

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、2003/10/30、60/516,263

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於癌症與其他增生性疾病的治療。

【先前技術】

細胞死亡的方式稱為細胞凋亡 (apoptosis) 或計畫性細胞死亡 (programmed cell death)。細胞凋亡通常是健康組織之發展與維持的正常現象，而凋亡的過程可能很迅速而難以預測。

現在已知細胞凋亡途徑在胚胎發育、病毒致病機轉、癌症、自體免疫性失調與神經退化性疾病以及其他情況上扮演關鍵性的角色。細胞凋亡反應的不足與癌症、自體免疫性疾病（例如：紅斑性狼瘡與多發性硬化症）的發展以及病毒的感染有關，包括與疱疹病毒、痘病毒與腺病毒有關的感染。

近年來，細胞凋亡對於癌症的重要性逐漸明朗。在 1970 年代後期鑑定出生長促進腫瘤基因 (growth promoting oncogenes) 而引起全世界對於細胞增生的關注，並使之成為多年來癌生物學領域之主要研究重點。長期以來，抗癌治療的準則係優先地標靶迅速分裂的癌細胞 (相較於“正常”細胞)。此解釋不完全令人滿意，因為有些緩慢生長的腫瘤很容易治療，而許多迅速分裂的腫瘤形式對於抗癌治療有極大的抗藥性。如今在癌症領域上的進展已走向癌症生物學的新範疇，其中，腫瘤形成 (neoplasia) 被視為施行正常途徑之計畫性細胞死亡上的失敗。正常細胞透過各種生

長因子從周遭接收連續的回饋，而如果去除這些條件，細胞便會“自殺”。然而，癌細胞不受這些控制並且繼續不適當地增生。如今，一般咸信許多之前所認為經由引發細胞損傷而作用的癌症療法（包括：放射治療與許多化學療法）事實上係經由引發細胞凋亡而產生作用。

正常的細胞形式與癌細胞形式皆對細胞凋亡觸發器 (apoptotic triggers) 表現出大範圍的敏感性，雖然目前只有少部分關於此抗性之決定因素的研究。許多正常之細胞形式在接受次致死劑量 (sub-lethal dose) 的放射治療或細胞毒性化學藥品 (cytotoxic chemical) 後，會發生暫時的生長停止現象，而鄰近的癌細胞則產生細胞凋亡。此種在特定劑量下所產生的差別作用提供了決定性並且可成功作抗癌治療的治療窗 (treatment window)。因此，腫瘤細胞對於細胞凋亡的抗性為癌治療失敗的主要原因。

已經確定之數個抑制細胞凋亡的可能內生性蛋白質包括 Bcl-2 以及哺乳動物內的凋亡抑制蛋白家族 (IAP protein families)。凋亡抑制蛋白家族的某些成員直接抑制末端效應器半胱天門冬氨酸蛋白酶 (terminal effector caspases) (即 casp-3 與 casp-7) (該末端效應器半胱天門冬氨酸蛋白酶的作用係進行細胞死亡)，以及直接抑制重要的粒線體啟動器半胱天門冬氨酸蛋白酶 (mitochondrial initiator caspase) (casp-9) (該粒線體啟動器半胱天門冬氨酸蛋白酶為調節癌症化學療法所誘發之細胞死亡 (cancer chemotherapy induced cell death) 的重要酵素。凋亡蛋白抑制劑 (IAPs)

係唯一所知的內生性半胱天門冬氨酸蛋白酶抑制劑，因此為調節細胞凋亡的中心角色。

已證實凋亡蛋白抑制劑(IAPs)會造成某些癌症的發展，同時，在粘膜相關淋巴組織淋巴瘤(MALT lymphoma)中已鑑定出與一特定凋亡蛋白抑制劑(cIAP2/HIAP1)有關之假設的成因染色體轉位(postulated causal chromosomal translocation)。近來的研究證實在急性骨髓性白血症之病人體內 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)、不佳的預後以及短存活率間的相關性。此外，在美國國家癌症研究中心小組(NCI panel)的許多腫瘤細胞株中，X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)皆高度地大量表現。

因此有必要改善癌症治療，尤其是可引發癌細胞之細胞凋亡與消除該等細胞內之抗細胞凋亡信息(anti-apoptotic signals)的治療。

【發明內容】

有鑑於此，本發明之目的在提供用以引發細胞內之細胞凋亡的方法。本發明之方法可用以治療癌症以及其他增生性疾病。

本發明提供一種治療患有增生性疾病（例如：癌）之病人的方法，該方法係投與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物(antisense IAP nucleobase oligomer)與化學療劑(chemotherapeutic agent)。該化學療劑與反義凋亡抑制劑核酸鹼基寡聚物係足量地同時投與或在 28 天內（例如：21

天、14 天、7 天、1 天或 1 小時內) 分別投與，以治療該病人。反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物降低凋亡蛋白抑制劑蛋白 (IAP protein) 的產生量，使得細胞正常地表現凋亡蛋白抑制劑 (IAP) 而進行細胞凋亡。其過程如下：提供核酸鹼基寡聚物，然後，該核酸鹼基寡聚物專一地與一個或以上之多核苷酸 (polynucleotides) (其編碼凋亡蛋白抑制劑 (IAP)) 雜交。該核酸鹼基寡聚物與凋亡蛋白抑制劑多核苷酸 (IAP polynucleotide) (例如：核糖核酸 (RNA)、去氧核糖核酸 (DNA)) 的專一性雜交會干擾該凋亡蛋白抑制劑多核苷酸的正常功能，降低凋亡蛋白抑制劑蛋白 (IAP protein) 的產生量。經由專一地雜交至標靶 (target) 而調節標靶核酸 (target nucleic acid) 之功能的核酸分子通常稱為“反義療劑 (antisense therapeutic)”。

任何降低凋亡蛋白抑制劑 (IAP) 表現量的反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物 (antisense IAP nucleobase oligomer) 皆可使用，一方面，核酸鹼基寡聚物在長度上具有 8 至 30 個核酸鹼基 (nucleobases)，並且包含選自序列識別號：1-99、143、147、151、163-260、287、289 與 300-460 之序列的至少連續 8 個核酸鹼基。

在某些實施例中，核酸鹼基寡聚物 (nucleobase oligomer) 包含選自序列識別號：1-99、143、147、151、163-260、287、289 與 300-460 的序列。核酸鹼基寡聚物最好由一個或以上之上述的序列識別號組成 (或實質上由其組成)。例如，核酸鹼基寡聚物可包括選自序列識別號：97、

98、99、143、147、151、287 與 289，序列識別號：300-389，或序列識別號：390-460 的序列。在特定的較佳實施例中，本發明提供核酸鹼基寡聚物，該核酸鹼基寡聚物具有 11 個去氧核糖核酸 (DNA) 殘基，而該去氧核糖核酸殘基的每側連接著 4 個 2'-O-甲基核糖核酸 (2'-O-methyl RNA)，而該核酸鹼基寡聚物係由下列的序列組成：5'-AUUGGT TCCAATGTGUUCU-3' (序列識別號：155)；5'-ACACGACCGCT AAGAAACA-3' (序列識別號：16)；5'-ACAGGACTACCACTTGGAA-3' (序列識別號：157)；5'-UGCC AGTGTTGATGCUGAA-3' (序列識別號：27)；5'-GCUGAGTCTCCATATUGCC-3' (序列識別號：141)；5'-UCGGGTATA TGGTGTCUGA-3' (序列識別號：41)；5'-AAGC ACTGCACTTGGUCAC-3' (序列識別號：47)；5'-CCGGCCCCAAAACAAAGAAG-3' (序列識別號：51)；5'-ACCCTGGATAACCATUAGC-3' (序列識別號：63)；5'-UGUCAGTACA TGTTGGCUC-3' (序列識別號：161)；以及 5'-UGCACCCTGGATACCAUUU-3' (序列識別號：151)。

在另一實施例中，反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物 (antisense IAP nucleobase oligomer) 在長度上具有高達 30 個核酸鹼基，並且包含至少 8 個選自序列識別號：461-490 之序列的連續核酸鹼基。

其他可與化學療劑合併投與的反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物為高度嚴苛條件下雜交至多核苷酸 (polynucleotide) 者，而該多核苷酸將選自 NAIP (Bircl)、

HIAP1 (cIAP2, API2, MIHC, hITA)、HIAP2 (cIAP1, MIHB)、X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 (hILP, hILP1, MIHA, API3)、存活素 (survivin) (TIAP, MIHD, API4)、livin (KIAP, ML-IAP, cIAP3, HIAP3) 以及 hILP2 (Ts-IAP, TIAP) 的凋亡蛋白抑制劑多核苷酸 (IAP polypeptide) 編碼。

本發明所使用的核酸鹼基寡聚物可包括至少一修飾的連接(例如：苯基硫代磷酸酯(phosphorothioate)、甲基磷酸酯(methylphosphonate)、磷酸三酯(phosphotriester)、二硫代磷酸酯(phosphorodithioate)或磷酸硒酯(phosphoselenate)連接)、修飾的核酸鹼基(modified nucleobase)(例如：5-甲基胞嘧啶(5-methyl cytosine))和/或一修飾的糖部分體(modified sugar moiety)(例如：2'-O-甲氧乙基(2'-O-methoxyethyl group)或2'-O-甲基(2'-O-methyl group))。在一實施例中，該寡聚物係一嵌合體的寡聚物(chimeric oligomer)(例如：寡核苷酸(oligonucleotide)，該寡核苷酸包含以苯基硫代磷酸酯或磷酸二酯連接(phosphorothioate or phosphodiester linkages)結合在一起的去氧核糖核酸殘基，同時，在去氧核糖核酸殘基的每側係以苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkage)與1、2、3或4個2'-O-甲基核糖核酸殘基(2'-O-methyl RNA residue)結合在一起)。

另一方面，本發明提供一種增加細胞內之細胞凋亡的方法。該方法包括以下步驟：同時或在28天內分別足量地

投與該細胞一反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物以及一化學療劑，以增加細胞凋亡。該細胞可為由活體取出(*ex vivo*)或活體內(*in vivo*)的細胞。在一實施例中，該細胞為癌細胞(例如：人類癌細胞)或來自淋巴(lymphoid)或骨髓(myeloid)的細胞。

舉例來說，該癌可為：急性白血病(*acute leukemia*)、急性淋巴細胞性白血病(*acute lymphocytic leukemia*)、急性骨髓性白血病(*acute myelocytic leukemia*)、急性骨髓細胞白血病(*acute myeloblastic leukemia*)、急性前骨髓細胞白血病(*acute promyelocytic leukemia*)、急性骨髓單核細胞性白血病(*acute myelomonocytic leukemia*)、急性單核球白血病(*acute monocytic leukemia*)、急性紅白血病(*acute erythroleukemia*)、慢性白血病(*chronic leukemia*)、慢性骨髓性白血病(*chronic myelocytic leukemia*)、骨髓發育不良症候群(*myelodysplastic syndrome*)、慢性淋巴細胞性白血病(*chronic lymphocytic leukemia*)、真性多紅血球症(*polycythemia vera*)、淋巴瘤(*lymphoma*)、霍奇金氏病(*Hodgkin's disease*)、Waldenstrom氏巨球蛋白血症(*Waldenstrom's macroglobulinemia*)、纖維肉瘤(*fibrosarcoma*)、黏液肉瘤(*myxosarcoma*)、脂肉瘤(*liposarcoma*)、軟骨肉瘤(*chondrosarcoma*)、骨原性肉瘤(*osteogenic sarcoma*)、脊索瘤(*chordoma*)、血管肉瘤(*angiosarcoma*)、內皮肉瘤(*endotheliosarcoma*)、淋巴管肉瘤(*lymphangiosarcoma*)、淋巴管內皮肉瘤

(lymphangioendotheliosarcoma)、滑液膜瘤(synovioma)、中皮瘤(mesothelioma)、骨幹骨肉瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、結腸癌(colon carcinoma)、胰腺癌(pancreatic cancer)、乳癌(breast cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、前列腺癌(prostate cancer)、鱗狀上皮細胞癌(squamous cell carcinoma)、基底細胞癌(basal cell carcinoma)、腺癌(adenocarcinoma)、汗腺癌(sweat gland carcinoma)、皮脂腺癌(sebaceous gland carcinoma)、乳突癌(papillary carcinoma)、乳突腺癌(papillary adenocarcinomas)、囊腺癌(cystadenocarcinoma)、髓質癌(medullary carcinoma)、支氣管上皮癌(bronchogenic carcinoma)、腎細胞癌(renal cell carcinoma)、肝癌(hepatoma)、膽管癌(bile duct carcinoma)、絨毛膜癌(choriocarcinoma)、精原細胞瘤(seminoma)、胚胎性癌(embryonal carcinoma)、威耳姆氏腫瘤(Wilm's tumor)、子宮頸癌(cervical cancer)、子宮癌(uterine cancer)、睪丸癌(testicular cancer)、肺癌(lung carcinoma)、小細胞肺癌(small cell lung carcinoma)、膀胱癌(bladder carcinoma)、上皮細胞癌(epithelial carcinoma)、神經膠質瘤(glioma)、星狀細胞瘤(astrocytoma)、神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)、顱咽管瘤(craniopharyngioma)、室管膜瘤(ependymoma)、松果腺瘤(pinealoma)、血管母細胞瘤(hemangioblastoma)、聽覺神經瘤(acoustic neuroma)、寡樹突細胞瘤(oligodendroglioma)、神經鞘瘤

(schwannoma)、腦脊髓膜瘤(meningioma)、黑色素瘤(melanoma)、神經胚細胞瘤(neuroblastoma)或視網膜胚細胞瘤(retinoblastoma)。當治療癌症時，最好也額外投與一個或以上之化學療劑、生物反應修飾劑(biological response-modifying agent)和/或化學致敏藥物(chemosensitizer)。而最好在投與核酸鹼基寡聚物的28天內投與一個或以上的這些製劑。

該化學療劑與核酸鹼基寡聚物可經由相同或不同途徑投與。雖然可利用任何投與途徑在所要求的部位投與有效量的製劑，但特別期望的投與途徑為靜脈內與腫瘤內的投與。

另一方面，本發明提供一種藥學組合物，其包括一化學療劑與一反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物(antisense IAP nucleobase oligomer)，其中，化學療劑與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物的含量足以使兩者併用能治療患有增生性疾病(例如：癌)的病人。如果有需要，該藥學組合物可進一步地包括其他的成分(例如：膠體分散系統(colloidal dispersion system))。

本發明也提供一種治療患有增生性疾病(例如：癌或淋巴增生性疾病 lymphoproliferative disorder))之病人的方法，其包括投與該病人一化學療劑與一催化的核糖核酸分子(catalytic RNA molecule)，或將該催化的核糖核酸分子編碼的表現載體，其中，該化學療劑與催化的核糖核酸分子係同時或於28天內分別足量地投與，以治療該病人。在

較佳實施例中，該催化的核糖核酸分子在其結合臂(binding arms)上至少包含連續 8 個與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物(例如：表 2、3、7、8 與 9 所列的任何核酸鹼基序列)相符合的核酸鹼基。該核糖核酸分子最好為錘頭狀(hammerhead motif)，但也可為髮夾狀(hairpin)、D 型肝炎病毒(hepatitis delta virus)、第一群內含子(group 1 intron)、VS 核糖核酸(VS RNA)或核糖核酸酶 P 核糖核酸(RNaseP RNA motif)。

本發明也提供一種治療患癌或淋巴增生性疾病之病人的方法，其包括投與該病人一化學療劑以及一具有 21 至 29 個核酸鹼基的雙股核糖核酸分子，而其中至少有 8 個連續的核酸鹼基與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物(例如：表 2、3、7、8 與 9 所列的任何序列)相符。該化學療劑與雙股核糖核酸分子係同時或於 28 天內分別足量地投與，以治療該病人。

由相關的觀點來看，本發明也提供一種治療患癌或淋巴增生性疾病之病人的方法，其包括該病人一化學療劑與一具有 50 至 70 個核酸鹼基的雙股核糖核酸分子，而該核糖核酸分子具有介於 21 至 29 個核酸鹼基的第一功能區(domain)，其中至少包括連續 8 個與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物相符的核酸鹼基；以及具有與第一功能互補的第二功能區與位於第一與第二功能區之間的環功能區(loop domain)，如此第一與第二功能區能夠雙股纏繞形成雙股核糖核酸分子。該化學療劑與雙股核糖核酸分子係同

時或於 28 天內分別足量地投與，以治療該病人。

本發明也提供數種套組。有一種套組包括 (i) 一長度介於 8 與 30 個核酸鹼基之間的反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物 (antisense IAP nucleobase oligomer)；(ii) 一化學療劑；以及 (iii) 投與足量之該反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物以及該化學療劑至一患有增生性疾病之病人以治療該增生性疾病的操作說明。

本發明的另一種套組包括 (i) 一長度介於 8 與 30 個核酸鹼基之間的反義凋亡抑制蛋白核酸鹼基寡聚物；以及 (ii) 投與足量之該反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物與一化學療劑至一患有增生性疾病之病人以治療該增生性疾病的操作說明。

而本發明的另一種套組包括 (i) 一本發明之組合物 (如上所述)；以及 (ii) 投與足量之該組合物至一患有增生性疾病之病人以治療該增生性疾病的操作說明。

“核酸鹼基寡聚物 (nucleobase oligomer)” 係指一種化合物，其包含一連串至少 8 個以連鎖群 (linkage groups) 結合在一起的核酸鹼基。包含在此定義內的有天然與非天然的寡核苷酸 (oligonucleotides) (修飾與未修飾的都包含在內) 以及寡核苷酸類似物 (oligonucleotide mimetics)，例如：肽核酸 (Peptide Nucleic Acids (PNA))、鎖核酸 (locked nucleic acids (LNA)) 與阿拉伯核酸 (arabinonucleic acids (ANA))。本發明之核酸鹼基寡聚物可使用各種核酸鹼基與連鎖群 (linkage groups)，包括之後標題為“寡核苷酸與其

他核酸鹼基寡聚物 (Oligonucleotides and other nucleobase oligomers)” 的部分所詳述的核酸鹼基與連鎖群。

“蛋白質(protein)” 或 “多肽(polypeptide)” 或 “多肽片段(polypeptide fragment)” 係指任何超過兩個胺基酸的鏈 (不考慮後轉譯修飾—例如：糖基化或磷酸化)，其組成所有或部分之天然的多肽或肽(peptide)，或組成非天然的多肽或肽。

“細胞凋亡(apoptosis)” 係指細胞死亡的過程，其中，垂死的細胞顯現一套易識別的生化標誌，包括：細胞膜起泡 (cell membrane blebbing)、細胞體皺縮 (cell soma shrinkage)、染色質凝集 (chromatin condensation) 以及去氧核糖核酸梯帶 (DNA laddering)。

“凋亡蛋白抑制劑基因(IAP gene)” 係指一種編碼至少具有一桿狀病毒凋亡抑制蛋白重覆功能區(BIR domain)之多肽的基因，同時，當該基因係經由其他細胞內或細胞外的傳送方法提供時，該基因能夠調節(抑制或提高)細胞內的細胞凋亡(其例見美國專利第 5,919,912 號)。在較佳實施例中，凋亡蛋白抑制劑基因係一種與人類或鼠類 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)、人類凋亡抑制蛋白 1 (HIAP1)或人類凋亡抑制蛋白 2(分別描述於美國專利第 6,156,535 號) 其中之一至少具有 50%或以上之核苷酸序列相似度(例如：至少 85%、90%或 95%)的基因。被測量相似度的序列區域係將至少一桿狀病毒凋亡抑制蛋白重覆功能區(BIR domain)與一環鋅指功能區(ring zinc finger

domain)編碼的區域。哺乳動物凋亡蛋白抑制劑基因(IAP genes)包括從任何哺乳動物源分離出來的核苷酸序列(nucleotide sequences)，而該哺乳動物最好為人類。

“凋亡蛋白抑制劑蛋白(IAP protein)”或“凋亡蛋白抑制劑多肽(IAP polypeptide)”係指一種以凋亡蛋白抑制劑基因編碼的多肽或其片段。凋亡蛋白抑制劑基因多肽包括：神經凋亡抑制蛋白基因(NAIP)(Bircl)、人類凋亡抑制蛋白 1(HIAP1)(cIAP2, API2, MIHC, hITA)、人類凋亡抑制蛋白 2(HIAP2)(cIAP1, MIHB)、X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)(hILP, hILP1, MIHA, API3)、存活素(TIAP, MIHD, API4)、livin(KIAP, ML-IAP, cIAP3, HIAP3)以及 hILP2 (Ts-IAP, TIAP)。

“凋亡蛋白抑制劑基因生物活性(IAP biological activity)”係指任何在活體內(*in vivo*)或活體外(*in vitro*)經由凋亡蛋白抑制劑多肽(IAP polypeptides)引發的活性。

“增加的細胞凋亡(enhancing apoptosis)”係指一特定細胞群(例如：癌細胞、淋巴細胞、纖維母細胞或任何其他細胞)中的凋亡細胞數增加。吾人將了解在一特定試驗中，經由增加細胞凋亡之化合物所造成的細胞凋亡增強程度將會有所不同，但熟悉此技藝之人士確定統計上之細胞凋亡的顯著改變量，即可確定增強細胞凋亡的核酸鹼基寡聚物，否則該細胞凋亡便是被凋亡蛋白抑制劑所限制。“增加的細胞凋亡”係指相較於未投與本發明之核酸鹼基寡聚物但以大致相同之方式處理的細胞，細胞凋亡的增加量最

好至少為 10%，更佳的情況是增加 25%或甚至 50%，而最佳的情況為至少增加一倍。而所監測的細胞最好為細胞凋亡通常不足的細胞樣本(即癌細胞)。此處敘述偵測細胞凋亡量改變(即增加或減少)的方法。

核酸鹼基寡聚物“抑制一標靶基因(例如：凋亡抑制劑(IAP))的表現”係指相較於未處理的對照組，核酸鹼基寡聚物至少減少約 5%(更佳狀況為降低至少 10%、25%或甚至 50%)之標靶信使核糖核酸(target mRNA)含量或以該信使核糖核酸編碼的蛋白質含量。測量信使核糖核酸與蛋白質含量的方法為習知技術；主要的方法在此敘述。

“雜交(hybridization)”係指氫結合(hydrogen bonding)，其可為互補之核酸鹼基之間的華生克立克(Watson-Crick)、Hoogsteen 或反 Hoogsteen 之氫結合。例如，腺嘌呤與胸腺嘧啶為互補的核酸鹼基，其於氫鍵形成過程中配對。

“增生性疾病(proliferative disease)”係指一種疾病，該疾病係經由不適當之高度細胞增生、不適當之低度細胞凋亡或兩者所引起或造成上述的狀況。舉例來說，癌症為增生性疾病的例子。癌症的例子包括，但不限於，白血病(例如：急性白血病(acute leukemia)、急性淋巴細胞性白血病(acute lymphocytic leukemia)、急性骨髓性白血病(acute myelocytic leukemia)、急性骨髓細胞白血病(acute myeloblastic leukemia)、急性前骨髓細胞白血病(acute promyelocytic leukemia)、急性骨髓單核細胞性白血病

(acute myelomonocytic leukemia)、急性單核球白血病(acute monocytic leukemia)、急性紅白血病(acute erythroleukemia)、慢性白血病(chronic leukemia)、慢性骨髓性白血病(chronic myelocytic leukemia)、慢性淋巴細胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、真性多紅血球症(polycythemia vera)、淋巴瘤(lymphoma)(霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏病(non-Hodgkin's disease))、Waldenstrom氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈病(heavy chain disease)以及實性瘤(solid tumors)，例如：肉瘤(sarcomas)與癌(carcinomas)(例如：纖維肉瘤(fibrosarcoma)、黏液肉瘤(myxosarcoma)、脂肉瘤(liposarcoma)、軟骨肉瘤(chondrosarcoma)、骨原性肉瘤(osteogenic sarcoma)、脊索瘤(chordoma)、血管肉瘤(angiosarcoma)、內皮肉瘤(endotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)、淋巴管內皮肉瘤(lymphangioendotheliosarcoma)、滑液膜瘤(synovioma)、中皮瘤(mesothelioma)、骨幹骨肉瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、結腸癌(colon carcinoma)、胰腺癌(pancreatic cancer)、乳癌(breast cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、前列腺癌(prostate cancer)、鱗狀上皮細胞癌(squamous cell carcinoma)、基底細胞癌(basal cell carcinoma)、腺癌(adenocarcinoma)、汗腺癌(sweat gland carcinoma)、皮脂腺癌(sebaceous gland carcinoma)、乳突癌

(papillary carcinoma) 、 乳 突 腺 癌 (papillary adenocarcinomas)、 囊 腺 癌 (cystadenocarcinoma)、 髓 質 癌 (medullary carcinoma)、 支 氣 管 上 皮 癌 (bronchogenic carcinoma)、 腎 細 胞 癌 (renal cell carcinoma)、 肝 癌 (hepatoma)、 膽 管 癌 (bile duct carcinoma)、 絨 毛 膜 癌 (choriocarcinoma)、 精 原 細 胞 瘤 (seminoma)、 胚 胎 性 癌 (embryonal carcinoma)、 威 耳 姆 氏 腫 瘤 (Wilm's tumor)、 子 宮 頸 癌 (cervical cancer)、 子 宮 癌 (uterine cancer)、 睪 丸 癌 (testicular cancer)、 肺 癌 (lung carcinoma)、 小 細 胞 肺 癌 (small cell lung carcinoma)、 膀 胱 癌 (bladder carcinoma)、 上 皮 細 胞 癌 (epithelial carcinoma)、 神 經 膠 質 瘤 (glioma)、 星 狀 細 胞 瘤 (astrocytoma)、 神 經 管 胚 細 胞 瘤 (medulloblastoma)、 顱 咽 管 瘤 (cranioopharyngioma)、 室 管 膜 瘤 (ependymoma)、 松 果 腺 瘤 (pinealoma)、 血 管 母 細 胞 瘤 (hemangioblastoma)、 聽 覺 神 經 瘤 (acoustic neuroma)、 寡 樹 突 細 胞 瘤 (oligodendroglioma)、 神 經 鞘 瘤 (schwannoma)、 腦 脊 髓 膜 瘤 (meningioma)、 黑 色 素 瘤 (melanoma)、 神 經 胚 細 胞 瘤 (neuroblastoma) 以 及 視 網 膜 胚 細 胞 瘤 (retinoblastoma))。 淋 巴 增 生 性 疾 病 (lymphoproliferative disorders) 也 視 為 增 生 性 疾 病。

當本發明之方法中所用的核酸鹼基寡聚物存在於細胞凋亡通常不足的細胞中時，最好能夠增加細胞凋亡 (apoptosis) 和 / 或降低凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸 (IAP mRNA) 或蛋白質含量。相較於對照組，該增加量最好至少

為 10%，更好的狀況是增加 25%，而最好的狀況是增加一倍或以上。本發明之方法中所用的核酸鹼基寡聚物最好包含大約 8 至 30 個核酸鹼基。在某些實施例中，至少有 8 個連續之核酸鹼基選自序列識別號：1-99、143、147、151、163-260、287、289、300-490 的序列。本發明之核酸鹼基寡聚物也可額外包含連續例如 20、40、60、85、120 或以上的核酸鹼基(該連續的核酸鹼基係與將凋亡蛋白抑制劑多肽(IAP polypeptide)編碼的多肽互補)。該核酸鹼基寡聚物(或其一部分)可包含一修飾的骨幹。苯基硫代磷酸酯(phosphorothioate)、二硫代磷酸酯(phosphorodithioate)與其他修飾的骨幹在此技術中係眾所周知。該核酸鹼基寡聚物也可包含一個或以上的非天然連接(linkages)。

“病人”係指任何動物(例如：人類)。可利用本發明之方法、組合物與套組治療的非人類動物包括包括：馬、狗、貓、豬、山羊、兔子、倉鼠、猴子、天竺鼠、大鼠、小鼠、蜥蜴、蛇、綿羊、牛、魚與鳥。

“化學療劑 (chemotherapeutic agent)”係指用來殺死癌細胞或減少其生長的製劑。因此，細胞毒劑與細胞生長抑制劑(cytotoxic and cytostatic agents)皆為化學療劑。主要的化學療劑為：紫杉類(taxanes) (例如：紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(doxetaxel)、RPR 109881A、SB-T-1213、SB-T-1250、SB-T-101187、BMS-275183、BRT 216、DJ-927、MAC-321、IDN5109 與 IDN5390)、長春花生物鹼(vinca alkaloids) (例如：長春新鹼(vincristine)、長

春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)與脫水長春花鹼(anhydrovinblastine)、海兔毒素(dolastatins)(海兔毒素-10、海兔毒素-15、ILX651、TZT-1027、辛普洛斯他丁(音譯 symplostatin) 1、辛普洛斯丁 3 與 LU103793)、隱藻素(cryptophycins)(例如：cryptophycin 1 與 cryptophycin 52)、埃博霉素(epothilones)(例如：埃博霉素 A、埃博霉素 B、去氧埃博霉素 B 與埃博霉素 B 內醯胺(epothilone B lactam))、艾榴素(eleutherobin)、海綿毒素(discodermolide)、2-表-海綿毒素(2-epi-discodermolide)、2-脫-甲基海綿毒素(2-des-methyldiscodermolide)、5-羥甲基海綿毒素(5-hydroxymethyldiscodermolide)、19-脫-胺基羰基海綿毒素(19-des-aminocarbonyldiscodermolide)、9(13)-環海綿毒素(9(13)-cyclodiscodermolide)以及勞力瑪莉(音譯 laulimalide)。其他的化學療劑列於以下的表 1。

“生物反應修飾劑(biological response-modifying agent)”係指一種促進或修復免疫系統對抗疾病之能力的製劑。某些(但並非所有)生物反應修飾劑可減緩癌細胞的生長，因此也被視為化學療劑。生物反應修飾劑的例子為干擾素(interferons)(α 、 β 、 γ)、介白素-2(interleukin-2)、美羅華(rituximab)與曲妥珠單抗(trastuzumab)。

“化學致敏藥物(chemosensitizer)”係一種使腫瘤細胞對化學療法之作用更敏感的製劑。

“淋巴增生性疾病(lymphoproliferative disorder)”係

指一種淋巴系統之細胞(例如：T細胞與B細胞)不正常增生的疾病。

“核酶 (ribozyme)”係指一種核糖核酸，其具有酶活性(enzymatic activity)，具有對於標靶核糖核酸分子的位置專一性與分裂能力。核酶可用以降低多肽的表現。利用核酶降低多肽表現的方法可參考 Turner 等人(Adv. Exp. Med. Biol. 465:303-318, 2000)與 Norris 等人(Adv. Exp. Med. Biol. 465:293-301, 2000)所述的例子。

“報導基因(reporter gene)”係指將多肽(其表現可被分析)編碼的基因；該等多肽不受限地包括：葡萄糖醛酸酶(glucuronidase(GUS))、蟲螢光素酶(luciferase)、氯黴素乙酰轉移酶(chloramphenicol transacetylase，簡稱CAT)與 β -半乳糖酶(beta-galactosidase)。

“啟動子(promoter)”係指一種足以主導轉錄(transcription)的聚核苷酸。

“可操作地結合(operably linked)”係指當適當的分子(例如：轉錄的活化蛋白(transcriptional activator proteins))結合至第二多核苷酸(polynucleotide)(其主導第一多核苷酸的轉錄)時，第一多核苷酸位於第二多核苷酸鄰近。

本發明之其他特色與優點將詳述於下列的較佳實施例與申請專利範圍。

【實施方式】

為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯

易懂，下文特舉出較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

本發明係提供用以增加細胞內之細胞凋亡的方法，該等方法係投與本發明之核酸鹼基寡聚物 (nucleobase oligomer) 與化學療劑(例如：細胞毒劑(cytotoxic agent)、細胞生長抑制劑(cytostatic agent) 或生物反應修飾劑(biological response-modifying agent))組合。該二製劑最好同時投與或於 28 天內分別投與。在某些實施例中，該化學療劑分裂(disrupts)或穩定微管(microtubules)。該化學療劑可為例如紫杉(taxane)或長春花生物鹼(vinca alkaloid)。如果有需要，也可投與一化學致敏藥物(chemosensitizer)(也就是使增生性細胞對於化學療法更敏感的製劑)。任何上述製劑的組合皆可用來形成藥學組合物。這些藥學組合物可用以治療增生性疾病(proliferative disease)，例如：癌症或淋巴增生性疾病(lymphoproliferative disorder)，或用以治療增生性疾病的症狀。本發明之核酸鹼基寡聚物/化學療劑組合也可與放射療法併用，以治療癌症或其他增生性疾病。

細胞凋亡在癌細胞中的活化提供了新的並且可能改善病人對傳統化學療法與放射療法之反應的方法。就 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)直接抑制半胱天門冬氨酸蛋白酶(caspases)與抑制細胞凋亡的能力來說，其為凋亡蛋白抑制劑基因(IAP gene)家族中最有效力的一員。吾人研究活體外(*in vitro*)與活體內(*in vivo*)反義寡核苷酸(antisense (AS) oligonucleotides) 所造成之 X 染色體相關

聯的細胞凋亡蛋白抑制劑下調作用(XIAP down-regulation)對於人類非小細胞肺癌(human non-small cell lung cancer (NCI-H460))生長的影響。在培養的 H460 人類肺癌細胞中，吾人確定寡核苷酸 G4 反義為最有效力的化合物，並且分別以即時逆轉錄聚合酶鏈反應(Real-time RT-PCR) 與西方墨點法確定寡核苷酸 G4 反義可有效地將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)下調 55%，並且使蛋白質含量上升至 60%，同時，當其濃度為 1.2 微摩爾時，會引發 60%的細胞死亡。相反地，擾亂對照 G4 寡核苷酸(scrambled control G4 oligonucleotide)使少量之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑損失，而細胞死亡率低於 10%。投與 G4 反義(G4 AS)會引發細胞凋亡，造成半胱天門冬氨酸蛋白酶原 3(pro-caspase-3)與多聚(雙磷酸腺苷-核糖)聚合酶蛋白(PARP proteins)降解，當 G4 反義濃度為 1.2 微摩爾時，則產生顯著的核去氧核糖核酸(nuclear DNA)凝集與分裂。此外，X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸(XIAP AS oligonucleotides)使 H460 細胞對於阿霉素(doxorubicin (DOX))、紅豆杉醇(taxol)、長春瑞賓(vinorelbine) 與依託泊苷(etoposide)的細胞毒性作用敏感化。在動物模式中，吾人證實經由全身性腹腔內投與 15 毫克/公斤之 G4 反義(G4 AS) 至異種移植物模式之嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 免疫缺陷(SCID/RAG2-immunodeficient)小鼠後，對於人類 H460 腫瘤具有明顯的序列專一性生長抑制作用。全身性反義寡去

氧核苷酸(systemic AS ODN)的投與係與腫瘤異種移植體內之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)的 85%下調有關。15 毫克/公斤之 G4 反義與 5 毫克/公斤之長春瑞賓(vinorelbine)的組合比任一單一製劑更明顯地抑制腫瘤生長。這些研究顯示 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)的下調在肺癌細胞中是一種有效力的死亡訊息，並且能夠在活體外誘發細胞凋亡以及在活體內抑制腫瘤生長。這些研究支持凋亡蛋白抑制劑(IAPs)係治療人類非小細胞肺癌以及其他實性瘤(solid tumors)的適當標靶。

治療法

治療可在任何地方施行：在家、醫師的辦公室、診所、醫院的門診部門或醫院。治療一般都由醫院開始，如此醫師可就近觀察治療的反應並作任何需要的調整。治療的持續時間當視所治療癌症的種類、病人的年齡與症狀、病人的疾病期與疾病形式以及病人的身體對於該治療的反應而定。藥物可在不同的時間間隔投與（每天、每週或每個月）。治療可以斷斷續續的循環進行，其中包括休息期，如此該病人的身體才有機會重建健康的新細胞並且重新獲得其能力。

根據癌症的形式及其發展期，治療可用以減緩癌的擴散、減緩癌的生長、消滅或遏止可能從原腫瘤擴散至身體其他部位的癌細胞、減輕癌所引發的症狀或預防癌在最初部位的發生。

此處所稱的“癌(cancer)”或“腫瘤(neoplasm)”或“腫瘤細胞(neoplastic cells)”係指一群以不正常方式增生的細胞。癌生長係不受控制且為進行性的(progressive)，並且一般係於不引發正常細胞增生或在造成細胞增生停止的情況下發生。

傳統的藥學技術可用來提供適當的配方或組合物，以便於投與化合物至患有過度細胞增生誘發之疾病的病人。在症狀開始之前即可投與藥物。可使用任何適當的投與途徑，例如：非經口的(parenteral)、靜脈內的(intravenous)、動脈內的(intraarterial)、皮下的(subcutaneous)、腫瘤內的(intratumoral)、肌內的(intramuscular)、頭顱內的(intracranial)、眶內(intraorbital)、眼的(ophthalmic)、室內的(intraventricular)、肝內的(intrahepatic)、蒴內的(intracapsular)、鞘內的(intrathecal)、腦池內的(intracisternal)、腹膜內(intraperitoneal)、鼻內(intranasal)、霧劑(aerosol)、栓劑(suppository)或口服投與。例如，治療配方可為液體溶液或懸浮液(suspension)；口服投與的配方可為片劑(tablets)或膠囊形式；而鼻內的配方為粉末、鼻滴液(nasal drops)或霧劑形式。

在習知技術中，製作配方之方法的例子可見“Remington: The Science and Practice of Pharmacy” Ed. A.R. Gennaro, Lippincourt Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2000。非經口之投與配方的例子可包含賦形劑(excipients)、無菌水或生理食鹽水、聚烷基乙二醇油

(polyalkylene glycols) (例如：聚乙二醇 (polyethylene glycol))、蔬菜油 (oils of vegetable origin) 或氫化萘 (hydrogenated naphthalenes)。生物可相容 (biocompatible)、生物可降解 (biodegradable) 的交酯聚合物 (lactide polymer)，交酯 / 乙交酯共聚物 (lactide/glycolide copolymer)，或聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物 (polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers) 可用以控制該化合物的釋放。其他對於凋亡蛋白抑制劑調節化合物可能有用的非經口傳送系統包括：乙烯-乙酸乙烯酯共聚物顆粒 (ethylene-vinyl acetate copolymer particles)、滲透幫浦 (osmotic pumps)、植入式輸注系統 (implantable infusion systems) 以及微脂粒 (liposomes)。吸入劑的配方可包含賦形劑 (例如：乳糖 (lactose))，或可為包含例如聚氧乙烯-9-月桂基乙醚 (polyoxyethylene-9-lauryl ether)、甘膽酸鹽 (glycocholate) 與去氧膽酸鹽 (deoxycholate) 的水溶液，或可為鼻滴液或凝膠投與形式的油溶液。

可將該等配方以治療上的有效量 (例如：預防、消除或減少病理狀態的量) 投與至人類病人，以治療一疾病或症狀。本發明之核酸鹼基寡聚物的較佳劑量可視疾病的形態與程度、特定病人的整體健康狀況、化合物賦形劑的配方與投與途徑等可變因素而定。

如以上所述，如果有需要，本發明之核酸鹼基寡聚物可與治療增生性疾病的治療法 (例如：放射療法、手術或化學療法) 併用。

對於任何的上述應用方法而言，本發明的核酸鹼基寡聚物最好經由靜脈內投與或施用於需要進行細胞凋亡的部位(例如：經由注射投與)。

寡核苷酸與其他核酸鹼基寡聚物 (Oligonucleotides and other nucleobase oligomers)

至少有兩種形式的寡核苷酸會誘發由核糖核酸酶 H(RNase H)引起的核糖核酸裂解(cleavage): 具有磷酸二酯(phosphodiester (PO)) 或苯基硫代磷酸酯(phosphorothioate (PS)) 連接的聚去氧核苷酸(polydeoxynucleotides)。雖然 2'-OMe-核糖核酸(2'-OMe-RNA)序列對核糖核酸標靶(RNA targets)表現高度親和力，但這些序列並非核糖核酸酶 H 的受質。一較佳的寡核苷酸係以 2'-修飾的寡核苷酸(2'-modified oligonucleotides)為基本成分，其中含有具備一些或全部核苷酸間連接(internucleotide linkages)的聚去氧核苷酸隙(oligodeoxynucleotide gaps)，而該核苷酸間連接係為了核酸酶抗性(nuclease resistance)而修飾成苯基硫代磷酸酯(phosphorothioates)。甲基磷酸酯修飾作用(methylphosphonate modifications)的存在會增加寡核苷酸對於其標靶核糖核酸的親和力，並且因此降低半數抑制濃度(IC₅₀)。該修飾作用也增加該修飾之寡核苷酸(modified oligonucleotide)的核酸酶抗性。吾人了解本發明之方法與試劑可與任何可能發展的技術同時使用，包括共價閉合的多反義寡核苷酸(covalently-closed multiple

antisense (CMAS) oligonucleotides)(Moon et al., Biochem J. 346:295-303, 2000 ; 專利合作條約公開案號 (PCT Publication No.)WO 00/61595)、帶狀反義寡核苷酸 (ribbon-type antisense (RiAS) oligonucleotides) (Moon et al., J. Biol. Chem. 275:4647-4653, 2000 ; 專利合作條約公開案號 WO 00/61595)以及大型環狀反義寡核苷酸 (large circular antisense oligonucleotides) (美國專利申請案公開第 2002/0168631 A1 號)。

如同此技術中所知，核苷(nucleoside)係一種核酸鹼基-糖組合(nucleobase-sugar combination)。鹼基部分的核苷通常是一雜環鹼基(heterocyclic base)。最常見的兩類雜環鹼基為嘌呤類與嘧啶類。核苷酸係另外包含一磷酸基的核苷，而該磷酸基係共價地連接到核苷的糖部分。對於那些包括五呋喃糖(pentofuranosyl sugar)的核苷來說，磷酸基可連接至糖的 2'、3'或 5'羥基部分(hydroxyl moiety)。在形成寡核苷酸時，該磷酸根共價地連接鄰近的核苷至另一核苷，以形成一直鏈的聚合化合物。接著，該直鏈之聚合物結構的分別兩端可結合形成一環形結構；開放的直鏈結構通常為優先的選擇。在寡核苷酸結構內，磷酸基通常形成寡核苷酸的骨幹。核糖核酸與去氧核糖核酸的一般連接或骨幹係 3'至 5'磷酸二酯連接。

用於本發明之較佳核酸鹼基寡聚物的特定例子包括含有修飾骨幹或非天然之核苷間連接的寡核苷酸。如本說明書所定義，具有修飾骨幹的核酸鹼基寡聚物包括那些在骨

幹中保留磷原子以及在骨幹中不具磷原子者。為了本說明書的目的，在核苷間骨幹不具磷原子的修飾寡核苷酸也視為核酸鹼基寡聚物。

包含修飾寡核苷酸之核酸鹼基寡聚物的例子包括具有一般 3'-5' 連接的苯基硫代磷酸酯 (phosphorothioates)、對掌性苯基硫代磷酸酯 (chiral phosphorothioates)、二硫代磷酸酯 (phosphorodithioates)、磷酸三酯 (phosphotriesters)、胺基烷基-磷酸三酯 (aminoalkyl-phosphotriesters)、甲基與其他烷基磷酸酯 (methyl and other alkyl phosphonates) (包括 3'-磷酸亞烴酯 (3'-alkylene phosphonates) 與對掌性磷酸酯 (chiral phosphonates))、亞磷酸酯 (phosphinates)、氨基磷酸酯 (phosphoramidates) (包括 3'-胺基氨基磷酸酯 (3'-amino phosphoramidate) 與胺基烷基氨基磷酸酯 (aminoalkylphosphoramidates))、硫羰氨基磷酸酯 (thionophosphoramidates)、硫羰烷基磷酸酯 (thionoalkylphosphonates)、硫羰烷基磷酸三酯 (thionoalkylphosphotriesters) 與硼烷磷酸酯 (boranophosphates)，這些核酸鹼基寡聚物的 2'-5' 結合類似物 (2'-5' linked analogs)，以及具有轉化之極性 (inverted polarity) 的核酸鹼基寡聚物，其中，相鄰配對的核苷單元 (nucleoside units) 3'-5' 連接至 5'-3' 或從 2'-5' 連接至 5'-2'。各種鹽類、混合鹽類與游離酸 (free acid) 形式也包含在內。教導如何製備上述含磷之連接 (phosphorus-containing linkages) 的代表性美國專利不受

限地包括：美國專利號 3,687,808；4,469,863；4,476,301；5,023,243；5,177,196；5,188,897；5,264,423；5,276,019；5,278,302；5,286,717；5,321,131；5,399,676；5,405,939；5,453,496；5,455,233；5,466,677；5,476,925；5,519,126；5,536,821；5,541,306；5,550,111；5,563,253；5,571,799；5,587,361；以及 5,625,050，以上皆以引用的方式併入本文中。

具有修飾之寡核苷酸骨幹（未包含磷原子）的核酸鹼基寡聚物（nucleobase oligomers）具有骨幹，該骨幹係經由短鏈烷基或環烷基核苷間連接（short chain alkyl or cycloalkyl internucleoside linkages）、混合的雜原子以及烷基或環烷基核苷間連接、或一個或以上之短鏈雜原子或雜環核苷間連接（heteroatomic or heterocyclic internucleoside linkages）形成。這些包括具有嗎啉基（由核苷的糖部分體部分地形成）連接（morpholino linkages）者；矽氧烷（siloxane）骨幹；硫化物（sulfide）、亞砜（sulfoxide）與砜（sulfone）骨幹；甲乙醯基（formacetyl）與硫甲乙醯基（thioformacetyl）骨幹；亞甲基甲乙醯基（methylene formacetyl）與硫甲乙醯基（thioformacetyl）骨幹；含烯（alkene）的骨幹；胺基磺酸鹽（sulfamate）骨幹；亞甲基亞胺基（methylenimine）與亞甲基聯胺基（methylenediazine）骨幹；烷苯磺酸鹽（sulfonate）與磺胺醯（sulfonamide）骨幹；醯胺（amide）骨幹；以及其他具有混合之氮、氧、硫與 CH_2 成分者。教導如何製備上述

寡核苷酸 (oligonucleotides) 的代表性美國專利為美國專利案號：5,034,506；5,166,315；5,185,444；5,214,134；5,216,141；5,235,033；5,264,562；5,264,564；5,405,938；5,434,257；5,466,677；5,470,967；5,489,677；5,521,063；5,506,337；5,541,307；5,561,225；5,596,086；5,602,240；5,610,289；5,602,240；5,608,046；5,610,289；5,618,704；5,623,070；5,663,312；5,633,360；5,677,437；5,677,439；5,698,685；以及 6,365,577，以上皆以引用的方式併入本文中。

在其他核酸鹼基寡聚物中，糖與核苷間連接（即骨幹）皆以新基團取代。核酸鹼基單元係維持並進而與凋亡蛋白抑制劑（IAP）雜交。有一種該類氮雜氮原子（aza nitrogen atoms）係肽核酸（Peptide Nucleic Acid (PNA)）。在肽核酸化合物中，寡核苷酸的糖骨幹係以一含醯胺（amide）的骨幹取代，特別是胺基乙基甘氨酸骨幹（aminoethylglycine backbone）。該核酸鹼基保留並且直接或間接地連接至該骨幹之醯胺部分體（amide portion）的氮雜氮原子（aza nitrogen atoms）。製備與使用這些核酸鹼基寡聚物的方法係描述於例如 “Peptide Nucleic Acids: Protocols and Applications” Ed. P.E. Nielsen, Horizon Press, Norfolk, United Kingdom, 1999。教導如何製備肽核酸(PNAs)的代表性美國專利不受限地包括美國專利案號：5,539,082；5,714,331；與 5,719,262，以上專利皆以引用的方式併入本文中。進一步之有關肽核酸化合物的製備方法可見 Nielsen

et al., Science, 1991, 254, 1497-1500。

在本發明之特定實施例中，核酸鹼基寡聚物 (nucleobase oligomers) 具有苯基硫代磷酸酯骨幹 (phosphorothioate backbones) 以及具備雜原子 (heteroatom) 骨幹的核苷，特別是 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-$ (一般所知的亞甲基(甲亞胺基) (methylene (methyylimino)) 或 MMI 骨幹)、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 與 $-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在其他實施例中，該寡核苷酸具有嗎啉基 (morpholino) 骨幹結構，其描述於美國專利第 5,034,506 號。

核酸鹼基寡聚物也可包含一個或以上之取代的糖部分體 (substituted sugar moieties)。核酸鹼基寡聚物在 2' 位置包含以下其中之一：OH；氟；O-、S-或 N-烷基 (alkyl)；O-、S-或 N-烯基 (alkenyl)；O-、S-或 N-炔基 (alkynyl)；或 O-烷基-O-烷基，其中之烷基、烯基與炔基可被碳數 1 至 10 (C_1 to C_{10}) 的烷基或碳數 2 至 10 的烯基與炔基取代或不被取代。特別好的核酸鹼基寡聚物有 $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$ 與 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$ ，其中， n 與 m 大約為 1 至 10。其他較佳的核酸鹼基寡聚物在 2' 位置包含以下基團：碳數 1 至 10 的低烷基 (C_1 to C_{10} lower alkyl)、取代的低烷基、烷芳基 (alkaryl)、芳烷基 (aralkyl)、O-烷芳基 (O-alkaryl) 或 O-芳烷基 (O-aralkyl)、SH、SCH₃、OCN、氯、溴、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、二氧化氮、NH₂、雜環烷

基(heterocycloalkyl)、雜環烷芳基(heterocycloalkaryl)、胺基烷基胺基(aminoalkylamino)、聚烷基胺基(polyalkylamino)、取代的矽烷基(substituted silyl)、核糖核酸劈裂基(RNA cleaving group)、報導基(reporter group)、嵌合劑(intercalator)、用來增進核酸鹼基寡聚物之藥物動力學特性(pharmacokinetic properties)的基團、或用來增進核酸鹼基寡聚物之藥效學特性(pharmacodynamic properties)的基團以及其他具有相似特性的取代基。較佳之修飾(modifications)為 2'-O-甲基與 2'-甲氧乙氧基(2'-O-methyl and 2'-methoxyethoxy) ($2'-O-CH_2CH_2OCH_3$), 也是一般所知的 2'-O-(2-甲氧乙基)(2'-O-(2-methoxyethyl)) 或 2'-MOE)。另一較佳的修飾係 2'-二甲基胺基氧乙氧基(2'-dimethylaminooxyethoxy)(即 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$), 也是一般所知的 2'-DMAOE。其他的修飾包括 2'-胺基丙氧基(2'-aminopropoxy) ($2'-OCH_2CH_2CH_2NH_2$)與 2'-氟(2'-F)。在寡核苷酸(oligonucleotide)或其他核酸鹼基寡聚物的其他位置上也可作相似的修飾, 特別是 3'端核苷酸(3' terminal nucleotide) 上或 2'-5' 連接之寡核苷酸(2'-5' linked oligonucleotides)內之糖的 3'位置, 以及 5'端核苷酸的 5'位置。核酸鹼基寡聚物也可具有糖類似物(sugar mimetics), 例如: 以環丁基部分體(cyclobutyl moieties)取代五呋喃糖(pentofuranosyl sugar)。教導如何製備該等修飾之糖結構的代表性美國專利包括美國專利案號: 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878;

5,446,137 ; 5,466,786 ; 5,514,785 ; 5,519,134 ; 5,567,811 ;
 5,576,427 ; 5,591,722 ; 5,597,909 ; 5,610,300 ; 5,627,053 ;
 5,639,873 ; 5,646,265 ; 5,658,873 ; 5,670,633 ; 以及
 5,700,920，但不只限於此類。以上專利皆以引用的方式全部併入本文中。

核酸鹼基寡聚物也可包含核酸鹼基修飾或取代。此處所用的“未修飾的(unmodified)”或“天然的”核酸鹼基包括嘌呤鹼基——腺嘌呤(adenine (A))與鳥嘌呤(guanine (G))，以及嘧啶鹼基——胸腺嘧啶(thymine (T))、胞嘧啶(cytosine (C))與尿嘧啶(uracil (U))。修飾的核酸鹼基包括其他合成與天然的核酸鹼基，例如：5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine) (5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine)、黃嘌呤(xanthine)、次黃嘌呤(hypoxanthine)、2-胺基腺嘌呤(2-aminoadenine)、6-甲基腺嘌呤與鳥嘌呤以及腺嘌呤與鳥嘌呤的其他烷基衍生物(6-methyl and other alkyl derivatives of adenine and guanine)；2-丙基(propyl)腺嘌呤與鳥嘌呤以及腺嘌呤與鳥嘌呤的其他烷基衍生物；2-硫尿嘧啶(thiouracil)、2-硫胸腺嘧啶(thiothymine)與2-硫胞嘧啶(thiocytosine)；5-鹵尿嘧啶(halouracil)與胞嘧啶；5-丙炔基(propynyl)尿嘧啶與胞嘧啶；6-偶氮尿嘧啶(azo uracil)、胞嘧啶與胸腺嘧啶；5-尿嘧啶(假尿嘧啶(pseudouracil))；4-硫尿嘧啶(thiouracil)；8-鹵(halo)、8-胺基、8-硫醇(thiol)、8-硫代烷基(thioalkyl)、8-羥基(hydroxyl)與其他8-取代的腺嘌呤與鳥嘌呤；5-鹵(例

如：5-溴)、5-三氟甲基(trifluoromethyl)與其他5-取代的嘧啶與胞嘧啶；7-甲基鳥嘌呤(methylguanine)與7-甲基腺嘌呤；8-氮雜鳥嘌呤(azaguanine)與8-氮雜腺嘌呤(azaadenine)；7-脫氮雜鳥嘌呤(deazaguanine)與7-脫氮雜腺嘌呤(deazaadenine)；與3-脫氮雜鳥嘌呤與3-脫氮雜腺嘌呤。其他的核酸鹼基(nucleobases)包括美國專利案號3,687,808、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pp. 858-859, Kroschwitz, J. I., Ed., John Wiley & Sons, 1990、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613 以及 Sanghvi, Y. S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, pp. 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993 當中所描述的核酸鹼基。在這些核酸鹼基當中，某些核酸鹼基特別有助於增加本發明之反義寡核苷酸(antisense oligonucleotide)的結合親和力。這類核酸鹼基包括：5-取代的嘧啶類(substituted pyrimidines)，6-氮雜嘧啶(azapyrimidines)，以及N-2、N-6與O-6取代的嘌呤類，包括：2-氨基丙基腺嘌呤(aminopropyladenine)、5-丙炔基尿嘧啶(propynyluracil)與5-丙炔基胞嘧啶。已有報告指出5-甲基胞嘧啶取代(substitutions)在0.6-1.2°C會增加核酸雙鏈穩定性(nucleic acid duplex stability)(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., eds., Antisense Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)並且為較佳的鹼基取代基，尤其當其與2'-O-甲氧乙基

(2'-O-methoxyethyl)或 2'-O-甲基糖(2'-O-methyl sugar)修飾結合時。教導如何製備上述之某些修飾核酸鹼基(modified nucleobases)以及其他修飾核酸鹼基的代表性美國專利包括美國專利案號：4,845,205；5,130,302；5,134,066；5,175,273；5,367,066；5,432,272；5,457,187；5,459,255；5,484,908；5,502,177；5,525,711；5,552,540；5,587,469；5,594,121；5,596,091；5,614,617；5,681,941；以及5,750,692，以上的專利皆以引用的方式併入本文中。

本發明之核酸鹼基寡聚物的另一修飾包括：將增加該寡核苷酸(oligonucleotide)活性、細胞分佈或細胞攝入之一個或以上的部分體(moieties)或結合物(conjugates)在化學上連接至核酸鹼基寡聚物。該等部分體包括脂質部分體(lipid moieties)—例如：膽固醇部分體(Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:6553-6556, 1989)、膽酸(cholic acid) (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 4:1053-1060, 1994)、硫醚(thioether)—例如：己基-S-三苯基甲硫(hexyl-S-tritylthiol) (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 660:306-309, 1992; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 3:2765-2770, 1993)、硫代膽固醇(thiocholesterol) (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 20:533-538: 1992)、脂族鏈(aliphatic chain)—例如：癸二酸或十一基殘基(dodecandiol or undecyl residues) (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 10:1111-1118, 1991; Kabanov et al., FEBS Lett., 259:327-330, 1990; Svinarchuk

et al., *Biochimie*, 75:49-54, 1993)、磷脂 (phospholipid)—例如：二十六基-rac-甘油 (di-hexadecyl-rac-glycerol) 或三乙基銨 1,2-二-O-十六基-rac-甘油-3-H-磷酸酯 (triethylammonium 1,2-di-O-hexadecyl-rac-glycero-3-H-phosphonate) (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 36:3651-3654, 1995; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 18:3777-3783, 1990)、多胺或聚乙二醇鏈 (a polyamine or a polyethylene glycol chain) (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 14:969-973, 1995) 或三環癸胺醋酸 (adamantane acetic acid) (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 36:3651-3654, 1995)、軟脂酸基 (palmityl) 部分體 (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1264:229-237, 1995) 或十八胺或己基胺基-羰基-氧膽固醇 (octadecylamine or hexylamino-carbonyl-oxycholesterol moiety) (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277:923-937, 1996)，但不只限於此類。教導如何製備該等核酸鹼基寡聚物結合物 (nucleobase oligomer conjugates) 的代表性美國專利為美國專利號：4,587,044；4,605,735；4,667,025；4,762,779；4,789,737；4,824,941；4,828,979；4,835,263；4,876,335；4,904,582；4,948,882；4,958,013；5,082,830；5,109,124；5,112,963；5,118,802；5,138,045；5,214,136；5,218,105；5,245,022；5,254,469；5,258,506；5,262,536；5,272,250；5,292,873；5,317,098；5,371,241；5,391,723；5,414,077；5,416,203；5,451,463；5,486,603；

5,510,475 ; 5,512,439 ; 5,512,667 ; 5,514,785 ; 5,525,465 ;
5,541,313 ; 5,545,730 ; 5,552,538 ; 5,565,552 ; 5,567,810 ;
5,574,142 ; 5,578,717 ; 5,578,718 ; 5,580,731 ; 5,585,481 ;
5,587,371 ; 5,591,584 ; 5,595,726 ; 5,597,696 ; 5,599,923 ;
5,599,928 ; 5,608,046 ; 與 5,688,941 , 以上的專利皆以引用
的方式併入本文中。

本發明也包括嵌合體化合物類(chimeric compounds)的核酸鹼基寡聚物。“嵌合體的(Chimeric)”核酸鹼基寡聚物係核酸鹼基寡聚物，特別是寡核苷酸，其中包含一個或以上之化學上的區別區域(distinct regions)，每一區域皆由至少一單體單元組成(即在寡核苷酸中的核苷酸)。這些核酸鹼基寡聚物一般至少包含一區域，在該區域中，不同的核酸鹼基寡聚物經修飾後，使其增加對於核酸酶降解的抗性，增加細胞的攝入，和/或增加對於標靶核酸的親和力。核酸鹼基寡聚物的另一區域可作為酶的受質，而該酶能夠分離核糖核酸：去氧核糖核酸(RNA:DNA)或核糖核酸：核糖核酸雜交。在實施例中，核糖核酸酶 H(RNase H)係一種細胞的內核酸酶(endonuclease)，其分離核糖核酸：去氧核糖核酸雙鏈(RNA:DNA duplex)的核糖核酸股。因此，核糖核酸酶 H 的活化造成核糖核酸標靶的分裂，而大大地增加基因表現之核酸鹼基寡聚物抑制作用的效力。因此，相較於雜交至相同標靶區域的苯基硫代磷酸酯去氧寡核苷酸(phosphorothioate deoxyoligonucleotides)，當使用嵌合體的核酸鹼基寡聚物時，通常可利用較短的核酸鹼基寡聚物獲

得比較結果。

本發明之嵌合體核酸鹼基寡聚物可形成上述之二個或以上之核酸鹼基寡聚物的複合結構 (composite structures)。當該等核酸鹼基寡聚物為寡核苷酸時，其在此技術中也被稱為雜種 (hybrids) 或 gapmers。教導如何製備該等雜種結構的代表性美國專利為：5,013,830；5,149,797；5,220,007；5,256,775；5,366,878；5,403,711；5,491,133；5,565,350；5,623,065；5,652,355；5,652,356；以及5,700,922，以上的專利皆以引用的方式全部併入本文中。

本發明使用的核酸鹼基寡聚物可方便地並常規地利用已知的固相合成技術來製備。有數家廠商販賣其合成裝置，例如：Applied Biosystems (Foster City, CA)。在此技術中，進行該合成的任何其他已知方法皆可使用。已知可利用相似的技術製備寡核苷酸 (oligonucleotides)，例如：苯基硫代磷酸酯 (phosphorothioates) 與烷化衍生物 (alkylated derivatives)。

本發明之核酸鹼基寡聚物也可與其他化合物分子、分子結構或混合物 (例如：微脂粒，受體標靶的分子 (receptor targeted molecules)，口服、直腸的或其他的配方) 混合、包覆 (encapsulated)、結合 (conjugated) 或以其他方式結合 (associated)，以促進攝入 (uptake)、分佈和/或吸收。教導如何製備該等攝入、分佈和/或吸收促進配方的代表性美國專利為：5,108,921；5,354,844；5,416,016；5,459,127；5,521,291；5,543,158；5,547,932；5,583,020；5,591,721；

4,426,330 ; 4,534,899 ; 5,013,556 ; 5,108,921 ; 5,213,804 ;
 5,227,170 ; 5,264,221 ; 5,356,633 ; 5,395,619 ; 5,416,016 ;
 5,417,978 ; 5,462,854 ; 5,469,854 ; 5,512,295 ; 5,527,528 ;
 5,534,259 ; 5,543,152 ; 5,556,948 ; 5,580,575 ; 5,595,756 ,
 以上的專利皆以引用的方式併入本文中。

根據投與的方法，本發明之核酸鹼基寡聚物包含任何藥學上可接受的鹽類、酯類、或該等酯類的鹽類、或其他化合物，其能夠提供（直接或間接地）具生物活性的代謝物或其殘餘物。另外，此揭露也包含本發明之化合物的前驅藥物以及藥學上可接受的鹽類、該等前驅藥物之藥學上可接受的鹽類以及其他生物相等性藥物。

“前驅藥物(prodrug)”係指一種治療劑，該治療劑係配製成失活形式，而其在體內或細胞內會經由內生酶或其他化學藥劑和/或狀態轉變成活性成分(即藥物)。特別是本發明之寡核苷酸的前驅藥物變化形式可根據專利合作條約公開案號 WO 93/24510 或 WO 94/26764 所述的方法製備成 SATE [((S-乙醯-2-硫乙基)磷酸鹽(S-acetyl-2-thioethyl)phosphate)] 衍生物。

“藥學上可接受的鹽類(pharmaceutically acceptable salts)”係指鹽類，其保留所需之原化合物生物活性，並且不產生不良的毒性作用。藥學上可接受的鹼基添加鹽類係以金屬或胺形成，例如：鹼或鹼土金屬或有機胺。陽離子金屬的例子為鈉、鉀、鎂、鈣與相似物。適當之胺的例子為：

N,N'-二苯甲基乙二胺

(N,N'-dibenzylethylenediamine) 、 氯 普 魯 卡 因 (chloroprocaine) 、 膽 鹼 (choline) 、 二 乙 醇 胺 (diethanolamine) 、 二 環 己 胺 (dicyclohexylamine) 、 乙 二 胺 (ethylenediamine) 、 N-葡 甲 胺 (N-methylglucamine) 以 及 普 魯 卡 因 (procaine)(其 例 見 Berge et al., J. Pharma Sci., 66:1-19, 1977)。在 傳 統 方 法 中，酸 性 化 合 物 之 鹼 基 添 加 鹽 類 的 製 備 如 下：將 一 足 量 之 所 需 鹼 基 接 觸 游 離 酸 形 式，即 產 生 鹽 類。在 傳 統 方 法 中，將 酸 接 觸 鹽 形 式 並 且 分 離 游 離 酸 可 再 產 生 該 游 離 酸 形 式。該 游 離 酸 形 式 在 某 些 物 理 特 性 上 與 其 各 自 的 鹽 形 式 不 同，例 如：在 極 性 溶 劑 中 的 溶 解 度，除 此 之 外，該 鹽 類 與 其 作 為 本 發 明 之 用 的 各 自 游 離 酸 相 同。此 處 所 稱 之 “藥 學 添 加 鹽 類 (pharmaceutical addition salt)” 包 括 本 發 明 之 組 合 物 之 其 中 一 成 分 之 酸 形 式 之 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類。這 些 鹽 類 包 括 胺 的 有 機 或 無 機 酸 鹽 類。較 佳 的 酸 鹽 類 (acid salts) 為 氯 化 氫 (hydrochlorides)、醋 酸 鹽 (acetates)、水 楊 酸 鹽 (salicylates)、亞 硝 酸 鹽 (nitrates) 以 及 磷 酸 鹽。其 他 適 當 之 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類 為 熟 悉 此 技 術 之 人 員 所 知，並 且 包 括 各 種 無 機 與 有 機 酸 之 鹼 性 鹽 類 (basic salts)，在 無 機 酸 方 面，包 括：鹽 酸 (hydrochloric acid)、氫 溴 酸 (hydrobromic acid)、硫 酸 (sulfuric acid) 或 磷 酸 (phosphoric acid) 等；在 有 機 酸 方 面，包 括：羧 酸、磺 酸、硫 複 酸 或 麟 酸 或 N-取 代 的 氨 基 磺 酸 (sulfamic acids)，例 如：醋 酸、丙 酸、羥 乙 酸 (glycolic acid)、琥 珀 酸、順 丁 烯 二 酸 (maleic acid)、羥 基 丁 烯 二 酸 (hydroxymaleic acid)、甲

基丁烯二酸 (methylnmaleic acid)、反丁烯二酸 (fumaric acid)、蘋果酸 (malic acid)、酒石酸 (tartaric acid)、乳酸、草酸 (oxalic acid)、葡萄糖酸、葡萄糖二酸 (glucaric acid)、葡萄糖醛酸 (glucuronic acid)、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸 (cinnamic acid)、杏仁酸 (mandelic acid)、水楊酸、4-氨基水楊酸 (aminosalicylic acid)、2-苯氧基苯甲酸 (phenoxybenzoic acid)、2-乙酰氧基苯甲酸 (acetoxybenzoic acid)、恩貝酸 (embonic acid)、菸鹼酸 (nicotinic acid) 或異菸鹼酸 (isonicotinic acid)；以及胺基酸 (amino acids)，例如：在自然界中參與蛋白質合成的 20 α 胺基酸——例如：麩胺酸或天冬胺酸，以及也包括苯基醋酸 (phenylacetic acid)、甲烷磺酸 (methanesulfonic acid)、乙烷磺酸 (ethanesulfonic acid)、2-羥基乙烷磺酸 (hydroxyethanesulfonic acid)、乙烷-1,2-二磺酸 (ethane-1,2-disulfonic acid)、苯磺酸 (benzenesulfonic acid)、4-甲基苯磺酸 (methylbenzenesulfonic acid)、萘-2-磺酸 (naphthalene-2-sulfonic acid)、萘-1,5-磺酸、2-或 3-磷酸甘油酯 (phosphoglycerate)、葡萄糖-6-磷酸鹽 (glucose-6-phosphate)、N-環己基氨基磺酸 (cyclohexylsulfamic acid) (伴隨賽克拉美 (cyclamates) 的形成)，或包含其他的酸性有機化合物，例如：抗壞血酸 (ascorbic acid)。化合物之藥學上可接受之鹽類也可利用藥學上可接受的陽離子製備。適當之藥學上可接受的陽離子為熟悉此技術的人員所知，其包括鹼性、鹼土、銨

(ammonium)與四級銨陽離子。也有可能為碳酸鹽或碳酸氫鹽(hydrogen carbonates)。

對於寡核苷酸與核酸鹼基寡聚物來說，適當之藥學上可接受的鹽類包括 (i) 以陽離子形成的鹽類，這些陽離子的例子包括：鈉、鉀、銨、鎂、鈣、多胺(例如：精胺(spermine)與亞精胺(spermidine)等)；(ii) 以無機酸形成的酸添加鹽類(acid addition salts)，這些無機酸的例子包括：鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸與相似物；(iii) 以有機酸形成的鹽類，這些有機酸的例子包括：醋酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸(maleic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、葡萄糖酸(gluconic acid)、檸檬酸、蘋果酸(malic acid)、抗壞血酸(ascorbic acid)、苯甲酸、單寧酸、棕櫚酸、褐藻酸(alginic acid)、聚麩胺酸(polyglutamic acid)、萘磺酸(naphthalenesulfonic acid)、甲烷磺酸(methanesulfonic acid)、對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)、萘二磺酸(naphthalenedisulfonic acid)、聚半乳糖醛酸(polygalacturonic acid)以及相似物；以及 (iv) 由元素的陰離子(elemental anions)形成的鹽類，這些陰離子的例子包括：氯、溴與碘。

本發明也包括含有本發明之核酸鹼基寡聚物的藥學組合物與配方。本發明之藥學組合物可經由數種方式投與，投與的方式係根據是否需要作局部或全身性投與以及治療的部位而定。投與方式可為局部的（包括眼的(ophthalmic)以及投與至黏膜—包括陰道與直腸的傳送)、肺臟的一例

如：經由粉末的吸入或吹入或霧劑，包括以噴霧器進行投與；氣管內的、鼻內的、表皮的以及穿皮的)、口服的或非經口的。非經口的投與包括靜脈內的、動脈內的、皮下的、腹膜內或肌內的注射或輸注；或頭顱內投與，例如：鞘內的或室內的(intraventricular)投與。

鎖核酸 (Locked nucleic acids)

鎖核酸(LNAs)係核酸鹼基寡聚物，其可應用於本發明。鎖核酸含有一 2'-O, 4'-C 亞甲基橋(2'-O, 4'-C methylene bridge)，其限制核苷酸類似物之呋喃核糖環(ribofuranose ring)的柔曲性(flexibility)，並且將其鎖入堅固的雙環 N 型構造。鎖核酸對某些外與內核酸酶的抗性增加並且活化核糖核酸酶 H(RNase H)，同時幾乎可包含至任何核酸鹼基寡聚物之內。此外，含鎖核酸的核酸鹼基寡聚物可利用標準的亞磷醯胺合成方法來製備。其他關於鎖核酸的細節可參考專利合作條約公開案號 WO 99/14226 與美國專利申請公開案號 US 2002/0094555 A1，以上皆以引用的方式併入本文中。

阿拉伯核酸 (arabinonucleic acids)

阿拉伯核酸(arabinonucleic acids (ANAs))也可用於本發明之方法與試劑中。阿拉伯核酸係一種以 D-阿拉伯糖(D-arabinose sugars)取代天然的 D-2'-去氧核糖(D-2'-deoxyribose sugars)而成為主要成分的核酸鹼基寡聚物。未衍生的阿拉伯核酸類似物對於核糖核酸與苯基硫代磷酸酯(phosphorothioates)具有相似的結合親和力。當阿拉

伯糖以氟衍生時(2' 氟-阿拉伯核酸(2' F-ANA))，即增加結合親和力，並且在所產生的阿拉伯核酸/核糖核酸與氟-阿拉伯核酸/核糖核酸雙鏈(ANA/RNA and F-ANA/RNA duplexes)當中，有效率地發生結合核糖核酸的選擇性水解。這些類似物可在細胞培養基中穩定地製備，其製備係以簡單的 L 糖在類似物的末端作衍生化。阿拉伯核酸在治療上的使用例子可見 Damha et al., *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids* 20: 429-440, 2001。

核酸鹼基寡聚物的傳送 (Delivery of nucleobase oligomers)

吾人在此證明裸寡核苷酸能夠進入腫瘤細胞並且抑制凋亡蛋白抑制劑(IAP)的表現。但最好使用有助於傳送寡核苷酸或其他核酸鹼基寡聚物至細胞的配方(其例見美國專利案號 5,656,611、5,753,613、5,785,992、6,120,798、6,221,959、6,346,613 與 6,353,055，同時，以上專利皆以引用的方式併入本文中)。

核酶 (Ribozymes)

包含本發明之反義凋亡蛋白抑制劑序列(antisense IAP sequence)的催化性核糖核酸(catalytic RNA)分子或核酶可在活體外用以抑制凋亡蛋白抑制劑多核苷酸(IAP polynucleotide)的表現。核酶序列包含在反義核糖核酸內，此提供核糖核酸分裂活性(RNA-cleaving activity)，因此增加該構築體的活性。標靶核糖核酸專一之核酶的設計與使用描述於 Haseloff et al., *Nature* 334:585-591, 1988 以及美

國專利申請公開案號 2003/0003469 A1，以上文獻皆以引用的方式併入本文中。

因此，本發明也提供一種催化的核糖核酸分子 (catalytic RNA molecule)，該催化性核糖核酸分子在結合臂內包括一反義核糖核酸，而該反義核糖核酸具有 8-19 個與表 1、2、6 與 7 任一序列相符的連續核酸鹼基。在本發明之較佳實施例中，催化的核酸係形成錘頭狀或髮夾狀結構域，但也可形成 D 型肝炎病毒結構域、第一群內含子 (group I intron) 或核糖核酸酶 P 核糖核酸 (RNaseP RNA) (與核糖核酸嚮導序列 (RNA guide sequence) 結合) 或脈孢菌 VS 核糖核酸 (*Neurospora* VS RNA)。該等錘頭狀結構域 (hammerhead motifs) 的例子描述於 Rossi et al., *AIDS Research and Human Retroviruses*, 8:183, 1992。髮夾狀結構域的例子描述於美國專利案號 5,527,895；5,856,188；與 6,221,661，以及 Hampel and Tritz, *Biochemistry*, 28:4929, 1989 與 Hampel et al., *Nucleic Acids Research*, 18: 299, 1990。一 D 型肝炎病毒的例子描述於 Perrotta and Been, *Biochemistry*, 31:16, 1992。核糖核酸酶 P 結構域 (RNaseP motif) 描述於 Guerrier-Takada et al., *Cell*, 35:849, 1983。Collins 等人 (Saville and Collins, *Cell* 61:685-696, 1990；Saville and Collins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:8826-8830, 1991；Collins and Olive, *Biochemistry* 32:2795-2799, 1993) 描述脈孢菌 VS 核糖核酸核酶結構域 (*Neurospora* VS RNA ribozyme motif)。這些特定的結構域

並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者將了解本發明之酵素核酸分子的重要性在於其具有專一的受質結合部位，該部位與一個或以上之標靶基因核糖核酸區域互補，同時，該酶核酸分子在受質結合部位內或周圍具有核苷酸序列，將核糖核酸分裂活性傳遞至分子。

核糖核酸干擾 (RNA interference)

本發明之核酸鹼基寡聚物可應用於雙股核糖核酸，以進行凋亡蛋白抑制劑表現之核糖核酸干擾介導的阻斷。核糖核酸干擾(RNAi)係一種用以降低有興趣之特定蛋白之細胞表現的方法(在 Tuschl, Chembiochem 2:239-245, 2001; Sharp, Genes & Devel. 15:485-490, 2000; Hutvagner and Zamore, Curr. Opin. Genet. Devel. 12:225-232, 2002; 與 Hannon, Nature 418:244-251, 2002 文中評論)。在核糖核酸干擾中，基因沉默(gene silencing)一般係經由細胞內雙股核糖核酸(dsRNA)的存在而在轉錄後引發。此雙股核糖核酸在細胞內加工成較短的片段，稱為小分子干擾核糖核酸(small interfering RNAs (siRNAs))。利用運用質體的表現系統(plasmid-based expression system)，經由雙股核糖核酸之轉染(transfection of dsRNAs)或經由小分子干擾核糖核酸之表現(expression of siRNAs)而傳入細胞內的小分子干擾核糖核酸量增加，這可應用在哺乳動物細胞內，以引起失效表型。

在本發明之一實施例中，雙股核糖核酸(dsRNA)係製備成包含本發明之核酸鹼基寡聚物的連續 8-19 個核酸鹼基。

該雙股核糖核酸可為具有雙鏈之兩分別的核糖核酸股，或自體形成雙鏈的單一核糖核酸股(小髮夾(sh)核糖核酸)。一般的雙股核糖核酸大約有 21 或 22 個鹼基對，但如果有需要則可更短或更長(達到大約 29 個核酸鹼基)。雙股核糖核酸可利用標準技術製備(例如：化學合成或活體外的轉錄(*in vitro* transcription))。套組可自例如 Ambion (Austin, TX) 與 Epicentre (Madison, WI) 獲得。在哺乳動物細胞內表現雙股核糖核酸的方法描述於 Brummelkamp et al. *Science* 296:550-553, 2002 ; Paddison et al. *Genes & Devel.* 16:948-958, 2002 ; Paul et al. *Nature Biotechnol.* 20:505-508, 2002 ; Sui et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:5515-5520, 2002 ; Yu et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:6047-6052, 2002 ; Miyagishi et al. *Nature Biotechnol.* 20:497-500, 2002 ; 以及 Lee et al. *Nature Biotechnol.* 20:500-505, 2002 , 以上文獻皆以引用的方式併入本文中。

小髮夾核糖核酸(Small hairpin RNAs)由具有任意之 3' UU 突出端(3' UU-overhangs)的莖環(stem-loop)結構組成。然而該結構可以有變異，莖(stems)的範圍可從 21 至 31 鹼基對 (bp)(最好為 25 至 29 鹼基對)，而環(loops)的範圍可從 4 至 30 鹼基對(最好為 4 至 23 鹼基對)。在細胞內的小髮夾核糖核酸(shRNAs)表現上，可使用含有聚合酶 III H1-核糖核酸(polymerase III H1-RNA)、轉移核糖核酸(tRNA)或 U6 啟動子的質體載體、用來作莖環核糖核酸插入的選殖位置以及 4-5-胸腺嘧啶轉錄終止訊息。該聚合酶 III 啟動子

通常具有定義明確的開始與停止位置以及其轉錄子缺聚(A)尾(transcripts lack poly(A) tails)。這些啟動子的終止訊息係由聚胸腺嘧啶軌跡(polythymidine tract)定義，而轉錄子一般在第二尿核苷(uridine)之後分裂。在此位置之分裂會在表現的小髮夾核糖核酸產生一 3' UU 突出端(3' UU overhang)，其類似於合成之小髮夾核糖核酸的 3'突出端。其他在哺乳動物細胞內用來表現小髮夾核糖核酸的方法係描述於以上引用的參考文獻。

化學療劑 (Chemotherapeutic agents)

核酸鹼基寡聚物與一個或以上之化學療劑(其分裂微管或使微管穩定)的併用在癌症與其他腫瘤的治療上特別有效。微管分裂劑(microtubule-disrupting agents)(例如：長春花生物鹼(vinca alkaloids))與微管穩定劑(microtubule-stabilizing agents)(例如：紫杉(taxanes))更詳細地描述於下。

長春花生物鹼(vinca alkaloids)與相關的化合物

可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用以治療癌症與其他腫瘤的長春花生物鹼包括：長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)與脫水長春花鹼(anhydrovinblastine)。

海兔毒素(Dolastatins)係寡肽(oligopeptides)，其主要在長春花生物鹼結合域干擾微管蛋白(tubulin)。這些化合物也可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用，以治療癌症或其他腫瘤。海兔毒素(Dolastatins)包括：海兔毒素-10 (NCS

376128)、海兔毒素-15、ILX651、TZT-1027、辛普洛斯特丁(音譯 symprostatin) 1、辛普洛斯特丁 3 與 LU103793 (西馬多丁(音譯 cemadotin))。

隱藻素(Cryptophycins)(例如：隱藻素 1 與隱藻素 52 (LY355703))在長春花生物鹼結合域內結合微管蛋白(tubulin)並且引起 G2/M 停止與細胞凋亡。任何這些化合物皆可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用，以治療癌症與其他腫瘤。

其他可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用以治療癌症與其他腫瘤的微管分裂化合物係描述於美國專利案號 6,458,765；6,433,187；6,323,315；6,258,841；6,143,721；6,127,377；6,103,698；6,023,626；5,985,837；5,965,537；5,955,423；5,952,298；5,939,527；5,886,025；5,831,002；5,741,892；5,665,860；5,654,399；5,635,483；5,599,902；5,530,097；5,521,284；5,504,191；4,879,278；與 4,816,444，以及美國專利申請公開案號 2003/0153505 A1；2003/0083263 A1；與 2003/0055002 A1，以上文獻皆以引用的方式併入本文中。

紫杉與其他微管穩定化合物(Taxanes and other microtubule stabilizing compounds)

紫杉(例如：紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(doxetaxel)、RPR 109881A、SB-T-1213、SB-T-1250、SB-T-101187、BMS-275183、BRT 216、DJ-927、MAC-321、IDN5109 與 IDN5390)可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用，以治療癌症

與其他腫瘤。紫杉類似物(例如：BMS-184476、BMS-188797)與功能上相關的非紫杉類(例如：埃博霉素(epothilones)(例如：埃博霉素 A、埃博霉素 B(EPO906)、去氧埃博霉素 B(deoxyepothilone B)與埃博霉素 B 內醯胺(epothilone B lactam) (BMS-247550))、艾榴素(eleutherobin)、海綿毒素(discodermolide)、2-表-海綿毒素(2-epi- discodermolide)、2-脫-甲基海綿毒素(2-des-methyldiscodermolide)、5-羥基甲基海綿毒素(5-hydroxymethyldiscodermolide)、19-脫-胺基羰基海綿毒素(19-des-aminocarbonyldiscodermolide)、9(13)-環海綿毒素(cyclodiscodermolide) 與勞力瑪莉(音譯 laulimalide) 也可用於本發明之方法與組合物。

其他可與本發明之核酸鹼基寡聚物併用以治療癌症或其他腫瘤的微管穩定化合物 (microtubule stabilizing compounds) 係描述於美國專利案號 6,624,317 ; 6,610,736 ; 6,605,599 ; 6,589,968 ; 6,583,290 ; 6,576,658 ; 6,515,017 ; 6,531,497 ; 6,500,858 ; 6,498,257 ; 6,495,594 ; 6,489,314 ; 6,458,976 ; 6,441,186 ; 6,441,025 ; 6,414,015 ; 6,387,927 ; 6,380,395 ; 6,380,394 ; 6,362,217 ; 6,359,140 ; 6,306,893 ; 6,302,838 ; 6,300,355 ; 6,291,690 ; 6,291,684 ; 6,268,381 ; 6,262,107 ; 6,262,094 ; 6,147,234 ; 6,136,808 ; 6,127,406 ; 6,100,411 ; 6,096,909 ; 6,025,385 ; 6,011,056 ; 5,965,718 ; 5,955,489 ; 5,919,815 ; 5,912,263 ; 5,840,750 ; 5,821,263 ; 5,767,297 ; 5,728,725 ; 5,721,268 ; 5,719,177 ; 5,714,513 ; 5,587,489 ; 5,473,057 ; 5,407,674 ; 5,250,722 ;

5,010,099 ; 與 4,939,168 , 以及美國專利申請公開案號
 2003/0186965 A1 ; 2003/0176710 A1 ; 2003/0176473 A1 ;
 2003/0144523 A1 ; 2003/0134883 A1 ; 2003/0087888 A1 ;
 2003/0060623 A1 ; 2003/0045711 A1 ; 2003/0023082 A1 ;
 2002/0198256 A1 ; 2002/0193361 A1 ; 2002/0188014 A1 ;
 2002/0165257 A1 ; 2002/0156110 A1 ; 2002/0128471 A1 ;
 2002/0045609 A1 ; 2002/0022651 A1 ; 2002/0016356 A1 ;
 2002/0002292 A1 , 以上文獻皆以引用的方式併入本文中。

其他可與反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基化合物
 (antisense IAP nucleobase compound)併用的化學療劑列於
 表 1。

表 1

烷化劑 (Alkylating agents)	環磷酸胺 (cyclophosphamide) 白消安 (busulfan) 異環磷醯胺 (ifosfamide) 美法侖 (melphalan) 六甲密胺 (hexamethylmelamine) 塞替派 (thiotepa) 苯丁酸氮芥 (chlorambucil) 達卡巴嗪 (dacarbazine) 卡莫司汀 (carmustine)	洛莫司汀 (lomustine) 甲基苄胍 (procarbazine) 六甲蜜胺 (altretamine) 磷雌氮芥 (estramustine phosphate) 氮芥 (mechlorethamine) 鏈佐星 (streptozocin) 替莫唑胺 (temozolomide) 司莫司汀 (semustine)
鉑劑 (Platinum agents)	順鉑 (cisplatin) 歐力普 (oxaliplatin) 旋鉑 (spiroplatin) 羧酞酸鉑 (carboxyphthalatoplatinum) 四鉑 (tetraplatin) 歐密鉑 (部分音譯 ormiplatin) 異丙鉑 (iproplatin)	卡鉑 (carboplatinum) ZD-0473 (AnorMED) 洛鉑 (lobaplatin) (Aeterna) 賽特鉑 (satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

抗代謝物質 (Antimetabolites)	氮雜胞苷 (azacytidine) 健澤 (gemcitabine) 截瘤達 (capecitabine) 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil) 氟尿苷 (floxuridine) 2-氯去氧腺苷酸 (2-chlorodeoxyadenosine) 6-硫醇嘌呤 (6-mercaptopurine) 6-硫鳥嘌呤 (6-thioguanine) 阿糖胞苷 (cytarabin) 2-氟去氧胞核苷 (2-fluorodeoxy cytidine) 甲氧蝶呤 (methotrexate) 依達催莎 (音譯 idatrexate)	拓優得 (tomudex) 三甲曲沙 (trimetrexate) 去氧肋間型黴素 (deoxycoformycin) 氟達拉濱 (fludarabine) 噴司他丁 (pentostatin) 雷替曲塞 (raltitrexed) 羥基尿素 (hydroxyurea) 地西他濱 (decitabine) (SuperGen) 克勞飛拉賓 (音譯 clofarabine) (Bioenvision) 伊洛福芬 (irofulven) (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔胞苷 (ethynylcytidine) (Taiho)
----------------------------	--	--

拓撲異構酶抑制劑 (Topoisomerase inhibitors)	安吖啶 (amsacrine) 表阿黴素 (epirubicin) 依託泊苷 (etoposide) 替尼泊甙 (teniposide) 或米托蒽醌 (mitoxantrone) 伊立替康 (irinotecan) (CPT-11) 7-乙基-10-羥基-喜樹鹼 (7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin) 排列替康 (topotecan) dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrone (Novuspharma) rebeccamycin 類似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	魯比替康 (rubitecan) (SuperGen) exatecan mesylate (Daiichi) quinamed (ChemGenex) gimatecan (Sigma-Tau) diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙蘆星 (elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
---	--	---

腫瘤抗生素 (Antitumor antibiotics)	更生黴素 (dactinomycin) (actinomycin D) 阿霉素 (doxorubicin) (adriamycin) doxyrubicin valrubicin 正定黴素 (daunorubicin) (daunomycin) 表阿黴素 (epirubicin) therarubicin 去甲柔紅黴素 (idarubicin) rubidazone 普卡黴素 (plicamycin) 紫菜黴素 (porfiromycin) 氰嗎啉基阿霉素 (cyanomorpholinodoxorubicin) 米托蒽醌 (mitoxantrone) (novantrone)	氮萘非特 (amonafile) azonafide anthrapyrazole 放線菌 (oxantrazole) 洛索蒽醌 (losoxantrone) 硫酸博來霉素 (bleomycin sulfate) (blenoxane) bleomycinic acid 博來霉素 A (bleomycin A) 博來霉素 B 絲裂霉素 C (mitomycin C) MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有絲分裂劑 (Antimitotic Agents)	紫杉醇 (paclitaxel) 克癌易 (docetaxel) 秋水仙素 (colchicine) 長春花鹼 (vinblastine) 長春新鹼 (vincristine) 長春瑞賓 (vinorelbine) 長春地辛 (vindesine) dolastatin 10 (NCI) 利索新 (rhizoxin) (Fujisawa) mivobulin (Warner-Lambert) 西馬多丁 (cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博霉素 B (epothilone B) (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 隱藻素 52 (cryptophycin 52) (Eli Lilly) 長春氟寧 (vinflunine) (Fabre) auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) combretastatin A4 (BMS) isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) 聚乙二醇紫杉醇 (PEG-paclitaxel) (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮雜埃坡黴素 B (azaepothilone B) (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4 prodrug (OXiGENE) dolastatin-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE)

內皮素 A 受體拮抗劑 (Endothelin A receptor antagonist)	atrasentan (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視網酸受體激動劑 (Retinoic acid receptor agonists)	芬維 A 胺 (fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoin (Ligand)
免疫調節劑 (Immuno-modulators)	干擾素 (interferon) oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (adenocarcinoma vaccine) (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) synchrovax 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (melanoma) 疫苗 (CTL Immuno) p21 RAS 疫苗 (GemVax)	dexosome 治療法 (Anosys) pentrix (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) 癌疫苗 (Intercell) norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-alethine (Dovetail) CLL 治療法 (Vasogen)
荷爾蒙與抗荷爾蒙製劑 (Hormonal and antihormonal agents)	雌性素 (estrogens) 接合雌性素 (conjugated estrogens) 炔雌醇 (ethinyl estradiol) chlortrianisen idenestrol 己酸孕酮 (hydroxyprogesterone caproate) 甲羥孕酮 (medroxyprogesterone) 睪固酮 (testosterone) 丙酸睪固酮 (testosterone propionate) 氟羥甲基睪固酮 (fluoxymesterone) 甲基睪固酮 (methyltestosterone) 己烯雌酚 (diethylstilbestrol) 甲地孕酮 (megestrol) 泰莫西芬 (tamoxifen) toremofine 地塞松 (dexamethasone)	普賴鬆 (prednisone) 甲基去氫皮質醇 (methylprednisolone) 去氫皮質醇 (prednisolone) 氫魯米特 (aminoglutethimide) 亮丙瑞林 (leuprolide) 戈舍瑞林 (goserelin) leuporelin 白卡羅他邁 (bicalutamide) 氟他胺 (flutamide) 奧曲肽 (octreotide) 尼魯米特 (nilutamide) 米托坦 (mitotane) P-04 (Novogen) 2-甲氧雌二醇 (2-methoxyestradiol) (EntreMed) arzoxifene (Eli Lilly)

各種製劑	
-27897 (縮膽激肽 A (CCK A) 抑制劑, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制劑, BioCryst)
tocladesine (環狀腺苷單磷酸鹽(cyclic AMP) 激動劑, Ribapharm)	ranpirnase (核糖核酸酶(ribonuclease) 興奮劑, Alfacell)
alvocidib (細胞週期素依賴激酶(CDK) 抑制劑, Aventis)	galarubicin (核糖核酸 (RNA) 合成抑制劑, Dong-A)
CV-247 (環氧合酶-2 (COX-2) 抑制劑, Ivy Medical)	替拉扎明 (tirapazamine) (還原劑 (reducing agent), SRI International)
P54 (環氧合酶-2 (COX-2) 抑制劑, Phytopharm)	N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine) (還原劑, Zambon)
CapCell™ (細胞色素 P450 興奮劑 (CYP450 stimulant), Bavarian Nordic)	R-氟比洛芬 (R-flurbiprofen) (核因數-κB (NF-kappaB) 抑制劑, Encore)
GCS-100 (gal3 拮抗劑, GlycoGenesys)	3CPA (核因數-κB 抑制劑, Active Biotech)
G17DT 免疫原 (immunogen) (胃泌素 (gastrin) 抑制劑, Aphton)	seocalcitol (維生素 D 受體激動劑, Leo)
efaproxiral (充氧器(oxygenator), Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (去氧核糖核酸(DNA) 拮抗劑, TransMolecular)
PI-88 (乙醯肝素酶 (heparanase) 抑制劑, Progen)	依氟鳥氨酸 (eflornithine) (鳥氨酸去氨酶素 (ODC) 抑制劑, ILEX Oncology)
tesmilifene (組織胺 (histamine) 拮抗劑, YM BioSciences)	minodronic acid (破骨細胞(osteoclast) 抑制劑, Yamanouchi)
組織胺 (組織胺 H2 受體激動劑, Maxim)	indisulam (p53 興奮劑, Eisai)
噻唑呋啉(tiazofurin) (次黃嘌呤單核苷酸脫氫酶 (IMPDH) 抑制劑, Ribapharm)	aplidine (PPT 抑制劑, PharmaMar)
cilengitide (整合素 (integrin) 拮抗劑, Merck KGaA)	美羅華 (rituximab) (CD20 抗體, Genentech)
SR-31747 (介白素-1 (IL-1) 拮抗劑, Sanofi-Synthelabo)	gemtuzumab (CD33 抗體, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (雷帕黴素靶激酶 (mTOR kinase) 抑制劑, Wyeth)	PG2 (造血作用增進劑 (hematopoiesis enhancer), Pharmagenesis)
exisulind (磷酸二酯酶 (PDE V) 抑制劑, Cell Pathways)	Immunol™ (三氯生 (triclosan oral rinse), Endo)
CP-461 (磷酸二酯酶抑制劑, Cell Pathways)	triacetyluridine (尿核苷(uridine) 前驅藥物, Wellstat)
AG-2037 (GART 抑制劑, Pfizer)	SN-4071 (肉瘤劑 (sarcoma agent), Signature BioScience)
WX-UK1 (纖維蛋白溶酶原活化劑 (plasminogen activator) 抑制劑, Willex)	TransMID-107™ (抗毒素 (immunotoxin), KS Biomedix)
PBI-1402 (多形核白血球 (PMN) 興奮劑, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (凋亡促進劑, Procyon)
bortezomib (蛋白酶體(proteasome) 抑制劑, Millennium)	doranidazole (凋亡促進劑, Pola)
SRL-172 (T 細胞興奮劑, SR Pharma)	CHS-828 (細胞毒劑 (cytotoxic agent), Leo)
TLK-286 (麩胱甘肽 S 轉移酶(glutathione S transferase) 抑制劑, Telik)	反式-視網酸 (trans-retinoic acid) (微分器 (differentiator), NIH)
PT-100 (生長因子 (growth factor) 激動劑, Point Therapeutics)	MX6 (凋亡促進劑, MAXIA)
米哌妥林 (midostaurin) (蛋白激酶 C (PKC) 抑制劑, Novartis)	apomine (凋亡促進劑, ILEX Oncology)
珊瑚蟲素 (bryostatin)-1 (蛋白激酶 C 興奮劑, GPC Biotech)	urocidin (凋亡啟動子, Bioniche)
CDA-II (凋亡促進劑 (apoptosis promotor), Everlife)	Ro-31-7453 (凋亡啟動子, La Roche)
SDX-101 (凋亡促進劑, Salmedix)	brostallicin (凋亡促進劑, Pharmacia)
ceflatonin (凋亡促進劑, ChemGenex)	

下列的實施例係用以說明本發明，然其並非以任何方式限定本發明。

實施例 1：核酸鹼基寡聚物(nucleobase oligomer)的選擇

根據以下所列的選擇標準，吾人分別為人類 X 染色體相關聯的凋亡蛋白抑制劑(XIAP)與人類凋亡蛋白抑制劑 1(HIAP1)選擇 96 與 98 個大部分未重疊(non-overlapping)的 19-mer 核酸鹼基序列(19-mer nucleobase sequences)。在 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑的例子中，吾人從互補去氧核糖核酸(cDNA)之開始密碼子(start codon)之大約 1 千鹼基(kb)上游(upstream)至中止密碼子(stop codon)之大約 1 千鹼基(kb)下游的區域選擇 96 個序列(每一序列的長度皆為 19 個核酸鹼基)(序列識別號：1-96；表 2)。這覆蓋大約 50%的編碼區域以及緊接的 5'與 3'非轉譯區域(UTR)序列(即 96 個 19 元體跨越 1.8 千鹼基的序列，而標靶的區域長度大約 3.5 千鹼基，包括 1.5 千鹼基的編碼區域並且在非轉譯區域序列的每一端加上 1 千鹼基)。

表 2

序列識 別號:	代號	核 酸 鹼 基 序 列 (Nucleobase Sequence)	X 染 色 體 相 關 聯 之 凋 亡 蛋 白 抑 制 劑 (XIAP) 下 調 T24 RNA	XIAP 下 調 T24 蛋 白	XIAP 下 調 H460 RNA
1	A1	AAAATCTAAGTACCCTGCA	-	-	48%
2	B1	TCTAGAGGGGTGGCTCAGGA	-	-	66%
3	C1	CAGATATATATGTAACACT	-	-	66%
4	D1	TGAGAGCCCTTTTGTGTT	-	-	75%
5	E1	AGTATGAAATATTTCTGAT	-	-	69%
6	F1	ATTGGTTCCAATGTGTCT	-	-	81%
7	G1	TTAGCAAAATATGTTTAA	-	-	33%
8	H1	TGAATTAATTTTAATATC	-	-	13%
9	A2	ATTCAGGCATCAAAAGTTG	-	-	58%
10	B2	GTCAAATCATTAATTAGGA	-	-	55%
11	C2	AAATGTAAACTGTGATGC	36%	45%	70%
12	D2	GCAGAAATAAAACTAATAAT	-	-	39%
13	E2	GAAAGTAATATTTAAGCAG	54%	51%	60%
14	F2	TTACCACATCATTCGAAGTC	-	-	34%
15	G2	CTAAATACTAGAGITTCGAC	-	-	55%
16	H2	ACACGACCGCTAAGAAACA	-	-	46%
17	A3	TATCCACTTATGACATAAA	-	-	27%
18	B3	GTTATAGGAGCTAACAAAT	-	-	34%

序列識 別號:	代號	核酸鹼基序列(Nucleobase Sequence)	X 染色體相關聯之凋亡 蛋白抑制劑(XIAP)下調 T24 RNA	XIAP 下調 T24 蛋白	XIAP 下調 H460 RNA
19	C3	AATGTGAAACACACAAGCCAAC	-	-	43%
20	D3	ACATTATATAGGAAATCC	-	-	30%
21	E3	CTTGTCACCTTTTCTAAA	53%	64%	55%
22	F3	ATCTTCTCTTGAAAATAGG	44%	53%	-
23	G3	CCTTCAAAACTGTAAAAAG	-	-	-
24	H3	ATGTCTGCAGGTACACAAG	-	-	-
25	A4	ATCTATTAACCTCTTCTAC	-	-	-
26	B4	ACAGGACTACCACCTTGGA	-	-	76%
27	C4	TGCCAGTGTTGATGCTGAA	28%	56%	77%
28	D4	GTATAAAGAAACCCTGCTC	12%	43%	51%
29	E4	CGCACGGTATCTCCTTCAC	47%	34%	51%
30	F4	CTACAGCTGCATGACAACCT	33%	43%	-
31	G4	GCTGAGTCTCCATATGCCC	34%	48%	51%
32	H4	ATACTTCCTGTGCTTCC	-	-	-
33	A5	GATAAATCTGCAATTTGGG	-	-	-
34	B5	TTGTAGACTGCGTGGCACT	-	-	61%
35	C5	ACCATCTGGATACCAGAA	71%	54%	-
36	D5	AGTTTCAACTTTGTACTG	39%	33%	-
37	E5	ATGATCTCTGCTTCCCAGA	-	-	46%
38	F5	AGATGGCCTGTCTAAGGCA	-	-	-

序列識 別號:	代號	核酸鹼基序列(Nucleobase Sequence)	X 染色體相關聯之凋亡 蛋白抑制劑(XIAP)下調 T24 RNA	XIAP 下調 T24 蛋白	XIAP 下調 H460 RNA
39	G5	AGTTCTCAAAAGATAGTCT	-	-	30%
40	H5	GTGTCTGATATATCTACAA	-	-	39%
41	A6	TCGGGTATATGGTGTCTGA	-	-	72%
42	B6	CAGGGTTCCCTCGGGTATAT	51%	47%	-
43	C6	GCTTCTTCACAATACATGG	-	-	-
44	D6	GGCCAGTTCTGAAGGACT	-	-	60%
45	E6	GCTAACTCTCTTGGGGTTA	-	-	-
46	F6	GTGTAGTAGAGTCCAGCAC	34%	39%	-
47	G6	AAGCACTGCACCTTGGTCAC	-	-	69%
48	H6	TTCAGTTTTCACACCACAAC	-	-	68%
49	A7	ACGATCACAAAGGTTCCCAA	-	-	-
50	B7	TCGCCTGTGTCTGACCAG	-	-	-
51	C7	CCGGCCCCAAAACAAGAAG	-	-	72%
52	D7	GATTCACCTCGAATATTAA	56%	88%	46%
53	E7	TATCAGAACTCACAGCATC	-	-	-
54	F7	GGAAGATTTGTTGAATTTG	-	-	69%
55	G7	TCTGCCAATGGATGGATTTC	-	-	41%
56	H7	AAGTAAAGATCCGTCCTTC	-	-	63%
57	A8	CTGAGTATATCCATGTCCC	-	-	-
58	B8	GCAAGCTGCTCCTTGTTAA	-	-	-

序列識 別號:	代號	核酸鹼基序列(Nucleobase Sequence)	X 染色體相關聯之凋亡 蛋白抑制劑(XIAP)下調 T24 RNA	XIAP 下調 T24 蛋白	XIAP 下調 H460 RNA
59	C8	AAAGCATAAAAATCCAGCTC	-	-	16%
60	D8	GAAAGCAGCTTTACTTTATC	38%	26%	49%
61	H8	ACTGGGCTTCCAATCAGTT	-	-	-
62	E8	GTTGTTCCCAAGGGTCTTC	72%	56%	44%
63	F8	ACCCTGGATACCAITTAGC	-	-	47%
64	G8	TGTTCTAACAGATATTGC	-	-	49%
65	A9	TATATATCTTGTCCTTC	-	-	62%
66	B9	AGTTAAATGAATATGTTT	-	-	38%
67	C9	GACACTCCTCAAGTGAATG	-	-	-
68	D9	TTTCTCAGTAGTTCTTACC	-	-	39%
69	E9	GTTAGTGATGGTGTCTTCT	-	-	43%
70	F9	AGATGGTATCAITCAAITCT	-	-	19%
71	G9	TGTACCATAGGATTTTGA	-	-	-
72	H9	CCCCAATCGTATAGCTTCT	-	-	-
73	A10	ATTATTTTCTTAATGTCCCT	-	-	29%
74	B10	CAAGTGATTTATAGTTGCT	-	-	-
75	C10	TAGATCTGCAACCAAGAACC	-	-	53%
76	D10	CATCTTGCAIACGTCTTT	-	-	55%
77	E10	CCTTAGCTGCTCTTCAGTA	-	-	-
78	F10	AAGCTTCTCCTCTTGACAGG	-	-	51%

序列識 別號:	代號	核 酸 鹼 基 序 列 (Nucleobase Sequence)	X 染色體相關聯之凋亡 蛋白抑制劑(XIAP)下調 T24 RNA	XIAP 下調 T24 蛋白	XIAP 下調 H460 RNA
79	G10	ATATTCTATCCATACAGA	-	-	56%
80	H10	CTAGATGTCCACACAAGGAAC	-	-	-
81	A11	AGCACATTTGTTTACAAGTG	-	-	68%
82	B11	AGCACATGGGACACTTGTG	-	-	63%
83	C11	CTTGAAAGTAATGACTGTG	-	-	52%
84	D11	CCTACTATAGAGTTAGATT	-	-	-
85	E11	ATTCATTCAGGGTAATAAG	-	-	48%
86	F11	AAGTCAGTTCACATCACAC	-	-	64%
87	G11	CAGTAAAAAAAATGGATAA	-	-	33%
88	H11	TTCAGTTATAGTATGATGC	-	-	-
89	A12	TACACTTAGAAATTAAATC	-	-	46%
90	B12	TCTCTATCTTCCACCAGC	-	-	-
91	C12	AGAAATCCTAAACACACA	-	-	-
92	D12	ATCGCACACAAGTACGTGTT	-	-	77%
93	E12	TGTCAGTACATGTTGGCTC	-	-	74%
94	F12	ACATAGTGTTTTGCCACTT	-	-	74%
95	G12	CTTGATCTGGCTCAGACT	-	-	76%
96	H12	GAAACCACATTTAACAGTT	-	-	52%

吾人須注意在任何前述之核酸鹼基寡聚物或任何此處所述的核酸鹼基寡聚物中，每一核酸鹼基皆可獨立為一去氧核糖核酸殘基或核糖核酸殘基 (DNA residue or RNA residue)，例如：2'-O-甲基 (2'-O-methyl) 或 2'-O-甲氧乙基 (2'-O-methoxyethyl) 核糖核酸殘基。序列識別號：3 的核酸鹼基序列可為例如 5'-CAGATATATATGTA ACACT-3'、5'-CAGATATATATGTAACACU-3' 或 5'-mCmAGATATATATGTAACAmCmU-3' (其中之 mX 代表 2'-O-甲基 X 殘基 (2'-O-methyl X residue))。其他修飾的核酸鹼基在此技藝中為人所知。該連接可為磷酸二酯 (phosphodiester (PO))、苯基硫代磷酸酯 (phosphorothioate (PS)) 或甲基磷酸酯 (methylphosphonate (MP)) 連接，或可具有一混合的骨幹 (mixed backbone (MB))。該骨幹可為任何適當的骨幹，其可使核酸鹼基寡聚物雜交至標靶凋亡蛋白抑制劑多核苷酸 (target IAP polynucleotide)，而主要的骨幹於此描述。在其他的實施例中，核酸鹼基寡聚物包括吡啶保護的連接、膽固醇基 (cholesteryl) 或補骨脂素 (psoralen) 成分、C5-丙炔基嘧啶 (C5-propynyl pyrimidines) 或 C5-甲基嘧啶。對本發明之核酸鹼基寡聚物的適當修飾包括上述的修飾，以及美國專利申請案號 2002/0128216 A1 所述的修飾，該文獻以引用的方式併入本文中。

核酸鹼基寡聚物的例子列於下列的表 3 (其中之 mX 代表 2'-O-甲基 X 核糖核酸殘基 (2'-O-methyl X RNA residue))。

表 3		
2x2 混合骨幹磷酸二酯 (2x2 MB PO)		序列識別號:
DE4 as	MGmGTATCTCCTTCACCAGmUmA	97
DE4 rev	MAmUGACCACTTCCTCTATmGmG	98
δBC5 as	MGmATACCAGAATTTmGmU	99
δBC5 rev	MUmGTTTAAGACCATmAmG	100
mG4 as	MGmCTGAGTCTCCATACTGmCmC	101
mG4 sm	MGmGCTCTCTGCCCACTGAmAmU	102
3x3 混合骨幹磷酸二酯		
F3 as	MAmUmCTTCTCTTGAAAATmAmGmG	103
F3 scr	MCmAmGAGATTTCAATTAAmCmGmU	104
F3 mm	MAmUmCTTGACTTGATTATmAmGmG	105
F3 rev	MGmGmATAAAAGTTCTCTTmCmUmA	106
E4 as	MCmGmCACGGTATCTCCTTmCmAmC	107
E4 scr	MCmUmACGCTCGCCATCGTmUmCmA	108
E4 rev	MCmAmCTTCTCTATGGCAmCmGmC	109
E4 mm	MCmGmCACCTATCTGGTTmCmAmC	110
G4 as	MGmCmUGAGTCTCCATATTmGmCmC	111
G4 scr	MGmGmCTCTTTCGCCACTGmAmAmU	112
G4 rev	MCmCmGTTATACCTCTGAGmUmCmG	113
G4 mm	MGmCmUGACACTCCAATTTmGmCmC	114
C5 as	MAmCmCATTCTGGTAACCAmGmAmA	115
C5 scr	mUmGmCCCAAGAATACTAGmUmCmA	116
C5 mm	MAmCmCATA GTGGATTGCAmGmAmA	117
C5 rev	MAmAmGACCATAGGTCTTAmCmCmA	118
D7 as	mGmAmUTCACTTCTTCGAATATmUmAmA	119
D7 scr	MUmGmAAATGTAAATCATCmUmUmC	120
D7 mm	MGmAmUTCTGTTTCGATAATmUmAmA	121
D7 rev	MAmAmUTATAAGCTTCACTmUmAmG	122
苯基硫代磷酸酯 (Phosphorothioate)		
PS-G4 as	GCTGAGTCTCCATATTGCC	123
PS-G4 sm	GGCTCTTTGCCCACTGAAT	124
PS-C5 as	ACCATTCTGGATAACCAGAA	125
PS-C5 rev	AAGACCATAGGTCTTACCA	126
PS-F3 as	ATCTTCTCTTGAAAATAGG	127
PS-F3 rev	GGATAAAAGTTCTCTTCTA	128
PS-DE4 as	GGTATCTCCTTCACCAGTA	129
PS-DE4 rev	ATGACCACTTCCTCTATGG	130
PS-BC5 as	TCTGGATAACCAGAATTTGT	131
PS-BC5 rev	TGTTTAAGACCATAGGTCT	132
PS-AB6 as	GGGTTCCTCGGGTATATGG	133
PS-AB6 rs	GGTATATGGCGTCCTTGGG	134
PS-D7 as	GATTCACTTCGAATATTAA	135
PS-D7 rs	AATTATAACGTTCACTTAG	136
穿透胜 (Penetratin)		

表 3		
F3 as	ATCTTCTCTTGAAAATAGG	137
G4 as	GCTGAGTCTCCATATTGCC	138
D7 as	GATTCACCTTCGAATATTAA	139
C5 cs	TGCCCAAGAATACTAGTCA	140
4X4 混合骨幹苯基硫代磷酸酯 (MBO PS) (苯基硫代磷酸酯連接貫穿)		
G4 as	mGmCmUmGAGTCTCCATATmUmGmCmC	141
G4 sm	mGmGmCmUCTTTGCCCACTmGmAmAmU	142
DE4 as	mGmGmUmATCTCCTTCACCMmAmGmUmA	143
DE4 rev	mAmUmGmACCACTTCCTCTmAmUmGmG	144
E2 as	mGmAmAmAGTAATATTTAAmGmCmAmG	145
E2 rm	mGmAmGmCAATTTATAATGmAmAmAmG	146
H2G as	mAmCmCmGCTAAGAAACATmUmCmUmA	147
H2G rm	mAmUmCmUTACAAAGAATCmCmGmCmA	148
A3 as	mUmAmUmCCACTTATGACAmUmAmAmA	149
A3 rev	mAmAmAmUACAGTATTACmCmUmAmU	150
FG8 as	mUmGmCmACCCTGGATACCMmAmUmUmU	151
FG8 rm	mUmUmUmACCATAGGTCCCMmAmGmCmU	152
mG4 as	mGmCmUmGAGTCTCCATACmUmGmCmC	153
mG4 sm	mGmGmCmUCTCTGCCCACTmGmAmAmU	154
F1 as	mAmUmUmGGTTCCAATGTGmUmUmCmU	155
F1 rev	mUmCmUmUGTGTAACCTTGmGmUmUmA	156
B4 as	mAmCmAmGGACTACCACTTmGmGmAmA	157
B4 rev	mAmAmGmGTTCAACCATCAGmGmAmCmA	158
G6 as	mAmAmGmCACTGCACTTGmUmCmAmC	159
G6 sm	mCmAmCmTGGTTGACCTCmCmAmAmG	160
E12 as	mUmGmUmCAGTACATGTTGmGmCmUmC	161
E12 sm	mCmUmAmGGTTGTCCATGAmCmUmGmU	162

穿透胜 (penetratin) 與其在促進核酸鹼基寡聚物進入細胞上的使用係描述於專利合作條約專利申請案號 FR 91/00444。

一相似的定義方法係用以設計抑制人類凋亡蛋白抑制劑 1 (HIAP1) 的核酸鹼基寡聚物。剛開始係選擇 98 個 19 元體核酸鹼基寡聚物(序列識別號；163-260；表 4)。在這 98 個標靶至人類凋亡蛋白抑制劑 1 的核酸鹼基寡聚物當中，有 15 個(序列識別號：163-170, 173, 179, 202, 222, 223, 247, and 259)被選來做進一步的評估。這 15 個候選核酸鹼基寡

聚物包括 4 個標靶編碼區域(序列識別號：202, 222, 223, 及 247)的核酸鹼基寡聚物，1 個標靶 3'非轉譯區域(UTR)(序列識別號：259)的核酸鹼基寡聚物，7 個標靶 5'非轉譯區域(序列識別號：166-170, 173, 及 179；7 個核酸鹼基寡聚物其中之一與開始密碼子(start codon)重疊)的核酸鹼基寡聚物，以及 3 個設計成標靶 5'非轉譯區域之內含子片段(intronic segment)的其他核酸鹼基寡聚物 (序列識別號：163-165)。

表 4

序列識別號：	代號	核酸鹼基寡聚物序列
163	APO 1	TCATTTGAGCCTGGGAGGT
164	APO 2	CGGAGGCTGAGGCAGGAGA
165	APO 3	GGTGTGGTGGTACGCGCCT
166	APO 4	ACCCATGCACAAACTACC
167	APO 5	AGAATGTGCCAGTAGGAGA
168	APO 6	TCTCACAGACGTTGGGCTT
169	APO 7	CCAGTGGTTTGCAAGCATG
170	APO 8	GAAATTTAGTGGCCAGGAA
171		AGAAATACACAATTGCACC
172		TACTGATACATTTTAAGGA
173	APO 9	TTCAACATGGAGATTCTAA
174		ATTTCTATGCATTTAGAGT
175		AATACTAGGCTGAAAAGCC
176		GGCTTTGCTTTTATCAGTT
177		TCTAGGGAGGTAGTTTTGT
178		GGGAAGAAAAGGGACTAGC
179	APO 10	G TTCATAATGAAATGAATG
180		ATAAGAATATGCTGTTTTTC
181		TTCAAACGTGTTGGCGCTT
182		ATGACAAGTCGTATTTTCAG
183		AAGTGGAATACGTAGACAT
184		AGACAGGAACCCCAGCAGG
185		CGAGCAAGACTCCTTTCTG
186		AGTGTAATAGAAACCAGCA
187		TGACCTTGTCATTACACC
188		TTATCCAGCATCAGGCCAC
189		ACTGTCTCCTCTTTTCCAG
190		TTTTATGCTTTTCAGTAGG
191		ACGAATCTGCAGCTAGGAT
192		CAAGTTGTTAACGGAATTT

序列識別號:	代號	核酸鹼基寡聚物序列
193		TAGGCTGAGAGGTAGCTTC
194		GTTACTGAAGAAGGAAAAG
195		GAATGAGTGTGTGGAATGT
196		TGTTTTCTGTACCCGGAAG
197		GAGCCACGGAAATATCCAC
198		TGATGGAGAGTTTGAATAA
199		GATTTGCTCTGGAGTTTAC
200		GGCAGAAAATTCTTGATTT
201		GGACAGGGGTAGGAACTTC
202	APO 11	GCATTTTCGTTATTCATTG
203		CTGAAAAGTAAGTAATCTG
204		GGCGACAGAAAAGTCAATG
205		CCACTCTGTCTCCAGGTCC
206		CCACCACAGGCAAAGCAAG
207		TTCGGTTCCCAATTGCTCA
208		TTCTGACATAGCATTATCC
209		TGGGAAAATGTCTCAGGTG
210		TATAAATGGGCATTTGGGA
211		TGTCTTGAAGCTGATTTTC
212		GAAACTGTGTATCTTGAAG
213		TGTCTGCATGCTCAGATTA
214		GAATGTTTTAAAGCGGGCT
215		CACTAGAGGGCCAGTTAAA
216		CCGCACTTGCAAGCTGCTC
217		CATCATCACTGTTACCCAC
218		CCACCATCACAGCAAAAGC
219		TCCAGATTCCCAACACCTG
220		CCCATGGATCATCTCCAGA
221		AACCACTTGGCATGTTGAA
222	APO 12	CAAGTACTCACACCTTGGA
223	APO 13	CCTGTCCTTTAATTCTTAT
224		TGAACCTGACGGATGAACT
225		TAGATGAGGGTAACTGGCT
226		TGGATAGCAGCTGTTCAAG
227		CATTTTCATCTCCTGGGCT
228		TGGATAATTGATGACTCTG
229		GTCTTCTCCAGGTTCAAAA
230		TATTCATCATGATTGCATC
231		CATTTCACGGCAGCATTAA
232		CCAGGCTTCTACTAAAGCC
233		GCTAGGATTTTCTCTGAA
234		TCTATAATTCTCTCCAGTT
235		ACACAAGATCATTGACTAG
236		TCTGCATTGAGTAAGTCTA
237		CTCTTCCCTTATTTTCATCT
238		TCCTCAGTTGCTCTTTCTC
239		GCCATTCTATTCTTCCGGA
240		AGTCAAATGTTGAAAAAGT

序列識別號：	代號	核酸鹼基寡聚物序列
241		CCAGGATTGGAATTACACA
242		ATTCCGGCAGTTAGTAGAC
243		TAACATCATGTTCTTGTTT
244		GTCTGTGTCTTCTGTTTAA
245		TTCTCTTGCTTGTAAGAC
246		CTAAAATCGTATCAATCAG
247	APO 14	GGCTGCAATATTTCTTTT
248		GAGAGTTTCTGAATACAGT
249		ACAGCTTCAGCTTCTTGCA
250		AAATAAATGCTCATATAAC
251		GAAACATCTTCTGTGGGAA
252		GTTCTTCCACTGGTAGATC
253		CTTCTTGTAGTCTCCGCAA
254		TTGTCCATACACACTTTAC
255		AACCAAATTAGGATAAAAG
256		ATGTTTCATATGGTTTAGAT
257		TAAGTTTTACTTCACTTAC
258		ATGTTCCCGGTATTAGTAC
259	APO 15	GGGCTCAAGTAATTCTCTT
260		GCCCAGGATGGATTCAAAC

核酸鹼基寡聚物的選擇標準 (Nucleobase oligomer selection criteria)

根據以下的標準並利用電腦程式 OLIGO(previously distributed by National Biosciences Inc.) 選擇候選的核酸鹼基寡聚物：

- 1) 不超過 75% 的 GC 含量，以及不超過 75% 的 AT 含量；
- 2) 雖然一個 G 殘基被選擇為毒性對照 (toxicity control)，但對核酸鹼基寡聚物最好不含 4 個或以上連續的 G 殘基 (由於其已知的毒性作用)。
- 3) 核酸鹼基寡聚物不具備形成安定之二聚物 (dimers) 或髮夾結構的能力；以及
- 4) 轉譯開始位置周圍的序列為較佳之區域。

另外，藉由核糖核酸第二結構摺疊程式 (RNA secondary

structure folding program)MFOLD 的幫助預測標靶信使核糖核酸(target mRNA)的可進入區域(accessible regions) (M. Zuker, D.H. Mathews & D.H. Turner, Algorithms and Thermodynamics for RNA Secondary Structure Prediction: A Practical Guide. In: RNA Biochemistry and Biotechnology, J. Barciszewski & B.F.C. Clark, Ed., NATO ASI Series, Kluwer Academic Publishers, (1999))。利用一次開放 200 個鹼基比較(a window of 200 bases) (其中，一殘基可找到一互補的鹼基而形成一鹼基對鍵)預測次佳摺疊(sub-optimal folds)，該次佳摺疊具有所預測之信使核糖核酸之最安定摺疊 5%以內的自由能值。將未形成鹼基對的開放區域與每一最佳摺疊與區域(一般認為其為開放區域並且被視為較容易結合至核酸鹼基寡聚物)加總。其他只有部分符合上述選擇標準的核酸鹼基寡聚物如果能辨識該標靶信使核糖核酸之預測的開放區域，則也被選為可能的候選核酸鹼基寡聚物。

實施例 2：寡核苷酸合成 (Oligonucleotide synthesis)

使用寡核苷酸為主要的核酸鹼基寡聚物來測試核酸鹼基寡聚物抑制凋亡蛋白抑制劑表現(IAP expression)的能力。利用集成去氧核糖核酸技術(IDT)(Integrated DNA Technologies, USA)將寡核苷酸合成為嵌合體的第二代寡核苷酸，其由磷酸二酯去氧核糖核酸殘基(phosphodiester DNA residues)的核心組成，而該磷酸二酯去氧核糖核酸殘基在其兩端係以介於側翼核糖核酸(flanking RNA residues)

之間的苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkage) 與 2'-O-甲基核糖核酸殘基(2'-O-methyl RNA residues) 相接。將寡核苷酸與一最小之 12 ODs 的核酸鹼基寡聚物供給至 96 孔盤以及相配的試管內，當偵測方法為靈敏的方法時(例如：TaqMan 定量聚合酶連鎖反應(quantitative PCR)或酵素連結免疫吸附分析(ELISA))，該 12 ODs 的核酸鹼基寡聚物提供大量用來作轉染的材料(在 96-孔盤中超過 100 個分析)。一旦確定為正向反應(positive hits)後(如下所述)，即以 3 個(取代 2 個)側翼核糖核酸殘基(flanking RNA residues)再合成寡核苷酸，以進一步地增加安定性/核酸酶抗性(oligonucleotides)。另外，吾人為某些產生最高活性的標靶合成適當的對照組(例如：擾亂的、4-鹼基未配對與反極性的寡核苷酸(scrambled, 4-base mismatch, and reverse polarity oligonucleotides))，以達到確效的目的。

實施例 3：核酸鹼基寡聚物的篩選分析與最佳化 (Screening assays and optimization of nucleobase oligomers)

吾人用以確定核酸鹼基寡聚物的方法(其能夠抑制凋亡蛋白抑制劑的表現)係用以篩選上述的寡核苷酸庫，以篩選標靶之特定凋亡蛋白抑制劑基因之核糖核酸和/或蛋白質的專一性減少(阻斷(knock-down))。任何標準分析皆可用以偵測細胞內的核糖核酸與蛋白質含量。例如，核糖核酸含量可利用標準北方墨點分析(northern blot analysis)或逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)技術來測量。蛋白質含量

可利用例如標準的西方墨點分析(western blot analyses)或免疫沉澱(immunoprecipitation)技術來測量。另外，可根據如美國專利案號 5,919,912、6,156,535 與 6,133,437 所述的方法，檢查被投與一反義凋亡蛋白抑制劑核酸(antisense IAP nucleic acid)之細胞的細胞存活率(cell viability)，而上述之文獻以引用的方式併入本文中。

吾人利用以下所述之 TaqMan 定量聚合酶連鎖反應(quantitative PCR)分析投與寡核苷酸處理後的信使核糖核酸變化量。吾人利用酵素連結免疫吸附分析(ELISA)確定 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)含量，並利用西方墨點法確定人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白(HIAP1 protein)含量。將來自 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP)(其跨越開始密碼子)的螢光標記正義寡核苷酸 (fluorescein-tagged sense oligonucleotide) (5'-mGmAGAAGATGACTGGTAAmCmA-3'; 序列識別號: 261)作為對照組，以 Lipofectamine plus 或 Lipofectamine 2000 (Life Technologies, Canada) 在 T24 膀胱癌細胞或 H460 非小細胞肺癌細胞(non-small cell lung carcinoma cells)上或以微脂粒(lipofectin)在 SF-295 神經膠母細胞瘤細胞(SF-295 glioblastoma cells)上將轉染條件最佳化。以落射螢光顯微鏡(epi-fluorescence microscopy)觀察並測量其結果。在 T24 細胞的例子中，轉染係根據已公開之寡核苷酸(published oligonucleotide)下調存活素(survivin)表現的能力而進一步地最佳化(Li et al., Nat. Cell Biol. 1:461-466,

1999) (5'-U/TGTGCTATTCTGTGAAU/TU/T-3' 序列識別號: 262)。吾人根據以下所述之存活素核糖核酸阻斷 (survivin RNA knock-down) 的 TaqMan 結果 (以聚合酶連鎖反應引子 (PCR primers) 與螢光探針 (fluorescent probe) 偵測)，將轉染條件最佳化。細胞攝入寡核苷酸的最佳條件係將 940 奈摩爾 (nM) 寡核苷酸與 4 微升 (μ L) PLUS 試劑與 0.8 微升 Lipofectamine 於總量 70 微升中置放 3 小時。然後吾人使用寡核苷酸庫 (oligo library) 對照 T24 細胞，將這些條件應用於篩選 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白阻斷 (XIAP protein knock-down)。

人類凋亡蛋白抑制劑 1 阻斷 (HIAP1 knock-down) 係以 SF-295 細胞研究，因為這些細胞具有易於偵測並且可分辨之 70 千道爾頓 (kDa) 的人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白，而許多細胞株不表現大量的該種蛋白，或無法從大量相似尺寸之 68 千道爾頓人類凋亡蛋白抑制劑 2 蛋白 (HIAP2 protein) 中分辨出來。

即時聚合酶連鎖反應 (Real-time PCR)

利用 QIAGEN Rneasy 管柱/套組從溶解於 RLT 緩衝液 (QIAGEN, Valencia, CA) 的細胞中萃出核糖核酸並且將其純化。在 Perkin-Elmer ABI 7700 Prism PCR machine 上進行即時定量聚合酶連鎖反應 (Real-time quantitative PCR)。根據 PE Biosystems 的 TaqMan Universal PCR Master Mix 流程，並利用設計成專一性辨識 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑 (XIAP)、人類凋亡蛋白抑制劑 1 (HIAP1)、存活素

(survivin)或 3-磷酸甘油醛脫氫酶(GAPDH)的引子與探針，使核糖核酸反轉錄並且擴展。以存活素(survivin)來說，其順向引子(forward primer)為 5'-TCTGCTTCAAGGAGCTGGAA-3' (序列識別號：263)，反向引子(reverse primer)為 5'-GAAAGGAAAGCGCAACCG-3' (序列識別號：264)，而探針為 5'-(FAM)AGCCAGATGACGACCCCATAGAGGAACATA(TAMRA)-3' (序列識別號：265)。以人類凋亡蛋白抑制劑 1 來說，其順向引子為 5'-TGGAGATGATCCATGGGTTCA-3' (序列識別號：266)，反向引子為 5'-GAACTCCTGTCCTTTAATTCTTATCAAGT-3' (序列識別號：267)，而探針為 5'-(FAM)CTCACACCTTGGAAACCACTTGGCATG(TAMRA)-3' (序列識別號：268)。以人類 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑來說，其順向引子為 5'-GGTGATAAAGTAAAGTGCTTTCACTGT-3' (序列識別號：269)，反向引子為 5'-TCAGTAGTTCTTACCAGACACTCCTCAA-3' (序列識別號：270)，而探針為 5'-(FAM)CAACATGCTAAATGGTATCCAGGGTGCAAATATC(TAMRA)-3' (序列識別號：271)。以人類 3-磷酸甘油醛脫氫酶(human GAPDH)來說，其順向引子為 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3' (序列識別號：272)，反向引子為 5'-GAAGATGGTGATGGGATTC-3' (序列識別號：273)，而探針為 5'-(JOE)CAAGCTTCCCGTTCTCAGCC(TAMRA)-3' (序列識別號：274)。FAM 係 6-羧基螢光素(6-carboxyfluorescein)，JOE 係 6-羧基-4,5-二氫-2,7-二甲氧基螢光素

(6-carboxy-4,5-dichloro-2,7-dimethoxyfluorescein) , 而 TAMRA 係 6-羧基-N,N,N',N'-四甲基若丹明 (6-carboxy-N,N,N',N'-tetramethylrhodamine)。FAM 與 JOE 係 5'報導染料 (5' reporter dyes), 而 TAMRA 係 3'捕捉劑染料 (3' quencher dye)。

以 PE Biosystems 手冊所述的方式, 利用 3-磷酸甘油醛脫氫酶為一內部標準品, 進行基因表現的相對定量。使用相對的極限迴圈數 (comparative Ct (cycle threshold)) 方法進行凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸量 (IAP mRNA levels) 相較於 3-磷酸甘油醛脫氫酶信使核糖核酸量 (GAPDH mRNA levels) 的相對定量。簡單地說, 即時螢光測量 (real-time fluorescence measurements) 係於每次聚合酶連鎖反應循環進行, 而每個樣本的極限迴圈數 (Ct) 值係經由確定螢光超過基線標準差 (baseline standard deviation) 30 倍之閾值極限的點而計算。該平均基線值與基線標準差係從第三循環基線值開始計算, 並在信號開始以指數上升前三個循環的基線值停止計算。特定凋亡蛋白抑制劑的聚合酶連鎖反應引子和/或探針係設計成至少跨越一外顯子-內含子界限 (exon-intron boundary) (該外顯子-內含子界限由 1 千鹼基或更多的基因去氧核糖核酸 (genomic DNA) 分割), 以降低擴展與偵測基因去氧核糖核酸污染的可能性。在進行反轉錄與聚合酶連鎖反應步驟之前, 以去氧核糖核酸酶 (DNase) 或核糖核酸酶 (RNase) 處理一些核糖核酸樣本, 即可證實該信號的明確性以及來自去氧核糖核酸的可能污

染。

X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑酵素連結免疫吸附分析與人類凋亡蛋白抑制劑 1 西方免疫轉漬 (XIAP ELISA and HIAP1 western immunoblots)

標準色度 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑酵素連結免疫吸附分析(standard colorimetric XIAP ELISA)的步驟如下：利用一 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑的親和純化兔多株抗體(affinity-purified rabbit polyclonal antibody)為捕捉抗體(capture antibody)，並且以 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑單株抗體(MBL, Japan) 與生物素抗小鼠 Ig 抗體(biotinylated anti-mouse Ig antibody)與鏈霉菌抗生物素蛋白偶聯的辣根過氧化物酶(horseradish peroxidase-conjugated streptavidin)與四甲基聯苯銨基質(TMB substrate)偵測。另外，多株 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑(XIAP)或人類凋亡蛋白抑制劑 1(HIAP1)抗體可用以分別測量 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑或人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白含量。

利用親和純化抗大鼠人類凋亡蛋白抑制劑 1 兔多株抗體(affinity-purified anti-rat HIAP1 rabbit polyclonal antibody) 為一次抗體(primary antibody)，在西方免疫轉漬(western immunoblot)上偵測人類凋亡蛋白抑制劑 1，並且利用增強化學發光法(ECL)(Amersham)在具有第二辣根過氧化物酶偶聯的抗兔 Ig 抗體(secondary horseradish-peroxidase-conjugated anti-rabbit Ig antibody)

與化學發光基質(chemiluminescent substrate)的 X 光片上偵測該人類凋亡蛋白抑制劑 1。抗人類凋亡蛋白抑制劑 1 多株抗體(anti-HIAP1 polyclonal antibody)抑制大鼠抗人類凋亡蛋白抑制劑 1 的谷胱甘肽轉移酶接合(GST-fusion)而增加。此抗體同時與人類與鼠人類凋亡蛋白抑制劑 1 以及人類凋亡蛋白抑制劑 2 交叉反應。

實施例 4：反義 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑核糖核酸與多肽表現 (Antisense XIAP oligonucleotides decrease XIAP RNA and polypeptide expression)

先篩選 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑合成庫(XIAP synthetic library)的 96 個反義寡核苷酸之以降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白含量。特別是在第 1 天將 T24 細胞(1.5×10^4 個細胞/孔)植入 96 孔盤的孔中，並且培養在無抗生素的 McCoy 培養基(McCoy's medium)24 小時。第 2 天，如上述地以 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸轉染該細胞(根據寡核苷酸在盤中的位置標記寡核苷酸，即 A1 至 H12，並且包括兩次重覆—A13 與 B13，其包含黏至密封膜(sealing membrane)的凍乾去氧核糖核酸顆粒(lyophilized DNA pellets))。簡單地說，核酸鹼基寡聚物(nucleobase oligomers)係於 10 微升/孔之無血清、無抗生素的 McCoy 培養基中稀釋，然後再加入 PLUS 試劑。Lipofectamine 係於 10 微升/孔之無血清、無抗生素的 McCoy 培養基中稀釋，而兩混合物皆在室溫下培養 15

分鐘。然後該混合物結合並在室溫下培養 15 分鐘。

此時，將培養基完全從該細胞移除，並且將 50 微升/孔之無血清、無抗生素培養基添加至該細胞。將該轉染混合物加至該孔，並培養該細胞 3 小時。然後將 30 微升/孔之含有 20%胎牛血清的無血清、無抗生素培養基添加至每個孔。

在第 3 天時，如上述的利用定量的即時聚合酶連鎖反應技術測量 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑核糖核酸含量。在第 4 天時，以酵素連結免疫吸附分析(ELISA)測量 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)含量(第 1A、1C、1E、1G、1I 與 1K 圖)，並且以生化方法測量總細胞蛋白(第 1B、1D、1F、1H、1J 與 1L 圖；用來將 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白含量標準化)。其結果與模擬轉染樣本(mock transfection sample)(投與轉染劑(transfection agent)，但不添加寡核苷酸，然後以處理其他樣本的方式處理)相較。以時程實驗(time course experiments)確定蛋白阻斷(protein knock-down)的最佳時間大約為 12 至 24 小時。

在適當的最佳時間，以 TaqMan 專一的聚合酶連鎖反應引子(TaqMan-specific PCR primers)與螢光探針(使用上述的引子與探針)篩選寡核苷酸庫(oligonucleotide library)當中核糖核酸量的減少。時程實驗確定信使核糖核酸最好於 6 至 9 小時降低。而這些結果與蛋白質的結果一致。

第一次篩選(雖然是於 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑

制劑含量回復正常的次佳時間點進行，而可能為非轉染細胞之產物所致)係從 96 個測試的核酸鹼基寡聚物確定 16 個反義寡核苷酸(表 1: C2、E2、E3、F3、C4、D4、E4、F4、G4、C5、D5、B6、F6、D7、D8、F8)，相較於模擬(無核酸鹼基寡聚物)轉染量，其 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白相對於總蛋白的值有些許地降低(第 1A、1C、1E、1G、1I 與 1K)。這 16 個核酸鹼基寡聚物的總蛋白降低，其代表這些核酸鹼基寡聚物的毒性或生長抑制作用(第 1B、1D、1F、1H、1J、1L)。B9 與 C9 核酸鹼基寡聚物的總蛋白明顯地降低，但在 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein) 含量上則無相對地降低。

根據上述的時程研究，在較佳的時間點(12 小時)單獨再測試或在組合(其中包含一對照的核酸鹼基寡聚物(D2))中再測試此 16 個反義核酸鹼基寡聚物(相較於模擬轉染，其相對 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白量些許地減少)之阻斷 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白的能力(第 2B 圖)。同時在 12 小時檢視這些核酸鹼基寡聚物降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸量(XIAP mRNA levels)的能力，並相對於 3-磷酸甘油醛脫氫酶(GAPDH)量將核酸鹼基寡聚物標準化，並且與模擬轉染比較。同時也確定在 12 小時的總蛋白濃度(第 2C 圖)。

核酸鹼基寡聚物降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白含量的能力(第 2B 圖)與其降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)含量的能力(第

2A 圖) 間具有良好的相關性。此外，在此初期的時間點，並無主要的總蛋白損失，而 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸與蛋白質的減少早於在較晚時間點所發生的總蛋白減少現象。在單一核酸鹼基寡聚物或在以 1:1 比例相加的兩核酸鹼基寡聚物組合中的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白或信使核糖核酸量(XIAP protein or mRNA levels) 損失超過 50%者，則定義為最好的核酸鹼基寡聚物，並且進一步地確效。根據所使用的轉染條件，或當該寡核核苷酸使用於組合中時(例如：C5 與 G4)，這 16 個寡核核苷酸(oligonucleotides) 中，有 10 個(E2、E3、F3、E4、F4、G4、C5、B6、D7、F8)一致顯示降低超過 50%之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白或核糖核酸量的能力。此外，這 16 個表現反義活性的寡核核苷酸聚集在 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸的 4 個不同標靶區域，其鄰近的核酸鹼基寡聚物顯現一些阻斷活性(knock-down activity)。在核酸鹼基寡聚物(其標靶介於這些敏感性的區域與島之間的序列)觀察到少數或未觀察到反義活性(Little or no antisense activity was observed with nucleobase oligomers that target sequences between these regions or islands of sensitivity)。根據推測，這些區域在信使核糖核酸(其容易進入細胞內的核酸鹼基寡聚物)上表現開放區域。E3 與 F3 兩個核酸鹼基寡聚物在內源核糖體插入位點(IRES)與轉譯開始位置(translation start site)之間僅標靶介於中間區域之上游開始密碼子的之 X 染色體相

關聯之凋亡蛋白抑制劑(XIAP)，並且部分地覆蓋內源核糖體插入位點元素的末端。C2、D2 與 E2 標靶一最小的內源核糖體插入位點元素上游的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑區域，其進一步地提供以下證據，即最小內源核糖體插入位點在活體內(*in vivo*)係核糖核酸的高度建構區域，而不易立即進入核酸鹼基寡聚物。如 C5 與 D5 核酸鹼基寡聚物所證實的，所有其他的核酸鹼基寡聚物係互補於一部分的編碼區域，包括在 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑序列(E4、F4 與 G4)之 856-916 位置以及較小分離區域的群集活性。

在轉染後 9 小時，再篩選一部分敘述於表 2 之 96 個核酸鹼基寡聚物阻斷 NCI-H460 細胞內之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸的能力。

表 5

2x2 混合骨幹 (MBO)	XIAP RNA	標準差 (Std. Dev.)	2x2 混合骨幹 (MBO)	XIAP RNA	標準差
Untrf. Co.	1.04	0.055	A6 as	0.27	0
Mock Co.	1.01	0.006	D6 as	0.39	0.03
G4 sm	0.97	0.071	G6 as	0.3	0.01
DE4 rev	1.06	0.121	H6 as	0.31	0.01
A1 as	0.46	0.01	C7 as	0.27	0.02
B1 as	0.34	0.03	D7 as	0.52	0.04
C1 as	0.3	0.04	F7 as	0.3	0.04
D1 as	0.25	0.03	G7 as	0.66	0.04
E1 as	0.31	0.01	H7 as	0.49	0.01
F1 as	0.19	0.01	C8 as	1.01	0.08
G1 as	0.67	0.03	D8 as	0.55	0.04
H1 as	0.87	0.03	F8 as	0.62	0
A2 as	0.42	0.02	G8 as	0.64	0.06
B2 as	0.45	0.03	H8 as	0.61	0.06
C2 as	0.33	0.02	A9 as	0.46	0.02
D2 as	0.66	0.01	B9 as	0.74	0.07
E2 as	0.44	0.01	D9 as	0.73	0.04
F2 as	0.64	0.02	E9 as	0.69	0.06
G2 as	0.44	0.01	F9 as	0.97	0.15
H2 as	0.56	0.04	A10 as	0.85	0.04
A3 as	0.71	0.03	C10 as	0.56	0.01
B3 as	0.64	0.08	D10 as	0.54	0.01
C3 as	0.55	0.04	F10 as	0.64	0
D3 as	0.68	0.02	G10 as	0.49	0
E3 as	0.48	0.02	A11 as	0.36	0.03
B4 as	0.23	0.01	B11 as	0.39	0.02
C4 as	0.22	0.04	C11 as	0.44	0.03
D4 as	0.48	0.04	E11 as	0.52	0.04
E4 as	0.44	0.01	F11 as	0.36	0.05
G4 as	0.48	0.02	G11 as	0.67	0.02
B5 as	0.38	0.03	A12 as	0.54	0.03
E5 as	0.52	0.05	D12 as	0.23	0.05
G5 as	0.68	0.05	E12 as	0.26	0.01
H5 as	0.59	0.09	F12 as	0.26	0.03
			G12 as	0.24	0.05
			H12 as	0.48	0.06

吾人也確定 4X4 混合骨幹 (MBOs) (跨越四個 2'-O-甲基 RNA 殘基兩端之所有 PS, DNA 殘基) 能夠阻斷 H460 細胞內的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白。如第 3 圖與第 4 圖所示, E12 的 4X4 混合骨幹與另一寡核苷酸 FG8 在

31 奈摩爾的低量下產生作用。

實施例 5: X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義核酸鹼基寡聚物增加細胞毒性與化療增敏作用 (XIAP antisense nucleobase oligomers increase cytotoxicity and chemosensitization)

吾人研究 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義核酸鹼基寡聚物是否可使高度抗藥性的 T24 細胞產生對於傳統化學療劑 (例如：阿霉素(adriamycin)或順鉑(cisplatin))的化療增敏作用。選擇反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotides) 來表現一些不同的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑標靶區域，並且測試單一反義寡核苷酸或與其他寡核苷酸或藥物併用之反義寡核苷酸的毒性作用。測試 5 個 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸 (XIAP antisense oligonucleotides) 之殺死 T24 膀胱癌細胞或使 T24 膀胱癌細胞化療增敏的能力，並且比較此 5 個 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸與 3 個相對應的擾亂對照寡核苷酸(scrambled control oligonucleotides)的作用。

以 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸、擾亂的寡核苷酸(scrambled oligonucleotides)、無寡核苷酸(模擬轉染)轉染 T24 細胞，或不作任何處理。在轉染後 20 小時，利用 WST-1 四唑染料分析(WST-1 tetrazolium dye assay)測試該細胞的存活率(未處理的對照組除外)，其中，在代謝上有活性的細胞中，WST-1 四唑染料變成有色的甲

黴(formazan) 產物(第 5A 圖)。

以目視檢查 T24 細胞(未經處理、模擬轉染或以 E4 轉染)、E4 擾亂的、E4 反極性(reverse polarity)或 E4 未配對的(mismatched)寡核苷酸，檢視其經由寡核苷酸 E4 引發的細胞毒性。轉染後 20 小時，檢視該細胞的形態(第 5D 圖)。而只有以反義 E4 寡核苷酸轉染的細胞顯現毒性徵兆。

為了檢視核酸鹼基寡聚物在 T24 細胞對於阿霉素(adriamycin)或順鉑(cisplatin)的化療增敏作用上的影響，吾人在固定劑量(0.5 微克/毫升)之阿霉素存在時，測試寡核苷酸進一步殺死 T24 細胞的能力。首先以一寡核苷酸轉染該細胞，然後加入阿霉素反應另外 20 小時。在投與藥物 20 小時的後期，以 WST-1 測量存活率(第 5B 圖)。其結果顯示於第 5C 圖，以相對於單獨投與核酸鹼基寡聚物的存活率百分比表示。

與模擬(無寡核苷酸)轉染的細胞相比，或與以 3 個對應的擾亂對照組轉染至 F3(5'-mCmAmGAGATTT CATTTAAmCmGmU-3'; 序列識別號:275)、E4 (5'-mCmUmACGCTCGCCATCGTm UmCmA-3'; 序列識別號: 276) 與 C5 (5'-mUmGmCCCAAGAATACTAGmUmCmA-3'; 序列識別號: 277)的細胞相比，所有 5 個測試的之核酸鹼基寡聚物(F3、E4、G4、C5、D7)以及 E4+C5 與 G4+C5 的組合殺死 T24 細胞，在 24 小時後只留下 10-15%的存活細胞。因此，該毒性對於那些降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑含

量的核酸鹼基寡聚物具有序列專一性，並且由於其為核酸鹼基寡聚物的一般化學特性，所以為非序列專一性的毒性。此細胞毒性可能起因於 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白阻斷（以及預期之經由 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白提供之抗凋亡保護作用的喪失）以及轉染本身的細胞毒性。

在 3 小時轉染期結束時添加固定劑量的阿霉素(adriamycin)或順鉑(cisplatin)造成一些測試之寡核苷酸的存活率更加地降低，相較於對應的寡核苷酸處理值(oligonucleotide-treated values)(第 5C)，在 20 小時後，核酸鹼基寡聚物 F3、D7 與 G4+C5 組合的存活率進一步地下降 40%(第 5B 圖)。將第 5B 圖的數值(寡核苷酸加藥)與第 5C 圖中單一寡核苷酸的數值(對每一寡去氧聚核苷酸(ODN)皆設定為 100%)互相比較。只有阿霉素(adriamycin)的化療增敏作用結果顯示出來；當細胞以順鉑(cisplatin)進行化療增敏時，也得到相似的結果。當使用固定劑量的阿霉素時，該模擬與擾亂的對照轉染未增加存活率的下降(第 5B 圖)。只有當 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑含量係經由特定反義寡核苷酸時，才表現化療增敏作用(chemosensitization)。

實施例 6: 反義寡核苷酸對於 H460 細胞中之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸的下調作用 (Down-regulating effects of antisense oligonucleotides on XIAP mRNA in H460 cells)

利用即時聚合酶連鎖反應(real-time PCR)檢視反義寡核苷酸(2x2 混合骨幹(MBO)由 2 個在兩端具有苯基硫代磷酸酯連接的側翼 2'-O-甲基核糖核酸殘基(flanking 2'-O-methyl RNA residues)以及 15 個磷酸二酯去氧核糖核酸殘基的中心核組成)對於 H460 細胞中之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸的作用。在此結構中，與未處理對照組相比的核酸鹼基寡聚物 F3、G4、C5、AB6 與 DE4 減少 50-70%的信使核糖核酸量，而 D7 反義核酸鹼基寡聚物(AS nucleobase oligomers)減少 30%的信使核糖核酸量(第 6 圖)。相反地，單一的對照核酸鹼基寡聚物與轉染劑(transfectant agent) (LFA)分別只減少信使核糖核酸量至低於未處理對照組的 20%(第 6 圖)。選擇核酸鹼基寡聚物 F3、G4 與 C5 作進一步的活體外(in vitro)與活體內(in vivo)試驗。另外，利用 TaqMan 分析所觀察到 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)的阻斷顯示於第 7 與第 8 圖。

實施例 7：反義寡核苷酸對於 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白的下調作用 (Down-regulating effects of antisense oligonucleotides on XIAP protein)

吾人以西方墨點分析描述寡核苷酸結構中之核酸鹼基寡聚物 F3、G4 與 C5 對於 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白表現之效力的特性(第 9、10A 與 10B 圖)。G4 反義寡核苷酸對 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白表現最強的下調作用，其以 1.2 微摩爾(μM)的濃度，在轉染結束

之後的 24 小時降低 62% 的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白(第 10A 與 10B 圖)。1.2 微摩爾的 F3 反義寡核苷酸降低 50% 的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白，而 C5 反義寡核苷酸與其對照組相比之下並未表現序列專一性的作用(第 10B 圖)。在額外的研究中，E12 與 FG8 反義寡核苷酸明顯地降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白量(第 9 圖)。

實施例 8：以 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸誘發細胞凋亡(Induction of apoptosis by XIAP AS oligonucleotides)

在證實 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義核酸鹼基寡聚物能夠降低 H460 細胞與 T24 膀胱癌細胞的存活率之後，吾人確定所觀察到的細胞死亡是否起因於細胞凋亡的誘發。如第 11A 圖所示，與未處理的對照細胞相比，以 1.2 微摩爾之 F3 或 G4 反義寡核苷酸處理的 H460 細胞活化並降解半胱天門冬氨酸蛋白酶原 3 蛋白(pro-caspase-3 protein)，使蛋白含量分別降低 40% 或 60%。多聚(雙磷酸腺苷-核糖)聚合酶(PARP)也是其所預測之半胱天門冬氨酸蛋白酶 3 產生的片段(第 11A 圖)。相反地，1.2 微摩爾的 F3 與 G4 SC 寡核苷酸對照組對於半胱天門冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)或多聚(雙磷酸腺苷-核糖)聚合酶蛋白(PARP protein)表現並無任何影響(第 11A 圖)。Bcl-2：Bax 的比例在以 F3 與 G4 反義寡核苷酸處理的 H460 細胞以及其分別之 1.2 微摩爾的對照組當中並未改變。利用流式細胞儀偵

測以 G4 反義寡核苷酸處理並且以碘化丙啶(PI)染色之 H460 細胞內的亞二倍體去氧核糖核酸含量(hypo-diploid DNA content) (第 12A 圖)。相較於未處理之對照細胞的 16.6%亞二倍體去氧核糖核酸含量，當以 1.2 微摩爾的 G4 反義寡核苷酸或擾亂的對照寡核苷酸(scrambled control oligonucleotides)處理 H460 細胞時，其細胞的亞二倍體去氧核糖核酸含量分別為 40.8%與 22.1%。4,6-二乙醯基-2-苯基吲哚 (DAPI)染色係用以偵測以 1.2 微摩爾之 G4 反義寡核苷酸或擾亂的對照寡核苷酸處理之 H460 細胞的核形態變化。如第 12B 圖所示，以 G4 反義寡核苷酸處理的細胞具有細胞凋亡的形態改變特色，包括：染色質凝集(chromatin condensation)與核的去氧核糖核酸分裂(nuclear DNA fragmentation)。而在 G4 擾亂處理的對照細胞(G4 SC-treated control cells)中，幾乎沒有細胞顯示這些形態的改變。

實施例 9：由反義寡核苷酸引起之細胞生長的抑制作用與 H460 細胞對於抗癌劑的敏化作用 (Inhibition of cell growth and sensitization of H460 cells to anticancer agents by AS oligonucleotides)

為了分析核酸鹼基寡聚物之與 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑表現以及凋亡之下調作用(down-regulation of XIAP expression and apoptosis)相關的生物作用，吾人以四甲偶氮唑藍法(MTT assay)研究以 G4 反義寡核苷酸處理之 H460 細胞的生長。在轉染 48 小時之後，G4 反義寡核苷酸

以劑量依賴的方式降低 H460 細胞的生長，而相較於 1.2 微摩爾的未處理對照組含量，該 G4 反義寡核苷酸減少 55% 的 H460 細胞(第 13A 圖)。相反地，單一之 G4 擾亂寡核苷酸或轉染劑的生長抑制作用較低，只少於其未處理對照組的 10%。

為了研究下調之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑表現是否具有使 H460 細胞對化學療法敏感的潛力，吾人使用 G4 反義寡核苷酸併用下列其中一種抗癌劑的組合治療，該抗癌劑包括：阿霉素(doxorubicin)(DOX)、紅豆杉醇(taxol)、長春瑞賓(vinorelbine) (VNB) 與依託泊苷(etoposide) (Etop)。第 13B 圖顯示相較於單獨投與 G4 反義寡核苷酸或抗癌劑，每一組合對於細胞死亡至少造成一額外的細胞毒性作用。

實施例 10：G4 反義寡核苷酸在 H460 與 LCC6 腫瘤異種移植植物上的抗腫瘤效力 (Antitumor efficacy of G4 AS oligonucleotides on H460 and LCC6 tumor xenografts)

首先，吾人在攜帶皮下 H460 人類肺癌異種移植物的嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠(SCID-RAG2)體內之腫瘤內注入 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義 2x2 混合骨幹(XIAP antisense 2x2- MBOs)，確定是否降低腫瘤生長量。在腫瘤細胞接種(在肩部皮下注射 10^6 個細胞)後 14 天開始進行處理，將混合骨幹(每克腫瘤注射 50 微克的 2'-O-甲基核糖核酸寡核苷酸 (2'-O-methyl RNA oligonucleotides)) 注射入可觸及的腫瘤團，每週注射 3

次，持續注射兩週。在第 17 天與第 24 天注射長春瑞賓 (vinorelbine)(VNB；也稱為溫諾平 (navelbine)(NVB)(腹腔內注射 15 毫克/公斤)。每週以卡尺測量腫瘤大小 3 次。在處理期結束時(第 24 天)，相較於擾亂的對照混合骨幹與長春瑞賓，以 C5 + G4 反義混合骨幹與長春瑞賓組合處理之小鼠的平均相對腫瘤生長減少將近 70%。相較於擾亂的對照組，以 C5 反義混合骨幹與長春瑞賓處理會使腫瘤大小降低將近 60% (第 14 圖)。

最初之全身性苯基硫代磷酸酯-寡核苷酸 (systemic PS-oligonucleotide) 研究的設計不含任何化學療劑。將 H460 人類肺癌細胞接種至嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠 (SCID-RAG2 mice)(在肩部皮下注射 10^6 個細胞)，然後在腫瘤接種後 3 天開始投與 G4 與 F3 反義苯基硫代磷酸酯-寡核苷酸以及一擾亂的對照組。每週經由腹腔內注射投與 12.5 毫克/公斤之核酸鹼基寡聚物 3 次，連續投與兩週。在投與期結束時，投與 G4 或 F3 寡核苷酸組之平均腫瘤大小比投與擾亂的對照寡核苷酸組小將近 50%(第 15 圖)。以相同的流程測試正位(orthotopically)接種 MDA-MB-435/LCC6 人類乳癌細胞的雌性嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠。在最後投與的兩週之後(第 35 天)，投與 F3、C5 或 G4 反義寡核苷酸的腫瘤體積分別比投與賦形劑的對照組小 70%、60% 與 45%(第 16 圖)。

吾人另外進行 G4 反義寡核苷酸在嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠內之抗腫瘤作用的檢查，而該嚴重聯合免

疫程序缺陷 RAG2 小鼠係具有皮下移植之 H460 人類非小細胞肺腫瘤 (H460 human non-small-cell lung tumors) 的異種移植物 (xenografts)。投與生理食鹽水的對照腫瘤可再現地在大約 24 天內生長到 0.75 立方公分 (第 17 圖)。在腫瘤細胞接種後 3 天開始投與寡核苷酸。依照一投與時程在第 3-7 天、第 10-14 天與第 17-21 天每天經由腹腔內投與 1 次 G4 反義寡核苷酸 (5 至 15 毫克/公斤)。投與 5 或 15 毫克/公斤之 G4 反義寡核苷酸大大地延緩腫瘤的生長：在第 24 天，對照組、投與 5 與 15 毫克/公斤的平均腫瘤大小分別為 0.75、0.45 與 0.29 立方公分 (第 18A 圖)。而腫瘤的生長具有劑量依賴的抑制作用。投與 15 毫克/公斤之 G4 反義寡核苷酸的腫瘤大小明顯地小於對照組，並且其腫瘤大小為對照組之平均腫瘤大小的 39%。相反地，投與 15 毫克/公斤之 G4 擾亂寡核苷酸未產生治療活性 (第 17 圖)。投與寡核苷酸的小鼠未表現任何毒性徵兆，同時兩種劑量的寡核苷酸皆具有良好的耐受性。因此選擇 15 毫克/公斤劑量為將來與抗癌藥物併用的治療劑量。

實施例 11：在投與 G4 反義寡核苷酸的 H460 腫瘤中的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑表現降低 (XIAP expression is reduced in H460 tumors treated with G4 AS oligonucleotides)

為了研究 G4 反義寡核苷酸的腫瘤生長抑制作用與 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白表現的相關性，吾人檢視在體內投與 15 毫克/公斤之 G4 反義寡核苷酸與擾亂寡核

核苷酸末期之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑表現的改變。在腫瘤接種後第 21 天或第 24 天，當腫瘤達到 1 立方公分大小時(第 17 圖)，取下腫瘤並將來自腫瘤均質物的溶胞產物(lysates)進行西方墨點分析(western blot analysis)。使用抑制人類蛋白的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑與 β -肌動蛋白(β -actin)抗體確定由腫瘤細胞樣本獲得的人類 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑含量，此方式可避免來自小鼠細胞衍生之 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑的污染。投與 G4 反義寡核苷酸之腫瘤中的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白含量明顯地降低至對照腫瘤的 85% ($P < 0.005$) (第 18A 與 18B 圖)。投與 G4 擾亂寡核苷酸的腫瘤大小減少對照腫瘤的 24%。這些結果顯示 G4 反義寡核苷酸對於 H460 腫瘤生長的抑制作用與 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白表現的下調作用有關。

實施例 12：腫瘤樣本的組織病理學(Histopathology of tumor specimens)

為了評估 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸(XIAP AS oligonucleotide)的投與是否直接殺死腫瘤細胞，吾人在投與後檢視腫瘤的組織學，同時觀察其形態與泛素免疫染色(ubiquitin immunostaining)(第 19A 與 19B 圖)。在腫瘤接種後的第 21 或第 24 天，將投與 15 毫克/公斤之 G4 反義寡核苷酸、擾亂寡核苷酸或生理食鹽水對照組的腫瘤取下、切片，並以蘇木素(hematoxylin)與伊紅(eosin)染色。然後以形態上無定形的形態與凝集的核原料特徵加

以鑑定，其結果顯示在投與特定 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸之動物體內的腫瘤所含的死亡細胞量增加(第 19A 圖)。

蛋白質的降解主要為泛素蛋白酶體依賴的(ubiquitin-proteasome-dependent)；在細胞凋亡期間泛素表現增加。因此，吾人檢視蘇木素(hematoxylin)與伊紅(eosin)染色之腫瘤切片中的泛素表現。如第 19B 圖所示，相較於對照組或投與擾亂寡去氧聚核苷酸(SC ODN-treated)之小鼠的腫瘤，投與 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義寡核苷酸之小鼠體內的腫瘤表現更強烈的免疫組織化學染色(immunohistochemical staining)。這些數據顯示在投與 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑反義核酸鹼基寡核苷酸的腫瘤細胞中(XIAP AS nucleobase oligonucleotide-treated tumor cells)，比對照腫瘤中具有更多的游離泛素(ubiquitin)和/或泛素化的蛋白(ubiquitinated-protein)。

實施例 13：G4 反義寡核苷酸與長春瑞賓的組合治療 (Combined treatment of G4 AS oligonucleotides with vinorelbine)

為了評估 G4 反義寡核苷酸與長春瑞賓(VNB)(一種用以治療肺癌的化學療劑)的組合治療是否造成任何協合作用(cooperative effects)，吾人比較在 G4 反義寡核苷酸或 G4 擾亂寡核苷酸存在與不存在下的長春瑞賓治療效力。治療係於腫瘤接種後的第 3 天開始施行。第 20A 圖顯示將 5 毫克/公斤與 10 毫克/公斤劑量之長春瑞賓投與至具有 H460

腫瘤之小鼠並且與生理食鹽水對照組比較的體內效力結果。兩種方法以劑量依賴的方式引發明顯的腫瘤生長抑制作用，並且未表現顯著的不良毒性(即體重減少)。當 G4 反義寡核苷酸(15 毫克/公斤)與長春瑞賓(5 毫克/公斤)合併投與以治療 H460 腫瘤時，甚至觀察到 H460 腫瘤的生長較兩者單獨投與時更加延緩(第 20B 圖)。同樣地，該小鼠未表現顯著的毒性徵兆(即體重減少)。在第 29 天時，比較 G4 反義或擾亂寡核苷酸存在與不存在下，投與 5 毫克/公斤之長春瑞賓(VNB)的平均腫瘤大小(第 20A 與 20B 圖)。在長春瑞賓與 G4 反義寡核苷酸組的平均腫瘤大小為 0.22 ± 0.03 立方公分，其明顯小於單獨投與 5 毫克/公斤之長春瑞賓或投與長春瑞賓 G4 擾亂寡核苷酸(VNB G4 SC)組合之動物體內的平均腫瘤大小(分別為 0.59 ± 0.04 與 0.48 ± 0.05 立方公分)。

方法

實施例 5-13 所得的結果係利用下列的方法獲得。

寡核苷酸合成 (Oligonucleotide synthesis)

將超過 96 個非疊嵌合體的(non-overlapping chimeric)或混合骨幹 19 元體反義寡核苷酸庫合成為 2x2 混合骨幹寡核苷酸，其由 2 個在其兩端具有苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkages)的側翼 2'-O-甲基核糖核酸殘基(2'-O-methyl RNA residues)與 15 個磷酸二酯去氧核糖核酸殘基(phosphodiester DNA residues)的中心核組成。每一最後產物係以 Sephadex G-25 層析法(chromatography)(IDT

Inc., Coralville, IA) 去鹽。此嵌合體的 wingmer 結構以及苯基硫代磷酸酯與磷酸二酯連接的結合(稱為 2x2 苯基硫代磷酸酯/磷酸二酯 (2x2 PS/PO))提供適當的安定性，同時也降低與苯基硫代磷酸酯相關的非專一性毒性。活體內與活體外試驗之完全苯基硫代磷酸酯化的非嵌合體(去氧核糖核酸)反義寡核苷酸係以 Trilink Biotech 合成，並以逆相高效液相層析法(RP-HPLC)純化。

反義寡核苷酸篩選 (Antisense oligonucleotide screening)

以 1-1.2 微摩爾的寡核苷酸-微脂粒複合物 (oligonucleotide-lipofectin complexes)轉染 T24 膀胱癌細胞 24-48 小時，並評估該 T24 膀胱癌細胞以確定每一寡核苷酸阻斷(knock-down)X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白的能力。若為正向的結果(positive hits)，便再確認其在 T24 膀胱癌細胞與 H460 肺癌細胞當中(i)於轉染 12-18 小時之阻斷 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑蛋白含量的能力(以西方分析法測定)，以及(ii)於轉染 6-9 小時之阻斷 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸含量的能力(以定量的逆轉錄聚合酶鏈反應(quantitative RT-PCR)測定)(如下所示)。確定候選的寡核苷酸並進一步地測試。已確定的 2x2 苯基硫代磷酸酯/磷酸二酯嵌合體寡核苷酸(2x2 PS/PO chimeric oligonucleotides)係以劑量依賴的方式在 6-9 小時降低 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸含量，降低的濃度範圍為 400-1200 奈摩爾。主要的寡

核苷酸列於表 6。

表 6

寡核苷酸	序列*		序列識別號:
F3 AS	ATCTTCTCTTGAAAATAGG	(苯基硫代磷酸酯)	278
F3 AS	<u>A</u> UCTTCTCTTGAAAATAG <u>G</u>	(2x2 苯基硫代磷酸酯/磷酸二酯)	279
F3 RP	GGATAAAAGTTCTCTTCTA	(苯基硫代磷酸酯)	280
G4 AS	GCTGAGTCTCCATATTGCC	(苯基硫代磷酸酯)	281
G4 AS	<u>G</u> CTGAGTCTCCATATTG <u>C</u>	(2x2 苯基硫代磷酸酯/磷酸二酯)	282
G4 SC	GGCTCTTTGCCCACTGAAT	(苯基硫代磷酸酯)	283
C5 AS	ACCATTCTGGATAACCAGAA	(苯基硫代磷酸酯)	284
C5 AS	<u>A</u> CCATTCTGGATAACCAG <u>A</u>	(2x2 苯基硫代磷酸酯/磷酸二酯)	285
C5 RP	AAGACCATAGGTCTTACCA	(苯基硫代磷酸酯)	286
AB6 AS	GGGTTCCTCGGGTATATGG	(苯基硫代磷酸酯)	287
AB6 RP	GGTATATGGCGTCCTTGGG	(苯基硫代磷酸酯)	288
DE4 AS	GGTATCTCCTTCACCAGTA	(苯基硫代磷酸酯)	289
DE4 RP	ATGACCACTTCCTCTATGG	(苯基硫代磷酸酯)	290
D7 AS	GATTCACTTCGAATATTAA	(苯基硫代磷酸酯)	291
D7 RP	AATTATAACGTTCACTTAG	(苯基硫代磷酸酯)	292

粗體的殘基=具有苯基硫代磷酸酯連接 (phosphorothioate linkages) 的去氧核糖核酸殘基，畫底線的殘基=2'-O-甲基核糖核酸鹼基 (2'-O-methyl RNA bases)，標準形式=磷酸二酯去氧核糖核酸殘基 (phosphodiester DNA residues)。

腫瘤細胞株與動物異種移植模型 (Tumor cell line and animal xenografts model)

人類非小細胞肺癌細胞株 (大細胞形式) NCI-H460 (H460) 係來自美國細胞培養暨儲存中心 (ATCC) 並且在 37 °C 含有 5% 二氧化碳的潮濕空氣中，培養於含有 10% 胎牛血清 (FCS) 的 RPMI 1640 中。採用成呈指數成長相，最多達

25 次體外繼代之細胞。雄性嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 (SCID-RAG2)小鼠(7-9 週大，23-26 克) 係來自英國哥倫比亞癌症中心聯合動物機構生殖群(British Columbia Cancer Agency Joint Animal Facility breeding colony)並飼養在無菌環境下。經由在小鼠背部皮下植入 1×10^6 個 NCI-H460 細胞建立嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠之 NCI-H460 細胞的腫瘤模式。

以反義與抗癌藥物治療細胞(Treatment of cells with antisense and anticancer drugs)

在轉染的前一天，將 H460 細胞平鋪在 6 或 96 孔組織培養盤。將苯基硫代磷酸酯反義寡核苷酸以及微脂粒-寡核苷酸複合物形式的 Lipofectamine 2000(Life Technologies)送入細胞。在 4.5 或 6 小時的轉染之後，將轉染培養基換成含有 10%胎牛血清的 RPMI 培養基，然後再培養該細胞 24 或 48 小時。

即時定量的逆轉錄聚合酶鏈反應 (Real-time quantitative RT-PCR)

利用 RNeasy 小旋轉管柱(RNeasy mini spin columns)與去氧核糖核酸酶處理(DNase treatment)(QIAGEN, Valencia, CA)立即從投與 6 小時微脂粒-寡核苷酸複合物的 H460 細胞中分離出全部的核糖核酸。利用即時定量的逆轉錄聚合酶鏈反應方法測量特定的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸。將 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑之前置與反置引子(XIAP forward and reverse primers)(600 奈

摩爾)以及探針(200奈摩爾)(5'-GGTGATAAAGTAAAGTGCTTTCACTGT-3'(序列識別號293), 6FAM-CAACATGCTAAATGGTTCCAGGGTGCAAATATC-TAMRA(序列識別號:294),以及5'-TCAGTAGTTCTTACCAGACACTCCTCAA-3'(序列識別號:295))設計成跨越外顯子3-4與4-5接合點。其中一引子以及探針係設計與內含子-外顯子界限((intron-exon boundary))重疊,以防止偵測到任何可能之基因去氧核糖核酸污染。利用ABI prism 7700 Sequence Detection System(PE/ABI)的TaqMan EZ逆轉錄聚合酶鏈反應套組(PE/ABI, Foster City, CA)逆轉錄核糖核酸並且以逆轉錄聚合酶鏈反應擴展核糖核酸。逆轉錄步驟的熱循環條件為50℃進行2分鐘,60℃進行30分鐘,以及95℃進行5分鐘,接著進行45次循環的聚合酶鏈反應(PCR)(每一循環在94℃進行20秒並在60℃進行1分鐘)。每一樣本的X染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)含量係相對於未處理的對照細胞作計算。利用30倍基線標準差的閾值以極限迴圈數方法(cycle threshold method)確定X染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸含量,並且為了3-磷酸甘油醛脫氫酶(GAPDH)含量而利用PE/ABI提供的引子與探針將X染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑含量標準化。

西方墨點分析(Western blot analysis)

以含有蛋白酶抑制劑(Complete-Mini protease inhibitor

tablets; Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany) 的冰冷緩衝液(50 微摩爾之 Tris、150 毫摩爾之氯化鈉、2.5 毫摩爾之乙二胺四乙酸(EDTA)、0.1% 十二基硫酸鈉(SDS)、0.5% 去氧膽酸鈉(sodium deoxycholate)、1% NP-40、0.02% 疊氮化鈉(sodium azide))溶解細胞或腫瘤組織樣本。在冰上置放 30 分鐘後，將樣本在 10,000 rpm(每分鐘一週)下離心 15 分鐘，並貯存在 -20℃。利用清潔劑相容的 Bio-Rad 分析(detergent-compatible Bio-Rad assay (Bio-Rad Labs, Hercules, CA))確定溶解之萃取物內的蛋白含量。在 12% 十二基硫酸鈉-聚丙稀醯胺凝膠(SDS-polyacrylamide gels)或預先做的 4-15% 梯度之十二基硫酸鈉-聚丙稀醯胺凝膠(gradient SDS-polyacrylamide pre-made gels (Bio-Rad))上分離等量的蛋白質(40 微克/行($\mu\text{g}/\text{lane}$))，並且轉移到硝化纖維素膜(nitrocellulose membranes)。使用主要的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑(XIAP)、Bcl-2(DAKO, Glostrup, Denmark)、Bax(Sigma, St. Louis, MO)、 β -肌動蛋白(β -actin)(Sigma)、半胱天門冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)(BD PharMingen, San Diego, CA) 以及多聚(雙磷酸腺苷-核糖)聚合酶(PARP)(BD PharMingen)抗體。第二抗體為適當之辣根偶聯的抗小鼠或抗兔 IgG(horseradish-conjugated anti-mouse or anti-rabbit IgG)(Promega, Madison, WI)。以增強的化學發光(enhanced chemiluminescence)(ECL; Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England)偵測蛋白質，並在曝光於柯達自動射線攝影軟片之後顯

現。利用掃描密度測定法 (scanning densitometry) (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA)，以體積/面積積分定量譜帶強度 (band intensities)。根據譜帶與探針再雜交，將細胞內的 X 染色體相關聯之凋亡蛋白抑制劑、半胱天門冬氨酸蛋白酶 3、Bcl-2 與 Bax 含量相對於各行之 β -肌動蛋白含量進行標準化。

細胞生長與存活率或死亡的測量 (Measurement of cell growth and viability or death)

以色度四甲偶氮唑藍細胞存活率/增生試驗 (colorimetric MTT cell viability/proliferation assay) 確定 H460 細胞的生長抑制作用。簡單地說，以微脂粒-寡核苷酸複合物處理細胞 4.5 小時，然後在抗癌藥物存在或不存在下，將該細胞於 37°C 不含轉染試劑的培養基中另外培養 48 小時。將四甲偶氮唑藍 (MTT) (25 微克/孔) 添加至每一孔，然後在 37°C 培養該盤 3 小時。在培養步驟之後，加入 200 微升的二甲基亞砷 (DMSO) 溶解有色的甲臍產物 (colored formazan product)。利用微量滴定盤讀取器 (Dynex Technologies Inc., Chantilly, VA) 在 570 奈米波長下讀取微量滴定盤。然後將寡核苷酸處理之孔中的存活細胞百分比標準化成未處理的對照組。所有的試驗皆重覆進行 3 次。

細胞凋亡的流式細胞儀分析 (Apoptotic flow cytometric assays)

以微脂粒-寡核苷酸複合物處理細胞 4.5 小時，並且在 37°C 不含轉染試劑的培養基中另外培養 48 小時。培養之

後，取出細胞，以樣本緩衝液(含有 0.5%葡萄糖而不含 Ca^{++} 與 Mg^{++} 的磷酸鹽緩衝液(PBS))沖洗兩次，並固定於 4°C 的 70%冷乙醇中至少 18 小時。樣本在 3000 rpm(每分鐘一週)轉速下離心 10 分鐘，然後再懸浮於含有 50 微克/毫升碘化丙啶(propidium iodide (PI))與 400 U/毫升核糖核酸酶 A (RNase A) 的樣本緩衝液。樣本在室溫下培養 30 分鐘並在冰上置放 30 分鐘，然後以流式細胞儀分析。利用 EXPO Software (Applied Cytometry Systems, Sacramento, CA) 畫出直方圖，在排除殘骸之後確定細胞週期相分佈(cell cycle phase distribution)。而次 G1/G0 細胞碎片(Sub G1/G0 cell fraction)被認為是凋亡細胞的代表產物。

核的形態學(Nuclear morphology)

以微脂粒-寡核苷酸複合物處理細胞 4.5 小時，並且在 37°C 不含轉染試劑或寡核苷酸的培養基中另外培養 48 小時。取出細胞並在室溫下以 0.10 微克/毫升 4,6-二乙醯基-2-苯基吲哚 (DAPI)(4',6-diamidino-2-2-phenylindole)染色 30 分鐘。將細胞放置在一玻片上，經過細胞離心(cytospun)，然後以 Leica 顯微鏡與 40 倍物鏡在紫外光螢光照明(UV fluorescent illumination)下觀察並利用 Imagedatabase V. 4.01 Software (Leica, Germany)拍攝數位影像。

活體外的抗腫瘤活性(*In vivo* antitumor activity)

以具有 NCI-H460 腫瘤的雄性 RAG2 免疫缺陷小鼠或具有 LCC6 腫瘤的雌性 RAG2 小鼠進行效力實驗(efficacy experiments)。在腫瘤接種之後 3 天開始進行治療。將生理

食鹽水(對照組)、G4 反義寡核苷酸(5 或 15 毫克/公斤)或 G4 擾亂寡核苷酸(5 或 15 毫克/公斤)經由腹腔內每天投與 5 種劑量，連續投與 3 週。在腫瘤接種後的第 3、7、11 與 17 天，經由尾靜脈內單獨投與的長春瑞賓(vinorelbine) (VNB, 5 或 10 毫克/公斤)或投與長春瑞賓與寡核苷酸的組合。當寡核苷酸與長春瑞賓共同投與時，則在投與寡去氧聚核苷酸(ODN)後 4 小時施行藥物治療。

每天觀察小鼠。其體重的測量與壓力的徵兆(例如：嗜睡(lethargy)、皮毛豎起(ruffled coat)、共濟失調(ataxia))係用以偵測可能的毒性。具有潰爛的腫瘤或腫瘤體積等於或大於 1 立方公分的動物需被犧牲。利用以下的公式將腫瘤的數位卡尺測量轉換成平均腫瘤大小(立方公分): $1/2 [\text{長度 (公分)}] \times [\text{寬度 (公分)}]^2$ 。每一隻小鼠的平均腫瘤大小係用以計算每組小鼠的平均腫瘤大小 $\pm$ 標準誤(SE) (樣本數為 6 隻小鼠)，而該值從每組小鼠之至少兩分別的實驗得來。

腫瘤與組織加工(Tumor and tissue processing)

在腫瘤接種後第 21 或 24 天收集小鼠腫瘤並處理之。一部分的腫瘤組織固定在福馬林(formalin)中。將石蠟包埋的組織(Paraffin-embedded tissues)切片並以蘇木素(hematoxylin)與伊紅(eosin)染色，觀察其粗略的組織病理學(gross histopathology)，並以免疫組織化學(immunohistochemistry)觀察泛素(ubiquitin)的表現。其他部分的腫瘤在溶解緩衝液中均質化，以進行西方墨點分析(見上文)。

統計分析(Statistical analyses)

以史氏 t 試驗(Student's t test)測量兩處理組之間的統計上顯著性的意義(statistical significance)。以 one-way ANOVA 以及 post-hoc test 進行多組的比較，而 post-hoc test 係以 Shellé test (Statistica release 4.5, StatSoft Inc., Tulsa, OK) 為標準。當 P 值小於 0.05 時則認為數據有顯著差異。

實施例 14：反義人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸降低人類凋亡蛋白抑制劑 1 核糖核酸與多肽表現(Antisense HIAP1 oligonucleotides decrease HIAP1 RNA and polypeptide expression)

利用以上實施例 3 所述的引子與探針，在兩種不同條件下，以西方墨點分析法篩選如同寡核苷酸之 15 個人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義核酸鹼基寡聚物庫的蛋白阻斷，並且以 TaqMan 篩選其核糖核酸阻斷(RNA knock-down)。利用標準北方墨點分析或逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)可偵測人類凋亡蛋白抑制劑 1 核糖核酸(HIAP1 RNA)含量。在基本條件或環己亞醯胺誘導條件(cycloheximide-induction conditions) (以亞毒性劑量(sub-toxic doses)投與 24 小時)下，將反義寡核苷酸投與至細胞。根據所投與的細胞株，環己亞醯胺(CHX)可誘發 10 至 200 倍的人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸(HIAP1 mRNA)。接著如西方墨點(70 道爾頓譜帶(band))所見的增加人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白。此環己亞醯胺的作用係經由兩不同的反應機制。首先，環己亞醯胺經由阻斷一不穩定之蛋白—抑制蛋白 κ B(I κ B) (其

為一種核因數 κB 的抑制劑)——的再合成反應 (de novo synthesis) 而活化核因數 κB (NF κB) (一種已知的人類凋亡蛋白抑制劑 1 的轉錄誘導劑)。此作用與另一蛋白合成抑制劑嘌呤霉素 (puromycin) 的作用相似，以及與腫瘤壞死因數 α (TNF- α) 相似，其引發一系列的信息傳遞，導致抑制蛋白 κB (I κB) 的磷酸化 (phosphorylation)、ubiquitination 與降解。如吾人所見，在更生黴素 D (actinomycin D) 存在下，人類凋亡蛋白抑制劑 1 信息 (IAP1 message) 的消失速率會增加，因此只有環己亞醯胺 (CHX) 會導致人類凋亡蛋白抑制劑 1 信息使核糖核酸進一步的穩定，並阻斷再轉錄 (de novo transcription)，而環己亞醯胺的作用即在抵抗更生黴素 D (actinomycin D) 與嘌呤霉素 (puromycin) 或結合的腫瘤壞死因數 α (TNF- α)。

以微脂粒 (lipofectin) 與寡核苷酸 (擾亂的存活素、無寡核苷酸、反義 APO 1 至 APO 15) 轉染 SF295 神經膠母細胞瘤細胞 (SF295 glioblastoma cells) 或不經處理。轉染後 6 小時將核糖核酸從細胞中分離出來，然後以定量的聚合酶鏈反應 (TaqMan 分析) 測量人類凋亡蛋白抑制劑 1 信息使核糖核酸含量，並且使該人類凋亡蛋白抑制劑 1 信息使核糖核酸含量為了 3-磷酸甘油醛脫氫酶信息使核糖核酸 (GAPDH mRNA) 而標準化 (擾亂的存活素寡核苷酸轉染值設定為 1.0)。此實驗的結果如第 21 圖所示，其顯示 3 個分別的實驗結果。擾亂的存活素寡核苷酸、模擬轉染 (mock transfection) 與未處理 (無轉染的) 細胞皆表現相似的人類凋亡蛋白抑制劑 1 信

使核糖核酸含量(HIAP1 mRNA levels)。當與模擬轉染或存活素擾亂的對照寡核苷酸轉染(5'-mUmAmAGCTGTTCTATGTGmUmUmC-3'; 序列識別號: 296)(第 21 圖)互相比較時, 在 15 個反義寡核苷酸當中, 有 7 個(APO 1、2、7、8、9、12、15)顯示幾乎 50% 的降低量。有些寡核苷酸導致人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸的誘發, 其可能為對於非專一性之毒性寡核苷酸的壓力反應。如果一寡核苷酸能夠干擾轉譯過程, 則即使信息增加, 反義寡核苷酸仍然能夠阻斷人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白含量(HIAP1 protein levels)。

吾人也檢視被誘導表現人類凋亡蛋白抑制劑 1 的細胞, 檢查其中人類凋亡蛋白抑制劑 1(HIAP 1)反義核酸鹼基寡聚物對於人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白與信使核糖核酸表現的影響。SF295 細胞係以寡核苷酸轉染, 或為模擬轉染的(mock transfected)。然後以 10 微克/毫升環己亞醯胺(cycloheximide)處理該轉染的細胞 24 小時, 以誘發 70 千道爾頓人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸與蛋白質。利用西方墨點分析, 以抗人類凋亡蛋白抑制劑 1 多株抗體(anti-HIAP1 polyclonal antibody)測量蛋白含量, 並使該蛋白含量相對於在一再雜交的相同墨點中之肌動蛋白而標準化。西方墨點結果的掃描顯示於第 22A 圖。在第 22B 圖中, 密度測定掃描(densitometric scan)的結果係相對於模擬結果(設定為 100%)作圖。在 50% 處所示的直線可輕易地確認大部分有效的反義寡核苷酸。如西方免疫轉漬(western

immunoblot)上所示，相較於未處理的樣本，轉染過程本身(例如：模擬或擾亂的存活素)會引發人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白。

在 15 個測試的核酸鹼基寡聚物中，其中 6 個(APO 1、2、7、8、12 與 15)表現高活性，或同時在蛋白與信使核糖核酸分析中具有顯著的活性，並且不造成壓力引發的人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸(HIAP1 mRNA)增加，例如：APO 4、6、11、13、14 所示的狀況(第 21 圖)，以及對照寡核苷酸對 APO2 的情況(未配對(mismatch) 或反極性(reverse polarity)，見下文與第 23 與 24 圖)。需注意 APO6 也顯示毒性的跡象，其特徵為總蛋白量通常會減少(第 23 圖)。

為了進一步地研究在環己亞醯胺誘導情況下之人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義寡核苷酸的效力，在以 APO2 轉染 6 小時後，以 TaqMan 即時聚合酶鏈反應(TaqMan real time PCR) 測量人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸的改變，其中，以 APO2 轉染會標靶人類凋亡蛋白抑制劑 1 之一內含子內的 Alu 重複，並且對環己亞醯胺誘發之人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸與蛋白的上調造成最大的阻斷。此實驗的對照組係對 APO2 的 3 個寡核苷酸：一擾亂的序列(相同的鹼基組成，但為隨機的順序，5'-AAGGGCGGCGGAGTGAGAC-3'；序列識別號：297)，一反極性序列(相同的鹼基組成，相同的順序，但為相反方向，5'-AGAGGACGGAGTCGGAGGC-3'；序列識別號：

298)，以及一未配對序列(包含源自 19 個鹼基的 4 個錯配的鹼基，5'-CGGAGCGTGAGGATGGAGA-3'；序列識別號：299)。

與擾亂的存活素對照組相比較後，吾人發現將 APO 2 反義轉染至細胞內會減少 50%的信使核糖，此結果與蛋白質結果完全相符，而 APO2 之擾亂對照組(第 24 圖中的 H1 sc apo 2)則完全未改變人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸含量(在不同的兩實驗中重覆進行 2 次)。然而，未配對對照寡去氧聚核苷酸(mismatch control ODN) (H1 mm apo 2)與反極性對照寡核苷酸(reverse polarity control oligonucleotide) (H1 RV apo 2)在 6 小時誘發 6 至 7 倍之人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸。如預期地，這些寡核苷酸不再標靶人類凋亡蛋白抑制劑 1，但由於 Alu 重複的退化與重複特性，所以該寡核苷酸仍可標靶些序列。因此，這兩對照組可能對於細胞具有毒性並且可能造成壓力反應，導致人類凋亡蛋白抑制劑 1 的誘發。此作用也可能以反義 APO 2 寡核苷酸產生，但在此例子中，APO 2 也引起誘發之人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸的降解，造成人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸(HIAP1 mRNA)相對地減少(相較於擾亂的存活素對照組)，以及在轉染與環己亞醯胺(CHX)處理後，降低相對應量之人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白的誘發(相較於擾亂的存活素對照寡核苷酸)。

該 6 個反義人類凋亡蛋白抑制劑 1 核酸鹼基寡聚物包括 2 個非常有效抑制內含子序列(APO 1 與 APO 2，而 APO

2 表現較佳的活性)的寡核苷酸。這些寡核苷酸可用以治療癌症或自體免疫疾病。該抑制內含子序列的寡核苷酸可能標靶前信使核糖核酸(pre-mRNA)(非常短齡的標靶)以及非成熟、加工形式的人類凋亡蛋白抑制劑 1。一般來說，除非希望經由標靶內含子-外顯子界限(intron-exon boundaries)或分支點而改變剪接(splicing)，否則一般來說，內含子不因反義而被標靶(introns are not targeted for antisense)。這些情況通常造成外顯子的遺漏(skipping)而非核糖核酸酶促成的信息下降(RNase-mediated degradation of the message)。兩機制皆可能有利於增強細胞凋亡，如同遺漏(skipping)會造成外顯子(其編碼人類凋亡蛋白抑制劑 1 之前兩個重要的桿狀病毒凋亡抑制蛋白重覆功能區(BIR domains))的損失。該 APO 2 反義寡去氧聚核苷酸(APO 2 antisense ODN)也標靶 19 個鹼基當中之 18 個連續鹼基之存活素的內含子，但吾人未見任何存活素蛋白的損失；只有人類凋亡蛋白抑制劑 1 在寡核苷酸(oligo)處理後減少，證明人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義寡核苷酸(HIAP1 antisense oligonucleotide)的專一性。這些反義寡核苷酸碰觸人類凋亡蛋白抑制劑 1 內含子以及可能的其他許多基因當中的 Alu 序列，並且引起癌細胞死亡(見下文)，其可能為下調之人類凋亡蛋白抑制劑 1 與一些其他關鍵性基因的結果，因此如果其對於正常細胞不具太大的毒性則有治療的價值。

癌細胞經報導係具有較多的含 Alu 轉錄子(Alu-containing transcripts)，因此對於具有 Alu 標靶之核

酸鹼基寡聚物 (Alu targeting nucleobase oligomer) 的凋亡誘導較為敏感。此外，該核酸鹼基寡聚物 APO 1 與 APO 2 的扼殺作用 (killing effect) 可能由於標靶 Alu 序列與人類凋亡蛋白抑制劑 1 同時結合的作用引起。而當細胞曝露於某些毒劑時，此雙重作用係有效預防經由核因數 κB (NF κB) 途徑所誘發之人類凋亡蛋白抑制劑 1 之正常壓力反應的方法。此壓力反應很有可能是癌細胞之抗凋亡程序的一部分。藉由阻斷人類凋亡蛋白抑制劑 1 的表現，吾人推翻此抗凋亡壓力反應並且加速癌細胞的死亡。

實施例 15：人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義寡核苷酸增加細胞毒性與化療增敏作用 (HIAP1 antisense oligonucleotides increase cytotoxicity and chemosensitization)

吾人也評估人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義核酸鹼基寡聚物對於 SF295 細胞之化療增敏作用的影響。以三個不同反義寡核苷酸 (APO 7、APO 15 與 SC APO 2 (對照組)) 的其中之一轉染細胞。以寡核苷酸轉染 24 小時後，並在分析 WST-1 以分析細胞存活率之前，以阿霉素另外培養該細胞 24 小時。

以上述之人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸轉染並以增加濃度之阿霉素處理之 SF295 細胞的 WST-1 存活曲線如第 25 圖所示。相較於以寡核苷酸處理而未降低人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸量，當以阿霉素處理時，造成人類凋亡蛋白抑制劑 1 信使核糖核酸降低的兩個寡核苷酸也顯示存活率的降低。因此，經由反義或其他方式降低人類凋

亡蛋白抑制劑 1 含量可使神經膠母細胞瘤細胞株(其高度抵抗許多化療藥物的細胞毒性作用)化療增敏。

一額外可用於本發明之方法的 89 個人類凋亡蛋白抑制劑 1 反義序列列於表 7。標示粗體的序列係 100%與人類凋亡蛋白抑制劑 1 與人類凋亡蛋白抑制劑 2(human HIAP1 and human HIAP2)之間序列相同或具有 1 或 2 個錯配的序列。

表 7

核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號:	核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號:	核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號:
AGCAAGGACAGCCCAAGTC	300	TTAAGCCATCAGGATGCCA	332	GATTTTCTCTGAACTGTC	364
TGTAACCTGCTGCCCAGA	301	GCTACAGAGTAAGCTGTGT	333	CTATAATCTCTCCAGTTG	365
AGAGTCGTTTCTCTCTT	302	CTTAGGGAGGTAGTTTGG	334	ACACAAGATCATTGACTAG	366
CCGAGATTAGACTAAGTCC	303	AAGAAAGGGACTAGCCCTT	335	TCTGCATGAGTAAGTCTA	367
ACTTTCCCTTATTTCCAC	304	CAGTTCACATGACAAGTCG	336	TCTTTTCCCTCAGTTGCTC	368
TCCCAACACAGGTACTAT	305	GACTCCTTCTGAGACAGG	337	GTGCCATTCATTTCTTCCG	369
CATTCTCAGCGGTAACAGC	306	ATTCACACCAGTGTATATAG	338	GTAGACTATCCAGGATTGG	370
ACCATCATTTCTCATCTCA	307	CAGAAGCATTTGACCTTGT	339	AGTTCCTTGCTTGTAAAG	371
AATGTAACCTTCAACCATC	308	CCAGCATCAGGCCACACACA	340	TCGTATCAATCAGTTCTCT	372
TTTGATATCATCACTGTC	309	TTTCAGTAGGACTGTCTCC	341	GCAGAGAGTTTCTGAATAC	373
TCACATCTCATTTACCAAC	310	TGCAGCTAGGATACACTT	342	ATGTCCTGTGCACAAATA	374
CCAGGTGGCAGGAGAACA	311	AGAGGTAGCTTCCAAGTTG	343	CTGAACATCTTCTGTGGG	375
TGCAGACTTCAATGCTTTG	312	GAAGTATGAGTGTGTGA	344	TTTCTTCTTGTAGTCTCCG	376
TAAGCAAGTCACGTGGCT	313	GGATTGATGGAGAGTTTG	345	CTTCTTTGTCCATACACAC	377
CTGAGTCGATTAATACTAGC	314	GAACCTCTCATCAAGGCAG	346	GGAATAAACACTATGGACA	378
ACTAGCCATTAGTAAAGAG	315	AGGTCCATATGATTAAGAAG	347	CATACTACTAGATGACCAC	379
CAACAGCAGAGACCTTGTG	316	CAATTTTCCACCACACAGCA	348	TGTACCCCTTGATTTGTACTC	380
ATAGCATACCTTGAACCCAG	317	CATTATCCTTGGTTCCCA	349	GAAATGTACGAACGTACC	381
CATCTGTAGGCTTAGATGG	318	CTCAGGTGTCTGACATAG	350	GATGTTTGGTTCTTCTTC	382
AGTTACCAGATGCCATCTG	319	GCTCAGATTGAAACTGTG	351	CTATCATTTCTTTAGTTTC	383
AATCTACTCTGATAGTGA	320	CTGCATGTGTCTGCATGCT	352	ACACCCTGGCTTCATGTTCC	384
GTTTCTGAGCCCAACATCA	321	TTAACTAGAACACTAGAGG	353	GACTACAGGCACATACCAC	385
TCACTTATCACCTCCTGA	322	CATAATAAAACCCGCACT	354	TGCCCTCAGCCTGGGACTAC	386
AAGAACTAACATTGTAGAG	323	CACCATCACAGCAAAAAGCA	355	AGGATGGATTCAAACTCCT	387
GTAGACAACAGGTGCTGCA	324	CTCCAGATTCCCAACACACT	356	GAGAAATGTGCCCTGGTG	388
ATGTCTCTGTAAATTATGG	325	GGAACCACTTGGCATGTT	357	GCCACAACAGAAGCATTTTG	389
TACTTGGCTAGAACATGGA	326	GTTCAGTAGATGAGGGTA	358		
GAAGCAACTCAATGTTAAG	327	GATAATTGATGACTCTGCA	359		
TTTGGTCTTTGGACTCAG	328	ATGGTCTTCTCCAGGTCA	360		
CCATAGATCATCAGGAATA	329	GCATTAAATCACAGGGTAT	361		
CAGGACTGGCTAACACATC	330	TAAAGCCCATTTCCACGGC	362		
TTTAATGGCAGGCATCTCC	331	TGTTTACCAAGGCTTCTAC	363		

吾人也分析適合作為反義核酸鹼基寡聚物之序列的人類凋亡蛋白抑制劑 2。已確定的序列列於表 8。

表 8

核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號:	核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號:
TTCTGAAAACCTCTTCAATG	390	CTCAGAGTTTCTAGAGAAT	426
CTTAGCATAAAGTATCAGT	391	ATGTTCTCATTCGAGCTGC	427
CAAAAAAGTACTGCTTAGC	392	TGAACTGGAACACTAGATG	428
CAAGATAAACTTGTCCTT	393	GCTCAGGCTGAACTGGAAC	429
TATCAGTCATGTTGTAAAC	394	TTGACATCATCATTGCGAC	430
CTAAATAACCTGTTTCATCA	395	ACCATCACAACAAAAGCAT	431
AGCACACTTTTTTACACTGC	396	CCACTTGGCATGTTCTACC	432
ACCACTATTATTCTTGATC	397	TCGTATCAAGAACTCACAC	433
TGTATTTGTTTCCATTTC	398	GGTATCTGAAGTTGACAAC	434
ACTGTAAACTCTATCTTTG	399	TTTCTTCTCCAGTGGTATC	435
CTTAAGTGGGCTAAATTAC	400	TTCTCCAGGTCCAAAATGA	436
CCTTCATATGGTCACACTA	401	ACAGCATCTTCTGAAGAAC	437
GGTTACAAGCTATGAAGCC	402	CACAGGTGTATTCATCATG	438
CTAAGCAACTATAGAATAC	403	CCAGGTCTCTATTAAAGCC	439
TCCTTGATTTTTTCACAGAG	404	TTCTCTCCAGTTGTCAGGA	440
ATACTAACTTAAAGCCCTG	405	GAAGTGCTGACACAATATC	441
GGGTTGTAGTAACTCTTTC	406	TTTTCTTCTCCTCCTCTC	442
TAGAACACAACCTCTTGGG	407	CATCTGATGCCATTTCTTC	443
CTCTGAATTTCCAAGATAC	408	AGCCATTCTGTTCTTCCGA	444
TTTACTGGATTTATCTCAG	409	CCAGGATAGGAAGCACACA	445
TGAGTAGGTGACAGTGCTG	410	ATGGTATCAATCAGTTCTC	446
GGAGGCAGTTTGTGTCATG	411	CCGCAGCATTTCTTTAAC	447
CTATCTTCCATTATACTCT	412	CAGTTTTTGAAGATGTTGG	448
TTGTTTGTTGCTGTTTGTC	413	GTGACAGACCTGAAACATC	449
TCCTTTCTGAGACAGGCAC	414	GGGCATTTTCTTAGAGAAG	450
ACCAGCACGAGCAAGACTC	415	AGTACCCTTGATTATACCC	451
ACCTTGTCATTACACCAG	416	GAAATGTACGAACAGTACC	452
TCCAGTTATCCAGCATCAG	417	TGAAAACTCATAATTCCC	453
GCTTTTGAATAGGACTGTC	418	CCATCTTTTCAGAAACAAG	454
GAGATGTCTTCAACTGCTC	419	CTATAATTCTCTCCAGTTG	455
GGGGTTAGTCTCGATGAA	420	CTCCCTTAGGTACACATAC	456
TCATTGCATAACTGTAGGG	421	ACAAGCAGTGACACTACTC	457
GCTCTTGCCAATTCTGATG	422	GTAACCTCCTGAAATGATGC	458
ACCCTATCTCCAGGTCCTA	423	CAACAAATCCAGTAACTCC	459
ACAGGCAAAGCAGGCTACC	424	CACCATAACTCTGATGAAC	460
GTTCTGACATAGCATCATC	425		

其他的反義凋亡蛋白抑制劑核酸鹼基寡聚物包括美國專利案號 6,087,173 之表 2 所述者以及下列表 9 所提供者。

表 9

核酸鹼基寡聚物序列	序列識別號：
TAGGACTTGTCACCTTTTC	461
TTGAAAATAGGACTTGTTCCA	462
TCTTCTCTTGAAAATAGGAC	463
CATCTTCTCTTGAAAATAGG	464
GTCATCTTCTCTTGAAAATA	465
AAGTCATCTTCTCTTGAAAA	466
AAAAGTCATCTTCTCTTGAA	467
TTAAAAGTCATCTTCTCTTG	468
TGTTAAAAGTCATCTTCTCT	469
ACTGTTAAAAGTCATCTTCT	470
AAACTGTTAAAAGTCATCTT	471
CAAAACTGTTAAAAGTCATC	472
TTCAAAACTGTTAAAAGTCA	473
GATGTCTGCAGGTACACAAG	474
TAGCAAAAGTTTTTAATCTA	475
GCATGACAACTAAAGCACCG	476
AATCTGCAATTGTTGGGATAC	477
TTGTACTGACCATTCTGGAT	478
TCTGCATGTGTCTCAGATGG	479
ACAATACATGGCAGGGTTCC	480
TGCCTACTATAGAGTTAGAT	481
TAATGGAATTCAATCCTGAT	482
CAACTAAAACACTGCCATGT	483
TATGATGCTTCTTATTCTTA	484
ATTTGTTAAGCCTATCTGAA	485
TCCACCAGCATGGAACAATT	486
AGAAAATGGACAGAATCCTA	487
CTATCATTAATAACGCTTTC	488
TATTAACAACATACATACTT	489
GGTTAGGTTACTGATGTTAG	490

其他用於本發明之方法之反義凋亡抑制劑核酸鹼基寡聚物的序列描述於例如美國專利案號 6,355,194；6,165,788；6,077,709；5,958,772；5,958,771；美國專利申請公開案號

2003/0125287 A1 與 2002/0137708 ; Carter et al., “Regulation and targeting of antiapoptotic XIAP in acute myeloid leukemia” (Leukemia advance online publication 11 September 2003; doi:10.1038/sj.leu.2403113); 以及 Bilim et al., Int. J. Cancer 103:29-37 (2003)。

其他的實施例

在本說明書中所有公開案及專利申請案係以引用的方式併入本文中，該引用的程度就如同已特定地及個別地將各個公開案或專利申請案之整體揭示內容以引用的方式併入一般。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

第 1A-1L 圖係顯示反義 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(antisense XIAP oligonucleotides)對於 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白表現(XIAP protein expression)(相對於總蛋白)的影響(第 1A、1C、1E、1G、1I 與 1K 圖)。第 1B、1D、1F、1H、1J 與 1L 圖係顯示與模擬轉染(mock transfection)結果比較後之每一寡核苷酸轉染的總蛋白濃度值，該模擬轉染結果係用以標準化上述的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)結果。

第 2A-2C 圖係顯示各種單獨使用或併用之反義 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(antisense XIAP oligonucleotides)對於 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑核糖核酸(XIAP RNA)(第 2A 圖)與蛋白質(第 2B 圖)的作用。第 2C 圖係顯示與模擬轉染(mock transfection)結果比較後之每一寡核苷酸轉染的總蛋白濃度值，該模擬轉染結果係用以標準化第 2B 圖所示的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)結果。

第 3 圖與第 4 圖係顯示 31 奈摩爾(nM)(第 3 圖)或 63 奈摩爾(第 4 圖)之 4X4 混合骨幹(4X4 mixed backbone)(MBO) FG8 或 E12 寡核苷酸的作用。利用 125 奈摩爾 4X4 混合骨幹(MBOs) 與 Lipofectamine 2000 在連續 1、2 或 3 天分別轉染 H460 肺癌細胞 18 小時。於指定的時間培養欲作西方分析(western analysis)的樣本。使用掃描密度測定法(Scanning densitometry)，將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白量標準化成 3-磷酸甘油醛脫氫酶(GAPDH)並且與設定於 100%的模擬對照組(mock control)比較。所示的百分比係代表 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白阻斷百分比(% XIAP protein knockdown)與特定的擾亂對照組(scrambled controls)的關係。

第 5A-5D 圖係顯示反義 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(antisense XIAP oligonucleotides)對於細胞存活率的影響(第 5A、5C 與 5D 圖))，以及其在阿霉素(adriamycin)存在下的化療增敏作用(第 5B 圖)。

第 6 圖係顯示體外(in vitro)之 H460 細胞內之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)之經由寡核苷酸促成的特定下調作用(down-regulation)。其中所描繪的是單獨以 Lipofectamine 2000(LFA)處理或併用 Lipofectamine 2000 與 1.2 摩爾(M)的寡核苷酸 F3、G4、C5、AB6、DE4 或 D7D，或分別以反極性(reverse polarity (RP)) 或擾亂的(scrambled (SC))寡核苷酸對照處理之 H460 細胞的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)量。在轉染 6 小時之時施行 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸的即時逆轉錄聚合酶鏈反應(Real-time RT-PCR)之相對量的定量。所有的數據皆得自 3 次重覆的實驗，並且以平均值±標準差(mean ± standard deviation (SD))表示。在相同的實驗條件下，未處理之細胞(對照組)中的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑信使核糖核酸(XIAP mRNA)量維持一定，其值設定為 1。

第 7 圖係顯示以各種苯基硫代磷酸酯-X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸 (PS-XIAP oligonucleotides) 轉染後之 H460 細胞內的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑核糖核酸量(XIAP RNA levels)。利用 1 微摩爾之苯基硫代磷酸酯-寡核苷酸 (PS-oligonucleotides) 以及 Lipofectamine 2000 轉染苯基硫代磷酸酯-H460 人類肺癌細胞 6 小時。然後取下該細胞作 Taqman 分析。

第 8 圖係顯示以 4X4 混合骨幹(MBOs)轉染 9 小時後之 H460 細胞中的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑核糖核酸含量(XIAP RNA levels)。利用 62.5 奈摩爾至 1 微摩爾之 4X4 混合骨幹(MBOs) 以及 Lipofectamine 2000 轉染 H460 細胞 9 小時。然後取下該細胞作 Taqman 分析。

第 9 圖係顯示以 4X4 混合骨幹(MBOs)轉染 24 小時後之 H460 細胞中的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白阻斷(XIAP protein knockdown)。利用 1 微摩爾之 4X4 混合骨幹以及 Lipofectamine 2000 轉染 H460 細胞 24 小時。然後取下該細胞作西方墨點分析(western blot analysis)。施行掃描密度測定法(Scanning densitometry)，然後將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白量(XIAP protein levels)標準化成肌動蛋白(actin)並且與其特定的擾亂對照組(scrambled (sm, rm) controls) (其設定於 100%) 比較。

第 10A 與 10B 圖係以圖示說明活體外(*in vitro*)之 H460 細胞中之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白之經由反義促成的特定下調作用。其中所顯示者係單獨以 Lipofectamine 2000 (LFA) 處理或併用 Lipofectamine 2000 與 1.2 微摩爾(μ M)之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(XIAP oligonucleotides) F3、G4 或 C5，或分別以寡核苷酸對照組(反極性(RP)、擾亂的(SC))處理之 H460 細胞的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白(XIAP protein)含量。以西方墨點法分析 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白含量(第 10A 圖)，並且以密度測定法定

量蛋白質含量(第 10B 圖)。將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑(XIAP)量標準化成細胞的肌動蛋白量，並且與未處理的對照組(CNT)含量相比較。

第 11A 與 11B 圖係以圖示說明在半胱天門冬氨酸蛋白酶活化(caspase activation)上經由 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸促成的作用。其中顯示在轉染的 H460 細胞中，X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(XIAP oligonucleotides)F3、G4 或 C5，或其 1.2 微摩爾之各個反極性與擾亂的寡去氧聚核苷酸對照(RP and SC ODN controls)對半胱天門冬氨酸蛋白酶原 3(pro-caspase-3)、多聚(雙磷酸腺苷-核糖)聚合酶(PARP)(兩者皆為全長(116 千道爾頓(kDa))並且經過加工(85 千道爾頓)) (第 10A 圖) 以及 Bcl-2 與 Bax 蛋白含量(第 10B 圖)的影響。利用西方墨點法分析蛋白表現。將 Bcl-2 與 Bax 蛋白含量標準化成細胞的肌動蛋白含量，並且以密度測定法(densitometry)將其定量。Bcl-2/Bax 的比例係以分別 2 或 3 次實驗的平均值表示，而對照(CNT)細胞的比例設定為 1。

第 12A 與 12B 圖係以圖示說明 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸專一性的細胞凋亡誘發。測量以 1.2 微摩爾之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 G4 反義寡核苷酸(XIAP G4 AS oligonucleotide)、G4 擾亂寡核苷酸(G4 SC oligonucleotide)處理或未處理對照組處理(CNT)之 H460 細胞中之細胞凋亡的誘發。第 12A 圖係顯示以碘化丙啶(PI)與流式細胞儀所測量之含有次 G0/G1 期

(sub-G0/G1)(凋亡)去氧核糖核酸之細胞的百分比。第 12B 圖係顯示以 4,6-二乙醯基-2-苯基吡啶(DAPI)染色並且以寡核苷酸處理之 H460 細胞的核形態。箭頭代表典型之細胞凋亡形態的核去氧核糖核酸凝集或分裂。

第 13A 圖係顯示 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 G4 反義寡核苷酸(XIAP G4 AS oligonucleotide)對 H460 細胞之存活率的影響。將漸增濃度之單一 Lipofectamine 2000 (LFA) 或具有 G4 反義寡核苷酸(G4 AS oligonucleotides)或 G4 擾亂寡核苷酸(G4 SC oligonucleotides)的單一 Lipofectamine 2000-寡核苷酸複合物(LFA-oligonucleotide complexes)投至細胞，並在投與後 24 小時以四甲偶氮唑藍法(MTT assay)確定細胞存活率。其中所示的數據為 3 次各別實驗的平均，其值以平均值±標準差表示。

第 13B 圖係顯示在阿霉素(doxorubicin (DOX))、紅豆杉醇(taxol)、長春瑞賓(vinorelbine) (VNB)或依託泊苷(etoposide)(Etop)存在與不存在下，投與單一 Lipofectamine 2000 以及含有 0.4 微摩爾劑量之 G4 反義寡核苷酸或 G4 擾亂寡核苷酸複合物後，以四甲偶氮唑藍法(MTT assay)分析之死亡 H460 細胞的百分比。其中所示的數據為 3 次各別實驗的平均，其值以平均值±標準差表示。

第 14 圖係顯示投與小鼠 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑反義 2x2 混合骨幹(XIAP AS 2x2 MBOs)與長春瑞賓(vinorelbine)後之相對的 H460 腫瘤生長。在皮下帶有

H460 細胞異種移植植物(xenografts)之嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 (SCID-RAG2)小鼠的每克腫瘤內注射 50 克的寡核苷酸。此投與細與長春瑞賓共同投與。

第 15 圖係顯示全身投與 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑反義 PS-寡核苷酸(XIAP AS PS-oligonucleotides)之小鼠體內的平均 H460 細胞腫瘤大小。相較於對照組，將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 AS PS-寡核苷酸全身性地投與(腹腔內的 (i.p.))至皮下植入 H460 細胞異種移植植物的嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠會減小腫瘤大小。

第 16 圖係顯示全身投與 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑反義苯基硫代磷酸酯-寡核苷酸 (XIAP AS PS-oligonucleotides) 之小鼠體內的 MDA-MB-435/LCC6 人類乳癌細胞(LCC 細胞)腫瘤大小。相較於對照組，將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑反義苯基硫代磷酸酯-寡核苷酸(XIAP AS PS-oligonucleotides)全身性地投與(腹腔內投與 (i.p.))至乳房脂肪墊(mammary fat pads)被植入 LCC6 細胞異種移植植物的雌性嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2(SCID-RAG2)的小鼠，會使腫瘤變小。

第 17 圖係以圖示說明 G4 寡核苷酸在活體內(*in vivo*)對於腫瘤生長與腫瘤 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白含量的影響。在雄性嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 (SCID-RAG2)小鼠體內，裸 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 G4 反義寡核苷酸或 G4 擾亂寡核苷酸全身性地傳

送，在皮下之 H460 細胞異種移植物的生長上產生抗腫瘤效力。所有的數據皆以平均值 $\pm$ 標準誤 (SEM) 表示(樣本數=6 隻小鼠/每組)。

第 18A 與 18B 圖係以圖示說明投與 G4 反義寡核苷酸、G4 擾亂寡核苷酸或單一賦形劑(對照組)21 天之後，植入嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠之 H460 腫瘤異種移植物中的 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑蛋白表現量(以西方墨點法分析以及以密度測定法定量)。將 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑量標準化成細胞的肌動蛋白量。所有的數據皆以平均值 $\pm$ 標準差表示(樣本數=3)。

第 19A 與 19B 圖係顯微照片，其顯示全身性投與 15 毫克/公斤劑量之 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 G4 反義寡核苷酸(XIAP G4 AS oligonucleotides)或 G4 擾亂寡核苷酸超過 21 天後，G4 寡核苷酸在活體內對於植於嚴重聯合免疫程序缺陷 RAG2 小鼠體內之 H460 腫瘤之組織病理學的影響。第 19A 圖係顯示以蘇木素與伊紅染色的腫瘤切片。第 19B 係顯示腫瘤切片中泛素表現的免疫組織化學。其顯示典型的腫瘤顯微照片。內部標度(internal scale markers)等於 100 微米(μm)。

第 20A 與 20B 圖係顯示長春瑞賓(vinorelbine)(VNB)併用 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑寡核苷酸(XIAP oligonucleotides)所增加的活體內效力。長春瑞賓(併用或未併用 X 染色體相關聯的細胞凋亡蛋白抑制劑 G4 反義寡核苷酸或 G4 擾亂寡核苷酸)在嚴重聯合免疫程序缺陷

RAG2 (SCID-RAG2)小鼠體內抑制 H460 腫瘤異種移植物的抗腫瘤效力已經確定。第 20A 圖係顯示單一製劑的抗腫瘤活性，而第 20B 圖係顯示併用長春瑞賓與 G4 寡核苷酸的抗腫瘤活性。所有的數據皆以平均值 $\pm$ 標準誤表示(樣本數=6 隻小鼠/每組)。

第 21 圖係顯示人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸(HIAP1 oligonucleotides)對於人類凋亡蛋白抑制劑 1 核糖核酸量的影響。

第 22A 與 22B 圖係以圖示說明西方墨點(western blots)的密度掃描，其顯示人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸對於細胞阻斷人類凋亡蛋白抑制劑 1 蛋白之環己亞醯胺誘發之下調作用的能力。

第 23 圖係顯示人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸對於細胞毒性的影響，其以總蛋白測量。

第 24 圖係顯示人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸 APO 2 之序列專一性的確認。

第 25 圖係顯示人類凋亡蛋白抑制劑 1 寡核苷酸對於抗藥性 SF295 神經膠母細胞瘤之化療增敏作用的影響。

【主要元件符號說明】

無

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

SEQUENCE LISTING

<110> AEGERA Therapeutics, Inc. et al

<120> Methods and Reagents for the Treatment
of Proliferative Diseases

<130> 07891/039TW2

<150> 60/516,263

<151> 2003-10-30

<160> 490

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 6, 8, 12, 16

<223> n = T or U

<400> 1

aaaanncnaa gnaccngca

19

<210> 2

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 3, 10, 14

<223> n = T or U

<400> 2

ncnagagggn ggcncagga

19

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 7, 9, 11, 13, 19

<223> n = T or U

<400> 3

cagananana ngnaacacn

19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 4
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 4
ngagagcccn nnnnnngnn 19

<210> 5
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 10, 12, 13, 14, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 5
agnangaaan annncngan 19

<210> 6
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 6, 7, 12, 14, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 6
annggnncca angngnncn 19

<210> 7
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 10, 12, 14, 15, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 7

nnagcaaaan angnnnnaa

19

<210> 8
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 8
ngaannaann nnnaananc

19

<210> 9
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 11, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 9
anncaaggca ncaaagng

19

<210> 10
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 7, 10, 11, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 10
gncaaancan naannagga

19

<210> 11
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 12, 14, 17
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 11
aanangnaaa cngngangc 19

<210> 12
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 13, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 12
gcagaanaaa acnaanaan 19

<210> 13
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 9, 11, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 13
gaaagnaana nnnaagcag 19

<210> 14
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 9, 12, 13, 18
<223> n = T or U

<400> 14
nnaccacanc anncaagnc 19

<210> 15
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 9, 14, 15
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 15
cnaaanacna ganncgac 19

<210> 16
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 11
<223> n = T or U

<400> 16
acacgaccgc naagaaaca 19

<210> 17
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 8, 9, 11, 16
<223> n = T or U

<400> 17
nanccacnna ngacanaaa 19

<210> 18
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 5, 12, 19
<223> n = T or U

<400> 18
gnnanaggag cnaacaaan 19

<210> 19
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> n = T or U

<400> 19

aangngaac acaagcaac

19

<210> 20

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 5, 7, 9, 10, 17

<223> n = T or U

<400> 20

acannanann aggaaancc

19

<210> 21

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 5, 11, 12, 13, 14, 16

<223> n = T or U

<400> 21

cnngnccacc nnnncnaaa

19

<210> 22

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16

<223> n = T or U

<400> 22

ancnncnncn gaaaanagg

19

<210> 23

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<222> 3, 4, 11, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 23
ccnncaaaaac ngnnaaaag 19

<210> 24
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 6, 12
<223> n = T or U

<400> 24
angncngcag gnacacaag 19

<210> 25
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 6, 7, 12, 14, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 25
ancnannaaa cncnncnac 19

<210> 26
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 26
acaggacnac cacnnggaa 19

<210> 27
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 1, 7, 9, 10, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 27
ngccagngnn gangcngaa 19

<210> 28
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 28
gnanaaagaa acccngcnc 19

<210> 29
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 10, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 29
cgcacggnan cncnnac 19

<210> 30
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 8, 12, 19
<223> n = T or U

<400> 30
cnacagcngc angacaacn 19

<210> 31
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 31
gcngagncnc cananngcc 19

<210> 32
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 32
anacnnnccn gngncnncc 19

<210> 33
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 33
ganaaancng caannnggg 19

<210> 34
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 9, 13, 19
<223> n = T or U

<400> 34
nngnagacng cgnggcacn 19

<210> 35
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 6, 8, 12

<223> n = T or U

<400> 35

accanncnngg anaccagaa

19

<210> 36

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 15, 18

<223> n = T or U

<400> 36

agnnnncaac nnnnncng

19

<210> 37

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 5, 7, 9, 12, 13

<223> n = T or U

<400> 37

angancncng cnncccaga

19

<210> 38

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 9, 11, 13

<223> n = T or U

<400> 38

aganggccng ncnaaggca

19

<210> 39

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 14, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 39
agnnncaaaa aganagncn 19

<210> 40
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 6, 9, 11, 13, 15
<223> n = T or U

<400> 40
gngncngana nancnacaa 19

<210> 41
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 8, 10, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 41
ncgggnanan ggngncnga 19

<210> 42
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 7, 10, 15, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 42
cagggnccn cgggnanan 19

<210> 43
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 7, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 43
gcnnncnncac aanacangg

19

<210> 44
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 10, 19
<223> n = T or U

<400> 44
ggccagnnncn gaaaggacn

19

<210> 45
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 11, 12, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 45
gcnaacncnc nnggggna

19

<210> 46
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 7, 12
<223> n = T or U

<400> 46
gngnagnaga gnccagcac

19

<210> 47
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 12, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 47
aagcacngca cnnngncac

19

<210> 48
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 6, 7, 8, 9
<223> n = T or U

<400> 48
nncagnnnnc caccacaac

19

<210> 49
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 49
acgancacaa ggnncccaa

19

<210> 50
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 8, 10, 11, 13
<223> n = T or U

<400> 50
ncgccngngn ncngaccag

19

<210> 51
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<400> 51
ccggcccaaa acaaagaag 19

<210> 52
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 9, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 52
ganncacnnc gaanannaa 19

<210> 53
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 10, 18
<223> n = T or U

<400> 53
nancagaacn cacagcanc 19

<210> 54
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 54
ggaagannng nngaannng 19

<210> 55
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 8, 12, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 55
ncngccangg anggannc 19

<210> 56
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 10, 14, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 56
aagnaaagan ccgngcnnc 19

<210> 57
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 8, 10, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 57
cngagnanan ccangnccc 19

<210> 58
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 10, 13, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 58
gcaagcngcn ccnngnnaa 19

<210> 59
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7, 12, 18

<223> n = T or U

<400> 59

aaagcanaaa anccagcnc

19

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18

<223> n = T or U

<400> 60

gaaagcacnn nacnnnanc

19

<210> 61

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 8, 9, 14, 18, 19

<223> n = T or U

<400> 61

acngggcnnc caancagnn

19

<210> 62

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 5, 6, 15, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 62

gnngnnccca agggncnnc

19

<210> 63

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 9, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 63
accnnggana ccannnagc

19

<210> 64
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 6, 13, 15, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 64
ngnncnaaca ganannngc

19

<210> 65
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 65
nanananncn ngncccnnc

19

<210> 66
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 12, 14, 15, 17, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 66
agnnaaanga anannngnnn

19

<210> 67
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 9, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 67
gacacnccnc aagngaang 19

<210> 68
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 5, 9, 12, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 68
nnnncnagna gnnennacc 19

<210> 69
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 6, 9, 12, 14, 15, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 69
gnnagngang gngnnnnncn 19

<210> 70
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 7, 9, 12, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 70
aganggnanc ancaanncn 19

<210> 71
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 8, 13, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 71
ngnaccanag gannnngga 19

<210> 72
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 7, 10, 12, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 72
cccccanncg anagcnnn 19

<210> 73
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 73
annannnnn naangnccn 19

<210> 74
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 74
caagngann anagnngcn 19

<210> 75
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 5, 7

<223> n = T or U

<400> 75

nagancngca accagaacc

19

<210> 76

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 5, 6, 10, 13, 15, 17, 18, 19

<223> n = T or U

<400> 76

cancnngcan acngncnnn

19

<210> 77

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 4, 8, 11, 13, 14, 18

<223> n = T or U

<400> 77

ccnnagcngc ncnnacgna

19

<210> 78

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 6, 8, 11, 13, 14

<223> n = T or U

<400> 78

aagcncncnc ncnnngcagg

19

<210> 79

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 5, 6, 8, 10, 14

<223> n = T or U

<400> 79

anannncnan ccanacaga

19

<210> 80

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 6, 8

<223> n = T or U

<400> 80

cnagangncc acaaggaac

19

<210> 81

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7, 8, 10, 11, 12, 18

<223> n = T or U

<400> 81

agcacanngn nnacaagng

19

<210> 82

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7, 15, 16, 18

<223> n = T or U

<400> 82

agcacanggg acacnngnc

19

<210> 83

<211> 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 9, 12, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 83
cnngaaagna angacngng 19

<210> 84
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 8, 13, 14, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 84
ccnacnanag agnnagann 19

<210> 85
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 7, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 85
anncaancag ggnaanaag 19

<210> 86
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 8, 9, 14
<223> n = T or U

<400> 86
aagncagnnc acancacac 19

<210> 87

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 87
cagnaaaaaa aangganaa 19

<210> 88
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 6, 7, 9, 12, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 88
nncagnnana gnangangc 19

<210> 89
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 7, 13, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 89
nacacnnaga aannaaanc 19

<210> 90
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 7, 9, 10, 11
<223> n = T or U

<400> 90
ncncnancnn nccaccagc 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 91
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8
<223> n = T or U

<400> 91
agaanccnaa aacacaaca 19

<210> 92
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 12, 16, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 92
anncgcaaa gnacgngnn 19

<210> 93
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 11, 13, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 93
ngncagnaca ngnnggcnc 19

<210> 94
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 7, 9, 10, 11, 12, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 94
acanagngnn nngccacnn 19

<210> 95
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 4, 7, 9, 13, 19
<223> n = T or U

<400> 95
cnnngancng gcncagacn 19

<210> 96
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 10, 11, 12, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 96
gaaaccacan nnaacagnn 19

<210> 97
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 10, 11, 18
<223> n = T or U

<400> 97
ggnancnccn ncaccagna 19

<210> 98
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 9, 10, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 98

angaccacnn ccncnangg

19

<210> 99
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 11, 12, 13, 15
<223> n = T or U

<400> 99
ganaccagaa nnnngn

15

<210> 100
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 5, 13
<223> n = T or U

<400> 100
ngnnnaagac canag

15

<210> 101
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 101
gcngagncnc canacngcc

19

<210> 102
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 8, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 102
ggcncncngc ccacngaag 19

<210> 103
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16
<223> n = T or U

<400> 103
ancnncncnn gaaaanagg 19

<210> 104
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 9, 12, 13, 14, 19
<223> n = T or U

<400> 104
cagagannnc annnaacgn 19

<210> 105
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 9, 10, 13, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 105
ancnngacnn gannanagg 19

<210> 106
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 10, 11, 13, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 106
gganaaaaagn ncncnncna 19

<210> 107
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 10, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 107
cgcacggnan cncnncac 19

<210> 108
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 7, 13, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 108
cnacgcncgc cancgnnca 19

<210> 109
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 8, 10, 12
<223> n = T or U

<400> 109
cacnccnncn anggcacgc 19

<210> 110
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 10, 12, 15, 16

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> n = T or U

<400> 110

cgcacccnan cnggncac

19

<210> 111

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16

<223> n = T or U

<400> 111

gcngagncnc cananngcc

19

<210> 112

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 6, 7, 8, 15, 19

<223> n = T or U

<400> 112

ggcncnnncg ccacnga

19

<210> 113

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 5, 7, 11, 13, 17

<223> n = T or U

<400> 113

ccggnanacc ncngagncg

19

<210> 114

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<222> 3, 9, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 114
gcngacacnc caannngcc 19

<210> 115
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 11
<223> n = T or U

<400> 115
accanncngg naaccagaa 19

<210> 116
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 11, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 116
ngcccaagaa nacnagnca 19

<210> 117
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 117
accanagngg anngcagaa 19

<210> 118
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 8, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 118
aagaccanag gncnnacca 19

<210> 119
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 9, 11, 12, 17, 19, 20
<223> n = T or U

<400> 119
ganncacnnc nncgaanann aa 22

<210> 120
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 8, 12, 15, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 120
ngaaangnaa ancancnnc 19

<210> 121
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 8, 9, 13, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 121
ganncngnnc ganaannaa 19

<210> 122
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 11, 12, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 122
aannanaagc nncacnnag 19

<210> 123
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 123
gcngagncnc cananngcc 19

<210> 124
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 7, 8, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 124
ggcncnnngc ccacngaan 19

<210> 125
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 12
<223> n = T or U

<400> 125
accanncngg anaccagaa 19

<210> 126
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 126
aagaccanag gncnnacca

19

<210> 127
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16
<223> n = T or U

<400> 127
ancnncncnn gaaaanagg

19

<210> 128
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 10, 11, 13, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 128
gganaaaagn ncnncncna

19

<210> 129
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 10, 11, 18
<223> n = T or U

<400> 129
ggnancncn ncaccagna

19

<210> 130
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 9, 10, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 130
angaccacnn ccncnangg

19

<210> 131
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 15, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 131
ncngganacc agaannngn

19

<210> 132
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 5, 13, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 132
ngnnnaagac canaggncn

19

<210> 133
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 8, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 133
gggnccncg ggnanangg

19

<210> 134
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 134
ggnananggc gncnnngg

19

<210> 135
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 9, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 135
ganncacnnc gaanannaa

19

<210> 136
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 11, 12, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 136
aannanaacg nncacnnag

19

<210> 137
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16
<223> n = T or U

<400> 137
ancnncncnn gaaaaanagg

19

<210> 138
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 138
gcngagncnc cananngcc

19

<210> 139
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 9, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 139
ganncacnnc gaanannaa

19

<210> 140
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 11, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 140
ngcccaagaa nacnagnca

19

<210> 141
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 141
gcngagncnc cananngcc

19

<210> 142
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 7, 8, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 142
ggcncnnngc ccacngaan 19

<210> 143
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 10, 11, 18
<223> n = T or U

<400> 143
ggnancncn ncaccagna 19

<210> 144
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 9, 10, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 144
angaccacnn ccncnangg 19

<210> 145
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 9, 11, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 145
gaaagnaana nnnaagcag 19

<210> 146
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 9, 11, 14
<223> n = T or U

<400> 146
gagcaannna naangaaag 19

<210> 147
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 147
accgcnaaga aacanncna 19

<210> 148
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 14
<223> n = T or U

<400> 148
ancnnacaaa gaanccgca 19

<210> 149
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 8, 9, 11, 16
<223> n = T or U

<400> 149
nanccacnna ngacanaaa 19

<210> 150
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 9, 11, 12, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 150
aaanacagna nncaccnan 19

<210> 151
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 8, 12, 17, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 151
ngcaccnngg anaccannn 19

<210> 152
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 8, 12, 19
<223> n = T or U

<400> 152
nnnaccanag gncccgcn 19

<210> 153
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 153
gcngagnnc canacngcc 19

<210> 154
<211> 19
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 6, 8, 15, 19

<223> n = T or U

<400> 154

ggcncncngc ccacnga

19

<210> 155

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 6, 7, 12, 14, 16, 17, 19

<223> n = T or U

<400> 155

annggncca angngnncn

19

<210> 156

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 3, 4, 6, 8, 13, 14, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 156

ncnngngnaa ccnnggna

19

<210> 157

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 8, 14, 15

<223> n = T or U

<400> 157

acaggacnac cacnnggaa

19

<210> 158

<211> 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 12
<223> n = T or U

<400> 158
aaggnnccacc ancaggaca 19

<210> 159
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 12, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 159
aagcacngca cnnngncac 19

<210> 160
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 7, 8, 13
<223> n = T or U

<400> 160
cacnggnnga ccncacaag 19

<210> 161
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 11, 13, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 161
ngncagnaca ngnnggcnc 19

<210> 162

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 7, 9, 13, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 162
cnaggngnc cangacngn 19

<210> 163
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 5, 6, 12, 19
<223> n = T or U

<400> 163
ncannngagc cngggaggn 19

<210> 164
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8
<223> n = T or U

<400> 164
cggaggcnga ggcaggaga 19

<210> 165
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 8, 11, 19
<223> n = T or U

<400> 165
ggngnggngg nacgcgcn 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 166
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 16
<223> n = T or U

<400> 166
accangcac aaaacnacc 19

<210> 167
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 7, 13
<223> n = T or U

<400> 167
agaanggcc agnaggaga 19

<210> 168
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 12, 13, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 168
nncacagac gnngggcnn 19

<210> 169
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 9, 10, 18
<223> n = T or U

<400> 169
ccagngggnn gcaagcang 19

<210> 170
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 7, 10
<223> n = T or U

<400> 170
gaaannnagn ggccaggaa

19

<210> 171
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 171
agaaanacac aanngcacc

19

<210> 172
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 7, 11, 12, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 172
nacnganaca nnnnaagga

19

<210> 173
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 8, 14, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 173

nncaacangg aganncnaa

19

<210> 174
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 4, 6, 8, 12, 13, 14, 19
<223> n = T or U

<400> 174
annncnangc annnagagn

19

<210> 175
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 11
<223> n = T or U

<400> 175
aanacnaggc ngaaaagcc

19

<210> 176
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 176
ggcnnngcnn nnancagnn

19

<210> 177
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 11, 14, 15, 16, 17, 19
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 177
ncnaggaggagg nagnnnnngn 19

<210> 178
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 16
<223> n = T or U

<400> 178
gggaagaaaa gggacnagc 19

<210> 179
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 6, 9, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 179
gnncanaang aaangaang 19

<210> 180
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 8, 10, 13, 15, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 180
anaagaanan gcngnnnnc 19

<210> 181
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 9, 11, 12, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 181
nncaaacgng nnggcgcnn 19

<210> 182
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 9, 12, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 182
angacaagnc gnannncag 19

<210> 183
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 9, 13, 19
<223> n = T or U

<400> 183
aagnggaana cgnagacan 19

<210> 184
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<400> 184
agacaggaac cccagcagg 19

<210> 185
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 11, 14, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 185
cgagcaagac nccnnncng 19

<210> 186
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 8
<223> n = T or U

<400> 186
agngnaanag aaaccagca

19

<210> 187
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 7, 9, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 187
ngaccnngnc annacacac

19

<210> 188
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 11
<223> n = T or U

<400> 188
nnanccagca ncaggccac

19

<210> 189
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 10, 12, 13, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 189

acngnncnccn cnnnnccag

19

<210> 190

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 16

<223> n = T or U

<400> 190

nnnnangcnn nncagnagg

19

<210> 191

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 6, 8, 14, 19

<223> n = T or U

<400> 191

acgaancngc agcnaggan

19

<210> 192

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 6, 8, 9, 17, 18, 19

<223> n = T or U

<400> 192

caagnngnna acggaannn

19

<210> 193

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 6, 13, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 193
naggcngaga ggnagcnnnc 19

<210> 194
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 6
<223> n = T or U

<400> 194
gnnacngaag aaggaaaag 19

<210> 195
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 8, 10, 12, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 195
gaangagngn gnggaangn 19

<210> 196
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10
<223> n = T or U

<400> 196
ngnnnncngn acccggaag 19

<210> 197
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 13, 15
<223> n = T or U

<400> 197
gagccacgga aananccac 19

<210> 198
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 11, 12, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 198
nganggagag nnngaanaa 19

<210> 199
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 8, 10, 15, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 199
gannngcncn ggagnnnac 19

<210> 200
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 200
ggcagaaaaan ncnnngannn 19

<210> 201
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 10, 17, 18

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> n = T or U

<400> 201

ggacaggggn aggaacnnc

19

<210> 202

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 202

gcannnncgn nanncanng

19

<210> 203

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 9, 13, 16, 18

<223> n = T or U

<400> 203

cngaaaagna agnaancng

19

<210> 204

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 14, 18

<223> n = T or U

<400> 204

ggcgacagaa aagncang

19

<210> 205

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 7, 9, 11, 17
<223> n = T or U

<400> 205
ccacncngnc nccaggnc

19

<210> 206
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<400> 206
ccaccacagg caaagcaag

19

<210> 207
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 6, 7, 13, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 207
nncggnccc aanngcnca

19

<210> 208
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 9, 14, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 208
nncngacana gcannancc

19

<210> 209
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 9, 11, 13, 18
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 209
ngggaaaang ncncaggng 19

<210> 210
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 13, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 210
nanaaanggg cannnngga 19

<210> 211
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 6, 12, 15, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 211
ngncnngaag cngannnnc 19

<210> 212
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 8, 10, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 212
gaaacngngn ancngaag 19

<210> 213
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 9, 12, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 213
ngncngcang cncaganna 19

<210> 214
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 7, 8, 9, 19
<223> n = T or U

<400> 214
gaangnnnna aagcgggcn 19

<210> 215
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 215
cacnagaggg ccagnnaaa 19

<210> 216
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 216
ccgcacnngc aagcngcnc 19

<210> 217
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 10, 12, 13

<223> n = T or U

<400> 217

cancancacn gnnacccac

19

<210> 218

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7

<223> n = T or U

<400> 218

ccaccancac agcaaaagc

19

<210> 219

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 7, 8, 18

<223> n = T or U

<400> 219

nccaganncc caacaccng

19

<210> 220

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 9, 12, 14

<223> n = T or U

<400> 220

cccangganc ancncacga

19

<210> 221

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<222> 7, 8, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 221
aaccacnngg cangnngaa

19

<210> 222
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 222
caagnacnca caccnngga

19

<210> 223
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 223
ccngncnnn aanncnan

19

<210> 224
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 7, 14, 19
<223> n = T or U

<400> 224
ngaacnngac ggangaacn

19

<210> 225
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 11, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 225
nagangaggg naacnggcn

19

<210> 226
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 226
ngganagcag cngnncaag

19

<210> 227
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 6, 9, 11, 14, 19
<223> n = T or U

<400> 227
cannnncanc nccngggcn

19

<210> 228
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 8, 9, 12, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 228
ngganaanng angacncng

19

<210> 229
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 229
gncnncncca ggnncaaaa 19

<210> 230
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 7, 10, 13, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 230
nanncanncan ganngcanc 19

<210> 231
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 231
cannnccacg gcagcanna 19

<210> 232
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 10, 13
<223> n = T or U

<400> 232
ccaggcnncn acnaaagcc 19

<210> 233
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 233
gcnaggannn nncncngaa

19

<210> 234
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 8, 9, 11, 13, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 234
ncnanaannc ncncagann

19

<210> 235
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 9, 12, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 235
acacaaganc anngacnag

19

<210> 236
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 8, 12, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 236
ncngcannga gnaagncna

19

<210> 237
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 237
cncnncccn annncancn 19

<210> 238
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 238
nccncagnng cncnnncnc 19

<210> 239
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 10, 11, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 239
gccanncnan ncnnccgga 19

<210> 240
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 8, 10, 11, 19
<223> n = T or U

<400> 240
agncaaangn ngaaaaagn 19

<210> 241
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 241
ccagganngg aannacaca

19

<210> 242
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 11, 12, 15
<223> n = T or U

<400> 242
annccggcag nnagnagac

19

<210> 243
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 243
naacancang nncnngnnc

19

<210> 244
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 244
gncngngncn ncngnnnaa

19

<210> 245
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 13
<223> n = T or U

<400> 245
nnncnngcn ngnaaagac

19

<210> 246
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 7, 10, 12, 16
<223> n = T or U

<400> 246
cnaaaancgn ancaancag

19

<210> 247
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 247
ggcngcaana nnnccnnnn

19

<210> 248
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 7, 8, 10, 14, 19
<223> n = T or U

<400> 248
gagagnnncn gaanacagn

19

<210> 249
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 6, 7, 12, 13, 15, 16

<223> n = T or U

<400> 249

acagcnnccag cnnccngca

19

<210> 250

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 8, 11, 14, 16

<223> n = T or U

<400> 250

aaanaaaangc ncananaac

19

<210> 251

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7, 9, 10, 12, 14

<223> n = T or U

<400> 251

gaaacancnn cngngggaa

19

<210> 252

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 5, 6, 11, 14, 18

<223> n = T or U

<400> 252

gnncnnccac nggnaganc

19

<210> 253

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 5, 6, 8, 11, 13

<223> n = T or U

<400> 253

cnnccnngnag ncncgcgcaa

19

<210> 254

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 4, 8, 15, 16, 17

<223> n = T or U

<400> 254

nngnccanac acacnnnac

19

<210> 255

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 8, 9, 14

<223> n = T or U

<400> 255

aaccaaanna gganaaaag

19

<210> 256

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 5, 8, 10, 13, 14, 15, 19

<223> n = T or U

<400> 256

angnnccanan ggnnnagan

19

<210> 257

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 16, 17

<223> n = T or U

<400> 257

naagnnnnac nncacnnac

19

<210> 258

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 5, 11, 13, 14, 17

<223> n = T or U

<400> 258

angnncccgg nannagnac

19

<210> 259

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 10, 13, 14, 16, 18, 19

<223> n = T or U

<400> 259

gggcnaagn aannncnn

19

<210> 260

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 13, 14

<223> n = T or U

<400> 260

gcccaggang ganncaaac

19

<210> 261

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
DNA/RNA hybrid.

<400> 261

gagaagatga ctggtaca

19

<210> 262

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
DNA/RNA hybrid

<221> misc_feature

<222> 1, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 262

ngtgctatc tgtgaann

18

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 263

tctgcttcaa ggagctggaa

20

<210> 264

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 264

gaaaggaaag cgcaaccg

18

<210> 265

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 265

agccagatga cgaccccata gaggaacata

30

<210> 266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 266

tggagatgat ccatgggttc a

21

<210> 267

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.

<400> 267

gaactcctgt cctttaattc ttatcaagt

29

<210> 268

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 268

ctcacacctt ggaaaccact tggcatg

27

<210> 269

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 269

ggtgataaag taaagtgcctt tcactgt

27

<210> 270

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 270

tcagtagttc ttaccagaca ctccctcaa

28

<210> 271

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 271

caacatgcta aatggtatcc agggtgcaaa tatc

34

<210> 272

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 272

gaaggagaag gtcggagtc

19

<210> 273

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

<400> 273

gaagatggig atgggattc

19

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 274
caagcttccc gttctcagcc 20

<210> 275
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens. Each nucleobase is part of
a deoxyribonucleotide or ribonucleotide.

<400> 275
cagagatttc atttaacgu 19

<210> 276
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a
deoxyribonucleotide or ribonucleotide

<400> 276
cuacgctcgc catcgtuca 19

<210> 277
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase is part of a deoxyribonucleotide
or ribonucleotide

<400> 277
ugcccaagaa tactaguca 19

<210> 278
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16
<223> n = T or U

<400> 278
ancnncncnn gaaaanagg 19

<210> 279
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 9, 10, 16
<223> n = T or U

<400> 279
ancnncncnn gaaaaanagg

19

<210> 280
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 10, 11, 13, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 280
gganaaaagn ncncnncna

19

<210> 281
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 281
gcngagncnc cananngcc

19

<210> 282
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 7, 9, 13, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 282
gcngagncnc cananngcc

19

<210> 283
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 7, 8, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 283
ggcncnnngc ccacnga

19

<210> 284
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 12
<223> n = T or U

<400> 284
accanncngg anaccagaa

19

<210> 285
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 12
<223> n = T or U

<400> 285
accanncngg anaccagaa

19

<210> 286
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 286
aagaccanag gncnnacca

19

<210> 287
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 8, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 287
gggnnccncg ggnanangg 19

<210> 288
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 288
ggnananggc gncnnggg 19

<210> 289
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 10, 11, 18
<223> n = T or U

<400> 289
ggnancncn ncaccagna 19

<210> 290
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 9, 10, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 290
angaccacnn ccncnangg 19

<210> 291
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 8, 9, 14, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 291
ganncacnnc gaanannaa

19

<210> 292
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 11, 12, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 292
aannanaacg nncacnnag

19

<210> 293
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 293
ggtgataaag taaagtgcctt tcactgt

27

<210> 294
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 294
caacatgcta aatggttcca gggtgcaaat atc

33

<210> 295
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 295
tcagtagttc ttaccagaca ctctctaa

28

<210> 296
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
DNA/RNA hybrid.

<400> 296
uaagctgttc tatgtguuc

19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 297
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 297
aagggcggcg gatlgaac 19

<210> 298
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 298
agaggacgga gtcggaggc 19

<210> 299
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

<400> 299
cggagcgtga ggatggaga 19

<210> 300
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 18
<223> n = T or U

<400> 300
agcaaggaca agcccagnc 19

<210> 301
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 9, 12
<223> n = T or U

<400> 301
ngnaaacng cngcccaga 19

<210> 302
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 302
agaagncgnn ncccncnn 19

<210> 303
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 8, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 303
ccgagannag acnaagncc 19

<210> 304
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 304
acnnnnccnn nannccac 19

<210> 305
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 14, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 305
ncccaaacac aggnacnan 19

<210> 306
<211> 19
<212> DNA

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 4, 6, 13

<223> n = T or U

<400> 306

cannncacgc ggnaacacgc

19

<210> 307

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 8, 9, 11, 14, 17

<223> n = T or U

<400> 307

accancannnc ncancncna

19

<210> 308

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 5, 10, 11, 18

<223> n = T or U

<400> 308

aangnaaccn ncaaccanc

19

<210> 309

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 3, 5, 7, 8, 11, 15, 17

<223> n = T or U

<400> 309

nnngnannca ncacngnc

18

<210> 310

<211> 18

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog .

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 8, 11, 12
<223> n = T or U

<400> 310
ncacancnca nnaccaac 18

<210> 311
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6
<223> n = T or U

<400> 311
ccaggnggca ggagaaaca 19

<210> 312
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 8, 9, 13, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 312
ngcagacnnc aangcnng 19

<210> 313
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 9, 13, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 313
naagcaagnc acngnggcn 19

<210> 314

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 10, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 314
cngagncgan aanacnagc 19

<210> 315
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 9, 10, 13
<223> n = T or U

<400> 315
acnagccann agnaaagag 19

<210> 316
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 316
caacagcaga gaccnngnc 19

<210> 317
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 7, 11, 12
<223> n = T or U

<400> 317
anagcanacc nngaaccag 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 318
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 12, 17
<223> n = T or U

<400> 318
cancngnagg cnaagangg 19

<210> 319
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 11, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 319
agnnaccaga ngccancng 19

<210> 320
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 8, 10, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 320
aancnacncn ganagngga 19

<210> 321
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 4, 6 17
<223> n = T or U

<400> 321
gnnncngaag ccaacanca 19

<210> 322
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 7, 9, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 322
ncaacnnanc accnccnga 19

<210> 323
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 12, 13, 15
<223> n = T or U

<400> 323
aagaacnaac annagnagag 19

<210> 324
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 13, 16
<223> n = T or U

<400> 324
gnagacaaca ggngcngca 19

<210> 325
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 7, 9, 11, 14, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 325

angnccncng naannangg

19

<210> 326

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 4, 5, 9, 16

<223> n = T or U

<400> 326

nacnnggcna gaacangga

19

<210> 327

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 13, 15, 16

<223> n = T or U

<400> 327

gaagcaacnc aangnnaag

19

<210> 328

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 3, 6, 8, 9, 10, 11, 16

<223> n = T or U

<400> 328

nnnggncnnn nggacncag

19

<210> 329

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 8, 11, 18

<223> n = T or U

<400> 329
ccanaganca ncaggaana 19

<210> 330
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 11, 18
<223> n = T or U

<400> 330
caggacnggc naacacanc 19

<210> 331
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 6, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 331
nnnaanggca ggcancnc 19

<210> 332
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 9, 15
<223> n = T or U

<400> 332
nnaagccanc aggangcca 19

<210> 333
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 10, 15, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 333
gcnacagagn aagcngngn 19

<210> 334
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 12, 15, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 334
cncnaggag gnagnnng 19

<210> 335
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 13, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 335
aagaaaagg acnagccnn 19

<210> 336
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 10, 17
<223> n = T or U

<400> 336
cagncacan gacaagncg 19

<210> 337
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 7, 8, 9, 11

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> n = T or U

<400> 337

gacnccnnnc ngagacagg

19

<210> 338

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 12, 14, 17

<223> n = T or U

<400> 338

anncacacca gngnaanag

19

<210> 339

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 10, 11, 16, 17, 19

<223> n = T or U

<400> 339

cagaagcann ngaccnngn

19

<210> 340

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 7

<223> n = T or U

<400> 340

ccagcancag gccacaaca

19

<210> 341

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<222> 1, 2, 3, 7, 13, 15, 17
<223> n = T or U

<400> 341
nnncagnagg acngncncc

19

<210> 342
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 7, 12, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 342
ngcagcnagg anacaacnn

19

<210> 343
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 10, 11, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 343
agaggcnagcn nccaagngg

19

<210> 344
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 12, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 344
gaagnaanga gngngngga

19

<210> 345
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 6, 9, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 345
ggannngang gagagnnng

19

<210> 346
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 8, 11
<223> n = T or U

<400> 346
gaacnncna ncaaggcag

19

<210> 347
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 7, 9, 11, 14
<223> n = T or U

<400> 347
aggncnang nagnaaaag

19

<210> 348
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 6, 7
<223> n = T or U

<400> 348
caannnncca ccacaggca

19

<210> 349
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 6, 9, 10, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 349
cannancnn cggnnccca

19

<210> 350
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 7, 9, 10, 12, 17
<223> n = T or U

<400> 350
cncagngnn cngacanag

19

<210> 351
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 8, 9, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 351
gcncaganna gaaacngng

19

<210> 352
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 8, 10, 12, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 352
cngcangngn cngcangcn

19

<210> 353
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 6, 14
<223> n = T or U

<400> 353
nnaacnagaa cacnagagg 19

<210> 354
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 19
<223> n = T or U

<400> 354
canaanaaaa acccgcacn 19

<210> 355
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6
<223> n = T or U

<400> 355
caccancaca gcaaaagca 19

<210> 356
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 8, 9, 19
<223> n = T or U

<400> 356
cnccagannc ccaacaccn 19

<210> 357
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 10, 11, 16, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 357
ggaaaccacn nggcangnn 19

<210> 358
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 8, 12, 18
<223> n = T or U

<400> 358
gnncaagnag angagggna 19

<210> 359
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 7, 10, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 359
ganaanngan gacncngca 19

<210> 360
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 5, 7, 8, 10, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 360
anggncnnn ccagggnca 19

<210> 361
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 8, 17, 19
<223> n = T or U

<400> 361
gcannaanca caggggnan

19

<210> 362
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 10, 11, 12
<223> n = T or U

<400> 362
naaagccan nnccacggc

19

<210> 363
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 9, 15
<223> n = T or U

<400> 363
nnaagccanc aggangcca

19

<210> 364
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 364
gannnnncnc ngaacngnc

19

<210> 365
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 7, 8, 10, 12, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 365
cnanaanncn cncagngg 19

<210> 366
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 9, 12, 13, 17
<223> n = T or U

<400> 366
acacaaganc anngacnag 19

<210> 367
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 8, 12, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 367
ncngcannga gnaagncna 19

<210> 368
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 368
ncnnnnnccn cagngcnc 19

<210> 369
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 16

<223> n = T or U

<400> 369

gngccanncn anncnncg

19

<210> 370

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 7, 9, 16, 17

<223> n = T or U

<400> 370

gnagacnanc cagganng

19

<210> 371

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 15

<223> n = T or U

<400> 371

agnncncng cngnaaag

19

<210> 372

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 4, 6, 10, 14, 15, 17, 19

<223> n = T or U

<400> 372

ncgnancaan cagnncncn

19

<210> 373

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 10, 11, 13, 17

<223> n = T or U

<400> 373

gcagagagann ncngaanac

19

<210> 374

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 7, 9, 10, 18

<223> n = T or U

<400> 374

angnccngnn gcacaaana

19

<210> 375

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 9, 11, 12, 14, 16

<223> n = T or U

<400> 375

cngaaacanc nncngnggg

19

<210> 376

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 16

<223> n = T or U

<400> 376

nnncnncnng nagncccg

19

<210> 377

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 5, 6, 7, 9, 13
<223> n = T or U

<400> 377
cnnccnnngnc canacacac 19

<210> 378
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 12, 14
<223> n = T or U

<400> 378
ggaanaaaaca cnanggaca 19

<210> 379
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 6, 9, 13
<223> n = T or U

<400> 379
canacnacna gangaccac 19

<210> 380
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 8, 9, 12, 13, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 380
ngnaccnng annnacnc 19

<210> 381
<211> 19
<212> DNA

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 5, 7, 14, 16

<223> n = T or U

<400> 381

gaaangnacg aacgnnacc

19

<210> 382

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 382

gangnnnnngg nncnnncnc

19

<210> 383

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 16, 17, 18

<223> n = T or U

<400> 383

cnancanncn cnnagnnnc

19

<210> 384

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 6, 10, 11, 14, 16, 17

<223> n = T or U

<400> 384

acaccnggcn ncangnncc

19

<210> 385

<211> 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 14
<223> n = T or U

<400> 385
gacnacaggc acanaccac 19

<210> 386
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 11, 17
<223> n = T or U

<400> 386
ngccncagcc ngggacnac 19

<210> 387
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 9, 10, 16, 19
<223> n = T or U

<400> 387
agganggann caaacnccn 19

<210> 388
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 9, 11, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 388
gagaaangng ncccnggng 19

<210> 389

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 389
gccacaacag aagcannng 19

<210> 390
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 11, 13, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 390
nncngaaaac ncnncang 19

<210> 391
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 8, 13, 15, 19
<223> n = T or U

<400> 391
cnnagcanaa agnancagn 19

<210> 392
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 9, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 392
caaaaaagna cngcnnagc 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<210> 393
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 12, 13, 15, 18, 19
<223> n = T or U

<400> 393
caaganaaaa cnngnccnn 19

<210> 394
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 10, 12, 13, 15
<223> n = T or U

<400> 394
nancagncan gnnngaaac 19

<210> 395
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 6, 11, 13, 14, 17
<223> n = T or U

<400> 395
cnaaanaacc ngnnanca 19

<210> 396
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 8, 9, 10, 11, 12, 17
<223> n = T or U

<400> 396
agcacacnnn nnacacngc 19

<210> 397
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 397
accacnanna nncnnganc 19

<210> 398
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 398
ngnannngnn nccannncc 19

<210> 399
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 10, 12, 14, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 399
acngnaaacn cnancnnng 19

<210> 400
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 7, 12, 16, 17
<223> n = T or U

<400> 400

cnnaagnggg cnaaannac

19

<210> 401
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 7, 9, 12, 18
<223> n = T or U

<400> 401
ccnnccanang gncacacna

19

<210> 402
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 11, 13
<223> n = T or U

<400> 402
ggnnacaagc nangaagcc

19

<210> 403
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 10, 12, 17
<223> n = T or U

<400> 403
cnaagcaacn anagaanac

19

<210> 404
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 404
nccnngannn nncacagag

19

<210> 405
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 5, 9, 10, 18
<223> n = T or U

<400> 405
anacnaacnn aaagcccng

19

<210> 406
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 5, 7, 10, 14, 16, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 406
gggnngnagn aacnncnnc

19

<210> 407
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 12, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 407
nagaacacaa cncnnnggg

19

<210> 408
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 8, 9, 10, 17
<223> n = T or U

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<400> 408
cncngaannn ccaaganac 19

<210> 409
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 6, 10, 11, 12, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 409
nnnacnggan nnancncag 19

<210> 410
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 9, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 410
ngagnaggng acagngcng 19

<210> 411
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 9, 10, 11, 12, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 411
ggaggcagnn nngngcang 19

<210> 412
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 6, 7, 11, 12, 14, 17, 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> n = T or U

<400> 412

cnancnncca nnanacn

19

<210> 413

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 18

<223> n = T or U

<400> 413

nnngnnngng cngnnngnc

19

<210> 414

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 1, 4, 5, 6, 8

<223> n = T or U

<400> 414

nccnnncga gacaggcac

19

<210> 415

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 18

<223> n = T or U

<400> 415

accagcacga gcaagacnc

19

<210> 416

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<222> 4, 5, 7, 10, 11
<223> n = T or U

<400> 416
accnngncan ncacaccag

19

<210> 417
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 7, 9, 16
<223> n = T or U

<400> 417
nccagnnanc cagcancag

19

<210> 418
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 4, 5, 6, 10, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 418
gcnnnngaag aggaacngc

19

<210> 419
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 7, 9, 10, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 419
gagangncnn caacngcnc

19

<210> 420
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 9, 12, 16
<223> n = T or U

<400> 420
ggggnnagnc cncgangaa

19

<210> 421
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 5, 9, 13, 15
<223> n = T or U

<400> 421
ncanngcana acngnaggg

19

<210> 422
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 6, 12, 13, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 422
gcncnngcca annngang

19

<210> 423
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 7, 9, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 423
accnancnc caggncna

19

<210> 424
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 16
<223> n = T or U

<400> 424
acaggcaaag caggcnacc 19

<210> 425
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 3, 5, 10, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 425
gnnengacan agcancanc 19

<210> 426
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 8, 9, 10, 12, 19
<223> n = T or U

<400> 426
cncagagnnn cnagagaan 19

<210> 427
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 5, 7, 10, 11, 17
<223> n = T or U

<400> 427
angnncncan ncgagcngc 19

<210> 428
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 6, 14, 18
<223> n = T or U

<400> 428
ngaacnggaa cacnagang

19

<210> 429
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 9, 14
<223> n = T or U

<400> 429
gcncaggcng aacnggaac

19

<210> 430
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 7, 10, 13, 14
<223> n = T or U

<400> 430
nngacancan canngcgac

19

<210> 431
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 19
<223> n = T or U

<400> 431
accancacaa caaaagcan

19

<210> 432
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 6, 11, 13, 14, 16
<223> n = T or U

<400> 432
ccacnnggca ngnncnacc

19

<210> 433
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 6, 14
<223> n = T or U

<400> 433
ncgnancaag aacncacac

19

<210> 434
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 7, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 434
ggnancngaa gnngacaac

19

<210> 435
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 5, 6, 8, 13, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 435
nnncnncncc agnggnanc

19

<210> 436
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,

deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 10, 17
<223> n = T or U

<400> 436
nncnccaggc ccaaaaanga

19

<210> 437
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 9, 10, 12
<223> n = T or U

<400> 437
acagcancnn cngaagaac

19

<210> 438
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7, 9, 11, 12, 15, 18
<223> n = T or U

<400> 438
cacaggngna nncancang

19

<210> 439
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 8, 10, 12, 13
<223> n = T or U

<400> 439
ccaggncncn annaaagcc

19

<210> 440
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 6, 11, 12, 14
<223> n = T or U

<400> 440
nncncnccag nngncagga

19

<210> 441
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 8, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 441
gaagngcnga cacaananc

19

<210> 442
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 13, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 442
nnnnccnnncn ccnccnnc

19

<210> 443
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 8, 13, 14, 15, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 443
cancngangc cannnncnc

19

<210> 444
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15
<223> n = T or U

<400> 444
agccanncng nncnnccga 19

<210> 445
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 7
<223> n = T or U

<400> 445
ccagganagg aagcacaca 19

<210> 446
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 5, 7, 11, 15, 16, 18
<223> n = T or U

<400> 446
anggnancaa ncagnncnc 19

<210> 447
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 9, 10, 11, 14, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 447
ccgcagcann nccnnnaac 19

<210> 448
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17

<223> n = T or U

<400> 448

cagnnnnnga agangnngg

19

<210> 449

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 11, 18

<223> n = T or U

<400> 449

gngacagacc ngaaacanc

19

<210> 450

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 6, 7, 8, 9, 11, 12

<223> n = T or U

<400> 450

gggcannnnc nnagagaag

19

<210> 451

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 3, 8, 9, 12, 13, 15

<223> n = T or U

<400> 451

agnaccnng annanacc

19

<210> 452

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 5, 7, 16
<223> n = T or U

<400> 452
gaaangnacg aacagnacc 19

<210> 453
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 1, 9, 12, 15, 16
<223> n = T or U

<400> 453
ngaaaaacnc anaannccc 19

<210> 454
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 4, 6, 7, 8, 9
<223> n = T or U

<400> 454
ccancnnnnc agaaacaag 19

<210> 455
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 2, 4, 7, 8, 10, 12, 17, 18
<223> n = T or U

<400> 455
cnanaanncn cncagngg 19

<210> 456
<211> 19
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 6, 7, 11, 17

<223> n = T or U

<400> 456

cncnnagg nacacnac

19

<210> 457

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 9, 15, 18

<223> n = T or U

<400> 457

acaagcagng acacnacnc

19

<210> 458

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 2, 6, 9, 14, 17

<223> n = T or U

<400> 458

gnaacnccng aaangangc

19

<210> 459

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens.

Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature

<222> 8, 13, 17

<223> n = T or U

<400> 459

caacaaancc agnaacncc

19

<210> 460

<211> 19

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens.
Each nucleobase may be part of a ribonucleotide,
deoxyribonucleotide, or nucleotide analog

<221> misc_feature
<222> 6, 10, 12, 15
<223> n = T or U

<400> 460
caccanaacn cngangaac 19

<210> 461
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 7, 8, 10, 16, 17, 18, 19
<223> n = A,T,C or G

<400> 461
naggacnngn ccaccnnnnc 20

<210> 462
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 8, 14, 15, 17
<223> n = A,T,C or G

<400> 462
nngaaanag gacnngncca 20

<210> 463
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 4, 6, 8, 9, 15
<223> n = A,T,C or G

<400> 463
ncnncncnng aaaaanaggac 20

<210> 464
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 6, 8, 10, 11, 17
<223> n = A,T,C or G

<400> 464

cancnncncn ngaaaaagg

20

<210> 465

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 2, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 19

<223> n = A,T,C or G

<400> 465

gncancnncn cngaaaaana

20

<210> 466

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 4, 7, 9, 10, 12, 14, 15

<223> n = A,T,C or G

<400> 466

aagncancnn cncngaaaa

20

<210> 467

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 6, 9, 11, 12, 14, 16, 17

<223> n = A,T,C or G

<400> 467

aaaagncanc nncncngaa

20

<210> 468

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 8, 11, 13, 14, 16, 18, 19

<223> n = A,T,C or G

<400> 468

nnaaaaagnca ncnnncncng

20

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 1, 3, 4, 10, 13, 15, 16, 18, 20

<223> n = A,T,C or G

<400> 469

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

ngnnaaaagn cancnnncn

20

<210> 470

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 3, 5, 6, 12, 15, 17, 18, 20

<223> n = A,T,C or G

<400> 470

acngnnaaaa gncancnn

20

<210> 471

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 5, 7, 8, 14, 17, 19, 20

<223> n = A,T,C or G

<400> 471

aaacngnnaa aagncancnn

20

<210> 472

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 7, 9, 10, 16, 19

<223> n = A,T,C or G

<400> 472

caaaacngnn aaaagncanc

20

<210> 473

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 1, 2, 9, 11, 12, 18

<223> n = A,T,C or G

<400> 473

nncaaaacng nnaaaagnca

20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 3, 5, 7, 13

<223> n = A,T,C or G

<400> 474

gangncngca ggnacacaag 20

<210> 475
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 19
<223> n = A,T,C or G

<400> 475
nagcaaaagn nnnnaancna 20

<210> 476
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 4, 11
<223> n = A,T,C or G

<400> 476
gcangacaac naaagcaccg 20

<210> 477
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 3, 5, 10, 11, 12, 18
<223> n = A,T,C or G

<400> 477
aanncngcaan nngggganac 20

<210> 478
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 2, 4, 7, 13, 14, 16, 20
<223> n = A,T,C or G

<400> 478
nngnacngac canncnggan 20

<210> 479
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 7, 9, 11, 13, 18
<223> n = A,T,C or G

<400> 479

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

ncngcangng nncagangg

20

<210> 480
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 5, 9, 17, 18
<223> n = A,T,C or G

<400> 480
acaanacang gcagggnncc

20

<210> 481
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 5, 8, 10, 15, 16, 20
<223> n = A,T,C or G

<400> 481
ngccnacnan agagnnagan

20

<210> 482
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 4, 9, 10, 14, 17, 20
<223> n = A,T,C or G

<400> 482
naanggaann caanccngan

20

<210> 483
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 5, 13, 18, 20
<223> n = A,T,C or G

<400> 483
caacnaaaac acngccangn

20

<210> 484
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature
<222> 1, 3, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 18, 19
<223> n = A,T,C or G

<400> 484

nangangcnn cnnanncnna

20

<210> 485

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 2, 3, 4, 6, 7, 13, 15, 17

<223> n = A,T,C or G

<400> 485

annngnnaag ccnancngaa

20

<210> 486

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 1, 11, 19, 20

<223> n = A,T,C or G

<400> 486

nccaccagca nggaacaann

20

<210> 487

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 7, 16, 19

<223> n = A,T,C or G

<400> 487

agaaaangga cagaanccna

20

<210> 488

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 2, 4, 7, 8, 12, 17, 18, 19

<223> n = A,T,C or G

<400> 488

cnancannaa anacgcnnnc

20

<210> 489

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 1, 3, 4, 12, 16, 19, 20

<223> n = A,T,C or G

<400> 489

07891.039TW2 FOR ASSOCIATE SEQLIST.TXT

nannaacaac anacnacnn

20

<210> 490

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> based on Homo sapiens

<221> misc_feature

<222> 3, 4, 8, 9, 12, 15, 17, 18

<223> n = A,T,C or G

<400> 490

ggnnagggna cngangnnag

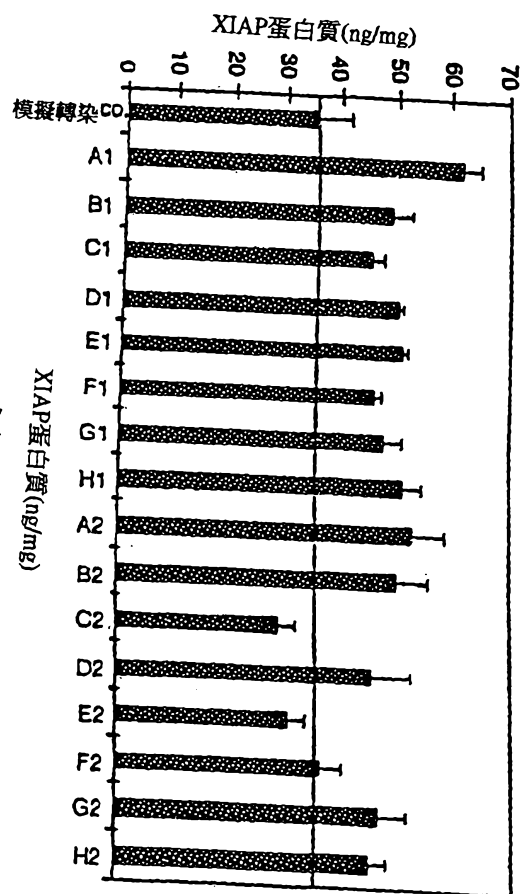
20

五、中文發明摘要：

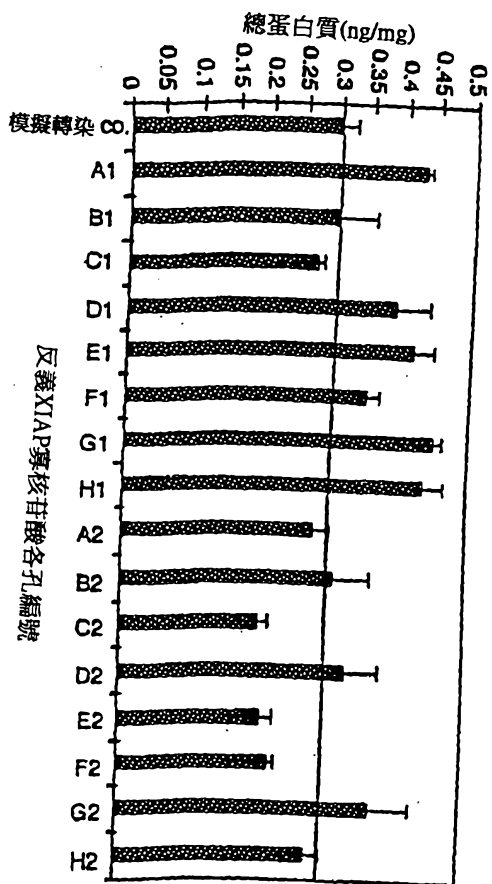
本發明係提供用以治療患有增生性疾病之病人的方法、組合物與套組。

六、英文發明摘要：

The invention features methods, composition, and kits for treating a patient having a proliferative disease.

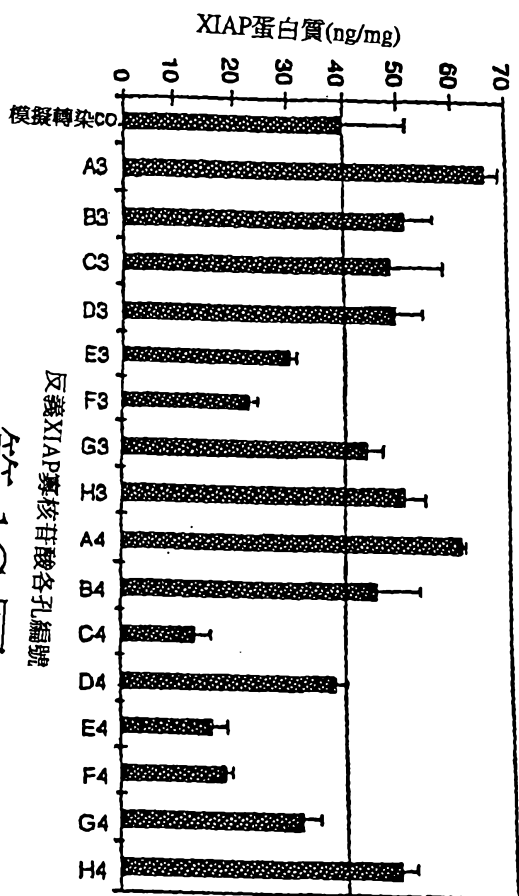


第1A圖

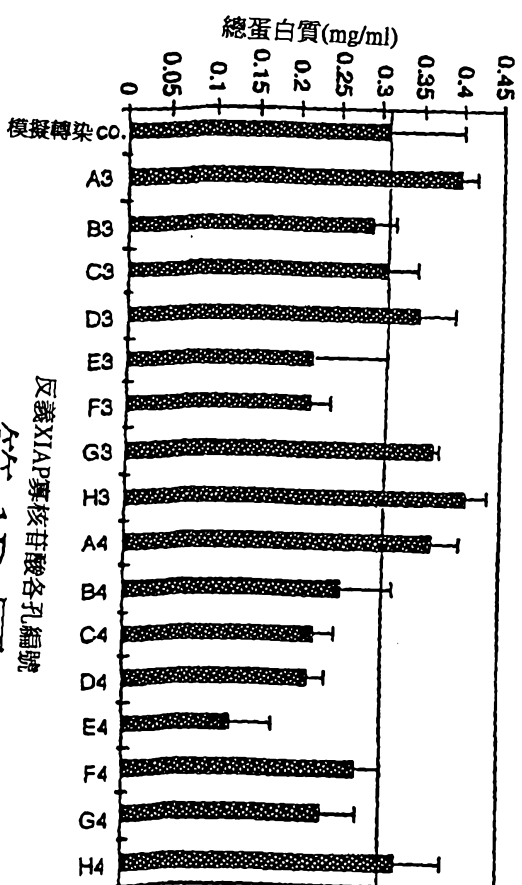


第1B圖

反義XIAP寡核苷酸各孔編號

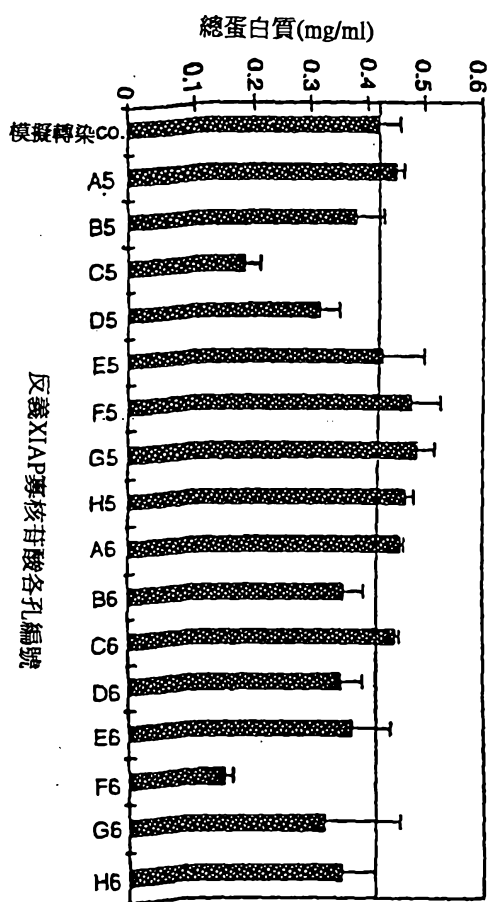


第1C圖

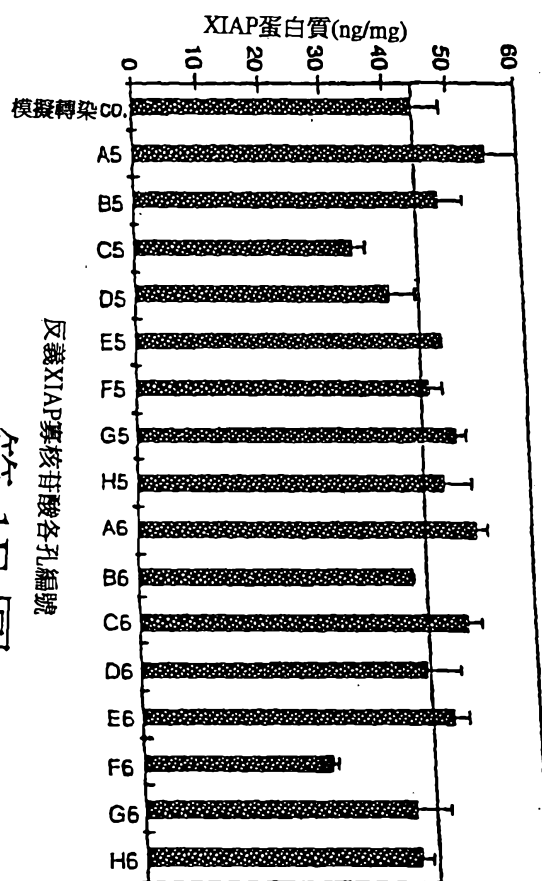


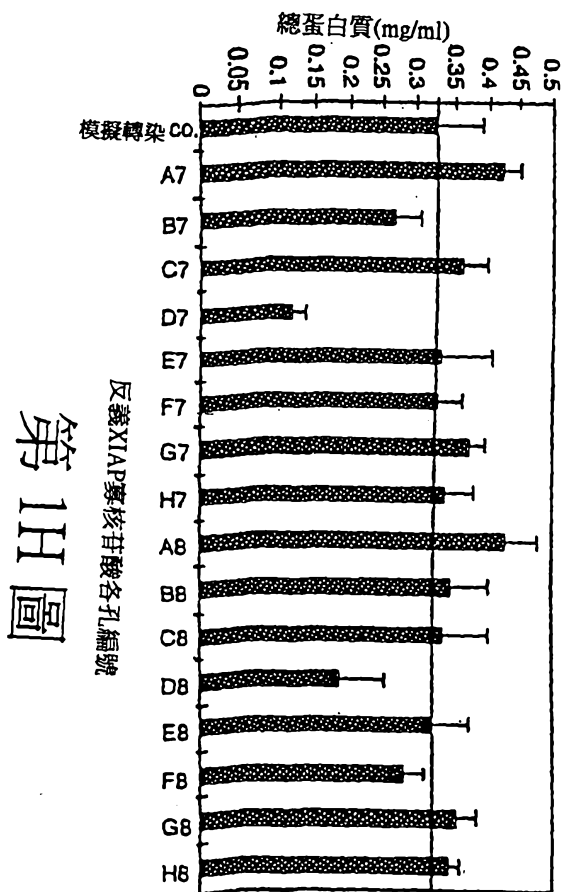
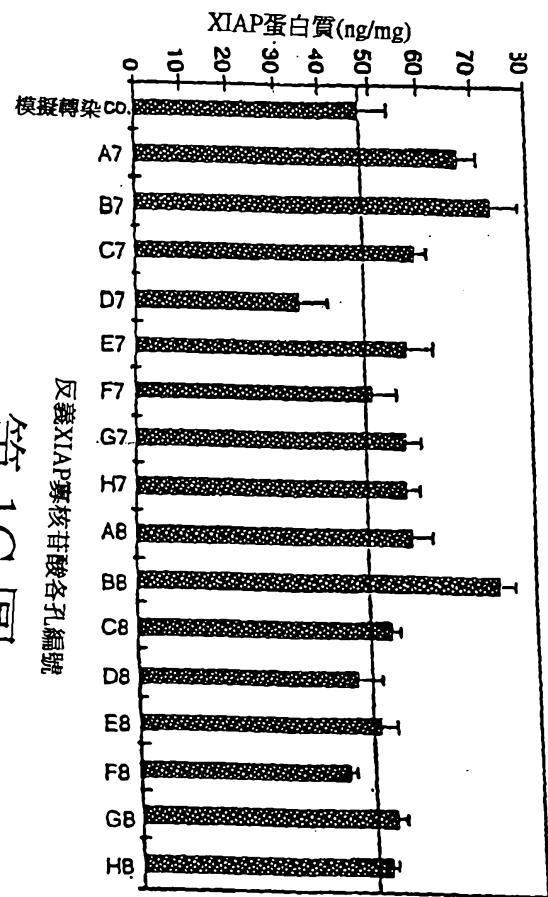
第1D圖

第1F圖

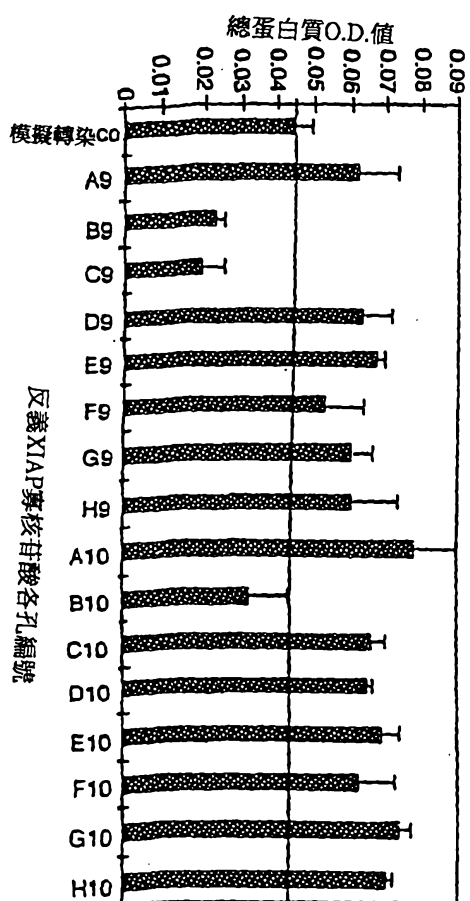


第1E圖

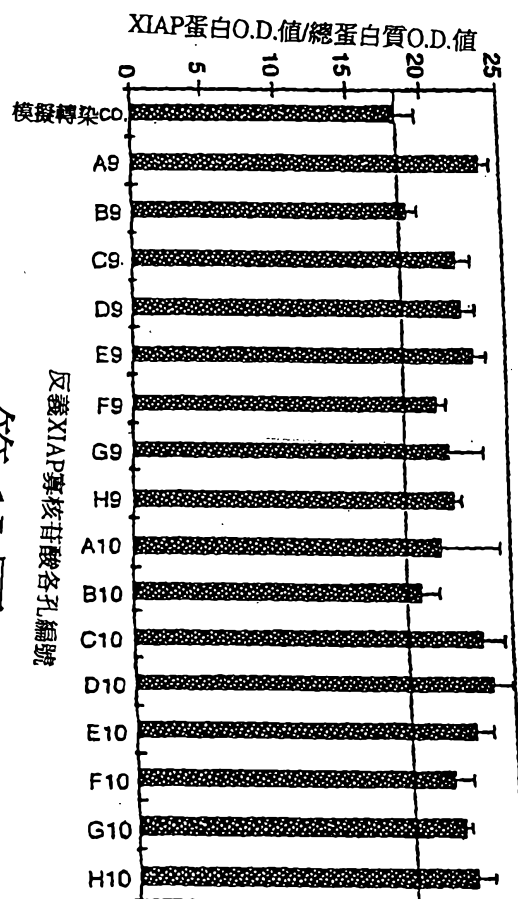




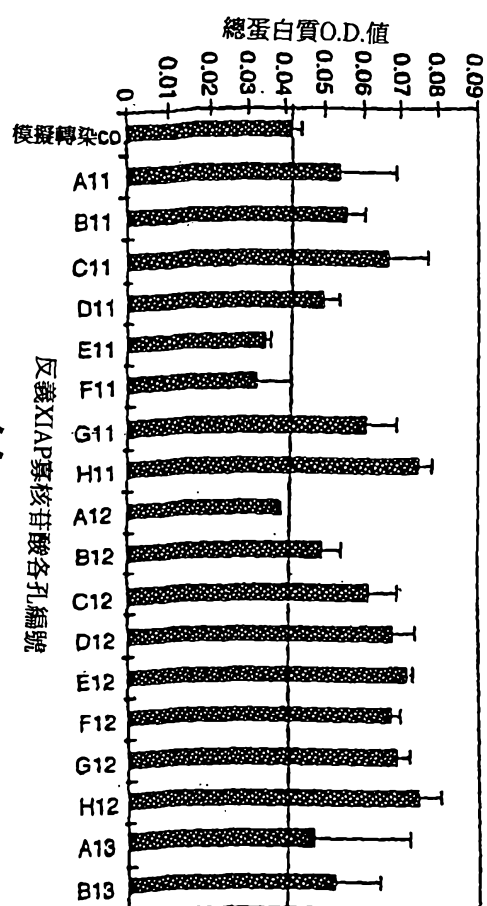
第1圖



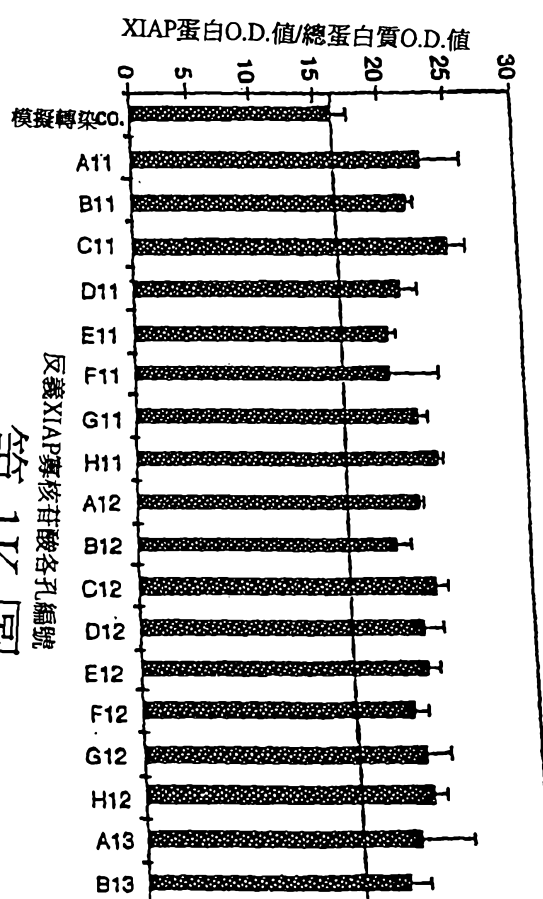
第11圖



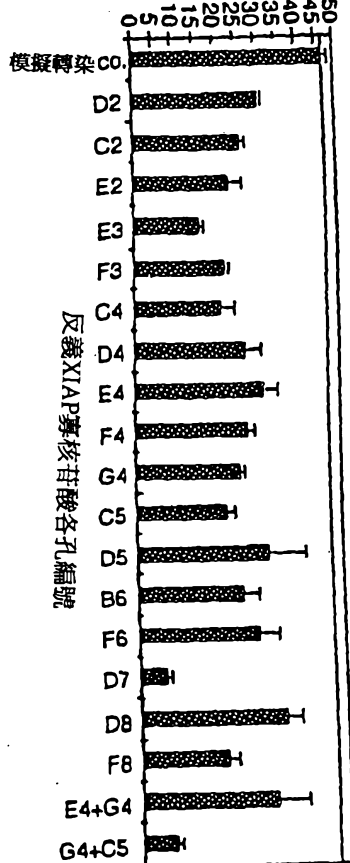
第II圖



第IK圖

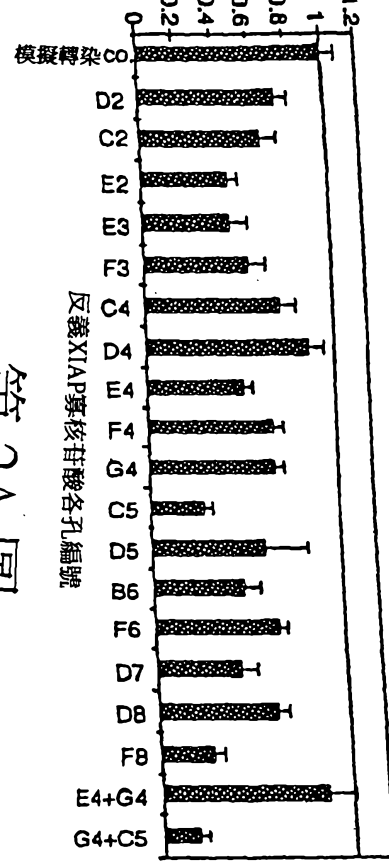


相對於總蛋白質之XIAP蛋白質(ng/mg)



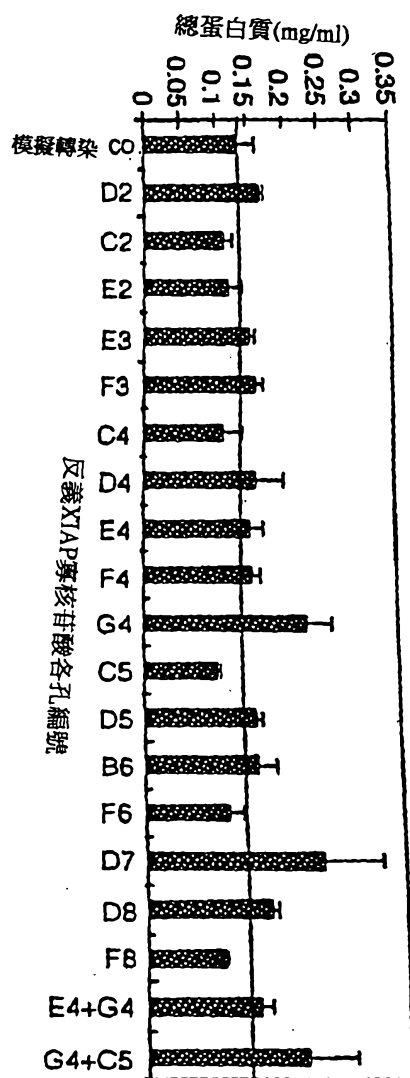
第2B圖

相對於內源性RNA之XIAP增加倍數

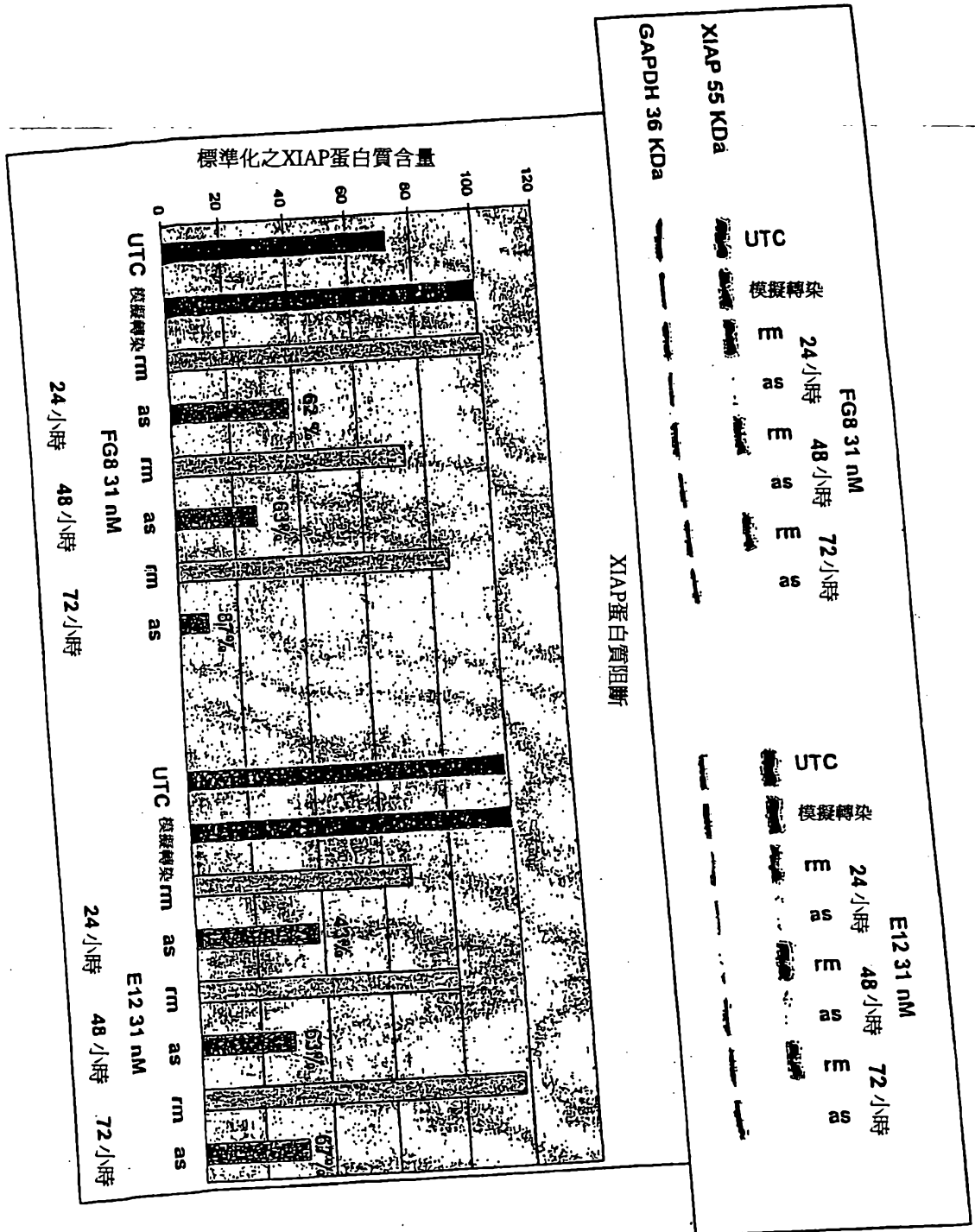


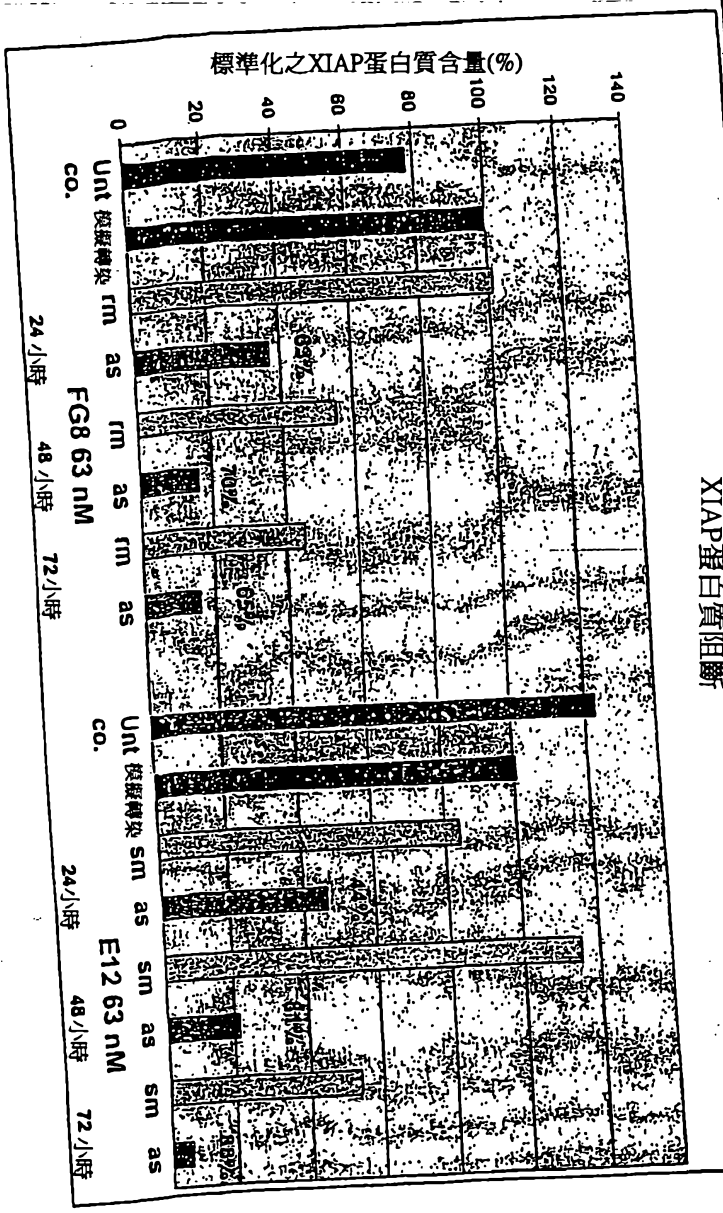
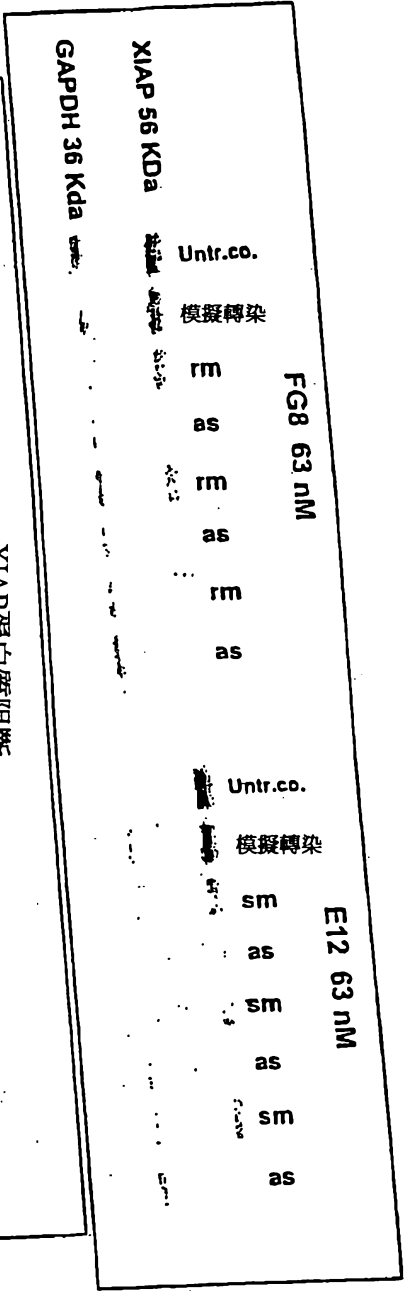
第2A圖

第2C圖

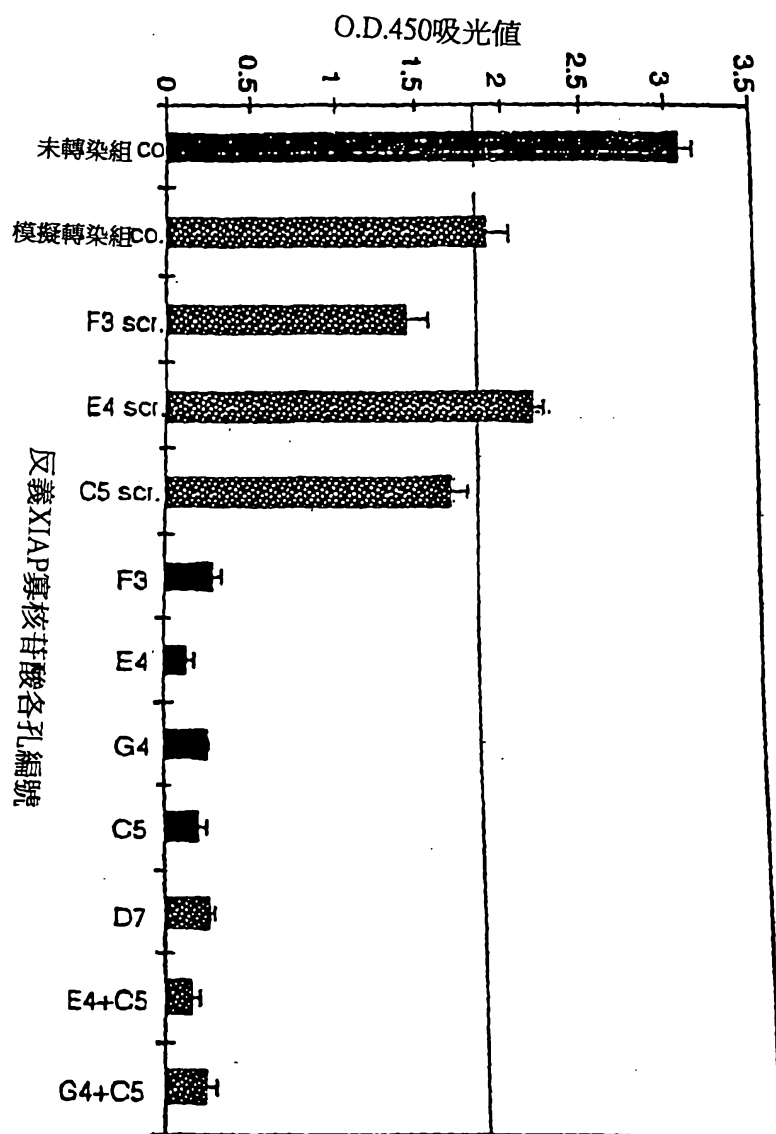


第3圖





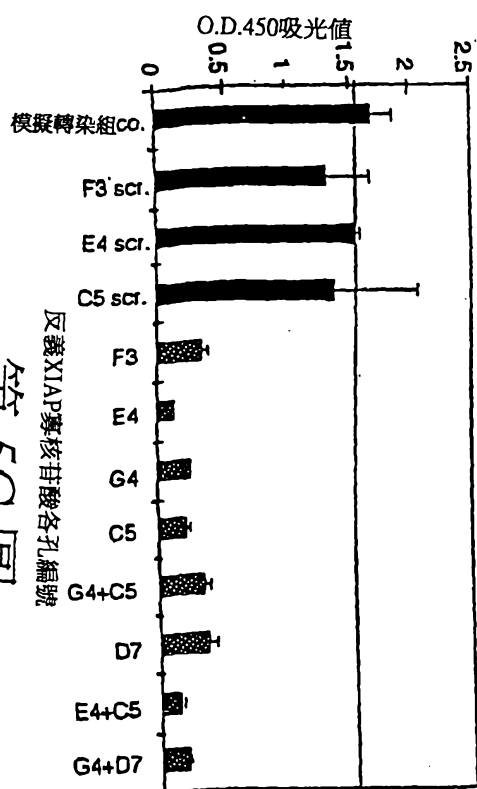
第4圖



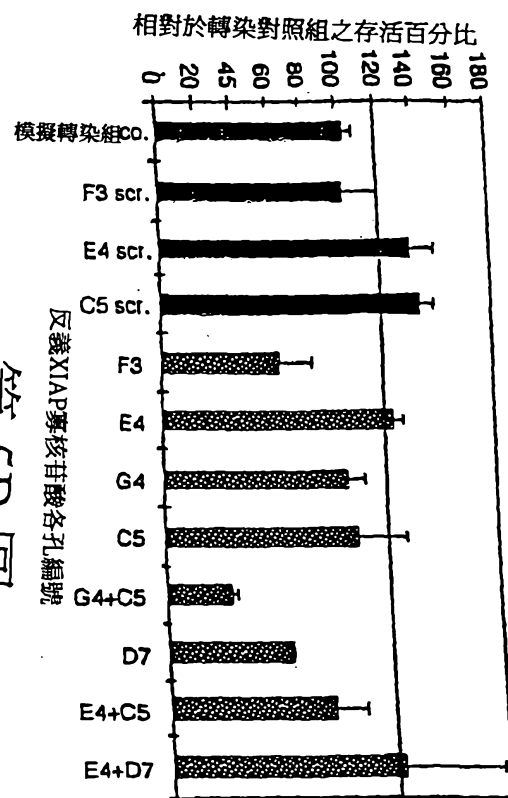
反義XIAP寡核苷酸各孔編號

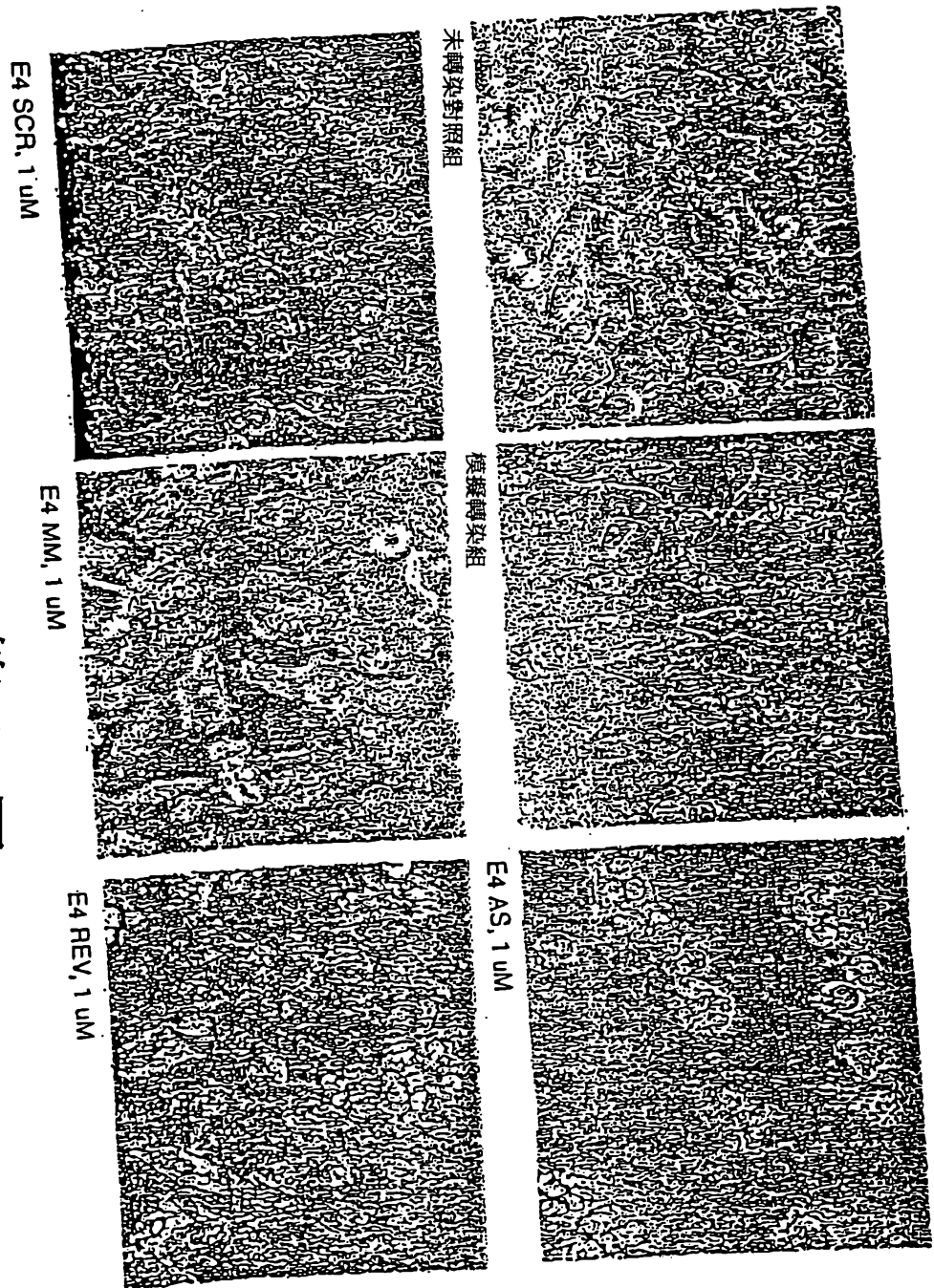
第5A圖

第5C圖

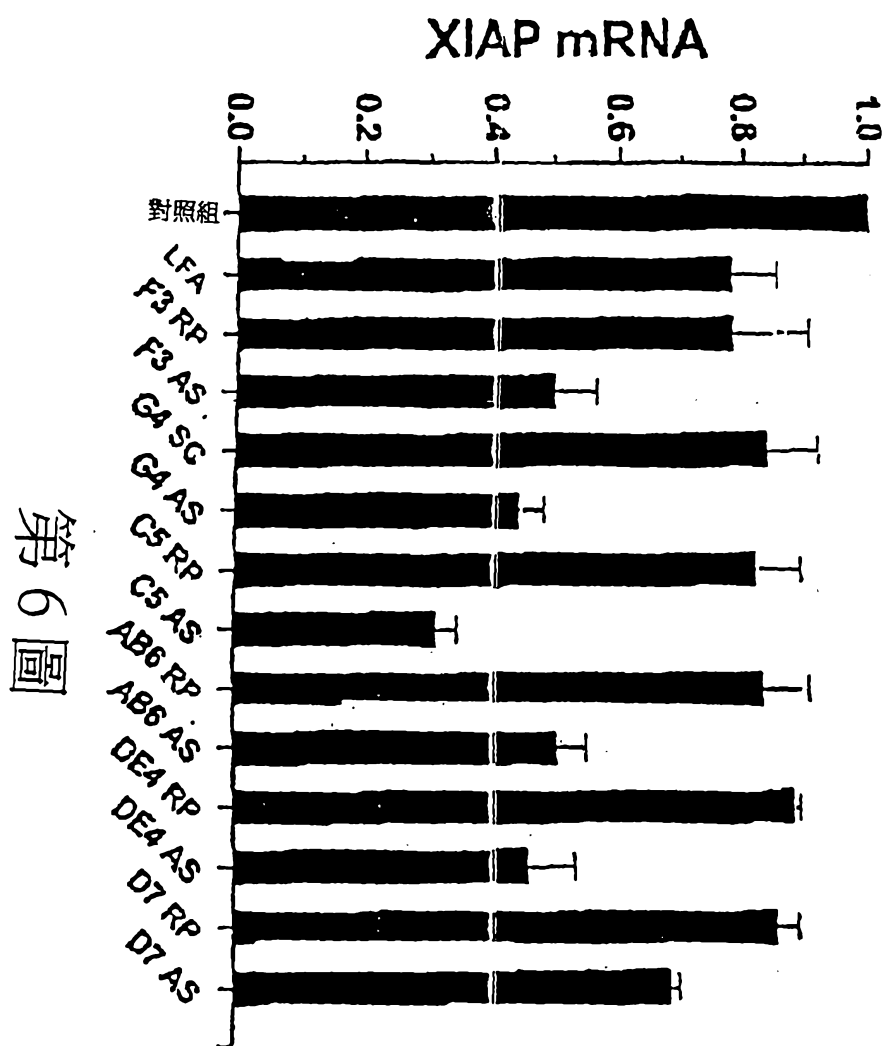


第5B圖



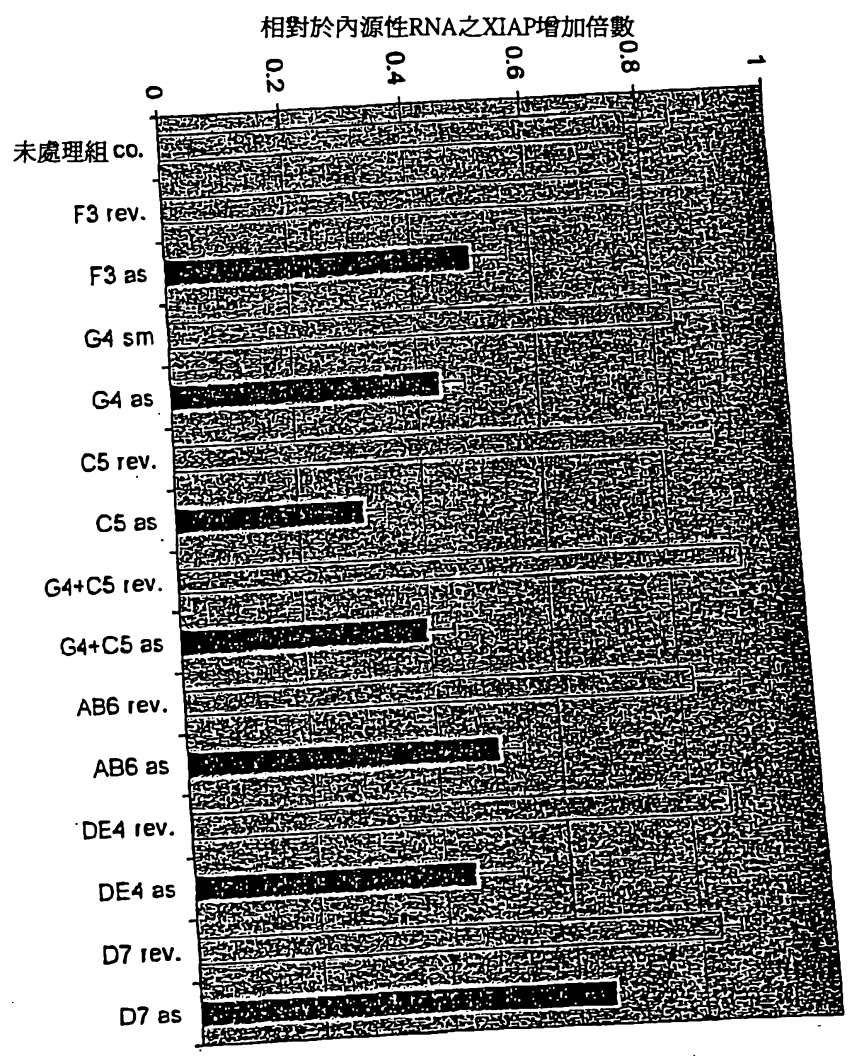


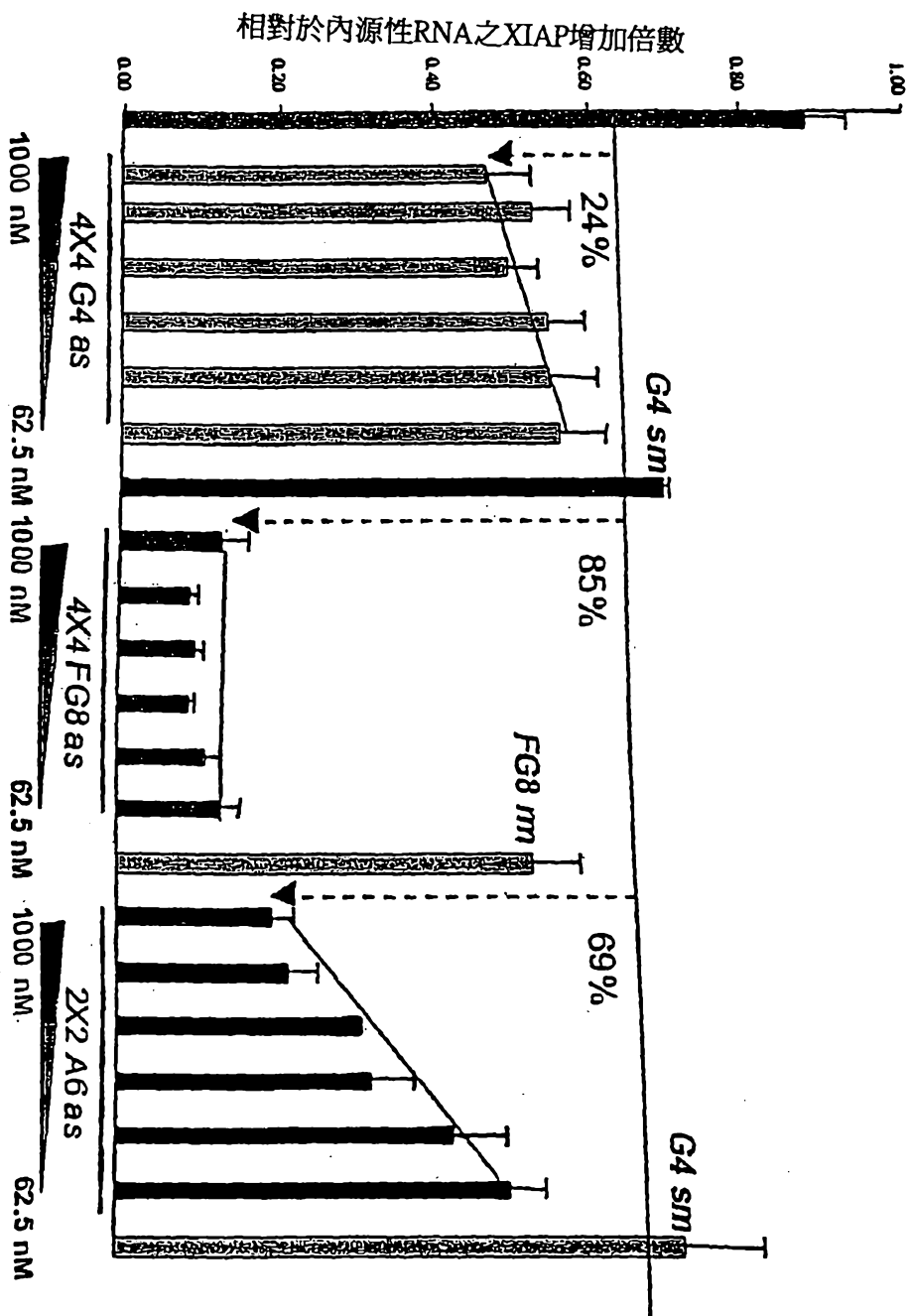
第 5D 圖



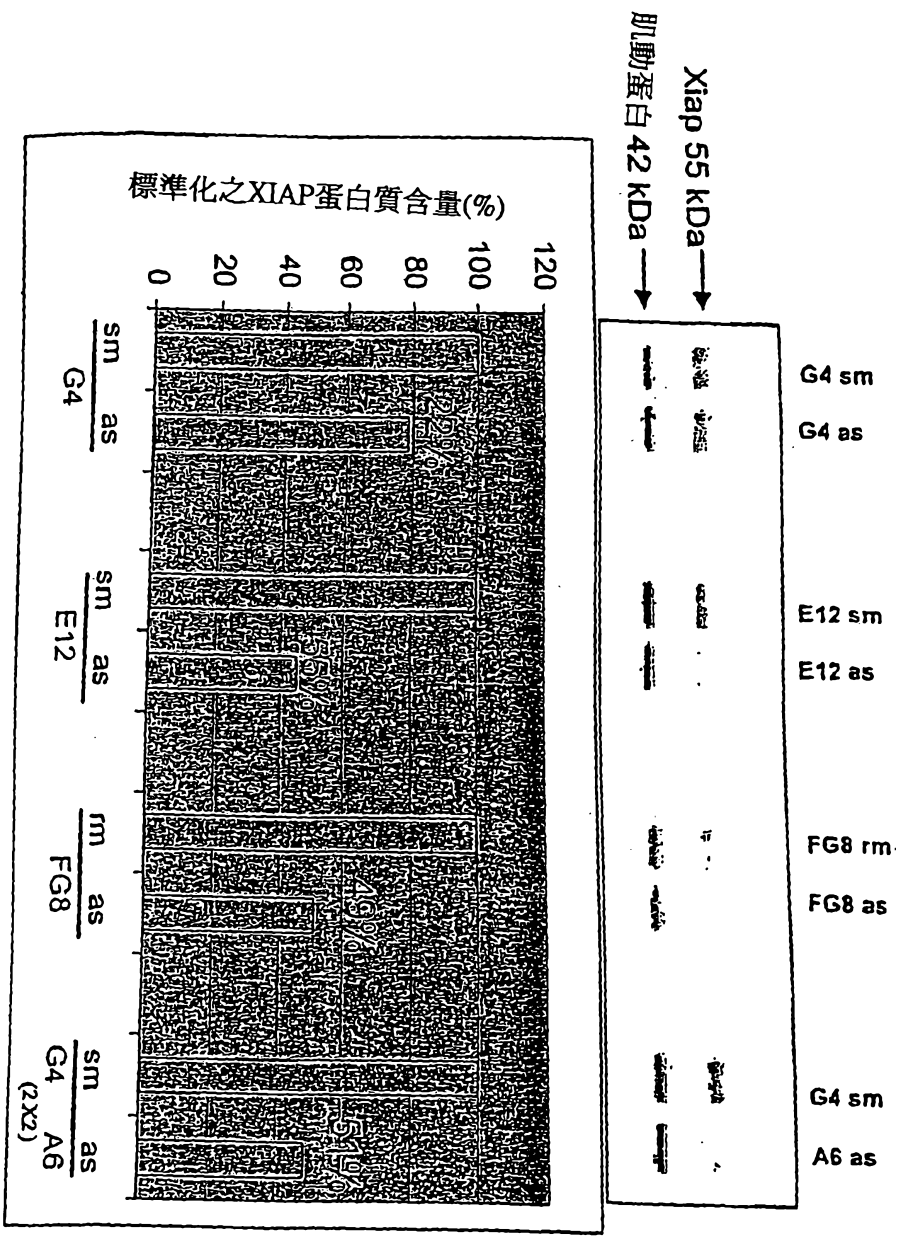
第6圖

第7圖

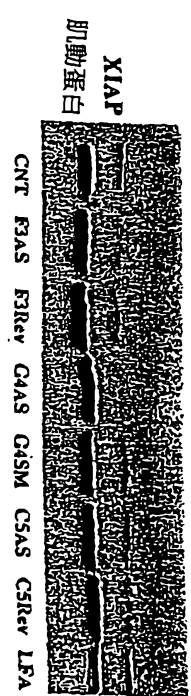




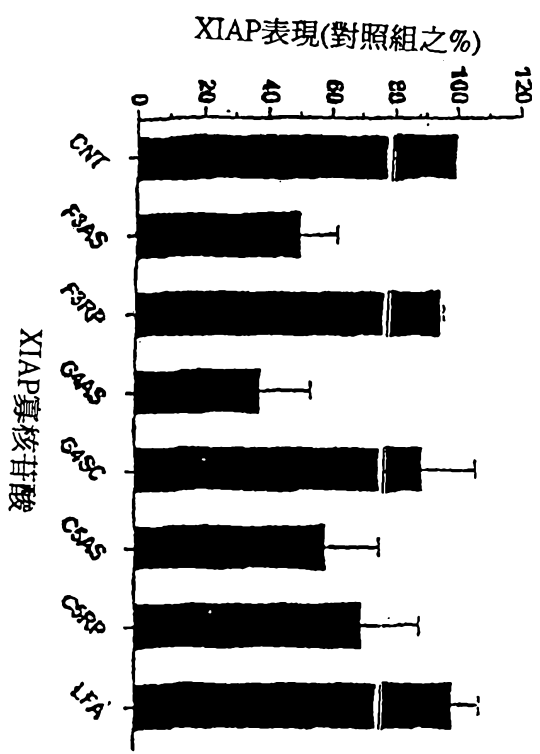
第 8 圖



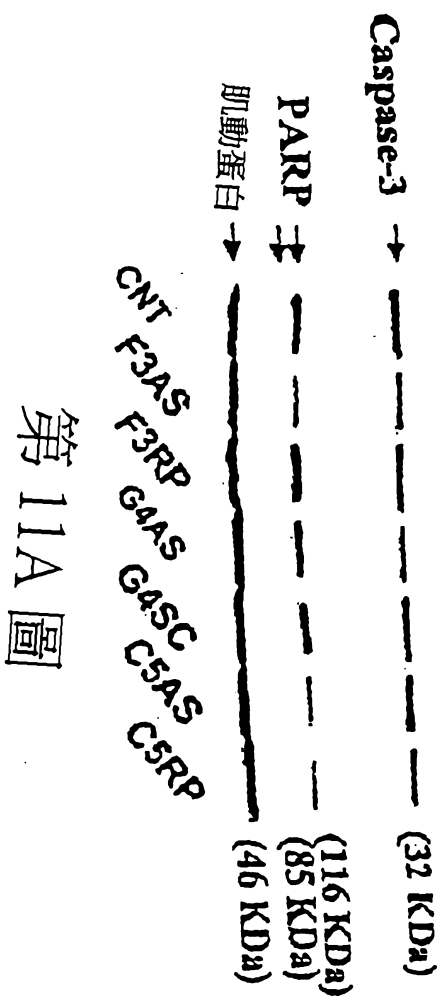
第9圖



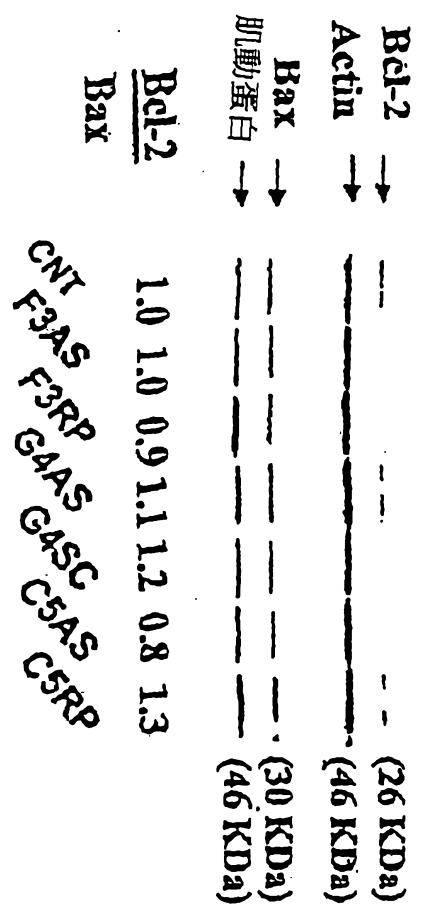
第10A圖



第10B圖



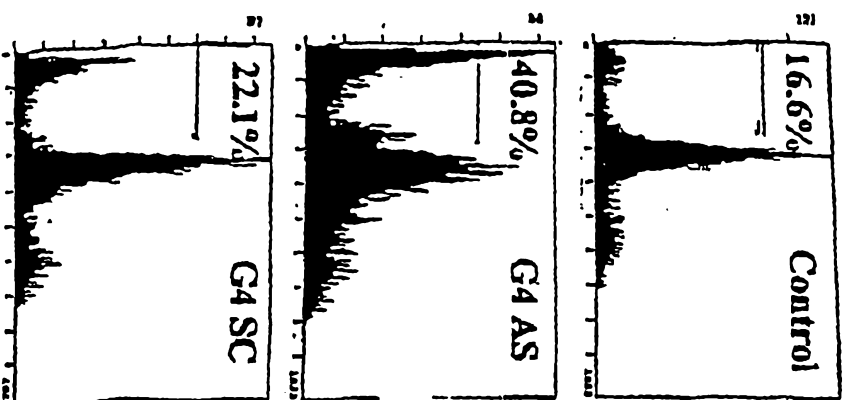
第 11A 圖



第 11B 圖

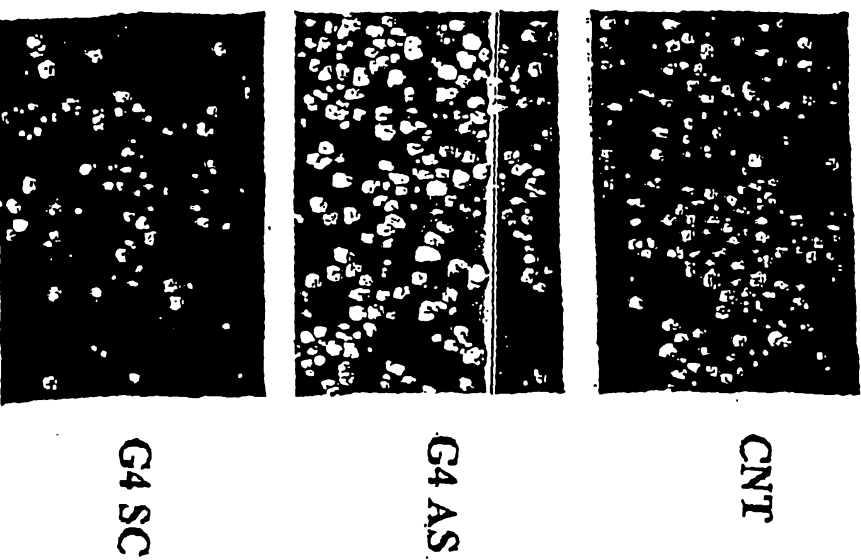
A

PI 染色

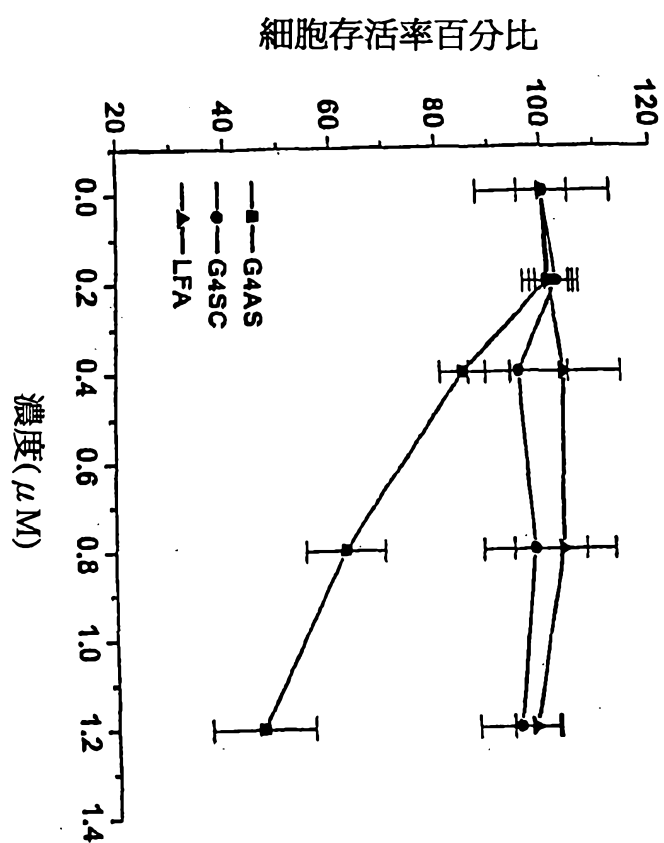


B

DAPI 染色

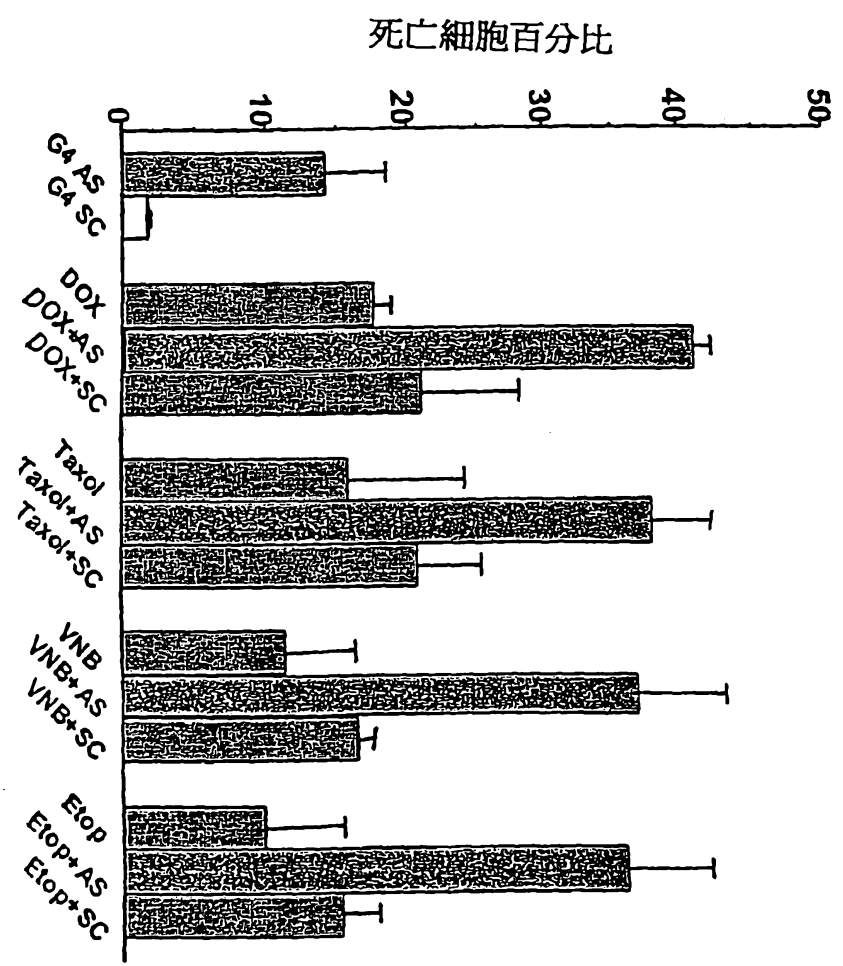


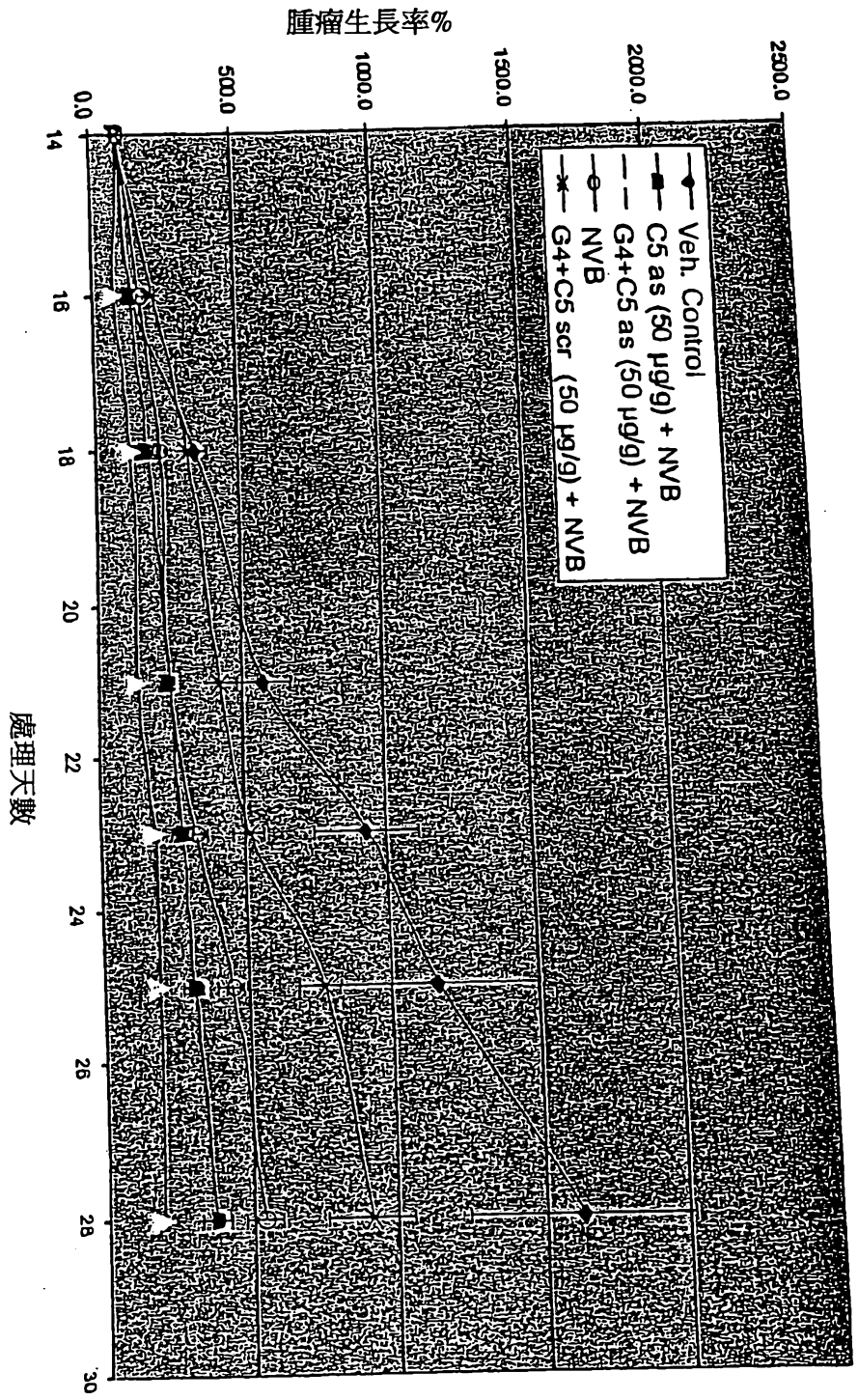
第12圖



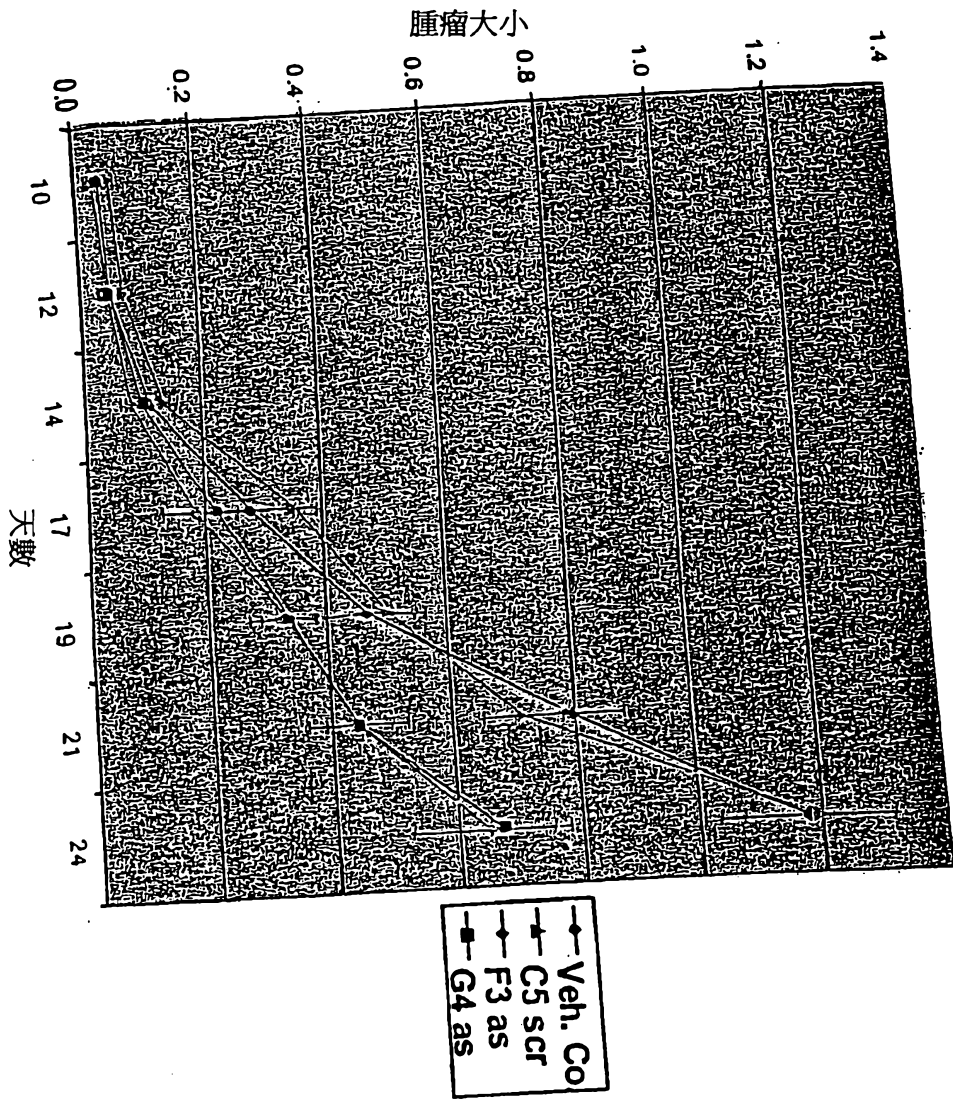
第 13A 圖

第13B圖

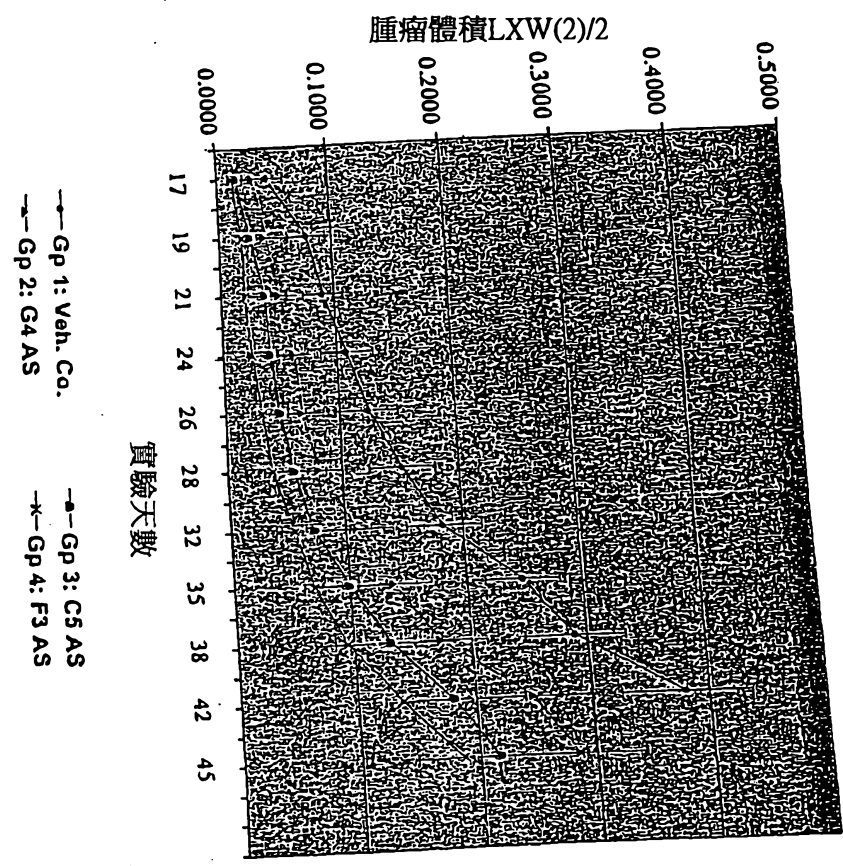




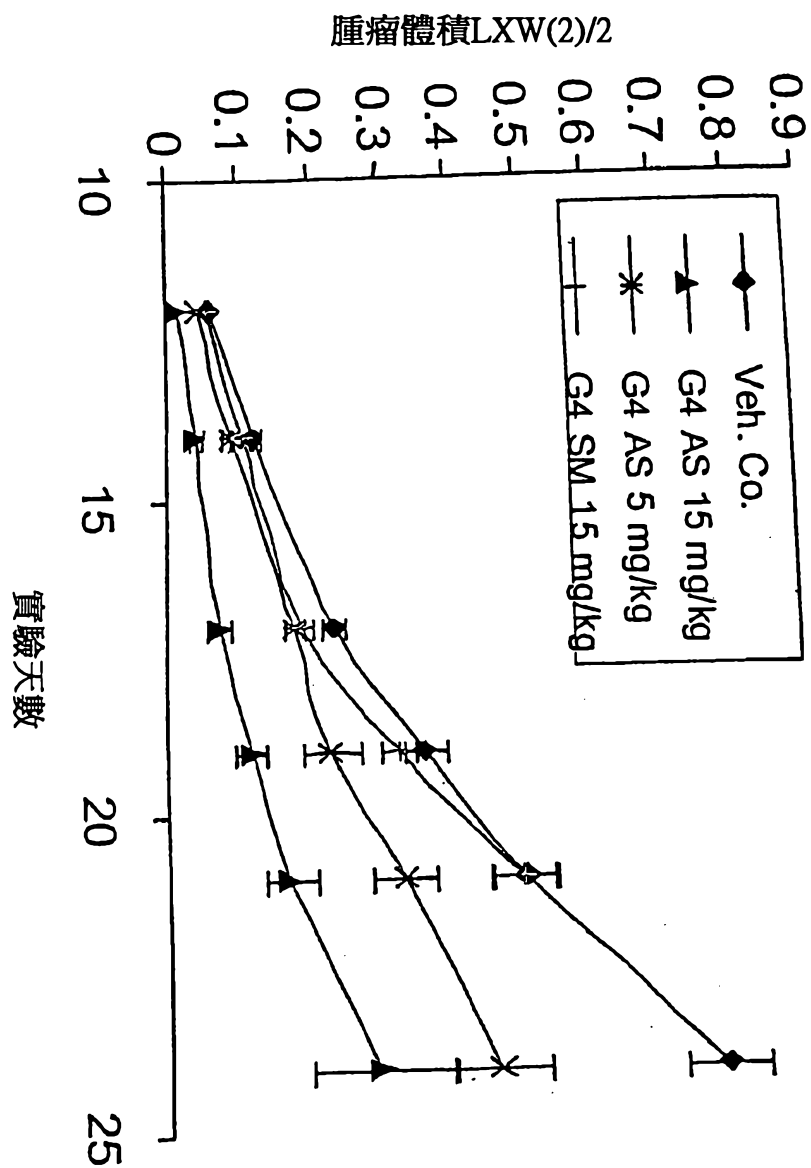
第14圖



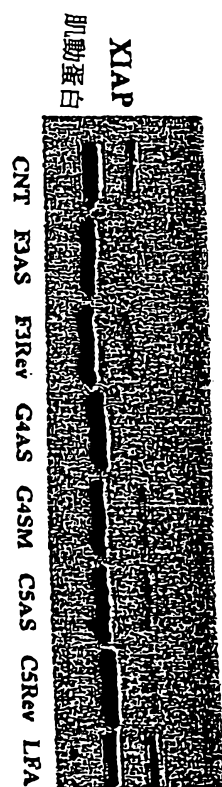
第15圖



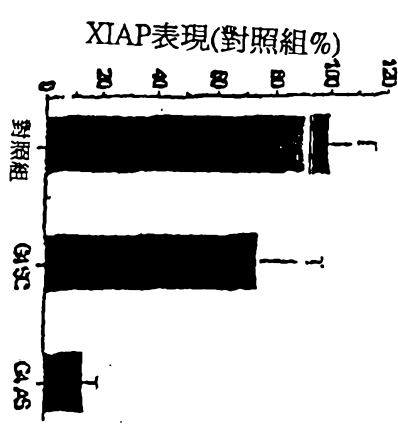
第16圖



第 17 圖



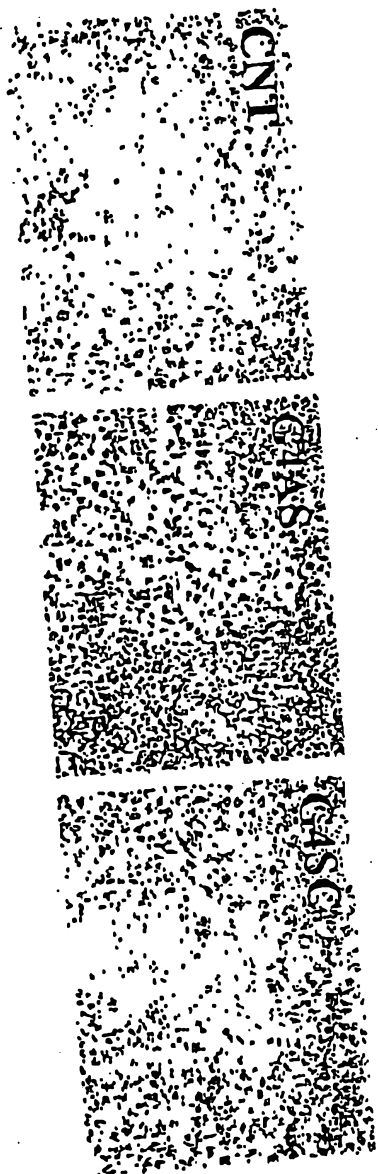
第 18A 圖



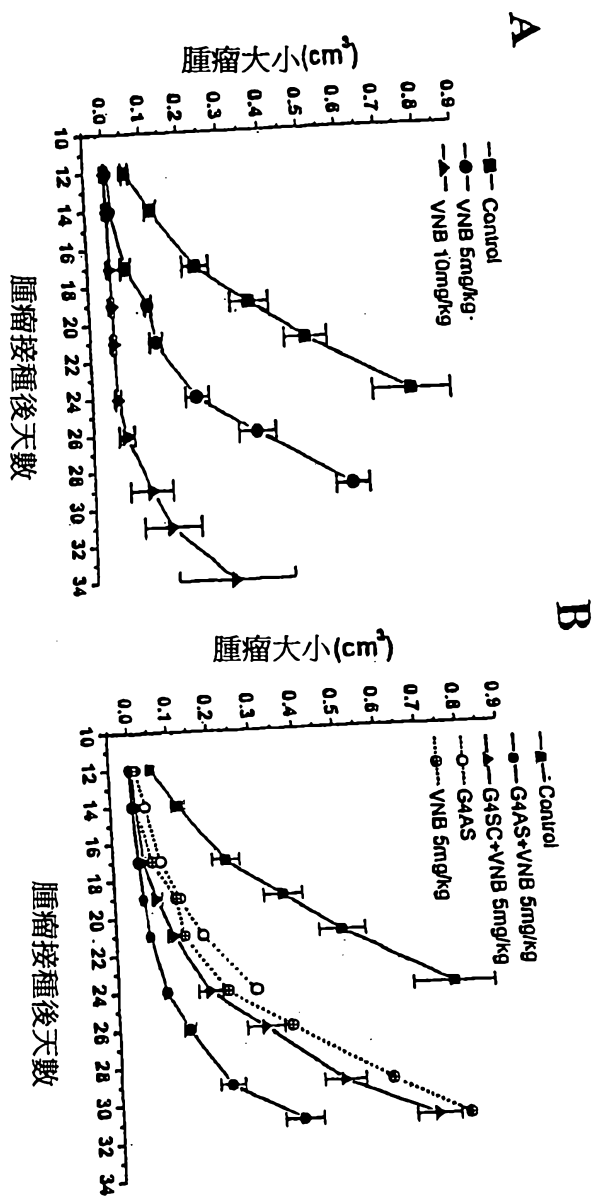
第 18B 圖



第 19A 圖

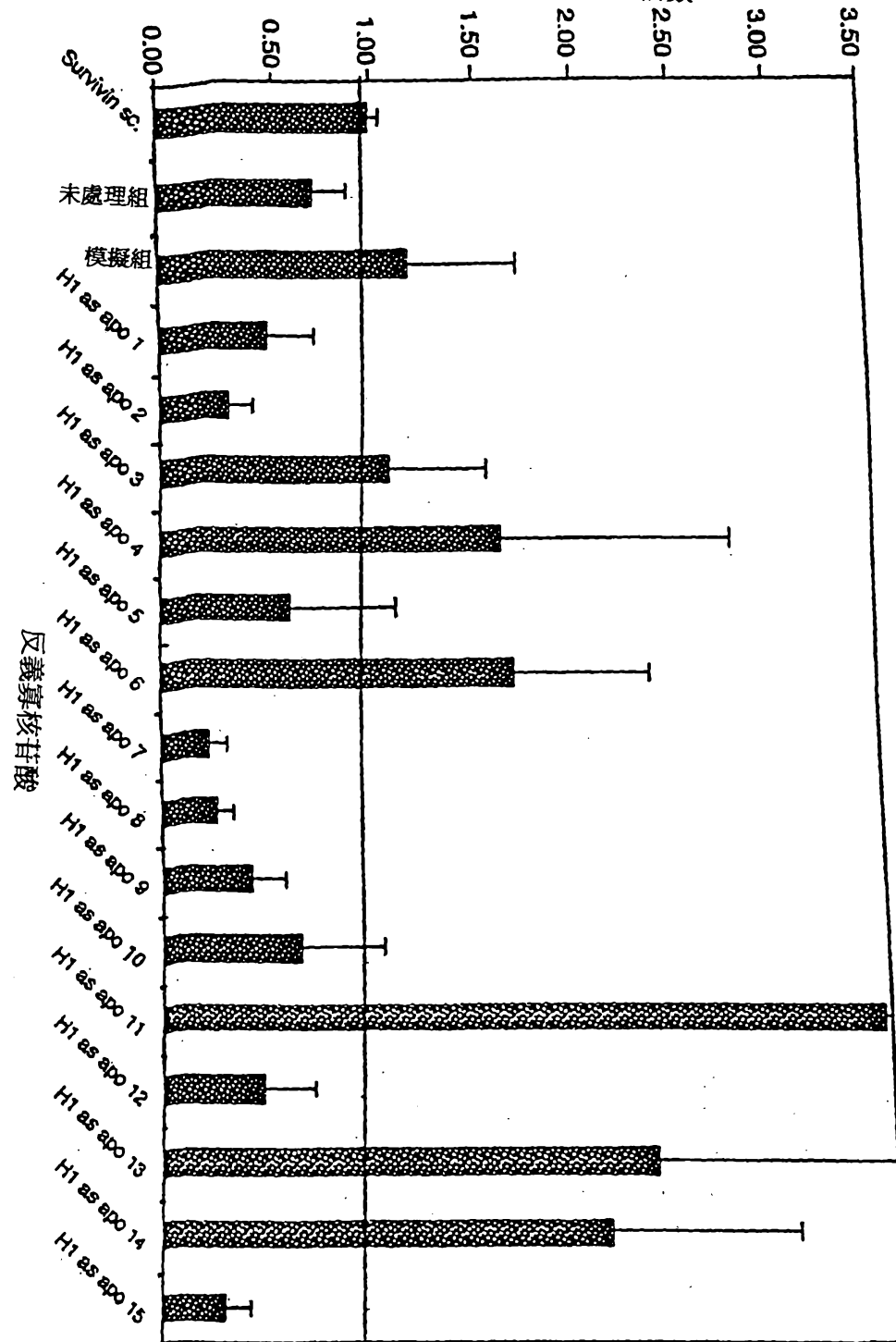


第 19B 圖



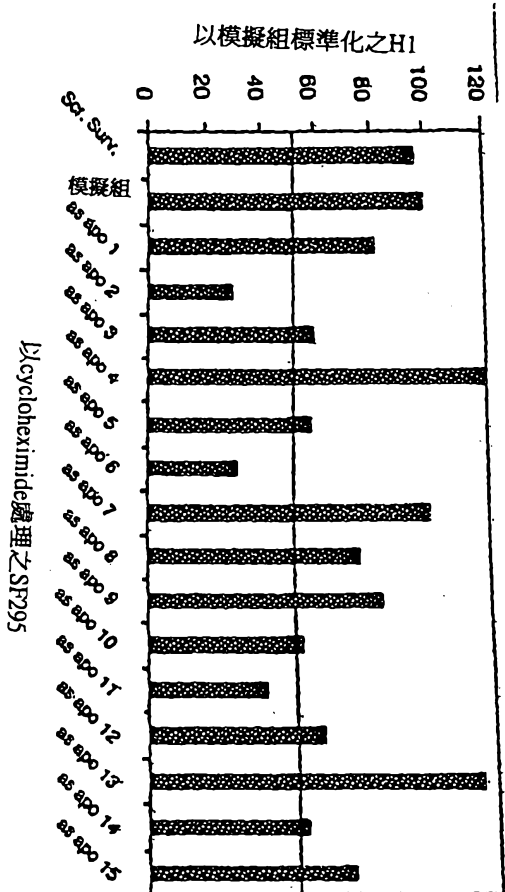
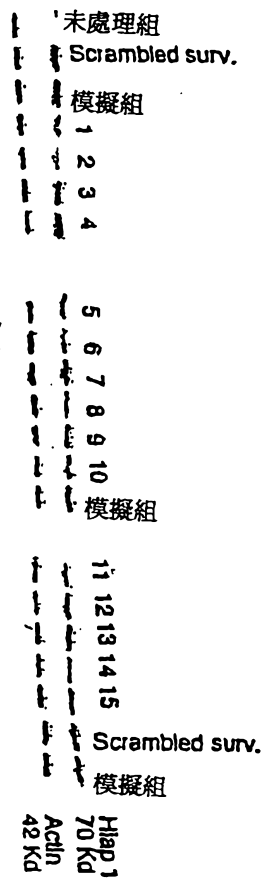
第20圖

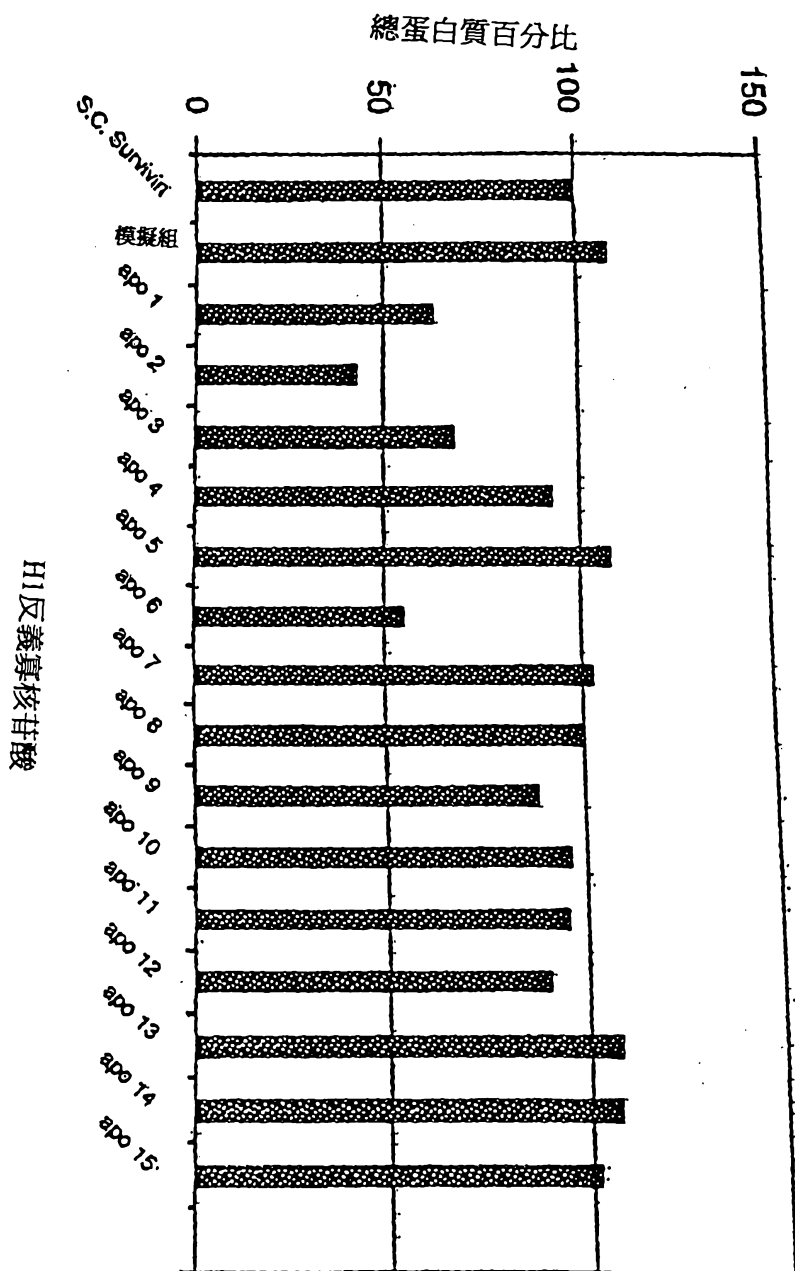
相對於內源性RNA之HIAP 1增加倍數



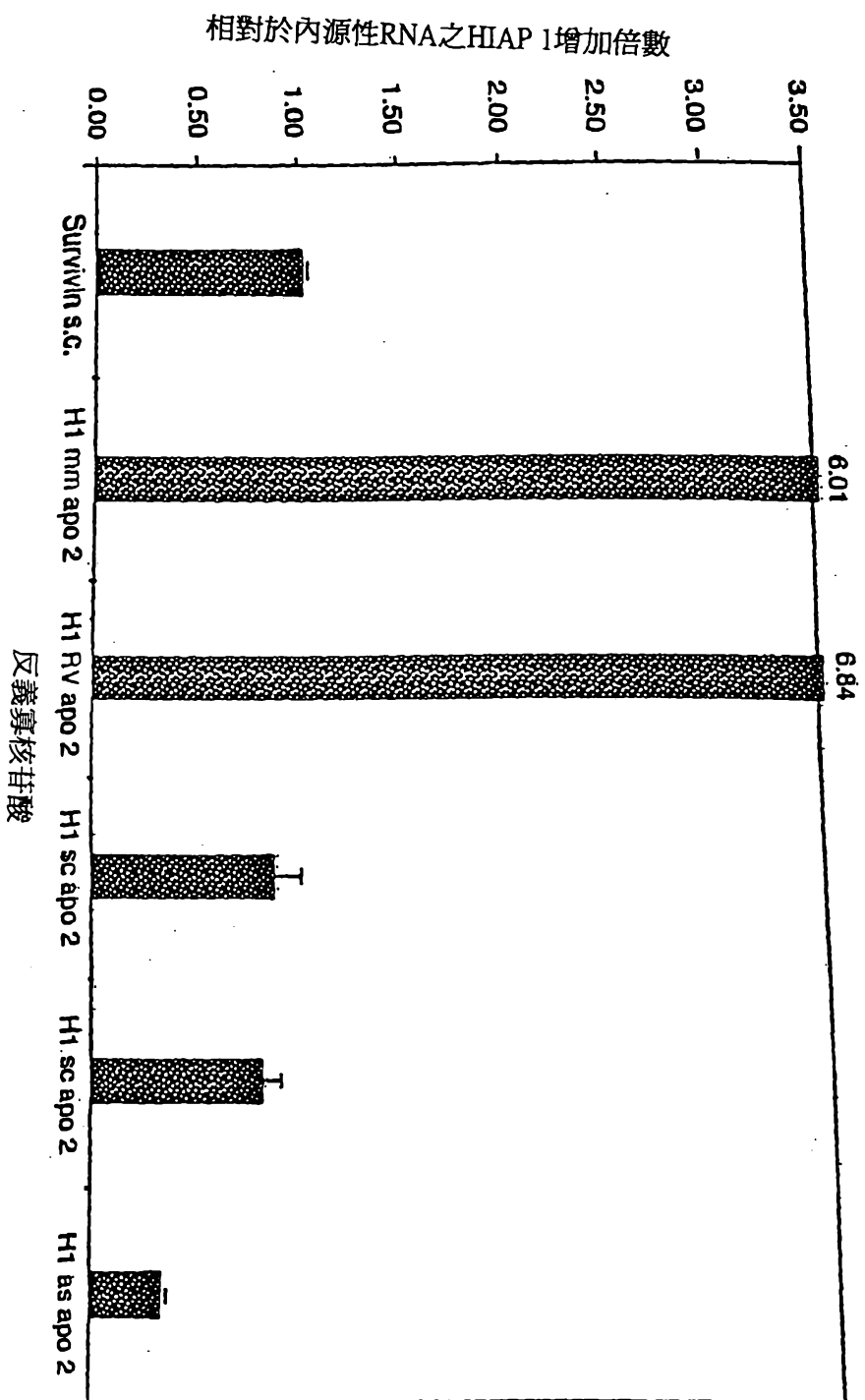
反義寡核苷酸

第21圖

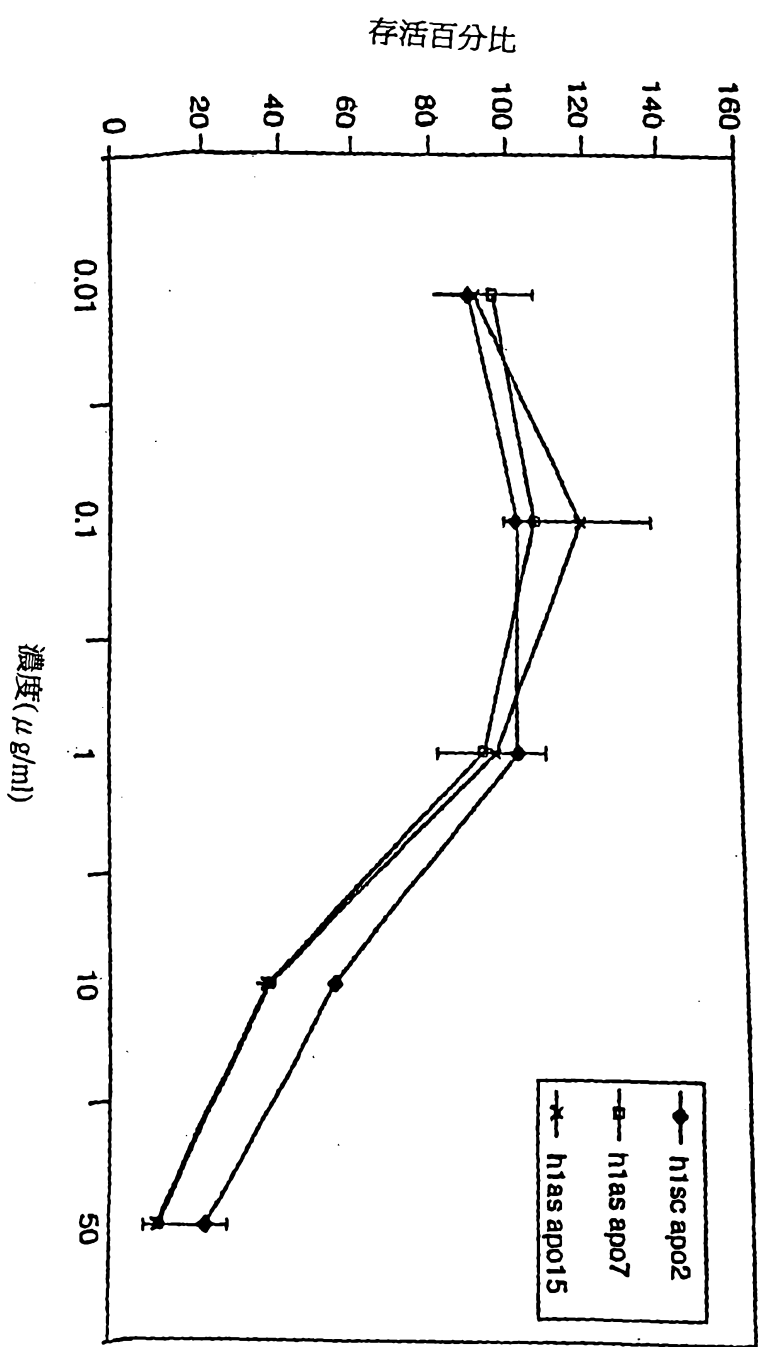




第23圖



第24圖



第25圖

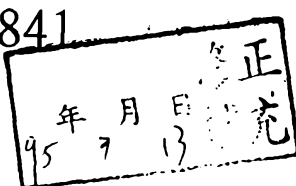
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1A)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

93132984

※申請日期：

93.10.29

※IPC 分類：

A61K 31/2088

31/435

A61P 35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

治療增生性疾病之方法與藥劑/METHODS AND REAGENTS FOR THE
TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

艾吉拉治療公司/AEGERA THERAPEUTICS INC.

代表人：(中文/英文) 史汪 菲利浦 A./SWAIN, PHILIP A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

加拿大魁北克省修女島肯明渡灣 810 號

國 籍：(中文/英文) 加拿大/CANADA

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾瑞克 拉可雪/ERIC LACASSE

2. 丹尼爾 麥可曼納斯/DANIEL MCMANUS

3. 瓊 P. 德金/JON P. DURKIN

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大/CANADA

2. 加拿大/CANADA

3. 加拿大/CANADA

煩請委員明示，本案修正後是否變更實質內容

芳香酶抑制劑 (Aromatase inhibitors)	氣魯米特 (aminogluthimide) 來曲唑 (letrozole) 阿納司唑 (anastrozole) 福美司坦 (formestane)	99年7月7日修正稿 阿他美坦 (exemestane) 阿他美坦 (音譯 atamestane) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸腺核苷合成酶抑制劑 (Thymidylate synthase inhibitors)	培美曲唑 (pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲特 (nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
去氧核糖核酸拮抗劑 (DNA antagonists)	trabectedin (PharmaMar) glufosfamide (Baxter International) 白蛋白 + 32P (albumin + 32P) (Isotope Solutions) thymectacin (NewBiotics) edotreotide (Novartis)	mafosfamide (Baxter International) apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6 苯甲基鳥嘌呤 (O6 benzyl guanine) (Paligent)
法尼基轉移酶抑制劑 (Farnesyltransferase inhibitors)	arglabin (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough)	tipifarnib (Johnson & Johnson) 紫蘇子醇 (perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
幫浦抑制劑 (Pump inhibitors)	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) biricodar dicitrate (Vertex)
組織蛋白乙酰基轉移酶抑制劑 (Histone acetyltransferase inhibitors)	tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	三甲基乙烯氧丁酸甲酯 (pivaloyloxymethyl butyrate) (Titan) 縮肽 (depsipeptide) (Fujisawa)
金屬蛋白酶抑制劑 (Metalloproteinase inhibitors)	癌立消 (Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬立馬司他 (marimastat) (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
核糖核苷還原酶抑制劑 (Ribonucleoside reductase inhibitors)	gallium maltolate (Titan) triapine (Vion)	tezacitabine (Aventis) didox (Molecules for Health)
腫瘤壞死因數 α 激動劑/拮抗劑 (TNF α agonists/antagonists)	維如利金 (virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimid (Celgene)

99年7月1日修正替換頁

光動力學製劑 (Photodynamic agents)	talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬釐 (motexafin gadolinium) (Pharmacyclics)	Pd-bacteriopheophorbide (Yeda) lutetium texaphyrin (Pharmacyclics) 金絲桃素 (hypericin)
酪氨酸激酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitors)	伊馬替尼 (imatinib) (Novartis) 來氟米特 (leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃羅替尼 (erlotinib) (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) squalamine (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) phenoxodiol () 槎杜滋美 (trastuzumab) (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) BAY-43-9006(Bayer)

十、申請專利範圍：

99年7月7日修正本

1. 一種核酸鹼基寡聚物於製造用於治療癌症之藥劑的用途，該核酸鹼基寡聚物包含 5'-UGCACCCTGGATACCAUUU-3' (序列識別號：151)，且該藥劑係要與一化學療劑組合投與，該化學療劑係選自於伊馬替尼(imatinib)、BAY-43-9006、ZD1839、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindestine)、長春氟寧(vinflunine)、脫水長春花鹼(anhydrovinblastine)、多西他賽(doxetaxel)、去甲柔紅黴素(idarubicin)、一抗代謝物質、卡鉑(carboplatin)、賽特鉑(satraplatin)。
2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學療劑係一抗代謝物質。
3. 如申請專利範圍第2項之用途，其中該抗代謝物質係健澤(gemcitabine)、截瘤達(capecitabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、克勞飛拉賓(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabin)或氟達拉濱(fludarabine)。
4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學療劑係卡鉑。
5. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學療劑係 BAY-43-9006。
6. 如申請專利範圍第1項之用途，更包含一第二化學療劑之使用。
7. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該第二化學療劑係一抗瘤抗生素。
8. 如申請專利範圍第7項之用途，其中該抗瘤抗生素係阿霉素

(doxorubicin)或去甲柔紅黴素。

9. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該第二化學療劑係一紫杉烷(taxane)。
10. 如申請專利範圍第9項之用途，其中該紫杉烷係紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽。
11. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該治療癌症之藥劑係與阿霉素及阿糖胞苷組合投與，或與去甲柔紅黴素及阿糖胞苷組合投與。
12. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中前述核酸鹼基寡聚物與該化學療劑係於28天內分別投與。
13. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中前述核酸鹼基寡聚物與該化學療劑係於24小時內分別投與。
14. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中前述核酸鹼基寡聚物與該化學療劑係於1小時內分別投與。
15. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中前述核酸鹼基寡聚物與該化學療劑係同時投與。
16. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其進一步包含一生物反應修飾劑(biological response-modifying agent)之使用。
17. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其進一步包含一化療增敏劑(chemosensitizer)之使用。
18. 如申請專利範圍第1項所述的用途，其中該癌症係選自於由急性白血病(acute leukemia)、急性淋巴細胞性白血病(acute lymphocytic leukemia)、急性骨髓性白血病(acute myelocytic leukemia)、急性骨髓細胞白血病(acute

myeloblastic leukemia)、急性前骨髓細胞白血病(acute promyelocytic leukemia)、急性骨髓單核細胞性白血病(acute myelomonocytic leukemia)、急性單核球白血病(acute monocytic leukemia)、急性紅白血病(acute erythroleukemia)、慢性白血病(chronic leukemia)、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome)、慢性淋巴細胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、真性多紅血球症(polycythemia vera)、淋巴瘤(lymphoma)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、Waldenstrom氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、纖維肉瘤(fibrosarcoma)、黏液肉瘤(myxosarcoma)、脂肉瘤(liposarcoma)、軟骨肉瘤(chondrosarcoma)、骨原性肉瘤(osteogenic sarcoma)、脊索瘤(chordoma)、血管肉瘤(angiosarcoma)、內皮肉瘤(endotheliosarcoma)、淋巴管肉瘤(lymphangiosarcoma)、淋巴管內皮肉瘤(lymphangioendotheliosarcoma)、滑液膜瘤(synovioma)、中皮瘤(mesothelioma)、骨幹骨肉瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、結腸癌(colon carcinoma)、胰腺癌(pancreatic cancer)、乳癌(breast cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、前列腺癌(prostate cancer)、鱗狀上皮細胞癌(squamous cell carcinoma)、基底細胞癌(basal cell carcinoma)、腺癌(adenocarcinoma)、汗腺癌(sweat gland carcinoma)、皮脂腺癌(sebaceous gland carcinoma)、乳

突 癌 (papillary carcinoma)、乳 突 腺 癌 (papillary adenocarcinomas)、囊 腺 癌 (cystadenocarcinoma)、髓 質 癌 (medullary carcinoma)、支 氣 管 上 皮 癌 (bronchogenic carcinoma)、腎 細 胞 癌 (renal cell carcinoma)、肝 癌 (hepatoma)、膽 管 癌 (bile duct carcinoma)、絨 毛 膜 癌 (choriocarcinoma)、精 原 細 胞 瘤 (seminoma)、胚 胎 性 癌 (embryonal carcinoma)、威 耳 姆 氏 腫 瘤 (Wilm's tumor)、子 宮 頸 癌 (cervical cancer、子 宮 癌 (uterine cancer)、睪 丸 癌 (testicular cancer)、肺 癌 (lung carcinoma)、小 細 胞 肺 癌 (small cell lung carcinoma)、膀 胱 癌 (bladder carcinoma)、上 皮 細 胞 癌 (epithelial carcinoma)、神 經 膠 質 瘤 (glioma)、星 狀 細 胞 瘤 (astrocytoma)、神 經 管 胚 細 胞 瘤 (medulloblastoma)、顱 咽 管 瘤 (craniopharyngioma)、室 管 膜 瘤 (ependymoma)、松 果 腺 瘤 (pinealoma)、血 管 母 細 胞 瘤 (hemangioblastoma)、聽 覺 神 經 瘤 (acoustic neuroma)、寡 樹 突 細 胞 瘤 (oligodendroglioma)、神 經 鞘 瘤 (schwannoma)、腦 脊 髓 膜 瘤 (meningioma)、黑 色 素 瘤 (melanoma)、神 經 胚 細 胞 瘤 (neuroblastoma) 或 視 網 膜 胚 細 胞 瘤 (retinoblastoma) 所 構 成 之 群 組。

19. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 所 述 的 用 途，其 中 該 藥 劑 係 為 一 靜 脈 注 射 溶 液 之 形 式。
20. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 至 19 項 中 任 一 項 所 述 的 用 途，其 中 之 核 酸 鹼 基 寡 聚 物 基 本 上 由 序 列 識 別 號：151 的 序 列 組 成。

21. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的用途，其中之核酸鹼基寡聚物至少包含一經修飾的連接(modified linkage)。
22. 如申請專利範圍第21項所述的用途，其中該經修飾的連接係苯基硫代磷酸酯(phosphorothioate)連接。
23. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的用途，其中之核酸鹼基寡聚物至少包含一經修飾的糖部分體(modified sugar moiety)。
24. 如申請專利範圍第23項所述的用途，其中該經修飾的糖部分體為2'-O-甲基(2'-O-methyl group)或2'-O-甲氧乙基(2'-O-methoxyethyl group)。
25. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的用途，其中該核酸鹼基寡聚物至少包含一經修飾的核酸鹼基(modified nucleobase)。
26. 如申請專利範圍第25項所述的用途，其中該經修飾的核酸鹼基為5-甲基胞嘧啶(5-methyl cytosine)。
27. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的任何用途，其中之核酸鹼基寡聚物為嵌合體的(chimeric)核酸鹼基寡聚物。
28. 如申請專利範圍第27項所述的用途，其中該核酸鹼基寡聚物包含以苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkages)結合在一起的去氧核糖核酸殘基(DNA residues)，該去氧核糖核酸殘基在其每一側係與至少一2'-O-甲基或2'-O-甲氧乙基核糖核酸殘基相接。

29. 如申請專利範圍第28項所述的用途，其中該去氧核糖核酸殘基在其每一側係與至少3個2'-O-甲基或2'-O-甲氧乙基核糖核酸殘基相接。
30. 如申請專利範圍第29項所述的用途，其中該去氧核糖核酸殘基在其每一側係與至少4個2'-O-甲基或2'-O-甲氧乙基核糖核酸殘基相接。
31. 如申請專利範圍第28項所述的用途，其中該核糖核酸殘基係以苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkages)結合在一起，而該核糖核酸殘基係以苯基硫代磷酸酯連接結合至該去氧核糖核酸殘基。
32. 如申請專利範圍第27項所述的用途，其中該核酸鹼基寡聚物包含以磷酸二酯連接(phosphodiester linkages)結合在一起的去氧核糖核酸殘基(DNA residues)，該去氧核糖核酸殘基在其每一側係與至少2個經由苯基硫代磷酸酯連接結合在一起的2'-O-甲基或2'-O-甲氧乙基核糖核酸殘基相接。
33. 如申請專利範圍第32項所述的用途，其中該去氧核糖核酸殘基在其每一側係與至少3個2'-O-甲基或2'-O-甲氧乙基核糖核酸殘基相接。
34. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的用途，其中之核酸鹼基寡聚物係一鈉鹽，該鈉鹽包含11個在其每一側與4個2'-O-甲基核糖核酸殘基相接的去氧核糖核酸殘基，該核酸鹼基寡聚物係由

5'-UGCACCCTGGATACCAUUU-3'(序列識別號：151)

構成，其中該等去氧核糖核酸殘基及核糖核酸殘基係以
苯基硫代磷酸酯連接(phosphorothioate linkages)結合在
一起。

35. 如申請專利範圍第1至19項中任一項所述的用途，其中
前述藥劑係用於非腸道投與。