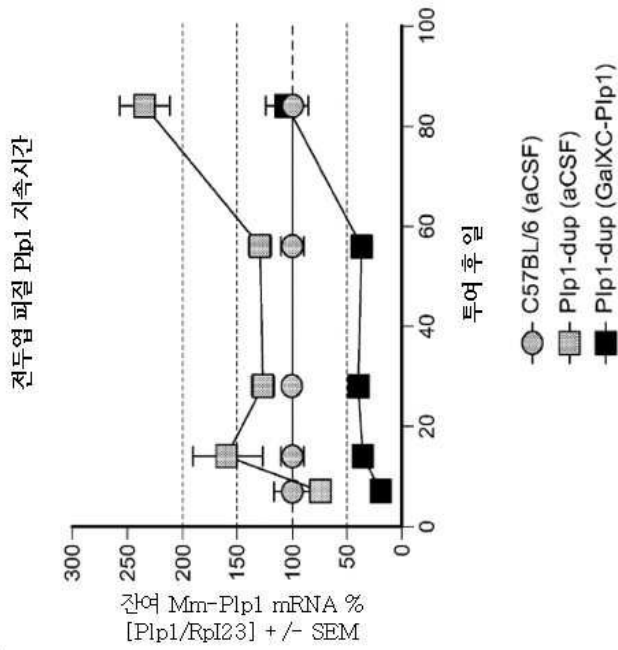
도면11a



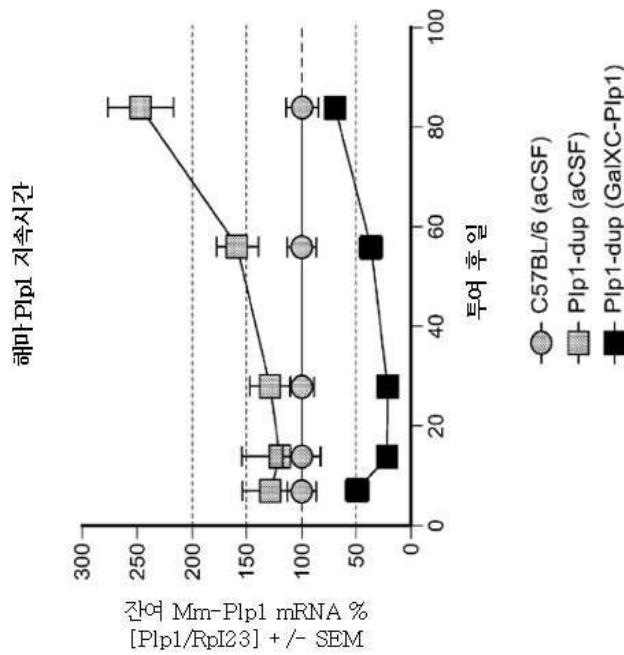
도면11b



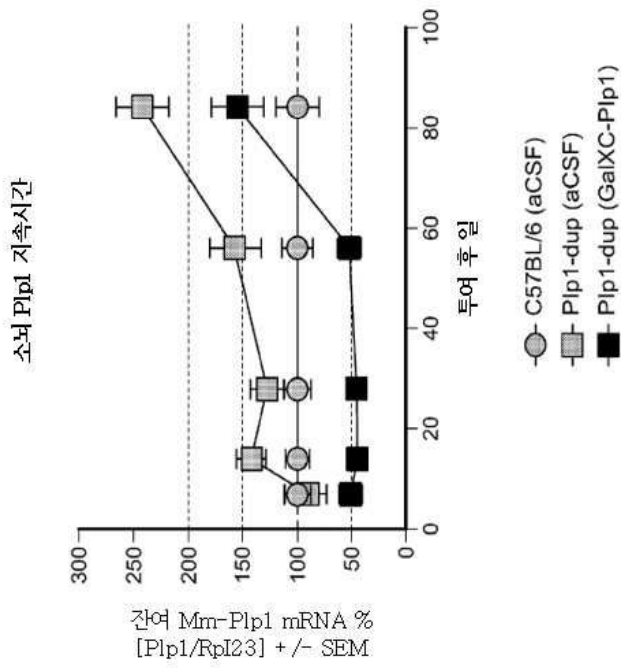
도면12a



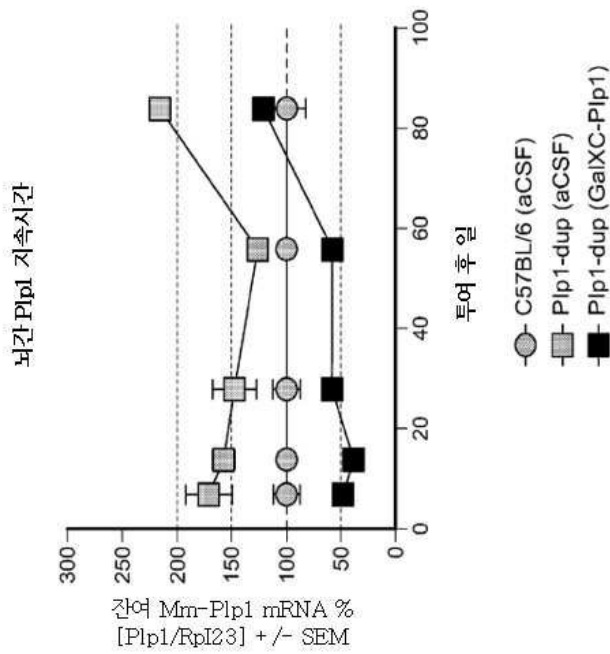
도면12b



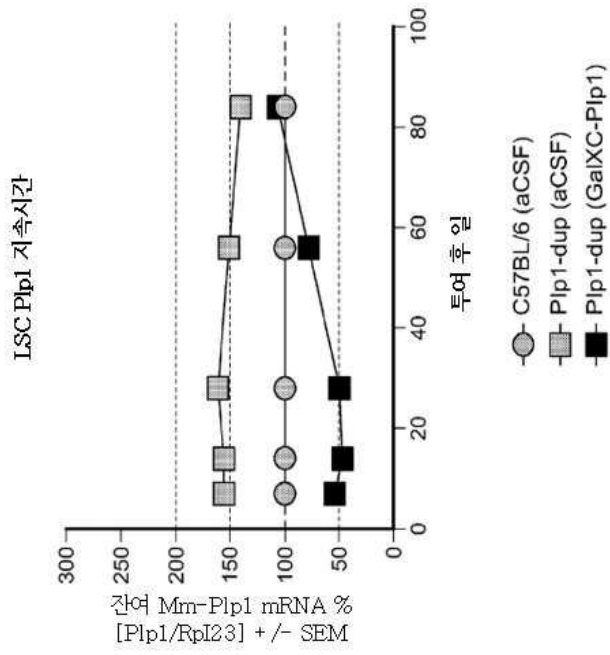
도면12c



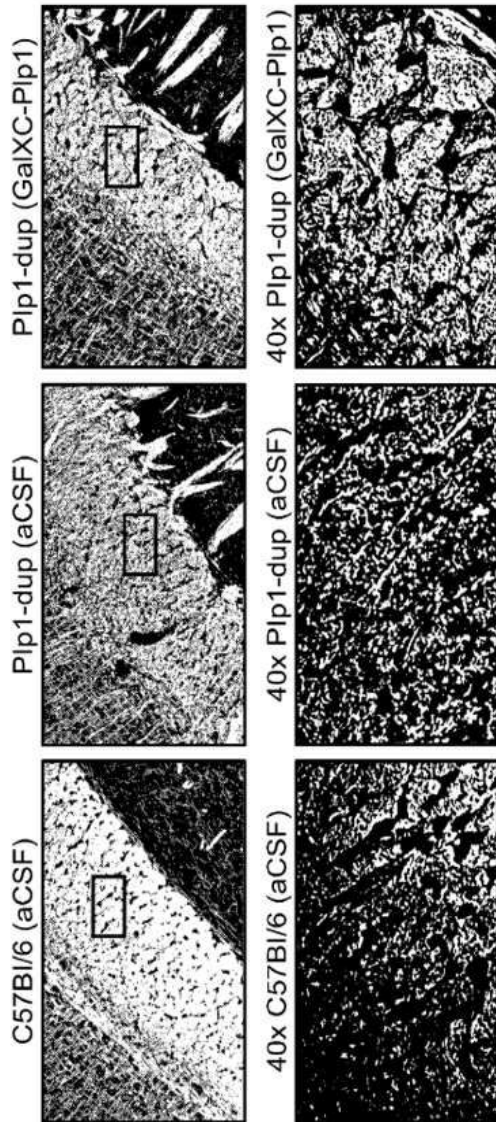
도면12d



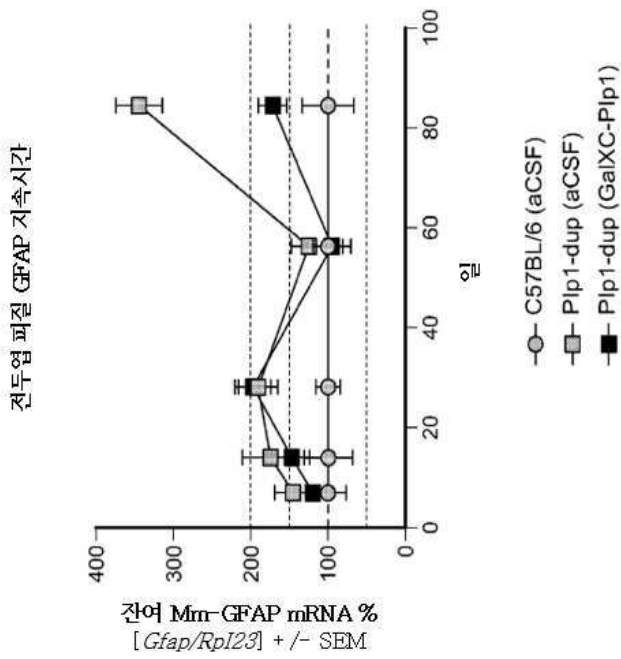
도면12e



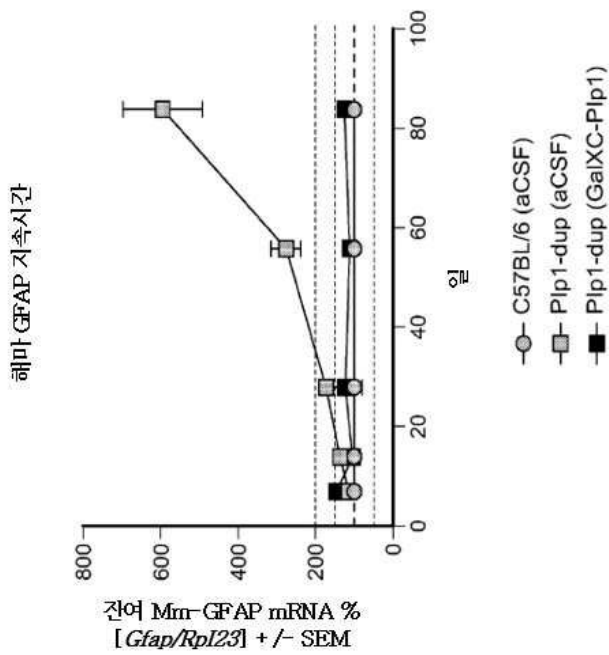
도면13



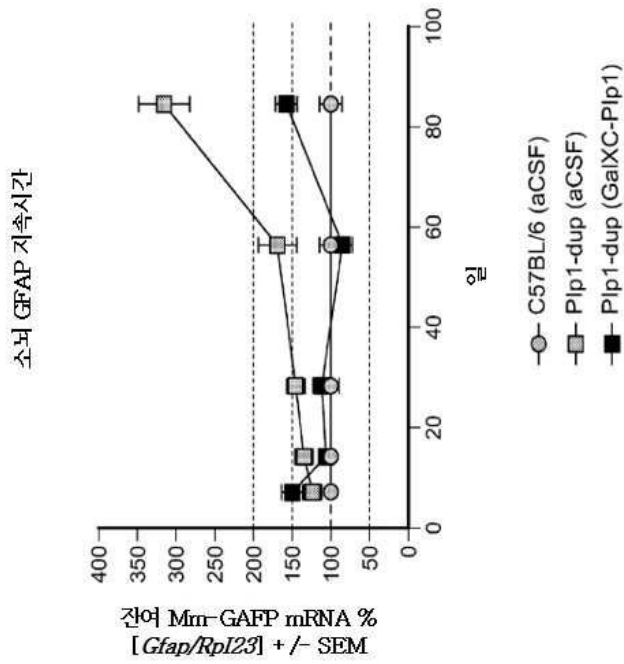
도면14a



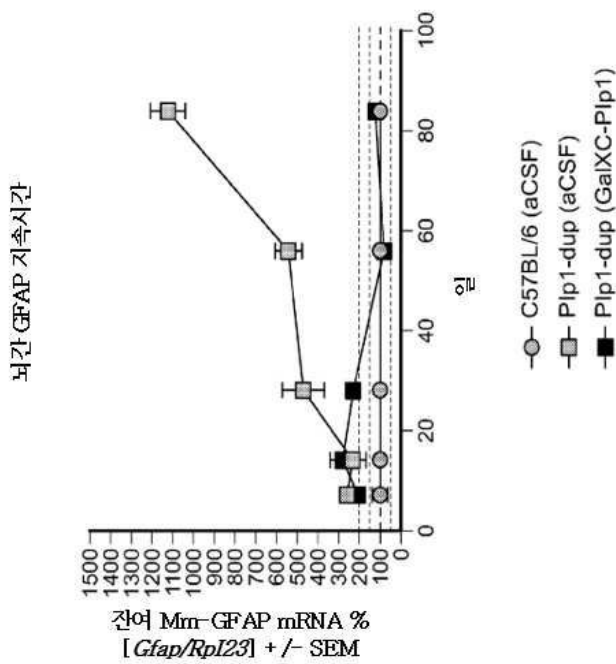
도면14b



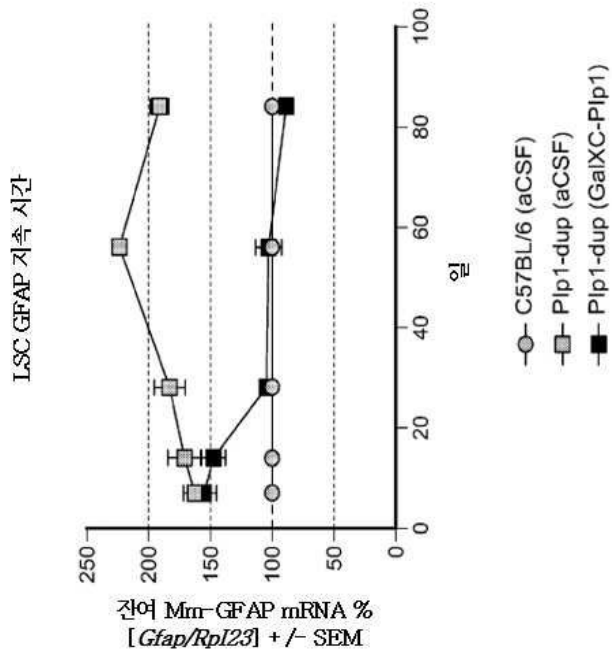
도면14c



도면14d

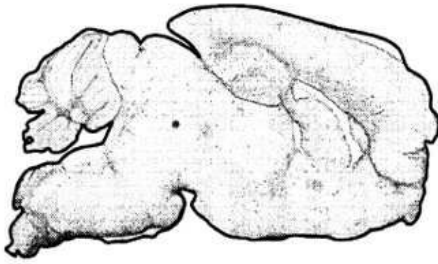


도면14e

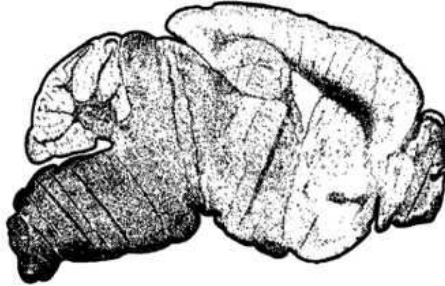


도면15

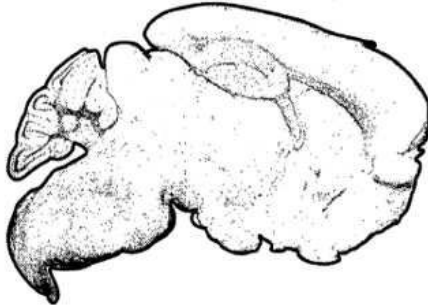
C57Bl/6 (aCSF)



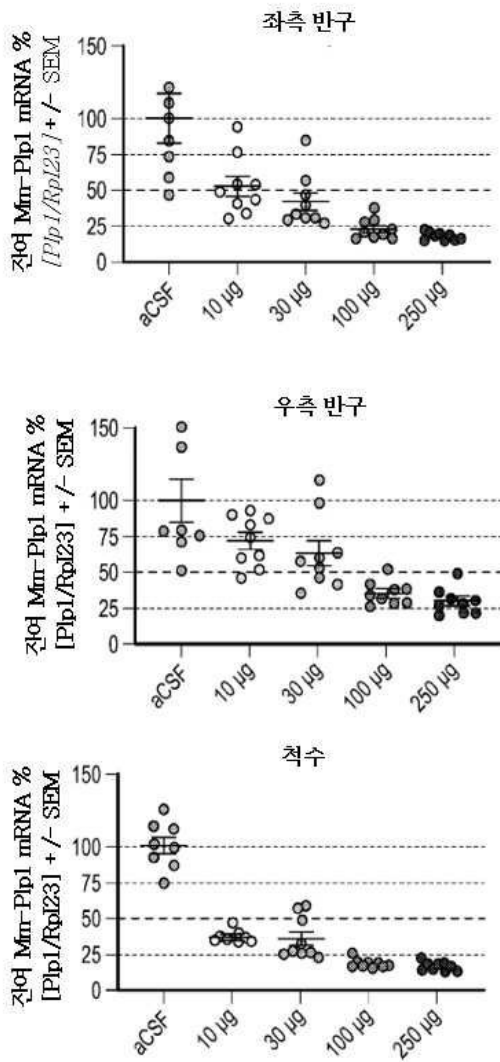
Plp1-dup (aCSF)



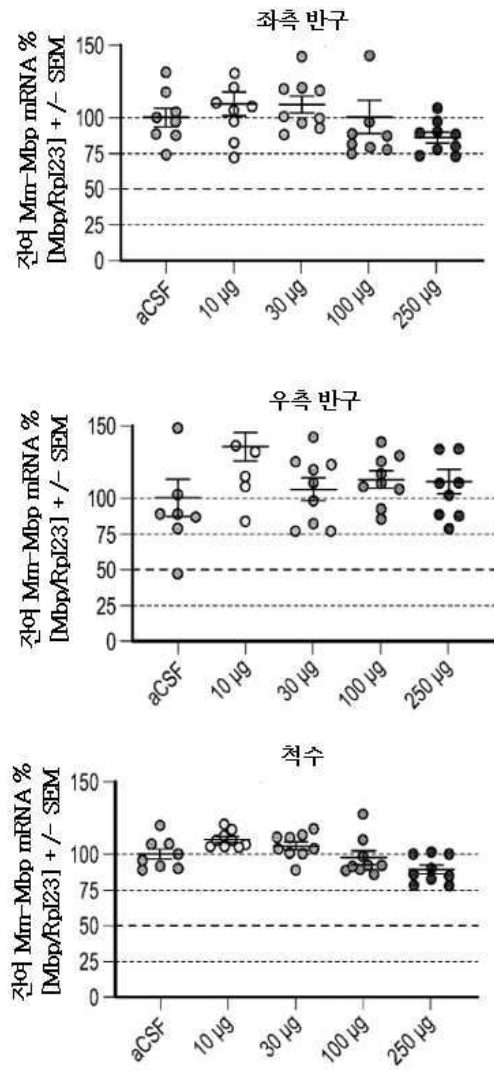
Plp1-dup (GalXC-Plp1)



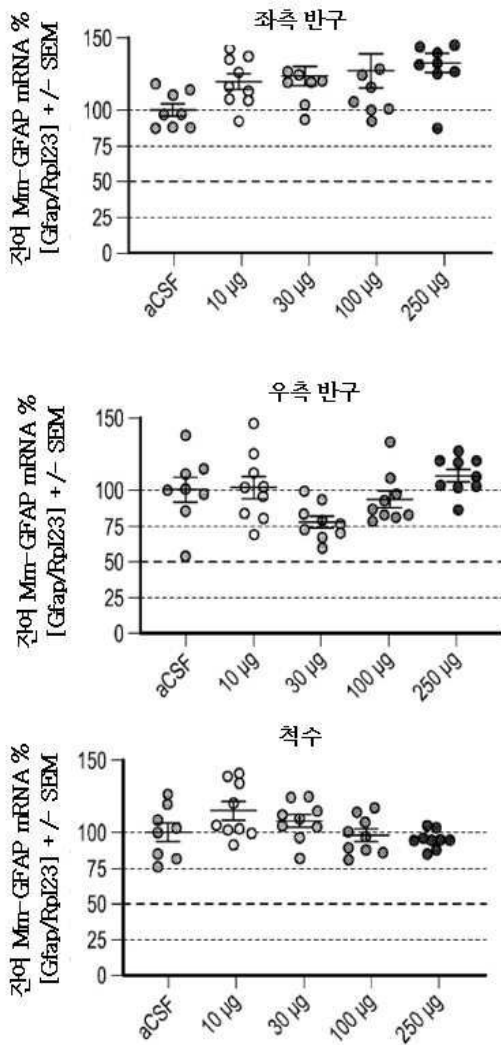
도면16a



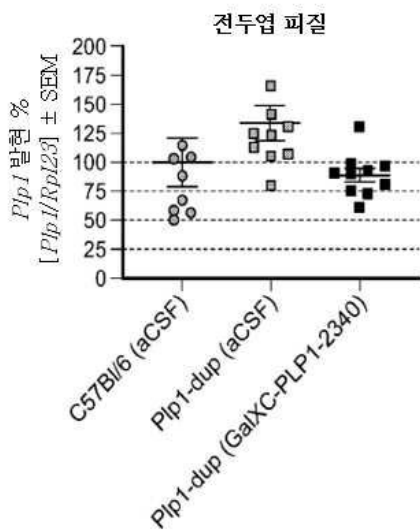
도면16b



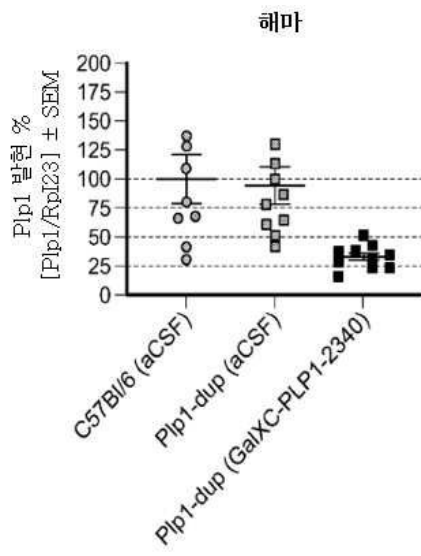
도면16c



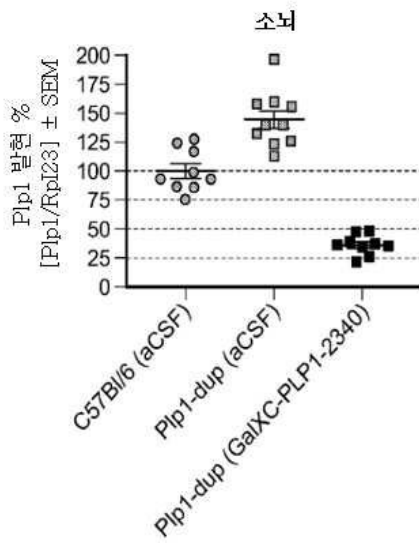
도면17a



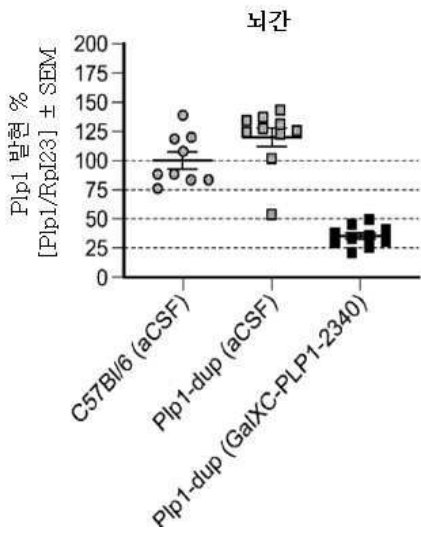
도면17b



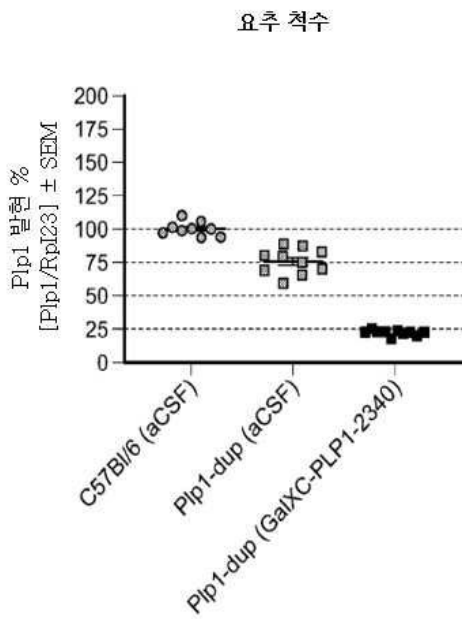
도면17c



도면17d



도면17e



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DICERNA PHARMACEUTICALS INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING PLP1 EXPRESSION

<130> DICN-001/001WO 344302-2041

<140> PCT/US2021/044541

<141> 2021-08-04

<150> US 63/151,445

<151> 2021-02-19

<150> US 63,061,040

<151> 2020-08-04

<160> 257

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

acuuucaugg cuucucacgc uugugcugca uaucccacac caauuagacc caaggauacag      60
uuggaaguuu ccaggacauc uucauuuuau uuccaccuc aauccacaau uccagauguc      120

ucugcagcaa agcgaaaau caggagaaga ggacaaagau acucagagag aaaaaguaaa      180
agaccgaaga aggaggcugg agagaccagg auccuuccag cugaacaaag ucagccacaa      240
agcagacuag ccagccggcu acaauuggag ucagaguucc aaagacaugg gcuuguuaga      300
gugcugugca agaugucugg uaggggcccc cuuugcuucc cugguggccca cuggauugug      360
uuucuuggg guggcacugu ucuguggcug uggacaugaa gcccucacug gcacagaaaa      420
gcuaauugag accuauuuu ccaaaaacua ccaagacuau gaguauuca ucaaugugau      480
ccaugccuuc caguauguca ucauuggaac ugcucuuuc uucuuccuuu auggggcccu      540

ccugcuggcu gagggcuucu acaccaccgg cgcagucagg cagauuuug gcgacuacia      600
gaccaccauc ugcggcaagg gccugagcgc aacgguuaca gggggccaga aggggagggg      660
uuccagagc caacaucaag cucauuuuu ggagcgggug ugucuuuuu ugggaaaauug      720
gcuagacau cccgacaagu uugugggcau caccuugcc cugaccguug uguggcuccu      780
gguguuugc ugcucugcug ugccugugua cauuuacuuc aacaccugga ccaccugcca      840
gucuauugc uucccagca agaccucugc caguauaggc agucucugug cugaugccag      900
aaguauggu guucuccau ggaaugcuuu ccuggcgaag guuuguggcu ccaaccuucu      960

guccaucugc aaaacagcug aguuccaaau gaccuuccac cuguuuuug cugcauuugu      1020
gggggcugca gcuacacugg uuucccugcu caccuucag auugcugcca cuuacaacu      1080
ugccguccu aaacucaug gccgagcac caaguucuga uccccguag aaauccccc      1140
uucucuaaua gcgaggcucu aaccacacag ccuacaaugc ugcgucucc aucuuaacuc      1200
uuugccuuug ccaccaacug gccucuuuc uacuugauga guguaacaag aaaggagagu      1260
cuugcaguga uuaaggucuc ucuuuggacu cuccccuuu auguaccucu uuugucuuu      1320

```

uugcuucaua gcugguuccu gcuagaaaug ggaaaugccu aagaaugauga cuucccaacu 1380

 gcaagucaca aaggaaugga ggcucuaauu gaauuuucaa gcaucuccug aggaucagaa 1440
 aguaauuuu ucucaaaggg uacuuccacu gauggaaaca aaguggaagg aaagaugcuc 1500
 agguacagag aaggaauguc uuugguccuc uugccaucua uaggggcca auauauucuc 1560
 uuugguguac aaaauggaau ucauucuggu cucucuauua ccacugaaga uagaagaaaa 1620
 aagaauguca gaaaaacaau aagagcguuu gcccaaaucu gccuauugca gcugggagaa 1680
 gggggucaaa gcaaggaucu uucaccaca gaaagagagc acugaccccg auggcgaugg 1740
 acuacugaag ccuaacuca gccaacuua cuuacagcau aaggagcgu agaaucugug 1800

 uagacgaagg gggcaucugg ccuuacaccu cguuaggaa gagaacagg guguugcag 1860
 caucuucua cucuccuuc cuugauaaca gcuaccauga caaccugug guuuccaagg 1920
 agcugagaau agaaggaac uagcuuacau gagaacagac uggccugagg agcagcaguu 1980
 gcugguggcu aaugguguua ccugagaugg ccucuggua gacacaggau agauaacucu 2040
 uuggauagca ugucuuuuu ucuguuaauu aguuguguac ucuggccucu gucauauuu 2100
 cacaauuggug cucauuuau gggguuuuuu ccuucaguc aucguaggug auuugaaggu 2160
 cuuguuuugu uuuagaauga ugcacauuuc auguauucca guuuguuuu uacuuuuug 2220

 gguugcauc agaaaugucu ggagaauau ucuuugauu ugacuguuu uaaaacuagg 2280
 aaaauggac auuaagcauc acaaaugau uaaaaauug gcuaguugaa ucuauuggga 2340
 uuuucuaaa guauucugcc uuugcagaaa cagauuuggu gaauuugaau cucauuuga 2400
 guaaucugau cguucuuuc agcuauugga aaugauuuu acuuagcaau guuaucuugg 2460
 uguguuaaga guuagguuuu acauaaaggu uauuuucucc ugauauagau cacauaacag 2520
 aaugcaccag ucaucagcua uucaguuggu aagcuuccag gaaaaaggac aggcagaaag 2580
 aguuugagac cugaauagcu cccagauuuc agucuuuucc uguuuuuguu aacuuugggu 2640

 uaaaaaaaa aaaagucuga uuguuuuua uugaaggaaa gauuuguacu acaguucuuu 2700
 uguuguaaag aguuguguug uucuuuucc ccaaaguggu uucagcaau uuaaaggaga 2760
 uguaagagcu uuacaaaaag acacuugaua cuuguuuuca aaccaguaua caagauaagc 2820
 uuccaggcug cauagaagga ggagaggga aauguuuugu aagaaccaa ucaagauaaa 2880
 ggacagugaa guauuccgua ccuuguuuu uguuuugauu uaauaacua acaauaacc 2940
 aaccuuucc ugaaaaccuc acaugcauac auacacauu auacacacac aaagagaguu 3000
 aaucacuga aaguuuuucc uucauuucug auauagaau gcauuuuua cacacauaaa 3060

ggauaaacuu uuagaaacuu aucuuacaaa guguauuuua uaaaauuaaa gaaaauaaaa 3120
 uuaagaaugu ucucaaauca aaaaaaaaaaaa aaa 3153
 <210> 2
 <211> 3461
 <212> RNA
 <213> Mus musculus
 <400> 2
 cuuuucauug caggagaaga ggacaaagau acucagagag aaaaaguaaa ggacagaaga 60
 aggagacugg agagaccagg auccuuccag cugagcaaag ucagccgcaa aacagacuag 120
 ccaacaggcu acaauaggag ucagagugcc aaagacaugg gcuuguuaga guguugugcu 180
 agaugucugg uaggggcccc cuuugcuucc cugguggcca cuggauugug uuucuuugga 240

 guggcacugu ucuguggaug uggacaugaa gcucucacug guacagaaaa gcuaauugag 300
 accuauuuu ccaaaaacua ccaggacuau gaguauca uaaauugau ucaugcuuuc 360
 caguaugua ucuauuggaag ugccucuuuc uucuuuuuu auggggcccc ccugcuggc 420
 gagggcuucu acaccaccgg cgcugucagg cagaucuuug gcgacuacaa gaccaccauc 480
 ugcggcaagg gccugagcgc aacgguaaca gggggccaga aggggagggg uuccagaggc 540
 caacaucaag cucauucuuu ggagcgggug ugucuuuguu ugggaaaaug gcuaggacau 600
 cccgacaagu uuuggggcau caccuaucc cugacuguug uauggcuccu gguguuugcc 660

 ugcucggcug uaccugugua cauuuacuuc aauaccugga ccaccugua gucuauugcc 720
 uucccuagca agaccucugc caguauaggc agucucugcg cugaugccag aauguauug 780
 guucuccau ggaauvcuuu ccuggcaag guuuguggcu ccaaccuuc guccaucugc 840
 aaaacagcug aguuccaaa gaccuuccac cuguuuauug cugcguuugu gggugcugcg 900
 gccacacuag uuucccugcu caccuucaug auugcugcca cuuacaacuu cgccguccuu 960
 aaacucaugg gccgaggcac caaguucuga gcucccuaug aaacucuccu uugucuaaau 1020
 gcaaggcucu aaccacacag ccuacagugu uguguuuuaa cucugccuuu gccacugauu 1080

 ggcccucuuc uuacuugaug aguauaaca gaaaggagag ucuugcagug auuaucucu 1140
 cucugggac ucucccucu aguaccucu uuagucuuu ugcuccacag caggcuccug 1200
 cuagaaaugg gggauvcugc agaaggugac uccccagcug caagucgcag aggagugaaa 1260
 gcucuaauug auuuugcaag caucuccuga agaccaggau gugcuuccu cucaaagggc 1320
 acuucaacu gaggagagca gaacggaaag guucucaggu agagagcaga aauguccug 1380
 gucuucugc caucaguagg agucaauac auucucuug augcacaaa ccaagaacuc 1440

acucuuaccu uccuguuucc acugaagaca gaagaaaaua aaaagaauvc uagcagagca 1500
 auauagcauu ugcccaaac ugccuccugc agcugggaga agggugucua agcaaggauvc 1560
 uuucgcccuu agaaagagag cucugacgcc aguggcaaug gacuauuuaa gccuaacuc 1620
 agccaaccuu ccuuacggca auuagggagc acagugccug uauagacaaa gcggggcgga 1680
 gggggggggc aucaucuguc cuuauagcuc auuaggaaga gaaacagugu ugucaggauvc 1740
 aucucacucc cuucuccuug auaacagcua ccaugacaac cuugugguuu ccaaggagcu 1800
 gagaauagaa aggaacuagc uuuuuugaa uaagacugug accuaaggag caucaguugg 1860
 uggaugcuaa agguguaauu ugaaauggcc uucggguaaa ugcaagauvc uuaacucuuu 1920
 ggauagcaug uguucuuccc ccacccuau ccgcuaguvc uggcccugg ccucuggcau 1980
 aauaucuua caauggugcu uuuuuuccug ggguuuuauvc cauucacua uagcagguga 2040
 uuagacgauc uugauuagu ucauuuucc cauuuuuu ucucuuguu ggaguuguau 2100
 cagaaagacc uggaggauga uucuuugagc auaguucuuu uugaaaaca gaaagagaaa 2160
 cugggcagaa agcaucacaa aaauuuuga auuugucgg ucccagaaa uuauugggaa 2220
 uuccccaag uagucuaaca uuuguagaac uaggcuugau aaauuugaac cucauuuga 2280
 auaauugguc ugguauuuvc uuuucuaaua aaugacagau gauuuuacuu gcuaauaua 2340
 ucucagcauu uugauuuuu aggcuuacca uagaaguvc ugucucuugg uauauauagg 2400
 ucacauaua gauucugcca gcuguuagcu guucaguua uaagcuuca uagagcucug 2460
 gagccgcaga gaggacaggc agaauuugaa accuaagaa cuccagauu ucaggcuuu 2520
 ccuguuuug uuaacuuugg gugaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga 2580
 aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaaaagaaa 2640
 ggaaggaagg aaggaaggaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa 2700
 gaaagaaaga aagaaagaaa gagaaaaaaa aagcccuga ucgaauuvc uggaggaaaa 2760
 guuuuuugag cuguuucuu guaguuuug gcugucuuvc cccaagugc uuucugcugu 2820
 guugaagag auauaagau uuacaagaag acacuugaga cuuguucuu ggccaauua 2880
 uaagguaac aagcaggauvc cacaagagug aggagagcua aaaggacaug uaagaaacca 2940
 aucaagauc aggaagguga auaauucua aucuuuuuu uuguuuuggu uuaauuaac 3000
 agauaacca ccuuuccuu aaaaaucua caugcacaca cacacacaca cacacacaca 3060
 cguaacaaga gaguuauca acugcaagug uuuccuucuu uucugauaga gaauuuugau 3120
 uuuuacaaca uaaaggaua acuuuuugaa acucaucua caaaauguau uuuaaaaau 3180

uaaagaaaau aaaaauaaga auguucucua ucaaacaucg ugucuuuga gugaauuguu 3240
 cuuuugacc ucaauaacag guacuuaau auaguuagcu cgaggugcuc auguauuuu 3300
 caggccaugu aaguuuucu uauacuacuu cuaugaaaaa uguaaugau aaugcauuu 3360
 uuuuuuuuu guuuuuuuu uauacuaaag auaugaaaa auauaugcaa aaugcaaac 3420
 aauuaccgaa agaaacucag uaaauacuug ucucuuuuug a 3461
 <210> 3
 <211> 1411
 <212> RNA
 <213> *Macaca fascicularis*
 <400> 3
 agagagaaaa aguaaaagac cgaagaagga ggcuggagag accaggauc uucuuccagc 60

 ugaacaaagu cagccacaaa gcagacuagc cagccggcua caauuggagu cagaguccca 120
 aagacauggg cuuguuagag ugcugugcaa gaugucuggu aggggcccc uuugcuucc 180
 uggugccac uggauugugu uuuuuuggg uggcacuauu cuguggcugu ggacaugaag 240
 ccucacugg cacagaaaag cuaauugaga ccuauuucuc caaaaacuac caggacuag 300
 aguauucacu caaugugauc caugccuucc aguauugacu cuauggaacu gccucuucu 360
 uuuuuuuu uggggcccc cugcuggcug agggcuucua caccaccgpc gcagucagpc 420
 agauuuugg cgacuacaag accaccaucu gggcaaggg ccugagcgca acgguaacag 480

 ggggccagaa ggggaggggu uccagaggcc aacaucaagc ucauuuuug gagcgggugu 540
 gucauuguuu gggaaaagg cuaggacauc ccgacaaguu ugugggcauc accuagccc 600
 ugaccguugu guggcucug guguuugccu gcucugcugu gccuguguac auuuacuua 660
 acaccuggac caccugccag ucuauugccu uccccagcaa gaccucugcc aguauaggca 720
 gucucugugc ugaugccaga auguaggug uucuccaug gaauugcuuc ccuggcaagg 780
 uuugggcuc caaccuucug uccaucugca aaacagcuga guuccaaaug accuuccacc 840
 uuuuuuuugc ugcauuugug ggggcugcag cuacacugau uucccugcuc accuuga 900

 uugcugccac uuacaacuuu gccguccua aacucauggg ccgaggcacc aaguucugau 960
 ccccauaga aaucuuuuu ucucuaauag cgaggcucua accacacagc cuacaugcu 1020
 gcgucucca ucuaaacucu uugccuuugc caccgacugg ccucuuuuu acuugacgag 1080
 uguaacaaga aaggagaguc uugcagugau uaaggucucu cuuuggacuc ucccuguuu 1140
 uguaccuuu uuagucuuu ugcuuacag cugguuccug cuagaaaugg gaaugccua 1200
 agaaugac ucccacug caagucaca aggaauggag gcucuuuuu auuuucaag 1260

caucuccuga ggaucaagaaa guauuuuuuu cucaaagagu acuuccacug auggaaacaa 1320

aguggaagga aagaugcuca gguacagaga aggaaugucu uuggucuccu ugccauuuau 1380

aggggccaaa uauauucucu uugguguaca a 1411

<210> 4

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 4

augaguaucu cauuuaugua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 5

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 5

uacauuaaug agauacucau gg 22

<210> 6

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 6

aguaucucau uaauugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 7

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 7
 uaucacauua augagauacu gg 22
 <210> 8
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 8
 auuaauguga uucaugcuua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 9
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 9
 uaagcaugaa ucacauuaau gg 22
 <210> 10
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 10
 agaaagcauc acaaaaauaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 11
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 11

uuuuuuugu gaugcuucu gg	22
<210> 12	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 12	
gaaagcauca caaaaauaia gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 13	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 13	
uauuuuuug ugaugcuuc gg	22
<210> 14	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 14	
caucacaaaa auuuugaaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 15	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 15	
uuucaaaau uuuugugaug gg	22

<210> 16
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 16
 acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 17
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 17
 uagcaagua aaucaucugu gg 22

 <210> 18
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 18
 cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 19
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 19
 uuagcaagua aaaucaucug gg 22
 <210> 20
 <211> 36

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 20
 auuuuacuug cuaauuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 21
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 21
 uuaauuuuag caaguuaaaau gg 22

<210> 22
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 22
 aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 23
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 23
 uuaccaagag acaguaacuu gg 22

<210> 24
 <211> 36
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 24
 ggaaaaguua uuguagcuga gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 25
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 25
 ucagcuacaa uaacuuuucc gg 22
 <210> 26
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 26
 gaaaaguau uguagcugua gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 27
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 27
 uacagcuaca auaacuuuuc gg 22
 <210> 28
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <400> 28
 gaaggugaaa uaaucuauaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 29
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 29
 uuauagauua uuucaccuuc gg 22

 <210> 30
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 30
 guuuugguuu aaauaacaac gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 31
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 31
 uuguuauuu aaaccaaac gg 22
 <210> 32
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 32

auagagaaau uugauuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 33
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 33

uuaaaauca aauucucuau gg 22

<210> 34
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 34

agaauuuuga uuuuaacaaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 35
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 35

uuuguuaaaa ucaaaauucu gg 22

<210> 36
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 36

agugaaugu ucuaauugaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 37
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 37
 uucaaauga acaauucacu gg 22
 <210> 38
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 38
 gugaauuguu cuuuugaca gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 39
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 39
 ugucaaaug acaauucac gg 22
 <210> 40
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223>
linked via phosphorothioate
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221>
 modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 40
 augaguaucu cauuuaugua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 41
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base
<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 41
 uacauuaaug agauacucau gg

22

<210> 42
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 >
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222>
 > (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223>
 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 42

aguaucucau uaaugugaua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 43

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222>
 > (7)..(7)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature

 <222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 43

uaucacauua augagauacu gg

22

<210> 44

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 44

auuaauguga uucaugcuua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 45

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 45

uaagcaugaa ucacauuaau gg

22

<210> 46
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223>
 > 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221>

modified_base

<222> (27)..(27)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 46

agaaagcauc acaaaaauaa gcagccgaaa ggcugc

<210> 47
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 47
 uuauuuuuugu gaugcuuucu gg

22

<210> 48
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 >
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223>
 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221>
modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 48

gaaagcauca caaaaauaua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 49
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222
 > (7)..(7)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-fluoro modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 49

uauuuuuug ugaugcuuuc gg

<210> 50
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <
 223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base

<222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 50

caucacaaaa auuuugaaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 51
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 51
 uucaaaauuuuuugugaug gg
 <210> 52
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

22

<223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223>
 > 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 52

acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 53

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-fluoro modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 53

uagcaaguaa aaucaucugu gg

22

<210> 54

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223>

2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 54

cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 55

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature

 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 55
 uuagcaagua aaaucaucug gg
 <210> 56
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

22

<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <
 223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 56

auuuuacuug cuaauuuuaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 57

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-fluoro modified
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 57
 uuaauuuag caaguaaaau gg
 <210> 58
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>

22

<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223>
 > 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> linked via phosphorothioate

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221>
modified_base
<222> (27)..(27)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 58
 aaguacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 59
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 59

uuaccaagag acaguaacuu gg

22

<210> 60
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 >
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222>
 > (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223>
 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)

<223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221>
 modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 60

ggaaaaguua uuguagcuga gcagccgaaa ggcugc

<210> 61
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature

 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 61

ucagcuacaa uaacuuuucc gg

22

<210> 62
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <
 223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221>

modified_base

<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 62

gaaaaguau uguagcugua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 63

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 63
 uacagcuaca auaacuuuuc gg

<210> 64
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)

<223
 > 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 64

gaaggugaaa uaaucuauaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 65

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 65
 uuauagauua uuucaccuuc gg

22

<210> 66
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 >
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222>
 > (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223>
 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 66
 guuuugguuu aauauaaca gcagccgaaa ggcugc
 <210> 67
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base

36

<222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222>
 > (7)..(7)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 67

uuguuauuu aaaccaaaac gg

22

<210> 68
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <
 223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 68

auagagaauu uugauuuuaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 69

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)

<223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 69
 uuaaaauca aauucucuau gg
 <210> 70
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)

22

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223>
> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)
 <223> linked via phosphorothioate

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221>
modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 70
 agaauuuuga uuuuaacaaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 71
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 71
 uuuguuaaaa ucaaaauucu gg

22

<210> 72
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223>
 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified
<220><221> misc_feature
<222> (21)..(36)
<223> linked via phosphorothioate
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 72

agugaaugu ucuaauugaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 73

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-fluoro modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 73

uucaaauga acaauucacu gg

22

<210> 74

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(36)

<223> linked via phosphorothioate
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221>
 modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 74

gugaauuguu cuauugaca gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 75
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

<223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 75
 ugucaaaug acaauucac gg 22
 <210> 76
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 76
 acagaaaagc uauugagaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 77
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 77
 uucucaaua gcuuuucugu gg 22
 <210> 78
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 78
 cagaaaagcu aaugagaca gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 79
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <400> 79
 ugucucaauu agcuuuucug gg 22
 <210> 80
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 80
 gcuaauugag accuauuucg gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 81
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 81
 ugaaaauaggu cucauuuagc gg 22
 <210> 82
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 82
 cuaauugaga ccuauuucua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 83
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 83

uagaaaauagg ucucauuag gg	22
<210> 84	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 84	
gacuaugagu aucucaucaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 85	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 85	
uugaugagau acucauaguc gg	22
<210> 86	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 86	
acuaugagua ucucaucaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 87	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 87	
uuugaugaga uacucauagu gg	22

<210> 88
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 88
 augaguaucu caucaaugua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 89
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 89
 uacauugaug agauacucau gg 22

 <210> 90
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 90
 gaguaucuca ucaaugugaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 91
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 91
 uucacauuga ugagauacuc gg 22
 <210> 92
 <211> 36

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 92
 aguaucucau caaugugaua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 93
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 93
 uaucacauug augagauacu gg 22

<210> 94
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 94
 cugugccugu guacauuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 95
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 95
 uuaaanguac acaggcacag gg 22

<210> 96
 <211> 36
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 96
 cuguguacau uuacucaaaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 97
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 97
 uuugaaguaa auguacacag gg 22
 <210> 98
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 98
 guguacauuu acuucaaaa gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 99
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 99
 uuguugaagu aaauguacac gg 22
 <210> 100
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <400> 100
 ccagaaugua ugguguucua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 101
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 101
 uagaacacca uacauucugg gg 22

 <210> 102
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 102
 cagcugaguu ccaaauugaca gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 103
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 103
 ugucauuugg aacucagcug gg 22
 <210> 104
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 104

aaugaccuuc caccuguuuu gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 105	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 105	
uaaacaggug gaaggucauu gg	22
<210> 106	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 106	
gaccuuccac cuguuuuuu gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 107	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 107	
uaauaacag guggaagguc gg	22
<210> 108	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 108	
gcucaccuuc augauugcua gcagccgaaa ggcugc	36

<210> 109
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 109
 uagcaaucau gaaggugagc gg 22
 <210> 110
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 110
 accuucauga uugcugccaa gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 111
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 111
 uuggcagcaa ucaugaaggu gg 22
 <210> 112
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified

 <220>
 <221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 112

acagaaaagc uaaauagagaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 113

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 113
 uucucaauua gcuuuucugu gg
 <210> 114
 <211> 36
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

22

<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)

<223> 2'-fluoro modified
<
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated

<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (36)..(36)
<223> 2'-O-methyl modified

<400> 114

cagaaaagcu aaugagaca gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 115

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 115

ugucucaauu agcuuuucug gg

22

<210> 116

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223>
> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base

<222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 116
 gcuaauugag accuauuuca gcagccgaaa ggcugc
 <210> 117
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct

36

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base

<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 117
 ugaaauaggu cucauuagc gg
 <210> 118

<211> 36
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic construct
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> linked via phosphorothioate

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated

<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated

<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated

<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 118

cuaauugaga ccuaauucua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 119

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 119
 uagaaauagg ucucaauuag gg
 <210> 120
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate

22

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223>

> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (27)..(27)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221>

modified_base

<222> (28)..(28)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (29)..(29)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (30)..(30)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 120

gacuaugagu aucucauca gacagccgaaa ggcugc

36

<210> 121

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 121
 uugaugagau acucauaguc gg
 <210> 122
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)

22

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 122

acuaugagua ucucaucaaaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 123

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 123

uuugaugaga uacucauagu gg

22

<210> 124
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223>
> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (27)..(27)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221>

modified_base

<222> (28)..(28)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (29)..(29)

<223> GalNAc-conjugated

<220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 124

augaguaucu caucaaugua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 125
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 125

uacauugaug agauacucau gg

22

<210> 126

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (25)..(25)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 126

gaguaucuca ucaaugugaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 127
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 127
 uucacauuga ugagauacuc gg
 <210> 128
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

22

<222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223>

> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
 modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 128

aguaucucau caaugugaua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 129

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 129

uaucacauug augagauacu gg

22

<210> 130

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 130
 cugugccugu guacauuuuaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 131
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 131

uuaaauguac acaggcacag gg

22

<210> 132

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223>
 > 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221>
modified_base
<222> (28)..(28)

<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base

<222> (29)..(29)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 132
 cuguguacau uuacuucaaa gcagccgaaa ggcugc
 <210> 133
 <211> 22

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

 <223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 133

uuugaaguaa auguacacag gg

22

<210> 134

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base

<222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 134

guguacauuu acuucaacaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 135
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 135
 uuguugaagu aaauguacac gg
 <210> 136
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

22

<223> synthetic construct
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> linked via phosphorothioate
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223>
> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 136

ccagaaugua ugguguucua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 137

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 137
 uagaacacca uacauucugg gg
 <210> 138
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified

22

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 138

cagcugaguu ccaaaugaca gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 139

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 139

ugucauuugg aacucagcug gg

22

<210> 140
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223>
> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221>
modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 140

aaugaccuuc caccuguuuu gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 141

<211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 141
 uaaacaggug gaaggucauu gg
 <210> 142
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

22

<220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>

<221> modified_base

<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 142

gaccuuccac cuguuuuaua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 143

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 143

uaauaaacag guggaagguc gg

<210> 144

<211> 36

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> linked via phosphorothioate
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223>
 > 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 144

gcucaccuuc augauugcua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 145

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 145
 uagcaucau gaaggugagc gg
 <210> 146
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>

22

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 146

accuuga uugcugccaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 147

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 147

uuggcagcaa ucaugaaggu gg

22

<210> 148

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 148

augaguaucu cauaaagua auuca

25

<210> 149

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 149

aguaucucau uaaugugaua caugc

25

<210> 150

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(24)
 <223> ribonucleotides
 <400> 150
 auuaauguga uucaugcuua ccagt 25
 <210> 151
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 151
 gagcauaguu cuuuugaaa acaag 25
 <210> 152
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 152
 agcauaguuc uuuuugaaaa caaga 25
 <210> 153
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 153
 agaaagcauc acaaaaauaa uugaa 25

<210> 154
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 154
 gaaagcauca caaaaauaua ugaaa 25

<210> 155
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(23)
 <223> ribonucleotides
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotides
 <400> 155
 caucacaaaa auuuugaaa uugta 25

<210> 156
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(23)

<223> ribonucleotides

<400> 156
acagaugauu uuacuugcua auatt 25

<210> 157
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(23)
<223> ribonucleotides
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> ribonucleotides

<400> 157
cagaugauuu uacuugcuaa uauta 25

<210> 158
<211> 25
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct

<400> 158
auuuuacuug cuaauuuuaa cucag 25

<210> 159
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(23)
 <223> ribonucleotides
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> ribonucleotides
 <400> 159
 aaguuacugu cucuugguaa auata 25
 <210> 160
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(24)
 <223> ribonucleotides
 <400> 160
 ggaaaaguua uuguagcuga uucatt 25
 <210> 161
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(23)
 <223> ribonucleotides
 <400> 161
 gaaaaguau uguagcugua ucatt 25

<210> 162

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(24)

<223> ribonucleotides

<400> 162

aaaguauaug uagcuguuuu auugt

25

<210> 163

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(23)

<223> ribonucleotides

<220>

<221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> ribonucleotides

<400> 163

aaguauugu agcuguuuca uugta

25

<210> 164

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(23)
 <223> ribonucleotides
 <400> 164
 gaaggugaaa uaucuauaa cuutt 25
 <210> 165
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 165
 guuuugguuu aaauaaca auaac 25
 <210> 166
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 166
 gauagagaau uuugauuuua acaac 25
 <210> 167
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 167
 auagagaauu uugauuuuaa caaca 25
 <210> 168
 <211> 25
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 168
 agaauuuuga uuuuaacaaa auaaa 25

<210> 169
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 169
 agugaaugu ucuaauugaa cucaa 25

<210> 170
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 170
 gugaauuguu cuauugaca ucaat 25

<210> 171
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 171
 acagaaaagc uaaugagac cuauu 25

<210> 172
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic construct
 <400> 172
 cagaaaagcu aaugagacc uuuu 25
 <210> 173
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 173
 gcuaauugag accuauuucu ccaa 25
 <210> 174
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 174
 cuaauugaga ccuauuucuc caaaa 25

 <210> 175
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 175
 gacuaugagu aucucauca uguna 25
 <210> 176
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct

<400> 176
 acuauagagua ucucaucaau gugau 25
 <210> 177
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 177
 augaguaucau caucaaugug aucca 25

 <210> 178
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 178
 gaguaucauca ucaaugugau ccaug 25
 <210> 179
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 179
 aguaucaucau caaugugauc caugc 25
 <210> 180
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 180

cugugccugu guacauuuac uucaa	25
<210> 181	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 181	
cuguguacau uuacuucaac accug	25
<210> 182	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 182	
guguacauuu acuucaacac cugga	25
<210> 183	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 183	
ccagaaugua ugguguucuc ccaug	25
<210> 184	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 184	
cagcugaguu ccaaagacc uucca	25

<210> 185
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 185
 aaugaccuuc caccuguuuu uugcu 25
 <210> 186
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 186
 gaccuuccac cuguuuauug cugca 25
 <210> 187
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 187
 gcucaccuuc augauugcug ccacu 25
 <210> 188
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 188
 accuuga uugcugccac uuaca 25
 <210> 189
 <211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Met Gly Leu Leu Glu Cys Cys Ala Arg Cys Leu Val Gly Ala Pro Phe

1 5 10 15
Ala Ser Leu Val Ala Thr Gly Leu Cys Phe Phe Gly Val Ala Leu Phe

 20 25 30
Cys Gly Cys Gly His Glu Ala Leu Thr Gly Thr Glu Lys Leu Ile Glu

 35 40 45
Thr Tyr Phe Ser Lys Asn Tyr Gln Asp Tyr Glu Tyr Leu Ile Asn Val

 50 55 60
Ile His Ala Phe Gln Tyr Val Ile Tyr Gly Thr Ala Ser Phe Phe Phe

65 70 75 80
Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala Glu Gly Phe Tyr Thr Thr Gly Ala

 85 90 95
Val Arg Gln Ile Phe Gly Asp Tyr Lys Thr Thr Ile Cys Gly Lys Gly

 100 105 110
Leu Ser Ala Thr Val Thr Gly Gly Gln Lys Gly Arg Gly Ser Arg Gly

 115 120 125
Gln His Gln Ala His Ser Leu Glu Arg Val Cys His Cys Leu Gly Lys

 130 135 140
Trp Leu Gly His Pro Asp Lys Phe Val Gly Ile Thr Tyr Ala Leu Thr

145 150 155 160
Val Val Trp Leu Leu Val Phe Ala Cys Ser Ala Val Pro Val Tyr Ile

 165 170 175
Tyr Phe Asn Thr Trp Thr Thr Cys Gln Ser Ile Ala Phe Pro Ser Lys

 180 185 190
Thr Ser Ala Ser Ile Gly Ser Leu Cys Ala Asp Ala Arg Met Tyr Gly

 195 200 205
Val Leu Pro Trp Asn Ala Phe Pro Gly Lys Val Cys Gly Ser Asn Leu

 210 215 220

Leu Ser Ile Cys Lys Thr Ala Glu Phe Gln Met Thr Phe His Leu Phe
 225 230 235 240
 Ile Ala Ala Phe Val Gly Ala Ala Ala Thr Leu Val Ser Leu Leu Thr
 245 250 255
 Phe Met Ile Ala Ala Thr Tyr Asn Phe Ala Val Leu Lys Leu Met Gly

 260 265 270
 Arg Gly Thr Lys Phe
 275

<210> 190
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 190

gcagccgaaa ggcugc

16

<210> 191
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (23)..(23)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (27)..(27)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 191

acagaaaagc uaaauagagaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 192

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 192
 uucucaauua gcuuuucugu gg

22

<210> 193
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <

220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>

<221> modified_base

<222> (30)..(30)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 193

acagaugauu uuacuugcua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 194

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<
220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated

<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 194

cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 195

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified

<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base

<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (33)..(33)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (34)..(34)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (35)..(35)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 195

aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 196

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221>

modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 196

aaguuacugu cucuugguaa gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 197

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221>
modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (26)..(26)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> GalNAc-conjugated
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223>
 > 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (32)..(32)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 197

cggguguguc auuguuugga gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 198

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modified
 <
 220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (8)..(8)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (10)..(10)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> GalNAc-conjugated
<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (30)..(30)

<223> GalNAc-conjugated

<220>

<221> modified_base

<222> (31)..(31)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (35)..(35)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 198

gaaaagcuaa uugagaccua gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 199

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (7)..(7)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-fluoro modified
<
220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(20)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (23)..(23)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (24)..(24)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (25)..(25)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (26)..(26)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (31)..(31)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (32)..(32)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221>
 modified_base
 <222> (35)..(35)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 199
 cagaugauuu uacuugcuaa gcagccgaaa ggcugc
 <210> 200
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

36

<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222>
> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 200

uagcaaguaa aaucacugu gg

22

<210> 201

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 201
 uuagcaagua aaaucaucug gg

22

<210> 202
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (6)..(6)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base

<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

 <220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 202
 uuaccaagag acaguaacuu gg

<210> 203
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>

<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223>
 > linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 203

uuaccaagag acaguaacuu gg

22

<210> 204
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)

<223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (4)..(4)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified

<400> 204
 uccaacaau gacacaccg gg

22

<210> 205
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)
 <223> linked via phosphorothioate

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monomoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> 2'-fluoro modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (3)..(3)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified

<220>

<221> modified_base

<222> (11)..(11)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (14)..(14)
 <223> 2'-fluoro modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (15)..(15)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (16)..(16)

 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 205

uaggucucuaa uuagcuuuuc gg

22

<210> 206

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 4'-monomethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>

<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>

<221> modified_base
 <222> (19)..(19)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223>
 > linked via phosphorothioate

<220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <220>

<221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> 2'-O-methyl modified
 <400> 206

uuagcaagua aaaucaucug gg 22

<210> 207
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(4)

<223> linked via phosphorothioate
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 4'-monoethylphosphonate-2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(5)

<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (7)..(7)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base

<222> (9)..(9)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (10)..(10)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (14)..(14)
<223> 2'-fluoro modified
<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modified
<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modified

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(22)

<223> linked via phosphorothioate

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2'-O-methyl modified

<220>

<221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> 2'-O-methyl modified

<400> 207

uucucaaaaa gcuuuucugu gg

22

<210> 208

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic construct

<400> 208

cggguguguc auuguuugga gcagccgaaa ggcugc

36

<210> 209
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 209
 gaaaagcuaa uugagaccua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 210
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 210
 uccaacaau gacacacccg gg 22
 <210> 211
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 211
 uaggucuaa uuagcuuuuc gg 22
 <210> 212
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 212
 acagaaaagc uaaugaga 19
 <210> 213
 <211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 213
 cagaaaagcu aaugagac 19

<210> 214
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 214
 gaaaagcuaa uugagaccu 19

<210> 215
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 215
 gcuaauugag accuauuuc 19

<210> 216
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 216
 cuaauugaga ccuauuucu 19

<210> 217
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 217
 gacuaugagu aucucauca 19
 <210> 218
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 218
 acuaugagua ucucauca 19
 <210> 219
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 219
 augaguaucu caucaaugu 19

 <210> 220
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 220
 gaguaucuca ucaauguga 19
 <210> 221
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <400> 221
 aguaucucau caaugugau 19
 <210> 222
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 222
 cggguguguc auuguuugg 19

 <210> 223
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 223
 cugugccugu guacauuuu 19
 <210> 224
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 224
 cuguguacau uuacuucaa 19
 <210> 225
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 225

guguacauuu acuucaaca	19
<210> 226	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 226	
ccagaaugua ugguguucu	19
<210> 227	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 227	
cagcugaguu ccaaauagac	19
<210> 228	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 228	
aaugaccuuc caccuguuu	19
<210> 229	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 229	
gaccuuccac cuguuuuuu	19

<210> 230
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 230
 gcucaccuuc augauugcu 19

<210> 231
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 231
 accuucauga uugcugcca 19

<210> 232
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 232
 acagaugauu uuacuugcu 19

<210> 233
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 233
 cagaugauuu uacuugcua 19

<210> 234
 <211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 234
 aaguuacugu cucuuggua 19

<210> 235
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 235
 ucucaauuag cuuuucugu 19

<210> 236
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 236
 gucucaauua gcuuuucug 19

<210> 237
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 237
 aggucucaau uagcuuuuc 19

<210> 238
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 238
 gaaauagguc ucaauuagc 19
 <210> 239
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 239
 agaaauaggu cucauuag 19
 <210> 240
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 240
 ugaugagaua cucauaguc 19

 <210> 241
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 241
 uugaugagau acucauagu 19
 <210> 242
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> synthetic construct
 <400> 242
 acauugauga gauacucau 19
 <210> 243
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 243
 ucacauugau gagauacuc 19

 <210> 244
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 244
 aucacauuga ugagauacu 19
 <210> 245
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 245
 ccaaacaaug acacaccg 19
 <210> 246
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 246

uaaauguaca caggcacag	19
<210> 247	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 247	
uugaaguaaa uguacacag	19
<210> 248	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 248	
uguugaagua aauguacac	19
<210> 249	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 249	
agaacaccrau acauucugg	19
<210> 250	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> synthetic construct	
<400> 250	
gucauuugga acucagcug	19

<210> 251
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 251
 aaacaggugg aaggucauu 19
 <210> 252
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 252
 aauaacagg uggaagguc 19
 <210> 253
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 253
 agcaaucaug aaggugagc 19
 <210> 254
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic construct
 <400> 254
 uggcagcaau caugaaggu 19
 <210> 255
 <211> 19

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct
<400> 255
agcaaguaaa aucaucugu 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct
<400> 256
uagcaaguua aaucucug 19

<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic construct
<400> 257
uaccaagaga caguaacuu 19