(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0103841
(43) 공개일자 2017년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 48/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 48/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7020858
(22) 출원일자(국제) 2016년01월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/014108
(87) 국제공개번호 WO 2016/118612
국제공개일자 2016년07월28일
(30) 우선권주장
62/105,546 2015년01월20일 미국(US)

(71) 출원인
미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드
미국 콜로라도 80301 볼더 룩아웃 로드 6200
(72) 발명자
돌비 크리스티나 마리
미국 콜로라도 80301 볼더 6200 룩아웃 로드 미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드 내
갈란트-벰 코리 린
미국 콜로라도 80301 볼더 6200 룩아웃 로드 미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
석혜선, 김용인

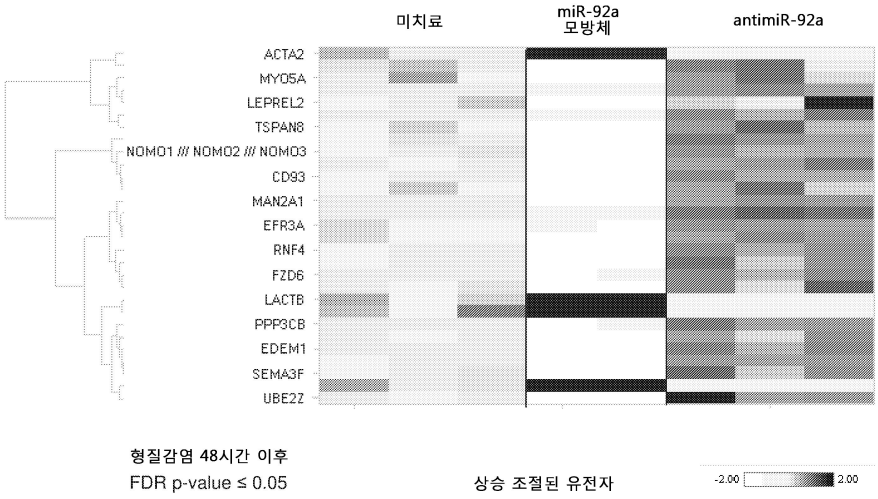
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **Mir-92 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제 및 필요한 대상에서 miR-92의 기능 및/또는 활성을 저해하기 위해 상기 억제제를 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 상처 치유를 촉진시키는 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하고 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 치료제로 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12N 2310/113 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/3231 (2013.01)
C12N 2310/3341 (2013.01)
Y10S 514/866 (2013.01)
(72) 발명자
잭슨 에이미
미국 콜로라도 80301 볼더 6200 룩아웃 로드 미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드 내
허트닉 캐써린
미국 콜로라도 80301 볼더 6200 룩아웃 로드 미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드 내
세토 아니타
미국 콜로라도 80301 볼더 6200 룩아웃 로드 미라젠 세러퓨틱스 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 투여하는 단계를 포함하여, 대상에서 상처 치유를 촉진시키는 방법으로서, 상기 올리고뉴클레오티드의 투여는 miR-92의 기능 또는 활성을 감소시켜 상처 치유를 촉진시키는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 함유하는 적어도 하나의 잠금 핵산(LNA)을 포함하는 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 적어도 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, 이 서열은 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치는 LNA인 방법.

청구항 4

제 3 항에있어서,

5' 말단에서 3' 말단으로, 서열은 3, 9 및 14번 위치에 LNA를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

5' 말단에서 3' 말단으로, 서열은 3, 8 및 14번 위치에 LNA를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

5' 말단에서 3' 말단으로, 서열은 5, 8 및 15번 위치에 LNA를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

5' 말단에서 3' 말단으로, 서열은 제 2 뉴클레오티드 위치에 데옥시리보핵산 (DNA) 뉴클레오티드를 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

제 2 뉴클레오티드 위치의 DNA 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기를 함유하는 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

화학적으로 변형된 질소성 염기는 5-메틸시토신인 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 2'-데옥시, 2' 0-알킬 또는 2' 할로 변형된 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함하는 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로티오에이트 연결되는 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

펜던트 친유성 그룹을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 표 1 또는 표 2로부터 선택된 서열을 포함하는 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에있어서,

대상은 인간인 방법.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 당뇨병을 앓고 있는 방법.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

상처 치유는 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창에 대한 것인 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드의 투여가 비 치료 또는 상처 치유를 촉진하는 것으로 알려진 약제에 의한 치료와 비교하여 상처 치유 동안 증가된 재상피화, 육아 및/또는 신혈관 신생의 속도를 증가시키는 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상처 치유를 촉진하는 것으로 알려진 약제는 혈소판 유도 성장 인자(PDGF) 또는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)인 방법.

청구항 21

표 2로부터 선택된 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 22

제 21 항에있어서,

올리고뉴클레오티드의 적어도 하나의 잠금 뉴클레오티드는 2'-데옥시, 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형된 올리고뉴클레오티드.

청구항 23

제 21 항 또는 제 22 항에있어서,

올리고뉴클레오티드의 적어도 하나의 잠금 핵산(LNA)이 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 갖는 올리고뉴클레오티드.

청구항 24

제 21 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는 올리고뉴클레오티드.

청구항 25

제 21 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로티오에이트 연결되는 올리고뉴클레오티드.

청구항 27

제 21 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

펜던트 친유성 그룹을 추가로 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 28

유효량의 제 21 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 담체는 콜로이드 분산 시스템, 거대 분자 복합체, 나노 캡슐, 미세구, 비드, 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합된 미셀 또는 리포솜을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30

세포를 제 21 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드와 접촉시키는 단계를 포함하여 세포 내에서 miR-92의 활성을 감소 또는 억제하는 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

세포는 포유류 세포인 방법.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

세포는 심장 세포, 근육 세포, 섬유 세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피 세포인 방법.

청구항 33

제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재하는 방법.

청구항 34

제 21 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드를 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 혈관신생을 촉진시키는 방법.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈성 심장 질환, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들), 말초 혈관 질환 또는 말초 동맥 질환을 앓고 있는 방법.

청구항 36

제 34 항 또는 제 35 항에 있어서,

대상은 인간인 방법.

청구항 37

제 21 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드를 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 당뇨병, 만성 상처(들), 허혈, 심근 경색, 만성 허혈성 심장 질환, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환 또는 말초 동맥 질환을 치료하는 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

대상은 인간인 방법.

청구항 39

치료제를 투여받는 대상에서 혈관신생을 조절하기 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하기 위한 방법으로서,

a) 대상으로부터의 샘플에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및

b) 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 비교는 치료제의 효능을 나타내는 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

대상에 대한 보행 시간 테스트를 수행하는 단계, 대상에 대한 발목-기관지 지수(ABI)를 결정하는 단계, 대상에 대한 동맥 조영술 또는 혈관 조영술을 수행하는 단계 또는 대상에 대한 SPECT 분석을 수행하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 41

치료제를 투여받는 대상에서 상처 치유를 조절하기 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하는 방법으로서,

a) 대상으로부터의 샘플에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및

b) 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 비교는 치료제의 효능을 나타내는 방법.

청구항 42

제 39 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료제는 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 방법.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

치료제는 miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제인 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제는 표 1 및 표 2로부터 선택되는 방법.

청구항 45

제 39 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈성 심장 질환, 말초 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질병, 당뇨병, 만성 상처(들), 말초 혈관 질환 또는 말초 동맥 질환을 앓고 있는 방법.

청구항 46

제 39 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 인간인 방법.

청구항 47

신생 혈관 형성 또는 상처 치유를 촉진시키는 약제의 능력을 평가하는 방법으로서,

a) 약제와 접촉된 세포에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및

b) 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 비교는 혈관신생 또는 상처 치유를 촉진시키는 약제의 능력을 나타내는 방법.

청구항 48

제 47 항에 있어서,

약제와 접촉된 세포에서 miR-92 기능 및/또는 활성을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

제 47 항 또는 제 48 항에있어서,

세포는 포유동물 세포인 방법.

청구항 50

제 49 항에 있어서,

세포는 심장 세포, 근육 세포, 섬유 세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피 세포인 방법.

청구항 51

제 47 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재하는 방법.

청구항 52

miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 치료제로 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법으로서,

a) 대상으로부터의 샘플에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계, 대상은 치료제로 치료된다; 및

b) 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하며, 비교는 대상이 치료제로 치료를 위해 선택되어야 하는지를 나타내는 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

대상에 대한 보행 시간 테스트를 수행하는 단계, 대상에 대한 발목-기관지 지수(ABI)를 결정하는 단계, 대상에 대한 동맥 조영술 또는 혈관 조영술을 수행하는 단계 또는 대상에 대한 SPECT 분석을 수행하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 54

제 52 항에 있어서,

샘플에서 miR-92 기능 및/또는 활성을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 55

제 52 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료제는 miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제인 방법.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제는 표 1 및 표 2로부터 선택되는 방법.

청구항 57

제 52 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈성 심장 질환, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들), 말초 혈관 질환 또는 말초 동맥 질환을 앓고 있는 방법.

청구항 58

제 52 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,

대상은 인간인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 miR-92 기능 및/또는 활성 조절제, 예를 들어 miR-92 억제제인 올리고뉴클레오티드 및 miR-92 기능 및/또는 활성 조절제에 대한 바이오마커 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 당뇨병 및 난치성 당뇨병성 족부 궤양은 미국에서 비 외상성 하지 절단의 주요 원인이다. 당뇨병성 족부 궤양은 혈액 공급 부족, 허혈, 신경병증, 혈당 조절 불량, 감염 및 기타 요인으로 인해 치료가 되지 않는다. 치료는 일반적으로 절제술, 감염 제어, 오프-로딩(off-loading)을 포함하며, 성장 인자(예를 들어, 혈소판 유도 성장 인자(PDGF))의 투여 또는 생물학적 드레싱을 포함할 수 있다.

[0003] 마이크로RNA(miRNA)는 특이적 전달 RNA(mRNA)를 표적으로 하고 이들의 분해 또는 번역 억제를 유도함으로써 유전자 발현을 부정적으로 조절할 수 있는 작고 내인성이며 비 암호화 성인 RNA의 부류이다(Ambros, Nature 431:350-355(2004); Bartel, Cell 136:215-233(2009)). 최근의 연구는 mRNA 분해를 miRNA의 이의 mRNA 표적에 대한 우수한 mRNA 역학적 효과로 정의하였다(Guo et al., Nature 2010; 466:835-840).

[0004] 마이크로RNA는 심장 기능의 조절 및 유지, 혈관 염증 및 혈관 병변의 발생을 포함하는 다수의 생물학적 과정에 관여되어있다(Eva Van Rooij and Eric Olson, J. Clin. Invest. 117(9):2369-2376 (2007); Chien, Nature 447:389-390 (2007); Kartha and Subramanian, J. Cardiovasc. Transl. Res. 3:256-270 (2010); Urbich *et al.*, Cardiovasc. Res. 79:581-588 (2008) 참조). miRNA는 또한 유기체의 발달에 관여하는 것으로 보고되었으며(Ambros, Cell 113 : 673-676 (2003)) 바이러스 감염 과정(Pfeffer *et al.*, Science 304:734-736 (2004))에서, 여러 조직에서 차별적으로 발현되며(Xu *et al.*, Curr. Biol. 13:790-795 (2003); Landgraf *et al.*, Cell 129:1401-14(2007)) 종양 발생과 관련이 있다(Calin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:2999-3004 (2004)); Calin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(24):15524-15529 (2002)).

[0005] 따라서, 마이크로RNA의 기능 및/또는 활성을 조절하는 것은 다양한 조건에 대한 효과적인 치료법의 개발에 치료 목표를 제시할 수 있다. 그러나, miRNA를 표적으로 하는 안티센스 기반 치료제의 전달은 몇 가지 문제를 일으킬 수 있다. 특정 miRNA에 대한 결합 친화도 및 특이성, 세포 흡수 효율, 및 뉴클레아제 내성은 모두 올리고뉴클레오티드-기반 치료제의 전달 및 활성의 인자일 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드가 손상되지 않은 세포에 도입되면 공격을 받을 수 있고 뉴클레아 제에 의해 분해되어 활성을 잃을 수 있다. 따라서, 유용한 안티센스 치료제는 세포막 내로 침투할 수 있을 뿐만 아니라 세포외 및 세포내 뉴클레아제에 대해 우수한 내성을 가질 수 있다. 반대로, 치료제가 투여되는 조직 및 부위 이외의 표적 효과가 바람직하지 않은 경우, 뉴클레아제 분해에 대한 민감성은 원위 조직 노출 및 활성을 제한하거나 전신 독성을 제한할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 예를 들어 miR-92와 같은 miRNA에 대한 것들을 포함하는 안정하고 효과적인 올리고뉴클레오티드-기반 억제제에 대한 요구가 존재한다. 또한 치료 결정을 안내하기 위해 miRNA 변조기에 대한 바이오 마커의 동정에 대한 요구가 존재한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 대상에 투여될 때 유효성, 전달 효율, 표적 특이성, 안정성 및/또는 독성에서 이점을 가질 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 표 1 및 표 2로부터 선택된 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 올리고뉴클레오티드는 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형된 적어도 하나의 비 잠금 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 갖는 적어도 하나의 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로 티오에이트 연결된다. 또 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 펜던트 친유성 그룹을 포함한다. 또한, 유효량의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 콜로이드성 분산 시스템, 거대 분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드, 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합된 미셀 또는 리포좀을 포함한다.

[0008] 본 발명은 또한 표 2에서 선택된 올리고뉴클레오티드와 같이 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드와 세포를 접촉시키는 단계를 포함하여 세포에서 miR-92의 활성을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는

상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

[0009] 본 발명은 또한 표 2에서 선택된 올리고뉴클레오티드와 같은 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드를 대상에게 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 혈관신생을 촉진시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0010] 본 발명은 또한 대상에게 miR-92 억제제를 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 상처 치유를 촉진시키는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드이다. 올리고뉴클레오티드는 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형된 적어도 하나의 비 잠금 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 갖는 적어도 하나의 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드이며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치가 LNA이다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드이며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치가 LNA이다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드이며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치가 LNA이다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드이며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치가 LNA이다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로티오에이트 연결된다. 또 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 펜던트 친유성 그룹을 포함한다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 표 1 또는 2로부터 선택된 올리고뉴클레오티드와 같은 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시태양에서, 대상은 당뇨병, 상처, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다. 일부 실시태양에서, 상처는 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창이다. 일부 실시태양에서, miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제의 투여는 상처 치유 동안 대상에서 상처의 재상피화, 육아 및/또는 혈관형성의 개선을 일으킨다. 일부 실시태양에서, 상처의 재상피화, 육아 및/또는 혈관형성(신생혈관형성)의 개선은 치료를 받지 않은 대상과 비교된다. 일부 실시태양에서, 상처의 재상피화, 육아 및/또는 혈관형성의 개선은 상처 치유를 촉진시키는 것으로 공지된 제제로 치료받는 대상과 비교된다. 일부 실시태양에서, 상처 치유를 촉진시키는 것으로 공지된 제제는 성장 인자이다. 일부 실시태양에서, 성장 인자는 혈소판 유도 성장 인자(PDGF) 또는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)이다.

[0011] 본 발명은 또한 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치가 LNA이며, 5' 말단으로부터의 2번 위치는 5-메틸시토신인 데옥시로핵산(DNA) 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형된 적어도 하나의 비 잠금 뉴클레오티드를 더 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 비 잠금 뉴클레오티드는 2'-데옥시 변형된다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 갖는 적어도 하나의 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로티오에이트 연결된다. 또 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 펜던트 친유성 그룹을 포함한다. 일부 실시태양에서, 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 억제제의 5' 말단으로부터의 2번 위치에 5-메틸시토신의 존재는 동일한 서열뿐만 아니라 LNA의 수 및 위치를 함유하나 5-메틸시토신은 결여되어 있는 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 증가된 생체 내, 생체 외 및/또는 시험관 내 효능을 부여한다. 일부 실시태양에서, 증가된 효능은 miR-

92의 기능 및/또는 활성의 제거 또는 강화된 감소에 의해 입증된다.

[0012] 본 발명은 또한 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드를 세포와 접촉시키는 단계를 포함하여 세포에서 miRNA의 활성 또는 기능을 감소 또는 억제하는 방법을 제공하며, 서열은 miRNA에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치가 LNA이다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 서열은 miR-92에 상보적이다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

[0013] 본 발명은 또한 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드를 대상에 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 혈관생성을 촉진하는 방법을 제공하며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치가 LNA이다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0014] 본 발명은 또한 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드를 대상에 투여하는 단계를 포함하여 대상에서 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 동맥 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 서열은 miR-92에 상보적이고 3개 이하의 연속 LNA를 포함하며, 5' 말단에서 3' 말단으로, 서열의 1, 6, 10, 11, 13 및 16번 위치가 LNA이다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에서 3' 말단으로 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치에 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0015] 본 발명은 또한 부분적으로 miR-92에 의해 현저하게 조절되는 유전자의 발견에 기초한다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 대상으로부터의 샘플에서 하기 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 혈관신생 조절을 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하는 방법 및/또는 치료제를 투여받는 대상에서 만성 상처를 치료하는 방법이며, 상기 비교는 상기 치료제의 효능을 나타낸다. 본 발명의 또 다른 양태는 치료제로 치료받은 대상으로부터의 샘플에서 하기 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 치료제로 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법이며, 상기 비교는 상기 대상이 치료(예를 들어, 추가 치료 또는 지속 치료)를 위해 선택되어야 하는지를 나타낸다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있는 대상을 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0016] 일부 실시태양에서, 상기 방법은 대상에 대한 보행 시간 테스트를 수행하는 단계, 대상에 대한 발목-기관지 지수(ABI) 결정하는 단계, 대상에 대한 동맥조영술 또는 혈관조영술을 수행하는 단계 또는 대상에 대한 SPECT 분석 수행을 수행하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 치료제는 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절한다. 치료제는 표 1 및 표 2로부터 선택된 miR-92 억제제와 같은 miR-92 길항제일 수 있다. 다른 실시태양에서, 치료제는 miR-92 모방체와 같은 miR-92 효현제이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 허혈, 심근 경색, 만성 허

혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있는 대상을 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0017] 또한, 약제와 접촉된 세포에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 상기 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 비교는 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 나타낸다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 약제와 접촉된 세포에서 miR-92 기능, 및/또는 활성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태는 대상으로부터의 샘플에서 표 3에 나열된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계 및 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 치료제를 투여받는 대상에서 상처 치유 촉진을 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하는 방법이며, 상기 비교는 상기 치료제의 효능을 나타낸다. 일부 실시태양에서, 치료제는 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절한다. 치료제는 표 1 및 표 2로부터 선택된 miR-92 억제제와 같은 miR-92 길항제일 수 있다. 다른 실시태양에서, 치료제는 miR-92 모방체와 같은 miR-92 효현제이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있는 대상을 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 인간이다.

[0019] 또한, 약제와 접촉된 세포에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 상기 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 비교는 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 나타낸다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 약제와 접촉된 세포에서 miR-92 기능, 및/또는 활성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유류 세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 인간 제대 정맥 내피세포(HUVECs)에서 miR-92a 조절에 의해 현저하게 조절되는 다수의 유전자를 예시한다.

도 2a-c는 HUVEC에서 miR-92a에 의한 인테그린 α5 발현 조절을 예시한다. 인테그린 α5(ITGA5) 전사체(도 2a-b) 및 단백질(도 2c) 수준은 miR-92a 억제에 반응하여 증가하고 miR-92a 모방체에 반응하여 감소한다. 도 2a-b는 각각 표시된 올리고뉴클레오티드가 지질-형질감염되거나 수동적으로 HUVEC에 전달된 표시된 농도를 나타낸다. 도 2c는 지질-매개 형질감염 후 인테그린 α5 단백질 수준을 나타낸다. 수동 전달은 보조되지 않은 올리고뉴클레오티드 흡수를 의미한다. A(SEQ ID NO. 7), B(SEQ ID NO. 61) 및 C(SEQ ID NO. 62)는 LNA/DNA-함유 miR-92a 억제제이다. "AntagomiR"은 O-메틸화, 콜레스테롤-접합 억제제이다. D는 단일 가닥 LNA/ DNA 조절 억제제이다.

도 3은 마이크로어레이 프로파일링에 의해 확인된 표적의 실시간 PCR에 의한 조절을 예시한다. 마이크로어레이 프로파일링에 의해 확인된 4개의 유전자는 miR-92a 억제에 반응하여 증가하고 독립적인 HUVEC 지질-형질감염 실험에서 miR-92a 모방체에 반응하여 감소한다. 레이다 플롯은 올리고뉴클레오티드가 없는 지질로 형질 감염된 HUVEC에 대해 정규화된 miR-92a 억제제 또는 모방체에 대한 MAN2A1, CNEP1R1, ERGIC2 및 CD93의 상대적인 발현을 나타낸다. 검정색 선은 변화가 없다면 유전자 발현이 어디인지를 나타내며, 빨간색 선은 D(대조군 올리고) 형질감염에 반응하는 유전자 발현을 나타낸다.

도 4는 억제제 디자인 활성을 테스트하기 위한 이중 루시퍼라제 분석을 예시한다. MiR-92a 억제제는 이중 루시퍼라제 리포터 플라스미드로부터 루시퍼라제의 발현을 탈억제하는 능력에 기초하여 평가되었다. 세 번의 반복 실험 중 첫 번째 예제 데이터 집합이 도시된다.

도 5a-f는 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제의 활성을 조사하는 첫 번째 연구 결과를 예시한다. 도 5a는 인산염 완충 식염수(PBS; 비히클 - 대조군), 혈관 내피 성장 인자(VEGF; 양성 대조군) 및 miR-92(A (SEQ ID NO 7); C (SEQ ID NO. 62)) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서의 상처의 재상피화 백분율을 예시한다. 도 5b는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군) 및 miR-92 (A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 손상된 상처 치유의 생체 내 모델의 상처에서 내부 성장한 또는 채워진 육아 조직 백분율을 예시한다. 도 5c는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군) 및 miR-92 (A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제로부터 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처의 육아 조직 면적을 예시한다. 도 5d는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군) 및 miR-92 (A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제로부터 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처를 가로지르는 평균 육아 조직 두께(상처 폭으로 나눈 상처 면적)를 예시한다. 도 5e-f는 신혈관형성/혈관신생의 지표로서, 면역조직화학을 사용하여 PBS(비히클-대조군) 및 miR-92(A) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처에서 CD31+ 내피세포(도 5e)의 숫자 및 CD31+ (도 5f)인 조직 면적을 예시한다.

도 6a-f는 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제의 활성을 조사한 두 번째 연구 결과를 예시한다. 도 6a는 PBS(비히클-대조군), VEGF(양성 대조군), 혈소판 유도 성장 인자(PDGF, 양성 대조군) 및 miR-92(A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제로부터 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서의 상처의 재상피화 백분율을 예시한다. 도 6b는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군), PDGF(양성 대조군) 및 miR-92(A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 손상된 상처 치유의 생체 내 모델의 상처에서 내부 성장한 또는 채워진 육아 조직 백분율을 예시한다. 도 6c는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군), PDGF(양성 대조군) 및 miR-92 (A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제로부터 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처의 육아 조직 면적을 예시한다. 도 6d는 PBS(비히클 - 대조군), VEGF(양성 대조군), PDGF(양성 대조군) 및 miR-92 (A; C) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제로부터 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처를 가로지르는 평균 육아 조직 두께(상처 폭으로 나눈 상처 면적)를 예시한다. 도 6e-f는 신혈관형성/혈관신생의 지표로서, 면역조직화학을 사용하여 PBS(비히클-대조군) 및 miR-92(A) 치료 그룹의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처에서 CD31+ 내피 세포(도 6e)의 숫자 및 CD31+ (도 6f)인 조직 면적을 예시한다.

도 7은 정량적 RT-PCR에 의해 평가된 db/db 마우스 절제 상처에서 한 번의 생체 내 연구로부터 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 선택된 miR-92a 표적 유전자의 탈억제를 예시한다.

도 8a-d는 면역 조직 화학을 사용하여 평가된 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서 상처의 ITGA5의 단백질 발현에 대한 식염수(비히클-대조군;도 8a), PDGF (양성 대조군; 도 8b) 및 miR-92(A; 도 8c-d) 치료의 올리고뉴클레오티드 억제제의 효과를 예시한다.

도 9는 억제제 디자인 활성에 대한 5-메틸시토신의 존재의 효과를 테스트하기 위한 이중 루시퍼라제 분석법을 예시한다. 5-메틸시토신이 있거나 없는 MiR-92a 억제제를 이중 루시퍼라제 리포터 플라스미드로부터 루시퍼라제의 발현을 탈억제하는 능력에 기초하여 분석하였다. 데이터의 예시적 세트가 도시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 miR-92의 활성 또는 기능을 억제하는 올리고뉴클레오티드 억제제 및 이의 조성물 및 용도를 제공한다. 또한, miR-92 모방체와 같은 miR-92 효현제가 본 발명에 제공된다.

[0023] MiR-92는 miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b 및 miR-92-1로 이루어진 miR-17-92 클러스터에 위치한다(Venturini et al., Blood 109 10: 4399-4405 (2007)). miR-92에 대한 pre-miRNA 서열은 성숙 서열(3p) 및 스타 (즉, 마이너 또는 5p) 서열로 처리된다. 스타 서열은 스템 루프 구조의 다른 팔로부터 처리된다. 인간, 생쥐 및 쥐 miR-92의 성숙 및 스타 miRNA 서열이 제공된다:

[0024] 인간 성숙 miR-92(즉, hsa-miR-92a-3p)(SEQ ID NO: 1)

[0025] 5'- UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU-3'

[0026] 인간 miR-92a-1*(즉, hsa-miR-92a-1-5p)(SEQ ID NO: 2)

[0027] 5'-AGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCU-3'

[0028] 인간 miR-92a-2*(즉, hsa-miR-92a-2-5p)(SEQ ID NO: 3)

[0029] 5'-GGGUGGGGAUUUGUUGCAUUAC-3'

[0030] 생쥐 성숙 miR-92(즉, mmu-miR-92a-3p)(SEQ ID NO: 4)

[0031] 5'-UAUUGCACUUGUCCCGGCCUG-3'

[0032] 생쥐 miR-92a-1*(즉, mmu-miR-92a-1-5p)(SEQ ID NO: 5)

[0033] 5'-AGGUUGGGAUUUGUCGCAAUGCU-3'

[0034] 생쥐 miR-92a-2*(즉, mmu-miR-92a-2-5p)(SEQ ID NO: 6)

[0035] 5'-AGGUGGGGAUUGGUGGCAUUAC-3'

[0036] 쥐 성숙 miR-92(즉, rno-miR-92a-3p)(SEQ ID NO: 4)

[0037] 5'-UAUUGCACUUGUCCCGGCCUG-3'

[0038] 쥐 miR-92a-1*(즉, rno-miR-92a-1-5p)(SEQ ID NO: 5)

[0039] 5'-AGGUUGGGAUUUGUCGCAAUGCU-3'

[0040] 쥐 miR-92a-2*(즉, rno-miR-92a-2-5p)(SEQ ID NO: 6

[0041] 5'-AGGUGGGGAUUAGUGCCAUUAC-3'

[0042] 상기 서열은 리보핵산 서열 또는 데옥시리보핵산 서열 또는 이들 둘의 조합(즉, 리보뉴클레오티드 및 데옥시리보뉴클레오티드를 모두 포함하는 핵산)일 수 있다. 본 발명에 기술된 서열 중 임의의 것을 포함하는 핵산은 DNA 서열에 대한 우리 딘 염기 대신에 티미딘 염기를 갖고, RNA 서열에 대한 티미딘 염기 대신에 우리딘 염기를 가질 것으로 이해된다.

[0043] 일부 실시태양에서, miR-92에 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 miR-92 억제제이다. miR-92에 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 억제제 일 수 있다. 본 발명의 내용에서 "올리고뉴클레오티드 억제제", "antimiR", "길항제", "안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 ASO", "올리고머", "안티-마이크로RNA 올리고뉴클레오티드 또는 AMO", 또는 "믹스머(mixmer)"는 miRNA에 완전 또는 부분적으로 혼성화하여 표적 miRNA의 기능 또는 활성을 억제함으로써 표적 마이크로RNA(miRNA)의 활성 또는 기능을 억제하는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 변형된 리보뉴클레오티드, 변형된 데옥시리보뉴클레오티드 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고머를 포함한다.

[0044] 본 발명에 사용된 용어 "miR-92"는 pri-miR-92, pre-miR-92, miR-92, miR-92a, miR-92b, miR-92a-3p 및 hsa-miR-92a-3p를 포함한다.

[0045] 일부 실시태양에서, 본 발명의 특정 올리고뉴클레오티드 억제제는 다른 miR-92 억제제와 비교하여 세포에서 miR-92의 활성 또는 기능의 더 큰 억제를 나타낼 수 있다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 생체 내 또는 생체 외에 존재한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 표 3으로부터 선택된 유전자와 같은 miR-92 표적의 탈억제량에 의해 측정된 miR-92의 다른 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 더 높은 효과를 나타낸다.

[0046] 용어 "다른 miR-92 억제제"는 안티센스 올리고뉴클레오티드, antimiR, antagomiR, 믹스머, 갭머, 앱타머, 리보자임, 소형 간섭 RNA 또는 소형 헤어핀 RNA와 같은 핵산 억제제; 이의 항체 또는 항원 결합 단편; 및/또는 miR-92의 발현 또는 활성을 억제하는 약물을 포함한다. 본 발명의 특정 올리고뉴클레오티드 억제제는 본 발명의 다른 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 세포(예를 들어, 근육 세포, 심장 세포, 내피 세포, 섬유세포, 섬유

아세포 또는 각질형성세포)에서 miR-92의 더 큰 억제를 나타낼 수 있음이 가능하다. 본 발명에서 사용된 용어 "보다 큰"은 정량적으로 더 많거나 또는 통계적으로 유의하게 더 많은 것을 의미한다.

[0047] miR-92의 기능 및/또는 활성을 조절하는데 있어서 올리고뉴클레오티드의 활성은 시험관 내, 생체 외 및/또는 생체 내에서 결정될 수 있다. 예를 들어, miR-92 활성의 억제가 시험관 내에서 결정될 때, 활성은 이중 루시퍼라제 분석을 사용하여 결정될 수 있다. 이중 루시퍼라제 분석은 당업계에 공지된 임의의 이중 루시퍼라제 분석일 수 있다. 이중 루시퍼라제 분석은 상업적으로 이용가능한 이중 루시퍼라제 분석일 수 있다. 상업적으로 구입가능한 제품인 PsiCHECK™(Promega)에 의해 예시된 이중 루시퍼라제 분석은 검출 가능한 단백질(예를 들어, 레닐라 루시퍼라제)에 대한 유전자의 3'UTR 내에 miR 인식 부위를 배치하는 것을 포함할 수 있다. 이 구조체는 miR-92와 함께 발현될 수 있으며, 따라서 억제제 활성은 신호의 변화에 의해 결정될 수 있다. 검출 가능한 단백질(예를 들어, 반딧불이 루시퍼라제)을 암호화하는 제 2 유전자가 동일한 플라스미드 상에 포함될 수 있고, 신호의 비가 후보 올리고뉴클레오티드의 antimiR-92 활성의 지표로서 결정될 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 이중 루시퍼라제 활성에서 결정된 바와 같이 약 50 nM 이하, 또는 다른 구체 예에서 40 nM 이하, 20 nM 이하 또는 10 nM 이하의 농도로 상기 활성을 유의하게 억제한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 이중 루시퍼라제 분석에서 결정된 바와 같이 약 50 nM 이하, 40 nM 이하, 30 nM 이하 또는 20 nM 이하의 miR-92 활성의 억제에 대한 IC50을 가질 수 있다.

[0048] 선택적으로, 또는 부가적으로, 본 발명에 제공된 miRNA의 올리고뉴클레오티드 억제제(예를 들어, miR-92)의 생체 내 효능은 적합한 동물 모델에서 결정될 수 있다. 동물 모델은 설치류 모델(예를 들어, 생쥐 또는 쥐 모델)일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 50mg/kg 이하, 25mg/kg 이하, 10mg/kg 이하 또는 5mg/kg 이하의 용량으로 적어도 50%의 miR-92 표적 탈억제를 나타낼 수 있다. 이러한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 생쥐에게 정맥내 또는 피내로 투약, 전달, 또는 투여되거나 또는 근육 또는 상처(예를 들어, 상처 가장자리 또는 상처 층) 내로의 국소 주사와 같이 국소로 전달될 수 있고 올리고뉴클레오티드는 식염수에서 제제화될 수 있다. 일부 실시태양에서, 적용은 상처(예를 들어, 상처 가장자리 또는 상처 층)와 같이 생쥐에게 국소적으로 또는 피내(즉, 피내 주사)로 복용될 수 있다. 본 발명에 제공된 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 miR-92의 다른 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 특정 조직에서 증가된 생체 내 효능을 가질 수 있다.

[0049] 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드의 생체 내 효능은 당뇨병에 적합한 생쥐 또는 쥐 모델에서 결정된다. 한 실시태양에서, 쥐 모델은 db/db 생쥐(Jackson Cat # 000642 BKS.Cg Dock (Hom) 7m +/+ Leprdb/j)와 같은 유전적으로 II형 당뇨병 생쥐이다. 한 실시태양에서, 모델은 전체 두께의 피부 절제 펀치 생검을 사용한다. 다른 실시태양에서, 상기 모델은 절개, 화상(scald) 또는 화상(burn)을 이용한다. 이런 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 생쥐에게 정맥내 또는 피내로 투약되거나 상처(예를 들어, 상처 가장자리 또는 상처 층)로의 국소 주사 또는 국소 도포와 같이 국소로 전달될 수 있다.

[0050] 이런 또는 다른 실시태양에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 투여 후 안정할 수 있고, 투여 이후 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 또는 적어도 6주 또는 그 이상 동안 순환 및/또는 표적 기관에서 탐지될 수 있다. 따라서, 본 발명에 제공된 miRNA(예를 들어, miR-92)의 올리고뉴클레오티드 억제제는 miRNA(예를 들어, miR-92)의 다른 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 보다 적은 빈도의 투여, 더 낮은 투여량 및/또는 더 긴 치료 효과 지속기간을 제공할 수 있다.

[0051] 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열은 mRNA 또는 miRNA와 같은 RNA의 뉴클레오티드 서열에 실질적으로 상보적일 수 있다. 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열은 mRNA 또는 miRNA와 같은 RNA의 뉴클레오티드 서열에 완전히 상보적일 수 있다. 일부 실시태양에서, miRNA는 miR-92 또는 miR-92a이다. 올리고뉴클레오티드는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 5개, 적어도 7개 또는 적어도 9개의 LNA와 같은 적어도 하나의 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 비-잠금 뉴클레오티드의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 적어도 5개 또는 적어도 7개 또는 적어도 9개의 잠금 뉴클레오티드 및 적어도 하나의 비 잠금 뉴클레오티드를 함유할 수 있다.

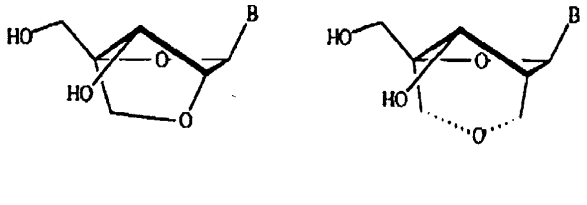
[0052] 일반적으로, 올리고뉴클레오티드의 길이 및 잠금 뉴클레오티드의 수 및 위치는 올리고뉴클레오티드가 miR-92 기능 및/또는 활성을 감소시키는 것일 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드의 길이 및 잠금 뉴클레오티드의 수 및 위치는 기술한 바와 같이, 올리고뉴클레오티드가 시험관 내 루시퍼라제 분석에서 약 50 nM 이하의 올리고뉴클레오티드 농도에서 또는 적절한 생쥐 또는 쥐 모델에서 각각 약 50mg/kg 이하, 또는 약 25mg/kg 이하의 투여량으로 miR-92 기능 및/또는 활성을 감소시키는 것이다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드의 길이 및 잠금 뉴클레오티드의 수 및 위치는 본 발명에서 기술된 바와 같이, 올리고뉴클레오티드가 적절한 생쥐 또는

쥐 모델에서 약 50mg/kg 이하, 또는 약 25mg/kg 이하의 투여량으로 표적 탈억제에 의해 측정된 대로 miR-92 활성을 감소시키는 것이다.

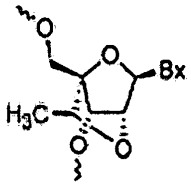
[0053] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 서열이 5개 이상의 LNA, 서열의 5' 말단에 LNA, 서열의 3' 말단에 LNA 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 서열이 5개 이상의 LNA, 서열의 5' 말단에 LNA, 서열의 3' 말단에 LNA 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 뉴클레오티드의 3개 이하는 연속 LNA이다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 3개 이하의 연속 LNA를 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 5개 이상의 LNA, 5' 말단에 LNA, 3' 말단에 LNA 및 3개 이하의 연속 LNA를 갖는 서열을 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 5개 이상의 LNA, 5' 말단에 LNA, 3' 말단에 LNA 및 3개 이하의 연속 LNA를 갖는 서열을 포함할 수 있으며, 서열은 길이가 적어도 16개 뉴클레오티드이다. 서열은 mRNA 또는 miRNA와 같은 RNA에 실질적으로 또는 완전히 상보적일 수 있으며, 실질적으로 상보적인 서열이 그의 표적 서열에 대해 1 내지 4개의 미스매치(예컨대, 1 또는 2개의 미스매치)를 가질 수 있다. 한 실시태양에서, 표적 서열은 miRNA이고, 따라서 올리고뉴클레오티드는 miRNA 억제제, 또는 antimiR이다. 한 실시태양에서, 표적 서열은 본 발명에서 제공되는 miR-92 서열이다.

[0054] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 miRNA(예를 들어, miR-92)의 씨드 영역에 상보적인 서열을 포함할 수 있으며, 상기 서열은 적어도 5개의 LNA를 포함한다. "miRNA의 씨드 영역"은 miRNA의 5' 말단에서 염기 2 내지 9개에 이르는 부분이다. 적어도 5개의 LNA를 포함하는 miRNA(예를 들어, miR-92)의 씨드 영역에 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 5' 말단에 LNA 또는 3' 말단에 LNA, 또는 5' 말단과 3' 말단에 모두 LNA를 포함할 수 있다. 한 실시태양에서, 적어도 5개 LNA, 5' 말단에 LNA 및/또는 3' 말단에 LNA를 포함하는 올리고뉴클레오티드는 3개 이하의 연속 LNA를 또한 갖는다. 일부 실시태양에서, 서열은 길이가 적어도 16개 뉴클레오티드이다. miRNA의 씨드 영역에 상보적인 서열은 실질적으로 상보적이거나 완전히 상보적일 수 있다.

[0055] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 잠금 핵산 (LNA) 잔기, 또는 "잠금 뉴클레오티드"를 포함할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 잠금 핵산 (LNA) 잔기, 또는 "잠금 뉴클레오티드"를 함유할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 다른 당 또는 염기 변형을 함유하는 하나 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 용어 "잠금 뉴클레오티드", "잠금 핵산 유닛", "잠금 핵산 잔기", "LNA" 또는 "LNA 유닛"은 본 명세서 전반에 걸쳐 상호교환 가능하게 사용될 수 있고 바이사이클릭 뉴클레오시드 유사체를 의미할 수 있다. 예를 들어, 적합한 올리고뉴클레오티드 억제제는 BSN 및 그의 상보적 표적 가닥을 함유하는 올리고뉴클레오티드 사이에 형성된 복합체에 강화된 열 안정성을 부여하는 하나 이상의 "입체 구조적으로 제한된" 또는 바이사이클릭 당 뉴클레오시드 변형체(BSN)로 이루어질 수 있다. LAN은, 예를 들어, 전문이 본 발명에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 제6,268,490호, 제6,316,198호, 제6,403,566호, 제6,770,748호, 제6,998,484호, 제6,670,461호, 및 제7,034,133호에 기술되어 있다. LNA는 "잠금" 형태 및/또는 바이사이클릭 구조를 형성하는 리보오스 당 모이어티의 2' 및 4' 탄소들 사이에 추가적인 다리를 포함하는 변형된 뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드이다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 구조식 A에 나타난 구조를 가진 하나 이상의 LNA를 포함한다. 선택적으로 또는 추가로, 올리고뉴클레오티드는 구조식 B에 나타난 구조를 가진 하나 이상의 LNA를 포함할 수 있다. 선택적으로 또는 추가로, 올리고뉴클레오티드는 구조식 C에 나타난 구조를 가진 하나 이상의 LNA를 포함한다.



A B



C

[0056]

[0057] 본 발명의 내용에서 DNA 또는 RNA 뉴클레오티드를 이의 상응하는 잠금 뉴클레오티드로 치환하는 것을 언급할 때, "상응하는 잠금 뉴클레오티드"라는 용어는 DNA/RNA 뉴클레오티드가 그것이 대체된 DNA/RNA 뉴클레오티드와 동일한 천연 발생 질소성 염기 또는 화학적으로 변형된 동일한 질소성 염기를 함유하는 잠금 뉴클레오티드에 의해 대체되었다는 것을 의미한다. 예를 들어, 질소성 염기 C를 함유하는 DNA 뉴클레오티드의 상응하는 잠금 뉴클레오티드는 동일한 질소성 염기 C 또는 5-메틸시토신과 같은 화학적으로 변형된 동일한 질소성 염기 C를 함유할 수 있다.

[0058] 용어 "비 잠금 뉴클레오티드"는 잠금 뉴클레오티드와 다른 뉴클레오티드를 의미하며 즉, 용어 "비 잠금 뉴클레오티드"는 DNA 뉴클레오티드, RNA 뉴클레오티드뿐만 아니라 염기 및/또는 당은 변형이 잠긴 변형이 아닌 것을 제외하고는 변형된다.

[0059] 본 발명의 올리고뉴클레오티드에 포함될 수 있는 다른 적합한 잠금 뉴클레오티드는 미국 특허 제6,403,566호 및 제6,833,361호에 기재된 것들을 포함하며, 이들 모두는 본 발명에 참조로 포함된다.

[0060] 예시적인 실시태양에서, 잠금 뉴클레오티드는, 예를 들어 구조식 A에 나타낸 바와 같이 2'에서 4'까지의 메틸렌 브릿지를 갖는다. 다른 실시태양에서, 브릿지는 치환될 수 있고 2' 위치에 에테르 결합을 갖거나 갖지 않을 수 있는 메틸렌 또는 에틸렌기를 포함한다.

[0061] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 억제제는 염기 변형 또는 치환을 갖는 변형 된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. RNA에서 천연 또는 비 변형 염기는 푸린 염기 아데닌(A)과 구아닌(G), 피리미딘 염기 시토신(C)과 우라실(U)(DNA은 티민(T)을 가진다)이다. 헤테로사이클릭 염기 모이어티로도 불리는 변형 염기는 5-메틸시토신 (5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌과 구아닌의 다른 알킬 유도체, 2-프로필 및 아데닌과 구아닌의 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로파인일 우라실 및 시토신 및 피리미딘 염기의 다른 알카인일 유도체, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(pseudouracil), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 다른 8-치환 아데닌 및 구아닌, 5-할로 (5-브로모, 5-트라이플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신 포함), 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노-아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌과 같은 다른 합성 및 천연 핵산염기를 포함한다. 특정 실시태양에서, miR-92를 표적으로하는 올리고뉴클레오티드 억제제는 염기 변형(예를 들어, 5-메틸시티딘)과 함께 하나 이상의 BSN 변형(즉, LNA)을 포함한다.

[0062] 본 발명의 올리고뉴클레오티드 억제제는 변형 당 모이어티를 갖는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 대표적인 변형 당은 카보사이클릭 또는 비사이클릭 당, 2', 3' 또는 4' 위치 중 하나 이상에 치환기를 갖는 당 및 당의 하나 이상의 수소 원자 대신 치환체를 갖는 당을 포함한다. 특정 실시태양에서, 당은 2' 위치에 치환기를 가짐으로써 변형된다. 추가의 실시태양에서, 당은 3' 위치에 치환기를 가짐으로써 변형된다. 다른 실시태양에서, 당은 4' 위치에 치환기를 가짐으로써 변형된다. 당이 이런 위치 중 하나 이상에서 변형을 가질 수 있거나 또는 올리

고뉴클레오티드 억제제가 하나의 위치에서 당 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드 및 상이한 위치에서 당 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드를 가질 수 있다는 것도 또한 고려된다.

[0063] 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 대한 안티센스 서열을 포함할 수 있고, 필수적으로 이루어질 수 있거나, 또는 이로 이루어질 수 있다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 대한 안티센스 서열을 포함한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 성숙한 miR-92 서열에 적어도 부분적으로 상보적인, 예를 들어, 인간 성숙 miR-92 서열에 적어도 약 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%인 서열을 포함할 수 있다. 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제는 성숙한 miR-92 서열과 100% 또는 완전히 상보적인 서열을 포함한다. 올리고뉴클레오티드 억제제 서열이 자연 발생 뉴클레오티드 대신에 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 경우에도 올리고뉴클레오티드 억제제 서열의 서열이 miR-92에 상보적인 것으로 이해된다. 예를 들어, miR-92의 성숙한 서열이 특정 위치에서 구아노신 뉴클레오티드를 포함하는 경우, 올리고뉴클레오티드 억제제는 상응하는 위치에서 잠금 시티딘 뉴클레오티드 또는 2'-플루오로-시티딘과 같은 변형된 시티딘 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0064] 본 발명에 사용된 용어 "약"은 +/- 10% 및 보다 바람직하게는 +/- 5%의 변화를 포함하는 것을 의미하는데, 이는 이런 변화가 본 발명을 실시하기에 적합하기 때문이다.

[0065] 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92의 뉴클레오티드 서열에 완전히 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 뉴클레오티드로 필수적으로 이루어지거나 뉴클레오티드로 이루어진다. 이 문맥에서, "필수적으로 이루어진다"는 추가 뉴클레오티드(들)이 이중 루시퍼라제 분석 또는 동물 모델(예를 들어, 생쥐)에서 표적 miRNA 활성의 올리고뉴클레오티드 억제에 실질적으로 영향을 미치지 않는 한(20% 이하의 IC50 증가로 정의됨), 5' 및 3' 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두에 뉴클레오티드의 선택적인 첨가(예를 들어 하나 또는 둘)를 포함한다.

[0066] 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 성숙한 miR-92를 표적으로 하는 뉴클레오티드 서열을 가질 수 있다. 올리고뉴클레오티드는, 이들 또는 다른 실시태양에서, 또는 선택적으로 miR-92의 pre- 또는 pri-miRNA 형태를 표적으로 하도록 디자인될 수 있다. 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 완전히 상보적인(성숙한) miR-92 서열에 비해 1 내지 5개(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 미스매치를 함유하는 서열을 갖도록 디자인될 수 있다. 특정 실시태양에서, 이런 안티센스 서열은, 예를 들어, 스템 및 루프 부분을 함유하는 shRNA 또는 다른 RNA 구조에 포함될 수 있다.

[0067] 올리고뉴클레오티드는 8 내지 20개 뉴클레오티드 길이, 15 내지 50개 뉴클레오티드 길이, 18 내지 50개 뉴클레오티드 길이, 10 내지 18개 뉴클레오티드 또는 11 내지 16개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 실시태양에서 올리고뉴클레오티드는 약 8개, 약 9개, 약 10개, 약 11개, 약 12개, 약 13개, 약 14개, 약 15개, 약 16개, 약 17개 또는 약 18개 길이이다. 한 실시태양에서, 본 발명은 11 내지 16개 뉴클레오티드의 길이를 갖는 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 제공한다. 다양한 실시태양에서, miR-92를 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드 억제제는 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개 뉴클레오티드 길이이다. 한 실시 양태에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 12개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 일부 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 적어도 16개 뉴클레오티드 길이이다.

[0068] 일반적으로, LNA의 수 및 위치는 올리고뉴클레오티드가 miR-92 활성 또는 기능을 감소시키는 것일 수 있다. 한 실시태양에서, LNA의 수 및 위치는 올리고뉴클레오티드가 대조군에 비해 증가된 효능을 갖도록 하는 것이다. 일부 실시태양에서, 효능은 유익한 또는 바람직한 결과(예를 들어, 임상 결과)를 생성하는 능력이다. 유익한 또는 바람직한 결과는 질병 또는 이상의 징후 또는 징후들의 감소, 개선 또는 제거일 수 있다. 유익한 또는 바람직한 결과는 miR-92의 활성 또는 기능의 억제, 감소, 개선 또는 제거일 수 있다. 증가된 효능은 생체 내, 시험관 내 또는 생체 외에서 증가될 수 있다. 대조군은 본 발명에 제공된 바와 같은 LNA를 포함하는 올리고뉴클레오티드와 동일한 서열을 함유하지만 화학적 변형이 없는 올리고뉴클레오티드 일 수 있다. 대조군은 본 발명에 제공된 바와 같은 LNA를 포함하는 올리고뉴클레오티드와 동일한 서열을 함유하지만 다른 화학적 변형 모티프 또는 패턴을 함유하는 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 대조군은 본 발명에 제공된 바와 같은 LNA를 포함하는 올리고뉴클레오티드와 동일한 서열을 포함하지만 LNA의 상이한 수 및/또는 위치를 함유하는 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 대조군은 LNA의 수 및/또는 위치뿐만 아니라 동일한 서열을 함유하지만 하나 이상의 5-메틸시토신의 존재와 같은 상이한 부가적인 변형을 함유하는 올리고뉴클레오티드일 수 있다.

[0069] 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 적어도 약 2개, 적어도 약 3개, 적어도 약 4개, 적어도 약 5개, 적어도 약 7개 또는 적어도 약 9개의 LNA를 함유하지만, 다양한 실시태양에서 LNA로 완전히 이루어지지 않

는다. 일반적으로, LNA의 수 및 위치는 올리고뉴클레오티드가 mRNA 또는 miRNA의 기능 또는 활성을 감소시키는 것이다. 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 4개 초과, 또는 3개 초과의 연속 LNA를 갖는 일련의 뉴클레오티드를 함유하지 않는다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 3개 이하의 연속 LNA를 포함한다. 이들 또는 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miRNA 씨드 영역에 실질적으로 또는 완전히 상보적인 영역 또는 서열을 포함할 수 있으며, 이 영역 또는 서열은 적어도 2개, 3개, 4개 또는 5개 뉴클레오티드를 포함한다.

[0070] 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 DNA 뉴클레오티드를 함유한다. 한 실시 태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제는 적어도 하나의 LNA를 포함하며, 올리고뉴클레오티드 억제제 내의 각각의 비 잠금 뉴클레오티드는 DNA 뉴클레오티드이다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제는 적어도 2개의 LNA를 포함하며, 올리고뉴클레오티드 억제제 내의 각각의 비 잠금 뉴클레오티드는 DNA 뉴클레오티드이다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제의 5' 말단으로부터의 적어도 두 번째 뉴클레오티드는 DNA 뉴클레오티드이다. 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드에서 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 DNA 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소 염기를 함유한다. 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제의 5' 말단으로부터의 두 번째 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기를 함유한다. 화학적으로 변형된 질소성 염기는 5-메틸시토신일 수 있다. 한 실시태양에서, 5' 말단의 두 번째 뉴클레오티드는 5-메틸시토신이다. 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제는 각각의 LNA에서 시토신인 5-메틸시토신을 포함한다.

[0071] 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 12 내지 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하며, 이 서열은 miR-92의 성숙한 서열에 적어도 부분적으로 또는 완전히 상보적이며, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로, 적어도 첫 번째 및 마지막 뉴클레오티드 위치는 LNA이다. 특정 실시태양에서, miR-92의 올리고 뉴클레오티드 억제제는 12개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 특정 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 13개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 특정 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 14개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 특정 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 15개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 특정 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 16개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다. 올리고뉴클레오티드는 전체 또는 부분(즉, 하나 이상의) 포스포로티오에이트 골격을 가질 수 있다. 상기 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학적으로 변형된 질소 염기, 5' 및/또는 3' 캡 구조, 팬던트 친유성 그룹 및/또는 2' 데옥시, 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형(들)을 의미한다. 특정 실시태양에서, 12 내지 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 화학적으로 변형된 질소성 염기를 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 화학적으로 변형된 질소성 염기는 메틸화 염기일 수 있다. 특정 실시태양에서, 화학적으로 변형된 질소성 염기는 5-메틸시토신이다. 한 실시태양에서, 시토신인 각 LNA는 5-메틸시토신이다. 특정 실시태양에서, 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)를 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드를 포함하는 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제는 화학적으로 변형된 질소성 염기가 없는 동일한 올리고뉴클레오티드 억제제와 비교하여 증가된 효능을 나타낸다. 증가된 효능은 miR-92 기능 및/또는 활성의 증가된 감소 또는 억제일 수 있다. 증가된 유효성은 생체 내, 생체 외 및/또는 시험관 내에 있을 수 있다.

[0072] 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 13 내지 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있고, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로, 1, 6, 10, 11 및 13번 위치는 LNA이며 및 나머지 위치는 비 잠금 뉴클레오티드이며, 올리고뉴클레오티드는 miRNA 또는 miRNA의 씨드 영역에 적어도 부분적으로 상보적이며, miRNA는, 일부 실시태양에서 miR-92일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 miRNA에 완전히 상보적일 수 있으며, miRNA는, 일부 실시태양에서, miR-92일 수 있다. 일부 실시태양에서, 적어도 하나의 비 잠금 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기를 포함한다. 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제는 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로 두 번째 뉴클레오티드 위치에 화학적으로 변형된 질소성 염기를 함유하는 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시태양에서, 제 2 뉴클레오티드 위치는 시토신이고 화학적으로 변형된 질소성 염기는 5-메틸시토신이다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제에서 화학적으로 변형된 질소성 염기(들)(예를 들어, 5-메틸시토신)의 존재는 LNA의 동일한 수 및 /또는 위치를 가지나 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)가 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생체 내 또는 시험관 내 효능을 증가시켰다. 증가된 효능은 miRNA(예를 들어, miR-92) 기능 및/또는 활성의 증가된 감소일 수 있다.

[0073] 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있고, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로, 1, 3, 6, 8, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치는 LNA이며 및 나머지 위치는 비 잠금 뉴클레오티드이며, 올리고뉴클레오티드는 miRNA 또는 miRNA의 씨드 영역에 적어도 부분적으로 상보적이며,

miRNA는, 일부 실시태양에서 miR-92일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 miRNA에 완전히 상보적일 수 있으며, miRNA는, 일부 실시태양에서, miR-92일 수 있다. 일부 실시태양에서, 5' 말단으로부터 제 2 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)를 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제에서 화학적으로 변형된 질소성 염기(들)(예를 들어, 5-메틸시토신)의 존재는 LNA의 동일한 수 및 /또는 위치를 가지나 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)가 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생체 내 또는 시험관 내 효능을 증가시켰다. 증가된 효능은 miRNA(예를 들어, miR-92) 기능 및/또는 활성의 증가된 감소일 수 있다.

[0074] 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있고, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로, 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15 및 16번 위치는 LNA이며 및 나머지 위치는 비 잠금 뉴클레오티드이며, 올리고뉴클레오티드는 miRNA 또는 miRNA의 씨드 영역에 적어도 부분적으로 상보적이며, miRNA는, 일부 실시태양에서 miR-92일 수 있다. 일부 실시태양에서, 5' 말단으로부터 제 2 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)를 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제에서 화학적으로 변형된 질소성 염기(들)(예를 들어, 5-메틸시토신)의 존재는 LNA의 동일한 수 및 /또는 위치를 가지나 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)가 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생체 내 또는 시험관 내 효능을 증가시켰다. 증가된 효능은 miRNA(예를 들어, miR-92) 기능 및/또는 활성의 증가된 감소일 수 있다.

[0075] 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 16개 뉴클레오티드의 서열을 포함할 수 있고, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에서 3' 말단으로, 1, 3, 6, 9, 10, 11, 13, 14 및 16번 위치는 LNA이며 및 나머지 위치는 비 잠금 뉴클레오티드이며, 올리고뉴클레오티드는 miRNA 또는 miRNA의 씨드 영역에 적어도 부분적으로 상보적이며, miRNA는, 일부 실시태양에서 miR-92일 수 있다. 일부 실시태양에서, 5' 말단으로부터 제 2 뉴클레오티드는 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)를 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드 억제제에서 화학적으로 변형된 질소성 염기(들)(예를 들어, 5-메틸시토신)의 존재는 LNA의 동일한 수 및 /또는 위치를 가지나 화학적으로 변형된 질소성 염기(예를 들어, 5-메틸시토신)가 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 생체 내 또는 시험관 내 효능을 증가시켰다. 증가된 효능은 miRNA(예를 들어, miR-92) 기능 및/또는 활성의 증가된 감소일 수 있다.

[0076] 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 또는 2로부터 선택된다. 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 2로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드 억제제이다.

[0077] 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제(예를 들어, miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제)는 표적 miRNA(예를 들어, miR-92)의 다른 억제제와 비교하여 표적 miRNA(예를 들어, miR-92)의 기능 및/또는 활성의 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 99% 초과의 억제를 나타낸다. 개선 또는 증가는 시험관 내, 생체 외 및/또는 생체 내에서 일어날 수 있다.

[0078] 일부 실시태양에서, 5-메틸시토신을 포함하는 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제(예를 들어, miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제)는 동일한 뉴클레오티드 서열뿐만 아니라 LNA/DNA 패턴을 가지나 5-메틸시토신이 없는 올리고뉴클레오티드와 비교하여 표적 miRNA(예를 들어, miR-92)의 기능 및/또는 활성의 감소에 적어도 약 0.5%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 99%의 증가 또는 개선을 일으킨다. 개선 또는 증가는 시험관 내, 생체 외 및/또는 생체 내에서 일어날 수 있다. 일부 경우에, 본 발명에 제공된 올리고뉴클레오티드 억제제 내의 모든 LNA 시토신은 5-메틸시토신 LNA이다.

[0079] 비-잠금 뉴클레오티드에 대한 일부 실시태양에서, 뉴클레오티드는 2' 하이드록실에 대한 2' 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 2' 변형은 2' 데옥시일 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 2'-변형된 뉴클레오티드의 합체(incorporation)는 뉴클레아제에 대한 올리고뉴클레오티드의 저항성을 증가시킬 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 2'-변형된 뉴클레오티드의 합체(incorporation)는 상보적인 RNA와의 열적 안정성을 증가시킬 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오티드에 2'-변형된 뉴클레오티드의 합체(incorporation)는 뉴클레아제에 대한 올리고뉴클레오티드의 저항성 및 상보적인 RNA와의 열적 안정성을 모두 증가시킬 수 있다. 2' 위치에서의 다양한 변형들은 RNA 표적 또는 세포 기관과의 분자 상호작용을 손상시키지 않고 증가된 뉴클레아제 민감성을 제공하는

것들로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 이러한 변형들은 이들의 증가된 시험관 내, 생체 외 또는 생체 내 효능을 기반으로 선택될 수 있다. miR-92 억제에 대한 증가된 효능(예를 들어, IC50)을 측정하는 예시적인 방법이 본 발명에서 기술되며, 이중 루시페라제 분석법 및 생체 내 miR-92 풍부 또는 표적 탈-억제를 포함한다.

[0080] 일부 실시태양에서, 2' 변형은 (치환될 수 있는) O-알킬, 할로 및 데옥시(H)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 실질적으로 모든, 또는 모든 비-잠금 뉴클레오티드의 뉴클레오티드 2' 위치는, 특정 실시태양에서 변형될 수 있는데, 예를 들어 O-알킬(예를 들어, O-메틸), 할로(예를 들어, 플루오르), 데옥시(H), 및 아미노로부터 독립적으로 선택된다. 예를 들어, 2' 변형은 O-메틸(OMe) 및 플루오르(F)로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 퓨린 뉴클레오티드는 각각 2'OMe를 가지며 피리미딘 뉴클레오티드는 각각 2'-F를 가진다. 특정 실시태양에서, 1 내지 약 5개의 2' 위치, 또는 약 1 내지 약 3개의 2' 위치는 변형되지 않은 상태로 (예를 들어, 2' 하이드록실들로) 남겨진다.

[0081] 본 발명에 따른 2' 변형은 또한 소수의 탄화수소 치환기들을 포함할 수 있다. 탄화수소 치환기는 알킬, 알켄일, 알카인일, 및 알콕시알킬을 포함하며, 여기서 알킬 (알콕시의 알킬 부분 포함), 알켄일 및 알카인일은 치환되거나 또는 비치환될 수 있다. 알킬, 알켄일, 및 알카인일은 C1, C2 또는 C3과 같은 C1 내지 C10 알킬, 알켄일 또는 알카인일일 수 있다. 탄화수소 치환기는 한 개 또는 두 개 또는 세 개의 비-탄소 원자를 포함할 수 있으며, 질소(N), 산소(O), 및/또는 황(S)으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 2' 변형은 O-알킬, O-알켄일, 및 O-알카인일과 같은 알킬, 알켄일, 및 알카인일을 추가로 포함할 수 있다.

[0082] 본 발명에 따른 예시적인 2'변형은 2'-O-알킬 (2'OMe 또는 2'OEt와 같은 C1-3 알킬), 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), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도 (2'-O-NMA) 치환을 포함할 수 있다.

[0083] 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 2'-플루오르, 2'-클로로, 2'-브로모, 및 2'-아이도와 같은 적어도 하나의 2'-할로 변형(예를 들어, 2'하이드록실 대신에)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 2'할로 변형은 플루오르이다. 올리고뉴클레오티드는 1 내지 약 5개의 2'-할로 변형(예를 들어, 플루오르), 또는 1 내지 약 3개의 2'-할로 변형(예를 들어, 플루오르)을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 비-잠금 위치에서 모두 2'-플루오르인 뉴클레오티드, 또는 모든 비-잠금 피리미딘 뉴클레오티드 상에 2'-플루오르를 포함한다. 특정 실시태양에서, 2'-플루오르기는 독립적으로 다이-, 트라이-, 또는 비-메틸화된다.

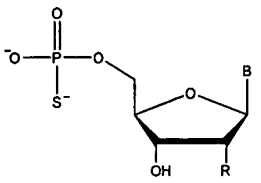
[0084] 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 2'-데옥시 변형(예를 들어, 2'하이드록실의 경우 H)을 가질 수 있으며, 일부 실시태양들에서, 비-잠금 위치에 2 내지 약 10개의 2'-데옥시 변형을 함유하거나 모든 비-잠금 위치에 2'-데옥시를 함유한다.

[0085] 예시적인 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 비-잠금 위치에서 2'OMe로 변형된 2' 위치를 포함한다. 선택적으로, 비-잠금 퓨린 뉴클레오티드는 2' 위치에서 2'OMe로 변형될 수 있고, 비-잠금 피리미딘 뉴클레오티드는 2' 위치에서 2'-플루오르로 변형될 수 있다.

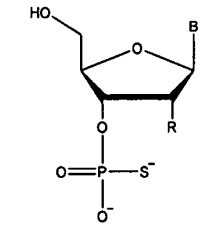
[0086] 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 말단 변형 또는 "캡"을 추가로 포함한다. 캡은 5' 및/또는 3'-캡 구조일 수 있다. 용어 "캡" 또는 "말단-캡"은 (말단 리보뉴클레오티드에 대한) 올리고뉴클레오티드의 양쪽 말단에서 화학 변형을 포함하며 5'말단 상의 마지막 두 개의 뉴클레오티드 및 3' 말단 상의 마지막 두 개의 뉴클레오티드 사이의 결합에서 변형을 포함한다. 본 발명에서 서술된 캡 구조는 miRNA 표적(즉, miR-92) 또는 세포 기관과의 분자 상호작용을 손상시키지 않고 올리고뉴클레오티드의 엑소뉴클레아제에 대한 저항성을 증가시킨다. 이러한 변형들은 이들의 증가된 인 비트로 또는 인 비보 효력을 기반으로 선택될 수 있다. 캡은 5'-말단 (5'-캡) 또는 3'-말단 (3'-캡)에서 또는 양쪽 말단 모두에서 존재할 수 있다. 특정 실시태양에서, 5'-및/또는 3'-캡은 포스포로티오에이트 모노포스페이트, 무염기 잔기 (모이어티), 포스포로티오에이트 결합, 4'-티오 뉴클레오티드, 카보사이클릭 뉴클레오티드, 포스포로디티오에이트 결합, 반전된 뉴클레오티드(inverted nucleotide) 또는 반전된 무염기 모이어티(inverted abasic mioety)(2'-3'또는 3'-3'), 포스포로디티오에이트 모노포스페이트, 및 메틸포스포네이트 모이어티로부터 독립적으로 선택된다. 포스포로티오에이트 또는 포스포로디티오에이트 결합(들)은, 캡 구조의 일부인 경우, 일반적으로 5'말단 상의 두 개의 말단 뉴클레오티드 및 3'말단 상의 두 개의 말단 뉴클레오티드 사이에 위치한다.

[0087] 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 하나의 말단 포스포로티오에이트 모노포스페이트를 가진다. 포스포로티오에이트 모노포스페이트는 엑소뉴클레아제의 작용을 억제함으로써 더 높은 효력을 지원할 수 있다.

포스포로티오에이트 모노포스페이트는 올리고뉴클레오티드의 5' 및/또는 3' 말단에 있을 수 있다. 포스포로티오에이트 모노포스페이트는 아래에 서술된 B가 염기이고, R이 2' 변형인 다음 구조에 의해 정의된다:



5'포스포로티오에이트 모노포스페이트

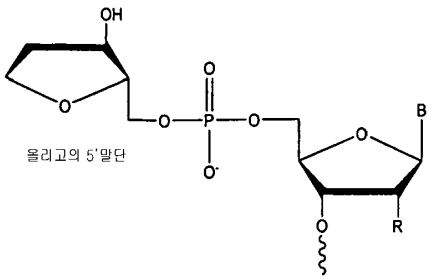


3'포스포로티오에이트 모노포스페이트

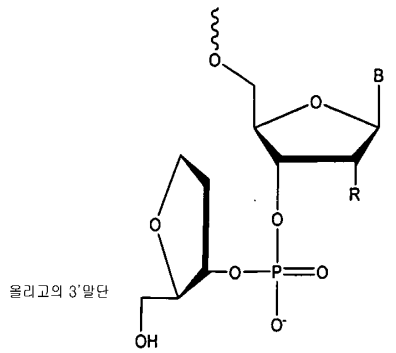
[0088]

[0089] 캡 구조가 잠금 뉴클레오티드의 화학적 성질을 지원할 수 있는 경우, 캡 구조는 본 발명에 기술된 대로 LNA를 합체할 수 있다.

[0090] 일부 실시태양에서 포스포로티오에이트 결합은 5'및 3'말단상의 마지막 2개의 뉴클레오티드(예를 들어, 캡 구조의 일부로서)들 사이에 존재할 수 있거나 포스포다이에스터 결합과 교대로 존재할 수 있다. 이런 실시태양 또는 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5'및 3'말단 중 하나 또는 모두에서 적어도 하나의 말단 무염기 잔기를 포함할 수 있다. 무염기 모이어티는 아데노신, 구아닌, 시토신, 우라실 또는 티민과 같은 일반적으로 인정되는 퓨린 또는 피리미딘 뉴클레오티드 염기를 포함하지 않는다. 따라서 이러한 무염기 모이어티는 뉴클레오티드 염기가 부족하거나 또는 1' 위치에서 다른 비-뉴클레오티드 염기 화학 그룹을 가진다. 예를 들어, 무염기 뉴클레오티드는 역 무염기 뉴클레오티드(reverse abasic nucleotide)일 수 있으며, 예를 들어, 역 무염기 포스포라미디트는 (3' 아미디트 대신) 5' 아미디트를 통해 결합되고 5'-5' 포스페이트 결합을 초래한다. 폴리뉴클레오티드의 5' 및 3' 말단에 대한 역 무염기 뉴클레오시드의 구조가 아래에 도시된다.



올리고의 5'말단



올리고의 3'말단

[0091]

[0092] 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 결합을 함유할 수 있다. 포스포로티오에이트 결합은 올

리고뉴클레오티드를 뉴클레아제 절단(cleavage)에 대해 보다 저항성으로 만들기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는 부분적으로 포스포로티오에이트 결합될 수 있거나, 예를 들어, 포스포로티오에이트 결합은 포스포다이에스터 결합과 번갈아 올 수 있다. 그러나, 특정 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 완전히 포스포로티오에이트 결합된다. 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 내지 5개 또는 1개 내지 3개 포스페이트 결합을 가진다.

[0093] 일부 실시태양에서, 뉴클레오티드는 참조로 본 발명에 포함된 PCT/US11/59588에 기술된 대로 하나 이상의 카복스아미도-변형 염기들을 가지며, 본 발명에 개시된 모든 예시적 피리미딘 카복스아미도 변형에 대해 헤테로사이클릭 치환기를 포함한다.

[0094] 고상 합성에 의한 변형된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 합성은 주지되어 있고, Caruthers et al., Nucleic Acids Symp. Ser. 7:215-23 (1980)에서 재검토된다.

[0095] 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 및 표 2로부터 선택된 서열을 포함하며, "+" 또는 "1"은 뉴클레오티드가 LNA라는 것을 나타낸다. "d"는 뉴클레오티드가 DNA라는 것을 나타내며; "s"는 두 개의 뉴클레오티드 사이의 포스포로티오에이트 결합을 나타내고; "mdC"는 뉴클레오티드가 5-메틸시토신 DNA이라는 것을 나타낸다:

표 1

[0096] MiR-92 억제제

SEQ ID NO.	별칭	서열(5' to 3') (서열의 두 번째 줄은 결합 표시와 함께 있는다)
SEQ ID NO: 7	92a_LNA_16_PS	+CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
		1Cs;dCs;1Gs;dGs;dGs;1As;dCs;1As;dAs;1Gs;1Ts;dGs;1Cs;1As;dAs;1T
SEQ ID NO: 8	92a_LNA_16_1	+CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
		1Cs;dCs;dGs;dGs;1Gs;1As;dCs;1As;dAs;1Gs;1Ts;dGs;1Cs;dAs;1As;1T
SEQ ID NO: 9	92a_LNA_16_4	+CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
		1Cs;dCs;1Gs;dGs;dGs;1As;dCs;dAs;1As;1Gs;1Ts;dGs;1Cs;1As;dAs;1T

표 2

[0097] 추가 MiR-92 억제제

SEQ ID NO.	별칭	서열 (5' to 3') (서열의 두 번째 줄은 결합 표시와 함께 있는다)
SEQ ID NO: 10	92a_Tiny_LNA	1As;1Gs;1Ts;1Gs;1Cs;1As;1As;1T;
		+A+G+T+G+C+A+A+T
SEQ ID NO: 11	92a_LNA_16_2	1Cs;dCs;1Gs;1Gs;dGs;dAs;1Cs;1As;dAs;1Gs;dTs;1Gs;dCs;1As;dAs;1T
		+CC+G+GGA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 12	92a_LNA_16_3	1Cs;dCs;dGs;1Gs;1Gs;dAs;1Cs;dAs;1As;1Gs;dTs;1Gs;dCs;1As;dAs;1T
		+CCG+G+GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 13	92a_LNA_16_5	1Cs;dCs;1Gs;dGs;1Gs;dAs;1Cs;dAs;1As;dGs;1Ts;dGs;1Cs;dAs;1As;1T
		+CC+GG+GA+CA+AG+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 14	92a_LNA_16_6	1Cs;1Cs;dGs;1Gs;dGs;1As;dCs;1As;dAs;1Gs;dTs;1Gs;dCs;1As;dAs;1T
		+C+CG+GG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 15	92a_LNA_16_7	1Cs;dCs;dGs;dGs;1Gs;dAs;dCs;1As;dAs;dGs;1Ts;1Gs;1Cs;1As;1As;1T
		+CCGG+GAC+AAG+T+G+C+A+A+T
SEQ ID NO: 16	92a_LNA_16_8	1Cs;dCs;dGs;1Gs;dGs;1As;dCs;1As;dAs;1Gs;1Ts;dGs;1Cs;1As;dAs;1T
		+CCG+GG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 17	92a_LNA_16_9	1Cs;dCs;1Gs;dGs;1Gs;dAs;dCs;1As;dAs;1Gs;dTs;1Gs;1Cs;1As;dAs;1T
		+CC+GG+GAC+AA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 18	92a_LNA_16_10	1Cs;dCs;1Gs;dGs;dGs;1As;dCs;1As;dAs;1Gs;1Ts;dGs;dCs;1As;1As;1T
		+CC+GGG+AC+AA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 19	92a_LNA_16_11	1Cs;1Cs;1Gs;dGs;dGs;1As;dCs;1As;dAs;dGs;1Ts;dGs;dCs;1As;1As;1T
		+C+C+GGG+AC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 20	92a_LNA_16_12	1Cs;1Cs;1Gs;dGs;1Gs;dAs;dCs;1As;dAs;dGs;1Ts;dGs;dCs;1As;1As;1T
		+C+C+GG+GAC+AAG+TGC+A+A+T

SEQ ID NO: 21	92a_LNA_16_13	lCs;lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+C+C+GGG+AC+AAG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 22	92a_LNA_16_14	lCs;dCs;lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT
		+CC+GG+GA+CAA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 23	92a_LNA_16_15	lCs;lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;lCs;dAs;dAs;lT
		+C+CGG+GA+CA+A+GT+G+CAA+T
SEQ ID NO: 24	92a_LNA_16_16	lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CC+GGG+AC+A+AG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 25	92a_LNA_16_17	lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CC+GGG+AC+AA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 26	92a_LNA_16_18	lCs;dCs;lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT
		+CC+GG+GA+CAA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 27	92a_LNA_16_19	lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;lAs;lT
		+CC+GGG+AC+AAG+TG+C+A+A+T
SEQ ID NO: 28	92a_LNA_16_20	lCs;dCs;lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CC+GG+GAC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 29	92a_LNA_16_21	lCs;lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT
		+C+CGG+GA+C+AA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 30	92a_LNA_16_22	lCs;dCs;lGs;lGs;dGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+CC+G+GGA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 31	92a_LNA_16_23	lCs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT
		+CCGG+G+A+CAA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 32	92a_LNA_16_24	lCs;dCs;dGs;lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CCG+G+GA+CAA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 33	92a_LNA_16_25	lCs;dCs;dGs;lGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+CCG+G+GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 34	92a_LNA_15_1	lCs;dGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CGGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 35	92a_LNA_15_2	lCs;dGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT
		+CGGG+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 36	92a_LNA_15_3	lCs;dGs;lGs;dGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+CG+GGA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 37	92a_LNA_15_4	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+CGG+GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 38	92a_LNA_15_5	lCs;dGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+CGGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 39	92a_LNA_15_6	lCs;lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;dAs;lT
		+C+GG+GA+CA+AG+TG+CAA+T
SEQ ID NO: 40	92a_LNA_15_7	lCs;dGs;lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+CG+GG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 41	92a_LNA_15_8	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;dTs;lGs;lCs;lAs;lAs;lT
		+CGG+GAC+AAGT+G+C+A+A+T
SEQ ID NO: 42	92a_LNA_15_9	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT
		+C+GGG+AC+AA+GTGC+A+A+T
SEQ ID NO: 43	92a_LNA_15_10	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT
		+C+GGG+AC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 44	92a_LNA_15_11	lCs;lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT
		+C+GG+GAC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 45	92a_LNA_15_12	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+C+GGG+AC+AAG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 46	92a_LNA_15_13	lCs;lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT
		+C+GG+GA+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 47	92a_LNA_15_14	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;lCs;dAs;dAs;lT
		+CGG+GA+CA+A+GT+G+CAA+T
SEQ ID NO: 48	92a_LNA_15_15	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT
		+C+GGG+ACA+AG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 49	92a_LNA_15_16	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT
		+C+GGG+AC+AA+GT+GC+AA+T

SEQ ID NO: 50	92a_LNA_15_17	lCs;lGs;dGs;dGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +C+GGGA+CAA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 51	92a_LNA_15_18	lCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +C+GGG+AC+AAG+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 52	92a_LNA_15_19	lCs;lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +C+GG+GAC+AA+GTG+C+AA+T
SEQ ID NO: 53	92a_LNA_15_20	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +CGG+GA+C+AA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 54	92a_LNA_15_21	lCs;dGs;lGs;dGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +CG+GGA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 55	92a_LNA_15_22	lCs;dGs;dGs;lGs;lAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +CGG+G+A+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 56	92a_LNA_15_23	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT +CGG+GA+CAA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 57	92a_LNA_15_24	lCs;dGs;dGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +CGG+GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 58		lCs;dCs;lGs;lGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;dAs;lT +CC+G+G+G+AC+AA+GTG+CAA+T
SEQ ID NO: 59		lCs;dCs;lGs;lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;lAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;dT +CC+G+GG+AC+A+A+GTG+CA+AT
SEQ ID NO: 60		lCs;dCs;lGs;lGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;dT +CC+G+G+G+AC+AA+GTG+CA+AT
SEQ ID NO: 61		lCs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +CCGG+G+ACA+A+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 62		lCs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 63		lCs;mdCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 64		lCs;mdCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 65		lCs;mdCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 66	92a_LNA_14_1	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 67	92a_LNA_14_2	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GGG+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 68	92a_LNA_14_3	lGs;lGs;dGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+GGA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 69	92a_LNA_14_4	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GG+GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 70	92a_LNA_14_5	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 71	92a_LNA_14_6	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;dAs;lT +GG+GA+CA+AG+TG+CAA+T
SEQ ID NO: 72	92a_LNA_14_7	lGs;lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+GG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 73	92a_LNA_14_8	lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;dTs;lGs;lCs;lAs;lAs;lT +GG+GAC+AAGT+G+C+A+A+T

SEQ ID NO: 74	92a_LNA_14_9	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GGG+AC+AA+GTGC+A+A+T
SEQ ID NO: 75	92a_LNA_14_10	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GGG+AC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 76	92a_LNA_14_11	lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GG+GAC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 77	92a_LNA_14_12	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GGG+AC+AAG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 78	92a_LNA_14_13	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GG+GA+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 79	92a_LNA_14_14	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;lCs;dAs;dAs;lT +GG+GA+CA+A+GT+G+CAA+T
SEQ ID NO: 80	92a_LNA_14_15	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GGG+ACA+AG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 81	92a_LNA_14_16	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GGG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 82	92a_LNA_14_17	lGs;dGs;dGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GGGA+CAA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 83	92a_LNA_14_18	lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GGG+AC+AAG+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 84	92a_LNA_14_19	lGs;dGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+GAC+AA+GTG+C+AA+T
SEQ ID NO: 85	92a_LNA_14_20	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GG+GA+C+AA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 86	92a_LNA_14_21	lGs;lGs;dGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+GGA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 87	92a_LNA_14_22	lGs;dGs;lGs;lAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GG+G+A+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 88	92a_LNA_14_23	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+GA+CAA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 89	92a_LNA_14_24	lGs;dGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GG+GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 90	92a_LNA_13_1	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 91	92a_LNA_13_2	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GG+AC+AA+G+TG+CA+A+T

SEQ ID NO: 92	92a_LNA_13_3	lGs;dGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GGA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 93	92a_LNA_13_4	lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 94	92a_LNA_13_5	lGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 95	92a_LNA_13_6	lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;dAs;lT +G+GA+CA+AG+TG+CAA+T
SEQ ID NO: 96	92a_LNA_13_7	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 97	92a_LNA_13_8	lGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;dTs;lGs;lCs;lAs;lAs;lT +G+GAC+AAGT+G+C+A+A+T
SEQ ID NO: 98	92a_LNA_13_9	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GG+AC+AA+GTGC+A+A+T
SEQ ID NO: 99	92a_LNA_13_10	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GG+AC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 100	92a_LNA_13_11	lGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +G+GAC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 101	92a_LNA_13_12	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+AC+AAG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 102	92a_LNA_13_13	lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+GA+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 103	92a_LNA_13_14	lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;lCs;dAs;dAs;lT +G+GA+CA+A+GT+G+CAA+T
SEQ ID NO: 104	92a_LNA_13_15	lGs;dGs;lAs;dCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GG+ACA+AG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 105	92a_LNA_13_16	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GG+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 106	92a_LNA_13_17	lGs;dGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GGA+CAA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 107	92a_LNA_13_18	lGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GG+AC+AAG+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 108	92a_LNA_13_19	lGs;lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+GAC+AA+GTG+C+AA+T
SEQ ID NO: 109	92a_LNA_13_20	lGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+GA+C+AA+GTG+CA+A+T

SEQ ID NO: 110	92a_LNA_13_21	lGs;dGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GGA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 111	92a_LNA_13_22	lGs;lGs;lAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+G+A+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 112	92a_LNA_13_23	lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+GA+CAA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 113	92a_LNA_13_24	lGs;lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 114	92a_LNA_12_1	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 115	92a_LNA_12_2	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 116	92a_LNA_12_3	lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 117	92a_LNA_12_4	lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 118	92a_LNA_12_5	lGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 119	92a_LNA_12_6	lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;dAs;lT +GA+CA+AG+TG+CAA+T
SEQ ID NO: 120	92a_LNA_12_7	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 121	92a_LNA_12_8	lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;dTs;lGs;lCs;lAs;lAs;lT +GAC+AAGT+G+C+A+A+T
SEQ ID NO: 122	92a_LNA_12_9	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +G+AC+AA+GTGC+A+A+T
SEQ ID NO: 123	92a_LNA_12_10	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +G+AC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 124	92a_LNA_12_11	lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GAC+AAG+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 125	92a_LNA_12_12	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+AC+AAG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 126	92a_LNA_12_13	lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GA+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 127	92a_LNA_12_14	lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;lCs;dAs;dAs;lT +GA+CA+A+GT+G+CAA+T

SEQ ID NO: 128	92a_LNA_12_15	lGs;lAs;dCs;dAs;lAs;dGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +G+ACA+AG+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 129	92a_LNA_12_16	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +G+AC+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 130	92a_LNA_12_17	lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;lTs;dGs;dCs;lAs;lAs;lT +GA+CAA+G+TGC+A+A+T
SEQ ID NO: 131	92a_LNA_12_18	lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;dGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+AC+AAG+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 132	92a_LNA_12_19	lGs;dAs;dCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +GAC+AA+GTG+C+AA+T
SEQ ID NO: 133	92a_LNA_12_20	lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +GA+C+AA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 134	92a_LNA_12_21	lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GA+CA+A+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 135	92a_LNA_12_22	lGs;lAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +G+A+CAA+GTG+CA+A+T
SEQ ID NO: 136	92a_LNA_12_23	lGs;dAs;lCs;dAs;dAs;lGs;dTs;lGs;lCs;lAs;dAs;lT +GA+CAA+GT+G+C+AA+T
SEQ ID NO: 137	92a_LNA_12_24	lGs;dAs;lCs;lAs;dAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +GA+C+AA+GT+GC+AA+T
SEQ ID NO: 138		lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 139		lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 140		lCs;dCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dA;lG;lT;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 141		lCs;dC;lGs;dG;dGs;lA;dCs;lA;dAs;lG;lTs;dG;lCs;lA;dAs;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 142		lCs;dC;lG;dGs;dG;lA;dCs;lA;dA;lGs;lT;dG;lCs;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 143		lC;dC;lG;dG;dG;lA;dC;lA;dA;lG;lT;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 144		lCs;mdCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 145		lCs;mdCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T

SEQ ID NO: 146		lCs;mdCs;lGs;dGs;dGs;lAs;dCs;lAs;dA;lG;lT;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 147		lCs;mdC;lGs;dG;dGs;lA;dCs;lA;dAs;lG;lTs;dG;lCs;lA;dAs;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 148		lCs;mdC;lG;dGs;dG;lA;dCs;lA;dA;lGs;lT;dG;lCs;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 149		lC;mdC;lG;dG;dG;lA;dC;lA;dA;lG;lT;dG;lC;lA;dA;lT +CC+GGG+AC+AA+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 150		lCs.dmCs.dGs.dGs.lGs.lAs.dCs.lAs.dAs.lGs.lTs.dGs.lC.dA.lA.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 151		lCs.dmCs.dGs.dGs.lGs.lAs.dCs.lAs.dAs.lGs.lTs.dG.lC.dA.lA.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 152		lCs.dmCs.dGs.dGs.lGs.lAs.dCs.lAs.dA.lG.lT.dG.lC.dA.lA.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 153		lCs.dmC.dGs.dG.lGs.lA.dCs.lA.dAs.lG.lTs.dG.lCs.dA.lAs.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 154		lCs.dmC.dG.dGs.lG.lA.dCs.lA.dA.lGs.lT.dG.lCs.dA.lA.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 155		lC.dmC.dG.dG.lG.lA.dC.lA.dA.lG.lT.dG.lC.dA.lA.lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 156		lCs.dmCs.lGs.dGs.dGs.lAs.dCs.dAs.lAs.lGs.lTs.dGs.lC.lA.dA.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 157		lCs.dmCs.lGs.dGs.dGs.lAs.dCs.dAs.lAs.lGs.lTs.dG.lC.lA.dA.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 158		lCs.dmCs.lGs.dGs.dGs.lAs.dCs.dAs.lA.lG.lT.dG.lC.lA.dA.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 159		lCs.dmC.lGs.dG.dGs.lA.dCs.dA.lAs.lG.lTs.dG.lCs.lA.dAs.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 160		lCs.dmC.lG.dGs.dG.lA.dCs.dA.lA.lGs.lT.dG.lCs.lA.dA.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 161		lC.dmC.lG.dG.dG.lA.dC.dA.lA.lG.lT.dG.lC.lA.dA.lT +CC+GGG+ACA+A+G+TG+C+AA+T
SEQ ID NO: 162		lCs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;dAs;lAs;lGs;lTs;dGs;lCs;dAs;lAs;lT +CCGG+G+ACA+A+G+TG+CA+A+T
SEQ ID NO: 163		lCs;dCs;dGs;dGs;lGs;lAs;dCs;lAs;dAs;lGs;lTs;dGs;lCs;lAs;dAs;lT +CCGG+G+AC+AA+G+TG+C+AA+T

SEQ ID NO: 164		lCs;dCs;dGs;lGs;lGs;dAs;lCs;dAs;lAs;lGs;dTs;lGs;dCs;lAs;dAs;lT +CCG+G+GA+CA+A+GT+GC+AA+T

[0098] 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 및 표 2로부터 선택된 서열을 포함하고, 2' O-알킬 또는 2' 할로 변형된 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 2'에서 4'로의 메틸렌 브릿지를 갖는 적어도 하나의 LNA를 포함한다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 5' 캡 구조, 3' 캡 구조 또는 5' 및 3' 캡 구조를 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 펜던트 친유성 그룹을 포함한다.

[0099] 올리고뉴클레오티드는 다양한 거대 분자 어셈블리 또는 조성물 내에 포함될 수 있다. 이러한 전달 복합체는 대상에게 전달하기 위해 제제화된 다양한 리포솜, 나노입자 및 미셀을 포함할 수 있다. 상기 복합체는 세포막 침투를 개시하기 위해 하나 이상의 용해 유도성 또는 친유성 분자를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 예를 들어, 본 발명에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제7,404,969호 및 미국 특허 제7,202,227호에 기술되어있다. 선택적으로, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 본 발명에 참고로 포함된 WO 2010/129672에 기재된 것과 같은 세포 전달을 돕기 위한 펜던트 친유성 그룹을 추가로 포함할 수 있다.

[0100] 본 발명은 또한 세포에서 miR-92의 활성 또는 기능을 감소 또는 억제하기 위해 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 본 발명에 기재된 조성물 또는 제제의 일부로서)를 세포에 전달하는 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 또는 표 2로부터 선택된다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유동물 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 시험관 내, 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

[0101] 또한, 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 대상의 이상의 진행을 치료, 개선 또는 예방하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 대상에게 올리고뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 용어 "환자" 또는 "대상"은 인간 및 다른 영장류(예를 들어, 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종), 가정 포유류(예를 들어, 개 및 고양이), 가축(예를 들어, 소, 양, 돼지, 염소 및 말), 실험실 동물(예를 들어, 생쥐, 쥐, 및 기니피그와 같은 설치류), 및 새(예를 들어, 사육, 야생 및 닭, 칠면조와 같은 게임 버드 및 다른 순계류, 오리, 거위 등)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 척추동물을 말한다. 일부 실시태양에서 대상은 포유동물이다. 다른 실시태양에서 대상은 인간이다. 대상은 miR-92의 발현과 관련되고, 발현에 의해 매개되고 또는 발현에 의해 초래된 상태를 가질 수 있다.

[0102] 한 실시태양에서, 대상에서 혈관신생을 촉진시키는 방법은 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 또는 2에서 선택된다. 일부 실시태양에서, 대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 당뇨병, 만성 상처(들) 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다.

[0103] 한 실시태양에서, 대상에서 상처 치유를 촉진시키는 방법은 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드와 같은 miR-92 억제제를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 적어도 부분적으로 상보적인 서열을 포함한다. 한 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 표 1 또는 2에서 선택된다. 일부 실시태양에서, 대상은 당뇨병을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창의 치유는 miiR-92 억제제의 투여에 의해 촉진된다.

[0104] 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 miR-92 억제제의 투여는 miR-92 억제제를 투여하지 않은 상처와 비교하여 상처 재상피화 또는 상처 봉합에 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 개선을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 miR-92 억제제의 투여는 miR-92 억제제를 투여하지 않은 상처와 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 육아 조직 형성 또는 신생혈관형성을 제공한다.

[0105] 한 실시태양에서, 본 발명에 제공된 miR-92 억제제의 투여는 상처를 치료하기 위한 당업계에 공지된 약제를 투

여한 상처와 비교하여 상처 재상피화 또는 상처 봉합에 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 개선을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 miR-92 억제제의 투여는 상처를 치료하기 위한 당업계에 공지된 약제를 투여한 상처와 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 육아 조직 형성 또는 신생혈관형성을 제공한다. 상기 약제는 예를 들어 혈소판 유도 성장 인자(PDGF) 및/또는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)와 같은 성장 인자일 수 있다.

[0106] 본 발명에 miR-92의 효현제가 또한 제공된다. miR-92의 효현제는 성숙한 miR-92 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 일부 실시태양에서, 올리고뉴클레오티드는 miR-92에 대한 pri-miRNA 또는 pre-miRNA 서열의 서열을 포함한다. 성숙한 miR-92, pre-miR-92 또는 pri-miR-92 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 한 실시태양에서, miR-92 효현제는 약 15 내지 약 50개 뉴클레오티드 길이, 약 18 내지 약 30개 뉴클레오티드 길이, 약 20 내지 약 25개 뉴클레오티드 길이 또는 약 10 내지 약 14개 뉴클레오티드 길이일 수 있다. miR-92 효현제는 miR-92의 성숙한, pri-miRNA 또는 pre-miRNA와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%와 동일할 수 있다. 올리고뉴클레오티드인 miR-92 효현제는 잠금 핵산, 펩타이드 핵산, 2'-O-알킬(예를 들어, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸), 2'-플루오로 및 4' 티오 변형과 같은 당 변형, 및 하나 이상의 포스포로티오에이트, 모르폴리노 또는 포스포노카복실레이트 결합과 같은 주쇄 변형과 같은 하나 이상의 화학적 변형을 포함한다. 한 실시태양에서, miR-92 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 콜레스테롤에 접합된다. miR-92 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 벡터로부터 생체 내에서 발현될 수 있고/있거나 프로모터에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 다른 실시태양에서, miR-92의 효현제는 miR-92의 기능을 증가, 보충 또는 대체하도록 작용하는 miR-92와 상이한 약제일 수 있다.

[0107] 본 발명은 또한 본 발명에 개시된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 임상적 응용이 고려되는 경우, 약학적 조성물은 의도된 용도에 적합한 형태로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이는 인간 또는 동물에게 유해할 수 있는 다른 불순물뿐만 아니라 발열 물질이 본질적으로 없는 조성물을 제조하는 것을 수반할 수 있다.

[0108] 한 실시태양에서, 약학적 조성물은 유효량의 miR-92 억제제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 예를 들어, 약학적 조성물은 유효 투여량 또는 유효량의 본 발명의 올리고뉴클레오티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 표 1 및 2로부터 선택될 수 있다.

[0109] 일부 실시태양에서, "유효 투여량"은 유익하거나 바람직한 임상 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다. "유효 투여량"은 질환 및/또는 이상의 증상 또는 증상들을 실질적으로 감소, 제거 또는 개선하는데 충분하거나 필요한 양일 수 있다. 이것은 치료받지 않은 대상과 관련될 수 있다. "유효 투여량"은 대상에서 병변의 심각성을 늦추거나, 안정화시키거나, 예방하거나, 줄이는데 충분하거나 필요한 양일 수 있다. 이것은 치료받지 않은 대상과 관련될 수 있다. 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드의 유효량은 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/kg, 약 0.1mg/kg 내지 약 10mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg, 약 2.5mg/kg 내지 약 50mg/kg 또는 약 5 mg/kg 내지 약 25mg/kg이다. 일부 실시태양에서, 유효 투여량은 상처 부위에 도포된 올리고뉴클레오티드의 양이다. 일부 실시태양에서, 유효 투여량은 약 0.01mg/cm^2의 상처 면적 내지 약 50mg/cm^2의 상처 면적mg/cm^2의 상처 면적, 약 0.02mg/cm^2의 상처 면적 내지 약 20mg/cm^2의 상처 면적, 약 0.1 mg/cm^2 의 상처 면적 내지 약 10mg/cm^2의 상처 면적, 약 1mg/cm^2의 상처 면적 내지 약 10mg/cm^2의 상처 면적, 약 2.5mg/cm^2의 상처 면적 내지 약 50mg/cm^2의 상처 면적, 또는 약 5mg/cm^2의 상처 면적 내지 약 25mg/cm^2의 상처 면적 또는 약 0.05 내지 약 25mg/cm^2의 상처 면적이다. 유효량으로 고려될 것이 무엇인지에 대한 정확한 결정은 대상의 크기, 연령 및 올리고뉴클레오티드의 성질(예를 들어, 용융 온도, LNA 함량 등)을 포함하여 각 환자에 대한 개별적인 요인에 기초할 수 있다. 그러므로, 투여량은 본 발명 및 당업계의 지식으로부터 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 유효량의 약학적 조성물을 하루에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 투여는 일주일에 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7회이다. 다른 실시태양에서, 투여는 격주 또는 월간이다.

[0110] 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미소구체, 비드, 및 수중유 에멀전, 미셀, 혼합 미셀, 리포솜 및 엑소좀을 포함하는 지질-기반 시스템과 같은 콜로이드 분산 시스템이 miR-29 기능의 올리고뉴클레오티드 억제제를 위한 전달 비히클로서 사용될 수 있다. 본 발명의 핵산을 심장 및 골격 근육 조직으로 전달하기에 적합한 상업적으로 구입가능한 지방 에멀전은 Intralipid™, Liposyn™, Liposyn™II, Liposyn™III, Nutrilipid, 및 다른 유사한 지질 에

멀전을 포함한다. 생체 내 전달 비히클로 사용하기 위한 바람직한 콜로이드 시스템은 리포솜(즉, 인공 막소포)이다. 이러한 시스템의 제조 및 사용은 당업계에 주지되어 있다. 예시적인 제제는 또한 전문이 본 발명에 참조로서 포함되는 미국 특허 제5,981,505호; 제6,217,900호; 제6,383,512호; 제5,783,565호; 제7,202,227호; 제6,379,965호; 제6,127,170호; 제5,837,533호; 제6,747,014호; 및 WO03/093449에서 개시된다.

[0111] 특정 실시태양에서, 전달에 사용되는 리포솜은 미국특허 출원 공개공보 제 20110076322호에 상세히 기술된 SMARTICLES®(Marina Biotech, Inc.)와 같은 친양쪽성 리포좀이다. SMARTICLES®의 표면 전하는 완전히 가역적이라서 이를 핵산 전달에 특히 적합하게 만든다. SMARTICLES®는 주사를 통해 전달되고, 안정적으로 유지되며, 핵산을 전달하기 위해 유리 세포 및 교차 세포막을 응집시킬 수 있다.

[0112] 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드 억제제의 임의의 것은 세포에 올리고뉴클레오티드 억제제를 암호화하는 발현 벡터를 전달함으로써 표적 세포(예를 들어, 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포)에 전달될 수 있다. "벡터"는 관심 핵산을 세포의 내부로 전달하기 위해 사용될 수 있는 물질의 조성물이다. 선형 폴리뉴클레오티드, 이온성 또는 친양쪽성 화합물과 연관된 폴리뉴클레오티드, 플라스미드, 및 바이러스를 포함하지만 여기에 제한되지 않는 여러 벡터가 당업계에 알려져 있다. 따라서 용어 "벡터"는 자율적으로 복제하는 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 바이러스성 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하나 여기에 제한되지 않는다. 발현 구조체(expression construct)는 살아있는 세포(living cell)에서 복제되거나 또는 합성적으로 만들어질 수 있다. 본 출원의 목적을 위하여, 용어 "발현 구조체", "발현 벡터", 및 "벡터"라는 용어는 일반적이고, 설명적인 의미에서 본 발명의 출원을 설명하기 위해 상호교환적으로 사용되며 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

[0113] 한 실시태양에서, 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드 억제제(예를 들어, miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제)를 발현하기 위한 발현 벡터는 올리고뉴클레오티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함한다. 본 발명에서 사용된 "작동가능하게 연결된(operably linked)" 또는 "전사 조절 하에서(under transcriptional control)"라는 문구는 프로모터가 RNA 중합효소 및 폴리뉴클레오티드의 발현에 의해 전사의 개시를 제어하기 위해 폴리뉴클레오티드에 대한 관계에서 정확한 위치와 방향에 있다는 것을 의미한다.

[0114] 본 발명에 사용된 대로, "프로모터"는 세포의 합성 기관(synthetic machinery) 또는 유전자의 특정 전사를 시작하기에 필요한 유도된 합성 기관(induced synthetic machinery)에 의해 인식된 DNA 서열을 의미한다. 적합한 프로모터는 RNA 중합효소I(polI), RNA 중합효소II(polII), RNA 중합효소III(polIII), 및 바이러스성 프로모터(viral promoter)(예를 들어, 인간 세포거대바이러스 즉각 조기 유전자 프로모터(human cytomegalovirus (CMV) immediate early gene promoter), SV40 초기 프로모터(SV40 early promoter), 및 라우스육종바이러스 긴말단 반복(the Rous sarcoma virus long terminal repeat)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 실시태양에서, 프로모터는 FSP1 프로모터 등과 같은 섬유아세포 특이적 프로모터이다. 다른 실시태양에서, 프로모터는 ICAM-2 프로모터 등과 같은 내피세포 특이적 프로모터이다.

[0115] 특정 실시태양에서, 본 발명에 기술된 올리고뉴클레오티드 억제제(예를 들어, miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제)를 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결된 프로모터는 유도성 프로모터일 수 있다. 유도성 프로모터는 당업계에 공지되어 있으며 테트라사이클린 프로모터(tetracycline promoter), 메탈로티오네인 IIA 프로모터(metallothionein IIA promoter), 열충격 프로모터(heat shock promoter), 스테로이드/갑상선호르몬/레티노산 반응 요소(steroid/thyroid hormone/retinoic acid response elements), 아데노바이러스 후기 프로모터(the adenovirus late promoter), 및 유도성 생쥐 유방 종양 바이러스 LTR(the inducible mouse mammary tumor virus LTR)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0116] 발현 구조체와 핵산을 세포에 전달하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 인산칼슘 공동 침전, 전기천공법, 미세주사, DEAE-덱스트란, 리포펙션, 폴리아민 형질감염 시약을 사용하는 형질감염, 세포 초음파, 고속 미세추진체를 사용하는 유전자 충돌 및 수용체-매개 형질감염을 포함할 수 있다.

[0117] 일반적으로 전달 비히클을 안정하게 하고 표적 세포에 의한 흡수를 허용하는 적절한 염 및 버퍼를 사용하기를 원할 것이다. 본 발명의 수성 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체(carrier) 또는 수성 매질(aqueous medium)에 용해 또는 분산된 억제제 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 리포솜 또는 다른 복합체 또는 발현 벡터)를 포함하는 유효량의 전달 비히클을 포함할 수 있다. "약학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한"이란 문구는 동물 또는 사람에게 투여되었을 때, 해로운, 알레르기, 또는 다른 뜻밖의(untoward) 반응들을 일으키지 않는 분자 독립체(molecular entities) 및 조성물을 나타낸다. 본 발명에 사용된 "약학적으로 허용가능한 담체"는 용매, 버퍼, 용액, 분산매, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 및 인간에 투여하기 적합한 약과

같은 약의 제제화에 사용이 허용되는 다른 물질을 포함한다. 약학적 활성 물질들을 위한 이와 같은 매질 및 제제의 사용은 당업계에 주지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 본 발명의 활성 성분과 양립 불가능한 것을 제외하고는, 치료 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 성분들은 이들이 조성물의 올리고뉴클레오티드를 불활성화하지 않는 경우 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0118] 본 발명의 활성 조성물은 전형적인 약학 제제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 이들 조성물의 투여는 표적 조직이 그 경로를 통해 이용 가능한 한 임의의 통상적인 경로를 통해 이루어질 수 있다. 경로는 구강, 비강, 또는 협측을 포함한다. 선택적으로, 투여는 피내, 피하, 근육 내, 복강 내, 동맥 내 또는 정맥 내 주사에 의한 것일 수 있다. 일부 실시태양에서, 약학적 조성물은 폐 또는 심장 조직 내로 직접 주사된다. 일부 실시태양에서, 약학적 조성물은 상처 부위 내로 직접 주입된다. 일부 실시태양에서, 약학적 조성물은 상처 부위에 국소 도포된다.

[0119] miR-92 억제제를 포함하는 약학적 조성물은 치료제를 심장 및 폐에 전달하기 위해 관상/폐 순환을 분리하는 카테터 시스템 또는 시스템에 의해 투여될 수도 있다. 심장 및 관상 혈관계에 치료제를 전달하기 위한 다양한 카테터 시스템이 당업계에 공지되어 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 카테터-기반 전달 방법 또는 관상 격리 방법의 일부 비 제한적인 예들은 전문이 본 발명에 참조로서 포함되는 미국특허 제6,416,510호; 미국특허 제6,716,196호; 미국특허 제6,953,466호, WO 2005/082440, WO 2006/089340, 미국특허공보 제2007/0203445호, 미국특허공보 제2006/0148742호, 및 미국특허공보 제2007/0060907호에 개시된다. 이런 조성물은 일반적으로 본 발명에 기재된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 조성물로서 투여될 것이다.

[0120] 활성 화합물은 또한 비경구 또는 복강 내 투여될 수 있다. 예시로서, 유리 염기 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면 활성제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건하에서, 이들 제제는 일반적으로 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제를 함유한다.

[0121] 주사용 또는 카테터 전달에 적합한 약학적 형태는, 예를 들어, 살균 수성 용액 또는 분산액 및 살균 주사 용액 또는 분산액(예를 들어, 에어로졸, 분무기 용액)의 즉석 제조를 위한 살균 분말을 포함한다. 일반적으로 이들 제제는 살균되며 쉬운 주입성, 에어로졸화/분무화가 존재할 정도로 유동성이다. 제제는 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하며 세균 및 균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대비하여 보관되어야 한다. 적합한 용매 또는 분산매는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적절한 혼합물, 및 식물 오일을 포함할 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등의 다양한 항균 및 항진균제에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우에서, 등장성 물질, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용하여 이루어질 수 있다.

[0122] 일부 실시태양에서, miR-92 억제제를 포함하는 조성물은 상처 가장자리 또는 상처 층에서의 투여와 같은 국소 적용에 적합하다. 일부 실시태양에서, 조성물은 물, 식염수, PBS 또는 다른 수용액을 포함한다. 일부 실시태양에서, miR-92 억제제는 로션, 크림, 연고, 겔 또는 하이드로겔에 존재한다. 일부 실시태양에서, 국소 도포에 적합한 조성물은 전달 비히클로서 거대 분자 복합체, 나노 캡슐, 미세구, 비드 또는 지질-기반 시스템(예를 들어, 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합 미셀 및 리포좀)을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, miR-92 억제제는 건조 분말의 형태이거나 상처 드레싱에 포함된다.

[0123] 살균 주사 용액은 적절한 양의 활성 화합물을 용매에 원하는 임의의 다른 성분(예를 들어, 상기에서 열거한 것)과 함께 혼합한 후 여과 살균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 다양한 살균 활성 성분들을 기본적인 분산매와 원하는 다른 성분들, 예를 들어 앞에서 열거한 것들을 포함하는 살균 비히클에 혼합함으로써 제조된다. 살균 주사 용액 제조를 위한 살균 분말의 경우, 바람직한 제조방법은 상기 살균-여과된 용액으로부터 어떠한 추가적으로 요구되는 성분들을 더한 활성 성분(들)의 파우더를 생산하는 진공-건조 및 동결-건조 기술을 포함한다. 일부 실시태양에서, 살균 분말은 예를 들어, 주입기 또는 흡입 장치를 통해 대상에게 직접(즉, 희석액으로 재구성되지 않고) 투여될 수 있다.

[0124] 일부 실시태양에서, miR-92 억제제의 투여는 상처(예를 들어, 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창)와 같은 피하 또는 피내 주사에 의한다. 투여는 상처 가장자리 또는 상처 층과 같은 상처 위치

에 있을 수 있다.

[0125] 본 발명의 조성물은 일반적으로 중성 또는 염 형태로 제제화될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 무기산(예를 들어, 염산 또는 인산) 또는 유기산(예를 들어, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등)으로부터 유도된 산 부가 염(단백질의 유리 아미노기로 형성됨)을 포함한다. 단백질의 유리 카복실기로 형성된 염은 무기 염기(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘 또는 수산화 제 2 철) 또는 유기 염기(예를 들어, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등)로부터 유도될 수 있다.

[0126] 제제 시에, 용액들은 되도록 투약 제제에 적합한 방식 및 치료에 효과적인 양으로 투여된다. 제제는 주사 가능한 용액, 약물 방출 캡슐, 단위 복용 흡입기 등과 같은 다양한 투약 형태로 쉽게 투여될 수 있다. 수용액에서 비경구적 투여를 위해서, 예를 들어, 용액은 일반적으로 적절하게 완충되고, 액상 희석액은 먼저 예를 들어 충분한 식염수 또는 글루코스로 등장성을 만든다. 이러한 수용액은 예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하 및 복막내 투여에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 특히 본 명세서의 관점에서, 당업계의 통상적인 기술을 가진자에게 이미 알려진 바대로 살균 수성 매질이 사용된다. 예로써, 단일 복용량은 1ml의 등장성 NaCl 용액에 용해되고 1000ml의 피하주액 유체(hypodermoclysis fluid)에 첨가되거나 또는 예정된 주입 부위에 주사될 수 있다(예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, 페이지 1035-1038 및 1570-1580 참조). 치료받는 대상의 질환에 따라 용량의 일부 변화는 필연적으로 생기게 된다. 투여에 대해 책임을 지는 사람은 어떤 일이 있어도 개개의 대상을 위한 적합한 용량을 결정할 것이다. 또한, 인간 투여에 있어, 제제는 생물학적 표준의 FDA 부서에 의해 요구되는 살균성, 발열원성, 일반 안전 및 순도 기준을 만족해야만 한다.

[0127] 조성물 또는 제제는 본 발명에 기술된 적어도 하나의 것을 포함하여 복수의 치료용 올리고뉴클레오티드를 사용할 수 있다. 예를 들어, 조성물 또는 제제는 본 발명에 기술된 적어도 2, 3, 4 또는 5개의 miR-92 억제제를 사용할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 다른 치료 모달리티(modality)와 조합하여 사용될 수 있다. 조합은 동시에 하나 이상의 별개의 조성물 또는 제제와 세포를 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 선택적으로, 조합을 순차적으로 투여할 수 있다.

[0128] 본 발명의 한 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 다른 치료 모달리티와 함께 사용된다. 병용 요법의 예는 상기 중 어느 하나를 포함한다. 조합은 두 약제를 포함하는 단일 조성물을 포함하는 단일 조성물 또는 약리학적 제제 또는 두 개의 상이한 조성물 또는 제제로 동시에 달성될 수 있으며, 한 조성물은 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제 및 하나 이상의 다른 약제를 포함한다. 선택적으로, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 사용하는 치료는 몇 분에서 수주 범위의 간격으로 다른 약제(들)의 투여에 선행하거나 후행할 수 있다. miR-92의 다른 작용제 및 올리고뉴클레오티드 억제제가 개별적으로 세포에 도포되는 실시태양에서, 상당한 시간은 각 전달 시간 사이에서 만료되지 않도록 하여, 약제와 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제는 여전히 세포에 유리하게 결합된 효과를 발휘할 수 있다. 그러한 경우에, 전형적으로, 서로의 약 12-24시간 내에, 서로의 약 6-12시간 내에, 또는 단지 약 12시간의 지연 시간으로 두 모달리티로 세포와 접촉할 것으로 예상된다. 일부 상황에서, 몇 일(2, 3, 4, 5, 6 또는 7) 내지 몇 주(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)이 개별 투여 사이에서 경과되는 경우, 치료를 위한 시간을 현저하게 연장시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0129] 한 실시태양에서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제 또는 다른 약제(들)의 하나 초과의 투여가 바람직할 것이다. 이와 관련하여, 다양한 조합이 사용될 수 있다. 예시로서, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제가 "A"이고 다른 약제가 "B"인 경우, 3 및 4회 총 투여에 기초한 다음의 순열이 예로서 제공된다: A/B/A, B/A/B, B/B/A, A/A/B, B/A/A, A/B/B, B/B/B/A, B/B/A/B, A/A/B/B, A/B/A/B, A/B/B/A, B/B/A/A, B/A/B/A, B/A/A/B, B/B/B/A, A/A/A/B, B/A/A/A, A/B/A/A, A/A/B/A, A/B/B/B, B/A/B/B, B/B/A/B. 다른 조합도 마찬가지로 고려된다. 다른 약제 및 치료제의 특정 예가 아래에 제공된다.

[0130] 본 발명의 한 실시태양에서, 필요한 대상에서 혈관신생을 촉진시키는 방법은 본 발명에 기술된 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제와 같은 miR-92 억제제 및 혈관신생을 촉진하는 다른 약제를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 한 실시태양에서, 필요한 대상에서 말초 혈관 질환(예컨대, 말초 동맥 질환)을 치료 또는 예방하는 방법은 본 발명에 기술된 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제와 같은 miR-92 억제제를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 방법은 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 다른 약제와 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 약제는 혈관신생을 촉진하거나 아테롬성 경화증 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 치료하는데 사용되는 약제일 수 있다. 다른 약제는 포스포다이에스테라제 3형 억제제(실로스타졸과 같은), 스타틴, 항혈소판, L-카르니틴, 프로피오닐-L-카르니틴, 펜톡시필린 또는 나프티로퓨릴일 수 있다. 필요한 대상에서 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 치료 또는 예방하는 방법은 또

한 대상에게 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, 여기서 대상은 또한 유전자 치료제(예를 들어, VEGF, FGF, HIF-1α, HGF, 또는 Del-1과 같은 친혈관신생 인자), 세포 치료제 및/또는 항 혈소판 치료제가 투여되고 있거나 투여될 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제 및 항균제를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0131] 본 발명의 한 실시태양에서, 필요한 대상에서 상처 치유를 촉진시키는 방법은 본 발명에 기술된 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제와 같은 miR-92 억제제를 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 실시태양에서, 대상은 당뇨병을 앓고 있다. 일부 구체 예에서, 대상은 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다. 다른 실시태양에서, 대상은 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 본 방법은 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 다른 약제와 함께 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 약제는 상기한 바와 같이 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 치료하기 위해 사용되는 약제일 수 있다. 일부 실시태양에서, 다른 약제는 상처 치유를 촉진하거나 당뇨병을 치료하기 위해 사용된다. 다른 약제는 친혈관신생 인자일 수 있다. 일부 실시태양에서, 다른 약제는 VEGF 또는 PDGF와 같은 성장 인자이다. 일부 실시태양에서, 다른 약제는 VEGF 발현 또는 활성 또는 PDGF 발현 또는 활성을 촉진시킨다. 일부 실시태양에서, 다른 약제는 동종 이성 피부 대체물 또는 생물학적 드레싱 (예를 들어, Organogenesis, Canton, MA에서 구입 가능한 Dermagraft® 또는 Apligraf®) 또는 베카플러민(Buchberger *et al*. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 119:472-479 (2011))과 같은 혈소판 유도 성장 인자 (PDGF) 겔이다. 일부 실시태양에서, 다른 약제는 괴사조직제거제 또는 항균제이다.

[0132] 본 발명은 또한 부분적으로 miR-92에 의해 현저하게 조절되는 유전자의 발견에 기초한다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는 대상으로부터 샘플을 얻는 단계; 대상으로부터의 샘플에서 하기 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 혈관신생 조절을 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하는 방법이며, 상기 비교는 상기 치료제의 효능을 나타낸다. 일부 실시태양에서, 치료제는 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절한다. 치료제는 표 1 및 2로부터 선택된 miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제와 같은 miR-92 길항제일 수 있다. 다른 실시태양에서, 치료제는 miR-92 모방체와 같은 miR-92 효현제이다. 일부 실시태양에서, 대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 당뇨병, 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다.

[0133] 일부 실시태양에서, 치료제를 투여받는 대상에서 혈관신생 또는 상처 치유를 조절하기 위한 치료제의 효능을 평가하거나 관찰하는 방법은 대상에서 혈관신생을 평가하는 다른 진단, 분석 또는 테스트를 수행하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 혈관신생을 조절하기 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하기 위한 추가적인 진단, 분석 또는 테스트는 대상에 대한 보행 시간 테스트, 발목-기관지 지수(ABI), 동맥 조영술 또는 혈관 조영술 또는 SPECT 분석이다.

[0134] 본 발명의 다른 양태는 치료제로 치료받은 대상으로부터의 샘플에서 하기 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 치료제로 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법이며, 상기 비교는 상기 대상이 치료를 위해 선택되어야 하는지를 나타낸다. 일부 실시태양에서, 치료제는 표 1 및 2로부터 선택된 miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제와 같은 miR-92 길항제일 수 있다. 다른 실시태양에서, 치료제는 miR-92 모방체와 같은 miR-92 효현제이다. 일부 실시태양에서, 대상은 허혈, 심근 경색, 만성 허혈 뇌졸중, 말초 또는 관상 동맥 폐색, 허혈성 경색, 뇌졸중, 죽상 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 또는 말초 혈관 질환(예를 들어, 말초 동맥 질환)을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 대상은 당뇨병, 만성 상처, 당뇨병성 족부 궤양, 정맥 울혈 다리 궤양 또는 욕창을 앓고 있다.

[0135] 일부 실시태양에서, miR-92 기능 및/또는 활성을 조절하는 치료제로 치료하기 위한 대상을 선택하는 방법은 치료제로 치료된 대상으로부터 샘플을 얻는 단계를 포함한다. 일부 실시태양에서, 대상은 치료제로 치료되지 않으며, 샘플은 치료제로 치료된다. 일부 실시태양에서, 대상은 치료제로 치료되고, 샘플은 치료제로 치료된다. 일부 실시태양에서, 방법은 대상에서 혈관신생 또는 상처 치유를 평가하는 또 다른 진단, 분석 또는 테스트를 수행하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 혈관신생을 조절하기 위한 치료제의 효능을 평가 또는 관찰하기 위한 추가적인 진단, 분석 또는 테스트는 대상에 대한 보행 시간 테스트, 발목-기관지 지수(ABI), 동맥 조영술 또는 혈관 조영술 또는 SPECT 분석이다.

[0136] 보행 테스트는 치료에 반응하여 최대 또는 통증 없는 보행 시간의 변화를 측정하기 위한 비 침습적인 트레드밀 테스트일 수 있다. 발목-기관지 지수(ABI)는 팔과 발목에서 초음파로 측정한 것과 같은 압력 측정일 수 있다. 그런 후에 지수는 팔에서의 혈압과 비교된 발목에서의 혈압의 비율로 나타낼 수 있다. 동맥 조영술은 동맥 또는 정맥을 통한 혈류를 측정하는 대조 염색법일 수 있다. SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography) 분석은 방사선을 사용하여 모세 혈관을 통과하는 혈류를 측정하는 3차원 영상 시스템으로 수행될 수 있다.

[0137] 또한, 약제와 접촉된 세포에서 표 3에 열거된 하나 이상의 유전자의 발현을 측정하는 단계; 및 상기 하나 이상의 유전자의 발현을 대조 샘플에서 상기 하나 이상의 유전자의 미리 결정된 기준 수준 또는 수준과 비교하는 단계를 포함하여 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 평가하는 방법이 제공되며, 상기 비교는 혈관신생을 촉진시키는 약제의 능력을 나타낸다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 약제와 접촉된 세포에서 miR-92 기능 및/또는 활성을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서, 세포는 포유류 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 심장 또는 근육 세포이다. 일부 실시태양에서, 세포는 상처 치유에 관여한다. 일부 실시태양에서, 세포는 섬유세포, 섬유아세포, 각질형성세포 또는 내피세포이다. 또 다른 실시태양에서, 세포는 생체 내 또는 생체 외에서 존재한다.

[0138] 유전자의 발현의 측정 또는 검출은 당업자에게 공지된 임의의 방식으로 수행될 수 있으며, 유전자의 수준을 측정하거나 검출하기 위한 이런 기술은 주지되어 있으며 쉽게 이용될 수 있다. 유전자 발현 수준은 유전자의 mRNA 수준 또는 유전자가 암호화하는 단백질의 단백질 수준을 측정하여 결정될 수 있다. 유전자 발현을 검출하는 다양한 방법이 기술되어 있으며, 웨스턴 블로팅, 노던 블로팅, 마이크로 어레이, 전기화학적 방법, 생체발광, 생체발광 단백질 재조합, BRET-기반(BRET: 생체 발광 공명 에너지 전달), RT-PCR, 형광 상관 분광학 및 표면 강화 라만 분광학을 포함한다. 상용 키트도 사용될 수 있다. 유전자 발현을 검출하는 방법은 혼성화-기반의 기술 플랫폼과 다수의 유전자를 동시에 검출할 수 있는 대량 병렬식 차세대 시퀀싱을 포함할 수 있다.

[0139] 일부 실시태양에서, 대상에서 이상(예컨대, 말초 동맥 질환 또는 상처)을 치료하기 위한 치료제의 치료 효능을 결정하는 방법은 치료제(예를 들어, miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제)로 치료하기 위한 대상을 선택하는 단계, 혈관신생 또는 상처 치유를 촉진시키는 약제의 능력을 평가하는 단계를 포함하며; 표 3에서 선택된 것과 같은 하나 이상의 유전자의 수준이 결정된다.

[0140] 샘플(예를 들어, 치료제가 투여된 대상으로부터 샘플 또는 대상 또는 세포 배양액으로부터의 치료제로 치료된 샘플)에서 유전자 발현은 이상을 가진 대상으로부터의 샘플 또는 건강한 개체로부터의 샘플에 존재하는 유전자의 표준량과 비교될 수 있고, 유전자의 표준량의 각각은 기준 수준으로 불릴 수 있다. 다른 실시태양에서, 유전자 발현 수준은 대조군 샘플(이상을 앓고 있는 대상으로부터가 아닌 샘플)에서 수준과 비교되거나 치료가 없는 샘플(예를 들어, 치료제에 의한 치료 전 대상으로부터 채취된 샘플 또는 치료되지 않은 대상으로부터 채취된 샘플 또는 치료제로 치료되지 않은 세포 배양 샘플)에서 유전자 발현 수준과 비교된다. 유전자에 대한 표준 수준은 정상의 건강한 대조군 대상으로부터 얻은 충분히 많은 수의 샘플에서 유전자 발현 수준을 결정하여 미리 결정된 기준 또는 문턱 값을 얻음으로써 결정될 수 있다. 본 발명에 사용된 "기준값"은 공지된 샘플로부터 확인된 유전자 발현 수준의 미리 결정된 값을 의미한다.

[0141] 표준 수준은 또한 치료제로 치료하기 전에 샘플에서 유전자 발현 수준을 결정함으로써 결정될 수 있다. 또한, 표준 수준을 결정하기 위한 표준 수준 정보 및 방법은 대중적으로 이용 가능한 데이터베이스뿐만 아니라 다른 소스로부터 얻을 수 있다. 일부 실시태양에서, 샘플에 정상적으로 존재하지 않는 공지된 양의 다른 유전자가 샘플에 첨가되며(즉, 샘플은 알려진 양의 외인성 mRNA 또는 단백질이 첨가된다) 하나 이상의 관심 유전자의 수준은 첨가된 mRNA 또는 단백질의 알려진 양을 기준으로 계산된다. 하나 이상의 유전자의 측정된 수준을 기준량 또는 대조군 샘플 중에서 하나 이상의 유전자의 수준과 비교하는 것은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0142] 본 발명에 따라, 일부 실시태양에서, 대조군 샘플(예를 들어, 치료 전 환자의 샘플 또는 치료되지 않은 환자의 샘플)에서 유전자의 수준에 대한 유전자의 측정된 수준의 차이(증가 또는 감소)) 또는 미리 결정된 기준값은 치료제의 치료 효능, 치료제로 치료하기 위한 대상의 선택, 또는 혈관신생을 촉진 또는 억제하는 약제의 능력을 나타낸다.

[0143] 예를 들어, ACTA2, LACTB, SESN1 및 KIAA1598에서 선택된 하나 이상의 유전자의 수준이 대조군 샘플의 수준 또는 미리 결정된 기준값과 비교하여 감소되고 및/또는 LPCAT4, MYO5A, ERGIC2, LEPREL2, SERPIND1, TSPAN8, ITGA5, NOMA///NOMO2///NOMO3, NPTN, CD93, LOC100507246, MAN2A1, CNEP1R1, EFR3A, UBE2Q2, RNF4, ATP6V1B2, FZD6, MYO1C, PPP3CB, CYYR1, EDEM1, LHFPL2, SEMA3F, UBE2Z로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 수준이 치료

제가 투여된 대상으로부터의 샘플에서 증가되거나 샘플이 치료제로 치료될 때, 결과는 치료제가 miR-92 억제제이며 및/또는 혈관신생을 촉진하며 및/또는 대상은 miR-92 치료제(예를 들어, miR-92 억제제 또는 효현제)로 치료하기 위해 선택되야 한다는 것을 나타낸다.

[0144] 또 다른 실시예에서, ACTA2, LACTB, SESN1 및 KIAA1598에서 선택된 하나 이상의 유전자의 수준이 대조군 샘플의 수준 또는 미리 결정된 기준값과 비교하여 감소되고 및/또는 LPCAT4, MYO5A, ERGIC2, LEPREL2, SERPIND1, TSPAN8, ITGA5, NOMA///NOMO2///NOMO3, NPTN, CD93, LOC100507246, MAN2A1, CNEP1R1, EFR3A, UBE2Q2, RNF4, ATP6V1B2, FZD6, MYO1C, PPP3CB, CYYR1, EDEM1, LHFPL2, SEMA3F, UBE2Z로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 수준이 치료제가 투여된 대상으로부터의 샘플에서 증가되거나 샘플이 치료제로 치료될 때, 결과는 치료제가 miR-92 효현제이며 및/또는 혈관신생을 촉진하며 및/또는 대상은 miR-92 치료제(예를 들어, miR-92 억제제 또는 효현제)로 치료하기 위해 선택되야 한다는 것을 나타낸다.

[0145] 샘플링 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 임의의 유형의 생물학적 샘플을 얻기 위한 임의의 적용 가능한 기술이 고려되고 본 발명의 방법과 함께 사용될 수 있다(예를 들어, Clinical Proteolytics: Methods and Protocols, Vol. 428 in Methods in Molecular Biology, Ed. Antonia Vlahou (2008) 참조). 샘플은 mRNA 또는 단백질이 분리될 수 있는 임의의 생물학적 샘플을 포함할 수 있다. 이러한 샘플은 혈청, 혈액, 혈장, 전혈 및 이의 유도체, 심장 조직, 근육, 피부, 모발, 모낭, 타액, 구강 점액, 질 점액, 땀, 눈물, 상피 조직, 소변, 정액, 정액 유체, 정액장, 전립선액, 사정전액(쿠퍼액), 배설물, 생검, 복수, 뇌척수액, 림프관, 심장 조직뿐만 아니라 다른 조직 추출물 샘플 또는 생검을 포함할 수 있으며, 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 혈장 또는 혈청이다.

[0146] 개시된 방법에서 사용하기 위한 생물학적 샘플은 치료제의 투여 시작 후 임의의 시점에서 대상으로부터 얻을 수 있다. 일부 실시태양에서, 샘플은 치료적 중재의 시작 후 적어도 1, 2, 3 또는 6개월에 얻어진다. 일부 실시태양에서, 샘플은 치료적 중재의 시작 후 적어도 1, 2, 3, 4, 6 또는 8주에 얻어진다. 일부 실시태양에서, 샘플은 치료적 중재의 시작 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일에 얻어진다. 일부 실시태양에서, 샘플은 치료적 중재의 시작 후 적어도 1시간, 6시간, 12시간, 18시간 또는 24시간에 얻어진다. 다른 실시태양에서, 샘플은 치료적 중재의 시작 후 적어도 일주일에 얻어진다.

[0147] 본 발명의 방법은 또한 치료제의 치료법을 변경하기 위한 방법을 포함할 수 있다. 치료법을 변경하는 것은 치료 중재의 유형, 치료 중재가 투여되는 투여량, 치료 중재의 투여 빈도, 치료 중재의 투여 경로뿐만 아니라 변경하고 변형하는 의사가 잘 알 수 있는 임의의 변수의 변경 및/또는 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0148] 일부 실시태양에서, 치료 효능은 치료적 중재를 계속할지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 치료 효능은 치료적 중재를 중단할지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서 치료 효능은 치료적 중재를 변형시킬지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서 치료 효능은 치료 중재의 투여량을 증가시킬지 또는 감소시킬지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서 치료 효능은 치료 중재의 투여 빈도를 변경할지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 치료 효능은 치료 중재의 투여 횟수 또는 빈도를 변경할지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 치료 효능은 1일, 1주당 투여 횟수, 1일당 시기를 변경할지를 결정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서 치료 효능은 투여량을 변화시킬지를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0149] 본 발명은 제한적으로 해석되어서는 안 되는 다음의 추가적인 실시예에 의해 추가로 예시된다. 당업자는 본 발명에 비추어 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 개시된 특정 실시태양에 많은 변경이 이루어질 수 있고 여전히 유사하거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 이해해야 한다.

[0150] **실시예**

[0151] **실시예 1. 다수의 유전자가 HUVEC에서 miR-92a 조절에 의해 현저하게 조절된다.**

[0152] 지질 매개 형질 감염을 통해 miR-92a(1nM) 또는 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제(화합물 A; SEQ ID NO: 7; 10nM)로 HUVEC를 형질감염시키고, RNA를 48시간 후에 발현 프로파일링을 위해 분리시켰다. 각 치료에 대한 세 가지 개별 복제물을 프로파일하였다. miR-92a 치료를 위한 한 가지 샘플은 QC에 실패하였고 따라서 분석에서 제외되었다. 유전자는 miR-92a 치료 대 미치료 세포에 대한 차등 발현(FDR p 값 <=0.05)에 기초하여 선택하였다. 흥미롭게도, 도 1에 도시된 바와 같이, 유전자의 이러한 시그니처는 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의해 상호 조절된다. 유전자의 전체적인 시그니처가 antimiR에 의해 상호 조절된다는 사실은 놀랍다. miR-92a 모방체에 의해 하향 조절되는 모든 유전자는 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의해 상향 조절되

며, miR-92a 모방체에 반응하여 상향 조절되는 유전자는 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의해 하향 조절된다. 이들 유전자는 표 3에 열거되어 있다.

표 3

[0153] miR-92a 조절에 의해 현저하게 조절되는 유전자

다른 이름	유전자 표시
액틴, 알파 2, 민무늬근, 대동맥	ACTA2
리소포스파티딜콜린 아실트랜스퍼라제 4	LPCAT4
미오신 VA	MYO5A
ERGIC 및 golgi 2	ERGIC2
프롤일 3-하이드록실라제 3	LEPREL2
헤파린 보조인자 II	SERPIND1
테트라스파닌 8	TSPAN8
인테그린 a5	ITGA5
NODAL 조절제 1/// NODAL 조절제 2/// NODAL 조절제 3	NOMO1///NOMO2///NOMO3
뉴로플라스틴	NPTN
CD93 분자	CD93
	LOC100507246
만노시다제, 알파, 클래스 2A, 멤버 1	MAN2A1
CTD 핵 외피 포스파타제 1 조절 서브유닛 1	CNEP1R1
EFR3 유사체 A	EFR3A
유비퀴틴 접합 효소 E2Q 패밀리 멤버 2	UBE2Q2
고리 손가락 단백질 4	RNF4
ATPase, H+ 수송, 리소조말 56/58kDa, V1 서브유닛 B2	ATP6V1B2
프리즐드 유사체(Frizzled homolog) 6 (Drosophila)	FZD6
미오신 VA	MYO1C
락타마세 베타	LACTB
세스트린 1	SESN1
단백질 포스파타제 3, 촉매 서브유닛, 베타 아이소자임	PPP3CB
시스테인/티로신-풍부 1	CYYR1
ER 분해 강화제, 만노시다제 알파-유사 1	EDEM1
리포마 HMGIC 융합 파트너-유사 2	LHFPL2
세마 도메인, 면역 글로불린 도메인(Ig), 짧은 기본 도메인, 분비물, (세마포린) 3F	SEMA3F
슈틴(shootin) 1	SHTN1 (KIAA1598)
유비퀴틴 접합 효소 E2Z	UBE2Z

[0154] 도 1에 도시되고 표 3에 열거된 유전자는 이들의 잠재적인 기능을 확인하기 위해 PubMed 문헌 검색을 받았다. 혈관신생에 기능을 갖는 것으로 보고된 유전자는 표 4에 열거된다. 또한, 표 4는 antimiR 또는 miR 형질감염에 반응하는 유전자 발현의 배수 변화뿐만 아니라 유전자의 3'UTR이 miR-92a에 의해 표적화된 씨드 서열을 포함하고 있는지를 도시한다.

표 4

[0155] 현저하게 조절된 유전자는 혈관신생에 역할을 한다

유전자 표시	다른 명칭	배수 변화 antimiR	배수 변화 모방체	씨드 일치 표적	보고된 혈관신생 기능
SERPIND1	헤파린 보조인자 II	1.87	-2.59		혈관신생을 촉진한다
ITGA5	인테그린 5	1.38	-2.13	√	혈관신생을 촉진한다

TSPAN8	테트라스파닌 8	1.36	-2.60		혈관신생을 촉진하고, PAD 샘플에서 하향 조절된다
FZD6	프리즐드 유사체 6 (Drosophila)	1.15	-1.27	√	혈관신생에 관여한다
CD93	CD93 분자	1.07	-1.28	√	혈관신생을 촉진한다
MYO1C	미오신 VA	1.05	-1.33	√	혈관신생에 관여한다

[0156] **실시예 2. HUVEC에서 miR-92a 조절에 의한 유전자 조절 확인.**

[0157] 실시예 1에 기술된 바와 같이, 지질 매개 형질 감염을 통해 miR-92a(5nM) 또는 miR-92a의 올리고뉴클레오티드 억제제(antagomiR; A(SEQ ID NO. 7); B(SEQ ID NO. 63); C(SEQ ID NO. 64); 각각 5 nM)로 HUVEC를 형질감염하였다. 형질감염 24시간 후, RNA를 분리하고, 실시예 1에서 마이크로어레이 프로파일링으로 확인된 표적의 조절을 실시간 PCR로 평가하였다. **도 3**에 도시된 바와 같이, 독립적인 HUVEC 지질-형질감염 실험에서, 마이크로어레이 프로파일링에 의해 확인된 4개의 유전자는 miR-92a 억제에 반응하여 증가하고 miR-92a 모방체에 반응하여 감소된다. **도 3**의 레이다 그래프는 올리고뉴클레오티드 없이 지질로 형질감염된 HUVEC로 정규화된, miR-92a 억제제 또는 모방체에 반응하는 MAN2A1, CNEP1R1, ERGIC2 및 CD93의 상대적인 발현을 나타낸다. 두꺼운 검정색 선은 변화가 없다면 유전자 발현이 어디에 위치하는지를 나타내며, 화살표는 D 대조군 올리고 형질감염에 반응하는 유전자 발현을 나타내는 선을 표시한다.

[0158] **실시예 3. HUVEC에서 miR-92a에 의한 인테그린 α5 발현의 조절.**

[0159] miR-92a 조절에 의한 인테그린 α5의 조절을 지질-매개 형질감염(**도 2a**) 또는 miR-92a(모방체) 또는 antimiR-92a 올리고뉴클레오티드(antagomiR; A(SEQ ID NO. 7); B(SEQ ID NO. 63); C(SEQ ID NO. 64))의 수동 전달(도 2b)을 통해 다양한 농도에서 HUVEC에서 조사하였다. 지질-매개 형질감염을 위해, 약제를 1 nM, 5 nM, 25 nM 또는 50 nM으로 형질감염하였고, 반면에 올리고뉴클레오티드의 수동 전달을 위해, 세포를 0.01 uM, 0.1 uM 또는 1 uM의 농도로 **도 2b**에 도시된 올리고뉴클레오티드에 노출하였다. 도 2a에 도시된 바와 같이, 지질-매개 형질감염 24시간 후, 인테그린 α5 mRNA의 상대 발현은 miR-92a 억제에 반응하여 증가하고 miR-92a 모방체에 반응하여 감소하였다. 지질-매개 형질 감염 후 인테그린 α5 mRNA의 상대 발현은 HUVEC 세포에서 총 RNA를 추출한 후 RT-PCR로 검사하였다. miR-92a 억제제 또는 모방체에 대한 인테그린 α5 mRNA의 상대적인 발현은 올리고뉴클레오티드가 없는 지질로 형질감염된 HUVEC에 대해 정규화되었다. **도 2b**에 도시된 바와 같이, 수동 전달 72시간 후, 인테그린 α5의 상대적 발현은 올리고뉴클레오티드의 고농도에서 대조군 올리고뉴클레오티드에 비해 증가하였다. 수동 전달 후 인테그린 α5 mRNA의 상대적 발현은 HUVEC 세포에서 총 RNA를 추출한 후 RT-PCR로 검사하였다. miR-92a 억제제 또는 모방체에 대한 인테그린 α5 mRNA의 상대 발현은 올리고뉴클레오티드 없이 형질전환된 HUVEC에 대해 정규화되었다. 상대적 mRNA 수준의 검사에 더하여, 인테그린 α5 단백질의 상대적 발현이 지질-매개 형질감염 실험에서 검사되었다. mRNA 발현 결과와 유사하게, 지질-매개 형질감염 24시간 후 인테그린 α5 단백질의 상대 발현은 miR-92a 억제 후 증가하고 miR-92a 모방체에 반응하여 감소하였다 (**도 2c** 참조). 지질-매개 형질감염 후 인테그린 α5 단백질의 상대 발현은 HUVEC 세포로부터 단백질을 추출한 후 웨스턴 블롯 분석에 의해 검사되었다. miR-92a 억제제 또는 모방체에 반응하는 인테그린 α5 단백질의 상대적인 발현은 치료되지 않은 HUVEC에 대해 정규화되었다.

[0160] **실시예 4. miR-92 억제제 디자인 활성을 테스트하기 위한 이중 루시퍼라제 분석.**

[0161] MiR-92 억제제를 지시된 농도로 이중 루시퍼라제 리포터로 형질감염시켰다 (**도 4**). 루시퍼라제 리포터는 유전자의 3' UTR에 miR-92a 씨드 서열에 대한 결합 부위를 함유하므로, 증가된 루시퍼라제 활성은 증가된 miR-92a 억제를 나타낸다. 루시퍼라제 활성은 형질감염 후 48시간에 측정되었다. 모든 억제제가 2nM 및 0.2nM 투여량에서 활성을 나타내기 때문에, 0.02nM 투여량을 사용하여 억제제의 순위를 매겼다. **도 4**의 각 억제제 그룹 내에서, 도 4에서, 2nM 투여량은 좌측 막대로 나타내고, 0.2nM 투여량은 중간 막대로 나타내고, 0.02nM 투여량은 우측 막대로 나타낸다.

[0162] 또한, miR-92 올리고뉴클레오티드 억제제의 활성에 대한, 예를 들어 5-메틸 시토신과 같은 화학적으로 변형된 질소성 염기의 존재 효과가 또한 테스트되었다. 5-메틸시토신이 있을 때 또는 없을 때 miR-92 억제제의 활성을 비교하기 위해, HeLa 세포를 **도 9**에 도시된 바와 같이 이중 루시퍼라제 리포터와 miR-92a antagomiR, 화합물

A(A; SEQ ID NO. 7), 화합물 B(B; SEQ ID NO. 63), 5-메틸시토신이 없는 화합물 B(B 마이너스 5-Me; SEQ ID NO. 8), 화합물 C(C; SEQ ID NO. 64), 5-메틸시토신이 없는 화합물 C(C 마이너스 5-Me; SEQ ID NO. 9), 화합물 D(D) 또는 miR-92a 모방체로 형질감염시켰다. HeLa 세포를 **도 9**에 나타낸 농도(즉, 10nM, 1nM, 0.1nM 또는 0.01nM)로 화합물로 형질감염시켰다. 본 발명에 기술된 바와 같이, 루시퍼라제 리포터는 유전자의 3' UTR에 miR-92a 씨드 서열에 대한 결합 부위를 함유하므로, 증가된 루시퍼라제 활성은 증가된 miR-92a 억제를 나타낸다. 정규화된 루시퍼라제 활성은 발광의 측정에 의해 평가되었다. 루시페라제 활성은 형질감염 48시간 후 측정하였다. 각 화합물에 대한 전체 투여량-곡선을 가로지르는 양방향 ANOVA 분석은 화합물 B와 B 마이너스 5-Me 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 있다는 것을 나타내었으며, 화합물 B는 B 마이너스 5-Me보다 더욱 활성이었다(홈-시닥 다중 비교 사후 분석(Holm-Sidak multiple comparison post-hoc test)를 이용한 양방향 ANOVA에 의한 <0.05의 p-값). 유사한 분석은 화합물 C 마이너스 5- 메틸시토신 대 화합물 C의 통계학적으로 유의한 차이가 0.05 미만의 p 값으로 관찰되었다는 것을 나타내었다(홈 시닥 다중 비교 사후 분석에 의한 양방향 ANOVA). 화합물 C는 C 마이너스 5-Me보다 더 활성이었다.

[0163] **실시예 5: 손상된 상처 치유의 생체 내 모델에서의 antimiR-92 화합물의 활성**

[0164] AntimiR-92 화합물(즉, miR-92a 올리고뉴클레오티드 억제제)을 상처 혈관신생의 증가 및 상처 치유 촉진을 위한 생체 내 만성 상처 모델에서 테스트하였다. Db/db(BKS.Cg Dock(Hom) 7m +/+ Leprdb/j) 생쥐는 6주령까지 2형 당뇨병과 상처 치유 장애를 일으키는 것으로 나타났다. 2건의 별개의 연구에서, 나이와 성별이 일치 성체 생쥐를 마취시키고 등을 제모하였다. 두 개의 6mm 직경 절개 펀치 상처를 척추의 양쪽에 있는 어깨와 엉덩이 사이에 등거리에 있는 생쥐의 등에 만들어졌으며 상처는 반 폐쇄식 드레싱으로 덮었다.

[0165] 100 nmol(~0.55 mg)/상처의 투여량으로 화합물을 상처 가장자리 근처의 여러 위치에 피내 주사를 통해 수술 당시 및 수술 후 2, 4 및 8일에 투여하였다. 1㎍/상처 투여량의 재조합 인간 VEGF(즉, rhVEGF-165) 및 2㎍/상처 투여량의 재조합 PDGF-B(즉, rhPDGF-B)를 향상된 상처 치유의 양성 대조군으로 사용하였다. 비히클 대조군(즉, 인산염 완충 식염수(PBS))을 투여한 생쥐를 음성 대조군으로 사용하였다.

[0166] 수술 후 10일째에 동물을 희생시켰다. 재상피화의 비율, 육아 조직 내 성장의 백분율, 신피질 및 육아 조직의 두께 및 단면적을 평가하기 위해 조직학 분석을 수행하였다. 조직학 분석은 24시간 동안 10% 중성 완충 포르말린에 각 피부 상처의 절반을 고정하고 표준 프로토콜에 따라 파라핀에 삽입하여 수행되었다. 4um 조직 절편을 탈파라핀화하고 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 조직학 이미지를 4-20배 확대 촬영하고 이미지를 ImageJ(NCBI)를 사용하여 재상피화 백분율, 육아 조직 내 성장 백분율, 면적 및 두께 및 신피질 및 육아 조직의 단면적에 대해 분석하였다.

[0167] 2개의 연구로부터의 데이터가 도 5a-f 및 도 6a-f에 각각 제시된다. 도 5a 및 6a는 재상피화 백분율((1 - [상처 폭으로 나눈 상처 간격]) x 100)을 예시하고, 도 5b 및 6b는 육아 조직으로 채워진 각 상처의 백분율((1 - [상처 폭으로 나눈 육아 조직 간격]) x 100)을 나타낸다. 도 5c 및 6c는 상처 내의 육아 조직 면적을 도시하고, 도 5d 및 6d는 상처 내의 육아 조직의 평균 두께를 도시한다. VEGF-165는 상처 재상피화(도 5a 및 도 6a) 및 육아 조직 두께 (도 5d 및 도 6d)를 유의하지 않게 증가시키면서 육아 조직으로 채워진 각 상처의 백분율을 유의하게 증가시켰다 (도 5b 및 6b). PDGF-B는 상처 재상피화(도 6a) 및 육아 조직 내 성장(도 6b)을 유의하게 증가시켰고 육아 조직 면적(도 6c 참조) 및 두께(도 6d)를 유의하지 않게 증가시켰다. 반대로, miR-92 A 및 C의 올리고뉴클레오티드 억제제는 육아 조직 형성(채워진 육아 조직 %(도 6b), 육아 조직 면적(도 5b 및 6b) 및 평균 육아 조직 두께(도 5d 및 6d)를 증가시켰고 A는 또한 상처 재상피화에 일부 증가를 나타내었다(도 5a 및 6a). 이러한 결과는 miR-92의 다중 올리고뉴클레오티드 억제제가 VEGF 또는 PDGF 펩타이드보다 큰 정도로 상처 치유 및 새로운 조직 형성을 촉진한다는 것을 나타낸다.

[0168] miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제가 만성 상처의 치유를 촉진시키는 메카니즘은 증가된 혈관신생에 기인한 것으로 여겨진다. 신생혈관형성/혈관신생의 척도로서, 혈관 내 성장 및 내피 세포 수를 평가하기 위해 두 개의 db/db 상처 치유 연구로부터 일부 그룹에 대해 면역조직화학검사를 수행하였다. 면역조직화학검사는 CD31에 특이적인 1차 항체로 4㎛의 탈파라핀화된 조직 절편을 염색한 후 HRP-접합 2차 항체와 DPI로 염색하여 핵(제 1 연구)을 시각화하거나 HRP-접합 2차 항체로 4㎛의 탈파라핀화된 조직 절편을 염색한 후 DAB와 헤마톡실린으로 염색하여 각각 면역 복합체와 핵(제 2 연구)을 시각화하여 수행하였다. 형광 이미지 또는 발색 이미지를 4-20배 확대촬영 후 ImageJ에서 자동 임계화 및 이미지 분석 매크로를 사용하여 상처 가장자리에서 CD31+ 내피 세포와 혈관의 숫자를 계산하였다. 이들 데이터는 제 1 연구에 대해 도 5e에 제시되고 제 2 연구에 대해 도 6e에 제시된다. 유사하게, CD31+인 조직의 면적을 ImageJ를 사용하여 자동화 방식으로 계산하였고, 제 1 연구에 대해 도

5f에 제시되고 제 2 연구에 대해 도 6f에 제시된다. 두 연구 모두 miR-92 치료제의 올리고뉴클레오티드 억제제를 사용하여 CD31+ 내피 세포 및 CD31+인 조직 면적에 유의한 증가를 입증하였다. PDGF 치료는 신생혈관형성을 가속화시키지 못했다.

[0169] miR-92 표적 유전자(표 3에 열거됨)의 mRNA 발현에 대한 화합물의 효과를 정량적 RT-PCR을 통해 측정하였다. Omni BeadRuptor에서 TRIzol 시약(Life Technologies) 1ml로 조직을 균질화하여 10-50mg의 피부 조직으로부터 총 RNA를 분리하였다. 총 RNA 분리는 제조사의 지침(Life Technologies)에 따라 수행하였다. RNA 농도는 NanoDrop 1000(Thermo)에서 측정하였다. 유전자 발현은 정량적 실시간 중합 효소 연쇄 반응 분석(RT-PCR)으로 측정하였다. 생체 내 조직 샘플의 RT-PCR 분석을 위해, 100ng의 total RNA를 제조사의 내역에 따라 MultiScribe RT(Life Technologies)에서 역전사시켰다. 유전자 발현은 라이프 테크놀러지 태그만(Life Technologies Taqman) 유전자 발현 분석으로 측정하였다. 유전자 발현은 GAPDH와 같은 하우스키핑 유전자(housekeeping gene)에 대해 정규화되었고, 대조군의 평균과 비교된 상대적 발현으로 계산되었다. **도 7**은 db/db 생쥐 절제 상처에서 한 번의 생체 내 연구로부터 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제에 의한 선택된 miR-92a 표적 유전자의 탈억제를 나타낸다.

[0170] miR-92 표적 ITGA5의 단백질 발현에 대한 화합물의 효과를 면역조직화학을 사용하여 평가하였다. 면역조직화학 검사는 ITGA5에 특이적인 1차 항체로 4㎛의 탈파라핀화된 조직 절편을 염색한 후 HRP-접합 2차 항체로 염색하고 DAB와 헤마톡실린으로 염색하여 각각 면역 복합체와 핵을 시각화하여 수행하였다. 발색 이미지는 4-20배로 확대촬영하였다. 대표적인 절편은 도 8a-d에 제시된다. PBS(**도 8a**) 또는 rhPDGF(**도 8b**) 처리된 db/db 생쥐 상처에서 약간의 염색이 관찰되었지만, miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제 처리(예를 들어, **도 8c-d**의 화합물 A) 상처는 내피 세포 및 혈관 벽에 국한된 높은 수준의 염색을 나타내었다. 화살표는 모든 이미지에서 선택된 혈관을 나타내었다; PBS 및 PDGF 그룹에서의 염색의 결핍 및 A 치료된 상처에서의 높은 수준의 염색을 주목한다. 이것은 antimiR-92a 올리고뉴클레오티드에 의한 miR-92a 표적 ITGA5의 탈억제를 나타낸다.

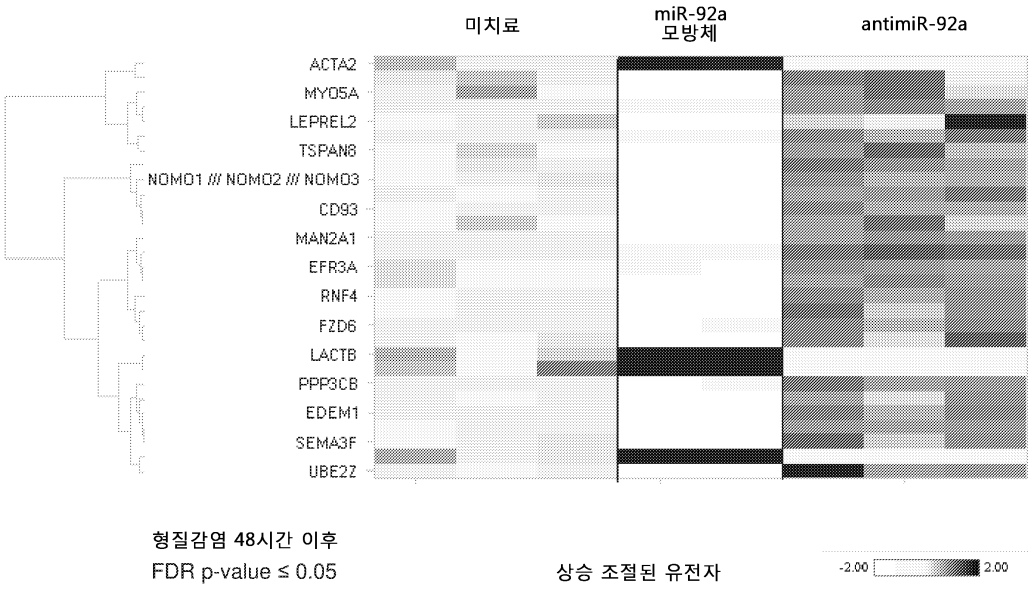
[0171] antimiR-92 화합물은 음성 대조군과 비교하고 rhVEGF 또는 rhPDGF와 비교하여 상처 치유를 향상시켰다. 표 3에 열거된 miR-92a 표적은 상처 치유를 향상시키는 miR-92의 올리고뉴클레오티드 억제제를 투여한 생쥐에서 조절되었다.

[0172] 본 발명에서 논의되고 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 전문이 본 발명에 참고로 포함된다. 개시된 발명은 특정 방법, 프로토콜 및 이들로 다양하게 변경될 수 있는 재료이나 이에 제한되지 않는다는 것이 이해된다. 본 발명에 사용된 용어는 특정 실시태양을 설명하기 위한 것이며, 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아님이 이해된다.

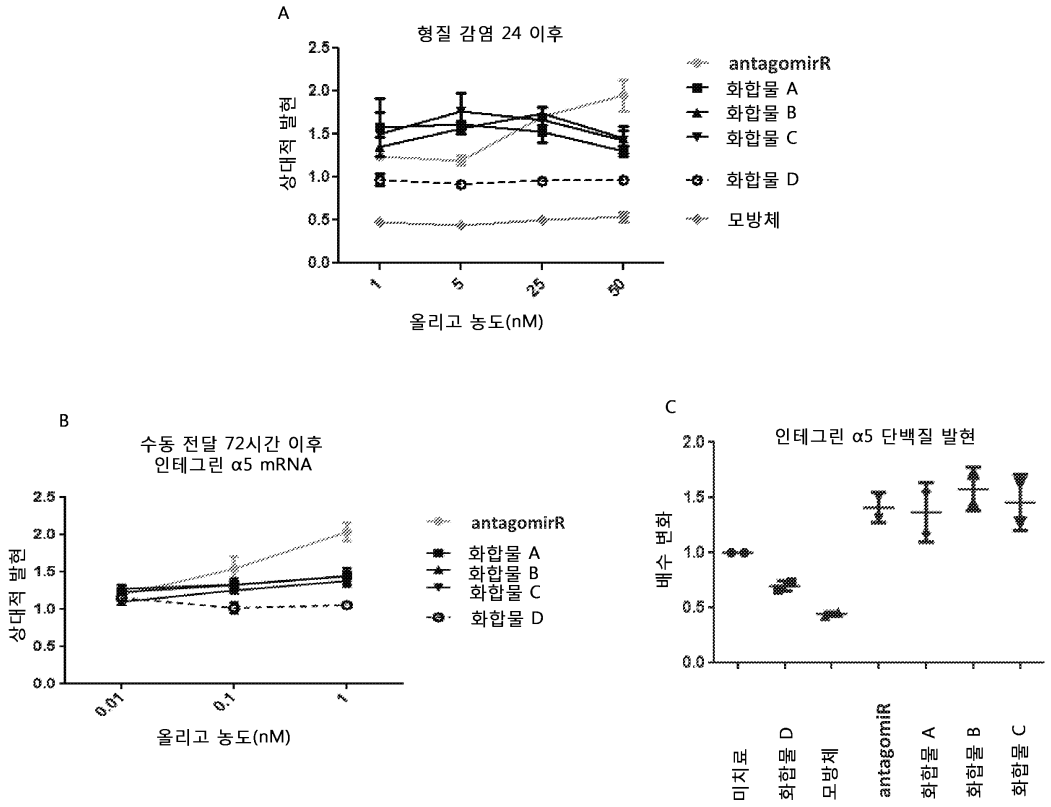
[0173] 당업자는 일상적인 실험을 사용하여 본 발명에 기술된 본 발명의 특정 실시태양에 대한 다수의 균등물을 인식할 수 있거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

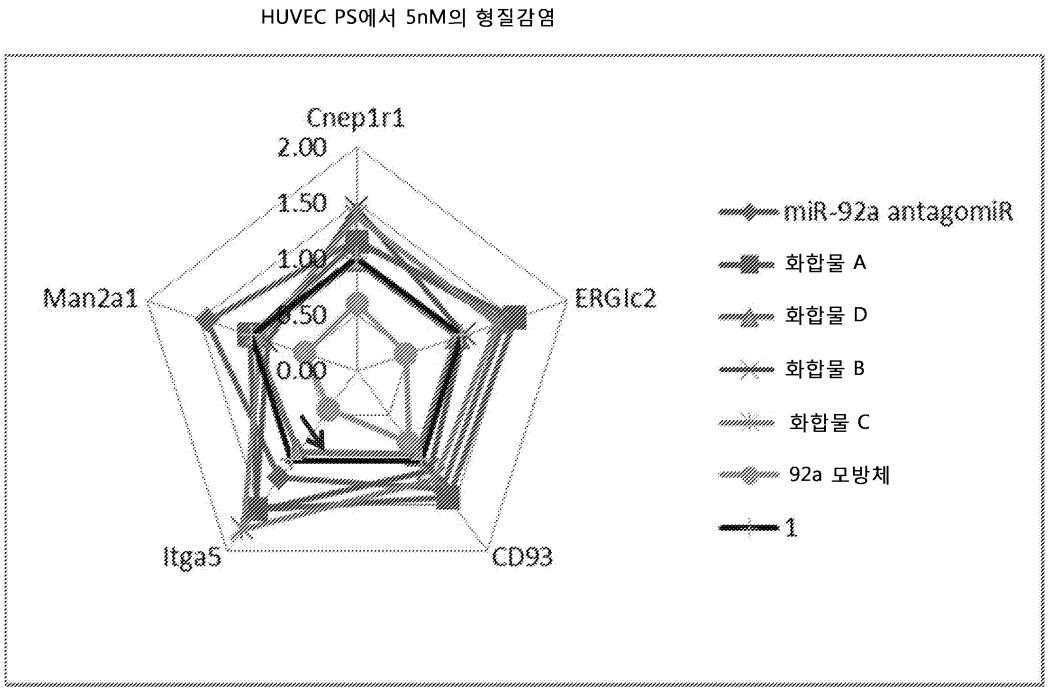
도면1


미치료
miR-92a 모방체
antimiR-92a
ACTA2
MYO5A
LEPREL2
TSPAN8
NOMO1 /// NOMO2 /// NOMO3
CD93
MAN2A1
EFR3A
RNF4
FZD6
LACTB
PPP3CB
EDEM1
SEMA3F
UBE2Z
형질감염 48시간 이후
FDR p-value ≤ 0.05
상승 조절된 유전자
-2.00
2.00

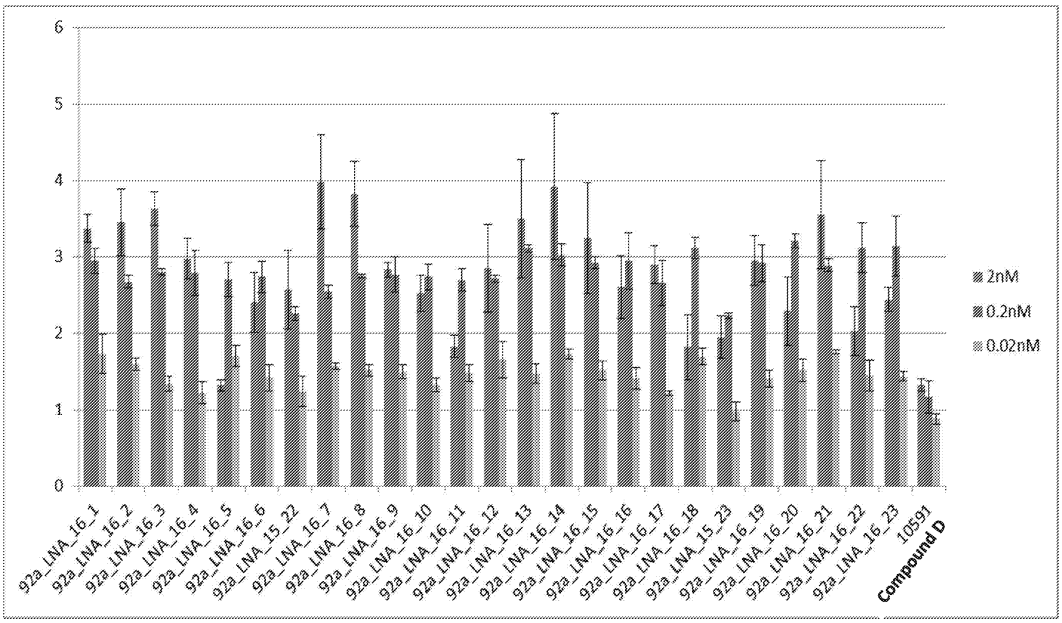
도면2


A
형질 감염 24 이후
상대적 발현
올리고 농도(nM)
antagomirR
화합물 A
화합물 B
화합물 C
화합물 D
모방체
B
수동 전달 72시간 이후
인테그린 α5 mRNA
상대적 발현
올리고 농도(nM)
antagomirR
화합물 A
화합물 B
화합물 C
화합물 D
C
인테그린 α5 단백질 발현
배수 변화
미치료
화합물 D
모방체
antagomiR
화합물 A
화합물 B
화합물 C

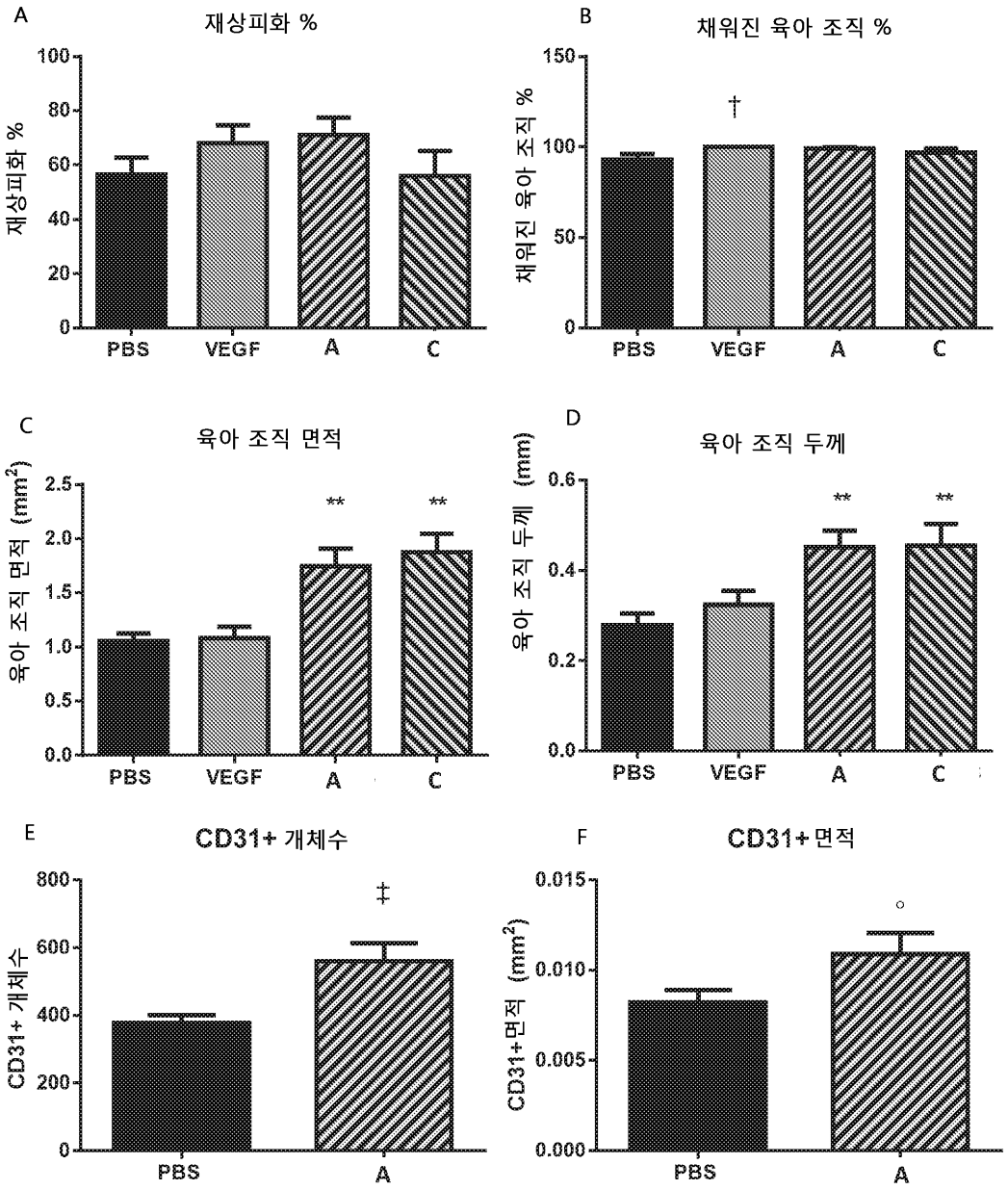
도면3


HUVEC PS에서 5nM의 형질감염
Cnep1r1
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
Man2a1
ERGIc2
Itga5
CD93
miR-92a antagomiR
화합물 A
화합물 D
화합물 B
화합물 C
92a 모방체
1

도면4

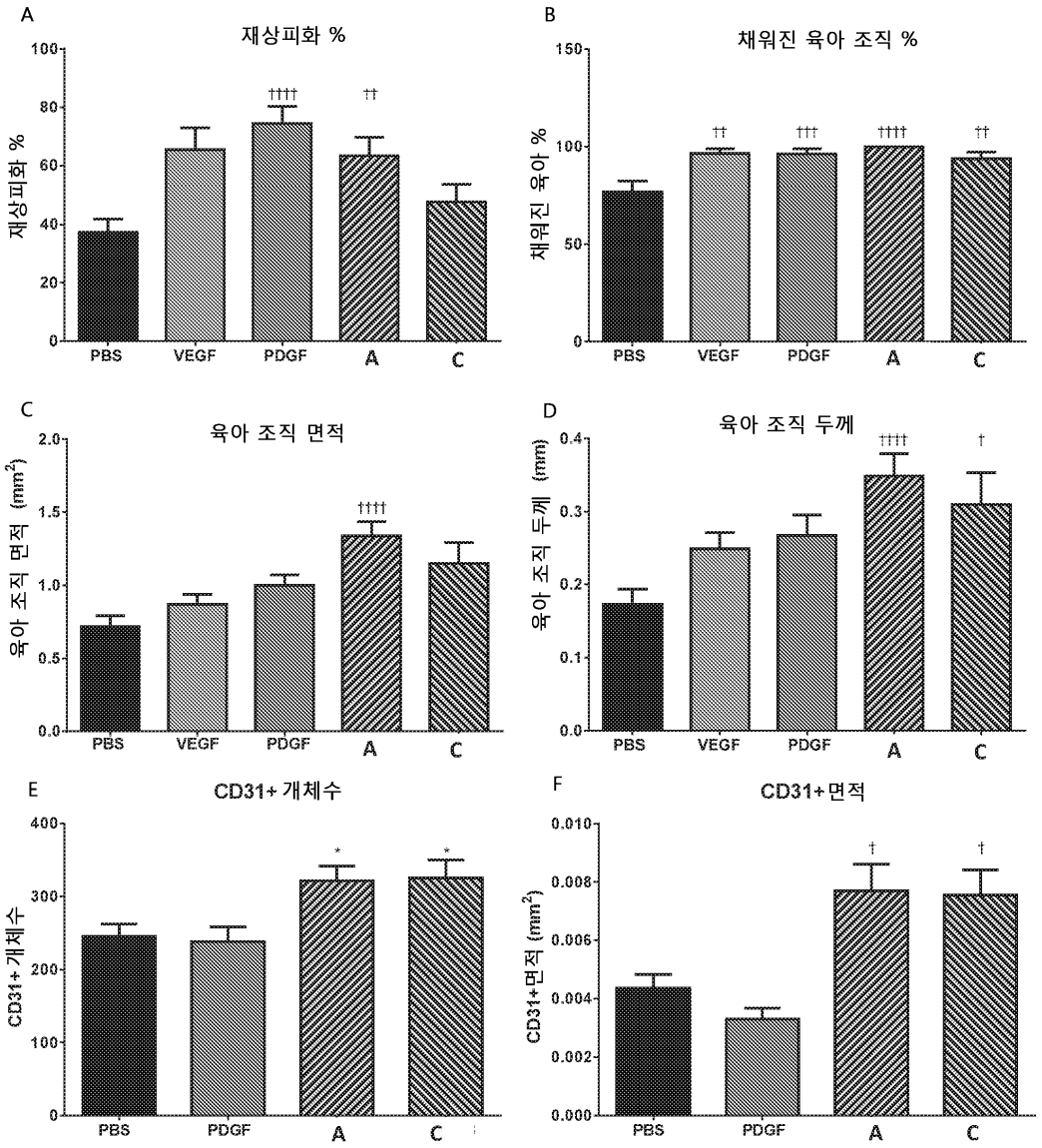

6
5
4
3
2
1
0
2nM
0.2nM
0.02nM
92a_LNA_16_1
92a_LNA_16_2
92a_LNA_16_3
92a_LNA_16_4
92a_LNA_16_5
92a_LNA_16_6
92a_LNA_15_22
92a_LNA_16_7
92a_LNA_16_8
92a_LNA_16_9
92a_LNA_16_10
92a_LNA_16_11
92a_LNA_16_12
92a_LNA_16_13
92a_LNA_16_14
92a_LNA_16_15
92a_LNA_16_16
92a_LNA_16_17
92a_LNA_16_18
92a_LNA_15_23
92a_LNA_16_19
92a_LNA_16_20
92a_LNA_16_21
92a_LNA_16_22
92a_LNA_16_23
10591
Compound D

도면5



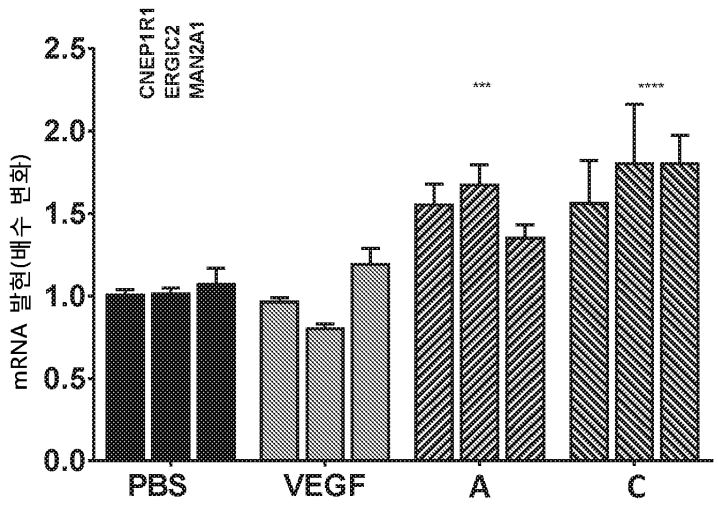
† = p<0.05, Kruskal-Wallis
** = p<0.01, One-way ANOVA
○ = p=0.0552, T test
‡ = p<0.01, T test

도면6



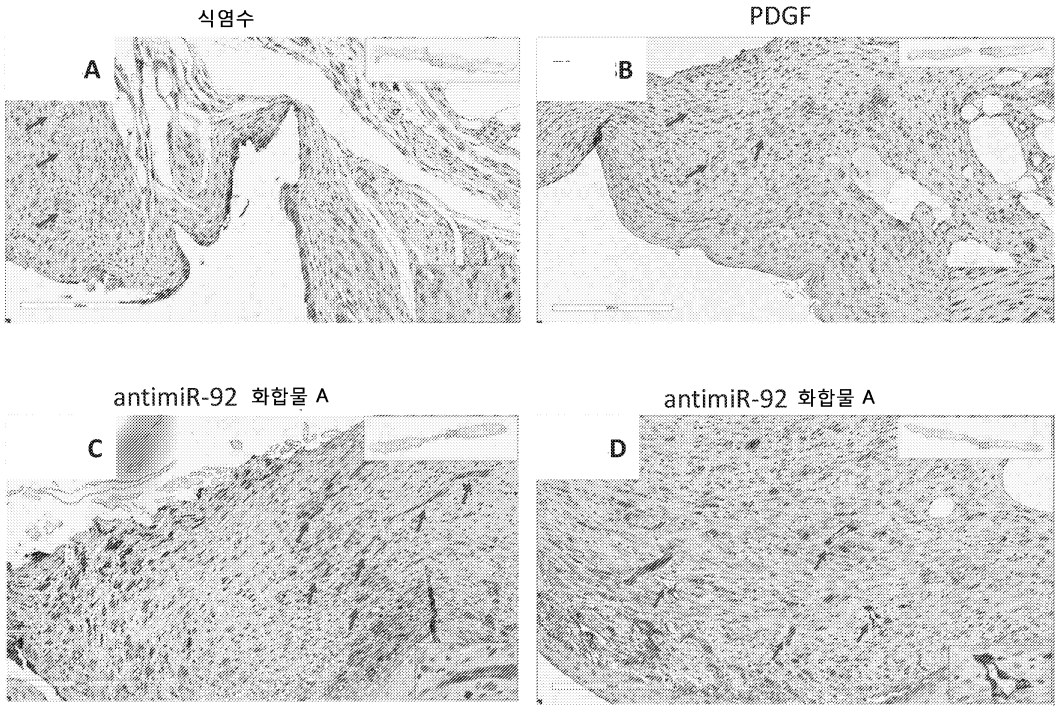
† = p<0.05, Kruskal-Wallis
†† = p<0.01, Kruskal-Wallis
††† = p<0.001, Kruskal-Wallis
†††† = p<0.0001, Kruskal-Wallis
* = p<0.05, One-way ANOVA

도면7

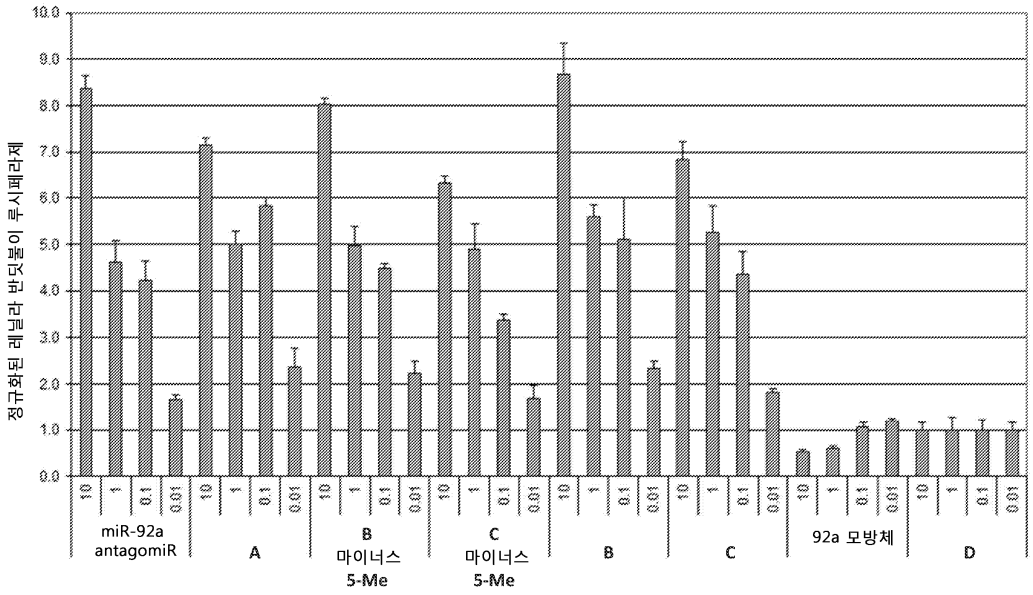


*** = p<0.001, One-way ANOVA
**** = p<0.0001, One-way ANOVA

도면8



도면9



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MIRAGEN THERAPEUTICS, INC.

Dalby, Christina Marie

Gallant-Behm, Corrie Lynn

Jackson, Aimee

Hutnick, Kathryn

Seto, Anita

<120> MIR-92 INHIBITORS AND USES THEREOF

<130> MIRG-050/01WO 308934-2511

<140> PCT/US16/14108

<141> 2016-01-20

<150> US 62/105,546

<151> 2015-01-20

<160> 164

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

uauugcacuu gucccggccu gu 22

<210> 2

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

agguuugggau cgguugcaau gcu 23

<210> 3

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

gggugggggau uuguugcauu ac 22

<210> 4

<211> 21

<212> RNA

<213> Unknown

<220>

<223> May be from Mus sp. or Rattus sp.

<400> 4

uauugcacuu gucccggccu g 21

<210> 5

<211> 23

<212

> RNA

<213> Unknown

<220>

<223> May be from Mus sp. or Rattus sp.

<400> 5

agguuugggau uugucgcaau gcu 23

<210> 6

<211> 22

<212> RNA

<213> Unknown

<220>

<223> May be from Mus sp. or Rattus sp.

<400> 6

agguggggau uagugccauu ac 22

<210> 7

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 PS

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 7

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 8

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 8

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 9

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 9

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 10

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a Tiny LNA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 10

agtgcaat 8

<210> 11

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 11

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 12

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 12

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 13

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 5

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 13

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 14

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 6

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 14

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 15

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 7

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 15

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 16

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 16

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 17

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 9

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 17

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 18

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 10

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 18

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 19

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 19

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 20

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 20

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 21

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 21

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 22

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 22

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 23

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 23

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 24

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 24

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 25

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 25

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 26

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 18

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 26

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 27

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 27

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 28

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 28

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 29

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 29

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 30

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 22

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 30

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 31

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 31

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 32

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 32

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 33

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 16 25

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 33

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 34

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 34

cgggacaagt gcaat 15

<210> 35

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 35

cgggacaagt gcaat 15

<210> 36

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 36

cgggacaagt gcaat 15

<210> 37

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 37

cgggacaagt gcaat 15

<210> 38

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 5

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 38

cgggacaagt gcaat 15

<210> 39

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 6

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 39

cgggacaagt gcaat 15

<210> 40

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 7

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 40

cgggacaagt gcaat 15

<210> 41

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 41

cgggacaagt gcaat 15

<210> 42

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 9

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 42

cgggacaagt gcaat 15

<210> 43

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 10

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 43

cgggacaagt gcaat 15

<210> 44

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221

> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 44

cgggacaagt gcaat 15

<210> 45

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 45

cgggacaagt gcaat 15

<210> 46

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 46

cgggacaagt gcaat 15

<210> 47

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 47

cgggacaagt gcaat 15

<210> 48

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 48

cgggacaagt gcaat 15

<210> 49

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 49

cgggacaagt gcaat 15

<210> 50

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 50

cgggacaagt gcaat 15

<210> 51

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 18

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 51

cgggacaagt gcaat 15

<210> 52

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 52

cgggacaagt gcaat 15

<210> 53

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 53

cgggacaagt gcaat 15

<210> 54

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 54

cgggacaagt gcaat 15

<210> 55

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 22

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 55

cgggacaagt gcaat 15

<210> 56

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 56

cgggacaagt gcaat 15

<210> 57

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 15 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 57

cgggacaagt gcaat 15

<210> 58

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 58

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 59

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<400> 59

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 60

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<400> 60

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 61

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 61

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 62

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 62

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 63

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 63

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 64

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220

><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 64

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 65

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 65

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 66

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 66

gggacaagtg caat 14

<210> 67

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 67

gggacaagtg caat 14

<210> 68

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 68

gggacaagtg caat 14

<210> 69

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 69

gggacaagtg caat 14

<210> 70

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 5

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 70

gggacaagtg caat 14

<210> 71

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 6

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 71

gggacaagtg caat 14

<210> 72

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> 92a LNA 14 7

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 72

gggacaagtg caat 14

<210> 73

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> May be locked nucleic acid cytidine
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> May be locked nucleic acid thymidine
<400> 73
gggacaagtg caat 14
<210> 74
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 92a LNA 14 9

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 74

gggacaagtg caat 14

<210> 75

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 10

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 75

gggacaagtg caat 14

<210> 76

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223

> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 76

gggacaagtg caat 14

<210> 77

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220

><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 77

gggacaagtg caat 14

<210> 78

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 78

gggacaagtg caat 14

<210> 79

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 79

gggacaagtg caat 14

<210> 80

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223

> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 80

gggacaagtg caat 14

<210> 81

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220

><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 81

gggacaagtg caat 14

<210> 82

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 82

gggacaagtg caat 14

<210> 83

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 18

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 83

gggacaagtg caat 14

<210> 84

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 84

gggacaagtg caat 14

<210> 85

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 85

gggacaagtg caat 14

<210> 86

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 86

gggacaagtg caat 14

<210> 87

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 22

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 87

gggacaagtg caat 14

<210> 88

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 88

gggacaagtg caat 14

<210> 89

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 14 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 89

gggacaagtg caat 14

<210> 90

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> May be locked nucleic acid thymidine
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> May be locked nucleic acid thymidine
<400> 90
ggacaagtgc aat 13
<210> 91
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 92a LNA 13 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 91

ggacaagtgc aat 13

<210> 92

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 92

ggacaagtgc aat 13

<210> 93

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 93

ggacaagtgc aat 13

<210> 94

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 5

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 94

ggacaagtgc aat 13

<210> 95

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 6

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 95

ggacaagtgc aat 13

<210> 96

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 7

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 96

ggacaagtgc aat 13

<210> 97

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 97

ggacaagtgc aat 13

<210> 98

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 9

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223>

May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 98

ggacaagtgc aat 13

<210> 99

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 10

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220

><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 99

ggacaagtgc aat 13

<210> 100

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 100

ggacaagtgc aat 13

<210> 101

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 101

ggacaagtgc aat 13

<210> 102

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 102

ggacaagtgc aat 13

<210> 103

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 103

ggacaagtgc aat 13

<210> 104

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 104

ggacaagtgc aat 13

<210> 105

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 105

ggacaagtgc aat 13

<210> 106

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 106

ggacaagtgc aat 13

<210> 107

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 18

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 107

ggacaagtgc aat 13

<210> 108

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223

> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 108

ggacaagtgc aat 13

<210> 109

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220

><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 109

ggacaagtgc aat 13

<210> 110

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> May be locked nucleic acid cytidine
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 110
ggacaagtgc aat 13
<210> 111
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> 92a LNA 13 22
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(13)
<223> May be joined through phosphorothioate bonds
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 111

ggacaagtgc aat 13

<210> 112

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 112

ggacaagtgc aat 13

<210> 113

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 13 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 113

ggacaagtgc aat 13

<210> 114

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 114

gacaagtgca at 12

<210> 115

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 115

gacaagtgca at 12

<210> 116

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 116

gacaagtgca at 12

<210> 117

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 117

gacaagtgca at 12

<210> 118

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 5

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 118

gacaagtgca at 12

<210> 119

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 6

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 119

gacaagtgca at 12

<210> 120

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 7

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 120

gacaagtgca at 12

<210> 121

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 121

gacaagtgca at 12

<210> 122

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 9

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 122

gacaagtgca at 12

<210> 123

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 10

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 123

gacaagtgca at 12

<210> 124

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 124

gacaagtgca at 12

<210> 125

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 125

gacaagtgca at 12

<210> 126

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 13

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 126

gacaagtgca at 12

<210> 127

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 14

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 127

gacaagtgca at 12

<210> 128

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 128

gacaagtgca at 12

<210> 129

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 129

gacaagtgca at 12

<210> 130

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 17

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 130

gacaagtgca at 12

<210> 131

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 18

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 131

gacaagtgca at 12

<210> 132

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 132

gacaagtgca at 12

<210> 133

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 133

gacaagtgca at 12

<210> 134

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 21

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 134

gacaagtgca at 12

<210> 135

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 22

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 135

gacaagtgca at 12

<210> 136

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 136

gacaagtgca at 12

<210> 137

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 92a LNA 12 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 137

gacaagtgca at 12

<210> 138

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 138

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 139

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 139

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 140

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 140

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 141

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223

> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 141

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 142

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(11)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223

> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 142

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 143

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220

><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 143

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 144

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220

><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 144

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 145

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 145

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 146

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 146

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 147

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 147

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 148

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(11)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 148

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 149

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 149

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 150

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223>

May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 150

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 151

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 151

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 152

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 152

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 153

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<

223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 153

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 154

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(11)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 154

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 155

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 155

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 156

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(13)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223>

May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 156

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 157

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 157

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 158

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 158

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 159

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223

> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><

221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 159

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 160

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223

> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<

222> (7)..(8)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(11)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 160

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 161

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> May be 5-methyl deoxycytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 161

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 162

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 162

ccgggacaag tgcaat 16

<210> 163

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> May be locked nucleic acid cytidine
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> May be locked nucleic acid guanosine
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> May be locked nucleic acid thymidine

<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> May be locked nucleic acid cytidine
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> May be locked nucleic acid adenosine
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> May be locked nucleic acid thymidine
<400> 163
ccgggacaag tgcaat 16
<210> 164
<211> 16
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MiR-92 Inhibitor

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> May be joined through phosphorothioate bonds

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> May be locked nucleic acid cytidine

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> May be locked nucleic acid guanosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> May be locked nucleic acid adenosine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> May be locked nucleic acid thymidine

<400> 164

ccgggacaag tgcaat 16