



등록특허 10-2247463



(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
WO1995019433 A2*
Antisense Drug Technology: Principles,
Strategies, and Applications, 2판. CRC Press.
US, 327-357면 (2007) 1부.*
US20030206887 A1
WO2008146251 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

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 개선시키는데 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 뉴클레오시드로 구성되고 서열 번호: 224의 핵염기 서열을 보유하는 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드를 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, 혈액탐식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 간 질환-관련 이식이고, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드는 HBV를 인코드하는 핵산과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 96% 상보적이며 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드의 적어도 하나의 뉴클레오시드는 변형된 슈가 및 변형된 뉴클레오시드간 링키지(internucleoside linkage)를 포함하고, 적어도 하나의 뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함하며, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드는

연계된 데옥시뉴클레오시드로 구성된 캡 분절;

연계된 뉴클레오시드로 구성된 5' 왕 분절; 및

연계된 뉴클레오시드로 구성된 3' 왕 분절

을 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드가 2'-0-메톡시에틸 기를 포함하는 변형된 슈가, 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지인 뉴클레오시드간 링키지, 및 5-메틸시토신인 변형된 핵염기를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드의 캡 분절이 10개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 단일-가닥의 변형된 올리고뉴클레오티드가

10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드로 구성된 캡 분절;

1-5개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된 5' 왕 분절; 및

1-5개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된 3' 왕 분절을 추가로 포함하고;

여기서 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 약학적 조성물.

청구항 5

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

본 출원은 전자 형태의 서열 목록과 함께 제출된다. 이 서열 목록은 2012년 4월 18일자로 만들어진, 대략적으로 256 KB 크기의 BIOL0175WOSEQ.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.

배경기술

[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 결정 시기에는 탐지불가능할 수 있다(Hepatitis B virus infectionnatural 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 antigenthe dangerous end game of hepatitis B virus. N Engl J Med. 347: 2002; 208-210). 항-HBsAb 및 항-HBcAb (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), 페길화된 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), 뱃비부딘(LdT), 및 아데포비르(adefovir)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 발견을 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 올리고뉴클레오티드들이다.

[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, 혈액탕식성 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 질은 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 올리고뉴클레오티드를 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 제한시킬지 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 머리를은 오직 조직화를 목적으로 한 것이며, 설명되는 주제를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 출원에서 언급된, 특히, 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.

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'-0-메톡시에틸" (또한 2'-MOE 및 2'-0(CH₂)₂-OCH₃)은 푸라노오스 고리의 2'위치에 0-메톡시-에틸 변형

(modification)을 지칭한다. 2'-0-메톡시에틸 변형된 슈가는 변형된 슈가다.

[0022] "2'-MOE 뉴클레오시드"(또한 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오시드)는 2'-MOE 변형된 슈가 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.

[0023] "2'-치환된 뉴클레오시드"는 푸라노실 고리의 2' 위치에 H 또는 OH를 제외한 치환체를 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 ±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 탐지 가능한 또는 측정가능한 활성을 의미한다. 특정 구체예들에서, 안티센스 활성은 표적 핵산 또는 이러한 표적 핵산에 의해 인코드되는 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 올리고뉴클레오티드들, 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 점령이다.
- [0042] "안티센스 올리고뉴클레오티드"는 표적 핵산의 대응하는 영역 또는 분절(segment)에 혼성화를 허용하는 핵염기 서열을 가진 단일-가닥으로 된 올리고뉴클레오티드를 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 중개된다.
- [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: $4'-\text{CH}(\text{CH}_3)-0-2'$.
- [0048] "구속된 에틸 뉴클레오시드" (또한 cEt 뉴클레오시드)는 4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)-0-2'$ 다리를 포함하는 이륜 슈가 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드를 의미한다.
- [0049] "화학적으로 별개의(distinct) 영역"은 동일한 안티센스 화합물의 다른 영역과는 일부 방식에서 화학적으로 상이한 안티센스 화합물의 영역을 지칭한다. 예를 들면, 2'-0-메톡시에틸 뉴클레오티드들을 보유하는 영역은 2'-0-메톡시에틸 변형 없는 뉴클레오티드들을 보유하는 영역과는 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 낳느냐는 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, 섭유증, 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. 2 가지 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 포함된다.

- [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 입단을 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 활성을 부족하지만, 약학적으로 필요하거나 또는 바람직한 조성물 안에 있는 성분을 말한다. 예를 들면, 주사되는 약물 안에, 희석제는 액체, 예컨대 함염물(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 인코드된 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 뉴클레오시드들의 인접 서열을 포함하는 안티센스 화합물을 지칭하는데 여기에서 각 뉴클레오시드는 필수적으로 균일한 변형을 보유하는 슈가 변형된 뉴클레오시드다.
- [0070] "갭머(gapmer)"는 키메라 안티센스 화합물을 의미하고, 이때 RNase H 절단을 지원하는 다수의 뉴클레오시드들을 보유하는 내부(internal) 영역은 하나 또는 그 이상의 뉴클레오시드들을 보유하는 외부(external) 영역들 사이에 위치하고, 여기에서 내부 영역을 포함하는 뉴클레오티드들은 외부 영역들을 포함하는 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드들과는 화학적으로 별개이다. 내부 영역은 "갭(gap)"으로 칭할 수 있으며, 외부 영역은 "윙(wing)"으로 칭할 수 있다.

- [0071] "캡-확장된(widened)"이란 변형된 슈가 모이어티를 보유하는 1 내지 6개의 뉴클레오티드들을 보유하는 5'과 3' 왕 분절들 사이에 위치한 12 또는 그 이상의 2'-데옥시리보뉴클레오티드들을 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 포함한다.
- [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 우드Chuck(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 메신져 RNA를 말한다.
- [0076] "HBV 핵산" 또는 "HBV DNA"는 HBV를 인코드하는 임의의 핵산을 의미한다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, HBV 핵산은 HBV 게놈 또는 이의 일부분을 인코드하는 임의의 바이러스성 DNA 서열, HBV 단백질을 인코드하는 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 포함한다.
- [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) 테트ramer 결합을 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 연합된 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, 혈액탐식성 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"은 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, 혈액탐식성 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 개인된 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)", "강화된다(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.

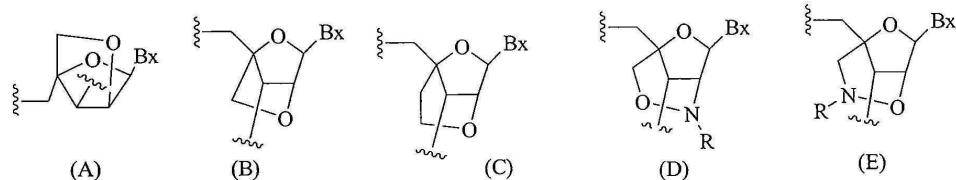
[0092] "연장된(Lengthened)" 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 본 명세서에서 공개된 안티센스 올리고뉴클레오티드와 비교하여 하나 또는 그 이상의 추가 뉴클레오티드들을 가지는 것들이다.

[0093] "연계된(Linked) 데옥시뉴클레오시드"는 뉴클레오티드를 형성하기 위하여 포스페이트 에스테르에 의해 연계된 데옥시리보스로 치환된 액산 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 이를 슈가가 형성된 핵산을 말한다. 이러한 이를 슈가의 예로는 하기에 나타낸 것과 같이 A) α -L-메틸렌옥시 ($4'-\text{CH}_2-\text{O}-2'$) LNA , (B) β -D-메틸렌옥시 ($4'-\text{CH}_2-\text{O}-2'$) LNA , (C) 에틸렌옥시 ($4'-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-2'$) LNA , (D) 아미노옥시 ($4'-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{R})-\text{2}'$) LNA 그리고 (E) 옥시아미노

(4'-CH₂-N(R)-O-2') LNA를 포함한다.



[0096]

본 명세서에서 이용된 것과 같이, LNA 화합물들은 슈가의 4'과 2' 위치 사이에 최소한 한 개의 다리를 보유하는 화합물을 포함하나 이에 한정되지 않고, 여기에서 각 다리는 $-[\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)]_n-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$, $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_1)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{Si}(\text{R}_1)_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_x-$ 및 $-\text{N}(\text{R}_1)-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2 개지 4개의 연계된 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, 헤테로시이클 라디칼, 치환된 헤�테로시이클 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, C₅-C₇ 지환의(alicyclic) 라디칼, 치환된 C₅-C₇ 지환의 라디칼, 할로겐, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 (C(=O)-H), 치환된 아실, CN, 술포닐 (S(=O)₂-J₁), 또는 술폴실 (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, 헤�테로시이클 라디칼, 치환된 헤�테로시이클 라디칼, 치환된 헤�테로시이클 라디칼, C₁-C₁₂ 아미노알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 아미노알킬 또는 보호기다.

[0098]

LNA의 정의 안에 포함된 4'- 2'연결 기들(bridging groups)의 예로는 다음의 식중 하나를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다: $-[\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)]_n-$, $-\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{N}(\text{R}_1)-\text{O}-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)-\text{O}-\text{N}(\text{R}_1)-$. 더욱이, LNA의 정의내에 포함된 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. a -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 뉴클레오티드"는 독립적으로 변형된 슈가 모이어티, 변형된 뉴클레오시드간 링키지, 또는 변형된 핵염기를 보유하는 뉴클레오티드를 말한다.

[0105]

"변형된 올리고뉴클레오티드"는 최소한 한 개의 변형된 뉴클레오시드간 링키지, 변형된 슈가, 및/또는 변형된 핵염기를 포함하는 올리고뉴클레오티드를 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 헤테로시이를 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, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 테트라히드로파라닐, 바이시클로 또는 트리시클로 슈가 모방체들, 예컨대, 비(non) 푸라노오스 슈가 단위들을 보유하는 뉴클레오시드 모방체들이다. 뉴클레오티드 모방체는 올리고머화합물 이를 테면 예를 들면 캡티드 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 테트라히드로파라닐 고리는 슈가 대행체의 예시이며, 여기에서 푸라노오스 슈가 기는 테트라히드로파라닐 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 연합된 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 단백질들을 말한다.

[0125] "약학적으로 수용가능한 매개체"은 올리고뉴클레오티드의 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, 혼탁액 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 올리고뉴클레오티드의 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 올리고뉴클레오티드는 약학적 물질이다.

[0129] "약학적 조성물"은 대상에게 투여하는데 적합한 물질들의 혼합물을 의미한다. 예를 들면, 약학적 조성물은 안티센스 올리고뉴클레오티드와 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 뉴클레오시드들 사이의 링키지를 말하는데, 이때 포스포디에스테르 결합은 다리를 형성하지 않는 산소 원자중 하나를 황 원자로 대체함으로써 변형된다. 포스포로티오에이트 링키지는 변형된 뉴클레오시드간 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 의료전문의에 의해 추천된 치료요법적 섭생을 말한다.

[0136] "영역(region)"은 최소한 한 가지의 확인가능한 구조, 기능 또는 특징을 보유하는 표적 핵산의 일부로 정의된다.

[0137] "리보뉴클레오티드"는 뉴클레오티드의 슈가 일부의 2'위치에서 히드록시를 가지는 뉴클레오티드를 말한다. 리보뉴클레오티드들은 임의의 다양한 치환기들에 의해 변형될 수 있다.

[0138] "염(salts)"이란 안티센스 화합물들의 생리학적으로 그리고 약학적으로 수용가능한 염을 말하는데, 즉, 모체 올리고뉴클레오티드의 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 모니터하는 경우 혈청 HBeAg 부재와 혈청 HBeAb 존재로 정의되거나, 또는 혈청변환의 결정인자로 HBsAg를 모니터하는 경우, 혈청 HBsAg 부재로 정의된다.

[0141] 본 명세서에서 교시된 안티센스 올리고뉴클레오티드들의 "짧아진" 또는 "절두된(truncated)" 형태는 1개, 2개 또는 그 이상의 뉴클레오시드들이 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(Slow progressions)"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 인코드하는 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] "윙 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 편입됨)에서 제시된 서열들이다.
- [0165] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제시된 화합물들은 변형된 올리고뉴클레오티드이거나 또는 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서 이 화합물들은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 변형된 올리고뉴클레오티드 및 접합체(conjugate)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 약학적으로 수용가능한 유도체다.
- [0166] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 HBV을 표적으로 하는 변형된 올리고뉴클레오티드 10 내지 30개 길이의 연계된 뉴클레오시드들을 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 올리고뉴클레오티드들은 길이가 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들이며, HBV를 표적으로 한다. 특정 구체예들에서, HBV 표적은 서열 번호: 1에 언급된 서열을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 다음의 HBV의 뉴클레오티드 영역중 하나를 표적으로 한다: CCTGCTGGCTCCAGTC (서열 번호: 1273); AGAGTCTAGACTCGTGGACTTCTCTCA (서열 번호: 1354); CATCCTGCTGCTATGCCATCTTCTT (서열 번호: 1276); CAAGGTATGTTGCCGT (서열 번호: 1277); CCTATGGGAGTGGGCCTCAG (서열 번호: 1279); TGGCTCAGTTACTAGTGCCATTGTCAGTGTTCG (서열 번호: 1287); TATATGGATGATGTGGT (서열 번호: 1359); TGCCAAGTGTGTTGCTGA (서열 번호: 1360); TGCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (서열 번호: 1361); CCGTGTGCACTTCGCTCACCTCTGCACGT (서열 번호: 1352); GGAGGCTGTAGGCATAAATTGGT (서열 번호: 1353); CTTTTCACCTCTGCCTA (서열 번호: 1362); TTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGG (서열 번호: 1363); AGAGTCTAGACTCGTGGACTTCTCTCAATTCTAGGGG (서열 번호: 1274); TGGATGTGTCTGCGCGTTTATCAT (서열 번호: 1275); TGTATTCCCACATCCCAC (서열 번호: 1278); TGGCTCAGTTACTAGTGC (서열 번호: 1280); GGGCTTTCCCCACTGT (서열 번호: 1281); TCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACCTCCT (서열 번호: 1282); CGCACCTCTCTTACCGCG (서열 번호: 1283); GGAGTGTGGATTGCGAC (서열 번호: 1284); 또는 GAAGAAGAACTCCCTCGCCT (서열 번호: 1285). 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 9개, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 독립적으로 보유하는 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절에서 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜(bicyclic) 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오시드다.
- [0168] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드들을 포함하고, 여기에서 이 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오티드들은 9, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 독립적으로 보유하는 두 개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절내에 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 각 왕 분절내 각 변형된 뉴클레오시드는 독립적으로 이륜 슈가 변형을 가진 2'-MOE 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드, 이를 테면 구속된 에틸(cEt) 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드다.

[0169] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오티드들은 9, 10개, 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3개의 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오시드다.

[0170] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드들이고, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 각 슈가 변형된 뉴클레오시드는 독립적으로 이륜 슈가 모이어티를 가진 2'-MOE 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드, 이를 테면 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드들이고, 9개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 이 분절은 각각 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 각 슈가 변형된 뉴클레오시드는 독립적으로 2'-MOE 뉴클레오시드 또는 이륜 뉴클레오시드, 이를 테면 구속된 에틸 (cEt) 뉴클레오시드 또는 LNA 뉴클레오시드다.

[0171] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오티드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 이러한 캡 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다.

[0172] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오티드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 변형된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 2' 치환된 뉴클레오시드들은 이륜 슈가 변형을 가진 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다.

[0173] 특정 구체예들에서, 이 화합물들 또는 조성물들은 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 올리고뉴클레오티드들은 10개 또는 그 이상의 연계된 데옥시뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 독립적으로 1-5, 1-4, 1-3, 2-5, 2-4 또는 2-3 연계된 뉴클레오시드들을 보유하는 2개의 왕 분절 사이에 있다. 특정 구체예들에서, 왕 분절내 하나 또는 그 이상의 변형된 뉴클레오시드들은 변형된 슈가를 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-치환된 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오시드는 2'-MOE 뉴클레오시드다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 14개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다.

[0174] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드은 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 9개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오시드들을 보유한다.

[0175] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오시드들을 가진다.

[0176] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 18개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다.

[0177] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드들이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들, 이를 테면 2'-MOE 뉴클레오시드들을 보유한다.

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

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

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

[0181] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 핵염기 서열은 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 완전한 상태로부터 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 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥으로 되어 있다.

[0183] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 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 뉴클레오시드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 18개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 14개의 연계된 뉴클레오시드

들로 구성된다.

[0184] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드간 링키지는 변형된 뉴클레오시드간 링키지다. 특정 구체예들에서, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 링키지다.

[0185] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 2'-0-메톡시에틸 기 ($2'-0(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$)를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가는 2'-0- CH_3 기를 포함한다.

[0186] 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 이륜 슈가다. 특정 구체예들에서, 최소한 한 개의 변형된 슈가에서 이륜 슈가는 4'-(CH_2)_n-0-2' 다리를 포함하고, 여기에서 n은 1 또는 2이다. 특정 구체예들에서, 이륜 슈가는 4'- CH_2 -0-2' 다리를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이륜 슈가는 4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -0-2' 다리를 포함한다.

[0187] 특정 구체예들에서, 전술한 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 변형된 핵염기를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 핵염기는 5-메틸시토신이다.

[0188] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥으로 된 변형된 올리고뉴클레오티드로 구성된다.

[0189] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 다음을 포함한다 : a) 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절. 이 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하며, 그리고 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함한다.

[0190] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 이 캡 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가 및 /또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하며, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이며, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며, 3' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가다. 다른 측면들에서, 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가와 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가다.

[0191] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가 및 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 왕 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가와 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가다.

[0192] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 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' 왕 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가 및 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0193] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드는 5'에서 3'방향으로 구속된

에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 껍 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 꼭 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3' 방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링 키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 꼭 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되고, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 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' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되고, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되고; 5' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3' 방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 껍 분절은 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 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' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

- [0201] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되고, 캡 분절은 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 6개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0202] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 17개의 연계된 뉴클레오시드들을 포함하고, 캡 분절은 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 6개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며; 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0203] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 캡 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.
- [0204] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들을 포함하고, 캡 분절은 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성되며, 5' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 3' 왕 분절은 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성되며, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고, 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다, 여기에서 5' 왕의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 그리고 3' 왕의 5개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 일부 측면들에서, 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고; 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이고, 3' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. 다른 측면들에서, 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하며; 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고; 그리고 각 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다. 다른 측면들에서, 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이고, 그리고 3' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 일부 측면들에서, 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고; 5' 왕 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에

틸 (cEt) 슈가이고; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 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' 왕 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가 및 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 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 제시한 임의의 핵염기들의 대등한 길이 일부에 상보적인 최소한 8개의 인접 핵염기들의 일부를 포함하는 핵염기 서열을 보유한 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절 5개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 8개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 3개의 뉴클레오시드 각각은 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가; 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호: 1에 상보적이며, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다. 일부 측면들에서, 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며, 그리고 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열

은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-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 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-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 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 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' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-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 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-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 테옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸 (cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 구속된 에틸 (cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 2'-0-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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸(cEt) 슈가, 그리고 구속된 에틸(cEt) 슈가이며; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이고; 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 7개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 여기에서 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸(cEt) 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸(cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸(cEt) 슈가이고; 3' 왕 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가이며; 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 구속된 에틸(cEt) 슈가이며, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다, 여기에서 5' 왕의 5개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸(cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 구속된 에틸(cEt) 슈가, 2'-데옥시뉴클레오시드, 그리고 구속된 에틸(cEt) 슈가이고, 그리고 3' 왕의 5개의 연계된 뉴클레오시드들 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가다.

[0220]

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0221]

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 8개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0222]

특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 20개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클

클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0234] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0235] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0236] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0237] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0238] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 16개의 연계된 뉴클레오시드들, 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지이고 그리고 각 시토신은 5-메틸시토신이다.

[0239] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 14개의 연계된 뉴클레오시드들, 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절, 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절로 구성되며, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-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 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-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 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 8개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-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 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 8개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 7개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 7개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 5' 왕 분절들; 그리고 c) 6개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오사이드들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오사이드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오사이드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오사이드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 6개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5' 왕 분절의 6개의 연계된 뉴클레오시드들; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절들; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절들; 그리고 c) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 각 뉴클레오시드간 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 핵염기 서열은 서열 번호:1에 상보적이며, 그리고 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 a) 9개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절; b) 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 4개의 연계된 뉴

클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 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 캡 분절; b) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5' 왕 분절; 그리고 c) 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3' 왕 분절을 포함한다. 캡 분절은 5' 왕 분절과 3' 왕 분절 사이에 위치하고, 각 왕 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] 또 다른 구체에는 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 치료 요법적 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 (인도네이사, 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).

[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, 411-427, 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, 414-427, 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, 472-494, 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, 1571-1598, 1579-1594, 1579-1594, 1579-1598, 1580-1595, 1580-1596, 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 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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, 1515-1540, 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, 1580-1595, 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, 1781-1800, 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 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 뉴클레오티드 영역 1-1932에 상응하는 HBV pre-S1 제 2 일부 유전자 영역 내에서 상보적이다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 뉴클레오티드 영역 2831-3182에 상응하는 HBV pre-S1 제 1 일부 유전자 영역 내에서 상보적이다.

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

[0266] 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 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 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, 245-274; 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, 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, 1579-1598, 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, 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 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 대중한 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 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 다음의 뉴클레오티드 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, 1271-1286, 1272-1287, 1273-1288, 1274-1289, 1275-1290, 1276-1291, 1277-1292, 1278-1293, 1279-1294, 1280-1295, 1281-1296, 1282-1297, 1283-1298, 1284-1299, 1285-1300, 1286-1301, 1287-1302, 1288-1303, 1289-1304, 1290-1305, 1291-1306, 1292-1307, 1293-1308, 1294-1309, 1295-1310, 1296-1311, 1297-1312, 1298-1313, 1299-1314, 1300-1315, 1301-1316, 1302-1317, 1303-1318, 1304-1319, 1305-1320, 1306-1321, 1307-1322, 1308-1323, 1309-1324, 1310-1325, 1311-1326, 1312-1327, 1313-1328, 1314-1329, 1315-1330, 1316-1331, 1317-1332, 1318-1333, 1319-1334, 1320-1335, 1321-1336, 1322-1337, 1323-1338, 1324-1339, 1325-1340, 1326-1341, 1327-1342, 1328-1343, 1329-1344, 1330-1345, 1331-1346, 1332-1347, 1333-1348, 1334-1349, 1335-1350, 1336-1351, 1337-1352, 1338-1353, 1339-1354, 1340-1355, 1341-1356, 1342-1357, 1343-1358, 1344-1359, 1345-1360, 1346-1361, 1347-1362, 1348-1363, 1349-1364, 1350-1365, 1351-1366, 1352-1367, 1353-1368, 1354-1369, 1355-1370, 1356-1371, 1357-1372, 1358-1373, 1359-1374, 1360-1375, 1361-1376, 1362-1377, 1363-1378, 1364-1379, 1365-1380, 1366-1381, 1367-1382, 1368-1383, 1369-1384, 1370-1385, 1371-1386, 1372-1387, 1373-1388, 1374-1389, 1375-1390, 1376-1391, 1377-1392, 1378-1393, 1379-1394, 1380-1395, 1381-1396, 1382-1397, 1383-1398, 1384-1399, 1385-1400, 1386-1401, 1387-1402, 1388-1403, 1389-1404, 1390-1405, 1391-1406, 1392-1407, 1393-1408, 1394-1409, 1395-1410, 1396-1411, 1397-1412, 1398-1413, 1399-1414, 1400-1415, 1401-1416, 1402-1417, 1403-1418, 1404-1419, 1405-1420, 1406-1421, 1407-1422, 1408-1423, 1409-1424, 1410-1425, 1411-1426, 1412-1427, 1413-1428, 1414-1429, 1415-1430, 1416-1431, 1417-1432, 1418-1433, 1419-1434, 1420-1435, 1421-1436, 1422-1437, 1423-1438, 1424-1439, 1425-1440, 1426-1441, 1427-1442, 1428-1443, 1429-1444, 1430-1445, 1431-1446, 1432-1447, 1433-1448, 1434-1449, 1435-1450, 1436-1451, 1437-1452, 1438-1453, 1439-1454, 1440-1455, 1441-1456, 1442-1457, 1443-1458, 1444-1459, 1445-1460, 1446-1461, 1447-1462, 1448-1463, 1449-1464, 1450-1465, 1451-1466, 1452-1467, 1453-1468, 1454-1469, 1455-1470, 1456-1471, 1457-1472, 1458-1473, 1459-1474, 1460-1475, 1461-1476, 1462-1477, 1463-1478, 1464-1479, 1465-1480, 1466-1481, 1467-1482, 1468-1483, 1469-1484, 1470-1485, 1471-1486, 1472-1487, 1473-1488, 1474-1489, 1475-1490, 1476-1491, 1477-1492, 1478-1493, 1479-1494, 1480-1495, 1481-1496, 1482-1497, 1483-1498, 1484-1499, 1485-1500, 1486-1501, 1487-1502, 1488-1503, 1489-1504, 1490-1505, 1491-1506, 1492-1507, 1493-1508, 1494-1509, 1495-1510, 1496-1511, 1497-1512, 1498-1513, 1499-1514, 1500-1515, 1501-1516, 1502-1517, 1503-1518, 1504-1519, 1505-1520, 1506-1521, 1507-1522, 1508-1523, 1509-1524, 1510-1525, 1511-1526, 1512-1527, 1513-1528, 1514-1529, 1515-1530, 1516-1531, 1517-1532, 1518-1533, 1519-1534, 1520-1535, 1521-1536, 1522-1537, 1523-1538, 1524-1539, 1525-1540, 1526-1541, 1527-1542, 1528-1543, 1529-1544, 1530-1545, 1531-1546, 1532-1547, 1533-1548, 1534-1549, 1535-1550, 1536-1551, 1537-1552, 1538-1553, 1539-1554, 1540-1555, 1541-1556, 1542-1557, 1543-1558, 1544-1559, 1545-1560, 1546-1561, 1547-1562, 1548-1563, 1549-1564, 1550-1565, 1551-1566, 1552-1567, 1553-1568, 1554-1569, 1555-1570, 1556-1571, 1557-1572, 1558-1573, 1559-1574, 1560-1575, 1561-1576, 1562-1577, 1563-1578, 1564-1579, 1565-1580, 1566-1581, 1567-1582, 1568-1583, 1569-1584, 1570-1585, 1571-1586, 1572-1587, 1573-1588, 1574-1589, 1575-1590, 1576-1591, 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, 1592-1607, 1593-1608, 1594-1609, 1595-1610, 1596-1611, 1597-1612, 1598-1613, 1599-1614, 1600-1615, 1601-1616, 1602-1617, 1603-1618, 1604-1619, 1605-1620, 1606-1621, 1607-1622, 1608-1623, 1609-1624, 1610-1625, 1611-1626, 1612-1627, 1613-1628, 1614-1629, 1615-1630, 1616-1631, 1617-1632, 1618-1633, 1619-1634, 1620-1635, 1621-1636, 1622-1637, 1623-1638, 1624-1639, 1625-1640, 1626-1641, 1627-1642, 1628-1643, 1629-1644, 1630-1645, 1631-1646, 1632-1647, 1633-1648, 1634-1649, 1635-1650, 1636-1651, 1637-1652, 1638-1653, 1639-1654, 1640-1655, 1641-1656, 1642-1657, 1643-1658, 1644-1659, 1645-1660, 1646-1661, 1647-1662, 1648-1663, 1649-1664, 1650-1665, 1651-1666, 1652-1667, 1653-1668, 1654-1669, 1655-1670, 1656-1671, 1657-1672, 1658-1673, 1659-1674, 1660-1675, 1661-1676, 1662-1677, 1663-1678, 1664-1679, 1665-1680, 1666-1681, 1667-1682, 1668-1683, 1669-1684, 1670-1685, 1671-1686, 1672-1687, 1673-1688, 1674-1689, 1675-1690, 1676-1691, 1677-1692, 1678-1693, 1679-1694, 1680-1695, 1681-1696, 1682-1697, 1683-1698, 1684-1699, 1685-1700, 1686-1701, 1687-1702, 1688-1703, 1689-1704, 1690-1705, 1691-1706, 1692-1707, 1693-1708, 1694-1709, 1695-1710, 1696-1711, 1697-1712, 1698-1713, 1699-1714, 1700-1715, 1690-1716, 1691-1717, 1692-1718, 1693-1719, 1694-1720, 1695-1721, 1696-1722, 1697-1723, 1698-1724, 1699-1725, 1700-1726, 1691-1727, 1692-1728, 1693-1729, 1694-1730, 1695-1731, 1696-1732, 1697-1733, 1698-1734, 1699-1735, 1700-1736, 1691-1737, 1692-1738, 1693-1739, 1694-1740, 1695-1741, 1696-1742, 1697-1743, 1698-1744, 1699-1745, 1700-1746, 1691-1747, 1692-1748, 1693-1749, 1694-1750, 1695-1751, 1696-1752, 1697-1753, 1698-1754, 1699-1755, 1700-1756, 1691-1757, 1692-1758, 1693-1759, 1694-1760, 1695-1761, 1696-1762, 1697-1763, 1698-1764, 1699-1765, 1700-1766, 1691-1767, 1692-1768, 1693-1769, 1694-1770, 1695-1771, 1696-1772, 1697-1773, 1698-1774, 1699-1775, 1700-1776, 1691-1777, 1692-1778, 1693-1779, 1694-1780, 1695-1781, 1696-1782, 1697-1783, 1698-1784, 1699-1785, 1700-1786, 1691-1787, 1692-1788, 1693-1789, 1694-1790, 1695-1791, 1696-1792, 1697-1793, 1698-1794, 1699-1795, 1700-1796, 1691-1797, 1692-1798, 1693-1799, 1694-1800, 1695-1801, 1696-1802, 1697-1803, 1698-1804, 1699-1805, 1700-1806, 1691-1807, 1692-1808, 1693-1809, 1694-1810, 1695-1811, 1696-1812, 1697-1813, 1698-1814, 1699-1815, 1700-1816, 1691-1817, 1692-1818, 1693-1819, 1694-1820, 1695-1821, 1696-1822, 1697-1823, 1698-1824, 1699-1825, 1700-1826, 1691-1827, 1692-1828, 1693-1829, 1694-1830, 1695-1831, 1696-1832, 1697-1833, 1698-1834, 1699-1835, 1700-1836, 1691-1837, 1692-1838, 1693-1839, 1694-1840, 1695-1841, 1696-1842, 1697-1843, 1698-1844, 1699-1845, 1700-1846, 1691-1847, 1692-1848, 1693-1849, 1694-1850, 1695-1851, 1696-1852, 1697-1853, 1698-1854, 1699-1855, 1700-1856, 1691-1857, 1692-1858, 1693-1859, 1694-1860, 1695-1861, 1696-1862, 1697-1863, 1698-1864, 1699-1865, 1700-1866, 1691-1867, 1692-1868, 1693-1869, 1694-1870, 1695-1871, 1696-1872, 1697-1873, 1698-1874, 1699-1875, 1700-1876, 1691-1877, 1692-1878, 1693-1879, 1694-1880, 1695-1881, 1696-1882, 1697-1883, 1698-1884, 1699-1885, 1700-1886, 1691-1887, 또는 1874-1889, 그리고 여기에서 이 화합물 또는 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다.

[0268]

특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물 또는 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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, 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, 1262-1277, 1263-1278, 1262-1279, 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 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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, 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, 1262-1277, 1263-1278, 1262-1279, 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 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 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, 196-215, 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, 245-266, 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 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-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, 251-267, 245-266, 250-269, 251-268, 251-269, 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, 411-427, 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, 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, 1781-1797, 1782-1799, 1784-1800, 1779-1799, 1778-1794, 1779-1795, 1780-1799, 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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, 196-224, 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, 256-271, 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, 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, 951-985, 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, 1580-1599, 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역들은 최소한 75% 억제를 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역들은 최소한 80% 억제를 나타낸다: 13-32, 16-35, 19-38, 25-44, 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역들은 최소한 90% 억제를 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 올리고뉴클레오티드들에 의해 표적화되었을 때, 서열 번호: 1의 다음 뉴클레오티드 영역들은 최소한 95% 억제를 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 올리고뉴클레오티드들은 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,

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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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,

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 올리고뉴클레오티드들은 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, 846, 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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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, 552026, 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 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 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, 552361, 552317, 566831, 577123, 577124, 566830, 566828, 566829, 577127, 577135, 577136, 566832, 및 577122.

[0292]

특정 구체예들에서, 다음의 안티센스 화합물들 또는 올리고뉴클레오티드들은 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 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드들이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.
- [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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드들이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.
- [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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가 및/또는 구속된 에틸 (cEt) 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.
- [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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들로 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 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함한다.

[0300] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 14개의 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 가진다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 18개인 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함한다.

[0304] 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 14개의 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의

5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이며, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 18개인 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이며, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.

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 뉴클레오시드들인 변형된 올리고뉴클레오티드를 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 뉴클레오시드들의 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 5-310, 321-802, 또는 804-1272의 임의의 핵염기 서열들의 최소한 10개의 인접 핵염기들을 포함하는 핵염기 서열을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 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 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 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 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 14개의 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이고, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이고, 그리고 9개 또는 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 18개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 윙 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체

예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이고, 그리고 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 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 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 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, 혈액탐식성 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 (인도네이사, 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 모니터한다면 혈청 HBeAg 부재 + 혈청 HBeAb 존재로 특징화되거나 또는 혈청변환의 결정인자로 HBsAg를 모니터한다면, 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, 혈액탐식성 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, 혈액탐식성 증후군, 혈청 간염, HBV 바이러스혈증, 또는 이식과 관련된 간 질환이다.

[0314] 특정 구체예들에서, HBV는 GenBank 수탁 번호 U95551.1 (본 명세서에서 서열 번호: 1로 편입됨)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 알파콘-1 (폐길화된 그리고 폐길화안된), 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 (폐길화된 그리고 폐길화안된); 리바비린; HCV RNA 복제 저해물질 (예컨대, ViroPharma의 VP50406 시리즈); HCV 앤티센스 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 DMARD을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 스테로이드는 코르티코스테로이드일 수 있다. NSAID는 아스피린, 아세타아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, COX 저해물질들, 인도메타신 및 이와 유사한 것들일 수 있다. DMARD는 TNF 저해물질, 퓨린 합성 저해물질, 칼시뉴린 저해물질, 피리미딘 합성 저해물질, 술파살라진, 메토트렉세이트 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), 닉티노마이신(dactinomycin), 독소루부신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 에소루비신(esorubicin), 블레오마이신, 마포스파미드(mafosfamide), 이소프파미드(ifosfamide), 시토신 아라비노시드, 비스-클로로에틸니트로조우레이, 부술판, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 미트라마이신, 프레드니손, 히드록시프로게스테론, 테스토스테론, 탐옥시펜, 다카르바진(dacarbazine), 프로카르바진(procarbazine), 헥사메틸멜라민, 웬타메틸멜라민, 미토산트론, 암사크린(amsacrine), 클로람부칠(chlorambucil), 메틸시클로헥실니트로조우레이, 질소 머스타드, 멜팔란(melphalan), 시클로포스파미드, 6-멀캅토퓨린, 6-티오구아닌, 시타라빈(CA), 5-아자시티딘, 히드록시우레이, 데옥시코포르마이신(deoxycyformycin), 4-히드록시페록시시클로포스포라미드, 5-플루오로우라실 (5-FU), 5-플루오로데옥시우리딘(5-FUDR), 메토트렉세이트 (MTX), 콜치신(colchicine), 탁솔, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드, 트리메트렉세이트, 테니포시드, 시스플라틴, 켐시타빈(gemcitabine) 및 디에틸스틸베스트롤(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 장관외 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 (인도네이사, 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 올리고뉴클레오티드가 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 올리고뉴클레오티드가 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 올리고뉴클레오티드가 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 올리고뉴클레오티드가 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 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 결정인자로써 HBeAg를 모니터한다면 HBeAg의 부재 + 혈청 HBeAb의 존재, 또는 혈청변환의 결정인자로써 HBsAg를 모니터한다면 HBsAg의 부재는 포유동물에서 혈청변환을 표시하는 것이다.

[0328] 특정 구체예들은 동물에서 간질환 또는 이의 정후를 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 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 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 10 개의 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 억제는 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 억제는 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.

[0332]

특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 이 화합물들 또는 조성물들은 함염물 처리된 동물과 비교하여 4배, 3배, 또는 2배의 ALT 또는 AST 값의 증가 또는 간, 췌장, 또는 신장 중량이 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5%, 또는 2%로 증가 중 최소한 하나를 가지는 것으로 설명되는 것과 같이 매우 편찮은 것이다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 이 화합물들 또는 조성물들은 함염물 처리된 동물과 비교하여 ALT 또는 AST의 증가가 없는 것으로 설명되는 것과 같이 매우 편찮은 것이다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 것과 같이, 이 화합물들 또는 조성물들은 함염물 처리된 동물과 비교하여 간, 췌장 또는 신장 중량의 증가가 없는 것으로 설명되는 것과 같이 매우 편찮은 것이다. 특정 구체예들에서, 이들 화합물들 또는 조성물들은 ISIS 146779, ISIS 146786, ISIS 505317, ISIS 505329, ISIS 505332, ISIS 505346, ISIS 505347, ISIS 505358, ISIS 509926, ISIS 509927, ISIS 509932, ISIS 509934, ISIS 509960, ISIS 509974, ISIS 510038, ISIS 510039, ISIS 510040, ISIS 510041, ISIS 510050ISIS 509975, ISIS 510100, ISIS 510106, 및 ISIS 510116을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 5-310, 321-802, 또는 804-1272중 임의의 하나의 핵염기 서열을 포함하는 화합물들을 함유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 5, 15, 16, 33, 39-95, 123-135, 163-175, 180-310, 321-406, 413-455, 461-802, 또는 804-1272중 임의의 하나의 핵염기 서열을 포함하는 화합물들을 함유한다. 특정 구체예들에서, 이러한 화합물들 또는 조성물들은 서열 번호: 6-14, 17-32, 34-38, 96-122, 136-162, 176-179, 407-412, 456-462, 523-538(갱신 서열 번호)중 임의의 하나의 핵염기 서열을 포함하는 화합물들을 함유하는데, 여기에서 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 14개의 뉴클레오시드이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-3 또는 2개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 17개인 뉴클레오시드이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 2-4 또는 3-4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 18개인 뉴클레오시드이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 3-5, 또는 4개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 길이가 20개인 뉴클레오시드이며, 10개의 연계된 뉴클레오시드들의 캡 분절을 보유한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 캡의 5'단부 및 3'단부에 왕 분절을 보유하고, 각 분절은 독립적으로 1-5, 또는 5개의 슈가 변형된 뉴클레오시드들을 보유한다.

[0333]

특정 구체예들은 동물에서 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료, 개선, 지연 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0334]

특정 구체예들은 동물에서 간 질환을 치료, 개선, 지연 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0335]

특정 구체예들은 본 명세서에서 설명된 것과 같이 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태, 또는 이의 증상을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 키트를 제공하는데, 여기에서 키트는 a) 본 명세서에서 설명된 화합물 또는 조성물들; 그리고 임의선택적으로 b) 본 명세서에서 설명된 추가 물질 또는 요법을 포함한다. 키트는 HBV-관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료, 예방 또는 개선시키기 위하여 키트를 사용하기 위한 지침 또는 라벨을 더 포함할 수 있다.

[0336]

안티센스 화합물들

[0337]

올리고머 화합물들은 올리고뉴클레오티드들, 올리고뉴클레오시드들, 올리고뉴클레오티드 유사체들, 올리고뉴클레오티드 모방체들, 안티센스 화합물들, 안티센스 올리고뉴클레오티드들, 및 siRNA을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 올리고머화합물은 표적 핵산에 "안티센스"일 수 있고, 수소 결합을 통하여 표적 핵산에 혼성화될 수 있다는 것을 의미한다.

[0338]

특정 구체예들에서, 안티센스 화합물은 5'에서 3'방향으로 기재할 때, 표적이 되는 표적 핵산의 표적 분절의 역보체(reverse complement)를 포함하는 핵염기 서열을 보유한다. 이러한 특이적 구체예들에서, 안티센스 올리고

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 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 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 소단위다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 16개의 소단위다. 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 18개의 소단위다. HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 길이가 20개의 소단위다. 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 소단위다. 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 소단위다. 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 결손될 수 있다. HBV 핵산을 표적으로 하는 짧아진 또는 절두된 안티센스 화합물은 이 안티센스 화합물의 5' 단부로부터 결손된 2개의 소단위를 가지거나, 또는 대안으로 3' 단부로부터 결손된 2개의 소단위를 가질 수 있다. 대안으로, 결손된 뉴클레오시드들은 이 안티센스 화합물, 예를 들면, 5' 단부로부터 결손된 한 개의 뉴클레오시드와 3' 단부로부터 결손된 한 개의 뉴클레오시드를 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, 및/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 올리고뉴클레오티드들보다는 다소 그 정도가 적지만, 표적 mRNA의 특이적 절단을 지시할 수 있었다. 유사하게, 1 또는 3개의 미스매치를 가진 것들을 포함하는 13개의 핵염기 안티센스 올리고뉴클레오티드들을 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 올리고뉴클레오티드의 시험판내 그리고 생체내에서 bcl-2 및 bcl-xL 모두의 발현을 감소시키는 능력을 설명하였다. 더욱이, 이 올리고뉴클레오티드는 생체내에서 강력한 항-종양 활성을 나타내었다.

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

안티센스 화합물 모티프들

[0345] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물들은 이 안티센스 화합물들에게 성질들, 이를 테면 강화된 억제성 활성, 표적 핵산에 대해 증가된 결합 친화력, 또는 생체내 뉴클레아제에 의한 분해에 대항성을 부여하기 위하여 패턴 또는 모티프로 배열된 화학적으로 변형된 소단위를 가진다.

[0346] 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 보유한다. 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.

[0347] 캡머(gapmer) 모티프를 보유하는 안티센스 화합물들은 키메라 안티센스 화합물들로 간주된다. 캡머에서, RNaseH 절단을 지원하는 다수의 뉴클레오티드를 보유하는 내부 영역은 내부 영역의 뉴클레오시드와는 화학적으로 별개인 다수의 뉴클레오티드를 보유하는 외부 영역들 사이에 위치한다. 캡머 모티프를 보유하는 안티센스 올리고뉴클레오티드의 경우, 캡 분절은 엔도뉴클레아제 절단에 대한 기질로 일반적으로 제공되며, 반면 왕 분절들은 변형된 뉴클레오시드들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 캡머의 영역들은 각 별개의 영역을 포함하는 슈가 모이어티들의 유형에 의해 차등화된다. 일부 구체예들에서 캡머의 영역들을 구별하는데 이용되는 슈가 모이어티들의 유형은 β -D-리보뉴클레오시드들, β -D-데옥시리보뉴클레오시드들, 2'-변형된 뉴클레오시드들 (이러한 2'-변형된 뉴클레오시드들은 그 중에서 2'-MOE 및 2'-O-CH₃를 포함할 수 있음), 그리고 이륜 슈가 변형된 뉴클레오시드들 (이러한 이륜 슈가 변형된 뉴클레오시드들은 구속된 에틸을 보유하는 것들을 포함할 수 있다)을 포함한다. 특정 구체예들에서, 왕에서 뉴클레오시드들은 예를 들면 2'-MOE을 포함하는 몇 가지 변형된 슈가 모이어티들과 이륜 슈가 모이어티들, 이를 테면 구속된 에틸 또는 LNA를 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 왕은 몇 가지 변형된 그리고 변형안된 슈가 모이어티들을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에서, 왕은 2'-MOE 뉴클레오시드들, 이륜 슈가 모이어티들, 이를 테면 구속된 에틸 뉴클레오시드들 또는 LNA 뉴클레오시드들, 그리고 2'-데옥시뉴클레오시드들의 다양한 조합을 포함할 수 있다.

[0348] 각 별개의 영역은 균일한 슈가 모이어티들, 변이체, 또는 교대의(alternating) 슈가 모이어티들을 포함할 수 있다. 왕-캡-왕 모티프는 "X-Y-Z"로 흔히 나타내며, 여기에서 "X"는 5'-왕의 길이를 나타내고, "Y"는 캡의 길이를 나타내고, 그리고 "Z"은 3'-왕의 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'-데옥시뉴클레오시드들을 포함할 수 있다. "Y"는 2'-데옥시뉴클레오시드들을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "X-Y-Z"으로 나타낸 캡머는 캡이 각 5'-왕과 3' 왕에 바로 인접하게 위치되도록 배치를 가진다. 따라서, 5'-왕과 캡, 또는 캡과 3'-왕 사이에 끼어드는 뉴클레오티드들이 존재하지 않는다. 본 명세서에서 설명되는 임의의 안티센스 화합물들은 캡머 모티프를 보유할 수 있다. 특정 구체예들에서, "X"과 "Z"는 동일하고; 다른 구체예들에서 이들은 상이하다. 특정 구체예들에서, "Y"는 8 내지 15개 뉴클레오시드들이다. 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 뉴클레오시드들일 수 있다.

[0349] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 캡머들은 예를 들면, 1-9-1의 모티프를 보유하는 11-mers를 포함한다.

- [0351] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 캡머들은 예를 들면, 1-9-2, 2-9-1, 또는 1-10-1의 모티프를 보유하는 12-mers를 포함한다.
- [0352] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 캡머들은 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 캡머들은 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 캡머들은 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 캡머들은 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 캡머들은 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 캡머들은 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 캡머들은 예를 들면, 5-9-5, 4-10-5, 또는 5-10-4의 모티프를 보유하는 19-mers를 포함한다.
- [0359] 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 캡머들은 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-캡 또는 캡-윙 구성을 가지는 "윙머(wingmer)" 모티프, 즉 캡머 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 캡머 모티프를 보유한다.
- [0362] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-3 캡머 모티프를 보유한다.
- [0363] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-10-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0364] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-10-5 캡머 모티프를 보유한다.
- [0365] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0366] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-10-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0367] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-10-8 캡머 모티프를 보유한다.
- [0368] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 8-10-2 캡머 모티프를 보유한다.
- [0369] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-10-7 캡머 모티프를 보유한다.
- [0370] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 7-10-3 캡머 모티프를 보유한다.
- [0371] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-10-6 캡머 모티프를 보유한다.
- [0372] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 6-10-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0373] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-9-6 캡머 모티프를 보유한다.
- [0374] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 6-9-2 캡머 모티프를 보유한다.
- [0375] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-9-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0376] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-9-3 캡머 모티프를 보유한다.
- [0377] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-9-5 캡머 모티프를 보유한다.

- [0378] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 5-9-2 캡머 모티프를 보유한다.
- [0379] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 2-9-5 캡머 모티프를 보유한다.
- [0380] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 4-9-3 캡머 모티프를 보유한다.
- [0381] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 3-9-4 캡머 모티프를 보유한다.
- [0382] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 캡-화장된 모티프를 보유한다.
- [0383] 특정 구체예들에서, HBV 핵산을 표적으로 하는 안티센스 화합물은 캡머 모티프를 보유하는데, 이때 캡은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 연계된 뉴클레오시드들로 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 이륜 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.

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 포함된 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 접합, 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 또 다른 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 연합된 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 부위를 또는 3' 표적 부위들 중 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 배제시킬 수 있다.

[0438] 적합한 표적 분절들의 결정은 계획을 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 외의 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 연합된 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.

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 있는지를 판단하는 방법들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 제공되는 안티센스 화합물들은 HBV 핵산과 특이적으로 혼성화될 수 있다.

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 핵염기들 중 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, 캡 프로그램 (Wisconsin Sequence 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 올리고뉴클레오티드의 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 캡머 안티센스 올리고뉴클레오티드의 왕 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 뉴클레오티드 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 올리고뉴클레오티드의 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] 뉴클레오사이드는 염기-슈가 조합이다. 뉴클레오티드의 핵염기 (또한 염기로도 알려짐) 일부는 보통 헤테로시이클 염기 모이어티다. 뉴클레오티드들은 뉴클레오사이드의 슈가 일부에 공유적으로 연계된 포스페이트 기를 더 포함하는 뉴클레오사이드들이다. 펜토푸라노실 슈가를 포함하는 뉴클레오사이드들의 경우, 포스페이트 기는 슈가의 2', 3' 또는 5' 히드록실 모이어티에 연계될 수 있다. 직선의 폴리머 올리고뉴클레오티드를 만들기 위하여 서로에 대해 인접한 뉴클레오사이드의 공유 링키지를 통하여 올리고뉴클레오티드가 형성된다. 올리고뉴클레오티드 구조 안에, 포스페이트 기들은 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오사이드간 링키지를 형성할 때 흔히 지칭된다.
- [0461] 안티센스 화합물들에 대한 변형은 뉴클레오사이드간 링키지들, 슈가 모이어티들, 또는 핵염기들에 대한 치환들 또는 변화들을 포함한다. 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 올리고뉴클레오티드의 결합 친화력을 증가시키기 위하여 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드들이 또한 이용될 수 있다. 결과적으로, 이러한 화학적으로 변형된 뉴클레오사이드들을 보유하는 더 짧아진 안티센스 화합물들을 이용하여 필적할 수준의 결과들을 흔히 얻을 수 있다.
- [0463] **변형된 뉴클레오사이드간 링키지들(*Modified Internucleoside Linkages*)**
- [0464] RNA와 DNA의 자연적으로 생성된 뉴클레오사이드간 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, 뉴클레오사이드간 링키지들을 보유하는 안티센스 화합물들은 자연적으로 생성되는 뉴클레오사이드간 링키지들을 보유하는 안티센스 화합물보다 우선하여 대개 선택된다.
- [0465] 변형된 뉴클레오사이드간 링키지들을 보유하는 올리고뉴클레오티드들은 인 원자를 간직하는 뉴클레오사이드간 링키지 뿐만 아니라 인원자를 보유하지 않는 뉴클레오사이드간 링키지들도 포함한다. 대표적인 인 함유 뉴클레오사이드간 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 뉴클레오사이드간 링키지들을 포함한다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 뉴클레오사이드간 링키지들은 포스포로티오에이트 링키지들이다. 특정 구체예들에서, 안티센스 화합물의 각 뉴클레오사이드간 링키지는 포스포로티오에이트 뉴클레오시

드간 링키지다.

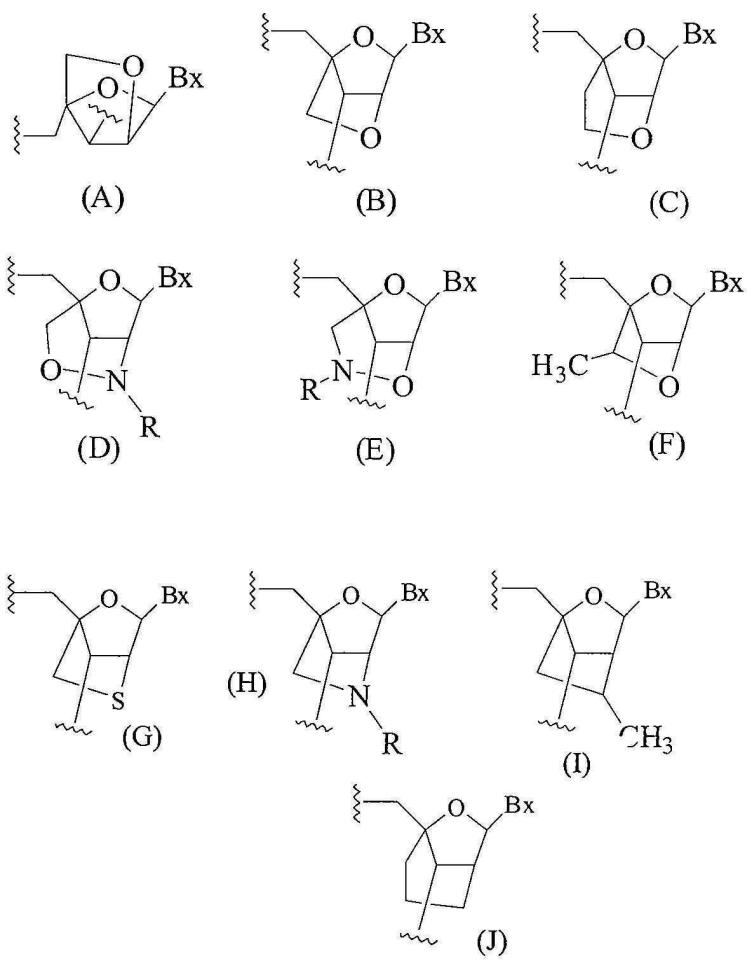
[0467] **변형된 슈가 모이어티들(*Modified Sugar Moieties*)**

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, "이룬 뉴클레오시드들"은 이룬 슈가 모이어티를 포함하는 변형된 올리고뉴클레오시드들을 지칭한다. 이룬 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 이룬 뉴클레오시드들을 포함하는데 여기에서 다리는 4'에서 2'으로 이룬 뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 4'에서 2'으로 이룬 뉴클레오시드들의 예로는 다음 식중 하나를 포함하나 이에 한정되지 않는다: 4'-(CH₂)-0-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-0-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-0-2' (cEt) 그리고 4'-CH(CH₂OCH₃)-0-2', 및 이의 유사체들(2008년 7월 15일자로 등록된 U.S. 특허 7,399,845 참고); 4'-C(CH₃)(CH₃)-0-2', 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 US2004/0171570 참고); 4'-CH₂-N(R)-0-2', 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 이룬 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 뉴클레오시드들의 이륜 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, 헤테로시이를 라디칼, 치환된 헤�테로시이를 라디칼, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, C_5-C_7 지환의 라디칼, 치환된 C_5-C_7 지환의 라디칼, 할로겐, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, 아실 ($C(=O)-H$), 치환된 아실, CN, 술포닐 ($S(=O)_2-J_1$), 또는 술포실 ($S(=O)-J_1$)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, 헤�테로시이를 라디칼, 치환된 헤�테로시이를 라디칼, C_1-C_{12} 아미노알킬, 치환된 C_1-C_{12} 아미노알킬, 또는 보호기이다.
- [0477] 특정 구체예들에서, 이륜 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'-o이며, 여기에서 각 R은 독립적으로, H, 보호기, 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.
- [0478] 특정 구체예들에서, 이륜 뉴클레오시드들은 이성체 형상에 의해 더욱 한정된다. 예를 들면, 4'-2' 메틸렌-옥시 다리를 포함하는 뉴클레오시드는 α -L 형상 또는 β -D 형상일 수 있다. 이미, α -L-메틸렌옥시 (4'-CH₂-O-2') BNA's는 안티센스 활성을 보이는 안티센스 올리고뉴클레오티드에 병합되었다(Frieden et al., *Nucleic Acids Research*, 2003, 21, 6365-6372).
- [0479] 특정 구체예들에서, 이륜 뉴클레오시드들은 하기에서 도시된 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.

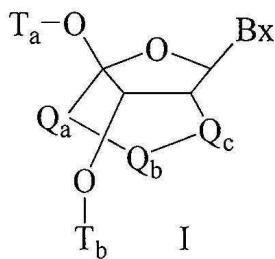


[0480]

[0481] 여기에서 Bx는 염기 모이어티이며, R은 독립적으로, H, 보호기 또는 C_1-C_{12} 알킬이다.

[0482]

특정 구체예들에서, 화학식 I을 보유하는 이뮨 뉴클레오시드:



[0483]

[0484] 여기에서:

[0485] Bx는 해테로시이클 염기 모이어티이며;

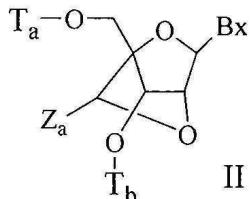
[0486] $-Q_a-Q_b-Q_c-$ 는 $-CH_2-N(R_c)-CH_2-$, $-C(=O)-N(R_c)-CH_2-$, $-CH_2-O-N(R_c)-$, $-CH_2-N(R_c)-O-$, 또는 $-N(R_c)-O-CH_2\sigma$

고;

[0487] R_c 는 C_1-C_{12} 알킬 또는 아미노 보호 기이며; 그리고

[0488] T_a 및 T_b 는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 공유적 부착이다.

[0489] 특정 구체예들에서, 화학식 II를 보유하는 이뮨 뉴클레오시드:



[0490]

[0491] 여기에서:

[0492] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0493]

T_a 및 T_b는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 공유적 부착이며;

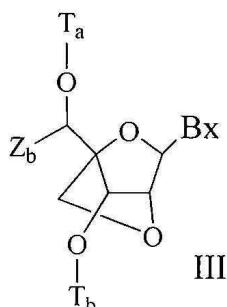
[0494]

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 아미드, 티올, 또는 치환된 티오이다.

[0495]

한 구체예에서, 각 치환된 기들은 할로겐, 옥소, 히드록실, OJ_c, NJ_dJ_d, SJ_c, N₃, OC(=X)J_c, 그리고 NJ_eC(=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 이뮨 뉴클레오시드:



[0497]

[0498] 여기에서:

[0499] Bx는 헤�테로사이클 염기 모이어티이고;

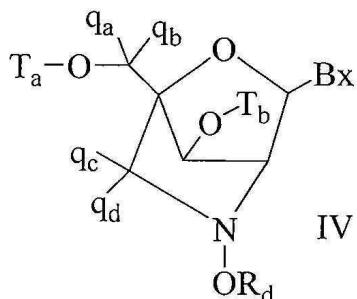
[0500]

T_a 및 T_b는 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 이뮨 뉴클레오시드:



[0503]

[0504] 여기에서:

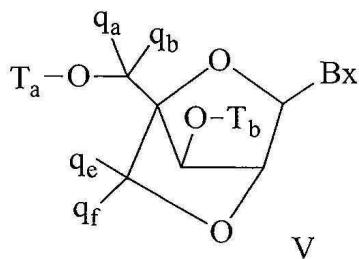
Bx는 헤테로시이를 염기 모이어티이며;

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

[0507] R_d 는 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카닐, 또는 치환된 C_2-C_6 알카닐이고;

[0508] 각 q_a , q_b , q_c 및 q_d 는 독립적으로, H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카닐, 또는 치환된 C_2-C_6 알카닐, C_1-C_6 알콕실, 치환된 C_1-C_6 알콕실, 아실, 치환된 아실, C_1-C_6 아미노알킬, 또는 치환된 C_1-C_6 아미노알킬이다.

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



[0510]

[0511] 여기에서:

Bx는 헤테로시이를 염기 모이어티이고;

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

[0515] 각 q_a , q_b , q_e 및 q_f 는 독립적으로, 수소, 할로겐, 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} 알카닐, 치환된 C_2-C_{12} 알카닐, C_1-C_{12} 알콕시, 치환된 C_1-C_{12} 알콕시, OJ_j , SJ_j , SOJ_j , SO_2J_j , NJ_jJ_k , N_3 , 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_k^o]고;

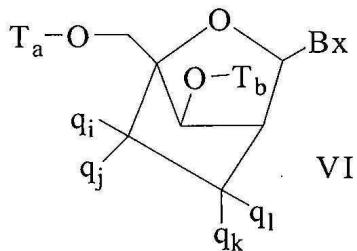
[0516] 또는 q_e 와 q_f 는 함께 $=C(q_g)(q_h)$ 이다;

[0517] q_g 및 q_h 는 각각 독립적으로, H, 할로겐, C_1-C_{12} 알킬, 또는 치환된 C_1-C_{12} 알킬이다.

[0518] 메틸렌옥시 ($4'-CH_2-O-2'$) 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 ($4'-CH_2-O-2'$) BNA, 메틸렌옥시 ($4'-CH_2-O-2'$) BNA, 그리고 2'-티오-BNAs의 유사체들 또한 제조되었다(예컨대, Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2219-2222 참고). 핵산 중합효소용 기질로써 올리고데옥시리보뉴클레오티드 이중나선을 포함하는 잠금 뉴클레오시드 유사체들의 제조 또한 설명되었다(예컨대, Wengel et al., WO 99/14226 참고). 더욱이, 새로운 형태학적으로 제한된 고-친화력 올리고뉴클레오티드 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 이륜 뉴클레오시드:



[0521]

[0522] 여기에서:

[0523] Bx는 헤테로사이클 염기 모이어티이며;

[0524] T_a 및 T_b는 각각 독립적으로, H, 히드록실 보호 기, 접합체 기, 반응활성 인 기, 인 모이어티, 또는 지지 매질에 공유적 부착이며;

[0525] 각 q_i, q_j, q_k 및 q_l는 독립적으로, H, 할로겐, C₁-C₁₂ 알킬, 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 알카닐, 치환된 C₂-C₁₂ 알카닐, C₁-C₁₂ 알콕실, 치환된 C₁-C₁₂ 알콕실, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO₂J_j, NJ_jJ_k, N₃, CN, C(=O)OJ_j, C(=O)NJ_jJ_k, 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_k이며; 그리고

[0526] q_i와 q_j 또는 q_l과 q_k는 함께 =C(q_g)(q_h)이며, 여기에서 q_g 및 q_h는 각 독립적으로, H, 할로겐, 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 이륜 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 이륜 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, "이륜 뉴클레오시드(bicyclic nucleoside)"은 슈가 고리의 2개의 탄소 원자를 연결하고, 이에 의해 이륜 슈가 모이어티를 형성하는 뉴클레오시드를 지칭한다. 특정 구체예들에서, 이 다리는 슈가 고리의 2' 탄소와 또다른 탄소를 연결한다.

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

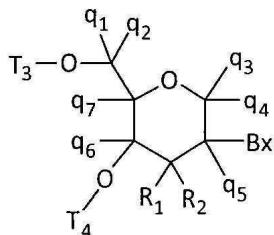
[0530] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "일환(monocyclic) 뉴클레오시드들"은 이륜 슈가 모이어티들이 아닌 변형된 슈가 모이어티들을 포함하는 뉴클레오시드들을 지칭한다. 특정 구체예들에서, 뉴클레오시드의 슈가 모이어티, 또는 슈가 모이어티 유사체는 임의의 위치에서 변형되거나 또는 치환될 수 있다.

[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 알카닐을 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)_nONH₂, OCH₂C(=O)N(H)CH₃, 그리고 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, 이때 n과 m은 1 내지 약 10이다. 기타 2'- 치환기들은 또한 다음으로부터 선택된다: C₁-C₁₂ 알킬; 치환된 알킬; 알케닐; 알카닐; 알카릴; 아랄킬; O-알카릴 또는 O-아랄킬; SH; SCH₃; OCN; Cl; Br; CN; CF₃; OCF₃; SOCH₃; SO₂CH₃; ONO₂; NO₂; N₃; NH₂; 헤테로시클로알킬; 헤�테로시클로알카릴; 아미노알킬아미노; 폴리알킬아미노; 치환된 실일; 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 올리고뉴클레오티드들 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 펜토푸라노실 잔기를 대신하여 치환된 6-원(membered) 테트라하이드로피란 "슈가"(슈가 대행체)를 보유하는 뉴클레오시드를 의미한다. 변형된 THP 뉴클레오시드들은 당업계에서 헥시톨 핵산 (HNA), 아니톨 핵산 (ANA), 마니톨 핵산 (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:



[0534] X

[0535] 여기에서 화학식 X의 전술한 최소한 한 개의 테트라하이드로피란 뉴클레오시드 각각에 대해 독립적으로:

[0536] Bx는 혼태로시이클 염기 모이아티이며;

[0537] 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;

[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 알키닐, 또는 치환된 C₂-C₆ 알키닐이고; 그리고

[0539] R₁과 R₂중 하나는 수소이고, 다른 하나는 할로겐, 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 플로오르이고 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 푸라노스 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 또 다른 탄소를 연결시

키는 이륜 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 플로오르기를 포함하는 슈가를 말한다.

[0543] 본 명세서에서 이용된 것과 같이, "2'-OMe" 또는 "2'-OCH₃" 또는 "2'-0-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 바이시글로 및 트리시클로 슈가 대행체 고리계들 또한 당업계에 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 캡머 모티프에 배치된다. 특정 구체예들에서, 이 변형된 슈가 모이어티는 cEt이다. 특정 구체예들에서, cEt 변형된 뉴클레오티드들은 캡머 모티프의 왕을 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 함염물 (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 포함한다. 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 화성 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 강화시키

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, 바이오텐, 페나진, 엽산, 페난트리딘, 안트라퀴논, 아크리딘, 플루오레세인, 로다민, 쿠마린, 및 염료를 포함한다.

[0556] 안티센스 화합물들은 성질들 이를 테면, 예를 들면, 뉴클레아제 안정성과 같은 성질을 강화시키기 위하여 안티센스 화합물들의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단 모두에 일반적으로 부탁된 하나 또는 그 이상의 안정화기를 보유하도록 또한 변형될 수 있다. 안정화기에는 캡(cap) 구조가 포함된다. 이를 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 당업계에 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 거꾸로된(inverted) 데옥시 아베이직(abasic) 캡이다. 더욱이 뉴클레아제 안정성을 부여하기 위하여 안티센스 화합물의 한 쪽 단부 또는 양 단부에 캡을 씌우는데 이 용될 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, Manassas, 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 대량적으로 60-80% 합류(confluence)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 또 다른 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 LIPOFECTAMINE과 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 또 다른 기술은 전기천공(electroporation)을 포함한다.

[0565] 세포들은 통상적인 방법들에 의해 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리된다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리후 16-24시간 시점에 세포들을 수거하는데, 이때 당업계에 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 세포계마다 변화된다. 특정 세포계를 위한 최적의 안티센스 올리고뉴클레오티드 농도를 결정하는 방법들은 당업계에 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 당업계에 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*)

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 쇄 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*)

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.

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.

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.

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*)

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.

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.

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*)

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*)**

안티센스 화합물들, 예를 들면, 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 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 올리고뉴클레오티드들은 약학적으로 수용가능한 희석제, 이를 테면 포스페이트-완충된 함염물에서 제형화된다. 투여는 장관외 경로의 투여, 이를 테면 복막내, 정맥내, 피하, 수막강내, 그리고 뇌실내(intracerebroventricular)를 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 투약량 및 투약 빈도의 계산은 당업자의 능력 범위 내에 있으며, 그리고 투여 경로 및 동물 체중과 같은 인자들에 따라 달라진다. 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 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)**

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, 혈액탕식성 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 혼한 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 유효성을 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. 페길화된 인터페론 (인터페론의 약력학적 프로파일을 개선시키는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티에 부착된 인터페론)을 이용하면 덜 빈번하게 인터페론을 투약할 수 있다. 인터페론 알파-2b (페길화된 그리고 페길화안된)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 연합된 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.

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 올리고뉴클레오티드들은 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 (폐길화된 그리고 폐길화안된); 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 별명의 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 이륜 슈가인, 화합물.

[0608] 실시양태 13. 실시양태 11에 있어서, 최소한 한 개의 변형된 슈가는 2'-0-메톡시에틸 기를 포함하는, 화합물.

[0609] 실시양태 14. 실시양태 11에 있어서, 이 변형된 슈가는 2'-0(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 캡 분절;

[0615] 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'왕 분절; 그리고

[0616] 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'왕 분절을 포함하며;

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

변형된 슈가를 포함하는, 화합물.

- [0618] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서, 캡 분절은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연계된 뉴클레오시드로 구성된, 화합물.
- [0619] 실시양태 20. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절;
- [0620] 2-3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
- [0621] 3-4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
- [0622] 여기에서 캡 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0623] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절;
- [0624] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
- [0625] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
- [0626] 여기에서 캡 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0627] 실시양태 22. 실시양태 21에 있어서, 5'윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하고, 3'윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오시드 각각은 구속된 에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0628] 실시양태 23. 실시양태 21에 있어서, 5'윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 슈가를 포함하고, 3'윙 분절의 3개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0629] 실시양태 24. 실시양태 20에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절;
- [0630] 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
- [0631] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
- [0632] 여기에서 캡 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하거나 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하고; 그리고 각 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 링키지인, 화합물.
- [0633] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 5'윙 분절의 2개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 2'-0-메톡시에틸 슈가, 그리고 구속된 에틸 슈가를 포함하고, 3'윙 분절의 4개의 연계된 뉴클레오시드들은 5'에서 3'방향으로 구속된 에틸 슈가, 2'-0-메톡시에틸 슈가, 구속된 에틸 슈가, 그리고 2'-0-메톡시에틸 슈가를 포함하는, 화합물.
- [0634] 실시양태 26. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절;
- [0635] 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
- [0636] 5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
- [0637] 여기에서 캡 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 변형된 슈가를 포함하는, 화합물.

- [0642] 실시양태 27. 실시양태 18에 있어서, 이 변형된 올리고뉴클레오티드는
 [0643] 10개의 연계된 데옥시뉴클레오시드들로 구성된 캡 분절;
 [0644] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
 [0645] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
 [0646] 여기에서 캡 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 캡 분절;
 [0649] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
 [0650] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
 [0651] 여기에서 캡 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 캡 분절;
 [0654] 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
 [0655] 2개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
 [0656] 여기에서 캡 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 캡 분절;
 [0659] 3개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
 [0660] 4개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
 [0661] 여기에서 캡 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 캡 분절;
 [0664] 1-5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 5'윙 분절; 그리고
 [0665] 1-5개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 3'윙 분절을 포함하며;
 [0666] 여기에서 캡 분절은 5'윙 분절과 3'윙 분절 사이에 위치하고, 그리고, 각 윙 분절의 각 뉴클레오시드는 2'-0-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 뉴클레오시드들로 구성된, 화합물.

[0672] 실시양태 37. 하기 서열 번호: 1의 뉴클레오티드들 내에 상보적인 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물에 있어서, 이때 상기 변형된 올리고뉴클레오티드는 서열 번호: 1에 최소한 90% 상보적인 것인, 화합물:

[0673] 서열 번호: 1의 뉴클레오티드들 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, 245-266, 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, 689-705, 687-705, 687-702, 687-703, 687-706, 688-703, 688-704, 688-705, 689-704, 689-705, 689-708, 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, 1783-1799, 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 뉴클레오시드로 구성된 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 화합물에 있어서, 이때 이 변형된 올리고뉴클레오티드의 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, 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 올리고뉴클레오티드의 최소한 한 개의 뉴클레오시드는 최소한 한 개의 2'-0-메톡시에틸 슈가 또는 구속된 에틸 슈가를 포함하는, 화합물.

[0677] 실시양태 40. 10 내지 30개의 연계된 뉴클레오시드들로 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

올리고뉴클레오티드를 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, 혈액탐식성 중후군, 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.

실시예들

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 단순하게 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 올리고뉴클레오티드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험판에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 웨당 25,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 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 RTS3370 (포워드 서열 CTTGGTCATGGGCCATCAG, 서열 번호: 2로 지정됨; 리버스 서열 CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, 서열 번호: 3으로 지정됨; 프로브 서열 TGCGTGGAACCTTTCTGGCTCC, 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 올리고뉴클레오티드들은 5-10-5 MOE 캡머들 또는 3-10-4 MOE 캡머들로 기획되었다. 5-10-5 MOE 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오시드들, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드들을 포함하고, 양측(5' 와 3' 방향)에 각각 5개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-10-4 MOE 캡머들은 길이가 17개인 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측(5' 와 3'방향)에는 각각 3개와 4개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5' 왕

분절에 각 뉴클레오시드와 3' 왕 분절에 각 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에 각 뉴클레오시드는 데옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 캡머를 통한 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트(P=S) 링키지들이다. 각 캡머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0698]

"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. '모티프' 컬럼은 각 캡머의 캡과 왕 구조를 가리킨다. 표 1에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 1

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

의 억제

바이러스성 시작 부위	바이러스성 종단 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	AGAAAGTCCACCACGAGT	3-10-4	32	10
255	271	510094	GAGAAGTCCACCACGAG	3-10-4	41	11
256	272	510095	AGAGAAGTCCACCACGGA	3-10-4	44	12
257	273	510096	GAGAGAAGTCCACCACG	3-10-4	54	13
258	274	510097	TGAGAGAACGTCCACCAC	3-10-4	57	14
384	400	510098	TGATAAAACGCCGCAGA	3-10-4	55	15
385	401	510099	ATGATAAAACGCCGCAG	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	505380	AGATGAGGCATAGCAGCAG	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	GAAGATGAGGCATAGCAGA	3-10-4	59	30
420	436	510109	AGAAGATGAGGCATAGC	3-10-4	0	31
421	437	510110	AAGAAGATGAGGCATAG	3-10-4	38	32
457	473	510111	ACGGGCAACATACCTTG	3-10-4	62	33
639	658	146784	CTGAGGCCCACTCCCCATAGG	5-10-5	5	34
639	655	510112	AGGCCCACTCCCCATAGG	3-10-4	44	35
640	656	510113	GAGGCCCACTCCCCATAG	3-10-4	27	36
641	657	510114	TGAGGCCCACTCCCCATA	3-10-4	44	37
642	658	510115	CTGAGGCCCACTCCCCAT	3-10-4	52	38
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	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	GAACCACACTGAACAAATG	8-10-4	63	42
690	706	510119	CGAACCAACTGAACAAAT	8-10-4	74	48
738	764	510120	ACCACATCATCCATATA	8-10-4	71	44
1176	1192	510121	TCAGCAAACACTTGGCA	8-10-4	73	45
1778	1797	509932	AATTATGCCTACAGCCTCC	5-10-5	76	46
1778	1794	510122	TTATGCCCTACAGCCTCC	8-10-4	76	47
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	5-10-5	72	48
1779	1795	510123	TTTATGCCTACAGCCTC	8-10-4	75	49
1780	1799	509934	CCAATTATGCCTACAGCCT	5-10-5	75	50
1780	1796	510124	ATTTATGCCTACAGCCT	8-10-4	73	51
1781	1800	509935	ACCAATTATGCCTACAGCC	5-10-5	72	52
1781	1797	510125	AATTATGCCTACAGCC	8-10-4	69	53
1782	1798	510126	CAATTATGCCTACAGC	8-10-4	59	54
1783	1799	510127	CCAATTATGCCTACAGC	8-10-4	68	55
1784	1800	510128	ACCAATTATGCCTACA	8-10-4	60	56
1822	1838	510129	AGGCAGAGGTGAAAAAG	8-10-4	47	57
1823	1839	510130	TAGGCAGAGGTGAAAAAA	8-10-4	30	58
1865	1884	509936	GCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	89	59
1865	1881	510131	CAGCTTGGAGGCTTGAA	8-10-4	4	60
1866	1885	509937	GGCACAGCTTGGAGGCTTGAA	5-10-5	86	61
1866	1882	510132	ACAGCTTGGAGGCTTGAA	8-10-4	0	62
1867	1886	505370	AGGCACAGCTTGGAGGCTTG	5-10-5	86	63
1867	1883	510133	CACAGCTTGGAGGCTTG	8-10-4	12	64
1868	1887	509938	AAGGCACAGCTTGGAGGCTT	5-10-5	7	65
1868	1884	510134	GCACAGCTTGGAGGCTT	8-10-4	20	66
1869	1888	509939	CAAGGCACAGCTTGGAGGCT	5-10-5	86	67
1869	1885	510135	GGCACAGCTTGGAGGCT	8-10-4	22	68
1870	1889	505371	CCAAGGCACAGCTTGGAGGC	5-10-5	86	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	CCAAGGCACAGCTTGGAA	8-10-4	17	73
1918	1934	510140	GCTCCAAATTCTTATA	8-10-4	59	74
2878	2897	509940	TCTGCGAGGCGAGGGAGTTC	8-10-4	10	75
2878	2894	510141	GCGAGGCGAGGGAGTTC	8-10-4	5	76
2879	2895	510142	TGCGAGGCGAGGGAGTT	8-10-4	0	77
2880	2896	510143	CTGCGAGGCGAGGGAGT	8-10-4	8	78
2881	2897	510144	TCTGCGAGGCGAGGGAG	8-10-4	17	79
2880	2886	510145	TTCCAAGAATATGGTG	8-10-4	22	80
2881	2887	510146	GTTCCAAGAATATGGT	8-10-4	11	81
2882	2888	510147	TGTTCCAAGAATATGG	8-10-4	21	82

[0700]

[0701] 실시예 2: HepG2.2.15 세포들에서 MOE 캡머들에 의한 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0702]

추가 안티센스 올리고뉴클레오티드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 월당 25,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 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 CCAAACCTCGGACGGAAA, 서열 번호: 311으로 지정됨; 리버스 서열 TGAGGCCACTCCATAGG, 서열 번호: 312로 지정됨; 프로브 서열 CCCATCATCCTGGCTTCGGAAAAT, 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 RTS3370와 유사하지만, 단 상이한 영역들에서 탐지된다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3372 (포워드 서열 ATCCTATCACACTTCCGGAAACT, 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 계놈 서열을 탐지한다. 바이러스성 프라

이미 프로브 세트 RTS3373MGB (포워드 서열 CCGACCTTGAGGCATACTTCA, 서열 번호: 317로 지정됨; 리버스 서열 AATTATGCCTACAGCCTCCTAGTACA, 서열 번호: 318로 지정됨; 프로브 서열 TTAAGACTGGGAGGAGTTG, 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 올리고뉴클레오티드들은 5-10-5 MOE 캡머들, 3-10-3 MOE 캡머들, 또는 2-10-2 MOE 캡머들로 기획되었다. 5-10-5 MOE 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 5개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-10-3 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 2-10-2 MOE 캡머들은 길이가 14개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측(5'과 3'방향)에서 각 2개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5' 왕 분절에 각 뉴클레오시드와 3' 왕 분절에 각 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에 각 뉴클레오시드는 데옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 캡머를 통하여 뉴클레오시드간 링키지는 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 캡머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5'-메틸시토신이다.

[0705] "시작 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 5'맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. "중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오티드를 가리킨다. '모티프' 컬럼은 각 캡머의 캡과 왕 구조를 가리킨다. 표 2에 나열된 각 캡머는 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	GAACTGGA GCCACCAG CAGG	76	80	82	81	5-10-5	83
58	71	510019	GAGCCACC AGCAGG	38	32	45	31	2-10-2	84
61	80	505314	CCTGAACT GGAGCCAC CAGC	68	71	67	66	5-10-5	85
62	77	509941	GAACTGGA GCCACCAG	36	32	71	53	3-10-3	86
196	215	505315	AAAAAACCC CGCCTGTA ACAC	69	74	80	88	5-10-5	87
199	218	505316	AAGAAAAA CCCCGCCTG TAA	60	60	64	64	5-10-5	88
205	224	505317	GTCAACAA GAAAAACC CCGC	85	83	79	85	5-10-5	89
228	241	510020	GTATTGTGA GGATT	28	18	0	16	2-10-2	90
229	242	510021	GGTATTGTG AGGAT	40	37	19	34	2-10-2	91
244	263	146821	CACCAACGA GTCTAGACT CTG	74	73	62	75	5-10-5	92
245	260	509942	CACGAGTC TAGACTCT	18	15	45	46	3-10-3	93
245	258	510022	CGAGTCTA GACTCT	32	26	23	19	2-10-2	94
246	261	509943	CCACGAGT CTAGACTC	34	35	63	60	3-10-3	95
247	266	505318	GTCCACCA CGAGTCTA GACT	75	77	64	75	5-10-5	96
250	269	509921	GAAGTCCA CCACGAGT CTAG	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	AGAAAGTCC ACACACGAG 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 CCACCAACG 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 ACACACGAG	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 ACACCG	39	42	32	25	2-10-2	114
258	273	509952	GAGAGAAG TCCACCCAC	54	52	60	48	3-10-3	115
258	271	510027	GAGAAGTC CACCCAC	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	ATTITGGCC AAGACACA CGG	86	84	81	85	5-10-5	123
296	315	505324	CGAATTTG GCCAAGAC ACA	67	67	69	64	5-10-5	124
302	321	505325	GGACTGCG AATTTGGC 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	GATAAAC 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	ATAAAAACG 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	GATAAAC 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	CAAAACGGG CAACATAC CTTG	73	77	77	74	5-10-5	166
457	472	509968	CGGGCAAC ATAACCTG	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 ATAACCT	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 AACGGCA 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	GGCCCAC CCCATAGG	38	55	74	48	3-10-3	176
641	656	509971	GAGGCCA CTCCCCATA	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 CACTCCCCA	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 GTAAG	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 ACAAATG	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	CGAACCCAC TGAAACAAA	67	66	78	77	3-10-3	194
691	704	510056	AACCACTG ACAAAA	36	36	23	32	2-10-2	195
692	705	510057	GAACCACT GAACAA	45	44	51	43	2-10-2	196
693	706	510058	CGAACCCAC TGAAACA	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 CTTGGCCCC 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	TCAGCAA 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	GTTCGGCA 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	CAAACAA 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 TGTT	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 GCGAAGTG 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	CAGTCTTG 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	ATTATGCC 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	ACCAATTAA 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 AAAT	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 GGTCAA	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	AGCTTGAA GGCTTGAA CACT	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	AGCTTGAA GGCTTGAA	13	1	45	40	3-10-3	252
1865	1878	510067	CTTGGAGG CTTCAA	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	AGCTTGAA 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	CACCAAG 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	ATGCCCA AAGCCACC CAAG	41	43	54	52	5-10-5	275
1888	1907	505377	TCCATGCC 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 TTCTTAT	43	39	72	57	3-10-3	280
1919	1932	510077	TCCAATTTC 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	TGCGAAT 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	TGCGAAT 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	CGAGGCAG 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	GAGGCAG 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	CGAGGCAG 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	TCTGCAG 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	GTTCACCAA 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]

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

[0717]

실시예 2에서 설명된 연구로부터 선택된 특정 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 또다른 세포계, 인간 간종양 HepAD38 세포들에서 이들의 효과를 테스트하였는데, 이때 HBV 생산은 테트라사이클린-조절된 프로모터의 제어하에 있다. 웨당 45,000개 세포의 밀도로 배양된 HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드들은 시험판에서 HBV mRNA에 있어서 이들의 효과를 테스트하였다. 웨당 45,000개 세포의 밀도로 배양된 HepAD38 (Tet-HBV) 세포들에게 전기천공을 이용하여 15,000 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24 시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 그리고 HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR에 의해 측정되었다. 바이러스 성 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]

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

[0730]

실시예 3과 4에서 설명된 연구로부터 특정 캡퍼들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웨당 25,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 5에 나타낸 것과 같이 2.5 μM , 5.0 μM , 10.0 μM , 그리고 20.0 μM 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(IC_{50}) 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	38	50	54	81	5.7
505317	36	40	63	67	6.6
505323	18	33	48	63	11.1
505326	27	44	64	67	6.9
509929	21	44	60	62	8.4
509931	51	63	75	75	<2.5
509957	37	53	57	70	5.4
509974	26	36	54	63	9.5
509976	36	55	62	81	4.7
509981	7	23	35	52	18.8
510039	27	46	60	69	6.9
510040	10	28	48	69	13.4
510041	29	41	53	68	8.3
510058	9	34	42	63	11.9

[0732]

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

[0733]

실시예 3과 4에서 설명된 연구로부터 추가 캡퍼들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웨당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 6에 나타낸 것과 같이 15.625 nM, 31.25 nM, 62.5 nM, 125.0 nM, 그리고 250.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드와 함께 LipofectAMINE 2000® 시약을 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.

[0734]

각 올리고뉴클레오티드의 최대 억제 농도의 절반(IC_{50}) 또한 표 6에 제시한다. 표 6에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 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	73.1
146786	10	36	64	86	93	49.4
146838	12	16	82	82	72	99.8
505317	19	31	44	69	83	65.2
505319	6	11	24	89	69	152.8
505323	2	11	26	68	90	85.4
505326	1	16	46	72	89	73.7
505327	0	4	12	66	74	128.5
505329	8	16	83	51	64	180.4
505339	26	82	59	82	92	46.0
505342	10	4	84	69	74	96.7
505347	20	26	41	70	92	63.0
505356	0	0	0	88	69	182.0
505358	8	28	47	71	84	67.9
505382	5	0	8	26	19	>250.0
509926	0	6	18	42	67	159.3
509927	3	17	83	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
509957	20	28	51	71	79	63.1
509958	12	17	87	56	76	96.4
509959	12	11	18	59	70	121.7
509960	9	19	80	57	74	103.4
509972	15	6	17	27	45	>250.0
509974	26	36	57	83	92	45.8
509976	33	44	46	61	80	63.1
509981	0	16	11	36	60	224.4
510007	0	0	15	81	45	>250.0
510038	12	19	48	78	84	68.9
510039	17	26	44	69	72	77.3
510040	17	20	23	59	72	108.6
510041	11	21	43	64	79	80.5
510060	3	21	16	51	70	132.4
510068	7	9	16	22	46	>250.0
510079	0	6	11	29	32	>250.0
510100	18	34	50	79	83	66.1
510106	28	26	85	69	74	78.4
510118	20	44	65	79	91	42.6
510140	7	28	30	56	58	136.5

[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
146883	26	22	52	61	65	82.3
505317	18	33	40	77	84	61.4
505319	0	0	0	18	55	>250.0
505323	0	0	33	66	87	100.5
505326	0	21	7	57	85	114.6
505327	0	0	40	50	68	132.3
505329	11	22	35	66	77	90.7
505342	16	0	1	40	59	190.1
505347	3	35	44	65	90	68.4
505356	0	0	8	42	78	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	76.8
509931	26	39	55	79	85	46.6
509934	0	25	32	64	65	119.9
509967	26	44	48	74	80	50.6
509958	24	18	20	67	72	114.5
509959	2	9	31	52	65	132.3
509960	16	28	22	67	75	101.8
509972	3	5	1	39	60	236.3
509974	38	48	65	83	94	31.2
509975	30	7	24	49	67	148.2
509981	22	22	28	46	58	194.7
510007	3	0	15	33	39	>250.0
510038	16	22	50	76	84	62.9
510039	23	38	32	70	68	79.7
510040	18	15	41	69	67	101.9
510041	0	27	38	62	81	84.6
510050	1	16	17	52	68	149
510058	20	19	40	44	51	214.1
510079	0	2	5	41	49	>250.0
510100	35	62	61	86	90	30.7
510106	27	23	5	75	81	87.9
510116	11	44	70	72	94	46.6
510140	0	18	26	46	41	>250.0

[0738]

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 올리고뉴클레오티드들로 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.

[0743] 체중 및 장기 중량

[0744] 마우스의 체중은 투여전과 각 처리 단계 종료시에 측정되었다. 표 8에 체중을 나타내고, 처리 시작전의 체중으로부터 변화 %를 표시하였다. 연구 종료시 간, 체장과 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 505817	10
ISIS 505819	14
ISIS 505830	11
ISIS 505832	10
ISIS 505839	14
ISIS 505846	12
ISIS 505847	16
ISIS 505858	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

[0745]

표 9

안티센스 올리고뉴클레오티드 처리후 BALB/c 마우스의 장기 부위의 변화(%)

	간	신장	췌장
PBS	-	-	-
ISIS 141928	3	-3	-9
ISIS 146779	10	1	13
ISIS 146786	19	-3	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	8
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]

간 기능

[0747]

간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오티드들의 효과를 평가하기 위하여, 자동화된 임상 화학 분석기(Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY)를 이용하여 트란스아미네이즈의 혈장 농도를 측정하였다. ALT (알라닌 트란스아미네이즈)와 AST (아스파르테이트 트란스아미네이즈)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 올리고뉴클레오티드 처리

효과

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	콜레스테롤 (mg/dL)	트리글리세리드 (mg/dL)
PBS	87	58	114	238
ISIS 141928	86	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]

신장 기능

[0750]

신장 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오티드들의 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 올리고뉴클레오티드 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]

연구 2

[0754] 4마리의 BALB/c 마우스 각각에 다음을 3주간 주당 2회 희석 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 희석 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 올리고뉴클레오티드 처리후 BALB/c 마우스에서 장기 부계의 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]

간 기능

[0759]

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

표 13

BALB/c 마우스의 간에서 트란스아미네이즈 (IU/L)에 대한 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리의 효과

	ALT	AST
PBS	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	83	45
ISIS 510038	69	66
ISIS 510039	82	61
ISIS 510040	83	113
ISIS 510041	82	45
ISIS 510050	26	47

[0760]

신장 기능

[0762]

신장 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오티드들의 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 올리고뉴클레오티드 처리의 효과

	BUN
PBS	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]

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. 웨당 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 올리고뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드 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 올리고뉴클레오티드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 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 올리고뉴클레오티드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 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 올리고뉴클레오티드들 146779, 146786, 505329, 505330, 505339, 505347, 505358, 509927, 509934, 509958, 509959, 509960, 509974, 5100038, 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
505829	45	49	57	69	83
505830	81	61	65	80	93
505839	81	56	78	89	97
505847	80	50	72	87	96
505858	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	68	73	80	86
509960	63	61	72	82	74
509974	29	44	75	91	96
510038	29	40	85	89	98
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	18	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
505829	37	58	71	89
505830	45	66	84	95
505839	62	79	93	96
505847	68	71	89	97
505858	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 상清액에서 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	38	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	78	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	5884	4994
505330	7514	7262	6627	5179
505339	6572	6343	5349	4550
505347	7315	6602	6878	5908
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	3805
509974	6913	7624	5798	5389
510038	5707	6381	5772	6733
510039	5981	7629	4802	6156
510040	4802	5209	5049	4188
510041	5565	5607	5205	3757
510100	8466	8378	7985	6402
510106	5703	5940	5231	4005
510116	5880	5380	4797	4757

[0772]

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 나타낸 것과 같이, ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 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	88	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 나타낸 것과 같이, ISIS 안티센스 올리고뉴클레오티드들로 처리하면 측정에 이용된 프라이머 프로브 세트와는 무관하게, PBS 대조군과 비교하여 HBV DNA의 유의적인 감소를 초래하였다. 엔데카비르를 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
엔데카비르	75	96

[0782]

[0783] 간 기능

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

표 22

유전자이식 마우스의 간 ALT에서 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리 효과

	IU/mL
PBS	12.7
ISIS 146786	24.1
ISIS 510100	25.8
엔데카비르	28.7

[0785]

[0786] 연구 데이터로부터 ISIS 146786 및 ISIS 510100는 모두 간 HBV RNA 및 DNA에서 분명한 감소를 야기하였고, 이를 올리고뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드들은 HBV 바이러스성 핵산을 표적하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 상기에서 설명된 연구들로부터 몇 가지 안티센스 올리고뉴클레오티드가 분석에 또한 포함되었다. 웨당 28,000개 밀도의 세포로 배양된 HepG2.2.15 세포들에게 LipofectAMINE 2000® 시약을 이용하여 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드들은 5-10-5 MOE 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 20개인 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 그리고 각 5개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 양쪽 측면(5' 와 3'방향)으로 측면에 있다. 5' 왕 분절에서 각 뉴클레오시드와 3' 왕 분절에서 각 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에서 각 뉴클레

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

[0790]

"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 23에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 23

서열 번호: 1을 표적으로 하는 케메라 안티센스

올리고뉴클레오티드 (RTS3370)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 시작 부위	바이러스성 종단 부위	ISIS 번호	서열	억제 %	서열 번호
1	20	624410	TGGTGAAAGGTTGTGGAATT	70	321
4	23	624411	GTTTGGTGAAAGGTTGTGGA	51	322
7	26	624412	AGAGTTGGTGAAAGGTTGT	47	323
10	29	624413	TGCAGAGTTGGTGAAAGGT	74	324
13	32	624414	TCTTGCAGAGTTGGTGAAA	91	325
16	35	624415	GGATCTTGCAGAGTTGGTG	93	326
19	38	624416	CTGGGATCTTGCAGAGTTG	85	327
22	41	624417	ACTCTGGGATCTTGCAGAGT	66	328
25	44	624418	CTCACTCTGGGATCTTGCAG	86	329
28	47	624419	CCTCTCACTCTGGGATCTT	81	330
31	50	624420	AGGCCTCTCACTCTGGGATC	77	331
34	53	624421	TACAGGCCCTCTCACTCTGGG	71	332
37	56	624422	AAATACAGGCCCTCTCACTCT	68	333
40	59	624423	GGGAAATACAGGCCCTCTCAC	43	334
43	62	624424	GCAGGGAAATACAGGCCCTCT	76	335
46	65	624425	CCAGCAGGGAAATACAGGCC	89	336
49	68	624426	CCACCAGCAGGGAAATACAG	82	337
52	71	624427	GAGCCACCAGCAGGGAAATA	53	338
55	74	624428	CTGGAGGCCACCAGCAGGGAA	76	339
56	76	624429	ACTGGAGGCCACCAGCAGGG	66	340
57	76	624430	AACTGGAGCCACCAGCAGGG	46	341
58	77	146779	GAACCTGGAGCCACCAGCAGG	67	342
59	78	624431	TGAACCTGGAGCCACCAGCAG	86	342
60	79	624432	CTGAACCTGGAGCCACCAGCA	90	343
61	80	605814	CCTGAACCTGGAGCCACCAGC	93	345
62	81	624433	TCCTGAACCTGGAGCCACCAG	79	344
63	82	624434	CTCCTGAACCTGGAGCCACCA	82	345
65	84	624435	TGCTCCTGAACCTGGAGCCAC	78	346
68	87	624436	TACTGCTCCTGAACCTGGAGC	68	347
71	90	624437	GTTTACTGCTCCTGAACCTGG	40	348
74	93	624438	AGGGTTACTGCTCCTGAAC	45	349
77	96	624439	AACAGGGTTACTGCTCCTG	69	350
80	99	624440	CGGAACAGGGTTACTGCTC	67	351
83	102	624441	AGTCGGAACAGGGTTACTG	47	352
86	105	624442	AGTAGTCGGAACAGGGTTA	59	353
89	108	624443	GGCAGTAGTCGGAACAGGGT	47	354

[0791]

92	111	624444	AGAGGCAGTAGTCGGAACAG	64	356
95	114	624446	GGGAGAGGCAGTAGTCGAA	49	358
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	CGAGAAAGATTGACGATAAGG	67	362
116	135	624452	CCTCGAGAAGATTGACGATA	84	363
119	138	624453	AATCCTCGAGAAGATTGACG	79	364
122	141	624454	CCCAATCCTCGAGAAGATTG	65	365
125	144	624456	GTCCCCAATCCTCGAGAAGA	66	366
128	147	624456	AGGGTCCCCAATCCTCGAGA	67	367
131	150	624457	CGCAGGGTCCCCAATCCTCG	76	368
134	153	624458	CAGCGCAGGGTCCCCAATCC	59	369
137	156	624459	GTTCAGCGCAGGGTCCCCAA	80	370
140	159	624460	CATGTTCAGCGCAGGGTCCC	90	371
143	162	624461	CTCCATGTTCAGCGCAGGGT	75	372
146	165	624462	GTTCTCCATGTTCAGCGCAG	64	373
149	168	624463	GATGTTCTCCATGTTCAGCG	27	374
152	171	624464	TGTGATGTTCTCATGTTCA	72	375
158	177	624466	TCCTGATGTGATGTTCTCCA	91	376
161	180	624467	GAATCCTGATGTGATGTTCT	77	377
164	183	624468	TAGGAATCCTGATGTGATGT	77	378
167	186	624469	TCCTAGGAATCCTGATGTGA	94	379
170	189	624470	GGGTCTTAGGAATCCTGATG	66	380
188	207	624471	CGCCTGTAACACGAGAAGGG	65	381
191	210	624472	CCCCGCTGTAACACGAGAA	71	382
194	213	624473	AAACCCCGCCTGTAACACGA	74	383
195	214	624474	AAAACCCCGCCTGTAACACG	72	384
196	215	606816	AAAAAACCCCGCCTGTAACAC	62	87
197	216	624476	GAAAAAACCCCGCCTGTAACA	38	385
198	217	624476	AGAAAAAACCCCGCCTGTAAC	18	386
200	219	624477	CAAGAAAAAACCCCGCCTGTA	86	387
203	222	624478	CAACAAGAAAAACCCCGCCT	84	388
204	223	624479	TCAACAAGAAAAACCCCGCC	80	389
205	224	606817	GTCAACAAGAAAAACCCCGC	84	89
206	225	624480	TGTCAACAAGAAAAACCCCG	79	390
207	226	624481	TTGTCAACAAGAAAAACCCC	78	391
209	228	624482	TCTTGTCACAAGAAAAACC	86	392
212	231	624483	GATTCTGTCACAAGAAAAA	67	393
215	234	624484	GAGGATTCTGTCACAAGA	61	394
218	237	624485	TGTGAGGATTCTGTCACA	83	395
221	240	624486	TATTGTGAGGATTCTGTC	61	396
224	243	624487	CGGTATTGAGGATTCTTG	74	397

[0792]

227	246	624488	CTGCGGTATTGTGAGGATTC	49	398
230	249	624489	ACTCTGCGGTATTGTGAGGA	67	399
233	262	624490	TAGACTCTGCGGTATTGTGA	88	400
236	265	624491	GTCTAGACTCTGCGGTATTG	84	401
239	268	624492	CGAGTCTAGACTCTGCGGT	82	402
242	261	624493	CCACGAGTCTAGACTCTGCG	94	403
243	262	624494	ACCACGAGTCTAGACTCTGC	87	404
244	268	146821	CACCACGAGTCTAGACTCTG	87	92
245	264	624496	CCACCACGAGTCTAGACTCT	80	405
246	266	624496	TCCACCA CGAGTCTAGACTC	66	406
247	266	505818	GTCCCACCACGAGTCTAGACT	66	96
248	267	624497	AGTCCACCACGAGTCTAGAC	46	407
249	268	624498	AAGTCCACCACGAGTCTAGA	64	408
250	269	509921	GAAGTCCACCACGAGTCTAG	36	97
251	270	509922	AGAAAGTCCACCACGAGTCTA	61	99
252	271	509923	GAGAAGTCCACCACGAGTCT	49	101
253	272	505819	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	60	103
254	273	509924	GAGAGAAGTCCACCACGAGT	46	105
255	274	509926	TGAGAGAAGTCCACCACGAG	79	108
256	275	505820	TTGAGAGAAGTCCACCACGA	84	111
257	276	624499	ATTGAGAGAAGTCCACCACG	83	409
258	279	524500	AAAATTGAGAGAAGTCCACC	71	410
259	282	524501	TAGAAAATTGAGAGAAGTCC	67	411
260	285	524502	CCCTAGAAAATTGAGAGAAG	88	412
261	288	524503	TCCCCCTAGAAAATTGAGAG	82	413
272	291	524504	AGTTCCCCCTAGAAAATTGA	66	414
275	294	524505	GGTAGTTCCCCCTAGAAAAT	0	415
278	297	524506	CACGGTAGTTCCCCCTAGAA	66	416
281	300	524507	ACACACGGTAGTTCCCCCTA	87	417
284	303	524508	AAGACACACGGTAGTTCCCC	76	418
287	306	524509	GCCAAGACACACGGTAGTTC	61	419
290	309	524510	TTGGCCAAGACACACGGTAG	87	420
291	310	524511	TTTGGCCAAGACACACGGTA	87	421
292	311	524512	TTTTGGCCAAGACACACGGT	93	422
293	312	505823	ATTTGGCCAAGACACACCGG	83	123
294	313	524513	AATTTGGCCAAGACACACCG	79	423
295	314	524514	GAATTTGGCCAAGACACAC	74	424
298	317	524515	TGCGAATTTGGCCAAGACA	78	425
300	319	524516	ACTGCCAATTTGGCCAAGA	71	426
301	320	524517	GAATGCCAATTTGGCCAAG	71	427
302	321	505825	GGACTGCGAATTTGGCCAA	60	126
303	322	524518	GGGACTGCGAATTTGGCCA	66	428
321	340	524519	G TGAGTGATTGGAGGTTGGG	68	429
324	343	524520	TTGGTGAGTGATTGGAGGTT	84	430
327	346	524521	AGGTTGGTGAGTGATTGGAG	64	431

[0793]

380	349	624522	AGGAGGGTTGGTGAGTGATTG	68	482
383	362	624523	GACAGGAGGGTTGGTGAGTGA	62	483
386	365	624524	GAGGACAGGAGGGTTGGTGAG	66	484
389	368	624525	TTGGAGGGACAGGAGGGTT	81	485
392	361	624526	AAGTTGGAGGGACAGGAGGT	77	486
395	364	624527	GACAAGTTGGAGGGACAGGAG	69	487
398	367	624528	CAGGACAAGTTGGAGGGACAG	82	488
391	370	624529	AACCAGGACAAGTTGGAGGA	67	489
394	373	624530	GATAACCAGGACAAGTTGGA	63	490
397	376	624531	AGCGATAACCAGGACAAGTT	65	491
398	377	624532	CAGCGATAACCAGGACAAGT	84	492
399	378	624533	CCAGCGATAACCAGGACAAG	86	493
400	379	506326	TCCAGCGATAACCAGGACAA	79	126
401	380	624534	ATCCAGCGATAACCAGGACA	85	494
402	381	624535	CATCCAGCGATAACCAGGAC	90	495
404	383	624536	CACATCCAGCGATAACCAGG	82	496
405	384	624537	ACACATCCAGCGATAACCAG	72	497
406	385	506327	GACACATCCAGCGATAACCA	61	127
407	386	624538	AGACACATCCAGCGATAACC	79	498
408	387	624539	CAGACACATCCAGCGATAAAC	73	499
409	389	624540	CGCAGACACATCCAGCGATA	94	500
413	392	624541	CGCCGCAGACACATCCAGCG	84	501
400	409	624542	AGAGGAAGAGATGATAAAACGC	45	452
403	412	624543	TGAAGAGGAAGAGATGATAAAA	62	453
408	415	624544	GGATGAAAGAGGAAGAGATGATA	68	454
409	418	624545	GCAGGATGAAAGAGGAAGATG	48	455
402	421	624546	GCAGCAGGATGAAAGAGGAAG	60	456
405	424	624547	ATAGCAGCAGGATGAAAGAGG	84	457
408	427	624548	GGCATAGCAGCAGGATGAAAG	68	458
409	428	624549	AGGCATAGCAGCAGGATGAA	78	459
410	429	624550	GAGGCATAGCAGCAGGATGAA	67	460
411	430	506329	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	85	136
412	431	509926	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	84	139
413	432	509927	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	68	142
414	433	506330	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	82	20
415	434	509928	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	83	22
416	435	509929	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	80	24
417	436	509930	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	78	26
418	437	146783	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	80	28
419	438	624561	CAAGAAGATGAGGCATAGCA	65	461
422	441	624562	CAACAAGAAGATGAGGCATA	90	462
425	444	624563	AACCAACAAGAAGATGAGGC	82	463
428	447	624564	AAGAACCAACAAGAAGATGA	79	464
431	450	624565	CAGAAGAACCAACAAGAAGA	72	465
434	453	624566	GTCCAGAAGAACCAACAAGA	87	466

[0794]

437	466	624567	ATAGTCCAGAAGAACCAACA	72	467
440	469	624568	TTGATAGTCCAGAAGAACCA	76	468
443	462	624569	ACCTTGATAGTCCAGAAGAA	78	469
446	465	624560	CATACCTTGATAGTCCAGAA	77	470
449	468	624561	CAACATACCTTGATAGTCCA	69	471
452	471	624562	GGGCAACATACCTTGATAGT	89	472
455	474	624563	AACGGGCAACATACCTTGAT	72	473
456	475	624564	AAACGGGCAACATACCTTGAT	86	474
457	476	605832	CAAACGGGCAACATACCTTG	85	166
458	477	624566	ACAAACGGGCAACATACCTT	80	475
459	478	624566	GACAAACGGGCAACATACCT	42	476
461	480	624567	AGGACAAAACGGGCAACATAC	47	477
464	483	624568	TAGAGGACAAAACGGGCAACA	81	478
467	486	624569	AATTAGAGGACAAAACGGGCA	72	479
470	489	624570	TGGAATTAGAGGACAAACGG	84	480
471	490	624571	CTGGAATTAGAGGACAAACG	86	481
472	491	605836	CCTGGAATTAGAGGACAAAC	89	174
473	492	624572	TCCTGGAATTAGAGGACAAA	92	482
474	493	624573	ATCCTGGAATTAGAGGACAA	86	483
476	495	624574	GGATCCTGGAATTAGAGGAC	76	484
479	498	624575	TGAGGATCCTGGAATTAGAG	77	485
482	501	624576	GGTGAGGATCCTGGAATTA	62	486
485	504	624577	GGTGGTTGAGGATCCTGGA	73	487
488	507	624578	GCTGGTGGTTGAGGATCCTG	84	488
491	510	624579	CGTGTGGTGGTGAGGATC	79	489
494	513	624580	TCCCCTGCTGGTGTTGAGG	83	490
497	516	624581	TGGTCCCCTGCTGGTGTTG	66	491
500	519	624582	GCATGGTCCCCTGCTGGTG	77	492
503	522	624583	TCGGCATGGTCCCCGTGCTGG	0	493
506	525	624584	GGTTCCCGCATGGTCCCCTGC	56	494
509	528	624585	GCAGGTTCGGCATGGTCCC	61	495
512	531	624586	CATGCAGGTTCGGCATGGTC	87	496
515	534	624587	AGTCATGCAGGTTCGGCATG	77	497
518	537	624588	AGTAGTCATGCAGGTTCGGC	64	498
521	540	624589	AGCAGTAGTCATGCAGGTT	61	499
524	543	624590	TTGAGCAGTAGTCATGCAGG	86	500
527	546	624591	TCCTTGAGCAGTAGTCATGC	80	501
530	549	624592	GGTTCCCTGAGCAGTAGTC	60	502
533	562	624593	AGAGGTTCTTGAGCAGTAG	61	503
536	555	624594	CATAGAGGTTCTTGAGCAG	89	504
539	558	624595	ATACATAGAGGTTCTTGAG	87	505
542	561	624596	GGGATACATAGAGGTTCTT	0	506
545	564	624597	GGAGGGATAACATAGAGGTC	88	507
548	567	624598	ACAGGAGGGATAACATAGAGG	79	508
551	570	624599	GCAACAGGAGGGATAACATAG	67	509

[0795]

654	673	624600	ACAGCAACAGGAGGGATACA	72	510
657	676	624601	GGTACAGCAACAGGAGGGAT	69	511
660	679	624602	TTTGGTACAGCAACAGGAGG	81	512
663	682	624603	AGGTTTGGTACAGCAACAGG	74	513
666	685	624604	CGAAGGTTTGGTACAGCAAC	85	514
669	688	624605	GTCGGAAGGTTGGTACAGC	76	515
672	691	624606	TCCGTCCGAAGGTTGGTAC	80	516
675	694	624607	ATTTCCGTCCGAAGGTTGG	88	517
678	697	624608	GCAATTCCGTCCGAAGGTT	60	518
681	600	624609	GGTGCAATTCCGTCCGAAG	66	519
684	603	624610	ACAGGTGCAATTCCGTCCG	81	520
687	606	624611	AATACAGGTGCAATTCCGT	88	521
690	609	624612	GGGAATACAGGTGCAATTTC	82	522
693	612	624613	GATGGGAATACAGGTGCAAT	49	523
608	627	624614	AGCCCAGGATGATGGGATGG	89	524
611	630	624615	GAAAGCCCAGGATGATGGGA	71	525
614	633	624616	TCCGAAAGCCCAGGATGATG	86	526
617	636	624617	TTTCCGAAAGCCCAGGATG	97	527
620	639	624618	GAATTTCCGAAAGCCCAGG	80	528
623	642	624619	TAGGAATTTCCGAAAGCCC	95	529
626	645	624620	CCATAGGAATTTCCGAAAG	88	530
629	648	624621	CTCCCATAGGAATTTCCGA	83	531
632	651	624622	CCACTCCCATAGGAATTTTC	68	532
635	654	624623	GGCCCACACTCCATAGGAATT	60	533
638	657	624624	TGAGGCCACCTCCATAGGA	57	534
641	660	624625	GGCTGAGGCCACCTCCATA	62	535
644	663	624626	ACGGGCTGAGGCCACCTCCC	67	536
647	666	624627	GAAACGGGCTGAGGCCACT	62	537
650	669	624628	GGAGAAACGGGCTGAGGCC	31	538
653	672	624629	CCAGGAGAAACGGGCTGAGG	77	539
656	675	624630	GAGCCAGGAGAAACGGGCTG	48	540
659	678	624631	ACTGAGCCAGGAGAAACGGG	43	541
662	681	624632	TAAAATGAGCCAGGAGAAC	67	542
665	684	624633	TAGTAAACTGAGCCAGGAGA	86	543
668	687	624634	CACTAGTAAACTGAGCCAGG	96	544
669	688	624635	GCACTAGTAAACTGAGCCAG	83	545
671	690	624636	TGGCACTAGTAAACTGAGCC	84	546
672	691	624637	ATGGCACTAGTAAACTGAGC	82	547
674	693	624638	AAATGGCACTAGTAAACTGA	74	548
677	696	624639	AAACAAATGGCACTAGTAAAC	63	549
678	697	624640	GAACAAATGGCACTAGTAA	67	550
679	698	606338	TGAACAAATGGCACTAGTAA	84	186
680	699	624641	CTGAACAAATGGCACTAGTA	95	551
681	700	624642	ACTGAACAAATGGCACTAGT	77	552
682	701	606339	CACTGAACAAATGGCACTAG	96	187

[0796]

683	702	624648	CCACTGAACAAATGGCACTA	89	553
684	703	624644	ACCACTGAACAAATGGCACT	90	554
686	705	624646	GAACCACTGAACAAATGGCA	82	556
687	706	509931	CGAACCACTGAACAAATGGC	90	559
689	708	624647	TACGAACCACTGAACAAATG	79	556
690	709	148824	CTACGAACCACTGAACAAAT	72	557
692	711	624648	CCCTACGAACCACTGAACAA	73	558
693	712	624649	GCCCTACGAACCACTGAACA	83	559
695	714	624650	AAGCCCTACGAACCACTGAA	82	560
696	716	624651	AAAGCCCTACGAACCACTGA	81	561
697	716	505842	GAAAGCCCTACGAACCACTG	66	198
698	717	624652	GGAAAGCCCTACGAACCACT	59	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	762	624659	CACATCATCCATATAACTGA	70	569
736	765	624660	TACCACTCATCCATATAAC	67	570
739	768	624661	CAATACCACATCATCCATAT	70	571
742	761	624662	CCCCAATACCACTCATCCA	85	572
745	764	624663	GGCCCCAATACCACTCATCAT	70	573
748	767	624664	CTTGGCCCCAATACCACTCAT	82	574
751	770	624665	AGACTTGGCCCCAATACCA	77	575
754	773	624666	TACAGACTTGGCCCCAATA	77	576
757	776	624667	CTGTACAGACTTGGCCCCA	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	89	589
796	815	624680	AAGAAAATTGGTAACAGCGG	84	590
799	818	624681	CAAAAGAAAATTGGTAACAG	41	591
802	821	624682	AGACAAAAGAAAATTGGTAA	61	592
805	824	624683	CAAAGACAAAAGAAAATTGG	66	593
808	827	624684	ACCCAAAGACAAAAGAAAAT	61	594
811	830	624685	TATACCCAAAGACAAAAGAA	79	595

[0797]

814	833	624686	ATGTATAACCCAAAGACAAAAA	84	598
817	836	624687	TAAATGTATAACCCAAAGACA	77	597
820	839	624688	GTTTAAATGTATAACCCAAAG	80	598
821	840	624689	GGTTTAAATGTATAACCCAA	71	599
822	841	624690	GGGTTTAAATGTATAACCCAA	86	600
823	842	605844	AGGGTTTAAATGTATAACCCAA	85	206
824	843	624691	TAGGGTTTAAATGTATAACCC	90	601
825	844	624692	TTAGGGTTTAAATGTATAACC	83	602
827	846	624693	TGTTAGGGTTTAAATGTATA	63	603
830	849	624694	TTTTGTTAGGGTTTAAATGT	67	604
845	864	624695	AACCCCATCTCTTGTTTG	81	605
848	867	624696	AGTAACCCCATCTCTTGTT	71	606
851	870	624697	GAGAGTAACCCATCTCTTT	66	607
854	873	624698	TCAGAGAGTAACCCATCTC	96	608
857	876	624699	AATTCAAGAGAGTAACCCAT	94	609
860	879	624700	TAAAATTCAAGAGAGTAACCC	71	610
863	882	624701	CCATAAAAATTCAAGAGAGTA	90	611
866	885	624702	AACCCATAAAATTCAAGAGAG	86	612
869	888	624703	CATAACCCATAAAATTCAAGA	72	613
872	891	624704	TGACATAACCCATAAAATTTC	81	614
875	894	624705	CAATGACATAACCCATAAAA	81	615
878	897	624706	TTCCAATGACATAACCCATA	95	616
881	900	624707	AACTTCCAATGACATAACCC	91	617
884	903	624708	CATAACTTCCAATGACATAA	83	618
887	906	624709	ACCCATAACTTCCAATGACA	95	619
890	909	624710	AGGACCCATAACTTCCAATG	66	620
893	912	624711	GCAAGGACCCATAACTTCCA	41	621
896	915	624712	GTGGCAAGGACCCATAACTT	63	622
899	918	624713	CTTGTGGCAAGGACCCATAAA	91	623
902	921	624714	GTTCTTGTGGCAAGGACCCAA	77	624
905	924	624715	TGTGTTCTTGTGGCAAGGAC	90	625
908	927	624716	TGATGTGTTCTTGTGGCAAG	90	626
911	930	624717	GTATGATGTGTTCTTGTGGC	82	627
914	933	624718	TTTGTATGATGTGTTCTTGT	96	628
930	949	624719	AAACATTCTTGATTTTTG	61	629
933	962	624720	CTAAAACATTCTTGATTTT	43	630
936	965	624721	TTTCTAAAACATTCTTGAT	90	631
989	968	624722	AGTTTTCTAAAACATTCTTT	76	632
942	961	624723	GGAAGTTTCTAAAACATTC	62	633
945	964	624724	ATAGGAAGTTTCTAAAACA	74	634
948	967	624725	TTAATAGGAAGTTTCTAAA	40	635
951	970	624726	CTGTTAATAGGAAGTTTCT	93	636
954	973	624727	GGCCTGTTAATAGGAAGTT	87	637
957	976	624728	ATAGGCCTGTTAATAGGAAG	85	638
960	979	624729	TCAATAGGCCTGTTAATAGG	92	639

963	982	624780	CAATCAATAGGCCTGTTAAT	90	640
966	985	624781	TTCCAATCAATAGGCCTGTT	96	641
969	988	624782	ACTTTCCAATCAATAGGCCT	77	642
972	991	146826	CATACTTCCAATCAATAGG	92	643
975	994	624783	TGACATACATTCCAATCAAT	91	644
978	997	624784	CGTTGACATACATTCCAATC	95	645
996	1015	624785	CCCAAAAGACCCACAATTG	92	646
999	1018	624786	AAACCCAAAAAGACCCACAAT	74	647
1002	1021	624787	GCAAAACCCAAAAGACCCAC	86	648
1005	1024	624788	GCAGCAAAACCCAAAAGACC	70	649
1026	1044	624789	AACCACATTGTGTAAATGGG	90	650
1028	1047	624790	GATAACCACATTGTGTAAAT	68	651
1081	1050	624791	CAGGATAACCACATTGTGT	83	652
1084	1053	624792	ACGCAGGATAACCACATTGT	84	653
1087	1056	624793	TTAACCGCAGGATAACCACAT	93	654
1040	1059	624794	GCATTAACGCAGGATAACCA	60	655
1043	1062	624795	AGGGCATTAACGCAGGATAA	68	656
1048	1065	624796	ACAAGGGCATTAAACGCAGGA	75	657
1049	1068	624797	CATACAAGGGCATTAAACGCA	89	658
1062	1071	624798	ATGCATACAAGGGCATTAAAC	87	659
1066	1074	624799	TACATGCATACAAGGGCATT	86	660
1068	1077	624760	GAATACATGCATACAAGGGC	75	661
1061	1080	624761	ATTGAATAACATGCATACAAG	81	662
1064	1083	624762	TAGATTGAATAACATGCATAC	86	663
1067	1086	624763	GCTTAGATTGAATAACATGCA	69	664
1070	1089	624764	CCTGCTTAGATTGAATACAT	90	665
1073	1092	624765	AAGCCTGCTTAGATTGAATA	76	666
1076	1095	624766	TGAAAGCCTGCTTAGATTGA	76	667
1079	1098	624767	AAGTGAAGCCTGCTTAGAT	68	668
1082	1101	624768	AGAAAAGTGAAGCCTGCTTA	81	669
1086	1104	624769	GCGAGAAAAGTGAAGCCTGC	61	670
1088	1107	624760	TTGGCGAGAAAAGTGAAGCC	89	671
1091	1110	624761	AAGTTGGCGAGAAAAGTGA	74	672
1094	1113	624762	TGTAAGTTGGCGAGAAAAGTG	86	673
1097	1116	624763	CCTTGTAAAGTTGGCGAGAAA	90	674
1100	1119	624764	AGGCCTGTAAAGTTGGCGAG	93	675
1103	1122	624765	GAAAGGCCCTTGTAAAGTTGGC	78	676
1106	1125	624766	ACAGAAAAGGCCCTTGTAAAGTT	76	677
1109	1128	624767	TACACAGAAAAGGCCCTTGTAA	94	678
1112	1131	624768	GTTTACACAGAAAAGGCCCTG	80	679
1115	1134	624769	ATTGTTACACAGAAAAGGCC	83	680
1118	1137	624770	GGTATTGTTACACAGAAAAG	63	681
1121	1140	624771	TCAGGTATTGTTACACAGA	93	682
1124	1143	624772	GGTCAGGTATTGTTACAC	68	683
1127	1146	624773	AAAGGTTCAAGGTATTGTTA	82	684

[0799]

1180	1149	624774	GGTAAAGGTTCAGGTATTGT	68	685
1180	1169	624776	TGGCCGTTGCCGGCAACGG	74	686
1183	1172	624776	ACCTGGCCGTTGCCGGCAA	77	687
1186	1175	624777	CAGACCTGGCGTTGCCGGG	88	688
1189	1178	624778	GCACAGACCTGGCGTTGCC	80	689
1182	1181	624779	TTGGCACAGACCTGGCGTT	85	690
1165	1184	624780	CACTTGGCACAGACCTGGCC	93	691
1168	1187	624781	AAACACTTGGCACAGACCTG	90	692
1169	1188	624782	CAAAACACTTGGCACAGACCT	75	693
1170	1189	506846	GCAAAACACTTGGCACAGACC	78	207
1171	1190	624783	AGCAAAACACTTGGCACAGAC	84	694
1172	1191	624784	CAGCAAAACACTTGGCACAGA	90	695
1174	1193	624785	GTCAGCAAACACTTGGCACA	79	696
1200	1219	624786	ACCAAGCCCCAGCCAGTGGG	67	697
1208	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	CGCACCGCCTGATGGCCCAT	98	704
1224	1243	624794	CCACGCACGCGCTGATGCC	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	76	710
1242	1261	624800	AGAGGAGGCCGAAAAGGTTCC	79	711
1245	1264	624801	GGCAGAGGGAGCCGAAAAGGT	98	712
1248	1267	624802	ATCGGCAGAGGGAGCCGAAAA	73	713
1251	1270	624803	TGGATCGGCAGAGGGAGCCGA	91	714
1254	1273	624804	GTATGGATCGGCAGAGGAGC	98	715
1257	1276	624805	GCAGTATGGATCGCAGAGG	98	716
1258	1277	624806	CGCAGTATGGATCGGAGAG	98	717
1259	1278	506846	CCGCAGTATGGATCGGAGA	98	210
1260	1279	146785	TCCGCAGTATGGATCGGAG	98	718
1261	1280	624807	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	98	719
1262	1281	506847	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	98	212
1263	1282	624808	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	98	720
1264	1283	624809	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	97	721
1266	1285	624810	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	96	722
1269	1288	624811	GCTAGGAGTTCCGCAGTATG	96	723
1272	1291	624812	GCGGCTAGGAGTTCCGCAGT	76	724
1275	1294	624813	CAAGCGGCTAGGAGTTCCGC	86	725
1278	1297	624814	AAACAAAGCGGCTAGGAGTTC	73	726

[0800]

1281	1800	624816	GCAAAACAAGCGGCTAGGAG	71	727
1282	1801	624816	AGCAAAACAAGCGGCTAGGA	89	728
1283	1802	505362	GAGCAAAACAAGCGGCTAGG	76	217
1284	1803	524817	CGAGCAAAACAAGCGGCTAG	78	729
1285	1804	524818	GCGAGCAAAACAAGCGGCTA	71	730
1286	1805	505363	TGCGAGCAAAACAAGCGGCT	82	218
1287	1806	624819	CTGCGAGCAAAACAAGCGGC	82	731
1288	1807	624820	GCTGCGAGCAAAACAAGCGG	67	732
1289	1809	624821	CTGCTGCGAGCAAAACAAGC	79	733
1293	1812	624822	GACCTGCTGCGAGCAAAACA	87	734
1296	1815	624823	CCAGACCTGCTGCGAGCAA	94	735
1299	1818	624824	GCTCCAGACACTGCTGCGAGC	80	736
1302	1821	624826	TTTGCTCCAGACCTGCTGCG	70	737
1305	1824	624826	ATGTTGCTCCAGACCTGCT	76	738
1308	1827	624827	ATAATGTTGCTCCAGACCT	66	739
1311	1830	624828	CCGATAATGTTGCTCCAGA	87	740
1314	1833	624829	GTCCCAGATAATGTTGCTCC	80	741
1317	1836	624830	TCAGTCCCAGATAATGTTG	76	742
1320	1839	624831	TTATCAGTCCCAGATAATGTT	63	743
	1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	96	224

[0801]

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. 웨당 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. 처리안된 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 뉴클레오시드들이고, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드들을 포함하고, 양측(5' 와 3' 방향)에 각각 5개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5' 왕 분절에 각 뉴클레오시드와 3' 왕 분절에 각 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. 중심의 캡 분절에 각 뉴클레오시드는 데옥시 슈가 변형을 보유한다. 각 캡머를 통한 뉴클레오시드간 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 세트로 측정되지 않았음을 나타낸다.

표 24

서열 번호: 1을 표격으로 하는 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드(RTS3370 및 RTS3372)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

시작 부위	종단 부위	ISIS 번호	서열	RTS3370 억제 %	RTS3372 억제 %	서열 번호
1828	1842	524832	GAGTTATCAGTCCCGATAAT	68	n/a	744
1826	1846	524833	ACAGAGTTATCAGTCCCGAT	82	n/a	745
1829	1848	524834	ACAACAGAGTTATCAGTCCC	62	n/a	746
1832	1851	524835	AGGACAACAGAGTTATCAGT	67	n/a	747
1835	1854	524836	GAGAGGACAACAGAGTTATC	49	n/a	748
1838	1867	524837	CGGGAGAGGACAACAGAGTT	0	n/a	749
1841	1880	524838	TTGCAGGGAGAGGACAACAGA	17	n/a	750
1844	1868	524839	TATTGCGGGAGAGGACAAC	30	n/a	751
1847	1866	524840	GTATATTGCGGGAGAGGAC	22	n/a	752
1850	1869	524841	GATGTATATTGCGGGAGAG	32	n/a	753
1853	1872	524842	TACGATGTATATTGCGGG	76	n/a	754
1856	1875	524843	GGATACGATGTATATTGCG	76	n/a	755
1859	1878	524844	CATGGATACGGATGTATATT	87	n/a	756
1862	1881	524845	AGCCATGGATACGATGTATA	70	n/a	757
1865	1884	524846	AGCAGCCATGGATACGATGT	22	n/a	758
1868	1887	524847	CCTAGCAGCCATGGATACGA	67	n/a	759
1871	1890	524848	CAGCCTAGCAGCCATGGATA	56	n/a	760
1874	1893	524849	GCACAGCCTAGCAGCCATGG	38	n/a	761
1877	1896	524850	GCAGCACAGCCTAGCAGCCA	11	n/a	762
1880	1899	524851	TTGGCAGCACAGCCTAGCAG	84	n/a	763
1883	1402	524852	CAGTTGGCAGCACAGCCTAG	47	n/a	764
1886	1405	524853	ATCCAGTTGGCAGCACAGCC	45	n/a	765
1889	1408	524854	AGGATCCAGTTGGCAGCACA	36	n/a	766
1892	1411	524855	CGCAGGATCCAGTTGGCAGC	41	n/a	767
1895	1414	524856	CCCGCGAGGATCCAGTTGGC	72	n/a	768
1898	1417	524857	GTCCCGCGCAGGATCCAGTT	56	n/a	769
1457	1476	524858	AGCGACCCCCGAGAAGGGTCG	17	n/a	770
1460	1479	524859	CCAAGCGACCCCCGAGAAGGG	46	n/a	771
1463	1482	524860	GTCCCAAGCGACCCCCGAGAA	8	n/a	772
1466	1485	524861	AGAGTCCCAAGCGACCCCCGA	61	n/a	773
1469	1488	524862	GAGAGAGTCCCAAGCGACCC	28	n/a	774
1472	1491	524863	GACGAGAGAGTCCCAAGCGA	37	n/a	775
1492	1511	524864	GAACGGCAGCGAGAAGGG	27	n/a	776
1498	1517	524866	CGGTGGAAACGGCAGACGGA	78	n/a	777
1501	1520	524867	GGTCGGTCGGAACGGCAGAC	78	n/a	778
1504	1528	524868	CGTGGTCGGTCGGAACGGCA	79	n/a	779

1607	1626	624869	CCCCGTGGTCGGTCGGAACG	70	n/a	780
1610	1629	624870	GCGCCCCGTGGTCGGTCGGA	78	n/a	781
1613	1632	624871	GGTGC GCCCCGTGGTCGGTC	74	n/a	782
1614	1633	624872	AGGTGC GCCCCGTGGTCGGT	68	n/a	783
1615	1634	606354	GAGGTGC GCCCCGTGGTCGG	70	n/a	220
1616	1635	624873	AGAGGTGC GCCCCGTGGTCG	72	n/a	784
1617	1636	624874	GAGAGGTGC GCCCCGTGGTC	49	n/a	785
1618	1637	606355	AGAGAGGTGC GCCCCGTGGT	64	n/a	221
1619	1638	624875	AAGAGAGGTGC GCCCCGTGG	57	n/a	786
1620	1639	624876	AAAGAGAGGTGC GCCCCGTG	63	n/a	787
1621	1640	606356	TAAAGAGAGGTGC GCCCCGT	68	n/a	222
1622	1641	624877	GTAAAAGAGAGGTGC GCCCCG	60	n/a	788
1623	1642	624878	CGTAAAGAGAGGTGC GCCCC	64	n/a	789
1660	1669	624879	GATGAGAAGGCACAGACGGG	70	n/a	790
1663	1672	624880	GCAGATGAGAAGGCACAGAC	81	n/a	791
1666	1675	624881	CCGGCAGATGAGAAGGCACA	80	n/a	792
1669	1678	624882	GGTCGGCAGATGAGAAGGC	84	n/a	793
1662	1681	624883	CACGGTCCGGCAGATGAGAA	79	n/a	794
1665	1684	624884	GCACACGGTCCGGCAGATGA	83	n/a	795
1668	1687	624885	AGTGCACACGGTCCGGCAGA	77	n/a	796
1671	1690	624886	CGAAGTGCACACGGTCCGGC	89	n/a	797
1674	1693	624887	AAGCGAAGTGACACGGTCC	86	n/a	798
1675	1694	624888	GAAGCGAAGTGACACGGTC	83	n/a	799
1676	1595	624889	TGAAGCGAAGTGACACGGT	83	n/a	800
1677	1696	146786	GTGAAGCGAAGTGACACGG	88	85	224
1678	1697	624890	GGTGAAGCGAAGTGACACG	88	n/a	801
1579	1598	624891	AGGTGAAGCGAAGTGACAC	82	n/a	802
1680	1699	606357	GAGGTGAAGCGAAGTGACAC	79	n/a	803
1681	1600	624892	AGAGGTGAAGCGAAGTGAC	73	n/a	804
1682	1601	624893	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	80	n/a	805
1683	1602	606358	GCAGAGGTGAAGCGAAGTG	84	n/a	226
1684	1603	624894	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	74	n/a	806
1685	1604	624895	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	72	n/a	807
1686	1605	606359	CGTGCAAGAGGTGAAGCGAAG	78	n/a	227
1604	1623	624896	ACGGTGGTCTCCATGCGACG	79	n/a	808
1607	1626	624897	TTCACGGTGGTCTCCATGCG	76	n/a	809
1680	1649	624898	CCTTGGGCAACATTGGTGG	77	n/a	810
1683	1662	624899	AGACCTTGGGCAACATTGG	76	n/a	811
1686	1665	624900	GTAAGACCTTGGGCAACATT	73	n/a	812
1689	1668	624901	TATGTAAGACCTTGGGCAAC	60	n/a	813
1642	1661	624902	TCTTATGTAAGACCTTGGG	72	n/a	814
1645	1664	624903	TCCTCTTATGTAAGACCTTG	75	n/a	815
1648	1667	624904	GAGTCCTTTATGTAAGACC	66	n/a	816
1651	1670	624905	CAAGAGTCCTTTATGTAAG	76	n/a	817
1664	1673	624906	GTCCAAGAGTCCTTTATGT	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	GTCTTGAAAGTATGCCTCAA	75	n/a	827
1701	1720	624916	ACAGTCTTGAAGTATGCCT	77	n/a	828
1704	1723	624917	CAAACAGTCTTGAAGTATG	66	n/a	829
1707	1726	624918	AAACAAACAGTCTTGAAGT	69	n/a	830
1710	1729	624919	TTTAAACAAAACAGTCTTGA	63	n/a	831
1713	1732	624920	GTCTTAAACAAAACAGTCTT	3	n/a	832
1716	1735	624921	CCAGTCTTAAACAAAACAGT	75	n/a	833
1719	1738	624922	CTCCCAGTCTTAAACAAAAC	70	n/a	834
1722	1741	624923	CTCCTCCCAGTCTTAAACA	68	n/a	835
1725	1744	624924	CAACTCCTCCCAGTCTTAA	62	n/a	836
1728	1747	624925	CCCCAACTCCTCCCAGTCTT	63	n/a	837
1731	1760	624926	CTCCCCCAACTCCTCCCAGT	62	n/a	838
1734	1763	624927	CTCCTCCCCCAACTCCTCCC	66	n/a	839
1737	1766	624928	AATCTCCTCCCCAACTCCT	61	n/a	840
1740	1769	624929	TCTAATCTCCTCCCCAACT	61	n/a	841
1743	1762	624930	TAATCTAATCTCCTCCCCA	70	n/a	842
1746	1765	624931	CTTTAACTAACTCCTCCC	74	n/a	843
1749	1768	624932	GACCTTTAATCTAATCTCCT	74	n/a	844
1752	1771	624933	AAAGACCTTTAATCTAATCT	60	n/a	845
1755	1774	624934	TACAAAGACCTTTAATCTAA	65	n/a	846
1758	1777	624935	TAGTACAAAGACCTTTAATC	64	n/a	847
1761	1780	624936	TCCTAGTACAAAGACCTTTA	69	n/a	848
1764	1783	624937	GCCTCCTAGTACAAAGACCT	72	n/a	849
1767	1786	624938	ACAGCCTCTAGTACAAAGA	60	n/a	850
1770	1789	624939	CCTACAGCCTCTAGTACAA	66	n/a	851
1773	1792	624940	ATGCCTACAGCCTCTAGTA	70	n/a	852
1776	1795	624941	TTTATGCCTACAGCCTCCTA	63	n/a	853
1777	1796	624942	ATTTATGCCTACAGCCTCCT	70	n/a	854
1778	1797	509932	AATTTATGCCTACAGCCTCC	68	n/a	46
1779	1798	509933	CAATTTATGCCTACAGCCTC	68	n/a	48
1780	1799	509934	CCAATTATGCCTACAGCCT	65	n/a	50
1781	1800	509935	ACCAATTATGCCTACAGCC	64	n/a	52
1782	1801	624943	GACCAATTATGCCTACAGC	67	n/a	855
1783	1802	624944	AGACCAATTATGCCTACAG	60	n/a	856
1785	1804	624945	GCAGACCAATTATGCCTAC	64	n/a	857
1788	1807	624946	TGCGCAGACCAATTATGCC	68	n/a	858
1791	1810	624947	TGGTGCGCAGACCAATTAT	64	n/a	859

[0808]

1794	1818	524948	TGCTGGTGCAGACCAATT	76	n/a	860
1797	1816	524949	TGGTGCCTGGTGCAGACCA	68	n/a	861
1800	1819	524950	GCATGGTGCCTGGTGCAGA	69	n/a	862
1803	1822	524951	GTTGCATGGTGCCTGGTGC	59	n/a	863
1807	1826	524952	AAAAGTTGCATGGTGCCTG	61	n/a	864
1810	1829	524953	TGAAAAAGTTGCATGGTGC	60	n/a	865
1813	1832	524954	AGGTGAAAAAGTTGCATGGT	61	n/a	866
1816	1835	524955	CAGAGGTGAAAAAGTTGCAT	63	n/a	867
1819	1838	524956	AGGCAGAGGTGAAAAAGTT	57	n/a	868
1822	1841	524957	ATTAGGCAGAGGTGAAAAAG	50	n/a	869
1823	1842	524958	GATTAGGCAGAGGTGAAAAAA	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	GTAAGACATGAACAAGAGAT	52	n/a	877
1846	1865	524966	ACAGTAGGACATGAACAAGA	47	n/a	878
1849	1868	524967	TGAACAGTAGGACATGAACA	38	n/a	879
1852	1871	524968	GCTTGAAACAGTAGGACATGA	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	38	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	CATGCCACCAAGGCACCCAA	63	n/a	889
1889	1908	524978	GTCCATGCCACCAAGGCACC	64	n/a	890
1892	1911	524979	GATGTCATGCCACCAAGGC	65	n/a	891
1895	1914	524980	GTCGATGTCCATGCCACCA	80	n/a	892
1898	1917	524981	AGGGTCGATGTCCATGCCAC	79	n/a	893
1901	1920	524982	ATAAGGGTCGATGTCCATGC	79	n/a	894
1904	1923	524983	TTTATAAGGGTCGATGTCCA	71	n/a	895
1907	1926	524984	TTCTTATAAGGGTCGATGT	77	n/a	896
1910	1929	524985	AAATTCTTATAAGGGTCGA	79	n/a	897
1913	1932	524986	TCCAAATTCTTATAAGGGT	80	n/a	898
1916	1935	524987	AGCTCCAAATTCTTATAAG	80	n/a	899
1919	1938	524988	AGTAGCTCAAATTCTTAT	76	n/a	900
1922	1941	524989	CACAGTAGCTCAAATTCTT	59	n/a	901
1925	1944	524990	CTCCACAGTAGCTCAAATT	46	n/a	902
1928	1947	524991	TAACCTCACAGTAGCTCAA	68	n/a	903
1931	1950	524992	GAGTAACCTCACAGTAGCTC	65	n/a	904

[0809]

1934	1958	524993	CGAGAGTAACTCCACAGTAG	69	n/a	905
1937	1956	524994	AAACGAGAGTAACTCCACAG	61	n/a	906
1940	1959	524995	CAAAAACGAGAGTAACTCCA	46	n/a	907
1943	1962	524996	AGGCAAAAACGAGAGTAACT	39	n/a	908
1946	1965	524997	AGAAGGCAAAAACGAGAGTA	53	n/a	909
1949	1968	524998	GTCAGAAGGCAAAAACGAGA	56	n/a	910
1952	1971	524999	GAAGTCAGAAGGCAAAAACG	49	n/a	911
1955	1974	525000	AAAGAAGTCAGAAGGCAAAA	29	n/a	912
1958	1977	525001	AGGAAAAGAAGTCAGAAGGC	41	n/a	913
1961	1980	525002	TGAAGGAAAGAAGTCAGAAG	84	n/a	914
1964	1983	525003	TACTGAAGGAAAGAAGTCAG	26	n/a	915
1984	2003	525004	GCGGTATCTAGAACGATCTCG	24	n/a	916
1987	2006	525005	GAGGCGGTATCTAGAACGATC	29	n/a	917
1990	2009	525006	GCTGAGGCAGGTATCTAGAAC	29	n/a	918
1993	2012	525007	AGAGCTGAGGCAGGTATCTAG	18	n/a	919
1996	2015	525008	TACAGAGCTGAGGCAGGTATC	6	n/a	920
1999	2018	525009	CGATACAGAGCTGAGGCAGG	3	n/a	921
2002	2021	525010	TCCCCGATACAGAGCTGAGGC	27	n/a	922
2005	2024	525011	GCTTCCCAGATACAGAGCTGA	43	n/a	923
2008	2027	525012	AAGGCTTCCCGATACAGAGC	38	n/a	924
2011	2030	525013	TCTAAAGGCTTCCCGATACAG	84	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	82	n/a	931
2032	2061	525020	GGTGAACAAATGCTCAGGAGA	9	n/a	932
2035	2064	525021	TGAGGTGAACAAATGCTCAGG	50	n/a	933
2038	2067	525022	TGGTGAGGTGAACAAATGCTC	54	n/a	934
2041	2060	525023	GTATGGTGAGGTGAACAAATG	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	TGCCTGAGTCAGTATGGTG	45	n/a	939
2056	2075	525028	GCTTGCTGAGTCAGTATG	42	n/a	940
2059	2078	525029	ATTGCTTGCTGAGTCAGT	89	n/a	941
2062	2081	525030	AGAATTGCTTGCTGAGTC	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	TCCCCCCAGCAAAGAATTGC	39	n/a	946
2077	2096	525035	AGTTCCCCCCCAGCAAAGAAT	39	n/a	947
2080	2099	525036	ATTAGTTCCCCCCCAGCAAAG	43	n/a	948
2083	2102	525037	GTCATTAGTTCCCCCCCAGCA	64	n/a	949

[0810]

2086	2106	525038	AGAGTCATTAGTTCCCCCA	46	n/a	950
2089	2108	525039	GCTAGAGTCATTAGTTCCCC	58	n/a	951
2092	2111	525040	GTAGCTAGAGTCATTAGTTC	46	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	TTAACACCCCACCCAGGTAGC	41	n/a	957
2110	2129	525046	AAATTAACACCCACCCAGGT	44	n/a	958
2113	2132	525047	TCCAAATTAAACACCCACCA	29	n/a	959
2116	2135	525048	TCTTCCAATTAAACACCCAC	31	n/a	960
2119	2138	525049	GGATCTTCCAATTAAACACC	42	n/a	961
2122	2141	525050	GCTGGATCTTCCAATTAAAC	53	n/a	962
2125	2144	525051	GATGCTGGATCTTCAAATT	41	n/a	963
2128	2147	525052	CTAGATGCTGGATCTTCAA	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	TAACTGACTACTAGGTCTCT	47	83	970
2149	2168	525059	ACATAACTGACTACTAGGTC	31	77	971
2152	2171	525060	TTGACATAACTGACTACTAG	34	76	972
2155	2174	525061	GTGTTGACATAACTGACTAC	42	76	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	AGGCCCATATTAGTGTGAC	39	77	977
2170	2189	525066	TTTAGGCCCATATTAGTGT	46	83	978
2173	2192	525067	AACTTTAGGCCCATATTAGT	38	69	979
2176	2195	525068	CTGAACCTTAGGCCCATATT	41	85	980
2179	2198	525069	TGCCTGAACCTTAGGCCCAT	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	76	986
2197	2216	525075	ATGTGAAACCACAAGAGTTG	48	67	987
2200	2219	525076	GAAATGTGAAACCACAAGAG	34	74	988
2203	2222	525077	CAAGAAATGTGAAACCACAA	22	65	989
2206	2226	525078	AGACAAGAAATGTGAAACCA	39	70	990
2209	2228	525079	GTGAGACAAGAAATGTGAAA	32	74	991
2212	2231	525080	AAAGTGAGACAAGAAATGTG	30	63	992
2215	2234	525081	CCAAAAAGTGAGACAAGAAAT	26	58	993
2218	2237	525082	CTTCCAAAAGTGAGACAAGA	36	74	994

[0811]

2221	2240	526088	TCTCTTCCAAAAGTGAGACA	42	84	995
2224	2243	526084	GTTTCTCTTCCAAAAGTGAG	33	75	996
2227	2246	526085	ACGGTTCTTCCAAAAGT	32	68	997
2230	2249	526086	ATAACGGTTCTTCCAAA	51	80	998
2233	2262	526087	TCTATAACGGTTCTTCC	36	77	999
2236	2265	526088	TACTCTATAACGGTTCTCT	28	69	1000
2239	2268	526089	AAATACTCTATAACGGTTTC	46	77	1001
2242	2261	526090	ACCAAAACTCTATAACGGT	57	82	1002
2245	2264	526091	GACACCAAATACTCTATAAC	36	77	1003
2248	2267	526092	AAAGACACCAAATACTCTAT	42	80	1004
2251	2270	526093	CCGAAAAGACACCAAATACTC	41	89	1005
2254	2273	526094	ACTCCGAAAGACACCAAATA	29	73	1006
2257	2276	526095	CACACTCCGAAAGACACCAA	33	92	1007
2260	2279	526096	ATCCACACTCCGAAAGACAC	18	74	1008
2263	2282	526097	CGAATCCACACTCCGAAAGA	30	67	1009
2266	2285	526098	GTGCGAATCCACACTCCGAA	28	67	1010
2269	2288	146789	GGAGTGCAGATCCACACTCC	37	72	1011
2272	2291	526099	GGAGGAGTGCAGATCCACAC	36	64	1012
2275	2294	526100	GCTGGAGGAGTGCAGATCCA	52	90	1013
2278	2297	526101	TAAGCTGGAGGAGTGCAGAT	49	96	1014
2281	2300	526102	CTATAAGCTGGAGGAGTGC	37	96	1015
2284	2303	526103	GGTCTATAAGCTGGAGGAGT	30	97	1016
2287	2306	526104	GGTGGTCTATAAGCTGGAGG	22	77	1017
2290	2309	526105	TTTGGTGGTCTATAAGCTGG	41	76	1018
2293	2312	526106	GCATTTGGTGGTCTATAAGC	39	76	1019
2313	2332	526107	GAAGTGTGATAGGATAGGG	27	97	1020
2316	2335	526108	CCGGAAGTGTGATAGGATA	42	97	1021
2319	2338	526109	TTTCCGGAAGTGTGATAGG	48	99	1022
2322	2341	526110	TAGTTCCGGAAGTGTGAT	18	98	1023
2325	2344	526111	CAGTAGTTCCGGAAGTGT	19	98	1024
2328	2347	526112	CAACAGTAGTTCCGGAAGT	29	96	1025
2331	2350	526113	TAACAAACAGTAGTTCCGGA	39	96	1026
2334	2363	526114	GTCTAACACAGTAGTTCC	40	99	1027
2369	2388	526115	CGAGGGAGTTCTTCTTAG	42	98	1028
2372	2391	526116	AGGCGAGGGAGTTCTTCTTC	31	97	102

[0812]

							9
2375	2394	526117	GCGAGGCGAGGGAGTTCTTC	22	98	10 ³ 0	
2379	2398	526118	GTCTGCAGCGAGGGAGTT	20	99	10 ³ 1	
2398	2417	526119	CGCGGCGATTGAGACCTTCG	26	97	10 ³ 2	
2401	2420	526120	CGACGCCGCGATTGAGACCT	23	97	10 ³ 3	
2404	2423	526121	CTGCGACGCCGCGATTGAGA	47	92	10 ³ 4	
2407	2426	526122	CTTCTGCGACGCCGCGATTG	27	74	10 ³ 5	
2410	2429	526123	GATCTTCTGCGACGCCGCGA	36	87	10 ³ 6	
2413	2432	146790	TGAGATCTTCTGCGACGCCG	25	86	10 ³ 7	
2416	2435	526124	GATTGAGATCTTCTGCGACG	17	84	10 ³ 8	
2419	2438	526125	CGAGATTGAGATCTTCTGCG	24	82	10 ³ 9	
2422	2441	526126	TCCCGAGATTGAGATCTTCT	29	74	10 ⁴ 0	
2425	2444	526127	GGTTCCCGAGATTGAGATCT	14	79	10 ⁴ 1	
2428	2447	526128	TGAGGTTCCCGAGATTGAGA	41	76	10 ⁴ 2	
2431	2450	526129	CATTGAGGTTCCCGAGATTG	39	72	10 ⁴ 3	
2434	2453	526130	TAACATTGAGGTTCCCGAGA	37	71	10 ⁴ 4	
2437	2456	526131	TACTAACATTGAGGTTCCCG	42	76	10 ⁴ 5	
2440	2459	526132	GAATACTAACATTGAGGTTC	21	76	10 ⁴ 6	
2443	2462	526133	AAGGAATACTAACATTGAGG	36	76	10 ⁴ 7	
2446	2465	526134	TCCAAGGAATACTAACATTG	29	77	10 ⁴ 8	
2449	2468	526135	GAGTCCAAGGAATACTAACAA	32	76	10 ⁴ 9	
2452	2471	526136	TATGAGTCCAAGGAATACTA	23	62	10 ⁵ 0	
2455	2474	526137	CCTTATGAGTCCAAGGAATA	27	67	10 ⁵ 1	
2458	2477	526138	CCACCTTATGAGTCCAAGGA	52	82	10 ⁵ 2	
2461	2480	526139	TCCCCCACCTTATGAGTCAA	46	80	10 ⁵ 3	
2464	2483	526140	AGTTCCCCACCTTATGAGTC	14	59	10 ⁵ 4	
2467	2486	526141	TAAAGTCCCCACCTTATGA	20	45	10 ⁵ 5	
2470	2489	526142	CAGTAAAGTCCCCACCTTA	14	72	10 ⁵ 6	
2473	2492	526143	GACCAGTAAAGTCCCCACC	30	77	10 ⁵ 7	
2476	2495	526144	AAAGACCAGTAAAGTCCCC	19	72	10 ⁵ 8	
2479	2498	526145	AATAAAGACCAGTAAAGTTC	18	66	10 ⁵ 9	
2482	2501	526146	AAGAATAAAAGACCAGTAAAG	16	51	10 ⁶ 0	
2485	2504	526147	TAGAAGAATAAAAGACCAGTA	22	68	10 ⁶ 1	
2488	2507	526148	CAGTAGAAGAATAAAAGACCA	18	59	10 ⁶ 2	

[0813]

2491	2610	526149	GTACAGTAGAAGAATAAAAGA	0	45	106 3
2494	2613	526150	CAGGTACAGTAGAAGAATAA	31	62	106 4
2497	2616	526151	AGACAGGTACAGTAGAAGAA	8	62	106 5
2600	2619	526152	TAAAGACAGGTACAGTAGAA	29	61	106 6
2603	2622	526153	GATTAAGACAGGTACAGTA	28	67	106 7
2606	2625	526154	GAGGATTAAAGACAGGTACA	38	76	106 8
2609	2628	526155	AATGAGGATTAAAGACAGGT	30	72	106 9
2612	2631	526156	TCCAATGAGGATTAAAGACA	24	67	107 0
2615	2634	526157	TTTCCAAATGAGGATTAAAG	0	44	107 1
2618	2637	526158	GTGTTTCCAATGAGGATTA	20	74	107 2
2621	2640	526159	ATGGTGTTTCCAATGAGGA	30	71	107 3
2624	2643	526160	AAGATGGTGTTCATGAGA	22	68	107 4
2627	2646	526161	GAAAAGATGGTGTTCACAA	19	61	107 5
2630	2649	526162	TAGGAAAAGATGGTGTTC	14	62	107 6
2633	2652	526163	TATTAGGAAAAGATGGTGT	1	47	107 7
2636	2655	526164	GTATATTAGGAAAAGATGGT	0	60	107 8
2639	2658	526165	AATGTATATTAGGAAAAGAT	0	80	107 9
2642	2661	526166	GTAAATGTATATTAGGAAAA	1	18	108 0
2645	2664	526167	GGTGTAAATGTATATTAGGA	23	72	108 1
2648	2667	526168	CTTGGTGTAAATGTATATTA	32	76	108 2
2651	2670	526169	TGTCTTGGTGTAAATGTATA	12	66	108 3
2654	2673	526170	TAATGCTTGGTGTAAATGT	3	51	108 4
2657	2676	526171	TGATAATGTCTTGGTGTAAA	24	62	108 5
2660	2679	526172	TTTTGATAATGTCTTGGTGT	18	66	108 6
2663	2682	526173	ATTTTTGATAATGTCTTGG	11	63	108 7
2666	2685	526174	CACATTTTGATAATGTCT	20	68	108 8
2669	2688	526175	GTTCACATTTTGATAATG	38	68	108 9
2672	2691	526176	ACTGTTCACATTTTGATA	12	61	109 0
2675	2694	526177	CAAACTGTTCACATTTTG	25	66	109 1
2678	2697	526178	CTACAAACTGTTCACATTT	21	47	109 2
2681	2600	526179	GGCCTACAAACTGTTCACAT	28	88	109 3
2684	2603	526180	GTGGGCCTACAAACTGTTCA	7	72	109 4
2687	2606	526181	TAAGTGGGCCTACAAACTGT	26	76	109 5
2690	2609	526182	CTGTAAGTGGGCCTACAAAC	35	78	109

[0814]

						8
2693	2612	526183	TAACTGTAAGTGGGCCTACA	29	69	109 7
2696	2615	526184	CATTAACGTAAAGTGGGCCT	22	73	109 8
2699	2618	526185	TCTCATTAACTGTAAGTGGG	31	81	109 9
2602	2621	526186	TTTCCTCATTAACGTAAAGT	16	58	110 0
2605	2624	526187	TTCTTTCTCATTAACGTGA	14	71	110 1
2608	2627	526188	ATCTCTTTCTCATTAACCT	19	71	110 2
2611	2630	526189	GCAATTTCTTTCTCATTA	36	79	110 3
2614	2633	526190	ATTGCAATCTCTTTCTCA	38	82	110 4
2617	2636	526191	TCAATTGCAATCTCTTTTC	28	61	110 5
2620	2639	526192	TAATCAATTGCAATCTTCTT	10	67	110 6
2623	2642	526193	GCATAATCAATTGCAATCTT	27	71	110 7
2626	2645	526194	CAGGCATAATCAATTGCAAT	28	71	110 8
2629	2648	526195	TAGCAGGCATAATCAATTGC	30	77	110 9
2632	2651	526196	ACCTAGCAGGCATAATCAAT	7	70	111 0
2635	2654	526197	AAAACCTAGCAGGCATAATC	47	70	111 1
2638	2657	526198	GATAAAACCTAGCAGGCATA	41	81	111 2
2641	2660	526199	TTGGATAAAACCTAGCAGGC	30	78	111 3
2644	2663	526200	CCTTTGGATAAAACCTAGCA	31	76	111 4
2647	2666	526201	TAACCTTGATAAAACCTA	26	63	111 5
2650	2669	526202	TGGTAACCTTGATAAAAC	24	76	111 6
2653	2672	526203	ATTTGGTAACCTTGATAAA	20	64	111 7
2656	2675	526204	AATATTGGTAACCTTGGA	16	77	111 8
2659	2678	526205	GTAAATATGGTAACCTTT	39	80	111 9
2662	2681	526206	ATGGTAAATATGGTAACC	40	75	112 0
2665	2684	526207	CCAATGGTAAATATGGTA	38	76	112 1
2668	2687	526208	TATCCAATGGTAAATATGG	0	0	112 2
2671	2690	526209	CCTTATCCAATGGTAAATAT	28	67	112 3
2674	2693	526210	TACCTTATCCAATGGTAAA	18	71	112 4
2677	2696	526211	TAATACCCCTATCCAATGGT	35	76	112 5
2680	2699	526212	GTTTAATACCCCTATCCAAT	41	77	112 6
2683	2702	526213	AAGGTTAACCCCTATCC	11	79	112 7
2686	2705	526214	AATAAGGTTAACCCCTTA	35	75	112 8
2689	2708	526215	GATAATAAGGTTAACCC	22	54	112 9

[0815]

2692	2711	526216	CTGGATAATAAGGTTAATA	19	36	113 0
2695	2714	526217	GTTCTGGATAATAAGGTTA	24	58	113 1
2698	2717	526218	GATGTTCTGGATAATAAGGT	20	78	113 2
2701	2720	526219	CTAGATGTTCTGGATAATAA	26	66	113 3
2704	2723	526220	TAACTAGATGTTCTGGATAAA	21	66	113 4
2707	2726	526221	GATTAACTAGATGTTCTGGA	30	78	113 5
2710	2729	526222	AATGATTAACACTAGATGTTCT	30	61	113 6
2713	2732	526223	AGTAATGATTAACACTAGATGT	9	67	113 7
2716	2735	526224	GGAAGTAATGATTAACACTAGA	18	72	113 8
2719	2738	526225	TTTGGAAAGTAATGATTAAC	7	67	113 9
2722	2741	526226	TAGTTGGAAGTAATGATTA	2	30	114 0
2725	2744	526227	GTCTAGTTGGAAGTAATGAA	27	78	114 1
2728	2747	526228	AGTGTCTAGTTGGAAGTAA	27	75	114 2
2731	2750	526229	AATAGTGTCTAGTTGGAAG	34	78	114 3
2734	2753	526230	GTAAATAGTGTCTAGTTGG	28	68	114 4
2737	2756	526231	TGTGTAATAGTGTCTAGTT	27	79	114 5
2740	2759	526232	GAGTGTGAAATAGTGTCTA	27	71	114 6
2743	2762	526233	ATAGAGTGTGAAATAGTGT	17	76	114 7
2746	2765	526234	TCCATAGAGTGTGAAATAG	18	75	114 8
2749	2768	526235	CCTTCCATAGAGTGTGAAA	28	80	114 9
2752	2771	526236	CCGCCTTCCATAGAGTGTGT	26	82	115 0
2755	2774	526237	TACCCGCCCTCCATAGAGTG	19	80	115 1
2758	2777	526238	ATATACCCGCCCTCCATAGA	0	67	115 2
2761	2780	526239	ATAATATACCCGCCCTCAT	19	70	115 3
2764	2783	526240	TATATAATACCCGCCCTTC	9	78	115 4
2767	2786	526241	TCTTATATAATACCCGCC	20	80	115 5
2770	2789	526242	CTCTCTTATATAATACCC	29	76	115 6
2773	2792	526243	TTTCTCTCTTATATAATATA	16	68	115 7
2776	2795	526244	TTGTTCTCTCTTATATAAT	26	67	115 8
2779	2798	526245	GTGTTGTTCTCTCTTATAT	35	85	115 9
2782	2801	526246	TATGTGTTGTTCTCTCTTA	34	82	116 0
2785	2804	526247	CGCTATGTGTTGTTCTCTC	34	86	116 1
2802	2821	526248	TGACCCACAAAAATGAGGC	17	71	116 2
2805	2824	526249	TGGTGACCCACAAAAATGAGG	31	67	116

[0816]

						3
2808	2827	526260	ATATGGTACCCACAAAATG	88	69	116 4
2811	2830	526261	AGAATATGGTACCCACAAA	87	77	116 5
2814	2833	526262	CCAAGAACATGGTACCCAC	86	79	116 6
2817	2836	146831	TTCCCAAGAACATGGTACCC	27	76	116 7
2820	2839	526263	TTGTTCCAAGAACATGGTAC	88	69	116 8
2823	2842	526264	ATCTGTTCCAAGAACATGG	27	66	116 9
2826	2845	526265	TAGATCTGTTCCAAGAAC	81	70	117 0
2829	2848	526266	CTGTAGATCTGTTCCAAG	42	81	117 1
2832	2851	526267	ATGCTGTAGATCTGTTCC	84	80	117 2
2835	2854	526268	CCCATGCTGTAGATCTGTT	88	80	117 3
2838	2857	526269	TGCCCATGCTGTAGATCTT	86	80	117 4
2841	2860	526270	TTCTGCCCATGCTGTAGAT	82	74	117 5
2844	2863	526261	AGATTCTGCCCATGCTGTA	27	76	117 6
2847	2866	526262	GAAAGATTCTGCCCATGCT	84	70	117 7
2850	2869	526263	GTGGAAAGATTCTGCCCAT	22	76	117 8
2853	2872	526264	CTGGTGGAAAGATTCTGCC	86	72	117 9
2856	2875	526265	TTGCTGGTGGAAAGATTCTG	82	71	118 0
2859	2878	526266	GGATTGCTGGTGGAAAGATT	20	74	118 1
2862	2881	526267	AGAGGATTGCTGGTGGAAAG	25	78	118 2
2865	2884	526268	CCCAGAGGATTGCTGGTGG	40	82	118 3
2868	2887	526269	AATCCCAGAGGATTGCTGGT	82	79	118 4
2871	2890	526270	AAGAACATCCCAGAGGATTG	28	69	118 5
2874	2893	526271	GGAAAGAACATCCCAGAGGATT	10	66	118 6
2877	2896	526272	TCGGGAAAGAACATCCCAGAGG	29	73	118 7
2880	2899	526273	TGGTCGGAAAGAACATCCCAG	81	77	118 8
2883	2902	526274	TGGTGGTCGGAAAGAACATCC	88	71	118 9
2886	2905	526275	AACTGGTGGTCGGAAAGAAC	88	78	119 0
2889	2908	526276	TCCAAGTGGTGGTCGGAAAA	29	76	119 1
2892	2911	526277	GGATCCAAGTGGTGGTCGGG	19	81	119 2
2895	2914	526278	GCTGGATCCAAGTGGTGGTC	24	74	119 3
2898	2917	526279	AAGGCTGGATCCAAGTGGTG	88	83	119 4
2901	2920	526280	CTGAAGGCTGGATCCAAGT	18	81	119 5
2904	2923	526286	GCTCTGAAGGCTGGATCCAA	40	79	119 6

[0817]

2907	2926	526287	TTTGCTCTGAAGGGCTGGATC	84	69	119 7
2910	2929	526288	GTGTTGCTCTGAAGGCTGG	88	72	119 8
2918	2982	526289	GCTGTGTTGCTCTGAAGGC	40	82	119 9
2916	2985	526290	TTTGCTGTGTTGCTCTGAA	44	78	120 0
2919	2988	526291	GGATTGCTGTGTTGCTCT	88	76	120 1
2922	2941	526292	TCTGGATTTGCTGTGTTGC	28	79	120 2
2926	2944	526293	CAATCTGGATTTGCTGTGTT	26	61	120 3
2928	2947	526294	TCCCAATCTGGATTTGCTGT	82	68	120 4
2931	2950	526295	AAGTCCAATCTGGATTTGC	88	69	120 5
2934	2953	146832	TTGAAGTCCAATCTGGATT	17	86	120 6
2937	2956	526296	GGATTGAAGTCCAATCTGG	85	62	120 7
2940	2959	526297	TTGGGATTGAAGTCCAATC	10	36	120 8
2943	2962	526298	TTGTTGGGATTGAAGTCCA	24	49	120 9
2946	2965	526299	TCCTTGTGGGATTGAAGTC	16	62	121 0
2949	2968	526300	GTGTCCTTGTGGGATTGAA	18	71	121 1
2952	2971	526301	CAGGTGTCCTTGTGGGATT	25	78	121 2
2955	2974	526302	GGCCAGGTGTCCTTGTGGG	81	70	121 3
2958	2977	526303	TCTGGCCAGGTGTCCTTGT	29	75	121 4
2978	2997	526304	CAGCT CCTAC CTT GTT GCG	29	71	121 5
2981	3000	526305	CTCCAGCT CCTAC CTT GTT	19	68	121 6
2984	3003	526306	ATGCT CCAGCT CCTAC CTT	86	76	121 7
2987	3006	526307	CGAATGCT CCAGCT CCTACC	18	77	121 8
2990	3009	526308	GCCCCGAATGCT CCAGCT CCT	28	72	121 9
2993	3012	526309	CCAGCCC GAATGCT CCAGCT	82	77	122 0
2996	3015	526310	AACCCAGCCC GAATGCTCCA	84	72	122 1
2999	3018	526311	TGAAACCCAGCCC GAATGCT	28	69	122 2
3002	3021	526312	GGGTGAAACCCAGCCC GAAT	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	TCCACCCC AAAAGGCCTCCG	26	65	122 7
3032	3051	526317	GGCTCCACCCC AAAAGGCCT	19	86	122 8
3035	3054	526318	GAGGGCTCCACCCC AAAAGG	14	86	122 9
3038	3057	526319	CCTGAGGGCTCCACCCC AAA	82	71	123

[0818]

						0
3041	3060	526320	GAGCCTGAGGGCTCCACCCC	37	61	123 1
3044	3063	526321	CCTGAGCCTGAGGGCTCCAC	42	70	123 2
3047	3066	526322	TGCCCTGAGCCTGAGGGCTC	24	56	123 3
3050	3069	526323	GTATGCCCTGAGCCTGAGGG	14	76	123 4
3053	3072	526324	GTAGTATGCCCTGAGCCTGA	29	83	123 5
3056	3075	526325	TTTGTAGTATGCCCTGAGCC	32	61	123 6
3059	3078	526326	AAGTTGTAGTATGCCCTGA	35	70	123 7
3062	3081	526327	GCAAAGTTGTAGTATGCC	37	61	123 8
3065	3084	526328	CTGGCAAAGTTGTAGTATG	26	63	123 9
3068	3087	526329	TTGCTGGCAAAGTTGTAGT	37	74	124 0
3071	3090	526330	GATTTGCTGGCAAAGTTGT	20	56	124 1
3074	3093	526331	GCGGATTGCTGGCAAAGTT	28	80	124 2
3077	3096	526332	GAGGCGGATTGCTGGCAA	38	74	124 3
3080	3099	526333	CAGGAGGCGGATTGCTGGC	41	66	124 4
3083	3102	526334	AGGCAGGAGGCGGATTGCT	27	56	124 5
3086	3105	526335	TGGAGGCAGGAGGCGGATT	18	17	124 6
3089	3108	526336	TGGTGGAGGCAGGAGGCGG	7	21	124 7
3092	3111	526337	GATTGGTGGAGGCAGGAGGC	21	44	124 8
3095	3114	526338	GGCGATTGGTGGAGGCAGGA	31	66	124 9
3098	3117	526339	TCTGGCGATTGGTGGAGGC	16	76	125 0
3101	3120	526340	CTGTCTGGCGATTGGTGGAG	35	73	125 1
3104	3123	526341	TTCCTGTCTGGCGATTGGTG	32	72	125 2
3107	3126	526342	GCCTTCCTGTCTGGCGATTG	28	64	125 3
3110	3129	526343	GCTGCCCTCCTGTCTGGCGA	26	69	125 4
3113	3132	526344	TAGGCTGCCCTCCTGTCTGG	32	79	125 5
3116	3135	526345	GGGTAGGCTGCCCTCCTGTC	35	80	125 6
3119	3153	526346	TCAAAGGTGGAGACAGCGGG	4	57	125 7
3127	3156	526347	TTCTCAAAGGTGGAGACAGC	32	72	125 8
3140	3159	526348	TGTTTCTCAAAGGTGGAGAC	32	66	125 9
3143	3162	526349	GAGTGTTCCTCAAAGGTGGA	34	63	126 0
3146	3165	526350	GATGAGTGTTCCTCAAAGGT	35	68	126 1
3149	3168	526351	GAGGATGAGTGTTCCTCAAA	36	84	126 2
3152	3171	526352	CCTGAGGATGAGTGTTCCTC	44	77	126 3

3155	3174	526353	TGGCCTGAGGATGAGTGTGTT	32	72	126 4
3158	3177	526354	GCATGGCCTGAGGATGAGTG	27	73	126 5
3162	3181	526355	CACTGCATGGCCTGAGGATG	40	69	126 6

[0819]

[0820]

표 25

서열 번호: 1286을 표적으로 하는 키메타 안티센스 올리고뉴클레오티드(HTS3370 및 HTS3372)에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 시각 부위	바이러스성 총 부위	ISIS 번호	서열	HTS3370 억제 %	HTS3372 억제 %	서열 번호
86	104	525356	TTCCACTGCATGGCCTGAGG	53	78	1267
88	107	525357	GAATTCCACTGCATGGCCTG	44	68	1268
91	110	525358	GTGGAATTCCACTGCATGGC	42	80	1269
94	113	525359	GTTGTGGAATTCCACTGCAT	45	77	1270
97	116	525360	AAGGTTGTGGAATTCCACTG	65	67	1271
100	119	525361	TGAAAGGTTGTGGAATTCCA	56	61	1272

[0821]

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

[0823]

실시예 11과 12에서 설명된 연구로부터 특정 캡퍼들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웨당 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 올리고뉴클레오티드와 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 HTS3370을 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 올리고뉴클레오티드의 최대 억제 농도의 절반(IC_{50}) 또한 표 26에 제시한다. 표 26에 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 처리된 세포들에서 약량-의존적 방식으로 유의적으로 감소되었다.

표 26

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

ISIS 번호	5.6666 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
606814	23	36	58	84	28.8
606839	28	42	62	84	28.2
606847	9	21	46	76	53.5
614469	11	22	69	79	35.4
624498	13	39	56	81	32.8
624640	16	38	54	80	34.0
624617	14	32	78	88	27.1
624619	33	42	60	84	21.8
624634	20	46	63	80	26.8
624641	39	49	62	86	14.9
624698	34	34	49	64	47.4
624699	26	31	44	63	66.1
624706	29	20	36	68	128.8
624709	32	26	48	66	39.1
624718	46	41	61	79	15.8
624731	49	53	68	83	8.1
624734	42	31	35	64	87.2
624767	19	38	62	84	27.8
624768	35	38	62	75	28.5
624769	16	26	61	75	38.1
624806	0	0	0	85	>150.0
624807	3	22	39	74	60.2
624907	22	36	63	80	29.1
624908	26	46	67	78	22.9
624976	7	3	0	16	>150.0
624978	6	0	0	27	>150.0
624979	8	0	11	34	>150.0
624980	18	51	48	59	51.5
624981	16	27	49	61	65.8
624982	21	19	29	54	>150.0
624983	28	40	50	60	58.2
624984	19	26	45	74	50.0
624985	18	19	40	56	107.2
624986	29	48	46	64	39.8
624987	17	0	43	61	102.8
624988	22	39	52	68	47.6
624991	0	7	19	20	>150.0

[0825]

624997	17	0	1	9	>150.0
624998	1	5	8	34	>150.0
625095	5	0	0	18	>150.0
625100	14	6	14	26	>150.0
626101	0	0	15	19	>150.0
626102	0	0	18	23	>150.0
626103	0	0	8	15	>150.0
626179	18	7	9	18	>150.0
626245	0	0	8	8	>150.0
626247	12	15	16	23	>150.0
626289	1	1	15	30	>150.0
626314	17	0	18	25	>150.0
626324	0	6	13	16	>150.0
626351	28	13	22	30	>150.0

[0826]

일부 ISIS-올리고뉴클레오티드들은 프라이머 프로브 세트 RTS3372를 이용하여 또한 테스트하였다. 결과는 표 27

에 나타낸다.

표 27

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

안티센스 억제

ISIS 번호	5.5556 nM	16.8667 nM	60.0 nM	150.0 nM	IC ₅₀ (nM)
146785	0	0	0	51	>150.0
146786	41	68	81	91	7.9
505847	0	18	44	75	59.7
524108	0	0	1	9	>150.0
524245	0	0	6	10	>150.0
524767	18	46	60	85	26.8
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	46	66	82	21.3
524978	0	0	0	16	>150.0
524978	3	0	0	22	>150.0
524979	0	0	0	33	>150.0
524980	28	51	62	87	30.1
524981	7	29	51	66	55.8
524982	22	29	87	63	33.5
524983	20	51	43	62	50.9
524984	20	30	38	76	51.7
524985	30	33	40	60	33.6
524986	25	51	51	66	33.8
524987	19	0	24	66	167.6
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
526096	0	0	0	17	>150.0
526100	10	0	4	19	>150.0
526101	10	0	21	25	>150.0
526102	0	0	10	15	>150.0
526247	11	12	15	28	>150.0
526289	0	9	11	33	>150.0
526314	1	0	18	24	>150.0
526324	9	8	15	10	>150.0

[0828]

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

[0829]

상기 설명된 연구로부터 특정 캡퍼들을 인간 HepG2.2.15 세포에서 다양한 약량에서 테스트하였다. 웨당 30,000 개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 28에 나타낸 것과 같이 7.8125 nM, 15.625 nM, 31.25 nM, 62.5 nM, 125.0 nM 그리고 250.0 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드와 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.

[0830]

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

표 28

RTS3370을 이용하여 HepG2.15 세포들에서 HBV RNA의 양-의존적 안티센스

역제

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	38	60	161.2
510100	0	17	30	28	44	53	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	26	>250.0
505847	81	8	80	63	80	81	48.7

[0832]

실시예 14: HepG2 세포들에서 MOE 캡머들에 의해 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 역제

[0834] 안티센스 올리고뉴클레오티드들을 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획하였고, 시험관에서 HBV mRNA에 이들의 효과를 테스트하였다. 유사한 배양 조건들을 가진 일련의 실험에서 안티센스 올리고뉴클레오티드들이 테스트되었다. 각 실험의 결과는 별도 표에 제시된다. 상기 설명된 연구로부터 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 및 ISIS 510100 또한 포함되었다. 웨딩 28,000개 세포의 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 70 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 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 CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, 서열 번호: 3으로 지정됨; 프로브 서열 TGCCTGGAACCTTTCGGCTCC, 서열 번호: 4로 지정됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3371 (포워드 서열 CCAAACCTTCGGACGGAAA, 서열 번호: 311로 지정됨; 리버스 서열 TGAGGCCCACTCCCATAGG, 서열 번호: 312로 지정됨; 프로브 서열 CCCATCATCCTGGCTTCGGAAAT, 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 나타낸 일부 분석에서, ISIS 146786의 효능은 단일 플레이트내 2개 웰에서 측정되었다. 이를 경우, 양쪽 웰에서 억제 수준 값이 제시되었다.

[0835]

하기 표들에서 새로 기획된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 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 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 5개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 2-9-6 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 6개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 2-10-8 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 2개 및 8개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-9-4 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 4개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-9-5 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 5개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-10-3 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-10-4 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 4개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 3-10-7 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오티드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오티드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 3개 및 7개의 뉴클레오티드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 4-9-3 MOE 캡머들은

길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개 및 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 4-9-4 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 4-10-6 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 4개 및 6개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5-9-2 MOE 캡머들은 길이가 16개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개 및 2개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5-9-3 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개 및 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5-10-5 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 5개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 6-9-2 MOE 캡머들은 길이가 17개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 9개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 6개 및 2개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 6-10-4 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 7개 및 3개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 7-10-3 MOE 캡머들은 길이가 20개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 중심의 캡 분절은 10개의 2'-데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 양측면(5' 와 3'방향)에서 각각 8개 및 2개의 뉴클레오시드를 포함하는 왕이 측면에 있다. 5' 왕 분절에 각 뉴클레오시드와 3' 왕 분절에 각 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형을 보유한다. '모티프' 컬럼은 각 올리고뉴클레오티드의 왕 및 캡 분절에서 뉴클레오시드의 수를 가진 모티프를 나타낸다. 각 캡머를 통한 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링 키지들이다. 각 캡머를 통하여 모든 시토신 잔기는 5-메틸시토신이다.

[0836]

"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. '모티프' 컬럼은 각 캡머의 캡과 왕 구조를 가리킨다. 표들에서 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 새로 기획된 올리고뉴클레오티드의 효능은 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 및 ISIS 510100과 비교되었으며, 각 표의 상단에 이 정보가 제시된다.

표 29

RTS3370로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	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	GAACCTGGAGCCACCAGC	552279	5-9-3	41	1291
258	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552280	5-9-3	6	9
254	270	AGAACGTCACCACGAGT	552281	5-9-3	11	10
255	271	GAGAACGTCACCACGAG	552282	5-9-3	20	11
256	272	AGAGAACGTCACCACGA	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	552286	5-9-3	61	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552232	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552286	5-9-3	47	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552233	4-9-4	38	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	552287	5-9-3	45	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552234	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	552288	5-9-3	50	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552235	4-9-4	0	25
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	552289	5-9-3	46	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552236	4-9-4	45	27
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	552290	5-9-3	41	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552237	4-9-4	44	29
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	552291	5-9-3	26	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	552239	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

688	704	AACCACTGAACAAATGG	662297	5-9-3	56	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	662244	4-9-4	38	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	662298	5-9-3	48	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	662245	4-9-4	48	48
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	662299	5-9-3	34	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	662246	4-9-4	81	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	662300	5-9-3	56	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	662247	4-9-4	87	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	662301	5-9-3	86	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	662248	4-9-4	72	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	662302	5-9-3	77	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	662249	4-9-4	56	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	662303	5-9-3	66	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	662250	4-9-4	62	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	662304	5-9-3	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	662251	4-9-4	48	1300
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	662305	5-9-3	56	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	662252	4-9-4	62	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	662306	5-9-3	75	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	662253	4-9-4	82	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	662307	5-9-3	90	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	662254	4-9-4	74	1303
1577	1598	AAGCGAAGTGCACACGG	662255	4-9-4	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	662256	4-9-4	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	662257	4-9-4	62	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	662258	4-9-4	72	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	662259	4-9-4	68	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662260	4-9-4	68	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	662261	4-9-4	68	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	662262	4-9-4	50	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	662263	4-9-4	60	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	662264	4-9-4	62	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	662265	4-9-4	68	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	662266	4-9-4	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	662267	4-9-4	58	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	662268	4-9-4	62	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	662269	4-9-4	52	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	662270	4-9-4	54	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	662271	4-9-4	58	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	662272	4-9-4	40	58
1782	1798	CAATTATGCCTACAGC	662273	4-9-4	34	54
1783	1799	CCAATTATGCCTACAG	662274	4-9-4	34	56
1784	1800	ACCAATTATGCCTACA	662275	4-9-4	39	56

[0838]

표 30

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 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	49	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509969	3-10-3	43	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	54	17
58	78	TGGAGCCACCAGCAGG	562384	2-9-5	29	1818
58	78	TGGAGCCACCAGCAGG	562440	3-9-4	58	1818
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	562386	2-9-5	57	1819
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	562441	3-9-4	42	1819
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	562386	2-9-5	53	1820
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	562442	3-9-4	53	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	562387	2-9-5	48	1821
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	562443	3-9-4	59	1821
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	562388	2-9-5	40	86
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	562444	3-9-4	51	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	562889	2-9-5	39	187
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	562445	3-9-4	60	187
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	562890	2-9-5	52	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	562446	3-9-4	54	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	562391	2-9-5	57	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	562447	3-9-4	54	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	562392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	562448	3-9-4	58	145
416	430	TGAGGCATAGCAGCAG	562393	2-9-5	59	147
416	430	TGAGGCATAGCAGCAG	562449	3-9-4	60	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	562394	2-9-5	63	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	562450	3-9-4	58	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	562395	2-9-5	57	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	562451	3-9-4	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	562396	2-9-5	62	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	562452	3-9-4	57	153
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562238	4-9-4	38	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562292	5-9-3	48	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562846	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACTTG	562397	2-9-5	63	167
457	472	CGGGCAACATACTTG	562453	3-9-4	56	167
458	473	ACGGGCAACATACTTT	562898	2-9-5	61	168

[0839]

458	478	ACGGGCAACATACTT	552454	3-9-4	48	168
670	686	CTAGTAAACTGAGCCA	552399	2-9-5	62	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	67	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	62	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	64	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	74	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	48	190
689	704	AACCACGTAAACAAATG	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	1811
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	76	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	63	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552411	2-9-5	70	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552412	2-9-5	62	1828
1266	1281	GTTCGCAGTATGGAT	552413	2-9-5	66	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552414	2-9-5	68	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552415	2-9-5	62	1831
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	552416	2-9-5	67	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	552417	2-9-5	60	1833
1577	1592	AGCGAAGTGACACCG	552418	2-9-5	79	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGACACG	552419	2-9-5	70	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGACAC	552420	2-9-5	71	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGACA	552421	2-9-5	69	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	68	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	552423	2-9-5	66	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	36	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	68	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	46	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	63	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	280
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	44	281
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	46	282
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	36	283
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	27	284
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	27	285
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	18	286

[0840]

표 31

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-6	35	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	609959	8-10-8	52	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	662496	4-9-3	47	1818
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	662497	4-9-3	57	1819
60	76	ACTGGAGCCACCAGCA	662498	4-9-3	45	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	662499	4-9-3	52	1821
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	662500	4-9-3	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	662501	4-9-3	44	187
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	662502	4-9-3	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	662503	4-9-3	52	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	662504	4-9-3	45	145
416	430	TGAGGCATAGCAGCAG	662506	4-9-3	56	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	662506	4-9-3	54	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	662507	4-9-3	84	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	662508	4-9-3	84	153
457	472	CGGGCAACACATACCTTG	662509	4-9-3	48	167
458	473	ACGGGCAACACATACCTT	662510	4-9-3	50	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662455	3-9-4	66	181
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662511	4-9-3	66	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662456	3-9-4	64	1822
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662512	4-9-3	62	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662457	3-9-4	14	1823
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662513	4-9-3	56	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662458	3-9-4	59	1824
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662514	4-9-3	62	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662515	4-9-3	57	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662460	3-9-4	0	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662516	4-9-3	54	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662461	3-9-4	20	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	662517	4-9-3	52	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662462	3-9-4	46	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662518	4-9-3	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662463	3-9-4	48	194
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662519	4-9-3	44	194

[0841]

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662464	3-9-4	81	121
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662520	4-9-3	69	121
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662466	3-9-4	84	1226
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662521	4-9-3	80	1226
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662466	3-9-4	76	1226
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662522	4-9-3	76	1226
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662467	3-9-4	66	1227
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662523	4-9-3	71	1227
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662468	3-9-4	68	1228
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662524	4-9-3	48	1228
1266	1281	GTTCGCAGTATGGAT	662469	3-9-4	51	1229
1266	1281	GTTCGCAGTATGGAT	662525	4-9-3	57	1229
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662470	3-9-4	46	1230
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662526	4-9-3	60	1230
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662471	3-9-4	54	1231
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662527	4-9-3	72	1231
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662472	3-9-4	78	1232
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662528	4-9-3	78	1232
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662473	3-9-4	67	1233
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662529	4-9-3	77	1233
1577	1592	ACCGAAGTGCACACGG	662474	3-9-4	79	1334
1577	1592	ACCGAAGTGCACACGG	662530	4-9-3	78	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662475	3-9-4	74	1335
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662531	4-9-3	68	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662476	3-9-4	52	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662477	3-9-4	76	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662478	3-9-4	70	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662479	3-9-4	67	1339
1588	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662480	3-9-4	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662481	3-9-4	57	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662482	3-9-4	51	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662483	3-9-4	48	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662484	3-9-4	58	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662485	3-9-4	51	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662486	3-9-4	56	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662487	3-9-4	62	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	662488	3-9-4	51	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	662489	3-9-4	49	280
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	662490	3-9-4	51	281
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	662491	3-9-4	51	282
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	662492	3-9-4	38	283
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	662493	3-9-4	52	284
1783	1798	CAATTATGCCTACAG	662494	3-9-4	17	285
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	662495	3-9-4	49	286

[0842]

표 32

RTS3370로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	43 52	224
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	609959	5-10-3	88	145
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	662652	5-9-2	33	1318
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	662553	5-9-2	46	1319
80	75	ACTGGAGCCACCAGCA	662554	5-9-2	54	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	662555	5-9-2	50	1321
62	77	GAACGTGGAGCCACCAG	662556	5-9-2	46	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	662557	5-9-2	57	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	662558	5-9-2	55	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	662559	5-9-2	66	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	662560	5-9-2	44	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	662561	5-9-2	48	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	662562	5-9-2	52	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	662563	5-9-2	46	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	662564	5-9-2	41	153
457	472	CGGGCAACATACTT	662565	5-9-2	54	167
458	473	ACGGGCAACATACTT	662566	5-9-2	56	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662567	5-9-2	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662568	5-9-2	64	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662569	5-9-2	59	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662570	5-9-2	60	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662571	5-9-2	55	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662572	5-9-2	60	189
689	704	AACCACTGAACAAATG	662573	5-9-2	24	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662574	5-9-2	34	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662575	5-9-2	36	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662576	5-9-2	67	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662577	5-9-2	64	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662578	5-9-2	76	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662579	5-9-2	76	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662580	5-9-2	59	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	662581	5-9-2	54	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662582	5-9-2	61	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662583	5-9-2	69	1831

[0843]

1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662584	6-9-2	74	1882
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662585	6-9-2	62	1883
1577	1592	ACCGAAGTGCACACGG	662586	6-9-2	79	1884
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662587	6-9-2	71	1885
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662582	4-9-3	48	1886
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662588	6-9-2	70	1886
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662583	4-9-3	48	1887
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662589	6-9-2	59	1887
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662584	4-9-3	62	1888
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662590	6-9-2	70	1888
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662586	4-9-3	55	1889
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662591	6-9-2	51	1889
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662586	4-9-3	3	1840
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662592	6-9-2	50	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662587	4-9-3	14	1841
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662593	6-9-2	46	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662588	4-9-3	52	1842
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662594	6-9-2	55	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662589	4-9-3	47	1843
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662595	6-9-2	60	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662540	4-9-3	60	1844
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662598	6-9-2	68	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662541	4-9-3	60	1845
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662597	6-9-2	61	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662542	4-9-3	64	1846
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662598	6-9-2	57	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662543	4-9-3	46	1847
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662600	6-9-2	59	1847
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	662544	4-9-3	58	1848
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	662602	6-9-2	6	1848
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	662545	4-9-3	38	280
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	662804	6-9-2	47	280
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	662546	4-9-3	42	281
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	662806	6-9-2	58	281
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	662647	4-9-3	51	282
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	662808	6-9-2	58	282
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	662548	4-9-3	52	283
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	662610	6-9-2	47	283
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	662649	4-9-3	38	284
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	662612	6-9-2	39	284
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	662550	4-9-3	19	285
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	662614	6-9-2	24	285
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	662551	4-9-3	24	286
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	662616	6-9-2	16	286

[0844]

표 33

RTS3370로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	6-10-6	51	224
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	509984	6-10-6	76	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	61	88
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552039	7-10-3	84	88
263	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	552008	6-10-4	48	103
263	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	552040	7-10-3	48	103
411	480	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	77	186
411	480	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	73	186
412	481	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	63	189
412	481	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	66	189
413	482	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	62	142
413	482	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	64	142
414	483	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	73	20
414	483	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	86	20
415	484	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	73	22
415	484	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	66	22
416	485	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	76	24
416	485	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	93	24
417	486	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	70	26
417	486	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	77	26
418	487	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	61	28
418	487	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	66	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	73	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	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	552062	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	552058	7-10-3	98	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	50	1849

1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	562005	5-10-6	99	1849
1266	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	562022	6-10-4	99	1849
1266	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	562054	7-10-3	99	1849
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	561989	4-10-6	96	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	562023	6-10-4	99	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	562055	7-10-3	98	722
1677	1696	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	561990	4-10-6	86	224
1677	1696	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	562024	6-10-4	89	224
1677	1696	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	562056	7-10-3	88	224
1678	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	561991	4-10-6	0	801
1678	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	562025	6-10-4	90	801
1678	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	562057	7-10-3	92	801
1679	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	561992	4-10-6	72	802
1679	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	562026	6-10-4	88	802
1679	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	562058	7-10-3	86	802
1680	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	561993	4-10-6	82	226
1680	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	562027	6-10-4	87	226
1680	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	562059	7-10-3	88	226
1681	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	561994	4-10-6	86	804
1681	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	562028	6-10-4	88	804
1681	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	562060	7-10-3	82	804
1682	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	561995	4-10-6	84	806
1682	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	562029	6-10-4	88	806
1682	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	562061	7-10-3	86	806
1683	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTG	561996	4-10-6	87	226
1683	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTG	562030	6-10-4	88	226
1683	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTG	562062	7-10-3	86	226
1684	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAACGT	561997	4-10-6	83	806
1684	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAACGT	562031	6-10-4	82	806
1685	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAC	561998	4-10-6	86	807
1685	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAC	562032	6-10-4	87	807
1686	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAC	561999	4-10-6	82	227
1686	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAC	562033	6-10-4	87	227
1687	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	562000	4-10-6	88	1850
1687	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	562006	5-10-5	88	1850
1687	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	562034	6-10-4	89	1850
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	562001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	562035	6-10-4	60	46
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	562002	4-10-6	68	48
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	562036	6-10-4	65	48
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	562003	4-10-6	65	50
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	562037	6-10-4	58	50
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	562004	4-10-6	58	52
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	562038	6-10-4	70	52

[0846]

표 34

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	64	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	610100	3-10-4	62	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	662168	3-9-5	79	1288
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	662222	4-9-4	79	1288
59	76	ACTGGAGCCACCAGCAG	662169	3-9-5	67	1289
59	76	ACTGGAGCCACCAGCAG	662223	4-9-4	40	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	662170	3-9-5	69	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	662224	4-9-4	64	1290
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	662171	3-9-5	66	1291
61	77	GAACTGGAGCCACCAGC	662225	4-9-4	69	1291
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	662172	3-9-5	33	9
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	662226	4-9-4	48	9
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	662173	3-9-5	41	10
254	270	AGAAGTCCACCACGAGT	662227	4-9-4	82	10
255	271	GAGAACGAGCCACCACGAG	662174	3-9-5	31	11
255	271	GAGAACGAGCCACCACGAG	662228	4-9-4	42	11
256	272	AGAGAACGAGCCACCACGA	662175	3-9-5	69	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	662176	3-9-5	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	662177	3-9-5	55	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	662178	3-9-5	66	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	662179	3-9-5	70	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	662180	3-9-5	66	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	662181	3-9-5	51	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	662182	3-9-5	69	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	662183	3-9-5	69	29
457	473	ACGGGCAACATACTTG	662184	3-9-5	43	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	662185	3-9-5	66	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	662186	3-9-5	54	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	662187	3-9-5	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	662188	3-9-5	78	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	662189	3-9-5	57	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	662190	3-9-5	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	662191	3-9-5	60	43
1261	1277	CGCAGTATGGATGGCA	662192	3-9-5	85	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATGGC	662193	3-9-5	86	1296

1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	652194	3-9-5	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	652195	3-9-5	73	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	652196	3-9-5	60	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	652197	3-9-5	60	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	652198	3-9-5	61	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	652199	3-9-5	89	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	652200	3-9-5	85	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	652201	3-9-5	81	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	652202	3-9-5	76	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	652203	3-9-5	74	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	652204	3-9-5	71	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	652151	2-9-6	77	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	652205	3-9-5	78	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	652152	2-9-6	72	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	652206	3-9-5	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	652153	2-9-6	67	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	652207	3-9-5	81	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	652154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	652208	3-9-5	70	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	652155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	652209	3-9-5	68	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAAG	652156	2-9-6	20	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAAG	652210	3-9-5	75	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	652157	2-9-6	39	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	652211	3-9-5	76	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	652158	2-9-6	70	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	652212	3-9-5	67	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	652159	2-9-6	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	652213	3-9-5	70	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	652160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	652214	3-9-5	79	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	652161	2-9-6	66	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	652215	3-9-5	81	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	652162	2-9-6	64	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	652216	3-9-5	62	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	652163	2-9-6	71	51
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	652217	3-9-5	58	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	652164	2-9-6	52	53
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	652218	3-9-5	56	53
1782	1798	CAATTATGCCTACAGC	652165	2-9-6	53	54
1782	1798	CAATTATGCCTACAGC	652219	3-9-5	38	54
1783	1799	CCAATTATGCCTACAG	652166	2-9-6	41	55
1783	1799	CCAATTATGCCTACAG	652220	3-9-5	53	55
1784	1800	ACCAATTATGCCTACA	652167	2-9-6	54	56
1784	1800	ACCAATTATGCCTACA	652221	3-9-5	31	56

[0848]

표 35

RTS3370로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	60	224
					85	
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	76	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	73	17
58	77	GAAC TGAGGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	79	88
58	74	CTGGAGGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	66	1288
69	76	ACTGGAGGCCACCAGCAG	552115	2-9-6	70	1289
80	78	AACTGGAGGCCACCAGCA	552116	2-9-6	68	1290
61	77	GAAC TGAGGCCACCAGCAG	552117	2-9-6	70	1291
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	50	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	AGAGAAGTCCACCACGAG	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	78	189
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	76	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	78	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	GATGAGGCATAGCAGCAG	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	552181	2-9-6	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	552182	2-9-6	73	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	552183	2-9-6	75	1294
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552081	8-10-2	76	39
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	552184	2-9-6	68	40

688	704	AACC ACTG AACA ATGG	552185	2-9-6	67	41
689	705	GAACC ACTG AACA ATG	552186	2-9-6	66	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	552187	2-9-6	66	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	552082	8-10-2	98	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	552188	2-9-6	82	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552083	8-10-2	99	212
1262	1278	CCG CAGTATGGATCGGC	552189	2-9-6	86	1296
1263	1282	AGT TCCGCAGTATGGATCGG	552084	8-10-2	99	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	552140	2-9-6	74	1297
1264	1283	GAGTCCGCAGTATGGATCG	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	AGT TCCGCAGTATGGAT	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	1598	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	552088	8-10-2	95	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552147	2-9-6	88	1304
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	552089	8-10-2	93	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	226
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	552094	7-10-3	85	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	552096	8-10-2	92	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552095	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	552097	8-10-2	98	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552096	7-10-3	88	1350
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552098	8-10-2	88	1350
1778	1797	AATT TATGCCTACAGCCTCC	552067	7-10-3	50	46
1778	1797	AATT TATGCCTACAGCCTCC	552099	8-10-2	70	46
1779	1798	CAATT TATGCCTACAGCCTC	552068	7-10-3	78	48
1779	1798	CAATT TATGCCTACAGCCTC	552100	8-10-2	70	48
1780	1799	CCAATT TATGCCTACAGCCT	552069	7-10-3	73	60
1780	1799	CCAATT TATGCCTACAGCCT	552101	8-10-2	76	60
1781	1800	ACCAATT TATGCCTACAGCC	552070	7-10-3	71	62
1781	1800	ACCAATT TATGCCTACAGCC	552102	8-10-2	64	62

[0850]

표 36

RTS3370로 측정된 키메라 안티체스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA
수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	6-10-5	84	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	6-10-4	76	17
58	74	CTGGAGGCCACCAGCAGG	562880	6-9-2	54	1288
59	76	ACTGGAGCCACCAGCAG	562881	6-9-2	66	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	562882	6-9-2	70	1290
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	562883	6-9-2	56	1291
263	269	GAAGTCCACCAACGAGTC	562884	6-9-2	42	9
264	270	AGAAGTCCACCAACGAGT	562885	6-9-2	89	10
265	271	GAGAAGTCCACCAACGAG	562886	6-9-2	27	11
266	272	AGAGAAGTCCACCAACGA	562887	6-9-2	74	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562888	6-9-2	68	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562889	6-9-2	71	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562890	6-9-2	61	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562891	6-9-2	68	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562892	6-9-2	56	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562893	6-9-2	63	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	562894	6-9-2	51	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	562895	6-9-2	65	29
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562896	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	562897	6-9-2	84	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	562898	6-9-2	87	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562899	6-9-2	74	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562900	6-9-2	59	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	562901	6-9-2	60	41
689	705	GAACCACGTGAACAAATG	562902	6-9-2	53	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	562903	6-9-2	0	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	562904	6-9-2	83	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	562905	6-9-2	90	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	562906	6-9-2	0	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	562907	6-9-2	46	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	562908	6-9-2	74	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	562909	6-9-2	72	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	562910	6-9-2	87	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	562911	6-9-2	96	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	562912	6-9-3	81	1303

[0851]

1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	562362	6-9-2	92	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	562309	6-9-3	77	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	562363	6-9-2	92	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACCG	562310	6-9-3	80	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACCG	562364	6-9-2	87	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	562311	6-9-3	13	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	562365	6-9-2	84	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	562150	2-9-6	78	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	562312	6-9-3	77	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	562366	6-9-2	87	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	562313	6-9-3	64	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	562367	6-9-2	85	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	562314	6-9-3	73	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	562368	6-9-2	77	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	562315	6-9-3	75	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	562369	6-9-2	75	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	562316	6-9-3	64	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	562370	6-9-2	68	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	562317	6-9-3	99	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	562371	6-9-2	81	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	562318	6-9-3	76	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	562372	6-9-2	65	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	562319	6-9-3	55	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	562373	6-9-2	74	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	562320	6-9-3	68	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	562374	6-9-2	78	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	562321	6-9-3	74	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	562375	6-9-2	81	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	562322	6-9-3	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	562376	6-9-2	78	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	562323	6-9-3	75	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	562377	6-9-2	70	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	562324	6-9-3	0	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	562378	6-9-2	72	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	562325	6-9-3	70	51
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	562379	6-9-2	74	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	562326	6-9-3	63	53
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	562380	6-9-2	53	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	562327	6-9-3	30	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	562381	6-9-2	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	562328	6-9-3	26	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	562382	6-9-2	13	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	562329	6-9-3	33	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	562383	6-9-2	5	56

[0852]

표 37

RTS3370로 측정된 기메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	609984	5-10-6	80	60
58	77	GAACTGGAGGCCACCAGCAGG	661909	2-10-8	62	83
58	77	GAACTGGAGGCCACCAGCAGG	661941	3-10-7	74	83
58	77	GAACTGGAGGCCACCAGCAGG	661973	4-10-6	64	83
263	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	661910	2-10-8	52	103
263	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	661942	3-10-7	54	103
263	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	661974	4-10-6	51	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	661911	2-10-8	58	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	661943	3-10-7	64	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	661975	4-10-6	57	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	661912	2-10-8	59	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	661944	3-10-7	66	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	661976	4-10-6	57	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	661913	2-10-8	58	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	661945	3-10-7	56	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	661977	4-10-6	56	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	661914	2-10-8	0	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	661946	3-10-7	48	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	661978	4-10-6	53	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	661915	2-10-8	44	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	661947	3-10-7	53	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	661979	4-10-6	64	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	661916	2-10-8	57	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	661948	3-10-7	68	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	661980	4-10-6	56	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	661917	2-10-8	58	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	661949	3-10-7	64	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	661981	4-10-6	68	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	661918	2-10-8	59	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	661950	3-10-7	71	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	661982	4-10-6	63	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	661919	2-10-8	76	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	661951	3-10-7	71	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	661983	4-10-6	73	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATGGCA	661920	2-10-8	68	719

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	59	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551966	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	226
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	551961	8-10-7	20	226
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	551930	2-10-8	58	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	68	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	78	807
1586	1605	CGTCAGAGGTGAAGCGAAG	551935	2-10-8	68	227
1586	1605	CGTCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	8-10-7	60	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1850
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	8-10-7	68	1850
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	47	46
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	551969	8-10-7	36	46
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	41	48
1779	1798	CAATTTATGCCTACAGCCTC	551970	8-10-7	48	48
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551989	2-10-8	58	50
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCCT	551971	8-10-7	56	50
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	50	52
1781	1800	ACCAATTTATGCCTACAGCC	551972	8-10-7	58	52

[0854]

표 38

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 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	5-10-6	21	50
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551909	2-10-8	52	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551941	3-10-7	62	83
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	551978	4-10-6	58	83
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551910	2-10-8	48	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551942	3-10-7	36	103
253	272	AGAGAAGTCCACCACGAGTC	551974	4-10-6	45	103
411	480	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551911	2-10-8	61	186
411	480	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551943	3-10-7	56	186
411	480	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	551975	4-10-6	60	186
412	481	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551912	2-10-8	53	189
412	481	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551944	3-10-7	48	189
412	481	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	551976	4-10-6	48	189
413	482	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551913	2-10-8	53	142
413	482	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551945	3-10-7	54	142
413	482	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	551977	4-10-6	48	142
414	483	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551914	2-10-8	0	20
414	483	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551946	3-10-7	56	20
414	483	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	551978	4-10-6	36	20
415	484	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551915	2-10-8	47	22
415	484	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551947	3-10-7	45	22
415	484	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	551979	4-10-6	54	22
416	485	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551916	2-10-8	44	24
416	485	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551948	3-10-7	59	24
416	485	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	551980	4-10-6	49	24
417	486	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551917	2-10-8	48	26
417	486	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551949	3-10-7	60	26
417	486	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	551981	4-10-6	57	26
418	487	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551918	2-10-8	58	28
418	487	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551950	3-10-7	57	28
418	487	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	551982	4-10-6	57	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	551919	2-10-8	66	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

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	50	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551955	8-10-7	44	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551924	2-10-8	52	1849
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551956	8-10-7	46	1849
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551925	2-10-8	54	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551957	8-10-7	51	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	57	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551931	2-10-8	46	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551963	8-10-7	58	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551932	2-10-8	57	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	551964	8-10-7	58	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	551933	2-10-8	66	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	68	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	551967	8-10-7	58	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551936	2-10-8	67	1850
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	551968	8-10-7	60	1850
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	551937	2-10-8	51	46
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	551969	8-10-7	42	46
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	551938	2-10-8	40	48
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	551970	8-10-7	38	48
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	551939	2-10-8	32	60
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	551971	8-10-7	46	60
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	551940	2-10-8	39	62
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	551972	8-10-7	51	62

[0856]

표 39

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1696	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	40	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	8-10-4	60	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	562276	5-9-3	44	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	562277	5-9-3	39	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	562278	5-9-3	37	1290
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	562279	5-9-3	50	1291
263	269	GAAGTCCACCACGAGTC	562280	5-9-3	2	9
264	270	AGAAGTCCACCACGAGT	562281	5-9-3	0	10
265	271	GAGAAGTCCACCACGAG	562282	5-9-3	18	11
266	272	AGAGAAGTCCACCACGA	562229	4-9-4	17	12
266	272	AGAGAAGTCCACCACGA	562283	5-9-3	27	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562280	4-9-4	53	17
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562284	5-9-3	0	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562281	4-9-4	31	18
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562286	5-9-3	56	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562282	4-9-4	35	19
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562286	5-9-3	48	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562283	4-9-4	40	21
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562287	5-9-3	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562284	4-9-4	0	23
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562288	5-9-3	44	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562285	4-9-4	18	26
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562289	5-9-3	21	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	562236	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	562283	5-9-3	61	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	562240	4-9-4	54	1293
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	562294	5-9-3	62	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562241	4-9-4	47	1294
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562296	5-9-3	63	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562242	4-9-4	61	40
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562296	5-9-3	61	40

688	704	AACCACTGAACAAATGG	562243	4-9-4	56	41
688	704	AACCACTGAACAAATGG	562297	5-9-3	62	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	562244	4-9-4	46	42
689	705	GAACCACTGAACAAATG	562298	5-9-3	27	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	562245	4-9-4	41	43
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	562299	5-9-3	32	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	562246	4-9-4	67	1295
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	562300	5-9-3	57	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	562247	4-9-4	74	1296
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	562301	5-9-3	76	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	562248	4-9-4	66	1297
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	562302	5-9-3	68	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	562249	4-9-4	38	1298
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	562303	5-9-3	59	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	562250	4-9-4	43	1299
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	562304	5-9-3	30	1299
1266	1282	AGTCCGCAGTATGGAT	562251	4-9-4	62	1300
1266	1282	AGTCCGCAGTATGGAT	562305	5-9-3	49	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	562252	4-9-4	51	1301
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	562306	5-9-3	56	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	562253	4-9-4	47	1302
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	562307	5-9-3	49	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	562254	4-9-4	50	1303
1577	1598	AAGCGAAGTGCACACGG	562255	4-9-4	64	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	562256	4-9-4	57	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	562257	4-9-4	51	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	562258	4-9-4	62	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	562259	4-9-4	59	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	562260	4-9-4	56	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	562261	4-9-4	54	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	562262	4-9-4	47	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	562263	4-9-4	46	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	562264	4-9-4	62	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	562265	4-9-4	58	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	562266	4-9-4	54	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	562267	4-9-4	48	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	562268	4-9-4	57	1317
1778	1784	TTATGCCTACAGCCTCC	562269	4-9-4	34	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	562270	4-9-4	37	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	562271	4-9-4	42	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	562272	4-9-4	36	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	562273	4-9-4	26	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	562274	4-9-4	11	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	562275	4-9-4	38	56

[0858]

표 40

RTS3371로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	38	1854
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	509959	3-10-3	49	145
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	55	17
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	562384	2-9-6	41	1818
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	562440	3-9-4	57	1818
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	562385	2-9-5	53	1819
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	562441	3-9-4	38	1819
60	76	ACTGGAGCCACCAGCA	562386	2-9-5	42	1820
60	76	ACTGGAGCCACCAGCA	562442	3-9-4	72	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	562387	2-9-5	48	1821
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	562443	3-9-4	56	1821
62	77	GAACACTGGAGCCACCAG	562388	2-9-5	18	86
62	77	GAACACTGGAGCCACCAG	562444	3-9-4	39	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	562389	2-9-5	24	187
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	562445	3-9-4	53	187
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	562390	2-9-5	40	140
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	562446	3-9-4	57	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	562391	2-9-5	51	143
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	562447	3-9-4	58	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	562392	2-9-5	0	145
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	562448	3-9-4	57	145
416	430	TGAGGCATAGCAGCAG	562393	2-9-5	52	147
416	430	TGAGGCATAGCAGCAG	562449	3-9-4	49	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	562394	2-9-5	32	149
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	562450	3-9-4	44	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	562395	2-9-5	38	151
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	562451	3-9-4	38	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	562396	2-9-5	46	153
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	562452	3-9-4	30	153
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562180	2-9-6	46	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562184	3-9-6	34	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562288	4-9-4	41	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562292	5-9-3	45	33
457	473	ACGGGCAACATACTTG	562346	6-9-2	0	33
457	472	CGGGCAACATACTTG	562397	2-9-5	37	167

457	472	CGGGCAACATACTTG	552453	3-9-4	46	167
458	473	ACGGGCAACATACTT	552498	2-9-5	42	168
458	473	ACGGGCAACATACTT	552454	3-9-4	39	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552899	2-9-5	34	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552400	2-9-5	47	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552401	2-9-5	53	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552402	2-9-5	47	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552403	2-9-5	70	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552404	2-9-5	44	190
689	704	AACCACGTAAACAAATG	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	121
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552409	2-9-5	71	1825
1263	1278	CCGAGTATGGATCGG	552410	2-9-5	52	1826
1264	1279	TCCGAGTATGGATCG	552411	2-9-5	62	1827
1265	1280	TTCCGAGTATGGATC	552412	2-9-5	50	1828
1266	1281	GTTCGAGTATGGAT	552413	2-9-5	55	1829
1267	1282	AGTTCCGAGTATGGA	552414	2-9-5	64	1830
1268	1283	GAGTTCCGAGTATGG	552415	2-9-5	45	1831
1269	1284	GGAGTTCCGAGTATG	552416	2-9-5	45	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGAGTAT	552417	2-9-5	37	1833
1577	1592	ACCGAAGTGCACACGG	552418	2-9-5	73	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552419	2-9-5	68	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552420	2-9-5	64	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552421	2-9-5	54	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552422	2-9-5	60	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC	552423	2-9-5	62	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552424	2-9-5	60	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552425	2-9-5	46	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552426	2-9-5	48	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552427	2-9-5	36	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552428	2-9-5	57	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552429	2-9-5	36	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	552430	2-9-5	42	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	552431	2-9-5	60	1847
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	552432	2-9-5	44	1848
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	552433	2-9-5	55	280
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552434	2-9-5	46	281
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	552435	2-9-5	47	282
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	552436	2-9-5	26	283
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	552437	2-9-5	19	284
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	552438	2-9-5	26	285
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	552439	2-9-5	22	286

[0860]

표 41

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스

HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 종단 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	76	ACTGGAGCCACCAGCA	662498	4-9-3	20	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	662499	4-9-3	45	1321
62	77	GAACGTGGAGCCACCAG	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
467	472	CGGGCAACATACTTG	662509	4-9-3	65	167
458	473	ACGGGCAACATACTTT	662510	4-9-3	54	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662455	3-9-4	60	181
670	686	CTAGTAAACTGAGCCA	662511	4-9-3	65	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662456	3-9-4	69	1822
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662512	4-9-3	68	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662457	3-9-4	4	1823
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662513	4-9-3	50	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662458	3-9-4	69	1824
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662514	4-9-3	63	1824
687	702	CCACTGAACAAATGG	662459	3-9-4	69	188
687	702	CCACTGAACAAATGG	662515	4-9-3	68	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662460	3-9-4	8	190
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662516	4-9-3	65	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662461	3-9-4	87	191
689	704	AACCACTGAACAAATG	662517	4-9-3	54	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662462	3-9-4	42	192
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662518	4-9-3	28	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

1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	562520	4-9-3	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	562466	3-9-4	68	1825
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	562521	4-9-3	68	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	562466	3-9-4	76	1826
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	562522	4-9-3	71	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	562467	3-9-4	72	1827
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	562523	4-9-3	73	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	562468	3-9-4	50	1828
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	562524	4-9-3	49	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	562469	3-9-4	65	1829
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	562526	4-9-3	45	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	562470	3-9-4	58	1830
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	562526	4-9-3	39	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	562471	3-9-4	30	1831
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	562527	4-9-3	39	1831
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	562472	3-9-4	43	1832
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	562528	4-9-3	43	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	562473	3-9-4	25	1833
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	562529	4-9-3	50	1833
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	562474	3-9-4	70	1834
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	562580	4-9-3	73	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	562476	3-9-4	64	1835
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	562531	4-9-3	62	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	562476	3-9-4	60	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	562477	3-9-4	66	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	562478	3-9-4	68	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC	562479	3-9-4	60	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	562480	3-9-4	58	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	562481	3-9-4	54	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	562482	3-9-4	44	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	562483	3-9-4	17	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	562484	3-9-4	64	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	562485	3-9-4	66	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	562486	3-9-4	26	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	562487	3-9-4	42	1847
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	562488	3-9-4	35	1848
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	562489	3-9-4	46	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	562490	3-9-4	41	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	562491	3-9-4	38	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	562492	3-9-4	47	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	562493	3-9-4	49	234
1783	1798	CAATTATGCCTACAG	562494	3-9-4	22	235
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	562495	3-9-4	0	236

[0862]

표 42

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	146788	5-10-5	56	224
					55	
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	609959	5-10-3	54	145
58	78	TGGAGCCACCAGCAGG	662552	5-9-2	82	1855
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	662553	5-9-2	53	1819
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	662554	5-9-2	48	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	662555	5-9-2	89	1821
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	662556	5-9-2	89	86
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	662557	5-9-2	54	187
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	662558	5-9-2	41	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	662559	5-9-2	56	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	662560	5-9-2	89	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	662561	5-9-2	51	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	662562	5-9-2	56	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	662563	5-9-2	31	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	662564	5-9-2	31	153
457	472	CGGGCAACATACTTGT	662565	5-9-2	53	187
458	473	ACGGGCAACATACTTT	662566	5-9-2	46	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662567	5-9-2	63	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662568	5-9-2	66	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662569	5-9-2	60	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662570	5-9-2	60	1824
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662571	5-9-2	44	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662572	5-9-2	52	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662573	5-9-2	20	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	662574	5-9-2	86	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662575	5-9-2	19	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662576	5-9-2	61	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662577	5-9-2	57	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662578	5-9-2	71	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662579	5-9-2	59	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662580	5-9-2	58	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	662581	5-9-2	51	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662582	5-9-2	40	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662583	5-9-2	86	1831

[0863]

1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662684	6-9-2	60	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662685	6-9-2	48	1833
1577	1592	ACCGAAGTGCACACGG	662686	6-9-2	74	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662687	6-9-2	68	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662688	4-9-3	59	1836
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662688	6-9-2	67	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662689	4-9-3	52	1837
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662689	6-9-2	47	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662694	4-9-3	71	1838
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662690	6-9-2	58	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662695	4-9-3	59	1839
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662591	6-9-2	46	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662696	4-9-3	19	1840
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662692	6-9-2	44	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662687	4-9-3	26	1841
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662698	6-9-2	39	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662688	4-9-3	54	1842
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662594	6-9-2	52	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662589	4-9-3	50	1843
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662595	6-9-2	57	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662540	4-9-3	60	1844
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662598	6-9-2	58	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662541	4-9-3	68	1845
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662597	6-9-2	52	1845
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662542	4-9-3	68	1846
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662598	6-9-2	51	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662543	4-9-3	44	1847
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662600	6-9-2	51	1847
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	662644	4-9-3	46	1848
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	662602	6-9-2	18	1848
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	662645	4-9-3	42	280
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	662604	6-9-2	42	280
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	662646	4-9-3	46	281
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	662606	6-9-2	42	281
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	662647	4-9-3	38	282
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	662608	6-9-2	37	282
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	662648	4-9-3	49	283
1781	1796	ATTATGCCTACAGCC	662610	6-9-2	41	283
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	662549	4-9-3	34	284
1782	1797	AATTATGCCTACAGC	662612	6-9-2	28	284
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	662550	4-9-3	18	285
1783	1798	CAATTTATGCCTACAG	662614	6-9-2	11	285
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	662551	4-9-3	8	286
1784	1799	CCAATTTATGCCTACA	662616	6-9-2	6	286

[0864]

표 43

RTS3371로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 종단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1677	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	6-10-5	47	224
1780	1799	CCAATTTATGCCCTACAGCCT	509984	6-10-5	67	50
68	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552007	6-10-4	53	83
68	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552089	7-10-3	74	83
263	272	AGAGAAAGTCACCACGAGTC	552008	6-10-4	47	103
263	272	AGAGAAAGTCACCACGAGTC	552040	7-10-3	57	103
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552009	6-10-4	70	136
411	430	TGAGGCATAGCAGCAGGATG	552041	7-10-3	66	136
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552010	6-10-4	61	139
412	431	ATGAGGCATAGCAGCAGGAT	552042	7-10-3	59	139
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552011	6-10-4	47	142
413	432	GATGAGGCATAGCAGCAGGA	552043	7-10-3	36	142
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552012	6-10-4	62	20
414	433	AGATGAGGCATAGCAGCAGG	552044	7-10-3	82	20
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552013	6-10-4	72	22
415	434	AAGATGAGGCATAGCAGCAG	552045	7-10-3	62	22
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552014	6-10-4	78	24
416	435	GAAGATGAGGCATAGCAGCA	552046	7-10-3	74	24
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552015	6-10-4	66	26
417	436	AGAAGATGAGGCATAGCAGC	552047	7-10-3	60	26
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552016	6-10-4	67	28
418	437	AAGAAGATGAGGCATAGCAG	552048	7-10-3	60	28
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552017	6-10-4	72	39
687	706	CGAACCACTGAACAAATGGC	552049	7-10-3	68	39
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGC	552018	6-10-4	89	719
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGC	552050	7-10-3	86	719
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552019	6-10-4	87	212
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	552051	7-10-3	86	212
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	551986	4-10-6	64	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552020	6-10-4	86	720
1263	1282	AGTTCCGCAGTATGGATCGG	552052	7-10-3	87	720
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	551987	4-10-6	76	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552021	6-10-4	84	721
1264	1283	GAGTTCCGCAGTATGGATCG	552053	7-10-3	76	721
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	551988	4-10-6	6	1849

1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552005	5-10-6	72	1849
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552022	6-10-4	80	1849
1265	1284	GGAGTTCCGCAGTATGGATC	552054	7-10-3	83	1849
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	551989	4-10-6	64	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552028	6-10-4	78	722
1266	1285	AGGAGTTCCGCAGTATGGAT	552055	7-10-3	67	722
1577	1596	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	551990	4-10-6	83	224
1577	1596	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	552024	6-10-4	89	224
1577	1596	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	552056	7-10-3	82	224
1578	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	551991	4-10-6	0	801
1578	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	552025	6-10-4	89	801
1578	1597	GGTGAAGCGAACGTGCACACG	552057	7-10-3	89	801
1579	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	551992	4-10-6	67	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	552026	6-10-4	84	802
1579	1598	AGGTGAAGCGAACGTGCACAC	552058	7-10-3	82	802
1580	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	551993	4-10-6	78	226
1580	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	552027	6-10-4	85	226
1580	1599	GAGGTGAAGCGAACGTGCACA	552059	7-10-3	85	226
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	551994	4-10-6	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	552028	6-10-4	82	804
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAACGTGCAC	552060	7-10-3	74	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	551995	4-10-6	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	552029	6-10-4	81	805
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAACGTGCA	552061	7-10-3	81	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTGC	551996	4-10-6	79	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTGC	552030	6-10-4	86	226
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAACGTGC	552062	7-10-3	86	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAACGTG	551997	4-10-6	80	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAACGTG	552031	6-10-4	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAACGT	551998	4-10-6	74	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAACGT	552032	6-10-4	78	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAC	551999	4-10-6	79	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAC	552033	6-10-4	80	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552000	4-10-6	84	1850
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552006	5-10-6	86	1850
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	552084	6-10-4	81	1850
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	552001	4-10-6	66	46
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	552035	6-10-4	66	46
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	552002	4-10-6	64	48
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	552086	6-10-4	68	48
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	552008	4-10-6	60	50
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	552037	6-10-4	48	50
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	552004	4-10-6	66	62
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	552038	6-10-4	66	62

[0866]

표 44

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 역제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	역제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	61	224
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	66	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	562188	3-9-5	64	1288
68	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	562222	4-9-4	76	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	562169	3-9-5	65	1289
69	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	562223	4-9-4	41	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	562170	3-9-5	58	1290
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	562224	4-9-4	68	1290
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	562171	3-9-5	51	1291
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	562225	4-9-4	49	1291
263	269	GAAGTCCACCACGAGTC	562172	3-9-5	23	9
263	269	GAAGTCCACCACGAGTC	562226	4-9-4	36	9
264	270	AGAAAGTCCACCACGAGT	562173	3-9-5	44	10
264	270	AGAAAGTCCACCACGAGT	562227	4-9-4	20	10
255	271	GAGAACGTCACCACGAG	562174	3-9-5	28	11
255	271	GAGAACGTCACCACGAG	562228	4-9-4	29	11
256	272	AGAGAACGTCACCACGAG	562175	3-9-5	56	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	562176	3-9-5	66	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	562177	3-9-5	63	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	562178	3-9-5	67	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	562179	3-9-5	56	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	562180	3-9-5	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	562181	3-9-5	51	26
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	562182	3-9-5	63	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	562183	3-9-5	60	29
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	562186	3-9-5	67	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	562186	3-9-5	37	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	562187	3-9-5	68	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562188	3-9-5	71	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	562189	3-9-5	51	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	562190	3-9-5	47	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	562191	3-9-5	50	43
1261	1277	CGCAGTATGGATGGCA	562192	3-9-5	80	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATGGC	562193	3-9-5	73	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	562194	3-9-5	58	1297

1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	562195	3-9-6	60	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	562196	3-9-6	64	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	562197	3-9-6	64	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	562198	3-9-6	62	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	562199	3-9-6	57	1302
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	562200	3-9-6	52	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	562201	3-9-6	73	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	562202	3-9-6	60	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	562203	3-9-6	60	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	562204	3-9-6	63	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	562151	2-9-6	71	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	562205	3-9-6	64	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	562152	2-9-6	69	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	562206	3-9-6	71	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	562153	2-9-6	63	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	562207	3-9-6	71	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	562154	2-9-6	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	562208	3-9-6	52	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	562155	2-9-6	61	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGT	562209	3-9-6	50	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	562156	2-9-6	40	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAG	562210	3-9-6	66	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	562157	2-9-6	45	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	562211	3-9-6	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	562158	2-9-6	66	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	562212	3-9-6	62	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	562159	2-9-6	68	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	562213	3-9-6	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	562160	2-9-6	78	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	562214	3-9-6	72	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	562161	2-9-6	57	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	562215	3-9-6	54	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	562162	2-9-6	54	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	562216	3-9-6	49	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	562163	2-9-6	65	51
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	562217	3-9-6	50	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	562164	2-9-6	48	53
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	562218	3-9-6	39	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	562165	2-9-6	46	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	562219	3-9-6	41	54
1788	1799	CCAATTTATGCCTACAG	562166	2-9-6	42	55
1788	1799	CCAATTTATGCCTACAG	562220	3-9-6	32	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	562167	2-9-6	47	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	562221	3-9-6	33	56

[0868]

표 45

RTS3371로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 억제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
1577	1598	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	5-10-5	87	224
					56	
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	509934	5-10-5	56	50
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	510100	3-10-4	69	17
58	77	GAACTGGAGCCACCAGCAGG	552071	8-10-2	73	88
58	74	CTGGAGGCCACCAGCAGG	552114	2-9-6	64	1288
59	76	ACTGGAGGCCACCAGCAG	552116	2-9-6	61	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	552116	2-9-6	53	1290
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	552117	2-9-6	69	1291
253	272	AGAGAAAGTCCACCACGAGTC	552072	8-10-2	39	103
253	269	GAAGTCCACCACGAGTC	552118	2-9-6	49	9
264	270	AGAAAGTCCACCACGAGT	552119	2-9-6	49	10
265	271	GAGAACAGTCCACCACGAG	552120	2-9-6	21	11
266	272	AGAGAACAGTCCACCACGA	552121	2-9-6	27	12
411	430	TGAGGGCATAGCAGCAGGATG	552073	8-10-2	73	136
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	552122	2-9-6	48	17
412	431	ATGAGGGCATAGCAGCAGGAT	552074	8-10-2	69	139
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	552123	2-9-6	68	18
413	432	GATGAGGGCATAGCAGCAGGA	552075	8-10-2	78	142
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	552124	2-9-6	47	19
414	433	AGATGAGGGCATAGCAGCAG	552076	8-10-2	63	20
414	430	TGAGGGCATAGCAGCAGG	552125	2-9-6	72	21
415	434	AAGATGAGGGCATAGCAGCAG	552077	8-10-2	62	22
415	431	ATGAGGGCATAGCAGCAG	552126	2-9-6	64	23
416	435	GAAGATGAGGGCATAGCAGCA	552078	8-10-2	59	24
416	432	GATGAGGGCATAGCAGCA	552127	2-9-6	65	25
417	436	AGAAGATGAGGGCATAGCAGC	552079	8-10-2	80	26
417	433	AGATGAGGGCATAGCAGC	552128	2-9-6	78	27
418	437	AAGAAGATGAGGGCATAGCAG	552080	8-10-2	74	28
418	434	AAGATGAGGGCATAGCAG	552129	2-9-6	68	29
457	478	ACGGGCAACATACTTG	552130	2-9-6	48	38
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

687	703	ACCACTGAACAAATGGC	562184	2-9-6	68	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	562185	2-9-6	59	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	562186	2-9-6	39	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	562187	2-9-6	36	43
1261	1280	TTCCGCAGTATGGATCGGCA	562082	8-10-2	86	719
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	562188	2-9-6	80	1295
1262	1281	GTTCCGCAGTATGGATCGGC	562083	8-10-2	86	212
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	562189	2-9-6	80	1296
1263	1282	AGTCCGCAGTATGGATCGG	562084	8-10-2	86	720
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	562140	2-9-6	70	1297
1264	1283	GAGTCCGCAGTATGGATCG	562085	8-10-2	88	721
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	562141	2-9-6	72	1298
1266	1284	GGAGTCCGCAGTATGGATC	562086	8-10-2	88	1849
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	562142	2-9-6	58	1299
1266	1285	AGGAGTCCGCAGTATGGAT	562087	8-10-2	77	722
1266	1282	AGTCCGCAGTATGGAT	562143	2-9-6	70	1800
1267	1283	GAGTCCGCAGTATGGA	562144	2-9-6	66	1801
1268	1284	GGAGTCCGCAGTATGG	562145	2-9-6	78	1802
1269	1285	AGGAGTCCGCAGTATG	562146	2-9-6	68	1803
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	562088	8-10-2	90	224
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	562147	2-9-6	80	1804
1578	1597	GGTGAAGCGAAGTGCACACG	562089	8-10-2	87	801
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	562148	2-9-6	74	1805
1579	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCACAC	562090	8-10-2	86	802
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	562149	2-9-6	79	1806
1580	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGCACA	562091	8-10-2	84	226
1581	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTGCAC	562092	8-10-2	86	804
1582	1601	CAGAGGTGAAGCGAAGTGCA	562093	8-10-2	82	805
1583	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAGTGC	562094	8-10-2	84	226
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	562068	7-10-3	79	806
1584	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAAGTG	562095	8-10-2	86	806
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	562064	7-10-3	88	807
1585	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGAAGT	562096	8-10-2	88	807
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	562065	7-10-3	86	227
1586	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCGAAG	562097	8-10-2	90	227
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	562066	7-10-3	86	1850
1587	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGCGAA	562098	8-10-2	86	1850
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	562067	7-10-3	58	46
1778	1797	AATTATGCCTACAGCCTCC	562099	8-10-2	66	46
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	562068	7-10-3	70	48
1779	1798	CAATTATGCCTACAGCCTC	562100	8-10-2	67	48
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	562069	7-10-3	68	60
1780	1799	CCAATTATGCCTACAGCCT	562101	8-10-2	66	60
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	562070	7-10-3	64	62
1781	1800	ACCAATTATGCCTACAGCC	562102	8-10-2	54	62

[0870]

표 46

RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스 HBV mRNA

수준의 역제

바이러스 성 표적 시작 부위	바이러스 성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	역제 %	서열 번호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	6-10-5	69	224
					57	
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	610100	8-10-4	69	17
58	74	CTGGAGCCACCAGCAGG	662380	6-9-2	60	1288
59	75	ACTGGAGCCACCAGCAG	662381	6-9-2	46	1289
60	76	AACTGGAGCCACCAGCA	662382	6-9-2	60	1290
61	77	GAACCTGGAGCCACCAGC	662383	6-9-2	48	1291
263	269	GAAGTCCACCACGAGTC	662384	6-9-2	42	9
264	270	AGAAGTCCACCACGAGT	662385	6-9-2	30	10
265	271	GAGAAGTCCACCACGAG	662386	6-9-2	23	11
266	272	AGAGAAGTCCACCACGA	662387	6-9-2	42	12
411	427	GGCATAGCAGCAGGATG	662388	6-9-2	40	17
412	428	AGGCATAGCAGCAGGAT	662389	6-9-2	60	18
413	429	GAGGCATAGCAGCAGGA	662390	6-9-2	45	19
414	430	TGAGGCATAGCAGCAGG	662391	6-9-2	44	21
415	431	ATGAGGCATAGCAGCAG	662392	6-9-2	51	23
416	432	GATGAGGCATAGCAGCA	662393	6-9-2	44	25
417	433	AGATGAGGCATAGCAGC	662394	6-9-2	24	27
418	434	AAGATGAGGCATAGCAG	662395	6-9-2	41	29
457	473	ACGGGCAACATACTTG	662396	6-9-2	0	33
670	686	ACTAGTAAACTGAGCCA	662397	6-9-2	75	1292
671	687	CACTAGTAAACTGAGCC	662398	6-9-2	72	1293
672	688	GCACTAGTAAACTGAGC	662399	6-9-2	66	1294
687	703	ACCACTGAACAAATGGC	662350	6-9-2	42	40
688	704	AACCACTGAACAAATGG	662351	6-9-2	45	41
689	705	GAACCACTGAACAAATG	662352	6-9-2	43	42
690	706	CGAACCACTGAACAAAT	662353	6-9-2	20	43
1261	1277	CGCAGTATGGATCGGCA	662354	6-9-2	70	1295
1262	1278	CCGCAGTATGGATCGGC	662355	6-9-2	66	1296
1263	1279	TCCGCAGTATGGATCGG	662356	6-9-2	62	1297
1264	1280	TTCCGCAGTATGGATCG	662357	6-9-2	53	1298
1265	1281	GTTCCGCAGTATGGATC	662358	6-9-2	57	1299
1266	1282	AGTTCCGCAGTATGGAT	662359	6-9-2	46	1300
1267	1283	GAGTTCCGCAGTATGGA	662360	6-9-2	45	1301
1268	1284	GGAGTTCCGCAGTATGG	662361	6-9-2	44	1302

1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552308	6-9-3	88	1303
1269	1285	AGGAGTTCCGCAGTATG	552362	6-9-2	51	1303
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552309	6-9-3	78	1304
1577	1593	AAGCGAAGTGCACACGG	552363	6-9-2	78	1304
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552310	6-9-3	58	1305
1578	1594	GAAGCGAAGTGCACACG	552364	6-9-2	66	1305
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552311	6-9-3	38	1306
1579	1595	TGAAGCGAAGTGCACAC	552365	6-9-2	64	1306
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552150	2-9-6	68	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552312	6-9-3	76	1307
1580	1596	GTGAAGCGAAGTGCACA	552366	6-9-2	56	1307
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552313	6-9-3	66	1308
1581	1597	GGTGAAGCGAAGTGCAC	552367	6-9-2	67	1308
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552314	6-9-3	56	1309
1582	1598	AGGTGAAGCGAAGTGCA	552368	6-9-2	41	1309
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552315	6-9-3	46	1310
1583	1599	GAGGTGAAGCGAAGTGC	552369	6-9-2	52	1310
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552316	6-9-3	56	1311
1584	1600	AGAGGTGAAGCGAAGTG	552370	6-9-2	36	1311
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	552317	6-9-3	58	1312
1585	1601	CAGAGGTGAAGCGAACT	552371	6-9-2	58	1312
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAAG	552318	6-9-3	59	1313
1586	1602	GCAGAGGTGAAGCGAAAG	552372	6-9-2	68	1313
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552319	6-9-3	56	1314
1587	1603	TGCAGAGGTGAAGCGAA	552373	6-9-2	63	1314
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552320	6-9-3	62	1315
1588	1604	GTGCAGAGGTGAAGCGA	552374	6-9-2	70	1315
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552321	6-9-3	63	1316
1589	1605	CGTGCAGAGGTGAAGCG	552375	6-9-2	64	1316
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552322	6-9-3	52	1317
1590	1606	ACGTGCAGAGGTGAAGC	552376	6-9-2	58	1317
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552323	6-9-3	45	47
1778	1794	TTATGCCTACAGCCTCC	552377	6-9-2	42	47
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552324	6-9-3	49	49
1779	1795	TTTATGCCTACAGCCTC	552378	6-9-2	37	49
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	552325	6-9-3	48	51
1780	1796	ATTATGCCTACAGCCT	552379	6-9-2	57	51
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	552326	6-9-3	50	53
1781	1797	AATTATGCCTACAGCC	552380	6-9-2	48	53
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552327	6-9-3	13	54
1782	1798	CAATTTATGCCTACAGC	552381	6-9-2	22	54
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552328	6-9-3	9	55
1783	1799	CCAATTTATGCCTACAG	552382	6-9-2	20	55
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552329	6-9-3	18	56
1784	1800	ACCAATTTATGCCTACA	552383	6-9-2	18	56

[0872]

[0873] 실시예 15: 토록시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들에 의해 HepG2 세포들에서 HBV 바이러스성 mRNA의 안티센스 억제

[0874]

안티센스 올리고뉴클레오티드들은 HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하도록 기획되었고, 시험관에서 HBV mRNA에 대한 이들의 효과에 대해 테스트되었다. 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 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. 웨딩 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 70 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, HBV mRNA 수준은 정량적 실시간 PCR을 이용하여 측정하였다. 바이러스성 프라이머 프로브 세트 RTS3370 (포워드 서열 CTTGGTCATGGGCCATCAG, 본 명세서에서 서열 번호: 1로 명시됨; 리버스 서열 CGGCTAGGAGTTCCGCAGTA, 본 명세서에서 서열 번호: 2로 명시됨; 프로브 서열 TGCCTGGAACCTTTCCGGCTCC, 본 명세서에서 서열 번호: 3으로 명시됨)를 이용하여 mRNA 수준을 측정하였다. 프라이머 프로브 세트 RTS3371 (포워드 서열 CCAAACCTTCGGACGGAAA, 본 명세서에서 서열 번호: 311로 명시됨; 리버스 서열 TGAGGCCACTCCCAGAG, 본 명세서에서 서열 번호: 312로 명시됨; 프로브 서열 CCCATCATCCTGGCTTCGGAAAAT, 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 올리고뉴클레오티드들은 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 16개의 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; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다. 각 캡머를 통하여 뉴클레오시드간 링키지들은 포스포로티오에이트 (P=S) 링키지들이다. 각 올리고뉴클레오티드를 통하여 모든 시토신 잔기들은 5-메틸시토신이다.

[0876] "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. 표에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 계놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 새로 기획된 올리고뉴클레오티드들의 효능은 ISIS 146786, 509934, ISIS 509959, 그리고 ISIS 510100과 비교되었다.

표 47

RTSS370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시작 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	도티프	억제 %	서열 번호
1780	1799	CCAATTTATGCCTACAGCC T	509934	eeeeee-10-eeeeee	80	50
58	73	TGGAGGCCACCAGCAGG	552787	ekk-10-kke	57	1818
59	74	CTGGAGGCCACCAGCAG	552788	ekk-10-kke	60	1819
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552789	ekk-10-kke	67	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552790	ekk-10-kke	67	1821
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	552791	ekk-10-kke	65	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	552792	ekk-10-kke	44	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	552793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552794	ekk-10-kke	54	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	552795	ekk-10-kke	55	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552796	ekk-10-kke	62	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552797	ekk-10-kke	59	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552798	ekk-10-kke	59	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552799	ekk-10-kke	58	108
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	552800	ekk-10-kke	62	112
258	278	GAGAGAAGTCCACCAC	552801	ekk-10-kke	65	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552802	ekk-10-kke	53	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552803	ekk-10-kke	67	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	552804	ekk-10-kke	75	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	552805	ekk-10-kke	72	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	552806	ekk-10-kke	64	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552807	ekk-10-kke	68	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	552808	ekk-10-kke	65	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	552809	ekk-10-kke	60	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552810	ekk-10-kke	59	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	552811	ekk-10-kke	64	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	552812	ekk-10-kke	69	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	552813	ekk-10-kke	64	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	552814	ekk-10-kke	62	161
457	472	CGGGCAACATACCTTG	552815	ekk-10-kke	61	167
458	473	ACGGGCAACATACCTT	552816	ekk-10-kke	63	168
639	654	GGCCCACCTCCCATA	552817	ekk-10-kke	42	176
641	656	GAGGCCACCTCCCATA	552818	ekk-10-kke	44	177
642	657	TGAGGCCACCTCCCATA	552819	ekk-10-kke	56	178

643	658	CTGAGGCCCACTCCCA	662820	ekk-10-kke	59	179
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	662821	ekk-10-kke	76	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	662822	ekk-10-kke	77	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	662823	ekk-10-kke	73	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	662824	ekk-10-kke	73	1824
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	662825	ekk-10-kke	61	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	662826	ekk-10-kke	55	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	662827	ekk-10-kke	67	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	662828	ekk-10-kke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	662829	ekk-10-kke	72	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	662830	ekk-10-kke	71	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	662831	ekk-10-kke	69	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	662832	ekk-10-kke	67	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	662833	ekk-10-kke	65	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	662834	ekk-10-kke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	662835	ekk-10-kke	70	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	662836	ekk-10-kke	64	191
690	705	GAACC ACTGAACAAAT	662837	ekk-10-kke	65	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	662838	ekk-10-kke	64	194
738	758	CCACATCATCCATATA	662839	ekk-10-kke	60	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	662840	ekk-10-kke	35	201
1176	1191	CAGCAACACACTTGGCA	662841	ekk-10-kke	62	208
1177	1192	TCAGCAACACACTTGGC	662842	ekk-10-kke	67	209
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	662843	ekk-10-kke	77	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	662844	ekk-10-kke	81	1826
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662845	ekk-10-kke	63	1826
1264	1279	TCCCGCAGTATGGATCG	662846	ekk-10-kke	79	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662847	ekk-10-kke	47	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	662848	ekk-10-kke	69	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662849	ekk-10-kke	59	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662850	ekk-10-kke	83	1831
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662851	ekk-10-kke	90	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662852	ekk-10-kke	89	1833
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	662853	ekk-10-kke	83	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	662854	ekk-10-kke	80	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	662855	ekk-10-kke	75	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	662856	ekk-10-kke	69	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	662857	ekk-10-kke	68	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGCA	662858	ekk-10-kke	79	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	662859	ekk-10-kke	79	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	662860	ekk-10-kke	71	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662861	ekk-10-kke	68	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662862	ekk-10-kke	65	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662863	ekk-10-kke	70	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	662864	ekk-10-kke	71	1845

[0878]

표 48

RTS3371로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시각 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
68	73	TGGAGGCCACCAGCAGG	662787	ekk-10-kke	63	1818
69	74	CTGGAGGCCACCAGCAG	662788	ekk-10-kke	45	1819
60	75	ACTGGAGGCCACCAGCA	662789	ekk-10-kke	75	1820
61	76	AACTGGAGGCCACCAGC	662790	ekk-10-kke	68	1821
62	77	GAACCTGGAGGCCACCAG	662791	ekk-10-kke	51	86
245	260	CACGAGTCTAGACTCT	662792	ekk-10-kke	38	93
246	261	CCACGAGTCTAGACTC	662793	ekk-10-kke	0	95
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	662794	ekk-10-kke	44	98
251	266	GTCCACCACGAGTCTA	662795	ekk-10-kke	56	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	662796	ekk-10-kke	45	102
263	268	AAGTCCACCACGAGTC	662797	ekk-10-kke	48	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	662798	ekk-10-kke	53	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	662799	ekk-10-kke	48	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGA	662800	ekk-10-kke	54	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	662801	ekk-10-kke	63	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	662802	ekk-10-kke	49	117
411	428	GCATAGCAGCAGGATG	662803	ekk-10-kke	71	137
412	427	GGCATAGCAGCAGGAT	662804	ekk-10-kke	64	140
413	428	AGGCATAGCAGCAGGA	662805	ekk-10-kke	70	143
414	429	GAGGCATAGCAGCAGG	662806	ekk-10-kke	67	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	662807	ekk-10-kke	61	147
416	431	ATGAGGCATAGCAGCA	662808	ekk-10-kke	83	149
417	432	GATGAGGCATAGCAGC	662809	ekk-10-kke	59	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	662810	ekk-10-kke	56	153
419	434	AAGATGAGGCATAGCA	662811	ekk-10-kke	62	155
420	435	GAAGATGAGGCATAGC	662812	ekk-10-kke	66	157
421	436	AGAAGATGAGGCATAG	662813	ekk-10-kke	63	159
422	437	AAGAAGATGAGGCATA	662814	ekk-10-kke	65	161
457	472	CGGGCAACATACACCTTG	662815	ekk-10-kke	63	167
458	473	ACGGGCAACATACACCTT	662816	ekk-10-kke	88	168
639	654	GGCCCACCTCCCATAGG	662817	ekk-10-kke	94	176
641	656	GAGGCCACCTCCCATA	662818	ekk-10-kke	82	177
642	657	TGAGGCCACCTCCCAT	662819	ekk-10-kke	80	178
643	658	CTGAGGCCACCTCCCA	662820	ekk-10-kke	84	179

[0879]

670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552821	elk-10-lke	71	181
671	686	ACTAGTAAACTGAGCC	552822	elk-10-lke	85	1822
672	687	CACTAGTAAACTGAGC	552823	elk-10-lke	71	1823
673	688	GCACTAGTAAACTGAG	552824	elk-10-lke	81	1824
678	693	AAATGGCACTAGTAAA	552825	elk-10-lke	61	1364
679	694	CAAATGGCACTAGTAA	552826	elk-10-lke	64	1365
680	695	ACAAATGGCACTAGTA	552827	elk-10-lke	61	1366
681	696	AACAAATGGCACTAGT	552828	elk-10-lke	78	1367
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552829	elk-10-lke	61	1368
683	698	TGAACAAATGGCACTA	552830	elk-10-lke	59	1369
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552831	elk-10-lke	58	1370
685	700	ACTGAACAAATGGCAC	552832	elk-10-lke	64	1371
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552833	elk-10-lke	75	1372
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552834	elk-10-lke	84	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552835	elk-10-lke	67	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552836	elk-10-lke	61	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552837	elk-10-lke	58	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552838	elk-10-lke	48	194
738	753	CCACATCATCCATATA	552839	elk-10-lke	50	199
739	754	ACCACATCATCCATAT	552840	elk-10-lke	54	201
1176	1191	CAGCAACACACTTGGCA	552841	elk-10-lke	61	208
1177	1192	TCAGCAACACACTTGGC	552842	elk-10-lke	71	209
1261	1278	GCAGTATGGATCGGCA	552843	elk-10-lke	76	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552844	elk-10-lke	78	1826
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552845	elk-10-lke	62	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552846	elk-10-lke	78	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552847	elk-10-lke	61	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552848	elk-10-lke	72	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552849	elk-10-lke	87	1830
1268	1283	GAGTCCGCAGTATGG	552850	elk-10-lke	78	1831
1269	1284	GGAGTCCGCAGTATG	552851	elk-10-lke	78	1832
1270	1285	AGGAGTCCGCAGTAT	552852	elk-10-lke	79	1833
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	552853	elk-10-lke	82	1834
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	552854	elk-10-lke	85	1835
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	552855	elk-10-lke	78	1836
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	552856	elk-10-lke	77	1837
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	552857	elk-10-lke	75	1838
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC	552858	elk-10-lke	75	1839
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	552859	elk-10-lke	79	1840
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	552860	elk-10-lke	71	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	552861	elk-10-lke	74	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	552862	elk-10-lke	66	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	552863	elk-10-lke	70	1844
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	552864	elk-10-lke	78	1845

[0880]

표 49

RTS3371으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이 러스 성 표 적 시 작 부 위	바이 러스 성 표 적 종 부 위	서열	ISIS 번 호	모티프	억 제 %	서열 번호
1677	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-e-eeee	60	224
68	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	59	1318
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1319
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	67	1320
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	65	1321
62	77	GAACCTGGAGCCACCAG	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	187
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	CGGGCAACATACTTG	552911	ek-10-keke	72	167
458	473	ACGGGCAACATACTT	552912	ek-10-keke	67	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	74	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	76	1368
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	68	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	76	190
689	704	AACCACTGAACAAATG	552919	ek-10-keke	56	191
690	705	GAACCACTGAACAAAT	552920	ek-10-keke	49	192
691	706	CGAACCACTGAACAAA	552921	ek-10-keke	46	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552922	ek-10-keke	83	211

[0881]

1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552928	ek-10-keke	83	1825
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	552924	ek-10-keke	0	1826
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	552926	ek-10-keke	85	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	552926	ek-10-keke	60	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	552927	ek-10-keke	76	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	552928	ek-10-keke	78	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	552929	ek-10-keke	75	1831
1269	1284	GGAGTCCGCAGTATG	552930	ek-10-keke	78	1832
1270	1285	AGGAGTCCGCAGTAT	552931	ek-10-keke	74	1833
1577	1692	AGCGAACGTGCACACGG	552932	ek-10-keke	86	1834
1578	1693	AAGCGAACGTGCACACG	552933	ek-10-keke	82	1835
1579	1694	GAAGCGAACGTGCACAC	552934	ek-10-keke	74	1836
1580	1695	TGAAGCGAACGTGCACA	552935	ek-10-keke	76	1837
1581	1696	GTGAAGCGAACGTGCAC	552936	ek-10-keke	81	1838
1582	1697	GGTGAAGCGAACGTGCA	552937	ek-10-keke	80	1839
1583	1698	AGGTGAAGCGAACGTGC	552938	ek-10-keke	78	1840
1584	1699	GAGGTGAAGCGAACGTG	552939	ek-10-keke	75	1841
1585	1700	AGAGGTGAAGCGAACGT	552940	ek-10-keke	63	1842
1586	1701	CAGAGGTGAAGCGAAG	552941	ekk-10-kke	78	1843
1587	1702	GCAGAGGTGAAGCGAA	552942	ek-10-keke	80	1844
1589	1704	GTGCAGAGGTGAAGCG	552865	ekk-10-kke	67	1846
1690	1705	CGTGCAAGAGGTGAAGC	552866	ekk-10-kke	68	1847
1778	1793	TATGCCCTACAGCCTCC	552868	ekk-10-kke	65	280
1779	1794	TTATGCCCTACAGCCTC	552869	ekk-10-kke	48	281
1780	1795	TTTATGCCCTACAGCCT	552870	ekk-10-kke	65	282
1781	1796	ATTTATGCCCTACAGCC	552871	ekk-10-kke	57	283
1782	1797	AATTTATGCCCTACAGC	552872	ekk-10-kke	70	284
1783	1798	CAATTATGCCCTACAG	552873	ekk-10-kke	49	285
1784	1799	CCAATTATGCCCTACA	552874	ekk-10-kke	42	286
1785	1800	ACCAATTATGCCCTAC	552875	ekk-10-kke	41	287
1822	1837	GGCAGAGGTGAAAAAG	552876	ekk-10-kke	60	244
1823	1838	AGGCAGAGGTGAAAAAA	552877	ek-10-keke	89	245
1824	1839	TAGGCAGAGGTGAAAAA	552878	ekk-10-kke	81	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGAA	552879	ekk-10-kke	5	262
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	552880	ekk-10-kke	5	264
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTTG	552881	ekk-10-kke	10	266
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	552882	ekk-10-kke	11	268
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	552883	ekk-10-kke	27	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	552884	ekk-10-kke	86	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	552885	ekk-10-kke	12	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	552886	ekk-10-kke	32	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	552888	ekk-10-kke	1	271

[0882]

표 50

RTS3371로 측정된 카메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이 러스 성 표적 시작 부위	바이 러스 성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서열 번 호
1577	1596	GTGAAGCGAAGTGCACACGG	146786	eeee-10-eeee	59	224
58	78	TGGAGCCACCAGCAGG	552955	eee-10-kkk	60	1918
69	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1919
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	64	1920
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	56	1921
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	59	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	42	98
251	266	GTCACCACGAGTCTA	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	AGAAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	42	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGAGA	552966	eee-10-kkk	60	112
258	278	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	38	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	35	117
411	428	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	76	145
415	430	TGAGGCATAGCAGCAG	552973	eee-10-kkk	59	145
416	481	ATGAGGCATAAGCAGCA	552974	eee-10-kkk	71	149
417	482	GATGAGGCATAGCAGC	552975	eee-10-kkk	56	151
418	433	AGATGAGGCATAGCAG	552976	eee-10-kkk	50	153
457	472	CGGGCAACATACTTG	552977	eee-10-kkk	56	167
458	478	ACGGGCAACATACTTT	552978	eee-10-kkk	48	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552979	eee-10-kkk	71	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552980	eee-10-kkk	80	1868
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552981	eee-10-kkk	64	1970
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552982	ek-10-keke	61	1972
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	80	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	1326
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	GGAGTTCGCAGTATG	552996	eee-10-kkk	74	1332
1270	1285	AGGAGTTCGCAGTAT	552997	eee-10-kkk	69	1333
1677	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	GGTGAAGCGAAGTGC	553003	eee-10-kkk	72	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	553004	eee-10-kkk	78	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
1690	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	64	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	553013	eee-10-kkk	89	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	552948	ek-10-keke	50	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	553014	eee-10-kkk	87	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
1788	1798	CAATTTATGCCTACAG	552952	ek-10-keke	85	235
1788	1798	CAATTTATGCCTACAG	553018	eee-10-kkk	80	235
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	552953	ek-10-keke	87	236
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	553019	eee-10-kkk	87	236
1785	1800	ACCAATTATGCCTAC	552954	ek-10-keke	40	237
1785	1800	ACCAATTATGCCTAC	553020	eee-10-kkk	24	237

[0884]

표 51

RTS3370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이러스성 표적 시각 부위	바이러스성 표적 중단 부위	서열	ISIS 번호	모티프	억제 %	서열 번호
58	78	TGGAGGCCACCAGCAGG	552889	ek-10-keke	42	1818
59	74	CTGGAGGCCACCAGCAG	552890	ek-10-keke	56	1819
60	75	ACTGGAGGCCACCAGCA	552891	ek-10-keke	56	1820
61	78	AACTGGAGGCCACCAGC	552892	ek-10-keke	53	1821
62	77	GAACCTGGAGGCCACCAG	552893	ek-10-keke	56	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552894	ek-10-keke	53	98
251	266	GTCCACCACCGAGTCTA	552895	ek-10-keke	38	100
252	267	AGTCCACCACGAGTCT	552896	ek-10-keke	43	102
253	268	AAGTCCACCACGAGTC	552897	ek-10-keke	40	104
254	269	GAAGTCCACCACGAGT	552898	ek-10-keke	50	106
255	270	AGAAGTCCACCACGAG	552899	ek-10-keke	37	109
256	271	GAGAAGTCCACCACGAG	552900	ek-10-keke	43	112
258	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552901	ek-10-keke	56	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552902	ek-10-keke	43	117
411	428	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	CGGGCAACATACTCTTG	552911	ek-10-keke	65	167
458	473	ACGGGCAACATACTACCT	552912	ek-10-keke	37	168
670	685	CTAGTAAACTGAGCCA	552913	ek-10-keke	76	181
682	697	GAACAAATGGCACTAG	552914	ek-10-keke	79	1863
684	699	CTGAACAAATGGCACT	552915	ek-10-keke	71	1870
686	701	CACTGAACAAATGGCA	552916	ek-10-keke	82	1872
687	702	CCACTGAACAAATGGC	552917	ek-10-keke	78	188
688	703	ACCACTGAACAAATGG	552918	ek-10-keke	64	189
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	GCAGTATGGATCGGC	552922	ek-10-keke	90	211
1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	552923	ek-10-keke	92	1825

1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	662924	ek-10-keke	80	1828
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	662925	ek-10-keke	81	1827
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	662926	ek-10-keke	89	1828
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	662927	ek-10-keke	53	1829
1267	1282	AGTTCCGCAGTATGGA	662928	ek-10-keke	48	1830
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	662929	ek-10-keke	68	1831
1269	1284	GGAGTTCCGCAGTATG	662930	ek-10-keke	87	1832
1270	1285	AGGAGTTCCGCAGTAT	662931	ek-10-keke	87	1833
1577	1692	AGCGAAGTGCACACGG	662932	ek-10-keke	88	1834
1578	1693	AAGCGAAGTGCACACG	662933	ek-10-keke	76	1835
1579	1694	GAAGCGAAGTGCACAC	662934	ek-10-keke	76	1836
1580	1695	TGAAGCGAAGTGCACA	662935	ek-10-keke	71	1837
1581	1696	GTGAAGCGAAGTGCAC	662936	ek-10-keke	80	1838
1582	1697	GGTGAAGCGAAGTGCA	662937	ek-10-keke	81	1839
1583	1698	AGGTGAAGCGAAGTGC	662938	ek-10-keke	85	1840
1584	1699	GAGGTGAAGCGAAGTG	662939	ek-10-keke	82	1841
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	662940	ek-10-keke	76	1842
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	662941	ekk-10-kke	72	1843
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	662942	ek-10-keke	85	1844
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	662865	ekk-10-kke	70	1846
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	662866	ekk-10-kke	65	1847
1778	1793	TATGCCCTACAGCCTCC	662868	ekk-10-kke	86	280
1779	1794	TTATGCCCTACAGCCTC	662869	ekk-10-kke	28	281
1780	1795	TTTATGCCCTACAGCCT	662870	ekk-10-kke	49	282
1781	1796	ATTTATGCCCTACAGCC	662871	ekk-10-kke	48	283
1782	1797	AATTATGCCCTACAGC	662872	ekk-10-kke	73	284
1783	1798	CAATTATGCCCTACAG	662873	ekk-10-kke	41	285
1784	1799	CCAATTATGCCCTACA	662874	ekk-10-kke	18	286
1785	1800	ACCAATTATGCCCTAC	662875	ekk-10-kke	0	287
1822	1887	GGCAGAGGTGAAAAAG	662876	ekk-10-kke	49	244
1823	1888	AGGCAGAGGTGAAAAAA	662877	ek-10-keke	87	245
1824	1889	TAGGCAGAGGTGAAAAA	662878	ekk-10-kke	28	247
1865	1880	AGCTTGGAGGCTTGA	662879	ekk-10-kke	0	262
1866	1881	CAGCTTGGAGGCTTGA	662880	ekk-10-kke	12	264
1867	1882	ACAGCTTGGAGGCTT	662881	ekk-10-kke	0	266
1868	1883	CACAGCTTGGAGGCTT	662882	ekk-10-kke	0	268
1869	1884	GCACAGCTTGGAGGCT	662883	ekk-10-kke	12	260
1870	1885	GGCACAGCTTGGAGGC	662884	ekk-10-kke	89	262
1871	1886	AGGCACAGCTTGGAGG	662885	ekk-10-kke	87	264
1872	1887	AAGGCACAGCTTGGAG	662886	ekk-10-kke	15	266
1874	1889	CCAAGGCACAGCTTGG	662888	ekk-10-kke	0	271

[0886]

표 52

RTS3370으로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이러스성 HBV

mRNA 수준의 억제

바이러스 표적 시작 부위	바이러스 표적 종단 부위	서열	ISIS 번 호	모티프	억제 %	서일 번 호
58	73	TGGAGCCACCAGCAGG	552956	eee-10-kkk	67	1818
59	74	CTGGAGCCACCAGCAG	552956	eee-10-kkk	60	1819
60	75	ACTGGAGCCACCAGCA	552957	eee-10-kkk	73	1820
61	76	AACTGGAGCCACCAGC	552958	eee-10-kkk	63	1821
62	77	GAACTGGAGCCACCAG	552959	eee-10-kkk	68	86
250	265	TCCACCACGAGTCTAG	552960	eee-10-kkk	67	98
261	266	GTCCACCACGAGTCTA	552961	eee-10-kkk	78	100
262	267	AGTCCACCACGAGTCT	552962	eee-10-kkk	29	102
263	268	AAGTCCACCACGAGTC	552963	eee-10-kkk	25	104
264	269	GAAGTCCACCACGAGT	552964	eee-10-kkk	33	106
265	270	AGAAGTCCACCACGAG	552965	eee-10-kkk	65	109
266	271	GAGAAGTCCACCACGGA	552966	eee-10-kkk	71	112
268	273	GAGAGAAGTCCACCAC	552967	eee-10-kkk	28	115
259	274	TGAGAGAAGTCCACCA	552968	eee-10-kkk	41	117
411	426	GCATAGCAGCAGGATG	552969	eee-10-kkk	78	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	CAGGGCAACATACCTTG	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	62	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	64	194
1261	1276	GCAGTATGGATCGGCA	552988	eee-10-kkk	85	211

[0887]

1262	1277	CGCAGTATGGATCGGC	562989	eee-10-kkk	84	1325
1263	1278	CCGCAGTATGGATCGG	562990	eee-10-kkk	79	1326
1264	1279	TCCGCAGTATGGATCG	562991	eee-10-kkk	63	1327
1265	1280	TTCCGCAGTATGGATC	562992	eee-10-kkk	68	1328
1266	1281	GTTCCGCAGTATGGAT	562993	eee-10-kkk	67	1329
1267	1282	AGTTCGCAGTATGGA	562994	eee-10-kkk	69	1330
1268	1283	GAGTTCCGCAGTATGG	562995	eee-10-kkk	62	1331
1269	1284	GGAGTCCGCAGTATG	562996	eee-10-kkk	82	1332
1270	1285	AGGAGTCCGCAGTAT	562997	eee-10-kkk	58	1333
1577	1592	AGCGAAGTGCACACGG	562998	eee-10-kkk	86	1334
1578	1593	AAGCGAAGTGCACACG	562999	eee-10-kkk	63	1335
1579	1594	GAAGCGAAGTGCACAC	563000	eee-10-kkk	67	1336
1580	1595	TGAAGCGAAGTGCACA	563001	eee-10-kkk	70	1337
1581	1596	GTGAAGCGAAGTGCAC	563002	eee-10-kkk	84	1338
1582	1597	GGTGAAGCGAAGTGC	563003	eee-10-kkk	88	1339
1583	1598	AGGTGAAGCGAAGTGC	563004	eee-10-kkk	68	1340
1584	1599	GAGGTGAAGCGAAGTG	563005	eee-10-kkk	67	1341
1585	1600	AGAGGTGAAGCGAAGT	563006	eee-10-kkk	74	1342
1586	1601	CAGAGGTGAAGCGAAG	563007	eee-10-kkk	62	1343
1587	1602	GCAGAGGTGAAGCGAA	563008	eee-10-kkk	50	1344
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	562943	ek-10-keke	86	1345
1588	1603	TGCAGAGGTGAAGCGA	563009	eee-10-kkk	79	1345
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	562944	ek-10-keke	88	1346
1589	1604	GTGCAGAGGTGAAGCG	563010	eee-10-kkk	74	1346
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	562945	ek-10-keke	79	1347
1590	1605	CGTGCAGAGGTGAAGC	563011	eee-10-kkk	60	1347
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	562946	ek-10-keke	68	1348
1591	1606	ACGTGCAGAGGTGAAG	563012	eee-10-kkk	78	1348
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	562947	ek-10-keke	51	230
1778	1793	TATGCCTACAGCCTCC	563013	eee-10-kkk	45	230
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	562948	ek-10-keke	56	231
1779	1794	TTATGCCTACAGCCTC	563014	eee-10-kkk	53	231
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	562949	ek-10-keke	1	232
1780	1795	TTTATGCCTACAGCCT	563015	eee-10-kkk	55	232
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	562950	ek-10-keke	52	233
1781	1796	ATTTATGCCTACAGCC	563016	eee-10-kkk	65	233
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	562951	ek-10-keke	69	234
1782	1797	AATTTATGCCTACAGC	563017	eee-10-kkk	36	234
1783	1798	CAATTATGCCTACAG	562952	ek-10-keke	34	235
1783	1798	CAATTATGCCTACAG	563018	eee-10-kkk	20	235
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	562953	ek-10-keke	55	236
1784	1799	CCAATTATGCCTACA	563019	eee-10-kkk	34	236
1785	1800	ACCAATTATGCCTAC	562954	ek-10-keke	51	237
1785	1800	ACCAATTATGCCTAC	563020	eee-10-kkk	28	237

[0888]

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

[0890]

실시예 14에서 설명된 연구로부터 HBV mRNA의 시험관 억제를 나타내는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 선택하고, 인간 HepG2 세포에서 다양한 약량으로 테스트하였다. 웨딩 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 53에 나타낸 것과 같이 9.26 nM, 27.78 nM, 83.33 nM, 그리고 250.00 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 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.

[0891]

표 53에서 설명된 것과 같이, HBV mRNA 수준은 안티센스 올리고뉴클레오티드 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 8 nM	27,777 8 nM	88,838 8 nM	250.0 nM
146786	10	48	74	89
509934	12	31	62	79
509959	4	24	49	67
510100	11	28	60	77
510124	3	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	80	70	80
551994	0	80	89	58
551995	6	41	73	85
551996	13	47	71	85
551997	16	38	68	89
551998	4	36	69	85
551999	10	81	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	36	57	79
552023	11	33	59	81
552024	15	43	69	91
552025	17	36	69	87
552026	14	26	66	86
552027	3	46	62	88
552028	9	43	68	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]

562039	2	83	56	89
562044	19	80	63	84
562046	4	21	47	77
562060	16	44	70	92
562051	8	33	69	90
562052	17	38	71	91
562053	0	40	69	86
562054	7	15	58	75
562056	19	62	86	92
562057	11	33	69	86
562058	80	55	79	90
562059	11	25	69	90
562060	9	32	61	86
562061	6	40	69	88
562062	22	48	75	89
562064	28	49	69	90
562065	10	8	69	86
562069	11	4	28	60
562073	9	31	62	78
562075	21	18	38	66
562077	0	17	40	72
562079	1	12	44	70
562080	3	12	34	69
562082	18	29	66	87
562083	24	54	69	88
562084	10	26	48	82
562085	28	35	64	86
562086	0	24	65	84
562088	88	58	77	98
562089	0	41	69	92
562090	17	35	70	87
562091	13	31	69	89
562092	6	23	66	89
562093	0	17	61	89
562094	12	38	65	88
562095	20	42	78	88
562096	n/a	39	66	91
562097	24	43	67	88
562098	0	24	66	86
562101	8	18	28	61
562147	11	27	58	80
562160	20	26	69	89
562163	0	21	22	53
562176	16	11	40	66
562192	7	38	78	89

[0893]

562222	0	24	66	79
562247	0	38	69	86
562256	5	27	69	81
562301	6	38	65	86
562309	8	26	62	85
562312	0	4	82	62
562347	2	15	88	76
562348	12	40	42	66
562364	10	35	44	76
562361	2	26	55	74
562363	20	36	54	76
562374	7	4	88	76
562379	0	12	24	46
562403	8	27	54	76
562408	2	25	44	77
562409	6	31	56	80
562418	0	30	72	84
562420	9	34	58	81
562442	4	23	46	66
562466	0	23	56	79
562474	11	34	66	87
562477	11	22	44	64
562580	26	37	78	87
562659	9	18	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 HBV mRNA의 시험관 억제를 나타내는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 선택하고, 인간 HepG2 세포에서 다양한 약량으로 테스트하였다. 웨당 28,000개 세포의 밀도로 세포를 도말하고, 표 54에 나타낸 것과 같이 9.26 nM, 27.78 nM, 83.33 nM, 그리고 250.00 nM 농도의 안티센스 올리고뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드 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]

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

[0899]

HBV 바이러스성 핵산을 표적으로 하는 추가 안티센스 올리고뉴클레오티드들이 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. 웨당 28,000개 세포 밀도로 배양된 HepG2 세포들에게 LipofectAMINE2000®을 이용하여 100 nM 안티센스 올리고뉴클레오티드를 형질감염시켰다. 대략적으로 24시간의 처리 기간 후, 이 세포들로부터 RNA를 단리시켰고, 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.

[0900]

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

데옥시뉴클레오시드를 포함하고, 5개의 뉴클레오시드로 각각 구성된 왕이 양측(5' 와 3'방향) 측면에 있다. 데옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들은 길이가 16개의 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.

[0902]

"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 55에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다 (GENBANK 수탁 번호 U95551.1).

표 55

RTS3370 또는 RTS3371로 측정된 키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 바이

러스성 HBV mRNA 수준의 억제

바이 러스 성 표적 시작 부위	바이 러스 성 표적 중단 부위	ISIS 번호	모티프	역제 %(RTS 3370)	역제 %(RTS3 371)	서열	서열 번호
156	176	6808*	균일한 데옥시	57	64	CCTGATGTGATGTTCTCCAT G	1373
303	322	6245 18*	eeee-10-eee ee	62	72	GGGACTGCGAATTTGGCCA	428
376	395	1467 81*	eeee-10-eee ee	72	93	AAACGCCGCAGACACATCCA	1374
380	399	5826 66	eeee-10-eee ee	57	69	GATAAAAACGCCGCAGACACA	1375
382	401	5826 66	eeee-10-eee ee	49	92	ATGATAAAACGCCGCAGACACA	1376
411	426	5668 81	kdkdk-9-ee	96	78	GCATAGCAGCAGGATG	137
411	427	5771 23	ekkk-9-ekkk	84	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	427	5771 24	kdkdk-8-eeee	92	96	GGCATAGCAGCAGGATG	17
411	426	5771 26	kdk-8-eeeeee	87	90	GCATAGCAGCAGGATG	137
413	428	5668 30	kdkdk-9-ee	98	95	AGGCATAGCAGCAGG	143
415	430	5771 30	ekk-10-kkk	87	94	TGAGGCATAGCAGCAG	147
415	430	5771 31	kdkdk-9-ee	88	93	TGAGGCATAGCAGCAG	147
126	1278	5668 28	kdkdk-9-ee	97	90	CCGCAGTATGGATCGG	1236
157	1598	1467 86*	eeee-10-eee ee	98	71	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	224
157	1592	5668 29	kdkdk-9-ee	98	84	AGCGAACGTGCACACGG	1834
157	1596	5771 20	kdkdk-10-eee ee	94	93	GTGAAGCGAACGTGCACACGG	224
157	1592	5771 27	kkk-8-eeeeee	95	70	AGCGAACGTGCACACGG	1834
157	1592	5771 34	kek-8-eeeeee	94	89	AGCGAACGTGCACACGG	1834
157	1592	5771 35	kek-10-kek	96	94	AGCGAACGTGCACACGG	1834
158	1598	5528 59*	ekk-10-kkk	92	91	AGGTGAAGCGAACGTGC	1840
158	1602	5771 21	kdkdk-10-eee ee	91	74	GCAGAGGTGAAGCGAACGTGC	226
158	1598	5771 28	kkk-8-eeeeee	92	85	AGGTGAAGCGAACGTGC	1840
158	1598	5771 32	kdkdk-9-ee	97	81	AGGTGAAGCGAACGTGC	1840
158	1598	5771 36	kek-10-kek	95	95	AGGTGAAGCGAACGTGC	1840
158	1603	5668 32	kdkdk-9-ee	95	78	TGCAGAGGTGAAGCGA	1845

[0903]

178 0	1795	5528 70*	skk-10-kke	71	98	TTTATGCCTACAGCCT	232
178 0	1799	5771 22	kdldk-10-eee ee	70	96	CCAATTATGCCTACAGCCT	50
178 0	1796	5771 25	kdldk-8-eeee	70	94	ATTATGCCTACAGCCT	51
178 0	1795	5771 29	kdldk-8-eeee	76	51	TTTATGCCTACAGCCT	232
178 0	1795	5771 33	kdldk-9-ee	80	52	TTTATGCCTACAGCCT	232
187 8	1892	9591*	균일한 데옥시	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 올리고뉴클레오티드들로 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 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 56

유전자이식 마우스의 간에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	억제 % DNA (RTS3370)	억제 % DNA (RTS3371)	억제 % DNA (RTS3372)	억제 % RNA (RTS3370)	억제 % RNA (RTS3371)	억제 % RNA (RTS3372)
505347	5-10-5 MOE	72	79	75	54	28	30
509934	5-10-5 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 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 57

유전자이식 마우스의 간에서 HBV의 RNA 및 DNA의 억제 백분율

ISIS 번호	화학	DNA 억제 %	RNA 억제 %
146779	5-10-5 MOE	89	5
146786	5-10-5 MOE	83	73
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]

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 다른 마우스 집단에게는 B형 간염 감염을 치료하는데 이용되는 경구 항바이러스성 약물인 엔테라비르를 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 수준은 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]

연구 4

[0926]

6마리의 마우스 집단 각각에게 25 mg/kg의 ISIS 146786, ISIS 552176, 및 ISIS 552073을 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.

[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 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 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	8-9-5 MOE	56	56

[0929]

[0930] 간 기능

[0931] 간 기능에서 ISIS 올리고뉴클레오티드들의 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 트란스아미네이즈 프로파일에 의해 설명된 것과 같이, ISIS 올리고뉴클레오티드는 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 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 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	26	58
ISIS 552088	8-10-2 MOE	8	0
ISIS 552309	5-9-3 MOE	35	84

[0937]

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	7-10-3 MOE	19	62
552075	8-10-2 MOE	12	18
552092	8-10-2 MOE	25	74
552256	4-9-4 MOE	41	89

[0942]

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. 이를 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 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.

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
577132	kdkdk-9-ee	4	24
577133	kdkdk-9-ee	46	64
577134	kek-8-eeeeee	0	17

[0947]

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 올리고뉴클레오티드들은 PBS 대조군과 비교하여 HBV의 DNA 및 RNA의 감소를 얻었다. '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 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	60	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]

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*

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 테옥시뉴클레오시드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 테옥시뉴클레오시드를 나타내고; 그리고 'e'는 MOE 변형을 나타낸다; 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 552853	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]

연구 10

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 2회식 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*

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 테옥시뉴클레오시드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면, 'd'는 테옥시뉴클레오시드를 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-keke	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
552987	ek-10-keke	20	59	35
552989	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, 이를 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 (CCTTCCCTGAAGGTTCCCTCC, 서열 번호: 320; 공지의 뮤런 표적이 없는 5-10-5 MOE 캡머) 또는 ISIS 459024 (CGGTCCCTGGAGGATGC, 서열 번호: 1351; 공지의 뮤런 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 ATCCTATCAACACTTCCGGAACT, 서열 번호: 314로 지정됨; 리버스 서열 CGACGCGCGATTGAG, 서열 번호: 315로 지정됨; 프로브 서열 AAGAACTCCCTCGCCTCGCAGACG, 서열 번호: 316으로 지정됨)를 이용하여 HBV DNA의 실시간 PCR 분석을 위하여 간조직으로부터 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	5-10-4 MOE	95	94	94	56	64	77
141923	5-10-5 MOE	2	0	13	0	7	31
459024	5-10-4 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]

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 나타낸 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]

실시예 21: 테옥시, 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. 웨딩 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 테옥시, MOE 및 (S)-cEt 캡머들로 기획되었다. 캡머들은 길이가 16, 17 또는 18개의 뉴클레오시드이며, 여기에서 이 뉴클레오시드는 MOE 슈가 변형, (S)-cEt 슈가 변형, 또는 테옥시 변형을 보유한다. '화학(Chemistry)' 컬럼은 각 올리고뉴클레오티드의 슈가 변형들을 설명한다. 'k'는 (S)-cEt 슈가 변형을 나타내고; 숫자는 테옥시뉴클레오시드들의 수를 나타내고; 그렇지 않으면 'd'는 테옥시뉴클레오시드를 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 뉴클레오티드를 가리킨다. "바이러스성 표적 중단 부위"는 바이러스성 유전자 서열에서 캡머가 표적으로 하는 3'-맨 끝 뉴클레오티드를 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 올리고뉴클레오티드들

바이러스 성 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-keeee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
414	430	585165	eeek-9-keee	TGAGGCATAGCAGCAGG	21
1577	1593	585170	eeekk-7-keeee	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-keeee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1583	1599	585167	eeek-9-keee	GAGGTGAAGCGAAGTGC	1310
1780	1797	577119	kdkdk-8-eeeeee	AATTATGCCTACAGCCT	1379
1780	1796	585168	eeeekk-7-keeee	ATTTATGCCTACAGCCT	51
1780	1796	585169	eeek-9-keee	ATTTATGCCTACAGCCT	51

[0978]

표 71

키메라 안티센스 올리고뉴클레오티드들에 의한 HBV mRNA 수준의 약량 의존적

역제

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	93
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 올리고뉴클레오티드들에 의한 HBV mRNA 수준의 억제 의존적

억제

ISIS 번호	9.875 nM	18.75 nM	37.5 nM	75.0 nM	150.0 nM	300.0 nM
146786	25	84	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]

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

[0982]

추가 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 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. 웨당 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 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 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 올리고뉴클레오티드들, 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 올리고뉴클레오티드들에 대한 대응하는 이름은 각각 S1, C1, 및 L2c이다. 하기 표들에서 안티센스 올리고뉴클레오티드들은 길이가 16 또는 21개 뉴클레오시드인, 균일한 데옥시 올리고뉴클레오티드들로 기획되었고, 여기에서 이 뉴클레오시드들은 데옥시 변형들을 보유한다. "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 73에 나열된 각 캡머는 서열 번호: 1로 지정된 바이러스성 게놈 서열을 표적으로 한다(GENBANK 수탁 번호 U95551.1). 결과들로부터 데옥시 올리고뉴클레오티드는 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 올리고뉴클레오티드들

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

[0984]

표 74

올리고뉴클레오티드들로 처리한 후 HBV mRNA 수준의 양량 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

올리고뉴클레오티드들로 처리한 후, HepG2 세포에서 HBV DNA 수준의 양량
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

올리고뉴클레오티드들로 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

올리고뉴클레오티드들로 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	2,801	449
582699	7,815	7,191	7,026	5,278
582700	8,690	9,304	7,941	6,815
582701	8,847	8,257	8,211	6,276

[0988]

서 열 목 록

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 ctttcacca aactctgcaa gatcccagag tgagaggcct gtattccct 60
 gctggggct ccagtccagg agcagtaaac cctgtccga ctactgcctc tcccttatcg 120
 tcaatcttct cgaggattgg ggaccctcgct ctgaacatgg agaacatcac atcaggattc 180
 cttaggacccc ttctcggtt acaggcgggg tttttttgt tgacaagaat cctcacaata 240
 ccgcagagtc tagactcggt gtggacttct ctcaatttc taggggaac taccgtgtgt 300
 cttggccaaa attcgagtc cccaacctcc aatcactcac caacctcctg tcctccaaact 360
 tgtcctgggtt atcgtggat gtgtctgcgg cgtttatca tcttcctt catcctgctg 420

ctatgcctca tcttcttgggtt ggttcttctg gactatcaag gtatgttgcc cgtttgtcct 480
 ctaattccag gatcctcaac caccagcagc ggaccatgcc gaacctgcatt gactactgt 540
 caaggaacct ctatgtatcc ctccgttgc tgtaccaaacc ctccggacgg aaattgcacc 600
 tgtattccca tcccatcatc ctgggcttc ggaaaattcc tatgggagtg ggcctcagcc 660
 cgtttctcct ggctcagttt actagtgcctt tttgttca gtttcgttggg gctttcccc 720
 actgtttggc tttagttt atggatgtatg tggtattggg ggccaaatgtt gtacagcatc 780
 tttagtccct tttagtccct gttaccaatt ttctttgtc ttgggtata cattaaacc 840
 ctaacaaaac aaagagatgg ggttactctc tgaattttat gggttatgtc attgaaatgtt 900

atgggtcctt gccacaagaa cacatcatc aaaaaatcaa agaatgtttt agaaaacttc 960
 ctattaacag gcctattgtt tgaaagtat gtcaacgaat tgggttctt ttgggttttg 1020
 ctgccccatt tacacaatgt ggttatcctg cgttaatgcc ctgtatgca tgtattcaat 1080
 ctaagcaggc ttcaatttc tcgccaactt acaaggccctt tctgtgtaaa caatacctga 1140
 accttaccc cgttggccgg caacggccag gtctgtccca agtgtttgtt gacgcaaccc 1200
 ccactggctg gggcttggc atgggccatc agcgcgtgcg tggaaccttt tcggctcctc 1260
 tgccgatcca tactgcggaa ctcctagccg ctgtttgtc tcgcagcagg tctggagcaa 1320
 acattatcggtt gactgataac tctgttgcc tctcccgcaa atatacatcg tatccatggc 1380

tgctaggctg tgctgccaac tggatcctgc gcgggacgtc cttgtttac gtcccgctgg 1440

cgctgaatcc tgccggacac ctttcggg gtcgttggg actctctgt ccccttc 1500
 gtctgccgtt ccgaccgacc acggggcgca cctctttta cgcggactcc ccgtctgtc 1560
 cttctcatct gccggaccgt gtgcacttcg cttcacctct gcacgtcgca tggagaccac 1620
 cgtgaacgcc caccgaatgt tgcccaaggc cttacataag aggactctig gactctc 1680
 aatgtcaacg accgacacctg aggcatactt caaagactgt ttgtttaag actgggagga 1740
 gttgggggag gagatttagat taaaggctt tgtacttaga ggctgttaggc ataaattgg 1800
 ctgcgcacca gcaccatgca acttttcac ctctgcctaa tcatctcttg ttcatgtc 1860

actgttcaag cctccaagct gtgccttggg tggcttggg gcatggacat cgacccttat 1920
 aaagaatttg gagctactgt ggagttactc tcgttttgc ctctgactt cttccctca 1980
 gtacgagatc ttctagatac cgcctcagct ctgtatcggg aagccttaga gtctcctgag 2040
 cattgttac ctcaccatac tgcactcagg caagcaattc tttgctgggg ggaactaatg 2100
 actctagcta cctgggtggg tgttaatttg gaagatccag catctagaga cctagtagtc 2160
 agttatgtca acactaatat gggctaaag ttcaggcaac tcttgggtt tcacattct 2220
 tgtctcactt ttggaagaga aaccgttata gagtatttg tgtcttcgg agtgtggatt 2280
 cgcactcctc cagctttag accaccaa atcccctatcc tatcaacact tccgaaaact 2340

actgttgtt aacgacgagg caggtcccct agaagaagaa ctccctcgcc tcgcagacga 2400
 aggtctcaat cggccgtcg cagaagatct caatctcggg aacctcaatg ttagtattcc 2460
 ttggactcat aaggtggga actttactgg tctttattct tctactgtac ctgtcttta 2520
 tcctcattgg aaaacaccat ctttcttaa tatacattt caccaagaca ttatcaaaaa 2580
 atgtgaacag ttgttaggcc cacttacagt taatgagaaa agaagattgc aattgattat 2640
 gcctgctagg tttatccaa aggttacca atatccaa ttggataagg gtattaaacc 2700
 ttattatcca gaacatctag ttaatcatta cttccaaact agacactatt tacacactct 2760
 atggaaggcg ggtatattat ataagagaga aacaacacat agcgcctcat tttgtggtc 2820

accatattct tgggaacaag atctacagca tggggcagaa tctttccacc agcaatc 2880
 tgggattctt tcccgaccac cagttggatc cagccttcag agcaaacaca gcaaattcc 2940
 attggactt caatccaaac aaggacaccc ggccagacgc caacaaggta ggagctggag 3000
 cattcgggct gggttcacc ccacccgcacg gaggccttt ggggtggagc cctcaggctc 3060
 agggcatact acaaactttg ccagcaaattc cgcctctgc ctccaccaat cgccagacag 3120
 gaaggcagcc taccggctg tctccaccc tggaaacac tcacccatc gccatgcagt 3180
 gg 3182

<210

> 2

<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer	
<400> 2	
cttggtcatg ggcattcag	19
<210> 3	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Primer	
<400> 3	
cggctaggag ttccgcgtta	20
<210> 4	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Probe	
<400> 4	
tgcgttggaaac ctttcggtt 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

aagtccacca cgagtct

17

<210> 9

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 9

gaagtccacc acgagtc

17

<210> 10

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 10

agaagtccac 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

gagagaagtcc 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

tgataaaaacg 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 agcaggaa	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 caggcagg	17
<210> 22	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 22	
aagatgaggc atagcaggcag	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

gataggcat agcagca

17

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 26

agaagat gag gcat agcagc

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 ggcatacgag

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 ggcatag

17

<210> 33

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 33

acgggcaaca tacattt

17

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 34

ctgaggccca ctccccatagg

20

<210> 35

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 35

aggcccactc ccatagg 17

<210> 36

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 36

gaggcccact cccatag 17

<210> 37

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 37

tgaggccac tcggata 17

<210> 38

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 38

ctgaggccca ctccccat 17

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 39

cgaaccactg aacaaatggc 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 aacaat	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 ctggca

17

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 46

aatttatgcc tacaggctcc

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

accaatttat 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 taaaaaa

17

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 59

gcacagcttg gaggcttcaa

20

<210> 60

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 60

cagcttggag 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
acagcttgaa 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 gcttggaggc

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 ctggag

17

<210> 73

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 73

ccaaggcaca gctt gga

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

tctgcggaggc gagggagttc

20

<210> 76

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 76

gcggaggcgag 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

ttcccaagaa tatggtg 17

<210> 81

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 81

gttcccaaga atatggt 17

<210> 82	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 82	
tgttcccaag aatatgg	17
<210> 83	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 83	
gaactggagc caccaggcagg	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 agccaccagc	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 aaaccccgC	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

ggtatttgtga 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

gaagtccacc 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
aagtccacca cgagtc 16
<210> 105
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 105
gagagaagtcc caccacgagt 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 cacgag

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

gaagtccacc acga

14

<210> 114

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 114

agaagtccac cacg

14

<210> 115

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 115

gagagaagt c caccac

16

<210> 116

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 116

gagaagt cca 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

agagaagt ccc acca

14

<210> 119

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 119	
gagagaagt c acc	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	
agaaaatttga 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	
atttggcca 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 tttggccaa 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	
taaaaacgccc caga	14
<210> 131	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 131	
ataaaaacgcc 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	
gataaaaacgc cgca	14
<210> 134	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 134	
tgataaaaacg 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 agcaga

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

gaagatgaggc 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 gcata g

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
caaacggca 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 aaacggcaa

20

<210> 174

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 174

cctggaat ta gaggaca aac

20

<210> 175

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 175

gatcctggaa tttagaggaca

20

<210> 176

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 176

ggccca ctcc 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

tgaggcccac tcccat

16

<210> 179

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 179

ctgaggccca ctccca

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	
agtaaaactga gccca	14
<210> 183	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 183	
tagtaaaactg agcc	14
<210> 184	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 184	
cgtatcaaact 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	
acgaaacctt gaacaaatgg	20
<210> 190	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 190	
accacctgaac 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 tggcccccaa	20
<210> 206	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 206	
agggttaaa tgtataccca	20
<210> 207	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 207	
gcaaacacctt 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	
ttagcaaaca cttggc	16
<210> 210	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 210	
ccgcagtatg gatcgccaga	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 atggatcgac 20
<210> 213
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 213
ctaggagttc cgcatatgg 20
<210> 214
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 214
cggttaggat ttccgcagta 20
<210> 215
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 215
aacaagcgcc taggagttcc 20
<210> 216
<211> 20
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 216

caaaacaaggc ggcttaggagt

20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 217

gagcaaaaaca agcggttagg

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 tcgg

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

agagagggtgc gccccgtgg

20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 222

taaagagagg tgccccgt

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

gagggtgaagc gaagtgcaca 20

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 226

gcagagggtga 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 tcctttatg 20

<210> 229	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 229	
cagtc tt g a g t a	14
<210> 230	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 230	
tatgc ct a c a g c t c c	16
<210> 231	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 231	
t t a t g c c t a c a g c c t c	16
<210> 232	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 232	
t t t a t g c c t a c a g c c t	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 tacagg

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

gaaaaagtgcatggtgctg

20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 240

ggtaaaaat ttgcatggtg

20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 241

agaggtaaaa aagtgcatg

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 gtaaaaagt

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 gaggtaaaa	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
cacagcttg 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 tcaa 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

gcttgaggc ttga

14

<210> 256

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 256

acagcttggaa ggcttg

16

<210> 257

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 257

agcttggagg ct tg

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

cagcttgagg gctt

14

<210> 260

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 260

gcacagcttg gaggct

16

<210> 261

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 261

acagcttgaa 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 aggcc

14

<210> 264

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 264

aggcacagct tggaggc

16

<210> 265

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 265

gcacagcttg gaggc

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 acagcttgaa	20
<210> 269	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 269	
caaggcacag ctggaa	16
<210> 270	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 270	
aggcacagct tgaa	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 accaaggca	20
<210> 275	

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 275

atgccccaaa gccacccaag

20

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 276

tccatggccc aaagccaccc

20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 277

atgtccatgc cccaaaggca

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

gctccaaattt ctttat

16

<210> 281

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 281

tccaaattctt ttat

14

<210> 282

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 282

ctccaaattc ttta

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

gtgcgaatcc acac 14

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 289

gaggaggttc ttcttcttagg 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 ggagt	16
<210> 293	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 293	
gaggcgaggg agt t	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	
cggcgagg gag t	14
<210> 296	

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 296	
ctgcgaggcg aggag	16
<210> 297	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 297	
gcgaggcgcg ggag	14
<210> 298	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 298	
tctgcgaggc gaggg	16
<210> 299	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 299	
ccgagattga gatttctgc	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

tgttcccaag aatatggta

20

<210> 302

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 302

tcccaagaat atggta

16

<210> 303

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 303

ttcccaagaa tatggta

16

<210> 304

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 304

gttcccaaga atatgg

16

<210> 305

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 305

tgttcccaag aatatg

16

<210> 306

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 306

ttgttcccaa gaatat

16

<210> 307

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 307

tgttcccaag 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

actgcattggc ctgaggatga 20

<210> 310

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 310

ccactgcattgc gcctgaggat 20

<210> 311

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 311

ccaaacccatc ggacggaaa 19

<210> 312

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primer

<400> 312

tgaggccccac tcccatagg 19

<210> 313
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Probe
<400> 313
cccatcatcc tgggcttcg 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 atttag 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	
ccgacaccttga ggcataacttc 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	
ccttccctga aggttcctcc	20
<210> 321	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 321

tggtaaaagg ttgttggatt	20
-----------------------	----

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 322

gtttggtaaa aggttgttggaa	20
-------------------------	----

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 323

agagtttggtaaa gaaaggttgtt	20
---------------------------	----

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 324

tgcagatttt ggttggaaaggtaaa	20
----------------------------	----

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 325

tcttcagat ttttgtaaa

20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 326

ggatcttgcg gagtttgttg

20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 327

ctggatctt gcagatttt

20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 328

actctggat ctgcagatgt

20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 329
ctcaactgg gatcttcgag
<210> 330
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 330
cctctcaacttggatcttg
<210> 331
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 331
aggcctctca ctctgggatc
<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 332
tacaggccctc tcactctggg
<210> 333
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 333
aaatacaggc ctctcaactt
20

<210> 334
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 334
ggaaataca ggccttcac 20

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 335
gcaggaaat acaggctct 20
<210> 336
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 336
ccagcaggaa atacaggcc 20
<210> 337
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 337
ccaccagcag gaaatacag 20

<210> 338

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 338
gagccaccag caggaaata 20
<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 339
ctggagccac cagcaggaa 20
<210> 340
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 340
actggagcca ccagcaggga 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 gaactggaggc

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 gtcctgaac

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 ttatctgctc 20

<210> 352

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 352

agtccgaaca gggtttactg 20

<210> 353

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 353

agtatcgga acagggtta 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 gtatcgaa 20
<210> 357
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 357
taaggagAG 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

gattgacat aaggagagg 20

<210> 361

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 361

gaagattgac gataagggag 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 gagaagattt

20

<210> 366

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 366

gtccccaaatc ctgcgagaaga

20

<210> 367

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 367

agggtccccca 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 gggtcccaa

20

<210> 371

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 371

catttcagc gcagggtccc 20

<210> 372

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 372

ctccatgttc agcgagggt 20

<210> 373

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 373

gttctccatg ttcatcgcg 20

<210> 374

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 374

gatttctcc atgttcagcg 20

<210> 375

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 375

tgtatgttc 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

tccttaggaat 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

cgccgttaac acgagaaggg 20

<210> 382

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 382

ccccgcgt aacacgagaa 20

<210> 383

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 383

aaacccgcc 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

aaaaaaccc gcctgtAAC

20

<210> 386

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 386

agaaaaacc cgcctgtAAC

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 aaacccggcc

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

ttgtcaacaa gaaaaacccc

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

gattttgtc aacaagaaaa 20

<210> 394

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 394

gaggattttt gtcaacaaga 20

<210> 395

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 395

tgtgaggattt cttgtcaaca 20

<210> 396

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 396

tattgtgagg atttttgtca 20

<210> 397
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 397
cggtatttgt aggattcttg 20

<210> 398
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 398
ctgcggattt gtgaggattc 20
<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 399
actctgcggattt gaggtttttt 20
<210> 400
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 400
tagactctgc ggtatttgtga 20

<210> 401

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 401

gtctagactc tgccgtattg 20

<210> 402

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 402

cgagtctaga ctctgcggta 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

accacgagtctc 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

agtccccctt 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

cacgttagtt cccctagaa 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 acacacggta 20

<210> 422

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 422
ttttggcaa gacacacggt 20
<210> 423
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 423
aatttggcc aagacacacg 20
<210> 424
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 424
gaatttggc caagacacac 20
<210> 425
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 425
tgcgaattt 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 attttggcca	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

aggtgttgtga 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

gacaggaggat tggtgagtga

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 ggaggtttgt 20

<210> 436

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 436

aagt tggagg acaggagg 20

<210> 437

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 437

gacaagt tgg aggacagg 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 acaagtgg 20
<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 441
agcgataacc aggacaagt 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

atccagcgtt aaccaggaca

20

<210> 445

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 445

catccagcgtt 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

cgcgcagac 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

gcaggatcaa 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 gcaggatcaa 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
aaccaaacaag 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

caacataacct 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 atacttgat

20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 474

aaacggcaa catacattga

20

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 475

acaaacgggc aacatacatt

20

<210> 476

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 476

gacaaacggg caacataacct 20

<210> 477

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 477

aggacaaacg ggcaacataac 20

<210> 478

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 478

tagaggacaa acggcaaca 20

<210> 479

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 479

aattagagga caaacggca 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
ctggaaattag aggacaaacg 20

<210> 482
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 482
tccttggaaatt agaggacaaa 20
<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 483
atccttggaat tagaggacaa 20
<210> 484
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 484
ggatcccttggaa attagaggac 20

<210> 485

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 485

tgaggatcct ggaatttagag

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

ggtgttgag gatcctggaa

20

<210> 488

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 488

gctggtggtt gaggttcctg

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

tcccggtctg gtggttgagg 20

<210> 491

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 491

tggccccgtg ctggtggttg 20

<210> 492

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 492

gcatggtccc gtgctggtg 20

<210> 493

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 493

tcgccatggt cccgtgctgg

20

<210> 494

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 494

ggttcggcat ggtcccggtgc

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

catgcagggtt cggcatggtc

20

<210> 497

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 497

agtcatgcag gttcgccatg 20

<210> 498

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 498

agttagtcgt 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 gtcgtcgagg 20

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 501

tccttgagca gtgtcatgc 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
catagaggtt 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 atagagttc

20

<210> 508

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 508

acaggaggta 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

tttggtagacag caacaggagg

20

<210> 513

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 513

aggtttgta cagcaacagg

20

<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 514

cgaaggtttgc tacagcaac

20

<210> 515

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 515

gtccgaaggtttggtagc

20

<210> 516

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 516

tccgtccaaatgtttgtac

20

<210> 517

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 517

atccgtccaaatgtttgtac

20

<210> 518

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 518

gcaatttccg tccgaaggtt 20

<210> 519

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 519

ggtgcattt 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

aatacaggtg caatttcgt 20

<210> 522

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 522

gggaatacag gtgcaattc 20

<210> 523

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 523

gatggaaata cagggtcaat

20

<210> 524

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 524

agcccaggat gatggatgg

20

<210> 525

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 525

gaaagccag gatgatggaa

20

<210> 526

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 526

tccgaaagcc caggatgt

20

<210> 527

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 527

ttttccgaaa gcccaggatg 20

<210> 528

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 528

gaatttccg aaagcccagg 20

<210> 529

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 529

taggaattt ccgaaagccc 20

<210> 530

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 530

ccataggaat ttccgaaag 20

<210> 531

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 531

ctcccatagg aatttccga	20
----------------------	----

<210> 532

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 532

ccactccat aggaatttc	20
---------------------	----

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 533

ggcccaactcc 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 cactccata

20

<210> 536

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 536

acgggctgag gcccaactccc

20

<210> 537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 537

gaaacggcgt gaggccact

20

<210> 538

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 538

ggagaaaacgg 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 aaacggcgtg 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 caggagaac 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
aatggcact 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 acaaatggca	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

ggaaaggccc acgaaccact 20

<210> 563

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 563

gggaaaggccc tacgaaccac 20

<210> 564

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 564

actgaaaggcc 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 ctgaaaggcca 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

ccccaaatacc 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

cttggcccc aataccat

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 gcccccaata

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

aaggactca 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

agcgtaaaa agggactcaa 20

<210> 586	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 586	
aacagcggt aaaaaggact	20
<210> 587	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 587	
ggtaacacgca gtaaaaaggg	20
<210> 588	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 588	
attggtaaca gcggtaaaaa	20
<210> 589	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 589	
aaaatggta acagcgtaa	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 aaatttgtaa

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 aaaagaaaaat

20

<210> 595

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 595

tataccaaa 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

taaatgtata cccaaagaca

20

<210> 598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 598

gtttaaatgt atacccaaag

20

<210> 599

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 599

ggtttaatg tataccaaa

20

<210> 600

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 600

gggttaat gtataccaa

20

<210> 601

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 601

tagggttaa atgtataccc

20

<210> 602

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 602

ttagggtta aatgtataacc 20

<210> 603

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 603

tgttagggt taaatgtata 20

<210> 604

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 604

ttttgttagg gtttaatgt 20

<210> 605

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 605

aaccccatct ctttgtttg 20

<210> 606

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 606

agtaaccca tctctttgtt 20

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 607
gagagtaacc ccatctttt 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 gtaacccat 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

aacccataaa 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

aacttccat 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

accataact tccaatgaca

20

<210> 620

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 620

aggacccata acttccatg

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 cccataactt

20

<210> 623

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 623

cttggcaatggccataa 20

<210> 624

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 624

gttcttgtgg caaggaccca 20

<210> 625

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 625

tgtttcttg tggcaaggac 20

<210> 626

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 626

tgatgtttc ttgtggcaag 20

<210> 627

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 627

gtatgttg ttcttggtgc 20

<210> 628
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 628
tttgtatgt gtgttcttgc 20

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 629
aacatttt tgatccatgg 20
<210> 630
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 630
ctaaacatt ctttgatttt 20
<210> 631
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 631
tttctaaac attctttgat 20

<210> 632

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 632

agt ttt ctaa aacatttctt

20

<210> 633

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 633

ggaagtttc 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 gtttctaaa

20

<210> 636

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 636

ctgttaatag gaagtttct	20
----------------------	----

<210> 637

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 637

ggcctgttaa taggaagtt	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 tgttaatagg	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

ttccaaatcaa taggcctgtt

20

<210> 642

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 642

actttccaaat 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

cccaaaggac ccacaattcg 20

<210> 647

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 647

aaacccaaaa gaccacaaat 20

<210> 648

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 648

gcaaaaacca aaagacccac 20

<210> 649	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 649	
gcagcaaaac ccaaaagacc	20
<210> 650	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 650	
aaccacattg tgtaaatggg	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 acatttgta	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

acaagggcat taacgcagga

20

<210> 658

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 658

catacaaggg cattaacgca

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 atacaaggc

20

<210> 662

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 662

attgaataca 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

tgaaaggctg cttagattga 20

<210> 668

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 668

aagtggaaaggc 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 gaaaggctgc 20

<210> 671
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 671
ttggcgagaa agtgaagcc 20
<210> 672
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 672
aagtggcga gaaagtaaa 20
<210> 673
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 673
tgttaagtgg cgagaaagt 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

acagaaaaggc ctgttaagtt

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

attgttaca cagaaggcc

20

<210> 681

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 681

ggtattttt 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

ggtcaggta ttgttacac

20

<210> 684

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 684

aaaggttcag gtattgtta

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 cggcaacgg 20

<210> 687

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 687

acctggccgt tgccggcaa 20

<210> 688

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 688

cagacacctggc cggtgccggg 20

<210> 689

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 689

gcacagacacct ggcgcgttgcc 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 agccagtgg 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

tggccatga ccaagcccc

20

<210> 701

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 701

tgatggcca 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 ggccatgac

20

<210> 704

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 704

cgcacgcgct gatggccat

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

aagggttccac 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 aaaagggttcc 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
tggatcgca 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

gcagtagatgga 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

tcccgactat ggat cggcag

20

<210> 719

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 719

ttcccgacta tggat cggca

20

<210> 720

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 720

agtccgcag tatggatcg

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

aaacaaggcg cttaggattc

20

<210> 727

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 727

gcaaaacaag cggttaggag

20

<210> 728

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 728	
agcaaaaca gcgcttagga	20
<210> 729	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 729	
cgagcaaaac aaggcgttag	20
<210> 730	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 730	
gcgagcaaaa caagcgctta	20
<210> 731	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 731	
ctgcgagcaa aacaagcgcc	20
<210> 732	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 732	
gctgcgagca aaacaagcgcc	20

<210> 733
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 733
ctgctgcgag caaaacaagg 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
ccagacactgc tgcgagcaaa 20
<210> 736
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 736
gctccagacc tgctgcgagc 20

<210> 737

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 737

tttgctccag acctgctgcg

20

<210> 738

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 738

atgttgctc cagacctgct

20

<210> 739

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 739

ataatgttg 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 tggttgctcc	20
-----------------------	----

<210> 742

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 742

tcaagtccga taatgtttgc	20
-----------------------	----

<210> 743

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 743

ttatcagtcg cgataatgtt	20
-----------------------	----

<210> 744

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 744

gagtttatcg tcccgataat	20
-----------------------	----

<210> 745

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 745

acagagttat cagtccgat

20

<210> 746

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 746

acaacagagt tatcagtccc

20

<210> 747

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 747

aggacacaacag 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

ttgcggaga ggacaacaga 20

<210> 751

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 751

tattgcggg agaggacaac 20

<210> 752

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 752

gtatattgc gggagaggac 20

<210> 753

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 753

gatgtatatt tgccggagag 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
ggatacgtat tatatttgcg 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 acgtgtata 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
ccttagcagcc 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

cagtggcag cacagccatg

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 gcgaccccg 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 tcccaaggcga 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
ggtcgtcg 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

ccccgtggtc ggtcggaacg

20

<210> 781

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 781

gcgcggcgtg gtccgtcgga

20

<210> 782

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 782

ggtgccccc gtggtcggtc

20

<210> 783

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 783

aggcgccgcgtggtcggt	20
--------------------	----

<210> 784

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 784

agaggcgcgcctggtcg	20
-------------------	----

<210> 785

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 785

gagaggcgcgcctggtc	20
-------------------	----

<210> 786

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 786

aaggaggcgcgcctgg	20
------------------	----

<210> 787

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 787

aaagagaggt gcgcggcg

20

<210> 788

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 788

gttaaagagag gtgcggcccg

20

<210> 789

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 789

cgttaaagaga ggtgcggccc

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

ggtcggcag atgagaaggc 20

<210> 794

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 794

cacgtccgg 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
aagcgaagt cacacggcc 20
<210> 799
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 799
gaagcgaagt gcacacggc 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

ggtaaggcga agtgacacacg 20

<210> 802

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 802

aggtaaggcg aagtgcacac 20

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 804

agaggtaaggcg aagtgcacac 20

<210> 805
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 805
cagaggtgaa gcgaaatgca 20
<210> 806
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 806
tgcagaggtg aagcgaaatg 20
<210> 807
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 807
gtgcagaggt gaaggcgaaat 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

ttcacgggtgg tctccatgct 20

<210> 810

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 810

ccttggcaa cattcggtgg 20

<210> 811

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 811

agaccttggg caacattcggt 20

<210> 812

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 812

gttagacatt gggcaacatt 20

<210> 813

<211> 20

<212> DNA

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 817

caagagtcccttatgttaag

20

<210> 818

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 818

gtccaaggatccatgtttatgt

20

<210> 819

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 819

agagtccaaatgtccttta

20

<210> 820

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 820

cagagagtccaaagtccttc

20

<210> 821

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 821

ttgcagagag tccaaggatc 20

<210> 822

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 822

acattgcaga gagtccaa 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

gtatgcctca aggtcggtcg 20

<210> 825

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 825

gaaggatgcc tcaaggatcg 20

<210> 826
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 826
tttgaagtagt gcctcaagg 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
acagtcttg 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 tcttgaagt

20

<210> 831

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 831

tttaaacaaa cagtcttga

20

<210> 832

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 832

gtcttaaac aaacagtctt

20

<210> 833

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 833

ccagtctta aacaaacagt

20

<210> 834

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 834

ctccaggatct ttaaacaaac	20
------------------------	----

<210> 835

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 835

ctcctccag tcttaaaca	20
---------------------	----

<210> 836

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 836

caactcctcc cagtcttaa	20
----------------------	----

<210> 837

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 837

ccccaaactcc tcccgatctt	20
------------------------	----

<210> 838

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 838

ctccccaac tcctcccagt

20

<210> 839

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 839

tcctcccc aactcctccc

20

<210> 840

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 840

aatctctcc cccaaactcct

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 attcctccc 20

<210> 844

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 844

gaccttaat ctaatctcct 20

<210> 845

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 845

aaagacctt aatctaattct 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 accttaatc

20

<210> 848

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 848

tcctagtaca aagacctta

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 agtacaaaga

20

<210> 851

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 851

cctacagcct ccttagtacaa

20

<210> 852

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 852

atgcctacag cctccctagta

20

<210> 853

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 853

tttatgccta cagccctcta

20

<210> 854

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 854

atttatgcct acaggctcct

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

tgcgcagacc aatttatgcc	20
-----------------------	----

<210> 859

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 859

tggtgccgaccatattat

20

<210> 860

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 860

tgctggtgcg cagaccaatt

20

<210> 861

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 861

tggtgctggt gcgcagacca

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

gttgcattttt gctgggtgcgc 20

<210> 864

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 864

aaaatggca tggtgctgg 20

<210> 865

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 865

tgaaaaatggcatggcgt 20

<210> 866

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 866

aggtaaaaaatggcatgg 20

<210> 867

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 867

cagagggtgaa aaaggatggcat 20

<210> 868
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 868
aggcagaggt gaaaaagt tg 20

<210> 869
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 869
attaggcaga ggtaaaaag 20
<210> 870
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 870
gattaggcag aggtaaaaaa 20
<210> 871
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 871
atgatttaggc 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

tgaacagt tag 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

gaggctt gaa cagtggaca

20

<210> 882

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 882

ttggaggctt gaacagttagg

20

<210> 883

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 883

cagcttggag 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

ccacccaagg cacagttgg 20

<210> 886

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 886

aagccaccca aggcacagct 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 caccaaggc 20

<210> 889
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 889
catgcccaa agccaccaa 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 cccaaagcc 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 tccatgcc

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

tttataaggg 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

aaattctta 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 tcttataag

20

<210> 900

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 900

agttagctcca aatttttat

20

<210> 901

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 901

cacagtagct ccaaattttt

20

<210> 902

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 902

ctccacagta gtcggaaattt

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
gaagt cagaa ggcaaaaacg 20
<210> 912
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 912
aaagaagt ca 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 aagt cagaag

20

<210> 915

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 915

tactgaagga aagaagt cag

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

gaggcgttat 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 ctgaggcggt

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 ctccccata 20

<210> 927

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 927

ggagactcta aggttcccg 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
ggtaacaat gctcaggaga 20
<210> 933
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 933
tgaggtaaac aatgctcagg 20
<210> 934
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 934
tggtaggtg 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

gcagtaggt gaggtgaaca 20

<210> 937

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 937

agtgcagtat ggtgaggta 20

<210> 938

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 938

ctgagtgca tatttttggg 20

<210> 939

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 939

tgcctgagtg cagtatggtg	20
-----------------------	----

<210> 940

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 940

gcttgcctga 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

agaattgttt gcctgagtc	20
----------------------	----

<210> 943

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 943

caaagaattg ctgcctgag

20

<210> 944

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 944

cagcaaagaa ttgttgcc

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

agtcccccc 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

gtcatttagtt ccccccagca 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 ttatcccc 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
cagtagctt gagtcattag 20
<210> 954
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 954
acccaggtt ctagatcat 20
<210> 955
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 955
cccacccagg tagctagat 20

<210> 956

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 956

acacccaccc agtagctag

20

<210> 957

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 957

ttaacaccca cccaggtagc

20

<210> 958

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 958

aaattaacac ccacccaggt

20

<210> 959

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 959

tccaaattaa cacccaccca

20

<210> 960

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 960

tcttccaaat taacacccac	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 ctccaaATT	20
----------------------	----

<210> 964

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 964

ctagatgctg gatttccaa

20

<210> 965

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 965

tctcttagatg ctggatctc

20

<210> 966

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 966

aggctcttag 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 ctcttagatgc 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 ctactaggc 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
ttagtgttga cataactgac 20
<210> 975
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 975
atattatgt tgacataact 20
<210> 976
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 976
cccatattag tggacata 20
<210> 977

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 977

aggccatata tagtggtgac

20

<210> 978

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 978

tttagggcca 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 ggccatatt

20

<210> 981

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 981

tgcctgaact ttagccat	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 tgaacttag	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 aagaaatgt	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
tctttccaa aagtgagaca 20
<210> 996
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 996
gtttctttc caaaagttag 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

ataacggtt ctcttccaaa

20

<210> 999

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 999

tctataacgg ttctcttcc

20

<210> 1000

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1000

tactctataa cggttctct

20

<210> 1001

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1001

aaatactcta taacggttc

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

gacaccaaat 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

cacactccga aagacaccaa

20

<210> 1008

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1008

atccacacac c gaaagacac

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 gagtgcgaaat	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 gtctataaggc	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

ccgaaagtgt tgataggata	20
-----------------------	----

<210> 1022

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1022

tttccggaag tggatagg	20
---------------------	----

<210> 1023

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1023

tagttccgg aagtgttgat 20

<210> 1024

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1024

cagtagttc cggaaagtgtt 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 agttccgga 20

<210> 1027

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1027

gtctaaacaac agtagttcc

20

<210> 1028

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1028

cgagggagtt ctcttcttag

20

<210> 1029

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1029

aggcgaggga gtttttttc

20

<210> 1030

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1030

gcgaggcgag ggagtttttc

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

cgcgcgatt gagaccccg 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
gatttctgc 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
gatttagatc ttctgcgacg 20
<210> 1039
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1039
cgaggattgag atcttctgcg 20

<210> 1040

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1040

tccccgaggat gagatcttct

20

<210> 1041

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1041

ggttcccgag attgagatct

20

<210> 1042

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1042

tgaggattccc gagattgaga

20

<210> 1043

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1043

cattgaggtt cccgagattg

20

<210> 1044

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1044

taacatttag 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

gaatactaac 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

tccaa~~gg~~at actaacattg

20

<210> 1049

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1049

gagttccaagg 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	
ccacacctatg agtccaagga	20
<210> 1053	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1053	
tccccaccc t atgagtccaa	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	
taaaggttccc caccttatga	20
<210> 1056	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1056	
cagtaaaggtt ccccaccta	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 aaagtcccc

20

<210> 1059

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1059

aataaagacc agtaaagtcc

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 ataagacca

20

<210> 1063

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1063

gtacagt taga agaataaaga

20

<210> 1064

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1064

caggtagt agaagaataa

20

<210> 1065

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1065

agacaggta c agtagaagaa

20

<210> 1066

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1066

t aaagacagg tacatgaa

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

tccaaatgagg attaaagaca

20

<210> 1071

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1071

ttttccaaatg aggattaaag

20

<210> 1072

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1072

gtgtttcca 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 ttccaatga 20

<210> 1075

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1075

gaaaagatgg tggggccaa 20

<210> 1076

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1076

tagaaaaaga tgggttttc 20

<210> 1077

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1077

tatttagaaaa agatgggttt 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 attagaaaa 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 gtgtaatgt

20

<210> 1085

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1085

tgataatgtc ttgggttaaa

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

cacattttt 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 tttttgata

20

<210> 1091

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1091

caaactgttc acatTTTtg

20

<210> 1092

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1092

ctacaaaactg ttcacattt

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

gtggccctac aaactgttca 20

<210> 1095

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1095

taagtggcc tacaaactgt 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

taactgtaa tggccataca 20

<210> 1098

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1098

cattaactgt aagtggccct 20

<210> 1099
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1099
tctcattaac tgtaaagtggg 20

<210> 1100
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1100
ttttctcatt aactgttaagt 20
<210> 1101
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1101
ttctttctc attaactgtta 20
<210> 1102
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1102
atcttcattt ctcatttaact 20

<210> 1103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1103

gcaatttctt tttctcatta

20

<210> 1104

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1104

attgcaatct tctttctca

20

<210> 1105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1105

tcaattgcaa tcttctttc

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 caatttgcaat 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

aaaaccttagc 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

ccttggata aaacctagca

20

<210> 1115

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1115

taaccttgg ataaaaccta 20

<210> 1116

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1116

tggtaacctt tggataaaac 20

<210> 1117

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1117

atttggtaac cttggataa 20

<210> 1118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1118

aatatttgtt aacccttgga 20

<210> 1119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1119

gtaaatattt ggtAACCTT 20

<210> 1120
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1120
atgtaataa ttggtaacc 20

<210> 1121
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1121
ccaatggtaa atatggta 20
<210> 1122
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1122
tatccaatgg taaatattt 20
<210> 1123
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1123
ccttatccaa tggttaatat 20
<210> 1124

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1124

tacccttatac 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

gtttaatacc ctatccaat

20

<210> 1127

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1127

aagggttaat acctttatcc

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 tttaataaccc

20

<210> 1130

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1130

ctggataata aggttaata

20

<210> 1131

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1131

gttctggata ataaggtta

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

gattaaactag 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	
tttggaaatgatgttact	20
<210> 1140	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1140	
tagttggaa gtaatgatta	20

<210> 1141
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1141
gtctagtttgaagtaatga 20

<210> 1142
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1142
agtgtctagt ttgaaatgg 20
<210> 1143
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1143
aatatgtgtc agtttggaa 20
<210> 1144
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1144
gtaaatatgtc tctatgtttgg 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

gagtgtaat atagtgtcta

20

<210> 1147

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1147

atagagtgt taaatagtgt

20

<210> 1148

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1148

tccatagagt gtgtaaatag

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 tagagtgtgt 20

<210> 1151

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1151

tacccgcctt ccatagagtg 20

<210> 1152

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1152

ataataccgc ctccataga 20

<210> 1153

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1153

ataatatacc cgccattccat

20

<210> 1154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1154

tatataatat accggccttc

20

<210> 1155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1155

tcttatataa tataccggcc

20

<210> 1156

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1156

ctctttata taatataccc

20

<210> 1157

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1157	
tttctctt atataatata	20
<210> 1158	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1158	
ttgtttct ctatataat	20
<210> 1159	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1159	
gtgtgtt tctttat	20
<210> 1160	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1160	
tatgttgt ttctctta	20
<210> 1161	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1161	
cgcatgtg tgttcttc	20

<210> 1162
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1162
tgacccacaa aatgaggcgc 20

<210> 1163
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1163
tggtgaccca caaaaatgagg 20
<210> 1164
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1164
atatggtgac ccacaaaatg 20
<210> 1165
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1165
agaatatggt gacccacaaa 20

<210> 1166

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1166

ccaagaatat ggtgacccac

20

<210> 1167

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1167

ttcccaagaa tatggtgacc

20

<210> 1168

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1168

tttgtcccaa 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 tcccaagaat 20

<210> 1171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1171

ctgttagatct tggcccaag 20

<210> 1172

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1172

atgcgttaga tcttgttccc 20

<210> 1173

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1173

cccatgctgt agatcttgg 20

<210> 1174

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1174

tgcggcatgc tgttagatctt

20

<210> 1175

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1175

ttctgccccca tgctgttagat

20

<210> 1176

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1176

agattctgcc ccatgctgtta

20

<210> 1177

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1177

gaaagattct gccccatgct

20

<210> 1178

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1178

gtggaaagat tctgccccat 20

<210> 1179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1179

ctggtgaaaa gattctgcc 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 tgaaaagatt 20

<210> 1182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1182

agaggattgc tggtggaaag 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
aatcccgag gattgctgg 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
gaaagaatc ccagaggatt 20

<210> 1187

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1187

tcggaaaga atccagagg

20

<210> 1188

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1188

tggtcggaa agaatccag

20

<210> 1189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1189

tggtggtcg gaaagaatcc

20

<210> 1190

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1190

aactggtgt cgaaaaagaa

20

<210> 1191

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1191

tccaa~~tgg~~ ggtcg~~gaaa~~ 20

<210> 1192

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1192

ggatccaact ggtggtc~~ggg~~ 20

<210> 1193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1193

gctggatcca actgg~~tgg~~c 20

<210> 1194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1194

aaggctggat ccaactgg~~t~~ 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

gctgtgttg ctctgaaggc 20

<210> 1200

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1200

tttgcgtgt 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

tcccaatctg gatttgctgt

20

<210> 1205

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1205

aagtcccaat 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

ggatcgttgtt cccaaatctgg

20

<210> 1208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1208

ttggattga agtcccaatc

20

<210> 1209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1209

ttgtggat tgaagtccca

20

<210> 1210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1210

tcctgttg gattgaagtc

20

<210> 1211

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1211

gtgccttgt tgggattgaa

20

<210> 1212

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1212

caggtgtcct tggatt 20

<210> 1213

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1213

ggccagggt ctttggg 20

<210> 1214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1214

tctggccagg tgtccttgg 20

<210> 1215

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1215

cagtcctac ctgttggcg 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 tcctacacctg

20

<210> 1218

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1218

cgaatgtcc agctcctacc

20

<210> 1219

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1219

gcccgaaatgc tccagtcct

20

<210> 1220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1220	
ccagccccaa tgctccagct	20
<210> 1221	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1221	
aacccagccc gaatgctcca	20
<210> 1222	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1222	
tgaaacccag cccgaatgct	20
<210> 1223	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1223	
gggtgaaacc cagccccaat	20
<210> 1224	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1224	
aaaggcctcc gtgcgggtggg	20

<210> 1225
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1225
ccaaaaggcc tcggcgtcggt 20

<210> 1226
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1226
accggaaatgc gcttcgtgc 20
<210> 1227
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide
<400> 1227
tccacccaa 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

gagggttcca ccccaaaagg

20

<210> 1230

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1230

cctgaggcct ccacccaaa

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

tgcctgagc ctgaggc 20

<210> 1234

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1234

gtatgccctg agcctgagg 20

<210> 1235

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1235

gtatgtatgcc ctgagcctg 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 tatccctga

20

<210> 1238

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1238

gcaaagtgg tagtatgcc

20

<210> 1239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1239

ctggcaaagt ttgtatgtatg

20

<210> 1240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1240

ttgctggcaa agtttgtatg

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 tggcaaagt	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 cgatggct	20

<210> 1246

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1246

tggaggcagg aggcgattt

20

<210> 1247

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1247

tggtgaggc aggaggcgga

20

<210> 1248

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1248

gatttgtgga ggcaggaggc

20

<210> 1249

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1249

ggcgatttgt 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 attggtgag

20

<210> 1252

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1252

ttcctgtctg gcgattggtg

20

<210> 1253

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1253

gccttcctgt 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 ctttcctgtc	20
-----------------------	----

<210> 1257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1257

tcaaagggtgg agacagcgaa	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

tgttctcaa aggtggagac

20

<210> 1260

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1260

gagtgttct caaagggtgga

20

<210> 1261

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1261

gatgagtgtt tctcaaagggt

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 agtgttctc	20
<210> 1264	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1264	
tggcctgagg atgagtggtt	20
<210> 1265	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1265	
gcatggctg aggatgagt	20
<210> 1266	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1266	
cactgcattt 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

gtgaaattcc actgcattgc

20

<210> 1270

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1270

gttgtggaat tccactgcatt

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

tgaaaggttg 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 ctcgtggtgg acttctctca atttcttagg gg

42

<210> 1275

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1275

tggatgtgtc tgccgcgtt tatcat

26

<210> 1276

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1276

catcctgctg ctatgcctca ttttctt

27

<210> 1277

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1277

caaggtatgt tgcccggt

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

cctatggag tgggcctcag

20

<210> 1280

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1280

tggctcagg tactagtgc

19

<210> 1281

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1281

gggcttccc 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

cgcaccttc tttacgcgg 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 tcctcgct 20

<210> 1286

<211> 159

<212> DNA

<213> Hepatitis B virus

<400> 1286

ccagcaaatc cgccctctgc ctccaccaat cgccagacag gaaggcagcc taccggctg 60

tctccaccc ttgaaaaaac tcattcttag gccatgcagt ggaattccac aactttac 120

caaactctgc aagatcccag agtgagaggc ctgtatttc 159

<210> 1287

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1287

tggctcagg tactagtgcc atttgttcag 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

cgcaatgg atcgca

17

<210> 1296

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1296

ccgcagtagt gatcg

17

<210> 1297

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1297

tccgcagtagt ggatcg

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

agtccgcag 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

aagcgaagt g 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

aggtaagcg aagtgc

17

<210> 1310

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1310

gaggtaagc gaagtgc

17

<210> 1311

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1311

agaggtaagc gcaagtgc

17

<210> 1312

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1312

cagaggtaaa gcgaagtgc

17

<210> 1313

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1313

gcagagggtga agcgaag

17

<210> 1314

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1314

tgcagagggtg aagcgaa

17

<210> 1315

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1315

gtgcagagggt 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

cgcagtagg atccgc

16

<210> 1326

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1326

ccgcgtatg gatcgg

16

<210> 1327

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1327

tccgcgtat ggatcg

16

<210> 1328

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1328

ttccgcgtat 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	
tgaaggcaag tgccaa	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	
aggtaagcga aagtgc	16
<210> 1341	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1341	
gaggtaagc gaagtgc	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

cagaggtgaa gcgaag

16

<210> 1344

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1344

gcagaggtga agcgaag

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

gtgcagagg t gaagcg

16

<210> 1347

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1347

cgtgcagagg t gaa g c

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

ggagg tccgc agt atggatc

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	
ccgtgtcac ttcgcttcac ctctgcacgt	30
<210> 1353	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1353	
ggaggctgtta ggcataaatt ggt	23
<210> 1354	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1354	
agagtctaga ctcgtggtgg 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
tgccaaagtgt ttgctga 17
<210> 1361
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1361	
tgcggatcca tactgcggaa ctccct	25
<210> 1362	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1362	
cttttcacc tctgccta	18
<210> 1363	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1363	
ttcaaggcctc caagctgtgc cttgg	25
<210> 1364	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1364	
aatggcact agtaaa	16
<210> 1365	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic oligonucleotide	
<400> 1365	

caa atggcac 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 actag	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 ggact	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 tggccat g	21
<210> 1374	
<211> 20	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic oligonucleotide

<400> 1374

aacacggca 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

caccaaggc 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

caaattttt ataagggtcg a

21