



(21)申請案號：111113428

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/713 (2006.01)

C12N15/113 (2010.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/08美國63/172,301

2022/03/22美國63/322,603

(71)申請人：美商愛羅海德製藥公司 (美國) ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：尼可拉斯 安東尼 NICHOLAS, ANTHONY (US)；布希 艾瑞克 W BUSH, ERIK W. (US)；卡撒賀拉 大衛 伊提洛 KASAHARA, DAVID ITIRO (US)；史奇納貝 卡西 M SCHIENEBECK, CASI M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：64 項 圖式數：11 共 520 頁

(54)名稱

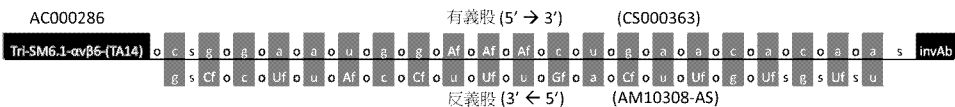
用於抑制晚期糖化終產物之受體表現之 RNAi 藥劑、其組合物及使用方法

(57)摘要

本發明描述 RNAi 藥劑、包括 RNAi 藥劑之組合物及用於抑制晚期糖化終產物之受體(AGER 或 RAGE)基因的方法。本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑及 RNAi 藥劑結合物抑制 AGER 基因之表現。本發明亦描述包括一或多種 RAGE RNAi 藥劑，視情況具有一或多種額外治療劑之醫藥組合物。將所描述之 RAGE RNAi 藥劑活體內遞送至肺部細胞提供 AGER 基因表現之抑制及膜 RAGE 活性之降低，其可向包括人類個體之個體提供治療益處，用於治療包括肺部發炎疾病，諸如重度哮喘之各種疾病。

Described are RNAi agents, compositions that include RNAi agents, and methods for inhibition of a Receptor for Advanced Glycation End-products (AGER or RAGE) gene. The RAGE RNAi agents and RNAi agent conjugates disclosed herein inhibit the expression of an AGER gene. Pharmaceutical compositions that include one or more RAGE RNAi agents, optionally with one or more additional therapeutics, are also described. Delivery of the described RAGE RNAi agents to pulmonary cells, in vivo, provides for inhibition of AGER gene expression and a reduction in membrane RAGE activity, which can provide a therapeutic benefit to subjects, including human subjects, for the treatment of various diseases including pulmonary inflammation diseases such as severe asthma.

指定代表圖：



【圖11A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於抑制晚期糖化終產物之受體表現之RNAi藥劑、其組合物及使用
方法

【英文發明名稱】

RNAI AGENTS FOR INHIBITING EXPRESSION OF RECEPTOR
FOR ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS, COMPOSITIONS
THEREOF, AND METHODS OF USE

【中文】

本發明描述RNAi藥劑、包括RNAi藥劑之組合物及用於抑制晚期糖化終產物之受體(AGER或RAGE)基因的方法。本文所揭示之RAGE RNAi藥劑及RNAi藥劑結合物抑制AGER基因之表現。本發明亦描述包括一或多種RAGE RNAi藥劑，視情況具有一或多種額外治療劑之醫藥組合物。將所描述之RAGE RNAi藥劑活體內遞送至肺部細胞提供AGER基因表現之抑制及膜RAGE活性之降低，其可向包括人類個體之個體提供治療益處，用於治療包括肺部發炎疾病，諸如重度哮喘之各種疾病。

【英文】

Described are RNAi agents, compositions that include RNAi agents, and methods for inhibition of a Receptor for Advanced Glycation End-products (AGER or RAGE) gene. The RAGE RNAi agents and RNAi agent conjugates disclosed herein inhibit the expression of an AGER gene. Pharmaceutical compositions that include one or more RAGE RNAi agents, optionally with one or more additional therapeutics, are also

described. Delivery of the described RAGE RNAi agents to pulmonary cells, *in vivo*, provides for inhibition of AGER gene expression and a reduction in membrane RAGE activity, which can provide a therapeutic benefit to subjects, including human subjects, for the treatment of various diseases including pulmonary inflammation diseases such as severe asthma.

【指定代表圖】

圖11A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制晚期糖化終產物之受體表現之RNAi藥劑、其組合物及使用方法

【英文發明名稱】

RNAI AGENTS FOR INHIBITING EXPRESSION OF RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS, COMPOSITIONS THEREOF, AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於抑制晚期糖化終產物之受體(「RAGE」或「AGER」)基因表現的RNA干擾(RNAi)藥劑，例如雙股RNAi藥劑，包括RAGE RNAi藥劑之組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 晚期糖化終產物之受體(「RAGE」或「AGER」)為充當促發炎模式識別受體之免疫球蛋白超家族的35千道爾頓跨膜蛋白。在其全長膜結合形式中，受體具有三個功能域：胞外配位體結合域、疏水性跨膜域及介導配位體依賴性訊號轉導之細胞質域。受體之第二非膜結合可溶性形式(sRAGE)僅含有胞外配位體結合域；藉由全長膜結合RAGE之蛋白水解分裂(或藉由替代性拼接)形成，sRAGE拮抗RAGE功能，因為其結合配位體但不具有細胞質傳訊域。

【0003】 RAGE在肺中以組成性高含量表現，主要定位於1型肺泡上皮細胞。身體內之其他組織通常以低含量表現RAGE，但表現在RAGE配位體及慢性炎症存在下上調。作為模式識別受體，RAGE結合廣泛多種內

源性配位體，包括晚期糖化終產物(經糖修飾之蛋白質或脂質)、高遷移率族盒1 (HMGB1)及S100蛋白質。不同中間物傳訊路徑可藉由不同RAGE配位體(例如ERK1/2、p38及JAK/STAT)活化，從而最終產生反應性含氧物種、NF- κ B之持續活化及促發炎基因(例如介白素、干擾素、TNF α)之轉錄。編碼RAGE自身之基因的轉錄係藉由NF- κ B促進，從而產生使慢性炎症長期存在之正反饋迴路。

【0004】 RAGE已與促成包括以下之許多疾病的慢性病理學炎症相關：肺部疾病(哮喘、急性呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、肺癌、支氣管肺發育不良)、心血管疾病(動脈粥樣硬化、心肌梗塞、心臟衰竭、周邊血管疾病)、癌症、糖尿病、慢性腎臟病、神經退化性疾病、類風濕性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎、由包括SARS-CoV-2之某些病毒感染引起之損傷、某些眼部發炎性病狀及骨骼肌肉損耗。

【0005】 在肺病空間中，RAGE基因剔除(KO)小鼠在生理學及組織學上完全受保護而免受由房塵蟎過敏原或卵白蛋白攻擊產生之過敏性哮喘影響。類似地，RAGE基因剔除小鼠受高氧或脂多糖誘導之急性肺損傷及發炎保護。(參見例如Oczypok等人, Paediatr Respir Rev., 23: 40-49 (2017); Wang等人, Shock, 50: 472-482 (2018))。全基因體關聯研究(GWAS)已使變異體功能獲得型RAGE對偶基因(G82S)連接至增加之發炎、降低之肺部功能及哮喘風險(參見例如Hancock等人, Nat Genet., 42: 45-52 (2010); Repapi等人, Nat Genet., 42: 36-44 (2010))。

【0006】 儘管其作為藥物目標之潛在吸引力，但已證實有效及選擇性RAGE抑制劑之發展極具挑戰性。廣泛範圍之RAGE配位體與抗體樣胞

外域內之多個結合位點相互作用，而非結合至離散域(參見例如Rojas等人, *Current Drug Targets*, 20: 340-346 (2019))。雖然先前已在各種研究中鑑別且報導某些能夠抑制活體外RAGE表現之RNAi藥劑，或另外市售，但已知RNAi藥劑構築體既不足夠有效，亦不足夠具有作為治療候選藥物之活性。因此，需要適用作治療RAGE相關疾病及病症之治療劑的RAGE RNAi藥劑。

【發明內容】

【0007】 持續存在對能夠選擇地且有效地抑制RAGE (AGER)基因表現之新穎RNA干擾(RNAi)藥劑(稱為RNAi藥劑，RNAi觸發劑或觸發劑)，例如雙股RNAi藥劑，包括適用作治療劑或藥劑之需求。此外，需要用於治療與病理性炎症及/或病症相關之疾病或病症的新穎RAGE特異性RNAi藥劑之組合物，其可至少部分藉由減少AGER基因表現及/或RAGE受體含量介導。

【0008】 本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的核苷酸序列及化學修飾以及其與適用於活體內選擇地且有效地遞送RAGE RNAi藥劑之某些特定靶向配位體的組合不同於先前所揭示或在此項技術中已知之彼等。如例如本文中之各種實例中所示，所揭示之RAGE RNAi藥劑提供高效且有效抑制AGER (RAGE)基因之表現。

【0009】 一般而言，本發明提供RAGE基因特異性RNAi藥劑、包括RAGE RNAi藥劑之組合物，以及使用本文所描述之RAGE RNAi藥劑及包括RAGE RNAi藥劑之組合物來抑制活體外及/或活體內AGER (RAGE)基因表現之方法。本文所描述之RAGE RNAi藥劑能夠選擇性且有效地降低或抑制AGER基因之表現，且藉此降低RAGE受體之表現且降低RAGE受

體傳訊，包括NF- κ B之活化，從而最後引起發炎降低。

【0010】 所描述之RAGE RNAi藥劑可用於治療性處理(包括預防性或防治性治療)包括(但不限於)各種肺部疾病肺部疾病(哮喘、急性呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、肺癌、支氣管肺發育不良)、心血管疾病(動脈粥樣硬化、心肌梗塞、心臟衰竭、周邊血管疾病)、癌症、糖尿病、慢性腎臟病、神經退化性疾病、類風濕性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎、由包括SARS-CoV-2之某些病毒感染引起之發炎性損傷、某些眼部發炎性病狀及骨骼肌肉損耗之症狀及疾病的方法中。

【0011】 在一個態樣中，本發明提供用於抑制RAGE (AGER)基因表現之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑包括有義股(亦稱為隨從股)及反義股(亦稱為引導股)。有義股及反義股可彼此部分、基本上或完全互補。本文所描述之RNAi藥劑有義股之長度各自可為15至49個核苷酸長度。本文所描述之RNAi藥劑反義股的長度各自可為18至49個核苷酸長度。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為18至26個核苷酸。有義及反義股可為相同長度或不同長度。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為21至26個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為21至24個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度均為21個核苷酸。在一些實施例中，反義股之長度獨立地為18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度獨立地為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個核苷酸。本文所描述之RNAi藥

劑在遞送至表現RAGE之細胞，諸如肺部細胞(包括更特定言之，1型肺泡上皮細胞)之後，抑制一或多種AGER基因變異體活體內及/或活體外表現。

【0012】 本文所揭示之RAGE RNAi藥劑靶向人類AGER基因(參見例如SEQ ID NO:1)。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑靶向具有表1中所揭示之序列中之任一者之序列的AGER基因之一部分。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供包括醫藥組合物之組合物，該等組合物包括能夠選擇地且有效地降低AGER基因之表現的所揭示之RAGE RNAi藥劑中之一或多者。可向個體(諸如，人類或動物個體)投與包括一或多種本文所描述之RAGE RNAi藥劑的組合物以用於治療(包括防治性治療或抑制)與RAGE受體活性相關之症狀及疾病。

【0014】 可用於RAGE RNAi藥劑中之RAGE RNAi藥劑有義股及反義股之實例提供於表3、4、5及6中。RAGE RNAi藥劑雙螺旋體之實例提供於表7A、7B、8、9A、9B及10中。由本文所揭示之某些RAGE RNAi藥劑之有義股及反義股組成或包括於其中之19個核苷酸核心延伸段序列的實例提供於表2中。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供用於在活體內將RAGE RNAi藥劑遞送至諸如哺乳動物之個體之肺部上皮細胞的方法。本文中亦描述在此類方法中使用之組合物。在一些實施例中，本文揭示用於活體內將RAGE RNAi藥劑遞送至個體之肺部細胞(包括上皮細胞、巨噬細胞、平滑肌、內皮細胞，且較佳1型肺泡上皮細胞)之方法。在一些實施例中，個體為人類個體。

【0016】 本文所揭示之方法包括藉由此項技術中已知之任何適合之

手段向個體(例如，人類或動物個體)投與一或多種RAGE RNAi藥劑。包括一或多種RAGE RNAi藥劑之本文所揭示之醫藥組合物可根據是否需要局部或全身治療而以若干方式投與。投與可為(但不限於)例如靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、真皮下(例如，經由植入裝置)及腦實質內投與。在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物係藉由吸入(諸如乾粉吸入或霧劑吸入)、鼻內投與、氣管內投與或口咽吸氣投與來投與。

【0017】 在一些實施例中，期望本文所描述之RAGE RNAi藥劑抑制肺上皮中之AGER基因表現，其中藉由吸入(例如，藉由吸入器裝置(諸如定量給藥吸入器)或噴霧器(諸如噴射式或振動式網孔噴霧器)或軟霧吸入器)進行投與。

【0018】 可使用此項技術中已知之任何寡核苷酸遞送技術將一或多種RAGE RNAi藥劑遞送至目標細胞或組織。在一些實施例中，藉由將RNAi藥劑共價連接至靶向基團來將RAGE RNAi藥劑遞送至細胞或組織。在一些實施例中，靶向基團可包括細胞受體配位體，諸如整合素靶向配位體。整合素為有助於細胞-細胞外基質(ECM)黏附之跨膜受體家族。特定言之，整合素 α -v- β -6 (α v β 6)為一種上皮特異性整合素，已知其為ECM蛋白質及TGF- β 潛伏相關肽(LAP)之受體，且表現於各種細胞及組織中。已知整合素 α v β 6在受損肺上皮中顯著上調。在一些實施例中，本文所描述之RAGE RNAi藥劑連接至對整合素 α v β 6具有親和力之整合素靶向配位體。如本文中所提及，「 α v β 6整合素靶向配位體」為對整合素 α v β 6具有親和力之化合物，其可用作配位體以促進將其所連接之RNAi藥劑靶向且遞送至所需細胞及/或組織(亦即，至表現整合素 α v β 6之細胞)。在一些實施例中，多種 α v β 6整合素靶向配位體或 α v β 6整合素靶向配位體叢集連接

至RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑- $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體結合物係經由受體介導之內飲作用或藉由其他方式選擇性地由肺上皮細胞內化。

【0019】適用於遞送包括 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體之RAGE RNAi藥劑的靶向基團之實例揭示於例如國際專利申請公開案第WO 2018/085415號及國際專利申請公開案第WO 2019/089765號中，該等專利之內容各自以全文引用之方式併入本文中。

【0020】靶向基團可連接於RAGE RNAi藥劑之有義股或反義股的3'或5'端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義股之3'或5'端。在一些實施例中，靶向基團連接至有義股之5'端。在一些實施例中，靶向基團內部連接至RNAi藥劑之有義股及/或反義股上之核苷酸。在一些實施例中，靶向基團經由連接基團連接至RNAi藥劑。

【0021】在另一態樣中，本發明提供包括一或多種具有表7A、7B、8、9A、9B及10中所揭示之雙螺旋結構的RAGE RNAi藥劑之組合物。

【0022】RAGE RNAi藥劑之用途提供用於治療性(包括預防性)治療疾病或病症之方法，其中RAGE受體活性之降低可提供治療益處。本文所揭示之RAGE RNAi藥劑可用於治療各種呼吸道疾病，包括肺部疾病(哮喘、急性呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、慢性阻塞性肺病、囊腫性纖維化、肺炎、肺癌、支氣管肺發育不良)、心血管疾病(動脈粥樣硬化、心肌梗塞、心臟衰竭、周邊血管疾病)、癌症、糖尿病、慢性腎臟病、神經退化性疾病、類風濕性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎、由包括SARS-CoV-2之某些病毒感染引起之損傷、某些眼部發炎性病狀及骨骼肌肉損

耗。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑可用於治療肺部發炎性疾病或病狀。RAGE RNAi藥劑可進一步用於治療例如多種眼部發炎性疾病及病症。此類治療方法包括向具有高於所需含量之升高或增強之RAGE受體含量或RAGE受體活性之人類或動物投與RAGE RNAi藥劑。

【0023】 本文所描述之一個態樣為一種用於抑制晚期糖化終產物之受體基因表現的RNAi藥劑，其包含：

- (i)反義股，其包含與表3中所提供之序列中之任一者相差0或1個核苷酸之至少17個連續核苷酸；
- (ii)有義股，其包含與該反義股至少部分互補之核苷酸序列；及
- (iii)一或多個靶向配位體。

【0024】 在另一態樣中，本文描述一種能夠抑制晚期糖化終產物之受體基因表現的RNAi藥劑，其包含：

- (i)長度在18與49個核苷酸之間的反義股，其與晚期糖化終產物基因 (SEQ ID NO:1)之受體至少部分互補；
- (ii)與該反義股至少部分互補之有義股；及
- (iii)連接至該有義股之靶向配位體。

【0025】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列 (5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCA UCCG (SEQ ID NO: 7)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列 (5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCA UCCG

(SEQ ID NO: 7)相差不超過1個核苷酸，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UUGUGUUCAGUUUCCA UCCG (SEQ ID NO: 7)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO: 7位於該反義股之1-21位置(5'→3')處。

【0026】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 2)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚地理解，包括如本文所揭示之經修飾核苷酸序列中所示之硫代磷酸酯鍵替代寡核苷酸中通常存在之磷酸二酯鍵(參見例如顯示所有核苷間鍵之圖11A至圖11J)。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5'→3') usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 2)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。

【0027】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反

義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與核苷酸序列 (5' → 3') cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3) 相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列 (5' → 3') cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。

【0028】 在一些實施例中，本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列 (5' → 3') UUCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8)相差0或1個核鹼基。在一些實施例中，本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與核苷酸序列 (5' → 3') UUCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8)相差不超過1個核苷酸，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包

含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列 (5' → 3') UUCCA UUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO: 8)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO: 8位於反義股之位置1-21 (5'→3')處。

【0029】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與核苷酸序列 (5' → 3') usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO: 4)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚地理解，包括如本文所揭示之經修飾核苷酸序列中所示之硫代磷酸酯鍵替代寡核苷酸中通常存在之磷酸二酯鍵(參見例如顯示所有核苷間鍵之圖11A至圖11J)。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi 藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列 (5' → 3') usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO: 4)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。

【0030】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列 (5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9)相差0或1個核鹼基。

在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列 (5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUC (SEQ ID NO: 9)中之一者相差不超過1個核苷酸，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一核鹼基序列組成、基本上由該核鹼基序列組成或包含該核鹼基序列，該核鹼基序列與核苷酸序列(5' → 3') UGAUGUUUUGAGCACCUC (SEQ ID NO: 9)相差0或1個核鹼基，其中SEQ ID NO: 7位於反義股之位置1-21 (5'→3')處。

【0031】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與核苷酸序列 (5' → 3') usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 5)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。如一般熟習此項技術者將清楚地理解，包括如本文所揭示之經修飾核苷酸序列中所示之硫代磷酸酯鍵替代寡核苷酸中通常存在之磷酸二酯鍵(參見例如顯示所有核苷間鍵之圖11A至圖11J)。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列 (5' → 3') usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 5)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺

苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。

【0032】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與核苷酸序列(5' → 3') cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 6)相差不超過1個核苷酸，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由核苷酸序列(5' → 3') cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO: 6)組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵，且其中該有義股與反義股至少實質上互補。

【0033】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG (SEQ ID NO:7)；

UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8)；或

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9) ;

其中該RAGE RNAi藥劑進一步包括與該反義股至少部分互補之有義股；且其中該反義股及該有義股上之全部或實質上全部核苷酸均為經修飾核苷酸。

【0034】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG (SEQ ID NO:7) ;

UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8) ; 或

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9) ;

其中該RAGE RNAi藥劑進一步包括至少部分地與反義股互補之有義股；其中反義股及有義股兩者上之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸；且其中有義股進一步包括核苷酸序列之3'末端及5'端處的反向無鹼基殘基，且有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括具有針對整合素受體之親和力的化合物。

【0035】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG (SEQ ID NO:7) ;

UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8) ; 或

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9) ;

其中該RAGE RNAi藥劑進一步包括至少部分地與反義股互補之有義股；其中反義股及有義股兩者上之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸；且其中有義股進一步包括核苷酸序列之3'末端及5'端處的反向無鹼基殘基，且有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括具有針對整合素受體之親和力的化合物；且其中對應反義股序列位於反義股之位置1-21處。

【0036】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，其中反義股及有義股由以下組成、基本上由以下組成或包含以下：與以下核苷酸序列(5' → 3')對中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列：

UUGUGUUCAGUUUCCA UUCCG (SEQ ID NO:7)及
CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 19)；
UUCCA UUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8)及
AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO: 21)；或
UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO: 9)及
GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA (SEQ ID NO: 20)；

其中該反義股及該有義股上之全部或實質上全部核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0037】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，其中反義股及有義股由以下組成、基本上由以下組成或包含以下：與以下核苷酸序列(5' → 3')對中之一者相差0或1個核苷酸之核苷酸序列：

UUGUGUUCAGUUUCCA UUCCG (SEQ ID NO:7)及

CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 19) ;

UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8)及

AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO: 21) ; 或

UGAUGUUUUGAGCACCUCACUC (SEQ ID NO: 9)及

GAGUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO: 20) ;

其中反義股及有義股上之全部或基本上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；且其中有義股進一步包括核苷酸序列之3'末端及5'末端處之反向無鹼基殘基，且有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中靶向配位體包括對於整合素受體具有親和力之化合物。

【0038】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2) ;

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:3) ;

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5) ;

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6) ;

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4) ;

其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該RAGE RNAi藥劑進一步包括至少部分地與反義股互補之有義股；且其中有義股之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。

【0039】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2)；

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:3)；

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5)；

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6)；

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4)；

其中該RAGE RNAi藥劑進一步包括至少部分地與反義股互補之有義股；其中有義股上之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸；其中反義股及有義股上之全部或基本上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；且其中有義股進一步包括核苷酸序列之3'末端及5'端處的反向無鹼基殘基，且有義股亦包括共價連接至5'末端之靶向配位體，其中該靶向配位體包括具有針對整合素受體之親和力的化合物。

【0040】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股及有義股由以下核苷酸序列對(5' → 3')中之一者組成、基本上由以下組成或包含以下：

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2)及

csggauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO:13)；

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3)及

csggauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO: 13)；

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5)及

gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO: 14) ;

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6)及

gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO:14) ; 及

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4)及

asggcaaugAfAfCfaggaauigaa (SEQ ID NO:15) ;

其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)表示具有如圖1中所示之化學結構的三齒 α v β 6上皮細胞靶向配位體；且s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該有義股亦包括具有針對整合素受體之親和力的靶向配位體，其中該靶向配位體視情況連接在有義股之5'端處。

【0041】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股及有義股由某一經修飾核苷酸序列組成、基本上由該經修飾核苷酸序列組成或包含該經修飾核苷酸序列，該經修飾核苷酸序列與以下序列對(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2)及

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)
(SEQ ID NO:10) ;

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO: 3)及

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)
(SEQ ID NO: 10) ;

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5)及

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb) (SEQ

ID NO: 11) ;

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6)及

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb) (SEQ ID NO:11) ; 及

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4)及

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb) (SEQ ID NO:12) ;

其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、胞苷、鳥苷、肌苷及尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、胞苷、鳥苷及尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)表示具有如圖1中所示之化學結構的三齒 α v β 6上皮細胞靶向配位體；(invAb)表示反向無鹼基去氧核糖核苷酸(亦參見表11)且s表示硫代磷酸酯鍵。

【0042】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括核鹼基序列，該核鹼基序列與選自由(5' → 3')組成之群的核苷酸序列相差0或1個核鹼基：

UUGUGUUCAGUUUCCAUUC (SEQ ID NO: 55) ;

UUCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69) ; 及

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65) 。

【0043】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括核鹼基序列，該核鹼基序列與選自由(5' → 3')組成之群的核苷酸序列相差0或1個核鹼基：

UUGUGUUCAGUUUCCAUUC (SEQ ID NO: 55) ;

UUCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69) ; 及

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65)。

其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【0044】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股，該反義股包括核鹼基序列，該核鹼基序列與選自由(5' → 3')組成之群的核苷酸序列相差0或1個核鹼基：

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55)；

UUCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69)；及

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65)。

其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸，且其中SEQ ID NO:55、SEQ ID NO: 69及SEQ ID NO: 65分別位於反義股之核苷酸位置1-19 (5' → 3')處。

【0045】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股及有義股各自包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列對(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55)及

GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 298)；

UUCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69)；及

GCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO: 316)；或

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65)及

GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:308)。

【0046】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑包括反義股及有義股，該反義股及有義股各自包括與選自由以下組成之群的核苷酸序列對(5' → 3')相差0或1個核鹼基的核鹼基序列：

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO: 55)及
GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO: 298) ;
UCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO: 69) ; 及
GCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO: 316) ; 或
UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO: 65)及
GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO: 308) ; 及

其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

定義

【0047】 如本文所使用，術語「寡核苷酸」及「聚核苷酸」意謂所連接之核苷的聚合物，其中之每一者可獨立地經修飾或未經修飾。

【0048】 如本文所使用之「RNAi藥劑」(亦稱為「RNAi觸發劑」)意謂含有RNA或類RNA (例如經化學修飾之RNA)寡核苷酸分子之組合物，其能夠以序列特異性方式降低或抑制(例如在適當條件下降低或抑制)目標基因之信使RNA (mRNA)轉錄物的轉譯。如本文所使用，RNAi藥劑可經RNA干擾機制(亦即，經與哺乳動物細胞之RNA干擾路徑機制(RNA誘導之沉默複合物或RISC)之相互相用誘導RNA干擾)或藉由任何替代性機制或路徑來起作用。儘管咸信RNAi藥劑(如該術語在本文中所使用)主要經由RNA干擾機制起作用，但所揭示之RNAi藥劑不藉由任何特定路徑或作用機制結合或受限於任何特定路徑或作用機制。本文所揭示之RNAi藥劑包含有義股及反義股，且包括(但不限於)：短(或小)干擾RNA (siRNA)、雙股RNA (dsRNA)、微小RNA (miRNA)、短髮夾RNA (shRNA)及切丁酶受質(dicer substrate)。本文所描述之RNAi藥劑的反義股與所靶向之mRNA (亦即AGER mRNA)至少部分互補。RNAi藥劑可以

包括一或多個經修飾之核苷酸及/或一或多個非磷酸二酯鍵。

【0049】如本文所用，當參考既定基因之表現時，術語「沉默」、「降低」、「抑制」、「下調」或「基因表現阻斷」意謂當用本文所描述之RNAi藥劑治療細胞、細胞群、組織、器官或個體時，與未經該治療之第二細胞、細胞群、組織、器官或個體相比，基因之表現降低，如藉由其中基因經轉錄之細胞、組織、器官或個體群中自基因轉錄之RNA含量或多肽含量、自mRNA轉譯之蛋白質或蛋白質子單元之含量所量測。

【0050】如本文中所使用之術語「序列」及「核苷酸序列」意謂使用標準命名法用一系列字母描述的一系列或某種次序的核鹼基或核苷酸。

【0051】如本文所使用之「鹼基」、「核苷酸鹼基」或「核鹼基」係作為核苷酸組分之雜環嘧啶或嘌呤化合物，且包括主要嘌呤鹼基腺嘌呤及鳥嘌呤以及主要嘧啶鹼基胞嘧啶、胸腺嘧啶及尿嘧啶。核鹼基可進一步經修飾以包括(但不限於)通用鹼基、疏水性鹼基、混雜鹼基、尺寸擴展鹼基及氟化鹼基。(參見例如Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008)。此類經修飾核鹼基(包括含有經修飾核鹼基之胺基磷酸酯化合物)之合成係此項技術中已知的。

【0052】如本文所使用且除非另外指示，否則術語「互補」在用於相對於第二核鹼基或核苷酸序列(例如，RNAi藥劑反義股或單股反義寡核苷酸)描述第一核鹼基或核苷酸序列(例如，RNAi藥劑有義股或靶向mRNA)時，意謂包括第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在某些標準條件下與包括第二核苷酸序列之寡核苷酸雜交(在哺乳動物生理條件(或其他適合之活體內或活體外條件)下形成鹼基對氫鍵)及形成雙螺旋體或雙螺

旋結構之能力。一般熟習此項技術者將能夠選擇最適合於雜交測試之條件組。至少在滿足以上雜交要求之範圍內，互補序列包括沃森-克里克鹼基對(Watson-Crick base pairs)或非沃森-克里克鹼基對且包括天然或經修飾之核苷酸或核苷酸模擬物。序列一致性或互補性與修飾無關。舉例而言，出於判定一致性或互補性之目的，如本文所定義之a及Af與U (或T)互補，且與A一致。

【0053】 如本文所使用，「完美互補」或「完全互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的所有(100%)鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中的相同數目個鹼基雜交。連續序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0054】 如本文所用，「部分互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的至少70% (但並非所有)鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中的相同數目個鹼基雜交。連續序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0055】 如本文所使用，「實質上互補」意謂在核鹼基或核苷酸序列分子之雜交對中，第一寡核苷酸之連續序列中的至少85% (但並非所有)鹼基將與第二寡核苷酸之連續序列中的相同數目個鹼基雜交。連續序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

【0056】 如本文中所使用，術語「互補」、「完全互補」、「部分互補」及「實質上互補」係關於RNAi藥劑之有義股與反義股之間或RNAi藥劑之反義股與AGER mRNA之序列之間的核鹼基或核苷酸匹配而使用。

【0057】 如本文所使用，適用於核酸序列之術語「實質上一致」或「實質一致性」意謂核苷酸序列(或核苷酸序列之一部分)相較於參考序列

具有至少約85%序列一致性或更高，例如至少90%、至少95%或至少99%一致性。序列一致性之百分比係藉由在比較窗口內比較兩個最佳比對序列來確定。藉由如下步驟計算百分比：測定兩個序列中存在之相同類型的核酸鹼基的位置數以得到匹配位置數，將匹配位置數除以比較窗中之總位置數且將結果乘以100以得到序列一致性之百分比。本文中所揭示之發明涵蓋與本文中所揭示者實質上相同的核苷酸序列。

【0058】如本文中所使用，術語「治療」及其類似術語意謂用於提供個體中疾病或病狀之一或多種症狀之發生次數、嚴重度及/或發生頻率的減輕或緩解之方法或步驟。如本文所使用，「治療(treat/treatment)」可包括個體中之疾病之一或多種症狀的次數、嚴重程度及/或頻率之預防、管理、防治性治療及/或抑制或減少。

【0059】如本文所使用，當提及RNAi藥劑時，「向細胞中引入」一詞意謂將RNAi藥劑功能性遞送至細胞中。片語「功能性遞送」意謂以使RNAi藥劑能夠具有預期生物活性(例如，基因表現之序列特異性抑制)的方式將RNAi藥劑遞送至細胞中。

【0060】除非另外說明，否則使用如本文所用之符號  意謂根據本文所述的發明之範疇任何基團可與其連接。

【0061】如本文所用，術語「異構體」係指具有相同分子式，但在性質或其原子結合序列或其原子空間排列方面不同的化合物。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非鏡像異構物」且不重疊鏡像之立體異構體稱為「鏡像異構物」或有時稱為光學異構體。結合於四個不相同取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。

【0062】如本文所使用，除非在結構中特定鑑別為具有特定構形，否則對於其中存在不對稱中心且因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物或其他立體異構構型之各結構，本文所揭示之各結構意欲表示所有此類可能的異構體，包括其光學純及外消旋形式。舉例而言，本文中所揭示之結構意欲涵蓋非鏡像異構物之混合物以及單一立體異構體。

【0063】如在本文請求項中所用，片語「由…組成」不包括請求項中未說明的任何元件、步驟或成分。當用於本發明之申請專利範圍時，片語「基本上由…組成」將申請專利範圍之範疇限制於所指定材料或步驟及實質上不影響所主張本發明之基礎及新穎特徵的材料或步驟。

【0064】一般熟習此項技術者將容易理解及瞭解，本文中所揭示之化合物及組合物可具有呈質子化或去質子化狀態之某些原子(例如，N、O或S原子)，視化合物或組合物置放之環境而定。因此，如本文所使用，本文所揭示之結構設想，可將諸如OH、SH或NH之某些官能基質子化或去質子化。本文中之揭示內容意欲涵蓋所揭示之化合物及組合物而與其基於環境(諸如pH)之質子化狀態無關，如一般熟習此項技術者將容易地理解。對應地，具有不穩定質子或鹼性原子之本文所描述之化合物亦應理解為表示對應化合物之鹽形式。本文所描述之化合物可呈游離酸、游離鹼或鹽形式。本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽應理解為在本發明之範疇內。

【0065】如本文在提及兩個化合物或分子之間的連接時所使用之術語「連接」或「結合」意謂藉由共價鍵接合兩個化合物或分子。除非加以陳述，否則如本文中所使用之術語「連接」及「結合」可指第一化合物與第二化合物之間在存在或不存在任何插入原子或原子團的情況下的連

接。

【0066】如本文中所使用之術語「包括」在本文中用於意謂片語「包括(但不限於)」且可與該片語互換使用。除非上下文另有明確說明，術語「或」在本文中用於意謂術語「及/或」且可與該術語互換使用。

【0067】除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。儘管類似或等效於本文所描述之彼等方法及材料之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但下文描述適合方法及材料。所有公開案、專利申請案、專利及本文所提及之其他參考案均以全文引用的方式併入。在有矛盾的情況下，將以本發明(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

【0068】本發明之其他目標、特徵、態樣及優勢將自以下實施方式、附圖及申請專利範圍而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0069】圖1.本文中稱為Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -(TA14)之三牙 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體之化學結構表示。

【0070】圖2.本文中稱為 $\alpha\text{v}\beta 6$ -pep1之肽 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體之化學結構表示。

【0071】圖3A至圖3E. RAGE RNAi藥劑結合物AC000292之化學結構表示展示為游離酸。

【0072】圖4A至圖4E. RAGE RNAi藥劑結合物AC000292之化學結構表示展示為鈉鹽。

【0073】圖5A至圖5E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001266之化學結

構表示展示為游離酸。

【0074】 圖6A至圖6E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001266之化學結構表示展示為鈉鹽。

【0075】 圖7A至圖7E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001267之化學結構表示展示為游離酸。

【0076】 圖8A至圖8E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001267之化學結構表示展示為鈉鹽。

【0077】 圖9A至圖9E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001268之化學結構表示展示為游離酸。

【0078】 圖10A至圖10E. RAGE RNAi藥劑結合物AC001268之化學結構表示展示為鈉鹽。

【0079】 圖11A.具有AC000286結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有連接在有義股之5'端處之三牙 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體。

以下縮寫用於圖11A至11J中：a、c、g、i及u為經2'-O-甲基修飾之核苷酸；Af、Cf、Gf及Uf為經2'-氟修飾之核苷酸；o為磷酸二酯鍵；s為硫代磷酸酯鍵；invAb為反向無鹼基殘基(參見例如表11)；cPrpu為經5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷修飾之核苷酸(參見例如表11)；Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta 6$ -(TA14)為具有圖1中所示之結構的三牙 $\alpha\text{v}\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體；且(TriAlk14)為如表11中所示之鍵聯基團，其適用於後續耦合至靶向配位體(亦參見本文之實例1)。

【0080】 圖11B.具有AC000292結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有連接在有

義股之5'端處之三牙 $\alpha v\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體。

【0081】 圖11C.具有AC001266結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有連接在有義股之5'端處之三牙 $\alpha v\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體。

【0082】 圖11D.具有AC001267結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有連接在有義股之5'端處之三牙 $\alpha v\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體。

【0083】 圖11E.具有AC001268結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有連接在有義股之5'端處之三牙 $\alpha v\beta 6$ 上皮細胞靶向配位體。

【0084】 圖11F.具有AD07474結構之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有在有義股之5'端處之(TriAlk14)連接子。

【0085】 圖11G.具有AC000286結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有在有義股之5'端處之(TriAlk14)連接子。

【0086】 圖11H.具有AC000286結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有在有義股之5'端處之(TriAlk14)連接子。

【0087】 圖11I.具有AC000286結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有在有義股之5'端處之(TriAlk14)連接子。

【0088】 圖11J.具有AC000286結構之RAGE RNAi藥劑結合物之經

修飾有義股及反義股的示意圖(參見例如表8及10)，該結構具有在有義股之5'端處之(TriAlk14)連接子。

【實施方式】

其他申請案的交叉引用

【0089】 本申請案主張提交於2021年4月8日之美國臨時專利申請案第63/172,301號及提交於2022年3月22日之美國臨時專利申請案第63/322,603號之優先權，該等申請案中之各者之內容以全文引用之方式併入本文中。

RNAi藥劑

【0090】 本文描述用於抑制AGER (或RAGE)基因表現之RNAi藥劑(本文中稱為RAGE RNAi藥劑或RAGE RNAi觸發劑)。本文所揭示之各RAGE RNAi藥劑包含有義股及反義股。本文所描述之RNAi藥劑有義股之長度各自可為15至49個核苷酸長度。本文所描述之RNAi藥劑反義股的長度各自可為18至49個核苷酸長度。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為18至26個核苷酸。有義及反義股可為相同長度或不同長度。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為21至26個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股的長度獨立地為21至24個核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之長度均為21個核苷酸。在一些實施例中，反義股之長度獨立地為18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸。在一些實施例中，有義股之長度獨立地為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個核苷酸。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑具有約

16、17、18、19、20、21、22、23或24個核苷酸之雙螺旋體長度。

【0091】 用於形成RAGE RNAi藥劑之核苷酸序列的實例提供於表2、3、4、5、6及10中。包括表2、3、4、5、6中之有義股及反義股序列的RNAi藥劑雙螺旋體的實例展示於表7A、7B、8、9A、9B及10中。

【0092】 在一些實施例中，有義股與反義股之間完全互補、實質上互補或部分互補的區域之長度為15-26 (例如15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)個核苷酸，且存在於反義股之5'端或其附近(例如，此區域可與反義股之5'端間隔0、1、2、3或4個不是完全互補、實質上互補或部分互補的核苷酸)。

【0093】 本文所描述之RAGE RNAi藥劑的有義股包括至少15個與AGER mRNA中相同數目個核苷酸之核心延伸段序列(在本文中亦稱為「核心延伸段」或「核心序列」)具有至少85%一致性的連續核苷酸。在一些實施例中，有義股核心延伸段序列與反義股中之核心延伸段序列100% (極佳地)互補或至少約85% (實質上)互補，且因此有義股核心延伸段序列通常與存在於AGER mRNA目標中之相同長度的核苷酸序列(有時稱為例如目標序列)極佳地相同或具有至少約85%一致性。在一些實施例中，此有義股核心伸長段之長度為15、16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸。在一些實施例中，此有義股核心伸長段之長度為17個核苷酸。在一些實施例中，此有義股核心延伸段之長度為19個核苷酸。

【0094】 本文所描述之RAGE RNAi藥劑之反義股包括至少15個與AGER mRNA中具有相同數目個核苷酸的核心延伸段及對應有義股中具有相同數目個核苷酸之核心延伸段具有至少85%互補性之連續核苷酸。在一些實施例中，反義股核心延伸段與存在於AGER mRNA目標中之相同長度

的核苷酸序列(例如，目標序列)100% (極佳地)互補或至少約85% (實質上)互補。在一些實施例中，此反義股核心延伸段之長度為15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26個核苷酸。在一些實施例中，此反義股核心延伸段之長度為19個核苷酸。在一些實施例中，此反義股核心延伸段之長度為17個核苷酸。有義股核心延伸序列可具有與對應反義核心序列相同的長度或其可為不同長度。

【0095】 RAGE RNAi藥劑有義股及反義股黏接以形成雙螺旋體。RAGE RNAi藥劑之有義股及反義股可與彼此部分互補、實質上互補或完全互補。在互補雙螺旋區內，有義股核心延伸段序列與反義核心延伸段序列至少85%互補或100%互補。在一些實施例中，有義股核心延伸段序列含有至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個核苷酸之序列，其與反義股核心延伸段序列之相應15、16、17、18、19、20、21、22或23個核苷酸序列至少85%或100%互補(亦即，RAGE RNAi藥劑之有義及反義核心延伸段序列具有至少85%鹼基配對或100%鹼基配對之至少15、至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23個核苷酸之區域)。

【0096】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的反義股與表2或表3中之反義股序列中的任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的有義股與表2、表4、表5、表6或表10中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0097】 在一些實施例中，有義股及/或反義股可視情況且獨立地在核心延伸序列之3'端、5'端或3'及5'端兩者處含有額外1、2、3、4、5或6個核苷酸(延伸部分)。反義股額外核苷酸若存在，則可能或可能不與

AGER mRNA中之對應序列互補。有義股額外核苷酸若存在，則可能或可能不與AGER mRNA中之對應序列一致。則反義股額外核苷酸(若存在)可與或不與相應有義股的額外核苷酸(若存在)互補。

【0098】如本文所使用，延伸部分包含有義股核心延伸序列及/或反義股核心延伸序列之5'及/或3'端處之1、2、3、4、5或6個核苷酸。有義股上之延伸部分核苷酸可與或可不與對應反義股中之核苷酸(核心延伸序列核苷酸或延伸部分核苷酸)互補。相反，反義股上之延伸部分核苷酸可與或可不與對應有義股中之核苷酸(核心延伸段核苷酸或延伸部分核苷酸)互補。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股及反義股含有3'及5'延伸部分。在一些實施例中，一個股之一或多個3'延伸核苷酸與另一股之一或多個5'延伸核苷酸鹼基配對。在其他實施例中，一股之一或多個3'延伸核苷酸不與另一股之一或多個5'延伸核苷酸鹼基配對。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑具有含有3'延伸部分之反義股及含有5'延伸部分之有義股。在一些實施例中，延伸部分核苷酸不配對且形成突出物(overhang)。如本文中所使用之「突出物」係指位於有義股或反義股之末端處的一或多個未配對核苷酸的伸長段，其不形成本文中所揭示之RNAi藥劑之雜交部分或雙螺旋部分的部分。

【0099】在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有1、2、3、4、5或6個核苷酸長度之3'延伸部分的反義股。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有1、2或3個核苷酸長度之3'延伸部分的反義股。在一些實施例中，反義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含與相應AGER mRNA序列互補之核苷酸。在一些實施例中，反義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含不與相應AGER mRNA序列互補之核苷酸。

【0100】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有1、2、3、4或5個核苷酸長度之3'延伸部分的有義股。在一些實施例中，有義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含腺苷、尿嘧啶或胸苷核苷酸、AT二核苷酸或與AGER mRNA序列中之核苷酸對應或一致的核苷酸。在一些實施例中，3'有義股延伸部分包括(但不限於)以下序列中之一者或由其組成：T、UT、TT、UU、UUT、TTT、或TTTT (各自5'至3'列出)。

【0101】 有義股可具有3'延伸部分及/或5'延伸部分。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有1、2、3、4、5或6個核苷酸長度之5'延伸部分的有義股。在一些實施例中，有義股延伸部分核苷酸中之一或多者包含與AGER mRNA序列中之核苷酸對應或一致的核苷酸。

【0102】 用於形成RAGE RNAi藥劑之序列的實例提供於表2、3、4、5、6及10中。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包括表2、3或10中之序列中之任一者的序列。在某些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含以下或由以下組成：表3中之經修飾序列中之任一者。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包括表2或表3中之序列中之任一者的核苷酸(自5'端→3'端) 1-17、2-15、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21或2-21之序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包括表2、4、5或6中之序列中之任一者的序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包括表2、4、5或6中之序列中之任一者的核苷酸(自5'端→3'端) 1-18、1-19、1-20、1-21、2-19、2-20、2-21、3-20、3-21或4-21之序列。在某些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包含以下或由以下組成：表4、5、6或10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列。

【0103】 在一些實施例中，本文所描述之RNAi藥劑之有義股及反

義股含有相同數目的核苷酸。在一些實施例中，本文所描述之RNAi藥劑的有義股及反義股含有不同數目個核苷酸。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股3'端及反義股5'端形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均形成鈍端。在一些實施例中，RNAi藥劑之末端皆非鈍端。如本文中所使用之「鈍端」係指雙股RNAi藥劑中兩個黏接股之末端核苷酸互補(形成互補鹼基對)的一端。

【0104】 在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股5'端及反義股3'端形成磨損端。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股3'端及反義股5'端形成磨損端。在一些實施例中，RNAi藥劑之兩端均形成磨損端。在一些實施例中，RNAi藥劑之末端均非磨損端。如本文所使用，磨損端係指雙股RNAi藥劑之一端，其中兩個黏接股之末端核苷酸形成對(亦即，不形成突出端)，但並不互補(亦即，形成非互補對)。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑之一條股之末端處的一或多個不成對核苷酸形成突出物。不成對核苷酸可位於有義股或反義股上，從而產生3'或5'懸垂物。在一些實施例中，RNAi藥劑含有：鈍端及磨損端、鈍端及5'突出端、鈍端及3'突出端、磨損端及5'突出端、磨損端及3'突出端、兩個5'突出端、兩個3'突出端、5'突出端及3'突出端、兩個磨損端或兩個鈍端。通常，當存在突出物時，突出物位於有義股、反義股或有義股及反義股之3'端末端。

【0105】 本文所揭示之RAGE RNAi藥劑亦可包含一或多種經修飾之核苷酸。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑之有義股的實質上全部核苷酸及反義股的實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。本文所揭示之RAGE RNAi藥劑可進一步包含一或多種經修飾核苷間鍵，例如一或多種

硫代磷酸酯鍵。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑含有一或多種經修飾核苷酸及一或多種經修飾核苷間鍵。在一些實施例中，2'-經修飾之核苷酸與經修飾之核苷間鍵組合。

【0106】 在一些實施例中，製備RAGE RNAi藥劑或以鹽、混合鹽或游離酸形式提供。在一些實施例中，製備呈醫藥學上可接受之鹽形式的RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，將RAGE RNAi藥劑製備為醫藥學上可接受之鈉鹽。此項技術中所熟知之此類形式在本文中所揭示發明之範疇內。

經修飾核苷酸

【0107】 當用於各種寡核苷酸構築體中時，經修飾核苷酸可保存細胞中化合物之活性，同時增加此等化合物之血清穩定性，且亦可最小化在投與寡核苷酸構築體時人類中活化干擾素活性之可能性。

【0108】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑含有一或多種經修飾之核苷酸。如本文中所使用，「經修飾核苷酸」為除核糖核苷酸(2'-羥基核苷酸)以外的核苷酸。在一些實施例中，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%)的核苷酸為經修飾核苷酸。如本文所用，經修飾核苷酸可包括但不限於去氧核糖核苷酸、核苷酸模擬物、無鹼基核苷酸、2'-經修飾核苷酸、反向核苷酸、包含經修飾核鹼基之核苷酸、橋接核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'-開環核苷酸模擬物(解鎖核鹼基類似物)、鎖定核苷酸、3'-O-甲氧基(2'核苷間連接)核苷酸、2'-F-阿拉伯核苷酸、5'-Me、2'-氟核苷酸、嗎啉基核苷酸、磷酸乙烯酯去氧核糖核苷酸、含磷酸乙烯酯之核苷酸及含磷酸環丙酯之核苷酸。2'-經修飾核苷酸(亦即，在五員糖環之2'位置

處具有除羥基以外之基團的核苷酸)包括(但不限於) 2'-O-甲基核苷酸(亦稱為2'-甲氧基核苷酸)、2'-氟核苷酸(在本文中亦稱為2'-去氧-2'-氟核苷酸)、2'-去氧核苷酸、2'-甲氧基乙基(2'-O-2-甲氧基乙基)核苷酸(亦稱為2'-MOE)、2'-胺基核苷酸及2'-烷基核苷酸。既定化合物之所有位置無需經均一修飾。反之，可在單一RAGE RNAi藥劑中或甚至在其單一核苷酸中併入超過一個修飾。RAGE RNAi藥劑有義股及反義股可藉由此項技術中已知之方法合成及/或修飾。一個核苷酸上之修飾獨立於另一個核苷酸上之修飾。

【0109】 經修飾核鹼基包括合成及天然核鹼基，諸如5-取代的嘧啶、6-氮雜嘧啶及經N-2、N-6及O-6取代的嘌呤(例如2-胺基丙基腺嘌呤、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-羥基甲基胞嘧啶、肌苷、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-烷基(例如6-甲基、6-乙基、6-異丙基或6-正丁基)衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-烷基(例如2-甲基、2-乙基、2-異丙基或2-正丁基)及其他烷基衍生物、2-硫代尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶、2-硫代胞嘧啶、5-鹵代尿嘧啶、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-硫代尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫氨基、8-硫烷基、8-羥基及其他8-取代的腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(例如5-溴)、5-三氟甲基及其他5-取代的尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤及3-去氮腺嘌呤。

【0110】 在一些實施例中，反義股之5'及/或3'端可包括無鹼基殘基(Ab)，其亦可稱為「無鹼基位點」或「無鹼基核苷酸」。無鹼基殘基(Ab)

為在糖部分之1'位置處不具有核鹼基之核苷酸或核苷。(參見例如美國專利第5,998,203號)。在一些實施例中，無鹼基殘基可置放於核苷酸序列內部。在一些實施例中，Ab或AbAb可添加至反義股之3'端。在一些實施例中，有義股之5'端可包括一或多個額外無鹼基殘基(例如，(Ab)或(AbAb))。在一些實施例中，將UUAAb、UAb或Ab添加至有義股之3'端。在一些實施例中，可用核糖醇(無鹼基核糖)殘基替代無鹼基(去氧核糖)殘基。

【0111】 在一些實施例中，RNAi藥劑之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。如本文中所使用，其中所存在的實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸的RNAi藥劑為在有義股及反義股中有四個或更少個(亦即0、1、2、3或4個)核苷酸為核糖核苷酸(亦即未經修飾)的RNAi藥劑。如本文中所使用，其中實質上所有核苷酸為經修飾核苷酸的有義股係有義股中之兩個或更少(亦即0、1或2個)核苷酸為未經修飾核糖核苷酸的有義股。如本文中所使用，其中所存在的實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸的反義有義股為在有義股中有兩個或更少個(亦即0、1或2個)核苷酸為未經修飾之核糖核苷酸的反義股。在一些實施例中，RNAi藥劑之一或多個核苷酸為未經修飾之核糖核苷酸。某些經修飾核苷酸之化學結構闡述於本文表11中。

經修飾之核苷間鍵聯

【0112】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑之一或多種核苷酸藉由非標準鍵或主鏈(亦即，經修飾之核苷間鍵或經修飾之主鏈)連接。經修飾之核苷間鍵或主鏈包括(但不限於)硫代磷酸酯基(本文中表示為小寫字母「s」)、對掌性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、

胺基烷基-磷酸三酯、磷酸烷基酯(例如磷酸甲酯或3'-仲烷基磷酸酯)、對掌性磷酸酯、亞磷酸酯、胺基磷酸酯(例如3'-胺基胺基磷酸酯、胺基烷基胺基磷酸酯或硫羰基胺基磷酸酯)、硫羰基烷基-磷酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、N-嗎啉基鏈、具有正常3'-5'鏈之硼烷磷酸酯、硼烷磷酸酯之2'-5'連接之類似物或具有反向極性之硼烷磷酸酯，其中相鄰核苷單元對使3'-5'連接至5'-3'或使2'-5'連接至5'-2'。在一些實施例中，經修飾核苷間鏈或主鏈不具有磷原子。不具有磷原子之經修飾之核苷間鏈包括(但不限於)短鏈烷基或環烷基糖間鏈、混合雜原子及烷基或環烷基糖間鏈，或一或多個短鏈雜原子或雜環糖間鏈。在一些實施例中，經修飾之核苷間主鏈包括但不限於矽氧烷主鏈、硫醚主鏈、亞碲主鏈、碲主鏈、甲醯基及硫甲醯基主鏈、亞甲基甲醯基及硫甲醯基主鏈、含有烯烴之主鏈、胺基磺酸酯主鏈、亞甲基亞胺基及亞甲基胍基主鏈、磺酸酯及磺醯胺主鏈、醯胺主鏈及其他具有混合N、O、S及CH₂組分之主鏈。

【0113】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑之有義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鏈，RAGE RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鏈，或有義股及反義股兩者可獨立地含有1、2、3、4、5或6個硫代磷酸酯鏈。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑之有義股可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鏈，RAGE RNAi藥劑之反義股可含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鏈，或有義股及反義股兩者可獨立地含有1、2、3或4個硫代磷酸酯鏈。

【0114】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股含有至少兩個硫代磷酸酯核苷間鏈。在一些實施例中，硫代磷酸酯核苷間鏈在自有義股之3'端之位置1-3處的核苷酸之間。在一些實施例中，一個硫代磷酸酯核

苷間鍵在有義股核苷酸序列之5'端處，且另一硫代磷酸酯鍵在有義股核苷酸序列之3'端處。在一些實施例中，兩個硫代磷酸酯核苷間鍵位於有義股之5'端處，且另一硫代磷酸酯鍵在有義股之3'端處。在一些實施例中，有義股不包括核苷酸之間的任何硫代磷酸酯核苷間鍵聯，但含有5'及3'端上之末端核苷酸之間的一個、兩個或三個硫代磷酸酯鍵聯且視情況存在反向無鹼基殘基端帽。在一些實施例中，靶向配位體經由硫代磷酸酯鍵連接至有義股。

【0115】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股含有四個硫代磷酸酯核苷間鍵。在一些實施例中，四個硫代磷酸酯核苷間鍵聯位於自反義股之5'端之位置1-3處的核苷酸之間以及自5'端之位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26處的核苷酸之間。在一些實施例中，三個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自反義股之5'端之位置1-4之間，且第四個硫代磷酸酯核苷間鍵位於自反義股之5'端之位置20-21之間。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑在反義股中含有至少三個或四個硫代磷酸酯核苷間鍵。

封端殘基或部分

【0116】 在一些實施例中，有義股可包括一或多個封端殘基或部分，在此項技術中時常稱為「帽」、「端帽」或「封端殘基」。如本文所使用，「封端殘基」為非核苷酸化合物或可在本文所揭示之RNAi藥劑之核苷酸序列的一或多個端處併入之其他部分。在一些情況下，封端殘基可為RNAi藥劑提供某些有益特性，諸如(例如)防止核酸外切酶降解。在一些實施例中，添加反向無鹼基殘基(invAb) (在此項技術中亦稱為「反向無鹼基位點」)作為封端殘基(參見表11)。(參見例如F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31(11), 2705-16)。封端殘基為此項技術中通常已知

的，且包括例如反向無鹼基殘基以及碳鏈，諸如末端 C_3H_7 (丙基)、 C_6H_{13} (己基)或 $C_{12}H_{25}$ (十二烷基)基團。在一些實施例中，在有義股之5'末端、3'末端或5'及3'末端兩者處存在封端殘基。在一些實施例中，有義股之5'端及/或3'端可包括超過一個反向無鹼基去氧核苷部分作為封端殘基。

【0117】 在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股之3'端。在一些實施例中，一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股之5'端。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點插入靶向配位體與RNAi藥劑之有義股的核苷酸序列之間。在一些實施例中，在RNAi藥劑之有義股之一或多個端末端或其附近包括一或多個反向無鹼基殘基或反向無鹼基位點允許增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。

【0118】 在一些實施例中，一或多個反向無鹼基殘基(invAb)添加至有義股之5'端。在一些實施例中，將一或多個反向無鹼基殘基插入靶向配位體與RNAi藥劑之有義股的核苷酸序列之間。反向無鹼基殘基可經由磷酸酯鍵、硫代磷酸酯鍵(例如，本文中展示為(invAb)s))或其他核苷間鍵連接。在一些實施例中，在RNAi藥劑之有義股之末端或末端附近包括一或多個反向無鹼基殘基能夠增強RNAi藥劑之活性或其他所需特性。在一些實施例中，反向無鹼基(去氧核糖)殘基可經反向核糖醇(無鹼基核糖)殘基置換。在一些實施例中，反義股核心伸長序列之3'端或反義股序列之3'端可包括反向無鹼基殘基。反向無鹼基去氧核糖殘基之化學結構展示於下表11中。

RAGE RNAi藥劑

【0119】 本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑經設計以靶向 AGER (RAGE)基因上之特定位置(例如，SEQ ID NO:1 (NM_001136.5))。如本文中所定義，將反義股序列設計成當與 AGER 基因鹼基配對時，當反義股之 5'端核鹼基與該基因上在給定位置下游(朝向 3'端) 21 個核苷酸處的位置對準時，在該基因上之該給定位置靶向該基因。舉例而言，如本文中表 1 及表 2 中所說明，設計成在位置 177 處靶向 AGER 基因之反義股序列需要在與該基因鹼基配對時，該反義股之 5'端核鹼基與 AGER 基因之位置 197 對準。

【0120】 如本文所提供，RAGE RNAi 藥劑不需要反義股之位置 1 (5' → 3')處的核鹼基與該基因互補，其限制條件為在至少 16 個連續核苷酸之核心延伸段序列上存在反義股與基因至少 85% 互補(例如，至少 85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99 或 100% 互補)。舉例而言，對於經設計以靶向 AGER 基因之位置 177 的本文所揭示之 RAGE RNAi 藥劑，RAGE RNAi 藥劑之反義股的 5'端核鹼基必須與基因之位置 197 對準；然而，反義股之 5'端核鹼基可能但不必需與 AGER 基因之位置 197 互補，其限制條件為在至少 16 個連續核苷酸之核心延伸段序列上存在反義股與基因至少 85% 互補(例如，至少 85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99 或 100% 互補)。如尤其本文所揭示之各種實例所示，RAGE RNAi 藥劑之反義股對基因之特異性結合位點(例如，RAGE RNAi 藥劑是否經設計以靶向位置 177、位置 90、位置 330 或在一些其他位置處之 AGER 基因)為藉由 RAGE RNAi 藥劑達成之抑制水準的重要因素。(參見例如 Kamola 等人., *The siRNA Non-seed Region and Its Target Sequences are Auxiliary Determinants of Off-Target*

Effects, PLOS Computational Biology, 11(12), 圖1 (2015))。

【0121】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑靶向表1中所示之AGER序列之位置處或附近的AGER基因。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的反義股包括與表1中所揭示之目標RAGE 19-聚體序列完全互補、實質上互補或至少部分互補之核心延伸段序列。

表1. AGER (RAGE) 19-聚體mRNA目標序列(獲自智人晚期糖化終產物特異性受體(AGER)，轉錄物變異體1，GenBank NM_001136.5 (SEQ ID NO:1))

SEQ ID No.	AGER (RAGE) 19-聚體目標序列 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1上 序列之對應位置	靶向基因位置(如本文中 所提及)
22	GAAUGGAAACUGAACACAG	179-197	177
23	GUAGGUGCUCAAAACAUCA	92-110	90
24	GCAAUGAACAGGAAUGGAA	332-350	330
25	AAUGGAAACUGAACACAGG	180-198	178
26	CAGAUUCCUGGGAAGCCAG	386-404	384
27	CUGGGAAGCCAGAAAUUGU	393-411	391
28	CACUGGUGCUGAAGUGUAA	129-147	127
29	GACAGAAGCUUGGAAGGUC	202-220	200
30	GGAUGAGGGGAUUUUCGG	307-325	305
31	AUCCUGGGAAGCCAGAAA	389-407	387
32	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412
33	CCCUGCAGGGACUCUUAGC	481-499	479
34	CCUGCAGGGACUCUUAGCU	482-500	480
35	CCACCUUCUCCUGUAGCUU	642-660	640
36	CUUCUCCUGUAGCUUCAGC	646-664	644
37	UGCUGGUCCUCAGUCUGUG	63-81	61
38	GCUGGUCCUCAGUCUGUGG	64-82	62
39	UCCGUGUCUACCAGAUUCC	375-393	373
40	CGUGUCUACCAGAUUCCUG	377-395	375
41	CACCUUCUCCUGUAGCUUC	643-661	641
42	CCUCAAUCCACUGGAUGA	830-848	828
43	UAGAUUCUGCCUCUGAACU	411-429	409
44	GAUUCUGCCUCUGAACUCA	413-431	411

SEQ ID No.	AGER (RAGE) 19-聚體 目標序列 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1上 序列之對應位置	靶向基因位置(如本 文中所提及)
45	CUGGUGUCCCAAUAAGGU	435-453	433
46	GGUGUCCCAAUAAGGUGG	437-455	435
47	UUAGCUGGCACUUGGAUGG	495-513	493
48	UAAUGAGAAGGGAGUAUCU	529-547	527
49	GAGAAGGGAGUAUCUGUGA	533-551	531
50	GCAUCAGCAUCAUCGAACC	981-999	979
51	UGAACAGGAAUGGAAAGGA	336-354	334
52	CUACCGAGUCCGUGUCUAC	367-385	365
53	UGGGAAGCCAGAAAUUGUA	394-412	392
54	CCUAAUGAGAAGGGAGUAU	527-545	525

【0122】 智人晚期糖化終產物特異性受體(AGER)，轉錄物變異體1，GenBank NM_001136.5 (SEQ ID NO:1)，基因轉錄物(1420鹼基)：

1 apacagagcc agaaccccg aappaacag palacccgc ggaacagag ttgagcccg
 61 ggagccgc cccagccg pggggcag tagagccg caaacatca cagcccgat
 121 tggcagcc cccagccg agttaggt gcccacac aacacccc agggcggg
 181 atggaacg aacacagcc gacagagc ttgagccg cccccc agggaggg
 241 ccccgccg agttagcc ggtccccc caccgccc cccccc cggccgag
 301 gaccagga gggggat tccgggca ggcaggaac aggaaggaa aggaagcc
 361 gccaacac ccagcccg tccacaga tccgggag ccagaaat tagatccg
 421 cccggaac agggccg tcccaaaa ggagggaa tggggcag aggaagga
 481 ccccgagg accttagg ggcagggg tggagccc cggggca atgagaggg
 541 agtatccg naggacag ccagagaga cccagata gggcccca cccgagcc
 601 ggaggaat ggagccag ccggggag agatcccg cccacccc cccagat
 661 cagccagg ccccccag ccggggcc ggcacagc cccacagc ccgcccg
 721 ggagccg cccggagg agggcaat ggaggag ccagagcg gaggagga
 781 tcccgcca accgagcc gacccgga agtcccg cagccccc ccaaatca
 841 cccaggaat gaggcg cccggccc tcccccag ccgcccga tcccccga
 901 gaggggcc caggaccg gacccag cccggcc accaatca gccagggc
 961 ccaggaga ccccgcca gacagga cccagga gccagggg gccaacgc
 1021 agcccgcg ggagagag ggggggaa tccagccc gcccgcca tccggagg
 1081 cccgggaa gcccccgc tccgggg ccccgcg caagccgc naggcagg
 1141 agagagag agggccag aacccaga ggaagagg ggcgccc aacgaaca
 1201 ggggggaa cccaggaat ggcagagat tccggagg cccagggg cccagaga
 1261 gacccccc acagccc tttttt cccgagat gttccggt cagacaaat
 1321 ccccgcca taaatcc cccgagaa cccagggg cagccccc tccagaaa
 1381 gggccccc caatgga taaacacg acacatcg

[0123] 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置19 (5' → 3')能夠與表1中所揭示之19-聚體目標序列之位置1形成鹼基對。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置1 (5' → 3')能夠與表1中所揭示之19-聚體目標序列之位置19形成鹼基對。

[0124] 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括反義股，其中反

義股之位置2 (5'→3')能夠與表1中所揭示之19-聚體目標序列之位置18形成鹼基對。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括反義股，其中反義股之位置2至18 (5' → 3')能夠與表1中所揭示之19-聚體目標序列之位置18至2形成鹼基對。

【0125】 對於本文所揭示之RNAi藥劑，反義股之位置1處的核苷酸(自5'端→3'端)可與AGER基因極佳地互補，或可不與AGER基因互補。在一些實施例中，在反義股(5'端→ 3'端)之位置1處的核苷酸為U、A或dT。在一些實施例中，反義股之位置1 (5'端→3'端)處之核苷酸與有義股形成A:U或U:A鹼基對。

【0126】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→ 3'端) 2-18或2-19。在一些實施例中，RAGE RNAi有義股包含表2、表4、表5或表6中之有義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→ 3'端) 1-17、1-18或2-18。

【0127】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑由以下構成：(i)反義股，其包含表2或表3中之反義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→ 3'端) 2-18或2-19，及(ii)有義股，其包含表2、表4、表5或表6中之有義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→ 3'端) 1-17或1-18。

【0128】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括下表2中所示之核心19-聚體核苷酸序列。

表2. RAGE RNAi藥劑反義股及有義股核心延伸段鹼基序列(N=任何核鹼基；I=肌苷(次黃嘌呤)核苷酸)。

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
55	UUGUGUUCAGUUUCCAUUC	298	GAAUGGAAACUGAACACAA	179-197	177
56	AUGUGUUCAGUUUCCAUUC	299	GAAUGGAAACUGAACACAU	179-197	177
57	CUGUGUUCAGUUUCCAUUC	300	GAAUGGAAACUGAACACAG	179-197	177
58	NUGUGUUCAGUUUCCAUUC	301	GAAUGGAAACUGAACACAN	179-197	177
59	NUGUGUUCAGUUUCCAUUN	302	NAAUGGAAACUGAACACAN	179-197	177
60	UUGUGUUCAGUUUCCAUUC	303	GAAUGGAAACUIAACACAA	179-197	177
61	AUGUGUUCAGUUUCCAUUC	304	GAAUGGAAACUIAACACAU	179-197	177
62	CUGUGUUCAGUUUCCAUUC	305	GAAUGGAAACUIAACACAG	179-197	177
63	NUGUGUUCAGUUUCCAUUC	306	GAAUGGAAACUIAACACAN	179-197	177
64	NUGUGUUCAGUUUCCAUUN	307	NAAUGGAAACUIAACACAN	179-197	177
65	UGAUGUUUUGAGCACCUAC	308	GUAGGUGCUCAAAACAUCA	92-110	90
66	AGAUGUUUUGAGCACCUAC	309	GUAGGUGCUCAAAACAUCU	92-110	90
67	NGAUGUUUUGAGCACCUAC	310	GUAGGUGCUCAAAACAUCN	92-110	90
68	NGAUGUUUUGAGCACCUAN	311	NUAGGUGCUCAAAACAUCN	92-110	90
69	UCCAUUCCUGUUCAUUGC	312	GCAAUGAACAGGAAUGGAA	332-350	330
70	ACCAUUCCUGUUCAUUGC	313	GCAAUGAACAGGAAUGGAU	332-350	330
71	NUCCAUUCCUGUUCAUUGC	314	GCAAUGAACAGGAAUGGAN	332-350	330
72	NUCCAUUCCUGUUCAUUGN	315	NCAAUGAACAGGAAUGGAN	332-350	330
73	UCCAUUCCUGUUCAUUGC	316	GCAAUGAACAGGAAUIGAA	332-350	330
74	ACCAUUCCUGUUCAUUGC	317	GCAAUGAACAGGAAUIGAU	332-350	330
75	NUCCAUUCCUGUUCAUUGC	318	GCAAUGAACAGGAAUIGAN	332-350	330
76	NUCCAUUCCUGUUCAUUGN	319	NCAAUGAACAGGAAUIGAN	332-350	330

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
77	UCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	320	AAUGGAAACUGAACACAGA	180-198	178
78	ACUGUGUUCAGUUUCCAUIU	321	AAUGGAAACUGAACACAGU	180-198	178
79	CCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	322	AAUGGAAACUGAACACAGG	180-198	178
80	NCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	323	AAUGGAAACUGAACACAGN	180-198	178
81	NCUGUGUUCAGUUUCCAUN	324	NAUGGAAACUGAACACAGN	180-198	178
82	UCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	325	AAUGGAAACUGAACACAIA	180-198	178
83	ACUGUGUUCAGUUUCCAUIU	326	AAUGGAAACUGAACACAIU	180-198	178
84	CCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	327	AAUGGAAACUGAACACAIG	180-198	178
85	NCUGUGUUCAGUUUCCAUIU	328	AAUGGAAACUGAACACAIN	180-198	178
86	NCUGUGUUCAGUUUCCAUN	329	NAUGGAAACUGAACACAIN	180-198	178
87	UUGGCUUCCCAGGAAUCUG	330	CAGAUUCCUGGGAAGCCAA	386-404	384
88	AUGGCUUCCCAGGAAUCUG	331	CAGAUUCCUGGGAAGCCAU	386-404	384
89	CUGGCUUCCCAGGAAUCUG	332	CAGAUUCCUGGGAAGCCAG	386-404	384
90	NUGGCUUCCCAGGAAUCUG	333	CAGAUUCCUGGGAAGCCAN	386-404	384
91	NUGGCUUCCCAGGAAUCUN	334	NAGAUUCCUGGGAAGCCAN	386-404	384
92	UUGGCUUCCCAGGAAUCUG	335	CAGAUUCCUGGGAAICCAA	386-404	384
93	AUGGCUUCCCAGGAAUCUG	336	CAGAUUCCUGGGAAICCAU	386-404	384
94	CUGGCUUCCCAGGAAUCUG	337	CAGAUUCCUGGGAAICCAG	386-404	384
95	NUGGCUUCCCAGGAAUCUG	338	CAGAUUCCUGGGAAICCAN	386-404	384
96	NUGGCUUCCCAGGAAUCUN	339	NAGAUUCCUGGGAAICCAN	386-404	384
97	ACAAUUUCUGGCUUCCCAG	340	CUGGGAAGCCAGAAAUUGU	393-411	391
98	UCAAUUUCUGGCUUCCCAG	341	CUGGGAAGCCAGAAAUUGA	393-411	391
99	NCAAUUUCUGGCUUCCCAG	342	CUGGGAAGCCAGAAAUUGN	393-411	391

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
100	NCAAUUUCUGGCUUCCCAN	343	NUGGGAAGCCAGAAAUUGN	393-411	391
101	UUACACUUCAGCACCAGUG	344	CACUGGUGCUGAAGUGUAA	129-147	127
102	AUACACUUCAGCACCAGUG	345	CACUGGUGCUGAAGUGUAU	129-147	127
103	NUACACUUCAGCACCAGUG	346	CACUGGUGCUGAAGUGUAN	129-147	127
104	NUACACUUCAGCACCAGUN	347	NACUGGUGCUGAAGUGUAN	129-147	127
105	UACCUUCCAAGCUUCUGUC	348	GACAGAAGCUUGGAAGGUA	202-220	200
106	GACCUUCCAAGCUUCUGUC	349	GACAGAAGCUUGGAAGGUC	202-220	200
107	AACCUUCCAAGCUUCUGUC	350	GACAGAAGCUUGGAAGGUU	202-220	200
108	NACCUUCCAAGCUUCUGUC	351	GACAGAAGCUUGGAAGGUN	202-220	200
109	NACCUUCCAAGCUUCUGUN	352	NACAGAAGCUUGGAAGGUN	202-220	200
110	UACCUUCCAAGCUUCUGUC	353	GACAGAAGCUUGGAAGIUA	202-220	200
111	GACCUUCCAAGCUUCUGUC	354	GACAGAAGCUUGGAAGIUC	202-220	200
112	AACCUUCCAAGCUUCUGUC	355	GACAGAAGCUUGGAAGIUU	202-220	200
113	NACCUUCCAAGCUUCUGUC	356	GACAGAAGCUUGGAAGIUN	202-220	200
114	NACCUUCCAAGCUUCUGUN	357	NACAGAAGCUUGGAAGIUN	202-220	200
115	UCGGAAAAUCCCCUCAUCC	358	GGAUGAGGGGAUUUUCCGA	307-325	305
116	CCGGAAAAUCCCCUCAUCC	359	GGAUGAGGGGAUUUUCCGG	307-325	305
117	ACGGAAAAUCCCCUCAUCC	360	GGAUGAGGGGAUUUUCCGU	307-325	305
118	NCGGAAAAUCCCCUCAUCC	361	GGAUGAGGGGAUUUUCCGN	307-325	305
119	NCGGAAAAUCCCCUCAUCN	362	NGAUGAGGGGAUUUUCCGN	307-325	305
120	UCGGAAAAUCCCCUCAUCC	363	GGAUGAGGGGAUUUUCCIA	307-325	305
121	CCGGAAAAUCCCCUCAUCC	364	GGAUGAGGGGAUUUUCCIG	307-325	305
122	ACGGAAAAUCCCCUCAUCC	365	GGAUGAGGGGAUUUUCCIU	307-325	305

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
123	NCGGAAAAUCCCCUCAUCC	366	GGAUGAGGGGAUUUUCCIN	307-325	305
124	NCGGAAAAUCCCCUCAUCN	367	NGAUGAGGGGAUUUUCCIN	307-325	305
125	UUUCUGGCUUCCCAGGAAU	368	AUUCCUGGGAAGCUAGAAA	389-407	387
126	AUUCUGGCUUCCCAGGAAU	369	AUUCCUGGGAAGCUAGAAU	389-407	387
127	NUUCUGGCUUCCCAGGAAU	370	AUUCCUGGGAAGCUAGAAN	389-407	387
128	NUUCUGGCUUCCCAGGAAN	371	NUUCCUGGGAAGCUAGAAN	389-407	387
129	UUGAGUUCAGAGGCAGAAU	372	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412
130	GUGAGUUCAGAGGCAGAAU	373	AUUCUGCCUCUGAACUCAC	414-432	412
131	AUGAGUUCAGAGGCAGAAU	374	AUUCUGCCUCUGAACUCAU	414-432	412
132	NUGAGUUCAGAGGCAGAAU	375	AUUCUGCCUCUGAACUCAN	414-432	412
133	NUGAGUUCAGAGGCAGAAU	376	NUUCUGCCUCUGAACUCAN	414-432	412
134	UCUAAGAGUCCCUGCAGGG	377	CCCUGCAGGGACUCUUAGA	481-499	479
135	ACUAAGAGUCCCUGCAGGG	378	CCCUGCAGGGACUCUUAGU	481-499	479
136	GCUAAGAGUCCCUGCAGGG	379	CCCUGCAGGGACUCUUAGC	481-499	479
137	NCUAAGAGUCCCUGCAGGG	380	CCCUGCAGGGACUCUUAGN	481-499	479
138	NCUAAGAGUCCCUGCAGGN	381	NCCUGCAGGGACUCUUAGN	481-499	479
139	AGCUAAGAGUCCCUGCAGG	382	CCUGCAGGGACUCUUAGCU	482-500	480
140	UGCUAAGAGUCCCUGCAGG	383	CCUGCAGGGACUCUUAGCA	482-500	480
141	NGCUAAGAGUCCCUGCAGG	384	CCUGCAGGGACUCUUAGCN	482-500	480
142	NGCUAAGAGUCCCUGCAGN	385	NCUGCAGGGACUCUUAGCN	482-500	480
143	AGCUAAGAGUCCCUGCAGG	386	CCUGCAGGGACUCUUAICU	482-500	480
144	UGCUAAGAGUCCCUGCAGG	387	CCUGCAGGGACUCUUAICA	482-500	480
145	NGCUAAGAGUCCCUGCAGG	388	CCUGCAGGGACUCUUAICN	482-500	480

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
146	NGCUAAGAGUCCCUGCAGN	389	NCUGCAGGGACUCUUAICN	482-500	480
147	AAGCUACAGGAGAAGGUGG	390	CCACCUUCUCCUGUAGCUU	642-660	640
148	UAGCUACAGGAGAAGGUGG	391	CCACCUUCUCCUGUAGCUA	642-660	640
149	NAGCUACAGGAGAAGGUGG	392	CCACCUUCUCCUGUAGCUN	642-660	640
150	NAGCUACAGGAGAAGGUGN	393	NCACCUUCUCCUGUAGCUN	642-660	640
151	AAGCUACAGGAGAAGGUGG	394	CCACCUUCUCCUGUAICUU	642-660	640
152	UAGCUACAGGAGAAGGUGG	395	CCACCUUCUCCUGUAICUA	642-660	640
153	NAGCUACAGGAGAAGGUGG	396	CCACCUUCUCCUGUAICUN	642-660	640
154	NAGCUACAGGAGAAGGUGN	397	NCACCUUCUCCUGUAICUN	642-660	640
155	UCUGAAGCUACAGGAGAAG	398	CUUCUCCUGUAGCUUCAGA	646-664	644
156	ACUGAAGCUACAGGAGAAG	399	CUUCUCCUGUAGCUUCAGU	646-664	644
157	GCUGAAGCUACAGGAGAAG	400	CUUCUCCUGUAGCUUCAGC	646-664	644
158	NCUGAAGCUACAGGAGAAG	401	CUUCUCCUGUAGCUUCAGN	646-664	644
159	NCUGAAGCUACAGGAGAAN	402	NUUCUCCUGUAGCUUCAGN	646-664	644
160	UCUGAAGCUACAGGAGAAG	403	CUUCUCCUGUAGCUUCAIA	646-664	644
161	ACUGAAGCUACAGGAGAAG	404	CUUCUCCUGUAGCUUCAIU	646-664	644
162	GCUGAAGCUACAGGAGAAG	405	CUUCUCCUGUAGCUUCAIC	646-664	644
163	NCUGAAGCUACAGGAGAAG	406	CUUCUCCUGUAGCUUCAIN	646-664	644
164	NCUGAAGCUACAGGAGAAN	407	NUUCUCCUGUAGCUUCAIN	646-664	644
165	UACAGACUGAGGACCAGCA	408	UGCUGGUCCUCAGUCUGUA	63-81	61
166	AACAGACUGAGGACCAGCA	409	UGCUGGUCCUCAGUCUGUU	63-81	61
167	CACAGACUGAGGACCAGCA	410	UGCUGGUCCUCAGUCUGUG	63-81	61
168	NACAGACUGAGGACCAGCA	411	UGCUGGUCCUCAGUCUGUN	63-81	61

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
169	NACAGACUGAGGACCAGCN	412	UGCUGGUCCUCAGUCUGUN	63-81	61
170	UACAGACUGAGGACCAGCA	413	UGCUGGUCCUCAGUCUIUA	63-81	61
171	AACAGACUGAGGACCAGCA	414	UGCUGGUCCUCAGUCUIUU	63-81	61
172	CACAGACUGAGGACCAGCA	415	UGCUGGUCCUCAGUCUIUG	63-81	61
173	NACAGACUGAGGACCAGCA	416	UGCUGGUCCUCAGUCUIUN	63-81	61
174	NACAGACUGAGGACCAGCN	417	UGCUGGUCCUCAGUCUIUN	63-81	61
175	UCACAGACUGAGGACCAGC	418	GCUGGUCCUCAGUCUGUGA	64-82	62
176	ACACAGACUGAGGACCAGC	419	GCUGGUCCUCAGUCUGUGU	64-82	62
177	NCACAGACUGAGGACCAGC	420	GCUGGUCCUCAGUCUGUGN	64-82	62
178	NCACAGACUGAGGACCAGN	421	NCUGGUCCUCAGUCUGUGN	64-82	62
179	UCACAGACUGAGGACCAGC	422	GCUGGUCCUCAGUCUGUIA	64-82	62
180	ACACAGACUGAGGACCAGC	423	GCUGGUCCUCAGUCUGUIU	64-82	62
181	NCACAGACUGAGGACCAGC	424	GCUGGUCCUCAGUCUGUIN	64-82	62
182	NCACAGACUGAGGACCAGN	425	NCUGGUCCUCAGUCUGUIN	64-82	62
183	UCACAGACUGAGGACCAGC	426	GCUGGUCCUCAGUCUIUGA	64-82	62
184	ACACAGACUGAGGACCAGC	427	GCUGGUCCUCAGUCUIUGU	64-82	62
185	NCACAGACUGAGGACCAGC	428	GCUGGUCCUCAGUCUIUGN	64-82	62
186	NCACAGACUGAGGACCAGN	429	NCUGGUCCUCAGUCUIUGN	64-82	62
187	UGAAUCUGGUAGACACGGA	430	UCCGUGUCUACCAGAUUCA	375-393	373
188	AGAAUCUGGUAGACACGGA	431	UCCGUGUCUACCAGAUUCU	375-393	373
189	GGAAUCUGGUAGACACGGA	432	UCCGUGUCUACCAGAUUCC	375-393	373
190	NGAAUCUGGUAGACACGGA	433	UCCGUGUCUACCAGAUUCN	375-393	373
191	NGAAUCUGGUAGACACGGN	434	NCCGUGUCUACCAGAUUCN	375-393	373

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
192	UGAAUCUGGUAGACACGGA	435	UCCGUGUCUACCAIAUUCA	375-393	373
193	AGAAUCUGGUAGACACGGA	436	UCCGUGUCUACCAIAUUCU	375-393	373
194	GGAAUCUGGUAGACACGGA	437	UCCGUGUCUACCAIAUUCC	375-393	373
195	NGAAUCUGGUAGACACGGA	438	UCCGUGUCUACCAIAUUCN	375-393	373
196	NGAAUCUGGUAGACACGGN	439	NCCGUGUCUACCAIAUUCN	375-393	373
197	UAGGAAUCUGGUAGACACG	440	CGUGUCUACCAGAUUCCUA	377-395	375
198	AAGGAAUCUGGUAGACACG	441	CGUGUCUACCAGAUUCCUU	377-395	375
199	CAGGAAUCUGGUAGACACG	442	CGUGUCUACCAGAUUCCUG	377-395	375
200	NAGGAAUCUGGUAGACACG	443	CGUGUCUACCAGAUUCCUN	377-395	375
201	NAGGAAUCUGGUAGACACN	444	NGUGUCUACCAGAUUCCUN	377-395	375
202	UAAGCUACAGGAGAAGGUG	445	CACCUUCUCCUGUAGCUUA	643-661	641
203	AAAGCUACAGGAGAAGGUG	446	CACCUUCUCCUGUAGCUUU	643-661	641
204	GAAGCUACAGGAGAAGGUG	447	CACCUUCUCCUGUAGCUUC	643-661	641
205	NAAGCUACAGGAGAAGGUG	448	CACCUUCUCCUGUAGCUUN	643-661	641
206	NAAGCUACAGGAGAAGGUN	449	NACCUUCUCCUGUAGCUUN	643-661	641
207	UAAGCUACAGGAGAAGGUG	450	CACCUUCUCCUGUAICUUA	643-661	641
208	AAAGCUACAGGAGAAGGUG	451	CACCUUCUCCUGUAICUUU	643-661	641
209	GAAGCUACAGGAGAAGGUG	452	CACCUUCUCCUGUAICUUC	643-661	641
210	NAAGCUACAGGAGAAGGUG	453	CACCUUCUCCUGUAICUUN	643-661	641
211	NAAGCUACAGGAGAAGGUN	454	NACCUUCUCCUGUAICUUN	643-661	641
212	UCAUCCAGUGGAUUUGAGG	455	CCUCAAAUCCACUGGAUGA	830-848	828
213	ACAUCCAGUGGAUUUGAGG	456	CCUCAAAUCCACUGGAUGU	830-848	828
214	NCAUCCAGUGGAUUUGAGG	457	CCUCAAAUCCACUGGAUGN	830-848	828

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
215	NCAUCCAGUGGAUUUGAGN	458	NCUCAAUCCACUGGAUGN	830-848	828
216	UCAUCCAGUGGAUUUGAGG	459	CCUCAAUCCACUIGAUGA	830-848	828
217	ACAUCCAGUGGAUUUGAGG	460	CCUCAAUCCACUIGAUGU	830-848	828
218	NCAUCCAGUGGAUUUGAGG	461	CCUCAAUCCACUIGAUGN	830-848	828
219	NCAUCCAGUGGAUUUGAGN	462	NCUCAAUCCACUIGAUGN	830-848	828
220	AGUUCAGAGGCAGAAUCUA	463	UAGAUUCUGCCUCUGAACU	411-429	409
221	UGUUCAGAGGCAGAAUCUA	464	UAGAUUCUGCCUCUGAACA	411-429	409
222	NGUUCAGAGGCAGAAUCUA	465	UAGAUUCUGCCUCUGAACN	411-429	409
223	NGUUCAGAGGCAGAAUCUN	466	NAGAUUCUGCCUCUGAACN	411-429	409
224	AGUUCAGAGGCAGAAUCUA	467	UAGAUUCUGCCUCUIAACU	411-429	409
225	UGUUCAGAGGCAGAAUCUA	468	UAGAUUCUGCCUCUIAACA	411-429	409
226	NGUUCAGAGGCAGAAUCUA	469	UAGAUUCUGCCUCUIAACN	411-429	409
227	NGUUCAGAGGCAGAAUCUN	470	NAGAUUCUGCCUCUIAACN	411-429	409
228	UGAGUUCAGAGGCAGAAUC	471	GAUUCUGCCUCUGAACUCA	413-431	411
229	AGAGUUCAGAGGCAGAAUC	472	GAUUCUGCCUCUGAACUCU	413-431	411
230	NGAGUUCAGAGGCAGAAUN	473	GAUUCUGCCUCUGAACUCN	413-431	411
231	NGAGUUCAGAGGCAGAAUN	474	NAUUCUGCCUCUGAACUCN	413-431	411
232	ACCUUAUUGGGAACACCAG	475	CUGGUGUCCCCAAUAAGGU	435-453	433
233	UCCUUAUUGGGAACACCAG	476	CUGGUGUCCCCAAUAAGGA	435-453	433
234	NCCUUAUUGGGAACACCAG	477	CUGGUGUCCCCAAUAAGGN	435-453	433
235	NCCUUAUUGGGAACACCAN	478	NUGGUGUCCCCAAUAAGGN	435-453	433
236	UCACCUUAUUGGGAACACC	479	GGUGUCCCCAAUAAGGUGA	437-455	435
237	ACACCUUAUUGGGAACACC	480	GGUGUCCCCAAUAAGGUGU	437-455	435

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
238	CCACCUUAUUGGGAACACC	481	GGUGUUCCCAUAAGGUGG	437-455	435
239	NCACCUUAUUGGGAACACC	482	GGUGUUCCCAUAAGGUGN	437-455	435
240	NCACCUUAUUGGGAACACN	483	NGUGUUCCCAUAAGGUGN	437-455	435
241	UCACCUUAUUGGGAACACC	484	GGUGUUCCCAUAAIGUGA	437-455	435
242	ACACCUUAUUGGGAACACC	485	GGUGUUCCCAUAAIGUGU	437-455	435
243	CCACCUUAUUGGGAACACC	486	GGUGUUCCCAUAAIGUGG	437-455	435
244	NCACCUUAUUGGGAACACC	487	GGUGUUCCCAUAAIGUGN	437-455	435
245	NCACCUUAUUGGGAACACN	488	NGUGUUCCCAUAAIGUGN	437-455	435
246	UCAUCCAAGUGCCAGCUAA	489	UUAGCUGGCACUUGGAUGA	495-513	493
247	ACAUCCAAGUGCCAGCUAA	490	UUAGCUGGCACUUGGAUGU	495-513	493
248	CCAUCCAAGUGCCAGCUAA	491	UUAGCUGGCACUUGGAUGG	495-513	493
249	NCAUCCAAGUGCCAGCUAA	492	UUAGCUGGCACUUGGAUGN	495-513	493
250	NCAUCCAAGUGCCAGCUAN	493	NUAGCUGGCACUUGGAUGN	495-513	493
251	UCAUCCAAGUGCCAGCUAA	494	UUAGCUGGCACUUIGAUGA	495-513	493
252	ACAUCCAAGUGCCAGCUAA	495	UUAGCUGGCACUUIGAUGU	495-513	493
253	CCAUCCAAGUGCCAGCUAA	496	UUAGCUGGCACUUIGAUGG	495-513	493
254	NCAUCCAAGUGCCAGCUAA	497	UUAGCUGGCACUUIGAUGN	495-513	493
255	NCAUCCAAGUGCCAGCUAN	498	NUAGCUGGCACUUIGAUGN	495-513	493
256	AGAUACUCCCUUCUCAUUA	499	UAAUGAGAAGGGAGUAUCU	529-547	527
257	UGAUACUCCCUUCUCAUUA	500	UAAUGAGAAGGGAGUAUCA	529-547	527
258	NGAUACUCCCUUCUCAUUA	501	UAAUGAGAAGGGAGUAUCN	529-547	527
259	NGAUACUCCCUUCUCAUUN	502	NAAUGAGAAGGGAGUAUCN	529-547	527
260	AGAUACUCCCUUCUCAUUA	503	UAAUGAGAAGGGGAIUAUCU	529-547	527

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
261	UGAUACUCCCUUCUCAUUA	504	UAAUGAGAAGGGAIUAUCA	529-547	527
262	NGAUACUCCCUUCUCAUUA	505	UAAUGAGAAGGGAIUAUCN	529-547	527
263	NGAUACUCCCUUCUCAUUN	506	NAAUGAGAAGGGAIUAUCN	529-547	527
264	UCACAGAUACUCCCUUCUC	507	GAGAAGGGGAGUAUCUGUGA	533-551	531
265	ACACAGAUACUCCCUUCUC	508	GAGAAGGGGAGUAUCUGUGU	533-551	531
266	NCACAGAUACUCCCUUCUC	509	GAGAAGGGGAGUAUCUGUGN	533-551	531
267	NCACAGAUACUCCCUUCUN	510	NAGAAGGGGAGUAUCUGUGN	533-551	531
268	UCACAGAUACUCCCUUCUC	511	GAGAAGGGGAGUAUCUIUGA	533-551	531
269	ACACAGAUACUCCCUUCUC	512	GAGAAGGGGAGUAUCUIUGU	533-551	531
270	NCACAGAUACUCCCUUCUC	513	GAGAAGGGGAGUAUCUIUGN	533-551	531
271	NCACAGAUACUCCCUUCUN	514	NAGAAGGGGAGUAUCUIUGN	533-551	531
272	UGUUCGAUGAUGCUGAUGC	515	GCAUCAGCAUCAUCGAACA	981-999	979
273	AGUUCGAUGAUGCUGAUGC	516	GCAUCAGCAUCAUCGAACU	981-999	979
274	GGUUCGAUGAUGCUGAUGC	517	GCAUCAGCAUCAUCGAACC	981-999	979
275	NGUUCGAUGAUGCUGAUGC	518	GCAUCAGCAUCAUCGAACN	981-999	979
276	NGUUCGAUGAUGCUGAUGN	519	NCAUCAGCAUCAUCGAACN	981-999	979
277	UGUUCGAUGAUGCUGAUGC	520	GCAUCAGCAUCAUCIAACA	981-999	979
278	AGUUCGAUGAUGCUGAUGC	521	GCAUCAGCAUCAUCIAACU	981-999	979
279	GGUUCGAUGAUGCUGAUGC	522	GCAUCAGCAUCAUCIAACC	981-999	979
280	NGUUCGAUGAUGCUGAUGC	523	GCAUCAGCAUCAUCIAACN	981-999	979
281	NGUUCGAUGAUGCUGAUGN	524	NCAUCAGCAUCAUCIAACN	981-999	979
282	ACCUUCCAUUCCUGUUCA	525	UGAACAGGAAUGGAAAGGU	336-354	334
283	UCCUUCCAUUCCUGUUCA	526	UGAACAGGAAUGGAAAGGA	336-354	334

SEQ ID NO:.	反義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO:.	有義股鹼基序列 (5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO: 1上 之經鑑別序列的 相應位置	靶向基因 位置
284	NCCUUCCAUUCCUGUUCA	527	UGAACAGGAAUGGAAAGGN	336-354	334
285	NCCUUCCAUUCCUGUUCN	528	NGAACAGGAAUGGAAAGGN	336-354	334
286	AUAGACACGGACUCGGUAG	529	CUACCGAGUCCGUGUCUAA	367-385	365
287	UUAGACACGGACUCGGUAG	530	CUACCGAGUCCGUGUCUAU	367-385	365
288	NUAGACACGGACUCGGUAG	531	CUACCGAGUCCGUGUCUAN	367-385	365
289	NUAGACACGGACUCGGUAN	532	NUACCGAGUCCGUGUCUAN	367-385	365
290	AACAAUUUCUGGCUUCCCA	533	UGGGAAGCCAGAAAUUGUA	394-412	392
291	UACAAUUUCUGGCUUCCCA	534	UGGGAAGCCAGAAAUUGUU	394-412	392
292	NACAAUUUCUGGCUUCCCA	535	UGGGAAGCCAGAAAUUGUN	394-412	392
293	NACAAUUUCUGGCUUCCCN	536	NGGGAAGCCAGAAAUUGUN	394-412	392
294	AUACUCCCUUCUCAUAGG	537	CCUAAUGAGAAGGGAGUAA	527-545	525
295	UUACUCCCUUCUCAUAGG	538	CCUAAUGAGAAGGGAGUAU	527-545	525
296	NUACUCCCUUCUCAUAGG	539	CCUAAUGAGAAGGGAGUAN	527-545	525
297	NUACUCCCUUCUCAUAGN	540	NCUAAUGAGAAGGGAGUAN	527-545	525

【0129】 包含表2中之核苷酸序列或由其組成之RAGE RNAi藥劑有義股及反義股可為經修飾之核苷酸或未經修飾之核苷酸。在一些實施例中，具有包含表2中之核苷酸序列中之任一者或由其組成之有義股及反義股序列的RAGE RNAi藥劑為全部或實質上全部經修飾核苷酸。

【0130】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的反義股與表2中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的有義股與表2中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0131】 在一些實施例中，所揭示之RAGE RNAi藥劑的反義股包含至少15個與表2中之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸的連續核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的有義股包含至少15個與表2中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸的連續核苷酸。

【0132】 如本文中所使用，表2中所揭示之序列中所列的各N可獨立地選自任何及所有核鹼基(包括經修飾之核苷酸及未經修飾之核苷酸上所存在的核鹼基)。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置處之N核苷酸互補的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置處之N核苷酸不互補的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置處之N核苷酸相同的核鹼基。在一些實施例中，表2中所揭示之序列中所列的N核苷酸具有與另一股上對應位置處之N核苷酸不同的核鹼基。

【0133】 某些經修飾之RAGE RNAi藥劑有義股及反義股提供於表

3、表4、表5、表6及表10中。某些經修飾之RAGE RNAi藥劑反義股以及其基本未經修飾之核鹼基序列提供於表3中。某些經修飾之RAGE RNAi藥劑有義股以及其基本未經修飾之核鹼基序列提供於表4、5及6中。在形成RAGE RNAi藥劑時，表3、4、5及6以及上文表2中所列之基本鹼基序列中之每一者中之核苷酸中之每一者可為經修飾核苷酸。

【0134】 本文所描述之RAGE RNAi藥劑藉由反義股與有義股黏接而形成。含有表2、表4、表5或表6中所列序列之有義股可與含有表2或表3所列序列之任何反義股雜交，只要兩個序列在連續16、17、18、19、20或21個核苷酸序列上具有至少85%互補之區域。

【0135】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的核苷酸序列。

【0136】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含以下或由以下組成：具有表2、表3、表4、表5、表6或表10中之序列中之任一者的有義股及反義股之核鹼基序列的雙螺旋體。

【0137】 含有經修飾之核苷酸之反義股的實例提供於表3中。含有經修飾之核苷酸之有義股的實例提供於表4、5及6中。

【0138】 如表3、4、5、6及10中所用，使用以下記法指示經修飾之核苷酸、靶向基團及連接基團：

- A = 腺苷-3'-磷酸酯
- C = 胞苷-3'-磷酸酯
- G = 鳥苷-3'-磷酸酯
- U = 尿苷-3'-磷酸酯
- I = 肌苷-3'-磷酸酯

a = 2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯

as = 2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯

c = 2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯

cs = 2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯

g = 2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯

gs = 2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯

i = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

is = 2'-O-甲基肌苷-3'-硫代磷酸酯

t = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯

ts = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

u = 2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯

us = 2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

Af = 2'-氟腺苷-3'-磷酸酯

Afs = 2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯

Cf = 2'-氟胞苷-3'-磷酸酯

Cfs = 2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯

Gf = 2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯

Gfs = 2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯

Tf = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯

Tfs = 2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

Uf = 2'-氟尿苷-3'-磷酸酯

Ufs = 2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯

dT = 2'-去氧胸苷-3'-磷酸酯

A_{UNA} = 2',3'-開環-腺苷-3'-磷酸酯

A_{UNAS} = 2',3'-開環-腺苷-3'-硫代磷酸酯

C_{UNA} = 2',3'-開環-胞苷-3'-磷酸酯

C_{UNAS} = 2',3'-開環-胞苷-3'-硫代磷酸酯

G_{UNA} = 2',3'-開環-鳥苷-3'-磷酸酯

G_{UNAS} = 2',3'-開環-鳥苷-3'-硫代磷酸酯

U_{UNA} = 2',3'-開環-尿苷-3'-磷酸酯

U_{UNAS} = 2',3'-開環-尿苷-3'-硫代磷酸酯

a_{2N} = 參見表11

a_{2Ns} = 參見表11

(invAb) = 反向無鹼基去氧核糖核苷酸-5'-磷酸酯，參見表11

(invAb)s = 反向無鹼基去氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯，參見表11

s = 硫代磷酸酯鍵

p = 末端磷酸酯(如所合成)

vpdN = 膦酸乙烯酯去氧核糖核苷酸

cPrpa = 5'-膦酸環丙酯-2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯(參見表11)

cPrpas = 5'-膦酸環丙酯-2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯(參見表11)

cPrpu = 5'-膦酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯(參見表11)

cPrpus = 5'-膦酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯(參見表11)

(Alk-SS-C6) = 參見表11

(C6-SS-Alk) = 參見表11

(C6-SS-C6) = 參見表11

(6-SS-6) = 參見表11

(C6-SS-Alk-Me) = 參見表11

(NH₂-C6) = 參見表11

(TriAlk14) = 參見表11

(TriAlk14)s = 參見表11

-C6- = 參見表11

-C6s- = 參見表11

-L6-C6- = 參見表11

-L6-C6s- = 參見表11

-Alk-cyHex- = 參見表11

-Alk-cyHexs- = 參見表11

(TA14) = 參見表11 (結合後之(TriAlk14)s結構)

(TA14)s = 參見表11 (結合後之(TriAlk14)s結構)

【0139】 如一般熟習此項技術者將容易地理解，除非藉由序列(諸如(例如)藉由硫代磷酸酯鍵「s」)另外指明，否則當存在於寡核苷酸中時，核苷酸單體藉由5'-3'-磷酸二酯鍵相互連接。如一般熟習此項技術者將清楚地理解，包括如本文所揭示之經修飾之核苷酸序列中所展示之硫代磷酸酯鍵替代寡核苷酸中通常存在之磷酸二酯鍵。此外，一般熟習此項技術者將容易理解，離體給定寡核苷酸序列之3'端的末端核苷酸通常將在給定單體之相應3'位置處具有羥基(-OH)而非磷酸酯部分。另外，對於本文所揭示之實施例，當觀察各別股5'→3'時，插入反向無鹼基殘基使得去氧核糖之3'位置連接在各別股上之前述單體的3'端處(參見例如表11)。此外，如一般技術者將容易地理解及瞭解，雖然本文中所描繪之硫代磷酸酯化學結構通常展示陰離子位於硫原子上，但本文所揭示之發明涵蓋所有硫代磷酸

酯互變異構體(例如，其中硫原子具有雙鍵且陰離子位於氧原子上)。本文中除非另外明確指示，否則在描述本文中所揭示之RAGE RNAi藥劑及RAGE RNAi藥劑之組合物時使用一般熟習此項技術者之此類理解。

【0140】 與本文中所揭示之RAGE RNAi藥劑一起使用的靶向基團及連接基團的某些實例包括在下表11中所提供之化學結構中。各有義股及/或反義股可具有與序列之5'端及/或3'端結合的本文中所列舉之任何靶向基團或連接基團，以及其他靶向基團或連接基團。

表3. RAGE RNAi藥劑反義股序列

AS股ID	經修飾之反義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10308-AS	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10309-AS	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10311-AS	usCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	543	UCUGUGUUCAGUUUCCAUUCC	801
AM10312-AS	cPrpusCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	544	UCUGUGUUCAGUUUCCAUUCC	801
AM10314-AS	usUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	545	UUGGCUUCCCAGGAAUCUGGU	802
AM10315-AS	cPrpusUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	546	UUGGCUUCCCAGGAAUCUGGU	802
AM10317-AS	asCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	547	ACAAUUUCUGGCUUCCCAGGA	803
AM10318-AS	cPrpasCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	548	ACAAUUUCUGGCUUCCCAGGA	803
AM10467-AS	usUfsasCfaCfuUfcAfgCfaCfcAfgUfgGfsc	549	UUACACUUCAGCACCAGUGGC	804
AM10469-AS	usAfscsCfuUfcCfaAfgCfuUfcUfgUfcCfsg	550	UACCUUCCAAGCUUCUGUCCG	805
AM10471-AS	usCfsgsGfaAfaAfuCfcCfcUfcAfuCfcUfsg	551	UCGGAAAUCCCCUCAUCCUG	806
AM10473-AS	usUfsusCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfaAfuCfsu	552	UUUCUGGCUUCCCAGGAAUCU	807
AM10475-AS	usUfsgsAfgUfuCfaGfaGfgCfaGfaAfuCfsu	553	UUGAGUUCAGAGGCAGAAUCU	808
AM10477-AS	usCfsusAfaGfaGfuCfcCfuGfcAfgGfgUfsa	554	UCUAAGAGUCCCUGCAGGGUA	809
AM10479-AS	asGfscsUfaAfgAfgUfcCfcUfgCfaGfgGfsu	555	AGCUAAGAGUCCCUGCAGGGU	810
AM10481-AS	asAfsgsCfuAfcAfgGfaGfaAfgGfuGfgGfsa	556	AAGCUACAGGAGAAGGUGGGA	811
AM10483-AS	usCfsusGfaAfgCfuAfcAfgGfaGfaAfgGfsu	557	UCUGAAGCUACAGGAGAAGGU	812
AM10571-AS	usAfscsAfgAfcUfgAfgGfaCfcAfgCfaCfsc	558	UACAGACUGAGGACCAGCACC	813
AM10573-AS	usAfscsAfgAfC _{UNA} UfgAfgGfaCfcAfgCfaCfsc	559	UACAGACUGAGGACCAGCACC	813
AM10575-AS	usCfsasCfaGfaCfuGfaGfgAfcCfaGfcAfsc	560	UCACAGACUGAGGACCAGCAC	814
AM10717-AS	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsc	561	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCC	815
AM10720-AS	usUfsgsUfgUfU _{UNA} CfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	562	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10722-AS	usUfsgsUfgUfucaguUfuCfcAfuUfcCfsg	563	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10723-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10724-AS	usUfsgsuguucaGfuUfuCfcAfuuccsg	565	UUGUGUUCAGUUUCCAUUCCG	7
AM10752-AS	usGfsasUfgUfuUfuGfaGfcAfcCfuAfcUfsc	566	UGAUGUUUUGAGCACCUCACUC	9

AM10754-AS	usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	4	UCCAUCUGUUCAUUGCCU	8
AM10756-AS	usGfsasAfuCfuGfgUfaGfaCfaCfGfaCfsu	568	UGAAUCUGGUAGACACGGACU	818
AM10758-AS	usAfsGsGfaAfuCfuGfgUfaGfaCfaCfGfGsa	569	UAGGAAUCUGGUAGACACGGA	819
AM10760-AS	usAfsasGfcUfaCfaGfgAfgAfaGfgUfgGfsg	570	UAAGCUACAGGAGAAGGUGGG	820
AM10762-AS	usCfsasUfcCfaGfuGfgAfuUfuGfaGfgAfsg	571	UCAUCCAGUGGAUUUGAGGAG	821
AM10774-AS	asGfsusUfcAfgAfgGfcAfgAfaUfcUfaCfsc	572	AGUUCAGAGGCAGAAUCUACC	822
AM10776-AS	usGfsasGfuUfC _{UNA} AfgAfgGfcAfgAfaUfcUfsa	573	UGAGUUCAGAGGCAGAAUCUA	823
AM10778-AS	asCfscsUfuAfuUfgGfgAfaCfaCfcAfgCfsc	574	ACCUUAUUGGGAACACCAGCC	824
AM10780-AS	usCfsasCfcUfuAfuUfgGfgAfaCfaCfcAfsg	575	UCACCUUAUUGGGAACACCAG	825
AM10782-AS	usCfsasUfcCfaAfgUfgCfcAfgCfuAfaGfsc	576	UCAUCCAAGUGCCAGCUAAGC	826
AM10784-AS	asGfsasUfaCfuCfcCfuUfcUfcAfuUfaGfsg	577	AGAUACUCCCUUCUCAUUAAGG	827
AM10786-AS	usCfsasCfaGfaUfaCfuCfcCfuUfcUfcAfsc	578	UCACAGAUACUCCCUUCUCAC	828
AM10788-AS	usGfsusUfcGfaUfgAfuGfcUfgAfuGfcUfsg	579	UGUUCGAUGAUGCUGAUGCUG	829
AM11103-AS	cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	580	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11104-AS	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11188-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	582	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11190-AS	usUfsgsuguu _{CUNA} aguUfuCfcAfuuccsg	583	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11191-AS	usUfsgsugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	584	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11192-AS	usUfsgsugu _{UNA} ucaguUfuCfcAfuuccsg	585	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11194-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc	586	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11196-AS	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	587	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCA	830
AM11757-AS	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsg	588	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11758-AS	cPrpuUfgugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	589	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11759-AS	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsc	590	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11760-AS	cPrpuUfgugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	591	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11761-AS	usUfsgsugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	592	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11762-AS	cPrpusUfsgsugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsg	593	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCG	7
AM11763-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc	594	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11764-AS	cPrpusUfsgsugu _{UNAC} aguUfuCfcAfuuccsc	595	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCCC	815
AM11889-AS	usCfscsUfuUfcCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfsc	596	UCCUUCCAUCUCCUGUUCAUC	831

AM11892-AS	usUfsasGfaCfaCfgGfaCfuCfgGfuAfgUfsc	597	UUAGACACGGACUCGGUAGUC	832
AM11894-AS	asUfsasCfuCfcCfuUfcUfcAfuUfaGfgCfsa	598	AUACUCCCUUCUCAUAGGCA	833
AM11895-AS	cPrpusGfsasUfgUfuUfuGfaGfcAfcCfuAfcUfsc	599	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM11897-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	5	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM11898-AS	cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	6	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM12234-AS	cPrpusUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	602	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12236-AS	usUfscscauuccugUfuCfaUfugccsu	603	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12237-AS	cPrpusUfscscauuccugUfuCfaUfugccsu	604	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12240-AS	usUfscscauU _{UN} accugUfuCfaUfugccsu	605	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12241-AS	usUfscscaU _{UNA} uccugUfuCfaUfugccsu	606	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12245-AS	usUfscscauuccugUfuCfaUfugccsc	607	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCC	834
AM12593-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	608	UGAUGUUUUGAGCACCUACUG	835
AM12594-AS	usGfsasuguU _{UN} AuugaGfcAfcCfuacusc	609	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM12596-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusa	610	UGAUGUUUUGAGCACCUACUA	836
AM12755-AS	usUfscsCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	611	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12756-AS	cPrpusUfscsCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	612	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM12757-AS	cPrpuUfcCfaUfuccugUfuCfaUfuGfccsu	613	UUGCAUUCUGUUCAUUGCCU	8
AM14090-AS	usUfsgsUfguucaguUfuCfcAfuuccsg	614	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM14091-AS	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUGG	7
AM14093-AS	usGfsasUfguuuugaGfcAfcCfuacusc	616	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM14094-AS	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuAfcusc	617	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM14095-AS	usGfsasuguUfuugaGfcAfcCfuacusc	618	UGAUGUUUUGAGCACCUACUC	9
AM15021-AS	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	619	UUGUGUUCAGUUUCCAUCUCA	830
AM15767-AS	cPrpusAfsasAfaUfuucugGfcUfuCfcCfagsg	620	UACAAUUUCUGGCUUCCCAGG	837
AM15770-AS	cPrpusCfsusGfuGfuucagUfuUfcCfaUfucsc	621	UCUGUGUUCAGUUUCCAUCUC	801

表4. RAGE RNAi藥劑有義股序列(展示為不具有連接子、經結合靶向配位體或封端部分)

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10307-SS-NL	csggauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10310-SS-NL	gsgauggaAfAfCfugaacacaia	623	GGAAUGGAAACUGAACACAIA	839
AM10313-SS-NL	asccagauuCfCfUfgggaicca	624	ACCAGAUUCCUGGGAAICCAA	840
AM10316-SS-NL	usccugggaAfGfCfcgaaaauugu	625	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10466-SS-NL	gscacuggUfGfCfugaaguguaa	626	GCCACUGGUGCUGAAGUGUAA	842
AM10468-SS-NL	csggacagaAfGfCfuuggaagiua	627	CGGACAGAAGCUUGGAAGIUA	843
AM10470-SS-NL	csaggaugaGfGfGfgauuuuccia	628	CAGGAUGAGGGGAUUUUCCIA	844
AM10472-SS-NL	asgauuccuGfGfGfaagcuagaaa	629	AGAUUCCUGGGAAGCUAGAAA	845
AM10474-SS-NL	a_2NsgauucugCfCfUfcugaacucuaa	630	(A ^{2N})GAUUCUGCCUCUGAACUCA	846
AM10476-SS-NL	usaccugcAfGfGfgacucuuga	631	UACCCUGCAGGGACUCUAGA	847
AM10478-SS-NL	ascccugcaGfGfGfacucuuaicu	632	ACCCUGCAGGGACUCUUAICU	848
AM10480-SS-NL	uscccaccuUfCfUfcuguaicuu	633	UCCCACCUUCUCCUGUAICUU	849
AM10482-SS-NL	asccuucucCfUfGfuagcuucaia	634	ACCUUCUCCUGUAGCUUCAIA	850
AM10570-SS-NL	gsgugcuggUfCfCfucagucuiua	635	GGUGCUGGUCCUCAGUCUIUA	851
AM10572-SS-NL	gsgugcuggUfCfCfucagucugua	636	GGUGCUGGUCCUCAGUCUGUA	852
AM10574-SS-NL	gsugcugguCfCfUfcagucuguia	637	GUGCUGGUCCUCAGUCUGUIA	853
AM10576-SS-NL	gsugcugguCfCfUfcagucuiuga	638	GUGCUGGUCCUCAGUCUIUGA	854
AM10644-SS-NL	csggauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10716-SS-NL	gsggauggAfAfAfcugaacacaa	640	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM10718-SS-NL	csggauggAfAfAfcuiaacacaa	641	CGGAAUGGAAACUIAACACAA	856
AM10719-SS-NL	csggauggAfa_2NAfcuiaacacaa	642	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUIAACACAA	857
AM10721-SS-NL	csggauggAfAfAfcugaauacaa	643	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM10725-SS-NL	csggaauGfgAfaAfcugaacacaa	644	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10737-SS-NL	usccugggaAfGfCfcagaaaugu	645	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10751-SS-NL	gsaguagguGfCfUfcaaaacauca	646	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM10753-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggaauigaa	15	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM10755-SS-NL	asguccgugUfCfUfacciaiuuca	648	AGUCCGUGUCUACCAIAUUCA	861
AM10757-SS-NL	usccgugucUfAfCfcagauuccua	649	UCCGUGUCUACCAGAUUCCUA	862
AM10759-SS-NL	cscaccuuCfUfCfcuguaicua	650	CCCACCUUCUCCUGUAICUUA	863
AM10761-SS-NL	csuccucaaAfUfCfcacuiauga	651	CUCCUCAAUCCACUIGAUGA	864
AM10773-SS-NL	gsguaguuCfUfGfccucuiacu	652	GGUAGAUUCUGCCUCUIAACU	865
AM10775-SS-NL	usagauucuGfCfCfucugaacuca	653	UAGAUUCUGCCUCUGAACUCA	866
AM10777-SS-NL	gsgcuggugUfUfCfccaauaaggu	654	GGCUGGUGUUCCCAAUAAGGU	867
AM10779-SS-NL	csugguguuCfCfCfaauaagiuga	655	CUGGUGUUCCCAAUAAGIUGA	868
AM10781-SS-NL	gscuuagcuGfGfCfacuuigauga	656	GCUUAGCUGGCACUIGAUGA	869
AM10783-SS-NL	cscuaaugaGfAfAfgggaiuaucu	657	CCUAAUGAGAAGGGAIUAUCU	870
AM10785-SS-NL	gsugagaagGfGfAfguaucuiuga	658	GUGAGAAGGGAGUAUCUIUGA	871
AM10787-SS-NL	csagcaucaGfCfAfucauciaaca	659	CAGCAUCAGCAUCAUCIAACA	872
AM11105-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	660	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11106-SS-NL	csggauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11107-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	662	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11189-SS-NL	csggaauGfgAfaAfcugaauacaa	663	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM11193-SS-NL	gsggaauGfgAfaAfcugaacacaa	664	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM11195-SS_NL	usggaauGfgAfaAfcugaacacaa	665	UGGAAUGGAAACUGAACACAA	873
AM11197-SS-NL	csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaa	666	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUGAACACAA	874
AM11512-SS-NL	cggaauggAfAfAfcugaacacaa	667	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11513-SS-NL	csggauggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11514-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11515-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	670	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11516-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11517-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	672	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11888-SS-NL	gsaugaacaGfGfAfauggaaagga	673	GAUGAACAGGAAUGGAAAGGA	875
AM11890-SS-NL	gsaugaacaGfGfAfauggaaagia	674	GAUGAACAGGAAUGGAAAGIA	876
AM11891-SS-NL	gsacuaccgAfGfUfccgugucuaa	675	GACUACCGAGUCCGUGUCUAA	877
AM11893-SS-NL	usgccuaauGfAfGfaaggguau	676	UGCCUAAUGAGAAGGGAGUAU	878
AM11896-SS-NL	gsaguagguGfcUfcAfaaacauc	677	GAGUAGGUGCUCAAAACAUC	20
AM11899-SS-NL	gsaguagiuGfcUfcAfaaacauc	678	GAGUAGIUGCUCAAAACAUC	879
AM11900-SS-NL	gsaguagGfuGfcUfcaaaacauc	14	GAGUAGGUGCUCAAAACAUC	20
AM11901-SS-NL	gsaguagguGfcUfcaaaacauc	680	GAGUAGGUGCUCAAAACAUC	20
AM12235-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	681	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM12238-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	682	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12239-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	683	AGGCAAUGAACAGGAAUGIAA	881
AM12242-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	684	AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	882
AM12243-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaigaaugaa	685	AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	883
AM12244-SS-NL	asggcaaUfgAfaCfaggaauigaa	686	GGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	884
AM12592-SS-NL	csaguagGfuGfcUfcaaaacauc	687	CAGUAGGUGCUCAAAACAUC	885
AM12595-SS-NL	usa_2NguagGfuGfcUfcaaaacauc	688	U(A ^{2N})GUAGGUGCUCAAAACAUC	886
AM12597-SS-NL	gsaguagguGfcUfcAfaaacauc	689	GAGUAGGUGCUCAAAACAUC	20
AM12754-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggaauigaa	690	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12910-SS-NL	gsaguagGfuGfcUfcaaaacauc	14	GAGUAGGUGCUCAAAACAUC	20
AM12911-SS-NL	asggcaaugAfAfCfaggaauigaa	15	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM13987-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM14092-SS-NL	csggaauaggAfaAfcUfgaacacaa	694	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM15766-SS-NL	cscugggaaGfCfCfagaaaauugua	695	CCUGGGAAGCCAGAAAUUGUA	887
AM16133-SS-NL	csggaauaggAfAfAfcugaacacaa	13	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

(A^{2N}) = 含2-胺基腺嘌呤之核苷酸；I = 次黃嘌呤(肌苷)核苷酸

表5. RAGE RNAi藥劑有義股序列(展示為具有TriAlk14連接子(結構資訊參見表11))。

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10307-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10310-SS	(TriAlk14)gsgaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	698	GGAAUGGAAACUGAACACAIA	839
AM10313-SS	(TriAlk14)asccagauuCfCfUfgggaiccaas(invAb)	699	ACCAGAUUCCUGGGAAICCAA	840
AM10316-SS	(TriAlk14)usccugggaAfGfCfcagaaaauugus(invAb)	700	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10466-SS	(TriAlk14)gscacuggUfGfCfugaaguguaas(invAb)	701	GCCACUGGUGCUGAAGUGUAA	842
AM10468-SS	(TriAlk14)csggacagaAfGfCfuuggaagiuas(invAb)	702	CGGACAGAAGCUUGGAAGIUA	843
AM10470-SS	(TriAlk14)csaggaugaGfGfGfgauuuuccias(invAb)	703	CAGGAUGAGGGGAUUUUCCIA	844
AM10472-SS	(TriAlk14)asgauuccuGfGfGfaagcuagaaas(invAb)	704	AGAUUCCUGGGAAGCUAGAAA	845
AM10474-SS	(TriAlk14)a_2NsgauucugCfCfUfcugaacucaas(invAb)	705	(A ^{2N})GAUUCUGCCUCUGAACUCA	846
AM10476-SS	(TriAlk14)usaccugcAfGfGfgacucuagagas(invAb)	706	UACCCUGCAGGGACUCUAGA	847
AM10478-SS	(TriAlk14)ascccugcaGfGfGfacucuuaicus(invAb)	707	ACCCUGCAGGGACUCUUAICU	848
AM10480-SS	(TriAlk14)uscccaccuUfCfUfccuguaicuus(invAb)	708	UCCCACCUUCUCCUGUAICUU	849
AM10482-SS	(TriAlk14)asccuucucCfUfGfuagcuucaias(invAb)	709	ACCUUCUCCUGUAGCUUCAIA	850
AM10570-SS	(TriAlk14)gsgugcuggUfCfCfcagucuiuas(invAb)	710	GGUGCUGGUCCUCAGUCUIUA	851
AM10572-SS	(TriAlk14)gsgugcuggUfCfCfcagucuguas(invAb)	711	GGUGCUGGUCCUCAGUCUGUA	852
AM10574-SS	(TriAlk14)gsugcugguCfCfUfcagucuguias(invAb)	712	GUGCUGGUCCUCAGUCUGUIA	853

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM10576-SS	(TriAlk14)gsugcugguCfCfUfcagucuiugas(invAb)	713	GUGCUGGUCCUCAGUCUIUGA	854
AM10644-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10716-SS	(TriAlk14)gsggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	715	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM10718-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	716	CGGAAUGGAAACUIAACACAA	856
AM10719-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	717	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUIAACACAA	857
AM10721-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaauacaas(invAb)	718	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858
AM10725-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	719	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM10737-SS	(TriAlk14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	720	UCCUGGGAAGCCAGAAAUUGU	841
AM10751-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfCfUfcaaaacaucas(invAb)	721	GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA	20
AM10753-SS	(TriAlk14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	18	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM10755-SS	(TriAlk14)asguccgugUfCfUfacciaiuucas(invAb)	723	AGUCCGUGUCUACCAIAUUCA	861
AM10757-SS	(TriAlk14)usccgugucUfAfCfcagauuccuas(invAb)	724	UCCGUGUCUACCAGAUUCCUA	862
AM10759-SS	(TriAlk14)cscacccuuCfUfCfcuguaicuuas(invAb)	725	CCCACCUUCUCCUGUAICUUA	863
AM10761-SS	(TriAlk14)csuccucaaAfUfCfcacuigaugas(invAb)	726	CUCCUCAAUCCACUIGAUGA	864
AM10773-SS	(TriAlk14)gsguagauuCfUfGfccucuiacus(invAb)	727	GGUAGAUUCUGCCUCUIACU	865
AM10775-SS	(TriAlk14)usagauucuGfCfCfcugaacucas(invAb)	728	UAGAUUCUGCCUCUGAACUCA	866
AM10777-SS	(TriAlk14)gsgcuggugUfUfCfccaauaaggus(invAb)	729	GGCUGGUGUUCCCAAUAAGGU	867
AM10779-SS	(TriAlk14)csugguguuCfCfCfaauaagiugas(invAb)	730	CUGGUGUUCCCAAUAAGIUGA	868
AM10781-SS	(TriAlk14)gscuuagcuGfGfCfacuigaugas(invAb)	731	GCUUAGCUGGCACUUIGAUGA	869
AM10783-SS	(TriAlk14)cscuaaugaGfAfAfgggaiuaucus(invAb)	732	CCUAAUGAGAAGGGAIUAUCU	870
AM10785-SS	(TriAlk14)gsugagaagGfGfAfguauuiugas(invAb)	733	GUGAGAAGGGAGUAUCUIUGA	871
AM10787-SS	(TriAlk14)csagcaucaGfCfAfucauciaacas(invAb)	734	CAGCAUCAGCAUCAUCIAACA	872
AM11105-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	735	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11106-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	736	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11107-SS	(TriAlk14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	737	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11189-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	738	CGGAAUGGAAACUGAAUACAA	858

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM11193-SS	(TriAlk14)gsggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	739	GGGAAUGGAAACUGAACACAA	855
AM11195-SS	(TriAlk14)usggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	740	UGGAAUGGAAACUGAACACAA	873
AM11197-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaas(invAb)	741	CGGAAUGGA(A ^{2N})ACUGAACACAA	874
AM11512-SS	(TriAlk14)cggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	742	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11513-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11514-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11515-SS	(TriAlk14)cggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	745	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11516-SS	(TriAlk14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11517-SS	(TriAlk14)cggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	747	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM11888-SS	(TriAlk14)gsaugaacaGfGfAfauggaaaggas(invAb)	748	GAUGAACAGGAAUGGAAAGGA	875
AM11890-SS	(TriAlk14)gsaugaacaGfGfAfauggaaagias(invAb)	749	GAUGAACAGGAAUGGAAAGIA	876
AM11891-SS	(TriAlk14)gsacuaccgAfGfUfccgugucuaas(invAb)	750	GACUACCGAGUCCGUGUCUAA	877
AM11893-SS	(TriAlk14)usgccuaauGfAfGfaagggaguaus(invAb)	751	UGCCUAAUGAGAAGGGAGUAU	878
AM11896-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfcAfaaacaucas(invAb)	752	GAGUAGGUGCUCUAAAACAUCA	20
AM11899-SS	(TriAlk14)gsaguagiuGfcUfcAfaaacaucas(invAb)	753	GAGUAGIUGCUCUAAAACAUCA	879
AM11900-SS	(TriAlk14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	17	GAGUAGGUGCUCUAAAACAUCA	20
AM11901-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfcaaaacaucas(invAb)	755	GAGUAGGUGCUCUAAAACAUCA	20
AM12235-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	756	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM12238-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	757	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12239-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	758	AGGCAAUGAACAGGAAUGIAA	881
AM12242-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	759	AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	882
AM12243-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaigaauigaas(invAb)	760	AGGCAAUGAACAGIAAUGGAA	883
AM12244-SS	(TriAlk14)asggcaaUfgAfaCfaggaauigaas(invAb)	761	GGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	884
AM12592-SS	(TriAlk14)csaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	762	CAGUAGGUGCUCUAAAACAUCA	885
AM12595-SS	(TriAlk14)usa_2NguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	763	U(A ^{2N})GUAGGUGCUCUAAAACAUCA	886
AM12597-SS	(TriAlk14)gsaguagguGfcUfCfaaaacaucas(invAb)	764	GAGUAGGUGCUCUAAAACAUCA	20

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	基本鹼基序列(5' → 3') (顯示為未經修飾之核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM12754-SS	(TriAlk14)asggcaaugAfAfCfaggaauggaas(invAb)	765	AGGCAAUGAACAGGAAUGGAA	880
AM12910-SS	(TriAlk14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	17	GAGUAGGUGUCUAAAACAUCA	20
AM12911-SS	(TriAlk14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	18	AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA	21
AM13987-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	16	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM14092-SS	(TriAlk14)csggaauaggAfaAfcUfgaacacaas(invAb)	769	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19
AM15766-SS	(TriAlk14)cscugggaaGfCfCfagaaauuguas(invAb)	770	CCUGGGAAGCCAGAAAUUGUA	887
AM16133-SS	(TriAlk14)scsggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	771	CGGAAUGGAAACUGAACACAA	19

(A^{2N}) = 含2-胺基腺嘌呤之核苷酸；I = 次黃嘌呤(肌苷)核苷酸

表6. RAGE RNAi藥劑有義股序列(展示為具有靶向配位體結合物。αvβ6-SM6.1結構展示於表11中，且Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)結構展示於圖1中。)

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	對應有義股AM數目不具有連接子或結合物 (參見表4)
CS000363	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	AM10307-SS-NL
CS000368	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	773	AM11105-SS-NL
CS000369	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	774	AM11106-SS-NL
CS000386	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)cggaauaggAfAfAfcugaacacaa(invAb)	775	AM11107-SS-NL
CS000497	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	AM11189-SS-NL
CS000499	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	AM10725-SS-NL
CS000503	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsagaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	778	AM11193-SS-NL
CS000505	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)usagaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	AM11195-SS-NL
CS000507	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauGfgAfa_2NAfcugaacacaas(invAb)	780	AM11197-SS-NL
CS000531	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauaggAfAfAfcugaauacaas(invAb)	781	AM10721-SS-NL

股ID	經修飾之有義股(5' → 3')	SEQ ID NO.	對應有義股AM數目不具有連接子或結合物 (參見表4)
CS000672	αvβ6-SM6.1-L6-C6-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	782	AM11514-SS-NL
CS000673	αvβ6-SM6.1-L6-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	783	AM11515-SS-NL
CS000674	αvβ6-SM6.1-Alk-cyHex-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	784	AM11516-SS-NL
CS000675	αvβ6-SM6.1-Alk-cyHexs-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	785	AM11517-SS-NL
CS000690	αvβ6-pep1-C6-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	786	AM11514-SS-NL
CS000691	αvβ6-pep1-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	787	AM11515-SS-NL
CS000986	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	788	AM10716-SS-NL
CS000988	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	789	AM10718-SS-NL
CS000989	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	790	AM10719-SS-NL
CS001021	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	AM10310-SS-NL
CS001024	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)asccagauuCfCfUfgggaiccaas(invAb)	792	AM10313-SS-NL
CS001027	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)usccugggaAfGfCfcagaaauugus(invAb)	793	AM10316-SS-NL
CS001579	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	11	AM12910-SS-NL
CS001582	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	12	AM12911-SS-NL
CS002138	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)csggaauggAfaAfcUfgaacacaas(invAb)	796	AM14092-SS-NL
CS002399	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca(invAb)	797	AM12910-SS-NL
CS002976	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)cscugggaaGfCfCfagaaauuguas(invAb)	798	AM15766-SS-NL
CS003048	Tri-SM6.1-αvβ6-(TA14)scsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	799	AM10307-SS-NL

【0141】 本文所揭示之RAGE RNAi藥劑藉由反義股與有義股黏接而形成。含有表2、表4、表5或表6中所列序列之有義股可與含有表2或表3所列序列之任何反義股雜交，只要兩個序列在連續15、16、17、18、19、20或21個核苷酸序列上具有至少85%互補之區域。

【0142】 如上表5中所示，展示RAGE RNAi藥劑核苷酸序列之某些實例以在有義股之5'末端及3'末端中之一者或兩者處進一步包括反應性鍵聯基團。舉例而言，許多上表5中所示之RAGE RNAi藥劑有義股序列具有在核苷酸序列5'端處之(TriAlk14)鍵聯基團。其他鍵聯基團，諸如(NH₂-C₆)鍵聯基團或(6-SS-6)或(C₆-SS-C₆)鍵聯基團可同樣或替代地在某些實施例中存在。此類反應性連接基團定位成促進靶向配位體、靶向基團及/或PK/PD調節劑與本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的連接。連接或結合反應為此項技術中所熟知且使得在兩種分子或反應物之間形成共價鍵。用於本發明之範疇中之適合結合反應包括(但不限於)醯胺偶合反應、邁克爾加成反應(Michael addition reaction)、腈形成反應、反向需求狄爾斯-阿爾德環加成反應(inverse-demand Diels-Alder cycloaddition reaction)、肟接合及銅(I)-催化或應力促進之疊氮化合物-炔烴環加成反應環加成反應。

【0143】 在一些實施例中，靶向配位體，諸如本文所揭示之實例及圖中所示之整合素靶向配位體，可以經活化酯形式合成，諸如四氟苯基(TFP)酯，其可藉由反應性胺基(例如，NH₂-C₆)置換以使靶向配位體連接至本文所揭示之RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向配位體係以疊氮化合物形式合成，該等疊氮化合物可例如經由銅(I)-催化或應力促進之疊氮化合物-炔烴環加成反應結合至炔丙基(例如，TriAlk14)或DBCO基

團。

【0144】 另外，某些核苷酸序列可與有義股之3'末端端處的dT核苷酸，接著與(3' → 5')連接子(例如C6-SS-C6)合成。在一些實施例中，連接子可促進與額外組分，諸如(例如) PK/PD調節劑或一或多個靶向配位體之連接。如本文所描述，首先還原C6-SS-C6之二硫鍵，自分子移除dT，其接著可促進所需PK/PD調節劑之結合。末端dT核苷酸因此不係完全結合之構築體的一部分。

【0145】 在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的反義股與表3或表10中之反義股序列中的任一者相差0、1、2或3個核苷酸。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑的有義股與表4、表5、表6或表10中之有義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸。

【0146】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含表2或表3中之序列中之任一者的核苷酸序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含表2、表3或表10中之序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'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。在某些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含以下或由以下組成：表3或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列。

【0147】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包含表2或表4中之序列中之任一者的核苷酸序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包含表2、表4、表5、表6或表10中之序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'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。在某些實施例中，RAGE RNAi藥劑有義股包含以下或由以下組成：表3或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列。

【0148】對於本文所揭示之RNAi藥劑，反義股之位置1處的核苷酸(自5'端→3'端)可與AGER基因極佳地互補，或可不與AGER基因互補。在一些實施例中，反義股之位置1(5'端3'端)處的核苷酸為U、A或dT(或U、A或dT之經修飾型式)。在一些實施例中，反義股(5'端→3'端)之位置1處的核苷酸與有義股形成A:U或U:A鹼基對。

【0149】在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑反義股包含表2、表3或表10中之反義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'端) 2-18或2-19。在一些實施例中，RAGE RNAi有義股包含表2、表4、表5、表6或表10中之有義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'端) 1-17或1-18。

【0150】在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括(i)反義股，其包含表2、表3或表10中之反義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'端) 2-18或2-19，及(ii)有義股，其包含表2、表4、表5、表6或表10中之有義股序列中之任一者的核苷酸序列(自5'端→3'端) 1-17或1-18。

【0151】含有表2或表4中所列序列之有義股可與含有表2或表3所列序列之任何反義股雜交，只要兩個序列在連續16、17、18、19、20或21個核苷酸序列上具有至少85%互補之區域。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑具有由表4、表5、表6或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成之有義股，及由表3或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成之反義股。某些代表性序列對由表7A、7B、8、9A及9B中展示之雙螺旋ID編號例示。

【0152】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：由本文所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者表示的雙螺旋體。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑由本文所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者組成。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含本文所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股核苷酸序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含由本文中呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股核苷酸序列，及靶向配位體、靶向基團及/或其他非核苷酸基團，其中該靶向基團、鍵聯基團及/或其他非核苷酸基團共價連接(亦即，結合)至有義股或反義股。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包括本文所呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股經修飾核苷酸序列。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含由本文中呈現之雙螺旋體ID編號中之任一者的有義股及反義股經修飾核苷酸序列，及靶向配位體、靶向基團及/或其他非核苷酸基團，其中該靶向基團、鍵聯基團及/或其他非核苷酸基團共價連接至有義股或反義股。

【0153】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表2、7A、7B、8、9A、9B或10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且包含靶向基團。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表2、7A、7B、8、9A、9B或10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且包含一或多個 $\alpha v\beta 6$ 整合素靶向配位體。

【0154】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表2、7A、7B、8、9A、9B或10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且包含作為整合素靶向配位體之靶向基團。在一些實

施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表2、7A、7B、8、9A、9B或10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的核苷酸序列之反義股及有義股，且包含一或多個 $\alpha v\beta 6$ 整合素靶向配位體或 $\alpha v\beta 6$ 整合素靶向配位體叢集(例如，三牙 $\alpha v\beta 6$ 整合素靶向配位體)。

【0155】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表7A、7B、8、9A、9B及10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的經修飾核苷酸序列之反義股及有義股。

【0156】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含具有表7A、7B、8、9A、9B及10之反義股/有義股雙螺旋體中之任一者的經修飾核苷酸序列之反義股及有義股，且包含整合素靶向配位體。

【0157】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：表7A、7B、8、9A、9B及10之雙螺旋體中之任一者。

【0158】 **表7A.** 具有對應有義股及反義股ID編號及經修飾及未經修飾核苷酸序列之序列ID編號之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體。(展示為不具有連接劑或結合物)

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD07474	AM10308-AS	2	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07475	AM10309-AS	3	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07476	AM10311-AS	543	801	AM10310-SS-NL	623	839
AD07477	AM10312-AS	544	801	AM10310-SS-NL	623	839
AD07478	AM10314-AS	545	802	AM10313-SS-NL	624	840
AD07479	AM10315-AS	546	802	AM10313-SS-NL	624	840
AD07480	AM10317-AS	547	803	AM10316-SS-NL	625	841
AD07481	AM10318-AS	548	803	AM10316-SS-NL	625	841
AD07559	AM10467-AS	549	804	AM10466-SS-NL	626	842

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD07560	AM10469-AS	550	805	AM10468-SS-NL	627	843
AD07561	AM10471-AS	551	806	AM10470-SS-NL	628	844
AD07562	AM10473-AS	552	807	AM10472-SS-NL	629	845
AD07563	AM10475-AS	553	808	AM10474-SS-NL	630	846
AD07564	AM10477-AS	554	809	AM10476-SS-NL	631	847
AD07565	AM10479-AS	555	810	AM10478-SS-NL	632	848
AD07566	AM10481-AS	556	811	AM10480-SS-NL	633	849
AD07567	AM10483-AS	557	812	AM10482-SS-NL	634	850
AD07621	AM10571-AS	558	813	AM10570-SS-NL	635	851
AD07622	AM10573-AS	559	813	AM10572-SS-NL	636	852
AD07623	AM10575-AS	560	814	AM10574-SS-NL	637	853
AD07624	AM10575-AS	560	814	AM10576-SS-NL	638	854
AD07661	AM10308-AS	2	7	AM10644-SS-NL	13	19
AD07700	AM10717-AS	561	815	AM10716-SS-NL	640	855
AD07701	AM10308-AS	2	7	AM10718-SS-NL	641	856
AD07702	AM10308-AS	2	7	AM10719-SS-NL	642	857
AD07703	AM10720-AS	562	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07704	AM10308-AS	2	7	AM10721-SS-NL	643	858
AD07705	AM10722-AS	563	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07706	AM10723-AS	564	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07707	AM10724-AS	565	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07708	AM10723-AS	564	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD07715	AM10317-AS	547	803	AM10737-SS-NL	645	841
AD07725	AM10752-AS	566	9	AM10751-SS-NL	646	20
AD07726	AM10754-AS	4	8	AM10753-SS-NL	15	21
AD07727	AM10756-AS	568	818	AM10755-SS-NL	648	861
AD07728	AM10758-AS	569	819	AM10757-SS-NL	649	862
AD07729	AM10760-AS	570	820	AM10759-SS-NL	650	863
AD07730	AM10762-AS	571	821	AM10761-SS-NL	651	864
AD07736	AM10774-AS	572	822	AM10773-SS-NL	652	865
AD07737	AM10776-AS	573	823	AM10775-SS-NL	653	866
AD07738	AM10778-AS	574	824	AM10777-SS-NL	654	867
AD07739	AM10780-AS	575	825	AM10779-SS-NL	655	868
AD07740	AM10782-AS	576	826	AM10781-SS-NL	656	869
AD07741	AM10784-AS	577	827	AM10783-SS-NL	657	870
AD07742	AM10786-AS	578	828	AM10785-SS-NL	658	871
AD07743	AM10788-AS	579	829	AM10787-SS-NL	659	872

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD07972	AM11103-AS	580	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07973	AM11104-AS	581	7	AM10307-SS-NL	13	19
AD07974	AM11104-AS	581	7	AM11105-SS-NL	660	19
AD07975	AM11104-AS	581	7	AM11106-SS-NL	13	19
AD07976	AM11104-AS	581	7	AM11107-SS-NL	662	19
AD08030	AM10309-AS	3	7	AM10721-SS-NL	643	858
AD08031	AM11188-AS	582	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08032	AM10723-AS	564	7	AM11189-SS-NL	663	858
AD08033	AM11188-AS	582	7	AM11189-SS-NL	663	858
AD08034	AM11190-AS	583	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08035	AM11191-AS	584	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08036	AM11192-AS	585	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08037	AM11194-AS	586	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08038	AM11196-AS	587	830	AM11195-SS-NL	665	873
AD08039	AM10723-AS	564	7	AM11197-SS-NL	666	874
AD08258	AM10309-AS	3	7	AM11512-SS-NL	667	19
AD08259	AM10309-AS	3	7	AM11513-SS-NL	13	19
AD08260	AM10309-AS	3	7	AM11514-SS-NL	13	19
AD08261	AM10309-AS	3	7	AM11515-SS-NL	670	19
AD08262	AM10309-AS	3	7	AM11516-SS-NL	13	19
AD08263	AM10309-AS	3	7	AM11517-SS-NL	672	19
AD08432	AM11757-AS	588	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08433	AM11758-AS	589	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08434	AM11759-AS	590	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08435	AM11760-AS	591	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08436	AM11761-AS	592	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08437	AM11762-AS	593	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD08438	AM11763-AS	594	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08439	AM11764-AS	595	815	AM11193-SS-NL	664	855
AD08510	AM11889-AS	596	831	AM11888-SS-NL	673	875
AD08511	AM11889-AS	596	831	AM11890-SS-NL	674	876
AD08512	AM11892-AS	597	832	AM11891-SS-NL	675	877
AD08513	AM11894-AS	598	833	AM11893-SS-NL	676	878
AD08514	AM11895-AS	599	9	AM10751-SS-NL	646	20
AD08515	AM11897-AS	5	9	AM11896-SS-NL	677	20
AD08516	AM11898-AS	6	9	AM11896-SS-NL	677	20
AD08517	AM11898-AS	6	9	AM11899-SS-NL	678	879

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD08518	AM11897-AS	5	9	AM11900-SS-NL	14	20
AD08519	AM11898-AS	6	9	AM11900-SS-NL	14	20
AD08520	AM11897-AS	5	9	AM11901-SS-NL	680	20
AD08521	AM11898-AS	6	9	AM11901-SS-NL	680	20
AD08711	AM12234-AS	602	8	AM10753-SS-NL	15	21
AD08712	AM12236-AS	603	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD08713	AM12237-AS	604	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD08714	AM12236-AS	603	8	AM12238-SS-NL	682	880
AD08715	AM12236-AS	603	8	AM12239-SS-NL	683	881
AD08716	AM12240-AS	605	8	AM12238-SS-NL	682	880
AD08717	AM12241-AS	606	8	AM12238-SS-NL	682	880
AD08718	AM12236-AS	603	8	AM12242-SS-NL	684	882
AD08719	AM12236-AS	603	8	AM12243-SS-NL	685	883
AD08720	AM12245-AS	607	834	AM12244-SS-NL	686	884
AD08898	AM10309-AS	3	7	AM10644-SS-NL	13	19
AD08944	AM12593-AS	608	835	AM12592-SS-NL	687	885
AD08945	AM12594-AS	609	9	AM11900-SS-NL	14	20
AD08946	AM12596-AS	610	836	AM12595-SS-NL	688	886
AD08947	AM11897-AS	5	9	AM12597-SS-NL	689	20
AD09051	AM10754-AS	4	8	AM12754-SS-NL	690	880
AD09052	AM12234-AS	602	8	AM12754-SS-NL	690	880
AD09053	AM12236-AS	603	8	AM10753-SS-NL	15	21
AD09054	AM10754-AS	4	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD09055	AM12755-AS	611	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD09056	AM12756-AS	612	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD09057	AM12757-AS	613	8	AM12235-SS-NL	681	21
AD09150	AM11897-AS	5	9	AM12910-SS-NL	14	20
AD09151	AM11898-AS	6	9	AM12910-SS-NL	14	20
AD09152	AM10754-AS	4	8	AM12911-SS-NL	15	21
AD09797	AM10309-AS	3	7	AM13987-SS-NL	13	19
AD09868	AM10308-AS	2	7	AM13987-SS-NL	13	19
AD09870	AM14090-AS	614	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD09871	AM14091-AS	615	7	AM10725-SS-NL	644	19
AD09872	AM14091-AS	615	7	AM14092-SS-NL	694	19
AD09873	AM14093-AS	616	9	AM11900-SS-NL	14	20
AD09874	AM14094-AS	617	9	AM11900-SS-NL	14	20
AD09875	AM14095-AS	618	9	AM11900-SS-NL	14	20

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD09876	AM14095-AS	618	9	AM12597-SS-NL	689	20
AD09877	AM14095-AS	618	9	AM11896-SS-NL	677	20
AD10543	AM15021-AS	619	830	AM11195-SS-NL	665	873
AD11078	AM15767-AS	620	837	AM15766-SS-NL	695	887
AD11080	AM15770-AS	621	801	AM10310-SS-NL	623	839
AD11353	AM10309-AS	3	7	AM16133-SS-NL	13	19

【0159】 表7B. 具有對應有義股及反義股ID編號及經修飾及未經修飾之核苷酸序列之序列ID編號之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體。

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD07474	AM10308-AS	2	7	AM10307-SS	16	19
AD07475	AM10309-AS	3	7	AM10307-SS	16	19
AD07476	AM10311-AS	543	801	AM10310-SS	698	839
AD07477	AM10312-AS	544	801	AM10310-SS	698	839
AD07478	AM10314-AS	545	802	AM10313-SS	699	840
AD07479	AM10315-AS	546	802	AM10313-SS	699	840
AD07480	AM10317-AS	547	803	AM10316-SS	700	841
AD07481	AM10318-AS	548	803	AM10316-SS	700	841
AD07559	AM10467-AS	549	804	AM10466-SS	701	842
AD07560	AM10469-AS	550	805	AM10468-SS	702	843
AD07561	AM10471-AS	551	806	AM10470-SS	703	844
AD07562	AM10473-AS	552	807	AM10472-SS	704	845
AD07563	AM10475-AS	553	808	AM10474-SS	705	846
AD07564	AM10477-AS	554	809	AM10476-SS	706	847
AD07565	AM10479-AS	555	810	AM10478-SS	707	848
AD07566	AM10481-AS	556	811	AM10480-SS	708	849
AD07567	AM10483-AS	557	812	AM10482-SS	709	850
AD07621	AM10571-AS	558	813	AM10570-SS	710	851
AD07622	AM10573-AS	559	813	AM10572-SS	711	852
AD07623	AM10575-AS	560	814	AM10574-SS	712	853
AD07624	AM10575-AS	560	814	AM10576-SS	713	854
AD07661	AM10308-AS	2	7	AM10644-SS	16	19
AD07700	AM10717-AS	561	815	AM10716-SS	715	855

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD07701	AM10308-AS	2	7	AM10718-SS	716	856
AD07702	AM10308-AS	2	7	AM10719-SS	717	857
AD07703	AM10720-AS	562	7	AM10307-SS	16	19
AD07704	AM10308-AS	2	7	AM10721-SS	718	858
AD07705	AM10722-AS	563	7	AM10307-SS	16	19
AD07706	AM10723-AS	564	7	AM10307-SS	16	19
AD07707	AM10724-AS	565	7	AM10307-SS	16	19
AD07708	AM10723-AS	564	7	AM10725-SS	719	19
AD07715	AM10317-AS	547	803	AM10737-SS	720	841
AD07725	AM10752-AS	566	9	AM10751-SS	721	20
AD07726	AM10754-AS	4	8	AM10753-SS	18	21
AD07727	AM10756-AS	568	818	AM10755-SS	723	861
AD07728	AM10758-AS	569	819	AM10757-SS	724	862
AD07729	AM10760-AS	570	820	AM10759-SS	725	863
AD07730	AM10762-AS	571	821	AM10761-SS	726	864
AD07736	AM10774-AS	572	822	AM10773-SS	727	865
AD07737	AM10776-AS	573	823	AM10775-SS	728	866
AD07738	AM10778-AS	574	824	AM10777-SS	729	867
AD07739	AM10780-AS	575	825	AM10779-SS	730	868
AD07740	AM10782-AS	576	826	AM10781-SS	731	869
AD07741	AM10784-AS	577	827	AM10783-SS	732	870
AD07742	AM10786-AS	578	828	AM10785-SS	733	871
AD07743	AM10788-AS	579	829	AM10787-SS	734	872
AD07972	AM11103-AS	580	7	AM10307-SS	16	19
AD07973	AM11104-AS	581	7	AM10307-SS	16	19
AD07974	AM11104-AS	581	7	AM11105-SS	735	19
AD07975	AM11104-AS	581	7	AM11106-SS	736	19
AD07976	AM11104-AS	581	7	AM11107-SS	737	19
AD08030	AM10309-AS	3	7	AM10721-SS	718	858
AD08031	AM11188-AS	582	7	AM10725-SS	719	19
AD08032	AM10723-AS	564	7	AM11189-SS	738	858
AD08033	AM11188-AS	582	7	AM11189-SS	738	858
AD08034	AM11190-AS	583	7	AM10725-SS	719	19
AD08035	AM11191-AS	584	7	AM10725-SS	719	19
AD08036	AM11192-AS	585	7	AM10725-SS	719	19
AD08037	AM11194-AS	586	815	AM11193-SS	739	855
AD08038	AM11196-AS	587	830	AM11195-SS	740	873

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD08039	AM10723-AS	564	7	AM11197-SS	741	874
AD08258	AM10309-AS	3	7	AM11512-SS	742	19
AD08259	AM10309-AS	3	7	AM11513-SS	16	19
AD08260	AM10309-AS	3	7	AM11514-SS	16	19
AD08261	AM10309-AS	3	7	AM11515-SS	745	19
AD08262	AM10309-AS	3	7	AM11516-SS	16	19
AD08263	AM10309-AS	3	7	AM11517-SS	747	19
AD08432	AM11757-AS	588	7	AM10725-SS	719	19
AD08433	AM11758-AS	589	7	AM10725-SS	719	19
AD08434	AM11759-AS	590	815	AM11193-SS	739	855
AD08435	AM11760-AS	591	815	AM11193-SS	739	855
AD08436	AM11761-AS	592	815	AM11193-SS	739	855
AD08437	AM11762-AS	593	7	AM10725-SS	719	19
AD08438	AM11763-AS	594	815	AM11193-SS	739	855
AD08439	AM11764-AS	595	815	AM11193-SS	739	855
AD08510	AM11889-AS	596	831	AM11888-SS	748	875
AD08511	AM11889-AS	596	831	AM11890-SS	749	876
AD08512	AM11892-AS	597	832	AM11891-SS	750	877
AD08513	AM11894-AS	598	833	AM11893-SS	751	878
AD08514	AM11895-AS	599	9	AM10751-SS	721	20
AD08515	AM11897-AS	5	9	AM11896-SS	752	20
AD08516	AM11898-AS	6	9	AM11896-SS	752	20
AD08517	AM11898-AS	6	9	AM11899-SS	753	879
AD08518	AM11897-AS	5	9	AM11900-SS	17	20
AD08519	AM11898-AS	6	9	AM11900-SS	17	20
AD08520	AM11897-AS	5	9	AM11901-SS	755	20
AD08521	AM11898-AS	6	9	AM11901-SS	755	20
AD08711	AM12234-AS	602	8	AM10753-SS	18	21
AD08712	AM12236-AS	603	8	AM12235-SS	756	21
AD08713	AM12237-AS	604	8	AM12235-SS	756	21
AD08714	AM12236-AS	603	8	AM12238-SS	757	880
AD08715	AM12236-AS	603	8	AM12239-SS	758	881
AD08716	AM12240-AS	605	8	AM12238-SS	757	880
AD08717	AM12241-AS	606	8	AM12238-SS	757	880
AD08718	AM12236-AS	603	8	AM12242-SS	759	882
AD08719	AM12236-AS	603	8	AM12243-SS	760	883
AD08720	AM12245-AS	607	834	AM12244-SS	761	884

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AD08898	AM10309-AS	3	7	AM10644-SS	16	19
AD08944	AM12593-AS	608	835	AM12592-SS	762	885
AD08945	AM12594-AS	609	9	AM11900-SS	17	20
AD08946	AM12596-AS	610	836	AM12595-SS	763	886
AD08947	AM11897-AS	5	9	AM12597-SS	764	20
AD09051	AM10754-AS	4	8	AM12754-SS	765	880
AD09052	AM12234-AS	602	8	AM12754-SS	765	880
AD09053	AM12236-AS	603	8	AM10753-SS	18	21
AD09054	AM10754-AS	4	8	AM12235-SS	756	21
AD09055	AM12755-AS	611	8	AM12235-SS	756	21
AD09056	AM12756-AS	612	8	AM12235-SS	756	21
AD09057	AM12757-AS	613	8	AM12235-SS	756	21
AD09150	AM11897-AS	5	9	AM12910-SS	17	20
AD09151	AM11898-AS	6	9	AM12910-SS	17	20
AD09152	AM10754-AS	4	8	AM12911-SS	18	21
AD09797	AM10309-AS	3	7	AM13987-SS	16	19
AD09868	AM10308-AS	2	7	AM13987-SS	16	19
AD09870	AM14090-AS	614	7	AM10725-SS	719	19
AD09871	AM14091-AS	615	7	AM10725-SS	719	19
AD09872	AM14091-AS	615	7	AM14092-SS	769	19
AD09873	AM14093-AS	616	9	AM11900-SS	17	20
AD09874	AM14094-AS	617	9	AM11900-SS	17	20
AD09875	AM14095-AS	618	9	AM11900-SS	17	20
AD09876	AM14095-AS	618	9	AM12597-SS	764	20
AD09877	AM14095-AS	618	9	AM11896-SS	752	20
AD10543	AM15021-AS	619	830	AM11195-SS	740	873
AD11078	AM15767-AS	620	837	AM15766-SS	770	887
AD11080	AM15770-AS	621	801	AM10310-SS	698	839
AD11353	AM10309-AS	3	7	AM16133-SS	771	19

【0160】 表8. 具有對應有義股及反義股ID編號及經修飾及未經修飾核苷酸序列之序列ID編號之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體。(展示為具有靶向配位體結合物)

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AC000286	AM10308-AS	2	7	CS000363	10	19
AC000287	AM10309-AS	3	7	CS000363	10	19
AC000288	AM11103-AS	580	7	CS000363	10	19
AC000289	AM11104-AS	581	7	CS000363	10	19
AC000290	AM11104-AS	581	7	CS000368	773	19
AC000291	AM11104-AS	581	7	CS000369	774	19
AC000292	AM10309-AS	3	7	CS000363	10	19
AC000293	AM11103-AS	580	7	CS000363	10	19
AC000294	AM11104-AS	581	7	CS000363	10	19
AC000312	AM11104-AS	581	7	CS000386	775	19
AC000414	AM11188-AS	582	7	CS000497	776	858
AC000415	AM11190-AS	583	7	CS000499	777	19
AC000416	AM11191-AS	584	7	CS000499	777	19
AC000417	AM11192-AS	585	7	CS000499	777	19
AC000418	AM11194-AS	586	815	CS000503	778	855
AC000419	AM11196-AS	587	830	CS000505	779	873
AC000420	AM10723-AS	564	7	CS000507	780	874
AC000438	AM10308-AS	2	7	CS000531	781	858
AC000439	AM10723-AS	564	7	CS000499	777	19
AC000440	AM10309-AS	3	7	CS000531	781	858
AC000441	AM11188-AS	582	7	CS000499	777	19
AC000442	AM10723-AS	564	7	CS000497	776	858
AC000549	AM10309-AS	3	7	CS000672	782	19
AC000550	AM10309-AS	3	7	CS000673	783	19
AC000551	AM10309-AS	3	7	CS000674	784	19
AC000552	AM10309-AS	3	7	CS000675	785	19
AC000567	AM10309-AS	3	7	CS000690	786	19
AC000568	AM10309-AS	3	7	CS000691	787	19
AC000790	AM10717-AS	561	815	CS000986	788	855
AC000791	AM10308-AS	2	7	CS000988	789	856
AC000792	AM10308-AS	2	7	CS000989	790	857
AC000793	AM10720-AS	562	7	CS000363	10	19
AC000794	AM10722-AS	563	7	CS000363	10	19
AC000795	AM10723-AS	564	7	CS000363	10	19
AC000796	AM10724-AS	565	7	CS000363	10	19
AC000818	AM10311-AS	543	801	CS001021	791	839
AC000819	AM10312-AS	544	801	CS001021	791	839

雙螺旋體	AS ID	經AS修飾之SEQ ID NO:	未經AS修飾之SEQ ID NO:	SS ID	經SS修飾之SEQ ID NO:	未經SS修飾之SEQ ID NO:
AC000820	AM10314-AS	545	802	CS001024	792	840
AC000821	AM10315-AS	546	802	CS001024	792	840
AC000822	AM10317-AS	547	803	CS001027	793	841
AC000823	AM10318-AS	548	803	CS001027	793	841
AC001134	AM11762-AS	593	7	CS000499	777	19
AC001266	AM11897-AS	5	9	CS001579	11	20
AC001267	AM11898-AS	6	9	CS001579	11	20
AC001268	AM10754-AS	4	8	CS001582	12	21
AC001274	AM11757-AS	588	7	CS000499	777	19
AC001653	AM14090-AS	614	7	CS000499	777	19
AC001654	AM14091-AS	615	7	CS000499	777	19
AC001655	AM14091-AS	615	7	CS002138	796	19
AC001877	AM11897-AS	5	9	CS002399	797	20
AC002047	AM15021-AS	619	830	CS000505	779	873
AC002345	AM15767-AS	620	837	CS002976	798	887
AC002347	AM15770-AS	621	801	CS001021	791	839
AC002399	AM10309-AS	3	7	CS003048	799	19

【0161】 表9A. 參照靶向AGER (RAGE)基因上之位置的結合物雙螺旋體ID編號

雙螺旋體	AS ID	SS ID	靶向AGER基因位置 (對於SEQ ID NO:1)
AC000286	AM10308-AS	CS000363	177
AC000287	AM10309-AS	CS000363	177
AC000288	AM11103-AS	CS000363	177
AC000289	AM11104-AS	CS000363	177
AC000290	AM11104-AS	CS000368	177
AC000291	AM11104-AS	CS000369	177
AC000292	AM10309-AS	CS000363	177
AC000293	AM11103-AS	CS000363	177
AC000294	AM11104-AS	CS000363	177
AC000312	AM11104-AS	CS000386	177
AC000414	AM11188-AS	CS000497	177
AC000415	AM11190-AS	CS000499	177
AC000416	AM11191-AS	CS000499	177
AC000417	AM11192-AS	CS000499	177
AC000418	AM11194-AS	CS000503	177

雙螺旋體	AS ID	SS ID	靶向AGER基因位置 (對於SEQ ID NO:1)
AC000419	AM11196-AS	CS000505	177
AC000420	AM10723-AS	CS000507	177
AC000438	AM10308-AS	CS000531	177
AC000439	AM10723-AS	CS000499	177
AC000440	AM10309-AS	CS000531	177
AC000441	AM11188-AS	CS000499	177
AC000442	AM10723-AS	CS000497	177
AC000549	AM10309-AS	CS000672	177
AC000550	AM10309-AS	CS000673	177
AC000551	AM10309-AS	CS000674	177
AC000552	AM10309-AS	CS000675	177
AC000567	AM10309-AS	CS000690	177
AC000568	AM10309-AS	CS000691	177
AC000790	AM10717-AS	CS000986	177
AC000791	AM10308-AS	CS000988	177
AC000792	AM10308-AS	CS000989	177
AC000793	AM10720-AS	CS000363	177
AC000794	AM10722-AS	CS000363	177
AC000795	AM10723-AS	CS000363	177
AC000796	AM10724-AS	CS000363	177
AC000818	AM10311-AS	CS001021	178
AC000819	AM10312-AS	CS001021	178
AC000820	AM10314-AS	CS001024	384
AC000821	AM10315-AS	CS001024	384
AC000822	AM10317-AS	CS001027	391
AC000823	AM10318-AS	CS001027	391
AC001134	AM11762-AS	CS000499	177
AC001266	AM11897-AS	CS001579	90
AC001267	AM11898-AS	CS001579	90
AC001268	AM10754-AS	CS001582	330
AC001274	AM11757-AS	CS000499	177
AC001653	AM14090-AS	CS000499	177
AC001654	AM14091-AS	CS000499	177
AC001655	AM14091-AS	CS002138	177
AC001877	AM11897-AS	CS002399	90
AC002047	AM15021-AS	CS000505	177
AC002345	AM15767-AS	CS002976	392
AC002347	AM15770-AS	CS001021	178
AC002399	AM10309-AS	CS003048	177

【0162】 表9B. 參照靶向RAGE (AGER)基因上之位置的結合物ID

編號及對應AD雙螺旋體編號

AC雙螺旋體編號	對應AD雙螺旋體編號	靶向AGER基因位置 (對於SEQ ID NO:1)
AC000286	AD07474	177
AC000287	AD07475	177
AC000288	AD07972	177
AC000289	AD07973	177
AC000290	AD07974	177
AC000291	AD07975	177
AC000292	AD07475	177
AC000293	AD07972	177
AC000294	AD07973	177
AC000312	AD07976	177
AC000414	AD08033	177
AC000415	AD08034	177
AC000416	AD08035	177
AC000417	AD08036	177
AC000418	AD08037	177
AC000419	AD08038	177
AC000420	AD08039	177
AC000438	AD07704	177
AC000439	AD07708	177
AC000440	AD08030	177
AC000441	AD08031	177
AC000442	AD08032	177
AC000549	AD08260	177
AC000550	AD08261	177
AC000551	AD08262	177
AC000552	AD08263	177
AC000567	AD08260	177
AC000568	AD08261	177
AC000790	AD07700	177
AC000791	AD07701	177
AC000792	AD07702	177
AC000793	AD07703	177
AC000794	AD07705	177
AC000795	AD07706	177
AC000796	AD07707	177
AC000818	AD07476	178
AC000819	AD07477	178

AC雙螺旋體編號	對應AD雙螺旋體編號	靶向AGER基因位置 (對於SEQ ID NO:1)
AC000820	AD07478	384
AC000821	AD07479	384
AC000822	AD07480	391
AC000823	AD07481	391
AC001134	AD08437	177
AC001266	AD09150	90
AC001267	AD09151	90
AC001268	AD09152	330
AC001274	AD08432	177
AC001653	AD09870	177
AC001654	AD09871	177
AC001655	AD09872	177
AC001877	AD10075	90
AC002047	AD10543	177
AC002345	AD11078	392
AC002347	AD11080	178
AC002399	AD11353	177

【0163】 表10. 具有經化學修飾之反義股及有義股的結合物ID編號(包括連接子及結合物)

AC ID 編號	有義股(經結合靶向配位體完全修飾) (5' → 3')	SEQ ID NO:	反義股(5' → 3')	SEQ ID NO:
AC000286	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2
AC000287	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000288	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	580
AC000289	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581
AC000290	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	773	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581
AC000291	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	774	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581
AC000292	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000293	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpusUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	580
AC000294	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	10	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581
AC000312	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	775	cPrpuUfgUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	581
AC000414	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	582
AC000415	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguuCU _{NA} aguUfuCfcAfuuccsg	583
AC000416	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguU _{NA} caguUfuCfcAfuuccsg	584
AC000417	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguU _{NA} caguUfuCfcAfuuccsg	585
AC000418	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	778	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsc	586
AC000419	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	587
AC000420	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfa_2NAfcugaacacaas(invAb)	780	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564
AC000438	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaauacaas(invAb)	781	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2
AC000439	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564
AC000440	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaauacaas(invAb)	781	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000441	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	582
AC000442	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)csggaauGfGfAfaAfcugaauacaas(invAb)	776	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564
AC000549	α v β 6-SM6.1-L6-C6-csggaauGfGfAfaAfcugaacacaas(invAb)	782	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3

AC000550	$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -SM6.1-L6-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	783	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000551	$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -SM6.1-Alk-cyHex-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	784	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000552	$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -SM6.1-Alk-cyHexs-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	785	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000567	$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -pep1-C6-csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	786	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000568	$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -pep1-C6s-(invAb)scggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	787	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3
AC000790	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	788	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsc	561
AC000791	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcuiaacacaas(invAb)	789	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2
AC000792	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfa_2NAfcuiaacacaas(invAb)	790	usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	2
AC000793	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	usUfsgsUfgUfU _{UNA} CfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	562
AC000794	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	usUfsgsUfgUfucaguUfuCfcAfuUfcCfsg	563
AC000795	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	usUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsg	564
AC000796	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	10	usUfsgsuguucaGfuUfuCfcAfuuccsg	565
AC000818	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	usCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	543
AC000819	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	cPrpusCfsusGfuGfuUfcAfgUfuUfcCfaUfuCfsc	544
AC000820	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)asccagauuCfCfUfgggaaiccaas(invAb)	792	usUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	545
AC000821	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)asccagauuCfCfUfgggaaiccaas(invAb)	792	cPrpusUfsgsGfcUfuCfcCfaGfgAfaUfcUfgGfsu	546
AC000822	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)usccugggaAfGfCfcagaaaugus(invAb)	793	asCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	547
AC000823	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)usccugggaAfGfCfcagaaaugus(invAb)	793	cPrpasCfsasAfuUfuCfuGfgCfuUfcCfcAfgGfsa	548
AC001134	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	cPrpusUfsgsuguUUNAcaguUfuCfcAfuuccsg	593
AC001266	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	11	usGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	5
AC001267	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacaucas(invAb)	11	cPrpusGfsasuguuuugaGfcAfcCfuacusc	6
AC001268	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)asggcaaugAfAfCfaggaauigaas(invAb)	12	usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu	4
AC001274	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	cPrpuUfguguucaguUfuCfcAfuuccsg	588
AC001653	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsUfguucaguUfuCfcAfuuccsg	614
AC001654	Tri-SM6.1- $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -(TA14)csggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	777	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615

AC001655	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)cs ggauggAfaAfcUfgaacacaas(invAb)	796	usUfsgsuguUfcaguUfuCfcAfuuccsg	615
AC001877	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca(invAb)	797	usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc	5
AC002047	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)us ggaauGfgAfaAfcugaacacaas(invAb)	779	cPrpusUfsgsuguucaguUfuCfcAfuuccsa	619
AC002345	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)cscugggaaGfCfCfagaaauuguas(invAb)	798	cPrpusAfscsAfaUfuucugGfcUfuCfcCfagsg	620
AC002347	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)gs gaauggaAfAfCfugaacacaias(invAb)	791	cPrpusCfsusGfuGfuucagUfuUfcCfaUfucsc	621
AC002399	Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)scs ggauggAfAfAfcugaacacaas(invAb)	799	cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg	3

【0164】 在一些實施例中，製備RAGE RNAi藥劑或以鹽、混合鹽或游離酸形式提供。在一些實施例中，製備RAGE RNAi藥劑或以醫藥學上可接受之鹽形式提供。在一些實施例中，製備RAGE RNAi藥劑或以醫藥學上可接受之鈉鹽或鉀鹽形式提供。本文所描述之RNAi藥劑在遞送至表現AGER基因之細胞之後可在活體內及/或活體外抑制或阻斷一或多個AGER基因之表現。

靶向基團、鍵聯基團、藥物動力學/藥力學(PK/PD)調節劑及遞送媒劑

【0165】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑含有或與一或多個非核苷酸基團結合，包括(但不限於)靶向基團、鍵聯基團、藥物動力學/藥效學(PK/PD)調節劑、遞送聚合物或遞送媒劑。非核苷酸基團可增強RNAi藥劑之靶向、遞送或附接。非核苷酸基團可共價連接至有義股及/或反義股之3'端及/或5'端。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑含有連接至有義股之3'及/或5'端之非核苷酸基團。在一些實施例中，非核苷酸基團連接至RAGE RNAi藥劑有義股之5'端。非核苷酸基團可經由連接子/鍵聯基團而直接地或間接地連接至RNAi藥劑。在一些實施例中，非核苷酸基團經不穩定、可裂解或可逆鍵或連接子連接至RNAi藥劑。

【0166】 在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑或連接至其之結合物之藥物動力學或生物分佈特性，以改良細胞特異性或組織特異性分佈及結合物之細胞特異性吸收。在一些實施例中，非核苷酸基團增強RNAi藥劑之胞吞作用。

【0167】 靶向基團或靶向部分增強結合物或其所連接之RNAi藥劑的藥物動力學或生物分佈特性，以改良結合物或RNAi藥劑之細胞特異性(在一些情況下包括器官特異性)分佈及細胞特異性(或器官特異性)吸收。

靶向基團可為單價、二價、三價、四價或具有更高價數，以用於其所針對之目標。代表性目標基團包括(但不限於)對細胞表面分子具有親和力之化合物、對細胞表面分子具有親和力之細胞受體配位體、半抗原、抗體、單株抗體、抗體片段及抗體模擬物。在一些實施例中，靶向基團使用連接子連接至RNAi藥劑，該連接子諸如PEG連接子或一個、兩個或三個無鹼基及/或核糖醇(無鹼基核糖)殘基，該等殘基在一些情況下可充當連接子。

【0168】 具有或不具有連接子之靶向基團可附接至表2、3、4、5、6及10中所揭示之有義及/或反義股中之任一者的5'或3'端。連接子在有或無目標基團之情況下可連接至表2、3、4、5、6及10中所揭示之有義股及/或反義股中之任一者的5'或3'端。

【0169】 本文所描述之RAGE RNAi藥劑可在5'端及/或3'端處合成具有反應性基團，諸如胺基(在本文中亦稱為胺)。反應性基團隨後可用於使用此項技術中典型之方法連接靶向部分。

【0170】 舉例而言，在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑經合成在RNAi藥劑之有義股的5'端處具有NH₂-C₆基團。末端胺基隨後可反應以與例如包括 α v β 6整合素靶向配位體之基團形成結合物。在一些實施例中，本文所揭示之RAGE RNAi藥劑經合成為在RNAi藥劑之有義股的5'端處具有一或多個炔基基團。末端炔基隨後可反應以與例如包括 α v β 6整合素靶向配位體之基團形成結合物。

【0171】 在一些實施例中，靶向基團包含整合素靶向配位體。在一些實施例中，整合素靶向配位體為 α v β 6整合素靶向配位體。 α v β 6整合素靶向配位體之使用促進對其各別表面上具有 α v β 6之細胞的細胞特異性靶向，且整合素靶向配位體之結合可促進其所連接之治療劑(諸如RNAi藥

劑)進入細胞中，諸如上皮細胞，包括肺上皮細胞及腎上皮細胞。整合素靶向配位體可為單體或單價的(例如，具有單一整合素靶向部分)或多聚或多價的(例如，具有多個整合素靶向部分)。靶向基團可使用此項技術中已知之方法附接至RNAi寡核苷酸之3'端及/或5'端。靶向基團(諸如 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體)之製備描述於例如國際專利申請公開案第WO 2018/085415號及國際專利申請公開案第WO 2019/089765號，其中之每一者的內容以全文引用之方式併入本文中。

【0172】 在一些實施例中，靶向基團在不使用額外連接子之情況下連接至RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，靶向基團經設計以具有容易存在之連接子以促進與RAGE RNAi藥劑之鍵聯。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，兩種或更多種RNAi藥劑可使用相同連接子連接至其各別靶向基團。在一些實施例中，當組合物中包括兩種或更多種RNAi藥劑時，該兩種或更多種RNAi藥劑使用不同連接子連接至其對應靶向基團。

【0173】 在一些實施例中，連接基團與RNAi藥劑結合。鍵聯基團促進藥劑與靶向基團、藥物動力學調節劑、遞送聚合物或遞送媒劑之共價連接。鍵聯基團可連接至RNAi藥劑有義股或反義股之3'及/或5'端。在一些實施例中，連接基團連接至RNAi藥劑有義股。在一些實施例中，連接基團結合至RNAi藥劑有義股之5'或3'端。在一些實施例中，連接基團結合至RNAi藥劑有義股之5'端。鍵聯基團之實例包括(但不限於)：C6-SS-C6；6-SS-6；反應性基團，諸如一級胺(例如，NH₂-C6)及炔烴；烷基；無鹼基殘基/核苷酸；胺基酸；三炔烴官能化基團；核糖醇；及/或PEG基團。某些鍵聯基團之實例提供於表11中。

【0174】 連接子或連接基團為兩個原子之間的連接部分，其經由一或多個共價鍵將一個相關化學基團(諸如RNAi藥劑)或片段連接至另一相關化學基團(諸如靶向基團、藥物動力學調節劑或遞送聚合物)或片段。不穩定連接含有不穩定鍵。鍵聯可視情況包括使兩個所連接原子之間的距離增加之間隔子。間隔劑可進一步增加鍵聯的可撓性及/或長度。間隔基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基及芳炔基；其各自可含有一或多個雜原子、雜環、胺基酸、核苷酸及醣類。間隔基團在此項技術中已熟知且前述清單不意欲限制本發明之範疇。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑與聚乙二醇(PEG)部分結合或與具有12或更多個碳原子之疏水性基團，諸如膽固醇或軟脂醯基結合。

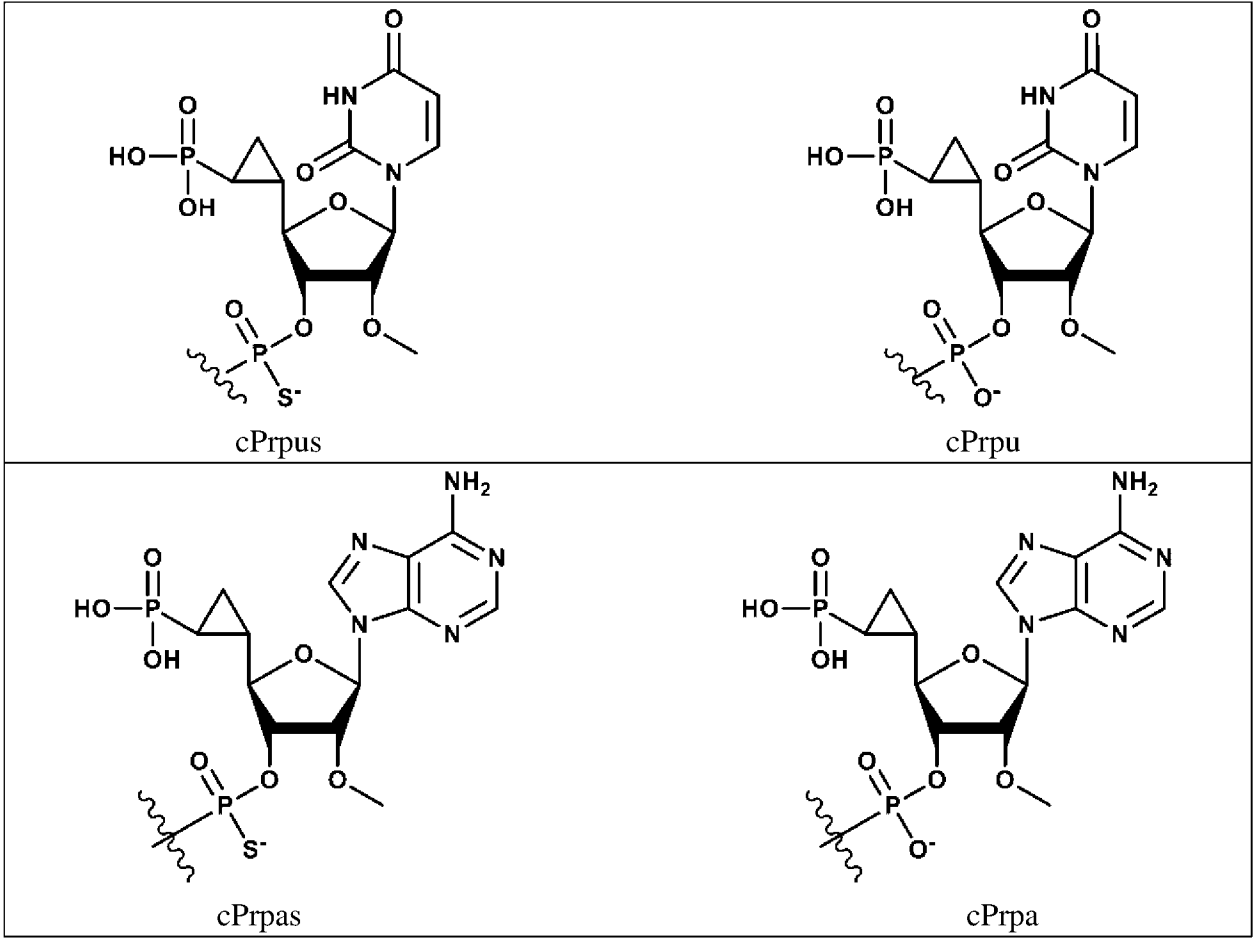
【0175】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑連接至一或多種藥物動力學/藥力學(PK/PD)調節劑。PK/PD調節劑可經由改善細胞受體結合、改良細胞攝取及/或其他方法來增加結合藥物之循環時間及/或增加RNAi藥劑之活性。適合於與RNAi藥劑一起使用之各種PK/PD調節劑為此項技術中已知的。在一些實施例中，PK/PD調節可為膽固醇或膽固醇基衍生物，或在一些情況下PK/PD調節劑可包含烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基或芳炔基，其中之每一者可為直鏈、分支鏈、環狀及/或經取代或未經取代的。在一些實施例中，此等部分之連接位置在有義股之5'或3'端處，在有義股之任何給定核苷酸之核糖環的2'位置處，及/或在有義股之任何位置處連接至磷酸酯或硫代磷酸酯主鏈。

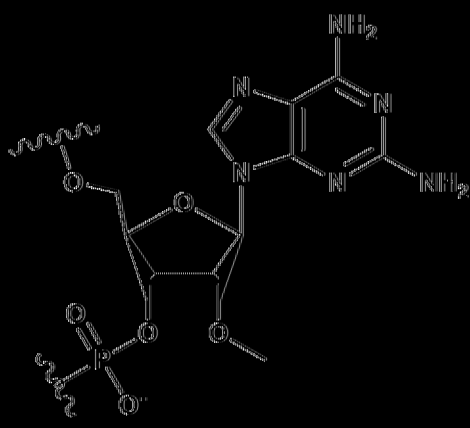
【0176】 表2、3、4、5、6及10中所列之RAGE RNAi藥劑核苷酸序列中之任一者(不論經修飾或未經修飾)可含有3'及/或5'靶向基團、鍵聯基團及/或PK/PD調節劑。表3、4、5、6及10中所列或本文另外所描述之含

有3'或5'靶向基團、鍵聯基團及/或PK/PD調節劑之RAGE RNAi藥劑序列中之任一者可替代地不含3'或5'靶向基團、鍵聯基團或PK/PD調節劑，或可含有不同的3'或5'靶向基團、鍵聯基團或藥物動力學調節劑，包括(但不限於)表11中描繪之彼等者。表7A、7B、8、9A、9B及10中所列之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體中之任一者(無論經修飾或未經修飾)可進一步包含靶向基團或鍵聯基團，包括(但不限於)表11中所描繪之彼等，且靶向基團或鍵聯基團可連接至RAGE RNAi藥劑雙螺旋體之有義股或反義股之3'或5'端。

【0177】 某些經修飾核苷酸、封端部分及鍵聯基團之實例提供於表11中。

表11.表示各種經修飾之核苷酸、封端部分、靶向配位體靶向及鍵聯基團之結構(其中[~]指示連接點)



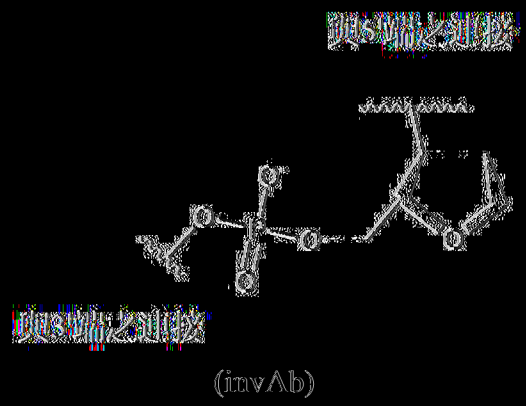


a 2N

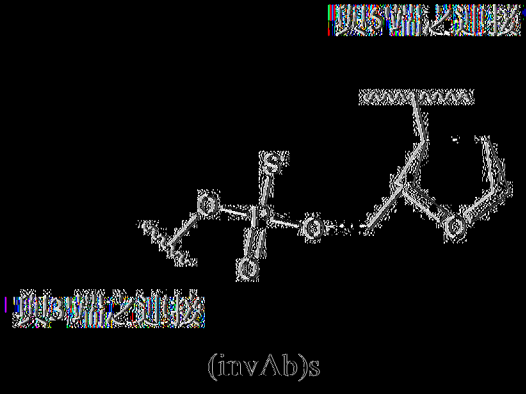


a 2Ns

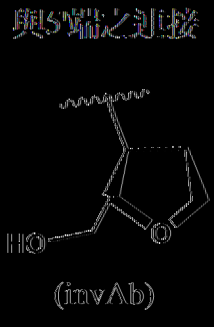
當位於內部時：



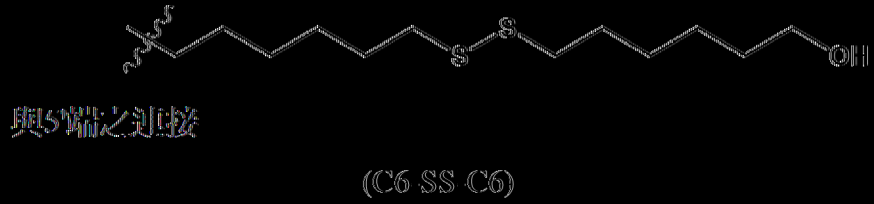
當位於內部時：



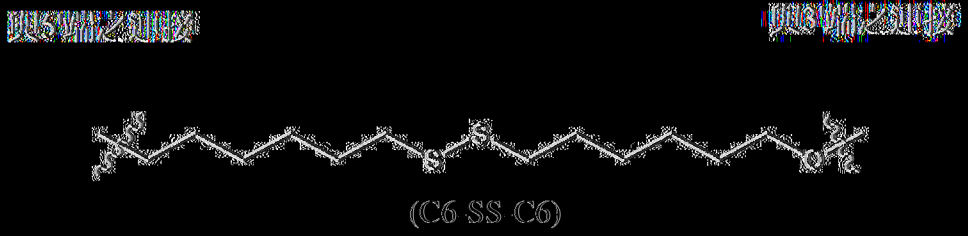
當位於3'端末端時：



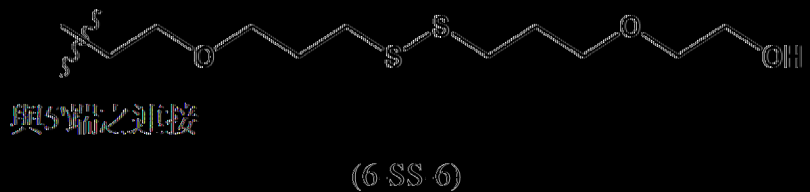
當位於3'端末端時：



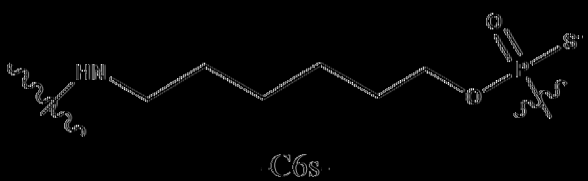
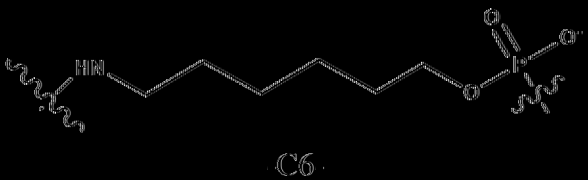
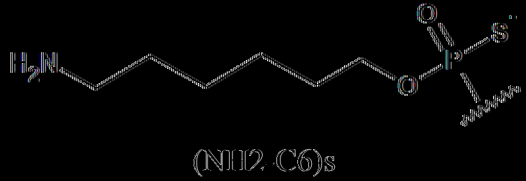
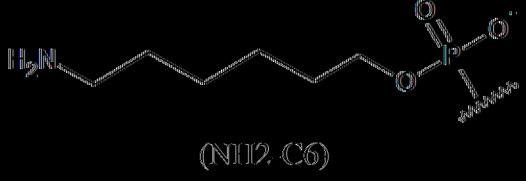
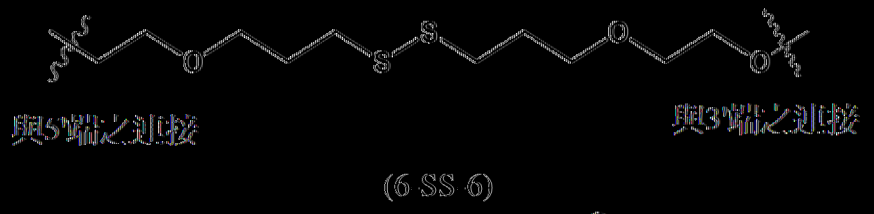
當位於內部時：

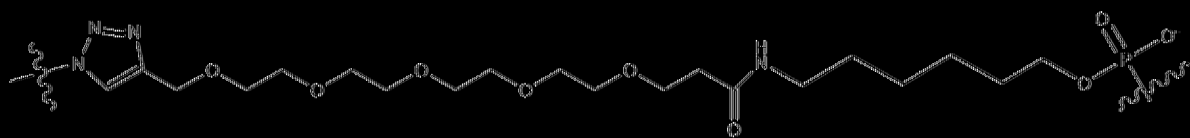


當位於3'端末端時：

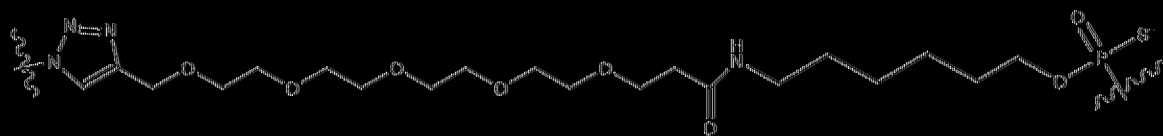


當位於內部時：

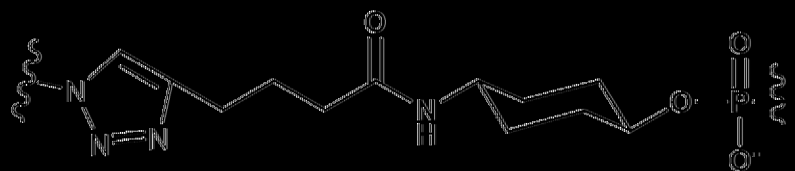




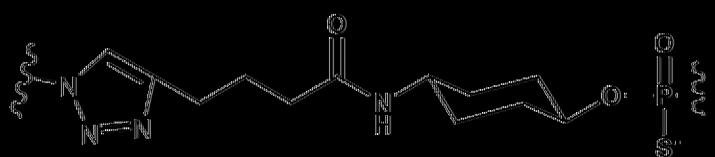
1.6 C6



1.6 C6s



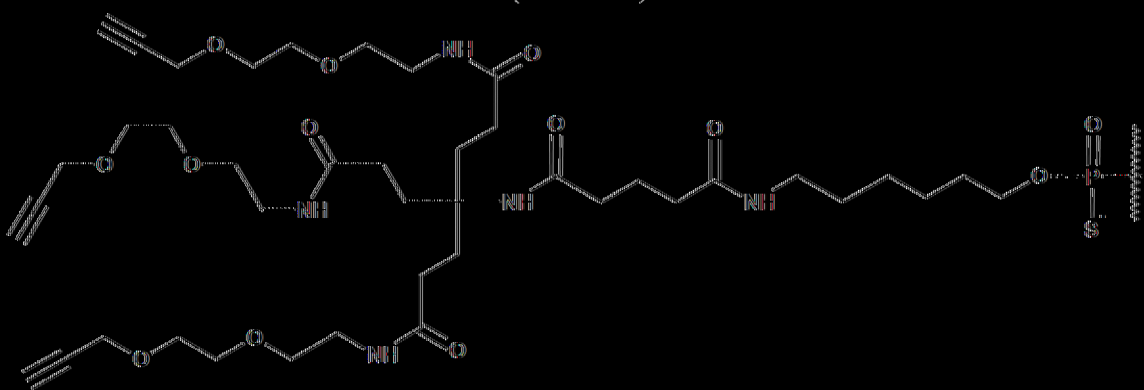
Alk cycl6x



Alk cycl6xs

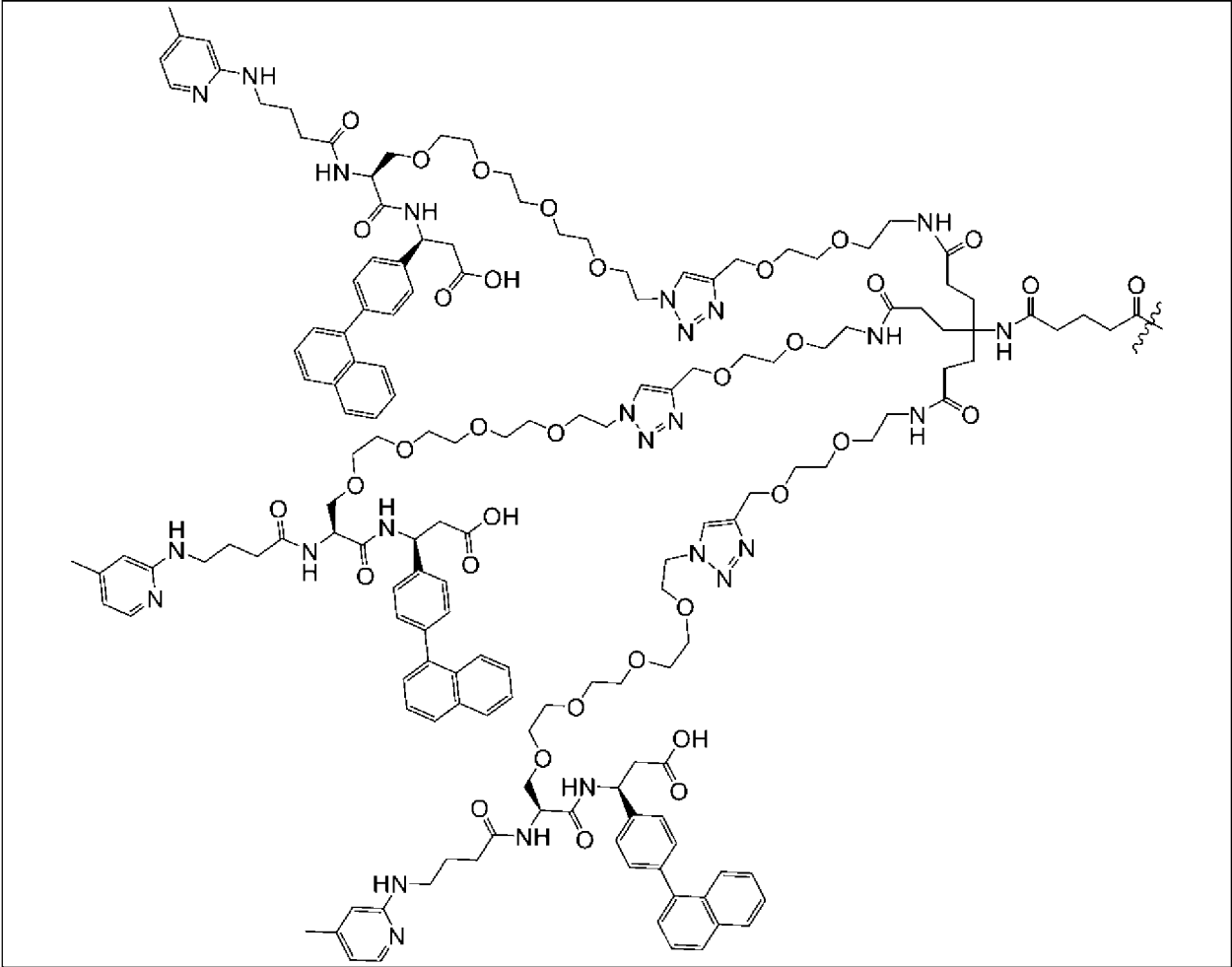
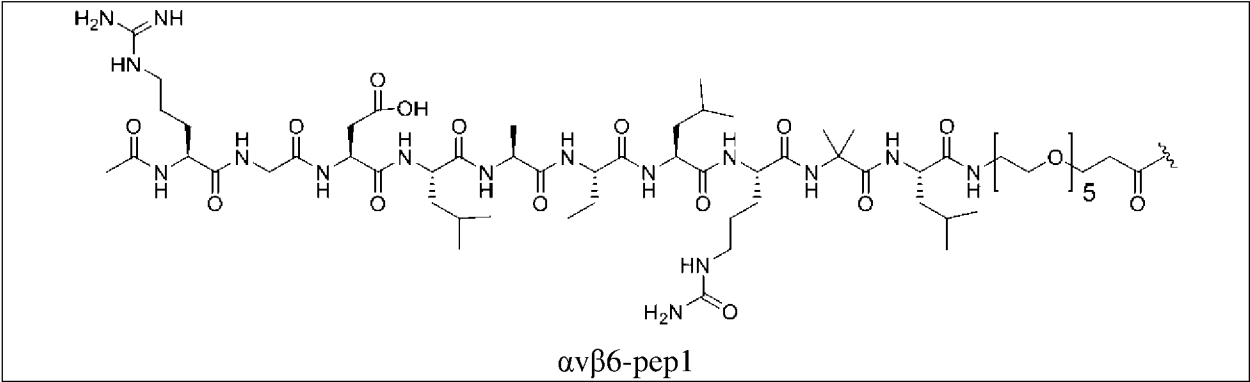


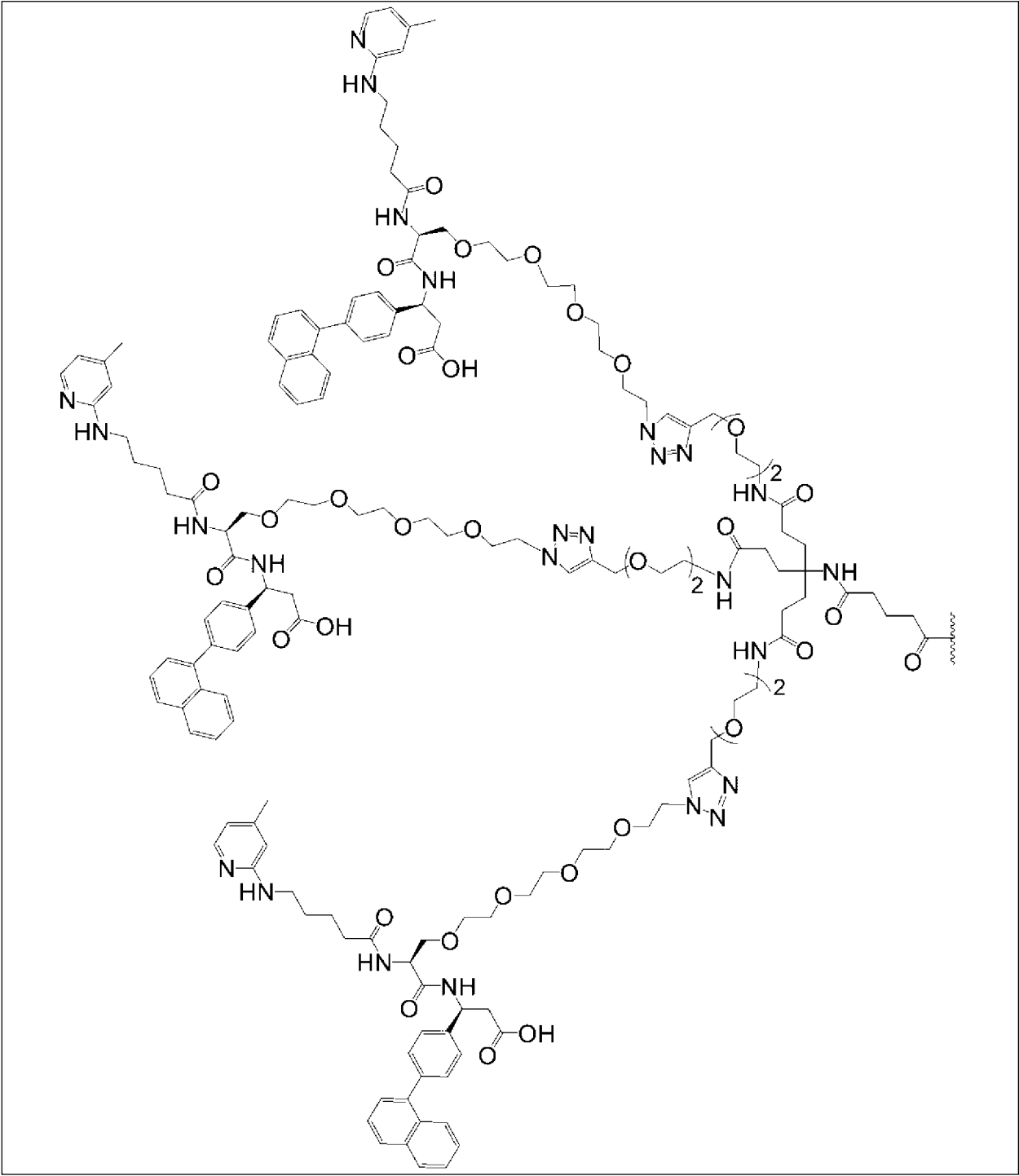
(TriAlk14)

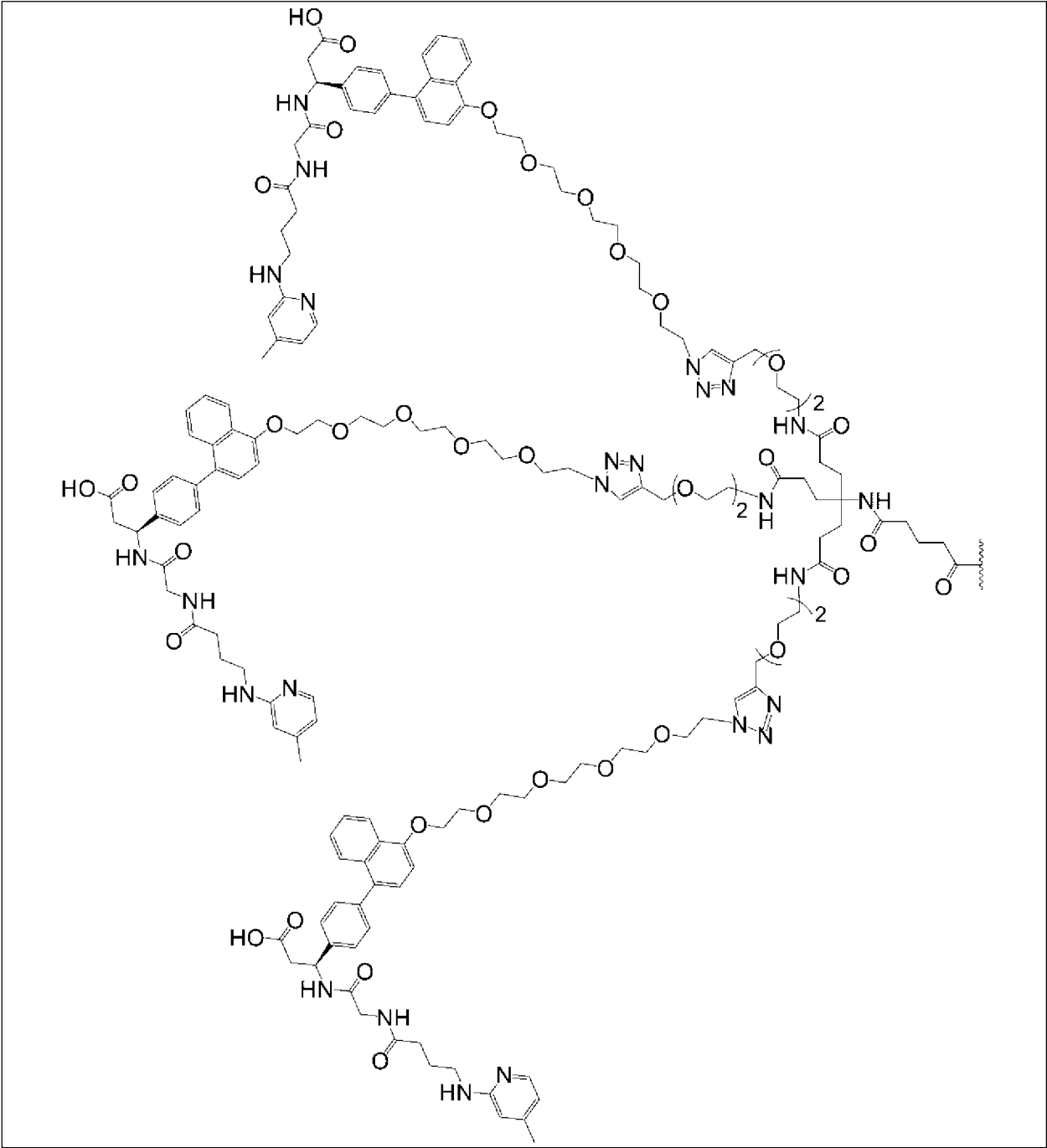


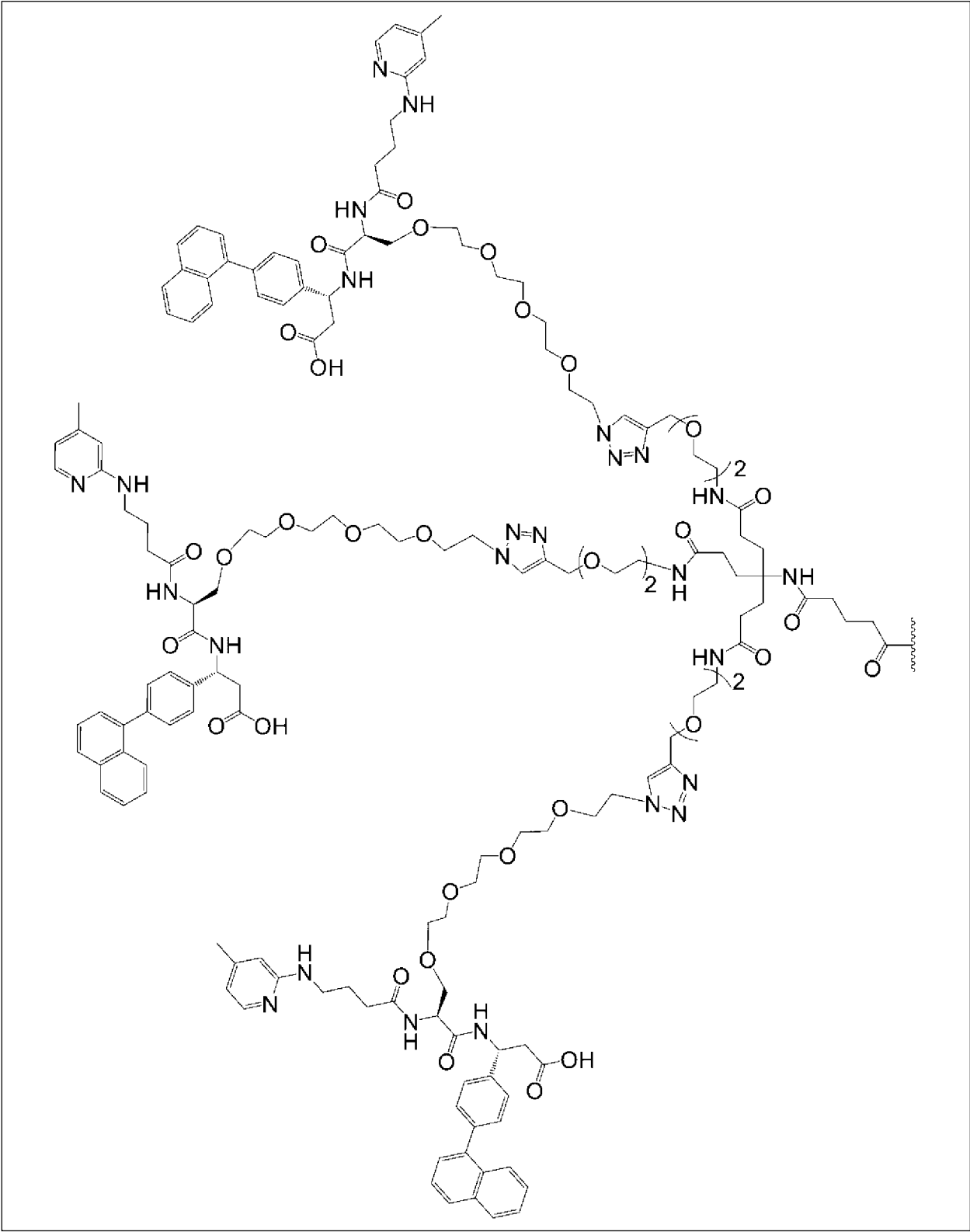
(TriAlk14)s

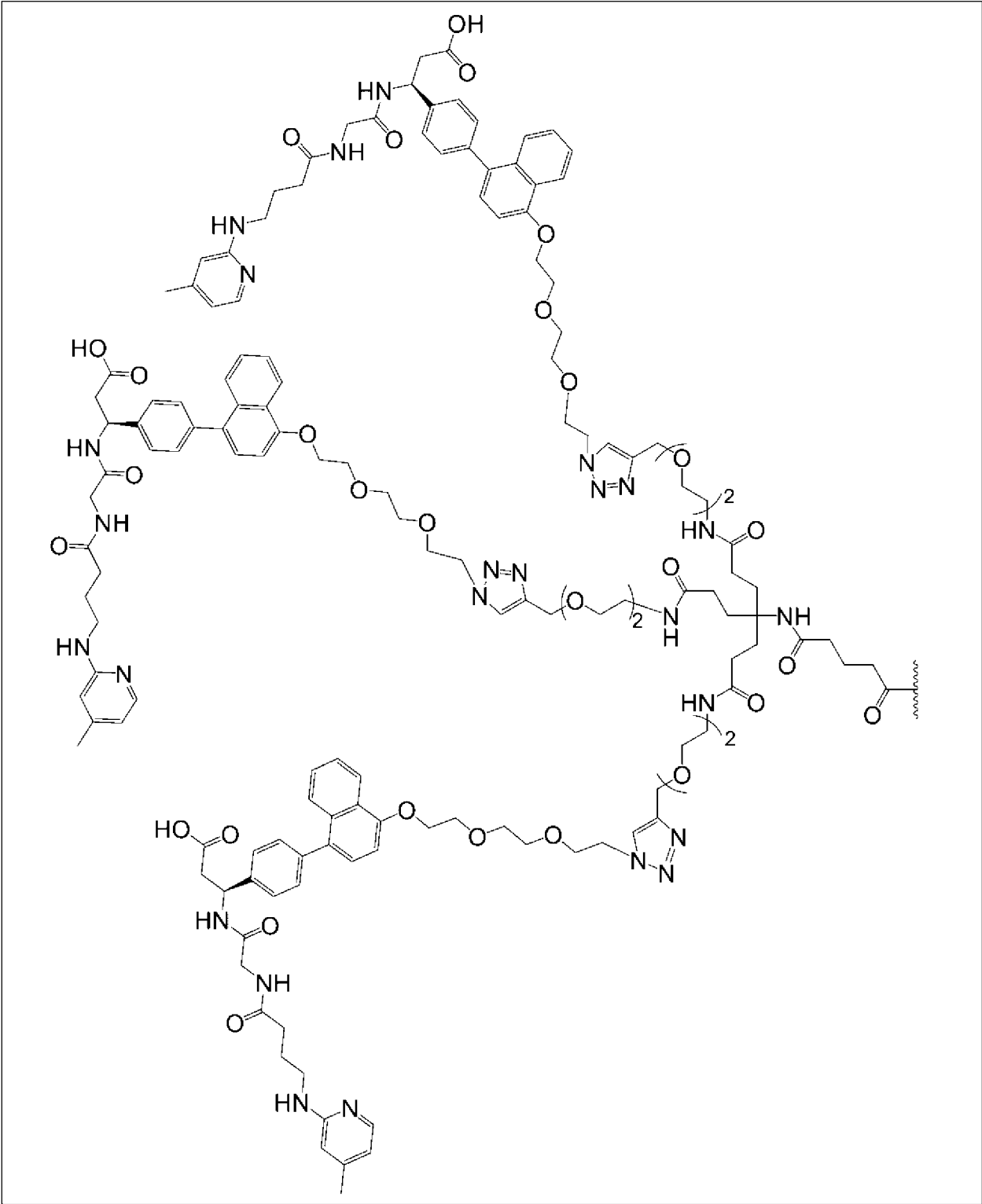
Chemical structure of (TA14) is a complex molecule featuring a central carbon atom bonded to four different groups. The top group is a triazole ring connected to a polymer chain. The left group is a triazole ring connected to a polymer chain. The bottom group is a triazole ring connected to a polymer chain. The right group is a long chain ending in a phosphate group.
(TA14)
Chemical structure of (TA14)s is a complex molecule featuring a central carbon atom bonded to four different groups. The top group is a triazole ring connected to a polymer chain. The left group is a triazole ring connected to a polymer chain. The bottom group is a triazole ring connected to a polymer chain. The right group is a long chain ending in a phosphate group.
(TA14)s
Chemical structure of SM6.1-αvβ6 is a complex molecule featuring a central carbon atom bonded to four different groups. The top group is a triazole ring connected to a polymer chain. The left group is a triazole ring connected to a polymer chain. The bottom group is a triazole ring connected to a polymer chain. The right group is a long chain ending in a phosphate group.
SM6.1-αvβ6

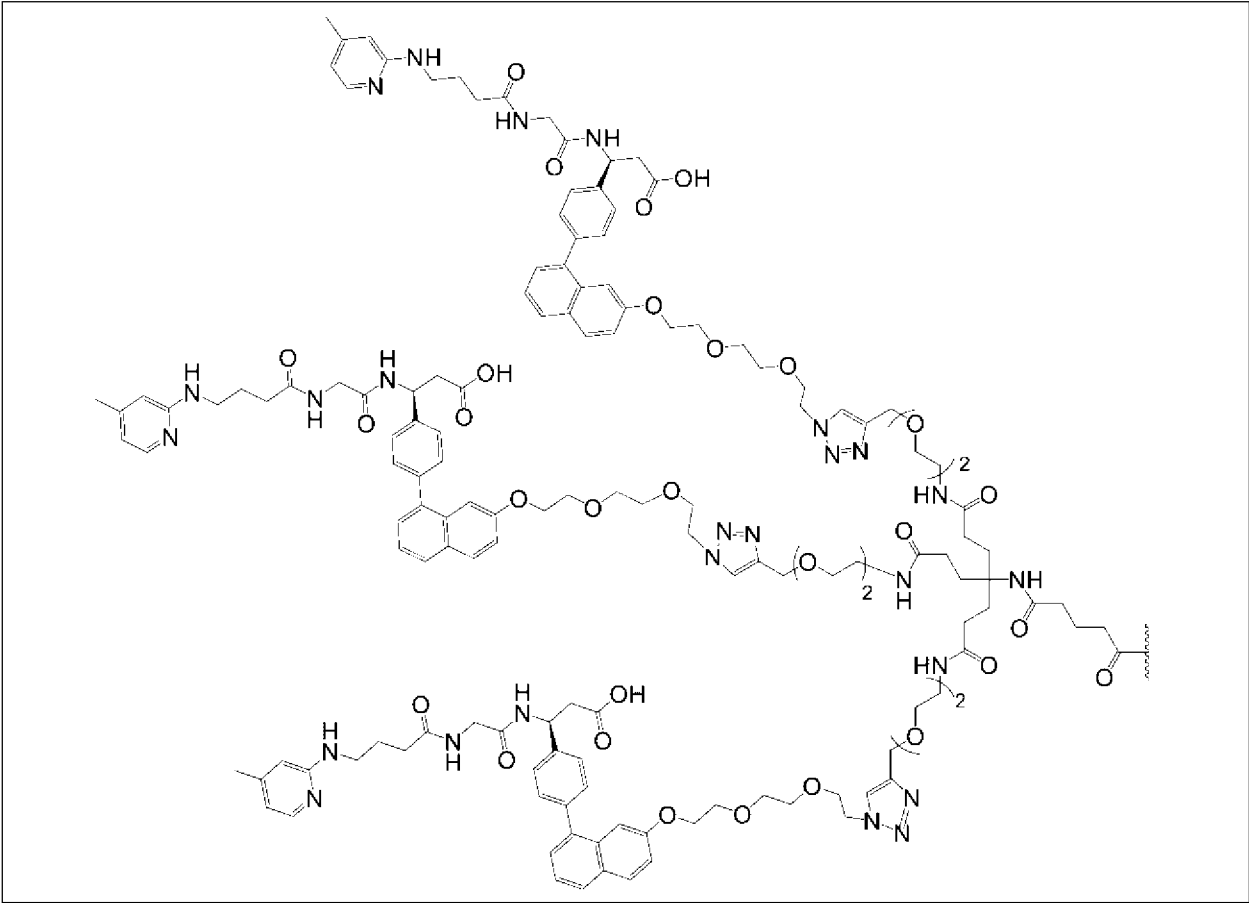


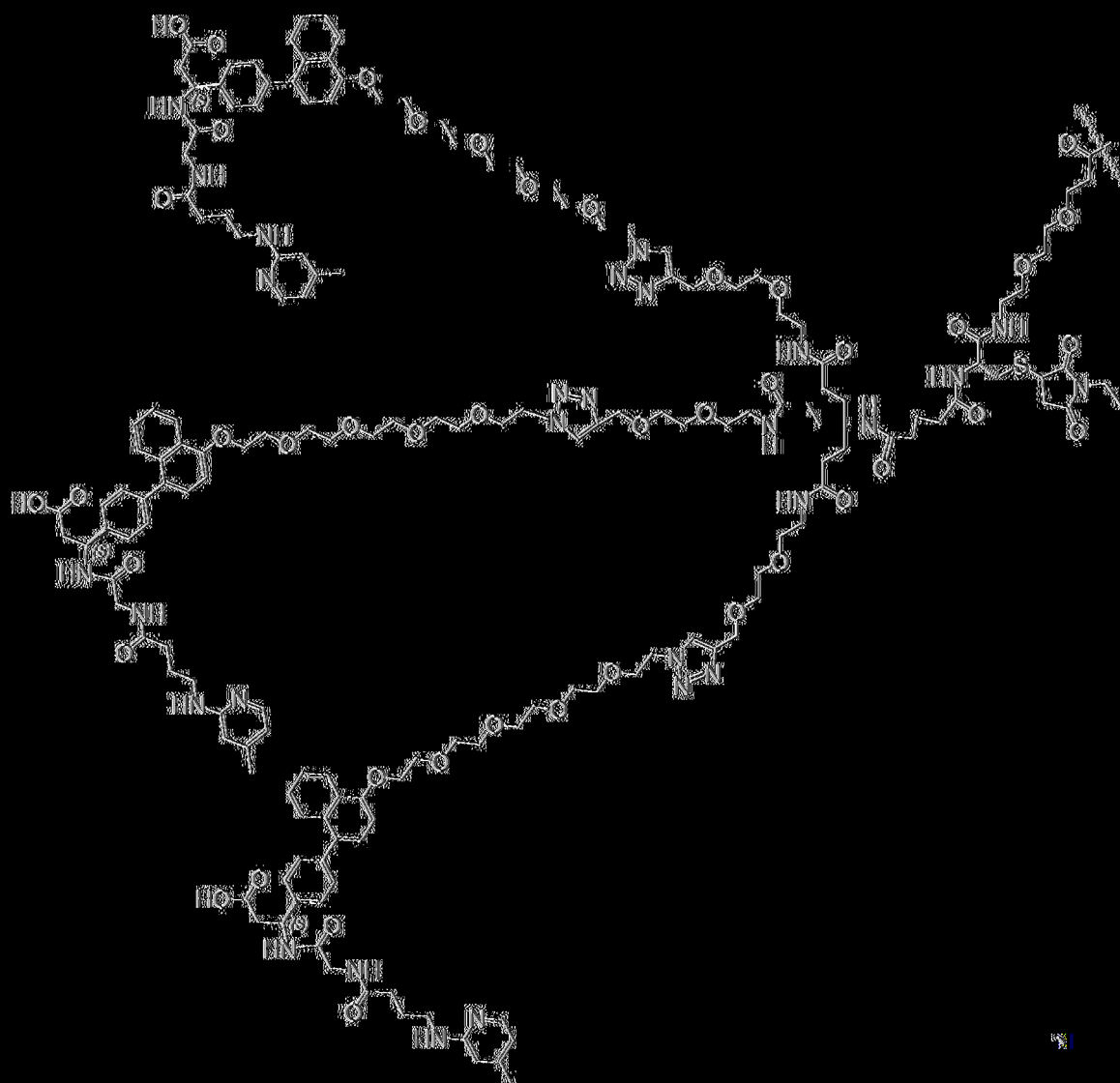


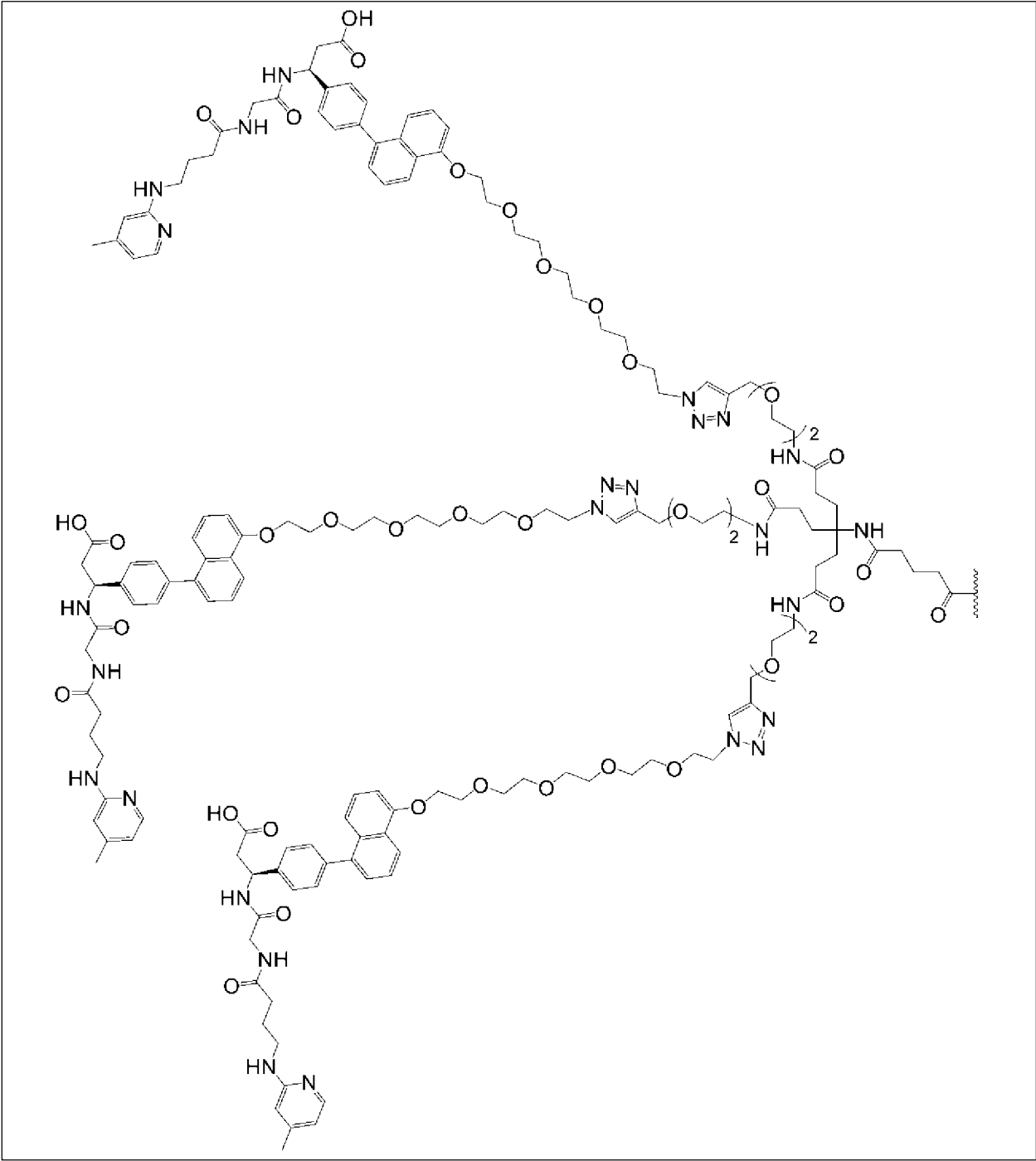


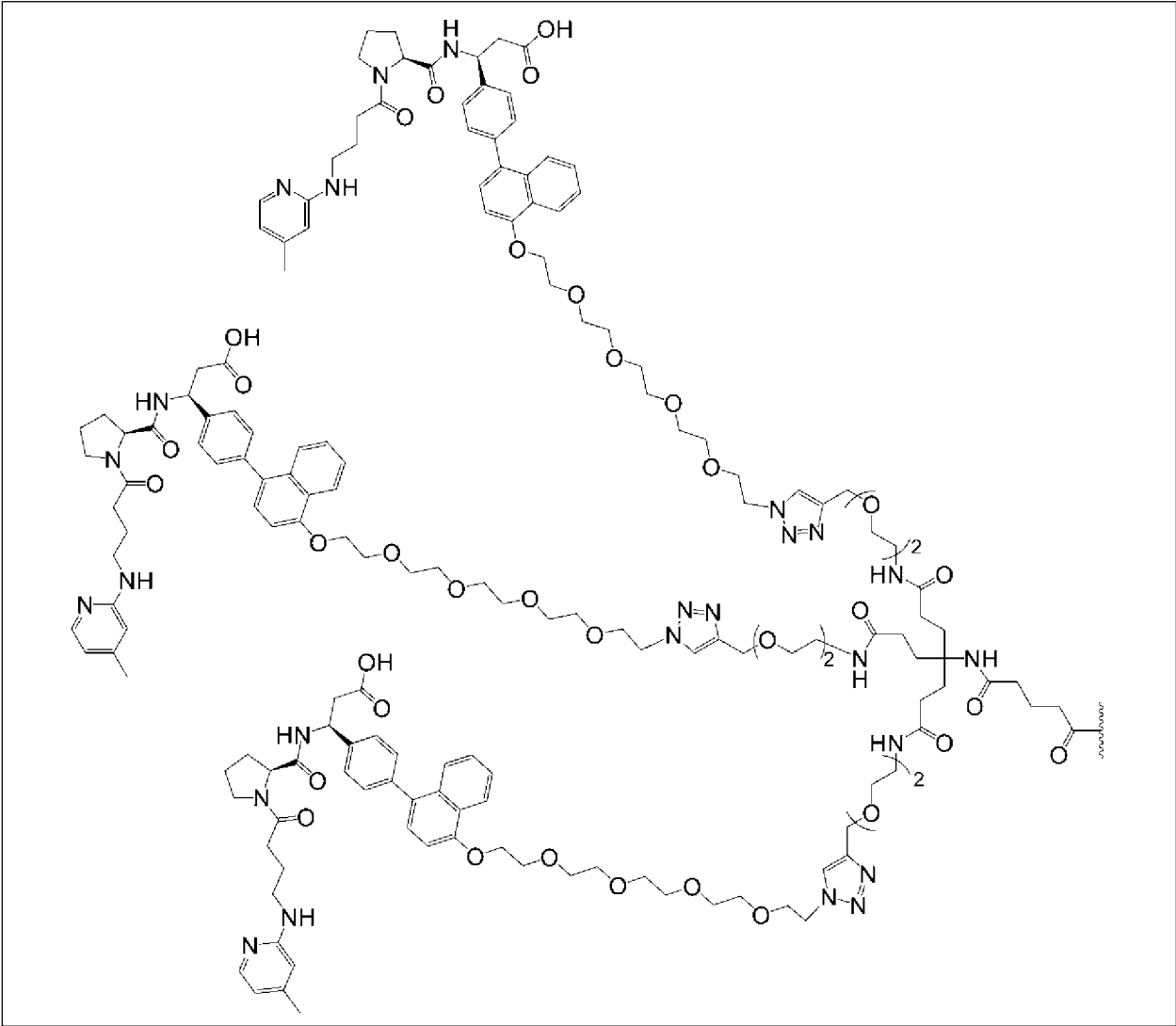


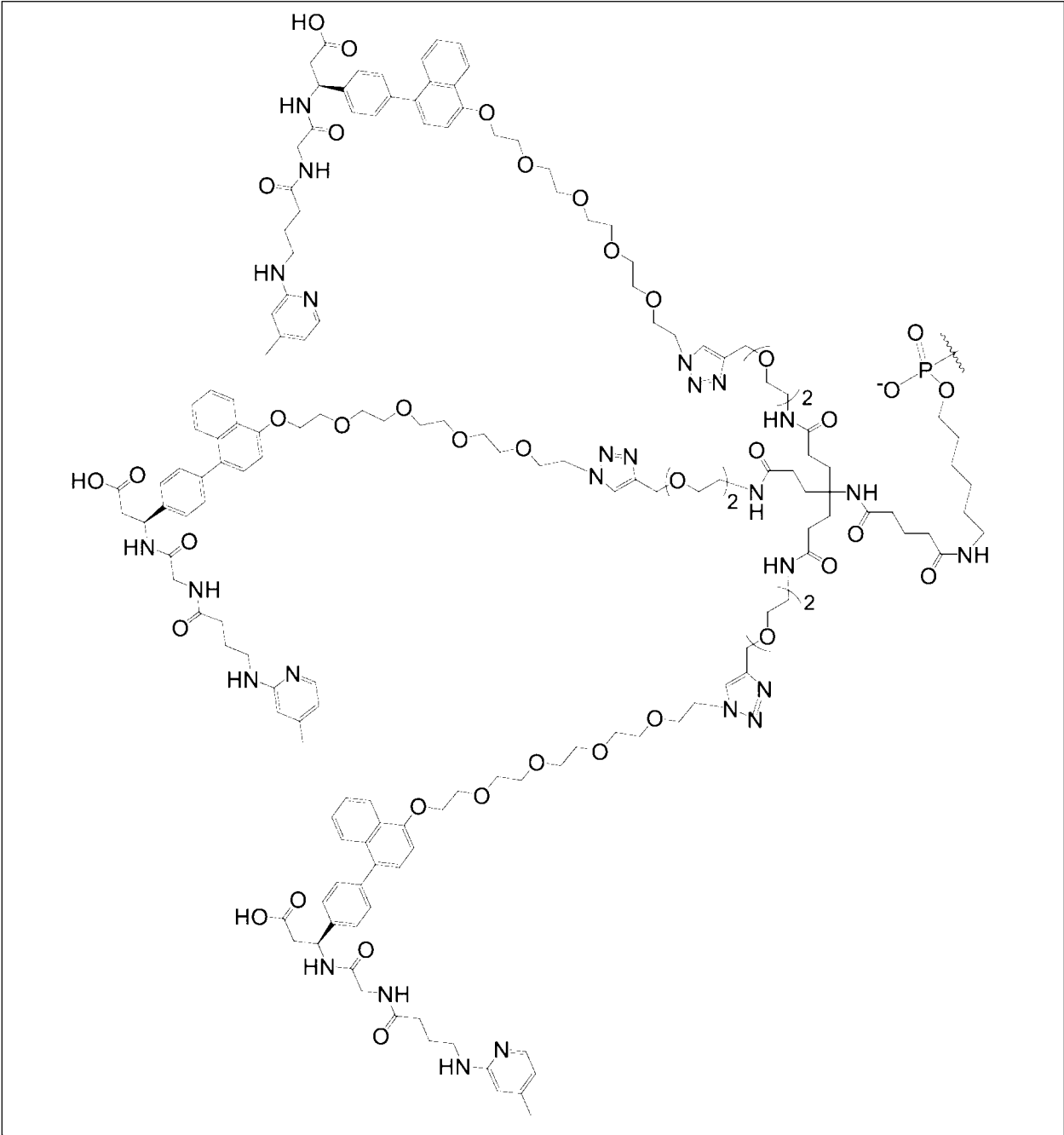












【0178】 或者，可使用此項技術中已知的其他連接基團。在許多情況下，連接基團可商業地獲得或替代地併入至商業上可獲得之核苷酸胺基亞磷酸酯中。(參見例如國際專利申請公開案第WO 2019/161213號，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0179】 在一些實施例中，在不與靶向配位體或藥物動力學/藥力學(PK/PD)調節劑結合之情況下遞送RAGE RNAi藥劑(稱為「裸」或「裸RNAi藥劑」)。

【0180】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑結合至靶向基團、鍵聯基團、PK調節劑及/或另一非核苷酸基團以促進將RAGE RNAi藥劑遞送至所選細胞或組織，例如活體內上皮細胞。在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑結合至靶向基團，其中靶向基團包括整合素靶向配位體。在一些實施例中，整合素靶向配位體為 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體。在一些實施例中，靶向基團包括一或多種 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體。

【0181】 在一些實施例中，遞送媒劑可用於將RNAi藥劑遞送至細胞或組織中。遞送媒劑為使RNAi藥劑遞送至細胞或組織改良之化合物。遞送媒劑可包括(但不限於)以下或由其組成：聚合物，諸如兩性聚合物、膜活性聚合物、胜肽、蜂毒素胜肽、蜂毒素樣胜肽(MLP)、脂質、經可逆修飾之聚合物或胜肽或經可逆修飾之膜活性多元胺。

【0182】 在一些實施例中，RNAi藥劑可與脂質、奈米顆粒、聚合物、脂質體、微胞、DPC或核酸遞送之此項技術中可利用之其他遞送系統組合。RNAi藥劑亦可以化學方式結合至靶向基團、脂質(包括(但不限於)膽固醇基及膽固醇基衍生物)，藉由離子導入療法或藉由併入至此項技術中可利用之其他遞送媒劑或系統(諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊、生物黏附微球體或蛋白質載體)中來囊封於奈米顆粒、脂質體、微胞中，結合至聚合物或DPC (參見例如 WO 2000/053722、WO 2008/022309、WO 2011/104169 及 WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141，其中之每一者以引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，RNAi藥劑可結合至對肺上皮細胞具有親和力之抗體。在一些實施例中，RNAi藥劑可連接至對肺上皮細胞具有親和力之靶向配位體或存在於肺上皮細胞上之受體。

醫藥組合物及調配物

【0183】 本文中所揭示之RAGE RNAi藥劑可以醫藥組合物或調配物(在本文中亦稱為「藥劑」)之形式製備。在一些實施例中，醫藥組合物包括至少一個RAGE RNAi藥劑。此等醫藥組合物尤其適用於抑制目標細胞、細胞群、組織或生物體中之AGER mRNA之表現。醫藥組合物可用於治療患有疾病、病症或病況之個體，該疾病、病症或病況將得益於目標mRNA含量之降低或目標基因表現之抑制。該等醫藥組合物可用於治療處於罹患將得益於靶mRNA之含量降低或靶基因表現之抑制的疾病或病症的個體。在一個實施例中，該方法包括向待治療之個體投與連接至如本文所描述之靶向配位體的RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，將一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(包括媒劑、載劑、稀釋劑及/或遞送聚合物)添加至包括RAGE RNAi藥劑之醫藥組合物中，藉此形成適用於向包括人類之個體活體內遞送之醫藥調配物或藥劑。

【0184】 包括RAGE RNAi藥劑之醫藥組合物及本文中所揭示之方法降低細胞、細胞群、細胞群、組織、器官或個體中之目標mRNA之含量，其包括藉由向該個體投與治療有效量之本文所描述之RAGE RNAi藥劑，藉此抑制該個體之AGER mRNA之表現。在一些實施例中，個體先前已鑑別或診斷患有可至少部分藉由降低RAGE表現介導之疾病或病症。在一些實施例中，該個體具有先前經診斷患有一或多種肺病，諸如哮喘(包括重度哮喘)、急性呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化、肺炎、肺癌或支氣管肺發育不良。在一些實施例中，肺病為重度哮喘。

【0185】 在一些實施例中，該個體先前已診斷患有心血管疾病(動脈

粥樣硬化、心肌梗塞、心臟衰竭、周邊血管疾病)、癌症、糖尿病、慢性腎臟病、神經退化性疾病、類風濕性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎、由包括SARS-CoV-2之某些病毒感染引起之損傷、某些眼部發炎性病狀或骨骼肌肉損耗。

【0186】 在一些實施例中，個體已先前診斷為患有一或多種與眼部炎症相關之眼部疾病。

【0187】 本發明之實施例包括用於將RAGE RNAi藥劑活體內遞送至肺部上皮細胞之醫藥組合物。此類醫藥組合物可包括例如與包含整合素靶向配位體之靶向基團結合的RAGE RNAi藥劑。在一些實施例中，整合素靶向配位體包含 $\alpha v \beta 6$ 整合素配位體。

【0188】 在一些實施例中，包括RAGE RNAi藥劑之所描述醫藥組合物用於治療或管理將得益於抑制RAGE表現之個體中的臨床表現。在一些實施例中，向需要此類治療之個體投與治療或預防有效量的醫藥組合物中之一或多者。在一些實施例中，投與所揭示之RAGE RNAi藥劑中之任一者可用於降低個體之疾病症狀的數目、嚴重程度及/或頻率。

【0189】 在一些實施例中，所描述之RAGE RNAi藥劑視情況與一或多種額外(亦即，第二、第三等)治療劑組合。第二治療劑可為另一RAGE RNAi藥劑(例如，靶向AGER (RAGE)基因內之不同序列的RAGE RNAi藥劑)。在一些實施例中，第二治療劑可為靶向AGER基因之RNAi藥劑。額外治療劑亦可為小分子藥物、抗體、抗體片段及/或適體。RAGE RNAi藥劑在有或無一或多種額外治療劑之情況下可與一或多種賦形劑組合以形成醫藥組合物。

【0190】 所描述之包括RAGE RNAi藥劑之醫藥組合物可用於治療

患有將得益於降低或抑制AGER mRNA表現之疾病或病症的個體中之至少一種症狀。在一些實施例中，向個體投與治療有效量之一或多種包括RAGE RNAi藥劑的醫藥組合物，藉此治療症狀。在其他實施例中，向個體投與預防有效量之一或多種RAGE RNAi藥劑，藉此預防或抑制至少一種症狀。

【0191】 在一些實施例中，以醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑形式向哺乳動物投與所描述之RAGE RNAi藥劑中之一或多者。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0192】 投與途徑為藉以使RAGE RNAi藥劑與身體實現接觸的路徑。一般而言，投與藥物、寡核苷酸及核酸以用於治療哺乳動物之方法為此項技術中所熟知且可應用於投與本文所描述之組合物。本文所揭示之RAGE RNAi藥劑可以根據特定途徑適當定製的製劑形式經由任何適合途徑投與。因此，在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物係經由吸入、鼻內投與、氣管內投與或口咽吸氣投與來進行投與。在一些實施例中，醫藥組合物可藉由注射(例如靜脈內、肌內、皮內、皮下、關節內、眼內或腹膜內或局部)投與。

【0193】 包括本文所描述之RAGE RNAi藥劑的醫藥組合物可使用此項技術中已知之寡核苷酸遞送技術遞送至細胞、細胞群、組織或個體中。一般而言，此項技術中公認用於遞送核酸分子(活體外或活體內)之任何適合方法均適合與本文所描述之組合物一起使用。舉例而言，遞送可藉由以下實現：局部投與(例如直接注射、植入或表面投與)、全身性投與或皮下、靜脈內、腹膜內或非經腸途徑，包括顱內(例如腦室內、腦實質內及鞘內)、肌肉內、經皮、呼吸道(氣霧劑)、經鼻、經口、經直腸或表面

(包括經頰及舌下)投與。在一些實施例中，組合物係經由吸入、鼻內投與、口咽吸氣投與或氣管內投與來進行投與。舉例而言，在一些實施例中，期望本文所描述之 **RAGE RNAi** 藥劑抑制肺上皮中之 **AGER** 基因表現，其中經由吸入(例如，藉由吸入器裝置(諸如定量給藥吸入器)或噴霧器(諸如噴射式或振動式網孔噴霧器)或軟霧吸入器)投與為尤其適合且有利的。

【0194】 在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。本文所描述之醫藥組合物經調配以用於向個體投與。

【0195】 如本文所使用，醫藥組合物或藥劑包括藥理學有效量之所描述治療性化合物中之至少一者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑(賦形劑)為有意包括於藥物遞送系統中之除活性醫藥成分(API，治療性產品，例如 **RAGE RNAi** 藥劑)外之物質。賦形劑在預定劑量下不發揮或不意欲發揮治療作用。賦形劑可用於a)在製造期間輔助加工藥物遞送系統，b)保護、支援或增強API之穩定性、生物可用性或患者接受性，c)有助於產物鑑別，及/或d)在儲存或使用期間增強API遞送之總體安全性、有效性之任何其他屬性。醫藥學上可接受之賦形劑可為或可不為惰性物質。

【0196】 賦形劑包括(但不限於)：吸收增強劑、抗黏劑、抗起泡劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗佈劑、顏料、遞送增強劑、遞送聚合物、洗滌劑、聚葡萄糖、右旋糖、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、滑動劑、保濕劑、潤滑劑、油狀物、聚合物、防腐劑、鹽水、鹽、溶劑、糖類、界面活性劑、懸浮劑、持續釋放型基質、甜

味劑、增稠劑、張力劑、媒劑、驅水劑及濕潤劑。

【0197】 適合於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水溶性情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。對於靜脈內投與，適合之載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor® ELTM (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。其在製造及儲存條件下應為穩定的，且應經保存以免受微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)及其適合混合物的溶劑或分散介質。舉例而言，可藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、藉由維持就分散液而言所需粒徑及藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張滲藥劑，例如，糖、多元醇(諸如，甘露醇、山梨糖醇)、氯化鈉。可注射組合物中之經延長吸收可藉由在組合物中包括例如單硬脂酸鋁或明膠之吸收延遲劑來實現。

【0198】 無菌可注射溶液可藉由以下方法來製備：將適當溶劑中之所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一種或組合合併，且視需要繼而進行過濾滅菌。一般，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成分加來自其先前無菌過濾溶液之任何額外所需成分的散劑。

【0199】 適用於關節內投與之調配物可呈藥物之無菌水性製劑形式，其可呈微晶形式，例如呈水性微晶懸浮液形式。脂質調配物或可生物降解聚合物系統亦可用於使藥物用於關節內及經眼投與。

【0200】 適合於吸入投與之調配物可藉由將所需量之活性化合物併入適當溶劑中，隨後無菌過濾來製備。一般而言，用於吸入投與之調配物為處於生理pH之無菌溶液且具有低黏度(< 5 cP)。可向調配物中添加鹽以平衡張力。在一些情況下，可添加界面活性劑或共溶劑以增加活性化合物溶解度且改良氣霧劑特性。在一些情況下，可添加賦形劑以控制黏度，從而確保噴霧液滴之大小及分佈。

【0201】 在一些實施例中，包括適用於吸入投與之本文所揭示之 RAGE RNAi藥劑的醫藥調配物可在注射用水(無菌水)或水性磷酸鈉緩衝液(例如，調配於含0.5 mM磷酸二氫鈉、0.5 mM磷酸氫二鈉之水中的 RAGE RNAi藥劑)中製備。

【0202】 活性化合物可用將防止化合物自體內快速排除的載劑製備，諸如控制釋放型調配物，包括植入物及微膠囊化遞送系統。可使用可生物降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法為熟習此項技術者顯而易見的。脂質體懸浮液亦可用作醫藥學上可接受之載劑。此等物質可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如美國專利第4,522,811號中所描述。

【0203】 RAGE RNAi藥劑可以單位劑型調配成組合物以方便投與及劑量之均一性。單位劑型係指適合作為單位劑量用於待治療之個體的物理離散單位；各單位含有與所需醫藥載劑結合，經計算以產生所需治療效果的預定量之活性化合物。本發明之單位劑型之規格由以下因素規定且直接取決於以下因素：活性化合物之獨特特徵及待實現之治療效果，及混配此類用於治療個體之活性化合物的領域中固有之限制。

【0204】醫藥組合物可含有常見於醫藥組合物中之其他額外組分。此類額外組分包括(但不限於)：止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或抗炎劑(例如，抗組胺劑、苯海拉明(diphenhydramine)等)。亦設想表現或包含本文所定義之RNAi藥劑的細胞、組織或經分離之器官可用作「醫藥組合物」。如本文所使用，「藥理學有效量」、「治療有效量」或簡稱「有效量」係指可產生藥理學、治療性或預防性結果之RNAi藥劑之量。

【0205】在一些實施例中，除了投與本文所揭示之RNAi藥劑以外，本文所揭示之方法進一步包含投與第二治療劑或治療之步驟。在一些實施例中，第二治療劑為另一RAGE RNAi藥劑(例如靶向RAGE目標內之不同序列的RAGE RNAi藥劑)。在其他實施例中，第二治療劑可為小分子藥物、抗體、抗體片段及/或適體。

【0206】在一些實施例中，本文描述包括至少兩種具有不同序列之RAGE RNAi藥劑之組合或混合物的組合物。在一些實施例中，兩種或更多種RAGE RNAi藥劑各自分別且獨立地連接至靶向基團。在一些實施例中，兩種或更多種RAGE RNAi藥劑各自連接至包括整合素靶向配位體或由整合素靶向配位體組成之靶向基團。在一些實施例中，兩種或更多種RAGE RNAi藥劑各自連接至包括 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體或由其組成之靶向基團。

【0207】本文描述用於將RAGE RNAi藥劑遞送至肺部上皮細胞之組合物。此外，本文通常描述用於將RAGE RNAi藥劑活體內遞送至細胞(包括腎上皮細胞及/或GI或生殖道中之上皮細胞及/或及眼睛中之眼表上皮細胞)之組合物。

【0208】通常，有效量之本文所揭示之RAGE RNAi藥劑將在約

0.0001至約20 mg/kg體重/沈積劑量，例如約0.001至約5 mg/kg體重/沈積劑量範圍內。在一些實施例中，有效量之RAGE RNAi藥劑將在約0.01 mg/kg至約3.0 mg/kg體重/沈積劑量範圍內。在一些實施例中，有效量之RAGE RNAi藥劑將在約0.03 mg/kg至約2.0 mg/kg體重/沈積劑量範圍內。在一些實施例中，有效量之RAGE RNAi藥劑將在約0.01至約1.0 mg/kg體重/沈積劑量範圍內。在一些實施例中，有效量之RAGE RNAi藥劑將在約0.50至約1.0 mg/kg體重/沈積劑量範圍內。投與量亦將可能視諸如患者之整體健康狀況、所遞送之化合物之相關生物學功效、藥物之調配物、調配物中賦形劑之存在及類型及投與途徑的變數而定。此外，應理解可提高所投與之初始劑量以超出以上上限含量而快速獲得所需血液含量或組織含量，或初始劑量可小於最佳值。在一些實施例中，每天投與劑量。在一些實施例中，每週投與劑量一次。在其他實施例中，每週兩次、每週三次、每月一次或每季度一次(亦即，每三個月一次)投與劑量。

【0209】 為了治療疾病或為了形成用於治療疾病的藥劑或組合物，本文所描述之包括RAGE RNAi藥劑的醫藥組合物可與賦形劑或與第二治療劑或治療組合，第二治療劑或治療包括(但不限於)：第二或其他RNAi藥劑、小分子藥物、抗體、抗體片段、肽及/或適體。

【0210】 當添加至醫藥學上可接受之賦形劑或佐劑中時，所描述之RAGE RNAi藥劑可封裝於套組、容器、封裝物或分配器中。本文所描述之醫藥組合物可封裝於乾粉或氣霧劑吸入器、其他定量吸入器、噴霧器、預填充注射器或小瓶中。

治療方法及RAGE表現抑制

【0211】 本文所揭示之RAGE RNAi藥劑可用於治療患有將得益於

投與RNAi藥劑之疾病或病症的個體(例如，人類或其他哺乳動物)。在一些實施例中，本文所揭示之RNAi藥劑可用於治療將得益於AGER mRNA之表現降低及/或抑制及/或RAGE受體含量降低的個體(例如人類)。

【0212】 在一些實施例中，本文所揭示之RNAi藥劑可用於治療患有個體將得益於RAGE受體降低之疾病或病症的個體(例如，人類)，該等疾病或病症包括(但不限於)肺病，諸如哮喘(包括重度哮喘)、急性呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、肺癌、支氣管肺發育不良、慢性阻塞性肺病(COPD)或囊腫性纖維化。在一些實施例中，肺病為重度哮喘。在一些實施例中，該個體先前已診斷患有心血管疾病(動脈粥樣硬化、心肌梗塞、心臟衰竭、周邊血管疾病)、癌症、糖尿病、慢性腎臟病、神經退化性疾病、類風濕性關節炎、非酒精性脂肪變性肝炎、由包括SARS-CoV-2之某些病毒感染引起之損傷、某些眼部發炎性病狀或骨骼肌肉損耗。個體之治療可包括治療性及/或防治性治療。向個體投與治療有效量之本文所描述之RAGE RNAi藥劑中之任何一或多者。個體可為人類、患者或人類患者。個體可為成年人、青年、兒童或嬰兒。本文所描述之醫藥組合物可對人類或動物投與。

【0213】 已知膜RAGE活性增加會促進組織中之發炎。在一些實施例中，使用所描述之RAGE RNAi藥劑以治療至少部分藉由個體之RAGE含量降低介導之至少一種症狀。向個體投與治療有效量之所描述之RAGE RNAi藥劑中之任何一或多者。在一些實施例中，向個體投與防治有效量之所描述的RNAi藥劑中之任一或多者，藉此藉由預防或抑制至少一種症狀來治療個體。

【0214】 在某些實施例中，本發明提供用於治療有需要之患者之至

少部分地由AGER基因表現介導之疾病、病症、病狀或病理狀態的方法，其中該等方法包括向患者投與本文所描述之RAGE RNAi藥劑中之任一者。

【0215】 在一些實施例中，RAGE RNAi藥劑用於治療或管理個體之臨床表現或病理狀態，其中該臨床表現或病理狀態至少部分地由RAGE表現介導。向個體投與治療有效量之本文所描述之RAGE RNAi藥劑或含有RAGE RNAi藥劑的組合物中之一或多者。在一些實施例中，該方法包含向待治療之個體投與包含本文所描述之RAGE RNAi藥劑的組合物。

【0216】 在另一態樣中，本發明提供治療(包括防治性或預防性治療)由RAGE受體含量降低解決之疾病或症狀的方法，該等方法包含向有需要之個體投與包括包含表2、表3或表10中之序列中之任一者的序列之反義股的RAGE RNAi藥劑。本文中亦描述在此類方法中使用之組合物。

【0217】 所描述之RAGE RNAi藥劑及/或包括RAGE RNAi藥劑之組合物可用於用以治療性治療由RAGE受體活性程度增加或升高引起之疾病或病狀的方法中。此類方法包括向個體(例如，人類或動物個體)投與如本文所描述之RAGE RNAi藥劑。

【0218】 在另一態樣中，本發明提供用於治療(包括防治性治療)至少部分地藉由RAGE表現介導之病理狀態(諸如病況或疾病)的方法，其中該等方法包括向個體投與治療有效量之包括包含表2、表3或表10中之序列中之任一者的序列之反義股的RNAi藥劑。

【0219】 在一些實施例中，本文揭示用於抑制AGER基因表現之方法，其中該等方法包括向細胞投與包括包含表2、表3或表10中之序列中之任一者的序列之反義股的RNAi藥劑。

【0220】 在一些實施例中，本文揭示用於治療(包括防治性治療)至少部分地藉由RAGE表現介導之病理狀態的方法，其中該等方法包括向個體投與治療有效量之包括包含表2、表4、表5、表6或表10中之序列中之任一者的序列之有義股的RNAi藥劑。

【0221】 在一些實施例中，本文揭示用於抑制AGER基因之表現的方法，其中該等方法包含向細胞投與包括包含表2、表4、表5、表6或表10之序列中之任一者的序列之有義股的RNAi藥劑。

【0222】 在一些實施例中，本文揭示用於治療(包括防治性治療)至少部分地藉由RAGE表現介導之病理狀態的方法，其中該等方法包括向個體投與治療有效量之包括包含表4、表5、表6或表10中之序列中之任一者的序列之有義股及包含表3或表10中之序列中之任一者的序列之反義股的RNAi藥劑。

【0223】 在一些實施例中，本文揭示用於抑制AGER (RAGE)基因之表現的方法，其中該等方法包括向細胞投與包括包含表4、表5、表6或表10之序列中之任一者的序列之有義股及包含表3或表10中之序列中之任一者的序列之反義股的RNAi藥劑。

【0224】 在一些實施例中，本文揭示抑制AGER基因之表現的方法，其中該等方法包括向個體投與包括有義股及反義股的RAGE RNAi藥劑，該有義股由表4、表5、表6或表10中之序列中之任一者的核鹼基序列組成，且該反義股由表3或表10中之序列中之任一者的核鹼基序列組成。在一些實施例中，本文揭示抑制AGER基因之表現的方法，其中該等方法包括向個體投與包括有義股及反義股的RAGE RNAi藥劑，該有義股由表4、表5、表6或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成，且該

反義股由表3或表10中之經修飾序列中之任一者的經修飾序列組成。

【0225】 在一些實施例中，本文揭示用於抑制細胞中之AGER基因之表現的方法，其中該等方法包括投與一或多種包含表7A、7B、8、9A、9B及10中所闡述之雙螺旋體中之一者的雙螺旋結構的RAGE RNAi藥劑。

【0226】 在一些實施例中，投與所描述之RAGE RNAi藥劑的個體之某些上皮細胞中之AGER基因的基因表現量及/或mRNA含量相對於在投與RAGE RNAi藥劑之前的個體或相對於未接收RAGE RNAi藥劑之個體降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或超過99%。在一些實施例中，投與所描述之RAGE RNAi藥劑的個體之某些上皮細胞中之RAGE受體或RAGE蛋白質含量相對於在投與RAGE RNAi藥劑之前的個體或相對於未接收RAGE RNAi藥劑之個體降低至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或超過99%。在個體之細胞、細胞群及/或組織中，個體中之基因表現量、蛋白質含量及/或mRNA含量可降低。在一些實施例中，投與所描述之RAGE RNAi藥劑的個體之某些上皮細胞中之AGER mRNA含量相對於在投與RAGE RNAi藥劑之前的個體或相對於未接收RAGE RNAi藥劑之個體降低至少約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或98%。

【0227】 基因表現、mRNA及蛋白質含量之降低可藉由此項技術中已知之任何方法來評估。RAGE受體活性水準及/或RAGE蛋白質含量之降

低或減少在本文中統稱為RAGE表現之降低或抑制減少。本文所闡述之實例說明用於評定RAGE表現及AGER基因表現之抑制的已知方法。

細胞、組織、器官及非人類生物體

【0228】 涵蓋包括本文所描述之RAGE RNAi藥劑中之至少一者的細胞、組織、器官及非人類生物體。藉由將RNAi藥劑遞送至細胞、組織、器官或非人類生物體中來製備細胞、組織、器官或非人類生物體。

額外說明性實施例

【0229】 本文提供所揭示技術之某些額外說明性實施例。此等實施例僅為說明性的且不限制本發明或其所附申請專利範圍之範疇。

【0230】 實施例1.一種用於抑制晚期糖化終產物之受體基因表現之RNAi藥劑，其包含：

反義股，其包含與表2或表3中所揭示之反義股序列中之任一者相差0、1、2或3個核苷酸之至少15個連續核苷酸；及有義股，其包含與該反義股至少部分互補之核苷酸序列。

【0231】 實施例2.一種用於抑制晚期糖化終產物之受體基因表現之RNAi藥劑，其包含：

【0232】 有義股，其包含至少15個與SEQ ID NO: 1之核苷酸之相同長度的延伸段相差0、1、2或3個核苷酸的連續核苷酸；及反義股，其包含與有義股至少部分互補之核苷酸序列。

【0233】 實施例3.一種AGER (RAGE)基因之抑制劑，其包含含有核苷酸序列之反義股，該核苷酸序列具有至少15個與表1中之目標核苷酸序列中的任一者互補，相差0、1、2或3個核苷酸的連續核苷酸。

【0234】 實施例4.一種RNAi藥劑，其包含(i)含有核苷酸序列之反義

股，該核苷酸序列具有至少15個與表2、表3或表10中之核苷酸序列中的任一者相差0、1、2或3個核苷酸的連續核苷酸，及(ii)與反義股至少部分互補之有義股。

【0235】 實施例5.一種RNAi藥劑，其包含(i)反義股，其包含來自表2、表3或表10中之反義股核苷酸序列中的任一者之核苷酸序列、由該核苷酸序列組成或基本上由該核苷酸序列組成，及(ii)有義股，其包含來自表2、表4、表5、表6或表10中之有義股核苷酸序列中的任一者之核苷酸序列、由該核苷酸序列組成或基本上由該核苷酸序列組成。

【0236】 實施例6. 一種RNAi藥劑，其包含經黏接以形成雙螺旋體之反義股及有義股，其中該雙螺旋體具有表7A、表7B、表8、表9或表10中所闡述之雙螺旋體中之任一者的結構。

【0237】 實施例7. 一種能夠抑制晚期糖化終產物之受體基因表現之RNAi藥劑，其包含：

- (i)長度在18與49個核苷酸之間的反義股，其與晚期糖化終產物基因(SEQ ID NO:1)之受體至少部分互補；
- (ii)與該反義股至少部分互補之有義股；及
- (iii)連接至該有義股之靶向配位體。

【0238】 實施例8.一種用於抑制晚期糖化終產物之受體基因表現之RNAi藥劑，其包含：

反義股，其包含與表2或表3中所提供之序列中之任一者相差0或1個核苷酸之至少17個連續核苷酸；及

有義股，其包含與該反義股至少部分互補之核苷酸序列。

【0239】 實施例9.如實施例1至8中任一項之RNAi藥劑，其中該反義

股包含表2或表3中所提供之序列中之任一者的核苷酸2-18。

【0240】 實施例10.如實施例1-9中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含與表2或表4中所提供之序列中之任一者相差0或1個核苷酸之至少17個連續核苷酸的核苷酸序列，且其中該有義股在該17個連續核苷酸內具有與該反義股至少85%互補性的區域。

【0241】 實施例11.如實施例1-10中任一項之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑之至少一個核苷酸為經修飾核苷酸或包括經修飾核苷間鍵。

【0242】 實施例12.如實施例1-11中任一項之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。

【0243】 實施例13.如實施例11-12中任一項之RNAi藥劑，其中該經修飾核苷酸係選自由以下組成之群：2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-去氧核苷酸、2',3'-開環核苷酸模擬物、鎖定核苷酸、2'-F-阿拉伯糖基核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、核糖醇、反向核苷酸、反向2'-O-甲基核苷酸、反向2'-去氧核苷酸、2'-胺基修飾核苷酸、2'-烷基修飾核苷酸、N-咪啉基核苷酸、含膦酸乙烯酯之核苷酸、含膦酸環丙酯之核苷酸及3'-O-甲基核苷酸。

【0244】 實施例14.如實施例12之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部核苷酸經2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸或其組合修飾。

【0245】 實施例15.如實施例1-14中任一項之RNAi藥劑，其中該反義股包含表3中所提供之經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【0246】 實施例16.如實施例1-15中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含表4中所提供之經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【0247】 實施例17.如實施例1之RNAi藥劑，其中該反義股包含表3

中所提供之經修飾序列中之任一者的核苷酸序列且該有義股包含表4中所提供之經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【0248】 實施例18.如實施例1-17中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股之長度為18至30個核苷酸，且該反義股之長度為18至30個核苷酸。

【0249】 實施例19.如實施例18之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為18至27個核苷酸。

【0250】 實施例20.如實施例19之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為18至24個核苷酸。

【0251】 實施例21.如實施例20之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為21個核苷酸。

【0252】 實施例22.如實施例21之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑具有兩個鈍端。

【0253】 實施例23.如實施例1-22中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含一或兩個端帽。

【0254】 實施例24.如實施例1-23中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含一或兩個反向無鹼基殘基。

【0255】 實施例25.如實施例8之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑由有義股及反義股構成，該有義股及該反義股形成具有表7A、表7B、表8、表9A、表9B或表10中之雙螺旋體中之任一者之結構的雙螺旋體。

【0256】 實施例26.如實施例25之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。

【0257】 實施例27.如實施例1之RNAi藥劑，其包含反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序

列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

- UUGUGUUCAGUUUCCAUUC (SEQ ID NO:55)；
- UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO:65)；
- UUCCAUUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO:73)；
- UUGUGUUCAGUUUCCAUCCG (SEQ ID NO:7)；
- UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO:9)；或
- UUCCAUUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8)。

【0258】 實施例28.如實施例27之RNAi藥劑，其中該有義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

- GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:298)；
- GUAGGUGCUCAAAACAUCA (SEQ ID NO:308)；
- GCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:316)；
- CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:19)；
- GAGUAGGUGCUCAAAACAUCA (SEQ ID NO:20)；或
- AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:21)。

【0259】 實施例29.如實施例27或28之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。

【0260】 實施例30.如實施例1之RNAi藥劑，其包含反義股，該反義股包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列：

- usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2)；

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:3) ;

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5) ;

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6) ;

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4) ;

其中a、c、g及u分別表示2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基胞苷、2'-O-甲基鳥苷及2'-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、2'-氟胞苷、2'-氟鳥苷及2'-氟尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該有義股上之全部或實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【0261】 實施例31.如實施例1之RNAi藥劑，其中該有義股包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列：

gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO:14) ;

asggcaaugAfAfCfaggaauigaa (SEQ ID NO:15) ;

csggaauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO:13) ;

其中a、c、g、i及u分別表示2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基胞苷、2'-O-甲基鳥苷、2'-O-甲基肌苷及2'-O-甲基尿苷；Af、Cf、Gf及Uf分別表示2'-氟腺苷、2'-氟胞苷、2'-氟鳥苷及2'-氟尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該反義股上之全部或實質上全部核苷酸為經修飾核苷酸。

【0262】 實施例32.如實施例27-31中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股在該核苷酸序列之3'末端處、該核苷酸序列之5'端處或兩者處進一步包括反向無鹼基殘基。

【0263】 實施例33.如實施例1-32中任一項之RNAi藥劑，其中該

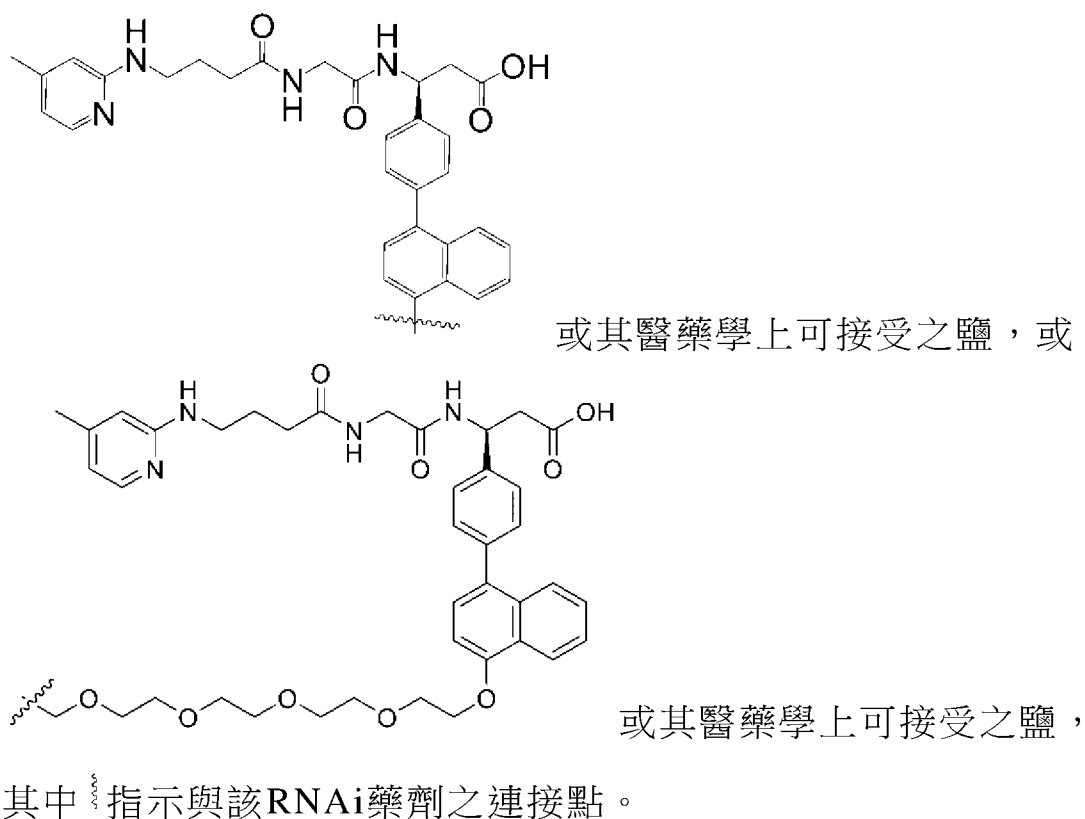
RNAi藥劑連接至靶向配位體。

【0264】 實施例34.如實施例33之RNAi藥劑，其中該靶向配位體對表現於上皮細胞上之細胞受體具有親和力。

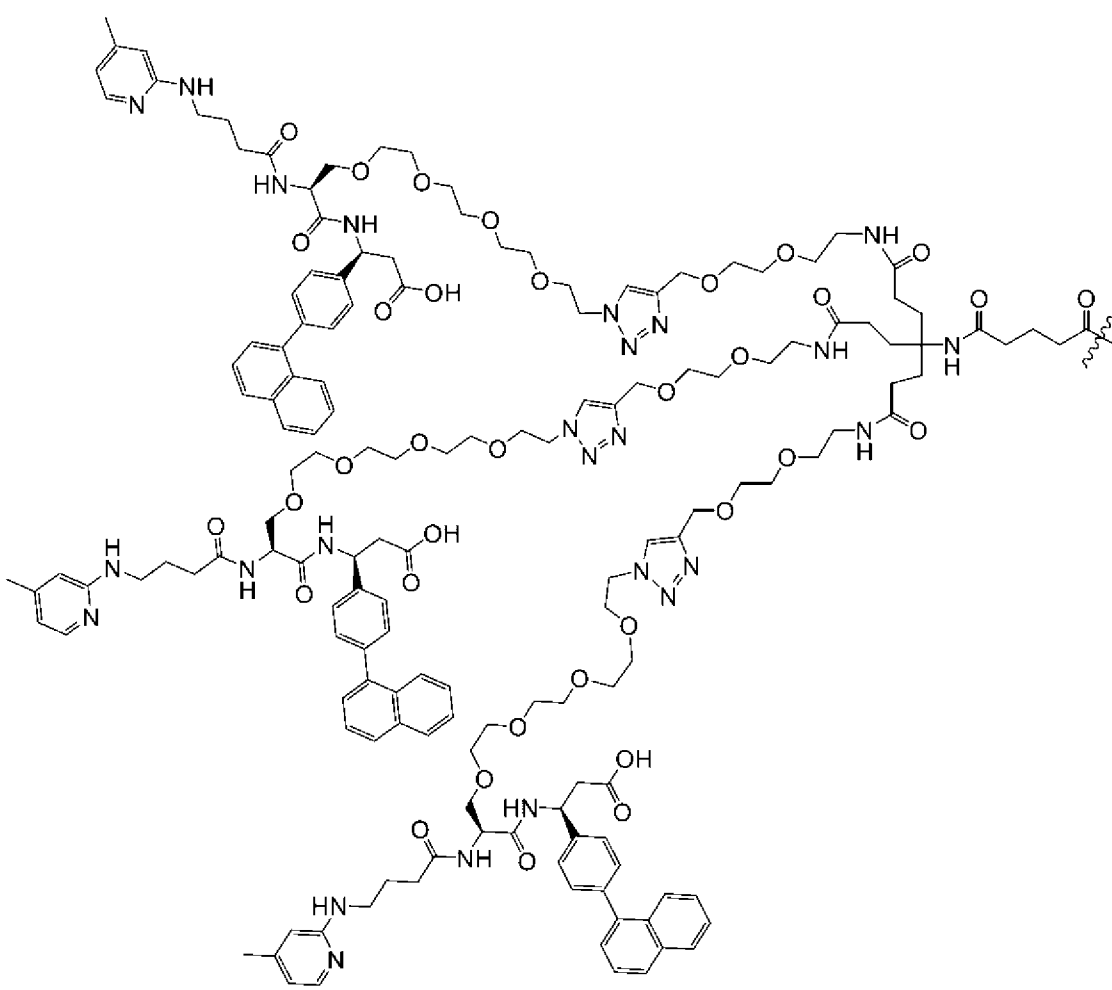
【0265】 實施例35.如實施例34之RNAi藥劑，其中該靶向配位體包含整合素靶向配位體。

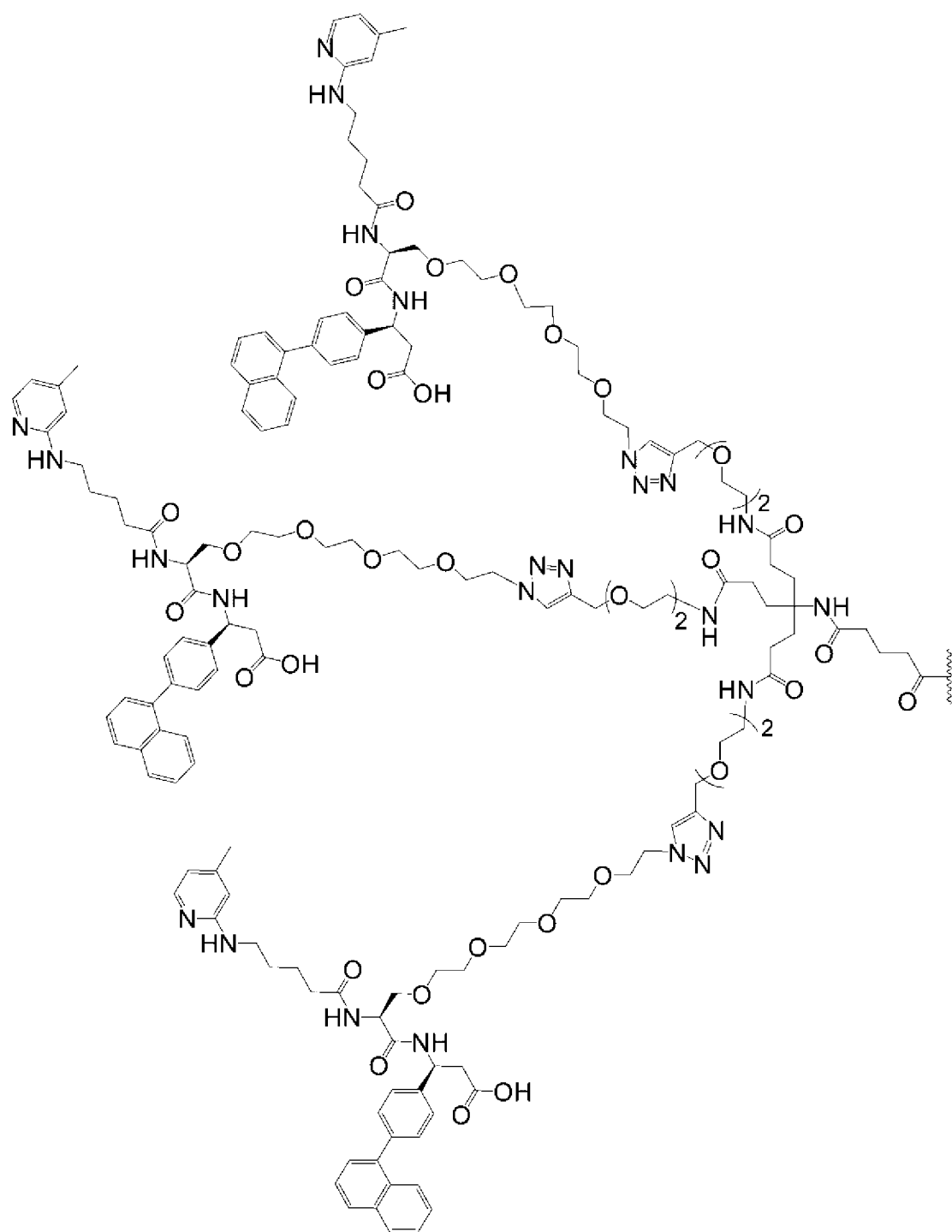
【0266】 實施例36.如實施例35之RNAi藥劑，其中該整合素靶向配位體為 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體。

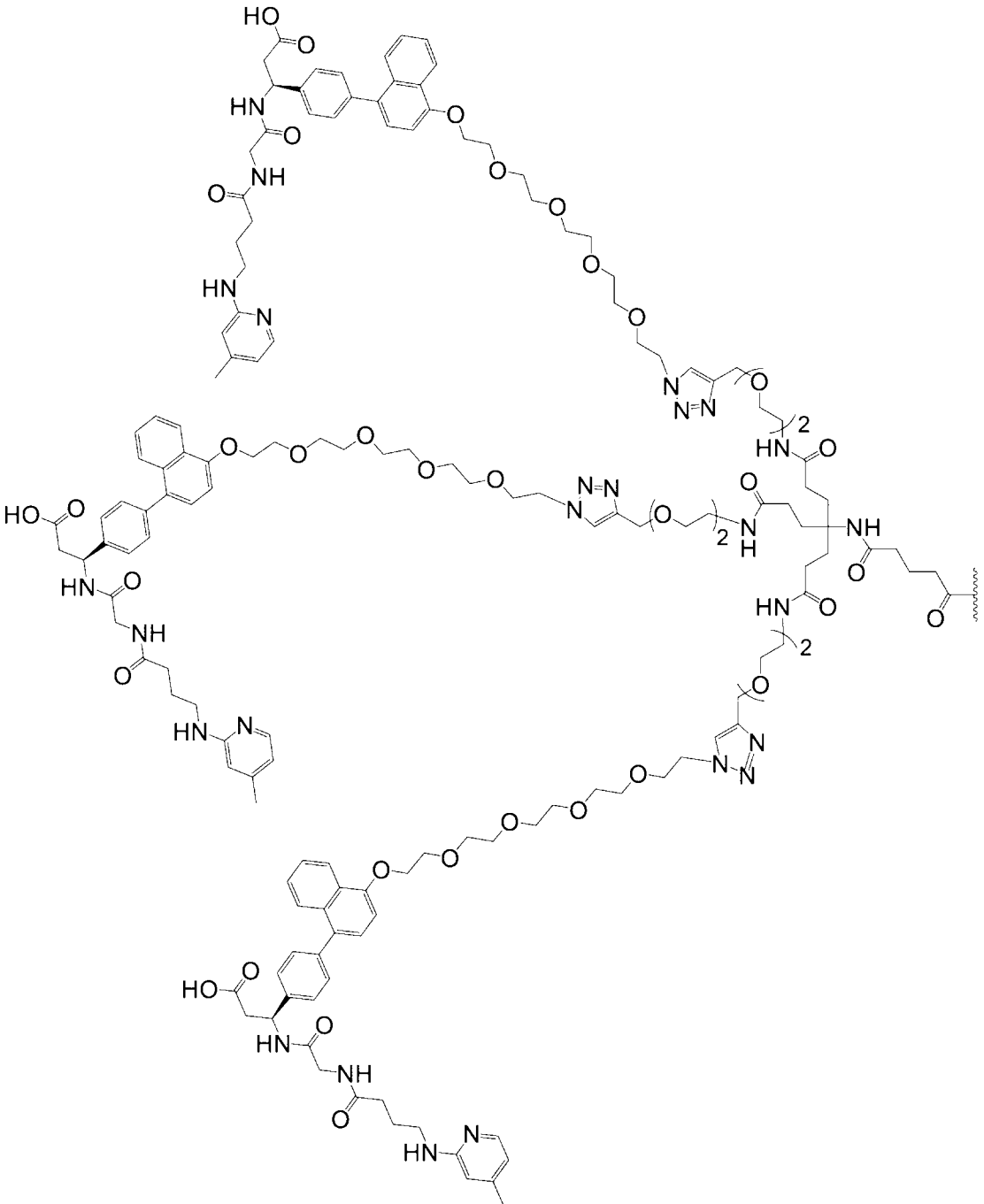
【0267】 實施例37.如實施例36之RNAi藥劑，其中該靶向配位體包含結構：

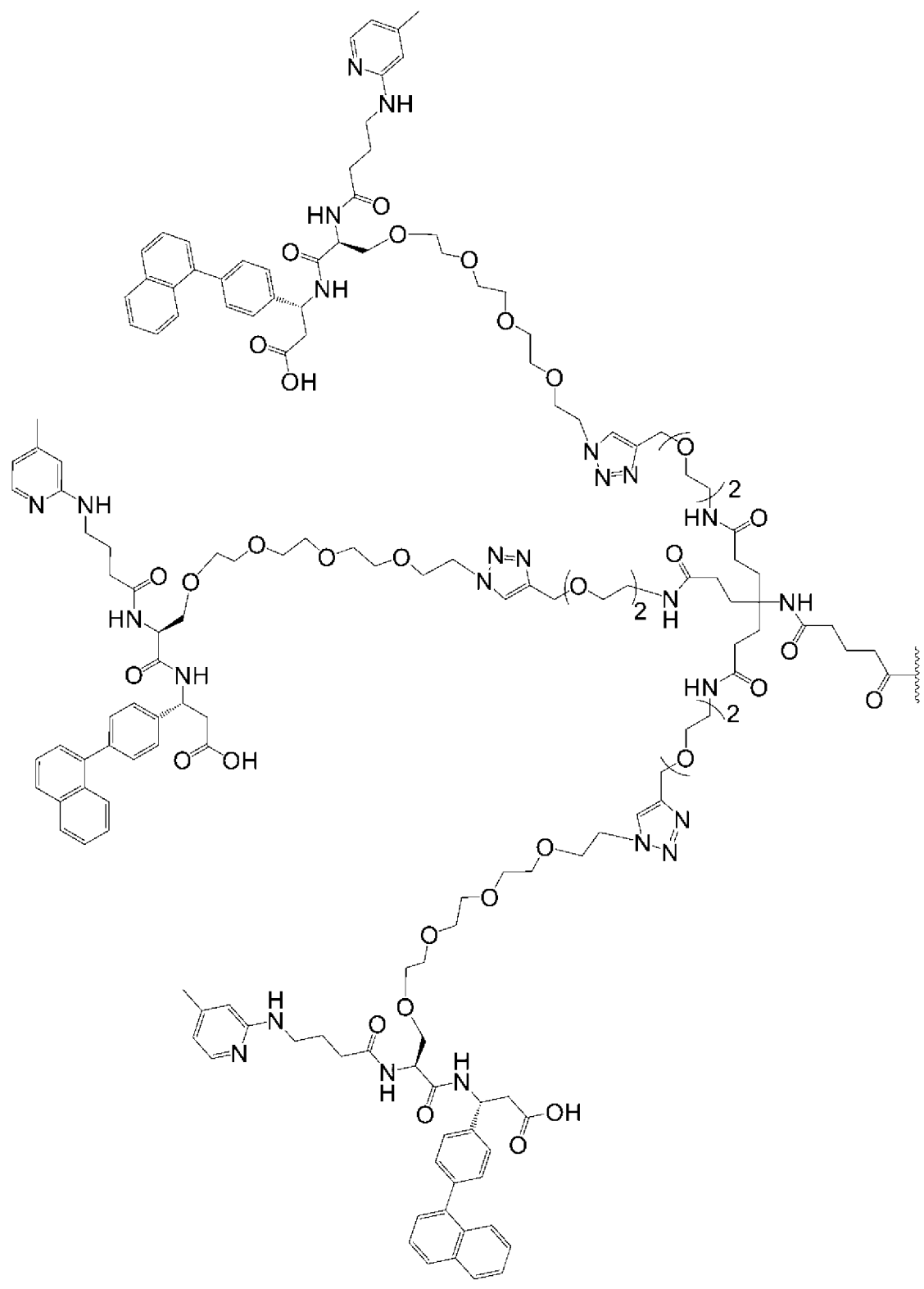


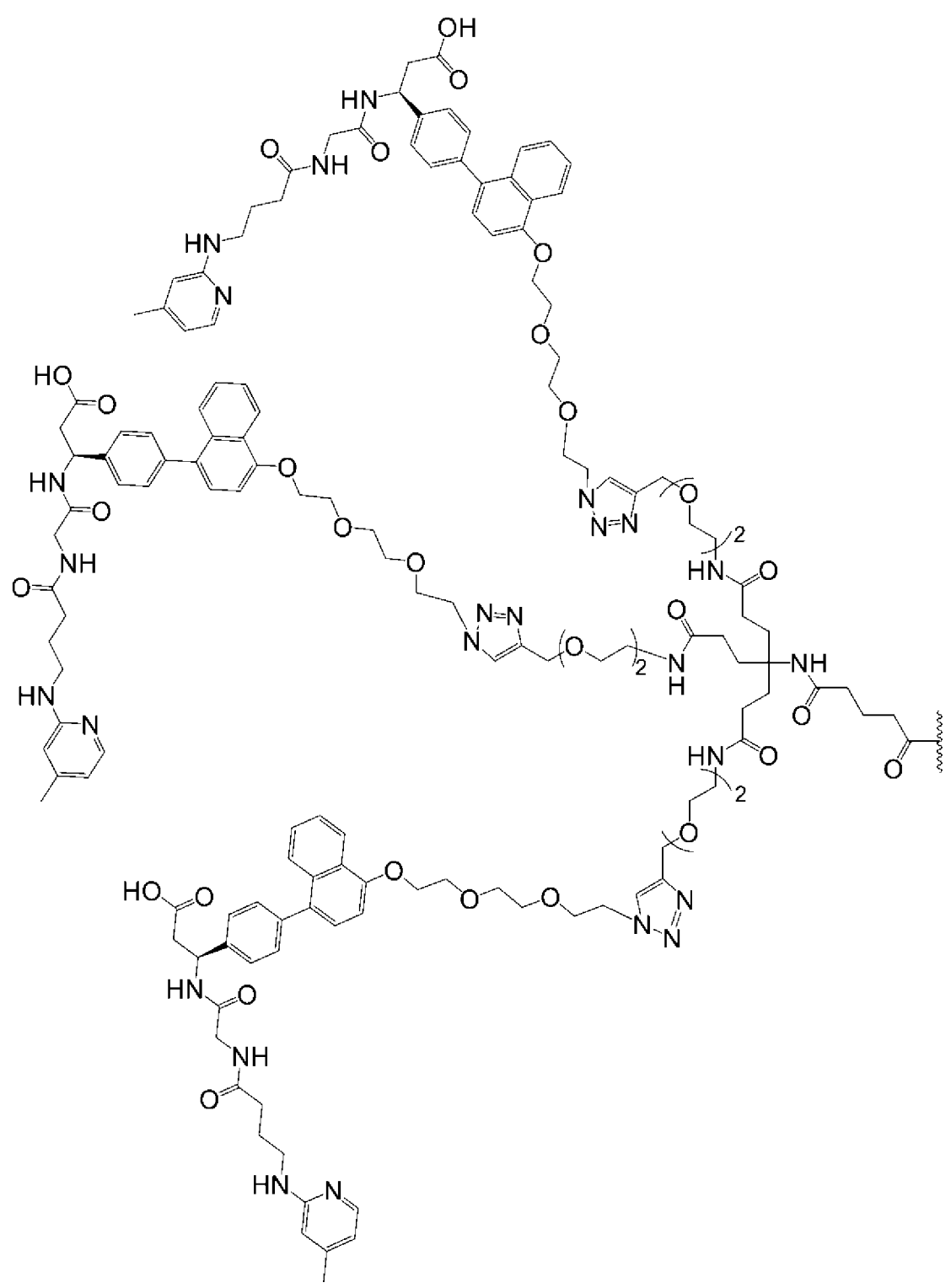
【0268】 實施例38.如實施例33-36中任一項之RNAi藥劑，其中該靶向配位體具有選自由以下組成之群的結構：

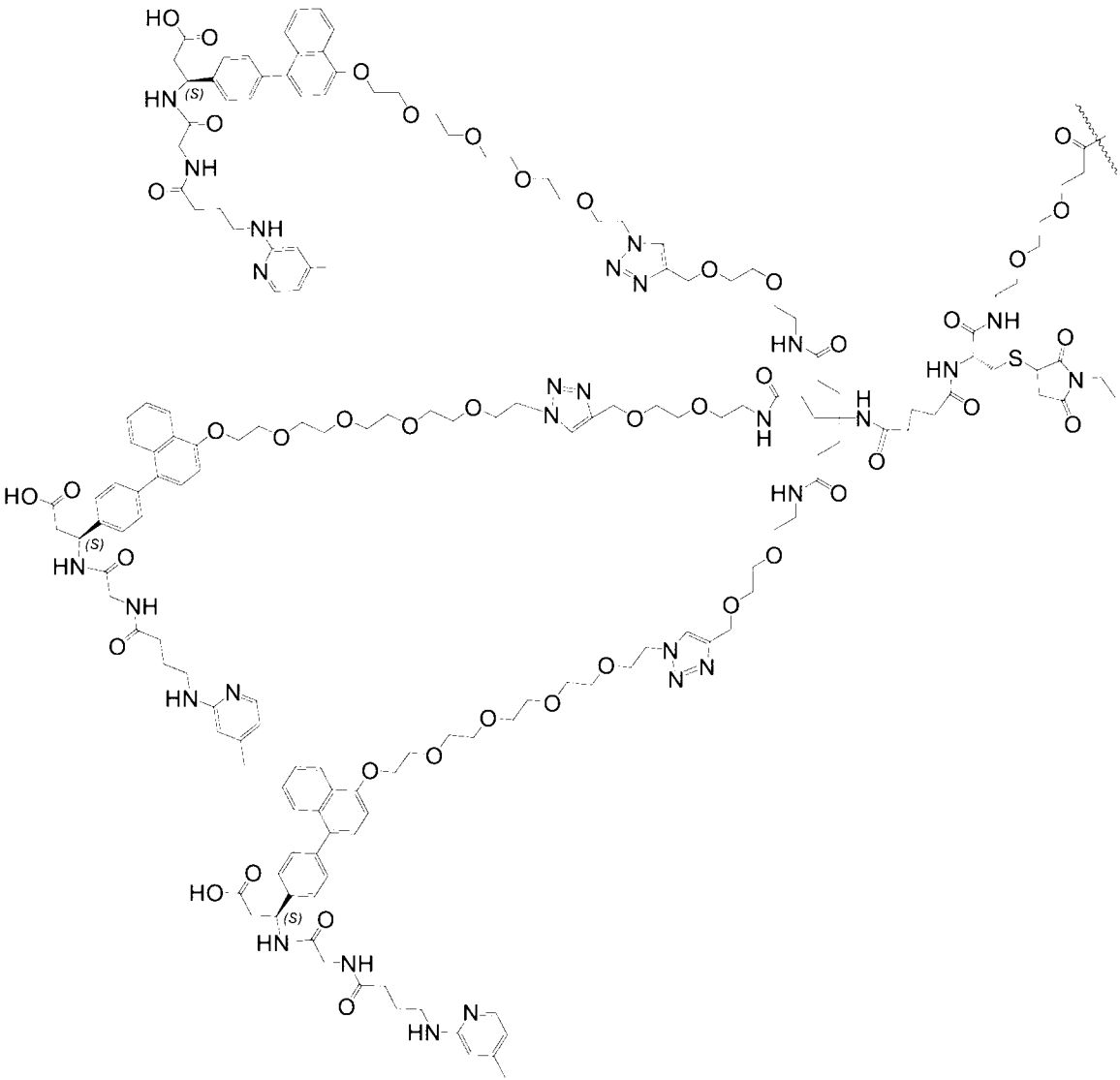




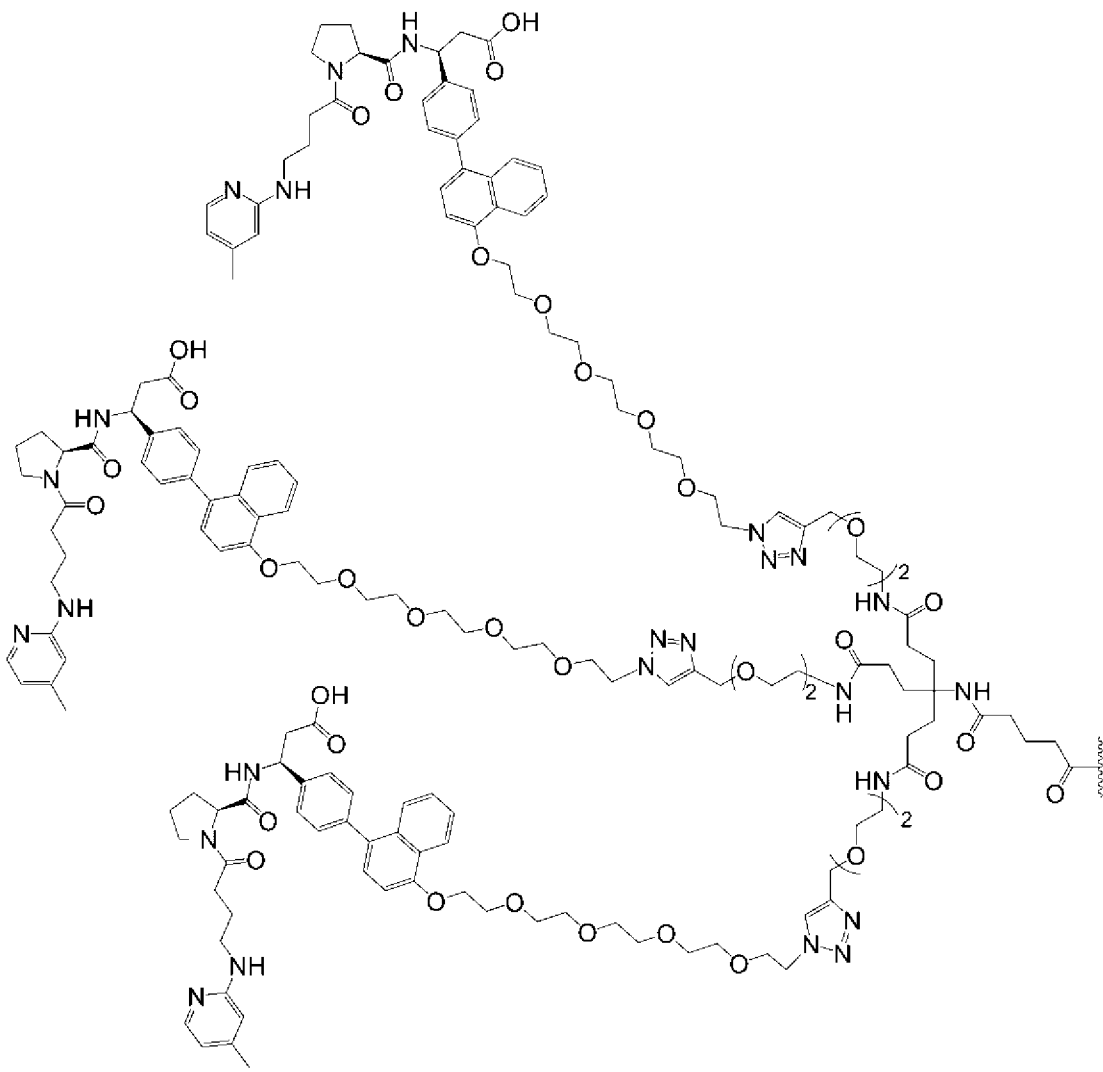








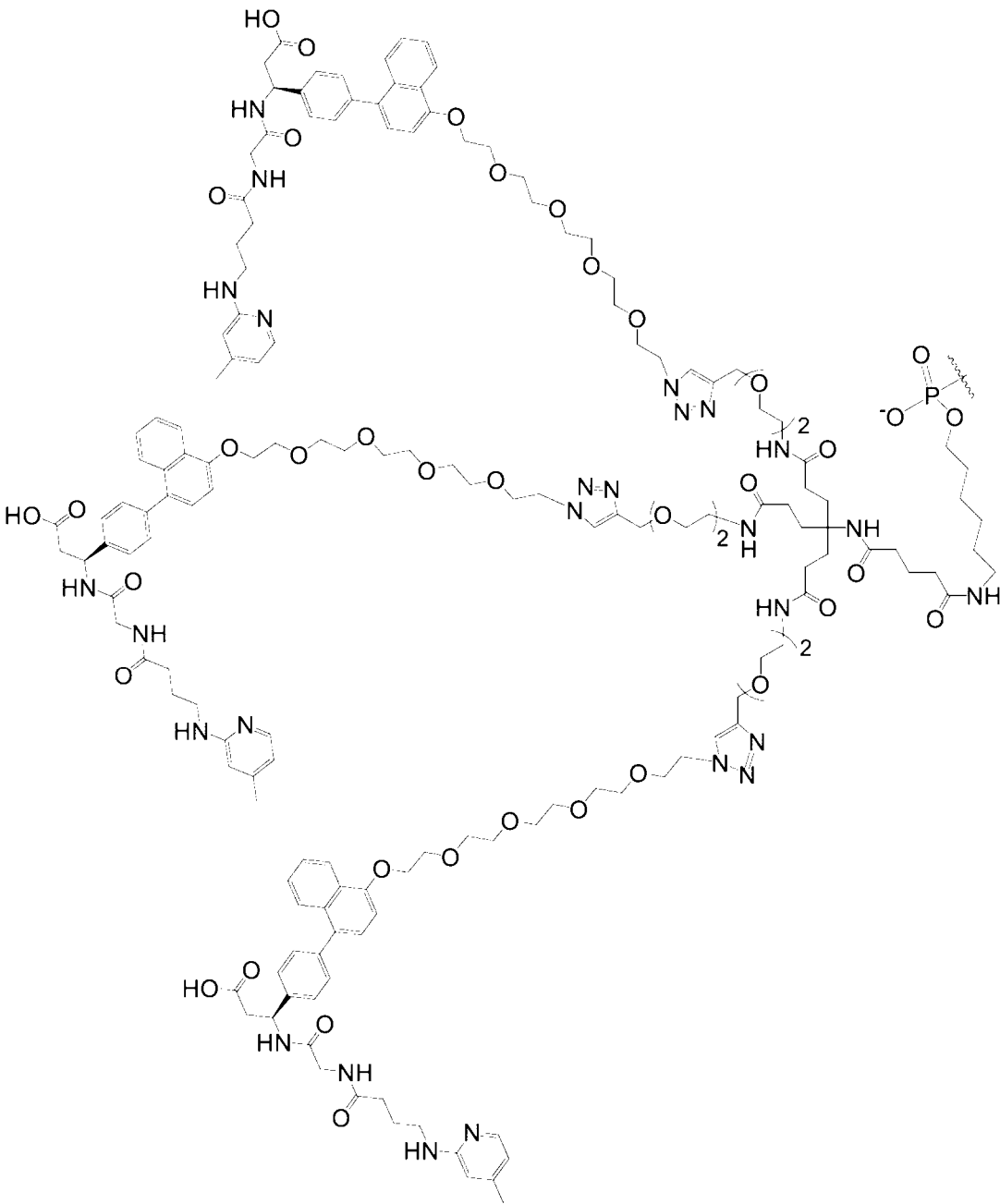




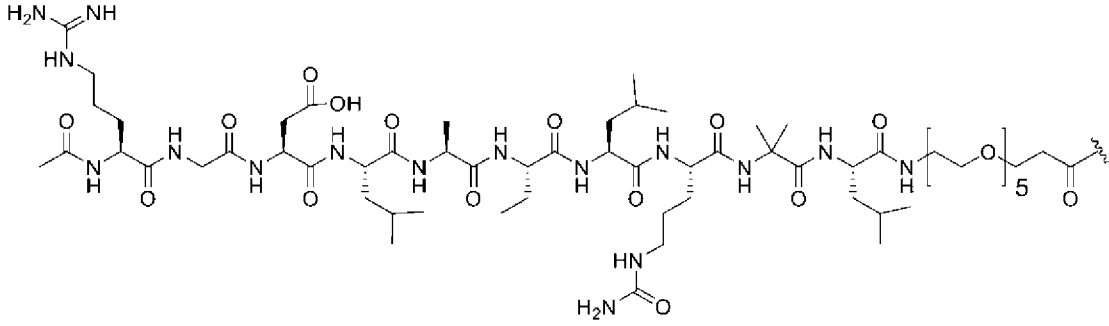
，其中

指示與該RNAi藥劑之連接點。

【0269】 實施例39.如實施例38之RNAi藥劑，其中RNAi藥劑與具有以下結構之靶向配位體結合：



【0270】 實施例40.如實施例33-36中任一項之RNAi藥劑，其中該靶向配位體具有以下結構：



【0271】 實施例41.如實施例33-36中任一項之RNAi藥劑，其中該靶

向配位體與該有義股結合。

【0272】 實施例42.如實施例41之RNAi藥劑，其中該靶向配位體與該有義股之5'末端結合。

【0273】 實施例43.如前述實施例中任一項之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑與靶向配位體結合且具有AC000292、AC001266、AC001267或AC001268之雙螺旋結構。

【0274】 實施例44.一種組合物，其包含如實施例1至43中任一項之RNAi藥劑，其中該組合物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【0275】 實施例45.如實施例44之組合物，其進一步包含能夠抑制晚期糖化終產物之受體基因表現的表現的第二RNAi藥劑。

【0276】 實施例46.如實施例44-45中任一項之組合物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【0277】 實施例47.如實施例44至46中任一項之組合物，其中該組合物經調配用於藉由吸入投與。

【0278】 實施例48.如實施例47之組合物，其中該組合物係藉由定量給藥吸入器、噴射式噴霧器、振動式網孔噴霧器或軟霧吸入器遞送。

【0279】 實施例49.如實施例44至48中任一項之組合物，其中該RNAi藥劑為鈉鹽。

【0280】 實施例50.如實施例44至49中任一項之組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑為注射用水。

【0281】 實施例51.如實施例44至49中任一項之組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑為緩衝鹽水溶液。

【0282】 實施例52.一種用於抑制細胞中之晚期糖化終產物之受體基

因表現的方法，該方法包含向細胞中引入有效量之如實施例1至43中任一項之RNAi藥劑或如實施例44至51中任一項之組合物。

【0283】 實施例53.如實施例52之方法，其中該細胞在個體內。

【0284】 實施例54.如實施例53之方法，其中該個體為人類個體。

【0285】 實施例55.如實施例52至54中任一項之方法，其中在投與該RNAi藥劑後，晚期糖化終產物之受體基因表現被抑制至少約30%。

【0286】 實施例56.一種治療一或多種與增強或升高之膜RAGE活性程度相關之症狀或疾病的方法，該方法包含向有需要之人類個體投與治療有效量之如實施例44至51中任一項之組合物。

【0287】 實施例57.如實施例56之方法，其中該疾病為呼吸道疾病。

【0288】 實施例58.如實施例57之方法，其中該呼吸道疾病為囊腫性纖維化、肺炎、慢性支氣管炎、非囊腫性纖維化支氣管擴張、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染、原發性纖毛運動障礙或肺癌囊腫性纖維化。

【0289】 實施例59.如實施例58之方法，其中該疾病為慢性阻塞性肺病(COPD)。

【0290】 實施例60.如實施例56之方法，其中該疾病為眼部疾病。

【0291】 實施例61.如實施例60之方法，其中該眼部疾病為乾眼症候群。

【0292】 實施例62.如實施例52至61中任一項之方法，其中該RNAi藥劑係以約0.01 mg/kg個體體重至約5.0 mg/kg個體體重之沈積劑量投與。

【0293】 實施例63.如實施例52至61中任一項之方法，其中該RNAi藥劑係以約0.03 mg/kg個體體重至約2.0 mg/kg個體體重之沈積劑量投與。

【0294】 實施例64.如實施例52-61中任一例之方法，其中該RNAi藥劑係以兩個或更多個劑量投與。

【0295】 實施例65.一種如實施例1至43中任一項之RNAi藥劑的用途，其用於治療至少部分地由膜RAGE活性及/或AGER基因表現介導之疾病、病症或症狀。

【0296】 實施例66.一種如實施例44至51中任一項之組合物的用途，其用於治療至少部分地由晚期糖化終產物之受體之受體活性及/或晚期糖化終產物之受體基因表現介導的疾病、病症或症狀。

【0297】 實施例67.一種如實施例44至51中任一項之組合物的用途，其用於製造用以治療至少部分地由用於晚期糖化終產物受體之受體活性及/或用於晚期糖化終產物之受體基因表現介導之疾病、病症或症狀的藥劑。

【0298】 實施例68.如實施例65至67中任一項之用途，其中該疾病為肺部發炎。

【0299】 實施例69.一種製備如實施例1至43中任一項之RNAi藥劑的方法，其包含使有義股及反義股黏接以形成雙股核糖核酸分子。

【0300】 實施例70.如實施例69之方法，其中該有義股包含靶向配位體。

【0301】 實施例71.如實施例70之方法，其包含使靶向配位體與該有義股結合。

【0302】 上文所提供的實施例及項目現藉由以下非限制性實例說明。

實例

實例1. 合成RAGE RNAi藥劑.

【0303】 根據以下合成本文所揭示之RAGE RNAi藥劑雙螺旋體：

【0304】 A. 合成. 根據寡核苷酸合成中使用之固相胺基亞磷酸酯技術合成 RAGE RNAi 藥劑之有義股及反義股。視規模而定，使用 MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation) 或 OP Pilot 100 (GE Healthcare)。在由受控微孔玻璃(CPG，500 Å或600 Å，獲自Prime Synthesis, Aston, PA, USA)製成之固體載體上進行合成。將位於對應股之3'端處的單體連接至固體載體作為合成起點。所有RNA及2'修飾之RNA胺基磷酸酯係購自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)。特定言之，所使用之2'-O-甲基胺基磷酸酯包括以下：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲醯基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N⁴-(乙醯基)-2'-O-甲基-胞苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基-胺基)胺基磷酸酯、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(異丁醯基)-2'-O-甲基-鳥苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯及5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-鳥苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯。2'-去氧-2'-氟-胺基亞磷酸酯帶有與2'-O-甲基RNA胺基酸酯相同之保護基。5'-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-肌苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙胺基)胺基磷酸酯係購自Glen Research (Virginia)。反向無鹼基(3'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-去氧核糖-5'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基胺基)胺基磷酸酯係購自ChemGenes (Wilmington,

MA, USA)。使用以下UNA胺基亞磷酸酯：5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N6-(苯甲醯基)-2',3'-開環-腺苷、2'-苯甲醯基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基亞磷酸酯、5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N-乙醯基-2',3'-開環-胞嘧啶、2'-苯甲醯基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異-丙基))]-胺基亞磷酸酯、5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-N-異丁醯基-2',3'-開環-鳥苷、2'-苯甲醯基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異丙基)]-胺基亞磷酸酯及5'-(4,4'-二甲氧基-三苯甲基)-2',3'-開環-尿苷、2'-苯甲醯基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二異-丙基)]-胺基亞磷酸酯。TFA胺基連接臂(aminolink)胺基磷酸酯亦係商購的(ThermoFisher)。連接子L6以炔丙基-PEG5-NHS形式購自BroadPharm(目錄號BP-20907)且使用標準耦接條件耦接至來自胺基連接臂胺基亞磷酸酯之NH₂-C₆基團以形成-L6-C6-。連接子Alk-cyHex作為含炔丙基化合物胺基亞磷酸酯化合物類似地在商業上購自Lumiprobe(炔烴胺基亞磷酸酯，5'端)，以形成連接子-Alk-cyHex-。在各情況下，如使用本文所闡述之條件所指定引入硫代磷酸酯鍵。根據國際專利申請公開案第WO 2017/214112號合成膦酸環丙酯胺基磷酸酯。

【0305】將含有三炔烴之胺基磷酸酯溶解於無水二氯甲烷或無水乙腈(50 mM)中，同時將所有其他胺基酸酯溶解於無水乙腈(50 mM)中且添加分子篩(3Å)。使用5-苯甲硫基-1H-四唑(BTT，250 mM乙腈溶液)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT，250 mM乙腈溶液)作為活化劑溶液。偶合時間為10分鐘(RNA)、90秒(2' O-Me)及60秒(2' F)。為了引入硫代磷酸酯鍵聯，使用100 mM 3-苯基 1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS，獲自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA)於無水乙腈中之溶液。

【0306】替代地，在合成後引入三炔烴部分(參見以下部分E)。對於

此途徑，有義股經含有一級胺之5'及/或3'端核苷酸官能化。將TFA胺基連接臂胺基磷酸酯溶解於無水乙腈(50 mM)中且添加分子篩(3Å)。使用5-苯甲硫基-1H-四唑(BTT，250 mM乙腈溶液)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT，250 mM乙腈溶液)作為活化劑溶液。偶合時間為10分鐘(RNA)、90秒(2' O-Me)及60秒(2' F)。為了引入硫代磷酸酯鍵聯，使用100 mM 3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS，獲自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA)於無水乙腈中之溶液。

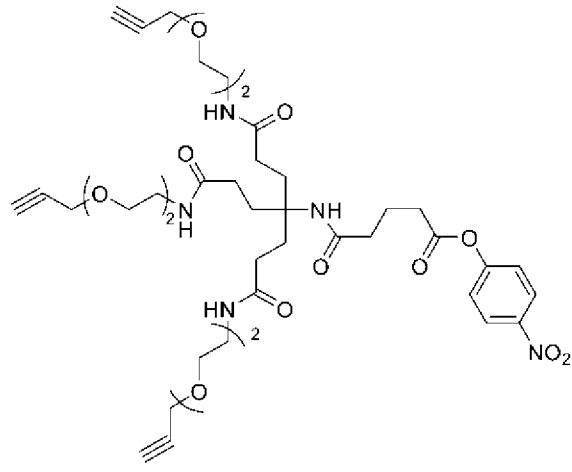
【0307】 *B. 載體結合之寡聚物之裂解及脫除保護基.*完成固相合成之後，經乾燥的固體載體在30°C用40 wt%甲胺水溶液與28%至31%氫氧化銨溶液(Aldrich)之1:1體積溶液處理1.5小時。將溶液蒸發且固體殘餘物於水中復原(參見下文)。

【0308】 *C. 純化.*使用TSKgel SuperQ-5PW 13μm管柱及Shimadzu LC-8系統，藉由陰離子交換HPLC純化粗寡聚物。緩衝液A為20 mM Tris、5 mM EDTA pH 9.0且含有20%乙腈，且緩衝液B在添加1.5 M氯化鈉的情況下與緩衝液A相同。在260 nm下記錄UV痕量。收集適當溶離份，隨後用100 mM碳酸氫銨，pH 6.7及20%乙腈或過濾水之操作緩衝液，使用裝填有Sephadex G-25細粒之GE Healthcare XK 16/40管柱藉由尺寸排阻HPLC來操作。替代地，將合併之溶離份去鹽且經由切向流過濾將其交換至適當緩衝液或溶劑系統中。

【0309】 *D. 黏接.*藉由將等莫耳RNA溶液(有義股及反義股)合併於1×PBS (磷酸鹽緩衝鹽水，1×, Corning, Cellgro)中來使互補股混合以形成RNAi藥劑。將一些RNAi藥劑凍乾且儲存於-15°C至-25°C下。藉由UV-Vis光譜儀量測1× PBS中之溶液吸光度來確定雙螺旋體濃度。接著將260

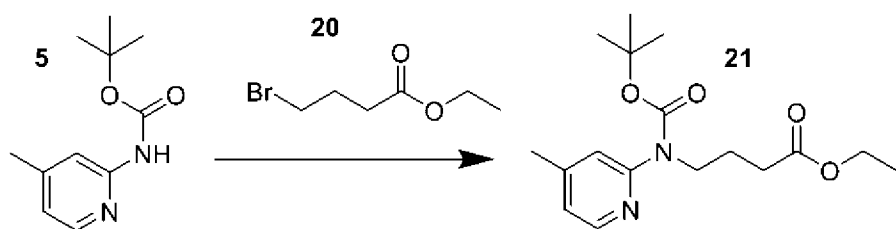
nm下之溶液吸光度乘以換算因數(0.050 mg/(mL·cm))及稀釋因數以測定雙螺旋體濃度。

【0310】 E. 三-炔烴連接子之結合. 在一些實施例中，將三-炔烴連接子與樹脂上之RNAi藥劑的有義股結合作為胺基亞磷酸酯(參見針對合成實例三-炔烴連接子胺基亞磷酸酯之實例1G及針對胺基亞磷酸酯結合之實例1A)。在其他實施例中，三-炔烴連接子可在自樹脂中裂解之後與有義股結合，描述為如下：在黏接之前或之後，在一些實施例中，經5'或3'胺官能化之有義股與三-炔烴連接子結合。可用於形成本文所揭示之構築體的實

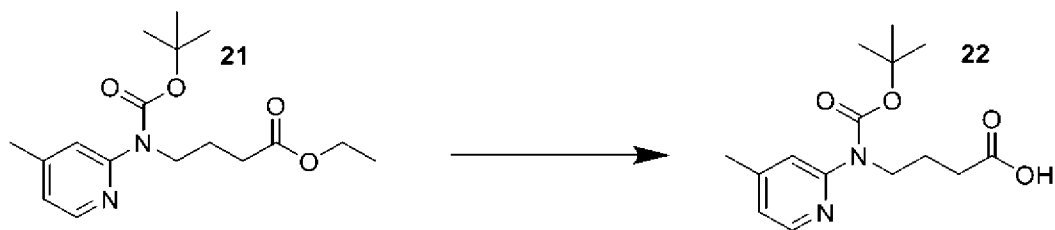


例三炔烴連接子結構如下：。為了使三-炔烴連接子結合至經黏接雙螺旋體，將胺官能化之雙螺旋體溶解於約50-70 mg/mL之90% DMSO/10% H₂O中。添加40當量三乙胺，接著添加3當量三炔烴-PNP。一旦完成，則將結合物在1×磷酸鹽緩衝鹽水/乙腈(1:14比率)之溶劑系統中沈澱兩次，且乾燥。

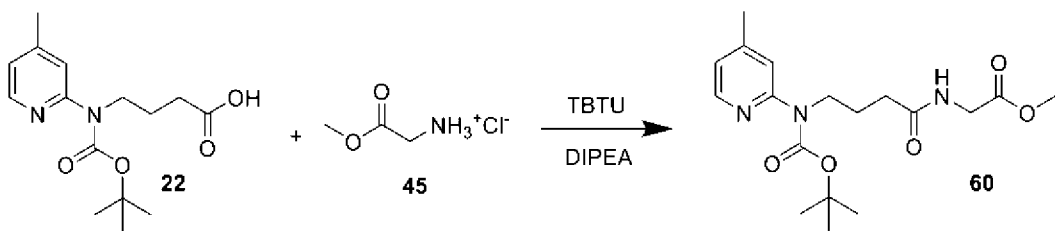
【0311】 F. 合成靶向配位體SM6.1
((S)-3-(4-(4-((14-疊氮基-3,6,9,12-四氧雜十四烷基)氧基)萘-1-基)苯基)-3-(2-(4-((4-甲基吡啶-2-基)胺基)丁醯胺基)乙醯胺基)丙酸)



【0312】將化合物5 (三級丁基(4-甲基吡啶-2-基)胺基甲酸酯) (0.501 g, 2.406 mmol, 1當量)溶解於DMF (17 mL)中。向混合物中添加NaH (0.116 mg, 3.01 mmol, 1.25當量, 60%於油中之分散液)。攪拌混合物10 min, 之後添加化合物20 (4-溴丁酸乙酯(0.745 g, 3.82 mmol, 0.547 mL)) (Sigma 167118)。在3小時之後, 將反應物用乙醇(18 mL)淬滅且濃縮。將濃縮物溶解於DCM (50 mL)中且用飽和NaCl水溶液(1×50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。產物經二氧化矽管柱用梯度0-5%於DCM中之甲醇來純化。

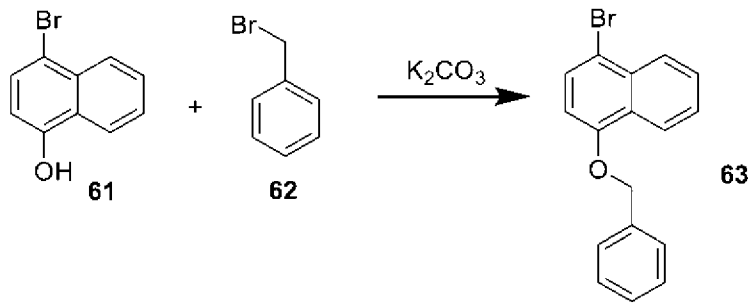


【0313】將化合物21 (0.80 g, 2.378 mmol)溶解於100 mL丙酮: 0.1 M NaOH [1:1]中。藉由TLC (5%乙酸乙酯/己烷)監測反應。濃縮有機物, 且用0.3 M檸檬酸(40 mL)將殘餘物酸化至pH 3-4。用DCM (3 × 75 mL)萃取產物。將有機物合併, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且濃縮。產物不經進一步純化即使用。

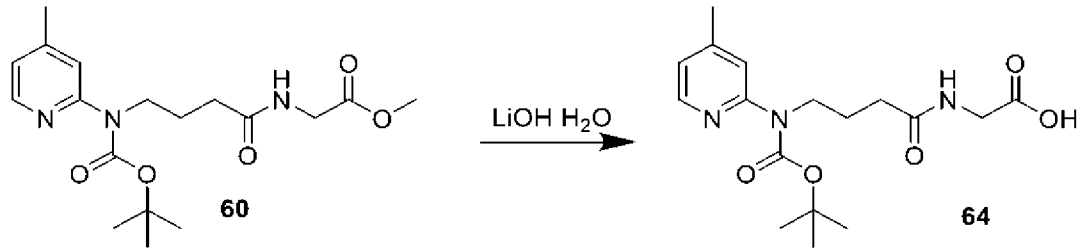


【0314】在0℃下向化合物22 (1.1 g, 3.95 mmol, 1當量)、化合物

45 (595 mg, 4.74 mmol, 1.2當量)及TBTU (1.52 g, 4.74 mmol, 1.2當量)於無水DMF (10 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(2.06 mL, 11.85 mmol, 3當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3小時。藉由飽和NaHCO₃溶液(10 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水相, 且將有機相合併, 經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。產物藉由CombiFlash®使用矽膠作為固定相來分離。LC-MS: 計算值[M+H]⁺ 366.20, 實驗值367。

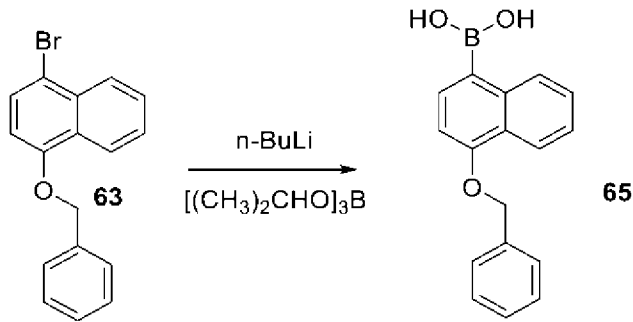


【0315】 在0℃下向化合物61 (2 g, 8.96 mmol, 1當量)及化合物62 (2.13 mL, 17.93 mmol, 2當量)於無水DMF (10 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (2.48 g, 17.93 mmol, 2當量)。將反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由水(10 mL)淬滅反應物。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水相, 且將有機相合併, 經無水Na₂SO₄乾燥且濃縮。產物藉由CombiFlash®使用矽膠作為固定相來分離。

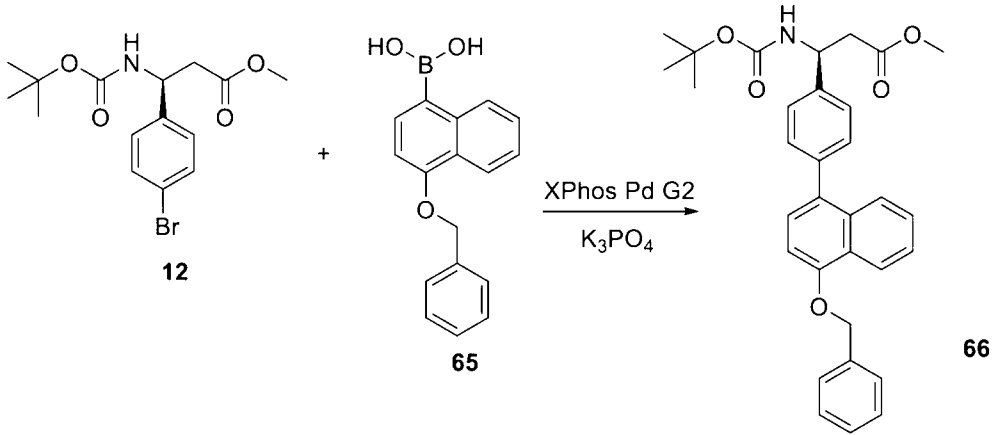


【0316】 在0℃下向化合物60 (1.77 g, 4.84 mmol, 1當量)於THF (5 mL)及H₂O (5 mL)中之溶液中逐份添加單水合氫氧化鋰(0.61 g, 14.53 mmol, 3當量)。將反應混合物升溫至室溫。在室溫下攪拌3小時之後, 將反應混合物藉由HCl (6 N)酸化至pH 3.0。將水相用乙酸乙酯(3 × 20 mL)

萃取，且將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。LC-MS：計算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.18，實驗值352。

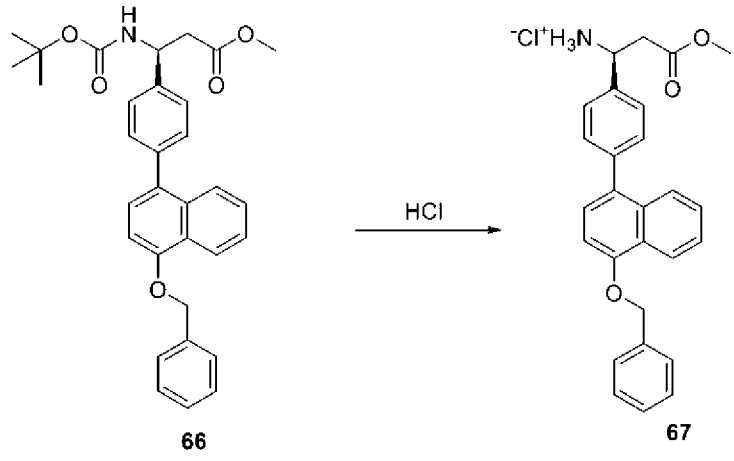


【0317】在 -78°C 下向化合物63 (1.88 g, 6.0 mmol, 1.0當量)於無水THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加於己烷中之n-BuLi (3.6 mL, 9.0 mmol, 1.5當量)。將反應物在 -78°C 下保持另外1小時。接著在 -78°C 下將硼酸三異丙酯(2.08 mL, 9.0 mmol, 1.5當量)添加至混合物中。隨後使反應升溫至室溫且再攪拌1小時。藉由飽和 NH_4Cl 溶液(20 mL)淬滅反應物且將pH調節至3。用EtOAc (3×20 mL)萃取水相，且將有機相合併，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。

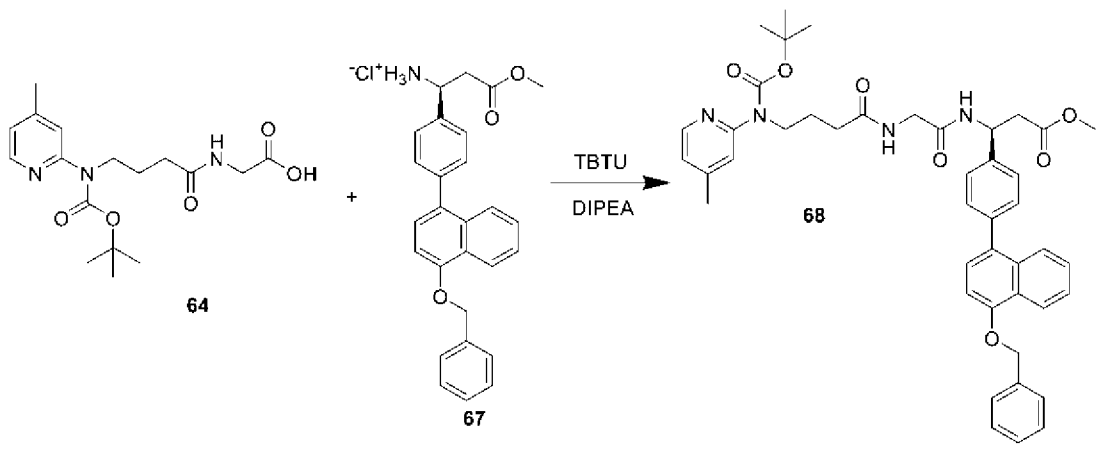


【0318】將化合物12 (300 mg, 0.837 mmol, 1.0當量)、化合物65 (349 mg, 1.256 mmol, 1.5當量)、XPhos Pd G2 (13 mg, 0.0167 mmol, 0.02當量)及 K_3PO_4 (355 mg, 1.675 mmol, 2.0當量)混合於圓底燒瓶中。燒瓶用螺帽隔片密封，且接著抽真空且用氮氣回填(重複此過程總共3次)。隨後經由注射器添加THF (8 mL)及水(2 mL)。將混合物用氮氣鼓泡

20 min且將反應在室溫下保持隔夜。用水(10 mL)淬滅反應物，且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取水相。有機相經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮且經由 CombiFlash®使用矽膠作為固定相純化，且用15% EtOAc/己烷溶離。LC-MS：計算值[M+H]⁺ 512.24，實驗值512.56。

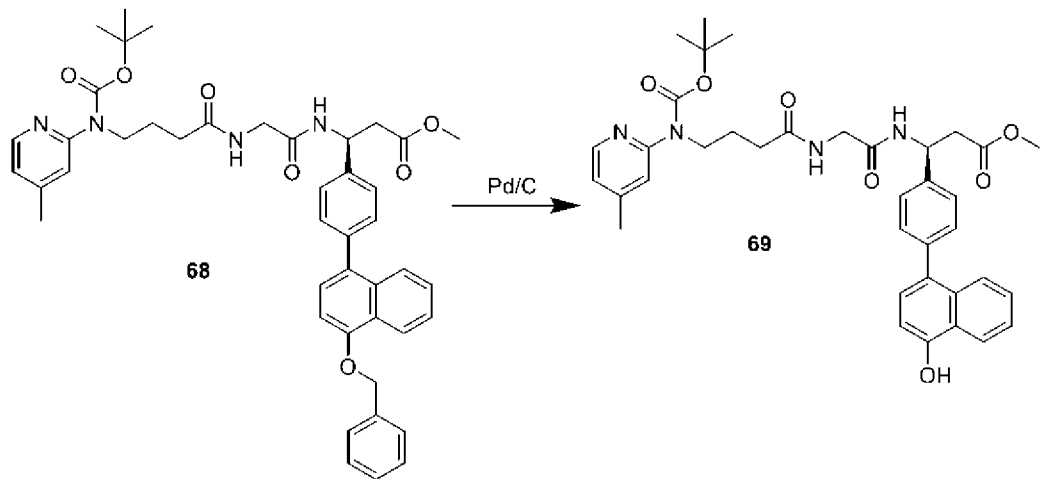


【0319】 化合物66 (858 mg，1.677 mmol，1.0當量)藉由冰浴冷卻。將於二噁烷中之HCl (8.4 mL，33.54 mmol，20當量)添加至燒瓶中。將反應升溫至室溫且再攪拌1小時。藉由旋轉蒸發器移除溶劑且產物不經進一步純化即直接使用。LC-MS：計算值[M+H]⁺ 412.18，實驗值412.46。

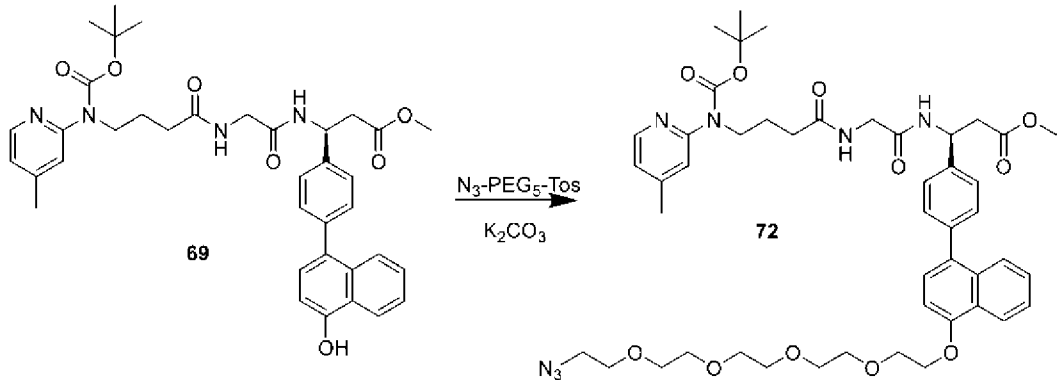


【0320】 在0℃下，向化合物64 (500 mg，1.423 mmol，1當量)、化合物67 (669 mg，1.494 mmol，1.05當量)及TBTU (548 mg，0.492 mmol，1.2當量)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.744

mL, 4.268 mmol, 3當量)。將反應混合物升溫至室溫且再攪拌1小時。藉由飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取產物。將有機相合併, 經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。產物藉由CombiFlash®使用矽膠作為固定相純化且用3-4%於DCM中之甲醇溶離。產率為96.23%。
LC-MS: 計算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 745.35, 實驗值746.08。

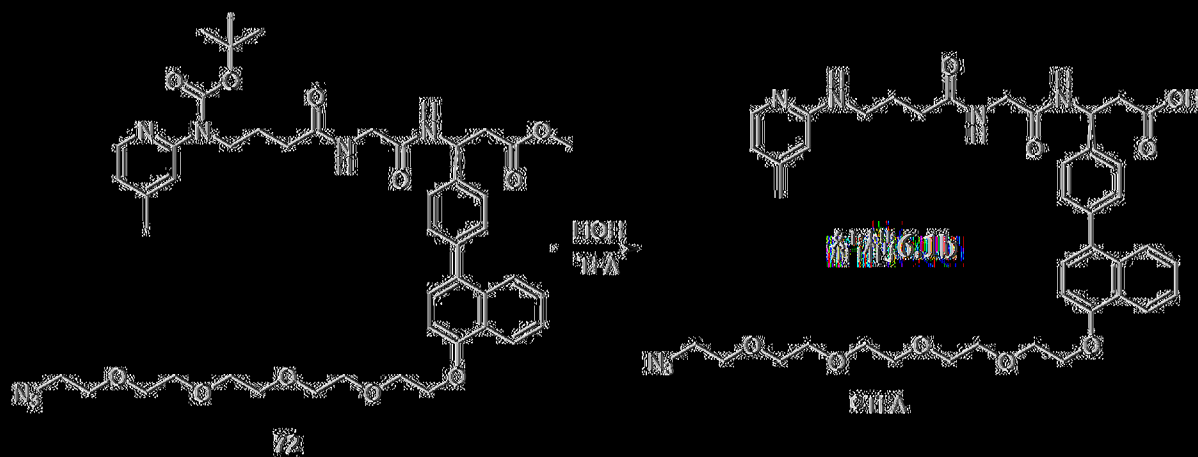


【0321】 在室溫下向化合物68 (1.02 g, 1.369 mmol, 1當量)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (0.15 g, 50% H_2O)。使反應混合物升溫至室溫且藉由LC-MS監測反應。將反應物在室溫下保持隔夜。經由Celite®濾出固體且藉由旋轉式蒸發器移除溶劑。產物不經進一步純化即直接使用。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 655.31, 實驗值655.87。



【0322】 在 0°C 下, 向化合物69 (100 mg, 0.152 mmol, 1當量)及疊氮基-PEG₅-OTs (128 mg, 0.305 mmol, 2當量)於無水DMF (2 mL)中之

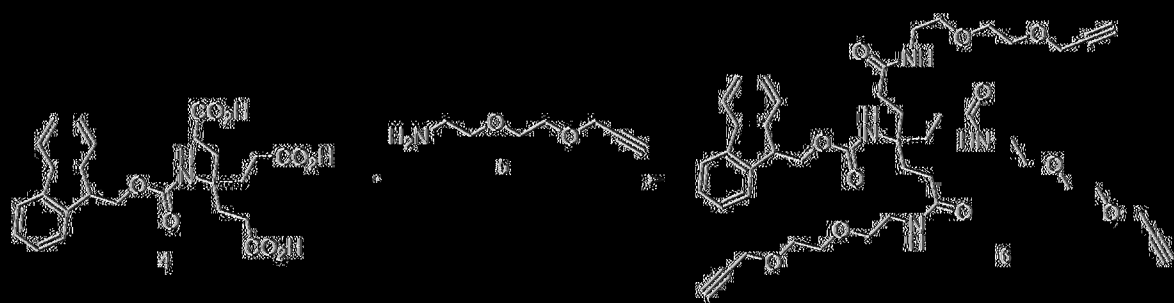
溶液中添加 K_2CO_3 (42 mg, 0.305 mmol, 2當量)。在 80°C 下攪拌反應混合物6小時。藉由飽和 NaHCO_3 溶液淬滅反應物且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取水相。將有機相合併，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。LC-MS：計算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 900.40，實驗值901.46。



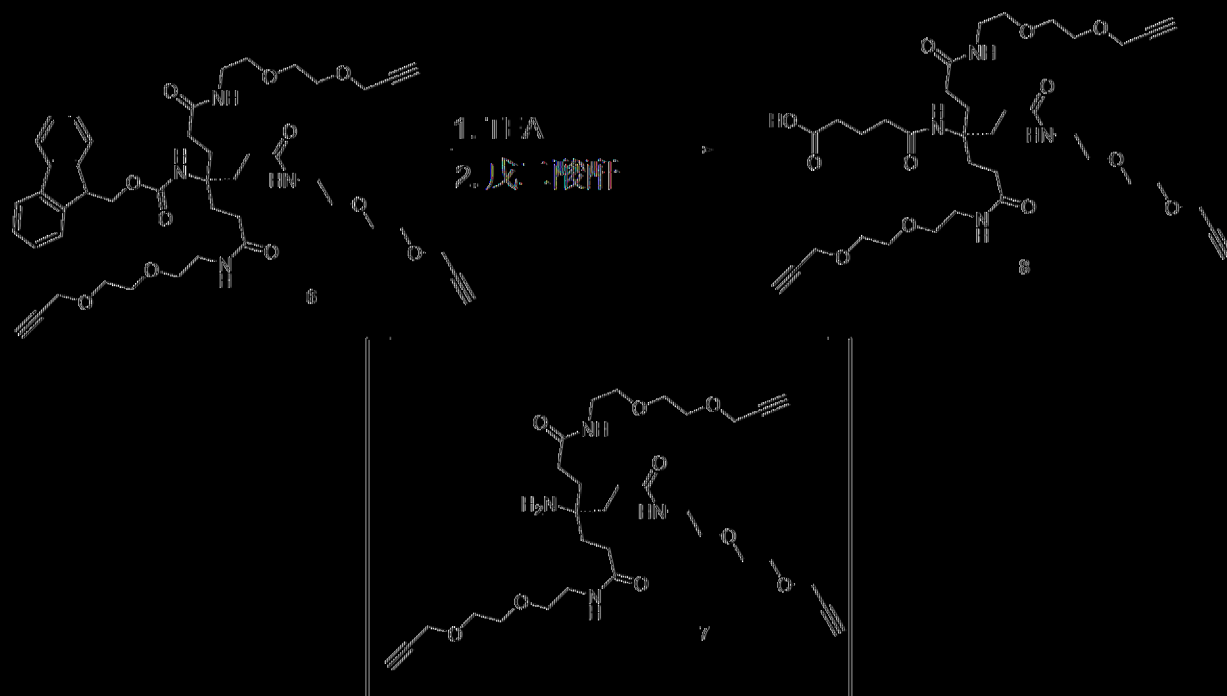
[0323] 在室溫下向化合物12 (59 mg, 0.0656 mmol, 1.0當量)於 THF (2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(5 mg, 0.197 mmol, 3.0當量)。將混合物在室溫下再攪拌1小時。藉由 HCl (6N)將pH調節至3.0，且用 EtOAc (3×10 mL)萃取水相。將有機相合併，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將 THF (0.5 mL)及 DCM (0.5 mL)添加至殘餘物中且在室溫下再攪拌混合物3小時。藉由旋轉蒸發器移除溶劑。LC-MS：計算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 786.37，實驗值786.95。

[0324] G. 合成TriAlk 14

[0325] 可使用以下展示之合成途徑合成如上表11中所展示之TriAlk14及(TriAlk14)s。可使用標準寡核苷酸合成技術將化合物14作為胺基磷酸酯添加至有義股中，或可在醯胺偶合反應中將化合物22結合至包含胺之有義股。



[0326] 向3-L夾套反應器中添加500 mL DCM及4 (75.0 g, 0.16 mol)。將反應物之內部溫度冷卻至0℃且添加TBTU (170.0 g, 0.53 mol)。隨後用胺5 (75.5 g, 0.53 mol)逐滴處理懸浮液，保持內部溫度低於5℃。隨後用DIPPEA (72.3 g, 0.56 mol)緩慢處理反應物，保持內部溫度低於5℃。在添加完成之後，使反應物在1小時內升溫至23℃，且使其攪拌3小時。添加所有三種試劑之10%拋擲器進料(kicker charge)且再攪拌3小時。當剩餘<1%之4時，認為反應完成。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(2 × 500 mL)洗滌且用飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)洗滌一次。有機層接著經硫酸鈉乾燥且濃縮為油。粗油之質量為188 g，根據QNMCR，其含有72% 6。將粗油送至下一步驟。C₄₆H₆₀N₄O₁₁之質量計算值：845.0 mol%。實驗值[M-FID]：846.0。



且用二異丙胺四氫唑(188 mg, 1.1 mmol)處理。將溶液冷卻至0℃且用2-氰基乙基N,N,N',N'-四異丙基胺基磷酸酯(1.00 g, 3.3 mmol)逐滴處理。將溶液自冰浴移除且在20℃下攪拌。發現反應在3-6小時內完成。將反應混合物冷卻至0℃且用10體積之飽和碳酸氫銨/鹽水之1:1溶液處理，且隨後經1分鐘升溫至環境溫度且再在20℃下攪拌3分鐘。將兩相混合物轉移至分液漏斗且添加10體積之二氯甲烷。分離有機層，且用10體積之飽和碳酸氫鈉溶液洗滌以水解未反應的雙磷試劑。將有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮為油，得到3.08 g之94 wt%化合物14。C₅₁H₈₆N₇O₁₃P之質量計算值=1035.6 m/z。實驗值[M+H] = 1036。

【0331】 *H. 靶向配位體之結合*. 在黏接之前或在黏接之後，5'或3'三牙炔烴官能化之有義股結合至靶向配位體。以下實例描述靶向配位體與經黏接雙螺旋體之結合：在去離子水中製備0.5 M參(3-羥丙基三唑基甲基)胺(THPTA)、0.5 M五水合硫酸Cu(II) (Cu(II)SO₄ · 5H₂O)及2 M抗壞血酸鈉溶液之儲備溶液。製備靶向配位體於DMSO中之75 mg/mL溶液。在含有三炔烴官能化雙螺旋體(3 mg, 75 μL, 40 mg/mL於去離子水中，約15,000 g/mol)之1.5 mL離心管中，添加25 μL的1 M Hepes pH 8.5緩衝液。渦旋後，添加35 μL DMSO，且將溶液渦旋。將靶向配位體添加至反應物(6當量/雙螺旋體，2當量/炔烴，約15 μL)中，且將溶液渦旋。使用pH紙檢測pH，且確認pH為約8。在另一1.5 mL離心管中，將50 μL之0.5 M THPTA與10 μL之0.5 M Cu(II)SO₄ · 5H₂O混合，渦旋，且在室溫下培育5 min。在5分鐘之後，將THPTA/Cu溶液(7.2 μL, 6當量5:1 THPTA:Cu)添加至反應小瓶中，且渦旋。緊接著，將2 M抗壞血酸酯(5 μL, 每雙螺旋體50當量，每炔烴16.7)添加至反應小瓶且渦旋。一旦反應

完成(通常在0.5至1小時內完成)，即刻藉由非變性陰離子交換層析純化反應物。

實例2. 在大鼠中活體內氣管內投與RAGE RNAi藥劑.

【0332】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠經由適用於氣管內(IT)投與等張生理鹽水或1.0 mg/kg以下RAGE RNAi藥劑中之一者的微型噴霧器裝置投與200微升(Penn Century, Philadelphia, PA)：

【0333】 表12. 實例2之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949)	AC000614
第3組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256)	AC000186
第4組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	AC000286
第5組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第6組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07476)	AC000818
第7組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07477)	AC000819

【0334】 如表12所提及，RAGE RNAi藥劑中之每一者在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。

【0335】 RAGE RNAi 藥 劑 AD07474 、 AD07475 、 AD07476 及 AD07477之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0336】 AD06949及AD07256為不與人類AGER基因具有同源性且如下經化學修飾之大鼠及小鼠特異性序列：

Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949

經修飾有義股(5' → 3')：

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)cscacaugaUfCfCfaugcuiaguas(invAb) (SEQ

ID NO: 888)

經修飾反義股(5' → 3') :

usAfscsUfcAfgCfaUfgGfaUfcAfuGfuGfsg (SEQ ID NO: 889)

Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256

經修飾有義股(5' → 3') :

Tri-SM6.1- α v β 6-(TA14)cscacaugaUfCfCfaugcuiaguas(invAb) (SEQ ID NO: 890)

經修飾反義股(5' → 3') :

cPrpusAfscsUfcAfgCfaUfgGfaUfcAfuGfuGfsg (SEQ ID NO: 891)

【0337】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在研究第8天處死大鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0338】 表13.實例2中處死時(第8天)之平均相對大鼠RAGE mRNA表現

組ID	平均相對rAGER mRNA表現 (n=5)	低(誤差)	高(誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.060	0.065
第2組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949)	0.306	0.019	0.017
第3組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256)	0.142	0.019	0.010
第4組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	0.195	0.031	0.067
第5組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.125	0.037	0.038
第6組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07476)	0.294	0.039	0.057
第7組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07477)	0.230	0.037	0.038

【0339】 如上表13中之資料中所示，RAGE RNAi藥劑中之每一者展現出顯著AGER基因抑制，其中經靶向以在位置177 (第4組(80.5%抑制)及第5組(87.5%抑制))處抑制表現之RAGE RNAi藥劑提供與靶向AGER基

因之位置178處(第6組(70.6%抑制)及第7組(77%抑制))的RAGE RNAi藥劑相比略微較佳抑制。

實例3. 在小鼠中活體內氣管內投與RAGE RNAi藥劑.

【0340】 在研究第1天，雄性c57bl/6小鼠經由適用於氣管內(IT)投與等張生理鹽水或3.0 mg/kg以下RAGE RNAi藥劑中之一者的微型噴霧器裝置投與50微升(Penn Century, Philadelphia, PA)：

【0341】 表14.實例3之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949)	AC000614
第3組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256)	AC000186
第4組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07478)	AC000820
第5組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07479)	AC000821
第6組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07480)	AC000822
第7組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07481)	AC000822

【0342】 如表14所提及，RAGE RNAi藥劑中之每一者在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。

【0343】 RAGE RNAi藥劑AD07478、AD07479、AD07480及AD07481之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0344】 RAGE RNAi藥劑AD06949及AD07256之經化學修飾序列展示於以上實例2中。

【0345】 每組對五(5)隻小鼠進行給藥。在研究第8天處死小鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。鼠類AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為

媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0346】 表15.實例3中處死時(第8天)之平均相對鼠類RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對 mAGER mRNA 表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.225	0.290
第2組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD06949)	0.403	0.116	0.164
第3組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07256)	0.358	0.153	0.268
第4組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07478)	1.016	0.205	0.257
第5組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07479)	1.063	0.132	0.150
第6組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07480)	0.718	0.115	0.137
第7組(1.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07481)	0.681	0.077	0.086

【0347】 如上表15中之資料中所示，第4組及第5組之RAGE RNAi藥劑(靶向位置384)未展現出抑制且活體內完全無活性。第6組及第7組之RAGE RNAi藥劑(靶向位置391)展現出相對有限活體內抑制且呈現不充分活動性，被視為用於治療人類之可行治療性候選物。

實例4.在大鼠中活體內氣管內投與RAGE RNAi藥劑.

【0348】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠經由適用於氣管內(IT)投與等張生理鹽水或0.5 mg/kg以下RAGE RNAi藥劑中之一者的微型噴霧器裝置投與200微升(Penn Century, Philadelphia, PA)：

【0349】 表16.實例4之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	AC000286
第3組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第4組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07700)	AC000790
第5組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07701)	AC000791
第6組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07702)	AC000792
第7組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07703)	AC000793
第8組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07704)	AC000438

第9組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07705)	AC000794
第10組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07706)	AC000795
第11組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07707)	AC000796
第12組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07708)	AC000439

【0350】 如表16所提及，RAGE RNAi藥劑中之每一者在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。

【0351】 RAGE RNAi 藥劑 AD07474、AD07475、AD07700、AD07701、AD07702、AD07703、AD07704、AD07705、AD07706、AD07707及AD07708之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0352】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在研究第8天處死大鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0353】 表17.實例4中處死時(第8天)之平均相對大鼠RAGE mRNA表現

組ID	平均相對rAGER mRNA表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.075	0.081
第2組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	0.355	0.147	0.250
第3組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.193	0.110	0.254
第4組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07700)	0.233	0.060	0.080
第5組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07701)	0.344	0.135	0.221
第6組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07702)	0.194	0.036	0.044
第7組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07703)	0.265	0.024	0.026
第8組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07704)	0.174	0.030	0.036
第9組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07705)	0.188	0.052	0.071

第10組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07706)	0.215	0.077	0.119
第11組(0.5 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07707)	0.182	0.059	0.087

【0354】 如上表17中之資料中所示，RAGE RNAi藥劑中之每一者以僅0.5 mg/kg之劑量展現出顯著AGER基因抑制。所測試之RAGE RNAi藥劑中之每一者包括不同化學修飾，但皆包括靶向AGER基因之位置177的基礎核苷酸序列。

實例5. 在大鼠中活體內吸入型氣霧化投與RAGE RNAi藥劑.

【0355】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠投與單一肺部沈積劑量(PDD)之0.5 mg/kg RAGE RNAi藥劑Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475。使用噴氣式霧化器(Misty Max 10)，將氣溶膠遞送至嚙齒動物單層流過僅鼻吸入暴露室(CH Technologies)。出口中之一者配備有過濾器外罩以使得可評定RNAi藥劑氣溶膠濃度。使用異速縮放至嚙齒動物體重之假定呼吸道分鐘體積，以及由過濾收集及RNAi藥劑定量確定之氣溶膠濃度，調節暴露時間以靶向0.5 mg/kg之經報導PDD。如所提及，RAGE RNAi藥劑在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。RAGE RNAi藥劑AD07475之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0356】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在投與之後各種研究日時根據以下時程處死大鼠：

【0357】 表18.實例5之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	在投與之後處死之日期
第1組(等張生理食鹽水)	第8天
第2組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第2天
第3組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第3天

第4組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第4天
第5組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第5天
第6組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第8天
第7組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第15天
第8組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第22天
第9組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第29天
第10組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第43天
第11組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	第57天

【0358】 在對應日期處死之後，在收集及均質化後自兩個肺中分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0359】 表19.實例5中處死時平均相對大鼠RAGE mRNA表現

組ID	平均相對rAGER mRNA表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理鹽水；第8天處死)	1.000	0.261	0.352
第2組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第2天處死)	0.428	0.074	0.090
第3組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第3天處死)	0.179	0.025	0.028
第4組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第4天處死)	0.077	0.014	0.017
第5組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第5天處死)	0.061	0.005	0.005
第6組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第8天處死)	0.042	0.005	0.006
第7組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第15天處死)	0.042	0.007	0.009
第8組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第22天處死)	0.049	0.010	0.012
第9組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第29天處死)	0.097	0.014	0.016
第10組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第43天處死)	0.137	0.015	0.017
第11組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475；第57天處死)	0.123	0.013	0.015

【0360】 如以上表19中之資料中所示，RAGE RNAi藥劑AD07475在僅0.5 mg/kg之劑量下展現出顯著AGER基因抑制，且直至在緩慢開始恢復至基線含量之前至少第22天維持阻斷基因表現之持續時間，表明每月給藥(例如，每28天投與)可為可行的。

實例6.在大鼠中活體內吸入型氣霧化投與RAGE RNAi藥劑及靶向配位體作用.

【0361】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠以不同濃度之RAGE RNAi藥劑Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475或RAGE RNAi藥劑AD7475投與單次劑量，而無連接之 α v β 6上皮細胞靶向配位體。使用噴氣式霧化器(Misty Max 10)，將氣溶膠遞送至嚙齒動物單層流過僅鼻吸入暴露室(CH Technologies)。出口中之一者配備有過濾器外罩以使得可評定RNAi藥劑氣溶膠濃度。使用異速縮放至嚙齒動物體重之假定呼吸道分鐘體積，以及由過濾收集及RNAi藥劑定量確定之氣溶膠濃度，調節暴露時間以靶向表20中所列出之經報導PDD。對於包括靶向配位體之組，RAGE RNAi藥劑在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。RAGE RNAi藥劑AD07475之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。給藥組如下：

【0362】 表20.實例6之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(0.24 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第3組(0.12 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第4組(0.06 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第5組(0.03 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292

第6組(0.015 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第7組(0.24 mg/kg沈積劑量AD07475)	N/A
第8組(0.12 mg/kg沈積劑量AD07475)	N/A
第9組(0.06 mg/kg沈積劑量AD07475)	N/A
第10組(0.03 mg/kg沈積劑量AD07475)	N/A
第11組(0.015 mg/kg沈積劑量AD07475)	N/A

【0363】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在研究第8天處死大鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0364】 表21.實例6中處死時平均相對大鼠RAGE mRNA表現

組ID	平均相對 rAGER mRNA表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.143	0.168
第2組(0.24 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.081	0.010	0.011
第3組(0.12 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.081	0.019	0.025
第4組(0.06 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.130	0.033	0.043
第5組(0.03 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.342	0.112	0.165
第6組(0.015 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.436	0.088	0.110
第7組(0.24 mg/kg沈積劑量AD07475)	0.107	0.032	0.046
第8組(0.12 mg/kg沈積劑量AD07475)	0.157	0.041	0.055
第9組(0.06 mg/kg沈積劑量AD07475)	0.309	0.067	0.086
第10組(0.03 mg/kg沈積劑量AD07475)	0.436	0.120	0.165
第11組(0.015 mg/kg沈積劑量AD07475)	0.537	0.052	0.058

【0365】 如上表21中之資料中所示，在所量測之時間點中之每一者，RAGE RNAi藥劑AD07475與存在及不存在靶向配位體之對照相比展現出實質性抑制。實際上，甚至在0.015 mg/kg沈積劑量之最低測試劑量下，抑制水準接近50%（參加第6組(具有靶向配位體Tri-SM6.1- α v β 6；56.4%基因抑制)及第11組(無靶向配位體；46.3%基因抑制))。此外，在所量測之對應劑量水準中之每一者下，與靶向配位體結合之RNAi藥劑在數

值上勝過不具有靶向配位體之RNAi藥劑(差異通常在更低劑量水準下變得更明顯)，表明存在可提供增加之活體內抑制活性的配位體作用。

實例7. 在大鼠中活體內氣管內投與RAGE RNAi藥劑.

【0366】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠經由適用於氣管內(IT)投與等張生理鹽水或0.25 mg/kg以下RAGE RNAi藥劑中之一者的微型噴霧器裝置投與200微升(Penn Century, Philadelphia, PA)：

【0367】 表22. 實例7之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	AC000286
第2組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	AC000292
第3組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000293
第4組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07972)	AC000294
第5組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07973)	AC000290
第6組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07974)	AC000291
第7組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07975)	AC000312
第8組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07976)	AC000286

【0368】 如表22所提及，RAGE RNAi藥劑中之每一者在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。

【0369】 RAGE RNAi 藥 劑 AD07474 、 AD07475 、 AD07972 、 AD07973 、 AD07974 、 AD07975及AD07976之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0370】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在研究第8天處死大鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0371】 表23.實例7中處死時(第8天)之平均相對大鼠RAGE mRNA

表現

組ID	平均相對rAGER mRNA表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.132	0.152
第2組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07474)	0.210	0.038	0.047
第3組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.150	0.038	0.052
第4組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07972)	0.118	0.020	0.024
第5組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07973)	0.145	0.038	0.052
第6組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07974)	0.338	0.041	0.046
第7組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07975)	0.194	0.051	0.070
第8組(0.25 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07976)	0.244	0.046	0.057

【0372】 如上表23中之資料中所示，RAGE RNAi藥劑中之每一者以僅0.25 mg/kg之劑量展現出顯著AGER基因抑制。所測試之RAGE RNAi藥劑中之每一者包括不同化學修飾，但皆包括靶向AGER基因之位置177的基礎核苷酸序列。

【0373】 實例8.在大鼠中活體內氣管內投與RAGE RNAi藥劑.

【0374】 在研究第1天，雄性史泊格多利大鼠經由適用於氣管內(IT)投與等張生理鹽水或0.25 mg/kg以下RAGE RNAi藥劑中之一者的微型噴霧器裝置投與200微升(Penn Century, Philadelphia, PA)：

【0375】 表24.實例8之RAGE RNAi藥劑及給藥

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	AC000292
第3組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07704)	AC000438
第4組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07708)	AC000439
第5組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08030)	AC000440
第6組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08031)	AC000441
第7組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08032)	AC000442
第8組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08033)	AC000414
第9組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08034)	AC000415
第10組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08035)	AC000416

第11組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08036)	AC000417
第12組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08037)	AC000418
第13組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08038)	AC000419
第14組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08039)	AC000420

【0376】 如表24中所提及，RAGE RNAi藥劑中之每一者在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。

【0377】 實例8中之RAGE RNAi藥劑的經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0378】 每組對五(5)隻大鼠進行給藥。在研究第8天處死大鼠，且在採集及均質化之後自兩個肺分離全部RNA。大鼠AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為大鼠GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0379】 表25.實例8中處死時(第8天)之平均相對大鼠RAGE mRNA表現

組ID	平均相對rAGER mRNA表現 (n=5)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.118	0.134
第2組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475)	0.232	0.030	0.034
第3組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07704)	0.372	0.049	0.057
第4組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07708)	0.382	0.102	0.139
第5組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08030)	0.268	0.054	0.067
第6組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08031)	0.215	0.065	0.093
第7組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08032)	0.314	0.034	0.038
第8組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08033)	0.244	0.075	0.108
第9組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08034)	0.723	0.078	0.088
第10組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08035)	0.281	0.076	0.104
第11組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08036)	0.288	0.029	0.033
第12組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08037)	0.253	0.056	0.071
第13組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08038)	0.359	0.105	0.149

第14組(0.1 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD08039)	0.317	0.125	0.206
---	-------	-------	-------

【0380】 如上表25中之資料中所示，RAGE RNAi藥劑中之每一者以僅0.1 mg/kg之劑量展現出顯著AGER基因抑制。所測試之RAGE RNAi藥劑中之每一者包括不同化學修飾，但皆包括靶向AGER基因之位置177的基礎核苷酸序列。

實例9. 在食蟹獼猴中活體內吸入型氣霧化投與RAGE RNAi藥劑.

【0381】 在研究第1天，雌性食蟹獼猴以1 mg/kg PDD之RAGE RNAi藥劑Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150、Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151或Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152單次劑量投與。使用振動網霧化器(Aeroneb® Solo)，將氣溶膠遞送至裝配有靈長類動物吸入頭盔之受限麻醉猴。頭盔中之一者配備有過濾器外罩以使得可評定RNAi藥劑氣溶膠濃度。使用異速縮放至嚙齒動物體重之假定呼吸道分鐘體積，以及由過濾器收集及RNAi藥劑定量確定之氣溶膠濃度，調節暴露時間以靶向表26中所列出之經報導PDD。RAGE RNAi藥劑在有義股之5'末端處與三牙小分子 α v β 6整合素受體靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。RAGE RNAi藥劑之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6整合素受體靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。給藥組如下：

【0382】 表26.實例9之RAGE RNAi藥劑及給藥(用25%儲藏部分計算)

組ID	AC雙螺旋體編號
第1組(等張生理食鹽水)	N/A
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	AC001266
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	AC001267
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	AC001268

【0383】 每組對三(3)隻猴進行給藥。在研究第15天處死猴，且在採

集及均質化之後自肺樣品分離全部RNA。下表27中之資料展示自遠端左尾葉取樣之mRNA表現。下表28中之資料展示自遠端右尾葉取樣之mRNA表現。食蟹獼猴AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為食蟹獼猴β-肌動蛋白表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0384】 表27.在實例9中處死時遠端左尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.342	0.520
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09150)	0.113	0.069	0.178
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09151)	0.081	0.040	0.079
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09152)	0.708	0.437	1.142

【0385】 表28.在實例9中處死時遠端右尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.330	0.492
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09150)	0.069	0.032	0.059
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09151)	0.069	0.028	0.049
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09152)	0.630	0.406	1.141

【0386】 如上表 28 中之資料中所示，RNAi 藥劑 AD09150 及 AD09151與對照相比展現出實質性抑制(93%)，表明能夠在非人類靈長類動物中穩固地靜默AGER表現。

【0387】 在另一qPCR分析中，定量食蟹獼猴AGER mRNA表現。

以下表29至42中之資料展示自獼猴肺樣品中取樣之mRNA表現。食蟹獼猴AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為食蟹獼猴β-肌動蛋白表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。當可用時，用不同組織樣品，例如遠端左尾葉及遠端右尾葉，重複一些肺組織。

【0388】 表29.在實例9中處死時遠端左尾葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.272	0.373
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09150)	0.138	0.097	0.330
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09151)	0.065	0.031	0.059
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09152)	0.850	0.435	0.890

【0389】 表30.在實例9中處死時內側左尾葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.433	0.762
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09150)	0.122	0.086	0.298
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09151)	0.133	0.039	0.054
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1-αvβ6-AD09152)	0.877	0.528	1.329

【0390】 表31.在實例9中處死時近端左尾葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.297	0.422
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-	0.152	0.094	0.246

SM6.1- α v β 6-AD09150)			
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.084	0.032	0.053
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.781	0.446	1.038

【0391】 表32.在實例9中處死時遠端左顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.231	0.300
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.126	0.072	0.166
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.104	0.056	0.119
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.549	0.370	1.134

【0392】 表33.在實例9中處死時遠端左顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.306	0.440
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.076	0.045	0.113
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.048	0.019	0.031
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.548	0.355	1.008

【0393】 表34.在實例9中處死時內側左顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.383	0.620
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.157	0.116	0.447
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.054	0.028	0.059

第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.826	0.485	1.175
--	-------	-------	-------

【0394】 表35.在實例9中處死時近端左顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.174	0.211
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.106	0.074	0.242
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.106	0.053	0.104
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.404	0.275	0.864

【0395】 表36.在實例9中處死時遠端右尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.070	0.075
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.116	0.081	0.267
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.050	0.027	0.059
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.690	0.222	0.328

【0396】 表37.在實例9中處死時內側右尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.493	0.972
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.243	0.145	0.359
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.124	0.057	0.105
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.549	0.184	0.277

【0397】 表38.在實例9中處死時近端右尾葉之平均相對食蟹獼猴

RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.451	0.821
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.160	0.088	0.198
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.122	0.078	0.216
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.262	0.175	0.522

【0398】 表39.在實例9中處死時遠端右顱葉之平均相對食蟹獼猴

RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.161	0.192
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.268	0.142	0.300
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.097	0.039	0.066
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.395	0.243	0.634

【0399】 表40.在實例9中處死時遠端右顱葉之平均相對食蟹獼猴

RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.362	0.568
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.172	0.112	0.320
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.156	0.034	0.044
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.923	0.613	1.820

【0400】 表41.在實例9中處死時內側右顱葉之平均相對食蟹獼猴

RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.496	0.984
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.301	0.154	0.315
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.098	0.050	0.100
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.303	0.233	1.007

【0401】 表42.在實例9中處死時近端右顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.098	0.108
第2組(0.98 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09150)	0.156	0.075	0.146
第3組(1.05 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.080	0.047	0.114
第4組(1.04 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09152)	0.445	0.198	0.358

【0402】 如上表29至42中之資料中所示，RNAi藥劑AD09150及AD09151與對照相比展現出實質性抑制(至多92%)，表明能夠在非人類靈長類動物中穩固地靜默AGER表現。

實例10.在大鼠氣管發炎模型中RAGE阻斷之活體內抗發炎作用，經氣溶膠遞送.

【0403】 在研究第1天且再次在研究第15天，雄性史泊格多利大鼠根據下表43投與0.5 mg/kg沈積劑量之RAGE RNAi藥劑Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475或不含RNAi藥劑之媒劑對照。使用噴氣式霧化器(Misty Max 10)，將氣溶膠遞送至嚙齒動物單層流過僅鼻吸入暴露室(CH Technologies)。出口中之一者配備有過濾器外罩以使得可評定RNAi藥劑氣溶膠濃度。使用異速縮放至嚙齒動物體重之假定呼吸道分鐘體積，以及

由過濾收集及RNAi藥劑定量確定之氣溶膠濃度。

【0404】 在第40天，第4組及第5組中之大鼠用在生理鹽水中製備之單一氣管內劑量之400ug/大鼠互隔交鏈孢黴(Alt)且第2組及第3組中之大鼠，其中投與400ug/大鼠劑量之生理鹽水對照。第N-1組中之大鼠為未經處理且不投與治療。

【0405】 表43.實例10之RAGE RNAi藥劑及給藥.

組ID	AC雙螺旋體編號	每組動物
第1組(未經處理：無治療)	N/A	3
第2組(生理鹽水氣溶膠第1天及第15天) / (生理鹽水IT第40天)	N/A	5
第3組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475第1天及第15天) / (生理鹽水IT第40天)	AC000292	5
第4組(生理鹽水氣溶膠第1天及第15天) / (鏈格孢屬IT第40天)	N/A	7
第5組(0.5 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475) / (鏈格孢屬IT第40天)	AC000292	7

【0406】 在投與鏈格孢屬(亦即第42天)後48小時之後，大鼠用異氟醚/O₂麻醉，抽血且藉由放血安樂死。對氣管插管且在用2x10mL冰冷PBS洗滌之後收集支氣管肺泡灌洗術(BAL)。短暫離心BAL樣品，細胞用1mL冰冷PBS再懸浮，且將等分試樣與Turk溶液混合(比率1:1)，且經由血細胞計數板計算總細胞。製備細胞離心塗片器，進行染色及分化細胞計數。使用上清液進行可溶性RAGE (sRAGE)及細胞介素量測。使用一隻葉確定AGER mRNA表現，且分析組織樣品以評估RAGE蛋白質之濃度。

【0407】 粒細胞，嗜酸性白血球及嗜中性白血球為細胞發炎之熟知標記物。對於BAL樣品，對總細胞及差異性細胞進行計數且得到發炎細胞數目。第5組(其中投與RAGE RNAi藥劑且藉由鏈格孢屬刺激組織)與第4組(其中不投與RNAi藥劑)相比展現出發炎細胞降低。

【0408】 另外，已知VEGF會引起血管重塑且藉由發炎誘發。用

RAGE RNAi藥劑投與之組(第3組及第5組)展現出所檢測之BAL樣品中VEGF含量降低。

實例11.在大鼠氣管發炎模型中RAGE阻斷之活體內抗發炎作用，經由氣管內微型噴霧器遞送.

【0409】 在研究第1天、第8天及第29天，雄性棕色挪威大鼠投與3 mg/kg (1.5 mL/kg)劑量之RAGE RNAi藥劑Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475或媒劑。將以1.5 mL/kg計算的體積裝載至連接至微噴霧器裝置(Penn Century, Philadelphia, PA)的注射器中。

【0410】 在第43天，第3組及第4組中之大鼠用在生理鹽水中製備之單一氣管內劑量之400ug/大鼠互隔交鏈孢黴且第1組及第2組中之大鼠投與400ug/大鼠劑量之生理鹽水對照。第N-1組中之大鼠為未經處理且不投與治療。

【0411】 表44.實例11之RAGE RNAi藥劑及給藥.

組ID	AC雙螺旋體編號	每組動物
第N-1組(未經處理：無治療)	N/A	4
第1組(生理鹽水IT第1、8及29天)/(生理鹽水IT第43天)	N/A	6
第2組(IT劑量3.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475在第1、8及29天)/(鏈格孢屬IT第43天)	AC000292	4
第3組(生理鹽水IT第1天及第15天)/(生理鹽水第43天)	N/A	8
第4組(IT劑量3.0 mg/kg Tri-SM6.1- α v β 6-AD07475在第1、8及29天)/(鏈格孢屬IT第43天)	AC000292	8

【0412】 在投與鏈格孢屬(亦即第45天)後48小時之後，大鼠用異氟醚/O₂麻醉，抽血且藉由放血安樂死。對氣管插管且在用2 x 10mL冰冷PBS洗滌之後收集支氣管肺泡灌洗術(BAL)。短暫離心BAL樣品，細胞用1mL冰冷PBS再懸浮，且將等分試樣與Turk溶液混合(比率1:1)，且經由血細胞計數板計算總細胞。製備細胞離心塗片器，進行染色及分化細胞計

數。使用上清液進行可溶性RAGE (sRAGE)及細胞介素量測。使用一隻葉確定AGER mRNA表現，且分析一部分組織以確定RAGE蛋白質之組織濃度。

【0413】藉由ELISA量測血清及支氣管肺泡灌洗液(BALF)樣品中之可溶性RAGE (sRAGE)。藉由投與RAGE RNAi藥劑幾乎完全降低sRAGE (參見第2組及第4組)。

【0414】此外，如先前實例所提及，粒細胞(嗜酸性白血球及嗜中性白血球)為細胞發炎之熟知標記物。對於BAL樣品，對總細胞及差異性細胞進行計數且得到發炎細胞數目。評定本文所揭示之RAGE RNAi藥劑對藉由鏈格孢屬提取物誘發之嗜伊紅球性發炎之RAGE抑制的影響。第4組(經RAGE RNAi藥劑處理)展現出與第3組(未投與RAGE RNAi藥劑)相比總粒細胞降低。

【0415】其他生物標記物，諸如MIP1a、IL-13、IP-10及VEGF亦指示細胞發炎。對於鏈格孢屬刺激組，投與RAGE RNAi藥劑(第4組)引起與未投與RAGE RNAi藥劑之組(第3組)相比此等促發炎生物標記物中之每一者降低。

實例12. 在食蟹獼猴中活體內吸入型氣霧化投與RAGE RNAi藥劑之劑量反應

【0416】使十五隻(15)雌性獼猴動物隨機分配至五個(5)處理組。根據下表45中所概述向動物給藥。使動物在需要麻醉之研究日之前的晚上禁食，但隨意給予水。動物用氯胺酮鹽酸鹽(5-10 mg/kg，IM)麻醉，接著異氟醚吸入。最初使用面罩經由異氟醚(4-5%)對動物進行麻醉，直至插入適當大小之圍管的氣管內導管，恰好接近龍骨狀突起(carina)，以允許插入

兒童光纖氣管鏡，以執行支氣管肺泡灌洗術(BAL)且允許經由氣管內導管暴露。將麻醉動物移動至暴露系統且連接至呼吸器。使麻醉及通氣動物接受經由等張生理鹽水或 RAGE RNAi 藥劑 Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151 (AC001267)之單次吸入暴露。動物在暴露持續時間期間使用Harvard泵設定成10至15 mL/kg潮氣量、30次呼吸/分鐘及35:65吸氣體積進行通氣。在完成暴露之後，移去麻醉且隨後在恢復站用毯子或Bair Hugger蓋住動物且連接至監測裝置以連續捕獲心跳速率及O₂飽和度。RAGE RNAi藥劑在有義股之5'端末端處與三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1，參見圖1)結合，調配於等張生理鹽水中。RAGE RNAi藥劑之經化學修飾序列展示於表7B (展示雙螺旋體)、表3 (展示對應反義股)及表5 (展示具有連接子但不具有三牙小分子 α v β 6上皮細胞靶向配位體(Tri-SM6.1)之對應有義股)中。

【0417】 表45. 實例12之RAGE RNAi藥劑及給藥.

組ID	AC雙螺旋體 編號	每組動物	靶向沈積劑量/動物	經計算之 沈積劑量
第1組(等張生理食鹽水)	N/A	3	(與第2組至第5組相同 之暴露時間)	N/A
第2組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	AC001267	3	0.0625 mg/kg	0.13 mg/kg
第3組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	AC001267	3	0.125 mg/kg	0.20 mg/kg
第4組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	AC001267	3	0.25 mg/kg	0.31 mg/kg
第5組(Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	AC001267	3	0.5 mg/kg	0.47 mg/kg

【0418】 在暴露之前-7天且在吸入暴露2-4週之後(第-7、15、29天)收集支氣管肺泡灌洗術(BAL)及血液(血清)。恰好在第29天樣品收集之前處死所有動物以收集肺組織。

【0419】 收集各動物之左肺以用於組織學。得到右肺，分離葉，個

別地稱重且快速冷凍。在垂直於呼吸道之縱向平面處將分離的葉片切成三(3)個大約相等的片段。亦即，在垂直於呼吸道之縱向平面(亦即近端、內側及遠端)處將單獨的葉切成三(3)大約相等的片。對於顱腦及中葉，自近端片收集兩個至三個等分之樣品，且自其他兩個片收集三個。在存在及不存在可見氣管下獲得大致相等尺寸組織立方體。

【0420】 以下表47至71中之資料展示自獼猴肺樣品中取樣之mRNA表現。食蟹獼猴AGER mRNA表現藉由基於探針之定量PCR進行定量，標準化為食蟹獼猴GAPDH表現，且表示為媒劑對照組之分數(幾何平均值，+/- 95%信賴區間)。

【0421】 表47.在實例12中處死時右遠端顱葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.111	0.125
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.406	0.113	0.156
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.589	0.165	0.229
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.353	0.076	0.096
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.358	0.139	0.227

【0422】 表48.在實例12中處死時右遠端中葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.156	0.185
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.373	0.106	0.149
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.468	0.126	0.172
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.226	0.047	0.061

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.208	0.068	0.101
--	-------	-------	-------

【0423】 表49.在實例12中處死時右遠端尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.070	0.075
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.327	0.053	0.063
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.432	0.041	0.045
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.338	0.146	0.278
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.155	0.032	0.041

【0424】 表50.在實例12中處死時右近端尾門葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.200	0.250
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.436	0.113	0.153
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.449	0.073	0.087
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.371	0.055	0.064
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.337	0.099	0.140

【0425】 表51.在實例12中處死時右遠端中門葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.090	0.098
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.491	0.128	0.172
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.597	0.090	0.106
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.450	0.034	0.033

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.345	0.038	0.043
--	-------	-------	-------

【0426】 表52.在實例12中處死時右近端尾門葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.083	0.090
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.419	0.074	0.090
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.569	0.093	0.111
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.273	0.056	0.078
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.308	0.080	0.108

【0427】 表53.在實例12中處死時右遠端顱門葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.074	0.080
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.265	0.072	0.099
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.555	0.055	0.061
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.286	0.017	0.018
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.296	0.057	0.070

【0428】 表54.在實例12中處死時右遠端中葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.053	0.056
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.395	0.129	0.191
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.569	0.109	0.135
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.169	0.030	0.042

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.333	0.132	0.220
--	-------	-------	-------

【0429】 表55.在實例12中處死時右遠端尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.395	0.652
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.567	0.070	0.080
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.713	0.096	0.111
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.442	0.133	0.204
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.285	0.084	0.120

【0430】 表56.在實例12中處死時右近端顱門葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.269	0.368
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.451	0.127	0.176
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.513	0.134	0.181
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.355	0.053	0.062
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.307	0.106	0.161

【0431】 表57.在實例12中處死時右內側顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.082	0.090
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.397	0.103	0.139
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.549	0.049	0.053
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.278	0.071	0.095

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.280	0.091	0.135
--	-------	-------	-------

【0432】 表58.在實例12中處死時右內側中葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.058	0.061
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.396	0.072	0.088
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.577	0.124	0.157
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.375	0.074	0.093
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.307	0.039	0.045

【0433】 表59.在實例12中處死時右內側尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.082	0.089
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.408	0.122	0.174
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.507	0.052	0.058
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.280	0.036	0.046
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.283	0.048	0.058

【0434】 表60.在實例12中處死時右遠端顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.088	0.096
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.351	0.066	0.082
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.509	0.077	0.090
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.316	0.064	0.081

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.311	0.085	0.117
--	-------	-------	-------

【0435】 表61.在實例12中處死時右遠端中葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.227	0.294
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.195	0.086	0.154
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.429	0.119	0.165
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.289	0.028	0.040
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.242	0.069	0.096

【0436】 表62.在實例12中處死時右遠端尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.077	0.083
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.434	0.114	0.155
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.554	0.131	0.171
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.540	0.240	0.405
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.314	0.087	0.121

【0437】 表63.在實例12中處死時右內側顱葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.131	0.151
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.499	0.169	0.256
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.545	0.116	0.147
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.332	0.020	0.021

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.360	0.100	0.138
--	-------	-------	-------

【0438】 表64.在實例12中處死時右內側中葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.071	0.076
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.571	0.130	0.169
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.708	0.131	0.161
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.306	0.035	0.039
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.258	0.074	0.103

【0439】 表65.在實例12中處死時右內側尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.180	0.219
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.381	0.080	0.101
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.580	0.109	0.135
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.304	0.041	0.052
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.235	0.039	0.046

【0440】 表66.在實例12中處死時右近端顱門葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.153	0.180
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.492	0.152	0.220
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.486	0.115	0.151
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.265	0.026	0.029

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.272	0.053	0.065
--	-------	-------	-------

【0441】 表67.在實例12中處死時右遠端中門葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.124	0.141
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.537	0.121	0.157
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.509	0.156	0.226
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.247	0.064	0.077
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.322	0.090	0.125

【0442】 表68.在實例12中處死時右近端尾門葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.088	0.097
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.310	0.067	0.086
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.502	0.105	0.133
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.248	0.043	0.054
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.219	0.050	0.065

【0443】 表69.在實例12中處死時右內側尾葉之平均相對食蟹獼猴RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.112	0.126
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.422	0.097	0.127
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.492	0.049	0.054
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.222	0.018	0.019

第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.221	0.088	0.147
--	-------	-------	-------

【0444】 表70.在實例12中處死時右內側中葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.086	0.094
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.434	0.144	0.216
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.693	0.134	0.167
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.291	0.057	0.065
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.277	0.064	0.084

【0445】 表71.在實例12中處死時右內側尾葉之平均相對食蟹獼猴 RAGE mRNA表現.

組ID	平均相對cAGER mRNA表現(n=3)	低 (誤差)	高 (誤差)
第1組(等張生理食鹽水)	1.000	0.159	0.189
第2組(0.13 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.338	0.080	0.106
第3組(0.20 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.438	0.058	0.067
第4組(0.31 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.297	0.090	0.113
第5組(0.47 mg/kg沈積劑量Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151)	0.215	0.072	0.108

【0446】 如上表47至71中之資料中所示，RNAi藥劑AD09151展現出與對照相比實質性抑制(用在0.31 mg/kg及0.47 mg/kg下單次吸入劑量觀測到>70%抑制)，展現出在非人類靈長類動物中能夠穩固地靜默AGER表現。

【0447】 經由西方墨點法分析組織RAGE蛋白質。基於包括尾部遠端肺組織及中間葉組織之組織的可用性，經粉碎肺組織等分試樣使用

Qiagen基於珠粒之均質器在放射免疫沈澱分析緩衝液(RIPA)中均質化。經由二喹啉甲酸分析(BCA分析)確定蛋白質濃度。在Laemelli緩衝液中製備樣品且沸騰。凝膠負載有10 µg總蛋白質，且半乾燥轉移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜中。經由Pierce Fast-western套組(30 min。初級抗體(ab216329) 1:1000於專用填充緩衝液中，15 min。HRP，3x 5 min。洗滌，5 min。偵測受質West Pico)分析墨點。所得墨點在iBright上針對RAGE及總蛋白質染色成像，其中膜用總蛋白質正規化試劑處理。相關兩個條帶及總蛋白質減去背景訊號之密度測定法使用iBright軟體定量。

【0448】 在投與RAGE RNAi藥劑之後食蟹獼猴之劑量反應在更高RAGE RNAi藥劑劑量濃度中展現出逐漸更高的RAGE蛋白質抑制。此可見於中間及尾部葉中，其中在0.47 mg/kg下具有至多約80-88% RAGE蛋白質抑制。

【0449】 收集在給藥RAGE RNAi藥劑後第15天及第29天來自食蟹獼猴之血清樣品，且經由Gyros蛋白質技術分析定量血清sRAGE含量。下表72展示在第15天相對於基線校正之血清sRAGE含量以及標準差。下表73展示第29天相對於基線校正之血清sRAGE含量以及標準差。

【0450】 表72.在暴露於RAGE RNAi藥劑第15天之後食蟹獼猴之血清sRAGE含量.

組ID	劑量	血清sRAGE (%BSL)	標準差
第1組(等張生理食鹽水)	N/A	92.710	0.014
第2組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.13 mg/kg	63.293	16.806
第3組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.20 mg/kg	57.873	7.367
第4組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.31 mg/kg	47.710	15.971
第5組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.47 mg/kg	43.377	4.487

【0451】 表73.在暴露於RAGE RNAi藥劑第29天之後食蟹獼猴之血

清sRAGE含量.

組ID	劑量	血清sRAGE (%BSL)	標準差
第1組(等張生理食鹽水)	N/A	100.470	28.206
第2組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.13 mg/kg	79.750	17.336
第3組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.20 mg/kg	66.523	5.243
第4組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.31 mg/kg	46.873	25.249
第5組Tri-SM6.1- α v β 6-AD09151	0.47 mg/kg	39.833	13.811

【0452】 在用RAGE RNAi藥劑給藥後，食蟹獼猴展現出與基線含量相比顯著降低之血清sRAGE含量。如表72及73中所示，劑量反應在更高RAGE RNAi藥劑給藥濃度下展現出逐漸降低的sRAGE含量(更高sRAGE抑制)，從而在暴露於RAGE RNAi藥劑之後第15及29天展現出至多約39-43%血清sRAGE含量(約57-61%抑制)。

其他實施例

【0453】 應理解，雖然本發明已結合其具體實施方式來進行描述，但前述描述意欲說明且不限制本發明之範疇，本發明之範疇由所附申請專利範圍之範疇界定。其他態樣、優點及潤飾屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商愛羅海德製藥公司(ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用於抑制晚期糖化終產物之受體表現之RNAi藥劑、其組合物及使用方法

<130> 30691

<150> US 63/172,301

<151> 2021-04-08

<150> US 63/322,603

<151> 2022-03-22

<160> 891

<210> 1

<211> 1420

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 智人晚期糖化終產物特異性受體(AGER)，轉錄物變異體1，GenBank NM_001136.5

<400> 1

agacagagcc aggaccctgg aaggaagcag gatggctgcc ggaacagcag ttggagcctg 60

ggtgctggtc ctcagtcgtt ggggggcagt agtaggtgct caaacatca cagcccgat 120

tggcgagcca ctggctgta agtgtaaggg gggcccaag aaaccacccc agcggctgga 180

atggaaactg aacacaggcc ggacagaagc ttggaaggtc ctgtctcccc agggaggagg 240

ccctgggac agtgtggctc gtgtccttcc caacggctcc ctcttccttc cggtgtcgg 300

gatccaggat gaggggattt tccgggtcca ggcaatgaac aggaatggaa aggagaccaa 360

gtccaactac cgagtcctgt tctaccagat tctgggaag ccagaaattg tagattctgc 420

ctctgaactc acggctggtg ttcccaataa ggtggggaca tgtgtgtcag agggaagcta 480

ccctgcaggg actcttagct ggcaattgga tgggaagccc ctggtgccta atgagaaggg 540

agtatctgtg aaggaacaga ccaggagaca cctgagaca gggctcttca cactgcagtc 600

ggagctaatt gtgaccccag cccggggagg agatccccgt cccaccttct cctgtagctt 660

cagcccaggc ctccccgac accgggcctt gcgcacagcc cccatccagc cccgtgtctg 720

ggagcctgtg cctctggagg aggtccaatt ggtggtggag ccagaaggcg gagcagtagc 780

tcctggtgga accgtaaccc tgacctgtga agtcctgcc cagccctctc ctcaaatacca 840

ctggatgaag gatggtgtgc ccttccccct tccccccagc cctgtgctga tctccctga 900

gatagggcct caggaccagg gaacctacag ctgtgtggcc acccattcca gccacgggcc 960

ccaggaaaagc cgtgctgtca gcatcagcat catcgaacca ggcgaggagg ggccaactgc 1020

aggctctgtg ggaggatcag ggctgggaac tctagccctg gccctgggga tcctgggagg 1080

cctggggaca gccgccctgc tcattggggt catcttgtgg caaaggcggc aacgccgagg 1140

agaggagagg aaggccccag aaaaccagga ggaagaggag gagcgtgcag aactgaatca 1200

gtcggaggaa cctgaggcag gcgagagtag tactggaggg ccttgagggg ccacagaca 1260

gatcccatcc atcagctccc tttcttttt cccttgaact gttctggcct cagaccaact 1320

ctctcctgta taatctctct cctgtataac ccaccttgc caagctttct tctacaacca 1380

gagcccccca caatgatgat taaacacctg acacatcttg 1420

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 2

uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 3

uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 4

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股修飾序列	
<400>	4	
uuccauuccu guucauugcc u		21
<210>	5	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股修飾序列	
<400>	5	
ugauguuuug agcaccuacu c		21
<210>	6	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股修飾序列	
<400>	6	
ugauguuuug agcaccuacu c		21
<210>	7	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股基本鹼基序列	
<400>	7	
uuguuucag uuuccauucc g		21
<210>	8	
<211>	21	
<212>	RNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股基本鹼基序列	
<400>	8	
uuccauuccu	guucauugcc u	21
<210>	9	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股基本鹼基序列	
<400>	9	
ugauguuuug	agcaccuacu c	21
<210>	10	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股修飾序列	
<400>	10	
cggaauggaa	acugaacaca a	21
<210>	11	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股修飾序列	
<400>	11	
gaguaggugc	ucaaaacauc a	21
<210>	12	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 12
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 13
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 13
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 14
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 15
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 15

aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 16
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 17
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 17
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 18
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 19
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 20
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 20
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 21
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 22
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 22
gaauggaaac ugaacacag 19

<210> 23
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 23

guaggugcuc aaaacauca 19

<210> 24

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 24

gcaaugaaca ggauggaa 19

<210> 25

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 25

aauggaaacu gaacacagg 19

<210> 26

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 26

cagauuccug ggaagccag 19

<210> 27

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 27
cugggaagcc agaaauugu 19

<210> 28
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 28
cacuggugcu gaaguguaa 19

<210> 29
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 29
gacagaagcu uggaagguc 19

<210> 30
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 30
ggaugagggg auuuuccgg 19

<210> 31
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 31
auuccuggga agccagaaa 19

<210> 32
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 32
auucugccuc ugaacucac 19

<210> 33
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 33
cccugcaggg acucuuagc 19

<210> 34
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 34
ccugcagggga cucuuagcu 19

<210> 35
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 35

ccaccuucuc cuguagcuu 19

<210> 36
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 36
cuucuccugu agcuucagc 19

<210> 37
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 37
ugcugguccu cagucugug 19

<210> 38
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 38
gcugguccuc agucugugg 19

<210> 39
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 39
uccgugucua ccagauucc 19

<210> 40
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 40
cgugucuacc agauuccug 19

<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 41
caccuuccc uguagcuuc 19

<210> 42
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 42
ccucaaaucc acuggauga 19

<210> 43
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列

<400> 43
uagauucugc cucugaacu 19

<210> 44

<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	44	
gauucugccu cugaacuca		19
<210>	45	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	45	
cugguguucc caauaaggu		19
<210>	46	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	46	
gguguuccca auaaggugg		19
<210>	47	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	47	
uuagcuggca cuuggaugg		19
<210>	48	
<211>	19	
<212>	RNA	

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	48	
uaaugagaag	ggaguaucu	19
<210>	49	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	49	
gagaaggag	uaucuguga	19
<210>	50	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	50	
gcaucagcau	caucgaacc	19
<210>	51	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列	
<400>	51	
ugaacaggaa	uggaaagga	19
<210>	52	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列		
<400> 52		
cuaccgaguc	cgugucuac	19
<210> 53		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列		
<400> 53		
ugggaagcca	gaaauugua	19
<210> 54		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> AGER(RAGE) 19聚體基因轉錄物(mRNA)目標序列		
<400> 54		
ccuaaugaga	agggaguau	19
<210> 55		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		
<400> 55		
uuguguucag	uuuccauuc	19
<210> 56		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		

<400> 56
auguguucag uuuccauuc 19

<210> 57
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 57
cuguguucag uuuccauuc 19

<210> 58
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 58
nuguguucag uuuccauuc 19

<210> 59
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 59
nuguguucag uuuccauun 19

<210> 60
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 60
uuguguucag uuuccauuc 19

<210> 61
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 61
auguguucag uuuccauuc 19

<210> 62
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 62
cuguguucag uuuccauuc 19

<210> 63
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 63
nuguguucag uuuccauuc 19

<210> 64
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 64
nuguguucag uuuccauun 19

<210> 65
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 65
ugauguuuug agcaccuac 19

<210> 66
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 66
agauguuuug agcaccuac 19

<210> 67
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 67
ngauguuuug agcaccuac 19

<210> 68
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 68
ngauguuuug agcaccuan 19

<210> 69
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 69
uuccauuccu guucauugc 19

<210> 70
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 70

auccauuccu guucauugc 19

<210> 71
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 71
nuccauuccu guucauugc 19

<210> 72
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 72
nuccauuccu guucauugn 19

<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 73
uuccauuccu guucauugc 19

<210> 74

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 74
auccauuccu guucauugc 19

<210> 75
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 75
nuccauuccu guucauugc 19

<210> 76
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 76
nuccauuccu guucauugn 19

<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 77
ucuguguuca guuuccauu 19

<210> 78
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 78
acuguguuca guuuccauu 19

<210> 79
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 79
ccuguguuca guuuccauu 19

<210> 80
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 80
ncuguguuca guuuccauu 19

<210> 81
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 81
ncuguguuca guuuccaun 19

<210> 82
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 82
ucuguguuca guuuccaau 19

<210> 83
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 83
acuguguuca guuuccaau 19

<210> 84
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 84
ccuguguuca guuuccaau 19

<210> 85
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 85
ncuguguuca guuuccauu 19

<210> 86
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 86
ncuguguuca guuuccaun 19

<210> 87
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 87
uuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 88
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 88

auggcuuccc aggaaucug 19

<210> 89

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 89

cuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 90

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 90

nuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 91

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 91
nuggcuuccc aggaaucun 19

<210> 92
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 92
uuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 93
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 93
auggcuuccc aggaaucug 19

<210> 94
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 94
cuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 95
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 95
nuggcuuccc aggaaucug 19

<210> 96
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 96
nuggcuuccc aggaaucun 19

<210> 97
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 97
acaauuucug gcuucccag 19

<210> 98
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 98
ucaauuucug gcuucccag 19

<210> 99

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 99
ncaauuucug gcuucccag 19

<210> 100
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 100
ncaauuucug gcuucccan 19

<210> 101
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 101
uuacacuuca gcaccagug 19

<210> 102
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 102
auacacuuca gcaccagug 19

<210> 103
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 103
nuacacuuca gcaccagug 19

<210> 104
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 104
nuacacuuca gcaccagun 19

<210> 105
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 105

uaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 106
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 106
gaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 107
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 107
aaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 108
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 108
naccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 109
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 109

naccuuccaa gcuucugun 19

<210> 110

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 110

uaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 111

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 111

gaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 112

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 112

aaccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 113

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 113

naccuuccaa gcuucuguc 19

<210> 114

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 114

naccuuccaa gcuucugun 19

<210> 115

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 115

ucggaaaauc cccucaucc 19

<210> 116

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 116
ccggaaaauc cccucaucc 19

<210> 117
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 117
acggaaaauc cccucaucc 19

<210> 118
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 118
ncggaaaauc cccucaucc 19

<210> 119
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 119
ncggaaaauc cccucaucn 19

<210> 120
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 120
ucggaaaauc cccucaucc 19

<210> 121
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 121
ccggaaaauc cccucaucc 19

<210> 122
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 122
acggaaaauc cccucaucc 19

<210> 123
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 123
ncggaaaauc ccucaucc 19

<210> 124
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 124
ncggaaaauc ccucaucn 19

<210> 125
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 125
uuucuggcuu ccaggaau 19

<210> 126
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 126
auucuggcuu ccaggaau 19

<210> 127
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 127
nuucuggcuu cccaggaau 19

<210> 128
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 128
nuucuggcuu cccaggaan 19

<210> 129
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 129
uugaguucag aggcagaau 19

<210> 130
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 130

gugaguucag aggcagaau 19

<210> 131
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 131
augaguucag aggcagaau 19

<210> 132
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 132
nugaguucag aggcagaau 19

<210> 133
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 133
nugaguucag aggcagaan 19

<210> 134

<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	134	
ucuaagaguc	ccugcaggg	19
<210>	135	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	135	
acuaagaguc	ccugcaggg	19
<210>	136	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	136	
gcuaagaguc	ccugcaggg	19
<210>	137	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n =任何核鹼基	
<400>	137	
ncuaagaguc	ccugcaggg	19

<210> 138
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 138
ncuaagaguc ccugcaggn 19

<210> 139
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 139
agcuaagagu cccugcagg 19

<210> 140
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 140
ugcuaagagu cccugcagg 19

<210> 141
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 141
ngcuaagagu cccugcagg 19

<210> 142
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 142
ngcuaagagu cccugcagn 19

<210> 143
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 143
agcuaagagu cccugcagg 19

<210> 144
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 144
ugcuaagagu cccugcagg 19

<210> 145
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 145
ngcuaagagu cccugcagg 19

<210> 146
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 146
ngcuaagagu cccugcagn 19

<210> 147
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 147
aagcuacagg agaaggugg 19

<210> 148
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 148

uagcuacagg agaaggugg 19

<210> 149

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 149

nagcuacagg agaaggugg 19

<210> 150

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 150

nagcuacagg agaaggugn 19

<210> 151

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 151
aagcuacagg agaaggugg 19

<210> 152
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 152
uagcuacagg agaaggugg 19

<210> 153
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 153
nagcuacagg agaaggugg 19

<210> 154
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 154
nagcuacagg agaaggugn 19

<210> 155
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 155
ucugaagcua caggagaag 19

<210> 156
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 156
acugaagcua caggagaag 19

<210> 157
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 157
gcugaagcua caggagaag 19

<210> 158
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 158
ncugaagcua caggagaag 19

<210> 159
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 159
ncugaagcua caggagaan 19

<210> 160
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 160
ucugaagcua caggagaag 19

<210> 161
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 161
acugaagcua caggagaag 19

<210> 162
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 162
gcugaagcua caggagaag 19

<210> 163
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 163
ncugaagcua caggagaag 19

<210> 164
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 164
ncugaagcua caggagaan 19

<210> 165
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 165

uacagacuga ggaccagca 19

<210> 166
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 166
aacagacuga ggaccagca 19

<210> 167
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 167
cacagacuga ggaccagca 19

<210> 168
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 168
nacagacuga ggaccagca 19

<210> 169
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 169

nacagacuga ggaccagcn 19

<210> 170

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 170

uacagacuga ggaccagca 19

<210> 171

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 171

aacagacuga ggaccagca 19

<210> 172

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 172

cacagacuga ggaccagca 19

<210> 173

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 173

nacagacuga ggaccagca 19

<210> 174

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 174

nacagacuga ggaccagcn 19

<210> 175

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 175

ucacagacug aggaccagc 19

<210> 176

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 176
acacagacug aggaccagc 19

<210> 177
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 177
ncacagacug aggaccagc 19

<210> 178
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 178
ncacagacug aggaccagn 19

<210> 179
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 179
ucacagacug aggaccagc 19

<210> 180
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 180
acacagacug aggaccagc 19

<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 181
ncacagacug aggaccagc 19

<210> 182
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 182
ncacagacug aggaccagn 19

<210> 183
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 183

ucacagacug aggaccagc 19

<210> 184

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 184

acacagacug aggaccagc 19

<210> 185

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 185

ncacagacug aggaccagc 19

<210> 186

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 186
ncacagacug aggaccagn 19

<210> 187
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 187
ugaaucuggu agacacgga 19

<210> 188
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 188
agaaucuggu agacacgga 19

<210> 189
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 189
ggaaucuggu agacacgga 19

<210> 190
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 190
ngaaucuggu agacacgga 19

<210> 191
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 191
ngaaucuggu agacacggn 19

<210> 192
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 192
ugaaucuggu agacacgga 19

<210> 193
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 193
agaaucuggu agacacgga 19

<210> 194

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 194
ggaaucuggu agacacgga 19

<210> 195
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 195
ngaaucuggu agacacgga 19

<210> 196
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 196
ngaaucuggu agacacggn 19

<210> 197
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		
<400> 197		
uaggaaucug	guagacacg	19
<210> 198		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		
<400> 198		
aaggaaucug	guagacacg	19
<210> 199		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		
<400> 199		
caggaaucug	guagacacg	19
<210> 200		
<211> 19		
<212> RNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列		
<220>		
<221> modified_base		
<222> 1		
<223> n =任何核鹼基		
<400> 200		
naggaaucug	guagacacg	19
<210> 201		
<211> 19		

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 201
naggaaucug guagacacn 19

<210> 202
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 202
uaagcuacag gagaaggug 19

<210> 203
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 203
aaagcuacag gagaaggug 19

<210> 204
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 204
gaagcuacag gagaaggug 19

<210> 205
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 205
naagcuacag gagaaggug 19

<210> 206
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 206
naagcuacag gagaaggun 19

<210> 207
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 207
uaagcuacag gagaaggug 19

<210> 208
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 208

aaagcuacag gagaaggug 19

<210> 209

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 209

gaagcuacag gagaaggug 19

<210> 210

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 210

naagcuacag gagaaggug 19

<210> 211

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 211
naagcuacag gagaaggun 19

<210> 212
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 212
ucauccagug gauuugagg 19

<210> 213
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 213
acauccagug gauuugagg 19

<210> 214
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 214
neauccagug gauuugagg 19

<210> 215
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 215
ncauccagug gauuugagn 19

<210> 216
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 216
ucauccagug gauuugagg 19

<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 217
acauccagug gauuugagg 19

<210> 218
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 218
ncauccagug gauuugagg 19

<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 219
ncauccagug gauuugagn 19

<210> 220
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 220
aguucagagg cagaaucua 19

<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 221
uguucagagg cagaaucua 19

<210> 222
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 222
nguucagagg cagaaucua 19

<210> 223
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 223
nguucagagg cagaaucun 19

<210> 224
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 224
aguucagagg cagaaucua 19

<210> 225
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 225

uguucagagg cagaaucua 19

- <210> 226
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

- <220>
- <221> modified_base
- <222> 1
- <223> n =任何核鹼基

<400> 226
nguucagagg cagaaucua 19

- <210> 227
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

- <220>
- <221> modified_base
- <222> 1, 19
- <223> n =任何核鹼基

<400> 227
nguucagagg cagaacun 19

- <210> 228
- <211> 19
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 228
ugaguucaga ggcagaauc 19

- <210> 229

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 229
agaguucaga ggcagaauc 19

<210> 230
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 230
ngaguucaga ggcagaaun 19

<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 231
ngaguucaga ggcagaaun 19

<210> 232
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 232
accuuauugg gaacaccag 19

<210> 233
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 233
uccuuauugg gaacaccag 19

<210> 234
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 234
nccuuauugg gaacaccag 19

<210> 235
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 235

nccuuauugg gaacaccan 19

<210> 236
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 236
ucaccuuauu gggaacacc 19

<210> 237
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 237
acaccuuauu gggaacacc 19

<210> 238
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 238
ccaccuuauu gggaacacc 19

<210> 239
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 239
ncaccuuauu gggaacacc 19

<210> 240
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 240
ncaccuuauu gggaacacn 19

<210> 241
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 241
ucaccuuauu gggaacacc 19

<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 242
acaccuuauu gggaacacc 19

<210> 243
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 243

ccaccuuauu gggaacacc 19

<210> 244

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 244

ncaccuuauu gggaacacc 19

<210> 245

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 245

ncaccuuauu gggaacacn 19

<210> 246

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 246
ucauccaagu gccagcuaa 19

<210> 247
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 247
acauccaagu gccagcuaa 19

<210> 248
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 248
ccauccaagu gccagcuaa 19

<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 249
neauccaagu gccagcuaa 19

<210> 250
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 250
ncauccaagu gccagcuan 19

<210> 251
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 251
ucauccaagu gccagcuaa 19

<210> 252
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 252
acauccaagu gccagcuaa 19

<210> 253
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 253
ccauccaagu gccagcuaa 19

<210> 254

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 254
ncauccaagu gccagcuaa 19

<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 255
ncauccaagu gccagcuan 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 256
agauacuccc uucucaua 19

<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 257
ugauacuccc uucucauaa 19

<210> 258
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 258
ngauacuccc uucucauaa 19

<210> 259
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 259
ngauacuccc uucucauun 19

<210> 260
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 260

agauacuccc uucucauaa 19

<210> 261
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 261
ugauacuccc uucucauaa 19

<210> 262
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 262
ngauacuccc uucucauaa 19

<210> 263
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 263
ngauacuccc uucucauun 19

<210> 264

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 264
ucacagauac ucccuucuc 19

<210> 265
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 265
acacagauac ucccuucuc 19

<210> 266
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 266
ncacagauac ucccuucuc 19

<210> 267
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222>	1, 19	
<223>	n =任何核鹼基	
<400>	267	
ncacagauac ucccuucun		19
<210>	268	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	268	
ucacagauac ucccuucuc		19
<210>	269	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	269	
acacagauac ucccuucuc		19
<210>	270	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1	
<223>	n =任何核鹼基	
<400>	270	
ncacagauac ucccuucuc		19
<210>	271	
<211>	19	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 271
ncacagauac ucccuucun 19

<210> 272
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 272
uguucgauga ugcugaugc 19

<210> 273
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 273
aguucgauga ugcugaugc 19

<210> 274
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 274
gguucgauga ugcugaugc 19

<210> 275
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 275
nguucgauga ugcugauc 19

<210> 276
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 276
nguucgauga ugcugaun 19

<210> 277
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 277
uguucgauga ugcugauc 19

<210> 278
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 278

aguucgauga ugcugaugc 19

<210> 279

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 279

gguucgauga ugcugaugc 19

<210> 280

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1

<223> n =任何核鹼基

<400> 280

nguucgauga ugcugaugc 19

<210> 281

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 281
nguucgauga ugcugaugn 19

<210> 282
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 282
accuuuccau uccuguuca 19

<210> 283
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 283
uccuuuccau uccuguuca 19

<210> 284
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 284
nccuuuccau uccuguuca 19

<210> 285
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 285
nccuuuccau uccuguucn 19

<210> 286
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 286
auagacacgg acucgguag 19

<210> 287
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 287
uuagacacgg acucgguag 19

<210> 288
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 288
nuagacacgg acucgguag 19

<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 289
nuagacacgg acucgguan 19

<210> 290
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 290
aacaauuucu ggcuccca 19

<210> 291
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 291
uacaauuucu ggcuccca 19

<210> 292
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 292
nacaauuucu ggcuucca 19

<210> 293
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 293
nacaauuucu ggcuuccn 19

<210> 294
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 294
auacuccuu cucauuagg 19

<210> 295
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<400> 295

uuacuccuu cucauuagg 19

<210> 296
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n =任何核鹼基

<400> 296
nuacuccuu cucauuagg 19

<210> 297
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 297
nuacuccuu cucauuagn 19

<210> 298
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 298
gaauggaaac ugaacacaa 19

<210> 299

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 299
gaauggaaac ugaacacau 19

<210> 300
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 300
gaauggaaac ugaacacag 19

<210> 301
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 301
gaauggaaac ugaacacan 19

<210> 302
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 302
naauggaaac ugaacacan 19

<210> 303
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 12
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 303
gaauggaaac unaacacaa 19

<210> 304
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 12
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 304
gaauggaaac unaacacau 19

<210> 305
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 12
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 305
gaauggaaac unaacacag 19

<210> 306
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 12
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 306
gaauggaaac unaacacan 19

<210> 307
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 12
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 307
naauggaaac unaacacan 19

<210> 308
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 308
guaggugcuc aaaacauca 19

<210> 309
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 309
guaggugcuc aaaacaucu 19

<210> 310
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 310
guaggugcuc aaaacaucn 19

<210> 311
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 311
nuaggugcuc aaaacaucn 19

<210> 312
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 312
gcaaugaaca ggauggaa 19

<210> 313
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 313
gcaaugaaca ggauggau 19

<210> 314
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 314
gcaaugaaca ggauggan 19

<210> 315
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 315
ncaaugaaca ggauggan 19

<210> 316
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 316
gcaaugaaca ggaungaa 19

<210> 317
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 317
gcaaugaaca ggaungau 19

<210> 318
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 318
gcaaugaaca ggaaungan 19

<210> 319
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 319
ncaaugaaca ggaaungan 19

<210> 320
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 320
aauggaaacu gaacacaga 19

<210> 321
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 321
aauggaaacu gaacacagu 19

<210> 322
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 322
aauggaaacu gaacacagg 19

<210> 323
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 323
aauggaaacu gaacacagn 19

<210> 324

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 324
nauggaaacu gaacacagn 19

<210> 325
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 325
aauggaaacu gaacacana 19

<210> 326
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 326
aauggaaacu gaacacanu 19

<210> 327
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 327
aauggaaacu gaacacang 19

<210> 328
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 328
aauggaaacu gaacacann 19

<210> 329
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 329

nauggaaacu gaacacann 19

<210> 330

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 330

cagauuccug ggaagccaa 19

<210> 331

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 331

cagauuccug ggaagccau 19

<210> 332

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 332

cagauuccug ggaagccag 19

<210> 333

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 333

cagauuccug ggaagccan 19

<210> 334

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 334

nagauuccug ggaagccan 19

<210> 335

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 15

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 335

cagauuccug ggaanccaa 19

<210> 336

<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 336
cagauuccug ggaanccau 19

<210> 337
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 337
cagauuccug ggaanccag 19

<210> 338
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 338
cagauuccug ggaanccan 19

<210> 339
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 339
nagauuccug ggaanccan 19

<210> 340
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 340
cugggaagcc agaaaugu 19

<210> 341
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 341
cugggaagcc agaaauga 19

<210> 342
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 342
cugggaagcc agaaauugn 19

<210> 343
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 343
nugggaagcc agaaauugn 19

<210> 344
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 344
cacuggugcu gaaguguaa 19

<210> 345
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 345
cacuggugcu gaaguguau 19

<210> 346
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 346
cacuggugcu gaaguguan 19

<210> 347
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 347
nacuggugcu gaaguguan 19

<210> 348
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 348
gacagaagcu uggaaggua 19

<210> 349
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 349
gacagaagcu uggaagguc 19

<210> 350
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 350
gacagaagcu uggaagguu 19

<210> 351
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 351
gacagaagcu uggaaggun 19

<210> 352
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 352
nacagaagcu uggaaggun 19

<210> 353
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 353
gacagaagcu uggaagnua 19

<210> 354
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 354
gacagaagcu uggaagnuc 19

<210> 355
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 355
gacagaagcu uggaagnuu 19

<210> 356
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 356
gacagaagcu uggaagnun 19

<210> 357
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base

<222>	17	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<400>	357	
nacagaagcu	uggaagnun	19
<210>	358	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	358	
ggaugagggg	auuuuccga	19
<210>	359	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	359	
ggaugagggg	auuuuccgg	19
<210>	360	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	
<400>	360	
ggaugagggg	auuuuccgu	19
<210>	361	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 361
ggaugagggg auuuuccgn 19

<210> 362
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 362
ngaugagggg auuuuccgn 19

<210> 363
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 363
ggaugagggg auuuuccna 19

<210> 364
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 364

ggaugagggg auuuuccng 19

<210> 365

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 365

ggaugagggg auuuuccnu 19

<210> 366

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 366

ggaugagggg auuuuccnn 19

<210> 367
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 367
ngaugagggg auuuuccnn 19

<210> 368
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 368
auuccuggga agcuagaaa 19

<210> 369
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 369
auuccuggga agcuagaau 19

<210> 370
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 370
auuccuggga agcuagaan 19

<210> 371
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 371
nuuccuggga agcuagaan 19

<210> 372
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 372
auucugccuc ugaacucac 19

<210> 373
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 373
auucugccuc ugaacucac 19

<210> 374
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 374
auucugccuc ugaacucau 19

<210> 375
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 375
auucugccuc ugaacucan 19

<210> 376
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 376
nuucugccuc ugaacucan 19

<210> 377
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 377
cccugcaggg acucuuaga 19

<210> 378
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 378
cccugcaggg acucuuagu 19

<210> 379
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 379
cccugcaggg acucuuagc 19

<210> 380
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 380

cccugcaggg acucuuagn 19

<210> 381
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 381
nccugcaggg acucuuagn 19

<210> 382
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 382
ccugcagggga cucuuagcu 19

<210> 383
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 383
ccugcagggga cucuuagca 19

<210> 384
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 384

ccugcaggga cucuuagcn 19

<210> 385

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 385

ncugcaggga cucuuagcn 19

<210> 386

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 386

ccugcaggga cucuuancu 19

<210> 387

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 387
ccugcaggga cucuuanca 19

<210> 388
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 388
ccugcaggga cucuuancn 19

<210> 389
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 17

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 389
ncugcaggga cucuuanen 19

<210> 390
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 390
ccaccuucuc cuguagcuu 19

<210> 391
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 391
ccaccuucuc cuguagcua 19

<210> 392
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 392
ccaccuucuc cuguagcun 19

<210> 393
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 393

ncaccuucuc cuguagcun 19

<210> 394

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 394

ccaccuucuc cuguancuu 19

<210> 395

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 395

ccaccuucuc cuguancua 19

<210> 396

<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 396
ccaccuucuc cuguancun 19

<210> 397
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 397
ncaccuucuc cuguancun 19

<210> 398
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 398
cuucuccugu agcuucaga 19

<210> 399
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 399
cuucuccugu agcuucagu 19

<210> 400
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 400
cuucuccugu agcuucagc 19

<210> 401
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 401
cuucuccugu agcuucagn 19

<210> 402
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 402
nuucuccugu agcuucagn 19

<210> 403
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 403
cuucuccugu agcuucana 19

<210> 404
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 404
cuucuccugu agcuucanu 19

<210> 405
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 405
cuucuccugu agcuucanc 19

<210> 406
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 406
cuucuccugu agcuucann 19

<210> 407
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base

<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 407
nuucuccugu agcuucann 19

<210> 408
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 408
ugcugguccu cagucugua 19

<210> 409
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 409
ugcugguccu cagucuguu 19

<210> 410
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 410
ugcugguccu cagucugug 19

<210> 411
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 411
ugcugguccu cagucugun 19

<210> 412
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 412
ugcugguccu cagucugun 19

<210> 413
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 413
ugcugguccu cagucunua 19

<210> 414
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 414

ugcugguccu cagucunuu 19

<210> 415

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 415

ugcugguccu cagucunug 19

<210> 416

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 416

ugcugguccu cagucunun 19

<210> 417
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 417
ugcugguccu cagucunun 19

<210> 418
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 418
gcugguccuc agucuguga 19

<210> 419
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 419
gcugguccuc agucugugu 19

<210> 420
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 420
gcugguccuc agucugugn 19

<210> 421
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 421
ncugguccuc agucugugn 19

<210> 422
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 422
gcugguccuc agucuguna 19

<210> 423
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 423

gcugguccuc agucugunu 19

<210> 424

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 424

gcugguccuc agucugunn 19

<210> 425

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<220>

<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 425
ncugguccuc agucugunn 19

<210> 426
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 426
gcugguccuc agucunuga 19

<210> 427
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 427
gcugguccuc agucunugu 19

<210> 428
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 428
gcugguccuc agucunugn 19

<210> 429
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 429
ncugguccuc agucunugn 19

<210> 430
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 430
uccgugucua ccagauuca 19

<210> 431
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 431
uccgugucua ccagauucu 19

<210> 432
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 432
uccgugucua ccagauucc 19

<210> 433
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 433
uccgugucua ccagauucn 19

<210> 434
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 434
nccgugucua ccagauucn 19

<210> 435
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 435
uccgugucua ccanaauca 19

<210> 436
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 436
uccgugucua ccanaaucu 19

<210> 437
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222>	14	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<220>		
<210>	437	
uccgugucua	ccanauucc	19
<210>	438	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	14	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n =任何核鹼基	
<220>		
<210>	438	
uccgugucua	ccanauucn	19
<210>	439	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	1, 19	
<223>	n =任何核鹼基	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	14	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<220>		
<210>	439	
nccgugucua	ccanauucn	19

<210> 440
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 440
cgugucuacc agauuccua 19

<210> 441
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 441
cgugucuacc agauuccuu 19

<210> 442
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 442
cgugucuacc agauuccug 19

<210> 443
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 443

cgugucuacc agauuccun 19

<210> 444
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 444
ngugucuacc agauuccun 19

<210> 445
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 445
cacuucucc uguagcuua 19

<210> 446
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 446
cacuucucc uguagcuuu 19

<210> 447
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 447
caccuucucc uguagcuuc 19

<210> 448
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 448
caccuucucc uguagcuun 19

<210> 449
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 449
naccuucucc uguagcuun 19

<210> 450
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 450
caccuucucc uguancuua 19

<210> 451
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 451
caccuucucc uguancuuu 19

<210> 452
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 452
caccuucucc uguancuuc 19

<210> 453
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 453
caccuucucc uguancuun 19

<210> 454
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 454
naccuucucc uguancuun 19

<210> 455
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 455
ccucaaaucc acuggauga 19

<210> 456
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 456

ccucaaaucc acuggaugu 19

<210> 457

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 457

ccucaaaucc acuggaugn 19

<210> 458

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 458

ncucaaaucc acuggaugn 19

<210> 459

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 459
ccucaaaucc acungauga 19

<210> 460
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 460
ccucaaaucc acungaugu 19

<210> 461
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 461
ccucaaaucc acungaugn 19

<210> 462

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 462
ncucaaaucc acungaun 19

<210> 463
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 463
uagauucugc cucugaacu 19

<210> 464
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 464
uagauucugc cucugaaca 19

<210> 465
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 465
uagauucugc cucugaacn 19

<210> 466
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 466
nagauucugc cucugaacn 19

<210> 467
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 467
uagauucugc cucunaacu 19

<210> 468
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 468
uagauucugc cucunaaca 19

<210> 469
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 469
uagauucugc cucunaacn 19

<210> 470
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base

<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 470
nagauucugc cucunaacn 19

<210> 471
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 471
gauucugccu cugaacuca 19

<210> 472
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 472
gauucugccu cugaacucu 19

<210> 473
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 473
gauucugccu cugaacucn 19

<210> 474
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 474
nauucugccu cugaacucn 19

<210> 475
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 475
cugguguucc caauaaggu 19

<210> 476
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 476
cugguguucc caauaagga 19

<210> 477
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 477
cugguguucc caauaaggn 19

<210> 478
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 478
nugguguucc caauaaggn 19

<210> 479
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 479
gguguuccca auaagguga 19

<210> 480
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 480
gguguuccca auaaggugu 19

<210> 481
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 481

gguguuccca auaaggugg 19

<210> 482

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 482

gguguuccca auaaggugn 19

<210> 483

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 483

nguguuccca auaaggugn 19

<210> 484

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 484
gguguuccca auaanguga 19

<210> 485
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 485
gguguuccca auaangugu 19

<210> 486
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 486
gguguuccca auaangugg 19

<210> 487
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 15

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 487

gguguuccca auaangugn 19

<210> 488

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<220>

<221> modified_base

<222> 15

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 488

nguguuccca auaangugn 19

<210> 489

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 489

uuagcuggca cuuggauga 19

<210> 490
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 490
uuagcuggca cuuggaugu 19

<210> 491
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 491
uuagcuggca cuuggaugg 19

<210> 492
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 492
uuagcuggca cuuggaugn 19

<210> 493
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 493
nuagcuggca cuuggaun 19

<210> 494
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 494
uuagcuggca cuungauga 19

<210> 495
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 495
uuagcuggca cuungaugu 19

<210> 496
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 496
uuagcuggca cuungaugg 19

<210> 497
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 497
uuagcuggca cuungaugn 19

<210> 498
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 498

nuagcuggca cuungaun 19

<210> 499
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 499
uaaugagaag ggaguaucu 19

<210> 500
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 500
uaaugagaag ggagauca 19

<210> 501
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 501
uaaugagaag ggaguaucn 19

<210> 502
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 502

naaugagaag ggaguaucn 19

<210> 503

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 14

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 503

uaaugagaag gganuaucu 19

<210> 504

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 14

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 504

uaaugagaag gganuauca 19

<210> 505

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 505
uaaugagaag gganuaucn 19

<210> 506
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 506
naaugagaag gganuaucn 19

<210> 507
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 507
gagaaggag uaucuguga 19

<210> 508
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 508
gagaaggag uaucugugu 19

<210> 509
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 509
gagaaggag uaucugun 19

<210> 510
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 510
nagaaggag uaucugun 19

<210> 511
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 511

gagaaggag uaucunuga 19

<210> 512

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 512

gagaaggag uaucunugu 19

<210> 513

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 513

gagaaggag uaucunugn 19

<210> 514
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 514
nagaaggag uaucunugn 19

<210> 515
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 515
gcaucagcau caucgaaca 19

<210> 516
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 516
gcaucagcau caucgaacu 19

<210> 517

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 517
gcaucagcau caucgaacc 19

<210> 518
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 518
gcaucagcau caucgaacn 19

<210> 519
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 519
ncaucagcau caucgaacn 19

<210> 520
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 520
gcaucagcau caucnaaca 19

<210> 521
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 521
gcaucagcau caucnaacu 19

<210> 522
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 522
gcaucageau caucnaacc 19

<210> 523
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 523
gcaucagcau caucnaacn 19

<210> 524
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 15
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 524
ncaucageau caucnaacn 19

<210> 525
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 525
ugaacaggaa uggaaaggu 19

<210> 526
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 526
ugaacaggaa uggaagga 19

<210> 527
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 527
ugaacaggaa uggaaggn 19

<210> 528
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 528
ngaacaggaa uggaaggn 19

<210> 529
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 529
cuaccgaguc cgugucuaa 19

<210> 530
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 530
cuaccgaguc cgugucuaa 19

<210> 531
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 531
cuaccgaguc cgugucuan 19

<210> 532
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 532
nuaccgaguc cgugucuan 19

<210> 533
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 533
ugggaagcca gaaauugua 19

<210> 534
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 534
ugggaagcca gaaauuguu 19

<210> 535
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 535
ugggaagcca gaaauugun 19

<210> 536
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 536

ngggaagcca gaaauugun 19

<210> 537

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 537

ccuaaugaga agggaguua 19

<210> 538

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<400> 538

ccuaaugaga agggaguau 19

<210> 539

<211> 19

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n =任何核鹼基

<400> 539
ccuaaugaga agggaguan 19

<210> 540
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股19聚體核心鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n =任何核鹼基

<400> 540
ncuaaugaga agggaguan 19

<210> 541
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股修飾序列

<400> 541
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 542
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股修飾序列

<400> 542
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 543
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 543
ucuguguuca guuuccauuc c 21

<210> 544
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 544
ucuguguuca guuuccauuc c 21

<210> 545
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 545
uuggcuccc aggaucugg u 21

<210> 546
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 546
uuggcuccc aggaucugg u 21

<210> 547
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 547
acaauuucug gcuucccagg a 21

<210> 548
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 548
acaauuucug gcuucccagg a 21

<210> 549
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 549
uuacacuuca gcaccagugg c 21

<210> 550
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 550
uaccuuccaa gcuucugucc g 21

<210> 551
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400>	551	
ucggaaaauc	cccucauccu	g
		21
<210>	552	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	552	
uuucuggcuu	cccaggauc	u
		21
<210>	553	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	553	
uugaguucag	aggcagaauc	u
		21
<210>	554	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	554	
ucuaagaguc	ccugcaggg	a
		21
<210>	555	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	555	
agcuaagagu	cccugcagg	u
		21

<210>	556	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	556	
aagcuacagg agaagguagg a		21
<210>	557	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	557	
ucugaagcua caggagaagg u		21
<210>	558	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	558	
uacagacuga ggaccagcac c		21
<210>	559	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	559	
uacagacuga ggaccagcac c		21

<210> 560
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 560
ucacagacug aggaccagca c 21

<210> 561
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 561
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 562
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 562
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 563
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 563
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 564
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 564
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 565
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 565
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 566
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 566
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 567
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 567
uuccauuccu guucauugcc u 21

<210> 568
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 568
ugaaucuggu agacacggac u 21

<210> 569
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 569
uaggaaucug guagacacgg a 21

<210> 570
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 570
uaagcuacag gagaaggugg g 21

<210> 571
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 571
ucauccagug gauuugagga g 21

<210> 572
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 572
aguucagagg cagaauacuac c 21

<210> 573
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 573
ugaguucaga ggcagaaucu a 21

<210> 574
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 574
accuuauugg gaacaccagc c 21

<210> 575
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 575
ucaccuuauu gggaacacca g 21

<210> 576
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400>	576	
ucauccaagu	gccagcuaag	c
		21
<210>	577	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	577	
agauacuccc	uucucauuag	g
		21
<210>	578	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	578	
ucacagauac	ucccuucuca	c
		21
<210>	579	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	579	
uguucgauga	ugcugaugcu	g
		21
<210>	580	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	580	
uuguguucag	uuuccauucc	g
		21

<210>	581	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	581	
uuguguucag uuuccauucc g		21
<210>	582	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	582	
uuguguucag uuuccauucc g		21
<210>	583	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	583	
uuguguucag uuuccauucc g		21
<210>	584	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	584	
uuguguucag uuuccauucc g		21

<210> 585
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 585
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 586
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 586
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 587
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 587
uuguguucag uuuccauucc a 21

<210> 588
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 588
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 589
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 589
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 590
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 590
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 591
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 591
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 592
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 592
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 593
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 593
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 594
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 594
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 595
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 595
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 596
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 596
uccuuuccau uccuguucau c 21

<210> 597
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 597
uuagacacgg acucgguagu c 21

<210> 598
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 598
auacuccuu cucauuaggc a 21

<210> 599
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 599
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 600
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 600
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 601
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400>	601	
ugauguuuug	agcaccuacu c	21
<210>	602	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	602	
uuccauuccu	guucauugcc u	21
<210>	603	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	603	
uuccauuccu	guucauugcc u	21
<210>	604	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	604	
uuccauuccu	guucauugcc u	21
<210>	605	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	605	
uuccauuccu	guucauugcc u	21

<210>	606	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	606	
	uuccauuccu guucauugcc u	21
<210>	607	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	607	
	uuccauuccu guucauugcc c	21
<210>	608	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	608	
	ugauguuuug agcaccuacu g	21
<210>	609	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑反義股修飾序列	
<400>	609	
	ugauguuuug agcaccuacu c	21

<210> 610
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 610
ugauguuuug agcaccuacu a 21

<210> 611
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 611
uuccauuccu guucauugcc u 21

<210> 612
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 612
uuccauuccu guucauugcc u 21

<210> 613
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 613
uuccauuccu guucauugcc u 21

<210> 614
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 614
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 615
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 615
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 616
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 616
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 617
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 617
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 618
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 618
ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 619
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 619
uuguguucag uuuccauucc a 21

<210> 620
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 620
uacaaauucu ggcuucccag g 21

<210> 621
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股修飾序列

<400> 621
ucuguguuca guuuccauuc c 21

<210> 622
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 622
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 623
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 623
ggaauggaaa cugaacacan a 21

<210> 624
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 624
accagauucc ugggaancca a 21

<210> 625
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 625
uccugggaag ccagaaauug u 21

<210> 626
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 626
gccacuggug cugaagugua a 21

<210> 627
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 627
cggacagaag cuuggaagnu a 21

<210> 628
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 628
caggaugagg ggauuuuccn a 21

<210> 629
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 629
agauuccugg gaagcuagaa a 21

<210> 630
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 2’ -O-甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<400> 630
ngauucugcc ucugaacuca a 21

<210> 631
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 631
uacccugcag ggacucuag a 21

<210> 632
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 632
accugcagg gacucuanc u 21

<210> 633
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 633
ucccaccuuc uccuguancu u 21

<210> 634
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 634
accuucuccu guagcuucan a 21

<210> 635
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base

<222> 19
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 635
ggugcugguc cucagucunu a 21

<210> 636
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 636
ggugcugguc cucagucugu a 21

<210> 637
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 637
gugcuggucc ucagucugun a 21

<210> 638
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 638

gugcuggucc ucagucunug a 21

<210> 639
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 639
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 640
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 640
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 641
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 641
cggaauggaa acunaacaca a 21

<210> 642
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2’ -O-甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<220>

<221> modified_base

<222> 14

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 642

cggaauggan acunaacaca a 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 643

cggaauggaa acugaaucaca a 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 644

cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 645

uccugggaag ccagaaaug u 21

<210> 646
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 646
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 647
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 647
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 648
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 648
aguccguguc uaccanauuc a 21

<210> 649
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 649
uccgugucua ccagauuccu a 21

<210> 650
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 650
cccaccuucu ccuguancuu a 21

<210> 651
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 651
cuccucaaaau ccacungaug a 21

<210> 652
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 652

gguagauucu gccucunaac u 21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 653

uagauucugc cucugaacuc a 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 654

ggcugguguu cccaauaagg u 21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 655

cugguguucc caauaagnug a 21

<210> 656
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 656
gcuuagcugg cacuungaug a 21

<210> 657
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 657
ccuaaugaga aggganuauc u 21

<210> 658
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 658

gugagaaggg aguaucunug a 21

<210> 659
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 659
cagcaucagc aucaucnaac a 21

<210> 660
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 660
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 661
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 661
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 662
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 662
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 663
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 663
cggaauggaa acugaaauaca a 21

<210> 664
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 664
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 665
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 665
uggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 666
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2' -O-甲基-2-胺基腺苷-3' -磷酸酯

<400> 666
cggaauggan acugaacaca a 21

<210> 667
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 667
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 668
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 668
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 669
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 669
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 670
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>	
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400> 670	
cggaauggaa acugaacaca a	21
<210> 671	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400> 671	
cggaauggaa acugaacaca a	21
<210> 672	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400> 672	
cggaauggaa acugaacaca a	21
<210> 673	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400> 673	
gaugaacagg aauggaaagg a	21
<210> 674	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列	

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 674
gaugaacagg aauggaaagn a 21

<210> 675
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 675
gacuaccgag uccgugucua a 21

<210> 676
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 676
ugccuaauga gaagggagua u 21

<210> 677
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 677
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 678
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 7
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 678
gaguagnugc ucaaaacauc a 21

<210> 679
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 679
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 680
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 680
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 681
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 681
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 682
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 682
aggcaaugaa caggaaugga a 21

<210> 683
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 683
aggcaaugaa caggaaugna a 21

<210> 684
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 684
aggcaaugaa cagnaaugga a 21

<210> 685
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 13
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 685
aggcaaugaa cangaaugga a 21

<210> 686
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 686
gggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 687
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 687
caguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 688
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 2
<223> n = 2’ -0-甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<400> 688
unguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 689
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 689
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 690
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 690
aggcaaugaa caggaaugga a 21

<210> 691
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 691
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 692

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 692
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 693
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 693
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 694
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 694
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 695
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 695
ccugggaagc cagaaaugu a 21

<210> 696
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 696
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 697
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 697
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 698
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O- 甲基肌苷 -3’ -磷酸酯

<400> 698
ggaauggaaa cugaacacan a 21

<210> 699
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 699
accagauucc ugggaancca a 21

<210> 700
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 700
uccugggaag ccagaaauug u 21

<210> 701
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 701
gccacuggug cugaagugua a 21

<210> 702
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 702
cggacagaag cuuggaagnu a 21

<210> 703
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 703
caggauagg ggauuuuccn a 21

<210> 704
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 704
agauuccugg gaagcuagaa a 21

<210> 705
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 2’ -O-甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<400> 705
ngauucugcc ucugaacuca a 21

<210> 706
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 706

uaccucgag ggacucuag a 21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 19

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 707

accucgagg gacucuanc u 21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 708

ucccaccuuc uccuguancu u 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 709
accuucuccu guagcuucan a 21

<210> 710
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 710
ggugcugguc cucagucunu a 21

<210> 711
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 711
ggugcugguc cucagucugu a 21

<210> 712
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 712
gugcuggucc ucagucugun a 21

<210> 713
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 713
gugcuggucc ucagucunug a 21

<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 714
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 715
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 715
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 716
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 14

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 716

cggaauggaa acunaacaca a 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2’ -O-甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<220>

<221> modified_base

<222> 14

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 717

cggaauggan acunaacaca a 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 718

cggaauggaa acugaaucac a 21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 719
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 720
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 720
uccugggaag ccagaaaug u 21

<210> 721
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 721
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 722
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O- 甲基肌苷 -3’ -磷酸酯

<400> 722
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 723
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 723
aguccguguc uaccanauuc a 21

<210> 724
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 724
uccgugucua ccagauuccu a 21

<210> 725
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 725
cccaccuucu ccuguancuu a 21

<210> 726
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 16

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 726

cuccucaaau ccacungaug a 21

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 727

gguagauucu gccucunaac u 21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 728

uagauucugc cucugaacuc a 21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 729
ggcugguguu cccaauaagg u 21

<210> 730
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 730
cugguguucc caauaagnug a 21

<210> 731
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 731
gcuuagcugg cacuungaug a 21

<210> 732
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 732

ccuaaugaga aggganuauc u 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 733

gugagaaggg aguaucunug a 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>

<221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 734

cagcaucagc aucaucnaac a 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 735

cggaauggaa acugaacaca a 21

<210>	736	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	736	
	cggaauggaa acugaacaca a	21
<210>	737	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	737	
	cggaauggaa acugaacaca a	21
<210>	738	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	738	
	cggaauggaa acugaaauaca a	21
<210>	739	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	739	
	gggaauggaa acugaacaca a	21

<210> 740
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 740
uggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 741
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2' -O-甲基-2-胺基腺苷-3' -磷酸酯

<400> 741
cggaauaggan acugaacaca a 21

<210> 742
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 742
cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 743
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 743

cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 744
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 744
cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 745
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 745
cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 746
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 746
cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 747
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 747
cggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 748
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 748
gaugaacagg aauggaaagg a 21

<210> 749
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 749
gaugaacagg aauggaaagn a 21

<210> 750
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 750
gacuaccgag uccgugucua a 21

<210> 751
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 751
ugccuaauga gaagggagua u 21

<210> 752
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 752
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 753
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 7
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 753
gaguagnugc ucaaaacauc a 21

<210> 754
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 754
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 755
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 755
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 756
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O- 甲基肌苷 -3’ -磷酸酯

<400> 756
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 757
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 757
aggcaaugaa caggaaugga a 21

<210> 758
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2’ -O- 甲基肌苷 -3’ -磷酸酯

<400> 758

aggcaaugaa caggaaugna a 21

- <210> 759
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> RNAi藥劑有義股修飾序列

- <220>
- <221> modified_base
- <222> 14
- <223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 759
aggcaaugaa cagnaaugga a 21

- <210> 760
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> RNAi藥劑有義股修飾序列

- <220>
- <221> modified_base
- <222> 13
- <223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 760
aggcaaugaa cangaaugga a 21

- <210> 761
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> RNAi藥劑有義股修飾序列

- <220>
- <221> modified_base
- <222> 18
- <223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 761
gggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 762
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 762
caguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 763
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 2
<223> n = 2' -O-甲基-2-胺基腺苷-3' -磷酸酯

<400> 763
unguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 764
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 764
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 765
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 765
aggcaaugaa caggaaugga a 21

<210> 766
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 766
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 767
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 767
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 768
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 768
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 769
<211> 21

<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	769	
cggaauggaa	acugaacaca a	21
<210>	770	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	770	
ccugggaagc	cagaaauugu a	21
<210>	771	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	771	
cggaauggaa	acugaacaca a	21
<210>	772	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	772	
cggaauggaa	acugaacaca a	21
<210>	773	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 773
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 774
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 774
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 775
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 775
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 776
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 776
cggaauggaa acugaaucaca a 21

<210> 777
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 777
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 778
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 778
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 779
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 779
uggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 780
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2’ -O- 甲基-2-胺基腺苷-3’ -磷酸酯

<400> 780
cggaauggan acugaacaca a 21

<210> 781
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 781

cggaauggaa acugaauaca a 21

<210> 782

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 782

cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 783

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 783

cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 784

cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 785

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 785
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 786
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 786
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 787
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 787
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 788
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<400> 788
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 789
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 789
cggaauggaa acunaacaca a 21

<210> 790
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2' -O-甲基-2-胺基腺苷-3' -磷酸酯

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 790
cggaauggan acunaacaca a 21

<210> 791
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 791
ggaauggaaa cugaacacan a 21

<210> 792

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2’ -O-甲基肌苷-3’ -磷酸酯

<400> 792
accagauucc ugggaancca a 21

<210> 793
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 793
uccugggaag ccagaaauug u 21

<210> 794
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<400> 794
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 795
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股修飾序列

<220>
<221> modified_base

<222>	18	
<223>	n = 2’ -0-甲基肌苷-3’ -磷酸酯	
<400>	795	
	aggcaaugaa caggaaunga a	21
<210>	796	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	796	
	cggaauggaa acugaacaca a	21
<210>	797	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	797	
	gaguaggugc ucaaaacauc a	21
<210>	798	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	
<400>	798	
	ccugggaagc cagaaaugu a	21
<210>	799	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi 藥劑有義股修飾序列	

<400> 799
cggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 800
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 800
uuguguucag uuuccauucc g 21

<210> 801
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 801
ucuguguuca guuuccauuc c 21

<210> 802
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 802
uuggcuuccc aggaaucugg u 21

<210> 803
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 803

acaauuucug gcuucccagg a 21

<210> 804
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 804
uuacacuca gcaccagugg c 21

<210> 805
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 805
uaccuuccaa gcuucugucc g 21

<210> 806
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 806
ucggaaaauc cccucauccu g 21

<210> 807
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 807
uuucuggcuu cccaggaauc u 21

<210> 808
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 808
uugaguucag aggcagaauc u 21

<210> 809
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 809
ucuaagaguc ccugcaggg u 21

<210> 810
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 810
agcuaagagu cccugcaggg u 21

<210> 811
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 811
aagcuacagg agaagguggg a 21

<210> 812

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 812
ucugaagcua caggagaagg u 21

<210> 813
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 813
uacagacuga ggaccagcac c 21

<210> 814
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 814
ucacagacug aggaccagca c 21

<210> 815
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 815
uuguguucag uuuccauucc c 21

<210> 816
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 816

ugauguuuug agcaccuacu c 21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 817

uuccauuccu guucauugcc u 21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 818

ugaaucuggu agacacggac u 21

<210> 819

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 819

uaggaaucug guagacacgg a 21

<210> 820

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 820
uaagcuacag gagaaggugg g 21

<210> 821
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 821
ucauccagug gauuugagga g 21

<210> 822
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 822
aguucagagg cagaauacu c 21

<210> 823
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 823
ugaguucaga ggcagaau cu a 21

<210> 824
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 824
accuuauugg gaacaccagc c 21

<210> 825
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 825
ucaccuuauu gggaacacca g 21

<210> 826
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 826
ucauccaagu gccagcuaag c 21

<210> 827
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 827
agauacuccc uucucauuag g 21

<210> 828
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 828

ucacagauac ucccuucuca c 21

<210> 829
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 829
uguucgauga ugcugaugcu g 21

<210> 830
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 830
uuguguucag uuuccauucc a 21

<210> 831
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 831
uccuuuccau uccuguucau c 21

<210> 832
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 832
uuagacacgg acucgguagu c 21

<210> 833
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 833
auacuccuu cucauuaggc a 21

<210> 834
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 834
uuccauuccu guucauugcc c 21

<210> 835
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 835
ugauguuuug agcaccuacu g 21

<210> 836
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑反義股基本鹼基序列

<400> 836
ugauguuuug agcaccuacu a 21

<210> 837

<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑反義股基本鹼基序列	
<400>	837	
uacaauuucu	ggcuucccag g	21
<210>	838	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<400>	838	
cggaauaggaa	acugaacaca a	21
<210>	839	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	20	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<400>	839	
ggaauggaaa	cugaacacan a	21
<210>	840	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	

<222>	17	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<400>	840	
accagauucc	ugggaancca a	21
<210>	841	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<400>	841	
uccugggaag	ccagaaauug u	21
<210>	842	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<400>	842	
gccacuggug	cugaagugua a	21
<210>	843	
<211>	21	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	RNAi藥劑有義股基本鹼基序列	
<220>		
<221>	modified_base	
<222>	19	
<223>	n = 肌苷(次黃嘌呤)	
<400>	843	
cggacagaag	cuuggaagnu a	21
<210>	844	
<211>	21	

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 844
caggaugagg ggauuuuccn a 21

<210> 845
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 845
agaauccugg gaagcuagaa a 21

<210> 846
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 1
<223> n = 2-胺基腺苷(2-胺基腺嘌呤)

<400> 846
ngauucugcc ucugaacuca a 21

<210> 847
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 847
uaccucgag ggacucuag a 21

<210> 848
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 848
accucgagg gacucuanc u 21

<210> 849
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 849
ucccaccuuc uccuguancu u 21

<210> 850
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base

<222> 20
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 850
accuucuccu guagcuucan a 21

<210> 851
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 851
ggugcugguc cucagucunu a 21

<210> 852
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 852
ggugcugguc cucagucugu a 21

<210> 853
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 853

gugcuggucc ucagucugun a 21

<210> 854
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 854
gugcuggucc ucagucunug a 21

<210> 855
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 855
gggaauggaa acugaacaca a 21

<210> 856
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 856
cggaauggaa acunaacaca a 21

<210> 857

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2-胺基腺苷(2-胺基腺嘌呤)

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 857
cggaauggan acunaacaca a 21

<210> 858
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 858
cggaauggaa acugaaauaca a 21

<210> 859
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 859
gaguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 860
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 860
aggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 861
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 861
aguccguguc uaccanauuc a 21

<210> 862
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 862
uccgugucua ccagauuccu a 21

<210> 863
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>

<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 863
cccaccuucu ccuguancuu a 21

<210> 864
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 864
cuccucaaau ccacungaug a 21

<210> 865
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 865
gguagauucu gccucunaac u 21

<210> 866
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 866
uagauucugc cucugaacuc a 21

<210> 867
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 867
ggcugguguu cccaauaagg u 21

<210> 868
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 868
cugguguucc caauaagnug a 21

<210> 869
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 869
gcuuagcugg cacuungaug a 21

<210> 870
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 16
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 870
ccuaaugaga aggganuauc u 21

<210> 871
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 871
gugagaaggg aguaucunug a 21

<210> 872
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 872
cagcaucagc aucaucnaac a 21

<210> 873
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 873
uggaauaggaa acugaacaca a 21

<210> 874
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 10
<223> n = 2-胺基腺苷(2-胺基腺嘌呤)

<400> 874
cggaauaggan acugaacaca a 21

<210> 875
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 875
gaugaacagg aauggaaagg a 21

<210> 876
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 20
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 876
gaugaacagg aauggaaagn a 21

<210> 877
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 877
gacuaccgag uccgugucua a 21

<210> 878
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 878
ugccuaauga gaaggagua u 21

<210> 879
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 7
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 879
gaguagnugc ucaaaacauc a 21

<210> 880
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 880
aggcaaugaa caggaaugga a 21

<210> 881
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 19
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 881
aggcaaugaa caggaaugna a 21

<210> 882
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi 藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 14
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 882
aggcaaugaa cagnaaugga a 21

<210> 883
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 13
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 883
aggcaaugaa cangaaugga a 21

<210> 884
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 18
<223> n = 肌苷(次黃嘌呤)

<400> 884
gggcaaugaa caggaaunga a 21

<210> 885
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 885
caguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 886
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<220>
<221> modified_base
<222> 2
<223> n = 2-胺基腺苷(2-胺基腺嘌呤)

<400> 886
unguaggugc ucaaaacauc a 21

<210> 887
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> RNAi藥劑有義股基本鹼基序列

<400> 887
ccugggaagc cagaaauugu a 21

<210> 888
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嚙齒動物特異性RNAi藥劑修飾有義股序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯

<400> 888
ccacaugauc caugcunagu a 21

<210> 889
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嚙齒動物特異性RNAi藥劑修飾反義股序列

<400> 889
uacucagcau ggaucaugug g 21

<210> 890

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 噬齒動物特異性RNAi藥劑修飾有義股序列

<220>
<221> modified_base
<222> 17
<223> n = 2' -O-甲基肌苷-3' -磷酸酯

<400> 890
ccacaugauc caugcunagu a 21

<210> 891
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 噬齒動物特異性RNAi藥劑修飾反義股序列

<400> 891
uacucagcau ggaucaugug g 21

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於抑制晚期糖化終產物之受體基因表現之RNAi藥劑，其包含：

反義股，其包含與表2或表3中所提供之序列中之任一者相差0或1個核苷酸之至少17個連續核苷酸；及

有義股，其包含與該反義股至少部分互補之核苷酸序列。

【請求項2】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該反義股包含表2或表3中所提供之序列中之任一者的核苷酸2-18。

【請求項3】

如請求項1或請求項2之RNAi藥劑，其中該有義股包含與表2或表4中所提供之序列中之任一者相差0或1個核苷酸之至少17個連續核苷酸的核苷酸序列，且其中該有義股在該17個連續核苷酸內具有與該反義股至少85%互補的區域。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑之至少一個核苷酸為經修飾核苷酸或包括經修飾核苷間鍵。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部該等核苷酸為經修飾核苷酸。

【請求項6】

如請求項4至5中任一項之RNAi藥劑，其中該經修飾核苷酸係選自由

以下組成之群：2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-去氧核苷酸、2',3'-開環核苷酸模擬物、鎖定核苷酸、2'-F-阿拉伯糖基核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、核糖醇、反向核苷酸、反向2'-O-甲基核苷酸、反向2'-去氧核苷酸、2'-胺基修飾核苷酸、2'-烷基修飾核苷酸、N-咪啉基核苷酸、含膦酸乙烯酯之核苷酸、含膦酸環丙酯之核苷酸及3'-O-甲基核苷酸。

【請求項7】

如請求項5之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部該等核苷酸經2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸或其組合修飾。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之RNAi藥劑，其中該反義股包含表3中所提供之該等經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含表4中所提供之該等經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【請求項10】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該反義股包含表3中所提供之該等經修飾序列中之任一者的核苷酸序列，且該有義股包含表4中所提供之該等經修飾序列中之任一者的核苷酸序列。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股之長度為18至30個核苷酸，且該反義股之長度為18至30個核苷酸。

【請求項12】

如請求項11之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為18至27個核苷酸。

【請求項13】

如請求項12之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為18至24個核苷酸。

【請求項14】

如請求項13之RNAi藥劑，其中該有義股及該反義股之長度各自為21個核苷酸。

【請求項15】

如請求項14之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑具有兩個鈍端。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含一或兩個端帽。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股包含一或兩個反向無鹼基殘基。

【請求項18】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑由有義股及反義股構成，該有義股及該反義股形成具有表7A、表7B、表8、表9A、表9B或表10中之雙螺旋體中之任一者之結構的雙螺旋體。

【請求項19】

如請求項18之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部該等核苷酸為經修飾核苷酸。

【請求項20】

如請求項1之RNAi藥劑，其包含反義股，該反義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

UUGUGUUCAGUUUCCAUC (SEQ ID NO:55)；

UGAUGUUUUGAGCACCUAC (SEQ ID NO:65)；

UCCAUAUCCUGUUCAUUGC (SEQ ID NO:73)；

UUGUGUUCAGUUUCCAUCCG (SEQ ID NO:7)；

UGAUGUUUUGAGCACCUACUC (SEQ ID NO:9)；或

UCCAUAUCCUGUUCAUUGCCU (SEQ ID NO:8)。

【請求項21】

如請求項20之RNAi藥劑，其中該有義股由一核苷酸序列組成、基本上由該核苷酸序列組成或包含該核苷酸序列，該核苷酸序列與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸：

GAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:298)；

GUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:308)；

GCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:316)；

CGGAAUGGAAACUGAACACAA (SEQ ID NO:19)；

GAGUAGGUGCUCAAAACAUC (SEQ ID NO:20)；或

AGGCAAUGAACAGGAAUIGAA (SEQ ID NO:21)。

【請求項22】

如請求項20或21之RNAi藥劑，其中全部或實質上全部該等核苷酸為經修飾核苷酸。

【請求項23】

如請求項1之RNAi藥劑，其包含反義股，該反義股包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列：

usUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:2)；

cPrpusUfsgsUfgUfuCfaGfuUfuCfcAfuUfcCfsg (SEQ ID NO:3)；

usGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:5)；

cPrpusGfsasuguuugaGfcAfcCfuacusc (SEQ ID NO:6)；

usUfscsCfaUfuCfcUfgUfuCfaUfuGfcCfsu (SEQ ID NO:4)；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，u表示2'-O-甲基尿苷；Af表示2'-氟腺苷，Cf表示2'-氟胞苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷；cPrpu表示5'-磷酸環丙酯-2'-O-甲基尿苷；s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該有義股上之全部或實質上全部該等核苷酸為經修飾核苷酸。

【請求項24】

如請求項1之RNAi藥劑，其中該有義股包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：與以下核苷酸序列(5' → 3')中之一者相差0或1個核苷酸之經修飾核苷酸序列：

gsaguagGfuGfcUfcaaaacauca (SEQ ID NO:14)；

asggcaaugAfAfCfaggaauigaa (SEQ ID NO:15)；

csggaauggAfAfAfcugaacacaa (SEQ ID NO:13)；

其中a表示2'-O-甲基腺苷，c表示2'-O-甲基胞苷，g表示2'-O-甲基鳥苷，i表示2'-O-甲基肌苷，u表示2'-O-甲基尿苷；Af表示2'-氟腺苷，Cf表

示2'-氟胞苷，Gf表示2'-氟鳥苷，Uf表示2'-氟尿苷；且s表示硫代磷酸酯鍵；且其中該反義股上之全部或實質上全部該等核苷酸為經修飾核苷酸。

【請求項25】

如請求項20至24中任一項之RNAi藥劑，其中該有義股在該核苷酸序列之3'末端處、該核苷酸序列之5'端處或兩者處進一步包括反向無鹼基殘基。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑連接至靶向配位體。

【請求項27】

如請求項26之RNAi藥劑，其中該靶向配位體對表現於上皮細胞上之細胞受體具有親和力。

【請求項28】

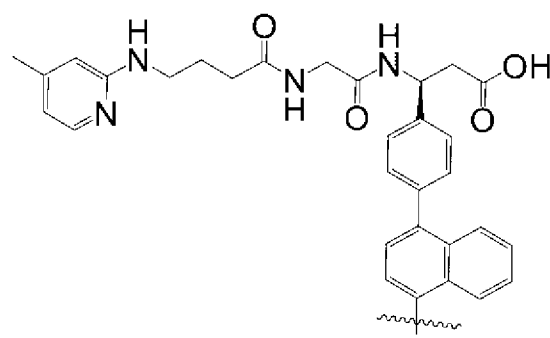
如請求項27之RNAi藥劑，其中該靶向配位體包含整合素靶向配位體。

【請求項29】

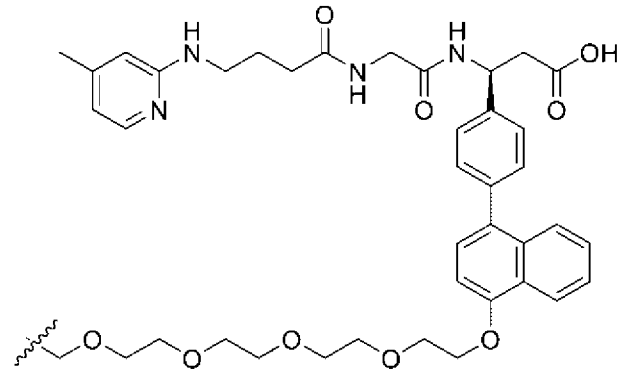
如請求項28之RNAi藥劑，其中該整合素靶向配位體為 $\alpha v \beta 6$ 整合素靶向配位體。

【請求項30】

如請求項29之RNAi藥劑，其中該靶向配位體包含結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，或

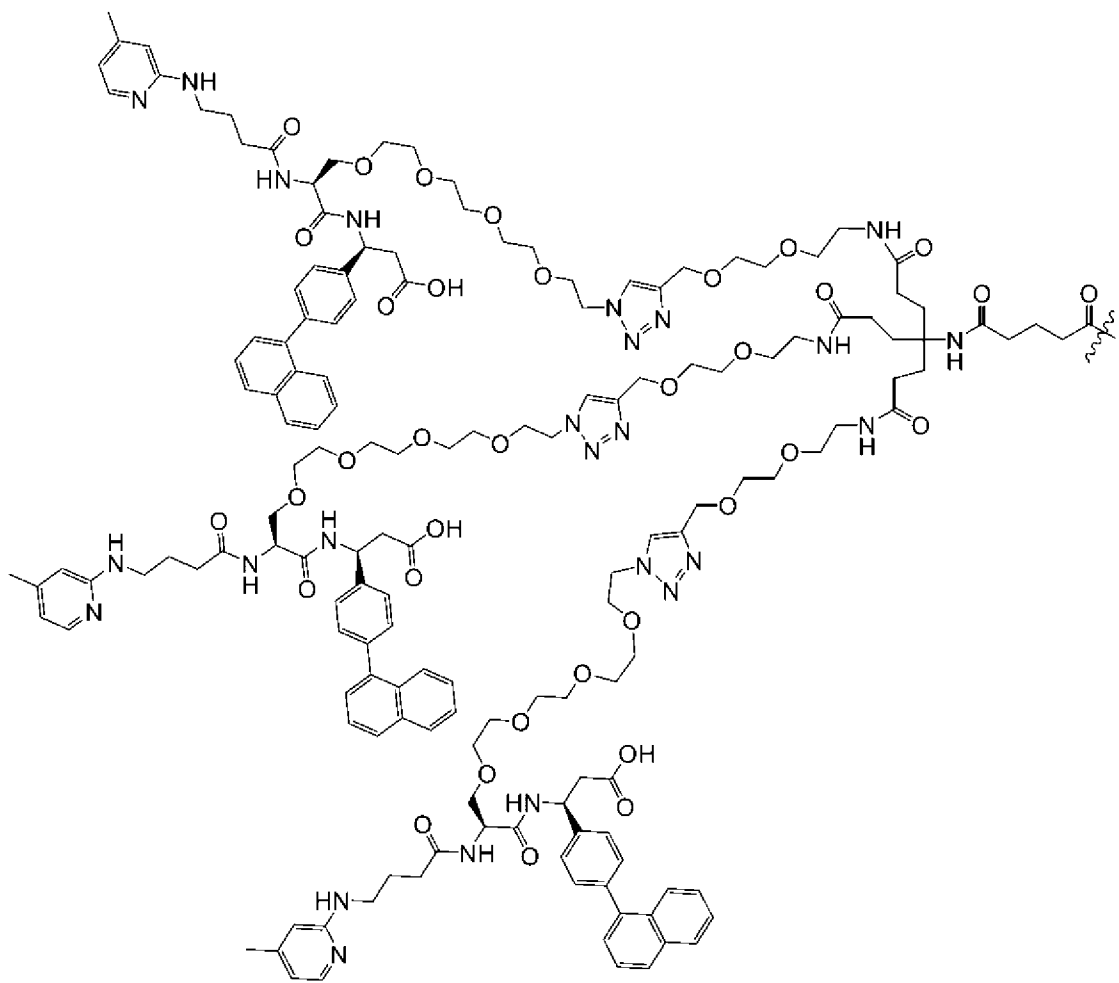


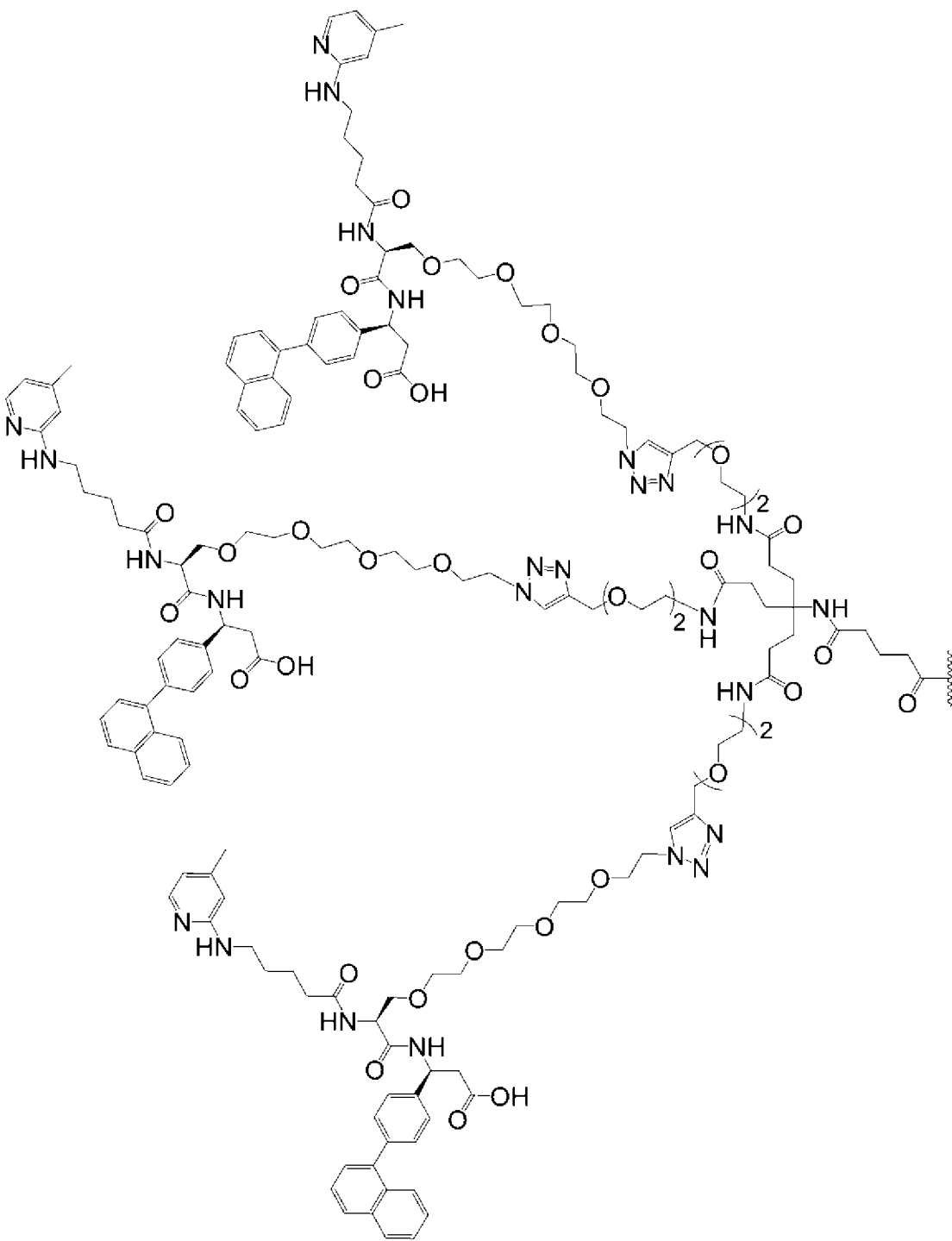
或其醫藥學上可接受之鹽，

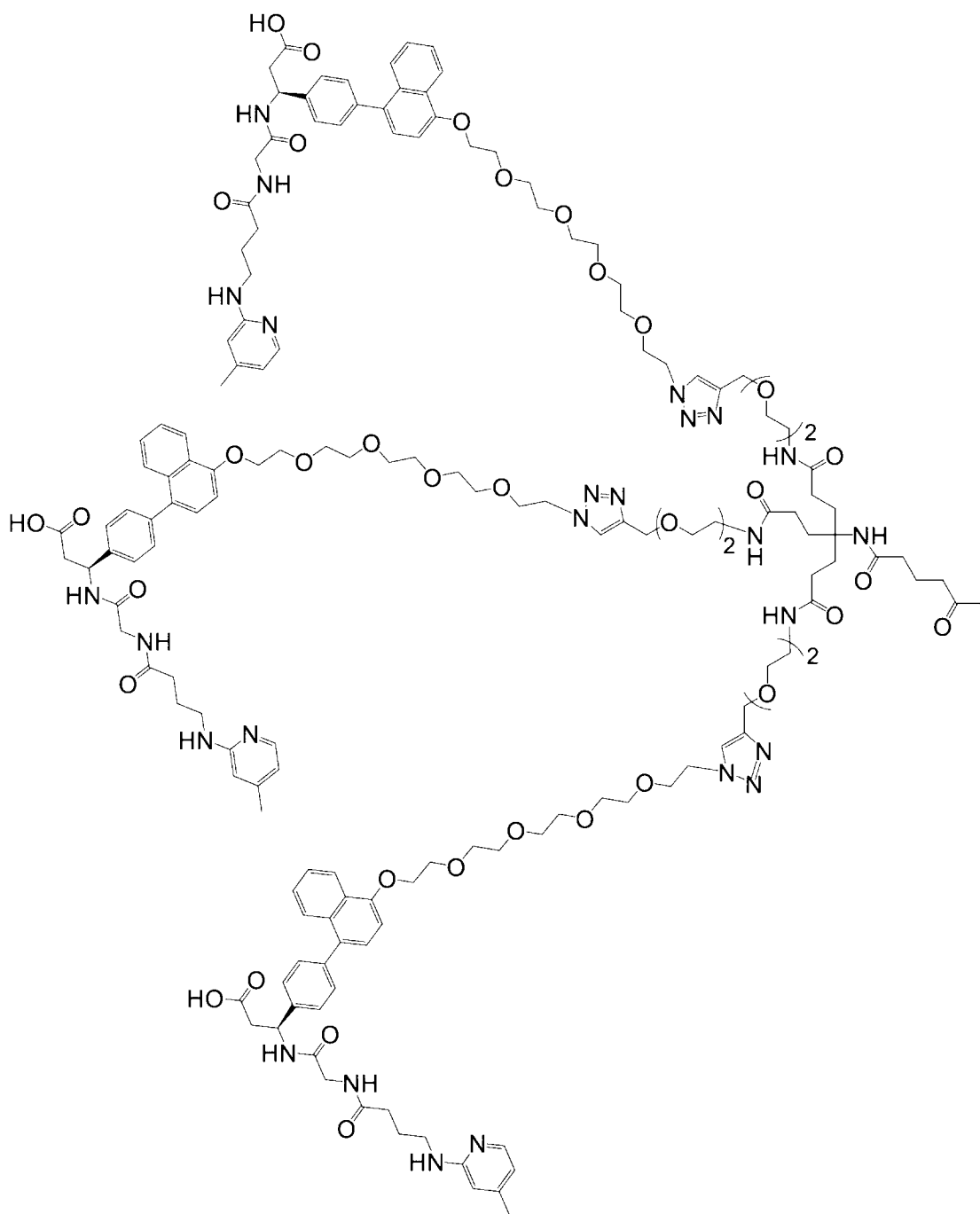
其中  指示與該RNAi藥劑之連接點。

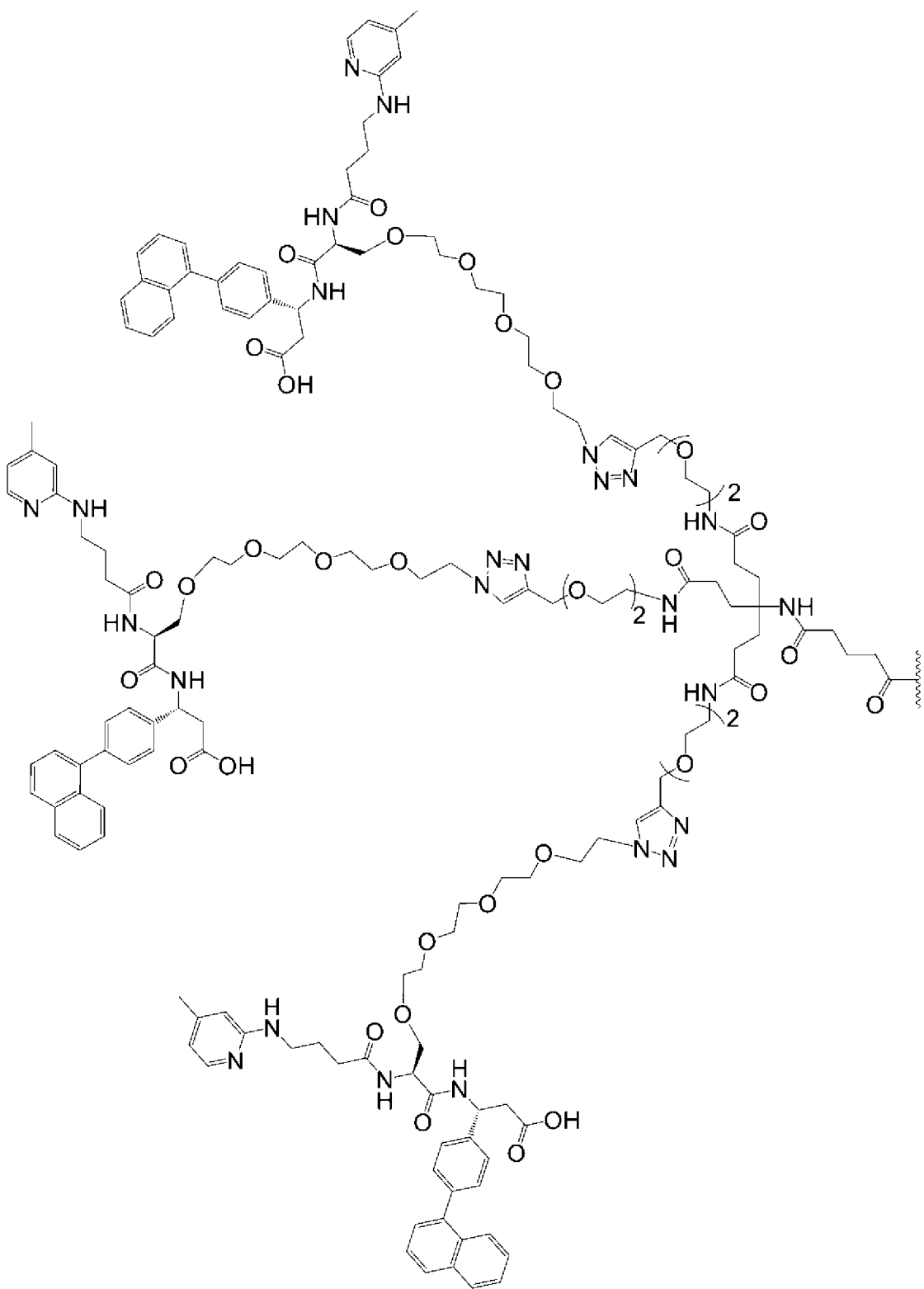
【請求項31】

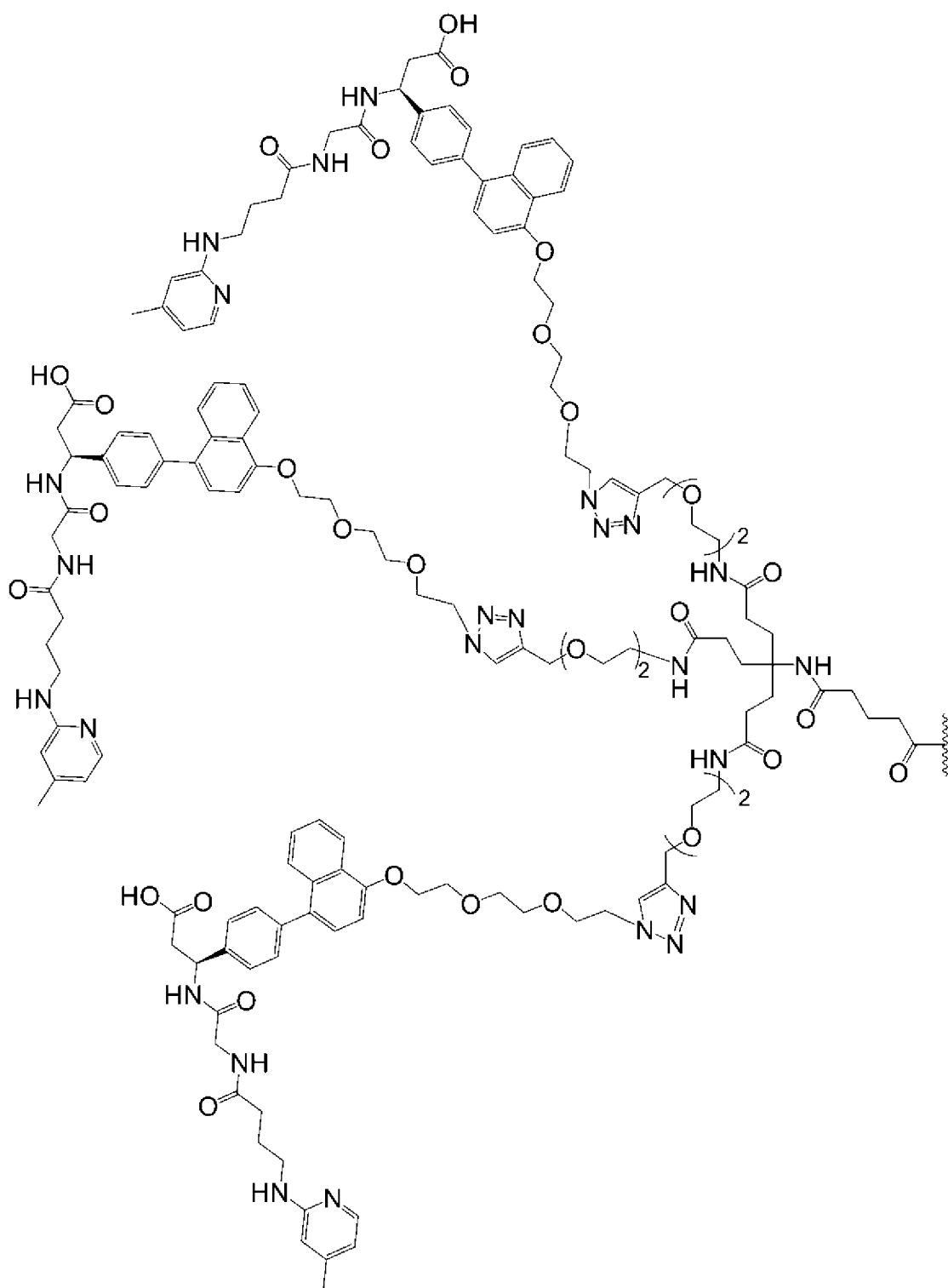
如請求項26至29中任一項之RNAi藥劑，其中該靶向配位體具有選自由以下組成之群的結構：

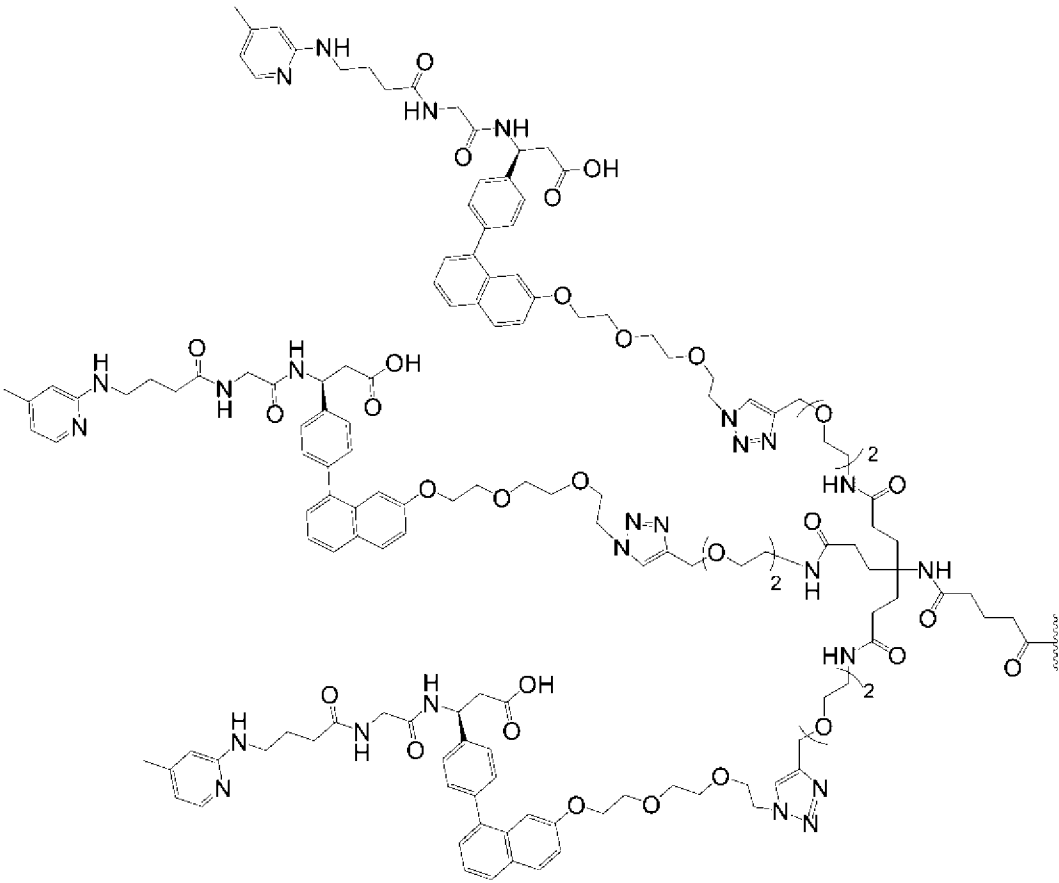


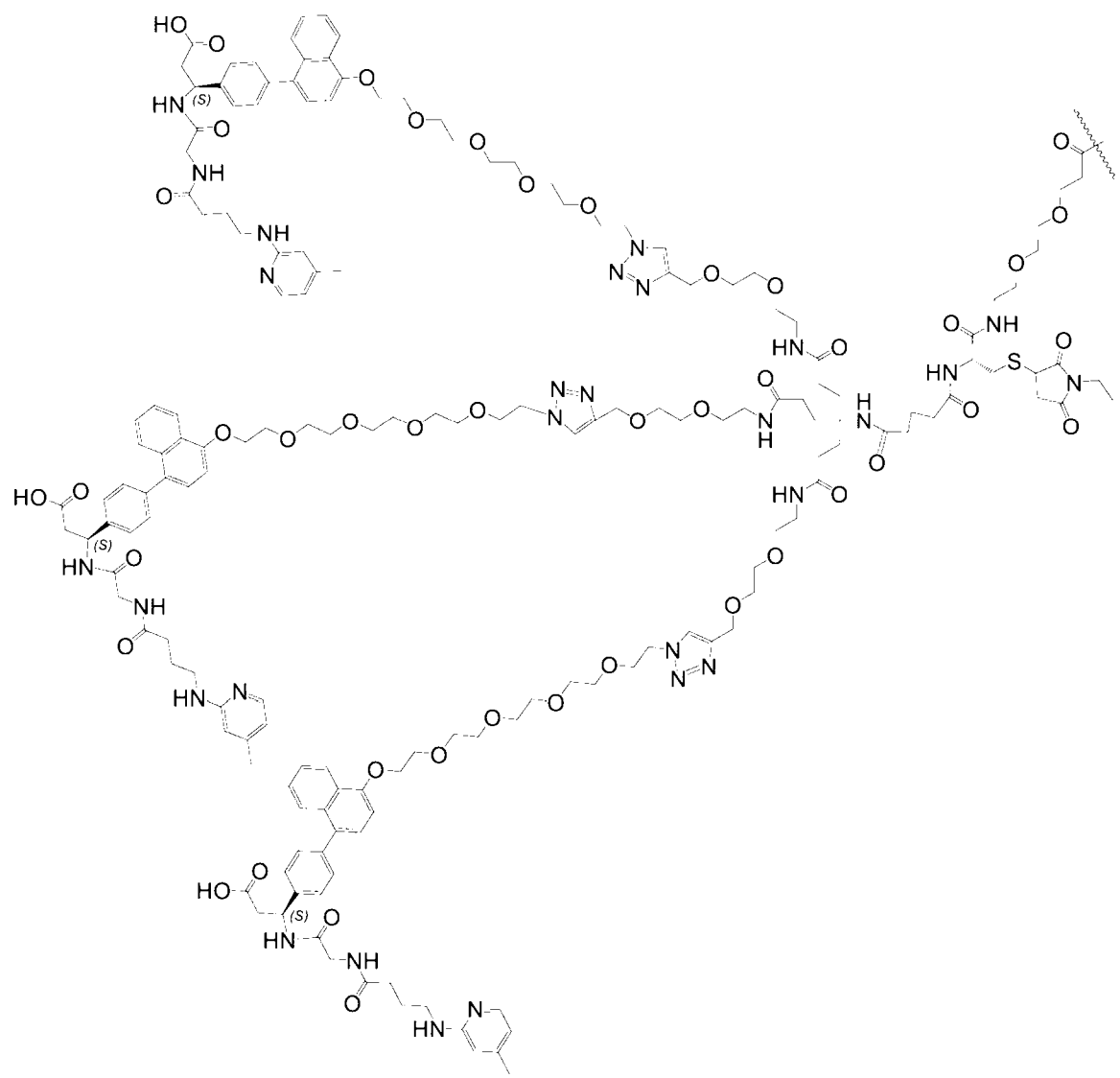


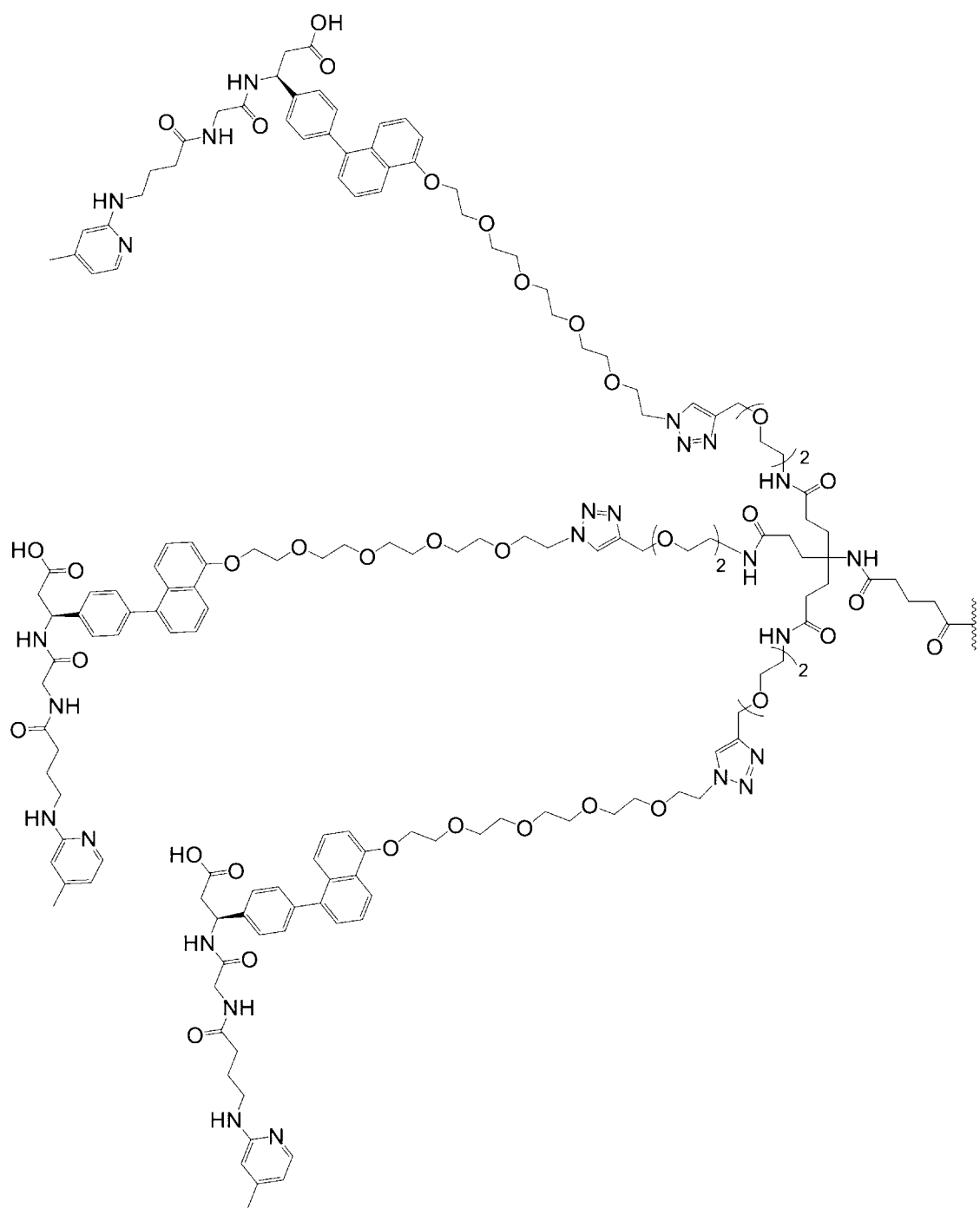


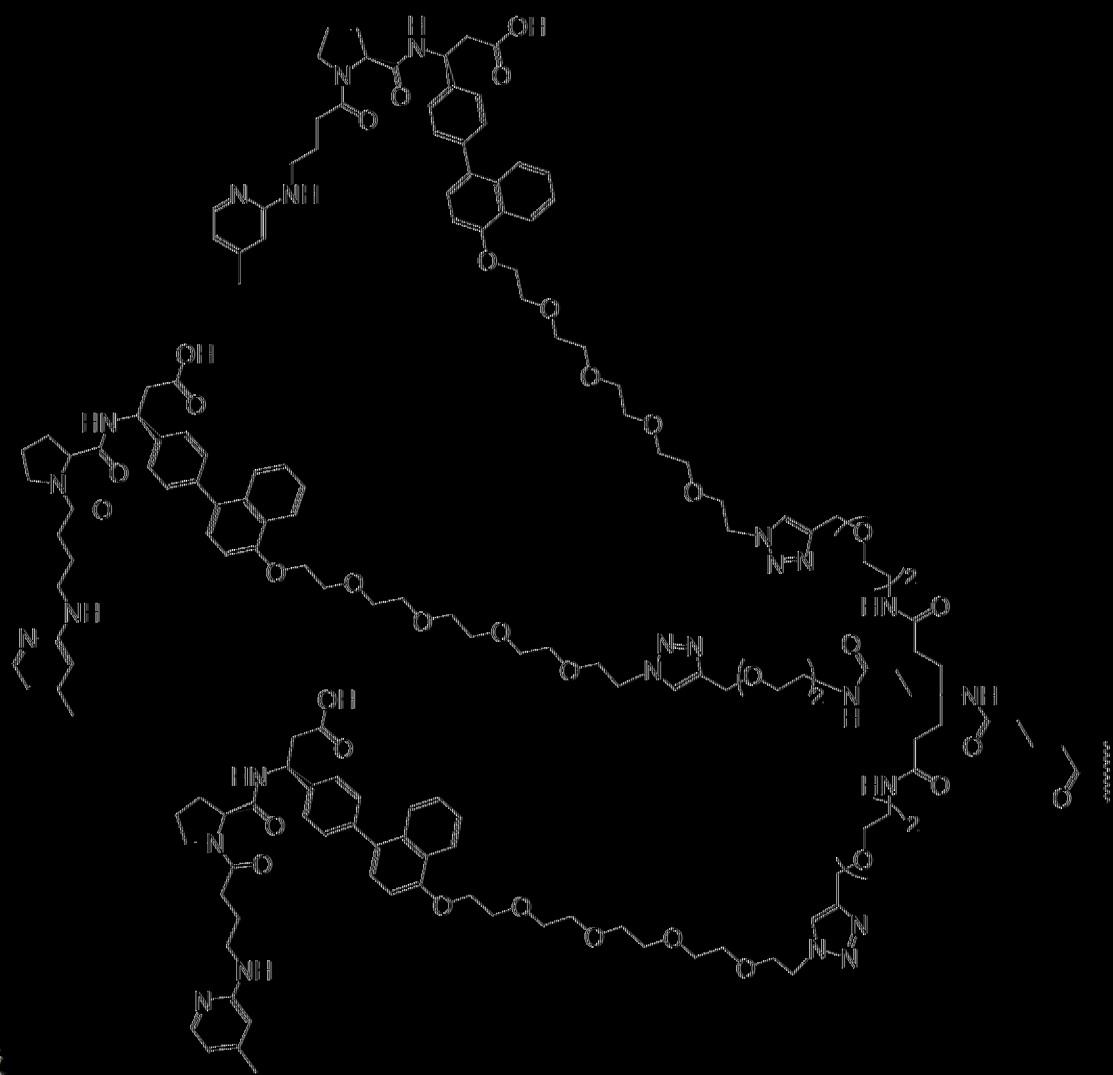








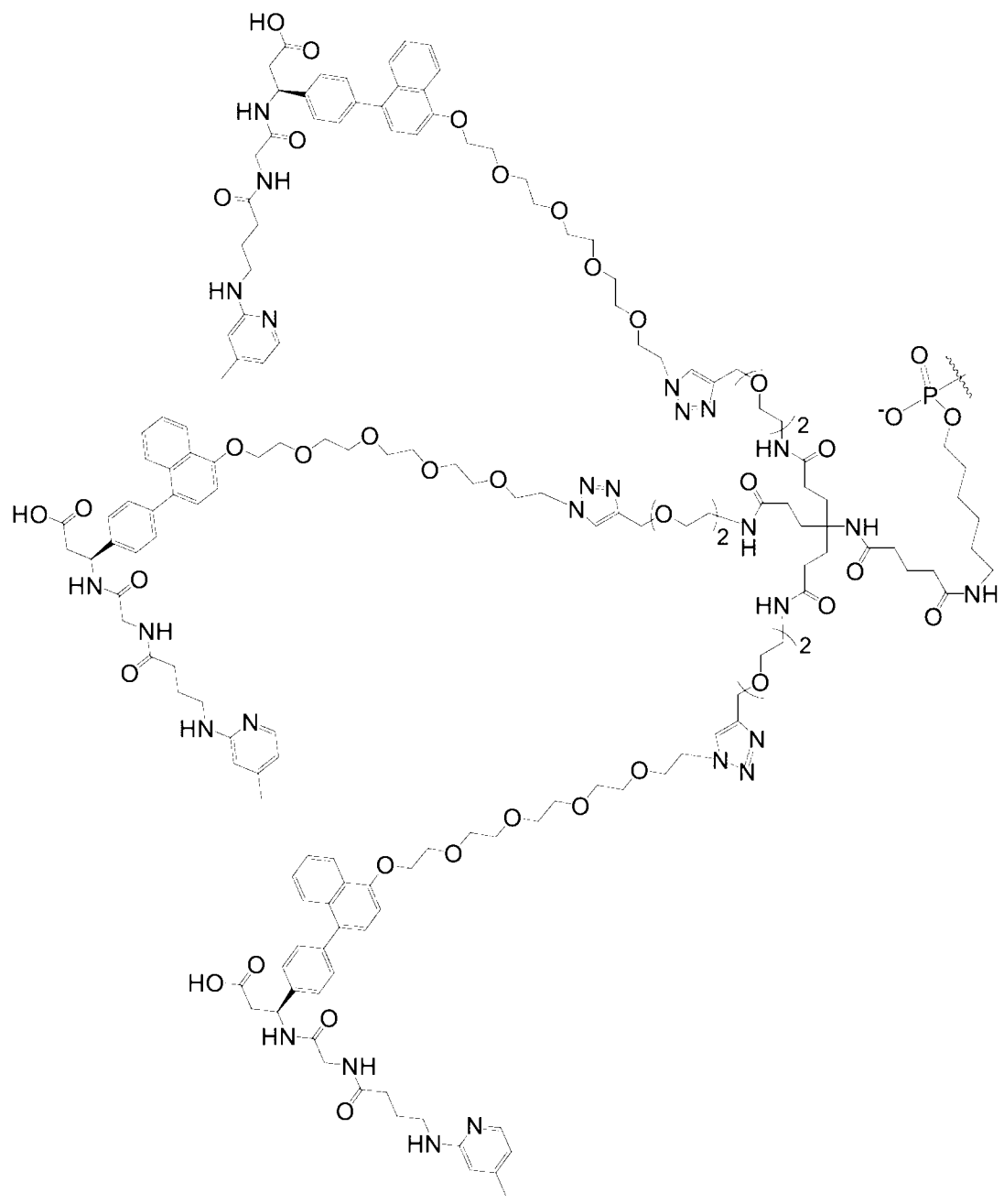




，其中 --- 指示與該RNAi藥劑之連接點。

[(請求項32)]

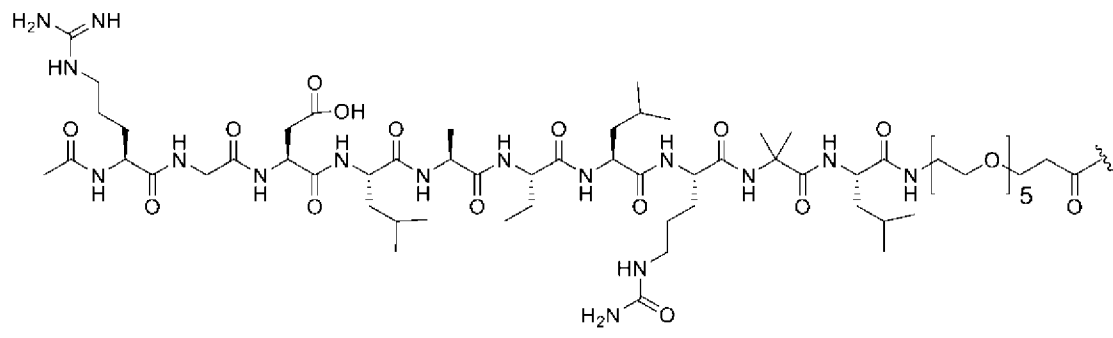
如請求項31之RNAi藥劑，其中RNAi藥劑與具有以下結構之靶向配位體結合：



【請求項33】

如請求項26至29中任一項之RNAi藥劑，其中該靶向配位體具有以下

結構：



【請求項34】

如請求項26至33中任一項之RNAi藥劑，其中該靶向配位體與該有義股結合。

【請求項35】

如請求項34之RNAi藥劑，其中該靶向配位體與該有義股之該5'末端端結合。

【請求項36】

如前述請求項中任一項之RNAi藥劑，其中該RNAi藥劑與靶向配位體結合且具有AC000292、AC001266、AC001267或AC001268之雙螺旋結構。

【請求項37】

一種包含如請求項1至36中任一項之RNAi藥劑的組合物，其中該組合物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項38】

如請求項37之組合物，其進一步包含能夠抑制晚期糖化終產物之受體基因表現的表現的第二RNAi藥劑。

【請求項39】

如請求項36至38中任一項之組合物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

【請求項40】

如請求項36至39中任一項之組合物，其中該組合物經調配用於藉由吸入投與。

【請求項41】

如請求項40之組合物，其中該組合物係藉由定量給藥吸入器、噴射式噴霧器、振動式網孔噴霧器或軟霧吸入器遞送。

【請求項42】

如請求項37至41中任一項之組合物，其中該RNAi藥劑為鈉鹽。

【請求項43】

如請求項37至42中任一項之組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑為注射用水。

【請求項44】

如請求項37至42中任一項之組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑為緩衝鹽水溶液。

【請求項45】

一種用於抑制細胞中之晚期糖化終產物之受體基因表現的方法，該方法包含向細胞中引入有效量之如請求項1至33中任一項之RNAi藥劑或如請求項37至44中任一項之組合物。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中該細胞在個體內。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該個體為人類個體。

【請求項48】

如請求項45至47中任一項之方法，其中在投與該RNAi藥劑後，晚期糖化終產物之受體基因表現被抑制至少約30%。

【請求項49】

一種治療一或多種與增強或升高之膜RAGE活性程度相關之症狀或疾

病的方法，該方法包含向有需要之人類個體投與治療有效量之如請求項37至44中任一項之組合物。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該疾病為呼吸道疾病。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該呼吸道疾病為囊腫性纖維化、肺炎、慢性支氣管炎、非囊腫性纖維化支氣管擴張、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染、原發性纖毛運動障礙或肺癌囊腫性纖維化。

【請求項52】

如請求項51之方法，其中該疾病為慢性阻塞性肺病(COPD)。

【請求項53】

如請求項49之方法，其中該疾病為眼部疾病。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該眼部疾病為乾眼症候群。

【請求項55】

如請求項45至54中任一項之方法，其中該RNAi藥劑係以約0.01 mg/kg個體體重至約5.0 mg/kg個體體重之沈積劑量投與。

【請求項56】

如請求項44至54中任一項之方法，其中該RNAi藥劑係以約0.03 mg/kg個體體重至約2.0 mg/kg個體體重之沈積劑量投與。

【請求項57】

如請求項46至56中任一項之方法，其中該RNAi藥劑係以兩個或更多個劑量投與。

【請求項58】

一種如請求項1至36中任一項之RNAi藥劑的用途，其用於治療至少部分地由膜RAGE活性及/或AGER基因表現介導之疾病、病症或症狀。

【請求項59】

一種如請求項37至44中任一項之組合物的用途，其用於治療至少部分地由晚期糖化終產物之受體之受體活性及/或晚期糖化終產物之受體基因表現介導的疾病、病症或症狀。

【請求項60】

一種如請求項37至44中任一項之組合物的用途，其用於製造用以治療至少部分地由用於晚期糖化終產物受體之受體活性及/或用於晚期糖化終產物之受體基因表現介導之疾病、病症或症狀的藥劑。

【請求項61】

如請求項58至60中任一項之用途，其中該疾病為肺部發炎。

【請求項62】

一種製備如請求項1至36中任一項之RNAi藥劑的方法，其包含使有義股及反義股黏接以形成雙股核糖核酸分子。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該有義股包含靶向配位體。

【請求項64】

如請求項63之方法，其包含使靶向配位體與該有義股結合。

$\text{S-V}_2\text{S}_6 - \alpha\text{V}_2\text{S}_5 - (\gamma\text{-A}^{\circ})$

[illegible]

(AVI) - AS)



A0000292

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

0
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 A
 B
 C
 D
 E
 F
 G
 H
 I
 J
 K
 L
 M
 N
 O
 P
 Q
 R
 S
 T
 U
 V
 W
 X
 Y
 Z
 [
 \
 ^_`
 { } ~
 ¡ ¢ £ ¤ ¥ ¦ § ¨
 © ª « ¬ ® ¯ ° ±
 ² ³ ´ µ ¶ · ¸ ¹ º » ¼ ½ ¾
 À Á Â Ã Ä Å Æ Ç È É
 Ê Ë Ì Í Î Ï Ñ Ò Ó
 Ô Õ Ö × Ø Ù Ú Û Ü
 Ý Þ à á â ã

这违反(3)↓(5)

(AV-0309-AS)



AC00-266

有義沒 (5' $\rightarrow$ 3') (CS001579)

反 对 建 议 (3) ↓ (5)

(AV-897-AS)

| | | |
|-----------------------|--|--------------|
| AC001267 | 有義没 (3' → 3') | (CS001579) |
| ---SV6.1-cv36 ("A14") | o g s a o g o u o a o g o c ^f o c ^f o g o c o a o a o c o c o a s "A14 | |
| | c s u o c o a o u o c ^f o c o c o A ^f o c ^f o c o c ^f o g o u o u o g o u s e s c ^f s c ^f s u | |
| | 反義没 (3' ← 3') | (AV1898-AS) |
| | [5113] | |
| AC001268 | 有義没 (3' → 3') | (CS001582) |
| ---SV6.1-cv36 ("A14") | o a s g o g o c o a o a o u o g o g o g o a o a o a o u o i o g o a o a s "A14 | |
| | u s c ^f o c o c ^f o u o u o c ^f o a o u ^f o a o c ^f o u o u ^f o a o c ^f s c s u ^f s u | |
| | 反義没 (3' ← 3') | (AV10754-AS) |
| | [5113] | |
| AD07474 | 有義没 (3' → 3') | (AV10307-SS) |
| ("A14") | o c s g o g o a o a o u o g o g o A ^f o A ^f o A ^f o c o c o u o g o a o a o c o a o c o a s "A14 | |
| | g s c ^f o c o u ^f o u o A ^f o c o c o c ^f o u o u ^f o a o c ^f o u o u ^f o g o u ^f s g s u ^f s u | |
| | 反義没 (3' ← 3') | (AV10308-AS) |
| | [5113] | |

(AV-0307-SS)

1. $\frac{1}{2}$
 2. $\frac{1}{3}$
 3. $\frac{1}{4}$
 4. $\frac{1}{5}$
 5. $\frac{1}{6}$
 6. $\frac{1}{7}$
 7. $\frac{1}{8}$
 8. $\frac{1}{9}$
 9. $\frac{1}{10}$
 10. $\frac{1}{11}$
 11. $\frac{1}{12}$
 12. $\frac{1}{13}$
 13. $\frac{1}{14}$
 14. $\frac{1}{15}$
 15. $\frac{1}{16}$
 16. $\frac{1}{17}$
 17. $\frac{1}{18}$
 18. $\frac{1}{19}$
 19. $\frac{1}{20}$
 20. $\frac{1}{21}$
 21. $\frac{1}{22}$
 22. $\frac{1}{23}$
 23. $\frac{1}{24}$
 24. $\frac{1}{25}$
 25. $\frac{1}{26}$
 26. $\frac{1}{27}$
 27. $\frac{1}{28}$
 28. $\frac{1}{29}$
 29. $\frac{1}{30}$
 30. $\frac{1}{31}$
 31. $\frac{1}{32}$
 32. $\frac{1}{33}$
 33. $\frac{1}{34}$
 34. $\frac{1}{35}$
 35. $\frac{1}{36}$
 36. $\frac{1}{37}$
 37. $\frac{1}{38}$
 38. $\frac{1}{39}$
 39. $\frac{1}{40}$
 40. $\frac{1}{41}$
 41. $\frac{1}{42}$
 42. $\frac{1}{43}$
 43. $\frac{1}{44}$
 44. $\frac{1}{45}$
 45. $\frac{1}{46}$
 46. $\frac{1}{47}$
 47. $\frac{1}{48}$
 48. $\frac{1}{49}$
 49. $\frac{1}{50}$
 50. $\frac{1}{51}$
 51. $\frac{1}{52}$
 52. $\frac{1}{53}$
 53. $\frac{1}{54}$
 54. $\frac{1}{55}$
 55. $\frac{1}{56}$
 56. $\frac{1}{57}$
 57. $\frac{1}{58}$
 58. $\frac{1}{59}$
 59. $\frac{1}{60}$
 60. $\frac{1}{61}$
 61. $\frac{1}{62}$
 62. $\frac{1}{63}$
 63. $\frac{1}{64}$
 64. $\frac{1}{65}$
 65. $\frac{1}{66}$
 66. $\frac{1}{67}$
 67. $\frac{1}{68}$
 68. $\frac{1}{69}$
 69. $\frac{1}{70}$
 70. $\frac{1}{71}$
 71. $\frac{1}{72}$
 72. $\frac{1}{73}$
 73. $\frac{1}{74}$
 74. $\frac{1}{75}$
 75. $\frac{1}{76}$
 76. $\frac{1}{77}$
 77. $\frac{1}{78}$
 78. $\frac{1}{79}$
 79. $\frac{1}{80}$
 80. $\frac{1}{81}$
 81. $\frac{1}{82}$
 82. $\frac{1}{83}$
 83. $\frac{1}{84}$
 84. $\frac{1}{85}$
 85. $\frac{1}{86}$
 86. $\frac{1}{87}$
 87. $\frac{1}{88}$
 88. $\frac{1}{89}$
 89. $\frac{1}{90}$
 90. $\frac{1}{91}$
 91. $\frac{1}{92}$
 92. $\frac{1}{93}$
 93. $\frac{1}{94}$
 94. $\frac{1}{95}$
 95. $\frac{1}{96}$
 96. $\frac{1}{97}$
 97. $\frac{1}{98}$
 98. $\frac{1}{99}$
 99. $\frac{1}{100}$
 100. $\frac{1}{101}$
 101. $\frac{1}{102}$
 102. $\frac{1}{103}$
 103. $\frac{1}{104}$
 104. $\frac{1}{105}$
 105. $\frac{1}{106}$
 106. $\frac{1}{107}$
 107. $\frac{1}{108}$
 108. $\frac{1}{109}$
 109. $\frac{1}{110}$
 110. $\frac{1}{111}$
 111. $\frac{1}{112}$
 112. $\frac{1}{113}$
 113. $\frac{1}{114}$
 114. $\frac{1}{115}$
 115. $\frac{1}{116}$
 116. $\frac{1}{117}$
 117. $\frac{1}{118}$
 118. $\frac{1}{119}$
 119. $\frac{1}{120}$
 120. $\frac{1}{121}$
 121. $\frac{1}{122}$
 122. $\frac{1}{123}$
 123. $\frac{1}{124}$
 124. $\frac{1}{125}$
 125. $\frac{1}{126}$
 126. $\frac{1}{127}$
 127. $\frac{1}{128}$
 128. $\frac{1}{129}$
 129. $\frac{1}{130}$
 130. $\frac{1}{131}$
 131. $\frac{1}{132}$
 132. $\frac{1}{133}$
 133. $\frac{1}{134}$
 134. $\frac{1}{135}$
 135. $\frac{1}{136}$
 136. $\frac{1}{137}$
 137. $\frac{1}{138}$
 138. $\frac{1}{139}$
 139. $\frac{1}{140}$
 140. $\frac{1}{141}$
 141. $\frac{1}{142}$
 142. $\frac{1}{143}$
 143. $\frac{1}{144}$
 144. $\frac{1}{145}$
 145. $\frac{1}{146}$
 146. $\frac{1}{147}$
 147. $\frac{1}{148}$
 148. $\frac{1}{149}$
 149. $\frac{1}{150}$
 150. $\frac{1}{151}$
 151. $\frac{1}{152}$
 152. $\frac{1}{153}$
 153. $\frac{1}{154}$
 154. $\frac{1}{155}$
 155. $\frac{1}{156}$
 156. $\frac{1}{157}$
 157. $\frac{1}{158}$
 158. $\frac{1}{159}$
 159. $\frac{1}{160}$
 160. $\frac{1}{161}$
 161. $\frac{1}{162}$
 162. $\frac{1}{163}$
 163. $\frac{1}{164}$
 164. $\frac{1}{165}$
 165. $\frac{1}{166}$
 166. $\frac{1}{167}$
 167. $\frac{1}{168}$
 168. $\frac{1}{169}$
 169. $\frac{1}{170}$
 170. $\frac{1}{171}$
 171. $\frac{1}{172}$
 172. $\frac{1}{173}$
 173. $\frac{1}{174}$
 174. $\frac{1}{175}$
 175. $\frac{1}{176}$
 176. $\frac{1}{177}$
 177. $\frac{1}{178}$
 178. $\frac{1}{179}$
 179. $\frac{1}{180}$
 180. $\frac{1}{181}$
 181. $\frac{1}{182}$
 182. $\frac{1}{183}$
 183. $\frac{1}{184}$
 184. $\frac{1}{185}$
 185. $\frac{1}{186}$
 186. $\frac{1}{187}$
 187. $\frac{1}{188}$
 188. $\frac{1}{189}$
 189. $\frac{1}{190}$
 190. $\frac{1}{191}$
 191. $\frac{1}{192}$
 192. $\frac{1}{193}$
 193. $\frac{1}{194}$
 194. $\frac{1}{195}$
 195. $\frac{1}{196}$
 196. $\frac{1}{197}</$

3
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 5

(AV-0309-AS)

同治

ACOG-50

(AV-29-C-SS)

[illegible]

反藏文(3'4'5')

(AV-897-AS)

[illegible]

A009551

有藏版(5)↑(3)

(AV-29-OSS)

↓ (3) 数据接收

(AV-898-AS)

