



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월04일

(11) 등록번호 10-2247463

(24) 등록일자 2021년04월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/113 (2010.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/1131 (2013.01)

A61K 31/712 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7036206(분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년04월20일

심사청구일자 2019년12월06일

(85) 번역문제출일자 2019년12월06일

(65) 공개번호 10-2019-0140485

(43) 공개일자 2019년12월19일

(62) 원출원 특허 10-2013-7030465

원출원일자(국제) 2012년04월20일

심사청구일자 2017년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/034550

(87) 국제공개번호 WO 2012/145697

국제공개일자 2012년10월26일

(30) 우선권주장

61/478,038 2011년04월21일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W01995019433 A2*

Antisense Drug Technology: Principles,
Strategies, and Applications, 2판. CRC Press.
US, 327-357면 (2007) 1부.*

US20030206887 A1

W02008146251 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아이오니스 파마수티컬즈, 인코포레이티드

미합중국 캘리포니아주 92010 칼스바드 2855 가젤
코트

(72) 발명자

스웨이즈, 에릭, 이.

미국 캘리포니아 92010 칼스바드 2855 가젤 코트

프라이어, 수잔, 엠.

미국 캘리포니아 92010 칼스바드 2855 가젤 코트

맥케일럽, 마이클, 엘.

미국 캘리포니아 92010 칼스바드 2855 가젤 코트

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 B형 간염 바이러스(HBV) 발현 조절

(57) 요약

HBV mRNA, DNA 및 단백질 발현을 감소시키기 위한 안티센스 화합물들 및 방법들이 본 명세서에서 공개된다. 이러한 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들은 HBV-관련된 질환들, 장애들 또는 상태를 치료, 예방 또는 개선시키는 데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/20 (2018.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/313 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/344 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/478,040	2011년04월21일	미국(US)
61/596,690	2012년02월08일	미국(US)
61/596,692	2012년02월08일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

20개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성되고 서열 번호: 224의 핵염기 서열을 보유하는 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물을 포함하는, 대상에서 B형 간염 바이러스(HBV)-관련 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 질환, 장애 또는 상태는 황달, 간 염증, 간 섬유증, 염증, 간 경변, 간 부전, 간암, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 간 질환-관련 이식이고, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드는 HBV를 인코딩하는 핵산과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 96% 상보적이며 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형된 슈가 및 변형된 뉴클레오타이드간 링키지(internucleoside linkage)를 포함하고, 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형된 핵염기를 포함하며, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드는

연계된 데옥시뉴클레오타이드로 구성된 겹 분절;

연계된 뉴클레오타이드로 구성된 5' 윙 분절; 및

연계된 뉴클레오타이드로 구성된 3' 윙 분절

을 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드가 2'-O-메톡시에틸 기를 포함하는 변형된 슈가, 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 링키지인 뉴클레오타이드간 링키지, 및 5-메틸시토신인 변형된 핵염기를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드의 겹 분절이 10개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오타이드가

10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드로 구성된 겹 분절;

1-5개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된 5' 윙 분절; 및

1-5개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된 3' 윙 분절을 추가로 포함하고;

여기서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 약학적 조성물.

청구항 5

삭제

발명의 설명

기술 분야

서열 목록

[0001]

[0002]

본 출원은 전자 형태의 서열 목록과 함께 제출된다. 이 서열 목록은 2012년 4월 18일자로 만들어진, 대략적으로 256 KB 크기의 BIOL0175WSEQ.txt로 제목을 붙인 파일로 제시된다. 서열 목록의 전자 형태의 정보는 이의 전문이 참고자료에 통합된다.

[0003]

분야

[0004]

특정 구체예들에서 동물에서 B형 간염 바이러스 (HBV) mRNA 및 단백질의 발현을 억제시키기 위한 방법들, 화합물들 그리고 조성물들이 제공된다. 이러한 방법들, 화합물들, 및 조성물들은 HBV-관련된 질환들 및 장애들을 치료, 예방, 또는 개선시키는데 유용하다.

배경 기술

[0005]

B형 간염은 혈액 및 혈액 생성물들, 오염된 바늘과 같은 오염된 재료에 의해 장관외로, 감염된 또는 매개체(carrier) 모체들로부터 성적으로 그리고 수직적으로 이들의 자녀로부터 전염된 바이러스성 질환이다. 세계 보건 기구(World Health Organization)에 의하면 20억 이상의 사람들이 전세계적으로 감염되었으며, 매년 약 4 백만명은 급성 경우이며, 매년 백만명이 사망하고, 그리고 350-400백만이 만성 매개체로 추정된다(World Health Organization: Geographic Prevalence of Hepatitis B Prevalence, 2004. <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm>).

[0006]

이 바이러스, HBV는 이중-가닥으로 된 간 친화성(hepatotropic) 바이러스로 사람 및 사람이 아닌 영장류 만을 감염시킨다. 바이러스 복제는 주로 간에서 발생되며, 그리고 그 보다는 덜하지만 신장, 췌장, 골수 및 비장에서 일어난다(Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 64: 2000; 51-68.). 바이러스 및 면역 표지들은 혈액에서 탐지가능하고, 그리고 특징적인 항원-항체 패턴들은 시간이 경과함에 따라 진화된다. 첫 탐지가능한 바이러스성 표지는 HBsAg이며, 이어서 B형 간염 e 항원 (HBeAg) 및 HBV DNA이다. 잠복기(incubation period) 동안 역가는 높을 수 있지만, 그러나 HBV DNA 및 HBeAg 수준들은 질병의 개시 시기에 떨어지기 시작하고, 임상적으로 질병의 절정 시기에는 탐지불가능할 수 있다(Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. N Engl J Med.. 350: 2004; 1118-1129). HBeAg는 혈액내 탐지가능한 바이러스성 표지이고, 그리고 활성 바이러스성 복제와 연관되며, 그리고 따라서 바이러스 로드(load) 및 감염성이 높다(Hepatitis B virus e antigen the dangerous end game of hepatitis B virus. N Engl J Med. 347: 2002; 208-210). 항-HBsAb 및 항-HBeAb (IgG)의 존재는 이미 감염된 개체에서 회복 및 면역성을 나타낸다.

[0007]

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 및 European Association for the Study of the Liver (EASL)에 의하면 HBV 만성 감염의 현재 권장 치료법은 인터페론 알파 (INF α), 폐결화된 인터페론 알파-2a (Peg-IFN2a), 엔테카비르(entecavir), 및 테노포비르(tenofovir)를 포함한다. 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 치료제(therapies), 엔테카비르 및 테노포비르는 바이러스 로드를 감소시키는데는 성공적이나, HBeAg 혈청 변환(seroconversion) 및 HBsAg 손실율은 IFN α 치료제를 이용하여 수득된 것보다는 훨씬 더 낮다. 라미부딘(3TC), 벨비부딘 (LdT), 및 아데포비르(adeфовir)를 포함하는 유사한 기타 치료제가 또한 이용되지만, 전반적으로 뉴클레오시드/뉴클레오티드 치료제의 경우 저항 발생이 치료 효과를 제한한다.

[0008]

따라서, 새로운 항-바이러스성 치료제를 발견하고 개발하는 것이 이 분야에서 필요하다. 추가적으로, HBeAg 및 HBsAg 혈청변환율을 증가시킬 수 있는 새로운 항-HBV 치료제가 필요하다. 최근 임상 연구는 혈청변환과 HBeAg 감소(Fried et al (2008) Hepatology 47:428) 그리고 HBsAg에서 감소(Moucari et al (2009) Hepatology 49:1151) 사이의 상관관계를 발견하였다. 항원 수준의 감소는 높은 수준의 항원이 면역학적 내성을 유도하는 것으로 간주되기 때문에 HBV 감염의 면역학적 조절을 허용할 수 있다. HBV의 현재 뉴클레오시드 치료제는 HBV의 혈청 수준을 급격하게 감소시킬 수 있지만, 그러나 HBeAg 및 HBsAg 수준에는 거의 영향을 주지 못한다.

[0009]

안티센스(Antisense) 기술은 특이적 유전자 생성물들의 발현을 감소시키기 위한 효과적인 수단으로 떠오르고 있으며, 따라서 HBV 발현의 조절을 위한 다수의 치료, 진단 및 연구 이용에 독보적으로 유용한 것으로 증명될 수 있다(미국 특허 공보 번호 2008/0039418 및 2007/0299027 참고). 안티센스 요법은 HBV 항원들에 대한 전사체들을 직접적으로 표적으로 삼고, 이에 의해 혈청 HBeAg 및 HBsAg 혈청 수준이 감소되기 때문에 뉴클레오시드 요법과는 상이하다. HBV 감염 시 생산되는 다중, 중첩 전사체들(overlapping transcripts)로 인하여, HBeAg 및 HBsAg 모두에 추가하여, HBV DNA를 감소시키기 위하여 단일 안티센스 올리고머에 대한 기회 또한 존재한다. 따라서, 안티센스 기술은 특이적 유전자 생성물들의 발현을 감소시키는 효과적인 수단으로 떠오르고 있으며, 그리고 따라서 HBV 발현의 조절을 위한 다수의 치료, 진단 및 연구 이용에 독보적으로 유용한 것으로 증명될 수 있다.

[0010]

요약

[0011]

HBV mRNA 및 단백질의 발현을 조절하기 위한 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들이 본 명세서에서 제시된다. 특정 구체예들에서, HBV mRNA 및 단백질의 발현을 조절하는데 유용한 화합물들은 안티센스 화합물들이다. 특정

구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 안티센스 올리고뉴클레오타이드들이다.

[0012] 특정 구체예들에서, 조절(modulation)은 세포 또는 조직에서 일어날 수 있다. 특정 구체예들에서, 이 세포 또는 조직은 동물 안에 있다. 특정 구체예들에서, 이 동물은 인간이다. 특정 구체예들에서, HBV mRNA 수준은 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV DNA 수준은 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV 단백질 수준은 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV 항원 수준은 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV s-항원 (HBsAg) 수준은 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV e-항원 (HBeAg) 수준은 감소된다. 이러한 감소는 시간-의존적 방식 또는 약량-의존적 방식으로 일어날 수 있다.

[0013] 질환들, 장애들, 그리고 이상들을 예방, 치료, 그리고 개선시키는데 유용한 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들이 또한 제시된다. 특정 구체예들에서, 이러한 HBV 관련된 질환들, 장애들, 그리고 이상들은 간 질환들이다. 특정 구체예들에서, 이러한 간 질환들, 장애들, 그리고 이상들은 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 염증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 그리고 간 질환-관련된 이식을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 HBV 관련된 질환들, 장애들, 그리고 이상들은 과다증식성 질환들, 장애들, 그리고 이상들이다. 특정 구체예들에서 이러한 과다증식성 질환들, 장애들, 그리고 이상들은 암 뿐만 아니라 연합된 악성 및 전이(metastases)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 암들은 간 암 및 간세포성 암 (HCC)을 포함한다.

[0014] 이러한 질환들, 장애들, 그리고 이상들은 공통적으로 하나 또는 그 이상의 위험 인자들, 원인들 또는 결과들을 가질 수 있다. 간 질환 또는 과다증식성 질환 발생의 경우 특정 위험 인자들 및 원인들은 노화; 흡연; 태양광 및 전리 방사선에 노출; 특이적 화학물질과의 접촉; 특이적 바이러스들 및 세균에 감염; 특이적 호르몬 치료제; 암의 가족력; 알코올 이용; 그리고 나쁜 식습관, 신체 활동 부족, 및/또는 과체중을 포함하는 특이적 생활 선택을 포함한다. 간 질환 또는 과다증식성 질환의 발달과 연합된 특정 징후 및 결과들은 감기-유사한 질병, 허약, 아픔, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 황달, 메스꺼움 및 구토, 신체의 간 부위에 걸친 통증, 흑색 또는 회색을 띤 대변, 전반적으로 가려움, 그리고 짙은 색을 띤 소변을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0015] 특정 구체예들에서, 치료 방법들은 HBV 안티센스 화합물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 치료 방법들은 HBV 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 전술한 전반적인 설명과 다음의 상세한 설명 모두 예시적이고 설명을 위함이며, 청구되는 바와 같이 본 발명을 제한시키지 않음을 이해할 것이다. 본 명세서에서, 단수의 사용은 특별히 명시되지 않은 한 복수를 포함한다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "또는"은 특별히 언급되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는(including)" 뿐만 아니라 다른 형태들, 이를 테면 포함하다("includes")와 포함되다("included")의 사용은 제한적이지 않다. 또한, 용어들 이를 테면 요소("element") 또는 성분("component")은 특별히 다른 언급이 없는 한, 하나의 단위와 하나 이상의 하위단위를 포함하는 요소들 및 성분들을 모두 포괄한다.

[0017] 본 명세서에서 이용된 단락 머리글은 오직 조직화를 목적으로 한 것이며, 설명되는 주제를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 출원에서 언급된, 특허, 특허 출원들, 문헌들, 책 그리고 조약들을 포함하나 이에 한정되지 않는 모든 서류, 또는 서류의 일부분들은 본 명세서에서 논의되는 서류의 일부분 뿐만 아니라 이의 전문이 명시적으로 참고자료에 통합된다.

[0018] 정의

[0019] 특이적 정의가 제시되지 않는다면, 본 명세서에서 설명되는 분석 화학, 합성 유기 화학, 그리고 의학 및 약학과 관련되어, 그리고 이의 과정 및 기술들에 이용된 용어들은 당업계에 잘 공지되어 있고, 그리고 공통적으로 이용되는 것들이다. 화학적 합성, 그리고 화학적 분석에는 표준 기술이 이용될 수 있다. 허용되는 한, 모든 특허, 출원들, 공개된 출원들, 그리고 기타 공보, 이를 테면 National Center for Biotechnology Information (NCBI)와 같은 데이터베이스를 통하여 수득가능한 GENBANK 기탁 번호들 및 연합된 서열 정보, 그리고 본 명세서를 통하여 언급된 기타 데이터들은 본 명세서에서 논의되는 서류의 일부, 및 이의 전문에 통합된다.

[0020] 다른 언급이 없는 한, 다음의 용어들은 다음의 의미를 가진다:

[0021] "2'-O-메톡시에틸" (또한 2'-MOE 및 2'-O(CH₂)₂-OCH₃)은 푸라노오스 고리의 2' 위치에 O-메톡시-에틸 변형

(modification)을 지칭한다. 2'-O-메톡시에틸 변형된 슈가는 변형된 슈가다.

- [0022] "2'-MOE 뉴클레오시드"(또한 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오시드)는 2'-MOE 변형된 슈가 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0023] "2'-치환된 뉴클레오시드"는 푸라노실 고리의 2' 위치에 H 또는 OH를 제외한 치환제를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜(bicyclic) 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드다.
- [0024] "3' 표적 부위"는 특별한 안티센스 화합물의 3'-최종(most) 뉴클레오티드에 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 말한다.
- [0025] "5' 표적 부위"는 특별한 안티센스 화합물의 5'-최종(most) 뉴클레오티드에 상보적인 표적 핵산의 뉴클레오티드를 말한다.
- [0026] "5-메틸시토신"은 5 위치에 부착된 메틸기로 변형된 시토신을 의미한다. 5-메틸시토신은 변형된 핵염기(nucleobase)다.
- [0027] "약"은 값의 $\pm 7\%$ 범위 내를 말한다. 예를 들면, "이 화합물들은 HBV의 최소한 약 70% 억제에 영향을 주었다"라고 한다면, HBV 수준은 63% 내지 77% 범위내에서 억제되었다는 것을 말한다.
- [0028] "수용가능한 안전성 프로파일"은 임상적으로 수용가능한 한계범위 내에 있는 부작용 패턴을 의미한다.
- [0029] "약학적 활성 물질"은 개체에게 투여되었을 때 치료적 이익을 제공하는 약학적 조성물내 물질 또는 물질들을 의미한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서 HBV를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드는 약학적 활성 물질이다.
- [0030] "활성 표적 영역(region)"은 하나 또는 그 이상의 활성 안티센스 화합물들이 표적으로 하는 표적 영역을 의미한다. "활성 안티센스 화합물들"은 표적 핵산 수준 또는 단백질 수준을 감소시키는 안티센스 화합물들을 의미한다.
- [0031] "급성 B형 간염 감염"은 B형 간염 바이러스에 노출된 사람이 바이러스성 간염의 신호 및 징후를 나타내기 시작할 때 초래된다. 잠복기로 불리는 이 시기는 평균 90 일이지만, 짧게는 45 일이 되거나 또는 6개월처럼 길어질 수 있다. 대부분 사람들의 경우, 이 감염은 약하거나 보통의 불편함을 초래할 수 있지만, 신체의 면역 반응이 바이러스와 싸우는데 성공하기 때문에 자체적으로 사라질 것이다. 그러나, 일부 사람들, 특히, 면역기능이 제대로 발휘되지 않는(compromised) 면역계를 가진 사람들, 이를 테면 AIDS를 앓거나, 화학요법을 받고 있거나, 면역억제 약물들을 복용하는, 또는 스테로이드를 복용하는 사람들은 급성 HBV 감염 결과로 매우 심각한 문제를 가지고, 그리고 이를 테면, 급진성 간 부전과 같은 더욱 심각한 상태로 갈 수 있다.
- [0032] "동반적으로 투여되는(Administered concomitantly)"은 임의의 방식으로 2개 물질의 공동-투여를 지칭하며, 이들 두 물질의 약리학적 효과는 환자에게서 동시에 나타난다. 동반 투여는 두 물질이 단일 약학적 조성물로, 동일한 투약형으로, 또는 동일한 투여 경로에 의해 투여되는 것을 요구하지 않는다. 두 물질의 효과가 동시에 나타날 필요는 없다. 효과는 일정 시간 동안 중첩되지만 하면 되고, 공존할 필요는 없다.
- [0033] "투여하는"은 약학적 물질을 개체에게 제공하는 것을 의미하며, 그리고 의학 전문인 및 자가-투여에 의해 투여되는 것에 제한되지 않는다.
- [0034] "물질(agent)"은 동물에게 투여될 때 치료 이익을 제공할 수 있는 활성 물질을 의미한다. "제 1(first) 물질"은 본 명세서에서 설명되는 치료요법적 화합물을 의미한다. 예를 들면, 제 1 물질은 HBV를 표적으로 삼는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. "제 2(second) 물질"은 본 명세서에서 설명된 제 2 치료요법적 화합물(예컨대 HBV를 표적으로 하는 제 2 안티센스 올리고뉴클레오티드) 및/또는 비-HBV 치료요법적 화합물을 의미한다.
- [0035] "개선(Amelioration)"은 상태 또는 질환의 심각성을 나타내는 최소한 하나의 지표의 감소를 지칭한다. 지표들의 심각성은 당업계 숙련자들에게 공지된 객관적 또는 주관적 수단에 의해 결정될 수 있다.
- [0036] "동물"은 사람 또는 사람이 아닌 동물을 말하는데, 마우스, 쥐, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 그리고 원숭이 및 침팬지를 포함하나 이에 한정되지 않는 사람이 아닌 영장류들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0037] "항체"는 일정 방식으로 항원과 특이적으로 반응하는 것을 특징으로 하는 분자를 말하는데, 이때 항체와 항원은

각각 서로에 의해 한정된다. 항체는 완전한 항체 분자 또는 이의 임의의 단편 또는 영역, 이를 테면 중쇄, 경쇄, F_{ab} 영역, 및 F_c 영역을 지칭할 수 있다.

- [0038] "안티센스 활성"은 안티센스 화합물이 이의 표적 핵산에 혼성화(hybridization)되는데 기인되는 임의의 탐지가 능한 또는 측정가능한 활성을 의미한다. 특정 구체예들에서, 안티센스 활성은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 인코딩되는 단백질의 양 또는 발현에서 감소에 해당된다.
- [0039] "안티센스 화합물"은 수소 결합을 통하여 표적 핵산에 혼성화를 실시할 수 있는 올리고머 화합물을 의미한다. 안티센스 화합물들의 예로는 단일-가닥으로 된(single-stranded) 그리고 이중-가닥으로 된(double-stranded) 화합물들, 이를 테면, 안티센스 올리고뉴클레오타이드들, siRNA, shRNA, snoRNA, miRNA, 및 위성 반복체(satellite repeats)를 포함한다.
- [0040] "안티센스 억제"는 표적 핵산 수준에 상보적인 안티센스 화합물들이 없을 때 표적 핵산 수준과 비교하여, 이 안티센스 화합물들이 존재할 때 표적 핵산 수준의 감소를 의미한다.
- [0041] "안티센스 기전(mechanisms)"은 화합물과 표적 핵산의 혼성화와 관련된 모든 기전이며, 이때 혼성화의 결과 또는 효과는 예를 들면, 전사 또는 접합(splicing)을 포함하는 세포성 기전의 동반 실속(stalling)과 함께 표적 분해 또는 표적 접령이다.
- [0042] "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산의 대응하는 영역 또는 분절(segment)에 혼성화를 허용하는 핵염기 서열을 가진 단일-가닥으로 된 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.
- [0043] "염기 상보성(Base complementarity)"은 표적 핵산에서 대응하는 핵염기와 정확한 염기 쌍 형성(즉, 혼성화)을 위한 능력을 지칭하며, 그리고 이는 대응하는 핵염기들 간에 Watson-Crick, Hoogsteen 또는 역전된 Hoogsteen 수소 결합에 의해 증개된다.
- [0044] "이륜 슈가(bicyclic sugar)"는 2개의 넌-제미날(non-geminal) 탄소 원자들의 연결에 의해 변형된 푸라노오스 고리를 의미한다. 이륜 슈가는 변형된 슈가다.
- [0045] "체중"은 지방 조직을 포함하는 모든 조직을 포괄하는 동물 전체의 체중을 말한다.
- [0046] "캡 구조(Cap structure)" 또는 "말단(terminal) 캡 모이어티"은 안티센스 화합물의 양단중 하나에 통합되는 화학적 변형들을 의미한다.
- [0047] "cEt" 또는 "구속된(constrained) 에틸"은 4'-탄소와 2'-탄소를 연결하는 다리(bridge)를 포함하는 이륜 슈가 모이어티를 의미하고, 여기에서 다리는 다음 식을 가진다: 4'-CH(CH₃)-O-2'.
- [0048] "구속된 에틸 뉴클레오시드" (또한 cEt 뉴클레오시드)는 4'-CH(CH₃)-O-2' 다리를 포함하는 이륜 슈가 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0049] "화학적으로 별개의(distinct) 영역"은 동일한 안티센스 화합물의 또다른 영역과는 일부 방식에서 화학적으로 상이한 안티센스 화합물의 영역을 지칭한다. 예를 들면, 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오타이드들을 보유하는 영역은 2'-O-메톡시에틸 변형 없는 뉴클레오타이드들을 보유하는 역역과는 화학적으로 다르다.
- [0050] "키메라(Chimeric) 안티센스 화합물들"은 최소한 2개의 화학적으로 별개의 영역을 보유하는 안티센스 화합물들을 의미하는데, 이때 각 위치는 다수의 소단위를 보유한다.
- [0051] "만성 B형 간염 감염"은 사람이 처음에는 급성 감염을 앓지만, 이 감염을 물리칠 능력이 없을 때 발생된다. 이 질환이 만성이 되거나 또는 완전하게 낫느냐는 대부분 감염된 사람의 나이에 달려있다. 출생시 감염된 영아의 약 90%는 만성 질환으로 진행될 것이다. 그러나, 나이가 들에 따라, 만성 감염의 위험이 감소되어, 어린이의 20%-50%와 조금 더 나이가 든 어린이 또는 성인들의 10% 미만이 급성 감염에서 만성 감염으로 진행될 것이다. 비록 본 발명의 ASO 조성물들 HBV-관련된 이상들, 이를 테면 염증, 섬유증, 경변, 간 암, 혈청 간염, 그리고 그 이상을 치료할 수 있지만, 본 발명의 구체예들의 1차 치료 목표는 HBV 만성 감염이다.
- [0052] "공동-투여(Co-administration)"는 2가지 또는 그 이상의 약학적 물질을 개체에게 투여하는 것을 의미한다. 2가지 또는 그 이상의 약학적 물질은 약학적 조성물내에 있을 수 있거나, 또는 별도의 약학적 조성물들 내에 있을 수 있다. 2가지 또는 그 이상의 약학적 물질 각각은 동일한 또는 상이한 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다. 공동-투여에는 병행(parallel) 또는 순차적 투여가 포괄된다.

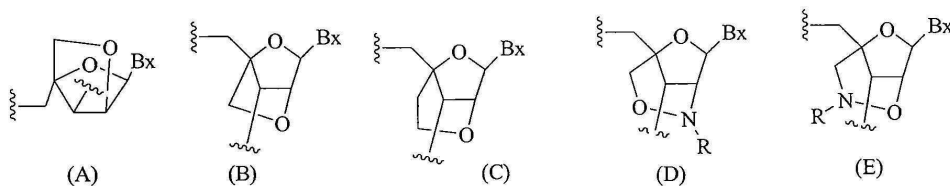
- [0053] "상보성"은 제 1 핵산과 제 2 핵산의 핵염기 사이에 쌍형성(pairing)을 하는 능력을 의미한다.
- [0054] "충족하다(Comply)"은 추천된 요법에 대해 개체의 집착(adherence)을 의미한다.
- [0055] "포함하다("Comprise," "comprises" 및 "comprising")"는 언급된 단계 또는 요소 또는 단계들 또는 요소들의 집단을 포함한다는 의미지만, 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 단계들 또는 요소들의 집단을 배제하지는 않는다는 것으로 이해될 것이다.
- [0056] "인접(Contiguous) 핵염기들"은 서로 바로 인접해있는 핵염기들을 의미한다.
- [0057] "치료(Cure)"는 건강을 회복시키는 방법 또는 과정 또는 질병에 대해 처방된 치료를 의미한다.
- [0058] "데옥시리보뉴클레오티드"는 뉴클레오티드의 슈가 부분의 2' 위치에 수소를 보유하는 뉴클레오티드를 말한다. 데옥시리보뉴클레오티드들은 임의의 다양한 치환기들로 변형될 수 있다.
- [0059] "기획하는(Designing)" 또는 "~로 기획된(Designed to)"은 선택된 핵산 분자와 특이적으로 혼성화되는 올리고머 화합물을 기획하는 과정을 지칭한다.
- [0060] "희석제(Diluent)"는 약리학적 활성은 부족하지만, 약학적으로 필요하거나 또는 바람직한 조성물 안에 있는 성분을 말한다. 예를 들면, 주사되는 약물 안에, 희석제는 액체, 예컨대 염염물(saline) 용액일 수 있다.
- [0061] "투약(Dosage) 단위"는 약학적 물질이 제공되는 형태, 예컨대 알약, 정제, 또는 당업계에 공지된 기타 투약 단위를 의미한다.
- [0062] "약량(Dose)"은 단일 투여, 또는 명시된 시기에 제공되는 약학적 물질의 지정된 양을 의미한다. 특정 구체예들에서, 약량은 2가지 또는 그 이상의 큰 환약(boluses), 정제, 또는 주사로 투여될 수 있다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, 피하 투여가 바람직할 경우, 바람직한 약량은 단일 주사에 의해 용이하게 수용되지 않는 용량을 요구한다. 이러한 구체예들에서, 2가지 또는 그 이상의 주사를 이용하여 바람직한 약량을 획득할 수 있다. 특정 구체예들에서, 약량은 개체에서 주사 부위 반응을 최소화시키기 위하여 2회 또는 그 이상의 주로 투여될 수 있다. 다른 구체예들에서, 약학적 물질은 연장된 기간 동안 또는 연속적으로 주입(infusion)에 의해 투여될 수 있다. 약량은 시간당, 일일, 주당 또는 한달에 제공되는 약학적 물질의 양으로 표시될 수 있다.
- [0063] "투약 섭생(Dosing regimen)"은 하나 또는 그 이상의 원하는 효과를 획득하도록 기획된 약량의 조합이다.
- [0064] "기간(Duration)"은 활성 또는 사건이 지속되는 시간의 길이를 의미한다. 특정 구체예들에서, 치료 기간은 약량의 약학적 물질이 투여되는 기간이다.
- [0065] 활성의 조절 내용에서 또는 이상의 치료 또는 예방의 내용에서 "유효량(Effective amount)"은 이러한 조절, 치료 또는 예방이 필요한 대상에게서 이 효과의 조절에 효과적인, 또는 이러한 이상의 치료 또는 예방 또는 개선에 효과적인 단일 약량 또는 일련의 복용량의 일부로써 활성 성분의 양의 투여를 의미한다. 유효량은 치료될 대상의 건강 및 신체적 상태, 치료될 대상의 분류학적 집단, 조성물의 제제, 의학적 상태의 평가, 그리고 기타 관련된 인자들에 따라 달라질 것이다.
- [0066] "효능(Efficacy)"은 원하는 효과를 만드는 능력을 의미한다.
- [0067] "발현"은 유전자에 인코딩된 정보가 세포 안에서 존재하고 작동되는 구조로 변환시키는 모든 기능을 포함한다. 이러한 구조는 전사 및 해독의 생성물들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0068] "완전하게 상보적인(Fully complementary)" 또는 "100% 상보적인"은 제 1 핵산의 각 핵염기가 제 2 핵산에서 상보적인 핵염기를 보유한다는 것을 의미한다. 특정 구체예들에서, 제 1 핵산은 안티센스 화합물이며, 표적 핵산은 제 2 핵산이다.
- [0069] "완전하게 변형된 모티프(motif)"는 뉴클레오타이드들의 인접 서열을 포함하는 안티센스 화합물을 지칭하는데 여기에서 각 뉴클레오타이드는 필수적으로 균일한 변형을 보유하는 슈가 변형된 뉴클레오타이드다.
- [0070] "갭머(gapmer)"는 키메라 안티센스 화합물을 의미하고, 이때 RNase H 절단을 지원하는 다수의 뉴클레오타이드들을 보유하는 내부(internal) 영역은 하나 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들을 보유하는 외부(external) 영역들 사이에 위치하고, 여기에서 내부 영역을 포함하는 뉴클레오타이드들은 외부 영역들을 포함하는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들과는 화학적으로 별개이다. 내부 영역은 "갭(gap)"으로 칭할 수 있으며, 외부 영역은 "윙(wings)"으로 칭할 수 있다.

- [0071] "꺾-확장된(widened)"이란 변형된 슈가 모이어티를 보유하는 1 내지 6개의 뉴클레오타이드들을 보유하는 5'과 3' 윙 분절들 사이에 위치한 12 또는 그 이상의 2'-데옥시리보뉴클레오타이드들을 보유한 안티센스 화합물을 의미한다.
- [0072] "HBV"는 인간의 B형 간염 바이러스를 포함하는 포유동물 B형 간염 바이러스를 의미한다. 이 용어는 B형 간염 바이러스, 특히 인간 B형 간염 바이러스의 지리학적 유전자형과, 뿐만 아니라 B형 간염 바이러스의 지리학적 유전자형의 변이 계통들을 포괄한다.
- [0073] "HBV 항원"은 코어 단백질들 이를 테면 "B형 간염 코어 항원" 또는 "HBcAg" 및 "B형 간염 E 항원" 또는 "HBeAg" 그리고 외피 단백질들 이를 테면 "HBV 표면 항원", 또는 "HBsAg" 또는 "HBsAG"을 포함하는 임의의 B형 간염 바이러스 항원 또는 단백질을 의미한다.
- [0074] "B형 간염 E 항원" 또는 "HBeAg" 또는 "HBeAG"은 HBV 코어 단백질의 분비된, 비-미립자 형태다. HBV 항원 HBeAg과 HBcAg는 1차 아미노산 서열들을 공유하여, 따라서, T-세포 수준에서 교차-활성을 보인다. HBeAg는 바이러스성 어셈블리 또는 복제에 요구되지는 않지만, 연구들에 따르면 만성 감염의 확립에는 필수적이라고 제시한다. HBeAg-음성 돌연변이체에 의한 신생아 감염은 HBV 만성 감염보다는 급진성 급성이 초래되고(Terezawa et al (1991) *Pediatr. Res.* 29:5), 반면 WHeAg-음성 돌연변이체에 의한 우드척(woodchuck)의 감염은 훨씬 낮은 비율의 만성 WHV 감염이 초래된다(Cote et al (2000) *Hepatology* 31:190). HBeAg는 결손 또는 클론성 면역성 결여(anergy)를 통하여 코어 특이적 T 세포를 비활성화시킴으로써 면역허용원(toleragen)으로써 기능을 할 가능성이 있다(Milich et al (1998) *J. Immunol.* 160:8102). 항바이러스성 요법 및 HBeAg 혈청변환시에 HBV 바이러스 로드 및 항원의 감소, 그리고 T 세포에 의한 억제성 수용체 예정된 사멸-1 (PD-1; 또한 PDCD1로 알려짐), 활성화된 T 세포의 음성 조절물질의 발현 감소 간에 양성 상관관계가 있다 (Evans et al (2008) *Hepatology* 48:759).
- [0075] "HBV mRNA"는 B형 간염 바이러스에 의해 발현된 임의의 메신저 RNA를 말한다.
- [0076] "HBV 핵산" 또는 "HBV DNA"는 HBV를 인코딩하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, HBV 핵산은 HBV 게놈 또는 이의 일부분을 인코딩하는 임의의 바이러스성 DNA 서열, HBV 단백질을 인코딩하는 임의의 mRNA 서열을 포함하는, 바이러스성 DNA로부터 전사된 임의의 RNA 서열을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0077] "HBV 단백질"은 B형 간염 바이러스에 의해 분비된 임의의 단백질을 의미한다. 이 용어는 코어 단백질들 이를 테면 "간염 E 항원", "HBeAg" 또는 "HBeAG" 그리고 외피 단백질들, 이를 테면 "HBV 표면 항원", 또는 "HBsAg"을 포함하는 다양한 HBV 항원을 포괄한다.
- [0078] "HBV 표면 항원", 또는 "HBsAg", 또는 "HBsAG"는 감염성 HBV 바이러스성 입자들의 외피 단백질이지만, HBV 바이러스성 입자들보다 1000-배 더 높은 혈청 수준을 갖는 비-감염성 입자로 또한 분비된다. 감염된 사람 또는 동물에서 HBsAg의 혈청 수준은 1000 $\mu\text{g/mL}$ 정도로 높을 수 있다(Kann and Gehrlich (1998) *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed. 745). 급성 HBV 감염에서, 혈청내 HBsAg의 반감기, 또는 혈청 $t_{1/2}$ 는 8.3 일이다 (Chulanov et al (2003) *J. Med. Virol.* 69: 313). 골수 수상동기의 세포들에 의한 HBsAg의 내화(internalization)는 공동-자극 분자들(즉, B7)의 상향-조절을 억제시키고, T 세포 자극 능력을 억제시키고 (den Brouw et al (2008) *Immunology* 126:280), 그리고 만성적으로 감염된 환자들의 수상동기의 세포들은 HBsAg 존재하에서 공동-자극 분자들의 반현, IL-12의 분비, 그리고 T 세포들의 자극에서 결함을 보인다(Zheng et al (2004) *J. Viral Hepatitis* 11:217). CHB 환자들의 HBsAg 특이적 CD8 세포들은 수정된(altered) 테트라머 결함을 보인다. 이들 CD8 세포들은 아네르기(anergic)는 아니지만, 부분적 내성 또는 무시(ignorance)를 부여하는 TCR 위상을 보유할 수 있다(Reignat et al (2002) *J. Exp. Med.* 195:1089). 더욱이, 24주 시점에서 혈청 HBsAg > 1 log 감소는 Peg-IFN α 2a 요법 동안 지속된 바이러스학적 반응에 대해 높은 예상 값(92%)를 가진다 (SVR-치료 후 1년 시점에서 PCR에 의해 탐지불가능한 HBV DNA로 정의됨) (Moucari et al (2009) *Hepatology* 49:1151).
- [0079] "B형 간염-관련된 이상" 또는 "HBV-관련된 이상"이란 B형 간염 감염, 노출, 또는 병에 의해 악화된, 이로 야기된, 이에 관련된, 이와 연관된 또는 이로 기인된 임의의 질환, 생물학적 상태, 의학적 상태 또는 사건을 의미한다. 이 용어 B형 간염-관련된 이상은 HBV 만성 감염, 염증, 섬유증, 경변, 간 암, 혈청 간염, 황달, 간 암, 간염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스 혈증, 이식과 관련된 간 질환, 그리고 다음중 임의의 또는 모든 것이 포함될 수 있는 징후들을 가지는 상태를 포함한다: B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스성 항원의 존재에 대한 양성 테스트, 또는 B형 간염 바이러스

성 항원에 특이적 항체의 존재에 대한 양성 테스트와 연결되었을 때, 감기-유사한 질병, 허약, 아픔, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 메스꺼움 및 구토, 신체의 간 부위에 걸친 통증, 흑색 또는 회색을 띤 대변, 전반적으로 가려움, 그리고 짙은 색을 띤 소변.

- [0080] "혼성화"는 상보적인 핵산 분자들의 어닐링(annealing)을 의미한다. 특정 구체예들에서, 상보적인 핵산 분자들은 안티센스 화합물과 핵산 표적을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예들에서, 상보적인 핵산 분자들은 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 핵산 표적을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0081] "HBV 감염을 가진 동물을 확인한다"는 의미는 HBV로 진단된 동물을 확인하거나; 또는, HBV 만성 감염, 염증, 섬유증, 경변, 간 암, 혈청 간염, 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액담석성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 이식과 관련된 간 질환, 그리고 다음중 임의의 또는 모든 것이 포함될 수 있는 징후들을 가지는 상태: B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스성 항원의 존재에 대한 양성 테스트, 또는 B형 간염 바이러스성 항원에 특이적인 항체 존재에 대한 양성 테스트와 연결되었을 때, B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스성 항원의 존재에 대한 양성 테스트, 또는 B형 간염 바이러스성 항원에 특이적인 항체의 존재에 대한 양성 테스트와 연결되었을 때, 감기-유사한 질병, 허약, 아픔, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 메스꺼움 및 구토, 신체의 간 부위에 걸친 통증, 흑색 또는 회색을 띤 대변, 전반적으로 가려움, 그리고 짙은 색을 띤 소변을 포함하나 이에 한정되지 않는 HBV 감염의 임의의 증후를 가진 동물을 확인하는 것을 의미한다.
- [0082] "바로 인접한(Immediately adjacent)"이란 바로 인접된 요소들 사이에 개입된 요소들이 없다는 것을 의미한다.
- [0083] "개체(Individual)"은 치료 또는 요법에 선택된 인간 또는 사람이 아닌 동물을 말한다.
- [0084] "개체 순종(compliance)"은 개체가 추천된 또는 처방된 요법에 대한 집착을 의미한다.
- [0085] "유도하다(Induce)", "억제하다(inhibit)", "강화되다(potentiate)", "상승하다(elevate)", "증가되다(increase)", "감소되다(decrease)" 또는 이와 유사한 것들은 일반적으로 두 상태 사이에 정량적인 차이를 나타낸다. 이러한 용어들은 두 상태 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 지칭할 수 있다. 예를 들면, "HBV의 활성 또는 발현을 억제하는데 효과적인 양"이란 치료되지 않은 세포들에서 HBV 활성 또는 발현 수준과 치료된 시료에서 HBV의 활성 또는 발현 수준은 정량적으로 상이할 것이며, 그리고 통계학적으로 유의적일 수 있다. 이러한 용어들은 예를 들면, 발현 수준, 및 활성 수준에도 적용된다.
- [0086] "HBV를 억제하는"이란 HBV mRNA, DNA 및/또는 단백질의 수준 또는 발현의 감소를 의미한다. 특정 구체예들에서, HBV 안티센스 화합물, 이를 테면 안티센스 올리고뉴클레오티드가 없을 때, HBV mRNA의 발현, DNA 및/또는 단백질 수준과 비교하였을 때, HBV를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 포함하는 HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물 존재하에서 HBV는 억제된다.
- [0087] "발현 또는 활성을 억제하는"이란 발현 또는 활성의 감소, 차단을 지칭하고, 반드시 발현 또는 활성의 총체적인 감소를 지칭하는 것은 아니다.
- [0088] "주사 부위 반응"은 개체에서 주사 부위에 염증 또는 피부의 비정상적으로 붉어짐을 의미한다.
- [0089] "뉴클레오시드간 링키지(internucleoside linkage)"는 뉴클레오시드들 사이에 화학적 결합을 말한다.
- [0090] "복막내 투여"는 주입 또는 주사를 통하여 복막으로 투여를 의미한다.
- [0091] "정맥내 투여"는 정맥으로의 투여를 의미한다.
- [0092] "연장된(Lengthened)" 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 본 명세서에서 공개된 안티센스 올리고뉴클레오티드와 비교하여 하나 또는 그 이상의 추가 뉴클레오티드들을 가지는 것들이다.
- [0093] "연계된(Linked) 데옥시뉴클레오시드"는 뉴클레오티드를 형성하기 위하여 포스페이트 에스테르에 의해 연계된 데옥시리보스로 치환된 핵산 염기(A, G, C, T, U)를 말한다.
- [0094] "연계된 뉴클레오시드들"은 뉴클레오시드간 링키지에 의해 함께 연계된 인접 뉴클레오시드를 말한다.
- [0095] "잠금(Locked) 핵산" 또는 "LNA" 또는 "LNA 뉴클레오시드들"이란 뉴클레오시드 슈가 단위의 4'과 2'위치 사이에 2개 탄소를 연결하는 다리를 가지고, 이에 의해 이룬 슈가가 형성된 핵산을 말한다. 이러한 이룬 슈가의 예로는 하기에 나타낸 것과 같이 A) α -L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, (B) β -D-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA, (C) 에틸렌옥시 (4'-(CH₂)₂-O-2') LNA, (D) 아미노옥시 (4'-CH₂-O-N(R)-2') LNA 그리고 (E) 옥시아미노

(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA를 포함한다.



[0096]

[0097]

본 명세서에서 이용된 것과 같이, LNA 화합물들은 슈가의 4'와 2' 위치 사이에 최소한 한 개의 다리를 보유하는 화합물을 포함하나 이에 한정되지 않고, 여기에서 각 다리는 $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-C(R_1)=C(R_2)-$, $-C(R_1)=N-$, $-C(=NR_1)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_1)_2-$, $-S(=O)_x-$ 및 $-N(R_1)-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2 내지 4개의 연결된 기들을 포함한다; 여기에서: x는 0, 1 또는 2이고; n은 1, 2, 3, 또는 4이며; 각 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 보호기, 히드록실, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 헤테로시아클 라디칼, 치환된 헤테로시아클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C₅-C₇ 지환의(alicyclic) 라디칼, 치환된 C₅-C₇ 지환의 라디칼, 할로젠, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 술폰일 (S(=O)₂-J₁), 또는 설폭실 (S(=O)-J₁); 그리고 각 J₁ 및 J₂는 독립적으로 H, C₁-C₁₂알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₅-C₂₀ 아릴, 치환된 C₅-C₂₀ 아릴, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, 헤테로시아클 라디칼, 치환된 헤테로시아클 라디칼, C₁-C₁₂ 아미노알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 아미노알킬 또는 보호기다.

[0098]

LNA의 정의 안에 포괄된 4'-2'연결 기들(bridging groups)의 예로는 다음의 식중 하나를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다: $-[C(R_1)(R_2)]_n-$, $-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$, $-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$ 또는 $-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$. 더욱이, LNA의 정의내에 포괄된 기타 연결기들은 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' 및 4'-CH₂-N(R₁)-O-2'-다리들이며, 여기에서 각 R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 보호기 또는 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0099]

또한 본 발명에 따라 LNA의 정의 안에는 리보실 슈가 고리의 2'-히드록실기가 슈가 고리의 4' 탄소 원자에 연결되고, 이로 인하여 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') 다리가 형성되어, 이를 슈가 모이어티를 만드는 LNA도 포함된다. 이 다리는 2' 산소 원자와 4' 탄소 원자를 연결시키는 메틸렌 (-CH₂-)기일 수도 있고, 이 경우 용어 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA이 이용된다. 더욱이; 이 위치에서 에틸렌 연결기를 보유하는 이환(bicyclic) 슈가 모이어티의 경우, 용어 에틸렌옥시 (4'-CH₂CH₂-O-2') LNA이 이용된다. α-L- 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2'), 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') LNA의 이성체 또한 본 명세서에서 이용된 것과 같이, LNA의 정의내에 포함된다.

[0100]

"미스매치(Mismatch)" 또는 "비-상보적인 핵염기"는 제 1 핵산의 핵염기가 제 2 또는 표적 핵산의 대응하는 핵염기와 쌍을 형성할 수 없는 경우를 말한다.

[0101]

"변형된 뉴클레오시드간 링키지"는 자연적으로 생성되는 뉴클레오시드간 결합으로부터 치환 또는 임의의 변화를 지칭한다(즉, 포스포디에스테르 뉴클레오시드간 결합).

[0102]

"변형된 핵염기"는 아데닌, 시토신, 구아닌, 티미딘, 또는 우라실을 제외한 임의의 핵염기를 말한다. "변형안된 핵염기"는 퓨린 염기들 아데닌 (A) 및 구아닌 (G), 그리고 피리미딘 염기들 티민 (T), 시토신 (C) 그리고 우라실 (U)을 말한다.

[0103]

"변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로 변형된 슈가 모이어티 및/또는 변형된 핵염기를 가지는 뉴클레오시드를 말한다.

[0104]

"변형된 뉴클레오타이드"는 독립적으로 변형된 슈가 모이어티, 변형된 뉴클레오시드간 링키지, 또는 변형된 핵염기를 보유하는 뉴클레오타이드를 말한다.

[0105]

"변형된 올리고뉴클레오타이드"는 최소한 한 개의 변형된 뉴클레오시드간 링키지, 변형된 슈가, 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 말한다.

- [0106] "변형된 슈가"는 천연 슈가 모이어티로부터 치환 및/또는 임의의 변화를 말한다.
- [0107] "단량체(Monomer)"는 올리고머의 단일 단위를 말한다. 단량체들은 자연적으로 생성되거나 또는 변형된, 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0108] "모티프"는 안티센스 화합물에서 변형안된 그리고 변형된 뉴클레오시드들의 패턴을 의미한다.
- [0109] "천연 슈가 모이어티"는 DNA (2'-H) 또는 RNA (2'-OH)에서 볼 수 있는 슈가 모이어티를 말한다.
- [0110] "자연적으로 생성되는 뉴클레오시드간 링키지"는 3' 에서 5'로 포스포디에스테르 링키지를 말한다.
- [0111] "비-상보적인 핵염기"는 서로 수소 결합을 만들지 않거나 또는 다른 방법으로 혼성화를 지원하는 핵염기들의 쌍을 지칭한다.
- [0112] "핵산"은 단량체 뉴클레오티드들로 구성된 분자들을 말한다. 핵산은 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산 (DNA), 단일-가닥으로 된 핵산, 이중-가닥으로 된 핵산, 작은 간섭 리보핵산 (siRNA), 그리고 마이크로RNA (miRNA)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0113] "핵염기"는 또다른 핵산의 염기와 쌍을 이룰 수 있는 헤테로시이클 모이어티를 말한다.
- [0114] "핵염기 상보성"은 또다른 핵염기와 염기 쌍을 형성할 수 있는 핵염기를 말한다. 예를 들면, DNA에서 아데닌 (A)은 티민 (T)에 상보적이다. 예를 들면, RNA에서 아데닌 (A)은 우라실 (U)에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 상보적인 핵염기는 이의 표적 핵산의 핵염기와 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 화합물의 핵염기를 말한다. 예를 들면, 안티센스 화합물의 특이적 위치에 있는 핵염기가 표적 핵산의 특이적 위치에 있는 핵염기와 수소결합을 할 수 있다면, 그다음 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 사이에 수소 결합 위치는 이 핵염기 쌍에서 상보적인 것으로 간주된다.
- [0115] "핵염기 서열"은 임의의 슈가, 링키지, 및/또는 핵염기 변형과 독립적으로 인접 핵염기들의 순서를 말한다.
- [0116] "뉴클레오시드"는 슈가에 연계된 핵염기를 말한다.
- [0117] "뉴클레오시드 모방체(mimetic)"는 슈가 또는 슈가와 염기를 대체하는데 이용되는 구조들을 포함하는데, 올리고머 화합물의 하나 또는 그 이상의 위치에서 링키지는 아니며, 이를 테면 예를 들면 몰포리노, 시클로핵세닐, 시클로핵실, 테트라히드로피라닐, 바이시클로 또는 트리시클로 슈가 모방체들, 예컨대, 비(non) 푸라노오스 슈가 단위들을 보유하는 뉴클레오시드 모방체들이다. 뉴클레오티드 모방체는 올리고머화합물 이를 테면 예를 들면 펩티드 핵산 또는 몰포리노 (-N(H)-C(=O)-O- 또는 다른 비-포스포디에스테르 링키지에 의해 연계된 몰포리노들)의 하나 또는 그 이상의 위치에서 뉴클레오시드 및 링키지를 대체하는데 이용된 구조들을 포함한다. 슈가 대행체(surrogate)는 약간 더 넓은 의미의 용어 뉴클레오시드 모방체와 중첩되지만, 슈가 단위(푸라노오스 고리) 만의 대체를 나타내도록 의도된다. 본 명세서에서 제시되는 테트라히드로피라닐 고리는 슈가 대행체의 예시이며, 여기에서 푸라노오스 슈가 기는 테트라히드로피라닐 고리계로 대체되었다. "모방체"는 슈가, 핵염기, 및/또는 뉴클레오시드간 링키지에 대해 치환된 기들을 가리킨다. 일반적으로, 모방체는 슈가 또는 슈가-뉴클레오시드간 링키지 조합을 대신하여 이용되며, 그리고 핵염기는 선택된 표적에 대해 혼성화를 위하여 유지된다.
- [0118] "뉴클레오티드"는 뉴클레오시드의 슈가 부분에 공유적으로 연계된 포스페이트 기를 보유하는 뉴클레오시드를 말한다.
- [0119] "표적을 벗어난 효과(Off-target effect)"는 의도된 표적 핵산을 제외한 RNA의 조절 또는 유전자의 단백질 발현과 연관된 원치 않는 또는 유해한 생물학적 효과를 말한다.
- [0120] "올리고머 화합물"은 핵산 분자의 최소한의 영역에 혼성화될 수 있는 연계된 단량체 하위단위의 폴리머를 말한다.
- [0121] "올리고뉴클레오시드"는 뉴클레오시드간 링키지가 인 원자를 함유하지 않는 올리고뉴클레오티드를 말한다.
- [0122] "올리고뉴클레오티드"는 연계된 뉴클레오시드들의 폴리머로, 이들 각각은 서로 독립적으로 변형되거나 또는 변형안된 것일 수 있다.
- [0123] "장관외(Parenteral) 투여"는 주사 (예컨대, 정맥(bolus) 주사) 또는 주입을 통한 투여를 말한다. 장관외 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내 투여, 복막내 투여, 또는 두개내(intracranial) 투여,

예컨대, 수막강내 또는 뇌실내(intracerebroventricular) 투여를 포함한다.

- [0124] "펩티드"는 아미드 결합에 의해 최소한 2개의 아미노산이 연계되어 형성된 분자를 말한다. 제한없이, 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "펩티드"는 폴리펩티드 및 단백질을 말한다.
- [0125] "약학적으로 수용가능한 매개체"는 올리고뉴클레오타이드의 구조와 간섭되지 않은 매체 또는 희석제를 말한다. 이러한 매개체들은 대상에 의해 경구 복용을 하기 위하여 약학적 조성물들이 예를 들면, 정제, 알약, 당과, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 및 약용 드롭스(lozenges)로 제제화되도록 한다.
- [0126] "약학적으로 수용가능한 유도체"는 본 명세서에서 설명된 화합물의 약학적으로 수용가능한 염, 접합체, 프로드럭 또는 이성질체를 포괄한다.
- [0127] "약학적으로 수용가능한 염"은 안티센스 화합물들의 생리학적으로 그리고 약학적으로 수용가능한 염, 즉, 모체 올리고뉴클레오타이드의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 원하지 않는 독성 효과를 이에 부여하지 않는 염을 말한다.
- [0128] "약학적 물질(Pharmaceutical agent)"은 개체에게 투여되었을 때 치료요법적 이익을 제공하는 물질을 말한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 약학적 물질이다.
- [0129] "약학적 조성물"은 대상에게 투여하는데 적합한 물질들의 혼합물을 의미한다. 예를 들면, 약학적 조성물은 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 멸균 수성 용액을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 약학적 조성물은 특이적 세포계에서 자유 취입 분석(free uptake assay)에서 활성을 나타낸다.
- [0130] "포스포로티오에이트(Phosphorothioate) 링키지"는 뉴클레오타이드들 사이의 링키지를 말하는데, 이때 포스포디에스테르 결합은 다리를 형성하지 않는 산소 원자중 하나를 황 원자로 대체함으로써 변형된다. 포스포로티오에이트 링키지는 변형된 뉴클레오타이드간 링키지다.
- [0131] "일부(Portion)"는 핵산의 인접(즉, 연계된) 핵염기의 한정된 수를 말한다. 특정 구체예들에서, 일부는 표적 핵산의 인접 핵염기들의 한정된 수를 말한다. 특정 구체예들에서, 일부는 안티센스 화합물의 인접 핵염기들의 한정된 수를 말한다.
- [0132] "예방(Prevention)" 또는 "예방하는(preventing)"은 몇 시간에서 몇 일, 바람직하게는 몇 주 내지 몇 달의 기간 동안 질환 또는 이상의 개시 또는 발달을 지연 또는 제압하는 것을 말한다.
- [0133] "프로드럭(Prodrug)"은 비활성 형태로 준비되고, 내생성 효소들 또는 기타 화학물질들 및/또는 조건들의 작용에 의해 신체내 또는 이의 세포들 안에서 활성 형태(즉, 약물)로 전환되는 치료요법적 물질을 말한다.
- [0134] "예방적으로 유효량"은 동물에게 예방적 또는 억제적 이익을 제공하는 약학적 물질의 양을 말한다.
- [0135] "추천된 요법"이란 질환의 치료, 개선 또는 예방을 위하여 의료전문가에 의해 추천된 치료요법적 섭생을 말한다.
- [0136] "영역(region)"은 최소한 한 가지의 확인가능한 구조, 기능 또는 특징을 보유하는 표적 핵산의 일부로 정의된다.
- [0137] "리보뉴클레오타이드"는 뉴클레오타이드의 슈가 일부의 2'위치에서 히드록시를 가지는 뉴클레오타이드를 말한다. 리보뉴클레오타이드들은 임의의 다양한 치환기들에 의해 변형될 수 있다.
- [0138] "염(salts)"이란 안티센스 화합물들의 생리학적으로 그리고 약학적으로 수용가능한 염을 말하는데, 즉, 모체 올리고뉴클레오타이드의 원하는 생물학적 활성을 보유하고, 원하지 않는 독성 효과를 이에 부여하지 않는 염을 말한다.
- [0139] "분절(Segments)"은 표적 핵산내 더 작은 또는 하위 영역으로 정의된다.
- [0140] "혈청변환"은 시판되는 ELISA 시스템의 현재 이용가능한 탐지 한계 범위에 의해 측정되었을 때, 혈청변환의 결정인자로 HBeAg를 모니터링하는 경우 혈청 HBeAg 부재와 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 혈청변환의 결정인자로 HBsAg를 모니터링하는 경우, 혈청 HBsAg 부재로 정의된다.
- [0141] 본 명세서에서 교시된 안티센스 올리고뉴클레오타이드들의 "짧아진" 또는 "절두된(truncated)" 형태는 1개, 2개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들이 결손된 것이다.
- [0142] "부작용(Side effects)"은 원하는 효과를 제외하고 치료에서 기인되는 생리학적 반응들을 말한다. 특정 구체예

들에서, 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 테스트 비정상, 신장 기능 비정상, 간 독성, 중추 신경계 비정상, 그리고 근병증을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 혈청내 증가된 아미노전이효소 수준은 간 독성 또는 간 기능 비정상을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 비정상을 나타낼 수 있다.

- [0143] "유의적인(Significant)"은 본 명세서에서 이용된 것과 같이 측정가능한 또는 관측가능한, 예를 들면, 유의적인 결과를 의미하는데, 이를 테면, 유의적인 개선 또는 유의적인 감소는 일반적으로 측정가능한 또는 관측가능한 결과, 이를 테면 측정가능한 또는 관측가능한 개선 또는 감소를 지칭한다.
- [0144] "부위(Sites)"는 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 표적 핵산내 독특한 핵염기 위치로 정의된다.
- [0145] "진행을 느리게 한다(Slows progression)"란 전술한 질환의 발달이 감소된다는 것을 의미한다.
- [0146] "특이적으로 혼성화가능한(hybridizable)"이란 원하는 효과를 유도하기 위하여 안티센스 올리고뉴클레오티드와 표적 핵산 간에 충분한 정도의 상보성을 가지는 안티센스 화합물을 말하며, 특이적 결합을 원하는 조건, 즉, 생체내 분석 및 치료요법적 처리의 경우 생리학적 조건하에서 비-표적 핵산에는 최소한의 또는 효과가 없다. "엄격한(Stringent) 혼성화 조건" 또는 "엄격한 조건"은 올리고머화합물이 이의 표적 서열에는 혼성화되지만, 다른 서열에는 소수로 혼성화되는 조건을 지칭한다.
- [0147] "통계학적으로 유의적인"이란 본 명세서에서 이용된 것과 같이 기회에 의해 일어날 것 같지 않은 측정가능한 또는 관측가능한 매개변수를 말한다.
- [0148] "피하 투여"는 피부 바로 아래 투여를 말한다.
- [0149] "대상(Subject)"은 치료 또는 요법에 대해 선택된 인간 또는 사람이 아닌 동물을 말한다.
- [0150] "표적"은 조절이 되기를 원하는 단백질을 말한다.
- [0151] "표적 유전자"는 표적을 인코딩하는 유전자를 말한다.
- [0152] "표적화(targeting)"은 표적 핵산에 특이적으로 혼성화되고, 원하는 효과를 유도하는 안티센스 화합물의 기획 및 선택 과정을 지칭한다.
- [0153] "표적 핵산", "표적 RNA", "표적 RNA 전사체" 및 "핵산 표적"은 모두 안티센스 화합물들에 의해 표적이 될 수 있는 핵산을 의미한다.
- [0154] "표적 영역"은 하나 또는 그 이상의 안티센스 화합물들을 표적으로 하는 표적 핵산의 일부를 의미한다.
- [0155] "표적 분절"은 안티센스 화합물이 표적으로 하는 표적 핵산의 뉴클레오티드들의 서열을 의미한다. "5' 표적 부위"는 표적 분절의 5'-최종(most) 뉴클레오티드를 말한다. "3' 표적 부위"는 표적 분절의 3'-최종(most) 뉴클레오티드를 말한다.
- [0156] "치료요법적으로 유효량"은 개체에게 치료요법적 이익을 제공하는 약학적 물질의 양을 말한다.
- [0157] "치료(Treatment)"는 질환 또는 이상의 변형 또는 개선을 달성하기 위하여 조성물을 투여하는 것을 말한다.
- [0158] "변형안된" 핵염기들은 퓨린 염기들 아데닌 (A) 및 구아닌 (G), 그리고 피리미딘 염기들 티민 (T), 시토신 (C) 및 우라실 (U)을 의미한다.
- [0159] "변형안된 뉴클레오티드"는 자연적으로 생성된 핵염기들, 슈가 모이어티들, 그리고 뉴클레오시드간 링키지들로 구성된 뉴클레오티드를 말한다. 특정 구체예들에서, 변형안된 뉴클레오티드는 RNA 뉴클레오티드 (즉 β -D-리보뉴클레오시드들) 또는 DNA 뉴클레오티드 (즉 β -D-데옥시리보뉴클레오시드)이다.
- [0160] "확인된(Validated) 표적 분절"은 활성 올리고머화합물이 표적으로 삼은 표적 영역의 최소한 8개 핵염기 일부 (즉, 8개의 연속 핵염기들)로 정의된다.
- [0161] "유효 분절"은 올리고뉴클레오티드에게 성질들 이를 테면 강화된 억제성 활성, 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화력 또는 생체내(*in vivo*) 뉴클레아제에 의한 분해에 저항성과 같은 성질들을 부여하도록 변형된 다수의 뉴클레오시드들을 의미한다.
- [0162] **특정 구체예들**
- [0163] 특정 구체예들은 HBV mRNA 발현을 억제하기 위한 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들을 제시한다.

- [0164] 특정 구체예들은 HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물들을 제시한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산은 GENBANK 수탁 번호 U95551.1 (여기에서 서열 번호: 1로 편집됨)에서 제시된 서열들이다.
- [0165] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제시된 화합물들은 변형된 올리고뉴클레오타이드이거나 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서 이 화합물들은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 변형된 올리고뉴클레오타이드 및 접합체(conjugate)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 약학적으로 수용가능한 유도체다.
- [0166] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 HBV를 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오타이드 10 내지 30 개 길이의 연계된 뉴클레오타이드들을 포함한다. HBV 표적은 서열 번호: 1에 언급된 서열 또는 이의 일부 또는 이의 변이체를 보유할 수 있다.
- [0167] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제시되는 이 화합물들 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드들은 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들이며, HBV를 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 표적은 서열 번호: 1에 언급된 서열을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 다음의 HBV의 뉴클레오타이드 영역중 하나를 표적으로 한다: CCTGCTGGTGGCTCCAGTTC (서열 번호: 1273); AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCA (서열 번호: 1354); CATCCTGCTGCTATGCCTCATCTTCTT (서열 번호: 1276); CAAGGTATGTTGCCCGT (서열 번호: 1277); CCTATGGGAGTGGGCCTCAG (서열 번호: 1279); TGGCTCAGTTTACTAGTCCATTGTTCAAGTGGTTCG (서열 번호: 1287); TATATGGATGATGTGGT (서열 번호: 1359); TGCCAAGTGTGTTGCTGA (서열 번호: 1360); TGCCGATCCATACTGCGGAACCTCT (서열 번호: 1361); CCGTGTGCACTTCGCTTCACCTTGCACGT (서열 번호: 1352); GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT (서열 번호: 1353); CTTTTACCTCTGCCTA (서열 번호: 1362); TTCAAGCCTCAAGCTGTGCCTTGG (서열 번호: 1363); AGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTCTAGGGG (서열 번호: 1274); TGGATGTGCTGCGGCGTTTATCAT (서열 번호: 1275); TGTATTCCCATCCCATC (서열 번호: 1278); TGGCTCAGTTTACTAGTGC (서열 번호: 1280); GGGCTTTCCCCACTGT (서열 번호: 1281); TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCT (서열 번호: 1282); CGCACCTCTCTTACGCGG (서열 번호: 1283); GGAGTGTGGATTCGCAC (서열 번호: 1284); 또는 GAAGAAGAACTCCCTCGCCT (서열 번호: 1285). 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 9개, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 독립적으로 보유하는 링 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 링 분절에서 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜(bicyclic) 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오타이드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오타이드다.
- [0168] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 동일한 길이의 일부에 상보적인 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드들을 포함하고, 여기에서 이 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드들은 9, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 독립적으로 보유하는 두 개의 링 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 링 분절내에 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오타이드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 각 링 분절내 각 변형된 뉴클레오타이드는 독립적으로 이륜 슈가 변형을 가진 2'-MOE 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드, 이를 태면 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오타이드 또는 LNA 뉴클레오타이드다.

- [0169] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376, 또는 1379중 임의의 서열번호의 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유한 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드들은 9, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3개의 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 텅 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 텅 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 텅 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이룬 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오타이드들은 이룬 슈가 변형을 가진 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오타이드다.
- [0170] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드들이고, 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 텅 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 각 슈가 변형된 뉴클레오타이드는 독립적으로 이룬 슈가 모이어티를 가진 2'-MOE 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드, 이를 테면 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오타이드 또는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드들이고, 9개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 텅 분절을 보유하고, 이 분절은 각각 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 각 슈가 변형된 뉴클레오타이드는 독립적으로 2'-MOE 뉴클레오타이드 또는 이룬 뉴클레오타이드, 이를 테면 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오타이드 또는 LNA 뉴클레오타이드다.
- [0171] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376, 또는 1379중 임의의 것의 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 텅 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 갭 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 텅 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 텅 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이룬 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오타이드들은 이룬 슈가 변형을 가진 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다.
- [0172] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802, 또는 804-1272중 임의의 것의 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 텅 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 텅 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이룬 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오타이드들은 이룬 슈가 변형을 가진 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다.
- [0173] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538중 임의의 것의 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하

는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하는 2개의 윙 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 윙 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오타이드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-치환된 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오타이드는 2'-MOE 뉴클레오타이드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 14개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다.

[0174] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 9개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오타이드들을 보유한다.

[0175] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오타이드들을 가진다.

[0176] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 18개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다.

[0177] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 20개인 뉴클레오타이드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오타이드들을 보유한다.

[0178] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 염을 포함한다.

[0179] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 약학적으로 수용가능한 매개체 또는 희석제를 더 포함한다.

[0180] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 완전한 상태에서 측정하였을 때, 서열 번호: 1에 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 상보적이다.

[0181] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 완전한 상태에서 측정하였을 때, 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363중 임의의 것에 대해 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 상보적이다.

[0182] 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드는 단일-가닥으로 되어 있다.

[0183] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 18개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 14개의 연계된 뉴클레오타이드

들로 구성된다.

- [0184] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드간 링키지는 변형된 뉴클레오시드간 링키지다. 특정 구체예들에서, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지다.
- [0185] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 2'-O-메톡시에틸 기 ($2'-O(CH_2)_2-OCH_3$)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 2'-O-CH₃ 기를 포함한다.
- [0186] 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 이룬 슈가다. 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가에서 이룬 슈가는 4'-(CH₂)_n-O-2' 다리를 포함하고, 여기에서 n은 1 또는 2이다. 특정 구체예들에서, 이룬 슈가는 4'-CH₂-O-2' 다리를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이룬 슈가는 4'-CH(CH₃)-O-2' 다리를 포함한다.
- [0187] 특정 구체예들에서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다.
- [0188] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 단일-가닥으로 된 변형된 올리고뉴클레오타이드로 구성된다.
- [0189] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 다음을 포함한다 : a) 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절. 이 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하며, 그리고 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함한다.
- [0190] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 이 겹 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가 및 /또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하며, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이며, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며, 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가다. 다른 측면들에서, 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가다. 다른 측면들에서, 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 및 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가다.
- [0191] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 겹 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가 및 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 윙 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가와 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가다.
- [0192] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 겹 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가 및 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0193] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 겹 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된

에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0194] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0195] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 텡 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 텡 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 각 텡 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 텡 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 3' 텡 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가다.

[0196] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0197] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링 키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0198] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되고, 5' 텡 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 텡 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 텡 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 텡 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0199] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 갭 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되고, 5' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고; 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0200] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 겹 분절은 7개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드 간 링크지는 포스포로티오에이트 링크지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

- [0201] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 겹 분절은 7개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 6개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0202] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들을 포함하고, 겹 분절은 7개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 6개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며; 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-테옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0203] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 겹 분절은 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0204] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들을 포함하고, 겹 분절은 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성되며, 5' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 3' 윙 분절은 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다, 여기에서 5' 윙의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-테옥시뉴클레오타이드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-테옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 그리고 3' 윙의 5개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가다.
- [0205] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시하는 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 일부 측면들에서, 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고; 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이고, 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. 다른 측면들에서, 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하며; 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. 다른 측면들에서, 5' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 그리고 3' 윙 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이다.
- [0206] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 일부 측면들에서, 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고; 5' 윙 분절의 2개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에

틸 (cEt) 슈가이고; 3' 링 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0207]

특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 링 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 링 분절을 포함하고, 여기에서 5' 링 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 링 분절의 2개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가 및 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0208]

특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 링 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 링 분절을 포함하고, 여기에서 5' 링 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 링 분절 5개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0209]

특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 링 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 링 분절을 포함하고, 여기에서 5' 링 분절의 3개의 뉴클레오타이드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 링 분절의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0210]

특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 링 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 링 분절을 포함하고, 각 링 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 링 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 그리고 3' 링 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가이다.

[0211]

특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열

은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0212] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0213] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0214] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0215] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0216] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279,

1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 7개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0217] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 7개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 여기에서 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0218] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0219] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다, 여기에서 5' 윙의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오타이드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 그리고 3' 윙의 5개의 연계된 뉴클레오타이드들 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가다.

[0220] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절, 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절, 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0221] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절, 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절, 8개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0222] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 20개의 연계된 뉴클레오타이드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클

클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

- [0234] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0235] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0236] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0237] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0238] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0239] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 14개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절로 구성되며, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0240] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.
- [0241] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 8개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.
- [0242] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열

은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 8개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0243] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 7개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0244] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 7개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0245] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절들; 그리고 c) 6개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0246] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 20개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0247] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 18개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0248] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0249] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 6개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0250] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5' 윙 분절의 6개의 연계된 뉴클레오타이드들; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0251] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0252] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0253] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된

임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 17개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0254] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0255] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0256] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0257] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절들; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함한다. 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0258] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 겹 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴

클레오시드들로 구성된 3' 텡 분절을 포함한다. 갭 분절은 5' 텡 분절과 3' 텡 분절 사이에 위치하고, 각 텡 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0259] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 14개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 갭 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 텡 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 텡 분절을 포함한다. 갭 분절은 5' 텡 분절과 3' 텡 분절 사이에 위치하고, 각 텡 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0260] 특정 구체예들에서, 제시된 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들은 HBV mRNA 발현 및/또는 DNA 수준 그리고 또는 단백질 수준 및/또는 항원 수준을 억제시킨다.

[0261] 또다른 구체예에는 포유동물에서 HBV-관련된 질환들, 장애들, 그리고 이상들을 치료하는 방법을 제시하는데, 이 방법은 HBV-관련된 질환들, 장애들, 및 상태를 치료하기 위하여 상기에서 설명된 임의의 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 관련된 구체예들에서, 포유동물은 인간이며, HBV-관련된 질환, 장애, 그리고 상태는 인간 B형 간염 바이러스로부터의 B형 간염 바이러스 감염이다. 더욱 구체적으로, 인간 B형 간염 바이러스는 임의의 인간 지리학적 유전자형일 수 있다: A (북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B (인도네시아, 중국, 베트남); C (동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D (지중해 지역, 중앙 아시아, 인도); E (아프리카); F (고착 아메리카 원주민, 폴리네시아); G (미국, 프랑스); 또는 H (중앙 아메리카).

[0262] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역내에서 상보적이다: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-

693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 그리고 3161-3182.

[0263] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역을 표적으로 한다: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-

269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800,

1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 그리고 3161-3182.

[0264] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 영역 1-1932에 상응하는 HBV pre-S1 제 2 일부 유전자 영역 내에서 상보적이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 영역 2831-3182에 상응하는 HBV pre-S1 제 1 일부 유전자 영역 내에서 상보적이다.

[0265] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 영역 1-1932에 상응하는 HBV pre-S1 제 2 일부 유전자 영역을 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드 영역 2831-3182에 상응하는 HBV pre-S1 제 1 일부 유전자 영역을 표적으로 한다.

[0266] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산의 영역을 표적으로 하는 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 이 영역의 대등한 길이의 핵염기 일부에 상보적인 인접 핵염기 일부를 보유한다. 예를 들면, 이 일부는 본 명세서에서 언급된 영역의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 인접 핵염기들 일부일 수 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들을 표적으로 한다: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-

689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 그리고 3161-3182.

[0267] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산의 영역을 표적으로 하는 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 이 영역의 대등한 길이 핵염기 일부에 상보적인 인접 핵염기 일부를 보유한다. 예를 들면, 이 일부는 본 명세서에서 언급된 영역의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 인접 핵염기들일 수 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 다음의 뉴클레오타이드 영역들을 표적으로 한다: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 60-75, 61-76, 62-77, 245-274; 245-260,

250-265, 251-266, 252-267, 253-268, 254-269, 255-270, 256-271, 256-272, 258-273, 259-274, 380-399, 382-401, 411-437, 411-427, 411-426, 412-427, 413-428, 413-432, 414-429, 415-430, 416-431, 417-432, 418-433, 419-434, 420-435, 421-436, 422-437, 457-472, 458-473, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 670-754, 670-706, 670-685, 671-686, 672-687, 673-688, 678-693, 679-694, 680-695, 681-706, 681-696, 682-697, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 689-704, 690-705, 691-706, 738-754, 738-753, 739-754, 1176-1285, 1176-1191, 1177-1192, 1261-1285, 1261-1276, 1262-1277, 1263-1278, 1264-1279, 1265-1280, 1266-1281, 1267-1282, 1268-1283, 1269-1284, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1578-1593, 1579-1594, 1580-1595, 1581-1596, 1582-1597, 1583-1598, 1584-1599, 1585-1600, 1586-1601, 1587-1602, 1588-1603, 1589-1604, 1590-1605, 1591-1606, 1778-1889, 1778-1800, 1778-1793, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1796, 1782-1797, 1783-1798, 1784-1799, 1785-1800, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1838, 1824-1839, 1866-1881, 1867-1882, 1868-1883, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 또는 1874-1889, 그리고 여기에서 이 화합물 또는 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다.

[0268] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들 내에서 상보적이다: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62-77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-434, 418-437, 457-472, 457-473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799, 및 1784-1800.

[0269] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들을 표적으로 한다: 58-73, 58-74, 58-77, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-76, 61-77, 62-77, 253-272, 253-269, 254-270, 255-271, 256-272, 411-437, 411-426, 411-427, 411-430, 412-427, 412-428, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-429, 414-430, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-434, 418-437, 457-472, 457-473, 458-473, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 673-688, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 690-705, 690-706, 691-706, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1799, 및 1784-1800.

[0270] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산의 영역을 표적으로 하는 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 이 영역의 대등한 길이 핵염기 일부에 상보적인 인접 핵염기 일부를 보유한다. 예를 들면, 이 일부는 본 명세서에서 언급된 영

역의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 인접 핵염기들 일부일 수 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드는 서열 번호:1의 다음 뉴클레오티드 영역들을 표적으로 한다: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 253-269, 253-272, 253-274, 254-270, 254-274, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-699, 679-699, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-

1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1867-1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 및 3161-3182.

[0271] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산의 영역을 표적으로 하는 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 이 영역의 대등한 길이 핵염기 일부에 상보적인 인접 핵염기 일부를 보유한다. 예를 들면, 이 일부는 본 명세서에서 언급된 영역의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 인접 핵염기들 일부일 수 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드는 서열 번호:1의 다음 뉴클레오티드 영역들을 표적으로 한다: 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 253-272, 253-274, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 405-424, 409-428, 405-428, 411-430, 411-431, 411-431, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-433, 411-427, 414-427, 415-427, 415-428, 415-429, 416-432, 416-429, 418-435, 418-434, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 422-441, 423-436, 425-465, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 642-754, 653-672, 그리고 여기에서 화합물 또는 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오티드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함한다.

[0272] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역들은 최소한 50% 억제를 나타낸다: 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-77, 58-74, 58-73, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-79, 60-75, 60-76, 61-80, 61-76, 61-77, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-266, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 255-270, 256-271, 256-272, 256-275, 255-276, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-430, 411-431, 411-431, 412-431, 411-426, 411-427, 411-430, 411-437, 412-428, 412-431, 412-427, 413-432, 413-428, 413-429, 413-433, 411-427, 414-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-427, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-435, 416-432, 416-431, 416-429, 417-432, 417-433, 417-436, 418-437, 418-435, 418-434, 418-433, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-441, 422-437, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 454-476, 455-472, 457-485, 457-473, 457-472, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-

498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-654, 641-656, 642-657, 642-754, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-689, 670-706, 670-685, 670-686, 671-686, 671-687, 671-690, 671-691, 672-687, 672-688, 672-693, 672-697, 672-707, 673-688, 674-693, 678-693, 679-707, 679-694, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-699, 679-699, 680-695, 681-696, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 682-697, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 687-703, 687-706, 687-754, 688-703, 688-704, 689-704, 689-705, 689-709, 689-710, 690-705, 690-706, 691-706, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-703, 687-706, 688-705, 689-708, 690-709, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-753, 738-754, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 854-873, 863-882, 863-885, 878-900, 878-897, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 972-1015, 978-997, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1251-1285, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1261-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1262-1285, 1262-1296, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1782-1797, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1606, 1577-1605, 1577-1596, 1577-1592, 1577-1593, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1571-1598, 1580-1605, 1580-1602, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1586-1652, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1796, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1794-1813, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1798, 1783-1799, 1784-1799, 1784-1800, 1785-1800, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1823-1843, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1867-1886, 1869-1885, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 및 3161-3182.

[0273] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 60% 억제를 나타낸다: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-77, 58-74, 58-73, 58-79, 59-80, 59-74, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-224, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 247-266, 250-265, 251-266, 252-267, 253-272, 253-269, 251-267, 253-274, 254-270, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 258-273, 259-274, 265-388, 265-284, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 293-312, 296-315, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-436, 411-433, 411-431, 411-426, 411-430, 411-427, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-433, 414-433, 414-430, 414-429, 414-433, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-429, 416-434, 416-431, 416-432, 416-436, 416-435, 417-436, 417-433, 417-432, 418-434, 418-433, 418-437, 419-434, 420-435, 421-436, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-476, 457-472, 457-473, 458-485, 458-473, 458-483, 463-498, 467-498, 463-482, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-707, 672-697, 672-693, 672-687, 672-688, 673-688, 679-707, 679-698, 679-694, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 687-702, 687-705, 687-703, 687-706, 688-704, 688-703, 688-704, 688-705, 688-707, 689-710, 689-709, 689-705, 689-704, 690-754, 690-705, 690-706, 691-706, 691-710, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 738-753, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1176-1191, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1276, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1286-1305, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1521-1540, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1655-1674, 1778-1794, 1778-1800, 1781-1800, 1781-1797, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1821-1840, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892, 및 3161-3182.

[0274] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 65% 억제를 나타낸다: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58-74, 58-73, 58-77, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 61-76, 61-80, 62-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 196-215, 199-228, 199-218, 200-223, 199-218, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 250-265, 251-266, 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 256-271, 247-266, 253-272, 258-273, 266-

291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 296-315, 293-312, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 369-388, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411-430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-433, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430, 414-429, 415-430, 415-431, 415-434, 415-435, 415-436, 416-434, 416-436, 416-435, 416-432, 416-431, 417-436, 417-433, 417-432, 418-433, 418-434, 418-437, 420-435, 422-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 458-485, 458-483, 458-473, 463-498, 467-498, 457-476, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-685, 670-706, 670-689, 670-686, 670-685, 671-686, 671-687, 671-690, 672-688, 672-687, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 680-695, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-702, 688-703, 688-707, 687-754, 690-754, 690-706, 690-705, 687-705, 687-703, 687-706, 687-702, 688-705, 688-703, 688-704, 689-705, 691-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 823-842, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1270, 1251-1285, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1515-1534, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1655-1674, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1796, 1780-1799, 1780-1795, 1781-1796, 1781-1797, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892, 및 3161-3182.

[0275] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 70% 억제를 나타낸다: 1-20, 10-29, 10-53, 13-38, 25-50, 43-68, 55-74, 58-84, 58-79, 58-74, 59-75, 59-80, 58-77, 60-75, 60-76, 61-77, 68-114, 98-123, 101-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 191-215, 199-228, 199-218, 200-223, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-263, 244-263, 245-264, 253-269, 253-274, 255-276, 256-279, 256-276, 256-274, 256-272, 247-266, 250-265, 251-266, 253-272, 256-271, 266-291, 266-288, 260-279, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 293-312, 302-321, 324-343, 339-367, 339-361, 342-367, 348-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-379, 366-392, 366-385, 370-392, 382-401, 405-428, 405-424, 409-428, 411-433, 411-431, 411-430, 411-427, 411-426, 412-431, 412-428, 412-427, 413-428, 413-429, 413-432, 414-433, 414-430, 414-429, 415-430, 414-433, 415-434, 415-435, 415-436, 416-431, 416-434, 416-436, 416-435, 416-432, 417-436, 417-433, 418-433, 418-437, 423-436, 425-465, 454-472, 455-472, 457-472, 457-476, 458-473, 458-485, 458-483, 463-498, 467-498, 457-476, 470-493, 470-493, 472-491, 485-519, 485-513, 485-519, 485-513, 500-519, 512-534, 524-546, 536-558, 548-567, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 608-648, 639-654, 640-656, 641-656, 642-657, 642-658, 643-658, 653-672, 662-685, 665-685, 670-706, 670-689, 670-685, 670-

686, 671-690, 671-686, 671-687, 672-687, 672-688, 672-707, 672-697, 672-693, 673-688, 679-698, 681-696, 682-697, 682-701, 683-698, 684-699, 686-701, 687-702, 687-754, 687-702, 688-703, 690-754, 690-706, 687-705, 687-703, 687-706, 692-711, 697-716, 724-758, 724-754, 724-752, 724-746, 738-754, 739-754, 738-754, 742-785, 757-785, 790-815, 811-906, 811-844, 811-833, 822-867, 822-844, 845-867, 854-906, 854-873, 878-897, 899-958, 899-933, 936-958, 945-964, 951-1044, 951-1024, 951-985, 951-997, 963-1044, 963-1024, 963-997, 966-985, 978-997, 1031-1056, 1046-1083, 1070-1095, 1081-1143, 1081-1134, 1082-1101, 1088-1146, 1088-1134, 1118-1146, 1118-1143, 1127-1193, 1170-1189, 1176-1192, 1177-1192, 1203-1297, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1251-1285, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1281, 1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1297, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1281-1336, 1281-1324, 1281-1306, 1290-1324, 1311-1336, 1326-1345, 1353-1381, 1395-1414, 1498-1535, 1498-1532, 1515-1535, 1550-1655, 1553-1599, 1553-1590, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1642-1664, 1651-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1800, 1777-1797, 1778-1800, 1778-1797, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1782-1797, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1825, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1844, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1837, 1822-1838, 1827-1846, 1861-1884, 1866-1885, 1867-1886, 1888-1914, 1888-1907, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1919-1938, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2278-2297, 2281-2300, 2284-2303, 2368-2397, 2368-2396, 2368-2394, 2368-2393, 2379-2394, 2381-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2819-2838, 2873-2892, 및 3161-3182.

[0276] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 75% 억제율 나타낸다: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 31-50, 43-62, 46-65, 49-68, 55-74, 58-82, 58-74, 58-77, 59-75, 60-75, 60-76, 61-77, 65-84, 98-117, 101-120, 104-123, 116-135, 119-138, 131-150, 137-156, 140-159, 143-162, 158-177, 161-180, 164-183, 167-186, 200-219, 203-226, 209-228, 218-237, 233-252, 236-255, 239-258, 242-264, 247-266, 251-266, 253-272, 255-276, 266-285, 269-288, 281-300, 284-303, 290-313, 298-317, 302-321, 324-343, 339-358, 342-361, 348-367, 358-381, 364-383, 366-386, 370-389, 373-392, 382-401, 405-424, 409-428, 411-430, 411-426, 411-427, 412-427, 412-431, 413-428, 413-429, 413-432, 414-436, 414-430, 414-429, 415-430, 416-431, 416-432, 417-433, 418-437, 422-441, 425-444, 428-447, 434-453, 440-459, 443-462, 446-465, 456-477, 458-473, 464-483, 470-493, 476-495, 479-498, 488-507, 491-510, 494-513, 500-519, 512-531, 515-534, 524-543, 527-546, 536-555, 539-558, 560-579, 566-585, 569-588, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 653-672, 665-684, 668-688, 670-706, 670-686, 670-685, 671-691, 671-687, 671-686, 672-688, 673-688, 679-703, 681-696, 682-697, 686-701, 686-706, 687-702, 687-703, 688-703, 689-708, 693-712, 695-714, 696-715, 697-716, 727-746, 739-754, 742-761, 748-767, 751-770, 754-773, 757-776, 760-779, 763-782, 766-785, 790-809, 793-812, 796-815, 811-830, 814-833, 817-836, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 857-876, 863-882, 866-885, 872-891, 875-894, 878-897, 881-900, 884-903, 887-906, 899-918, 902-921, 905-924, 908-927, 911-930, 914-933, 936-955, 939-958, 951-970, 954-973, 957-976, 960-979, 963-982, 966-985, 969-988, 972-991, 975-994, 978-997, 996-1015, 1002-1021, 1025-1044, 1031-1050, 1034-1053, 1037-1056, 1046-1065, 1049-1068, 1052-1071, 1055-1074, 1058-1077, 1061-1080, 1064-1083, 1070-1089, 1073-1092, 1076-1095, 1082-1101, 1088-1107, 1094-1113, 1097-1116, 1100-1119, 1103-1122, 1106-1125, 1109-1128, 1112-1131, 1115-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1153-1172, 1156-1175, 1159-1178, 1162-1181, 1165-1184, 1168-1191, 1174-1193, 1206-1225, 1209-1228, 1212-1231, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1239-1258, 1242-1261, 1245-1264, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1283, 1257-1276, 1258-1277, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280,

1262-1277, 1262-1278, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1287, 1269-1284, 1269-1285, 1270-1285, 1272-1291, 1275-1294, 1282-1303, 1286-1306, 1290-1309, 1293-1312, 1296-1315, 1299-1318, 1305-1324, 1311-1330, 1314-1333, 1317-1336, 1353-1381, 1356-1375, 1359-1378, 1498-1517, 1501-1520, 1504-1523, 1510-1529, 1553-1572, 1556-1575, 1559-1578, 1562-1581, 1565-1584, 1571-1590, 1574-1599, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1594, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1605, 1586-1602, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1604-1623, 1607-1626, 1630-1649, 1633-1652, 1645-1664, 1651-1670, 1654-1674, 1657-1676, 1660-1679, 1663-1682, 1666-1685, 1689-1708, 1695-1714, 1698-1717, 1701-1720, 1716-1735, 1778-1797, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1795, 1779-1798, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1781-1800, 1794-1813, 1895-1914, 1898-1917, 1901-1920, 1907-1926, 1910-1929, 1913-1932, 1916-1935, 1919-1938, 2278-2297, 2281-2300, 그리고 2284-2303.

[0277]

특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 80% 억제를 나타낸다: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 28-47, 46-65, 49-68, 58-77, 59-80, 63-82, 98-120, 116-135, 137-159, 158-177, 167-186, 203-224, 205-224, 209-228, 218-237, 233-252, 236-263, 245-264, 253-272, 256-275, 257-276, 266-288, 281-300, 290-312, 293-312, 324-343, 339-358, 348-367, 358-378, 360-379, 361-383, 366-385, 373-392, 382-401, 405-424, 411-431, 411-426, 411-427, 411-430, 413-428, 414-433, 414-434, 415-430, 415-434, 416-431, 416-435, 417-436, 418-437, 422-441, 425-444, 434-453, 456-476, 458-473, 458-477, 464-483, 471-493, 488-507, 494-513, 512-531, 524-543, 527-546, 536-558, 560-579, 566-585, 572-591, 575-594, 584-603, 587-606, 608-627, 614-633, 617-636, 620-639, 623-642, 626-645, 629-648, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 665-688, 670-687, 670-686, 671-686, 671-687, 671-691, 673-688, 679-699, 682-697, 682-706, 686-701, 687-702, 687-706, 687-703, 693-715, 727-746, 742-761, 748-767, 757-776, 766-785, 790-815, 814-833, 820-839, 822-844, 845-864, 854-873, 854-876, 863-885, 872-906, 878-897, 899-918, 905-933, 936-955, 951-979, 963-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1031-1056, 1049-1074, 1061-1083, 1070-1089, 1082-1101, 1088-11107, 1094-1119, 1109-1134, 1121-1140, 1127-1146, 1159-1187, 1171-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1286-1306, 1293-1318, 1311-1333, 1326-1345, 1359-1378, 1553-1578, 1565-1584, 1571-1590, 1574-1599, 1577-1592, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1595, 1579-1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1601, 1582-1602, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1606, 1588-1603, 1589-1604, 1589-1605, 1657-1679, 1780-1795, 1780-1796, 1780-1799, 1913-1935, 2278-2297, 2281-2300, 그리고 2284-2303.

[0278]

특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다 음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 85% 억제를 나타낸다: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 46-65, 59-80, 101-120, 140-159, 158-177, 167-186, 200-219, 205-224, 209-228, 233-252, 242-263, 253-272, 266-285, 281-300, 290-311, 293-312, 359-379, 361-381, 370-389, 382-401, 411-426, 411-430, 411-427, 413-428, 414-433, 415-430, 416-435, 417-436, 422-441, 456-476, 458-473, 470-493, 512-531, 524-543, 536-558, 566-585, 575-594, 587-606, 608-627, 614-636, 623-645, 639-654, 665-687, 671-686, 671-687, 680-699, 682-703, 687-706, 687-703, 727-746, 742-761, 757-776, 793-812, 822-843, 854-876, 854-873, 863-885, 878-900, 878-897, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1002-1021, 1025-1044, 1037-1056, 1049-1074, 1064-1083, 1070-1089, 1088-1107, 1094-1119, 1109-1128, 1121-1140, 1156-1175, 1162-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1255, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280,

1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1275-1294, 1282-1301, 1293-1315, 1311-1330, 1359-1378, 1574-1593, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1577-1606, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1579-1598, 1580-1596, 1580-1599, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1601, 1583-1598, 1583-1602, 1584-1603, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1587-1602, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796, 그리고 2278-2297, 2281-2300, 그리고 2284-2303.

[0279] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 90% 억제율을 나타낸다: 13-32, 16-35, 60-80, 140-159, 158-177, 167-186, 242-261, 292-311, 362-381, 370-389, 382-401, 411-427, 411-426, 413-428, 415-430, 416-435, 422-441, 473-492, 617-636, 623-642, 639-654, 668-687, 680-699, 682-701, 684-703, 687-706, 727-746, 757-776, 824-843, 854-873, 854-876, 863-882, 878-897, 878-900, 887-906, 899-918, 905-927, 914-933, 936-955, 951-970, 960-985, 966-985, 972-1015, 978-997, 1025-1044, 1037-1056, 1070-1089, 1097-1119, 1109-1128, 1121-1140, 1165-1187, 1172-1191, 1206-1228, 1209-1228, 1215-1234, 1215-1234, 1215-1255, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1279, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1280, 1262-1278, 1261-1276, 1262-1281, 1262-1277, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1296-1315, 1577-1605, 1577-1596, 1577-1593, 1577-1592, 1578-1597, 1581-1600, 1582-1601, 1583-1602, 1583-1598, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1605, 1588-1603, 1780-1799, 1780-1796, 2278-2297, 2281-2300, 그리고 2284-2303.

[0280] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오타이드 영역들은 최소한 95% 억제율을 나타낸다: 411-426, 411-427, 413-428, 617-636, 623-642, 668-687, 680-699, 682-701, 854-873, 878-897, 887-906, 914-933, 966-985, 978-997, 1209-1228, 1215-1234, 1218-1237, 1221-1240, 1224-1243, 1227-1246, 1230-1249, 1233-1252, 1236-1255, 1245-1264, 1251-1270, 1254-1273, 1254-1279, 1257-1276, 1258-1277, 1259-1278, 1260-1279, 1261-1285, 1261-1280, 1262-1281, 1263-1282, 1263-1278, 1264-1283, 1265-1284, 1266-1285, 1268-1284, 1269-1288, 1577-1592, 1577-1596, 1577-1601, 1583-1598, 1585-1601, 1588-1603, 1780-1799, 2278-2297, 2281-2300, 그리고 2284-2303.

[0281] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 50% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA ISIS IDs: 510088, 510089, 510090, 510092, 510096, 510097, 510098, 510099, 510100, 510101, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 510105, 509930, 510106, 510107, 510108, 510111, 510115, 509931, 510116, 510117, 510118, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 510125, 510126, 510127, 510128, 510140, 146779, 505314, 505315, 505316, 505317, 146821, 505318, 509922, 505319, 509925, 505320, 509952, 505321, 505322, 505323, 505324, 505325, 505326, 505327, 505328, 505329, 509956, 509957, 509927, 509958, 510038, 505330, 509959, 510039, 509960, 510040, 509961, 510041, 509962, 509963, 505331, 505332, 509968, 509969, 510050, 510052, 505333, 505334, 505335, 505336, 509972, 146823, 509974, 505338, 505339, 509975, 505340, 509978, 505341, 509979, 510058, 505342, 509981, 510061, 505344, 505345, 509983, 505346, 509984, 505347, 505348, 505350, 505352, 505353, 505354, 505355, 505356, 146786, 505357, 505358, 505359, 505360, 509985, 509986, 509987, 509988, 505363, 505364, 505365, 505366, 146787, 510079, 524410, 524411, 524413, 524414, 524415, 524416, 524417, 524418, 524419, 524420, 524421, 524422, 524424, 524425, 524426, 524427, 524428, 524429, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524436, 524439, 524440, 524442, 524444, 524446, 524447, 524448, 524450, 524451, 524452, 524453, 524454, 524455, 524456, 524457, 524458, 524459, 524460, 524461, 524462, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524470, 524471, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524483, 524484, 524485, 524486, 524487, 524489, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524496, 524498, 524499, 524500, 524501, 524502, 524503, 524504, 524506, 524507, 524508, 524509, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524518, 524519, 524520, 524521, 524522, 524523, 524524, 524525, 524526, 524527, 524528, 524529, 524530, 524531, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524543, 524544, 524546, 524547, 524548, 524549, 524550, 524551, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524562, 524563, 524564, 524565, 524568,

524569,	524570,	524571,	524572,	524573,	524574,	524575,	524576,	524577,	524578,	524579,	524580,
524581,	524582,	524584,	524585,	524586,	524587,	524588,	524589,	524590,	524591,	524592,	524593,
524594,	524595,	524598,	524599,	524600,	524601,	524602,	524603,	524604,	524605,	524606,	524607,
524608,	524609,	524610,	524611,	524614,	524615,	524616,	524617,	524618,	524619,	524620,	524621,
524622,	524623,	524624,	524625,	524626,	524627,	524629,	524632,	524633,	524634,	524635,	524636,
524637,	524638,	524639,	524640,	524641,	524642,	524643,	524644,	524646,	524647,	524648,	524649,
524650,	524651,	524652,	524654,	524656,	524657,	524658,	524659,	524660,	524661,	524662,	524663,
524664,	524665,	524666,	524667,	524668,	524669,	524670,	524672,	524673,	524675,	524676,	524678,
524679,	524680,	524682,	524683,	524684,	524685,	524686,	524687,	524688,	524689,	524690,	524691,
524692,	524693,	524694,	524695,	524696,	524697,	524698,	524699,	524700,	524701,	524702,	524703,
524704,	524705,	524706,	524707,	524708,	524709,	524710,	524712,	524713,	524714,	524715,	524716,
524717,	524718,	524719,	524721,	524722,	524723,	524724,	524726,	524727,	524728,	524729,	524730,
524731,	524732,	524733,	524734,	524735,	524736,	524737,	524738,	524739,	524740,	524741,	524742,
524743,	524744,	524745,	524746,	524747,	524748,	524749,	524750,	524751,	524752,	524753,	524754,
524755,	524756,	524757,	524758,	524759,	524760,	524761,	524762,	524763,	524764,	524765,	524766,
524767,	524768,	524769,	524770,	524771,	524772,	524773,	524774,	524775,	524776,	524777,	524778,
524779,	524780,	524781,	524782,	524783,	524784,	524785,	524786,	524787,	524788,	524789,	524790,
524791,	524792,	524793,	524794,	524795,	524796,	524797,	524798,	524799,	524800,	524801,	524802,
524803,	524804,	524805,	524806,	524807,	524808,	524809,	524810,	524811,	524812,	524813,	524814,
524815,	524816,	524817,	524818,	524819,	524820,	524821,	524822,	524823,	524824,	524825,	524826,
524827,	524828,	524829,	524830,	524831,	524632,	524833,	524834,	524835,	524842,	524843,	524844,
524845,	524847,	524848,	524856,	524857,	524861,	524866,	524867,	524868,	524869,	524870,	524871,
524872,	524873,	524875,	524876,	524877,	524878,	524879,	524880,	524881,	524882,	524883,	524884,
524885,	524886,	524887,	524888,	524889,	524890,	524891,	524892,	524893,	524894,	524895,	524896,
524897,	524898,	524899,	524900,	524901,	524902,	524903,	524904,	524905,	524906,	524907,	524908,
524909,	524910,	524911,	524912,	524913,	524914,	524915,	524916,	524917,	524918,	524919,	524921,
524922,	524923,	524924,	524925,	524926,	524927,	524928,	524929,	524930,	524931,	524932,	524933,
524934,	524935,	524936,	524937,	524938,	524939,	524940,	524941,	524942,	524943,	524944,	524945,
524946,	524947,	524948,	524949,	524950,	524951,	524952,	524953,	524954,	524955,	524956,	524957,
524958,	524959,	524960,	524961,	524962,	524964,	524965,	524976,	524977,	524978,	524979,	524980,
524981,											

552162, 552163, 552164, 552165, 552167, 552168, 552169, 552170, 552171, 552175, 552176, 552177,
 552178, 552179, 552180, 552181, 552182, 552183, 552185, 552186, 552187, 552188, 552189, 552191,
 552192, 552193, 552194, 552195, 552196, 552197, 552198, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203,
 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552209, 552210, 552211, 552212, 552213, 552214, 552215,
 552216, 552217, 552218, 552220, 552222, 552224, 552225, 552230, 552239, 552240, 552241, 552242,
 552243, 552246, 552247, 552248, 552249, 552250, 552251, 552252, 552253, 552254, 552255, 552256,
 552257, 552258, 552259, 552260, 552261, 552262, 552263, 552264, 552265, 552266, 552267, 552268,
 552269, 552270, 552271, 552279, 552285, 552288, 552293, 552294, 552295, 552296, 552297, 552300,
 552301, 552302, 552303, 552304, 552305, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552313,
 552314, 552315, 552316, 552317, 552318, 552319, 552320, 552321, 552322, 552323, 552325, 552326,
 552330, 552331, 552332, 552333, 552337, 552338, 552339, 552340, 552341, 552342, 552343, 552344,
 552345, 552347, 552348, 552349, 552350, 552351, 552352, 552354, 552355, 552356, 552357, 552358,
 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370,
 552371, 552372, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552380, 552385, 552386,
 552390, 552391, 552393, 552394, 552395, 552396, 552397, 552398, 552399, 552400, 552401, 552402,
 552403, 552408, 552409, 552410, 552411, 552412, 552413, 552414, 552415, 552416, 552417, 552418,
 552419, 552420, 552421, 552422, 552423, 552424, 552425, 552428, 552430, 552431, 552432, 552433,
 552440, 552442, 552443, 552444, 552445, 552446, 552447, 552448, 552449, 552450, 552452, 552453,
 552455, 552456, 552458, 552459, 552464, 552465, 552466, 552467, 552468, 552469, 552470, 552471,
 552472, 552473, 552474, 552475, 552476, 552477, 552478, 552479, 552480, 552481, 552482, 552484,
 552485, 552486, 552487, 552488, 552490, 552491, 552493, 552497, 552499, 552500, 552501, 552502,
 552503, 552504, 552505, 552506, 552508, 552509, 552510, 552511, 552512, 552513, 552514, 552515,
 552516, 552517, 552520, 552521, 552522, 552523, 552525, 552526, 552527, 552528, 552529, 552530,
 552531, 552532, 552533, 552534, 552535, 552538, 552539, 552540, 552541, 552542, 552544, 552547,
 552548, 552553, 552554, 552555, 552557, 552558, 552559, 552561, 552562, 552565, 552566, 552567,
 552568, 552569, 552570, 552571, 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552580, 552581, 552582,
 552583, 552584, 552585, 552586, 552587, 552588, 552589, 552590, 552591, 552592, 552594, 552595,
 552596, 552597, 552598, 552600, 552606, 552608, 552787, 552788, 552789, 552790, 552791, 552794,
 552795, 552796, 552797, 552798, 552799, 552800, 552801, 552802, 552803, 552804, 552805, 552806,
 552807, 552808, 552809, 552810, 552811, 552812, 552813, 552814, 552815, 552816, 552817, 552818,
 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552825, 552826, 552827, 552828, 552829, 552830,
 552831, 552832, 552833, 552834, 552835, 552836, 552837, 552838, 552839, 552840, 552841, 552842,
 552843, 552844, 552845, 552846, 552847, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854,
 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552862, 552863, 552864, 552865, 552866,
 552868, 552870, 552871, 552872, 552876, 552889, 552890, 552891, 552892, 552893, 552894, 552895,
 552896, 552898, 552899, 552901, 552902, 552903, 552904, 552905, 552907, 552908, 552909, 552910,
 552911, 552912, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552919, 552922, 552923, 552925,
 552926, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937,
 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552947, 552948, 552950,
 552951, 552953, 552954, 552955, 552956, 552957, 552958, 552959, 552960, 552961, 552965, 552966,
 552969, 552970, 552971, 552972, 552973, 552974, 552975, 552976, 552977, 552979, 552980, 552981,
 552982, 552983, 552984, 552987, 552988, 552989, 552990, 552991, 552992, 552993, 552994, 552995,
 552996, 552997, 552998, 552999, 553000, 553001, 553002, 553003, 553004, 553005, 553006, 553007,
 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 553014, 553015, 553016, 566828, 566829, 566830, 566831,
 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130,
 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136, 582665, 그리고 582666.

[0282]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고,
 다음 HBV mRNA 서열의 최소한 50% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14,
 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,
 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 74, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 99, 100, 102, 103,

104, 106, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 199, 201, 203, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 215, 217, 218, 220, 221, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 240, 241, 242, 243, 244, 250, 283, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 350, 351, 353, 355, 357, 358, 359, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 564, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 582, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 754, 755, 756, 757, 759, 760, 768, 769, 773, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 876, 877, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 903, 904, 905, 906, 909, 910, 933, 934, 949, 951, 955, 962, 964, 998, 1002, 1013, 1052, 1267, 1271, 1272, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1375, 및 1376.

[0283] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 60% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA, ISIS IDs: 510090, 510100, 510102, 505330, 509928, 510104, 509929, 510105, 509930, 510106, 510107, 510111, 509931, 510116, 510117, 510118, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 510125, 510128, 146779, 505314, 505315, 505316, 505317, 146821, 505318, 505319, 505322, 505323, 505324, 505325, 505326, 505327, 505328, 505329, 509956, 509957, 509958, 505330, 509959, 510041, 505332, 509968, 505333, 505335, 146823, 509974, 505338, 505339, 509975, 505340, 505341, 509979, 505342, 509981, 505344, 505345, 509983, 505346, 509984, 505347, 505348, 505353, 505354, 505356, 146786, 505357, 505358, 505359, 505360, 509985, 509986, 505363, 505366, 524410, 524413, 524414, 524415, 524416, 524417, 524418, 524419, 524420, 524421, 524422, 524424, 524425, 524426, 524428, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524439, 524440, 524446, 524447, 524448, 524451, 524452, 524453, 524454, 524455, 524456, 524457, 524459, 524460, 524461, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524471, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524485, 524486, 524487, 524489, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524496, 524499, 524500, 524501,

524502,	524503,	524504,	524506,	524507,	524508,	524509,	524510,	524511,	524512,	524513,	524514,
524515,	524516,	524517,	524519,	524520,	524521,	524523,	524525,	524526,	524527,	524528,	524529,
524532,	524533,	524534,	524535,	524536,	524537,	524538,	524539,	524540,	524541,	524543,	524546,
524547,	524549,	524550,	524552,	524553,	524554,	524555,	524556,	524557,	524558,	524559,	524560,
524561,	524562,	524563,	524564,	524565,	524568,	524569,	524570,	524571,	524572,	524573,	524574,
524575,	524576,	524577,	524578,	524579,	524580,	524581,	524582,	524585,	524586,	524587,	524588,
524589,	524590,	524591,	524593,	524594,	524595,	524598,	524599,	524600,	524602,	524603,	524604,
524605,	524606,	524607,	524610,	524611,	524614,	524615,	524616,	524617,	524618,	524619,	524620,
524621,	524622,	524623,	524625,	524627,	524629,	524632,	524633,	524634,	524635,	524636,	524637,
524638,	524639,	524640,	524641,	524642,	524643,	524644,	524646,	524647,	524648,	524649,	524650,
524651,	524654,	524656,	524657,	524658,	524659,	524661,	524662,	524663,	524664,	524665,	524666,
524667,	524668,	524669,	524670,	524673,	524675,	524676,	524678,	524679,	524680,	524683,	524684,
524685,	524686,	524687,	524688,	524689,	524690,	524691,	524692,	524694,	524695,	524696,	524697,
524698,	524699,	524700,	524701,	524702,	524703,	524704,	524705,	524706,	524707,	524708,	524709,
524710,	524713,	524714,	524715,	524716,	524717,	524718,	524719,	524721,	524722,	524724,	524726,
524727,	524728,	524729,	524730,	524731,	524732,	524733,	524734,	524735,	524736,	524737,	524738,
524739,	524741,	524742,	524743,	524744,	524746,	524747,	524748,	524749,	524750,	524751,	524752,
524753,	524754,	524755,	524756,	524757,	524758,	524759,	524760,	524761,	524762,	524763,	524764,
524765,	524766,	524767,	524768,	524769,	524770,	524771,	524772,	524773,	524774,	524775,	524776,
524777,	524778,	524779,	524780,	524781,	524782,	524783,	524784,	524785,	524787,	524788,	524789,
524790,	524791,	524792,	524793,	524794,	524795,	524796,	524797,	524798,	524799,	524800,	524801,
524802,	524803,	524804,	524805,	524806,	524807,	524808,	524809,	524810,	524811,	524812,	524813,
524814,	524815,	524816,	524817,	524818,	524819,	524820,	524821,	524822,	524823,	524824,	524825,
524826,	524827,	524828,	524829,	524830,	524632,	524833,	524842,	524843,	524844,	524845,	524847,
524856,	524866,	524867,	524868,	524869,	524870,	524871,	524872,	524873,	524876,	524878,	524879,
524880,	524881,	524882,	524883,	524884,	524885,	524886,	524887,	524888,	524889,	524890,	524891,
524892,	524893,	524894,	524895,	524896,	524897,	524898,	524899,	524900,	524901,	524902,	524903,
524904,	524905,	524906,	524907,	524908,	524909,	524910,	524911,	524912,	524913,	524914,	524915,
524916,	524921,	524922,	524923,	524924,	524925,	524926,	524928,	524929,	524930,	524931,	524932,
524933,	524936,	524937,	524938,	524939,	524940,	524941,	524942,	524944,	524946,	524947,	524948,
524949,											

552213, 552214, 552215, 552216, 552222, 552224, 552225, 552239, 552240, 552242, 552246, 552247, 552248, 552252, 552253, 552254, 552255, 552256, 552257, 552258, 552259, 552261, 552263, 552265, 552266, 552268, 552285, 552293, 552294, 552295, 552296, 552301, 552302, 552303, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552313, 552314, 552315, 552316, 552317, 552318, 552320, 552321, 552322, 552323, 552325, 552326, 552331, 552332, 552337, 552338, 552339, 552340, 552343, 552345, 552347, 552348, 552349, 552351, 552354, 552355, 552356, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552370, 552371, 552372, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552396, 552397, 552398, 552403, 552408, 552409, 552410, 552411, 552412, 552414, 552416, 552418, 552419, 552420, 552421, 552422, 552423, 552424, 552431, 552442, 552445, 552449, 552455, 552456, 552459, 552464, 552465, 552466, 552467, 552469, 552472, 552473, 552474, 552475, 552477, 552478, 552479, 552480, 552484, 552487, 552497, 552508, 552509, 552511, 552512, 552515, 552516, 552520, 552521, 552522, 552523, 552526, 552527, 552528, 552529, 552530, 552531, 552534, 552540, 552541, 552542, 552559, 552567, 552568, 552569, 552570, 552572, 552576, 552577, 552578, 552579, 552582, 552583, 552584, 552585, 552586, 552587, 552588, 552590, 552595, 552596, 552597, 552788, 552789, 552790, 552791, 552796, 552800, 552801, 552803, 552804, 552805, 552806, 552807, 552808, 552809, 552811, 552812, 552813, 552814, 552815, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552826, 552827, 552828, 552829, 552830, 552831, 552832, 552833, 552834, 552835, 552836, 552837, 552838, 552839, 552841, 552842, 552843, 552844, 552845, 552846, 552847, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552862, 552863, 552864, 552865, 552866, 552872, 552891, 552892, 552893, 552894, 552902, 552903, 552904, 552905, 552907, 552908, 552909, 552910, 552911, 552912, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552951, 552955, 552956, 552957, 552958, 552960, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552973, 552974, 552975, 552976, 552977, 552979, 552980, 552981, 552982, 552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552992, 552993, 552994, 552995, 552996, 552998, 552999, 553000, 553001, 553002, 553003, 553004, 553005, 553006, 553007, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 553016, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136, 및 582666.

[0284]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음 HBV mRNA의 최소한 60% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 7, 9, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 96, 98, 100, 102, 103, 112, 115, 117, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 147, 149, 150, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 166, 167, 168, 172, 174, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 198, 199, 201, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 218, 220, 222, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 240, 243, 321, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 350, 351, 357, 358, 359, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 396, 397, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 429, 430, 431, 433, 435, 436, 437, 438, 439, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 453, 456, 457, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 503, 504, 505, 508, 509, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 535, 537, 539, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 564, 566, 567, 568, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 583, 585, 586, 588, 589, 590, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650,

652, 653, 654, 655, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 744, 745, 754, 755, 756, 757, 759, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 787, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 856, 858, 859, 860, 861, 862, 864, 865, 866, 867, 873, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 903, 904, 905, 906, 949, 964, 1271, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 및 1376.

[0285]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 70% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA, ISIS IDs: 510100, 505330, 509928, 509929, 509930, 510106, 509931, 510116, 510119, 510120, 510121, 509932, 510122, 509933, 510123, 509934, 510124, 509935, 146779, 505317, 146821, 505318, 505319, 505323, 505325, 505326, 505327, 509957, 505330, 505332, 505335, 509974, 505338, 505339, 509975, 505342, 509981, 505345, 505346, 505347, 505348, 146786, 505357, 505358, 505359, 505363, 524410, 524413, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524420, 524421, 524424, 524425, 524426, 524428, 524431, 524432, 524433, 524434, 524435, 524446, 524447, 524448, 524452, 524453, 524457, 524459, 524460, 524461, 524464, 524466, 524467, 524468, 524469, 524472, 524473, 524474, 524475, 524477, 524478, 524479, 524480, 524481, 524482, 524485, 524487, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524500, 524502, 524503, 524507, 524508, 524510, 524511, 524512, 524513, 524514, 524515, 524516, 524517, 524520, 524525, 524526, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524537, 524538, 524539, 524540, 524541, 524547, 524549, 524552, 524553, 524554, 524555, 524556, 524557, 524558, 524559, 524560, 524561, 524563, 524564, 524565, 524568, 524569, 524570, 524571, 524572, 524573, 524574, 524575, 524577, 524578, 524579, 524580, 524582, 524586, 524587, 524590, 524591, 524594, 524595, 524598, 524600, 524602, 524603, 524604, 524605, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524615, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524629, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524638, 524641, 524642, 524643, 524644, 524646, 524647, 524648, 524649, 524650, 524651, 524656, 524657, 524659, 524661, 524662, 524663, 524664, 524665, 524666, 524667, 524668, 524669, 524670, 524678, 524679, 524680, 524685, 524686, 524687, 524688, 524689, 524690, 524691, 524692, 524695, 524696, 524698, 524699, 524700, 524701, 524702, 524703, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524714, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524722, 524724, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524732, 524733, 524734, 524735, 524736, 524737, 524738, 524739, 524741, 524742, 524743, 524746, 524747, 524748, 524749, 524750, 524751, 524752, 524754, 524755, 524756, 524758, 524760, 524761, 524762, 524763, 524764, 524765, 524766, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524775, 524776, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524782, 524783, 524784, 524785, 524787, 524788, 524789, 524790, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524799, 524800, 524801, 524802, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524812, 524813, 524814, 524815, 524816, 524817, 524818, 524819, 524821, 524822, 524823, 524824, 524825, 524826, 524827, 524828, 524829, 524830, 524833, 524842, 524843, 524844, 524845, 524856, 524866, 524867, 524868, 524869, 524870, 524871, 524873, 524879, 524880, 524881, 524882, 524883, 524884, 524885, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524892, 524893, 524894, 524895, 524896, 524897, 524898, 524899, 524900, 524902, 524903, 524905, 524906, 524907, 524908, 524909, 524910, 524911, 524912, 524913, 524914, 524915, 524916, 524921, 524922, 524930, 524931, 524932, 524937, 524940, 524942, 524948, 524980, 524981, 524982, 524983, 524984, 524985, 524986, 524987, 524988, 551919, 551921, 551922, 551924, 551925, 551926, 551933, 551941, 551950, 551951, 551952,

551953, 551955, 551956, 551957, 551958, 551966, 551983, 551984, 551985, 551986, 551987, 551989, 551990, 551992, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552009, 552012, 552013, 552014, 552015, 552017, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552038, 552039, 552041, 552044, 552046, 552047, 552049, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552068, 552069, 552070, 552071, 552073, 552074, 552075, 552076, 552077, 552078, 552079, 552080, 552081, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552099, 552100, 552101, 552115, 552117, 552123, 552125, 552127, 552128, 552129, 552132, 552133, 552138, 552139, 552140, 552141, 552143, 552144, 552145, 552146, 552147, 552148, 552149, 552150, 552151, 552152, 552158, 552159, 552160, 552163, 552168, 552179, 552187, 552188, 552192, 552193, 552195, 552199, 552200, 552201, 552202, 552203, 552204, 552205, 552206, 552207, 552208, 552210, 552211, 552213, 552214, 552222, 552246, 552247, 552248, 552253, 552254, 552255, 552258, 552294, 552301, 552302, 552306, 552307, 552308, 552309, 552310, 552312, 552314, 552315, 552317, 552318, 552321, 552322, 552323, 552325, 552332, 552337, 552339, 552347, 552348, 552349, 552354, 552355, 552358, 552359, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552368, 552369, 552371, 552373, 552374, 552375, 552376, 552377, 552378, 552379, 552403, 552408, 552409, 552411, 552418, 552419, 552420, 552424, 552442, 552464, 552465, 552466, 552467, 552472, 552474, 552475, 552477, 552478, 552521, 552522, 552523, 552527, 552528, 552529, 552530, 552534, 552567, 552578, 552579, 552584, 552586, 552587, 552588, 552590, 552789, 552803, 552804, 552805, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552821, 552822, 552823, 552824, 552828, 552829, 552830, 552833, 552834, 552835, 552842, 552843, 552844, 552846, 552848, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552855, 552856, 552857, 552858, 552859, 552860, 552861, 552863, 552864, 552865, 552872, 552894, 552903, 552904, 552907, 552909, 552910, 552911, 552913, 552914, 552915, 552916, 552917, 552918, 552922, 552923, 552925, 552927, 552928, 552929, 552930, 552931, 552932, 552933, 552934, 552935, 552936, 552937, 552938, 552939, 552940, 552941, 552942, 552943, 552944, 552945, 552946, 552957, 552961, 552966, 552969, 552971, 552972, 552974, 552976, 552979, 552980, 552981, 552983, 552984, 552988, 552989, 552990, 552991, 552995, 552996, 552998, 552999, 553001, 553002, 553003, 553004, 553006, 553008, 553009, 553010, 553011, 553012, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577129, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136, 및 582666.

[0286]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음 HBV mRNA의 최소한 70% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 12, 17, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 83, 89, 92, 96, 98, 100, 103, 112, 123, 125, 126, 127, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 166, 167, 168, 174, 176, 177, 178, 179, 181, 186, 187, 188, 190, 198, 201, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 224, 225, 226, 227, 232, 234, 240, 321, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 335, 336, 337, 339, 342, 343, 344, 345, 346, 357, 358, 359, 363, 364, 368, 370, 371, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 382, 383, 384, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 395, 397, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 410, 412, 413, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 430, 435, 436, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 457, 459, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 473, 474, 475, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 487, 488, 489, 490, 492, 496, 497, 500, 501, 504, 505, 508, 510, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 520, 521, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 539, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 566, 567, 569, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 588, 589, 590, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 605, 606, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 631, 632, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 652, 653, 654, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 665, 666, 667, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 682, 684, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729,

730, 731, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 740, 741, 742, 745, 754, 755, 756, 757, 768, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 784, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 833, 834, 842, 843, 844, 849, 852, 854, 860, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1320, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 그리고 1350, 1367, 1368, 1369, 1370, 1372, 그리고 1376.

[0287]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 80% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA, ISIS IDs: 510100, 509931, 510116, 505317, 505319, 505323, 505326, 505327, 505330, 505339, 505346, 505347, 505358, 509934, 146786, 524414, 524415, 524416, 524418, 524419, 524425, 524426, 524431, 524432, 524434, 524446, 524447, 524452, 524459, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524478, 524479, 524482, 524485, 524490, 524491, 524492, 524493, 524494, 524495, 524499, 524502, 524503, 524507, 524510, 524511, 524512, 524520, 524525, 524528, 524532, 524533, 524534, 524535, 524536, 524540, 524541, 524547, 524552, 524553, 524556, 524561, 524564, 524565, 524568, 524570, 524571, 524572, 524573, 524578, 524580, 524586, 524590, 524591, 524594, 524595, 524602, 524604, 524606, 524607, 524610, 524611, 524614, 524616, 524617, 524618, 524619, 524620, 524621, 524633, 524634, 524635, 524636, 524637, 524641, 524643, 524644, 524646, 524649, 524650, 524651, 524657, 524662, 524664, 524667, 524670, 524678, 524679, 524680, 524686, 524688, 524690, 524691, 524692, 524695, 524698, 524699, 524701, 524702, 524704, 524705, 524706, 524707, 524708, 524709, 524713, 524715, 524716, 524717, 524718, 524721, 524726, 524727, 524728, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524737, 524739, 524741, 524742, 524743, 524747, 524748, 524749, 524751, 524752, 524754, 524758, 524760, 524762, 524763, 524764, 524767, 524768, 524769, 524771, 524773, 524777, 524778, 524779, 524780, 524781, 524783, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524813, 524816, 524819, 524822, 524823, 524824, 524827, 524828, 524829, 524833, 524842, 524844, 524880, 524881, 524882, 524884, 524886, 524887, 524888, 524889, 524890, 524891, 524893, 524907, 524908, 524980, 524986, 524987, 551921, 551924, 551925, 551953, 551956, 551957, 551984, 551986, 551987, 551989, 551990, 551993, 551994, 551995, 551996, 551997, 551998, 551999, 552000, 552005, 552006, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552024, 552025, 552026, 552027, 552028, 552029, 552030, 552031, 552032, 552033, 552034, 552039, 552044, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552056, 552057, 552058, 552059, 552060, 552061, 552062, 552063, 552064, 552065, 552073, 552077, 552078, 552079, 552080, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552090, 552091, 552092, 552093, 552094, 552095, 552096, 552097, 552098, 552138, 552139, 552145, 552146, 552147, 552149, 552192, 552193, 552199, 552200, 552201, 552207, 552246, 552247, 552253, 552301, 552307, 552308, 552310, 552317, 552347, 552348, 552354, 552355, 552360, 552361, 552362, 552363, 552364, 552365, 552366, 552367, 552371, 552375, 552464, 552465, 552521, 552808, 552816, 552817, 552818, 552819, 552820, 552822, 552824, 552834, 552844, 552849, 552850, 552851, 552852, 552853, 552854, 552916, 552922, 552923, 552925, 552930, 552931, 552932, 552933, 552936, 552937, 552938, 552939, 552942, 552943, 552944, 552980, 552988, 552989, 552996, 552998, 553002, 553003, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577133, 577134, 577135, 577136, 및 582666.

[0288]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음 HBV mRNA의 최소한 80% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 17, 20, 22, 24, 26, 28, 39, 40, 50, 51, 83, 89, 103, 123, 126, 127, 136, 137, 143, 147, 149, 168, 176, 177, 178, 179, 187, 188, 210, 211, 212, 224, 225, 226, 227, 232, 325, 326, 327, 329, 330, 336, 337, 342, 343, 345, 357, 358, 363, 370, 371, 376, 379, 387, 388, 389, 392, 395, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 409, 412, 413, 417, 420, 421, 422, 430, 435, 438, 442, 443, 444, 445, 446, 450, 451, 457, 462, 463, 466, 474, 475, 478, 480, 481, 482, 483, 488, 490, 496, 500, 501, 504, 505, 512, 514, 516, 517, 520, 521, 524, 526, 527, 528,

529, 530, 531, 543, 544, 545, 546, 547, 551, 553, 554, 555, 559, 560, 561, 567, 572, 574, 577, 580, 588, 589, 590, 596, 598, 600, 601, 602, 605, 608, 609, 611, 612, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 623, 625, 626, 627, 628, 631, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 648, 650, 652, 653, 654, 658, 659, 660, 662, 663, 665, 669, 671, 673, 674, 675, 678, 679, 680, 682, 684, 688, 689, 690, 691, 692, 694, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 725, 728, 731, 734, 735, 736, 740, 741, 745, 756, 791, 792, 793, 795, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 804, 805, 806, 807, 819, 820, 892, 898, 899, 1292, 1293, 1295, 1296, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1310, 1312, 1316, 1322, 1324, 1325, 1326, 1327, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1338, 1339, 1340, 1341, 1344, 1345, 1349, 1350, 1368, 1372, 및 1376.

[0289] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 90% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA, ISIS IDs: 524414, 524415, 524432, 524460, 524466, 524469, 524475, 524477, 524493, 524512, 524535, 524540, 524552, 524561, 524572, 524617, 524619, 524634, 524641, 524644, 524657, 524667, 524691, 524698, 524699, 524701, 524706, 524707, 524709, 524713, 524715, 524716, 524718, 524721, 524726, 524729, 524730, 524731, 524733, 524734, 524735, 524739, 524743, 524754, 524763, 524764, 524767, 524771, 524780, 524781, 524784, 524788, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 524807, 524808, 524809, 524810, 524811, 524822, 524827, 524842, 551986, 551987, 551989, 552005, 552018, 552019, 552020, 552021, 552022, 552023, 552025, 552046, 552050, 552051, 552052, 552053, 552054, 552055, 552057, 552082, 552083, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552089, 552092, 552093, 552096, 552097, 552307, 552317, 552355, 552361, 552362, 552363, 552817, 552851, 552922, 552923, 566828, 566829, 566830, 566831, 566832, 577120, 577121, 577122, 577123, 577124, 577125, 577126, 577127, 577128, 577130, 577131, 577132, 577134, 577135, 577136, 및 582666.

[0290] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음 HBV mRNA의 최소한 90% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 17, 24, 50, 51, 137, 143, 147, 176, 211, 212, 224, 226, 227, 325, 326, 343, 371, 376, 379, 403, 422, 445, 450, 462, 482, 527, 529, 544, 551, 554, 567, 577, 601, 608, 609, 611, 616, 617, 619, 623, 625, 626, 628, 631, 636, 639, 640, 641, 643, 644, 645, 646, 650, 654, 665, 674, 675, 678, 682, 691, 692, 695, 699, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 735, 801, 804, 805, 807, 1296, 1302, 1303, 1304, 1312, 1325, 1326, 1332, 1334, 1340, 1345, 1349, 및 1376.

[0291] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음의 HBV mRNA를 최소한 95% 억제 효과를 달성한다: HBV mRNA, ISIS IDs: 524619, 524634, 524641, 505339, 524698, 524709, 524718, 524731, 524734, 524789, 524791, 524792, 524793, 524794, 524795, 524796, 524797, 524798, 524801, 524803, 524804, 524805, 524806, 505346, 146785, 524807, 505347, 524808, 524809, 524810, 524811, 146786, 525101, 525102, 525103, 525107, 525108, 525109, 525110, 525111, 525112, 525113, 525114, 525115, 525116, 525117, 525118, 525119, 525120, 552018, 552050, 552019, 552051, 552020, 552052, 551987, 552021, 552053, 552005, 552022, 552054, 551989, 552023, 552055, 552084, 552085, 552086, 552087, 552088, 552361, 552317, 566831, 577123, 577124, 566830, 566828, 566829, 577127, 577135, 577132, 577136, 566832, 및 577122.

[0292] 특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 핵산의 영역을 표적으로 하고, 다음 HBV mRNA의 최소한 95% 억제 효과를 달성한다; HBV mRNA 서열 번호: 17, 50, 137, 143, 187, 210, 212, 224, 529, 544, 551, 608, 619, 628, 641, 645, 700, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 712, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 1014, 1015, 1016, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1236, 1302, 1312, 1334, 1340, 1345, 1349.

[0293] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료 방법들을 제공하는데, 이 방법은 이를 필요로 하는 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 그리고 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376, 및 1379의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유한 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0294] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료 방법들을 제시하는데, 이 방법들은 이를 필요로 하는 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되고, 그리고 서열 번호: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 1376, 및 1379의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유한 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 겹 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하고.
- [0295] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 발현을 감소시키는 방법을 제시하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376, 및 1379의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0296] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 발현을 감소시키는 방법을 제시하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 및 1376의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 겹 분절을 보유하고. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 겹의 5'단부 및 3'단부에 뮌 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하고.
- [0297] 특정 구체예들은 동물에서 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 및 1376의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 겹 분절을 보유하고. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 겹의 5'단부 및 3'단부에 뮌 분절을 보유하고 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유하고.
- [0298] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료 방법들을 제공하는데, 이 방법은 이를 필요로 하는 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802, 또는 804-1272의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0299] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료 방법들을 제공하는데, 이 방법은 이를 필요로 하는 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서,

이 화합물 또는 조성물은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 그리고 서열 번호: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함한다.

[0300]

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 14개의 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 18개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 20개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다.

[0301]

특정 구체예들은 동물에서 HBV 발현을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 또는 1288-1350의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0302]

특정 구체예들은 동물에서 HBV 발현을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802, 또는 804-1272의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0303]

특정 구체예들은 동물에서 HBV 발현을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함한다.

[0304]

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 14개의 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 갭 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 갭의

5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 18개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 20개인 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 20개인 뉴클레오타이드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다.

[0305]

특정 구체예들은 동물에서 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들인 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 또는 1288-1350의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들의 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 5-310, 321-802, 또는 804-1272의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802, 또는 804-1272의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 14개의 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이고, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 16개의 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드이고, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 17개인 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 길이가 18개인 뉴클레오타이드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오타이드들의 워 분절을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 워의 5'단부 및 3'단부에 워 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체

예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 겹 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 겹의 5'단부 및 3'단부에 겹 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 겹 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 겹의 5'단부 및 3'단부에 겹 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.

[0306] HBV-관련된 질환들, 장애들 또는 상태의 예로는 HBV 만성 감염, 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 그리고 B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스성 항원의 존재에 대한 양성 테스트, 또는 B형 간염 바이러스성 항원에 특이적인 항체의 존재에 대한 양성 테스트와 연결되었을 때, 다음중 임의의 또는 모든 것이 포함될 수 있는 징후들을 가지는 상태를 포함하나 이에 한정되지 않는다: 감기-유사한 질병, 허약, 아픔, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 메스꺼움 및 구토, 신체의 간 부위에 걸친 통증, 흑색 또는 회색을 띤 대변, 전반적으로 가려움, 그리고 짙은 색을 띤 소변.

[0307] 특정 구체예들은 동물에서 HBV mRNA 발현을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드의 변형된 올리고뉴클레오티드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV mRNA 발현의 감소에 의해 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV mRNA 발현의 감소에 의해 간 질환이 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, HBV mRNA 발현은 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 감소된다.

[0308] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 단백질 수준을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV 단백질 수준의 감소에 의해 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV 단백질 수준의 감소에 의해 간 질환이 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, HBV 단백질 수준은 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 감소된다.

[0309] 특정 구체예들은 동물에서 HBV DNA 수준을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV DNA 수준의 감소에 의해 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태가 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, 포유동물은 인간일 수 있고, B형 간염 바이러스는 인간 B형 간염 바이러스일 수 있다. 더욱 구체적으로, 인간 B형 간염 바이러스는 임의의 인간 지리학적 유전자형일 수 있다: A (북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B (인도네시아, 중국, 베트남); C (동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D (지중해지역, 중앙 아시아, 인도); E (아프리카); F (고착 아메리카 원주민, 폴리네시아); G (미국, 프랑스); 또는 H (중앙 아메리카). 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV DNA 수준의 감소에 의해 간 질환이 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, HBV DNA 수준은 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 감소된다.

[0310] 특정 구체예들은 동물에서 HBV 항원 수준을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 항원은 HBsAG 또는 HBeAG이다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV 항원 수준의 감소에 의해 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태가 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, 동물에서 HBV 항원 수준의 감소에 의해 간 질환이 예방, 개선 또는 치료된다. 특정 구체예들에서, HBV 항원 수준은 최소한 5%, 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 감소된다.

[0311] 특정 구체예들은 B형 간염 바이러스에 감염된 동물에서 HBV DNA 및 HBV 항원을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 이 동물에게 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변

형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 항원은 HBsAg 또는 HBeAg이다. 특정 구체예들에서, HBV 항원의 양은 혈청변환을 초래하도록 충분히 감소될 수 있는데, 이 혈청변환은 상업적인 ELISA 시스템의 현재 이용가능한 탐지 한계범위로 판단하였을 때, 혈청변환의 결정인자로 HBeAg를 모니터링한다면 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 특징화되거나 또는 혈청변환의 결정인자로 HBsAg를 모니터링한다면, 혈청 HBsAg 부재로 특징화된다.

[0312] 특정 구체예들은 HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태를 가진 동물을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 a) HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태를 가진 전술한 동물을 확인하고, 그리고 b) 전술한 동물에게 14 내지 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되고, 그리고 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드의 완전한 상태에 대해 측정되었을 때, 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363중 임의의 것에 최소한 90% 상보적인 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물 또는 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것으로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물의 치료요법적으로 유효량을 이 동물에게 투여하면 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태, 이의 징후가 치료 또는 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태는 간 질환이다. 특정 구체예들에서, 관련된 질환, 장애 또는 상태는 HBV 만성 감염, 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액담석성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 이식과 관련된 간 질환이다.

[0313] 특정 구체예들 특정 구체예들은 HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태를 가진 동물을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 a) HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태를 가진 전술한 동물을 확인하고, 그리고 b) 전술한 동물에게 14 내지 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되고, 그리고 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드의 완전한 상태에 대해 측정되었을 때, 서열 번호: 1에 최소한 90% 상보적인 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물 또는 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것으로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물의 치료요법적으로 유효량을 이 동물에게 투여하면 동물에서 HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태, 이의 징후가 치료 또는 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV 관련된 질환, 장애 또는 상태는 간 질환이다. 특정 구체예들에서, 관련된 질환, 장애 또는 상태는 HBV 만성 감염, 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액담석성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 이식과 관련된 간 질환이다.

[0314] 특정 구체예들에서, HBV는 GenBank 수탁 번호 U95551.1 (본 명세서에서 서열 번호: 1로 편집됨)에서 제시된 서열 또는 이의 임의의 변이체 또는 단편을 가진다. 특정 구체예들에서, HBV는 서열 번호: 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363에서 제시된 인간 서열의 절두된(truncated) 일부를 보유한다.

[0315] 특정 구체예들에서, 동물은 인간이다.

[0316] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 제 1 물질로 지명된다. 특정 구체예들에서, 이 방법들은 제 1 물질과 하나 또는 그 이상의 제 2 물질을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 방법들은 제 1 물질과 하나 또는 그 이상의 제 2 물질을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에서, 제 1 물질과 하나 또는 그 이상의 제 2 물질은 공동-투여된다. 특정 구체예들에서 제 1 물질과 하나 또는 그 이상의 제 2 물질은 순차적으로 또는 동시에 공동-투여된다.

[0317] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질은 또한 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물이다. 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물과는 상이하다. 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들의 예는 항-염증 물질, 화학치료요법적 물질 또는 항-감염 물질을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0318] 기타 관련된 구체예들에서, 추가 치료요법적 물질은 HBV 물질, HCV 물질, 화학치료요법적 물질, 항생제, 진통제, 비-스테로이드성 항-염증 (NSAID) 물질, 항진균성 물질, 항기생충 물질, 항-메스꺼움 물질, 항-설사 물질, 또는 면역억제 물질일 수 있다.

[0319] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 HBV 물질이다. 특정 구체예들에서 HBV 물질은 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 및 인터페론 알파곤-1 (폐결핵된 그리고 폐결핵안된), 리바비린(ribavirin); HBV RNA 복제 저해물질; 제 2 안티센스 올리고머; HBV 치료요법적 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘 (3TC); 엔테카비르 (ETV); 테노포비르 디이소프록실 푸마레이트 (TDF); 텔비부딘 (LdT); 아데포비르; 또는 HBV 항체 요법

(단일클론성 또는 다중클론성)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0320] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 HCV 물질이다. 특정 구체예들에서 HBV 물질은 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 그리고 인터페론 알파콘-1 (페길화된 그리고 페길화안된); 리바비린; HCV RNA 복제 저해물질 (예컨대, ViroPharma의 VP50406 시리즈); HCV 안티센스 물질; HCV 치료요법적 백신; HCV 프로테아제 저해물질; HCV 헬리카제 저해물질; 또는 HCV 단일클론성 또는 다중클론성 항체 요법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0321] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 항-염증 물질 (즉, 염증을 낮추는 요법). 특정 구체예들에서 염증을 낮추는 요법은 치료요법적 생활양식 변화, 스테로이드, NSAID 또는 DMARD를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 스테로이드는 코르티코스테로이드일 수 있다. NSAID는 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, COX 저해물질들, 인도메타신 및 이와 유사한 것들일 수 있다. DMARD는 TNF 저해물질, 퓨린 합성 저해물질, 칼시뉴린 저해물질, 피리미딘 합성 저해물질, 술폰살라진, 메토크세이트 및 이와 유사한 것들일 수 있다.
- [0322] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 화학치료요법적 물질 (즉, 암 치료 물질)이다. 화학치료요법적 물질들은 다우노루비신(daunorubicin), 다우노마이신(daunomycin), 닥티노마이신(dactinomycin), 독소루부신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 에소루비신(esorubicin), 블레오마이신, 마포스파미드(mafosfamide), 이소스파미드(ifosfamide), 시토신 아라비노시드, 비스-클로로에틸니트로조우레아, 부술판, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 미트라마이신, 프레드니손, 히드록시프로게스테론, 테스토스테론, 탐옥시펜, 다카르바진(dacarbazine), 프로카르바진(procarbazine), 핵사메틸멜라민, 펜타메틸멜라민, 미토산트론, 암사크린(amsacrine), 클로람부칠(chlorambucil), 메틸시클로헥실니트로조우레아, 질소 머스타드, 멜팔란(melphalan), 시클로포스파미드, 6-멸캅토피린, 6-티오구아닌, 시타라빈(CA), 5-아자시티딘, 히드록시우레아, 데옥시코포르마이신(deocycloformycin), 4-히드록시페록시시클로포스포라미드, 5-플루오로우라실 (5-FU), 5-플루오로데옥시우리딘(5-FUdR), 메토크세이트 (MTX), 콜치신(colchicine), 탁솔, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드, 트리메트렉세이트, 테니포시드, 시스플라틴, 겐시타빈(gemcitabine) 및 디에틸stil베스트롤(DES)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0323] 특정 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 제 2 물질들은 항-감염 물질이다. 항-감염 물질들의 예로는 항생제, 항진균성 약물 및 항바이러스성 약물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0324] 특정 구체예들에서, 투여는 장관의 투여를 포함한다.
- [0325] 특정 구체예는 B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 포유동물은 인간일 수 있고, B형 간염 바이러스는 인간 B형 간염 바이러스일 수 있다. 더욱 구체적으로, 인간 B형 간염 바이러스는 임의의 인간 지리학적 유전자형일 수 있다: A (북서 유럽, 북미, 중앙 아메리카); B (인도네시아, 중국, 베트남); C (동아시아, 한국, 중국, 일본, 폴리네시아, 베트남); D (지중해지역, 중앙 아시아, 인도); E (아프리카); F (고착 아메리카 원주민, 폴리네시아); G (미국, 프랑스); 또는 H (중앙 아메리카).
- [0326] 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 70% 감소된다. 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오티드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 75% 감소된다. 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된

것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 80% 감소된다. 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 85% 감소된다. 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 90% 감소된다. 특정 구체예들에서, B형 간염 바이러스에 감염된 포유동물에서 HBV mRNA, DNA, 단백질의 양 및/또는 HBV 항원의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 이 방법은 치료전 포유동물에서 HBV mRNA, 단백질의 양과 HBV 항원의 양과 비교하였을 때, B형 간염 바이러스 감염 및 B형 간염 항원을 감소시키기 위하여 필요로 하는 포유동물에게 상기에서 설명된 것과 같은 약학적 조성물의 치료요법적 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 mRNA의 양은 이 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 투여되기 전의 양과 비교하였을 때 최소한 95% 감소된다. 관련된 방법들에서, HBV 항원은 HBsAg이거나 또는 HBeAg일 수 있고, 그리고 더욱 구체적으로, HBV 항원의 양은 혈청변환을 초래하도록 충분히 감소될 수 있는데, 이 혈청변환은 상업적인 ELISA 시스템의 현재 이용가능한 탐지 한계범위로 판단하였을 때, 혈청변환의 결정인자로 HBeAg를 모니터한다면 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 특징화되거나 또는 혈청변환의 결정인자로 HBsAg를 모니터한다면, 혈청 HBsAg 부재로 특징화된다.

[0327] 특정 구체예는 HBV에 감염된 포유동물에서 B형 간염 바이러스의 혈청변환을 촉진시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 B형 간염에 감염된 포유동물에 상기에서 설명된 약학적 조성물의 치료요법적으로 유효량을 투여하고; 포유동물의 혈청 시료 안에 HBeAg + HBeAb의 존재를 모니터하거나, 또는 포유동물의 혈청 시료 안에 HBsAg의 존재를 모니터하고, 상업적인 ELISA 시스템의 현재 이용가능한 탐지 한계범위로 판단하였을 때 혈청변환의 결정인자로서 HBeAg를 모니터한다면 HBeAg의 부재 + HBeAb의 존재, 또는 혈청변환의 결정인자로서 HBsAg를 모니터한다면 HBeAg의 부재는 포유동물에서 혈청변환을 표시하는 것이다.

[0328] 특정 구체예들은 동물에서 간질환 또는 이의 징후를 예방, 개선 또는 치료하기 위하여 본 명세서에서 설명된 것과 같은 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다. 특정 구체예들에서, 이 화합물 또는 조성물은 HBV를 표적으로 하는 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 17, 51, 86, 93, 95, 98, 100, 102, 104, 106, 109, 112, 115, 117, 137, 140, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 167, 168, 176, 177-179, 181, 188, 190-192, 194, 199, 201, 208, 209, 211, 226, 230-237, 244, 245, 247, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 271, 1318-1347, 1364-1372, 1375, 1376, 및 1379의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유한다.

[0329] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명되는 것과 같이 이 화합물들 또는 조성물들은 HepG2.2.1 세포들에게 전달되었을 때, 250 nM 미만, 200 nM 미만, 150 nM 미만, 100 nM 미만, 90 nM 미만, 80 nM 미만, 70 nM 미만, 65 nM 미만, 60 nM 미만, 55 nM 미만, 50 nM 미만, 49 nM 미만, 47 nM 미만, 46 nM 미만의 시험관 IC₅₀중 최소한 하나를 보유함으로써 효과가 있다. 특정 구체예들에서 억제제는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 프라이머 프로브 세트 RTS3370로 측정된다.

[0330] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 HepG2.2.1 세포들에게 전달되었을 때, 250 nM 미만, 200 nM 미만, 100 nM 미만, 90 nM 미만, 80 nM 미만, 70 nM 미만, 60 nM 미만, 50 nM 미만, 40 nM 미만, 35 nM 미만, 34 nM 미만, 33 nM 미만, 32 nM 미만, 31 nM 미만의 시험관 IC₅₀중 최소한 하나를 보유함으로써 효과가 있다. 특정 구체예들에서 억제제는 본 명세서에서 설명된 것과 같이 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 측정된다.

[0331] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 HepG2.2.1 세포들에게 전달되었을 때, 20 μM 미만, 10 μM 미만, 9.5 μM 미만, 9.0 μM 미만, 8.5 μM 미만, 8.0 μM 미만, 7.5 μM 미만, 7.0 μM 미만, 6.5 μM 미만, 6.0 μM 미만, 5.5 μM 미만, 5.0 μM 미만, 4.5 μM 미만, 4.0 μM 미만, 3.5 μM 미만, 3.0 μM 미만, 2.5 μM 미만의 시험관 IC₅₀중 최소한 하나를 보유함으로써 효과가 있다.

뉴클레오티드는 5'에서 3'방향으로 기재할 때, 표적이 되는 표적 핵산의 표적 분절의 역 보체를 포함하는 핵염기 서열을 보유한다.

[0339]

특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 10-30개의 소단위(subunits)이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 12 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 12 내지 22개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 14 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 14 내지 20개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 15 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 15 내지 20개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 16 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 16 내지 20개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 17 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 17 내지 20개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 18 내지 30개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 18 내지 21개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 18 내지 20개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 20 내지 30개의 소단위이다. 환언하면, 이러한 안티센스 화합물들은 각각 12 내지 30개의 연계된 소단위, 14 내지 30개의 연계된 소단위, 14 내지 20개의 소단위, 15 내지 30개의 소단위, 15 내지 20개의 소단위, 16 내지 30개의 소단위, 16 내지 20개의 소단위, 17 내지 30개의 소단위, 17 내지 20개의 소단위, 18 내지 30개의 소단위, 18 내지 20개의 소단위, 18 내지 21개의 소단위, 20 내지 30개의 소단위, 또는 12 내지 22개의 연계된 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 14개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 16개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 17개의 소단위이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 18개의 소단위이다. HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 20개의 소단위이다. 다른 구체예들에서, 이 안티센스 화합물은 8 내지 80, 12 내지 50, 13 내지 30, 13 내지 50, 14 내지 30, 14 내지 50, 15 내지 30, 15 내지 50, 16 내지 30, 16 내지 50, 17 내지 30, 17 내지 50, 18 내지 22, 18 내지 24, 18 내지 30, 18 내지 50, 19 내지 22, 19 내지 30, 19 내지 50, 또는 20 내지 30개의 연계된 소단위이다. 특이적 이러한 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 길이가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 또는 80개의 연계된 소단위, 또는 상기 값중 임의의 2개에 의해 한정된 범위의 소단위이다. 일부 구체예들에서 이 안티센스 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오티드이고, 그리고 연계된 소단위는 뉴클레오티드들이다.

[0340]

특정 구체예들에서 HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 짧아지거나 또는 절두될 수 있다. 예를 들면, 단일 소단위는 5' 단부 (5' 절두)로부터, 또는 대안으로 3' 단부 (3' 절두)로부터 절손될 수 있다. HBV 핵산을 표적으로 하는 짧아진 또는 절두된 안티센스 화합물은 이 안티센스 화합물의 5' 단부로부터 절손된 2개의 소단위를 가지거나, 또는 대안으로 3' 단부로부터 절손된 2개의 소단위를 가질 수 있다. 대안으로, 절손된 뉴클레오티드들은 이 안티센스 화합물, 예를 들면, 5' 단부로부터 절손된 한 개의 뉴클레오티드와 3'단부로부터 절손된 한 개의 뉴클레오티드를 보유하는 안티센스 화합물의 도처에 분산될 수 있다.

[0341]

단일 추가 소단위가 연장된 안티센스 화합물에 존재할 때, 추가 소단위는 이 안티센스 화합물의 5' 또는 3'단부에 위치할 수 있다. 2가지 또는 그 이상의 추가 소단위가 존재할 때, 추가된 소단위는 예를 들면, 안티센스 화합물의 5' 단부에 추가된 (5' 추가), 또는 대안으로 3' 단부에 추가된 (3' 추가) 2개의 소단위를 보유하는 안티센스 화합물에서 서로 인접될 수 있다. 대안으로, 추가된 소단위는 예를 들면, 5' 단부에 추가된 한 개의 소단위와 3' 단부에 추가된 한 개의 소단위를 보유하는 안티센스 화합물을 통하여 분산되어있을 수 있다.

[0342]

활성의 감소없이, 이를 테면 안티센스 올리고뉴클레오티드와 같은 안티센스 화합물의 길이를 증가 또는 감소시키는 것이 가능하고, 맞/또는 미스매치 염기들을 도입시킬 수 있다. 예를 들면, Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992)에서, 난모세포 주사 모델에서 표적 RNA의 절단을 유도하는 능력에 대해 안티센스 올리고뉴클레오티드 13-25개 길이의 핵염기 시리즈를 테스트하였다. 안티센스 올리고뉴클레오티드의 단부 부근에 8 또는 11개의 미스매치 염기를 가진 안티센스 올리고뉴클레오티드 25개 길이의 핵염기들은 미스매

취를 보유하지 않은 안티센스 올리고뉴클레오타이드들보다는 다소 그 정도가 적지만, 표적 mRNA의 특이적 절단을 지시할 수 있었다. 유사하게, 1 또는 3개의 미스매치를 가진 것들을 포함하는 13개의 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오타이드들을 이용한 표적 특이적 절단을 이루었다.

[0343] Gautschi *et al.* (*J. Natl. Cancer Inst.* 93:463-471, March 2001)는 bcl-2 mRNA에 100% 상보성을 가지고, bcl-xL mRNA에 대해 3개의 미스매치를 보유하는 올리고뉴클레오타이드의 시험관내 그리고 생체내에서 bcl-2 및 bcl-xL 모두의 발현을 감소시키는 능력을 설명하였다. 더욱이, 이 올리고뉴클레오타이드는 생체내에서 강력한 항-종양 활성을 나타내었다.

[0344] Maher 및 Dolnick (*Nuc. Acid. Res.* 16:3341-3358, 1988)는 직렬식(tandem) 14개 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오타이드들의 시리즈와 2개 또는 3개의 직렬식 안티센스 올리고뉴클레오타이드들의 서열로 구성된 28개 및 42개 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오타이드 각각을 토끼 망상적혈구 분석에서 인간 DHFR의 해독을 정지시키는 능력에 대해 테스트하였다. 3가지 14개 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오타이드들 각각만이 28 또는 42개 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오타이드들 보다는 더 적당한 수준에서 해독을 억제할 수 있었다.

[0345] 안티센스 화합물 모티프들

[0346] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물들은 이 안티센스 화합물들에게 성질들, 이를테면 강화된 억제성 활성, 표적 핵산에 대해 증가된 결합 친화력, 또는 생체내 뉴클레아제에 의한 분해에 대한 저항성을 부여하기 위하여 패턴 또는 모티프로 배열된 화학적으로 변형된 소단위를 가진다.

[0347] 키메라 안티센스 화합물들은 뉴클레아제 분해에 대해 증가된 저항성, 증가된 세포의 취입, 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화력, 및/또는 증가된 억제성 활성을 부여하기 위하여 최소한 한 개의 변형된 영역을 전형적으로 포함한다. 키메라 안티센스 화합물의 제 2 영역은 RNA:DNA 이중나선(duplex)의 RNA 가닥을 절단하는 세포의 엔도뉴클레아제 RNase H에 대해 기질로 임의선택적으로 기능을 할 수 있다.

[0348] 갭머(gapmer) 모티프를 보유하는 안티센스 화합물들은 키메라 안티센스 화합물들로 간주된다. 갭머에서, RNaseH 절단을 지원하는 다수의 뉴클레오타이드를 보유하는 내부 영역은 내부 영역의 뉴클레오타이드와는 화학적으로 별개인 다수의 뉴클레오타이드를 보유하는 외부 영역들 사이에 위치한다. 갭머 모티프를 보유하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 경우, 갭 분절은 엔도뉴클레아제 절단에 대한 기질로 일반적으로 제공되며, 반면 윙 분절들은 변형된 뉴클레오타이드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 갭머의 영역들은 각 별개의 영역을 포함하는 슈가 모이어티들의 유형에 의해 차등화된다. 일부 구체예들에서 갭머의 영역들을 구별하는데 이용되는 슈가 모이어티들의 유형은 β -D-리보뉴클레오타이드들, β -D-데옥시리보뉴클레오타이드들, 2'-변형된 뉴클레오타이드들 (이러한 2'-변형된 뉴클레오타이드들은 그 중에서 2'-MOE 및 2'-O-CH₃를 포함할 수 있음), 그리고 이런 슈가 변형된 뉴클레오타이드들 (이러한 이런 슈가 변형된 뉴클레오타이드들은 구속된 에틸을 보유하는 것들을 포함할 수 있다)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 윙에서 뉴클레오타이드들은 예를 들면 2'-MOE를 포함하는 몇 가지 변형된 슈가 모이어티들과 이런 슈가 모이어티들, 이를테면 구속된 에틸 또는 LNA를 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 윙은 몇 가지 변형된 그리고 변형안된 슈가 모이어티들을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 윙은 2'-MOE 뉴클레오타이드들, 이런 슈가 모이어티들, 이를테면 구속된 에틸 뉴클레오타이드들 또는 LNA 뉴클레오타이드들, 그리고 2'-데옥시뉴클레오타이드들의 다양한 조합을 포함할 수 있다.

[0349] 각 별개의 영역은 균일한 슈가 모이어티들, 변이체, 또는 교대의(alternating) 슈가 모이어티들을 포함할 수 있다. 윙-갭-윙 모티프는 "X-Y-Z"로 흔히 나타내며, 여기에서 "X"는 5'-윙의 길이를 나타내고, "Y"는 갭의 길이를 나타내고, 그리고 "Z"는 3'-윙의 길이를 나타낸다. "X"과 "Z"는 균일한, 변이체, 또는 교대의 슈가 모이어티들을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, "X"와 "Y"는 하나 또는 그 이상의 2'-데옥시뉴클레오타이드들을 포함할 수 있다. "Y"는 2'-데옥시뉴클레오타이드들을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "X-Y-Z"으로 나타낸 갭머는 갭이 각 5'-윙과 3' 윙에 바로 인접하게 위치되도록 배치를 가진다. 따라서, 5'-윙과 갭, 또는 갭과 3'-윙 사이에 끼어드는 뉴클레오타이드들이 존재하지 않는다. 본 명세서에서 설명되는 임의의 안티센스 화합물들은 갭머 모티프를 보유할 수 있다. 특정 구체예들에서, "X"과 "Z"는 동일하고; 다른 구체예들에서 이들은 상이하다. 특정 구체예들에서, "Y"는 8 내지 15개 뉴클레오타이드들이다. X, Y, 또는 Z는 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들일 수 있다.

[0350] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 1-9-1의 모티프를 보유하는 11-mers를 포함한다.

- [0351] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 1-9-2, 2-9-1, 또는 1-10-1의 모티프를 보유하는 12-mers를 포함한다.
- [0352] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 1-9-3, 2-9-2, 3-9-1, 1-10-2, 또는 2-10-1의 모티프를 보유하는 13-mers를 포함한다.
- [0353] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 1-9-4, 2-9-3, 3-9-2, 4-9-1, 1-10-3, 2-10-2, 또는 3-10-1의 모티프를 보유하는 14-mers를 포함한다.
- [0354] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 1-9-5, 2-9-4, 3-9-3, 4-9-2, 5-9-1, 1-10-4, 2-10-3, 3-10-2, 또는 4-10-1의 모티프를 보유하는 15-mers를 포함한다.
- [0355] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 4-8-4, 2-9-5, 3-9-4, 4-9-3, 5-9-2, 1-10-5, 2-10-4, 3-10-3, 4-10-2, 3-8-5, 또는 5-10-1의 모티프를 보유하는 16-mers를 포함한다.
- [0356] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 3-9-5, 3-10-4, 4-9-4, 5-9-3, 2-10-5, 3-10-4, 4-10-3, 5-10-2, 2-9-6, 5-8-4, 5-7-5, 6-7-4, 또는 6-9-2의 모티프를 보유하는 17-mers를 포함한다.
- [0357] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 4-9-5, 5-9-4, 3-10-5, 4-10-4, 또는 5-10-3의 모티프를 보유하는 18-mers를 포함한다.
- [0358] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 5-9-5, 4-10-5, 또는 5-10-4의 모티프를 보유하는 19-mers를 포함한다.
- [0359] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 갭머들은 예를 들면, 5-10-5, 2-10-8, 8-10-2, 3-10-7, 7-10-3, 4-10-6, 또는 6-10-4의 모티프를 보유하는 20-mers를 포함한다.
- [0360] 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물은 윙-갭 또는 갭-윙 구성을 가지는 "윙머(wingmer)" 모티프, 즉 갭머 구성에서 설명된 것과 같이, X-Y 또는 Y-Z 구성을 가진다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 윙머 구성은 를 들면 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8, 또는 6-8을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0361] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-10-2 갭머 모티프를 보유한다.
- [0362] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-3 갭머 모티프를 보유한다.
- [0363] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-10-4 갭머 모티프를 보유한다.
- [0364] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-10-5 갭머 모티프를 보유한다.
- [0365] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-4 갭머 모티프를 보유한다.
- [0366] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-10-4 갭머 모티프를 보유한다.
- [0367] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-10-8 갭머 모티프를 보유한다.
- [0368] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 8-10-2 갭머 모티프를 보유한다.
- [0369] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-7 갭머 모티프를 보유한다.
- [0370] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 7-10-3 갭머 모티프를 보유한다.
- [0371] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-10-6 갭머 모티프를 보유한다.
- [0372] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 6-10-4 갭머 모티프를 보유한다.
- [0373] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-9-6 갭머 모티프를 보유한다.
- [0374] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 6-9-2 갭머 모티프를 보유한다.
- [0375] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-9-4 갭머 모티프를 보유한다.
- [0376] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-9-3 갭머 모티프를 보유한다.
- [0377] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-9-5 갭머 모티프를 보유한다.

- [0378] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-9-2 겹머 모티프를 보유한다.
- [0379] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-9-5 겹머 모티프를 보유한다.
- [0380] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-9-3 겹머 모티프를 보유한다.
- [0381] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-9-4 겹머 모티프를 보유한다.
- [0382] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 겹-확장된 모티프를 보유한다.
- [0383] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 겹머 모티프를 보유하는데, 이때 겹은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된다.
- [0384] 특정 구체예들에서, 이 HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물들은 다음중 임의의 슈가 모티프들을 보유한다:
 - [0385] k-d(10)-k
 - [0386] e-d(10)-k
 - [0387] k-d(10)-e
 - [0388] k-k-d(10)-k-k
 - [0389] k-k-d(10)-e-e
 - [0390] e-e-d(10)-k-k
 - [0391] k-k-k-d(10)-k-k-k
 - [0392] e-e-e-d(10)-k-k-k
 - [0393] k-k-k-d(10)-e-e-e
 - [0394] k-k-k-d(10)-k-k-k
 - [0395] e-k-k-d(10)-k-k-e
 - [0396] e-e-k-d(10)-k-k-e
 - [0397] e-d-k-d(10)-k-k-e
 - [0398] e-k-d(10)-k-e-k-e
 - [0399] k-d(10)-k-e-k-e-e
 - [0400] e-e-k-d(10)-k-e-k-e
 - [0401] e-d-d-k-d(9)-k-k-e
 - [0402] e-e-e-e-d(9)-k-k-e
 - [0403] e-e-e-e-e-d(10)-e-e-e-e-e
 - [0404] k-d-k-d-k-d(9)-e-e
 - [0405] e-e-k-k-d(9)-e-k-e-e
 - [0406] k-d-k-d-k-d(10)-e-e-e-e-e
 - [0407] k-e-k-d(10)-k-e-k
 - [0408] e-e-e-k-k-d(8)-e-e-e-e
 - [0409] e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e
 - [0410] e-e-e-k-d(9)-k-e-e-e
 - [0411] e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e

- [0412] e-e-e-e-k-k-d(7)-e-e-e-e
- [0413] e-k-e-k-d(9)-e-e-e-e
- [0414] e-k-e-k-d-k-d(7)-e-e-e-e
- [0415] e-e-e-k-k-d(7)-k-k-e-e-e
- [0416] k-d-k-d-k-d(8)-e-e-e-e-e
- [0417] 여기에서, k는 구속된 에틸 뉴클레오시드이며, e는 2'-MOE 치환된 뉴클레오시드이고, 그리고 d는 2'-데옥시뉴클레오시드이다.
- [0418] 특정 구체예들에서, 이 안티센스 올리고뉴클레오티드는 다음과 같이 식 A로 나타내는 슈가 모티프를 보유한다:
- [0419] $(J)_m-(B)_n-(J)_p-(B)_r-(A)_t-(D)_g-(A)_v-(B)_w-(J)_x-(B)_y-(J)_z$
- [0420] 여기에서:
- [0421] 각 A는 독립적으로 2'-치환된 뉴클레오시드이며;
- [0422] 각 B는 독립적으로 이룬 뉴클레오시드이며;
- [0423] 각 J는 독립적으로 2'-치환된 뉴클레오시드 또는 2'-데옥시뉴클레오시드이며;
- [0424] 각 D는 2'-데옥시뉴클레오시드이고;
- [0425] m은 0-4이고; n은 0-2이고; p는 0-2이고; r은 0-2이고; t는 0-2이고; v는 0-2이고; w는 0-4이며; x는 0-2이고; y는 0-2이고; z는 0-4이고; g는 6-14이며;
- [0426] 단서 조항으로:
- [0427] m, n, 및 r중 최소한 한 가지는 0이 아니며;
- [0428] w와 y 중 최소한 한 가지는 0이 아니며;
- [0429] m, n, p, r, 및 t의 합은 2 내지 5이며; 그리고
- [0430] v, w, x, y, 및 z의 합은 2 내지 5이다.
- [0431] **표적 핵산, 표적 영역들 그리고 뉴클레오티드 서열들**
- [0432] HBV를 인코드하는 뉴클레오티드 서열들은 GENBANK 수탁 번호 U95551.1 (서열 번호: 1로 본 명세서에 편입됨)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0433] 본 명세서에 포함될 실시예들에서 각 서열 번호로 제시된 서열 세트는 슈가 모이어티, 뉴클레오시드간 링키지, 또는 핵염기에 대해 임의의 변형과는 독립적임을 이해해야 한다. 따라서, 서열 번호에 의해 특징화된 안티센스 화합물들은 슈가 모이어티, 뉴클레오시드간 링키지, 또는 핵염기에 독립적으로 하나 또는 그 이상의 변형들을 포함할 수 있다. Isis Number (sis 번호)에 의해 설명되는 안티센스 화합물들은 핵염기 서열과 모티프의 조합을 나타낸다.
- [0434] 특정 구체예들에서, 표적 영역은 표적 핵산의 구조적으로 한정된 영역이다. 예를 들면, 표적 영역은 3' UTR, 5' UTR, 엑손, 인트론, 엑손/인트론 집합, 코딩 영역, 해독 개시 영역, 해독 종료 영역, 또는 기타 특징화된 핵산 영역을 포괄할 수 있다. HBV에 대해 구조적으로 특징화된 영역들은 서열 데이터베이스 이를 테면 NCBI로부터 수탁 번호에 의해 수득될 수 있고, 이러한 정보는 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 특정 구체예들에서, 표적 영역은 표적 영역 안에 하나의 표적 분절의 5' 표적 부위로부터의 서열에서 동일한 표적 영역 안에 또다른 표적 분절의 3' 표적 부위까지의 서열을 포괄할 수 있다.
- [0435] 표적화(targeting)는 원하는 효과가 발생되도록 안티센스 화합물이 혼성화되는 최소한 한 개의 표적 분절의 결정을 포함한다. 특정 구체예들에서, 원하는 효과는 mRNA 표적 핵산 수준의 감소이다. 특정 구체예들에서, 원하는 효과는 표적 핵산에 의해 인코드된 단백질 수준의 감소 또는 표적 핵산과 연관된 표현형의 변화다.
- [0436] 표적 영역은 하나 또는 그 이상의 표적 분절들을 포함할 수 있다. 표적 영역 안에 다중 표적 분절들은 중첩(overlapping)될 수 있다. 대안으로, 이들은 중첩되지 않을 수 있다. 특정 구체예들에서, 표적 영역 안에 표

적 분절들은 약 300개 뉴클레오티드들에 의해 분리되어 있다. 특정 구체예들에서, 표적 영역 안에 표적 분절들은 표적 핵산에서 약, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10개 뉴클레오티드에 의해, 또는 전술한 임의의 두 개 값에 의해 한정된 범위의 뉴클레오티드에 의해 분리되어 있다. 특정 구체예들에서, 표적 영역 안에 표적 분절들은 표적 핵산에서 약 5개의 뉴클레오티드에 의해 분리되어 있다. 특정 구체예들에서, 표적 분절들은 인접해있다. 본 명세서에서 열거된 5' 표적 부위들 또는 3' 표적 부위들중 임의의 출발 핵산을 보유하는 범위에 의해 한정된 표적 영역들도 고려된다.

[0437] 적합한 표적 분절들은 5' UTR, 코딩 영역, 3' UTR, 인트론, 엑손, 또는 엑손/인트론 접합에서 발견될 수 있다. 시작 코돈 또는 종료 코돈을 함유하는 표적 분절들 또한 적합한 표적 분절들이다. 적합한 표적 분절은 이를 테면 시작 코돈 또는 종료 코돈과 같이 구조적으로 특정한 영역을 특별히 배치시킬 수 있다.

[0438] 적합한 표적 분절들의 결정은 게놈을 통하여 표적 핵산의 서열을 다른 서열들과 비교하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, BLAST 알고리즘을 이용하여 상이한 핵산들 중에 유사한 영역들을 확인할 수 있다. 이러한 비교는 선택된 표적 핵산을 제외한 서열들에게 비-특이적 방식으로 혼성화되는 안티센스 서열들(즉, 비-표적 또는 표적이 아닌 서열들)이 선택되는 것을 막을 수 있다.

[0439] 활성 표적 영역 안에 안티센스 화합물의 활성이 변화될 수 있다(예컨대, 표적 핵산 수준의 감소 비율로 특징화되는). 특정 구체예들에서, HBV mRNA 수준의 감소는 HBV 발현의 억제를 나타낸다. HBV 단백질 수준의 감소 또한 표적 mRNA 발현의 억제를 나타낸다. 더욱이, 표현형 변화는 HBV 발현의 억제를 나타낸다. 특정 구체예들에서, 피로 감소, 감기-유사 증상의 감소, 식욕의 증가, 메스꺼움 감소, 관절 통증 감소, 황달 감소, 복부 통증 감소, 허약함 감소, 체중 손실 감소, 남성에서 유방 확대의 감소, 손바닥에 발진 감소, 혈액 응고의 어려움 감소, 경변 감소, 피부 상에 거미줄과 같은 혈관 감소, 비타민 A와 D의 흡수 증가, 종양 성장 감소, 종양 체적 감소, 두통 감소, 열 감소, 설사 감소, 신체의 간 부위에 걸친 통증 감소, 흑색 또는 회색을 띤 대변 감소, 가려움 감소, 짙은 색을 띤 소변의 감소, 그리고 메스꺼움 및 구토의 감소는 HBV 발현의 억제를 나타낼 수 있고, 특정 구체예들에서, HBV- 관련된 상태, 질환, 및 장애들과 연관된 증상들의 개선은 HBV 발현의 억제를 나타낼 수 있다. 특정 구체예들에서, 경변의 감소는 HBV 발현의 억제를 나타낸다. 특정 구체예들에서, 간 암 표지들의 감소는 HBV 발현의 억제를 나타낼 수 있다.

[0440] **혼성화(Hybridization)**

[0441] 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 공개된 안티센스 화합물과 HBV 핵산 사이에 혼성화가 일어난다. 혼성화의 가장 흔한 기전은 핵산 분자들의 상보적인 핵염기들 사이에서 수소결합 (예컨대, Watson-Crick, Hoogsteen 또는 역 Hoogsteen 수소 결합)이 관련된다.

[0442] 혼성화는 다양한 조건하에서 일어날 수 있다. 엄격한(Stringent) 조건은 서열-의존적이며, 혼성화되는 핵산 분자들의 성질 및 조성물에 의해 결정된다.

[0443] 서열이 표적 핵산에 특이적으로 혼성화될 수 있는 지를 판단하는 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들은 HBV 핵산과 특이적으로 혼성화될 수 있다.

[0444] **상보성(Complementarity)**

[0445] 원하는 효과를 발생시키기 위하여(예컨대, 표적 핵산의 안티센스 억제, 이를 테면 HBV 핵산의 안티센스 억제), 안티센스 화합물과 표적 핵산은 이 안티센스 화합물의 충분한 수의 핵염기들이 표적 핵산의 대응하는 핵염기들과 수소결합을 할 수 있을 때 서로에 대해 상보적이다.

[0446] 이 안티센스 화합물이 표적 핵산에 특이적으로 혼성화될 수 있다면 안티센스 화합물과 HBV 핵산 사이에 비-상보적인 핵염기들은 용인될 수 있다. 더욱이, 안티센스 화합물은 HBV 핵산의 하나 또는 그 이상의 분절들에 걸쳐 혼성화될 수 있는데, 이러한 경우 사이에 있는 또는 인접 분절들(예컨대, 루프 구조, 미스매치 또는 헤어핀 구조)은 혼성화 사건에 관여하지 않는다.

[0447] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들, 또는 이의 명시된 일부는 HBV 핵산, 표적 영역, 표적 분절, 또는 이의 명시된 일부에 최소한 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상보적이다. 표적 핵산과 안티센스 화합물의 상보성 비율은 통상의 방법들에 의해 결정될 수 있다.

[0448] 예를 들면, 안티센스 화합물의 20개 핵염기들중 18개가 표적 영역에 상보적이고, 따라서 특이적으로 혼성화될 수 있는 이 안티센스 화합물은 90% 상보성을 나타낼 것이다. 이 실시예에서, 나머지 비상보적인 핵염기들은 상

보적인 핵염기들과 무리를 이루거나, 또는 산재될 수 있고, 그리고 각 서로 또는 상보적인 핵염기들과 인접되어 있을 필요는 없다. 이와 같이, 표적 핵산과 완전한 상보성을 가진 2개의 영역들의 측면에 있는 4개의 비상보적인 핵염기들을 보유하는 길이가 18개의 핵염기인 안티센스 화합물은 이 표적 핵산과 전반적으로 77.8% 상보성을 보유할 것이고, 따라서 본 발명의 범위 내에 속한다. 표적 핵산의 영역과 안티센스 화합물의 상보성 %은 당업계에 잘 공지되어 있는 BLAST 프로그램 (기본적인 로컬 배열 서치 툴) 및 PowerBLAST 프로그램(Altschul et al., *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, *Genome Res.*, 1997, 7, 649 656)을 이용하여 통상적으로 결정될 수 있다. 상동성 %, 서열 동일성 또는 상보성은 예를 들면, 갭 프로그램 (Wisconsin Sequence 분석 Package, Version 8 for Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.)에 의해 Smith 및 Waterman의 알고리즘을 이용하는 디폴트 세팅(Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489)을 이용하여 결정될 수 있다.

[0449] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들, 또는 이의 명시된 일부는 표적 핵산, 또는 이의 명시된 일부에 완전하게 상보적이다(즉, 100% 상보적인). 예를 들면, 안티센스 화합물은 HBV 핵산, 또는 이의 표적 영역, 또는 표적 분절 또는 표적 서열에 완전하게 상보적일 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "완전하게 상보적인"이란 안티센스 화합물의 각 핵염기가 표적 핵산의 대응하는 핵염기들과 정확한 염기 쌍형성을 할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 20개의 핵염기 안티센스 화합물은 이 안티센스 화합물에 완전하게 상보적인 표적 핵산의 대응하는 20개의 핵염기 일부가 있는 한, 400개 길이의 핵염기인 표적 서열에 완전하게 상보적이다. 완전하게 상보적인이란 또한 제 1 및/또는 제 2 핵산의 명시된 일부와 관련하여 이용될 수 있다. 예를 들면, 30개의 핵염기 안티센스 화합물의 20개의 핵염기 일부는 400개 길이의 핵염기인 표적 서열에 "완전하게 상보적"일 수 있다. 30개 핵염기 올리고뉴클레오타이드의 20개 핵염기 일부는 표적 서열이 대응하는 20개 핵염기 일부를 보유하고, 여기에서 각 핵염기는 이 안티센스 화합물의 20개 핵염기 일부에 상보적이라면, 표적 서열에 완전하게 상보적이다. 동시에, 전체 30개의 핵염기 안티센스 화합물은 이 안티센스 화합물의 나머지 10개 핵염기가 이 표적 서열에 상보적인지 여부에 따라 이 표적 서열에 완전하게 상보적이거나 또는 상보적이지 않을 수 있다.

[0450] 비-상보적인 핵염기의 위치는 안티센스 화합물의 5' 단부 또는 3' 단부일 수 있다. 대안으로, 비-상보적인 핵염기 또는 핵염기들은 이 안티센스 화합물의 내부 위치에 있을 수 있다. 2가지 또는 그 이상의 비-상보적인 핵염기들이 존재할 때, 이들은 인접해있거나 (즉 연계된), 또는 인접해있지 않을 수 있다. 한 구체예에서, 비-상보적인 핵염기는 갭머 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 텅 분절에 위치한다.

[0451] 특정 구체예들에서, 길이가 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 핵염기, 또는 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 핵염기인 안티센스 화합물들은 표적 핵산, 이를 테면 HBV 핵산, 또는 이의 명시된 일부에 대해 4개, 3개, 2개 또는 1개의 비-상보적인 핵염기(들)을 포함한다.

[0452] 특정 구체예들에서, 길이가 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 핵염기들, 또는 최대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 핵염기인 안티센스 화합물들은 표적 핵산, 이를 테면 HBV 핵산, 또는 이의 명시된 일부에 대해 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 비-상보적인 핵염기(들)을 포함한다.

[0453] 제공된 안티센스 화합물들은 표적 핵산의 일부에 상보적인 것들을 또한 포함한다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "일부(portion)"는 표적 핵산의 영역 또는 분절 안에 인접(즉, 연계된) 핵염기들의 한정된 수를 지칭한다. "일부"는 안티센스 화합물의 인접 핵염기들의 한정된 수를 또한 지칭할 수 있다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 8개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 9개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 10개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 11개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 12개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 13개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 14개 핵염기 일부에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들은 표적 분절의 최소한 15개 핵염기 일부에 상보적이다. 또한, 표적 분절의 최소한 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 그 이상의 핵염기 일부, 또는 이들 값중 임의의 2개의 의해 한정되는 범위의 핵염기 일부에 상보적인 안티센스 화합물 또한 고려된다.

[0454] **동일성(Identity)**

- [0455] 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들은 특정 Isis 번호 또는 이의 일부로 나타내는 특정 뉴클레오타이드 서열, 서열 번호 또는 화합물에 한정된 동일성 %을 보유할 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 안티센스 화합물은 동일한 핵염기 쌍형성 능력을 보유한다면, 본 명세서에서 공개된 서열과 동일하다. 예를 들면, 공개된 DNA 서열에서 티미딘을 대신하여 우라실을 함유하는 RNA는 우라실과 티미딘 모두 아데닌과 쌍을 이루기 때문에 이 DNA 서열과 동일한 것으로 간주될 수 있다. 본 명세서에서 설명되는 짧아진 그리고 연장된 형태의 이 안티센스 화합물들 뿐만 아니라 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들과 비교하여 동일하지 않는 염기들을 보유하는 화합물 또한 고려된다. 동일하지 않는 염기들은 서로 인접해있거나 이 안티센스 화합물을 통하여 분산되어 있을 수 있다. 안티센스 화합물의 동일성 %은 비교되는 서열에 대해 동일한 염기 쌍형성을 하는 염기들의 수에 따라 계산된다.
- [0456] 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물들, 또는 이의 일부들은 본 명세서에서 공개된 하나 또는 그 이상의 안티센스 화합물들 또는 서열 번호, 또는 이의 일부에 최소한 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하다.
- [0457] 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물의 일부는 이 표적 핵산의 대등한 길이의 일부와 비교된다. 특정 구체예들에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 일부는 이 표적 핵산의 대등한 길이의 일부와 비교된다.
- [0458] 특정 구체예들에서, 이 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 일부는 이 표적 핵산의 대등한 길이의 일부와 비교된다. 특정 구체예들에서, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 핵염기 일부는 이 표적 핵산의 대등한 길이의 일부와 비교된다.
- [0459] **변형들(Modifications)**
- [0460] 뉴클레오시드는 염기-슈가 조합이다. 뉴클레오타이드의 핵염기 (또한 염기로도 알려짐) 일부는 보통 헤테로시이클 염기 모이어티다. 뉴클레오타이드들은 뉴클레오시드의 슈가 일부에 공유적으로 연계된 포스페이트 기를 더 포함하는 뉴클레오시드들이다. 펜토피라노실 슈가를 포함하는 뉴클레오시드들의 경우, 포스페이트 기는 슈가의 2', 3' 또는 5' 히드록실 모이어티에 연계될 수 있다. 직선의 폴리머 올리고뉴클레오타이드를 만들기 위하여 서로에 대해 인접한 뉴클레오시드의 공유 링키지를 통하여 올리고뉴클레오타이드가 형성된다. 올리고뉴클레오타이드 구조 안에, 포스페이트 기들은 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오시드간 링키지를 형성할 때 흔히 지칭된다.
- [0461] 안티센스 화합물들에 대한 변형은 뉴클레오시드간 링키지들, 슈가 모이어티들, 또는 핵염기들에 대한 치환들 또는 변화들을 포괄한다. 변형된 안티센스 화합물들은 바람직한 성질들, 이를 테면, 예를 들면, 강화된 세포의 취입, 핵산 표적에 대한 강화된 친화력, 뉴클레아제 존재할 때 증가된 안정성, 또는 증가된 억제성 활성과 같은 바람직한 성질 때문에 고유한 형태보다 대개 바람직하다.
- [0462] 표적 핵산에 대하여 짧아진 또는 절두된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 결합 친화력을 증가시키기 위하여 화학적으로 변형된 뉴클레오시드들이 또한 이용될 수 있다. 결과적으로, 이러한 화학적으로 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 더 짧아진 안티센스 화합물들을 이용하여 필적할 수준의 결과들을 흔히 얻을 수 있다.
- [0463] **변형된 뉴클레오시드간 링키지들(Modified Internucleoside Linkages)**
- [0464] RNA와 DNA의 자연적으로 생성된 뉴클레오시드간 링키지는 3' 에서 5'의 포스포디에스테르 링키지다. 바람직한 성질들 이를 테면, 예를 들면, 강화된 세포의 취입, 핵산 표적에 대한 강화된 친화력, 그리고 뉴클레아제 존재할 때 증가된 안정성 때문에, 하나 또는 그 이상의 변형된, 즉 비-자연적으로 생성되는, 뉴클레오시드간 링키지들을 보유하는 안티센스 화합물들은 자연적으로 생성되는 뉴클레오시드간 링키지들을 보유하는 안티센스 화합물보다 우선하여 대개 선택된다.
- [0465] 변형된 뉴클레오시드간 링키지들을 보유하는 올리고뉴클레오타이드들은 인 원자를 간직하는 뉴클레오시드간 링키지 뿐만 아니라 인원자를 보유하지 않는 뉴클레오시드간 링키지들도 포함한다. 대표적인 인 함유 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포로아미데이트, 그리고 포스포로티오에이트를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 인을 함유하는 그리고 인을 함유하지 않는 링키지들을 제조하는 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있다.
- [0466] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물들은 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드간 링키지들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 링키지들이다. 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물의 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오시

드간 링키지다.

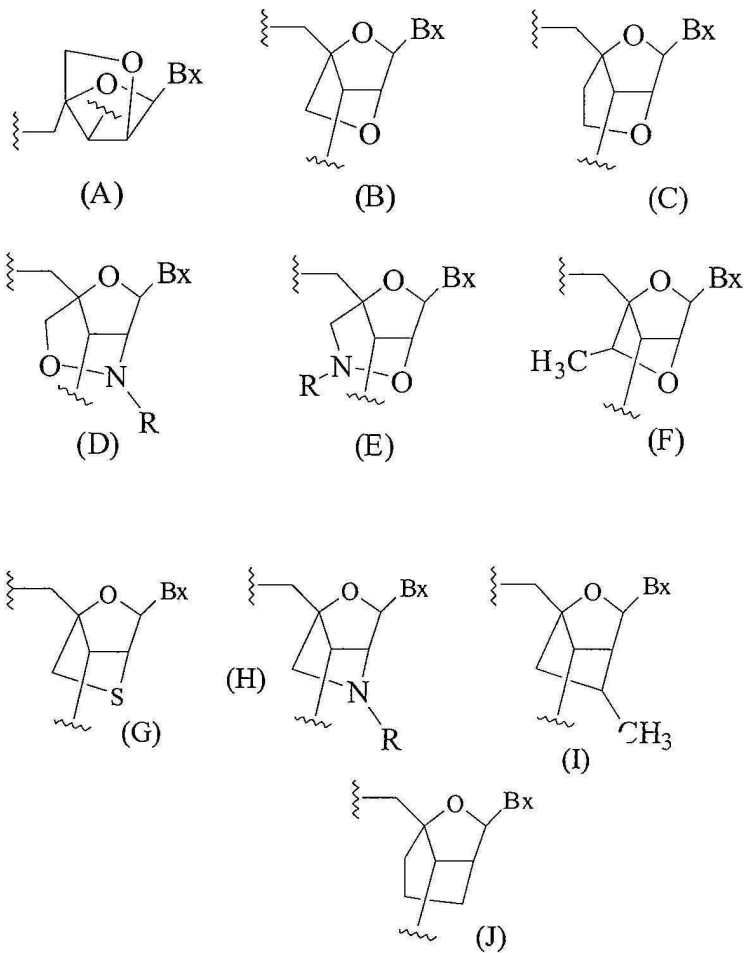
[0467] **변형된 슈가 모이어티들(Modified Sugar Moieties)**

[0468] 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들은 임의선택적으로 하나 또는 그 이상의 뉴클레오시드들을 함유할 수 있는데, 여기에서 슈가 기는 변형되었다. 이러한 슈가 변형된 뉴클레오시드들은 강화된 뉴클레아제 안정성, 증가된 결합 친화력, 또는 일부 기타 유익한 생물학적 성질을 이 안티센스 화합물들에 부여할 수 있다. 특정 구체예들에서, 뉴클레오시드들은 화학적으로 변형된 리보푸라노오스 고리 모이어티를 포함한다. 화학적으로 변형된 리보푸라노오스 고리들의 예로는 치환체 집단들의 추가(5' 그리고 2' 치환기 기들을 포함하는); 년-제미날 고리 원자들의 다리형성에 의해 이룬 핵산 (BNA)의 형성; 리보실 고리 산소 원자는 S, N(R), 또는 C(R1)(R)2(R = H, C₁-C₁₂ 알킬 또는 보호기)로 대체; 그리고 이의 조합들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 화학적으로 변형된 슈가들의 예로는 2'-F-5'-메틸 치환된 뉴클레오시드 (2008년 8월 21일자로 공개된 PCT 국제 출원 WO 2008/101157, 5', 2'-비스 치환된 뉴클레오시드들을 공개 참고), 리보실 고리 산소 원자를 2'-위치에서 더 치환된 S로 대체 (2005년 6월 16일자로 공개된 U.S. 특허 출원US2005/0130923 참고), 또는 대안으로, BNA의 5'-치환 (2007년 11월 22일자로 공개된 PCT 국제 출원 WO 2007/134181 참고, 여기에서 LNA는 예를 들면, 5'-메틸 또는 5'-비닐 기로 치환됨)을 포함한다.

[0469] 변형된 슈가 모이어티들을 보유하는 뉴클레오시드들의 예로는 5'-비닐, 5'-메틸 (R 또는 S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH₃, 그리고 2'-O(CH₂)₂OCH₃ 치환기 기들을 포함하는 뉴클레오시드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 2' 위치에서 치환기는 알릴, 아미노, 아지도, 티오, O-알릴, O-C₁-C₁₀ 알킬, OCF₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂-O-N(Rm)(Rn), 그리고 O-CH₂-C(=O)-N(Rm)(Rn)으로부터 또한 선택될 수 있는데, 이때 각 Rm 및 Rn은 독립적으로, H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁-C₁₀ 알킬이다.

[0470] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "이론 뉴클레오시드들"은 이론 슈가 모이어티를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오시드들을 지칭한다. 이론 뉴클레오시드들의 예로는 4'과 2' 리보실 고리 원자들 사이에 다리를 포함하는 뉴클레오시드들을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들은 하나 또는 그 이상의 이론 뉴클레오시드들을 포함하는데 여기에서 다리는 4'에서 2'으로 이론 뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 4'에서 2'으로 이론 뉴클레오시드들의 예로는 다음 식중 하나를 포함하나 이에 한정되지 않는다: 4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (cEt) 그리고 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2', 및 이의 유사체들(2008년 7월 15일자로 등록된 U.S. 특허 7,399,845 참고); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2', 그리고 이의 유사체들(2009년 1월 8일자로 공개된 PCT 국제 출원 WO2009/006478 참고); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2', 및 이의 유사체들(2008년 12월 11일자로 공개된 PCT 국제 출원 WO2008/150729 참고); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (2004년 9월 2일자로 공개된 U.S. 특허 출원 US2004/0171570참고); 4'-CH₂-N(R)-O-2', 여기에서 R은 H, C₁-C₁₂ 알킬, 또는 보호기임(2008년 9월 23일자로 등록된 U.S. 특허 7,427,672 참고); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (Chattopadhyaya, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); 그리고 4'-CH₂-C(=CH₂)-2', 그리고 이의 유사체들(2008년 12월 8일자로 공개된 PCT 국제 출원 WO 2008/154401 참고)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 또한 예를 들면: Singh *et al.*, *Chem. Commun.*, 1998, 4, 455-456; Koshkin *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5633-5638; Kumar *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222; Singh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039; Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 129(26) 8362-8379 (Jul. 4, 2007); Elayadi *et al.*, *Curr. Opinion Invens. Drugs*, 2001, 2, 558-561; Braasch *et al.*, *Chem. Biol.*, 2001, 8, 1-7; Orum *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.*, 2001, 3, 239-243; U.S. 특허 번호 U.S. 6,670,461, 7,053,207, 6,268,490, 6,770,748, 6,794,499, 7,034,133, 6,525,191, 7,399,845; 공개된 PCT 국제 출원 WO 2004/106356, WO 94/14226, WO 2005/021570, 그리고 WO 2007/134181; U.S. 특허 공개 번호 US2004/0171570, US2007/0287831, 및 US2008/0039618; 그리고 U.S. 특허 일련 번호들 12/129,154, 60/989,574, 61/026,995, 61/026,998, 61/056,564, 61/086,231, 61/097,787, 및 61/099,844; 그리고 PCT 국제 출원 번호 PCT/US2008/064591, PCT/US2008/066154, 및 PCT/US2008/068922를 참고한다. 전술한 각 이론 뉴클레오시드들은 예를 들면 α-L-리보푸라노오스 및 β-D-리보푸라노오스를 포함하는 하나 또는 그 이상의 입체화학 슈가 구성들 가지도록 만들 수 있다(1999년 3월 25일 WO 99/14226로 공개된 PCT 국제 출원 PCT/DK98/00393 참고).

- [0471] 특정 구체예들에서, BNA 뉴클레오타이드들의 이룬 슈가 모이어티들은 펜토푸라노실 슈가 모이어티의 4'과 2' 위치 사이에 최소한 한 개의 다리를 보유하는 화합물들을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기에서 이러한 다리들은 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, 및 $-N(R_a)-$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 내지 4개의 연계된 기들을 독립적으로 포함하고;
- [0472] 여기에서:
- [0473] x는 0, 1 또는 2이고;
- [0474] n은 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0475] 각 R_a 및 R_b 는 독립적으로, H, 보호기, 히드록실, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 헤테로시이클 라디칼, 치환된 헤테로시이클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, C_5-C_7 지환의 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지환의 라디칼, 할로젠, OJ_1 , NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $COOJ_1$, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, CN, 술폰일 ($S(=O)_2-J_1$), 또는 술폰 실 ($S(=O)-J_1$)이고; 그리고
- [0476] 각 J_1 및 J_2 는 독립적으로, H, C_1-C_{12} 알킬, 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 치환된 C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 치환된 C_2-C_{12} 알키닐, C_5-C_{20} 아릴, 치환된 C_5-C_{20} 아릴, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, 헤테로시이클 라디칼, 치환된 헤테로시이클 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기이다.
- [0477] 특정 구체예들에서, 이룬 슈가 모이어티의 다리는 $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $-C(R_aR_b)-N(R)-O-$ 또는, $-C(R_aR_b)-O-N(R)-$ 이다. 특정 구체예들에서, 이 다리는 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2', 4'-(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2', 그리고 4'-CH₂-N(R)-O-2'-이며, 여기에서 각 R은 독립적으로, H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.
- [0478] 특정 구체예들에서, 이룬 뉴클레오타이드들은 이성체 형상에 의해 더욱 한정된다. 예를 들면, 4'-2' 메틸렌-옥시 다리를 포함하는 뉴클레오타이드는 α-L 형상 또는 β-D 형상일 수 있다. 이미, α-L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA's는 안티센스 활성을 보이는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 병합되었다(Frieden *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).
- [0479] 특정 구체예들에서, 이룬 뉴클레오타이드들은 하기에서 도식된 것과 같이, (A) α-L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, (B) β-D-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, (C) 에틸렌옥시 (4'-(CH₂)₂-O-2') BNA, (D) 아미노옥시 (4'-CH₂-O-N(R)-2') BNA, (E) 옥시아미노 (4'-CH₂-N(R)-O-2') BNA, (F) 메틸(메틸렌옥시) (4'-CH(CH₃)-O-2') BNA, (G) 메틸렌-티오 (4'-CH₂-S-2') BNA, (H) 메틸렌-아미노 (4'-CH₂-N(R)-2') BNA, (I) 메틸 카르보사이클 (4'-CH₂-CH(CH₃)-2') BNA, 그리고 (J) 프로필렌 카르보사이클 (4'-(CH₂)₃-2')을 포함하나 이에 한정되지 않는다.



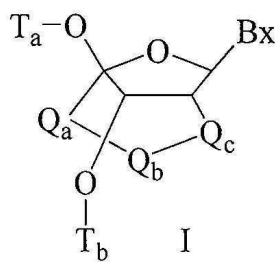
[0480]

[0481]

여기에서 Bx는 염기 모이어티이며, R은 독립적으로, H, 보호기 또는 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0482]

특정 구체예들에서, 화학식 I을 보유하는 이룬 뉴클레오타이드:



[0483]

[0484]

여기에서:

[0485]

Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0486]

-Q_a-Q_b-Q_c-는 -CH₂-N(R_c)-CH₂-, -C(=O)-N(R_c)-CH₂-, -CH₂-O-N(R_c)-, -CH₂-N(R_c)-O-, 또는 -N(R_c)-O-CH₂이
고;

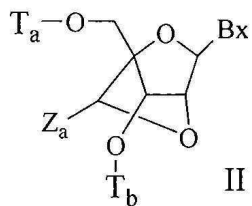
[0487]

R_c는 C₁-C₁₂ 알킬 또는 아미노 보호 기이며; 그리고

[0488]

T_a 및 T_b는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지
지 매질에 공유적 부착이다.

[0489] 특정 구체예들에서, 화학식 II를 보유하는 이룬 뉴클레오타이드:



[0490]

[0491] 여기에서:

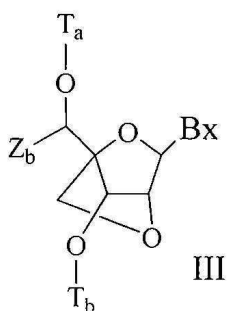
[0492] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0493] Ta 및 Tb는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 공유적 부착이며;

[0494] Z_a는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 아실, 치환된 아실, 치환된 아마이드, 티올, 또는 치환된 티오이다.

[0495] 한 구체예에서, 각 치환된 기들은 할로겐, 옥소, 히드록실, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N₃, OC(=X)J_c, 그리고 NJ_cC(=X)NJ_cJ_d,로부터 독립적으로 선택된 치환기로 단일 또는 다중 치환되며, 여기에서 각 J_c, J_d, 및 J_e는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 그리고 X는 O 또는 NJ_c이다.

[0496] 특정 구체예들에서, 화학식 III을 보유한 이룬 뉴클레오타이드:



[0497]

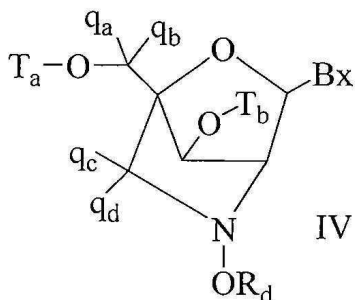
[0498] 여기에서:

[0499] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이고;

[0500] Ta 및 Tb는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 공유적 부착이며;

[0501] Z_b는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환된 아실 (C(=O)-)이다.

[0502] 특정 구체예들에서, 화학식 IV를 보유하는 이룬 뉴클레오타이드:



[0503]

[0504] 여기에서:

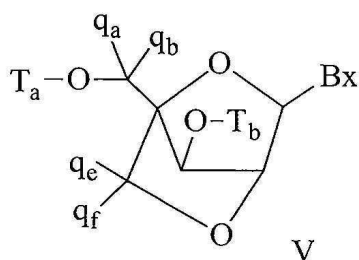
[0505] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0506] T_a 및 T_b는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지 지 매질에 공유적 부착이며;

[0507] R_d는 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고;

[0508] 각 q_a, q_b, q_c 및 q_d는 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 또는 치환된 C₂-C₆알키닐, C₁-C₆ 알콕실, 치환된 C₁-C₆ 알콕실, 아실, 치환된 아실, C₁-C₆ 아미노알킬, 또는 치환된 C₁-C₆ 아미노알킬이다.

[0509] 특정 구체예들에서, 화학식 V를 보유한 이룬 뉴클레오시드:



[0510]

[0511] 여기에서:

[0513] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이고;

[0514] T_a 및 T_b는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지 지 매질에 공유적 부착이며;

[0515] 각 q_a, q_b, q_c 및 q_f는 독립적으로, 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₂ 알콕시, 치환된 C₁-C₁₂ 알콕시, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, C(=O)J_j, O-C(=O)NJ_jJ_k, N(H)C(=NH)NJ_jJ_k, N(H)C(=O)NJ_jJ_k 또는 N(H)C(=S)NJ_jJ_k이고;

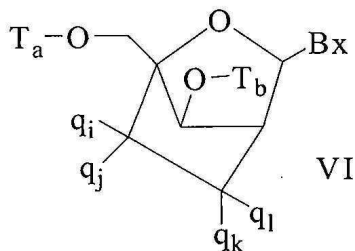
[0516] 또는 q_e 와 q_f는 함께 =C(q_g)(q_h)이다;

[0517] q_g 및 q_h는 각각 독립적으로, H, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, 또는 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다.

[0518] 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA 단량체들 아데닌, 시토신, 구아닌, 5-메틸-시토신, 티민, 및 우라실의 합성 및 준비와 함께 이들의 올리고머화, 그리고 핵산 인지 성질들이 설명되었다(예컨대, Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, 54, 3607-3630). BNAs 및 이의 제조 또한 WO 98/39352 및 WO 99/14226에서 설명되었다.

[0519] 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, 메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA, 그리고 2'-티오-BNAs의 유사체들 또한 제조되었다(예컨대, Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222 참고). 핵산 중합효소용 기질로써 올리고데옥시리보뉴클레오타이드 이중나선을 포함하는 잠금 뉴클레오시드 유사체들의 제조 또한 설명되었다(예컨대, Wengel et al., WO 99/14226 참고). 더욱이, 새로운 형태학적으로 제한된 고-친화력 올리고뉴클레오타이드 유사체인 2'-아미노-BNA의 합성이 당업계에서 설명되었다(예컨대, Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 10035-10039 참고). 추가적으로, 2'-아미노- 그리고 2'-메틸아미노-BNA's가 제조되었고, 상보적인 RNA 및 DNA 가닥들과 이들의 이중나선의 열 안정성은 이미 보고되었다.

[0520] 특정 구체예들에서, 화학식 VI를 보유하는 이룬 뉴클레오시드:



[0521]

[0522] 여기에서:

[0523] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0524] Ta 및 Tb는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지 지 매질에 공유적 부착이며;

[0525] 각 qi, qj, qk 및 ql는 독립적으로, H, 할로젠, C1-C12 알킬, 치환된 C1-C12 알킬, C2-C12 알케닐, 치환된 C2-C12 알케닐, C2-C12 알키닐, 치환된 C2-C12 알키닐, C1-C12 알콕실, 치환된 C1-C12 알콕실, OJj, SJj, SOJj, SO2Jj, NJjJk, N3, CN, C(=O)OJj, C(=O)NJjJk, C(=O)Jj, O-C(=O)NJjJk, N(H)C(=NH)NJjJk, N(H)C(=O)NJjJk, 또는 N(H)C(=S)NJjJk이며; 그리고

[0526] qi와 qj 또는 ql과 qk는 함께 =C(qg)(qh)이며, 여기에서 qg 및 qh는 각 독립적으로, H, 할로젠, C1-C12 알킬, 또는 치환된 C1-C12 알킬이다.

[0527] 4'-(CH2)3-2' 다리와 알케닐 유사체, 다리 4'-CH=CH-CH2-2'을 보유하는 하나의 카르보사이클 이룬 뉴클레오시드가 설명되었다(예컨대, Freier *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 1997, 25(22), 4429-4443 그리고 Albaek *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 7731-7740). 카르보사이클 이룬 뉴클레오시드들의 합성 및 제조와 함께 이들의 올리고머화 및 생화학 연구 또한 설명되었다(예컨대, Srivastava *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(26), 8362-8379 참고).

[0528] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "이룬 뉴클레오시드(bicyclic nucleoside)"은 슈가 고리의 2개의 탄소 원자를 연결하고, 이에 의해 이룬 슈가 모이어티를 형성하는 뉴클레오시드를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 이 다리는 슈가 고리의 2' 탄소와 또다른 탄소를 연결한다.

[0529] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "4'-2' 이룬 뉴클레오시드" 또는 "4'에서 2'으로 이룬 뉴클레오시드"는 2' 탄소 원자와 4' 탄소 원자를 연결하는 다리를 포함하는 푸라노오스 고리를 포함하는 이룬 뉴클레오시드를 지칭한다.

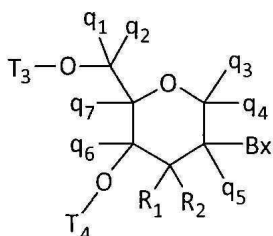
[0530] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "일환(monocyclic) 뉴클레오시드들"은 이룬 슈가 모이어티들이 아닌 변형된 슈가 모이어티들을 포함하는 뉴클레오시드들을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 뉴클레오시드의 슈가 모이어티, 또는 슈가 모이어티 유사체는 임의의 위치에서 변형되거나 또는 치환될 수 있다.

[0531] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "2'-변형된 슈가(modified sugar)"은 2' 위치에서 변형된 푸라노실 슈가를 의미한다. 특정 구체예들에서, 이러한 변형들은 치환된 그리고 치환안된 알콕시, 치환된 그리고 치환안된 티오알킬, 치환된 그리고 치환안된 아미노 알킬, 치환된 그리고 치환안된 알킬, 치환된 그리고 치환안된 알릴, 및 치환된 그리고 치환안된 알키닐을 포함하나 이에 한정되지 않는 할로겐화물로부터 선택된 치환기들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 2' 변형들은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 치환기들로부터 선택된다: O[(CH2)nO]mCH3, O(CH2)nNH2, O(CH2)nCH3, O(CH2)nNH2, OCH2C(=O)N(H)CH3, 그리고 O(CH2)nON[(CH2)nCH3]2, 이때 n과 m은 1 내지 약 10이다. 기타 2'-치환기들은 또한 다음으로부터 선택된 다: C1-C12 알킬; 치환된 알킬; 알케닐; 알키닐; 알카릴; 아랄킬; O-알카릴 또는 O-아랄킬; SH; SCH3; OCN; Cl; Br; CN; CF3; OCF3; SOCH3; SO2CH3; ONO2; NO2; N3; NH2; 헤테로시클로알킬; 헤테로시클로알카릴; 아미노알킬아미노; 폴리알킬아미노; 치환된 실릴; RNA 절단기; 리포터기; 삽입기(intercalator); 약력학 성질들을 개선시키는 기; 그리고 안티센스 화합물의 약동

학 성질을 개선시키는 기, 그리고 기타 유사한 성질들을 보유한 치환기들. 특정 구체예들에서, 변형된 뉴클레오시드들은 2'-MOE 측쇄를 포함한다(예컨대, Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000 참고). 이러한 2'-MOE 치환은 변형안된 뉴클레오시드들과 기타 변형된 뉴클레오시드들, 이를 테면 2'-O-메틸, O-프로필, 및 O-아미노프로필과 비교하였을 때 개선된 결합 친화력을 보유하는 것으로 설명되었다. 2'-MOE 치환기를 보유하는 올리고뉴클레오타이드들 또한 생체내 사용을 위한 가능한 특징들을 가진 유전자 발현의 안티센스 저해물질들로 나타났다(예컨대, Martin, P., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., *Chimia*, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 1996, 24, 630-637; 그리고 Altmann et al., *Nucleosides Nucleotides*, 1997, 16, 917-926).

[0532] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "변형된 테트라하이드로피란(tetrahydropyran) 뉴클레오시드" 또는 "변형된 THP 뉴클레오시드"는 보통의 뉴클레오시드들에서 펜토피라노실 잔기를 대신하여 치환된 6-원(membered) 테트라하이드로피란 "슈가"(슈가 대체제)를 보유하는 뉴클레오시드를 의미한다. 변형된 THP 뉴클레오시드들은 당업계에서 헥시톨 헥산 (HNA), 아니톨 헥산 (ANA), 마니톨 헥산 (MNA)로 지칭되는 것들(Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* (2002) 10:841-854), 플루오로 HNA (F-HNA), 또는 화학식 X를 보유하는 화합물들을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0533] 화학식 X:



X

[0534]

여기에서 화학식 X의 전술한 최소한 한 개의 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 각각에 대해 독립적으로:

[0535]

Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0536]

T₃과 T₄는 각각 독립적으로 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체를 이 안티센스 화합물에 연결시키는 뉴클레오시드간 연결기이거나 또는 T₃과 T₄중 하나는 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 유사체를 이 안티센스 화합물에 연결시키는 뉴클레오시드간 연결기이고, 그리고 T₃과 T₄중 다른 하나는 H, 히드록실 보호 기, 연계된 접합체기, 또는 5' 또는 3'-말단 기이고;

[0537]

[0538]

q₁, q₂, q₃, q₄, q₅, q₆ 및 q₇은 각각 독립적으로, H, C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 치환된 C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, 또는 치환된 C₂-C₆ 알킬닐이고; 그리고

[0539]

R₁과 R₂중 하나는 수소이고, 다른 하나는 할로젠, 치환된 또는 치환안된 알콕시, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ₃C(=X)NJ₁J₂, 및 CN으로부터 선택되며, 여기에서 X는 O, S, 또는 NJ₁이고 그리고 각 J₁, J₂, 및 J₃은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이다.

[0540]

특정 구체예들에서, 화학식 X의 변형된 THP 뉴클레오시드들이 제공되는데, 여기에서 q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t, 및 q_u는 각각 H이다. 특정 구체예들에서, q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t, 및 q_u중 최소한 한 개는 H가 아니다. 특정 구체예들에서, q_m, q_n, q_p, q_r, q_s, q_t, 및 q_u중 최소한 한 개는 메틸이다. 특정 구체예들에서, 화학식 X의 THP 뉴클레오시드들이 제공되는데, 여기에서 R₁과 R₂ 중 하나는 F이다. 특정 구체예들에서, R₁은 플루오르이고 R₂는 H이며, R₁은 메톡시이고 R₂는 H이며, 그리고 R₁은 메톡시에톡시이고 R₂는 H이다.

[0541]

본 명세서에서 이용된 것과 같이, "2'-변형된 뉴클레오시드" 또는 "2'-치환된 뉴클레오시드"는 푸라노오스 고리의 2' 위치에 H 또는 OH를 제외한 치환기를 포함하는 슈가를 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다. 2'-변형된 뉴클레오시드들은 슈가 고리의 2개의 탄소 원자를 연결하는 다리는 2' 탄소와 슈가 고리의 또다른 탄소를 연결시

키는 이룬 뉴클레오시드들, 다리를 형성하지 않는 2'치환기들, 이를 테면 알릴, 아미노, 아지도, 티오, 0-알릴, 0-C₁-C₁₀ 알킬, -OCF₃, 0-(CH₂)₂-O-CH₃, 2'-O(CH₂)₂SCH₃, 0-(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n), 또는 0-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)을 가진 뉴클레오시드들을 포함하나 이에 한정되지 않고, 이때 각 R_m과 R_n은 독립적으로, H 또는 치환된 또는 치환안된 C₁-C₁₀ 알킬이다. 2'-변형된 뉴클레오시드들은 예를 들면, 이 슈가의 다른 위치 및/또는 핵염기에서 기타 변형들을 더 포함할 수 있다.

[0542] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "2'-F"는 2' 위치에서 플루오르기를 포함하는 슈가를 말한다.

[0543] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "2'-OMe" 또는 "2'-OCH₃" 또는 "2'-O-메틸"은 각각 이 슈가 고리의 2' 위치에 -OCH₃ 기를 포함하는 슈가를 포함하는 뉴클레오시드를 지칭한다.

[0544] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "올리고뉴클레오티드"는 다수의 연계된 뉴클레오시드들을 포함하는 화합물을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 다수의 뉴클레오시드들중 하나 또는 그 이상이 변형된다. 특정 구체예들에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 또는 그 이상의 리보뉴클레오시드들 (RNA) 및/또는 데옥시리보뉴클레오시드들 (DNA)을 포함한다.

[0545] 안티센스 화합물 안으로 통합시키기 위하여 뉴클레오시드들을 변형시키는데 이용될 수 있는 많은 기타 바이스클로 및 트리시클로 슈가 대체 고리계들 또한 당업계에서 잘 공지되어 있다(예컨대, 검토 문헌: Leumann, J. C, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 841-854). 이러한 고리계들은 활성을 강화시키기 위하여 다양한 추가 치환들을 겪을 수 있다.

[0546] 변형된 슈가들을 만드는 방법들은 당업계 숙련자들에게 공지되어 있다.

[0547] 변형된 슈가 모이어티들을 보유한 뉴클레오티드들에 있어서, 핵염기 모이어티들(천연, 변형된, 또는 이의 조합)은 적절한 핵산 표적과의 혼성화를 위하여 유지된다.

[0548] 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물들은 변형된 슈가 모이어티들을 보유하는 하나 또는 그 이상의 뉴클레오티드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가 모이어티는 2'-MOE이다. 특정 구체예들에서, 2'-MOE 변형된 뉴클레오티드들은 잭머 모티프에 배치된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가 모이어티는 cEt이다. 특정 구체예들에서, cEt 변형된 뉴클레오티드들은 잭머 모티프의 wings를 통하여 배치된다.

[0549] **약학적 조성물들을 제형화시키기 위한 조성물들과 방법들(Compositions and Methods for Formulating Pharmaceutical Compositions)**

[0550] 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 약학적 조성물들 또는 제제를 만들기 위하여 약학적으로 수용가능한 활성 또는 비활성 물질들과 혼합될 수 있다. 약학적 조성물들을 제형화시키기 위한 조성물들과 방법들은 투여 경로, 질환 정도, 또는 투여되는 약량을 포함하나 이에 한정되지 않는 다수의 기준에 따라 달라진다.

[0551] HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 이 안티센스 화합물에 적합한 약학적으로 수용가능한 희석제 또는 매개체를 복합시킴으로써 약학적 조성물에 이용될 수 있다. 약학적으로 수용가능한 희석제는 포스페이트-완충된 함유물 (PBS)이다. PBS는 장관외로 운반되는 조성물에서 사용하기에 적합한 희석제다. 따라서, 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 방법들에서 HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물과 약학적으로 수용가능한 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 이용된다. 특정 구체예들에서, 약학적으로 수용가능한 희석제는 PBS다. 특정 구체예들에서, 이 안티센스 화합물은 안티센스 올리고뉴클레오티드다.

[0552] 안티센스 화합물들을 포함하는 약학적 조성물들은 임의의 약학적으로 수용가능한 염들, 에스테르, 또는 이러한 에스테르의 염들, 또는 인간을 포함하는 동물에 투여할 때 생물학적으로 활성 대사물질 또는 이의 잔기를 제공(직접적으로 또는 간접적으로)할 수 있는 임의의 기타 올리고뉴클레오티드를 포괄한다. 따라서, 예를 들면, 이러한 공개는 또한 안티센스 화합물들의 약학적으로 수용가능한 염들, 프로드럭, 이러한 프로드럭의 약학적으로 수용가능한 염들, 그리고 기타 생물등가체들로 이어진다. 적합한 약학적으로 수용가능한 염들은 나트륨 및 칼륨 염들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0553] 프로드럭은 화학 안티센스 화합물을 형성하기 위하여 신체내 내생성 뉴클레아제에 의해 절단되는 안티센스 화합물의 한 단부 또는 양 단부 모두에 추가 뉴클레오시드들을 통합시키는 것을 포함한다.

[0554] **접합된 안티센스 화합물들(Conjugated Antisense compounds)**

[0555] 안티센스 화합물들은 생성된 안티센스 올리고뉴클레오티드들의 활성, 세포의 분포 또는 세포의 취입을 강화시키기

는 하나 또는 그 이상의 모이어티들 또는 접합체에 공유적으로 연계될 수 있다. 전형적인 접합체 기들은 콜레스테롤 모이어티들 및 지질 모이어티들을 포함한다. 추가 접합체 기들은 탄수화물, 포스포리피드, 바이오틴, 페나진, 엽산, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아크리딘, 플루오레세인, 로다민, 쿠마린, 및 염료를 포함한다.

[0556] 안티센스 화합물들은 성질을 이를 태면, 예를 들면, 뉴클레아제 안정성과 같은 성질을 강화시키기 위하여 안티센스 화합물들의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단 모두에 일반적으로 부착된 하나 또는 그 이상의 안정화기를 보유하도록 또한 변형될 수 있다. 안정화기에는 캡(cap) 구조가 포함된다. 이들 말단 변형들은 엑소뉴클레아제 분해로부터 말단 핵산을 보유하는 안티센스 화합물을 보호하고, 그리고 세포 안에서 운반 및/또는 국소화를 지원할 수 있다. 캡은 5'-말단 (5'-캡), 또는 3'-말단 (3'-캡)에 존재할 수 있고, 또는 양 말단 모두에 존재할 수 있다. 캡 구조는 당엽계에 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 거꾸로된(inverted) 테옥시 아베이직(abasic) 캡이다. 더욱이 뉴클레아제 안정성을 부여하기 위하여 안티센스 화합물의 한 쪽 단부 또는 양 단부에 캡을 씌우는데 이용될 수 있는 3' 및 5'-안정화 기들은 2003년 1월 16일자로 공개된 WO 03/004602에서 개시하는 것들을 포함한다.

[0557] **세포 배양 및 안티센스 화합물들의 처리(Cell culture and antisense compounds treatment)**

[0558] HBV 핵산의 수준, 활성 또는 발현에서 안티센스 화합물들의 효과는 다양한 세포 유형들에서 시험관내 테스트될 수 있다. 이러한 분석에 이용되는 세포 유형들은 상업적인 판매인(예컨대 American Type Culture Collection, Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD)으로부터 얻을 수 있고, 시판되는 이용가능한 시약들을 이용하여 판매상들의 지시에 따라 배양된다(예컨대 Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). 실례가 되는 세포 유형들은 HuVEC 세포들, b.END 세포들, HepG2 세포들, Hep3B 세포들, 그리고 1차 간 세포를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0559] **안티센스 올리고뉴클레오티드들의 시험관내 테스트(In vitro testing of antisense oligonucleotides)**

[0560] 세포들을 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리하는 방법들에 여기에서 설명되는데, 이 방법들은 다른 안티센스 화합물들로 처리될 경우 적절하게 변형될 수 있다.

[0561] 세포들은 이 세포들이 배양에서 대략적으로 60-80% 합류(confluency)에 도달될 때 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리될 수 있다.

[0562] 배양된 세포들 안으로 안티센스 올리고뉴클레오티드를 도입시키는데 흔히 이용되는 한 가지 시약은 양이온 지질 형질감염 시약 LIPOFECTIN (Invitrogen, Carlsbad, CA)이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 안티센스 올리고뉴클레오티드의 원하는 최종 농도를 얻기 위하여 OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 LIPOFECTIN과 혼합되며, LIPOFECTIN 농도는 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드 당 2 내지 12 µg/mL 범위가 될 수 있다.

[0563] 배양된 세포들 안으로 안티센스 올리고뉴클레오티드를 도입시키는데 이용되는 또다른 시약은 LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Carlsbad, CA)을 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 안티센스 올리고뉴클레오티드의 원하는 최종 농도를 얻기 위하여 OPTI-MEM 1 환원된 혈청 배지(Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 LIPOFECTAMINE 과 혼합되며, LIPOFECTAMINE 농도는 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드 당 2 내지 12 µg/mL 범위가 될 수 있다.

[0564] 배양된 세포들 안으로 안티센스 올리고뉴클레오티드를 도입시키는데 이용되는 또다른 기술은 전기천공(electroporation)을 포함한다.

[0565] 세포들은 통상적인 방법들에 의해 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리후 16-24시간 시점에 세포들을 수거하는데, 이때 당엽계에 잘 공지되어 있는 그리고 본 명세서에서 설명되는 방법들을 이용하여 표적 핵산의 RNA 또는 단백질 수준이 측정된다. 일반적으로, 치료가 다중 복제물에서 실시될 때, 데이터는 복제 처리의 평균으로 제시된다.

[0566] 이용되는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 농도는 세포계 마다 변화된다. 특정 세포계를 위한 최적의 안티센스 올리고뉴클레오티드 농도를 결정하는 방법들은 당엽계에 잘 공지되어 있다. LIPOFECTAMINE로 형질감염될 때, 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 1 nM 내지 300 nM 범위의 농도에서 이용되는 것이 일반적이다. 전기천공으로 형질감염될 때, 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 625 nM 내지 20,000nM 범위의 농도에서 이용되는 것이 일반적이다.

[0567] **RNA 단리(RNA Isolation)**

[0568] 전체 세포의 RNA 또는 poly(A)+ mRNA에서 RNA 분석을 실행할 수 있다. RNA 단리 방법들은 당엽계에 잘 공지되

어 있다. RNA는 당업계에 잘 공지되어 있는 방법들, 예를 들면, TRIZOL Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 이용하여 제조업자의 추천 프로토콜에 따라 준비될 수 있다.

[0569] **표적 수준 또는 발현의 억제 분석(Analysis of inhibition of target levels or expression)**

[0570] HBV 핵산의 수준 또는 발현의 억제는 당업계에 잘 공지되어 있는 다양한 방법들에서 분석될 수 있다. 예를 들면, 표적 핵산 수준은 예컨대, 노던 블랏(Northern blot) 분석, 경쟁적 폴리메라제 체 반응 (PCR), 또는 정량적 실시간 PCR에 의해 정량화될 수 있다. RNA 분석은 전체 세포의 RNA 또는 poly(A)+ mRNA에서 실시될 수 있다. RNA 단리 당업들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 노던 블랏 분석 또한 당업계에서 일상적인 것이다. 정량적 실시간 PCR은 시판되는 이용가능한 ABI PRISM 7600, 7700, 또는 7900 Sequence Detection System, (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 제조업자의 지시에 따라 편리하게 실시될 수 있다.

[0571] **표적 RNA 수준의 정량적 실시간 PCR 분석(Quantitative Real-Time PCR Analysis of Target RNA Levels)**

[0572] 표적 RNA 수준의 정량화는 제조업자의 지시에 따라 ABI PRISM 7600, 7700, 또는 7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 정량적 실시간 PCR에 의해 실행될 수 있다. 정량적 실시간 PCR 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0573] 실시간 PCR 전에, 단리된 RNA는 역전사효소(RT) 반응을 겪게 되고, 이 반응에서 실시간 PCR 증폭용 기질로 이용되는 상보적인 DNA (cDNA)가 생산된다. RT 및 실시간 PCR 반응은 동일한 시료 웰에서 순차적으로 실행된다. RT 및 실시간 PCR 시약들은 Invitrogen (Carlsbad, CA)에서 구할 수 있다. RT 실시간-PCR 반응은 당업계 숙련자들에게 공지된 방법들에 의해 실행된다.

[0574] 실시간 PCR에 의해 수득된 유전자 (또는 RNA) 표적 양은 발현이 일정한 유전자, 이를 테면 시클로필린 A의 발현 수준을 이용하거나, 또는 RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA)을 이용하여 총 RNA를 정량화함으로써 표준화시킨다. 시클로필린 A 발현은 실시간 PCR에 의해, 표적과 동시에, 다양하게 또는 별도로 운영함으로써 정량화된다. 총 RNA는 RIBOGREEN RNA 정량화 시약 (Invetrogen, Inc. Eugene, OR)을 이용하여 정량화된다. RIBOGREEN에 의한 RNA 정량화 방법들은 Jones, L.J., et al, (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)에서 교시된다. CYTOFLUOR 4000 기구(PE Applied Biosystems)를 이용하여 RIBOGREEN 형광발광을 측정한다.

[0575] HBV 핵산에 혼성화되도록 프로브 및 프라이머들이 기획된다. 실시간 PCR 프로브 및 프라이머를 기획하는 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있고, 그리고 소프트웨어, 이를 테면 프라이머 EXPRESS Software (Applied Biosystems, Foster City, CA)의 이용을 포함할 수 있다.

[0576] **표적 DNA 수준의 정량적 실시간 PCR 분석(Quantitative Real-Time PCR Analysis of Target DNA Levels)**

[0577] 표적 DNA 수준의 정량화는 제조업자의 지시에 따라 ABI PRISM 7600, 7700, 또는 7900 Sequence Detection System (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 정량적 실시간 PCR에 의해 실행될 수 있다. 정량적 실시간 PCR의 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있다.

[0578] 실시간 PCR에 의해 수득된 유전자 (또는 DNA) 표적 양은 발현이 일정한 유전자, 이를 테면 시클로필린 A의 발현 수준을 이용하거나, 또는 RIBOGREEN (Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA)을 이용하여 총 RNA를 정량화함으로써 표준화시킨다. 시클로필린 A 발현은 실시간 PCR에 의해, 표적과 동시에, 다양하게 또는 별도로 운영함으로써 정량화된다. 총 DNA는 RIBOGREEN RNA 정량화 시약 (Invetrogen, Inc. Eugene, OR)을 이용하여 정량화된다. RIBOGREEN에 의한 DNA 정량화 방법들은 Jones, L.J., et al, (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)에서 교시된다. CYTOFLUOR 4000 기구(PE Applied Biosystems)를 이용하여 RIBOGREEN 형광발광을 측정한다.

[0579] HBV 핵산에 혼성화되도록 프로브 및 프라이머들이 기획된다. 실시간 PCR 프로브 및 프라이머를 기획하는 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있고, 그리고 소프트웨어, 이를 테면 프라이머 EXPRESS Software (Applied Biosystems, Foster City, CA)의 이용을 포함할 수 있다.

[0580] **단백질 수준의 분석(Analysis of Protein Levels)**

[0581] HBV 핵산의 안티센스 억제는 HBV 단백질 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. HBV의 단백질 수준은 당업계에 잘 공지되어 있는 다양한 방법들, 이를 테면, 면역침전(immunoprecipitation), 웨스턴 블랏 분석 (면역블랏팅), 효소-연계된 면역흡착 분석(ELISA), 정량적인 단백질 분석, 단백질 활성 분석(예를 들면, 카스파제 활성 분석),

면역조직화학, 면역세포화학 또는 형광발광-활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 평가되거나 또는 정량화된다. 표적을 지향하는 항체들은 다양한 원천, 이를 테면 항체의 MSRS 카탈로그(Aerie Corporation, Birmingham, MI)로부터 확인 및 획득될 수 있거나, 또는 당업계에 잘 공지되어 있는 통상적인 단일클론성 또는 다중클론성 항체 생성 방법들을 통하여 준비될 수 있다.

[0582] **안티센스 화합물들의 생체내 테스트(In vivo testing of antisense compounds)**

[0583] 안티센스 화합물들, 예를 들면, 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 HBV의 발현을 억제시키고, 표현형 변화를 만드는 이들의 능력을 평가하기 위하여 동물에서 테스트되었다. 테스트는 정상적인 동물, 또는 실험적 질환 모델에서 실행될 수 있다. 동물에 투여하기 위하여, 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 약학적으로 수용가능한 희석제, 이를 테면 포스페이트-완충된 함유물에서 제형화된다. 투여는 장관외 경로의 투여, 이를 테면 복막내, 정맥내, 피하, 수막강내, 그리고 뇌실내(intracerebroventricular)를 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드 투약량 및 투약 빈도의 계산은 당업자의 능력 범위 내에 있으며, 그리고 투여 경로 및 동물 체중과 같은 인자들에 따라 달라진다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드들로 처리 기간 후, RNA는 간 조직으로부터 단리되고, HBV 핵산 발현에서의 변화를 측정한다. HBV DNA 수준에서 변화 또한 측정된다. HBV 단백질 수준에서의 변화 또한 측정된다. HBV HBeAg 수준에서의 변화 또는 측정된다. HBV HBsAg 수준에서의 변화 또한 측정된다.

[0584] **특정 징후들(Certain Indications)**

[0585] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 고리 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들을 투여하는 것을 포함하는 개체를 치료하는 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들이 제공된다. 특정 구체예들에서, 이 개체는 HBV-관련된 이상 상태를 가진다. 특정 구체예들에서, HBV 만성 감염, 염증, 섬유증, 경변, 간 암, 혈청 간염, 황달, 간 암, 간 염증, 간 섬유증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, 및 HBV 바이러스혈증. 특정 구체예들에서, HBV-관련된 이상 상태는 다음중 임의의 것 또는 다음의 모든 것을 포함하는 것을 보유할 수 있다: B형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스성 항원의 존재에 대한 양성 테스트와 결합될 때, 또는 B형 간염 바이러스성 항원에 특이적인 항체의 존재에 대한 양성 테스트와 결합될 때 감기-유사한 질병, 허약, 아픔, 두통, 열, 식욕 상실, 설사, 황달, 메스꺼움 및 구토, 신체의 간 부위에 걸친 통증, 흑색 또는 회색을 띤 대변, 전반적으로 가려움, 그리고 짙은 색을 띤 소변. 특정 구체예들에서, 이 개체는 HBV-관련된 이상 상태의 위험에 처해있다. 이는 B형 간염 바이러스에 감염된 개체에게 성적인 노출, 일생동안 B형 간염 바이러스 감염을 가진 개체와 같은 집에 거주하거나, B형 간염 바이러스에 감염된 인간의 혈액에 노출, 불법 약물을 주사하거나, 혈우병을 가진 사람이거나, 그리고 B형 간염이 흔한 지역을 방문하는 것을 포함하는 HBV-관련된 상태의 발생 위험 인자들을 하나 또는 그 이상 보유하는 개체들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 개체는 HBV-관련된 이상상태에 대해 치료를 요하는 것으로 확인되었다. 특정 구체예들에서 개체에서 HBV 발현을 예방적으로 감소시키는 방법들이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예들은 HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적 유효량을 개체에게 투여함으로써 이러한 치료를 요하는 개체를 치료하는 것을 포함한다.

[0586] 전염 경로의 중첩으로 인하여, 많은 사람들은 B형 간염 바이러스 (HBV)와 간염 C 바이러스 (HCV)에 모두 노출되었고, 그리고 그중 작은 비율은 특히 이를 테면 HBV가 만연한 아시아와 같은 지역들에서 이들 두 바이러스에 만성적으로 감염된다. HCV를 가진 사람의 최대 10%는 또한 HBV를 보유할 수 있으며, HBV를 가진 사람의 아마도 20%는 HCV에 공동-감염되는 것으로 추정된다. 그러나, B형 간염 또는 HBV-HCV 공동-감염된 개체들에서 B형 간염의 치료는 잘 연구되지 않고 있다. HCV와 HBV는 서로의 복제를 억제하는 것(모든 연구가 이러한 상호작용을 관찰한 것은 아니지만)으로 보이는 사실에 의해 치료가 복잡하다. 따라서, 완전하게 HBV를 억제하는 치료는 잠재적으로 HCV를 재-출현하게 하거나, 또는 이의 역을 허용할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 설명된 화합물들과 조성물들은 HBV와 HCV 모두에 감염된 환자들을 치료하는데 유익하게 이용될 수 있다. 간염 C (HCV)에 대한 예시적인 치료 선택은 인터페론, 예컨대, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 그리고 인터페론 알파콘-1을 포함한다. 폐결화된 인터페론 (인터페론의 약력학적 프로파일을 개선시키는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티에 부착된 인터페론)을 이용하면 덜 빈번하게 인터페론을 투약할 수 있다. 인터페론 알파-2b (폐결화된 그리고 폐결화안된)과 리바비린의 복합 요법은 일부 환자 집단에서 효과적인 것으로 나타났다. 현재 개발중인 다른 물질들은 HCV RNA 복제 저해물질들 (예컨대, ViroPharma's VP50406 시리즈), HCV 안티센스 물질들은 HCV 치료요법적 백신들, HCV 프로테아제 저해물질들, HCV 헬리카제 저해물질들 그리고 HCV 항체 요법 (단일클론성 또는 다중클론성)을 포함한다.

[0587] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 방법들, 화합물들, 그리고 조성물들을 이용한 치료는 B형 간염 바이러스의 존재와 연관된 HBV-관련된 상태를 예방하는데 유용하다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 방

법들, 화합물들, 그리고 조성물들을 이용한 치료는 HBV-관련된 상태를 예방하는데 유용하다.

[0588] 한 구체예에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적으로 유효량의 투여는 이 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 판단하기 위하여 개체의 혈청 안에 HBV mRNA 수준을 모니터링하는 것을 수반한다. 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적으로 유효량의 투여는 이 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 판단하기 위하여 개체의 혈청 안에 HBV DNA 수준을 모니터링하는 것을 수반한다. 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적으로 유효량의 투여는 이 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 판단하기 위하여 개체의 혈청 안에 HBV 단백질 수준을 모니터링하는 것을 수반한다. 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적으로 유효량의 투여는 이 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 판단하기 위하여 개체의 혈청 안에 HBV S 항원 (HBsAg) 수준을 모니터링하는 것을 수반한다. 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 치료요법적으로 유효량의 투여는 이 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 판단하기 위하여 개체의 혈청 안에 HBV E 항원 (HBeAg) 수준을 모니터링하는 것을 수반한다. 의사는 안티센스 화합물의 투여에 대한 개체의 반응을 이용하여 치료요법적 중재 양과 기간을 결정한다.

[0589] 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물을 투여하면 HBV 발현의 발현은 최소한 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99%, 또는 이들 값중 임의의 두 값에 의해 한정되는 범위로 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물의 투여로 HBV-관련된 상태와 연관된 징후들의 감소 및 혈액내 HBV-관련된 표지들이 감소된다. 특정 구체예들에서, HBV 안티센스 화합물의 투여로 HBV RNA 수준, HBV DNA 수준, HBV 단백질 수준, HBsAg 수준, 또는 HBeAg 수준은 최소한 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99%, 이들 값중 임의의 두 값에 의해 한정되는 범위로 감소된다.

[0590] 특정 구체예들에서, HBV를 표적으로 하는 안티센스 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 HBV-관련된 이상 상태를 앓고 있거나 또는 걸리기 쉬운 환자의 치료를 위한 약물의 제조에 이용된다.

[0591] 특정 조합 치료제(Certain Combination Therapies)

[0592] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들은 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들과 함께 공동-투여된다. 특정 구체예들에서, 이러한 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 동일한 질환, 장애 또는 상태를 치료하도록 기획된다. 특정 구체예들에서, 이러한 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 상이한 질환, 장애 또는 상태를 치료하도록 기획된다. 특정 구체예들에서, 이러한 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들의 부작용을 치료하도록 기획된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들은 다른 약학적 물질의 부작용을 치료하기 위하여 또다른 약학적 물질과 공동-투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들은 복합적 효과를 만들기 위하여 또다른 약학적 물질과 함께 공동-투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들은 공조 효과(synergistic effect)를 만들기 위하여 또다른 약학적 물질과 함께 공동-투여된다.

[0593] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 동시에 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 다른 시간대에 투여된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 단일 제제안에서 함께 제조된다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공하는 하나 또는 그 이상의 약학적 조성물들과 하나 또는 그 이상의 다른 약학적 물질들은 별도로 제조된다. 특정 구체예들에서 공개된 이 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 HCV 물질과 복합되어 투여된다. 추가 구체예들에서, HCV 화합물은 안티센스 화합물로 동시에 투여된다; 다른 구체예들에서, HCV 화합물은 별도로 투여된다; HCV 물질과 안티센스 화합물의 각 약량은 환자의 신체 내에서 늦지 않게 중첩된다. 관련된 구체예들에서, HCV 물질은 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 및 인터페론 알파콘-1 (폐결핵된 그리고 폐결핵안된); 리바비린; HCV RNA 복제 저해물질 (예컨대, ViroPharma's VP50406 시리즈); HCV 안티센스 물질; HCV 치료요법적 백신; HCV 프로테아제 저해물질; HCV 헬리카제 저해물질; 그리고 HCV 항체 요법 (단일클론성 또는 다중클론성)으로부터 선택될 수 있다.

[0594] 다른 구체예들에서, 본 발명의 HBV 안티센스 화합물은 하나 또는 그 이상의 HBV 치료요법적 물질들과 복합되어 HBV에 감염된 환자에게 투여될 수 있고 여기에서 하나 또는 그 이상의 HBV 치료요법적 물질들은 HBV ASO 화합물

와 같이 동일한 약물 제제로 투여되거나, 또는 별도의 제제로 투여될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 HBV 치료요법적 물질들은 ASO HBV 화합물과 동시에 투여되거나, 또는 별도로 투여될 수 있고, HBV ASO 화합물 및 HBV 치료요법적 물질의 각 약량은 환자의 신체 내에서 늦지 않게 중첩된다. 관련된 구체예들에서, 하나 또는 그 이상의 HBV 치료요법적 물질은 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2a, 그리고 인터페론 알파콘-1 (폐길화된 그리고 폐길화안된), 리바비린; HBV RNA 복제 저해물질; 제 2 HBV 안티센스 화합물; HBV 치료요법적 백신; HBV 예방 백신; 라미부딘 (3TC); 엔테카비르; 테노포비르; 텔비부딘 (LdT); 아데포비르; 그리고 HBV 항체 요법 (단일클론성 또는 다중클론성)으로부터 선택될 수 있다.

[0595] **실시양태**

[0596] 실시양태 1. 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드로 구성되며, 그리고 서열 번호: 5-310, 321-802, 804-1272, 또는 1288-1350, 1364-1372, 1375, 1376, 그리고 1379의 임의의 핵염기 서열의 최소한 8개 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물.

[0597] 실시양태 2. 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 상보적인, 화합물.

[0598] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 최소한 96% 상보적인, 화합물.

[0599] 실시양태 4. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 최소한 97% 상보적인, 화합물.

[0600] 실시양태 5. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 최소한 98% 상보적인, 화합물.

[0601] 실시양태 6. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 최소한 99% 상보적인, 화합물.

[0602] 실시양태 7. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 100% 상보적인, 화합물.

[0603] 실시양태 8. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 단일-가닥으로 된 변형된 올리고뉴클레오티드로 구성된, 화합물.

[0604] 실시양태 9. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 최소한 한 개의 뉴클레오시드간 링키지는 변형된 뉴클레오시드간 링키지인, 화합물.

[0605] 실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지인, 화합물.

[0606] 실시양태 11. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.

[0607] 실시양태 12. 실시양태 11에 있어서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 이룬 슈가인, 화합물.

[0608] 실시양태 13. 실시양태 11에 있어서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 2'-O-메톡시에틸 기를 포함하는, 화합물.

[0609] 실시양태 14. 실시양태 11에 있어서, 이 변형된 슈가는 2'-O(CH₂)₂-OCH₃ 기를 포함하는, 화합물.

[0610] 실시양태 15. 실시양태 11에 있어서, 이 변형된 슈가는 4'-CH(CH₃)-O-2' 기를 포함하는, 화합물.

[0611] 실시양태 16. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함하는, 화합물.

[0612] 실시양태 17. 실시양태 16에 있어서, 이 변형된 핵염기는 5-메틸시토신인, 화합물.

[0613] 실시양태 18. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는

[0614] 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;

[0615] 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고

[0616] 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;

[0617] 여기에서 겹 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고 여기에서 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는

변형된 슈가를 포함하는, 화합물.

- [0618] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서, 갭 분절은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된, 화합물.
- [0619] 실시양태 20. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0620] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 갭 분절;
- [0621] 2-3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0622] 3-4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0623] 여기에서 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0624] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0625] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 갭 분절;
- [0626] 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0627] 3개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0628] 여기에서 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0629] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, 5' 윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 3' 윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오타이드 각각은 구속된 에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0630] 실시양태 23. 실시양태 21에 있어서, 5' 윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 슈가를 포함하고, 3' 윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0631] 실시양태 24. 실시양태 20에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0632] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 갭 분절;
- [0633] 2개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0634] 4개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0635] 여기에서 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오타이드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0636] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 5' 윙 분절의 2개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 2'-O-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 슈가를 포함하고, 3' 윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오타이드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 슈가, 2'-O-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0637] 실시양태 26. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드는
- [0638] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오타이드들로 구성된 갭 분절;
- [0639] 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0640] 5개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0641] 여기에서 갭 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오타이드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.

- [0642] 실시양태 27. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
- [0643] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;
- [0644] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0645] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0646] 여기에서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0647] 실시양태 28. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
- [0648] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;
- [0649] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0650] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0651] 여기에서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0652] 실시양태 29. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
- [0653] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;
- [0654] 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0655] 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0656] 여기에서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0657] 실시양태 30. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
- [0658] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;
- [0659] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0660] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0661] 여기에서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0662] 실시양태 31. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
- [0663] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 겹 분절;
- [0664] 1-5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 윙 분절; 그리고
- [0665] 1-5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 윙 분절을 포함하며;
- [0666] 여기에서 겹 분절은 5' 윙 분절과 3' 윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-O-메톡시에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0667] 실시양태 32. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된, 화합물.
- [0668] 실시양태 33. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된, 화합물.
- [0669] 실시양태 34. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 15 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된, 화합물.
- [0670] 실시양태 35. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 18 내지 22개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된, 화합물.

- [0671] 실시양태 36. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된, 화합물.
- [0672] 실시양태 37. 하기 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드들 내에 상보적인 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물에 있어서, 이때 상기 변형된 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호: 1에 최소한 90% 상보적인 것인, 화합물:
- [0673] 서열 번호: 1의 뉴클레오타이드들 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645, 617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290,

1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 또는 3161-3182.

[0674] 실시양태 38. 하기 핵염기들의 대등한 길이 일부에 100% 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드로 구성된 변형된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 화합물에 있어서, 이때 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적인 것인, 화합물:

[0675] 핵염기들 1-20, 10-29, 10-56, 13-38, 13-35, 19-38, 25-47, 25-50, 25-56, 43-68, 43-63, 55-74, 58-73, 58-74, 58-77, 58-79, 58-80, 58-84, 59-74, 59-75, 59-80, 60-75, 60-76, 60-79, 61-76, 61-77, 61-80, 62-77, 63-84, 68-114, 101-123, 98-123, 113-138, 116-138, 131-150, 137-162, 152-186, 158-177, 167-186, 191-215, 196-224, 196-215, 196-218, 199-228, 199-218, 199-224, 200-224, 205-224, 206-228, 218-237, 224-243, 233-264, 242-263, 243-262, 244-263, 245-274; 245-260, 245-264, 246-266, 247-266, 247-269, 247-270, 245-267, 251-267, 245-266, 250-269, 251-266, 251-268, 251-269, 245-269, 245-266, 245-261, 250-265, 250-266, 250-267, 250-268, 250-269, 251-270, 252-267, 253-268, 253-269, 253-272, 253-274, 254-269, 254-270, 254-274, 255-270, 255-271, 255-274, 255-401, 255-400, 255-274, 255-273, 255-272, 255-271, 256-271, 256-275, 255-276, 256-272, 256-276, 253-275, 256-279, 257-276, 258-273, 259-274, 260-279, 262-281, 262-321, 262-315, 262-312, 265-312, 266-288, 266-291, 266-285, 281-321, 281-303, 290-321, 290-312, 292-311, 290-312, 293-312, 293-315, 293-321, 296-321, 302-321, 324-343, 339-361, 339-367, 348-367, 342-367, 358-392, 358-378, 360-392, 360-383, 360-388, 360-385, 362-381, 366-388, 369-388, 366-385, 366-392, 370-389, 370-392, 380-399, 382-401, 384-433, 384-400, 384-401, 385-401, 405-424, 409-428, 405-428, 411-426, 411-427, 411-430, 411-431, 411-437, 412-431, 411-426, 411-427, 412-428, 412-431, 412-427, 413-433, 413-432, 413-428, 413-429, 413-432, 413-433, 414-427, 415-427, 414-429, 414-430, 414-433, 415-428, 415-429, 415-430, 415-431, 415-434, 416-431, 416-432, 416-429, 416-435, 417-432, 417-433, 417-436, 418-433, 418-435, 418-434, 418-437, 419-435, 419-434, 420-435, 419-432, 419-434, 421-436, 422-437, 422-441, 423-436, 425-465, 454-473, 454-472, 457-476, 457-472, 457-473, 454-476, 455-472, 457-485, 458-485, 458-483, 458-477, 458-473, 459-485, 460-485, 463-498, 463-485, 466-485, 463-482, 457-491, 458-491, 459-491, 460-491, 463-491, 466-491, 472-491, 472-493, 473-492, 475-491, 459-494, 460-494, 463-494, 466-494, 467-498, 472-494, 475-494, 457-473, 457-472, 458-494, 454-494, 457-494, 457-473, 485-513, 470-493, 476-519, 485-519, 500-519, 512-534, 512-550, 524-546, 536-559, 548-567, 548-570, 550-570, 548-594, 554-573, 548-576, 560-594, 584-606, 611-645,

617-363, 623-642, 617-645, 639-754, 639-658, 639-654, 641-656, 642-657, 643-658, 642-754, 653-672, 662-685, 665-685, 665-689, 668-687, 670-754, 670-706, 670-685, 670-686, 670-689, 671-690, 671-691, 671-686, 671-687, 672-693, 672-697, 672-707, 672-687, 672-688, 673-688, 674-693, 678-693, 679-694, 679-707, 679-698, 679-701, 679-702, 679-707, 680-695, 680-699, 679-699, 681-706, 681-696, 682-697, 682-706, 682-707, 682-702, 682-701, 683-698, 684-699, 685-700, 686-701, 687-754, 688-704, 689-709, 689-710, 690-705, 679-705, 679-710, 679-706, 690-710, 691-710, 690-754, 690-706, 684-703, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 690-705, 690-706, 690-709, 691-706, 692-711, 693-716, 693-712, 695-715, 697-716, 697-716, 690-716, 724-746, 724-752, 724-754, 724-758, 733-752, 738-754, 738-753, 739-758, 739-754, 739-775, 739-754, 740-754, 742-785, 742-773, 757-776, 757-785, 790-815, 793-812, 811-833, 811-844, 814-833, 811-906, 820-839, 822-844, 822-867, 823-842, 845-864, 845-867, 854-906, 845-909, 845-906, 854-876, 863-882, 863-885, 878-900, 887-906, 899-918, 899-933, 899-958, 905-927, 905-933, 914-933, 936-958, 936-955, 945-964, 951-970, 951-985, 951-1044, 951-1024, 951-1056, 951-997, 960-985, 963-1044, 963-1024, 963-997, 972-1015, 1025-1044, 1031-1056, 1037-1056, 1046-1083, 1049-1068, 1070-1089, 1070-1095, 1082-1101, 1081-1134, 1081-1143, 1082-1101, 1088-1107, 1088-1134, 1094-1119, 1097-1119, 1112-1134, 1118-1143, 1118-1146, 1088-1146, 1121-1140, 1127-1146, 1127-1193, 1150-1193, 1156-1187, 1165-1187, 1170-1192, 1171-1191, 1172-1191, 1176-1192, 1176-1285, 1177-1192, 1176-1191, 1203-1297, 1206-1228, 1206-1255, 1209-1228, 1215-1255, 1245-1265, 1251-1280, 1262-1285, 1251-1285, 1259-1296, 1259-1290, 1259-1287, 1261-1296, 1261-1285, 1261-1276, 1261-1277, 1261-1280, 1262-1296, 1262-1277, 1262-1278, 1262-1281, 1263-1278, 1263-1279, 1263-1282, 1264-1279, 1264-1280, 1264-1283, 1264-1297, 1265-1280, 1265-1281, 1265-1284, 1266-1281, 1266-1282, 1266-1285, 1267-1282, 1267-1283, 1268-1283, 1268-1284, 1268-1296, 1269-1284, 1269-1285, 1269-1288, 1270-1285, 1271-1290, 1271-1296, 1277-1296, 1261-1290, 1262-1290, 1268-1290, 1263-1305, 1259-1305, 1259-1305, 1266-1305, 1259-1302, 1275-1294, 1281-1306, 1281-1324, 1281-1336, 1282-1301, 1286-1306, 1290-1324, 1293-1318, 1290-1324, 1293-1315, 1296-1315, 1311-1336, 1311-1333, 1326-1345, 1353-1381, 1359-1378, 1395-1414, 1498-1532, 1498-1523, 1498-1535, 1510-1529, 1515-1535, 1515-1563, 1515-1596, 1515-1605, 1515-1602, 1515-1540, 1515-1535, 1518-1605, 1518-1602, 1518-1537, 1521-1563, 1521-1540, 1550-1655, 1550-1563, 1550-1569, 1553-1578, 1553-1599, 1553-1590, 1565-1584, 1571-1595, 1577-1605, 1577-1606, 1577-1592, 1577-1593, 1577-1596, 1578-1593, 1578-1594, 1578-1597, 1578-1598, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 1580-1599, 1580-1605, 1580-1602, 1581-1596, 1581-1597, 1581-1600, 1582-1597, 1582-1598, 1582-1601, 1582-1602, 1553-1655, 1583-1598, 1583-1599, 1583-1602, 1584-1599, 1584-1600, 1584-1603, 1585-1600, 1585-1601, 1585-1604, 1586-1601, 1586-1602, 1586-1605, 1587-1602, 1587-1603, 1587-1606, 1588-1603, 1588-1604, 1589-1604, 1589-1605, 1590-1605, 1590-1606, 1591-1606, 1586-1652, 1642-1664, 1651-1720, 1651-1673, 1655-1679, 1695-1720, 1716-1738, 1743-1763, 1743-1768, 1764-1783, 1773-1792, 1777-1796, 1777-1800, 1778-1800, 1778-1793, 1778-1794, 1778-1797, 1779-1798, 1779-1797, 1779-1796, 1779-1795, 1779-1794, 1780-1799, 1780-1796, 1780-1795, 1781-1797, 1781-1796, 1781-1796, 1781-1800, 1781-1797, 1782-1799, 1782-1797, 1782-1798, 1783-1798, 1783-1799, 1784-1800, 1784-1799, 1779-1799, 1778-1889, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 1785-1800, 1794-1813, 1806-1837, 1806-1828, 1806-1825, 1809-1828, 1812-1843, 1812-1837, 1812-1831, 1815-1843, 1815-1844, 1815-1840, 1815-1834, 1818-1837, 1821-1840, 1821-1844, 1821-1837, 1822-1843, 1822-1839, 1822-1837, 1823-1843, 1823-1838, 1824-1839, 1827-1846, 1861-1884, 1861-1880, 1865-1885, 1866-1881, 1867-1882, 1867-1886, 1868-1883, 1869-1885, 1869-1884, 1870-1885, 1871-1886, 1872-1887, 1874-1889, 1876-1895, 1888-1914, 1888-1908, 1891-1910, 1891-1914, 1895-1938, 1895-1935, 1913-1935, 1898-1920, 1907-1929, 1913-1935, 1918-1934, 1919-1938, 1919-1934, 1921-1934, 1928-1956, 1957-1976, 2035-2057, 2083-2141, 2230-2261, 2368-2393, 2381-2397, 2368-2394, 2379-2394, 2381-2396, 2368-2397, 2368-2396, 2420-2439, 2458-2476, 2459-2478, 2819-2838, 2818-2838, 2873-2892, 또는 3161-3182.

[0676] 실시양태 39. 실시양태 36에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오타이드의 최소한 한 개의 뉴클레오타이드는 최소한 한 개의 2'-O-메톡시에틸 슈가 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하는, 화합물.

[0677] 실시양태 40. 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오타이드들로 구성되며, 그리고 서열 번호: 1, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1287, 1352, 1353, 1354, 1359, 1360, 1361, 1362, 및 1363의 임의의 핵염기 서열의 최소한 8개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유하는 변형된

올리고뉴클레오타이드를 포함하는, 화합물.

- [0678] 실시양태 41. 실시양태 1-40중 임의의 한 실시양태에 따른 화합물 또는 이의 염 그리고 최소한 한 가지의 약학적으로 수용가능한 매개체 또는 희석제를 포함하는, 조성물.
- [0679] 실시양태 42. 실시양태 1-41중 임의의 한 실시양태에 따른 이 화합물 또는 조성물을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0680] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 이 동물은 인간인, 방법.
- [0681] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 이 화합물의 투여로 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태의 진행을 예방, 치료, 개선 또는 느리게 하는, 방법.
- [0682] 실시양태 45. 실시양태 44에 있어서, 이 질환, 장애 또는 상태는 간 질환인, 방법.
- [0683] 실시양태 46. 실시양태 44에 있어서, 이 질환, 장애 또는 상태는 황달, 간 염증, 간 섬유증, 염증, 간 경변, 간 부전, 미만성 간세포 염증성 질환, 혈액암식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 간 질환-관련된 이식인, 방법.
- [0684] 실시양태 47. 실시양태 44에 있어서, 이 질환 또는 상태는 과다증식성 상태인, 방법.
- [0685] 실시양태 48. 실시양태 47에 있어서, 과다증식성 상태는 간암인, 방법.
- [0686] 실시양태 49. 실시양태 1-41중 임의의 화합물 또는 조성물을 동물에 투여하는 것을 포함하는, 전술한 동물에서 항원 수준을 감소시키는 방법.
- [0687] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, HBsAG 수준이 감소되는, 방법.
- [0688] 실시양태 51. 실시양태 49에 있어서, HBeAG 수준이 감소되는, 방법.
- [0689] 실시양태 52. 실시양태 49에 있어서, 이 동물은 인간인, 방법.
- [0690] 실시양태 53. 실시양태 49에 있어서, 이 화합물 또는 조성물과 제 2 물질을 공동-투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0691] 실시양태 54. 실시양태 53에 있어서, 이 화합물 또는 조성물과 제 2 물질을 동시에 투여되는 것을 포함하는, 방법.

[0692] 실시예들

[0693] 비-제한적인 공개 및 참고자료에 편입

[0694] 본 명세서에서 설명된 특이적 화합물들, 조성물들과 방법들은 특이적 구체예들에 따라 특이성을 가지고 설명되어 있지만, 다음의 실시예들은 본 명세서에서 설명된 화합물을 단순히 설명하기 위함이며, 이에 한정시키려는 의도는 없다. 본 출원에서 언급된 각 참고자료는 전문이 여기에 참고자료로 편입된다.

[0695] 실시예 1: HepG2.2.15 세포들에서 MOE 캡머들에 의해 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0696] 안티센스 올리고뉴클레오타이드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 웰당 25,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 시간 후, 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적인 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370 (포워드 서열 CTTGGTCATGGGCCATCAG, 서열 번호: 2로 지정됨; 리버스 서열 CGGCTAGGAGTTCGCAGTA, 서열 번호: 3으로 지정됨; 프로브 서열 TGGCTGGAACCTTTTCGGCTCC, 서열 번호: 4로 지정됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RIBOGREEN®으로 측정되었을 때, 총 RNA 함량에 따라 HBV mRNA 수준은 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0697] 표 1에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 5-10-5 MOE 캡머들 또는 3-10-4 MOE 캡머들로 기획되었다. 5-10-5 MOE 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오타이드들, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드들을 포함하고, 양측(5' 와 3' 방향)에 각각 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 3-10-4 MOE 캡머들은 길이가 17개인 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측(5' 와 3'방향)에는 각각 3개와 4개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 5' 윈

분절에 각 뉴클레오타이드와 3' 윙 분절에 각 뉴클레오타이드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 갭 분절에 각 뉴클레오타이드는 테옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 갭머를 통한 뉴클레오타이드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 갭머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0698]

"바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. '모티프' 컬럼은 각 갭머의 갭과 윙 구조를 가리킨다. 표 1에 나열된 각 갭머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 1

서열 번호: 1을 표적으로 하는 MOE 갭머들에 의해 바이러스성 HBV mRNA 수준

의 억제

바이러스성 시작 부위	바이러스성 중단 부위	ISIS 번호	서열	모티프	억제 %	서열 번호
245	261	510088	CCACGAGTCTAGACTCT	3-10-4	55	5
250	266	510089	GTCCACCACGAGTCTAG	3-10-4	59	6
251	267	510090	AGTCCACCACGAGTCTA	3-10-4	60	7
252	268	510091	AAGTCCACCACGAGTCT	3-10-4	47	8
253	269	510092	GAAGTCCACCACGAGTC	3-10-4	59	9
254	270	510093	AGAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAAGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGAG	3-10-4	59	16
411	427	510100	GGCATAGCAGCAGGATG	3-10-4	85	17
412	428	510101	AGGCATAGCAGCAGGAT	3-10-4	61	18
413	429	510102	GAGGCATAGCAGCAGGA	3-10-4	69	19
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	5-10-5	74	20
414	430	510103	TGAGGCATAGCAGCAGG	3-10-4	12	21
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	5-10-5	71	22
415	431	510104	ATGAGGCATAGCAGCAG	3-10-4	69	23
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	5-10-5	78	24
416	432	510105	GATGAGGCATAGCAGCA	3-10-4	69	25
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	5-10-5	72	26
417	433	510106	AGATGAGGCATAGCAGC	3-10-4	77	27
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	5-10-5	15	28
418	434	510107	AAGATGAGGCATAGCAG	3-10-4	69	29
419	435	510108	GAAGATGAGGCATAGCA	3-10-4	59	30
420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
457	478	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCATAGG	5-10-5	5	34
639	655	510112	AGGCCCACTCCCATAGG	3-10-4	44	35
640	656	510113	GAGGCCCACTCCCATAG	3-10-4	27	36
641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCATATA	3-10-4	44	37
642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCAT	3-10-4	52	38
687	706	509931	CGAACCCTGAACAAATGGC	5-10-5	89	39

[0699]

687	703	510116	ACCACTGAACAAATGGC	8-10-4	89	40
688	704	510117	AACCACTGAACAAATGG	8-10-4	69	41
689	705	510118	GAACCACTGAACAAATG	8-10-4	68	42
690	706	510119	CGAACCACTGAACAAAT	8-10-4	74	43
738	764	510120	ACCACATCATCCATATA	8-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	8-10-4	73	45
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	5-10-6	76	46
1778	1794	510122	TTATGCCTACAGCCTCC	8-10-4	76	47
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-6	72	48
1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	8-10-4	75	49
1780	1799	509934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	5-10-6	75	50
1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	8-10-4	73	51
1781	1800	509935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	5-10-6	72	52
1781	1797	510125	AATTTATGCCTACAGCC	8-10-4	69	53
1782	1798	510126	CAATTTATGCCTACAGC	8-10-4	69	54
1783	1799	510127	CCAATTTATGCCTACAG	8-10-4	68	55
1784	1800	510128	ACCAATTTATGCCTACA	8-10-4	60	56
1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	8-10-4	47	57
1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAA	8-10-4	30	58
1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-6	39	59
1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	8-10-4	4	60
1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGA	5-10-6	35	61
1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGA	8-10-4	0	62
1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-6	36	63
1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	8-10-4	12	64
1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-6	7	65
1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	8-10-4	20	66
1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-6	36	67
1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	8-10-4	22	68
1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-6	35	69
1870	1886	510136	AGGCACAGCTTGGAGGC	8-10-4	14	70
1871	1887	510137	AAGGCACAGCTTGGAGG	8-10-4	0	71
1872	1888	510138	CAAGGCACAGCTTGGAG	8-10-4	6	72
1873	1889	510139	CCAAGGCACAGCTTGA	8-10-4	17	73
1918	1934	510140	GCTCCAAATCTTTATA	8-10-4	59	74
2378	2397	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	8-10-4	10	75
2378	2394	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	8-10-4	5	76
2379	2395	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	8-10-4	0	77
2380	2396	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	8-10-4	8	78
2381	2397	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	8-10-4	17	79
2320	2336	510145	TTCCCAAGAAATATGGTG	8-10-4	22	80
2321	2337	510146	GTTCCCAAGAAATATGGT	8-10-4	11	81
2322	2338	510147	TGTTCCCAAGAAATATGG	8-10-4	21	82

[0700]

[0701]

[0702]

실시예 2: HepG2.2.15 세포들에서 MOE 캡머들에 의한 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

추가 안티센스 올리고뉴클레오타이드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 웰당 25,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RTS3370은 전장의 mRNA와 pre-S1, pre-S2 및 pre-C mRNA 전사체의 제 2 일부를 탐지한다. 캡머들은 또한 추가 프라이머 프로브 세트로 프로브되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3371 (포워드 서열 CCAAACCTTCGACGGAAA, 서열 번호: 311으로 지정됨; 리버스 서열 TGAGGCCACTCCCATAGG, 서열 번호: 312로 지정됨; 프로브 서열 CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAT, 서열 번호: 313으로 지정됨)을 또한 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RTS3371은 전장의 mRNA와 pre-S1, pre-S2 및 pre-C mRNA 전사체의 제 2 일부를 탐지하는 것은 RTS3370과 유사하지만, 단 상이한 영역들에서 탐지된다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3372 (포워드 서열 ATCCTATCAACACTTCCGAAACT, 서열 번호: 314로 지정됨; 리버스 서열 CGACGCGCGATTGAG, 서열 번호: 315로 지정됨; 프로브 서열 AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, 서열 번호: 316으로 지정됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RTS3372는 전장 게놈 서열을 탐지한다. 바이러스성 프라

이머 프로브 세트 RTS3373MGB (포워드 서열 CCGACCTTGAGGCATACTTCA, 서열 번호: 317로 지정됨; 리버스 서열 AATTTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, 서열 번호: 318로 지정됨; 프로브 서열 TTAAAGACTGGGAGGAGTTG, 서열 번호: 319로 지정됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. RTS3373MGB는 전장 mRNA 및 pre-S1, pre-S2, pre-C, 그리고 pre-X mRNA 전사체의 제 2 일부를 탐지한다.

[0703] HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0704] 표 2에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 5-10-5 MOE 갭머들, 3-10-3 MOE 갭머들, 또는 2-10-2 MOE 갭머들로 기획되었다. 5-10-5 MOE 갭머들은 길이가 20개인 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-10-3 MOE 갭머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 3개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 2-10-2 MOE 갭머들은 길이가 14개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 2개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 5' 윙 분절에 각 뉴클레오타이드와 3' 윙 분절에 각 뉴클레오타이드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 갭 분절에 각 뉴클레오타이드는 데옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 갭머를 통하여 뉴클레오타이드간 링크지는 포스포로티오에이트 (P=S) 링크지들이다. 각 갭머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5'-메틸시토신이다.

[0705] "시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. '모티프' 컬럼은 각 갭머의 갭과 윙 구조를 가리킨다. 표 2에 나열된 각 갭머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 2

서열 번호: 1을 표적으로 하는 MOC 캡머들에 의해 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제 (RTS3370,

RTS3371, RTS3372, 및 RTS3373MGB에 의해 탐지됨)

시작 부위	중단 부위	ISIS 번호	서열	RTS3370 억제%	RTS3371 억제%	RTS3372 억제%	RTS3373 MGB 억제%	모티 프	서열 번호
58	77	146779	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACCAGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACTGGAGCCAC CAGC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAAGTGGAGCCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAACCCGCCTGTACAC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAACCCGCCTGTAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCAACAAGAAAAACCCGC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGAGGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTGAGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTCAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTAGACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGTCTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACCA CGAGTCTAGACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCA CCACGAGTCTAG	46	46	39	40	5-10-5	97

[0706]

250	265	509944	TCCACCAC GAGTCTAG	38	39	65	59	3-10-3	98
251	270	509922	AGAAGTCC ACCACGAG TCTA	55	56	17	38	5-10-5	99
251	266	509945	GTCCACCA CGAGTCTA	34	35	64	51	3-10-3	100
252	271	509923	GAGAAGTC CACCACGA GTCT	39	38	39	33	5-10-5	101
252	267	509946	AGTCCACC ACGAGTCT	47	51	50	45	3-10-3	102
253	272	505319	AGAGAAGT CCACCACG AGTC	88	83	80	78	5-10-5	103
253	268	509947	AAGTCCAC CACGAGTC	46	50	56	46	3-10-3	104
254	273	509924	GAGAGAAG TCCACCAC GAGT	43	40	49	44	5-10-5	105
254	269	509948	GAAGTCCA CCACGAGT	41	46	51	44	3-10-3	106
254	267	510023	AGTCCACC ACGAGT	41	32	47	48	2-10-2	107
255	274	509925	TGAGAGAA GTCCACCA CGAG	50	57	55	55	5-10-5	108
255	270	509949	AGAAGTCC ACCACGAG	40	41	52	34	3-10-3	109
255	268	510024	AAGTCCAC CACGAG	26	29	19	23	2-10-2	110
256	275	505320	TTGAGAGA AGTCCACC ACGA	51	57	55	66	5-10-5	111
256	271	509950	GAGAAGTC CACCACGA	30	31	43	33	3-10-3	112
256	269	510025	GAAGTCCA CCACGA	44	38	53	54	2-10-2	113
257	270	510026	AGAAGTCC ACCACG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAGAAG TCCACCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTC CACCAC	29	30	25	19	2-10-2	116
259	274	509953	TGAGAGAA GTCCACCA	39	44	47	38	3-10-3	117
259	272	510028	AGAGAAGT CCACCA	31	29	3	15	2-10-2	118
260	273	510029	GAGAGAAG TCCACC	21	19	23	18	2-10-2	119
261	274	510030	TGAGAGAA GTCCAC	16	22	21	20	2-10-2	120

[0707]

262	281	505321	AGAAAATT GAGAGAAG TCCA	53	58	52	56	5-10-5	121
265	284	505322	CCTAGAAA ATTGAGAG AAGT	62	65	69	67	5-10-5	122
293	312	505323	ATTTTGGCC AAGACACA CGG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTTG GCCAAGAC ACA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGACTGCG AATTTTGGC CAA	77	75	73	76	5-10-5	125
360	379	505326	TCCAGCGA TAACCAGG ACAA	89	90	77	91	5-10-5	126
366	385	505327	GACACATC CAGCGATA ACCA	83	85	75	86	5-10-5	127
369	388	505328	GCAGACAC ATCCAGCG ATAA	65	68	49	57	5-10-5	128
384	399	509954	GATAAAAC GCCGCAGA	37	46	53	35	3-10-3	129
384	397	510031	TAAAACGC CGCAGA	36	36	33	33	2-10-2	130
385	398	510032	ATAAAACG CCGCAG	12	7	19	15	2-10-2	131
386	401	509955	ATGATAAA ACGCCGCA	49	55	57	53	3-10-3	132
386	399	510033	GATAAAAC GCCGCA	39	39	45	37	2-10-2	133
387	400	510034	TGATAAAA CGCCGC	40	37	29	39	2-10-2	134
388	401	510035	ATGATAAA ACGCCG	22	24	9	22	2-10-2	135
411	430	505329	TGAGGCAT AGCAGCAG GATG	60	64	47	55	5-10-5	136
411	426	509956	GCATAGCA GCAGGATG	62	64	71	60	3-10-3	137
411	424	510036	ATAGCAGC AGGATG	44	34	30	48	2-10-2	138
412	431	509926	ATGAGGCA TAGCAGCA GGAT	45	54	71	62	5-10-5	139
412	427	509957	GGCATAGC AGCAGGAT	72	75	80	71	3-10-3	140
412	425	510037	CATAGCAG CAGGAT	29	24	24	20	2-10-2	141

[0708]

413	432	509927	GATGAGGC ATAGCAGC AGGA	54	58	54	49	5-10-5	142
413	428	509958	AGGCATAG CAGCAGGA	63	66	68	64	3-10-3	143
413	426	510038	GCATAGCA GCAGGA	55	54	37	46	2-10-2	144
414	433	505330	AGATGAGG CATAGCAG CAGG	85	87	74	82	5-10-5	20
414	429	509959	GAGGCATA GCAGCAGG	64	64	80	68	3-10-3	145
414	427	510039	GGCATAGC AGCAGG	58	54	41	45	2-10-2	146
415	430	509960	TGAGGCAT AGCAGCAG	59	59	66	64	3-10-3	147
415	428	510040	AGGCATAG CAGCAG	58	55	38	41	2-10-2	148
416	431	509961	ATGAGGCA TAGCAGCA	56	54	65	56	3-10-3	149
416	429	510041	GAGGCATA GCAGCA	64	62	64	57	2-10-2	150
417	432	509962	GATGAGGC ATAGCAGC	57	52	58	49	3-10-3	151
417	430	510042	TGAGGCAT AGCAGC	48	50	55	48	2-10-2	152
418	433	509963	AGATGAGG CATAGCAG	50	52	64	51	3-10-3	153
418	431	510043	ATGAGGCA TAGCAG	36	31	36	26	2-10-2	154
419	434	509964	AAGATGAG GCATAGCA	48	47	72	65	3-10-3	155
419	432	510044	GATGAGGC ATAGCA	44	28	0	14	2-10-2	156
420	435	509965	GAAGATGA GGCATAGC	45	41	65	62	3-10-3	157
420	433	510045	AGATGAGG CATAGC	41	43	37	29	2-10-2	158
421	436	509966	AGAAGATG AGGCATAG	32	29	64	51	3-10-3	159
421	434	510046	AAGATGAG GCATAG	21	18	26	27	2-10-2	160
422	437	509967	AAGAAGAT GAGGCATA	21	17	55	46	3-10-3	161
422	435	510047	GAAGATGA GGCATA	25	24	23	25	2-10-2	162
423	436	510048	AGAAGATG AGGCAT	21	17	25	19	2-10-2	163
424	437	510049	AAGAAGAT GAGGCA	17	11	38	27	2-10-2	164

[0709]

454	473	505331	ACGGGCAA CATACCTTG ATA	55	57	65	60	5-10-5	165
457	476	505332	CAAACGGG CAACATAC CTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAAC ATACCTTG	60	61	73	70	3-10-3	167
458	473	509969	ACGGGCAA CATACCTT	58	63	64	58	3-10-3	168
458	471	510050	GGGCAACA TACCTT	58	56	57	46	2-10-2	169
459	472	510051	CGGGCAAC ATACCT	49	43	47	37	2-10-2	170
460	473	510052	ACGGGCAA CATACC	50	50	54	51	2-10-2	171
463	482	505333	AGAGGACA AACGGGCA ACAT	64	68	64	71	5-10-5	172
466	485	505334	ATTAGAGG ACAAACGG GCAA	59	62	42	69	5-10-5	173
472	491	505335	CCTGGAATT AGAGGACA AAC	78	81	73	86	5-10-5	174
475	494	505336	GATCCTGG AATTAGAG GACA	56	65	61	72	5-10-5	175
639	654	509970	GGCCCACT CCCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176
641	656	509971	GAGGCCCA CTCCATA	30	46	77	54	3-10-3	177
642	657	509972	TGAGGCC ACTCCCAT	58	57	84	66	3-10-3	178
643	658	509973	CTGAGGCC CACTCCCA	38	53	70	66	3-10-3	179
670	689	146823	GGCACTAG TAAACTGA GCCA	61	64	63	63	5-10-5	180
670	685	509974	CTAGTAAA CTGAGCCA	71	71	78	80	3-10-3	181
670	683	510053	AGTAAACT GAGCCA	49	48	52	53	2-10-2	182
671	684	510054	TAGTAAAC TGAGCC	41	38	19	30	2-10-2	183
672	685	510055	CTAGTAAA CTGAGC	25	27	42	47	2-10-2	184
673	692	505337	AATGGCAC TAGTAAAC TGAG	34	46	49	52	5-10-5	185

[0710]

679	698	505338	TGAACAAA TGGCACTA GTAA	74	77	71	80	5-10-5	186
682	701	505339	CACTGAAC AAATGGCA CTAG	82	83	71	82	5-10-5	187
687	702	509975	CCACTGAA CAAATGGC	72	73	76	80	3-10-3	188
688	707	505340	ACGAACCA CTGAACAA ATGG	69	69	78	76	5-10-5	189
688	703	509976	ACCACTGA ACAAATGG	47	48	67	65	3-10-3	190
689	704	509977	AACCACTG AACAAATG	33	33	39	41	3-10-3	191
690	705	509978	GAACCACT GAACAAAT	50	49	63	48	3-10-3	192
691	710	505341	CCTACGAA CCACTGAA CAAA	64	70	70	72	5-10-5	193
691	706	509979	CGAACCAC TGAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTG AACAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACT GAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
693	706	510058	CGAACCAC TGAACA	59	52	48	49	2-10-2	197
697	716	505342	GAAAGCCC TACGAACC ACTG	76	80	73	83	5-10-5	198
738	753	509980	CCACATCAT CCATATA	40	33	62	54	3-10-3	199
738	751	510059	ACATCATCC ATATA	19	9	30	27	2-10-2	200
739	754	509981	ACCACATC ATCCATAT	76	78	93	85	3-10-3	201
739	752	510060	CACATCATC CATAT	45	35	24	17	2-10-2	202
740	753	510061	CCACATCAT CCATA	52	49	43	40	2-10-2	203
741	754	510062	ACCACATC ATCCAT	44	45	48	47	2-10-2	204
756	775	505343	TGTACAGA CTTGCCCC CAA	47	56	55	68	5-10-5	205
823	842	505344	AGGGTTTA AATGTATA CCCA	66	71	64	72	5-10-5	206
1170	1189	505345	GCAAACAC TTGGCACA GACC	76	80	35	70	5-10-5	207

[0711]

1176	1191	509982	CAGCAAAC ACTTGGCA	42	44	56	54	3-10-3	208
1177	1192	509983	TCAGCAAA CACTTGGC	60	54	74	70	3-10-3	209
1259	1278	505346	CCGCAGTA TGGATCGG CAGA	88	82	57	80	5-10-5	210
1261	1276	509984	GCAGTATG GATCGGCA	61	58	65	72	3-10-3	211
1262	1281	505347	GTTCCGCA GTATGGAT CGGC	84	81	71	83	5-10-5	212
1268	1287	505348	CTAGGAGT TCCGCAGT ATGG	78	68	70	79	5-10-5	213
1271	1290	505349	CGGCTAGG AGTTCCGC AGTA	47	54	59	61	5-10-5	214
1277	1296	505350	AACAAGCG GCTAGGAG TTCC	55	62	69	69	5-10-5	215
1280	1299	505351	CAAAACAA GCGGCTAG GAGT	20	49	49	54	5-10-5	216
1283	1302	505352	GAGCAAAA CAAGCGGC TAGG	53	83	73	87	5-10-5	217
1286	1305	505353	TGCGAGCA AAACAAGC GGCT	64	73	68	78	5-10-5	218
1413	1426	510063	ACAAAGGA CGTCCC	14	8	0	0	2-10-2	219
1515	1534	505354	GAGGTGCG CCCCGTGGT CGG	68	81	61	80	5-10-5	220
1518	1537	505355	AGAGAGGT GCGCCCCG TGGT	59	75	75	84	5-10-5	221
1521	1540	505356	TAAAGAGA GGTGCGCC CCGT	63	76	83	78	5-10-5	222
1550	1563	510064	AAGGCACA GACGGG	35	38	25	32	2-10-2	223
1577	1596	146786	GTGAAGCG AAGTGCAC ACGG	88	91	84	93	5-10-5	224
1580	1599	505357	GAGGTGAA GCCAAGTG CACA	70	75	71	82	5-10-5	225
1583	1602	505358	GCAGAGGT GAAGCGAA GTGC	77	82	72	84	5-10-5	226

[0712]

1586	1605	505359	CGTGCAGA GGTGAAGC GAAG	72	73	67	80	5-10-5	227
1655	1674	505360	AGTCCAAG AGTCCTCTT ATG	66	68	54	68	5-10-5	228
1706	1719	510065	CAGTCTTTG AAGTA	19	19	26	17	2-10-2	229
1778	1793	509985	TATGCCTAC AGCCTCC	64	60	64	63	3-10-3	230
1779	1794	509986	TTATGCCTA CAGCCTC	66	66	77	73	3-10-3	231
1780	1795	509987	TTTATGCCT ACAGCCT	56	55	68	67	3-10-3	232
1781	1796	509988	ATTTATGCC TACAGCC	52	52	68	63	3-10-3	233
1782	1797	509989	AATTTATGC CTACAGC	48	44	70	59	3-10-3	234
1783	1798	509990	CAATTTATG CCTACAG	24	18	39	40	3-10-3	235
1784	1799	509991	CCAATTTAT GCCTACA	37	37	55	55	3-10-3	236
1785	1800	509992	ACCAATTTA TGCCTAC	35	36	60	55	3-10-3	237
1806	1825	505361	AAAGTTGC ATGGTGCT GGTG	42	55	75	61	5-10-5	238
1809	1828	505362	GAAAAAGT TGCATGGT GCTG	45	56	64	53	5-10-5	239
1812	1831	505363	GGTGAAAA AGTTGCAT GGTG	71	70	80	72	5-10-5	240
1815	1834	505364	AGAGGTGA AAAAGTTG CATG	51	57	77	82	5-10-5	241
1818	1837	505365	GGCAGAGG TGAAAAAG TTGC	54	63	76	78	5-10-5	242
1821	1840	505366	TTAGGCAG AGGTGAAA AAGT	61	65	80	66	5-10-5	243
1822	1837	509993	GGCAGAGG TGAAAAAG	47	51	74	54	3-10-3	244
1823	1838	509994	AGGCAGAG GTGAAAAA	47	40	76	54	3-10-3	245
1824	1843	505367	TGATTAGG CAGAGGTG AAAA	41	39	62	29	5-10-5	246
1824	1839	509995	TAGGCAGA GGTGAAAA	46	42	79	59	3-10-3	247

[0713]

1826	1839	510066	TAGGCAGA GGTGAA	40	33	44	31	2-10-2	248
1827	1846	505368	AGATGATT AGGCAGAG GTGA	27	46	62	51	5-10-5	249
1861	1880	146787	AGCTTGGA GGCTTGAA CAGT	59	61	65	72	5-10-5	250
1864	1883	505369	CACAGCTT GGAGGCTT GAAC	11	21	48	31	5-10-5	251
1865	1880	509996	AGCTTGGA GGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGGAGG CTTGAA	22	17	20	14	2-10-2	253
1866	1881	509997	CAGCTTGG AGGCTTGA	29	19	51	45	3-10-3	254
1866	1879	510068	GCTTGGAG GCTTGA	24	25	37	32	2-10-2	255
1867	1886	505370	AGGCACAG CTTGGAGG CTTG	32	36	58	33	5-10-5	63
1867	1882	509998	ACAGCTTG GAGGCTTG	1	4	23	12	3-10-3	256
1867	1880	510069	AGCTTGGA GGCTTG	23	24	17	23	2-10-2	257
1868	1883	509999	CACAGCTT GGAGGCTT	5	1	48	41	3-10-3	258
1868	1881	510070	CAGCTTGG AGGCTT	21	20	0	18	2-10-2	259
1869	1884	510000	GCACAGCT TGGAGGCT	14	10	50	37	3-10-3	260
1869	1882	510071	ACAGCTTG GAGGCT	19	22	24	27	2-10-2	261
1870	1889	505371	CCAAGGCA CAGCTTGG AGGC	27	40	68	38	5-10-5	69
1870	1885	510001	GGCACAGC TTGGAGGC	10	12	43	16	3-10-3	262
1870	1883	510072	CACAGCTT GGAGGC	28	31	33	30	2-10-2	263
1871	1886	510002	AGGCACAG CTTGGAGG	24	20	46	25	3-10-3	264
1871	1884	510073	GCACAGCT TGGAGG	20	18	22	15	2-10-2	265
1872	1887	510003	AAGGCACA GCTTGGAG	6	0	45	24	3-10-3	266
1872	1885	510074	GGCACAGC TTGGAG	18	18	32	23	2-10-2	267
1873	1892	505372	CACCCAAG GCACAGCT TGGA	18	8	55	16	5-10-5	268

[0714]

1873	1888	510004	CAAGGCAC AGCTTGGA	9	0	31	15	3-10-3	269
1873	1886	510075	AGGCACAG CTTGGA	23	9	27	10	2-10-2	270
1874	1889	510005	CCAAGGCA CAGCTTGG	0	0	39	25	3-10-3	271
1876	1895	505373	AGCCACCC AAGGCACA GCTT	47	50	69	56	5-10-5	272
1879	1898	505374	CAAAGCCA CCCAAGGC ACAG	27	27	55	30	5-10-5	273
1882	1901	505375	CCCCAAAG CCACCCAA GGCA	34	40	54	39	5-10-5	274
1885	1904	505376	ATGCCCCA AAGCCACC CAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCCC CAAAGCCA CCC	40	42	72	40	5-10-5	276
1891	1910	505378	ATGTCCATG CCCCAAAG CCA	35	33	70	40	5-10-5	277
1918	1933	510006	CTCCAAATT CTTTATA	9	2	53	41	3-10-3	278
1918	1931	510076	CCAAATTCT TTATA	28	22	7	22	2-10-2	279
1919	1934	510007	GCTCCAAA TTCTTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAAATTC TTTAT	19	11	0	2	2-10-2	281
1920	1933	510078	CTCCAAATT CTTTA	19	11	0	0	2-10-2	282
1921	1934	510079	GCTCCAAA TTCTTT	50	48	61	55	2-10-2	283
1957	1976	505379	GGAAAGAA GTCAGAAG GCAA	17	14	81	39	5-10-5	284
2270	2285	510008	GTGCGAAT CCACACTC	21	4	36	11	3-10-3	285
2270	2283	510080	GCGAATCC ACACTC	32	29	41	33	2-10-2	286
2271	2284	510081	TGCGAATC CACACT	28	20	25	11	2-10-2	287
2272	2285	510082	GTGCGAAT CCACAC	28	20	32	22	2-10-2	288
2368	2387	505380	GAGGGAGT TCTTCTTCT AGG	24	22	90	48	5-10-5	289
2378	2393	510009	CGAGGCGA GGGAGTTC	12	1	65	10	3-10-3	290

[0715]

2378	2391	510083	AGGCGAGG GAGTTC	17	18	29	25	2-10-2	291
2379	2394	510010	GCGAGGCG AGGGAGTT	18	13	82	37	3-10-3	292
2379	2392	510084	GAGGCGAG GGAGTT	29	22	54	30	2-10-2	293
2380	2395	510011	TGCGAGGC GAGGGAGT	13	11	69	44	3-10-3	294
2380	2393	510085	CGAGGCGA GGGAGT	25	20	53	42	2-10-2	295
2381	2396	510012	CTGCGAGG CGAGGGAG	17	14	79	53	3-10-3	296
2381	2394	510086	GCGAGGCG AGGGAG	33	29	66	48	2-10-2	297
2382	2397	510013	TCTGCGAG GCGAGGGA	18	4	77	47	3-10-3	298
2420	2439	505381	CCGAGATT GAGATCTTC TGC	12	18	83	28	5-10-5	299
2459	2478	505382	CCCACCTTA TGAGTCCA AGG	14	19	80	36	5-10-5	300
2819	2838	505383	TGTTCCCAA GAATATGG TGA	29	32	78	44	5-10-5	301
2820	2835	510014	TCCCAAGA ATATGGTG	10	10	68	40	3-10-3	302
2821	2836	510015	TTCCCAAG AATATGGT	5	0	62	24	3-10-3	303
2822	2837	510016	GTTCCCAA GAATATGG	6	2	42	16	3-10-3	304
2823	2838	510017	TGTTCCCAA GAATATG	18	18	47	18	3-10-3	305
2824	2839	510018	TTGTTCCCA AGAATAT	7	5	57	19	3-10-3	306
2825	2838	510087	TGTTCCCAA GAATA	25	20	44	25	2-10-2	307
2873	2892	505384	GAAAGAAT CCCAGAGG ATTG	8	4	61	22	5-10-5	308
3161	3180	146833	ACTGCATG GCCTGAGG ATGA	47	46	82	54	5-10-5	309
3163	3182	505385	CCACTGCAT GGCCTGAG GAT	25	34	69	19	5-10-5	310

[0716]

[0717]

실시예 3: HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에서 MOE 캡머들에 의한 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0718]

실시예 2에서 설명된 연구로부터 선택된 특정 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 또다른 세포계, 인간 간종양 HepAD38 세포들에서 이들의 효과를 테스트하였는데, 이때 HBV 생산은 테트라사이클린-조절된 프로모터의 제어하에 있다. 웰당 45,000개 세포의 밀도로 배양된 HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3372 그리고 RTS3373MGB를 개별적으로 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

HepAD38 (Tet-HBV) 세포에서 MOE 캡머들에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제(RTS3372

및 RTS3373MGB에 의해 탐지됨)

시작 부위	중단 부위	ISIS 번호	모티프	RTS3373MGB 억제%	RTS3372 억제%	서열 번호
58	77	146779	5-10-5	76	82	83
58	71	510019	5-10-5	0	9	84
61	80	505314	5-10-5	65	75	85
196	215	505315	5-10-5	46	65	87
199	218	505316	5-10-5	57	71	88
205	224	505317	5-10-5	83	87	89
228	241	510020	2-10-2	6	0	90
229	242	510021	2-10-2	19	24	91
244	263	146821	5-10-5	72	71	92
245	258	510022	2-10-2	6	24	94
247	266	505318	5-10-5	68	77	96
250	269	509921	5-10-5	25	47	97
251	270	509922	5-10-5	28	46	99
252	271	509923	5-10-5	19	40	101
253	272	505319	5-10-5	69	66	103
254	273	509924	5-10-5	9	39	105
254	267	510023	2-10-2	19	15	107
255	274	509925	5-10-5	26	55	108
255	268	510024	2-10-2	0	5	110
256	275	505320	5-10-5	62	68	111
256	269	510025	2-10-2	0	8	113
257	270	510026	2-10-2	7	21	114
258	271	510027	2-10-2	0	0	116
259	272	510028	2-10-2	0	0	118
260	273	510029	2-10-2	0	9	119
261	274	510030	2-10-2	0	0	120
262	281	505321	5-10-5	53	54	121
265	284	505322	5-10-5	59	60	122
293	312	505323	5-10-5	65	77	123
296	315	505324	5-10-5	78	83	124
302	321	505325	5-10-5	71	80	125

[0719]

360	379	505326	5-10-5	76	84	126
366	385	505327	5-10-5	77	83	127
369	388	505328	5-10-5	65	78	128
384	397	510031	2-10-2	0	16	130
385	398	510032	2-10-2	0	0	131
386	399	510033	2-10-2	1	21	133
387	400	510034	2-10-2	8	28	134
388	401	510035	2-10-2	0	0	135
411	430	505329	5-10-5	58	72	136
411	424	510036	2-10-2	6	11	138
412	431	509926	5-10-5	20	54	139
412	425	510037	2-10-2	0	10	141
413	432	509927	5-10-5	56	76	142
413	426	510038	2-10-2	54	68	144
414	433	505330	5-10-5	66	81	20
414	427	510039	2-10-2	60	74	146
415	428	510040	2-10-2	33	39	148
416	429	510041	2-10-2	30	58	150
417	430	510042	2-10-2	34	57	152
418	431	510043	2-10-2	0	2	154
419	432	510044	2-10-2	0	29	156
420	433	510045	2-10-2	3	31	158
421	434	510046	2-10-2	0	0	160
422	435	510047	2-10-2	0	0	162
423	436	510048	2-10-2	0	0	163
424	437	510049	2-10-2	0	0	164
454	473	505331	5-10-5	60	77	165
457	476	505332	5-10-5	55	74	166
458	471	510050	2-10-2	47	47	169
459	472	510051	2-10-2	35	55	170
460	473	510052	2-10-2	27	41	171
463	482	505333	5-10-5	66	78	172
466	485	505334	5-10-5	53	63	173
472	491	505335	5-10-5	70	76	174
475	494	505336	5-10-5	64	77	175
670	689	146823	5-10-5	74	79	180
670	683	510053	2-10-2	18	20	182
671	684	510054	2-10-2	13	21	183
672	685	510055	2-10-2	4	2	184
673	692	505337	5-10-5	60	72	185
679	698	505338	5-10-5	62	75	186
682	701	505339	5-10-5	81	90	187
688	707	505340	5-10-5	67	81	189

[0720]

691	710	505341	5-10-5	68	80	193
691	704	510056	2-10-2	0	0	195
692	705	510057	2-10-2	37	48	196
693	706	510058	2-10-2	44	59	197
697	716	505342	5-10-5	80	87	198
738	751	510059	2-10-2	0	0	200
739	752	510060	2-10-2	0	0	202
740	753	510061	2-10-2	23	19	203
741	754	510062	2-10-2	25	30	204
756	775	505343	5-10-5	62	71	205
823	842	505344	5-10-5	52	66	206
1170	1189	505345	5-10-5	83	81	207
1259	1278	505346	5-10-5	84	81	210
1262	1281	505347	5-10-5	89	84	212
1268	1287	505348	5-10-5	78	78	213
1271	1290	505349	5-10-5	74	77	214
1277	1296	505350	5-10-5	75	77	215
1280	1299	505351	5-10-5	49	62	216
1283	1302	505352	5-10-5	70	66	217
1286	1305	505353	5-10-5	62	60	218
1413	1426	510063	2-10-2	0	0	219
1515	1534	505354	5-10-5	85	75	220
1518	1537	505355	5-10-5	81	74	221
1521	1540	505356	5-10-5	57	52	222
1550	1563	510064	2-10-2	0	0	223
1577	1596	146786	5-10-5	94	85	224
1580	1599	505357	5-10-5	86	79	225
1583	1602	505358	5-10-5	89	79	226
1586	1605	505359	5-10-5	82	68	227
1655	1674	505360	5-10-5	84	74	228
1706	1719	510065	2-10-2	0	0	229
1806	1825	505361	5-10-5	66	66	238
1809	1828	505362	5-10-5	52	59	239
1812	1831	505363	5-10-5	72	75	240
1815	1834	505364	5-10-5	73	80	241
1818	1837	505365	5-10-5	68	82	242
1821	1840	505366	5-10-5	50	76	243
1824	1843	505367	5-10-5	58	76	246
1826	1839	510066	2-10-2	0	31	248
1827	1846	505368	5-10-5	71	84	249
1861	1880	146787	5-10-5	25	35	250
1864	1883	505369	5-10-5	29	65	251
1865	1878	510067	2-10-2	0	0	253

[0721]

1866	1879	510068	2-10-2	0	20	255
1867	1886	505370	5-10-5	45	70	63
1867	1880	510069	2-10-2	0	0	257
1868	1881	510070	2-10-2	0	0	259
1869	1882	510071	2-10-2	0	0	261
1870	1889	505371	5-10-5	48	66	69
1870	1883	510072	2-10-2	0	0	263
1871	1884	510073	2-10-2	0	0	265
1872	1885	510074	2-10-2	0	2	267
1873	1892	505372	5-10-5	48	67	268
1873	1886	510075	2-10-2	0	0	270
1876	1895	505373	5-10-5	23	48	272
1879	1898	505374	5-10-5	0	34	273
1882	1901	505375	5-10-5	39	66	274
1885	1904	505376	5-10-5	0	40	275
1888	1907	505377	5-10-5	4	47	276
1891	1910	505378	5-10-5	65	77	277
1918	1931	510076	2-10-2	0	0	279
1919	1932	510077	2-10-2	0	0	281
1920	1933	510078	2-10-2	0	0	282
1921	1934	510079	2-10-2	18	50	283
1957	1976	505379	5-10-5	42	84	284
2270	2283	510080	2-10-2	0	0	286
2271	2284	510081	2-10-2	0	0	287
2272	2285	510082	2-10-2	0	10	288
2368	2387	505380	5-10-5	29	79	289
2378	2391	510083	2-10-2	0	0	291
2379	2392	510084	2-10-2	31	17	293
2380	2393	510085	2-10-2	0	8	295
2381	2394	510086	2-10-2	10	2	297
2420	2439	505381	5-10-5	30	86	299
2459	2478	505382	5-10-5	16	87	300
2819	2838	505383	5-10-5	26	81	301
2825	2838	510087	2-10-2	0	0	307
2873	2892	505384	5-10-5	31	59	308
3161	3180	146833	5-10-5	55	76	309
3163	3182	505385	5-10-5	58	83	310

[0722]

[0723]

실시예 4: HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에서 MOE 캡머들에 의한 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0724]

실시예 1과 2에서 설명된 연구로부터 선택된 특정 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 시험관에서 HBV mRNA에 있어서 이들의 효과를 테스트하였다. 웰당 45,000개 세포의 밀도로 배양된 HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3372를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. mRNA 수준은 RTS3373MGB 프라이머 프로브 세트를 이용하여 또한 측정되었다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

MOE 캡머들 (RTS3372 및 RTS3373MGB)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

시작 부위	중단 부위	ISIS 번호	모티프	RTS3372 억제%	RTS3373MGB 억제%	서열 번호
62	77	509941	3-10-3	36	5	86
245	260	509942	3-10-3	3	0	93
245	261	510088	3-10-4	24	10	5
246	261	509943	3-10-3	27	13	95
250	265	509944	3-10-3	46	34	98
250	266	510089	3-10-4	61	33	6
251	266	509945	3-10-3	54	43	100
251	267	510090	3-10-4	58	32	7
252	267	509946	3-10-3	50	28	102
252	268	510091	3-10-4	60	42	8
253	268	509947	3-10-3	49	40	104
253	269	510092	3-10-4	40	9	9
254	269	509948	3-10-3	13	22	106
254	270	510093	3-10-4	39	2	10
255	270	509949	3-10-3	33	24	109
255	271	510094	3-10-4	40	16	11
256	271	509950	3-10-3	31	23	112
256	272	510095	3-10-4	24	6	12
257	273	510096	3-10-4	62	44	13
258	273	509952	3-10-3	42	40	115
258	274	510097	3-10-4	65	48	14
259	274	509953	3-10-3	35	29	117
384	399	509954	3-10-3	35	18	129
384	400	510098	3-10-4	62	43	15
385	401	510099	3-10-4	67	50	16
386	401	509955	3-10-3	44	37	132
411	426	509956	3-10-3	67	53	137
411	427	510100	3-10-4	88	69	17
412	427	509957	3-10-3	86	76	140
412	428	510101	3-10-4	71	46	18
413	428	509958	3-10-3	78	74	143
413	429	510102	3-10-4	77	52	19
414	433	505330	5-10-5	81	60	20
414	429	509959	3-10-3	62	49	145
414	430	510103	3-10-4	9	5	21

[0725]

415	434	509928	5-10-5	81	66	22
415	430	509960	3-10-3	67	57	147
415	431	510104	3-10-4	71	57	23
416	435	509929	5-10-5	82	69	24
416	431	509961	3-10-3	62	43	149
416	432	510105	3-10-4	81	64	25
417	436	509930	5-10-5	74	45	26
417	432	509962	3-10-3	59	48	151
417	433	510106	3-10-4	86	70	27
418	437	146783	5-10-5	19	3	28
418	433	509963	3-10-3	48	28	153
418	434	510107	3-10-4	74	51	29
419	434	509964	3-10-3	50	39	155
419	435	510108	3-10-4	67	50	30
420	435	509965	3-10-3	49	38	157
420	436	510109	3-10-4	12	13	31
421	436	509966	3-10-3	23	22	159
421	437	510110	3-10-4	34	16	32
422	437	509967	3-10-3	3	12	161
457	472	509968	3-10-3	56	38	167
457	473	510111	3-10-4	68	51	33
458	473	509969	3-10-3	53	39	168
639	658	146784	5-10-5	0	0	34
639	654	509970	3-10-3	51	15	176
639	655	510112	3-10-4	66	32	35
640	656	510113	3-10-4	70	31	36
641	656	509971	3-10-3	54	31	177
641	657	510114	3-10-4	67	45	37
642	657	509972	3-10-3	51	25	178
642	658	510115	3-10-4	73	50	38
643	658	509973	3-10-3	49	32	179
670	685	509974	3-10-3	74	67	181
687	706	509931	5-10-5	92	83	39
687	702	509975	3-10-3	72	71	188
687	703	510116	3-10-4	83	74	40
688	703	509976	3-10-3	46	52	190
688	704	510117	3-10-4	71	57	41
689	704	509977	3-10-3	18	22	191
689	705	510118	3-10-4	71	50	42
690	705	509978	3-10-3	57	37	192
690	706	510119	3-10-4	80	64	43
691	706	509979	3-10-3	65	55	194
738	753	509980	3-10-3	48	44	199

[0726]

738	754	510120	3-10-4	70	54	44
739	754	509981	3-10-3	54	45	201
1176	1191	509982	3-10-3	44	36	208
1176	1192	510121	3-10-4	74	69	45
1177	1192	509983	3-10-3	57	53	209
1261	1276	509984	3-10-3	57	50	211
1778	1797	509932	5-10-5	30	76	46
1778	1793	509985	3-10-3	0	46	230
1778	1794	510122	3-10-4	0	60	47
1779	1798	509933	5-10-5	54	78	48
1779	1794	509986	3-10-3	56	81	231
1779	1795	510123	3-10-4	74	85	49
1780	1799	509934	5-10-5	69	84	50
1780	1795	509987	3-10-3	52	78	232
1780	1796	510124	3-10-4	75	84	51
1781	1800	509935	5-10-5	72	85	52
1781	1796	509988	3-10-3	57	68	232
1781	1797	510125	3-10-4	68	72	53
1782	1797	509989	3-10-3	46	41	234
1782	1798	510126	3-10-4	56	51	54
1783	1798	509990	3-10-3	16	25	234
1783	1799	510127	3-10-4	61	69	55
1784	1799	509991	3-10-3	41	41	236
1784	1800	510128	3-10-4	61	68	56
1785	1800	509992	3-10-3	43	43	237
1822	1837	509993	3-10-3	72	44	244
1822	1838	510129	3-10-4	66	33	57
1823	1838	509994	3-10-3	79	32	245
1823	1839	510130	3-10-4	49	31	58
1824	1839	509995	3-10-3	63	30	247
1865	1884	509936	5-10-5	74	59	59
1865	1880	509996	3-10-3	36	0	252
1865	1881	510131	3-10-4	26	0	60
1866	1885	509937	5-10-5	78	63	61
1866	1881	509997	3-10-3	5	0	254
1866	1882	510132	3-10-4	37	4	62
1867	1886	505370	5-10-5	54	17	63
1867	1882	509998	3-10-3	13	0	256
1867	1883	510133	3-10-4	42	25	64
1868	1887	509938	5-10-5	9	6	65
1868	1883	509999	3-10-3	47	6	258
1868	1884	510134	3-10-4	56	27	66
1869	1888	509939	5-10-5	64	29	67

[0727]

1869	1884	510000	3-10-3	24	1	260
1869	1885	510135	3-10-4	70	43	68
1870	1889	505371	5-10-5	63	46	69
1870	1885	510001	3-10-3	39	12	262
1870	1886	510136	3-10-4	52	23	70
1871	1886	510002	3-10-3	10	0	264
1871	1887	510137	3-10-4	28	0	71
1872	1887	510003	3-10-3	21	0	266
1872	1888	510138	3-10-4	25	7	72
1873	1888	510004	3-10-3	21	38	269
1873	1889	510139	3-10-4	18	0	73
1874	1889	510005	3-10-3	8	0	271
1918	1933	510006	3-10-3	0	0	278
1918	1934	510140	3-10-4	81	67	74
1919	1934	510007	3-10-3	69	66	280
2270	2285	510008	3-10-3	23	0	285
2378	2397	509940	3-10-4	66	7	75
2378	2393	510009	3-10-3	23	0	290
2378	2394	510141	3-10-4	10	11	76
2379	2394	510010	3-10-3	39	6	292
2379	2395	510142	3-10-4	46	24	77
2380	2395	510011	3-10-3	33	23	294
2380	2396	510143	3-10-4	59	36	78
2381	2396	510012	3-10-3	38	22	296
2381	2397	510144	3-10-4	54	20	79
2382	2397	510013	3-10-3	42	0	298
2820	2835	510014	3-10-3	51	9	302
2820	2836	510145	3-10-4	68	19	80
2821	2836	510015	3-10-3	35	2	303
2821	2837	510146	3-10-4	65	15	81
2822	2837	510016	3-10-3	9	0	304
2822	2838	510147	3-10-4	30	0	85
2823	2838	510017	3-10-3	18	0	305
2824	2839	510018	3-10-3	24	5	306

[0728]

[0729]

실시예 5: MOE 캡머들에 의해 HepG2.2.15 세포들에서 바이러스성 HBV RNA의 약량-의존적 억제

[0730]

실시예 3과 4에서 설명된 연구로부터 특정 캡머들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웰당 25,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 5에 나타낸 것과 같이 2.5 μ M, 5.0 μ M, 10.0 μ M, 그리고 20.0 μ M 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 전기천공을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0731]

각 올리고뉴클레오티드의 최대 억제 농도의 절반(IC₅₀) 또한 표 5에 제시한다. 표 5에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 5

RTS3370을 이용하여 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 안티센스

억제

ISIS 번호	2.5 μ M	5.0 μ M	10.0 μ M	20.0 μ M	IC ₅₀ (μ M)
146786	33	60	64	81	6.7
605817	35	40	68	67	6.6
605828	16	33	48	63	11.1
605826	27	44	64	67	6.9
609929	21	44	60	62	8.4
609931	61	63	75	75	<2.5
609967	37	63	57	70	6.4
609974	25	35	54	63	9.5
609975	36	55	62	81	4.7
609981	7	23	35	62	13.8
610039	27	46	60	69	6.9
610040	10	28	43	69	13.4
610041	29	41	53	66	8.3
610058	9	34	42	63	11.9

실시예 6: MOE 캡머들에 의해 HepG2.2.15 세포들에서 바이러스성 HBV RNA의 약량-의존적 억제

실시예 3과 4에서 설명된 연구로부터 추가 캡머들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 6에 나타난 것과 같이 15.625 nM, 31.25 nM, 62.5 nM, 125.0 nM, 그리고 250.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 함께 LipofectAMINE 2000® 시약을 전기천공을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 분리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

각 올리고뉴클레오타이드의 최대 억제 농도의 절반(IC₅₀) 또한 표 6에 제시한다. 표 6에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 6

RTS3370을 이용하여 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146779	14	26	44	70	78	78.1
146786	10	36	64	86	93	49.4
146838	12	16	32	62	72	99.8
506317	19	31	44	69	83	66.2
506319	6	11	24	39	69	162.8
506323	2	11	26	68	90	86.4
506326	1	16	46	72	89	73.7
506327	0	4	12	56	74	128.6
506329	8	16	33	51	64	130.4
506339	26	32	69	82	92	46.0
506342	10	4	34	69	74	96.7
506347	20	26	41	70	92	63.0
506356	0	0	0	33	69	182.0
506358	8	28	47	71	84	67.9
506382	6	0	3	26	19	>260.0
509926	0	6	18	42	67	169.3
509927	3	17	33	56	76	103.2
509929	7	19	38	60	69	102.9
509931	18	28	52	76	87	67.4
509934	14	14	40	61	76	89.3
509967	20	28	51	71	79	63.1
509968	12	17	37	56	76	96.4
509969	12	11	18	59	70	121.7
509960	9	19	30	57	74	103.4
509972	16	6	17	27	46	>260.0
509974	26	36	57	83	92	46.3
509976	33	44	46	61	80	63.1
509981	0	16	11	36	60	224.4
510007	0	0	16	31	46	>260.0
510038	12	19	48	73	84	68.9
510039	17	26	44	69	72	77.3
510040	17	20	23	59	72	103.6
510041	11	21	43	64	79	80.6
510060	3	21	16	51	70	132.4
510063	7	9	16	22	46	>260.0
510079	0	6	11	29	32	>260.0
510100	18	34	50	79	83	66.1
510106	23	26	36	69	74	78.4
510116	20	44	66	79	91	42.6
510140	7	28	30	56	68	136.6

[0736]

[0737] mRNA 수준은 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 측정되었다. 결과는 표 7에 나타낸다.

표 7

RTS3371을 이용하여 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146779	16	7	38	69	68	96.9
146786	28	39	65	86	98	35
146833	26	22	62	61	65	82.3
505317	18	33	40	77	84	61.4
505319	0	0	0	15	55	>250.0
505323	0	0	33	66	87	100.5
505326	0	21	7	57	85	114.6
505327	0	0	40	50	63	132.3
505329	11	22	35	66	77	90.7
505342	15	0	1	40	59	190.1
505347	3	35	44	65	90	63.4
505356	0	0	3	42	76	153.2
505358	20	11	39	71	78	79.7
505382	0	0	0	0	0	>250.0
509926	0	4	14	55	72	130.6
509927	11	25	31	61	78	88.4
509929	11	26	41	70	77	75.8
509931	25	39	55	79	85	46.6
509934	0	25	32	64	65	119.9
509957	25	44	48	74	80	50.6
509958	24	18	20	57	72	114.5
509959	2	9	31	52	65	132.3
509960	16	28	22	57	75	101.8
509972	3	5	1	39	60	236.3
509974	38	46	65	83	94	31.2
509975	30	7	24	49	67	143.2
509981	22	22	23	46	58	194.7
510007	3	0	15	33	39	>250.0
510033	16	22	50	76	84	62.9
510039	23	36	32	70	68	79.7
510040	18	15	41	59	67	101.9
510041	0	27	33	62	81	84.5
510050	1	16	17	52	63	149
510058	20	19	40	44	51	214.1
510079	0	2	5	41	49	>250.0
510100	35	52	61	86	90	30.7
510106	27	23	5	75	81	87.9
510116	11	44	70	72	94	46.5
510140	0	18	26	45	41	>250.0

[0738]

[0739] 실시예 7: BALB/c 마우스에서 HBV를 표적으로 하는 MOE 캡머들의 내성(Tolerability)

[0740] BALB/c 마우스 (Charles River, MA)는 안전성 및 효능 테스트에 빈번하게 이용되는 다목적 마우스 모델이다. 이 마우스를 상기에서 설명된 연구로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드들로 처리하였고, 다양한 대사 표지들의 수준 변화에 대해 평가하였다.

[0741] 연구 1

[0742] 4마리 BALB/c 마우스 집단 각각에게 3주간 주당 2회 피하로 다음을 주사하였다: 50 mg/kg의 ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505319, ISIS 505330, ISIS 505332, ISIS 505339, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509929, ISIS 509931, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509957, ISIS 510100, ISIS 510106, ISIS 510116, 그리고 ISIS 510140. 4마리의 BALB/c 마우스 집단에게 50 mg/kg의 ISIS 141923 (CCTCCCTGAAGGTTCTCC (서열 번호: 320)), 임의의 인간 또는 마우스 유전자 서열에 공지의 상동성이 없는 5-10-5 MOE 캡머를 3주간 주당 2회 피하로 주사하였다. 4마리의 또다른 BALB/c 마우스에게 PBS를 3주간 주당 2회 피하 주사하였다. 이 집단의 마우스는 대조군으로 삼는다. 최종 투여 후 3일 뒤, 각 시간대에서 체중을 측

정하고, 마우스를 안락사시켜 추가 분석을 위한 장기 및 혈장을 수거하였다.

체중 및 장기 중량

마우스의 체중은 투여전과 각 처리 단계 종료시에 측정되었다. 표 8에 체중을 나타내고, 처리 시작전의 체중으로부터 변화 %를 표시하였다. 연구 종료시 간, 췌장과 신장 무게를 측정하였고, PBS 대조군의 각 해당 장기 무게와의 차이 %를 표 9에 나타낸다. 결과는 대부분의 ISIS 올리고뉴클레오티드들은 체중 또는 장기 중량에 임의의 역효과를 야기하지 않는다는 것을 나타낸다.

표 8

안티센스 올리고뉴클레오티드 처리후 BALB/c 마우스의 체중 변화(%)

	체중
PBS	9
ISIS 141923	9
ISIS 146779	11
ISIS 146786	9
ISIS 505317	10
ISIS 505319	14
ISIS 505330	11
ISIS 505332	10
ISIS 505339	14
ISIS 505346	12
ISIS 505347	16
ISIS 505358	12
ISIS 509929	8
ISIS 509931	9
ISIS 509932	21
ISIS 509934	14
ISIS 509957	10
ISIS 510100	10
ISIS 510106	15
ISIS 510116	16
ISIS 510140	19

표 9

안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리후 BALB/c 마우스의 장기 무게의 변화(%)

	간	신장	췌장
PBS	-	-	-
ISIS 141928	8	-8	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-8	4
ISIS 505317	-4	-7	9
ISIS 505319	1	-16	23
ISIS 505330	12	-4	9
ISIS 505332	7	-2	14
ISIS 505339	5	-6	7
ISIS 505346	7	-6	0
ISIS 505347	12	-7	5
ISIS 505358	8	0	3
ISIS 509929	17	14	200
ISIS 509931	-4	-9	3
ISIS 509932	18	-9	79
ISIS 509934	6	-6	2
ISIS 509957	0	-2	15
ISIS 510100	2	1	8
ISIS 510106	5	-2	58
ISIS 510116	12	-8	7
ISIS 510140	20	-8	49

[0746]

[0747] 간 기능

[0748] 간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 이용하여 트랜스아미네이즈의 혈장 농도를 측정하였다. ALT (알라닌 트랜스아미네이즈)와 AST (아스파르테이트 트랜스아미네이즈)의 혈장 농도를 측정하였고, 그 결과는 표 10에 IU/L으로 나타내었다. 콜레스테롤과 트리글리세리드의 혈장 수준 또한 동일한 임상 화학 분석기를 이용하여 측정하였고, 그 결과 또한 표 10에 제시한다.

표 10

BALB/c 마우스의 간에 대사 표지들에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리

효과

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	콜레스테롤 (mg/dL)	트리글리세리드 (mg/dL)
FBS	37	58	114	238
ISIS 141923	36	57	114	234
ISIS 146779	43	56	121	221
ISIS 146786	53	76	118	327
ISIS 505317	68	103	117	206
ISIS 505319	136	152	144	168
ISIS 505330	281	194	119	188
ISIS 505332	67	70	123	226
ISIS 505339	113	111	135	249
ISIS 505346	56	63	128	234
ISIS 505347	79	83	122	347
ISIS 505358	78	175	112	214
ISIS 509929	111	166	61	175
ISIS 509931	635	508	110	179
ISIS 509932	92	113	118	131
ISIS 509934	38	89	97	176
ISIS 509957	159	229	85	173
ISIS 510100	90	87	86	222
ISIS 510106	61	88	79	239
ISIS 510116	70	95	124	214
ISIS 510140	1247	996	161	167

[0749]

[0750] 신장 기능

[0751] 신장 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 이용하여 혈액 요 질소(BUN)의 혈장 농도를 측정하였다. 그 결과는 표 11에 mg/dL로 나타내었다.

표 11

BALB/c 마우스의 신장 표지들에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리의 효과

	BUN (mg/dL)
PBS	29
ISIS 141923	29
ISIS 146779	28
ISIS 146786	30
ISIS 505317	30
ISIS 505319	30
ISIS 505330	29
ISIS 505332	28
ISIS 505339	29
ISIS 505346	27
ISIS 505347	26
ISIS 505358	26
ISIS 509929	25
ISIS 509931	23
ISIS 509932	28
ISIS 509934	25
ISIS 509957	24
ISIS 510100	27
ISIS 510106	27
ISIS 510116	25
ISIS 510140	22

[0752]

[0753] 연구 2

[0754] 4마리의 BALB/c 마우스 각각에 다음을 3주간 주당 2회 피하 주사하였다: 50 mg/kg의 ISIS 505329, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509958, ISIS 509959, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 509975, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041, 및 ISIS 510050. 4마리의 BALB/c 마우스 각각에 PBS를 3주간 주당 2회 피하 주사하였다. 이 마우스 집단은 대조군으로 삼는다. 최종 투약 후 3일 시점에, 각 시점에서 체중을 측정하였고, 마우스는 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 수거하였다.

[0755] 장기 무게

[0756] 간, 췌장 및 신장 무게는 연구 종료 시에 측정하였고, PBS 대조군의 각 장기 무게와 비교하여 변화 %로 표 12에 또한 제시한다.

표 12

안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리후 BALB/c 마우스에서 장기 무게의 변화 (%)

ISIS 번호	간	신장	췌장
505329	12	2	12
509926	23	3	30
509927	8	-4	27
509958	1	-4	9
509959	7	0	26
509960	16	6	30
509974	5	8	7
509975	1	-1	7
510038	6	4	23
510039	0	15	9
510040	3	1	2
510041	6	6	10
510050	5	5	18

[0757]

[0758]

간 기능

[0759]

간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 이용하여 트랜스아미네이즈의 혈장 농도를 측정하였다. ALT (알라닌 트랜스아미네이즈)와 AST (아스파르테이트 트랜스아미네이즈)의 혈장 농도를 측정하였고, 그 결과는 표 13에 IU/L으로 나타내었다.

표 13

BALB/c 마우스의 간에서 트랜스아미네이즈 (IU/L)에 대한 안티센스

올리고뉴클레오타이드 처리의 효과

	ALT	AST
FBS	37	78
ISIS 505329	48	65
ISIS 509926	77	120
ISIS 509927	71	92
ISIS 509958	106	105
ISIS 509959	119	122
ISIS 509960	40	66
ISIS 509974	38	43
ISIS 509975	33	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	32	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	32	45
ISIS 510050	26	47

[0760]

[0761]

신장 기능

[0762]

신장 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi

Olympus AU400e, Melville, NY)를 이용하여 혈액 요 질소(BUN)의 혈장 농도를 측정하였다. 그 결과는 표 14에 mg/dL로 나타내었다.

표 14

BALB/c 마우스의 신장 표지들에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리의 효과

	BUN
FBS	21
ISIS 505329	22
ISIS 509926	20
ISIS 509927	20
ISIS 509958	22
ISIS 509959	21
ISIS 509960	20
ISIS 509974	19
ISIS 509975	19
ISIS 510038	19
ISIS 510039	19
ISIS 510040	22
ISIS 510041	18
ISIS 510050	22

[0763]

[0764]

실시예 8: HepG2.2.15 세포들에서 HBV를 표적으로 하는 MOE 캡머들의 약량 반응 확인

[0765]

실시예 7 및 8에서 설명된 연구에서 측정된 바와 같이 서열 보전, 활성 및 내성에 근거하여 캡머들이 선택되었고, HepG2.2.15 세포들에서 다양한 약량으로 테스트되었다. 웰당 28,000개의 세포 밀도로 세포를 도말하였고, LipofectAMINE 2000 시약을 이용하여 15.625 nM, 31.25 nM, 62.5 nM, 125.0 nM 그리고 250.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 형질감염 2일 후, 배지는 새로운 배지로 대체하였다. 시료는 형질감염 4일에 수거하였다. DNA, RNA, HBsAg 및 HBeAg 수준을 상청액에서 측정하였다.

[0766]

HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR로 측정하였다. HBV 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정하였을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 그 결과는 HBV의 억제 %로 나타낸다. 표 15에서 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적인 방법으로 감소되었다.

[0767]

ELISA 기술에 의해 상청액에서 HBV 항원이 탐지되었다. HBs 항원 (HBsAg) 수준은 Abazyme LLC, MA로부터 ELISA에 의해 탐지되었다. 표 16에서 제시된 바와 같이, ISIS 올리고뉴클레오타이드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106, 및 510116으로 처리하면 HBsAg 수준의 유의적인 감소를 초래하였다. HBe 항원 (HBeAg) 수준은 International Immuno-diagnostics, CA의 ELISA에 의해 탐지되었다. 표 17에서 제시된 바와 같이, ISIS 올리고뉴클레오타이드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106, 및 510116으로 처리하면 HBeAg 수준의 유의적인 감소를 야기시켰다. HBV DNA 수준은 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 측정되었다. 표 18에서 제시된 바와 같이, ISIS 올리고뉴클레오타이드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 510038, 510039, 510040, 510041, 510100, 510106, 및 510116으로 처리하면 HBV DNA 수준의 유의적인 감소를 초래하였다. 상청액에서 전체 단백질은 DC 단백질 분석(BioRad)에 의해 측정되었고, 표 19에 나타낸다.

표 15

HepG2.2.15세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	15.625nM	31.25nM	62.5nM	125nM	250nM
146779	10	25	42	64	95
146786	23	59	78	84	90
505329	45	49	57	69	83
505330	31	61	65	80	93
505339	31	56	78	89	97
505347	30	50	72	87	96
505358	28	52	75	86	95
509927	41	61	67	61	76
509934	38	61	64	82	58
509958	50	67	72	79	89
509959	50	63	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	93
510039	32	34	63	84	84
510040	18	0	51	71	77
510041	34	53	67	76	71
510100	29	64	70	89	93
510106	28	65	64	81	85
510116	13	34	78	89	95

[0768]

표 16

HepG2.2.15 세포 상청액에서 S 항원의 약량-의존적 감소

ISIS 번호	15.625nM	31.25nM	62.5nM	125nM
146779	40	58	80	92
146786	47	75	92	98
505329	37	58	71	89
505330	45	66	84	95
505339	62	79	93	96
505347	68	71	89	97
505358	69	83	92	96
509927	54	74	88	94
509934	40	59	78	89
509958	57	77	91	93
509959	54	72	84	100
509960	44	72	91	91
509974	58	77	92	95
510038	58	78	94	98
510039	53	74	89	95
510040	39	70	80	90
510041	47	65	82	92
510100	74	83	95	96
510106	54	75	86	92
510116	61	74	91	94

[0769]

표 17

HepG2.2.15 세포 상청액에서 E 항원의 약량-의존적 감소

ISIS 번호	15.625nM	31.25nM	62.5nM	125nM
146779	14	45	66	76
146786	26	58	75	80
505329	19	26	60	73
505330	28	70	69	80
505339	31	57	77	82
505347	24	33	64	77
505358	26	45	72	81
509927	34	54	72	79
509934	21	42	59	73
509958	29	45	72	77
509959	60	64	77	80
509960	19	36	67	77
509974	16	48	72	80
510038	20	35	79	80
510039	14	41	64	78
510040	0	8	37	69
510041	9	34	63	76
510100	26	52	73	81
510106	7	42	62	76
510116	27	56	76	81

[0770]

표 18

HepG2.2.15 세포들에서 HBV DNA의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	15.625nM	31.25nM	62.5nM	125nM
146779	71	71	84	85
146786	67	81	82	75
505329	53	65	72	67
505330	72	76	86	90
505339	83	85	89	88
505347	76	78	81	87
505358	79	82	90	87
509927	51	75	78	69
509934	61	60	64	75
509958	57	73	69	71
509959	59	54	73	73
509960	48	66	63	54
509974	76	90	84	85
510038	69	76	90	87
510039	70	79	81	86
510040	40	67	68	68
510041	53	71	62	68
510100	76	81	87	87
510106	46	74	73	76
510116	79	84	89	86

[0771]

표 19

HepG2.2.15 세포 상청액에서 총 단백질 수준

	15.625nM	31.25nM	62.5nM	125nM
PBS	5601	5601	5601	5601
146779	6491	6631	6027	5067
146786	5408	5828	4839	3518
505329	5719	5285	5384	4994
505330	7514	7262	6627	5179
505339	6572	6343	5349	4550
505347	7315	6602	6378	5903
505358	6357	6871	5798	5720
509927	5581	5487	5145	3601
509934	5476	5610	5394	4127
509958	5193	5492	5071	3957
509959	5051	5312	5144	3893
509960	4726	5160	5071	3305
509974	6913	7624	5798	5389
510038	5707	6381	5772	6733
510039	5981	7629	4802	6156
510040	4302	5209	5049	4188
510041	6565	5607	5205	3757
510100	8466	8378	7985	6402
510106	5703	5940	5231	4005
510116	5880	5380	4797	4757

[0772]

[0773] 실시예 9: HBV-유전자이식(transgenic) 마우스에서 MOE 캡머들에 의한 HBV mRNA의 생체내 억제

[0774] HBV mRNA의 유의적 억제를 나타낸 ISIS 146786, 5-10-5 MOE 캡머, 그리고 ISIS 510100, 3-10-4 MOE 캡머 모두를 HBV 유전자 (Chisari 1.3.32 계) (Guidotti, L. G. et al., *J. Virol.* **1995**, *69*, 6158-6169)를 함유하는 유전자이식 마우스에서 테스트하였고, 캡머들의 효능을 평가하였다.

[0775] 처리

[0776] 10-11 마리의 HBV-유전자이식 암수 마우스 두 집단 각각에게 25 mg/kg의 ISIS 146786 또는 ISIS 510100을 4주 동안 주당 2회씩 피하 투여하였다. 14마리의 HBV-유전자이식 마우스 암수의 또다른 집단에게는 B형 간염 감염을 치료하는데 이용되는 경구 항바이러스 약물인 엔테카비르를 2주간 일일 1 mg/kg의 양으로 투여하였다. 10마리의 HBV-유전자이식 암수 마우스의 또다른 집단에는 4주간 주당 2회 PBS를 피하투여하였다. PBS를 주사한 마우스는 대조군으로 삼는다. 간 HBV mRNA 그리고 DNA 수준, 혈장 ALT, 그리고 체중 및 장기 무게를 측정하였다.

[0777] RNA 분석

[0778] 프라이머 프로브 세트 RTS3370, RTS3371, 및 RTS3372를 이용하여 HBV의 실시간 PCR 분석을 위하여 간조직으로부터 RNA를 추출하였다. 결과는 PBS 대조군과 비교하여 HBV mRNA의 억제 %로 나타낸다. 표 20에 나타난 것과 같이, ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드들로 처리하면 측정에 이용된 프라이머 프로브 세트와는 무관하게, PBS 대조군과 비교하여 HBV mRNA의 유의적인 감소를 초래하였다. 엔테카비르는 HBV mRNA 발현을 감소시키지 않았다.

표 20

PBS 대조군과 비교하여 HBV-유전자이식 마우스 간에서 HBV mRNA의 억제

ISIS 번호	RTS3370	RTS3371	RTS3372
146786	82	75	81
510100	93	83	89

[0779]

[0780] DNA 분석

[0781] 프라이머 프로브 세트 RTS3370 및 RTS3371을 이용하여 HBV의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 DNA를 추출하였다. 수준은 RIBOGREEN®에 대해 표준화되었다. 결과는 PBS 대조군과 비교하여 HBV DNA의 억제 %로 나타낸다. 표 21에 나타난 것과 같이, ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드들로 처리하면 측정에 이용된 프라이머 프로브 세트와는 무관하게, PBS 대조군과 비교하여 HBV DNA의 유의적인 감소를 초래하였다. 엔테카비르를 이용한 처리는 예상한 것과 같이 HBV DNA 발현을 또한 감소시켰다.

표 21

PBS 대조군과 비교하여 HBV-유전자이식 마우스 간에서 HBV DNA의 억제

ISIS 번호	RTS3370	RTS3371
146786	65	69
510100	67	73
엔테카비르	75	96

[0782]

[0783] 간 기능

[0784] 간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 수동 임상 화학 분석기(Teco Diagnostics, Anaheim, CA)를 이용하여 트랜스아미네이즈의 혈장 농도를 측정하였다. ALT (알라닌 트랜스아미네이즈)의 혈장 농도를 측정하였고, 그 결과는 표 22에 IU/L으로 나타내었다. 결과에서 HBV의 안티센스 억제는 마우스의 간 기능에 부작용을 주지않았다.

표 22

유전자이식 마우스의 간 ALT에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리 효과

	IU/mL
PBS	12.7
ISIS 146786	24.1
ISIS 510100	25.8
엔테카비르	23.7

[0785]

[0786] 연구 데이터로부터 ISIS 146786 및 ISIS 510100는 모두 간 HBV RNA 및 DNA에서 분명한 감소를 야기하였고, 이들 올리고뉴클레오타이드를 이용한 처리는 유전자이식 마우스에서 내성이 있었음을 알 수 있다.

[0787] 실시예 10: MOE 캡머들에 의해 HepG2.2.15 세포들에서 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0788] 추가 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 바이러스성 핵산을 표적하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 상기에서 설명된 연구들로부터 몇 가지 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 분석에 또한 포함되었다. 웰당 28,000개 밀도의 세포로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리 기간 후, RNA를 세포들로부터 단리시키고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정하였을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과들은 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제%로 제시된다.

[0789] 표 23에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 5'-10'-5 MOE 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 그리고 각 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 양쪽 측면(5' 와 3'방향)으로 측면에 있다. 5' 윙 분절에서의 각 뉴클레오타이드와 3' 윙 분절에서 각 뉴클레오타이드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에서 각 뉴클레

오시드는 테옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 갭머를 통하여 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 갭머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0790] "바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. 표 23에 나열된 각 갭머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 23

서열 번호: 1을 표적으로 하는 키메라 안티센스

올리고뉴클레오티드 (RTS3370)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 시작 부위	바이러스성 중단 부위	ISIS 번호	서열	억제 %	서열 번호
1	20	524410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	524411	GTTTGGTGAAAGGTTGTGGA	61	322
7	26	524412	AGAGTTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	524413	TGCAGAGTTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	524414	TCTTGCAGAGTTTGGTGAAA	91	325
16	35	524415	GGATCTTGCAGAGTTTGGTG	93	326
19	38	524416	CTGGGATCTTGCAGAGTTTG	85	327
22	41	524417	ACTCTGGGATCTGCAGAGT	66	328
25	44	524418	CTCACTCTGGGATCTGCAG	86	329
28	47	524419	CCTCTCACTCTGGGATCTTG	81	330
31	50	524420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	524421	TACAGGCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	524422	AAATACAGGCCTCTCACTCT	68	333
40	59	524423	GGGAAATACAGGCCTCTCAC	43	334
43	62	524424	GCAGGGAAATACAGGCCTCT	76	335
46	65	524425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	524426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337
52	71	524427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
55	74	524428	CTGGAGCCACCAGCAGGGAA	76	339
56	75	524429	ACTGGAGCCACCAGCAGGGA	65	340
57	76	524430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	45	341
58	77	146779	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	57	33
59	78	524431	TGAACTGGAGCCACCAGCAG	86	342
60	79	524432	CTGAACTGGAGCCACCAGCA	90	343
61	80	505814	CCTGAACTGGAGCCACCAGC	93	35
62	81	524433	TCCTGAACTGGAGCCACCAG	79	344
63	82	524434	CTCCTGAACTGGAGCCACCA	82	345
65	84	524435	TGCTCCTGAACTGGAGCCAC	78	346
68	87	524436	TACTGCTCCTGAACTGGAGC	58	347
71	90	524437	GTTTACTGCTCCTGAACTGG	40	348
74	93	524438	AGGGTTTACTGCTCCTGAAC	45	349
77	96	524439	AACAGGGTTTACTGCTCCTG	69	350
80	99	524440	CGGAACAGGGTTTACTGCTC	67	351
83	102	524441	AGTCGGAACAGGGTTTACTG	47	352
86	105	524442	AGTAGTCGGAACAGGGTTTA	59	353
89	108	524443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354

[0791]

92	111	624444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	54	355
95	114	624445	GGGAGAGGCAGTAGTCGAA	49	356
98	117	624446	TAAGGGAGAGGCAGTAGTCG	81	357
101	120	624447	CGATAAGGGAGAGGCAGTAG	86	358
104	123	624448	TGACGATAAGGGAGAGGCAG	79	359
107	126	624449	GATTGACGATAAGGGAGAGG	27	360
110	129	624450	GAAGATTGACGATAAGGGAG	53	361
113	132	624451	CGAGAAGATTGACGATAAGG	67	362
116	135	624452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
119	138	624453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
122	141	624454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
125	144	624455	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	68	366
128	147	624456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
131	150	624457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	624458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	624459	GTTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	624460	CATGTTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371
143	162	624461	CTCCATGTTTCAGCGCAGGGT	75	372
146	165	624462	GTTCTCCATGTTTCAGCGCAG	54	373
149	168	624463	GATGTTCTCCATGTTTCAGCG	27	374
152	171	624464	TGTGATGTTCTCCATGTTCA	72	375
155	174	624465	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
158	177	624466	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
161	180	624467	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
164	183	624468	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
167	186	624469	GGGTCTAGGAATCCTGATG	56	380
170	189	624470	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
173	192	624471	CCCCGCCTGTAACACGAGAA	71	382
176	195	624472	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
179	198	624473	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
182	201	605815	AAAAACCCCGCCTGTAACAC	62	87
185	204	624475	GAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
188	207	624476	AGAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
191	210	624477	CAAGAAAAACCCCGCCTGTA	86	387
194	213	624478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
197	216	624479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389
200	219	605817	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89
203	222	624480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
206	225	624481	TTGTCAACAAGAAAAACCCC	78	391
209	228	624482	TCTTGTCAACAAGAAAAACC	86	392
212	231	624483	GATTCTTGTCAACAAGAAAA	57	393
215	234	624484	GAGGATTCTTGTCAACAAGA	51	394
218	237	624485	TGTGAGGATTCTTGTCAACA	83	395
221	240	624486	TATTGTGAGGATTCTTGTCA	61	396
224	243	624487	CGGTATTGTGAGGATTCTTG	74	397

[0792]

227	246	624488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
230	249	624489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
233	252	624490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
236	255	624491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
239	258	624492	CGAGTCTAGACTCTGCGGTA	82	402
242	261	624493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
243	262	624494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
244	263	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
245	264	624495	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
246	265	624496	TCCACCACGAGTCTAGACTC	65	406
247	266	605818	GTCCACCACGAGTCTAGACT	65	96
248	267	624497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
249	268	624498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	54	408
250	269	609921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	35	97
251	270	609922	AGAAGTCCACCACGAGTCTA	51	99
252	271	609923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101
253	272	605819	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
254	273	609924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
255	274	609925	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
256	275	605820	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
257	276	624499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
260	279	624500	AAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
263	282	624501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
266	285	624502	CCCTAGAAAATTGAGAGAAG	88	412
269	288	624503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
272	291	624504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
275	294	624505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
278	297	624506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	66	416
281	300	624507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
284	303	624508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
287	306	624509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
290	309	624510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
291	310	624511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
292	311	624512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
293	312	605823	ATTTTGGCCAAGACACACGG	83	123
294	313	624513	AATTTTGGCCAAGACACACG	79	423
295	314	624514	GAATTTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	624515	TGCGAATTTTGGCCAAGACA	78	425
300	319	624516	ACTGCGAATTTTGGCCAAGA	71	426
301	320	624517	GACTGCGAATTTTGGCCAAG	71	427
302	321	605825	GGACTGCGAATTTTGGCCAA	60	125
303	322	624518	GGGACTGCGAATTTTGGCCA	55	428
321	340	624519	GTGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
324	343	624520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
327	346	624521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431

[0793]

330	349	524522	AGGAGGTTGGTGAGTGATTG	58	432
333	352	524523	GACAGGAGGTTGGTGAGTGA	62	433
336	355	524524	GAGGACAGGAGGTTGGTGAG	56	434
339	358	524525	TTGGAGGACAGGAGGTTGGT	81	435
342	361	524526	AAGTTGGAGGACAGGAGGTT	77	436
345	364	524527	GACAAAGTTGGAGGACAGGAG	69	437
348	367	524528	CAGGACAAGTTGGAGGACAG	82	438
351	370	524529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	439
354	373	524530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	53	440
357	376	524531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	55	441
358	377	524532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	442
359	378	524533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	443
360	379	505325	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
361	380	524534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	444
362	381	524535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	445
364	383	524536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	446
365	384	524537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	447
366	385	505327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
367	386	524538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	448
368	387	524539	CAGACACATCCAGCGATAAC	73	449
370	389	524540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	450
373	392	524541	CGCCGCAGACACATCCAGCG	84	451
390	409	524542	AGAGGAAGATGATAAAACGC	45	452
393	412	524543	TGAAGAGGAAGATGATAAAA	62	453
396	415	524544	GGATGAAGAGGAAGATGATA	58	454
399	418	524545	GCAGGATGAAGAGGAAGATG	48	455
402	421	524546	GCAGCAGGATGAAGAGGAAG	60	456
405	424	524547	ATAGCAGCAGGATGAAGAGG	84	457
408	427	524548	GGCATAGCAGCAGGATGAAG	56	458
409	428	524549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
410	429	524550	GAGGCATAGCAGCAGGATGA	67	460
411	430	505329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
414	433	505330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	73	26
418	437	146733	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
419	438	524551	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	55	461
422	441	524552	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
425	444	524553	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
428	447	524554	AAGAACAACAAGAAGATGA	79	464
431	450	524555	CAGAAGAACAACAAGAAGA	72	465
434	453	524556	GTCCAGAAGAACAACAAGA	87	466

[0794]

437	456	524557	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
440	459	524558	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
443	462	524559	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
446	465	524560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
449	468	524561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
452	471	524562	GGGCAACATACCTTGATAGT	39	472
455	474	524563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
456	475	524564	AAACGGGCAACATACCTTGA	86	474
457	476	505832	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
458	477	524565	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	524566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	524567	AGGACAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	524568	TAGAGGACAAACGGGCAACA	81	478
467	486	524569	AATTAGAGGACAAACGGGCA	72	479
470	489	524570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
471	490	524571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
472	491	505835	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
473	492	524572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
474	493	524573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
476	495	524574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
479	498	524575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
482	501	524576	GGTTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
485	504	524577	GGTGGTTGAGGATCCTGGAA	73	487
488	507	524578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488
491	510	524579	CGTGCTGGTGGTTGAGGATC	79	489
494	513	524580	TCCCGTGCTGGTGGTTGAGG	83	490
497	516	524581	TGGTCCCGTGCTGGTGGTTG	66	491
500	519	524582	GCATGGTCCCGTGCTGGTGG	77	492
503	522	524583	TCGGCATGGTCCCGTGCTGG	0	493
506	525	524584	GGTTCGGCATGGTCCCGTGC	56	494
509	528	524585	GCAGGTTCCGGCATGGTCCCG	61	495
512	531	524586	CATGCAGGTTCCGGCATGGTC	87	496
515	534	524587	AGTCATGCAGGTTCCGGCATG	77	497
518	537	524588	AGTAGTCATGCAGGTTCCGGC	64	498
521	540	524589	AGCAGTAGTCATGCAGGTTC	61	499
524	543	524590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500
527	546	524591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
530	549	524592	GGTTCCTTGAGCAGTAGTCA	50	502
533	552	524593	AGAGGTTCCCTTGAGCAGTAG	61	503
536	555	524594	CATAGAGGTTCCCTTGAGCAG	89	504
539	558	524595	ATACATAGAGGTTCCCTTGAG	87	505
542	561	524596	GGGATACATAGAGGTTCCCTT	0	506
545	564	524597	GGAGGGATACATAGAGGTTC	33	507
548	567	524598	ACAGGAGGGATACATAGAGG	73	508
551	570	524599	GCAACAGGAGGGATACATAG	67	509

[0795]

554	573	524600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
557	576	524601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	69	511
560	579	524602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
563	582	524603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
566	585	524604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
569	588	524605	GTCCGAAGGTTTGGTACAGC	76	515
572	591	524606	TCCGTCCGAAGGTTTGGTAC	80	516
575	594	524607	ATTTCCGTCCGAAGGTTTGG	88	517
578	597	524608	GCAATTTCCGTCCGAAGGTT	60	518
581	600	524609	GGTGCAATTTCCGTCCGAAG	65	519
584	603	524610	ACAGGTGCAATTTCCGTCCG	81	520
587	606	524611	AATACAGGTGCAATTTCCGT	88	521
590	609	524612	GGAATACAGGTGCAATTTTC	82	522
593	612	524613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	524614	AGCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	524615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	524616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	524617	TTTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	524618	GAATTTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	524619	TAGGAATTTTCCGAAAGCCC	95	529
626	645	524620	CCATAGGAATTTTCCGAAAG	88	530
629	648	524621	CTCCCATAGGAATTTTCCGA	88	531
632	651	524622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
635	654	524623	GGCCCCACTCCCATAGGAATT	60	533
638	657	524624	TGAGGCCCACTCCCATAGGA	57	534
641	660	524625	GGCTGAGGCCCACTCCCATA	62	535
644	663	524626	ACGGGCTGAGGCCCACTCCC	57	536
647	666	524627	GAAACGGGCTGAGGCCCACT	62	537
650	669	524628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	81	538
653	672	524629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
656	675	524630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
659	678	524631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541
662	681	524632	TAACTGAGCCAGGAGAAAC	67	542
665	684	524633	TAGTAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	524634	CACTAGTAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	524635	GCACTAGTAACTGAGCCAG	88	545
671	690	524636	TGGCACTAGTAACTGAGCC	84	546
672	691	524637	ATGGCACTAGTAACTGAGC	82	547
674	693	524638	AAATGGCACTAGTAACTGA	74	548
677	696	524639	AACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
678	697	524640	GAACAAATGGCACTAGTAAA	67	550
679	698	505338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
680	699	524641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
681	700	524642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
682	701	505339	CACTGAACAAATGGCACTAG	95	187

[0796]

683	702	624643	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
684	703	624644	ACCCTGAACAAATGGCACT	90	554
686	705	624646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	555
687	706	609931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	39
689	708	624647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
690	709	146824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
692	711	624648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
693	712	624649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
695	714	624650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
696	715	624651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
697	716	605842	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
698	717	624652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	69	562
699	718	624653	GGGAAAGCCCTACGAACCAC	46	563
718	737	624654	ACTGAAAGCCAAACAGTGGG	64	564
721	740	624655	ATAACTGAAAGCCAAACAGT	0	565
724	743	624656	CATATAACTGAAAGCCAAAC	70	566
727	746	624657	ATCCATATAACTGAAAGCCA	91	567
730	749	624658	ATCATCCATATAACTGAAAG	69	568
733	752	624659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
736	755	624660	TACCACATCATCCATATAAC	67	570
739	758	624661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
742	761	624662	CCCCAATACCACATCATCCA	85	572
745	764	624663	GGCCCCCAATACCACATCAT	70	573
748	767	624664	CTTGGCCCCCAATACCACAT	82	574
751	770	624665	AGACTTGGCCCCCAATACCA	77	575
754	773	624666	TACAGACTTGGCCCCCAATA	77	576
757	776	624667	CTGTACAGACTTGGCCCCCA	90	577
760	779	624668	ATGCTGTACAGACTTGGCCC	79	578
763	782	624669	AAGATGCTGTACAGACTTGG	79	579
766	785	624670	CTCAAGATGCTGTACAGACT	84	580
769	788	624671	GGACTCAAGATGCTGTACAG	24	581
772	791	624672	AAGGGACTCAAGATGCTGTA	67	582
775	794	624673	AAAAAGGGACTCAAGATGCT	66	583
778	797	624674	GGTAAAAAGGGACTCAAGAT	30	584
781	800	624675	AGCGGTAAAAAGGGACTCAA	68	585
784	803	624676	AACAGCGGTAAAAAGGGACT	67	586
787	806	624677	GGTAACAGCGGTAAAAAGGG	48	587
790	809	624678	ATTGGTAACAGCGGTAAAAA	81	588
793	812	624679	AAAATTGGTAACAGCGGTAA	39	589
796	815	624680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	624681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	624682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	51	592
805	824	624683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	624684	ACCCAAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
811	830	624685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595

[0797]

814	838	524686	ATGTATACCCAAAGACAAA	84	596
817	836	524687	TAAATGTATACCCAAAGACA	77	597
820	839	524688	GTTTAAATGTATACCCAAAG	80	598
821	840	524689	GGTTTAAATGTATACCCAAA	71	599
822	841	524690	GGGTTTAAATGTATACCCAA	85	600
823	842	505844	AGGGTTTAAATGTATACCCA	85	206
824	843	524691	TAGGGTTTAAATGTATACCC	90	601
825	844	524692	TTAGGGTTTAAATGTATACC	88	602
827	846	524693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	63	603
830	849	524694	TTTTGTTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	524695	AACCCCATCTCTTTGTTTG	81	605
848	867	524696	AGTAACCCCATCTCTTGTT	71	606
851	870	524697	GAGAGTAACCCCATCTCTTT	65	607
854	873	524698	TCAGAGAGTAACCCCATCTC	98	608
857	876	524699	AATTCAGAGAGTAACCCCAT	94	609
860	879	524700	TAAAATTCAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	524701	CCATAAAATTCAGAGAGTAA	90	611
866	885	524702	AACCCATAAAATTCAGAGAG	86	612
869	888	524703	CATAACCCATAAAATTCAGA	72	613
872	891	524704	TGACATAACCCATAAAATTC	81	614
875	894	524705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
878	897	524706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
881	900	524707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
884	903	524708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
887	906	524709	ACCCATAACTTCCAATGACA	95	619
890	909	524710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
893	912	524711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
896	915	524712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	63	622
899	918	524713	CTTGTGGCAAGGACCCATAA	91	623
902	921	524714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCA	77	624
905	924	524715	TGTGTTCTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	524716	TGATGTGTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	524717	GTATGATGTGTTCTTGTGTC	82	627
914	933	524718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	95	628
930	949	524719	AAACATTCTTTGATTTTTTG	61	629
933	952	524720	CTAAAACATTCTTTGATTTT	43	630
936	955	524721	TTTCTAAAACATTCTTTGAT	90	631
939	958	524722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	75	632
942	961	524723	GGAAGTTTCTAAAACATTC	52	633
945	964	524724	ATAGGAAGTTTCTAAAACA	74	634
948	967	524725	TTAATAGGAAGTTTCTAAA	40	635
951	970	524726	CTGTTAATAGGAAGTTTCT	93	636
954	973	524727	GGCCTGTTAATAGGAAGTTT	87	637
957	976	524728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	524729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639

[0798]

968	982	624780	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
966	985	624781	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
969	988	624782	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
972	991	146826	CATACTTTCCAATCAATAGG	92	643
975	994	624783	TGACATACTTTCCAATCAAT	91	644
978	997	624784	CGTTGACATACTTTCCAATC	95	645
996	1015	624785	CCCAAAGACCCACAATTG	92	646
999	1018	624786	AAACCCAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	624787	GCAAAACCCAAAAGACCCAC	85	648
1005	1024	624788	GCAGCAAAACCCAAAAGACC	70	649
1025	1044	624789	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	624740	GATAACCACATTGTGTAAAT	68	651
1081	1050	624741	CAGGATAACCACATTGTGTA	83	652
1084	1053	624742	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
1087	1056	624743	TTAACGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	624744	GCATTAACGCAGGATAACCA	60	655
1043	1062	624745	AGGGCATTAACGCAGGATAA	68	656
1046	1065	624746	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
1049	1068	624747	CATACAAGGGCATTAAACGCA	89	658
1052	1071	624748	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
1055	1074	624749	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1058	1077	624750	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
1061	1080	624751	ATTGAATACATGCATACAAG	81	662
1064	1083	624752	TAGATTGAATACATGCATAC	85	663
1067	1086	624753	GCTTAGATTGAATACATGCA	69	664
1070	1089	624754	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
1073	1092	624755	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
1076	1095	624756	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
1079	1098	624757	AAGTGAAAGCCTGCTTAGAT	68	668
1082	1101	624758	AGAAAGTGAAAGCCTGCTTA	81	669
1085	1104	624759	GCGAGAAAGTGAAAGCCTGC	61	670
1088	1107	624760	TTGGCGAGAAAGTGAAAGCC	89	671
1091	1110	624761	AAGTTGGCGAGAAAGTGAAA	74	672
1094	1113	624762	TGTAAGTTGGCGAGAAAGTG	85	673
1097	1116	624763	CCTTGTAAGTTGGCGAGAAA	90	674
1100	1119	624764	AGGCCTTGTAAGTTGGCGAG	93	675
1103	1122	624765	GAAAGGCCTTGTAAGTTGGC	78	676
1106	1125	624766	ACAGAAAGGCCTTGTAAGTT	76	677
1109	1128	624767	TACACAGAAAGGCCTTGTA	94	678
1112	1131	624768	GTTTACACAGAAAGGCCTTG	80	679
1115	1134	624769	ATTGTTTACACAGAAAGGCC	83	680
1118	1137	624770	GGTATTGTTTACACAGAAAG	63	681
1121	1140	624771	TCAGGTATTGTTTACACAGA	93	682
1124	1143	624772	GGTTCAGGTATTGTTTACAC	68	683
1127	1146	624773	AAAGGTTTCAGGTATTGTTTA	82	684

[0799]

1130	1149	624774	GGTAAAGGTTTACAGGTATTGT	68	685
1150	1169	624775	TGGCCGTTGCCGGGCAACGG	74	686
1163	1172	624776	ACCTGGCCGTTGCCGGGCAA	77	687
1166	1175	624777	CAGACCTGGCCGTTGCCGGG	88	688
1169	1178	624778	GCACAGACCTGGCCGTTGCC	80	689
1162	1181	624779	TTGGCACAGACCTGGCCGTT	85	690
1165	1184	624780	CACCTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	624781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
1169	1188	624782	CAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	605845	GCAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	624783	AGCAAACACTTGGCACAGAC	84	694
1172	1191	624784	CAGCAAACACTTGGCACAGA	90	695
1174	1193	624785	GTCAGCAAACACTTGGCACA	79	696
1200	1219	624786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	57	697
1203	1222	624787	ATGACCAAGCCCCAGCCAGT	74	698
1206	1225	624788	CCCATGACCAAGCCCCAGCC	90	699
1209	1228	624789	TGGCCCATGACCAAGCCCCA	96	700
1212	1231	624790	TGATGGCCCATGACCAAGCC	79	701
1215	1234	624791	CGCTGATGGCCCATGACCAA	97	702
1218	1237	624792	ACGCGCTGATGGCCCATGAC	98	703
1221	1240	624793	CGCACGCGCTGATGGCCCAT	98	704
1224	1243	624794	CCACGCACGCGCTGATGGCC	98	705
1227	1246	624795	GTTCCACGCACGCGCTGATG	98	706
1230	1249	624796	AAGGTTCCACGCACGCGCTG	99	707
1233	1252	624797	GAAAAGGTTCCACGCACGCG	97	708
1236	1255	624798	GCCGAAAAGGTTCCACGCAC	98	709
1239	1258	624799	GGAGCCGAAAAGGTTCCACG	75	710
1242	1261	624800	AGAGGAGCCGAAAAGGTTCC	79	711
1245	1264	624801	GGCAGAGGAGCCGAAAAGGT	98	712
1248	1267	624802	ATCGGCAGAGGAGCCGAAAA	73	713
1251	1270	624803	TGGATCGGCAGAGGAGCCGA	91	714
1254	1273	624804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	93	715
1257	1276	624805	GCAGTATGGATCGGCAGAGG	93	716
1258	1277	624806	CGCAGTATGGATCGGCAGAG	98	717
1259	1278	605846	CCGCAGTATGGATCGGCAGA	93	210
1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGCAG	93	718
1261	1280	624807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	93	719
1262	1281	605847	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	93	212
1263	1282	624808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	96	720
1264	1283	624809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	624810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	624811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	624812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	75	724
1275	1294	624813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725
1278	1297	624814	AAACAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726

[0800]

1281	1800	624815	GCAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1801	624816	AGCAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
1283	1802	605862	GAGCAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1803	624817	CGAGCAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1804	624818	GCGAGCAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1805	605863	TGCGAGCAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1806	624819	CTGCGAGCAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1807	624820	GCTGCGAGCAAAACAAGCGG	67	732
1290	1809	624821	CTGCTGCGAGCAAAACAAGC	79	733
1293	1812	624822	GACCTGCTGCGAGCAAAACA	87	734
1296	1815	624823	CCAGACCTGCTGCGAGCAAAA	94	735
1299	1818	624824	GCTCCAGACCTGCTGCGAGC	80	736
1302	1821	624825	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
1305	1824	624826	ATGTTTGCTCCAGACCTGCT	76	738
1308	1827	624827	ATAATGTTTGCTCCAGACCT	66	739
1311	1830	624828	CCGATAATGTTTGCTCCAGA	87	740
1314	1833	624829	GTCCCGATAATGTTTGCTCC	80	741
1317	1836	624830	TCAGTCCCGATAATGTTTGC	76	742
1320	1839	624831	TTATCAGTCCCGATAATGTT	63	743
1577	1596	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

[0801]

[0802]

실시예 11: HepG2.2.15 세포들에서 MOE 캡머들에 의해 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0803]

추가 안티센스 올리고뉴클레오티드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 상기에서 설명된 연구로부터 몇 가지 안티센스 올리고뉴클레오티드들이 또한 이 분석에 포함되었다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 70 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 시간 후, 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적인 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. 일부 캡머들의 mRNA 수준 또한 RTS3372를 이용하여 측정하였다. RIBOGREEN®으로 측정되었을 때, 총 RNA 함량에 따라 HBV mRNA 수준은 조정되었다. 처리된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0804]

표 24와 25에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 5-10-5 MOE 캡머로 기획되었다. 이 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오티드들이고, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오티드들을 포함하고, 양측(5' 와 3' 방향)에 각각 5개의 뉴클레오티드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 5' 윙 분절에 각 뉴클레오티드와 3' 윙 분절에 각 뉴클레오티드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에 각 뉴클레오티드는 데옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 캡머를 통한 뉴클레오티드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 캡머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0805]

"바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 5'-맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. 표 24에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 표 25에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1286 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1의 순서가 변형된 형태(permuted version))로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다. 'n/a'는 특별한 캡머에 대한 억제 데이터가 특별한 프라이머 프로브 세트에 측정되지 않았음을 나타낸다.

표 24

서열 번호: 1을 표적으로 하는 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드(RTS3370

및 RTS3372)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

시작 부 위	종단 부 위	ISIS 번 호	서열	RTS3370 억제 %	RTS3372 억제 %	서열 번호
1323	1342	524832	GAGTTATCAGTCCCGATAAT	68	n/a	744
1326	1346	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	n/a	745
1329	1348	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	62	n/a	746
1332	1351	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	67	n/a	747
1335	1354	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	n/a	748
1338	1357	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	n/a	749
1341	1360	524838	TTGCGGGAGAGGACAACAGA	17	n/a	750
1344	1363	524839	TATTTGCGGGAGAGGACAAC	30	n/a	751
1347	1366	524840	GTATATTTGCGGGAGAGGAC	22	n/a	752
1350	1369	524841	GATGTATATTTGCGGGAGAG	32	n/a	753
1353	1372	524842	TACGATGTATATTTGCGGGA	76	n/a	754
1356	1375	524843	GGATACGATGTATATTTGCG	76	n/a	755
1359	1378	524844	CATGGATACGATGTATATTT	87	n/a	756
1362	1381	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	n/a	757
1365	1384	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	n/a	758
1368	1387	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	n/a	759
1371	1390	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	n/a	760
1374	1393	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	n/a	761
1377	1396	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	n/a	762
1380	1399	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	34	n/a	763
1383	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	n/a	764
1386	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	n/a	765
1389	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	n/a	766
1392	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	n/a	767
1395	1414	524856	CCGCGCAGGATCCAGTTGGC	72	n/a	768
1398	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	55	n/a	769
1457	1476	524858	AGCGACCCCGAGAAGGGTCG	17	n/a	770
1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCGAGAAGGG	45	n/a	771
1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCGAGAA	8	n/a	772
1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCGA	51	n/a	773
1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	n/a	774
1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	n/a	775
1492	1511	524864	GAACGGCAGACGGAGAAGGG	27	n/a	776
1498	1517	524866	CGGTCGGAACGGCAGACGGA	78	n/a	777
1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	n/a	778
1504	1523	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	n/a	779

[0806]

1607	1626	524869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	n/a	780
1610	1629	524870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	n/a	781
1613	1632	524871	GGTGCGCCCCGTGGTCGGTC	74	n/a	782
1614	1633	524872	AGGTGCGCCCCGTGGTCGGT	63	n/a	783
1616	1634	506364	GAGGTGCGCCCCGTGGTCGG	70	n/a	220
1616	1636	524873	AGAGGTGCGCCCCGTGGTCG	72	n/a	784
1617	1636	524874	GAGAGGTGCGCCCCGTGGTC	49	n/a	785
1618	1637	506366	AGAGAGGTGCGCCCCGTGGT	64	n/a	221
1619	1638	524875	AAGAGAGGTGCGCCCCGTGG	67	n/a	786
1620	1639	524876	AAAGAGAGGTGCGCCCCGTG	63	n/a	787
1621	1640	506366	TAAAGAGAGGTGCGCCCCGT	68	n/a	222
1622	1641	524877	GTAAGAGAGGTGCGCCCCG	60	n/a	788
1623	1642	524878	CGTAAAGAGAGGTGCGCCCC	64	n/a	789
1650	1669	524879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	n/a	790
1663	1672	524880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	n/a	791
1666	1676	524881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	n/a	792
1669	1678	524882	GGTCCGGCAGATGAGAAGGC	84	n/a	793
1662	1681	524883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	n/a	794
1666	1684	524884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	n/a	795
1668	1687	524885	AGTGCACACGGTCCGGCAGA	77	n/a	796
1671	1690	524886	CGAAGTGCACACGGTCCGGC	89	n/a	797
1674	1693	524887	AAGCGAAGTGCACACGGTCC	86	n/a	798
1676	1694	524888	GAAGCGAAGTGCACACGGTC	83	n/a	799
1676	1696	524889	TGAAGCGAAGTGCACACGGT	83	n/a	800
1677	1696	146786	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	88	85	224
1678	1697	524890	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	83	n/a	801
1679	1698	524891	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	82	n/a	802
1680	1699	506367	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	79	n/a	803
1681	1600	524892	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	73	n/a	804
1682	1601	524893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	n/a	805
1683	1602	506368	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	84	n/a	226
1684	1603	524894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	n/a	806
1686	1604	524895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	n/a	807
1686	1606	506369	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	78	n/a	227
1604	1623	524896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	n/a	808
1607	1626	524897	TTCACGGTGGTCTCCATGCG	76	n/a	809
1630	1649	524898	CCTTGGGCAACATTTCGGTGG	77	n/a	810
1633	1652	524899	AGACCTTGGGCAACATTTCGG	76	n/a	811
1636	1656	524900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	n/a	812
1639	1663	524901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	n/a	813
1642	1661	524902	TCTTATGTAAGACCTTGGGC	72	n/a	814
1646	1664	524903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	76	n/a	815
1648	1667	524904	GAGTCCTCTTATGTAAGACC	66	n/a	816
1651	1670	524905	CAAGAGTCCTCTTATGTAAG	76	n/a	817
1654	1673	524906	GTCCAAGAGTCCTCTTATGT	78	n/a	818

[0807]

1667	1676	624907	AGAGTCCAAGAGTCCTCTTA	82	n/a	819
1680	1679	624908	CAGAGAGTCCAAGAGTCCTC	82	n/a	820
1663	1682	624909	TTGCAGAGAGTCCAAGAGTC	76	n/a	821
1666	1685	624910	ACATTGCAGAGAGTCCAAGA	76	n/a	822
1669	1688	624911	TTGACATTGCAGAGAGTCCA	74	n/a	823
1689	1708	624912	GTATGCCTCAAGGTCGGTCG	76	n/a	824
1692	1711	624913	GAAGTATGCCTCAAGGTCGG	73	n/a	825
1695	1714	624914	TTTGAAGTATGCCTCAAGGT	76	n/a	826
1698	1717	624915	GTCTTTGAAGTATGCCTCAA	76	n/a	827
1701	1720	624916	ACAGTCTTTGAAGTATGCCT	77	n/a	828
1704	1723	624917	CAAACAGTCTTTGAAGTATG	56	n/a	829
1707	1726	624918	AAACAAACAGTCTTTGAAGT	59	n/a	830
1710	1729	624919	TTTAAACAAACAGTCTTTGA	53	n/a	831
1713	1732	624920	GTCTTTAAACAAACAGTCTT	3	n/a	832
1716	1735	624921	CCAGTCTTTAAACAAACAGT	76	n/a	833
1719	1738	624922	CTCCCAGTCTTTAAACAAAC	70	n/a	834
1722	1741	624923	CTCCTCCCAGTCTTTAAACA	68	n/a	835
1725	1744	624924	CAACTCCTCCCAGTCTTTAA	62	n/a	836
1728	1747	624925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	68	n/a	837
1731	1750	624926	CTCCCCAACTCCTCCCAGT	62	n/a	838
1734	1753	624927	CTCCTCCCCAACTCCTCCC	56	n/a	839
1737	1756	624928	AATCTCCTCCCCAACTCCT	61	n/a	840
1740	1759	624929	TCTAATCTCCTCCCCAACT	61	n/a	841
1743	1762	624930	TAATCTAATCTCCTCCCCA	70	n/a	842
1746	1765	624931	CTTTAATCTAATCTCCTCCC	74	n/a	843
1749	1768	624932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	n/a	844
1752	1771	624933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	n/a	845
1755	1774	624934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	56	n/a	846
1758	1777	624935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	54	n/a	847
1761	1780	624936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	n/a	848
1764	1783	624937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	n/a	849
1767	1786	624938	ACAGCCTCCTAGTACAAAGA	60	n/a	850
1770	1789	624939	CCTACAGCCTCCTAGTACAA	66	n/a	851
1773	1792	624940	ATGCCACAGCCTCCTAGTA	70	n/a	852
1776	1795	624941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	n/a	853
1777	1796	624942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	n/a	854
1778	1797	609932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	n/a	46
1779	1798	609933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	n/a	43
1780	1799	609934	CCAATTTATGCCTACAGCCT	66	n/a	50
1781	1800	609935	ACCAATTTATGCCTACAGCC	64	n/a	52
1782	1801	624943	GACCAATTTATGCCTACAGC	67	n/a	855
1783	1802	624944	AGACCAATTTATGCCTACAG	60	n/a	856
1785	1804	624945	GCAGACCAATTTATGCCTAC	54	n/a	857
1788	1807	624946	TGCGCAGACCAATTTATGCC	68	n/a	858
1791	1810	624947	TGGTGCAGACCAATTTAT	64	n/a	859

[0808]

1794	1818	524948	TGCTGGTGCGCAGACCAATT	75	n/a	860
1797	1816	524949	TGGTGCTGGTGCGCAGACCA	68	n/a	861
1800	1819	524950	GCATGGTGCTGGTGCGCAGA	69	n/a	862
1803	1822	524951	GTTGCATGGTGCTGGTGCGC	59	n/a	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGCTGGT	61	n/a	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGCT	60	n/a	865
1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	n/a	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	n/a	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTTG	57	n/a	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	n/a	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAA	57	n/a	870
1825	1844	524959	ATGATTAGGCAGAGGTGAAA	54	n/a	871
1828	1847	524960	GAGATGATTAGGCAGAGGTG	59	n/a	872
1831	1850	524961	CAAGAGATGATTAGGCAGAG	61	n/a	873
1834	1853	524962	GAACAAGAGATGATTAGGCA	56	n/a	874
1837	1856	524963	CATGAACAAGAGATGATTAG	24	n/a	875
1840	1859	524964	GGACATGAACAAGAGATGAT	54	n/a	876
1843	1862	524965	GTAGGACATGAACAAGAGAT	52	n/a	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	n/a	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	33	n/a	879
1852	1871	524968	GCTTGAACAGTAGGACATGA	44	n/a	880
1855	1874	524969	GAGGCTTGAACAGTAGGACA	43	n/a	881
1858	1877	524970	TTGGAGGCTTGAACAGTAGG	28	n/a	882
1862	1881	524971	CAGCTTGGAGGCTTGAACAG	30	n/a	883
1871	1890	524972	CCCAAGGCACAGCTTGGAGG	33	n/a	884
1874	1893	524973	CCACCCAAGGCACAGCTTGG	47	n/a	885
1877	1896	524974	AAGCCACCCAAGGCACAGCT	49	n/a	886
1880	1899	524975	CCAAAGCCACCCAAGGCACA	32	n/a	887
1883	1902	524976	GCCCCAAAGCCACCCAAGGC	56	n/a	888
1886	1905	524977	CATGCCCCAAAGCCACCCAA	63	n/a	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCCCAAAGCCACC	64	n/a	890
1892	1911	524979	GATGTCCATGCCCCAAAGCC	65	n/a	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCCCAAA	80	n/a	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCCC	79	n/a	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	n/a	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	n/a	895
1907	1926	524984	TTCTTTATAAGGGTCGATGT	77	n/a	896
1910	1929	524985	AAATTCTTTATAAGGGTCGA	79	n/a	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTTATAAGGGT	80	n/a	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTTATAAG	80	n/a	899
1919	1938	524988	AGTAGCTCCAAATTCTTTAT	76	n/a	900
1922	1941	524989	CACAGTAGCTCCAAATTCTT	59	n/a	901
1925	1944	524990	CTCCACAGTAGCTCCAAATT	46	n/a	902
1928	1947	524991	TAAGTCCACAGTAGCTCCAA	63	n/a	903
1931	1950	524992	GAGTAACTCCACAGTAGCTC	65	n/a	904

[0809]

1934	1953	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	n/a	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	n/a	906
1940	1959	524995	CAAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	n/a	907
1943	1962	524996	AGGCAAAAAACGAGAGTAACT	39	n/a	908
1946	1965	524997	AGAAGGCAAAAAACGAGAGTA	53	n/a	909
1949	1968	524998	GTCAGAAGGCAAAAAACGAGA	56	n/a	910
1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGCAAAAAACG	49	n/a	911
1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGCAAAAA	29	n/a	912
1958	1977	525001	AGGAAAGAAGTCAGAAGGCA	41	n/a	913
1961	1980	525002	TGAAGGAAAAGAAGTCAGAAG	34	n/a	914
1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAAGAAGTCAG	26	n/a	915
1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAAGATCTCG	24	n/a	916
1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAAGATC	29	n/a	917
1990	2009	525006	GCTGAGGCGGTATCTAGAAG	29	n/a	918
1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCGGTATCTAG	18	n/a	919
1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCGGTATC	6	n/a	920
1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCGGT	3	n/a	921
2002	2021	525010	TCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	n/a	922
2005	2024	525011	GCTTCCCGATACAGAGCTGA	43	n/a	923
2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	38	n/a	924
2011	2030	525013	TCTAAGGCTTCCCGATACAG	34	n/a	925
2014	2033	525014	GACTCTAAGGCTTCCCGATA	38	n/a	926
2017	2036	525015	GGAGACTCTAAGGCTTCCCG	16	n/a	927
2020	2039	525016	TCAGGAGACTCTAAGGCTTC	16	n/a	928
2023	2042	525017	TGCTCAGGAGACTCTAAGGC	14	n/a	929
2026	2045	525018	CAATGCTCAGGAGACTCTAA	34	n/a	930
2029	2048	525019	GAACAATGCTCAGGAGACTC	32	n/a	931
2032	2051	525020	GGTGAACAATGCTCAGGAGA	9	n/a	932
2035	2054	525021	TGAGGTGAACAATGCTCAGG	50	n/a	933
2038	2057	525022	TGGTGAGGTGAACAATGCTC	54	n/a	934
2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAATG	47	n/a	935
2044	2063	525024	GCAGTATGGTGAGGTGAACA	40	n/a	936
2047	2066	525025	AGTGCAGTATGGTGAGGTGA	35	n/a	937
2050	2069	525026	CTGAGTGCAGTATGGTGAGG	43	n/a	938
2053	2072	525027	TGCCTGAGTGCAGTATGGTG	45	n/a	939
2056	2075	525028	GCTTGCTGAGTGCAGTATG	42	n/a	940
2059	2078	525029	ATTGCTTGCTGAGTGCAGT	39	n/a	941
2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCTGAGTGC	27	n/a	942
2065	2084	525031	CAAAGAATTGCTTGCTGAG	42	n/a	943
2068	2087	525032	CAGCAAAGAATTGCTTGCT	49	n/a	944
2071	2090	525033	CCCCAGCAAAGAATTGCTTG	41	n/a	945
2074	2093	525034	TCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	n/a	946
2077	2096	525035	AGTTCCCCCAGCAAAGAAT	39	n/a	947
2080	2099	525036	ATTAGTTCCCCCAGCAAAG	43	n/a	948
2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCAGCA	64	n/a	949

[0810]

2086	2105	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	45	n/a	950
2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	n/a	951
2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	45	n/a	952
2095	2114	525041	CAGGTAGCTAGAGTCATTAG	44	n/a	953
2098	2117	525042	ACCCAGGTAGCTAGAGTCAT	39	n/a	954
2101	2120	525043	CCCACCCAGGTAGCTAGAGT	51	n/a	955
2104	2123	525044	ACACCCACCCAGGTAGCTAG	27	n/a	956
2107	2126	525045	TTAACACCCACCCAGGTAGC	41	n/a	957
2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	n/a	958
2113	2132	525047	TCCAAATTAACACCCACCCA	29	n/a	959
2116	2135	525048	TCTTCCAAATTAACACCCAC	31	n/a	960
2119	2138	525049	GGATCTTCCAAATTAACACC	42	n/a	961
2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAAATTAAC	53	n/a	962
2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCCAAATT	41	n/a	963
2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCCAA	62	n/a	964
2131	2150	525053	TCTCTAGATGCTGGATCTTC	41	83	965
2134	2153	525054	AGGTCTCTAGATGCTGGATC	26	73	966
2137	2156	525055	ACTAGGTCTCTAGATGCTGG	36	74	967
2140	2159	525056	ACTACTAGGTCTCTAGATGC	22	63	968
2143	2162	525057	CTGACTACTAGGTCTCTAGA	28	80	969
2146	2165	525058	TAAGTACTACTAGGTCTCT	47	83	970
2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
2152	2171	525060	TTGACATAACTGACTACTAG	34	75	972
2155	2174	525061	GTGTTGACATAACTGACTAC	42	75	973
2158	2177	525062	TTAGTGTGACATAACTGAC	48	81	974
2161	2180	525063	ATATTAGTGTGACATAACT	33	73	975
2164	2183	525064	CCCATATTAGTGTGACATA	41	82	976
2167	2186	525065	AGGCCATATTAGTGTGAC	39	77	977
2170	2189	525066	TTTAGGCCATATTAGTGT	46	83	978
2173	2192	525067	AACTTTAGGCCATATTAGT	38	69	979
2176	2195	525068	CTGAACCTTAGGCCATATT	41	85	980
2179	2198	525069	TGCCTGAACCTTAGGCCAT	38	81	981
2182	2201	525070	AGTTGCCTGAACCTTAGGCC	17	67	982
2185	2204	525071	AAGAGTTGCCTGAACCTTAG	27	62	983
2188	2207	525072	CACAAGAGTTGCCTGAACCT	27	64	984
2191	2210	525073	AACCACAAGAGTTGCCTGAA	41	80	985
2194	2213	525074	TGAAACCACAAGAGTTGCCT	32	75	986
2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	43	67	987
2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
2206	2225	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
2215	2234	525081	CCAAAAGTGAGACAAGAAAT	25	58	993
2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994

[0811]

2221	2240	525083	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
2224	2243	525084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
2227	2246	525085	ACGGTTTCTCTTCCAAAAGT	32	68	997
2230	2249	525086	ATAACGGTTTCTCTTCCAAA	51	80	998
2233	2252	525087	TCTATAACGGTTTCTCTTCC	36	77	999
2236	2255	525088	TACTCTATAACGGTTTCTCT	23	69	1000
2239	2258	525089	AAATACTCTATAACGGTTTC	46	77	1001
2242	2261	525090	ACCAAATACTCTATAACGGT	57	82	1002
2245	2264	525091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
2248	2267	525092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
2251	2270	525093	CCGAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
2254	2273	525094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
2257	2276	525095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
2260	2279	525096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
2263	2282	525097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	57	1009
2266	2285	525098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	23	67	1010
2269	2288	146789	GGAGTGCGAATCCACACTCC	37	72	1011
2272	2291	525099	GGAGGAGTGCGAATCCACAC	36	84	1012
2275	2294	525100	GCTGGAGGAGTGCGAATCCA	62	90	1013
2278	2297	525101	TAAGCTGGAGGAGTGCGAAT	49	96	1014
2281	2300	525102	CTATAAGCTGGAGGAGTGCG	37	96	1015
2284	2303	525103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
2287	2306	525104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
2290	2309	525105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018
2293	2312	525106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
2313	2332	525107	GAAGTGTTGATAGGATAGGG	27	97	1020
2316	2335	525108	CCGGAAGTGTTGATAGGATA	42	97	1021
2319	2338	525109	TTTCCGGAAGTGTTGATAGG	48	99	1022
2322	2341	525110	TAGTTTCCGGAAGTGTTGAT	18	98	1023
2325	2344	525111	CAGTAGTTTCCGGAAGTGTT	19	98	1024
2328	2347	525112	CAACAGTAGTTTCCGGAAGT	29	96	1025
2331	2350	525113	TAACAACAGTAGTTTCCGGA	39	95	1026
2334	2353	525114	GTCTAACAACAGTAGTTTCC	40	99	1027
2339	2358	525115	CGAGGGAGTTCTTCTTCTAG	42	98	1028
2372	2391	525116	AGGCGAGGGAGTTCTTCTTC	31	97	1029

[0812]

						9
2375	2394	526117	GCGAGGCGAGGGAGTTCTTC	22	98	103 0
2379	2398	526118	GTCTGCGAGGCGAGGGAGTT	20	99	103 1
2398	2417	526119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	103 2
2401	2420	526120	CGACGCGGCGATTGAGACCT	23	97	103 3
2404	2423	526121	CTGCGACGCGGCGATTGAGA	47	92	103 4
2407	2426	526122	CTTCTGCGACGCGGCGATTG	27	74	103 5
2410	2429	526123	GATCTTCTGCGACGCGGCGA	36	87	103 6
2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCGG	25	85	103 7
2416	2435	526124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	103 8
2419	2438	526125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	103 9
2422	2441	526126	TCCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	104 0
2425	2444	526127	GGTCCCCGAGATTGAGATCT	14	79	104 1
2428	2447	526128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	104 2
2431	2450	526129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	104 3
2434	2453	526130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	104 4
2437	2456	526131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	104 5
2440	2459	526132	GAATACTAACATTGAGGTTT	21	75	104 6
2443	2462	526133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	75	104 7
2446	2465	526134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	104 8
2449	2468	526135	GAGTCCAAGGAATACTAACA	32	76	104 9
2452	2471	526136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	105 0
2455	2474	526137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	57	105 1
2458	2477	526138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	105 2
2461	2480	526139	TCCCCACCTTATGAGTCCAA	46	80	105 3
2464	2483	526140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	105 4
2467	2486	526141	TAAAGTTCCCCACCTTATGA	20	45	105 5
2470	2489	526142	CAGTAAAGTTCCCCACCTTA	14	72	105 6
2473	2492	526143	GACCAGTAAAGTTCCCCACC	30	77	105 7
2476	2495	526144	AAAGACCAGTAAAGTTCCCC	19	72	105 8
2479	2498	526145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	55	105 9
2482	2501	526146	AAGAATAAAGACCAGTAAAG	16	51	106 0
2485	2504	526147	TAGAAGAATAAAGACCAGTA	22	58	106 1
2488	2507	526148	CAGTAGAAGAATAAAGACCA	13	59	106 2

[0813]

2491	2510	525149	GTACAGTAGAAGAATAAAGA	0	45	106 3
2494	2513	525150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	106 4
2497	2516	525151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	106 5
2500	2519	525152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	106 6
2503	2522	525153	GATTAAAGACAGGTACAGTA	28	67	106 7
2506	2525	525154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	106 8
2509	2528	525155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	106 9
2512	2531	525156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	107 0
2515	2534	525157	TTTTCCAATGAGGATTAAAG	0	44	107 1
2518	2537	525158	GTGTTTTCCAATGAGGATTA	20	74	107 2
2521	2540	525159	ATGGTGTTTTCCAATGAGGA	30	71	107 3
2524	2543	525160	AAGATGGTGTTTTCCAATGA	22	68	107 4
2527	2546	525161	GAAAAGATGGTGTTTTCCAA	19	61	107 5
2530	2549	525162	TAGGAAAAGATGGTGTTC	14	52	107 6
2533	2552	525163	TATTAGGAAAAGATGGTGTT	1	47	107 7
2536	2555	525164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	107 8
2539	2558	525165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	30	107 9
2542	2561	525166	GTAAATGTATATTAGGAAAA	1	18	108 0
2545	2564	525167	GGTGTAATGTATATTAGGA	28	72	108 1
2548	2567	525168	CTTGGTGTAAATGTATATTA	32	75	108 2
2551	2570	525169	TGTCTTGGTGTAATGTATA	12	65	108 3
2554	2573	525170	TAATGTCTTGGTGTAATGT	3	51	108 4
2557	2576	525171	TGATAATGTCTTGGTGTAAT	24	62	108 5
2560	2579	525172	TTTTGATAATGTCTTGGTGT	18	66	108 6
2563	2582	525173	ATTTTTTGATAATGTCTTGG	11	63	108 7
2566	2585	525174	CACATTTTTTGATAATGTCT	20	68	108 8
2569	2588	525175	GTTACATTTTTTGATAATG	38	68	108 9
2572	2591	525176	ACTGTTACATTTTTTGATA	12	61	109 0
2575	2594	525177	CAAACGTTCACATTTTTTG	25	56	109 1
2578	2597	525178	CTACAAACTGTTACATTTT	21	47	109 2
2581	2600	525179	GGCCTACAAACTGTTACAT	28	83	109 3
2584	2603	525180	GTGGGCCTACAAACTGTTCA	7	72	109 4
2587	2606	525181	TAAGTGGGCCTACAAACTGT	26	75	109 5
2590	2609	525182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	109

[0814]

						6
2593	2612	525183	TAACTGTAAGTGGGCCTACA	29	69	109 7
2596	2615	525184	CATTAAGTGTAAAGTGGGCCT	22	73	109 8
2599	2618	525185	TCTCATTAAGTGTAAAGTGGG	31	81	109 9
2602	2621	525186	TTTTCTCATTAAGTGTAAAGT	15	58	110 0
2605	2624	525187	TTCTTTTCTCATTAAGTGTAA	14	71	110 1
2608	2627	525188	ATCTTCTTTTCTCATTAAGT	19	71	110 2
2611	2630	525189	GCAATCTTCTTTTCTCATTA	36	79	110 3
2614	2633	525190	ATTGCAATCTTCTTTTCTCA	38	82	110 4
2617	2636	525191	TCAATTGCAATCTTCTTTTCT	23	61	110 5
2620	2639	525192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	110 6
2623	2642	525193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	110 7
2626	2645	525194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	23	71	110 8
2629	2648	525195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	110 9
2632	2651	525196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	111 0
2635	2654	525197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	111 1
2638	2657	525198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	111 2
2641	2660	525199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	111 3
2644	2663	525200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	111 4
2647	2666	525201	TAACCTTTGGATAAAACCTA	25	63	111 5
2650	2669	525202	TGGTAACCTTTGGATAAAAC	24	76	111 6
2653	2672	525203	ATTTGGTAACCTTTGGATAA	20	64	111 7
2656	2675	525204	AATATTTGGTAACCTTTGGA	16	77	111 8
2659	2678	525205	GTAAATATTTGGTAACCTTT	39	80	111 9
2662	2681	525206	ATGGTAAATATTTGGTAACC	40	75	112 0
2665	2684	525207	CCAATGGTAAATATTTGGTA	38	75	112 1
2668	2687	525208	TATCCAATGGTAAATATTTG	0	0	112 2
2671	2690	525209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	57	112 3
2674	2693	525210	TACCCTTATCCAATGGTAAA	18	71	112 4
2677	2696	525211	TAATACCCTTATCCAATGGT	35	76	112 5
2680	2699	525212	GTTTAATACCCTTATCCAAT	41	77	112 6
2683	2702	525213	AAGGTTTAATACCCTTATCC	11	79	112 7
2686	2705	525214	AATAAGGTTTAATACCCTTA	35	75	112 8
2689	2708	525215	GATAATAAGGTTTAATACCC	22	54	112 9

[0815]

2692	2711	526216	CTGGATAATAAGGTTTAATA	19	86	113 0
2696	2714	526217	GTTCTGGATAATAAGGTTTA	24	68	113 1
2698	2717	526218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	73	113 2
2701	2720	526219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	113 3
2704	2723	526220	TAACTAGATGTTCTGGATAA	21	66	113 4
2707	2726	526221	GATTAAGTAGATGTTCTGGA	30	78	113 5
2710	2729	526222	AATGATTAAGTAGATGTTCT	30	61	113 6
2713	2732	526223	AGTAATGATTAAGTAGATGT	9	67	113 7
2716	2735	526224	GGAAGTAATGATTAAGTAGA	18	72	113 8
2719	2738	526225	TTTGGAAGTAATGATTAAGT	7	67	113 9
2722	2741	526226	TAGTTTGGAAGTAATGATTA	2	80	114 0
2725	2744	526227	GTCTAGTTTGGAAGTAATGA	27	78	114 1
2728	2747	526228	AGTGTCTAGTTTGGAAGTAA	27	75	114 2
2731	2750	526229	AATAGTGTCTAGTTTGGAAG	34	73	114 3
2734	2753	526230	GTAAATAGTGTCTAGTTTGG	28	68	114 4
2737	2756	526231	TGTGTAAATAGTGTCTAGTT	27	79	114 5
2740	2759	526232	GAGTGTGTAAATAGTGTCTA	27	71	114 6
2743	2762	526233	ATAGAGTGTGTAAATAGTGT	17	76	114 7
2746	2765	526234	TCCATAGAGTGTGTAAATAG	18	75	114 8
2749	2768	526235	CCTTCCATAGAGTGTGTAAA	23	80	114 9
2752	2771	526236	CCGCCTTCCATAGAGTGTGT	26	82	115 0
2755	2774	526237	TACCCGCCTTCCATAGAGTG	19	80	115 1
2758	2777	526238	ATATACCCGCCTTCCATAGA	0	67	115 2
2761	2780	526239	ATAATATACCCGCCTTCCAT	19	70	115 3
2764	2783	526240	TATATAATATACCCGCCTTC	9	73	115 4
2767	2786	526241	TCTTATATAATATACCCGCC	20	80	115 5
2770	2789	526242	CTCTCTTATATAATATACCC	29	76	115 6
2773	2792	526243	TTTCTCTCTTATATAATATA	16	68	115 7
2776	2795	526244	TTGTTTCTCTCTTATATAAT	26	67	115 8
2779	2798	526245	GTGTTGTTTCTCTCTTATAT	35	85	115 9
2782	2801	526246	TATGTGTGTTTCTCTCTTA	34	82	116 0
2785	2804	526247	CGCTATGTGTTGTTTCTCTC	34	86	116 1
2802	2821	526248	TGACCCACAAAATGAGGCGC	17	71	116 2
2805	2824	526249	TGGTGACCCACAAAATGAGG	31	67	116

[0816]

						3
2808	2827	526250	ATATGGTGACCCACAAAATG	38	69	116 4
2811	2830	526251	AGAATATGGTGACCCACAAA	37	77	116 5
2814	2833	526252	CCAAGAATATGGTGACCCAC	35	79	116 6
2817	2836	146831	TTCCCAAGAATATGGTGACC	27	75	116 7
2820	2839	526253	TTGTTCCCAAGAATATGGTG	33	69	116 8
2823	2842	526254	ATCTTGTTCCTCAAGAATATG	27	65	116 9
2826	2845	526255	TAGATCTTGTTCCTCAAGAAT	31	70	117 0
2829	2848	526256	CTGTAGATCTTGTTCCTCAAG	42	81	117 1
2832	2851	526257	ATGCTGTAGATCTTGTTCCTC	34	80	117 2
2835	2854	526258	CCCATGCTGTAGATCTTGT	38	80	117 3
2838	2857	526259	TGCCCCATGCTGTAGATCTT	36	80	117 4
2841	2860	526260	TTCTGCCCCATGCTGTAGAT	32	74	117 5
2844	2863	526261	AGATTCTGCCCCATGCTGTA	27	75	117 6
2847	2866	526262	GAAAGATTCTGCCCCATGCT	34	70	117 7
2850	2869	526263	GTGGAAAGATTCTGCCCCAT	22	76	117 8
2853	2872	526264	CTGGTGAAAGATTCTGCCC	36	72	117 9
2856	2875	526265	TTGCTGGTGAAAGATTCTG	32	71	118 0
2859	2878	526266	GGATTGCTGGTGAAAGATT	20	74	118 1
2862	2881	526267	AGAGGATTGCTGGTGAAAG	25	73	118 2
2865	2884	526268	CCCAGAGGATTGCTGGTGGA	40	82	118 3
2868	2887	526269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	32	79	118 4
2871	2890	526270	AAGAATCCCAGAGGATTGCT	23	69	118 5
2874	2893	526271	GGAAAGAATCCCAGAGGATT	10	66	118 6
2877	2896	526272	TCGGGAAAGAATCCCAGAGG	29	73	118 7
2880	2899	526273	TGGTCGGGAAAGAATCCCAG	31	77	118 8
2883	2902	526274	TGGTGGTCGGGAAAGAATCC	38	71	118 9
2886	2905	526275	AACTGGTGGTCGGGAAAGAA	33	78	119 0
2889	2908	526276	TCCAACCTGGTGGTCGGGAAA	29	76	119 1
2892	2911	526277	GGATCCAACCTGGTGGTCGGG	19	81	119 2
2895	2914	526278	GCTGGATCCAACCTGGTGGTC	24	74	119 3
2898	2917	526279	AAGGCTGGATCCAACCTGGTG	33	83	119 4
2901	2920	526280	CTGAAGGCTGGATCCAACCTG	18	81	119 5
2904	2923	526286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	119 6

[0817]

2907	2926	526287	TTTGCTCTGAAGGCTGGATC	84	69	119 7
2910	2929	526288	GTGTTTGCTCTGAAGGCTGG	88	72	119 8
2918	2932	526289	GCTGTGTTTGCTCTGAAGGC	40	82	119 9
2916	2935	526290	TTTGCTGTGTTTGCTCTGAA	44	78	120 0
2919	2938	526291	GGATTGCTGTGTTTGCTCT	88	76	120 1
2922	2941	526292	TCTGGATTGCTGTGTTTGC	28	79	120 2
2925	2944	526293	CAATCTGGATTTGCTGTGTT	26	61	120 3
2928	2947	526294	TCCCAATCTGGATTTGCTGT	82	68	120 4
2931	2950	526295	AAGTCCCAATCTGGATTTGC	88	59	120 5
2934	2953	146832	TTGAAGTCCCAATCTGGATT	17	85	120 6
2937	2956	526296	GGATTGAAGTCCCAATCTGG	86	62	120 7
2940	2959	526297	TTGGGATTGAAGTCCCAATC	10	86	120 8
2943	2962	526298	TTGTTGGGATTGAAGTCCCA	24	49	120 9
2946	2965	526299	TCCTTGTTGGGATTGAAGTC	16	52	121 0
2949	2968	526300	GTGTCCTTGTTGGGATTGAA	18	71	121 1
2952	2971	526301	CAGGTGTCCTTGTTGGGATT	26	78	121 2
2955	2974	526302	GGCCAGGTGTCCTTGTTGGG	81	70	121 3
2958	2977	526303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGTT	29	75	121 4
2978	2997	526304	CAGCTCCTACCTTGTTGGCG	29	71	121 5
2981	3000	526305	CTCCAGCTCCTACCTTGTTG	19	68	121 6
2984	3003	526306	ATGCTCCAGCTCCTACCTTG	86	75	121 7
2987	3006	526307	CGAATGCTCCAGCTCCTACC	13	77	121 8
2990	3009	526308	GCCCGAATGCTCCAGCTCCT	28	72	121 9
2993	3012	526309	CCAGCCCGAATGCTCCAGCT	82	77	122 0
2996	3015	526310	AACCCAGCCCGAATGCTCCA	84	72	122 1
2999	3018	526311	TGAAACCCAGCCCGAATGCT	28	69	122 2
3002	3021	526312	GGGTGAAACCCAGCCCGAAT	18	68	122 3
3020	3039	526313	AAAGGCCTCCGTGCGGTGGG	86	77	122 4
3023	3042	526314	CCAAAAGGCCTCCGTGCGGT	84	88	122 5
3026	3045	526315	ACCCCAAAAGGCCTCCGTGC	28	70	122 6
3029	3048	526316	TCCACCCCAAAAGGCCTCCG	26	65	122 7
3032	3051	526317	GGCTCCACCCCAAAAGGCCT	19	86	122 8
3035	3054	526318	GAGGGCTCCACCCCAAAAGG	14	86	122 9
3038	3057	526319	CCTGAGGGCTCCACCCCAAA	32	71	123

[0818]

						0
3041	3060	525320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	123 1
3044	3063	525321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	123 2
3047	3066	525322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	123 3
3050	3069	525323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	75	123 4
3053	3072	525324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	123 5
3056	3075	525325	TTTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	81	123 6
3059	3078	525326	AAGTTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	123 7
3062	3081	525327	GCAAAGTTTGTAGTATGCCC	37	61	123 8
3065	3084	525328	CTGGCAAAGTTTGTAGTATG	26	63	123 9
3068	3087	525329	TTGCTGGCAAAGTTTGTAGT	37	74	124 0
3071	3090	525330	GATTTGCTGGCAAAGTTTGT	20	56	124 1
3074	3093	525331	GCGGATTTGCTGGCAAAGTT	28	80	124 2
3077	3096	525332	GAGGCGGATTTGCTGGCAAA	38	74	124 3
3080	3099	525333	CAGGAGGCGGATTTGCTGGC	41	66	124 4
3083	3102	525334	AGGCAGGAGGCGGATTTGCT	27	55	124 5
3086	3105	525335	TGGAGGCAGGAGGCGGATTT	13	17	124 6
3089	3108	525336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGGA	7	21	124 7
3092	3111	525337	GATTGGTGGAGGCAGGAGGC	21	44	124 8
3095	3114	525338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	66	124 9
3098	3117	525339	TCTGGCGATTGGTGGAGGCA	16	76	125 0
3101	3120	525340	CTGCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	125 1
3104	3123	525341	TTCCTGTCTGGCGATTGGTG	32	72	125 2
3107	3126	525342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	125 3
3110	3129	525343	GCTGCCTTCCTGTCTGGCGA	25	69	125 4
3113	3132	525344	TAGGCTGCCTTCCTGTCTGG	32	79	125 5
3116	3135	525345	GGGTAGCTGCCTTCCTGTC	35	80	125 6
3134	3153	525346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	125 7
3137	3156	525347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	125 8
3140	3159	525348	TGTTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	125 9
3143	3162	525349	GAGTGTTTCTCAAAGGTGGA	34	63	126 0
3146	3165	525350	GATGAGTGTTTCTCAAAGGT	35	68	126 1
3149	3168	525351	GAGGATGAGTGTTTCTCAA	36	84	126 2
3152	3171	525352	CCTGAGGATGAGTGTTTCTC	44	77	126 3

3155	3174	525353	TGGCCTGAGGATGAGTGTTT	32	72	126 4
3158	3177	525354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	126 5
3162	3181	525355	CACTGCATGGCCTGAGGATG	40	69	126 6

[0819]

[0820]

표 25

서열 번호: 1286을 표적으로 하는 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드(RTS3370 및 RTS3372)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 시 각 부위	바이러스성 증 단 부위	ISIS 번 호	서열	RTS3370 억제 중	RTS3372 억제 중	서열 번호
86	104	526356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	526357	GAATTCCACTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	526358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80	1269
94	113	526359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77	1270
97	116	526360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	66	67	1271
100	119	526361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61	1272

[0821]

[0822] 실시예 12: MOE 캡머들에 의해 HepG2.2.15 세포들에서 바이러스성 HBV RNA의 약량-의존적 억제

[0823] 실시예 11과 12에서 설명된 연구로부터 특정 캡머들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 26에 나타낸 것과 같이 5.56 nM, 16.67 nM, 50.0 nM, 그리고 150.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 함께 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0824] 각 올리고뉴클레오타이드의 최대 억제 농도의 절반(IC₅₀) 또한 표 26에 제시한다. 표 26에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 26

RTS3370을 이용하여 HepG2, 2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	5.5556 nM	16.6667 nM	50.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146785	0	0	14	66	120.8
146786	40	64	78	88	8.5
506314	23	35	58	84	28.8
506339	28	42	62	84	28.2
506347	9	21	45	76	58.5
514469	11	22	69	79	35.4
524498	18	39	56	81	32.8
524540	15	38	54	80	34.0
524617	14	32	78	88	27.1
524619	33	42	60	84	21.3
524634	20	45	63	80	26.3
524641	39	49	62	86	14.9
524698	34	34	49	64	47.4
524699	25	31	44	63	66.1
524706	29	20	36	58	128.8
524709	32	26	48	56	39.1
524718	46	41	61	79	15.8
524731	49	53	68	83	3.1
524734	42	31	35	64	87.2
524767	19	38	62	84	27.8
524768	35	38	62	75	23.5
524789	16	26	61	75	38.1
524806	0	0	0	35	>150.0
524807	3	22	39	74	60.2
524907	22	35	63	80	29.1
524908	25	45	67	78	22.9
524976	7	3	0	16	>150.0
524978	6	0	0	27	>150.0
524979	3	0	11	34	>150.0
524980	18	51	48	59	51.5
524981	16	27	49	61	65.8
524982	21	19	29	54	>150.0
524983	23	40	50	60	53.2
524984	19	25	45	74	50.0
524985	13	19	40	56	107.2
524986	29	43	46	64	39.3
524987	17	0	43	61	102.3
524988	22	39	52	63	47.6
524991	0	7	19	20	>150.0

[0825]

524997	17	0	1	9	>150.0
524998	1	5	8	34	>150.0
525095	5	0	0	18	>150.0
525100	14	5	14	26	>150.0
525101	0	0	15	19	>150.0
525102	0	0	13	23	>150.0
525103	0	0	3	15	>150.0
525179	18	7	9	18	>150.0
525245	0	0	8	8	>150.0
525247	12	15	16	23	>150.0
525289	1	1	15	30	>150.0
525314	17	0	13	25	>150.0
525324	0	6	13	16	>150.0
525351	28	13	22	30	>150.0

[0826]

[0827]

일부 ISIS-올리고뉴클레오타이드들은 프라이머 프로브 세트 RTS3372을 이용하여 또한 테스트하였다. 결과는 표 27

에 나타낸다.

표 27

RTS3372를 이용하여 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적
안티센스 억제

ISIS 번호	5.5556 nM	16.6667 nM	50.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146785	0	0	0	51	>150.0
146786	41	68	81	91	7.9
506347	0	13	44	75	59.7
524103	0	0	1	9	>150.0
524245	0	0	6	10	>150.0
524767	18	46	60	85	25.8
524768	34	41	66	79	20.5
524769	12	38	60	77	34.5
524806	0	0	0	0	>150.0
524807	0	9	34	70	78.6
524907	20	41	62	84	26.4
524908	27	45	66	82	21.3
524976	0	0	0	16	>150.0
524978	8	0	0	22	>150.0
524979	0	0	0	33	>150.0
524980	28	51	62	67	30.1
524981	7	29	51	66	55.8
524982	22	29	37	63	33.5
524983	20	51	43	62	50.9
524984	20	30	38	75	51.7
524985	30	33	40	60	33.6
524986	25	51	51	66	33.8
524987	19	0	24	66	157.6
524988	12	41	45	62	59.2
524991	0	0	4	8	>150.0
524997	19	0	0	15	>150.0
524998	0	0	1	42	>150.0
525095	0	0	0	17	>150.0
525100	10	0	4	19	>150.0
525101	10	0	21	25	>150.0
525102	0	0	10	15	>150.0
525247	11	12	15	28	>150.0
525289	0	9	11	33	>150.0
525314	1	0	18	24	>150.0
525324	9	8	15	10	>150.0

[0828]

[0829] 실시예 13: MOE 캡머에 의한 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 약량-의존적 억제

[0830] 상기 설명된 연구로부터 특정 캡머들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웰당 30,000 개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 28에 나타난 것과 같이 7.8125 nM, 15.625 nM, 31.25 nM, 62.5 nM, 125.0 nM 그리고 250.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 함께 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0831] 각 올리고뉴클레오타이드의 최대 억제 농도의 절반(IC₅₀) 또한 표 28에 제시한다. 표 28에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 28

RTS3370을 이용하여 HepG2.2.15 세포들에서 HBV RNA의 억제-의존적 안티센스

억제

ISIS 번호	7.8125 nM	15.625 nM	31.25 nM	62.5 nM	125.0 nM	250.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146786	0	0	14	49	88	60	161.2
510100	0	17	80	28	44	58	177.8
510106	0	4	0	0	29	0	>250.0
509934	0	0	0	7	16	0	>250.0
510116	0	0	8	21	27	25	>250.0
505847	81	8	80	63	80	81	48.7

[0832]

[0833] 실시예 14: HepG2 세포들에서 MOE 캡머들에 의해 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0834] 안티센스 올리고뉴클레오타이드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 유사한 배양 조건들을 가진 일련의 실험에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드들이 테스트되었다. 각 실험의 결과는 별도 표에 제시된다. 상기 설명된 연구로부터 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 및 ISIS 510100 또한 포함되었다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 70 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 시간 후, 세포들로부터 RNA를 분리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적인 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370 (포워드 서열 CTGTGTCATGGGCCATCAG, 서열 번호: 2로 지정됨; 리버스 서열 CGGCTAGGAGTTCGCAGTA, 서열 번호: 3으로 지정됨; 프로브 서열 TGCCTGGAACCTTTTCGGCTCC, 서열 번호: 4로 지정됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3371 (포워드 서열 CCAAACCTTCGGACGAAAA, 서열 번호: 311로 지정됨; 리버스 서열 TGAGGCCCACTCCCATAGG, 서열 번호: 312로 지정됨; 프로브 서열 CCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAT, 서열 번호: 313으로 지정됨)를 이용하여 수준을 또한 측정하였다. RIBOGREEN®으로 측정되었을 때, 총 RNA 함량에 따라 HBV mRNA 수준은 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다. 표 32, 35, 42, 45, 및 46에 나타난 일부 분석에서, ISIS 146786의 효능은 단일 플레이트내 2개 웰에서 측정되었다. 이들 경우, 양쪽 웰에서 억제 수준 값이 제시되었다.

[0835] 하기 표들에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 2-9-5 MOE 캡머들, 2-9-6 MOE 캡머들, 2-10-8 MOE 캡머들, 3-9-4 MOE 캡머들, 3-9-5 MOE 캡머들, 3-10-3 MOE 캡머들, 3-10-4 MOE 캡머들, 3-10-7 MOE 캡머들, 4-9-3 MOE 캡머들, 4-9-4 MOE 캡머들, 4-10-6 MOE 캡머들, 5-9-2 MOE 캡머들, 5-9-3 MOE 캡머들, 5-10-5 MOE 캡머들, 6-9-2 MOE 캡머들, 6-10-4 MOE 캡머들, 7-10-3 MOE 캡머들, 또는 8-10-2 MOE 캡머들로 기획되었다. 2-9-5 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 2-9-6 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 2-10-8 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 8개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-9-4 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 4개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-9-5 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-10-3 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-10-4 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 4개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 3-10-7 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 7개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윙이 측면에 있다. 4-9-3 MOE 캡머들은

길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개 및 3개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 4-9-4 MOE 갭머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 4-10-6 MOE 갭머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개 및 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 5-9-2 MOE 갭머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개 및 2개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 5-9-3 MOE 갭머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개 및 3개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 5-10-5 MOE 갭머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 6-9-2 MOE 갭머들은 길이가 17개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 6개 및 2개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 6-10-4 MOE 갭머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 6개 및 4개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 7-10-3 MOE 갭머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 7개 및 3개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 8-10-2 MOE 갭머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중심의 갭 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오타이드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 8개 및 2개의 뉴클레오타이드를 포함하는 윈이 측면에 있다. 5' 윈 분절에 각 뉴클레오타이드와 3' 윈 분절에 각 뉴클레오타이드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. '모티프' 컬럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 윈 및 갭 분절에서 뉴클레오타이드의 수를 가진 모티프를 나타낸다. 각 갭머를 통한 뉴클레오타이드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 갭머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0836]

"바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 5'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. '모티프' 컬럼은 각 갭머의 갭과 윈 구조를 가리킨다. 표들에서 나열된 각 갭머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 새로 기획된 올리고뉴클레오타이드의 효능은 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 및 ISIS 510100과 비교되었으며, 각 표의 상단에 이 정보가 제시된다.

표 29

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표 적 시작 부위	바이러스 성 표 적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	148786	5-10-5	50	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552276	5-9-3	42	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552277	5-9-3	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552278	5-9-3	31	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	41	1291
258	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	5	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552283	5-9-3	28	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552280	4-9-4	57	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552281	4-9-4	29	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552285	5-9-3	61	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552282	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552283	4-9-4	38	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552284	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552285	4-9-4	0	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552286	4-9-4	45	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552287	4-9-4	44	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552289	4-9-4	62	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552293	5-9-3	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552240	4-9-4	61	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552294	5-9-3	71	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552241	4-9-4	55	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552295	5-9-3	58	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552242	4-9-4	60	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552296	5-9-3	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552243	4-9-4	57	41

[0837]

688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	55	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	33	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	48	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	48	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	34	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	81	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552900	5-9-3	56	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552247	4-9-4	87	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552301	5-9-3	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552248	4-9-4	72	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552302	5-9-3	77	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552249	4-9-4	56	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552303	5-9-3	65	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552250	4-9-4	52	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552304	5-9-3	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552251	4-9-4	43	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552305	5-9-3	58	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552252	4-9-4	62	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552306	5-9-3	75	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552253	4-9-4	82	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552307	5-9-3	90	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552254	4-9-4	74	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	65	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	62	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	72	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	63	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	58	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	63	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	58	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	54	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	53	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	40	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	34	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	34	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	39	56

[0838]

표 30

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1686	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509969	3-10-3	48	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	29	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	58	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	57	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	42	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	53	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	58	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	48	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	59	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	40	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	39	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	60	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	58	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	59	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	53	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	53	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	39	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	62	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	53	167
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	61	168

[0839]

458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	48	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	52	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	57	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	52	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	54	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	48	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	15	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	37	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	37	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	76	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1825
1263	1278	CCGCGTATGGATCGG	552410	2-9-5	68	1826
1264	1279	TCCGCGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1827
1265	1280	TTCCGCGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1828
1266	1281	GTTCCGCGTATGGAT	552413	2-9-5	56	1829
1267	1282	AGTCCGCGTATGGA	552414	2-9-5	63	1830
1268	1283	GAGTCCGCGTATGG	552415	2-9-5	52	1831
1269	1284	GGAGTCCGCGTATG	552416	2-9-5	67	1832
1270	1285	AGGAGTCCGCGTAT	552417	2-9-5	50	1833
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	79	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	70	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	71	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	69	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	68	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	65	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	70	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	51	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	40	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	35	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	58	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	53	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	51	1847
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	57	1848
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	54	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	13	236

[0840]

표 31

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 스경 표 적 시작 부위	바이러스 스경 표 적 중단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-6	86	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552496	4-9-3	47	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552497	4-9-3	57	1319
60	76	ACTGGAGCCACCAGCA	552498	4-9-3	45	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552499	4-9-3	52	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552501	4-9-3	44	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552502	4-9-3	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552503	4-9-3	52	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552504	4-9-3	45	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552505	4-9-3	56	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552506	4-9-3	54	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552507	4-9-3	34	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552508	4-9-3	34	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552509	4-9-3	48	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552510	4-9-3	50	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552455	3-9-4	66	131
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552511	4-9-3	66	131
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552456	3-9-4	64	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552512	4-9-3	62	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552457	3-9-4	14	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552513	4-9-3	56	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552458	3-9-4	59	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552514	4-9-3	52	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552459	3-9-4	69	133
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552515	4-9-3	57	133
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552460	3-9-4	0	130
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552516	4-9-3	54	130
689	704	AACCACTGAACAAATG	552461	3-9-4	20	131
689	704	AACCACTGAACAAATG	552517	4-9-3	52	131
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552462	3-9-4	46	132
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552518	4-9-3	34	132
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552463	3-9-4	48	134
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552519	4-9-3	44	134

[0841]

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552464	3-9-4	81	211
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	69	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552465	3-9-4	84	1325
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	80	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	75	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	76	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	65	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	71	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	53	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	48	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	51	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	57	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	46	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	60	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	54	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	72	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	78	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	67	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	77	1333
1677	1692	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	79	1334
1677	1692	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	78	1334
1678	1693	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	74	1335
1678	1693	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	68	1335
1679	1694	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	52	1336
1680	1695	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	76	1337
1681	1696	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	70	1338
1682	1697	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	67	1339
1683	1698	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	63	1340
1684	1699	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	57	1341
1685	1700	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	51	1342
1686	1701	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	48	1343
1687	1702	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	58	1344
1688	1703	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	51	1345
1689	1704	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	55	1346
1690	1705	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	62	1347
1691	1706	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	49	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	51	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	51	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	38	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	52	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	17	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	49	236

[0842]

표 32

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	48	224
					52	
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	38	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	46	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	50	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	45	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	64	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	59	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	60	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	64	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	75	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552579	5-9-2	75	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552580	5-9-2	59	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552581	5-9-2	54	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552582	5-9-2	61	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552583	5-9-2	69	1331

[0843]

1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	62	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	79	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	71	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552582	4-9-3	48	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	70	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552583	4-9-3	48	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	59	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552584	4-9-3	62	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552585	4-9-3	65	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	61	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552586	4-9-3	3	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	50	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552587	4-9-3	14	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552588	4-9-3	62	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	55	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552589	4-9-3	47	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	63	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	60	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	61	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	64	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	57	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	46	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	59	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	63	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	6	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	33	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	47	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	42	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	61	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	63	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	38	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	39	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	19	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	24	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	24	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	16	236

[0844]

표 33

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA
수준의 억제

바이러스 스성 표 적 시작 부위	바이러스 스성 표 적 중단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	88
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	88
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	52	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	54	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	65	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	6-10-4	98	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	98	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	98	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	99	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	92	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	97	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	98	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	95	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	97	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1349

[0845]

1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	99	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	99	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	99	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	98	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	86	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	88	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	90	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	92	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	72	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	88	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	86	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	82	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	87	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	85	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	83	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	82	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	84	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	88	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	85	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	87	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	88	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	83	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	82	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	87	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	82	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	87	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	89	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	65	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	63	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	70	52

[0846]

표 34

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	79	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	67	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	40	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552171	3-9-5	65	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	552225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	32	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	59	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	86	1296

[0847]

1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	39	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	35	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	77	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	67	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	63	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	20	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	75	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	56	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	61	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	71	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	53	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	33	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	31	56

[0848]

표 35

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 생성 표 적 시작 부위	바이러스 생성 표 적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60	224
					85	
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	8-10-4	73	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	88
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
59	76	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	60	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	66	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	62	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	35	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	39	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	80	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	55	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	73	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	75	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	64	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	70	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	73	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	83	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	80	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	72	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	86	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	76	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	83	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	72	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	73	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	75	1294
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552134	2-9-6	58	40

[0849]

688	704	AACCACTGAACAAATGG	552135	2-9-6	67	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552136	2-9-6	65	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552137	2-9-6	55	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552138	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552139	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	100	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	67	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	100	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	45	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	100	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	68	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	78	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	88	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	81	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	98	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	79	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	87	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	81	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	88	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	90	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	91	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	88	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	7-10-3	81	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	89	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	98	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	7-10-3	83	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	78	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

[0850]

표 36

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시퀀스 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모타프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	76	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552830	6-9-2	54	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552831	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552832	6-9-2	70	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552833	6-9-2	55	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552834	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552835	6-9-2	39	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552836	6-9-2	27	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552837	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552838	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552839	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552840	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552841	6-9-2	58	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552842	6-9-2	55	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552843	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552844	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552845	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552846	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552847	6-9-2	84	1292
671	687	CAC TAGTAAACTGAGCC	552848	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552849	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552850	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552851	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552852	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552853	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552854	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGAGTATGGATCGGC	552855	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGAGTATGGATCGG	552856	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGAGTATGGATCG	552857	6-9-2	45	1298
1265	1281	GTTCCGAGTATGGATC	552858	6-9-2	74	1299
1266	1282	AGTTCGAGTATGGAT	552859	6-9-2	72	1300
1267	1283	GAGTTCGAGTATGGA	552860	6-9-2	87	1301
1268	1284	GGAGTTCGAGTATGG	552861	6-9-2	96	1302
1269	1285	AGGAGTTCGAGTATG	552862	5-9-3	81	1303

[0851]

1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	92	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	77	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	92	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	80	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	87	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	13	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	84	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	73	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	77	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	87	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	64	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	85	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	73	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	75	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	75	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	64	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	68	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	99	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	81	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	76	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	65	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	55	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	74	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	68	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	78	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	81	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	73	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	78	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	75	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	70	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	0	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	72	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	70	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	74	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	63	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	53	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	30	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	25	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	13	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	33	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	5	56

[0852]

표 37

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시퀀스 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-6	80	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	74	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551973	4-10-6	64	83
258	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	52	103
258	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	54	103
258	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	51	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	57	139
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	58	142
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	56	142
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	44	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	63	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	71	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	68	719

[0853]

1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	8-10-7	76	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	81	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	83	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	8-10-7	82	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	76	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	73	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	8-10-7	68	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	69	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	8-10-7	71	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	80	1849
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	8-10-7	80	1849
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	82	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	8-10-7	88	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	71	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	8-10-7	74	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	68	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	8-10-7	69	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	69	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	8-10-7	62	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	54	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	8-10-7	20	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	68	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	8-10-7	60	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	47	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	8-10-7	63	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	68	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	8-10-7	56	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	72	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	8-10-7	67	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	64	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	8-10-7	73	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	8-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	8-10-7	63	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	8-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	8-10-7	43	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	53	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	8-10-7	55	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	8-10-7	53	52

[0854]

표 38

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509984	5-10-5	21	50
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	551978	4-10-6	58	83
259	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
259	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
259	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	139
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
418	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	53	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551960	3-10-7	57	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	65	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551951	3-10-7	57	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551983	4-10-6	53	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551920	2-10-8	57	719

[0855]

1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551952	8-10-7	67	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	551984	4-10-6	62	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551921	2-10-8	60	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551953	8-10-7	67	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	551985	4-10-6	58	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551922	2-10-8	63	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551954	8-10-7	61	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551923	2-10-8	60	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	8-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	62	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	8-10-7	46	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	8-10-7	61	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551926	2-10-8	70	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551958	8-10-7	72	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551927	2-10-8	60	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551959	8-10-7	61	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551928	2-10-8	57	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551960	8-10-7	58	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551929	2-10-8	49	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	8-10-7	26	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	54	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551962	8-10-7	67	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551963	8-10-7	56	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	8-10-7	53	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	65	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551965	8-10-7	54	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551934	2-10-8	58	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551966	8-10-7	69	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	63	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	8-10-7	53	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	8-10-7	60	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	551969	8-10-7	42	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	8-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	8-10-7	46	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	8-10-7	51	52

[0856]

표 39

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 스성 표 적 시작 부위	바이러스 스성 표 적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-6	40	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	8-10-4	60	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	562276	5-9-3	44	1288
69	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	562277	5-9-3	39	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	562278	5-9-3	37	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	562279	5-9-3	60	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	562280	5-9-3	2	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	562281	5-9-3	0	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	562282	5-9-3	13	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	562229	4-9-4	17	12
258	272	AGAGAAGTCCACCACGA	562283	5-9-3	27	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562280	4-9-4	63	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562281	4-9-4	31	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562285	5-9-3	56	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562282	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562286	5-9-3	43	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562283	4-9-4	40	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562287	5-9-3	44	21
416	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562284	4-9-4	0	23
416	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562288	5-9-3	44	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562285	4-9-4	13	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562289	5-9-3	21	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	562286	4-9-4	40	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	562290	5-9-3	34	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	562287	4-9-4	37	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	562291	5-9-3	34	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	562239	4-9-4	58	1292
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	562293	5-9-3	61	1292
671	687	CAC TAGTAAACTGAGCC	562240	4-9-4	54	1293
671	687	CAC TAGTAAACTGAGCC	562294	5-9-3	62	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562241	4-9-4	47	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562295	5-9-3	63	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562242	4-9-4	61	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562296	5-9-3	61	40

[0857]

688	704	AACCACTGAACAAATGG	552248	4-9-4	55	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552297	5-9-3	52	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552244	4-9-4	45	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552298	5-9-3	27	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552245	4-9-4	41	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552299	5-9-3	32	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552246	4-9-4	67	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552300	5-9-3	57	1295
1262	1278	CCGCACTATGGATCGGC	552247	4-9-4	74	1296
1262	1278	CCGCACTATGGATCGGC	552301	5-9-3	76	1296
1263	1279	TCCGCACTATGGATCGG	552248	4-9-4	65	1297
1263	1279	TCCGCACTATGGATCGG	552302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGCACTATGGATCG	552249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGCACTATGGATCG	552303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGCACTATGGATC	552250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGCACTATGGATC	552304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTTCCGCACTATGGAT	552251	4-9-4	52	1300
1266	1282	AGTTCCGCACTATGGAT	552305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTTCCGCACTATGGA	552252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTTCCGCACTATGGA	552306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCACTATGG	552253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCACTATGG	552307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCACTATG	552254	4-9-4	50	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552255	4-9-4	64	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552256	4-9-4	57	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552257	4-9-4	51	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552258	4-9-4	62	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552259	4-9-4	59	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552260	4-9-4	56	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552261	4-9-4	54	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552262	4-9-4	47	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552263	4-9-4	45	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552264	4-9-4	52	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552265	4-9-4	58	1314
1588	1604	GTGAGAGGTGAAGCGA	552266	4-9-4	54	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552267	4-9-4	43	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552268	4-9-4	57	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552269	4-9-4	34	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552270	4-9-4	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552271	4-9-4	42	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552272	4-9-4	36	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552273	4-9-4	25	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552274	4-9-4	11	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552275	4-9-4	38	56

[0858]

표 40

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1354
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552384	2-9-5	41	1318
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552440	3-9-4	57	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552385	2-9-5	53	1319
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552441	3-9-4	38	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552386	2-9-5	42	1320
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552442	3-9-4	72	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552387	2-9-5	43	1321
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552443	3-9-4	56	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552388	2-9-5	18	36
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552444	3-9-4	39	36
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552389	2-9-5	24	137
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552445	3-9-4	53	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552390	2-9-5	40	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552446	3-9-4	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552391	2-9-5	51	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552447	3-9-4	53	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552448	3-9-4	57	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552393	2-9-5	52	147
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552449	3-9-4	49	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552394	2-9-5	32	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552450	3-9-4	44	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552395	2-9-5	33	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552451	3-9-4	38	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552396	2-9-5	46	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552452	3-9-4	30	153
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552184	3-9-5	34	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552238	4-9-4	41	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552292	5-9-3	45	33
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552397	2-9-5	37	167

[0859]

457	472	CGGGCAACATACCTTG	552453	3-9-4	45	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552398	2-9-5	42	168
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552454	3-9-4	39	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	34	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552405	2-9-5	0	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552406	2-9-5	25	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552407	2-9-5	23	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552408	2-9-5	73	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	45	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	45	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	37	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	62	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1348
1773	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	25	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	25	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	236

[0860]

표 41

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스

HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	609959	3-10-3	49	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	662496	4-9-3	35	1318
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	662497	4-9-3	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	662498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	662499	4-9-3	45	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	662500	4-9-3	53	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	662501	4-9-3	56	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	662502	4-9-3	50	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	662503	4-9-3	36	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	662504	4-9-3	50	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	662505	4-9-3	53	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	662506	4-9-3	49	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	662507	4-9-3	35	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	662508	4-9-3	62	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	662509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	662510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662455	3-9-4	60	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662456	3-9-4	69	1322
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662512	4-9-3	63	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662457	3-9-4	4	1323
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662513	4-9-3	50	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662458	3-9-4	69	1324
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662514	4-9-3	53	1324
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662460	3-9-4	3	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662461	3-9-4	37	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	662517	4-9-3	64	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662462	3-9-4	42	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662518	4-9-3	23	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662463	3-9-4	28	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662519	4-9-3	32	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662464	3-9-4	72	211

[0861]

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552466	3-9-4	68	1326
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552521	4-9-3	68	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552466	3-9-4	76	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552522	4-9-3	71	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552467	3-9-4	72	1327
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552523	4-9-3	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552468	3-9-4	50	1328
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552524	4-9-3	49	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552469	3-9-4	65	1329
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552525	4-9-3	45	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552470	3-9-4	58	1330
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552526	4-9-3	39	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552471	3-9-4	30	1331
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552527	4-9-3	39	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552472	3-9-4	43	1332
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552528	4-9-3	43	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552473	3-9-4	26	1333
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552529	4-9-3	50	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552474	3-9-4	70	1334
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552530	4-9-3	73	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552475	3-9-4	64	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552531	4-9-3	62	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552476	3-9-4	50	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552477	3-9-4	66	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552478	3-9-4	68	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552479	3-9-4	60	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552480	3-9-4	58	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552481	3-9-4	54	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552482	3-9-4	44	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552483	3-9-4	17	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552484	3-9-4	64	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552485	3-9-4	56	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552486	3-9-4	26	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552487	3-9-4	42	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552488	3-9-4	35	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552489	3-9-4	46	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552490	3-9-4	41	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552491	3-9-4	38	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552492	3-9-4	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552493	3-9-4	49	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552494	3-9-4	22	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552495	3-9-4	0	236

[0862]

표 42

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 스성 표 적 시작 부위	바이러스 스성 표 적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	56 55	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	54	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552552	5-9-2	32	1355
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552553	5-9-2	53	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552554	5-9-2	48	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552555	5-9-2	39	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552556	5-9-2	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552557	5-9-2	54	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552558	5-9-2	41	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552559	5-9-2	56	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552560	5-9-2	39	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552561	5-9-2	51	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552562	5-9-2	56	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552563	5-9-2	31	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552564	5-9-2	31	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552565	5-9-2	53	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552566	5-9-2	46	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552567	5-9-2	63	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552568	5-9-2	66	1322
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552569	5-9-2	60	1323
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552570	5-9-2	60	1324
887	702	CCACTGAACAAATGGC	552571	5-9-2	44	188
888	703	ACCACTGAACAAATGG	552572	5-9-2	52	190
889	704	AACCACTGAACAAATG	552573	5-9-2	20	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552574	5-9-2	36	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552575	5-9-2	19	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552576	5-9-2	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552577	5-9-2	57	1325
1263	1278	CCGAGTATGGATCGG	552578	5-9-2	71	1326
1264	1279	TCCGAGTATGGATCG	552579	5-9-2	59	1327
1265	1280	TTCCGAGTATGGATC	552580	5-9-2	58	1328
1266	1281	GTTCCGAGTATGGAT	552581	5-9-2	51	1329
1267	1282	AGTTCCGAGTATGGA	552582	5-9-2	40	1330
1268	1283	GAGTTCCGAGTATGG	552583	5-9-2	35	1331

[0863]

1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552584	5-9-2	50	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552585	5-9-2	48	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552586	5-9-2	74	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552587	5-9-2	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	4-9-3	59	1336
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552588	5-9-2	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	4-9-3	52	1337
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552589	5-9-2	47	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552584	4-9-3	71	1338
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552590	5-9-2	58	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552585	4-9-3	59	1339
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552591	5-9-2	46	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552586	4-9-3	19	1340
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552592	5-9-2	44	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552587	4-9-3	26	1341
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552593	5-9-2	39	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552588	4-9-3	54	1342
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552594	5-9-2	52	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552589	4-9-3	50	1343
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552595	5-9-2	57	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552540	4-9-3	60	1344
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552596	5-9-2	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552541	4-9-3	68	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552597	5-9-2	52	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552542	4-9-3	63	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552598	5-9-2	51	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552543	4-9-3	44	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552600	5-9-2	51	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552544	4-9-3	45	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552602	5-9-2	13	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552545	4-9-3	42	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552604	5-9-2	42	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552546	4-9-3	46	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552606	5-9-2	42	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552547	4-9-3	38	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552608	5-9-2	37	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552548	4-9-3	49	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552610	5-9-2	41	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552549	4-9-3	34	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552612	5-9-2	23	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552550	4-9-3	13	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552614	5-9-2	11	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552551	4-9-3	8	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552616	5-9-2	6	236

[0864]

표 43

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 부위	바이러스성 표적 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509984	5-10-5	67	60
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552007	8-10-4	53	83
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552089	7-10-3	74	83
263	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552008	8-10-4	47	103
263	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	8-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	65	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	8-10-4	51	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	8-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	8-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	8-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	8-10-4	73	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	8-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	8-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552017	8-10-4	72	39
687	706	CGAACCCTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	63	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552018	8-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552050	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	8-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	8-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	8-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	75	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	5	1349

[0865]

1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-5	72	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1349
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1349
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552023	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	67	722
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551993	4-10-6	78	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552027	6-10-4	85	225
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552059	7-10-3	85	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552028	6-10-4	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552060	7-10-3	74	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	551995	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552029	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552061	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551996	4-10-6	79	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552030	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552062	7-10-3	85	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551997	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552031	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	551998	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552032	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551999	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552033	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-5	86	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552034	6-10-4	81	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	55	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	64	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552036	6-10-4	63	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552003	4-10-6	50	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	43	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	56	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	52

[0866]

표 44

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성상 표 적 시작 부위	바이러스 성상 표 적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552188	3-9-5	64	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552222	4-9-4	76	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552169	3-9-5	65	1289
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552223	4-9-4	41	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552170	3-9-5	58	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552224	4-9-4	58	1290
61	77	GAAGTCCACCACGAGTC	552171	3-9-5	51	1291
61	77	GAAGTCCACCACGAGTC	552225	4-9-4	49	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552172	3-9-5	23	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552226	4-9-4	36	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552173	3-9-5	44	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552227	4-9-4	20	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552174	3-9-5	28	11
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552228	4-9-4	29	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552175	3-9-5	56	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552176	3-9-5	66	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552177	3-9-5	53	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552178	3-9-5	57	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552179	3-9-5	56	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552180	3-9-5	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552182	3-9-5	63	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552183	3-9-5	60	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552185	3-9-5	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552186	3-9-5	37	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552187	3-9-5	68	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552188	3-9-5	71	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552189	3-9-5	51	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552190	3-9-5	47	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552191	3-9-5	50	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552192	3-9-5	80	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552193	3-9-5	73	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552194	3-9-5	58	1297

[0867]

1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552195	3-9-5	60	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552196	3-9-5	64	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552197	3-9-5	64	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552198	3-9-5	62	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552199	3-9-5	67	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552200	3-9-5	62	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552201	3-9-5	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552202	3-9-5	60	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552203	3-9-5	60	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552204	3-9-5	63	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552151	2-9-6	71	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552205	3-9-5	64	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552152	2-9-6	69	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552206	3-9-5	71	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552153	2-9-6	63	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552207	3-9-5	71	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552154	2-9-6	66	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552208	3-9-5	62	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552209	3-9-5	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552156	2-9-6	40	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552210	3-9-5	66	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552157	2-9-6	45	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552211	3-9-5	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552158	2-9-6	66	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552212	3-9-5	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552159	2-9-6	68	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552213	3-9-5	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552214	3-9-5	72	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552161	2-9-6	67	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552215	3-9-5	64	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552216	3-9-5	49	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552163	2-9-6	65	61
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552217	3-9-5	50	61
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552164	2-9-6	48	63
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552218	3-9-5	39	63
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552165	2-9-6	46	64
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552219	3-9-5	41	64
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552166	2-9-6	42	65
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552220	3-9-5	32	65
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552167	2-9-6	47	66
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552221	3-9-5	33	66

[0868]

표 45

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-6	87 56	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-6	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAAGTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	83
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	59	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
467	473	ACGGGCAACATACCTTG	552130	2-9-6	46	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552131	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552132	2-9-6	66	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552133	2-9-6	78	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	69	39

[0869]

687	708	ACCACTGAACAAATGGC	552184	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552185	2-9-6	69	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552186	2-9-6	89	42
690	708	CGAACCACTGAACAAAT	552187	2-9-6	86	48
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552188	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	85	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552189	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552085	8-10-2	83	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552141	2-9-6	72	1298
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552086	8-10-2	83	1349
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552087	8-10-2	77	722
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552143	2-9-6	70	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552144	2-9-6	66	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552145	2-9-6	73	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552146	2-9-6	63	1303
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	80	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	87	301
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552148	2-9-6	74	1305
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	552090	8-10-2	85	302
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552149	2-9-6	79	1306
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	552091	8-10-2	84	225
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	552092	8-10-2	86	304
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	552093	8-10-2	82	305
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	552094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	306
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	552095	8-10-2	85	306
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	7-10-3	83	307
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	83	307
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	90	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	7-10-3	85	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	86	1350
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	7-10-3	53	46
1778	1797	AATTTATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552098	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552099	7-10-3	63	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	65	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	64	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	52

[0870]

표 46

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 스성 표 적 시작 부위	바이러스 스성 표 적 종단 부위	서열	ISIS [®] 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGACACGG	146786	6-10-5	69	224
					57	
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	59	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	552830	6-9-2	50	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	552831	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552832	6-9-2	50	1290
61	77	GAAGTGGAGCCACCAGC	552833	6-9-2	48	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552834	6-9-2	42	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	552835	6-9-2	30	10
255	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552836	6-9-2	23	11
256	272	AGAGAAGTCCACCACGA	552837	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552838	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552839	6-9-2	50	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552840	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552841	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552842	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552843	6-9-2	44	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552844	6-9-2	24	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552845	6-9-2	41	29
457	473	ACGGGCAACATACCTTG	552846	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552847	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552848	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552849	6-9-2	65	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552850	6-9-2	42	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	552851	6-9-2	45	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	552852	6-9-2	43	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552853	6-9-2	20	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552854	6-9-2	70	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	552855	6-9-2	66	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552856	6-9-2	62	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	552857	6-9-2	53	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	552858	6-9-2	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	552859	6-9-2	46	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	552860	6-9-2	45	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	552861	6-9-2	44	1302

[0871]

1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	5-9-3	38	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	5-9-3	76	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	5-9-3	68	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	5-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	5-9-3	75	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	55	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	5-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	5-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	5-9-3	46	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	62	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	5-9-3	55	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	35	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552317	5-9-3	53	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	552371	6-9-2	58	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552318	5-9-3	59	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	552372	6-9-2	68	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	5-9-3	56	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	5-9-3	62	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	5-9-3	63	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	5-9-3	52	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	5-9-3	45	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	5-9-3	49	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552325	5-9-3	48	51
1780	1796	ATTTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552326	5-9-3	50	53
1781	1797	AATTTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	43	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	5-9-3	13	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	5-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	5-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

실시예 15: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획되었고, 시험관에서 HBV mRNA에 대한 이들의 효과에 대해 테스트되었다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 유사한 배양 조건들을 가진 일련의 실험들에서 테스트되었다. 각 실험 결과들은 하기에서 제시하는 별도의 표들에서 제공된다. 선행 출원(2011년 4월 21일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/478,040)에서 설명된 것과 같이 ISIS 146786 및 ISIS 509934 또한 비교용 연구에 포함되었다. 웰당 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 70 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 분리시켰고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370 (포워드 서열 CTTGGTCATGGGCCATCAG, 본 명세서에서 서열 번호: 1로 명시됨; 리버스 서열 CGGCTAGGAGTTCGCGAGTA, 본 명세서에서 서열 번호: 2로 명시됨; 프로브 서열 TGCCTGGAACCTTTTCGGCTCC, 본 명세서에서 서열 번호: 3으로 명시됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3371 (포워드 서열 CCAAACCTTCGGACGAAAA, 본 명세서에서 서열 번호: 311로 명시됨; 리버스 서열 TGAGGCCCACTCCCATAGG, 본 명세서에서 서열 번호: 312로 명시됨; 프로브 서열 CCCATCATCTGGGCTTTCGGAAAAAT, 본 명세서에서 서열 번호:

313으로 명시됨)을 이용하여 수준을 또한 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과들은 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 제시된다.

[0875] 하기 표들에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 이 뉴클레오타이드는 MOE 슈가 변형, (S)-cEt 슈가 변형, 또는 데옥시 변형을 보유한다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오타이드들의 수를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각 캡머를 통하여 뉴클레오타이드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 올리고뉴클레오타이드를 통하여 모든 시토신 잔기들은 5-메틸시토신이다.

[0876] "바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. 표에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 새로 기획된 올리고뉴클레오타이드들의 효능은 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 그리고 ISIS 510100과 비교되었다.

표 47

RTS3370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCC T	509934	eeee-10-eeee	30	50
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	562787	ekk-10-kke	57	1818
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	562788	ekk-10-kke	60	1819
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	562789	ekk-10-kke	67	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	562790	ekk-10-kke	67	1821
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	562791	ekk-10-kke	65	86
246	260	CACGAGTCTAGACTCT	562792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	562793	ekk-10-kke	0	95
260	266	TCCACCACGAGTCTAG	562794	ekk-10-kke	54	98
261	266	GTCCACCACGAGTCTA	562795	ekk-10-kke	55	100
262	267	AGTCCACCACGAGTCT	562796	ekk-10-kke	62	102
263	268	AAGTCCACCACGAGTC	562797	ekk-10-kke	59	104
264	269	GAAGTCCACCACGAGT	562798	ekk-10-kke	59	106
265	270	AGAAGTCCACCACGAG	562799	ekk-10-kke	58	109
266	271	GAGAAGTCCACCACGA	562800	ekk-10-kke	62	112
268	278	GAGAGAAGTCCACCAC	562801	ekk-10-kke	65	115
269	274	TGAGAGAAGTCCACCA	562802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	562803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	562804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	562805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	562806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	562807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	562808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	562809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	562810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	562811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	562812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	562813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	562814	ekk-10-kke	62	161
467	472	CGGGCAACATACCTTG	562815	ekk-10-kke	61	167
468	473	ACGGGCAACATACCTT	562816	ekk-10-kke	63	168
639	654	GGCCCCACTCCCATAGG	562817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCCCACTCCCATA	562818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCCCACTCCCAT	562819	ekk-10-kke	56	178

[0877]

648	658	CTGAGGCCCACTCCCA	562820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	562821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	562822	ekk-10-kke	77	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	562823	ekk-10-kke	73	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	562824	ekk-10-kke	73	1824
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	562825	ekk-10-kke	51	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	562826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	562827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	562828	ekk-10-kke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	562829	ekk-10-kke	72	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	562830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	562831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	562832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	562833	ekk-10-kke	65	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	562834	ekk-10-kke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	562835	ekk-10-kke	70	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	562836	ekk-10-kke	64	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	562837	ekk-10-kke	65	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	562838	ekk-10-kke	64	194
738	753	CCACATCATCCATATA	562839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	562840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAAACTTTGGCA	562841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAAACTTTGGC	562842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	562843	ekk-10-kke	77	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	562844	ekk-10-kke	81	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	562845	ekk-10-kke	63	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	562846	ekk-10-kke	79	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	562847	ekk-10-kke	47	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	562848	ekk-10-kke	69	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	562849	ekk-10-kke	59	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	562850	ekk-10-kke	83	1831
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	562851	ekk-10-kke	90	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	562852	ekk-10-kke	89	1833
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	562853	ekk-10-kke	83	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	562854	ekk-10-kke	80	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	562855	ekk-10-kke	75	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	562856	ekk-10-kke	69	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	562857	ekk-10-kke	68	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	562858	ekk-10-kke	79	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	562859	ekk-10-kke	79	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	562860	ekk-10-kke	71	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	562861	ekk-10-kke	68	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	562862	ekk-10-kke	65	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	562863	ekk-10-kke	70	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	562864	ekk-10-kke	71	1845

[0878]

표 48

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스성 표시작 부위	바이러스성 표지단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
68	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	58	1318
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	45	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	75	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	68	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	38	98
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	45	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	46	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	49	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	70	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	67	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	62	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACTCCCATAGG	552817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCCACTCCCAT	552818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCCACTCCCAT	552819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	552820	ekk-10-kke	84	179

[0879]

670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662821	ekk-10-kke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662822	ekk-10-kke	85	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662823	ekk-10-kke	71	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662824	ekk-10-kke	81	1824
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	662825	ekk-10-kke	61	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	662826	ekk-10-kke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	662827	ekk-10-kke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	662828	ekk-10-kke	76	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	662829	ekk-10-kke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	662830	ekk-10-kke	69	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	662831	ekk-10-kke	68	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	662832	ekk-10-kke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	662833	ekk-10-kke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662834	ekk-10-kke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662835	ekk-10-kke	67	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662836	ekk-10-kke	61	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662837	ekk-10-kke	63	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662838	ekk-10-kke	48	194
733	753	CCACATCATCCATATA	662839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	662840	ekk-10-kke	64	201
1176	1191	CAGCAAACACTTGGCA	662841	ekk-10-kke	61	208
1177	1192	TCAGCAAACACTTGGC	662842	ekk-10-kke	71	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662843	ekk-10-kke	75	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662844	ekk-10-kke	78	1326
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662845	ekk-10-kke	62	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662846	ekk-10-kke	76	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662847	ekk-10-kke	61	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	662848	ekk-10-kke	72	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662849	ekk-10-kke	87	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662850	ekk-10-kke	76	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662851	ekk-10-kke	76	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662852	ekk-10-kke	79	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	662853	ekk-10-kke	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662854	ekk-10-kke	85	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662855	ekk-10-kke	78	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662856	ekk-10-kke	77	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662857	ekk-10-kke	75	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662858	ekk-10-kke	75	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662859	ekk-10-kke	79	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662860	ekk-10-kke	71	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662861	ekk-10-kke	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662862	ekk-10-kke	66	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662863	ekk-10-kke	70	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662864	ekk-10-kke	73	1345

[0880]

표 49

RTS3371으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스 표적 부위	바이러스 표적 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	60	224
68	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	58	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	71	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	51	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	51	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	43	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	43	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	34	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	42	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	60	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	74	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	66	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	69	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	63	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	70	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	72	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	75	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	58	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	74	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	76	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	75	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	55	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	45	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211

[0881]

1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	83	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	85	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	50	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	74	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	81	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	78	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	75	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	68	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ek-10-keke	78	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ek-10-keke	67	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ek-10-keke	68	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ek-10-keke	55	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ek-10-keke	48	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ek-10-keke	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ek-10-keke	57	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ek-10-keke	70	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ek-10-keke	49	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ek-10-keke	42	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ek-10-keke	41	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ek-10-keke	50	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	39	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ek-10-keke	31	247
1865	1880	AGCTTGAGGCTTGAA	552879	ek-10-keke	5	252
1866	1881	CAGCTTGAGGCTTGA	552880	ek-10-keke	5	254
1867	1882	ACAGCTTGAGGCTTG	552881	ek-10-keke	10	256
1868	1883	CACAGCTTGAGGCTT	552882	ek-10-keke	11	258
1869	1884	GCACAGCTTGAGGCT	552883	ek-10-keke	27	260
1870	1885	GGCACAGCTTGAGGC	552884	ek-10-keke	36	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGAGG	552885	ek-10-keke	12	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGAG	552886	ek-10-keke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ek-10-keke	1	271

[0882]

표 50

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 부위	바이러스성 표적 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	59	224
58	78	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	88
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	41	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	35	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	19	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	34	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	60	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	56	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	69	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	75	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	43	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	77	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	41	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	30	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	41	194

[0883]

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	74	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	85	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	72	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	73	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	60	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	52	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	58	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	70	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	59	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	82	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	70	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	67	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	74	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	72	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	73	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	69	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	60	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	71	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	77	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	78	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	74	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	78	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	76	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	72	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	71	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	74	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	54	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	39	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	37	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	8	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	45	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	44	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	60	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	47	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	35	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	30	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	37	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	37	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

[0884]

표 51

RTS3370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 부위	바이러스성 표적 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	55	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1321
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
261	266	GTCCACCACGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
262	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
263	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
264	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
265	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
266	271	GAGAAGTCCACCACGA	552900	ek-10-keke	43	112
268	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
269	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552903	ek-10-keke	78	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552904	ek-10-keke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552905	ek-10-keke	52	143
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552907	ek-10-keke	75	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552908	ek-10-keke	57	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552909	ek-10-keke	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552910	ek-10-keke	60	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552912	ek-10-keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1370
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	43	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	49	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1825

[0885]

1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	80	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552925	ek-10-keke	81	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	89	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	53	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	48	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	68	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	87	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	87	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	88	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552933	ek-10-keke	75	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552934	ek-10-keke	76	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552935	ek-10-keke	71	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552936	ek-10-keke	80	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552937	ek-10-keke	81	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552938	ek-10-keke	85	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552939	ek-10-keke	82	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552940	ek-10-keke	76	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	72	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	85	1344
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	70	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	65	1347
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	36	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	23	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	49	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	46	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	73	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552873	ekk-10-kke	41	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552874	ekk-10-kke	18	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552875	ekk-10-kke	0	237
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	49	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAA	552877	ek-10-keke	37	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAA	552878	ekk-10-kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	0	252
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	12	254
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	0	256
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	0	258
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	39	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	37	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	0	271

[0886]

표 52

RTS3370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
68	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	67	1318
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1321
62	77	GAAGTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	58	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
262	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
264	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	55	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552966	eee-10-kkk	71	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	23	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	76	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552970	eee-10-kkk	44	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552971	eee-10-kkk	77	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552972	eee-10-kkk	74	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	61	145
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	73	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	66	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	70	153
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552977	eee-10-kkk	65	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552978	eee-10-kkk	40	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	79	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	81	64
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	74	66
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	52	68
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552983	eee-10-kkk	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552984	eee-10-kkk	71	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552985	eee-10-kkk	38	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552986	eee-10-kkk	48	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552987	eee-10-kkk	54	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211

[0887]

1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552989	eee-10-kkk	84	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552990	eee-10-kkk	79	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552991	eee-10-kkk	68	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552992	eee-10-kkk	68	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	68	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552998	eee-10-kkk	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552999	eee-10-kkk	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	553000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	553001	eee-10-kkk	70	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	553002	eee-10-kkk	84	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	553003	eee-10-kkk	88	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	553005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	553006	eee-10-kkk	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	553007	eee-10-kkk	62	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	553008	eee-10-kkk	60	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552943	ek-10-keke	86	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	553009	eee-10-kkk	79	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552944	ek-10-keke	88	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	553010	eee-10-kkk	74	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552945	ek-10-keke	79	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	553011	eee-10-kkk	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552946	ek-10-keke	68	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	553012	eee-10-kkk	78	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552947	ek-10-keke	61	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	45	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	66	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	63	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552949	ek-10-keke	1	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	553015	eee-10-kkk	65	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552950	ek-10-keke	62	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	553016	eee-10-kkk	65	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552951	ek-10-keke	69	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	553017	eee-10-kkk	36	234
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	34	235
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	20	235
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	65	236
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	34	236
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	61	237
1785	1800	ACCAATTTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	28	237

[0888]

[0889]

실시예 16: MOE 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV mRNA의 약량-의존적 안티센스 억제

[0890]

실시예 14에서 설명된 연구로부터 HVBV mRNA의 시험관 억제제를 나타내는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 선택하고, 인간 HepG2 세포에서 다양한 약량으로 테스트하였다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 53에 나타난 것과 같이 9.26 nM, 27.78 nM, 83.33 nM, 그리고 250.00 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 분리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0891]

표 53에서 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다. 'n/a'는 이런 약량에 대한 데이터를 이용할 수 없음을 나타낸다.

표 53

HepG2 세포들에서 인간 HBV의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	9.259 3 nM	27.777 8 nM	89.899 3 nM	250.0 nM
146786	10	43	74	89
509934	12	91	52	79
509959	4	24	49	67
510100	11	28	60	77
510124	8	11	13	41
551926	1	26	51	76
551958	15	17	56	82
551987	4	40	65	81
551990	7	55	78	91
551993	15	30	70	80
551994	0	30	89	58
551995	6	41	73	85
551996	13	47	71	85
551997	16	38	68	89
551998	4	36	69	85
551999	10	31	67	86
552000	0	17	61	78
552006	6	37	74	89
552009	1	5	39	60
552013	0	28	3	72
552014	0	26	32	77
552018	6	27	63	81
552019	15	34	65	90
552020	2	35	65	91
552021	4	11	53	82
552022	6	35	57	79
552023	11	33	59	81
552024	15	43	69	91
552025	17	35	69	87
552026	14	26	66	86
552027	3	46	62	88
552028	9	43	58	78
552029	8	40	72	89
552030	18	48	77	92
552031	0	38	66	89
552032	42	48	80	88
552033	2	40	64	84
552034	6	40	70	81

[0892]

552039	2	83	56	83
552044	19	90	83	84
552046	4	21	47	77
552050	15	44	70	92
552051	8	33	69	90
552052	17	38	71	91
552053	0	40	59	86
552054	7	15	58	75
552056	19	62	86	92
552057	11	33	69	86
552058	30	55	79	90
552059	11	25	69	90
552060	9	32	61	86
552061	6	40	69	83
552062	22	48	75	89
552064	23	49	69	90
552065	10	8	69	86
552069	11	4	28	60
552073	9	31	62	73
552075	21	18	33	65
552077	0	17	40	72
552079	1	12	44	70
552080	3	12	34	69
552082	13	29	66	87
552083	24	54	69	83
552084	10	25	48	82
552085	28	35	64	85
552086	0	24	65	84
552088	33	53	77	93
552089	0	41	69	92
552090	17	35	70	87
552091	13	31	69	89
552092	6	23	66	89
552093	0	17	61	89
552094	12	33	65	83
552095	20	42	73	83
552096	n/a	39	66	91
552097	24	43	67	83
552098	0	24	56	85
552101	3	13	28	61
552147	11	27	53	80
552160	20	25	69	89
552163	0	21	22	53
552176	16	11	40	66
552192	7	33	73	89

[0893]

562222	0	24	65	79
562247	0	38	69	86
562266	5	27	69	81
562301	5	38	65	86
562309	8	26	62	85
562312	0	4	32	62
562347	2	15	38	75
562348	12	40	42	65
562354	10	36	44	76
562361	2	26	55	74
562363	20	36	54	78
562374	7	4	38	78
562379	0	12	24	46
562403	8	27	54	76
562408	2	26	44	77
562409	6	31	56	80
562418	0	30	72	84
562420	9	34	53	81
562442	4	23	46	56
562466	0	23	56	79
562474	11	34	66	87
562477	11	22	44	64
562530	25	37	73	87
562559	9	13	29	51

[0894]

[0895]

실시예 17: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV mRNA의 약량-의존적 안티센스 억제

[0896]

실시예 15에서 설명된 연구로부터 HVBV mRNA의 시험관 억제를 나타내는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 선택하고, 인간 HepG2 세포에서 다양한 약량으로 테스트하였다. 웰당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 54에 나타난 것과 같이 9.26 nM, 27.78 nM, 83.33 nM, 그리고 250.00 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 형질감염시켰다. 대략적으로 16시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 결과를 나타낸다.

[0897]

표 54에서 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 54

HepG2 세포들에서 인간 HBV의 약량-의존적 안티센스 억제

ISIS 번호	9.2593 nM	27.7778 nM	83.3333 nM	250.0 nM
146786	10	43	74	89
552808	13	14	55	70
552816	38	73	87	92
552818	29	63	87	85
552820	58	83	90	90
552821	33	49	71	88
552822	24	55	74	88
552824	8	24	65	87
552834	11	28	68	89
552849	12	25	73	84
552851	13	42	74	89
552852	4	35	70	87
552853	19	52	86	93
552854	28	57	80	89
552916	5	26	64	82
552922	25	44	77	89
552923	22	49	82	91
552925	33	56	80	92
552930	12	49	79	89
552931	12	40	62	82
552932	24	62	84	91
552933	20	40	75	89
552936	18	36	75	88
552937	22	51	82	88
552938	12	36	67	80
552939	17	40	65	79
552942	21	48	74	88
552943	5	39	70	85
552944	14	33	70	77
552980	15	40	69	86
552988	4	36	58	84
552989	0	50	74	81
552996	0	25	53	72
552998	17	49	79	90
553002	0	32	68	86
553003	15	42	67	88

[0898]

[0899]

[0900]

[0901]

실시예 18: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하는 추가 안티센스 올리고뉴클레오타이드들이 기획되었고, 시험관에서 HBV mRNA에 대한 이들의 효과에 대해 테스트되었다. US5985662에서 공개된 ISIS 5808과 ISIS 9591, 뿐만아니라 ISIS 146781, ISIS 146786, 524518, ISIS 552859, 그리고 ISIS 552870 또한 비교용 연구에 포함되었고, 별표로 표시되어 있다. 웰당 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 분리시켰고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370과 RTS3371을 이용하여 별도로 mRNA 수준을 또한 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과들은 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 제시된다.

하기 표에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 MOE 캡머 또는 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들로 기획되었다. 5-10-5 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오타이드이며, 여기에서 중앙 캡 분절은 10개의 2'-

데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 5개의 뉴클레오시드로 각각 구성된 링이 양측(5' 와 3'방향) 측면에 있다. 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 갭머들은 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 이 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형, (S)-cEt 슈가 변형, 또는 데옥시 변형을 보유한다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오시드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 데옥시뉴클레오시드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각 갭머를 통하여 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 올리고뉴클레오타이드를 통하여 모든 시토신 잔기들은 5-메틸시토신이다.

[0902]

"바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 갭머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. 표 55에 나열된 각 갭머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 55

RTS3370 또는 RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 바이

러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	ISIS 번호	모티프	억제 % (RTS3370)	억제 % (RTS3371)	서열	서열 번호
166	176	5808*	균일한 데옥시	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCCAT G	1373
303	322	5245 18*	eeee-10-eee ee	62	72	GGGACTGCGAATTTTGCCCA	428
376	396	1467 81*	eeee-10-eee ee	72	93	AAACGCCGACAGACATCCA	1374
380	399	5826 65	eeee-10-eee ee	57	59	GATAAAACGCCGACAGACA	1375
382	401	5826 66	eeee-10-eee ee	49	92	ATGATAAAACGCCGACAGACA	1376
411	426	5668 81	kdkdk-9-ee	96	78	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	5771 23	eeek-9-ekke	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	5771 24	kdkdk-8-eeee	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	5771 26	kdk-8-eeee	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137
413	428	5668 30	kdkdk-9-ee	93	95	AGGCATAGCAGCAGGA	143
415	430	5771 30	eeek-10-ekke	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	5771 31	kdkdk-9-ee	83	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
126 3	1278	5668 28	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
157 7	1596	1467 86*	eeee-10-eee ee	93	71	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
157 7	1592	5668 29	kdkdk-9-ee	93	84	AGCGAAGTGCACACGG	1334
157 7	1596	5771 20	kdkdk-10-eee ee	94	93	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	224
157 7	1592	5771 27	kdk-8-eeee	95	70	AGCGAAGTGCACACGG	1334
157 7	1592	5771 34	kek-8-eeee	94	89	AGCGAAGTGCACACGG	1334
157 7	1592	5771 35	kek-10-kek	96	94	AGCGAAGTGCACACGG	1334
158 3	1598	5628 59*	ekdk-10-ekke	92	91	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
158 3	1602	5771 21	kdkdk-10-eee ee	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	226
158 3	1598	5771 28	kdk-8-eeee	92	85	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
158 3	1598	5771 32	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
158 3	1598	5771 36	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAAGTGC	1340
158 3	1603	5668 32	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTGAAGCGA	1345

[0903]

178 0	1795	5528 70	ekkk-10-kke	71	98	TTTATGCCTACAGCCT	292
178 0	1799	5771 22	kdkdk-10-eee ee	70	96	CCAATTTATGCCTACAGCCT	60
178 0	1796	5771 25	kdkdk-8-eeee	70	94	ATTTATGCCTACAGCCT	61
178 0	1795	5771 29	kdkk-8-eeee	76	61	TTTATGCCTACAGCCT	282
178 0	1795	5771 33	kdkdk-9-ee	80	62	TTTATGCCTACAGCCT	282
187 8	1892	9591*	균일한 데옥서	80	14	CACCCAAGGCACAGCTTGG	1877

[0904]

[0905]

실시예 19: 유전자이식 마우스에서 HBV를 표적으로 하는 캡머들의 효능

[0906]

유전자이식 마우스는 캡머들의 효능을 평가하기 위하여 다수의 연구에서 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오타이드들로 처리되었다. HBV DNA 및 RNA 수준이 평가되었다.

[0907]

연구 1

[0908]

각 12마리의 마우스 집단에 50 mg/kg의 ISIS 510106, ISIS 510116, ISIS 505347, 또는 ISIS 509934를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 12 마리의 대조군 마우스 집단에는 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 간을 회수하였다.

[0909]

DNA 및 RNA 분석

[0910]

프라이머 프로브 세트 RTS3370, RTS3371, 및 RTS3372를 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린(picogreen)으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3370 및 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 대조군과 비교하여 억제 %로 표 56에 제시된다. 표 56에 나타난 것과 같이, 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 캡머의 캡-윙 모티프를 나타낸다.

표 56

유전자이식 마우스의 간에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번 호	화학	억제 % DNA (RTS33 70)	억제 % DNA (RTS337 1)	억제 % DNA (RTS33 72)	억제 % RNA (RTS33 70)	억제 % RNA (RTS33 71)	억제 % RNA (RTS33 72)
505347	5-10-5 MOE	72	79	75	54	28	30
509934	6-10-5 MOE	93	95	94	72	75	92
510106	3-10-4 MOE	0	0	51	0	0	12
510116	3-10-4 MOE	68	79	68	49	54	66

[0911]

[0913]

연구 2

[0914]

6마리의 마우스 집단 각각에게 50 mg/kg의 ISIS 146779, ISIS 505358, ISIS 146786, ISIS 509974, ISIS 509958, 또는 ISIS 509959를 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 간을 회수하였다.

[0915]

DNA 및 RNA 분석

[0916]

프라이머 프로브 세트 RTS3370을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3370으로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 대조군과 비교하여 억제 %로 표 57에 제시된다. 표 57에 나타난 것과 같이, 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다.

화학 컬럼은 각 캡머의 캡-윙 모티프를 나타낸다.

표 57

유전자이식 마우스의 간에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	DNA억제 %	RNA억제 %
146779	5-10-5 MOE	39	5
146786	5-10-5 MOE	88	78
505358	5-10-5 MOE	84	77
509958	3-10-3 MOE	82	29
509959	3-10-3 MOE	54	30
509974	3-10-3 MOE	56	28

[0917]

[0919] 연구 3

[0920] 6마리의 마우스 집단 각각에게 50 mg/kg의 ISIS 509960, ISIS 505329, ISIS 146786, ISIS 505339, 또는 ISIS 509927을 4주간 주당 2회씩 피하로 주사하였다. 6마리의 또다른 마우스 집단에게는 B형 간염 감염을 치료하는데 이용되는 경구 항바이러스성 약물인 엔테카비르를 2주간, 일일 1 mg/kg의 양으로 투여하였다. 10 마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 간을 회수하였다.

[0921] DNA 및 RNA 분석

[0922] 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 대조군과 비교하여 억제 %로 표 58에 제시된다. 표 58에 나타난 것과 같이, 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 캡머의 캡-윙 모티프를 나타낸다.

표 58

유전자이식 마우스의 간에서 HBV RNA 및 DNA의 억제 백분율

	올리고 화학	DNA 억제 %	RNA 억제 %
엔테카비르	-	94	0
ISIS 146786	5-10-5 MOE	97	92
ISIS 505329	5-10-5 MOE	70	63
ISIS 505339	5-10-5 MOE	74	63
ISIS 509927	5-10-5 MOE	80	57
ISIS 509960	3-10-3 MOE	86	60

[0923]

[0925] 연구 4

[0926] 6마리의 마우스 집단 각각에게 25 mg/kg의 ISIS 146786, ISIS 552176, 및 ISIS 552073을 4주간 주당 2회씩 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0927] DNA 및 RNA 분석

[0928] 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하

였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 대조군과 비교하여 억제 %로 표 59에 제시된다. 표 59에 나타난 것과 같이, 대부분의 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 갭머의 갭-윙 모티프를 나타낸다.

표 59

유전자이식 마우스의 간에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	RNA의 억제 %	DNA의 억제 %
146786	5-10-5 MOE	81	91
552073	8-10-2 MOE	39	22
552176	3-9-5 MOE	55	56

[0929]

[0930] 간 기능

[0931] 간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오타이드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY) (Nyblom, H. et al., Alcohol & Alcoholism 39: 336-339, 2004; Tietz NW (Ed): Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1995)를 이용하여 ALT의 혈장 농도를 측정하였다. 그 결과는 표 60에 IU/L으로 나타내었다. 이들의 간 트랜스아미네이즈 프로파일에 의해 설명된 것과 같이, ISIS 올리고뉴클레오타이드는 마우스에서 내성이 있는 것으로 간주되었다.

표 60

유전자이식 마우스의 ALT 수준 (IU/L)

	ALT
PBS	77
ISIS 146786	21
ISIS 552073	19
ISIS 552176	27

[0932]

[0933] 연구 5

[0934] 6마리의 마우스 집단 각각에게 25 mg/kg의 ISIS 146786, ISIS 552056, ISIS 552088, 및 ISIS 552309를 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0935] DNA 및 RNA 분석

[0936] 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 표 61에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 갭머의 갭-윙 모티프를 나타낸다.

표 61

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

	화학	억제 % (RNA)	억제 % (DNA)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	60	90
ISIS 552056	7-10-8 MOE	25	58
ISIS 552088	8-10-2 MOE	8	0
ISIS 552309	5-9-3 MOE	35	84

[0937]

[0938]

연구 6

[0939]

6마리의 마우스 집단 각각에게 25 mg/kg의 ISIS 146786, ISIS 505330, ISIS 509932, ISIS 552032, ISIS 552057, ISIS 552075, ISIS 552092, 그리고 ISIS 552255를 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0940]

DNA 및 RNA 분석

[0941]

프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 표 62에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 캡머의 캡-윙 모티프를 나타낸다.

표 62

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	억제 % (RNA)	억제 % (DNA)
146786	5-10-5 MOE	52	95
505330	5-10-5 MOE	7	61
509932	5-10-5 MOE	83	98
552032	6-10-4 MOE	54	97
552057	7-10-8 MOE	19	62
552075	8-10-2 MOE	12	18
552092	8-10-2 MOE	25	74
552255	4-9-4 MOE	41	89

[0942]

[0943]

연구 7

[0944]

6마리의 마우스 집단 각각에게 20 mg/kg의 ISIS 552859, ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133, 그리고 ISIS 577134를 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 이들 캡머는 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 화학을 보유한다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0945]

DNA 및 RNA 분석

[0946]

프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 표 63에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하

여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오타이드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 데옥시뉴클레오타이드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다.

표 63

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	억제 % (RNA)	억제 % (DNA)
552859	ekk-10-kke	60	86
577121	kdkdk-10-eeee e	59	93
577122	kdkdk-10-eeee e	42	68
577123	eekk-9-ekee	0	77
577182	kdkdk-9-ee	4	24
577183	kdkdk-9-ee	46	64
577184	kek-8-eeee	0	17

[0947]

[0948]

연구 8

[0949]

6마리의 마우스 한 집단에게 25 mg/kg의 ISIS 146786, 5-10-5 MOE 캡머를 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 6마리 마우스 집단 각각에게 10 mg/kg의 ISIS 552803, ISIS 552903, ISIS 552817, ISIS 552822, 그리고 ISIS 552907을 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 이들 캡머는 모두 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 화학을 보유한다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0950]

DNA 및 RNA 분석

[0951]

프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 표 64에 나타낸다. 표 64에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오타이드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오타이드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 데옥시뉴클레오타이드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타내고; MOE 캡머들의 경우, 화학 컬럼은 캡-윙 구조를 나타낸다.

표 64

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	약량 (mg/kg/wk)	RNA의 억제%	DNA의 억제%
146786	5-10-5 MOE	50	81	91
552803	ekk-10-kke	20	71	95
552817	ekk-10-kke	20	86	51
552822	ekk-10-kke	20	90	89
552903	ek-10-keke	20	56	82
552907	ek-10-keke	20	41	45

[0952]

[0953]

연구 9

[0954]

6마리의 마우스 한 집단에게 25 mg/kg의 ISIS 146786을 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 6마리 마우스 집단 각각에게 10 mg/kg의 ISIS 552853, ISIS 552854, ISIS 552932, 그리고 ISIS 552938을 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간

시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0955] DNA 및 RNA 분석

[0956] 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 표 65에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과는 대조군과 비교하여 HBV DNA 및 RNA의 억제 백분율로 나타낸다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오티드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오티드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 데옥시뉴클레오티드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타내고; MOE 캡머들의 경우, 화학 컬럼은 캡-윙 구조를 나타낸다.

표 65

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

	백분율	약량 (mg/kg/wk)	억제 % (DNA)	억제 % (RNA)
ISIS 146786	5-10-5 MOE	50	90	60
ISIS 552858	ekk-10-kke	20	94	60
ISIS 552854	ekk-10-kke	20	61	28
ISIS 552932	ek-10-keke	20	75	70
ISIS 552938	ek-10-keke	20	67	56

[0957]

[0958] 연구 10

[0959] 6마리의 마우스 한 집단에게 25 mg/kg의 ISIS 146786을 4주간 주당 2회 피하 주사하였다. 6마리 마우스 집단 각각에게 10 mg/kg의 ISIS 552922, ISIS 552923, ISIS 552942, ISIS 552872, ISIS 552925, ISIS 552937, 그리고 ISIS 552939을 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 10 마리의 대조군 마우스에게 PBS를 4주간 주당 2회씩 피하 주사하였다. 최종 투여 후 48시간 시점에 마우스들을 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈장을 회수하였다.

[0960] DNA 및 RNA 분석

[0961] 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 표 66에 나타난 것과 같이, 이 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과는 대조군과 비교하여 HBV DNA 및 RNA의 억제 백분율로 나타낸다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오티드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오티드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 데옥시뉴클레오티드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다; MOE 캡머의 경우, 화학 컬럼은 캡-윙 구조를 나타낸다.

표 66

유전자이식 마우스에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	약량 (mg/kg/wk)	억제 % (DNA)	억제 % (RNA)
146786	5-10-5 MOE	50	52	57
552922	ekk-10-kke	20	61	50
552928	ek-10-keke	20	89	76
552942	ek-10-keke	20	58	52
552872	ek-10-keke	20	77	46
552926	ek-10-keke	20	89	65
552937	ek-10-keke	20	59	35
552939	ek-10-keke	20	57	19

[0962]

[0963] 실시예 20: 유전자이식 마우스에서 HBV를 표적으로 하는 캡머들의 효능

[0964] HBV 유전자 단편을 숨기고 있는 마우스를 이용하였다(Guidotti, L. G. et al., *J. Virol.* **1995**, *69*, 6158-6169). 이 마우스들은 상기에서 설명된 연구들로부터 선택된 ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리되었고, 이들 모델에서 이 안티센스 올리고뉴클레오티드의 효능이 평가되었다. HBV DNA, RNA, 및 항원 수준이 평가되었다.

[0965] 10 마리의 마우스 집단 각각에게 우선 50 mg/kg의 ISIS 146786 또는 ISIS 510100으로 주당 2회씩 피하 주사하였고, 후속적으로 다음 3주간 25 mg/kg의 ISIS 146786 또는 ISIS 510100을 주당 2회 피하 주사하였다. 10마리의 대조군 마우스들은 유사한 방법으로 ISIS 141923 (CCTCCCTGAAGGTTCTCC, 서열 번호: 320; 공지의 무린 표적이 없는 5-10-5 MOE 캡머) 또는 ISIS 459024 (CGGTCTTGAGGATGC, 서열 번호: 1351; 공지의 무린 표적이 없는 3-10-4 MOE 캡머)로 처리되었다. 최종 투여 후 48시간 시점에서 마우스를 안락사시키고, 추가 분석을 위하여 장기 및 혈청을 회수하였다.

[0966] DNA 및 RNA 분석

[0967] 프라이머 프로브 세트 RTS3370, RTS3371, 또는 RTS3372 (포워드 서열 ATCCTATCAACACTTCGGAAGT, 서열 번호: 314로 지정됨; 리버스 서열 CGACGCGCGATTGAG, 서열 번호: 315로 지정됨; 프로브 서열 AAGAACTCCCTCGCTCGCAGACG, 서열 번호: 316으로 지정됨)를 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간 조직으로부터 RNA를 추출하였다. DNA 수준은 피코그린으로 표준화시켰다. HBV RNA 시료는 RT-PCR 분석 후 프라이머 프로브 세트 RTS 3370 및 RTS3371로 또한 분석하였다. 이 mRNA 수준은 RIBOGREEN®으로 표준화시켰다. 데이터는 표 67에 제시된다. 혈청 DNA 시료는 연구 기간 후 분석되었다. 데이터는 표 68에 대조군에서 측정된 수준과 비교하여 표현되었다. 표 67 및 68에 나타난 것과 같이, 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. 결과들은 대조군과 비교하여 HBV mRNA 또는 DNA의 억제 %로 나타낸다. 화학 컬럼은 각 캡머의 캡-윙 모티프를 나타낸다.

표 67

유전자이식 마우스의 간에서 HBV RNA 및 DNA의 억제 %

ISIS 번호	화학	억제 % DNA (RTS33 70)	억제 % DNA (RTS33 71)	억제 % DNA (RTS33 72)	억제 % RNA (RTS33 70)	억제 % RNA (RTS33 71)	억제 % RNA (RTS33 72)
146786	5-10-5 MOE	97	97	95	86	85	89
510100	3-10-4 MOE	95	94	94	56	64	77
141923	5-10-5 MOE	2	0	13	0	7	81
459024	3-10-4 MOE	19	0	8	0	0	0

[0968]

표 68

유전자이식 마우스의 혈청에서 HBV DNA의 억제 %

ISIS 번호	억제 % (RTS3370)	억제 % (RTS3371)
146786	98	98
510100	99	98
141923	0	0
459024	0	0

[0969]

[0970] HBV 항원 분석

[0971] 상청액내 HBV 항원은 ELISA 기술로 탐지되었다. HBs 항원 (HBsAg) 수준은 Abazyme LLC, MA의 ELISA에 의해 탐지되었다. 표 57에 제시된 것과 같이, ISIS 올리고뉴클레오티드들 146786 또는 510100로 처리하면 HBsAg 수준의 감소를 초래하였다. HBe 항원 (HBeAg) 수준은 International Immuno-diagnostics, CA의 ELISA에 의해 탐지되었다. 표 69에 나타난 것과 같이, ISIS 올리고뉴클레오티드들 146786 또는 510100로 처리하면 또한 HBeAg 수준의 감소를 초래하였다.

표 69

유전자이식 마우스에서 HBV 항원 수준 (PEI U/mL)

	HBsAg	HBeAg
PBS	40	80
146786	3	15
510100	15	22
141923	32	80
459024	44	51

[0972]

[0974] 실시예 21: 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0975] 추가 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획되었고, 시험관에서 HBV mRNA에 대한 이들의 효과에 대해 테스트되었다. 2011년 4월 21일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/478,040에서 공개된 ISIS 146786, ISIS 505358, ISIS 509932, 및 ISIS 510100; 2012년 2월 8일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/596692에서 공개된 ISIS 552859; 그리고 상기에서 설명된 연구에서 ISIS 577121, ISIS 577122, ISIS 577123, ISIS 577132, ISIS 577133, 및 ISIS 577134 또한 이 분석에 포함되었다. 웰당 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 Cytofectin을 이용하여 9.375 nM, 18.75 nM, 37.50 nM, 75.00 nM, 150.00 nM, 또는 300.00 nM의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. 결과들은 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 제시된다.

[0976] 하기 표들에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 16, 17 또는 18개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 이 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형, (S)-cEt 슈가 변형, 또는 데옥시 변형을 보유한다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오티드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 데옥시뉴클레오시드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면 'd'는 데옥시뉴클레오시드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각 캡머를 통하여 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 올리고뉴클레오티드를 통하여 모든 시토신

잔기들은 5-메틸시토신이다.

[0977] "바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 5' 맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. 표 70에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 70

서열 번호:1을 표적으로 하는 키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	ISIS 번호	모티프	서열	서열 번호
411	427	585163	eeekk-8-eeee	GGCATAGCAGCAGGATG	17
414	430	585164	eeekk-7-kkeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-kkeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585171	eeek-9-keee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585172	eeeekk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585173	ekek-9-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1577	1593	585174	ekekdk-7-eeee	AAGCGAAGTGCACACGG	1304
1583	1599	585166	eeekk-7-kkeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdjdk-8-eeeeee	AATTTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeekk-7-kkeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	51

[0978]

표 71

키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들에 의한 HBV mRNA 수준의 약량 의존적

억제

ISIS 번호	9.375 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
146786	37	37	58	70	81	98
505358	30	26	28	57	74	85
510100	42	30	43	61	77	91
552859	21	30	39	61	79	91
577119	42	43	46	66	74	75
577121	10	15	42	64	82	89
577122	21	30	53	66	78	84
577123	27	29	45	56	78	84
577132	14	21	42	61	80	92
577133	12	14	32	47	62	77
577134	37	39	59	72	86	90
585174	31	28	48	61	80	90

[0979]

표 72

키메라 안티센스 올리고뉴클레오타이드들에 의한 HBV mRNA 수준의 약량 의존적 억제

ISIS 번호	9.375 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
146786	25	34	57	71	85	92
509932	9	28	59	62	70	74
585163	17	32	52	68	77	81
585164	23	4	29	31	36	56
585165	6	31	42	58	66	82
585166	19	27	35	48	50	63
585167	22	25	50	69	76	88
585168	4	30	44	52	67	76
585169	32	32	42	62	76	80
585170	23	19	39	49	66	75
585171	28	27	42	59	81	88
585172	26	29	30	64	80	91
585173	29	30	41	71	86	88

[0980]

[0981]

실시예 22: HepG2 세포 안에서 HBV mRNA 억제에서 균일한 데옥시올리고뉴클레오타이드들의 효능 분석

[0982]

추가 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 시험관에서 HBV mRNA에 대한 이들의 효과에 대해 테스트되었다. US5985662에 공개된 ISIS 5808 및 ISIS 9591 또한 이 분석에 포함되었다. ISIS 146786은 이 분석에서 기준(benchmark)으로 포함되었다. 웰당 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 18.75 nM, 37.50 nM, 75.00 nM, 150.00 nM, 또는 300.00 nM의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3371을 이용하여 mRNA 및 DNA 수준을 측정하였다. HBV mRNA 수준은 RIBOGREEN®에 의해 측정되었을 때 총 RNA 함량에 따라 조정되었다. S 항원 및 E 항원 수준 또한 ELISA에 의해 측정되었다. 결과들은 처리안된 대조군 세포들과 비교하여 HBV의 억제 %로 제시된다.

[0983]

테스트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드들, ISIS 582699, ISIS 582700, 그리고 ISIS 582701은 *Korba and Gerin, Antiviral Research, 1995, Vol. 28, 225-242*에서 공개된 서열 및 화학에 따라 기획되었고; 참고자료에서 이 올리고뉴클레오타이드들에 대한 대응하는 이름은 각각 S1, C1, 및 L2c이다. 하기 표들에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드들은 길이가 16 또는 21개 뉴클레오타이드인, 균일한 데옥시 올리고뉴클레오타이드들로 기획되었고, 여기에서 이 뉴클레오타이드들은 데옥시 변형들을 보유한다. "바이러스성 표적 시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 5'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오타이드를 가리킨다. 표 73에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 결과들로부터 데옥시 올리고뉴클레오타이드는 HBV mRNA 발현 수준, DNA 발현 수준 그리고 HBV 항원 수준에 무시할 정도의 효과를 가졌다는 것이 나타난다.

표 73

서열 번호:1을 표적으로 하는 균일한 데옥시 올리고뉴클레오타이드들

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 표적 중단 부 위	ISIS 번 호	서열	서열 번호
160	180	582699	GAATCCTGATGTGATGTTCTC	1378
1884	1899	582701	CCAAAGCCACCCAAGG	1380
1910	1930	582700	CAAATTCTTTATAAGGGTCGA	1381

[0984]

표 74

올리고뉴클레오타이드들로 처리한 후 HBV mRNA 수준의 약량 의존적 억제

ISIS 번호	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
5808	38	23	29	40	54
9591	35	20	32	26	40
146786	11	5	45	66	92
582699	32	28	27	39	52
582700	18	12	20	16	23
582701	4	0	0	3	13

[0985]

표 75

올리고뉴클레오타이드들로 처리한 후, HepG2 세포에서 HBV DNA 수준의 약량 의존적 억제

ISIS 번호	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	20	17	0	0
9591	0	0	0	0
146786	32	50	77	83
582699	0	44	0	17
582700	0	0	0	0
582701	0	0	0	0

[0986]

표 76

올리고뉴클레오타이드들로 처리한 후 HBV S 항원 수준(임의 단위)

ISIS 번호	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	9,254	8,228	4,168	2,540
9591	10,924	8,683	9,334	12,142
146786	12,501	7,265	3,408	1,017
582699	9,340	9,325	7,589	4,712
582700	9,697	8,350	11,168	10,703
582701	15,283	18,209	14,632	15,299

[0987]

표 77

올리고뉴클레오타이드들로 처리한 후 HBV E 항원 수준(임의 단위)

ISIS 번호	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM
5808	8,075	8,587	5,036	3,286
9591	9,242	8,093	8,257	6,944
146786	8,532	4,034	2,301	449
582699	7,815	7,191	7,026	5,278
582700	8,690	9,304	7,941	6,315
582701	8,847	8,257	8,211	6,276

[0988]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Isis Pharmaceuticals, Inc.

Eric E. Swayze

Susan M. Freier

Michael L. McCaleb

<120> MODULATION OF HEPATITIS B VIRUS (HBV)

EXPRESSION

<130> BIOL0175W0

<150> 61/478,040

<151> 2011-04-21

<150> 61/478,038

<151> 2011-04-21

<150> 61/596,690

<151> 2012-02-08

<150> 61/596,692

<151> 2012-02-08

<160> 1381

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 3182

<212> DNA

<213> Hepatitis B virus

<400> 1

```

aattccacaa cttttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtatttcctt 60
gctgggtggct ccagttcagg agcagtaaac cctgttccga ctactgcctc tcccttatcg 120
tcaatcttct cgaggattgg ggacctgctg ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
ctaggacccc ttctcgtgtt acaggcgggg tttttcttgt tgacaagaat cctcacata 240
ccgcagagtc tagactcgtg gtggacttct ctcaattttc tagggggaac taccgtgtgt 300
cttgccaaa attgcagtc cccaacctcc aatcactcac caacctctg tctccaact 360
tgtcctgggt atcgctggat gtgtctgctg cgttttatca tcttctctt catcctgctg 420

ctatgcctca tcttcttgtt ggttcttctg gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct 480
ctaattccag gatcctcaac caccagcacg ggacctgccc gaacctgcat gactactgct 540
caaggaacct ctatgtatcc ctctgtttgc tglacaaaac cttcggacgg aaattgcacc 600
tgtattccca tcccatcatc ctgggctttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660
cgtttctcct ggctcagttt actagtgcga tttgttcagt gggttcgtagg gctttccccc 720
actgtttggc tticagttaa atggatgatg tggatattgg ggccaagtct gtacagcatc 780
ttgagtcctt tttaccgtt gttaccaatt ttctttgtc tttgggtata catttaaacc 840
ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attggaagtt 900

atgggtcctt gccacaagaa cacatcatac aaaaaatcaa agaatgtttt agaaaacttc 960
ctattaacag gcctattgat tggaaagtat gtcaacgaat tgtgggtctt ttgggttttg 1020
ctgccccatt tacacaatgt ggttatcttg cgttaatgcc cttgtatgca tgtattcaat 1080
ctaagcagge tttcactttc tcgccaactt acaaggcctt tctgtgtaaa caatacctga 1140
acctttacc cgttgcccg caacggccag gtctgtgcca agtgtttgct gacgcaacc 1200
ccactggctg gggcttggtc atgggccatc agcgcgtgct tggaaccttt tcggctctc 1260
tgccgatcca tactgaggaa ctctagccg cttgttttgc tcgcagcagg tctggagcaa 1320
acattatcgg gactgataac tctgtgttcc tctcccgcaa atatacatg tatccatggc 1380

tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc ctttgtttac gtcccgctcg 1440

```

cgctgaatcc tgcggacgac ccttctcggg gtcgcttggg actctctcgt ccccttctcc 1500
 gcttgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctcttta cgcggactcc ccgtctgtgc 1560
 cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620
 cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggt cttacataag aggactcttg gactctctgc 1680
 aatgtcaacg accgaccttg aggcatattt caaagactgt ttgtttaaag actgggagga 1740
 gttgggggag gagattagat taaaggctctt tgtactagga ggctgtaggc ataaattggt 1800
 ctgcgcacca gcacatgca actttttcac cctgcctaa tcatctcttg ttcattgctt 1860

actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggttttggg gcatggacat cgaccttat 1920
 aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tcgtttttgc cttctgactt ctttcttca 1980
 gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040
 cattgttcac ctaccatac tgcactcagg caagcaattc tttgctgggg ggaactaatg 2100
 actctagcta cctgggtggg tgtaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160
 agttatgtca acactaatat gggcctaaag ttcaggcaac tcttgtggtt tcacatttct 2220
 tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gattatttgg tgtctttcgg agtgtggatt 2280
 cgcactctc cagcttatag accaccaaat gccctatcc tatcaacact tccggaaact 2340

actgttgta gacgacgagg caggctccct agaagaagaa ctccctcgcc tcgcagacga 2400
 aggtctcaat cgccgcgtcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460
 ttggactcat aaggtaggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtctttaa 2520
 tcctcattgg aaaacacat cttttcctaa tatacttta caccaagaca ttatcaaaaa 2580
 atgtgaacag ttgtaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
 gcctgtcagg tttatccaa aggttaccaa atatttacca ttggataagg gtattaaacc 2700
 ttattatcca gaacatctag ttaatcatta ctccaaact agacactatt tacacactct 2760
 atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgctcat ttgtgggtc 2820

accatattct tggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatctc 2880
 tgggattctt tccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaatccag 2940
 attgggactt caatcccaac aaggacacct ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
 cattcgggct gggtttcacc ccaccgcag gaggcctttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
 agggcatact aaaaactttg ccagcaaatc cgcctctgc ctccaccaat cgccagacag 3120
 gaaggcagcc taccgcgtg tctccactt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt 3180
 gg 3182

<210

> 2

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 2
 cttgggtcatg ggccatcag 19
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 3
 cggctaggag ttccgcagta 20
 <210> 4
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 4
 tgcgtggaac cttttcggt cc 22
 <210> 5
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 5
 ccacgagtct agactct 17
 <210> 6
 <211> 17
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 6

gtccaccacg agtctag 17

<210> 7

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 7

agtccaccac gagtcta 17

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 8

aagtcacca cgagtct 17

<210> 9

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 9

gaagtcacc acgagtc 17

<210> 10

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 10
 agaagtcac cacgagt 17

<210> 11
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 11
 gagaagtcca ccacgag 17

<210> 12
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 12
 agagaagtcc accacga 17

<210> 13
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 13
 gagagaagtc caccacg 17

<210> 14
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 14
 tgagagaagt ccaccac 17
 <210> 15
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 15
 tgataaaacg ccgcaga 17
 <210> 16
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 16
 atgataaaac gccgcag 17
 <210> 17
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 17
 ggcatagcag caggatg 17
 <210> 18
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 18
 aggcatagca gcaggat 17

<210> 19
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 19
 gaggcatagc agcagga 17

<210> 20
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 20
 agatgaggca tagcagcagg 20

<210> 21
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 21
 tgaggcatag cagcagg 17

<210> 22
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 22
 aagatgaggc atagcagcag 20

<210> 23

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 23
 atgaggcata gcagcag 17
 <210> 24
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 24
 gaagatgagg catagcagca 20
 <210> 25
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 25
 gatgaggcat agcagca 17

 <210> 26
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 26
 agaagatgag gcatagcagc 20
 <210> 27
 <211> 17
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 27

agatgaggca tagcagc 17

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 28

aagaagatga ggcatagcag 20

<210> 29

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 29

aagatgaggc atagcag 17

<210> 30

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 30

gaagatgagg catagca 17

<210> 31

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 31
 agaagatgag gcatagc 17

<210> 32
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 32
 aagaagatga ggcataag 17

<210> 33
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 33
 acgggcaaca taccttg 17

<210> 34
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 34
 ctgaggccca ctccatagg 20

<210> 35
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 35	
aggccctc ccatagg	17
<210> 36	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 36	
gaggccct cccatag	17
<210> 37	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 37	
tgaggccac tccata	17
<210> 38	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 38	
ctgaggcca ctccat	17
<210> 39	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 39	
cgaaccctg acaaatggc	20

<210> 40
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 40
 accactgaac aaatggc 17

<210> 41
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 41
 aaccactgaa caaatgg 17

<210> 42
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 42
 gaaccactga acaaatg 17

<210> 43
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 43
 cgaaccactg aacaaat 17

<210> 44

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 44
 accacatcat ccatata 17
 <210> 45
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 45
 tcagcaaaca cttggca 17
 <210> 46
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 46
 aatttatgcc tacagcctcc 20
 <210> 47
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 47
 ttatgcctac agcctcc 17
 <210> 48
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 48

caatttatgc ctacagcctc 20

<210> 49

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 49

tttatgccta cagcctc 17

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 50

ccaatttatg cctacagcct 20

<210> 51

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 51

atttatgcct acagcct 17

<210> 52

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 52
 accaatattat gcctacagcc 20

 <210> 53
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 53
 aatttatgcc tacagcc 17
 <210> 54
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 54
 caatttatgc ctacagc 17
 <210> 55
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 55
 ccaatttatg cctacag 17

 <210> 56
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 56	
accaatttat gcctaca	17
<210> 57	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 57	
aggcagaggt gaaaaag	17
<210> 58	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 58	
taggcagagg tgaaaaa	17
<210> 59	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 59	
gcacagcttg gagccttgaa	20
<210> 60	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 60	
cagcttgag gcttgaa	17

<210> 61
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 61
 ggcacagctt ggaggcttga 20

<210> 62
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 62
 acagcttgga ggcttga 17

<210> 63
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 63
 aggcacagct tggaggcttg 20

<210> 64
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 64
 cacagcttgg aggcttg 17

<210> 65

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 65
 aaggcacagc ttggaggctt 20
 <210> 66
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 66
 gcacagcttg gaggctt 17
 <210> 67
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 67
 caaggcacag cttggaggct 20
 <210> 68
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 68
 ggcacagctt ggaggct 17
 <210> 69
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 69

ccaaggcaca gcttgaggc

20

<210> 70

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 70

aggcacagct tggaggc

17

<210> 71

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 71

aaggcacagc ttggagg

17

<210> 72

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 72

caaggcacag cttggag

17

<210> 73

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 73
 ccaaggcaca gcttgga 17

<210> 74
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 74
 gctccaaatt cttata 17

<210> 75
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 75
 tctgcgaggc gagggagttc 20

<210> 76
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 76
 gcgaggcgag ggagttc 17

<210> 77
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 77	
tgcgaggcga gggagtt	17
<210> 78	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 78	
ctgcgaggcg agggagt	17
<210> 79	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 79	
tctgcgaggc gagggag	17
<210> 80	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 80	
ttccaagaa tatggtg	17
<210> 81	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 81	
gtccaaga atatggt	17

<210> 82
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 82
 tgttccaag aatatg 17

<210> 83
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 83
 gaactggagc caccagcagg 20

<210> 84
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 84
 gagccaccag cagg 14

<210> 85
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 85
 cctgaactgg agccaccagg 20

<210> 86

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 86
 gaactggagc caccag 16
 <210> 87
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 87
 aaaaaccccg cctgtaacac 20
 <210> 88
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 88
 aagaaaaacc ccgcctgtaa 20
 <210> 89
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 89
 gtcaacaaga aaaaccccg 20
 <210> 90
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 90

gtattgtgag gatt 14

<210> 91

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 91

ggtattgtga ggat 14

<210> 92

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 92

caccacgagt ctagactctg 20

<210> 93

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 93

cacgagtcta gactct 16

<210> 94

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 94	
cgagtctaga ctct	14
<210> 95	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 95	
ccacgagtct agactc	16
<210> 96	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 96	
gtccaccacg agtctagact	20
<210> 97	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 97	
gaagtcacc acgagtctag	20
<210> 98	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 98	
tccaccacga gtctag	16
<210> 99	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 99	
agaagtccac cacgagtcta	20
<210> 100	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 100	
gtccaccacg agtcta	16
<210> 101	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 101	
gagaagtcca ccacgagtct	20
<210> 102	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 102	
agtccaccac gagtct	16

<210> 103
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 103
 agagaagtcc accacgagtc 20

<210> 104
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 104
 aagtcacca cgagtc 16

<210> 105
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 105
 gagagaagtc caccagagt 20

<210> 106
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 106
 gaagtccacc acgagt 16

<210> 107

<211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 107
 agtccaccac gagt 14
 <210> 108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 108
 tgagagaagt ccaccacgag 20
 <210> 109
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 109
 agaagtcac cagag 16
 <210> 110
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 110
 aagtccacca cgag 14
 <210> 111
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 111	
ttgagagaag tccaccacga	20
<210> 112	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 112	
gagaagtcca ccacga	16
<210> 113	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 113	
gaagtcacc acga	14
<210> 114	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 114	
agaagtcac cacg	14
<210> 115	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 115
 gagagaagtc caccac 16

<210> 116
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 116
 gagaagtcca ccac 14

<210> 117
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 117
 tgagagaagt ccacca 16

<210> 118
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 118
 agagaagtcc acca 14

<210> 119
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 119	
gagagaagtc cacc	14
<210> 120	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 120	
tgagagaagt ccac	14
<210> 121	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 121	
agaaaattga gagaagtcca	20
<210> 122	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 122	
cctagaaaat tgagagaagt	20
<210> 123	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 123	
attttggcca agacacacgg	20

<210> 124
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 124
 cgaattttgg ccaagacaca 20

<210> 125
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 125
 ggactgcgaa ttttgccaa 20

<210> 126
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 126
 tccagcgata accaggacaa 20

<210> 127
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 127
 gacacatcca gcgataacca 20

<210> 128

<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 128	
gcagacacat ccagcgataa	20
<210> 129	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 129	
gataaaacgc cgcaga	16
<210> 130	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 130	
taaaacgccg caga	14
<210> 131	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 131	
ataaaacgcc gcag	14
<210> 132	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 132

atgataaaac gccgca 16

<210> 133

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 133

gataaaacgc cgca 14

<210> 134

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 134

tgataaaacg ccgc 14

<210> 135

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 135

atgataaaac gccg 14

<210> 136

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 136
 tgaggcatag cagcaggatg 20

<210> 137
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 137
 gcatagcagc aggatg 16

<210> 138
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 138
 atagcagcag gatg 14

<210> 139
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 139
 atgaggcata gcagcaggat 20

<210> 140
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 140	
ggcatagcag caggat	16
<210> 141	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 141	
catagcagca ggat	14
<210> 142	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 142	
gatgaggcat agcagcagga	20
<210> 143	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 143	
aggcatagca gcagga	16
<210> 144	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 144	
gcatagcagc agga	14

<210> 145
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 145
 gaggcatagc agcagg 16

<210> 146
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 146
 ggcatagcag cagg 14

<210> 147
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 147
 tgaggcatag cagcag 16

<210> 148
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 148
 aggcatagca gcag 14

<210> 149

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 149
 atgaggcata gcagca 16
 <210> 150
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 150
 gaggcatagc agca 14
 <210> 151
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 151
 gatgaggcat agcagc 16
 <210> 152
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 152
 tgaggcatag cagc 14
 <210> 153
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 153
 agatgaggca tagcag 16
 <210> 154
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 154
 atgaggcata gcag 14
 <210> 155
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 155
 aagatgaggc atagca 16
 <210> 156
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 156
 gatgaggcat agca 14
 <210> 157
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 157	
gaagatgagg catagc	16
<210> 158	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 158	
agatgaggca tagc	14
<210> 159	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 159	
agaagatgag gcatag	16
<210> 160	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 160	
aagatgaggc atag	14
<210> 161	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 161	
aagaagatga ggcata	16
<210> 162	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 162	
gaagatgagg cata	14
<210> 163	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 163	
agaagatgag gcat	14
<210> 164	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 164	
aagaagatga ggca	14
<210> 165	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 165	
acgggcaaca taccttgata	20

<210> 166
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 166
 caaacgggca acataccttg 20

<210> 167
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 167
 cgggcaacat accttg 16

<210> 168
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 168
 acgggcaaca tacctt 16

<210> 169
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 169
 gggcaacata cctt 14

<210> 170

<211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 170
 cgggcaacat acct 14
 <210> 171
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 171
 acgggcaaca tacc 14
 <210> 172
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 172
 agaggacaaa cgggcaacat 20
 <210> 173
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 173
 attagaggac aaacgggcaa 20
 <210> 174
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 174

cctggaatta gaggacaaac 20

<210> 175

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 175

gacacctggaa ttagaggaca 20

<210> 176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 176

ggcccactcc catagg 16

<210> 177

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 177

gaggcccact cccata 16

<210> 178

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 178	
tgaggccac tcccat	16
<210> 179	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 179	
ctgaggccca ctcca	16
<210> 180	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 180	
ggcactagta aactgagcca	20
<210> 181	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 181	
ctagtaaact gagcca	16
<210> 182	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 182	
agtaaactga gcc	14
<210> 183	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 183	
tagtaaactg agcc	14
<210> 184	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 184	
ctagtaaact gagc	14
<210> 185	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 185	
aatggcacta gtaaactgag	20
<210> 186	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 186	
tgaacaaatg gcactagtaa	20

<210> 187
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 187
 cactgaacaa atggcactag 20

<210> 188
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 188
 ccactgaaca aatggc 16

<210> 189
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 189
 acgaaccact gaacaaatgg 20

<210> 190
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 190
 accactgaac aaatgg 16

<210> 191

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 191
 aaccactgaa caaatg 16
 <210> 192
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 192
 gaaccactga acaaat 16
 <210> 193
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 193
 cctacgaacc actgaacaaa 20

 <210> 194
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 194
 cgaaccactg aacaaa 16
 <210> 195
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 195

aaccactgaa caaa 14

<210> 196

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 196

gaaccactga acaa 14

<210> 197

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 197

cgaaccactg aaca 14

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 198

gaaagcccta cgaaccactg 20

<210> 199

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 199
 ccacatcatc catata 16

<210> 200
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 200
 acatcatcca tata 14

<210> 201
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 201
 accacatcat ccatat 16

<210> 202
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 202
 cacatcatcc atat 14

<210> 203
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 203	
ccacatcatc cata	14
<210> 204	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 204	
accacatcat ccat	14
<210> 205	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 205	
tgtacagact tggccccaa	20
<210> 206	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 206	
agggtttaaa tgtataccca	20
<210> 207	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 207	
gcaaacactt ggcacagacc	20

<210> 208
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 208
 cagcaaacac ttggca 16

<210> 209
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 209
 tcagcaaaca cttggc 16

<210> 210
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 210
 ccgcagtatg gatcggcaga 20

<210> 211
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 211
 gcagtatgga tcggca 16

<210> 212

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 212
 gttccgcagt atggatcggc 20
 <210> 213
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 213
 ctaggagttc cgcagtatgg 20
 <210> 214
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 214
 cggctaggag ttccgcagta 20
 <210> 215
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 215
 aacaagcggc taggagttcc 20
 <210> 216
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 216

caaaacaagc ggctaggagt 20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 217

gagcaaaaca agcggctagg 20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 218

tgcgagcaaa acaagcggct 20

<210> 219

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 219

acaaaggacg tccc 14

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 220

gaggtgcgcc ccgtggtcgg

20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 221

agagaggtgc gccccgtggt

20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 222

taaagagagg tgcgccccgt

20

<210> 223

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 223

aaggcacaga cggg

14

<210> 224

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 224	
gtgaagcgaa gtgcacacgg	20
<210> 225	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 225	
gaggtgaagc gaagtgcaca	20
<210> 226	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 226	
gcagaggtga agcgaagtgc	20
<210> 227	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 227	
cgtgcagagg tgaagcgaag	20
<210> 228	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 228	
agtccaagag tcctcttatg	20

<210> 229
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 229
 cagtctttga agta 14

<210> 230
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 230
 tatgcctaca gcctcc 16

<210> 231
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 231
 ttatgcctac agcctc 16

<210> 232
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 232
 tttatgccta cagcct 16

<210> 233

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 233
 atttatgcct acagcc 16
 <210> 234
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 234
 aatttatgcc tacagc 16
 <210> 235
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 235
 caatttatgc ctacag 16

 <210> 236
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 236
 ccaatttatg cctaca 16
 <210> 237
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 237

accaatttat gcctac 16

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 238

aaagttgcat ggtgctggtg 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 239

gaaaaaagttg catggtgctg 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 240

ggtgaaaaag ttgcatggtg 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 241
 agaggtgaaa aagttgcatg 20

<210> 242
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 242
 ggcagaggtg aaaaagttgc 20

<210> 243
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 243
 ttaggcagag gtgaaaaagt 20

<210> 244
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 244
 ggcagaggtg aaaaag 16

<210> 245
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 245	
aggcagaggt gaaaaa	16
<210> 246	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 246	
tgattaggca gagtgaaaa	20
<210> 247	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 247	
taggcagagg tgaaaa	16
<210> 248	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 248	
taggcagagg tgaa	14
<210> 249	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 249	
agatgattag gcagaggtga	20

<210> 250
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 250
 agcttggagg cttgaacagt 20

<210> 251
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 251
 cacagcttgg aggcttgaac 20

<210> 252
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 252
 agcttggagg cttgaa 16

<210> 253
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 253
 cttggaggct tgaa 14

<210> 254

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 254
 cagcttggag gcttga 16
 <210> 255
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 255
 gcttggaggc ttga 14
 <210> 256
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 256
 acagcttgga ggcttg 16
 <210> 257
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 257
 agcttggagg cttg 14
 <210> 258
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 258
 cacagcttgg aggctt 16
 <210> 259
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 259
 cagcttgag gctt 14
 <210> 260
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 260
 gcacagcttg gaggt 16
 <210> 261
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 261
 acagcttgga ggct 14
 <210> 262
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 262
 ggcacagctt ggaggc 16

<210> 263
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 263
 cacagcttgg aggc 14

<210> 264
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 264
 aggcacagct tggagg 16

<210> 265
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 265
 gcacagcttg gagg 14

<210> 266
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 266	
aaggcacagc ttggag	16
<210> 267	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 267	
ggcacagctt ggag	14
<210> 268	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 268	
cacccaaggc acagcttgga	20
<210> 269	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 269	
caaggcacag cttgga	16
<210> 270	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 270	
aggcacagct tgga	14

<210> 271
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 271
 ccaaggcaca gcttgg 16

<210> 272
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 272
 agccacccaa ggcacagctt 20

<210> 273
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 273
 caaagccacc caaggcacag 20

<210> 274
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 274
 ccccaaagcc acccaaggca 20

<210> 275

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 275
 atgccccaaa gccaccaag 20
 <210> 276
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 276
 tccatgcccc aaagccaccc 20
 <210> 277
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 277
 atgtccatgc cccaaagcca 20

 <210> 278
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 278
 ctccaaattc ttata 16
 <210> 279
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 279

ccaaattctt tata 14

<210> 280

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 280

gctccaaatt cttat 16

<210> 281

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 281

tccaaattct ttat 14

<210> 282

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 282

ctccaaattc tta 14

<210> 283

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 283

gctccaaatt cttt

14

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 284

ggaaagaagt cagaaggcaa

20

<210> 285

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 285

gtgcgaatcc acactc

16

<210> 286

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 286

gcgaatccac actc

14

<210> 287

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 287	
tgcgaaatcca cact	14
<210> 288	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 288	
gtgcgaaatcc acac	14
<210> 289	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 289	
gagggagttc ttcttctagg	20
<210> 290	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 290	
cgaggcgagg gagttc	16
<210> 291	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 291	
aggcgaggga gttc	14

<210> 292
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 292
 gcgaggcgag ggagtt 16

<210> 293
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 293
 gaggcgaggg agtt 14

<210> 294
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 294
 tgcgaggcga gggagt 16

<210> 295
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 295
 cgaggcgagg gagt 14

<210> 296

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 296
 ctgcgaggcg agggag 16
 <210> 297
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 297
 gcgaggcgag ggag 14
 <210> 298
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 298
 tctgcgaggc gagga 16
 <210> 299
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 299
 ccgagattga gatcttctgc 20
 <210> 300
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 300

cccaccttat gagtccaagg 20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 301

tgttccaag aatatggtga 20

<210> 302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 302

tccaagaat atggtg 16

<210> 303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 303

ttccaagaa tatggt 16

<210> 304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 304
 gttccaaga atatgg 16

<210> 305
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 305
 tggtccaag aatatg 16

<210> 306
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 306
 ttgttccaa gaatat 16

<210> 307
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 307
 tggtccaag aata 14

<210> 308
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 308	
gaaagaatcc cagaggattg	20
<210> 309	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 309	
actgcatggc ctgaggatga	20
<210> 310	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 310	
ccactgcatg gcctgaggat	20
<210> 311	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer	
<400> 311	
ccaaaccttc ggacggaaa	19
<210> 312	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer	
<400> 312	
tgaggccac tcccatagg	19

<210> 313
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 313
 cccatcatcc tgggctttcg gaaaat 26
 <210>
 > 314
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 314
 atcctatcaa cacttccgga aact 24
 <210> 315
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 315
 cgacgcggcg attgag 16
 <210> 316
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 316
 aagaactccc tcgcctcgca gacg 24
 <210> 317

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 317
 ccgaccttga ggcatacttc a 21
 <210> 318
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Primer
 <400> 318
 aatttatgcc tacagcctcc tagtaca 27
 <210> 319
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Probe
 <400> 319
 ttaaagactg ggaggagttg 20
 <210> 320
 <211>
 > 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 320
 ccttcctga aggttcctcc 20
 <210> 321
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 321

tggtgaaagg ttgtggaatt

20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 322

gtttggtgaa aggttggtga

20

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 323

agagtttggt gaaaggttgt

20

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 324

tcagagttt ggtgaaaggt

20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 325
 tcttgcagag ttggtgaaa 20

<210> 326
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 326
 ggatcttgca gatttgggtg 20

<210> 327
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 327
 ctgggatctt gcagagtttg 20

<210> 328
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 328
 actctgggat cttgcagagt 20

<210> 329
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 329	
ctcactctgg gatcttgag	20
<210> 330	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 330	
cctctcactc tgggatcttg	20
<210> 331	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 331	
aggcctctca ctctgggac	20
<210> 332	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 332	
tacaggcctc tcactctggg	20
<210> 333	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 333	
aaatacaggc ctctcactct	20

<210> 334
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 334
 gggaaataca ggcctctcac 20

<210> 335
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 335
 gcagggaat acaggcctct 20

<210> 336
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 336
 ccagcaggga aatacaggcc 20

<210> 337
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 337
 ccaccagcag ggaaatacag 20

<210> 338

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 338
 gagccaccag cagggaata 20
 <210> 339
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 339
 ctggagccac cagcaggga 20
 <210> 340
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 340
 actggagcca ccagcagga 20

 <210> 341
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 341
 aactggagcc accagcagg 20
 <210> 342
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 342

tgaactggag ccaccagcag

20

<210> 343

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 343

ctgaactgga gccaccagca

20

<210> 344

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 344

tcctgaactg gagccaccag

20

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 345

ctcctgaact ggagccacca

20

<210> 346

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 346

tgctcctgaa ctggagccac

20

<210> 347

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 347

tactgctcct gaactggagc

20

<210> 348

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 348

gtttactgct cctgaactgg

20

<210> 349

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 349

agggtttact gctcctgaac

20

<210> 350

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 350	
aacagggttt actgctcctg	20
<210> 351	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 351	
cggaacaggg ttactgctc	20
<210> 352	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 352	
agtcggaaca gggtttactg	20
<210> 353	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 353	
agtagtcgga acagggttta	20
<210> 354	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 354	
ggcagtagtc ggaacagggt	20

<210> 355
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 355
 agaggcagta gtcggaacag 20

<210> 356
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 356
 gggagaggca gtagtcggaa 20

<210> 357
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 357
 taagggagag gcagtagtcg 20

<210> 358
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 358
 cgataaggga gaggcagtag 20

<210> 359

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 359
 tgacgataag ggagaggcag 20
 <210> 360
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 360
 gattgacgat aaggagagg 20
 <210> 361
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 361
 gaagattgac gataaggag 20
 <210> 362
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 362
 cgagaagatt gacgataagg 20
 <210> 363
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 363
 cctcgagaag attgacgata 20
 <210> 364
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 364
 aatcctcgag aagattgacg 20
 <210> 365
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 365
 cccaatcctc gagaagattg 20
 <210> 366
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 366
 gtccccaatc ctcgagaaga 20
 <210> 367
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 367
 agggccccca atcctcgaga 20

<210> 368
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 368
 cgcagggtcc ccaatcctcg 20

<210> 369
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 369
 cagcgcaggg tccccaatcc 20

<210> 370
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 370
 gttcagcgca gggccccaa 20

<210> 371
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 371	
catgttcagc gcagggtccc	20
<210> 372	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 372	
ctccatgttc agcgcagggt	20
<210> 373	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 373	
gttctccatg ttcagcgag	20
<210> 374	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 374	
gatgttctcc atgttcagcg	20
<210> 375	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 375	
tgtgatgttc tccatgttca	20

<210> 376
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 376
 tcctgatgtg atgttctcca 20

<210> 377
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 377
 gaatcctgat gtgatgttct 20

<210> 378
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 378
 taggaatcct gatgtgatgt 20

<210> 379
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 379
 tcctaggaat cctgatgtga 20

<210> 380

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 380
 gggtcctagg aatcctgatg 20
 <210> 381
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 381
 cgcctgtaac acgagaaggg 20
 <210> 382
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 382
 ccccgctgt aacacagaa 20
 <210> 383
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 383
 aaaccccgcc tgtaacacga 20
 <210> 384
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 384

aaaacccgc ctgtaacacg 20

<210> 385

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 385

gaaaaacccc gcctgtaaca 20

<210> 386

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 386

agaaaaaccc cgctgtaac 20

<210> 387

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 387

caagaaaaac cccgcctgta 20

<210> 388

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 388
 caacaagaaa aaccccgct 20

<210> 389
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 389
 tcaacaagaa aaaccccgcc 20

<210> 390
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 390
 tgtcaacaag aaaaaccccg 20

<210> 391
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 391
 ttgtcaaca gaaaacccc 20

<210> 392
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 392	
tcttgtcaac aagaaaaacc	20
<210> 393	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 393	
gattcttgtc aacaagaaaa	20
<210> 394	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 394	
gaggattctt gtcaacaaga	20
<210> 395	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 395	
tgtgaggatt cttgtcaaca	20
<210> 396	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 396	
tattgtgagg attcttgtca	20

<210> 397
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 397
 cgggtattgtg aggattcttg 20

<210> 398
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 398
 ctgcggtatt gtgaggattc 20

<210> 399
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 399
 actctgcggt attgtgagga 20

<210> 400
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 400
 tagactctgc ggtattgtga 20

<210> 401

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 401
 gtctagactc tgcggtattg 20
 <210> 402
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 402
 cgagtctaga ctctgcggtg 20
 <210> 403
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 403
 ccacgagtct agactctgcg 20
 <210> 404
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 404
 accacgagtc tagactctgc 20
 <210> 405
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 405

ccaccacgag tctagactct

20

<210> 406

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 406

tccaccacga gtctagactc

20

<210> 407

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 407

agtccaccac gagtctagac

20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 408

aagtccacca cgagtctaga

20

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 409
 attgagagaa gtccaccacg 20

<210> 410
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 410
 aaaattgaga gaagtccacc 20

<210> 411
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 411
 tagaaaattg agagaagtcc 20

<210> 412
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 412
 ccctagaaaa ttgagagaag 20

<210> 413
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 413	
tccccctaga aaattgagag	20
<210> 414	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 414	
agttccccct agaaaattga	20
<210> 415	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 415	
ggtagttccc cctagaaaat	20
<210> 416	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 416	
cacggtagtt ccccctagaa	20
<210> 417	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 417	
acacacggta gttcccccta	20

<210> 418
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 418
 aagacacacg gtagttcccc 20

<210> 419
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 419
 gccaaagacac acggtagttc 20

<210> 420
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 420
 ttggccaaga cacacggtag 20

<210> 421
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 421
 tttggccaag acacacggtg 20

<210> 422

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 422
 ttttggccaa gacacacggt 20
 <210> 423
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 423
 aat ttttggcc aagacacacg 20
 <210> 424
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 424
 gaat ttttggc caagacacac 20

 <210> 425
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 425
 tgcgaat ttt ggccaagaca 20
 <210> 426
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 426
 actgcgaatt ttggccaaga 20
 <210> 427
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 427
 gactgcgaat ttggccaag 20
 <210> 428
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 428
 gggactgcga attttgcca 20
 <210> 429
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 429
 gtgagtgatt ggaggttggg 20
 <210> 430
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 430

ttggtgagtg attggaggtt

20

<210> 431

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 431

aggttggtga gtgattggag

20

<210> 432

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 432

aggaggttgg tgagtgattg

20

<210> 433

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 433

gacaggaggt tggtagtga

20

<210> 434

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 434	
gaggacagga ggttggtgag	20
<210> 435	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 435	
ttggaggaca ggaggttggt	20
<210> 436	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 436	
aagttggagg acaggaggtt	20
<210> 437	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 437	
gacaagttgg aggacaggag	20
<210> 438	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 438	
caggacaagt tggaggacag	20

<210> 439
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 439
 aaccaggaca agttggagga 20

 <210> 440
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 440
 gataaccagg acaagttgga 20

 <210> 441
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 441
 agcgataacc aggacaagtt 20

 <210> 442
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 442
 cagcgataac caggacaagt 20

 <210> 443

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 443
 ccagcgataa ccaggacaag 20
 <210> 444
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 444
 atccagcgat aaccaggaca 20
 <210> 445
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 445
 catccagcga taaccaggac 20

 <210> 446
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 446
 cacatccagc gataaccagg 20
 <210> 447
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 447

acacatccag cgataaccag 20

<210> 448

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 448

agacacatcc agcgataacc 20

<210> 449

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 449

cagacacatc cagcgataac 20

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 450

cgcagacaca tccagcgata 20

<210> 451

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 451
 cgccgcagac acatccagcg 20

<210> 452
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 452
 agaggaagat gataaaacgc 20

<210> 453
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 453
 tgaagaggaa gatgataaaa 20

<210> 454
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 454
 ggatgaagag gaagatgata 20

<210> 455
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 455	
gcaggatgaa gaggaagatg	20
<210> 456	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 456	
gcagcaggat gaagaggaag	20
<210> 457	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 457	
atagcagcag gatgaagagg	20
<210> 458	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 458	
ggcatagcag caggatgaag	20
<210> 459	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 459	
aggcatagca gcaggatgaa	20

<210> 460
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 460
 gaggcatagc agcaggatga 20

<210> 461
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 461
 caagaagatg aggcatagca 20

<210> 462
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 462
 caacaagaag atgaggcata 20

<210> 463
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 463
 aaccaacaag aagatgaggc 20

<210> 464

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 464
 aagaaccaac aagaagatga 20
 <210> 465
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 465
 cagaagaacc aacaagaaga 20
 <210> 466
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 466
 gtccagaaga accaacaaga 20

 <210> 467
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 467
 atagtccaga agaaccaaca 20
 <210> 468
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 468
 ttgatagtcc agaagaacca 20
 <210> 469
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 469
 accttgatag tccagaagaa 20
 <210> 470
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 470
 cataccttga tagtccagaa 20
 <210> 471
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 471
 caacatacct tgatagtcca 20
 <210> 472
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 472
 gggcaacata ccttgatagt 20

<210> 473
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 473
 aacgggcaac ataccttgat 20

<210> 474
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 474
 aaacgggcaa cataccttga 20

<210> 475
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 475
 acaaacgggc aacatacctt 20

<210> 476
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 476	
gacaaacggg caacatacct	20
<210> 477	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 477	
aggacaaacg ggcaacatac	20
<210> 478	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 478	
tagaggacaa acgggcaaca	20
<210> 479	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 479	
aattagagga caaacgggca	20
<210> 480	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 480	
tggaattaga ggacaaacgg	20

<210> 481
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 481
 ctggaattag aggacaaacg 20

<210> 482
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 482
 tcctggaatt agaggacaaa 20

<210> 483
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 483
 atcctggaat tagaggacaa 20

<210> 484
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 484
 ggatcctgga attagaggac 20

<210> 485

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 485
 tgaggatcct ggaattagag 20
 <210> 486
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 486
 ggttgaggat cctggaatta 20
 <210> 487
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 487
 ggtggttgag gatcctggaa 20
 <210> 488
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 488
 gctggtggtt gaggatcctg 20
 <210> 489
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 489

cgtgctggtg gttgaggatc

20

<210> 490

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 490

tcccgtgctg gtggttgagg

20

<210> 491

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 491

tggtcccgtg ctggtggttg

20

<210> 492

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 492

gcatgggtccc gtgctggtgg

20

<210> 493

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 493
 tcggcatggt cccgtgctgg 20

 <210> 494
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 494
 ggttcggcat ggtcccgtgc 20
 <210> 495
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 495
 gcaggttcgg catggtcccg 20
 <210> 496
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 496
 catgcaggtt cggcatggtc 20

 <210> 497
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 497	
agtcacgcag gttcggcatg	20
<210> 498	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 498	
agtagtcacg caggttcggc	20
<210> 499	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 499	
agcagtagtc atgcaggttc	20
<210> 500	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 500	
ttgagcagta gtcacgcagg	20
<210> 501	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 501	
tccttgagca gtagtcacg	20

<210> 502
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 502
 ggttccttga gcagtagtca 20

<210> 503
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 503
 agaggttcct tgagcagtag 20

<210> 504
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 504
 catagagggt ccttgagcag 20

<210> 505
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 505
 atacatagag gttccttgag 20

<210> 506

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 506
 gggatacata gaggttcctt 20
 <210> 507
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 507
 ggagggatac atagaggttc 20
 <210> 508
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 508
 acaggaggga tacatagagg 20
 <210> 509
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 509
 gcaacaggag ggatacatag 20
 <210> 510
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 510

acagcaacag gagggataca 20

<210> 511

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 511

ggtacagcaa caggaggat 20

<210> 512

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 512

tttggtacag caacaggagg 20

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 513

aggttttgta cagcaacagg 20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 514
 cgaaggtttg gtacagcaac 20

<210> 515
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 515
 gtccgaaggt ttgtacagc 20

<210> 516
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 516
 tccgtccgaa ggtttgtac 20

<210> 517
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 517
 atttccgtcc gaaggtttgg 20

<210> 518
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 518	
gcaatttcg tccgaaggtt	20
<210> 519	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 519	
ggtgcaattt ccgtccgaag	20
<210> 520	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 520	
acaggtgcaa ttccgtccg	20
<210> 521	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 521	
aatacagtg caatttcgt	20
<210> 522	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 522	
gggaatacag gtgcaatttc	20

<210> 523
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 523
 gatgggaata caggtgcaat 20

<210> 524
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 524
 agcccaggat gatgggatgg 20

<210> 525
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 525
 gaaagcccag gatgatggga 20

<210> 526
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 526
 tccgaaagcc caggatgatg 20

<210> 527

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 527
 ttttcgaaa gcccgagatg 20
 <210> 528
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 528
 gaattttccg aaagcccagg 20
 <210> 529
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 529
 taggaatttt ccgaaagccc 20

 <210> 530
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 530
 ccataggaat tttccgaaag 20
 <210> 531
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 531
 ctcccatagg aattttccga 20
 <210> 532
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 532
 ccactcccat aggaattttc 20
 <210> 533
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 533
 ggcccactcc cataggaatt 20
 <210> 534
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 534
 tgaggccac tcccatagga 20
 <210> 535
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 535
 ggctgaggcc cactcccata 20

<210> 536
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 536
 acgggctgag gccactccc 20

<210> 537
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 537
 gaaacgggct gaggccact 20

<210> 538
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 538
 ggagaaacgg gctgaggccc 20

<210> 539
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 539	
ccaggagaaa cgggctgagg	20
<210> 540	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 540	
gagccaggag aaacgggctg	20
<210> 541	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 541	
actgagccag gagaaacggg	20
<210> 542	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 542	
taaactgagc caggagaaac	20
<210> 543	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 543	
tagtaaactg agccaggaga	20

<210> 544
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 544
 cactagtaaa ctgagccagg 20

<210> 545
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 545
 gcactagtaa actgagccag 20

<210> 546
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 546
 tggcactagt aaactgagcc 20

<210> 547
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 547
 atggcactag taaactgagc 20

<210> 548

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 548
 aaatggcact agtaaactga 20
 <210> 549
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 549
 aacaaatggc actagtaaac 20
 <210> 550
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 550
 gaacaaatgg cactagtaaa 20
 <210> 551
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 551
 ctgaacaaat ggcactagta 20
 <210> 552
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 552
 actgaacaaa tggcactagt 20
 <210> 553
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 553
 ccactgaaca aatggcacta 20
 <210> 554
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 554
 accactgaac aaatggcact 20
 <210> 555
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 555
 gaaccactga acaaattggca 20
 <210> 556
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 556
 tacgaaccac tgaacaaatg 20

<210> 557
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 557
 ctacgaacca ctgaacaaat 20

<210> 558
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 558
 ccctacgaac cactgaacaa 20

<210> 559
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 559
 gccctacgaa ccactgaaca 20

<210> 560
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 560	
aagccctacg aaccactgaa	20
<210> 561	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 561	
aaagccctac gaaccactga	20
<210> 562	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 562	
ggaaagccct acgaaccact	20
<210> 563	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 563	
gggaaagccc tacgaaccac	20
<210> 564	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 564	
actgaaagcc aaacagtggg	20

<210> 565
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 565
 ataactgaaa gccaaacagt 20

<210> 566
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 566
 catataactg aaagccaaac 20

<210> 567
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 567
 atccatataa ctgaaagcca 20

<210> 568
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 568
 atcatccata taactgaaag 20

<210> 569

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 569
 cacatcatcc atataactga 20
 <210> 570
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 570
 taccacatca tccatataac 20
 <210> 571
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 571
 caataccaca tcatccatat 20
 <210> 572
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 572
 ccccaatacc acatcatcca 20
 <210> 573
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 573

ggccccaat accacatcat 20

<210> 574

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 574

cttggtcccc aataccacat 20

<210> 575

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 575

agacttggcc cccaatacca 20

<210> 576

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 576

tacagacttg gcccacaata 20

<210> 577

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 577
 ctgtacagac ttggcccca 20

 <210> 578
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 578
 atgctgtaca gacttggccc 20
 <210> 579
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 579
 aagatgctgt acagacttgg 20
 <210> 580
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 580
 ctcaagatgc tgtacagact 20

 <210> 581
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 581	
ggactcaaga tgctgtacag	20
<210> 582	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 582	
aagggactca agatgctgta	20
<210> 583	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 583	
aaaaaggac tcaagatgct	20
<210> 584	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 584	
ggtaaaaagg gactcaagat	20
<210> 585	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 585	
agcggtaaaa agggactcaa	20

<210> 586
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 586
 aacagcggta aaaagggact 20

<210> 587
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 587
 ggtaacagcg gtaaaaaggg 20

<210> 588
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 588
 attggtaca gcggtaaaaa 20

<210> 589
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 589
 aaaattggtacacagcggtaa 20

<210> 590

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 590
 aagaaaattg gtaacagcgg 20
 <210> 591
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 591
 caaaagaaaa ttggtaacag 20
 <210> 592
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 592
 agacaaaaga aaattggtaa 20
 <210> 593
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 593
 caaagacaaa agaaaattgg 20
 <210> 594
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 594

acccaaagac aaaagaaaat 20

<210> 595

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 595

tataacccaaa gacaaaagaa 20

<210> 596

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 596

atgtataccc aaagacaaaa 20

<210> 597

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 597

taaattgtata cccaaagaca 20

<210> 598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 598
 gtttaaagt ataccctaaag 20

<210> 599
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 599
 gggttaaagt tataccctaaa 20

<210> 600
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 600
 gggttaaagt gtatacccaa 20

<210> 601
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 601
 tagggtttaa atgtataccc 20

<210> 602
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 602	
ttagggttta aatgtatacc	20
<210> 603	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 603	
tgtaggggtt taaatgtata	20
<210> 604	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 604	
ttttgttagg gtttaaatgt	20
<210> 605	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 605	
aaccccatct cttgttttg	20
<210> 606	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 606	
agtaacccca tctctttgtt	20

<210> 607
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 607
 gagagtaacc ccatctcttt 20

<210> 608
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 608
 tcagagagta accccatctc 20

<210> 609
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 609
 aattcagaga gtaaccccat 20

<210> 610
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 610
 taaaattcag agagtaaccc 20

<210> 611

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 611
 ccataaaatt cagagagtaa 20
 <210> 612
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 612
 aaccataaa attcagagag 20
 <210> 613
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 613
 cataacccat aaaattcaga 20
 <210> 614
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 614
 tgacataacc cataaaattc 20
 <210> 615
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 615
 caatgacata acccataaaa 20
 <210> 616
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 616
 ttccaatgac ataaccata 20
 <210> 617
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 617
 aacttccaat gacataaccc 20
 <210> 618
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 618
 cataacttcc aatgacataa 20
 <210> 619
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 619
 acccataact tccaatgaca 20

 <210> 620
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 620
 aggacccata acttccaatg 20
 <210> 621
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 621
 gcaaggaccc ataacttcca 20
 <210> 622
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 622
 gtggcaagga ccataactt 20

 <210> 623
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 623	
cttgtggcaa ggacccataa	20
<210> 624	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 624	
gttcttgtgg caaggacca	20
<210> 625	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 625	
tgtgttcttg tggcaaggac	20
<210> 626	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 626	
tgatgtgttc ttgtggcaag	20
<210> 627	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 627	
gtatgatgtg ttcttgtggc	20

<210> 628
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 628
 tttgtatgat gtgttcttgt 20

<210> 629
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 629
 aaacattctt tgatttttg 20

<210> 630
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 630
 ctaaaacatt ctttgatttt 20

<210> 631
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 631
 tttctaaaac attctttgat 20

<210> 632

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 632
 agttttctaa aacattcttt 20
 <210> 633
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 633
 ggaagttttc taaaacattc 20
 <210> 634
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 634
 ataggaagtt ttctaaaaca 20
 <210> 635
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 635
 ttaataggaa gttttctaaa 20
 <210> 636
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 636

ctgttaatag gaagttttct 20

<210> 637

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 637

ggcctgttaa taggaagttt 20

<210> 638

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 638

ataggcctgt taataggaag 20

<210> 639

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 639

tcaataggcc tgtaatagg 20

<210> 640

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 640
 caatcaatag gcctgttaat 20

 <210> 641
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 641
 ttccaatcaa taggcctgtt 20
 <210> 642
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 642
 actttccaat caataggcct 20
 <210> 643
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 643
 catactttcc aatcaatagg 20

 <210> 644
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 644	
tgacatactt tccaatcaat	20
<210> 645	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 645	
cgttgacata ctttccaatc	20
<210> 646	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 646	
cccaaaagac ccacaattcg	20
<210> 647	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 647	
aaacccaata gaccacaaat	20
<210> 648	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 648	
gcaaaacca aaagaccac	20

<210> 649
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 649
 gcagcaaaac caaaagacc 20

<210> 650
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 650
 aaccacattg tgtaaattggg 20

<210> 651
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 651
 gataaccaca ttgtgtaaat 20

<210> 652
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 652
 caggataacc acattgtgta 20

<210> 653

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 653
 acgcaggata accacattgt 20
 <210> 654
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 654
 ttaacgcagg ataaccacat 20
 <210> 655
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 655
 gcattaacgc aggataacca 20
 <210> 656
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 656
 agggcattaa cgcaggataa 20
 <210> 657
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 657
 acaaggcat taacgcagga 20
 <210> 658
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 658
 catacaaggg cattaacga 20
 <210> 659
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 659
 atgcatacaa gggcattaac 20
 <210> 660
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 660
 tacatgcata caagggcatt 20
 <210> 661
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 661
 gaatacatgc atacaagggc 20

<210> 662
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 662
 attgaatata tgcatacaag 20

<210> 663
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 663
 tagattgaat acatgcatac 20

<210> 664
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 664
 gcttagattg aatacatgca 20

<210> 665
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 665	
cctgcttaga ttgaatacat	20
<210> 666	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 666	
aagcctgctt agattgaata	20
<210> 667	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 667	
tgaaagcctg cttagattga	20
<210> 668	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 668	
aagtgaaagc ctgcttagat	20
<210> 669	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 669	
agaaagtgaa agcctgctta	20

<210> 670
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 670
 gcgagaaagt gaaagcctgc 20

<210> 671
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 671
 ttggcgagaa agtgaaagcc 20

<210> 672
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 672
 aagttggcga gaaagtgaaa 20

<210> 673
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 673
 tgtaagttgg cgagaaagtg 20

<210> 674

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 674
 ccttgtaagt tggcgagaaa 20
 <210> 675
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 675
 aggccttgta agttggcgag 20
 <210> 676
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 676
 gaaaggcctt gtaagttggc 20
 <210> 677
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 677
 acagaaaggc cttgtaagtt 20
 <210> 678
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 678

tacacagaaa ggccttgtaa 20

<210> 679

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 679

gtttacacag aaaggccttg 20

<210> 680

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 680

attgtttaca cagaaaggcc 20

<210> 681

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 681

ggtattgttt acacagaaag 20

<210> 682

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 682
 tcaggtattg ttacacaga 20

 <210> 683
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 683
 ggttcaggta ttgtttacac 20
 <210> 684
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 684
 aaaggttcag gtattgttta 20
 <210> 685
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 685
 ggtaaaggtt caggtattgt 20

 <210> 686
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 686	
tggccgttgc cgggcaacgg	20
<210> 687	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 687	
acctggccgt tgccgggcaa	20
<210> 688	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 688	
cagacctggc cgttgccggg	20
<210> 689	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 689	
gcacagacct ggccgttgcc	20
<210> 690	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 690	
ttggcacaga cctggccgtt	20

<210> 691
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 691
 cacttggcac agacctggcc 20

<210> 692
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 692
 aaacacttgg cacagacctg 20

<210> 693
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 693
 caaacacttg gcacagacct 20

<210> 694
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 694
 agcaaacact tggcacagac 20

<210> 695

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 695
 cagcaaacac ttggcacaga 20
 <210> 696
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 696
 gtcagcaaac acttggcaca 20
 <210> 697
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 697
 accaagcccc agccagtggg 20
 <210> 698
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 698
 atgaccaagc cccagccagt 20
 <210> 699
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 699

cccatgacca agccccagcc 20

<210> 700

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 700

tggcccatga ccaagcccca 20

<210> 701

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 701

tgatggccca tgaccaagcc 20

<210> 702

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 702

cgctgatggc ccatgaccaa 20

<210> 703

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 703
 acgcgctgat ggcccatgac 20

<210> 704
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 704
 cgcacgcgct gatggcccat 20

<210> 705
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 705
 ccacgcacgc gctgatggcc 20

<210> 706
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 706
 gttccacgca cgcgctgatg 20

<210> 707
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 707	
aaggttccac gcacgcgctg	20
<210> 708	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 708	
gaaaagggttc cacgcacgcg	20
<210> 709	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 709	
gccgaaaagg ttccacgcac	20
<210> 710	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 710	
ggagccgaaa aggttccacg	20
<210> 711	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 711	
agaggagccg aaaaggttcc	20

<210> 712
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 712
 ggcagaggag ccgaaaaggt 20

<210> 713
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 713
 atcggcagag gagccgaaaa 20

<210> 714
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 714
 tggatcggca gaggagccga 20

<210> 715
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 715
 gtatggatcg gcagaggagc 20

<210> 716

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 716
 gcagtatgga tcggcagagg 20
 <210> 717
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 717
 cgcagtatgg atcggcagag 20
 <210> 718
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 718
 tccgcagtat ggatcggcag 20
 <210> 719
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 719
 ttccgcagta tggatcggca 20
 <210> 720
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 720

agttccgcag tatggatcgg

20

<210> 721

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 721

gagttccgca gtatggatcg

20

<210> 722

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 722

aggagttccg cagtatggat

20

<210> 723

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 723

gctaggagtt ccgcagtatg

20

<210> 724

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 724
 gcggctagga gttccgcagt 20

<210> 725
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 725
 caagcggcta ggagttccgc 20

<210> 726
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 726
 aaacaagcgg ctaggagttc 20

<210> 727
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 727
 gcaaaacaag cggctaggag 20

<210> 728
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 728	
agcaaaacaa gcggctagga	20
<210> 729	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 729	
cgagcaaaac aagcggctag	20
<210> 730	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 730	
gcgagcaaaa caagcggcta	20
<210> 731	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 731	
ctgcgagcaa aacaagcggc	20
<210> 732	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 732	
gctgcgagca aaacaagcgg	20

<210> 733
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 733
 ctgctgctgag caaaacaagc 20

<210> 734
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 734
 gacctgctgc gagcaaaaca 20

<210> 735
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 735
 ccagacctgc tgcgagcaaa 20

<210> 736
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 736
 gctccagacc tgctgctgagc 20

<210> 737

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 737
 ttgctccag acctgctgcg 20
 <210> 738
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 738
 atgtttgctc cagacctgct 20
 <210> 739
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 739
 ataatgtttg ctccagacct 20

 <210> 740
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 740
 ccgataatgt ttgctccaga 20
 <210> 741
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 741

gtcccgataa tgtttgctcc

20

<210> 742

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 742

tcagtcgccga taatgtttgc

20

<210> 743

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 743

ttatcagtcc cgataatgtt

20

<210> 744

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 744

gagttatcag tcccgataat

20

<210> 745

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 745
 acagagttat cagtcctgat 20

<210> 746
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 746
 acaacagagt tatcagtcctc 20

<210> 747
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 747
 aggacaacag agttatcagt 20

<210> 748
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 748
 gagaggacaa cagagttatc 20

<210> 749
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 749	
cgggagagga caacagagtt	20
<210> 750	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 750	
ttgcgggaga ggacaacaga	20
<210> 751	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 751	
tatttgcggg agaggacaac	20
<210> 752	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 752	
gtatatattgc gggagaggac	20
<210> 753	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 753	
gatgtatatt tgcgggagag	20

<210> 754
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 754
 tacgatgtat atttgcggga 20

<210> 755
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 755
 ggatacgaatg tatatttgca 20

<210> 756
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 756
 catggatacg atgtatattt 20

<210> 757
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 757
 agccatggat acgatgtata 20

<210> 758

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 758
 agcagccatg gatacgatgt 20
 <210> 759
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 759
 cctagcagcc atggatacga 20
 <210> 760
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 760
 cagcctagca gccatggata 20
 <210> 761
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 761
 gcacagccta gcagccatgg 20
 <210> 762
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 762

gcagcacagc ctagcagcca 20

<210> 763

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 763

ttggcagcac agcctagcag 20

<210> 764

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 764

cagttggcag cacagcctag 20

<210> 765

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 765

atccagttgg cagcacagcc 20

<210> 766

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 766
 aggatccagt tggcagcaca 20

 <210> 767
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 767
 cgcaggatcc agttggcagc 20
 <210> 768
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 768
 ccgcgcagga tccagttggc 20
 <210> 769
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 769
 gtcccgcgca ggatccagtt 20

 <210> 770
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 770	
agcgaccccg agaagggtcg	20
<210> 771	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 771	
ccaagcgacc ccgagaaggg	20
<210> 772	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 772	
gtcccaagcg accccgagaa	20
<210> 773	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 773	
agagtcccaa gcgacccgga	20
<210> 774	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 774	
gagagagtcc caagcgaccc	20

<210> 775
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 775
 gacgagagag tccaagcga 20

<210> 776
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 776
 gaacggcaga cggagaaggg 20

<210> 777
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 777
 cggtcggaac ggcagacgga 20

<210> 778
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 778
 ggtcggcgg aacggcagac 20

<210> 779

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 779
 cgtggtcggt cggaacggca 20
 <210> 780
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 780
 ccccggtggtc ggtcggaacg 20
 <210> 781
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 781
 gcgccccgtg gtcggtcgga 20
 <210> 782
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 782
 ggtgcgcccc gtggtcggtc 20
 <210> 783
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 783

aggtgcgccc cgtggtcggt 20

<210> 784

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 784

agaggtgcgc cccgtggtcg 20

<210> 785

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 785

gagaggtgcg cccgtggtc 20

<210> 786

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 786

aagagaggtg cgccccgtgg 20

<210> 787

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 787

aaagagaggt gcgccccgtg

20

<210> 788

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 788

gtaaagagag gtgcgccccg

20

<210> 789

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 789

cgtaaagaga ggtgcgcccc

20

<210> 790

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 790

gatgagaagg cacagacggg

20

<210> 791

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 791	
gcagatgaga aggcacagac	20
<210> 792	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 792	
ccggcagatg agaaggcaca	20
<210> 793	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 793	
ggtccggcag atgagaaggc	20
<210> 794	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 794	
cacggtccgg cagatgagaa	20
<210> 795	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 795	
gcacacggtc cggcagatga	20

<210> 796
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 796
 agtgcacacg gtccggcaga 20

 <210> 797
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 797
 cgaagtgcac acggtccggc 20

 <210> 798
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 798
 aagcgaagtg cacacggtcc 20

 <210> 799
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 799
 gaagcgaagt gcacacggtc 20

 <210> 800

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 800
 tgaagcgaag tgcacacggt 20
 <210> 801
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 801
 ggtgaagcga agtgcacacg 20
 <210> 802
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 802
 aggtgaagcg aagtgcacac 20
 <210> 803
 <400> 803
 000
 <210> 804
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 804
 agaggtgaag cgaagtgcac 20

<210> 805
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 805
 cagaggtgaa gcgaagtga 20
 <210> 806
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 806
 tgcagaggtg aagcgaagtg 20
 <210> 807
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 807
 gtgcagaggt gaagcgaagt 20
 <210> 808
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 808
 acggtggtct ccatgcgacg 20
 <210> 809
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 809
 ttcacggtgg tctccatgcg 20
 <210> 810
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 810
 ccttgggcaa cattcggtgg 20
 <210> 811
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 811
 agaccttggg caacattcgg 20
 <210> 812
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 812
 gtaagacctt gggcaacatt 20
 <210> 813
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 813

tatgtaagac cttgggcaac 20

<210> 814

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 814

tcttatgtaa gaccttgggc 20

<210> 815

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 815

tcctcttatg taagaccttg 20

<210> 816

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 816

gagtcctctt atgtaagacc 20

<210> 817

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 817
 caagagtcct cttatgtaag 20

<210> 818
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 818
 gtccaagagt cctcttatgt 20

<210> 819
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 819
 agagtccaag agtcctctta 20

<210> 820
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 820
 cagagagtcc aagagtcctc 20

<210> 821
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 821	
ttgcagagag tccaagagtc	20
<210> 822	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 822	
acattgcaga gagtccaaga	20
<210> 823	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 823	
ttgacattgc agagagtcca	20
<210> 824	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 824	
gtagtcctca aggtcggtcg	20
<210> 825	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 825	
gaagtatgcc tcaagtcgg	20

<210> 826
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 826
 tttgaagtat gcctcaaggt 20

<210> 827
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 827
 gtctttgaag tatgcctcaa 20

<210> 828
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 828
 acagtctttg aagtatgcct 20

<210> 829
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 829
 caaacagtct ttgaagtatg 20

<210> 830

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 830
 aaacaaacag tctttgaagt 20
 <210> 831
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 831
 tttaaacaaa cagtctttga 20
 <210> 832
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 832
 gtctttaaac aaacagtctt 20
 <210> 833
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 833
 ccagtcttta aacaaacagt 20
 <210> 834
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 834

ctcccagtct ttaacaaac

20

<210> 835

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 835

ctcctcccag tctttaaca

20

<210> 836

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 836

caactcctcc cagtctttaa

20

<210> 837

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 837

ccccaactcc tcccagtctt

20

<210> 838

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 838
 ctcccccaac tcctcccagt 20

<210> 839
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 839
 ctctctcccc aactctctcc 20

<210> 840
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 840
 aatctctctcc cccaactcct 20

<210> 841
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 841
 tctaattctcc tcccccaact 20

<210> 842
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 842	
taatctaatac tcctcccca	20
<210> 843	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 843	
ctttaatcta atctcctccc	20
<210> 844	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 844	
gacctttaat ctaatctcct	20
<210> 845	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 845	
aaagaccttt aatctaatact	20
<210> 846	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 846	
tacaaagacc tttaatctaa	20

<210> 847
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 847
 tagtacaaag acctttaatc 20

<210> 848
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 848
 tcctagtaca aagaccttta 20

<210> 849
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 849
 gcctcctagt acaaagacct 20

<210> 850
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 850
 acagcctcct agtacaaga 20

<210> 851

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 851
 cctacagcct cctagtacaa 20
 <210> 852
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 852
 atgcctacag cctcctagta 20
 <210> 853
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 853
 tttatgccta cagcctccta 20
 <210> 854
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 854
 atttatgcct acagcctcct 20
 <210> 855
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 855

gaccaattta tgcctacagc 20

<210> 856

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 856

agaccaattt atgcctacag 20

<210> 857

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 857

gcagaccaat ttatgcctac 20

<210> 858

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 858

tgcgagacc aatttatgcc 20

<210> 859

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 859

tggtgcgag accaatttat

20

<210> 860

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 860

tgctggtgag cagaccaatt

20

<210> 861

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 861

tggtgctggt ggcgagacca

20

<210> 862

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 862

gcatggtgct ggtgcgcaga

20

<210> 863

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 863	
gttgcattggt gctggtgcgc	20
<210> 864	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 864	
aaaagttgca tgggtgctggt	20
<210> 865	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 865	
tgaaaaagtt gcatggtgct	20
<210> 866	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 866	
aggtgaaaaa gttgcattggt	20
<210> 867	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 867	
cagagtgaa aaagttgcat	20

<210> 868
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 868
 aggcagaggt gaaaaagttg 20

<210> 869
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 869
 attaggcaga ggtgaaaaag 20

<210> 870
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 870
 gattagcgag aggtgaaaaa 20

<210> 871
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 871
 atgattagcg agaggtgaaa 20

<210> 872

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 872
 gagatgatta ggcagaggtg 20
 <210> 873
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 873
 caagagatga ttaggcagag 20
 <210> 874
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 874
 gaacaagaga tgattaggca 20
 <210> 875
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 875
 catgaacaag agatgattag 20
 <210> 876
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 876

ggacatgaac aagagatgat 20

<210> 877

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 877

gtaggacatg aacaagagat 20

<210> 878

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 878

acagtaggac atgaacaaga 20

<210> 879

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 879

tgaacagtag gacatgaaca 20

<210> 880

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 880
 gcttgaacag taggacatga 20

<210> 881
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 881
 gaggcttgaa cagtaggaca 20

<210> 882
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 882
 ttggaggctt gaacagtagg 20

<210> 883
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 883
 cagcttgag gcttgaacag 20

<210> 884
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 884	
cccaaggcac agcttgagg	20
<210> 885	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 885	
ccaccaagg cacagcttg	20
<210> 886	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 886	
aagccacca aggcacagt	20
<210> 887	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 887	
ccaaagccac ccaaggcaca	20
<210> 888	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 888	
gccccaaagc cacccaaggc	20

<210> 889
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 889
 catgccccaa agccacccaa 20

<210> 890
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 890
 gtccatgcc caaagccacc 20

<210> 891
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 891
 gatgtccatg ccccaaagcc 20

<210> 892
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 892
 gtcgatgtcc atgccccaaa 20

<210> 893

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 893
 agggtcgatg tccatgcccc 20
 <210> 894
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 894
 ataagggtcg atgtccatgc 20
 <210> 895
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 895
 ttataaaggg tcgatgtcca 20
 <210> 896
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 896
 ttctttataa gggtcgatgt 20
 <210> 897
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 897

aaattcttta taagggtcga 20

<210> 898

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 898

tccaaattct ttataagggt 20

<210> 899

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 899

agctccaaat tctttataag 20

<210> 900

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 900

agtagctcca aattctttat 20

<210> 901

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 901
 cacagtagct ccaaattctt 20

<210> 902
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 902
 ctccacagta gctccaaatt 20

<210> 903
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 903
 taactccaca gtagctccaa 20

<210> 904
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 904
 gagtaactcc acagtagctc 20

<210> 905
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 905	
cgagagtaac tccacagtag	20
<210> 906	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 906	
aaacgagagt aactccacag	20
<210> 907	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 907	
caaaaacgag agtaactcca	20
<210> 908	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 908	
aggcaaaaac gagagtaact	20
<210> 909	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 909	
agaaggcaaa aacgagagta	20

<210> 910
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 910
 gtcagaaggc aaaaacgaga 20

<210> 911
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 911
 gaagtcagaa ggcaaaaacg 20

<210> 912
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 912
 aaagaagtca gaaggcaaaa 20

<210> 913
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 913
 aggaaagaag tcagaaggca 20

<210> 914

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 914
 tgaaggaaag aagtcagaag 20
 <210> 915
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 915
 tactgaagga aagaagtcag 20
 <210> 916
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 916
 gcggtatcta gaagatctcg 20

 <210> 917
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 917
 gaggcggtat ctagaagatc 20
 <210> 918
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 918

gctgaggcgg tatctagaag 20

<210> 919

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 919

agagctgagg cggtatctag 20

<210> 920

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 920

tacagagctg aggcggtatc 20

<210> 921

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 921

cgatacagag ctgaggcgg 20

<210> 922

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 922
 tcccgataca gagctgaggc 20

<210> 923
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 923
 gcttcccgat acagagctga 20

<210> 924
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 924
 aaggcttccc gatacagagc 20

<210> 925
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 925
 tctaaggctt cccgatacag 20

<210> 926
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 926	
gactctaagg cttcccgata	20
<210> 927	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 927	
ggagactcta aggcttcccg	20
<210> 928	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 928	
tcaggagact ctaaggcttc	20
<210> 929	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 929	
tgctcaggag actctaaggc	20
<210> 930	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 930	
caatgctcag gagactctaa	20

<210> 931
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 931
 gaacaatgct caggagactc 20

<210> 932
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 932
 ggtgaacaat gctcaggaga 20

<210> 933
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 933
 tgaggtgaac aatgctcagg 20

<210> 934
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 934
 tgggtgaggtg aacaatgctc 20

<210> 935

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 935
 gtatggtgag gtgaacaatg 20
 <210> 936
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 936
 gcagtatggt gaggtgaaca 20
 <210> 937
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 937
 agtgcagtat ggtgaggtga 20

 <210> 938
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 938
 ctgagtcgag tatggtgagg 20
 <210> 939
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 939

tgcttgagtg cagtatggtg

20

<210> 940

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 940

gcttgctga gtgcagtatg

20

<210> 941

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 941

attgcttgcc tgagtgcagt

20

<210> 942

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 942

agaattgctt gcctgagtgc

20

<210> 943

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 943

caaagaattg cttgcctgag

20

<210> 944

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 944

cagcaaagaa ttgcttgcttgcct

20

<210> 945

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 945

ccccagcaaa gaattgcttg

20

<210> 946

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 946

tccccccagc aaagaattgc

20

<210> 947

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 947	
agttcccc agcaaagaat	20
<210> 948	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 948	
attagttccc cccagcaaag	20
<210> 949	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 949	
gtcattagtt cccccagca	20
<210> 950	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 950	
agagtcatta gttccccca	20
<210> 951	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 951	
gctagagtca ttagttcccc	20

<210> 952
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 952
 gtagctagag tcattagttc 20

<210> 953
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 953
 caggtagcta gagtcattag 20

<210> 954
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 954
 acccaggtag ctagagtcac 20

<210> 955
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 955
 cccacccagg tagctagagt 20

<210> 956

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 956
 acaccaccc aggtagctag 20
 <210> 957
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 957
 ttaacaccca ccaggtagc 20
 <210> 958
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 958
 aaattaacac ccaccaggt 20
 <210> 959
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 959
 tccaaattaa caccaccca 20
 <210> 960
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 960

tcttccaaat taacaccac

20

<210> 961

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 961

ggatcttcca aattaacacc

20

<210> 962

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 962

gctggatctt ccaaattaac

20

<210> 963

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 963

gatgctggat cttccaaatt

20

<210> 964

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 964
 ctagatgctg gatcttccaa 20

<210> 965
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 965
 tctctagatg ctggatcttc 20

<210> 966
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 966
 aggtctctag atgctggatc 20

<210> 967
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 967
 actaggtctc tagatgctgg 20

<210> 968
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 968	
actactaggt ctctagatgc	20
<210> 969	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 969	
ctgactacta ggtctctaga	20
<210> 970	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 970	
taactgacta ctaggtctct	20
<210> 971	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 971	
acataactga ctactaggtc	20
<210> 972	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 972	
ttgacataac tgactactag	20

<210> 973
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 973
 gtgttgacat aactgactac 20

<210> 974
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 974
 ttagtggtga cataactgac 20

<210> 975
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 975
 atattagtgt tgacataact 20

<210> 976
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 976
 cccatattag tgttgacata 20

<210> 977

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 977
 aggcccatat tagtggtgac 20
 <210> 978
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 978
 tttaggccca tattagtgtt 20
 <210> 979
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 979
 aactttaggc ccatattagt 20
 <210> 980
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 980
 ctgaacttta ggcccatatt 20
 <210> 981
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 981

tgctgaact ttaggcccat 20

<210> 982

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 982

agttgcctga actttaggcc 20

<210> 983

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 983

aagagttgcc tgaactttag 20

<210> 984

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 984

cacaagagtt gcctgaactt 20

<210> 985

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 985
 aaccacaaga gttgcctgaa 20

<210> 986
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 986
 tgaaaccaca agagttgcct 20

<210> 987
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 987
 atgtgaaacc acaagagttg 20

<210> 988
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 988
 gaaatgtgaa accacaagag 20

<210> 989
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 989	
caagaaatgt gaaaccacaa	20
<210> 990	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 990	
agacaagaaa tgtgaaacca	20
<210> 991	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 991	
gtgagacaag aaatgtgaaa	20
<210> 992	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 992	
aaagtgagac aagaaatgtg	20
<210> 993	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 993	
ccaaaagtga gacaagaaat	20

<210> 994
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 994
 cttccaaaag tgagacaaga 20

<210> 995
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 995
 tctcttccaa aagtgagaca 20

<210> 996
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 996
 gtttctcttc caaaagtgag 20

<210> 997
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 997
 acggtttctc ttccaaaagt 20

<210> 998

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 998
 ataacggttt ctcttcaaa 20
 <210> 999
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 999
 tctataacgg tttctcttcc 20
 <210> 1000
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1000
 tactctataa cggtttctct 20
 <210> 1001
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1001
 aaatactcta taacggtttc 20
 <210> 1002
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1002
 accaaatact ctataacggt 20
 <210> 1003
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1003
 gacaccaaact actctataac 20
 <210> 1004
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1004
 aaagacacca aatactctat 20
 <210> 1005
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1005
 ccgaaagaca ccaaatactc 20
 <210> 1006
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1006
 actccgaaag acaccaaata 20

<210> 1007
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1007
 cactctccga aagacaccaa 20

<210> 1008
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1008
 atccacactc cgaaagacac 20

<210> 1009
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1009
 cgaatccaca ctccgaaaga 20

<210> 1010
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1010	
gtgcgaatcc acactccgaa	20
<210> 1011	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1011	
ggagtgcgaa tccacactcc	20
<210> 1012	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1012	
ggaggagtgc gaatccacac	20
<210> 1013	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1013	
gctggaggag tgcgaatcca	20
<210> 1014	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1014	
taagctggag gagtgcgaat	20

<210> 1015
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1015
 ctataagctg gaggagtgcg 20

<210> 1016
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1016
 ggtctataag ctggaggagt 20

<210> 1017
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1017
 ggtggtctat aagctggagg 20

<210> 1018
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1018
 tttggtggtc tataagctgg 20

<210> 1019

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1019
 gcatttggtg gtctataagc 20
 <210> 1020
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1020
 gaagtgttga taggataggg 20
 <210> 1021
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1021
 ccggaagtgt tgataggata 20
 <210> 1022
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1022
 tttccggaag tgttgatagg 20
 <210> 1023
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1023
 tagtttccgg aagtgttgat 20
 <210> 1024
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1024
 cagtagtttc cggaagtgtt 20
 <210> 1025
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1025
 caacagtagt ttccggaagt 20
 <210> 1026
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1026
 taacaacagt agtttccgga 20
 <210> 1027
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1027

gtctaacaac agtagtttcc

20

<210> 1028

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1028

cgaggaggatt cttcttctag

20

<210> 1029

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1029

aggcgaggga gttcttcttc

20

<210> 1030

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1030

gcgaggcgag ggagttcttc

20

<210> 1031

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1031	
gtctgcgagg cgagggagtt	20
<210> 1032	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1032	
cgcggcgatt gagaccttcg	20
<210> 1033	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1033	
cgacgcggcg attgagacct	20
<210> 1034	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1034	
ctgcgacgcg gcgattgaga	20
<210> 1035	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1035	
cttctgcgac gcggcgattg	20

<210> 1036
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1036
 gatcttctgc gacgcggcga 20

<210> 1037
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1037
 tgagatcttc tgcgacgcgg 20

<210> 1038
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1038
 gattgagatc ttctgcgacg 20

<210> 1039
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1039
 cgagattgag atcttctgcg 20

<210> 1040

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1040
 tcccgagatt gagatcttct 20
 <210> 1041
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1041
 gggtcccag attgagatct 20
 <210> 1042
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1042
 tgaggttccc gagattgaga 20
 <210> 1043
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1043
 cattgagggtt cccgagattg 20
 <210> 1044
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1044

taacattgag gttcccgaga 20

<210> 1045

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1045

tactaacatt gaggttcccg 20

<210> 1046

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1046

gaataactaac attgaggttc 20

<210> 1047

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1047

aaggaatact aacattgagg 20

<210> 1048

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1048
 tccaaggaat actaacattg 20

 <210> 1049
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1049
 gagtccaagg aatactaaca 20
 <210> 1050
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1050
 tatgagtcca aggaatacta 20
 <210> 1051
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1051
 ccttatgagt ccaaggaata 20

 <210> 1052
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1052	
ccaccttatg agtccaagga	20
<210> 1053	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1053	
tccccacctt atgagtcaa	20
<210> 1054	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1054	
agttccccac cttatgagtc	20
<210> 1055	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1055	
taaagttccc caccttatga	20
<210> 1056	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1056	
cagtaaagtt cccacaccta	20

<210> 1057
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1057
 gaccagtaaa gttccccacc 20

<210> 1058
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1058
 aaagaccagt aaagttcccc 20

<210> 1059
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1059
 aataaagacc agtaaagttc 20

<210> 1060
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1060
 aagaataaag accagtaaag 20

<210> 1061

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1061
 tagaagaata aagaccagta 20
 <210> 1062
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1062
 cagtagaaga ataaagacca 20
 <210> 1063
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1063
 gtacagtaga agaataaaga 20

 <210> 1064
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1064
 caggtacagt agaagaataa 20
 <210> 1065
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1065
 agacaggtac agtagaagaa 20
 <210> 1066
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1066
 taaagacagg tacagtagaa 20
 <210> 1067
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1067
 gattaaagac aggtacagta 20
 <210> 1068
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1068
 gaggattaaa gacaggtaca 20
 <210> 1069
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1069
 aatgaggatt aaagacaggt 20

<210> 1070
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1070
 tccaatgagg attaaagaca 20

<210> 1071
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1071
 ttttccaatg aggattaaag 20

<210> 1072
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1072
 ggtgtttcca atgaggatta 20

<210> 1073
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1073	
atggtgtttt ccaatgagga	20
<210> 1074	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1074	
aagatggtgt tttccaatga	20
<210> 1075	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1075	
gaaaagatgg tgttttccaa	20
<210> 1076	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1076	
taggaaaaga tgggtgtttc	20
<210> 1077	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1077	
tattaggaaa agatggtgtt	20

<210> 1078
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1078
 gtatattagg aaaagatggt 20

<210> 1079
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1079
 aatgtatatt aggaaaagat 20

<210> 1080
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1080
 gtaaatgtat attaggaaaa 20

<210> 1081
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1081
 ggtgtaaatg tatattagga 20

<210> 1082

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1082
 cttggtgtaa atgtatatta 20
 <210> 1083
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1083
 tgtcttggtg taaatgtata 20
 <210> 1084
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1084
 taatgtcttg gtgtaaatgt 20

 <210> 1085
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1085
 tgataatgtc ttggtgtaaa 20
 <210> 1086
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1086
 ttttgataat gtcttggtgt 20
 <210> 1087
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1087
 atttttgat aatgtcttgg 20
 <210> 1088
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1088
 cacatttttt gataatgtct 20
 <210> 1089
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1089
 gttcacattt tttgataatg 20
 <210> 1090
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1090
 actgttcaca ttttttgata 20

<210> 1091
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1091
 caaactgttc acattttttg 20

<210> 1092
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1092
 ctacaaactg ttcacatttt 20

<210> 1093
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1093
 ggcctacaaa ctgttcacat 20

<210> 1094
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1094	
gtgggcctac aaactgttca	20
<210> 1095	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1095	
taagtgggcc taaaactgt	20
<210> 1096	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1096	
ctgtaagtgg gcctacaaac	20
<210> 1097	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1097	
taactgtaag tgggcctaca	20
<210> 1098	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1098	
cattaactgt aagtgggcct	20

<210> 1099
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1099
 tctcattaac tgtaagtggg 20

<210> 1100
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1100
 ttttctcatt aactgtaagt 20

<210> 1101
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1101
 ttcttttctc attaactgta 20

<210> 1102
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1102
 atcttctttt ctcattaact 20

<210> 1103

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1103
 gcaatcttct ttctcatta 20
 <210> 1104
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1104
 attgcaatct tcttttctca 20
 <210> 1105
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1105
 tcaattgcaa tcttcttttc 20
 <210> 1106
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1106
 taatcaattg caatcttctt 20
 <210> 1107
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1107
 gcataatcaa ttgcaatctt 20
 <210> 1108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1108
 caggcataat caattgcaat 20
 <210> 1109
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1109
 tagcaggcat aatcaattgc 20
 <210> 1110
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1110
 acctagcagg cataatcaat 20
 <210> 1111
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1111
 aaaacctagc aggcataatc 20

<210> 1112
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1112
 gataaaacct agcaggcata 20

<210> 1113
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1113
 ttggataaaa cctagcaggc 20

<210> 1114
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1114
 cctttggata aaacctagca 20

<210> 1115
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1115	
taacctttgg ataaaccta	20
<210> 1116	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1116	
tggtaacctt tggataaac	20
<210> 1117	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1117	
atttgtaac ctttgataa	20
<210> 1118	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1118	
aatatttggg aacctttgga	20
<210> 1119	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1119	
gtaaatattt ggtaaccttt	20

<210> 1120
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1120
 atggtaaata ttggttaacc 20

<210> 1121
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1121
 ccaatggtaa atatgtgta 20

<210> 1122
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1122
 tatccaatgg taaatatttg 20

<210> 1123
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1123
 ccttatccaa tggtaaatat 20

<210> 1124

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1124
 tacccttatc caatggtaaa 20
 <210> 1125
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1125
 taataccctt atccaatggt 20
 <210> 1126
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1126
 gtttaataacc cttatccaat 20
 <210> 1127
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1127
 aaggtttaat acccttatcc 20
 <210> 1128
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1128
 aataaggttt aataccctta 20
 <210> 1129
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1129
 gataataagg tttaataccc 20
 <210> 1130
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1130
 ctggataata aggtttaata 20
 <210> 1131
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1131
 gttctggata ataaggttta 20
 <210> 1132
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1132	
gatgttctgg ataataaggt	20
<210> 1133	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1133	
ctagatgttc tggataataa	20
<210> 1134	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1134	
taactagatg ttctggataa	20
<210> 1135	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1135	
gattaactag atgttctgga	20
<210> 1136	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 1136	
aatgattaac tagatgttct	20
<210> 1137	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1137	
agtaatgatt aactagatgt	20
<210> 1138	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1138	
ggaagtaatg attaactaga	20
<210> 1139	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1139	
tttgggaagta atgattaact	20
<210> 1140	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1140	
tagtttggaa gtaatgatta	20

<210> 1141
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1141
 gtctagtttg gaagtaatga 20

<210> 1142
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1142
 agtgtctagt ttggaagtaa 20

<210> 1143
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1143
 aatagtgctt agtttgaag 20

<210> 1144
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1144
 gttaaatagtg tctagtttgg 20

<210> 1145

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1145
 tgtgtaaata gtgtctagtt 20
 <210> 1146
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1146
 gagtgtgtaa atagtgctta 20
 <210> 1147
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1147
 atagagtgtg taaatagtt 20
 <210> 1148
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1148
 tccatagagt gtgtaaataag 20
 <210> 1149
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1149

ccttccatag agtgtgtaaa

20

<210> 1150

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1150

ccgccttcca tagagtgtg

20

<210> 1151

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1151

taccgcctt ccatagagt

20

<210> 1152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1152

atataccgc cttccataga

20

<210> 1153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1153
 ataataatacc cgccttccat 20

<210> 1154
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1154
 tatataatat acccgcttc 20

<210> 1155
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1155
 tcttatataa tatacccgcc 20

<210> 1156
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1156
 ctctcttata taatataccc 20

<210> 1157
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1157	
tttctctctt atataatata	20
<210> 1158	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1158	
ttgtttctct cttatataat	20
<210> 1159	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1159	
gtgttggttc tctcttatat	20
<210> 1160	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1160	
tatgtgttgt ttctctctta	20
<210> 1161	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1161	
cgctatgtgt tgtttctctc	20

<210> 1162
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1162
 tgaccacaa aatgaggcgc 20

<210> 1163
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1163
 tggtagacca caaatgagg 20

<210> 1164
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1164
 atatggtgac ccacaaatg 20

<210> 1165
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1165
 agaatatggt gaccacaaa 20

<210> 1166

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1166
 ccaagaatat ggtgaccac 20
 <210> 1167
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1167
 ttccaagaa tatggtgacc 20
 <210> 1168
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1168
 ttgttccaa gaatatggtg 20
 <210> 1169
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1169
 atcttgttcc caagaatatg 20
 <210> 1170
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1170
 tagatcttgt tccaagaat 20
 <210> 1171
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1171
 ctgtagatct tgtccaag 20
 <210> 1172
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1172
 atgctgtaga tctgttccc 20
 <210> 1173
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1173
 cccatgctgt agatcttgtt 20
 <210> 1174
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1174
 tgcccatgc ttagatctt 20

<210> 1175
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1175
 ttctgcccc tgctgtagat 20

<210> 1176
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1176
 agattctgcc ccatgctgta 20

<210> 1177
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1177
 gaaagattct gcccatgct 20

<210> 1178
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1178	
gtggaaagat tctgcccacat	20
<210> 1179	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1179	
ctggtggaaa gattctgccc	20
<210> 1180	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1180	
ttgctggtgg aaagattctg	20
<210> 1181	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1181	
ggattgctgg tggaaagatt	20
<210> 1182	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1182	
agaggattgc tggaggaaag	20

<210> 1183
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1183
 cccagaggat tgctggtgga 20

<210> 1184
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1184
 aatcccagag gattgctggt 20

<210> 1185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1185
 aagaatccca gaggattgct 20

<210> 1186
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1186
 ggaaagaatc ccagaggatt 20

<210> 1187

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1187
 tcgggaaaga atcccagagg 20
 <210> 1188
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1188
 tggtcgggaa agaatcccag 20
 <210> 1189
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1189
 tgggtggtcgg gaaagaatcc 20
 <210> 1190
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1190
 aactggtggt cgggaaagaa 20
 <210> 1191
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1191

tccaactggt ggtcgggaaa 20

<210> 1192

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1192

ggatccaact ggtggtcggg 20

<210> 1193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1193

gctggatcca actggtggtc 20

<210> 1194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1194

aaggctggat ccaactggtg 20

<210> 1195

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1195

ctgaaggctg gatccaactg

20

<210> 1196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1196

gctctgaagg ctggatccaa

20

<210> 1197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1197

tttgctctga aggctggatc

20

<210> 1198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1198

gtgtttgctc tgaaggctgg

20

<210> 1199

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1199	
gctgtgtttg ctctgaaggc	20
<210> 1200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1200	
tttgctgtgt ttgctctgaa	20
<210> 1201	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1201	
ggatttgctg tgtttgctct	20
<210> 1202	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1202	
tctggatttg ctgtgtttgc	20
<210> 1203	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1203	
caatctggat ttgctgtgtt	20

<210> 1204
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1204
 tccaatctg gatttgctgt 20

<210> 1205
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1205
 aagtcaccaat ctggatttgc 20

<210> 1206
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1206
 ttgaagtccc aatctggatt 20

<210> 1207
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1207
 ggattgaagt cccaatctgg 20

<210> 1208

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1208
 ttgggattga agtcccaatc 20
 <210> 1209
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1209
 ttgttgggat tgaagtccca 20
 <210> 1210
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1210
 tccttgttgg gattgaagtc 20
 <210> 1211
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1211
 gtgtccttgt tgggattgaa 20
 <210> 1212
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1212
 caggtgtcct tgttgggatt 20
 <210> 1213
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1213
 ggccaggtgt ccttgttggg 20
 <210> 1214
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1214
 tctggccagg tgccttgtt 20
 <210> 1215
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1215
 cagctcctac cttgttggcg 20
 <210> 1216
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1216

ctccagctcc taccttgttg

20

<210> 1217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1217

atgctccagc tcctaccttg

20

<210> 1218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1218

cgaatgctcc agctcctacc

20

<210> 1219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1219

gcccgaatgc tccagtcct

20

<210> 1220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1220	
ccagcccgaa tgctccagct	20
<210> 1221	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1221	
aaccagccc gaatgctcca	20
<210> 1222	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1222	
tgaaccag cccgaatgct	20
<210> 1223	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1223	
gggtgaaacc cagccgaat	20
<210> 1224	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1224	
aaaggcctcc gtgcgtggg	20

<210> 1225
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1225
 ccaaaaggcc tccgtgcggt 20

<210> 1226
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1226
 accccaaaag gcctccgtgc 20

<210> 1227
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1227
 tccaccccaa aaggcctccg 20

<210> 1228
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1228
 ggctccaccc caaaaggcct 20

<210> 1229

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1229
 gagggctcca ccccaaaagg 20
 <210> 1230
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1230
 cctgagggct ccaccccaaa 20
 <210> 1231
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1231
 gagcctgagg gctccacccc 20
 <210> 1232
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1232
 cctgagcctg agggctccac 20
 <210> 1233
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1233

tgccctgagc ctgagggctc 20

<210> 1234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1234

gtagtgcctg agcctgaggg 20

<210> 1235

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1235

gtagtatgcc ctgagcctga 20

<210> 1236

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1236

ttttagtat gccctgagcc 20

<210> 1237

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1237

aagttttag tatgccctga

20

<210> 1238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1238

gcaaagtttg tagtatgccc

20

<210> 1239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1239

ctggcaaagt ttgtagtatg

20

<210> 1240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1240

ttgctggcaa agttttagt

20

<210> 1241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1241	
gatttgctgg caaagtttgt	20
<210> 1242	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1242	
gcggatttgc tggcaaagtt	20
<210> 1243	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1243	
gaggcggatt tgctggcaaa	20
<210> 1244	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1244	
caggaggcgg atttgctggc	20
<210> 1245	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1245	
aggcaggagg cggatttgct	20

<210> 1246
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1246
 tggaggcagg aggcggattt 20

<210> 1247
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1247
 tgggtggaggc aggaggcgga 20

<210> 1248
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1248
 gattggtgga ggcaggaggc 20

<210> 1249
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1249
 ggcgattggt ggaggcagga 20

<210> 1250

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1250
 tctggcgatt ggtggaggca 20
 <210> 1251
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1251
 ctgtctggcg attggtggag 20
 <210> 1252
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1252
 ttctgtctg gcgattggtg 20
 <210> 1253
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1253
 gccttctgt ctggcgattg 20
 <210> 1254
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1254
 gctgccttcc tgtctggcga 20
 <210> 1255
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1255
 taggctgcct tcctgtctgg 20
 <210> 1256
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1256
 gggtaggctg ccttcctgtc 20
 <210> 1257
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1257
 tcaaaggtgg agacagcggg 20
 <210> 1258
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1258
 ttctcaaagg tggagacagc 20

<210> 1259
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1259
 tgtttctcaa aggtggagac 20

<210> 1260
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1260
 gagtgtttct caaaggtgga 20

<210> 1261
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1261
 gatgagtgtt tctcaaaggt 20

<210> 1262
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1262	
gaggatgagt gtttctcaa	20
<210> 1263	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1263	
cctgaggatg agtgtttctc	20
<210> 1264	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1264	
tggcctgagg atgagtgtt	20
<210> 1265	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1265	
gcatggcctg aggatgagt	20
<210> 1266	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1266	
cactgcatgg cctgaggatg	20

<210> 1267
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1267
 ttccactgca tggcctgagg 20

<210> 1268
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1268
 gaattccact gcatggcctg 20

<210> 1269
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1269
 gtggaattcc actgcatggc 20

<210> 1270
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1270
 gttgtggaat tccactgcat 20

<210> 1271

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1271
 aaggttgtgg aattccactg 20
 <210> 1272
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1272
 tgaaagggtg tggaattcca 20
 <210> 1273
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1273
 cctgctggtg gctccagttc 20

 <210> 1274
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1274
 agagtctaga ctctggtgg acttctctca attttctagg gg 42
 <210> 1275
 <211> 26
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1275
 tggatgtgtc tgcggcgttt tatcat 26
 <210> 1276
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1276
 catcctgctg ctatgcctca tcttctt 27
 <210> 1277
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1277
 caaggtatgt tgcccgt 17
 <210> 1278
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1278
 tgtattccca tcccatc 17
 <210> 1279
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1279	
cctatgggag tgggcctcag	20
<210> 1280	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1280	
tggtcagtt tactagtgc	19
<210> 1281	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1281	
gggctttccc ccactgt	17
<210> 1282	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1282	
tcctctgccg atccatactg cggaactcct	30
<210> 1283	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	

<400> 1283
 cgcacctctc tttagcggg 19
 <210> 1284
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1284
 ggagtgtgga ttgcac 17
 <210> 1285
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1285
 gaagaagaac tccctcgct 20
 <210> 1286
 <211> 159
 <212> DNA
 <213> Hepatitis B virus
 <400> 1286
 ccagcaaatc cgctcctgc ctccaccaat cgccagacag gaaggcagcc taccctcgctg 60
 tctccacctt tgagaaacac tcatcctcag gccatgcagt ggaattccac aacctttcac 120
 caaactctgc aagatcccag agtgagaggc ctgtatttc 159
 <210> 1287
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1287
 tggctcagtt tactagtgcc attgttcag tggttcg 37

<210> 1288	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1288	
ctggagccac cagcagg	17
<210> 1289	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1289	
actggagcca ccagcag	17
<210> 1290	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1290	
aactggagcc accagca	17
<210> 1291	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1291	
gaactggagc caccagc	17
<210> 1292	

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1292
 actagtaaac tgagcca 17
 <210> 1293
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1293
 cactagtaaa ctgagcc 17

 <210> 1294
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1294
 gcactagtaa actgagc 17
 <210> 1295
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1295
 cgcagtatgg atcggca 17
 <210> 1296
 <211> 17
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1296

ccgcagtatg gatcggc

17

<210> 1297

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1297

tccgcagtat ggatcgg

17

<210> 1298

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1298

ttccgcagta tggatcg

17

<210> 1299

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1299

gttccgcagt atggatc

17

<210> 1300

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1300
 agttccgcag tatggat 17
 <210> 1301
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1301
 gagttccgca gtatgga 17
 <210> 1302
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1302
 ggagttccgc agtatgg 17
 <210> 1303
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1303
 aggagttccg cagtatg 17
 <210> 1304
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1304
aagcgaagtg cacacgg 17
<210> 1305
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1305
gaagcgaagt gcacacg 17
<210> 1306
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1306
tgaagcgaag tgcacac 17
<210> 1307
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1307
gtgaagcgaa gtgcaca 17
<210> 1308
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1308

ggtgaagcga agtgac	17
<210> 1309	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1309	
aggtgaagcg aagtga	17
<210> 1310	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1310	
gaggtgaagc gaagtgc	17
<210> 1311	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1311	
agaggtgaag cgaagt	17
<210> 1312	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1312	
cagagtgaa gcgaagt	17

<210> 1313
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1313
 gcagaggtga agcgaag 17
 <210> 1314
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1314
 tgcagaggtg aagcgaa 17
 <210> 1315
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1315
 gtgcagaggt gaagcga 17
 <210> 1316
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1316
 cgtgcagagg tgaagcg 17
 <210> 1317
 <211> 17

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1317
 acgtgcagag gtgaagc 17

<210> 1318
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1318
 tggagccacc agcagg 16

<210> 1319
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1319
 ctggagccac cagcag 16

<210> 1320
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1320
 actggagcca ccagca 16

<210> 1321
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1321

aactggagcc accagc 16

<210> 1322

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1322

actagtaaac tgagcc 16

<210> 1323

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1323

cactagtaaa ctgagc 16

<210> 1324

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1324

gcactagtaa actgag 16

<210> 1325

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1325
 cgagtatgg atcggc 16
 <210> 1326
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1326
 ccgagtatg gatcgg 16

 <210> 1327
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1327
 tccgagtat ggatcg 16
 <210> 1328
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1328
 ttccgagta tggatc 16
 <210> 1329
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1329

gttccgcagt atggat	16
<210> 1330	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1330	
agttccgcag tatgga	16
<210> 1331	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1331	
gagttccgca gtatgg	16
<210> 1332	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1332	
ggagttccgc agtatg	16
<210> 1333	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1333	
aggagttccg cagtat	16

<210> 1334
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1334
 agcgaagtgc acacgg 16
 <210> 1335
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1335
 aagcgaagtg cacacg 16
 <210> 1336
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1336
 gaagcgaagt gcacac 16
 <210> 1337
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1337
 tgaagcgaag tgcaca 16
 <210> 1338
 <211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1338
 gtgaagcgaa gtgcac 16

<210> 1339
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1339
 ggtgaagcga agtgca 16

<210> 1340
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1340
 aggtgaagcg aagtgc 16

<210> 1341
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1341
 gaggtgaagc gaagtg 16

<210> 1342
 <211> 16
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1342

agaggtgaag cgaagt 16

<210> 1343

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1343

cagagtgaa gcgaag 16

<210> 1344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1344

gcagaggtga agcgaa 16

<210> 1345

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1345

tgcagaggtg aagcga 16

<210> 1346

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1346
 gtgcagaggt gaagcg 16
 <210> 1347
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1347
 cgtgcagagg tgaagc 16

 <210> 1348
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1348
 acgtgcagag gtgaag 16
 <210> 1349
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1349
 ggagttccgc agtatggatc 20
 <210> 1350
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1350

acgtgcagag gtgaagcgaa	20
<210> 1351	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1351	
cggtccttgg aggatgc	17
<210> 1352	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1352	
ccgtgtgcac ttcgcttcac ctctgcacgt	30
<210> 1353	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1353	
ggaggctgta ggcataaatt ggt	23
<210> 1354	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1354	
agagtctaga ctctgtgtgg acttctctca	30

<210> 1355
 <400> 1355
 000
 <210> 1356
 <400> 1356
 000
 <210> 1357
 <400> 1357
 000
 <210> 1358
 <400> 1358
 000
 <210> 1359
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1359
 tatatggatg atgtggt 17

<210> 1360
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1360
 tgccaagtgt ttgctga 17

<210> 1361
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1361	
tgccgatcca tactgcggaa ctcct	25
<210> 1362	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1362	
ctttttcacc tctgccta	18
<210> 1363	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1363	
ttcaagcctc caagctgtgc cttgg	25
<210> 1364	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1364	
aaatggcact agtaaa	16
<210> 1365	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1365	

caaatggcac tagtaa	16
<210> 1366	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1366	
acaaatggca ctagta	16
<210> 1367	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1367	
aacaaatggc actagt	16
<210> 1368	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1368	
gaacaaatgg cactag	16
<210> 1369	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1369	
tgaacaaatg gcacta	16

<210> 1370
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1370
 ctgaacaaat ggcact 16
 <210> 1371
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1371
 actgaacaaa tggcac 16
 <210> 1372
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1372
 cactgaacaa atggca 16
 <210> 1373
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1373
 cctgatgtga tgttctccat g 21
 <210> 1374
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1374
 aaacgccgca gacacatcca 20

<210> 1375
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1375
 gataaaacgc cgcagacaca 20

<210> 1376
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1376
 atgataaaac gccgcagaca 20

<210> 1377
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1377
 cacccaaggc acagcttgg 19

<210> 1378
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1378
 gaatcctgat gtgatgttct c 21
 <210> 1379
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1379
 aatttatgcc tacagcct 18
 <210> 1380
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1380
 ccaaagccac ccaagg 16
 <210> 1381
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic oligonucleotide
 <400> 1381
 caaattcttt ataagggtcg a 21