	<b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2014-0057374 <b>(43) 공개일자</b> 2014년05월12일
<b>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)</b> <i>A61K 48/00</i> (2006.01) <i>C12N 15/113</i> (2010.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/06</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)		<b>(71) 출원인</b> 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
<b>(21) 출원번호</b> 10-2014-7008647	<b>(22) 출원일자(국제)</b> 2012년08월30일 심사청구일자 없음	<b>(72) 발명자</b> 첸, 진윤 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼, 리서치, 인크.
<b>(85) 번역문제출일자</b> 2014년04월01일	<b>(86) 국제출원번호</b> PCT/IB2012/054455	<b>감파, 칼리아니</b> 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼, 리서치, 인크.
<b>(87) 국제공개번호</b> WO 2013/030778 <b>국제공개일자</b> 2013년03월07일	<b>(30) 우선권주장</b> 61/530,532 2011년09월02일 미국(US) 61/598,453 2012년02월14일 미국(US)	<b>(74) 대리인</b> 위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 유기 조성물

### (57) 요약

본 개시내용은 HSF에 대한 RNAi 작용제의 치료 유효량을 사용하여 열 쇼크 인자 1 (HSF1)-관련 질환, 예컨대 암, 자가면역 및 바이러스성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**휘스켄, 디터**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게

**스테그마이어, 프랑크, 피.**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼,  
리서치, 인크.

**스텝프, 마크**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼,  
리서치, 인크.

**바기스, 찬드라**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리  
서치, 인크.

**바일러, 얀**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게

**조우, 웬라이**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리  
서치, 인크.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함하는 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 변형된 백본 및/또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리델라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.

### 청구항 5

제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함하는 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, RNAi 작용제가 포스포로티오에이트 및/또는 2'-변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리델라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.

### 청구항 9

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, HSF1-관련 질환이 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환인 방법.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환에 대한 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, HSF1에 대한 추가의 RNAi 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 13

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 개체에서 HSF1 유전자의 발현을 억제하는 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, HSF1-관련 질환이 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환인 것인 방법.

#### 청구항 15

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, RNAi 제제에 사용하기 위한 의약.

#### 청구항 16

제약상 유효한 제제 중의 임의의 상기 조성물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 제1항에 따른 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

#### 청구항 18

HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 제1항에 따른 조성물의 용도.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 모든 피리미딘이 2' O-메틸-변형된 뉴클레오티드인 조성물.

#### 청구항 20

제5항에 있어서, 모든 피리미딘이 2' O-메틸-변형된 뉴클레오티드인 조성물.

#### 청구항 21

제11항에 있어서, 추가의 치료제가 HSP90 억제제인 방법.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, HSP90 억제제가 AUY922인 방법.

**명세서**

**배경기술**

- [0001] HSF1은 온도 증가 및 다른 스트레스에 반응하여 다중 유전자가 유도되는 열 쇼크 반응의 마스터 조절제이다. 인간 및 다른 척추동물의 비-쇼크 온도에서, HSF1은 구성적으로 생성되지만 불활성이고 단백질 HSP90에 의해 결합되어 있다. 승온에서, HSF1은 HSP90에 의해 방출되고, 세포질에서 핵으로 이동하고, 삼량체화된다. 상기 활성화된 HSF1은 DNA 내의 열 쇼크 요소 (HSE)라 불리는 서열에 결합하고, RNA 폴리머라제 II에 의한 열 쇼크 유전자의 전사를 활성화한다. HSE는 NGAAN의 3회 반복의 컨센서스 서열을 가지며, HSP90, HSP70 및 HSP27 유전자의 프로모터 영역에 존재한다. 열 쇼크 반응의 정지 동안, HSF1은 미토겐-활성화 단백질 키나제 (MAPK) 및 글리코겐 신타제 키나제 3 (GSK3)에 의해 인산화되어 불활성 상태로 복귀한다. HSF1의 생화학은 특히 문헌 [Chu et al. 1996 J. Biol. Chem. 271:30847-30857; Huang et al. 1997 J. Biol. Chem. 272:26009-26016; 및 Morimoto et al. 1998 Nat. Biotech. 16: 833-838]에 기재되어 있다.
- [0002] HSF1은 추가의 인자와 상호작용한다. HSF1은 DNA 복구에 관여하는 DNA-의존성 단백질 키나제 (DNA-PK)에 결합한다. HSF1은 미토겐-활성화 단백질 키나제의 표적이며, 그의 활성화는 RAS 신호전달 캐스케이드가 활성화될 때 하향조절된다.
- [0003] 인간에서의 추가의 열 쇼크 인자 단백질은 HSF2, HSF3 및 HSF4를 포함한다. HSF1, HSF2 및 HSF3은 열 쇼크 유전자 발현의 양성 조절제인 반면 HSF4는 음성 조절제이다. HSF1, HSF2 및 HSF4는 다른 열 쇼크 단백질의 전사 제어에서 역할을 한다. 다양한 HSF 단백질은 약 40%의 서열 동일성을 공유한다.
- [0004] HSF1은 암, 및 자가면역, 및 바이러스성 질환을 포함하는 여러 질환에 관련되어 있다. HSF1 및 (그의 발현이 HSF1에 의해 증가되는) 다른 열 쇼크 단백질은 유방암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 전립선암, 피부암, 편평 세포암 및 고환암, 백혈병 (예를 들어, 전골수구성 백혈병) 및 호지킨병에서 과다발현되거나 또는 달리 관련되어 있다.
- [0005] 임의의 특정한 이론에 얽매이기를 원치는 않으나, 본 개시내용은 열 쇼크 단백질 (HSP)이 아포토시스의 경로를 차단하여, 형질전환 동안 아포토시스성 신호의 촉발에도 불구하고 악성 세포를 발생시킬 수 있음을 고려한다. HSP 발현은 또한 화학요법 및 고열요법과 같은 치료로부터, 이들 양식의 아포토시스 촉진성 영향을 방해함으로써, 암 세포를 보호할 수 있다.
- [0006] HSF1이 HSP를 양성 조절하기 때문에, HSF1을 조정하는 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

## 발명의 내용

- [0007] 발명의 간단한 요약
- [0008] 본 개시내용은 HSF1의 억제를 위한 RNAi (RNA 간섭) 작용제를 제공한다. HSF1은 온도 증가 및 다른 스트레스에 반응하여 다중 유전자가 유도되는 열 쇼크 반응의 마스터 조절제이다.
- [0009] HSF1은 암, 및 자가면역, 및 바이러스성 질환을 포함하는 여러 HSF1-관련 질환에 관련되어 있다. HSF1 및 (그의 발현이 HSF1에 의해 증가되는) 다른 열 쇼크 단백질은 유방암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 전립선암, 피부암, 편평 세포암 및 고환암, 백혈병 (예를 들어, 전골수구성 백혈병) 및 호지킨병에서 과다발현되거나 또는 달리 관련되어 있다. HSF1에 대한 RNAi 작용제는 이들 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0010] HSF1이 HSP를 양성 조절하기 때문에, HSF1을 조정하는 치료제에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시내용의 RNAi 작용제는 HSF1에 특이적이며, HSF1의 발현을 감소시킬 수 있다. 따라서 이들 RNAi 작용제는 암, 및 자가면역, 및 바이러스성 질환을 치료하는데 유용하다.
- [0011] 본 개시내용은 대상체, 예를 들어 포유동물, 예컨대 인간에서 HSF1 수준을 감소시키는데 유용한 특이적 RNAi 작용제 및 방법을 제공한다. 본 개시내용은 구체적으로 HSF1의 적어도 15개 이상의 인접 뉴클레오티드를 포함하는, HSF1 유전자의 RNA 간섭-매개 억제를 위한 이중-가닥 RNAi 작용제를 제공한다. 특히, 본 개시내용은, 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된 RNAi 작용제의 것 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오티드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA) 과 0, 1, 2 또는 3개가 상이한 15개 이상의 인접 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 작용제를 제공한다. RNAi 작용제는 특히 한 실시양태에서 가닥당 30개 미만의 뉴클레오티드, 예를 들어 예컨대 18-23개의 뉴클레오티드, 및/또는 19-21개의 뉴클레오티드, 및/또는 예컨대 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된 것 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오티드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등

가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)을 포함할 수 있다.

[0012] 이중-가닥 RNAi 작용제는 한쪽 또는 양쪽 3' 및/또는 5' 말단으로부터 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오티드 (즉, 1-4개의 nt [뉴클레오티드])의 1개 또는 2개의 평활 말단(들) 또는 오버행(들)을 가질 수 있다. 이중-가닥 RNAi 작용제는 또한 임의로 1개 또는 2개의 3' 캡 및/또는 1개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본원에 제공된 바와 같은 서열의 변형된 변이체는, 그 외에는 동일하지만 천연 발생 뉴클레오티드의 상응하는 변형된 뉴클레오티드로의 치환을 함유하는 것들을 포함한다. 몇몇 듀플렉스 뉴클레오티드 서열 각각의 7개의 변형이 제공된다. 본원에 제공된 임의의 RNAi 작용제 서열(들)은 임의의 변형(들) 또는 변형(들)의 세트, 5' 및/또는 3' 말단 캡, 평활 말단(들), 및/또는 한쪽 또는 양쪽 5' 및/또는 3' 말단(들) 상의 추가의 오버행(들), 리간드(들), 제약 담체(들) 또는 추가의 처리(들)와 조합하여 사용될 수 있고, 단 이러한 조합은 상호 배타적이지 않다 (예를 들어, 2개의 가닥을 포함하는 RNAi 작용제는 당연히 2개의 평활 말단 및 2개의 오버행을 동시에 가질 수 없음).

[0013] RNAi 작용제는 천연 발생 리보뉴클레오티드 서브유닛만을 함유할 수 있거나, 또는 1개 이상의 대체 뉴클레오티드 서브유닛 (이것이 리보뉴클레오티드 서브유닛 또는 데옥시리보뉴클레오티드 서브유닛을 포함하는지의 여부에 관계없이)의 당, 포스페이트 또는 염기에 대한 하나 이상의 변형을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 개시된 RNAi 작용제의 변형된 변이체는, 동일한 서열 (예를 들어, 동일한 염기 서열)을 갖지만 1개 이상의 뉴클레오티드 서브유닛의 1개 이상의 당 또는 포스페이트에 하나 이상의 변형을 갖는 서열을 갖는 RNAi 작용제를 포함한다. 한 실시양태에서, 변형은 RNAi 작용제의 효능, 안정성을 향상시키고/거나 면역원성을 감소시킨다. 본 개시내용의 한 측면은 적어도 1개의 비-천연 핵염기를 포함하는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 비-천연 핵염기는 디플루오로톨릴, 니트로인돌릴, 니트로피롤릴 또는 니트로이미다졸릴이다. 특정한 실시양태에서, 비-천연 핵염기는 디플루오로톨릴이다. 특정 실시양태에서는, 2개의 올리고뉴클레오티드 가닥 중 1개만 비-천연 핵염기를 함유한다. 특정 실시양태에서는, 올리고뉴클레오티드 가닥 둘 다 비-천연 핵염기를 함유한다.

[0014] RNAi 작용제(들)는 임의로 하나 이상의 특징, 예컨대 예를 들어 작용제의 안정성, 분포 및/또는 세포 흡수를 개선시키기 위해 선택된 리간드, 예를 들어 콜레스테롤 또는 그의 유도체에 부착될 수 있다. RNAi 작용제(들)는 단리될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 방법에 사용되는 제약 조성물의 일부분일 수 있다. 특히, 제약 조성물은 폐 또는 비도로의 전달을 위해 제제화될 수 있거나, 또는 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 임의로 2종 이상의 RNAi 작용제 (각각은 HSF1 mRNA의 동일하거나 중복되거나 또는 상이한 절편으로 지시됨)를 포함할 수 있다. 조성물이 동일한 서열을 표적으로 하는 2종 이상의 RNAi 작용제를 포함하는 경우에, 2종 이상의 RNAi 작용제는 예를 들어 변형이 상이할 수 있다. 임의로, 제약 조성물은 임의의 HSF1-관련 질환을 위한 임의의 공지된 치료를 추가로 포함할 수 있거나 그와 함께 사용될 수 있다.

[0015] 본 개시내용은, 특히 HSF1의 과다발현 또는 과다활성을 특징으로 하는 질환의 경우에, 세포에서 HSF1 mRNA의 수준을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 또한 RNAi 작용제 HSF1의 치료 유효량을 HSF1 발현, 과다발현 또는 과다활성 (예를 들어, 증가되거나 과도한 활성)에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 병리학적 상태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 방법은 하기에 추가로 기재되는 바와 같이, 본 개시내용의 RNAi 작용제 중 하나를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 방법은 세포에서 표적 RNA를 선택적으로 분해하기 위한 RNA 간섭에 관여하는 세포 메커니즘을 이용하며, 세포를 본 개시내용의 RNAi 작용제 중 하나와 접촉시키는 단계로 구성된다. 이러한 방법은 세포 상에서 직접 수행할 수 있거나, 또는 본 개시내용의 RNAi 작용제/제약 조성물 중 하나를 포유동물 대상체에게 투여함으로써 대상체 상에서 수행할 수 있다. 세포에서의 표적 HSF1 mRNA의 감소는 코딩된 HSF1 단백질의 생성량에서의 감소를 일으킨다.

[0016] 본 개시내용의 방법 및 조성물, 예를 들어 상기 방법 및 HSF1 RNAi 작용제 조성물은 본원에 기재된 임의의 투여량 및/또는 제제료, 뿐만 아니라 본원에 기재된 임의의 투여 경로로 이용할 수 있다.

[0017] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 상세 사항은 첨부 도면 및 하기 기재내용에 설명되어 있다. 상호 배타적이지 않은 다양한 실시양태의 요소 (예를 들어, RNAi 작용제의 변형, 말단 캡, 리간드, 서열, 조합 등)는 서로 조합될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 하나 이상의 HSF1 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 (1) (a) 제1 가닥의 서열은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 15개의 인접 nt를 포함하거나; 또는 (b) 제1 가닥의 서열은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열의 15개의 인접 nt를 포함하거나; 또는 (c) 제1 가닥의 서열은 본원에 개시된 임의의



RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하거나; 또는 (d) 제1 가닥의 서열은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열이고; (2) RNAi 작용제는 본원에 개시된 임의의 변형(들), 평활 말단(들), 오버행(들), 5' 말단 캡(들), 3' 말단 캡(들), 리간드(들) 또는 임의의 다른 변이 또는 변형, 또는 그의 임의의 조합을 가질 수 있고, 단 이러한 조합은 상호 배타적이지 않은 것인 (예를 들어, 2개의 가닥을 포함하는 RNAi는 당연히 2개의 오버행 및 2개의 평활 말단 둘 다를 포함할 수 없음) 임의의 조성물을 추가한다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적, 및 이점은 상기 기재내용, 도면, 표, 서열, 실시예, 요약, 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다. 예를 들어, 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제 서열은 본원에 개시된 변형 또는 말단캡의 임의의 세트와 조합될 수 있다. 변형, 5' 말단 캡, 및/또는 3' 말단 캡의 임의의 조합은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제 서열과 함께 사용될 수 있다. 본원에 개시된 (변형 또는 말단캡의 임의의 조합을 갖거나 또는 변형 또는 말단캡이 없는) 임의의 RNAi 작용제는 본원에 개시된 임의의 다른 RNAi 작용제 또는 다른 치료 조성물 또는 방법과 조합될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본원에 개시된 RNAi 작용제에 사용할 수 있는 다양한 변형된 뉴클레오타이드: U002, U003, U004, U005, C004, C005, A004, A005, G005 및 G004를 예시한다.

도 2a 내지 2g는, 실시예 2A에 상세히 설명된 바와 같은, 시험관내 HeLa 세포에서의 다양한 HSF1 RNAi 작용제의 활성을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 개시내용은, HSF1-관련 질환 (예를 들어, HSF1에서의 돌연변이 및/또는 HSF1의 변경된 발현, 수준 및/또는 활성과 연관된 질환, 및/또는 HSF1의 발현, 수준 및/또는 활성을 조정함으로써 치료가능한 질환), 예컨대 암, 및 자가면역, 및 바이러스성 질환의 치료에 유용한, HSF1에 대한 RNAi 작용제를 포함한다. 본 개시내용은 또한 RNAi 작용제 HSF1의 치료 유효량을 HSF1 발현에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 병리학적 상태를 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 개시내용의 다양한 실시양태는 하기를 포함한다.

[0021] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥을 포함하는 HSF1 유전자의 RNA 간섭-매개 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 제공된 임의의 서열 (예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된 것 [또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA]) 중에서 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 제공된 임의의 서열 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)의 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 본원에 제공된 임의의 서열 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)의 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고 안티센스 가닥은 상기 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 본원에 제공된 임의의 서열 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)의 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 본원에 제공된 임의의 서열 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)의 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다.

- [0022] HSF1 RNAi 작용제를 하기 표에 나타낸다:
- [0023] 표 A1. 다양한 HSF1 RNAi 작용제의 서열 번호 및 위치.
- [0024] 표 1. HSF1 RNAi 작용제 표적 서열.
- [0025] 표 2. 비변형된 HSF1 RNAi 작용제 서열.
- [0026] 표 3. 변형된 HSF1 RNAi 작용제 서열 예.
- [0027] 표 4. 중복 서열을 포함하는 HSF1 RNAi 작용제의 세트.
- [0028] 표 5. GTL-16 세포 상 시험관내 HSF1 RNAi 작용제의 활성.
- [0029] 표 6. SK-BR-3 세포 상 시험관내 HSF1 RNAi 작용제의 활성.
- [0030] 표 7. GTL-16 및 SK-BR-3 세포 상 시험관내 HSF1 RNAi 작용제의 활성.
- [0031] 본 개시내용의 다양한 실시양태.
- [0032] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에서의 임의의 하나 이상의 서열 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 특정한 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 중 임의의 하나 이상에 열거된 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA) HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 센스 가닥은 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 중 임의의 하나 이상에 열거된 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA) HSF1에 대한 RNAi 작용제의 센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고 안티센스 가닥은 상기 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 특정한 듀플렉스는 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 중 임의의 하나 이상에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스 (또는 DNA 서열이 제공된 경우에는, 예를 들어 DNA가 아닌 RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는 이들 서열의 RNA 등가물 또는 이들 서열에 상응하는 RNA)를 포함한다. 상기 조성물 각각의 추가의 변형된 변이체 (예를 들어 하나 이상의 변형된 염기를 포함하는 변이체)가 또한 본 개시내용의 일부분으로서 고려된다. 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥 및/또는 제2 가닥은 본원에 열거된 HSF1에 대한 임의의 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제가 또한 고려된다. 다양한 실시양태에서, RNAi 작용제는 HSF1 유전자의 억제를 위한 것이다.
- [0033] 하기 표 A1은 HSF1에 대한 다양한 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥의 표적 및 비변형 및 변형된 변이체 예에 대한 서열 번호를 제공한다. HSF1 유전자 내 각각의 RNAi 작용제에 대한 위치가 또한 표 A1에 제공되고; HSF1 유전자 내 위치는 HSF1 RNAi 작용제의 별칭의 접두어에 상응한다.
- [0034] 다양한 RNAi 작용제에 대한 표적 서열은 표 1에 제공되고; 다양한 RNAi 작용제에 대한 비변형된 변이체는 표 2에 제공되고; 각각의 특이적 RNAi 작용제에 대한 변형된 변이체 예는 표 3에 제공되고; 이들 RNAi 작용제의 중복 부분은 표 4에 제공된다. 다양한 RNAi 작용제에 대한 활성 수준은 표 5 내지 7에 제공된다.
- [0035] 본원에서 표에 열거된 RNAi 작용제는 듀플렉스의 세트를 포함하며, 여기서 세트 내 각각의 듀플렉스는 특정한 변형의 세트를 갖는 것에 주의한다. 예를 들어, 접두어 hs\_HSF1\_175를 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 서열 (예를 들어 뉴클레오타이드 서열 또는 염기 서열)을 갖지만, hs\_HSF1\_175\_A22\_S26, hs\_HSF1\_175\_A25\_S27, hs\_HSF1\_175\_A81\_S26, hs\_HSF1\_175\_A48\_S26, hs\_HSF1\_175\_A82\_S36, hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 및 hs\_HSF1\_175\_A84\_S36은 상이한 변형의 세트를 가질 수 있다.
- [0036] 유사하게:



- [0037] 접두어 hs\_HSF1\_517을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0038] 접두어 hs\_HSF1\_562를 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0039] 접두어 hs\_HSF1\_751을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0040] 접두어 hs\_HSF1\_755를 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0041] 접두어 hs\_HSF1\_846을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0042] 접두어 hs\_HSF1\_1360을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0043] 접두어 hs\_HSF1\_2030을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0044] 접두어 hs\_HSF1\_2034를 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0045] 접두어 hs\_HSF1\_2138을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0046] 접두어 hs\_HSF1\_2153을 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0047] 접두어 hs\_HSF1\_2154를 갖는 모든 RNAi 작용제는 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖지만, 이들은 상이한 변형을 가질 수 있다.
- [0048] 특정한 듀플렉스는 하기를 포함하고, 여기서 각각의 듀플렉스는 서열 번호의 세트를 포함하는 서열을 표적으로 하며, 여기서 제1 서열 번호는 표적의 제1 가닥 (예를 들어 안티센스)에 상응하고 제2 서열 번호는 표적의 제2 가닥 (예를 들어 센스 가닥)에 상응한다: hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 12 및 96); hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 24 및 108); hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 36 및 120); hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 48 및 132); hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 60 및 144); hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 72 및 156); hs\_HSF1\_175\_A84\_S36 (서열 84 및 168); hs\_HSF1\_517\_A22\_S26 (서열 4 및 88); hs\_HSF1\_517\_A25\_S27 (서열 16 및 100); hs\_HSF1\_517\_A81\_S26 (서열 28 및 112); hs\_HSF1\_517\_A48\_S26 (서열 40 및 124); hs\_HSF1\_517\_A82\_S36 (서열 52 및 136); hs\_HSF1\_517\_A83\_S36 (서열 64 및 148); hs\_HSF1\_517\_A84\_S36 (서열 76 및 160); hs\_HSF1\_562\_A22\_S26 (서열 1 및 85); hs\_HSF1\_562\_A25\_S27 (서열 13 및 97); hs\_HSF1\_562\_A81\_S26 (서열 25 및 109); hs\_HSF1\_562\_A48\_S26 (서열 37 및 121); hs\_HSF1\_562\_A82\_S36 (서열 49 및 133); hs\_HSF1\_562\_A83\_S36 (서열 61 및 145); hs\_HSF1\_562\_A84\_S36 (서열 73 및 157); hs\_HSF1\_751\_A22\_S26 (서열 2 및 86); hs\_HSF1\_751\_A25\_S27 (서열 14 및 98); hs\_HSF1\_751\_A81\_S26 (서열 26 및 110); hs\_HSF1\_751\_A48\_S26 (서열 38 및 122); hs\_HSF1\_751\_A82\_S36 (서열 50 및 134); hs\_HSF1\_751\_A83\_S36 (서열 62 및 146); hs\_HSF1\_751\_A84\_S36 (서열 74 및 158); hs\_HSF1\_755\_A22\_S26 (서열 3 및 87); hs\_HSF1\_755\_A25\_S27 (서열 15 및 99); hs\_HSF1\_755\_A81\_S26 (서열 27 및 111); hs\_HSF1\_755\_A48\_S26 (서열 39 및 123); hs\_HSF1\_755\_A82\_S36 (서열 51 및 135); hs\_HSF1\_755\_A83\_S36 (서열 63 및 147); hs\_HSF1\_755\_A84\_S36 (서열 75 및 159); hs\_HSF1\_846\_A22\_S26 (서열 5 및 89); hs\_HSF1\_846\_A25\_S27 (서열 17 및 101); hs\_HSF1\_846\_A81\_S26 (서열 29 및 113); hs\_HSF1\_846\_A48\_S26 (서열 41 및 125); hs\_HSF1\_846\_A82\_S36 (서열 53 및 137); hs\_HSF1\_846\_A83\_S36 (서열 65 및 149); hs\_HSF1\_846\_A84\_S36 (서열 77 및 161); hs\_HSF1\_1360\_A22\_S26 (서열 6 및 90); hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27 (서열 18 및 102); hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26 (서열 30 및 114); hs\_HSF1\_1360\_A48\_S26 (서열 42 및 126); hs\_HSF1\_1360\_A82\_S36 (서열 54 및 138); hs\_HSF1\_1360\_A83\_S36 (서열 66 및 150); hs\_HSF1\_1360\_A84\_S36 (서열 78 및 162); hs\_HSF1\_2030\_A22\_S26 (서열 7 및 91); hs\_HSF1\_2030\_A25\_S27 (서열 19 및 103); hs\_HSF1\_2030\_A81\_S26 (서열 31 및 115); hs\_HSF1\_2030\_A48\_S26 (서열 43 및 127); hs\_HSF1\_2030\_A82\_S36 (서열 55 및 139);

hs\_HSF1\_2030\_A83\_S36 (서열 67 및 151); hs\_HSF1\_2030\_A84\_S36 (서열 79 및 163); hs\_HSF1\_2034\_A22\_S26 (서열 8 및 92); hs\_HSF1\_2034\_A25\_S27 (서열 20 및 104); hs\_HSF1\_2034\_A81\_S26 (서열 32 및 116); hs\_HSF1\_2034\_A48\_S26 (서열 44 및 128); hs\_HSF1\_2034\_A82\_S36 (서열 56 및 140); hs\_HSF1\_2034\_A83\_S36 (서열 68 및 152); hs\_HSF1\_2034\_A84\_S36 (서열 80 및 164); hs\_HSF1\_2138\_A22\_S26 (서열 9 및 93); hs\_HSF1\_2138\_A25\_S27 (서열 21 및 105); hs\_HSF1\_2138\_A81\_S26 (서열 33 및 117); hs\_HSF1\_2138\_A48\_S26 (서열 45 및 129); hs\_HSF1\_2138\_A82\_S36 (서열 57 및 141); hs\_HSF1\_2138\_A83\_S36 (서열 69 및 153); hs\_HSF1\_2138\_A84\_S36 (서열 81 및 165); hs\_HSF1\_2153\_A22\_S26 (서열 10 및 94); hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27 (서열 22 및 106); hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26 (서열 34 및 118); hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26 (서열 46 및 130); hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36 (서열 58 및 142); hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36 (서열 70 및 154); hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 82 및 166); hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 11 및 95); hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 23 및 107); hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 35 및 119); hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 47 및 131); hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 59 및 143); hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 71 및 155); hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 83 및 167).

[0049]

특정한 듀플렉스는 하기를 포함하고, 여기서 각각의 듀플렉스 (예를 들어 RNAi 작용제)는 서열 번호의 세트를 포함하며, 여기서 제1 서열 번호는 제1 가닥에 상응하고 제2 서열 번호는 제2 가닥에 상응하고, 여기서 서열은 반드시 변형된 것은 아니다: hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264); hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276); hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288); hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 216 및 300); hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 228 및 312); hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 240 및 324); hs\_HSF1\_175\_A84\_S36 (서열 252 및 336); hs\_HSF1\_517\_A22\_S26 (서열 172 및 256); hs\_HSF1\_517\_A25\_S27 (서열 184 및 268); hs\_HSF1\_517\_A81\_S26 (서열 196 및 280); hs\_HSF1\_517\_A48\_S26 (서열 208 및 292); hs\_HSF1\_517\_A82\_S36 (서열 220 및 304); hs\_HSF1\_517\_A83\_S36 (서열 232 및 316); hs\_HSF1\_517\_A84\_S36 (서열 244 및 328); hs\_HSF1\_562\_A22\_S26 (서열 169 및 253); hs\_HSF1\_562\_A25\_S27 (서열 181 및 265); hs\_HSF1\_562\_A81\_S26 (서열 193 및 277); hs\_HSF1\_562\_A48\_S26 (서열 205 및 289); hs\_HSF1\_562\_A82\_S36 (서열 217 및 301); hs\_HSF1\_562\_A83\_S36 (서열 229 및 313); hs\_HSF1\_562\_A84\_S36 (서열 241 및 325); hs\_HSF1\_751\_A22\_S26 (서열 170 및 254); hs\_HSF1\_751\_A25\_S27 (서열 182 및 266); hs\_HSF1\_751\_A81\_S26 (서열 194 및 278); hs\_HSF1\_751\_A48\_S26 (서열 206 및 290); hs\_HSF1\_751\_A82\_S36 (서열 218 및 302); hs\_HSF1\_751\_A83\_S36 (서열 230 및 314); hs\_HSF1\_751\_A84\_S36 (서열 242 및 326); hs\_HSF1\_755\_A22\_S26 (서열 171 및 255); hs\_HSF1\_755\_A25\_S27 (서열 183 및 267); hs\_HSF1\_755\_A81\_S26 (서열 195 및 279); hs\_HSF1\_755\_A48\_S26 (서열 207 및 291); hs\_HSF1\_755\_A82\_S36 (서열 219 및 303); hs\_HSF1\_755\_A83\_S36 (서열 231 및 315); hs\_HSF1\_755\_A84\_S36 (서열 243 및 327); hs\_HSF1\_846\_A22\_S26 (서열 173 및 257); hs\_HSF1\_846\_A25\_S27 (서열 185 및 269); hs\_HSF1\_846\_A81\_S26 (서열 197 및 281); hs\_HSF1\_846\_A48\_S26 (서열 209 및 293); hs\_HSF1\_846\_A82\_S36 (서열 221 및 305); hs\_HSF1\_846\_A83\_S36 (서열 233 및 317); hs\_HSF1\_846\_A84\_S36 (서열 245 및 329); hs\_HSF1\_1360\_A22\_S26 (서열 174 및 258); hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27 (서열 186 및 270); hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26 (서열 198 및 282); hs\_HSF1\_1360\_A48\_S26 (서열 210 및 294); hs\_HSF1\_1360\_A82\_S36 (서열 222 및 306); hs\_HSF1\_1360\_A83\_S36 (서열 234 및 318); hs\_HSF1\_1360\_A84\_S36 (서열 246 및 330); hs\_HSF1\_2030\_A22\_S26 (서열 175 및 259); hs\_HSF1\_2030\_A25\_S27 (서열 187 및 271); hs\_HSF1\_2030\_A81\_S26 (서열 199 및 283); hs\_HSF1\_2030\_A48\_S26 (서열 211 및 295); hs\_HSF1\_2030\_A82\_S36 (서열 223 및 307); hs\_HSF1\_2030\_A83\_S36 (서열 235 및 319); hs\_HSF1\_2030\_A84\_S36 (서열 247 및 331); hs\_HSF1\_2034\_A22\_S26 (서열 176 및 260); hs\_HSF1\_2034\_A25\_S27 (서열 188 및 272); hs\_HSF1\_2034\_A81\_S26 (서열 200 및 284); hs\_HSF1\_2034\_A48\_S26 (서열 212 및 296); hs\_HSF1\_2034\_A82\_S36 (서열 224 및 308); hs\_HSF1\_2034\_A83\_S36 (서열 236 및 320); hs\_HSF1\_2034\_A84\_S36 (서열 248 및 332); hs\_HSF1\_2138\_A22\_S26 (서열 177 및 261); hs\_HSF1\_2138\_A25\_S27 (서열 189 및 273); hs\_HSF1\_2138\_A81\_S26 (서열 201 및 285); hs\_HSF1\_2138\_A48\_S26 (서열 213 및 297); hs\_HSF1\_2138\_A82\_S36 (서열 225 및 309); hs\_HSF1\_2138\_A83\_S36 (서열 237 및 321); hs\_HSF1\_2138\_A84\_S36 (서열 249 및 333); hs\_HSF1\_2153\_A22\_S26 (서열 178 및 262); hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27 (서열 190 및 274); hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26 (서열 202 및 286); hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26 (서열 214 및 298); hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36 (서열 226 및 310); hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36 (서열 238 및 322); hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 250 및 334); hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 179 및 263); hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 191 및 275); hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 203 및 287); hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 215 및 299); hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 227 및 311); hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 239 및 323); 및 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335). 이들 다양한 실시양태에서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 각각 안티센스 및 센스 가닥이거나, 또는 제2 및 제1 가닥이 각각 안티센스 및 센스 가닥이다. 본 개시내용은 또한 이들 듀플렉스의 변형된 변이체 (예를 들어, 하나 이

상의 변형을 갖는 듀플렉스)를 포함한다.

[0050] 특정한 듀플렉스는 하기를 포함하고, 여기서 각각의 듀플렉스 (예를 들어 RNAi 작용제)는 서열 번호의 세트를 포함하며, 여기서 제1 서열 번호는 제1 가닥에 상응하고 제2 서열 번호는 제2 가닥에 상응하고, 여기서 서열 ARE는 변형되었다: hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 348 및 432); hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 360 및 444); hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 372 및 456); hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 384 및 468); hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 396 및 480); hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 408 및 492); hs\_HSF1\_175\_A84\_S36 (서열 420 및 504); hs\_HSF1\_517\_A22\_S26 (서열 340 및 424); hs\_HSF1\_517\_A25\_S27 (서열 352 및 436); hs\_HSF1\_517\_A81\_S26 (서열 364 및 448); hs\_HSF1\_517\_A48\_S26 (서열 376 및 460); hs\_HSF1\_517\_A82\_S36 (서열 388 및 472); hs\_HSF1\_517\_A83\_S36 (서열 400 및 484); hs\_HSF1\_517\_A84\_S36 (서열 412 및 496); hs\_HSF1\_562\_A22\_S26 (서열 337 및 421); hs\_HSF1\_562\_A25\_S27 (서열 349 및 433); hs\_HSF1\_562\_A81\_S26 (서열 361 및 445); hs\_HSF1\_562\_A48\_S26 (서열 373 및 457); hs\_HSF1\_562\_A82\_S36 (서열 385 및 469); hs\_HSF1\_562\_A83\_S36 (서열 397 및 481); hs\_HSF1\_562\_A84\_S36 (서열 409 및 493); hs\_HSF1\_751\_A22\_S26 (서열 338 및 422); hs\_HSF1\_751\_A25\_S27 (서열 350 및 434); hs\_HSF1\_751\_A81\_S26 (서열 362 및 446); hs\_HSF1\_751\_A48\_S26 (서열 374 및 458); hs\_HSF1\_751\_A82\_S36 (서열 386 및 470); hs\_HSF1\_751\_A83\_S36 (서열 398 및 482); hs\_HSF1\_751\_A84\_S36 (서열 410 및 494); hs\_HSF1\_755\_A22\_S26 (서열 339 및 423); hs\_HSF1\_755\_A25\_S27 (서열 351 및 435); hs\_HSF1\_755\_A81\_S26 (서열 363 및 447); hs\_HSF1\_755\_A48\_S26 (서열 375 및 459); hs\_HSF1\_755\_A82\_S36 (서열 387 및 471); hs\_HSF1\_755\_A83\_S36 (서열 399 및 483); hs\_HSF1\_755\_A84\_S36 (서열 411 및 495); hs\_HSF1\_846\_A22\_S26 (서열 341 및 425); hs\_HSF1\_846\_A25\_S27 (서열 353 및 437); hs\_HSF1\_846\_A81\_S26 (서열 365 및 449); hs\_HSF1\_846\_A48\_S26 (서열 377 및 461); hs\_HSF1\_846\_A82\_S36 (서열 389 및 473); hs\_HSF1\_846\_A83\_S36 (서열 401 및 485); hs\_HSF1\_846\_A84\_S36 (서열 413 및 497); hs\_HSF1\_1360\_A22\_S26 (서열 342 및 426); hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27 (서열 354 및 438); hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26 (서열 366 및 450); hs\_HSF1\_1360\_A48\_S26 (서열 378 및 462); hs\_HSF1\_1360\_A82\_S36 (서열 390 및 474); hs\_HSF1\_1360\_A83\_S36 (서열 402 및 486); hs\_HSF1\_1360\_A84\_S36 (서열 414 및 498); hs\_HSF1\_2030\_A22\_S26 (서열 343 및 427); hs\_HSF1\_2030\_A25\_S27 (서열 355 및 439); hs\_HSF1\_2030\_A81\_S26 (서열 367 및 451); hs\_HSF1\_2030\_A48\_S26 (서열 379 및 463); hs\_HSF1\_2030\_A82\_S36 (서열 391 및 475); hs\_HSF1\_2030\_A83\_S36 (서열 403 및 487); hs\_HSF1\_2030\_A84\_S36 (서열 415 및 499); hs\_HSF1\_2034\_A22\_S26 (서열 344 및 428); hs\_HSF1\_2034\_A25\_S27 (서열 356 및 440); hs\_HSF1\_2034\_A81\_S26 (서열 368 및 452); hs\_HSF1\_2034\_A48\_S26 (서열 380 및 464); hs\_HSF1\_2034\_A82\_S36 (서열 392 및 476); hs\_HSF1\_2034\_A83\_S36 (서열 404 및 488); hs\_HSF1\_2034\_A84\_S36 (서열 416 및 500); hs\_HSF1\_2138\_A22\_S26 (서열 345 및 429); hs\_HSF1\_2138\_A25\_S27 (서열 357 및 441); hs\_HSF1\_2138\_A81\_S26 (서열 369 및 453); hs\_HSF1\_2138\_A48\_S26 (서열 381 및 465); hs\_HSF1\_2138\_A82\_S36 (서열 393 및 477); hs\_HSF1\_2138\_A83\_S36 (서열 405 및 489); hs\_HSF1\_2138\_A84\_S36 (서열 417 및 501); hs\_HSF1\_2153\_A22\_S26 (서열 346 및 430); hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27 (서열 358 및 442); hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26 (서열 370 및 454); hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26 (서열 382 및 466); hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36 (서열 394 및 478); hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36 (서열 406 및 490); hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 418 및 502); hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 347 및 431); hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 359 및 443); hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 371 및 455); hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 383 및 467); hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 395 및 479); hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 407 및 491); 및 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 419 및 503). 이들 다양한 실시양태에서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 각각 안티센스 및 센스 가닥이거나, 또는 제2 및 제1 가닥이 각각 안티센스 및 센스 가닥이다. 본 개시내용은 또한 이들 듀플렉스의 상이한 변형 (예를 들어 동일한 뉴클레오티드 서열이지만 상이한 변형을 갖는 듀플렉스)을 포함한다.

[0051] 기재된 변형 예 뿐만 아니라 다른 변형된 변이체를 제공된 뉴클레오티드 서열을 이용하여 제조할 수 있다.

[0052] 표 A1. HSF1에 대한 RNAi 작용제에 대한 서열.

[0053] 표 A1에는 서열에 대한 별칭 (여기서 각 서열 별칭은 hs\_HSF1\_\*로 시작하고, 여기서 \*는 각 열에 제공된 별칭임; 예를 들어, "175\_A22\_S26"은 "hs\_HSF1\_175\_A22\_S26"과 동일한 것 등); 표적 서열 (AS, 안티센스; 및 센스 가닥); 변형되지 않은 서열로서 제공된 RNAi 작용제 서열 (안티센스 및 센스); 변형된 변이체 예로서 제공된 RNAi 작용제 서열 (안티센스 및 센스); 및 HSF1 유전자 내 위치가 제공된다. 듀플렉스가 그의 위치에 의해 언급되는 때에 주의하는데; 예를 들어, "hs\_HSF1\_175"는 때때로 간단하게 HSF1-175로서 언급되고; "hs\_HSF1\_517"은 때때로 간단하게 "HSF1-517"로서 언급되는 등이다.

별칭	표적		RNAI 작용제 (변형되지 않음)		RNAI 작용제 (변형됨)		위치
	서열 번호로서	센스 서열 번호	서열 번호로서	센스 서열 번호	서열 번호로서	센스 서열 번호	
175_A22_S26	12	96	180	264	348	432	175
175_A25_S27	24	108	192	276	360	444	175
175_A81_S26	36	120	204	288	372	456	175
175_A48_S26	48	132	216	300	384	468	175

[0054]

175_A82_S36	60	144	228	312	396	480	175
175_A83_S36	72	156	240	324	408	492	175
175_A84_S36	84	168	252	336	420	504	175
517_A22_S26	4	88	172	256	340	424	517
517_A25_S27	16	100	184	268	352	436	517
517_A81_S26	28	112	196	280	364	448	517
517_A48_S26	40	124	208	292	376	460	517
517_A82_S36	52	136	220	304	388	472	517
517_A83_S36	64	148	232	316	400	484	517
517_A84_S36	76	160	244	328	412	496	517
562_A22_S26	1	85	169	253	337	421	562
562_A25_S27	13	97	181	265	349	433	562
562_A81_S26	25	109	193	277	361	445	562
562_A48_S26	37	121	205	289	373	457	562
562_A82_S36	49	133	217	301	385	469	562
562_A83_S36	61	145	229	313	397	481	562
562_A84_S36	73	157	241	325	409	493	562
751_A22_S26	2	86	170	254	338	422	751
751_A25_S27	14	98	182	266	350	434	751
751_A81_S26	26	110	194	278	362	446	751
751_A48_S26	38	122	206	290	374	458	751
751_A82_S36	50	134	218	302	386	470	751
751_A83_S36	62	146	230	314	398	482	751
751_A84_S36	74	158	242	326	410	494	751
755_A22_S26	3	87	171	255	339	423	755
755_A25_S27	15	99	183	267	351	435	755
755_A81_S26	27	111	195	279	363	447	755
755_A48_S26	39	123	207	291	375	459	755
755_A82_S36	51	135	219	303	387	471	755
755_A83_S36	63	147	231	315	399	483	755
755_A84_S36	75	159	243	327	411	495	755
846_A22_S26	5	89	173	257	341	425	846
846_A25_S27	17	101	185	269	353	437	846
846_A81_S26	29	113	197	281	365	449	846
846_A48_S26	41	125	209	293	377	461	846

[0055]

846_A82_S36	53	137	221	305	389	473	846
846_A83_S36	65	149	233	317	401	485	846
846_A84_S36	77	161	245	329	413	497	846
1360_A22_S26	6	90	174	258	342	426	1360
1360_A25_S27	18	102	186	270	354	438	1360
1360_A81_S26	30	114	198	282	366	450	1360
1360_A48_S26	42	126	210	294	378	462	1360
1360_A82_S36	54	138	222	306	390	474	1360
1360_A83_S36	66	150	234	318	402	486	1360
1360_A84_S36	78	162	246	330	414	498	1360
2030_A22_S26	7	91	175	259	343	427	2030
2030_A25_S27	19	103	187	271	355	439	2030
2030_A81_S26	31	115	199	283	367	451	2030
2030_A48_S26	43	127	211	295	379	463	2030
2030_A82_S36	55	139	223	307	391	475	2030
2030_A83_S36	67	151	235	319	403	487	2030
2030_A84_S36	79	163	247	331	415	499	2030
2034_A22_S26	8	92	176	260	344	428	2034
2034_A25_S27	20	104	188	272	356	440	2034
2034_A81_S26	32	116	200	284	368	452	2034
2034_A48_S26	44	128	212	296	380	464	2034
2034_A82_S36	56	140	224	308	392	476	2034
2034_A83_S36	68	152	236	320	404	488	2034
2034_A84_S36	80	164	248	332	416	500	2034
2138_A22_S26	9	93	177	261	345	429	2138
2138_A25_S27	21	105	189	273	357	441	2138
2138_A81_S26	33	117	201	285	369	453	2138
2138_A48_S26	45	129	213	297	381	465	2138
2138_A82_S36	57	141	225	309	393	477	2138
2138_A83_S36	69	153	237	321	405	489	2138
2138_A84_S36	81	165	249	333	417	501	2138
2153_A22_S26	10	94	178	262	346	430	2153
2153_A25_S27	22	106	190	274	358	442	2153
2153_A81_S26	34	118	202	286	370	454	2153
2153_A48_S26	46	130	214	298	382	466	2153

[0056]

2153_A82_S36	58	142	226	310	394	478	2153
2153_A83_S36	70	154	238	322	406	490	2153
2153_A84_S36	82	166	250	334	418	502	2153
2154_A22_S26	11	95	179	263	347	431	2154
2154_A25_S27	23	107	191	275	359	443	2154
2154_A81_S26	35	119	203	287	371	455	2154
2154_A48_S26	47	131	215	299	383	467	2154
2154_A82_S36	59	143	227	311	395	479	2154
2154_A83_S36	71	155	239	323	407	491	2154
2154_A84_S36	83	167	251	335	419	503	2154

[0057]

[0058]

일부 텍스트에서 별칭은 "hs" 뒤에 밑줄을 함유할 수 있다는 것에 주의한다. 이러한 밑줄은 중요한 것은 아닌데; 예를 들어, "hs\_HSF1\_562\_A22\_S26"은 "hsHSF1\_562\_A22\_S26"과 동일하다. 서열 별칭은 또한 밑줄 ( ) 뒤의 내부 공간 ( )과 함께 나타낼 수 있고; 이들 역시 중요한 것은 아니다. 또한 HSF1에 대한 일부 RNAi 작용제는 다중 명칭을 갖는다. hs\_HSF1\_2138\_은 HSF1\_2138, HSF1\_2138\_NBC, 및 HSF1\_2120\_ALNY로도 공지되어 있다. 유



사하게, 다른 RNAi 작용제는 삭제된 접두어의 "hs\_" 부분 또는 첨부된 추가의 접미어 "NBC"를 가질 수 있다. RNAi 작용제 hs\_HSF1\_562는 HSF-544 또는 HSF-544-1로도 공지되어 있다. hs\_HSF1\_562는 AD-20487-b1 및 AD-30071로도 공지되어 있고; hs\_HSF1\_751은 AD-20560-b1 및 AD-37739로도 공지되어 있고; hs\_HSF1\_755는 AD-20564 및 AD-36971로도 공지되어 있고; hs\_HSF1\_517은 AD-20397-b1로도 공지되어 있다. 접미어 "b" 뒤의 번호는 배치 번호를 가리키고; 따라서, "b1"은 배치 1을 가리킨다. 그러나, 배치 번호는 뉴클레오타이드 서열에 영향을 미치지 않는다는 것에 주의하며; 예를 들어, AD-20397-b1은 AD-20397과 동일한 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.

[0059] 본원에 기재된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제.

[0060] 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스에서의 안티센스 가닥으로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.

[0061] 상기 실시양태의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.

[0062] 한 실시양태에서, 조성물은 HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 제2 RNAi 작용제는 제1 작용제와 물리적으로 분리되어 있거나, 또는 둘은 물리적으로 연결되어 있다 (예를 들어, 공유적으로 연결되거나 달리 집합됨). 다양한 실시양태에서, 제1 및 제2 RNAi 작용제는 공투여되거나, 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0063] 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 약 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0064] 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 센스 가닥과 함께 약 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성한다.

[0065] 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 약 19 내지 약 49, 약 19 내지 약 30, 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 적어도 약 15개의 뉴클레오타이드, 약 16개의 뉴클레오타이드, 약 17개의 뉴클레오타이드, 약 18개의 뉴클레오타이드, 약 19개의 뉴클레오타이드, 약 20개의 뉴클레오타이드, 약 21개의 뉴클레오타이드, 약 22개의 뉴클레오타이드, 약 23개의 뉴클레오타이드, 약 24개의 뉴클레오타이드, 약 25개의 뉴클레오타이드, 약 26개의 뉴클레오타이드, 약 27개의 뉴클레오타이드, 약 28개의 뉴클레오타이드, 약 29개의 뉴클레오타이드 및 30개의 뉴클레오타이드로부터 선택된 길이를 갖는다.

[0066] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 생물학적 샘플 또는 환경, 예를 들어 혈청 또는 장 세척액에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함한다.

[0067] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 하나의 당 백본 변형 (예를 들어, 포스포로티오에이트 연결) 또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 1개의, 1개 초과, 또는 모든 피리미딘은 2' O-메틸-변형된 뉴클레오타이드이다.

[0068] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)를 포함한다. 이들 디뉴클레오타이드 모티프는 특히 혈청 뉴클레아제 (예를 들어, RNase A) 분해되기 쉽다. 모티프의 첫 번째 피리미딘 뉴클레오타이드의 2'-위치에서의 화학적 변형은 이러한 절단을 방지하거나 늦춘다. 상기 변형 방안은 용어 '엔도 라이트(endo light)'로도 공지되어 있다.

[0069] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 모든 피리미딘 (우리딘 및 시티딘)은 2' O-메틸-변형된 뉴클레오시드이다.

[0070] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 1개의 평활 말단을 포함한다.



- [0071] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 쌍을 이루지 않은 1개의 nt 내지 4개의 nt를 갖는 오버행을 포함한다.
- [0072] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함한다.
- [0073] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바울, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리텔린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체 및/또는 트랜스페린에 라이게이션된다.
- [0074] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있다.
- [0075] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있다.
- [0076] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 75% 이상 억제할 수 있다.
- [0077] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있다.
- [0078] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있다.
- [0079] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 95% 이상 억제할 수 있다.
- [0080] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 99% 이상 억제할 수 있다.
- [0081] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는다. EC50은 유전자 발현을 50% 감소시키기 위한 유효 농도이다.
- [0082] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는다.
- [0083] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는다.
- [0084] 본원에 기재된 RNAi의 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제.
- [0085] 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각으로부터의 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특

이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열이고, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 1 내지 20개의 nt를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.

- [0086] 이들 실시양태의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.
- [0087] 한 실시양태에서, 조성물은 HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 제2 RNAi 작용제는 제1 작용제와 물리적으로 분리되어 있거나, 또는 둘은 물리적으로 연결되어 있다 (예를 들어, 화학적으로 연결되거나 달리 접합됨). 다양한 실시양태에서, 제1 및 제2 RNAi 작용제는 공투여되거나, 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0088] 한 실시양태에서, 제2 가닥은 약 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이이다.
- [0089] 한 실시양태에서, 제1 가닥 및 제2 가닥은 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성한다.
- [0090] 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 약 19 내지 약 49, 약 19 내지 약 30, 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 적어도 약 15개의 뉴클레오타이드, 약 16개의 뉴클레오타이드, 약 17개의 뉴클레오타이드, 약 18개의 뉴클레오타이드, 약 19개의 뉴클레오타이드, 약 20개의 뉴클레오타이드, 약 21개의 뉴클레오타이드, 약 22개의 뉴클레오타이드, 약 23개의 뉴클레오타이드, 약 24개의 뉴클레오타이드, 약 25개의 뉴클레오타이드, 약 26개의 뉴클레오타이드, 약 27개의 뉴클레오타이드, 약 28개의 뉴클레오타이드, 약 29개의 뉴클레오타이드 및 30개의 뉴클레오타이드로부터 선택된 길이를 갖는다.
- [0091] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 생물학적 샘플 또는 환경, 예를 들어 혈청 또는 장 세척액에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함한다.
- [0092] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 하나의 당 백본 변형 (예를 들어, 포스포로티오에이트 연결) 또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 1개의, 1개 초과, 또는 모든 피리미딘은 2' O-메틸-변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0093] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)를 포함한다.
- [0094] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 모든 피리미딘 (우리딘 및 시티딘)은 2' O-메틸-변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0095] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 1개의 평활 말단을 포함한다.
- [0096] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 쌍을 이루지 않은 1 내지 4개의 nt를 갖는 오버행을 포함한다.
- [0097] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 제2 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함한다.
- [0098] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리델라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 플루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체 및/또는 트랜스페린에 라이게이션된다.
- [0099] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있다.

- [0100] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있다.
- [0101] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있다.
- [0102] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있다.
- [0103] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 95% 이상 억제할 수 있다.
- [0104] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포, 또는 시험관내 Hep3B 종양 세포에서의 HSF1의 발현을 약 99% 이상 억제할 수 있다.
- [0105] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는다.
- [0106] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는다.
- [0107] 한 실시양태에서, RNAi는 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는다.
- [0108] 본원에 기재된 RNAi 작용제를 포함하는 RNAi 작용제를 이용한 치료.
- [0109] 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법의 한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 센스 가닥과 듀플렉스를 형성하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 및 안티센스 가닥은 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된 하나 이상의 서열로부터 선택된다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각으로부터의 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열이고, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 1 내지 20개의 nt를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.
- [0110] 이들 실시양태의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.
- [0111] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 증식성 질환, 예컨대 예를 들어 암이거나, 또는 자가면역 질환이거나, 또는

바이러스성 질환이다.

- [0112] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 방광암, 골암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 조혈암, 장암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 골육종, 난소암, 췌장암, 흉막암, 전립선암, 피부암, 편평 세포암, 위암, 및 고환암, 백혈병, 전골수구성 백혈병 및 호지킨병의 목록으로부터 선택된 암이다.
- [0113] 한 실시양태에서, 방법은 추가의 암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0114] 한 실시양태에서, 방법은 악티노마이신 D, HSP90 (열 쇼크 단백질 90)의 억제제, AUY922 (NVP-AUY922) (HSP90 억제제), 17-AAG (타네스피마이신), 17-DMAG (알베스피마이신), IPI-504 (레타스피마이신), IPI-493, SNX-5422 메실레이트, AUY922, BIB021 CNF-2024, BIIB028, STA-9090, KW-2478, ATI3387, XL888, HSP990, MPC-3100, ABI-010 (문헌 [Kim et al. 2009 Curr. Topics in Med. Chem. 9: 1479-1492]에서 검토된 바와 같음), 또는 2-클로로데옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로-29-데옥시우리딘, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 7-히드록시스타우로스포린, 13-시스-레티노산, 고세렐린 이식물, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 올-트렌스 레티노산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 아라비노실시토신, 삼산화비소, 아스파라기나제, 바실루스 칼메트-게랭, 벤다무스틴, 베바시주맙, 백사로텐, 비칼루타미드, 블레오마이신, 보르테조밐, 부술판, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세톡시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜세미드, 시클로헥시미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시토신 아라비노시드 (Ara-C), 다카르바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 다우노루비신 리포솜, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨 디프티톡스, 텍사메타존, 도세탁셀, 독소루비신, 에텔포신, 엘로람부실, 에피도도필로톡신, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 펜레티니드, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 플베스트란트, 게피티닙, 게메이타빈, 겐투주맙 오조가미신, 고세렐린, 헥사메틸멜라민, 히드로코르티손, 히드록시우레아, 이브리투모맙 티옥세탄, 이브리투모맙, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이미다졸 카르복스아미드, 인터류킨-11, 인터류킨-2, 이리노테칸, 익사베필론, 라파티닙, L-아스파라기나제, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 메클로레타민, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토피린, 메토트렉세이트, 메틸프레드니솔론, 미틱산트론, 미토마이신, 미톡산트론, 넬라라빈, 질소 머스타드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀-알부민 제제, 파클리탁셀-단백질 제제, 파미드로네이트, 파니투무맙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드, 피루비신, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 퓨로마이신, 랄록시펜, 리톡산, 루비도마이신, 사르그라모스틴, 소라페닙, 스타우로스포린, 스테로이드, 스트렙토조신, 수니티닙, 타목시펜, 탁솔, 테가푸르, 테모졸로미드, 템시플리무스, 테니포시드, 탈리도미드, 티오포스포아미드, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, UFT, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및/또는 졸레드론산의 목록으로부터 선택된 추가의 암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. HSF1에 대한 RNAi 작용제는 질환에 대해 적절한 한, 본원에 개시된 임의의 추가 치료제와 함께, 임의로 HSF1에 대한 하나 이상의 추가 RNAi 작용제와 추가로 함께 사용될 수 있다.
- [0115] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 바이러스성 질환이다.
- [0116] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 아데노바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 인간 시토메갈로바이러스, HTLV-1, SV40, 폴리오마 바이러스, HIV, 및/또는 엡스타인-바르 바이러스에 의해 전적으로 또는 부분적으로 매개되는 바이러스성 질환의 목록으로부터 선택된 바이러스성 질환이다.
- [0117] 한 실시양태에서, 방법은 추가의 바이러스성 질환 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0118] 한 실시양태에서, 방법은 아바카비르, 아시클로비르, 아시클로비르 (아시클로구아노신), 아데포비르, 아만타딘, 엠플리젠, 암프레나비르, 아르비돌, 아타자나비르, 아트리플라, 베비리마트, 보세프레비르, 광범위한 스펙트럼 억제제, 시도포비르, 콤비비르, 다루나비르, 델라비르딘, 디다노신, 도코산올, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸비르티드, 엔테카비르, 진입 억제제, 진입 또는 융합 억제제, 팜시클로비르, 포미비르센, 포삼프레나비르, 포스카르넛, 포스포넛, 융합 억제제, 간시클로비르, 이바시타빈, 이독수리딘, 이미퀴모드, 이뮤노비르, 인디나비르, 이노신, 인테그라제 억제제, 인테그라제 억제제, 인터페론, 인터페론 유형 I, 인터페론 유형 II, 인터페론 유형 III, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, 마라비록, 성숙 억제제, 모록시딘, 넬피나비르, 네비라핀, 넥사비르, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, NOV-205, 뉴클레오시드 유사체, 뉴클레오티드 유사체 역전사효소 억제제, 오셀타미비르 (타미플루), 페그인터페론 알파-2a, 펜시클로비르, 페라미비르, 플레코나탈, 포도필로톡신, 프로테아제 억제제, 프로테아제 억제제, 랄테그라비르, 랄테그라비르, 역전사효소 억제제, 역전



사효소 억제제, 리바비린, 리만타딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 상승작용적 인헨서 (항레트로바이러스), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비르 (발트렉스), 발간시클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비르 (렐렌자) 및 지도부딘의 목록으로부터 선택된 추가의 바이러스성 질환 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 임의의 추가 치료제 (예를 들어, 바이러스성 질환 치료제 또는 암 치료제 또는 자가면역 질환 치료제 등)에 대한 언급은 또한 임의의 활성 물질의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다. 성분 (a) 및/또는 (b)로 포함된 활성 물질이, 예를 들어 적어도 1개의 염기성 중심을 갖는 경우에, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 원하는 경우에는 추가로 존재하는 염기성 중심을 갖는, 상응하는 산 부가염이 또한 형성될 수 있다. 산 기, 예를 들어 COOH를 갖는 활성 물질은 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 성분 (a) 및/또는 (b)에 포함된 활성 물질 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 수화물의 형태로 사용될 수 있거나 또는 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.

[0119]

한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 자가면역 질환이다.

[0120]

한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 루푸스 또는 류마티스 관절염이다.

[0121]

한 실시양태에서, 조성물은 HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 제2 RNAi 작용제는 제1 작용제와 물리적으로 분리되어 있거나, 또는 둘은 물리적으로 연결되어 있다 (예를 들어, 연결되거나 접합됨).

[0122]

RNAi 작용제를 포함하는 RNAi를 이용한 HSF1 발현 억제.

[0123]

한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 HSF1의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 방법의 한 실시양태에서, RNAi는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각으로부터의 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 방법의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열이고, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 1 내지 20개의 nt를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.

[0124]

이들 실시양태의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.

[0125]

한 실시양태에서, 개체는 HSF1-관련 질환을 앓고 있거나 그에 걸리기 쉽다.

- [0126] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 증식성 질환, 예컨대 예를 들어 암이다.
- [0127] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 방광암, 골암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 조혈암, 장암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 골육종, 난소암, 췌장암, 흉막암, 전립선암, 피부암, 편평 세포암, 위암, 및 고환암, 백혈병, 전골수구성 백혈병, 및 호지킨병의 목록으로부터 선택된 암이다.
- [0128] 한 실시양태에서, 방법은 추가의 암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0129] 한 실시양태에서, 방법은 본원에 열거되거나 당업계에 공지된 임의의 암 치료제의 목록으로부터 선택된 추가의 암 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0130] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 바이러스성 질환이다.
- [0131] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 아데노바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 인간 시토메갈로바이러스, HTLV-1, SV40, 폴리오마 바이러스, HIV, 및/또는 엡스타인-바르 바이러스에 의해 전적으로 또는 부분적으로 매개되는 바이러스성 질환의 목록으로부터 선택된 바이러스성 질환이다.
- [0132] 한 실시양태에서, 방법은 추가의 바이러스성 질환 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0133] 한 실시양태에서, 방법은 본원에 열거된 임의의 바이러스성 질환 치료제의 목록으로부터 선택된 추가의 바이러스성 질환 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0134] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 자가면역 질환이다.
- [0135] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 루푸스 또는 류마티스 관절염이다.
- [0136] 한 실시양태에서, 조성물은 HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 제2 RNAi 작용제는 제1 작용제와 물리적으로 분리되어 있거나, 또는 둘은 물리적으로 연결되어 있다 (예를 들어, 연결되거나 접합됨).
- [0137] HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제약 제제.
- [0138] 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 적어도 안티센스 가닥을 포함하고/거나 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 제공되고 예를 들어 본원의 표에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 조성물은 제약상 유효한 제제이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각으로부터의 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상



기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열이고, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 1 내지 20개의 nt를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.

[0139] 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 HSF1-관련 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 RNAi 작용제의 용도에 관한 것이며, 여기서 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 제공되고 예를 들어 본원의 표에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함한다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각으로부터의 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열인 조성물에 관한 것이다. 한 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 상기에 제공되고 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 바와 같은 특이적 듀플렉스로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 제1 및/또는 제2 가닥의 서열이고, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥의 서열은 1 내지 20개의 nt를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것이다.

[0140] 다른 실시양태.

[0141] 본 개시내용의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.

[0142] 한 실시양태에서, 본 개시내용은, 임의의 본 발명의 특허청구범위에 따른 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 임의의 상기 실시양태에 따른 조성물에 관한 것이다.

[0143] 상기 실시양태의 다양한 특정한 구체적 실시양태가 하기에 기재된다.

[0144] 한 실시양태에서, 본 개시내용은, 임의의 상기 실시양태에 따른 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 HSF1의 발현을 억제하는 방법에 사용하기 위한, 임의의 상기 실시양태에 따른 조성물에 관한 것이다.

[0145] 본 개시내용의 한 실시양태는 HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 임의의 상기 실시양태에 따른 조성물의 용도이다.

[0146] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 암, 바이러스성 질환 또는 자가면역 질환으로부터 선택된다.

[0147] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 HSF1-관련 질환의 치료에 사용하기 위한, 임의의 상기 실시양태의 조성물에 관한 것이다.

[0148] 한 실시양태에서, HSF1-관련 질환은 암, 바이러스성 질환 또는 자가면역 질환으로부터 선택된다.

[0149] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 세포 내로 도입시

키는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 개시된 HSF1 siRNA로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 세포에서 HSF1의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0150] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 세포 내로 도입시키는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 개시된 HSF1 siRNA로부터 선택된 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 센스 가닥은 상기 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 세포에서 HSF1의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0151] 정의

[0152] 열 쇼크 인자 1 (HSF1).

[0153] "HSF1"은 열 쇼크 인자 1, 또는 열 쇼크 전사 인자 1 (HSTF1) 유전자 또는 mRNA 또는 단백질 (또는 단백질을 코딩하는 임의의 핵산)을 의미한다. HSF1은 온도 증가 및 다른 스트레스에 반응하여 다중 유전자가 유도되는 열 쇼크 반응의 마스터 조절제이다. HSF1은 염색체 8q24.3 상에 HGNC ID HGNC:5224로 지정되어 있다. 이것 (동족체 포함)은 또한 다음과 같이 확인된다: GeneID: 3297; RefSeq ID NM\_005526; AccNo. M64673; 마우스 게놈 데이터베이스 ID MGI:96238; 래트 게놈 데이터베이스 ID RGD:620913; 엔트레즈 유전자 ID 3297; CCDS ID CCDS6419.1; Pubmed ID 1871105; Ensembl ID ENSG00000185122; OMIM ID (NCBI) 140580; UCSC ID (UCSC) uc003zbt.2; 및/또는 UniProt ID (UniProt에 의해 공급된 맵핑된 데이터) Q00613.

[0154] 인간 HSF1의 아미노산 서열은 서열 505로서 제공된다:

```
MDLPVGPAAAGPSNVPAFLTKLWTLVSDPDTDALICWSPSGNSFHVFDQGGQFAKEVLPKYF
KHNNMASFVRQLNMYGFRKVVHIEQGGLVKPERDDTEFQHPCFLRGQEQLLENIKRKVTS
VSTLKSEDIKIRQDSVTKLLTDVQLMKGKQECMDSKLLAMKHENEALWREVASLRQKHA
QQQKVVNKLIQFLISLVQSNRILGVKRIPLMLNDSGSAHSMKYSRQFSLEHVHGSGPYSA
PSPAYSSSSLYAPDAVASSGPIISDITELAPASPMASPGGSIDERPLSSSPLVRVKEEPSPSPQSP
RVEEASPGRPSSVDTLSPALIDSILRESEAPASVTALTDARGHTDTEGRPPSPPTSTPEK
CLSVACLDKNELSDHLDAMDNDNLQTMSSHGFSVDTSALLDLFSPSVTPDMSLPDLD
SSLASIQELLSPQEPPRPEAENSSPDSGKQLVHYTAQPLFLDPGSDVTGSNDLPVLFELGE
GSYFSEGDGFAEDPTISLLTGSEPPKAKDPTVS      (서열:505)
```

[0155]

[0156] HSF1의 기능적 도메인은 돌연변이유발에 의해 기술되어 있다. N 말단 근처의 서열은 DNA 결합 도메인을 형성한다 (대략 aa 13-121로 넘버링됨). 단량체화 및 삼량체화를 매개하는 3개의 "류신 지퍼"를 포함하는 소수성 영역이 이것에 인접해 있다 (대략 aa 126-217로 넘버링됨). 제4 소수성 패치 또는 류신 지퍼는 대략 aa 378-407에 놓여 있고; 상기 영역은 비-스트레스 조건 하의 음성 조절에 관여한다. 분자의 중심 부분은 스트레스에 반응하여 전사 활성화 도메인의 활성을 조절하는 영역을 함유한다. 조절 도메인 내의 서열은 스트레스에 반응하여 특이적 인산화 및 탈인산화를 겪는다. 세린 및 프롤린이 풍부한 상기 조절 도메인은 대략 aa 221-310에 놓여 있다. HSF1의 C-말단 부분은 주요 전사 활성화 영역을 함유하고; 이것은 100개의 대부분의 C-말단 아미노산, 또는 aa 395-503, 특히 aa 401-420을 포함한다. 이들 도메인은 특히 문헌 [Green et al. 1995 Mol. Cell. Biol. 15: 3354-3362; 및 Shi et al. 1995 Mol. Cell. Biol. 15: 4309-4318]에 기재되어 있고 상기 문헌은 상이한 영역에 대해 약간 상이한 경계를 제공한다. 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 HSF1의 특정한 기능적 도메인 또는 도메인들과 상호작용할 수 있다.

[0157] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 기능적 도메인에 상응하는 서열에서, 예를 들어 DNA 결합 도메인을 형성하는 N 말단 근처의 서열에서; 삼량체화를 매개하는 4/3 소수성 반복부 또는 "류신 지퍼"에서; 제1, 제2, 제3 또는 제4 류신 지퍼에서; 그의 잠재적 형태에서 HSF1을 유지하거나 또는 스트레스에 반응하여 전사 활성화 도메인의 활성을 조절하는 여러 성분을 함유하는 분자의 중심 부분에서; 스트레스에 반응하여 특이적 인산화 및 탈인산화를 겪는 조절 도메인 내의 서열에서; 주요 전사 활성화 영역을 함유하는 HSF1의 C-말단 부분에서; 상호작용하여 이중-코일을 형성하는 HSF 패밀리의 단백질의 아미노-말단 도메인 내 양친매성 알파-나선 잔기의 어레이에서; 및/또는 카르복실-말단 도메인 내 양친매성 알파-나선의 제4 영역에서 HSF1 mRNA에 특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 5' 또는 3' UTR [비번역 영역(들)]에 결합한다.

- [0158] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 기능적 도메인에 상응하는 서열이 아닌 곳에서, 예를 들어 DNA 결합 도메인을 형성하는 N 말단 근처의 서열이 아닌 곳에서; 삼량체화를 매개하는 4/3 소수성 반복부 또는 "류신 지퍼"가 아닌 곳에서; 제1, 제2, 제3 또는 제4 류신 지퍼가 아닌 곳에서; 그의 잠재적 형태에서 HSF1을 유지하거나 또는 스트레스에 반응하여 전사 활성화 도메인의 활성을 조절하는 여러 성분을 함유하는 분자의 중심 부분이 아닌 곳에서; 스트레스에 반응하여 특이적 인산화 및 탈인산화를 겪는 조절 도메인 내의 서열이 아닌 곳에서; 주요 전사 활성화 영역을 함유하는 HSF1의 C-말단 부분이 아닌 곳에서; 상호작용하여 이중-코일을 형성하는 HSF 패밀리 단백질의 아미노-말단 도메인 내 양친매성 알파-나선 잔기의 어레이가 아닌 곳에서; 카르복실-말단 도메인 내 양친매성 알파-나선의 제4 영역이 아닌 곳에서; 또는 5' 또는 3' UTR이 아닌 곳에서 HSF1 mRNA에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 문헌 [Rossi et al. 2006 Cancer Res. 66:7678-7685]에 기재된 바와 같이, 유전자 전사 개시 부위의 322 내지 340개의 nt 하류에 걸친 서열의 전체를 포함하는 RNAi 작용제의 가닥이 아닌 HSF1 mRNA에 결합한다.
- [0159] HSF1-관련 질환.
- [0160] 본원에 사용된 어구 "HSF1-관련 질환"은 하기 중 하나 이상을 의미한다: 예를 들어 방광암, 골암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 조혈암, 장암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 골육종, 난소암, 췌장암, 흉막암, 전립선암, 피부암, 편평 세포암, 위암, 및 고환암, 백혈병, 전골수구성 백혈병, 및 호지킨병 중 하나 이상으로부터 선택된 암을 비롯한 증식성 질환; 아데노바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 인간 시토크갈로바이러스, HTLV-1, SV40, 폴리오마 바이러스, HIV, 및/또는 엡스타인-바르 바이러스에 의해 전적으로 또는 부분적으로 매개되는 바이러스성 질환 중 하나 이상으로부터 선택된 바이러스성 질환; 및 루푸스 및 류마티스 관절염 중 하나 이상으로부터 선택된 자가면역 질환.
- [0161] HSF1은 암 및 바이러스성 질환을 비롯한 여러 질환에 관련되어 있다. HSF1 및 (그의 발현이 HSF1에 의해 증가되는) 다른 열 쇼크 단백질은 방광암, 골암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 섬유육종, 위암, 조혈암, 장암, 신장암, 간암, 폐암, 림프종, 신경외배엽암, 신경모세포종, 유잉 육종, 골육종, 난소암, 췌장암, 흉막암, 전립선암, 피부암, 편평 세포암, 위암, 및 고환암, 백혈병 (예를 들어, 전골수구성 백혈병), 및 호지킨병에서 과다발현되거나 또는 달리 관련되어 있다. HSF1은 전이성 전립선 암종 세포주 PC-3M (비-전이성 PC-3 세포주와 비교시) 및 다른 전립선암 세포에서 과다발현된다.
- [0162] HSF1의 과다발현은 열 쇼크 단백질 HSP27의 상향조절과 연관성이 있다. 문헌 [Hoang et al. 2000 Am. J. Pathol. 156: 857-864]을 참조한다. HSP27 상향조절은 또한 결장암, 유방암, 전골수구성 백혈병, 고환암 및 전립선암을 비롯한 일부 암의 증가된 종양발생성 및 침입성과 연관된다. HSF1은 또한 비-스트레스 조건 하에 암 세포에서 기능적인 역할을 하고; 음성-음성 HSF1은 PC-3 세포 집단에서 DNA 함량을 변경하고, 이수성을 억제한다. 문헌 [Wang et al. 2004 J. Biol. Chem. 279: 32651-32659]을 참조한다. 많은 종양 유형은 HSF1에 의해 상향조절되는 HSP27, HSP70 및 HSP90 패밀리의 열 쇼크 단백질을 고농도로 함유한다. 임의의 특정한 이론에 얽매이기를 원치 않으나, 본 출원인은 열 쇼크 단백질 (HSP)이 아포토시스의 경로를 차단하여, 형질전환 동안 아포토시스성 신호의 촉발에도 불구하고 악성 세포를 발생시킬 수 있음을 주목한다. HSP 발현은 또한 화학요법 및 고열요법과 같은 치료로부터, 이들 양식의 아포토시스 촉진성 영향을 방해함으로써, 암 세포를 보호할 수 있다. 문헌 [Tang et al. 2005 Cell Stress Chaperones 10: 46-58] 및 그 안의 참고문헌을 참조한다. 로씨 (Rossi) 등은 또한 HSF1 수준을 감소시키는 것이 고열요법과 연관된 시스플라틴에 대한 자궁 경부 암종 세포의 감도를 증가시켰다는 것을 보여주었다. 열 쇼크 단백질의 과다발현은 또한 독소루비신 및 고열요법 및 다른 항암 치료에 대한 암 세포의 보호와 관련되어 있다. 문헌 [Helmbrecht et al. 2000 Cell Prolif. 33: 341-365]을 참조한다.
- [0163] 열 쇼크 단백질의 과다발현은 또한 아데노바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 인간 시토크갈로바이러스, HTLV-1, SV40, 폴리오마 바이러스, HIV, 엡스타인-바르 바이러스에 의해 매개되는 바이러스 감염을 비롯한 바이러스 감염과 관련되어 있다. 높은 열 쇼크 단백질 수준은 또한 루푸스 및 류마티스 관절염을 비롯한 자가면역 질환과 관련되어 있다. 따라서 HSF1의, 예를 들어 항-HSF1 RNAi 작용제의 사용을 통한 억제는 암, 및 바이러스성 및 다른 질환에 대한 유효 치료일 수 있다. 소수의 HSP 억제제가 공지되어 있으나, 이들은 HSF1을 억제하는 플라보노이드인 케르세틴을 포함한다. 문헌 [Zanini et al. 2007 J. Neurochem. 103:1344-354] 및 그 안의 참고문헌을 참조한다. 따라서 케르세틴은 바이러스성 질환 또는 암을 치료함에 있어 HSF1을 억제하는 RNAi 작용제에 대한 양성 대조군으로서 사용될 수 있다.
- [0164] 다양한 종에서의 HSF1 유전자 서열.

[0165] 인간 HSF1 유전자가 클로닝되어 있다. 문헌 [Rabindran et al. 1991 Proc. Natl. Acad. Sci USA 88: 6906-6910]을 참조한다. 진뱅크 식별자 NM\_005526.2를 비롯하여, 인간 HSF1에 대한 다양한 서열이 이용가능하다. 마우스 (무스 무스쿨루스(Mus musculus)) HSF1 유전자는, 예를 들어 진뱅크 id NM\_008296.2이다. 또 다른 마우스 HSF1 서열은 등록 번호 XM\_128055로서 이용가능하다 (문헌 [Yin et al. 2005 J. Mol. Cell. Card. 39: 681-689]에서 사용된 바와 같음).

[0166] 인간 서열 (서열 513)과 비교한 시노물구스 원숭이 ("시노" 또는 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis)) HSF1 서열 (서열 506)을 하기에 나타낸다:

인간	GCGGCGGGAGCGCGCCCGTTGCAAGATGGCGGCGGCCATGCTGGGCCCCGGGGCTGTGTG
시노	-----CGCGCCCGTTGCAAGATGGCGGCGGCAAGCTGGGCCTTGGGGCTGGGGG ***** * * * * *
인간	TGCGCAGCGGGCGGCGGCGGCCCGGAAGGCTGGCGGCGGACGGCGTTAGCCCGGCC
시노	GGCGCAGGGGAGGCGGNN ***** * * * * *
인간	TGCGCCCCCTCTTTGCGGCGCTCCCTCCGCCTATTCCTCCTTGCCTGAGATGGATCTGC
시노	NN ***** * * * * * 개시->
인간	CCGTGGGCCCCGCGCGGCGGCGGCCAGCAAC-GTCCCGCCTTCCTGACCAAGCTGTGG
시노	CCGTGGGCCCCGGTGGCGGCGGCGGCCAGCAANCCTCCGCGCTTCCTGACCAAGCTGTGG ***** * * * * *
인간	ACCCTCGTGAGCGACCCGGACACCGACGCGCTCATCTGCTGGAGCCCGAGCGGGAACAGC
시노	ACCCTCGTGAGCGACCCGGACACCGACGCGCTCATCTGCTGGAGCCCGAGTGGGAACAGC ***** * * * * *
인간	TTCCACGTGTTGACACAGGGCCAGTTTGCCAAGGAGGTGCTGCCAAGTACTTCAAGCAC
시노	TTCCATGTGTTGACACAGGGCCAGTTTGCCAAGGAGGTGCTGCCAAGTATTTCAGCAC ***** * * * * *
인간	AACAACATGGCCAGCTTCGTGCGGCAGCTCAACATGTATGGCTTCCGAAAGTGGTCCAC
시노	AACAACATGGCCAGCTTCGTGCGGCAGCTCAACATGTATGGTTCCGAAAGTGGTCCAC ***** * * * * *
인간	ATCGAGCAGGGCGGCTGGTCAAGCCAGAGAGACGACACGGAGTTCAGCACCCATGC
시노	ATCGAGCAGGGTGGCTGGTCAAGCCAGAGAGACGACACGGAGTTCAGCACCCCTGC ***** * * * * *
인간	TTCTTGCGTGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCAA-GAGGAAAGTGACCAAGTGTGTC
시노	TTCTTGCGCGGCCAGGAGCAGCTCCTTGAGAACATCANAGAGGAAAGTGACCAAGTGTGTC ***** * * * * *
인간	CACCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCGCCAGGACAGCGTCACCAAGCTGCTGACGGA
시노	CACCTGAAGAGTGAAGACATAAAGATCCGTGAGGACAGTGTACCAAGCTGCTGACGGA ***** * * * * *

[0167]

인간  
시노 CGTGCAGCTGATGAAGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA  
CGTGCAGCTGATGAAGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 TGAGAAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCCAGCAACA  
TGAGAAATGAGGCTCTGTGGCGGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCCAGCAACA  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTCAGTTCTGATCTCACTGGTGCAAGTCAAACCGGATCCT  
GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTCAGTTCTGATCTCACTGGTGCAAGTCAAACCGGATCCT  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCATGCC  
GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCATGCC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCACGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC  
CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCACGTCCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CTCCCCAGCCTACAGCAGCTCCAGCCTCTACGCCCCCTGATGCTGTGGCCAGCTCTGGACC  
CTCCCCAGCCTACAGTAGCTCCAGCCTCTACGCCCCCGATTCTGTGGCCAACTCCGGACC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCATGGCCTCCCCGGCGGGAG  
CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCGTTGGCCTCCCCGGCGGGAG  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CATAGACGAGAGGCCCTATCCAGCAGCCCCCTGGTGCGTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG  
CATAGACGAGAGGCCCTGTCTAGCAGCCCCCTGGTGCGTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CCCGCCTCAGAGCCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCGTGGACAC  
CCCGCCTCAGAGCCCCCGGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCGTGGACAC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CCTCTGTGTCGCCGACCGCCCTCATTTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTGCCCCGC  
CCTCTGTGTCGCCGACCGCCCTCATTTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTACCCCCGC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CTCCGTACAGCCCTCACGGACGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC  
CTCCGCCACAGCCCTCACCGATGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCCGGCCTCCCTC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CCCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA  
ACCCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 GCTCAGTGACCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGATAACCTGCAGACCATGCTGAG  
GCTCAGTGATCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGACAACCTGCAGACCATGCTGAG  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCAAGTGCCTGCTGGACCTGTTTACGCCCTCGGTGAC  
CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCAAGTGCCTGCTGGACCTGTTTACGCCCTCGGTGAC  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCCAGTATCCAAGAGCTCCT  
CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCTAGTATCCAAGAGCTCCT  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 GTCTCCCCAGGAGCCCCCAGGCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCGGATTAGGGAA  
GTCTCCCCAGGAGCCCTCCAGGCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCGGATTAGGGAA  
\*\*\*\*\*

인간  
시노 GCAGCTGGTGCACTACACAGCGCAGCCGCTGTTCTGCTGGACCCCGGCTCCGTGGACAC  
GCAGCTGGTGCACTACACAGCACAGCCACTGTTCTGCTCGACCCCGGCTCCGTGGGCAC  
\*\*\*\*\*

인간 CGGGAGCAACGACCTGCCGGTGTGTTTGAGCTGGGAGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG



시노	CGGGAGCAGCGACTTGCCGGTGCTGTTTGTAGCTGGGGGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG *****
인간 시노	GGACGGCTTCGCCGAGGAGACCCACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCGGAGCCTCCCAAAGC GGACGGCTTCGCCGAGGAGACCCACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCAGAGCCTCCCAAAGC *****
인간 시노	CAAGGACCCCACTGTCTCTTAGAGGCCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCAACC CAAGGACCCCACTGTCTCTCTAGGCGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCAACC *****
인간 시노	CCCAGTGCAGGGCTGGTCTTGGGGAGGCAG-GGCAGCCTCGCGGTCTTGGGCACTGGTGG CCCAGTGCAGGGCTGGCCTTGGGGAGGAAGAGGCAGCCTCGAGGTCTTGGGCACTGGTGG *****
인간 시노	GTCGGCCGCCATAGCCCCAGTAGGACAAAC--GGGCTCGGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT GTTGGCCACCACAGCCCCAGTAGGACAAACAGGGGCTCAGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT *****
인간 시노	CAGGAGGGTCACCTGGCCTGCAGTCTGCCTTCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTGG CAGGAGGGTCACCCCGGCCTCCAGTCTGCCTTCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTGG *****
인간 시노	TTGGGGCTTCACGCCACACCTGGACTGACCCTGCAGGTGTTTCATAGTCAGAATTGTAT TTGGGGCTTCGTAGCCACACCTGGACTGACCCTGCAGGTGTTTCATAATCAGAATTGTAT *****
인간 시노	TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCGTTCCTCCGCTCCACAGAGATACAGATATATACAC TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCATTCCTGTTCATAGAGATATACAGATATATACAC *****
인간 시노	ACAG-TGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAACAGACAGGCTCTATGCTAAA ACAGGTGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAG----- *****
인간 시노	AAAAAAAAAAAAA (서열 513) ----- (서열 506)

[0169]

[0170]

인간 HSF1 서열의 개시 (ATG) 및 종결 (TAG), 및 시노 HSF1 서열의 추정 개시 및 종결은 밑줄친 볼드체로 표시하였다. N은 서열분석 실험에서 뉴클레오티드가 그 위치에서 결정되지 않았다는 것을 가리킨다. 인간 및 시노 서열 사이에 일치하는 뉴클레오티드는 별표 (\*)로 표시하였다.

[0171]

한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 인간, 래트, 마우스 및 시노 HSF1 유전자에서 동일한 서열을 포함한다. 상기 서열 동일성은 인간 시험 전의 동물 시험을 용이하게 한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 인간, 마우스 및 시노 HSF1 유전자에서 동일한 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 인간 및 시노 HSF1 유전자에서 동일한 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 인간 및 래트 HSF1 유전자에서 동일한 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 인간 및 마우스 HSF1 유전자에서 동일한 서열을 포함한다.

[0172]

HSF1에 대한 RNAi 작용제의 추가 실시양태

[0173]

한 실시양태에서, HSF1 RNAi 작용제는 임의의 다른 유전자의 서열과 일치하지 않는 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, HSF1 RNAi 작용제는 공지된 다른 모든 비-HSF1 유전자와 적어도 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 서열을 포함한다.

[0174]

한 실시양태에서, HSF1 RNAi 작용제는 HSF2, HSF3 또는 HSF4에서의 서열과 동일한 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, HSF1 RNAi 작용제는 HSF2, HSF3 또는 HSF4에서의 임의의 서열과 동일하지 않은 서열을 포함한다.

[0175]

다양한 HSF1-관련 질환을 치료하는데 사용하기 위한 HSF1 RNAi 작용제

[0176]

한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 본원에 개시된 서열을 포함하고, 그를 필요로 하는 환자(예를 들어, 암 및/또는 바이러스성 질환 및/또는 자가면역 질환 및/또는 HSF1-관련 질환으로 고통받는 환자)에게 투여된다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제는 상기 질환에 적절한 하나 이상의 추가의 제약 작용제와 함께, 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 암으로 고통받는 환자는 약리학상 유효량의 하나 이상의 HSF1 RNAi 작용제를, 약리학상 유효량의 본원에 열거된 하나 이상의 임의의 암 치료제 및/또는 당업계에 공지된 임의의 다른 암 치료제와 함께 투여받을 수 있다.

[0177]

바이러스성 질환으로 고통받는 환자는 하나 이상의 HSF1에 대한 RNAi 작용제 및 하나 이상의 추가의 바이러스성 질환 치료제를 투여받을 수 있다. 상기 추가의 치료제는 본원에 열거된 임의의 바이러스성 질환 치료제의 목록 및/또는 당업계에 공지된 임의의 항바이러스제로부터 선택될 수 있다.

[0178]

환자는 또한 1종 초과 HSF1에 대한 RNAi 작용제를 투여받을 수 있다.



- [0179] 암, 및 자가면역 및 바이러스성 질환의 경우에, RNAi 작용제(들) 및 추가의 질환 치료제(들)는 임의의 순서로, 동시에 또는 순차적으로, 또는 시간 간격을 두고 다중 용량으로 투여될 수 있다. RNAi 작용제 및 추가의 치료제의 투여는, 예를 들어 동시, 공동, 개별적 또는 순차적일 수 있다.
- [0180] 적어도 일부 경우에서, HSF1의 녹다운만으로는 항종양 효과를 가지지 못할 수 있다. 그러나, HSF1의 녹다운은 암 세포 (예를 들어, 간암 세포 또는 흑색종 세포)를 HSP90 억제제에 민감하게 만들 수 있다. 즉, HSF1 RNAi 작용제는 세포 증식을 억제할 수는 없지만, 하나 이상의 HSP90 억제제에 의한 암 세포의 아포토시스에 상승작용을 할 수는 있다. 이들 HSP90 억제제는, 비-제한적 예로서, 악티노마이신 D 및 AUY922 (NVP-AUY922로도 공지됨)를 포함한다. 예를 들어 문헌 [Jensen et al. 2008 Breast Cancer Res. 10(2): R33; Gaspar et al. 2010 Mol. Cancer Ther. 9: 1219-1233; Okui et al. 2011 Anticancer Res. 31: 1194-204; 및 Eccles et al. Cancer Res. 68: 2850-2860]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 질환 치료 요법은 적어도 하나의 HSF1에 대한 RNAi 작용제 및 AUY922 둘 다를 포함하고, 여기서 이들 작용제는 동시에, 순차적으로, 또는 개별적으로 투여된다.
- [0181] 동시 투여는, 예를 들어 2종 이상의 활성 성분을 갖는 하나의 고정 조합물 형태로, 또는 독립적으로 제제화된 2종 이상의 활성 성분을 동시에 투여함으로써 일어날 수 있다. 순차적 사용 (투여)은, 바람직하게는 조합물이 독립적으로 투여되는 단일 화합물에 비해 더 큰 효율을 나타내도록 (특히, 상승작용을 나타내도록), 바람직하게는 한 시점에 조합물의 1종 (또는 1종 초과)의 성분들을 투여하고, 상이한 시점에, 즉 장기적으로 시차를 두는 방식으로, 다른 성분들을 투여하는 것을 의미한다. 개별 사용 (투여)은 바람직하게는 상이한 시점에 서로 독립적으로 조합물의 성분들을 투여하는 것을 의미하고, 바람직하게는 두 화합물의 유의한 측정가능한 혈액 수준의 중복이 중복되는 방식으로 (동시에) 존재하지 않도록 성분 (a) 및 (b)를 투여하는 것을 의미한다.
- [0182] 또한, 바람직하게는 조합물 성분-약물이, 치료 효율에 대한 상호 효과가 발견될 수 없을 정도로 긴 시간 간격으로 조합물 성분-약물을 독립적으로 사용할 때 발견되는 효과를 증가하는 연합 치료 효과 (상승작용 효과가 특히 바람직함)를 나타내도록, 순차적, 개별적 및 동시 투여 중 둘 이상을 조합하는 것이 가능하다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 "진행의 지연"은 최초 징후발현의 전단계 또는 초기 단계의 환자, 또는 치료할 질환이 재발된 환자에게 조합물을 투여하는 것을 의미하며, 여기서의 환자는 예를 들어 상응하는 질환의 예비-형태가 진단된 환자이거나, 또는 예를 들어 의학적 치료를 받고 있는 상태의 환자이거나, 또는 상응하는 질환이 발병할 것으로 예상되는 상황으로 인한 상태의 환자이다.
- [0184] "연합 치료 활성" 또는 "연합 치료 효과"는 해당 화합물이 바람직하게는 치료할 온혈 동물, 특히 인간에서 여전히 (바람직하게는 상승작용적) 상호작용 (연합 치료 효과)을 나타내도록 하는 시간 간격으로 개별적으로 (장기적으로 시차를 두는 방식, 특히 순서-특이적 방식으로) 제공될 수 있음을 의미한다. 이 경우에 해당하는지의 여부는, 특히 두 화합물 모두가 적어도 특정한 시간 간격 동안 치료할 인간의 혈액에 존재한다는 것을 나타내는 혈액 수준을 추적함으로써 결정할 수 있다.
- [0185] 추가의 정의
- [0186] 편의상, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 특정 용어 및 어구의 의미를 하기 제공한다. 본 명세서의 다른 부분에서의 용어의 용법과 본 문헌에 제공된 그의 정의 사이에 명백한 모순이 존재하는 경우, 본 문헌에서의 정의가 우선할 것이다.
- [0187] 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 단수형은 1개의 또는 1개 초과 (즉, 적어도 1개의) 해당 문법적 대상을 지칭한다.
- [0188] RNAi 작용제
- [0189] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 HSF1 RNAi 작용제 또는 HSF1 핵산 (또는 그의 일부)에 상보적인 적어도 1개의 핵산 서열을 포함하는 다른 조성물에 관한 것이거나, 또는 siRNA (RNAi 작용제)의 적어도 1개의 가닥을 코딩하는 재조합 발현 벡터 또는 하기 정의된 바와 같은 RNAi 작용제로서 기능할 수 있는 안티센스 핵산을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본원에 사용된 "안티센스" 핵산은 HSF1 단백질을 코딩하는 "센스" 핵산에 상보적인 (예를 들어, 이중-가닥 DNA의 코딩 가닥에 상보적이거나, mRNA에 상보적이거나, 또는 HSF1 유전자 또는 핵산의 코딩 가닥에 상보적인) 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 "RNAi 작용제", "HSF1에 대한 RNAi 작용제", "HSF1에 특이적인 RNAi 작용제", "HSF1에 대한 iRNA 작용제", "HSF1에 대한 siRNA", "HSF1 siRNA" 등은 siRNA (짧은 억제 RNA), shRNA (짧은 또는 소형 해

어떤 RNA), iRNA (간섭 RNA) 작용제, RNAi (RNA 간섭) 작용제, dsRNA (이중-가닥 RNA), 마이크로RNA 등을 지칭하고/거나, HSF1 mRNA 또는 그의 일부를 특이적으로 표적화하고/거나 그에 특이적이고/거나 그에 특이적으로 결합하는 조성물을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "안티센스 핵산" 또는 "안티센스 핵산을 포함하는 조성물" 등은 광범위하게는 그의 표적에 대해 안티센스인 적어도 하나의 핵산 가닥을 포함하는 임의의 조성물을 포함하는 것을 의미하고; 이는 임의의 siRNA, shRNA, iRNA, dsRNA, 마이크로RNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 안티센스 핵산을 포함하는 임의의 다른 조성물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "iRNA" 및 "RNAi"는, RNA (또는 그의 유도체)를 함유하고, RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 경로를 통해 또 다른 RNA 전사체의 표적화 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 RISC 복합체/경로를 활성화하는 올리고뉴클레오타이드 조성물이다. 또 다른 실시양태에서, RNAi 작용제는 안티센스 가닥 서열 (안티센스 올리고뉴클레오타이드)을 포함한다. 한 실시양태에서, RNAi는 단일 가닥을 포함한다. 문헌 [Sioud 2005 J. Mol. Biol. 348:1079-1090] 및 그 안의 참고문헌에 기재된 바와 같이, 상기 단일-가닥 RNAi 작용제 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드는 센스 또는 안티센스 가닥을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥을 포함하는 단일 가닥을 갖는 RNAi 작용제를 포함한다. 단일 또는 이중-가닥 RNA 분자 또는 가닥 (예를 들어, siRNA, shRNA, dsRNA, 마이크로RNA 등, 또는 그의 어느 한쪽 또는 양쪽 가닥)이 RNA가 아닌 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다는 것이 또한 명백하여야 한다. 예를 들어, siRNA, shRNA, dsRNA, 마이크로RNA 등, 또는 그의 어느 한쪽 또는 양쪽 가닥 등은 DNA인 1개 또는 2개 이상의 말단 또는 내부 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 예를 들어, siRNA는 DNA인 말단 디뉴클레오타이드 TT를 포함할 수 있다. 어떠한 경우에도 본 개시내용은 양쪽 가닥이 완전히 DNA인 분자 (예를 들어, 이중-가닥 DNA 분자)는 고려하지 않는다. 또 다른 비제한적 예에서, siRNA는 RNA 대신 DNA인 1개 또는 2개 또는 몇개의 다른 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 서열을 포함하는 분자이지만, 여기서 성분은 RNA 및/또는 DNA 뉴클레오타이드가 아니라 PNA, LNA, TNA, GNA, FANA 또는 다른 핵산 치환기인 siRNA의 기능적 등가물을 고려한다.

[0191] RNA 간섭 (RNAi)은 이중-가닥 RNA (dsRNA)를 사용하여 dsRNA와 동일한 서열을 함유하는 메신저 RNA (mRNA)를 분해하는 전사-후, 표적화 유전자-침묵 기술이다. RNAi의 과정은 리보뉴클레아제 III (다이스)이 보다 긴 dsRNA를 siRNA로 불리는 보다 짧은 단편으로 절단할 때 발생한다. siRNA (소형 간섭 RNA)는 전형적으로 다이스에 의해 약 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이로 생성되고 약 19개의 염기 쌍 듀플렉스를 포함한다 (그러나 인공 RNAi 작용제는 더 짧을 수 있고/거나 평할-말단일 수 있음). 이어서, 보다 작은 RNA 절편은 표적 mRNA의 분해를 매개한다. 다이스는 또한 번역 제어에 관여하는 보존된 구조의 전구체 RNA로부터의 21- 및 22-뉴클레오타이드의 소형 일시적 RNA (stRNA)의 절제에 관여하고 있다. 문헌 [Hutvagner et al. 2001, Science, 293, 834]을 참조한다. RNAi 반응은 또한 siRNA의 안티센스 가닥에 상보적인 단일-가닥 mRNA의 절단을 매개하는, 통상적으로 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC)로 지칭되는 엔도뉴클레아제 복합체를 특징으로 한다. 표적 RNA의 절단은 siRNA 듀플렉스의 안티센스 가닥에 상보적인 영역의 중간에서 일어난다.

[0192] RNAi 합성을 위한 키트는, 예를 들어 뉴잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs) 및 암비온(Ambion)으로부터 상업적으로 입수가 가능하다.

[0193] 본 개시내용의 RNAi 작용제(들)는 HSF1 mRNA를 표적으로 한다 (예를 들어, 그에 결합하거나, 그에 어닐링되는 등). HSF1에 대한 RNAi 작용제의 사용은 HSF1 활성, 수준 및/또는 발현의 감소, 예를 들어 표적 유전자 또는 표적 서열의 "녹-다운" 또는 "녹-아웃"을 일으킨다. 특히, 한 실시양태에서, HSF1의 과다발현 또는 과다활성을 특징으로 하는 질환 상태의 경우에, HSF1에 대한 RNAi 작용제의 투여는 HSF1 활성을 정상 수준으로 복원하기에 충분하도록 HSF1 표적을 녹다운시킨다.

[0194] 적합한 RNAi 작용제는 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법에 의해 선택될 수 있거나, 또는 당업자가 생각해낼 수 있다. 예를 들어, 선택 기준은 하기 단계 중 하나 이상을 포함할 수 있다: HSF1 유전자 서열의 초기 분석 및 RNAi 작용제의 설계 (상기 설계는 중간 서열 유사성 (인간, 시노물구스, 마우스 등) 및 다른 (비-HSF1) 유전자에 대한 비유사성을 고려할 수 있음); 시험관내 RNAi 작용제의 스크리닝 (예를 들어, WI-38 세포에서 10 nM로); HeLa 세포에서의 EC50 결정; RNAi 작용제로 처리한 WI-38, HeLa 및 GTL16 세포의 생존율 결정 (여기서, HSF1에 대한 RNAi 작용제가 이들 세포의 생존율을 억제하지 않는 것이 바람직함); 예를 들어, 면역원성을 추정하기 위해 TNF-알파의 수준을 시험하는, 인간 PBMC (말초 혈액 단핵 세포)를 사용한 시험 (여기서, 면역자극 서열은 덜 바람직함); 신선한 인간 혈액을 RNAi 작용제로 처리하고 시토카인/케모카인 [예를 들어, TNF-알파 (종양 괴사 인자-알파) 및/또는 MCP1 (단핵구 화학주성 단백질 1)] 수준을 결정하는 인간 전혈 검정에서의 시험 (여기서, 면역자극 서열은 덜 바람직함); 시험 동물에서 Hep3B 피하 종양을 이용한 생체내 유전자 녹다운의 결

정; 예를 들어, 약역학 (PD) 마커, 예를 들어 HSP70 또는 HSP27을 이용한 HSF1 표적 유전자 조정 분석 (여기서, HSF1 녹다운은 A375 세포에서 HSP70 및 HSP27 발현의 용량-의존성 감소를 유발함); 및 RNAi 작용제의 특이적 변형의 최적화.

[0195] 표적 및 서열

[0196] 본원에 사용된 "표적 서열" 또는 "표적 유전자"는 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 비롯하여, 유전자, 예를 들어 HSF1 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 인접 부분을 지칭한다. 서열의 표적 부분은 적어도 그 부분에서의 또는 그 근처의 iRNA-지시된 절단을 위한 기질로서 작용하기에 충분히 길 것이다. 예를 들어, 표적 서열은 일반적으로 약 9-36개의 뉴클레오타이드 ("nt") 길이, 예를 들어 약 15-30개의 뉴클레오타이드 길이 (그 사이의 모든 하위범위 포함)일 것이다. 비제한적 예로서, 표적 서열은 약 15-30개의 nt, 약 15-26개의 nt, 약 15-23개의 nt, 약 15-22개의 nt, 약 15-21개의 nt, 약 15-20개의 nt, 약 15-19개의 nt, 약 15-18개의 nt, 약 15-17개의 nt, 약 18-30개의 nt, 약 18-26개의 nt, 약 18-23개의 nt, 약 18-22개의 nt, 약 18-21개의 nt, 약 18-20개의 nt, 약 19-30개의 nt, 약 19-26개의 nt, 약 19-23개의 nt, 약 19-22개의 nt, 약 19-21개의 nt, 약 19-20개의 nt, 약 20-30개의 nt, 약 20-26개의 nt, 약 20-25개의 nt, 약 20-24개의 nt, 약 20-23개의 nt, 약 20-22개의 nt, 약 20-21개의 nt, 약 21-30개의 nt, 약 21-26개의 nt, 약 21-25개의 nt, 약 21-24개의 nt, 약 21-23개의 nt 또는 약 21-22개의 nt일 수 있다.

[0197] 본원에 사용된 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 이용하여 지칭된 서열에 의해 기재된 뉴클레오타이드 쌍을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0198] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "상보적인"은 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드가 특정 조건 하에서 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화되어 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어 엄격할 수 있다 (예를 들어, 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 12-16시간 동안 50°C 또는 70°C, 이후 세척). 다른 조건, 예컨대 유기체 내부에서 직면할 수 있는 생리학적으로 적절한 조건을 적용할 수 있다. 당업자는 혼성화된 뉴클레오타이드의 궁극적인 적용에 따라, 두 서열의 상보성 시험에 가장 적절한 조건 세트를 결정할 수 있을 것이다. 본 개시내용은 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 가닥은 본원에 개시된 임의의 서열에 상보적인 것인 (예를 들어, 제1 및/또는 제2 가닥은 본원에 개시된 임의의 서열에 역평행이고 그의 염기 서열에 수소 결합하는 염기 서열을 갖거나 포함하는 것인) 임의의 RNAi 작용제를 고려한다. 또한 RNA 서열은 본원에 개시된 임의의 DNA 서열에 상보적임에 주의한다.

[0199] iRNA 내의, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 내의 상보적 서열은 한쪽 또는 양쪽 서열의 전체 길이에 걸쳐 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드에 대한 염기-쌍형성을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 관하여 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 본원에서 제1 서열이 제2 서열에 관하여 "실질적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우에는, 두 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 이들은 30개 이하의 염기 쌍의 듀플렉스를 위한 혼성화 시, 이들의 궁극적인 적용, 예를 들어 RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 가장 적절한 조건 하에서 혼성화하는 능력을 유지하는 한, 1개 이상의, 그러나 일반적으로 5, 4, 3 또는 2개를 초과하지 않는 미스매치 염기 쌍을 형성할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오타이드가 혼성화 시에 1개 이상의 단일 가닥 오버행을 형성하도록 설계된 경우에, 이러한 오버행은 상보성의 결정에 관하여 미스매치로 간주되지 않아야 한다. 예를 들어, 21개의 nt 길이인 한 올리고뉴클레오타이드 및 23개의 nt 길이인 또 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA (여기서, 더 긴 올리고뉴클레오타이드는 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 21개 nt의 서열을 포함함)는 본원에서의 목적상 "완전히 상보적인" 것으로 여전히 지칭될 수 있다.

[0200] 본원에 사용된 "상보적" 서열은 또한, 이들의 혼성화하는 능력에 관하여 상기 요구사항이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭(non-Watson-Crick) 염기 쌍 및/또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기 쌍을 포함할 수 있거나, 또는 전적으로 그로부터 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍은 G:U 워블 또는 후그스타인 염기 쌍형성을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0201] 본원의 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은 이들이 사용된 문맥으로부터 이해될 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의, 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭에 관하여 사용될 수 있다.

- [0202] 본원에 사용된 메신저 RNA (mRNA)의 "적어도 일부분에 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오티드는, 관심있는 mRNA (예를 들어, HSF1을 코딩하는 mRNA)의 인접 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 해당 서열이 HSF1을 코딩하는 mRNA의 중단되지 않은 부분에 실질적으로 상보적인 경우에는 HSF1 mRNA의 적어도 일부분에 상보적이다.
- [0203] 다양한 실시양태에서, 한쪽 또는 양쪽 가닥은 닉(nick)을 갖는다.
- [0204] 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 단일 가닥 (예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 shRNA)을 포함한다. 한 실시양태에서, RNAi 작용제는 그의 서열이 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥 (또는 제1 및 제2 가닥) 둘 다의 서열을 포함하는 것인 단일 가닥을 포함한다.
- [0205] 한 실시양태에서, 단일-가닥 RNAi 작용제 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드는 센스 및/또는 안티센스 가닥을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sioud 2005 J. Mol. Biol. 348:1079-1090] 및 그에 인용된 참고문헌을 참조한다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥을 포함하는 단일 가닥을 갖는 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0206] 본 개시내용에 특히 유용한 siRNA는 HSF1 mRNA의 영역에 특이적으로 결합할 수 있는 것들을 포함하고, 하기 특성 중 하나 이상을 갖는다: HSF1의 코딩 절편에 결합함; 코딩 절편의 개시점과 5' 비번역 영역의 접합부에 또는 그 근처에 결합함; mRNA의 번역 개시 부위에 또는 그 근처에 결합함; 엑손과 인트론의 접합부에, 그를 가로질러, 또는 그 근처에 결합함; 다른 유전자의 mRNA 또는 전사체에 거의 또는 전혀 결합하지 않음 ("표적을 벗어난 효과"가 거의 또는 전혀 없음); 이중-가닥이 아닌 영역 또는 영역들 또는 스템 영역에서 또는 그 근처에서, 예를 들어 루프 또는 단일-가닥 부분에서 HSF1 mRNA에 결합함; 번역원성을 거의 또는 전혀 도출하지 않음; 보존된 서열의 존재는 다양한 실험 동물을 사용한 시험을 용이하게 하므로, 다양한 동물 중 (인간, 마우스, 래트, 시노 등을 포함함) 사이에서 보존되어 있는 HSF1 mRNA 서열의 절편에서 결합함; mRNA의 이중-가닥 영역 (들)에 결합함; AT-풍부 영역 (예를 들어, 적어도 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60% AT-풍부)에 결합함; 및/또는 siRNA 활성을 감소시키는 것으로 공지되거나 의심되는 특정한 서열 (예를 들어, siRNA의 이중-가닥 부분의 분리를 감소시킬 수 있는 5' 말단에서의 GG 서열의 존재)이 결핍됨. 한 실시양태에서, HSF1에 특이적인 RNAi 작용제는 이들 특성 중 임의의 하나 이상을 갖는 이중-가닥 RNA일 수 있다.
- [0207] 이중-가닥 RNA
- [0208] 본원에 사용된 용어 "이중-가닥 RNA" 또는 "dsRNA"는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제; 예를 들어, 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥 (이는 표적 RNA에 관하여 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 지칭될 것임)을 포함하는 혼성화된 듀플렉스 영역을 갖는 RNA 분자 또는 분자의 복합체를 포함하는 조성물을 지칭한다. mRNA 표적에 관하여, 안티센스 가닥은 또한 "가이드" 가닥으로도 불리고, 센스 가닥은 또한 "패신저" 가닥으로도 불린다. 패신저 가닥은 하기 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다: 다른 가닥과 비교하여 1개 이상의 여분의 뉴클레오티드 (예를 들어, 벌지(bulge) 또는 1개의 nt 루프), 다른 가닥과 비교하여 닉, 갭 등. 다양한 실시양태에서, 제1 가닥은 센스 가닥이고, 제2 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시양태에서, 제1 가닥은 안티센스 가닥이고, 제2 가닥은 센스 가닥이다.
- [0209] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통한 목적하는 표적 RNA의 특이적 분해를 허용하는 임의의 길이일 수 있으나, 전형적으로는 9 내지 36개의 염기 쌍 ("bp") 길이, 예를 들어 15-30개의 염기 쌍 길이의 범위일 것이다. 9 내지 36개의 염기 쌍의 듀플렉스를 고려할 때, 듀플렉스는 상기 범위 내 임의의 길이, 예를 들어 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 또는 36 bp 및 그 사이의 임의의 하위범위, 예컨대 15-30개의 염기 쌍, 15-26 bp, 15-23 bp, 15-22 bp, 15-21 bp, 15-20 bp, 15-19 bp, 15-18 bp, 15-17 bp, 18-30 bp, 18-26 bp, 18-23 bp, 18-22 bp, 18-21 bp, 18-20 bp, 19-30 bp, 19-26 bp, 19-23 bp, 19-22 bp, 19-21 bp, 19-20 bp, 19 bp, 20-30 bp, 20-26 bp, 20-25 bp, 20-24 bp, 20-23 bp, 20-22 bp, 20-21 bp, 20 bp, 21-30 bp, 21-26 bp, 21-25 bp, 21-24 bp, 21-23 bp, 21-22 bp, 21 bp, 22 bp 또는 23 bp일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 다이서 및 유사한 효소에 의한 프로세싱에 의해 세포에서 생성된 dsRNA는 일반적으로 약 19 내지 약 22개 염기 쌍 길이의 범위이다 (그러나 인공 RNAi 작용제는 더 짧거나 더 길 수 있고/거나 평활-말단일 수 있거나 변형(들), 5' 및/또는 3' 말단캡(들) 및/또는 다른 변이를 가질 수 있음). dsRNA의 듀플렉스 영역의 1개의 가닥은 표적 RNA의 영역에 실질적으로 상보적인 서열을 포함한다. 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 적어도 하나의 자기-상보적 듀플렉스 영역을 갖는 단일 RNA 분자로부터 유래할 수 있거나, 또는 혼성화하여 듀플렉스를 형성하는 2개 이상의 분리된 RNA 분자로부터 형성될 수 있다. 단일 분자의 2개의 자기-상보적 영역으로부터 듀플렉스 영역이 형성되는 경우에, 분자는 듀플렉스 구



조를 형성하는 1개의 가닥의 3'-말단과 각자 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 단일 가닥 쇠 (본원에서 "헤어핀 루프"로 지칭됨, 예를 들어 예컨대 shRNA 구축물에서 발견됨)에 의해 분리된 듀플렉스 영역을 가질 수 있다. 헤어핀 루프는 쌍을 이루지 않은 적어도 1개의 뉴클레오티드를 포함할 수 있고; 일부 실시양태에서 헤어핀 루프는 쌍을 이루지 않은 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 23개 또는 그 초과 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 분리된 RNA 분자에 의해 포함되는 경우에, 그 분자들은 공유적으로 연결될 필요는 없으나, 그렇게 될 수 있다. 2개의 가닥이 헤어핀 루프에 의해 공유적으로 연결되어 있는 경우에, 구축물은 일반적으로 본원에서 및 당업계에서 "shRNA"로 지칭된다. 2개의 가닥이 헤어핀 루프 이외의 수단에 의해 공유적으로 연결되어 있는 경우에, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. 용어 "siRNA"은 또한 상기 기재된 바와 같은 dsRNA를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다.

[0210] 한 측면에서, RNA 간섭 작용제는 표적 RNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 얽매이기를 원치는 않으나, 본 개시내용은 식물 및 무척추동물 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA가 다이스로 공지된 유형 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다는 것을 고려한다 (문헌 [Sharp et al., Genes Dev. 2001, 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이스는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 갖는 19-23개 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 프로세싱한다 (문헌 [Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363]). 이어서, siRNA는 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다 (문헌 [Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309]). 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵을 유도한다 (문헌 [Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188]). 따라서, 한 측면에서 본 개시내용은 RISC 복합체의 형성을 촉진시켜 표적 유전자의 침묵을 일으키는 단일 가닥 RNA에 관한 것이다.

[0211] HSF1의 하향조절.

[0212] 본원에 사용된 "하향조절"은 활성의 완전한 차단 (즉, 완전한 억제) 및/또는 발현의 완전한 차단을 비롯하여, HSF1의 생물학적 활성 및/또는 발현에서의 임의의 통계적으로 유의한 감소를 지칭한다. 예를 들어, "하향조절"은 HSF1 활성 및/또는 발현에서의 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%의 감소를 지칭할 수 있다.

[0213] 본원에 사용된, HSF1를 "억제하다" 또는 "억제하는"이란 용어는 HSF1의 생물학적 활성 및/또는 발현의 완전한 차단을 비롯하여, 상기 활성 및/또는 발현에서의 임의의 통계적으로 유의한 감소를 지칭한다. 예를 들어, "억제"는 HSF1 활성 및/또는 발현에서의 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%의 감소를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "억제하다"는 임의의 다른 생물학적 작용제 또는 조성물을 지칭할 때, 유사하게 활성 및/또는 발현에서의 유의한 감소를 지칭한다.

[0214] "수준"은 HSF1 RNAi 작용제가 검출가능한 수준의 HSF1, 예를 들어 해당 수준의 HSF1 mRNA 또는 해당 수준의 HSF1 단백질을 간섭할 수 있다는 것을 의미한다.

[0215] "활성"은 HSF1 RNAi 작용제가 본원에 기재된 바와 같은, 또는 문헌에 공지된 바와 같은 HSF1의 임의의 공지된 활성을 변경할 수 있다는 것을 의미한다.

[0216] "열 쇼크" (HS) 및 "열 쇼크 반응" (HSR)은 환경적 스트레스, 예컨대 승온에 대한 생화학적 반응을 의미한다. 실험실에서, 실험 동물 및 세포를 "비-쇼크" 온도 (37°C 이하)에서 유지시킬 수 있고, 열 쇼크를 승온 (예를 들어, 40, 41, 42, 43, 44 또는 45°C 이상)에서 유도할 수 있다. 실험적으로, 열 쇼크는 전형적으로 42, 43 또는 44°C에서 유도된다.

[0217] 열 쇼크는 다양한 단백질의 미스폴딩, 변성 및 응집을 특징으로 하고; 유도된 열 쇼크 단백질 (HSP 또는 HSP들)은 이들 단백질을 복구 및/또는 제거하는 샤페론 단백질 (샤페로닌) 및 다른 단백질을 포함한다. 열 쇼크 반응 동안 유도되는 유전자는 특히 HSP90, HSP70 및 HSP27을 포함한다. 열 쇼크 반응은 또한 추가의 환경적 조건, 예컨대 산화 스트레스, 화학적 스트레스, 자유 라디칼, ATP 고갈, 산증, 중금속, 알콜, 항생제의 존재, 에너지 대사의 억제제, 병리학적 상태, 예컨대 허혈 및 재관류, 염증, 조직 손상, 감염, 및 유전 질환과 연관된 돌연변이 단백질에 의해 유도 (또는 모방)될 수 있다. 문헌 [Jolly et al. 2000 J. Natl. Cancer Inst. 92: 1564-1572; Dai et al. 2007 Cell 130: 1005-1018]을 참조한다. 따라서 본 개시내용의 RNAi 작용제는 열 쇼크 또는 열 쇼크 반응을 하향조절한다.

[0218] HSF1에 대한 RNAi 작용제.

- [0219] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 HSF1 RNAi 작용제, 또는 HSF1 유전자 (또는 그의 일부)에 상보적인 다른 안티센스 핵산, 또는 안티센스 핵산을 코딩하는 재조합 발현 벡터에 관한 것이다. 본원에 사용된 "안티센스" 핵산은 HSF1 단백질을 코딩하는 "센스" 핵산에 상보적인 (예를 들어, 이중-가닥 DNA의 코딩 가닥에 상보적이거나, mRNA에 상보적이거나, 또는 HSF1 유전자의 코딩 가닥에 상보적인) 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0220] 세포에서 특정한 단백질의 발현을 하향조절하는 안티센스 핵산의 용도는 당업계에 널리 공지되어 있다. 안티센스 핵산은 또 다른 핵산 (예를 들어, mRNA)의 코딩 가닥에 상보적인 서열을 포함하고, 상기 가닥에 수소 결합할 수 있다. mRNA에 상보적인 안티센스 서열은 mRNA의 코딩 영역, 5' 또는 3' 비번역 영역, 및/또는 코딩 및 비번역 영역을 가교하는 영역, 및/또는 이들의 일부에 상보적일 수 있다. 또한, 안티센스 핵산은 mRNA를 코딩하는 유전자의 조절 영역, 예를 들어 전사 또는 번역 개시 서열 또는 조절 요소에 상보적일 수 있다. 바람직하게는, 안티센스 핵산은 코딩 가닥의 개시 코돈에 선행하거나 그에 놓인 영역, 또는 mRNA의 3' 비번역 영역에 상보적일 수 있다.
- [0221] 안티센스 핵산은 왓슨 및 크릭 염기 쌍형성 규칙에 따라 설계될 수 있다. 안티센스 핵산 분자는 HSF1 mRNA의 전체 코딩 영역에 상보적일 수 있으나, 적어도 한 실시양태에서는 HSF1 mRNA의 코딩 또는 비-코딩 영역의 단지 일부에만 안티센스인 올리고뉴클레오티드이다. 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드는 HSF1 mRNA의 번역 개시 부위 주위의 영역에 상보적일 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어 약 5, 약 10, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45 또는 약 50개의 nt 길이, 또는 5, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개의 nt 길이일 수 있다.
- [0222] siRNA는 내부에, 또는 한쪽 또는 양쪽 말단에 변형을 가질 수 있다. 5' 말단에서의 변형 예가 도 1에 예시되어 있다. 이들은 하기를 포함한다: C6-알킬 (5'-핵실포스페이트), 5'-메톡시; 5'-역전된 dT (idT) 및 5'-베타-L-우리딘. 말단에서의 변형은 siRNA를 안정화시켜 이것을 혈중 뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호하도록 도울 수 있다. siRNA는 임의로, 유전자의 스플라이스 부위에 있는 것으로 또는 그 근처에 있는 것으로 공지되었거나 예상되는 HSF1 mRNA의 영역; 예를 들어, 엑손-인트론 접합부로 지시될 수 있다. siRNA는 또한 임의로, mRNA의 공지되었거나 예상되는 노출 및/또는 단일-가닥 영역 (예를 들어 루프)에 어닐링되도록 설계될 수 있다.
- [0223] 안티센스 핵산은 당업계에 공지된 절차를 이용한 화학적 합성 및 효소적 라이게이션 반응을 이용하여 구축할 수 있다. 예를 들어, 안티센스 핵산 (예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오티드)은 천연-발생 뉴클레오티드, 또는 표적을 벗어난 효과를 감소시키고/거나 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나 안티센스 및 센스 핵산 사이에 형성된 듀플렉스의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 다양하게 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 적어도 한 실시양태에서, 포스포로티오에이트 연결 또는 그의 유도체를 비롯한 변형된 당 백본, 및 아크리딘 치환된 뉴클레오티드가 사용될 수 있다.
- [0224] 각각의 "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 일반적으로 각각 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 함유하는 뉴클레오티드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"는 또한 변형된 뉴클레오티드 또는 대용의 대체 모이어티를 지칭할 수 있다. 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 다른 모이어티로 대체되면서 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 염기 쌍형성 특성을 실질적으로 변경시키지 않을 수 있다는 것을 잘 알고 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 이노신을 그의 염기로서 포함하는 뉴클레오티드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오티드는 본 개시내용에서 특징지어진 dsRNA의 뉴클레오티드 서열에서, 예를 들어 이노신을 함유하는 뉴클레오티드에 의해 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 올리고뉴클레오티드의 어느 곳에서든 아데닌 및 시토신이 구아닌 및 우라실로 대체되어, 각각 표적 mRNA와의 G-U 워블 염기 쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 함유하는 서열은 본 개시내용에서 특징지어진 조성물 및 방법에 적합하다.
- [0225] 변형.
- [0226] 당업자는 용어 "RNA 분자" 또는 "리보핵산 분자"가 자연에서 발현 또는 발견되는 바와 같은 RNA 분자 뿐만 아니라, 본원에 기재된 바와 같거나 당업계에 공지된 바와 같은 하나 이상의 리보뉴클레오티드/리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 RNA의 유사체 및 유도체도 포함한다는 것을 인지할 것이다. 엄밀히 말하면, "리보뉴클레오시드"는 뉴클레오시드 염기 및 리보스 당을 포함하고, "리보뉴클레오티드"는 1, 2 또는 3개의 포스페이트 모이어티를 갖는 리보뉴클레오시드이다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오시드" 및 "리보뉴클레오티드"는 본원에 사용 시에 동등한 것으로 간주될 수 있다. RNA는, 예를 들어 하기 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 구조 또



는 리보스-포스페이트 백본 구조에서 변형될 수 있다. 그러나, 리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 분자는 듀플렉스를 형성하는 능력을 유지하여야 한다. 비제한적 예로서, RNA 분자는 또한 적어도 1개의 변형된 리보뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 5' 포스포로티오에이트 연결 기를 포함하는 뉴클레오시드, 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스데실아미드 기에 연결된 말단 뉴클레오시드, 잠금 뉴클레오시드, 무염기성 뉴클레오시드, 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오시드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오시드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오시드, 모르폴리노 뉴클레오시드, 잠금해제된 리보뉴클레오타이드 (예를 들어, WO 2008/147824에 기재된 바와 같은 비-시클릭 뉴클레오타이드 단량체), 포스포르아미데이트, 또는 뉴클레오시드를 포함하는 비-천연 염기, 또는 이들의 임의의 조합이지만 이에 제한되지 않는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, RNA 분자는 적어도 2개의 변형된 리보뉴클레오시드, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개 또는 그 초과, dsRNA 분자의 전체 길이 이하의 변형된 리보뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 변형은 RNA 분자에서 이러한 다수의 변형된 리보뉴클레오시드 각각에 대해 동일할 필요는 없다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 고려되는 변형된 RNA는, 요구되는 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 가지며 RISC 경로를 통한 표적 RNA의 특이적 분해를 허용 또는 매개하는 펩티드 핵산 (PNA)이다.

[0227] 안티센스 핵산을 생성하는데 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예는 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-아이오도우라실, 하이포크산틴, 크산틴, 4-아세틸시토신, 5-(카르복시히드록실메틸) 우라실, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸우라실, 디히드로우라실, 베타-D-갈락토실케오신, 이노신, N6-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N6-아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실케오신, 5'-메톡시카르복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 와이부톡소신, 슈도우라실, 케오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 5-메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-N-2-카르복시프로필) 우라실, (acp3)w 및 2,6-디아미노퓨린을 포함한다.

[0228] 한 측면에서, 변형된 리보뉴클레오시드는 데옥시리보뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 경우에, RNAi 작용제는 예를 들어 데옥시뉴클레오시드 오버행(들), 또는 dsRNA의 이중-가닥 부분 내의 하나 이상의 데옥시뉴클레오시드를 비롯한 하나 이상의 데옥시뉴클레오시드를 포함할 수 있다. RNAi 작용제의 일부는 이중-가닥 DNA일 수 있지만, 또 다른 일부는 이중-가닥 RNA여서, DNA-RNA 키메라를 형성할 수도 있다 (예를 들어, 문헌 [Yamato et al. 2011. Cancer Gene Ther. 18: 587-597] 참조). 그러나, 어떠한 환경 하에서도 이중-가닥 DNA 분자가 용어 "iRNA"에 포함되지 않는다는 것은 자명하다.

[0229] 다른 변형 및/또는 다른 변화가 RNAi 작용제에 대해 만들어질 수 있다. 안티센스 핵산 분자는 또한 2'-o-메틸 리보뉴클레오타이드 (문헌 [Inoue et al. 1987 Nucleic Acids Res. 15: 6131-6148]) 또는 키메라 RNA-DNA 유사체 (문헌 [Inoue et al. 1987 FEBS Lett. 215: 327-330])를 포함할 수 있다.

[0230] 또 다른 실시양태에서, RNAi 작용제는 단일-가닥 닉 (예를 들어, 백본 내 단절 또는 누락된 결합)을 갖는다. 다양한 실시양태에서, 단일-가닥 닉은 센스 또는 안티센스 가닥, 또는 둘 다에 있을 수 있다.

[0231] 상기 닉은, 예를 들어 센스 가닥 내에 있어서, 소형의 내부적으로 분절된 간섭 RNA, 또는 sisiRNA를 생성할 수 있고, 이는 닉이 없는 상응하는 RNAi 작용제에 비해 표적을 벗어난 효과를 보다 적게 가질 수 있다. 예를 들어, 웬겔스(Wengels) 및 크젠프스(Kjems)의 WO 2007/107162를 참조한다.

[0232] 안티센스 핵산 또는 RNAi 작용제는 또한 대안적 백본, 예컨대 잠금 핵산 (LNA), 모르폴리노, 펩티드성 핵산 (PNA), 트레오스 핵산 (TNA) 또는 글리콜 핵산 (GNA), 또는 FANA를 가질 수 있고/거나, 이것은 표지될 수 있다 (예를 들어, 방사성표지되거나 달리 태그부착됨). FANA는 문헌 [Dowler et al. 2006 Nucl. Acids Res. 34: 1669-1675]에 기재되어 있다.

[0233] 한쪽 또는 양쪽 가닥이 대안적 백본을 포함할 수 있다.

[0234] 가이드 가닥과 패신저 가닥 사이의 미스매치가 또한 도입될 수 있지만, 일부 위치는 다른 것보다 더 적합할 수도 있다 (예를 들어, 크보로바(Khvorova)의 미국 특허 출원 번호 2009/0209626 참조). 패신저 가닥은 또한 15 또는 16개의 nt 만큼 짧아질 수 있는 반면 가이드 가닥은 19개의 nt 또는 더 길게 남아 있다 (예를 들어, 문헌 [Sun et al. 2008 Nature Biotech. 26: 1379-1382; 및 Chu and Rana 2008 RNA 14: 1714-1719] 참조). 이는 표적을 벗어난 효과를 감소시키는 것보다는, 가이드 가닥의 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 내로의 혼입을 증가시

키고, 패신저 가닥의 혼입을 감소시킬 수 있다. 일부 경우에, 패신저 가닥은 가이드 가닥보다 더 변형 (예를 들어, 단일-가닥 닉 형성, 뉴클레오타이드 변형, 및 단축)될 수 있다. 이들 및 많은 다른 변형은 기능적 가이드 가닥이 확인되었을 때 이루어질 수 있다.

[0235] 변형된 siRNA 또는 iRNA 작용제는 임의의 하나 이상의 이들 변형 (2' 변형, 미스매치, 닉, RNA-DNA 하이브리드, LNA, PNA, GNA, TNA, 또는 FANA 등)을 갖는 본원에 제공된 임의의 서열을 사용하여 제조될 수 있고, 단 변형은 상호 배타적이지 않고 기능적 iRNA 작용제 (예를 들어, 표적 HSF1에 대하여 RNA 간섭 활성을 매개하는 작용제)를 생성한다.

[0236] 2-뉴클레오타이드 3'-오버행을 갖는 21량체 siRNA 듀플렉스의 3'-말단 뉴클레오타이드 오버행 절편을 데옥시리보뉴클레오타이드로 대체하는 것은 RNAi 활성에 대한 역효과를 갖지 않는다. siRNA의 각각의 말단 상에서 4개 이하의 뉴클레오타이드를 데옥시리보뉴클레오타이드로 대체하는 것은 널리 허용되어 왔지만, 데옥시리보뉴클레오타이드로 전부 치환하는 것은 RNAi 활성이 없어지는 결과를 초래한다. 국제 PCT 공개 번호 WO 00/44914, 및 비치(Beach) 등의 국제 PCT 공개 번호 WO 01/68836은 siRNA가 질소 또는 황 헤테로원자 중 적어도 하나를 포함하는 포스페이트-당 백본 또는 뉴클레오시드에 대한 변형을 포함할 수 있다고 이전에 시사하였다. 크로이처(Kreutzer) 등의 캐나다 특허 출원 번호 2,359,180은 또한 이중-가닥 RNA-의존성 단백질 키나제 PKR의 활성화에 대항하기 위해 dsRNA 구축물에서 사용하기 위한 특정 화학적 변형, 구체적으로 2'-아미노 또는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드, 및 2'-O 또는 4'-C 메틸렌 가교를 함유하는 뉴클레오타이드를 기재한다. 추가의 3'-말단 뉴클레오타이드 오버행은 dT (데옥시티미딘), 2'-O,4'-C-에틸렌 티미딘 (eT) 및 2-히드록시에틸 포스페이트 (hp)를 포함한다.

[0237] 패리쉬(Parrish) 등 (문헌 [2000 Molecular Cell 6: 1077-1087])은 긴 (>25개의 nt) siRNA 전사체를 이용하여 씨. 엘레간스(C. elegans)에서 unc-22 유전자를 표적으로 하는 특정한 화학적 변형을 시험하였다. 상기 저자는 T7 및 T3 RNA 폴리머라제를 사용하여 티오포스페이트 뉴클레오타이드 유사체를 혼입시킴으로써 이들 siRNA 전사체 내로 티오포스페이트 잔기를 도입시키는 것을 기재하고 있으며, 2개의 포스포로티오에이트 변형된 염기를 갖는 RNA가 또한 RNAi로서의 유효성에서 실질적 감소를 갖는다는 것을 관찰하였다. 또한, 패리쉬 등은 2개를 초과하는 잔기의 포스포로티오에이트 변형이 시험관 내에서 RNA를 크게 불안정화시켜 간섭 활성이 검정될 수 없었음을 보고하였다. 상기 문헌의 페이지 1081을 참조한다. 상기 저자는 긴 siRNA 전사체 내의 뉴클레오타이드 당의 2'-위치에서의 특정한 변형을 또한 시험하였고, 리보뉴클레오타이드를 데옥시뉴클레오타이드로 치환하는 것이, 특히 우리딘 → 티미딘 및/또는 시티딘 → 데옥시-시티딘 치환의 경우에, 간섭 활성에서의 실질적인 감소를 일으켰음을 발견하였다. 상기 동일 문헌을 참조한다. 또한 상기 저자는 특정한 염기 변형, 예컨대 siRNA의 센스 및 안티센스 가닥에서 우라실을 4-티오우라실, 5-브로모우라실, 5-아이오도우라실 및 3-(아미노알릴)우라실로, 및 구아노신을 이노신으로 치환하는 것을 시험하였다. 4-티오우라실 및 5-브로모우라실 치환은 허용되는 것으로 나타난 반면에, 패리쉬는 이노신이 어느쪽 가닥에든 혼입된 경우에 간섭 활성에서의 실질적인 감소를 일으켰다고 보고하였다. 패리쉬는 또한 안티센스 가닥에서 5-아이오도우라실 및 3-(아미노알릴)우라실의 혼입이 마찬가지로 RNAi 활성에서의 실질적인 감소를 일으켰다고 보고하였다.

[0238] 당업자는 당업계에 공지된 임의의 통상의 방법을 이용하여, 목적하는 바와 같이 siRNA를 합성하고 변형시키는 것이 가능하다는 것을 인지할 것이다 (문헌 [Henschel et al. 2004 DEQOR: a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32 (Web Server Issue): W113-W120] 참조). 또한, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA 또는 shRNA 발현 구축물/백터에 유용한 다양한 조절 서열 (예를 들어, 구성적 또는 유도성 프로모터, 조직-특이적 프로모터 또는 그의 기능적 단편 등)이 존재한다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0239] 그의 뉴클레아제 안정성 및 효능이 유의하게 증진되면서 핵산 분자 내로 도입될 수 있는 당, 염기, 포스페이트 및 백본 변형을 기재하는 당업계의 여러 예가 존재한다. 예를 들어, 안정성을 증진시키고/거나 생물학적 활성을 증진시키기 위해 뉴클레아제 저항성 기, 예를 들어 2'-아미노, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-H, 뉴클레오타이드 염기 변형을 이용한 변형에 의해 올리고뉴클레오타이드를 변형시킨다 (검토를 위해서는 문헌 [Usman and Cedergren 1992 TIBS. 17: 34; Usman et al. 1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31: 163; Burgin et al. 1996 Biochemistry 35: 14090] 참조). 핵산의 당 변형은 당업계에서 광범위하게 기재되어 있다.

[0240] RNAi 작용제의 추가의 변형 및 접합이 기재되어 있다. 문헌 [Soutschek et al. 2004 Nature 432: 173-178]은 피롤리딘 링커에 의해 siRNA 분자의 센스 가닥의 3'-말단에 콜레스테롤을 접합시키고, 그에 의해 공유적이고 비가역적인 접합체를 생성하는 것을 나타내었다. siRNA의 화학적 변형 (다른 분자와의 접합 포함)은 또한 생체내

약동학적 체류 시간 및 효율을 개선시키기 위해 만들어질 수 있다.

- [0241] 다양한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)를 포함한다.
- [0242] 다양한 실시양태에서, RNAi 작용제는 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함한다.
- [0243] 또 다른 실시양태에서, RNAi는 겹 또는 누락된 염기를 포함한다. 예를 들어, 포스페이트-당 백본은 존재하나, 염기가 누락되어 있을 수 있다.
- [0244] 또 다른 실시양태에서, RNAi 작용제는 단일-가닥 닉 (예를 들어, 백본 내 단절 또는 누락된 결합)을 갖는다. 상기 닉은, 예를 들어 센스 가닥 내에 있어서, 소형의 내부적으로 분절된 간섭 RNA, 또는 siRNA를 생성할 수 있고, 이는 닉이 없는 상응하는 RNAi 작용제에 비해 표적을 벗어난 효과를 보다 적게 가질 수 있다.
- [0245] 안티센스 핵산 또는 RNAi 작용제는 또한 대안적 백본, 예컨대: 잠금 핵산 (LNA), 모르폴리노, 펩티드성 핵산 (PNA), 트레오스 핵산 (TNA), 보라노포스페이트-RNA, 2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노핵산 (FANA) 및/또는 글리콜 핵산 (GNA)을 가질 수 있고/거나 (또는 소수의 개별적 뉴클레오타이드 치환을 갖는 RNA를 주로 포함할 수 있고/거나), 이것은 표지될 수 있다 (예를 들어, 방사성표지되거나 달리 태그부착됨). 한쪽 또는 양쪽 가닥이 대안적 백본을 포함할 수 있거나 소수 (예를 들어, 1 내지 10개)의 LNA, PNA, TNA, 보라노포스페이트 RNA, FANA, 및/또는 GNA 중인 치환기를 가질 수 있다.
- [0246] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 사용되는 안티센스 핵산 분자는 α-아노머 핵산 분자를 포함할 수 있다. α-아노머 핵산 분자는, 통상의 β-유닛과는 대조적으로 가닥이 서로 평행하게 뻗어 있는, 상보적 RNA와 특이적인 이중-가닥 하이브리드를 형성한다. 문헌 [Gaultier et al. 1987 Nucleic Acids. Res. 15: 6625-6641]을 참조한다. 안티센스 핵산 분자는 또한 2'-O-메틸리보뉴클레오타이드 (문헌 [Inoue et al. 1987 Nucleic Acids Res. 15: 6131-6148]) 또는 키메라 RNA-DNA 유사체 (문헌 [Inoue et al. 1987 FEBS Lett. 215: 327-330])를 포함할 수 있다.
- [0247] 대안적으로, 유전자 발현은 HSF1 유전자의 전사를 방지하는 삼중 나선 구조를 형성하도록 HSF1의 조절 영역 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 표적으로 함으로써 억제될 수 있다. 일반적으로, 문헌 [Helene 1991 Anticancer Drug Des. 6(6): 569-84; Helene et al. 1992 Ann. N.Y. Acad. Sci. 660: 27-36; 및 Maher 1992, Bioassays 14(12): 807-15]을 참조한다.
- [0248] 대안적으로, 안티센스 핵산은 핵산이 안티센스 배향으로 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 생산될 수 있다 (즉, 삽입된 핵산으로부터 전사된 RNA는 관심있는 표적 핵산에 대해 안티센스 배향일 것임).
- [0249] 본 개시내용의 안티센스 핵산 분자는 전형적으로, 이들이 HSF1을 코딩하는 세포 mRNA 및/또는 게놈 DNA와 혼성화하여, 전사 및/또는 번역을 억제함으로써 발현을 억제하도록 대상체에게 투여되거나 계내 생성된다. 안티센스 핵산 분자의 투여 경로의 예는 조직 부위에서의 직접 주사를 포함한다. 대안적으로, 안티센스 핵산 분자는 선택된 세포를 표적으로 하도록 변형된 다음에 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 전신 투여를 위해, 안티센스 분자는 예를 들어 안티센스 핵산 분자를 세포 표면 수용체 또는 항원에 결합하는 펩티드 또는 항체에 연결함으로써, 선택된 세포 표면 상에 발현된 수용체 또는 항원에 특이적으로 결합하도록 변형될 수 있다. 안티센스 핵산 분자는 또한 당업계에 널리 공지되고 예를 들어 그의 전체 내용이 본원에 포함되는 US20070111230에 기재된 벡터를 사용하여 세포에 전달될 수 있다. 안티센스 분자의 충분한 세포내 농도를 달성하기 위해, 안티센스 핵산 분자가 강력한 pol II 또는 pol III 프로모터의 제어 하에 위치하는 벡터 구축물이 사용될 수 있다.
- [0250] RNA 간섭.
- [0251] RNA 간섭 (RNAi)은 이중-가닥 RNA (dsRNA)를 사용하여 dsRNA와 동일한 서열을 함유하는 메신저 RNA (mRNA)를 분해하는 전사-후, 표적화 유전자-침묵 기술이다. RNAi의 과정은 리보뉴클레아제 III (다이스)이 보다 긴 dsRNA를 siRNA로 불리는 보다 짧은 단편으로 절단할 때 발생한다. 상기 방법에서 생산된 siRNA (소형 간섭

RNA)는 전형적으로 약 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이이고, 약 19개의 염기 쌍 듀플렉스를 포함한다 (그러나 효과적인 인공 siRNA는 유의하게 더 길거나 더 짧을 수 있음). 이어서, 보다 작은 RNA 절편은 표적 mRNA의 분해를 매개한다. 다이스는 또한 번역 제어에 관여하는 보존된 구조의 전구체 RNA로부터의 21- 및 22-뉴클레오타이드의 소형 일시적 RNA (stRNA)의 절제에 관여하고 있다. 문헌 [Hutvagner et al. 2001, Science, 293, 834]을 참조한다. RNAi 반응은 또한 siRNA의 안티센스 가닥에 상보적인 단일-가닥 mRNA의 절단을 매개하는, 통상적으로 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC)로 지칭되는 엔도뉴클레아제 복합체를 특징으로 한다. 표적 RNA의 절단은 siRNA 듀플렉스의 안티센스 가닥에 상보적인 영역의 중간에서 일어난다.

[0252] 한 측면에서, RNA 간섭 작용제는 표적 RNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 단일-가닥 RNA를 포함한다. 이론에 얽매이기를 원치는 않으나, 본 개시내용은 식물 및 무척추동물 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA가 다이스로 공지된 유형 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다는 것을 고려한다 (문헌 [Sharp et al., Genes Dev. 2001, 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이스는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 갖는 19-23개 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 프로세싱한다 (문헌 [Bernstein, et al., (2001) Nature 409:363]) (그러나 인공 RNAi 작용제는 더 짧고/거나 평활-말단일 수 있음). 이어서, siRNA는 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어내어, 이체는 쌍을 이루지 않은 siRNA 가닥 중 하나가 "가이드" 가닥으로서 작용하여 표적 인식을 안내할 수 있게 한다 (문헌 [Nykanen, et al., (2001) Cell 107:309]). 안티센스 가이드 가닥이 적절한 표적 mRNA에 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제가 표적을 절단하여 침묵을 유도한다 (문헌 [Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188]). 따라서, 한 측면에서 본 개시내용은 RISC 복합체의 형성을 촉진시켜 표적 유전자의 침묵을 일으키는 단일-가닥 RNA에 관한 것이다.

[0253] RNA 간섭은 또한 다양한 시스템에서 연구되어 왔다. 드로소필라(Drosophila) 배아 용해물에서의 연구 (문헌 [Elbashir et al. 2001 EMBO J. 20: 6877] 및 터슐(Tuschl) 등의 국제 PCT 공개 번호 WO 01/75164)는 특히 포유동물을 포함하는 다양한 시스템에서의 효율적 RNAi 활성을 매개하는데 필수적인 siRNA 길이, 구조, 화학적 조성, 및 서열에 대한 특정한 요구사항을 밝혀냈다. 이들 연구는 21-뉴클레오타이드 siRNA 듀플렉스가 3'-말단 디뉴클레오타이드 오버행을 함유할 때 특히 활성이라는 것을 보여주었지만, 다른 연구는 평활-말단 siRNA도 효과적일 수 있음을 보여주었다.

[0254] 따라서 본원에 기재된 dsRNA 분자 (RNAi 작용제)는 HSF1의 RNA 간섭에 유용하다.

[0255] 본 개시내용은 또한, 예를 들어 더 긴 서열의 일부분으로서 본원에 개시된 임의의 서열을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 2개의 가닥을 포함하며, 여기서 가닥의 한쪽 또는 양쪽 서열은 본원에 제공된 가닥의 서열을 포함하는 것인, 더 긴 RNAi 작용제를 포함한다. 여러 연구는 더 긴 가닥이 19개의 nt인 RNAi 작용제보다 6개의 nt 또는 bp가 더 길거나, 또는 심지어 약 49, 약 200, 약 500 이하, 또는 심지어 약 700 bp 길이 또는 그 초과일지라도 RNA 간섭에서 효과적일 수 있다는 것을 보여주었다. 문헌 [Elbashir et al. 2001 EMBO J. 23: 6877-6888]; WO 00/44914; WO 01/36646; 및 WO 00/63364를 참조한다. 그러나 치료 용도를 위해 가장 중요하게는, 50 bp 정도보다 더 짧은 siRNA 듀플렉스는 포유동물 세포에서 인터페론 반응을 활성화할 가능성이 더 적다. 예를 들어, 터슐 등의 WO 01/752164를 참조한다.

[0256] HSF1에 대한 RNAi 작용제.

[0257] 본 개시내용에 특히 유용한 RNAi 작용제는 HSF1 mRNA의 영역에 특이적으로 결합할 수 있는 것들을 포함하고, 하기 특성 중 하나 이상을 갖는다: HSF1의 코딩 절편에 결합함; 코딩 절편의 개시점과 5' 비번역 영역의 접합부에 또는 그 근처에 결합함; mRNA의 번역 개시 부위에 또는 그 근처에 결합함; 엑손과 인트론의 접합부에 또는 그 근처에 결합함; 다른 유전자의 mRNA에 거의 또는 전혀 결합하지 않음 ("표적을 벗어난 효과"가 거의 또는 전혀 없음); 이중-가닥이 아닌 영역 또는 영역들 또는 스템 영역에서 또는 그 근처에서, 예를 들어 루프 또는 단일-가닥 부분에서 HSF1 mRNA에 결합함; 번역원성을 거의 또는 전혀 도출하지 않음; 보존된 서열의 존재는 다양한 실험 동물을 사용한 시험을 용이하게 하므로, 다양한 동물 종 (인간, 마우스, 래트, 시노물구스 원숭이 등을 포함함) 사이에서 보존되어 있는 HSF1 mRNA 서열의 절편에서 결합함; mRNA의 이중-가닥 영역(들)에 결합함; AT-풍부 영역 (예를 들어, 적어도 약 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60% AT-풍부)에 결합함; 및 siRNA 활성을 감소시키는 것으로 공지되거나 의심되는 특정한 서열 (예를 들어, siRNA의 이중-가닥 부분의 분리를 감소시킬 수 있는 5' 말단에서의 GG 서열의 존재)이 결핍됨.

[0258] RNAi 작용제는 HSF1 mRNA에 결합하여 그의 분해를 돕는 HSF1 RNAi 작용제로서 설계될 수 있다. 항-HSF1 RNAi 작용제는 코딩 절편 또는 비-코딩 절편 (예를 들어, 5' 또는 3' 비번역 영역, 또는 UTR)에 결합하도록 설계될



수 있다. 바람직하게는, RNAi 작용제는 mRNA의 코딩 절편에 결합한다. RNAi 작용제는, 예를 들어 약 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24 bp의 이중-가닥 영역을 가질 수 있다. 바람직하게는, RNAi 작용제는 약 19, 20 또는 21 bp를 포함한다. RNAi 작용제는 다이스 복합체에 의해 단축되기에 적합한 구조물 내로 혼입 시에는 더 길 수 있다 (예를 들어, 49 bp 이하). RNAi는 또한 추가의 단축 및 프로세싱 전의 발현을 위한 더 긴 구조물 내로 혼입될 수 있다.

- [0259] HSF1 수준, 발현 및/또는 활성을 낮추는 RNAi 작용제.
- [0260] HSF1를 표적으로하기 위한 RNAi 작용제는, 본원에 제공된 HSF1 서열에 결합하고 RNAi 메커니즘을 통해 HSF1를 감소시키도록 작용하는 것들을 포함한다. HSF1에 대한 siRNA 예는, 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된다.
- [0261] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 대략 정상 수준의 HSF1 활성, 발현 및/또는 수준이 달성되도록 HSF1 유전자의 발현을 침묵, 억제, 하향조절, 및/또는 저해한다.
- [0262] 또한, 다양한 실시양태에서, 질환 상태 및 생물학적 맥락에 따라, 정상 수준 미만 또는 정상 수준 초과인 수준의 HSF1 발현, 활성 및/또는 수준을 확립시키기 위해 본 개시내용의 RNAi 작용제를 사용하는 것이 허용된다.
- [0263] RNAi 작용제의 특징: 센스 가닥 및 안티센스 가닥.
- [0264] 다양한 실시양태에서, RNAi 작용제는 제1 가닥 및 제2 가닥, 예를 들어 센스 가닥 및 안티센스 가닥, 및 임의로 본원에서 오버행으로 지칭된 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 함유하는 듀플렉스의 한쪽 또는 양쪽 말단, 및 임의로 3' 및/또는 5' 말단 캡을 포함한다.
- [0265] 용어 "안티센스 가닥"은 표적 서열에 대해 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 RNAi 작용제의 가닥을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "상보성의 영역"은 본원에 정의된 바와 같은 서열, 예를 들어 표적 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성의 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지는 않은 경우에는, 미스매치가 분자의 내부 또는 말단 영역에 있을 수 있다. 일반적으로, 가장 허용되는 미스매치는 말단 영역에, 예를 들어 5' 및/또는 3' 말단의 5, 4, 3 또는 2개의 뉴클레오타이드 내에 있다.
- [0266] 본원에 사용된 용어 "센스 가닥"은 용어가 본원에 정의된 바와 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 RNAi 작용제의 가닥을 지칭한다.
- [0267] 유전자의 서열은 개체와 개체 사이에서, 특히 코딩 절편 내의 위블 위치에서, 또는 비번역 영역에서 달라질 수 있고; 개체는 또한 코딩 서열에서 서로 상이하어 mRNA에서 추가의 차이를 생성할 수 있다. 따라서, RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥의 서열은 필요한 경우에, 개별 환자의 서열에 상응하도록 설계될 수 있다. RNAi 작용제는 또한 번역원성, 바람직하지 않은 mRNA에의 결합 (예를 들어, "표적을 벗어난 효과")을 감소시키거나 또는 혈중에서의 안정성을 증가시키도록 서열에서 변형될 수 있다. 이들 서열 변이체는 RNAi 작용제의 염기 또는 5' 또는 3' 또는 다른 말단-캡의 화학적 변형과 독립적이다.
- [0268] 오버행, 평활 말단 및 캡.
- [0269] RNAi 작용제는 또한 0, 1 또는 2개의 오버행을 가질 수 있고; 0개 오버행의 경우에, 이들은 평활-말단이다. RNAi 작용제는 0, 1 또는 2개의 평활 말단을 가질 수 있다. "평활-말단 RNAi 작용제"에서는 양쪽 가닥이 염기-쌍으로 종결되고; 따라서 평활-말단 분자는 3' 또는 5' 단일-가닥 뉴클레오타이드 오버행이 결핍된다.
- [0270] dsRNA에 관하여 본원에 사용된 용어 "평활" 또는 "평활-말단"은 주어진 dsRNA의 말단 끝에 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체가 없음, 즉 뉴클레오타이드 오버행이 없음을 의미한다. dsRNA의 한쪽 또는 양쪽 말단이 평활일 수 있다. dsRNA의 양쪽 말단이 평활인 경우에, dsRNA는 평활 말단이라고 불린다. 명백함을 위해, "평활 말단" dsRNA는 양쪽 말단에서 평활인, 즉 분자의 어느 쪽 끝에도 뉴클레오타이드 오버행이 없는 dsRNA이다. 가장 흔하게, 이러한 분자는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중-가닥일 것이다.
- [0271] 본원에 사용된 용어 "오버행" 또는 "뉴클레오타이드 오버행"은 RNAi 작용제의 듀플렉스 구조의 두 가닥 중 적어도 하나의 말단으로부터 돌출된 쌍을 이루지 않은 적어도 1개의 뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 넘어 연장되는 경우에, 또는 그 반대의 경우에, 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드(들)는 오버행을 형성한다. dsRNA는 적어도 1개의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로는 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오타이드, 적어도 3개의 뉴클레오타이드, 적어도 4개의 뉴클레오타이드, 적어도 5개의 뉴클레오타이드 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오타이드를 비롯한 뉴



클레오티드/뉴클레오티드 유사체를 포함하거나 그로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 이들의 임의의 조합 상에 있을 수 있다. 추가로, 오버행의 뉴클레오티드(들)은 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥의 5' 말단, 3' 말단 또는 양쪽 말단 상에 존재할 수 있다.

[0272] 오버행 예는 3'-말단 디뉴클레오티드, 예컨대 디티미딘 (TT), dTdT, sdTdT, UU 등이다. 3'-말단 디뉴클레오티드 오버행은 뉴클레아제 저항성을 증가시키기에는 효과적일 수 있지만, 표적 인식에 기여하지 못할 수 있다 (문헌 [Elbashir et al. 2001 Nature 411: 494-498]). 이것은 오버행이 다수의 경우에서 삭제될 수 있고, 뉴클레아제 저항성을 증가시키는 3' 말단캡으로 대체될 수 있다는 보고 (WO 2005/021749 및 WO 2007/128477)와 일치한다. 적합한 3' 말단캡은 이상적으로 적어도 2개의 기능을 수행한다: (1) 예를 들어 혈청 또는 장액에서, 예를 들어 뉴클레아제에 대한 안정성을 증가시킴; 및 (2) RNA 간섭 활성을 가능하게 함. 2'-데옥시 뉴클레오티드 (2'-H)로의 3'-말단 siRNA 오버행 뉴클레오티드의 치환 또한 허용되었다. 또한, siRNA 듀플렉스의 표적-상보적 가닥 상의 5'-포스페이트가 통상적으로 siRNA 활성화에 요구된다.

[0273] 따라서, RNAi 작용제는 또한 임의로 캡을 포함할 수 있다. 용어 "캡" 등은 이중-가닥 뉴클레오티드 듀플렉스의 말단에 부착되어 있는 화학적 모이어티를 포함하지만, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드인 화학적 모이어티를 배제하기 위해 본원에서 사용된다. "3' 캡"은 뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드의 3' 말단에 부착되어 있다. "5' 캡"은 뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 부착되어 있다. 한 실시양태에서, 3' 말단 캡은 예를 들어 WO 2005/021749 및 WO 2007/128477에 개시된 바와 같다. 3' 및/또는 5' 말단 캡은 (예를 들어, RNAi 작용제의 평할-말단 상에서) 오버행에 추가하여 또는 오버행에 대한 대체로서 이용될 수 있다. 한 실시양태에서, RNAi 듀플렉스의 평할 말단은 3' 캡의 첨가, 예를 들어 WO 2005/021749 및 WO 2007/128477에 기재된 것에 의해 화학적으로 변형된다. 이러한 실시양태에서, 3' 캡은 비-뉴클레오티드성이기 때문에, 오버행을 구성하지 않는다.

[0274] 본 개시내용은 따라서 RNAi 작용제 내에 안티센스 가닥 (이는 인접하거나 링커 또는 루프를 통해 연결될 수 있음)을 포함하는 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제를 고려한다. 보다 구체적인 실시양태에서, RNAi 작용제는 이중-가닥 또는 상보적 영역을 함께 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다. 한 실시양태에서, 이것은 또한 임의로 1 또는 2개의 오버행 및/또는 1 또는 2개의 캡을 포함할 수 있다.

[0275] 표적 및 상보적 서열.

[0276] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 유전자 HSF1을 코딩하는 mRNA를 표적으로 한다 (예를 들어, 특이적으로 그에 결합하거나, 그에 어닐링되는 등). HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 사용은 HSF1 활성, 수준 및/또는 발현의 감소, 예를 들어 표적 유전자 또는 표적 서열의 "녹-다운" 또는 "녹-아웃"을 일으킨다. 특히, 한 실시양태에서, HSF1의 과다발현 또는 과다활성을 특징으로 하는 질환 상태의 경우에, HSF1에 대한 RNAi 작용제의 투여는 HSF1 활성의 정상 수준 및/또는 Na<sup>+</sup> 재흡수의 정상 수준을 복원하기에 충분하도록 HSF1 유전자를 녹다운시킨다.

[0277] 본원에 사용된 "표적 서열" 또는 "표적 유전자"는 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 비롯하여, 유전자, 예를 들어 HSF1 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 인접 부분을 지칭한다. 서열의 표적 부분은 적어도 그 부분에서의 또는 그 근처의 iRNA-지시된 절단을 위한 기질로서 작용하기에 충분히 길 것이다. 예를 들어, 표적 서열은 일반적으로 9-36개의 뉴클레오티드 ("nt") 길이, 예를 들어 15-30개의 nt 길이 (그 사이의 모든 하위범위 포함)일 것이다. 비제한적 예로서, 표적 서열은 15-30개의 nt, 15-26개의 nt, 15-23개의 nt, 15-22개의 nt, 15-21개의 nt, 15-20개의 nt, 15-19개의 nt, 15-18개의 nt, 15-17개의 nt, 18-30개의 nt, 18-26개의 nt, 18-23개의 nt, 18-22개의 nt, 18-21개의 nt, 18-20개의 nt, 19-30개의 nt, 19-26개의 nt, 19-23개의 nt, 19-22개의 nt, 19-21개의 nt, 19-20개의 nt, 19개의 nt, 20-30개의 nt, 20-26개의 nt, 20-25개의 nt, 20-24개의 nt, 20-23개의 nt, 20-22개의 nt, 20-21개의 nt, 20개의 nt, 21-30개의 nt, 21-26개의 nt, 21-25개의 nt, 21-24개의 nt, 21-23개의 nt, 또는 21-22개의 nt, 21개의 nt, 22개의 nt, 또는 23개의 nt일 수 있다. RNAi의 센스 및 안티센스 가닥은 표적 핵산, HSF1의 서열에 상보적인 서열을 포함한다. 표적, 가닥 또는 RNAi 작용제의 "서열"을 고려함에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 RNAi 작용제의 말단-캡 또는 변형 중 어느 것도 서열의 일부분으로 고려되지 않는다.

[0278] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "상보적인"은 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드가 특정 조건 하에서 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 혼성화되어 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어 엄격할 수 있다 (예를 들어, 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 12-16시간 동안 50°C 또는 70°C, 이후 세척). 다른 조건, 예컨대 유기체 내부에서 직면할 수 있는 생리학적으로 적절한 조건을 적용할 수 있다. 당업

자는 혼성화된 뉴클레오타이드의 궁극적인 적용에 따라, 두 서열의 상보성 시험에 가장 적절한 조건 세트를 결정할 수 있을 것이다.

- [0279] 본원에 사용된 "상보적" 서열은 또한, 이들의 혼성화하는 능력에 관하여 상기 요구사항이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭 염기 쌍 및/또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기 쌍을 포함할 수 있거나, 또는 전적으로 그로부터 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍은 G:U 위블 또는 후그스타인 염기 쌍형성을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0280] 본원의 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은 이들이 사용된 문맥으로부터 이해될 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의, 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭에 관하여 사용될 수 있다.
- [0281] 본원에 사용된 메신저 RNA (mRNA)의 "적어도 일부분에 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오타이드는, 관심있는 mRNA (예를 들어, HSF1을 코딩하는 mRNA)의 인접 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 해당 서열이 HSF1을 코딩하는 mRNA의 중단되지 않은 부분에 실질적으로 상보적인 경우에는 HSF1 mRNA의 적어도 일부분에 상보적이다.
- [0282] RNAi 작용제 내의, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 dsRNA 내의 상보적 서열은 한쪽 또는 양쪽 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드에 대해 염기-쌍형성된 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 관하여 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 본원에서 제1 서열이 제2 서열에 관하여 "실질적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우에는, 두 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 이들은 30개 이하의 염기 쌍의 듀플렉스를 위한 혼성화 시, 이들의 궁극적인 적용, 예를 들어 RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 가장 적절한 조건 하에서 혼성화하는 능력을 유지하는 한, 1개 이상의, 그러나 일반적으로 5, 4, 3 또는 2개를 초과하지 않는 미스매치 염기 쌍을 형성할 수 있다. 그러나, 2개의 올리고뉴클레오타이드가 혼성화 시에 1개 이상의 단일-가닥 오버행을 형성하도록 설계된 경우에, 이러한 오버행은 상보성의 결정에 관하여 미스매치로 간주되지 않아야 한다.
- [0283] 예를 들어, 21개의 뉴클레오타이드 길이인 한 올리고뉴클레오타이드 및 23개의 뉴클레오타이드 길이인 또 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 듀플렉스 (여기서, 더 긴 올리고뉴클레오타이드는 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 21개 뉴클레오타이드의 서열을 포함함)는 본원에 기재된 목적상 "완전히 상보적인" 것으로 여전히 지칭될 수 있다. 용어 오버행은 상기 기재된 바와 같이 이중-가닥 뉴클레오타이드 듀플렉스의 3' 또는 5' 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 설명한다. 한 실시양태에서, 오버행은 0 내지 4개의 nt 길이이고, 3' 말단 상에 있다.
- [0284] 따라서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 표적 HSF1 내의 표적 서열에 상보적이거나 실질적으로 상보적이고, 센스 및 안티센스 가닥 (이는 인접하거나, 루프를 통해 연결되거나, 또는 달리 접합될 수 있음)을 포함하는 이중-가닥이고, 여기서 이중-가닥 영역은 9 내지 36 bp 길이 (특히, 예를 들어 19-22 bp 또는 19-23 bp 길이)일 수 있고, 또한 임의로 3' 또는 5' 오버행을 포함할 수 있고, RNAi 작용제는 또한 3' 캡을 포함할 수 있다. RNAi 작용제는 RNA 간섭을 매개하여, HSF1의 수준, 발현 및/또는 활성을 하향조절하거나 억제하고/거나, 대략 정상 수준의 HSF1 및/또는 HSF1 활성, 또는 HSF1에 관련된 다른 생물학적 기능을 확립시키거나 재확립시킨다.
- [0285] RNAi 작용제의 유형 및 그의 변형.
- [0286] 세포에서 특정한 단백질의 발현을 하향조절하기 위한 안티센스 핵산을 포함하는 RNAi 작용제 또는 조성물의 용도는 당업계에 널리 공지되어 있다. RNAi 작용제는 또 다른 핵산 (예를 들어, mRNA)의 코딩 가닥에 상보적인 서열을 포함하고, 상기 가닥에 수소 결합할 수 있다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 본 개시내용의 RNAi 작용제는, 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 제공된 임의의 서열을 표적으로 하는 (예를 들어, 그에 상보적이고, 수소 결합할 수 있는 등) 임의의 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0287] mRNA에 상보적인 안티센스 서열은 mRNA의 코딩 영역, 5' 또는 3' 비번역 영역, 및/또는 코딩 및 비번역 영역을 가로막는 영역, 및/또는 이들의 일부에 상보적일 수 있다. 추가로, RNAi 작용제 또는 그의 일부는 mRNA를 코딩하는 유전자의 조절 영역, 예를 들어 전사 또는 번역 개시 서열 또는 조절 요소에 상보적일 수 있다. 특히, RNAi 작용제 또는 그의 일부는 코딩 가닥 상의 개시 코돈에 선행하거나 그에 놓인 영역, 또는 mRNA의 3' 비번역 영역에 상보적일 수 있다.
- [0288] RNAi 작용제 분자는 왓슨 및 크릭 염기 쌍형성 규칙에 따라 설계될 수 있다. RNAi 작용제는 HSF1 mRNA의 전체

코딩 영역에 상보적일 수 있으나, 보다 특히 HSF1 mRNA의 코딩 또는 비-코딩 영역의 단지 일부에만 안티센스인 올리고뉴클레오타이드이다. 예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 HSF1 mRNA의 번역 개시 부위 주위의 영역에 상보적일 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 약 5, 10, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.

[0289] RNAi 작용제는 내부에, 또는 한쪽 또는 양쪽 말단에 변형을 가질 수 있다. 말단에서의 변형은 RNAi 작용제를 안정화시켜 이것을 혈중 뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호하도록 도울 수 있다. RNAi 작용제는 임의로, 유전자의 스플라이스 부위에 있는 것으로 또는 그 근처에 있는 것으로 공지되었거나 예상되는 HSF1 mRNA의 영역; 예를 들어, 엑손-인트론 접합부 (예를 들어, 문헌 [Saxena et al. 1998]에 기재된 바와 같음)로 지시될 수 있다.

[0290] RNAi 작용제는 또한 임의로, mRNA의 공지되었거나 예상되는 노출 및/또는 단일-가닥 영역 (예를 들어, 루프)에 어닐링되도록 설계될 수 있다.

[0291] RNAi 작용제는 당업계에 공지된 절차를 이용한 화학적 합성 및 효소적 라이게이션 반응을 이용하여 구축할 수 있다. 예를 들어, RNAi 작용제는 천연 발생 뉴클레오타이드, 또는 표적을 벗어난 효과를 감소시키고/거나 분자의 생물학적 안정성을 증가시키도록 또는 안티센스 및 센스 핵산 사이에 형성된 듀플렉스의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 다양하게 변형된 뉴클레오타이드를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있는데, 예를 들어 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오타이드가 사용될 수 있다.

[0292] 각각의 "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 일반적으로 각각 염기로서 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"는 또한 변형된 뉴클레오타이드 또는 대용의 대체 모이어티를 지칭할 수 있다. 당업자는 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 다른 모이어티로 대체되면서 이러한 대체 모이어티를 보유하는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기 쌍형성 특성을 실질적으로 변경시키지 않을 수 있다는 것을 잘 알고 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 이노신을 그의 염기로서 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 시토신 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 따라서, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오타이드는 본 개시내용에서 특징지어진 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열에서, 예를 들어 이노신을 함유하는 뉴클레오타이드에 의해 대체될 수 있다. 또 다른 예에서, 올리고뉴클레오타이드의 어느 곳에서든 아데닌 및 시토신이 구아닌 및 우라실로 대체되어, 각각 표적 mRNA와의 G-U 위블 염기 쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 함유하는 서열은 본 개시내용에서 특징지어진 조성물 및 방법에 적합하다.

[0293] 당업자는 용어 "RNA 분자" 또는 "리보핵산 분자"가 자연에서 발현 또는 발견되는 바와 같은 (즉, 천연 발생하는) RNA 분자 뿐만 아니라, 본원에 기재된 바와 같거나 당업계에 공지된 바와 같은 하나 이상의 리보뉴클레오타이드/리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 RNA의 비-천연 발생 유사체 및 유도체도 포함한다는 것을 인지할 것이다. 엄밀히 말하면, "리보뉴클레오시드"는 뉴클레오시드 염기 및 리보스 당을 포함하고, "리보뉴클레오타이드"는 1, 2 또는 3개의 포스포에이트 모이어티를 갖는 리보뉴클레오시드이다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오시드" 및 "리보뉴클레오타이드"는 본원에서 사용 시에 동등한 것으로 간주될 수 있다. RNA는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 핵염기 구조 또는 리보스-포스포에이트 백본 구조에서 변형될 수 있다. 그러나, 리보뉴클레오시드 유사체 또는 유도체를 포함하는 분자는 듀플렉스를 형성하는 능력을 유지하여야 한다. 비제한적 예로서, RNA 분자는 또한 적어도 1개의 변형된 리보뉴클레오시드, 예컨대 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 5' 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오시드, 콜레스테릴 유도체 또는 도데칸산 비스테실아미드 기에 연결된 말단 뉴클레오시드, 잠금 뉴클레오시드, 무염기성 뉴클레오시드, 2'-데옥시-2'-플루오로 변형된 뉴클레오시드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오시드, 2'-알킬-변형된 뉴클레오시드, 모르폴리노 뉴클레오시드, 잠금해제된 리보뉴클레오타이드 (예를 들어, WO 2008/147824에 기재된 바와 같은 비-시클릭 뉴클레오타이드 단량체), 포스포르아미데이트, 또는 뉴클레오시드를 포함하는 비-천연 염기, 또는 이들의 임의의 조합이지만 이에 제한되지 않는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, RNA 분자는 적어도 2개의 변형된 리보뉴클레오시드, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 15개, 적어도 20개 또는 그 초과, dsRNA 분자의 전체 길이 이하의 변형된 리보뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 변형은 RNA 분자에서 이러한 다수의 변형된 리보뉴클레오시드 각각에 대해 동일할 필요는 없다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 고려되는 변형된 RNA는, 요구되는 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 가지며 RISC 경로를 통한 표적 RNA의 특이적 분해를 허용 또는 매개하는 펩티드 핵산 (PNA)이다.

[0294] RNAi 작용제를 생성하는데 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예는 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-아이오도우라실, 하이포크산틴, 크산틴, 4-아세틸시토신, 5-(카르복시히드록실메틸) 우라실,

5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸우라실, 디히드로우라실, 베타-D-갈락토실케 오신, 이노신, N6-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N6-아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실케오신, 5'-메톡시카르복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 와이부톡소신, 슈도우라실, 케오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 우라실-5-옥시아세트산 (v), 5-메틸-2-티오우라실, 3-(3-아미노-3-N-2-카르복시프로필) 우라실, (acp3)<sub>w</sub> 및 2,6-디아미노퓨린을 포함한다.

[0295] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 변형된 임의의 변형된 변이체를 포함한다. 변형된 변이체는 동일한 서열을 함유하지만, 포스페이트, 당, 염기, 뉴클레오타이드 등에서의 변형을 함유하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 변형된 변이체는 본원에 열거된 변형된 뉴클레오타이드 (예를 들어, 2'-변형된 C에 의해 대체된 C) 중 하나 이상을 함유할 수 있다.

[0296] 한 측면에서, 변형된 리보뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드를 포함한다. 이러한 경우에, RNAi 작용제는 예를 들어 데옥시뉴클레오타이드 오버행(들), 또는 dsRNA의 이중-가닥 부분 내의 하나 이상의 데옥시뉴클레오타이드를 비롯한 하나 이상의 데옥시뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 그러나, 어떠한 환경 하에서도 이중-가닥 DNA 분자가 용어 "RNAi 작용제"에 포함되지 않는다는 것은 자명하다.

[0297] 2-뉴클레오타이드 3'-오버행을 갖는 21량체 siRNA 듀플렉스의 3'-말단 뉴클레오타이드 오버행 절편을 데옥시리보뉴클레오타이드로 대체하는 것은 RNAi 활성화에 대한 역효과를 갖지 않는다. siRNA의 각각의 말단 상에서 4개 이하의 뉴클레오타이드를 데옥시리보뉴클레오타이드로 대체하는 것은 널리 허용되어 왔지만, 데옥시리보뉴클레오타이드로 전부 치환하는 것은 RNAi 활성이 없어지는 결과를 초래한다. 국제 PCT 공개 번호 WO 00/44914 및 비치 등의 국제 PCT 공개 번호 WO 01/68836은 siRNA가 질소 또는 황 헤테로원자 중 적어도 하나를 포함하는 포스페이트-당 백본 또는 뉴클레오타이드에 대한 변형을 포함할 수 있다고 이전에 시사하였다. 크로이처 등의 캐나다 특허 출원 번호 2,359,180은 또한 이중-가닥 RNA-의존성 단백질 키나제 PKR의 활성화에 대항하기 위해 dsRNA 구축물에서 사용하기 위한 특정 화학적 변형, 구체적으로 2'-아미노 또는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드, 및 2'-O 또는 4'-C 메틸렌 가교를 함유하는 뉴클레오타이드를 기재한다. 추가의 3'-말단 뉴클레오타이드 오버행은 dT (데옥시티미딘), 2'-O,4'-C-에틸렌 티미딘 (eT) 및 2-히드록시에틸 포스페이트 (hp)를 포함한다.

[0298] 패리쉬 등의 문헌 [2000 Molecular Cell 6: 1077-1087]에서는 긴 (>25개의 nt) siRNA 전사체를 이용하여 씨. 엘레간스에서 unc-22 유전자를 표적으로 하는 특정한 화학적 변형을 시험하였다. 상기 저자는 T7 및 T3 RNA 폴리머라제를 사용하여 티오포스페이트 뉴클레오타이드 유사체를 혼입시킴으로써 이들 siRNA 전사체 내로 티오포스페이트 잔기를 도입시키는 것을 기재하고 있으며, 2개의 포스포로티오에이트 변형된 염기를 갖는 RNA가 또한 RNAi로서의 유효성에서 실질적 감소를 갖는다는 것을 관찰하였다. 또한, 패리쉬 등은 2개를 초과하는 잔기의 포스포로티오에이트 변형이 시험관 내에서 RNA를 크게 불안정화시켜 간섭 활성이 검정될 수 없었음을 보고하였다. 상기 문헌의 페이지 1081을 참조한다. 상기 저자는 긴 siRNA 전사체 내의 뉴클레오타이드 당의 2'-위치에서의 특정한 변형을 또한 시험하였고, 리보뉴클레오타이드를 데옥시뉴클레오타이드로 치환하는 것이, 특히 우리딘 → 티미딘 및/또는 시티딘 → 데옥시-시티딘 치환의 경우에, 간섭 활성화에서의 실질적인 감소를 일으켰음을 발견하였다. 상기 동일 문헌을 참조한다. 또한 상기 저자는 특정한 염기 변형, 예컨대 siRNA의 센스 및 안티센스 가닥에서 우라실을 4-티오우라실, 5-브로모우라실, 5-아이오도우라실 및 3-(아미노알릴)우라실로, 및 구아노신을 이노신으로 치환하는 것을 시험하였다. 4-티오우라실 및 5-브로모우라실 치환은 허용되는 것으로 나타난 반면에, 패리쉬는 이노신이 어느쪽 가닥에든 혼입된 경우에 간섭 활성화에서의 실질적인 감소를 일으켰다고 보고하였다. 패리쉬는 또한 안티센스 가닥에서 5-아이오도우라실 및 3-(아미노알릴)우라실의 혼입이 마찬가지로 RNAi 활성화에서의 실질적인 감소를 일으켰다고 보고하였다.

[0299] 당업자는 당업계에 공지된 임의의 통상의 방법을 이용하여, 목적하는 바와 같이 siRNA를 합성하고 변형시키는 것이 가능하다는 것을 인지할 것이다 (문헌 [Henschel et al. 2004 DEQOR: a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32 (Web Server Issue): W113-W120] 참조). 또한, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, siRNA 또는 shRNA 발현 구축물/백터에 유용한 다양한 조절 서열 (예를 들어, 구성적 또는 유도성 프로모터, 조직-특이적 프로모터 또는 그의 기능적 단편 등)이 존재한다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

[0300] 그의 뉴클레아제 안정성 및 효능이 유의하게 증진되면서 핵산 분자 내로 도입될 수 있는 당, 염기, 포스페이트 및 백본 변형을 기재하는 당업계의 여러 예가 존재한다. 예를 들어, 안정성을 증진시키고/거나 생물학적 활성



을 증진시키기 위해 뉴클레아제 저항성 기, 예를 들어 2'-아미노, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-H, 뉴클레오타이드 염기 변형을 이용한 변형에 의해 올리고뉴클레오타이드를 변형시킨다 (검토를 위해서는 문헌 [Usman and Cedergren 1992 TIBS. 17: 34; Usman et al. 1994 Nucleic Acids Symp. Ser. 31: 163; Burgin et al. 1996 Biochemistry 35: 14090] 참조). 핵산 분자의 당 변형은 당연계에서 광범위하게 기재되어 있다.

[0301] RNAi 작용제의 추가의 변형 및 접합이 기재되어 있다. 문헌 [Soutschek et al. 2004 Nature 432: 173-178]은 피롤리딘 링커에 의해 siRNA 분자의 센스 가닥의 3'-말단에 콜레스테롤을 접합시키고, 그에 의해 공유적이고 비가역적인 접합체를 생성하는 것을 나타내었다. RNAi의 화학적 변형 (다른 분자와의 접합 포함)은 또한 생체내 약동학적 체류 시간 및 효율을 개선시키기 위해 만들어질 수 있다.

[0302] 다양한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리텔린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저-또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합체, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체 및/또는 트랜스페린에 라이게이션된다.

[0303] RNAi 작용제의 다양한 변형이 생성될 수 있다. 다양한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)를 포함한다.

[0304] 다양한 실시양태에서, RNAi 작용제는 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함한다.

[0305] 또 다른 실시양태에서, RNAi는 겹 또는 누락된 염기를 포함한다. 예를 들어, 포스페이트-당 백본은 존재하나, 염기는 누락되어 있을 수 있다.

[0306] 또 다른 실시양태에서, RNAi 작용제는 단일-가닥 닢 (예를 들어, 백본 내 단절 또는 누락된 결합)을 갖는다. 다양한 실시양태에서, 단일-가닥 닢은 센스 또는 안티센스 가닥, 또는 둘 다에 있을 수 있다.

[0307] 상기 닢은, 예를 들어 센스 가닥 내에 있어서, 소형의 내부적으로 분절된 간섭 RNA, 또는 sisiRNA를 생성할 수 있고, 이는 닢이 없는 상응하는 RNAi 작용제에 비해 표적을 벗어난 효과를 보다 적게 가질 수 있다.

[0308] 안티센스 핵산 또는 RNAi 작용제는 또한 대안적 백본, 예컨대: 잠금 핵산 (LNA), 모르폴리노, 펩티드성 핵산 (PNA), 트레오스 핵산 (TNA), 보라노포스페이트-RNA, 2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비도핵산 (FANA) 및/또는 글리콜 핵산 (GNA)을 가질 수 있고/거나 (또는 소수의 개별적 뉴클레오타이드 치환을 갖는 RNA를 주로 포함할 수 있고/거나), 이것은 표지될 수 있다 (예를 들어, 방사성표지되거나 달리 태그부착됨).

[0309] 한쪽 또는 양쪽 가닥이 대안적 백본을 포함할 수 있다.

[0310] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 사용되는 RNAi 작용제는 α-아노머 핵산 분자를 포함할 수 있다. α-아노머 핵산 분자는, 통상의 β-유닛과는 대조적으로 가닥이 서로 평행하게 뻗어 있는, 상보적 RNA와 특이적인 이중-가닥 하이브리드를 형성한다. 문헌 [Gaultier et al. 1987 Nucleic Acids. Res. 15: 6625-6641]을 참조한다.

[0311] 안티센스 핵산 분자는 또한 2'-O-메틸리보뉴클레오타이드 (문헌 [Inoue et al. 1987 Nucleic Acids Res. 15: 6131-6148]) 또는 키메라 RNA-DNA 유사체 (문헌 [Inoue et al. 1987 FEBS Lett. 215: 327-330])를 포함할 수 있다.

[0312] 대안적으로, 유전자 발현은 HSF1 유전자의 전사를 방지하는 삼중 나선 구조를 형성하도록 HSF1의 조절 영역 (예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 표적으로 함으로써 억제될 수 있다.



- [0313] RNAi 작용제의 생산.
- [0314] RNAi 작용제는 핵산이 안티센스 배향으로 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 생산될 수 있다 (즉, 삽입된 핵산으로부터 전사된 RNA는 관심있는 표적 핵산에 대해 안티센스 배향일 것임). RNAi 작용제는 또한 핵산이 shRNA 구축물로서 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 생산될 수 있다 (즉, 삽입된 핵산으로부터 전사된 RNA는 관심있는 표적 핵산에 대해 안티센스 배향인 제1 영역, 루프 또는 힌지를 포함하는 제2 영역, 및 관심있는 표적 핵산에 대해 센스 배향인 제3 영역을 가질 것이며, 여기서 전사체의 제1 및 제3 영역은 바람직하게는 그 자신과 혼성화하여, 그에 의해 스템-및-루프 구조를 형성함).
- [0315] RNAi 작용제를 생산하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 당업자에게 이용가능하다.
- [0316] RNAi 합성을 위한 키트는, 예를 들어 뉴잉글랜드 바이오랩스 및 암비온으로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0317] RNAi 작용제를 위한 전달 비히클.
- [0318] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 (예를 들어, 시험관내에서 세포에, 시험 동물에, 또는 인간에게) 전달되거나 도입될 수 있다.
- [0319] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 전형적으로, 이들이 HSF1을 코딩하는 세포 mRNA 및/또는 게놈 DNA와 혼성화하여, 전사 및/또는 번역을 억제함으로써 발현을 억제할 수 있도록 대상체에게 투여되거나 계내 생성된다. RNAi 작용제의 투여 경로의 예는 조직 부위에서의 직접 주사를 포함한다. 대안적으로, RNAi 작용제는 선택된 세포를 표적으로 하도록 변형된 다음에 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 전신 투여를 위해, 안티센스 분자는 예를 들어 안티센스 핵산 분자를 세포 표면 수용체 또는 항원에 결합하는 펩티드 또는 항체에 연결함으로써, 선택된 세포 표면 상에 발현된 수용체 또는 항원에 특이적으로 결합하도록 변형될 수 있다. 안티센스 핵산 분자는 또한 당업계에 널리 공지되고 예를 들어 그의 전체 내용이 본원에 포함되는 US20070111230에 기재된 벡터를 사용하여 세포에 전달될 수 있다. 안티센스 분자의 충분한 세포내 농도를 달성하기 위해, 안티센스 핵산 분자가 강력한 pol II 또는 pol III 프로모터의 제어 하에 위치하는 벡터 구축물이 바람직하다.
- [0320] RNAi 작용제를 지칭하는 경우에, "세포 내로 도입시키는 것"은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 세포 내로의 섭취 또는 흡수를 용이하게 하거나 일으키는 것을 의미한다. RNAi 작용제의 흡수 또는 섭취는 도움 없는 확산 또는 활성 세포 과정을 통해, 또는 보조제 또는 장치에 의해 발생할 수 있다. 상기 용어의 의미는 시험관내의 세포에 제한되지 않고; RNAi 작용제는 또한 살아 있는 유기체의 일부인 "세포 내로 도입"될 수 있다. 이러한 경우에, 세포 내로의 도입은 유기체에서의 전달을 포함할 것이다. 예를 들어 생체내 전달을 위해, RNAi 작용제는 조직 부위 내로 주사될 수 있거나, 또는 전신 투여될 수 있다. 생체내 전달은 또한 베타-글루칸 전달 시스템, 예컨대 미국 특허 번호 5,032,401 및 5,607,677, 및 미국 공개 번호 2005/0281781에 기재된 것들에 의한 것일 수 있다. 세포 내로의 시험관내 도입은 당업계에 공지된 방법, 예컨대 전기천공 및 리포펙션을 포함한다. 추가의 접근법은 본원에 기재되어 있거나 당업계에 공지되어 있다.
- [0321] RNAi 작용제의 조직으로의 전달은 물질이 표적 기관에 도달해야 하고, 또한 표적 세포의 세포질에 진입해야 한다는 점 둘 다에 대한 문제이다. RNA는 세포 막에 침투할 수 없으므로 네이키드 RNAi 작용제의 전신 전달은 성공적이기 어렵다. RNA는 혈청 중에서 RNase 활성에 의해 분해된다 (그러나 siRNA 상의 특정 3' 말단 캡의 사용은 상기 분해를 감소시키거나 제한할 수 있음; 예를 들어 WO 2005/021749 및 WO 2007/128477 참조). 이들 이유로, RNAi 작용제를 표적 세포로 전달하기 위한 다른 메커니즘이 고안되었다. 당업계에 공지된 방법은 하기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 바이러스 전달 (레트로바이러스, 아데노바이러스, 렌티바이러스, 바쿨로바이러스, AAV); 리포솜 (리포펙타민, 양이온성 DOTAP, 중성 DOPC) 또는 나노입자 (양이온성 중합체, PEI), 박테리아 전달 (tkRNAi), 및 또한 안정성을 개선시키기 위한 siRNA의 화학적 변형 (LNA). 문헌 [Xia et al. 2002 Nat. Biotechnol. 20 및 Devroe et al. 2002. BMC Biotechnol. 2 1: 15]은 바이러스 벡터 내로의 siRNA의 혼입을 개시한다. 포르피솜이 또한 RNAi 작용제를 전달하는데 사용될 수 있다. 문헌 [Love11 et al. 2001 Nature Mater. 10: 324-32]; 및 WO 2011/044671을 참조한다. RNAi 작용제의 전달을 위한 다른 시스템이 고려되고, 본 개시내용의 RNAi 작용제는 앞으로 발견되고/거나 FDA 또는 다른 관리 당국에 의해 승인된 다양한 방법에 의해 전달될 수 있다.
- [0322] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 적합한 제약 조성물로 전달될 수 있다. 이들 중 몇몇은 하기에 더 상세하게 기재된다.
- [0323] RNAi 작용제의 제약 조성물.

- [0324] 본원에 사용된 "제약 조성물"은 제약 유효량의 하나 이상의 HSF1 RNAi 작용제, 제약상 허용되는 담체, 및 임의로 상기 RNAi 작용제와 상승작용적으로 작용하는 추가의 질환 치료제를 포함한다. 본원에 사용된 "약리학상 유효량", "치료 유효량" 또는 간단하게 "유효량"은 의도된 약리학적, 치료적 또는 예방적 결과를 일으키는데 유효한 RNAi 작용제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 질환 또는 장애와 연관된 측정가능한 파라미터에서 적어도 10%의 감소가 있는 경우에 주어진 임상 치료가 유효한 것으로 간주된다면, 해당 질환 또는 장애의 치료를 위한 약물의 치료 유효량은 해당 파라미터에서 적어도 10%의 감소를 일으키는데 필요한 양이다. 이러한 실시양태에서, HSF1를 표적으로 하는 RNAi 작용제의 치료 유효량은 HSF1 단백질 수준을 적어도 10% 감소시킬 수 있다. 추가 실시양태에서, 주어진 임상 치료는 질환 또는 장애와 연관된 측정가능한 파라미터에서 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95%의 감소가 있는 경우에 유효한 것으로 간주되고, 해당 질환 또는 장애의 치료를 위한 약물의 치료 유효량은 해당 파라미터에서 각각 적어도 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95%의 감소를 일으키는데 필요한 양이다.
- [0325] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 치료제의 투여를 위한 담체를 지칭한다. 이러한 담체는 염수, 완충 염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 및 그의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 상기 용어는 구체적으로 세포 배양 배지를 배제한다. 경구 투여되는 약물의 경우에, 제약상 허용되는 담체는 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 불활성 희석제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 불활성 희석제는 탄산나트륨 및 탄산칼슘, 인산나트륨 및 인산칼슘, 및 락토스를 포함하고, 한편 옥수수 전분 및 알긴산은 적합한 봉해제이다. 결합제는 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있고, 한편 윤활제는 존재하는 경우에, 일반적으로 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 것이다. 원하는 경우에, 정제는 위장관에서의 흡수를 지연시키기 위해 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 물질로 코팅될 수 있다. 약물 제제에 포함된 작용제는 본원에 추가로 기재되어 있다.
- [0326] HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 고체 형태, 예를 들어 분말, 과립, 정제, 환제, 젤캡, 젤라틴 캡슐, 리포솜, 좌제, 씹을 수 있는 형태 또는 패치일 수 있다. HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 또한 액체 형태, 예를 들어 용액, 에멀전, 현탁액, 엘릭시르 또는 시럽으로 존재할 수 있다. 적절한 액체 지지체는, 예를 들어 물, 유기 용매, 예컨대 폴리올, 예컨대 글리세롤 또는 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜, 또는 에탄올, 크레모포르 EL, 또는 물 중 다양한 비율의 이들의 혼합물일 수 있다. 조성물은 알부민 또는 계면활성제로 코팅된 나노 크기 무정형 또는 결정질 과립을 포함할 수 있다.
- [0327] 적절한 지지체는, 예를 들어 항박테리아제 및 항진균제, 완충제, 인산칼슘, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 클로로부탄올, 코코아 버터, 착색제, 텍스트린, 유화제, 장용 코팅, 향미제, 젤라틴, 등장화제, 레시틴, 스테아르산마그네슘, 퍼프제, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트, 파라벤, 페놀 소르브산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리딘, 포스페이트 완충 염수 (PBS), 보존제, 프로필렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 염화나트륨, 소르비톨, 다양한 당 (수크로스, 프룩토스, 갈락토스, 락토스 및 트레할로스를 포함하지만, 이에 제한되지는 않음), 전분, 좌제 왁스, 활석, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 옥수수 오일, 비타민, 왁스 및/또는 습윤제를 포함할 수 있다. HSF1 RNAi 작용제의 경우에, 바람직한 지지체는 텍스트란 및 물, 예를 들어 물 중 5% 텍스트로스 (D5W)를 포함한다.
- [0328] 제약 조성물의 생물학적 불활성 부분은 임의로 침식가능하여 RNAi 작용제의 지연 방출을 허용할 수 있다.
- [0329] 제약 조성물은 전달, 안정성, 효능, 또는 면역원성의 감소에 있어 도움을 주는 추가의 성분을 포함할 수 있다.
- [0330] HSF1에 대한 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 추가의 성분.
- [0331] HSF1에 대한 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물의 추가의 성분을 첨가하여 전달, 안정성, 효능, 또는 면역원성의 감소에 있어 도움을 줄 수 있다.
- [0332] 리포솜은 약물 전달 (예를 들어, 화학요법제의 전달)을 위해 이전부터 이용되어 왔다. 리포솜 (예를 들어, 양이온성 리포솜)은 PCT 공개공보 W002/100435A1, W003/015757A1 및 W004029213A2; 미국 특허 번호 5,962,016; 5,030,453; 및 6,680,068; 및 미국 특허 출원 2004/0208921에 기재되어 있다. 리포솜을 제조하는 과정은 또한 W004/002453A1에 기재되어 있다. 추가로, 중성 지질은 양이온성 리포솜 내로 혼입되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Farhood et al. 1995] 참조).
- [0333] 양이온성 리포솜은 RNAi 작용제를 다양한 세포 유형에 전달하는데 사용되어 왔다 (문헌 [Sioud and Sorensen 2003]; 미국 특허 출원 2004/0204377; 문헌 [Duxbury et al., 2004; Donze and Picard, 2002]).

- [0334] 중성 리포솜의 사용은 문헌 [Miller et al. 1998], 및 미국 특허 번호 2003/0012812에 개시되었다.
- [0335] 본원에 사용된 용어 "SNALP"는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. SNALP는 핵산, 예컨대 iRNA 또는 iRNA가 전사되는 플라스미드를 포함하는 환원된 수성 내부를 코팅하는 지질의 소포를 나타낸다. SNALP는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 번호 20060240093, 20070135372, 및 국제 출원 번호 WO 2009082817에 기재되어 있다.
- [0336] 지질-기반, 아민-기반 및 중합체-기반 기술을 이용한 화학적 형질감염은 암비온 인크.(Ambion Inc., 텍사스주 오스틴); 및 노바젠, 이엠디 바이오사이언시스, 인크(Novagen, EMD Biosciences, Inc, 머크 KGaA(Merck KGaA)의 계열사, 독일 다름슈타트)로부터의 제품; 문헌 [Ovcharenko D (2003) "Efficient delivery of siRNAs to human primary cells." Ambion TechNotes 10 (5): 15-16]에 개시되어 있다. 추가로, 문헌 [Song et al. (Nat Med. published online (Fete 1 0, 2003) doi: 10.1038/nm828] 및 다른 문헌 [Caplen et al. 2001 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 98: 9742-9747; 및 McCaffrey et al. Nature 414: 34-39]은 간 세포가 siRNA의 주사에 의해 포유동물의 순환계 내로 효율적으로 형질감염될 수 있다는 것을 개시한다.
- [0337] 다양한 분자가 세포-특이적 RNAi 작용제 전달에 사용되어 왔다. 예를 들어, siRNA를 전달하기 위해 프로타민의 핵산-응축 특성이 특이적 항체와 조합되어 왔다. 문헌 [Song et al. 2005 Nat Biotech. 23: 709-717]을 참조한다. 자가-어셈블리 PEG화 다가양이온 폴리에틸렌이민 (PEI)이 또한 siRNA를 응축시키고 보호하는데 사용되어 왔다. 문헌 [Schiffelers et al. 2004 Nucl. Acids Res. 32: e149, 141-1 10]을 참조한다.
- [0338] 이어서, siRNA-함유 나노입자가 인테그린-과다발현 종양 신생혈관계에 성공적으로 전달되었다. 문헌 [Hu-Lieskovan et al. 2005 Cancer Res. 65: 8984-8992]을 참조한다.
- [0339] 본 개시내용의 RNAi 작용제는, 예를 들어 지질 나노입자 (LNP); 중성 리포솜 (NL); 중합체 나노입자; 이중-가닥 RNA 결합 모티프 (dsRBM)를 통해; 또는 RNAi 작용제의 변형 (예를 들어, dsRNA에의 공유 부착)을 통해 전달될 수 있다.
- [0340] 지질 나노입자 (LNP)는 자가-어셈블리 양이온성 지질 기반 시스템이다. 이들은, 예를 들어 중성 지질 (리포솜 기반); 양이온성 지질 (siRNA 로딩을 위해); 콜레스테롤 (리포솜 안정화를 위해); 및 PEG-지질 (제제 안정화, 전하 차폐, 및 혈류 중에서의 연장된 순환을 위해)을 포함할 수 있다.
- [0341] 양이온성 지질은, 예를 들어 헤드기, 링커, 꼬리 및 콜레스테롤 꼬리를 포함할 수 있다. LNP는, 예를 들어 우수한 종양 전달, 혈중에서의 연장된 순환, 작은 입자 (예를 들어, 100nm 미만), 및 종양 미세환경 (이는 낮은 pH를 가지며 저산소임)에서의 안정성을 가질 수 있다.
- [0342] 중성 리포솜 (NL)은 비-양이온성 지질 기반 입자이다.
- [0343] 중합체 나노입자는 자가-어셈블리 중합체-기반 입자이다.
- [0344] 이중-가닥 RNA 결합 모티프 (dsRBM)는 자가-어셈블리 RNA 결합 단백질이며, 변형을 필요로 할 것이다.
- [0345] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 특정한 투여 방법에 적절한 다양한 성분을 포함하는 제약 조성물로 제조될 수 있다.
- [0346] 본원에 기재된 임의의 제약상 허용되는 담체 또는 제약 조성물은 본원에 기재된 임의의 서열의 iRNA 작용제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 담체 및 조성물은 또한 본원에 기재된 임의의 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡, 또는 다른 변형을 갖는 iRNA 작용제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 리포솜은 본원에 기재된 임의의 서열의 iRNA 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0347] RNAi 작용제의 투여.
- [0348] HSF1를 포함하는 제약 조성물은 협측, 흡입 (취입 및 깊은 흡입 포함), 비내, 경구, 비경구, 이식, 경막외, 동맥내, 관절내, 피막내, 심장내, 뇌실내, 두개내, 피내, 근육내, 안와내, 안구, 복강내, 척수내, 흉골내, 척수강내, 정맥내, 지주막하, 피막하, 피하, 표피하, 경내피, 경기관, 경혈관을 통한 주사 또는 주입, 직장내, 설하, 국소 및/또는 질내 경로에 의해 투여될 수 있다. 이는 주사, 주입, 피부 패치, 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 방법에 의한 것일 수 있다. 제제는 전달을 위해 분말화되거나, 분무제화되거나, 에어로졸화되거나, 과립화되거나, 또는 달리 적절하게 제조될 수 있다. 액체의 경우에 투여는 느리거나 또는 볼루스를 통할 수 있지만, 당업계에 공지된 일부 상황 하에 볼루스 주사는 신장을 통한 물질의 손실을 유발할 수 있다.
- [0349] HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 당업계에 공지된 의료 장치를 이용하여 투여될 수 있다. 예를 들

어, 특정한 실시양태에서, RNAi 작용제는 무바늘 피하 주사 장치, 예컨대 미국 특허 번호 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824, 또는 4,596,556에 개시된 장치를 이용하여 투여될 수 있다. 본 개시내용에 유용한 널리 공지된 이식물 및 모듈의 예는 하기를 포함한다: 의약을 제어된 속도로 분배하기 위한 이식가능한 미세주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,487,603; 피부를 통해 의약을 투여하기 위한 치료 장치를 개시하는 미국 특허 번호 4,486,194; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속적인 약물 전달을 위한 가변성 유동식의 이식가능한 주입 장치를 개시하는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중-챔버 구획을 갖는 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 번호 4,439,196; 및 삼투성 약물 전달 시스템을 개시하는 미국 특허 번호 4,475,196. 많은 다른 이러한 이식물, 전달 시스템 및 모듈이 당업자에게 공지되어 있다.

[0350] 특정 실시양태에서, RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 생체내에서 적절한 분포가 보장되도록 제제화될 수 있다. HSF1에 대한 RNAi 작용제의 투여는 전신 (몸 전체)에 영향을 줄 수 있거나 또는 특히 HSF1을 발현하는 (또는 과다발현하거나 과다활성을 나타내는) 조직 또는 기관을 표적으로 할 수 있다. 이들 특정한 조직 또는 기관을 표적으로 하는 방법은 본원에 기재되어 있고/거나 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 이들은 리포솜으로 제제화될 수 있다. 리포솜의 제조 방법에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811; 5,374,548; 및 5,399,331을 참조한다. 리포솜은 하나 이상의 모이어티를 포함하여, 이는 특이적 세포 또는 기관 내로 선택적으로 수송되어 표적 약물 전달을 증진시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685] 참조).

[0351] 표적화 모이어티 예는 플레이트 또는 비오틴 (예를 들어, 미국 특허 5,416,016 (Low et al.) 참조); 만노시드 (문헌 [Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038]); 항체 (문헌 [P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180]); 계면활성제 단백질 A 수용체 (문헌 [Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134]) (그의 다양한 종은 본 개시내용의 제제, 뿐만 아니라 본 발명의 분자의 성분을 포함할 수 있음); p120 (문헌 [Schreier et al. (1994) J. Biol. Chem. 269: 9090])을 포함하고; 또한 문헌 [K. Keinänen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J.J. Killian; I.J. Fidler (1994) Immunomethods 4: 273]을 참조한다.

[0352] 따라서, 본 개시내용은 HSF1-관련 질환의 치료에 사용하기 위해 다양한 변형 및/또는 추가의 성분을 임의로 포함할 수 있는 HSF1에 대한 하나 이상의 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0353] HSF1 활성, 수준 및/또는 발현에 대한 RNAi 작용제의 효과 측정.

[0354] 당업계에 공지된 임의의 방법을 이용하여 HSF1 siRNA에 의해 유도된 HSF1 활성, 수준 및/또는 발현에서의 변화를 측정할 수 있다. siRNA의 효과를 결정하기 위해, siRNA의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후에, 다중 시점에서 측정을 수행할 수 있다.

[0355] 용어 "침묵시키다", "그의 발현을 억제하다", "그의 발현을 하향조절하다", "그의 발현을 저해하다" 등은, 이들이 HSF1 유전자를 지칭하는 한, 본원에서 제1 세포 또는 세포군과 실질적으로 동일하지만 그와 같이 처리하지 않은 제2 세포 또는 세포군 (대조군 세포)과 비교 시에, HSF1 유전자의 발현이 억제되도록 처리한 HSF1 유전자가 전사되는 제1 세포 또는 세포군으로부터 단리되거나 그에서 검출될 수 있는 HSF1 mRNA의 양의 감소에 의해 드러나는, HSF1 유전자의 발현의 적어도 부분적인 저해를 지칭한다. 억제의 정도는 통상적으로 하기 식으로 표현된다.

[0356] 방정식 1

$$\frac{(\text{대조군 세포에서의 mRNA}) - (\text{처리한 세포에서의 mRNA})}{(\text{대조군 세포에서의 mRNA})} \cdot 100\%$$

[0357]

[0358] 대안적으로, 억제의 정도는 HSF1 유전자 발현, 예를 들어 HSF1 유전자에 의해 코딩된 단백질의 양 등에 기능적으로 연결된 파라미터의 감소에 의하여 주어질 수 있다. 원칙적으로, HSF1 유전자 침묵은 구성적으로 또는 게놈 공학에 의해 HSF1을 발현하는 임의의 세포에서, 및 임의의 적절한 검정에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 주어진 RNAi 작용제가 특정 정도로 HSF1 유전자의 발현을 억제하는지의 여부를 결정하기 위해 참조군 또는 대조군이 필요하고 따라서 본 개시내용에 포함되는 경우에, 하기 실시예에 제공된 검정은 이러한 참조군으로서의 역할을 할 것이다.

[0359] 예를 들어, 특정 경우에, HSF1 유전자의 발현은 본 개시내용에서 특징지어진 RNAi 작용제의 투여에 의해 적어도



약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 저해된다. 일부 실시양태에서, HSF1 유전자는 본 개시 내용에서 특징지어진 RNAi 작용제의 투여에 의해 적어도 약 60%, 70% 또는 80% 저해된다. 일부 실시양태에서, HSF1 유전자는 본원에 기재된 바와 같은 RNAi 작용제의 투여에 의해 적어도 약 85%, 90% 또는 95% 또는 그 초과로 저해된다.

- [0360] HSF1를 저해하는 RNAi 작용제의 능력은 우선 시험관내에서 (예를 들어, H441과 같은 시험 세포를 사용하여) 시험될 수 있다.
- [0361] 이어서, 시험관내에서 HSF1를 저해할 수 있는 RNAi 작용제는, 예를 들어 PBMC (말초 혈액 단핵 세포) 검정을 이용하여 면역자극에 대해 시험될 수 있다. RNAi 작용제는 또한 동물 시험으로 시험될 수 있다. 시험군 및 대조군 동물은 HSF1을 과다발현 또는 과소발현하는 것을 포함한다. HSF1의 수준, 활성 및/또는 발현을 저해하거나 변경하는 RNAi 작용제는 다양한 HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 의약에 사용될 수 있다.
- [0362] HSF1 또는 HSF1-관련 질환의 증상의 맥락에서 "더 낮은"은 이러한 수준에서의 통계적으로 유의한 감소를 의미한다. 상기 감소는, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 그 초과일 수 있다. 특정한 질환에 있어서 또는 특정한 질환을 앓는 개체에 있어서 HSF1의 수준 또는 발현이 상승되는 경우에, 본 개시 내용의 HSF1 RNAi 작용제를 사용한 치료는 특히 HSF1의 수준 또는 발현을 문헌에서 이러한 장애가 없는 개체에 대해 정상 범위 이내로 간주되는 수준으로 감소시킬 수 있다. HSF1의 수준 또는 발현은 mRNA의 평가 (예를 들어, 노던 블롯 또는 PCR을 통해) 또는 단백질의 평가 (예를 들어, 웨스턴 블롯)에 의해 측정될 수 있다. HSF1 발현에 대한 RNAi 작용제의 효과는 HSF1 유전자 전사 속도를 측정 (예를 들어, 노던 블롯; 또는 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응 또는 실시간 폴리머라제 연쇄 반응을 통해)함으로써 결정될 수 있다. HSF1 수준의 직접 측정은, 예를 들어 HSF1이 발현되는 조직의 웨스턴 블롯에 의해 이루어질 수 있다.
- [0363] 본원에 사용된 "하향조절"은 활성의 완전한 차단 (즉, 완전한 억제) 및/또는 발현의 완전한 차단을 비롯하여, HSF1의 생물학적 활성 및/또는 발현에서의 임의의 통계적으로 유의한 감소를 지칭한다. 예를 들어, "하향조절"은 HSF1 수준, 활성 및/또는 발현에서의 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%의 감소를 지칭할 수 있다.
- [0364] 본원에 사용된, HSF1를 "억제하다" 또는 "억제하는"이란 용어는 HSF1의 생물학적 활성 및/또는 발현의 완전한 차단을 비롯하여, HSF1의 생물학적 수준, 활성 및/또는 발현에서의 임의의 통계적으로 유의한 감소를 지칭한다. 예를 들어, "억제"는 HSF1 수준, 활성 및/또는 발현에서의 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%의 감소를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "억제하다"는 임의의 다른 생물 작용제 또는 조성물을 지칭할 때, 유사하게 수준, 활성 및/또는 발현에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0365] "수준"은 HSF1 RNAi 작용제가 HSF1의 수준, 예를 들어 HSF1 mRNA의 수준 또는 HSF1 단백질의 수준, 또는 HSF1의 활성의 수준을 변경할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0366] 일부 질환, 예컨대 일부 바이러스성 질환 및 암은 과다한 HSF1 활성 또는 수준을 특징으로 한다. 특히 한 실시양태에서, HSF1의 과다발현 및/또는 과다활성을 특징으로 하는 질환의 경우에, HSF1에 대한 RNAi 작용제의 투여는 HSF1의 수준, 발현 및/또는 활성을 감소시킨다. 따라서, 다양한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제의 투여는 특히 정상 또는 대략 정상 수준의 HSF1 활성, 발현 및/또는 수준을 확립시키거나 재확립시킨다.
- [0367] 수준, 발현 및/또는 활성에 관하여 "정상" 또는 "대략 정상"은 건강한 세포, 조직 또는 기관에서의 HSF1의 수준, 발현 또는 활성의 적어도 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 및/또는 약 100%; 및/또는 최대 약 100%, 약 120%, 약 130%, 약 140% 또는 약 150%를 의미한다. 특히 한 실시양태에서, 적절한 양의 적절한 HSF1 RNAi 작용제의 투여는 HSF1 수준, 활성 및/또는 발현을 건강한 세포, 조직 또는 기관에서의 HSF1의 수준, 활성 및/또는 발현의 약 50% 내지 약 150%, 보다 특히 약 60% 내지 약 140%, 보다 특히 약 70% 내지 약 130%, 보다 특히 약 80% 내지 약 120%, 보다 특히 약 90% 내지 약 110%, 및 가장 특히 약 100%로 복원한다.
- [0368] 또한, 다양한 실시양태에서, 질환 상태 및 생물학적 맥락에 따라, 정상 수준 미만 또는 정상 수준 초과인 수준의 HSF1 발현, 활성 및/또는 수준을 확립시키기 위해 본 개시내용의 RNAi 작용제를 사용하는 것이 허용된다.
- [0369] HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 치료.
- [0370] HSF1 발현의 맥락에서 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 등은 HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 경감 또는 완화를 지칭한다. 본 개시내용의 맥락에서 하기 본원에 언급된 임의의 다른 (HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정 이외의) 상태와 관련이 있는 한, 용어 "치료하다", "치료" 등은 이러한 상태와 연관된



하나 이상의 증상을 경감시키거나 완화하는 것, 또는 이러한 상태의 진행 또는 예상되는 진행을 둔화시키거나 역전시키는 것, 예컨대 지질 장애, 예컨대 아테롬성동맥경화증의 진행을 둔화시키는 것을 의미한다.

- [0371] 질환 마커 또는 증상의 맥락에서 "더 낮은"은 이러한 수준에서의 통계적으로 유의한 감소를 의미한다. 상기 감소는, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40% 또는 그 초과일 수 있다. 특정 질환에 있어서 또는 특정 질환을 앓는 개체에 있어서 HSF1의 수준 또는 발현이 상승되는 경우에, 본 개시내용의 HSF1 RNAi 작용제를 사용한 치료는 바람직하게는 HSF1의 수준 또는 발현을 문헌에서 이러한 장애가 없는 개체에 대한 정상 범위 이내로 간주되는 수준으로 감소시킬 수 있다.
- [0372] HSF1의 수준 또는 발현은 mRNA의 평가 (예를 들어, 노던 블롯 또는 PCR을 통해) 또는 단백질의 평가 (예를 들어, 웨스턴 블롯)에 의해 측정될 수 있다. HSF1 발현에 대한 RNAi 작용제의 효과는 HSF1 유전자 전사 속도를 측정 (예를 들어, 노던 블롯; 또는 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응 또는 실시간 폴리머라제 연쇄 반응을 통해)함으로써 결정될 수 있다. RT-PCR을 이용하여, HSF1의 mRNA 수준은 신장, 췌장 및 전립선에서 높고, 간 및 비장에서 중간이라는 것이 나타났다. 문헌 [Brauner-Osborne et al. 2001. Biochim. Biophys. Acta 1518: 237-248]을 참조한다. (세포 표면에 의해 발현되는) HSF1 수준의 직접 측정은, 예를 들어 HSF1이 발현되는 조직의 웨스턴 블롯에 의해 이루어질 수 있다.
- [0373] 따라서 HSF1에 대한 RNAi 작용제는 HSF1-관련 질환, 특히 HSF1의 변경된 (특히, 상승된) 발현, 활성 및/또는 수준과 연관된 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0374] HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 RNAi 작용제의 용도.
- [0375] 본원에 기재된 HSF1에 대한 RNAi 작용제는 인간 또는 비-인간 동물에 투여될 수 있는 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 이들 조성물은 하나 이상의 RNAi 작용제 및 임의로 HSF1-관련 질환을 치료하는데 유용한 추가의 치료제를 포함할 수 있다. 이들은 초기/예방적 치료의 일부로서 투여될 수 있고, 치료 유효 투여량으로 투여될 수 있다. 제약 조성물은 제약 담체를 포함할 수 있고, 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 본 개시내용의 이들 다양한 측면은 하기 추가의 상세한 설명에 기재되어 있다.
- [0376] HSF1에 대한 RNAi 작용제는 HSF1-관련 질환의 치료를 위해 인간 및 비-인간 동물에 투여될 수 있다.
- [0377] 본 개시내용의 한 실시양태에서, HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 조성물은 비-인간 동물에 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 닭, 칠면조, 가축 동물 (예컨대, 양, 돼지, 말, 소 등), 반려 동물 (예를 들어, 고양이 및 개)에 제공될 수 있고, 암 및 바이러스성 질환의 치료에 있어 효능을 가질 수 있다. 각 경우에, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 동물 게놈의 HSF1 서열과 일치하도록, 및 바람직하게는 그 동물의 게놈 내 다른 모든 유전자로부터 적어도 1개 nt의 미스매치를 함유하도록 선택될 것이다. 본 개시내용의 RNAi 작용제는 따라서 인간 및 비-인간 동물에서 HSF1-관련 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0378] HSF1 발현의 맥락에서 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 등은 HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 경감 또는 완화를 지칭한다. 본 개시내용의 맥락에서 하기 본원에 언급된 임의의 다른 (HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정 이외의) 상태와 관련이 있는 한, 용어 "치료하다", "치료" 등은 이러한 상태와 연관된 하나 이상의 증상을 경감시키거나 완화하는 것, 또는 이러한 상태의 진행 또는 예상되는 진행을 늦추거나 역전시키는 것, 예컨대 지질 장애, 예컨대 아테롬성동맥경화증의 진행을 늦추는 것을 의미한다.
- [0379] "치료"는 또한 예방, 요법, 치유, 또는 물리적 상태의 저하의 개선 또는 부재를 나타내는 환자의 상태에서의 임의의 다른 변화를 의미한다. "치료"는 HSF1-관련 질환 (예를 들어, 암 또는 바이러스성 질환)의 치료, 또는 환자가 갖는 임의의 다른 질병의 임의의 적절한 치료를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하다"는, 이미 병들었거나 상태를 앓는 것으로 진단된 환자 뿐만 아니라, 질환에 걸릴 위험에 처해 있거나 질환을 앓는 것으로 의심되는 환자의 치료를 비롯하여, 예방적 또는 방지적 치료, 및 치유적 또는 질환-변형 치료 둘 다를 지칭한다. 용어 "치료" 및 "치료하다"는 또한 질환을 앓지는 않지만 비건강 상태, 예컨대 질소 불균형 또는 근육 손실이 발생하기 쉬운 수 있는 개체에서의 건강의 유지 및/또는 증진을 지칭한다. 한 실시양태에서, "치료"는 질환 상태의 예방을 포함하지 않는다. 따라서, 본 개시내용은 HSF1-관련 질환을 앓는 개체 또는 HSF1-관련 질환에 걸리기 쉬운 개체에서 HSF1의 발현을 억제하고/거나 HSF1-관련 질환을 치료하기에 유용하다. HSF1-관련 질환을 "앓는" 개체는 질환의 검출가능한 증상 특징을 입증하였거나, 또는 HSF1-관련 질환 병원체 또는 마커에 노출되었거나 그를 보유한 것으로 달리 임상적으로 나타나 있다. 비제한적 예로서, HSF1-관련 질환을 앓는 개체는 외형적인 증상을 보일 수 있거나; 또는 외형적인 증상은 전혀 보이지 않지만 HSF1-관련 질환과 연관된 단백질 마커, 또는 혈중 병원체와 연관된 단백질 또는 유전 물질을 보유한다는 것을 임상 시험으로 보일 수

있다.

- [0380] 일부 HSF1-관련 질환의 치료는 후기보다는 초기에 투여되는 경우에 보다 효과적일 수 있다. 따라서, 한 특정한 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 질환 확립 후에 투여되기보다는, 초기, 질환이 나타나기 전, 및/또는 예방적 작용제로서 투여된다.
- [0381] HSF1-관련 질환의 치료는, HSF1 RNAi 작용제를 포함하고, 임의로 방법 (또는 절차), 또는 추가의 조성물 (예를 들어, 작용제 또는 추가의 RNAi 작용제)일 수 있는 추가의 치료를 추가로 포함하는 다양한 치료를 포함할 수 있다.
- [0382] RNAi 작용제의 투여량 및 유효량.
- [0383] 본 개시내용의 RNAi 작용제는 그를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 투여량으로 투여된다.
- [0384] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 개체의 질환 또는 의학적 상태를 치료하거나, 또는 보다 일반적으로는 개체에게 영양상, 생리학상 또는 의료상 이익을 제공하는 양이다. 본원에 사용된 어구 "치료 유효량" 및 "예방 유효량"은 HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정 또는 HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 명백한 증상의 치료, 예방 또는 관리에 있어 치료 이점을 제공하는 양을 지칭한다. 치료상 유효한 특정 양은 보통의 진료의가 용이하게 결정할 수 있고, 당업계에 공지된 인자, 예컨대 예를 들어 HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 유형, 환자의 병력 및 연령, HSF1 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 단계, 및 HSF1에 의해 매개되는 병리학적 과정을 억제하는 다른 작용제의 투여에 따라 달라질 수 있다.
- [0385] 본 개시내용의 다양한 실시양태에서, 환자는 적어도 약 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70 또는 75세이다. 다양한 실시양태에서, 환자는 아직 태어나지 않았지만, 출생 전에 치료(들)를 받는다. 다양한 실시양태에서, 환자는 약 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 또는 100세를 넘지 않는다. 다양한 실시양태에서, 환자는 적어도 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380 또는 400 lb의 체중을 갖는다. 다양한 실시양태에서, 환자는 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380 또는 400 lb를 넘지 않는 체중을 갖는다.
- [0386] 본 개시내용의 다양한 실시양태에서, 투여량 [단지 활성 성분(들)만을 측정함]은 적어도 약 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 250, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 ng, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 250, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 마이크로그램, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 250, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 투여량은 최대 약 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 250, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 투여량은 적어도 1일 1회 초과, 매일, 매주 1회 초과, 매주, 2주마다, 매월, 및/또는 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월마다, 또는 그의 조합으로 투여될 수 있다.
- [0387] 다양한 실시양태에서, 투여량은 개체의 체중 또는 체표면적과 연관성이 있다. 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 유효한 양의 활성제를 얻도록 변화될 수 있다. 선택된 용량은 다양한 약동학적 인자, 예컨대 사용된 특정한 RNAi 작용제의 활성, 투여 경로, RNAi 작용제의 배출 속도, 치료 지속기간, RNAi 작용제와 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 널리 공지된 기타 인자에 좌우될 것이다. 당업계의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 RNAi 작용제의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 적합한 용량은 치료 효과를 생성하는데 유효한 최저 용량, 또는 부작용을 유발하지 않으면서 치료 효과를 생성하기에 충분히 낮은 용량인 양일 것이다.
- [0388] HSF1에 대한 하나 이상의 RNAi 작용제의 치료 유효 투여량 뿐만 아니라, 본 개시내용의 제약 조성물은 상기 RNAi 작용제와 상승작용적으로 작용하는 추가의 질환 치료제를 포함하거나 또는 그와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 HSF1에 대한 추가의 길항제를 포함할 수 있다.
- [0389] HSF1에 대한 RNAi 작용제의 추가 실시양태.
- [0390] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 HSF1 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 서열로 이

루어지거나, 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함한다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 임의의 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 서열과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치를 갖는 서열로 이루어지거나, 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함한다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 서열로 이루어지고, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 안티센스 가닥은 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 서열과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치를 갖는 서열로 이루어지고, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오티드를 추가로 포함한다.

[0391] 또 다른 실시양태에서, 청구된 개시내용의 조성물은 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 열거된 임의의 특정한 개별 RNAi 작용제를 포함하지 않다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, HSF1에 대한 RNAi 작용제는 특허 또는 과학 문헌, 예를 들어 공개된 미국 특허 출원 번호 US-2011-0166058-A1에 개시된 임의의 HSF1 RNAi 작용제의 임의의 특정한 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 본 개시내용은 이전에 특허 또는 과학 문헌 (예를 들어, 공개된 미국 특허 출원 번호 US-2011-0166058-A1)에 개시되었지만 상기 특허 또는 과학 문헌에 개시된 것과 상이한 변형의 세트를 갖는 HSF1 RNAi 작용제의 서열을 포함하는 HSF1에 대한 RNAi 작용제를 포함한다.

[0392] HSF1에 대한 RNAi 작용제의 구체적 실시양태.

[0393] 특정한 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에, 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 개시되거나 제공된 하나 이상의 HSF1 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥 및 제2 가닥의 서열은 본원에 개시된 임의의 HSF1 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥의 서열, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체로 이루어지거나 그를 포함하는 것인 조성물이다.

[0394] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기에 관한 것이다:

[0395] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264; 또는 서열 348 및 432), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264; 또는 서열 348 및 432), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0396] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276; 또는 서열 360 및 444), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276; 또는 서열 360 및 444), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0397] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288; 또는 서열 372 및 456), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288; 또는 서열 372 및 456), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0398] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 216 및 300; 또는 서열 384 및 468), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 216 및 300; 또는 서열 384 및 468), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0399] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 228 및 312; 또는 서열 396 및 480), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 228 및 312; 또는 서열 396 및 480), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0400] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 240 및 324; 또는 서열 408 및 492), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 240 및 324; 또는 서열 408 및 492), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0401] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A84\_S36 (서열 252 및





변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

- [illegible]





변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

- [illegible]







322; 또는 서열 406 및 490), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36 (서열 238 및 322; 또는 서열 406 및 490), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0471] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 250 및 334; 또는 서열 418 및 502), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 250 및 334; 또는 서열 418 및 502), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0472] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 179 및 263; 또는 서열 347 및 431), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 179 및 263; 또는 서열 347 및 431), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0473] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 191 및 275; 또는 서열 359 및 443), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 191 및 275; 또는 서열 359 및 443), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0474] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 203 및 287; 또는 서열 371 및 455), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 203 및 287; 또는 서열 371 및 455), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0475] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 215 및 299; 또는 서열 383 및 467), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 215 및 299; 또는 서열 383 및 467), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0476] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 227 및 311; 또는 서열 395 및 479), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 227 및 311; 또는 서열 395 및 479), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0477] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 239 및 323; 또는 서열 407 및 491), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 239 및 323; 또는 서열 407 및 491), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0478] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335; 또는 서열 419 및 503), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열이고, RNAi 작용제의 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335; 또는 서열 419 및 503), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열인 RNAi 작용제.

[0479] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기에 관한 것이다:

[0480] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264; 또는 서열 348 및 432), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열을 포함하고, 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264; 또는 서열 348 및 432), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0481] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276; 또는 서열 360 및 444), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열을 포함하고, 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276; 또는 서열 360 및 444), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0482] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288; 또는 서열 372 및 456), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열을 포함하고, 제2 가닥의 서열은

hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288; 또는 서열 372 및 456), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제.

- [illegible]

- [illegible]

hs\_HSF1\_751\_A82\_S36 (서열 218 및 302; 또는 서열 386 및 470), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제.

- [illegible]



- [illegible]



- [illegible]





- [0563] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335; 또는 서열 419 및 503), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥의 서열을 포함하고, 제2 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335; 또는 서열 419 및 503), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥의 서열을 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0564] 다양한 실시양태에서, 특정한 가닥의 서열이 특정한 서열 번호의 서열이라는 것은, 그 특정한 가닥의 서열이 언급된 서열 번호의 서열로 이루어진다는 것을 의미한다.
- [0565] 추가의 특정한 구체적 실시양태.
- [0566] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥은 본원에 개시된 임의의 하나 이상의 RNAi 작용제의 제1 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 (예를 들어, 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치) 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 제2 가닥은 본원에 개시된 임의의 하나 이상의 RNAi 작용제의 제2 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 (예를 들어, 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치) 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0567] 미스매치는 2개의 서열이 최대한 정렬 및 비교된 때의 염기 서열 또는 길이 사이의 차이로서 본원에 정의된다. 미스매치는 한 서열의 염기가 다른 서열의 염기와 일치하지 않는 위치로 정의된다. 따라서, 예를 들어 한 서열 내의 위치가 특정한 염기 (예를 들어, A)를 갖고, 다른 서열 상의 상응하는 위치가 상이한 염기 (예를 들어, G)를 갖는 경우에 미스매치가 카운트된다.
- [0568] 예를 들어, 한 서열 내의 위치가 염기 (예를 들어, A)를 갖고, 다른 서열 상의 상응하는 위치가 염기를 갖지 않는 경우 (예를 들어, 해당 위치가 포스페이트-당 백본을 포함하지만 염기는 포함하지 않는 무염기성 뉴클레오티드인 경우)에도 또한 미스매치가 카운트된다. 어느 쪽 서열에서든 (또는 센스 또는 안티센스 가닥에서) 단일-가닥 Nick은 미스매치로서 카운트되지 않는다. 따라서, 비제한적 예로서, 한 서열이 서열 AG를 포함하지만 다른 서열이 A와 G 사이에 단일-가닥 Nick을 갖는 서열 AG를 포함하는 경우에는 미스매치가 카운트되지 않을 것이다. 염기 변형도 또한 미스매치로 간주되지 않는다. 따라서, 한 서열이 C를 포함하고, 다른 서열이 동일한 위치에 변형된 C (예를 들어, 2'-변형)를 포함하는 경우에, 미스매치가 카운트되지 않을 것이다.
- [0569] 5'-말단캡 또는 3' 말단 캡 중 어느 것도 미스매치 카운트에서 고려되지 않는다. 따라서, 하나의 듀플렉스는 말단 캡 (예를 들어, 3' 말단 캡)을 갖고 다른 듀플렉스는 그를 가지지 않거나 상이한 말단캡을 갖거나, 또는 상이한 위치에서 동일한 말단캡을 갖는 경우조차도, 제2 듀플렉스에 대해 서열이 동일한 제1 듀플렉스는 미스매치를 갖지 않는다.
- [0570] 다양한 실시양태를 추가로 하기에서 설명한다.
- [0571] 본 개시내용은 하기를 포함한다:
- [0572] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 제2 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0573] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 제2 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0574] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 제2 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0575] 제1 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제1 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 제2 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 제2 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

- [illegible]



- [illegible]





- [illegible]



- [illegible]



서열보다 더 길 수 있다는 것, 예를 들어 그것이 약 30개의 뉴클레오타이드 길이 이하일 수 있거나, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 등의 임의의 수의 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0657] 추가의 특정한 구체적 실시양태.

[0658] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제를 포함한다.

[0659] 따라서, 다양한 실시양태에서 본 개시내용은 하기를 포함한다:

[0660] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0661] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0662] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0663] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0664] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A82\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0665] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A83\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0666] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A84\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0667] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A22\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0668] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0669] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0670] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0671] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A82\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.

- [illegible]

인 RNAi 작용제.

- [illegible]





- [illegible]

것인 RNAi 작용제.

- [0731] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0732] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0733] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0734] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0735] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0736] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0737] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0738] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0739] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0740] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0741] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0742] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0743] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0744] 다양한 실시양태에서, RNAi 작용제가 특정한 서열 (또는 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드인 그의 일부)을 포함하는 제1 가닥 및/또는 제2 가닥을 포함한다는 것은, 언급된 가닥이 언급된 서열보다 더 길 수 있다는 것, 예를 들어 그것이 약 30개의 뉴클레오티드 길이 이하일 수 있거나, 또는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 등의 임의의 수의 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다는 것을 의미한다.



- [illegible]



- [illegible]

- [illegible]

- [0830] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 것인 RNAi 작용제.
- [0831] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 것인 RNAi 작용제.
- [0832] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥의 서열은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥의 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 것인 RNAi 작용제.
- [0833] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 본원에 개시된 임의의 RNAi 작용제, 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 약 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0834] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A22\_S26 (서열 180 및 264; 또는 서열 348 및 432), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0835] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A25\_S27 (서열 192 및 276; 또는 서열 360 및 444), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0836] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A81\_S26 (서열 204 및 288; 또는 서열 372 및 456), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0837] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A48\_S26 (서열 216 및 300; 또는 서열 384 및 468), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0838] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A82\_S36 (서열 228 및 312; 또는 서열 396 및 480), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0839] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A83\_S36 (서열 240 및 324; 또는 서열 408 및 492), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0840] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_175\_A84\_S36 (서열 252 및 336; 또는 서열 420 및 504), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

- [0841] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A22\_S26 (서열 172 및 256; 또는 서열 340 및 424), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0842] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A25\_S27 (서열 184 및 268; 또는 서열 352 및 436), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0843] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A81\_S26 (서열 196 및 280; 또는 서열 364 및 448), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0844] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A48\_S26 (서열 208 및 292; 또는 서열 376 및 460), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0845] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A82\_S36 (서열 220 및 304; 또는 서열 388 및 472), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0846] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A83\_S36 (서열 232 및 316; 또는 서열 400 및 484), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0847] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_517\_A84\_S36 (서열 244 및 328; 또는 서열 412 및 496), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0848] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A22\_S26 (서열 169 및 253; 또는 서열 337 및 421), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0849] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A25\_S27 (서열 181 및 265; 또는 서열 349 및 433), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0850] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A81\_S26 (서열 193 및 277; 또는 서열 361 및 445), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도



15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0851] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A48\_S26 (서열 205 및 289; 또는 서열 373 및 457), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0852] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A82\_S36 (서열 217 및 301; 또는 서열 385 및 469), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0853] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A83\_S36 (서열 229 및 313; 또는 서열 397 및 481), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0854] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_562\_A84\_S36 (서열 241 및 325; 또는 서열 409 및 493), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0855] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A22\_S26 (서열 170 및 254; 또는 서열 338 및 422), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0856] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A25\_S27 (서열 182 및 266; 또는 서열 350 및 434), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0857] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A81\_S26 (서열 194 및 278; 또는 서열 362 및 446), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0858] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A48\_S26 (서열 206 및 290; 또는 서열 374 및 458), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0859] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A82\_S36 (서열 218 및 302; 또는 서열 386 및 470), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는

것인 RNAi 작용제.

- [0860] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A83\_S36 (서열 230 및 314; 또는 서열 398 및 482), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0861] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_751\_A84\_S36 (서열 242 및 326; 또는 서열 410 및 494), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0862] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A22\_S26 (서열 171 및 255; 또는 서열 339 및 423), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0863] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A25\_S27 (서열 183 및 267; 또는 서열 351 및 435), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0864] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A81\_S26 (서열 195 및 279; 또는 서열 363 및 447), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0865] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A48\_S26 (서열 207 및 291; 또는 서열 375 및 459), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0866] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A82\_S36 (서열 219 및 303; 또는 서열 387 및 471), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0867] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A83\_S36 (서열 231 및 315; 또는 서열 399 및 483), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0868] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_755\_A84\_S36 (서열 243 및 327; 또는 서열 411 및 495), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0869] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A22\_S26 (서열 173 및 257; 또는 서열

341 및 425), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0870] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A25\_S27 (서열 185 및 269; 또는 서열 353 및 437), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0871] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A81\_S26 (서열 197 및 281; 또는 서열 365 및 449), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0872] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A48\_S26 (서열 209 및 293; 또는 서열 377 및 461), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0873] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A82\_S36 (서열 221 및 305; 또는 서열 389 및 473), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0874] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A83\_S36 (서열 233 및 317; 또는 서열 401 및 485), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0875] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_846\_A84\_S36 (서열 245 및 329; 또는 서열 413 및 497), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0876] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A22\_S26 (서열 174 및 258; 또는 서열 342 및 426), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0877] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A25\_S27 (서열 186 및 270; 또는 서열 354 및 438), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0878] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A81\_S26 (서열 198 및 282; 또는 서열 366 및 450), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개

또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0879] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A48\_S26 (서열 210 및 294; 또는 서열 378 및 462), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0880] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A82\_S36 (서열 222 및 306; 또는 서열 390 및 474), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0881] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A83\_S36 (서열 234 및 318; 또는 서열 402 및 486), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0882] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_1360\_A84\_S36 (서열 246 및 330; 또는 서열 414 및 498), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0883] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A22\_S26 (서열 175 및 259; 또는 서열 343 및 427), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0884] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A25\_S27 (서열 187 및 271; 또는 서열 355 및 439), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0885] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A81\_S26 (서열 199 및 283; 또는 서열 367 및 451), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0886] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A48\_S26 (서열 211 및 295; 또는 서열 379 및 463), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0887] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A82\_S36 (서열 223 및 307; 또는 서열 391 및 475), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.



- [0888] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A83\_S36 (서열 235 및 319; 또는 서열 403 및 487), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0889] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2030\_A84\_S36 (서열 247 및 331; 또는 서열 415 및 499), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0890] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A22\_S26 (서열 176 및 260; 또는 서열 344 및 428), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0891] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A25\_S27 (서열 188 및 272; 또는 서열 356 및 440), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0892] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A81\_S26 (서열 200 및 284; 또는 서열 368 및 452), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0893] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A48\_S26 (서열 212 및 296; 또는 서열 380 및 464), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0894] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A82\_S36 (서열 224 및 308; 또는 서열 392 및 476), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0895] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A83\_S36 (서열 236 및 320; 또는 서열 404 및 488), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0896] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2034\_A84\_S36 (서열 248 및 332; 또는 서열 416 및 500), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0897] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A22\_S26 (서열 177 및 261; 또는 서열 345 및 429), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적

어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0898] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A25\_S27 (서열 189 및 273; 또는 서열 357 및 441), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0899] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A81\_S26 (서열 201 및 285; 또는 서열 369 및 453), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0900] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A48\_S26 (서열 213 및 297; 또는 서열 381 및 465), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0901] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A82\_S36 (서열 225 및 309; 또는 서열 393 및 477), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0902] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A83\_S36 (서열 237 및 321; 또는 서열 405 및 489), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0903] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2138\_A84\_S36 (서열 249 및 333; 또는 서열 417 및 501), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0904] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A22\_S26 (서열 178 및 262; 또는 서열 346 및 430), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0905] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A25\_S27 (서열 190 및 274; 또는 서열 358 및 442), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0906] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A81\_S26 (서열 202 및 286; 또는 서열 370 및 454), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함

하는 것인 RNAi 작용제.

- [0907] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A48\_S26 (서열 214 및 298; 또는 서열 382 및 466), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0908] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A82\_S36 (서열 226 및 310; 또는 서열 394 및 478), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0909] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A83\_S36 (서열 238 및 322; 또는 서열 406 및 490), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0910] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2153\_A84\_S36 (서열 250 및 334; 또는 서열 418 및 502), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0911] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A22\_S26 (서열 179 및 263; 또는 서열 347 및 431), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0912] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A25\_S27 (서열 191 및 275; 또는 서열 359 및 443), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0913] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A81\_S26 (서열 203 및 287; 또는 서열 371 및 455), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0914] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A48\_S26 (서열 215 및 299; 또는 서열 383 및 467), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0915] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A82\_S36 (서열 227 및 311; 또는 서열 395 및 479), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.
- [0916] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A83\_S36 (서열 239 및 323; 또는 서

열 407 및 491), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0917] 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 hs\_HSF1\_2154\_A84\_S36 (서열 251 및 335; 또는 서열 419 및 503), 또는 그의 변형 또는 비변형된 변이체의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 nt가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 또는 그 초과 nt (또는 그의 임의의 범위, 예를 들어, 0-1, 1-2, 1-3, 1-4개의 nt 등)를 임의로 추가로 포함하는 것인 RNAi 작용제.

[0918] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 열거된 임의의 하나 이상의 RNAi 작용제를 포함한다.

[0919] 추가의 특정한 구체적 실시양태.

[0920] HSF1에 대한 특정 RNAi 작용제는 과학 문헌에, 예를 들어 문헌 [Rossi et al. 2006 Cancer Res. 66:7678-85; Dokladny et al. 2008 Am. J. Pathology 72:659-70; Jacobs et al. 2007 J. Biol. Chem. 282: 33412-20; Page et al. 2006 Mol. Biosystems 2:627-39; Zhao et al. 2007 Diabetes 56: 1436-1444; 및 Du et al. 2009 J. Cell. Phys. 218:631-637]에 개시되어 있다. 본 개시내용의 조성물은 이들 RNAi 작용제를 이들이 서열 및 변형 둘 다에 있어 동일한 범위까지 포괄하지는 않는다.

[0921] 다른 특정한 구체적 실시양태는 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과 이의 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 포함한다. 또 다른 실시양태는 임의의 단일 RNAi 작용제를, 그것과 중복되는 임의의 다른 RNAi 작용제와 함께 포함하는 조성물이다. 또 다른 실시양태는 중복되지 않는 2, 3, 4종 또는 그 초과 HSF1 RNAi 작용제를 포함하며, 따라서 RNA 분자의 다양한 부분을 표적으로 한다. 2종 이상의 RNAi 작용제가 사용되는 경우에, 이들은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0922] 또 다른 특정한 구체적 실시양태는, 임의의 열거된 RNAi 작용제의 센스 가닥과 (서열이 동일한) 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥, 및 동일한 RNAi 작용제의 안티센트 가닥과 (서열이 동일한) 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과 이러한 RNAi 작용제를 포함한다.

[0923] 한 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다.

[0924] 한 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다.

[0925] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 열거된 RNAi 작용제 중 하나의 센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥, 및 동일한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다.

[0926] "미스매치"는 2개의 서열이 최대한 정렬 및 비교된 때의 염기 서열 또는 길이 사이의 차이로서 본원에 정의된다. 비제한적 예로서, 미스매치는 (예를 들어, 본원에 열거된 주어진 RNAi 작용제와 RNAi 작용제의 서열 사이에서) 한 서열 내의 특정한 위치에서의 염기와 또 다른 서열 내의 상응하는 위치에서의 염기 사이에 차이가 존재하는 경우에 카운트된다. 따라서, 예를 들어 한 서열 내의 위치가 특정한 염기 (예를 들어, A)를 갖고, 다른 서열 상의 상응하는 위치가 상이한 염기 (예를 들어, G, C 또는 U)를 갖는 경우에 미스매치가 카운트된다. 예를 들어, 한 서열 내의 위치가 염기 (예를 들어, A)를 갖고, 다른 서열 상의 상응하는 위치가 염기를 갖지 않는 경우 (예를 들어, 해당 위치가 포스페이트-당 백본을 포함하지만 염기는 포함하지 않는 무염기성 뉴클레오타이드인 경우)에도 또한 미스매치가 카운트된다. 어느 쪽 서열에서든 (또는 센스 또는 안티센스 가닥에서) 단일-가닥 Nick은 미스매치로서 카운트되지 않는다. 따라서, 비제한적 예로서, 한 서열이 서열 A-G를 포함하지만 다른 서열이 A와 G 사이에 단일-가닥 Nick을 갖는 서열 A-G를 포함하는 경우에는 미스매치가 카운트되지 않을 것이다. 염기 변형도 또한 미스매치로 간주되지 않는다. 한 서열이 C를 포함하고, 다른 서열이 동일한 위치에 (예를 들어, 2'-변형으로) 변형된 C를 포함하는 경우에, 미스매치가 카운트되지 않을 것이다. 따라서, 염기의 대체 또는 변경 이외의 뉴클레오타이드의 변형은 미스매치를 구성하지 않을 것이다. 예를 들어, A인 뉴클레오타이드와, 5' 변형 (예를 들어, 도 1에 예시된 것들) 및/또는 2'-변형을 갖는 A인 뉴클레오타이드 사이에 미스매치는 발



생하지 않을 것이다. 미스매치 (염기 대체)의 주요 특징은, 이것이 반대편 가닥 상의 상응하는 염기와 염기-쌍 형성이 가능하지 않을 것이라는 점이다. 따라서, U의 T로의 치환은 미스매치를 구성하지 않을 것이다. RNA 뉴클레오타이드의 DNA로의 치환도, 염기가 변하지 않는 한 미스매치를 구성하지 않을 것이다. 또한, 미스매치의 수를 카운트할 때, 말단 오버행, 예컨대 "TT" 또는 "UU" 또는 "dTdT" 또는 "sdTsdT"는 카운트하지 않고; "15개의 인접 뉴클레오타이드"를 계산할 때, 말단 "UU" 및 "dTdT" 오버행도 포함되지 않는다. 이것은 문헌 [Elbashir et al. 2001 Nature 411: 494-498]에서 말단 디뉴클레오타이드, 예컨대 디티미딘은 표적 인식에 기여하지 않음을 보여주었기 때문이다. 또한, 말단 캡 (예를 들어 5' 또는 3' 말단 캡)은 미스매치 카운트에서 고려되지 않는다.

- [0927] 이들 실시양태에서, 미스매치는 한 서열의 염기가 다른 서열의 염기와 일치하지 않는 위치로 정의된다.
- [0928] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 1, 2, 3, 4종 또는 그 초과와 이러한 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0929] 또 다른 실시양태에서, 조성물은 열거된 RNAi 작용제 중 하나의 센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥, 및 동일한 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 미스매치가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제를 포함한다.
- [0930] 실시예
- [0931] 실시예 1. HSF1에 대한 RNAi 작용제의 서열.
- [0932] 상기 표 A1은 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 별칭을 표적 서열의 서열 번호, 및 비변형 및 변형된 변이체에 연관시킨 목록을 제공한다. 실제 서열은 이하에 제공된다.
- [0933] 표 1은 표적 서열의 서열 (안티센스 및 센스)을 제공한다.
- [0934] 표 2는 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 비변형된 변이체 예 (안티센스 및 센스)를 제공한다.
- [0935] 표 3은 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 변형된 변이체 예 (안티센스 및 센스)를 제공한다. 7개의 상이한 화학적 변형 포맷이 몇몇 뉴클레오타이드 듀플렉스 서열에 대해 제공된다. 이들 각각에 대해, 듀플렉스 별칭의 접두어는 HSF1 전사체에서의 위치 (nt)를 가리킨다. 따라서, hs\_HSF1\_562\_는 HSF1 전사체의 nt 562에서 시작한다 (따라서, 동일한 접두어 (예를 들어, hs\_HSF1\_562\_)를 갖는 모든 RNAi 작용제는 화학적 변형에서의 차이에도 불구하고 동일한 뉴클레오타이드 서열을 가짐). 접미어 (예를 들어, A22\_ S26)는 화학적 변형의 세트를 설계하는데 사용된 특정한 규칙 세트를 가리킨다.
- [0936] 실시예 1A. HSF1 RNAi 작용제 서열 및 표적 서열.
- [0937] 표 1. HSF1 RNAi 작용제 표적 서열.
- [0938] HSF1 RNAi 작용제의 별칭을 표적 서열에 대한 안티센스 (AS) 및 센스 (S) 서열과 함께 제공한다 (여기서 각 서열 별칭은 hs\_HSF1\_\*로 시작하고, 여기서 \*는 각 열에 제공된 별칭임; 예를 들어, "175\_ A22\_ S26"은 "hs\_HSF1\_175\_ A22\_ S26"과 동일한 것 등). 표적 서열은 (DNA 뉴클레오타이드 및 U 대신 T를 갖는) DNA로 제공된다는 것에 주의한다. 상응하는 RNAi 작용제는 (RNA 뉴클레오타이드 및 T 대신 U를 갖는) 상응하는 RNA 서열을 포함할 것이다. RNAi 작용제는 임의로 어느 한쪽 또는 양쪽 가닥 상에 말단 UU 또는 TT를 추가로 포함할 수 있고, 변형 예 세트에 의해 아래 나타낸 바와 같은 변형을 포함할 수 있다.
- [0939] 다양한 실시양태에서, "표 1의 (서열을 갖는) RNAi 작용제", "제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 표 1의 가닥의 서열을 포함하는 것인 (또는 표 1의 가닥의 서열인) RNAi 작용제" 등과 관련된 어구는, RNAi 작용제의 가닥이 개시된 DNA 서열에 상응하는 RNA 서열을 포함함 (또는 가짐)을 가리킨다. 예를 들어, 하기 표 1을 참고할 때, RNAi 작용제 (듀플렉스) 175\_ A22\_ S26은 UCCAUCUCGAGCAAGGAGG (서열 514)의 RNA 서열을 갖는 1개의 가닥 및 CCUCCUUGCUCGAGAUGGA (서열 515)의 RNA 서열을 갖는 1개의 가닥을 포함할 것이다. 이들 표적 서열에 상응하는 RNAi 작용제 예를 표 2에 제공한다.

[0940] 표 1. HSF1 RNAi 작용제 표적 서열.

별칭	본래의 안티센스 서열	서열 번호	본래의 센스서열	서열 번호
175_A22_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	12	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	96
175_A25_S27	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	24	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	108
175_A81_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	36	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	120
175_A48_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	48	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	132
175_A82_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	60	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	144
175_A83_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	72	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	156
175_A84_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	84	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	168
517_A22_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	4	AGTCCTTGAGAACATCAA	88
517_A25_S27	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	16	AGTCCTTGAGAACATCAA	100
517_A81_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	28	AGTCCTTGAGAACATCAA	112
517_A48_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	40	AGTCCTTGAGAACATCAA	124
517_A82_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	52	AGTCCTTGAGAACATCAA	136
517_A83_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	64	AGTCCTTGAGAACATCAA	148
517_A84_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	76	AGTCCTTGAGAACATCAA	160
562_A22_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	1	TGAAGAGTGAAGACATAAA	85
562_A25_S27	TTTATGTCTTCACTCTTCA	13	TGAAGAGTGAAGACATAAA	97
562_A81_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	25	TGAAGAGTGAAGACATAAA	109
562_A48_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	37	TGAAGAGTGAAGACATAAA	121
562_A82_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	49	TGAAGAGTGAAGACATAAA	133
562_A83_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	61	TGAAGAGTGAAGACATAAA	145
562_A84_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	73	TGAAGAGTGAAGACATAAA	157
751_A22_S26	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	2	AGTCATTTCAGTTCCTGAT	86

[0941]

751_A25_S27	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	14	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	98
751_A81_S26	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	26	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	110
751_A48_S26	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	38	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	122
751_A82_S36	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	50	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	134
751_A83_S36	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	62	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	146
751_A84_S36	ATCAGGAAGTGAATGAGCT	74	AGCTCATTCAGTTCCTGAT	158
755_A22_S26	TGAGATCAGGAAGTGAATG	3	CATTCAGTTCCTGATCTCA	87
755_A25_S27	TGAGATCAGGAAGTGAATG	15	CATTCAGTTCCTGATCTCA	99
755_A81_S26	TGAGATCAGGAAGTGAATG	27	CATTCAGTTCCTGATCTCA	111
755_A48_S26	TGAGATCAGGAAGTGAATG	39	CATTCAGTTCCTGATCTCA	123
755_A82_S36	TGAGATCAGGAAGTGAATG	51	CATTCAGTTCCTGATCTCA	135
755_A83_S36	TGAGATCAGGAAGTGAATG	63	CATTCAGTTCCTGATCTCA	147
755_A84_S36	TGAGATCAGGAAGTGAATG	75	CATTCAGTTCCTGATCTCA	159
846_A22_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	5	CATTCCATGCCCAAGTATA	89
846_A25_S27	TATACTTGGGCATGGAATG	17	CATTCCATGCCCAAGTATA	101
846_A81_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	29	CATTCCATGCCCAAGTATA	113
846_A48_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	41	CATTCCATGCCCAAGTATA	125
846_A82_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	53	CATTCCATGCCCAAGTATA	137
846_A83_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	65	CATTCCATGCCCAAGTATA	149
846_A84_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	77	CATTCCATGCCCAAGTATA	161
1360_A22_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	6	TGGACTCCAACCTGGATAA	90
1360_A25_S27	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	18	TGGACTCCAACCTGGATAA	102
1360_A81_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	30	TGGACTCCAACCTGGATAA	114
1360_A48_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	42	TGGACTCCAACCTGGATAA	126
1360_A82_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	54	TGGACTCCAACCTGGATAA	138
1360_A83_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	66	TGGACTCCAACCTGGATAA	150
1360_A84_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	78	TGGACTCCAACCTGGATAA	162
2030_A22_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	7	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	91
2030_A25_S27	ATTCTGACTATGAACAACC	19	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	103
2030_A81_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	31	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	115
2030_A48_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	43	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	127
2030_A82_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	55	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	139
2030_A83_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	67	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	151
2030_A84_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	79	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	163
2034_A22_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	8	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	92

[0942]

2034_A25_S27	TACAATTCTGACTATGAAC	20	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	104
2034_A81_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	32	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	116
2034_A48_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	44	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	128
2034_A82_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	56	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	140
2034_A83_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	68	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	152
2034_A84_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	80	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	164
2138_A22_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	9	GCAGAGATCTATAAACAGA	93
2138_A25_S27	TCTGTTTATAGATCTCTGC	21	GCAGAGATCTATAAACAGA	105
2138_A81_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	33	GCAGAGATCTATAAACAGA	117
2138_A48_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	45	GCAGAGATCTATAAACAGA	129
2138_A82_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	57	GCAGAGATCTATAAACAGA	141
2138_A83_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	69	GCAGAGATCTATAAACAGA	153
2138_A84_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	81	GCAGAGATCTATAAACAGA	165
2153_A22_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	10	CAGACAGGCTCTATGCTAA	94
2153_A25_S27	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	22	CAGACAGGCTCTATGCTAA	106
2153_A81_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	34	CAGACAGGCTCTATGCTAA	118
2153_A48_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	46	CAGACAGGCTCTATGCTAA	130
2153_A82_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	58	CAGACAGGCTCTATGCTAA	142
2153_A83_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	70	CAGACAGGCTCTATGCTAA	154
2153_A84_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	82	CAGACAGGCTCTATGCTAA	166
2154_A22_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	11	AGACAGGCTCTATGCTAAA	95
2154_A25_S27	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	23	AGACAGGCTCTATGCTAAA	107
2154_A81_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	35	AGACAGGCTCTATGCTAAA	119
2154_A48_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	47	AGACAGGCTCTATGCTAAA	131
2154_A82_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	59	AGACAGGCTCTATGCTAAA	143
2154_A83_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	71	AGACAGGCTCTATGCTAAA	155
2154_A84_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	83	AGACAGGCTCTATGCTAAA	167

[0943]

[0944]

실시예 1B. HSF1 RNAi 작용제 서열. (비변형)

[0945]

표 2. HSF1 RNAi 작용제 서열. (비변형 예)

[0946]

RNAi 작용제의 별칭 및 비변형 변이체를 제공한다 (여기서 각 서열 별칭은 hs\_HSF1\_\*로 시작하고, 여기서 \*는 각 열에 제공된 별칭임; 예를 들어, "175\_A22\_S26"은 "hs\_HSF1\_175\_A22\_S26"과 동일한 것 등).



[0947] 표 2. 비변형 변이체

별칭	본래의 안티센스 서열 (일반적 RNA 부)	서열 번호	본래의 센스 서열 (일반적 RNA 부)	서열 번호
175_A22_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	180	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	264
175_A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	192	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	276
175_A81_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	204	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	288
175_A48_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	216	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	300
175_A82_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	228	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	312
175_A83_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	240	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	324
175_A84_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	252	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	336
517_A22_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	172	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	256
517_A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	184	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	268
517_A81_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	196	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	280
517_A48_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	208	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	292
517_A82_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	220	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	304
517_A83_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	232	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	316
517_A84_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	244	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	328
562_A22_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	169	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	253
562_A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	181	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	265
562_A81_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	193	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	277
562_A48_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	205	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	289
562_A82_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	217	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	301
562_A83_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	229	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	313
562_A84_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	241	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	325
751_A22_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	170	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	254
751_A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	182	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	266
751_A81_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	194	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	278
751_A48_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	206	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	290
751_A82_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	218	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	302
751_A83_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	230	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	314
751_A84_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	242	AGCUCAUUCAGUCCUGAU	326
755_A22_S26	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	171	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	255
755_A25_S27	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	183	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	267
755_A81_S26	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	195	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	279
755_A48_S26	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	207	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	291
755_A82_S36	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	219	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	303

[0948]

755_ A83_ S36	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	231	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	315
755_ A84_ S36	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	243	CAUUCAGUCCUGAUCUCA	327
846_ A22_ S26	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	173	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	257
846_ A25_ S27	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	185	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	269
846_ A81_ S26	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	197	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	281
846_ A48_ S26	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	209	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	293
846_ A82_ S36	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	221	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	305
846_ A83_ S36	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	233	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	317
846_ A84_ S36	UAUACUUGGGCAUGGAAUG	245	CAUUCCAUGCCCAAGUAUA	329
1360_ A22_ S26	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	174	UGGACUCCAACCUGGAUAA	258
1360_ A25_ S27	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	186	UGGACUCCAACCUGGAUAA	270
1360_ A81_ S26	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	198	UGGACUCCAACCUGGAUAA	282
1360_ A48_ S26	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	210	UGGACUCCAACCUGGAUAA	294
1360_ A82_ S36	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	222	UGGACUCCAACCUGGAUAA	306
1360_ A83_ S36	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	234	UGGACUCCAACCUGGAUAA	318
1360_ A84_ S36	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA	246	UGGACUCCAACCUGGAUAA	330
2030_ A22_ S26	AUUCUGACUAUGAACAACC	175	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	259
2030_ A25_ S27	AUUCUGACUAUGAACAACC	187	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	271
2030_ A81_ S26	AUUCUGACUAUGAACAACC	199	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	283
2030_ A48_ S26	AUUCUGACUAUGAACAACC	211	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	295
2030_ A82_ S36	AUUCUGACUAUGAACAACC	223	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	307
2030_ A83_ S36	AUUCUGACUAUGAACAACC	235	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	319
2030_ A84_ S36	AUUCUGACUAUGAACAACC	247	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU	331
2034_ A22_ S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	176	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	260
2034_ A25_ S27	UACAAUUCUGACUAUGAAC	188	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	272
2034_ A81_ S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	200	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	284
2034_ A48_ S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	212	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	296
2034_ A82_ S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	224	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	308
2034_ A83_ S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	236	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	320
2034_ A84_ S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	248	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	332
2138_ A22_ S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	177	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	261
2138_ A25_ S27	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	189	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	273
2138_ A81_ S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	201	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	285
2138_ A48_ S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	213	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	297
2138_ A82_ S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	225	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	309

[0949]

2138_A83_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	237	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	321
2138_A84_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	249	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	333
2153_A22_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	178	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	262
2153_A25_S27	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	190	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	274
2153_A81_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	202	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	286
2153_A48_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	214	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	298
2153_A82_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	226	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	310
2153_A83_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	238	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	322
2153_A84_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	250	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	334
2154_A22_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	179	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	263
2154_A25_S27	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	191	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	275
2154_A81_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	203	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	287
2154_A48_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	215	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	299
2154_A82_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	227	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	311
2154_A83_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	239	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	323
2154_A84_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	251	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	335

[0950]

[0951]

표 2에서의 서열은 다양한 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥의 HSF1 부분을 나타낸다는 것에 주의한다. 각 가닥은 한쪽 또는 양쪽 3' 말단에서 표 3에 나타난 바와 같은 UU 디뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다.

[0952]

실시예 1C. HSF1 RNAi 작용제 서열. (변형)

[0953]

표 3. HSF1 RNAi 작용제 서열. (변형 예)

[0954]

HSF1 RNAi 작용제에 대한 별칭 및 변형된 변이체 예를 제공한다. 몇몇 RNAi 작용제 듀플렉스 각각은 7개의 상이한 화학적 변형 포맷으로 제공된다.

[0955]

약어는 다음과 같다:

[0956]

002 DNA

[0957]

004 2'Ome

[0958]

005 2'MOE

[0959]

따라서, U004는 2'Ome 변형을 갖는 U 염기를 갖는 뉴클레오티드를 가리키고; U002는 DNA인 U 염기를 갖는 뉴클레오티드를 가리키고; U005는 2'MOE 변형을 갖는 U 염기를 갖는 염기를 가리킨다. 유사하게, 다른 뉴클레오티드도 변형되는데, 예를 들어 C004는 C 염기 및 2'Ome 변형을 갖는 뉴클레오티드를 가리킨다. 변형된 뉴클레오티드 예는 도 1에 나타낸다.

[0960]

표 3에서의 서열은 UU 디뉴클레오티드를 포함하는데; 이것은 HSF1 서열의 부분이 아님에 또한 주의한다.

[0961] 표 3. 변형된 변이체 예

별칭	안티센스 서열 (숫 부)	서열 번호	센스 서열 (숫 부)	서열 번호
175_ A22_S26	UCC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGGU004 U004	348	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	432
175_ A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGAGGU004 U004	360	CCUCCUUGCUCGAGAU004 U004	444
175_ A81_S26	UCC004 AU004 C004 U004 C004 GAGC004 AAGGAGGU004 U004	372	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	456
175_ A48_S26	U002 CC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGGU004 U004	384	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	468
175_ A82_S36	U002 CC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGG005 G005 U004 U004	396	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	480
175_ A83_S36	U002 CC004 AUCU004 CGA004 GCAAG004 GAG005 G005 U004 U004	408	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	492
175_ A84_S36	U002 CC005 AUCU005 CGA005 GCAAG005 GAG005 G005 U004 U004	420	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	504
517_ A22_S26	UUGAUGUUCUC004 AAGGAGCUU004 U004	340	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	424
517_ A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAGCUU004 U004	352	AGCUCCUUGAGAACAUAU004 U004	436
517_ A81_S26	UUGAU004 GU004 U004 C004 U004 C004 AAGGAGC004 U004 U004 U004	364	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	448
517_ A48_S26	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGCUU004 U004	376	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	460
517_ A82_S36	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGC005 U005 U004 U004	388	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	472
517_ A83_S36	U002 UG004 AUGU004 UCU004 CAAGG004 AGC005 U005 U004 U004	400	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	484
517_ A84_S36	U002 UG005 AUGU005 UCU005 CAAGG005 AGC005 U005 U004 U004	412	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	496

[0962]



562_ A22_S26	UUU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC004 AU004 U004	337	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	421
562_ A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUUCAU004 U004	349	UGAAGAGUGAAGACAUAUU004 U004	433
562_ A81_S26	UUU004 AU004 GU004 C004 U004 U004 C004 ACUC004 U004 U004 C004 AU004 U004	361	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	445
562_ A48_S26	U002 UU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC004 AU004 U004	373	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	457
562_ A82_S36	U002 UU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC005 A005 U004 U004	385	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	469
562_ A83_S36	U002 UU004 AUGU004 CUU004 CACUC004 UUC005 A005 U004 U004	397	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	481
562_ A84_S36	U002 UU005 AUGU005 CUU005 CACUC005 UUC005 A005 U004 U004	409	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	493
751_ A22_S26	AUC004 AGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	338	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	422
751_ A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	350	AGCUCAUUCAGUUCUGAUU004 U004	434
751_ A81_S26	AUC004 AGGAAC004 U004 GAAUGAGC004 U004 U004 U004	362	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	446
751_ A48_S26	A002 UC004 AGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	374	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	458
751_ A82_S36	A002 UC004 AGGAACUGAAUGAGC005 U005 U004 U004	386	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	470
751_ A83_S36	A002 UC004 AGGA004 ACU004 GAAUG004 AGC005 U005 U004 U004	398	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	482
751_ A84_S36	A002 UC005 AGGA005 ACU005 GAAUG005 AGC005 U005 U004 U004	410	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	494
755_ A22_S26	UGAGAUC004 AGGAACUGAAUGU004 U004	339	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004	423

[0963]

			C004 AU004 U004	
755_ A25_S27	UGAGAU004 C004 U004	351	CAUUCAGUCCUGAUCUCAU004 U004	435
755_ A81_S26	UGAGAU004 C004 AGGAACUGAAU004 GU004 U004	363	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004 C004 AU004 U004	447
755_ A48_S26	U002 GAGAU004 AGGAACUGAAUGU004 U004	375	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004 C004 AU004 U004	459
755_ A82_S36	U002 GAGAU004 AGGAACUGAAU005 G005 U004 U004	387	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	471
755_ A83_S36	U002 GA004 GAUC004 AGG004 AACUG004 AAU005 G005 U004 U004	399	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	483
755_ A84_S36	U002 GA005 GAUC005 AGG005 AACUG005 AAU005 G005 U004 U004	411	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	495
846_ A22_S26	U004 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAUGU004 U004	341	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	425
846_ A25_S27	UAUACUUGGGCAUGGAAUGU004 U004	353	CAUUCCAUGCCCAAGUAU004 U004	437
846_ A81_S26	UAU004 AC004 U004 U004 GGGC004 AUGGAAU004 GU004 U004	365	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	449
846_ A48_S26	U002 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAUGU004 U004	377	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	461
846_ A82_S36	U002 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAU005 G005 U004 U004	389	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	473
846_ A83_S36	U002 AU004 ACU004 GGG004 CAUGG004 AAU005 G005 U004 U004	401	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	485
846_ A84_S36	U002 AU005 ACU005 GGG005 CAUGG005 AAU005 G005 U004 U004	413	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	497
1360_ A22_S26	UU004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC004 AU004 U004	342	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	426

[0964]

1360_ A25_S27	UUAUCCAGGUUGGAGUCCAU004 U004	354	UGGACUCCAACCUGGAUAAU004 U004	438
1360_ A81_S26	UUAU004 C004 C004 AGGU004 U004 GGAGU004 C004 C004 AU004 U004	366	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	450
1360_ A48_S26	U002 U004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC004 AU004 U004	378	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	462
1360_ A82_S36	U002 U004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC005 A005 U004 U004	390	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	474
1360_ A83_S36	U002 UA004 UCCA004 GGU004 UGGAG004 UCC005 A005 U004 U004	402	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	486
1360_ A84_S36	U002 UA005 UCCA005 GGU005 UGGAG005 UCC005 A005 U004 U004	414	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	498
2030_ A22_S26	AUUCUGACU004 AUGAAC004 AACC004 U004	343	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	427
2030_ A25_S27	AUUCUGACUAUGAACACC004 U004	355	GGUUGUUCUAGUCAGAAU004 U004	439
2030_ A81_S26	AUU004 C004 U004 GAC004 U004 AU004 GAAC004 AAC004 C004 U004 U004	367	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	451
2030_ A48_S26	A002 UUCUGACU004 AUGAAC004 AACC004 U004	379	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	463
2030_ A82_S36	A002 UUCUGACU004 AUGAAC004 AAC005 C005 U004 U004	391	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004 UCA004 GAA005 U005 U004 U004	475
2030_ A83_S36	A002 UU004 CUGA004 CUA004 UGAAC004 AAC005 C005 U004 U004	403	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004 UCA004 GAA005 U005 U004 U004	487
2030_ A84_S36	A002 UU005 CUGA005 CUA005 UGAAC005 AAC005 C005 U004 U004	415	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004 UCA004 GAA005 U005 U004 U004	499
2034_ A22_S26	U004 AC004 AAUUCUGACU004 AUGAACU004 U004	344	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	428
2034_ A25_S27	UACAAUUCUGACUAUGAACU004 U004	356	GUUCAUAGUCAGAAUUGUAU004 U004	440
2034_ A81_S26	UAC004 AAU004 U004 C004 U004 GAC004 UAU004 GAAC004 U004 U004	368	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	452
2034_ A22_S26	U002 AC004 AAUUCUGACU004	380	GU004 U004 C004 AU004	464

[0965]

A48_S26	AUGAACU004 U004		AGU004 C004 AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	
2034_ A82_S36	U002 AC004 AAUUCUGACU004 AUGAA005 C005 U004 U004	392	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004 AAU004 UGU005 A005 U004 U004	476
2034_ A83_S36	U002 AC004 AAU004 CUG004 ACU004 GAA005 C005 U004 U004	404	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004 AAU004 UGU005 A005 U004 U004	488
2034_ A84_S36	U002 AC005 AAU005 CUG005 ACU005 GAA005 C005 U004 U004	416	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004 AAU004 UGU005 A005 U004 U004	500
2138_ A22_S26	UCUGUUU004 AU004 AGAUCUCUGCU004 U004	345	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGAU004 U004	429
2138_ A25_S27	UCUGUUUAUAGAUCUCUGCU004 U004	357	GCAGAGAU004AAACAGAU004 U004	441
2138_ A81_S26	UCU004 GU004 U004 U004 AU004 AGAUCU004 C004 U004 GC004 U004 U004	369	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGAU004 U004	453
2138_ A48_S26	U002 CUGUUU004 AU004 AGAUCUCUGCU004 U004	381	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004 AAAC004 AGAU004 U004	465
2138_ A82_S36	U002 CUGUUU004 AU004 AGAUCUCUG005 C005 U004 U004	393	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004 AAA004 CAG005 A005 U004 U004	477
2138_ A83_S36	U002 CU004 GUUU004 AUA004 GAUCU004 CUG005 C005 U004 U004	405	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004 AAA004 CAG005 A005 U004 U004	489
2138_ A84_S36	U002 CU005 GUUU005 AUA005 GAUCU005 CUG005 C005 U004 U004	417	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004 AAA004 CAG005 A005 U004 U004	501
2153_ A22_S26	UU004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCUGU004 U004	346	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	430
2153_ A25_S27	UUAGCAUAGAGCCUGUCUGU004 U004	358	CAGACAGGCUCUAUGCUAAU004 U004	442
2153_ A81_S26	UUAGC004 AU004 AGAGC004 CUGU004 C004 U004 GU004 U004	370	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	454
2153_ A48_S26	U002 U004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCUGU004 U004	382	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	466
2153_ A82_S36	U002 U004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCU005 G005 U004 U004	394	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004 AUG004 CUA005 A005 U004 U004	478
2153_ A25_S26	U002 UA004 GCAU004 AGA004 GCCUG004 UCU005	406	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004 AUG004 CUA005	490

[0966]



A83_S36	G005 U004 U004		A005 U004 U004	
2153_ A84_S36	U002 UA005 GCAU005 AGA005 GCCUG005 UCU005 G005 U004 U004	418	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004 AUG004 CUA005 A005 U004 U004	502
2154_ A22_S26	UUU004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCUU004 U004	347	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	431
2154_ A25_S27	UUUAGCAUAGAGCCUGUCUU004 U004	359	AGACAGGCUCUAUGCUAAAU004 U004	443
2154_ A81_S26	UUU004 AGC004 AU004 AGAGCCU004 GU004 C004 U004 U004 U004	371	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	455
2154_ A48_S26	U002 UU004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUCUU004 U004	383	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004 GC004 U004 AAU004 U004	467
2154_ A82_S36	U002 UU004 AGC004 AU004 AGAGCCUGUC005 U005 U004 U004	395	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004 UGC004 UAA005 A005 U004 U004	479
2154_ A83_S36	U002 UU004 AGCA004 UAG004 AGCCU004 GUC005 U005 U004 U004	407	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004 UGC004 UAA005 A005 U004 U004	491
2154_ A84_S36	U002 UU005 AGCA005 UAG005 AGCCU005 GUC005 U005 U004 U004	419	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004 UGC004 UAA005 A005 U004 U004	503

[0967]

[0968]

[0969]

[0970]

[0971]

[0972]

[0973]

실시예 1D. 중복 HSF1 RNAi 작용제 서열의 군.

본원에 열거된 RNAi 작용제 중 일부는 서열에 있어 서로 중복된다. 하기 표 4는 중복 RNAi 작용제의 군 중 일부의 편집본을 제공하며, 여기서 군의 각 구성원은 동일한 군의 서로 다른 구성원과 적어도 12개의 nt가 중복된다.

다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 중복 서열을 갖는 RNAi 작용제의 군에 관한 것이다. 따라서, 본 개시내용은 군 내의 각각의 RNAi 작용제가 동일한 군 내의 서로 다른 RNAi 작용제와 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19개 또는 그 이상의 뉴클레오티드만큼 중복되는 RNAi 작용제의 군을 포함한다. 특히, 한 실시양태에서, 중복은 적어도 12개의 nt이다. 중복되는 서열의 군을 표 4에 나타낸다.

표 4. HSF1 RNAi 작용제에서의 중복 서열.

이 표는 HSF1 RNAi 작용제의 세트 (마지막 칼럼)를 제공하며, 여기서 각 세트 내의 모든 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (제1 칼럼) 또는 센스 가닥 (제2 칼럼)에서 동일한 중복 서열을 포함한다. 칼럼 "HSF1에 대한 중복 RNAi 작용제의 군"에서, 중복 RNAi 작용제의 군은 별칭으로 제공된다. 다른 표에서와 같이, 별칭에는 "hs\_HSF1"이 선행하는데; 따라서, 예를 들어 "A22\_ S26"은 "hs\_ HSF1\_ 751\_ A22\_ S26"과 동일한 것 등이다.

본 개시내용은 본원에 개시된 중복 RNAi 작용제의 임의의 군 (예를 들어, 751\_ A22\_ S26, 751\_ A25\_ S27, 751\_ A81\_ S26, 751\_ A48\_ S26, 751\_ A82\_ S36, 751\_ A83\_ S36, 751\_ A84\_ S36, 755\_ A22\_ S26, 755\_ A25\_ S27, 755\_ A81\_ S26, 755\_ A48\_ S26, 755\_ A82\_ S36, 755\_ A83\_ S36, 및 755\_ A84\_ S36) 또는 상기 군의 임의의 일부 또는 하위군 (예를 들어, 751\_ A22\_ S26, 751\_ A25\_ S27, 및 751\_ A81\_ S26; 및/또는 755\_ A82\_ S36, 755\_ A83\_ S36, 및 755\_ A84\_ S36 및/또는 751\_ A84\_ S36, 755\_ A22\_ S26, 755\_ A25\_ S27, 및 755\_ A81\_ S26) 등을 고려한다.

안티센스 서열 중복	서열 번호	센스 서열 중복	서열 번호	HSF1에 대한 중복 RNAi 작용제의 군
ATCAGGAAGTGAATG	507	CATTCAGTTCCTGAT	510	751_A22_S26 751_A25_S27 751_A81_S26 751_A48_S26 751_A82_S36 751_A83_S36 751_A84_S36 755_A22_S26 755_A25_S27 755_A81_S26 755_A48_S26 755_A82_S36 755_A83_S36 755_A84_S36
ATTCTGACTATGAAC	508	GTTCATAGTCAGAAT	511	2030_A22_S26 2030_A25_S27 2030_A81_S26 2030_A48_S26 2030_A82_S36 2030_A83_S36 2030_A84_S36 2034_A22_S26 2034_A25_S27 2034_A81_S26 2034_A48_S26 2034_A82_S36 2034_A83_S36 2034_A84_S36
TTAGCATAGAGCCTG TCTG	509	AGACAGGCTCTATGCTAA	512	2153_A22_S26 2153_A25_S27 2153_A81_S26 2153_A48_S26 2153_A82_S36
				2153_A83_S36 2153_A84_S36 2154_A22_S26 2154_A25_S27 2154_A81_S26 2154_A48_S26 2154_A82_S36 2154_A83_S36 2154_A84_S36

[0974]

[0975]

표 2, 3 및 4는, 예를 들어 접두어 hs\_ HSF1\_ 751 및 hs\_ HSF1\_ 755를 갖는 모든 RNAi 작용제 (예를 들어, hs\_ HSF1\_ 751\_ A22\_ S26, hs\_ HSF1\_ 751\_ A25\_ S27, hs\_ HSF1\_ 751\_ A81\_ S26, hs\_ HSF1\_ 751\_ A48\_ S26, hs\_ HSF1\_ 751\_ A82\_ S36, hs\_ HSF1\_ 751\_ A83\_ S36, hs\_ HSF1\_ 751\_ A84\_ S36, hs\_ HSF1\_ 755\_ A22\_ S26, hs\_ HSF1\_ 755\_ A25\_ S27, hs\_ HSF1\_ 755\_ A81\_ S26, hs\_ HSF1\_ 755\_ A48\_ S26, hs\_ HSF1\_ 755\_ A82\_ S36, 및 hs\_ HSF1\_ 755\_ A83\_ S36, 및 hs\_ HSF1\_ 755\_ A84\_ S36, 그의 변형된 변이체 등)가 센스 가닥 내 CATTCAGTTCCTGAT (서열 510)의 서열 및 안티센스 가닥 내 ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열의 공통적인 기술적 특징을 공유함을 보여준다.

[0976]

본 개시내용은 따라서 중복 RNAi 작용제, 예를 들어 (1) CATTCAGTTCCTGAT (서열 510) 또는 ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열을 포함하는 RNAi 작용제 (예를 들어, hs\_HSF1\_751\_A22\_S26; hs\_HSF1\_751\_A25\_S27; hs\_HSF1\_751\_A81\_S26; hs\_HSF1\_751\_A48\_S26; hs\_HSF1\_751\_A82\_S36; hs\_HSF1\_751\_A83\_S36; hs\_HSF1\_751\_A84\_S36; hs\_HSF1\_755\_A22\_S26; hs\_HSF1\_755\_A25\_S27; hs\_HSF1\_755\_A81\_S26; hs\_HSF1\_755\_A48\_S26; 및 hs\_HSF1\_755\_A82\_S36; 및 hs\_HSF1\_755\_A83\_S36; hs\_HSF1\_755\_A84\_S36, 및 그의 변형된 변이체의 임의의 조합 또는 전부); (2) CATTCAGTTCCTGAT (서열 510) 또는 ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열을 포함하는 RNAi 작용제; (3) CATTCAGTTCCTGAT (서열 510) 또는 ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열을 포함하는 제1 가닥 및/또는 제2 가닥을 포함하는 RNAi 작용제; (4) CATTCAGTTCCTGAT (서열 510) 또는 ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열로부터 0 내지 3개의 미스매치를 갖는 15개의 인접 nt를 포함하는 센스 가닥

및/또는 안티센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제; (5) CATTCAGTTCCTGAT (서열 510)의 서열로부터 0 내지 3개의 미스매치를 갖는 15개의 인접 nt를 포함하는 제1 가닥을 포함하는 RNAi 작용제; (6) ATCAGGAAGTGAATG (서열 507)의 서열로부터 0 내지 3개의 미스매치를 갖는 15개의 인접 nt를 포함하는 가닥을 포함하는 RNAi 작용제 등의 군을 포함하는 다양한 실시양태를 포함한다. 본 개시내용은 또한 표 A2에 기재된 바와 같은 RNAi 작용제의 모든 중복되는 군을 반영하는 유사한 실시양태를 포함한다.

- [0977] RNAi 작용제의 변이체 (예를 들어, 다양한 변형, 캡 등을 포함하는 것)가 본원에, 예를 들어 표 A1, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7에 개시되어 있다. 이들 텍스트 및 표에서, 예를 들어 hs\_HSF1\_751\_A22\_S26은 hs\_HSF1\_751\_A25\_S27 및 hs\_HSF1\_751\_A81\_S26과 동일한 서열을 공유할 수 있지만, RNAi 작용제는 그의 변형, 캡 (예를 들어, 5' 및/또는 3' 캡) 등에서 상이할 수 있다. 그러나, 주어진 서열의 RNAi 작용제를 포함하는 임의의 중복되는 군은 또한, 동일한 서열을 갖지만 변형, 캡 등에서 상이한 변이를 갖는 임의의 다른 RNAi 작용제도 포함한다. 따라서, hs\_HSF1\_751\_A22\_S26을 포함하는 중복 RNAi 작용제의 임의의 군은 또한 HSF1\_751\_A25\_S27, hs\_HSF1\_751\_A81\_S26 및 동일한 서열의 다른 변이체 (예를 들어, 상이한 변형, 캡 등을 갖는 것)를 포함한다. 더 많은 실시양태가 본원에 제공되고, 본 개시내용의 각 군의 RNAi 작용제 범위에 포함된다.
- [0978] 실시예 2. HSF1에 대한 RNAi 작용제의 활성.
- [0979] RNAi 작용제 활성을 HeLa 세포 (실시예 2A), GTL-16 세포 (실시예 2B) 및 SK-BR-3 (SKBR3) 세포 (실시예 2C)에서 시험관내 시험하였다.
- [0980] 다양한 검정에서, 형질감염제는 RNAi 맥스(RNAiMAX)였다.
- [0981] RNAi 작용제에 대한 용량-반응을 규명하기 위해, 시작 농도는 10 nM이었고, 9-지점 단일 작용제 용량 반응 곡선에 대한 다양한 1:3 희석을 사용하였다.
- [0982] KD (유전자 녹다운)를 측정하는 시점은 48시간이었다.
- [0983] 배지는 24시간째에 교체하였다.
- [0984] 추가적인 세부사항은 실시예 3의 프로토콜에 제공하였다.
- [0985] 실시예 2A. HeLa 세포에서의 HSF1에 대한 RNAi 작용제의 활성.
- [0986] 시험관내 실험을 위해, RNAi 작용제 용량-반응 활성을 HeLa 세포에서 측정하였다. HeLa 세포는 1, 5 또는 10 nM의 RNAi 작용제로 형질감염시켰다. HSF1 qRT-PCR 반응 프로토콜을 형질감염 48시간 후에 수행하였다.
- [0987] 결과를 HSF1 RNAi 작용제 hs\_HSF1\_175\_; hs\_HSF1\_517\_; hs\_HSF1\_562\_; hs\_HSF1\_751\_; hs\_HSF1\_755\_; hs\_HSF1\_846\_; hs\_HSF1\_1360\_; hs\_HSF1\_2030\_; hs\_HSF1\_2034\_; hs\_HSF1\_2138\_; hs\_HSF1\_2153\_; 및 hs\_HSF1\_2154\_에 대한 A22\_S26 변형 포맷에 대해 도 2a에 나타내었다. 수직 막대는 잔류 유전자 활성을 가리키는데; 예를 들어 hs\_HSF1\_562\_에 대해, 10 nM에서의 잔류 유전자 활성은 20% 미만이고, 이는 유전자 녹다운이 80% 초과임을 가리킨다.
- [0988] 도 2b는 이들 서열의 A25\_S27 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0989] 도 2c는 이들 서열의 AV14\_S26 [A\_LO\_V14\_S26 또는 A81\_S26으로도 공지됨] 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0990] 도 2d는 이들 서열의 A48\_S26 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0991] 도 2e는 이들 서열의 AV15\_SV7 (A\_LO\_V15 S\_LO\_V7로도 공지된 A82\_S50) 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0992] 도 2f는 이들 서열의 AV16\_SV1 (A\_LO\_V16 S\_LO\_V1로도 공지된 A83\_S36) 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0993] 도 2g는 이들 서열의 AV17\_SV1 (A\_LO\_V17 S\_LO\_V1로도 공지된 A84\_S36) 변이체에 대한 활성을 나타낸다.
- [0994] 도 2a 내지 2g에서의 결과는 hs\_HSF1\_175\_; hs\_HSF1\_517\_; hs\_HSF1\_562\_; hs\_HSF1\_751\_; hs\_HSF1\_755\_; hs\_HSF1\_846\_; hs\_HSF1\_1360\_; hs\_HSF1\_2030\_; hs\_HSF1\_2034\_; 및 hs\_HSF1\_2138\_ 각각의 적어도 하나의 변이체가 시험관내에서 HeLa 세포에 대한 RNA 간섭을 매개하는데 유효하였음을 나타낸다.
- [0995] 실시예 2B. GTL-16 세포에서의 HSF1 RNAi 작용제의 활성.
- [0996] HSF1 RNAi 작용제를 GTL-16 세포 상에서 시험관내 시험하였다. 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[0997] 이 표는 증식에 대한 EC50, 녹다운에 대한 EC50, 및 10 nM에서의 녹다운 %를 제공한다. 따라서, hsHSF1\_846\_A25\_S27에 대해, 증식에 대한 EC50은 10 nM 초과였고, 50% 녹다운에 대한 EC50은 0.03 nM이었고; 10 nM에서의 녹다운 %는 80% (20% 잔류 유전자 활성을 가리킴)였다. "-"는 이 데이터 지점이 수행되지 않았음을 가리킨다.

[0998] 표에서는 상단에 가장 강력한 RNAi 작용제 (nM 단위의 가장 낮은 EC50 녹다운)를 배열하였다.

[0999] 표 5.

siRNAs	EC50 증식 (nM)	EC50 녹-다운 (nM)	10nM에서의 녹-다운 %
hsHSF1_846_A25_S27	>10	0.03	80
hsHSF1_751_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_755_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_2138_A25_S27	>10	0.05	80
hsHSF1_2030_A25_S27	>10	0.06	80
hsHSF1_562_A25_S27	>10	0.10	70
hsHSF1_846_A48_S26	>10	0.17	70
hsHSF1_2030_A22_S26	>10	0.19	70
hsHSF1_846_A22_S26	>10	0.26	70
hsHSF1_751_A22_S26	>10	0.63	70
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	>10	0.04	60
hsHSF1_2030_A48_S26	>10	0.05	60
hsHSF1_175_A25_S27	>10	0.09	60
hsHSF1_2138_A22_S26	>10	0.23	60
hsHSF1_755_A22_S26	>10	0.62	60
hsHSF1_562_A22_S26	>10	0.73	60
hsHSF1_2034_A25_S27	>10	0.05	50
hsHSF1_2138_A_LO_V16_S_LO_V1	>10	0.13	50
hsHSF1_751_A48_S26	>10	0.38	50
hsHSF1_755_A_LO_V14_S26	>10	0.89	50
hsHSF1_562_A48_S26	>10	0.05	40
hsHSF1_2138_A_LO_V14_S26	>10	0.06	40
hsHSF1_2034_A22_S26	>10	1.90	60
hsHSF1_2030_A_LO_V14_S26	>10	3.61	50
hsHSF1_846_A_LO_V14_S26	>10	8.40	60
hsHSF1_175_A22_S26	>10	>10	50
hsHSF1_562_A_LO_V14_S26	>10	>10	-
hsHSF1_2034_A_LO_V14_S26	>10	>10	20
hsHSF1_755_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2034_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2138_A48_S26	>10	>10	60
hsHSF1_175_A48_S26	>10	>10	50
hsHSF1_2034_A_LO_V16_S_LO_V1	>10	>10	50

[1000]

[1001] 실시예 2C. SK-BR-3 세포에서의 HSF1 RNAi 작용제의 활성.

[1002] HSF1 RNAi 작용제를 SK-BR-3 (SKBR3) 세포 상에서 시험관내 시험하였다. 결과를 하기 표 6에 나타내었다. RNAi 맥스는 0.3 u1였다. 4일 KD (유전자 녹다운) 검정과 같이, 7일 CTG 검정을 수행하였다.

[1003] 표 6. 시험관내 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 RNAi 작용제의 활성.

SiRNAs	10 nM에서의 억제%	10 nM에서의 녹다운%
hsHSF1_846_A22_S26	0	92
hsHSF1_2138_A22_S26	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	50	93

[1004]  
[1005] 실시예 2D. GTL-16 및 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 RNAi 작용제의 활성.

[1006] 표 7은 시험관내 GTL-16 및 SK-BR-3 세포에서의 선택된 HSF1 RNAi 작용제의 활성 비교를 제공한다.

[1007] 표 7.

SiRNAs	GTL-16에서의 억제%	GTL-16에서의 녹다운%	SK-BR-3에서의 억제%	SK-BR-3에서의 녹다운%
hsHSF1_846_A22_S26	0	70	0	92
hsHSF1_2138_A22_S26	0	60	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	0	50	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	0	70	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	8	70	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	8	60	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	5	60	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	6	70	50	93

[1008]  
[1009] 실시예 3. HSF1에 대한 HSF1 RNAi 작용제의 특이성.

[1010] HSF1에 대한 RNAi를 매개하는데 유효한 것으로 상기 논의된 실험 데이터에 의해 나타난 RNAi 작용제 hs\_HSF1\_2138은 또 다른 유전자의 센스 가닥의 일부인 DGAT1 mRNA에 대한 19량체 상보성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1011] hs\_HSF1\_2138, PBS (포스페이트-완충 염수, 음성 대조군), hs\_HSF1\_544 또는 HSF-544-1 [hs\_HSF\_562], HSF1\_2120-1 [hs\_HSF1\_2138] 및 관련없는 luc (루시페라제, 또 다른 음성 대조군)를 시험 동물의 Hep3B 피하 종양에서 생체내 RNA 간섭에 대해 시험하였다. RNAi 작용제는 지질 나노입자로 전달하였다.

[1012] 결과는 hs\_HSF\_562 (약 75% 유전자 녹다운) 및 hs\_HSF1\_2138 (약 73% 유전자 녹다운) 둘 다 HSF1에 대한 RNAi를 매개했지만, DGAT1에 대해서는 hs\_HSF\_562 및 hs\_HSF1\_2138 둘 다 단지 약 20%의 범위의 RNAi로, 유의하게 매개하지 않았음을 나타내었다.

[1013] 대조군에 대해서, PBS는 HSF1 또는 DGAT1 발현 중 어느 것도 녹다운시키지 않았다. 루시페라제 RNAi 작용제 또한 HSF1 또는 DGAT1 발현 중 어느 것의 녹다운에도 유효하지 않았다.

[1014] 이들 결과는 hs\_HSF1\_2138 (HSF1에 대한 RNAi를 매개하는 것으로 상기 나타난 것)이 DGAT1 mRNA에 대한 19량체 상보성을 가짐에도 불구하고, DGAT1에 대한 RNAi를 매개하지 않았음을 나타낸다.

[1015] 유사한 결과가 시험관내 HeLa 세포에서 동일한 RNAi 작용제를 이용하여서도 얻어졌다.

[1016] 실시예 4. 실험 프로토콜

[1017] 본 실시예는 유전자 녹다운 및 세포 증식 검정에서의 듀플렉스 스크리닝을 위한 실험 프로토콜을 상술한다. 본 실시예는 (A) HSF1 유전자 녹다운 및 세포 증식에 대한 듀플렉스의 효과를 측정하기 위한 전체적 스크리닝 절차; (B) 유전자 녹다운을 측정하기 위한 cDNA 합성 절차; 및 (C) 증식 CTG (프로메가 셀 타이터 글로(PROMEGA CELL TITER GLO)<sup>TM</sup> 발광 세포 생존을 검정) 검정 절차를 기재한다.



- [1018] A. 녹다운 및 세포 증식에 대한 듀플렉스의 효과를 측정하기 위한 전체적 스크리닝 절차.
- [1019] 전체적 스크리닝 절차는 하기 단계를 포함한다: 주형에 플레이트맵을 입력하고 (초기 멀티-웰 플레이트의 제조사에 테칸 프리덤 에보(TECAN FREEDOM EVO)<sup>TM</sup> 로봇 워크테이블을 프로그래밍하기 위한 것); (테칸에 의해) 마스터 블록을 생성하고; 세포 플레이트당 20  $\mu$ l을 분취하고 (퍼킨 엘머 야누스(PERKIN ELMER JANUS)<sup>TM</sup> 자동화 워크스테이션에 의해 수행); 세포를 플레이트팅하고; 24시간째에 배지를 교체하고; 48시간째에 녹다운을 측정하고 (자이마크 캘리퍼 사이클론 ALH3000(ZYMARK CALIPER SCICLONE ALH3000)<sup>TM</sup> 액체 취급 시스템에 의해 수행); 및 CTG 검정으로 세포 증식을 측정한다.
- [1020] 세부사항: 스크리닝된 듀플렉스의 전체 수는 33개이다. 9-지점 용량 반응은, 10 nM의 농도로 시작하여 9-지점 단일 작용제 용량 반응에 대한 1:3 희석으로 수행한다. 시험된 세포주의 수는 2개 (GTL-16 및 SK-BR-3)이다. 녹다운을 측정하는 시점은 48시간이다. 증식을 측정하는 시점은 5일 및 10일이다.
- [1021] 추가적인 세부사항: 형질감염제는 RNAi 맥스이다. 옵티맵(OptiMem) I 배지를 또한 이용한다. 형질감염 시약의 부피 = 0.1 $\mu$ l/웰 X 100웰 X 스크리닝되는 세포 플레이트의 수 + 2개 플레이트에 대한 불감 부피. 옵티맵 I 배지의 부피 = 9.9 $\mu$ l/웰 X 100웰 X 스크리닝되는 세포 플레이트의 수 + 2개 플레이트에 대한 불감 부피. 예를 들어, 2개 블록 및 2개 세포주에 대해, 필요한 형질감염 시약 = 200 $\mu$ l 및 필요한 옵티맵 I 배지 = 19.8ml. 상기 믹스를 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. 워크북 내 플레이트 맵당 1.8  $\mu$ l의 siRNA를 96-웰 U-바닥 플레이트의 칼럼 2에 분취한다. siRNA 분취 플레이트를 제조하여 자리에 넣는다. 비어있는 96-웰 U-바닥 플레이트를 제조하여 자리에 넣는다. 상기 방법을 실행하여 siRNA+형질감염 시약으로 블록을 생성시키고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션한다.
- [1022] B. 듀플렉스에 매개되는 녹다운을 측정하기 위한 택맨(TAQMAN)<sup>TM</sup> 검정 시스템을 위한 cDNA 합성.
- [1023] 이 절차는 하기 단계를 포함한다 (어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)로부터의 CELLS-TO-CT<sup>TM</sup> 키트): 1X PBS를 4도 또는 얼음 위에 놓는다. 49.5 $\mu$ l/웰의 용해 용액 + 0.5 $\mu$ l/웰의 DNase I을 혼합하고 U-바닥 96-웰 플레이트에 분취함으로써 용해 완충제를 제조한다. 플레이트를 전면생장물 또는 오염에 대해 체크한다. 정지 용액, 2X RT 완충제 및 20X RT-효소 믹스를 해동시킨다. 정지 용액을 96-웰 PCR 플레이트에 분취하고, 10 $\mu$ l의 불감 부피를 첨가한다. 오염된 웰의 세포는 폐기한다.
- [1024] cDNA는 RT (역전사)를 통해 생성한다. 이 절차는 하기 단계를 포함한다: RT 마스터믹스 플레이트를 제조한다. 믹스를 제조하여 96-웰 PCR 플레이트에 16 $\mu$ l/웰로 분취하고, 플레이트를 얼음 위에 놓는다. 웰당 10  $\mu$ l의 2X RT 완충제, 1  $\mu$ l의 20X RT 효소 믹스, 및 5  $\mu$ l의 DNase RNase 무함유 초순수 물을 이용한다. 캘리퍼 사이클론 ALH3000<sup>TM</sup> 액체 취급 시스템을 사용하여 배지를 흡인하고, 용해 및 RT 단계를 겪은 4개 플레이트에 50  $\mu$ l의 차가운 1X PBS (포스페이트-완충 염수 용액)를 첨가한다. 플레이트를 얼음으로 이동시킨다. PBS를 흡인한다. 세포 플레이트, 용해, RT 및 정지 용액 플레이트를 레이아웃마다의 데크에 놓는다. ALH3000<sup>TM</sup> 액체 취급 시스템 상에서 방법을 실행하는데, 여기서 미리 분취한 용해 완충제, 정지 용액 및 RT-믹스를 녹다운을 위한 cDNA를 생성하기 위한 세포 플레이트로 이동시킨다. 플레이트를 바이오래드(BIORAD)<sup>TM</sup> PCR 기계로 이동시켜 PCR 방법을 실행한다. 세포 플레이트는 실험을 반복하는 것이 필요할 경우, 용해, 정지 반응 및 RT 반응을 위한 처리를 위해 -80 $^{\circ}$ C에서 보관한다.
- [1025] 택맨<sup>TM</sup> 검정을 수행한다. 이 절차는 하기 단계를 포함한다: cDNA 플레이트를 해동시키고 3분 동안 3000 rpm (분당 회전수)으로 원심분리한다. 2X 택맨 유니버설 마스터 믹스 및 20X 베타-액틴을 첨가한다. 적절한 프로브를 96 웰 PCR 플레이트 첨가 및 분취하고 검정을 실행한다.
- [1026] C. 증식 CTG 판독.
- [1027] 하기 단계를 CTG 절차에 사용한다: 플레이트를 (프로젝트에 따라) 4일 또는 5일 인큐베이션한 후, 100  $\mu$ l의 프로메가 셀 타이터 글로<sup>TM</sup> (CTG) 발광 세포 생존을 검정 용액을 첨가한다. 플레이트를 플레이트 진탕기 상에서 15-20분 동안 진탕하고 판독한다. 데이터를 수집하여 저장한다.
- [1028] 등가물.
- [1029] 실시양태 1의 조성물은, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물이다.

- [1030] 실시양태 1에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함하는 조성물.
- [1031] 실시양태 1에 있어서, 안티센스 가닥이 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이인 조성물.
- [1032] 실시양태 1에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 조성물.
- [1033] 실시양태 1에 있어서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이인 조성물.
- [1034] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1035] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 변형된 백본 및/또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물.
- [1036] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가
- [1037] a) 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1038] b) 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1039] c) 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1040] d) 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)
- [1041] 를 포함하는 것인 조성물.
- [1042] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1043] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1044] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1045] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1046] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1047] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1048] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1049] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1050] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.
- [1051] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 1 내지 4개의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 갖는 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1052] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1053] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 락틴, 스테로이드, 우바울, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리텔린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로텍스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온,

펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.

- [1054] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1055] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1056] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1057] 실시양태 1에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1058] 실시양태 1에 있어서, RNAi가 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1059] 실시양태 1에 있어서, RNAi가 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1060] 실시양태 1에 있어서, RNAi가 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1061] 실시양태 2의 조성물은, 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 제1 및 제2 가닥 각각과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물이다.
- [1062] 실시양태 2에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함하는 조성물.
- [1063] 실시양태 2에 있어서, 제2 가닥이 30개 이하의 뉴클레오티드 길이인 조성물.
- [1064] 실시양태 2에 있어서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 조성물.
- [1065] 실시양태 2에 있어서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오티드 길이인 조성물.
- [1066] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1067] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 포스포로티오에이트 및/또는 2'-변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.
- [1068] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가
- [1069] 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오티드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오티드임); 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오티드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오티드임);
- [1070] 및/또는 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오티드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오티드임);
- [1071] 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오티드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오티드임)
- [1072] 를 포함하는 것인 조성물.
- [1073] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 2'-변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1074] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1075] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1076] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.

- [1077] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1078] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1079] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1080] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1081] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.
- [1082] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 1 내지 4개의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 갖는 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1083] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1084] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로텍스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합체, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.
- [1085] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1086] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1087] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1088] 실시양태 2에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1089] 실시양태 2에 있어서, RNAi가 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1090] 실시양태 2에 있어서, RNAi가 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1091] 실시양태 2에 있어서, RNAi가 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1092] 실시양태 3의 방법은, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오티드를 포함하는 것인, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법을 포함하는 방법이다.
- [1093] 실시양태 3에 있어서, HSF1-관련 질환이 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환인 방법.
- [1094] 실시양태 3에 있어서, HSF1-관련 질환이 암인 방법.
- [1095] 실시양태 3에 있어서, 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환에 대한 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1096] 실시양태 3에 있어서, 조성물이 HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함하는 것인 방법.
- [1097] 실시양태 3에 있어서, HSF1에 대한 추가의 RNAi 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1098] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1099] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하며, 여기서 추가의 치료제는 조성물인 방법.
- [1100] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하며, 여기서 추가의 치료제는 조성물이고, 여기서 조성물은 HSP90 억제제인 방법.

- [1101] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하며, 여기서 추가의 치료제는 조성물이고, 여기서 조성물은 HSP90 억제제이고, 여기서 HSP90 억제제는 AUY922인 방법.
- [1102] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료의 투여를 추가로 포함하며, 여기서 추가의 치료는 방법인 방법.
- [1103] 실시양태 3에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하며, 여기서 추가의 치료제 및 RNAi 작용제는 임의의 순서로 투여될 수 있는 것인 방법.
- [1104] 실시양태 3에 있어서, 안티센스 가닥이 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이인 방법.
- [1105] 실시양태 3에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 방법.
- [1106] 실시양태 3에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이인 방법.
- [1107] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 방법.
- [1108] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 포스포로티오에이트 및/또는 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 방법.
- [1109] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가
- [1110] 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임);
- [1111] 및/또는 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임);
- [1112] 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)
- [1113] 를 포함하는 것인 방법.
- [1114] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 2'-변형을 포함하는 것인 방법.
- [1115] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 방법.
- [1116] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1117] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 방법.
- [1118] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 방법.
- [1119] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1120] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1121] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1122] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 방법.
- [1123] 실시양태 4의 방법은, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하는 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타이드를 포함하는 것인, 개체에서 HSF1 유전자의 발현을 억제하는 방법을 포함하는 방법이다.
- [1124] 실시양태 4에 있어서, 개체가 HSF1-관련 질환을 앓고 있거나 그에 걸리기 쉬운 것인 방법.



- [1125] 실시양태 4에 있어서, HSF1-관련 질환이 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환인 방법.
- [1126] 실시양태 4에 있어서, HSF1-관련 질환이 암인 방법.
- [1127] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1128] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1129] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제가 조성물인 방법.
- [1130] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1131] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료가 방법인 방법.
- [1132] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1133] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제 및 RNAi 작용제가 임의의 순서로 투여될 수 있는 것인 방법.
- [1134] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1135] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제가 HSP90 억제제인 방법.
- [1136] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함하는 방법.
- [1137] 실시양태 4에 있어서, 추가의 치료제가 HSP90 억제제이고, 여기서 HSP90 억제제가 AUY922인 방법.
- [1138] 실시양태 4에 있어서, 안티센스 가닥이 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이인 방법.
- [1139] 실시양태 4에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 방법.
- [1140] 실시양태 4에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이인 방법.
- [1141] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 방법.
- [1142] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 포스포로티오에이트 및/또는 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 방법.
- [1143] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가
- [1144] 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임);
- [1145] 및/또는 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임);
- [1146] 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)
- [1147] 를 포함하는 것인 방법.
- [1148] 실시양태 3에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 2'-변형을 포함하는 것인 방법.
- [1149] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 방법.
- [1150] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1151] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 방법.
- [1152] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 방법.
- [1153] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.

- [1154] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1155] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 방법.
- [1156] 실시양태 4에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 방법.
- [1157] 실시양태 5의 조성물은, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 안티센스 가닥은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 0, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타드가 상이한 적어도 15개의 인접 뉴클레오타드를 포함하는 것인, RNAi 제제에 사용하기 위한 의약을 포함한다.
- [1158] 제약상 유효한 제제 중의 임의의 상기 조성물.
- [1159] 실시양태 5에 있어서, 실시양태 5에 따른 조성물의 치료 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 HSF1-관련 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.
- [1160] HSF1-관련 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 실시양태 5에 따른 조성물의 용도.
- [1161] HSF1-관련 질환이 암, 또는 자가면역, 또는 바이러스성 질환인 실시양태 5에 따른 조성물의 용도.
- [1162] 실시양태 5에 있어서, 모든 피리미딘이 2' O-메틸-변형된 뉴클레오타드인 조성물.
- [1163] 실시양태 5에 있어서, 모든 피리미딘이 2' O-메틸-변형된 뉴클레오타드인 조성물.
- [1164] 실시양태 5에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 포함하는 조성물.
- [1165] 실시양태 5에 있어서, 제2 가닥이 30개 이하의 뉴클레오타드 길이인 조성물.
- [1166] 실시양태 5에 있어서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 조성물.
- [1167] 실시양태 5에 있어서, 제1 가닥 및 제2 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오타드 길이인 조성물.
- [1168] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1169] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 포스포로티오에이트 및/또는 2'-변형된 뉴클레오타드를 포함하는 것인 조성물.
- [1170] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가
- [1171] 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타드임); 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타드임);
- [1172] 및/또는 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타드임);
- [1173] 및/또는 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타드임)
- [1174] 를 포함하는 것인 조성물.
- [1175] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 2'-변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1176] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1177] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1178] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.

- [1179] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1180] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1181] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1182] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1183] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.
- [1184] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 1 내지 4개의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드를 갖는 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1185] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1186] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 렉틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리델린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로텍스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합체, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.
- [1187] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1188] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1189] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1190] 실시양태 5에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1191] 실시양태 5에 있어서, RNAi가 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1192] 실시양태 5에 있어서, RNAi가 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1193] 실시양태 5에 있어서, RNAi가 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1194] 실시양태 6의 조성물은, 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하는 것인 조성물이다.
- [1195] 실시양태 6의 조성물은, 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 HSF1의 억제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열을 포함하고, 제1 가닥의 서열은 약 6개 이하의 추가의 뉴클레오티드를 추가로 포함하는 것인 조성물이다.
- [1196] 실시양태 6에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함하는 조성물.
- [1197] 실시양태 6에 있어서, 안티센스 가닥이 30개 이하의 뉴클레오티드 길이인 조성물.
- [1198] 실시양태 6에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오티드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 조성물.
- [1199] 실시양태 6에 있어서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오티드 길이인 조성물.
- [1200] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1201] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 변형된 백본 및/또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오티

드를 포함하는 것인 조성물.

- [1202] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가
- [1203] 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1204] b) 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1205] c) 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1206] d) 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)
- [1207] 를 포함하는 것인 조성물.
- [1208] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1209] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1210] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 1 내지 4개의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 갖는 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1211] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1212] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 락틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리텔린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로텍스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합체, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온, 펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.
- [1213] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1214] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1215] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1216] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1217] 실시양태 6에 있어서, RNAi가 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1218] 실시양태 6에 있어서, RNAi가 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1219] 실시양태 6에 있어서, RNAi가 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1220] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1221] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1222] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.

- [1223] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1224] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1225] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1226] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1227] 실시양태 6에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.
- [1228] 실시양태 7의 조성물은, 제1 가닥 및 제2 가닥을 포함하는 HSF1의 억제제를 위한 RNAi 작용제를 포함하며, 여기서 제1 가닥의 서열은 표 A1에 제공된 HSF1에 특이적인 RNAi 작용제의 제1 가닥의 서열인 조성물이다.
- [1229] 실시양태 7에 있어서, HSF1에 대한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함하는 조성물.
- [1230] 실시양태 7에 있어서, 안티센스 가닥이 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이인 조성물.
- [1231] 실시양태 7에 있어서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 조성물.
- [1232] 실시양태 7에 있어서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥이 독립적으로 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이인 조성물.
- [1233] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가, 생물학적 샘플 또는 환경에서 RNAi 작용제가 증가된 안정성을 갖도록 하는 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1234] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 변형된 백본 및/또는 적어도 하나의 2'-변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 조성물.
- [1235] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가
- [1236] a) 적어도 하나의 5'-우리딘-아데닌-3' (5'-ua-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1237] b) 적어도 하나의 5'-우리딘-구아닌-3' (5'-ug-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1238] c) 적어도 하나의 5'-시티딘-아데닌-3' (5'-ca-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-시티딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임); 및/또는
- [1239] d) 적어도 하나의 5'-우리딘-우리딘-3' (5'-uu-3') 디뉴클레오타이드 (여기서, 5'-우리딘은 2'-변형된 뉴클레오타이드임)
- [1240] 를 포함하는 것인 조성물.
- [1241] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 (2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필 (2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸 (2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필 (2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸 (2'-O-DMAEOE) 및 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA)로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1242] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1243] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 1 내지 4개의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 갖는 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1244] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 3'-말단에 오버행을 포함하는 것인 조성물.
- [1245] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 하나 이상의 진단 화합물, 리포터 기, 가교제, 뉴클레아제-저항성 부여 모이어티, 천연 또는 비통상적 핵염기, 친지성 분자, 콜레스테롤, 지질, 락틴, 스테로이드, 우바올, 헤시게닌, 디오스게닌, 테르펜, 트리테르펜, 사르사사포게닌, 프리텔린, 에피프리텔라놀-유도체화 리토콜산, 비타민, 탄수화물, 텍스트란, 폴루란, 키틴, 키토산, 합성 탄수화물, 올리고 락테이트 15량체, 천연 중합체, 저- 또는 중-분자량 중합체, 이눌린, 시클로덱스트린, 히알루론산, 단백질, 단백질 결합제, 인테그린-표적화 분자, 다가양이온,

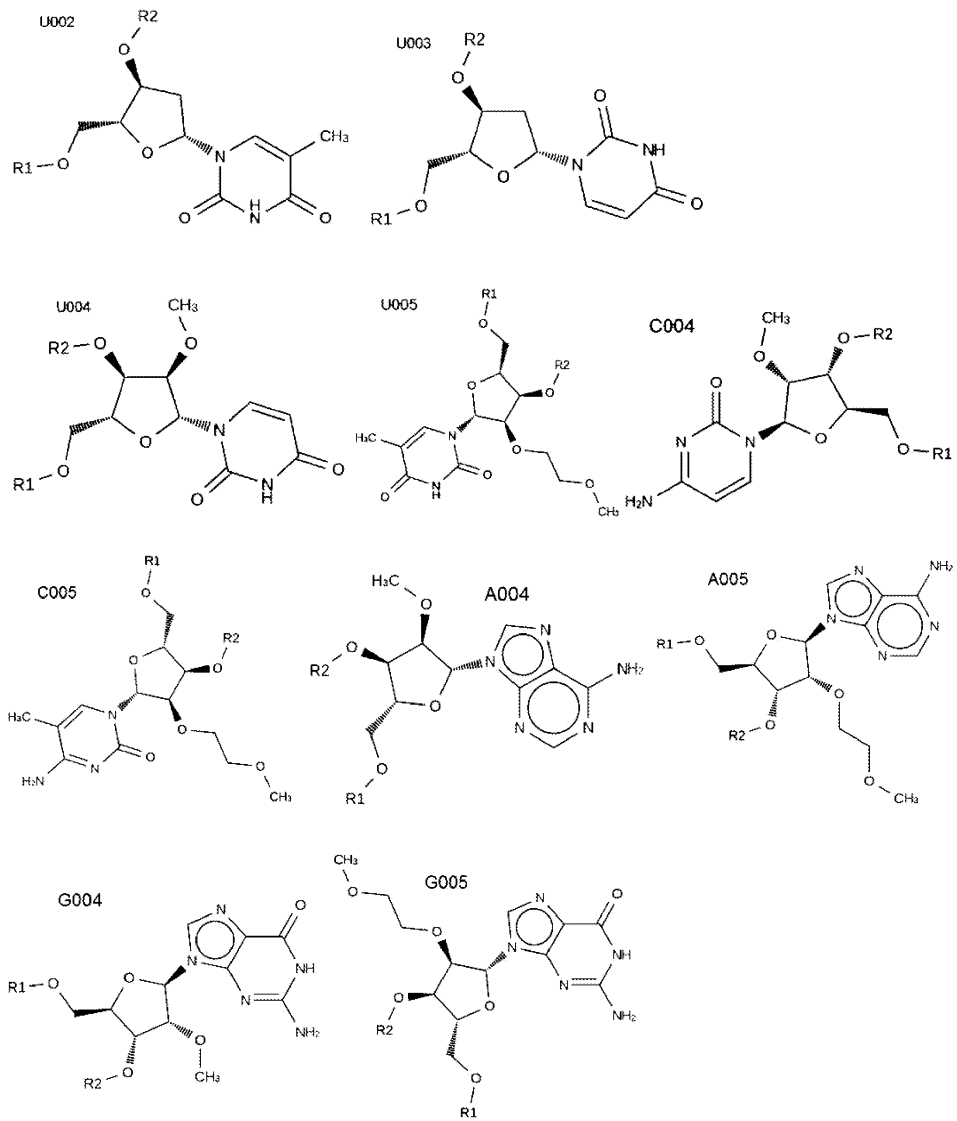


펩티드, 폴리아민, 펩티드 모방체, 및/또는 트랜스페린으로부터 선택된 하나 이상의 작용제에 라이게이션된 것인 조성물.

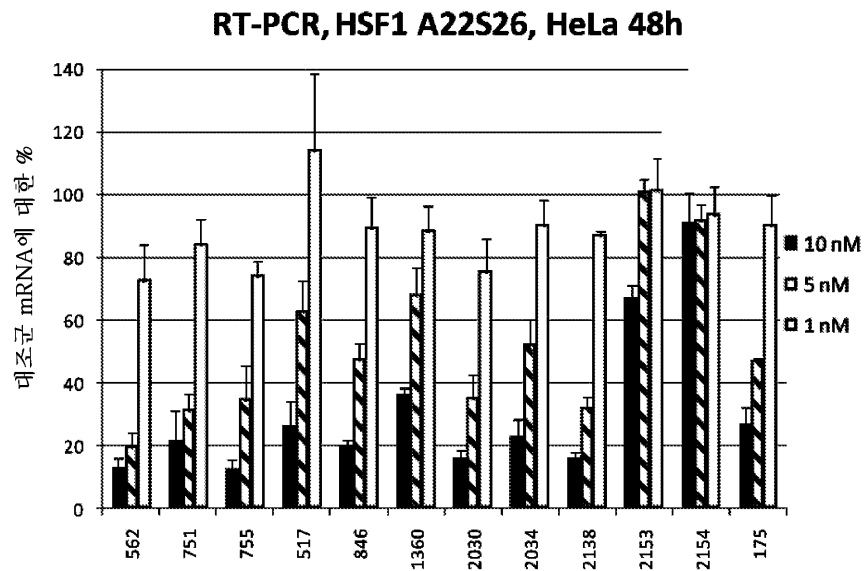
- [1246] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 60% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1247] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 70% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1248] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 80% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1249] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 10 nM의 농도에서 시험관내 HeLa, GTL-16 또는 SK-BR-3 세포에서의 HSF1 유전자의 발현을 약 90% 이상 억제할 수 있는 것인 조성물.
- [1250] 실시양태 7에 있어서, RNAi가 약 0.1 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1251] 실시양태 7에 있어서, RNAi가 약 0.01 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1252] 실시양태 7에 있어서, RNAi가 약 0.001 nM 이하의 EC50을 갖는 것인 조성물.
- [1253] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1254] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1255] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 평활 말단을 포함하는 것인 조성물.
- [1256] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡 및 적어도 하나의 2' 변형을 포함하는 것인 조성물.
- [1257] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1258] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 5' 말단 캡 및 3' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1259] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 3' 말단 캡, 평활 말단 및 5' 말단 캡을 포함하는 것인 조성물.
- [1260] 실시양태 7에 있어서, RNAi 작용제가 적어도 하나의 2' 변형, 3' 말단 캡, 5' 말단 캡 및 평활 말단 중 임의의 하나 이상을 포함하는 것인 조성물.
- [1261] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 전문 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야에 친숙한 전문가에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [1262] 달리 나타내지 않는 한, 상세한 설명에 구체적으로 기재되지 않은 모든 방법, 단계, 기술 및 조작은, 당업자에게 명백할 바와 같이 그 자체로 공지된 방식으로 수행될 수 있고 수행되어 왔다. 참조는, 예를 들어 표준 핸드북 및 본원에 언급된 일반적인 배경 기술에 대해, 및 그에 인용된 추가의 참고문헌에 대해 다시 이루어진다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 인용된 참고문헌 각각은 그 전체 내용이 참조로 포함된다.
- [1263] 본 발명에 대한 특허청구범위는 비-제한적이며, 하기 제공된다.
- [1264] 특정한 실시양태 및 특허청구범위가 본원에 상세히 개시되어 있을지라도, 이는 단지 예시 목적의 예로 행해진 것이며, 첨부된 특허청구범위의 범위, 또는 임의의 상응하는 추후 출원의 특허청구범위의 주제의 범위와 관련하여 제한하려는 의도가 아니다. 특히, 본 발명자들은 특허청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 개시내용의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서, 본 개시내용에 다양한 치환, 변경 및 변형이 이루어질 수 있음을 고려한다. 핵산 개시 물질, 관심있는 클론, 또는 라이브러리 유형의 선택은 본원에 기재된 실시양태의 지식을 갖는 당업자에게는 일상적인 문제인 것으로 여겨진다. 다른 측면, 이점 및 변형이 하기 특허청구범위 내에 있는 것으로 간주된다. 당업자는 상용 실험의 범위를 넘지 않고 이를 이용하여 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태의 다수의 등가물을 인지할 것이거나 또는 확인할 수 있다. 이러한 등가물은 하기 특허청구범위에 포함되도록 의도된다. 다양한 국가의 특허법에 의한 제한으로 인하여 이후 출원되는 상응하는 출원의 특허청구범위가 고쳐질 수 있으며, 이것을 특허청구범위의 주제를 포기하는 것으로서 해석해서는 안 된다.

도면

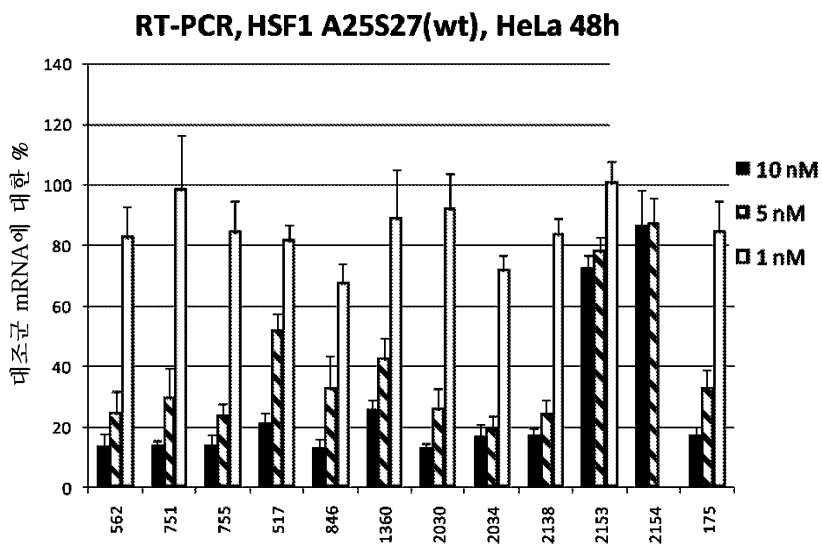
도면1



도면2a

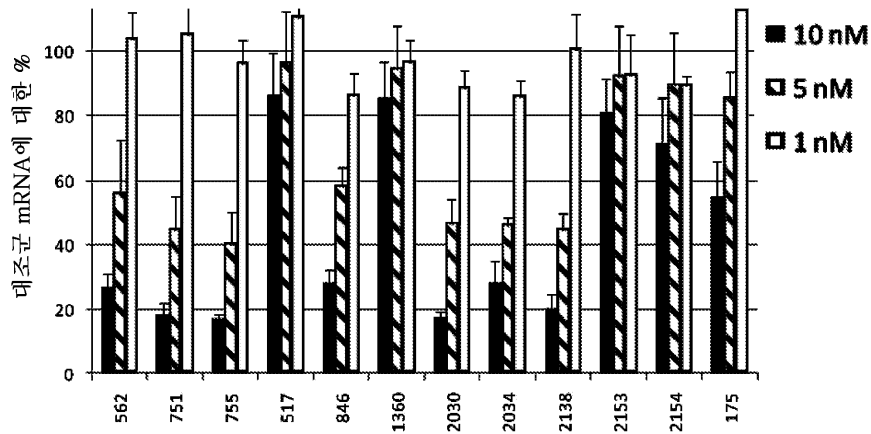


도면2b



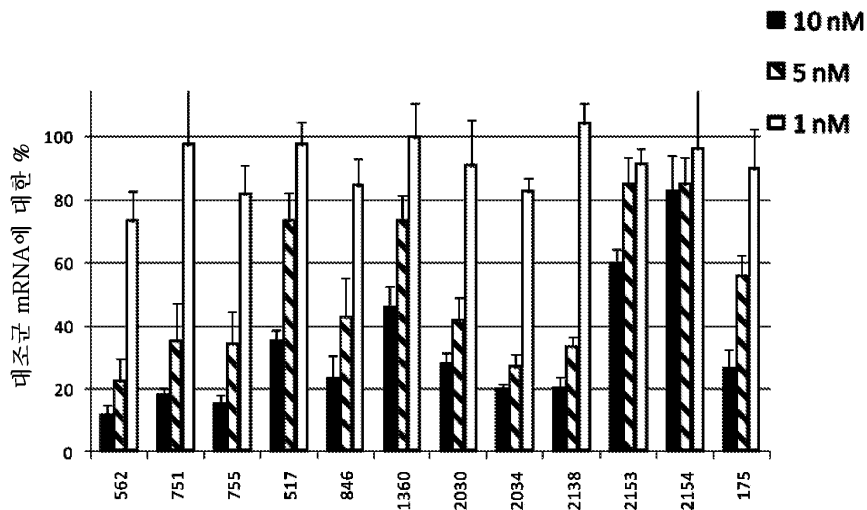
도면2c

RT-PCR, HSF1 AV14S26, HeLa 48h

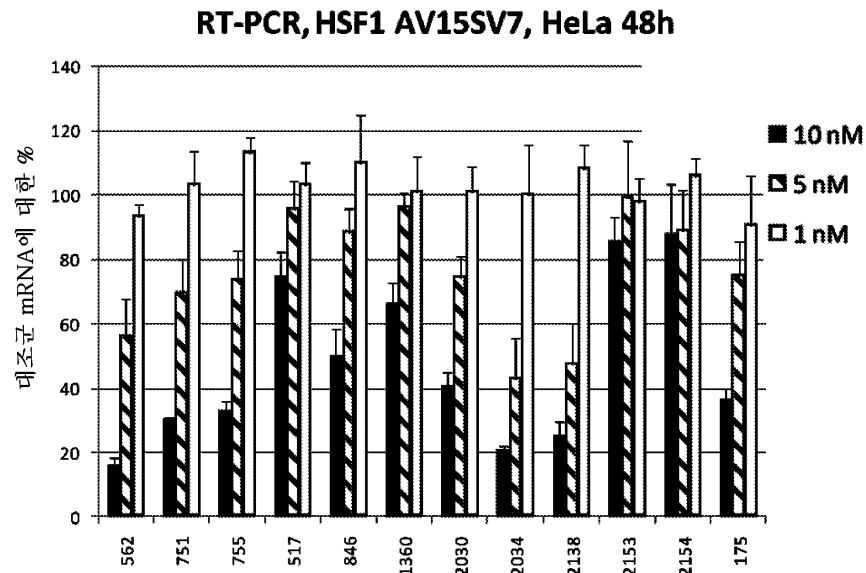


도면2d

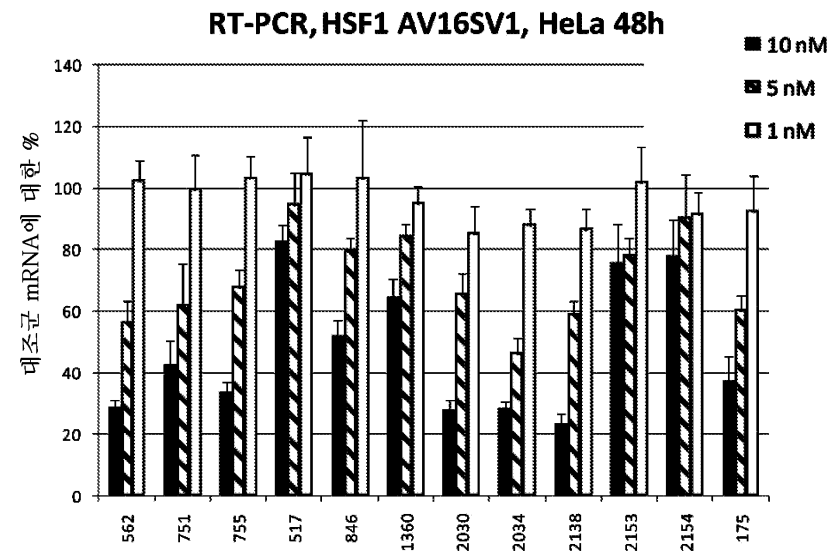
RT-PCR, HSF1 A48S26, HeLa 48h



도면2e



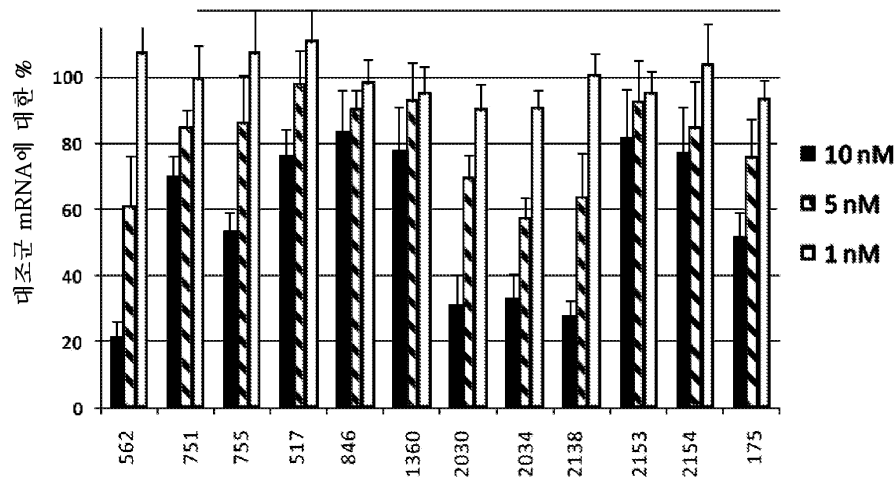
도면2f





도면2g

### HSF1 AV17SV1, HeLa 48h



### 서열 목록

#### SEQUENCE LISTING

- <110> Novartis AG
- <120> Organic Compositions to Treat HSF1-Related Diseases
- <130> PAT054711-WO-PCT
- <140> PCT/IB2012/054455
- <141> 2012-08-30
- <150> US 61/530,532
- <151> 2011-09-02
- <160> 515
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 19
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1
- tttatgtctt cactcttca
- <210> 2
- <211> 19
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens

<400> 2	
atcaggaact gaatgagct	19
<210> 3	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 3	
tgagatcagg aactgaatg	19
<210> 4	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 4	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 5	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 5	
tatacttggg catggaatg	19
<210> 6	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 6	
ttatccaggt tggagtcca	19
<210> 7	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 7	
attctgacta tgaacaacc	19
<210> 8	

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8  
 tacaattctg actatgaac 19  
 <210> 9  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9  
 tctgtttata gatctctgc 19  
 <210> 10  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 10  
 ttagcataga gcctgtctg 19  
 <210> 11  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 11  
 tttagcatag agcctgtct 19  
 <210> 12  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 12  
 tccatctcga gcaaggagg 19  
 <210> 13  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13

tttatgtctt cactcttca	19
<210> 14	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
atcaggaact gaatgagct	19
<210> 15	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 15	
tgagatcagg aactgaatg	19
<210> 16	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 16	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 17	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 17	
tatacttggg catggaatg	19
<210> 18	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 18	
ttatccaggt tggagtcca	19
<210> 19	
<211> 19	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 19  
 attctgacta tgaacaacc 19  
 <210> 20  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 20  
 tacaattctg actatgaac 19  
 <210> 21  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 21  
  
 tctgtttata gatctctgc 19  
 <210> 22  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 22  
 ttagcataga gcctgtctg 19  
 <210> 23  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 23  
 tttagcatag agcctgtct 19  
 <210> 24  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 24



tccatctcga gcaaggagg	19
<210> 25	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 25	
tttatgtctt cactcttca	19
<210> 26	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 26	
atcaggaact gaatgagct	19
<210> 27	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 27	
tgagatcagg aactgaatg	19
<210> 28	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 28	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 29	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 29	
tatacttggg catggaatg	19
<210> 30	
<211> 19	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 30  
 ttatccaggt tggagtcca 19  
 <210> 31  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 31  
 attctgacta tgaacaacc 19  
  
 <210> 32  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 32  
 tacaattctg actatgaac 19  
 <210> 33  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 33  
 tctgtttata gatctctgc 19  
 <210> 34  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 34  
 ttagcataga gcctgtctg 19  
 <210> 35  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 35

tttagcatag agcctgtct	19
<210> 36	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 36	
tccatctcga gcaaggagg	19
<210> 37	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 37	
tttatgtctt cactcttca	19
<210> 38	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 38	
atcaggaact gaatgagct	19
<210> 39	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
tgagatcagg aactgaatg	19
<210> 40	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 41	
<211> 19	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens  
 <400> 41  
 tatacttggg catggaatg 19  
 <210> 42  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 42  
  
 ttatccaggt tggagtcca 19  
 <210> 43  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 43  
 attctgacta tgaacaacc 19  
 <210> 44  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 44  
 tacaattctg actatgaac 19  
 <210> 45  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 45  
 tctgtttata gatctctgc 19  
  
 <210> 46  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 46  
 ttagcataga gcctgtctg 19

<210> 47  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 47  
 ttttagcatag agcctgtct 19  
 <210> 48  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 48  
 tccatctcga gcaaggagg 19  
 <210> 49  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 49  
  
 tttatgtctt cactcttca 19  
 <210> 50  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 50  
 atcaggaact gaatgagct 19  
 <210> 51  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 51  
 tgagatcagg aactgaatg 19  
 <210> 52  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<400> 52	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 53	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
tatacttggg catggaatg	19
<210> 54	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
ttatccaggt tggagtcca	19
<210> 55	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	
attctgacta tgaacaacc	19
<210> 56	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 56	
tacaattctg actatgaac	19
<210> 57	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 57	
tctgtttata gatctctgc	19
<210> 58	

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 58  
 ttagcataga gcctgtctg 19  
 <210> 59  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 59  
 tttagcatag agcctgtct 19  
  
 <210> 60  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 60  
 tccatctcga gcaaggagg 19  
 <210> 61  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 61  
 tttatgtctt cactcttca 19  
 <210> 62  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 62  
 atcaggaact gaatgagct 19  
 <210> 63  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 63

tgagatcagg aactgaatg

19

<210> 64

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

ttgatgttct caaggagct

19

<210> 65

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

tatacttggg catggaatg

19

<210> 66

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

ttatccaggt tggagtcca

19

<210> 67

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

attctgacta tgaacaacc

19

<210> 68

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

tacaattctg actatgaac

19

<210> 69

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 69  
 tctgtttata gatctctgc 19  
 <210> 70  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 70  
  
 ttagcataga gcctgtctg 19  
 <210> 71  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 71  
 ttttagcatag agcctgtct 19  
 <210> 72  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 72  
 tccatctcga gcaaggagg 19  
 <210> 73  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 73  
 tttatgtctt cactcttca 19  
  
 <210> 74  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 74	
atcaggaact gaatgagct	19
<210> 75	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 75	
tgagatcagg aactgaatg	19
<210> 76	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 76	
ttgatgttct caaggagct	19
<210> 77	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> homo sapien	
<400> 77	
tatacttggg catggaatg	19
<210> 78	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 78	
ttatccaggt tggagtcca	19
<210> 79	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 79	
attctgacta tgaacaacc	19
<210> 80	
<211> 19	



<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 80  
 tacaattctg actatgaac 19

<210> 81  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 81  
 tctgtttata gatctctgc 19

<210> 82  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 82  
 ttagcataga gcctgtctg 19

<210> 83  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 83  
 tttagcatag agcctgtct 19

<210> 84  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 84

tccatctcga gcaaggagg 19

<210> 85  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 85

tgaagagtga agacataaa	19
<210> 86	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 86	
agctcattca gttcctgat	19
<210> 87	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 87	
cattcagttc ctgatctca	19
<210> 88	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 88	
agctccttga gaacatcaa	19
<210> 89	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 89	
cattccatgc ccaagtata	19
<210> 90	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 90	
tggaactcaa cctggataa	19
<210> 91	
<211> 19	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 91

ggttggtcat agtcagaat

19

<210> 92

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

gttcatagtc agaattgta

19

<210> 93

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

gcagagatct ataaacaga

19

<210> 94

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

cagacaggct ctatgctaa

19

<210> 95

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

agacaggctc tatgctaaa

19

<210> 96

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

cctccttgct cgagatgga

19

<210> 97  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 97  
 tgaagagtga agacataaa 19  
 <210> 98  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 98  
  
 agctcattca gttcctgat 19  
 <210> 99  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 99  
 cattcagttc ctgatctca 19  
 <210> 100  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 100  
 agctccttga gaacatcaa 19  
 <210> 101  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 101  
 cattccatgc ccaagtata 19  
  
 <210> 102  
 <211> 19  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 102  
 tggactccaa cctggataa 19  
 <210> 103  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 103  
 ggttgttcat agtcagaat 19  
 <210> 104  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 104  
 gttcatagtc agaattgta 19  
 <210> 105  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 105  
 gcagagatct ataacaga 19  
 <210> 106  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 106  
 cagacaggct ctatgctaa 19  
 <210> 107  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 107  
 agacaggctc tatgctaaa 19  
 <210> 108



<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 108  
 cctccttgct cgagatgga 19  
  
 <210> 109  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 109  
 tgaagagtga agacataaa 19  
  
 <210> 110  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 110  
 agctcattca gttcctgat 19  
  
 <210> 111  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 111  
 cattcagttc ctgatctca 19  
  
 <210> 112  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 112  
 agctccttga gaacatcaa 19  
  
 <210> 113  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 113	
cattccatgc ccaagtata	19
<210> 114	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 114	
tggaactccaa cctggataa	19
<210> 115	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 115	
ggttgttcat agtcagaat	19
<210> 116	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 116	
gttcatagtc agaattgta	19
<210> 117	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 117	
gcagagatct ataaacaga	19
<210> 118	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 118	
cagacaggct ctatgctaa	19
<210> 119	
<211> 19	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 119  
 agacaggctc tatgctaaa 19  
 <210> 120  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 120  
 cctccttgct cgagatgga 19  
 <210> 121  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 121  
 tgaagagtga agacataaa 19  
 <210> 122  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 122  
 agctcattca gttcctgat 19  
  
 <210> 123  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 123  
 cattcagttc ctgatctca 19  
 <210> 124  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 124

agctccttga gaacatcaa	19
<210> 125	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 125	
cattccatgc ccaagtata	19
<210> 126	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 126	
tggactccaa cctggataa	19
<210> 127	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 127	
ggttggtcat agtcagaat	19
<210> 128	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 128	
gttcatagtc agaattgta	19
<210> 129	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 129	
gcagagatct ataaacaga	19
<210> 130	
<211> 19	

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 130  
 cagacaggct ctatgctaa 19  
 <210> 131  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 131  
 agacaggctc tatgctaaa 19  
 <210> 132  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 132  
 cctccttgct cgagatgga 19  
 <210> 133  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 133  
 tgaagagtga agacataaa 19  
 <210> 134  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 134  
 agctcattca gttcctgat 19  
 <210> 135  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 135  
 cattcagttc ctgatctca 19



<210> 136  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 136  
 agtccttga gaacatcaa 19  
  
 <210> 137  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 137  
 cattccatgc ccaagtata 19  
  
 <210> 138  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 138  
 tggactccaa cctggataa 19  
  
 <210> 139  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 139  
 gggtgttcat agtcagaat 19  
  
 <210> 140  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 140  
 gttcatagtc agaattgta 19  
  
 <210> 141  
 <211> 19  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 141  
 gcagagatct ataaacaga 19  
 <210> 142  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 142  
 cagacaggct ctatgctaa 19  
 <210> 143  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 143  
 agacaggctc tatgctaaa 19  
  
 <210> 144  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 144  
 cctccttgct cgagatgga 19  
 <210> 145  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 145  
 tgaagagtga agacataaa 19  
 <210> 146  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 146  
 agctcattca gttcctgat 19  
 <210> 147

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 147  
 cattcagttc ctgatctca 19  
 <210> 148  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 148  
 agctccttga gaacatcaa 19  
 <210> 149  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 149  
 cattccatgc ccaagtata 19  
 <210> 150  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 150  
 tggactccaa cctggataa 19  
  
 <210> 151  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 151  
 ggttgttcat agtcagaat 19  
 <210> 152  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 152  
gttcatagtc agaattgta 19

<210> 153  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 153  
gcagagatct ataaacaga 19

<210> 154  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400>  
> 154  
cagacaggct ctatgctaa 19

<210> 155  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 155  
agacaggctc tatgctaaa 19

<210> 156  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 156  
cctccttgct cgagatgga 19

<210> 157  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 157  
tgaagagtga agacataaa 19

<210> 158

<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 158  
 agctcattca gttcctgat 19  
 <210> 159  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 159  
 cattcagttc ctgatctca 19  
 <210> 160  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 160  
 agctccttga gaacatcaa 19  
 <210> 161  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 161  
 cattccatgc ccaagtata 19  
 <210> 162  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 162  
 tggactccaa cctggataa 19  
 <210> 163  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 163

ggttggtcat agtcagaat	19
<210> 164	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 164	
gttcatagtc agaattgta	19
<210> 165	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 165	
gcagagatct ataaacaga	19
<210> 166	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 166	
cagacaggct ctatgctaa	19
<210> 167	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
agacaggctc tatgctaaa	19
<210> 168	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 168	
cctccttgct cgagatgga	19
<210> 169	
<211> 19	



<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
uuuauugucuu cacucuuca	19
<210> 170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
aucaggaacu gaaugagcu	19
<210> 171	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	
ugagaucagg aacugaaug	19
<210> 172	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
uugauguucu caaggagcu	19
<210> 173	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 173	
uauacuuggg cauggaaug	19
<210> 174	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 174	
uuauccaggu uggagucca	19

<210> 175  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 175  
 auucugacua ugaacaacc 19  
 <210> 176  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 176  
 uacaauucug acuaugaac 19  
 <210> 177  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 177  
 ucuguuuaua gaucucugc 19  
 <210> 178  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 178  
 uuagcauaga gccugucug 19  
 <210> 179  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 179  
 uuuagcauag agccugucu 19  
 <210> 180  
 <211> 19  
 <212> RNA

<213> Homo sapiens  
 <400> 180  
 uccaucucga gcaaggagg 19  
 <210> 181  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 181  
 uuuaugucuu cacucuuca 19  
 <210> 182  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 182  
 aucaggaacu gaaugagcu 19  
 <210> 183  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 183  
 ugagaucagg aacugaaug 19  
 <210> 184  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 184  
 uugauguucu caaggagcu 19  
 <210> 185  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 185  
 uauacuuggg cauggaaug 19

<210> 186  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 186  
 uuauccaggu uggagucca 19  
 <210> 187  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 187  
 auucugacua ugaacaacc 19  
 <210> 188  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 188  
 uacaauucug acuaugaac 19  
 <210> 189  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 189  
 ucuguuuuaa gaucucugc 19  
 <210> 190  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 190  
 uuagcauaga gccugucug 19  
 <210> 191  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 191	
uuuagcauag agccugucu	19
<210> 192	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 192	
uccaucucga gcaaggagg	19
<210> 193	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 193	
uuuauugucu cacucuca	19
<210> 194	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 194	
aucaggaacu gaaugagcu	19
<210> 195	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 195	
ugagaucagg aacugaaug	19
<210> 196	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 196	
uugauguucu caaggagcu	19
<210> 197	

<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 197	
uauacuuggg cauggaag	19
<210> 198	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 198	
uuauccaggu uggagucca	19
<210> 199	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 199	
auucugacua ugaacaacc	19
<210> 200	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 200	
uacaauucug acuaugaac	19
<210> 201	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 201	
ucuguuuuaa gaucucugc	19
<210> 202	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 202	



uuagcauaga gccugucug	19
<210> 203	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400	
> 203	
uuuagcauag agccugucu	19
<210> 204	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 204	
uccaucucga gcaaggagg	19
<210> 205	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
uuuauugucuu cacucuuca	19
<210> 206	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	
aucaggaacu gaaugagcu	19
<210> 207	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 207	
ugagaucagg aacugaaug	19
<210> 208	
<211> 19	

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 208  
 uugauguucu caaggagcu 19  
 <210> 209  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 209  
 uauacuuggg cauggaug 19  
 <210> 210  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 210  
 uuauccaggu uggagucca 19  
 <210> 211  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 211  
 auucugacua ugaacaacc 19  
 <210> 212  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 212  
 uacaaauucug acuaugaac 19  
 <210> 213  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 213

ucuguuuuaa gaucucugc	19
<210> 214	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 214	
uuagcauaga gccugucug	19
<210> 215	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 215	
uuuagcauag agccugucu	19
<210> 216	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 216	
uccaucucga gcaaggagg	19
<210> 217	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 217	
uuuaugucuu cacucuuca	19
<210> 218	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 218	
aucaggaacu gaaugagcu	19
<210> 219	
<211> 19	

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 219  
 ugagaucagg aacugaaug 19  
 <210> 220  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 220  
 uugauguucu caaggagcu 19  
  
 <210> 221  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 221  
 uauacuuggg cauggaaug 19  
 <210> 222  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 222  
 uuauccaggu uggagucca 19  
 <210> 223  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 223  
 auucugacua ugaacaacc 19  
 <210> 224  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 224

uacaauucug acuaugaac	19
<210> 225	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 225	
ucuguuuaua gaucucugc	19
<210> 226	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 226	
uuagcauaga gccugucug	19
<210> 227	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 227	
uuuagcauag agccugucu	19
<210> 228	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 228	
uccaucucga gcaaggagg	19
<210> 229	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 229	
uuuaugucuu cacucuca	19
<210> 230	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens  
 <400> 230  
 aucaggaacu gaaugagcu 19  
 <210> 231  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 231  
 ugagaucagg aacugaaug 19  
 <210> 232  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 232  
 uugauguucu caaggagcu 19  
 <210> 233  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 233  
 uauacuuggg cauggaaug 19  
 <210> 234  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 234  
 uuauccaggu ugagucca 19  
  
 <210> 235  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 235  
 auucugacua ugaacaacc 19



<210> 236  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 236  
 uacaaauucug acuaugaac 19  
 <210> 237  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 237  
 ucuguuuaua gaucucugc 19  
 <210> 238  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 238  
 uuagcauaga gccugucug 19  
 <210> 239  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 239  
 uuuagcauag agccugucu 19  
 <210> 240  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 240  
 uccaucucga gcaaggagg 19  
 <210> 241  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 241	
uuuauugucuu cacucuuca	19
<210> 242	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 242	
aucaggaacu gaaugagcu	19
<210> 243	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 243	
ugagaucagg aacugaaug	19
<210> 244	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 244	
uugauguucu caaggagcu	19
<210> 245	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> homo sapien	
<400>	
> 245	
uauacuuggg cauggaaug	19
<210> 246	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 246	
uuauccaggu uggagucca	19
<210> 247	

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 247  
 auucugacua ugaacaacc 19  
 <210> 248  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 248  
 uacaauucug acuaugaac 19  
  
 <210> 249  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 249  
 ucuguuuaua gaucucugc 19  
 <210> 250  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 250  
 uuagcauaga gccugucug 19  
 <210> 251  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 251  
 uuuagcauag agccugucu 19  
 <210> 252  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>

> 252

uccaucucga gcaaggagg 19

<210> 253

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

ugaagaguga agacauaaa 19

<210> 254

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

agcucauuc guuccugau 19

<210> 255

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

caucaguuc cugaucuca 19

<210> 256

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

agcuccuuga gaacaucaa 19

<210> 257

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

cauuccaugc ccaaguaua 19

<210> 258

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 258  
 uggacuccaa ccuggauaa 19  
 <210> 259  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 259  
 gguuguucau agucagaau 19  
 <210> 260  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 260  
 guucauaguc agaauugua 19  
 <210> 261  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 261  
 gcagagaucu auaaacaga 19  
 <210> 262  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 262  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19  
  
 <210> 263  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 263

agacaggcuc uaugcuaaa	19
<210> 264	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 264	
ccuccuugcu cgagaugga	19
<210> 265	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 265	
ugaagaguga agacauaaa	19
<210> 266	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 266	
agcucauuca guuccugau	19
<210> 267	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 267	
cauucaguuc cugaucuca	19
<210> 268	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 268	
agcuccuuga gaacaucaa	19
<210> 269	
<211> 19	
<212> RNA	



<213> Homo sapiens  
 <400> 269  
 cauccaugc ccaaguaua 19  
  
 <210> 270  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 270  
 uggacuccaa ccuggauaa 19  
 <210> 271  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 271  
 gguuguucau agucagaau 19  
 <210> 272  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 272  
 guucauaguc agaauugua 19  
 <210> 273  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 273  
 gcagagaucu auaaacaga 19  
 <210> 274  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 274  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19

<210> 275  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 275  
 agacaggcuc uaugcuaaa 19  
 <210> 276  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 276  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 277  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 277  
 ugaagaguga agacauaaa 19  
 <210> 278  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 278  
 agcucuuca guuccugau 19  
 <210> 279  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 279  
 caucaguuc cugaucuca 19  
 <210> 280  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400  
> 280  
agcuccuuga gaacaucaa 19  
<210> 281  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 281  
cauuccaugc ccaaguaua 19  
<210> 282  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 282  
uggacuccaa ccuggauaa 19  
<210> 283  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 283  
gguuguucau agucagaau 19  
<210> 284  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 284  
guucauaguc agaauugua 19  
<210> 285  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 285  
gcagagaucu auaaacaga 19  
<210> 286

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 286  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19  
 <210> 287  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 287  
 agacaggcuc uaugcuaaa 19  
 <210> 288  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> homo sapien  
 <400> 288  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 289  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 289  
 ugaagaguga agacauaaa 19  
 <210> 290  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 290  
 agcucauuca guuccugau 19  
  
 <210> 291  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 291	
cauucaguuc cugaucuca	19
<210> 292	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 292	
agcuccuuga gaacaucaa	19
<210> 293	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 293	
cauuccaugc ccaaguaua	19
<210> 294	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 294	
uggacuccaa ccuggauaa	19
<210> 295	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 295	
gguuguucau agucagaau	19
<210> 296	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 296	
guucauaguc agaauugua	19
<210> 297	
<211> 19	

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 297  
 gcagagaucu auaaacaga 19  
  
 <210> 298  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 298  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19  
 <210> 299  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 299  
 agacaggcuc uaugcuaaa 19  
 <210> 300  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 300  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 301  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 301  
 ugaagaguga agacauaaa 19  
 <210> 302  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 302

agcucauuc guuccugau	19
<210> 303	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 303	
cauucaguuc cugaucuca	19
<210> 304	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 304	
agcuccuuga gaacauca	19
<210> 305	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 305	
cauuccaugc ccaaguaua	19
<210> 306	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 306	
uggacuccaa ccuggauaa	19
<210> 307	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 307	
gguuguucau agucagaau	19
<210> 308	
<211> 19	
<212> RNA	



<213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 308  
 guucauaguc agaaugua 19  
 <210> 309  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 309  
 gcagagaucu auaacaga 19  
 <210> 310  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 310  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19  
 <210> 311  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 311  
 agacaggcuc uaugcuaaa 19  
  
 <210> 312  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 312  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 313  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 313  
 ugaagaguga agacauaaa 19

<210> 314	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 314	
agcucauuc guuccugau	19
<210> 315	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400>	
> 315	
cauucaguuc cugaucuca	19
<210> 316	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 316	
agcuccuuga gaacauca	19
<210> 317	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 317	
cauuccaugc ccaaguaua	19
<210> 318	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 318	
uggacuccaa ccuggauaa	19
<210> 319	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens  
 <400> 319  
 gguuguucau agucagaau 19  
 <210> 320  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 320  
 guucauaguc agaaugua 19  
 <210> 321  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 321  
 gcagagaucu auaaacaga 19  
 <210> 322  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 322  
 cagacaggcu cuaugcuaa 19  
 <210> 323  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 323  
 agacaggcuc uaugcuaaa 19  
 <210> 324  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 324  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 325

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 325  
 ugaagaguga agacauaaa 19

<210> 326  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 326  
 agcucauuga guuccugau 19

<210> 327  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 327  
 agcucauuga guuccugau 19

<210> 328  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 328  
 agcuccuuga gaacaucaa 19

<210> 329  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400>  
 > 329  
 cauuccaugc ccaaguaua 19

<210> 330  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 330	
uggacuccaa ccuggauaa	19
<210> 331	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 331	
gguuguucau agucagaau	19
<210> 332	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 332	
guucauaguc agaauugua	19
<210> 333	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 333	
gcagagaucu auaaacaga	19
<210> 334	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 334	
cagacaggcu cuaugcuaa	19
<210> 335	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 335	
agacaggcuc uaugcuaaa	19
<210> 336	
<211> 19	

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400  
 > 336  
 ccuccuugcu cgagaugga 19  
 <210> 337  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 337  
 uuuauugucu cacucucau u 21  
 <210> 338  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 338  
 aucaggaacu gaaugagcu u 21  
 <210> 339  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> RNAi agent sequence  
 <400> 339  
 ugagaucagg aacugaugu u 21  
 <210> 340  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 340  
 uugauguucu caaggagcu u 21  
 <210> 341

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 341  
 uauacuuggg cauggaagu u 21  
 <210> 342  
 <211> 21  
 <212>  
 RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 342  
 uuauccaggu uggaguccau u 21  
 <210> 343  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 343  
 auucugacua ugaacaaccu u 21  
 <210> 344  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 344  
 uacaauucug acuaugaacu u 21  
  
 <210> 345  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 345



ucuguuuuaa gaucucugcu u	21
<210> 346	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 346	
uuagcauaga gccugucugu u	21
<210> 347	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 347	
uuuagcauag agccugucuu u	21
<210> 348	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 348	
uccaucucga gcaaggaggu u	21
<210> 349	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 349	
uuuaugucuu cacucucau u	21
<210> 350	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	

<400> 350	
aucaggaacu gaugagcuu u	21
<210> 351	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 351	
ugagaucagg aacugaaugu u	21
<210> 352	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 352	
uugauguucu caaggagcuu u	21
<210> 353	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 353	
uauacuuggg cauggaaugu u	21
<210> 354	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 354	
uuauccaggu ugaguccau u	21
<210> 355	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 355  
 auucugacua ugaacaaccu u 21  
 <210> 356  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 356  
 uacaauucug acuaugaacu u 21  
 <210> 357  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 357  
 ucuguuuuaa gaucucugcu u 21  
 <210> 358  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 358  
 uuagcauaga gccugucugu u 21  
 <210> 359  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 359  
 uuuagcauag agccugucuu u 21  
 <210> 360

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 360  
 uccaucucga gcaaggaggu u 21  
 <210> 361  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 361  
 uuuaugucuu cacucucau u 21  
 <210> 362  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 362  
 aucaggaacu gaaugagcuu u 21  
  
 <210> 363  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 363  
 ugagaucagg aacugaugu u 21  
 <210> 364  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 364  
 uugauguucu caaggagcuu u 21

<210> 365  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 365  
 uauacuuggg cauggaugu u 21

<210> 366  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 366  
 uuauccaggu uggaguccau u 21

<210> 367  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 367  
 auucugacua ugaacaaccu u 21

<210> 368  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 368  
 uacaaauucug acuaugaacu u 21

<210> 369  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence

<400> 369	
ucuguuuuaa gaucucugcu u	21
<210> 370	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 370	
uuagcauaga gccugucugu u	21
<210> 371	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 371	
uuuagcauag agccugucuu u	21
<210> 372	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 372	
uccaucucga gcaaggaggu u	21
<210> 373	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 373	
uuuaugucuu cacucucau u	21
<210> 374	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 374

aucaggaacu gaaugagcuu u

21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 375

ugagaucagg aacugaaugu u

21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 376

uugauguucu caaggagcuu u

21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 377

uauacuuggg cauggaagu u

21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 378

uuauccaggu uggaguccau u

21

<210> 379

<211> 21



<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 379	
auucugacua ugaacaaccu u	21
<210> 380	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 380	
uacaauucug acuaugaacu u	21
<210> 381	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 381	
ucuguuuuaa gaucucugcu u	21
<210> 382	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 382	
uuagcauaga gccugucugu u	21
<210> 383	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 383	
uuuagcauag agccugucuu u	21

<210> 384  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 384  
 uccaucucga gcaaggaggu u 21  
 <210> 385  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 385  
 uuuuugucuu cacucuucan u 21  
 <210> 386  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 386  
 aucaggaacu gaaugagcuu u 21  
  
 <210> 387  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 387  
 ugagaucagg aacugaaugu u 21  
 <210> 388  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 388

uugauguucu caaggagcuu u	21
<210> 389	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 389	
uauacuuggg cauggaaugu u	21
<210> 390	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 390	
uuauccaggu uggaguccau u	21
<210> 391	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 391	
auucugacua ugaacaaccu u	21
<210> 392	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 392	
uacaauucug acuaugaacu u	21
<210> 393	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 393  
 ucuguuuuaa gaucucugcu u 21  
 <210> 394  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 394  
 uuagcauaga gccugucugu u 21  
 <210> 395  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 395  
 uuuagcauag agccugucuu u 21  
  
 <210> 396  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 396  
 uccaucucga gcaaggaggu u 21  
 <210> 397  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 397  
 uuuaugucuu cacucucau u 21  
 <210> 398  
 <211> 21  
 <212> RNA

<213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 398  
 aucaggaacu gaaugagcuu u 21

<210> 399  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 399  
 ugagaucagg aacugaaugu u 21

<210> 400  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 400  
 uugauguucu caaggagcuu u 21

<210> 401  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 401  
 uauacuuggg cauggaaugu u 21

<210> 402  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 402  
 uuauccaggu uggaguccau u 21

<210> 403

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 403  
 auucugacua ugaacaaccu u 21  
 <210> 404  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 404  
 uacaauucug acuaugaacu u 21  
  
 <210> 405  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 405  
 ucuguuuaua gaucucugcu u 21  
 <210> 406  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 406  
 uuagcauaga gccugucugu u 21  
 <210> 407  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 407

uuuagcauag agccugucuu u	21
<210> 408	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 408	
uccaucucga gcaaggaggu u	21
<210> 409	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 409	
uuuauugucuu cacucuucuu u	21
<210> 410	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 410	
aucaggaacu gaaugagcuu u	21
<210> 411	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 411	
ugagaucagg aacugaaugu u	21
<210> 412	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	



<220><223> RNAi agent sequence

<400> 412

uugauguucu caaggagcuu u 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 413

uauacuuggg cauggaagu u 21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 414

uuauccaggu uggaguccau u 21

<210> 415

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 415

auucugacua ugaacaaccu u 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 416

uacaaauucug acuaugaacu u 21

<210> 417

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 417  
 ucuguuuuaa gaucucugcu u 21  
 <210> 418  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 418  
 uuagcauaga gccugucugu u 21  
 <210> 419  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 419  
 uuuagcauag agccugucuu u 21  
  
 <210> 420  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 420  
 uccaucucga gcaaggaggu u 21  
 <210> 421  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 421  
 ugaagaguga agacauaaau u 21  
 <210> 422

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 422  
 agcucauuc guuccugauu u 21

<210> 423  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 423  
 cauucaguuc cugaucucau u 21

<210> 424  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 424  
 agcuccuuga gaacaucaau u 21

<210> 425  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 425  
 cauuccaugc ccaaguauau u 21

<210> 426  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 426

uggacuccaa ccuggauaau u	21
<210> 427	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 427	
gguuguucau agucagaaau u	21
<210> 428	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 428	
guucauaguc agaauuguau u	21
<210> 429	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 429	
gcagagaucu auaaacagau u	21
<210> 430	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 430	
cagacaggcu cuaugcuaau u	21
<210> 431	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	

<400> 431	
agacaggcuc uaugcuaaa u	21
<210> 432	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 432	
ccuccuugcu cgagauggau u	21
<210> 433	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 433	
ugaagaguga agacauaaa u	21
<210> 434	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 434	
agcucauuc guuccugau u	21
<210> 435	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 435	
cauucaguuc cugaucucu u	21
<210> 436	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 436  
 agcuccuuga gaacaucaau u 21  
 <210> 437  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 437  
 cauuccaugc ccaaguauau u 21  
  
 <210> 438  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 438  
 uggacuccaa ccuggauau u 21  
 <210> 439  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 439  
 gguuguucau agucagaaau u 21  
 <210> 440  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 440  
 guucauaguc agaauuguau u 21  
  
 <210> 441

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 441  
 gcagagaucu auaaacagau u 21  
 <210> 442  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 442  
 cagacaggcu cuaugcuaau u 21  
 <210> 443  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 443  
 agacaggcuc uaugcuaaaau u 21  
  
 <210> 444  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 444  
 ccuccuugcu cgagauggau u 21  
 <210> 445  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 445  
 ugaagaguga agacauaaaau u 21

<210> 446  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 446  
 agcucauuc guuccugauu u 21

<210> 447  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 447  
 caucaguuc cugaucuau u 21

<210> 448  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 448  
 agcuccuuga gaacaucau u 21

<210> 449  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 449  
 cauccaugc ccaaguauau u 21

<210> 450  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence



<400> 450	
uggacuccaa ccuggauau u	21
<210> 451	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 451	
gguuguucau agucagaaau u	21
<210> 452	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 452	
guucauaguc agaauuguau u	21
<210> 453	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 453	
gcagagaucu auaaacagau u	21
<210> 454	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 454	
cagacaggcu cuaugcuaau u	21
<210> 455	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 455

agacaggcuc uaugcuaaaau u

21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 456

ccuccuugcu cgagauggau u

21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 457

ugaagaguga agacauaaaau u

21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 458

agcucauuc guuccugauu u

21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 459

cauucaguuc cugaucucau u

21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 460  
 agcuccuuga gaacaucaau u 21  
 <210> 461  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 461  
 cauuccaugc ccaaguauau u 21  
  
 <210> 462  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 462  
 uggacuccaa ccuggauau u 21  
 <210> 463  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 463  
 gguuguucau agucagaaau u 21  
 <210> 464  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 464  
 guucauaguc agaauuguau u 21

<210> 465  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 465  
 gcagagaucu auaaacagau u 21  
 <210> 466  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 466  
 cagacaggcu cuaugcuaau u 21  
 <210> 467  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 467  
 agacaggcuc uaugcuaau u 21  
  
 <210> 468  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 468  
 ccuccuugcu cgagauggau u 21  
 <210> 469  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 469

ugaagaguga agacauaaau u	21
<210> 470	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 470	
agcucauuca guuccugauu u	21
<210> 471	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 471	
cauucaguuc cugaucucau u	21
<210> 472	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 472	
agcuccuuga gaacaucaau u	21
<210> 473	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 473	
cauuccaugc ccaaguauau u	21
<210> 474	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 474

uggacuccaa ccuggauau u 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 475

gguuguucau agucagaaau u 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 476

guucauaguc agaauuguau u 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 477

gcagagaucu auaaacagau u 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 478

cagacaggcu cuaugcuaau u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 479  
 agacaggcuc uaugcuaaaau u 21  
  
 <210> 480  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 480  
 ccuccuugcu cgagauggau u 21  
  
 <210> 481  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 481  
 ugaagaguga agacauaaau u 21  
  
 <210> 482  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 482  
 agcucauuc guuccugauu u 21  
  
 <210> 483  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 483  
 caucaguuc cugaucucau u 21  
  
 <210> 484

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 484  
 agcuccuuga gaacaucaau u 21  
 <210> 485  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 485  
 cauuccaugc ccaaguauau u 21  
  
 <210> 486  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 486  
 uggacuccaa ccuggauauu u 21  
 <210> 487  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 487  
 gguuguucau agucagaauu u 21  
 <210> 488  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 488



guucauaguc agaauuguau u	21
<210> 489	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 489	
gcagagaucu auaaacagau u	21
<210> 490	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 490	
cagacaggcu cuaugcuaau u	21
<210> 491	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 491	
agacaggcuc uaugcuaaaau u	21
<210> 492	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	
<220><223> RNAi agent sequence	
<400> 492	
ccuccuugcu cgagauggau u	21
<210> 493	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial	

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 493

ugaagaguga agacauaaau u 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 494

agcucauuc guuccugauu u 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 495

caucagauuc cugaucuau u 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 496

agcuccuuga gaacaucau u 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 497

cauccaugc ccaaguauu u 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 498  
 uggacuccaa ccuggauaau u 21  
 <210> 499  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 499  
 gguuguucau agucagaaau u 21  
 <210> 500  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 500  
 guucauaguc agaauuguau u 21  
  
 <210> 501  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 501  
 gcagagaucu aaaaacagau u 21  
 <210> 502  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial  
 <220><223> RNAi agent sequence  
 <400> 502  
 cagacaggcu cuaugcuaau u 21  
 <210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 503

agacaggcuc uaugcuaaa u

21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial

<220><223> RNAi agent sequence

<400> 504

ccuccuugcu cgagauggau u

21

<210> 505

<211> 529

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Met Asp Leu Pro Val Gly Pro Gly Ala Ala Gly Pro Ser Asn Val Pro

1 5 10 15

Ala Phe Leu Thr Lys Leu Trp Thr Leu Val Ser Asp Pro Asp Thr Asp

20 25 30

Ala Leu Ile Cys Trp Ser Pro Ser Gly Asn Ser Phe His Val Phe Asp

35 40 45

Gln Gly Gln Phe Ala Lys Glu Val Leu Pro Lys Tyr Phe Lys His Asn

50 55 60

Asn Met Ala Ser Phe Val Arg Gln Leu Asn Met Tyr Gly Phe Arg Lys

65 70 75 80

Val Val His Ile Glu Gln Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Arg Asp Asp

85 90 95

Thr Glu Phe Gln His Pro Cys Phe Leu Arg Gly Gln Glu Gln Leu Leu

100 105 110

Glu Asn Ile Lys Arg Lys Val Thr Ser Val Ser Thr Leu Lys Ser Glu  
 115 120 125  
 Asp Ile Lys Ile Arg Gln Asp Ser Val Thr Lys Leu Leu Thr Asp Val  
 130 135 140  
 Gln Leu Met Lys Gly Lys Gln Glu Cys Met Asp Ser Lys Leu Leu Ala  
 145 150 155 160  
  
 Met Lys His Glu Asn Glu Ala Leu Trp Arg Glu Val Ala Ser Leu Arg  
 165 170 175  
 Gln Lys His Ala Gln Gln Gln Lys Val Val Asn Lys Leu Ile Gln Phe  
 180 185 190  
 Leu Ile Ser Leu Val Gln Ser Asn Arg Ile Leu Gly Val Lys Arg Lys  
 195 200 205  
 Ile Pro Leu Met Leu Asn Asp Ser Gly Ser Ala His Ser Met Pro Lys  
 210 215 220  
  
 Tyr Ser Arg Gln Phe Ser Leu Glu His Val His Gly Ser Gly Pro Tyr  
 225 230 235 240  
 Ser Ala Pro Ser Pro Ala Tyr Ser Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Pro Asp  
 245 250 255  
 Ala Val Ala Ser Ser Gly Pro Ile Ile Ser Asp Ile Thr Glu Leu Ala  
 260 265 270  
 Pro Ala Ser Pro Met Ala Ser Pro Gly Gly Ser Ile Asp Glu Arg Pro  
 275 280 285  
  
 Leu Ser Ser Ser Pro Leu Val Arg Val Lys Glu Glu Pro Pro Ser Pro  
 290 295 300  
 Pro Gln Ser Pro Arg Val Glu Glu Ala Ser Pro Gly Arg Pro Ser Ser  
 305 310 315 320  
 Val Asp Thr Leu Leu Ser Pro Thr Ala Leu Ile Asp Ser Ile Leu Arg  
 325 330 335  
 Glu Ser Glu Pro Ala Pro Ala Ser Val Thr Ala Leu Thr Asp Ala Arg  
 340 345 350  
  
 Gly His Thr Asp Thr Glu Gly Arg Pro Pro Ser Pro Pro Pro Thr Ser

355                      360                      365  
 Thr Pro Glu Lys Cys Leu Ser Val Ala Cys Leu Asp Lys Asn Glu Leu  
 370                      375                      380  
 Ser Asp His Leu Asp Ala Met Asp Ser Asn Leu Asp Asn Leu Gln Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Met Leu Ser Ser His Gly Phe Ser Val Asp Thr Ser Ala Leu Leu Asp  
 405                      410                      415  
  
 Leu Phe Ser Pro Ser Val Thr Val Pro Asp Met Ser Leu Pro Asp Leu  
 420                      425                      430  
 Asp Ser Ser Leu Ala Ser Ile Gln Glu Leu Leu Ser Pro Gln Glu Pro  
 435                      440                      445  
 Pro Arg Pro Pro Glu Ala Glu Asn Ser Ser Pro Asp Ser Gly Lys Gln  
 450                      455                      460  
 Leu Val His Tyr Thr Ala Gln Pro Leu Phe Leu Leu Asp Pro Gly Ser  
 465                      470                      475                      480  
  
 Val Asp Thr Gly Ser Asn Asp Leu Pro Val Leu Phe Glu Leu Gly Glu  
 485                      490                      495  
 Gly Ser Tyr Phe Ser Glu Gly Asp Gly Phe Ala Glu Asp Pro Thr Ile  
 500                      505                      510  
 Ser Leu Leu Thr Gly Ser Glu Pro Pro Lys Ala Lys Asp Pro Thr Val  
 515                      520                      525  
 Ser

<210> 506

<211> 2137

<212> DNA

<213> Cynomolgus monkey

<220><221> misc\_feature

<222> (68)..(156)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (202)..(202)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (508)..(508)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 506

cgcgcccggtt gcaagatggc ggcggaag ctgggccttg gggctgggg ggcgagggg	60
gaggcggnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnncgag atggatctgc ccgtgggccc	180
cggtgcggcg gggcccagca ancgccccg ccttcctgac caagctgtgg accctcgtga	240
gcgacccgga caccgacgag ctcatctgct ggagcccgag tgggaacagc ttccatgtgt	300
tcgaccaggg ccagtttgcc aaggaggtgc tgcccaagta tttcaagcac aacaacatgg	360
ccagcttcgt gcgagcagtc aacatgtatg gtttccgaa agtggccac atcgagcagg	420
gtggcctggt caagccagag agagacgaca cggagttcca gcaccctgc ttcctgcgag	480
gccaggagca gtccttgag aacatcanag aggaaagtga ccagtgtgtc caccctgaag	540
agtgaagaca taaagatccg tcaggacagt gtcaccaagc tgctgacgga cgtgcagctg	600
atgaagggga agcaggagtg catggactcc aagctcctgg ccatgaagca tgagaatgag	660
gctctgtggc gggaggtggc cagccttcgg cagaagcatg cccagcaaca gaaagtcgtc	720
aacaagctca ttcagttcct gatctcactg gtgcagtcaa accggatcct ggggggaag	780
agaaagatcc cctgatgct gaacgacagt ggctcagcac attccatgcc caagtatggc	840
cggcagttct cctggagca cgtccacggc tcgggcccct actcggeccc ctccccagcc	900
tacagtagct ccagcctcta cgccccgat tctgtggcca actccggacc catcatctcc	960
gacatcaccg agctggctcc tgccagcccc gtggcctccc ctggcgggag catagacgag	1020
aggccctgt ctagcagccc cctggtgcgt gtcaaagagg agccccccag cccgcctcag	1080
agcccccgga tagaggagcg gagtccggg cgcccatctt ccgtggacac cctcttgctc	1140
ccgaccgccc teattgactc catctgcgg gagagtgaac ctacccccgc ctccgccaca	1200
gccctcaccg atgccagggg ccacacggac accgagggcc ggcctccctc accccgccc	1260
acctccacc ctgaaaagtg cctcagcgta gcctgcctgg acaagaatga gctcagtgt	1320
cacttgatg ctatggactc caacctggac aacctgcaga ccatgctgag cagccacggc	1380
ttcagcgtgg acaccagcg cctgctggac ctgttcagcc cctcggtgac cgtgcccag	1440
atgagcctgc ctgacctga cagcagcctg gctagtatcc aagagtcct gtctccccag	1500
gagccctcca ggcctccga ggcagagaac agcagcccg attcaggga gcagctggtg	1560

cactacacag cacagccact gttcctgctc gaccccggtt ccgtgggcac cgggagcagc 1620  
gacttgccgg tgctgtttga gctgggggag ggctcctact tctccgaagg ggacggcttc 1680  
gcagaggacc ccaccatctc cctgctgaca ggctcagagc ctcccaaagc caaggacccc 1740  
actgtctcct aggcgcccgg gaggagctgg gccagccgcc cacccccacc cccagtgcag 1800  
ggctggcctt ggggaggaag aggcagcctc gaggtcctgg gcactgggtg gttggccacc 1860  
acagccccag taggacaaac aggggctcag gtctgggcag cacctctggt caggagggtc 1920  
accccgccct ccagctctgc ctcccccaa ccccggtgcc tgtggtttgg ttggggcttc 1980

gtagccacac ctggactgac cctgcaggtt gttcataatc agaattgtat ttggatattt 2040  
tacacaactg tccattccc tggtccatag agatatacag atatatacac acaggtggat 2100  
ggacggacaa gacaggcaga gatctataaa cagacag 2137

<210> 507

<211> 15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 507

atcaggaact gaatg 15

<210> 508

<211> 15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 508

attctgacta tgaac 15

<210> 509

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 509

ttagcataga gcctgtctg 19

<210> 510

<211> 15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 510



cattcagttc ctgat	15
<210> 511	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 511	
gttcatagtc agaat	15
<210> 512	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400	
> 512	
agacaggctc tatgctaa	18
<210> 513	
<211> 2286	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 513	
gcggcgaggag cgcgcccgtt gcaagatggc ggcgggccatg ctggggccccg gggctgtgtg	60
tgcgcagcgg gcggcggcgc ggcccgggaag gctggcgcgcg cgacggcggtt agccccggccc	120
tcggcccctc tttagcgccg ctccctccgc ctattccctc cttgctcgag atggatctgc	180
ccgtggggccc cggcgcggcg gggcccagca acgtcccggc cttcctgacc aagctgtgga	240
ccctcgtgag cgacccggac accgacgcgc tcatctgctg gagcccgagc gggaacagct	300
tccacgtgtt cgaccagggc cagtttgcca aggaggtgct gccaagtac ttcaagcaca	360
acaacatggc cagcttcgtg cggcagctca acatgtatgg cttccggaaa gtggtccact	420
tccacgtgtt cgaccagggc cagtttgcca aggaggtgct gccaagtac ttcaagcaca	480
acaacatggc cagcttcgtg cggcagctca acatgtatgg cttccggaaa gtggtccaca	540
tcgagcaggg cggcctggtc aagccagaga gagacgacac ggagttccag cacccatgct	600
tcctgcgtgg ccaggagcag ctccctgaga acatcaagag gaaagtgacc agtgtgtcca	660
ccctgaagag tgaagacata aagatccgcc aggacagcgt caccaagctg ctgacggacg	720
tgcagctgat gaaggggaag caggagtgca tggactccaa gctcctggcc atgaagcatg	780
agaatgaggc tctgtggcgg gaggtggcca gccttcggca gaagcatgcc cagcaacaga	840

aagtcgtcaa caagctcatt cagttcctga tctcactggg gcagtcacac cggatcctgg 900  
 ggggtgaagag aaagatcccc ctgatgctga acgacagtgg ctgagcacat tccatgcccc 960  
 agtatagccg gcagttctcc ctggagcacg tccacggctc gggccctac tcggccccc 1020  
 cccagccta cagcagctcc agcctctacg ccctgatgc tgtggccagc tctggacca 1080  
 tcatctccga catcaccgag ctggctcctg ccagcccat ggcctcccc ggcgggagca 1140

tagacgagag gccctatcc agcagcccc tggcgtgt caaggaggag cccccagcc 1200  
 cgcctcagag cccccggta gaggaggcga gtccggcg cccatcttc gtggacacc 1260  
 tcttgtccc gaccgcctc attgactcca tctgcggga gagtgaacct gccccgcct 1320  
 ccgtcacagc cctcaggac gccaggggac acacggacac cgaggggcgg cctccctccc 1380  
 cccgcccac ctccaccct gaaaagtgc tcagcgtagc ctgcctggac aagaatgagc 1440  
 tcagtacca ctggatgct atggactcca acctggataa cctgcagacc atgtgagca 1500  
 gccacggctt cagcgtggac accagtgcct tgcctggacgt gttcagcccc tcggtgaccg 1560

tgcccgacat gagcctgcct gaccttgaca gcagcctggc cagtatcaa gagctcctgt 1620  
 ctccccagga gccccagc cctcccgagg cagagaacag cagcccgat tcaggaagc 1680  
 agctggtgca ctacacagc cagccgctgt tctgtctgga ccccggtcc gtggacaccg 1740  
 ggagcaacga cctgccgtg ctgtttgagc tgggagaggg ctctacttc tccgaagggg 1800  
 acggcttcgc cgaggacccc accatctccc tctgacagg ctggagcct cccaaagcca 1860  
 aggacccac tgtctcctag agggcccgga ggagctgggc cagccgcca cccccccc 1920  
 cagtgcaggg ctggtcttgg ggagcaggg cagcctcgcg gtcttgggca ctggtgggtc 1980

ggccgccata gcccagtag gacaaacggg ctgggtctg ggcagcacct ctggtcagga 2040  
 gggtcaccct ggcctgccg tctgccttc ccaaccccg tgtcctgtgg ttgtgttggg 2100  
 gcttcacagc cacacctgga ctgacctgc aggtttgtca tagtcagaat tgtattttgg 2160  
 atttttacac aactgtccc tccccgctc cacagagata cacagatata tacacacagt 2220  
 ggatggacgg acaagacagg cagagatcta taaacagaca ggctctatgc taacacacac 2280  
 aaaaaa 2286

<210> 514

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 514

uccaucucga gcaaggagg

19

<210> 515

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 515

ccuccuugcu cgagaugga

19