



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117858949 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202280052248.5

(22) 申请日 2022.05.25

(30) 优先权数据

63/194370 2021.05.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/030969 2022.05.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/251394 EN 2022.12.01

(71) 申请人 箭头药业股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·W·布什 A·尼古拉斯

C·M·希恩贝克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 黄登高 张华

(51) Int.Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

C07H 21/02 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12Q 1/68 (2018.01)

权利要求书6页 说明书183页

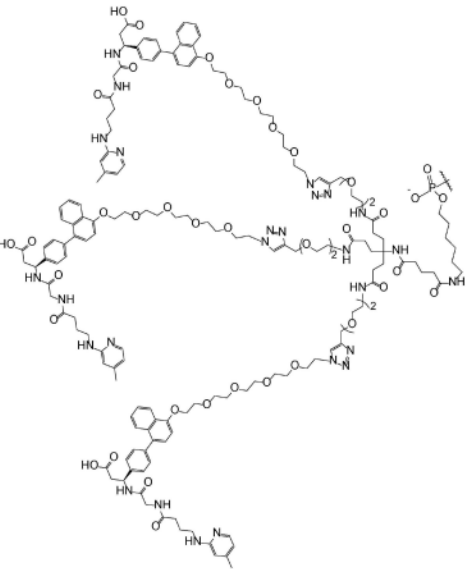
序列表(电子公布) 附图12页

(54) 发明名称

用于抑制粘蛋白5AC (MUC5AC) 的表达的RNAi
试剂、其组合物及其使用方法

(57) 摘要

描述了RNAi试剂、包含RNAi试剂的组合物以及用于抑制粘蛋白5AC (MUC5AC) 基因的方法。本文公开的MUC5AC RNAi试剂和RNAi试剂缀合物抑制MUC5AC基因的表达。还描述了包含一种或多种MUC5AC RNAi试剂、任选的一种或多种另外治疗剂的药物组合物。所描述的MUC5AC RNAi试剂在体内向肺上皮细胞的递送提供MUC5AC基因表达的抑制和MUC5AC产生的减少,这可以给受试者(包括人受试者)提供治疗益处,用于治疗多种疾病,包括粘液阻塞性肺病诸如重度哮喘和多种癌症。



1. 用于抑制粘蛋白5AC基因的表达的RNAi试剂,其包含:
包含至少17个连续核苷酸的反义链,其与在表2或表3中提供的任一个序列相差0或1个核苷酸;和
有义链,其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列。
2. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表2或表3中提供的任一个序列的核苷酸2-18。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的RNAi试剂,其中所述有义链包含至少17个连续核苷酸的核苷酸序列,其与在表2或表4中提供的任一个序列相差0或1个核苷酸,并且其中所述有义链具有与所述反义链在17个连续核苷酸上至少85%互补性的区域。
4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的至少一个核苷酸是修饰的核苷酸或包括修饰的核苷间连接。
5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。
6. 根据权利要求4-5中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述修饰的核苷酸选自:2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-脱氧核苷酸、2',3'-seco核苷酸模拟物、锁定核苷酸、2'-F-阿拉伯糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、脱碱基核苷酸、核糖醇、倒置核苷酸、倒置2'-O-甲基核苷酸、倒置2'-脱氧核苷酸、2'-氨基-修饰的核苷酸、2'-烷基-修饰的核苷酸、吗啉代核苷酸、含有膦酸乙烯酯的核苷酸、含有环丙基膦酸酯的核苷酸和3'-O-甲基核苷酸。
7. 根据权利要求5所述的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸被2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸或其组合修饰。
8. 根据权利要求1-7中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表3或表11中提供的任一个修饰的反义链序列的核苷酸序列。
9. 根据权利要求1-8中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述有义链包含在表4或表11中提供的任一个修饰的有义链序列的核苷酸序列。
10. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表3或表11中提供的任一个修饰的反义链序列的核苷酸序列,且所述有义链包含在表4或表11中提供的任一个修饰的有义链序列的核苷酸序列。
11. 根据权利要求1-10中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述有义链是18至30个核苷酸长度,且所述反义链是18至30个核苷酸长度。
12. 根据权利要求11所述的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是18至27个核苷酸长度。
13. 根据权利要求12所述的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是18至24个核苷酸长度。
14. 根据权利要求13所述的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是21个核苷酸长度。
15. 根据权利要求14所述的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂具有两个平头末端。
16. 根据权利要求1-15中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个末端帽。
17. 根据权利要求1-16中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个

倒置脱碱基残基。

18. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂包含有义链和反义链,它们形成具有表8A、表8B、表8C、表9、表10A或表10B中的任一个双链体的结构的双链体。

19. 根据权利要求18所述的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

20. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79); 或 UUCUUGUUCAGGCAAUCA (SEQ ID NO:83)。

21. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO:1525); 或 UUCUUGUUCAGGCAAUCAGC (SEQ ID NO:1535)。

22. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述有义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568); 或

UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572)。

23. 根据权利要求20、21或22所述的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

24. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述反义链包含修饰的核苷酸序列、由修饰的核苷酸序列组成或基本上由修饰的核苷酸序列组成,所述修饰的核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166); 或

cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基胞苷、2'-O-甲基鸟苷和2'-O-甲基尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、2'-氟胞苷、2'-氟鸟苷和2'-氟尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-O-甲基尿苷;s代表硫代磷酸酯键;且其中在所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

25. 根据权利要求1所述的RNAi试剂,其中所述有义链包含修饰的核苷酸序列、由修饰的核苷酸序列组成或基本上由修饰的核苷酸序列组成,所述修饰的核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

gscuguucuGfCfGfacuacuacaa (SEQ ID NO:1265); 或

gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO:1315);

其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基胞苷、2'-O-甲基鸟苷和2'-O-甲基尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、2'-氟胞苷、2'-氟鸟苷和2'-氟尿苷;且s代表硫代

磷酸酯键；且其中在所述反义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

26. 根据权利要求20-25中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述有义链进一步包括在所述核苷酸序列的3'末端处、在所述核苷酸序列的5'末端处,或在二者处的倒置脱碱基残基。

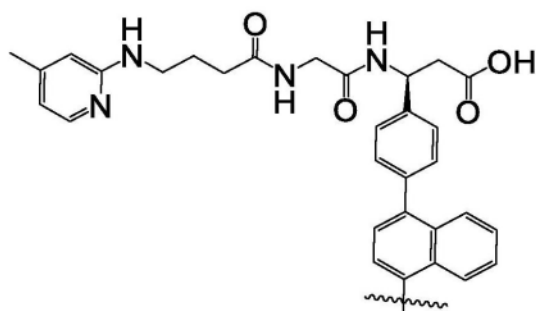
27. 根据权利要求1-26中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂连接至靶向配体。

28. 根据权利要求27所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体对在上皮细胞上表达的细胞受体具有亲和力。

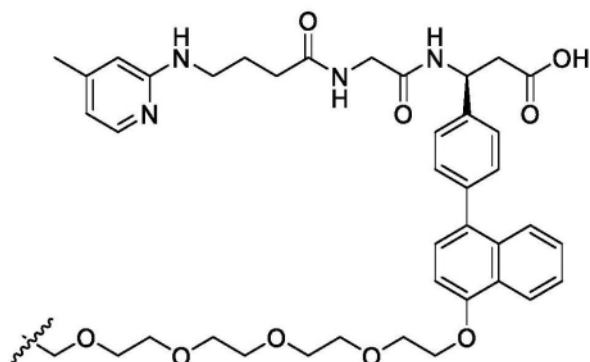
29. 根据权利要求28所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含整联蛋白靶向配体。

30. 根据权利要求29所述的RNAi试剂,其中所述整联蛋白靶向配体是 $\alpha v \beta 6$ 整联蛋白靶向配体。

31. 根据权利要求30所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含以下结构:



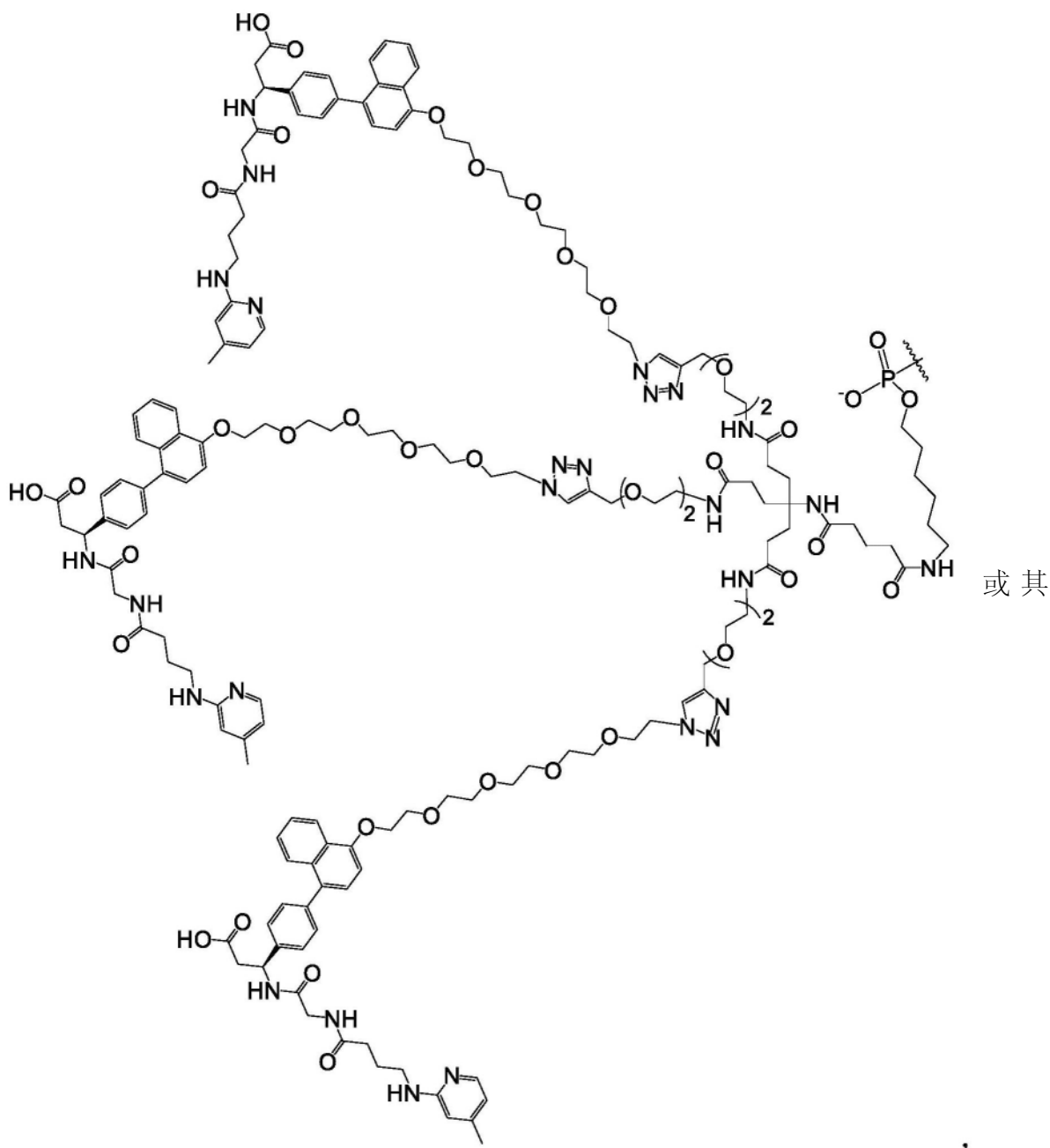
或其药学上可接受的盐, 或



或其药学上可接受的盐, 其中 --- 指

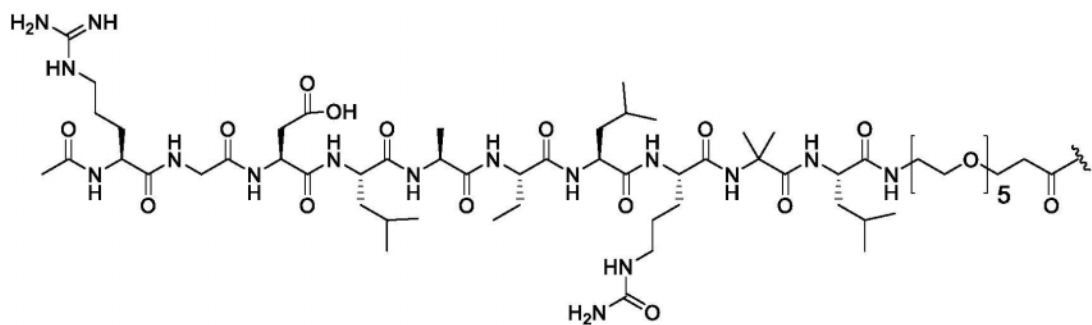
示与所述RNAi试剂的连接点。

32. 根据权利要求27-30中的任一项所述的RNAi试剂,其中RNAi试剂缀合至具有以下结构的靶向配体:



药上可接受的盐,其中 --- 指示与所述RNAi试剂的连接点。

33. 根据权利要求27-30中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体具有以下结构:



或其药上可接受的盐,其中 --- 指示与所述RNAi试剂的连接点。

34. 根据权利要求27-33中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体缀合至所述有义链。

35. 根据权利要求34所述的RNAi试剂,其中所述靶向配体缀合至所述有义链的5' 末端。

36. 组合物,其包含权利要求1-35中的任一项所述的RNAi试剂,其中所述组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂。

37. 根据权利要求36所述的组合物,所述组合物进一步包含能够抑制粘蛋白5AC基因表达的第二种RNAi试剂。

38. 根据权利要求36-37中的任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

39. 根据权利要求36-38中的任一项所述的组合物,其中将所述组合物配制用于通过吸入施用。

40. 根据权利要求39所述的组合物,其中通过计量剂量吸入器、喷射喷雾器、振动网喷雾器或软雾吸入器递送所述组合物。

41. 根据权利要求36-40中的任一项所述的组合物,其中所述RNAi试剂是钠盐。

42. 根据权利要求36-41中的任一项所述的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是注射用水。

43. 根据权利要求36-42中的任一项所述的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是等渗盐水。

44. 用于抑制细胞中MUC5AC基因的表达的方法,所述方法包含向细胞中引入有效量的权利要求1-35中的任一项所述的RNAi试剂或权利要求36-43中的任一项所述的组合物。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中所述细胞是在受试者内。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述受试者是人受试者。

47. 根据权利要求44-46中的任一项所述的方法,其中在施用所述RNAi试剂之后,所述粘蛋白5AC基因表达被抑制至少约30%。

48. 治疗一种或多种与MUC5AC蛋白水平相关的症状或疾病的方法,所述方法包含给有此需要的人受试者施用治疗有效量的权利要求36-43中的任一项所述的组合物。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述疾病是粘液阻塞性肺病。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述粘液阻塞性肺病是哮喘(包括重度哮喘)、囊性纤维化(CF)、支气管扩张(NCFB)或慢性阻塞性肺病(COPD)。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述疾病是哮喘(包括重度哮喘)。

52. 根据权利要求48所述的方法,其中所述疾病是癌症。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述癌症是肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌或卵巢癌。

54. 根据权利要求44-53中的任一项所述的方法,其中以约0.01mg/kg至约5.0mg/kg受试者体重的肺沉积剂量(PDD)施用所述RNAi试剂。

55. 根据权利要求44-53中的任一项所述的方法,其中以约0.1mg/kg至约2.0mg/kg受试者体重的肺沉积剂量(PDD)施用所述RNAi试剂。

56. 根据权利要求44-53中的任一项所述的方法,其中以约0.01mg/kg至约5.0mg/kg受

试者体重的可吸入递送剂量 (RDD) 施用所述RNAi试剂。

57. 根据权利要求44-53中的任一项所述的方法, 其中以约0.1mg/kg至约2.0mg/kg受试者体重的可吸入递送剂量 (RDD) 施用所述RNAi试剂。

58. 根据权利要求44-57中的任一项所述的方法, 其中在两个或更多个剂量中施用所述RNAi试剂。

59. 根据权利要求1-35中的任一项所述的RNAi试剂用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC蛋白水平介导的疾病、障碍或症状的用途。

60. 根据权利要求36-43中的任一项所述的组合物用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC基因表达介导的疾病、障碍或症状的用途。

61. 根据权利要求36-43中的任一项所述的组合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC基因表达介导的疾病、障碍或症状。

62. 根据权利要求59-61中的任一项所述的用途, 其中所述疾病是哮喘 (包括重度哮喘)。

63. 制备根据权利要求1-35中的任一项所述的RNAi试剂的方法, 所述方法包含使有义链和反义链退火以形成双链核糖核酸分子。

64. 根据权利要求63所述的方法, 其中所述有义链包含靶向配体。

65. 根据权利要求64所述的方法, 所述方法包含将靶向配体缀合至所述有义链。

用于抑制粘蛋白5AC (MUC5AC) 的表达的RNAi 试剂、其组合物及其使用方法

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2021年5月28日提交的美国临时专利申请系列号63/194,370的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,其已经以ASCII格式提交并且特此通过引用整体并入。ASCII副本被命名为SEQLIST_30659.txt,且为460kb大小。

技术领域

[0005] 本公开内容涉及用于抑制粘蛋白5AC (“MUC5AC”) 基因表达的RNA干扰 (RNAi) 试剂,例如,双链RNAi试剂,包含MUC5AC RNAi试剂的组合物,及其使用方法。

背景技术

[0006] MUC5AC是在肺气道上皮中和在其它粘膜组织 (例如,胃肠道、泌尿生殖系统、眼和耳) 中表达的在转录上调节的分泌性粘蛋白 (Lillehoj等人,Int Rev Cell Mol Biol, 2013)。在气道中,MUC5AC和MUC5B是主要的凝胶形成粘蛋白。MUC5B被组成性地表达,并且是粘液纤毛清除所必需的 (Roy等人,Nature 2014)。在气管和近端气道中正常受试者的MUC5B比MUC5AC表达相对更高,该比率在远端气道中进一步增加,并且在远端和终末细支气管中几乎检测不到MUC5AC的表达 (Okuda等人,AJRCCM 2019)。MUC5AC通常在气道中以低水平表达,MUC5AC表达可以被外部应激刺激 (如促炎介质 (包括,例如,2型细胞因子:IL-4、IL-9、IL-17、IL-23和IL-13)、有害的吸入物质 (例如,香烟烟气、丙烯醛、有毒气体)、病毒感染和变应原稳健地诱导。由此产生的粘液分泌过多和过度浓缩被理解为在重度哮喘和其它粘液阻塞性肺病 (诸如囊性纤维化 (CF)、慢性阻塞性肺病 (COPD)、非-CF支气管扩张 (NCFB) 和原发性纤毛运动障碍 (PCD)) 中与气道阻塞关联的常见致病机制 (Boucher,NEJM 2019)。在哮喘、COPD和NCFB患者中,MUC5AC的过表达和分泌会导致气道管腔狭窄、气道阻塞和恶化 (Dunican等人,JCI 2017;Bonser等人,JCI 2016;Kesimer等人,NEJM 2017;Ramsey等人,AJRCCM 2019)。一项全基因组关联研究 (GWAS) 鉴定出了一种新颖的MUC5AC等位基因,该等位基因与增加的MUC5AC表达和中度至重度哮喘患者相关 (Shrine等人,Lancet Respir Med 2019)。来自MUC5AC缺陷型小鼠的实验证据证实,MUC5AC介导的气道堵塞是气道对变应原的高反应性的主要原因,与炎症和支气管收缩无关 (Evans等人,Nat Commun,2015)。重度哮喘和其它粘液阻塞性肺病的当前护理标准治疗包括支气管扩张剂和抗炎治疗剂 (诸如皮质类固醇和生物制品),但目前可用的治疗方法不能直接解决致病性粘蛋白过表达和分泌过多。需要直接治疗粘液分泌过多和阻塞的替代方案。

[0007] 在恶性肿瘤诸如肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌、卵巢癌和其它肿瘤中也已经观察到增加的MUC5AC表达 (Krishn等人,Carcinogenesis2018),其中已经将它与肿瘤细胞的迁移和侵袭力关联。在MUC5AC和其它粘蛋白基因中的功能丧失突变在肿瘤细胞中明

显不足,从而提示,粘蛋白过表达可能阻止肿瘤被免疫细胞识别(Gorlov等人,Cancer Genetics 2019)。肿瘤MUC5AC过表达与肺腺癌患者中的进展和差存活相关(Bauer等人,JCI Insight 2018)。MUC5AC过表达还与许多其它病症有关,所述其它病症包括:变应性鼻炎、慢性鼻及鼻窦炎、中耳炎、巴雷特氏食管、胰腺炎和炎性肠病(Krishn等人,Carcinogenesis 2018)。

发明内容

[0008] 需要能够选择性地且高效地抑制MUC5AC基因表达的新颖RNA干扰(RNAi)试剂(被称作RNAi试剂、RNAi触发剂或触发剂),例如,双链RNAi试剂,包括用作治疗剂或药物。此外,需要用于治疗与粘液分泌过多和阻塞相关的疾病或障碍(在本文中被称为“粘液阻塞性”肺病和障碍)的新型MUC5AC-特异性的RNAi试剂的组合物,所述疾病或障碍是例如囊性纤维化(CF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、非-CF支气管扩张(NCFB)、原发性纤毛运动障碍(PCD)和哮喘和/或可以至少部分地由MUC5AC基因表达和/或MUC5AC蛋白水平的降低介导的疾病或障碍。

[0009] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂的核苷酸序列和化学修饰,以及它们与适合于在体内选择性地且高效地递送MUC5AC RNAi试剂的某些特异性靶向配体的组合,不同于本领域已知的那些。本文公开的MUC5AC RNAi试剂提供对MUC5AC基因表达的高效且有效抑制,并且具有适合用作治疗疾病和障碍的治疗剂的序列。

[0010] 一般而言,本公开内容表征了MUC5AC基因-特异性的RNAi试剂、包含MUC5AC RNAi试剂的组合物以及使用本文描述的MUC5AC RNAi试剂和包含MUC5AC RNAi试剂的组合物在体外和/或在体内抑制MUC5AC基因表达的方法。本文描述的MUC5AC RNAi试剂能够选择性地且高效地降低MUC5AC基因的表达,并从而减少MUC5AC蛋白的表达,这可以导致治疗益处,例如,肺中粘液阻塞的减少。

[0011] 所描述的MUC5AC RNAi试剂可以用在症状和疾病的治疗性治疗(包括防止性或预防性治疗)方法中,所述症状和疾病包括、但不限于粘液阻塞性肺病(诸如哮喘、CF、COPD、NCFB、PCD)、变应性支气管肺曲霉菌病、间质性肺病、癌症(诸如肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌、卵巢癌和其它肿瘤)、呼吸道感染(诸如呼吸道合胞体病毒、流感、鼻病毒)、中耳炎、炎性肠病、胆石病、变应性鼻炎、慢性鼻及鼻窦炎和鼻息肉病。

[0012] 在一个方面,本公开内容表征了用于抑制MUC5AC基因的表达的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂包括有义链(也被称作随从链)和反义链(也被称作指导链)。所述有义链和所述反义链可以彼此部分地、基本上或完全地互补。本文描述的RNAi试剂有义链的长度各自可以是15至49个核苷酸长度。本文描述的RNAi试剂反义链的长度各自可以是18至49个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链独立地是18至26个核苷酸长度。所述有义链和反义链可以是相同长度或不同长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链独立地是21至26个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链独立地是21至24个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和所述反义链是21个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述反义链独立地是18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链独立地是15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48或49个核苷酸长度。在递送至表达MUC5AC的细胞后,本文描述的RNAi试剂在体内和/或在体外抑制一种或多种

MUC5AC基因变体的表达。

[0013] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂靶向人MUC5AC基因(参见,例如,SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂靶向具有表1公开的序列中的任一个序列的MUC5AC基因的一部分。

[0014] 在另一个方面,本公开内容表征了组合物,包括药物组合物,其包括能够选择性地且高效地降低MUC5AC基因表达的所公开的MUC5AC RNAi试剂中的一种或多种。包含本文描述的一种或多种MUC5AC RNAi试剂的组合物可以施用给受试者,诸如人或动物受试者,用于治疗(包括预防性治疗或抑制)与MUC5AC基因表达和/或MUC5AC蛋白水平相关的症状和疾病。

[0015] 可以用在MUC5AC RNAi试剂中的MUC5AC RNAi试剂有义链和反义链的例子提供在表3、4、5、6和7中。MUC5AC RNAi试剂双链体的例子提供在表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中。可以由本文公开的某些MUC5AC RNAi试剂的有义链和反义链组成或可以被包括在其中的19-核苷酸核心段序列的例子提供在表2中。

[0016] 在另一个方面,本公开内容表征了用于将MUC5AC RNAi试剂体内递送至受试者(诸如哺乳动物)的上皮细胞的方法。本文还描述了用于这样的方法中的组合物。在一些实施方案中,本文公开了用于将MUC5AC RNAi试剂体内递送至受试者的肺细胞(上皮细胞、巨噬细胞、平滑肌、内皮细胞)的方法。在一些实施方案中,所述受试者是人受试者。

[0017] 本文公开的方法包括通过本领域已知的任何合适的方式向受试者(例如,人或动物受试者)施用一种或多种MUC5AC RNAi试剂。本文公开的包含一种或多种MUC5AC RNAi试剂的药物组合物可以以多种方式施用,取决于是否需要局部或全身治疗。施用可以是但不限于例如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、真皮下(例如,经由植入装置)和实质内施用。在一些实施方案中,通过吸入(诸如干燥粉末吸入或气雾剂吸入)、鼻内施用、气管内施用或口咽抽吸施用来施用本文描述的组合物。

[0018] 在一些实施方案中,期望本文描述的MUC5AC RNAi试剂抑制肺上皮中MUC5AC基因的表达,其施用是通过吸入(例如,通过吸入器装置,诸如计量剂量吸入器,或喷雾器诸如喷射或振动网喷雾器,或软雾吸入器)。

[0019] 使用本领域已知的任何寡核苷酸递送技术,可以将一种或多种MUC5AC RNAi试剂递送至靶细胞或组织。在一些实施方案中,通过将RNAi试剂共价地连接至靶向基团,将MUC5AC RNAi试剂递送至细胞或组织。在一些实施方案中,所述靶向基团可以包括细胞受体配体,例如整联蛋白靶向配体。整联蛋白是促进细胞-细胞外基质(ECM)粘附的跨膜受体家族。具体地,整联蛋白 α -v- β -6(α v β 6)是一种上皮特异性的整联蛋白,已知其是ECM蛋白和TGF- β 隐性相关肽(LAP)的受体,并在多种细胞和组织中表达。已知整联蛋白 α v β 6在受损的肺上皮中高度上调。在一些实施方案中,本文描述的MUC5AC RNAi试剂连接至对整联蛋白 α v β 6具有亲和力的整联蛋白靶向配体。如本文中所提及的,“ α v β 6整联蛋白靶向配体”是对整联蛋白 α v β 6具有亲和力的化合物,其可以用作配体以促进其所连接的RNAi试剂向期望的细胞和/或组织(即表达整联蛋白 α v β 6的细胞)的靶向和递送。在一些实施方案中,多个 α v β 6整联蛋白靶向配体或 α v β 6整联蛋白靶向配体簇连接至MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,所述MUC5AC RNAi试剂- α v β 6整联蛋白靶向配体缀合物通过受体介导的胞吞作用或通过其它方式被肺上皮细胞选择性地内化。

[0020] 可用于递送包括 $\alpha v \beta 6$ 整联蛋白靶向配体的MUC5AC RNAi试剂的靶向基团的例子公开于例如国际专利申请公开号W0 2018/085415和国际专利申请公开号W0 2019/089765中, 它们中的每一篇的内容通过引用整体并入本文。

[0021] 靶向基团可以连接至MUC5AC RNAi试剂的有义链或反义链的3'或5'末端。在一些实施方案中, 靶向基团连接至所述有义链的3'或5'末端。在一些实施方案中, 靶向基团连接至所述有义链的5'末端。在一些实施方案中, 靶向基团在内部连接至RNAi试剂的有义链和/或反义链上的核苷酸。在一些实施方案中, 靶向基团通过接头连接至RNAi试剂。

[0022] 在另一个方面, 本公开内容表征了包括一种或多种MUC5AC RNAi试剂的组合物, 所述MUC5AC RNAi试剂具有在表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中公开的双链体结构。

[0023] MUC5AC RNAi试剂的使用提供了用于治疗性(包括预防性)治疗疾病或障碍的方法, MUC5AC基因表达的减少和/或MUC5AC蛋白水平的减少可以为所述疾病或障碍提供治疗益处。本文公开的MUC5AC RNAi试剂可以用于治疗多种疾病, 包括粘液阻塞性肺病(诸如哮喘、CF、COPD、NCFB、PCD)、变应性支气管肺曲霉病、间质性肺病、癌症(诸如肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌、卵巢癌和其它肿瘤)、呼吸道感染(诸如呼吸道合胞体病毒、流感、鼻病毒)、中耳炎、炎性肠病、胆石病、变应性鼻炎、慢性鼻及鼻窦炎和鼻息肉病。在一些实施方案中, 本文公开的MUC5AC RNAi试剂可以用于治疗粘液阻塞性肺病, 诸如重度哮喘或COPD。MUC5AC RNAi试剂可以进一步用于治疗例如各种癌症。这样的治疗方法包括向具有高于所需水平的升高的或增强的MUC5AC基因表达和/或MUC5AC蛋白水平的人类或动物施用MUC5AC RNAi试剂。

[0024] 本文描述的一个方面是用于抑制MUC5AC基因表达的RNAi试剂, 其包含:

[0025] (i) 18至49个核苷酸长度的反义链, 其包括与MUC5AC基因转录物(SEQ ID NO:1)的相应连续核苷酸段至少部分地互补的核苷酸序列; 和

[0026] (ii) 有义链, 其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列;

[0027] 其中所述RNAi试剂有义链任选地进一步连接至靶向配体, 并且其中RNAi试剂能够抑制MUC5AC基因的表达。

[0028] 本文描述的另一个方面是用于抑制MUC5AC基因表达的RNAi试剂, 其包含:

[0029] (i) 包含至少17个连续核苷酸的反义链, 其与在表3中提供的序列中的任一个相差0或1个核苷酸; 和

[0030] (ii) 有义链, 其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列;

[0031] 其中所述RNAi试剂有义链任选地进一步连接至靶向配体, 并且其中RNAi试剂能够抑制MUC5AC基因的表达。

[0032] 在一些实施方案中, 本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链, 所述反义链由特定序列组成、基本上由特定序列组成或包含特定序列, 所述特定序列与核苷酸序列(5'→3') UUGUAGUAGUCGACAGAACAGC(SEQ ID NO:1525)相差0或1个核苷酸。在一些实施方案中, 本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链, 所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成, 或包含特定核苷酸序列, 所述特定核苷酸序列与核苷酸序列(5'→3') UUGUAGUAGUCGACAGAACAGC(SEQ ID NO:1525)相差不超过1个核苷酸, 其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。在一些实施方案中, 本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链, 所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成或包含特定核苷酸

序列,所述特定核碱基序列与核苷酸序列(5'→3')UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC (SEQ ID NO: 1525)相差0或1个核碱基,其中SEQ ID NO:1525位于所述反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰的核苷酸序列与核苷酸序列(5'→3')cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127)相差不超过1个核苷酸,其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-0-甲基尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。本领域普通技术人员将清楚地理解,如本文所公开的修饰的核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯键的包含替换了通常存在于寡核苷酸中的磷酸二酯键(参见,例如,显示所有核苷间连接的图3A至3J)。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由核苷酸序列(5'→3')cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127)组成、基本上由该序列组成或包含该序列,其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-0-甲基尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。

[0034] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰的核苷酸序列与核苷酸序列(5'→3')usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065)相差不超过1个核苷酸,其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由核苷酸序列(5'→3')usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065)组成、基本上由该序列组成或包含该序列,其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。

[0035] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核碱基序列组成、基本上由特定核碱基序列组成或包含特定核碱基序列,所述特定核碱基序列与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535)相差0或1个核碱基。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535)相差不超过1个核苷酸,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核碱基序列组成、基本上由特定核碱基序列组成或包含特定核碱基序列,所述特定核碱基序列与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535)相差0或1个核碱基,其中SEQ ID NO:1535位于所述反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0036] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰

的核苷酸序列与核苷酸序列 (5'→3') usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) 相差不超过1个核苷酸,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。本领域普通技术人员将清楚地理解,如本文所公开的修饰的核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯键的包含替换了通常存在于寡核苷酸中的磷酸二酯键(参见,例如,显示所有核苷间连接的图3A至3J)。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由核苷酸序列 (5'→3')

usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) 组成、基本上由该序列组成或包含该序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。

[0037] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰的核苷酸序列与核苷酸序列 (5'→3') cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) 相差不超过1个核苷酸,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。本领域普通技术人员将清楚地理解,如本文所公开的修饰的核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯键的包含替换了通常存在于寡核苷酸中的磷酸二酯键(参见,例如,显示所有核苷间连接的图3A至3J)。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由核苷酸序列 (5'→3') cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) 组成、基本上由该序列组成或包含该序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,并且其中所述有义链与所述反义链至少基本上互补。

[0038] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列 (5'→3') 之一相差0或1个核苷酸:

[0039] UUGUAGUAGUCGACAGAACAGC (SEQ ID NO:1525);或

[0040] UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

[0041] 其中所述MUC5AC RNAi试剂进一步包括有义链,所述有义链与所述反义链至少部分地互补;且其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0042] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列 (5'→3') 之一相差0或1个核苷酸:

[0043] UUGUAGUAGUCGACAGAACAGC (SEQ ID NO:1525);或

[0044] UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

[0045] 其中所述MUC5AC RNAi试剂进一步包括有义链,所述有义链与所述反义链至少部分地互补;其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核

苷酸;且其中所述有义链进一步包括在所述核苷酸序列的3'末端处和5'末端处的倒置脱碱基残基,并且所述有义链还包括共价地连接至所述5'末端端的靶向配体,其中所述靶向配体包括对整联蛋白受体具有亲和力的化合物。

[0046] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0047] UUGUAGUAGUCGCGAGAACAGC (SEQ ID NO:1525);或

[0048] UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535);

[0049] 其中所述MUC5AC RNAi试剂进一步包括有义链,所述有义链与所述反义链至少部分地互补;其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸;且其中所述有义链进一步包括在所述核苷酸序列的3'末端处和5'末端处的倒置脱碱基残基,并且所述有义链还包括共价地连接至所述5'末端端的靶向配体,其中所述靶向配体包括对整联蛋白受体具有亲和力的化合物;且其中所述各个反义链序列位于所述反义链的位置1-21处。

[0050] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链和有义链,其中所述反义链和所述有义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')对之一相差0或1个核苷酸:

[0051] UUGUAGUAGUCGCGAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) 和

[0052] GCUGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:1617);或

[0053] UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535) 和

[0054] GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:1632);或

[0055] 其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0056] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链和有义链,其中所述反义链和所述有义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')对之一相差0或1个核苷酸:

[0057] UUGUAGUAGUCGCGAGAACAGC (SEQ ID NO:1525) 和

[0058] GCUGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:1617);或

[0059] UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535) 和

[0060] GCUGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:1632);或

[0061] 其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸;且其中所述有义链进一步包括在所述核苷酸序列的3'末端处和5'末端处的倒置脱碱基残基,并且所述有义链还包括共价地连接至所述5'末端端的靶向配体,其中所述靶向配体包括对整联蛋白受体具有亲和力的化合物。

[0062] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰的核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0063] cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

[0064] usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);

[0065] usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166);

[0066] cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

[0067] 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-O-甲基尿苷;s代表硫代磷酸酯键;且其中所述MUC5AC RNAi试剂进一步包括与所述反义链至少部分地互补的有义链;且其中所述有义链的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0068] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列,所述修饰的核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0069] cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

[0070] usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);

[0071] usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166);

[0072] cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191);

[0073] 其中所述MUC5AC RNAi试剂进一步包括与所述反义链至少部分地互补的有义链;其中所述有义链的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸;其中在所述反义链和所述有义链上的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸;且其中所述有义链进一步包括在所述核苷酸序列的3'末端处和5'末端处的倒置脱碱基残基,并且所述有义链还包括共价地连接至所述5'末端端的靶向配体,其中所述靶向配体包括对整联蛋白受体具有亲和力的化合物。

[0074] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括由下述核苷酸序列对(5'→3')之一组成、基本上由下述核苷酸序列对(5'→3')之一组成或包含下述核苷酸序列对(5'→3')之一的反义链和有义链:

[0075] cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127) 和

[0076] gscuguucuGfCfGfacuacuacaa (SEQ ID NO:1265);

[0077] usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065) 和

[0078] gscuguucuGfCfGfacuacuacaa (SEQ ID NO:1265);

[0079] usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) 和

[0080] gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO:1315); 和

[0081] cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) 和

[0082] gscugauUfuGfcCfugaacaagaa (SEQ ID NO:1315); 且

[0083] 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-O-甲基尿苷;且s代表硫代磷酸酯键;且其中所述有义链还包括对整联蛋白受体具有亲和力的靶向配体,其中所述靶向配体任选地连接在所述有义链的5'-末端。

[0084] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括由修饰的核苷酸序列组成、基本上由修饰的核苷酸序列组成或包含修饰的核苷酸序列的反义链和有义链,所述修饰的核苷酸序列与下述序列对(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0085] cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127) 和

[0086] Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb) (SEQ ID NO:

1491) ;

[0087] usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065) 和

[0088] Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscuguucuGfCfGfacuacuacaas (invAb) (SEQ ID NO:1491) ;

[0089] usUfscsuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1166) 和

[0090] Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb) (SEQ ID NO:1513) ;

[0091] cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfucagsc (SEQ ID NO:1191) 和

[0092] Tri-SM6.1-avb6- (TA14) gscugauUfuGfcCfugaacaagaas (invAb) (SEQ ID NO:1513) ;

[0093] 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷和尿苷;cPrpu代表5'-环丙基磷酸酯-2'-O-甲基尿苷;Tri-SM6.1- α v β 6- (TA14) 代表具有如在图1中所示的化学结构的三齿 α v β 6上皮细胞靶向配体;(invAb) 代表倒置脱碱基脱氧核糖核苷酸(也参见表11),且s代表硫代磷酸酯键。

[0094] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列(5'→3'):

[0095] UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) ;和

[0096] UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) 。

[0097] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列(5'→3'):

[0098] UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) ;和

[0099] UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) ;

[0100] 其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列(5'→3'):

[0102] UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) ;和

[0103] UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) ;

[0104] 其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸,并且其中SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:83分别位于所述反义链的核苷酸位置1-19(5'→3')处。

[0105] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链和有义链,其各自包括与选自以下的核苷酸序列对相差0或1个核碱基的核碱基序列(5'→3'):

[0106] UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) ;和UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568) ;或

[0107] UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) 和UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572) 。

[0108] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂包括反义链和有义链,其各自包括与选自以下的核苷酸序列对相差0或1个核碱基的核碱基序列(5'→3'):

[0109] UUGUAGUAGUCGCAGAACA (SEQ ID NO:79) ;和UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568) ;或

[0110] UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83) 和UGAUUUGCCUGAACAAAGAA (SEQ ID NO:572);且

[0111] 其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0112] 定义

[0113] 本文中使用的术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”是指连接的核苷的聚合物,其中每个可以独立地修饰或未修饰。

[0114] 本文中使用的“RNAi试剂”(也被称作“RNAi触发剂”)是指含有RNA或RNA-样(例如,化学修饰的RNA)寡核苷酸分子的组合物,所述寡核苷酸分子能够以序列特异性方式降解或抑制(例如,在适当的条件下降解或抑制)被靶向的信使RNA(mRNA)转录物的翻译。本文中使用的RNAi试剂可以如下起作用:通过RNA干扰机制(即,通过与哺乳动物细胞的RNA干扰途径机制(RNA诱导的沉默复合物或RISC)的相互作用而诱导RNA干扰),或通过替代机制或途径。尽管据信,正如在本文中使用的该术语,RNAi试剂主要通过RNA干扰机制起作用,但是公开的RNAi试剂不受任何特定途径或作用机理约束或限于此。本文公开的RNAi试剂包含有义链和反义链,且包括、但不限于:小(或短)干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)和dicer底物。本文描述的RNAi试剂的反义链与被靶向的mRNA(即,MUC5AC mRNA)至少部分地互补。RNAi试剂可以包括一个或多个修饰的核苷酸和/或一个或多个非-磷酸二酯键。

[0115] 当表示给定基因的表达时,本文中使用的术语“沉默”、“减少”、“抑制”、“下调”或“敲低”是指,当用本文描述的RNAi试剂处理细胞、细胞集合、组织、器官或受试者时,与没有如此处理的第二细胞、细胞集合、组织、器官或受试者相比,所述基因的表达减少,这通过在其中转录所述基因的细胞、细胞集合、组织、器官或受试者中从所述基因转录的RNA的水平或从mRNA翻译的多肽、蛋白或蛋白亚基的水平来测量。

[0116] 本文中使用的术语“序列”和“核苷酸序列”是指使用标准命名法用连续字母描述的核碱基或核苷酸的系列或顺序。除非另外指出,否则以5'至3'方向从左向右书写核苷酸序列。

[0117] 本文中使用的“碱基”、“核苷酸碱基”或“核碱基”是作为核苷酸的组分的杂环嘧啶或嘌呤化合物,并且包括初级嘌呤碱基腺嘌呤和鸟嘌呤以及初级嘧啶碱基胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。核碱基可进一步修饰为包括、但不限于通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、尺寸扩大的碱基和氟化的碱基(参见,例如,Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. 编Wiley-VCH, 2008)。这样的修饰的核碱基(包括包含修饰的核碱基的氨基亚磷酸酯化合物)的合成是本领域已知的。

[0118] 本文中使用的术语“核苷酸”具有与本领域通常理解的相同的含义。因此,本文中使用的术语“核苷酸”表示包含糖部分、碱基部分和共价连接的基团(连接基团)(诸如磷酸酯或硫代磷酸酯核苷间连接基团)的糖苷,并且涵盖天然存在的核苷酸(诸如DNA或RNA),以及包含修饰的糖和/或碱基部分的非天然存在的核苷酸,其在本文中也称作核苷酸类似物或修饰的核苷酸。单个核苷酸在此可以被称作单体或单元。

[0119] 如本文中使用的和除非另有说明,否则术语“互补的”当用于相对于第二核碱基或核苷酸序列(例如,RNAi试剂反义链或单链反义寡核苷酸)描述第一核碱基或核苷酸序列(例如,RNAi试剂有义链或靶向的mRNA)时,是指包括第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷

酸与包括第二核苷酸序列的寡核苷酸杂交(在哺乳动物生理条件(或其它合适的体内或体外条件)下形成碱基对氢键)和在某些标准条件下形成双链体或双螺旋结构的能力。本领域普通技术人员将能够选择最适合杂交试验的一组条件。互补序列包含沃森-克里克碱基对或非沃森-克里克碱基对,并且至少在满足以上杂交要求的程度上包含天然的或修饰的核苷酸或核苷酸模拟物。序列同一性或互补性与修饰无关。例如,为了确定同一性或互补性的目的,本文定义的a和Af与U(或T)互补并且与A相同。

[0120] 本文中使用的“完美互补”或“完全互补”是指,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的所有(100%)碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

[0121] 本文中使用的“部分互补”是指,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的至少70%(但不是全部)碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

[0122] 本文中使用的“基本上互补”是指,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的至少85%(但不是全部)的碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

[0123] 如本文中使用的,关于RNAi试剂的有义链与反义链之间或RNAi试剂的反义链与MUC5AC mRNA的序列之间的核碱基或核苷酸匹配使用术语“互补”、“完全互补”、“部分互补”和“基本上互补”。

[0124] 本文中使用的如应用于核酸序列的术语“基本上相同”或“基本上具有同一性”是指,与参照序列相比,核苷酸序列(或核苷酸序列的一部分)具有至少约85%序列同一性或更高,例如,至少90%、至少95%或至少99%同一性。通过在对比窗中对比两个最佳比对的序列来确定序列同一性的百分比。如下计算百分比:确定两个序列中出现相同类型的核酸碱基的位置的数目,以产生匹配位置的数目,将匹配的位置的数目除以比较的窗口中位置的总数目并将该结果乘以100以产生序列同一性的百分比。本文公开的发明涵盖与本文公开的那些基本上相同的核苷酸序列。

[0125] 本文中使用的术语“治疗”、“处理”等是指用来提供受试者中的疾病的一种或多种症状的数目、严重程度和/或频率的缓解或减轻的方法或步骤。本文中使用的“治疗”和“处理”可以包括受试者中的疾病的一种或多种症状的数目、严重程度和/或频率的预防、管理、预防性治疗和/或抑制或减少。

[0126] 当提及RNAi试剂时,本文中使用的短语“引入到细胞中”是指将RNAi试剂功能性地递送进细胞中。短语“功能性递送”是指,以使RNAi试剂具有预期的生物学活性(例如,基因表达的序列特异性抑制)的方式将RNAi试剂递送给细胞。

[0127] 除非另有说明,否则本文所使用的符号的应用意指,根据本文所述发明范围的任何一个或多个基团可连接其上。

[0128] 本文中使用的术语“异构体”表示这样的化合物:其具有相同的分子式,但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同。其原子在空间中的排列不同的异构体被称为“立体异构体”。不是彼此镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,且为不可重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。与4个不同取代基键合的碳原子被称为“手性中心”。

[0129] 如本文中使用的,除非在结构中特别鉴定为具有特定构象,否则对于其中存在不对称中心并因此产生对映异构体、非对映异构体或其它立体异构构型的每种结构,本文公开的每个结构意图代表所有这样的可能的异构体,包括其光学纯的和外消旋的形式。例如,本文公开的结构意图涵盖非对映异构体的混合物以及单一立体异构体。

[0130] 在本文权利要求中使用的短语“由……组成”不包括在权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。当在本文权利要求中使用时,短语“基本上由……组成”将权利要求的范围限于指定的材料或步骤和不会实质上影响要求保护的发明的基本和新特征的那些。

[0131] 本领域普通技术人员将易于理解和意识到,根据化合物或组合物所处的环境,本文公开的化合物和组合物可具有处于质子化或去质子化状态的某些原子(例如,N、O或S原子)。因此,如本文中使用的,本文公开的结构设想某些官能团(例如,OH、SH或NH)可被质子化或去质子化。如本领域普通技术人员易于理解的,本文公开内容意图涵盖所公开的化合物和组合物,不论它们基于环境(诸如pH)的质子化状态如何。相应地,本文描述的具有不稳定质子或碱性原子的化合物也应当理解为代表相应化合物的盐形式。本文描述的化合物可以是游离酸、游离碱或盐形式。本文描述的化合物的药学上可接受的盐应当理解为在本发明范围内。

[0132] 当表示两个化合物或分子之间的连接时,本文中使用的术语“连接”或“缀合”是指,两个化合物或分子通过共价键结合。除非另有说明,否则本文所用的术语“连接”和“缀合”可以表示具有或不具有任何插入原子或原子团的第一化合物和第二化合物之间的连接。

[0133] 本文中使用的术语“包括”在本文中用于指短语“包括、但不限于”,并且与该短语互换使用。除非上下文另外清楚地指出,否则术语“或”在本文中用于表示术语“和/或”,并且与该术语互换使用。

[0134] 除非另有定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文描述的那些类似或等效的方法和材料都可以用于实践或试验本发明,但是下面描述了适合的方法和材料。在本文中提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过引用整体并入。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,所述的材料、方法和实施例仅仅是示例性的,无意成为限制性的。

[0135] 在明确地叙述值的情况下,应当理解,与所叙述的值大致相同数量或量的值也是在本公开内容的范围内。在公开组合的情况下,该组合的要素的每种子组合也被具体公开并且是在本公开内容的范围内。相反,在单独公开不同的要素或要素组的情况下,也公开其组合。在公开内容的任何要素被公开为具有多个替代物的情况下,还特此公开了这样的公开内容的实施例:其中每个替代物被单独排除或者与其它替代物的任何组合被排除;公开内容的超过一个要素可以具有这样的排除,并且具有这样的排除的要素的所有组合都特此公开。

[0136] 将从下述详细描述、附图和从权利要求书明白本发明的其它目的、特征、方面和优点。

[0137] 附图简述

[0138] 图1。在本文中被称作Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -(TA14)的三齿 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮细胞靶向配体的化学结构表示。

[0139] 图2。在本文中被称作 $\alpha v\beta 6$ -pep1的肽 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体的化学结构表示。

[0140] 在图3A至3J中使用以下缩写:a、c、g、i和u是2'-O-甲基修饰的核苷酸;Af、Cf、Gf和Uf是2'-氟修饰的核苷酸;o是磷酸二酯键;s是硫代磷酸酯键;invAb是倒置脱碱基残基(参见,例如,表11);cPrpu是5'-环丙基膦酸酯-2'-O-甲基尿苷修饰的核苷酸(参见,例如,表11);Tri-SM6.1- $\alpha v\beta 6$ -(TA14)是具有图1所示结构的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体;且(TriAlk14)如在表11中所示的连接基团,其适合用于随后偶联至靶向配体(也参见,本文实施例1)。

[0141] 图3A。具有AC000437的结构(参见,例如,表9、10和11)的MUC5AC RNAi试剂缀合物的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有连接在所述有义链的5'末端处的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体。

[0142] 图3B。具有AC000480的结构(参见,例如,表9、10和11)的MUC5AC RNAi试剂缀合物的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有连接在所述有义链的5'末端处的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体。

[0143] 图3C。具有AC000482的结构(参见,例如,表9、10和11)的MUC5AC RNAi试剂缀合物的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有连接在所述有义链的5'末端处的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体。

[0144] 图3D。具有AC001305的结构(参见,例如,表9、10和11)的MUC5AC RNAi试剂缀合物的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有连接在所述有义链的5'末端处的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体。

[0145] 图3E。具有AC001306的结构(参见,例如,表9、10和11)的MUC5AC RNAi试剂缀合物的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有连接在所述有义链的5'末端处的三齿 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体。

[0146] 图3F。具有AD08089的结构(参见,例如,表8和10)的MUC5AC RNAi试剂双链体的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有在所述有义链的5'末端处的(TriAlk14)接头。

[0147] 图3G。具有AD08174的结构(参见,例如,表8和10)的MUC5AC RNAi试剂双链体的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有在所述有义链的5'末端处的(TriAlk14)接头。

[0148] 图3H。具有AD08173的结构(参见,例如,表8和10)的MUC5AC RNAi试剂双链体的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有在所述有义链的5'末端处的(TriAlk14)接头。

[0149] 图3I。具有AD09240的结构(参见,例如,表8和10)的MUC5AC RNAi试剂双链体的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有在所述有义链的5'末端处的(TriAlk14)接头。

[0150] 图3J。具有AD09241的结构(参见,例如,表8和10)的MUC5AC RNAi试剂双链体的修饰的有义链和反义链的示意图,所述结构具有在所述有义链的5'末端处的(TriAlk14)接头。

具体实施方式

[0151] RNAi试剂

[0152] 本文描述了用于抑制MUC5AC基因的表达的RNAi试剂(在本文中被称作MUC5AC RNAi试剂或MUC5AC RNAi触发剂)。本文公开的每种MUC5AC RNAi试剂包含有义链和反义链。所述有义链可以是15至49个核苷酸长度。所述反义链可以是18至49个核苷酸长度。所述有义链和反义链可以是相同长度或它们可以是不同长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链各自独立地是18至27个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链各自是21-26个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链各自是21-24个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链各自独立地是19-21个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链是约19个核苷酸长度,而所述反义链是约21个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链是约21个核苷酸长度,而所述反义链是约23个核苷酸长度。在一些实施方案中,有义链是23个核苷酸长度且反义链是21个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述有义链和反义链各自是21个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述RNAi试剂反义链各自独立地是18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸长度。在一些实施方案中,所述RNAi试剂有义链各自独立地是15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48或49个核苷酸长度。所述有义链和反义链退火以形成双链体,并且在一些实施方案中,双链RNAi试剂具有约15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个核苷酸的双链体长度。

[0153] 用于形成MUC5AC RNAi试剂的核苷酸序列的例子提供在表2、3、4、5、6、7和11中。包括表2、3、4、5、6和7中的有义链和反义链序列的RNAi试剂双链体的例子显示在表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中。

[0154] 在一些实施方案中,所述有义链和所述反义链之间完全、基本上或部分互补的区域是15-26(例如,15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)个核苷酸长度,并且出现在所述反义链的5'末端处或附近(例如,该区域可以与所述反义链的5'末端隔开0、1、2、3或4个核苷酸,它们不完全、基本上或部分互补)。

[0155] 本文描述的MUC5AC RNAi试剂的有义链包括至少15个连续核苷酸,其与MUC5AC mRNA中的相同核苷酸数目的核心段序列(在本文中也称作“核心段”或“核心序列”)具有至少85%同一性。在一些实施方案中,有义链核心段序列与反义链中的核心段序列100%(完全地)互补或至少约85%(基本上)互补,并且因此有义链核心段序列通常与在MUC5AC mRNA靶标中存在的相同长度的核苷酸序列(有时称为例如靶序列)完全相同或至少约85%相同。在一些实施方案中,该有义链核心段是15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个核苷酸长度。在一些实施方案中,该有义链核心段是17个核苷酸长度。在一些实施方案中,该有义链核心段是19个核苷酸长度。

[0156] 本文描述的MUC5AC RNAi试剂的反义链包括至少18个连续核苷酸,其与MUC5AC mRNA中的相同核苷酸数目的核心段以及与对应有义链中的相同核苷酸数目的核心段具有至少85%互补性。在一些实施方案中,反义链核心段与在MUC5AC mRNA靶标中存在的相同长度的核苷酸序列(例如,靶序列)是100%(完全地)互补的或至少约85%(基本上)互补的。在一些实施方案中,该反义链核心段是15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个核苷酸长度。在一些实施方案中,该反义链核心段是19个核苷酸长度。在一些实施方案中,该反义链核心段

是17个核苷酸长度。在一些实施方案中,该反义链核心段是21个核苷酸长度。有义链核心段序列可以是与相应的反义核心段序列相同的长度,或者它可以是不同的长度。

[0157] 所述MUC5AC RNAi试剂有义链和反义链退火以形成双链体。MUC5AC RNAi试剂的有义链和反义链可以彼此部分地、基本上或完全地互补。在互补双链体区域内,所述有义链核心段序列与所述反义核心段序列至少85%互补或100%互补。在一些实施方案中,所述有义链核心段序列含有至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个核苷酸的序列,所述序列与反义链核心段序列的相应15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个或24个核苷酸序列至少85%或100%互补(即, MUC5AC RNAi试剂的有义和反义核心段序列具有至少85%碱基配对或100%碱基配对的至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个或至少24个核苷酸的区域)。

[0158] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的反义链与表2、表3或表11中的任何反义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的有义链与表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何有义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。

[0159] 在一些实施方案中,所述有义链和/或所述反义链可以任选地且独立地含有在所述核心段序列的3'末端、5'末端,或3'和5'末端处的另外1、2、3、4、5或6个核苷酸(延伸段)。所述反义链另外核苷酸(如果存在的话)可以与或不与MUC5AC mRNA中的对应序列互补。所述有义链另外核苷酸(如果存在的话)可以与或不与MUC5AC mRNA中的对应序列相同。所述反义链另外核苷酸(如果存在的话)可以与或不与对应有义链的另外核苷酸(如果存在的话)互补。

[0160] 本文中使用的延伸段包含在有义链核心段序列和/或反义链核心段序列的5'和/或3'末端处的1、2、3、4、5或6个核苷酸。在有义链上的延伸段核苷酸可以与或不与对应反义链中的核苷酸(核心段序列核苷酸或延伸段核苷酸)互补。相反,在反义链上的延伸段核苷酸可以与或不与在对应有义链中的核苷酸(核心段核苷酸或延伸段核苷酸)互补。在一些实施方案中, RNAi试剂的有义链和反义链含有3'和5'延伸段。在一些实施方案中,一条链的3'延伸段核苷酸中的一个或多个与另一条链的一个或多个5'延伸段核苷酸发生碱基配对。在其它实施方案中,一条链的3'延伸段核苷酸中的一个或多个不与另一条链的一个或多个5'延伸段核苷酸碱基配对。在一些实施方案中, MUC5AC RNAi试剂包含具有3'延伸段的反义链和具有5'延伸段的有义链。在一些实施方案中,所述延伸段核苷酸未配对并形成突出端。本文中使用的“突出端”表示位于有义链或反义链的末端端部处的一个或多个未配对核苷酸的延伸段或段,其没有形成本文公开的RNAi试剂的杂交或双链化部分的一部分。

[0161] 在一些实施方案中, MUC5AC RNAi试剂包含具有1、2、3、4、5或6个核苷酸长度的3'延伸段的反义链。在其它实施方案中, MUC5AC RNAi试剂包含具有1、2或3个核苷酸长度的3'延伸段的反义链。在一些实施方案中,反义链延伸段核苷酸中的一个或多个包含与对应的MUC5AC mRNA序列互补的核苷酸。在一些实施方案中,反义链延伸段核苷酸中的一个或多个包含与对应的MUC5AC mRNA序列不互补的核苷酸。

[0162] 在一些实施方案中, MUC5AC RNAi试剂包含具有1、2、3、4或5个核苷酸长度的3'延伸段的有义链。在一些实施方案中,有义链延伸段核苷酸中的一个或多个包含腺苷、尿嘧啶

或胸苷核苷酸、AT二核苷酸或与MUC5AC mRNA序列中的核苷酸对应或相同的核苷酸。在一些实施方案中,3'有义链延伸段包括下述序列之一或由下述序列之一组成,但不限于此:T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT(各自以5'至3'列出)。

[0163] 有义链可以具有3'延伸段和/或5'延伸段。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有1、2、3、4、5或6个核苷酸长度的5'延伸段的有义链。在一些实施方案中,有义链延伸段核苷酸中的一个或多个包含与MUC5AC mRNA序列中的核苷酸对应或相同的核苷酸。

[0164] 用于形成MUC5AC RNAi试剂的序列的例子提供在表2、3、4、5、6、7和11中。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包括在表2、3或11中的任一个序列的序列。在某些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表3中的任何修饰的序列或由其组成。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包括表2、表3或表11中的任一个序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21或2-21的序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包括表2、4、5、6或7中的任一个序列的序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包括表2、4、5、6或7中的任一个序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-18、1-19、1-20、1-21、2-19、2-20、2-21、3-20、3-21或4-21的序列。在某些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包含表4、5、6、7或11中的任何修饰的序列的修饰的序列或由其组成。

[0165] 在一些实施方案中,本文描述的RNAi试剂的有义链和反义链含有相同数目的核苷酸。在一些实施方案中,本文描述的RNAi试剂的有义链和反义链含有不同数目的核苷酸。在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链5'末端和反义链3'末端形成平头末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链3'末端和反义链5'末端形成平头末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的两个末端形成平头末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的任一个末端都不是平端。本文中使用的“平头末端”表示双链RNAi试剂的末端,其中两条退火链的末端核苷酸是互补的(形成互补碱基对)。

[0166] 在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链5'末端和反义链3'末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链3'末端和反义链5'末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的两个末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi试剂的任一个末端都不是散损末端。本文中使用的散损末端表示双链RNAi试剂的末端,其中两条退火链的末端核苷酸形成对(即,没有形成突出端),但不是互补的(即,形成非互补对)。在一些实施方案中,在双链RNAi试剂的一条链的末端处的一个或多个未配对核苷酸形成突出端。未配对核苷酸可以是在有义链或反义链上,从而建立3'或5'突出端。在一些实施方案中,所述RNAi试剂含有:一个平头末端和一个散损末端,一个平头末端和一个5'突出末端,一个平头末端和一个3'突出末端,一个散损末端和一个5'突出末端,一个散损末端和一个3'突出末端,两个5'突出末端,两个3'突出末端,一个5'突出末端和一个3'突出末端,两个散损末端,或两个平头末端。通常,当存在时,突出端位于有义链、反义链,或有义链和反义链的3'末端处。

[0167] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂还可以包含一个或多个修饰的核苷酸。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂的有义链的基本上所有的核苷酸和反义链的基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。本文公开的MUC5AC RNAi试剂可以进一步包含一个或多个修饰的核苷间连接,例如,一个或多个硫代磷酸酯键或二硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂含有一个或多个修饰的核苷酸和一个或多个修饰的核苷间连接。在一些实施方案

中,2'-修饰的核苷酸与修饰的核苷间连接组合。

[0168] 在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂制备或提供为盐、混合盐或游离酸。在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂制备为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂制备为药学上可接受的钠盐。本领域众所周知的这样的形式是在本文公开的发明的范围内。

[0169] 修饰的核苷酸

[0170] 当用在各种寡核苷酸构建体中时,修饰的核苷酸可以保留化合物在细胞中的活性,并同时增加这些化合物的血清稳定性,并且也可以最小化在施用寡核苷酸构建体后在人类中活化干扰素活性的可能性。

[0171] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂含有一个或多个修饰的核苷酸。本文中使用的“修饰的核苷酸”是除了核糖核苷酸(2'-羟基核苷酸)以外的核苷酸。在一些实施方案中,至少50%(例如,至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)的核苷酸是修饰的核苷酸。本文中使用的修饰的核苷酸可以包括、但不限于:脱氧核糖核苷酸、核苷酸模拟物、脱碱基核苷酸、2'-修饰的核苷酸、倒置核苷酸、包含修饰的核碱基的核苷酸、桥连核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'-seco核苷酸模拟物(解锁的核碱基类似物)、锁定核苷酸、3'-O-甲氧基(2'核苷间连接的)核苷酸、2'-F-阿拉伯糖核苷酸、5'-Me、2'-氟核苷酸、吗啉代核苷酸、乙烯基膦酸酯脱氧核糖核苷酸、含有乙烯基膦酸酯的核苷酸和含有环丙基膦酸酯的核苷酸。2'-修饰的核苷酸(即,在五元糖环的2'位置具有除了羟基以外的基团的核苷酸)包括、但不限于:2'-O-甲基核苷酸(也被称作2'-甲氧基核苷酸)、2'-氟核苷酸(在本文中也被称作2'-脱氧-2'-氟核苷酸)、2'-脱氧核苷酸、2'-甲氧基乙基(2'-O-2-甲氧基乙基)核苷酸(也被称作2'-MOE)、2'-氨基核苷酸和2'-烷基核苷酸。给定化合物中的所有位置不一定均匀修饰。相反地,可在单个MUC5AC RNAi试剂中或甚至在其单个核苷酸中掺入超过一种修饰。通过本领域已知的方法可以合成和/或修饰MUC5AC RNAi试剂有义链和反义链。在一个核苷酸处的修饰与在另一个核苷酸处的修饰无关。

[0172] 修饰的核碱基包括合成的和天然的核碱基,诸如5-取代的嘧啶、6-氮杂嘧啶和N-2、N-6和O-6取代的嘌呤(例如,2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羟基甲基胞嘧啶、肌苷、黄嘌呤、次黄嘌呤、2-氨基腺嘌呤、腺嘌呤和鸟嘌呤的6-烷基(例如,6-甲基、6-乙基、6-异丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤和鸟嘌呤的2-烷基(例如,2-甲基、2-乙基、2-异丙基或2-正丁基)和其它烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶、2-硫胞嘧啶、5-卤代尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-巯基、8-巯基烷基、8-羟基和其它8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代(例如,5-溴)、5-三氟甲基和其它5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0173] 在一些实施方案中,反义链的5'和/或3'末端可以包括脱碱基残基(Ab),其还可以被称作“脱碱基位点”或“脱碱基核苷酸”。脱碱基残基(Ab)是缺乏在糖部分的1'位置处的核碱基的核苷酸或核苷(参见,例如,美国专利号5,998,203)。在一些实施方案中,脱碱基残基可以位于核苷酸序列内部。在一些实施方案中,可以将Ab或AbAb添加至反义链的3'末端。在一些实施方案中,有义链的5'末端可以包括一个或多个另外的脱碱基残基(例如,(Ab)或

(AbAb))。在一些实施方案中,将UUA_{Ab}、UA_{Ab}或Ab添加至有义链的3'末端。在一些实施方案中,可以用核糖醇(脱碱基核糖)残基替换脱碱基(脱氧核糖)残基。

[0174] 在一些实施方案中,RNAi试剂的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。如本文中使用的,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰的核苷酸的RNAi试剂是在有义链和反义链中具有四个或更少(即0、1、2、3或4)个核苷酸均为核糖核苷酸(即未修饰)的RNAi试剂。如本文中使用的,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰核苷酸的有义链是在有义链中具有两个或更少(即0、1或2)个核苷酸为未修饰的核糖核苷酸的有义链。如本文中使用的,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰核苷酸的反义有义链是在反义链中具有两个或更少(即0、1或2)个核苷酸为未修饰的核糖核苷酸的反义链。在一些实施方案中,RNAi试剂的一个或多个核苷酸为未修饰的核糖核苷酸。某些修饰的核苷酸的化学结构在本文表12中列出。

[0175] 修饰的核苷间连接

[0176] 在一些实施方案中,通过非标准的连接或主链(即,修饰的核苷间连接或修饰的主链)连接MUC5AC RNAi试剂的一个或多个核苷酸。修饰的核苷间连接或主链包括、但不限于:硫代磷酸酯基(在本文中表示为小写字母“s”)、手性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基-磷酸三酯、烷基膦酸酯(例如,甲基膦酸酯或3'-亚烷基膦酸酯)、手性膦酸酯、次膦酸酯、氨基磷酸酯(例如,3'-氨基氨基磷酸酯、氨基烷基氨基磷酸酯或硫羰氨基磷酸酯)、硫羰烷基-膦酸酯、硫羰烷基磷酸三酯、吗啉代连接、具有正常3'-5'连接的硼代磷酸酯、硼代磷酸酯的2'-5'连接的类似物或具有倒置极性的硼代磷酸酯,其中相邻的核苷单元对连接3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'。在一些实施方案中,修饰的核苷间连接或主链缺少磷原子。缺少磷原子的修饰的核苷间连接包括、但不限于短链烷基或环烷基糖间连接、混合的杂原子和烷基或环烷基糖间连接,或者一个或多个短链杂原子或杂环糖间连接。在一些实施方案中,修饰的核苷间主链包括、但不限于硅氧烷主链、硫化物主链、亚砷主链、砷主链、乙酰基和硫代乙酰基主链、亚甲基乙酰基和硫代乙酰基主链、含烯烃的主链、氨基磺酸酯主链、亚甲基亚氨基和亚甲基胍基主链、磺酸酯和磺酰胺主链、酰胺主链和其它具有混合的N、O、S和CH₂组分的主链。

[0177] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂的有义链可以含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键,MUC5AC RNAi试剂的反义链可以含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键,或者有义链和反义链可以独立地含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂的有义链可以含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键,MUC5AC RNAi试剂的反义链可以含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键,或者有义链和反义链可以独立地含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键。

[0178] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链含有至少2个硫代磷酸酯核苷间连接。在一些实施方案中,所述硫代磷酸酯核苷间连接位于从有义链的3'末端开始1-3位的核苷酸之间。在一些实施方案中,一个硫代磷酸酯核苷间连接位于有义链核苷酸序列的5'末端,且另一个硫代磷酸酯键位于有义链核苷酸序列的3'末端。在一些实施方案中,两个硫代磷酸酯核苷间连接位于有义链的5'末端,且另一个硫代磷酸酯键位于有义链的3'末端。在一些实施方案中,有义链不包括在核苷酸之间的任何硫代磷酸酯核苷间连接,但是含有在5'和3'末端上的末端核苷酸之间的1、2或3个硫代磷酸酯键,且任选地存在倒置脱碱基残基端帽。在一些实施方案中,靶向配体经由硫代磷酸酯键而连接至有义链。

[0179] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链含有4个硫代磷酸酯核苷间连接。在一些实施方案中,4个硫代磷酸酯核苷间连接位于从反义链的5'末端开始1-3位的核苷酸之间,和从5'末端开始在位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26处的核苷酸之间。在一些实施方案中,3个硫代磷酸酯核苷间连接位于从反义链的5'末端开始的位置1-4之间,且第四个硫代磷酸酯核苷间连接位于从反义链的5'末端开始的位置20-21之间。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂在反义链中含有至少3或4个硫代磷酸酯核苷间连接。

[0180] 加帽残基或部分

[0181] 在一些实施方案中,所述有义链可以包括一个或多个加帽残基或部分,有时在本领域中称为“帽”、“末端帽”或“加帽残基”。本文中使用的“加帽残基”是可以掺入本文公开的RNAi试剂的核苷酸序列的一个或多个末端处的非核苷酸化合物或其它部分。在某些情况下,加帽残基可以为RNAi试剂提供某些有益的性能,诸如、例如,保护免于外切核酸酶降解。在一些实施方案中,添加倒置脱碱基残基(invAb)(在本领域中也称作为“倒置脱碱基位点”)作为加帽残基(参见表12)。(参见,例如,F.Czauderna,Nucleic Acids Res.,2003,31(11),2705-16)。加帽残基通常是本领域已知的,并且包括例如倒置脱碱基残基以及碳链诸如末端C₃H₇(丙基)、C₆H₁₃(己基)或C₁₂H₂₅(十二烷基)基团。在一些实施方案中,加帽残基存在于有义链的5'末端、3'末端,或5'和3'末端处。在一些实施方案中,有义链的5'末端和/或3'末端可以包括超过一个倒置脱碱基脱氧核糖部分作为加帽残基。

[0182] 在一些实施方案中,将一个或多个倒置脱碱基残基(invAb)添加至有义链的3'末端。在一些实施方案中,将一个或多个倒置脱碱基残基(invAb)添加至有义链的5'末端。在一些实施方案中,将一个或多个倒置脱碱基残基或倒置脱碱基位点插入在靶向配体和RNAi试剂的有义链的核苷酸序列之间。在一些实施方案中,一个或多个倒置脱碱基残基或倒置脱碱基位点在RNAi试剂的有义链的一个或多个末端端部处或附近的包含允许增强RNAi试剂的活性或其它期望性能。

[0183] 在一些实施方案中,将一个或多个倒置脱碱基残基(invAb)添加至有义链的5'末端。在一些实施方案中,可以将一个或多个倒置脱碱基残基插入在靶向配体和RNAi试剂的有义链的核苷酸序列之间。所述倒置脱碱基残基可以经由磷酸酯、硫代磷酸酯(例如,在本文中显示为(invAb)s))或其它核苷间连接而连接。在一些实施方案中,一个或多个倒置脱碱基残基在RNAi试剂的有义链的一个或多个末端端部处或附近的包含可能允许增强RNAi试剂的活性或其它期望性能。在一些实施方案中,可以用倒置核糖醇(脱碱基核糖)残基替换倒置脱碱基(脱氧核糖)残基。在一些实施方案中,反义链核心段序列的3'末端或反义链序列的3'末端可以包括倒置脱碱基残基。倒置脱碱基脱氧核糖残基的化学结构显示在下面表12中。

[0184] MUC5AC RNAi试剂

[0185] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂被设计为靶向MUC5AC基因(例如,SEQ ID NO:1(NM_001304359.2))上的特定位置。如本文所定义,当反义链的5'末端核碱基与特定位置对齐时,反义链序列被设计为靶向在基因上的给定位置处的MUC5AC基因,所述特定位置是与所述基因碱基配对时在所述基因位置下游(朝向3'末端)19个核苷酸。例如,如本文表1和2所示,被设计为靶向位置3535处的MUC5AC基因的反义链序列要求,当与所述基因碱基配对时,反义链的5'末端核碱基与MUC5AC基因的位置3553对齐。

[0186] 如本文所提供的,MUC5AC RNAi试剂不要求在反义链的位置1(5'→3')处的核碱基与所述基因互补,前提条件是,反义链和所述基因的至少16个连续核苷酸的核心段序列存在至少85%互补性(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补性)。例如,对于被设计为靶向MUC5AC基因的位置3535的本文公开的MUC5AC RNAi试剂,MUC5AC RNAi试剂的反义链的5'末端核碱基必须与所述基因的位置3553对齐;但是,反义链的5'末端核碱基可以但不要求与MUC5AC基因的位置3553互补,前提条件是,反义链和所述基因的至少16个连续核苷酸的核心段序列存在至少85%互补性(例如,至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补性)。除了别的以外,如本文公开的各种实施例所示,MUC5AC RNAi试剂的反义链结合所述基因的特定位置点(例如,MUC5AC RNAi试剂是否被设计为靶向在位置3535处、在位置4993处、在位置15051处或在某个其它位置处的MUC5AC基因)是MUC5AC RNAi试剂实现的抑制水平的重要因素。(也参见,Kamola等人,The siRNA Non-seed Region and Its Target Sequences are Auxiliary Determinants of Off-Target Effects,PLoS Computational Biology,11(12),图1(2015))。

[0187] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂靶向表1中所示的MUC5AC序列的位置处或附近的MUC5AC基因。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的反义链包括与表1中公开的靶MUC5AC 19-聚体序列完全地、基本上或至少部分地互补的核心段序列。

[0188] 表1.MUC5AC 19-聚体mRNA靶序列(取自智人粘蛋白5AC,寡聚体粘液/凝胶形成(MUC5AC)基因转录物,GenBank NM_001304359.2(SEQ ID NO:1))

[0189]

SEQ ID No.	MUC5AC 19-聚体 靶序列 (5'→3')	在 SEQ ID NO: 1 上的序 列的对应位置	靶向的基因位置(本文提 及的)
2	GCUUCCACUACAAGACCUU	304-322	304
3	UGUGGAACACGAUGACAG	610-628	610
4	GCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
5	CACAGACUGCACCAACUGC	1277-1295	1277
6	CAGUGCCUUCACUGUACUG	1445-1463	1445
7	AGUGCCUUCACUGUACUGC	1446-1464	1446
8	CAGCGAGACCUGCCUGAAG	1493-1511	1493
9	GGGAAGUGUCCUGAACCA	1567-1585	1567
10	AACGUCACCAUCUUCAGAC	1617-1635	1617
11	ACGUCACCAUCUUCAGACC	1618-1636	1618
12	UGUGGGAACUUAACAGCA	1758-1776	1758
13	GGGAACUUAACAGCAUCC	1761-1779	1761
14	UCCAGGCCGAUGACUCCG	1777-1795	1777
15	CUUCUUAACACCUUCAAG	1832-1850	1832
16	UUCAACACCUUCAAGACCC	1836-1854	1836
17	CCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
18	CAUCAGGAACAGCUUCGAG	1871-1889	1871
19	AGUAUGCUCAGCACUGGUG	1921-1939	1921
20	ACCUACUACUCGAACUGCA	2001-2019	2001

[0190]

SEQ ID No.	MUC5AC 19-聚体 靶序列 (5'→3')	在 SEQ ID NO: 1 上的序列的对应位置	靶向的基因位置(本文提及的)
21	UACUACUCGAACUGCAUGU	2004-2022	2004
22	ACAUCACCUGCAGUGUUGG	2230-2248	2230
23	CACCUGCAGUGUUGGCUUC	2234-2252	2234
24	UGGACAUGACCUGUACAG	2536-2554	2536
25	AGAGCUACAGCUUACCGG	2797-2815	2797
26	AGGGACCACCUGCUCCAAG	2915-2933	2915
27	CUGCUCCAAGGCCAUCAAG	2924-2942	2924
28	UGCUGCAAGGCCAUCAAGA	2925-2943	2925
29	CUCCAAGGCCAUCAAGAUU	2927-2945	2927
30	GACAAGAAGACCAGCAUCU	3090-3108	3090
31	AGACCAGCAUCUUAUCAA	3097-3115	3097
32	ACCAGCAUCUUAUCAAACC	3099-3117	3099
33	CCUCAGCCCCGAGUUAAG	3116-3134	3116
34	UGGGAACUUCGACGACUUC	3155-3173	3155
35	CAGAAGCAGUGCAGCAUCC	3321-3339	3321
36	CAGGCCUGCCAUGAAGUUU	3475-3493	3475
37	CCCUCUGUUCUGCGACUAC	3530-3548	3530
38	CCUCUGUUCUGCGACUACU	3531-3549	3531
39	UCUGUUCUGCGACUACUAC	3533-3551	3533
40	CUGUUCUGCGACUACUACA	3534-3552	3534
41	UGUUCUGCGACUACUACAA	3535-3553	3535
42	UCUUUGAUGAGGACAAGAU	3694-3712	3694
43	CUUUGAUGAGGACAAGAUG	3695-3713	3695
44	UUUGAUGAGGACAAGAUGC	3696-3714	3696
45	ACGUCAUCUACCACACGAC	3910-3928	3910
46	UGCUACAACUACCAGAUCA	4443-4461	4443
47	UACAACUACCAGAUACAGG	4446-4464	4446

[0191]

SEQ ID No.	MUC5AC 19-聚体 靶序列 (5'→3')	在 SEQ ID NO: 1 上的序 列的对应位置	靶向的基因位置(本文提 及的)
48	CUGAUUUGCCUGAACAAGA	4992-5010	4992
49	UGAUUUGCCUGAACAAGAA	4993-5011	4993
50	CACCCAUCUGCUACAACUA	5020-5038	5020
51	ACCCAUCUGCUACAACUAU	5021-5039	5021
52	UGCUACAACUAUGAGAUC	5028-5046	5028
53	GCUACAACUAUGAGAUCG	5029-5047	5029
54	GAUCCGCAUCCAGUGUUGC	5042-5060	5042
55	AAAGUGGUUCGACGUGGAC	5297-5315	5297
56	GUGGUUCGACGUGGACUUC	5300-5318	5300
57	GGUUCGACGUGGACUCCC	5302-5320	5302
58	AAGGAAACCUACAACAACA	5346-5364	5346
59	AGGAAACCUACAACAACAU	5347-5365	5347
60	AAACCUACAACAACAUCAU	5350-5368	5350
61	AGAGGUGAGCAUCGAACAC	5441-5459	5441
62	GCAGGGACCCUUAAGAUG	5519-5537	5519
63	AGAUGUGCCUCAACUACGA	5533-5551	5533
64	AUGUGCCUCAACUACGAGG	5535-5553	5535
65	ACCUCCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
66	AGGACAACCACUUUGGUGA	6798-6816	6798
67	CUCUGCUCCUACAACUAGC	6998-7016	6998
68	ACCUCUGCUUCUACAACUA	7980-7998	7980
69	AUAACCAGCACAAUCUCUG	8448-8466	8448
70	ACCAGAACAACCUCUGCUC	8739-8757	8739
71	CUACAACCAGCACAAUCUC	9310-9328	9310
72	UGGACCAAGUGGUUUGACA	9729-9747	9729
73	ACAACCAGCACAAUCUCUG	10206-10224	10206
74	CAACCACUUUGGUGACAAG	11014-11032	11014

SEQ ID No.	MUC5AC 19-聚体 靶序列 (5'→3')	在 SEQ ID NO: 1 上的序 列的对应位置	靶向的基因位置(本文提 及的)
[0192] 75	ACAACCAACACAACUUCUG	11361-11379	11361
76	CUCUGCUCCUACAACUAGC	12965-12983	12965
77	GAGAUCAUCUUAACAACA	15051-15069	15051
78	AGAUCUUCUUAACAACAA	15052-15070	15052

[0193] 智人粘蛋白5AC,寡聚体粘液/凝胶形成(MUC5AC)基因转录物,GenBank NM_001304359.2(SEQ ID NO:1) (17,448个碱基):

[0194] lctcagaggct gctgaggac agggcactct tccccgccgt ccacacaatg agtgttgcc
 [0195] 6lggaggaagct ggccctgctc tgggccctgg ctctcgtctt ggccctgcacc cggcatacag
 [0196] 12lgccatgccca ggatggctcc tccgaatcca gctacaagca ccacctgcc ctctctccta
 [0197] 18lctgccccggg gccagcggg gtcccgctcc gtggggcgac tgtcttccca tctctgagga
 [0198] 24lccatccctgt ggtacgagcc tccaacccgg cgcacaacgg gcgggtgtgc agcacctggg
 [0199] 30lgcagcttcca ctacaagacc ttcgacggcg acgtcttccg cttccccggc ctctgcaact
 [0200] 36lacgtgttctc cgagcactgc ggtgccgcct acgaggattt taacatccag ctacgccgca
 [0201] 42lgccaggagtc agcggcccc acgtgagca gggctctcat gaagggtgat ggcgtgggtca
 [0202] 48ltccagctgac caagggtcc gtcttggtca acggccaccc ggtcctgctg cccttcagcc
 [0203] 54lagtctggggt cctcattcag cagagcagca gctacaccaa ggtggaggcc aggctgggcc
 [0204] 60lttgctctcat gtggaaccac gatgacagcc tgctgctgga gctggacacc aaatacgcca
 [0205] 66lacaagacctg tgggctctgt ggggacttca acgggatgcc cgtggtcagc gagctcctct
 [0206] 72lccacaacac caagctgaca cccatggaat tcgggaacct gcagaagatg gacgacccca
 [0207] 78lccgaccagtg tcaggacct gtccctgaac ccccgaggaa ctgctccact ggctttggca
 [0208] 84ltctgtgagga gctcctgcac ggccagctgt tctctggctg cgtggccctg gtggacgtcg
 [0209] 90lgcagctacct ggaggcttgc aggaagacc tctgttctg tgaagacacc gacctgtca
 [0210] 96lgctgcgtctg ccacaccctt gccagtaact cccggcagt caccatgca ggggggttgc
 [0211] 102lccaggactg ggggggcct gacttctgcc ccagaagtg cccaacaac atgcagtacc
 [0212] 108lacgagtgcg ctccccctgc gcagacacct gctccaacca ggagcactcc cgggcctgtg
 [0213] 114laggaccactg tgtggccggc gtcttctgcc ctgaggggac ggtgcttgac gacatcgcc
 [0214] 120lagaccggctg gtccctgtg tcaaagtgtg cctgcgtcta caacggggct gcctatgcc
 [0215] 126lcaggggccac ctactccaca gactgcacca actgcacctg ctccggaggc cgggtggagct
 [0216] 132l gccaggaggt tccatgcccc ggtacctgct ctgtgcttgg aggtgcccac
 ttctcaacgt
 [0217] 138l ttgacgggaa gcaatacacg gtgcacggcg actgcagcta tgtgctgacc
 aagccctgtg
 [0218] 144l acagcagtgc cttcactgta ctggctgagc tgcgcagggt cgggctgacg
 gacagcgaga

[0219] 1501 cctgcctgaa gagcgtgaca ctgagcctgg atggggcgca gacgggtggtg
gtgatcaagg
[0220] 1561 ccagtgggga agtgttcctg aaccagatct acaccagct gccatctct
gcagccaacg
[0221] 1621 tcaccatctt cagaccctca accttcttca tcatcgccca gaccagcctg
ggcctgcage
[0222] 1681 tgaacctgca gctgggtgccc accatgcagc tgttcatgca gctggcgccc
aagctccgtg
[0223] 1741 ggcagacctg cggctctctgt gggaacttca acagcatcca ggccgatgac
ttccggaccc
[0224] 1801 tcagtgggggt ggtggaggcc accgctgcgg ctttcttcaa caccttcaag
accagggcgg
[0225] 1861 cctgccccaa catcaggaac agcttcgagg acccctgctc tctgagcgtg
gagaatgaga
[0226] 1921 agtatgctca gcaactgggtgc tcgcagctga ccgatgccga cgcccccttc
ggccggtgcc
[0227] 1981 atgctgccgt gaagccggga acctactact cgaactgcat gtttgacacc
tgcaactgtg
[0228] 2041 agcggagcga ggactgcctg tgcgccgcgc tgtcctccta cgtgcacgcc
tgtgccgcca
[0229] 2101 agggcgtgca gctcggcggc tggagggacg gcgtctgcac gaagcctatg
accacttgcc
[0230] 2161 ccaagtcaat gacgtaccac taccatgtca gcacctgcca gccacctgc
cgctccctga
[0231] 2221 gcgaggggga catcacctgc agtgttggct tcatccccgt ggatggctgc
atctgtccca
[0232] 2281 agggcacctt cctggacgac acgggcaagt gtgtgcaggc cagcaactgt
ccctgctacc
[0233] 2341 acagaggctc catgatcccc aatggggagt cgggtgcacga cagcggggct
atctgcacct
[0234] 2401 gcacacatgg gaagctgagc tgcacggag gccaaagcccc cgccccagtg
tgtgctgcgc
[0235] 2461 ccatggtgtt ctttgactgc cgaaatgcca cgcccgggga cacaggggct
ggctgtcaga
[0236] 2521 agagctgcca cacactggac atgacctgtt acagccccc gtgtgtgcct
ggctgcgtgt
[0237] 2581 gccccgacgg gctgggtggcg gacggcgagg gcggctgcat cactgcggag
gactgccct
[0238] 2641 gcgtgcacaa tgaggccagc taccgggccc gccagacat ccgggtgggc

tgcaacacct

[0239] 2701 gcacctgtga cagcaggatg tggcgggtgca cagatgaccc ctgcctggcc
acctgcgccg

[0240] 2761 tgtacgggga cggccactac ctcaccttcg acggacagag ctacagcttc
aacggagact

[0241] 2821 gcgagtacac gctggtgcag aaccactgtg gcgggaaaga cagcaccag
gactcctttc

[0242] 2881 gtgttgtcac cgagaacgtc ccctgcggca ccacaggac cacctgctcc
aaggccatca

[0243] 2941 agattttctt ggggggcttc gagctgaagc taagccatgg gaaggtggag
gtgatcgga

[0244] 3001 cggacgagag ccaggaggtg ccatacacca tccggcagat gggcatctac
ctggtggttg

[0245] 3061 acaccgacat tggcctggtg ctgctgtggg acaagaagac cagcatcttc
atcaacctca

[0246] 3121 gccccgagtt caagggcagg gtctgcggcc tgtgtgggaa cttcgacgac
atcgccgtta

[0247] 3181 atgactttgc cagcggagc cggctctgtg tgggggacgt gctggagttt
gggaacagct

[0248] 3241 ggaagctctc cccctcctgc ccagatgccc tggcgcccaa ggaccctgc
acggccaacc

[0249] 3301 ccttcgcaa gtcctgggcc cagaagcagt gcagcatcct ccacggcccc
accttcgccg

[0250] 3361 cctgccacgc acacgtggag ccggccaggt actacgaggc ctgcgtgaac
gacgcgtgcg

[0251] 3421 cctgcgactc cgggggtgac tgcgagtgt tctgcacggc tgtggccgcc
tacgccagg

[0252] 3481 cctgccatga agtaggcctg tgtgtgtcct ggcggaaccc gagcatctgc
cctctgttct

[0253] 3541 gcgactacta caaccccgaa ggccagtgcg agtggcacta ccagccctgc
ggggtgccct

[0254] 3601 gcctgcgcac ctgccggaac ccccgaggag actgcctgcg ggacgtccgg
ggcctggaag

[0255] 3661 gctgctaccc caagtgccca ccagaggctc ccatctttga tgaggacaag
atgcagtgtg

[0256] 3721 tggccacctg cccaaccccg cctctgccac cacggtgcc a gtcctatggg
aagtcctacc

[0257] 3781 ggccaggtgc agtggtgccc tcggacaaga actgccagtc ctgcctttgt
acggagcgcg

[0258] 3841 gcgtggagtg cacctacaaa gctgaggcct gtgtctgcac ctacaatgga
cagcgcttcc

[0259] 3901 acccagggga cgtcatctac cacacgacgg atggcacggg tggctgcac
tccgcccgt

[0260] 3961 gcggggccaa cggcaccatt gagaggaggg tctaccctg cagccccacc
accctgtcc

[0261] 4021 ccccaaccac cttctccttc tccacacccc cgcttgctgt gagctccacg
cacacccca

[0262] 4081 gcaatggccc aagcagcgcg cacacaggcc ctccgagcag cgcctggccc
accacagcag

[0263] 4141 gcacttctcc caggacgagg ctgcccacag cctctgcctc actgccgccg
gtctgtgggg

[0264] 4201 aaaagtgcct gtggtcgcca tggatggatg tcagccgccc tggacggggc
acggacagcg

[0265] 4261 gtgacttcga cacactggag aacctccgcg cccatgggta ccgggtgtgc
gaatcacca

[0266] 4321 ggtcgggtga gtgccgagct gaggacgccc ccggagtgcc gctccgagcc
ctggggcagc

[0267] 4381 gtgtgcagtg cagcccggat gtggggctga cctgtcgtaa cagggagcag
gcatcggggc

[0268] 4441 tctgctacaa ctaccagatc agggctccagt gctgcacgcc cctaccctgc
tccacctta

[0269] 4501 gcagtccagc ccagaccact cctccaacta cctccaagac cactgaaacc
cgggcctcag

[0270] 4561 gctcctcagc tcccagcagc acacctggca ccgtgtctct ctctacagcc
aggacgacac

[0271] 4621 ctgccccagg taccgctacc tctgtcaaaa aaactttctc aactcccagc
cctccgccag

[0272] 4681 tgccggcaac atcaacatca tccatgtcga ccacggcccc ggggacctct
gtggtctcca

[0273] 4741 gcaagccca cccacaggag ccagcacat cctcctgcct gcaggagctt
tgcacctgga

[0274] 4801 ccgagtggat cgatggcagc taccctgctc ctggaataaa tgggtggagat
tttgacacat

[0275] 4861 ttcaaaattt gagagacgaa ggatacacat tctgtgaaag tcctcgaagc
gtgcagtgcc

[0276] 4921 gggcagagag cttccccaac acgccgctgg cagacctggg gcaggacgtc
atctgcagcc

[0277] 4981 acacagaggg gctgatttgc ctgaacaaga accagctccc acccatctgc

tacaactatg

[0278] 5041 agatccgcat ccagtgttgc gagacggtga acgtgtgcag agacatcacc
agactgccaa

[0279] 5101 agaccgtcgc aacgacacgg ccgactccac atccaaccgg agctcagacc
cagaccacct

[0280] 5161 tcaccacaca catgccctcg gcctccacag agcaaccac ggcaacctcc
aggggtgggc

[0281] 5221 ccacagcaac cagcgtcaca cagggcaccc acaccacact agtcaccaga
aactgtcatc

[0282] 5281 cccggtgcac ctggacaaag tggttcgacg tggacttccc gtcccccgga
ccccatggtg

[0283] 5341 gagacaagga aacctacaac aacatcatca ggagtgggga aaaaatctgc
cgccgacctg

[0284] 5401 aggagatcac caggctccag tgccgagcca agagccaccc agaggtgagc
atcgaacacc

[0285] 5461 tgggccaggt ggtgcagtgc agccgggaag agggcctggt gtgccggaac
caggaccagc

[0286] 5521 agggaccctt caagatgtgc ctcaactacg aggtgcgtgt gctctgctgc
gagaccccca

[0287] 5581 gaggctgcca catgacctcc acacctggct ccacctctag cagtccagcc
cagaccactc

[0288] 5641 cttcaacaac ctccaagacc actgaaaccc aggcctcagg ctctctcagcc
cccagcagca

[0289] 5701 cacctggcac cgtgtctctc tctacagcca ggacgacacc tgccccaggt
accgctacct

[0290] 5761 ctgtcaaaaa aactttctca actcccagcc ctccgccagt gccggcaaca
tcaacatcat

[0291] 5821 ccatgtcgac cacggccccg gggacctctg tggctctccag caagcccacc
cccacggagc

[0292] 5881 ccagcacatc ctcttgacct caggagcttt gcacctggac cgagtggatt
gatggcagct

[0293] 5941 accctgctcc tggaataaat ggtggagatt ttgacacatt tcaaaatttg
agagacgaag

[0294] 6001 gatacacatt ctgtgaaagt cctcgaagcg tgcagtgccg ggcagagagc
ttcccccaaca

[0295] 6061 cgccgctggc agacctgggg caggacgtca tctgcagcca cacagagggg
ctgatttgcc

[0296] 6121 tgaacaagaa ccagctccca cccatctgct acaactatga gatccgcac
cagtgttgccg

[0297] 6181 agacggtgaa cgtgtgcaga gacatcacca gaccgccaaa gaccgtcgca
acgacacggc

[0298] 6241 cgactccaca tccaaccgga gctcagaccc agaccacctt caccacacac
atgccctcgg

[0299] 6301 cctccacaga gcaaccacg gcaacctcca ggggtgggcc cacagcaacc
agcgtcacac

[0300] 6361 agggcaccca caccacacca gtcaccagaa actgtcatcc ccggtgcacc
tggaacagt

[0301] 6421 ggttcgacgt ggacttcccg tccccggac cccatgggtg agacaaggaa
acctacaaca

[0302] 6481 acatcatcag gagtggggaa aaaatctgcc gccgacctga ggagatcacc
aggctccagt

[0303] 6541 gccgagccaa gagccacca gaggtgagca tcgaacacct gggccagggtg
gtgcagtga

[0304] 6601 gccgggaaga gggcctgggtg tgccggaacc aggaccagca gggacccttc
aagatgtgcc

[0305] 6661 tcaactacga ggtgcgtgtg ctctgctgcg agacccccaa aggctgcccc
gtgacctcca

[0306] 6721 cacctgtgac agctcctagc acccctagtg ggagagccac cagcccaact
cagagcacct

[0307] 6781 cctcttggca gaaatccagg acaaccactt tggtgacaac cagcacaacc
tccactccac

[0308] 6841 agaccagtac aacctatgcc catacaacca gcacaacctc tgctcctaca
gccagaacaa

[0309] 6901 cctctgctcc tacaaccaga acaacctctg cctctccagc cagcacaacc
tctggtcctg

[0310] 6961 gaaatactcc cagccctggt cctaccacca gcacaatctc tgctcctaca
actagcataa

[0311] 7021 cctctgcccc tacaaccagc acaacctctg cccctacaag cagcacaacc
tctggtcctg

[0312] 7081 gaactactcc cagccctggt cctaccacca gcataacctc tgcccctaca
accagcacia

[0313] 7141 cctctgctcc tacaaccagc acaacctctg cccgtacaag cagcacaacc
tctgccaata

[0314] 7201 ccaccagcag aatctctggt cctgaaacta ctcccagccc tgttcttacc
accagcacia

[0315] 7261 cctctgccac tacaaccagc acaacctcag ctcttacaac cagcacaacc
tctgccccta

[0316] 7321 caagcagcac aacctccagt ccacagacca gcacaacctc ggctcctaca

accagcacia

[0317] 7381 cttctggtcc tggaactacc ccaagccctg ttcccacgac cagcaciaacc
tctgccccta

[0318] 7441 caacaagaac aacttctgct cctaaaagca gcacaacctc tgccgctaca
accagcacia

[0319] 7501 cctctggtcc tgaaactact cctagacctg ttectaccac cagcaciaacc
tcttctcta

[0320] 7561 caaccagcac aacctctgct cctacaacca gcacaacctc tgcttctaca
accagcacia

[0321] 7621 cctctggtgc tggaactact cccagccctg ttcccaccac cagcaciaacc
tctgctcta

[0322] 7681 caaccagcac aacctctgcc cctataagca gcacaacctc tgccactaca
accagcacia

[0323] 7741 cctctggtcc tggaactact cccagccctg ttectaccac gagcaciaacc
tctgctcta

[0324] 7801 caaccagcac aacctctggt cctggaacta ctcccagtcg tgttcccacc
accagcataa

[0325] 7861 cctctgcacc tacaaccagc acaactctg cccctataag cagcaciaacc
tctgccaata

[0326] 7921 caaccagcag aatctctggt cctgaaacta ctcccagccc tgttctacc
gccagcacia

[0327] 7981 cctctgcttc tacaactagc acaactctg gtcttggaac tactcccagc
cctgttcta

[0328] 8041 ccaccagcac aatctctggt cctaccacca gcacaacttc tgcttctaca
accagcacia

[0329] 8101 cctctgcttc tacaaccagc acaactctg gtcttggaac tactcccagc
cctgttcca

[0330] 8161 ccaccagcac aacctctgct cccacaacia gcacaacctc tgcccctaca
accagcacia

[0331] 8221 tctcggtccc aacaaccagc acaactctg ccactacaac cagcacgacc
tctgctcta

[0332] 8281 caccagaag aacctcagcc cctacaacca gcacaatctc tgcttctacc
accagcacia

[0333] 8341 cctctgegac tacaaccagc acaactctg ctactacaac cagcaciaatc
tctgccccta

[0334] 8401 caaccagcac aactttgtct cctacaacca gcacaacctc tactactata
accagcacia

[0335] 8461 cttctgcccc tataagcagc acaacttcca caccacagac cagcaciaact
tcggtcta

[0336] 8521 caaccagcac aacttctggt cctggaacta cttcaagccc tgttcccacc
accagcacia
[0337] 8581 cctctgcccc tacaaccage acaacctctg cccctacaac cagaacaacc
tctgtcccta
[0338] 8641 caagcagcac aacctccact gctacaacca gcacaacctc tggccctgga
actactccca
[0339] 8701 gccctgttcc caccaccagt acaacctctg ctctacaac cagaacaacc
tctgtccta
[0340] 8761 caaccagcac aacctctgcc cctacaacca gcacaacctc tgcccctaca
agcagcacia
[0341] 8821 cctcagctac tacaaccage acaatctctg ttctacaac cagcacaact
tctgttctg
[0342] 8881 gaactactcc cagccctggt cctaccacca gcacaacctc tgttctacc
accagcacia
[0343] 8941 cttctgcttc tacaaccage acaacctctg gtcttggaa tactcccage
cctgttccca
[0344] 9001 ccaccagcac aacctctgct cccacaacia gcacaacctc tgcccctaca
accagcacia
[0345] 9061 tctcggcccc aacaaccage acacctctg cccctacaac cagcacaacc
ttagctcta
[0346] 9121 caaccagcac aacctctgcc cctacaacca gcacaacctc taccctaca
agcagcacia
[0347] 9181 cctcctctcc acagaccage acaacctcgg cttctaccac cagcataact
tctggtctg
[0348] 9241 gaactacccc aagccctggt cccaccacca gcacaacctc tgctcctaca
accagcacia
[0349] 9301 cctctgcccgc tacaaccage acaatctcgg cccaacaac cagcacaacg
tctgtccta
[0350] 9361 caaccagcac aacctctgcc tctacagcca gcaaacctc tggctcttga
actactccca
[0351] 9421 gccctattcc taccaccage acaacctctc ctctacaac cagcacaact
tctgctcta
[0352] 9481 cagccagcaa aacctctggt cctggaacca ctcccagccc tgttcccacc
accagcacia
[0353] 9541 tctttgctcc tagaaccage accattctg cctctacaac cagcacaacc
cctggtctg
[0354] 9601 gaaccactcc cagccccgtt cccaccacca gcacagctc tgtttcaaag
accagcacia
[0355] 9661 gccatgtttc catatccaag acaaccact cccaaccagt caccagagac

tgtcatctcc

[0356] 9721 ggtgcacctg gaccaagtgg tttgacatag acttcccatc ccctggaccc
cacggcgggg

[0357] 9781 acaaggaaac ctacaacaac atcatcagga gtggggaaaa aatctgccgc
cgacctgagg

[0358] 9841 agatcaccag gctccagtgc cgagccgaga gccacccgga ggtgagcatt
gaacacctgg

[0359] 9901 gccaggtggt gcagtgcagc cgtgaagagg gcctgggtgtg ccggaaccag
gaccagcagg

[0360] 9961 gacccttcaa gatgtgcctc aactacgagg tgcgtgtgct ctgctgcgag
accctaaag

[0361] 10021 gttgccccgt gacctccaca cctgtgacag ctctagcac ccctagtggg
agagccacca

[0362] 10081 gcccaactca gagcacttcc tcttggcaga aatccaggac aaccactttg
gtgacaacca

[0363] 10141 gcacaacctc cactccacag accagcaca cctctgctcc tacaaccagc
acaacctctg

[0364] 10201 ctcccacaac cagcacaact tctgccccta caaccagcac aacctccact
ccacagacca

[0365] 10261 gcatatcctc tgcccctaca agcagcaca cctcggctcc tacaagcagc
acaatctctg

[0366] 10321 ctctgtacaac cagcataatc tctgccccta caaccagcac aacctcttcc
cctacaacca

[0367] 10381 gcacaacctc tgctactaca accagcaca cctctgcccc tacaagcagc
acaacctcca

[0368] 10441 ctccacagac cagcaaaacc tcagctgcta caagcagcac aacctccggt
tctggaacta

[0369] 10501 ctcccagccc tgttaccacc accagcacag cctctgtttc aaagaccagc
acaagccatg

[0370] 10561 tttctgtatc caagacaacc cactcccaac cagtcaccag agactgtcat
ccccggtgca

[0371] 10621 cctggaccaa atggtttgat gtggactttc catcccttg accccacggt
ggggacaagg

[0372] 10681 aaacctacaa caacatcatc aggagtgggg aaaaaatctg ccgccgacct
gaggagatca

[0373] 10741 ccaggctcca gtgccgagcc aagagccacc cggagggtgag
catcgaacacctgggccagg

[0374] 10801 tgggtgcagtg cagccgcgaa gagggcctgg tgtgccggaa
ccaggaccagcaggaccct

[0375] 10861 tcaagatgtg cctcaactac gaggtgcgtg tgcttttgctg cgagaccccc
aaaggctgcc

[0376] 10921 ccgtgacctc cacatctgtg acagctccta gcaccctag tgggagagcc
accagcccaa

[0377] 10981 ctcagagcac ctctcttgg cagaaatcca ggacaaccac tttggtgaca
agcagcataa

[0378] 11041 cctccactac acagaccagc acaacctctg cccctacaac tagcacaacc
cctgcttcta

[0379] 11101 taccagcac aacctctgcc ccaacaacca gcacaacctc tgctcccaca
acgagcacia

[0380] 11161 cttctgcccc tacaaccagc acaacctcca ctccacagac caccacatcc
tctgccccta

[0381] 11221 caagcagcac aacctcggt cctaccacca gcacaatctc tgcccctaca
accagcacia

[0382] 11281 tctctgcccc tacaaccagc acaacctctg ctcccacagc cagcacaacg
tcagctccta

[0383] 11341 cgagcacttc ctcggtcct acaaccaaca caacctctgc ccctacaact
agcactacct

[0384] 11401 ctgctcccat aaccagcaca atctctgccc ctacaaccag cacaacctcc
actccacaga

[0385] 11461 ccagcacaat ctcttcccct acaaccagca caacctccac tccgcagacc
agcacaacct

[0386] 11521 cttcccctac aactagcaca acctcagctc ctacaaccag cacaacttct
gcccctacia

[0387] 11581 ccagcacaac ctccactcca cagaccagca tatectctgc ccctacaagc
agcacaacct

[0388] 11641 ctgctcctac agccagcaca atctctgccc ctacaaccag cacaacctct
ttccatacia

[0389] 11701 ccagcacaac ctctccccct acaagcagca caagctccac tccacagacc
agcaaaacct

[0390] 11761 cagctgctac aagcagcaca acctccggtt ctggaactac tcccagcccc
gttcccacca

[0391] 11821 ccagcacagc ctctgtttca aagaccagca caagccatgt ttctgtatcc
aagacaacce

[0392] 11881 actcccaacc agtcaccaga gactgtcatc cccggtgcac ctggaccaag
tggtttgacg

[0393] 11941 tggactttcc atccccctgga cccacggtg gggacaagga aacctacaac
aacatcatca

[0394] 12001 ggagtgggga aaaaatctgc cgccgacctg aggagatcac caggctccag

tgccgagccg

[0395] 12061 agagccaccc ggaggtgagc atcgaacacc tgggcccaggt
ggtgcagtgcagccggaag

[0396] 12121 agggcctggt gtgccggaac caggaccagc agggaccctt caagatgtgc
ctcaactacg

[0397] 12181 aggtgcgtgt gctctgctgc gagaccccca aaggctgccc cgtgacctcc
acacctgtga

[0398] 12241 cagctcctag cacccttagt gggagagcca ccagcccaac tcagagcact
tcctcttgge

[0399] 12301 agaaatccag gacaaccact ttggtgacaa ccagcacaac ctccactcca
cagaccagca

[0400] 12361 caacctctgc cctacaacc agcacaatcc ctgcttctac acccagcaca
acctctgccc

[0401] 12421 ctacaaccag cacaacctct gccctacaa ccagcacgac ctgagctcct
acacacagaa

[0402] 12481 cgacttctgg tcctacaacc agcacaacct tggctcctac aaccagcaca
acctctgctc

[0403] 12541 caacaaccag cacaacctct gctcctacaa ccagcacaat ctctgcctct
acaaccagca

[0404] 12601 caatctctgc ccctacaacc agcacaatct cttcccctac aagcagcaca
acctccactc

[0405] 12661 cacagaccag caaaacctca gctgctacaa gcagcacaac ctccggttct
ggaactactc

[0406] 12721 caagccctgt tcccaccacc agcacaacct ctgcctctac aaccagcaca
acttctgctc

[0407] 12781 ctacaaccag cacaacctct ggtcctggaa ctactccaag ccctgttccc
agcaccagta

[0408] 12841 caacctctgc tgctacaacc agcacaacct ctgctcctac aaccagaaca
acatctgctc

[0409] 12901 ctacaagcag catgacctct ggtcctggaa ctactcccag ccctgttccc
accaccagca

[0410] 12961 caacctctgc tcctacaact agcacaacct ctggctcctgg aactactccc
agccctgttc

[0411] 13021 ccaccaccag cacaacctct gctcctataa ccagcacaac ctctggctct
ggaagtactc

[0412] 13081 ccagccctgt tcccaccacc agcacaacct ctgctcctac aaccagcaca
acctctgctt

[0413] 13141 ctacagccag cacaacctct ggtcctggaa ctactcccag ccctgttccc
accaccagca

[0414] 13201 caacctctgc tctacaacc agaacaacct ctgcctctac agccagcaca
acctctggtc

[0415] 13261 ctggaagtac tcccagccct gttcccacca ccagcacaac ctctgctcct
acaaccagaa

[0416] 13321 caaccctgc ctctacagcc agcacaacct ctggctctgg aactactccc
agccctgttc

[0417] 13381 ccaccacaag cacaacctct gcttctacaa ccagcacaat ctctctccct
acaaccagca

[0418] 13441 caacctctgc tctataacc agcatgacct ctggctctgg aactactccc
agccctgttc

[0419] 13501 ccaccaccag cacaacctct gctcctacaa ccagcacaac ctctgcctct
acagccagca

[0420] 13561 caacctctgg tcttggaact actcccagcc ctgttcccac caccagcaca
acctctgctc

[0421] 13621 ctacaaccag cacaacctct gcctctacag ccagcacaac ctctggctcct
ggaacttctc

[0422] 13681 tcagccctgt tcccaccagc agcacaacct ctgctcctac aactagcaca
acctctggtc

[0423] 13741 ctggaactac tcccagccct gttcccacca ccagcacaac ctctgctcct
acaaccagca

[0424] 13801 cgacctctgg tcttggaact actcccagcc ccgttcccac caccagcaca
accctgttt

[0425] 13861 caaagaccag cacaagccat ctttctgtat ccaagacaac cactcccaa
ccagtcacca

[0426] 13921 gtgactgtca tctctgtgc gcctggacaa agtggttcga cgtggacttc
ccatcccctg

[0427] 13981 gacccacagg cggggacaag gaaacctaca acaacatcat caggagtggg
gaaaaaatct

[0428] 14041 gccgccgacc tgaggagatc accaggctcc agtgccgagc
cgagagccaccggaggtga

[0429] 14101 acattgaaca cctgggtcag gtggtgcagt gcagccgtga agagggcctg
gtgtgccgga

[0430] 14161 accaggacca gcagggacc ttcaagatgt gcctcaacta cgaggtgcgc
gtgctctgct

[0431] 14221 gcgagacccc cagaggctgc ccggtgacct ctgtgacccc atatgggact
tctctacca

[0432] 14281 atgctctgta tcttccctg tctacttcca tggatatcgc ctccgtggca
tccacctctg

[0433] 14341 tggcatccag ctctgtggca tccagctctg tggcttactc cacccaaacc

tgctttctgca

[0434] 14401 acgtggctga ccggctctac cctgcaggat ccacatatata ccgccacaga
gacctcgctg

[0435] 14461 gccattgcta ttatgccctg tgtagccagg actgccaagt ggtcagaggg
gttgacagtg

[0436] 14521 actgtccgtc caccacgctg cctcctgccc cagccacgtc cccttcaata
tccacctcgc

[0437] 14581 agcccggtcac tgagctggga tgcccaaatt cggttcccc cagaaagaaa
ggtgagacct

[0438] 14641 gggccacacc caactgctcc gagggcacct gtgagggcaa caacgtcatc
tccttgcgc

[0439] 14701 cgcgcacgtg cccgaggggtg gagaagccca cttgtgccaa cggctaccgc
gctgtgaagg

[0440] 14761 tggctgacca agatggctgc tgccatcact accagtcca gtgtgtgtgc
agcggctggg

[0441] 14821 gtgaccccca ctacatcacc ttgcacggca cctactacac cttcctggac
aactgcacgt

[0442] 14881 acgtgctggt gcagcagatt gtgcccgtgt atggccactt ccgcgtgctc
gtcgacaact

[0443] 14941 acttctgcgg tgcggaggac gggctctcct gcccgaggtc catcatcctg
gagtaccacc

[0444] 15001 aggaccgcgt ggtgctgacc cgcaagccag tccacgggggt gatgacaaac
gagatcatct

[0445] 15061 tcaacaacaa ggtggctcagc cccggcttcc ggaaaaacgg catcgtggtc
tcgcgcatcg

[0446] 15121 gcgtcaagat gtacgcgacc atcccggagc tgggagtcca ggtcatgttc
tccggcctca

[0447] 15181 tcttctccgt ggaggtgccc ttcagcaagt ttgccaacaa caccgagggc
cagtgcggca

[0448] 15241 cttgcaccaa cgacaggaag gatgagtgcc gcacgcctag ggggacgggtg
gtcgcttctt

[0449] 15301 gctccgagat gtccggcctc tggaacgtga gcataccga ccagccagcc
tgccaccggc

[0450] 15361 ctcaccgcac gccaccacg gtcggggccca ccacagttgg gtctaccacg
gtcggggccca

[0451] 15421 ccacagttgg gtctaccacg gtcggggccca ccacaccgcc tgctccgtgc
ctgccatcac

[0452] 15481 ccatctgcca gctgattctg agcaaggtct ttgagccgtg ccacactgtg
atccccccac

[0453] 15541 tgctgttcta tgagggctgc gtctttgacc ggtgccacat gacggacctg
gatgtggtgt
[0454] 15601 gctccagcct ggagctgtac gcggcactct gtgcgtccca cgacatctgc
atcgattgga
[0455] 15661 gaggccggac cggccacatg tgcccattca cctgcccagc cgacaagggtg
taccagccct
[0456] 15721 gcggcccgag caacccctcc tactgtctacg ggaatgacag cgccagcctc
ggggctctgc
[0457] 15781 cggaggccgg ccccatcacc gaaggtgct tctgtccgga gggcatgacc
ctcttcagca
[0458] 15841 ccagtgccca agtctgcgtg ccacagggt gcccaggtg tctggggccc
cacggagagc
[0459] 15901 cgggtgaagg gggccacacc gtcggcatgg actgccagga gtgcacgtgt
gaggcggcca
[0460] 15961 cgtggacgct gacctgccga cccaagctct gcccgctgcc cctgcctgc
cccctgccg
[0461] 16021 gcttcgtgcc tgtgcctgca gcccacagg ccggccagt ctgccccag
tacagctgcg
[0462] 16081 cctgcaacac cagccgctgc ccgcgccc tgggctgtcc tgaggcgcc
cgcgcatcc
[0463] 16141 cgacctacca ggagggggcc tgctgcccag tccaaaactg cagctggaca
gtgtgcagca
[0464] 16201 tcaacgggac cctgtaccag cccggcgccg tggtctctc gagcctgtgc
gaaacctgca
[0465] 16261 ggtgtgagct gccgggtggc ccccatcgg acgcgtttgt ggtcagctgt
gagaccaga
[0466] 16321 tctgcaacac aactgccct gtgggcttc agtaccagga gcagagcggg
cagtgtgtg
[0467] 16381 gcacctgtgt gcaggctgcc tgtgtacca acaccagcaa gagccccgcc
cacctcttct
[0468] 16441 accccggcga gacctggtca gacgcaggga accactgtgt gaccaccag
tgtgagaagc
[0469] 16501 accaggatgg gctcgtggtg gtcaccacga agaaggcgtg cccccgctc
agctgttctc
[0470] 16561 tggacgagc ccgcatgagc aaggacggt gctgccgtt ctgcccgcg
ccccgcgcc
[0471] 16621 cgtaccagaa ccagtcgacc tgtgtgtgt accataggag cctgatcctc
cagcagcagg
[0472] 16681 gctgcagctc ctccgagccc gtgcgcctgg cttactgccg gggaactgt

ggggacagct

[0473] 16741cttccatgta ctcgctcgag ggcaacacgg tggagcacag gtgccagtgc
tgccaggagc

[0474] 16801tgccggacctc gctgagggaat gtgaccctgc actgcaccga cggctccagc
cgggccttca

[0475] 16861gctacaccga ggtggaagag tgcggctgca tgggccggcg gtgccctgcg
ccgggcgaca

[0476] 16921cccagcactc ggaggaggcg gaacccgagc ccagccagga ggcagagagt
gggagctggg

[0477] 16981agagaggcgt cccagtgtcc cccatgcact gaccagcact gccgccctcc
tgacctcaa

[0478] 17041ggagaacctc ccataatgtcc tctgagctcg gcttccaagg ccagtggaa
ttgtgccct

[0479] 17101gtccaggcgg ctgcagcttt gaacacactg tccacgcccg ctttcttgtg
gagggtgtgg

[0480] 17161gctatgggtc acctgctgcc tggaggagg gcccttacc accccgctg
cagccacctc

[0481] 17221tcaggaccag ccccggggct ggccgagctc ctctggccat gcatccagcc
tgctgttctg

[0482] 17281gggacgtgag catcacctga gggctctcagg aatgacgctt ggacatgggt
atcagctgcc

[0483] 17341tggtggctgc aggaggaaga acctcactcc tacctcagcc ctcagcctgc
gtccccctcc

[0484] 17401tcagtacacg gccaatctgt tgcataaata cacttgagca ttttgcaa

[0485] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包括这样的反义链:其中所述反义链的位置19(5'→3')能够与在表1中公开的19-聚体靶序列的位置1形成碱基对。在一些实施方案中,MUC5AC试剂包括这样的反义链:其中所述反义链的位置1(5'→3')能够与在表1中公开的19-聚体靶序列的位置19形成碱基对。

[0486] 在一些实施方案中,MUC5AC试剂包括这样的反义链:其中所述反义链的位置2(5'→3')能够与在表1中公开的19-聚体靶序列的位置18形成碱基对。在一些实施方案中,MUC5AC试剂包括这样的反义链:其中所述反义链的位置2至18(5'→3')能够与位于表1中公开的19-聚体靶序列的位置18至2处的各个互补碱基中的每一个形成碱基对。

[0487] 对于本文公开的RNAi试剂,在所述反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸可以与MUC5AC基因完全互补,或者可以与MUC5AC基因不互补。在一些实施方案中,在所述反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸是U、A或dT。在一些实施方案中,在所述反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸与所述有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0488] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表2、表3或表11中的任何反义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi有义链包含表2、表4、表5、表6或表7中的任何有义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17、

1-18或2-18的序列。

[0489] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含:(i)反义链,其包含表2或表3中的任何反义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-18、1-19或2-19的序列,和(ii)有义链,其包含表2、表4、表5、表6或表7中的任何有义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)2-19、1-19、1-18或2-18的序列。

[0490] 在一些实施方案中,所述MUC5AC RNAi试剂包括以下表2所示的核心19-聚体核苷酸序列。

[0491]

表 2。MUC5AC RNAi 试剂反义链和有义链核心段碱基序列 (N=任何核碱基；I=肌苷 (次黄嘌呤核碱基))

反义链碱基序列 SEQ ID NO.:. (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	有义链碱基序列 SEQ ID NO.:. (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
79 UUGUAGUAGUCGCAGACA	568 UGUUCUGCGACUACUACAA	3535-3553	3535
80 NUGUAGUAGUCGCAGACA	569 UGUUCUGCGACUACUACAN	3535-3553	3535
81 UUGUAGUAGUCGCAGAACN	570 NGUUCUGCGACUACUACAA	3535-3553	3535
82 NUGUAGUAGUCGCAGAACN	571 NGUUCUGCGACUACUACAN	3535-3553	3535
83 UUCUUGUUCAGGCAGCAAUCA	572 UGAUUUGCCUGAACAAAGAA	4993-5011	4993
84 NUCUUGUUCAGGCAGCAAUCA	573 UGAUUUGCCUGAACAAAGAN	4993-5011	4993
85 UUCUUGUUCAGGCAGCAAUCN	574 NGAUUUGCCUGAACAAAGAA	4993-5011	4993
86 NUCUUGUUCAGGCAGCAAUCN	575 NGAUUUGCCUGAACAAAGAN	4993-5011	4993
87 CUUGAUGGCCUUGGAGCAG	576 CUGCUCCAAGGCCCAUCAAG	2924-2942	2924
88 UUUGAUGGCCUUGGAGCAG	577 CUGCUCCAAGGCCCAUCAAA	2924-2942	2924
89 NUUGAUGGCCUUGGAGCAG	578 CUGCUCCAAGGCCCAUCAAN	2924-2942	2924
90 UUGAUGGCCUUGGAGCAN	579 NUGCUCCAAGGCCCAUCAAA	2924-2942	2924
91 NUUGAUGGCCUUGGAGCAN	580 NUGCUCCAAGGCCCAUCAAN	2924-2942	2924
92 AAUCUUGAUGGCCUUGGAG	581 CUCCAAGGCCCAUCAAGAUU	2927-2945	2927

[0492]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
93	AAUCUUGAUGGCCUUGGAN	582	NUCCAAGGCCAUCAGAUAU	2927-2945	2927
94	UAUCUUGAUGGCCUUGGAG	583	CUCCAAGGCCAUCAGAUA	2927-2945	2927
95	UAUCUUGAUGGCCUUGGAN	584	NUCCAAGGCCAUCAGAUA	2927-2945	2927
96	NAUCUUGAUGGCCUUGGAG	585	CUCCAAGGCCAUCAGAUN	2927-2945	2927
97	NAUCUUGAUGGCCUUGGAN	586	NUCCAAGGCCAUCAGAUN	2927-2945	2927
98	CUUGAACUCGGGGCUGAGG	587	CCUCAGCCCCGAGUUCAAAG	3116-3134	3116
99	UUUGAACUCGGGGCUGAGG	588	CCUCAGCCCCGAGUUCAAA	3116-3134	3116
100	NUUGAACUCGGGGCUGAGG	589	CCUCAGCCCCGAGUUCAAAN	3116-3134	3116
101	UUUGAACUCGGGGCUGAGN	590	NCUCAGCCCCGAGUUCAAA	3116-3134	3116
102	NUUGAACUCGGGGCUGAGN	591	NCUCAGCCCCGAGUUCAAAN	3116-3134	3116
103	GGAUGCUGCACUGCUUCUG	592	CAGAAAGCAGUGCAGCAUCC	3321-3339	3321
104	UGAUGCUGCACUGCUUCUG	593	CAGAAAGCAGUGCAGCAUCA	3321-3339	3321
105	NGAUGCUGCACUGCUUCUG	594	CAGAAAGCAGUGCAGCAUCN	3321-3339	3321
106	UGAUGCUGCACUGCUUCUN	595	NAGAAAGCAGUGCAGCAUCA	3321-3339	3321
107	NGAUGCUGCACUGCUUCUN	596	NAGAAAGCAGUGCAGCAUCN	3321-3339	3321
108	UGAUGCUGCACUGCUUCUG	597	CAGAAAGCAGUGCAICAUCA	3321-3339	3321

[0493]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
I09	UGAUGCUGCACUGCUUCUN	598	NAGAAGCAGUGCAICAUCA	3321-3339	3321
I10	NGAUGCUGCACUGCUUCUG	599	CAGAAGCAGUGCAICAUCN	3321-3339	3321
I11	NGAUGCUGCACUGCUUCUN	600	NAGAAGCAGUGCAICAUCN	3321-3339	3321
I12	GUAGUCGCAGAACAGAGGG	601	CCCUCUGUUCUGCGACUAC	3530-3548	3530
I13	UAGUCGCAGAACAGAGGG	602	CCCUCUGUUCUGCGACUAA	3530-3548	3530
I14	UAGUCGCAGAACAGAGGN	603	NCCUCUGUUCUGCGACUAA	3530-3548	3530
I15	NUAGUCGCAGAACAGAGGG	604	CCCUCUGUUCUGCGACUAN	3530-3548	3530
I16	NUAGUCGCAGAACAGAGGN	605	NCCUCUGUUCUGCGACUAN	3530-3548	3530
I17	UAGUCGCAGAACAGAGGG	606	CCCUCUGUUCUGGCIACUAA	3530-3548	3530
I18	UAGUCGCAGAACAGAGGN	607	NCCUCUGUUCUGGCIACUAA	3530-3548	3530
I19	NUAGUCGCAGAACAGAGGG	608	CCCUCUGUUCUGGCIACUAN	3530-3548	3530
I20	NUAGUCGCAGAACAGAGGN	609	NCCUCUGUUCUGGCIACUAN	3530-3548	3530
I21	AGUAGUCGCAGAACAGAGG	610	CCUCUGUUCUGCGACUACU	3531-3549	3531
I22	AGUAGUCGCAGAACAGAGN	611	NCUCUGUUCUGCGACUACU	3531-3549	3531
I23	UGUAGUCGCAGAACAGAGG	612	CCUCUGUUCUGCGACUACA	3531-3549	3531
I24	UGUAGUCGCAGAACAGAGN	613	NCUCUGUUCUGCGACUACA	3531-3549	3531

[0494]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
125	NGUAGUCGCAGAACAGAGG	614	CCUCUGUUCUGCGACUACN	3531-3549	3531
126	NGUAGUCGCAGAACAGAGN	615	NCUCUGUUCUGCGACUACN	3531-3549	3531
127	AGUAGUCGCAGAACAGAGG	616	CCUCUGUUCUICGACUACU	3531-3549	3531
128	AGUAGUCGCAGAACAGAGN	617	NCUCUGUUCUICGACUACU	3531-3549	3531
129	UGUAGUCGCAGAACAGAGG	618	CCUCUGUUCUICGACUACA	3531-3549	3531
130	UGUAGUCGCAGAACAGAGN	619	NCUCUGUUCUICGACUACA	3531-3549	3531
131	NGUAGUCGCAGAACAGAGG	620	CCUCUGUUCUICGACUACN	3531-3549	3531
132	NGUAGUCGCAGAACAGAGN	621	NCUCUGUUCUICGACUACN	3531-3549	3531
133	GUAGUAGUCGCAGAACAGA	622	UCUGUUCUGCGACUACUAC	3533-3551	3533
134	UUAGUAGUCGCAGAACAGA	623	UCUGUUCUGCGACUACUAA	3533-3551	3533
135	NUAGUAGUCGCAGAACAGA	624	UCUGUUCUGCGACUACUAN	3533-3551	3533
136	NUAGUAGUCGCAGAACAGN	625	NCUGUUCUGCGACUACUAN	3533-3551	3533
137	UGUAGUAGUCGCAGAACAG	626	CUGUUCUGCGACUACUACA	3534-3552	3534
138	NGUAGUAGUCGCAGAACAG	627	CUGUUCUGCGACUACUACN	3534-3552	3534
139	NGUAGUAGUCGCAGAACAN	628	NUGUUCUGCGACUACUACN	3534-3552	3534
140	AUAGUUGUAGCAGAUUGGGU	629	ACCCAUCUGCUACAACUAAU	5021-5039	5021

[0495]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
141	AUAGUUUAGCAGAUGGNN	630	NCCCAUCUGCUACAACUAU	5021-5039	5021
142	UUAGUUUAGCAGAUGGGU	631	ACCCAUCUGCUACAACUAA	5021-5039	5021
143	UUAGUUUAGCAGAUGGNN	632	NCCCAUCUGCUACAACUAA	5021-5039	5021
144	NUAGUUUAGCAGAUGGGU	633	ACCCAUCUGCUACAACUAN	5021-5039	5021
145	NUAGUUUAGCAGAUGGNN	634	NCCCAUCUGCUACAACUAN	5021-5039	5021
146	GUCCACGUCGAACCCACUUU	635	AAAGUGGUUUCGACGUGGAC	5297-5315	5297
147	UUCCACGUCGAACCCACUUU	636	AAAGUGGUUUCGACGUGGAA	5297-5315	5297
148	UUCCACGUCGAACCCACUUN	637	NAAGUGGUUUCGACGUGGAA	5297-5315	5297
149	NUCCACGUCGAACCCACUUU	638	AAAGUGGUUUCGACGUGGAN	5297-5315	5297
150	NUCCACGUCGAACCCACUUN	639	NAAGUGGUUUCGACGUGGAN	5297-5315	5297
151	UUCCACGUCGAACCCACUUU	640	AAAGUGGUUUCGACIU GGAA	5297-5315	5297
152	UUCCACGUCGAACCCACUUN	641	NAAGUGGUUUCGACIU GGAA	5297-5315	5297
153	NUCCACGUCGAACCCACUUU	642	AAAGUGGUUUCGACIU GGAN	5297-5315	5297
154	NUCCACGUCGAACCCACUUN	643	NAAGUGGUUUCGACIU GGAN	5297-5315	5297
155	GAAGUCCACGUCGAACCCAC	644	GUGGUUUCGACGUGGACUUC	5300-5318	5300
156	UAAGUCCACGUCGAACCCAC	645	GUGGUUUCGACGUGGACUUA	5300-5318	5300

[0496]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
157	UAGUCCACGUCGAACCA	646	NUGGUUCGACGUGGACUUA	5300-5318	5300
158	NAAGUCCACGUCGAACCA	647	GUGGUUCGACGUGGACUUN	5300-5318	5300
159	NAAGUCCACGUCGAACCA	648	NUGGUUCGACGUGGACUUN	5300-5318	5300
160	UAGUCCACGUCGAACCA	649	GUGGUUCGACGUGIACUUA	5300-5318	5300
161	UAGUCCACGUCGAACCA	650	NUGGUUCGACGUGIACUUA	5300-5318	5300
162	NAAGUCCACGUCGAACCA	651	GUGGUUCGACGUGIACUUN	5300-5318	5300
163	NAAGUCCACGUCGAACCA	652	NUGGUUCGACGUGIACUUN	5300-5318	5300
164	GGGAAGUCCACGUCGAACC	653	GGUUCGACGUGGACUUC	5302-5320	5302
165	UGGAAGUCCACGUCGAACC	654	GGUUCGACGUGGACUUC	5302-5320	5302
166	UGGAAGUCCACGUCGAACN	655	NGUUCGACGUGGACUUC	5302-5320	5302
167	NGGAAGUCCACGUCGAACC	656	GGUUCGACGUGGACUUC	5302-5320	5302
168	NGGAAGUCCACGUCGAACN	657	NGUUCGACGUGGACUUC	5302-5320	5302
169	UGGAAGUCCACGUCGAACC	658	GGUUCGACGUGIACUUC	5302-5320	5302
170	UGGAAGUCCACGUCGAACN	659	NGUUCGACGUGIACUUC	5302-5320	5302
171	NGGAAGUCCACGUCGAACC	660	GGUUCGACGUGIACUUC	5302-5320	5302
172	NGGAAGUCCACGUCGAACN	661	NGUUCGACGUGIACUUC	5302-5320	5302

[0497]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
173	AGAUGCUGGUCUUCUUGUC	662	GACAAGAAGACCAAGCAUCU	3090-3108	3090
174	AGAUGCUGGUCUUCUUGUN	663	NACAAGAAGACCAAGCAUCU	3090-3108	3090
175	UGAUGCUGGUCUUCUUGUC	664	GACAAGAAGACCAAGCAUCA	3090-3108	3090
176	UGAUGCUGGUCUUCUUGUN	665	NACAAGAAGACCAAGCAUCA	3090-3108	3090
177	NGAUGCUGGUCUUCUUGUC	666	GACAAGAAGACCAAGCAUCN	3090-3108	3090
178	NGAUGCUGGUCUUCUUGUN	667	NACAAGAAGACCAAGCAUCN	3090-3108	3090
179	AGAUGCUGGUCUUCUUGUC	668	GACAAGAAGACCAICAUCU	3090-3108	3090
180	AGAUGCUGGUCUUCUUGUN	669	NACAAGAAGACCAICAUCU	3090-3108	3090
181	UGAUGCUGGUCUUCUUGUC	670	GACAAGAAGACCAICAUCA	3090-3108	3090
182	UGAUGCUGGUCUUCUUGUN	671	NACAAGAAGACCAICAUCA	3090-3108	3090
183	NGAUGCUGGUCUUCUUGUC	672	GACAAGAAGACCAICAUCN	3090-3108	3090
184	NGAUGCUGGUCUUCUUGUN	673	NACAAGAAGACCAICAUCN	3090-3108	3090
185	GGUUGAUGAAGAUUGCUGGU	674	ACCAGCAUCUUCAUCAACC	3099-3117	3099
186	UGUUGAUGAAGAUUGCUGGN	675	NCCAGCAUCUUCAUCAACC	3099-3117	3099
187	NGUUGAUGAAGAUUGCUGGU	676	ACCAGCAUCUUCAUCAACN	3099-3117	3099
188	NGUUGAUGAAGAUUGCUGGN	677	NCCAGCAUCUUCAUCAACN	3099-3117	3099

[0498]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
189	AUGUUGUUGUAGGUUUCCU	678	AGGAAACCUACAACAACAU	5347-5365	5347
190	AUGUUGUUGUAGGUUUCCN	679	NGGAAACCUACAACAACAU	5347-5365	5347
191	UUGUUGUUGUAGGUUUCCU	680	AGGAAACCUACAACAACAA	5347-5365	5347
192	UUGUUGUUGUAGGUUUCCN	681	NGGAAACCUACAACAACAA	5347-5365	5347
193	NUGUUGUUGUAGGUUUCCN	682	NGGAAACCUACAACAACAN	5347-5365	5347
194	AUGAUGUUGUUGUAGGUUU	683	AAACCUACAACAACAUCAU	5350-5368	5350
195	AUGAUGUUGUUGUAGGUUN	684	NAACCUACAACAACAUCAU	5350-5368	5350
196	UUGAUGUUGUUGUAGGUUU	685	AAACCUACAACAACAUCAA	5350-5368	5350
197	UUGAUGUUGUUGUAGGUUN	686	NAACCUACAACAACAUCAA	5350-5368	5350
198	NUGAUGUUGUUGUAGGUUN	687	NAACCUACAACAACAUCAN	5350-5368	5350
199	UUGAUGAAGAUGCCUGGUCU	688	AGACCAGCAUCUUCAUCAA	3097-3115	3097
200	UUGAUGAAGAUGCCUGGUCN	689	NGACCAGCAUCUUCAUCAA	3097-3115	3097
201	NUGAUGAAGAUGCCUGGUCU	690	AGACCAGCAUCUUCAUCAN	3097-3115	3097
202	NUGAUGAAGAUGCCUGGUCN	691	NGACCAGCAUCUUCAUCAN	3097-3115	3097
203	UGAUCUGGUAGUUUGUAGCA	692	UGCUAACAACUACCAGAUCA	4443-4461	4443
204	UGAUCUGGUAGUUUGUAGCN	693	NGCUACAACUACCAGAUCA	4443-4461	4443

[0499]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
205	NGAUCUGGUAGUUUGA	694	UGCUAACAACUACCAGAUCN	4443-4461	4443
206	NGAUCUGGUAGUUUGA	695	NGCUACAACUACCAGAUCN	4443-4461	4443
207	UGAUCUGGUAGUUUGA	696	NGCUACAACUACCAIAUCA	4443-4461	4443
208	NGAUCUGGUAGUUUGA	697	UGCUAACAACUACCAIAUCN	4443-4461	4443
209	NGAUCUGGUAGUUUGA	698	NGCUACAACUACCAIAUCN	4443-4461	4443
210	UGAUCUGGUAGUUUGA	699	NGCUACAACUACCAIAUCA	4443-4461	4443
211	CCCUGAUCUGGUAGUUUGA	700	UACAACUACCAGAUCAAGG	4446-4464	4446
212	UCCUGAUCUGGUAGUUUGA	701	UACAACUACCAGAUCAAGGA	4446-4464	4446
213	NCCUGAUCUGGUAGUUUGA	702	UACAACUACCAGAUCAAGGN	4446-4464	4446
214	UCCUGAUCUGGUAGUUUGN	703	NACAACUACCAGAUCAAGGA	4446-4464	4446
215	NCCUGAUCUGGUAGUUUGN	704	NACAACUACCAGAUCAAGGN	4446-4464	4446
216	CCCUGAUCUGGUAGUUUGA	705	UACAACUACCAGAUCAIGG	4446-4464	4446
217	UCCUGAUCUGGUAGUUUGA	706	UACAACUACCAGAUCAIGA	4446-4464	4446
218	NCCUGAUCUGGUAGUUUGA	707	UACAACUACCAGAUCAIGN	4446-4464	4446
219	UCCUGAUCUGGUAGUUUGN	708	NACAACUACCAGAUCAIGA	4446-4464	4446
220	NCCUGAUCUGGUAGUUUGN	709	NACAACUACCAGAUCAIGN	4446-4464	4446

[0500]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
221	UAGUUGUAGCAGAU GGGUG	710	CACCCAUUCUGCUACAACUA	5020-5038	5020
222	NAGUUGUAGCAGAU GGGUG	711	CACCCAUUCUGCUACAACUN	5020-5038	5020
223	UAGUUGUAGCAGAU GGGUN	712	NACCCAUUCUGCUACAACUA	5020-5038	5020
224	NAGUUGUAGCAGAU GGGUN	713	NACCCAUUCUGCUACAACUN	5020-5038	5020
225	GCAACACUGGAUGCGGAUC	714	GAUCCGCAUCCAGUGUUGC	5042-5060	5042
226	UCAACACUGGAUGCGGAUC	715	GAUCCGCAUCCAGUGUUGA	5042-5060	5042
227	NCAACACUGGAUGCGGAUC	716	GAUCCGCAUCCAGUGUUGA	5042-5060	5042
228	UCAACACUGGAUGCGGAUN	717	NAUCCGCAUCCAGUGUUGN	5042-5060	5042
229	NCAACACUGGAUGCGGAUN	718	NAUCCGCAUCCAGUGUUGN	5042-5060	5042
230	GCAACACUGGAUGCGGAUC	719	GAUCCGCAUCCAGUIUUGC	5042-5060	5042
231	UCAACACUGGAUGCGGAUC	720	GAUCCGCAUCCAGUIUUGA	5042-5060	5042
232	NCAACACUGGAUGCGGAUC	721	GAUCCGCAUCCAGUIUUGA	5042-5060	5042
233	UCAACACUGGAUGCGGAUN	722	NAUCCGCAUCCAGUIUUGN	5042-5060	5042
234	NCAACACUGGAUGCGGAUN	723	NAUCCGCAUCCAGUIUUGN	5042-5060	5042
235	GUGUUCGAUGCCUACCCUCU	724	AGAGGUGAGCAUCGAACAC	5441-5459	5441
236	UUGUUCGAUGCCUACCCUCU	725	AGAGGUGAGCAUCGAACAA	5441-5459	5441

[0501]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
237	NUGUUCGAUGCUCACCCUCU	726	AGAGGUGAGCAUCGAAACAN	5441-5459	5441
238	UUGUUCGAUGCUCACCCUCN	727	NGAGGUGAGCAUCGAAACAA	5441-5459	5441
239	NUGUUCGAUGCUCACCCUCN	728	NGAGGUGAGCAUCGAAACAN	5441-5459	5441
240	GUGUUCGAUGCUCACCCUCU	729	AGAGGUGAGCAUCIAACAC	5441-5459	5441
241	UUGUUCGAUGCUCACCCUCU	730	AGAGGUGAGCAUCIAACAA	5441-5459	5441
242	NUGUUCGAUGCUCACCCUCU	731	AGAGGUGAGCAUCIAACAN	5441-5459	5441
243	UUGUUCGAUGCUCACCCUCN	732	NGAGGUGAGCAUCIAACAA	5441-5459	5441
244	NUGUUCGAUGCUCACCCUCN	733	NGAGGUGAGCAUCIAACAN	5441-5459	5441
245	CAUCUUGAAGGGUCCCCUGC	734	GCAGGGACCCUUCAAAGAUG	5519-5537	5519
246	UAUCUUGAAGGGUCCCCUGC	735	GCAGGGACCCUUCAAAGAU	5519-5537	5519
247	NAUCUUGAAGGGUCCCCUGC	736	GCAGGGACCCUUCAAAGAUN	5519-5537	5519
248	UAUCUUGAAGGGUCCCCUGN	737	NCAGGGACCCUUCAAAGAU	5519-5537	5519
249	NAUCUUGAAGGGUCCCCUGN	738	NCAGGGACCCUUCAAAGAUN	5519-5537	5519
250	UCGUAGUUGAGGCACAUCU	739	AGAUGUGCCUUCACUACGA	5533-5551	5533
251	NCGUAGUUGAGGCACAUCU	740	AGAUGUGCCUUCACUACGN	5533-5551	5533
252	UCGUAGUUGAGGCACAUCN	741	NGAUGUGCCUUCACUACGA	5533-5551	5533

[0502]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
253	NCGUAGUUGAGGCACAUCN	742	NGAUGUGCCUCAACUACGN	5533-5551	5533
254	UCGUAGUUGAGGCACAUCU	743	AGAUGUGCCUCAACUACIA	5533-5551	5533
255	NCGUAGUUGAGGCACAUCU	744	AGAUGUGCCUCAACUACIN	5533-5551	5533
256	UCGUAGUUGAGGCACAUCN	745	NGAUGUGCCUCAACUACIA	5533-5551	5533
257	NCGUAGUUGAGGCACAUCN	746	NGAUGUGCCUCAACUACIN	5533-5551	5533
258	CCUCGUAGUUGAGGCACAU	747	AUGUGCCUCAACUACGAGG	5535-5553	5535
259	UCUCGUAGUUGAGGCACAU	748	AUGUGCCUCAACUACGAGA	5535-5553	5535
260	NCUCGUAGUUGAGGCACAU	749	AUGUGCCUCAACUACGAGN	5535-5553	5535
261	UCUCGUAGUUGAGGCACAN	750	NUGUGCCUCAACUACGAGA	5535-5553	5535
262	NCUCGUAGUUGAGGCACAN	751	NUGUGCCUCAACUACGAGN	5535-5553	5535
263	CCUCGUAGUUGAGGCACAU	752	AUGUGCCUCAACUACIAGG	5535-5553	5535
264	UCUCGUAGUUGAGGCACAU	753	AUGUGCCUCAACUACIAGA	5535-5553	5535
265	NCUCGUAGUUGAGGCACAU	754	AUGUGCCUCAACUACIAGN	5535-5553	5535
266	UCUCGUAGUUGAGGCACAN	755	NUGUGCCUCAACUACIAGA	5535-5553	5535
267	NCUCGUAGUUGAGGCACAN	756	NUGUGCCUCAACUACIAGN	5535-5553	5535
268	CUUCAGGCAGGUCUCGCUG	757	CAGCGAGACCUGCCUGAAG	1493-1511	1493

[0503]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
269	UUUCAGGCAGGUCUCGCUG	758	CAGCGAGACCCUGCCUGAAA	1493-1511	1493
270	NUUCAGGCAGGUCUCGCUG	759	CAGCGAGACCCUGCCUGAAN	1493-1511	1493
271	UUUCAGGCAGGUCUCGCUN	760	NAGCGAGACCCUGCCUGAAA	1493-1511	1493
272	NUUCAGGCAGGUCUCGCUN	761	NAGCGAGACCCUGCCUGAAN	1493-1511	1493
273	GUCUGAAGAUGGUGACGUU	762	AACGUCACCAUCUUCAGAC	1617-1635	1617
274	UUCUGAAGAUGGUGACGUU	763	AACGUCACCAUCUUCAGAA	1617-1635	1617
275	NUCUGAAGAUGGUGACGUU	764	AACGUCACCAUCUUCAGAN	1617-1635	1617
276	UUCUGAAGAUGGUGACGUN	765	NACGUCACCAUCUUCAGAA	1617-1635	1617
277	NUCUGAAGAUGGUGACGUN	766	NACGUCACCAUCUUCAGAN	1617-1635	1617
278	GGUCUGAAGAUGGUGACGU	767	ACGUCACCAUCUUCAGACC	1618-1636	1618
279	UGUCUGAAGAUGGUGACGU	768	ACGUCACCAUCUUCAGACA	1618-1636	1618
280	NGUCUGAAGAUGGUGACGU	769	ACGUCACCAUCUUCAGACN	1618-1636	1618
281	UGUCUGAAGAUGGUGACGN	770	NCGUCACCAUCUUCAGACA	1618-1636	1618
282	NGUCUGAAGAUGGUGACGN	771	NCGUCACCAUCUUCAGACN	1618-1636	1618
283	GGUCUGAAGAUGGUGACGU	772	ACGUCACCAUCUUCAIACC	1618-1636	1618
284	UGUCUGAAGAUGGUGACGU	773	ACGUCACCAUCUUCAIACA	1618-1636	1618

[0504]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
285	NGUCUGAAGAUGGUGACGU	774	ACGUCACCAUCUUCAlACN	1618-1636	1618
286	UGUCUGAAGAUGGUGACGN	775	NCGUCACCAUCUUCAlACA	1618-1636	1618
287	NGUCUGAAGAUGGUGACGN	776	NCGUCACCAUCUUCAlACN	1618-1636	1618
288	CGGAAGUCAUCGGCCUGGA	777	UCCAGGCCGAUGACUUCGG	1777-1795	1777
289	UGGAAGUCAUCGGCCUGGA	778	UCCAGGCCGAUGACUUCGA	1777-1795	1777
290	NGGAAGUCAUCGGCCUGGA	779	UCCAGGCCGAUGACUUCGN	1777-1795	1777
291	UGGAAGUCAUCGGCCUGGN	780	NCCAGGCCGAUGACUUCGA	1777-1795	1777
292	NGGAAGUCAUCGGCCUGGN	781	NCCAGGCCGAUGACUUCGN	1777-1795	1777
293	CUUGAAGGUGUUGAAGAAG	782	CUUCUUCACACCCUUCAG	1832-1850	1832
294	UUUGAAGGUGUUGAAGAAG	783	CUUCUUCACACCCUUCAAA	1832-1850	1832
295	NUUGAAGGUGUUGAAGAAG	784	CUUCUUCACACCCUUCAN	1832-1850	1832
296	UUUGAAGGUGUUGAAGAAN	785	NUUCUUCACACCCUUCAAA	1832-1850	1832
297	NUUGAAGGUGUUGAAGAAN	786	NUUCUUCACACCCUUCAN	1832-1850	1832
298	UGCAGUUCGAGUAGUAGGU	787	ACCUACUACUCGACUGCA	2001-2019	2001
299	NGCAGUUCGAGUAGUAGGU	788	ACCUACUACUCGACUGCN	2001-2019	2001
300	UGCAGUUCGAGUAGUAGGN	789	NCCUACUACUCGACUGCA	2001-2019	2001

[0505]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
301	NGCAGUUCGAGUAGGN	790	NCCUACUACUCGAAUCGN	2001-2019	2001
302	UGCAGUUCGAGUAGGU	791	ACCUACUACUCGAAUCUICA	2001-2019	2001
303	NGCAGUUCGAGUAGGU	792	ACCUACUACUCGAAUCUICN	2001-2019	2001
304	UGCAGUUCGAGUAGGN	793	NCCUACUACUCGAAUCUICA	2001-2019	2001
305	NGCAGUUCGAGUAGGN	794	NCCUACUACUCGAAUCUICN	2001-2019	2001
306	CUUGGAGCAGGUGGUCCCU	795	AGGGACCAACCUGCCUCCAAAG	2915-2933	2915
307	UUUGGAGCAGGUGGUCCCU	796	AGGGACCAACCUGCCUCCAAA	2915-2933	2915
308	NUUGGAGCAGGUGGUCCCU	797	AGGGACCAACCUGCCUCCAAAN	2915-2933	2915
309	UUUGGAGCAGGUGGUCCCN	798	NGGGACCAACCUGCCUCCAAA	2915-2933	2915
310	NUUGGAGCAGGUGGUCCCN	799	NGGGACCAACCUGCCUCCAAAN	2915-2933	2915
311	UCUUGAUGGCCUUGGAGCA	800	UGCUCCAAAGGCCAUCAAGA	2925-2943	2925
312	NCUUGAUGGCCUUGGAGCA	801	UGCUCCAAAGGCCAUCAAGN	2925-2943	2925
313	UCUUGAUGGCCUUGGAGCN	802	NGCUCCAAAGGCCAUCAAGA	2925-2943	2925
314	NCUUGAUGGCCUUGGAGCN	803	NGCUCCAAAGGCCAUCAAGN	2925-2943	2925
315	CUGUCAUCGUGGUUCCACA	804	UGUGGAACCAACGAUGACAG	610-628	610
316	UUGUCAUCGUGGUUCCACA	805	UGUGGAACCAACGAUGACAA	610-628	610

[0506]

SEQ ID NO.: 反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.: 有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
317 NUGUCAUCGUGGUUCCACA	806 UGUGGAACCAACGAUGACAN	610-628	610
318 UUGUCAUCGUGGUUCCACN	807 NGUGGAACCAACGAUGACAA	610-628	610
319 NUGUCAUCGUGGUUCCACN	808 NGUGGAACCAACGAUGACAN	610-628	610
320 CUGUCAUCGUGGUUCCACA	809 UGUGGAACCAACGAUIACAG	610-628	610
321 UUGUCAUCGUGGUUCCACA	810 UGUGGAACCAACGAUIACAA	610-628	610
322 NUGUCAUCGUGGUUCCACA	811 UGUGGAACCAACGAUIACAN	610-628	610
323 UUGUCAUCGUGGUUCCACN	812 NGUGGAACCAACGAUIACAA	610-628	610
324 NUGUCAUCGUGGUUCCACN	813 NGUGGAACCAACGAUIACAN	610-628	610
325 ACAGAAAGCAGAGGUCUUGC	814 GCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
326 ACAGAAAGCAGAGGUCUUGN	815 NCAAGACCUCUGCUUCUGU	923-941	923
327 UCAGAAAGCAGAGGUCUUGC	816 GCAAGACCUCUGCUUCUGA	923-941	923
328 UCAGAAAGCAGAGGUCUUGN	817 NCAAGACCUCUGCUUCUGA	923-941	923
329 ACAGAAAGCAGAGGUCUUGC	818 GCAAGACCUCUGCUUCUIU	923-941	923
330 ACAGAAAGCAGAGGUCUUGN	819 NCAAGACCUCUGCUUCUIU	923-941	923
331 UCAGAAAGCAGAGGUCUUGC	820 GCAAGACCUCUGCUUCUIA	923-941	923
332 UCAGAAAGCAGAGGUCUUGN	821 NCAAGACCUCUGCUUCUIA	923-941	923

[0507]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
333	GCAGUUGGUGCAGUCUGUG	822	CACAGACUGCACCAACUGC	1277-1295	1277
334	UCAGUUGGUGCAGUCUGUG	823	CACAGACUGCACCAACUGA	1277-1295	1277
335	NCAGUUGGUGCAGUCUGUG	824	CACAGACUGCACCAACUGA	1277-1295	1277
336	UCAGUUGGUGCAGUCUGUN	825	NACAGACUGCACCAACUGN	1277-1295	1277
337	NCAGUUGGUGCAGUCUGUN	826	NACAGACUGCACCAACUGN	1277-1295	1277
338	GCAGUUGGUGCAGUCUGUG	827	CACAGACUGCACCAACUIC	1277-1295	1277
339	UCAGUUGGUGCAGUCUGUG	828	CACAGACUGCACCAACUUA	1277-1295	1277
340	NCAGUUGGUGCAGUCUGUG	829	CACAGACUGCACCAACUUA	1277-1295	1277
341	UCAGUUGGUGCAGUCUGUN	830	NACAGACUGCACCAACUIN	1277-1295	1277
342	NCAGUUGGUGCAGUCUGUN	831	NACAGACUGCACCAACUIN	1277-1295	1277
343	GCAGUACAGUGAAGGCACU	832	AGUGCCUUCACUGUACUGC	1446-1464	1446
344	UCAGUACAGUGAAGGCACU	833	AGUGCCUUCACUGUACUGA	1446-1464	1446
345	NCAGUACAGUGAAGGCACU	834	AGUGCCUUCACUGUACUGN	1446-1464	1446
346	UCAGUACAGUGAAGGCACN	835	NGUGCCUUCACUGUACUGA	1446-1464	1446
347	NCAGUACAGUGAAGGCACN	836	NGUGCCUUCACUGUACUGN	1446-1464	1446
348	GCAGUACAGUGAAGGCACU	837	AGUGCCUUCACUGUACUIC	1446-1464	1446

[0508]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
349	UCAGUACAGUGAAGGCACU	838	AGUGCCUUCACUGUACUIA	1446-1464	1446
350	NCAGUACAGUGAAGGCACU	839	AGUGCCUUCACUGUACUIN	1446-1464	1446
351	UCAGUACAGUGAAGGCACN	840	NGUGCCUUCACUGUACUIA	1446-1464	1446
352	NCAGUACAGUGAAGGCACN	841	NGUGCCUUCACUGUACUIN	1446-1464	1446
353	UGCUGUUGAAGUUCCCCACA	842	UGUGGGAACUUC AACAGCA	1758-1776	1758
354	NGCUGUUGAAGUUCCCCACA	843	UGUGGGAACUUC AACAGCN	1758-1776	1758
355	UGCUGUUGAAGUUCCCCACN	844	NGUGGGAACUUC AACAGCA	1758-1776	1758
356	NGCUGUUGAAGUUCCCCACN	845	NGUGGGAACUUC AACAGCN	1758-1776	1758
357	UGCUGUUGAAGUUCCCCACA	846	UGUGGGAACUUC AACAI CA	1758-1776	1758
358	NGCUGUUGAAGUUCCCCACA	847	UGUGGGAACUUC AACAI CN	1758-1776	1758
359	UGCUGUUGAAGUUCCCCACN	848	NGUGGGAACUUC AACAI CA	1758-1776	1758
360	NGCUGUUGAAGUUCCCCACN	849	NGUGGGAACUUC AACAI CN	1758-1776	1758
361	GGAUGCUGUUGAAGUUCCCC	850	GGGAACUUC AACAGCAUCC	1761-1779	1761
362	UGAUGCUGUUGAAGUUCCCC	851	GGGAACUUC AACAGCAUCA	1761-1779	1761
363	NGAUGCUGUUGAAGUUCCCC	852	GGGAACUUC AACAGCAUCN	1761-1779	1761
364	UGAUGCUGUUGAAGUUCCN	853	NGGAACUUC AACAGCAUCA	1761-1779	1761

[0509]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
365	NGAUGCUGUUGAAGUCCN	854	NGGAACUUCACAGCAUCN	1761-1779	1761
366	GGAUGCUGUUGAAGUCCC	855	GGGAACUUCACAICAUCC	1761-1779	1761
367	UGAUGCUGUUGAAGUCCC	856	GGGAACUUCACAICAUCA	1761-1779	1761
368	NGAUGCUGUUGAAGUCCC	857	GGGAACUUCACAICAUCN	1761-1779	1761
369	UGAUGCUGUUGAAGUCCN	858	NGGAACUUCACAICAUCA	1761-1779	1761
370	NGAUGCUGUUGAAGUCCN	859	NGGAACUUCACAICAUCN	1761-1779	1761
371	GGGUCUUGAAGGUGUUGAA	860	UUCAACACCUUCAAGACCC	1836-1854	1836
372	UGGUCUUGAAGGUGUUGAA	861	UUCAACACCUUCAAGACCA	1836-1854	1836
373	NGGUCUUGAAGGUGUUGAA	862	UUCAACACCUUCAAGACCN	1836-1854	1836
374	UGGUCUUGAAGGUGUUGAN	863	NUCAACACCUUCAAGACCA	1836-1854	1836
375	NGGUCUUGAAGGUGUUGAN	864	NUCAACACCUUCAAGACCN	1836-1854	1836
376	GGGUCUUGAAGGUGUUGAA	865	UUCAACACCUUCAAIACCC	1836-1854	1836
377	UGGUCUUGAAGGUGUUGAA	866	UUCAACACCUUCAAIACCA	1836-1854	1836
378	NGGUCUUGAAGGUGUUGAA	867	UUCAACACCUUCAAIACCN	1836-1854	1836
379	UGGUCUUGAAGGUGUUGAN	868	NUCAACACCUUCAAIACCA	1836-1854	1836
380	NGGUCUUGAAGGUGUUGAN	869	NUCAACACCUUCAAIACCN	1836-1854	1836

[0510]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
381	AAGCUGUCCUGAUUUGG	870	CCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
382	AAGCUGUCCUGAUUUGN	871	NCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
383	UAGCUGUCCUGAUUUGG	872	CCAACAUCAGGAACAGCUN	1867-1885	1867
384	UAGCUGUCCUGAUUUGN	873	NCAACAUCAGGAACAGCUU	1867-1885	1867
385	NAGCUGUCCUGAUUUGN	874	NCAACAUCAGGAACAGCUN	1867-1885	1867
386	AAGCUGUCCUGAUUUGG	875	CCAACAUCAGGAACAICUU	1867-1885	1867
387	AAGCUGUCCUGAUUUGN	876	NCAACAUCAGGAACAICUU	1867-1885	1867
388	UAGCUGUCCUGAUUUGG	877	CCAACAUCAGGAACAICUN	1867-1885	1867
389	UAGCUGUCCUGAUUUGN	878	NCAACAUCAGGAACAICUU	1867-1885	1867
390	NAGCUGUCCUGAUUUGN	879	NCAACAUCAGGAACAICUN	1867-1885	1867
391	ACAUGCAGUUCGAGUAGUA	880	UACUACUCGAAACUGCAUGU	2004-2022	2004
392	ACAUGCAGUUCGAGUAGUN	881	NACUACUCGAAACUGCAUGU	2004-2022	2004
393	UCAUGCAGUUCGAGUAGUA	882	UACUACUCGAAACUGCAUGA	2004-2022	2004
394	UCAUGCAGUUCGAGUAGUN	883	NACUACUCGAAACUGCAUGA	2004-2022	2004
395	NCAUGCAGUUCGAGUAGUN	884	NACUACUCGAAACUGCAUGN	2004-2022	2004
396	GAAGCCAAACACUCGAGGUG	885	CACCUAGCAGUUGGCUUC	2234-2252	2234

[0511]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
397	UAGCCAAACACUGCAGGUG	886	CACCUGCAGUGUUGGCUUA	2234-2252	2234
398	NAAGCCAAACACUGCAGGUG	887	CACCUGCAGUGUUGGCUUN	2234-2252	2234
399	UAGCCAAACACUGCAGGUN	888	NACCUGCAGUGUUGGCUUA	2234-2252	2234
400	NAAGCCAAACACUGCAGGUN	889	NACCUGCAGUGUUGGCUUN	2234-2252	2234
401	GAGCCAAACACUGCAGGUG	890	CACCUGCAGUGUUGICUUC	2234-2252	2234
402	UAGCCAAACACUGCAGGUG	891	CACCUGCAGUGUUGICUUA	2234-2252	2234
403	NAAGCCAAACACUGCAGGUG	892	CACCUGCAGUGUUGICUUN	2234-2252	2234
404	UAGCCAAACACUGCAGGUN	893	NACCUGCAGUGUUGICUUA	2234-2252	2234
405	NAAGCCAAACACUGCAGGUN	894	NACCUGCAGUGUUGICUUN	2234-2252	2234
406	CUGUAAACAGGUCAUGUCCA	895	UGGACAUGACCUGUUAACAG	2536-2554	2536
407	UUGUAAACAGGUCAUGUCCA	896	UGGACAUGACCUGUUAACAA	2536-2554	2536
408	NUGUAAACAGGUCAUGUCCA	897	UGGACAUGACCUGUUAACAN	2536-2554	2536
409	UUGUAAACAGGUCAUGUCCN	898	NGGACAUGACCUGUUAACAA	2536-2554	2536
410	NUGUAAACAGGUCAUGUCCN	899	NGGACAUGACCUGUUAACAN	2536-2554	2536
411	CCGUUGAAGCUGUAGCUCU	900	AGAGCUACAGCUUCAACGG	2797-2815	2797
412	UCGUUGAAGCUGUAGCUCU	901	AGAGCUACAGCUUCAACGA	2797-2815	2797

[0512]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
413	NCGUUGAAGCUGUAGCUCU	902	AGAGCUACAGCUUCAACGN	2797-2815	2797
414	UCGUUGAAGCUGUAGCUCN	903	NGAGCUACAGCUUCAACGA	2797-2815	2797
415	NCGUUGAAGCUGUAGCUCN	904	NGAGCUACAGCUUCAACGN	2797-2815	2797
416	CCGUUGAAGCUGUAGCUCU	905	AGAGCUACAGCUUCAACIG	2797-2815	2797
417	UCGUUGAAGCUGUAGCUCU	906	AGAGCUACAGCUUCAACIA	2797-2815	2797
418	NCGUUGAAGCUGUAGCUCU	907	AGAGCUACAGCUUCAACIN	2797-2815	2797
419	UCGUUGAAGCUGUAGCUCN	908	NGAGCUACAGCUUCAACIA	2797-2815	2797
420	NCGUUGAAGCUGUAGCUCN	909	NGAGCUACAGCUUCAACIN	2797-2815	2797
421	CAGUACAGUGAAGGCACUG	910	CAGUGCCUUCACUGUACUG	1445-1463	1445
422	UAGUACAGUGAAGGCACUG	911	CAGUGCCUUCACUGUACUA	1445-1463	1445
423	UAGUACAGUGAAGGCACUN	912	NAGUGCCUUCACUGUACUA	1445-1463	1445
424	NAGUACAGUGAAGGCACUG	913	CAGUGCCUUCACUGUACUN	1445-1463	1445
425	NAGUACAGUGAAGGCACUN	914	NAGUGCCUUCACUGUACUN	1445-1463	1445
426	CUCGAAGCUGUUCUUGAUG	915	CAUCAGGAACAGCUUCGAG	1871-1889	1871
427	UUCGAAGCUGUUCUUGAUG	916	CAUCAGGAACAGCUUCGAA	1871-1889	1871
428	UUCGAAGCUGUUCUUGAUN	917	NAUCAGGAACAGCUUCGAA	1871-1889	1871

[0513]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
429	NUCGAAGCUGUUCUGAUG	918	CAUCAGGAACAGCUUCGAN	1871-1889	1871
430	NUCGAAGCUGUUCUGAUN	919	NAUCAGGAACAGCUUCGAN	1871-1889	1871
431	CUCGAAGCUGUUCUGAUG	920	CAUCAGGAACAGCUUCIAG	1871-1889	1871
432	UUCGAAGCUGUUCUGAUG	921	CAUCAGGAACAGCUUCIAA	1871-1889	1871
433	UUCGAAGCUGUUCUGAUN	922	NAUCAGGAACAGCUUCIAA	1871-1889	1871
434	NUCGAAGCUGUUCUGAUG	923	CAUCAGGAACAGCUUCIAN	1871-1889	1871
435	NUCGAAGCUGUUCUGAUN	924	NAUCAGGAACAGCUUCIAN	1871-1889	1871
436	UCUUGUUCAGGCAAAUCAG	925	CUGAUUUGCCUGAACAAAGA	4992-5010	4992
437	UCUUGUUCAGGCAAAUCAN	926	NUGAUUUGCCUGAACAAAGA	4992-5010	4992
438	NCUUGUUCAGGCAAAUCAG	927	CUGAUUUGCCUGAACAAAGN	4992-5010	4992
439	NCUUGUUCAGGCAAAUCAN	928	NUGAUUUGCCUGAACAAAGN	4992-5010	4992
440	UCACCAAAGUGGUUGUCCU	929	AGGACAACCAACUUUGGUGA	6798-6816	6798
441	UCACCAAAGUGGUUGUCCN	930	NGGACAACCAACUUUGGUGA	6798-6816	6798
442	NCACCAAAGUGGUUGUCCU	931	AGGACAACCAACUUUGGUGN	6798-6816	6798
443	NCACCAAAGUGGUUGUCCN	932	NGGACAACCAACUUUGGUGN	6798-6816	6798
444	UCACCAAAGUGGUUGUCCU	933	AGGACAACCAACUUUIGUGA	6798-6816	6798

[0514]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
445	UCACCAAGUGGUUGUCCN	934	NGGACAACCAUUUIGUGA	6798-6816	6798
446	NCACCAAGUGGUUGUCCU	935	AGGACAACCAUUUIGUGN	6798-6816	6798
447	NCACCAAGUGGUUGUCCN	936	NGGACAACCAUUUIGUGN	6798-6816	6798
448	GAGCAGAGGUUUCUGGU	937	ACCAGAACAACCCUCUGCUC	8739-8757	8739
449	UAGCAGAGGUUUCUGGU	938	ACCAGAACAACCCUCUGCUA	8739-8757	8739
450	UAGCAGAGGUUUCUGGN	939	NCCAGAACAACCCUCUGCUA	8739-8757	8739
451	NAGCAGAGGUUUCUGGU	940	ACCAGAACAACCCUCUGCUN	8739-8757	8739
452	NAGCAGAGGUUUCUGGN	941	NCCAGAACAACCCUCUGCUN	8739-8757	8739
453	GAGCAGAGGUUUCUGGU	942	ACCAGAACAACCCUCUICUC	8739-8757	8739
454	UAGCAGAGGUUUCUGGU	943	ACCAGAACAACCCUCUICUA	8739-8757	8739
455	UAGCAGAGGUUUCUGGN	944	NCCAGAACAACCCUCUICUA	8739-8757	8739
456	NAGCAGAGGUUUCUGGU	945	ACCAGAACAACCCUCUICUN	8739-8757	8739
457	NAGCAGAGGUUUCUGGN	946	NCCAGAACAACCCUCUICUN	8739-8757	8739
458	UAGAUUGUGCUGGUUGUAG	947	CUACAACCAAGCACAACUCUC	9310-9328	9310
459	UAGAUUGUGCUGGUUGUAG	948	CUACAACCAAGCACAACUCUA	9310-9328	9310
460	NAGAUUGUGCUGGUUGUAG	949	CUACAACCAAGCACAACUCUN	9310-9328	9310

[0515]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
461	UAGAUUGUCUGGUUGUAN	950	NUACAACGACACAUCUA	9310-9328	9310
462	NAGAUUGUCUGGUUGUAN	951	NUACAACGACACAUCUN	9310-9328	9310
463	CAGAGUUUGUCUGGUUGU	952	ACAACGACACAUCUCUG	10206-10224	10206
464	UAGAGUUUGUCUGGUUGU	953	ACAACGACACAUCUCUA	10206-10224	10206
465	NAGAGUUUGUCUGGUUGU	954	ACAACGACACAUCUCUN	10206-10224	10206
466	UAGAGUUUGUCUGGUUGN	955	NCAACGACACAUCUCUA	10206-10224	10206
467	NAGAGUUUGUCUGGUUGN	956	NCAACGACACAUCUCUN	10206-10224	10206
468	CUUGUCACCAAGUGGUUG	957	CAACCAUUUGGUGACAAG	11014-11032	11014
469	UUUGUCACCAAGUGGUUG	958	CAACCAUUUGGUGACAAA	11014-11032	11014
470	UUUGUCACCAAGUGGUUG	959	CAACCAUUUGGUGACAAN	11014-11032	11014
471	UUUGUCACCAAGUGGUUN	960	NAACCAUUUGGUGACAAA	11014-11032	11014
472	UUUGUCACCAAGUGGUUN	961	NAACCAUUUGGUGACAAN	11014-11032	11014
473	CAGAGUUUGUGUUGGUUGU	962	ACAACCAACAACUUCUG	11361-11379	11361
474	UAGAGUUUGUGUUGGUUGU	963	ACAACCAACAACUUCUA	11361-11379	11361
475	NAGAGUUUGUGUUGGUUGU	964	ACAACCAACAACUUCUN	11361-11379	11361
476	UAGAGUUUGUGUUGGUUGN	965	NCAACCAACAACUUCUA	11361-11379	11361

[0516]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
477	NAGAGUUGUUGGUUGN	966	NCAACCAACACACUUCUN	11361-11379	11361
478	UCUAGUUGUAGGAGCAGAG	967	CUCUGCUCUACAACUAGA	12965-12983	12965
479	GCUAGUUGUAGGAGCAGAG	968	CUCUGCUCUACAACUAGC	12965-12983	12965
480	NCUAGUUGUAGGAGCAGAG	969	CUCUGCUCUACAACUAGN	12965-12983	12965
481	UCUAGUUGUAGGAGCAGAN	970	NUCUGCUCUACAACUAGA	12965-12983	12965
482	NCUAGUUGUAGGAGCAGAN	971	NUCUGCUCUACAACUAGN	12965-12983	12965
483	UGGUUCAGGAACACUUCCC	972	GGGAAGUGUCCUGAACCA	1567-1585	1567
484	NGGUUCAGGAACACUUCCC	973	GGGAAGUGUCCUGAACCN	1567-1585	1567
485	UGGUUCAGGAACACUUCCN	974	NGGAAGUGUCCUGAACCA	1567-1585	1567
486	NGGUUCAGGAACACUUCCN	975	NGGAAGUGUCCUGAACCN	1567-1585	1567
487	UGGUUCAGGAACACUUCCC	976	GGGAAGUGUCCUUAACCA	1567-1585	1567
488	NGGUUCAGGAACACUUCCC	977	GGGAAGUGUCCUUAACCN	1567-1585	1567
489	UGGUUCAGGAACACUUCCN	978	NGGAAGUGUCCUUAACCA	1567-1585	1567
490	NGGUUCAGGAACACUUCCN	979	NGGAAGUGUCCUUAACCN	1567-1585	1567
491	GAUGUCGUCGAAGUUCCEA	980	UGGGAACUUCGACGACAUC	3155-3173	3155
492	UAUGUCGUCGAAGUUCCEA	981	UGGGAACUUCGACGACAU	3155-3173	3155

[0517]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
493	NAUGUCGUCGAAGUCCCA	982	UGGGAACUUCGACGACAUN	3155-3173	3155
494	UAUGUCGUCGAAGUCCCN	983	NGGGAACUUCGACGACAUA	3155-3173	3155
495	NAUGUCGUCGAAGUCCCN	984	NGGGAACUUCGACGACAUN	3155-3173	3155
496	GAUGUCGUCGAAGUCCCA	985	UGGGAACUUCGACIACAUC	3155-3173	3155
497	UAUGUCGUCGAAGUCCCA	986	UGGGAACUUCGACIACAUA	3155-3173	3155
498	NAUGUCGUCGAAGUCCCA	987	UGGGAACUUCGACIACAUN	3155-3173	3155
499	UAUGUCGUCGAAGUCCCN	988	NGGGAACUUCGACIACAUA	3155-3173	3155
500	NAUGUCGUCGAAGUCCCN	989	NGGGAACUUCGACIACAUN	3155-3173	3155
501	AUUUCUGCCCAAGAGGAGGU	990	ACCUCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
502	AUUUCUGCCCAAGAGGAGGN	991	NCCUCUCUUGGCAGAAAU	6777-6795	6777
503	UUUUCUGCCCAAGAGGAGGU	992	ACCUCUCUUGGCAGAAA	6777-6795	6777
504	UUUUCUGCCCAAGAGGAGGN	993	NCCUCUCUUGGCAGAAA	6777-6795	6777
505	UUUUCUGCCCAAGAGGAGGN	994	NCCUCUCUUGGCAGAAAN	6777-6795	6777
506	AUUUCUGCCCAAGAGGAGGU	995	ACCUCUCUUGICAGAAAU	6777-6795	6777
507	AUUUCUGCCCAAGAGGAGGN	996	NCCUCUCUUGICAGAAAU	6777-6795	6777
508	UUUUCUGCCCAAGAGGAGGU	997	ACCUCUCUUGICAGAAA	6777-6795	6777

[0518]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
509	UUUUCUGCCAAAGAGGAGGN	998	NCCUCCUCUUIGICAGAAA	6777-6795	6777
510	UUUUCUGCCAAAGAGGAGGN	999	NCCUCCUCUUIGICAGAAAN	6777-6795	6777
511	UGUUGUUGAAGAUGAUCUC	1000	GAGAUCAUCUUCACAAACA	15051-15069	15051
512	UGUUGUUGAAGAUGAUCUN	1001	NAGAUCAUCUUCACAAACA	15051-15069	15051
513	NGUUGUUGAAGAUGAUCUC	1002	GAGAUCAUCUUCACAAACN	15051-15069	15051
514	NGUUGUUGAAGAUGAUCUN	1003	NAGAUCAUCUUCACAAACN	15051-15069	15051
515	UGUUGUUGUAGGUUUCCUU	1004	AAGGAAACCUACAAACA	5346-5364	5346
516	NGUUGUUGUAGGUUUCCUU	1005	AAGGAAACCUACAAACN	5346-5364	5346
517	UGUUGUUGUAGGUUUCCUN	1006	NAGGAAACCUACAAACA	5346-5364	5346
518	NGUUGUUGUAGGUUUCCUN	1007	NAGGAAACCUACAAACN	5346-5364	5346
519	AUCUUGUCCUCAUCAAGA	1008	UCUUUGAUGAGGACAAGAU	3694-3712	3694
520	AUCUUGUCCUCAUCAAGN	1009	NCUUUGAUGAGGACAAGAU	3694-3712	3694
521	NUCUUGUCCUCAUCAAGN	1010	NCUUUGAUGAGGACAAGAN	3694-3712	3694
522	UUCUUGUCCUCAUCAAGA	1011	UCUUUGAUGAGGACAAGAA	3694-3712	3694
523	UUCUUGUCCUCAUCAAGN	1012	NCUUUGAUGAGGACAAGAA	3694-3712	3694
524	GCAUCUUGUCCUCAUCAA	1013	UUUGAUGAGGACAAGAUGC	3696-3714	3696

[0519]

SEQ ID NO.:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
525	UCAUCUUGUCCUCAUCAA	1014	UUUGAUGAGGACAAAGAUGA	3696-3714	3696
526	UCAUCUUGUCCUCAUCAA	1015	UUUGAUGAGGACAAAGAUGA	3696-3714	3696
527	NCAUCUUGUCCUCAUCAA	1016	UUUGAUGAGGACAAAGAUGN	3696-3714	3696
528	NCAUCUUGUCCUCAUCAA	1017	UUUGAUGAGGACAAAGAUGN	3696-3714	3696
529	GCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1018	CUCUGCUCCUACAACUAGC	6998-7016	6998
530	UCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1019	CUCUGCUCCUACAACUAGA	6998-7016	6998
531	NCUAGUUGUAGGAGCAGAG	1020	CUCUGCUCCUACAACUAGN	6998-7016	6998
532	UCUAGUUGUAGGAGCAGAN	1021	NUCUGCUCCUACAACUAGA	6998-7016	6998
533	NCUAGUUGUAGGAGCAGAN	1022	NUCUGCUCCUACAACUAGN	6998-7016	6998
534	UAGUUGUAGAAGCAGAGGU	1023	ACCUCUGCUUUCUACAACUA	7980-7998	7980
535	NAGUUGUAGAAGCAGAGGU	1024	ACCUCUGCUUUCUACAACUN	7980-7998	7980
536	UAGUUGUAGAAGCAGAGGN	1025	NCCUCUGCUUUCUACAACUA	7980-7998	7980
537	NAGUUGUAGAAGCAGAGGN	1026	NCCUCUGCUUUCUACAACUN	7980-7998	7980
538	CAGAAGUUUGUCUGGUUAU	1027	AUAACCGACACAACUUCUG	8448-8466	8448
539	UAGAAGUUUGUCUGGUUAU	1028	AUAACCGACACAACUUCUA	8448-8466	8448
540	NAGAAGUUUGUCUGGUUAU	1029	AUAACCGACACAACUUCUN	8448-8466	8448

[0520]

SEQ ID NO:.	反义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有义链碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
541	UAGAGUUGUGCUGGUUAN	1030	NUAACGACACACUUCUA	8448-8466	8448
542	NAGAGUUGUGCUGGUUAN	1031	NUAACGACACACUUCUN	8448-8466	8448
543	CCAACACUGCAGGUGAUGU	1032	ACAUCACCUGCAGUGUUGG	2230-2248	2230
544	UCAACACUGCAGGUGAUGU	1033	ACAUCACCUGCAGUGUUGA	2230-2248	2230
545	NCAACACUGCAGGUGAUGU	1034	ACAUCACCUGCAGUGUUGN	2230-2248	2230
546	UCAACACUGCAGGUGAUGN	1035	NCAUCACCUGCAGUGUUGA	2230-2248	2230
547	NCAACACUGCAGGUGAUGN	1036	NCAUCACCUGCAGUGUUGN	2230-2248	2230
548	CCAACACUGCAGGUGAUGU	1037	ACAUCACCUGCAGUIUUGG	2230-2248	2230
549	UCAACACUGCAGGUGAUGU	1038	ACAUCACCUGCAGUIUUGA	2230-2248	2230
550	NCAACACUGCAGGUGAUGU	1039	ACAUCACCUGCAGUIUUGN	2230-2248	2230
551	UCAACACUGCAGGUGAUGN	1040	NCAUCACCUGCAGUIUUGA	2230-2248	2230
552	NCAACACUGCAGGUGAUGN	1041	NCAUCACCUGCAGUIUUGN	2230-2248	2230
553	CAUCUUGUCCUCAUCAAG	1042	CUUUGAUGAGGACAAAG	3695-3713	3695
554	UAUCUUGUCCUCAUCAAG	1043	CUUUGAUGAGGACAAAGUA	3695-3713	3695
555	NAUCUUGUCCUCAUCAAG	1044	CUUUGAUGAGGACAAAGUN	3695-3713	3695
556	UAUCUUGUCCUCAUCAAN	1045	NUUUGAUGAGGACAAAGUA	3695-3713	3695

[0521]

反义链碱基序列 SEQ ID NO.:. (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	有义链碱基序列 SEQ ID NO.:. (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	鉴定的序列在 SEQ ID NO: 1 上的对应位置	靶向的基因 位置
557 NAUCUUGUCCUCA AAN	1046 NUUUGAUGAGGACAAGAUN	3695-3713	3695
558 GUCGUGUGGUAGAUGACGU	1047 ACGUCAUCUACCCACACGAC	3910-3928	3910
559 UUCGUGUGGUAGAUGACGU	1048 ACGUCAUCUACCCACACGAA	3910-3928	3910
560 NUCGUGUGGUAGAUGACGU	1049 ACGUCAUCUACCCACACGAN	3910-3928	3910
561 UUCGUGUGGUAGAUGACGN	1050 NCGUCAUCUACCCACACGAA	3910-3928	3910
562 NUCGUGUGGUAGAUGACGN	1051 NCGUCAUCUACCCACACGAN	3910-3928	3910
563 GUCGUGUGGUAGAUGACGU	1052 ACGUCAUCUACC 阿拉伯胶 C	3910-3928	3910
564 UUCGUGUGGUAGAUGACGU	1053 ACGUCAUCUACC 阿拉伯胶 A	3910-3928	3910
565 NUCGUGUGGUAGAUGACGU	1054 ACGUCAUCUACC 阿拉伯胶 N	3910-3928	3910
566 UUCGUGUGGUAGAUGACGN	1055 NCGUCAUCUACC 阿拉伯胶 A	3910-3928	3910
567 NUCGUGUGGUAGAUGACGN	1056 NCGUCAUCUACC 阿拉伯胶 N	3910-3928	3910

[0522] 包含表2中的核苷酸序列或由其组成的MUC5AC RNAi试剂有义链和反义链可以是修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸。在一些实施方案中,具有包含表2中的核苷酸序列中的任

一个或由其组成的有义链和反义链序列的MUC5AC RNAi试剂是所有的或基本上所有的修饰的核苷酸。

[0523] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的反义链包含至少15个连续核苷酸,其与表2中的任何反义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的有义链包含至少15个连续核苷酸,其与表2中的任何有义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。

[0524] 如本文中使用的,在表2公开的序列中所列的每个N可以独立地选自任何和所有核碱基(包括在修饰的和未修饰的核苷酸上发现的那些)。在一些实施方案中,在表2公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一条链上对应位置处的N核苷酸互补的核碱基。在一些实施方案中,在表2公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一条链上对应位置处的N核苷酸不互补的核碱基。在一些实施方案中,在表2公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一条链上对应位置处的N核苷酸相同的核碱基。在一些实施方案中,在表2公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一条链上对应位置处的N核苷酸不同的核碱基。

[0525] 某些修饰的MUC5AC RNAi试剂有义链和反义链提供在表3、表4、表5、表6、表7和表11中。某些修饰的MUC5AC RNAi试剂反义链以及其基础的未修饰的核碱基序列提供在表3中。某些修饰的MUC5AC RNAi试剂有义链以及其基础的未修饰的核碱基序列提供在表4、5和6中。在形成MUC5AC RNAi试剂时,在上述表3、4、5、6和7以及表2中所列的基础碱基序列各自中的每个核苷酸可以是修饰的核苷酸。

[0526] 本文描述的MUC5AC RNAi试剂通过使反义链与有义链退火而形成。含有表2、表4、表5、表6、表7或表11中所列的序列的有义链可以与含有表2、表3或表11中所列的序列的任何反义链杂交,条件是两个序列具有在连续16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上至少85%互补性的区域。

[0527] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表2或表3中的任一个序列的核苷酸序列。

[0528] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含双链体或由双链体组成,所述双链体具有表2、表3、表4、表5、表6、表7或表11中的任一个序列的有义链和反义链的核碱基序列。

[0529] 含有修饰的核苷酸的反义链的例子提供在表3中。含有修饰的核苷酸的有义链的例子提供在表4、5和6中。

[0530] 如表3、4、5、6、7和11中所用的,使用以下注释指示修饰的核苷酸、靶向基团和连接基团:

[0531] A =腺苷-3'-磷酸

[0532] C =胞苷-3'-磷酸

[0533] G =鸟苷-3'-磷酸

[0534] U =尿苷-3'-磷酸

[0535] I =肌苷-3'-磷酸

[0536] a =2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸

[0537] as =2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯

[0538] c =2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸

[0539] cs =2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯

- [0540] g = 2'-0-甲基鸟苷-3'-磷酸
[0541] gs = 2'-0-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯
[0542] i = 2'-0-甲基肌苷-3'-磷酸
[0543] is = 2'-0-甲基肌苷-3'-硫代磷酸酯
[0544] t = 2'-0-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸
[0545] ts = 2'-0-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
[0546] u = 2'-0-甲基尿苷-3'-磷酸
[0547] us = 2'-0-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
[0548] Af = 2'-氟腺苷-3'-磷酸
[0549] Afs = 2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
[0550] Cf = 2'-氟胞苷-3'-磷酸
[0551] Cfs = 2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯
[0552] Gf = 2'-氟鸟苷-3'-磷酸
[0553] Gfs = 2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯
[0554] Tf = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-磷酸
[0555] Tfs = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
[0556] Uf = 2'-氟尿苷-3'-磷酸
[0557] Ufs = 2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯
[0558] dT = 2'-脱氧胸苷-3'-磷酸
[0559] A_{UNA} = 2',3'-seco-腺苷-3'-磷酸
[0560] A_{UNA}s = 2',3'-seco-腺苷-3'-硫代磷酸酯
[0561] C_{UNA} = 2',3'-seco-胞苷-3'-磷酸
[0562] C_{UNA}s = 2',3'-seco-胞苷-3'-硫代磷酸酯
[0563] G_{UNA} = 2',3'-seco-鸟苷-3'-磷酸
[0564] G_{UNA}s = 2',3'-seco-鸟苷-3'-硫代磷酸酯
[0565] U_{UNA} = 2',3'-seco-尿苷-3'-磷酸
[0566] U_{UNA}s = 2',3'-seco-尿苷-3'-硫代磷酸酯
[0567] a_{2N} = 参见表12
[0568] a_{2Ns} = 参见表12
[0569] (invAb) = 倒置脱碱基脱氧核糖核苷酸-5'-磷酸酯, 参见表12
[0570] (invAb)s = 倒置脱碱基脱氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯, 参见表12
[0571] s = 硫代磷酸酯键
[0572] p = 末端磷酸酯(如合成的)
[0573] vpdN = 膦酸乙烯酯脱氧核糖核苷酸
[0574] cPrpa = 5'-环丙基膦酸酯-2'-0-甲基腺苷-3'-磷酸(参见表12)
[0575] cPrpas = 5'-环丙基膦酸酯-2'-0-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯(参见表12)
[0576] cPrpu = 5'-环丙基膦酸酯-2'-0-甲基尿苷-3'-磷酸(参见表12)
[0577] cPrpus = 5'-环丙基膦酸酯-2'-0-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯(参见表12)
[0578] (Alk-SS-C6) = 参见表12

- [0579] (C6-SS-Alk) = 参见表12
[0580] (C6-SS-C6) = 参见表12
[0581] (6-SS-6) = 参见表12
[0582] (C6-SS-Alk-Me) = 参见表12
[0583] (NH₂-C6) = 参见表12
[0584] (TriAlk14) = 参见表12
[0585] (TriAlk14)s = 参见表12
[0586] -C6- = 参见表12
[0587] -C6s- = 参见表12
[0588] -L6-C6- = 参见表12
[0589] -L6-C6s- = 参见表12
[0590] -Alk-cyHex- = 参见表12
[0591] -Alk-cyHexs- = 参见表12

[0592] (TA14) = 参见表12 (在缀合以后 (TriAlk14)s 的结构)

[0593] (TA14)s = 参见表12 (在缀合以后 (TriAlk14)s 的结构)

[0594] 如本领域普通技术人员将容易地理解的,除非通过序列(例如,通过硫代磷酸酯键“s”)另外指明,否则当存在于寡核苷酸中时,核苷酸单体通过5'-3'-磷酸二酯键相互连接。如本领域普通技术人员清楚地理解的,包括如本文公开的修饰的核苷酸序列中所示的硫代磷酸酯键替代通常存在于寡核苷酸中的磷酸二酯键。此外,本领域普通技术人员将容易地理解,在给定寡核苷酸序列的3'末端处的末端核苷酸将通常在给定单体的相应3'位置处具有羟基(-OH)基团而非离体磷酸酯部分。另外,对于本文公开的实施方案,当观察各条链5'→3'时,插入倒置脱碱基残基,使得脱氧核糖的3'位置连接在各条链上的上述单体的3'末端(参见,例如,表12)。此外,如普通技术人员容易地理解和明白的,尽管本文描述的硫代磷酸酯化学结构通常显示在硫原子上的阴离子,但本文公开的发明涵盖所有硫代磷酸酯互变异构体(例如,其中硫原子具有双键且阴离子是在氧原子上)。除非本文另外明确指出,否则当描述本文公开的MUC5AC RNAi试剂和MUC5AC RNAi试剂的组合物时,使用本领域普通技术人员的此类理解。

[0595] 与本文公开的MUC5AC RNAi试剂一起使用的靶向基团和连接基团的某些例子被包括在下表12中提供的化学结构中。本文公开的每条有义链和/或反义链可以具有本文列出的任何靶向基团或连接基团,以及缀合至所述序列的5'和/或3'末端的其它靶向基团或连接基团。

[0596]

表 3. MUC5AC RNAi 试剂反义链序列

AS 链 ID	修饰的反义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10579-AS	usUfsusGfaUfgGfcCfuUfgGfaGfcAfgGfsu	1057	UUUGAUGGCCCUUGGAGCAGGU	1517
AM10581-AS	asAfsusCfuUfgAfuGfgCfcUfuGfgAfgCfsa	1058	AAUCUUGAUGGCCUUGGAGCA	1518
AM10583-AS	usUfsusGfaAfcUfcGfgGfgCfuGfaGfgUfsu	1059	UUUGAACUCGGGGCUGAGGUU	1519
AM10585-AS	usGfsasUfgCfuGfcAfcUfgCfuUfcUfgGfsg	1060	UGAUGCUGCACUGCUCUGGG	1520
AM10587-AS	usUfsasGfuCfgCfaGfaAfcAfgAfgGfgCfsa	1061	UUAGUCGCAGAACAGAGGGCA	1521
AM10589-AS	asGfsusAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfaGfgGfsc	1062	AGUAGUCGCAGAACAGAGGGC	1522
AM10591-AS	usUfsasGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfaGfg	1063	UUAGUAGUCGCAGAACAGAGG	1523
AM10593-AS	usGfsusAfgUfaGfuCfcGfaGfaAfcAfgAfg	1064	UGUAGUAGUCGCAGAACAGAG	1524
AM10595-AS	usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1065	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM10597-AS	asUfsasGfuUfgUfaGfcAfgAfuGfgGfuGfsg	1066	AUAGUUGUAGCAGAUUGGUGG	1526
AM10599-AS	usUfscsCfaCfcUfcGfaAfcCfaCfuUfuGfsc	1067	UUCCACGUCGAACCAUUUGC	1527
AM10601-AS	usAfsasGfuCfcAfcGfuCfcAfaCfcAfcUfsc	1068	UAAGUCCACGUCGAACCAUC	1528
AM10603-AS	usGfsgsAfaGfuCfcAfcGfuCfcAfaCfcAfc	1069	UGGAAGUCCACGUCGAACCA	1529
AM10605-AS	usGfsgsAfaGfU _{UNA} CfcAfcGfuCfcAfaCfcAfc	1070	UGGAAGUCCACGUCGAACCA	1529
AM10739-AS	cPrpasAfsGsGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1071	AAGGUCUUUAGUGGAAGCUG	1530
AM10741-AS	cPrpasAfsGsGfuCfuU _{UNA} UfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1072	AAGGUCUUUAGUGGAAGCUG	1530
AM10743-AS	cPrpusAfsCsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1073	UACCAGUCUGAGCAUACUUC	1531

[0597]

AM10744-AS	cPrpusAfsesCfaGfU _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1074	UACCAGUGCUGAGCAUACUUC	1531
AM10747-AS	cPrpusUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1075	UUUGAAGGUGUUUGAAGAAGGC	1532
AM10764-AS	asGfsasUfgCfuGfgUfcUfuCfuUfgUfcCfsc	1076	AGAUGCUGGUCUUCUUGUCCCC	1533
AM10766-AS	usGfsusUfgAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfsc	1077	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM10768-AS	usUfsesUfuGfuUfcAfgGfcAfaAfuCfaGfsc	1078	UUCUUGUUCAGGCACAUCAGC	1535
AM10770-AS	asUfsgsUfuGfuUfgUfaGfgUfuUfcCfuUfsg	1079	AUGUUGUUGUAGGUUUCUUG	1536
AM10772-AS	asUfsgsAfuGfuUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfsc	1080	AUGAUGUUGUUGUAGGUUUC	1537
AM10790-AS	usUfsgsAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfuUfsc	1081	UUGAUGAAGAUGCUGGUUUC	1538
AM10792-AS	usGfsasUfcUfgGfuAfgUfuGfuAfgCfaGfsc	1082	UGAUCUGGUAGUUGUAGCAGC	1539
AM10794-AS	usCfscsUfgAfuCfuGfgUfaGfuUfgUfaGfsc	1083	UCCUGAUCUGGUAGUUGUAGC	1540
AM10796-AS	usAfsusUfuGfuAfgCfaGfaUfgGfgUfgGfsg	1084	UAGUUGUAGCAGAUGGGUGGG	1541
AM10798-AS	usCfsasAfcAfcUfgGfaUfgCfgGfaUfcUfsc	1085	UCAACACUGGAUGCGGAUCUC	1542
AM10800-AS	usUfsgsUfuCfgAfuGfcUfcAfcCfuCfuGfsg	1086	UUGUUCGAUGCUCACCUUCUG	1543
AM10802-AS	usAfsusCfuUfgAfaGfgGfuCfcCfuGfcUfsg	1087	UAUCUUGAAGGUUCCUUCUG	1544
AM10804-AS	usCfsgsUfaGfuUfgAfgGfcAfcAfuCfuUfsg	1088	UCGAGUUGAGGCACAUUCUUG	1545
AM10806-AS	usCfsusCfgUfaGfuUfgAfgGfcAfcAfuCfsc	1089	UCUCGUAGUUGAGGCACAUC	1546
AM10808-AS	asAfsusGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcUfsg	1090	AAGGUCUUGUAGUGGAAGCUG	1530
AM10810-AS	usUfsusCfaGfgCfaGfgUfcUfcGfcUfgUfsc	1091	UUUCAGGCAGGUCUCGUCUG	1547
AM10812-AS	usUfsesUfgAfaGfaUfgGfuGfaCfuUfuGfsg	1092	UUCUGAAGAUGGUGACGUUG	1548
AM10814-AS	usGfsusCfuGfaAfgAfuGfgUfgAfcGfuUfsg	1093	UGUCUGAAGAUGGUGACGUUG	1549

[0598]

AM10816-AS	usGfsgsAfaGfU _{UNA} CfaUfcGfgCfcUfgGfaUfsg	1094	UGGAAGUCAUCGGCCUGGAUG	1550
AM10818-AS	usUfsusGfaAfgguguUfgAfaGfaAfgGfsc	1095	UUUGAAGGUGUUUGAAGAAGGC	1532
AM10821-AS	usGfscsAfgUfuCfgAfgUfaGfuAfgGfuUfsc	1096	UGCAGUUCGAGUAGUAGGUUC	1551
AM10823-AS	usUfsusGfgAfgCfaGfgUfgGfuCfcCfuGfsu	1097	UUUGAGCAGGUGGUUCCUGU	1552
AM10825-AS	usCfsusUfgAfuGfgCfcUfuGfgAfgCfaGfsg	1098	UCUUGAUGGCCUUGGAGCAGG	1553
AM10827-AS	usUfsgsUfcAfuCfgUfgGfuUfcCfaCfaUfsg	1099	UUGUCAUCGUGGUUCCACAUG	1554
AM10829-AS	asCfsasGfaAfgCfaGfaGfgUfcUfuGfcCfsu	1100	ACAGAACGACAGGUCUUUGCCU	1555
AM10831-AS	usCfsasGfuUfgGfuGfcAfgUfcUfgUfgGfsa	1101	UCAGUUGGUGCAGUCUGUGGA	1556
AM10833-AS	usCfsasGfuAfcAfgUfgAfaGfgCfaCfuGfsc	1102	UCAGUACAGUGAAGGCACUGC	1557
AM10835-AS	usGfscsUfgUfuGfaAfgUfuCfcCfaCfaGfsc	1103	UGCUGUUUGAAGUUCACACAGC	1558
AM10837-AS	usGfsasUfgCfuGfuUfgAfaGfuUfcCfcAfsc	1104	UGAUGCUGUUGAAGUUCCAC	1559
AM10839-AS	usGfsgsUfcUfuGfaAfgGfuGfuUfgAfaGfsc	1105	UGGUUUUGAAGGUGUUGAAGC	1560
AM10841-AS	asAfsasCfuGfuUfcCfuGfaUfgUfuGfgGfsg	1106	AAGCUGUUCUUGAUGUUGGGG	1561
AM10843-AS	asCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfuAfgUfaGfsg	1107	ACAUGCAGUUCGAGUAGUAGG	1562
AM10845-AS	usAfsasGfcCfaAfcAfcUfgCfaGfgUfgAfsc	1108	UAAGCCAACACUCGACGGUGAC	1563
AM10847-AS	usUfsgsUfaAfcAfgGfuCfaUfgUfcCfaGfsc	1109	UUUGAACAGGUC AUGUCCAGC	1564
AM10849-AS	usCfsgsUfuGfaAfgCfuGfuAfgCfuCfuGfsc	1110	UCGUUGAAGCUGUAGCUCUGC	1565
AM11065-AS	usAfsasCfaGfU _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaCfuUfsc	1111	UACCAGUGCUGAGCAUACUUC	1531
AM11264-AS	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsg	1112	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566
AM11266-AS	cPrpusGfsgsAfuCfU _{UNA} CfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsg	1113	UGGAUCUCAUAGUUGUAGCAG	1566

[0599]

AM11268-AS	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaGfsg	1114	UGUCAAAACCACUUGGUCCAGG	1567
AM11271-AS	cPrpusUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuCfsg	1115	UUGUUGUUGAAGAU GAUCUCG	1568
AM11272-AS	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfuCfsg	1116	UUGUUGUUGAAGAU GAUCUCG	1568
AM11275-AS	usAfsGsUfaCfaGfuGfaAfgGfcAfcUfgCfsu	1117	UAGUACAGUGAAGGCACUGCU	1569
AM11277-AS	usUfscsGfaAfgCfuGfuUfcCfuGfaUfgUfsc	1118	UUCGAAGCUGUUCUGAU GUC	1570
AM11279-AS	usCfsusUfgUfuCfaGfgCfaAfaUfcAfgCfsc	1119	UCUUGUUCAGGCAAAUCAGCC	1571
AM11281-AS	usCfsasCfcAfaAfgUfgGfuUfgUfcCfuGfsg	1120	UCACCAAAGUGGUUCCUGG	1572
AM11283-AS	usAfsGsCfaGfaGfgUfuGfuUfcUfgGfuUfsg	1121	UAGCAGAGGUUGUUCUGGUUG	1573
AM11285-AS	usAfsGsAfuUfgUfgCfuGfgUfuGfuAfgCfsg	1122	UAGAUUGUGUCUGGUUGUAGCG	1574
AM11287-AS	usAfsGsAfaGfuUfgUfgCfuGfgUfuGfuGfsg	1123	UAGAAGUUGUGCUGGUUGUGG	1575
AM11289-AS	usUfsusGfuCfaCfcAfaAfgUfgGfuUfgUfsc	1124	UUUGUCACCAAAGUGGUUGUC	1576
AM11291-AS	usAfsGsAfgGfuUfgUfgUfuGfgUfuGfuAfsG	1125	UAGAGGUUGUGUUGGUUGUAG	1577
AM11293-AS	usCfsusAfgUfuGfuAfgGfaGfcAfgAfgGfsu	1126	UCUAGUUGUAGGAGCAGAGGU	1578
AM11401-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	1127	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM11403-AS	usUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1128	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11404-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	1129	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11405-AS	cPrpusUfsgsuaguagucAfcAfgAfacagsc	1130	UUGUAGUAGUCACAGAACAGC	1579
AM11462-AS	cPrpusCfsasuaguuguaGfcAfcAfu ggggsu	1131	UCAUAGUUGUAGCACAU GGGGU	1580
AM11464-AS	cPrpusGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgGfsu	1132	UGUUGUUGAAGAU GAUCUGGU	1581
AM11465-AS	cPrpusGfsusuguugaagAfuGfaUfcuggsu	1133	UGUUGUUGAAGAU GAUCUGGU	1581

[0600]

AM11467-AS	cPrpusGfsusUfgAfaGfuUfaCfcAfcAfgAfgCfsc	1134	UGUUGAAGUUACCAACAGAGCC	1582
AM11469-AS	cPrpusAfsesUfuUfuCfaUfuCfuCfcAfcGfcUfsc	1135	UACUUUUCAUUCUCCACGCUC	1583
AM11471-AS	cPrpusAfsGsCfaUfaCfuUfuUfcAfuUfcUfcCfsc	1136	UAGCAUACUUUUAUUCUCCC	1584
AM11473-AS	cPrpusCfsasUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfsG	1137	UCAUACAUGCAGUUCGAGAAAG	1585
AM11475-AS	cPrpusGfsusCfaUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfsc	1138	UGUCAUAUCAUGCAGUUCGAGC	1586
AM11477-AS	cPrpusUfsgsUfcAfuAfcAfuGfcAfgUfuCfgAfsG	1139	UUGUCAUACAUGCAGUUCGAG	1587
AM11479-AS	cPrpusUfsasGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfuGfsg	1140	UUAGUAGUCACAGAACAGUGG	1588
AM11481-AS	cPrpusGfsusAfgUfaGfuCfaCfaGfaAfcAfgUfsg	1141	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11495-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcicAfgAfaCfaGfsc	1142	UUGUAGUAGUCICAGAACAGC	1590
AM11496-AS	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcgcAfgAfaCfaGfsc	1143	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC	1525
AM11498-AS	asCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfgAfaGfsg	1144	ACAUGCAGUUCGAGAGAAAGG	1591
AM11499-AS	cPrpasCfsasUfgCfaGfuUfcGfaGfaAfgAfaGfsg	1145	ACAUGCAGUUCGAGAGAAAGG	1591
AM11740-AS	cPrpasUfsasGfuUfgUfaGfcAfcAfuGfgGfuGfsg	1146	AUAGUUUAGCACAUUGGUGG	1592
AM11741-AS	cPrpasUfsasguuagcAfcAfuGfggugsg	1147	AUAGUUUAGCACAUUGGUGG	1592
AM11742-AS	cPrpusGfsgsaucucauGfuUfgUfagcagsg	1148	UGGAUCUCUAUAGUUGUAGCAG	1566
AM11745-AS	cPrpusUfsgsuuguaaGfaUfgAfucucsg	1149	UUGUUUGUUGAAGAUUAUCUCG	1568
AM11821-AS	cPrpusGfsusAfguagucfaGfaAfcagusg	1150	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11823-AS	cPrpusGfsusaguagucfaGfaAfcagusg	1151	UGUAGUAGUCACAGAACAGUG	1589
AM11825-AS	cPrpusGfsusaguagucfaGfaAfcagusc	1152	UGUAGUAGUCACAGAACAGUC	1593
AM11971-AS	usGfsgsUfuCfaGfgAfaCfaCfuUfcCfcCfsa	1153	UGGUUCAGGAACACUCCCCA	1594

[0601]

AM11973-AS	usCfsasAfcAfcUfgCfaGfgUfgAfuGfuCfsc	1154	UAAACACUGCAGGUGAUGUCC	1595
AM11975-AS	usAfsusGfuCfgUfcGfaAfgUfuCfcCfaCfsa	1155	UAUGUCGUCGAAGUUCGCCACA	1596
AM11977-AS	usAfsusCfuUfgUfcCfuCfaUfcAfaAfgAfsc	1156	UAUCUUGUCCUCAUCAAAGAC	1597
AM11979-AS	usUfscsGfuGfuGfgUfaGfaUfgAfcGfuCfsc	1157	UUCGUGUGGUAGAUGACGUCC	1598
AM11982-AS	asUfsusUfcUfgCfcAfaGfaGfgAfgGfuGfsc	1158	AUUUCUGCCCAAGAGGAGGUGC	1599
AM11984-AS	usGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfcGfsu	1159	UGUUGUUGAAGAUGAUCUCGU	1600
AM11986-AS	usUfsgsUfugungaaGfaUfgAfucucsg	1160	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG	1568
AM12158-AS	usGfsusUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfcUfuGfsc	1161	UGUUGUUGUAGGUUCCUUGC	1601
AM12159-AS	cPrpusGfsusUfgUfuGfuAfgGfuUfuCfcUfuGfsc	1162	UGUUGUUGUAGGUUCCUUGC	1601
AM12161-AS	usGfsusunguagGfuUfuCfcungsc	1163	UGUUGUUGUAGGUUCCUUGC	1601
AM12162-AS	cPrpusGfsusunguagGfuUfuCfcungsc	1164	UGUUGUUGUAGGUUCCUUGC	1601
AM12163-AS	cPrpusUfscsUfuGfuUfcAfgGfcAfaAfuCfaGfsc	1165	UUCUUGUUCAGGGCAAUUCAGC	1535
AM12165-AS	usUfscsunuuncagGfcAfaAfuCagsc	1166	UUCUUGUUCAGGGCAAUUCAGC	1535
AM12166-AS	cPrpusUfscsunuuncagGfcAfaAfuCagsc	1167	UUCUUGUUCAGGGCAAUUCAGC	1535
AM12167-AS	cPrpusUfscsunuU _{UNA} uncagGfcAfaAfuCagsc	1168	UUCUUGUUCAGGGCAAUUCAGC	1535
AM12169-AS	cPrpusCfsusUfgUfuCfaGfgCfaAfaUfcAfgCfsc	1169	UCUUGUUCAGGGCAAUUCAGCC	1571
AM12171-AS	usCfsusunguuncagGfcAfaUfcagsc	1170	UCUUGUUCAGGGCAAUUCAGCC	1571
AM12172-AS	cPrpusCfsusunguuncagGfcAfaUfcagsc	1171	UCUUGUUCAGGGCAAUUCAGCC	1571
AM12173-AS	cPrpusGfsusUfgAfuGfaAfgAfuGfcUfgGfuCfsc	1172	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534
AM12175-AS	usGfsusungaaagAfuGfcUfggucsc	1173	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC	1534

[0602]

AM12176-AS	cPrpusGfsusungaagAfuGfcUfggucsc	1174	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC 1534
AM12177-AS	cPrpusGfsusugaU _{UNA} gaagAfuGfcUfggucsc	1175	UGUUGAUGAAGAUGCUGGUCC 1534
AM12178-AS	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucsg	1176	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG 1568
AM12180-AS	cPrpusUfsgsUfuguU _{UNA} gaaGfaUfgAfucucsg	1177	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG 1568
AM12181-AS	cPrpusUfsgsUfU _{UNA} guugaaGfaUfgAfucucsg	1178	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG 1568
AM12182-AS	cPrpusUfsgsiuguugaaGfaUfgAfucucsg	1179	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG 1602
AM12189-AS	asUfscsUfuGfuCfcUfcAfuCfaAfaGfaUfsg	1180	AUCUUGUCCUCAUCAAAGAUG 1603
AM12191-AS	usCfsasUfcUfuGfuCfcUfcAfuCfaAfaGfsc	1181	UCAUCUUGUCCUCAUCAAAGC 1604
AM12193-AS	usCfsusAfgUfuGfuAfgGfaGfcAfgAfgAfs	1182	UCUAGUUGUAGGAGCAGAGAC 1605
AM12195-AS	usAfsusUfuGfuAfgAfaGfcAfgAfgGfuUfsg	1183	UAGUUGUAGAAAGCAGAGGUUG 1606
AM12197-AS	usAfsGsAfaGfuUfgUfgCfuGfgUfuAfuAfsG	1184	UAGAAGUUGUGCUGGUUAUAG 1607
AM12516-AS	usUfsgsuaguagucGfcAfgAfacagsc	1185	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC 1525
AM12519-AS	usUfsgsuagU _{UNA} agucGfcAfgAfacagsc	1186	UUGUAGUAGUCGCAGAACAGC 1525
AM12608-AS	usUfscsuuguucagGfcAfaAfacagsg	1187	UUCUUGUUCAGGCAAAUUCAGG 1608
AM12609-AS	usUfscsuuGfuucagGfcAfaAfacagsc	1188	UUCUUGUUCAGGCAAAUUCAGC 1535
AM12610-AS	usUfscsUfuguucagGfcAfaAfacagsc	1189	UUCUUGUUCAGGCAAAUUCAGC 1535
AM12611-AS	usUfscsuuguU _{UNA} cagGfcAfaAfacagsc	1190	UUCUUGUUCAGGCAAAUUCAGC 1535
AM12612-AS	cPrpuUfcuuguucagGfcAfaAfacagsc	1191	UUCUUGUUCAGGCAAAUUCAGC 1535
AM08569-AS	usGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcAfsG	1716	UGGAUCUCUAUAGUUGUAGCAG 1566
AM07104-AS	usUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuCfsg	1717	UUGUUGUUGAAGAUGAUCUCG 1568

[0603]

表 4. MUC5AC 试剂有义链序列(在没有接头、缀合物或加帽部分的情况下显示)

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列(5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10578-SS-NL	asccugcucCfAfAfgiccaucaa	1192	ACCUGCUCCAAGICCAUCAAA	1609
AM10580-SS-NL	usgcuccaaGfGfCfcaucaagau	1193	UGCUGCCAAGGCCAUCAGAUU	1610
AM10582-SS-NL	asaccucagCfUfCfcgaguucaa	1194	AACCUCAAGCUCGAGUUCAAA	1611
AM10584-SS-NL	cscagaagCfAfGfugaicauca	1195	CCCAGAGCAGUGCAUCA	1612
AM10586-SS-NL	usgcccucGfUfUfugciacua	1196	UGCCUCUGUUCUGCIACUAA	1613
AM10588-SS-NL	gsccucugUfUfCfuicgacuacu	1197	GCCUCUGUUCUICGACUACU	1614
AM10590-SS-NL	cscucuguuCfUfGfegacuacua	1198	CCUCUGUUCUGCGACUACUAA	1615
AM10592-SS-NL	csucugnuCfUfGfCfGfagacuaca	1199	CUCUGUUCUGCGACUACUACA	1616
AM10594-SS-NL	gscugnuCfUfGfCfGfagacuaca	1200	GCUGUUCUGCGACUACUACA	1617
AM10596-SS-NL	cscaccuauCfUfGfcauacua	1201	CCACCAUCUGCUACAACUAAU	1618
AM10598-SS-NL	gscaaagugGfUfUfegaciuggaa	1202	GCAAAGUGGUUCGACIUUGAA	1619
AM10600-SS-NL	gsagugguuCfGfAfcgugiacua	1203	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620
AM10602-SS-NL	gsugguucGfAfcGfugiacuucca	1204	GUGGUUCGACGUGIACUCCA	1621

[0604]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10604-SS-NL	gsugguucgAfCfGfuggacuucca	1205	GUGGUUCGACGUGGACUUCCA	1622
AM10738-SS-NL	csageuuccAfCfUfacaaiaccuu	1206	CAGCUUCCACUACAIACCUU	1623
AM10740-SS-NL	csageuuccAfCfUfacaagaccuu	1207	CAGCUUCCACUACAAGACCUU	1624
AM10742-SS-NL	gsa_2NaguangCfUfCfagcacugiua	1208	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10745-SS-NL	gsa_2NaguangCfUfCfaguacugiua	1209	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM10746-SS-NL	gsccuuccuAfAfAfcaccuucaaa	1210	GCCUUCUUAACACCUUCAA	1627
AM10748-SS-NL	gsccuuccuAfAfAfcacuucuaa	1211	GCCUUCUUAACAUCUUCAAA	1628
AM10749-SS-NL	gsccuuccuAfAfAfcacuucuaa	1212	GCCUUCUUAACAUCUUCAAA	1629
AM10763-SS-NL	gsggacaagAfAfGfaccuicauc	1213	GGGACAAGAAGACCAICAUCU	1630
AM10765-SS-NL	gsgaccagAfUfCfuucaucaaca	1214	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM10767-SS-NL	gscugauuuGfCfCfugaacaagaa	1215	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM10769-SS-NL	csa_2NaggaaaCfCfUfacaacaacau	1216	C(A ^{2N})AGGAAACCUAACAAACAUCU	1633
AM10771-SS-NL	gsgaaaccuAfCfAfacaacauc	1217	GGAAACCUACAACAACAUCU	1634
AM10789-SS-NL	gsa_2NagaccaGfCfAfucuucauca	1218	G(A ^{2N})AGACCAGCAUCUUCAUCAA	1635
AM10791-SS-NL	gscugcuacAfAfCfuaccuiauca	1219	GCUGCUACAACUACCAIAUCA	1636
AM10793-SS-NL	gscuacaacUfAfCfcagaucaiga	1220	GCUACAACUACCAGAUCAIGA	1637

[0605]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10795-SS-NL	cscceaccaUfCfUfgcuacaacua	1221	CCACCCAUUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS-NL	gsagaucgCfAfUfccaguiunga	1222	GAGAUCCGAUCCAGUIUUGA	1639
AM10799-SS-NL	cscagagguGfAfGfcauciaacaa	1223	CCAGAGGUGAGCAUCIAACAA	1640
AM10801-SS-NL	csagcaggAfCfCfcuucagaua	1224	CAGCAGGACCCUUCAGAUAA	1641
AM10803-SS-NL	csa_2NagauGfCfCfucaacuacia	1225	C(A ^{2N})AGAUGGCCUCAAACUACIA	1642
AM10805-SS-NL	gsgaugugCfUfCfaacuaciaga	1226	GGAUGUGCCUCAAACUACIAGA	1643
AM10807-SS-NL	csagcuuccAfCfUfacaaiacuu	1227	CAGCUUCCACUACAIAACCUU	1623
AM10809-SS-NL	gsacagcgaGfAfCfcugcuugaaa	1228	GACAGCGAGACCGCUUGAAA	1644
AM10811-SS-NL	cscacgcgcAfCfCfauucucagaa	1229	CCAACGUCACCAUCUUCAGAA	1645
AM10813-SS-NL	csa_2NagucaCfCfAfucuucaiaa	1230	C(A ^{2N})ACGUCACCAUCUUCACIACA	1646
AM10815-SS-NL	csauccaggCfCfGfagacuucca	1231	CAUCCAGGCCGAGACUUCUCCA	1647
AM10817-SS-NL	gscuucuuCfAfAfaccuucaaa	1232	GCCUUCUCAAACACCUUCAA	1627
AM10819-SS-NL	gsa_2NagauGfUfCfagcacugiua	1233	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10820-SS-NL	gsa_2NaccuacUfAfCfucgaacuica	1234	G(A ^{2N})ACCUACUACUCGAAACUICA	1648
AM10822-SS-NL	ascaggacCfAfCfcugcuucaaa	1235	ACAGGGACCAACCGCUUCAAA	1649
AM10824-SS-NL	cscugcuccAfAfGfgcuaucaga	1236	CCUGCUCCAAGGCUAUCAGAA	1650

[0606]

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列(5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10826-SS-NL	csa_2NuggaAfCfCfagauiaaa	1237	C(A ^{2N})UGUGGAACCAACGAUIACAA	1651
AM10828-SS-NL	asggcaagaCfCfUfcugcuuui	1238	AGGCAAGACCCUCUGCUUCUIU	1652
AM10830-SS-NL	usccacagaCfUfGfcaccaauia	1239	UCCACAGACUGCACCACUUA	1653
AM10832-SS-NL	gscagugcccUfUfCfagauiaaa	1240	GCAGUGCCUUCACUGUACUUA	1654
AM10834-SS-NL	gscugugggAfCfCfuaaiaa	1241	GCUGUGGGAACUUAACAICA	1655
AM10836-SS-NL	gsugggaacUfUfCfagauiaaa	1242	GUGGGAACUUAACAICAUA	1656
AM10838-SS-NL	gscuucaacAfCfCfuaaiaa	1243	GUUUAACAACCUUUAACAICA	1657
AM10840-SS-NL	cscaccaaaUfCfAfggaacaicu	1244	CCCCAACAUACAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS-NL	cscuaacuacUfCfGfagauiaaa	1245	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659
AM10844-SS-NL	gsucaccugCfAfGfugugicuua	1246	GUCACCUUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS-NL	gscuggacaUfGfAfcuguaaia	1247	GCUGGACAUGACCUGUUAACAA	1661
AM10848-SS-NL	gscagagcuAfCfAfgcuuacaa	1248	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11066-SS-NL	gsa_2NaguaugCfUfCfagauiaaa	1249	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM11263-SS-NL	csugcuacaAfCfUfagagauca	1250	CUGCUACAACUUAUGAGAUCCA	1663
AM11265-SS-NL	csugcuacaAfCfUfagauiaaa	1251	CUGCUACAACUUAUGAUAUCCA	1664
AM11267-SS-NL	cscuggaccAfAfGfugguuagaca	1252	CCUGGACCAAGUGGUUUGACA	1665

[0607]

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列(5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11269-SS-NL	cscuggaccAfAfGfugguuiaca	1253	CCUGGACCAAGUGGUUIACA	1666
AM11270-SS-NL	csgagaucAUFcfUfucaacaaca	1254	CGAGAUCAUCUUCACAAACA	1667
AM11274-SS-NL	asgcagugcCfUfUfcacugacua	1255	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS-NL	gsacaucagGfAfAfcagcuucua	1256	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS-NL	gsgcugauuUfGfCfcugaacaaga	1257	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670
AM11280-SS-NL	cscaggacaAfCfCfacuuuiguga	1258	CCAGGACAAACCACUUUGUGA	1671
AM11282-SS-NL	csaaccagaAfCfAfaccucuicua	1259	CAACCAGAAACAACCUUCUICUA	1672
AM11284-SS-NL	csgcuacaaCfCfAfgcaacaucua	1260	CGCUACAACCAGCACAAUCUA	1673
AM11286-SS-NL	cscacaaccAfGfCfacaacuucua	1261	CCACAACCAGCACAAACUUCUA	1674
AM11288-SS-NL	gsacaaccaCfUfUfuggugacaaa	1262	GACAACCACUUUGGUGACAAA	1675
AM11290-SS-NL	csuacaaccAfAfCfacaacuucua	1263	CUACAACCACACACAAACUUCUA	1676
AM11292-SS-NL	ascenugcUfCfCfuacaacuaga	1264	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11400-SS-NL	gscuguucuCfCfGfacuacuacaa	1265	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM11402-SS-NL	gscuguucuCfUfGfacuacuacaa	1266	GCUGUUCUGUGACUACUACAA	1678
AM11463-SS-NL	asccagaucAfUfCfucaacaaca	1267	ACCAGAUCUUCUACAACAACA	1679
AM11466-SS-NL	gsgcucugUfGfUfaacuacaaca	1268	GGCUCUGUGGUAACUUCACAA	1680

[0608]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11468-SS-NL	gsagcguggAfGfAfaugaaaagua	1269	GAGCGUGGAGAAUGAAAAGUA	1681
AM11470-SS-NL	gsggagaauGfAfafaugaugcua	1270	GGGAGAAUGAAAAGUAUGCUA	1682
AM11472-SS-NL	csuucucgaAfCfUfgcaugauga	1271	CUUCUCGAACUGCAUGUAUGA	1683
AM11474-SS-NL	gscucgaacUfGfCfaugaugaca	1272	GCUCGAACUGCAUGUAUGACA	1684
AM11476-SS-NL	csucgaacuGfCfAfugaugacaa	1273	CUCGAACUGCAUGUAUGACAA	1685
AM11478-SS-NL	cscacuguuCfUfGfugacuacuaa	1274	CCACUGUUCUGUGACUACUAA	1686
AM11480-SS-NL	csacugnuCfUfUfgacuacuaca	1275	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11497-SS-NL	cscuuncuucUfCfGfaacuicaugu	1276	CCUUCUUCUCGAAACUICAUUGU	1688
AM11739-SS-NL	cscacccauGfUfGfcuacaacuaa	1277	CCACCCAUUGUGCUACAACUAU	1689
AM11743-SS-NL	csugcuaCfaAfcUfauaiaucca	1278	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11744-SS-NL	csgagauCfaUfcUfucaacaacaa	1279	CGAGAUCAUCUUCACAACAA	1667
AM11822-SS-NL	csacuguUfcUfgUfgacuacuaca	1280	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11824-SS-NL	gsacuguUfcUfgUfgacuacuaca	1281	GACUGUUCUGUGACUACUACA	1690
AM11970-SS-NL	usggggaagUfGfUfuccuiaacca	1282	UGGGGAAGUGUUCUUAACCA	1691
AM11972-SS-NL	gsgacaucaCfCfUfgcaguiunga	1283	GGACAUCACCCUGCAGUIUUGA	1692
AM11974-SS-NL	usgugggaaCfUfUfgaciacaaua	1284	UGUGGGAACUUCGACIACAUA	1693

[0609]

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列(5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11976-SS-NL	gsucuuugaUfGfAfggacaagaua	1285	GUCUUUGAUGAGGACAAAGUA	1694
AM11978-SS-NL	gsgacgucaUfCfUfaccacaciaa	1286	GGACGUCAUCUACCACACIAA	1695
AM11980-SS-NL	csugcuacaAfCfUfauaiaucca	1287	CUGCUAACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11981-SS-NL	gscaccuccUfCfUfugicagaaau	1288	GCACCUCCUCUUGICAGAAAU	1696
AM11983-SS-NL	ascgagaucaUfCfuucaacaaca	1289	ACGAGAUCAUUCUACAACAACA	1697
AM11985-SS-NL	csgagaucaUfCfUfucaacaacaa	1290	CGAGAUCAUUCUACAACAACA	1667
AM12157-SS-NL	gscaaggaaAfCfCfuacaacaaca	1291	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12160-SS-NL	gscaaggAfaAfcCfuacaacaaca	1292	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12164-SS-NL	gscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1293	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12168-SS-NL	gscugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaa	1294	GCUGAUUUGCCUG(A ^{2N})ACAAGAA	1699
AM12170-SS-NL	gsgcugaUfuUfgCfugaacaaga	1295	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670
AM12174-SS-NL	gsgaccaGfcAfuCfucaucaaca	1296	GGACCAAGCAUCUUAUCAACA	1631
AM12179-SS-NL	csgagaucaUfCfUfuca_2Nacaacaa	1297	CGAGAUCAUUCUUC(A ^{2N})ACAACAA	1700
AM12188-SS-NL	csaucuuugAfUfGfaggacaagau	1298	CAUCUUUGAUGAGGACAAAGAU	1701
AM12190-SS-NL	gscuuugauGfAfGfgacaaga	1299	GCUUUGAUGAGGACAAAGAU	1702
AM12192-SS-NL	gsucucugcUfCfCfuacaacuaga	1300	GUCUCUGCUCCUACAACUAGA	1703

[0610]

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列(5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM12194-SS-NL	csaacencuGfCfUfucuaacua	1301	CAACCUUGCUUCUACAACUA	1704
AM12196-SS-NL	csua_2NuaaccAfGfCfacaacuua	1302	CU(A ^{2N})UAAACCAGCACAACUUCUA	1705
AM12198-SS-NL	csuaaaccAfGfCfacaacuua	1303	CUAUAAACCAGCACAACUUCUA	1706
AM12515-SS-NL	gscuguuucuGfcGfaCfuaacucaa	1304	GCUGUUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12517-SS-NL	gscuguuGfCfGfcGfuaacucaa	1305	GCUGUUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12518-SS-NL	gscuguuucuGfcGfuaacucaa	1306	GCUGUUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12520-SS-NL	gscuguuuuGfcGfuaacucaa	1307	GCUGUUUUUGCGACUACUACAA	1707
AM12521-SS-NL	gscuguuucuGfcGfauuacucaa	1308	GCUGUUUCUGCGAUUACUACAA	1708
AM12522-SS-NL	gscuguuucuGfcGfuaauucaa	1309	GCUGUUUCUGCGACUAAUACAA	1709
AM12523-SS-NL	gscuguuucuGfcGfAfcuaacucaa	1310	GCUGUUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12605-SS-NL	gscuguuuuGfcCfugaacaagaa	1311	GCUGAUUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12606-SS-NL	gscuguuuuGfcCfGfaacaagaa	1312	GCUGAUUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12607-SS-NL	cscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1313	CCUGAUUUUGCCUGAACAAAGAA	1710
AM12715-SS-NL	csgagaucUfCfUfuaacaacaa	1314	CGAGAUCAUCUUCACAAACAA	1667
AM13074-SS-NL	gscugauUfuGfcCfugaacaagaa	1315	GCUGAUUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM14080-SS-NL	gscuguuucuGfCfGfuaacucaa	1316	GCUGUUUCUGCGACUACUACAA	1617

[0611]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ		基础碱基序列 (5'→3')		SEQ	
		ID	NO.	ID	(显示为未修饰的核苷酸序列)	ID	NO.
AM14081-SS-NL	gscugguucuGfCfGfacuacucaa	1317		GCUGGUUCUGCGACUACUACAA		1711	
AM14084-SS-NL	gscguucuGfCfGfacuacucaa	1318		GCGUUCUGCGACUACUACAA		1712	

(A^{2N})=含有 2-氨基腺嘌呤的核苷酸；I=次黄嘌呤(肌苷)核苷酸

**对于上表 4 中的构建体，加帽部分例如 (InvAb)或 s(InvAb)或缀合物通常位于于所示的修饰的有义链序列的 3'末端处(参见，例如，下面表 5)。

表 5. MUC5AC 试剂有义链序列(与 TriAlk14 接头(关于结构信息，参见表 12)一起显示)。

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ		基础碱基序列 (5'→3')		SEQ	
		ID	NO.	ID	(显示为未修饰的核苷酸序列)	ID	NO.
AM10578-SS	(TriAlk14)accugcucCfAfAfgiccaucaas(invAb)	1319		ACCUGCUCCAAGICCAUCAAA		1609	
AM10580-SS	(TriAlk14)ugnuccaaGfGfCfcaucaagaus(invAb)	1320		UGCUCCAAGGCCCAUCAAGAUU		1610	
AM10582-SS	(TriAlk14)aaccucagCfUfCfegaguucaas(invAb)	1321		AACCUACGCUCCGAGUUCAAA		1611	
AM10584-SS	(TriAlk14)cccagaagCfAfGfugcaucaucas(invAb)	1322		CCCAGAAGCAGUGCAUCA		1612	
AM10586-SS	(TriAlk14)ugccucucGfUfUfcugciacuac(invAb)	1323		UGCCUCUCUGUUCUGCIACUAA		1613	
AM10588-SS	(TriAlk14)gccucugUfUfCfucigacuac(invAb)	1324		GCCUCUGUUCUICGACUACU		1614	

97

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10590-SS	(TriAlk14)ccucguuuCfUfGfcgacuacuaas(invAb)	1325	CCUCUGUUUCGGACUACUAA	1615
AM10592-SS	(TriAlk14)cucuguuucUfGfCfcgacuacuacas(invAb)	1326	CUCUGUUUCGGACUACUACA	1616
AM10594-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1327	GCUGUUUCGGACUACUACAA	1617
AM10596-SS	(TriAlk14)ccacceauCfUfGfcuacaacuaus(invAb)	1328	CCACCCAUCUGCUACAACUAU	1618
AM10598-SS	(TriAlk14)gcaaagugFfUfUfcgaciunggaas(invAb)	1329	GCAAAGUGGUUCGACIU GGAA	1619
AM10600-SS	(TriAlk14)gagugguuCfGfAfcgugiakuuas(invAb)	1330	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620
AM10602-SS	(TriAlk14)gugguucgAfCfGfgugiakuuccas(invAb)	1331	GUGGUUCGACGUGIACUUCCA	1621
AM10604-SS	(TriAlk14)gugguucgAfCfGfuggacuuccas(invAb)	1332	GUGGUUCGACGUGGACU UCCA	1622
AM10738-SS	(TriAlk14)csagecuuccAfCfUfacaaiaccuus(invAb)	1333	CAGCUUCCACUACA AIA CCUU	1623
AM10740-SS	(TriAlk14)csagecuuccAfCfUfacaagaccuus(invAb)	1334	CAGCUUCCACUACA AGACC UU	1624
AM10742-SS	(TriAlk14)gsa_2NaguaugCfUfCfagcaecugiuas(invAb)	1335	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10745-SS	(TriAlk14)gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas(invAb)	1336	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM10746-SS	(TriAlk14)gsccuucuuCfAfAfcaccuucuaaas(invAb)	1337	GCCUUCUUCAAC ACCU UCAAA	1627
AM10748-SS	(TriAlk14)gsccuucuuCfAfAfcacuucuaaas(invAb)	1338	GCCUUCUUCAACA CUUU CAAA	1628
AM10749-SS	(TriAlk14)gsccuucuuCfAfAfcacuucuaaas(invAb)	1339	GCCUUCUUCAACA CUUU CAAA	1629
AM10763-SS	(TriAlk14)gggacaagAfAfGfaccuicaucus(invAb)	1340	GGGACAAGA GACCA ICAUCU	1630

[0613]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10765-SS	(TriAlk14)ggaccagcAfUcfuaucaacaas(invAb)	1341	GGACCAAGCAUCUUAUCAAACA	1631
AM10767-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfCfCfugaacaagaas(invAb)	1342	GCUGAUUUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM10769-SS	(TriAlk14)ca_2NaggaacCfCfUfacaacaacaas(invAb)	1343	C(A ^{2N})AGGAAACCUACAACAACAUA	1633
AM10771-SS	(TriAlk14)ggaaccuAfCfAfaacaacaas(invAb)	1344	GGAAACCUACAACAACAUAUA	1634
AM10789-SS	(TriAlk14)ga_2NagaccaGfCfAfucuaacaas(invAb)	1345	G(A ^{2N})AGACCAAGCAUCUUAUCAA	1635
AM10791-SS	(TriAlk14)gcugcuacAfCfAfaacaacaas(invAb)	1346	GCUGCUACAACUACCAUAUA	1636
AM10793-SS	(TriAlk14)gcuacaacUfAfCfagaaucaigas(invAb)	1347	GUACAACUACCAAGAUCAIGA	1637
AM10795-SS	(TriAlk14)cccaccaUfCfUfguacaacaas(invAb)	1348	CCCACCAUCUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS	(TriAlk14)gagaucgCfAfUfcaaguiugas(invAb)	1349	GAGAUCCGCAUCCAGUIUUGA	1639
AM10799-SS	(TriAlk14)ccagagguGfAfGfcauciaacaas(invAb)	1350	CCAGAGGUGAGCAUCIAACAA	1640
AM10801-SS	(TriAlk14)cagcagggAfCfCfcauacaagaas(invAb)	1351	CAGCAGGGACCCUUAAGAUA	1641
AM10803-SS	(TriAlk14)ca_2NagauGfCfCfcauacaas(invAb)	1352	C(A ^{2N})AGAUGGCCUACAACUACIA	1642
AM10805-SS	(TriAlk14)ggauggcUfCfcauaciagas(invAb)	1353	GGAUUGCCUACAACUACIAGA	1643
AM10807-SS	(TriAlk14)cagcuuccAfCfUfacaiaacuus(invAb)	1354	CAGCUUCCACUACAIAACCUU	1623
AM10809-SS	(TriAlk14)gacagcgaGfAfCfcauagaagaas(invAb)	1355	GACAGCGAGACCUGCUUGAA	1644
AM10811-SS	(TriAlk14)ccaacgucAfCfCfcauacagaas(invAb)	1356	CCAACGUCACCAUCUUCAGAA	1645

[0614]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10813-SS	(TriAlk14)ca_2NacgucaCfCfAfucuucaiacas(invAb)	1357	C(A ^{2N})ACGUCACCAUCUUCAIACA	1646
AM10815-SS	(TriAlk14)cauccaggCfCfGfanguacuuccas(invAb)	1358	CAUCCAGGCCGAUGACUUCCA	1647
AM10817-SS	(TriAlk14)gccuucuuCfAfAfcaccuucuaas(invAb)	1359	GCCUUCUUCAACACCUUCAAA	1627
AM10819-SS	(TriAlk14)ga_2NagauugCfUfCfagcacugiuas(invAb)	1360	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGCACUGIUA	1625
AM10820-SS	(TriAlk14)ga_2NaccuacUfAfCfucgaacuicas(invAb)	1361	G(A ^{2N})ACCUACUACUCGGAACUICA	1648
AM10822-SS	(TriAlk14)acagggacCfAfCfeguucuaaas(invAb)	1362	ACAGGGACCACCUUCUCAA	1649
AM10824-SS	(TriAlk14)ccugcuccAfAfGfgenucaagas(invAb)	1363	CCUGCUCCAAGGCUAUCAAAGA	1650
AM10826-SS	(TriAlk14)ca_2NuguggaAfCfCfaggauiacaas(invAb)	1364	C(A ^{2N})UGUGGAACCAACGGAUIACAA	1651
AM10828-SS	(TriAlk14)aggcaagaCfCfUfeguucucuius(invAb)	1365	AGGCAAGACCUCUGCUUCUIU	1652
AM10830-SS	(TriAlk14)uccacagaCfUfGfcaaccauias(invAb)	1366	UCCACAGACUGCACCAACUIA	1653
AM10832-SS	(TriAlk14)gcagugccUfUfCfagcugacuicas(invAb)	1367	GCAGUGCCUUCACUGUACUIA	1654
AM10834-SS	(TriAlk14)gcugugggAfAfCfuaacaicaicas(invAb)	1368	GCUGUGGGAAACUUCAAICA	1655
AM10836-SS	(TriAlk14)gugggaacUfUfCfaacaicaucas(invAb)	1369	GUGGGAAACUUCAAICAUCA	1656
AM10838-SS	(TriAlk14)gcuucaacAfCfCfuaacaiaaccas(invAb)	1370	GCUUCAACACCUUCAAIACCA	1657
AM10840-SS	(TriAlk14)ccccaacaUfCfAfgaacaicuus(invAb)	1371	CCCCAACAUCAAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS	(TriAlk14)ccuacuacUfCfGfaacuicaugus(invAb)	1372	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659

[0615]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10844-SS	(TriAlk14)gucaccugCfAfGfuguugicuua(invAb)	1373	GUCACCUUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS	(TriAlk14)gcuggacaUfGfAfcuguuacaas(invAb)	1374	GCUGGACAUGACCUGUUAACA	1661
AM10848-SS	(TriAlk14)gcagagcuAfCfAfgcuucaacias(invAb)	1375	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11066-SS	(TriAlk14)ga_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas(invAb)	1376	G(A ^{2N})AGUAUGCUCAGUACUGIUA	1626
AM11263-SS	(TriAlk14)csugcuacaAfCfUfaugagauccas(invAb)	1377	CUGCUACAACU AUGAGAUCCA	1663
AM11265-SS	(TriAlk14)csugcuacaAfCfUfaugaiauccas(invAb)	1378	CUGCUACAACU AUGAIAUCCA	1664
AM11267-SS	(TriAlk14)cscuggaccAfAfGfugguugacac(invAb)	1379	CCUGGACCAAGUGGUUUGACA	1665
AM11269-SS	(TriAlk14)cscuggaccAfAfGfugguuiacac(invAb)	1380	CCUGGACCAAGUGGUUUIACA	1666
AM11270-SS	(TriAlk14)csgagaucUfCfUfuaacaacaas(invAb)	1381	CGAGAUCAUCUUAACAACA	1667
AM11274-SS	(TriAlk14)agcagugCfUfUfcacuguacuas(invAb)	1382	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS	(TriAlk14)gacaucagGfAfAfcagcuuciaas(invAb)	1383	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS	(TriAlk14)ggcugauuUfGfCfcugaacaagas(invAb)	1384	GGCUGAUUUGCCUGAACAGA	1670
AM11280-SS	(TriAlk14)ccaggacaAfCfCfacuuuigugas(invAb)	1385	CCAGGACAACCAACUUUGUGA	1671
AM11282-SS	(TriAlk14)caaccagaAfCfAfacuuciuas(invAb)	1386	CAACCAGAAACAACCUUCUICUA	1672
AM11284-SS	(TriAlk14)cgcuaacaAfCfAfgcaacuucas(invAb)	1387	CGCUACAACCAAGCACAAUCUA	1673
AM11286-SS	(TriAlk14)ccacaaccAfGfCfacaacuucuas(invAb)	1388	CCACAACCAAGCACAAUCUUA	1674

[0616]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11288-SS	(TriAlk14)gacaaccaCfUfUfuggugacaaas(invAb)	1389	GACAACCAUUUGGUGACAAA	1675
AM11290-SS	(TriAlk14)cuacaaccAfAfCfacaacuucuas(invAb)	1390	CUACAACCAACACAACUUCUA	1676
AM11292-SS	(TriAlk14)accucugcUfCfCfuacaacuagaa(invAb)	1391	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11400-SS	(TriAlk14)gscuguucUfGfGfacuacuacaas(invAb)	1392	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM11402-SS	(TriAlk14)gscuguucUfGfGfacuacuacaas(invAb)	1393	GCUGUUCUGUGACUACUACAA	1678
AM11463-SS	(TriAlk14)asccagauCfUfCfucaacuacaas(invAb)	1394	ACCAGAUCUUCUACAACAA	1679
AM11466-SS	(TriAlk14)gsgcucugUfGfUfaacuucuaas(invAb)	1395	GGCUCUGUGGUAACUUCACAA	1680
AM11468-SS	(TriAlk14)gsagcgugAfGfAfaugaaaaguas(invAb)	1396	GAGCGUGGAGAAUGAAAGUA	1681
AM11470-SS	(TriAlk14)gsggagaaUfGfAfaugaucaas(invAb)	1397	GGGAGAAUGAAAGUAUGCUA	1682
AM11472-SS	(TriAlk14)csuucucgAfCfUfGfcauguaugaa(invAb)	1398	CUUCUCGAACUGCAUGUAUGA	1683
AM11474-SS	(TriAlk14)gscucgaacUfGfCfcauguaugaa(invAb)	1399	GCUCGAACUGCAUGUAUGACA	1684
AM11476-SS	(TriAlk14)csucgaacuGfCfAfuguaugaaas(invAb)	1400	CUCGAACUGCAUGUAUGACAA	1685
AM11478-SS	(TriAlk14)cscacuguuCfUfGfugacuacuuaas(invAb)	1401	CCACUGUUCUGUGACUACUAA	1686
AM11480-SS	(TriAlk14)csacuguuCfUfGfugacuacuuaas(invAb)	1402	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11497-SS	(TriAlk14)cscuucuuCfUfGfGfaucuaugaa(invAb)	1403	CCUUCUUCUCGAAACUICAU	1688
AM11739-SS	(TriAlk14)cscacccauGfUfGfGfcaacuuaas(invAb)	1404	CCACCCAUUGUGCUACAACUAU	1689

[0617]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11743-SS	(TriAlk14)csugcuaCfaAfcUfauaiauccas(invAb)	1405	CUGCUAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11744-SS	(TriAlk14)csgagauCfaUfcUfuaacaacaas(invAb)	1406	CGAGAUCAUCUUAACAACAA	1667
AM11822-SS	(TriAlk14)csacuguUfcUfgUfgacuacuacas(invAb)	1407	CACUGUUCUGUGACUACUACA	1687
AM11824-SS	(TriAlk14)gsacuguUfcUfgUfgacuacuacas(invAb)	1408	GACUGUUCUGUGACUACUACA	1690
AM11970-SS	(TriAlk14)uggggaagUfGfUfuccuiaaccas(invAb)	1409	UGGGGAAGUGUUCUUAACCA	1691
AM11972-SS	(TriAlk14)ggacaucaCfCfUfgeaguiungas(invAb)	1410	GGACAUCACCCUGCAGUIUUGA	1692
AM11974-SS	(TriAlk14)ugugggaacFfUfUfgaciacaauas(invAb)	1411	UGUGGGAACUUCGACIACAUA	1693
AM11976-SS	(TriAlk14)gucuuugaUfGfAfggacaagaauas(invAb)	1412	GUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1694
AM11978-SS	(TriAlk14)ggacgucaUfCfUfaccacaciaas(invAb)	1413	GGACGUCAUCUACCACACIAA	1695
AM11980-SS	(TriAlk14)cugcuacaAfCfUfauaiauccas(invAb)	1414	CUGCUAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11981-SS	(TriAlk14)gcaccuccUfCfUfugicagaaauas(invAb)	1415	GCACCUCUCUUGICAGAAAU	1696
AM11983-SS	(TriAlk14)acgagaucaUfCfUfuaacaacaas(invAb)	1416	ACGAGAUCAUCUUAACAACA	1697
AM11985-SS	(TriAlk14)cgagaucaUfCfUfuaacaacaas(invAb)	1417	CGAGAUCAUCUUAACAACA	1667
AM12157-SS	(TriAlk14)gcaaggaaAfCfCfuacaacaacaas(invAb)	1418	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12160-SS	(TriAlk14)gcaaggAfaAfcCfuacaacaacaas(invAb)	1419	GCAAGGAAACCUACAACAACA	1698
AM12164-SS	(TriAlk14)gcugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1420	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632

[0618]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM12168-SS	(TriAlk14)gcugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaas(invAb)	1421	GCUGAUUUGCCUG(A ^{2N})ACAAGAA	1699
AM12170-SS	(TriAlk14)ggcugaUfuUfgCfcugaacaagas(invAb)	1422	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670
AM12174-SS	(TriAlk14)ggaccaGfcAfuCfuucaucaacas(invAb)	1423	GGACCAGCAUCUUCAUCAACA	1631
AM12179-SS	(TriAlk14)csgagaucAUfcUfuca_2Nacaacaas(invAb)	1424	CGAGAUCAUCUUC(A ^{2N})ACAACAA	1700
AM12188-SS	(TriAlk14)caucuuugAfUfGfaggacaagaas(invAb)	1425	CAUCUUUGAUGAGGACAAGAU	1701
AM12190-SS	(TriAlk14)gcuuugauGfAfGfgacaagaugas(invAb)	1426	GCUUUGAUGAGGACAAAGAUGA	1702
AM12192-SS	(TriAlk14)gucucugUfcCfcfuacaacuagagas(invAb)	1427	GUCUCUGCUCCUACAACUAGA	1703
AM12194-SS	(TriAlk14)caaccucuGfCfUfucuaacaacuas(invAb)	1428	CAACCUCUGCUUCUACAACUA	1704
AM12196-SS	(TriAlk14)cua_2NuaaccAfGfCfacaacuucuas(invAb)	1429	CU(A ^{2N})UAAACCAGCACAACUUCUA	1705
AM12198-SS	(TriAlk14)cuaaaccAfGfCfacaacuucuas(invAb)	1430	CUAUAACCAGCACAACUUCUA	1706
AM12515-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfaCfuacuacaas(invAb)	1431	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12517-SS	(TriAlk14)gcuguuCUfuGfcGfacuacuacaas(invAb)	1432	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12518-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfacuacuacaas(invAb)	1433	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12520-SS	(TriAlk14)gcuguuuuGfcGfacuacuacaas(invAb)	1434	GCUGUUUUGCGACUACUACAA	1707
AM12521-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfauuacuacaas(invAb)	1435	GCUGUUCUGCGAUUACUACAA	1708
AM12522-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfacuauuacaas(invAb)	1436	GCUGUUCUGCGACUAUUACAA	1709

[0619]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM12523-SS	(TriAlk14)gcuguucuGfcGfAfcuacuacaas(invAb)	1437	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM12605-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1438	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12606-SS	(TriAlk14)gcugauuuGfcCfuGfaacaagaas(invAb)	1439	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM12607-SS	(TriAlk14)ccugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1440	CCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1710
AM13074-SS	(TriAlk14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1441	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM14080-SS	(TriAlk14)gscuguucuGfcCfGfacuacuacaa(invAb)	1442	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM14081-SS	(TriAlk14)gscugguucuGfcCfGfacuacuacaas(invAb)	1443	GCUGGUUCUGCGACUACUACAA	1711
AM14084-SS	(TriAlk14)gscguucuGfcCfGfacuacuacaas(invAb)	1444	GCGUUCUGCGACUACUACAA	1712

(A^{2N})=含有 2-氨基腺嘌呤的核苷酸； I=次黄嘌呤(肌苷)核苷酸

表 6。为体外试验的某些 MUC5AC RNAi 试剂显示的带有末端帽的核苷酸序列。

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10594-SS-s	(invAb)sgcuguucuGfcCfGfacuacuacaas(invAb)	1445	GCUGUUCUGCGACUACUACAA	1617
AM10600-SS-s	(invAb)sgagugguuCfGfAfcgugiacuuaas(invAb)	1446	GAGUGGUUCGACGUGIACUUA	1620

[0620]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10765-SS-s	(invAb)sggaccagcAfUfCfuucaucaacas(invAb)	1447	GGACCAAGCAUCUUAUCAACA	1631
AM10767-SS-s	(invAb)sgcugauuuGfCfCfugaacaagaas(invAb)	1448	GCUGAUUUGCCUGAACAAAGAA	1632
AM10769-SS-s	(invAb)sca_2NaggaacCfCfUfacaacaacaas(invAb)	1449	C(A ^{2N})AGGAAACCUACAACAACA	1633
AM10771-SS-s	(invAb)sggaaccuAfCfAfacaacaucas(invAb)	1450	GGAAACCUACAACAACAACA	1634
AM10791-SS-s	(invAb)sgcugcuacAfCfCfuaccaiaucas(invAb)	1451	GCUGCUACAACUACCAIAUCA	1636
AM10793-SS-s	(invAb)sgcuacaacUfAfCfcagaucaigas(invAb)	1452	GUACAACUACCAGAUCAIGA	1637
AM10795-SS-s	(invAb)sccccaccaUfCfUfguacaacaas(invAb)	1453	CCCCACCAUCUGCUACAACUA	1638
AM10797-SS-s	(invAb)sgagaucgCfAfUfccaguiugas(invAb)	1454	GAGAUCCGCAUCCAGUIUGA	1639
AM10799-SS-s	(invAb)sccagagguGfAfGfcauciaacaas(invAb)	1455	CCAGAGGUGAGCAUCIAACA	1640
AM10801-SS-s	(invAb)scagcaggAfCfCfcuucagaauas(invAb)	1456	CAGCAGGACCCUUAAGAUA	1641
AM10803-SS-s	(invAb)sca_2NagauGfCfCfucaacuacias(invAb)	1457	C(A ^{2N})AGAUGGCCUACAACUACIA	1642
AM10813-SS-s	(invAb)sca_2NacgucaCfCfAfucuaicaicas(invAb)	1458	C(A ^{2N})ACGUCACCAUCUUAICA	1646
AM10820-SS-s	(invAb)sga_2NaccuacUfAfCfucgaacuicas(invAb)	1459	G(A ^{2N})ACCUACUACUCGAACUICA	1648
AM10826-SS-s	(invAb)sca_2NugugaAfCfCfaggauiacaas(invAb)	1460	C(A ^{2N})UGUGGAACCAACGAUACAA	1651
AM10828-SS-s	(invAb)saggaagaCfCfUfcgcuucuius(invAb)	1461	AGGCAAGACCUUCUCUUCUIU	1652
AM10832-SS-s	(invAb)sgcagugccUfUfCfagcuacuicas(invAb)	1462	GCAGUGCCUUCACUGUACUIA	1654

[0621]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10836-SS-s	(invAb)sgugggaacUfCfaacaicaucas(invAb)	1463	GUGGGAACUUCAACAICAUCA	1656
AM10840-SS-s	(invAb)sccecaacaUfCfAfggaacaicuus(invAb)	1464	CCCCAACAUCAAGGAACAICUU	1658
AM10842-SS-s	(invAb)scuacuacUfCfGfaacuicaugus(invAb)	1465	CCUACUACUCGAACUICAUGU	1659
AM10844-SS-s	(invAb)sgucaccugCfAfGfuguiguicuus(invAb)	1466	GUCACCUUGCAGUGUUGICUUA	1660
AM10846-SS-s	(invAb)sgcuggacaUfGfAfcuguuacaas(invAb)	1467	GCUGGACAUGACCGUUAACAA	1661
AM10848-SS-s	(invAb)sgcagagcuAfCfAfgcucaacias(invAb)	1468	GCAGAGCUACAGCUUCAACIA	1662
AM11274-SS-s	(invAb)sagcagugcCfUfUfcacuguacuas(invAb)	1469	AGCAGUGCCUUCACUGUACUA	1668
AM11276-SS-s	(invAb)sgacaucagGfAfAfcaguuciaas(invAb)	1470	GACAUCAGGAACAGCUUCIAA	1669
AM11278-SS-s	(invAb)sggcugauuUfGfCfcugaacaagas(invAb)	1471	GGCUGAUUUGCCUGAACAAAGA	1670
AM11280-SS-s	(invAb)sccaggacaAfCfCfacuuuigugas(invAb)	1472	CCAGGACAACCCACUUUIGUGA	1671
AM11286-SS-s	(invAb)scacaaccAfGfCfacaacuucuas(invAb)	1473	CCACAACCAAGCACAAACUUCUA	1674
AM11288-SS-s	(invAb)sgacaaccaCfUfUfuggugacaas(invAb)	1474	GACAACCACUUUGGUGACAAA	1675
AM11292-SS-s	(invAb)saccucugcUfCfCfuacaacuugas(invAb)	1475	ACCUCUGCUCCUACAACUAGA	1677
AM11978-SS-s	(invAb)sggaegucaUfCfUfaccacaciaas(invAb)	1476	GGACGUCAUCUACCACACIAA	1695
AM11980-SS-s	(invAb)scugenacaAfCfUfauaiauccas(invAb)	1477	CUGCUACAACUAUGAIAUCCA	1664
AM11983-SS-s	(invAb)sacgagaucAfUfCfuucaacaacas(invAb)	1478	ACGAGAUCAUCUUCAACAACA	1697

[0622]

链 ID	修饰的有义链 (5'→3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5'→3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11985-SS-s	(invAb)scgagaucaUfCfUfucaacaacaas(invAb)	1479	CGAGAUCAUCUUC AACACAA	1667
AM12164-SS-s	(invAb)sgcugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1480	GCUGAUUUU GCCUGAACAA GAA	1632
AM12168-SS-s	(invAb)sgcugauUfuGfcCfuga_2Nacaagaas(invAb)	1481	GCUGAUUUU GCCUG(A ^{2N})ACAAGAA	1699
AM12170-SS-s	(invAb)sggcugaUfuUfgCfcugaacaagas(invAb)	1482	GGCUGAUUUU GCCUGAACAA GA	1670

(A^{2N})=含有 2-氨基腺嘌呤的核苷酸；I=次黄嘌呤(肌苷)核苷酸

[0623] 表7.MUC5AC试剂有义链序列(与靶向配体缀合物一起显示。 $\alpha v\beta 6$ -SM6.1的结构显示在表12中,且Tri-SM6.1- $\alpha v\beta 6$ -(TA14)的结构显示在图1中)

[0624]

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	对应的有义链 AM 编号 没有接头或缀合物 (参见表 4)
CS000387	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NaguaugCfUfCfaguacugiuas(invAb)	1483	AM10745-SS
CS000517	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)ascceauguGfCfUfacaacuaugas(invAb)	1484	AM09492-SS
CS000519	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscauacagCfAfGfuacaguacac(invAb)	1485	AM09657-SS
CS000521	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfagagaucac(invAb)	1486	AM11263-SS
CS000523	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfagaiauccas(invAb)	1487	AM11265-SS
CS000525	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuggaccAfAfGfugguuugacas(invAb)	1488	AM11267-SS
CS000527	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuggaccAfAfGfugguuuiacas(invAb)	1489	AM11269-SS
CS000528	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagaucaUfCfUfuaacaacaas(invAb)	1490	AM11270-SS
CS000578	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1491	AM11400-SS
CS000583	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfUfGfacuacuacaas(invAb)	1492	AM11402-SS
CS000608	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)ascagaucAfUfCfuaacaacaas(invAb)	1493	AM11463-SS
CS000612	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsgcucuguGfGfUfaacuacaacas(invAb)	1494	AM11466-SS
CS000614	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsagcuggAfGfAfaugaaaaguas(invAb)	1495	AM11468-SS
CS000616	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsggagaauGfAfAfaugauguas(invAb)	1496	AM11470-SS
CS000618	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csuucucgaAfCfUfgcaugaugas(invAb)	1497	AM11472-SS
CS000620	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscucgaacUfGfCfagauaugacas(invAb)	1498	AM11474-SS
CS000622	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csucgaacuGfCfAfaugaugacaas(invAb)	1499	AM11476-SS
CS000624	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscacuguuCfUfGfugacuacuaas(invAb)	1500	AM11478-SS
CS000626	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csacuguucUfGfUfgacuacuacac(invAb)	1501	AM11480-SS
CS000665	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscuucuuCfCfGfaacuicaugus(invAb)	1502	AM11497-SS
CS001001	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaaiaccuus(invAb)	1503	AM10738-SS
CS001003	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaagaccuus(invAb)	1504	AM10740-SS
CS001005	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NaguaugCfUfCfagcacugiuas(invAb)	1505	AM10742-SS

链 ID	修饰的有义链(5'→3')	SEQ ID NO.	对应的有义链
			AM 编号 没有接头或缀合物 (参见表 4)
CS001007	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuuCfAfAfcaccucaaas(invAb)	1506	AM10746-SS
CS001009	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuuCfAfAfcuucuaaas(invAb)	1507	AM10748-SS
CS001010	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuucuuCfAfAfcuucuaaas(invAb)	1508	AM10749-SS
[0625] CS001036	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)jscacccauGfUfGfcuacaacuaas(invAb)	1509	AM11739-SS
CS001040	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuCfAfCfUfauaiauccas(invAb)	1510	AM11743-SS
CS001041	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagauCfAfCfUfuaacaacaas(invAb)	1511	AM11744-SS
CS001401	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagauCfAfCfUfua_2Nacaacaas(invAb)	1512	AM12179-SS
CS001644	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(invAb)	1513	AM13074-SS
CS002194	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaa(invAb)	1514	AM14080-SS
CS002195	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1515	AM14081-SS
CS002196	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaas(invAb)	1516	AM14084-SS

[0626] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂通过反义链与有义链退火形成。含有表2、表4、表5、表6或表7中列出的序列的有义链可以与含有表2或表3中列出的序列的任何反义链杂交,条件是这两条序列具有在连续16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上的至少85%互补性的区域。

[0627] 如在上表5中所示,显示的某些示例性MUC5AC RNAi试剂核苷酸序列进一步包括在有义链的5' 末端和3' 末端之一或两者处的反应性连接基团。例如,上表5中所示的许多MUC5AC RNAi试剂有义链序列具有在核苷酸序列的5' 末端处的 (TriAlk14) 连接基团。在某些实施方案中,也可存在或可替换地存在其它连接基团,诸如 (NH₂-C6) 连接基团或 (6-SS-6) 或 (C6-SS-C6) 连接基团。这样的反应性连接基团被定位以促进靶向配体、靶向基团和/或 PK/PD 调节剂与本文公开的MUC5AC RNAi试剂的连接。连接或缀合反应是本领域众所周知的,并且提供两个分子或反应物之间的共价连接的形成。适用于本文发明范围的缀合反应包括、但不限于酰胺偶联反应、迈克尔加成反应、腈形成反应、逆需求第尔斯-阿尔德环加成反应、肟连接和亚铜(I)-催化的或应变促进的叠氮化物-炔烃环加成反应。

[0628] 在一些实施方案中,靶向配体(诸如本文公开的实施例和附图中所示的整联蛋白靶向配体)可以合成为活化酯,诸如四氟苯基(TFP)酯,其可以被反应性氨基(例如,NH₂-C₆)置换以将靶向配体连接至本文公开的MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,靶向配体被合成为叠氮化物,其可以缀合至炔丙基(例如,TriAlk14)或DBC0基团,例如,经由亚铜(I)催化的或应变促进的叠氮化物-炔烃环加成反应。

[0629] 此外,核苷酸序列可以用在有义链的3' 末端处的dT核苷酸合成,随后是(3' → 5') 接头(例如,C6-SS-C6)。在一些实施方案中,所述接头可以促进与另外组分的连接,诸如、例如,PK/PD调节剂或一种或多种靶向配体。然后可以还原C6-SS-C6的二硫键,从分子中除去dT,其然后可以促进期望的PK/PD调节剂的缀合。因此,末端dT核苷酸不会是完全缀合

的构建体的一部分。

[0630] 在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的反义链与表3或表11中的任何反义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的有义链与表4、表5、表6、表7或表11中的任何有义链序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸。

[0631] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表2或表3中的任何序列的核苷酸序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表2、表3或表11中的任何序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21、2-21、1-22、2-22、1-23、2-23、1-24或2-24的序列。在某些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表3或表11的修饰的序列中的任一个的修饰的序列或由其组成。

[0632] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包含表2或表4中的任何序列的核苷酸序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包含表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17、2-17、3-17、4-17、1-18、2-18、3-18、4-18、1-19、2-19、3-19、4-19、1-20、2-20、3-20、4-20、1-21、2-21、3-21、4-21、1-22、2-22、3-22、4-22、1-23、2-23、3-23、4-23、1-24、2-24、3-24或4-24的序列。在某些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂有义链包含表3或表11中的修饰的序列中的任一个的修饰的序列或由其组成。

[0633] 对于本文公开的RNAi试剂,在反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸可以与MUC5AC基因完美互补,或者可以与MUC5AC基因不互补。在一些实施方案中,在反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸是U、A或dT(或U、A或dT的修饰形式)。在一些实施方案中,在反义链的位置1(从5'末端→3'末端)处的核苷酸与有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0634] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂反义链包含表2、表3或表11中的任何反义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi有义链包含表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何有义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17或1-18的序列。

[0635] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包括(i)反义链,其包含表2、表3或表11中的任何反义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)2-18或2-19的序列,和(ii)有义链,其包含表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何有义链序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)1-17或1-18的序列。

[0636] 含有在表2或表4中列出的序列的有义链可以与含有在表2或表3中列出的序列的任何反义链杂交,条件是这两个序列在连续的16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上具有至少85%互补性的区域。在一些实施方案中,所述MUC5AC RNAi试剂具有由表4、表5、表6、表7或表11中的任何修饰的序列的修饰的序列组成的有义链,和由表3或表11中的任何修饰的序列的修饰的序列组成的反义链。某些代表性序列对由表8A、8B、8C、9、10A和10B中所示的双链体ID No.示例。

[0637] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含由本文提出的双链体ID No.中的任一个代表的双链体、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂由本文提出的双链体ID No.中的任一个组成。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含本文提出的双链体ID No.中的任一个的有义链和反义链核苷酸序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含本文提出的双链体ID No.中的任一个的有义链和反义链核苷酸序列和靶向

基团、连接基团和/或其它非核苷酸基团,其中所述靶向基团、连接基团和/或其它非核苷酸基团共价地连接(即,缀合)至所述有义链或所述反义链。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包括本文提出的双链体ID No.中的任一个的有义链和反义链修饰的核苷酸序列。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含本文提出的双链体ID No.中的任一个的有义链和反义链修饰的核苷酸序列和靶向基团、连接基团和/或其它非核苷酸基团,其中所述靶向基团、连接基团和/或其它非核苷酸基团共价地连接至所述有义链或所述反义链。

[0638] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表2、8A、8B、8C、9、10A、10B或11的反义链/有义链双链体中的任一个的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含靶向基团。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表2、8A、8B、8C、9、10A、10B或11的反义链/有义链双链体中的任一个的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含一种或多种 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白靶向配体。

[0639] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表2、8A、8B、8C、9、10A、10B或11的反义链/有义链双链体中的任一个的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含作为整联蛋白靶向配体的靶向基团。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表2、8A、8B、8C、9、10A、10B或11的反义链/有义链双链体中的任一个的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含一种或多种 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白靶向配体或 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白靶向配体簇(例如,三齿 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白靶向配体)。

[0640] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中的反义链/有义链双链体中的任一个的修饰的核苷酸序列的反义链和有义链。

[0641] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含具有表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中的反义链/有义链双链体中的任一个的修饰的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含整联蛋白靶向配体。

[0642] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂包含表8A、8B、8C、9、10A、10B和11的任何双链体、由其组成或基本上由其组成。

[0643] 表8A.MUC5AC RNAi试剂双链体,具有对应的有义链和反义链ID编号以及修饰的和未修饰的核苷酸序列的序列ID编号。(没有显示连接试剂或缀合物)

[0644]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07626	AM10579-AS	1057	1517	AM10578-SS-NL	1192	1609
AD07627	AM10581-AS	1058	1518	AM10580-SS-NL	1193	1610
AD07628	AM10583-AS	1059	1519	AM10582-SS-NL	1194	1611
AD07629	AM10585-AS	1060	1520	AM10584-SS-NL	1195	1612

[0645]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07630	AM10587-AS	1061	1521	AM10586-SS-NL	1196	1613
AD07631	AM10589-AS	1062	1522	AM10588-SS-NL	1197	1614
AD07632	AM10591-AS	1063	1523	AM10590-SS-NL	1198	1615
AD07633	AM10593-AS	1064	1524	AM10592-SS-NL	1199	1616
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS-NL	1200	1617
AD07635	AM10597-AS	1066	1526	AM10596-SS-NL	1201	1618
AD07636	AM10599-AS	1067	1527	AM10598-SS-NL	1202	1619
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS-NL	1203	1620
AD07638	AM10603-AS	1069	1529	AM10602-SS-NL	1204	1621
AD07639	AM10605-AS	1070	1529	AM10604-SS-NL	1205	1622
AD07716	AM10739-AS	1071	1530	AM10738-SS-NL	1206	1623
AD07717	AM10741-AS	1072	1530	AM10740-SS-NL	1207	1624
AD07718	AM10743-AS	1073	1531	AM10742-SS-NL	1208	1625
AD07719	AM10744-AS	1074	1531	AM10742-SS-NL	1208	1625
AD07720	AM10743-AS	1073	1531	AM10745-SS-NL	1209	1626
AD07721	AM10747-AS	1075	1532	AM10746-SS-NL	1210	1627
AD07722	AM10747-AS	1075	1532	AM10748-SS-NL	1211	1628
AD07723	AM10747-AS	1075	1532	AM10749-SS-NL	1212	1629
AD07731	AM10764-AS	1076	1533	AM10763-SS-NL	1213	1630
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS-NL	1214	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS-NL	1215	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS-NL	1216	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS-NL	1217	1634
AD07744	AM10790-AS	1081	1538	AM10789-SS-NL	1218	1635
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS-NL	1219	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS-NL	1220	1637
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS-NL	1221	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS-NL	1222	1639

[0646]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS-NL	1223	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS-NL	1224	1641
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS-NL	1225	1642
AD07752	AM10806-AS	1089	1546	AM10805-SS-NL	1226	1643
AD07753	AM10808-AS	1090	1530	AM10807-SS-NL	1227	1623
AD07754	AM10810-AS	1091	1547	AM10809-SS-NL	1228	1644
AD07755	AM10812-AS	1092	1548	AM10811-SS-NL	1229	1645
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS-NL	1230	1646
AD07757	AM10816-AS	1094	1550	AM10815-SS-NL	1231	1647
AD07758	AM10818-AS	1095	1532	AM10817-SS-NL	1232	1627
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS-NL	1234	1648
AD07761	AM10823-AS	1097	1552	AM10822-SS-NL	1235	1649
AD07762	AM10825-AS	1098	1553	AM10824-SS-NL	1236	1650
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS-NL	1237	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS-NL	1238	1652
AD07765	AM10831-AS	1101	1556	AM10830-SS-NL	1239	1653
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS-NL	1240	1654
AD07767	AM10835-AS	1103	1558	AM10834-SS-NL	1241	1655
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS-NL	1242	1656
AD07769	AM10839-AS	1105	1560	AM10838-SS-NL	1243	1657
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS-NL	1244	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS-NL	1245	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS-NL	1246	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS-NL	1247	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS-NL	1248	1662
AD07941	AM11065-AS	1111	1531	AM10819-SS-NL	1233	1625
AD08083	AM11264-AS	1112	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08084	AM11264-AS	1112	1566	AM11265-SS-NL	1251	1664

[0647]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08085	AM11266-AS	1113	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08086	AM11268-AS	1114	1567	AM11267-SS-NL	1252	1665
AD08087	AM11268-AS	1114	1567	AM11269-SS-NL	1253	1666
AD08088	AM11271-AS	1115	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08089	AM11272-AS	1116	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS-NL	1255	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS-NL	1256	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS-NL	1257	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS-NL	1258	1671
AD08098	AM11283-AS	1121	1573	AM11282-SS-NL	1259	1672
AD08099	AM11285-AS	1122	1574	AM11284-SS-NL	1260	1673
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS-NL	1261	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS-NL	1262	1675
AD08102	AM11291-AS	1125	1577	AM11290-SS-NL	1263	1676
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS-NL	1264	1677
AD08173	AM10595-AS	1065	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08174	AM11401-AS	1127	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08175	AM11403-AS	1128	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08176	AM11404-AS	1129	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08177	AM11405-AS	1130	1579	AM11402-SS-NL	1266	1678
AD08224	AM11464-AS	1132	1581	AM11463-SS-NL	1267	1679
AD08225	AM11465-AS	1133	1581	AM11463-SS-NL	1267	1679
AD08226	AM11467-AS	1134	1582	AM11466-SS-NL	1268	1680
AD08227	AM11469-AS	1135	1583	AM11468-SS-NL	1269	1681
AD08228	AM11471-AS	1136	1584	AM11470-SS-NL	1270	1682
AD08229	AM11473-AS	1137	1585	AM11472-SS-NL	1271	1683
AD08230	AM11475-AS	1138	1586	AM11474-SS-NL	1272	1684
AD08231	AM11477-AS	1139	1587	AM11476-SS-NL	1273	1685

[0648]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08232	AM11479-AS	1140	1588	AM11478-SS-NL	1274	1686
AD08233	AM11481-AS	1141	1589	AM11480-SS-NL	1275	1687
AD08243	AM11495-AS	1142	1590	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08244	AM11496-AS	1143	1525	AM11400-SS-NL	1265	1617
AD08245	AM11498-AS	1144	1591	AM11497-SS-NL	1276	1688
AD08246	AM11499-AS	1145	1591	AM11497-SS-NL	1276	1688
AD08420	AM11742-AS	1148	1566	AM11265-SS-NL	1251	1664
AD08421	AM11742-AS	1148	1566	AM11263-SS-NL	1250	1663
AD08422	AM11742-AS	1148	1566	AM11743-SS-NL	1278	1664
AD08423	AM11272-AS	1116	1568	AM11744-SS-NL	1279	1667
AD08424	AM11745-AS	1149	1568	AM11744-SS-NL	1279	1667
AD08468	AM11821-AS	1150	1589	AM11480-SS-NL	1275	1687
AD08469	AM11823-AS	1151	1589	AM11822-SS-NL	1280	1687
AD08470	AM11825-AS	1152	1593	AM11824-SS-NL	1281	1690
AD08564	AM11971-AS	1153	1594	AM11970-SS-NL	1282	1691
AD08565	AM11973-AS	1154	1595	AM11972-SS-NL	1283	1692
AD08566	AM11975-AS	1155	1596	AM11974-SS-NL	1284	1693
AD08567	AM11977-AS	1156	1597	AM11976-SS-NL	1285	1694
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS-NL	1286	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS-NL	1287	1664
AD08570	AM11982-AS	1158	1599	AM11981-SS-NL	1288	1696
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS-NL	1289	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS-NL	1290	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS-NL	1290	1667
AD08662	AM12158-AS	1161	1601	AM12157-SS-NL	1291	1698
AD08663	AM12159-AS	1162	1601	AM12157-SS-NL	1291	1698
AD08664	AM12161-AS	1163	1601	AM12160-SS-NL	1292	1698
AD08665	AM12162-AS	1164	1601	AM12160-SS-NL	1292	1698

[0649]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS-NL	1215	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS-NL	1294	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS-NL	1257	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS-NL	1295	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS-NL	1295	1670
AD08674	AM12173-AS	1172	1534	AM10765-SS-NL	1214	1631
AD08675	AM12175-AS	1173	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631
AD08676	AM12176-AS	1174	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631
AD08677	AM12177-AS	1175	1534	AM12174-SS-NL	1296	1631
AD08678	AM12178-AS	1176	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08679	AM12178-AS	1176	1568	AM12179-SS-NL	1297	1700
AD08680	AM12180-AS	1177	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08681	AM12181-AS	1178	1568	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08682	AM12182-AS	1179	1602	AM11270-SS-NL	1254	1667
AD08687	AM12189-AS	1180	1603	AM12188-SS-NL	1298	1701
AD08688	AM12191-AS	1181	1604	AM12190-SS-NL	1299	1702
AD08689	AM12193-AS	1182	1605	AM12192-SS-NL	1300	1703
AD08690	AM12195-AS	1183	1606	AM12194-SS-NL	1301	1704
AD08691	AM12197-AS	1184	1607	AM12196-SS-NL	1302	1705
AD08692	AM12197-AS	1184	1607	AM12198-SS-NL	1303	1706
AD08889	AM11401-AS	1127	1525	AM10594-SS-NL	1200	1617
AD08890	AM12516-AS	1185	1525	AM12515-SS-NL	1304	1617
AD08891	AM12516-AS	1185	1525	AM12517-SS-NL	1305	1617
AD08892	AM12516-AS	1185	1525	AM12518-SS-NL	1306	1617
AD08893	AM12519-AS	1186	1525	AM12518-SS-NL	1306	1617

[0650]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08894	AM12516-AS	1185	1525	AM12520-SS-NL	1307	1707
AD08895	AM12516-AS	1185	1525	AM12521-SS-NL	1308	1708
AD08896	AM12516-AS	1185	1525	AM12522-SS-NL	1309	1709
AD08897	AM12516-AS	1185	1525	AM12523-SS-NL	1310	1617
AD08951	AM12165-AS	1166	1535	AM12605-SS-NL	1311	1632
AD08952	AM12165-AS	1166	1535	AM12606-SS-NL	1312	1632
AD08953	AM12608-AS	1187	1608	AM12607-SS-NL	1313	1710
AD08954	AM12609-AS	1188	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08955	AM12610-AS	1189	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08956	AM12611-AS	1190	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD08957	AM12612-AS	1191	1535	AM12164-SS-NL	1293	1632
AD09240	AM12165-AS	1166	1535	AM13074-SS-NL	1315	1632
AD09241	AM12612-AS	1191	1535	AM13074-SS-NL	1315	1632
AD09863	AM11401-AS	1127	1525	AM14080-SS-NL	1316	1617
AD09864	AM11401-AS	1127	1525	AM14081-SS-NL	1317	1711
AD09865	AM11401-AS	1127	1525	AM14084-SS-NL	1318	1712

[0651] 表8B.MUC5AC RNAi试剂双链体,具有对应的有义链和反义链ID编号以及修饰的和未修饰的核苷酸序列的序列ID编号.)

[0652]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07626	AM10579-AS	1057	1517	AM10578-SS	1319	1609
AD07627	AM10581-AS	1058	1518	AM10580-SS	1320	1610
AD07628	AM10583-AS	1059	1519	AM10582-SS	1321	1611
AD07629	AM10585-AS	1060	1520	AM10584-SS	1322	1612
AD07630	AM10587-AS	1061	1521	AM10586-SS	1323	1613
AD07631	AM10589-AS	1062	1522	AM10588-SS	1324	1614

[0653]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07632	AM10591-AS	1063	1523	AM10590-SS	1325	1615
AD07633	AM10593-AS	1064	1524	AM10592-SS	1326	1616
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS	1327	1617
AD07635	AM10597-AS	1066	1526	AM10596-SS	1328	1618
AD07636	AM10599-AS	1067	1527	AM10598-SS	1329	1619
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS	1330	1620
AD07638	AM10603-AS	1069	1529	AM10602-SS	1331	1621
AD07639	AM10605-AS	1070	1529	AM10604-SS	1332	1622
AD07716	AM10739-AS	1071	1530	AM10738-SS	1333	1623
AD07717	AM10741-AS	1072	1530	AM10740-SS	1334	1624
AD07718	AM10743-AS	1073	1531	AM10742-SS	1335	1625
AD07719	AM10744-AS	1074	1531	AM10742-SS	1335	1625
AD07720	AM10743-AS	1073	1531	AM10745-SS	1336	1626
AD07721	AM10747-AS	1075	1532	AM10746-SS	1337	1627
AD07722	AM10747-AS	1075	1532	AM10748-SS	1338	1628
AD07723	AM10747-AS	1075	1532	AM10749-SS	1339	1629
AD07731	AM10764-AS	1076	1533	AM10763-SS	1340	1630
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS	1341	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS	1342	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS	1343	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS	1344	1634
AD07744	AM10790-AS	1081	1538	AM10789-SS	1345	1635
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS	1346	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS	1347	1637
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS	1348	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS	1349	1639
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS	1350	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS	1351	1641

[0654]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS	1352	1642
AD07752	AM10806-AS	1089	1546	AM10805-SS	1353	1643
AD07753	AM10808-AS	1090	1530	AM10807-SS	1354	1623
AD07754	AM10810-AS	1091	1547	AM10809-SS	1355	1644
AD07755	AM10812-AS	1092	1548	AM10811-SS	1356	1645
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS	1357	1646
AD07757	AM10816-AS	1094	1550	AM10815-SS	1358	1647
AD07758	AM10818-AS	1095	1532	AM10817-SS	1359	1627
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS	1361	1648
AD07761	AM10823-AS	1097	1552	AM10822-SS	1362	1649
AD07762	AM10825-AS	1098	1553	AM10824-SS	1363	1650
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS	1364	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS	1365	1652
AD07765	AM10831-AS	1101	1556	AM10830-SS	1366	1653
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS	1367	1654
AD07767	AM10835-AS	1103	1558	AM10834-SS	1368	1655
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS	1369	1656
AD07769	AM10839-AS	1105	1560	AM10838-SS	1370	1657
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS	1371	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS	1372	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS	1373	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS	1374	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS	1375	1662
AD07941	AM11065-AS	1111	1531	AM10819-SS	1360	1625
AD08083	AM11264-AS	1112	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08084	AM11264-AS	1112	1566	AM11265-SS	1378	1664
AD08085	AM11266-AS	1113	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08086	AM11268-AS	1114	1567	AM11267-SS	1379	1665

[0655]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08087	AM11268-AS	1114	1567	AM11269-SS	1380	1666
AD08088	AM11271-AS	1115	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08089	AM11272-AS	1116	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS	1382	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS	1383	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS	1384	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS	1385	1671
AD08098	AM11283-AS	1121	1573	AM11282-SS	1386	1672
AD08099	AM11285-AS	1122	1574	AM11284-SS	1387	1673
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS	1388	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS	1389	1675
AD08102	AM11291-AS	1125	1577	AM11290-SS	1390	1676
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS	1391	1677
AD08173	AM10595-AS	1065	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08174	AM11401-AS	1127	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08175	AM11403-AS	1128	1579	AM11402-SS	1393	1678
AD08176	AM11404-AS	1129	1579	AM11402-SS	1393	1678
AD08177	AM11405-AS	1130	1579	AM11402-SS	1393	1678
AD08224	AM11464-AS	1132	1581	AM11463-SS	1394	1679
AD08225	AM11465-AS	1133	1581	AM11463-SS	1394	1679
AD08226	AM11467-AS	1134	1582	AM11466-SS	1395	1680
AD08227	AM11469-AS	1135	1583	AM11468-SS	1396	1681
AD08228	AM11471-AS	1136	1584	AM11470-SS	1397	1682
AD08229	AM11473-AS	1137	1585	AM11472-SS	1398	1683
AD08230	AM11475-AS	1138	1586	AM11474-SS	1399	1684
AD08231	AM11477-AS	1139	1587	AM11476-SS	1400	1685
AD08232	AM11479-AS	1140	1588	AM11478-SS	1401	1686
AD08233	AM11481-AS	1141	1589	AM11480-SS	1402	1687

[0656]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08243	AM11495-AS	1142	1590	AM11400-SS	1392	1617
AD08244	AM11496-AS	1143	1525	AM11400-SS	1392	1617
AD08245	AM11498-AS	1144	1591	AM11497-SS	1403	1688
AD08246	AM11499-AS	1145	1591	AM11497-SS	1403	1688
AD08420	AM11742-AS	1148	1566	AM11265-SS	1378	1664
AD08421	AM11742-AS	1148	1566	AM11263-SS	1377	1663
AD08422	AM11742-AS	1148	1566	AM11743-SS	1405	1664
AD08423	AM11272-AS	1116	1568	AM11744-SS	1406	1667
AD08424	AM11745-AS	1149	1568	AM11744-SS	1406	1667
AD08468	AM11821-AS	1150	1589	AM11480-SS	1402	1687
AD08469	AM11823-AS	1151	1589	AM11822-SS	1407	1687
AD08470	AM11825-AS	1152	1593	AM11824-SS	1408	1690
AD08564	AM11971-AS	1153	1594	AM11970-SS	1409	1691
AD08565	AM11973-AS	1154	1595	AM11972-SS	1410	1692
AD08566	AM11975-AS	1155	1596	AM11974-SS	1411	1693
AD08567	AM11977-AS	1156	1597	AM11976-SS	1412	1694
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS	1413	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS	1414	1664
AD08570	AM11982-AS	1158	1599	AM11981-SS	1415	1696
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS	1416	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS	1417	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS	1417	1667
AD08662	AM12158-AS	1161	1601	AM12157-SS	1418	1698
AD08663	AM12159-AS	1162	1601	AM12157-SS	1418	1698
AD08664	AM12161-AS	1163	1601	AM12160-SS	1419	1698
AD08665	AM12162-AS	1164	1601	AM12160-SS	1419	1698
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS	1342	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS	1420	1632

[0657]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS	1421	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS	1384	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS	1422	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS	1422	1670
AD08674	AM12173-AS	1172	1534	AM10765-SS	1341	1631
AD08675	AM12175-AS	1173	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08676	AM12176-AS	1174	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08677	AM12177-AS	1175	1534	AM12174-SS	1423	1631
AD08678	AM12178-AS	1176	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08679	AM12178-AS	1176	1568	AM12179-SS	1424	1700
AD08680	AM12180-AS	1177	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08681	AM12181-AS	1178	1568	AM11270-SS	1381	1667
AD08682	AM12182-AS	1179	1602	AM11270-SS	1381	1667
AD08687	AM12189-AS	1180	1603	AM12188-SS	1425	1701
AD08688	AM12191-AS	1181	1604	AM12190-SS	1426	1702
AD08689	AM12193-AS	1182	1605	AM12192-SS	1427	1703
AD08690	AM12195-AS	1183	1606	AM12194-SS	1428	1704
AD08691	AM12197-AS	1184	1607	AM12196-SS	1429	1705
AD08692	AM12197-AS	1184	1607	AM12198-SS	1430	1706
AD08889	AM11401-AS	1127	1525	AM10594-SS	1327	1617
AD08890	AM12516-AS	1185	1525	AM12515-SS	1431	1617
AD08891	AM12516-AS	1185	1525	AM12517-SS	1432	1617
AD08892	AM12516-AS	1185	1525	AM12518-SS	1433	1617
AD08893	AM12519-AS	1186	1525	AM12518-SS	1433	1617
AD08894	AM12516-AS	1185	1525	AM12520-SS	1434	1707
AD08895	AM12516-AS	1185	1525	AM12521-SS	1435	1708

[0658]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08896	AM12516-AS	1185	1525	AM12522-SS	1436	1709
AD08897	AM12516-AS	1185	1525	AM12523-SS	1437	1617
AD08951	AM12165-AS	1166	1535	AM12605-SS	1438	1632
AD08952	AM12165-AS	1166	1535	AM12606-SS	1439	1632
AD08953	AM12608-AS	1187	1608	AM12607-SS	1440	1710
AD08954	AM12609-AS	1188	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08955	AM12610-AS	1189	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08956	AM12611-AS	1190	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD08957	AM12612-AS	1191	1535	AM12164-SS	1420	1632
AD09240	AM12165-AS	1166	1535	AM13074-SS	1441	1632
AD09241	AM12612-AS	1191	1535	AM13074-SS	1441	1632
AD09863	AM11401-AS	1127	1525	AM14080-SS	1442	1617
AD09864	AM11401-AS	1127	1525	AM14081-SS	1443	1711
AD09865	AM11401-AS	1127	1525	AM14084-SS	1444	1712

[0659] 表8C。在体外试验的MUC5AC RNAi试剂双链体,具有对应的有义链和反义链ID编号和某些修饰的和未修饰的核苷酸序列的序列ID编号。

[0660]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07634	AM10595-AS	1065	1525	AM10594-SS-s	1445	1617
AD07637	AM10601-AS	1068	1528	AM10600-SS-s	1446	1620
AD07732	AM10766-AS	1077	1534	AM10765-SS-s	1447	1631
AD07733	AM10768-AS	1078	1535	AM10767-SS-s	1448	1632
AD07734	AM10770-AS	1079	1536	AM10769-SS-s	1449	1633
AD07735	AM10772-AS	1080	1537	AM10771-SS-s	1450	1634
AD07745	AM10792-AS	1082	1539	AM10791-SS-s	1451	1636
AD07746	AM10794-AS	1083	1540	AM10793-SS-s	1452	1637

[0661]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD07747	AM10796-AS	1084	1541	AM10795-SS-s	1453	1638
AD07748	AM10798-AS	1085	1542	AM10797-SS-s	1454	1639
AD07749	AM10800-AS	1086	1543	AM10799-SS-s	1455	1640
AD07750	AM10802-AS	1087	1544	AM10801-SS-s	1456	1641
AD07751	AM10804-AS	1088	1545	AM10803-SS-s	1457	1642
AD07756	AM10814-AS	1093	1549	AM10813-SS-s	1458	1646
AD07760	AM10821-AS	1096	1551	AM10820-SS-s	1459	1648
AD07763	AM10827-AS	1099	1554	AM10826-SS-s	1460	1651
AD07764	AM10829-AS	1100	1555	AM10828-SS-s	1461	1652
AD07766	AM10833-AS	1102	1557	AM10832-SS-s	1462	1654
AD07768	AM10837-AS	1104	1559	AM10836-SS-s	1463	1656
AD07770	AM10841-AS	1106	1561	AM10840-SS-s	1464	1658
AD07771	AM10843-AS	1107	1562	AM10842-SS-s	1465	1659
AD07772	AM10845-AS	1108	1563	AM10844-SS-s	1466	1660
AD07773	AM10847-AS	1109	1564	AM10846-SS-s	1467	1661
AD07774	AM10849-AS	1110	1565	AM10848-SS-s	1468	1662
AD08094	AM11275-AS	1117	1569	AM11274-SS-s	1469	1668
AD08095	AM11277-AS	1118	1570	AM11276-SS-s	1470	1669
AD08096	AM11279-AS	1119	1571	AM11278-SS-s	1471	1670
AD08097	AM11281-AS	1120	1572	AM11280-SS-s	1472	1671
AD08100	AM11287-AS	1123	1575	AM11286-SS-s	1473	1674
AD08101	AM11289-AS	1124	1576	AM11288-SS-s	1474	1675
AD08103	AM11293-AS	1126	1578	AM11292-SS-s	1475	1677
AD08568	AM11979-AS	1157	1598	AM11978-SS-s	1476	1695
AD08569	AM07100-AS	1716	1566	AM11980-SS-s	1477	1664
AD08571	AM11984-AS	1159	1600	AM11983-SS-s	1478	1697
AD08572	AM07104-AS	1717	1568	AM11985-SS-s	1479	1667
AD08573	AM11986-AS	1160	1568	AM11985-SS-s	1479	1667

[0662]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰 的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰 的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AD08666	AM12163-AS	1165	1535	AM10767-SS-s	1448	1632
AD08667	AM12165-AS	1166	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08668	AM12166-AS	1167	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08669	AM12167-AS	1168	1535	AM12164-SS-s	1480	1632
AD08670	AM12167-AS	1168	1535	AM12168-SS-s	1481	1699
AD08671	AM12169-AS	1169	1571	AM11278-SS-s	1471	1670
AD08672	AM12171-AS	1170	1571	AM12170-SS-s	1482	1670
AD08673	AM12172-AS	1171	1571	AM12170-SS-s	1482	1670

[0663] 表9。MUC5AC RNAi试剂缀合的双链体,其具有对应的有义链和反义链ID编号以及修饰的和未修饰的核苷酸序列的序列ID编号。(与靶向配体缀合物一起显示)

[0664]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AC000313	AM10743-AS	1073	1531	CS000387	1483	1626
AC000431	AM11264-AS	1112	1566	CS000521	1486	1663
AC000432	AM11264-AS	1112	1566	CS000523	1487	1664
AC000433	AM11266-AS	1113	1566	CS000521	1486	1663
AC000434	AM11268-AS	1114	1567	CS000525	1488	1665
AC000435	AM11268-AS	1114	1567	CS000527	1489	1666
AC000436	AM11271-AS	1115	1568	CS000528	1490	1667
AC000437	AM11272-AS	1116	1568	CS000528	1490	1667
AC000480	AM11401-AS	1127	1525	CS000578	1491	1617
AC000482	AM10595-AS	1065	1525	CS000578	1491	1617
AC000483	AM11495-AS	1142	1590	CS000578	1491	1617
AC000484	AM11496-AS	1143	1525	CS000578	1491	1617
AC000485	AM11403-AS	1128	1579	CS000583	1492	1678

[0665]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AC000486	AM11404-AS	1129	1579	CS000583	1492	1678
AC000487	AM11405-AS	1130	1579	CS000583	1492	1678
AC000502	AM11462-AS	1131	1580	CS000517	1484	1718
AC000504	AM11464-AS	1132	1581	CS000608	1493	1679
AC000505	AM11465-AS	1133	1581	CS000608	1493	1679
AC000506	AM11467-AS	1134	1582	CS000612	1494	1680
AC000507	AM11469-AS	1135	1583	CS000614	1495	1681
AC000508	AM11471-AS	1136	1584	CS000616	1496	1682
AC000509	AM11473-AS	1137	1585	CS000618	1497	1683
AC000510	AM11475-AS	1138	1586	CS000620	1498	1684
AC000511	AM11477-AS	1139	1587	CS000622	1499	1685
AC000512	AM11479-AS	1140	1588	CS000624	1500	1686
AC000513	AM11481-AS	1141	1589	CS000626	1501	1687
AC000805	AM10739-AS	1071	1530	CS001001	1503	1623
AC000806	AM10741-AS	1072	1530	CS001003	1504	1624
AC000807	AM10743-AS	1073	1531	CS001005	1505	1625
AC000808	AM10744-AS	1074	1531	CS001005	1505	1625
AC000809	AM10747-AS	1075	1532	CS001007	1506	1627
AC000810	AM10747-AS	1075	1532	CS001009	1507	1628
AC000811	AM10747-AS	1075	1532	CS001010	1508	1629
AC001128	AM12178-AS	1176	1568	CS000528	1490	1667
AC001129	AM12178-AS	1176	1568	CS001401	1512	1700
AC001130	AM12180-AS	1177	1568	CS000528	1490	1667
AC001131	AM12181-AS	1178	1568	CS000528	1490	1667
AC000832	AM11742-AS	1148	1566	CS000523	1487	1664
AC000833	AM11742-AS	1148	1566	CS000521	1486	1663
AC000834	AM11742-AS	1148	1566	CS001040	1510	1664
AC000835	AM11272-AS	1116	1568	CS001041	1511	1667

[0666]

双链体	AS ID	AS 修饰 的 SEQ ID NO:	AS 未修饰的 SEQ ID NO:	SS ID	SS 修饰的 SEQ ID NO:	SS 未修饰的 SEQ ID NO:
AC000836	AM11745-AS	1149	1568	CS001041	1511	1667
AC001305	AM12165-AS	1166	1535	CS001644	1513	1632
AC001306	AM12612-AS	1191	1535	CS001644	1513	1632
AC001708	AM11401-AS	1127	1525	CS002194	1514	1617
AC001709	AM11401-AS	1127	1525	CS002195	1515	1711
AC001710	AM11401-AS	1127	1525	CS002196	1516	1712

[0667] 表10A。在MUC5AC (MUC5AC) 基因上靶向的缀合物双链体ID编号参考位置

[0668]

双链体	AS ID	SS ID	靶向的 MUC5AC 基因位置 (在 SEQ ID NO:1 中)
AC000313	AM10743-AS	CS000387	1921
AC000431	AM11264-AS	CS000521	5029
AC000432	AM11264-AS	CS000523	5029
AC000433	AM11266-AS	CS000521	5029
AC000434	AM11268-AS	CS000525	9729
AC000435	AM11268-AS	CS000527	9729
AC000436	AM11271-AS	CS000528	15052
AC000437	AM11272-AS	CS000528	15052
AC000480	AM11401-AS	CS000578	3535
AC000482	AM10595-AS	CS000578	3535
AC000483	AM11495-AS	CS000578	3535
AC000484	AM11496-AS	CS000578	3535
AC000485	AM11403-AS	CS000583	3535
AC000486	AM11404-AS	CS000583	3535
AC000487	AM11405-AS	CS000583	3535
AC000502	AM11462-AS	CS000517	N/A (鼠特异性的)
AC000504	AM11464-AS	CS000608	N/A (鼠特异性的)

[0669]

双链体	AS ID	SS ID	靶向的 MUC5AC 基因位置 (在 SEQ ID NO:1 中)
AC000505	AM11465-AS	CS000608	N/A (鼠特异性的)
AC000506	AM11467-AS	CS000612	N/A (鼠特异性的)
AC000507	AM11469-AS	CS000614	N/A (鼠特异性的)
AC000508	AM11471-AS	CS000616	N/A (鼠特异性的)
AC000509	AM11473-AS	CS000618	N/A (鼠特异性的)
AC000510	AM11475-AS	CS000620	N/A (鼠特异性的)
AC000511	AM11477-AS	CS000622	N/A (鼠特异性的)
AC000512	AM11479-AS	CS000624	N/A (鼠特异性的)
AC000513	AM11481-AS	CS000626	N/A (鼠特异性的)
AC000805	AM10739-AS	CS001001	304
AC000806	AM10741-AS	CS001003	304
AC000807	AM10743-AS	CS001005	1921
AC000808	AM10744-AS	CS001005	1921
AC000809	AM10747-AS	CS001007	1832
AC000810	AM10747-AS	CS001009	1832
AC000811	AM10747-AS	CS001010	1832
AC001128	AM12178-AS	CS000528	15052
AC001129	AM12178-AS	CS001401	15052
AC001130	AM12180-AS	CS000528	15052
AC001131	AM12181-AS	CS000528	15052
AC000832	AM11742-AS	CS000523	5029
AC000833	AM11742-AS	CS000521	5029
AC000834	AM11742-AS	CS001040	5029
AC000835	AM11272-AS	CS001041	15052
AC000836	AM11745-AS	CS001041	15052
AC001305	AM12165-AS	CS001644	4993
AC001306	AM12612-AS	CS001644	4993
AC001708	AM11401-AS	CS002194	3535
AC001709	AM11401-AS	CS002195	3535

[0670]

双链体	AS ID	SS ID	靶向的 MUC5AC 基因位置 (在 SEQ ID NO:1 中)
AC001710	AM11401-AS	CS002196	3535

[0671] 表10B。缀合物ID编号和相应的AD双链体编号,在MUC5AC (MUC5AC) 基因上靶向的参考位置

[0672]

AC 双链体 编号	相应的 AD 双链体 编号	靶向的 MUC5AC 基因位置 (在 SEQ ID NO:1 中)
AC000313	AD07720	1921
AC000431	AD08083	5029
AC000432	AD08084	5029
AC000433	AD08085	5029
AC000434	AD08086	9729
AC000435	AD08087	9729
AC000436	AD08088	15052
AC000437	AD08089	15052
AC000480	AD08174	3535
AC000482	AD08173	3535
AC000483	AD08243	3535
AC000484	AD08244	3535
AC000485	AD08175	3535
AC000486	AD08176	3535
AC000487	AD08177	3535
AC000502	AD08222	N/A (鼠特异性的)
AC000503	AD08223	N/A (鼠特异性的)
AC000504	AD08224	N/A (鼠特异性的)
AC000505	AD08225	N/A (鼠特异性的)
AC000506	AD08226	N/A (鼠特异性的)
AC000507	AD08227	N/A (鼠特异性的)
AC000508	AD08228	N/A (鼠特异性的)
AC000509	AD08229	N/A (鼠特异性的)

[0673]

AC 双链体 编号	相应的 AD 双链体 编号	靶向的 MUC5AC 基因位置 (在 SEQ ID NO:1 中)
AC000510	AD08230	N/A (鼠特异性的)
AC000511	AD08231	N/A (鼠特异性的)
AC000512	AD08232	N/A (鼠特异性的)
AC000513	AD08233	N/A (鼠特异性的)
AC000805	AD07716	304
AC000806	AD07717	304
AC000807	AD07718	1921
AC000808	AD07719	1921
AC000809	AD07721	1832
AC000810	AD07722	1832
AC000811	AD07723	1832
AC001128	AD08678	15052
AC001129	AD08679	15052
AC001130	AD08680	15052
AC001131	AD08681	15052
AC000832	AD08420	5029
AC000833	AD08421	5029
AC000834	AD08422	5029
AC000835	AD08423	15052
AC000836	AD08424	15052
AC001305	AD09240	4993
AC001306	AD09241	4993
AC001708	AD09863	3535
AC001709	AD09864	3535
AC001710	AD09865	3535

[0674]

表 11. 缀合物 ID 编号, 具有化学修饰的反义链和有义链(包括接头和缀合物)

AC ID 编号	有义链(用缀合的靶向配体完全修饰) (5'→3')	SE Q ID NO. .	反义链 (5'→3')	SE Q ID NO. .
AC0003 13	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NaguangCfUfCfaguacugua s(invAb)	148 3	cPrpusAfscsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuU fsc	107 3
AC0004 31	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugagauccas(in vAb)	148 6	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcA fsg	111 2
AC0004 32	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugaiauccas(in vAb)	148 7	cPrpusGfsgsAfuCfuCfaUfaGfuUfgUfaGfcA fsg	111 2
AC0004 33	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugagauccas(in vAb)	148 6	cPrpusGfsgsAfuCfuCfU _{UNA} CfaUfaGfuUfgUfaG fcAfsg	111 3
AC0004 34	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csuggaccAfAfGfugguugacas(i nvAb)	148 8	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaG fsg	111 4
AC0004 35	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csuggaccAfAfGfugguuniacas(in vAb)	148 9	cPrpusGfsusCfaAfaCfcAfcUfuGfgUfcCfaG fsg	111 4
AC0004 36	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagaucAUfCfUfucaacaacaas(in vAb)	149 0	cPrpusUfsgsUfuGfuUfgAfaGfaUfgAfuCfuC fsg	111 5

[0675]

AC0004 37	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cs g a g a u c a U f C f U f u c a a c a a s (i n v A b)	149 0	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfaCfscg	111 6
AC0004 80	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfCfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 1	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaG fsc	112 7
AC0004 82	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfCfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 1	usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc	106 5
AC0004 83	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfCfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 1	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcicAfgAfaCfaGfs c	114 2
AC0004 84	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfCfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 1	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcgcAfgAfaCfaGf sc	114 3
AC0004 85	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfUfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 2	usUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfsc	112 8
AC0004 86	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfUfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 2	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaG fsc	112 9
AC0004 87	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguuucuGfUfGfacuacuacaas(i nvAb)	149 2	cPrpusUfsgsuaguagucAfcAfgAfacagsc	113 0
AC0005 02	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)ascccauguGfCfUfacaacuaugas(i n v A b)	148 4	cPrpusCfsasuaguuguaGfcAfcAfu g g g s u	113 1
AC0005 03	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)asccgaucAfUfCfucaacaacaas(i n v A b)	149 3	usGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgGfsu	171 5

[0676]

AC0005 04	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)asccagaucAfUfCfuuaacaacas(in vAb)	149 3	cPrpusGfsusUfgUfuGfaAfgAfuGfaUfcUfgG fsu	113 2
AC0005 05	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)asccagaucAfUfCfuuaacaacas(in vAb)	149 3	cPrpusGfsusuguugaagAfuGfaUfcuggsu	113 3
AC0005 06	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsgcucuguGfGfUfaacuuaacas(i nvAb)	149 4	cPrpusGfsusUfgAfaGfuUfaCfcAfcAfgAfgC fsc	113 4
AC0005 07	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsagcguggAfGfAfaugaaaguas(i nvAb)	149 5	cPrpusAfscsUfuUfuCfaUfuCfuCfcAfcGfcU fsc	113 5
AC0005 08	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsggagaaUGfAfAfaugauguas(i nvAb)	149 6	cPrpusAfsgsCfaUfaCfuUfuUfcAfuUfcUfcC fsc	113 6
AC0005 09	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csuucuegaAfCfUfgcaugaugas(i nvAb)	149 7	cPrpusCfsasUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaGfaA fsg	113 7
AC0005 10	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscucgaacUfGfCfaugaugacas(i nvAb)	149 8	cPrpusGfsusCfaUfaCfaUfgCfaGfuUfcGfaG fsc	113 8
AC0005 11	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csucgaacuGfCfAfugaugacaas(i nvAb)	149 9	cPrpusUfsgsUfcAfuAfcAfuGfcAfgUfuCfgA fsg	113 9
AC0005 12	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)cscacuguuCfUfGfugacuacuuaas(i nvAb)	150 0	cPrpusUfsasGfuAfgUfcAfcAfgAfaCfaGfuG fsg	114 0
AC0005 13	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csacuguuCfUfGfugacuacuuaas(i nvAb)	150 1	cPrpusGfsusAfgUfaGfuCfaCfaGfaAfcAfgU fsg	114 1

[0677]

AC0008 05	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaaiaccuus(in vAb)	150 3	cPrpasAfsgsGfuCfuUfgUfaGfuGfgAfaGfcU fsg	107 1
AC0008 06	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csagcuuccAfCfUfacaagaccuus(in vAb)	150 4	cPrpasAfsgsGfuCfuU _{UNA} UfgUfaGfuGfgAfaG fcUfsg	107 2
AC0008 07	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NanguangCfUfCfagcacugiua s(invAb)	150 5	cPrpasAfscsCfaGfuGfcUfgAfgCfaUfaCfuU fsc	107 3
AC0008 08	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsa_2NanguangCfUfCfagcacugiua s(invAb)	150 5	cPrpasAfscsCfaGfuU _{UNA} GfcUfgAfgCfaUfaC fuUfsc	107 4
AC0008 09	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsccuucuuCfAfAfcaccuucuaas(in vAb)	150 6	cPrpusUfsusGfaAfggguguUfgAfaGfaAfgGfs c	107 5
AC0008 10	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsccuucuuCfAfAfcaccuucuaas(i nvAb)	150 7	cPrpusUfsusGfaAfggguguUfgAfaGfaAfgGfs c	107 5
AC0008 11	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gsccuucuuCfAfAfcaccuucuaas(i nvAb)	150 8	cPrpusUfsusGfaAfggguguUfgAfaGfaAfgGfs c	107 5
AC0008 32	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugaiauccas(in vAb)	148 7	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasg	114 8
AC0008 33	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaAfCfUfaugaiauccas(in vAb)	148 6	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasg	114 8
AC0008 34	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csugcuacaCfaAfcUfaugaiauccas(in vAb)	151 0	cPrpusGfsgsaucucauaGfuUfgUfagcasg	114 8

[0678]

AC0008 35	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas(in vAb)	151 1	cPrpusUfsgsUfuguugaaGfaUfgAfucucsg	111 6
AC0008 36	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas(in vAb)	151 1	cPrpusUfsgsuugaaGfaUfgAfucucsg	114 9
AC0011 28	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas(in vAb)	149 0	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucs g	117 6
AC0011 29	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas s(invAb)	151 2	cPrpusUfsgsUfugU _{UNA} ugaaGfaUfgAfucucs g	117 6
AC0011 30	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas(in vAb)	149 0	cPrpusUfsgsUfuguU _{UNA} gaaGfaUfgAfucucs g	117 7
AC0011 31	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)csgagauCfaUfcUfucaacaacaas(in vAb)	149 0	cPrpusUfsgsUfU _{UNA} guugaaGfaUfgAfucucs g	117 8
AC0013 05	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(i nvAb)	151 3	usUfscsuugnuucagGfcAfaAfucagsc	116 6
AC0013 06	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugauUfuGfcCfugaacaagaas(i nvAb)	151 3	cPrpuUfcuugnuucagGfcAfaAfucagsc	119 1
AC0017 08	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscuguucuGfCfGfacuacuacaa(in vAb)	151 4	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaG fsc	112 7
AC0017 09	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscugguucuGfCfGfacuacuacaaas(invAb)	151 5	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaG fsc	112 7

[0679]

AC0017 10	Tri-SM6.1-avb6-(TA14)gscguucuGfCfGfacuacuacaas(in vAb)	151 6	cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaG fsc	112 7
--------------	---	----------	---	----------

[0680] 在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂制备或提供为盐、混合盐或游离酸。在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂制备或提供为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,

将MUC5AC RNAi试剂制备或提供为药学上可接受的钠或钾盐。在递送给表达MUC5AC基因的细胞后,本文描述的RNAi试剂在体内和/或在体外抑制或敲低一种或多种MUC5AC基因的表达。

[0681] 靶向基团、连接基团、药代动力学/药效动力学(PK/PD)调节剂和递送媒介物

[0682] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂含有或者缀合至一个或多个非核苷酸基团,所述非核苷酸基团包括、但不限于靶向基团、连接基团、药代动力学/药效动力学(PK/PD)调节剂、递送聚合物或递送媒介物。所述非核苷酸基团可以增强RNAi试剂的靶向、递送或连接。所述非核苷酸基团可以共价地连接至有义链和/或反义链的3'和/或5'末端。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂含有连接至有义链的3'和/或5'末端的非核苷酸基团。在一些实施方案中,非核苷酸基团连接至MUC5AC RNAi试剂有义链的5'末端。非核苷酸基团可以经由接头/连接基团直接地或间接地连接至RNAi试剂。在一些实施方案中,非核苷酸基团经由不稳定的、可切割的或可逆的键或接头连接至RNAi试剂。

[0683] 在一些实施方案中,非核苷酸基团增强与其连接的RNAi试剂或缀合物的药代动力学或生物分布特性,以改善缀合物的细胞-或组织-特异性的分布和细胞-特异性的摄入。在一些实施方案中,非核苷酸基团增强RNAi试剂的胞吞作用。

[0684] 靶向基团或靶向部分增强与其连接的缀合物或RNAi试剂的药代动力学或生物分布特性,以改善缀合物或RNAi试剂的细胞特异性(包括,在一些情况下,器官特异性)分布和细胞特异性(或器官特异性)摄入。靶向基团可以是一价的、二价的、三价的、四价的,或对于其针对的靶标具有更高的价态。代表性靶向基团包括、但不限于:对细胞表面分子具有亲和力的化合物、细胞受体配体、半抗原、抗体、单克隆抗体、抗体片段和对细胞表面分子具有亲和力的抗体模拟物。在一些实施方案中,使用接头(诸如PEG接头)或一个、两个或三个脱碱基残基和/或核糖醇(脱碱基核糖)残基(其在一些情况下可以充当接头)将靶向基团连接至RNAi试剂。

[0685] 与或不与接头一起,靶向基团可以连接至在表2、3、4、5、6、7和11中公开的任何有义链和/或反义链的5'或3'末端。与或不与靶向基团一起,接头可以连接至在表2、3、4、5、6、7和11中公开的任何有义链和/或反义链的5'或3'末端。

[0686] 可以合成在5'-端和/或3'-端具有反应基团诸如氨基(在本文中也称作胺)的本文描述的MUC5AC RNAi试剂。所述反应基团随后可以用于使用本领域中的典型方法连接靶向部分。

[0687] 例如,在一些实施方案中,可以合成在RNAi试剂的有义链的5'-端具有 $\text{NH}_2\text{-C}_6$ 基团的本文公开的MUC5AC RNAi试剂。末端氨基随后可以反应以形成缀合物,例如,与特定基团反应,所述特定基团包括 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白靶向配体。在一些实施方案中,合成在RNAi试剂的有义链的5'-端具有一个或多个炔烃基的本文公开的MUC5AC RNAi试剂。所述末端炔烃基可以随后反应以形成缀合物,例如,与包括 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白靶向配体的基团反应。

[0688] 在一些实施方案中,靶向基团包含整联蛋白靶向配体。在一些实施方案中,整联蛋白靶向配体是 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白靶向配体。 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整联蛋白靶向配体的应用会促进向在其各自表面上具有 $\alpha\text{v}\beta 6$ 的细胞的细胞特异性靶向,且整联蛋白靶向配体的结合可以促进它所连接的治疗剂(诸如RNAi试剂)向细胞(诸如上皮细胞,包括肺上皮细胞和肾上皮细胞)中的进入。整联蛋白靶向配体可以是单体的或单价的(例如,具有单个整联蛋白靶向部分)或多聚体的

或多价的(例如,具有多个整联蛋白靶向部分)。使用本领域已知的方法,可以将靶向基团连接至RNAi寡核苷酸的3'和/或5'末端。靶向基团(诸如 $\alpha v \beta 6$ 整联蛋白靶向配体)的制备描述于例如国际专利申请公开号W0 2018/085415和国际专利申请公开号W0 2019/089765中,它们中的每一篇的内容整体并入本文。

[0689] 在一些实施方案中,在不使用另外接头的情况下将靶向基团连接至MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,将所述靶向基团设计成具有易于呈现以促进与MUC5AC RNAi试剂的连接的接头。在一些实施方案中,当在组合物中包括两种或更多种RNAi试剂时,可以使用相同的接头将两种或更多种RNAi试剂连接至它们各自的靶向基团。在一些实施方案中,当在组合物中包括两种或更多种RNAi试剂时,使用不同的接头将两种或更多种RNAi试剂连接至它们各自的靶向基团。

[0690] 在一些实施方案中,将连接基团缀合至RNAi试剂。所述连接基团促进所述试剂与靶向基团、药代动力学调节剂、递送聚合物或递送媒介物的共价连接。所述连接基团可以连接至RNAi试剂有义链或反义链的3'和/或5'末端。在一些实施方案中,所述连接基团连接至RNAi试剂有义链。在一些实施方案中,所述连接基团缀合至RNAi试剂有义链的5'或3'末端。在一些实施方案中,连接基团缀合至RNAi试剂有义链的5'末端。连接基团的例子包括、但不限于C6-SS-C6、6-SS-6、反应基团诸如伯胺(例如,NH₂-C6)和炔炔、烷基基团、脱碱基残基/核苷酸、氨基酸、三炔炔官能化的基团、核糖醇和/或PEG基团。某些连接基团的例子提供在表12中。

[0691] 接头或连接基团是两个原子之间的连接,所述连接经由一个或多个共价键将一个化学基团(诸如RNAi试剂)或目标区段连接至另一个化学基团(诸如靶向基团、药代动力学调节剂或递送聚合物)或目标区段。不稳定的连接含有不稳定的键。连接可以任选地包括增加两个连接的原子之间的距离的间隔区。间隔区可以进一步给连接增加柔性和/或长度。间隔区包括、但不限于烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基和芳炔基;它们各自可以含有一个或多个杂原子、杂环、氨基酸、核苷酸和糖。间隔区基团是本领域众所周知的,并且前述列表并不旨在限制说明书的范围。在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂缀合至聚乙二醇(PEG)部分或缀合至具有12个或更多个碳原子的疏水基团,诸如胆固醇或棕榈酰基基团。

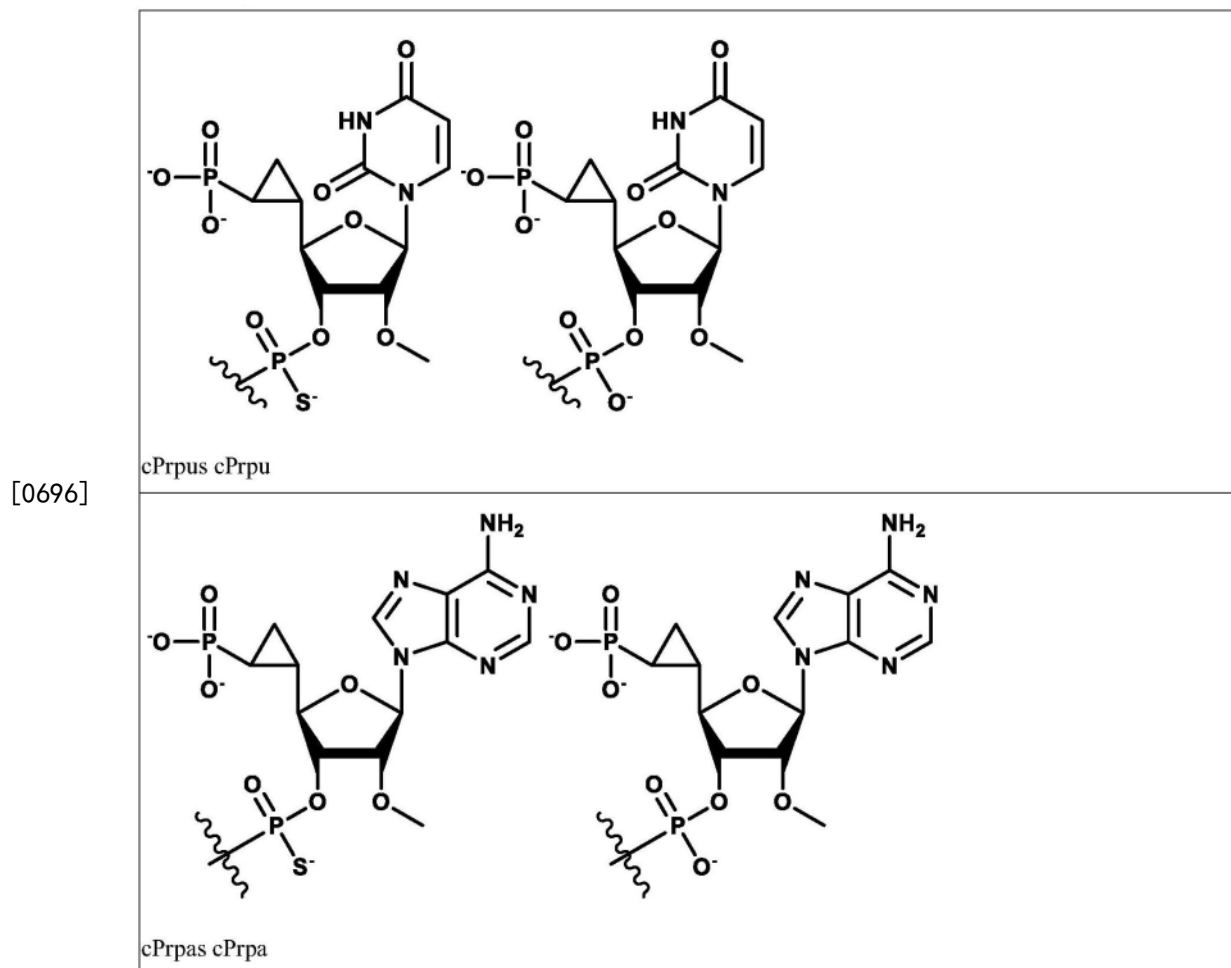
[0692] 在一些实施方案中,MUC5AC RNAi试剂连接至一种或多种药代动力学/药效动力学(PK/PD)调节剂。PK/PD调节剂可以通过改善的细胞受体结合、改善的细胞摄取和/或其它方式增加缀合的药物的循环时间和/或增加RNAi试剂的活性。适合与RNAi试剂一起使用的各种PK/PD调节剂是本领域已知的。在一些实施方案中,所述PK/PD调节剂可以是胆固醇或胆固醇衍生物,或者在某些情况下,PK/PD调节剂可以包含烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、芳烷基基团、芳烯基基团或芳炔基基团,它们各自可以是直链的、支链的、环状的和/或被取代的或未被取代的。在一些实施方案中,这些部分的连接位置是在有义链的5'或3'末端处,在有义链的任何给定核苷酸的核糖环的2'位置处,和/或在有义链任何位置连接至磷酸酯或硫代磷酸酯主链。

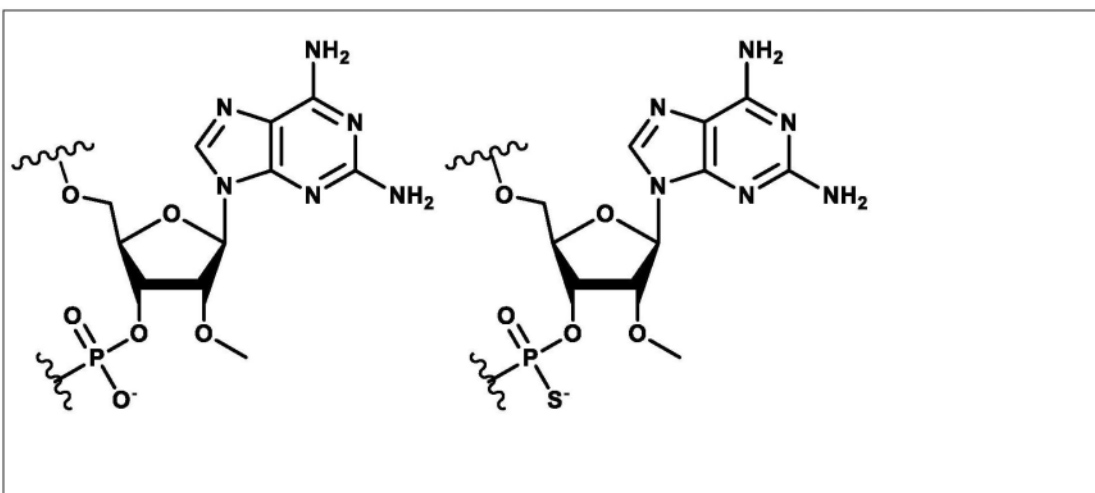
[0693] 在表2、3、4、5、6、7和11中列出的任何MUC5AC RNAi试剂核苷酸序列(无论是修饰的还是未修饰的)可以含有3'和/或5'靶向基团、连接基团和/或PK/PD调节剂。在表3、4、5、6、7和11中列出的或本文另外描述的任何MUC5AC RNAi试剂序列(其含有3'或5'靶向基团、连接基团和/或PK/PD调节剂)可以可替换地不含3'或5'靶向基团、连接基团或PK/PD调节剂,或

者可以含有不同的3'或5'靶向基团、连接基团或药代动力学调节剂,包括、但不限于描述于表12中的那些。在表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中列出的任何MUC5AC RNAi试剂双链体(无论是修饰的还是未修饰的)可以进一步包含靶向基团或连接基团,包括、但不限于描述于表11中的那些,并且所述靶向基团或连接基团可以连接至MUC5AC RNAi试剂双链体的有义链或反义链的3'或5'末端。

[0694] 某些修饰的核苷酸、加帽部分和连接基团的例子提供在表12中。

[0695] 表12.代表各种修饰的核苷酸、加帽部分和连接基团的结构(其中 $\S$ 指示连接点)

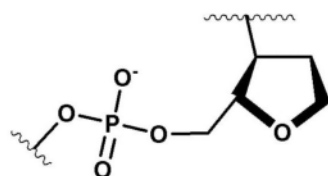




a_2N a_2Ns

当位于内部时:

朝向 5'末端的连接

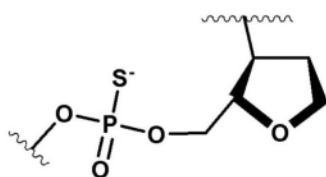


朝向 3'末端的连接

(invAb)

当位于内部时:

朝向 5'末端的连接

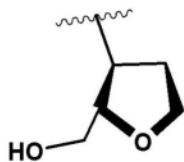


朝向 3'末端的连接

(invAb)s

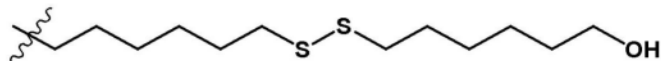
当位于 3' 末端处时:

朝向 5' 末端的连接



(invAb)

当位于 3' 末端处时:



朝向 5' 末端的连接

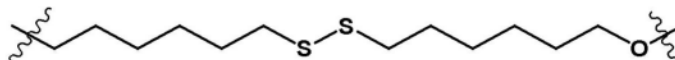
(C6-SS-C6)

[0698]

当位于内部时:

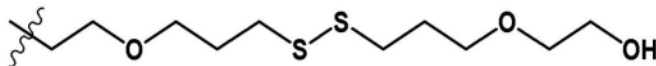
朝向 5' 末端的连接

朝向 3' 末端的连接



(C6-SS-C6)

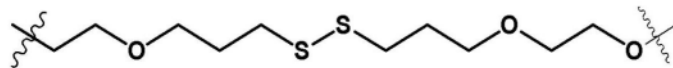
当位于 3' 末端处时:



朝向 5' 末端的连接

(6-SS-6)

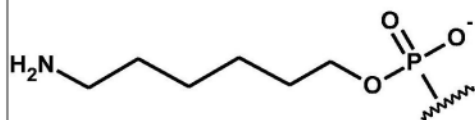
当位于内部时:



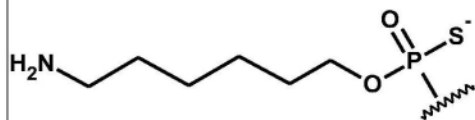
朝向 5' 末端的连接

朝向 3' 末端的连接

(6-SS-6)

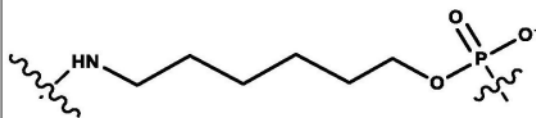


(NH₂-C₆)

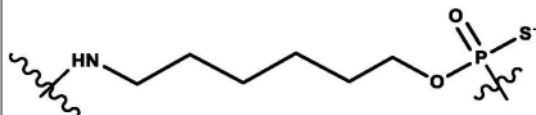


[0699]

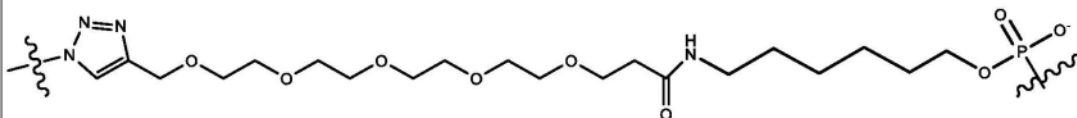
(NH₂-C₆)s



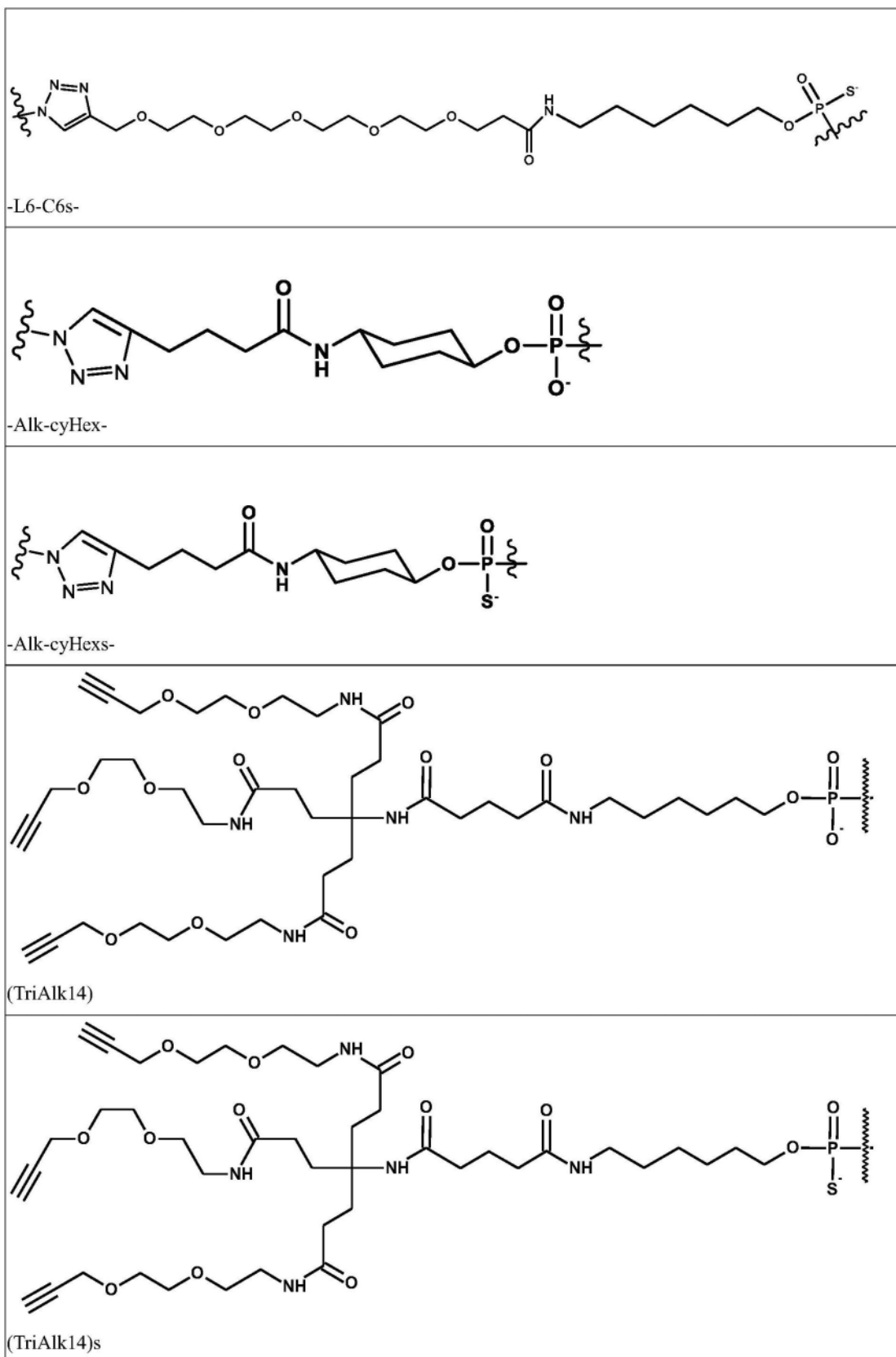
-C₆-

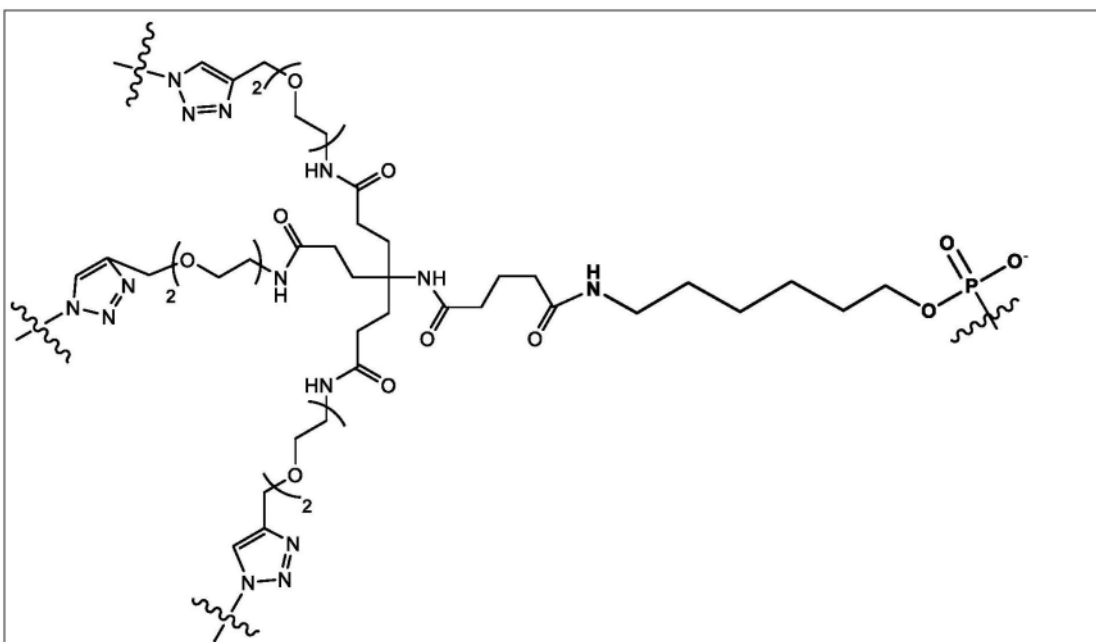


-C₆s-



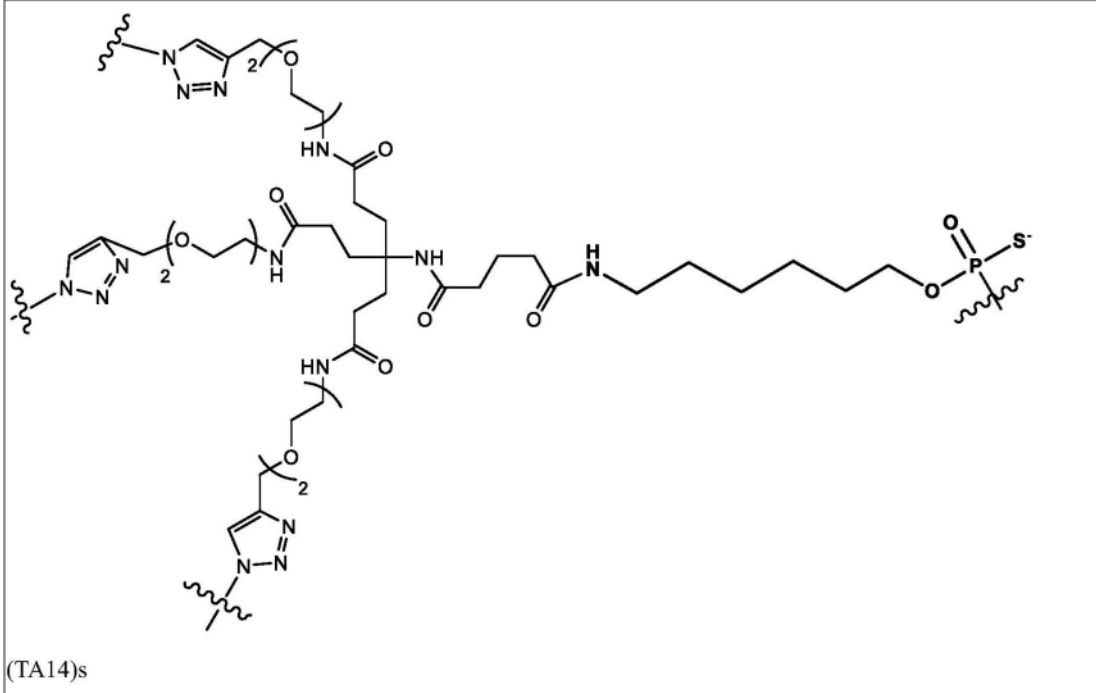
-L₆-C₆-





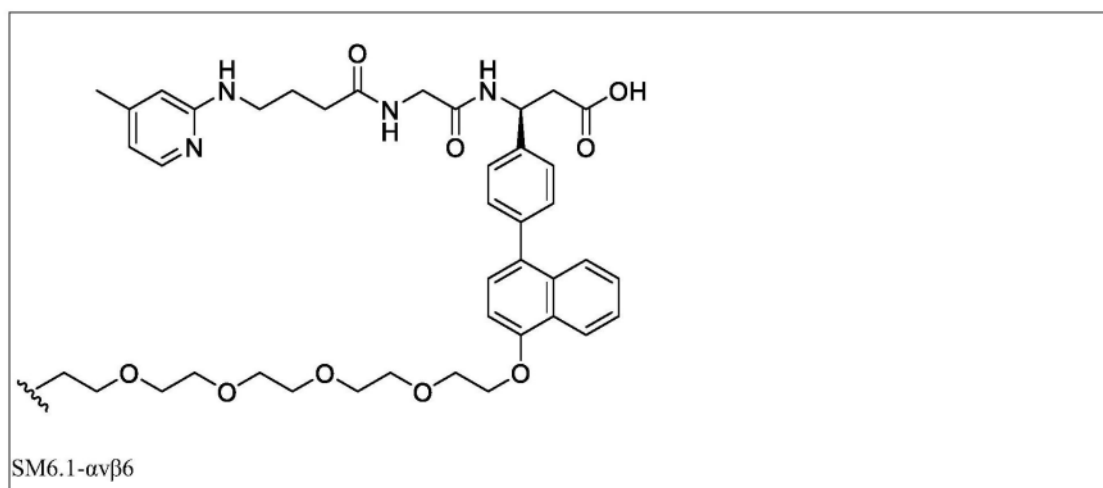
(TA14)

[0701]



(TA14)s

[0702]



[0703] 可替换地,可以使用本领域已知的其它连接基团。在许多情况下,可以商业上获得连接基团,或者可替换地,可以将连接基团掺入商购可得的核苷酸氨基亚磷酸酯中。(参见,例如,国际专利申请公开号WO 2019/161213,其通过引用整体并入本文)。

[0704] 在一些实施方案中,在不缀合至靶向配体或药代动力学/药效动力学(PK/PD)调节剂的情况下递送MUC5AC RNAi试剂(被称作“裸露”或“裸露RNAi试剂”)。

[0705] 在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂缀合至靶向基团、连接基团、PK调节剂和/或另一种非核苷酸基团以促进MUC5AC RNAi试剂向选择的细胞或组织(例如,向体内上皮细胞)的递送。在一些实施方案中,将MUC5AC RNAi试剂缀合至靶向基团,其中所述靶向基团包括整联蛋白靶向配体。在一些实施方案中,所述整联蛋白靶向配体是 α v β 6整联蛋白靶向配体。在一些实施方案中,靶向基团包括一种或多种 α v β 6整联蛋白靶向配体。

[0706] 在一些实施方案中,递送媒介物可以用于将RNAi试剂递送至细胞或组织。递送媒介物是改善RNAi试剂向细胞或组织的递送的化合物。递送媒介物可以包括、但不限于以下物质,或由以下物质组成:聚合物(诸如两亲性聚合物)、膜活性聚合物、肽、蜂毒肽、蜂毒肽-样肽(MLP)、脂质、可逆修饰的聚合物或肽,或可逆修饰的膜活性多胺。

[0707] 在一些实施方案中,所述RNAi试剂可以与脂质、纳米颗粒、聚合物、脂质体、胶束、DPC或本领域中可用于核酸递送的其它递送系统组合。所述RNAi试剂还可以化学缀合至靶向基团、脂质(包括、但不限于胆甾醇基和胆甾醇基衍生物),包囊在纳米颗粒、脂质体、胶束中,缀合至聚合物或DPC(参见,例如WO 2000/053722、WO 2008/022309、WO 2011/104169和WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141,它们中的每一篇通过引用并入本文),通过离子透入法,或通过掺入本领域可用的其它递送媒介物或系统(诸如水凝胶、环糊精、可生物降解的纳米囊、生物粘附微米球或蛋白性载体)中。在一些实施方案中,所述RNAi试剂可以缀合至对肺上皮细胞具有亲和力的抗体。在一些实施方案中,所述RNAi试剂可以连接至对肺上皮细胞或存在于肺上皮细胞上的受体具有亲和力的靶向配体。

[0708] 药物组合物和制剂

[0709] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂可以制备为药物组合物或制剂(在本文中也称作“药物”)。在一些实施方案中,药物组合物包括至少一种MUC5AC RNAi试剂。这些药物组合物特别可用于抑制靶细胞、细胞集合、组织或生物体中MUC5AC mRNA的表达。所述药物组合物可以用于治疗患有疾病、障碍或病症的受试者,所述疾病、障碍或病症将受益于靶mRNA水平

的降低或靶基因表达的抑制。所述药物组合物可以用于治疗处于发生疾病或障碍的风险的受试者,所述疾病或障碍将受益于靶mRNA水平的降低或靶基因表达的抑制。在一个实施方案中,所述方法包括向待治疗的受试者施用连接至本文描述的靶向配体的MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,将一种或多种药学上可接受的赋形剂(包括媒介物、载体、稀释剂和/或递送聚合物)加入包括MUC5AC RNAi试剂的药物组合物中,从而形成适合于体内递送至受试者(包括人)的药物制剂或药物。

[0710] 本文公开的包括MUC5AC RNAi试剂的药物组合物和方法降低细胞、细胞集合、组织、器官或受试者中的靶mRNA水平,包括通过给所述受试者施用治疗有效量的本文描述的MUC5AC RNAi试剂,从而抑制所述受试者中MUC5AC mRNA的表达。在一些实施方案中,所述受试者先前已经被鉴定或诊断为患有可以至少部分地由MUC5AC表达减少介导的疾病或障碍。在一些实施方案中,所述受试者先前已经被诊断患有的一种或多种粘液阻塞性肺病,诸如哮喘、CF、COPD、NCFB、PCD。在一些实施方案中,所述粘液阻塞性肺病是重度哮喘。

[0711] 在一些实施方案中,所述受试者先前已经被诊断患有间质性肺病、癌症(诸如肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌、卵巢癌和其它肿瘤)、呼吸道感染(诸如呼吸道合胞体病毒、流感、鼻病毒)、中耳炎、炎性肠病、胆石病、变应性鼻炎、慢性鼻及鼻窦炎或鼻息肉病。

[0712] 本公开内容的实施方案包括用于将MUC5AC RNAi试剂递送至体内肺上皮细胞的药物组合物。这样的药物组合物可以包括例如与包含整联蛋白靶向配体的靶向基团缀合的MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,所述整联蛋白靶向配体包含 $\alpha v\beta 6$ 整联蛋白配体。

[0713] 在一些实施方案中,所描述的包括MUC5AC RNAi试剂的药物组合物用于治疗或控制将受益于MUC5AC表达的抑制的受试者的临床表现。在一些实施方案中,将治疗或预防有效量的一种或多种药物组合物施用给需要这种治疗的受试者。在一些实施方案中,所公开的MUC5AC RNAi试剂中的任一种的施用可以用于减少受试者中疾病的症状的数目、严重程度和/或频率。

[0714] 在一些实施方案中,所描述的MUC5AC RNAi试剂任选地与一种或多种另外的(即,第二种、第三种等)治疗剂组合。第二种治疗剂可以是另一种MUC5AC RNAi试剂(例如,靶向MUC5AC基因内不同序列的MUC5AC RNAi试剂)。在一些实施方案中,第二种治疗剂可以是靶向MUC5AC基因的RNAi试剂。另外的治疗剂还可以是小分子药物、抗体、抗体片段和/或适体。具有或不具有一种或多种另外的治疗剂的MUC5AC RNAi试剂可以与一种或多种赋形剂组合以形成药物组合物。

[0715] 所描述的包括MUC5AC RNAi试剂的药物组合物可以用于治疗患有疾病或障碍的受试者中的至少一种症状,所述疾病或障碍将受益于MUC5AC mRNA表达的减少或抑制。在一些实施方案中,给所述受试者施用治疗有效量的一种或多种包括MUC5AC RNAi试剂的药物组合物,从而治疗所述症状。在其它实施方案中,给所述受试者施用预防有效量的一种或多种MUC5AC RNAi试剂,从而预防或抑制至少一种症状。

[0716] 在一些实施方案中,将所描述的MUC5AC RNAi试剂中的一种或多种在药学上可接受的载体或稀释剂中施用给哺乳动物。在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0717] 所述施用途是使MUC5AC RNAi试剂与身体接触的路径。一般而言,施用药物、寡核苷酸和核酸来治疗哺乳动物的方法是本领域众所周知的,并且可以应用于本文描述的组合物的施用。可以通过任何合适的途径在针对特定途径适当定制的制品中施用本文公开的

MUC5AC RNAi试剂。因此,在一些实施方案中,通过吸入、鼻内施用、气管内施用或口咽抽吸施用来施用本文描述的药物组合物。在一些实施方案中,可以通过注射施用所述药物组合物,例如,静脉内地、肌肉内地、皮内地、皮下地、关节内地、眼内地或腹膜内地或局部地。

[0718] 使用本领域已知的寡核苷酸递送技术,可以将包含本文描述的MUC5AC RNAi试剂的药物组合物递送至细胞、细胞集合、组织或受试者。一般而言,本领域公认的用于递送核酸分子(体外或体内)的任何合适的方法可以适用于与本文描述的组合物一起使用。例如,递送可以是局部施用(例如,直接注射、植入或局部施用)、全身施用或皮下、静脉内、腹膜内或胃肠外途径,包括颅内(例如,心室内、实质内和鞘内)、肌肉内、透皮、气道(气雾剂)、鼻、口服、直肠或局部(包括含服和舌下)施用。

[0719] 在一些实施方案中,通过吸入、鼻内施用、口咽抽吸施用或气管内施用来施用所述组合物。例如,在一些实施方案中,期望本文描述的MUC5AC RNAi试剂抑制肺上皮中MUC5AC基因的表达,为此通过吸入(例如,通过吸入器装置,诸如计量剂量吸入器,或喷雾器诸如喷射或振动网喷雾器,或软雾吸入器)进行的施用是特别合适的和有利的。

[0720] 在一些实施方案中,本文描述的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文描述的药物组合物被配制用于施用给受试者。

[0721] 本文中使用的药物组合物或药物包括药理学有效量的至少一种所描述的治疗性化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂(赋形剂)是在药物递送系统中有意包括的除了活性药物成分(API,治疗产品,例如,MUC5AC RNAi试剂)以外的物质。赋形剂在预期剂量不发挥治疗效果或不意图发挥治疗效果。赋形剂可起如下作用:a)在制造期间有助于药物递送系统的加工,b)保护、支持或增强API的稳定性、生物利用度或患者可接受性,c)有助于产品鉴定,和/或d)在储存或使用期间增强API递送的总体安全性、有效性的任何其它属性。药学上可接受的赋形剂可以是或可以不是惰性物质。

[0722] 赋形剂包括、但不限于:吸收增强剂、抗粘着剂、消泡剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、递送增强剂、递送聚合物、去污剂、葡聚糖、右旋糖、稀释剂、崩解剂、乳化剂、增量剂、填充剂、矫味剂、助流剂、保湿剂、润滑剂、油、聚合物、防腐剂、盐水、盐、溶剂、糖、表面活性剂、助悬剂、持续释放基质、甜味剂、增稠剂、张度剂、媒介物、防水剂和润湿剂。

[0723] 适合于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑制细菌的水、**Cremophor® ELTM** (BASF, Parsippany, NJ) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。它应当在制造和储存条件下是稳定的,并且应当针对微生物诸如细菌和真菌的污染作用进行保存。所述载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)和它们的合适混合物。可以维持适当的流动性,例如,通过使用包衣剂诸如卵磷脂通过维持所需的粒度(在分散系的情况下)和通过使用表面活性剂。在许多情况下,将优选在组合物中包含等渗剂,例如,糖、多元醇诸如甘露醇、山梨醇和氯化钠。通过在所述组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0724] 可以如下制备无菌注射溶液:将活性化合物以所需量掺入根据需要具有与上文所列举的一种成分或成分的组分的适当溶剂中,随后过滤灭菌。通常,如下制备分散体:将活

性化合物掺入无菌媒介物中,所述无菌媒介物含有a基础分散介质和来自上面列举的那些的所需其它成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言,制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,其从其先前无菌过滤的溶液产生活性成分和任何另外的期望成分的粉末。

[0725] 适合于关节内施用的制剂可以呈药物的无菌水性制剂的形式,其可以呈微晶形式,例如呈水性微晶悬浮液的形式。脂质体制剂或可生物降解的聚合物系统也可用于呈送用于关节内和眼科施用的药物。

[0726] 适合于吸入施用的制剂可以如下制备:将所需量的活性化合物掺入适当的溶剂中,随后无菌过滤。一般而言,用于吸入施用的制剂是在生理pH的无菌溶液并且具有低粘度(<5cP)。可以将盐加入制剂中以平衡张度。在某些情况下,可以添加表面活性剂或共溶剂以增加活性化合物溶解度并改善气雾剂特征。在某些情况下,可以添加赋形剂来控制粘度,以确保雾化微滴的尺寸和分布。

[0727] 在一些实施方案中,可以在注射用水(无菌水)、等渗盐水(0.9%盐水)或水性磷酸钠缓冲液中制备适合于吸入施用的包括本文公开的MUC5AC RNAi试剂的药物制剂(例如,在0.5mM磷酸二氢钠中、在0.5mM磷酸氢二钠中、在水中配制的MUC5AC RNAi试剂)。

[0728] 可以用载体制备活性化合物,所述载体会保护化合物免于从身体中快速消除,诸如控释制剂,包括植入剂和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,诸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。本领域技术人员会明白用于制备这样的制剂的方法。脂质体混悬液也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如在美国专利号4,522,811中所述。

[0729] 为了容易施用和剂量的均匀度,所述MUC5AC RNAi试剂可以以剂量单位形式配制在组合物中。剂量单位形式表示适合作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单元;每个单位含有与所需药用载体组合的经计算会产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。关于本公开内容的剂量单位形式的规范取决于且直接依赖于活性化合物的独性特征和要实现的治疗效果,和本领域中固有的为了治疗个体配制这样的活性化合物的限制。

[0730] 药物组合物可以含有在药物组合物中常见的其它另外组分。这样的另外组分包括、但不限于:抗癌痒药、收敛剂、局部麻醉药或抗炎剂(例如,抗组胺剂、苯海拉明等)。还考虑表达或包含本文定义的RNAi试剂的细胞、组织或分离的器官可以用作“药物组合物”。本文中使用的“药理学有效量”、“治疗有效量”或简称“有效量”表示产生药理学、治疗或预防结果的RNAi试剂的量。

[0731] 在一些实施方案中,除了施用本文公开的RNAi试剂之外,本文公开的方法进一步包含施用第二种治疗剂或治疗的步骤。在一些实施方案中,所述第二种治疗剂是另一种MUC5AC RNAi试剂(例如,靶向MUC5AC靶标内的不同序列的MUC5AC RNAi试剂)。在其它实施方案中,所述第二种治疗剂可以是小分子药物、抗体、抗体片段和/或适体。

[0732] 在一些实施方案中,本文描述了组合物,其包含至少两种具有不同序列的MUC5AC RNAi试剂的组合或混合物。在一些实施方案中,所述两种或更多种MUC5AC RNAi试剂各自单独地且独立地连接至靶向基团。在一些实施方案中,所述两种或更多种MUC5AC RNAi试剂各自连接至包括整联蛋白靶向配体或由整联蛋白靶向配体组成的靶向基团。在一些实施方案中,所述两种或更多种MUC5AC RNAi试剂各自连接至包括 $\alpha v \beta 6$ 整联蛋白靶向配体或由 $\alpha v \beta 6$ 整联蛋白靶向配体组成的靶向基团。

[0733] 本文描述了用于将MUC5AC RNAi试剂递送至肺上皮细胞的组合物。此外,本文一般地描述了用于在体内将MUC5AC RNAi试剂递送至细胞的组合物,所述细胞包括肾上皮细胞和/或在胃肠道或生殖道中的上皮细胞和/或在眼中的眼表面上皮细胞。

[0734] 通常,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的有效量将在约0.0001至约20mg/kg体重/肺沉积剂量(PDD)的范围内,例如,约0.001至约5mg/kg 体重/肺沉积剂量。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.01 mg/kg 至约 3.0mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.03 mg/kg 至约 2.0mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.01 至约 1.0mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.25 至约 1.0mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.25mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 0.50mg/kg 体重/肺沉积剂量的范围内。在一些实施方案中,MUC5AC RNAi 试剂的有效量将在约 1.0mg/kg体重/肺沉积剂量的范围内。根据本领域已知的方法计算肺沉积剂量(PDD)(参见Wolff R.K.,Dorato M.A.,Toxicologic Testing of Inhaled Pharmaceutical Aerosols,Crit Rev Toxicol.,1993;23(4):343-369;Tepper等人,International J.Toxicology,2016,第35(4)卷:376-392)。本领域众所周知(尤其是对于人受试者而言)的计算剂量的可比较的且可替换地可接受的方法是确定可吸入递送剂量(RDD)。RDD表示在具有适合于渗透到肺中的尺寸的微滴中所含的药物的量。通常,本文公开的MUC5AC RNAi试剂的有效量将是在约0.001至约5mg可吸入递送剂量(RDD)/kg体重的范围内。

[0735] 对于临床应用,在人受试者中产生这样的RDD所需的所选递送装置(例如,喷雾器)中需要加载的MUC5AC RNAi试剂的量将取决于所使用的递送装置(参见,例如,Hatley RHM,Byrne SM,Variability in delivered dose and respirabledelivered dose from nebulizers:are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information?,Med Devices,2017,10:17-28)。某些较低效率的喷雾器,例如,RDD为加载到喷雾器中的剂量的大约15%-25%。对于其它更高效的装置,例如,RDD为加载到喷雾器中的剂量的大约50%、大约60%或甚至高于60%。在一些实施方案中,可以将例如大约5mg、大约10mg、大约20mg、大约25mg、大约50mg、大约75mg、大约100mg、大约150mg、大约200mg、大约250mg或大约300mg的MUC5AC RNAi试剂的固定剂量加载到选择的各个装置中,这将产生每剂约0.001至约5mg/kg体重的RDD。期望或需要施用的量也可能取决于诸如患者的总体健康状况、所递送的化合物的相对生物效能、药物的制剂、在制剂中赋形剂的存在和类型以及施用途径等变量。此外,应当理解,施用的初始剂量可以增加超过上述上限水平以快速达到期望的血液水平或组织水平,或者初始剂量可以小于最佳剂量。在各种实施方案中,可以每天、每周、每两周、每三周、每月一次、每季度一次(即每三个月一次)或每六个月一次施用剂量。在各种实施方案中,可以以被包含在上文提供的范围内的其它间隔施用剂量。

[0736] 为了治疗疾病或为了形成用于治疗疾病的药物或组合物,本文描述的包含MUC5AC RNAi试剂的药物组合物可以与赋形剂或与第二种治疗剂或组合组合,所述第二种治疗剂或组合包括、但不限于:第二种或其它RNAi试剂、小分子药物、抗体、抗体片段、肽和/或适体。

[0737] 当加入药学上可接受的赋形剂或辅助剂中时,可以将所描述的MUC5AC RNAi试剂包装到试剂盒、容器、包装或分配器中。可以将本文描述的药物组合物包装在干燥粉末或气雾剂吸入器、其它计量剂量吸入器、喷雾器、预填充注射器或管形瓶中。

[0738] 治疗方法和MUC5AC表达的抑制

[0739] 本文公开的MUC5AC RNAi试剂可以用于治疗患有疾病或障碍的受试者(例如,人或其它哺乳动物),所述疾病或障碍将受益于RNAi试剂的施用。在一些实施方案中,本文公开的RNAi试剂可以用于治疗受试者(例如,人),其将受益于MUC5AC mRNA的减少和/或表达抑制和/或MUC5AC受体水平的减少。

[0740] 在一些实施方案中,本文公开的RNAi试剂可以用于治疗患有疾病或障碍的受试者(例如,人),所述受试者将受益于MUC5AC受体的减少,所述疾病或障碍包括、但不限于粘液阻塞性肺病(诸如哮喘、CF、COPD、NCFB、PCD)、变应性支气管肺曲霉菌病、间质性肺病、癌症(诸如肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳癌、胆管癌、卵巢癌和其它肿瘤)、呼吸道感染(诸如呼吸道合胞体病毒、流感、鼻病毒)、中耳炎、炎性肠病、胆石病、变应性鼻炎、慢性鼻及鼻窦炎和鼻息肉病。在一些实施方案中,所述肺疾病是严重哮喘。受试者的治疗可以包括治疗性和/或预防性治疗。给所述受试者施用治疗有效量的本文描述的任何一种或多种MUC5AC RNAi试剂。所述受试者可以是人、患者或人患者。所述受试者可以是成人、青少年、儿童或婴儿。本文描述的药物组合物可以施用给人类或动物。

[0741] 已知增加的膜MUC5AC活性会促进粘液阻塞组织。在一些实施方案中,所描述的MUC5AC RNAi试剂用于治疗受试者中至少部分地由MUC5AC水平的降低介导的至少一种症状。给所述受试者施用治疗有效量的任何一种或多种所描述的MUC5AC RNAi试剂。在一些实施方案中,给所述受试者施用预防有效量的任何一种或多种所描述的RNAi试剂,由此通过预防或抑制至少一种症状来治疗所述受试者。

[0742] 在某些实施方案中,本公开内容提供了用于在有此需要的患者中治疗至少部分地由MUC5AC基因表达介导的疾病、障碍、病症或病理学状态的方法,其中所述方法包括给所述患者施用本文描述的MUC5AC RNAi试剂中的任一种。

[0743] 在一些实施方案中,所述MUC5AC RNAi试剂用于治疗或控制受试者的临床表现或病理学状态,其中所述临床表现或病理学状态至少部分地由MUC5AC表达的减少介导。给所述受试者施用治疗有效量的本文描述的MUC5AC RNAi试剂或含有MUC5AC RNAi试剂的组合物中的一种或多种。在一些实施方案中,所述方法包含给待治疗的受试者施用包含本文描述的MUC5AC RNAi试剂的组合物。

[0744] 在另一个方面,本公开内容表征了可以通过MUC5AC受体水平的降低来解决的治疗(包括预防性或预防性治疗)疾病或症状的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用包括反义链的MUC5AC RNAi试剂,所述反义链包含表2、表3或表11中的任何序列的序列。本文还描述了用于这样的方法中的组合物。

[0745] 所描述的MUC5AC RNAi试剂和/或包含MUC5AC RNAi试剂的组合物可以用在治疗性治疗由增强的或升高的MUC5AC蛋白或MUC5AC基因表达造成的疾病或病症的方法中。这样的方法包括将本文描述的MUC5AC RNAi试剂施用给受试者,例如,人或动物受试者。

[0746] 在另一个方面,本公开内容提供了用于治疗(包括预防性治疗)至少部分地由MUC5AC表达介导的病理学状态(诸如病症或疾病)的方法,其中所述方法包括给受试者施用

治疗有效量的包括反义链的RNAi试剂,所述反义链包含表2、表3或表11中的任何序列的序列。

[0747] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包括给细胞施用包括反义链的RNAi试剂,所述反义链包含表2、表3或表11中的任何序列的序列。

[0748] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗(包括预防性治疗)至少部分地由MUC5AC表达介导的病理学状态的方法,其中所述方法包括给受试者施用治疗有效量的包括有义链的RNAi试剂,所述有义链包含表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的序列。

[0749] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包含给细胞施用包括有义链的RNAi试剂,所述有义链包含表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的序列。

[0750] 在一些实施方案中,本文公开了用于治疗(包括预防性治疗)至少部分地由MUC5AC表达介导的病理学状态的方法,其中所述方法包括给受试者施用治疗有效量的包括有义链和反义链的RNAi试剂,所述有义链包含表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的序列,所述反义链包含表3或表11中的任何序列的序列。

[0751] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包括给细胞施用包括有义链和反义链的RNAi试剂,所述有义链包含表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的序列,所述反义链包含表3或表11中的任何序列的序列。

[0752] 在一些实施方案中,本文公开了抑制MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包括给受试者施用包括有义链和反义链的MUC5AC RNAi试剂,所述有义链由表4、表5、表6、表7或表11中的任何序列的核碱基序列组成,所述反义链由表3或表11中的任何序列的核碱基序列组成。在其它实施方案中,本文公开了抑制MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包括给受试者施用包括有义链和反义链的MUC5AC RNAi试剂,所述有义链由表4、表5、表6、表7或表11中的任何修饰的序列的修饰的序列组成,所述反义链由表3或表11中的任何修饰的序列的修饰的序列组成。

[0753] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞中MUC5AC基因的表达的方法,其中所述方法包括施用一种或多种MUC5AC RNAi试剂,其包含在表8A、8B、8C、9、10A、10B和11中所示的双链体之一的双链体结构。

[0754] 在一些实施方案中,相对于施用MUC5AC RNAi试剂之前的受试者或未接受MUC5AC RNAi试剂的受试者,向其施用所描述的MUC5AC RNAi试剂的受试者中某些肺上皮细胞中的MUC5AC蛋白和/或MUC5AC mRNA的数量或量减少了至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。在一些实施方案中,相对于施用MUC5AC RNAi试剂之前的受试者或未接受MUC5AC RNAi试剂的受试者,向其施用所描述的MUC5AC RNAi试剂的受试者中某些上皮细胞中的MUC5AC蛋白水平减少了至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。可以在受试者的细胞、细胞集合和/或组织中降低受试者的基因表达水平、蛋白水平和/或mRNA水平。在一些实施方案中,相对于施用MUC5AC RNAi试剂之前的受试者或未接受MUC5AC RNAi试剂的受试者,已经向其施用所描述的MUC5AC RNAi试剂的某些上皮细胞

受试者中的MUC5AC mRNA水平减少了至少约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或98%。

[0755] 通过本领域已知的任何方法,可以评估MUC5AC mRNA和MUC5AC蛋白水平的降低。MUC5AC mRNA和/或MUC5AC蛋白水平的减少或降低在本文中统称为MUC5AC基因表达的降低、减少或抑制。本文阐述的实施例说明了用于评估MUC5AC的抑制的已知方法。

[0756] 细胞、组织、器官和非人生物体

[0757] 涵盖了包含本文描述的MUC5AC RNAi试剂中的至少一种的细胞、组织、器官和非人生物体。通过将RNAi试剂递送至细胞、组织、器官或非人生物体来制备所述细胞、组织、器官或非人生物体。

[0758] 另外的示例性实施方案

[0759] 这里提供了所公开的技术的某些另外的示例性实施方案。这些实施方案仅仅是示例性的,并且不限制本公开内容或所附权利要求书的范围。

[0760] 实施方案1。用于抑制粘蛋白5AC基因的表达的RNAi试剂,其包含:包含至少17个连续核苷酸的反义链,其与在表2或表3中提供的任一个序列相差0或1个核苷酸;和有义链,其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列。

[0761] 实施方案2。实施方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表2或表3中提供的任一个序列的核苷酸2-18。

[0762] 实施方案3。实施方案1或实施方案2的RNAi试剂,其中所述有义链包含至少17个连续核苷酸的核苷酸序列,其与在表2或表4中提供的任一个序列相差0或1个核苷酸,并且其中所述有义链具有与所述反义链在17个连续核苷酸上至少85%互补性的区域。

[0763] 实施方案4。实施方案1-3中的任一个的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的至少一个核苷酸是修饰的核苷酸或包括修饰的核苷间连接。

[0764] 实施方案5。实施方案1-4中的任一个的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0765] 实施方案6。实施方案4-5中的任一个的RNAi试剂,其中所述修饰的核苷酸选自:2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-脱氧核苷酸、2',3'-seco核苷酸模拟物、锁定核苷酸、2'-F-阿拉伯糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、脱碱基核苷酸、核糖醇、倒置核苷酸、倒置2'-O-甲基核苷酸、倒置2'-脱氧核苷酸、2'-氨基-修饰的核苷酸、2'-烷基-修饰的核苷酸、吗啉代核苷酸、含有磷酸乙烯酯的核苷酸、含有环丙基磷酸酯的核苷酸和3'-O-甲基核苷酸。

[0766] 实施方案7。实施方案5的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸被2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸或其组合修饰。

[0767] 实施方案8。实施方案1-7中的任一个的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表3或表11中提供的任一个修饰的反义链序列的核苷酸序列。

[0768] 实施方案9。实施方案1-8中的任一个的RNAi试剂,其中所述有义链包含在表4或表11中提供的任一个修饰的有义链序列的核苷酸序列。

[0769] 实施方案10。实施方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含在表3或表11中提供的任一个修饰的反义链序列的核苷酸序列,且所述有义链包含在表4或表11中提供的任一个修饰的有义链序列的核苷酸序列。

[0770] 实施方案11。实施方案1-10中的任一个的RNAi试剂,其中所述有义链是18至30个核苷酸长度,且所述反义链是18至30个核苷酸长度。

[0771] 实施方案12。实施方案11的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是18至27个核苷酸长度。

[0772] 实施方案13。实施方案12的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是18至24个核苷酸长度。

[0773] 实施方案14。实施方案13的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自是21个核苷酸长度。

[0774] 实施方案15。实施方案14的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂具有两个平头末端。

[0775] 实施方案16。实施方案1-15中的任一个的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个末端帽。

[0776] 实施方案17。实施方案1-16中的任一个的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个倒置脱碱基残基。

[0777] 实施方案18。实施方案1的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂包含有义链和反义链,它们形成具有表8A、表8B、表8C、表9、表10A或表10B中的任一个双链体的结构的双链体。

[0778] 实施方案19。实施方案18的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0779] 实施方案20。实施方案1的RNAi试剂,其中所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0780] UUGUAGUAGUCGCGAGAACA (SEQ ID NO:79);或UUCUUGUUCAGGCAAAUCA (SEQ ID NO:83)。

[0781] 实施方案21。实施方案1的RNAi试剂,其中所述反义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0782] UUGUAGUAGUCGCGAGAACAGC (SEQ ID NO:1525);或UUCUUGUUCAGGCAAAUCAGC (SEQ ID NO:1535)。

[0783] 实施方案22。实施方案1的RNAi试剂,其中所述有义链由特定核苷酸序列组成、基本上由特定核苷酸序列组成,或包含特定核苷酸序列,所述特定核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

[0784] UGUUCUGCGACUACUACAA (SEQ ID NO:568);或

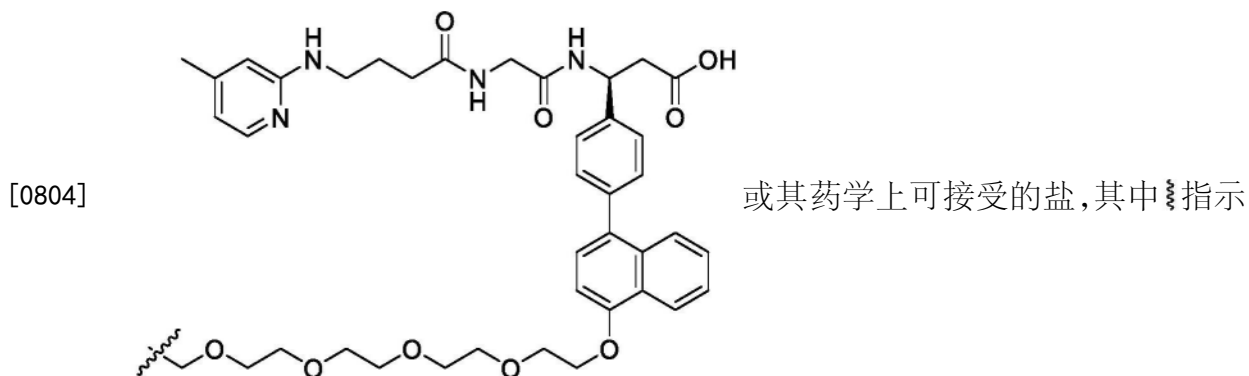
[0785] UGAUUUGCCUGAACAAGAA (SEQ ID NO:572)。

[0786] 实施方案23。实施方案20、21或22的RNAi试剂,其中所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸。

[0787] 实施方案24。实施方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含修饰的核苷酸序列、由修饰的核苷酸序列组成或基本上由修饰的核苷酸序列组成,所述修饰的核苷酸序列与下述核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸:

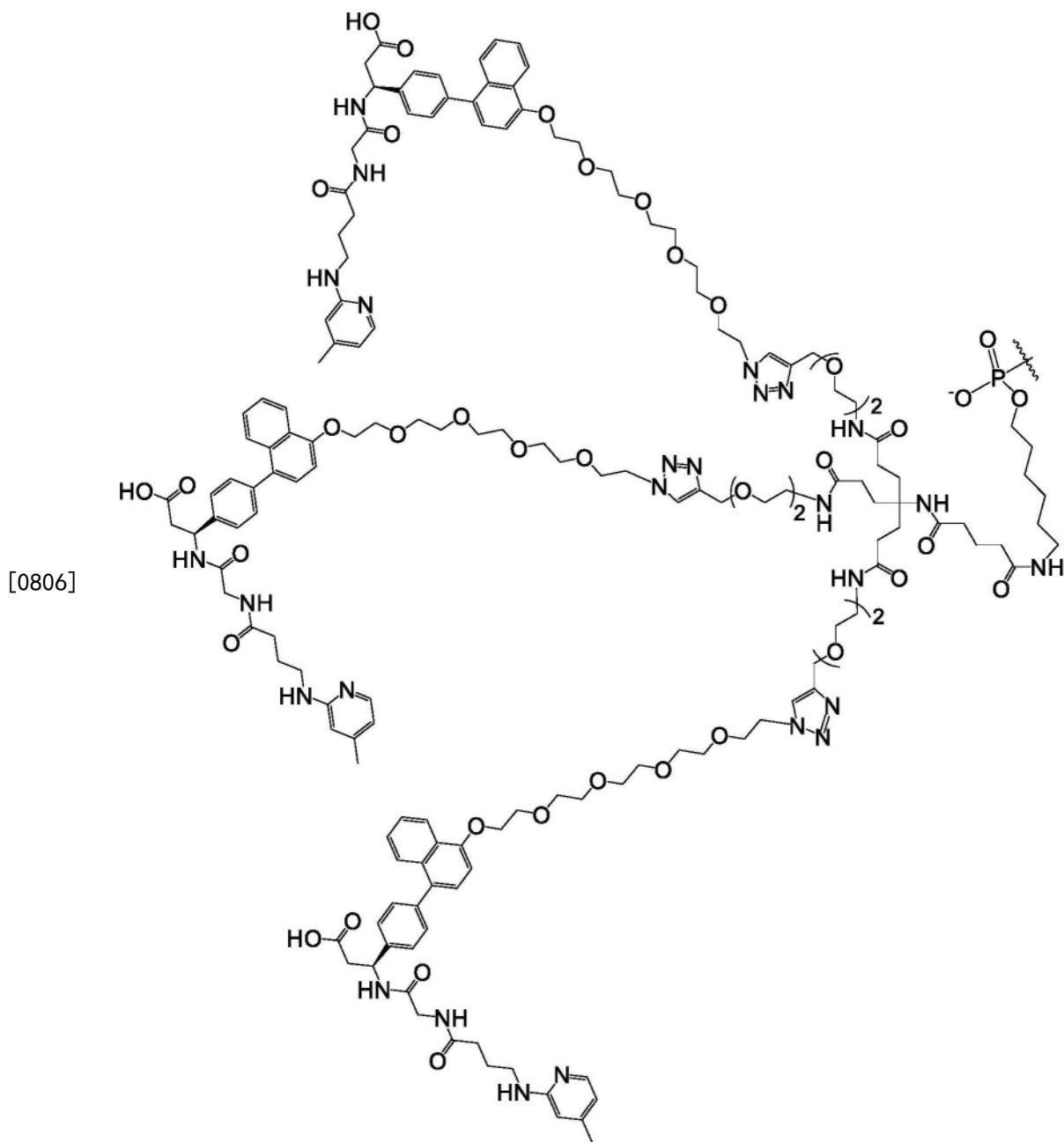
[0788] cPrpusUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1127);

[0789] usUfsgsUfaGfuAfgUfcGfcAfgAfaCfaGfsc (SEQ ID NO:1065);



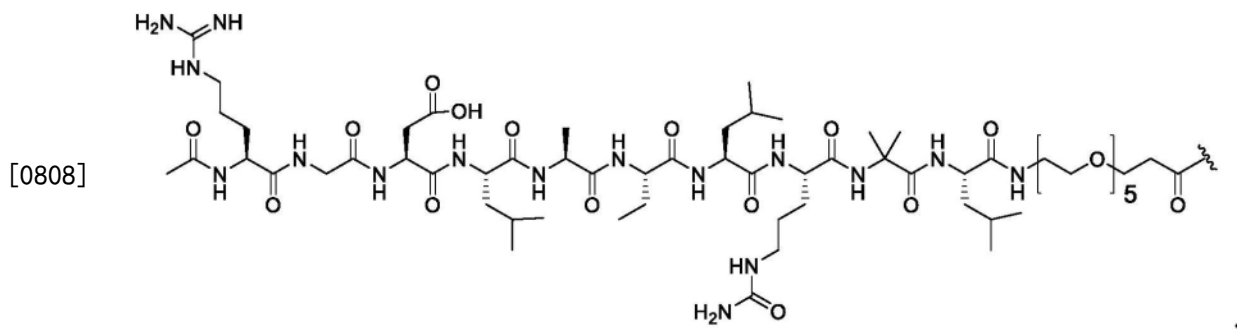
与所述RNAi试剂的连接点。

[0805] 实施方案32.实施方案27-30中的任一个的RNAi试剂,其中RNAi试剂缀合至具有以下结构的靶向配体:



或其药学上可接受的盐,其中 --- 指示与所述RNAi试剂的连接点。

[0807] 实施方案33.实施方案27-30中的任一个的RNAi试剂,其中所述靶向配体具有以下结构:



[0809] 或其药学上可接受的盐,其中 --- 指示与所述RNAi试剂的连接点。

[0810] 实施方案34.实施方案27-33中的任一个的RNAi试剂,其中所述靶向配体缀合至所述有义链。

[0811] 实施方案35.实施方案34的RNAi试剂,其中所述靶向配体缀合至所述有义链的5'末端。

[0812] 实施方案36.包含实施方案1-35中的任一个的RNAi试剂的组合物,其中所述组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂。

[0813] 实施方案37.实施方案36的组合物,所述组合物进一步包含能够抑制粘蛋白5AC基因表达的第二种RNAi试剂。

[0814] 实施方案38.实施方案36-37中的任一个的组合物,所述组合物进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

[0815] 实施方案39.实施方案36-38中的任一个的组合物,其中将所述组合物配制用于通过吸入施用。

[0816] 实施方案40.实施方案39的组合物,其中通过计量剂量吸入器、喷射喷雾器、振动网喷雾器或软雾吸入器递送所述组合物。

[0817] 实施方案41.实施方案36-40中的任一个的组合物,其中所述RNAi试剂是钠盐。

[0818] 实施方案42.实施方案36-41中的任一个的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是注射用水。

[0819] 实施方案43.实施方案36-42中的任一个的组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是等渗盐水。

[0820] 实施方案44.用于抑制细胞中MUC5AC基因的表达的方法,所述方法包含向细胞中引入有效量的实施方案1-35中的任一个的RNAi试剂或实施方案36-43中的任一个的组合物。

[0821] 实施方案45.实施方案44的方法,其中所述细胞是在受试者内。

[0822] 实施方案46.实施方案45的方法,其中所述受试者是人受试者。

[0823] 实施方案47.实施方案44-46中的任一项所述的方法,其中在施用所述RNAi试剂之后,所述粘蛋白5AC基因表达被抑制至少约30%。

[0824] 实施方案48.治疗一种或多种与MUC5AC蛋白水平相关的症状或疾病的方法,所述

方法包含给有此需要的人受试者施用治疗有效量的实施方案36-43中的任一个的组合物。

[0825] 实施方案49。实施方案48的方法,其中所述疾病是粘液阻塞性肺病。

[0826] 实施方案50。实施方案49的方法,其中所述粘液阻塞性肺病是哮喘(包括重度哮喘)、囊性纤维化(CF)、支气管扩张(NCFB)或慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0827] 实施方案51。实施方案50的方法,其中所述疾病是哮喘(包括重度哮喘)。

[0828] 实施方案52。实施方案48的方法,其中所述疾病是癌症。

[0829] 实施方案53。实施方案52的方法,其中所述癌症是肺腺癌、胰腺癌、唾液腺癌、乳腺癌、胆管癌或卵巢癌。

[0830] 实施方案54。实施方案44-53中的任一个的方法,其中以约0.01mg/kg至约5.0mg/kg受试者体重的肺沉积剂量(PDD)施用所述RNAi试剂。

[0831] 实施方案55。实施方案44-53中的任一个的方法,其中以约0.1mg/kg至约2.0mg/kg受试者体重的肺沉积剂量(PDD)施用所述RNAi试剂。

[0832] 实施方案56。实施方案44-53中的任一个的方法,其中以约0.01mg/kg至约5.0mg/kg受试者体重的可吸入递送剂量(RDD)施用所述RNAi试剂。

[0833] 实施方案57。实施方案44-53中的任一个的方法,其中以约0.1mg/kg至约2.0mg/kg受试者体重的可吸入递送剂量(RDD)施用所述RNAi试剂。

[0834] 实施方案58。实施方案44-57中的任一个的方法,其中在两个或更多个剂量中施用所述RNAi试剂。

[0835] 实施方案59。实施方案1-35中的任一个的RNAi试剂用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC蛋白水平介导的疾病、障碍或症状的用途。

[0836] 实施方案60。根据实施方案36-43中的任一个的组合物用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC基因表达介导的疾病、障碍或症状的用途。

[0837] 实施方案61。根据实施方案36-43中的任一个的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗至少部分地由粘蛋白5AC基因表达介导的疾病、障碍或症状。

[0838] 实施方案62。实施方案59-61中的任一个的用途,其中所述疾病是哮喘(包括重度哮喘)。

[0839] 实施方案63。制备实施方案1-35中的任一个的RNAi试剂的方法,所述方法包含使有义链和反义链退火以形成双链核糖核酸分子。

[0840] 实施方案64。实施方案63的方法,其中所述有义链包含靶向配体。

[0841] 实施方案65。实施方案64的方法,所述方法包含将靶向配体缀合至所述有义链。

[0842] 实施方案66。用于抑制粘蛋白5AC基因的表达的RNAi试剂,其包含:

[0843] 包含至少15个连续核苷酸的反义链,其与在表2、表3或表11中提供的任一个序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸;和有义链,其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列。

[0844] 实施方案67。用于抑制粘蛋白5AC(MUC5AC)基因的表达的RNAi试剂,其包含:

[0845] 包含至少15个连续核苷酸的反义链,其与在表2或表3中公开的任一个序列相差0个、1个、2个或3个核苷酸;和有义链,其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列。

[0846] 实施方案68。用于抑制粘蛋白5AC(MUC5AC)基因的表达的RNAi试剂,其包含:

[0847] 包含至少15个连续核苷酸的反义链,其与SEQ ID NO:1的相同核苷酸长度段相差0

个、1个、2个或3个核苷酸；和反义链，其包含与所述有义链至少部分地互补的核苷酸序列。

[0848] 实施方案69。MUC5AC基因的抑制剂，其包含具有至少15个连续核苷酸的反义核苷酸序列，该序列与表1中的任一个靶核苷酸序列相差0个、1个、2个或3个互补的核苷酸。

[0849] 实施方案70。RNAi试剂，其包含：(i) 反义链，其包含具有至少15个连续核苷酸的核苷酸序列，该序列与表2、表3或表11中的核苷酸序列中的任一个相差0个、1个、2个或3个核苷酸，和(ii) 与所述反义链至少部分地互补的有义链。

[0850] 实施方案71。RNAi试剂，其包含：(i) 反义链，其包含来自表2、表3或表11中的任何反义链核苷酸序列的核苷酸序列、由所述核苷酸序列组成或基本上由所述核苷酸序列组成，和(ii) 有义链，其包含来自表2、表4、表5、表6、表7或表11中的任何有义链核苷酸序列的核苷酸序列、由所述核苷酸序列组成或基本上由所述核苷酸序列组成。

[0851] 实施方案72。RNAi试剂，其包含退火以形成双链体的反义链和有义链，其中所述双链体具有在表8A、表8B、表8C、表9、表10或表11中所示的任何双链体的结构。

[0852] 实施方案73。用于抑制粘蛋白5AC基因的表达的RNAi试剂，其包含：

[0853] 包含至少17个连续核苷酸的反义链，其与在表2或表3中提供的任一个序列相差0或1个核苷酸；和

[0854] 有义链，其包含与所述反义链至少部分地互补的核苷酸序列，

[0855] 其中任选地所述有义链和所述反义链的所有的或基本上所有的核苷酸是修饰的核苷酸，并且其中所述有义链任选地连接至靶向配体。

[0856] 现在用以下非限制性实施例举例说明上面提供的实施方案和项目。

[0857] 实施例

[0858] 实施例1。MUC5AC RNAi试剂的合成。

[0859] 根据以下内容合成本文公开的MUC5AC RNAi试剂双链体：

[0860] A. 合成。根据在寡核苷酸合成中使用的固相上的氨基亚磷酸酯技术，合成MUC5AC RNAi试剂的有义链和反义链。取决于规模，使用 **MerMade96E®** (Bioautomation)、**MerMade12®** (Bioautomation) 或 OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由可控孔度玻璃 (CPG, 500Å 或 600Å, 得自 Prime Synthesis, Aston, PA, 美国) 制成的固体支持物上执行合成。所有 RNA 和 2'-修饰的 RNA 氨基亚磷酸酯购自 Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, 美国)。具体地，使用的 2'-O-甲基氨基亚磷酸酯包括下述：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲酰基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)氨基亚磷酸酯、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N⁴-(乙酰基)-2'-O-甲基-胞苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基-氨基)氨基亚磷酸酯、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(异丁酰基)-2'-O-甲基-鸟苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)氨基亚磷酸酯和 5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-尿苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)氨基亚磷酸酯。2'-脱氧-2'-氟-氨基亚磷酸酯携带与 2'-O-甲基 RNA 亚酰胺化物相同的保护基。5'-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-肌苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)氨基亚磷酸酯购自 Glen Research (Virginia)。倒置脱碱基 (3'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-脱氧核糖-5'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)氨基亚磷酸酯购自 ChemGenes (Wilmington, MA, 美国)。使用下述 UNA 氨基亚磷酸酯：5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N⁶-(苯甲酰基)-2',3'-seco-腺苷、2'-苯甲酰基-3'-[(2-氰基

乙基)-(N,N-二异丙基)]-氨基亚磷酸酯、5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N-乙酰基-2',3'-seco-胞嘧啶、2'-苯甲酰基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)]-氨基亚磷酸酯、5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N-异丁酰基-2',3'-seco-鸟苷、2'-苯甲酰基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)]-氨基亚磷酸酯和5'-(4,4'-二甲氧基-三苯甲基)-2',3'-seco-尿苷、2'-苯甲酰基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)]-氨基亚磷酸酯。TFA氨基连接氨基亚磷酸酯也商业购买(ThermoFisher)。接头L6是从BroadPharm(目录号BP-20907)购买的炔丙基-PEG5-NHS,并使用标准偶联条件偶联至来自氨基连接氨基亚磷酸酯的NH₂-C₆基团以形成-L6-C6-。接头Alk-cyHex类似地商业购自Lumiprobe(炔烃氨基亚磷酸酯,5'-端)作为含有炔丙基的化合物氨基亚磷酸酯化合物以形成接头-Alk-cyHex-。在每种情况下,使用本文所述的条件下按照指定引入硫代磷酸酯键。根据国际专利申请公开号WO 2017/214112合成环丙基膦酸酯氨基亚磷酸酯(也参见Altenhofer等人,Chem.Communications(Royal Soc.Chem.), 57(55):6808-6811(2021))。

[0861] 将含有三炔烃的氨基亚磷酸酯溶解在无水二氯甲烷或无水乙腈(50mM)中,而将所有其它亚酰胺化物溶解在无水乙腈(50mM)中并添加分子筛(3Å)。使用5-苄硫基-1H-四唑(BTT,250mM在乙腈中)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT,250mM在乙腈中)作为活化剂溶液。偶联时间为10分钟(RNA)、90秒(2'-O-Me)和60秒(2'-F)。为了引入硫代磷酸酯键,使用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS,得自PolyOrg,Inc.,Leominster,MA,美国)在无水乙腈中的100mM溶液。

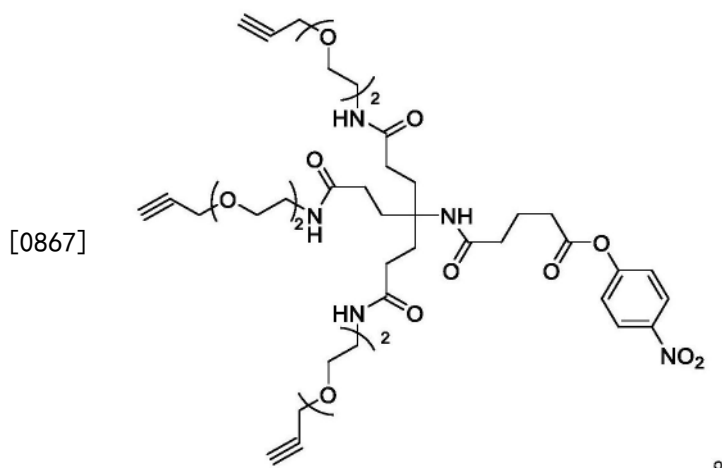
[0862] 可替换地,在合成后引入三炔烃部分(参见下文部分E)。对于该途径,将有义链用含有伯胺的5'和/或3'末端核苷酸官能化。将TFA氨基连接氨基亚磷酸酯溶解在无水乙腈(50mM)中并添加分子筛(3Å)。使用5-苄硫基-1H-四唑(BTT,250mM在乙腈中)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT,250mM在乙腈中)作为活化剂溶液。偶联时间为10分钟(RNA)、90秒(2'-O-Me)和60秒(2'-F)。为了引入硫代磷酸酯键,使用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS,得自PolyOrg,Inc.,Leominster,MA,美国)在无水乙腈中的100mM溶液。

[0863] B.支持物结合的寡聚体的切割和去保护.固相合成结束以后,将干燥的固体支持物用40重量%的甲胺水溶液和28%-31%的氢氧化铵溶液(Aldrich)的1:1体积溶液在30℃处理1.5小时。将溶液蒸发并将固体残余物在水中重构(参见下面)。

[0864] C.纯化.使用TSKgel SuperQ-5PW 13μm柱和Shimadzu LC-8系统,通过阴离子交换HPLC纯化粗制的寡聚体。缓冲液A是20mM Tris,5mM EDTA,pH 9.0,且含有20%乙腈,且除了加入1.5M氯化钠以外,缓冲液B与缓冲液A相同。记录在260nm的紫外迹线。将适当的级分合并,然后用100mM碳酸氢铵(pH 6.7)和20%乙腈或过滤水的运行缓冲液使用填充了Sephadex G25 fine的GE Healthcare XK 16/40柱在尺寸排阻HPLC上运行。可替换地,将合并的级分脱盐并通过切向流过滤交换到适当的缓冲液或溶剂系统中。

[0865] D.退火.通过在1×PBS(磷酸盐缓冲盐水,1×,Corning,Cellgro)中组合等摩尔RNA溶液(有义和反义)来混合互补链以形成RNAi试剂。将一些RNAi试剂低压冻干并在-15至-25℃储存。通过在1×PBS中在UV-Vis光谱仪上测量溶液吸光度,确定双链体浓度。然后将在260nm的溶液吸光度乘以换算因子(0.050mg/(mL·cm))和稀释因子以确定双链体浓度。

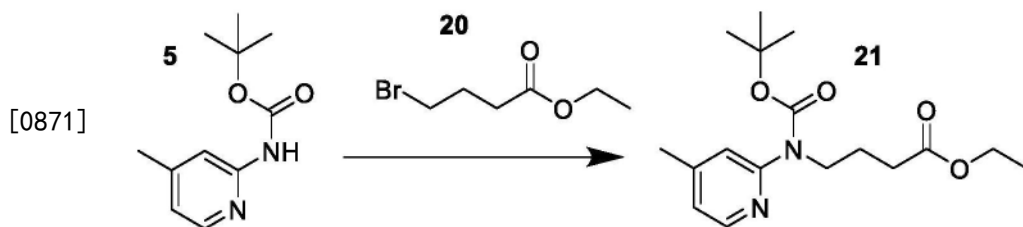
[0866] E. 三炔烃接头的缀合. 在一些实施方案中, 将三炔烃接头作为氨基亚磷酸酯缀合至树脂上的RNAi试剂的有义链(关于示例性三炔烃接头氨基亚磷酸酯的合成, 参见实施例1G; 关于氨基亚磷酸酯的缀合, 参见实施例1A)。在其它实施方案中, 三炔烃接头可以在从树脂切割以后缀合至有义链, 描述如下: 在退火之前或之后, 在一些实施方案中, 将5'或3'胺官能化的有义链缀合至三炔烃接头。可以用于形成本文公开的构建体的示例性三炔烃接头结构如下:



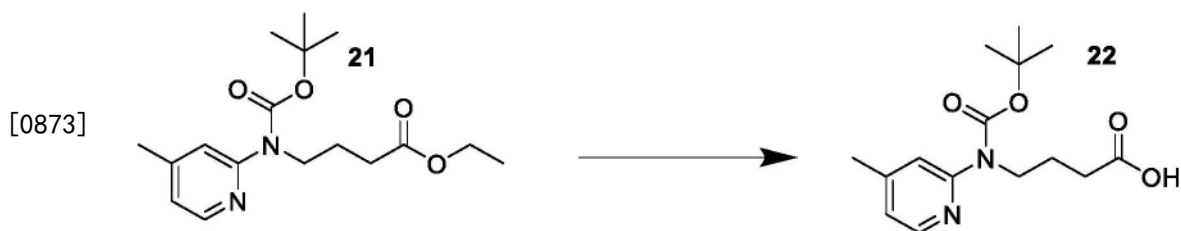
[0868] 为了将三炔烃接头缀合至退火的双链体, 将胺官能化的双链体以约50-70mg/mL溶解在90% DMSO/10% H₂O中。添加40当量的三乙胺, 随后添加3当量的三炔烃-PNP。一旦完成, 将缀合物在1x磷酸盐缓冲盐水/乙腈(1:14比率)的溶剂系统中沉淀两次, 并干燥。

[0869] F. 靶向配体SM6.1的合成

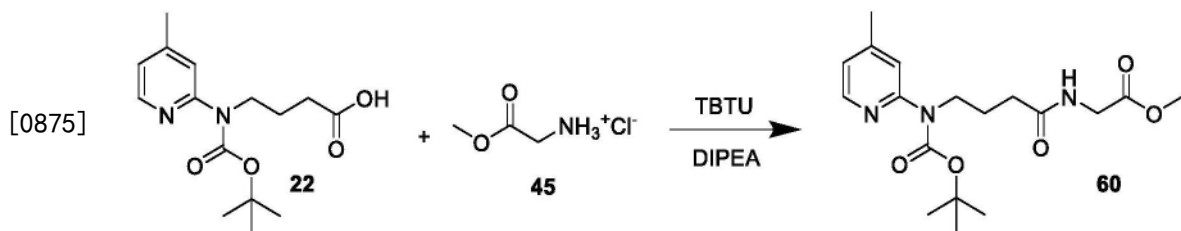
[0870] ((S)-3-(4-(4-((14-叠氮基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氧基)萘-1-基)苯基)-3-(2-(4-((4-甲基吡啶-2-基)氨基)丁酰氨基)乙酰氨基)丙酸)



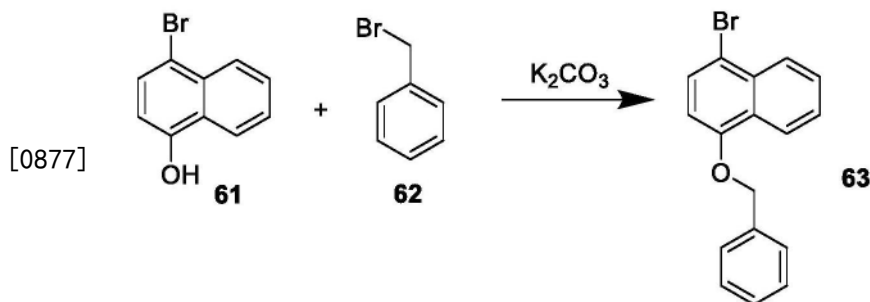
[0872] 将化合物5((4-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯)(0.501g, 2.406mmol, 1当量)溶解在DMF(17mL)中。向混合物中加入NaH(0.116mg, 3.01mmol, 1.25当量, 60%在油中的分散体)。将混合物搅拌10min, 然后加入化合物20(4-溴丁酸乙酯)(0.745g, 3.82mmol, 0.547mL)(Sigma 167118)。3小时以后, 将反应物用乙醇(18mL)淬灭并浓缩。将浓缩物溶解在DCM(50mL)中, 并用饱和NaCl水溶液(1x 50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将产物在硅胶柱上用在DCM中的0-5%甲醇梯度纯化。



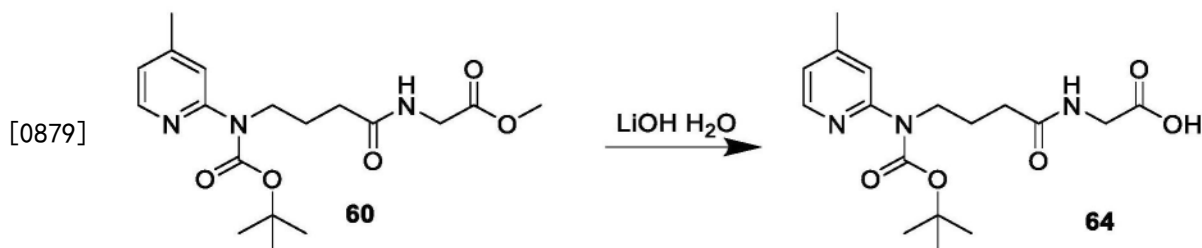
[0874] 将化合物21 (0.80g, 2.378mmol) 溶解在100mL丙酮:0.1M NaOH[1:1]中。通过TLC (5%乙酸乙酯在己烷中) 监测反应。将有机物浓缩,并将残余物用0.3M柠檬酸(40mL)酸化至pH 3-4。将产物用DCM(3x 75mL)萃取。将有机物合并,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将产物不经进一步纯化地使用。



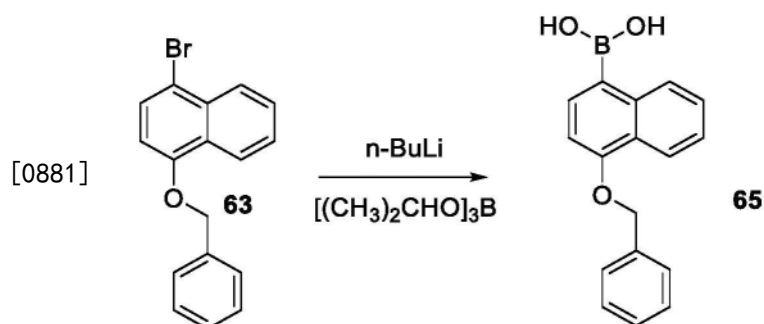
[0876] 在0℃向化合物22 (1.1g, 3.95mmol, 1当量)、化合物45 (595mg, 4.74mmol, 1.2当量) 和TBTU (1.52g, 4.74mmol, 1.2当量) 在无水DMF (10mL) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (2.06mL, 11.85mmol, 3当量)。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。将反应物用饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 淬灭。将水相用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取并将有机相合并,经无水Na₂SO₄干燥,并浓缩。将产物使用硅胶作为固定相通过CombiFlash®分离。LC-MS: 计算的[M+H]⁺ 366.20, 发现367。



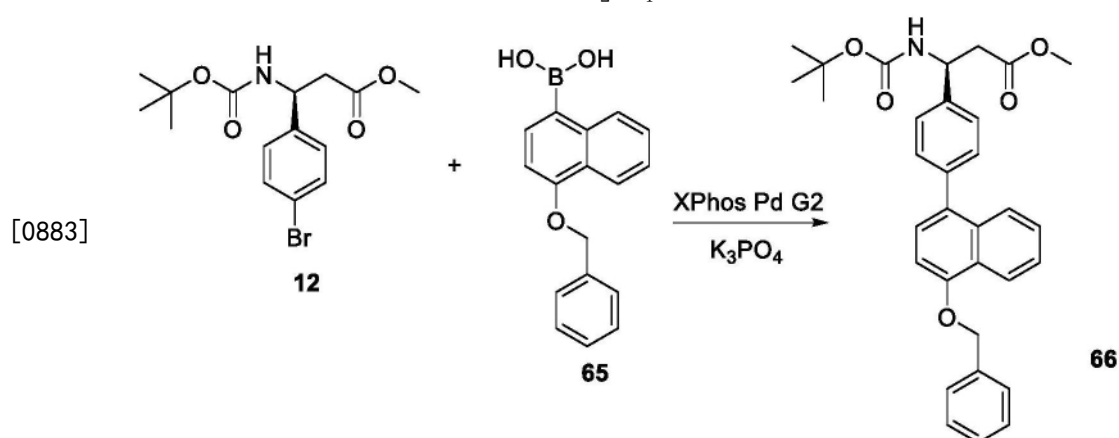
[0878] 在0℃向化合物61 (2g, 8.96mmol, 1当量) 和化合物62 (2.13mL, 17.93mmol, 2当量) 在无水DMF (10mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (2.48g, 17.93mmol, 2当量)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应物用水 (10mL) 淬灭。将水相用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取并将有机相合并,经无水Na₂SO₄干燥,并浓缩。将产物使用硅胶作为固定相通过CombiFlash®分离。



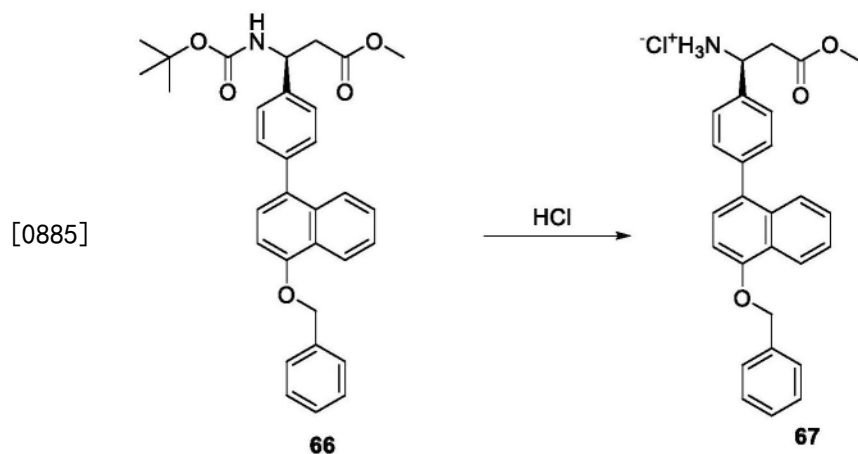
[0880] 在0℃向化合物60 (1.77g, 4.84mmol, 1当量) 在THF (5mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液中逐份加入氢氧化锂一水合物 (0.61g, 14.53mmol, 3当量)。将反应混合物温热至室温。在室温搅拌3小时以后,将反应混合物用HCl (6N) 酸化至pH 3.0。将水相用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取并将有机层合并,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。LC-MS: 计算的[M+H]⁺ 352.18, 发现352。



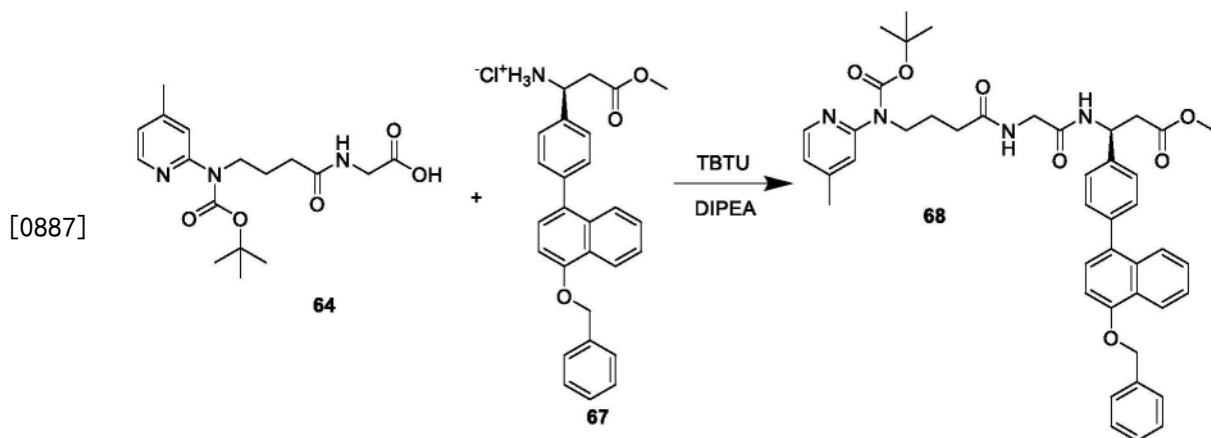
[0882] 在 -78°C 向化合物**63** (1.88g, 6.0mmol, 1.0当量) 在无水THF (20mL) 中的溶液中逐滴加入在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (3.6mL, 9.0mmol, 1.5当量)。将反应物在 -78°C 保持另外1小时。然后在 -78°C 将硼酸三异丙酯 (2.08mL, 9.0mmol, 1.5当量) 加入混合物中。然后将反应物温热至室温并搅拌另外1小时。将反应物用饱和 NH_4Cl 溶液 (20mL) 淬灭并将pH调至3。将水相用EtOAc (3x 20mL) 萃取并将有机相合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。



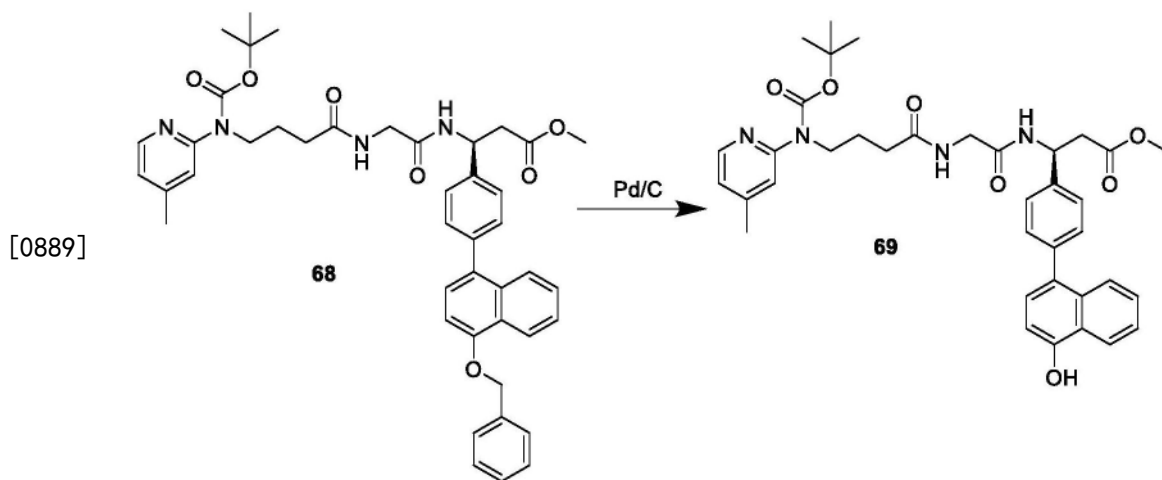
[0884] 在圆底烧瓶中混合化合物**12** (300mg, 0.837mmol, 1.0当量)、化合物**65** (349mg, 1.256mmol, 1.5当量)、 XPhos Pd G2 (13mg, 0.0167mmol, 0.02当量) 和 K_3PO_4 (355mg, 1.675mmol, 2.0当量)。将烧瓶用螺旋帽隔膜密封, 并然后抽真空并回填氮气 (将该过程重复共3次)。然后, 经由注射器添加THF (8mL) 和水 (2mL)。将混合物用氮气鼓泡20min并将反应物在室温保持过夜。将反应物用水 (10mL) 淬灭, 并将水相用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并使用硅胶作为固定相通过CombiFlash®纯化, 并用己烷中的15% EtOAc洗脱。LC-MS: 计算的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.24, 发现512.56。



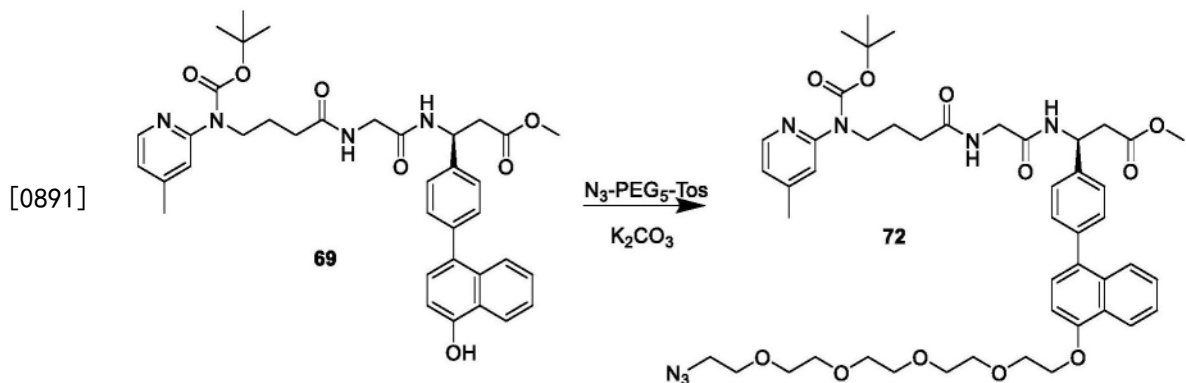
[0886] 将化合物66 (858mg, 1.677mmol, 1.0当量) 用冰浴冷却。将HCl在二氧杂环己烷中的溶液 (8.4mL, 33.54mmol, 20当量) 加入烧瓶中。将反应物温热至室温并搅拌另外1小时。将溶剂通过旋转蒸发器除去并将产物不经进一步纯化地直接使用。LC-MS: 计算的[M+H]⁺ 412.18, 发现412.46。



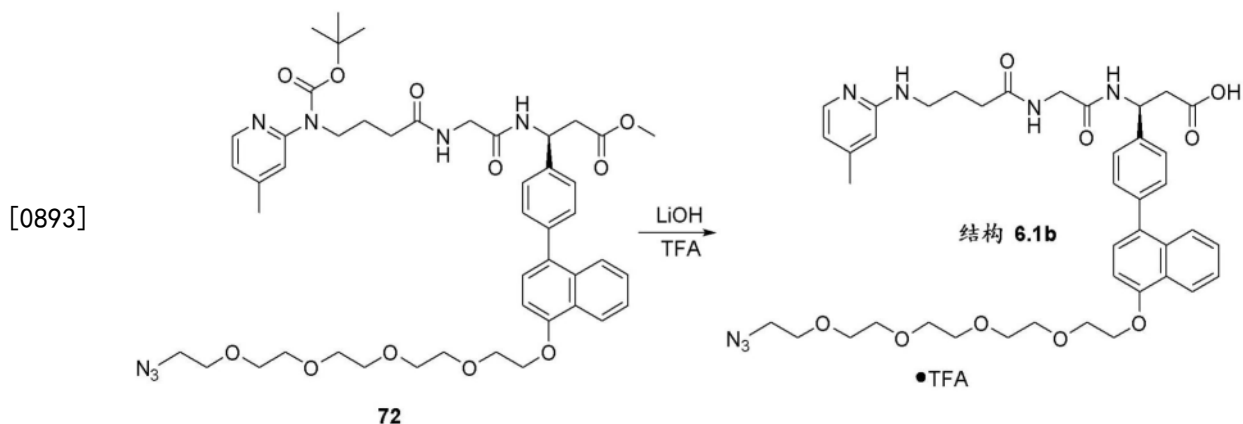
[0888] 在0℃向化合物64 (500mg, 1.423mmol, 1当量)、化合物67 (669mg, 1.494mmol, 1.05当量) 和TBTU (548mg, 0.492mmol, 1.2当量) 在无水DMF (15mL) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (0.744mL, 4.268mmol, 3当量)。将反应混合物温热至室温并搅拌另外1小时。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 淬灭并将产物用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将产物使用硅胶作为固定相通过 **CombiFlash®** 纯化并用在DCM中的3-4% 甲醇洗脱。收率为96.23%。LC-MS: 计算的[M+H]⁺ 745.35, 发现746.08。



[0890] 在室温向化合物68 (1.02g, 1.369mmol, 1当量) 在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液中加入 10% Pd/C (0.15g, 50% H₂O)。将反应混合物温热至室温并通过LC-MS监测反应。将反应物在室温保持过夜。将固体穿过 **Celite®** 过滤并将溶剂通过旋转蒸发器除去。将产物不经进一步纯化地直接使用。LC-MS: [M+H]⁺ 655.31, 发现655.87。



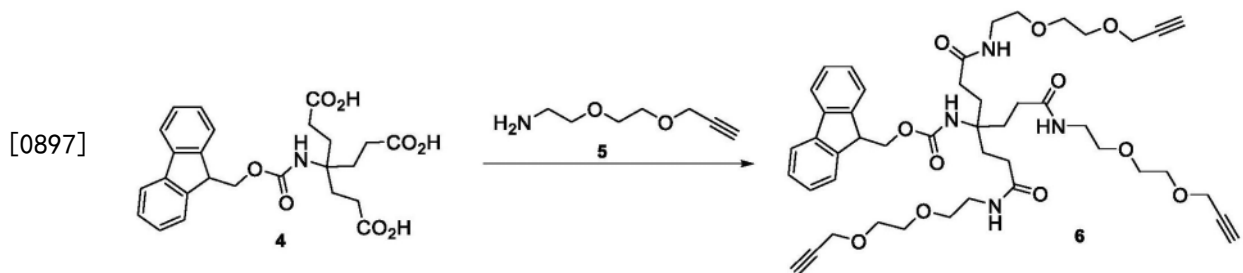
[0892] 在0℃向化合物69 (100mg, 0.152mmol, 1当量) 和叠氮基-PEG₅-OTs (128mg, 0.305mmol, 2当量) 在无水DMF (2mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (42mg, 0.305mmol, 2当量)。将反应混合物在80℃搅拌6小时。将反应物用饱和NaHCO₃溶液淬灭并将水层用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。LC-MS: 计算的[M+H]⁺ 900.40, 发现901.46。



[0894] 在室温向化合物72 (59mg, 0.0656mmol, 1.0当量) 在THF (2mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (5mg, 0.197mmol, 3.0当量)。将混合物在室温搅拌另外1小时。用HCl (6N) 将pH调至3.0并将水相用EtOAc (3x 10mL) 萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将TFA (0.5mL) 和DCM (0.5mL) 加入残余物中并将混合物在室温搅拌另外3小时。将溶剂通过旋转蒸发器除去。LC-MS: 计算的[M+H]⁺786.37, 发现786.95。

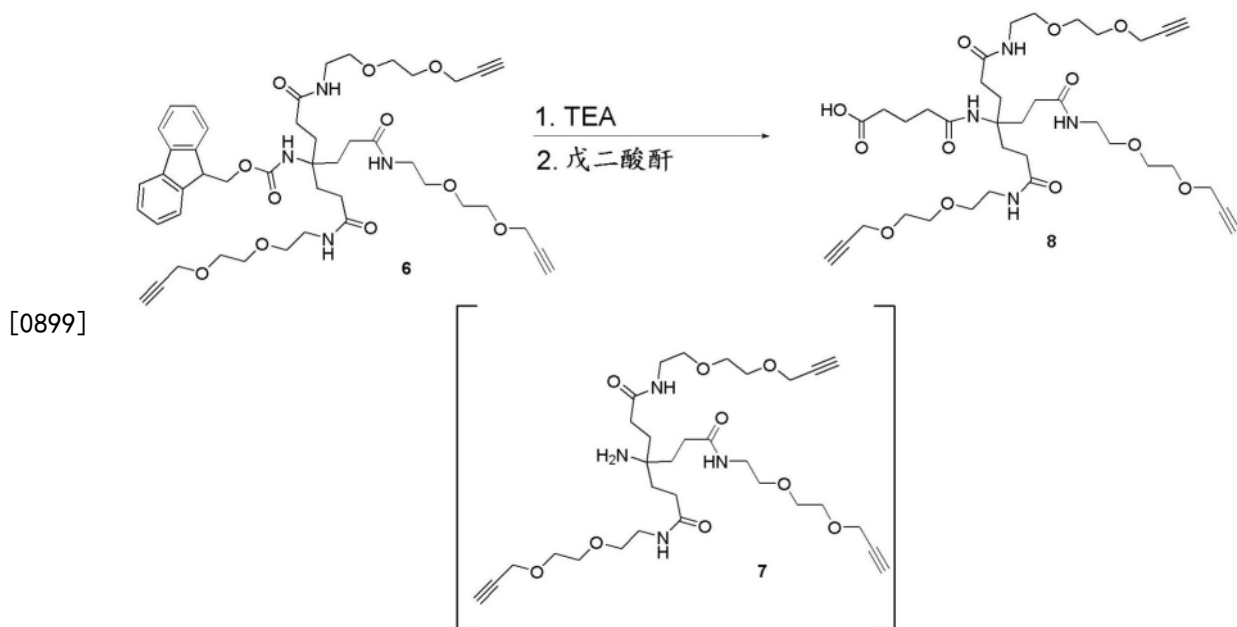
[0895] G.TriAlk 14的合成

[0896] 使用下面显示的合成途径可以合成如在上面表12中所示的TriAlk14和(TriAlk14)s。使用标准的寡核苷酸合成技术可以将化合物14作为氨基亚磷酸酯添加至有义链,或可以在酰胺偶联反应中将化合物22缀合至包含胺的有义链。

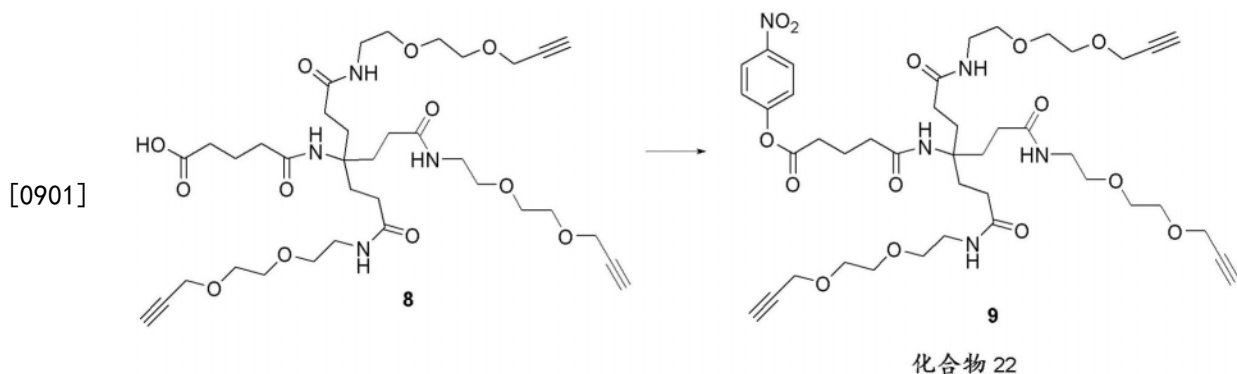


[0898] 向3-L带夹套反应器中加入500mL DCM和4(75.0g, 0.16mol)。将反应物的内部温度冷却至0℃并加入TBTU(170.0g, 0.53mol)。然后将悬浮液用胺5(75.5g, 0.53mol)逐滴处理,

保持内部温度小于5℃。然后将反应物用DIPEA (72.3g, 0.56mol) 缓慢地处理, 保持内部温度小于5℃。加入结束后, 将反应物历时1小时温热直到23℃, 并搅拌3小时。加入所有三种试剂的10% kicker 负载, 并搅拌另外3小时。当剩余<1%的4时, 认为反应结束。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (2x 500mL) 洗涤并用饱和碳酸氢钠溶液 (500mL) 洗涤一次。然后将有机层经硫酸钠干燥并浓缩成油。粗制油的质量为188g, 通过QNMN确定其含有72%的6。将粗制油用于下一步。 $C_{46}H_{60}N_4O_{11}$ 的计算质量=845.0m/z。发现[M+H]=846.0。



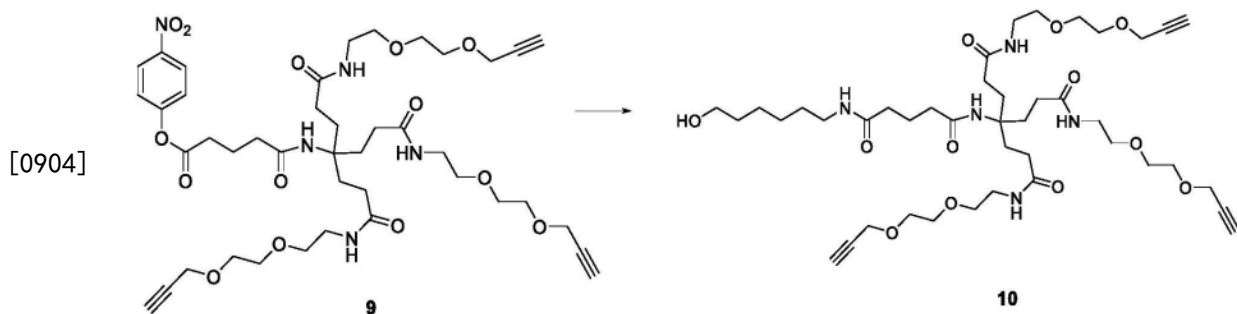
[0900] 将121.2g含有72重量%化合物6的粗制油 (86.0g, 0.10mol) 溶解在DMF (344mL) 中并用TEA (86mL, 20v/v%) 处理, 保持内部温度低于23℃。通过HPLC方法1监测相对于Fmoc-胺6的消耗二苯并富烯 (DBF) 的形成 (图2), 并且反应在10小时内结束。向溶液中加入戊二酸酐 (12.8g, 0.11mol), 且中间胺7在2小时内转化成化合物8。结束后, 将DMF和TEA在30℃在减压下除去, 得到100g粗制油。由于化合物7在水中的高溶解度, 不可使用水性后处理, 并且色谱法是除去DBF、TMU和戊二酸酐的唯一途径。将粗制油 (75g) 分成三部分在Teledyne ISCO Combi-flash®纯化系统上纯化。将粗制油 (25g) 加载上330g硅胶柱并在30分钟中用0-20% 甲醇/DCM洗脱, 得到42g化合物8 (经3步54%收率)。 $C_{36}H_{55}N_4O_{12}$ 的计算质量=736.4m/z。发现[M+H]=737.0。



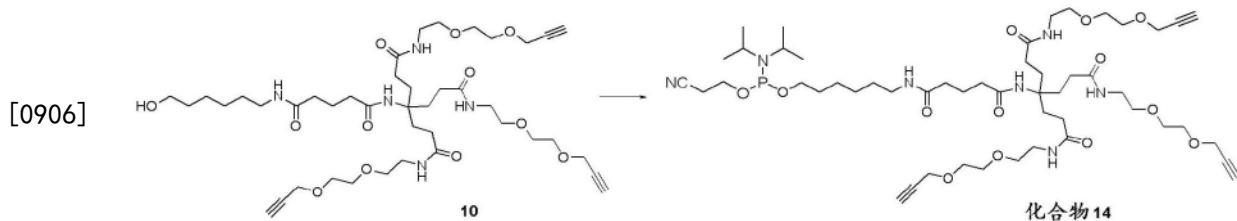
[0902] 将化合物8 (42.0g, 0.057mol) 在使用前与10体积的乙腈一起共分离以除去来自色谱溶剂的任何残余甲醇。将所述油再溶解在DMF (210mL) 中并冷却至0℃。将溶液先后用4-硝

基苯酚 (8.7g, 0.063mol) 和 EDC- 盐酸盐 (12.0g, 0.063mol) 处理, 并发现在 10 小时内达到完全。将溶液冷却至 0℃, 并加入 10 体积的乙酸乙酯, 随后加入 10 体积的饱和氯化铵溶液, 保持内部温度低于 15℃。允许层分离, 并将乙酸乙酯层用盐水洗涤。将合并的水层用 5 体积的乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩成油。将粗制油 (55g) 分成三部分在 Teledyne ISCO Combi-Flash® 纯化系统上纯化。将粗制油 (25g) 加载上 330g 硅胶柱并历时 30 分钟从 0-10% 甲醇/DCM 洗脱, 得到 22g 纯的 9 (化合物 22) (50% 收率)。C₄₂H₅₉N₅O₁₄ 的计算质量 = 857.4m/z。

[0903] 发现 [M+H] = 858.0。



[0905] 将酯 9 (49.0g, 57.1mmol) 和 6-氨基-1-己烷醇 (7.36g, 6.28mmol) 在二氯甲烷 (3 体积) 中的溶液用三乙胺 (11.56g, 111.4mmol) 逐滴处理。通过在 HPLC 方法 1 上观察化合物 9 的消失来监测反应, 并发现在 10 分钟内结束。将粗制的反应混合物用 5 体积的二氯甲烷稀释, 并用饱和的氯化铵 (5 体积) 和盐水 (5 体积) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩成油。将粗制油使用 330g 硅胶柱在 Teledyne ISCO Combi-flash® 纯化系统上纯化。将 4-硝基苯酚用 100% 乙酸乙酯洗脱, 并将 10 使用 20% 甲醇/DCM 从柱冲洗, 得到无色油 (39g, 81% 收率)。C₄₂H₆₉N₅O₁₂ 的计算质量 = 836.0m/z。发现 [M+H] = 837.0。



[0907] 将醇 10 与 10 体积的乙腈一起共分离 2 次以除去来自色谱溶剂的任何残余甲醇, 并与干燥二氯甲烷 (KF < 60ppm) 一起再共分离一次以除去痕量水。将醇 10 (2.30g, 2.8mmol) 溶解在 5 体积的干燥二氯甲烷 (KF < 50ppm) 中并用二异丙基铵四氮唑 (tetrazolide) (188mg, 1.1mmol) 处理。将溶液冷却至 0℃ 并用 2-氰基乙基 N,N,N',N'-四异丙基氨基亚磷酸酯 (1.00g, 3.3mmol) 逐滴处理。将溶液从冰浴取下并在 20℃ 搅拌。发现反应在 3-6 小时内结束。将反应混合物冷却至 0℃ 并用 10 体积的饱和碳酸氢铵/盐水的 1:1 溶液处理, 并然后历时 1 分钟温热至环境温度, 并在 20℃ 搅拌另外 3 分钟。将两相混合物转移至分液漏斗, 并加入 10 体积的二氯甲烷。将有机层分离, 并用 10 体积的饱和碳酸氢钠溶液洗涤以水解未反应的二磷酸 (bis-phosphorous) 试剂。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩成油, 得到 3.08g 的 94 重量 % 化合物 14。C₅₁H₈₆N₇O₁₃P 的计算质量 = 1035.6m/z。发现 [M+H] = 1036。

[0908] H. 靶向配体的缀合。在退火之前或之后, 将 5' 或 3' 三齿炔烃官能化的有义链缀合至靶向配体。下述实施例描述了靶向配体与退火的双链体的缀合: 在去离子水中制备 0.5M

三(3-羟基丙基三唑基甲基)胺 (THPTA)、0.5M的硫酸Cu(II)五水合物($\text{Cu(II)SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)和2M抗坏血酸钠溶液的储备溶液。制备75mg/mL的靶向配体在DMSO中的溶液。在含有三炔烃官能化的双链体(3mg, 75 μL , 40mg/mL在去离子水中, 约15,000g/mol)的1.5mL离心管中, 添加25 μL 的1M Hepes pH 8.5缓冲液。涡旋以后, 添加35 μL 的DMSO, 并对溶液进行涡旋。将靶向配体加入反应(6当量/双链体, 2当量/炔烃, 约15 μL)中并将溶液涡旋。使用pH试纸, 检查pH并确认pH为约8。在单独的1.5mL离心管中, 将50 μL 的0.5M THPTA与10 μL 的0.5M $\text{Cu(II)SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 混合, 涡旋, 并在室温温育5分钟。5分钟以后, 将THPTA/Cu溶液(7.2 μL , 6当量5:1THPTA:Cu)加入反应瓶中, 并涡旋。随后, 立即将2M抗坏血酸盐(5 μL , 50当量/双链体, 16.7当量/炔烃)加入反应瓶中并涡旋。一旦反应结束(通常在0.5-1h内结束), 立即将反应物通过非变性阴离子交换色谱法纯化。

[0909] 实施例2.MUC5AC RNAi试剂的体外试验。

[0910] 在体外试验了上表8C所示的某些化学修饰的候选序列双链体(具有表3中列出的反义链序列和在表6中发现的有义链的核苷酸和端帽部分)。根据实施例1中阐述的程序制备MUC5AC RNAi试剂。

[0911] 通过转染A549细胞(一种人肺上皮细胞系), 对MUC5AC RNAi试剂进行体外评价。将细胞以每孔约7,500个细胞以96孔形式铺板, 并使用LipoFectamine RNAiMax(Thermo Fisher)转染试剂以三种浓度(10nM、1nM和0.1nM)转染表12中所示的每种RNAi试剂双链体。通过qRT-PCR通过将MUC5AC mRNA的表达水平与内源对照进行对比来确定每种MUC5AC RNAi试剂的相对表达, 并且归一化至未处理的A549细胞($\Delta\Delta C_t$ 分析), 如在表12中所示。

[0912] 下面的表12列出了正在检查的序列的AD双链体编号, 以及在括号中的被特定RNAi试剂所靶向的基因位置。因此, 例如, 对于双链体ID AD08101, 在1nM的0.377的平均相对表达显示62.3%的MUC5AC基因敲低, 且在0.1nM的平均相对表达显示53.0%(0.470)的抑制, 归一化至未处理的孔(模拟对照)。

[0913] 表13.MUC5AC RNAi试剂的体外试验。

[0914]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
AD08101 (11014_1)	0.230	0.042	0.051	0.377	0.049	0.056	0.470	0.056	0.064
AD08666	0.258	0.047	0.058	0.394	0.068	0.082	0.474	0.102	0.131

[0915]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
(4993_2)									
AD08668 (4993_4)	0.228	0.052	0.068	0.401	0.065	0.078	0.554	0.181	0.270
AD07732 (3099_1)	0.240	0.057	0.075	0.427	0.083	0.103	0.527	0.087	0.105
AD08100 (10206_1)	0.286	0.031	0.035	0.382	0.048	0.054	0.550	0.081	0.096
AD08103 (12965_1)	0.198	0.063	0.092	0.439	0.079	0.097	0.656	0.086	0.099
AD07734 (5347_1)	0.186	0.047	0.062	0.515	0.089	0.107	0.614	0.085	0.099
AD07634 (3535_1)	0.161	0.025	0.030	0.423	0.046	0.051	0.769	0.129	0.154
AD08671 (4992_2)	0.353	0.047	0.054	0.416	0.078	0.096	0.588	0.068	0.077
AD07763 (610_1)	0.138	0.034	0.046	0.432	0.065	0.077	0.826	0.149	0.182
AD08667 (4993_3)	0.293	0.056	0.069	0.427	0.051	0.057	0.677	0.151	0.195
AD07733 (4993_1)	0.253	0.031	0.036	0.501	0.084	0.102	0.655	0.123	0.152
AD08669 (4993_5)	0.302	0.037	0.042	0.461	0.057	0.065	0.658	0.083	0.094
AD08673 (4992_4)	0.369	0.061	0.073	0.468	0.060	0.069	0.624	0.070	0.079
AD07774 (2797_1)	0.182	0.053	0.074	0.565	0.088	0.104	0.860	0.099	0.112
AD07735	0.288	0.037	0.043	0.565	0.097	0.117	0.774	0.071	0.078

[0916]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
(5350_1)									
AD08670 (4993_6)	0.360	0.033	0.036	0.513	0.072	0.084	0.814	0.198	0.261
AD07637 (5300_1)	0.539	0.061	0.069	0.606	0.057	0.063	0.674	0.051	0.055
AD08571 (15051_1)	0.250	0.039	0.047	0.612	0.046	0.050	0.978	0.089	0.099
AD08572 (15052_7)	0.389	0.052	0.059	0.688	0.080	0.091	0.819	0.098	0.112
AD08568 (3910_1)	0.448	0.069	0.082	0.661	0.080	0.091	0.789	0.082	0.092
AD08569 (5029_9)	0.282	0.034	0.038	0.666	0.096	0.113	0.978	0.046	0.048
AD08573 (15052_8)	0.398	0.027	0.029	0.736	0.069	0.076	0.814	0.118	0.138
AD08096 (4992_1)	0.359	0.040	0.045	0.621	0.076	0.086	1.008	0.080	0.087
AD08672 (4992_3)	0.432	0.052	0.059	0.669	0.057	0.063	0.925	0.040	0.042
AD07756 (1618_1)	0.372	0.064	0.078	0.693	0.053	0.058	1.082	0.146	0.169
AD07773 (2536_1)	0.446	0.042	0.046	0.837	0.117	0.136	0.935	0.153	0.183
AD07760 (2001_1)	0.379	0.059	0.070	0.806	0.141	0.171	1.096	0.151	0.175
AD07771 (2004_1)	0.389	0.032	0.035	0.872	0.093	0.104	1.205	0.161	0.185
模拟对照	1.000	0.164	0.197	1.000	0.164	0.197	1.000	0.164	0.197

[0917] 实施例3.MUC5AC RNAi试剂的体外试验。

[0918] 在体外试验了上表8C所示的某些化学修饰的候选序列双链体(具有表3中列出的反义链序列和在表6中发现的有义链的核苷酸和端帽部分)。根据实施例1中阐述的程序制备MUC5AC RNAi试剂。

[0919] 通过转染A549细胞(一种人肺上皮细胞系),对MUC5AC RNAi试剂进行体外评价。将细胞以每孔约7,500个细胞以96孔形式铺板,并使用LipoFectamine RNAiMax(Thermo Fisher)转染试剂以三种浓度(10nM、1nM和0.1nM)转染表12中所示的每种RNAi试剂双链体。通过qRT-PCR通过将MUC5AC mRNA的表达水平与内源对照进行对比来确定每种MUC5AC RNAi试剂的相对表达,并且归一化至未处理的A549细胞($\Delta \Delta C_T$ 分析),如在表12中所示。

[0920] 下面的表12列出了正在检查的序列的AD双链体编号,以及在括号中的被特定RNAi试剂所靶向的基因位置。因此,例如,对于双链体ID AD08101,在1nM的0.377的平均相对表达显示62.3%的MUC5AC基因敲低,且在0.1nM的平均相对表达显示53.0%(0.470)的抑制,归一化至未处理的孔(模拟对照)。

[0921] 表14.MUC5AC RNAi试剂的体外试验。

[0922]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
AD07733 (4993_1)	0.156	0.047	0.067	0.192	0.030	0.035	0.336	0.024	0.026
AD08096 (4992_1)	0.171	0.022	0.026	0.275	0.035	0.040	0.406	0.027	0.028
AD07767 (1758_1)	0.140	0.019	0.022	0.195	0.097	0.193	0.536	0.226	0.392
AD08103 (12965_1)	0.197	0.057	0.080	0.276	0.042	0.050	0.409	0.046	0.052
AD08098	0.172	0.032	0.039	0.259	0.076	0.109	0.466	0.042	0.046

[0923]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
(8739_1)									
AD07763 (610_1)	0.094	0.024	0.032	0.293	0.033	0.037	0.514	0.026	0.027
AD08100 (10206_1)	0.242	0.046	0.056	0.260	0.051	0.064	0.417	0.041	0.045
AD08101 (11014_1)	0.236	0.054	0.071	0.322	0.044	0.052	0.364	0.039	0.043
AD07751 (5533_1)	0.161	0.058	0.091	0.335	0.051	0.061	0.536	0.035	0.037
AD07634 (3535_1)	0.159	0.034	0.043	0.385	0.035	0.039	0.507	0.061	0.069
AD07770 (1867_1)	0.114	0.022	0.028	0.377	0.041	0.046	0.599	0.059	0.066
AD07747 (5020_1)	0.347	0.057	0.069	0.330	0.042	0.049	0.413	0.033	0.036
AD07749 (5441_1)	0.365	0.061	0.073	0.337	0.017	0.018	0.464	0.060	0.068
AD08095 (1871_1)	0.204	0.024	0.027	0.380	0.064	0.077	0.624	0.046	0.049
AD08097 (6798_1)	0.364	0.056	0.066	0.384	0.068	0.083	0.511	0.061	0.069
AD07750 (5519_1)	0.432	0.063	0.074	0.240	0.073	0.105	0.589	0.056	0.062
AD07774 (2797_1)	0.168	0.031	0.038	0.432	0.072	0.087	0.679	0.040	0.042
AD07732 (3099_1)	0.352	0.056	0.067	0.402	0.147	0.231	0.535	0.154	0.217
AD07764	0.424	0.080	0.099	0.431	0.051	0.057	0.505	0.048	0.052

[0924]

双链体 ID 编号	平均相 对表达 10 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 1 nM	高(误 差)	低(误 差)	平均相 对表达 0.1 nM	高(误 差)	低(误 差)
(923_1)									
AD07771 (2004_1)	0.367	0.064	0.077	0.493	0.090	0.109	0.597	0.078	0.090
AD07748 (5042_1)	0.518	0.131	0.176	0.413	0.078	0.095	0.559	0.068	0.077
AD07768 (1761_1)	0.278	0.039	0.046	0.561	0.084	0.099	0.728	0.041	0.043
AD07756 (1618_1)	0.522	0.081	0.096	0.464	0.081	0.099	0.708	0.052	0.056
AD07772 (2234_1)	0.476	0.055	0.062	0.588	0.057	0.063	0.654	0.070	0.078
AD07773 (2536_1)	0.498	0.039	0.043	0.596	0.060	0.067	0.672	0.055	0.060
AD07746 (4446_1)	0.578	0.058	0.065	0.671	0.086	0.099	0.740	0.052	0.056
AD08094 (1445_1)	0.646	0.056	0.061	0.721	0.071	0.079	0.762	0.076	0.084
AD07766 (1446_1)	0.760	0.103	0.119	0.806	0.067	0.072	0.793	0.082	0.092
AD07745 (4443_1)	0.902	0.194	0.247	0.840	0.088	0.098	0.821	0.049	0.052
模拟对照	1.000	0.109	0.122	1.000	0.109	0.122	1.000	0.109	0.122

[0925] 实施例4.屋尘螨(HDM)诱导的变应性哮喘模型.

[0926] 为了研究某些MUC5AC RNAi试剂的体内性能,使用屋尘螨(HDM)诱导的变应性哮喘小鼠模型。为了诱导小鼠Muc5ac表达,使用移液器连续5天给雌性Ba1b/c小鼠(6-8周龄)鼻内施用在25 μ L等渗盐水中的50 μ g市售获得的屋尘螨蛋白。在第五个每日剂量后72小时,对小鼠实施安乐死,并收获全肺用于mRNA表达分析。与未受攻击的原初小鼠相比,在HDM攻击的小鼠中小鼠Muc5ac mRNA的相对表达被证实增加了约100倍。

[0927] 实施例5.MUC5AC RNAi试剂在HDM模型中的体内气管内施用。

[0928] 使用上文实施例4中描述的HDM诱导的变应性哮喘小鼠模型。下表15列出了定量施用组:

[0929] 表15.实施例5的MUC5AC RNAi试剂和定量施用。

[0930]

组	IT 施用的剂量	IT 施用的研究天	IN 施用的剂量	IN 施用的剂量的研究天	每组动物数
1	无治疗	N/A	无治疗	N/A	6
2	无治疗	N/A	盐水	第 8-12 天	6
3	盐水	1、3、5 和 8	盐水	第 8-12 天	3
4	无治疗	N/A	HDM	第 8-12 天	6
5	盐水	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	4
6	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07022	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	4
7	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07720	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5
8	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07719	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5

[0931] 如上表15所示,第1组的小鼠自始至终没有接受治疗。对于第3、5、6、7和8组的小鼠,在研究第1、3、5和8天,通过适合于气管内 (IT) 施用的微喷雾器装置 (Penn Century, Philadelphia, PA) 给雌性Balb/c小鼠施用50微升单次剂量的等渗盐水或5.0mg/kg的在等渗盐水中配制的各种MUC5AC RNAi试剂,如表15所示。

[0932] 如在表15中所示,将每种MUC5AC RNAi试剂(第6、7和8组)在有义链的5' 端末端处缀合至三齿小分子 $\alpha\beta 6$ 上皮细胞靶向配体 (Tri-SM6.1, 参见图1)。

[0933] MUC5AC RNAi试剂AD07720和AD07719(第7和8组)的化学修饰的序列显示在表7B(显示了双链体)、表3(显示了各种反义链)和表5(显示了各种有义链,具有接头,但没有显示三齿小分子 $\alpha\beta 6$ 上皮细胞靶向配体 (Tri-SM6.1)) 中。

[0934] AD07022具有与人MUC5AC基因没有同源性的鼠特异性序列,并进行了如下化学修饰:

[0935] Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ -AD07022

[0936] 修饰的有义链(5' $\rightarrow$ 3'):

[0937] Tri-SM6.1- $\alpha\beta 6$ - (TA14) cscauacagCfAfGfuacaguacac (invAb) (SEQ ID NO: 1714)

[0938] 修饰的反义链(5' $\rightarrow$ 3'):

[0939] cPrpusGfsusAfaCfuGfuAfcUfgCfuGfuAfuGfsg (SEQ ID NO: 1713)

[0940] 在第8天到第12天中的每一天,使用移液器给第2组到第8组中的小鼠鼻内地 (IN) 施用单次剂量的25微升等渗盐水(第2组和第3组)或50微克在等渗盐水中配制的屋尘螨(在表15中称为HDM)。

[0941] 在研究第15天处死小鼠,在收集并匀浆化以后从双肺中分离出总RNA。将小鼠Muc5ac mRNA表达通过基于探针的定量PCR进行定量,归一化至小鼠 β -肌动蛋白表达,并表

示为媒介物对照组的分数(几何平均值, $\pm 95\%$ 置信区间)。

[0942] 表16. 在实施例5中在处死时(第15天)的平均相对小鼠MUC5AC mRNA

[0943]	组 ID	平均相对 mMuc5AC mRNA	低 (误差)	高 (误差)
	组 1 (无治疗)	1.000	0.213	0.270
	组 2 (IN 盐水)	1.941	0.638	0.951
	组 3 (IT 盐水和 IN 盐水)	1.706	0.532	0.774
	组 4 (IN HDM)	117.876	26.269	33.801
	组 5 (IT 盐水和 IN HDM)	95.585	21.822	28.277
	组 6 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 和 IN HDM)	13.444	3.410	4.569
	组 7 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07720 和 IN HDM)	71.812	16.633	21.647
	组 8 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07719 和 IN HDM)	90.537	27.214	38.910

[0945] 将数据归一化至非治疗组(第1组)。如上表16中的数据所示,HDM小鼠模型在暴露于HDM后在促进MUC5AC表达增加方面如预期地表现。数据显示,与没有RNAi试剂的第4组和第5组的HDM模型小鼠相比,第7组和第8组(其各自具有靶向MUC5AC基因的位置1921的核苷酸序列,并且与人和小鼠基因转录物具有同源性)仅提供了MUC5AC蛋白的非常小的减少,表明这些特异性RNAi试剂的仅最小量的抑制。可替换地,与在没有MUC5AC RNAi试剂的情况下施用HDM的组相比,AD07022的小鼠特异性的RNAi试剂(第6组)显示Muc5ac小鼠mRNA水平的显著降低(仅13.444)。

[0946] 实施例6.MUC5AC RNAi试剂在HDM模型中的体内气管内施用。

[0947] 使用上文实施例4中描述的HDM诱导的变应性哮喘小鼠模型。下表17列出了定量施用组:

[0948] 表17. 实施例6的MUC5AC RNAi试剂和定量施用。

[0949]

组	IT 施用的剂量	IT 施用的研究天	IN 施用的剂量	IN 施用的剂量的研究天	每组动物数	靶向的基因位置
1	盐水	1、3、5 和 8	盐水	第 8-12 天	6	N/A
2	盐水	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	N/A
3	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	小鼠特异性的
4	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08083	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	5029
5	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08084	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	5029
6	5.0 mg/kg	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	4	5029

[0950]

	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08085	8				
7	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08086	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	9729
8	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08087	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	9729
9	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08088	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	15052
10	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	15052
11	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1 和 8	HDM	第 8-12 天	5	小鼠特异性的

[0951] 对于第1-10组的小鼠,在研究第1、3、5和8天,通过适合于气管内(IT)施用的微喷雾器装置(Penn Century, Philadelphia, PA)给雌性Balb/c小鼠施用50微升单次剂量的等渗盐水或5.0mg/kg在等渗盐水中配制的各种MUC5AC RNAi试剂,如表17中所示。对于第11组的小鼠,仅在第1天和第8天施用MUC5AC RNAi试剂。

[0952] 如在表17中所示,将每种MUC5AC RNAi试剂(第3-11组)在有义链的5'末端处缀合至三齿小分子 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮细胞靶向配体(Tri-SM6.1,参见图1)。MUC5AC RNAi试剂AD08083、AD08084、AD08085、AD08086、AD08087、AD08088和AD08089(第4至10组)的化学修饰的序列显示在表7B(显示了双链体)、表3(显示了各种反义链)和表5(显示了各种有义链,具有接头,但没有三齿小分子 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮细胞靶向配体(Tri-SM6.1))中。

[0953] AD07022具有与人MUC5AC基因没有同源性的鼠特异性序列,并且如上文实施例5

中所示进行化学修饰。

[0954] 在第8天至第12天的每一天,使用移液器给小鼠鼻内地 (IN) 施用单次剂量的25微升等渗盐水 (2组) 或50微克在等渗盐水中配制的屋尘螨 (在表17中称为HDM)。

[0955] 在研究第15天处死小鼠,在收集并匀浆化以后从双肺中分离出总RNA。将小鼠 Muc5ac mRNA表达通过基于探针的定量PCR进行定量,归一化至小鼠 β -肌动蛋白表达,并表示为媒介物对照组的分数 (几何平均值, $\pm 95\%$ 置信区间)。

[0956] 表18. 在实施例6中在处死时 (第15天) 的平均相对小鼠MUC5AC mRNA

[0957]

组 ID	平均相对 mMuc5ac mRNA	低 (误差)	高 (误差)
组 1 (IT 盐水和 IN 盐水)	1.000	0.305	0.440
组 2 (IT 盐水和 IN HDM)	115.127	17.128	20.122
组 3 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 和 IN HDM)	19.053	6.287	9.383
组 4 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08083 和 IN HDM)	35.333	13.193	21.054
组 5 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08084 和 IN HDM)	26.634	12.943	25.180
组 6 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08085 和 IN HDM)	34.602	3.503	3.897
组 7 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08086 和 IN HDM)	55.475	15.377	21.273
组 8 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08087 和 IN HDM)	66.631	19.703	27.976
组 9 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08088 和 IN HDM)	26.879	4.505	5.412
组 10 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 和 IN HDM)	14.903	2.441	2.919
组 11 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 和 IN HDM)	14.457	6.005	10.271

[0958] 将数据归一化至仅盐水IT和IN施用组 (第1组)。如上表18中的数据所示,HDM小鼠模型在暴露于HDM后在促进MUC5AC表达增加方面如预期地表现。数据显示,与没有RNAi试剂的第2组的HDM模型小鼠相比,第7组和第8组 (其都具有靶向MUC5AC基因的位置9729的核苷酸序列,并且与人和小鼠基因转录物具有同源性) 仅提供了MUC5AC蛋白的中度减少,表明这些特异性RNAi试剂的仅中度量的抑制。可替换地,与第2组相比,试验的其余MUC5AC RNAi试

剂(在第4-6组中靶向基因位置5029,在第9组和第10组中靶向基因位置15052)各自显示出显著的抑制,AD07022的小鼠特异性的MUC5AC RNAi试剂也显示出显著的抑制(第6组)。

[0959] 实施例7.MUC5AC RNAi试剂在大鼠中的体内气管内施用。

[0960] 使用上文实施例4中描述的HDM诱导的变应性哮喘小鼠模型。下表19列出了在研究中包括的某些定量施用组:

[0961] 表19.实施例7的MUC5AC RNAi试剂和定量施用。

组	IT 施用的剂量	IT 施用的研究天	IN 施用的剂量	IN 施用的剂量的研究天	每组动物数	靶向的基因位置
1	盐水	1、3、5 和 8	盐水	第 8-12 天	6	N/A
2	盐水	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	N/A
3	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07022	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	5	小鼠特异性的
4	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08173	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
[0962] 5	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08174	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
6	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08243	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
7	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08244	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
8	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08175	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
9	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08176	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535
10	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08177	1、3、5 和 8	HDM	第 8-12 天	6	3535

[0963] 对于第1-5组的小鼠,在研究第1、3、5和8天,通过适合于气管内(IT)施用的微喷雾器装置(Penn Century,Philadelphia,PA)给雌性Balb/c小鼠施用50微升单次剂量的等渗盐水或5.0mg/kg在等渗盐水中配制的各种MUC5AC RNAi试剂,如在表19中所示。

[0964] 如在表19中所示,将每种MUC5AC RNAi试剂(第3-5组)在有义链的5'末端末端处缀合至三齿小分子 α v β 6上皮细胞靶向配体(Tri-SM6.1,参见图1)。MUC5AC RNAi试剂AD08173和AD08174(第4组和第5组)的化学修饰的序列显示在表7B(显示了双链体)、表3(显示了各种反义链)和表5(显示了各种有义链,具有接头,但没有三齿小分子 α v β 6上皮细胞靶向配体

(Tri-SM6.1)) 中。具有靶向位置3535的序列的每种MUC5AC RNAi试剂在被理解为来自小鼠基因的重要位置处具有错配,并因此考虑到错配预见到,MUC5AC RNAi试剂将显示极少抑制活性或没有抑制活性。

[0965] AD07022具有与人MUC5AC基因没有同源性的鼠特异性序列,并且如上文实施例5中所示进行化学修饰。

[0966] 在第8天至第12天的每一天,使用移液器给小鼠鼻内地 (IN) 施用单次剂量的25微升等渗盐水 (仅第1组) 或50微克在等渗盐水中配制的屋尘螨 (在表19中称为HDM)。

[0967] 在研究第15天处死小鼠,在收集并匀浆化以后从双肺中分离出总RNA。将小鼠Muc5ac mRNA表达通过基于探针的定量PCR进行定量,归一化至小鼠 β -肌动蛋白表达,并表示为媒介物对照组的分数 (几何平均值, $\pm 95\%$ 置信区间)。

[0968] 表20. 在实施例7中在处死时 (第15天) 的平均相对小鼠MUC5AC mRNA

组 ID	平均相对 mMuc5ac mRNA	低	高
		(误差)	(误差)
组 1 (IT 盐水和 IN 盐水)	1.000	0.197	0.245
组 2 (IT 盐水和 IN HDM)	132.247	31.248	40.917
组 3 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 和 IN HDM)	13.139	2.426	2.975
组 4 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08173 和 IN HDM)	96.522	13.056	15.098
组 5 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08174 和 IN HDM)	57.983	15.132	20.476
组 6 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08243 和 IN HDM)	55.592	8.761	10.400
组 7 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08244 和 IN HDM)	75.149	17.661	23.087
组 8 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08175 和 IN HDM)	75.420	10.876	12.708
组 9 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08176 和 IN HDM)	72.203	12.062	14.482
组 10 (IT 5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08177 和 IN HDM)	67.222	12.063	14.701

[0971] 将数据归一化至仅盐水IT和IN施用组 (第1组)。如上面所指出的,考虑到第4组和第5组中MUC5AC RNAi试剂与小鼠基因的错配性质 (靶向人基因的位置3535),预见到最小抑制。如上表20中的数据所示,HDM小鼠模型在暴露于HDM后在促进MUC5AC表达增加方面如预

期地表现,如在第1组和第2组中所示。出乎意料的是,尽管与小鼠基因错配,但靶向位置3535的MUC5AC RNAi试剂仍然表现出中等水平的抑制,这表明靶向该位置的MUC5AC RNAi试剂可能作为人治疗剂候选物是可行的。

[0972] 实施例8.MUC5AC RNAi试剂在HDM模型中的体内气管内施用。

[0973] 使用上文实施例4中描述的HDM诱导的变应性哮喘小鼠模型。下表17列出了定量施用组:

[0974] 表21.实施例8的MUC5AC RNAi试剂和定量施用。

组	IT 施用的剂量	IT 施用的研究天	IN 施用的剂量	IN 施用的剂量的研究天	每组动物数	靶向的基因位置
1	盐水	1 和 7	盐水	第 7-11 天	6	N/A
2	盐水	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	N/A
3	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1, 2, 4 和 7	HDM	第 7-11 天	6	小鼠特异性的
4	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	小鼠特异性的
5	2.5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	小鼠特异性的
6	1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	小鼠特异性的
7	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1, 2, 4 和 7	HDM	第 7-11 天	6	15052
8	5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	15052
9	2.5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	15052
10	1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1 和 7	HDM	第 7-11 天	6	15052
11	1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089	1	HDM	第 7-11 天	6	15052

[0977] 在上面表21中所示的日期和浓度,通过适合于气管内(IT)施用的微喷雾器装置(Penn Century, Philadelphia, PA)给雌性Balb/c小鼠施用50微升单次剂量的等渗盐水或在等渗盐水中配制的MUC5AC RNAi试剂。

[0978] 如在表21中所示,将每种MUC5AC RNAi试剂(第3-11组)在有义链的5'末端处缀合至三齿小分子 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮细胞靶向配体(参见图1)。MUC5AC RNAi试剂AD08089的化学修饰的序列显示在表7B(显示了双链体)、表3(显示了各种反义链)和表5(显示了各种有义链,具

有接头,但没有三齿小分子 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮细胞靶向配体)中。

[0979] AD07022具有与人MUC5AC基因没有同源性的鼠特异性序列,并且如上文实施例5中所示进行化学修饰。

[0980] 在第7至11天中的每一天,使用移液器给小鼠鼻内地(IN)施用单次剂量的25微升等渗盐水(第1组)或50微克在等渗盐水中配制的屋尘螨(在表21中称为HDM)。

[0981] 在研究第14天处死小鼠,在收集并匀浆化以后从双肺中分离出总RNA。将小鼠Muc5ac mRNA表达通过基于探针的定量PCR进行定量,归一化至小鼠 β -肌动蛋白表达,并表示为媒介物对照组的分数(几何平均值, $\pm 95\%$ 置信区间)。

[0982] 表22. 在实施例8中在处死时(第14天)的平均相对小鼠MUC5AC mRNA

[0983]

组 ID	平均相对 mMuc5ac mRNA	低 (误差)	高 (误差)
组 1 (IT 盐水和 IN 盐水)	1.000	0.315	0.459
组 2 (IT 盐水和 IN HDM)	112.848	44.187	72.623
组 3 (IT 5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 (第 1、2、4 和 7 天)和 IN HDM)	12.455	3.896	5.669
组 4 (IT 5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD07022 (第 1 和 7 天)和 IN HDM)	16.521	4.908	6.982
组 5 (IT 2.5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - AD07022 和 IN HDM)	26.846	5.096	6.290
组 6 (IT 1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ - AD07022 和 IN HDM)	26.521	9.295	14.311
组 7 (IT 5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 (第 1、2、4 和 7 天)和 IN HDM)	10.978	3.101	4.322
组 8 (IT 5.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 (第 1 和 7 天)和 IN HDM)	17.629	6.752	10.944
组 9 (IT 2.5 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 和 IN HDM)	17.746	4.647	6.296
组 10 (IT 1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 和 IN HDM)	21.106	4.109	5.103
组 11 (IT 1.0 mg/kg Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -AD08089 (仅第 1 天)和 IN HDM)	42.413	14.428	21.868

[0984] 将数据归一化至仅盐水IT和IN施用组(第1组)。如在上表22中的数据所示,HDM小鼠模型在暴露于HDM后在促进MUC5AC表达增加方面如预期地表现。数据显示,AD08089(其具有靶向MUC5AC基因的位置15052的核苷酸序列,并且与人和小鼠基因转录物具有同源性)提

供MUC5AC的显著抑制,并且通常与AD07022的高活性的小鼠特异性的小鼠MUC5AC RNAi试剂相当。

[0985] 实施例9.MUC5AC RNAi试剂在食蟹猴中的体内吸入气雾化施用。

[0986] 在研究第1天,在第1、8和15天的每一天以1mg/kg肺沉积剂量(PDD)给雄性食蟹猴施用单次剂量的MUC5AC RNAi试剂AC001305或AC001306。使用振动网喷雾器(Aeroneb Solo),将气溶胶通过气管内插管递送给受限制的麻醉猴。将插管的动物连接至呼吸机,所述呼吸机用于控制每分钟呼吸气量。通过与暴露系统串联连接的Aeroneb Solo网状喷雾器产生试验物质气溶胶。从气溶胶试验确定暴露时间,其中通过在气管内导管的末端放置过滤器、在暴露过程中收集气溶胶来确定系统的效率。将MUC5AC RNAi试剂在有义链的5' 末端缀合至三齿小分子 $\alpha v\beta 6$ 上皮细胞靶向配体(参见图1),在等渗盐水中配制。MUC5AC RNAi试剂AC001305和AC001306的化学修饰的序列显示在表11中。AC001305的反义链序列也显示为表3中的AM12165,并且AC001306的反义链序列也显示为表3中的AM12166,两者都靶向MUC5AC基因的位置4993。

[0987] 定量施用组如下表23所述:

[0988] 表23. 实施例9的MUC5AC RNAi试剂和定量施用

[0989]

组ID
组1 (等渗盐水, 在第1、8、15天)
组2 (1.0mg/kg肺沉积剂量AC001305, 在第1、8、15天)
组3 (1.0mg/kg肺沉积剂量AC001306, 在第1、8、15天)

[0990] 每组施用两(2)只猴。在研究第22天处死猴,并在收集和匀浆化以后从肺样品中分离出总RNA。下表24中的数据显示了从远端左尾叶取样的mRNA表达。将食蟹猴MUC5AC mRNA表达通过基于探针的定量PCR进行定量,归一化至食蟹猴 β -肌动蛋白表达,并表示为媒介物对照组的分数(几何平均值, $\pm 95\%$ 置信区间)。

[0991] 表24A. 在实施例9中在处死时的食蟹猴粘膜组织Muc5ac mRNA相对表达

[0992]

组 ID	相对 cMuc5ac mRNA 表达 (n=2)	低 (误差)	高 (误差)
组 1 (等渗盐水)	1.000	0.386	0.628
组 2 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001305, 在第 1、8、15 天)	0.034	0.010	0.015
组 3 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001306, 在第 1、8、15 天)	0.171	0.085	0.169

[0993] 表24B. 在实施例9中在处死时的食蟹猴右颅门Muc5ac mRNA相对表达

[0994]	组 ID	相对 cMuc5ac mRNA 表达 (n=2)	低 (误差)	高 (误差)
	组 1 (等渗盐水)	1.000	0.708	2.421
	组 2 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001305, 在第 1、8、15 天)	0.034	0.010	0.015
	组 3 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001306, 在第 1、8、15 天)	0.180	0.089	0.174

[0995] 表24C. 在实施例9中在处死时的食蟹猴右颅中气道Muc5ac mRNA相对表达

[0996]	组 ID	相对 cMuc5ac mRNA 表达 (n=2)	低 (误差)	高 (误差)
	组 1 (等渗盐水)	1.000	0.489	0.956
	组 2 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001305, 在第 1、8、15 天)	0.162	0.099	0.256
	组 3 (1.0 mg/kg 沉积剂量 AC001306, 在第 1、8、15 天)	0.077	0.041	0.086

[0997] 如上表24A、24B和24C中所报道, MUC5AC RNAi试剂

[0998] 实施例10. MUC5AC RNAi试剂在绵羊中的气雾化施用.

[0999] 暴露于吸入蛔虫抗原的绵羊表现出变应性哮喘的典型应答, 包括急性期应答 (AR)、晚期应答 (LR) 和气道高反应性 (AHR), 如Abraham等人 (Am Rev Respir Dis., 1983) 所示, 并且该模型已经被证明对护理标准疗法良好地应答 (Caniga, 等人, J Inflamm., 2013)。因此, 该模型可以用于确定绵羊Muc5ac (sMuc5ac) mRNA沉默对MUC5AC RNAi试剂治疗后的气道力学和AHR的影响。根据公开的程序 (Abraham等人, J Clin Invest., 1994), 将试验物质递送给插管的绵羊, 进行气道力学评估以检测在用猪蛔虫抗原攻击以后肺阻力 (R_L) 的变化, 并通过对吸入的卡巴胆碱进行累积浓度应答曲线来进行AHR评估。

[1000] 在第1、8和15天, 向两 (2) 只先前建立起对猪蛔虫攻击的应答的蛔虫敏感性绵羊施用1mg/kg的肺沉积剂量水平的AC000480. AC000480的化学结构例如在表11中示出, 并且被设计为靶向MUC5AC基因上的位置3535。在第21天, 通过确定累积卡巴胆碱浓度 (以呼吸单位, BU) 来评估AHR, 所述累积卡巴胆碱浓度使 R_L 相对于1x PBS后值增加至400% (PC_{400})。在第22天, 用猪蛔虫提取物攻击绵羊, 并在攻击后8小时内监测 R_L 。在第23天, 以与第21天相同的方式再次评估AHR。为了监测效果的持续时间, 在第51天再次用猪蛔虫提取物攻击绵羊, 并在第50天和第52天进行AHR评估。

[1001]

表 25. 气道力学结果

时间 点	对照试验 (无治疗)				药物试验 :第 22 天				药物试验 :第 51 天			
	动物 编号		平均 值		动物 编号		平均 值		动物 编号		平均 值	
				S.D.				S.D.				S.D.
基 线	RL	0.99	0.99	0.00	1.00	1.00	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00	0.00
蛔 虫 攻 击 后	RL	6.66	6.62	0.03	4.28	5.21	4.75	0.66	6.35	6.38	6.37	0.02
	%	573%	569%	3%	328%	421%	375%	66%	535%	538%	537%	2%
1h	RL	4.51	4.40	0.08	2.35	3.59	2.97	0.88	4.60	4.61	4.61	0.01
	%	356%	344%	8%	135%	259%	197%	88%	360%	361%	361%	1%
2h	RL	2.53	2.57	0.03	1.81	1.66	1.74	0.11	2.42	2.64	2.53	0.16
	%	156%	160%	3%	81%	66%	74%	11%	142%	164%	153%	16%
3h	RL	1.55	1.53	0.01	1.37	1.36	1.37	0.01	1.68	1.62	1.65	0.04
	%	57%	55%	1%	37%	36%	37%	1%	68%	62%	65%	4%
4h	RL	1.06	1.21	0.11	1.05	1.09	1.07	0.03	1.05	1.07	1.06	0.01
	%	7%	22%	11%	5%	9%	7%	3%	5%	7%	6%	1%
5h	RL	1.52	1.66	0.10	1.14	1.19	1.17	0.04	1.64	1.55	1.60	0.06
	%	54%	68%	10%	14%	19%	17%	4%	64%	55%	60%	6%
6h	RL	2.13	2.09	0.03	1.28	1.34	1.31	0.04	2.07	2.18	2.13	0.08

[1002] 表26:AHR结果

[1003]

绵羊编号	BU 卡巴胆碱以产生 PC400	
	对照试验	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2489	24	13
2497	31	13
	药物试验:第 22 天	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2489	25	26
2497	26	25
	药物试验:第 51 天	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2489	26	13
2497	29	12

[1004] 如在表25中所示,在第22天的攻击后,AC000480处理导致AR以及LR的减弱。例如,与基线相比,未经处理的绵羊在6.5小时的 R_L 表现出126%的平均LR增加,其中在第22天攻击的AC000480处理的绵羊在6.5小时的 R_L 显示出与基线相比50%的更减弱的LR增加。此外,在第22天蛔虫攻击后24小时,两只AC000480处理的绵羊均未显示出蛔虫诱导的气道高反应性的迹象,如产生 PC_{400} 所需的卡巴胆碱呼吸单位的等同数目所示。相反,在没有AC000480处理的对照试验中,绵羊需要大约一半量的卡巴胆碱呼吸单位来诱导蛔虫攻击后 PC_{400} ,这表明气道高反应性。

[1005] 在第15天以后没有另外的定量施用,绵羊在第51天蛔虫攻击后恢复到基线气道力学和AHR。

[1006] 实施例11.MUC5AC RNAi试剂在绵羊中的气雾化施用。

[1007] 使用上面实施例10中描述的变应性哮喘气道炎症的绵羊模型。在第1、8和15天,对三(3)只先前建立起对猪蛔虫攻击的应答的蛔虫敏感性绵羊施用1mg/kg肺沉积剂量水平的AC000482。AC000482的化学结构例如在表11中示出,并且被设计为靶向MUC5AC基因上的位置3535。在第21天,通过确定累积卡巴胆碱浓度(以呼吸单位, BU)来评估AHR,所述累积卡巴胆碱浓度使 R_L 相对于1x PBS后值增加至400% (PC_{400})。在第22天,用猪蛔虫提取物攻击绵羊,并在攻击后8小时内监测 R_L 。在第23天,以与第21天相同的方式再次评估AHR。

[1008] 表27. 气道力学结果

[1009]

时间点		对照(无治疗)					药物试验:第 22 天				
		动物编号			平均值		动物编号			平均值	
		2485	2515	2535	平均值	S.D.	2485	2515	2535	平均值	S.D.
基线	RL	0.99	1.00	1.00	1.00	0.01	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00
蛔虫攻击后	RL	6.43	6.94	6.89	6.75	0.28	5.49	6.44	6.09	6.01	0.48
	%	549%	594%	589%	577%	24%	449%	544%	509%	501%	48%
1h	RL	4.10	4.67	4.40	4.39	0.29	4.68	4.27	4.10	4.35	0.30
	%	314%	367%	340%	340%	26%	368%	327%	310%	335%	30%
2h	RL	2.62	2.51	2.64	2.59	0.07	2.81	2.10	2.05	2.32	0.43
	%	165%	151%	164%	160%	8%	181%	110%	105%	132%	43%
3h	RL	1.65	1.46	1.58	1.56	0.10	1.53	1.37	1.31	1.40	0.11
	%	67%	46%	58%	57%	10%	53%	37%	31%	40%	11%
4h	RL	1.08	1.09	1.05	1.07	0.02	1.09	1.05	1.04	1.06	0.03
	%	9%	9%	5%	8%	2%	9%	5%	4%	6%	3%
5h	RL	1.57	1.53	1.57	1.56	0.02	1.27	1.15	1.18	1.20	0.06
	%	59%	53%	57%	56%	3%	27%	15%	18%	20%	6%
6h	RL	1.87	2.10	2.03	2.00	0.12	1.42	1.32	1.23	1.32	0.10
	%	89%	110%	103%	101%	11%	42%	32%	23%	32%	10%
6.5h	RL	2.16	2.30	2.15	2.20	0.08	1.66	1.55	1.46	1.56	0.10
	%	118%	130%	115%	121%	8%	66%	55%	46%	56%	10%
7h	RL	2.20	2.21	2.23	2.21	0.02	1.54	1.41	1.34	1.43	0.10
	%	122%	121%	123%	122%	1%	54%	41%	34%	43%	10%
7.5h	RL	2.27	2.11	2.19	2.19	0.08	1.33	1.24	1.18	1.25	0.08
	%	129%	111%	119%	120%	9%	33%	24%	18%	25%	8%
8h	RL	2.10	2.06	2.14	2.10	0.04	1.25	1.16	1.23	1.21	0.05
	%	112%	106%	114%	111%	4%	25%	16%	23%	21%	5%

[1010]

[1011] 表28:AHR结果

[1012]

绵羊编号	BU 卡巴胆碱以产生 PC400	
	对照试验	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2485	13	6
2515	22	12
2535	14	6
	药物试验:第 22 天	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2485	13	12
2515	24	24
2535	11	11

[1013] 如在表27中所示,在第22天的攻击后,AC000482处理导致AR的最小减弱,但导致LR的强烈减弱。例如,与基线相比,未经处理的绵羊在6.5小时的 R_L 表现出121%的平均LR增加,而在第22天攻击的AC000482处理的绵羊在6.5小时的 R_L 显示出与基线相比56%的更减弱的LR增加。此外,在第22天蛔虫攻击后24小时,所有AC000482处理的绵羊均未表现出蛔虫诱导的气道高反应性的迹象,如产生 PC_{400} 所需的卡巴胆碱呼吸单位的等同数目所示。相反,在没有AC000482处理的对照试验中,绵羊需要大约一半量的卡巴胆碱呼吸单位来诱导蛔虫攻击后 PC_{400} ,这表明气道高反应性。

[1014] 实施例12.MUC5AC RNAi试剂在绵羊中的雾化施用。

[1015] 使用上面实施例10中描述的变应性哮喘气道炎症的绵羊模型。在第1、8和15天,对六(6)只先前建立起对猪蛔虫攻击的应答的蛔虫敏感性绵羊施用0.5mg/kg肺沉积剂量水平的AC000482($n=3$)或0.25mg/kg肺沉积剂量水平的AC000482。在第21天,通过确定累积卡巴胆碱浓度(以呼吸单位,BU)来评估AHR,所述累积卡巴胆碱浓度使 R_L 相对于1x PBS后值增加至400% (PC_{400})。在第22天,用猪蛔虫提取物攻击绵羊,并在攻击后8小时内监测 R_L 。在第23天,以与第21天相同的方式再次评估AHR。

[1016] 表29.气道力学结果,0.5mg/kg剂量水平

[1017]

时间点		对照(无治疗)					药物试验:第 22 天				
		动物编号			平均值		动物编号			平均值	
		2489	2497	2520	平均值	S.D.	2489	2497	2520	平均值	S.D.
基线	RL	0.99	0.99	0.99	0.99	0.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00
蛔虫攻击后	RL	6.66	6.62	7.37	6.88	0.42	6.23	6.38	7.10	6.57	0.47
	%	573%	569%	644%	595%	43%	523%	538%	610%	557%	47%
1h	RL	4.51	4.40	4.49	4.47	0.06	4.15	4.06	4.33	4.18	0.14
	%	356%	344%	354%	351%	6%	315%	306%	333%	318%	14%
2h	RL	2.53	2.57	2.37	2.49	0.11	2.25	2.31	2.10	2.22	0.11
	%	156%	160%	139%	152%	11%	125%	131%	110%	122%	11%
3h	RL	1.55	1.53	1.53	1.54	0.01	1.41	1.46	1.35	1.41	0.06
	%	57%	55%	55%	55%	1%	41%	46%	35%	41%	6%
4h	RL	1.06	1.21	1.12	1.13	0.08	1.07	1.02	1.04	1.04	0.03
	%	7%	22%	13%	14%	8%	7%	2%	4%	4%	3%
5h	RL	1.52	1.66	1.54	1.57	0.08	1.21	1.33	1.38	1.31	0.09
	%	54%	68%	56%	59%	8%	21%	33%	38%	31%	9%
6h	RL	2.13	2.09	2.03	2.08	0.05	1.46	1.56	1.52	1.51	0.05
	%	115%	111%	105%	110%	5%	46%	56%	52%	51%	5%
6.5h	RL	2.26	2.21	2.21	2.23	0.03	1.68	1.72	1.67	1.69	0.03
	%	128%	123%	123%	125%	3%	68%	72%	67%	69%	3%
7h	RL	2.32	2.26	2.30	2.29	0.03	1.62	1.68	1.61	1.64	0.04
	%	134%	128%	132%	132%	3%	62%	68%	61%	64%	4%
7.5h	RL	2.12	2.16	2.20	2.16	0.04	1.30	1.41	1.48	1.40	0.09
	%	114%	118%	122%	118%	4%	30%	41%	48%	40%	9%
8h	RL	2.08	2.03	2.12	2.08	0.05	1.25	1.26	1.13	1.21	0.07
	%	110%	105%	114%	110%	5%	25%	26%	13%	21%	7%

[1018]

[1019] 表30:气道力学结果,0.25mg/kg剂量水平

[1020]

时间点		对照(无治疗)					药物试验:第 22 天				
		动物编号			平均值		动物编号			平均值	
		2457	2517	2539	平均值	S.D.	2457	2517	2539	平均值	S.D.
基线	RL	1.00	1.01	1.00	1.00	0.01	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00
蛔虫攻击后	RL	6.63	7.29	6.03	6.65	0.63	6.50	7.03	6.26	6.60	0.39
	%	563%	622%	503%	563%	59%	550%	603%	526%	560%	39%
1h	RL	4.15	4.26	4.50	4.30	0.18	4.09	4.10	4.11	4.10	0.01
	%	315%	322%	350%	329%	19%	309%	310%	311%	310%	1%
2h	RL	2.73	2.47	2.59	2.60	0.13	2.23	2.33	2.46	2.34	0.12
	%	173%	145%	159%	159%	14%	123%	133%	146%	134%	12%
3h	RL	1.54	1.37	1.62	1.51	0.13	1.45	1.27	1.54	1.42	0.14
	%	54%	36%	62%	51%	14%	45%	27%	54%	42%	14%
4h	RL	1.17	1.08	1.03	1.09	0.07	1.07	1.03	1.04	1.05	0.02
	%	17%	7%	3%	9%	7%	7%	3%	4%	5%	2%
5h	RL	1.69	1.61	1.29	1.53	0.21	1.43	1.21	1.32	1.32	0.11
	%	69%	59%	29%	52%	21%	43%	21%	32%	32%	11%
6h	RL	2.04	2.14	2.26	2.15	0.11	1.62	1.51	1.57	1.57	0.06
	%	104%	112%	126%	114%	11%	62%	51%	57%	57%	6%
6.5h	RL	2.18	2.36	2.14	2.23	0.12	1.87	1.78	1.83	1.83	0.05
	%	118%	134%	114%	122%	10%	87%	78%	83%	83%	5%
7h	RL	2.12	2.52	2.30	2.31	0.20	1.93	1.89	1.86	1.89	0.04
	%	112%	150%	130%	131%	19%	93%	89%	86%	89%	4%
7.5h	RL	2.17	2.35	2.21	2.24	0.09	1.74	1.67	1.68	1.70	0.04
	%	117%	133%	121%	124%	8%	74%	67%	68%	70%	4%
8h	RL	2.18	2.30	2.17	2.22	0.07	1.52	1.45	1.55	1.51	0.05
	%	118%	128%	117%	121%	6%	52%	45%	55%	51%	5%

[1021]

[1022] 表31:AHR结果,0.5mg/kg剂量水平

[1023]

绵羊编号	BU 卡巴胆碱以产生 PC400	
	对照试验	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2489	24	13
2497	31	13
2520	26	13
	药物试验:第 22 天	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2489	26	25
2497	26	24
2520	27	25

[1024] 表32:AHR结果,0.25mg/kg剂量水平

[1025]

绵羊编号	BU 卡巴胆碱以产生 PC400	
	对照试验	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2457	10	6
2517	28	13
2539	13	6
	药物试验:第 22 天	
	蛔虫攻击前 24h	蛔虫攻击后 24h
2457	13	11
2517	26	25
2539	14	13

[1026] 如在表29中所示,在第22天的攻击后,0.5mg/kg剂量水平的AC000482处理导致AR的最小减弱,但导致LR的强烈减弱。例如,与基线相比,未经处理的绵羊在6.5小时的 R_L 表现出125%的平均LR增加,而在第22天攻击的AC000482处理的绵羊在6.5小时的 R_L 显示出与基线相比69%的更减弱的LR增加。此外,在第22天蛔虫攻击后24小时,所有AC000482处理的绵羊均未表现出蛔虫诱导的气道高反应性的迹象,如产生 PC_{400} 所需的卡巴胆碱呼吸单位的类似数目所示。相反,在没有AC000482处理的对照试验中,绵羊需要大约一半量的卡巴胆碱呼吸单位来诱导蛔虫攻击后 PC_{400} ,这表明气道高反应性。

[1027] 如在表30中所示,在第22天的攻击后,0.25mg/kg剂量水平的AC000482处理导致AR的最小减弱,但导致LR的强烈减弱。例如,与基线相比,未经处理的绵羊在6.5小时的 R_L 表现

出122%的平均LR增加,而在第22天攻击的AC000482处理的绵羊在6.5小时的 R_L 显示出与基线相比83%的更减弱的LR增加。此外,在第22天蛔虫攻击后24小时,所有AC000482处理的绵羊均未表现出蛔虫诱导的气道高反应性的迹象,如产生 PC_{400} 所需的卡巴胆碱呼吸单位的类似数目所示。相反,在没有AC000482处理的对照试验中,绵羊需要大约一半量的卡巴胆碱呼吸单位来诱导蛔虫攻击后 PC_{400} ,这表明气道高反应性。

[1028] 总体来说,结果证明了AC000482处理对蛔虫攻击后气道力学的剂量应答性影响。结果表明,即使在AC000482的最低剂量,对晚期应答的影响仍然足够大到足以阻止攻击后24小时的气道高反应性。

[1029] 实施例13.MUC5AC RNAi试剂在绵羊中的气雾化施用。

[1030] 使用上面实施例10中描述的变应性哮喘气道炎症的绵羊模型。在第1、8和15天,对六(6)只先前建立起对猪蛔虫攻击的应答的蛔虫敏感性绵羊施用1.0mg/kg肺沉积剂量水平的AC000480或1.0mg/kg肺沉积剂量的阴性对照siRNA缀合物,所述缀合物包含相同的靶向配体,但不能加载到RISC复合物中,并因此不能介导RNA干扰基因沉默。在第21天,通过确定累积卡巴胆碱浓度(以呼吸单位,BU)来评估AHR,所述累积卡巴胆碱浓度使 R_L 相对于1x PBS后值增加至400% (PC_{400})。在第22天,用猪蛔虫提取物攻击绵羊,并在攻击后8小时内监测 R_L 。在第23天,以与第21天相同的方式再次评估AHR。施用AC000480的绵羊以剂量依赖性的方式减弱变应原诱导的晚期反应和气道高反应性,而阴性对照缀合物的类似暴露没有减弱变应原诱导的气道力学变化。

[1031] 其它实施方案

[1032] 应当理解,尽管已经结合其详细说明描述了本发明,但是前述说明书意在只是说明性的,并且不限制本发明的范围,本发明的范围由随后的权利要求的范围限定。其它方面、优点和改变是在下述权利要求的范围内。

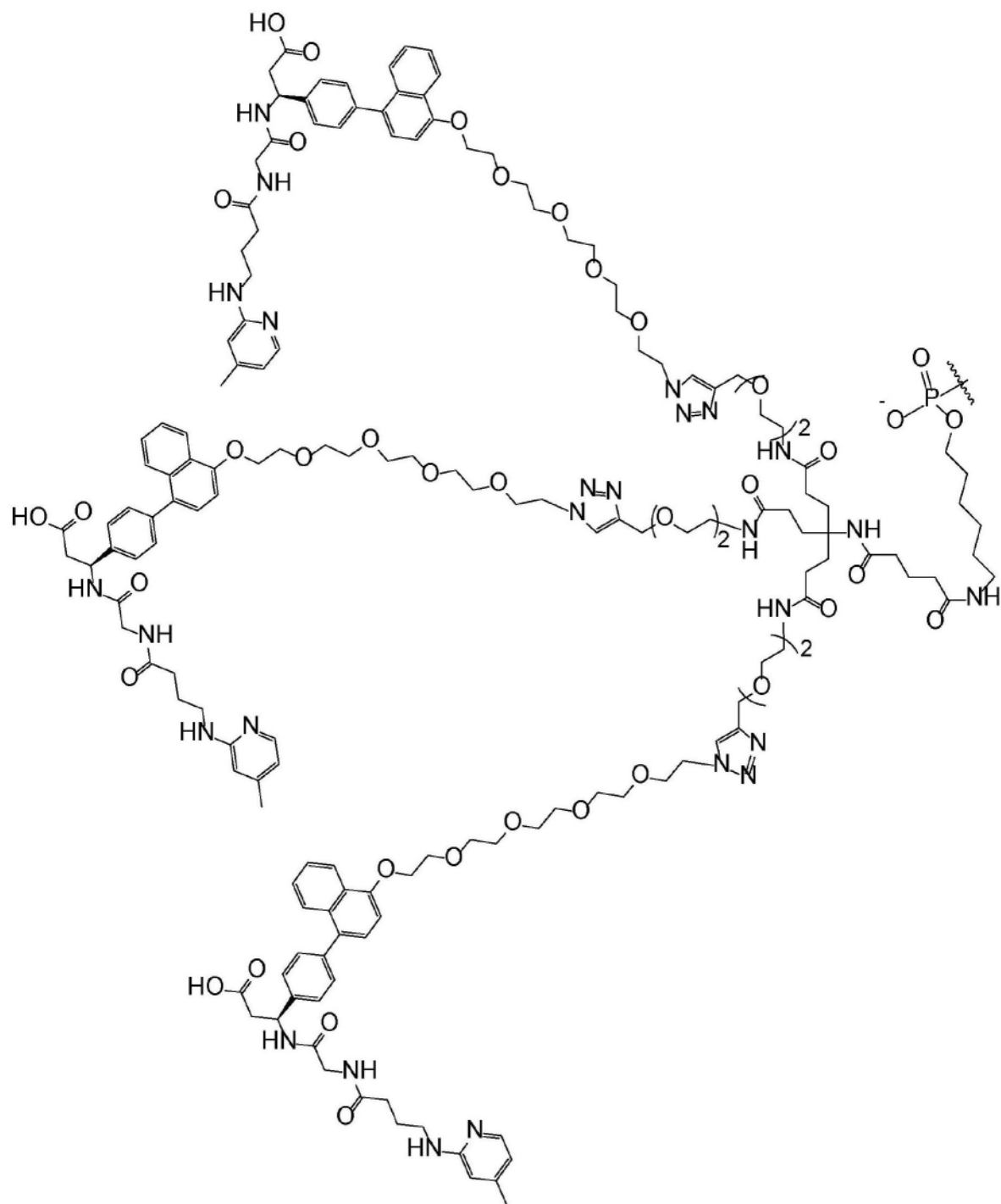


图1

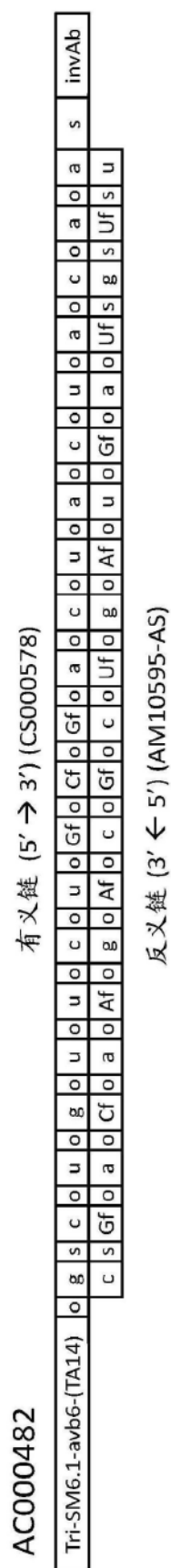


图3C

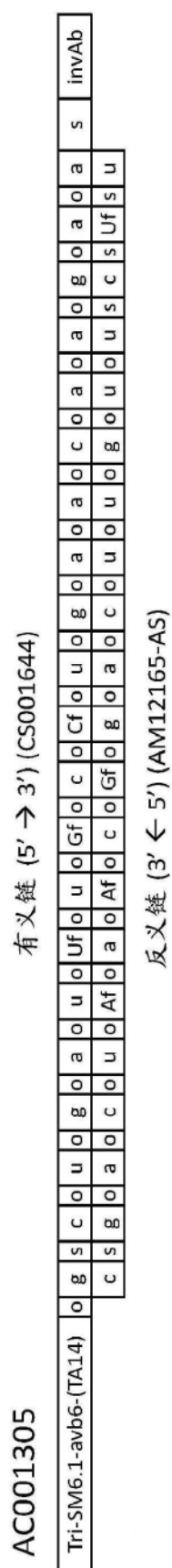


图3D

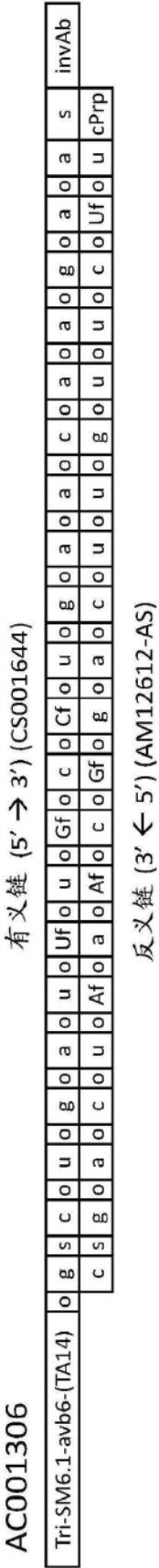


图3E

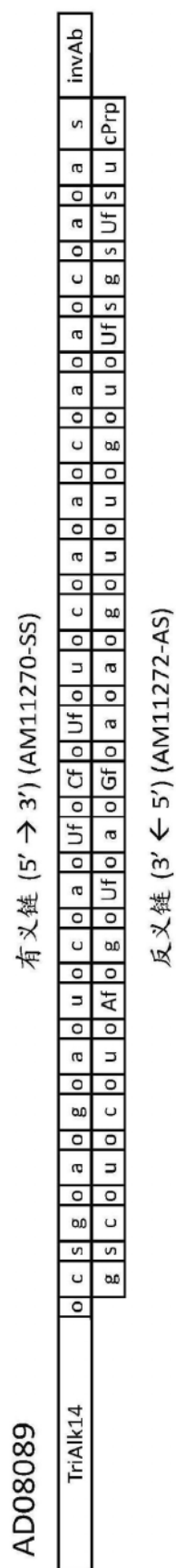


图3F

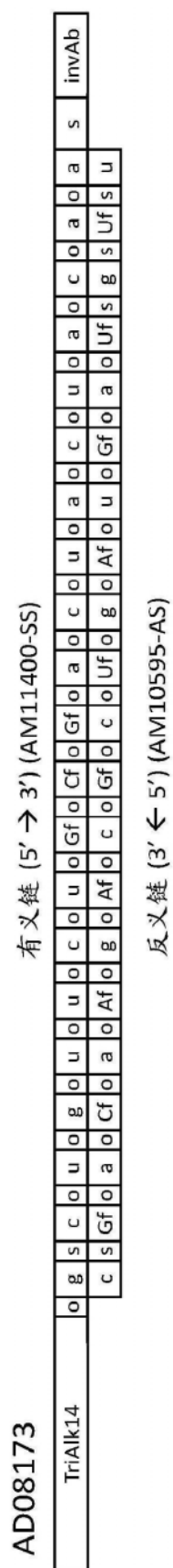


图3H

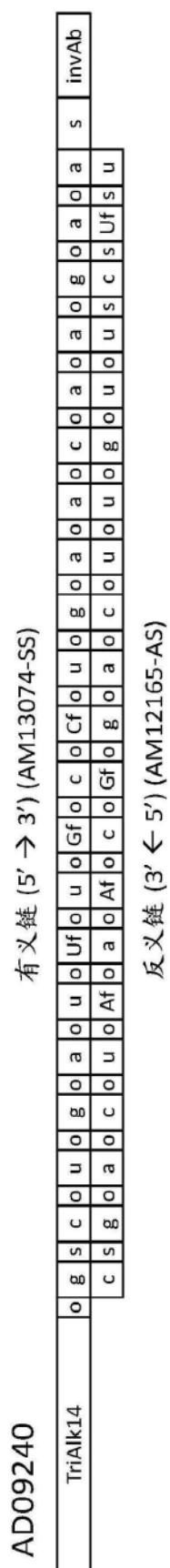


图3I

