202408544

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202408544 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：112123742 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/713 (2006.01)* *A61K48/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
C12N15/64 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/22 美國 63/354,646
2023/03/10 美國 63/489,629
2023/06/22 世界智慧財產權組織 PCT/US23/68894

(71)申請人：美商旗艦先鋒創新公司 (美國) FLAGSHIP PIONEERING INNOVATIONS V, INC. (US)
美國

(72)發明人：威特　艾比蓋爾　伊麗莎白 WITT, ABIGAIL ELIZABETH (US)；法拉利　傑瑞米爾　戴爾 FARELLI, JEREMIAH DALE (US)；雪德格爾　亞當　華特 SCHEIDEGGER, ADAM WALTER (US)；史耐彼得斯　威廉　湯姆斯　二世 SENAPEDIS, WILLIAM THOMAS, JR. (US)；甘迺迪　茱蒂　密雪爾 KENNEDY, JODI MICHELLE (US)；貝拉葛塞爾　哈德 BELAGHZAL, HOUDA (MA)；雅拉爾　德芙妮 YARAR, DEFNE (US)；李尤金 LEE, EUGINE (KR)；加拉格爾　凱萊 GALLAGHER, KAYLEIGH (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：37 項　圖式數：6　　共 308 頁

(54)名稱

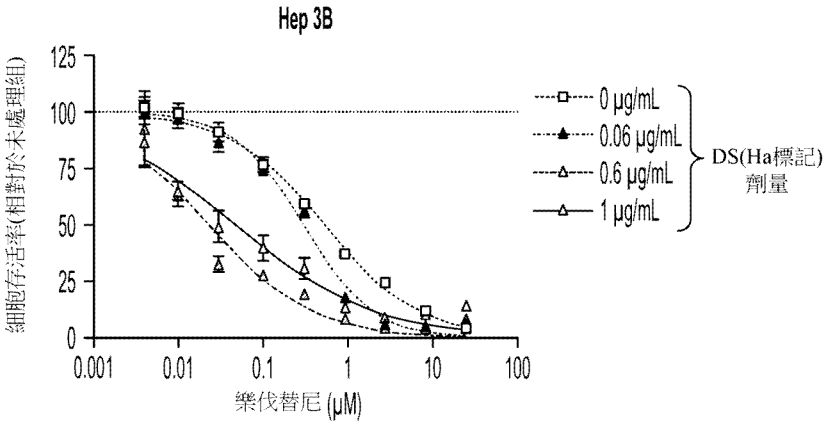
包含 MYC 調節之組合療法

(57)摘要

本發明係關於組合療法。該組合療法可包含投與表現抑制子及激酶抑制劑。在一些實施例中，該表現抑制子包含結合 MYC 啟動子、錨定序列或超級強化子之靶向部分。在一些實施例中，該表現抑制子包含抑制轉錄或使 DNA 甲基化的效應部分。該等組合物及方法可用於例如治療諸如 HCC 之癌症。

The present disclosure relates to combination therapies. The combination therapy may comprise administration of an expression repressor and a kinase inhibitor. In some embodiments, the expression repressor comprises a targeting moiety that binds a MYC promoter, anchor sequence, or super-enhancer. In some embodiments, the expression repressor comprises an effector moiety that represses transcription or methylates DNA. The compositions and methods can be used, for example, to treat cancers such as HCC.

指定代表圖：


Hep 3B
細胞存活率(相對於未處理組)
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
樂伐替尼 (μM)
0 μg/mL
0.06 μg/mL
0.6 μg/mL
1 μg/mL
DS(Ha標記)
劑量

【圖2A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含MYC調節之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES COMPRISING MYC MODULATION

【中文】

本發明係關於組合療法。該組合療法可包含投與表現抑制子及激酶抑制劑。在一些實施例中，該表現抑制子包含結合MYC啟動子、錨定序列或超級強化子之靶向部分。在一些實施例中，該表現抑制子包含抑制轉錄或使DNA甲基化的效應部分。該等組合物及方法可用於例如治療諸如HCC之癌症。

【英文】

The present disclosure relates to combination therapies. The combination therapy may comprise administration of an expression repressor and a kinase inhibitor. In some embodiments, the expression repressor comprises a targeting moiety that binds a MYC promoter, anchor sequence, or super-enhancer. In some embodiments, the expression repressor comprises an effector moiety that represses transcription or methylates DNA. The compositions and methods can be used, for example, to treat cancers such as HCC.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含MYC調節之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPIES COMPRISING MYC MODULATION

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 基因表現之異常調節為(例如哺乳動物中，例如人類中之)許多疾病，例如贅瘤、神經病症、代謝病症及肥胖之潛在病因。轉錄因子MYC之異常調節在各種人類腫瘤及慢性肝病中起重要作用。MYC蛋白由於各種因素，例如缺乏確定的配位體結合部位、具有維持正常組織所必需的生理功能，而被視為「不可用藥(undruggable)」的。適合調節MYC基因表現之技術提供治療此等疾病之可行的替代方法。需要穩定地改變，例如減少諸如MYC之疾病相關基因之表現的新穎工具、系統及方法。

【發明內容】

【0002】 本發明提供例如包含表現抑制子及激酶抑制劑之組合療法。

【0003】 本發明尤其提供可用於調節，例如減少目標基因(例如MYC)表現之表現抑制子及表現抑制系統。

【0004】 在一些態樣中，本發明提供一種系統，其包含：包含第一靶向部分及視情況選用之第一效應部分的第一表現抑制子，其中該第一表現抑制子結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)的轉錄調節元件(例如啟動子或轉錄起始部位(TSS))，或結合與轉錄調節元件近接的序列；以及

包含第二靶向部分及視情況選用之第二效應部分的第二表現抑制子，其中該第二表現抑制子結合包含目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列，或結合與錨定序列近接的序列。

【0005】 在一些態樣中，本發明係關於一種編碼第一表現抑制子、第二表現抑制子、此兩者的核酸，或其組分(例如gRNA、mRNA)。在一些實施例中，編碼表現抑制系統的核酸為多順反子序列。在一些實施例中，多順反子序列為雙順反子序列。

【0006】 在一些態樣中，本發明係關於一種治療個體之與目標基因(例如MYC)過度表現相關之病狀的方法，其包含將本文所描述之表現抑制子或系統、核酸或載體投與該個體，藉此治療該病狀。

【0007】 在一些實施例中，本發明提供包含以全文引用之方式併入本文中之國際申請案第PCT/US2023/068,894號中所描述之表現抑制子及激酶抑制劑的組合療法。

【0008】 任一種前述方法或組合物的額外特徵包括以下列舉的一或多個實施例。

【0009】 熟習此項技術者將認識到，或僅使用常規實驗便能夠確定本文中所描述之本發明之特定實施例的許多同等物。此類同等物意欲由以下所列舉之實施例涵蓋。

【0010】 本文中提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻(例如序列資料庫參考編號)以全文引用之方式併入。舉例而言，本文(例如本文的任何表中)所提及之所有GenBank、Unigene及Entrez序列以引用之方式併入。除非另外指明，否則本文中(包括本文的任何表中)指定之序列登錄號係指截至2020年12月15日之資料庫條目。當一種基因或蛋

白質提及複數個序列登錄號時，涵蓋所有序列變異體。

【0011】

所列舉的實施例

1.　一種表現抑制子，其包含：

結合MYC啟動子之靶向部分，及

視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

2.如實施例1之表現抑制子，其中該靶向部分結合SEQ ID NO: 4、199或201上游或下游1400、1200、1000、800、600、400或200 nt內的基因體基因座。

3.如實施例1之表現抑制子，其中該靶向部分結合包含SEQ ID NO: 4、77、82、83、85、199或201之序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的基因體基因座。

4.一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 3、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、109、110、75、76、78、79、80、81、84、85、86、190、191、192、200或202之序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座，及

視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

5.一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 2、77、82、83、199或201之序列之至少16、17、18、19或20個核苷酸的基因體基因座，及

視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

6.一種表現抑制子，其包含：

結合MYC基因座之靶向部分，及

包含MQ1或其片段或變異體的效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

7.一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合MYC超級強化子區域中之基因座，

視情況選用之效應部分，例如包含DNA甲基轉移酶的效應部分，其中視情況地，該效應部分包含MQ1或其片段或變異體，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

8.一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合MYC超級強化子區域中之基因座，

包含轉錄抑制子之效應部分，其中視情況該效應部分包含KRAB或其片段或變異體，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

9.如實施例7或8之表現抑制子，其中該靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110、83、199、201中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

10. 如實施例7-9中任一項之表現抑制子，其中使用hg19參考基因體，該靶向部分結合包含GRCh37: chr8:129162465-129212140之序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

11. 如實施例7-10中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分結合包

含SEQ ID NO: 96或108之序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

12. 如實施例7-11中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域或TAL效應域。

13. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合基因座，例如MYC基因座，

包含EZH2或其片段或變異體之第一效應部分，及

包含KRAB或其片段或變異體之第二效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少該基因座的表現，例如減少MYC表現。

14. 如實施例13之表現抑制子，其中該靶向部分結合MYC啟動子、超級強化子區域或錨定序列。

15. 如實施例13或14之表現抑制子，其中該靶向部分包含TAL效應域、CRISPR/Cas域或鋅指域。

16. 如實施例13-15中任一項之表現抑制子，其中第一效應部分係在第二效應子之N端，或其中第一效應子係在第二效應部分之C端。

17. 一種表現抑制子，其包含：

結合MYC基因座之靶向部分，其中該靶向部分包含鋅指域，及

視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

18. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其包含CRISPR/Cas域，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質，該靶向部分結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子、超級強化子或轉錄起始部位(TSS))或近接

於該轉錄調節元件的序列；及

包含MQ1或其功能變異體或片段的效應部分。

19. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其包含CRISPR/Cas域，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質，該靶向部分結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子或轉錄起始部位(TSS))或近接於該轉錄調節元件的序列；及

包含MQ1或其功能變異體或片段的效應部分。

20. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其包含CRISPR/Cas域，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質，該靶向部分結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子或轉錄起始部位(TSS))或近接於該轉錄調節元件的序列；及

包含KRAB或其功能變異體或片段的效應部分。

21. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其包含CRISPR/Cas域，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質，該靶向部分結合包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)的錨定序列，或結合近接於該錨定序列的序列；及

包含KRAB或其功能變異體或片段的效應部分。

22. 一種表現抑制子，其包含：

包含鋅指域的靶向部分，其結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子或轉錄起始部位(TSS))或近接於該轉錄調節元件的序列；及

包含MQ1或其功能變異體或片段的效應部分。

23. 一種表現抑制子，其包含：

包含鋅指域的靶向部分，其結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子或轉錄起始部位(TSS))或近接於該轉錄調節元件的序列；及

包含KRAB或其功能變異體或片段的效應部分。

24. 一種表現抑制子，其包含：

靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 190-192中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的小鼠基因體基因座；及

視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

25. 如技術方案24之表現抑制子，其中該效應部分包含DNA甲基轉移酶，例如MQ1或其片段或變異體。

26. 如實施例24或25之表現抑制子，其中該靶向部分包含TAL效應域、CRISPR/Cas域、鋅指域、tetR域、巨核酸酶域或寡核苷酸。

27. 如實施例24-26中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域或TAL效應域。

28. 如實施例24-27中任一項之表現抑制子，其中該表現抑制子包含選自SEQ ID NO: 160-165中之任一者的胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

29. 如實施例24-28中任一項之表現抑制子，其中該表現抑制子由

以下編碼：選自SEQ ID NO: 166-168中之任一者之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

30. 如實施例24-29中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含根據SEQ ID NO: 154-156中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

31. 如實施例24-30中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含根據SEQ ID NO: 157-159中之任一者的核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

32. 如實施例24-31中任一項之表現抑制子，其中該效應部分為持久效應部分。

33. 如實施例24-32中任一項之表現抑制子，其中該效應部分為短暫效應部分。

34. 如實施例24-33中任一項之表現抑制子，其中該表現抑制子為融合分子。

35. 如實施例24-34中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域，且該效應部分包含表觀遺傳修飾部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1或其片段或變異體。

36. 如實施例18-20、22或23中任一項之表現抑制子，其中該調節元件為調節元件叢集的一部分。

37. 如實施例18-20、22或23中任一項之表現抑制子，其中該調節元件位於非編碼區中。

38. 如實施例18-20、22或23中任一項之表現抑制子，其中該調節元件為例如遠離目標基因啟動子，例如MYC至少1,000 nt定位的遠端強化子。

39. 如實施例18-20、22、23或36-38中任一項之表現抑制子，其中該調節元件增加目標基因，例如MYC之表現。

40. 如實施例18-20、22、23或36-39中任一項之表現抑制子，其中該調節元件含有一或多個突變。

41. 如實施例18-20、22、23或36-40中任一項之表現抑制子，其中該調節元件含有至少一種疾病相關之單核苷酸多形現象(SNP)。

42. 如實施例18-20、22、23或36-41中任一項之表現抑制子，其中該轉錄調節元件經由強化子對接部位與目標基因(例如MYC)之啟動子相互作用。

43. 如實施例42之表現抑制子，其中該強化子對接部位包含根據本文之SEQ ID NO: 71或72或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 73或74中之任一者之核苷酸序列。

44. 一種表現抑制子，其包含：

包含鋅指域的靶向部分，其結合包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)的錨定序列或結合近接於該錨定序列的序列；及

包含KRAB或其功能變異體或片段的效應部分。

45. 如實施例1-23或36-43中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子包含選自以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 22-37、129、133、134、139-149或177-186中之任一者的胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

46. 如實施例1-23或36-45中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子由以下編碼：選自本文之SEQ ID NO: 55-66、130、189或193-197或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 67-70中之任一者的核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

47. 如實施例1-23或36-46中任一項之表現抑制子，其中靶向部分包含根據SEQ ID NO: 5-16或169-172中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

48. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中效應部分包含根據SEQ ID NO: 18 19或87之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序

列

49. 如實施例1-12、17-19、22、36-42或44-47中任一項之表現抑制子，其中該效應部分為持久效應部分。

50. 如實施例1-23或36-48中任一項之表現抑制子，其中該效應部分為短暫效應部分。

51. 如實施例1-12、17-19、22、36-42或44-48中任一項之表現抑制子，其中該效應部分包含DNA甲基轉移酶，例如MQ1或其片段或變異體。

52. 如實施例1-23、36-47或49中任一項之表現抑制子，其中該效應部分包含轉錄抑制子，例如包含KRAB或其片段或變異體。

53. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含TAL效應域、CRISPR/Cas域、鋅指域、tetR域、巨核酸酶域或寡核苷酸。

54. 如實施例53之表現抑制子，其中該CRISPR/Cas域結合gRNA，例如所結合之基因體基因座包含SEQ ID NO: 1-4中任一序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的gRNA，例如其中該gRNA包含含有SEQ ID NO: 1-4中任一序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的序列。

55. 如實施例53之表現抑制子，其中該CRISPR/Cas域結合gRNA，例如所結合之基因體基因座包含SEQ ID NO: 96-110中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的gRNA，例如其中該gRNA包含含有SEQ ID NO: 96-110中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的序列。

56. 如實施例53-55中任一項之表現抑制子，其中該CRISPR/Cas域包含選自國際申請案WO/2022/132195中所描述之表1之Cas蛋白質或Cpf1蛋白質或其中任一者之變異體(例如突變體)。

57. 如實施例53-56中任一項之表現抑制子，其中該CRISPR/Cas域包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質，例如dCas9。

58. 如實施例53之表現抑制子，其中該鋅指域結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座，例如其中該gRNA包含含有SEQ ID NO: 96-110中之任一序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸的序列。

59. 如實施例17、22、26-53或57中任一項之表現抑制子，其中該鋅指域包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個鋅指(且視情況不超過11、10、9、8、7、6或5個鋅指)。

60. 如實施例17、22、26-53、57或58中任一項之表現抑制子，其中該鋅指域包含1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9或9-10個鋅指。

61. 如實施例17、22、26-53或57-59中任一項之表現抑制子，其中該鋅指域包含3或9個鋅指。

62. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其為融合分子。

63. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其包含位於該靶向域與該效應域之間的連接子，視情況其中該連接子包含根據SEQ ID NO: 137或SEQ ID NO: 138之胺基酸序列。

64. 如實施例1-17、20、21、23、44-48、50或52-57中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含無催化活性的CRISPR/Cas域(例如dCas9)且該效應部分包含轉錄抑制子，例如KRAB或其片段或變異體。

65. 如實施例1-17、20、21、23、44-48、50、52或53-64中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域，且該效應部分包含轉錄抑制子，例如KRAB或其片段或變異體。

66. 如實施例17、36-43、45-47、53或58-63中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域，且該表現抑制子不包含效應部分。

67. 如實施例1-12、18-19、22、36-43、45-49、51或53-57中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含無催化活性的CRISPR/Cas域(例如dCas9)且該效應部分包含表觀遺傳修飾部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1或其片段或變異體。

68. 如實施例1-12、17-19、22、36-43、45-49、51、53或58-63中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分包含鋅指域，且該效應部分包含表觀遺傳修飾部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1或其片段或變異體。

69. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其包含本文之SEQ ID NO: 22-34、129、133、134、139-149或177-186中之任一者或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 34-37中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致性的序列。

70. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其：(i)包含一或多個核定位信號序列(NLS)，或(ii)不包含NLS。

71. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其在N端包含第一

NLS，例如其中該第一NLS具有SEQ ID NO: 88之序列。

72. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其在C端包含NLS，例如第二NLS，例如其具有SEQ ID NO: 89之序列。

73. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該第一及第二NLS具有相同序列。

74. 如實施例71-73中任一項之表現抑制子，其中該第一及第二NLS具有不同序列。

75. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其包含抗原決定基標籤。

76. 如實施例75之表現抑制子，其中該抗原決定基標籤為HA標籤。

77. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該錨定序列包含SEQ ID NO: 71或72之序列，或相對於其具有不超過8、7、6、5、4、3、2或1個改變之序列。

78. 如實施例1-77中任一項之表現抑制子，其中錨定序列包含根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 73或74之序列，或相對於其具有不超過8、7、6、5、4、3、2或1個改變之序列。

79. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該錨定序列在與MYC基因相同之染色體上。

80. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該錨定序列位於MYC基因上游(例如在TSS上游或在啟動子上游)。

81. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該錨定序列與MYC

基因(例如與MYC基因之TSS或啟動子)相距至少1、5、10、50、100或1000千鹼基。

82. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該錨定序列與MYC基因(例如與MYC基因之TSS或啟動子)相距0.1至0.5、0.1至1、0.1至5、0.1至10、0.1至50、0.1至100、0.1至500、0.1至1000、0.5至1、0.5至5、0.5至10、0.5至50、0.5至100、0.5至500、0.5至1000、1至5、1至10、1至50、1至100、1至500、1至1000、5至10、5至50、5至100、5至500、5至1000、10至50、10至100、10至500、10至1000、50至100、50至500、50至1000、100至500、100至1000或500至1000千鹼基。

83. 如實施例1-79或81-82中任一項之表現抑制子，其中目標序列位於MYC基因下游(例如TSS下游或啟動子下游)。

84. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分結合以下染色體座標的序列或與其近接的序列：128746342-128746364、128746321-128746343、128746525-128746547、128748014-128748036、129188878-129188900、129188958-129188980、129188960-129188982、129189067-129189089、129189457-129189479、129189554-129189576、129189679-129189701、129209511-129209533、129209643-129209665、129209658-129209680、129209856-129209878、129189452-129189474、129189190-129189212、129189274-129189296、129189421-129189443、128746405-128746425、128748069-128748089、129188825-129188845或129188822-129188842。

85. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如藉由ELISA所

量測或經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例7或實例28中之任一者中所描述，相比於在無表現抑制子存在下之甲基化，表現抑制子與目標基因座(例如MYC)之結合使目標基因座(例如MYC)中之部位處之甲基化增加10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%，其中視情況，分析甲基化之部位根據hg19參考基因體為chr8:129188693-129189048，例如包含根據SEQ ID NO: 123之序列。

86. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例28中所描述，表現抑制子與目標基因座(例如MYC)之結合使目標基因座(例如MYC)中之部位處之甲基化增加，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25天或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

87. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如藉由ELISA所量測或經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例2至實例7或實例9中之任一者中所描述，相比於在無表現抑制子存在下之表現，表現抑制子與MYC基因座之結合使細胞中MYC之表現減少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

88. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如藉由ELISA所量測或經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例2至實例7或實例9中之任一者中所描述，表現抑制子與MYC基因座之結合使MYC表現明顯地減少，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25天或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

89. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子與MYC基因座之結合在轉染後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80或96小時，使MYC表現明顯地減少。

90. 如實施例1-23或36-89中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分結合人類基因體基因座。

91. 如實施例24-43、49、51、53、56-57、59-62、66-68、70-89中任一項之表現抑制子，其中該靶向部分結合小鼠基因體基因座。

92. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子與MYC基因座之結合降低包含MYC基因座之細胞(例如癌細胞)的存活率。

93. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中使複數個細胞與表現抑制子或編碼表現抑制子之核酸接觸降低了該複數個細胞之存活率。

94. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如藉由CellTiter Glo所量測或經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例2至實例7中之任一者中所描述，相較於在無第一表現抑制子存在下之存活率，存活率降低10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

95. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中投與表現抑制子引起至少5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、17%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%目標細胞(例如癌細胞)之細胞凋亡。

96. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該複數個細胞包含複數個癌細胞及複數個非癌細胞及/或複數個感染細胞及複數個未感染細

胞。

97. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中使該複數個細胞與表現抑制子或編碼表現抑制子之核酸接觸引起之複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低。

98. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中使該複數個細胞與表現抑制子或編碼表現抑制子之核酸接觸引起之複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低1.05×（亦即1.05倍）、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

99. 如實施例92-97中任一項之表現抑制子，其中該等癌細胞為肺癌細胞、胃癌細胞、胃腸癌細胞、結腸直腸癌(colorectal cancer)細胞、胰臟癌細胞或肝癌細胞。

100. 如實施例92-99中任一項之表現抑制子，其中該癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤、繼發性肝癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、腺癌、小細胞肺癌(SCLC)、大細胞(未分化)癌瘤、三陰性乳癌、胃腺癌、子宮內膜癌或胰臟癌。

101. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其在與複數個感染細胞及複數個未感染細胞接觸時，引起之複數個感染細胞之存活率降低超過其引起之複數個未感染細胞之存活率降低。

102. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中感染為病毒性的。

103. 如實施例102之表現抑制子，其中病毒感染為肝炎，例如B型肝炎。

104. 如實施例92-103中任一項之表現抑制子，其中感染細胞為人類肝細胞。

105. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，當在使用編碼表現抑制子之mRNA之LNP遞送的針對癌細胞(例如HCC細胞)存活率的分析中，例如在根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例12之分析中測試時，其具有0.04至0.4、0.04至0.1、0.1至0.2、0.2至0.3或0.3至0.4 μg/mL之EC50。

106. 如實施例1-104中任一項之表現抑制子，當在使用編碼表現抑制子之mRNA之LNP遞送的針對癌細胞(例如肺癌細胞)存活率的分析中，例如在根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例18之分析中測試時，其具有0.1至2.5、0.5至2.2、1.0至1.5、1.2至2 μg/mL之EC50。

107. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，當在使用編碼表現抑制子之mRNA之LNP遞送的針對癌細胞(例如HCC細胞)中MYC mRNA含量降低的分析中，例如在根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例12之分析中測試時，其具有0.004至0.08、0.004至0.01、0.01至0.02、0.02至0.04或0.04至0.08 μg/mL之EC50。

108. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，當在使用編碼表現抑制子之mRNA之LNP遞送的針對癌細胞(例如肺癌細胞)中MYC mRNA含量降低的分析中，例如在根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例18之分析中測試時，其具有0.04至0.1、0.04至0.09、0.05至0.09或0.06至0.8 μg/mL之EC50。

109. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，相較於未處理細胞中之

蛋白質含量，其將細胞中之由目標基因，例如MYC編碼之蛋白質的含量降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

110. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其能夠減小例如人類個體或哺乳動物模型中之腫瘤體積。

111. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子能夠在例如哺乳動物模型中，例如當在開始治療之後第20天量測時，與化學治療劑相比類似或更大程度地減小腫瘤體積，例如其中該表現抑制子以3 mg/kg之劑量每5天投與。

112. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中表現抑制子能夠在例如哺乳動物模型中，例如當在開始治療之後第20天量測時，與PBS對照組相比減小腫瘤體積，例如其中該表現抑制子以1 mg/kg、1.5 mg/kg或3 mg/kg每5天投與持續4次劑量，繼而每3天投與持續3次劑量。

113. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中例如在開始治療之後第20天，與用PBS治療之對照組相比，腫瘤體積減小至少約10%、20%、30%或40%。

114. 如實施例111-113中任一項之表現抑制子，其中化學治療劑為索拉非尼(sorafenib)或順鉑。

115. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其中該系統能夠與小分子MYC抑制劑相比類似或更大程度地減小腫瘤體積。

116. 如實施例115之表現抑制子，其中該小分子MYC抑制劑為MYCi975，其中例如在開始治療之後第20天，與用MYCi975治療之對照組相比，視情況腫瘤體積減小至少約10%、20%、30%或40%。

117. 如前述實施例中任一項之表現抑制子，其與治療開始時相比不引起體重降低，或引起的體重降低小於3%、2%或1%。

118. 一種系統，其包含：

如前述實施例中任一項之第一表現抑制子，及

第二表現抑制子，例如本文所描述之第二表現抑制子，例如如前述實施例中任一項之第二表現抑制子。

119. 一種系統，其包含：

第一表現抑制子，其包含第一靶向部分及視情況選用之第一效應部分，其中該第一表現抑制子結合可操作地連接至MYC基因的轉錄調節元件(例如啟動子、強化子或轉錄起始部位(TSS))或結合近接於該轉錄調節元件的序列，及

第二表現抑制子，其包含第二靶向部分及視情況選用之第二效應部分，其中該第二表現抑制子結合包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列或結合近接於該錨定序列的序列。

120. 如實施例118或119之系統，

其中該轉錄調節元件包含啟動子，及

其中該錨定序列包含CTCF結合模體。

121. 如實施例118-120中任一項之系統，其中第二表現抑制子結合與CTCF結合模體相鄰之下游區域。

122. 如實施例118-120中任一項之系統，其中第二表現抑制子結合與CTCF結合模體相鄰之上游區域。

123. 如實施例118-122中任一項之系統，其中

第一表現抑制子包含靶向部分，該靶向部分結合包含本文之SEQ ID

NO: 2、3、4、71、72、75-86或200-206或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 73或74之序列的至少16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座；及

該第二表現抑制子包含靶向部分，該靶向部分結合包含本文之SEQ ID NO: 2、3、4、71、72、75-86或200-206或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 73或74之序列的至少16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

124. 如實施例118-123中任一項之系統，其中

該第一表現抑制子包含結合基因體基因座之靶向部分，該基因體基因座包含SEQ ID NO: 96-110中之任一序列之至少16、17、18、19或20個核苷酸。

125. 如實施例118-124中任一項之系統，其中，

該第一表現抑制子包含結合基因體基因座之靶向部分，該基因體基因座包含SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72或SEQ ID NO: 83之序列中的至少16、17、18、19或20個核苷酸；及

該第二表現抑制子包含結合基因體基因座之靶向部分，該基因體基因座包含SEQ ID NO: 77之序列中的至少16、17、18、19或20個核苷酸。

126. 一種系統，其包含：

第一表現抑制子，其包含第一靶向部分及視情況選用之第一效應部分，其中該第一表現抑制子結合可操作地連接至MYC基因的啟動子或結合近接於該啟動子的序列，及

第二表現抑制子，其包含第二靶向部分及視情況選用之第二效應部分，其中該第二表現抑制子結合MYC基因的強化子(例如超級強化子)。

127. 如實施例126之系統，其中，

該第一表現抑制子包含結合基因體基因座之靶向部分，該基因體基因座包含SEQ ID NO: 204之序列之至少16、17、18、19或20個核苷酸，及

該第二表現抑制子包含結合基因體基因座之靶向部分，該基因體基因座包含SEQ ID NO: 199或201中之任一序列中之至少16、17、18、19或20個核苷酸。

128. 一種減少MYC表現之系統，該系統包含：

a)第一表現抑制子，其包含：

i)第一靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第一效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 19或87之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

b)第二表現抑制子，其包含：

i)第二靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 7 169或171之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第二效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其

具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

129. 如實施例128之系統，其中第一表現抑制子進一步包含第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一靶向部分之N端。

130. 如實施例128或129之系統，其中第一表現抑制子進一步包含第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一效應部分之C端。

131. 如實施例128-130中任一項之系統，其中第二表現抑制子進一步包含第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二靶向部分之N端。

132. 如實施例128-131中任一項之系統，其中第二表現抑制子進一步包含第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二效應部分之C端。

133. 如實施例128-132中任一項之系統，其中第一表現抑制子進一步包含位於第一靶向部分與第一效應部分之間的第一連接子，其中視情況第一連接子具有根據SEQ ID NO: 137之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

134. 如實施例128-133中任一項之系統，其中第二表現抑制子進一步包含位於第二靶向部分與第二效應部分之間的第二連接子，其中視情況第二連接子具有根據SEQ ID NO: 138之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

135. 如實施例128-134中任一項之系統，其中第一表現抑制子進一步包含該第一效應部分之胺基酸序列C端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸之序列，例如根據SEQ ID NO: 126之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

136. 如實施例128-132中任一項之系統，其中該第二表現抑制子進一步包含該第二靶向部分之胺基酸序列N端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸，或一胺基酸P之序列。

137. 如實施例128-136中任一項之系統，其中第一表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

138. 如實施例128-137中任一項之系統，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 24之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

139. 如實施例128-137中任一項之系統，其中第二靶向部分包含根據SEQ ID NO: 169之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

140. 如實施例128-137中任一項之系統，其中第二靶向部分包含根據SEQ ID NO: 171之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

141. 如實施例128-140中任一項之系統，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 177或183之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

142. 如實施例128-140中任一項之系統，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 179、185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

143. 一種核酸，其編碼如實施例128-142中任一項之系統中的第一表現抑制子及第二抑制子。

144. 一種核酸，其編碼用於減少MYC表現的系統，該核酸包含：

a)編碼第一表現抑制子的第一區域，該第一表現抑制子包含：

i)第一靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第一效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 19或87之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

b)編碼第二表現抑制子的第二區域，該第二表現抑制子包含：

i)第二靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第二效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

145. 如實施例144之核酸，其中該第一區域在該第二區域之5'。

146. 如實施例144之核酸，其中該第一區域在該第二區域之3'。

147. 如實施例145或146之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一靶向部分之N端。

148. 如實施例145-147中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一效應部分之C端。

149. 如實施例145-148中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二靶向部分之N端。

150. 如實施例145-149中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二效應部分之C端。

151. 如實施例145-150中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含

編碼以下的核苷酸序列：位於第一靶向部分與第一效應部分之間的第一連接子，其中視情況第一連接子具有根據SEQ ID NO: 137之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

152. 如實施例145-151中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：位於第二靶向部分與第二效應部分之間的第二連接子，其中視情況第二連接子具有根據SEQ ID NO: 138之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

153. 如實施例145-152中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：該第一效應部分之胺基酸序列C端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸之序列，例如根據SEQ ID NO: 126之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

154. 如實施例145-153中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：該第二靶向部分之胺基酸序列N端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸，或一胺基酸P之序列。

155. 如實施例145-154中任一項之核酸，其中第一表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

156. 如實施例145-155中任一項之核酸，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 24之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

157. 如實施例145-156中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一靶向部分的核苷酸序列，其中編碼第一靶向部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 46或131之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或

100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

158. 如實施例145-157中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一效應部分的核苷酸序列，其中編碼第一效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 52或132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

159. 如實施例145-158中任一項之核酸，其中第二區域包含編碼第二靶向部分的核苷酸序列，其中編碼第二靶向部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 40之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

160. 如實施例145-159中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一效應部分的核苷酸序列，其中編碼第一效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 51之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

161. 如實施例145-160中任一項之核酸，其中第一區域包含根據SEQ ID NO: 63或130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸(poly-A)序列視情況選用。

162. 如實施例145-161中任一項之核酸，其中第二區域包含根據

SEQ ID NO: 57之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用。

163. 一種核酸，其編碼用於減少MYC表現的系統，該核酸包含：

a)編碼第一表現抑制子的第一區域，該第一表現抑制子包含：

i)第一靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第一效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 19或87之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

b)編碼第二表現抑制子的第二區域，該第二表現抑制子包含：

i)第二靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 169之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第二效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

164. 一種核酸，其編碼用於減少MYC表現的系統，該核酸包含：

a)編碼第一表現抑制子的第一區域，該第一表現抑制子包含：

i)第一靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第一效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 19或87之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

b)編碼第二表現抑制子的第二區域，該第二表現抑制子包含：

i)第二靶向部分，其具有根據SEQ ID NO: 171之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，及

ii)第二效應部分，其具有根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

165. 如實施例163或164之核酸，其中該第一區域在該第二區域之5'。

166. 如實施例163或164之核酸，其中該第一區域在該第二區域之3'。

167. 如實施例163-166中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據

SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一靶向部分之N端。

168. 如實施例163-167中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第一效應部分之C端。

169. 如實施例163-168中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第一核定位信號，例如SV40 NLS，例如根據SEQ ID NO: 135之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二靶向部分之N端。

170. 如實施例163-169中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：第二核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，例如該NLS位於該第二效應部分之C端。

171. 如實施例163-170中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：位於第一靶向部分與第一效應部分之間的第一連接子，其中視情況第一連接子具有根據SEQ ID NO: 137之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

172. 如實施例163-171中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：位於第二靶向部分與第二效應部分之間的第二連接子，其中視情況第二連接子具有根據SEQ ID NO: 138之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

173. 如實施例163-171中任一項之核酸，其中第一區域進一步包含

編碼以下的核苷酸序列：該第一效應部分之胺基酸序列C端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸之序列，例如根據SEQ ID NO: 126之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

174. 如實施例163-173中任一項之核酸，其中第二區域進一步包含編碼以下的核苷酸序列：該第二靶向部分之胺基酸序列N端，例如具有至多30、25、20或18個胺基酸，或一胺基酸P之序列。

175. 如實施例163-174中任一項之核酸，其中第一表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

176. 如實施例144-175中任一項之核酸，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 177或183之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

177. 如實施例144-176中任一項之核酸，其中第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 179或185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

178. 如實施例144-177中任一項之核酸，其中第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列，且第二表現抑制子具有根據SEQ ID NO: 24、141、177、179、183或185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性的序列。

179. 如實施例144-178中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一靶向部分的核苷酸序列，其中編碼第一靶向部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 46或131之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或

100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

180. 如實施例144-179中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一效應部分的核苷酸序列，其中編碼第一效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 52或132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

181. 如實施例144-180中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 173之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用。

182. 如實施例144-181中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 175之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用。

183. 如實施例144-182中任一項之核酸，其中第二區域包含編碼第二效應部分的核苷酸序列，其中編碼第二效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 51之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

184. 如實施例144-183中任一項之核酸，其中第一區域包含根據

SEQ ID NO: 63或130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用。

185. 如實施例144-184中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 189之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用。

186. 如實施例144-185中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 194之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，其中聚腺苷酸序列視情況選用

187. 如實施例144-186中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一效應部分的核苷酸序列，其中編碼第一效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 52或132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

188. 如實施例144-187中任一項之核酸，其中第一區域包含編碼第一靶向部分的核苷酸序列，其中編碼第一靶向部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 46或131之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、

12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

189. 如實施例144-188中任一項之核酸，其中第二區域包含編碼第二效應部分的核苷酸序列，其中編碼第二效應部分的核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 51之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

190. 如實施例144-189中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 189之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

191. 如實施例144-190中任一項之核酸，其中第二區域包含根據SEQ ID NO: 194之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

192. 如實施例144-191中任一項之核酸，其具有根據SEQ ID NO: 93、112之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

193. 如實施例144-192中任一項之核酸，其具有根據SEQ ID NO: 196或197之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

194. 如實施例118-193中任一項之系統或核酸，其中該第一表現抑

制子包含該第一效應部分。

195. 如實施例118-194中任一項之系統或核酸，其中該第二表現抑制子包含該第二效應部分。

196. 如實施例118-195中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分具有與該第二效應部分不同之胺基酸序列。

197. 如實施例118-196中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分為持久效應部分。

198. 如實施例118-125或144-197中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分為短暫效應部分。

199. 如實施例118-198中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分為表觀遺傳修飾部分。

200. 如實施例118-143、163-197或199中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分包含組蛋白甲基轉移酶。

201. 如實施例200之系統或核酸，其中該第一效應部分包含選自以下之蛋白質：SETDB1、SETDB2、EHMT2 (亦即G9A)、EHMT1 (亦即GLP)、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2或其中任一者之功能變異體或片段，例如其中任一者之SET域。

202. 如實施例118-143、163-197或199中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分包含組蛋白去甲基酶(例如離胺酸去甲基酶)。

203. 如實施例202之系統或核酸，其中該第一效應部分包含選自以下之蛋白質：KDM1A (亦即LSD1)、KDM1B (亦即LSD2)、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66 (或

其中任一者之功能變異體或片段)。

204. 如實施例118-143、163-197或199中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分包含組蛋白脫乙醯基酶。

205. 如實施例204之系統或核酸，其中該第一效應部分包含選自以下之蛋白質：HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9或其中任一者之功能變異體或片段。

206. 如實施例118-197或200中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分包含DNA甲基轉移酶。

207. 如實施例206之系統或核酸，其中該第一效應部分包含選自以下之蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L或其中任一者之功能變異體或片段。

208. 如實施例118-143、160-196或198中任一項之系統或核酸，或其中該第一效應部分為轉錄抑制部分，例如包含轉錄抑制子。

209. 如實施例198或199之系統或核酸，其中該第一效應部分包含選自以下之蛋白質：KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其中任一者之功能變異體或片段。

210. 如實施例118-209中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分促進該轉錄調節元件或與其近接的序列的表觀遺傳修飾。

211. 如實施例118-210中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分催化該轉錄調節元件或與其近接的序列的表觀遺傳修飾。

212. 如實施例118-125、194或197-211中任一項之系統或核酸，其中該第二表現抑制子不包含效應部分。

213. 如實施例118-212中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分為短暫效應部分。

214. 如實施例118-125或194-211中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分為持久效應部分。

215. 如實施例118-211或214中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分為表觀遺傳修飾部分。

216. 如實施例118-125、194-211或214-215中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含組蛋白甲基轉移酶。

217. 如實施例216之系統或核酸，其中該第二效應部分包含選自以下之蛋白質：SETDB1、SETDB2、EHMT2 (亦即G9A)、EHMT1 (亦即GLP)、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2或其中任一者之功能變異體或片段，例如其中任一者之SET域。

218. 如實施例118-125、194-211或214-215中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含組蛋白去甲基酶(例如離胺酸去甲基酶)。

219. 如實施例218之系統或核酸，其中該第二效應部分包含選自以下之蛋白質：KDM1A (亦即LSD1)、KDM1B (亦即LSD2)、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66 (或其中任一者之功能變異體或片段。

220. 如實施例118-125、194-211或214-215中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含組蛋白脫乙醯基酶。

221. 如實施例220之系統或核酸，其中該第二效應部分包含選自以下之蛋白質：HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9或其中任一者之功能變異體或片段。

222. 如實施例118-125、194-211或214-215中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含DNA甲基轉移酶。

223. 如實施例222之系統或核酸，其中該第二效應部分包含選自以下之蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L或其中任一者之功能變異體或片段。

224. 如實施例118-211或213中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分為轉錄抑制部分。

225. 如實施例224之系統或核酸，其中該第二效應部分促進該錨定序列或與其近接的序列之表觀遺傳修飾。

226. 如實施例223或224之系統或核酸，其中該第二效應部分結合至一或多種內源性表觀遺傳修飾蛋白或一或多種內源性轉錄修飾蛋白。

227. 如實施例223-226中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其中任一者之功能變異體或片段。

228. 如實施例118-197、199-207、210-211、213或224-227中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分為持久效應部分，及

該第二效應部分為短暫效應部分。

229. 如實施例228之系統或核酸，其中該第一效應部分為表觀遺傳修飾部分。

230. 如實施例227或228之系統或核酸，其中該第二效應部分為轉錄抑制部分。

231. 如實施例227-230中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含組蛋白甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白脫乙醯基酶、DNA甲基轉移酶、其中任一者之功能變異體或片段，或其中任一者之組合，及

該第二效應部分包含轉錄抑制子或其中任一者之功能變異體或片段。

232. 如實施例118-125、194、197、199-207、210-212或190中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含組蛋白甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、組蛋白脫乙醯基酶、DNA甲基轉移酶、其中任一者之功能變異體或片段，或其中任一者之組合，及

該第二表現抑制子不包含第二效應部分。

233. 如實施例118-125、199-207、210-211、213 214或224-231中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含SETDB1、SETDB2、EHMT2 (亦即G9A)、EHMT1 (亦即GLP)、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2、KDM1A (亦即LSD1)、KDM1B (亦即LSD2)、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、

KDM4B、NO66、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9、MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L、其中任一者之功能變異體或片段，或其中任一者之組合，及

該第二效應部分包含KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12、其中任一者之功能變異體或片段，或其中任一者之組合。

234. 如實施例118-197、199、206-207、210-211、213、215、224-231或233中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含DNA甲基轉移酶，及

該第二效應部分包含轉錄抑制子。

235. 如實施例118-125、194、197、200、206-207、210-212或232中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含DNA甲基轉移酶，及

該第二表現抑制子不包含第二效應部分。

236. 如實施例118-125、200、206-207、210-235中任一項之系統或核酸，其中該第一效應部分包含MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L或其中任一者之功能變異體或片段。

237. 如實施例118-211、214、224-234或236中任一項之系統或核酸，其中該第二效應部分包含KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、

FOG1、SUZ12或其中任一者之功能變異體或片段。

238. 如實施例118-211、199、206-207、210-211、213、224-234或236-237中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含MQ1或其中任一者之功能變異體或片段，及

該第二效應子包含KRAB或其中任一者之功能變異體或片段。

239. 如實施例118-125、194、197、199-207或210-212、229、232、235或236中任一項之系統或核酸，其中

該第一效應部分包含MQ1或其中任一者之功能變異體或片段，及

該第二表現抑制子不包含第二效應部分。

240. 如實施例118-200中任一項之系統或核酸，其中第一表現抑制子包含選自本文之SEQ ID NO: 22-33、129、133、134、139-149、177-180或183-186或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 34-37中之任一者的胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

241. 如實施例118-198、200、206-211、213-216、222-223、236-237或240中任一項之系統或核酸，其中第二表現抑制子包含選自本文之SEQ ID NO: 22-33、129、133、134、139-149、177-180或183-186或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 34-37中之任一者的胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異

的序列。

242. 如實施例118-198、200、206-211、213-216、222-223、236-237或240-241中任一項之系統或核酸，其中第一表現抑制子包含SEQ ID NO: 30、129、133之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，且第二表現抑制子包含SEQ ID NO: 24、134、141、177、179、183或185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

243. 如實施例118-198、200、206-211、213-216、222-223、236-237或240-242中任一項之系統或核酸，其中第一表現抑制子由以下編碼：SEQ ID NO: 63或130之第一核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，且第二表現抑制子由以下編碼：SEQ ID NO: 57、189或194之第二核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

244. 如實施例118-198、200、206-211、213-216、222-223、236-237或240-243中任一項之系統或核酸，其中第一及第二抑制子由以下編碼：SEQ ID NO: 93、94、112、113、196或197之核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、

18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

245. 如實施例244之系統或核酸，其包含SEQ ID NO: 91、92、121、122、181、182、187或188之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

246. 如實施例118-197、199、206-207、210-211、213、215、224-231、233-234、236-237或240-244中任一項之系統或核酸，其中：

該第一表現抑制子自N端至C端包含：

(i)第一核定位信號，例如SV40 NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(ii)第一靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF9；例如根據SEQ ID NO: 13的序列；

(iii)第一效應部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1；例如根據SEQ ID NO: 19或87的序列；

(iv)第二核定位信號，例如核質蛋白NLS；例如根據SEQ ID NO: 136的序列；

且該第二表現抑制子自N端至C端包含：

(v)第三核定位信號，例如SV40NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(vi)第二靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF3；例如根據SEQ ID NO: 7的序列；

(vii)第二效應部分，例如KRAB，例如根據SEQ ID NO: 18的序列；及

(viii)第四核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136的序列。

247. 如實施例118-197、199、206-207、210-211、213、215、224-231、233-234、236-237或240-244中任一項之系統或核酸，其中：

該第一表現抑制子自N端至C端包含：

(i)第一核定位信號，例如SV40 NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(ii)第一靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF9；例如根據SEQ ID NO: 13的序列；

(iii)第一效應部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1；例如根據SEQ ID NO: 19或87的序列；

(iv)第二核定位信號，例如核質蛋白NLS；例如根據SEQ ID NO: 136的序列；

且該第二表現抑制子自N端至C端包含：

(v)第三核定位信號，例如SV40NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(vi)第二靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF54；例如根據SEQ ID NO: 169的序列；

(vii)第二效應部分，例如KRAB，例如根據SEQ ID NO: 18的序列；及

(viii)第四核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO:

136的序列。

248. 如實施例118-197、199、206-207、210-211、213、215、224-231、233-234、236-237或240-244中任一項之系統或核酸，其中：

該第一表現抑制子自N端至C端包含：

(i)第一核定位信號，例如SV40 NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(ii)第一靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF9；例如根據SEQ ID NO: 13的序列；

(iii)第一效應部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1；例如根據SEQ ID NO: 19或87的序列；

(iv)第二核定位信號，例如核質蛋白NLS；例如根據SEQ ID NO: 136的序列；

且該第二表現抑制子自N端至C端包含：

(v)第三核定位信號，例如SV40NLS；例如根據SEQ ID NO: 135的序列；

(vi)第二靶向部分，例如鋅指結合域，例如ZF67；例如根據SEQ ID NO: 171的序列；

(vii)第二效應部分，例如KRAB，例如根據SEQ ID NO: 18的序列；及

(viii)第四核定位信號，例如核質蛋白NLS，例如根據SEQ ID NO: 136的序列。

249. 如實施例118-248中任一項之系統，其中相較於單獨該第一表現抑制子或單獨該第二表現抑制子，該系統能夠在更大程度上減少MYC

之表現。

250. 如實施例128-194或242-249中任一項之系統，其中相較於單獨或組合之本文之SEQ ID NO: 22、23、25-29、31-33或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 34-37之任一表現抑制子，該系統能夠在更大程度上減少MYC之表現。

251. 如實施例118-250中任一項之系統，其能夠減小例如人類個體或哺乳動物模型中之腫瘤體積。

252. 如實施例128-193或242-209中任一項之系統，其中該系統能夠在例如哺乳動物模型中，例如當在開始治療之後第20天量測時，與化學治療劑相比類似或更大程度地減小腫瘤體積，例如其中表現抑制子例如在經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195的實例15中所描述之模型系統中以3 mg/kg之劑量每5天投與。

253. 如實施例128-193或242-252中任一項之系統，其中該系統能夠在例如哺乳動物模型中，例如當在開始治療之後第15天量測時，與化學治療劑相比更大程度地減小腫瘤體積，例如其中表現抑制子例如在經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195的實例14中所描述之模型系統中以6 mg/kg之劑量每5天投與。

254. 如實施例128-193或242-253中任一項之系統，其中例如在開始治療之後第20天，與用PBS治療之對照組相比，腫瘤體積減小至少約10%、20%、30%、40%、50%或60%。

255. 如實施例254之系統，其中化學治療劑為索拉非尼或順鉑。

256. 如實施例128-193或242-253中任一項之系統，其中該系統能夠與小分子MYC抑制劑相比類似或更大程度地減小腫瘤體積。

257. 如實施例256之系統，其中該小分子MYC抑制劑為MYCi975，其中例如在開始治療之後第20天，與用MYCi975治療之對照組相比，視情況腫瘤體積減小至少約10%、20%、30%或40%。

258. 如實施例118-257中任一項之系統，其與治療開始時相比不引起體重降低，或引起的體重降低小於3%、2%或1%。

259. 如實施例118-258中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分選自TAL效應域、CRISPR/Cas域、鋅指域、tetR域、巨核酸酶或寡核苷酸。

260. 如實施例118-260中任一項之系統或核酸，其中該第二靶向部分選自TAL效應域、CRISPR/Cas域、鋅指域、tetR域、巨核酸酶或寡核苷酸。

261. 如實施例118-260中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分包含CRISPR/Cas域(例如第一CRISPR/Cas域)。

262. 如實施例118-261中任一項之系統或核酸，其中該第二靶向部分包含第二CRISPR/Cas域(例如第二CRISPR/Cas域)。

263. 如實施例262之系統或核酸，其中：i)該第一CRISPR/Cas域結合第一嚮導RNA，ii)該第二CRISPR/Cas域結合第二嚮導RNA，或iii) (i)及(ii)兩者。

264. 如實施例262或263之系統或核酸，其中該第一CRISPR/Cas域不結合該第二嚮導RNA或以至少10、20、50、100、1000或10,000 nM之K_D與其結合，且該第二CRISPR/Cas域不結合該第一嚮導RNA或以至少10、20、50、100、1000或10,000 nM之K_D與其結合。

265. 如實施例260-264中任一項之系統或核酸，其中該第一

CRISPR/Cas域包含與該第二CRISPR/Cas域不同之胺基酸序列。

266. 如實施例260-265中任一項之系統或核酸，其中第一或第二CRISPR/Cas域包含選自國際申請案WO/2022/132195中所描述之表1之Cas蛋白質或Cpf1蛋白質或其中任一者之變異體(例如突變體)的胺基酸序列。

267. 如實施例260-266中任一項之系統或核酸，其中該第一CRISPR/Cas域包含選自國際申請案WO/2022/132195中所描述之表1之Cas蛋白質或Cpf1蛋白質或其中任一者之變異體(例如突變體)之胺基酸序列，且該第二CRISPR/Cas域包含選自國際申請案WO/2022/132195中所描述之表1之不同Cas蛋白質或Cpf1蛋白質或其中任一者之變異體(例如突變體)之胺基酸序列。

268. 如實施例118-260中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分包含鋅指域(例如，第一鋅指域)。

269. 如實施例118-260或268中任一項之系統或核酸，其中該第二靶向部分包含鋅指域(例如第二鋅指域)。

270. 如實施例118-261或268-269中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分包含第一鋅指域，且該第二靶向部分包含第二鋅指域。

271. 如實施例268-270中任一項之系統或核酸，其中該第一鋅指域及該第二鋅指域結合相同基因體基因座，例如具有相同胺基酸序列。

272. 如實施例268-271中任一項之系統或核酸，其中該第一鋅指域及該第二鋅指域具有不同胺基酸序列或結合不同基因體基因座。

273. 如實施例118-261或267-272中任一項之系統或核酸，其中該第一鋅指分子包含至少1、2、3、4、5、7、8、9或10個鋅指(且視情況不超

過11、10、9、8、7、6或5個鋅指)。

274. 如實施例267-273中任一項之系統或核酸，其中第一鋅指分子包含1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9或9-10個鋅指。

275. 如實施例268-274中任一項之系統或核酸，其中該第一鋅指域包含3或9個鋅指。

276. 如實施例268-275中任一項之系統或核酸，其中該第二鋅指域包含至少1、2、3、4、5、7、8、9或10個鋅指(且視情況不超過11、10、9、8、7、6或5個鋅指)。

277. 如實施例268-276中任一項之系統或核酸，其中第二鋅指域包含1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9或9-10個鋅指。

278. 如實施例268-277中任一項之系統或核酸，其中該第二鋅指域包含3或9個鋅指。

279. 如實施例118-278中任一項之系統或核酸，其中第一靶向部分包含TAL效應域(例如第一TAL效應域)。

280. 如實施例118-260或279中任一項之系統或核酸，其中第二靶向部分包含TAL效應域(例如第二TAL效應域)。

281. 如實施例279或280中任一項之系統或核酸，其中第一TAL效應

域包含至少2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40個中心重複序列(且視情況不超過45、40、35、30、25、20、15或10個中心重複序列)。

282. 如實施例279-281中任一項之系統或核酸，其中第一TAL效應域包含2-40、5-40、10-40、15-40、20-40、25-40、30-40、35-40、2-35、5-35、10-35、15-35、20-35、25-35、30-35、2-30、5-30、10-30、15-30、20-30、25-30、2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10、5-10或2-5個中心重複序列。

283. 如實施例279-282中任一項之系統或核酸，其中第二TAL效應域包含至少2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40個中心重複序列(且視情況不超過45、40、35、30、25、20、15或10個中心重複序列)。

284. 如實施例279-283中任一項之系統或核酸，其中第二TAL效應域包含2-40、5-40、10-40、15-40、20-40、25-40、30-40、35-40、2-35、5-35、10-35、15-35、20-35、25-35、30-35、2-30、5-30、10-30、15-30、20-30、25-30、2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10、5-10或2-5個中心重複序列。

285. 如實施例118-284中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分包含核酸(例如，第一核酸)。

286. 如實施例129-285中任一項之系統，其中該第二靶向部分包含核酸(例如第二核酸)。

287. 如實施例129-286中任一項之系統或核酸，其中該第一靶向部分包含多肽(例如第一多肽)。

288. 如實施例129-287中任一項之系統或核酸，其中該第二靶向部分包含多肽(例如第二多肽)。

289. 如實施例287或288之系統，其中該核酸共價連接至該多肽。

290. 如實施例288或289之系統，其中該核酸與該多肽非共價結合。

291. 如實施例275-290中任一項之系統或核酸，其中該核酸包含與轉錄調節元件或與其近接的序列互補，或相對於轉錄調節元件或與其近接的序列包含不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個錯配之序列。

292. 如實施例275-291中任一項之系統或核酸，其中該核酸包含與錨定序列或與其近接的序列互補，或相對於錨定序列或與其近接的序列包含不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個錯配之序列。

293. 如實施例275-292中任一項之系統，其中該核酸包含DNA、肽核酸(PNA)、肽-寡核苷酸結合物、鎖核酸(LNA)、橋接核酸(BNA)、聚醯胺、三螺旋體形成寡核苷酸、反義寡核苷酸、tRNA、mRNA、rRNA、miRNA、gRNA、siRNA或其他RNAi分子。

294. 如實施例275-293中任一項之系統，其中該核酸包含gRNA。

295. 如實施例275-294中任一項之系統，其中核酸包含與SEQ ID NO: 1-4中之任一者具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個位置之差異之序列。

296. 如實施例275-295中任一項之系統，其中第一核酸包含與SEQ ID NO: 1-4中之任一者具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個位置之差異之序列，

且第二核酸包含與SEQ ID NO: 1-4中之任一者具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個位置之差異之序列。

297. 如實施例275-295中任一項之系統，其中第一核酸包含與SEQ ID NO: 96-110中之任一者具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個位置之差異之序列，且第二核酸包含與SEQ ID NO: 96-110中之任一者具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個位置之差異之序列。

298. 如實施例118-297中任一項之系統，其中該轉錄調節元件包含啟動子。

299. 如實施例118-298中任一項之系統，其中該轉錄調節元件包含強化子；例如超級強化子。

300. 如實施例118-299中任一項之系統，其中該錨定序列包含CTCF結合模體。

301. 如實施例118-300中任一項之系統，其中錨定序列包含YY1結合模體，例如經以全文引用之方式併入本文中的國際申請案WO 2022/132195中所描述的YY1結合模體。

302. 如實施例118-301中任一項之系統，其中該錨定序列包含SEQ ID NO: 71或72之序列，或相對於其具有不超過8、7、6、5、4、3、2或1個改變之序列。

303. 如實施例118-302中任一項之系統，其中錨定序列包含根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之

SEQ ID NO: 73或74之序列，或相對於其具有不超過8、7、6、5、4、3、2或1個改變之序列。

304. 如實施例118-303中任一項之系統，其中該錨定序列在與MYC基因相同之染色體上。

305. 如實施例118-304中任一項之系統，其中該錨定序列位於MYC基因上游(例如在TSS上游或在啟動子上游)。

306. 如實施例118-305中任一項之系統，其中該錨定序列與MYC基因(例如與MYC基因之TSS或啟動子)相距至少1、5、10、50、100或1000千鹼基。

307. 如實施例118-306中任一項之系統，其中該錨定序列與MYC基因(例如與MYC基因之TSS或啟動子)相距0.1至0.5、0.1至1、0.1至5、0.1至10、0.1至50、0.1至100、0.1至500、0.1至1000、0.5至1、0.5至5、0.5至10、0.5至50、0.5至100、0.5至500、0.5至1000、1至5、1至10、1至50、1至100、1至500、1至1000、5至10、5至50、5至100、5至500、5至1000、10至50、10至100、10至500、10至1000、50至100、50至500、50至1000、100至500、100至1000或500至1000千鹼基。

308. 如實施例118-303或305-307中任一項之系統，其中該錨定序列在與MYC基因不同之染色體上。

309. 如實施例118-308中任一項之系統，其中第二靶向部分以足以與內源多肽(例如CTCF或YY1)競爭結合的親和力結合錨定序列或與錨定序列近接的序列。

310. 如實施例118-309中任一項之系統，其中第一靶向部分結合以下染色體座標的序列或與其近接的序列：128746342-128746364、

128746321-128746343或128746525-128746547。

311. 如實施例118-309中任一項之系統，其中第一靶向部分結合以下染色體座標的序列或與其近接的序列：128746405-128746425、128748069-128748089、129188825-129188845或129188822-129188842。

312. 如實施例118-311中任一項之系統，其中第二靶向部分結合染色體座標128748014-128748036的序列或與其近接的序列。

313. 如實施例118-311中任一項之系統，其中第二靶向部分結合以下染色體座標的序列或與其近接的序列：128746405-128746425、128748069-128748089、129188825-129188845或129188822-129188842。

314. 如實施例118-314中任一項之系統，其中該第一表現抑制子為融合分子。

315. 如實施例118-314中任一項之系統，其中該第二表現抑制子為融合分子。

316. 如實施例118-315中任一項之系統，其中該第一表現抑制子包含連接子。

317. 如實施例118-316中任一項之系統，其中該第二表現抑制子包含連接子。

318. 如實施例118-267或285-317中任一項之系統，其中：

第一表現抑制子包含：靶向部分，其包含第一CRISPR/Cas分子，例如包含無催化活性的第一CRISPR/Cas蛋白質；及效應部分，其包含表觀遺傳修飾部分；及

第二表現抑制子包含：靶向部分，其包含第二CRISPR/Cas分子，例如包含無催化活性的第二CRISPR/Cas蛋白質；及視情況選用之效應部分，其包含轉錄抑制子。

319. 如實施例118-260、268-278或285-317中任一項之系統，其中：

第一表現抑制子包含：包含第一鋅指域的靶向部分及包含表觀遺傳修飾部分的效應部分；及

第二表現抑制子包含：包含第二鋅指域的靶向部分及視情況選用之包含轉錄抑制子的效應部分。

320. 如實施例118-120、262、268或275-318中任一項之系統，其中

第一表現抑制子包含：靶向部分，其包含CRISPR/Cas分子，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質；及效應部分，其包含表觀遺傳修飾部分；及

第二表現抑制子包含：包含鋅指域的靶向部分及視情況選用之包含轉錄抑制子的效應部分。

321. 如實施例118-260、268或275-318中任一項之系統，其中：

第一表現抑制子包含：包含鋅指域的靶向部分及包含表觀遺傳修飾部分的效應部分；及

第二表現抑制子包含：靶向部分，其包含CRISPR/Cas域，例如包含無催化活性的CRISPR/Cas蛋白質；及視情況選用之效應部分，其包含轉錄抑制子。

322. 如實施例260、268-278或275-318中任一項之系統，其中鋅指

域(例如，第一或第二鋅指域)包含1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9或9-10個鋅指，例如3或9個鋅指。

323. 如實施例322之系統，其中該表觀遺傳修飾部分包含DNA甲基轉移酶。

324. 如實施例118-323中任一項之系統，其中該表觀遺傳修飾部分包含MQ1或其功能變異體或片段。

325. 如實施例118-324中任一項之系統，其中該第二表現抑制子包含：包含轉錄抑制子之效應部分。

326. 如實施例118-323中任一項之系統，其中該轉錄抑制子包含KRAB或其功能變異體或片段。

327. 如實施例118-326中任一項之系統，其中第一表現抑制子包含本文之SEQ ID NO: 28-33、145-149、151或152或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 35-37中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

328. 如實施例118-327中任一項之系統，其中第二表現抑制子包含本文之SEQ ID NO: 22-27、139-144、150、177-180、183-186或以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 34中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99

或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

329. 如實施例118-328中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合減少MYC在細胞中之表現。

330. 如實施例327之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，相比於在無第一表現抑制子存在下之表現，表現減少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

331. 如實施例326或327之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與轉錄調節元件之結合使MYC表現明顯地減少，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25天或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

332. 如實施例329-331中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件之結合在轉染後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80或96小時，使MYC表現明顯地減少。

333. 如實施例328-332中任一項之系統，其中第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合減少MYC在細胞中的表現。

334. 如實施例333之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，相比於在無第二表現抑制子存在下之表現，表現減少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

335. 如實施例333或334之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合使MYC表現明

顯地減少，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25天或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

336. 如實施例334-335中任一項之系統，其中第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合在轉染後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80或96小時，使MYC表現明顯地減少。

337. 如實施例329-336中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合減少MYC在細胞中的表現。

338. 如實施例329-337中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合在轉染後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、80或96小時，使MYC表現明顯地減少。

339. 如實施例337或338中任一項之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，相比於在無第一及第二表現抑制子存在下之表現，表現減少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

340. 如實施例329-339中任一項之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合使MYC表現明顯地減少，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、

18、19、20、21、22、23、24或25天，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

341. 如實施例329-340中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起的表現減少大於第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合個別地引起的表現減少。

342. 如實施例341之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起之表現減少，超過個別的第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合1.05×（亦即1.05倍）、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

343. 如實施例329-342中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起的表現減少，比起第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合個別地引起的表現減少，保持更長的時間(例如更多的小時數、天數或細胞分裂數)。

344. 如實施例343之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起之表現減少，比起個別的第一

表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合，係1.05×（亦即1.05倍）、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×更長(例如經小時數、天數或細胞分裂數度量)。

345. 如實施例329-344中任一項之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合使MYC表現明顯地減少，持續至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25天，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂之時段。

346. 如實施例329-345中任一項之系統，其中第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起的表現減少大於第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合個別地引起的表現減少。

347. 如實施例346之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起之表現減少，超過個別的第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合1.05×（亦即1.05倍）、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、

2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

348. 如實施例329-347中任一項之系統，其中第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起的表現減少，比起第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合個別地引起的表現減少，保持更長的時間(例如更多的小時數、天數或細胞分裂數)。

349. 如實施例348之系統，其中例如藉由QPCR或ELISA所量測，第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起之表現減少，比起個別的第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合，係1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×更長(例如經小時數、天數或細胞分裂數度量)。

350. 如實施例329-349中任一項之系統，其中表現無限地明顯減少(例如，持續大於可以實驗方式量測的時段)。

351. 如實施例329-350中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合使包含轉錄調節元件或與其近接之序列的細胞存活率降低。

352. 如實施例329-351中任一項之系統，其中複數個細胞與第一表現抑制子或編碼第一表現抑制子的核酸接觸使該複數個細胞的存活率降低，視情況其中複數個細胞包含癌細胞及非癌細胞及/或感染細胞及未感

染細胞。

353. 如實施例352之系統，其中例如藉由CellTiter Glo所量測，相較於在無第一表現抑制子存在下之存活率，存活率降低10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

354. 如實施例329-353中任一項之系統，其中，投與第一表現抑制子引起至少5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、17%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%目標細胞(例如癌細胞)之細胞凋亡。

355. 如實施例329-354中任一項之系統，其中第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合使包含錨定序列或與其近接之序列的細胞存活率降低。

356. 如實施例329-355中任一項之系統，其中使複數個細胞與第二表現抑制子或編碼第二表現抑制子之核酸接觸降低了該複數個細胞之存活率。

357. 如實施例329-356中任一項之系統，其中第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合使包含轉錄調節元件或與其近接之序列的細胞存活率降低。

358. 如實施例329-357中任一項之系統，其中複數個細胞與第二表現抑制子或編碼第一表現抑制子的核酸接觸使該複數個細胞的存活率降低，視情況其中複數個細胞包含癌細胞及非癌細胞及/或感染細胞及未感染細胞。

359. 如實施例358之系統，其中例如藉由CellTiter Glo所量測，相較於在無第二表現抑制子存在下之存活率，存活率降低10、20、30、

40、50、60、70、80、90或100%。

360. 如實施例329-359中任一項之系統，其中，投與第二表現抑制子引起至少5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、17%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%目標細胞(例如癌細胞)之細胞凋亡。

361. 如實施例329-360中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合使包含錨定序列或與其近接之序列之細胞的存活率降低。

362. 如實施例329-361中任一項之系統，其中第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合使細胞存活率降低

363. 如實施例329-362中任一項之系統，其中使複數個細胞與系統或編碼該系統之核酸接觸降低了該複數個細胞之存活率。

364. 如實施例329-363之系統，其中例如藉由CellTiter Glo所量測，相較於在無系統存在下之存活率，存活率降低10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

365. 如實施例329-364中任一項之系統，其中第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起的存活率降低大於第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合個別地引起的存活率降低。

366. 如實施例329-365中任一項之系統，其中第一表現抑制子與啟

動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起的存活率降低大於第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合個別地引起的存活率降低。

367. 如實施例366之系統，其中例如藉由CellTiter Glo所量測，第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合所引起之存活率降低，超過個別的第一表現抑制子與轉錄調節元件或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與錨定序列或與其近接的序列之結合1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

368. 如實施例366或367之系統，其中例如藉由CellTiter Glo所量測，第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合及第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合所引起之存活率降低，超過個別的第一表現抑制子與啟動子或與其近接的序列之結合或第二表現抑制子與超級強化子或與其近接的序列之結合1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

369. 如實施例329-368中任一項之系統，其中，投與第一表現抑制子及第二表現抑制子引起至少5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、17%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%目標細胞(例如癌細胞)之細胞凋亡。

370. 如實施例329-369之系統，其中該複數個細胞包含複數個癌細

胞及複數個非癌細胞。

371. 如實施例370之系統，其中使該複數個細胞與系統或編碼系統之核酸接觸引起之複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低。

372. 如實施例370或371之系統，其中使該複數個細胞與系統或編碼系統之核酸接觸引起之複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

373. 如前述實施例中任一項之表現抑制子或系統，其例如當根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例29分析時，不降低非癌細胞(例如初代肝細胞)之存活率超過5%、10%、15%或20%。

374. 如實施例320之表現抑制子或系統，其中在細胞與表現抑制子或系統接觸72小時之後分析存活率。

375. 如實施例374之表現抑制子或系統，其中該分析包含使非癌細胞與2.5、2、1.25、1、0.6或0.5 μg/ml表現抑制子或系統接觸。

376. 如實施例352-375中任一項之系統，其在與複數個感染細胞及複數個未感染細胞接觸時，引起之複數個感染細胞之存活率降低超過其引起之複數個未感染細胞之存活率降低及/或引起之複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低。

377. 如實施例352-376中任一項之系統，其中該癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤、繼發性肝癌、

非小細胞肺癌(NSCLC)、腺癌、小細胞肺癌(SCLC)、大細胞(未分化)癌瘤、三陰性乳癌、胃腺癌、子宮內膜癌或胰臟癌。

378. 如實施例352-377中任一項之系統，其中該等癌細胞為肺癌細胞、胃癌細胞、胃腸癌細胞、結腸直腸癌細胞、胰臟癌細胞或肝癌細胞。

379. 如實施例352-378中任一項之系統，其中該等細胞為人類肺上皮細胞或人類肺纖維母細胞

380. 如實施例352-379中任一項之系統，其中感染為病毒性的。

381. 如實施例380之表現抑制子，其中病毒感染為肝炎，例如B型肝炎。

382. 如實施例378-381中任一項之系統，其中感染細胞為人類肝細胞。

383. 如實施例352-382中任一項之系統，其中病毒感染為慢性感染。

384. 一種融合蛋白，其包含：

第一胺基酸區域，其包含編碼如實施例118-383中任一項之系統中之第一表現抑制子的序列；及

第二胺基酸區域，其包含編碼如實施例118-383中任一項之系統中之第二表現抑制子的序列。

385. 如實施例384之融合蛋白，其包含第三胺基酸區域，其中該第三胺基酸區域位於該第一胺基酸區域與該第二胺基酸區域之間。

386. 如實施例385之融合蛋白，其中第三胺基酸區域包含蛋白酶裂解肽序列，例如自裂解肽序列，例如T2A自裂解肽序列，例如根據SEQ ID NO: 120的序列。

387. 如實施例386之融合蛋白，其中第三胺基酸區域包含蛋白酶裂解肽序列，例如自裂解肽序列，例如串聯2A肽序列，例如tPT2A序列，例如根據SEQ ID NO: 124之序列。

388. 如實施例385之融合蛋白，其中該肽序列包含T2A肽序列及P2A肽序列。

389. 如實施例384-388中任一項之融合蛋白，其中

第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列；及

第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 24或142之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列。

390. 如實施例384-388中任一項之融合蛋白，其中

第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列；及

第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 177或183之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列。

391. 如實施例384-388中任一項之融合蛋白，其中

第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30或129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列；及

第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 179或185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列。

392. 如實施例384-391中任一項之融合蛋白，其包含SEQ ID NO: 91、92、121或122之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、

13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

393. 如實施例384-392中任一項之融合蛋白，其包含SEQ ID NO: 181、182、187或188之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

394. 一種核酸，其包含編碼如實施例118-393中任一項之系統的序列。

395. 一種核酸，其包含編碼如實施例394之系統的序列。

396. 如實施例394或395之核酸，其包含：

第一區域，其包含編碼如實施例118-393中任一項之系統中之第一表現抑制子的序列；及

第二區域，其包含編碼如實施例118-393中任一項之系統中之第二表現抑制子的序列。

397. 如實施例394-396中任一項之核酸，其包含第三區域，其中該第三區域位於該第一區域與該第二區域之間。

398. 如實施例394-397中任一項之核酸，其中第三區域編碼核糖體跳讀序列。

399. 如實施例397或398之核酸，其中第三區域編碼tPT2A肽序列，例如根據SEQ ID NO: 124之序列。

400. 如實施例397-399中任一項之核酸，其中第三區域編碼蛋白酶裂解肽序列，例如自裂解肽序列，例如T2A自裂解肽序列，例如根據SEQ ID NO: 95的序列。

401. 如實施例397-400中任一項之核酸，其中第三區域編碼蛋白酶

裂解肽序列，例如自裂解肽序列，例如串聯2A肽序列，例如tPT2A肽序列，例如根據SEQ ID NO: 124之序列。

402. 如實施例394-401中任一項之核酸，其中

第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30、129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列；及

第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 24、142之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列。

403. 如實施例394-401中任一項之核酸，其中

第一表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 30、129之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列；及

第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 177、179、183或185之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列。

404. 如實施例394-403中任一項之核酸，其編碼SEQ ID NO: 91、92、121、122之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

405. 如實施例394-404中任一項之核酸，其編碼SEQ ID NO: 181、182、187、188之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

406. 如實施例394-405中任一項之核酸，其包含SEQ ID NO: 93、94、112或113之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、

12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

407. 如實施例394-406中任一項之核酸，其包含SEQ ID NO: 196、197之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

408. 一種核酸，其包含編碼如實施例1-407中任一項之表現抑制子或表現抑制系統的序列。

409. 如實施例394-408中任一項之核酸，其為RNA，例如mRNA。

410. 如實施例394-409中任一項之核酸，其包含N7-甲基化鳥苷，例如連接至RNA之5'端，例如經由逆向5'至5'三磷酸酯鍵聯。

411. 如實施例394-410中任一項之核酸，其包含5' UTR。

412. 如實施例394-411中任一項之核酸，其包含Kozak序列，例如介於5' UTR與編碼表現抑制子的序列之間。

413. 一種系統，其包含：

第一核酸，其包含編碼如實施例118-393中任一項之系統中之第一表現抑制子的序列；及

第二核酸，其包含編碼第二表現抑制子(例如如實施例118-393中任一項之系統中的第二表現抑制子)的序列。

414. 如實施例413之系統，其中第一核酸具有SEQ ID NO: 63、130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，且第二核酸具有SEQ ID NO: 57之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性

的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

415. 如實施例414之系統，其中第一核酸具有SEQ ID NO: 63、130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，且第二核酸具有SEQ ID NO: 189或194之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

416. 如實施例415之系統，其中第一核酸具有SEQ ID NO: 189、194之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列，且第二核酸具有SEQ ID NO: 63、130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95或99%一致性的序列，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

417. 如實施例394-416中任一項之核酸或系統，其中該核酸包含mRNA。

418. 一種載體，其包含編碼如前述實施例中任一項之系統或表現抑制子的核酸。

419. 一種脂質奈米粒子，其包含如前述實施例中任一項之系統、核酸、mRNA或載體。

420. 如實施例419之脂質奈米粒子，其包含可離子化脂質，例如陽

離子脂質，例如MC3、SSOP。

421. 如實施例419或420之脂質奈米粒子，其進一步包含以下中的一或多者：中性脂質、可離子化含胺脂質、可生物降解之炔烴脂質、類固醇、磷脂、多元不飽和脂質、結構脂質(例如固醇)、PEG、膽固醇，或聚合物結合脂質。

422. 一種反應混合物，其包含如前述實施例中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體或脂質奈米粒子。

423. 如實施例422之反應混合物，其進一步包含細胞。

424. 一種醫藥組合物，其包含如前述實施例中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或反應混合物。

425. 一種減少細胞中之MYC基因表現的方法，該方法包含：

使該細胞(例如癌細胞)與如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、一或多種編碼該系統或表現抑制子之核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物接觸，

藉此減少該細胞中的MYC基因表現。

426. 一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含：

將如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物投與該個體，

藉此治療該個體之癌症。

427. 一種減少有需要之個體之腫瘤生長的方法，該方法包含：

將如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物投與該個體，

藉此減小該個體的腫瘤大小。

428. 如實施例427之方法，其中腫瘤生長的減少包含腫瘤體積相較於治療開始時的腫瘤體積減小。

429. 如實施例428之方法，其中與未經治療之個體相比，該個體中之腫瘤生長減小更大。

430. 一種增加或恢復癌症對以下之敏感性之方法：激酶抑制劑，例如VEGFR1-3抑制劑(例如樂伐替尼(lenvatinib))；酪胺酸激酶抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib)；ERK抑制劑，例如優立替尼(ulixertinib)；AKT抑制劑，例如MK-2206、ARQ092或TAS-117；MEK抑制劑，例如曲美替尼(trametinib)或考比替尼(cobimetinib)；或EGFR TKI，例如奧希替尼(osimertinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)或吉非替尼(gefitinib)；該方法包含向患有癌症之個體投與本文所描述之表現抑制子或系統。

431. 如實施例430之方法，其中投與表現抑制子或系統例如在癌細胞存活率分析，例如根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例38之分析中，使激酶抑制劑之IC_{50}降低10%、20%、30%或40%。

432. 如實施例430或431之方法，其中該激酶抑制劑抑制VEGFR、PDGFR、MEK、ERK、AKT、EGFR或RAF激酶中之一或多者(例如全部)。

433. 一種增加或恢復癌症對溴域抑制劑，例如BET抑制劑，例如JQ1之敏感性的方法，該方法包含向患有癌症之個體投與本文所描述之表現抑制子、系統或核酸(例如如實施例1-423中任一項之表現抑制子、系統或核酸)，其中視情況投與該表現抑制子或系統例如在癌細胞存活率分

析，例如根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例39之分析中，使溴域抑制劑之IC_{50}降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

434. 如實施例433之方法，其中該溴域抑制劑為或包含JQ1、BET672或必納昔布(birabresib)。

435. 一種增加或恢復癌症對MEK抑制劑，例如曲美替尼之敏感性的方法，該方法包含向患有癌症之個體投與本文所描述之表現抑制子、系統或核酸(例如如實施例1-423中任一項之表現抑制子、系統或核酸)，其中視情況投與該表現抑制子或系統例如在癌細胞存活率分析，例如根據以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例51之分析中，使MEK抑制劑之IC_{50}降低10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

436. 如實施例427-435中任一項之方法，其中該個體之腫瘤生長減少大於或類似於該個體用化學治療劑或小分子MYC抑制劑治療時之腫瘤大小減小。

437. 如實施例436之方法，其中化學治療劑為索拉非尼或順鉑。

438. 如實施例437之方法，其中小分子MYC抑制劑為MYCi975。

439. 一種減小有需要之個體之腫瘤大小的方法，該方法包含：

將如1-424之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物投與該個體，其中腫瘤大小減小大於或類似於用化學治療劑治療該個體時之腫瘤大小減小。

440. 如439之方法，其中化學治療劑為索拉非尼或順鉑。

441. 如前述實施例中任一項之方法，其中與用化學治療劑或小分子

MYC抑制劑治療時相比，個體不經歷任何顯著副作用。

442. 如實施例436-441中任一項之方法，其中化學治療劑為索拉非尼或順鉑。

443. 如實施例442之方法，其中小分子MYC抑制劑為MYCi975。

444. 如實施例426-443中任一項之方法，其中癌症為I期、II期、III期或IV期癌症。

445. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體之體重在治療前及治療後保持大致相同。

446. 如前述實施例中任一項之方法，其中與治療開始時相比，個體不經歷體重降低，或其中個體經歷小於3%、2%或1%之體重降低。

447. 如前述實施例中任一項之方法，其中與治療之前的個體體重相比，個體在治療後不經歷體重降低或增加。

448. 一種治療有需要之個體之肝病的方法，該方法包含：

向該個體投與表現抑制子，其中該表現抑制子包含靶向部分，該靶向部分結合MYC基因座(例如MYC轉錄區域、MYC啟動子，或包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列或近接於該錨定序列的序列)；及視情況選用之效應部分，例如本文所描述之效應部分；

藉此治療該個體的該肝病。

449. 如實施例447之方法，其進一步包含向該個體投與第二表現抑制子，該第二表現抑制子包含：靶向部分，該靶向部分結合包含目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列；及視情況選用之第二效應部分，例如本文所描述之效應部分，例如KRAB；

藉此治療該個體的該肝病。

450. 一種治療有需要之個體之肝病的方法，該方法包含：

將如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物投與該個體，

藉此治療該個體的該肝病。

451. 如實施例450之方法，其中該肝病為慢性肝病。

452. 如實施例450或451之方法，其中肝病為病毒性或酒精相關的。

453. 如實施例450-452中任一項之方法，其中該肝病為肝炎或肝細胞癌。

454. 如實施例453之方法，其中肝細胞癌選自HCC亞型S1、HCC亞型S2或HCC亞型S3。

455. 如實施例453或454之方法，其中該肝細胞癌係HCC S1。

456. 如實施例453或454之方法，其中該肝細胞癌係HCC S2。

457. 如實施例450-456中任一項之方法，其中該肝病係由B型肝炎病毒或C型肝炎病毒引起。

458. 一種治療有需要之個體之肺病的方法，該方法包含：

向該個體投與表現抑制子，其中該表現抑制子包含靶向部分，該靶向部分結合MYC基因座(例如MYC轉錄區域、MYC啟動子，或包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列或近接於該錨定序列的序列)；及視情況選用之效應部分，例如本文所描述之效應部分；

藉此治療該個體之該肺病。

459. 如實施例458之方法，其進一步包含向該個體投與第二表現抑制子，該第二表現抑制子包含：靶向部分，該靶向部分結合位於目標基因(例如MYC)之超級強化子區域中的基因體基因座；及視情況選用之第二效

應部分，例如本文所描述之效應部分，例如KRAB；

藉此治療該個體之該肺病。

460. 一種治療有需要之個體之肺病的方法，該方法包含：

將如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物投與該個體，

藉此治療該個體之該肺病。

461. 如實施例459或460之方法，其中肺病為癌症，例如肺癌，例如肺癌瘤，例如非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

462. 如實施例425-461中任一項之方法，其中接觸或投與包含向個體靜脈內投與。

463. 如實施例425-462中任一項之方法，其中接觸或投與包含腫瘤內遞送(例如注射)。

464. 如實施例425-463中任一項之方法，其中癌症之特徵在於MYC表現相對於參考表現量(例如相對於參考細胞之MYC表現，例如個體之在其他方面類似之非癌細胞)增加。

465. 如實施例426-464中任一項之方法，其中該癌症之特徵在於MYC基因之一部分或全部之複製。

466. 如實施例426-465中任一項之方法，其中癌症選自結腸直腸癌、乳癌、AML、前列腺癌、神經母細胞瘤、肺癌、子宮內膜癌、肝癌、淋巴瘤(例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma))、子宮頸癌或胃癌。

467. 如實施例426-466中任一項之方法，其中癌症為人類絨毛膜激性腺素(hGG)分泌癌症。

468. 如實施例426-467中任一項之方法，其中該癌症為肝癌。

469. 如實施例426-468中任一項之方法，其中癌症為非反應性癌症，例如非反應性肝癌。

470. 如實施例426-469中任一項之方法，其中該癌症為非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

471. 如實施例426-470中任一項之方法，其中癌症過度表現α-胎蛋白(AFP) (例如相對於參考細胞的AFP表現，例如個體之在其他方面類似的非癌細胞)。

472. 如實施例431-471中任一項之方法，其中癌症細胞之特徵在於存在例如包含MYC基因或包含含有MYC基因之錨定序列介導性接合體的超級強化子，其中視情況該癌症選自肝癌、結腸直腸癌、乳癌、AML、前列腺癌、神經母細胞瘤、肺癌或子宮內膜癌。

473. 如實施例472之方法，其中表現抑制子(例如第二表現抑制子)結合包含MYC基因之錨定序列介導性接合體(ASMC)的錨定序列，或結合近接於該錨定序列的序列。

474. 如實施例426-473中任一項之方法，其中癌症細胞之特徵在於不存在包含MYC基因或包含含有MYC基因的錨定序列介導性接合體的超級強化子。

475. 如實施例474之方法，其中表現抑制子(例如第一表現抑制子)結合MYC啟動子。

476. 如實施例426-475中任一項之方法，其中該癌症包含：包含超級強化子的細胞，該超級強化子包含MYC基因或包含含有MYC基因的錨定序列介導性接合體；及不包含超級強化子的細胞，該超級強化子包含

MYC基因或包含含有MYC基因的錨定序列介導性接合體。

477. 如實施例426-476中任一項之方法，其中該癌症包含以MYC表現相對於參考表現量(例如相對於參考細胞的MYC表現，例如該個體之在其他方面類似的非癌細胞)增加為特徵的細胞，及不以MYC表現相對於參考表現量(例如相對於參考細胞的MYC表現，例如該個體之在其他方面類似的非癌細胞)增加為特徵，例如具有正常的MYC表現的細胞。

478. 如實施例426-477中任一項之方法，其中將表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物作為單藥療法投與。

479. 如實施例426-478中任一項之方法，其包含向個體投與複數個劑量之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物，例如至少2、3、4、5或6個劑量。

480. 如實施例426-479中任一項之方法，其包含以5天間隔向該個體投與複數個劑量之該表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子或醫藥組合物。

481. 如實施例426-480中任一項之方法，其包含：

a)首先向該個體投與第一複數個劑量的本文所描述(例如實施例1-424中任一項)之表現抑制子或系統，其中視情況，在第一複數個劑量中之前一劑量之後的第5天投與第一複數個劑量中的各後續劑量；

b)其次，停止投與該表現抑制子或系統一段時間(「藥物假期」)，例如約2週，及

c)第三，向該個體投與第二複數個劑量的該表現抑制子或系統，其中視情況，在該第二複數個劑量中之前一劑量之後的第5天，投與該第二複數個劑量中的後續劑量。

482. 如實施例481之方法，其中第一複數個劑量包含4個劑量。

483. 如實施例480或481之方法，其中第二複數個劑量包含2個劑量。

484. 如實施例481-483中任一項之方法，其中個體在該藥物假期期間完全不接受治療劑。

485. 如實施例481-484中任一項之方法，其中該個體在該藥物假期期間接受第二治療劑。

486. 如實施例481-485中任一項之方法，其中該藥物假期為第一複數個劑量中之劑量投與之間的時間的至少兩倍。

487. 如實施例481-487中任一項之方法，其中該藥物假期為第二複數個劑量中之劑量投與之間的時間的至少兩倍。

488. 如實施例426-487中任一項之方法，其中在用表現抑制子或系統治療後腫瘤體積降低至不可偵測之水平。

489. 如實施例426-488中任一項之方法，腫瘤體積在停止用表現抑制子或系統治療之後降低(例如降低至不可偵測水平)。

490. 如實施例425-489中任一項之方法，其中癌症不會變得對表現抑制子或系統具有耐藥性，或在10、20、30、40、50或60天之時段內不會變得對表現抑制子或系統具有耐藥性。

491. 如實施例425-490中任一項之方法，其中癌細胞具有功能性細胞凋亡路徑。

492. 如實施例425-491中任一項之方法，其中癌細胞具有功能性凋亡蛋白酶3。

493. 如實施例492之方法，其中在向個體投與表現抑制子或系統下

癌細胞中之凋亡蛋白酶3上調。

494. 如實施例425-493中任一項之方法，其中在向個體投與表現抑制子或系統下癌細胞中之Ki67下調。

495. 如實施例425-494中任一項之方法，其中在向個體投與表現抑制子或系統下癌細胞增殖降低。

496. 如實施例425-495中任一項之方法，其中該方法進一步包含：

a. 使該細胞與第二治療劑接觸，或

b. 向該個體投與第二治療劑。

497. 如實施例496之方法，其中該第二治療劑不為結合MYC啟動子之表現抑制子。

498. 如實施例496或497之方法，其中第二治療劑不為如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、融合蛋白、核酸、載體、反應混合物、醫藥組合物或脂質奈米粒子。

498. 如實施例495-497中任一項之方法，其中第二治療劑為如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、融合蛋白、核酸、載體、反應混合物、醫藥組合物或脂質奈米粒子。

500. 如實施例496-498中任一項之方法，其中該第二治療劑為免疫療法、免疫檢查點及抗血管內皮生長因子療法中之一或兩者、全身化學療法、酪胺酸激酶抑制劑(例如索拉非尼)、促分裂原活化蛋白激酶激酶抑制劑(MEK抑制劑)，例如曲美替尼，或溴域抑制劑，例如BET抑制劑，例如JQ1或必納昔布。

501. 如實施例496-500中任一項之方法，其中第二治療劑為酪胺酸激酶抑制劑，例如索拉非尼。

502. 如實施例496-500中任一項之方法，其中該第二治療劑為溴域抑制劑，例如BET抑制劑，例如JQ1、必納昔布或BET 672。

503. 如實施例496-500中任一項之方法，其中第二治療劑為促分裂原活化蛋白激酶激酶抑制劑(MEK抑制劑)，例如曲美替尼。

504. 如實施例496-503中任一項之方法，其中該方法進一步包含向該個體投與額外療法。

505. 如實施例504之方法，其中額外療法包含手術切除正位肝臟移植、射頻消融、光動力學療法(PDT)、雷射療法、近接療法、放射療法、經導管動脈化療栓塞或放射栓塞，或立體定向放射療法。

506. 如實施例496-505中任一項之方法，其中該第二治療劑係選自檢查點抑制劑或小分子。

507. 如實施例496-506中任一項之方法，其中該第二治療劑為化學治療劑，例如激酶抑制劑或溴域抑制劑，例如BET抑制劑。

508. 如實施例506或507之方法，其中第二治療劑係選自索拉非尼、JQ1、BET672、必納昔布或曲美替尼。

509. 如實施例496-507中任一項之方法，其中該表現抑制子、系統或核酸及該第二治療劑係同時投與。

510. 如實施例496-509中任一項之方法，其中該表現抑制子、系統或核酸及該第二治療劑係依序投與。

511. 如實施例504-509中任一項之方法，其中該額外療法同時投與。

512. 如實施例504-510中任一項之方法，其中該額外療法依序投與。

513. 如實施例496-509中任一項之方法，其中第二治療劑係與如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子、醫藥組合物或反應混合物同時投與。

514. 如實施例496-513中任一項之方法，其中第二治療劑係與如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、核酸、載體、脂質奈米粒子、醫藥組合物或反應混合物連續投與。

515. 如實施例496-514中任一項之方法，其中該表現抑制子、系統或核酸係靜脈內投與，且該第二療法係經口投與。

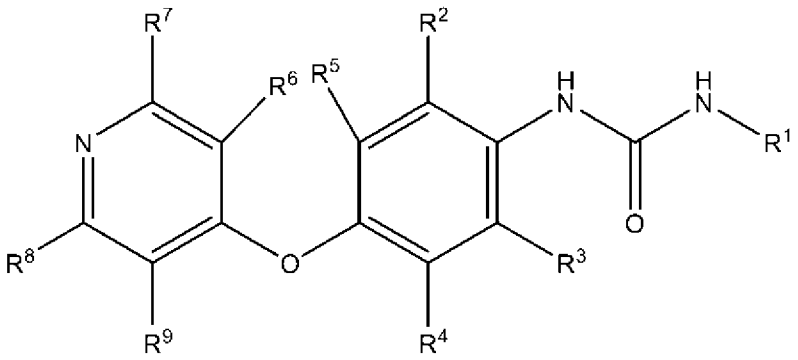
516. 如前述實施例中任一項之方法，其中該癌症為耐藥性或難治性之癌症。

517. 如前述實施例中任一項之方法，其中該癌症對激酶抑制劑(例如抑制VEGFR、PDGFR或RAF激酶中之一或多者的激酶抑制劑，例如索拉非尼)具有耐藥性或難治性。

518. 如前述實施例中任一項之方法，其中個體具有MYC超級強化子之擴增。

519. 一種套組，其包含：包含組合物的容器，該組合物包含如實施例1-424中任一項之表現抑制子、系統、一或多種編碼該系統或表現抑制子的核酸、載體、脂質奈米粒子、反應混合物或醫藥組合物；及一組說明書，其包含至少一種使用該組合物調節(例如減少)細胞內之MYC基因表現的方法。

520. 如實施例425-518中任一項之方法或如實施例424之醫藥組合物，其中方法包含投與，或醫藥組合物進一步包含具有式(I)之通式結構之化合物：



其中：

R^1為烷基、環烷基或芳基；

R^2為鹵基、烷基或H；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

521. 如實施例520之方法或醫藥組合物，其中R^1為烷基或環烷基。

522. 如實施例520或521中任一項之方法或醫藥組合物，其中R^1=環丙烷。

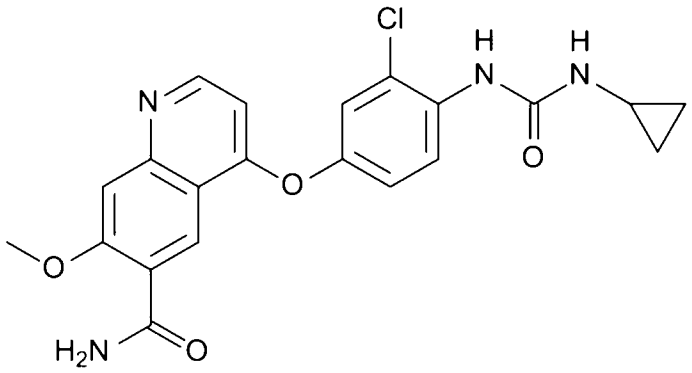
523. 如實施例520-522中任一項之方法或醫藥組合物，其中R^2為鹵基。

524. 如實施例520-523中任一項之方法或醫藥組合物，其中R^2=Cl。

525. 如實施例520-524中任一項之方法或醫藥組合物，其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自為H。

526. 如實施例520-525中任一項之方法或醫藥組合物，其中該經取代之芳族環為經取代之苯環。

527. 如實施例520-526中任一項之方法或醫藥組合物，其中式(I)化合物包含：



，

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

528. 如實施例520-527中任一項之方法或醫藥組合物，其中該式(I)化合物係經口投與。

529. 如實施例520-528中任一項之方法或醫藥組合物，其中該式(I)化合物以6至10 (例如約8)、10至14 (例如約12) mg或約8至24 mg/天之劑量投與。

530. 如實施例520-529中任一項之方法，其中該癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤或繼發性肝癌。

531. 如實施例520-530中任一項之方法，其中該核酸包含RNA，例如mRNA。

532. 如實施例520-531中任一項之方法，其中

該第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83之序列之至少16、17、18、19或20個核苷酸的基因體基因座，及

該表現抑制子包含該第一效應部分，其中該第一效應部分包含DNA甲基轉移酶。

533. 如實施例532之方法，其中該第一靶向部分包含鋅指域。

534. 如實施例532或539之方法，其中該第一靶向部分包含根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%

一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

535. 如實施例531-534中任一項之方法，其中該第一效應部分包含MQ1或其功能變異體或片段。

536. 如實施例531-535中任一項之方法，其中該第一效應部分包含SEQ ID NO: 19或87之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

537. 如實施例531-536中任一項之方法，其中該第一效應部分包含SEQ ID NO: 129之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

538. 如實施例531-537中任一項之方法，其中該RNA包含編碼該第一靶向部分之核苷酸序列，其中編碼該第一靶向部分之該核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 131之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

539. 如實施例531-538中任一項之方法，其中該RNA包含編碼該第一效應部分之核苷酸序列，其中編碼該第一效應部分之該核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

540. 如實施例531-539中任一項之方法，其中該RNA包含根據SEQ

ID NO: 130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

541. 如實施例531-540中任一項之方法，其中該RNA進一步編碼第二表現抑制子，其中該第二表現抑制子包含：

結合第二基因體基因座之第二靶向部分，及

第二效應部分。

542. 如實施例541之方法，其中該第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 77之序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之第二基因體基因座。

543. 如實施例541或542之方法，其中該第二靶向部分包含鋅指域。

544. 如實施例541-543中任一項之方法，其中該第二靶向部分包含根據SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

545. 如實施例541-544中任一項之方法，其中該第二效應部分包含KRAB或其功能變異體或片段。

546. 如實施例541-545中任一項之方法，其中該第二效應部分包含根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

547. 如實施例541-546中任一項之方法，其中該第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 24之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、

99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

548. 如實施例541-547中任一項之方法，其中該RNA包含根據SEQ ID NO: 113之核苷酸序列。

549. 如實施例520-548中任一項之方法，其中該核酸調配於脂質奈米粒子(LNP)中，其中視情況該核酸囊封在該等LNP內部。

550. 如實施例520-549中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)以IV輸注形式投與，例如歷經80至120分鐘投與，例如每2週投與。

551. 如實施例520-550中任一項之方法，其中該核酸以約0.001 mg/kg至1.5 mg/kg或約0.002 mg/kg至1.5 mg/kg之劑量投與，例如每1、2、3、4、5、6或7週投與。

552. 如實施例520-551中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)及具有式(I)之通式結構之該化合物在不同天投與。

553. 如實施例520-552中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)及具有式(I)之通式結構之該化合物在同一天投與。

554. 如實施例553之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)的投與係在具有式(I)或式(II)之通式結構之該化合物的投與之前。

555. 如實施例553或554之方法，其中具有式(I)或式(II)之通式結構的該化合物係在完成投與編碼表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如

mRNA)之後1至24小時之間投與。

【0012】

定義

一(a/an)、該(the)：如本文所用，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括複數個提及物。

【0013】 ***藥劑***：如本文所用，術語「藥劑」可用於指任何化學類別的化合物或實體，包括例如多肽、核酸、醣、脂質、小分子、金屬，或其組合或複合物。如熟習此項技術者自上下文將顯而易知，在一些實施例中，該術語可用於指一種實體，該實體為或包含細胞或生物體，或其部分、萃取物或組分。替代地或另外，如熟習此項技術者根據上下文將瞭解，在一些實施例中，該術語可用於指在自然中發現且/或從自然獲得的天然產物。在一些實施例中，再次如熟習此項技術者根據上下文將瞭解，該術語可用於指一或多種人造實體，其經設計、工程改造且/或經由人類手工操作來產生且/或在自然中未發現。在一些實施例中，藥劑可以分離或純形式使用；在一些實施例中，藥劑可以粗物質形式使用。在一些實施例中，有潛力的藥劑可以集合或庫形式，例如可經篩選以鑑別或表徵其內之活性劑之形式提供。在一些實施例中，術語「藥劑」可指為或包含聚合物的化合物或實體；在一些實施例中，該術語可指包含一或多種聚合物部分的化合物或實體。在一些實施例中，術語「藥劑」可指不為聚合物及/或實質上不含任何聚合物及/或實質上不含一或多種特定聚合部分之化合物或實體。在一些實施例中，該術語可指缺乏或實質上不含任何聚合部分之化合物或實體。

【0014】 ***錨定序列***：如本文所用，術語「錨定序列」係指被成核劑

識別的核酸序列，該成核劑充分結合以形成錨定序列介導性接合體，例如複合物。在一些實施例中，錨定序列包含一或多個CTCF結合模體。在一些實施例中，錨定序列不位於基因編碼區內。在一些實施例中，錨定序列位於基因間區域內。在一些實施例中，錨定序列不位於強化子或啟動子內。在一些實施例中，錨定序列位於距任何轉錄起始部位至少400 bp、至少450 bp、至少500 bp、至少550 bp、至少600 bp、至少650 bp、至少700 bp、至少750 bp、至少800 bp、至少850 bp、至少900 bp、至少950 bp或至少1 kb處。在一些實施例中，錨定序列位於與基因體印跡、單對偶基因表現及/或單對偶基因表觀遺傳標記不相關的區域內。在一些實施例中，錨定序列具有一或多種選自以下的功能，結合內源成核多肽(例如CTCF)、與第二錨定序列相互作用以形成錨定序列介導性接合體，或隔絕錨定序列介導性接合體外部的強化子。在本發明的一些實施例中，提供可特異性靶向一或多種特定錨定序列、而不靶向其他錨定序列(例如在不同背景中可以含有成核劑(例如CTCF)結合模體的序列)的技術；此類所靶向的錨定序列可稱為「目標錨定序列」。在一些實施例中，調節目標錨定序列的序列及/或活性，而不調節可作為靶向錨定序列存在於同一系統中(例如存在於同一細胞中及/或在一些實施例中，存在於同一核酸分子(例如同一染色體)上)之一或多種其他錨定序列的序列及/或活性。在一些實施例中，錨定序列包含或為成核多肽結合模體。在一些實施例中，錨定序列相鄰於成核多肽結合模體。

【0015】 ***錨定序列介導性接合體***：如本文所用，術語「錨定序列介導性接合體」係指DNA結構，在一些情況下係指複合物，其經由一或多種多肽(諸如成核多肽)或一或多種蛋白質及/或核酸實體(諸如RNA或

DNA)對DNA中之至少兩種錨定序列的實體相互作用或結合而出現及/或維持，該一或多種多肽或一或多種蛋白質及/或核酸實體結合錨定序列以使得錨定序列之間能夠達成空間近接及功能關聯(參見例如圖1)。

【0016】 ***相關/結合(associated with)***：如該術語在本文中所用，若兩個事件或實體中之一者的存在、含量、形式及/或功能與另一者相關，則該兩個事件或實體彼此「相關(associated)」。舉例而言，在一些實施例中，若特定實體(例如多肽、基因標誌、代謝物、微生物等)的存在、含量、形式及/或功能與特定疾病、病症或病狀的發生率及/或對疾病、病症或病狀的易感性(例如在整個相關群體中)有關，則認為該特定實體與該疾病、病症或病狀相關。在一些實施例中，若兩個或更多個實體直接或間接相互作用，使得其彼此具有及/或保持實體接近性，則其彼此實體上「結合(associated)」。在一些實施例中，彼此實體上結合之兩個或更多個實體彼此共價連接；在一些實施例中，彼此實體上結合之兩個或更多個實體彼此不共價連接，但以非共價形式結合，例如藉助於氫鍵、凡得瓦爾力相互作用(van der Waals interaction)、疏水相互作用、磁性及其組合。在一些實施例中，當核酸至少部分地處於目標基因體或轉錄複合物內且目標基因體或轉錄複合物的形成或破壞對DNA序列中之基因的表現有影響時，DNA序列與目標基因體或轉錄複合物「相關」。

【0017】 ***效應域之生物活性部分***：如本文所用，「效應域之生物活性部分」為維持效應域之功能(例如完全地、部分地、最低程度地維持該功能)的部分(例如「最小」或「核心」域)。

【0018】 ***域***：如本文所用，術語「域」係指實體的一段或一部分。在一些實施例中，「域」與實體的特定結構特徵及/或功能特徵相關，使

得當域在實體上與其親代實體的其餘部分分離時，其實質上或完全地保持特定結構特徵及/或功能特徵。替代或另外地，在一些實施例中，域可為實體的一部分或包括實體的一部分，其當與(親代)實體分離且與不同(接受者)實體連接時，實質上保持及/或賦予接受者實體一或多種結構特徵及/或功能特徵，該等特徵為其在親代實體中的特徵。在一些實施例中，域為或包含分子(例如小分子、碳水化合物、脂質、核酸、多肽等)的一段或一部分。在一些實施例中，域為多肽的一段或包含多肽的一段。在一些此類實施例中，域的特徵為特定的結構元件(例如特定胺基酸序列或序列模體、α-螺旋特徵、β-摺疊特徵、捲曲螺旋特徵、無規捲曲特徵等)，及/或特定功能特徵(例如結合活性、酶活性、摺疊活性、信號傳導活性等)。

【0019】 ***效應部分***：如本文所用，術語「效應部分」係指當定位於細胞核中的適當部位時，能夠改變目標基因表現的域。在一些實施例中，效應部分募集轉錄機器的組分。在一些實施例中，效應部分抑制轉錄因子或表現抑制因子的組分募集。在一些實施例中，效應部分包含表觀遺傳修飾部分(例如以表觀遺傳方式修飾目標DNA序列)。

【0020】 ***表觀遺傳修飾部分***：如本文所用，「表觀遺傳修飾部分」係指當表觀遺傳修飾部分適當地定位於核酸(例如藉由靶向部分)時，改變以下的域：i)染色質的結構，例如二維結構；及/或ii)表觀遺傳標記(例如DNA甲基化、組蛋白甲基化、組蛋白乙醯化、組蛋白類小泛素化、組蛋白磷酸化及RNA相關緘默化中的一或多者)。在一些實施例中，表觀遺傳修飾部分包含影響一或多種表觀遺傳標記(例如提高或降低其水平)的酶或其功能片段或變異體。在一些實施例中，表觀遺傳修飾部分包含DNA甲基轉移酶、組蛋白甲基轉移酶、CREB結合蛋白(CBP)，或其中任一者之

功能片段。

【0021】 ***表現控制序列***：如本文所用，術語「表現控制序列」係指增加或減少基因轉錄的核酸序列且包括但不限於啟動子及強化子。「強化序列」係指表現控制序列的一種亞型且增加基因轉錄的可能性。「緘默或抑制子序列」係指表現控制序列的一種亞型且降低基因轉錄的可能性。

【0022】 ***表現抑制子***：如本文所用，術語「表現抑制子」係指具有一或多種功能性的藥劑或實體，其減少細胞中的目標基因表現且特異性結合DNA序列(例如與目標基因或可操作地連接至目標基因之轉錄控制元件相關的DNA序列)。表現抑制子包含至少一個靶向部分及視情況選用之一個效應部分。

【0023】 ***表現抑制系統***：如本文所用，術語「表現抑制系統」係指減少細胞中之目標基因表現的複數種表現抑制子。在一些實施例中，表現抑制系統包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子與第二表現抑制子(或編碼第一表現抑制子及第二表現抑制子的核酸)一起存在於單一組合物、混合物或醫藥組合物中。在一些實施例中，表現抑制系統包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子及第二表現抑制子(或編碼第一表現抑制子及第二表現抑制子的核酸)存在於各別的組合物或醫藥組合物中。在一些實施例中，第一表現抑制子與第二表現抑制子同時存在於相同細胞中。在一些實施例中，第一表現抑制子與第二表現抑制子並非同時存在於相同細胞中，例如其依序存在。舉例而言，第一表現抑制子可在細胞中存在第一時段，且接著，第二表現抑制子可在細胞中存在第二時段，其中第一時段與第二時段可重疊或不重疊。

【0024】 ***融合分子***：如本文所用，術語「融合分子」係指一種化合

物，其包含共價連接的兩個或更多個部分，例如靶向部分及效應部分。融合分子及其部分可包含多肽、核酸、聚糖、小分子或本文所描述之其他組分的任何組合(例如靶向部分可包含核酸且效應部分可包含多肽)。在一些實施例中，融合分子為融合蛋白，例如包含一或多個經由肽鍵共價連接的多肽域。在一些實施例中，融合分子為結合物分子，其包含藉由除肽鍵或磷酸二酯鍵之外之共價鍵連接的靶向部分與效應部分(例如包含核酸的靶向部分與包含多肽的效應部分藉由除肽鍵或磷酸二酯鍵之外的共價鍵連接)。在一些實施例中，表現抑制子為融合分子或包含融合分子。

【0025】 ***基因體複合物***：如本文所用，術語「基因體複合物」為一種複合物，其經由複數種蛋白質及/或其他組分(潛在地包括基因體序列元件)之間的相互作用使一或多個染色體上彼此間隔開的兩個基因體序列元件結合在一起。在一些實施例中，基因體序列元件為複合物之一或多種蛋白質組分所結合的錨定序列。在一些實施例中，基因體複合物可包含錨定序列介導性接合體。在一些實施例中，基因體序列元件可為或包含CTCF結合模體、啟動子及/或強化子。在一些實施例中，基因體序列元件包括啟動子及/或調節部位(例如強化子)中之至少一或兩者。在一些實施例中，複合物形成在基因體序列元件處成核且/或藉由一或多種蛋白質組分結合基因體序列元件而成核。如熟習此項技術者所瞭解，在一些實施例中，基因體部位經由複合物形成而發生的共定位(例如接合)使基因體序列元件處或附近的DNA拓樸結構(在一些實施例中，包括其間的DNA拓樸結構)發生改變。在一些實施例中，基因體複合物包含含有一或多個環的錨定序列介導性接合體。在一些實施例中，如本文所描述之基因體複合物藉由成核多肽(諸如CTCF及/或黏合素)發生成核。在一些實施例中，本文所描述之

基因體複合物可包括例如以下中之一或多者：CTCF、黏合素、非編碼RNA(例如eRNA)、轉錄機制蛋白質(例如RNA聚合酶、一或多種轉錄因子，其例如選自由以下組成之群：TFIIA、TFIIB、TFIID、TFIIE、TFIIF、TFIIH等)、轉錄調節因子(例如介體、P300、強化子結合蛋白、抑制子結合蛋白、組蛋白修飾劑等)等。在一些實施例中，本文所描述之基因體複合物包括一或多種多肽組分及/或一或多種核酸組分(例如一或多種RNA組分)，在一些實施例中，其可彼此相互作用及/或與一或多個基因體序列元件(例如錨定序列、啟動子序列、調節序列(例如強化子序列))相互作用以便將一連串基因體DNA限定於在不形成該複合物時其不會呈現之拓樸組態(例如環)。

【0026】 ***部分***：如本文所用，術語「部分」係指具有如本文中所描述之特定結構及/或活性的經定義化學基團或實體。

【0027】 ***調節劑***：如本文所用，術語「調節劑」係指包含一或多個靶向部分及一或多個效應部分的藥劑，其能夠改變(例如增加或減少)目標基因(例如MYC)表現。

【0028】 ***MYC***：如本文所用，術語「MYC基因座」係指編碼MYC多肽(例如NCBI登錄號NP002458.2中所揭示的多肽，或其突變體)的人類基因體之一部分、可操作地連接至MYC的啟動子(「MYC啟動子」)，及形成包含MYC基因之ASMC的錨定序列。在一些實施例中，MYC基因座編碼具有NCBI登錄號NM-002467的核酸。在一些實施例中，MYC基因為原癌基因，且在一些實施例中，MYC基因為致癌基因。在某些情況下，MYC基因發現於染色體8上的8q24.21處。在某些情況下，MYC基因始於距短臂末端(pter) 128,816,862 bp處且終止於距短臂末端128,822,856 bp

處。在某些情況下，MYC基因為約6 kb。在某些情況下，MYC基因編碼至少八種各別mRNA序列：5種交替剪接變異體及3種非剪接變異體。

【0029】***核酸***：如本文所用，術語「核酸」在其最廣泛意義上係指併入或可併入寡核苷酸鏈中之任何化合物及/或物質。在一些實施例中，核酸為經由磷酸二酯鍵聯併入或可併入寡核苷酸鏈中之化合物及/或物質。如自上下文將顯而易知，在一些實施例中，「*核酸*」係指個別核酸殘基(例如核苷酸及/或核苷)；在一些實施例中，「*核酸*」係指包含個別核酸殘基的寡核苷酸鏈。在一些實施例中，「*核酸*」為或包含RNA；在一些實施例中，「*核酸*」為或包含DNA。在一些實施例中，核酸為、包含一或多個天然核酸殘基或由一或多個天然核酸殘基組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核酸類似物或由一或多種核酸類似物組成。在一些實施例中，核酸類似物與核酸的不同之處在於其不使用磷酸二酯主鏈。舉例而言，在一些實施例中，核酸為、包含或由一或多個「*肽核酸*」組成，其在此項技術中已知且主鏈中以肽鍵代替磷酸二酯鍵，其皆被視為在本發明之範疇內。替代或另外地，在一些實施例中，核酸具有一或多個硫代磷酸酯鍵聯及/或5'-N-胺基亞磷酸酯鍵聯而非磷酸二酯鍵。在一些實施例中，核酸為、包含或由一或多種天然核苷(例如腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷及去氧胞苷)組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核苷類似物(例如2-胺基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-尿苷、2-胺基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞嘧啶核苷、C5-甲基胞嘧啶核苷、2-胺基腺苷、7-脫氮腺苷、7-脫氮鳥苷、8-側氧基腺苷、8-側氧基

鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤、2-硫代胞嘧啶核苷、甲基化鹼基、插入鹼基及其組合)或由一或多種核苷類似物組成。在一些實施例中，相較於天然核酸中之糖，核酸包含一或多種經修飾之糖(例如2'-氟核糖、核糖、2'-去氧核糖、阿拉伯糖及己醣)。在一些實施例中，核酸具有編碼功能性基因產物(諸如RNA或蛋白質)的核苷酸序列。在一些實施例中，核酸包括一或多個內含子。在一些實施例中，核酸藉由以下中之一或多者製備：自天然來源分離、基於互補模板藉由聚合進行酶合成(活體內或活體外)、在重組細胞或系統中複製，及化學合成。在一些實施例中，核酸具有至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、20、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個或更多個殘基的長度。在一些實施例中，核酸部分地或全部地為單股；在一些實施例中，核酸部分地或全部地為雙股。在一些實施例中，核酸具有包含至少一個元件的核苷酸序列，該至少一個元件編碼或為編碼多肽之序列的補體。在一些實施例中，核酸具有酶活性。

【0030】 ***成核多肽***：如本文所用，術語「成核多肽」，或如本文所用，「接合體成核多肽」係指直接地或間接地與錨定序列結合且可與一或多種接合體成核多肽相互作用(可與錨定序列或其他核酸相互作用)以形成二聚體(或更高階結構)的蛋白質，該二聚體包含彼此可相同或可不相同的兩種或更多種此類接合體成核多肽。當與不同錨定序列結合的接合體成核多肽彼此間結合使得不同錨定序列在實體上維持彼此間近接時，藉此產生

的結構為錨定序列介導之接合體。亦即，一種成核多肽-錨定序列與另一成核多肽-錨定序列在實體上緊密近接而相互作用，產生始於且終止於錨定序列的錨定序列介導性接合體(例如在一些情況下，為DNA環)。熟習此項技術者閱讀本說明書將立即瞭解，諸如「成核多肽」、「成核分子」、「成核蛋白質」、「接合體成核蛋白質」等術語有時可用於指接合體成核多肽。熟習此項技術者閱讀本說明書將類似地立即瞭解，兩種或更多種接合體成核多肽的組合體集合(在一些實施例中，其可包括相同藥劑的多個複本及/或在一些實施例中，複數種不同藥劑中之一或多者或各者)可稱為「複合物」、「二聚體」、「多聚體」等。

【0031】 ***可操作地連接***：如本文所用，片語「可操作地連接」係指一種併接，其中所描述組分呈允許其以其預定方式發揮作用的關係。「*可操作地連接*」至功能元件(例如基因)的轉錄控制元件係以在與轉錄控制元件相容之條件下達成功能元件(例如基因)表現及/或活性的方式結合。在一些實施例中，「*可操作地連接*」的轉錄控制元件與所關注之編碼元件(例如基因)鄰接(例如共價連接)；在一些實施例中，可操作地連接的轉錄控制元件相對於所關注之功能元件(例如基因)以反式發揮作用或在距其一定距離處以其他方式發揮作用。在一些實施例中，可操作地連接意謂同一核酸分子上包含兩種核酸序列。在另一實施例中，可操作地連接可進一步意謂兩種核酸序列在同一核酸分子上彼此近接，例如彼此在1000、500、100、50或10個鹼基對內或彼此直接相鄰。

【0032】 ***肽、多肽、蛋白質***：如本文所用，術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」係指包含藉由肽鍵或藉由除肽鍵之外的方式共價連接之胺基酸殘基的化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且對可構成蛋白

質或肽序列之胺基酸的最大數目無限制。多肽包括包含兩個或更多個胺基酸的任何肽或蛋白質，該等胺基酸彼此藉由肽鍵接合或藉由除肽鍵之外的方式接合。如本文所使用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱為例如肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱為蛋白質，其存在多種類型)。

【0033】 ***醫藥組合物***：如本文所用，術語「醫藥組合物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配的活性劑(例如調節劑，例如破壞劑)。在一些實施例中，活性劑以適合投與之單位劑量的量存在於治療方案中，其在向相關群體投與時顯示出統計學上顯著之實現預定治療作用的機率。在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配為用於以固體或液體形式投與，包括適宜於以下之彼等醫藥組合物：經口投與，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如靶向經頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑)、集團、散劑、顆粒、用於向舌施用之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式投與；局部施用，例如以施用至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼劑或噴霧形式施用；陰道內或直腸內，例如以子宮托、乳膏或泡沫形式；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及/或向其他黏膜表面。

【0034】 ***近接***：如本文所用，「近接」係指兩個部位(例如核酸部位)接近，使得表現抑制子在第一部位的結合及/或表現抑制子對第一部位的修飾就對另一部位的結合及/或修飾而言將產生相同或實質上相同的作用。舉例而言，靶向部分可結合近接於強化子(第二部位)的第一部位，且與該靶向部分結合的效應部分可以表觀遺傳方式修飾第一部位，以便調節強化子對目標基因表現的影響，從而與結合及/或修飾第二部位(強化子序

列)之情況實質上相同。在一些實施例中，近接於目標基因(例如外顯子、內含子，或目標基因內的剪接部位)、近接於可操作地連接至目標基因之轉錄控制元件或近接於錨定序列的部位為距離目標基因(例如外顯子、內含子，或目標基因內的剪接部位)、轉錄控制元件或錨定序列小於5000、4000、3000、2000、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、100、50或25個鹼基對(且視情況，距離目標基因(例如外顯子、內含子，或目標基因內的剪接部位)、轉錄控制元件或錨定序列至少20、25、50、100、200或300個鹼基對)。

【0035】 ***特異性***：熟習此項技術者應瞭解，如本文所用，術語「特異性」當提及一種具有活性的藥劑時，意謂該藥劑對潛在目標實體或狀態之間可加以區分。舉例而言，在一些實施例中，若藥劑在一或多種競爭替代目標存在下優先與其目標結合，則將其稱為「特異性」結合該目標。在一些實施例中，特異性相互作用取決於目標實體之特定結構特徵(例如抗原決定基、裂隙、結合部位)的存在。應瞭解，特異性不必為絕對的。在一些實施例中，特異性可相對於結合劑對一或多個其他潛在目標實體(例如競爭者)之特異性來評估。在一些實施例中，特異性係相對於參考特異性結合劑之特異性來評估。在一些實施例中，特異性係相對於參考非特異性結合劑之特異性來評估。在一些實施例中，藥劑或實體在結合其目標實體之條件下不以可偵測方式結合競爭替代目標。在一些實施例中，相較於競爭替代目標，結合劑以更高結合速率、更低解離速率、增加之親和力、減少之解離及/或增加之穩定性結合其目標實體。

【0036】 ***特異性結合***：如本文所用，術語「特異性結合」係指在發生結合之環境中在可能的結合搭配物之間作出區分的能力。在一些實施例

中，當存在其他潛在目標時與一種特定目標相互作用之結合劑稱為「*特異性結合*」至與其相互作用之目標。在一些實施例中，藉由偵測或測定結合劑與其搭配物之間的結合程度來評估特異性結合；在一些實施例中，藉由偵測或測定結合劑-搭配物複合物的解離程度來評估特異性結合。在一些實施例中，藉由偵測或測定結合劑與替代相互作用競爭的能力來評估特異性結合，該替代相互作用發生於其搭配物與另一實體之間。在一些實施例中，藉由在整個濃度範圍內進行此類偵測或測定來評估特異性結合。

【0037】 ***實質上***：如本文所用，術語「實質上」係指展現全部或接近全部範圍或程度之所關注特徵或特性之定性條件。一般熟習此項技術者應瞭解，生物學及化學現象很少(若曾有)進行完全及/或繼續進行至完全或很少達成或避免絕對結果。因此，術語「實質上」在本文的一些實施例中可用於捕捉許多生物學及化學現象中固有之潛在缺乏完整性。

【0038】 ***症狀減少***：如本文所用，當特定疾病、病症或病狀之一或多種症狀的量值(例如強度、嚴重程度等)及/或頻率減少時，可使用片語「症狀減少」。在一些實施例中，將特定症狀發作的延遲視為症狀頻率降低之一種形式。

【0039】 ***目標***：一種藥劑或實體，若在其與另一種藥劑或實體彼此接觸的條件下特異性結合所靶向之藥劑或實體，則其根據本發明被視為「靶向」另一種藥劑或實體。在一些實施例中，舉例而言，抗體(或其抗原結合片段)靶向其同源抗原決定基或抗原。在一些實施例中，具有特定序列的核酸靶向序列實質上互補的核酸。

【0040】 ***目標基因***：如本文所用，術語「目標基因」意謂為了調節(例如調節表現)而被靶向的基因。在一些實施例中，目標基因為目標基因

體複合物的一部分(例如其基因體序列的至少一部分作為目標基因體複合物之一部分的基因，例如位於錨定序列介導性接合體的內部)，如本文所描述之一或多種調節劑靶向該基因體複合物。在一些實施例中，調節包含抑制目標基因的表現。在一些實施例中，藉由使目標基因或可操作地連接至目標基因的轉錄控制元件與本文所描述之表現抑制系統(例如表現抑制子)接觸來調節目標基因。在一些實施例中，目標基因異常表現(例如過度表現)於細胞，例如個體(例如患者)的細胞中。

【0041】 ***靶向部分***：如本文所用，術語「靶向部分」意謂特異性靶向(例如結合)基因體序列元件(例如表現控制序列或錨定序列)的藥劑或實體。在一些實施例中，基因體序列元件近接於且/或可操作地連接至目標基因(例如MYC)。

【0042】 ***治療劑***：如本文所用，片語「治療劑」係指當投與個體時，具有治療作用且/或引發所要生物學及/或藥理學作用的藥劑。在一些實施例中，治療劑為可用於緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或減小其一或多種症狀或特徵之發生率的任何物質。在一些實施例中，治療劑包含本文所描述之表現抑制系統，例如表現抑制子。在一些實施例中，治療劑包含編碼本文所描述之表現抑制系統(例如表現抑制子)的核酸。在一些實施例中，治療劑包含本文所描述之醫藥組合物。

【0043】 ***治療有效量***：如本文所用之術語「治療有效量」意謂當作為治療方案之一部分投與時可引發所要生物反應的物質(例如，治療劑、組合物及/或調配物)之量。在一些實施例中，物質之治療有效量為當投與患有或易患疾病、病症及/或病狀之個體時，足以治療、診斷、預防該疾

病、病症及/或病狀及/或延遲其發作的量。如一般熟習此項技術者將瞭解，物質的有效量可依據諸如所要生物學終點、待遞送的物質、目標細胞或組織等因素而變化。舉例而言，在一些實施例中，調配物中之化合物治療疾病、病症及/或病狀之有效量為緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其一或多種症狀或特徵之發生率的量。在一些實施例中，治療有效量以單次劑量投與；在一些實施例中，需要多次單位劑量以遞送治療有效量。

【0044】 ***鹵基***：如本文所用，術語「鹵基」表示選自溴、氯、碘及氟之鹵素。

【0045】 ***烷基***：如本文所用，術語「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成的直鏈或分支鏈烴鏈基團，其飽和或不飽和(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至二十四個碳原子(C_1-C_{24}烷基)、一至十二個碳原子(C_1-C_{12}烷基)、一至八個碳原子(C_1-C_8烷基)或一至六個碳原子(C_1-C_6烷基)，且藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外具體陳述，否則烷基視情況經取代。

【0046】 ***伸烷基***：如本文所用，術語「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指僅由碳和氫組成的將分子的其餘部分連接至基團的直鏈或分支鏈二價烴鏈，其飽和或不飽和(亦即，含有一或多個雙鍵(伸烯基)及/或參鍵(伸炔基))，且具有例如一至二十四個碳原子(C_1-C_{24}伸烷基)、一至十五個碳原子(C_1-C_{15}伸烷基)、一至十二個碳原子(C_1-C_{12}伸烷基)、一至八個碳原子

(C_1-C_8伸烷基)、一至六個碳原子(C_1-C_6伸烷基)、二至四個碳原子(C_2-C_4伸烷基)、一至兩個碳原子(C_1-C_2伸烷基)，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈可經由單鍵或雙鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵或雙鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任何兩個碳達成。除非在本說明書中另外特定說明，否則伸烷基鏈可視情況經取代。

【0047】 ***環烷基***：如本文所用，術語「環烷基」或「碳環」係指僅由碳原子及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基，其可包括稠合或橋連環系統，具有三至十五個碳原子，較佳具有三至十個碳原子，且其為飽和或不飽和的且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。單環基團可包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團可包括例如金剛烷基、降冰片基(norbomyl)、十氫萘基、7,7-二甲基雙環[2.2.1]庚基及其類似基團。除非本說明書中另外特定陳述，否則環烷基視情況經取代。

【0048】 ***伸環烷基***：如本文所用，術語「伸環烷基」係指二價環烷基。除非本說明書中另外特定陳述，否則伸環烷基可視情況經取代。

【0049】 ***伸環烯基***：如本文所用，除非另外規定，否則術語「伸環烯基」係指具有三至十個碳之二價碳環非芳族基團(例如C_3-C_{10}伸環烯基)。伸環烯基之非限制性實例可包括環丙-1-烯-1,2-二基；環丙-2-烯-1,1-二基；環丙-2-烯-1,2-二基；環丁-1-烯-1,2-二基；環丁-1-烯-1,3-二基；環丁-1-烯-1,4-二基；環丁-2-烯-1,1-二基；環丁-2-烯-1,4-二基；環戊-1-烯-1,2-二基；環戊-1-烯-1,3-二基；環戊-1-烯-1,4-二基；環戊-1-烯-

1,5-二基；環戊-2-烯-1,1-二基；環戊-2-烯-1,4-二基；環戊-2-烯-1,5-二基；環戊-3-烯-1,1-二基；環戊-1,3-二烯-1,2-二基；環戊-1,3-二烯-1,3-二基；環戊-1,3-二烯-1,4-二基；環戊-1,3-二烯-1,5-二基；環戊-1,3-二烯-5,5-二基；降萡二烯-1,2-二基；降萡二烯-1,3-二基；降萡二烯-1,4-二基；降萡二烯-1,7-二基；降萡二烯-2,3-二基；降萡二烯-2,5-二基；降萡二烯-2,6-二基；降萡二烯-2,7-二基；及降萡二烯-7,7-二基。伸環烯基未經取代或可如關於環烷基所描述經取代(例如視情況經取代之伸環烯基)。

【0050】 ***雜環基***：如本文所用，術語「雜環基」或「雜環」係指穩定的3員至18員非芳族環基團，其由二至十二個碳原子及一至六個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子組成。除非本說明書中另外具體說明，否則雜環基可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋連環系統；且雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化；且雜環基可為部分或完全飽和的。此類雜環基之實例可包括但不限於二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌啡基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌啡基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、奎寧環基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻味啉基、1-側氧基-硫代味啉基及1,1-二側氧基-硫代味啉基。除非在本說明書中另外特定說明，否則雜環基可視情況經取代。

【0051】 ***經取代***：如本文所用，術語「經取代」係指其中至少一個氫原子經與諸如但不限於以下的非氫原子鍵結而置換的以上基團(例如烷基、環烷基或雜環基)中的任一者：鹵素原子，諸如F、Cl、Br及I；側氧

基(=O)；羥基(-OH)；烷氧基(-OR^a，其中R^a為C_1-C_{12}烷基或環烷基)；羧基(-$OC(=O)R^a$或-$C(=O)OR^a$，其中R^a為H、C_1-C_{12}烷基或環烷基)；胺基(-NR^aR^b，其中R^a及R^b各自獨立地為H、C_1-C_{12}烷基或環烷基)；C_1-C_{12}烷基；及環烷基。在一些實施例中，取代基為C_1-C_{12}烷基。在其他實施例中，取代基為環烷基。在其他實施例中，取代基為諸如氟之鹵基。在其他實施例中，取代基為側氧基。在其他實施例中，取代基為羥基。在其他實施例中，取代基為烷氧基。在其他實施例中，取代基為羧基。在其他實施例中，取代基為胺基。

【0052】 ***視情況***：如本文所用，術語「視情況選用之」或「視情況」(例如，視情況經取代)意謂隨後描述的情況事件可能發生或可能不發生，且描述包括該事件或情況發生之情形及其不發生之情形。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意謂烷基可經取代或可未經取代且描述包括經取代之烷基及無取代之烷基。

【0053】 ***醫藥學上可接受之鹽***：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。

【0054】 ***醫藥學上可接受之酸加成鹽***：舉例而言，「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保持游離鹼之生物有效性及特性的彼等鹽，其合乎生物學或其他方面需要，且由以下形成：無機酸，諸如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；及有機酸，諸如但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄

糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似酸。

【0055】 ***醫藥學上可接受之鹼加成鹽***：術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要之鹽。此等鹽係由無機鹼或有機鹼與游離酸加成來製備。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。適合的無機鹽包括銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下各者之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基還原葡糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌啡、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。適合有機鹼包括異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

【0056】 ***立體異構體***：如本文所用，術語「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不可互換的不同三維結構之化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「鏡像異構體」，鏡像異構體

係指分子互為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

[0057] *互變異構體*：如本文所用，術語「互變異構體」係指質子自分子之一個原子轉移至同一分子之另一原子。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

[0058] *陽離子脂質*：如本文所用，術語「陽離子脂質」係指能夠帶正電之脂質。例示性陽離子脂質包括攜帶正電荷的一或多個胺基。例示性陽離子脂質為可離子化的，使得視pH而定，其可以帶正電或中性形式存在。陽離子脂質之離子化可影響脂質奈米粒子在不同pH條件下之表面電荷。此電荷狀態可影響血漿蛋白質吸收、血液清除率及組織分佈(Semple, S. C.等人，Adv. Drug Deliv Rev 32:3-17 (1998))以及形成核內體裂解非雙層結構以細胞內遞送核酸之能力(Hafez, I. M.等35人，Gene Ther 8:1188-1196 (2001))。

[0059] *中性脂質*：如本文所用，術語「中性脂質」係指在所選pH下以不帶電或中性兩性離子形式存在之多種脂質物種中之任一者。在生理pH下，此類脂質包括但不限於磷脂醯基膽鹼，諸如1,2-二硬脂醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DSPC)、1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DPPC)、1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DMPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(POPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DOPC)，磷脂醯基乙醇胺，諸如1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)，鞘磷脂(SM)、神經醯胺，類固醇，諸如固醇，及其衍生物。中性脂質可為合成或天然產生的。

[0060] *帶電脂質*：如本文所用，術語「帶電脂質」係指與在有用的生理範圍(例如pH 3至pH 9)內之pH無關地以帶正電或帶負電形式存在

的多種脂質物種中之任一者。帶電脂質可為合成或天然產生的。帶電脂質之實例包括磷脂醯絲胺酸、磷脂酸、磷脂醯甘油、磷脂醯肌醇、固醇半丁二酸酯、二烷基三甲銨-丙烷(例如DOTAP、DOTMA)、二烷基二甲胺基丙烷、乙基磷酸膽鹼、二甲基胺基乙烷胺甲醯基固醇(例如DCChol)。

【0061】*脂質奈米粒子*：如本文所用，術語「脂質奈米粒子」係指包括指定脂質之至少一個尺寸數量級為奈米(例如1至1,000 nm)的粒子。脂質奈米粒子亦可包括核酸(例如mRNA)。在一些實施例中，脂質奈米粒子包括在調配物中，該調配物可用於將活性劑或治療劑，諸如核酸(例如mRNA)遞送至所關注之目標部位(例如細胞、組織、器官、腫瘤及其類似者)。在一些實施例中，脂質奈米粒子包含核酸。此類脂質奈米粒子通常包含核酸(例如mRNA)及一或多種選自中性脂質、帶電脂質、類固醇及聚合物結合脂質的賦形劑。在一些實施例中，活性劑或治療劑(諸如核酸)可囊封於脂質奈米粒子之脂質部分或由脂質奈米粒子之一些或全部脂質部分包封的水性空間中，從而保護該活性劑或治療劑免於酶降解或由宿主生物體或細胞之機制誘導之其他不合需要的作用，例如不良免疫反應。

【圖式簡單說明】

【0062】

本專利或申請案含有至少一張彩製圖。在申請且支付必要費用後，專利局將提供附有彩圖之此專利或專利申請公開案之複本。

本發明實施例之以下詳細描述當結合隨附圖式閱讀時將得到更好的理解。為了說明本發明之目的，附圖中顯示當前例示性實施例。然而，應瞭解，本發明不限於附圖中所示實施例之精確佈置及執行。

圖1A描繪基於MYC啟動子之持久阻斷及CTCF/TF部位之短暫(48/72

小時)阻斷之雙目標方法的示意圖，該持久阻斷使用與DNA甲基轉移酶融合的DBD，該短暫阻斷使用DBD或與短期效應子融合的DBD。

圖1B描繪MYC基因之目標部位(CTCF及啟動子)處的嚮導RNA定位及染色質環境。自上而下，圖式表示，針對HepG2細胞中之MYC基因座的H3K4me3 (組蛋白H3 Ky三甲基化)水平；H3K9me3 (組蛋白H3 K9三甲基化)水平(複本1)；H3K9me3 (組蛋白H3 K9三甲基化)水平(複本2)；H3K27me3 (組蛋白H3 K27三甲基化)水平；H3K27ac (組蛋白H3 K27乙醯化)水平；GROseq_正向股水平(轉錄活性RNA pol II對正向股的結合)；GROseq_反向股水平(轉錄活性RNA pol II對反向股的結合)；RNAseq_rep2含量(使用RNAseq量測的MYC轉錄物含量，複本2)；藉由全基因體亞硫酸氫鹽定序(WGBS)所量測的DNA甲基化水平，及CTCF結合水平。四種gRNA的位置用箭頭指示。gRNA GD-28859、GD-28616、GD-28862靶向MYC上游之錨定部位或其附近，且gRNA GD-28617靶向MYC啟動子。在本發明中，GD-28859亦稱為GD-59；GD-28616亦稱為GD-16；GD-28862亦稱為GD-62；且GD-28617亦稱為GD-17。

圖1C顯示例示性雙順反子構築體之示意圖。構築體的5'端具有由N7-甲基化鳥苷定義的帽結構，該鳥苷經由反向5'至5'三磷酸酯鍵聯連接至mRNA的第一核苷酸。在一些實施例中，該帽結構促進蛋白質轉譯及穩定性。帽結構下游為設計成促進高水平蛋白質轉譯的非轉譯區(5' UTR)，該非轉譯區之後為典型的「Kozak」序列，該序列被核糖體識別以起始蛋白質的轉譯。繼「Kozak」序列之後為CDS，CDS為單一連續序列，其包含含有第一靶向部分及第一效應部分的第一表現抑制子以及含有經tPT2A「核糖體跳讀」序列(連接子)分隔之第二靶向部分及第二效應部分的第二

表現抑制子。不希望受理論所束縛，當核糖體到達tPT2A連接子時，其開始將連接子轉譯成胺基酸。由P2A連接子產生的前18個胺基酸仍處於第一表現抑制子(例如包含ZF DBD及MQ1)的C端，核糖體接著將其釋放。核糖體接著繼續行進直至其到達T2A連接子，且將T2A連接子的前17個殘基轉譯且釋放。接著轉譯包含單一胺基酸的第二多肽，且接著開始轉譯第二表現抑制子(例如包含第二ZF DBD及KRAB)。CDS之後為設計成有助於高水平轉譯以及使mRNA穩定化的3' UTR。最後，mRNA的最3'端為聚腺苷酸尾。在一些實施例中，聚腺苷酸尾促進蛋白質轉譯及mRNA穩定性。

圖2A及圖2B為顯示雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB及樂伐替尼之組合之功效的圖式。圖2A為顯示相對於未處理細胞，處理後Hep3B細胞存活率之圖式。圖2B為顯示相對於未處理細胞，處理後SK-HEP-1細胞存活率之圖式。此研究如實例1中所描述進行。

圖3A及圖3B為顯示雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB與AKT及ERK抑制劑之組合之功效的圖式。圖3A為顯示對於ERK抑制劑優立替尼，相對於未處理細胞，處理後SK-HEP-1細胞存活率之圖式。圖3B為顯示對於AKT抑制劑MK-2206，相對於未處理細胞，處理後SK-HEP-1細胞存活率之圖式。單獨=分別單獨的AKT或ERK抑制劑；SNC=短非編碼(對照組)。此研究如實例2中所描述進行。

圖4A及圖4B為顯示雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB及奧希替尼之組合之功效的條形圖。圖4A為顯示用PBS (未處理)、奧希替尼、雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB及雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB與奧希替尼之組合處理之後48小時，PC9細胞中之Myc蛋白質(相對於未處理組標準化)濃度之條形圖。圖4B為顯示處理後72小時PC9細胞存活率之條形圖。*表示p <

或= 0.05；**表示p <或= 0.01；***表示p <或= 0.001。此研究如實例3中所描述進行。

圖5A及圖5B為顯示雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB及曲美替尼之組合之功效之條形圖。圖5A為顯示用PBS（未處理）、曲美替尼、雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB及雙順反子ZF9-MQ_ZF3-KRAB與曲美替尼之組合處理之後48小時，H1975細胞中之Myc蛋白質(相對於未處理組標準化)濃度之條形圖。圖5B為顯示處理後72小時H1975細胞存活率之條形圖。*表示p <或= 0.05；**表示p <或= 0.01；***表示p <或= 0.001。此研究如實例3中所描述進行。

圖6為顯示用奧希替尼治療下存活機率降低之圖式。MYC過度表現及達到進展時間之單變數卡本-麥爾(Kaplan-Meier)分析。已省略大於99百分位數及小於30天的達到進展時間條目。

【實施方式】

【0063】

相關申請案之交互參考

本申請案主張2023年6月22日申請之國際申請案第PCT/US2023/068,894號之優先權，該國際申請案主張2022年6月22日申請之美國臨時申請案63/354,646及2023年3月10日申請之美國臨時申請案63/489,629之優先權及其權利，該等申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0064】 本發明提供經由利用本文所描述之表現抑制子或系統調節(例如減少)細胞(例如個體或患者中之細胞)中之目標基因(例如MYC)表現的技術。

【0065】 基因表現的異常調節可導致多種不同疾病及症候群，包括癌症、自體免疫、心血管疾病及肥胖症。特定而言，長久以來已知轉錄因子的過度表現會造成腫瘤發生，且近期研究表明過度表現的致癌轉錄因子可改變細胞的核心自調節迴路。

【0066】 轉錄因子及主要細胞調節因子MYC在超過50%的人類癌症中頻繁地調節異常且在致瘤過程的幾乎每個態樣中皆起中心作用。除早期反應基因之外，MYC通常上調基因表現。MYC為最頻繁擴增的致癌基因，且其基因產物的表現升高與腫瘤攻擊性及不良臨床結果相關。c-MYC的含量升高可促進多種組織中的腫瘤發生。大多數腫瘤細胞的生長及增殖依賴於轉錄因子c-MYC。MYC過度表現亦與慢性肝病相關，例如病毒及酒精相關肝病。MYC過度表現量因特定的癌症亞型而異。不希望受理論束縛，調節(例如減少)罹患MYC異常調節病症之個體(例如整個個體，或特定目標組織或組織)中的MYC含量被認為可減輕或消除MYC異常調節病症之症狀。

【0067】

表現抑制子

如本文所描述，本發明部分地提供用於調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現的表現抑制子。在一些實施例中，表現抑制子可包含結合目標基因啟動子(例如MYC啟動子)的靶向部分及視情況選用之效應部分。在一些實施例中，靶向部分特異性結合目標DNA序列，例如MYC DNA序列，藉此將表現抑制子的功能性定位於DNA序列。在一些實施例中，表現抑制子包含一個靶向部分及一個效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案

WO/2022/132195中所描述之靶向部分及複數個效應部分。

【0068】 在一些實施例中，表現抑制子包含例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之一或多個靶向部分。

【0069】 在一些實施例中，表現抑制子包含例如以全文引用之方式併入本文中之國際申請案第PCT/US2023/068,894號中所描述之一或多個靶向部分。

【0070】 在一些實施例中，表現抑制子包含共價連接(例如藉由肽鍵共價連接)的靶向部分及效應部分。在一些實施例中，靶向部分及效應部分位於同一多肽鏈上，例如藉由一或多個肽鍵及/或一個連接子連接。在一些實施例中，表現抑制子為或包含融合分子，例如包含藉由肽鍵及/或連接子連接之靶向部分及效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含安置於同一多肽鏈上之效應部分之N端的靶向部分。在一些實施例中，表現抑制子包含安置於同一多肽鏈上之效應部分之C端的靶向部分。在一些實施例中，表現抑制子包含藉由非肽鍵共價連接的靶向部分及效應部分。在一些實施例中，靶向部分與效應部分藉由非肽鍵結合。在一些實施例中，表現抑制子包含一個靶向部分及複數個效應部分，其中靶向部分與複數個效應部分共價連接，例如藉由肽鍵共價連接(例如靶向部分與複數個效應部分皆藉由一系列共價鍵連接，但各個別部分與每個其他效應部分可以不共用共價鍵)。

【0071】 在其他實施例中，表現抑制子包含例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之不共價連接的靶向部分及效應部分。

【0072】 一般而言，如本文所描述之表現抑制子結合(例如經由靶向部分)近接於及/或可操作地連接至目標基因(例如MYC)的基因體序列元件。在一些實施例中，表現抑制子對基因體序列元件的結合調節(例如減少)目標基因(例如MYC)的表現。舉例而言，包含效應部分之表現抑制子結合基因體序列元件可調節(例如減少)目標基因(例如MYC)的表現，該效應部分募集轉錄機構的組分或抑制轉錄機構的組分募集。作為另一實例，包含具有酶活性之效應部分(例如表觀遺傳修飾部分)之表現抑制子的結合可經由效應部分的酶活性定位來調節(例如減少)目標基因(例如MYC)的表現。作為另一實例，表現抑制子對基因體序列元件的結合與表現抑制子的酶活性定位可對目標基因(例如MYC)之表現促成所得的調節(例如減少)。

【0073】 在一些實施例中，表現抑制子包含效應部分，其中該效應部分包含選自以下的蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9、KDM1A（亦即，LSD1)、KDM1B（亦即，LSD2)、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66、SETDB1、SETDB2、EHMT2（亦即，G9A)、EHMT1（亦即，GLP)、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2、KRAB（例如KRAB域)、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其功能變異體或片段。

【0074】 在一些實施例中，本發明提供編碼如本文所描述之表現抑

制子、表現抑制系統、靶向部分及/或效應部分的核酸序列。熟習此項技術者已知RNA的核酸序列與相應DNA序列一致，但其中胸腺嘧啶(T)通常被尿嘧啶(U)置換。應理解，當核苷酸序列由DNA序列(例如包含A、T、G、C)表示時，本發明亦提供相應的RNA序列(例如包含A、U、G、C)，其中「U」置換「T」。本文中使用習知記法來描述聚核苷酸序列：單股聚核苷酸序列之左側末端為5'端；雙股聚核苷酸序列之左側方向稱為5'方向。

【0075】 熟習此項技術者應瞭解，由於遺傳密碼的簡併，可產生編碼包含如本文所描述之靶向部分及/或效應部分之表現抑制子的多種核苷酸序列，其中一些與本文所揭示之核酸序列具有類似性，例如90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。舉例而言，密碼子AGA、AGG、CGA、CGC、CGG及CGU皆編碼胺基酸精胺酸。因此，在本發明之核酸分子中的每個位置，在精胺酸由密碼子說明的情況下，可將密碼子改變成上述任一種相應密碼子而不改變所編碼的多肽。

【0076】 在一些實施例中，編碼包含靶向部分及/或效應部分之表現抑制子的核酸內聚性可為密碼子最佳化之編碼區(根據哺乳動物(例如人類)中之密碼子使用來最佳化)的一部分或全部。在一些實施例中，編碼靶向部分及/或效應部分的核酸內聚性經密碼子最佳化以增加蛋白質表現及/或增加蛋白質表現的持續時間。在一些實施例中，藉由密碼子最佳化之核酸序列產生的蛋白質比藉由未經密碼子最佳化之核酸序列編碼時產生的蛋白質含量高至少1%、至少2%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

【0077】

表現抑制系統

本發明之表現抑制系統可包含兩種或更多種表現抑制子。在一些實施例中，表現抑制系統包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12種或更多種表現抑制子(且視情況不超過15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2)。在一些實施例中，表現抑制系統靶向兩個或更多個不同序列(例如第1及第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12及/或其他DNA序列，且視情況不超過第20、第19、第18、第17、第16、第15、第14、第13、第12、第11、第10、第9、第8、第6、第5、第4、第3或第2序列)。在一些實施例中，表現抑制系統包含複數個表現抑制子，其中複數個表現抑制子中的各成員對複數個表現抑制子中之另一個成員的結合偵測不到，例如不結合。在一些實施例中，表現抑制系統包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子對第二表現抑制子的結合偵測不到，例如不結合。

【0078】 在一些實施例中，本發明之表現抑制系統包含兩種或更多種表現抑制子，其中該等表現抑制子一起存在於組合物、醫藥組合物或混合物中。在一些實施例中，本發明之表現抑制系統包含兩種或更多種表現抑制子，其中一或多個表現抑制子不與至少一個其他表現抑制子混合。舉例而言，表現抑制系統可包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子於一個細胞之核中的存在與第二表現抑制子於同一細胞之核中的存在不重疊，其中表現抑制系統經由第一及第二表現抑制子之不重疊存在來達成MYC基因表現的降低。在一些實施例中，表現抑制系統使MYC基因表現達成的降幅大於單獨的第一或第二表現抑制子所達成之MYC基因表現的降幅。

【0079】在一些實施例中，表現抑制系統中的表現抑制子各自包含不同的靶向部分(例如第一、第二、第三或其他表現抑制子各自包含彼此不同的靶向部分)。舉例而言，表現抑制系統可包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中該第一表現抑制子包含第一靶向部分(例如Cas9域、TAL效應域或Zn指域)，且第二表現抑制子包含不同於第一靶向部分的第二靶向部分(例如Cas9域、TAL效應域或Zn指域)。在一些實施例中，不同可意謂包含不同類型的靶向部分，例如第一靶向部分包含Cas9域，且第二DNA靶向部分包含Zn指域。在其他實施例中，不同可意謂包含相同類型之靶向部分的不同變異體，例如第一靶向部分包含第一Cas9域(例如來自第一物種)且第二靶向部分包含第二Cas9域(例如來自第二物種)。在一實施例中，當表現抑制系統包含相同類型的兩個或更多個靶向部分(例如兩個或更多個Cas9或ZF域)時，靶向部分特異性結合兩種或更多種不同序列。舉例而言，在包含兩個或更多個Cas9域的表現抑制系統中，可選擇或改變兩個或更多個Cas9域，使得其僅明顯地結合與其目標序列對應的gRNA (例如與對應於另一Cas9域之目標的gRNA結合不明顯)。在另一實例中，在包含兩個或更多個效應部分的表現抑制系統中，可選擇或改變兩個或更多個效應部分，使得其僅明顯地結合其目標序列(例如與另一效應部分之目標序列的結合不明顯)。

【0080】在一些實施例中，表現抑制系統中的表現抑制子各自結合不同DNA序列(例如第一、第二、第三或其他表現抑制子各自結合彼此不同的DNA序列)。舉例而言，表現抑制系統可包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子結合第一DNA序列，且第二表現抑制子結合第二DNA序列。在一些實施例中，不同可意謂：一種表現抑制子

所結合之DNA序列與另一種表現抑制子所結合之DNA序列之間存在至少一個不一致的位置，或一種表現抑制子所結合之DNA序列中存在的至少一個位置不存在於另一種表現抑制子所結合的DNA序列中。

【0081】 在一些實施例中，第一DNA序列可位於第一基因體DNA股上且第二DNA序列可位於第二基因體DNA股上。在一些實施例中，第一DNA序列可位於與第二DNA序列相同的基因體DNA股上。

【0082】 在一些實施例中，表現抑制系統包含兩種或更多種(例如兩種)表現抑制子且複數種(例如兩種)表現抑制子包含結合不同DNA序列的靶向部分。在此類實施例中，第一靶向部分可結合第一DNA序列且第二DNA靶向部分可結合第二DNA序列，其中第一及第二DNA序列不同且不重疊。

【0083】 在一些實施例中，表現抑制系統中的表現抑制子各自包含不同的效應部分(例如第一、第二、第三或其他表現抑制子各自包含彼此不同的效應部分)。舉例而言，表現抑制系統可包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，其中第一表現抑制子包含第一效應部分(例如包含DNA甲基轉移酶或其功能片段)，且第二表現抑制子包含與第一效應部分不同的第二效應部分(例如包含轉錄抑制子(例如KRAB)或其功能片段)。在一些實施例中，不同可意謂包含不同類型的效應部分。在其他實施例中，不同可意謂包含相同類型之效應部分的不同變異體，例如第一效應部分包含第一DNA甲基轉移酶(例如具有第一部位特異性或胺基酸序列)且第二效應部分包含第二DNA甲基轉移酶(例如具有第二部位特異性或胺基酸序列)。

【0084】 在一些實施例中，表現抑制系統包含含有第一效應部分的第一表現抑制子及含有第二效應部分的第二表現抑制子，其中該第一效應

部分包含選自以下的蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9、KDM1A（亦即，LSD1）、KDM1B（亦即，LSD2）、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66、SETDB1、SETDB2、EHMT2（亦即，G9A）、EHMT1（亦即，GLP）、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2、KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其功能變異體或片段；且第二效應部分包含選自以下的不同蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L、HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9、KDM1A（亦即，LSD1）、KDM1B（亦即，LSD2）、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66、SETDB1、SETDB2、EHMT2（亦即，G9A）、EHMT1（亦即，GLP）、SUV39H1、EZH2、EZH1、SUV39H2、SETD8、SUV420H1、SUV420H2、KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其功能變異體或片段。

【0085】在一些實施例中，第一或第二效應部分包含DNA甲基轉移

酶活性(例如MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L或其中任一者之功能變異體或片段，且另一效應部分包含轉錄抑制活性(例如KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其中任一者之功能變異體或片段)，且第一或第二效應部分包含組蛋白甲基轉移酶活性，且另一效應部分包含組蛋白去乙醯酶活性(例如HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9或其中任一者之功能變異體或片段)。在一些實施例中，第一或第二效應部分包含組蛋白甲基轉移酶活性且另一效應部分包含DNA甲基轉移酶活性(例如MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L或其中任一者的功能變異體或片段)。在一些實施例中，第一或第二效應部分包含DNA甲基轉移酶活性且另一效應部分包含轉錄抑制活性。在一些實施例中，第一或第二效應部分包含組蛋白甲基轉移酶活性且另一效應部分包含轉錄抑制活性(例如KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12或其中任一者之功能變異體或片段)。

【0086】 在一些實施例中，表現抑制系統中的兩種或更多種(例如所有)表現抑制子彼此間不共價結合，例如各表現抑制子不與任何其他表現抑制子共價結合。在另一個實施例中，表現抑制系統中的兩種或更多種表現抑制子彼此共價結合。在一實施例中，表現抑制系統包含安置於同一多肽上的第一表現抑制子及第二表現抑制子，例如呈融合分子形式，例如藉

由肽鍵且視情況藉由連接子連接。在一些實施例中，肽為自裂解肽，例如T2A自裂解肽。在一實施例中，表現抑制系統包含藉由非肽鍵連接(例如彼此結合)的第一表現抑制子及第二表現抑制子。

【0087】

連接子

如本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統可包含一或多個連接子。連接子可使靶向部分與效應部分連接、使效應部分與另一效應部分連接，或使靶向部分與另一靶向部分連接。連接子可為化學鍵，例如一或多個共價鍵或非共價鍵。在一些實施例中，連接子係共價的。在一些實施例中，連接子係非共價的。在一些實施例中，連接子係肽連接子。此類連接子的長度可為2-30、5-30、10-30、15-30、20-30、25-30、2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10、5-10或2-5個胺基酸，或長度大於或等於2、5、10、15、20、25或30個胺基酸(且視情況，長度至多50、40、30、25、20、15、10或5個胺基酸)。在一些實施例中，連接子可用於將第一域或部分與第二域或部分隔開，例如將DNA靶向部分與效應部分隔開。在一些實施例中，舉例而言，連接子可位於DNA靶向部分與效應部分之間，例如以提供二級及三級結構的分子柔順性。連接子可包含本文所描述之柔順性、剛性及/或可裂解連接子。在一些實施例中，連接子包括至少一個甘胺酸、丙胺酸及絲胺酸胺基酸以提供柔順性。在一些實施例中，連接子為疏水性連接子，諸如包括帶負電的磺酸酯基團、聚乙二醇(PEG)基團或焦磷酸二酯基團。在一些實施例中，連接子可裂解以選擇性地自調節劑釋放部分(例如多肽)，但充分穩定以防止過早裂解。

【0088】 在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子中的一或多個部分及/或域經由一或多個連接子連接。在一些實施例中，表現抑制可包含位於靶向部分與效應部分之間的連接子。在一些實施例中，連接子可具有ASGSGGGSGGARD (SEQ ID NO: 137)或ASGSGGGSGG (SEQ ID NO: 138)之序列。在一些實施例中，包含第一及第二抑制子的系統可包含位於第一靶向部分與第一效應部分之間的第一連接子及位於第二靶向部分與第二效應部分之間的第二連接子。在一些實施例中，第一及第二連接子可相同。在一些實施例中，第一及第二連接子可不同。在一些實施例中，第一連接子可包含根據SEQ ID NO: 137之胺基酸序列或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性之序列，且第二連接子可包含根據SEQ ID NO: 138之胺基酸序列或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性之序列。

【0089】 如熟習此項技術者已知，常用的柔性連接子具有主要由Gly及Ser殘基之鏈段組成的序列(「GS」連接子)。柔性連接子可用於將需要某種程度之移動或相互作用的域/部分接合且可包括小的、非極性(例如Gly)或極性(例如Ser或Thr)胺基酸。併入Ser或Thr亦可藉由與水分子形成氫鍵來維持連接子在水溶液中之穩定性，且因此減少連接子與部分/域之間的不利相互作用。在一些實施例中，連接子為GS連接子或其變異體，例如G4S (SEQ ID NO: 207)。

【0090】 剛性連接子可用於保持域/部分之間的固定距離且維持其獨立功能。當各域的空間間隔對於保持融合物中之一或多種組分的穩定性或生物活性至關重要時，剛性連接子亦可為可用的。剛性連接子可具有α螺旋結構或富Pro序列，$(XP)_n$，其中X表示任何胺基酸，較佳為Ala、Lys或

Glu。

【0091】 可裂解連接子可在活體內釋放游離功能域。在一些實施例中，連接子可在特定條件下裂解，諸如在還原試劑或蛋白酶存在下裂解。活體內可裂解連接子可利用二硫鍵之可逆性質。一個實例包括兩個Cys殘基之間的凝血酶敏感性序列(例如PRS)。CPRSC之活體外凝血酶處理引起凝血酶敏感性序列裂解，而可逆的二硫鍵保持完整。此類連接子已知且描述於例如Chen等人2013. Fusion Protein Linkers: Property, Design and Functionality. Adv Drug Deliv Rev. 65(10): 1357-1369中。融合物中連接子之活體內裂解亦可藉由蛋白酶進行，該等蛋白酶在活體內在某些條件下、在特定細胞或組織中，或限於某些細胞隔室內表現。多種蛋白酶之特異性使得連接子在限定的隔室中較慢地裂解。在一些實施例中，可裂解連接子可為自裂解連接子，例如T2A肽連接子。在一些實施例中，連接子可包含「核糖體跳讀」序列，例如tPT2A連接子。

【0092】 適用於本文所描述之連接子之分子實例包括帶負電的磺酸酯基團；脂質，諸如聚(--CH_2--)烴鏈，諸如聚乙二醇(PEG)基團、其不飽和變異體、其羥基化變異體、其醯胺化變異體或另外含N的變異體；非碳連接子；碳水化合物連接子；磷酸二酯連接子，或能夠使表現抑制子之兩種或更多種組分共價連接的其他分子。亦包括非共價連接子，諸如多肽連接(例如經由多肽之疏水性區域或多肽之疏水性延伸部分連接)之疏水性脂質球，諸如富含白胺酸、異白胺酸、纈胺酸或可能亦富含丙胺酸、苯丙胺酸或甚至酪胺酸、甲硫胺酸、甘胺酸或其他疏水性殘基的一系列殘基。表現抑制子中的組分可利用基於電荷的化學試劑連接，使得表現抑制子中的帶正電組分連接至帶負電荷的另一組分。

【0093】

靶向部分

本發明提供例如包含靶向部分的表現抑制子，其特異性靶向(例如結合)近接於及/或可操作地連接至目標基因的基因體序列元件(例如啟動子、TSS或錨定序列)。靶向部分可特異性結合DNA序列，例如與目標基因(例如MYC)相關的DNA序列。特異性結合DNA序列的任何分子或化合物可用作靶向部分。

【0094】 在一些實施例中，靶向部分靶向(例如結合)基因體複合物(例如ASMC)中的組分。在一些實施例中，靶向部分靶向(例如結合)可操作地連接至目標基因的表現控制序列(例如啟動子或強化子)。在一些實施例中，靶向部分靶向(例如結合)目標基因或目標基因的一部分。靶向部分的目標可稱為其目標組分。目標組分可為可操作地連接至目標基因的任何基因體序列元件或目標基因本身，包括但不限於啟動子、強化子、錨定序列、外顯子、內含子、UTR編碼序列、剪接部位或轉錄起始部位。在一些實施例中，靶向部分特異性結合一或多種目標錨定序列(例如細胞內)而不結合非靶向錨定序列(例如同一細胞內)。

【0095】 在一些實施例中，本發明提供表現抑制子，其包含：靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 1、3、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、109、110或75、76、78、79、80、81、84、85或86之序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座，其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現。

【0096】 在一些實施例中，本發明提供一種表現抑制子，其包含：靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 2或77、82或83之序列之至少16、

17、18、19或20個核苷酸的基因體基因座，及其中該表現抑制子能夠減少目標基因，例如MYC之表現。在一些實施例中，表現抑制子包含效應部分。

【0097】 在一些實施例中，本發明提供一種表現抑制子，其包含：靶向部分，其中該靶向部分結合在SEQ ID NO: 4上游或下游1400 nt內之基因體基因座。

【0098】 在一些實施例中，本發明提供一種表現抑制子，其包含：靶向部分，其中該靶向部分結合包含SEQ ID NO: 4、77、82或83之序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

【0099】 在一些實施例中，本發明提供一種表現抑制子，其包含：靶向部分，其中該靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、96或108之序列的至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座。

【0100】 在一些實施例中，靶向部分可為或包含CRISPR/Cas域、TAL效應域、Zn指域、肽核酸(PNA)或核酸分子。在一些實施例中，表現抑制子包含一個效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含複數個靶向部分，其中各靶向部分對另一靶向部分的結合偵測不到，例如不結合。在一些實施例中，表現抑制系統包含複數個表現抑制子，其中複數個表現抑制子中的各成員包含靶向部分，其中各靶向部分對另一靶向部分的結合偵測不到，例如不結合。在一些實施例中，表現抑制系統包含含有第一靶向部分的第一表現抑制子及含有第二靶向部分的第二表現抑制子，其中第一靶向部分對第二靶向部分的結合偵測不到，例如不結合。在一些實施例中，表現抑制系統包含含有第一靶向部分的第一表現抑制子及含有第二靶向部分的第二表現抑制子，其中第一靶向部分對另一個第一靶向部分的結

合偵測不到，例如不結合，且第二靶向部分對另一個第二靶向部分的結合偵測不到，例如不結合。在一些實施例中，本文所描述之組合物及方法中使用的靶向部分在單體(例如非二聚)狀態下發揮功能(例如結合DNA序列)。

【0101】 在一些實施例中，靶向部分可為或包含CRISPR/Cas域、TAL效應域、Zn指域或核酸分子。在一些實施例中，靶向部分係或包含來自核酸酶的DNA結合域。例示性核酸靶向部分描述於例如以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中。

【0102】 如本文所揭示之表現抑制子或包含抑制子的系統可包含核酸，例如一或多種核酸。術語「核酸」係指併入或可併入寡核苷酸鏈中的任何化合物。在一些實施例中，核酸為經由磷酸二酯鍵聯併入或可併入寡核苷酸鏈中之化合物及/或物質。如自上下文將顯而易知，在一些實施例中，「核酸」係指個別核酸殘基(例如核苷酸及/或核苷)；在一些實施例中，「核酸」係指包含個別核酸殘基的寡核苷酸鏈。在一些實施例中，「核酸」為或包含RNA；在一些實施例中，「核酸」為或包含DNA。在一些實施例中，核酸為或包含超過50%的核糖核苷酸且在本文中稱為核糖核酸(RNA)。在一些實施例中，核酸為、包含一或多個天然核酸殘基或由一或多個天然核酸殘基組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核酸類似物或由一或多種核酸類似物組成。在一些實施例中，核酸類似物與核酸的不同之處在於其不使用磷酸二酯主鏈。舉例而言，在一些實施例中，核酸為、包含一或多種「肽核酸」或由一或多種「肽核酸」組成，該等肽核酸在此項技術中已知且在主鏈中具有肽鍵而非磷酸二酯鍵且被認為在本發明之範疇內。可替代地或另外，在一些實施例中，核酸具有一或多

個硫代磷酸酯鍵聯及/或5'-N-胺基亞磷酸酯鍵聯而非磷酸二酯鍵。在一些實施例中，核酸為、包含或由一或多種天然核苷(例如腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷及去氧胞苷)組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核苷類似物(例如2-胺基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-尿苷、2-胺基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞嘧啶核苷、C5-甲基胞嘧啶核苷、2-胺基腺苷、7-脫氮腺苷、7-脫氮鳥苷、8-側氧基腺苷、8-側氧基鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤、2-硫代胞嘧啶核苷、甲基化鹼基、插入鹼基及其組合)或由一或多種核苷類似物組成。在一些實施例中，相較於天然核酸中的糖，核酸包含一或多種經修飾之糖(例如2'-氟核糖、核糖、2'-去氧核糖、阿拉伯糖及己醣)。在一些實施例中，核酸具有編碼功能性基因產物(諸如RNA或蛋白質)的核苷酸序列。在一些實施例中，核酸包括一或多個內含子。在一些實施例中，核酸藉由以下中之一或多者製備：自天然來源分離、基於互補模板藉由聚合進行酶合成(活體內或活體外)、在重組細胞或系統中複製，及化學合成。如本文所用，「重組」當用於描述核酸時，係指非天然存在的任何核酸。在一些實施例中，核酸具有至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、20、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個或更多個殘基的長度。在一些實施例中，核酸可具有約2至約5000 nts、約10至約100 nts、約50

至約150 nts、約100至約200 nts、約150至約250 nts、約200至約300 nts、約250至約350 nts、約300至約500 nts、約10至約1000 nts、約50至約1000 nts、約100至約1000 nts、約1000至約2000 nts、約2000至約3000 nts、約3000至約4000 nts、約4000至約5000 nts或其間任何範圍內的長度。在一些實施例中，核酸部分地或全部地為單股；在一些實施例中，核酸部分地或全部地為雙股。在一些實施例中，核酸具有包含至少一個元件的核苷酸序列，該至少一個元件編碼或為編碼多肽之序列的補體。在一些實施例中，核酸具有酶活性。

【0103】

CRISPR/Cas域

在一些實施例中，靶向部分為或包含例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之CRISPR/Cas域。CRISPR/Cas蛋白可包含CRISPR/Cas效應子及視情況選用之一或多種其他域。CRISPR/Cas域通常與涉及叢集之調節性間雜短回文重複(CRISPR)系統的蛋白質(例如Cas蛋白)具有結構及/或功能類似性。CRISPR/Cas域視情況包含嚮導RNA，例如單嚮導RNA (sgRNA)。在一些實施例中，CRISPR/Cas域所含的gRNA被CRISPR/Cas域非共價結合。

【0104】在一些實施例中，Cas蛋白經修飾以使核酸酶不活化，例如核酸酶缺陷型Cas。在一些實施例中，Cas蛋白為Cas9蛋白。儘管野生型Cas9在gRNA靶向的特定DNA序列處產生雙股斷裂(DSB)，但可使用具有經修改之功能性的多種CRISPR核酸內切酶，例如：Cas9的「切口酶」形式僅產生單股斷裂；無催化活性的Cas9 (「dCas9」)不切割目標DNA。在一些實施例中，dCas結合DNA序列可藉由空間位阻來干擾該部位處的

轉錄。在一些實施例中，DNA靶向部分為或包含無催化活性的Cas，例如dCas。在此項技術中已知多種無催化活性的Cas蛋白。在一些實施例中，dCas9包含在Cas蛋白之各核酸內切酶域中的突變，例如D10A及H840A突變。

【0105】

TAL效應域

在一些實施例中，DNA靶向部分為或包含例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之TAL效應域。TAL效應域，例如特異性結合DNA序列的TAL效應域，包含複數個TAL效應子重複序列或其片段，且視情況包含天然存在之TAL效應子重複序列的一或多個額外部分(例如複數個TAL效應域的N端及/或C端)，其中各TAL效應子重複序列識別核苷酸。TAL效應蛋白可包含TAL效應域及視情況選用之一或多種其他域。多種TAL效應域已為熟習此項技術者所知且可市購，例如購自Thermo Fisher Scientific。

【0106】

Zn指域

在一些實施例中，DNA靶向部分為或包含Zn指域。Zn指域包含Zn指，例如天然存在之Zn指，例如天然存在之Zn指或經工程改造之Zn指，或其片段。多種Zn指已為熟習此項技術者所知且可市購，例如購自Sigma-Aldrich。一般而言，Zn指域包含複數個Zn指，其中各Zn指識別三個核苷酸。Zn指蛋白可包含Zn指域及視情況選用之一或多種其他域。在一些實施例中，Zn指域或Zn指為經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之Zn指域或Zn指。

【0107】 另外，如此等及其他參考文獻中所揭示，鋅指及/或多指鋅指域可利用任何適合的連接子序列(包括例如長度為5個或更多個胺基酸的連接子)連接在一起。關於長度為6個或更多個胺基酸的例示性連接子序列，亦參見美國專利第6,479,626號、第6,903,185號及第7,153,949號。本文所描述之蛋白質可在蛋白質之個別鋅指之間包括適合連接子之任何組合。另外，針對鋅指結合域之結合特異性的增強已描述於例如共同擁有之國際專利公開案第WO 02/077227號中。

【0108】 在某些實施例中，DNA靶向部分包含Zn指域，該Zn指域包含結合(以序列特異性方式)至目標DNA序列的經工程改造之鋅指。在一些實施例中，Zn指域包含一個Zn指或其片段。在一些實施例中，Zn指域包含複數個Zn指(或其片段)，例如2、3、4、5、6個或更多個Zn指(及視情況，不超過12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2個Zn指)。在一些實施例中，Zn指域包含至少三個Zn指。在一些實施例中，Zn指域包含四個、五個或六個Zn指。在一些實施例中，Zn指域包含8、9、10、11或12個Zn指。在一些實施例中，包含三個Zn指的Zn指域識別包含9或10個核苷酸的目標DNA序列。在一些實施例中，包含四個Zn指的Zn指域識別包含12至14個核苷酸的目標DNA序列。在一些實施例中，包含六個Zn指的Zn指域識別包含18至21個核苷酸的目標DNA序列。

【0109】 在一些實施例中，靶向域包含雙手(two-handed) Zn指蛋白。雙手鋅指蛋白為其中鋅指的兩個叢集被中間胺基酸分隔的彼等蛋白質，使得兩個鋅指域結合兩個不連續的目標DNA序列。雙手型鋅指結合蛋白的一實例為SIP1，其中四個鋅指的叢集位於蛋白質的胺基端且三個Zn指的叢集位於羧基端(參見Remade等人(1999) EMBO Journal

18(18):5073-5084)。此等域中之鋅指的各叢集能夠結合獨特的目標序列且兩個目標序列之間的間距可包含多個核苷酸。

【0110】在一些實施例中，表現抑制子包含靶向部分，該靶向部分包含經工程改造之DNA結合域(DBD)，例如包含Zn指(ZFN)的Zn指域，其結合目標序列，例如可操作地連接至目標基因(例如MYC)的啟動子或轉錄起始部位(TSS)序列，例如與轉錄調節元件近接的序列，例如包含目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列，例如與錨定序列近接的序列。在一些實施例中，ZFN可經工程改造以將表觀遺傳效應分子載送至目標部位。在一些實施例中，靶向部分包含含有2、3、4、5、6、7或8個鋅指的Zn指域。本文所揭示之例示性靶向部分的胺基酸序列列舉於表4中。編碼本文所揭示之例示性靶向部分的核苷酸序列列舉於表5中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子或系統包含具有表4中所示之序列或與其至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致之序列的靶向部分。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含表5中所示的序列，或與其至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致的序列。

表4：例示性靶向部分的胺基酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF1 (aa)	5	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTKNSLTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGALTEHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSG ELVRHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF2 (aa)	6	LEPGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSTSHSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRND ALTEHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF3 (aa)	7	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCR DLARHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF4 (aa)	8	LEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTD TLRDHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF5 (aa)	9	LEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSTSGNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHL DLIRHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF6 (aa)	10	LEPGEKPYKCPECGKSFSDPGALVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSD KLVRHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF7 (aa)	11	LEPGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTKNSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRAD NLTEHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF8 (aa)	12	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHL DLIRHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF9 (aa)	13	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERS HLREHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF10 (aa)	14	LEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHL DLIRHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF11 (aa)	15	LEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSG NLRVHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF12 (aa)	16	LEPGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLA HLRAHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF54 (aa)	169	LEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTD TLRDHQRTHTGKKTS
ZF61 (aa)	170	LEPGEKPYKCPECGKSFSQKSSLIAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSHKNALQNHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKK DLTRHQRTHTGKKTS
ZF67 (aa)	171	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRED NLHTHQRTHTGKKTS
ZF68 (aa)	172	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQKSSLIAHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQAG HLASHQRTHTGKKTS

表5：例示性靶向部分之核苷酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF1 (nt)	38	CTGGAGCCCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCTCTAGAAGCGACAAACTGACC GAACATCAGAGGACCCACACCGGCGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAATGCGGCAAATCCTTCAGCACCAAG AACTCTCTGACAGAACACCAGAGAACACATACCGGAGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCC TTCTCCCAGTCCGGCGATCTGAGGAGACACCAAAGAACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGCCCCGAG TGTGGAAAGAGCTTCTCCACCACCGGCGCTCTGACCGAGCACCAGAGAACACACACCGGCGAGAAACCCTAT AAATGTCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCAGCGACAGCGGCAATCTGAGAGTGCACCAAAGAACCCATACCGGC GAAAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCAGCCAGAGGGCCCATCTGGAGAGGCACCAAAGG ACACACACCGGAGAAAAGCCCTACAAGTGTCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTAGCACAAGCGGCGAGCTGGTG AGGCATCAAAGGACCCACACCGGCGAAAAGCCCACCGGCAAAAAGACCAGC
ZF2 (nt)	39	CTGGAGCCCGGCGAGAAGCCCTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCTCCCCCGCCGATCTGACA AGACATCAGAGAACCCATACCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAATGTGGCAAGTCCTTTAGCGATCCC GGACATCTGGTGAGGCACCAGAGGACACACACCGGCGAAAAGCCCTATAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGC TTTTCTAGAAGCGACAATCTCGTGAGACACCAGAGAACCCACACCGGAGAGAAGCCTTACAAGTGCCCCGAG TGCGGCAAATCCTTCAGCCAGAGCTCCTCTCTGGTGAGGCACCAAAGGACCCACACCGGCGAGAAACCTTAT AAGTGTCCCGAGTGTGGCAAAAGCTTCAGCACCTCCCACTCTCTGACCGAGCATCAAAGAACCCACACCGGC GAAAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCAGCAGAAATGACGCTCTGACAGAGCACCAAAGA ACACATACCGGAGAAAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAATCCTTTTCTAGAAACGATGCTCTGACC GAACACCAAAGAACACACACCGGCGAAAAGCCTACCGGAAAAAAGACCAGC
ZF3 (nt)	40	CTGGAGCCCGGCGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACAAACTGGTG AGGCATCAAAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGCAAATCCTTTTCCCAGAGG GCTCATCTGGAAAGACACCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAACCCTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGC TTTTCCGATCCCGGCCATCTGGTCAGACATCAGAGGACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAA TGCGGAAAATCCTTCTCCAGAAGCGACAAGCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCTAT AAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAGAGAACACACACCGGA GAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGAGCCGACAATCTGACCGAACATCAAAGG ACACACACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCT AGACACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAACCCACCGGCAAAAAGACCAGC
ZF4 (nt)	41	CTGGAGCCCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCCACACCGGCCATCTGCTG GAACACCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAGAGCTTCAGCACCACC GGCAATCTGACAGTCCATCAGAGGACCCACACCGGAGAGAAACCCTATAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGTCC TTCTCCGACAAGAAGGATCTGACAAGACACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCGAG TGCGGCAAATCCTTCTCCCAGAGCGGCGATCTGAGGAGACATCAAAGAACACATACCGGCGAAAAACCCTAT AAGTGCCCCGAATGCGGCAAGTCCTTCAGCCAGAGGGCCCATCTGGAAAGGCATCAGAGGACACACACCGGC GAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCTAGAAGCGACAAGCTGACCGAGCATCAGAGG ACCCACACCGGAGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAAAGCTTCAGCAGAACCGACACACTGAGA GATCACCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCCACCGGCAAAAAGACCAGC
ZF5 (nt)	42	CTGGAGCCCGGCGAGAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAGAGCTTTAGCCACACCGGCCATCTGCTG GAGCATCAAAGGACACACACCGGAGAAAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCAGCACCTCC GGCAATCTCACCGAACACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAACCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGC TTTTCCACCAGCGGCAATCTGGTGAGACATCAAAGAACACATACCGGCGAAAAACCCTATAAATGCCCCGAG TGTGGAAAATCCTTCTCCCAACTGGCCCATCTGAGGGCCCACCAGAGGACACATACCGGAGAAAAACCCTAC AAATGCCCCGAATGCGGAAAAAGCTTCTCCGAGAGAAGCCATCTGAGAGAGCACCAAAGGACCCATACCGGA GAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTAGCGATCCCGGACATCTGGTGAGACATCAGAGA ACCCACACCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAATGTGGCAAGTCCTTTAGCACCCATCTGGATCTGATT AGACACCAAAGAACCCACACCGGCGAGAAACCCACCGGAAAAAAGACCAGC
ZF6 (nt)	43	CTGGAGCCCGGCGAAAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCGACCCCGGCGCTCTGGTG AGACATCAAAGAACACATACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAATGTGGAAAATCCTTCAGCGAAAGA AGCCATCTGAGGGAACACCAGAGGACCCACACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGCCCCGAATGCGGAAAAAGC TTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCAACCATCAGAGAACACACACCGGCGAAAAGCCCTATAAATGTCCCGAG TGTGGCAAATCCTTTAGCGAGAGGTCCCATCTGAGAGAGCACCAGAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTAC AAGTGCCCCGAGTGTGGCAAGAGCTTTAGCAGAAGCGACCATCTGACCAATCATCAAAGGACCCACACCGGA GAGAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTTTCCGATCCCGGCCACCTCGTGAGGCACCAAAGA ACCCATACCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCCAGAAGCGACAAGCTGGTG AGGCATCAGAGGACACACACCGGCGAAAAACCCACCGGCAAGAAAACCAGC
ZF7 (nt)	44	CTGGAGCCCGGAGAGAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCTAGAAATGACGCTCTGACA GAACACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTAGCGATTGC AGAGATCTGGCTAGACATCAGAGAACACACACCGGCGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAATGCGGCAAGAGC TTTAGCGACCCCGGCCATCTGGTGAGACATCAAAGGACACATACCGGAGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAG TGCGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGCGGCCATCTCACCGAGCATCAAAGGACCCACACCGGCGAAAAGCCTTAT AAATGTCCCGAATGTGGCAAGTCCTTCTCTAGAGAGGATAATCTGCACACCCATCAGAGGACCCACACCGGC GAAAAGCCTTATAAATGCCCCGAATGTGGAAAGTCCTTTTCCACCAAGAACTCTCTGACCGAGCATCAGAGG ACACACACCGGAGAGAAACCCTATAAATGTCCCGAGTGTGGCAAGAGCTTCAGCAGAGCCGACAATCTGACA GAGCACCAAAGAACACATACCGGCGAAAAGCCCACCGGCAAAAAGACCAGC

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF8 (nt)	45	CTGGAGCCCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCTCTAGATCCGACAAACTGACC GAACATCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGAAGG GACGAGCTGAACGTGCATCAGAGAACACATACCGGCGAGAAGCCCTATAAATGCCCCGAATGCGGCAAAAGC TTCTCTAGAAGCGATCATCTGACCAACCACCAGAGAACCCATACCGGAGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAA TGTGGAAAATCCTTCAGCTCCCCCGCCGATCTGACCAGACACCAAAGGACCCACACCGGCGAGAAGCCCTAT AAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTTTCCAGATCCGACCATCTGACCAATCATCAAAGAACCCACACCGGC GAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTTCCAGCAAGAAGGCTCTGACCGAGCATCAAAGG ACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTTAGCACCCATCTGGATCTGATT AGACACCAGAGGACACACACCGGAGAGAAACCCACCGGCAAAAAGACCAGC
ZF9 (nt)	46	CTGGAGCCCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATCTGGTG AGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAGTCCTTCAGCAGAGAG GACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGCCTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCC TTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACCAAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAG TGCGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTAC AAATGCCCCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACACCGGA GAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATCTGAGGGCCCATCAGAGG ACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGG GAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCACCGGAAAAAAGACCAGC
ZF10 (nt)	47	CTGGAGCCCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTAGCCAAAGCGGCGATCTGAGG AGACACCAAAGAACACACACCGGCGAGAAGCCCTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCCAGAGC GGCCATCTGACCGAGCATCAGAGAACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAGTCC TTCTCCGAGAGATCCCATCTGAGAGAACACCAGAGGACACACACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAG TGCGGAAAGTCCTTCAGCGATCCCGGCCATCTGGTGAGACATCAAAGGACACATACCGGCGAAAAACCTTAT AAGTGTCCCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCAGAAACGACACACTCACCGAACACCAGAGGACCCACACCGGC GAGAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTTCTAGAGCCGACAATCTGACCGAACACCAGAGG ACCCATACCGGAGAAAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCTCCACCCATCTGGATCTGATT AGACACCAAAGAACACATACCGGAGAAAAGCCCACCGGAAAAAAGACCAGC
ZF11 (nt)	48	CTGGAGCCCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGAAAGAGCTTCAGCCATACCGGCCATCTGCTG GAACACCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTCTCCTCCAAA AAGGCTCTCACCGAGCACCAGAGAACACATACCGGCGAAAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCC TTTTCCGACTGTAGAGATCTGGCCAGACATCAAAGAACCCACACCGGAGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAG TGCGGCAAGTCCTTTAGCCATACCGGCCATCTGCTGGAGCACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAGCCTTAC AAATGCCCCGAGTGCGGCAAAAGCTTCAGCAGAAATGACGCTCTGACCGAGCATCAAAGGACCCATACCGGC GAAAAGCCCTACAAGTGTCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGCGGCGATCTGAGGAGACACCAGAGA ACACACACCGGCGAGAAACCCTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTTAGCGACAGCGGCAATCTGAGG GTGCATCAAAGAACACACACCGGCGAAAAACCCACCGGAAAAAAGACCAAGC
ZF12 (nt)	49	CACCGGCGAAAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTCTCTAGAAGCGATCACCTCACCAATCA TCAGAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTTAGCCAGCTGGCTCA TCTGAGAGCTCACCAAAGAACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAATCCTTTTC CCAGTCCAGCAACCTCGTCAGACATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGG AAAGTCCTTCTCTAGATCCGACAACCTCGTGAGGCACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAACCTTACAAATG TCCCGAGTGTGGCAAAAGCTTTTCTAGAAGCGACGAGCTGGTGAGACATCAAAGAACCCATACCGGCGAAAA ACCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGGGCCCACCAGAGAACACA TACCGGCGAAAAACCCACCGGCAAAAAGACAAGC
ZF12 (nt) 全長	115	CTGGAGCCCGGCGAGAAACCCTATAAATGCCCCGAATGCGGAAAAAGCTTCAGCCAGTCCAGCTCTCTGGTG AGACATCAGAGGACACACACCGGCGAAAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTCTCTAGAAGC GATCACCTCACCAATCATCAGAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAGAGC TTTAGCCAGCTGGCTCATCTGAGAGCTCACCAAAGAACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCCCCGAG TGTGGAAAATCCTTTTCCCAGTCCAGCAACCTCGTCAGACATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCTTAC AAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGATCCGACAACCTCGTGAGGCACCAGAGAACCCACACCGGC GAGAAACCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGCAAAAGCTTTTCTAGAAGCGACGAGCTGGTGAGACATCAAAGA ACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGG GCCCACCAGAGAACACATACCGGCGAAAAACCCACCGGCAAAAAGACAAGC
ZF9	131	CUGGAGCCCGGCGAGAAACCUUACAAAUGCCCCGAGUGCGGCAAGAGCUUCAGCAGAAGCGACGAUCUGGUG AGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCUUACAAGUGUCCCGAAUGCGGAAAGUCCUUCAGCAGAGAG GACAAUCUGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGCCUUACAAGUGCCCCGAAUGCGGCAAAUCC UUUUCUAGAAGCGAUCAUCUGACCACCCACCAAAGAACACAUACCGGCGAGAAGCCUUACAAAUGUCCCGAG UGCGGAAAGUCCUUCUCCCAGAGAGCCAAUCUGAGGGCUCAUCAAAGGACCCAUACCGGCGAAAAGCCCUAC AAAUGCCCCGAGUGCGGAAAAUCCUUCAGCCAGCUGGCCCAUCUGAGAGCCCACCAAAGGACACACACCGGA GAGAAACCCUAUAAGUGCCCCGAGUGUGGAAAAAGCUUUUCCCAGAGGGCCAAUCUGAGGGCCCAUCAGAGG ACCCAUACCGGAGAGAAGCCUUAUAAAUGUCCCGAGUGCGGAAAAAGCUUCAGCGAGAGGAGCCAUCUGAGG GAACAUCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCACCGGAAAAAAGACCAGC
ZF54	173	CTGGAGCCTGGAGAGAAACCCTACAAATGCCCGGAATGCGGGAAGTCCTTTTCCGAACGCTCGCACCTGAGG GAACACCAGAGAACTCACACCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAAAGAGCTTTTCACGGTCG GACAACCTCGTGCGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGCCGTACAAGTGTCCTGAGTGCGGAAAGTCA TTCTCCGACTGCCGGGATTTGGCCCGCCACCAAAGAACACACACTGGCGAAAAGCCCTACAAGTGCCCGGAG

名稱	SEQ ID NO.	序列
		TGTGGAAAGTCCTTCAGCACTTCCGGAGAGCTGGTCCGGCACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTAC AAATGTCCAGAGTGCGGTAAAAGCTTCTCCACCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACACTGGA GAAAAGCCGTATAAATGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGCTTGTGCGGCATCAGAGA ACGCACACTGGGGAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCAAATCCTTCTCCCGCACTGACACCCTGCGG GACCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGACCTCT
ZF61	174	CTTGAACCCGGGGAGAAGCCCTACAAGTGCCCGGAATGCGGAAAGAGCTTCAGCCAGAAGTCCTCGCTGATC GCGCACCAGAGGACTCACACCGGCGAAAAGCCATACAAGTGTCCTGAGTGTGGCAAATCCTTCTCGCACAAG AACGCACTGCAGAACCACCAGAGAACCCACACCGGGGAAAAGCCGTATAAGTGCCCCGAATGTGGAAAGTCG TTCAGCCAGTCATCCAACCTCGTGCGCCATCAAAGGACTCATACCGGAGAGAAACCTTACAAATGCCCTGAA TGCGGCAAATCTTTCTCCCGGAATGATGCCCTGACCGAGCACCAGCGCACTCACACGGGAGAGAAGCCGTAC AAATGTCCGGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCGACAAGAAGGACTTGACCAGACACCAGCGGACCCATACTGGC GAAAAACCCTATAAGTGTCCAGAGTGCGGGAAGTCCTTTAGCCAAGCCGGTCACCTCGCTTCCCACCAACGG ACCCACACAGGAGAAAAGCCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAAAGCTTCTCCGATAAGAAGGACCTGACT CGGCATCAGCGCACCCATACCGGAAAGAAAACCTCA
ZF67	175	CTGGAGCCTGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAAAGAGCTTTTCACGGTCGGACAACCTCGTG CGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGCCGTACAAGTGTCCTGAGTGCGGAAAGTCATTCTCCGACTGC CGGGATTTGGCCCGCCACCAAAGAACACACACTGGCGAAAAGCCCTACAAGTGCCCGGAGTGTGGAAAGTCC TTCAGCACTTCCGGAGAGCTGGTCCGGCACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTACAAATGTCCAGAG TGCGGTAAAAGCTTCTCCACCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACACTGGAGAAAAGCCGTAT AAATGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGCTTGTGCGGCATCAGAGAACGCACACTGGG GAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCAAATCCTTCTCCCGCACTGACACCCTGCGGGACCACCAGAGA ACCCATACTGGCGAGAAGCCATACAAATGCCCGGAATGTGGAAAGAGTTTCTCGCGCGAGGACAACCTCCAC ACCCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGACCTCT
ZF68	176	CTGGAACCCGGAGAGAAACCCTACAAATGCCCAGAGTGCGGCAAATCGTTCTCACGGTCCGATCACCTCACC ACCCACCAGAGGACCCATACCGGGGAGAAGCCTTACAAGTGTCCTGAGTGTGGAAAGTCCTTCAGCCAAAAG TCCTCGCTGATCGCACACCAGCGCACGCACACTGGGGAAAAGCCATATAAATGCCCGGAGTGTGGCAAATCC TTCTCCCGCCGCGACGAACTGAACGTGCACCAGAGAACCCACACTGGAGAGAAGCCGTATAAGTGTCCGGAG TGCGGAAAGAGCTTCTCGCAATCCGGGGACCTTCGGAGACATCAGAGGACACACACTGGCGAAAAGCCCTAT AAGTGCCCTGAGTGCGGGAAGTCCTTTAGCCAAGCCGGTCACCTGGCCTCCCACCAACGGACTCACACCGGC GAAAAACCGTACAAGTGCCCCGAATGCGGAAAGTCGTTCTCTACCTCCGGAAACTTGACCGAACACCAGCGG ACCCACACCGGAGAAAAGCCGTACAAATGTCCTGAATGCGGCAAAAGCTTCAGCCAGGCCGGTCATCTCGCG AGCCATCAGCGGACTCATACTGGCAAAAAGACCTCA

【0111】在一些實施例中，表現抑制系統包含靶向部分，該靶向部分包含經工程改造之DNA結合域(DBD)，例如包含Zn指(ZFN)的Zn指域，其結合目標序列，例如可操作地連接至目標基因(例如MYC)的啟動子或轉錄起始部位(TSS)序列，例如與轉錄調節元件近接的序列，例如包含目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列，例如與小鼠基因體中之錨定序列近接的序列。在一些實施例中，ZFN可經工程改造以將表觀遺傳效應分子載送至目標部位。在一些實施例中，靶向部分包含含有2、3、4、5、6、7或8個鋅指的Zn指域。本文所揭示之例示性靶向部分的胺基酸序列列舉於表14中。編碼本文所揭示之例示性靶向部分的核苷酸序列列舉於表15中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子或系統包含具有表14中所示之序列或與其至少70%、75%、80%、85%、

90%、95%、98%或99%一致之序列的靶向部分。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含表15中所示的序列，或與其至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%一致的序列。

表14：例示性小鼠特異性靶向部分的胺基酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF15 (aa)	154	LEPGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF16 (aa)	155	LEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPTGKKTS
ZF17 (aa)	156	LEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSHRTTLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPTGKKTS

表15：例示性小鼠特異性靶向部分之核苷酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF15 nt	157	CTTGAGCCCGGAGAAAAGCCATACAAATGTCCTGAATGCGGAAAGTCATTTTCTACGAGCGGCGAACT CGTGCGGCACCAAAGGACTCATACCGGCGAAAAGCCTTACAAATGCCCGGAGTGCGGAAAAAGCTTCT CCGAGCGCTCGCACTTGCGGGAACACCAGCGAACCCACACAGGGGAGAAACCGTATAAGTGCCCAGAG TGCGGCAAATCGTTCTCCCGGAACGACACCCTGACCGAACACCAACGCACTCATACTGGCGAAAAACC TTACAAGTGCCCTGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCCCGCGCCGATAACCTGACCGAGCACCAGCGGACCC ATACCGGGGAAAAGCCGTACAAGTGTCCGGAATGCGGCAAAAGCTTCAGCACCTCGGGTTCCCTGGTC CGGCATCAGAGAACTCACACCGGAGAGAAACCCTATAAGTGTCCTGAGTGCGGGAAGTCCTTTTCATC GCCCGCGGACCTGACTAGACACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCCTACAAGTGCCCCGAATGTG GAAAGTCCTTCTCCGACTCCGGCAACCTCCGGGTGCACCAGCGCACCCACACTGGAGAGAAGCCGACC GGAAAGAAAACTTCC
ZF16 nt	158	CTGGAACCCGGAGAAAAACCTTATAAGTGCCCTGAATGCGGAAAGTCATTCTCGAGGTCGGACAAGCT CGTGCGGCACCAGAGGACACACACCGGGGAAAAGCCATACAAGTGTCCCGAATGTGGAAAGTCCTTCA GCCAACGCGCCAACCTGAGAGCTCATCAGCGGACTCACACTGGCGAAAAACCGTACAAATGCCCCGAA TGCGGCAAAAGCTTCTCCCGCGCCGACAACTTGACCGAGCACCAGCGGACCCATACCGGCGAAAAGCC GTACAAGTGCCCGGAGTGTGGGAAGTCGTTCAGCCAGTCCTCTTCCCTCGTGCGCCACCAACGCACCC ATACTGGGGAGAAGCCCTATAAGTGTCCTGAGTGTGGCAAATCATTCAGCGATAAGAAGGATCTTACC CGGCACCAACGGACTCATACCGGAGAGAAGCCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCGTC CCCGGCGGACCTGACTAGACACCAGCGCACCCACACCGGAGAAAAGCCCTACAAGTGCCCAGAGTGCG GGAAGTCCTTTTCCCAATCCGGTCACCTGACTGAGCACCAGAGAACCCACACGGGAGAGAAACCGACC GGAAAGAAAACCTCC
ZF17 nt	159	TTGGAACCCGGAGAAAAGCCATACAAATGCCCCGAATGCGGAAAGTCGTTCAGCCAGTCCGGCGACCT CAGACGGCACCAACGGACTCACACCGGCGAAAAACCGTACAAGTGCCCAGAGTGCGGCAAAAGCTTTA GCCAGTCGGGCGATCTGCGGAGACATCAGCGCACTCACACTGGTGAAAAGCCCTACAAGTGTCCTGAG TGCGGGAAGTCCTTCAGCGAGCGCTCCCATCTTCGCGAGCACCAGAGAACCCACACTGGAGAAAAACC TTATAAGTGCCCTGAGTGTGGCAAATCCTTCTCAACCACCGGCAACCTGACTGTGCACCAGCGGACCC ACACAGGGGAGAAGCCTTACAAGTGCCCGGAGTGTGGGAAGTCATTCTCCCATCGGACGACCCTGACC AACCACCAGAGGACCCATACTGGCGAAAAGCCGTATAAGTGTCCGGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCCGA CTCCGGAAACCTCAGGGTGCACCAACGCACCCACACCGGAGAGAAGCCGTACAAATGTCCCGAATGTG GAAAGTCCTTCTCCCAATCCTCTTCGCTGGTCCGGCACCAGCGAACTCATACCGGGGAAAAGCCCACC GGAAAGAAAACCTCG

【0112】

效應部分

在一些實施例中，本發明之表現抑制子包含一或多個效應部分。在

一些實施例中，效應部分當作為本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統的一部分使用時，減少目標基因在細胞中的表現。

【0113】在一些實施例中，效應部分具有與靶向部分結合無關的功能性。舉例而言，效應部分可靶向(例如結合)靶向部分所靶向之基因體序列元件或與該基因體序列元件近接的基因體複合物組分，或募集轉錄因子。作為另一實例，效應部分可包含酶活性，例如基因修飾功能性。

【0114】在一些實施例中，效應部分包含表觀遺傳修飾部分。在一些實施例中，效應部分包含DNA修飾功能性，例如DNA甲基轉移酶。在一些實施例中，效應部分為或包含選自以下的蛋白質：MQ1、DNMT1、DNMT3A1、DNMT3A2、DNMT3B1、DNMT3B2、DNMT3B3、DNMT3B4、DNMT3B5、DNMT3B6、DNMT3L，或其中任一者的功能變異體或片段。

【0115】在一些實施例中，效應部分包含轉錄抑制子。在一些實施例中，轉錄抑制子阻斷刺激或促進例如目標基因轉錄之因子募集。在一些實施例中，轉錄抑制子募集抑制例如目標基因轉錄的因子。在一些實施例中，效應部分(例如轉錄抑制子)為或包含選自以下的蛋白質：KRAB、MeCP2、HP1、RBBP4、REST、FOG1、SUZ12，或其中任一者的功能變異體或片段。

【0116】在一些實施例中，效應部分促進表觀遺傳修飾，例如直接地或間接地促進表觀遺傳修飾。舉例而言，效應部分可藉由募集對染色質進行表觀遺傳修飾的內源蛋白來間接地促進表觀遺傳修飾。效應部分可藉由催化表觀遺傳修飾來直接促進表觀遺傳修飾，其中該效應部分包含酶活性且將表觀遺傳標記直接置於染色質上。

【0117】在一些實施例中，效應部分包含組蛋白修飾功能性，例如組蛋白甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶或組蛋白去乙醯酶活性。在一些實施例中，效應部分為或包含選自以下的蛋白質：KDM1A (亦即，LSD1)、KDM1B (亦即，LSD2)、KDM2A、KDM2B、KDM5A、KDM5B、KDM5C、KDM5D、KDM4B、NO66，或其中任一者的功能變異體或片段。在一些實施例中，效應部分為或包含選自以下的蛋白質：HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、SIRT7、SIRT8、SIRT9，或其中任一者的功能變異體或片段。

【0118】在一些實施例中，效應部分包含具有本文所描述之功能性的蛋白質。在一些實施例中，效應部分為或包含選自以下的蛋白質：KRAB (例如根據NP_056209.2或由NM_015394.5編碼之蛋白質)；SET域(例如以下的SET域：SETDB1 (例如根據NP_001353347.1或由NM_001366418.1編碼之蛋白質)；EZH2 (例如根據NP-004447.2或由NM_004456.5編碼之蛋白質)；G9A (例如根據NP_001350618.1或由NM_001363689.1編碼之蛋白質)；或SUV39H1 (例如根據NP_003164.1或由NM_003173.4編碼之蛋白質))；組蛋白去甲基酶LSD1 (例如根據NP_055828.2或由NM_015013.4編碼之蛋白質)；FOG1 (例如FOG1的N端殘基) (例如根據NP_722520.2或由NM_153813.3編碼之蛋白質)；或KAP1 (例如根據NP_005753.1或由NM_005762.3編碼之蛋白質)；其中任一者之功能片段或變異體，或序列與任一上述序列至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%一致的多肽。

【0119】在一些實施例中，效應部分為或包含選自以下的蛋白質：DNMT3A（例如人類DNMT3A）（例如根據NP_072046.2或由NM_022552.4編碼之蛋白質）；DNMT3B（例如根據NP_008823.1或由NM_006892.4編碼之蛋白質）；DNMT3L（例如根據NP_787063.1或由NM_175867.3編碼之蛋白質）；DNMT3A/3L複合物細菌MQ1（例如根據CAA35058.1或P15840.3）；其中任一者之功能片段，或序列與任一上述序列至少80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%一致的多肽。

【0120】在另一態樣中，本發明係關於包含一或多個(例如一個)靶向部分及一或多個效應部分的表現抑制子或多肽，其中一或多個效應部分為或包含Krueppel相關盒(KRAB)，例如根據NP_056209.2或由NM_015394.5編碼之蛋白質，或其功能變異體或片段。在一些實施例中，KRAB為合成KRAB構築體。在一些實施例中，KRAB包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列：

DAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVML ENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAF EIKSSV (SEQ ID NO: 18)

【0121】在一些實施例中，KRAB效應部分由SEQ ID NO: 51之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，本文所描述之核苷酸序列包含SEQ ID NO: 51之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

GACGCCAAGAGCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGAC

CTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGGAGTGGAAGCT
GCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGA
GAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCC
CGACGTGATCCTGCGGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGT
GGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACCCCGACAGCGAGACCG
CCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTG (SEQ ID NO: 51)

【0122】 在一些實施例中，本文所描述之多肽或表現抑制子中所用的KRAB為變異體，例如相對於SEQ ID NO: 18之KRAB序列包含一或多個突變的變異體。在一些實施例中，相對於SEQ ID NO: 18，KRAB變異體包含一或多個胺基酸取代、缺失或插入。

【0123】 在一些實施例中，多肽或表現抑制子為包含效應部分(為或包含KRAB)及DNA靶向部分的融合蛋白。

【0124】 在另一態樣中，本發明係關於包含一或多個(例如一個)靶向部分及一或多個效應部分的表現抑制子或多肽，其中一或多個效應部分為或包含MQ1，例如細菌MQ1，或其功能變異體或片段。在一些實施例中，MQ1為柔膜菌綱螺原體屬(*Mollicutes spiroplasma*) MQ1。在一些實施例中，MQ1為胡蜂螺原體(*Spiroplasma monobiae*) MQ1。在一些實施例中，MQ1為來自菌株ATCC 33825且/或與Uniprot ID P15840對應的MQ1。在一些實施例中，MQ1包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列。在一些實施例中，MQ1包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所描述之效應域包含SEQ ID NO: 19或87，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異

的序列。

SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWY VPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSN GYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSF PCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLME NVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRR VFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEF KKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDG SNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVL EAIIDKIGG (SEQ ID NO: 19)

MSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEW YVPAIVMYQAIHNNFHT

KLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDEL KIIYNAIKLSEKEGNIFD

IRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLL WEIERALDSTEKNDLP

KYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAA DFGSSQARRRVFMISTLN

EFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTK SNINKASLIGYSKFNS

EGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGF DSQDGKRVNEIEFLT

ENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGG (SEQ ID NO: 87)

【0125】 在一些實施例中，MQ1由SEQ ID NO: 52或132之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含SEQ ID NO: 52、132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

AGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGA
GGCCTTCGCCGGCATCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGT
GCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAGTGGTACG
TGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACA
CCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGAC
TACCTGGAGAACAAGACCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGT
GAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTGAAGA
TCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCT
TCGACATCCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACC
TGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCA
TCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGCCTG
CTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGA
CCTGCCCAAGTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCA
CAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGG
AGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCCG
ACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCA
CCCTGAACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCA
AGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGAGCGAGAAGGAC

ATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAA
ACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAA
GTTCAACAGCGAGGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCC
CACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGGATCAAGATCAAGG
ACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT
ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATC
GAGTTCCTGACCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGC
ATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGACAAGATCGGCGGC

(SEQ ID NO: 52)

AGCAAGGUGGAGAACAAGACCAAGAAGCUGCGGGUGUUCG
AGGCCUUCGCCGGCAUCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCUGGAGAAG
GUGCGGAAGGACGAGUACGAGAUCGUGGGCCUGGCCGAGUGGU
ACGUGCCCGCCAUCGUGAUGUACCAGGCCAUCCACAACAACUUC
CACACCAAGCUGGAGUACAAGAGCGUGAGCCGGGAGGAGAUGA
UCGACUACCUGGAGAACAAGACCCUGAGCUGGAACAGCAAGAAC
CCCGUGAGCAACGGCUACUGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCU
GAAGAUCAUCUACAACGCCAUCAAGCUGAGCGAGAAGGAGGGCA
ACAUCUUCGACAUCCGGGACCUGUACAAGCGGACCCUGAAGAAC
AUCGACCUGCUGACCUACAGCUUCCCCUGCCAGGACCUGAGCCA
GCAGGGCAUCCAGAAGGGCAUGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGA
GCGGCCUGCUGUGGGAGAUCGAGCGGGCCCUGGACAGCACCGAG
AAGAACGACCUGCCCAAGUACCUGCUGAUGGAGAACGUGGGCGC
CCUGCUGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCUGAACCAGUGGAAGC

AGAAGCUGGAGAGCCUGGGCUACCAGAACAGCAUCGAGGUGCUG
AACGCCGCCGACUUCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGUGUU
CAUGAUCAGCACCCUGAACGAGUUCGUGGAGCUGCCCAAGGGCG
ACAAGAAGCCCAAGAGCAUCAAGAAGGUGCUGAACAAGAUCGU
GAGCGAGAAGGACAUCCUGAACAACCUGCUGAAGUACAACCUGA
CCGAGUUCAAGAAaACCAAGAGCAACAUCAACAAGGCCAGCCUG
AUCGGCUACAGCAAGUUCAACAGCGAGGGCUACGUGUACGACCC
CGAGUUCACCGGCCCCACCCUGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC
GGAUCAAGAUCAAGGACGGCAGCAACAUCCGGAAGAUGAACAGC
GACGAGACCUUCCUGUACAUCGGCUUCGACAGCCAGGACGGCAA
GCGGGUGAACGAGAUCGAGUUCCUGACCGAGAACCAGAAGAUCU
UCGUGUGCGGCAACAGCAUCAGCGUGGAGGUGCUGGAGGCCAUC
AUCGACAAGAUCGGCGGC (SEQ ID NO: 132)

【0126】在一些實施例中，本文所描述之多肽或表現抑制子中所用的MQ1為變異體，例如相對於野生型MQ1 (例如SEQ ID NO: 19)，包含一或多個突變的變異體。在一些實施例中，相對於野生型MQ1，例如SEQ ID NO: 19之MQ1，MQ1變異體包含一或多個胺基酸取代、缺失或插入。在一些實施例中，MQ1變異體包含K297P取代。在一些實施例中，MQ1變異體包含N299C取代。在一些實施例中，MQ1變異體包含E301Y取代。在一些實施例中，MQ1變異體包含Q147L取代(例如相對於野生型MQ1，具有減小的DNA甲基轉移酶活性)。在一些實施例中，MQ1變異體包含K297P、N299C及E301Y取代(例如相對於野生型MQ1，具有減小的DNA結合親和力)。在一些實施例中，MQ1變異體包含Q147L、K297P、

N299C及E301Y取代(例如相對於野生型MQ1，具有減小的DNA甲基轉移酶活性及DNA結合親和力)。

【0127】 在一些實施例中，一或多個效應部分為或包含DNMT1，例如人類DNMT1，或其功能變異體或片段。在一些實施例中，DNMT1為人類DNMT1，例如對應於基因ID 1786，例如對應於UniProt ID P26358.2。在一些實施例中，DNMT1包含經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 20之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所描述之效應域包含根據例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 20之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。在一些實施例中，DNMT1由以下編碼：根據例如經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之SEQ ID NO: 53之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【0128】 例示性效應部分可包括但不限於經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之任何效應部分。

【0129】

額外部分

表現抑制子可進一步包含一或多個額外部分(例如除一或多個靶向部分及一或多個效應部分之外)。在一些實施例中，額外部分係選自標記或

監測部分、可裂解部分(例如位於DNA靶向部分與效應部分之間，或位於多肽之N端或C端多可裂解部分)、小分子、膜易位多肽，或醫藥劑部分。

【0130】

例示性表現抑制子

以下例示性表現抑制子僅出於說明之目的而呈現且並不意欲為限制性的。

【0131】 在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域的靶向部分及包含KRAB (例如KRAB域)的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子係由SEQ ID NO: 55、56、57、58、59、60、189、194、195及196中之任一者的核酸序列(例如編碼表現抑制子的核酸(例如cDNA))編碼。此等例示性表現抑制子之核酸序列揭示於表6中。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含SEQ ID NO: 55-60、189、194-196中之任一者之核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。在一些實施例中，核酸序列包含聚腺苷酸序列，且在其他實施例中，核酸缺乏聚腺苷酸序列。

表6：例示性ZF-KRAB效應子之核苷酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF1-KRAB (nt)	55	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCTCTAGAAGCGACAAAC TGACCGAACATCAGAGGACCCACACCGGCGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAATGCGGCA AATCCTTCAGCACCAAGAACTCTCTGACAGAACACCAGAGAACACATACCGGAGAGAAAC CTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTCTCCCAGTCCGGCGATCTGAGGAGACACC AAAGAACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCCA CCACCGGCGCTCTGACCGAGCACCAGAGAACACACACCGGCGAGAAACCCTATAAATGTC CCGAGTGTGGCAAATCCTTCAGCGACAGCGGCAATCTGAGAGTGCACCAAAGAACCCATA CCGGCGAAAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCAGCCAGAGGGCCCATC TGGAGAGGCACCAAAGGACACACACCGGAGAAAAGCCCTACAAGTGTCCCGAGTGTGGAA AAAGCTTTAGCACAAGCGGCGAGCTGGTGAGGCATCAAAGGACCCACACCGGCGAAAAGC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG

		AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF2-KRAB (nt)	56	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAGCCCTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCTCCCCCGCCGATC TGACAAGACATCAGAGAACCCATACCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAATGTGGCA AGTCCTTTAGCGATCCCGGACATCTGGTGAGGCACCAGAGGACACACACCGGCGAAAAGC CCTATAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCTAGAAGCGACAATCTCGTGAGACACC AGAGAACCCACACCGGAGAGAAGCCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCAGCC AGAGCTCCTCTCTGGTGAGGCACCAAAGGACCCACACCGGCGAGAAACCTTATAAGTGTC CCGAGTGTGGCAAAAGCTTCAGCACCTCCCACTCTCTGACCGAGCATCAAAGAACCCACA CCGGCGAAAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCAGCAGAAATGACGCTC TGACAGAGCACCAAAGAACACATACCGGAGAAAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAA AATCCTTTTCTAGAAACGATGCTCTGACCGAACACCAAAGAACACACACCGGCGAAAAGC CTACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF3-KRAB (nt)	57	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACAAAC TGGTGAGGCATCAAAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGCA AATCCTTTTCCCAGAGGGCTCATCTGGAAAGACACCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAAC CCTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCCGATCCCGGCCATCTGGTCAGACATC AGAGGACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAATCCTTCTCCA GAAGCGACAAGCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCTATAAATGCC CCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAGAGAACACACA CCGGAGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGAGCCGACAATC TGACCGAACATCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCTAGACACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAAC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF4-KRAB (nt)	58	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCCACACCGGCCATC TGCTGGAACACCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCA AGAGCTTCAGCACCACCGGCAATCTGACAGTCCATCAGAGGACCCACACCGGAGAGAAAC CCTATAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTCTCCGACAAGAAGGATCTGACAAGACACC AGAGGACCCATACCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTCTCCC AGAGCGGCGATCTGAGGAGACATCAAAGAACACATACCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCC

		CCGAATGCGGCAAGTCCTTCAGCCAGAGGGCCCATCTGGAAAGGCATCAGAGGACACACA CCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCTAGAAGCGACAAGC TGACCGAGCATCAGAGGACCCACACCGGAGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGCA AAAGCTTCAGCAGAACCGACACACTGAGAGATCACCAAAGGACACACACCGGCGAGAAAC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF5-KRAB (nt)	59	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAGAGCTTTAGCCACACCGGCCATC TGCTGGAGCATCAAAGGACACACACCGGAGAAAAGCCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCA AATCCTTCAGCACCTCCGGCAATCTCACCGAACACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAAC CTTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCCACCAGCGGCAATCTGGTGAGACATC AAAGAACACATACCGGCGAAAAACCCTATAAATGCCCCGAGTGTGGAAAATCCTTCTCCC AACTGGCCCATCTGAGGGCCCACCAGAGGACACATACCGGAGAAAAACCCTACAAATGCC CCGAATGCGGAAAAAGCTTCTCCGAGAGAAGCCATCTGAGAGAGCACCAAAGGACCCATA CCGGAGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTAGCGATCCCGGACATC TGGTGAGACATCAGAGAACCCACACCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAATGTGGCA AGTCCTTTAGCACCCATCTGGATCTGATTAGACACCAAAGAACCCACACCGGCGAGAAAC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF6-KRAB (nt)	60	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAAAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCGACCCCGGCGCTC TGGTGAGACATCAAAGAACACATACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAATGTGGAA AATCCTTCAGCGAAAGAAGCCATCTGAGGGAACACCAGAGGACCCACACCGGCGAAAAAC CTTATAAGTGCCCCGAATGCGGAAAAAGCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCAACCATC AGAGAACACACACCGGCGAAAAGCCCTATAAATGTCCCGAGTGTGGCAAATCCTTTAGCG AGAGGTCCCATCTGAGAGAGCACCAGAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTACAAGTGCC CCGAGTGTGGCAAGAGCTTTAGCAGAAGCGACCATCTGACCAATCATCAAAGGACCCACA CCGGAGAGAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTTTCCGATCCCGGCCACC TCGTGAGGCACCAAAGAACCCATACCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAA AGAGCTTCTCCAGAAGCGACAAGCTGGTGAGGCATCAGAGGACACACACCGGCGAAAAAC CCACCGGCAAGAAAACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF54-	189	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA

KRAB		AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CTGGAGAGAAACCCTACAAATGCCCGGAATGCGGGAAGTCCTTTTCCGAACGCTCGCACC TGAGGGAACACCAGAGAACTCACACCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAA AGAGCTTTTCACGGTCGGACAACCTCGTGCGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGC CGTACAAGTGTCCTGAGTGCGGAAAGTCATTCTCCGACTGCCGGGATTTGGCCCGCCACC AAAGAACACACACTGGCGAAAAGCCCTACAAGTGCCCGGAGTGTGGAAAGTCCTTCAGCA CTTCCGGAGAGCTGGTCCGGCACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTACAAATGTC CAGAGTGCGGTAAAAGCTTCTCCACCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACA CTGGAGAAAAGCCGTATAAATGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGC TTGTGCGGCATCAGAGAACGCACACTGGGGAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCA AATCCTTCTCCCGCACTGACACCCTGCGGGACCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGA CCTCTGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGA CCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGG AGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACT ACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGG AGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACA GCGAAACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF61-KRAB	193	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTTGAAC CCGGGGAGAAGCCCTACAAGTGCCCGGAATGCGGAAAGAGCTTCAGCCAGAAGTCCTCGC TGATCGCGCACCAGAGGACTCACACCGGCGAAAAGCCATACAAGTGTCCTGAGTGTGGCA AATCCTTCTCGCACAAGAACGCACTGCAGAACCACCAGAGAACCCACACCGGGGAAAAGC CGTATAAGTGCCCCGAATGTGGAAAGTCGTTCAGCCAGTCATCCAACCTCGTGCGCCATC AAAGGACTCATACCGGAGAGAAACCTTACAAATGCCCTGAATGCGGCAAATCTTTCTCCC GGAATGATGCCCTGACCGAGCACCAGCGCACTCACACGGGAGAGAAGCCGTACAAATGTC CGGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCGACAAGAAGGACTTGACCAGACACCAGCGGACCCATA CTGGCGAAAAACCCTATAAGTGTCCAGAGTGCGGGAAGTCCTTTAGCCAAGCCGGTCACC TCGCTTCCCACCAACGGACCCACACAGGAGAAAAGCCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCA AAAGCTTCTCCGATAAGAAGGACCTGACTCGGCATCAGCGCACCCATACCGGAAAGAAAA CCTCAGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGA CCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGG AGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACT ACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGG AGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACA GCGAAACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF67-KRAB	194	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CTGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAAAGAGCTTTTCACGGTCGGACAACC TCGTGCGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGCCGTACAAGTGTCCTGAGTGCGGAA AGTCATTCTCCGACTGCCGGGATTTGGCCCGCCACCAAAGAACACACACTGGCGAAAAGC CCTACAAGTGCCCGGAGTGTGGAAAGTCCTTCAGCACTTCCGGAGAGCTGGTCCGGCACC AGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTACAAATGTCCAGAGTGCGGTAAAAGCTTCTCCA CCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACACTGGAGAAAAGCCGTATAAATGCC CCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGCTTGTGCGGCATCAGAGAACGCACA CTGGGGAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCAAATCCTTCTCCCGCACTGACACCC TGCGGGACCACCAGAGAACCCATACTGGCGAGAAGCCATACAAATGCCCGGAATGTGGAA AGAGTTTCTCGCGCGAGGACAACCTCCACACCCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGA CCTCTGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGA CCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGG AGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACT ACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGG AGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACA GCGAAACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG

		CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF68-KRAB	195	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAAC CCGGAGAGAAACCCTACAAATGCCCAGAGTGCGGCAAATCGTTCTCACGGTCCGATCACC TCACCACCCACCAGAGGACCCATACCGGGGAGAAGCCTTACAAGTGTCCTGAGTGTGGAA AGTCCTTCAGCCAAAAGTCCTCGCTGATCGCACACCAGCGCACGCACACTGGGGAAAAGC CATATAAATGCCCGGAGTGTGGCAAATCCTTCTCCCGCCGCGACGAACTGAACGTGCACC AGAGAACCCACACTGGAGAGAAGCCGTATAAGTGTCCGGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCGC AATCCGGGGACCTTCGGAGACATCAGAGGACACACACTGGCGAAAAGCCCTATAAGTGCC CTGAGTGCGGGAAGTCCTTTAGCCAAGCCGGTCACCTGGCCTCCCACCAACGGACTCACA CCGGCGAAAAACCGTACAAGTGCCCCGAATGCGGAAAGTCGTTCTCTACCTCCGGAAACT TGACCGAACACCAGCGGACCCACACCGGAGAAAAGCCGTACAAATGTCCTGAATGCGGCA AAAGCTTCAGCCAGGCCGGTCATCTCGCGAGCCATCAGCGGACTCATACTGGCAAAAAGA CCTCAGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGA CCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGG AGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACT ACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGG AGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACA GCGAAACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATG CCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAG TCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【0132】在一些實施例中，表現抑制子包含含有Zn指域(例如具有根據SEQ ID NO: 5-10或169-172中之任一者的胺基酸序列)的靶向部分及含有KRAB (例如胺基酸序列SEQ ID NO: 18) (例如KRAB域)的效應部分。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子包含SEQ ID NO: 22、23、24、25、26、27、139-144、177-180或183-186中之任一者的胺基酸序列。此等例示性表現抑制子的蛋白質序列揭示於表7中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子包含SEQ ID NO: 22-27、139-144、177-180、183-186中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

表7：例示性鋅指-KRAB效應子的胺基酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF1-KRAB (aa)	22	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STKNSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGALTEHQR THTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF2-KRAB (aa)	23	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSTSHSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF3-KRAB (aa)	24	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF4-KRAB (aa)	25	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF5-KRAB (aa)	26	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STSGNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQR THTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF6-KRAB (aa)	27	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSDPGALVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQR THTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
tPT2A片段3+ZF3-KRAB	134	PLEGSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRS DKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHT GEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVF VDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDS ETAFEIKSSVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF1-KRAB (aa)	139	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STKNSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGALTEHQR THTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF2-KRAB (aa)	140	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSTSHSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF3-KRAB (aa)	141	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF4-KRAB (aa)	142	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW

		KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF5-KRAB (aa)	143	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSF STSGNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQR THTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA之ZF6-KRAB (aa)	144	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSDPGALVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQR THTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEW KLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKS SVSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
ZF54-KRAB aa	177	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF61-KRAB aa	178	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQKSSLIAHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SHKNALQNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQR THTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF67-KRAB aa	179	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQR THTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSREDNLHTHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF68-KRAB aa	180	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SQKSSLIAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQAGHLASHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
無HA標籤之ZF54-KRAB aa	183	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA標籤之ZF61-KRAB aa	184	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQKSSLIAHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SHKNALQNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQR THTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA標籤之ZF67-KRAB aa	185	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQR THTGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSREDNLHTHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA標籤之ZF68-KRAB aa	186	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECGKSF SQKSSLIAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQR THTGEKPYKCPECGKSFSQAGHLASHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGNLTEHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQAGHLASHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKL LDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSV PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS

【0133】在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域(例如由SEQ ID NO: 44-49或115中之任一者之核苷酸序列編碼的Zn指域)的靶向

部分及包含MQ1 (例如細菌MQ1 (例如由SEQ ID NO: 52之核苷酸序列編碼的細菌MQ1))的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子由SEQ ID NO: 61、62、63、64、65、66、116、117、118或130之核酸序列編碼。此等例示性表現抑制子之核酸序列揭示於表8中。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含SEQ ID NO: 61-66、116-118、130中之任一者之核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。在一些實施例中，核酸序列包含聚腺苷酸序列，且在其他實施例中，核酸缺乏聚腺苷酸序列。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之核酸包含根據SEQ ID NO: 61-66、116-118或130中之任一序列(或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列)，但其缺乏3'聚腺苷酸序列，或包含更短長度之3'聚腺苷酸序列。

表8：例示性ZF-MQ1效應子之核苷酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF7-MQ1 (nt)	61	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGAGAGAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCTAGAAATGACGCTC TGACAGAACACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTTAGCGATTGCAGAGATCTGGCTAGACATCAGAGAACACACACCGGCGAGAAGC CCTATAAGTGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCGACCCCGGCCATCTGGTGAGACATC AAAGGACACATACCGGAGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCC AGAGCGGCCATCTCACCGAGCATCAAAGGACCCACACCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTC CCGAATGTGGCAAGTCCTTCTCTAGAGAGGATAATCTGCACACCCATCAGAGGACCCACA CCGGCGAAAAGCCTTATAAATGCCCCGAATGTGGAAAGTCCTTTTCCACCAAGAACTCTC TGACCGAGCATCAGAGGACACACACCGGAGAGAAACCCTATAAATGTCCCGAGTGTGGCA AGAGCTTCAGCAGAGCCGACAATCTGACAGAGCACCAAAGAACACATACCGGCGAAAAGC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC

		AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
ZF8-MQ1 (nt)	62	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCTCTAGATCCGACAAAC TGACCGAACATCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AGTCCTTCTCTAGAAGGGACGAGCTGAACGTGCATCAGAGAACACATACCGGCGAGAAGC CCTATAAATGCCCCGAATGCGGCAAAAGCTTCTCTAGAAGCGATCATCTGACCAACCACC AGAGAACCCATACCGGAGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAATGTGGAAAATCCTTCAGCT CCCCCGCCGATCTGACCAGACACCAAAGGACCCACACCGGCGAGAAGCCCTATAAATGCC CCGAGTGCGGCAAGAGCTTTTCCAGATCCGACCATCTGACCAATCATCAAAGAACCCACA CCGGCGAAAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTTCCAGCAAGAAGGCTC TGACCGAGCATCAAAGGACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCCCCGAGTGTGGAA AGTCCTTTAGCACCCATCTGGATCTGATTAGACACCAGAGGACACACACCGGAGAGAAAC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
ZF9-MQ1 (nt)	63	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATC TGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAA AGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGC CTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACC AAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCC

		AGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCC CCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACA CCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATC TGAGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAAC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
ZF10-MQ1 (nt)	64	AGTGTGGAAAAAGCTTTAGCCAAAGCGGCGATCTGAGGAGACACCAAAGAACACACACCG GCGAGAAGCCCTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCCAGAGCGGCCATCTGA CCGAGCATCAGAGAACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAGT CCTTCTCCGAGAGATCCCATCTGAGAGAACACCAGAGGACACACACCGGCGAAAAACCTT ATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCGATCCCGGCCATCTGGTGAGACATCAAA GGACACATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCAGAA ACGACACACTCACCGAACACCAGAGGACCCACACCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCG AGTGCGGCAAATCCTTTTCTAGAGCCGACAATCTGACCGAACACCAGAGGACCCATACCG GAGAAAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGCAAATCCTTCTCCACCCATCTGGATCTGA TTAGACACCAAAGAACACATACCGGAGAAAAGCCCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCG GCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACAGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGC TGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGC GGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGT ACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGG AGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCA ACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGC TGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGA ACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGA AGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCC TGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCC TGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGG GCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGC GGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGA AGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACA ACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCA GCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCG GCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACA TCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGTACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCA AGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACA GCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCG GCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACC CCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCT

		TGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAA AGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF11-MQ1 (nt)	65	GCCTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTTTCCGACTGTAGAGATCTGGCCAGACA TCAAAGAACCCACACCGGAGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAG CCATACCGGCCATCTGCTGGAGCACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATG CCCCGAGTGCGGCAAAAGCTTCAGCAGAAATGACGCTCTGACCGAGCATCAAAGGACCCA TACCGGCGAAAAGCCCTACAAGTGTCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGCGGCGA TCTGAGGAGACACCAGAGAACACACACCGGCGAGAAACCCTATAAATGTCCCGAGTGCGG AAAGAGCTTTAGCGACAGCGGCAATCTGAGGGTGCATCAAAGAACACACACCGGCGAAAA ACCCACCGGAAAAAAGACAAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGA CAGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGG CGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGC CGAGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAA GCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCT GAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGA GCTGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACAT CCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTG CCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAG CGGCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAA GTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAA CCAGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGC CGCCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGA GTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAA GATCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAA GAAAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGA GGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAG CCGGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCT GTACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGA GAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCAT CGACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGG CCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGC CGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCT TGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAA
ZF12-MQ1 (nt)	66	GACCCATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGATC CGACAACCTCGTGAGGCACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAACCTTACAAATGTCCCGA GTGTGGCAAAAGCTTTTCTAGAAGCGACGAGCTGGTGAGACATCAAAGAACCCATACCGG CGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAG GGCCCACCAGAGAACACATACCGGCGAAAAACCCACCGGCAAAAAGACAAGCGCTAGCGG CAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACAGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCT GCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCG GAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTA CCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGA GATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAA CGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCT GAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAA CATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAA GGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCT GGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCT GCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGG CTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCG GCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAA GCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAA CCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAG CCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGG CCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACAT CCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGTACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAA GCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAG CATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGG CAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCC CTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTT

		GCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAA GCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF10-MQ1 (nt)全長	116	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCCTACAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTAGCCAAAGCGGCGATC TGAGGAGACACCAAAGAACACACACCGGCGAGAAGCCCTACAAATGTCCCGAGTGCGGAA AGAGCTTCAGCCAGAGCGGCCATCTGACCGAGCATCAGAGAACCCATACCGGCGAAAAAC CTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTCTCCGAGAGATCCCATCTGAGAGAACACC AGAGGACACACACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCAGCG ATCCCGGCCATCTGGTGAGACATCAAAGGACACATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTC CCGAATGCGGCAAGAGCTTTAGCAGAAACGACACACTCACCGAACACCAGAGGACCCACA CCGGCGAGAAACCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAATCCTTTTCTAGAGCCGACAATC TGACCGAACACCAGAGGACCCATACCGGAGAAAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGCA AATCCTTCTCCACCCATCTGGATCTGATTAGACACCAAAGAACACATACCGGAGAAAAGC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
ZF11-MQ1 (nt)全長	117	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGAAAGAGCTTCAGCCATACCGGCCATC TGCTGGAACACCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTACAAGTGTCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTCTCCTCCAAAAAGGCTCTCACCGAGCACCAGAGAACACATACCGGCGAAAAGC CTTATAAGTGCCCCGAGTGTGGCAAATCCTTTTCCGACTGTAGAGATCTGGCCAGACATC AAAGAACCCACACCGGAGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAGCC ATACCGGCCATCTGCTGGAGCACCAGAGGACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCC CCGAGTGCGGCAAAAGCTTCAGCAGAAATGACGCTCTGACCGAGCATCAAAGGACCCATA CCGGCGAAAAGCCCTACAAGTGTCCCGAGTGTGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGCGGCGATC TGAGGAGACACCAGAGAACACACACCGGCGAGAAACCCTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AGAGCTTTAGCGACAGCGGCAATCTGAGGGTGCATCAAAGAACACACACCGGCGAAAAAC CCACCGGAAAAAAGACAAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT

		ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
ZF12-MQ1 (nt)全長	118	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCCTATAAATGCCCCGAATGCGGAAAAAGCTTCAGCCAGTCCAGCTCTC TGGTGAGACATCAGAGGACACACACCGGCGAAAAGCCTTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCA AGTCCTTCTCTAGAAGCGATCACCTCACCAATCATCAGAGGACACATACCGGAGAGAAGC CCTATAAGTGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTTAGCCAGCTGGCTCATCTGAGAGCTCACC AAAGAACCCATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGCCCCGAGTGTGGAAAATCCTTTTCCC AGTCCAGCAACCTCGTCAGACATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTC CCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGATCCGACAACCTCGTGAGGCACCAGAGAACCCACA CCGGCGAGAAACCTTACAAATGTCCCGAGTGTGGCAAAAGCTTTTCTAGAAGCGACGAGC TGGTGAGACATCAAAGAACCCATACCGGCGAAAAACCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGCA AATCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGGGCCCACCAGAGAACACATACCGGCGAAAAAC CCACCGGCAAAAAGACAAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCG CTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTG CACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAA
無HA之ZF9-MQ1	130	GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATC TGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAA AGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGC CTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACC AAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCC AGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCC CCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACA

		CCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATC TGAGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAAC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCT TGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAA AGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAA

【0134】在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域(例如包含SEQ ID NO: 11-14中之任一者的胺基酸序列)的靶向部分及包含MQ1(例如細菌MQ1 (例如SEQ ID NO: 19))的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含SEQ ID NO: 28、29、30、31、32、33、129及145-149中之任一者的胺基酸序列。此等例示性表現抑制子的蛋白質序列揭示於表9中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子包含SEQ ID NO: 28-33、129中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

表9.例示性ZF-MQ1效應子的胺基酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF7-MQ1 (aa)	28	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSTKNSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF8-MQ1 (aa)	29	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF9-MQ1 (aa)	30	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF10-MQ1 (aa)	31	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF11-MQ1 (aa)	32	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD

		GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF12-MQ1 (aa)	33	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRSDELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
無 HA 之 ZF9-MQ1	129	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
ZF9-MQ1+tP T2A之片段1 (aa)	133	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYAGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGD VEENPG
無 HA 之 ZF7-MQ1 (aa)	145	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSTKNSLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 之 ZF8-MQ1 (aa)	146	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLTEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRRDELNVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSSPADLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI

		GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 之 ZF10-MQ1 (aa)	147	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTHLDLIRHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 之 ZF11-MQ1 (aa)	148	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSSKKALTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSHTGHLLEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDALTEHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 之 ZF12-MQ1 (aa)	149	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKP YKCPECGKSFSRSDHLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSQSSNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRSDELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAE WYVPAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKD DELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRG SGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQ NSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILN NLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKD GSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKI GGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS

【0135】 在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域(例如具有SEQ ID NO: 11-14中之任一者的胺基酸序列)的靶向部分及包含MQ1 (例如細菌MQ1 (例如SEQ ID NO: 87))的效應部分。

【0136】 在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域(例如由SEQ ID NO: 166-168中之任一者之核苷酸序列編碼的Zn指域)的靶向部分及包含MQ1 (例如細菌MQ1 (例如由核苷酸序列SEQ ID NO: 52編碼的細菌MQ1))的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子由SEQ ID NO: 157、158或159之核酸序列編碼。此等例示性表現抑制子之核酸序列揭示於表16中。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含SEQ ID NO: 166-168中

之任一者之核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。在一些實施例中，核酸序列包含聚腺苷酸序列，且在其他實施例中，核酸缺乏聚腺苷酸序列。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之核酸包含根據SEQ ID NO: 166-168中之任一序列(或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列)，但其缺乏3'聚腺苷酸序列，或包含更短長度之3'聚腺苷酸序列。

表16：例示性小鼠特異性ZF-MQ1效應子之核苷酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF15-MQ1 nt	166	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTTGAGCCCGGAGAAAAGCCATACAAA TGTCCTGAATGCGGAAAGTCATTTTCTACGAGCGGCGAACTCGTGCGGCACCAAAGGACTCATACCGGCG AAAAGCCTTACAAATGCCCGGAGTGCGGAAAAAGCTTCTCCGAGCGCTCGCACTTGCGGGAACACCAGCG AACCCACACAGGGGAGAAACCGTATAAGTGCCCAGAGTGCGGCAAATCGTTCTCCCGGAACGACACCCTG ACCGAACACCAACGCACTCATACTGGCGAAAAACCTTACAAGTGCCCTGAGTGTGGAAAGAGCTTCTCCC GCGCCGATAACCTGACCGAGCACCAGCGGACCCATACCGGGGAAAAGCCGTACAAGTGTCCGGAATGCGG CAAAAGCTTCAGCACCTCGGGTTCCCTGGTCCGGCATCAGAGAACTCACACCGGAGAGAAACCCTATAAG TGTCCTGAGTGCGGGAAGTCCTTTTCATCGCCCGCGGACCTGACTAGACACCAGAGGACCCACACCGGGG AGAAGCCCTACAAGTGCCCCGAATGTGGAAAGTCCTTCTCCGACTCCGGCAACCTCCGGGTGCACCAGCG CACCCACACTGGAGAGAAGCCGACCGGAAAGAAAACTTCCGCCTCCGGTTCGGGAGGAGGCTCAGGAGGA GCGAGAGATTCCAAGGTCGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTTGCTGGCATCGGAG CCCAGAGGAAGGCCCTCGAGAAGGTCCGCAAGGATGAGTACGAGATCGTGGGACTCGCGGAGTGGTACGT GCCCGCCATTGTGATGTACCAGGCCATCCATAACAACTTCCACACTAAGCTGGAGTACAAGTCCGTGTCC CGGGAGGAAATGATTGACTACCTGGAGAATAAGACCCTGTCATGGAACTCTAAGAACCCCGTGTCGAACG GTTACTGGAAGAGAAAGAAGGATGACGAACTGAAGATTATCTACAACGCGATCAAGCTGAGCGAGAAGGA GGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTCTACAAGCGCACCTTGAAGAACATCGATCTGCTGACCTACTCC TTCCCGTGCCAAGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGGATGAAACGGGGCTCCGGTACTCGCAGCG GCTTGCTGTGGGAAATTGAGCGGGCCCTGGATAGCACCGAGAAGAACGACTTGCCGAAGTATCTTCTCAT GGAAAACGTCGGGGCTCTCCTTCACAAGAAGAACGAGGAAGAACTGAACCAGTGGAAGCAAAAGCTGGAA TCCCTCGGATACCAGAACTCCATTGAGGTCCTGAACGCCGCCGACTTCGGATCGTCGCAAGCCAGACGGA GGGTGTTCATGATTAGCACTCTGAACGAATTCGTGGAACTGCCGAAGGGCGACAAGAAGCCTAAGTCCAT CAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGTCCGAGAAGGACATTCTCAACAATCTGCTGAAGTACAACCTGACA GAGTTCAAGAAAACCAAGTCCAACATCAACAAGGCCTCCTTGATTGGTTACTCAAAGTTCAACAGCGAGG GATACGTGTACGACCCCGAATTCACTGGACCCACTCTGACCGCCTCCGGAGCAAACTCTAGGATTAAGAT CAAGGACGGCTCCAACATCCGGAAGATGAACTCCGACGAAACCTTTCTGTACATCGGCTTCGACTCGCAA GACGGAAAGCGCGTGAACGAGATCGAATTTCTTACCGAAAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAATTCAA TCTCCGTGGAAGTCCTGGAAGCGATTATCGACAAGATCGGAGGCAGTGGTGGAAAGCGCCCAGCAGCCAC TAAGAAGGCCGGACAGGCCAAGAAGAAGAAGGGATCCTACCCTTACGATGTGCCGGATTACGCTTGAGCG GCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTG TACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAA
ZF16-MQ1 nt	167	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAACCCGGAGAAAAACCTTATAAG TGCCCTGAATGCGGAAAGTCATTCTCGAGGTCGGACAAGCTCGTGCGGCACCAGAGGACACACACCGGGG AAAAGCCATACAAGTGTCCCGAATGTGGAAAGTCCTTCAGCCAACGCGCCAACCTGAGAGCTCATCAGCG

		GACTCACACTGGCGAAAAACCGTACAAATGCCCCGAATGCGGCAAAAGCTTCTCCCGCGCCGACAACTTG ACCGAGCACCAGCGGACCCATACCGGCGAAAAGCCGTACAAGTGCCCGGAGTGTGGGAAGTCGTTCAGCC AGTCCTCTTCCCTCGTGCGCCACCAACGCACCCATACTGGGGAGAAGCCCTATAAGTGTCCTGAGTGTGG CAAATCATTCAGCGATAAGAAGGATCTTACCCGGCACCAACGGACTCATACCGGAGAGAAGCCTTACAAG TGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCGTCCCCGGCGGACCTGACTAGACACCAGCGCACCCACACCGGAG AAAAGCCCTACAAGTGCCCAGAGTGCGGGAAGTCCTTTTCCCAATCCGGTCACCTGACTGAGCACCAGAG AACCCACACGGGAGAGAAACCGACCGGAAAGAAAACCTCCGCCTCCGGTTCGGGAGGAGGCTCAGGAGGA GCGAGAGATTCCAAGGTCGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTTGCTGGCATCGGAG CCCAGAGGAAGGCCCTCGAGAAGGTCCGCAAGGATGAGTACGAGATCGTGGGACTCGCGGAGTGGTACGT GCCCGCCATTGTGATGTACCAGGCCATCCATAACAACTTCCACACTAAGCTGGAGTACAAGTCCGTGTCC CGGGAGGAAATGATTGACTACCTGGAGAATAAGACCCTGTCATGGAACTCTAAGAACCCCGTGTCGAACG GTTACTGGAAGAGAAAGAAGGATGACGAACTGAAGATTATCTACAACGCGATCAAGCTGAGCGAGAAGGA GGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTCTACAAGCGCACCTTGAAGAACATCGATCTGCTGACCTACTCC TTCCCGTGCCAAGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGGATGAAACGGGGCTCCGGTACTCGCAGCG GCTTGCTGTGGGAAATTGAGCGGGCCCTGGATAGCACCGAGAAGAACGACTTGCCGAAGTATCTTCTCAT GGAAAACGTCGGGGCTCTCCTTCACAAGAAGAACGAGGAAGAACTGAACCAGTGGAAGCAAAAGCTGGAA TCCCTCGGATACCAGAACTCCATTGAGGTCCTGAACGCCGCCGACTTCGGATCGTCGCAAGCCAGACGGA GGGTGTTCATGATTAGCACTCTGAACGAATTCGTGGAACTGCCGAAGGGCGACAAGAAGCCTAAGTCCAT CAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGTCCGAGAAGGACATTCTCAACAATCTGCTGAAGTACAACCTGACA GAGTTCAAGAAAACCAAGTCCAACATCAACAAGGCCTCCTTGATTGGTTACTCAAAGTTCAACAGCGAGG GATACGTGTACGACCCCGAATTCACTGGACCCACTCTGACCGCCTCCGGAGCAAACTCTAGGATTAAGAT CAAGGACGGCTCCAACATCCGGAAGATGAACTCCGACGAAACCTTTCTGTACATCGGCTTCGACTCGCAA GACGGAAAGCGCGTGAACGAGATCGAATTTCTTACCGAAAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAATTCAA TCTCCGTGGAAGTCCTGGAAGCGATTATCGACAAGATCGGAGGCAGTGGTGGAAAGCGCCCAGCAGCCAC TAAGAAGGCCGGACAGGCCAAGAAGAAGAAGGGATCCTACCCTTACGATGTGCCGGATTACGCTTGAGCG GCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTG TACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAA
ZF17-MQ1 nt	168	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCTTGGAACCCGGAGAAAAGCCATACAAA TGCCCCGAATGCGGAAAGTCGTTCAGCCAGTCCGGCGACCTCAGACGGCACCAACGGACTCACACCGGCG AAAAACCGTACAAGTGCCCAGAGTGCGGCAAAAGCTTTAGCCAGTCGGGCGATCTGCGGAGACATCAGCG CACTCACACTGGTGAAAAGCCCTACAAGTGTCCTGAGTGCGGGAAGTCCTTCAGCGAGCGCTCCCATCTT CGCGAGCACCAGAGAACCCACACTGGAGAAAAACCTTATAAGTGCCCTGAGTGTGGCAAATCCTTCTCAA CCACCGGCAACCTGACTGTGCACCAGCGGACCCACACAGGGGAGAAGCCTTACAAGTGCCCGGAGTGTGG GAAGTCATTCTCCCATCGGACGACCCTGACCAACCACCAGAGGACCCATACTGGCGAAAAGCCGTATAAG TGTCCGGAGTGCGGAAAGAGCTTCTCCGACTCCGGAAACCTCAGGGTGCACCAACGCACCCACACCGGAG AGAAGCCGTACAAATGTCCCGAATGTGGAAAGTCCTTCTCCCAATCCTCTTCGCTGGTCCGGCACCAGCG AACTCATACCGGGGAAAAGCCCACCGGAAAGAAAACCTCGGCCTCCGGTTCGGGAGGAGGCTCAGGAGGA GCGAGAGATTCCAAGGTCGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTTGCTGGCATCGGAG CCCAGAGGAAGGCCCTCGAGAAGGTCCGCAAGGATGAGTACGAGATCGTGGGACTCGCGGAGTGGTACGT GCCCGCCATTGTGATGTACCAGGCCATCCATAACAACTTCCACACTAAGCTGGAGTACAAGTCCGTGTCC CGGGAGGAAATGATTGACTACCTGGAGAATAAGACCCTGTCATGGAACTCTAAGAACCCCGTGTCGAACG GTTACTGGAAGAGAAAGAAGGATGACGAACTGAAGATTATCTACAACGCGATCAAGCTGAGCGAGAAGGA GGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTCTACAAGCGCACCTTGAAGAACATCGATCTGCTGACCTACTCC TTCCCGTGCCAAGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGGATGAAACGGGGCTCCGGTACTCGCAGCG GCTTGCTGTGGGAAATTGAGCGGGCCCTGGATAGCACCGAGAAGAACGACTTGCCGAAGTATCTTCTCAT GGAAAACGTCGGGGCTCTCCTTCACAAGAAGAACGAGGAAGAACTGAACCAGTGGAAGCAAAAGCTGGAA TCCCTCGGATACCAGAACTCCATTGAGGTCCTGAACGCCGCCGACTTCGGATCGTCGCAAGCCAGACGGA GGGTGTTCATGATTAGCACTCTGAACGAATTCGTGGAACTGCCGAAGGGCGACAAGAAGCCTAAGTCCAT CAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGTCCGAGAAGGACATTCTCAACAATCTGCTGAAGTACAACCTGACA GAGTTCAAGAAAACCAAGTCCAACATCAACAAGGCCTCCTTGATTGGTTACTCAAAGTTCAACAGCGAGG GATACGTGTACGACCCCGAATTCACTGGACCCACTCTGACCGCCTCCGGAGCAAACTCTAGGATTAAGAT CAAGGACGGCTCCAACATCCGGAAGATGAACTCCGACGAAACCTTTCTGTACATCGGCTTCGACTCGCAA GACGGAAAGCGCGTGAACGAGATCGAATTTCTTACCGAAAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAATTCAA TCTCCGTGGAAGTCCTGGAAGCGATTATCGACAAGATCGGAGGCAGTGGTGGAAAGCGCCCAGCAGCCAC TAAGAAGGCCGGACAGGCCAAGAAGAAGAAGGGATCCTACCCTTACGATGTGCCGGATTACGCTTGAGCG GCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTG TACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAA

【0137】在一些實施例中，表現抑制子包含：包含Zn指域(例如包含SEQ ID NO: 154-156中之任一者的胺基酸序列)的靶向部分及包含MQ1

(例如細菌MQ1 (例如SEQ ID NO: 19))的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含SEQ ID NO: 160-165中之任一者的胺基酸序列。此等例示性表現抑制子的蛋白質序列揭示於表17中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子包含SEQ ID NO: 160-165中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

表17：例示性ZF-MQ1效應子的胺基酸序列

名稱	SEQ ID NO.	序列
ZF15-MQ1 aa	160	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPA DLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF16-MQ1 aa	161	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSQSSSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPA DLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF17-MQ1 aa	162	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSHRTTLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSG NLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
無HA標籤之ZF15-MQ1 aa	163	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRNDTLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTSGSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPA DLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSGNLRVHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL

		EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 標籤之 ZF16-MQ1 aa	164	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSQSSSLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDKKDLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSSPA DLTRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSGHLTEHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無 HA 標籤之 ZF17-MQ1 aa	165	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCP ECGKSFSQSGDLRRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSHRTTLTNHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDSG NLRVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQSSSLVRHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSGGARD SKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNNFHTKL EYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGNIFDIRD LYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKNDLPKYLL MENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMISTLNEFVEL PKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSKFNSEGYVYD PEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIEFLTENQKIFV CGNSISVEVLEAIIDKIGGSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS

【0138】在一些實施例中，本發明提供一種表現抑制系統，其包含：包含第一ZF的第一靶向部分、包含DNA甲基轉移酶(例如MQ1或其功能片段)的第一效應部分、包含第二ZF的第二靶向部分，及包含KRAB (例如KRAB域)的第二效應部分。在一些實施例中，表現抑制系統係由編碼第一靶向部分及第一效應部分的第一核酸編碼，其中表現係由第一啟動子或IRES驅動；以及編碼第二靶向部分及第二效應部分的第二核酸，其中表現係由第二啟動子或IRES驅動。在一些實施例中，使用單順反子序列。在一些實施例中，編碼表現抑制系統的核酸為多順反子序列。在一些實施例中，多順反子序列為雙順反子序列。在一些實施例中，多順反子序列包含編碼第一表現抑制子的序列及編碼第二表現抑制子的序列。在一些實施例中，多順反子序列編碼可自裂解肽序列，例如2A肽序列，例如T2A肽序列、P2A序列。在一些實施例中，多順反子序列編碼T2A肽序列及P2A肽序列。在一些實施例中，多順反子序列編碼串聯2A序列，例如

tPT2A序列。在一些實施例中，多順反子構築體自5'至3'編碼：(i)第一核定位信號，例如SV40 NLS；(ii)第一靶向部分，例如DNA結合域，例如鋅指結合域，例如ZF-9；(iii)第一效應部分，例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1；(iv)第二核定位信號，例如核質蛋白NLS；(v)連接子，例如tPT2A連接子；(vi)第三核定位信號，例如SV40NLS；(vii)第二靶向部分，例如DNA結合域，例如鋅指結合域，例如ZF-3；(viii)第二效應部分，例如轉錄抑制部分，例如KRAB；及(ix)第四核定位信號，例如核質蛋白NLS。在一些實施例中，雙順反子構築體進一步包含聚腺苷酸尾。在一些實施例中，在雙順反子基因構築體轉錄時，產生編碼第一表現抑制子及第二表現抑制子的單一mRNA轉錄物，該轉錄物在轉譯時裂解，例如在2A肽內的甘胺酸殘基之後裂解，作為兩種各別蛋白質產生第一表現抑制子及第二表現抑制子。在一些實施例中，第一及第二表現抑制子藉由「核糖體跳讀」分隔。在一些實施例中，在核糖體跳讀之後，第一表現抑制子及/或第二表現抑制子保持2A肽的片段。在一些實施例中，第一及第二表現抑制子的表現量相等。在一些實施例中，第一及第二表現抑制子的表現量不同。在一些實施例中，第一表現抑制子的蛋白質量在(大於或小於)第二表現抑制子之蛋白質量的1%、2%、5%或10%內。

【0139】 在一些實施例中，與其中第一及第二表現抑制子由單順反子核酸編碼的在其他方面類似之系統相比，由雙順反子核酸編碼的系統使目標基因(例如MYC)在細胞中的表現減少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%。

【0140】 在一些實施例中，雙順反子序列編碼SEQ ID NO: 91、

92、121、122、181、182、187、188之胺基酸，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。在一些實施例中，表現抑制系統包含：包含Zn指域(例如包含SEQ ID NO: 7或13中之任一者的胺基酸序列)的靶向部分及包含MQ1(例如細菌MQ1 (例如SEQ ID NO: 19)或KRAB，例如KRAB域(例如SEQ ID NO: 18))的效應部分。在一些實施例中，表現抑制子包含SEQ ID NO: 91、92、121、122、181、182、187、188中之任一者的胺基酸序列。此等例示性表現抑制系統的蛋白質序列揭示於表10中。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制系統包含SEQ ID NO: 91-92、121-122、181、182、187、188中之任一者之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【0141】 在一些實施例中，雙順反子序列包含SEQ ID NO: 93或112(例如編碼表現抑制子的核酸(例如cDNA))或SEQ ID NO: 94或113 (例如編碼表現抑制子的核酸(例如cDNA))之核酸序列。在一些實施例中，雙順反子序列包含SEQ ID NO: 196 (例如編碼表現抑制子的核酸(例如cDNA))或SEQ ID NO: 197 (例如編碼表現抑制子的核酸(例如cDNA))之核酸序列。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含SEQ ID NO: 93、94、112、113、196或197之核酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。編碼此等例示性表現抑制系統的核酸序列揭示於表10中。在一些實施例中，核酸

序列包含聚腺苷酸序列，且在其他實施例中，核酸缺乏聚腺苷酸序列。

表10.例示性表現抑制系統的胺基酸序列及編碼例示性表現抑制系統的核酸序列

名稱	SEQ ID NO:	序列
ZF9-MQ1+ZF3-KRAB (aa)	91	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS QRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNN FHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGN IFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKN DLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMIS TLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSK FNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIE FLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDY AGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLE GSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGE KPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPEC GKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGS GGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSGGKRPAATKKAGQAKKK KGSYPYDVPDYA*SSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF3-KRAB+ZF9-MQ1(aa)	92	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS RADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKP DVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSY PYDVPDYAGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVE ENPGPLEGSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRH QRTHTGEKPYKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTH TGEKPYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEK PYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYV PAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKII YNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLW EIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFG SSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKS NINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGF DSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKK KGSYPYDVPDYA*SSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA
ZF9-MQ1+ZF3-KRAB (nt)	93	GCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACCAAAGAACACATACCGGCG AGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGAGCCAATCTGAGGG CTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGAAAATCCT TCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACACCGGAGAGAAACCCTATA AGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATCTGAGGGCCCATCAGAGGA CCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTCAGCGAGAGGA GCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCACCGGAAAAAAGACCA GCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACAGCAAGGTGGAGAACAAGA CCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGG AGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAGTGGTACGTGCCCGCCA TCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGA GCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACC CCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTGAAGATCATCTACAACG

名稱	SEQ ID NO:	序列
		CCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTGTACAAGCGGA CCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGG GCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGCCTGCTGTGGGAGATCG AGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGTACCTGCTGATGGAGAACG TGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGG AGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCCGACTTCGGCAGCAGCC AGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGG GCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGAGCGAGAAGGACA TCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAaACCAAGAGCAACATCA ACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGGGCTACGTGTACGACCCCG AGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGGATCAAGATCAAGGACG GCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGTACATCGGCTTCGACAGCC AGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGT GCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGACAAGATCGGCGGCCCCA GCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGG GCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCGGGTCCTACCCGTACGACGTGCCCGATT ACGCCGCCACCAACTTCTCGCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAAGAAAACCCTGGAC CTACCAGTGCCGGAAAGCTCGGTAGCGGAGAGGGTCGGGGAAGCCTGCTTACTTGCGGCG ACGTGGAAGAGAACCCCGGTCCGCTGGAGGGTTCGTCCGGCTCCGGATCCCCCAAGAAGA AGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGCCCG GCGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACAAACTGG TGAGGCATCAAAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGCAAAT CCTTTTCCCAGAGGGCTCATCTGGAAAGACACCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAACCCT ACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCCGATCCCGGCCATCTGGTCAGACATCAGA GGACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAATCCTTCTCCAGAA GCGACAAGCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCTATAAATGCCCCG AGTGCGGCAAGTCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAGAGAACACACACCG GAGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGAGCCGACAATCTGA CCGAACATCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGAAAAA GCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCTAGACACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAACCCA CCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGAGCC TGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGG AGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGA ACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGC TGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACCCCG ACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCA CCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACT ACGCCTGAAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGA AGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAA GCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTAC CTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF3-KRAB+ZF9-MQ1 (nt)	94	TATAAATGCCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCTAGACACCAG AGAACCCACACCGGCGAGAAACCCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGC GGCAGCGGCGGCGACGCCAAGAGCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAG GACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATC CTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTG ACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGG GAGATCCACCAGGAGACCCACCCCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTG AGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAG GGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCGGGTCCTACCCGTACGACGTGCCCGAT TACGCCGCCACCAACTTCTCGCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAAGAAAACCCTGGA CCTACCAGTGCCGGAAAGCTCGGTAGCGGAGAGGGTCGGGGAAGCCTGCTTACTTGCGGC GACGTGGAAGAGAACCCCGGTCCGCTGGAGGGTTCGTCCGGCTCCGGATCCCCCAAGAAG AAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGCCC GGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATCTG GTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAG TCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGCCT

名稱	SEQ ID NO:	序列
		TACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACCAA AGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCCAG AGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCCCC GAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACACC GGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATCTG AGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAA AGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCC ACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACAGC AAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCGCC CAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAG TGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGCTG GAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGAGC TGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTG AAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCCGG GACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAG GACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGC CTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGTAC CTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAG TGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCC GACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGTTC GTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATC GTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAA ACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGGGC TACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGG ATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGTAC ATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGAAC CAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGAC AAGATCGGCGGCCCCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCC AAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAAGCAGCGGCGGC AAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCC TACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTG CCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAG CCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAA
ZF9-MQ1+ZF3-KRAB全nt序列	112	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATC TGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAA AGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGC CTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACC AAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCC AGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCC CCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACA CCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATC TGAGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAAC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG

名稱	SEQ ID NO:	序列
		CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AaACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCC AGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCGGGTCCTACC CGTACGACGTGCCCGATTACGCCGCCACCAACTTCTCGCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATG TGGAAGAAAACCCTGGACCTACCAGTGCCGGAAAGCTCGGTAGCGGAGAGGGTCGGGGAA GCCTGCTTACTTGCGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGTCCGCTGGAGGGTTCGTCCGGCT CCGGATCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCA GCGGATCCCTGGAGCCCGGCGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCA GCAGAAGCGACAAACTGGTGAGGCATCAAAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGT GCCCCGAATGTGGCAAATCCTTTTCCCAGAGGGCTCATCTGGAAAGACACCAGAGGACCC ATACCGGCGAAAAACCCTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCCGATCCCGGCC ATCTGGTCAGACATCAGAGGACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAATGCG GAAAATCCTTCTCCAGAAGCGACAAGCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAA AACCCTATAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCC ACCAGAGAACACACACCGGAGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCT CTAGAGCCGACAATCTGACCGAACATCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTATAAAT GCCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCTAGACACCAGAGAACCC ACACCGGCGAGAAACCCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCG GCGGCGACGCCAAGAGCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGT TCGTGGACTTCACCCGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACC GGAACGTGATGCTGGAGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGC CCGACGTGATCCTGCGGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCC ACCAGGAGACCCACCCCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCGGCG GCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACC CCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCT GAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTC TCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF3-KRAB+ZF9-MQ1全nt序列	113	AGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCCAAGA AGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGC CCGGCGAAAAACCTTACAAGTGCCCCGAGTGCGGAAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACAAAC TGGTGAGGCATCAAAGGACACATACCGGAGAGAAGCCCTATAAGTGCCCCGAATGTGGCA AATCCTTTTCCCAGAGGGCTCATCTGGAAAGACACCAGAGGACCCATACCGGCGAAAAAC CCTACAAATGTCCCGAGTGTGGAAAGAGCTTTTCCGATCCCGGCCATCTGGTCAGACATC AGAGGACACATACCGGCGAAAAGCCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAATCCTTCTCCA GAAGCGACAAGCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCTATAAATGCC CCGAGTGCGGCAAGTCCTTTAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAGAGAACACACA CCGGAGAGAAGCCTTATAAGTGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCTAGAGCCGACAATC TGACCGAACATCAAAGGACACACACCGGCGAGAAACCTTATAAATGCCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTTTCCGACTGCAGAGATCTGGCTAGACACCAGAGAACCCACACCGGCGAGAAAC CCACCGGCAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGACGCCAAGA GCCTGACCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCC GGGAGGAGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGG AGAACTACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGC GGCTGGAGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAGACCCACC CCGACAGCGAGACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCG CCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGC CCGACTACGCCGGGTCCTACCCGTACGACGTGCCCGATTACGCCGCCACCAACTTCTCGC TGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAAGAAAACCCTGGACCTACCAGTGCCGGAAAGCTCG GTAGCGGAGAGGGTCGGGGAAGCCTGCTTACTTGCGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGTC

名稱	SEQ ID NO:	序列
		CGCTGGAGGGTTCGTCCGGCTCCGGATCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACG GCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGCCCGGCGAGAAACCTTACAAATGCC CCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACA CCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAAAGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATC TGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGCCTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCA AATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACCAAAGAACACATACCGGCGAGAAGC CTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCCAGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATC AAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCCCCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCC AGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACACCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCC CCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATCTGAGGGCCCATCAGAGGACCCATA CCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAAAAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATC TGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTA GCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACAGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGA AGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGG TGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCGAGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGA TGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGG AGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGA GCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGCTGAAGATCATCTACAACGCCATCA AGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGA AGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCC AGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCGGCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGG CCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCG CCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCC TGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCGCCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCC GGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACA AGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGATCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGA ACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGAAAACCAAGAGCAACATCAACAAGG CCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCA CCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCCGGATCAAGATCAAGGACGGCAGCA ACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGTACATCGGCTTCGACAGCCAGGACG GCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCA ACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCGACAAGATCGGCGGCCCCAGCGGCG GCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACC CCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGA AGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCT GAGCGGCCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTC TCTCCCTTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF09-MQ1-tPT2A-ZF54-KRAB nt	196	GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCAAAGA AGAAGAGAAAGGTCGGAATTCATGGCGTGCCCGCAGCCGGCAGCAGCGGTTCCCTGGAGC CCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCGACGATC TGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAATGCGGAA AGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAGAAAAGC CTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCACCCACC AAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCTTCTCCC AGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACAAATGCC CCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGACACACA CCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGGCCAATC TGAGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGTGCGGAA AAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAAC CCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACA GCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCATCGGCG CCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCCTGGCCG AGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACACCAAGC TGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGACCCTGA GCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACGACGAGC TGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCGACATCC

名稱	SEQ ID NO:	序列
		GGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCCCCTGCC AGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCCGGAGCG GCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGCCCAAGT ACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGCTGAACC AGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGAACGCCG CCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGAACGAGT TCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGAACAAGA TCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGTTCAAGA AAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACAGCGAGG GCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCAACAGCC GGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCTTCCTGT ACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGACCGAGA ACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCATCATCG ACAAGATCGGCGGCCCCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGG CCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCGGGTCCGCCACCA ACTTCTCGCTGCTGAAGCAGGCCGGAGACGTGGAAGAAAACCCTGGACCTACCAGTGCCG GAAAGCTCGGTAGCGGAGAGGGTCGGGGAAGCCTGCTTACTTGCGGCGACGTGGAAGAGA ACCCCGGTCCGCTGGAGGGTTCGTCCGGCTCCGGATCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGG GCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCCTGGAGCCTGGAGAGAAACCCT ACAAATGCCCGGAATGCGGGAAGTCCTTTTCCGAACGCTCGCACCTGAGGGAACACCAGA GAACTCACACCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAAAGAGCTTTTCACGGT CGGACAACCTCGTGCGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGCCGTACAAGTGTCCTG AGTGCGGAAAGTCATTCTCCGACTGCCGGGATTTGGCCCGCCACCAAAGAACACACACTG GCGAAAAGCCCTACAAGTGCCCGGAGTGTGGAAAGTCCTTCAGCACTTCCGGAGAGCTGG TCCGGCACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTACAAATGTCCAGAGTGCGGTAAAA GCTTCTCCACCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACACTGGAGAAAAGCCGT ATAAATGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGCTTGTGCGGCATCAGA GAACGCACACTGGGGAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCAAATCCTTCTCCCGCA CTGACACCCTGCGGGACCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGACCTCTGCTAGCGGCA GCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGACCGCCTGGAGCCGGA CCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGGAGTGGAAGCTGCTGG ACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACTACAAGAACCTGGTGA GCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGGAGAAGGGCGAGGAGC CCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACAGCGAAACCGCCTTCG AGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGG CCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCC TTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF54-KRAB-tPT2A-ZF09-MQ1 nt	197	GGGAAATAAGAGAGAAAAGAAGAGTAAGAAGAAATATAAGAGCCACCATGGCCCCAAAGA AGAAGAGAAAGGTCGGAATTCATGGCGTGCCCGCAGCCGGCAGCAGCGGTTCCCTGGAGC CTGGAGAGAAACCCTACAAATGCCCGGAATGCGGGAAGTCCTTTTCCGAACGCTCGCACC TGAGGGAACACCAGAGAACTCACACCGGCGAAAAACCCTATAAGTGCCCAGAATGCGGAA AGAGCTTTTCACGGTCGGACAACCTCGTGCGGCACCAACGCACTCATACCGGAGAGAAGC CGTACAAGTGTCCTGAGTGCGGAAAGTCATTCTCCGACTGCCGGGATTTGGCCCGCCACC AAAGAACACACACTGGCGAAAAGCCCTACAAGTGCCCGGAGTGTGGAAAGTCCTTCAGCA CTTCCGGAGAGCTGGTCCGGCACCAGAGGACCCACACCGGGGAGAAGCCTTACAAATGTC CAGAGTGCGGTAAAAGCTTCTCCACCACCGGCAACCTCACCGTGCACCAGCGGACCCACA CTGGAGAAAAGCCGTATAAATGCCCCGAATGCGGCAAGAGCTTCTCGCGATCCGATAAGC TTGTGCGGCATCAGAGAACGCACACTGGGGAAAAGCCTTATAAGTGTCCGGAGTGCGGCA AATCCTTCTCCCGCACTGACACCCTGCGGGACCATCAGCGCACCCATACCGGCAAAAAGA CCTCTGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCCGGGACGACGCCAAGAGCCTGA CCGCCTGGAGCCGGACCCTGGTGACCTTCAAGGACGTGTTCGTGGACTTCACCCGGGAGG AGTGGAAGCTGCTGGACACCGCCCAGCAGATCCTGTACCGGAACGTGATGCTGGAGAACT ACAAGAACCTGGTGAGCCTGGGCTACCAGCTGACCAAGCCCGACGTGATCCTGCGGCTGG AGAAGGGCGAGGAGCCCTGGCTGGTGGAGCGGGAGATCCACCAGGAAACCCACCCCGACA GCGAAACCGCCTTCGAGATCAAGAGCAGCGTGCCCAGCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCG

名稱	SEQ ID NO:	序列
		CCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCG ACTACGCCGGGTCCGCCACCAACTTCTCGCTGCTGAAGCAGGCCGGAGACGTGGAAGAAA ACCCTGGACCTACCAGTGCCGGAAAGCTCGGTAGCGGAGAGGGTCGGGGAAGCCTGCTTA CTTGCGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGTCCGCTGGAGGGTTCGTCCGGCTCCGGATCCC CCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGGCATCCACGGCGTGCCCGCCGCCGGCAGCAGCGGATCCC TGGAGCCCGGCGAGAAACCTTACAAATGCCCCGAGTGCGGCAAGAGCTTCAGCAGAAGCG ACGATCTGGTGAGGCACCAAAGAACCCACACCGGCGAAAAACCTTACAAGTGTCCCGAAT GCGGAAAGTCCTTCAGCAGAGAGGACAATCTGCACACCCACCAGAGAACACACACCGGAG AAAAGCCTTACAAGTGCCCCGAATGCGGCAAATCCTTTTCTAGAAGCGATCATCTGACCA CCCACCAAAGAACACATACCGGCGAGAAGCCTTACAAATGTCCCGAGTGCGGAAAGTCCT TCTCCCAGAGAGCCAATCTGAGGGCTCATCAAAGGACCCATACCGGCGAAAAGCCCTACA AATGCCCCGAGTGCGGAAAATCCTTCAGCCAGCTGGCCCATCTGAGAGCCCACCAAAGGA CACACACCGGAGAGAAACCCTATAAGTGCCCCGAGTGTGGAAAAAGCTTTTCCCAGAGGG CCAATCTGAGGGCCCATCAGAGGACCCATACCGGAGAGAAGCCTTATAAATGTCCCGAGT GCGGAAAAAGCTTCAGCGAGAGGAGCCATCTGAGGGAACATCAAAGAACCCACACCGGCG AAAAACCCACCGGAAAAAAGACCAGCGCTAGCGGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGCCC GGGACAGCAAGGTGGAGAACAAGACCAAGAAGCTGCGGGTGTTCGAGGCCTTCGCCGGCA TCGGCGCCCAGCGGAAGGCCCTGGAGAAGGTGCGGAAGGACGAGTACGAGATCGTGGGCC TGGCCGAGTGGTACGTGCCCGCCATCGTGATGTACCAGGCCATCCACAACAACTTCCACA CCAAGCTGGAGTACAAGAGCGTGAGCCGGGAGGAGATGATCGACTACCTGGAGAACAAGA CCCTGAGCTGGAACAGCAAGAACCCCGTGAGCAACGGCTACTGGAAGCGGAAGAAGGACG ACGAGCTGAAGATCATCTACAACGCCATCAAGCTGAGCGAGAAGGAGGGCAACATCTTCG ACATCCGGGACCTGTACAAGCGGACCCTGAAGAACATCGACCTGCTGACCTACAGCTTCC CCTGCCAGGACCTGAGCCAGCAGGGCATCCAGAAGGGCATGAAGCGGGGCAGCGGCACCC GGAGCGGCCTGCTGTGGGAGATCGAGCGGGCCCTGGACAGCACCGAGAAGAACGACCTGC CCAAGTACCTGCTGATGGAGAACGTGGGCGCCCTGCTGCACAAGAAGAACGAGGAGGAGC TGAACCAGTGGAAGCAGAAGCTGGAGAGCCTGGGCTACCAGAACAGCATCGAGGTGCTGA ACGCCGCCGACTTCGGCAGCAGCCAGGCCCGGCGGCGGGTGTTCATGATCAGCACCCTGA ACGAGTTCGTGGAGCTGCCCAAGGGCGACAAGAAGCCCAAGAGCATCAAGAAGGTGCTGA ACAAGATCGTGAGCGAGAAGGACATCCTGAACAACCTGCTGAAGTACAACCTGACCGAGT TCAAGAAAACCAAGAGCAACATCAACAAGGCCAGCCTGATCGGCTACAGCAAGTTCAACA GCGAGGGCTACGTGTACGACCCCGAGTTCACCGGCCCCACCCTGACCGCCAGCGGCGCCA ACAGCCGGATCAAGATCAAGGACGGCAGCAACATCCGGAAGATGAACAGCGACGAGACCT TCCTGTACATCGGCTTCGACAGCCAGGACGGCAAGCGGGTGAACGAGATCGAGTTCCTGA CCGAGAACCAGAAGATCTTCGTGTGCGGCAACAGCATCAGCGTGGAGGTGCTGGAGGCCA TCATCGACAAGATCGGCGGCCCCAGCGGCGGCAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCG GCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGGCAGCTACCCCTACGACGTGCCCGACTACGCCTGAGCGG CCGCTTAATTAAGCTGCCTTCTGCGGGGCTTGCCTTCTGGCCATGCCCTTCTTCTCTCCC TTGCACCTGTACCTCTTGGTCTTTGAATAAAGCCTGAGTAGGAAGTCTAGAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ZF9-MQ1+ZF3-KRAB (aa)	121	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS QRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNN FHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGN IFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKN DLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMIS TLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSK FNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIE FLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDY AGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLE GSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGE KPYKCPECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYK CPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPEC GKSFSRADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGS GGGSGGDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGY QLTKPDVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSGGKRPAATKKAGQAKKK

名稱	SEQ ID NO:	序列
		KGSYPYDVPDYA
ZF3-KRAB+ZF9-MQ1(aa)	122	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSQRAHLERHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDPGHLVRHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSRSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS RADNLTEHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GDAKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKP DVILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSY PYDVPDYAGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVE ENPGPLEGSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRH QRTHTGEKPYKCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTH TGEKPYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEK PYKCPECGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGK KTSASGSGGGSGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYV PAIVMYQAIHNNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKII YNAIKLSEKEGNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLW EIERALDSTEKNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFG SSQARRRVFMISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKS NINKASLIGYSKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGF DSQDGKRVNEIEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKK KGSYPYDVPDYA
ZF09-MQ1-tPT2A-ZF54-KRAB aa	181	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS QRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNN FHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGN IFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKN DLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMIS TLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSK FNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIE FLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA GSATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLEGSSGSGSPKK KRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGK SFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFST SGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKL VRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLT AWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLE KGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPD YA
ZF54-KRAB-tPT2A-ZF09-MQ1 aa	182	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS RSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDD AKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDV ILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYP YDVPDYAGSATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLEGSS GSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPE CGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGG SGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIH NNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKE GNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTE KNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFM ISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGY SKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNE IEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPD YA
無HA標籤	187	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPYKC

名稱	SEQ ID NO:	序列
之ZF09-MQ1-tPT2A-ZF54-KRAB aa		PECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS QRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGGSG GARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIHNN FHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKEGN IFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTEKN DLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFMIS TLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGYSK FNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNEIE FLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYA GSATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLEGSSGSGSPKK KRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKCPECGK SFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECGKSFST SGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDKL VRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDDAKSLT AWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDVILRLE KGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS
無HA標籤之ZF54-KRAB-tPT2A-ZF09-MQ1 aa	188	MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPYKC PECGKSFSRSDNLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSDCRDLARHQRTHTGEKPYKCPECG KSFSTSGELVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSTTGNLTVHQRTHTGEKPYKCPECGKSFS RSDKLVRHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRTDTLRDHQRTHTGKKTSASGSGGGSGGARDD AKSLTAWSRTLVTFKDVFVDFTREEWKLLDTAQQILYRNVMLENYKNLVSLGYQLTKPDV ILRLEKGEEPWLVEREIHQETHPDSETAFEIKSSVPSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYP YDVPDYAGSATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLEGSS GSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGSLEPGEKPYKCPECGKSFSRSDDLVRHQRTHTGEKPY KCPECGKSFSREDNLHTHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSRSDHLTTHQRTHTGEKPYKCPE CGKSFSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSQLAHLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKS FSQRANLRAHQRTHTGEKPYKCPECGKSFSERSHLREHQRTHTGEKPTGKKTSASGSGGG SGGARDSKVENKTKKLRVFEAFAGIGAQRKALEKVRKDEYEIVGLAEWYVPAIVMYQAIH NNFHTKLEYKSVSREEMIDYLENKTLSWNSKNPVSNGYWKRKKDDELKIIYNAIKLSEKE GNIFDIRDLYKRTLKNIDLLTYSFPCQDLSQQGIQKGMKRGSGTRSGLLWEIERALDSTE KNDLPKYLLMENVGALLHKKNEEELNQWKQKLESLGYQNSIEVLNAADFGSSQARRRVFM ISTLNEFVELPKGDKKPKSIKKVLNKIVSEKDILNNLLKYNLTEFKKTKSNINKASLIGY SKFNSEGYVYDPEFTGPTLTASGANSRIKIKDGSNIRKMNSDETFLYIGFDSQDGKRVNE IEFLTENQKIFVCGNSISVEVLEAIIDKIGGPSGGKRPAATKKAGQAKKKKGS

【0142】在一些實施例中，表現抑制子包含核定位序列(NLS)。在一些實施例中，表現抑制子包含NLS，例如在N端包含SV40 NLS。在一些實施例中，表現抑制子包含NLS，例如在C末端處包含核質蛋白NLS。在一些實施例中，表現抑制子在N端包含第一NLS且在C端包含第二NLS。在一些實施例中，第一及第二NLS具有相同序列。在一些實施例中，第一及第二NLS具有不同序列。在一些實施例中，表現抑制抑制子包含SV40 NLS，例如表現抑制子包含根據PKKKRK (SEQ ID NO: 135)的序列。在一些實施例中，N端序列包含NLS及間隔子，例如具有根據MAPKKKRKVGIHGVPAAGSSGS (SEQ ID NO: 88)的序列。在一些實施

例中，表現抑制子包含含有以下中之一或多者(例如任何兩者或全部三者)的C端序列：間隔子、核質蛋白核定位序列及HA標籤：例如SGGKRPAATKKAGQAKKKGSYPYDVPDYA (SEQ ID NO: 89)。在一些實施例中，表現抑制子包含抗原決定基標籤，例如HA標籤：YPYDVPDYA (SEQ ID NO: 90)。舉例而言，表現抑制子可包含抗原決定基標籤的兩個複本。

【0143】 儘管抗原決定基標籤可用於多種研究背景中，但在治療背景中有時需要省略抗原決定基標籤。相應地，在一些實施例中，表現抑制子缺乏抗原決定基標籤。在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子包含本文提供之序列(或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列)，但缺乏SEQ ID NO: 90之HA標籤。在一些實施例中，本文所描述之核酸包含本文提供之序列(或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列)，但其缺乏編碼SEQ ID NO: 90之HA標籤之區域。在一些實施例中，表現抑制子包含核質蛋白NLS，例如表現抑制子包含KRPAATKKAGQAKKK (SEQ ID NO: 136)之序列。在一些實施例中，表現抑制子不包含NLS。在一些實施例中，表現抑制子不包含抗原決定基標籤。在一些實施例中，表現抑制子不包含HA標籤。在一些實施例中，表現抑制子不包含根據SEQ ID NO: 90之HA標籤序列。

【0144】 在一些實施例中，本發明提供包含自裂解肽的表現抑制系統。最初發現於小核糖核酸病毒中的自裂解肽為長度在19至22個胺基酸

之間的肽且通常發現於小核糖核酸病毒家族之一些成員中的兩種蛋白質之間。小核糖核酸病毒能夠利用自裂解蛋白質、自相同mRNA產生等莫耳含量的多個基因。已知此類自裂解蛋白質發現於病毒的其他屬種中，且熟習此項技術者在需要時基於本文提供的資訊能夠容易確定適用於本文所揭示之自裂解蛋白質的取代。在一些實施例中，表現抑制系統包含自裂解肽，例如2A自裂解肽。在一些實施例中，2A肽包含單個裂解部位，例如2A肽，例如P2A、T2A、E2A或F2A肽。在一些實施例中，自裂解肽，例如2A肽包含兩個裂解部位，例如pPT2A或P2A-T2A-E2A。在一些實施例中，表現抑制系統包含含有複數個裂解部位的自裂解肽，例如T2A自裂解肽及P2A自裂解肽。在一些實施例中，2A肽在轉譯之後裂解。在一些實施例中，自裂解肽在裂解之後產生兩個或更多個片段。在一些實施例中，2A肽片段包含SEQ ID NO: 126-127之序列。在一些實施例中，2A自裂解肽包含SEQ ID NO: 120、124、125之序列或其衍生物。在一些實施例中，SEQ ID NO: 95包含自裂解肽序列。

PSSGGKRPAATKKAGQAKKKKGSYPYDVPDYAGSYPYDVPDYAATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLEGSSGSGSPKKKRKVGIHGVPAAGSSGS (SEQ ID NO: 95)

EGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO: 120)

ATNFSLLKQAGDVEENPGPTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP (SEQ ID NO: 124)

ATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 125)

ATNFSLLKQAGDVEENPG (SEQ ID NO: 126)

PTSAGKLGSGEGRGSLLTCGDVEENPG (SEQ ID NO: 127)

P

【0145】 當然應瞭解，雖然2A序列(例如tPT2A序列(例如根據SEQ ID NO: 124)在科學文獻及本文中可稱為自裂解肽，但此係依據非限制性理論。根據另一非限制性理論，在一些實施例中，2A序列經由核糖體跳讀來起作用。舉例而言，編碼2A序列的mRNA可誘導核糖體跳讀，其中在轉譯2A區域的同時核糖體未能形成肽鍵，使得釋放轉譯產物的第一部分。核糖體接著產生轉譯產物的第二部分。總體而言，已明確確定，置於第一序列與第二序列之間的2A序列將引起包含第一序列之第一蛋白質及包含第二序列之不同第二蛋白質的產生。就藉以達成此的分子機制而言，本發明不受任何特定理論束縛。

【0146】

功能特徵

本發明之表現抑制子或系統可用於減少細胞中之目標基因(例如MYC)之表現。一般而言，如本文所描述之表現抑制子或系統結合(例如經由靶向部分)近接至及/或可操作地連接至目標基因(例如MYC)的基因體序列元件。在一些實施例中，表現抑制子或系統對基因體序列元件的結合調節(例如減少)目標基因(例如MYC)的表現。舉例而言，包含效應部分的表現抑制子或系統結合基因體序列元件可調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現，該效應部分抑制轉錄機構的組分募集。作為另一實例，包含具有酶活性之效應部分(例如表觀遺傳修飾部分)之表現抑制子或系統的結合可經由效應部分的酶活性定位來調節(例如減少)目標基因(例如MYC)的表現。作為另一實例，表現抑制子或系統對基因體序列元件的結合與表現抑制子或系統的酶活性定位可對目標基因(例如MYC)之表現促成所得的調

節(例如減少)。

【0147】 在一些實施例中，降低表現包含降低目標基因(例如MYC)所編碼之RNA (例如mRNA)的含量。在一些實施例中，降低表現包含降低目標基因(例如MYC)所編碼之蛋白質的含量。在一些實施例中，降低表現包含降低目標基因(例如MYC)所編碼之mRNA與蛋白質的含量。在一些實施例中，與未接觸本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統或不包含本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統之細胞中的目標基因表現量相比，接觸本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統或包含本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統之細胞中的目標基因表現降低至少1.05× (亦即，1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.55×、1.6×、1.65×、1.7×、1.75×、1.8×、1.85×、1.9×、1.95×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、30×、40×、50×、60×、70×、80×、90×或100×。目標基因(例如MYC)的表現可藉由熟習此項技術者已知的方法，包括RT-PCR、ELISA、西方墨點法及經以全文引用之方式併入本文中之國際申請案WO/2022/132195中所描述之實例2至實例9之方法分析。可藉由評估血液(例如全血)中的目標基因(例如MYC)含量，例如藉由以下文獻中的方法來評估個體中的目標基因(例如MYC)表現量，該個體例如患者，例如患有MYC異常調節病症的患者，例如患有肝病的患者、患有贅瘤及/或病毒或酒精相關肝病的患者，例如患有肝癌的患者，例如患有肝癌亞型S1或肝癌亞型S2的患者：Oglesbee等人，Clin Chem. 2013年10月;59(10):1461-9. Doi: 10.1373/clinchem.2013.207472或Deutsch等人，J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014年9月;85(9):994-1002. Doi: 10.1136/jnnp-2013-306788，該等文獻之內容以全文引用的方

式併入本文中。

【0148】 本發明之表現抑制子或系統可用於在某一時段內減少目標基因(例如MYC)在細胞中的表現。在一些實施例中，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之細胞中的目標基因(例如MYC)表現明顯地減少至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、10、14或15天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如無限期地)。視情況，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之細胞中的目標基因(例如MYC)表現明顯地減少不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1年。在一些實施例中，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之細胞中的目標基因(例如MYC)表現在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次細胞分裂期間明顯減少。本發明之表現抑制子或系統可用於使目標啟動子(例如MYC啟動子)中的CpG核苷酸發生甲基化。在一些實施例中，MYC表現發生的轉錄變化與CpG甲基化百分比相關。在一些實施例中，本文所揭示之表現抑制子或系統處理後，甲基化保持至少1天、至少2天、至少5天、至少7天、至少10天、至少15天或至少20天。

【0149】 本發明之表現抑制子或系統可用於降低包含目標基因座(例如MYC基因座)之細胞的存活率。在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於減少包含目標基因座(例如MYC基因座)之複數個細胞的存活率。在一些實施例中，與未接觸表現抑制子或系統或不包含表現抑制子或系統之對照細胞群體中的活細胞數目相比，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之活細胞的數目明顯減少10、20、30、40、50、60、

70、80、90或100%。

【0150】 在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於減少包含癌細胞及非癌細胞之複數個細胞的存活率。在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於降低複數個癌細胞的存活率，降幅超過其降低複數個非癌細胞之存活率的降幅。在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於使複數個癌細胞之存活率降低超過其引起之複數個非癌細胞之存活率降低1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

【0151】 在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於降低包含感染細胞及未感染細胞之複數個細胞的存活率。在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於降低複數個感染細胞的存活率，降幅超過其降低複數個未感染細胞之存活率的降幅。在一些實施例中，本發明之表現抑制子或系統可用於使複數個感染細胞之存活率降低超過其引起之複數個未感染細胞之存活率降低1.05× (亦即1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.6×、1.7×、1.8×、1.9×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、50×或100×。

【0152】 表現抑制系統可包含複數種表現抑制子，其中各表現抑制子包含功能性與另一表現抑制子之效應部分不同的效應部分。舉例而言，表現抑制系統可包含兩個表現抑制子，其中第一表現抑制子包含含有表觀遺傳修飾部分(例如DNA甲基轉移酶，例如MQ1)的第一效應部分且第二表現抑制子包含含有轉錄抑制子(例如KRAB)的第二效應部分。在一些實施例中，第二表現抑制子不包含第二效應部分。在一些實施例中，表現抑

制系統包含含有效應部分之組合的表現抑制子，該等效應部分的功能性就抑制目標基因(例如MYC)表現而言彼此互補，其中該等功能性合起來能夠抑制表現且視情況當個別地存在時不抑制或可忽略地抑制表現。在一些實施例中，表現抑制系統包含複數個表現抑制子，其中各表現抑制子包含與各其他表現抑制子之效應部分互補的效應部分，例如各效應部分降低目標基因(例如MYC)表現。

【0153】 在一些實施例中，表現抑制系統包含含有效應部分之組合的表現抑制子，該等效應部分的功能性就抑制目標基因(例如MYC)表現而言彼此協同作用。不希望受理論束縛，對基因體基因座的表觀遺傳修飾可累積起來，因為多種個別的抑制性表觀遺傳標記(例如多種不同類型的表觀遺傳標記及/或指定類型的更大範圍標記)合起來抑制表現比單獨的個別修飾更有效(例如使表現更大幅度的減少及/或使表現更持久的減少)。在一些實施例中，表現抑制系統包含複數個表現抑制子，其中各表現抑制子包含與各其他表現抑制子之效應部分協同作用的效應部分，例如各效應部分降低目標基因(例如MYC)表現。

【0154】 在一些實施例中，表現抑制子或系統調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現，其藉由改變與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其之表現控制序列相關的一或多種表觀遺傳標記來達成。在一些實施例中，改變包含降低與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其之表現控制序列相關的表觀遺傳標記水平。表觀遺傳標記包括但不限於DNA甲基化、組蛋白甲基化及組蛋白去乙醯化。

【0155】 在一些實施例中，改變表觀遺傳標記的水平使與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其的表現控制序列相關的表觀遺傳標記水平

降低，比未接觸表現抑制子或系統或不包含表現抑制子或系統之細胞中之與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其之表現控制序列相關的表觀遺傳標記水平低至少1.05× (亦即，1.05倍)、1.1×、1.15×、1.2×、1.25×、1.3×、1.35×、1.4×、1.45×、1.5×、1.55×、1.6×、1.65×、1.7×、1.75×、1.8×、1.85×、1.9×、1.95×、2×、3×、4×、5×、6×、7×、8×、9×、10×、20×、30×、40×、50×、60×、70×、80×、90×或100×。表觀遺傳標記水平可藉由熟習此項技術者已知的方法分析，包括全基因體亞硫酸氫鹽定序、簡化表示亞硫酸氫鹽定序、亞硫酸氫鹽擴增子定序、甲基化陣列、焦磷酸定序、ChIP-seq或ChIP-qPCR。在一些實施例中，可利用亞硫酸氫鹽基因體定序，分析表觀遺傳標記(例如DNA甲基化)在根據hg19參考基因體的精確基因體座標處(例如根據hg19參考基因體在chr8:129188693-129189048之間)的變化(例如增加或降低)。在一些實施例中，可利用亞硫酸氫鹽基因體定序，分析表觀遺傳標記(例如DNA甲基化)在根據SEQ ID NO: 123的基因體位置處的變化(例如增加或降低)。

CAGAGAAGGAGGAAGTTAATTCACATTCTTAATTTTTTCTAAGGGCAAAAAAAAAAAAAAAATGCACCAGCTCATTTTCCATCTCTGCTTGGGTCATCAGTGTGCATTGTGAGCCTGTACAAAGGCCTTAGACGGGGAATGCTGCCGAGAGCATCACCTTTTATGTCTTCTTTTATATGAAATGTGCCACTTCCCCACTAACCCTGGCTCTGGGCTCTGCCTCTGCTCTCCTGATGGTGTGTTTATGGTGGATTCAGCATTCTGGGCCACACAAGGAAGCTGCAGGGGGTGTCCAAGTTCACATGTCCCCGCATTCCAGGCGAATGTTTCTGACATTGAGCAATGATATGGCTCT (SEQ ID NO: 123)

【0156】本發明之表現抑制子或系統可用於在某一時段內改變與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其之表現控制序列相關之表觀遺傳標記在細胞中的水平。在一些實施例中，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之細胞中之與目標基因或可操作地連接至其之表現控制序列相關的表觀遺傳標記水平明顯地降低至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、10或14天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如無限期地)。視情況，接觸表現抑制子或系統或包含表現抑制子或系統之細胞中之與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至其之表現控制序列相關的表觀遺傳標記水平明顯降低不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1年。

【0157】

抑制子組合

在一些實施例中，表現抑制系統包含：包含第一效應部分的第一表現抑制子及包含第二效應部分的第二表現抑制子，其中第一效應部分與第二效應部分彼此不同。在一些實施例中，第一效應部分為或包含第一表觀遺傳修飾部分(例如增加或減少第一表觀遺傳標記)或其功能片段且第二效應部分為或包含第二表觀遺傳修飾部分(例如增加或減少第二表觀遺傳標記)或其功能片段。在一些實施例中，第一效應部分為或包含DNA甲基轉移酶或其功能片段且第二效應部分為或包含KRAB或其功能片段。

【0158】

目標部位

本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統可用於調節(例如減少)目標基因(例如MYC)於細胞(例如個體或患者之細胞)中的表現。目標基因(例如MYC)可為熟習此項技術者已知的任何基因。在一些實施例中，目標基因(例如MYC)與個體(例如哺乳動物，例如人類、牛、馬、綿羊、雞、大鼠、小鼠、貓或犬)的疾病或病狀相關。目標基因可包括編碼序列，例如外顯子，及/或非編碼序列，例如內含子、3'UTR或5'UTR。在一些實施例中，目標基因可操作地連接至轉錄控制元件。

【0159】 適用於本文所描述之表現抑制子或系統的表現抑制子之靶向部分可結合(例如特異性結合)：目標基因(例如MYC)內的任何部位、可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件、錨定序列(例如與目標基因近接的錨定序列或與可操作地連接至目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(例如若錨定序列介導性接合體之破壞改變目標基因(例如MYC)的表現，則接合體可操作地連接至目標基因)相關的錨定序列)，或位於超級強化子區域中的調節元件(例如位於MYC之超級強化子區域中的調節元件)。

【0160】 在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子係在某一部位或在近接於該部位的位置結合。舉例而言，靶向部分可結合近接於抑制子(第二部位)的第一部位，且與該靶向部分相關的效應部分可以表觀遺傳方式修飾第一部位，以便調節強化子對目標基因表現的影響，從而與結合及/或修飾第二部位(強化子序列)之情況實質上相同。在一些實施例中，近接於目標基因(例如外顯子、內含子，或目標基因內的剪接部位)、近接於可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件或近接於錨定序列的部位為來自目標基因(例如MYC) (例如外顯子、內含子，或目標基因(例如

MYC)內的剪接部位)、轉錄控制元件或錨定序列的小於5000、4000、3000、2000、1000、900、800、700、600、500、400、300、200、100、50或25個鹼基對(且視情況，來自目標基因(例如MYC) (例如外顯子、內含子，或目標基因內的剪接部位)、轉錄控制元件或錨定序列的至少20、25、50、100、200或300個鹼基對)。

【0161】在一些實施例中，靶向部分結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)的轉錄控制元件，例如啟動子或強化子。在一些實施例中，靶向部分結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)之啟動子的一部分或該啟動子內的部位。在一些實施例中，靶向部分結合目標基因(例如MYC)之轉錄起始部位。在一些實施例中，靶向部分結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)之強化子的一部分或該強化子內的部位。在一些實施例中，基因體複合物(例如ASMC)使兩個或更多個基因體序列元件共定位，其中該兩個或更多個基因體序列元件包括啟動子。啟動子通常為起始相關基因轉錄的序列元件。啟動子通常靠近基因的5'端，距離其轉錄起始部位不遠。如一般技術者所瞭解，真核細胞中之蛋白質編碼基因的轉錄通常始於一般轉錄因子(例如TFIID、TFIIE、TFIIH、FUSE、CT元件等)及介體結合核心啟動子序列成為起始前複合物，該起始前複合物將RNA聚合酶II引向轉錄起始部位，且在許多情形中保持結合至核心啟動子序列，甚至在RNA聚合酶逃逸及初級轉錄物開始延伸之後。在一些實施例中，啟動子包括諸如TATA、Inr、DPE或BRE之序列元件，但熟習此項技術者充分瞭解此類序列不一定為定義啟動子而必需的。熟習此項技術者熟悉與基因相關的多種正轉錄控制元件(例如強化子)或負轉錄控制元件(例如抑制子或緘默子)。在一些實施例中，轉錄控制元件為轉錄因子結合部位。通常，當同

源調節蛋白結合此類轉錄控制元件時，來自相關基因的轉錄被改變(例如增加或減少)。在一些實施例中，靶向部分結合位於基因體座標GRCh37:chr8:129162465-129212140內的基因體序列。

【0162】 在一些實施例中，靶向部分結合基因體序列元件所包含或部分包含的目標序列。在一些實施例中，基因體序列元件為或包含表現控制序列。在一些實施例中，基因體序列元件為或包含目標基因，例如MYC或目標基因(例如MYC)的一部分。在一些實施例中，靶向部分結合長度為至少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或35個鹼基(且視情況，長度不超過40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21或20個鹼基)的目標序列。在一些實施例中，靶向部分結合長度為10-30、15-30、15-25、18-24、19-23、20-23、21-23或22-23個鹼基的目標序列。在一些實施例中，目標序列具有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或40個鹼基的長度。在一些實施例中，基因體序列元件為或包含錨定序列。

【0163】 各ASMC包含一或多個錨定序列，例如複數個。在一些實施例中，可操縱或改變錨定序列以調節(例如破壞)天然存在之基因體複合物(例如ASMC)或形成新基因體複合物(例如ASMC) (例如與外源或改變的錨定序列一起形成非天然存在之基因體複合物(例如ASMC))。在一些實施例中，錨定序列介導性接合體可斷裂以改變(例如抑制，例如降低)目標基因表現。此類斷裂可調節基因表現，例如藉由改變DNA的拓樸結構，例如藉由調節目標基因與轉錄控制元件(例如強化及緘默/抑制序列)相互作用

的能力來調節基因表現。

【0164】在一些實施例中，靶向部分結合錨定序列，例如近接於目標基因(例如MYC)或與可操作地連接至目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)相關的錨定序列(例如若錨定序列介導性接合體的破壞改變目標基因(例如MYC)表現，則接合體可操作地連接至目標基因(例如MYC))。一般而言，錨定序列為基因體複合物組分(例如成核多肽)所特異性結合的基因體序列元件。在一些實施例中，基因體複合物組分結合錨定序列引起成核複合物形成，例如ASMC形成。在一些實施例中，靶向部分結合目標基因，例如MYC基因座。基因座通常定義為涵蓋轉錄區域、啟動子，及包含目標基因(例如MYC)之ASMC的錨定部位。在一些實施例中，靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86或199-206中之任一者的序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86中之任一者的序列且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86中之任一者的序列，其中第一及第二靶向部分結合相同序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86中之任一者的序列且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86中之任一者的序列，其中第一及第二靶向部分結合不同序列。在一些實施例，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、203或206中之任一者的序列，且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 77的序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 77之序列且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、203或206中之任一者的序列。在一些實施例，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、203或206中之任一者的序列，且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 199、204或205中之任一者的序列。在一些實施例，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 199、204或

205中之任一者的序列，且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、203或206中之任一者的序列。在一些實施例，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83、203或206中之任一者的序列，且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 201的序列。在一些實施例中，編碼第一及第二表現抑制子的核酸包含編碼第一表現抑制子的第一區域，其中該第一區域位於編碼第二表現抑制子之第二區域的上游。在一些實施例中，編碼第一及第二表現抑制子的核酸包含編碼第一表現抑制子的第一區域，其中該第一區域在編碼第二表現抑制子之第二區域的下游。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 75-86或199-206中之任一者的序列，且第二靶向部分(例如包含gRNA的CRISPR/Cas域)結合包含SEQ ID NO: 1-4中之任一者的序列。在一些實施例中，靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列，其中第一及第二靶向部分結合相同序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列且第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列，其中第一及第二靶向部分結合不同序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 96-110中之任一者的序列，且第二靶向部分(例如包含gRNA的CRISPR/Cas域)結合包含SEQ ID NO: 1-4中之任一者的序列。在一些實施例中，第一靶向部分結合包含表2、表12或表13中所揭示之任一SEQ ID No.的序列，且第二靶向部分(例如包含gRNA的CRISPR/Cas域)結合包含表2、表12或表13中所揭示之任一SEQ ID No.的序列。

表2：例示性目標序列

目標部位	目標序列	基因體座標	股
CTCF	ATGATCTCTGCTGCCAGTAG (SEQ ID NO: 1)	chr8:128746342-128746364	+
CTCF	ATCGCGCCTGGATGTCAACG (SEQ ID NO: 2)	chr8:128746321-128746343	-
CTCF	ATTGTGCAGTGCATCGGATT (SEQ ID NO: 3)	chr8:128746525-128746547	+
啟動子	GTCAAACAGTACTGCTACGG (SEQ ID NO: 4)	chr8:128748014-128748036	+

【0165】 例示性目標序列揭示於表12中。

表12：例示性目標序列

名稱	SEQ ID NO:	序列	基因體座標
ZF1-KRAB	75	GCTGGAAACCTTGCACCTCGG	GRCh37: chr8:128746267-128746287
ZF2-KRAB	76	CTGCTGCCAGTAGAGGGCACA	GRCh37: chr8:128746349-128746369
ZF3-KRAB	77	GCCCAGAGAGGGGGCGGAGGG	GRCh37: chr8:128746405-128746425
ZF4-KRAB	78	ACGCGGGGAGCAACCAATCGC	GRCh37: chr8:128746455-128746475
ZF5-KRAB	79	ACTGGCAGCAGAGATCATCGC	GRCh37: chr8:128746339-128746359
ZF6-KRAB	80	GGGGGCAGGAGCAGGAGCGTC	GRCh37: chr8:128746287-128746307
ZF7-MQ1	81	CAGCCTTAGCGAGGCGCCCTG	GRCh37: chr8:128747885-128747905
ZF8-MQ1	82	ACTCACAGGACAAGGATGCGG	GRCh37: chr8:128747990-128748010
ZF9-MQ1	83	AGCAAAAGAAAATGGTAGGCG	GRCh37: chr8:128748069-128748089
ZF10-MQ1	84	ACTCAGCCGGGCAGCCGAGCA	GRCh37: chr8:128748143-128748163
ZF11-MQ1	85	CGTACCAGGCTGCAGGGCGCC	GRCh37: chr8:128747897-128747917
ZF12-MQ1	86	AGAGTGGAGGAAAGAAGGGTA	GRCh37: chr8:128747829-128747849

名稱	SEQ ID NO:	序列	基因體座標
ZF54-KRAB	199	ACGGGGAATGCTGCCGAGAGC	GRCh37: chr8:129188825-129188845
ZF61-KRAB	200	ACCTGAACCCTGGAAATTATA	GRCh37: chr8:129209866-129209888
ZF67-KRAB	201	TAGACGGGGAATGCTGCCGAG	GRCh37: chr8:129188822-129188842
ZF68-KRAB	202	TGACATTGAGCAATGATATGG	GRCh37: chr8:129189024-129189044
ZF09-MQ1-tPT2A-ZF54-KRAB目標序列1	203	AGCAAAAGAAAATGGTAGGCG	GRCh37: chr8:128748069-128748089
ZF09-MQ1-tPT2A-ZF54-KRAB目標序列2	204	ACGGGGAATGCTGCCGAGAGC	GRCh37: chr8:129188825-129188845
ZF54-KRAB-tPT2A-ZF09-MQ1目標序列1	205	ACGGGGAATGCTGCCGAGAGC	GRCh37: chr8:129188825-129188845
ZF54-KRAB-tPT2A-ZF09-MQ1目標序列2	206	AGCAAAAGAAAATGGTAGGCG	GRCh37: chr8:128748069-128748089

表13：例示性目標序列

目標序列	基因體座標
TGCCACTTCCCCACTAACCC (SEQ ID NO: 96)	GRCh37: chr8:129188878-129188900
GGCCACACAAGGAAGCTGCA (SEQ ID NO: 97)	GRCh37: chr8:129188958-129188980
CCACACAAGGAAGCTGCAGG (SEQ ID NO: 98)	GRCh37: chr8:129188960-129188982
TGATTGGAATGCAACCCGAA (SEQ ID NO: 99)	GRCh37: chr8:129189067-129189089
TTTTGCCCTTGCTACCCCAA (SEQ ID NO: 100)	GRCh37: chr8:129189457-129189479
AGCTGATGGTATCCACTAGG (SEQ ID NO: 101)	GRCh37: chr8:129189554-129189576
CACATCCAAGAATGTAGTGG (SEQ ID NO: 102)	GRCh37: chr8:129189679-129189701
GATACAGCCACAAAGCTCAC (SEQ ID NO: 103)	GRCh37: chr8:129209511-129209533
ATTACATAACAGAATCCAGG (SEQ ID NO: 104)	GRCh37: chr8:129209643-129209665
CCCTTGACTGTGCTGCCACC (SEQ ID NO: 105)	GRCh37: chr8:129209658-129209680
CAGACGAGGAACCTGAACCC (SEQ ID NO: 106)	GRCh37: chr8:129209856-129209878

目標序列	基因體座標
AGAATCCCTTGGGGTAGCAA (SEQ ID NO: 107)	GRCh37: chr8:129189452-129189474
CAGCACTCTCGCTGACCGCA (SEQ ID NO: 108)	GRCh37: chr8:129189190-129189212
GTTGAGTCATGTGTACTCTG (SEQ ID NO: 109)	GRCh37: chr8:129189274-129189296
AGGAACAGGATGTTACAACT (SEQ ID NO: 110)	GRCh37: chr8:129189421-129189443
GGGGCCACTAGGGACAGGAT (SEQ ID NO: 111)	GRCh37: chr19:55627120-55627139

【0166】在一些實施例中，表現抑制子結合具有本文所示之序列(例如SEQ ID NO: 1-4、75-86、96-110或199-206中之任一者)的基因體基因座。應瞭解，在許多情況下，所結合的基因體基因座包含雙股DNA，且此基因座可藉由示出其有義股或其反義股的序列來描述。因此，具有指定間隔子序列的gRNA可促使表現抑制子結合特定基因體基因座，其中該基因體基因座中的一個股具有類似於或等同於間隔子序列的序列，且該基因體基因座中的另一個股具有互補序列。通常，gRNA對基因體基因座的結合將涉及基因體基因座的一些展開及gRNA間隔子與間隔子互補股的配對。

【0167】在一些實施例中，靶向部分結合小鼠基因體中之錨定序列，例如近接於目標基因(例如MYC)或與可操作地連接至目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)相關的錨定序列(例如若錨定序列介導性接合體的破壞改變目標基因(例如MYC)表現，則接合體可操作地連接至目標基因(例如MYC))。一般而言，錨定序列為基因體複合物組分(例如成核多肽)所特異性結合的基因體序列元件。在一些實施例中，基因體複合物組分結合錨定序列引起成核複合物形成，例如ASMC形成。在一些實施例中，靶向部分結合目標基因，例如MYC基因座。基因座通常定義為涵蓋轉錄區域、啟動子，及包含目標基因(例如MYC)之ASMC的錨定部

位。在一些實施例中，靶向部分結合包含SEQ ID NO: 190-192中之任一者的序列。在一些實施例中，靶向部分結合包含表18中所揭示之任一SEQ ID No.的序列。小鼠基因體中的例示性目標序列揭示於表18中。

表18：小鼠基因體中的例示性目標序列

名稱	SEQ ID NO:	序列	基因體座標
ZF15-MQ1	190	AACACAGTTCAGCCGAGCGCT	GRCm38: chr15:61985053-61985073
ZF16-MQ1	191	CGAACAACCGTACAGAAAGGG	GRCm38: chr15:61985079-61985099
ZF17-MQ1	192	GTAAACAGTAATAGCGCAGCA	GRCm38: chr15:61985151-61985171

【0168】 在一些實施例中，表現抑制子結合具有本文所示之序列(例如SEQ ID NO: 190-192中之任一者)的基因體基因座。應瞭解，在許多情況下，所結合的基因體基因座包含雙股DNA，且此基因座可藉由示出其有義股或其反義股的序列來描述。

【0169】 在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子或系統作用於強化序列。在一些實施例中，強化序列為強化子、延伸段強化子、影子強化子、基因座控制區域(LCR)或超級強化子。在一些實施例中，超級強化子包含強化子及其他調節元件之叢集。在一些實施例中，此等序列位於轉錄起始部位上游或下游.2-2　Mb的區域中。在一些實施例中，該區域為非編碼區域。在一些實施例中，該區域含有至少一種與產生癌症之較高風險相關的SNP。在一些實施例中，該區域與目標基因(例如MYC)之長程調節相關。在一些實施例中，該區域具有細胞類型特異性。在一些實施例中，超級強化子藉由募集目標基因啟動子(例如MYC啟動子)來調節(例如增加或減少)目標基因表現，例如MYC表現。在一些實施例中，超級強化子與

目標基因啟動子(例如MYC啟動子)經由強化子對接部位發生相互作用。在一些實施例中，強化子對接部位為錨定序列。在一些實施例中，強化子對接部位位於離目標基因啟動子(例如MYC啟動子)至少100 bp、200 bp、500 bp、1000 bp、1500 bp、2000 bp或3000 bp處。在一些實施例中，超級強化子區域具有至少100 bp、至少200 bp、至少300 bp、至少500 bp、至少1 kb、至少2 kb、至少3 kb、至少5 kb、至少10 kb、至少15 kb、至少20 kb或至少25 kb之長度。

【0170】 在一個實施例中，錨定序列介導性接合體包含環，諸如染色體內環。在某些實施例中，錨定序列介導性接合體具有複數個環。一或多個環可包括第一錨定序列、核酸序列、轉錄控制序列及第二錨定序列。在另一個實施例中，至少一個環依次包括第一錨定序列、轉錄控制序列及第二錨定序列，或第一錨定序列、核酸序列及第二錨定序列。在又另一個實施例中核酸序列與轉錄控制序列中的一或兩者位於環內或環外。在另一實施例中，一或多個環包含轉錄控制序列。

【0171】 在一些實施例中，錨定序列介導性接合體包括TATA盒、CAAT盒、GC盒或CAP部位。在一些實施例中，錨定序列介導性接合體包含複數個環，且其中錨定序列介導性接合體在一或多個環中包含錨定序列、核酸序列及轉錄控制序列中的至少一者。

【0172】 在一些實施例中，藉由包括活化環或排除抑制環來抑制轉錄。在一個此類實施例中，錨定序列介導性接合體不包括減少核酸序列轉錄的轉錄控制序列。在一些實施例中，藉由包括抑制環或排除活化環來抑制轉錄。在一個此類實施例中，錨定序列介導性接合體包括減少核酸序列轉錄的轉錄控制序列。

【0173】 錨定序列彼此可不鄰接。在使用非鄰接錨定序列的實施例中，第一錨定序列與第二錨定序列可相隔約500 bp至約500 Mb、約750 bp至約200 Mb、約1 kb至約100 Mb、約25 kb至約50 Mb、約50 kb至約1 Mb、約100 kb至約750 kb、約150 kb至約15 500 kb，或約175 kb至約500 kb。在一些實施例中，第一錨定序列與第二錨定序列相隔約500 bp、600 bp、700 bp、800 bp、900 bp、1 kb、5 kb、10 kb、15 kb、20 kb、25 kb、30 kb、35 kb、40 kb、45 kb、50 kb、55 kb、60 kb、65 kb、70 kb、75 kb、80 kb、85 kb、90 kb、95 kb、100 kb、125 kb、150 kb、175 kb、200 kb、225 kb、250 kb、275 kb、300 kb、350 kb、400 kb、500 kb、600 kb、700 kb、800 kb、900 kb、1 Mb、2 Mb、3 Mb、4 Mb、5 Mb、6 Mb、7 Mb、8 Mb、9 Mb、10 Mb、15 Mb、20 Mb、25 Mb、50 Mb、75 Mb、20 100 Mb、200 Mb、300 Mb、400 Mb、500 Mb或其間任何大小。

【0174】 在一些實施例中，錨定序列包含成核多肽結合模體，例如CTCF結合模體：N(T/C/G)N(G/A/T)CC(A/T/G)(C/G)(C/T/A)AG(G/A)(G/T)GG(C/A/T)(G/A)(C/G)(C/T/A)(G/A/C) (SEQ ID NO: 71)，其中N為任何核苷酸。

【0175】 CTCF結合模體亦可呈相反定向，例如(G/A/C)(C/T/A)(C/G)(G/A)(C/A/T)GG(G/T)(G/A)GA(C/T/A)(C/G)(A/T/G)CC(G/A/T)N(T/C/G)N (SEQ ID NO: 72)。其中N為任何核苷酸。

【0176】 在一些實施例中，錨定序列包含SEQ ID NO: 71或SEQ ID NO: 72或與SEQ ID NO: 71或SEQ ID NO: 72至少75%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%一致的序列。

【0177】 在一些實施例中，錨定序列介導性接合體至少包含第一錨定序列及第二錨定序列。舉例而言，在一些實施例中，第一錨定序列及第二錨定序列可各自包含成核多肽結合模體，例如各包含CTCF結合模體。

【0178】 在一些實施例中，第一錨定序列及第二錨定序列包含不同序列，例如第一錨定序列包含CTCF結合模體，且第二錨定序列包含除CTCF結合模體之外的錨定序列。在一些實施例中，各錨定序列包含成核多肽結合模體及位於成核多肽結合模體之一側或兩側的一或多個側接核苷酸。

【0179】 可形成ASMC的兩個CTCF結合模體(例如鄰接或非鄰接的CTCF結合模體)可以任何定向存在於基因體中，例如相同定向(串聯) 5'-3' (左串聯，例如兩個包含SEQ ID NO: 71的CTCF結合模體)或3'-5' (右串聯，例如兩個包含SEQ ID NO: 72的CTCF結合模體)，或收斂定向，其中一個CTCF結合模體包含SEQ ID NO: 71且另一個其餘模體包含SEQ ID NO: 72。

【0180】 在一些實施例中，錨定序列包含與目標基因(例如MYC)相關的CTCF結合模體，其中該目標基因與疾病、病症及/或病狀，例如MYC異常調節病症，例如肝病症(例如肝癌)或肺癌相關。

【0181】 在一些實施例中，本文所描述之表現抑制子或系統投與之前，目標基因(例如MYC)具有經定義的表現狀態，例如病變狀態。舉例而言，目標基因(例如MYC)在病變細胞中可具有高表現量。藉由破壞錨定序列介導性接合體，可減少目標基因(例如MYC)的表現。

【0182】 適用於本文所描述之表現抑制系統中之表現抑制子的靶向部分可結合(例如特異性結合)包含至少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或50個核苷酸或鹼基對(且視情況，不超過50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11或10個核苷酸或鹼基對)的部位。在一些實施例中，DNA靶向部分結合包含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或50個核苷酸或鹼基對的部位。

【0183】 在一些實施例中，目標基因為MYC。在一些實施例中，MYC位於人類染色體8上。在一些實施例中，如本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統結合MYC的轉錄起始部位(TSS)。

【0184】

其他組合物

核酸及載體

本發明進一步部分地關於編碼本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統的核酸。在一些實施例中，表現抑制子可經由包含編碼表現抑制子之核酸的組合物提供，其中該核酸與足以達成表現抑制子在所關注之系統(例如特定細胞、組織、生物體等)中表現的其他序列相關。在一些實施例中，表現抑制系統可經由包含編碼表現抑制系統(例如表現抑制系統中的表現抑制子)之核酸的組合物提供，其中該核酸與足以達成表現抑制系統(例如表現抑制系統中的表現抑制子)在所關注之系統(例如特定細胞、組

織、生物體等)中表現的其他序列相關。

【0185】 在一些特定實施例中，本發明提供編碼表現抑制子或其多肽部分之核酸的組合物。在一些此類實施例中，所提供的核酸可為或包括如本文所描述之DNA、RNA或任何其他核酸部分或實體，且可藉由本文所描述或者另外可用之任何技術(例如合成、選殖、擴增、活體外或活體內轉錄等)製備。在一些實施例中，編碼表現抑制子或其多肽部分的所提供核酸可在操作上與一或多個複製、整合及/或表現信號相關，該等信號適於且/或足以達成所提供之核酸在所關注之系統(例如特定細胞、組織、生物體等)中的整合、複製及/或表現。

【0186】 在一些實施例中，用於遞送本文所描述之表現抑制子的組合物為或包含RNA，例如mRNA，該RNA包含編碼如本文所描述之表現抑制子或表現抑制子之一或多種組分的一或多種核酸。

【0187】 在一些實施例中，用於遞送本文所描述之表現抑制系統的組合物為或包含RNA，例如mRNA，其包含編碼表現抑制系統之一或多種組分(例如如本文所描述之表現抑制系統中的表現抑制子)的一或多種核酸。

【0188】 如本文所描述之核酸或編碼本文所描述之蛋白質的核酸可併入載體中。在一些實施例中，用於遞送本文所描述之表現抑制系統的組合物為或包含載體，例如病毒載體，該載體包含編碼表現抑制系統之一或多種組分(例如如本文所描述之表現抑制系統中的表現抑制子)的一或多種核酸。載體，包括來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體，係實現長期基因轉移之適合工具，因為其允許轉殖基因之長期穩定整合及其在子細胞中之繁殖。載體之實例包括表現載體、複製載體、探針產生載體及定序載

體。表現載體可以病毒載體形式提供給細胞。病毒載體技術在此項技術中已熟知且描述於多個病毒學及分子生物學手冊中。可用作載體之病毒包括但不限於反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。一般而言，適合載體含有在至少一種生物體中發揮功能之複製起點、啟動子序列、適宜限制性核酸內切酶部位及一或多種可選擇標記物。

【0189】

細胞

本發明進一步部分地關於包含本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統的細胞。熟習此項技術者已知的任何細胞，例如細胞株，例如適於表現重組多肽的細胞株，適於包含本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統。在一些實施例中，細胞(例如細胞株)可用於表現表現抑制子或表現抑制系統，例如本文所描述之表現抑制子。在一些實施例中，細胞(例如細胞株)可用於表現或擴增編碼表現抑制子或表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)的核酸，例如載體。在一些實施例中，細胞包含編碼表現抑制子或表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)的核酸。

【0190】 在一些實施例中，細胞包含編碼表現抑制系統之第一組分(例如第一表現抑制子)的第一核酸，及編碼表現抑制系統之第二組分(例如第二表現抑制子)的第二核酸。在其中細胞包含編碼包含兩個或更多個表現抑制子之表現抑制系統之核酸的一些實施例中，編碼各表現抑制子的序列安置於各別的核酸分子上，例如安置於不同載體上，例如編碼第一表現抑制子的第一載體及編碼第二表現抑制子的第二載體。在一些實施例中，編碼各表現抑制子的序列安置於相同核酸分子上，例如相同載體上。在一些實施例中，編碼表現抑制系統之核酸中的一些或全部整合於細胞之

基因體DNA中。在一些實施例中，編碼表現抑制系統中之第一表現抑制子的核酸整合於細胞之基因體DNA中，且編碼表現抑制系統中之第二表現抑制子的核酸不整合於細胞之基因體DNA中(例如位於載體上)。在一些實施例中，編碼表現抑制系統中之第一及第二表現抑制子的核酸整合於細胞之基因體DNA中，例如整合於基因體DNA中之相同(例如相鄰或共定位)部位或不同部位。

【0191】 可包含且/或表現本文所描述之表現抑制系統或表現抑制子的細胞實例包括但不限於肝細胞、神經元細胞、內皮細胞、肌細胞及淋巴球。

【0192】 本發明進一步部分地關於藉由本文所描述之方法或製程製造的細胞。在一些實施例中，本發明提供一種如下產生的細胞：提供本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統，提供細胞，及使該細胞與表現抑制子(或編碼表現抑制子的核酸，或包含該表現抑制子或核酸的組合物)或表現抑制系統(或編碼表現抑制系統的核酸，或包含該表現抑制系統或核酸的組合物)接觸。在一些實施例中，使細胞與表現抑制子接觸包含使該細胞與編碼表現抑制子的核酸在允許細胞產生表現抑制子的條件下接觸。在一些實施例中，使細胞與表現抑制子接觸包含使包含細胞的生物體與表現抑制子或編碼表現抑制子的核酸在允許細胞產生表現抑制子的條件下接觸。

【0193】 不希望受理論所束縛，與尚未接觸表現抑制子或表現抑制系統的類似細胞相比，與本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統接觸的細胞可展現：目標基因(例如MYC)表現的減少及/或與以下相關之表觀遺傳標記的改變：目標基因(例如MYC)、可操作地連接至目標基因(例如

MYC)的轉錄控制元件，或近接於目標基因或與可操作地連接至目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體相關的錨定序列。在一些實施例中，展現目標基因(例如MYC)表現之該降低及/或表觀遺傳標記之改變的細胞不包含表現抑制子或表現抑制系統。表現之減少及/或表觀遺傳標記之改變可持久存在，例如在與表現抑制子或表現抑制系統接觸之後，存在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、10或14天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如無限期地)。

【0194】 在一些實施例中，在表現抑制子或表現抑制系統不再存在於細胞中之後，表現抑制子或表現抑制系統先前接觸之細胞中的表現之減少及/或表觀遺傳標記之改變得以保持，例如在表現抑制子或表現抑制系統不再存在於細胞中之後，保持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6、7、10或14天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如無限期地)。

【0195】

製造表現抑制系統及/或表現抑制子的方法

在一些實施例中，表現抑制子包含或為蛋白質且因此可藉由蛋白質製造方法產生。在一些實施例中，表現抑制系統(例如表現抑制系統中的表現抑制子)包含一或多種蛋白質且因此可藉由蛋白質製造方法產生。如熟習此項技術者將瞭解，蛋白質或多肽(其可包括於如本文所描述之調節

劑中)製造方法為此項技術中之常規方法。大體上參見Smales及James (編), Therapeutic Proteins: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology), Humana Press (2005)；及Crommelin、Sindelar及Meibohm (編), Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications, Springer (2013)，其以全文引用之方式併入本文中。

【0196】 蛋白質包含一或多個胺基酸。胺基酸包括可併入多肽鏈中(例如經由一或多個肽鍵的形成)的任何化合物及/或物質。在一些實施例中，胺基酸具有通式結構H_2N-C(H)I-COOH。在一些實施例中，胺基酸為天然存在之胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為非天然胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為D-胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為L-胺基酸。「標準胺基酸」係指通常發現於天然存在之肽中之二十種標準L-胺基酸中的任一者。「非標準胺基酸」係指除標準胺基酸之外的任何胺基酸，無論其以合成方式製備或自天然來源獲得。在一些實施例中，相較於上述通式結構，胺基酸(包括多肽中之羧基及/或胺基端胺基酸)可含有結構修飾。舉例而言，在一些實施例中，相較於通式結構，可藉由(例如胺基、羧酸基、一或多個質子及/或羥基)甲基化、醯胺化、乙醯化、聚乙二醇化、糖基化、磷酸化及/或取代來修飾胺基酸。在一些實施例中，此類修飾可例如更改相比於含有在其他方面相同之未經修飾之胺基酸之多肽而言的含有經修飾之胺基酸之多肽的循環半衰期。在一些實施例中，與含有在其他方面相同的未經修飾胺基酸之多肽相比，此類修飾不能顯著改變含有經修飾胺基酸之多肽的相關活性。如自上下文顯而易知，在一些實施例中，術語「胺基酸」可用於指游離胺基酸；在一些實施例中，其可用於指多肽之胺基酸殘基。

【0197】

醫藥組合物、調配物、遞送及投藥

本發明進一步部分地關於包含表現抑制子或表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)的醫藥組合物；包含編碼表現抑制子或表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)之核酸的醫藥組合物；及/或將表現抑制子或表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)遞送至細胞、組織、器官及/或個體的組合物。

【0198】 如本文所用，術語「醫藥組合物」係指與一或多種醫藥學上可接受之載劑(例如熟習此項技術者已知之醫藥學上可接受之載劑)一起調配的活性劑(例如表現抑制子或表現受體之核酸，例如表現抑制系統，例如表現抑制系統中的表現抑制子，或編碼其的核酸)。在一些實施例中，活性劑以適合投與之單位劑量的量存在於治療方案中，其在向相關群體投與時顯示出統計學上顯著之實現預定治療作用的機率。在一些實施例中，包含本發明之表現抑制子的醫藥組合物包含表現抑制子或編碼其的核酸。在一些實施例中，包含本發明之表現抑制系統的醫藥組合物包含表現抑制系統中之各種表現抑制子或編碼其的核酸(例如若表現抑制系統包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，則醫藥組合物包含第一及第二表現抑制子)。在一些實施例中，醫藥組合物包含表現抑制系統中之少於全部的表現抑制子，該表現抑制系統包含複數種表現抑制子。舉例而言，表現抑制系統可包含第一表現抑制子及第二表現抑制子，且第一醫藥組合物可包含第一表現抑制子或編碼其的核酸且第二醫藥組合物可包含第二表現抑制子或編碼其的核酸。在一些實施例中，醫藥組合物可包含一或多種表現抑制子或編碼其之核酸的共調配物。

【0199】 在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配為用於以固體或液體形式投與，包括適宜於以下之彼等醫藥組合物：經口投與，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如靶向經頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑)、集團、散劑、顆粒、用於向舌施用之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式投與；局部施用，例如以施用至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼劑或噴霧形式施用；陰道內或直腸內，例如以子宮托、乳膏或泡沫形式；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及/或向其他黏膜表面。

【0200】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範疇內，適合與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0201】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂在將本發明化合物自身體之一個器官或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分時所涉及的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑囊封材料。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上為「可接受的」。在一些實施例中，舉例而言，可充當醫藥學上可接受之載劑的材料包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；多元醇，諸

如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及醫藥調配物中採用之其他無毒相容物質。

【0202】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指適合在醫藥背景下使用的此類化合物之鹽，亦即，在合理醫學判斷之範疇內，適合與人類及低等動物之組織接觸使用而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理的益處/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為吾人所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於無毒酸加成鹽，其為胺基與無機酸或與有機酸形成之鹽或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽，無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，有機酸諸如乙酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括但不限於己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘化物、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒

石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似者。在一些實施例中，適當時，醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用相對離子形成之胺陽離子，該等相對離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6個碳原子之烷基、磺酸根及芳基磺酸根。

【0203】 在各種實施例中，本發明提供本文所描述之醫藥組合物，其具有醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑包括可用於製備通常安全、無毒且合乎需要之醫藥組合物的賦形劑，且包括對於獸醫學用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑。此類賦形劑可為固體、液體、半固體，或在氣霧劑組合物情況下為氣態。

【0204】 可依循習知製藥技術製造醫藥製劑：對於錠劑形式，必要時該等技術涉及研磨、混合、造粒及壓縮；或對於硬明膠膠囊形式，該等技術涉及研磨、混合及填充。當使用液體載劑時，製劑可呈糖漿、酏劑、乳液或水性或非水性溶液或懸浮液形式。此類液體調配物可直接經口投與。

【0205】 在一些實施例中，醫藥組合物可調配成經由任何投藥途徑遞送至細胞及/或個體。向個體投與之模式可包括注射、輸注、吸入、鼻內、眼內、局部遞送、插管內(inter-cannular)遞送或攝入。注射包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、心室內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、腦脊髓內，及胸骨內注射及輸注。在一些實施例中，投與包括氣霧劑吸入，例如利用霧化。在一些實施例中，投與為全身性(例如，經口、經

直腸、經鼻、舌下、經頰或非經腸)、經腸(例如，全系統效應，但經由胃腸道遞送)或局部(例如，局部施用至皮膚，玻璃體內注射)。在一些實施例中，一或多種組合物全身性投與。在一些實施例中，投藥不為非經腸的且治療劑為非經腸治療劑。在一些實施例中，投與可為經支氣管(例如藉由支氣管滴注)、經頰、經皮(其可為或包含例如局部投與至真皮、皮內、皮間、穿皮等中之一或多者)、經腸、動脈內、皮內、胃內、髓內、肌肉內、鼻內、腹膜內、鞘內、靜脈內、室內、特定器官內(例如肝內)、經黏膜、經鼻、經口、經直腸、皮下、舌下、局部、經氣管(例如藉由氣管內滴注)、經陰道、經玻璃體等。在一些實施例中，投與可為單次給藥。在一些實施例中，投藥可涉及為間歇性(例如時間分隔開之複數個劑量)及/或週期性(例如由共同時間段分隔開之個別劑量)給藥之給藥。在一些實施例中，投與可涉及持續給藥(例如灌注)持續至少所選擇之時間段。在一些實施例中，在一次治療期間或在作為治療療程的一段時間內，可向個體給與六次、八次、十次、12次、15次或20次或更多次投藥。

【0206】 在一些實施例中，可視需要提供投與，例如只要與疾病、病症或病狀相關的症狀持續存在。在一些實施例中，可指定在個體生命之剩餘時間內重複投藥。治療期可變化且可為例如一天、兩天、三天、一週、兩週、一個月、兩個月、三個月、六個月、一年或更長。

【0207】 在一些實施例中，編碼表現抑制子之核酸(例如雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB)以約0.5至2 mg/mL，例如約0.5至1.5 mg/mL，例如約1 mg/mL之濃度存在於醫藥組合物中。

【0208】 在一些實施例中，醫藥組合物(例如，包含編碼表現抑制子之核酸(例如雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB)的醫藥組合物)的體積為約

2.5至7.5 ml，例如約3至7 ml、約4至6 ml或約5 ml。在一些實施例中，醫藥組合物在約5 ml體積中包含約5 mg之編碼表現抑制子之核酸。

【0209】 在一些實施例中，醫藥組合物在標準生理食鹽水中稀釋至總體積250 mL。在某些實施例中，以5 mL體積包含1 mg/mL編碼表現抑制子之核酸(例如雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB)的醫藥組合物在標準生理食鹽水中稀釋至總體積250 mL。

【0210】 除非另外規定，否則當使用mg (例如以mg/ml或mg/kg為單位)提供表現抑制子之濃度或劑量時，以mg為單位之質量係指核酸及LNP一起之質量。

【0211】

給藥方案

在本發明之方法中，編碼表現抑制子之核酸、式(I)化合物均可根據既定給藥方案投與。給藥方案可包括既定之劑量、各劑量之間既定的時間間隔、既定的給藥期或其任何組合。給藥方案基於以下而變化：例如所治療之病狀；疾病之嚴重程度；個體之個別參數，包括年齡、生理狀況、體型及體重；治療持續時間；待進行之治療類型(若存在)；特定投藥途徑及類似因素。因此，本文所描述之藥劑的給藥方案可取決於此類各種參數。所投與之組合物的給藥方案亦可取決於如個體之性別、一般醫學狀況及待治療病症之嚴重程度之類其他因素而變化。

【0212】 劑量可在既定範圍內。舉例而言，可能需要以單次靜脈內輸注形式向個體提供在約1 mg/kg至6 mg/kg範圍內的劑量之本文所揭示之調節劑，但亦可按情形指示投與更低或更高的劑量。在一些實施例中，劑量可包括但不限於：0.001 mg/kg - 6 mg/kg、0.001 mg/kg - 5.5 mg/kg、

0.001 mg/kg - 5 mg/kg、0.001 mg/kg - 4.5 mg/kg、0.001 mg/kg - 4 mg/kg、0.001 mg/kg - 3.5 mg/kg、0.001 mg/kg - 3 mg/kg、0.001 mg/kg - 2.5 mg/kg、0.001 mg/kg - 2 mg/kg、0.001 mg/kg - 1.5 mg/kg、0.001 mg/kg - 1 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.5 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.2 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.1 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.07 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.03 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.01 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.009 mg/kg、0.001 mg/kg - 0.005 mg/kg、0.002 mg/kg - 6.0 mg/kg、0.002 mg/kg - 5.0 mg/kg、0.002 mg/kg - 4 mg/kg、0.002 mg/kg - 3.0 mg/kg、0.002 mg/kg - 2.0 mg/kg、0.002 mg/kg - 1.0 mg/kg、0.002 mg/kg - 0.05 mg/kg、0.02 mg/kg - 6 mg/kg、0.02 mg/kg - 5 mg/kg、0.02 mg/kg - 4 mg/kg、0.02 mg/kg - 3 mg/kg、0.02 mg/kg - 2 mg/kg、0.02 mg/kg - 1 mg/kg、0.02 mg/kg - 0.05 mg/kg、0.05 mg/kg - 6 mg/kg、0.05 mg/kg - 5 mg/kg、0.05 mg/kg - 4 mg/kg、0.05 mg/kg - 3 mg/kg、0.05 mg/kg - 2 mg/kg、0.05 mg/kg - 1 mg/kg、0.05 mg/kg - 0.5 mg/kg、0.08 mg/kg - 6 mg/kg、0.08 mg/kg - 5 mg/kg、0.08 mg/kg - 4 mg/kg、0.08 mg/kg - 3 mg/kg、0.08 mg/kg - 2 mg/kg、0.08 mg/kg - 1 mg/kg、0.15 mg/kg - 6 mg/kg、0.15 mg/kg - 5 mg/kg、0.15 mg/kg - 4 mg/kg、0.15 mg/kg - 3 mg/kg、0.15 mg/kg - 2 mg/kg、0.15 mg/kg - 1 mg/kg、0.05 mg/kg - 0.5 mg/kg、1.0 mg/kg- 6mg/kg 、 1.0 mg/kg-5 mg/kg 、 1.0 mg/kg-4 mg/kg 、 1.0-3.0mg/kg、1.5 mg/kg-3.0mg/kg、1.0 mg/kg - 1.5 mg/kg、1.5 mg/kg - 3 mg/kg、3 mg/kg - 4 mg/kg、4 mg/kg - 5 mg/kg或5 mg/kg - 6 mg/kg。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑可以如下劑量投與：約0.001 mg/kg至約6 mg/kg、約0.001 mg/kg至約5.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約5

mg/kg、約0.001 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約4 mg/kg、約0.001 mg/kg至約3.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約3 mg/kg、約0.001 mg/kg至約2.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約2 mg/kg、約0.001 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約1 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.2 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.07 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.03 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.01 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.009 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.005 mg/kg、約0.002 mg/kg至約6 mg/kg、約0.002 mg/kg至約5.5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約4 mg/kg、約0.002 mg/kg至約3.5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約3 mg/kg、約0.002 mg/kg至約2.5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約2 mg/kg、約0.002 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.002 mg/kg至約1 mg/kg、約0.002 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約6 mg/kg、約0.01 mg/kg至約5.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約4 mg/kg、約0.01 mg/kg至約3.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約3 mg/kg、約0.01 mg/kg至約2.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約2 mg/kg、約0.01 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.01 mg/kg至約1 mg/kg、約0.01 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約6 mg/kg、約0.1 mg/kg至約5.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約4 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約3 mg/kg、約0.1 mg/kg至約2.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約2 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約6 mg/kg、約0.5 mg/kg至約5.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約5

mg/kg、約0.5 mg/kg至約4.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約4 mg/kg、約0.5 mg/kg至約3.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約3 mg/kg、約0.5 mg/kg至約2.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約2 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1 mg/kg、約1 mg/kg至約6 mg/kg、約1 mg/kg至約5.5 mg/kg、約1 mg/kg至約5 mg/kg、約1 mg/kg至約4.5 mg/kg、約1 mg/kg至約4 mg/kg、約1 mg/kg至約3.5 mg/kg、約1 mg/kg至約3 mg/kg、約1 mg/kg至約2.5 mg/kg、約1 mg/kg至約2 mg/kg、約1 mg/kg至約1.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約6 mg/kg、約1.5 mg/kg至約5.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約4.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約4 mg/kg、約1.5 mg/kg至約3.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約3 mg/kg、約1.5 mg/kg至約2.5 mg/kg、約2 mg/kg至約6 mg/kg、約2 mg/kg至約5.5 mg/kg、約2 mg/kg至約5 mg/kg、約2 mg/kg至約4.5 mg/kg、約2 mg/kg至約4 mg/kg、約2 mg/kg至約3.5 mg/kg、約2 mg/kg至約3 mg/kg、約2 mg/kg至約2.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約6 mg/kg、約2.5 mg/kg至約5.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約4.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約4 mg/kg、約2.5 mg/kg至約3.5 mg/kg、約2.5 mg/kg至約3 mg/kg、約3 mg/kg至約6 mg/kg、約3 mg/kg至約5.5 mg/kg、約3 mg/kg至約5 mg/kg、約3 mg/kg至約4.5 mg/kg、約3 mg/kg至約4 mg/kg、約3 mg/kg至約3.5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約6 mg/kg、約3.5 mg/kg至約5.5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約4.5 mg/kg、約3.5 mg/kg至約4 mg/kg、約4 mg/kg至約6 mg/kg、約4 mg/kg至約5.5 mg/kg、約4 mg/kg至約5 mg/kg、約4 mg/kg至約4.5 mg/kg、約4.5 mg/kg至約6 mg/kg、約4.5 mg/kg至約5.5 mg/kg或約4.5 mg/kg至約5 mg/kg。

【0213】 劑量可為既定值。舉例而言，劑量可為約0.002 mg/kg、約0.01 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.075 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.125 mg/kg、約0.15 mg/kg、約0.175 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.25 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.35 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.45 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.08 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約5.5 mg/kg或約6 mg/kg。

【0214】 劑量可投與既定給藥時段(例如投與單次輸注所花費之時間長度)。舉例而言，給藥時段可為約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約20分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約60分鐘、約75分鐘、約90分鐘、約2小時、約2.5小時、約3小時、約4小時或約6小時。在某些實施例中，給藥時段可在約80至120分鐘(±10分鐘)之間。

【0215】 多次劑量可以既定的時間間隔投與。舉例而言，劑量之間的時間間隔可為約1天、約2天、約3天、約5天、約7天、約10天、約12天、約13天、約14天、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約8週、約10週或約12週。劑量可視需要重複，例如每天一次(例如持續1至30天)、每3天一次(例如持續1至30天)、每5天一次(例如持續1至30天)、每週一次(例如持續1至6週或2至5週)。劑量可多次投與，例如一週一次或兩次，或每1或2週一次。

【0216】 在一些實施例中，以多次靜脈內輸注形式向個體提供在約0.002 mg/kg至6 mg/kg範圍內的劑量之本文所揭示之調節劑或調節劑之組合，但亦可按情形指示投與更低或更高的劑量。在一些實施例中，以多次靜脈內輸注形式向個體提供在約0.001 mg/kg至6 mg/kg範圍內的劑量之本

文所揭示之調節劑或調節劑之組合，但亦可按情形指示投與更低或更高的劑量。在一些實施例中，以多次靜脈內輸注形式向個體提供在約1 mg/kg至6 mg/kg範圍內的劑量之本文所揭示之調節劑或調節劑之組合，但亦可按情形指示投與更低或更高的劑量。

【0217】 如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以每3至5天一次劑量之形式投與，重複總共至少3次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以3 mg/kg每5天投與持續25天。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以1.0至5.0 mg/kg每3至5天投與持續1至10個劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以1.0至3.0 mg/kg每5天投與持續3次劑量，隨後每3天投與持續3次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以1.0至3.0 mg/kg每5天投與持續4次劑量，隨後每3天投與持續3次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.001 mg/kg至1.5 mg/kg每14天投與。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.002 mg/kg至1.5 mg/kg每14天投與。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以6 mg/kg每5天投與持續1至10次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以3 mg/kg每5天投與持續1至10次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以1.5 mg/kg每5天投與持續2次劑量，以3 mg/kg每5天投與持續3次劑量，以3 mg/kg每3天投與持續1次劑量。替代地，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以6 mg/kg每5天投與，或以1.5 mg/kg一天一次投與持續5天，其中停止2天。給藥時程可視情況以其他時間間隔重複且劑量可經由各種非經腸途徑，在劑量及時程適當調節的情況下給出。

【0218】 在一些實施例中，調節劑或調節劑之組合之給藥可包括1.0

mg/kg至6.0 mg/kg之間的劑量，視情況每週、每週兩次或每隔一週給出。在一些實施例中，調節劑或調節劑之組合之給藥可包括0.001 mg/kg至1.5 mg/kg之間的劑量，視情況每週、每週兩次或每隔一週給出。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.001 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.002 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.02 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.05 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.08 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.125 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以0.15 mg/kg投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可例如藉助於靜脈內輸注每兩週投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以靜脈內輸注形式(例如歷經約80-120分鐘(±10分鐘))每兩週投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以靜脈內輸注形式(例如歷經約80-120分鐘(±10分鐘))每兩週投與。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以靜脈內輸注形式每2週一次投與(例如在28天/4週週期之第1天及第15天投與)。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以約0.02 mg/kg與0.15 mg/kg之間以靜脈內輸注形式(例如歷經約80-120分鐘(±10分鐘))在28天週期內每2週一次投與(例如在各28天週期之第1天及第15天投與)。在一些實施例中，如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合可以約0.002 mg/kg與0.15 mg/kg之間以靜脈內輸注形式(例如歷經約80-120分鐘(±10分鐘))在28天週期內每2週一次投與(例如在各28天

週期之第1天及第15天投與)。

【0219】 在一些實施例中，當個體經歷2級輸注相關反應時，靜脈內輸注可中斷以進行治療及/或輸注時間可延長。在某些實施例中，向經歷2級輸注相關反應之個體投與抗組織胺、法莫替丁(famotidine)或等效物、皮質類固醇及支氣管擴張療法中的一或多者之治療。

【0220】 在一些實施例中，當個體在靜脈內輸注期間經歷3級或4級輸注相關反應時，停止靜脈內輸注。在某些實施例中，可向經歷3級或4級輸注相關反應之個體投與以下中之一或多者：靜脈內生理食鹽水、甲基普賴蘇穠(例如，100 mg，例如靜脈內)或類固醇等效物、苯海拉明(diphenhydramine) (例如，50 mg，例如靜脈內)、支氣管擴張療法及腎上腺素。

【0221】 在一些實施例中，當個體經歷1級(例如輕微短暫反應；不指示需要輸注中斷；不指示需要干預)輸注反應或過敏時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含使輸注速率降低50%或停止輸注直至症狀恢復。在一些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷1級(例如輕微短暫反應；不指示需要輸注中斷；不指示需要干預)輸注反應或過敏而中斷，則投與方法包含在個體症狀消退之後以反應之前50%的速率恢復且一旦耐受50%速率可增加至全速率。

【0222】 在某些實施例中，當個體經歷2級(例如，指示需要療法或輸注中斷但迅速對症狀治療起反應)輸注反應或過敏時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷2級(例如，指示需要療法或輸注中斷但迅速對症狀治療起反應)輸注反應或過敏而停止時，投與本文所揭示之表現抑制子之

方法可在持續觀測下以先前速率之50%重新開始。在一些實施例中，當前驅用藥之後重新開始之輸注速率下，個體經歷復發2級(例如，指示需要療法或輸注中斷但迅速對症狀治療起反應)輸注反應或過敏時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法中止(例如，永久地)。

【0223】 在某些實施例中，當個體經歷3級(例如，長期；初始改善之後症狀復發)或4級輸注反應或過敏時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法中止(例如永久地)。在某些實施例中，當個體經歷3級(例如，長期；初始改善之後症狀復發)或4級輸注反應或過敏時，在投與本文所揭示之表現抑制子之方法中止(例如永久地)之後，視需要向個體投與補充氧、流體及急救措施。

【0224】 在一些實施例中，當個體經歷2級(例如無痛水腫)輸注部位滲出時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止輸注(例如即刻)。在一些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷2級(例如無痛水腫)輸注部位滲出而中斷，則投與方法包含在確立遠離初始受影響部位之血管通路之後以全速率恢復。

【0225】 在某些實施例中，當個體經歷3級(例如伴隨相關症狀之紅斑)輸注部位滲出時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止輸注(例如即刻)。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷3級(例如伴隨相關症狀之紅斑)輸注部位滲出而中斷，則個體接受以下中之一或兩者：1)感染性疾病諮詢，及2)整形手術諮詢。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷3級(例如伴隨相關症狀之紅斑)輸注部位滲出而中斷，則可在消退至≤2級(例如無痛水腫)時恢復投與方法。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷3級(例如伴隨相關

症狀之紅斑)輸注部位滲出而中斷，則投與方法包含在確立遠離初始受影響部位之血管通路之後以先前速率之50%恢復，同時持續觀測。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷3級(例如伴隨相關症狀之紅斑)輸注部位滲出而中斷，則投與方法中止(例如永久地)。

【0226】 在某些實施例中，當個體經歷4級輸注部位滲出時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止輸注(例如即刻)，例如永久地。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷4級輸注部位滲出而中斷，則個體接受以下中之一或兩者：1)感染性疾病諮詢，及2)整形手術諮詢。

【0227】 在一些實施例中，當個體經歷1級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，個體接受眼科諮詢。在某些實施例中，當個體經歷1級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法繼續。

【0228】 在某些實施例中，當個體經歷2級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止輸注。在一些實施例中，當個體經歷2級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，個體接受緊急的眼科諮詢。在某些實施例中，當投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷2級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)而中斷時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在7天內及眼科諮詢下眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)消退至≤1級時劑量不減少地恢復投與。在某些實施例中，當投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷2級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)而中斷時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在大於7天但小於14天內及

眼科諮詢下眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)消退至<1級時劑量減少(例如下一較低劑量)地恢復投與。在一些實施例中，當投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷2級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)而中斷時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含當2級治療相關眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)對局部療法不起反應且在14天內不改善至≤1級時中止投與(例如永久地)。

【0229】 在某些實施例中，當個體經歷3級或4級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與(例如永久地)。在一些實施例中，當個體經歷3級或4級眼部不良事件(例如葡萄膜炎、眼痛、視力模糊)時，個體接受緊急的眼科諮詢。

【0230】 在一些實施例中，當個體經歷1級(例如症狀性；僅臨床或診斷性觀測；不指示需要干預)肺炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含繼續投與或停止投與。在一個實施例中，當個體經歷1級(例如症狀性；僅臨床或診斷性觀測；不指示需要干預)肺炎時，個體接受以下中之一或兩者：1)肺部諮詢，及2)肺部及感染檢查。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷1級(例如症狀性；僅臨床或診斷性觀測；不指示需要干預)肺炎而中斷，則投與本文所揭示之表現抑制子之方法可例如在放射照相改善跡象下恢復。

【0231】 在某些實施例中，當個體經歷2級(例如症狀性；指示需要醫療干預；限制重要日常生活活動(ADL))肺炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一個實施例中，當個體經歷2級(例如症狀性；指示需要醫療干預；限制重要ADL)肺炎時，個體接受以下中之一

或兩者：1)肺部諮詢，及2)肺部及感染檢查。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷1級(例如症狀性；僅臨床或診斷性觀測；不指示需要干預)肺炎而中斷，則投與本文所揭示之表現抑制子之方法可在消退至≤1級時恢復。在某些實施例中，若投與方法(例如IV輸注)由於個體經歷1級(例如症狀性；僅臨床或診斷性觀測；不指示需要干預)肺炎而中斷，則投與本文所揭示之表現抑制子之方法可以下一較低劑量恢復。

【0232】 在某些實施例中，當個體經歷3級(例如嚴重症狀；限制自理ADL；指示需要吸氧)或4級肺炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在一個實施例中，當個體經歷3級(例如嚴重症狀；限制自理ADL；指示需要吸氧)或4級肺炎時，個體接受以下中之一或兩者：1)肺部諮詢，及2)肺部及感染檢查。

【0233】 在一些實施例中，當個體經歷2級(例如症狀性，不需要干預)跛行時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在無改變之情況下繼續。

【0234】 在某些實施例中，當個體經歷3級或4級(例如失能性)跛行時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久中止。

【0235】 在一些實施例中，當個體經歷2級高血壓(例如，收縮BP 140至159 mmHg或舒張BP 90至99 mmHg (若先前在正常限值內(WNL))；所指示需要之基線醫療干預變化；復發或持久(≥24小時)；症狀性增加>20 mmHg (舒張)或增加至>140/90 mmHg；起始指示需要之單藥療法)高血壓時，可投與抗高血壓療法。在一些實施例中，當個體經歷2級高血壓(例如，收縮BP 140至159 mmHg或舒張BP 90至99 mmHg (若先前WNL)；所指示需要之基線醫療干預變化；復發或持久(≥24小時)；症狀性增加>20

mmHg (舒張)或增加至>140/90 mmHg；起始指示需要之單藥療法)高血壓時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在無改變之情況下繼續。

【0236】 在一些實施例中，當個體經歷3級(例如，收縮BP ≥160 mmHg或舒張BP ≥100 mmHg；指示需要醫療干預；指示需要超過一種藥物或比此前使用更密集之療法)高血壓時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若即使利用最佳高血壓療法，3級高血壓仍持續>7天，停止投與。在一些實施例中，當個體經歷3級(例如，收縮BP ≥160 mmHg或舒張BP ≥100 mmHg；指示需要醫療干預；指示需要超過一種藥物或比此前使用更密集之療法)高血壓時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法可在消退至≤2級時恢復。在一些實施例中，當個體經歷3級(例如，收縮BP ≥160 mmHg或舒張BP ≥100 mmHg；指示需要醫療干預；指示需要超過一種藥物或比此前使用更密集之療法)高血壓時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法可在較低劑量下恢復。

【0237】 在一些實施例中，當個體經歷4級高血壓時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久地停止投與。在一些實施例中，當個體經歷4級高血壓時，個體接受心臟病諮詢。

【0238】 在一些實施例中，當個體經歷2級(平均QTc 450至480 ms) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與，直至消退或≤1級或基線(例如在投與之前收集的ECG)。在某些實施例中，當個體經歷2級(平均QTc 450至480 ms) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法可在無改變之情況下恢復。

【0239】 在某些實施例中，當個體經歷3級(平均QTc 481至500 ms) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投

與。在一些實施例中，當個體經歷3級(平均QTc 481至500 ms) ECG QTc間期延長時，個體接受心臟病諮詢。在某些實施例中，當個體經歷3級(平均QTc 481至500 ms) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在≤7天內消退至≤1級或<30 ms相對於基線QTc差異時恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷3級(平均QTc 481至500 ms) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在較低劑量下恢復投與。

【0240】 在某些實施例中，當個體經歷4級(多形性心室心動過速(Torsade de pointes)；多形性心室性心搏過速；嚴重心律不整之病徵/症狀) ECG QTc間期延長時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷4級(多形性心室心動過速；多形性心室性心搏過速；嚴重心律不整之病徵/症狀) ECG QTc間期延長時，個體接受心臟病諮詢。

【0241】 在一些實施例中，當個體經歷2級或更高級別心肌炎或心臟缺血/梗塞時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級或更高級別心肌炎或心臟缺血/梗塞時，個體接受心臟病諮詢。

【0242】 在一些實施例中，當個體經歷任何級別之動脈血栓栓塞事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0243】 在一些實施例中，當個體經歷2級心血管病症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級心血管病症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級或基線時以較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級心

血管病症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若2級心血管病症不消退至≤1級或基線，永久地停止投與。

【0244】 在一些實施例中，當個體經歷3級或更高級別心血管病症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級心血管病症時，個體接受心臟病諮詢。

【0245】 在一些實施例中，當個體經歷腹瀉或結腸炎時，在腹部痙攣、稀糞或明顯腹瀉之首個跡象時向個體投與止瀉藥品。在一個實施例中，當個體經歷1級(例如相較於基線增加<4次大便/天；相較於基線造瘺輸出輕度增加)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在無改變之情況下繼續。

【0246】 在某些實施例中，當個體經歷2級(例如相較於基線增加4-6次大便/天；相較於基線造瘺輸出中度增加；限制重要ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如相較於基線增加4-6次大便/天；相較於基線造瘺輸出中度增加；限制重要ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時不改變劑量地恢復投與。

【0247】 在一些實施例中，當個體經歷3級(例如相較於基線增加≥7次大便/天；指示需要住院；相較於基線造瘺輸出重度增加；限制自理ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷3級(例如相較於基線增加≥7次大便/天；指示需要住院；相較於基線造瘺輸出重度增加；限制自理ADL)腹瀉或結腸炎時，個體接受GI諮詢。在某些實施例中，當個體經歷3級(例如相較於基線增加≥7次大便/天；指示需要住院；相較於基線造瘺輸出重度增

加；限制自理ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時不改變劑量地恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷3級(例如相較於基線增加≥7次大便/天；指示需要住院；相較於基線造瘺輸出重度增加；限制自理ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷3級(例如相較於基線增加≥7次大便/天；指示需要住院；相較於基線造瘺輸出重度增加；限制自理ADL)腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若3級腹瀉或結腸炎不消退至≤1級，永久停止投與。

【0248】 在一些實施例中，當個體經歷4級腹瀉或結腸炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷4級腹瀉或結腸炎時，個體接受GI諮詢。

【0249】 在一些實施例中，當個體經歷1級胃腸穿孔時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷1級胃腸穿孔時，個體接受以下中之一或兩者：1) GI諮詢，及2)一般手術諮詢。在某些實施例中，當個體經歷1級胃腸穿孔時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在1級胃腸穿孔消退時恢復投與。

【0250】 在一些實施例中，當個體經歷2、3或4級胃腸穿孔時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0251】 在一些實施例中，當個體經歷2級(例如，指示需要醫療干預)失血或出血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如，指示需要醫療干預)失血或出血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時不改變劑量

地恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如，指示需要醫療干預)失血或出血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如，指示需要醫療干預)失血或出血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若2級失血或出血不消退至≤1級，永久停止投與。

【0252】 在某些實施例中，當個體經歷3級(例如指示需要輸血)或4級失血或出血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0253】 在一些實施例中，當個體經歷2級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 3.0 - 5.0 × ULN；若基線異常，> 3.0 - 5.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 3.0 - 5.0 × ULN；若基線異常，> 3.0 - 5.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時在無改變之情況下恢復投與(例如在第一次或第二次出現時)。在某些實施例中，當個體經歷2級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 3.0 - 5.0 × ULN；若基線異常，> 3.0 - 5.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含以較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 3.0 - 5.0 × ULN；若基線異常，> 3.0 - 5.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在無改變之情況下恢復投與(例如在第三次出現時)。

【0254】 在某些實施例中，當個體經歷3級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 5.0 - 20.0 × ULN；若基線異常，> 5.0 - 20.0 ×基線)

時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 5.0 - 20.0 × ULN；若基線異常，> 5.0 - 20.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在7天內消退至≤1級或基線時以下一較低劑量恢復投與(例如，在第一次出現時)。在某些實施例中，當個體經歷第二次出現的3級AST及/或ALT升高(例如，若基線正常，> 5.0 - 20.0 × ULN；若基線異常，> 5.0 - 20.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0255】 在一些實施例中，當個體經歷4級AST及/或ALT升高(若基線正常，> 20.0 × ULN；若基線異常，> 20.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0256】 在一些實施例中，當個體經歷2級總膽紅素升高(例如若基線正常，> 1.5 - 3.0 × ULN；若基線異常，> 1.5 - 3.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級總膽紅素升高(例如若基線正常，> 1.5 - 3.0 × ULN；若基線異常，> 1.5 - 3.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量恢復投與(例如，在第一次出現時)。在某些實施例中，當個體經歷第二次出現的2級總膽紅素升高(例如若基線正常，> 1.5 - 3.0 × ULN；若基線異常，> 1.5 - 3.0 ×基線)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0257】 在某些實施例中，當個體經歷3級(例如若基線正常，> 3.0 - 10.0 × ULN；若基線異常，> 3.0 - 10.0 ×基線)或4級(若基線正常，> 10.0 × ULN；若基線異常，> 10.0 ×基線)總膽紅素升高時，投與本文所揭

示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0258】 在某些實施例中，若3級或4級高膽紅素血症僅歸因於間接(非結合)組分，且溶血作為病因已根據機構指南(例如，評述末梢血液塗片及結合球蛋白測定)被排除，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與，直至3級或4級高膽紅素血症消退至≤1級，且隨後視情況恢復投與。在某些實施例中，同時AST/ALT及總膽紅素升高之管理應基於兩者中級別更高者。

【0259】 在一些實施例中，當個體經歷3級無症狀澱粉酶及/或脂肪酶升高(例如> 5.0 ×正常上限(ULN)；與胰臟炎之症狀或臨床表現無關)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級無症狀澱粉酶及/或脂肪酶升高時，個體接受GI諮詢。在某些實施例中，當個體經歷3級無症狀澱粉酶及/或脂肪酶升高(例如> 5.0 ×正常上限(ULN)；與胰臟炎之症狀或臨床表現無關)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在14天內消退至≤2級時以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷3級無症狀澱粉酶及/或脂肪酶升高(例如> 5.0 ×正常上限(ULN)；與胰臟炎之症狀或臨床表現無關)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若3級無症狀澱粉酶及/或脂肪酶升高不在14天內消退至≤2級，永久停止投與。在某些實施例中，疑似經歷或經鑑別為經歷≥3級澱粉酶及/或脂肪酶之個體接受CT掃描或其他成像研究以在第一次出現1週內評估胰臟、肝臟及膽囊。

【0260】 在一些實施例中，當個體經歷2級(例如藉由放射性證據確認)胰臟炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如藉由放射性證據確認)胰臟炎時，個體

接受GI諮詢。在一些實施例中，當個體經歷2級(例如藉由放射性證據確認)胰臟炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至1級時以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級(例如藉由放射性證據確認)胰臟炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若2級胰臟炎不消退至1級，永久停止投與。

【0261】 在某些實施例中，當個體經歷3或4級胰臟炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3或4級胰臟炎時，個體接受GI諮詢。

【0262】 在一些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 ×基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 × 基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 ×基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含若2級血清肌酐不消退至1級，永久停止投與。

【0263】 在某些實施例中，當個體經歷3級血清肌酐(例如> 3.0 ×基線；> 3.0 - 6.0 × ULN)或4級血清肌酐(> 6.0 × ULN)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0264】 在一些實施例中，當個體經歷2級或3級肌肉骨胳時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級或3級肌肉骨胳時，個體接受風濕病諮詢。在一些實施例中，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級或3級肌肉骨胳時，投與本文所揭

示之表現抑制子之方法包含若2級或3級肌肉骨胳不消退至≤1級，永久停止投與。

【0265】 在某些實施例中，當個體經歷4級肌肉骨胳時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷4級肌肉骨胳時，個體接受風濕病諮詢。在一些實施例中，當個體經歷4級肌肉骨胳時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷4級肌肉骨胳時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在諮詢風濕病學家的情況下以下一較低劑量恢復投與。

【0266】 在一些實施例中，當個體經歷2級甲狀腺低能症或甲狀腺高能症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含不改變劑量地繼續投與。

【0267】 在某些實施例中，當個體經歷3級甲狀腺低能症或甲狀腺高能症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級甲狀腺低能症或甲狀腺高能症時，個體接受內分泌諮詢。在一些實施例中，當個體經歷3級甲狀腺低能症或甲狀腺高能症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時在適當管理的情況下不改變劑量地恢復投與。

【0268】 在一些實施例中，當個體經歷4級甲狀腺低能症或甲狀腺高能症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0269】 在一些實施例中，當個體經歷2級或3級內分泌病症(例如甲狀腺炎、甲狀腺低能症、垂體炎、胰島素缺乏型糖尿病、原發性腎上腺機能不全)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級或3級內分泌病症(例如甲狀腺炎、甲狀腺低

能症、垂體炎、胰島素缺乏型糖尿病、原發性腎上腺機能不全)時，個體接受內分泌諮詢。在一些實施例中，當個體經歷2級或3級內分泌病症(例如甲狀腺炎、甲狀腺低能症、垂體炎、胰島素缺乏型糖尿病、原發性腎上腺機能不全)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時在適當管理的情況下不改變劑量地恢復投與。

【0270】 在某些實施例中，當個體經歷4級內分泌病症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷4級內分泌病症時，個體接受內分泌諮詢。在一些實施例中，當個體經歷4級內分泌病症(例如腎上腺機能不全、ACTH缺乏或葡萄糖不耐)，該病症消退或分別用生理激素替代物(例如皮質類固醇或甲狀腺激素)或葡萄糖控制劑充分控制時，可繼續用本文所揭示之表現抑制子治療。

【0271】 在一些實施例中，當個體經歷1級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷1級神經學不良事件時，個體接受神經學諮詢。在某些實施例中，當個體疑似患有格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、腦炎、無菌性腦膜炎、橫向脊髓炎或周邊神經病變中之一或多者時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體疑似患有格-巴二氏症候群、腦炎、無菌性腦膜炎、橫向脊髓炎或周邊神經病變中之一或多者時，個體接受神經學諮詢。在某些實施例中，當個體經歷1級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含不改變劑量地繼續投與。在一些實施例中，當個體經歷1級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含且停止投與，該方法包含在不良事件消退時不改變劑量地恢復投與。

【0272】在某些實施例中，當個體經歷2級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷2級神經學不良事件時，個體接受神經學諮詢。在某些實施例中，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在回應於2級神經學不良事件停止投與之後，以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0273】在某些實施例中，當個體經歷3級或4級神經學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在一些實施例中，當個體經歷3級或4級神經學不良事件時，個體接受神經學諮詢。

【0274】在一些實施例中，當個體經歷1級皮膚學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含不改變劑量地繼續投與。在某些實施例中，當個體經歷1級皮膚學不良事件時，個體接受局部療法。

【0275】在某些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如，在第一次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含不改變劑量地繼續投與。在某些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如，在第一次出現時)，個體接受局部療法。在某些實施例中，當個體經歷在局部療法後7天內未消退之2級皮膚學不良事件時(例如，在第一次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如在第二次或第三次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如在第二次或第三次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量

恢復投與。在一些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如在第四次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0276】 在一些實施例中，當個體經歷3級皮膚學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級皮膚學不良事件時，個體接受局部療法及/或全身療法。在某些實施例中，當個體經歷2級皮膚學不良事件時(例如，在第一次出現時)，個體接受局部療法。在某些實施例中，當個體經歷3級皮膚學不良事件時，個體接受皮膚學諮詢。在一些實施例中，當個體經歷3級皮膚學不良事件時(例如，在第一或第二次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量恢復投與。在一些實施例中，當個體經歷3級皮膚學不良事件時(例如，在第三次出現時)，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0277】 在一些實施例中，當個體經歷4級皮膚學不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在一些實施例中，當個體經歷4級皮膚學不良事件時，個體接受皮膚學諮詢。

【0278】 在一些實施例中，當個體經歷1級或2級大皰性皮膚炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷1級或2級大皰性皮膚炎時，個體接受皮膚學諮詢。在某些實施例中，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含恢復投與。在某些實施例中，投與本文所揭示之表現抑制子之方法不包含恢復投與。

【0279】 在某些實施例中，當個體經歷3級或4級大皰性皮膚炎時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級或4級大皰性皮膚炎時，個體接受皮膚學諮詢。

【0280】 在一些實施例中，當個體經歷任何級別之史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson Syndrome，SJS)、萊氏症候群(Lyell syndrome)/中毒性表皮壞死溶解(TEN)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在某些實施例中，當個體經歷任何級別之史蒂芬斯-強森症候群(SJS)、萊氏症候群/中毒性表皮壞死溶解(TEN)時，個體接受皮膚學諮詢。

【0281】 在一些實施例中，當個體經歷3級或4級嗜中性球減少症(例如絕對嗜中性球計數(ANC))時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級或4級嗜中性球減少症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含3級或4級嗜中性球減少症在7天內消退至≤1級或基線時以下一較低劑量恢復投與。

【0282】 在一些實施例中，當個體經歷3級發熱性嗜中性球減少症(例如NC<1000/mm^3，伴隨單一溫度>38.3℃ (101°F)，或持續溫度≥38℃ (100.4°F)超過1小時)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級或4級嗜中性球減少症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含退燒及3級發熱性嗜中性球減少症(例如NC<1000/mm^3，伴隨單一溫度>38.3℃ (101°F)，或持續溫度≥38℃ (100.4°F)超過1小時)改善至≤1級或基線時以下一較低劑量恢復投與。

【0283】 在某些實施例中，當個體經歷4級發熱性嗜中性球減少症(例如其中個體經歷ANC<500/mm3，伴隨單一溫度>38.5℃ (101°F)，或持續溫度≥38℃ (100.4°F)超過1小時)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0284】 在一些實施例中，當個體經歷3級血小板減少症(例如<

50,000 - 25,000/mm^3)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在一些實施例中，當個體經歷3級血小板減少症(例如< 50,000 - 25,000/mm^3)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含3級血小板減少症(例如< 50,000 - 25,000/mm^3)消退至≤2級或基線時以下一較低劑量恢復投與。

【0285】 在某些實施例中，當個體經歷4級血小板減少症(例如< 25,000/mm^3)時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0286】 在一些實施例中，當個體經歷3級(<8.0 g/dL)或4級貧血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷3級(<8.0 g/dL)或4級貧血時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在≤7天內3級(<8.0 g/dL)或4級貧血消退至≤2級或基線時不改變劑量地恢復投與。

【0287】 在一些實施例中，當個體經歷任何級別之淋巴球減少症時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含不改變劑量地繼續投與。

【0288】 在一些實施例中，當個體經歷本文中未揭示之3級不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷本文中未揭示之3級不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含在不良事件消退至≤1級時，不改變劑量地恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷本文中未揭示之3級不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含以下一較低劑量恢復投與。

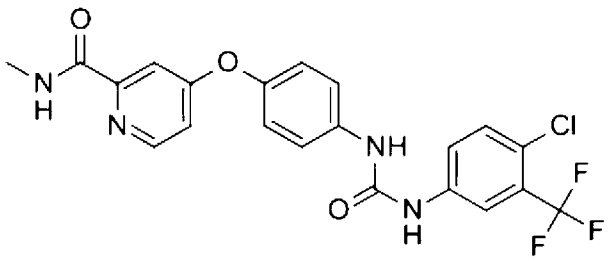
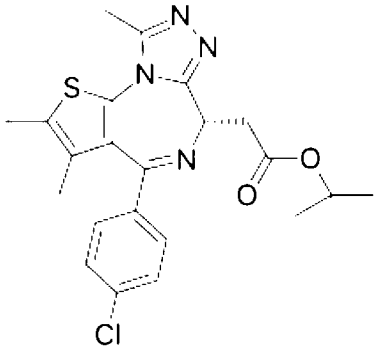
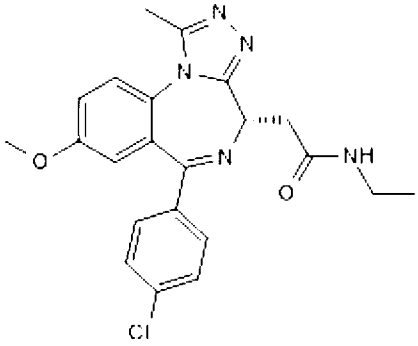
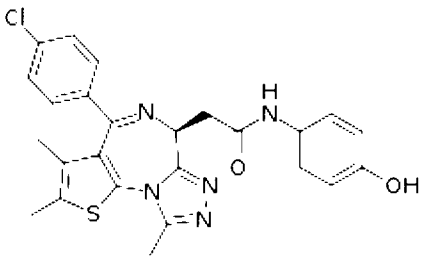
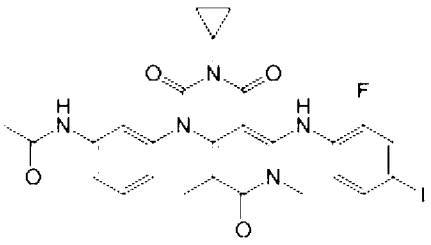
【0289】 在某些實施例中，當個體經歷本文中未揭示之4級不良事件時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在一些實

施例中，當個體經歷不與臨床後遺症相關且在其發作72小時內經適當管理之後得到校正的孤立4級電解質異常時，不需要停止投與。在一些實施例中，當個體經歷72小時內經適當管理之後不消退至≤1級的孤立4級電解質異常時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。在一些實施例中，當個體經歷與臨床後遺症相關的孤立4級電解質異常時，投與本文所揭示之表現抑制子之方法包含永久停止投與。

【0290】 一般技術者將認識到，可在選擇如本文所揭示之調節劑或調節劑之組合的劑量時考慮多種因素，諸如年齡、性別、體重、待治療之病症的嚴重程度，且投與之劑量及/或頻率可在療法過程期間增加或降低。劑量可視需要重複，在少至2至8次劑量之後觀測到腫瘤體積減小之跡象。與順鉑、索拉非尼或小分子比較物相比，本文所揭示之投藥劑量及時程對個體之整體體重顯示極小影響。本發明方法可包括每隔一定時間使用CT及/或PET/CT或MRI量測腫瘤反應。亦可監測腫瘤標記物的血液含量。需要時，可根據成像結果及/或標記物血液含量來調節劑量及/或投藥時程。

【0291】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可與一或多種選自以下的治療劑或方法組合投與，以治療疾病或病症：手術切除；酪胺酸激酶抑制劑(TKI)，例如索拉非尼；溴域抑制劑，例如BET抑制劑，例如JQ1，例如BET672，例如必納昔布；MEK抑制劑(例如曲美替尼)；正位肝臟移植、射頻消融、免疫療法、免疫檢查點加抗血管內皮生長因子組合療法、光動力療法(PDT)、雷射療法、近接療法、放射療法、經導管動脈化學或放射栓塞、立體定向放射療法、化學療法及/或全身化學療法。下表21揭示例示性治療劑。

表21：例如與本文所描述之表現抑制子一起用於組合療法的小分子化合物

索拉非尼	
JQ1	
BET762	
必納昔布	
曲美替尼	

【0292】 在一些實施例中，將在各劑量之表現抑制子之前(例如在開始輸注之前)向個體投與前驅用藥。在某些實施例中，前驅用藥在開始輸注之前至少60分鐘提供。在一些實施例中，前驅用藥係選自以下中之一或

多者：口服乙醯胺苯酚(例如500 mg)、靜脈內H1阻斷劑(例如苯海拉明50 mg，或等效物)及靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松(dexamethasone) 10 mg，或等效物)。在一些實施例中，靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松10 mg或等效物)在開始輸注之前至少60分鐘提供。

【0293】 在一些實施例中，當投與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB及治療劑兩者時，治療劑將在雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB輸注完成後至少1小時及至多24小時投與。

【0294】 在一些實施例中，當雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB及樂伐替尼在同一天投與時，樂伐替尼將在雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB輸注完成後至少1小時及至多24小時投與。

【0295】 在某些實施例中，治療劑包含樂伐替尼，且根據包含在既定時段內以既定時間間隔週期性投與的既定劑量之給藥方案投與。

【0296】 劑量可在既定範圍內。舉例而言，劑量可為約8 mg至約12 mg或約8 mg至約24 mg。

【0297】 劑量可為既定值。舉例而言，劑量可為約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg、約20 mg、約21 mg、約22 mg、約23 mg或約24 mg。

【0298】 劑量可為基於個體實際體重之既定值。舉例而言，劑量可為約8 mg，其中個體實際體重<60 kg。在一些實施例中，劑量可為12 mg，其中個體實際體重≥60 kg。

【0299】 劑量可以既定的時間間隔投與。舉例而言，劑量之間的時間間隔可為約1天、約2天、約3天或約4天。

【0300】 在某些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約8 mg至約12 mg (例如，約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg或約12 mg)每日一次投與。在某些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約8 mg投與，其中個體<60 kg。在一些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以8 mg每日一次投與，其中個體<60 kg。在一些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約12 mg投與，其中個體≥60 kg。在一些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以12 mg每日一次投與，其中個體≥60 kg。

【0301】 在一些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約18 mg每日一次投與。在某些實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約20 mg每日一次投與。在一個實施例中，治療劑包含樂伐替尼且以約24 mg每日一次投與。

【0302】 在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷1級或可耐受2級非血液毒性時，樂伐替尼之投與方法包含不改變劑量地繼續投與。在一些實施例中，2級毒性將由參與者及研究人員確定為可耐受的或不可耐受的。若確定2級毒性不可耐受，則研究藥物之劑量將在劑量中斷或不中斷之情況下減少。

【0303】 在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時(例如，第一次出現時)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至2級或3級非血液毒性消退至0-1級或基線。在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時，樂伐替尼之投與方法包含在2級或3級非血液毒性消退至0-1級或基線時以降低之劑量水平(例如降低1個劑量水平)恢復投與樂伐替尼。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時(例如，第二次或第三次出現時，例如相同

毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至2級或3級非血液毒性消退至0-1級或基線。在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時(例如，第二次或第三次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含在2級或3級非血液毒性(例如，第二次或第三次出現，例如相同毒性或新毒性)消退至0-1級或基線時以降低之劑量水平(例如降低1或多個劑量水平降低)恢復投與樂伐替尼。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時(例如第四次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至2級或3級非血液毒性消退至0-1級或基線。在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷2級或3級非血液毒性時(例如第四次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含在2級或3級非血液毒性(例如第四次出現，例如相同毒性或新毒性)消退至0-1級或基線時以降低之劑量水平(例如在諮詢之後)恢復投與樂伐替尼。在一些實施例中，2級毒性將由參與者及研究人員確定為可耐受的或不可耐受的。若確定2級非血液毒性不可耐受，則研究藥物之劑量將在劑量中斷或不中斷之情況下減少。對於3級毒性，中斷為必選的。在某些實施例中，肥胖個體不需要恢復至基線或1級體重減輕以恢復樂伐替尼之投與。在一些實施例中，接受樂伐替尼之個體應至少1週不經歷體重減輕，且個體應在較低劑量下開始且未來劑量減少應使用正常BMI。

【0304】 在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷4級非血液毒性時，樂伐替尼之投與方法包含停止投與。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷4級非血液毒性時，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，排除視為3級非血液毒性之不危及生命的實驗室異常。

【0305】在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷1級或可耐受2級血液毒性或蛋白尿時，樂伐替尼之投與方法包含不改變劑量地繼續投與。在一些實施例中，2級毒性將由參與者及研究人員確定為可耐受的或不可耐受的。若確定2級毒性不可耐受，則研究藥物之劑量將在劑量中斷或不中斷之情況下減少。

【0306】在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷3級血液毒性或蛋白尿時(例如，第一次出現時)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至血液毒性或蛋白尿消退至0-2級或基線。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷3級血液毒性或蛋白尿時(例如第二次出現、第三次出現或第四次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至血液毒性或蛋白尿消退至0-2級或基線，且樂伐替尼投藥在恢復投與時降低1個劑量水平。在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷3級血液毒性或蛋白尿時(例如第四次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與且個體在劑量改變之前接受諮詢。

【0307】在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷4級血液毒性或蛋白尿時(例如，第一次出現時)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至血液毒性或蛋白尿消退至0-2級或基線。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷4級血液毒性或蛋白尿時(例如第二次出現、第三次出現或第四次出現時，例如相同毒性或新毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與，直至血液毒性或蛋白尿消退至0-2級或基線，且樂伐替尼投藥在恢復投與時降低1個劑量水平。在一些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷4級血液毒性或蛋白尿時(例如第四次出現時，例如相同毒性或新

毒性)，樂伐替尼之投與方法包含停止投與且個體在劑量改變之前接受諮詢。

【0308】 在一些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 ×基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，樂伐替尼之投與方法包含停止投與。在某些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 ×基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，樂伐替尼之投與方法包含在消退至≤1級時以下一較低劑量恢復投與。在某些實施例中，當個體經歷2級血清肌酐(例如> 1.5 - 3.0 ×基線；> 1.5 - 3.0 × ULN)時，樂伐替尼之投與方法包含若2級血清肌酐不消退至1級，永久停止投與。

【0309】 在一些實施例中，不良事件級別不適用於例如基於熟習此項技術者之判斷，在臨床上不相關之異常臨床實驗室值(例如丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、γ-麩胺醯轉移酶(γ-GTP)值<10×正常上限(ULN)及鈉(Na))。在某些實施例中，當接受樂伐替尼之個體經歷≥3級澱粉酶及脂肪酶升高時，個體在繼續樂伐替尼投藥之前接受諮詢。

【0310】 在一些實施例中，本文所描述之治療方法包含對個體之腫瘤成像。在一些實施例中，進行例如利用對比或磁共振成像(MRI)之電腦斷層攝影(CT)掃描以對個體腫瘤成像。CT掃描可例如每6週(±1週)或每3個月(±3週)進行。在一些實施例中，個體反應對於HCC根據改良實體腫瘤反應評估準則(mRECIST)，或對於非HCC實體腫瘤藉由RECIST 1.1加以評估。在一些實施例中，基於相隔至少4週進行的2個腫瘤成像評估，認為個體達成完全反應(CR)。

【0311】 在一些實施例中，本文所描述之治療方法包含確定不良事件(包括SAE)之發生率或嚴重程度、實驗室異常、心電圖(ECG)變化、細

胞介素、C反應蛋白(CRP)及補體。在一些實施例中，本文所描述之治療方法包含收集血漿樣品、血液樣品或腫瘤活檢樣品。

【0312】 本發明之醫藥組合物可以治療有效量進行遞送。精確的治療有效量為就治療功效而言將在指定個體中產生最有效結果之組合物的量。此量將視多種因素而變化，該等因素包括但不限於治療性化合物之特徵(包括活性、藥物動力學、藥效學及生物可用性)、個體之生理狀況(包括年齡、性別、疾病類型及階段、一般身體狀況、對給定劑量之反應性及藥品類型)、調配物中之一或多種醫藥學上可接受之載劑的性質及/或投與途徑。

【0313】 在一些態樣中，本發明提供遞送治療劑的方法，其包含向個體投與如本文所描述之組合物，其中調節劑為治療劑且/或其中相對於治療劑不存在下的基因表現，治療劑的遞送引起基因表現發生變化。

【0314】 如本文之各種實施例中所提供之方法可用於本文所描述之任一些態樣中。在一些實施例中，一或多種組合物靶向特定細胞或一或多種特定組織。

【0315】 舉例而言，在一些實施例中，一或多種組合物靶向肝、上皮、結締組織、肌肉、生殖及/或神經組織或細胞。在一些實施例中，組合物靶向以下之細胞或組織：特定器官系統，例如心血管系統(心臟、血管結構)；消化系統(食道、胃、肝臟、膽囊、胰臟、腸、結腸、直腸及肛門)；內分泌系統(下視丘、腦垂腺、松果體或松果體腺、甲狀腺、副甲狀腺、腎上腺)；排泄系統(腎臟、輸尿管、膀胱)；淋巴系統(淋巴、淋巴結、淋巴管、扁桃體、腺樣體、胸腺、脾臟)；表皮系統(皮膚、毛髮、指甲)；肌肉系統(例如骨骼肌)；神經系統(腦、脊髓、神經)；生殖系統(卵

巢、子宮、乳腺、睪丸、輸精管、儲精囊、前列腺)；呼吸系統(咽、喉、氣管、支氣管、肺、橫膈膜)；骨骼系統(骨、軟骨)；及/或其組合。

【0316】 在一些實施例中，如本文所提供的醫藥組合物係全身性投與。

【0317】 在一些實施例中，投藥不為非經腸的且治療劑為非經腸治療劑。

【0318】 本文所提供之方法及組合物可包含藉由足以緩解疾病、病症及/或病狀之症狀的方案投與的醫藥組合物。在一些態樣中，本發明提供藉由投與如本文所描述之組合物來遞送治療劑的方法。

【0319】 本發明之醫藥用途可包括如本文所描述之組合物(例如調節劑，例如破壞劑)。

【0320】 在一些實施例中，相較於單獨的活性劑，本發明之醫藥組合物具有改良之PK/PD，例如提高之藥物動力學或藥效學，諸如改良之靶向、吸收或運輸(例如改良至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更高百分比)。在一些實施例中，相較於單獨的治療劑，醫藥組合物具有減少的非所需作用，諸如減少的向非目標位置之擴散、脫靶活性或有毒代謝(例如相較於單獨的活性劑，減少至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更高百分比)。在一些實施例中，相較於單獨的活性劑，組合物增加治療劑之功效及/或減少治療劑之毒性(例如至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%或更高百分比)。

【0321】 所調配的本文所描述之醫藥組合物可例如包括載劑，諸如醫藥載劑及/或聚合載劑，例如奈米粒子、脂質體或囊泡，且藉由已知方

法遞送至有需要之個體(例如人類或非人類農畜或家畜，例如牛、犬、貓、馬、禽)。此類方法包括轉染(例如脂質介導之轉染、陽離子型聚合物、磷酸鈣)；電穿孔或膜破壞(例如核轉染)及病毒遞送(例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒、AAV)之其他方法。遞送方法亦描述於例如Gori等人，Delivery and Specificity of CRISPR/Cas9 Genome Editing Technologies for Human Gene Therapy. Human Gene Therapy. 2015年7月, 26(7): 443-451. Doi:10.1089/hum.2015.074；及Zuris等人Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing in vitro and in vivo. Nat Biotechnol. 2014年10月30日;33(1):73-80中。

【0322】

脂質奈米粒子

如本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統可使用包括粒子的任何生物學遞送系統/調配物(例如奈米粒子遞送系統)遞送。奈米粒子包括尺寸(例如直徑)大小在約1與約1000奈米之間、約1與約500奈米之間、約1與約100 nm之間、約30 nm與約200 nm之間、約50 nm與約300 nm之間、約75 nm與約200 nm之間、約100 nm與約200 nm之間及其間任何範圍之間之粒子。奈米粒子具有奈米級尺寸之複合結構。在一些實施例中，奈米粒子通常為球形的，但取決於奈米粒子組合物，不同形態為可能的。與奈米粒子外部環境接觸的奈米粒子部分通常鑑別為奈米粒子之表面。在一些實施例中，奈米粒子具有25 nm與200 nm之間的最大尺寸範圍。如本文所描述之奈米粒子包含可以任何形式提供的遞送系統，包括但不限於固體、半固體、乳液或膠態奈米粒子。奈米粒子遞送系統可包括但不限於基於脂質之

系統、脂質體、微胞、小胞、胞外體或基因槍。在一個實施例中，奈米粒子為脂質奈米粒子(LNP)。在一些實施例中，LNP為包含複數個脂質分子之粒子，該等脂質分子彼此藉由分子間力以實體方式結合。

【0323】 在一些實施例中，LNP可包含多種組分，例如3至4種組分。在一個實施例中，表現抑制子或包含該表現抑制子的醫藥組合物(或編碼其的核酸，或包含該表現抑制子核酸的醫藥組合物)囊封於LNP中。在一個實施例中，表現抑制系統或包含該表現抑制系統(或編碼其之核酸，或包含該表現抑制系統核酸之醫藥組合物)的醫藥組合物囊封於LNP中。在一些實施例中，編碼第一表現抑制子的核酸與編碼第二表現抑制子的核酸存在於同一LNP中。在一些實施例中，編碼第一表現抑制子的核酸與編碼第二表現抑制子的核酸存在於不同LNP中。可根據Rosin等人，Molecular Therapy, 第19卷, 第12期, 第1286-2200頁, 2011年12月)使用及/或調適LNP製備及調節劑囊封。在一些實施例中，本文所揭示之脂質奈米粒子組合物可用於mRNA所編碼之蛋白質的表現。在一些實施例中，核酸當存在於脂質奈米粒子中時，在水溶液中抵抗核酸酶的降解作用。

【0324】 在一些實施例中，LNP中之生物分子(例如核酸)係在水性環境中。在一些實施例中，LNP中之生物分子(例如核酸)係在疏水性環境中。

【0325】 在一些實施例中，LNP調配物可包括CCD脂質、中性脂質及/或輔助脂質。在一些實施例中，LNP調配物包含可離子化脂質。在一些實施例中，可離子化脂質可為陽離子脂質、可離子化陽離子脂質，或可容易質子化的含胺脂質。在一些實施例中，脂質為陽離子脂質，視pH而定，其可以帶正電或中性形式存在。在一些實施例中，陽離子脂質為能夠

在例如生理條件下帶正電之脂質。在一些實施例中，脂質粒子包含陽離子脂質與以下中之一或多者的調配物：中性脂質、可離子化含胺脂質、可生物降解的炔烴脂質、類固醇、包括多元不飽和脂質之磷脂、結構性脂質(例如固醇)、PEG、膽固醇及聚合物結合脂質。

【0326】 在一些實施例中，LNP調配物(例如MC3及/或SSOP)包括膽固醇、PEG及/或輔助脂質。LNP可為例如在一些實施例中實質上呈球形的微球體(包括單層及多層囊泡、層狀相脂質雙層)。

【0327】 在一些實施例中，LNP可包含水性核心，例如包含編碼如本文所揭示之表現抑制子或系統的核酸。在本發明之一些實施例中，LNP調配物之運載物包括至少一種嚮導RNA。在一些實施例中，運載物(例如編碼如本文所揭示之表現抑制子或系統的核酸)可吸附至LNP (例如包含陽離子脂質的LNP)的表面。在一些實施例中，運載物(例如編碼如本文所揭示之表現抑制子或系統的核酸)可與LNP結合。在一些實施例中，運載物(例如編碼如本文所揭示之表現抑制子或系統的核酸)可囊封(例如完全地囊封及/或部分地囊封)於LNP中。

【0328】 在一些實施例中，包含運載物的LNP可針對全身遞送來投與，例如遞送治療有效劑量的運載物，從而可使得活性劑在生物體內廣泛暴露。脂質奈米粒子的全身遞送可藉由此項技術中已知的任何方式達成，包括例如靜脈內、動脈內、皮下及腹膜內遞送。在一些實施例中，脂質奈米粒子的全身遞送係藉由靜脈內遞送達成。在一些實施例中，包含運載物的LNP可針對局部遞送來投與，例如將活性劑直接遞送至生物體內的目標部位。在一些實施例中，LNP可局部遞送至疾病部位(例如腫瘤)、其他目標部位(例如發炎部位)，或遞送至目標器官，例如肝臟、肺、胃、結腸、

胰臟、子宮、乳房、淋巴結及其類似器官。在一些實施例中，如本文所揭示之LNP可局部遞送至特定細胞，例如肝細胞、星形細胞、庫弗細胞(Kupffer cell)、內皮細胞、肺泡細胞及/或上皮細胞。在一些實施例中，如本文所揭示之LNP可局部遞送至特定腫瘤部位，例如皮下、正位。

【0329】 LNP可作為分散相調配於乳液、微胞中，或作為內相調配於懸浮液中。在一些實施例中，LNP為可生物降解的。在一些實施例中，LNP在治療有效劑量下、在活體內不能累積至細胞毒性含量或產生毒性。在一些實施例中，LNP在治療有效劑量下重複投與之後，在活體內不能累積至細胞毒性含量或產生毒性。在一些實施例中，LNP在治療有效劑量下不產生導致實質性副作用的先天性免疫反應。

【0330】 在一些實施例中，所用LNP包含式4-(二甲胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯或ssPalmO-苯基-P4C2 (ssPalmO-Phe，SS-OP)。在一些實施例中，LNP調配物包含式4-(二甲胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)、1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DOPC)、膽固醇、1,2-二肉豆蔻醯基-rac-甘油基-3-甲氧基聚乙二醇-2000 (PEG2k-DMG)，例如MC3 LNP或ssPalmO-苯基-P4C2 (ssPalmO-Phe，SS-OP)、1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷酸膽鹼(DOPC)、膽固醇、1,2-二肉豆蔻醯基-rac-甘油基-3-甲氧基聚乙二醇-2000 (PEG2k-DMG)，例如SSOP-LNP。

【0331】 脂質體為球狀囊泡結構，其由包圍內部水性隔室之單層或多層脂質雙層及相對不可滲透之外部親脂性磷脂雙層構成。脂質體可為陰離子、中性或陽離子型。脂質體為生物相容性的，無毒性，可遞送親水性及親脂性藥物分子，保護其運載物免被血漿酶降解，且跨越生物膜及血腦

障壁(BBB)轉運其載荷(關於評述，參見例如Spuch及Navarro, Journal of Drug Delivery, 第2011卷, 文章ID 469679, 第12頁, 2011. Doi:10.1155/2011/469679)。

【0332】 囊泡可由若干種不同類型的脂質製成；然而，磷脂最常用於產生脂質體作為藥物載劑。囊泡可包含但不限於DOTMA、DOTAP、DOTIM、DDAB，其單獨或連同膽固醇一起產生DOTMA及膽固醇、DOTAP及膽固醇、DOTIM及膽固醇以及DDAB及膽固醇。用於製備多層囊泡脂質之方法係已知的(參見例如美國專利第6,693,086號，其關於多層囊泡脂質製備之教示內容以引用的方式併入本文中)。雖然當脂質膜與水性溶液混合時，囊泡形成可為自發的，但其亦可藉由使用均質機、超音波發生器或擠出設備以振盪形式施加力來加快(關於綜述，參見例如Spuch及Navarro, Journal of Drug Delivery, 第2011卷, 文章ID 469679, 第12頁, 2011. Doi:10.1155/2011/469679)。擠出之脂質可藉由經大小遞減之過濾器擠出來製備，如Templeton等人，Nature Biotech, 15:647-652, 1997中所述，該文獻中關於擠出脂質製備之教示內容以引用的方式併入本文中。

【0333】 本文所提供之方法及組合物可包含藉由足以緩解疾病、病症及/或病狀之症狀的方案投與的醫藥組合物。在一些態樣中，本發明提供藉由投與如本文所描述之組合物來遞送治療劑的方法。

【0334】

用途

本發明進一步關於本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統之用途。此外，在一些實施例中，所提供的此類技術可用於達成例如細胞中之目標基因(例如MYC)表現的調節，例如抑制，例如能夠控制目標基因，例

如控制MYC活性、遞送及基因表現頻率。在一些實施例中，細胞為哺乳動物(例如人類)細胞。在一些實施例中，細胞為體細胞。在一些實施例中，細胞為初代細胞。舉例而言，在一些實施例中，細胞為哺乳動物體細胞。在一些實施例中，哺乳動物體細胞為初代細胞。在一些實施例中，哺乳動物體細胞為非胚胎細胞。

【0335】 在一些實施例中，本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統可用於治療有需要個體之癌症。在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤、繼發性肝癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、腺癌、小細胞肺癌(SCLC)、大細胞(未分化)癌瘤、三陰性乳癌、胃腺癌、子宮內膜癌或胰臟癌。在一些實施例中，癌症為轉移性、晚期的(已知與MYC致癌基因相關之不可切除或復發性實體腫瘤類型(例如包括但不限於肝細胞癌(HCC)、膀胱癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌、子宮內膜癌、胃癌、食道癌、肝膽癌、結腸直腸癌及神經母細胞瘤)，該癌症已在標準照護療法下進展、在其後復發、難以用其治療或對其不耐受，或不存在替代治療。

【0336】 在一些實施例中，患有癌症(例如本文所描述之癌症)之個體已在至少1種先前全身性療法下進展、在其後復發、難以用其治療或對其不耐受。在某些實施例中，個體不存在可用標準照護療法。

【0337】 在某些實施例中，個體具有至少1個根據RECIST 1.1之可量測病變。

【0338】 在一些實施例中，個體包含0或1之東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)活動狀態，其中0級=活動能力完全正常，能夠毫無限制地從事所有疾病前行為；1級=劇烈的體力活

動受限制，但能走動，且能夠從事輕型或久坐性質之工作，例如輕體力家務或辦公室工作；2級=能走動且能夠完全自理，但無法從事任何工作活動，及/或超過50%之清醒時間能起床走動；3級=僅能有限地自理，及/或超過50%之清醒時間受限於床或椅；4級=完全失能，及/或無法進行任何自理，及/或完全受限於床或椅；5級=死亡。

【0339】 在一些實施例中，個體之預測壽命預期小於3個月(例如小於2個月、小於1個月、小於25天、小於20天、小於10天)。

【0340】 在一些實施例中，個體在至少28天內未接受化學療法或免疫療法、進行手術或接受局部療法(TACE、TAE、HAI、放射、放射栓塞或消融)。在某些實施例中，個體已自與先前治療相關之任何毒性恢復。在一些實施例中，個體已自與先前療法相關的任何毒性恢復至≤1級或基線。

【0341】 在某些實施例中，個體患有或已鑑別為患有慢性B型肝炎，且必須已接受針對B型肝炎病毒(HBV)之抗病毒療法持續至少12週，且HBV病毒負荷必須在研究藥物之第一次給藥之前<500 IU/mL。在一些實施例中，病毒負荷<500 IU/mL之進行積極HBV療法之個體將在整個治療中繼續利用相同療法。

【0342】 在一些實施例中，患有或鑑別為患有C型肝炎病毒(HCV)之個體未接受抗C型肝炎療法。在某些實施例中，患有或鑑別為患有HCV之個體已接受抗C型肝炎療法，但未實現血清轉化。

【0343】 在某些實施例中，患有或鑑別為患有HBV/HCV共感染之個體必須滿足B型肝炎之治療及病毒負荷要求(例如必須已接受針對B型肝炎病毒(HBV)之抗病毒療法持續至少12週，且HBV病毒負荷必須在研究

藥物之第一次給藥之前<500 IU/mL)。

【0344】 在一些實施例中，個體具有充分器官功能。在一些實施例中，充分器官功能包括但不限於：

a. 絕對嗜中性球計數(ANC) ≥ 1500/mm3；

b. 在研究藥物之第一次給藥7天內無輸血或紅血球生成素下，血紅素 ≥ 8.5 g/dL；

c. 無輸血下，血小板計數≥ 75,000/mm3；

d. 總膽紅素≤ 1.5 mg/dL及/或≤ 2.0 mg/dL；

e. AST及ALT ≤ 3 × ULN及/或≤ 5 ×ULN；

f. 國際標準化比值(INR)≤1.5；

g. 按照改良膳食腎病(MDRD)方程式(例如GFR (mL/min/1.73 m2) = 175 × (Scr)-1.154 × (年齡)-0.203 × (若女性，0.742) × (若非裔美國黑人，1.212) (Levey等人A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*, 150: 604-12 (2009)))，估算腎小球濾過率(eGFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m2。

【0345】 在一些實施例中，個體患有HCC。在某些實施例中，HCC已以放射照相、組織學或細胞學方式確認。在一些實施例中，HCC為不適合於局部療法、難以用局部療法治療及/或不適合於治癒性治療之BCLC B期(中間狀態)或C期(晚期)。在某些實施例中，個體患有神經營養性酪胺酸受體激酶(NTRK)融合陽性的HCC。在一些實施例中，患有NTRK-HCC之個體已在NTRK導向療法下進展、在其後復發、難以用其治療或對其不耐受。在某些實施例中，個體患有肝硬化(例如潛在肝硬化)。在一些實施例中，肝硬化(例如潛在肝硬化)得到良好補償(例如C-P A類：評分5-6)。

在某些實施例中，個體無肝性腦病跡象(例如在投與表現抑制子或表現抑制系統7天內確認)。

【0346】 在一些實施例中，個體已接受HCC之至少一種但不超過3種先前全身性療法，無可用的後續標準照護療法。在某些實施例中，個體已知為NTRK融合陽性。

【0347】 在一些實施例中，個體具有在正常限度內之總三碘甲狀腺素(T3)或游離T3及游離甲狀腺素(T4)。在一些實施例中，個體患有經甲狀腺替代療法良好控制之預先存在的甲狀腺低能症。

【0348】 在一些實施例中，個體不患有一或多種排除個體使用本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統治療的病狀。在某一實施例中，個體不具有中樞神經系統(CNS)轉移或癌性腦膜炎之病史。在某些實施例中，個體不具有CNS轉移或癌性腦膜炎之病史。在某些實施例中，個體具有CNS轉移或癌性腦膜炎病史且已完成局部療法，且在投與本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前至少4週(例如至少4週、至少5週、至少6週或更多)中止使用皮質類固醇。在一些實施例中，個體在最近3年內(例如，在最近2.5年內、在最近2年內、在最近1.5年內、在最近1年內或在最近0.5年內)不具有其他惡性病的病史。

【0349】 在一些實施例中，個體不具有非黑色素瘤皮膚癌(鱗狀或基底細胞)、乳或子宮頸原位癌之病史。在一些實施例中，個體具有已得到充分治療的非黑色素瘤皮膚癌(鱗狀或基底細胞)、乳或子宮頸原位癌之病史。

【0350】 在一些實施例中，個體正在接受針對此前治療之非HCC癌症的抗癌激素療法。

【0351】 在某些實施例中，個體在投與第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前14天內不患有需要全身性療法之活動性未得到控制的細菌、病毒或真菌感染，或活動性COVID-19感染。在某些實施例中，個體在投與第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前14天內SARS-CoV2測試未呈陽性。

【0352】 在一些實施例中，個體不具有或尚未鑑別為具有人類免疫缺乏病毒(HIV)。在某些實施例中，個體不具有先前實體器官移植之病史。在某些實施例中，個體不具有造血幹細胞移植(HSCT)之病史。

【0353】 在某些實施例中，個體不具有在過去6個月內>II類紐約心臟協會(New York Heart Association，NYHA)之充血性心臟衰竭、活動性冠狀動脈疾病(心肌梗塞、不穩定絞痛症、冠狀動脈繞道移植[CABG]或經皮管內冠狀血管成形術[PTCA])、需要治療之心室心律不整、未得到控制的高血壓(收縮血壓>160 mmHg及/或舒張血壓>100 mmHg)之病史或高血壓危象病史。在某些實施例中，個體不具有>450 ms (男性)或>470 ms (女性)之QTc間期。在某些實施例中，個體具有≤450 ms (男性)或≤470 ms (女性)之QTc間期。

【0354】 在某些實施例中，個體尚未接受先前的靶向MYC之療法(例如MYC啟動子溴域抑制劑、MYC mRNA降解療法、MC蛋白酶體降解靶向療法，及特異性抑制MYC之轉錄、轉譯或生物合成之療法)。

【0355】 在某些實施例中，個體患有或鑑別為患有HCC，且個體不患有/具有或已鑑別為不患有/具有a)混合組織學膽管癌及HCC或纖維板層變體HCC；b)具有以下中之一或多者(例如一者、兩者或全部)之成像發現：i) ≥50%肝佔據率之肝細胞癌，ii)清晰膽管內侵襲，iii) Vp4門靜脈侵

襲(例如涉及門靜脈之主幹的血栓)；c)體檢時臨床上明顯的腹水；d)在過去3個月內需要放液穿刺術之腹水病史；e)在過去3個月內之食道或胃靜脈曲張出血；f)在過去3個月內的肝性腦病病史。在某些實施例中，個體不接受或服用利福昔明(rifaximin)或乳酮糖以控制肝性腦病。

【0356】 在一些實施例中，個體在投與第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統30天內未接受活毒疫苗。在一些實施例中，個體在投與第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統14天內未接受mRNA疫苗。

【0357】 在某些實施例中，個體不患有需要全身性治療之活動性自體免疫疾病。在某些實施例中，患有或鑑別為患有需要替代療法之自體免疫甲狀腺低能症、糖尿病、垂體或腎上腺機能不全的個體可入選。

【0358】 在一些實施例中，個體不具有導致療法中止之對單株抗體之過敏反應/過敏性之病史。

【0359】 在一些實施例中，個體先前未接受樂伐替尼。在某些實施例中，個體不具有或尚未鑑別為具有對樂伐替尼之任何組分之過敏性。在一些實施例中，個體不具有可影響吸收，例如樂伐替尼之吸收的胃腸吸收障礙或手術切除。在某些實施例中，個體在第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前14天內未接受用強力CYP3A4誘導劑治療。在某些實施例中，個體尚未接受(例如在第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前10天內)或當前不在接受用於治療目的之全劑量抗凝血劑之使用。在某些實施例中，若個體國際標準化比值(INR)≤2.0，個體可接受預防性抗凝(例如針對靜脈進入效能)。在某些實施例中，個體最近尚未接受(例如在1天至28天之間)或同時接受抗血小板藥物。在一些實

施例中，個體不具有不癒合創傷或潰瘍。

【0360】 在一些實施例中，個體先前未接受索拉非尼。在某些實施例中，個體不具有或尚未鑑別為具有對索拉非尼之任何組分之過敏性。在一些實施例中，個體不具有可影響吸收，例如索拉非尼之吸收的胃腸吸收障礙或手術切除。在某些實施例中，個體在第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前14天內未接受用強力CYP3A4誘導劑治療。在某些實施例中，個體尚未接受(例如在第一劑量之本文所描述之表現抑制子或表現抑制系統之前10天內)或當前不在接受用於治療目的之全劑量抗凝血劑之使用。在某些實施例中，若個體國際標準化比值(INR)≤2.0，個體可接受預防性抗凝(例如針對靜脈進入效能)。在某些實施例中，個體最近尚未接受(例如在1天至28天之間)或同時接受抗血小板藥物。在一些實施例中，個體不具有不癒合創傷或潰瘍。

【0361】 在某些實施例中，接受本文所描述之療法之個體不經歷以下中之一或多者：

i) 任何5級血液學不良事件(AE)；

ii) ≥7天之4級嗜中性球減少症及血小板減少症；

iii) 持續超過48小時之3級+發熱性嗜中性球減少症；或

iv) 與需要輸血之出血/失血相關的3級+血小板減少症。

【0362】 在一些實施例中，接受本文所描述之療法之個體不經歷以下中之一或多者：

i)在提供局部療法後7天內不改善至1級或需要全身性治療之2級眼痛或視力降低；

ii) 在提供皮質類固醇後7天內不改善至1級的2級肺炎；

iii) 2級心肌炎；

iv) 任何4級或5級非血液學AE；

v)持續>72小時之3級非實驗室值毒性(不包括由醫療干預控制之噁心、嘔吐、腹瀉及/或皮膚毒性、疲乏、發熱或發冷)；

vi) 未藉由藥品控制之3級高血壓；

vii) 2級胃腸(GI)道穿孔；

viii) 需要手術干預之3級創傷開裂；

ix) 3級血栓栓塞事件；

x)需要醫療干預或住院之任何3級非血液學實驗室值；

xi) 天冬胺酸轉胺酶(AST)/丙胺酸轉胺酶(ALT) > 10 ×正常上限(ULN)；或

xii) 3級肝衰竭。

【0363】 在一些實施例中，接受本文所描述之療法之個體接受以下中之一或多者：1)開始療法之前的腫瘤評估；2)每6週(±1週)，例如第一年；及3)每3個月(±3週)，例如開始治療之後1年開始，直至疾病進展。

【0364】 在某些實施例中，針對療法之PK/PD，例如藥物動力學或藥效學，分析接受或預期接受本文所描述之療法的個體。在一些實施例中，個體之基線AFP含量<400 ng/mL。在某些實施例中，個體之基線AFP含量≥400 ng/mL。

【0365】 在一些實施例中，接受或預期接受本文中所描述之療法的個體患有或鑑別為患有由HBV引起之HCC。在一些實施例中，接受或預期接受本文中所描述之療法的個體患有或鑑別為患有由HCV引起之HCC。

【0366】 在一些實施例中，在用本文所描述之療法治療之後，個體

經歷歐洲癌症研究與治療組織(European Organisation for Research and Treatment of Cancer，EORTC) QLC-C30或EORTC QLQ-HCC18評分之改善。

【0367】 在一些實施例中，個體不產生可偵測含量之抗藥物抗體。

【0368】

組合療法

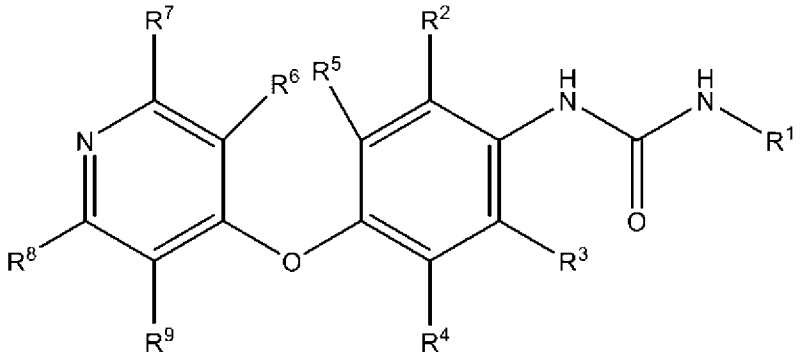
本發明提供例如包含本文所描述之表現抑制子及激酶抑制劑之組合療法。

【0369】 在一些實施例中，本發明提供例如包含以全文引用之方式併入本文中之國際申請案第PCT/US2023/068,894號中所描述之表現抑制子及激酶抑制劑的組合療法。

【0370】 在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與：

(1)編碼本文所描述之表現抑制子的核酸(例如RNA，例如mRNA)，及

(2)具有式(I)之通式結構之化合物：



其中：

R^1為烷基、環烷基或芳基；

R^2為鹵基、烷基或H；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

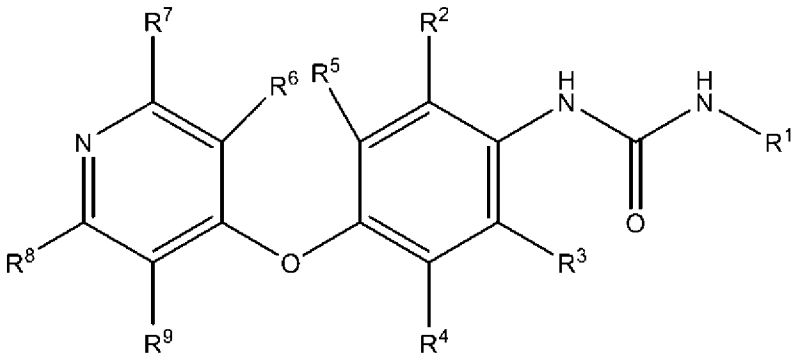
R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0371】 在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與：

(1)編碼本文所描述之表現抑制子的核酸(例如RNA，例如mRNA)，及

(2)具有式(I)之通式結構之化合物：



(式I)

其中：

R^1為烷基或環烷基；

R^2為鹵基、烷基或H；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

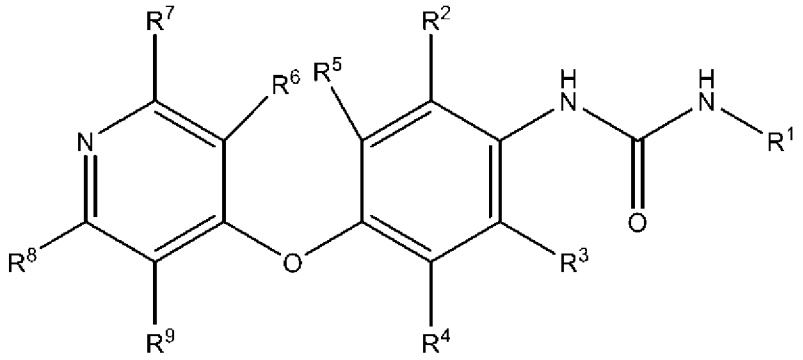
R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環，或R^8 = CH_3NHCO-且R^9 = H；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0372】 在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與：

(1)編碼本文所描述之表現抑制子的核酸(例如RNA，例如mRNA)，及

(2)具有式(I)之通式結構之化合物：



(式I)

其中：

R^1為烷基、環烷基或芳基；

R^2為鹵基；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環，或R^8 = CH_3NHCO-且R^9 = H；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

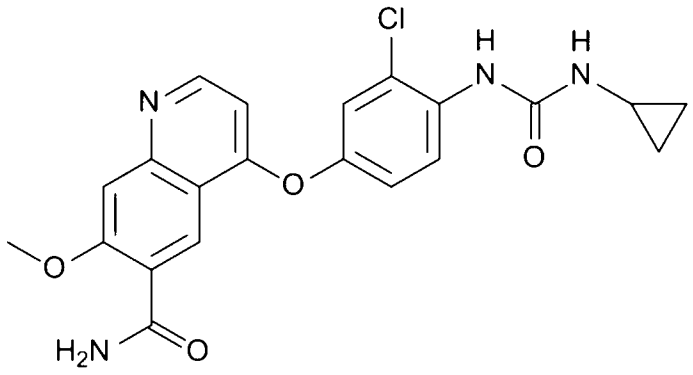
【0373】 在一些實施例中，R^1為烷基或環烷基，在一些實施例中，R^1=環丙烷。

【0374】 在一些實施例中，R^2為鹵基。在一些實施例中，R^2=Cl。

【0375】 在一些實施例中，R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自為H。

【0376】 在一些實施例中，該經取代之芳族環為經取代之苯環。

【0377】 在一些實施例中，式(I)化合物包含：



，

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0378】 在一些實施例中，式(I)化合物包含樂伐替尼。

【0379】 在一些實施例中，經口投與式(I)化合物。在一些實施例中，該式(I)化合物係以6至10 (例如約8)或10至14 (例如約12) mg/天之劑量投與。

【0380】 在一些實施例中，該式(I)化合物特異性抑制VEGFR1-3之激酶活性。

【0381】 在一些實施例中，投與組合療法引起個體腫瘤中之血管內皮增殖減少。

【0382】 在一些實施例中，個體之癌細胞能夠經歷細胞凋亡。在一些實施例中，個體之癌細胞具有功能性細胞凋亡路徑。

【0383】 在一些實施例中，該式(I)化合物係在編碼該表現抑制子之該核酸之前投與。在一些實施例中，該式(I)化合物係在編碼該表現抑制子之該核酸之後投與。在一些實施例中，該式(I)化合物係與編碼該表現抑制子之該核酸同時投與。

【0384】 在一些實施例中，激酶抑制劑包含VEGFR1-3抑制劑。在某些實施例中，VEGFR1-3抑制劑包含樂伐替尼(CAS登記號：417716-92-8)。樂伐替尼之替代性名稱為LENVIMA®、E-7080及ER-203492-

00。

【0385】在一些實施例中，激酶抑制劑包含酪胺酸激酶抑制劑(TKI)。在某些實施例中，TKI為索拉非尼。

【0386】在一些實施例中，激酶抑制劑包含ERK抑制劑。在某些實施例中，ERK抑制劑包含優立替尼(CAS登記號：1956366-10-1)。優立替尼之替代性名稱為BVD-523及VRT-72271。

【0387】在一些實施例中，激酶抑制劑包含AKT抑制劑。在某些實施例中，AKT抑制劑為異位AKT抑制劑。在某些實施例中，AKT抑制劑係選自MK-2206、ARQ092或TAS-117中之一或多者。在一些實施例中，AKT抑制劑包含MK-2206 (CAS登記號：1032350-13-2)。在某些實施例中，AKT抑制劑為ARQ092，替代地被稱為米拉替布(Miransertib) (CAS登記號：1313881-70-7)。在一些實施例中，AKT抑制劑為TAS-117 (CAS登記號：1402602-94-1)。

【0388】在一些實施例中，激酶抑制劑包含MEK抑制劑。在某些實施例中，MEK抑制劑包含曲美替尼(CAS登記號：871700-17-3)。曲美替尼之替代性名稱為GSK1120212及JTP-74057。在某些實施例中，MEK抑制劑包含考比替尼(CAS登記號：934660-93-2)。考比替尼之替代性名稱為GDC-0973、RG-7420及XL518。

【0389】在某些實施例中，激酶抑制劑為表皮成長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶抑制劑。在一些實施例中，EGFR抑制劑係選自厄洛替尼、阿法替尼、吉非替尼及奧希替尼中之一或多者。在某些實施例中，EGFR TKI為奧希替尼(CAS登記號：1421373-65-0)。奧希替尼之替代性名稱為AZD9291及莫瑞替尼(mereletinib)。在一些實施例中，EGFR抑制劑為厄

洛替尼(CAS登記號：183321-74-6)。厄洛替尼之替代性名稱為NSC 718781。在一些實施例中，EGFR抑制劑為阿法替尼(CAS登記號：850140-72-6)。阿法替尼之替代性名稱為BIBW 2992。在一些實施例中，EGFR抑制劑為吉非替尼(CAS登記號：184475-35-2)。

【0390】

調節基因表現

本發明進一步部分地關於一種調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現的方法，該方法包含：提供本文所描述之表現抑制子(或編碼其的核酸，或包含該表現抑制子核酸的醫藥組合物)或表現抑制系統(或編碼其的核酸，或包含該表現抑制系統或核酸的醫藥組合物)，以及使目標基因(例如MYC)及/或可操作地連接的轉錄控制元件與表現抑制子或表現抑制系統接觸。在一些實施例中，調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現包含：相較於參考值(例如目標基因(例如MYC)在表現抑制子或表現抑制系統缺乏情況下的轉錄)，調節目標基因(例如MYC)的轉錄。在一些實施例中，離體使用調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現的方法，例如針對來自個體(例如哺乳動物個體，例如人類個體)之細胞使用。在一些實施例中，活體內使用調節(例如減少)目標基因(例如MYC)表現的方法，例如針對哺乳動物個體(例如人類個體)使用。在一些實施例中，活體外使用調節(例如減少)目標基因例如MYC)表現的方法，例如針對本文所描述之細胞或細胞株使用。

【0391】 本發明進一步部分地關於一種治療個體之與目標基因(例如MYC)之異常調節(例如過度表現)相關之病狀的方法，其包含向該個體投與本文所描述之表現抑制子(或編碼其的核酸，或包含該表現抑制子核酸

的醫藥組合物)或表現抑制系統(或編碼其的核酸，或包含該表現抑制系統或核酸的醫藥組合物)。與特定基因之過度表現相關聯的病狀為熟習此項技術者所知。此類病狀包括但不限於代謝病症、癌症(例如實體腫瘤)及肝炎。

【0392】 如本文所提供的方法及組合物可藉由穩定地或暫時地改變(例如減少)目標基因(例如MYC)轉錄來治療與目標基因(例如MYC)之過度表現或異常調節相關的病狀。在一些實施例中，此類調節保持至少約1小時至約30天、或至少約2小時、6小時、12小時、18小時、24小時、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或更長時間或其間的任何時間。在一些實施例中，此類調節保持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6或7天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如永久地或無限期地)。視情況，此類調節保持不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1年。

【0393】 在一些實施例中，相對於未接觸組合物或未經方法處理之細胞中的目標基因表現，本文所提供之方法或組合物可使目標基因(例如MYC)在細胞中之表現減少至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100% (且視情況，至多100%)。

【0394】 在一些實施例中，本文提供的方法可藉由破壞與該目標基因相關的基因體複合物(例如錨定序列介導性接合體)來調節(例如減少)目

標基因(例如MYC)表現。

【0395】 在一些實施例中，調節基因(例如MYC)表現包含改變轉錄控制序列對基因(例如MYC)的可及性。轉錄控制序列(不論處於錨定序列介導性接合體內部或外部)可為強化序列或緘默(或抑制)序列。

【0396】 在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的基因異常調節病症，例如MYC基因異常調節病症，例如與MYC基因異常調節相關的症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的MYC基因異常調節病症或與MYC基因異常調節病症相關的症狀。在一些實施例中，該病症與MYC異常調節(例如MYC過度表現)相關。在一些實施例中，該病症與AFP異常調節(例如AFP過度表現)相關。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於使目標基因(例如MYC)之啟動子發生甲基化，以治療有需要之個體(例如患者)的基因異常調節病症，例如MYC基因異常調節病症，例如與MYC基因異常調節相關的症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可選擇性地影響細胞存活率，該細胞異常地表現由目標基因(例如MYC)編碼的多肽。

【0397】 在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的肝病症或與肝病症相關的病症，例如症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的肺病症或與肝病症相關的病症，例如症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的贅瘤病症，例如與贅瘤病症相關的病症或症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)的病毒感染相關病症，例如與病毒感染相關病症相關的病症或症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例

如患者)的酒精濫用相關病症，例如與酒精濫用相關病症有關的病症或症狀。在一些實施例中，所提供的此類技術可用於治療有需要之個體(例如患者)之與病毒感染或酒精濫用相關的贅瘤病症，例如與病毒感染或酒精濫用相關之贅瘤病症有關的病症或症狀。

【0398】 在一些實施例中，所治療之病狀為贅瘤。在一些實施例中，所治療之病狀為腫瘤發生。在一些實施例中，所治療之病狀為癌症。在一些實施例中，癌症與不良預後相關。在一些實施例中，癌症與MYC異常調節(例如MYC過度表現)相關。在一些實施例中，癌症與AFP異常調節(例如AFP過度表現)相關。在一些實施例中，癌症為乳癌、肝癌、結腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、胃癌及/或子宮癌。在一些實施例中，癌症與感染，例如病毒感染，例如細菌感染相關。在一些實施例中，癌症與酒精濫用相關。在一些實施例中，癌症為肝癌。

【0399】 在一些實施例中，癌細胞為肺癌細胞、胃癌細胞、胃腸癌細胞、結腸直腸癌細胞、胰臟癌細胞或肝癌細胞。在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤、繼發性肝癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、腺癌、小細胞肺癌(SCLC)、大細胞(未分化)癌瘤、三陰性乳癌、胃腺癌、子宮內膜癌或胰臟癌。在一些實施例中，癌症為轉移性、晚期的(已知與MYC致癌基因相關之不可切除或復發性實體腫瘤類型(例如包括但不限於肝細胞癌(HCC)、膀胱癌、肺癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌、子宮內膜癌、胃癌、食道癌、肝膽癌、結腸直腸癌及神經母細胞瘤)，該癌症已在標準照護療法下進展、在其後復發、難以用其治療或對其不耐受，或不存在替代治療。

【0400】 在一些實施例中，癌症係藉由常用巴塞羅那臨床肝癌

(Barcelona Clinic Liver Cancer，BCLC)分級系統分類之HCC。BCLC分級系統將HCC患者分類成以下類別：極初期(0)、初期(A)、中期(B)、晚期(C)及末期(D)，其引導管理決策。BCLC分類係基於腫瘤負荷程度、肝病嚴重程度(柴爾德-特科特-普格(Child-Turcotte-Pugh)分類(「C-P評分」))及患者之活動狀態。

【0401】早期(BCLC 0期或A期)之患者藉由手術切除腫瘤來管理。對於患有中期(BCLC B期) HCC之患者，考慮經動脈療法。對於患有晚期疾病(BCLC C期)或患有中期疾病(BCLC B期)且在經動脈療法之後進展之患者，建議全身性療法。一線全身性療法包括阿特珠單抗(atezolizumab)加貝伐單抗(bevacizumab)、索拉非尼或樂伐替尼。用於進展或對一線療法不耐受之患者的可能第二線療法包括索拉非尼、瑞戈非尼(regorafenib)、樂伐替尼、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、卡博替尼(cabozantinib)及檢查點抑制劑(派立珠單抗(pembrolizumab)或納武單抗(nivolumab)加伊匹單抗(ipilimumab))。因此，在一些實施例中，待用本文所描述之療法治療之個體為在接受療法之後進展、在其後復發、難以用其治療或對其不耐受的個體，該療法選自阿特珠單抗加貝伐單抗、索拉非尼、樂伐替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、樂伐替尼、雷莫蘆單抗、卡博替尼及檢查點抑制劑(派立珠單抗或納武單抗加伊匹單抗)。在一線療法後進展之後的最佳方案為未知的。僅接受支援性護理之患有末期(D期) HCC之患者存在極其有限的選擇方案。BCLC分級系統考慮以下變數：

- 腫瘤階段；
- 肝臟之功能狀態；
- 身體狀態；及

• 癌症相關症狀。

【0402】 基於上文所提及之變數來鑑別五個階段(0及A至D)。

【0403】 C-P評分用於估計患有肝硬化之患者之死亡風險且由以下因素組成：總膽紅素含量、白蛋白、凝血酶原時間及INR、腹水程度及肝性腦病級別。在一些實施例中，在患者篩檢、在週期第1天給藥前、第一年每6週、每3個月直至疾病進展、治療結束/提前終止問診，及如臨床上所指示需要時進行C-P評分。在一些實施例中，若參與者產生尤其受關注之肝不良事件，則根據臨床實踐頻繁進行C-P評分，直至AE消退。針對精神狀態之半定量分級，根據西黑文(West Haven)準則分級肝性腦病：1級：輕微意識喪失；欣快或焦慮；注意力持續時間縮短；加法或減法表現受損；2級：昏沉或冷漠；關於時間或位置的極小迷失；細微性格變化；不當行為；3級：嗜睡至半昏迷，但對言語刺激有反應。混淆；嚴重迷失；4級：昏迷(對言語或有害刺激無反應)。

【0404】 在一些實施例中，所治療之病狀為肝病。在一些實施例中，所治療之病狀與MYC異常調節(例如MYC過度表現)相關。在一些實施例中，所治療之病狀為慢性疾病。在一些實施例中，所治療之病狀為慢性肝病。在一些實施例中，所治療之病狀為病毒感染。在一些實施例中，所治療之病狀為酒精濫用相關病症。

【0405】 在一些實施例中，所治療之病狀為肺病。在一些實施例中，所治療之病狀與MYC異常調節(例如MYC過度表現)相關。在一些實施例中，所治療之病狀為慢性疾病。在一些實施例中，所治療之病狀為慢性肺病。在一些實施例中，所提供之此類技術可用於治療或減少肺癌生長、轉移、耐藥性及/或癌症幹細胞(CSC)維持。在一些實施例中，所治療

之病狀為癌瘤，例如非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，慢性肺病與菸草濫用相關。

【0406】 在一些實施例中，癌症為肝癌亞型S1 (HCC S1)、肝癌亞型S2 (HCC S2)或肝癌亞型S3 (HCC S2)。在一些實施例中，HCC亞型與MYC過度表現相關。在一些實施例中，癌症為HCC S1或HCC S2。在一些實施例中，癌症亞型與侵襲性腫瘤及不良臨床結果相關。

【0407】 在一些實施例中，本發明提供可針對個體、基於個體中之HCC亞型設計的治療方案，例如基於個體中之HCC亞型定製治療攻擊性的個人化方案。在一些實施例中，本發明提供一種使用本文所揭示之表現抑制子或表現抑制系統治療的方法，該方法包含鑑別患者中的HCC亞型，及基於HCC亞型鑑別來確定該等表現抑制子及/或表現抑制系統的劑量(dose/dosage)及投與時程。

【0408】 本文描述向個體遞送藥劑或如本文所揭示之組合物以治療病症的方法，使得該個體遭受的副作用或全身毒性與化學療法治療相比極小。在一些實施例中，個體當用本文所描述之藥劑及/或組合物治療時，未經歷與化學療法通常相關的任何顯著副作用。在一些實施例中，個體當用本文所描述之藥劑及/或組合物治療時，未經歷顯著副作用，包括但不限於禿髮、噁心、嘔吐、食慾不振、酸痛、嗜中性球減少症、貧血、血小板減少症、眩暈、疲勞、便秘、口腔潰瘍、皮膚發癢、脫皮、神經及肌肉損傷、聽覺變化、體重減輕、腹瀉、免疫抑制、淤血、心臟損傷、出血、肝損傷、腎損傷、水腫、口腔及咽喉生瘡、不育、纖維化、脫髮、濕性脫皮、黏膜乾燥、眩暈及腦病變。在一些實施例中，個體當用本文所描述之藥劑及/或組合物治療時，未顯示顯著的體重減輕。

【0409】 本文所描述之藥劑及組合物可投與個體，例如哺乳動物，例如活體內投與，以治療或預防如本文所描述之多種病症。該病症包括涉及以MYC之表現模式改變為特徵之細胞的病症。

【0410】

表觀遺傳修飾

本發明進一步部分地關於一種對目標基因、可操作地連接至目標基因之轉錄控制元件或錨定序列(例如近接於目標基因或與可操作地連接至目標基因之錨定序列介導性接合體相關的錨定序列)進行表觀遺傳修飾的方法，該方法包含：提供表現抑制子(或編碼其的核酸)或表現抑制系統(例如表現抑制子)，或編碼其的核酸，或包含該表現抑制子(或編碼其的核酸)或表現抑制系統或核酸的醫藥組合物；以及使目標基因或可操作地連接至目標基因的轉錄控制元件與表現抑制子或表現抑制系統接觸，藉此對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)的轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾。

【0411】 在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法包含增加或減少目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件的DNA甲基化。在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法包含增加或減少與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件相關之組蛋白的組蛋白甲基化。在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法包含減少與目標基因(例如MYC)或可

操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件相關之組蛋白的組蛋白乙醯化。在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法包含增加或減少與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件相關之組蛋白的組蛋白類小泛素化。在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法包含增加或減少與目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件相關之組蛋白的組蛋白磷酸化。

【0412】 在一些實施例中，相對於未接觸組合物或未經方法處理之細胞中的該部位之表觀遺傳修飾水平，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法可使表觀遺傳修飾水平降低至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100% (且視情況，高達100%)。在一些實施例中，相對於未接觸組合物或未經方法處理之細胞中的該部位之表觀遺傳修飾水平，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾的方法可使表觀遺傳修飾水平增加至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、300、400、500、600、700、800、900或1000% (且視情況，至多200、300、400、500、600、700、800、900、1000或2000%)。在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件的表觀遺傳修飾可修改目標基因(例如MYC)之表現量，例如如本文所描述。

【0413】 在一些實施例中，藉由本文所描述之方法產生的表觀遺傳修飾保持至少約1小時至約30天，或至少約2小時、6小時、12小時、18小

時、24小時、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或更長，或其間的任何時間。在一些實施例中，此類調節保持至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時，或至少1、2、3、4、5、6或7天，或至少1、2、3、4或5週，或至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月，或至少1、2、3、4或5年(例如無限期地)。視情況，此類調節保持不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1年。

【0414】 在一些實施例中，對目標基因(例如MYC)或可操作地連接至目標基因(例如MYC)之轉錄控制元件進行表觀遺傳修飾之方法中使用的表現抑制子或表現抑制系統包含含有效應部分的表現抑制子，該效應部分為或包含表觀遺傳修飾部分。

【0415】 舉例而言，效應部分可為或包含具有DNA甲基轉移酶活性的表觀遺傳修飾部分，且內源或天然存在之目標序列(例如目標基因，例如MYC，或轉錄控制元件)可經改變以增加其甲基化(例如減少轉錄因子與目標基因(例如MYC)或轉錄控制元件之一部分的相互作用，減少成核蛋白質與錨定序列的結合，及/或破壞或阻礙錨定序列介導性接合體)，或可經改變以減少其甲基化(例如增加轉錄因子與目標基因(例如MYC)或轉錄控制元件之一部分的相互作用，增加成核蛋白質與錨定序列的結合，及/或促進或增加錨定序列介導性接合體的強度)。

【0416】

套組

本發明進一步部分地關於一種套組，其包含表現抑制子或表現抑制系統，例如本文所描述之表現抑制子。在一些實施例中，套組包含表現抑制子或表現抑制系統(例如表現抑制系統中的表現抑制子)及該表現抑制子或表現抑制系統之使用說明書。在一些實施例中，套組包含編碼表現抑制子的核酸或編碼表現抑制系統或其組分(例如表現抑制系統中之表現抑制子)的核酸及該表現抑制子(及/或該核酸)及/或該表現抑制系統(及/或該核酸)的使用說明書。在一些實施例中，套組包含細胞，該細胞包含編碼表現抑制子的核酸或編碼表現抑制系統或其組分(例如表現抑制系統中的表現抑制子)的核酸；及該細胞、核酸及/或該表現抑制子或表現抑制系統的使用說明書。

【0417】 本發明進一步部分地提供一種套組，其包含：a)容器，其包含本文所描述之組合物，及b)一組說明書，其包含用該組合物調節目標基因(例如MYC)在細胞內之表現的至少一種方法。

【0418】 在一些態樣中，套組包含a)容器，該容器包含含有一系統的組合物，該系統包含兩種表現抑制子，包含含有第一靶向部分及視情況選用之第一效應部分的第一表現抑制子，其中該第一表現抑制子結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)的轉錄調節元件(例如啟動子或轉錄起始部位(TSS))或結合與轉錄調節元件近接的序列；以及含有第二靶向部分及視情況選用之第二效應部分的表現抑制子，其中第二表現抑制子結合包含目標基因(例如MYC)之錨定序列介導性接合體(ASMC)中的錨定序列或結合與錨定序列近接的序列。

【0419】 在一些態樣中，套組包含a)容器，該容器包含含有一系統的組合物，該系統包含兩種表現抑制子，包含含有第一靶向部分及視情況

選用之第一效應部分的第一表現抑制子，其中該第一表現抑制子結合可操作地連接至目標基因(例如MYC)的轉錄調節元件(例如啟動子或轉錄起始部位(TSS))或結合與轉錄調節元件近接的序列；以及含有第二靶向部分及視情況選用之第二效應部分的表現抑制子，其中該第二表現抑制子結合位於目標基因(例如MYC)之超級強化子區域中的基因體基因座。

【0420】 在一些實施例中，套組進一步包含b)一組說明書，其包含用該組合物治療疾病或調節(例如減少)目標基因(例如MYC)在細胞內之表現的至少一種方法。在一些實施例中，套組可視情況包括用於該組合物的遞送媒劑(例如脂質奈米粒子)。可提供懸浮於賦形劑及/或遞送媒劑中的試劑，或試劑可作為各別組分提供，之後可與賦形劑及/或遞送媒劑合併。在一些實施例中，套組可視情況含有與組合物共投與的額外治療劑，以影響所要目標基因表現，例如調節MYC基因表現。雖然說明材料通常包含書面或印刷材料，但其不限於此。考慮能夠儲存此類說明書且將其傳達到最終使用者之任何介質。此類介質包括但不限於電子儲存介質(例如磁碟、磁帶、盒式磁碟、晶片)、光學介質(例如CD ROM)及其類似物。此類介質可包括提供此類說明材料之網際網路站點的位址。

【0421】 在一些實施例中，套組包含單位劑量之表現抑制子、表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)，或單位劑量之編碼表現抑制系統(例如本文所描述之表現抑制子)之核酸(例如載體)。

【0422】 以下實例係為了進一步說明本發明之一些實施例而提供，但並不意欲其限制本發明之範疇；應瞭解，根據其例示性性質，可替代地使用熟習此項技術者已知之其他程序、方法或技術。

【0423】

實例

實例1：HCC細胞中雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB原料藥與樂伐替尼之組合.

此研究展現樂伐替尼與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB組合在HCC細胞中的用途。MYC抑制已知使HCC細胞對現有化學療法敏化。將雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB原料藥(DS)治療與HCC標準照護治療樂伐替尼組合。樂伐替尼係多激酶抑制劑，其特異性靶向VEGFR1-3，減少腫瘤中之血管內皮增殖。其在研究顯示其就總存活率而言與索拉非尼類似，且藥物耐受性具有顯著改良之後，目前在美國及歐盟被批准作為用於HCC患者之治療。HCC細胞已顯示作為潛在耐藥性機制，在樂伐替尼治療後上調C-MYC，表明與靶向C-MYC之DS一起之組合治療可提高樂伐替尼敏感性。此研究評估雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB如何改變HCC細胞中之樂伐替尼之IC_{50}。

【0424】 用與於SSOP (0.1 μg/mL或0.6 μg/ml)中調配之雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB原料藥(DS，HA標記；MR-30723，SEQ ID NO: 112)組合之樂伐替尼(0.004至25 μM，使用1:3稀釋)處理Hep 3B及SK-HEP-1細胞。處理後72小時評估細胞存活率(Celltiter-Glo)水平。使用SyngeryFinder 2.0計算之Bliss協同性評分用於確定組合作用。

【0425】 0.6 μg/mL及1 μg/mL DS加樂伐替尼之組合分別將Hep 3B中之樂伐替尼的半最大抑制濃度(IC_{50})自0.533 μM降低至0.023 μM及0.048 μM。0.6 μg/mL及1 μg/mL DS加樂伐替尼之組合分別將SK-HEP-1中之樂伐替尼的IC_{50}自17.69 μM降低至3.857 μM及1.910 μM (圖2A及圖2B及表22)。使用SynergyFinder 2.0計算之Bliss協同性評分用於確定組合

作用。組合協同作用或拮抗作用之程度藉由比較所觀測到之藥物組合反應與預期反應來定量，預期反應使用假定藥物之間無相互作用之參考模型計算。Bliss獨立性模型採用其中兩種藥物獨立引發其作用的隨機過程，且可基於獨立事件的機率計算預期的組合作用。一般而言，若協同性評分<-10，則兩種藥物之間的相互作用可能為拮抗性的；-10至10之評分表明兩種藥物之間的相互作用可能為累加的；在評分>10下，兩種藥物之間的相互作用可能為協同的。對Hep 3B及SK-HEP-1，加樂伐替尼之Bliss協同性評分係5.37及12.77。

表22：雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB與樂伐替尼之組合

Hep 3B			**SK-HEP-1**		
ZF9-MQ1_ZF3-KRAB 濃度	樂伐替尼 IC_{50}	Bliss協同性評分	ZF9-MQ1_ZF3-KRAB 濃度	樂伐替尼 IC_{50}	Bliss 協同性評分
0 μg/mL	0.533 μM	**5.37 累加**	0 μg/mL	17.69 μM	**12.77 協同**
0.06 μg/mL	0.309 μM		0.1 μg/mL	13.28 μM	
0.6 μg/mL	0.023 μM		0.6 μg/mL	3.857 μM	
1.0 μg/mL	0.048 μM		1.0 μg/mL	1.910 μM	

說明：Bliss協同性評分

拮抗：<-10

累加：-10至+10

協同：>10

【0426】

實例2：雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB活體外提高AKT及ERK抑制劑之功效

SK-HEP-1細胞由於其衍生自HCC之S1亞型而對MYC抑制較不敏感。因此，吾人使用SK-HEP-1細胞來理解針對MYC靶向表現抑制子之可能的耐藥性機制。用MYC靶向表現抑制子處理之SK-HEP-1細胞揭露已知

細胞存活路徑AKT及ERK信號傳導之上調。吾人假設此等存活路徑之抑制可與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB組合有效地起作用。

【0427】 用雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB及AKT抑制劑MK-2206或ERK抑制劑優立替尼處理SK-HEP-1細胞。將細胞於具有胎牛血清(FBS)之EMEM培養基中以10,000個細胞/孔塗鋪於96孔盤中。隨後以多次劑量用AKT抑制劑MK-2206或ERK抑制劑優立替尼獨立地處理細胞。MK-2206及優立替尼之劑量範圍在0.01與25 μM之間，其中各劑量1:2連續稀釋。隨後將攜載雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB (SSOP中之MR-30723，SEQ ID NO: 112)的脂質混合物以0.6 μg/mL之劑量添加至一子集之孔。亦將陰性對照非編碼mRNA (SNC=短非編碼)以0.6 μg/mL添加至一子集之孔。亦使一子集的細胞不經處理，作為僅抑制劑作用之對照組。細胞隨後在37℃、5% CO2下培育72小時。在處理後，細胞用Cell Titer Glo試劑溶解且使用Glo Max定量冷光，其中高冷光值指示高細胞存活率且低值指示低細胞存活率。藉由將未處理值取平均值且將各實驗螢光素酶值除以該平均值來計算相對的細胞存活率。

【0428】 雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB與ERK抑制劑優立替尼之組合揭露此等2種藥劑之間的組合功效，其中雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB降低優立替尼之IC_{50} (圖3A)。類似地，雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB與AKT抑制劑MK-2206之組合揭露組合功效，當與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB組合時MK-2206之IC_{50}降低(圖3B)。

【0429】

實例3：活體外雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB與奧希替尼或曲美替尼之組合

用PBS (未處理)、1 μM奧希替尼、0.5 μg/ml於SSOP LNP中調配之MR-32054 (雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB mRNA)，或1 μM奧希替尼加0.5 μg/ml於LNP中調配之MR-32054之組合處理之後48小時，評估PC9細胞中之Myc蛋白(圖4A)。另外，用PBS (未處理)、1 μM曲美替尼、0.5 μg/ml MR-32054 (雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB mRNA)，或1 μM曲美替尼加0.5 μg/ml於SSOP LNP中調配之MR-32054 (雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB mRNA)之組合處理之後48小時，評估H1975細胞中之MYC蛋白(圖5A)。在用不同濃度之奧希替尼或曲美替尼與1 μg/ml對照物(短非編碼)或MR-32054 (雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB mRNA)組合處理之後72小時，分別評估PC9及H1975細胞之細胞存活率(分別圖4B及圖5B)。

【0430】 根據製造商說明書使用CellTiter Glo (Promega)分析以評估細胞存活率。使用GraphPad Prism西方墨點法分析IC_{50}以評估MYC蛋白質含量：β-肌動蛋白抗體用在594 nm波長下發射之螢光團標記的二級抗體染色，且MYC抗體(Abcam)用在488 nm波長下發射之螢光團標記的二級抗體偵測。使用近紅外(NIR)螢光之Odyssey CLx成像系統(LICOR)用於捕捉及定量蛋白質影像。

【0431】 此等資料顯示在EGFR突變PC9細胞中，奧希替尼與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB (MR-32054)之組合處理：1)相較於單獨的奧希替尼或雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB (MR-32054)顯著地減少Myc蛋白質含量(組合93%，相對於奧希替尼或雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB (MR-32054)單獨處理分別80%或47%) (圖4A)，且2)相較於奧希替尼單藥療法顯著增強存活率之降低(組合IC_{50}：0.011 μM，相對於單獨奧希替尼

IC_{50}：0.42 μM) (圖4B)。此等資料亦顯示在EGFR突變H1975細胞中，曲美替尼與MR-32054之組合處理：1)相較於單獨的雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB (MR-32054)顯著地減少Myc蛋白質含量(分別地，組合處理93%，相對於雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB單獨處理30%) (圖5A)，且2)相較於曲美替尼單藥療法顯著增強生長抑制(組合IC_{50}：1.5 μM，相對於單獨曲美替尼IC_{50}：0.14 μM) (圖5B)。

【0432】

實例4：NSCLC中奧希替尼治療下MYC過度表現與存活機率降低相關

分析來自Tempus實驗室之人類患者NSCLC腫瘤資料。分析來自腫瘤樣品之活檢體的MYC mRNA含量且與報導達到進展時間之資料相比較。圖6顯示與表現不足相比，過度表現MYC之患者的存活機率降低。此等結果表明，具有較高MYC mRNA含量之患者在奧希替尼下存活率較差(統計學上顯著之差異)。

【0433】

實例5：雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB劑量單藥療法

若參與者接受至少1次劑量之雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB且完成28天劑量限制性毒性(DLT)觀測期，則參與者將被視為可評估DLT (除非參與者因為其在DLT期結束之前經歷5級毒性而未完成DLT期，在此情況下其將仍然可評估DLT)。

【0434】 在提供知情同意書之後，參與者將經歷篩選評估(在入選之前至多28天)。

【0435】 一旦入選研究，雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB將經由靜脈內輸注每2週一次(各28天週期之第1天及第15天)投與。雙順反子ZF9-

MQ1_ZF3-KRAB將為包含5 mg/5 ml單位劑量(1 mg/mL濃度)用於靜脈內投與之LNP水性乳液。對於部分1中之第一劑量水平，將在各劑量之雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之前在開始輸注之前至少60分鐘投與前驅用藥，包括但不限於口服乙醯胺苯酚(例如500 mg)、靜脈內H1阻斷劑(例如苯海拉明，例如50 mg，或等效物)及靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松，例如10 mg，或等效物)。對於劑量水平2及更高，除可在與發起人醫學監測者討論之後由研究人員酌情添加的靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松，例如10 mg，或等效物)外，需要相同前驅用藥。

【0436】 雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之第一劑量將在劑量遞增期間在醫院情境中投與。在劑量遞增期間將使用前哨(sentinel)給藥策略。劑量遞增將以0.02 mg/kg開始且計劃繼續至0.05 mg/kg、0.08 mg/kg、0.125 mg/kg及0.15 mg/kg之臨時劑量水平(大約總共5個劑量水平)。

【0437】 在第二週期完成之後，個別參與者可考慮以高於指派給其之劑量的雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之劑量進行治療。參與者在指定初始劑量水平下，必須不經歷任何≥2級的通用不良事件術語準則(Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE)不良事件，持續至少2個療法週期，才能以更高劑量治療。所提出範圍內之中間劑量水平可基於藥物動力學、藥效學、臨床觀測及/或安全性觀測使用。任何中間劑量水平將低於下一計劃劑量遞增水平。MTD為≤1/6參與者經歷DLT之劑量水平，或若在任何劑量水平下未觀測到DLT，則MTD為所測試最高劑量水平。

【0438】 腫瘤成像將在基線時，及第一年每6週(±1週)，隨後每3個

月(±3週)直至疾病進展，藉由利用對比或磁共振成像(MRI)之電腦斷層攝影(CT)掃描進行。另外，若懷疑疾病進展歸因於臨床或症狀惡化，則將進行腫瘤成像以確認疾病進展。基於研究人員評估，反應對於HCC參與者根據改良實體腫瘤反應評估準則(mRECIST)，且對於非HCC實體腫瘤參與者根據RECIST 1.1加以評估。

【0439】 將投與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB直至疾病進展、不可接受之毒性(包括DLT)、撤回同意書、研究人員判斷之參與者退出、死亡、開始後續治療，或直至2年(以先者為準)。只要參與者如由研究人員所判斷在臨床上受益，參與者可在確認疾病進展之後繼續研究治療。

【0440】 根據相隔至少4週進行的2個腫瘤成像評估達成完全反應(CR)之參與者可在確認CR之後在研究人員判斷下中止研究治療。

【0441】 由於除疾病進展以外之原因而中止研究藥物之參與者之疾病狀態將繼續每12週監測，直至開始新抗癌療法、疾病進展、撤回同意書、死亡或研究結束(以先者為準)。將追蹤參與者之OS直至死亡、撤回同意書、直至2年或研究結束(以先者為準)。

【0442】 安全性評估將包括不良事件(包括SAE)之發生率、嚴重程度，實驗室異常、心電圖(ECG)變化、細胞介素、C反應蛋白(CRP)及補體。將收集血漿樣品以評估PK。可收集血液樣品及腫瘤活檢樣品(若可獲得)。

【0443】 不良事件將根據美國國家癌症研究院(National Cancer Institute，NCI) CTCAE版本5.0分級。潛在疾病之進展將不視為AE，除非研究人員認為與研究藥物相關。將自簽署知情同意書時直至最後一次投與研究藥物後30天或開始新抗癌療法(以先者為準)收集不良事件。在停止

研究藥物之後，將跟蹤>1級之不良事件直至AE消退至≤1級或基線或直至開始新抗癌療法(以先者為準)。

【0444】

實例6. 用於治療個體的雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB及激酶抑制劑之組合

參與者將每2週(各28天/4週週期之第1天及第15天)經由靜脈內輸注接受雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB。將在第1週期第1天開始接受樂伐替尼。在投與雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之同一天，在完成雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB輸注之後至少1小時且較佳少於3小時投與樂伐替尼。

【0445】 應在各日同一時間隨餐或不隨餐每天一次經口服用樂伐替尼。將以12 mg (≥60 kg個體)或8 mg (<60 kg個體)或當地批准劑量投與樂伐替尼。在雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB及樂伐替尼皆投與之日，在雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB輸注完成後至少1小時(至多24小時)接受樂伐替尼。

【0446】 類似於實例5，對於部分2中之第一劑量水平，將在各劑量之雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之前在開始輸注之前至少60分鐘投與前驅用藥，包括但不限於口服乙醯胺苯酚(例如500 mg)、靜脈內H1阻斷劑(例如苯海拉明，例如50 mg，或等效物)及靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松，例如10 mg，或等效物)。對於劑量水平2及更高，除可在與發起人醫學監測者討論之後由研究人員酌情添加的靜脈內皮質類固醇(例如地塞米松，例如10 mg，或等效物)外，需要相同前驅用藥。

【0447】 在安全性導入期期間，雙順反子ZF9-MQ1_ZF3-KRAB之

第一劑量將在醫院投與，且參與者將在其初始輸注之後至少24小時加以觀測，且隨後若在研究人員判斷下臨床上穩定，則出院回家。在安全性導入期期間給定參與者之後續劑量(初始後劑量)及在劑量擴增期間之所有劑量可在輸注中心門診投與，且若參與者在輸注期間及在輸注之後在臨床上穩定，則可出院回家。安全性導入期之所有3名參與者之入選及治療可同時進行。

【0448】 在第一年每6週(±1週)，隨後每3個月(±3週)直至疾病進展，藉由利用對比或MRI之CT掃描進行腫瘤成像。另外，若懷疑疾病進展歸因於臨床或症狀惡化，則將進行腫瘤成像以確認疾病進展。投與研究藥物將繼續直至疾病進展、不可接受之毒性(包括DLT)、撤回同意書、研究人員判斷之參與者退出、死亡、開始後續治療，或直至2年(以先者為準)。根據相隔至少4週進行的2個腫瘤成像評估達成CR之參與者可在確認CR之後在研究人員判斷下中止研究治療。只要參與者如由研究人員所判斷在臨床上受益，參與者可在確認疾病進展之後繼續研究治療。

【0449】 每12週(±3週)繼續監測由於除疾病進展以外之原因而中止研究藥物之參與者的疾病狀態，直至開始新抗癌療法、疾病進展、撤回同意書、死亡或研究結束(以先者為準)。將追蹤參與者之OS直至死亡、撤回同意書、直至2年或研究結束(以先者為準)。

【0450】 將自簽署知情同意書時直至最後一次投與研究藥物後30天或開始新抗癌療法(以先者為準)收集不良事件。

【0451】

同等物

應瞭解，雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明

且不限制本發明之範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇定義。一些態樣、優勢及修改屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與：

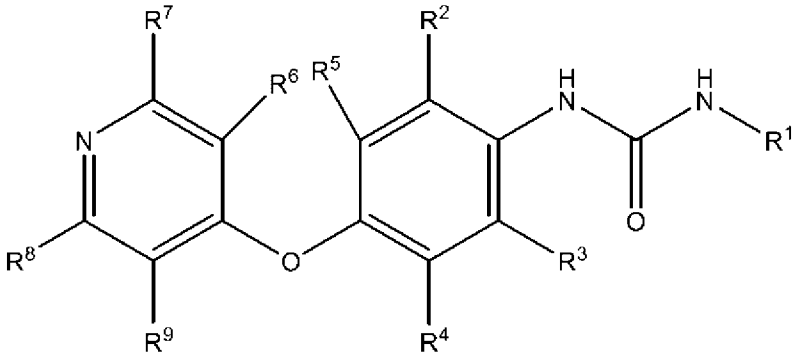
(1)編碼表現抑制子之核酸(例如RNA，例如mRNA)，其中該表現抑制子包含：

(a)結合MYC啟動子之靶向部分，及

(b)視情況選用之效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現；及

(2)具有式(I)之通式結構之化合物：



其中：

R^1為烷基、環烷基或芳基；

R^2為鹵基、烷基或H；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【請求項2】

一種治療有需要個體之癌症的方法，該方法包含向該個體投與：

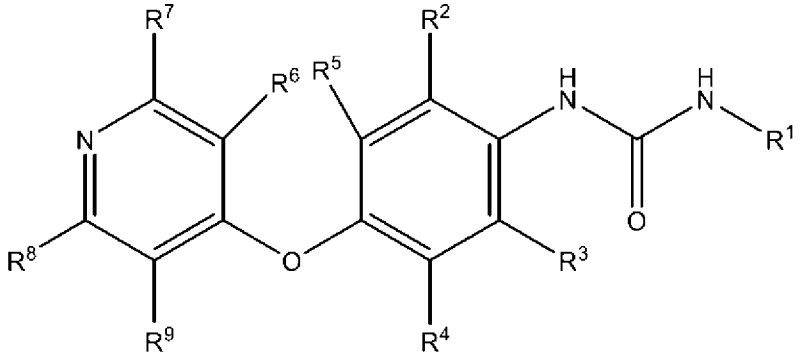
(1)編碼表現抑制子之核酸(例如RNA，例如mRNA)，其中該表現抑制子包含：

(a)第一靶向部分，其結合包含SEQ ID NO: 83、2、3、75至86、97至107、109、110、190至192或199至202中之任一序列的至少16、17、18、19或20個核苷酸之基因體基因座，及

(b)視情況選用之第一效應部分，

其中該表現抑制子能夠減少MYC之表現；及

(2)具有式(I)之通式結構之化合物：



其中：

R^1為烷基、環烷基或芳基；

R^2為鹵基、烷基或H；

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自獨立地為H或烷基；

R^8與R^9一起形成視情況經取代之芳族環；

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中R^1為烷基或環烷基。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之方法，其中R^1=環丙烷。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之方法，其中R^2為鹵基。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之方法，其中R^2=Cl。

【請求項7】

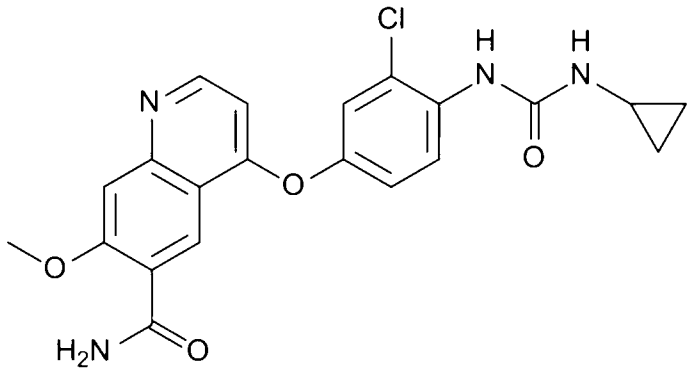
如前述請求項中任一項之方法，其中R^3、R^4、R^5、R^6、R^7各自為H。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之方法，其中該經取代之芳族環為經取代之苯環。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之方法，其中該式(I)化合物包含：



，

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之方法，其中該式(I)化合物係經口投與。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之方法，其中該式(I)化合物係以6至10 (例如約8)或10至14 (例如約12) mg/天之劑量投與。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症為肝細胞癌(HCC)、纖維板層肝細胞癌(FHCC)、膽管癌、血管肉瘤或繼發性肝癌。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該核酸包含RNA，例如mRNA。

【請求項14】

如請求項2至13中任一項之方法，其中：

該第一靶向部分結合包含SEQ ID NO: 83之序列之至少16、17、18、19或20個核苷酸的基因體基因座，及

該表現抑制子包含該第一效應部分，其中該第一效應部分包含DNA甲基轉移酶。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該第一靶向部分包含鋅指域。

【請求項16】

如請求項14或15之方法，其中該第一靶向部分包含根據SEQ ID NO: 13之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之方法，其中該第一效應部分包含MQ1或其功能變異體或片段。

【請求項18】

如請求項14至17中任一項之方法，其中該第一效應部分包含SEQ ID NO: 19或87之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、

10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項19】

如請求項14至18中任一項之方法，其中該第一效應部分包含SEQ ID NO: 129之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項20】

如請求項14至19中任一項之方法，其中該RNA包含編碼該第一靶向部分之核苷酸序列，其中編碼該第一靶向部分之該核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 131之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項21】

如請求項14至20中任一項之方法，其中該RNA包含編碼該第一效應部分之核苷酸序列，其中編碼該第一效應部分之該核苷酸序列包含根據SEQ ID NO: 132之序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項22】

如請求項14至21中任一項之方法，其中該RNA包含根據SEQ ID NO: 130之核苷酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項23】

如請求項14至22中任一項之方法，其中該RNA進一步編碼第二表現抑制子，其中該第二表現抑制子包含：

結合第二基因體基因座之第二靶向部分，及

第二效應部分。

【請求項24】

如請求項23之方法，其中該第二靶向部分結合包含SEQ ID NO: 77之序列之至少14、15、16、17、18、19或20個核苷酸之第二基因體基因座。

【請求項25】

如請求項23或24之方法，其中該第二靶向部分包含鋅指域。

【請求項26】

如請求項23至25中任一項之方法，其中該第二靶向部分包含根據SEQ ID NO: 7之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之方法，其中該第二效應部分包含KRAB或其功能變異體或片段。

【請求項28】

如請求項23至27中任一項之方法，其中該第二效應部分包含根據SEQ ID NO: 18之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、

12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項29】

如請求項23至28中任一項之方法，其中該第二表現抑制子包含根據SEQ ID NO: 24之胺基酸序列，或與其具有至少80、85、90、95、99或100%一致性，或與其具有不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個位置之差異的序列。

【請求項30】

如請求項23至29中任一項之方法，其中該RNA包含根據SEQ ID NO: 113、196或208之核苷酸序列。

【請求項31】

如前述請求項中任一項之方法，其中該核酸調配於脂質奈米粒子(LNP)中，其中視情況該核酸囊封在該等LNP內部。

【請求項32】

如前述請求項中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)以例如每2週呈IV輸注形式，例如歷經80至120分鐘投與。

【請求項33】

如前述請求項中任一項之方法，其中該核酸以約0.001 mg/kg至1.5 mg/kg或約0.002 mg/kg至1.5 mg/kg之劑量投與，例如投與每1、2、3、4、5、6或7週。

【請求項34】

如前述請求項中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)及具有式(I)之通式結構之該化合物係在不同天投

與。

【請求項35】

如前述請求項中任一項之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)及具有式(I)之通式結構之該化合物係在同一天投與。

【請求項36】

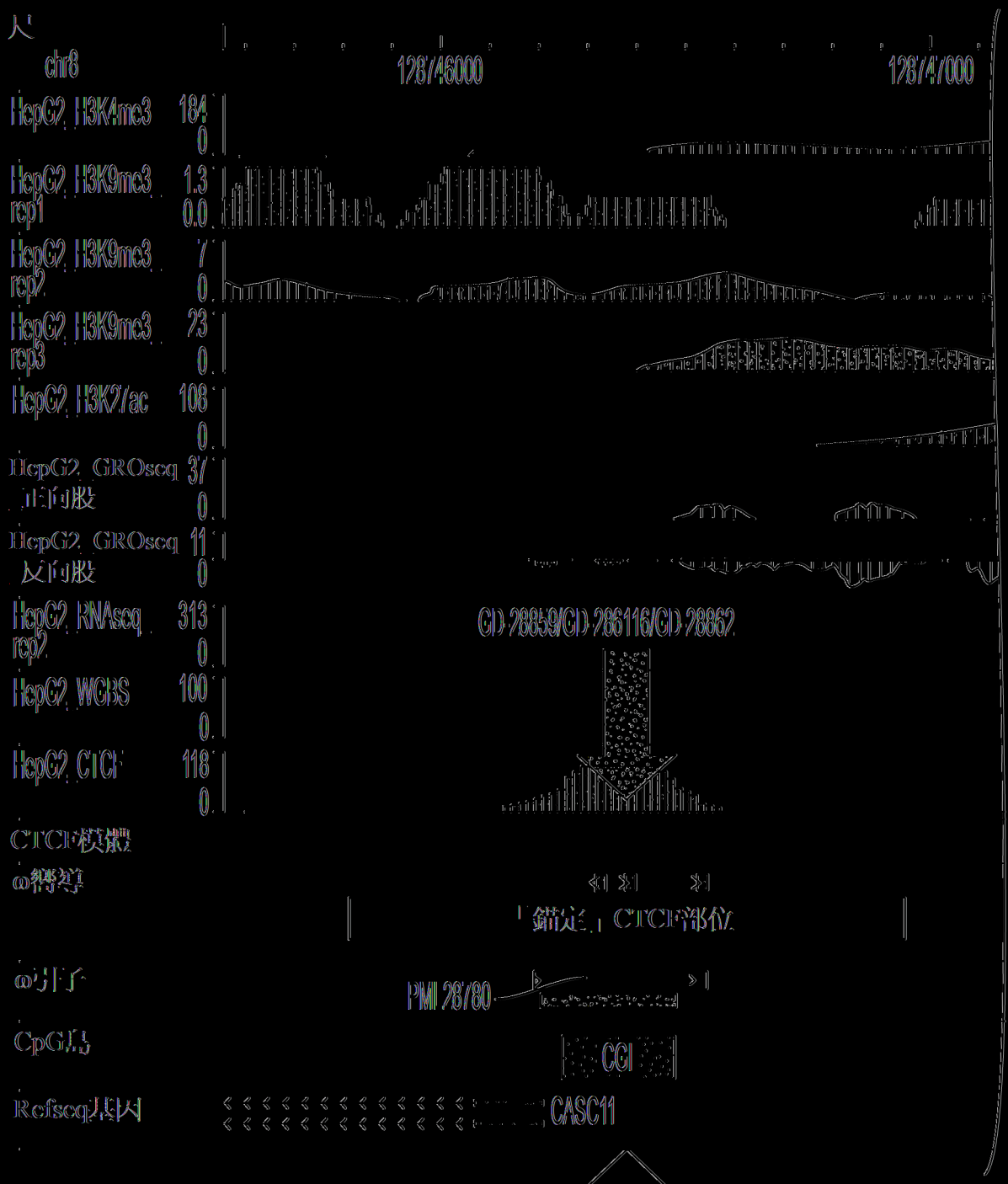
如請求項35之方法，其中編碼該表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)係在投與具有式(I)之通式結構之該化合物前投與。

【請求項37】

如請求項35或36之方法，其中具有式(I)之通式結構之該化合物係在編碼表現抑制子之該核酸(例如RNA，例如mRNA)之投與完成後1至24小時之間投與。

【發明圖式】

W1
W2
W3
W4
W5
W6
W7
W8
W9
W10
W11
W12
W13
W14
W15
W16
W17
W18
W19
W20
W21
W22
W23
W24
W25
W26
W27
W28
W29
W30
W31
W32
W33
W34
W35
W36
W37
W38
W39
W40
W41


人
chr8
128746000
128747000
HepG2_H3K4me3
184
0
HepG2_H3K9me3_rep1
1.3
0.0
HepG2_H3K9me3_rep2
7
0
HepG2_H3K9me3_rep3
23
0
HepG2_H3K27ac
108
0
HepG2_GROseq_正向股
37
0
HepG2_GROseq_反向股
11
0
HepG2_RNAseq_rep2
313
0
HepG2_WGBS
100
0
HepG2_CTCF
118
0
CTCF模體
ω得算
CD 28859/CD 286116/CD 28862
「錨定」CTCF部位
ω引子
PMI 28780
CpG島
CGI
Refseq基因
CASC11

(圖1B)

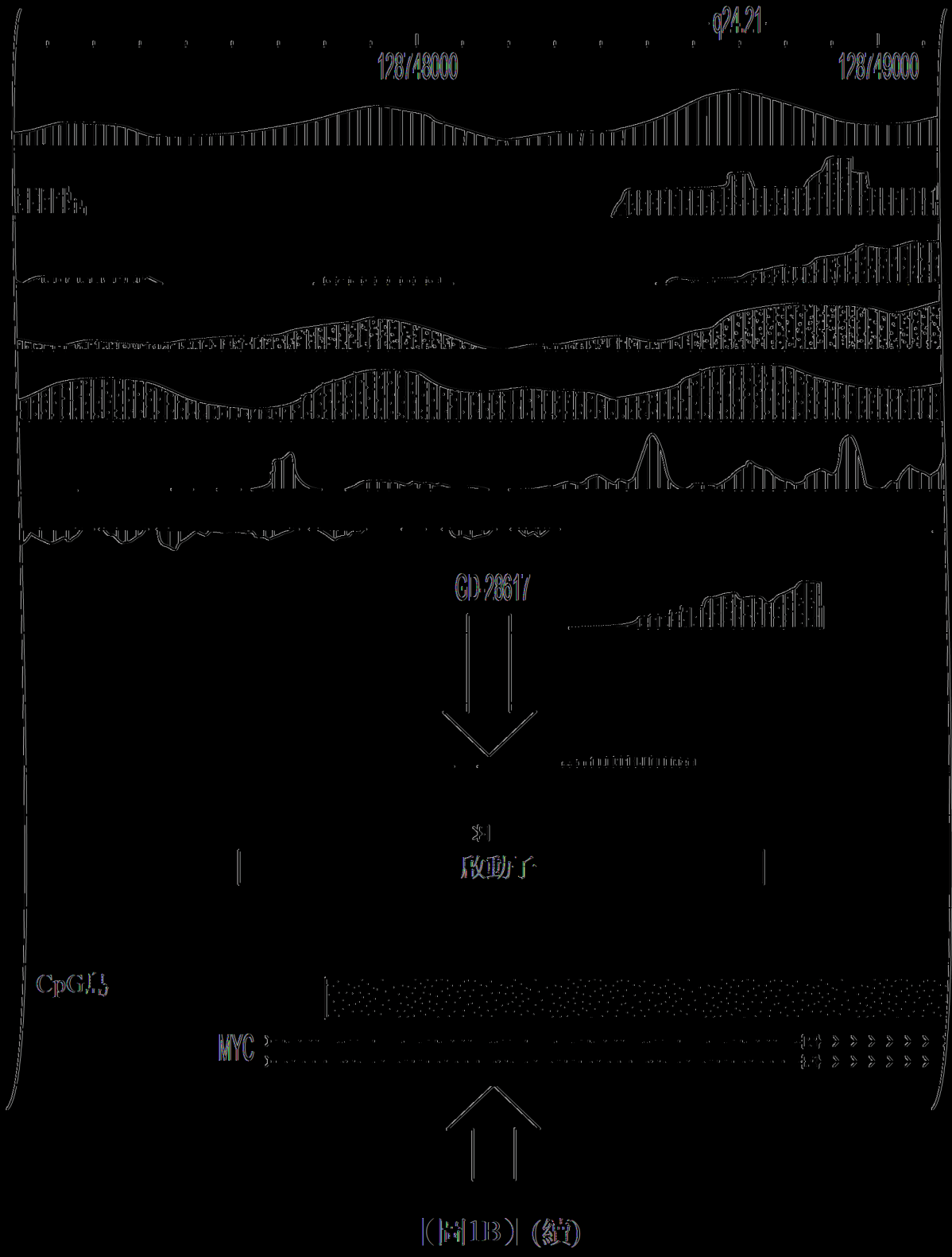
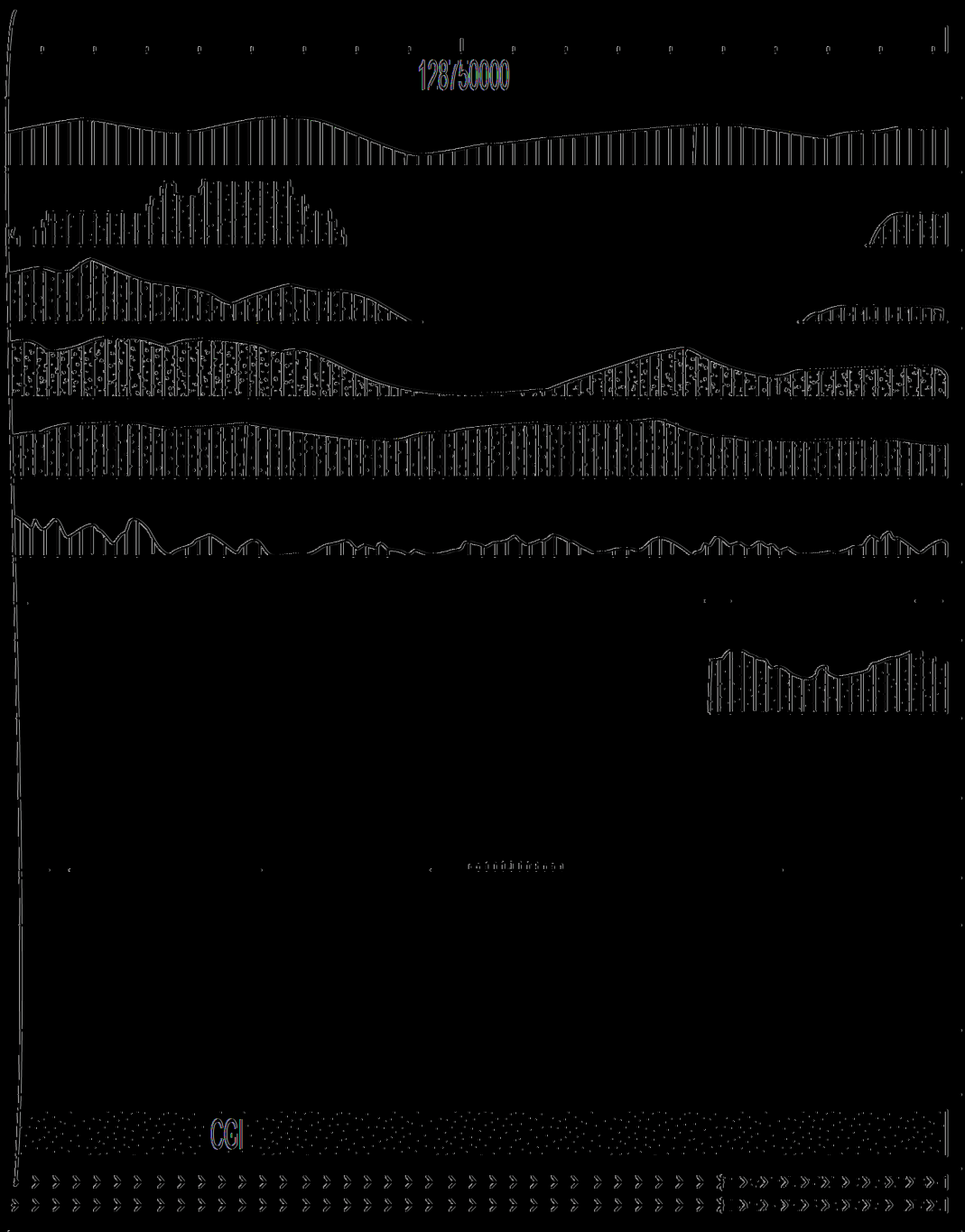
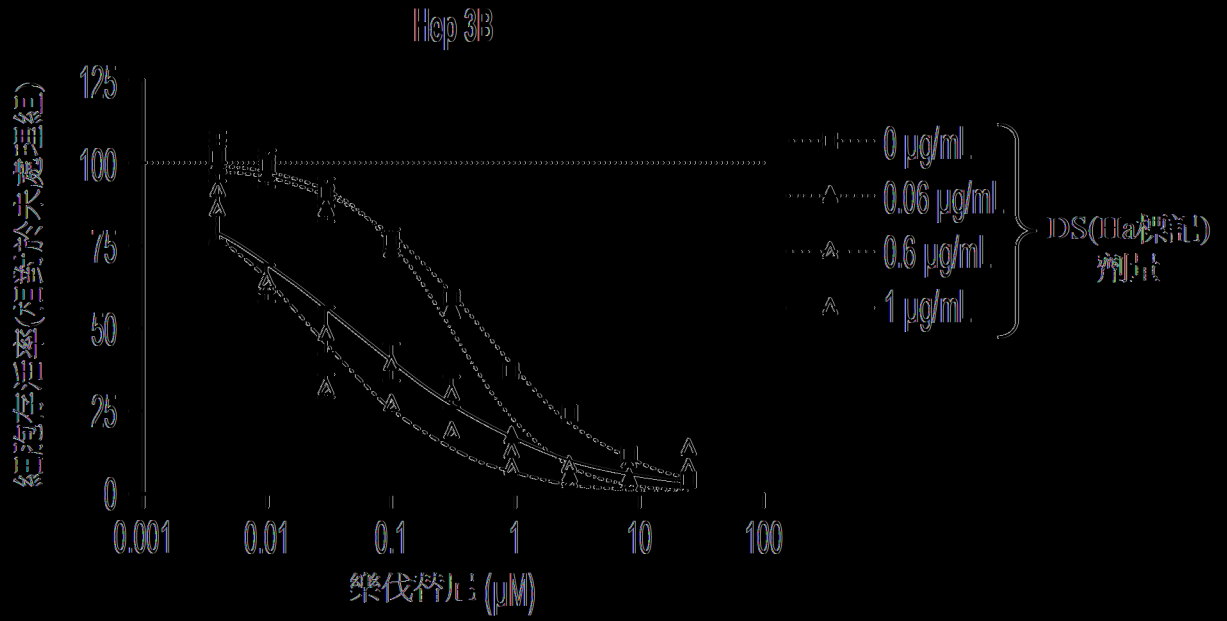


圖1B (續)

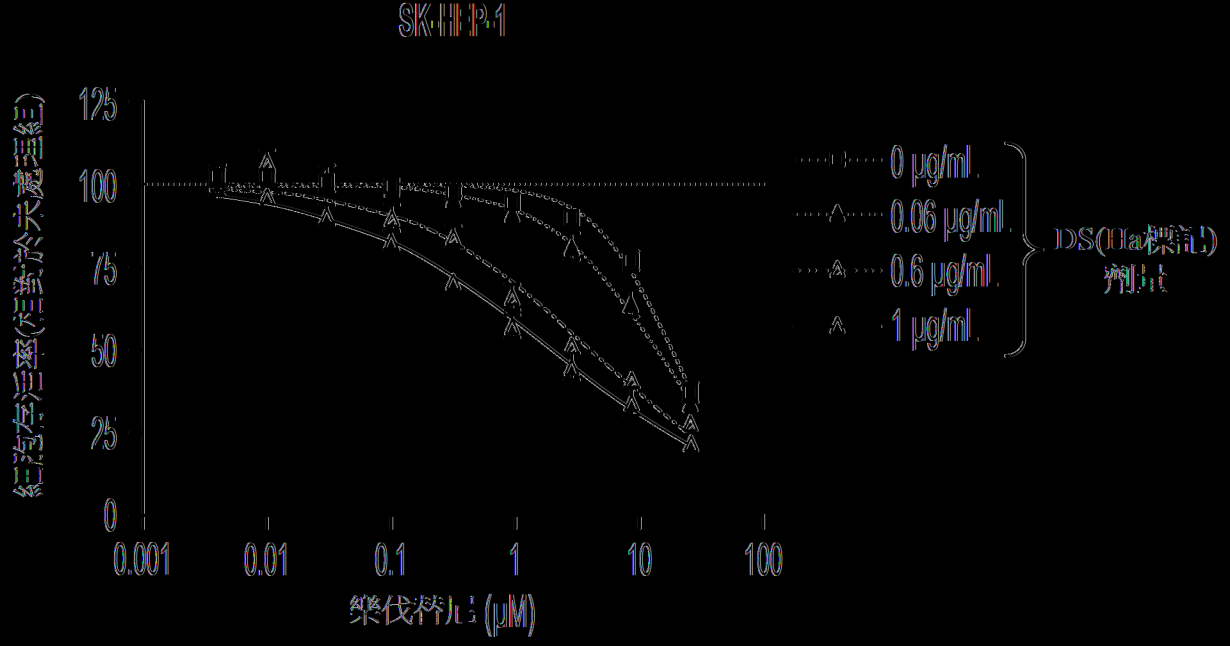


（圖1B）（續）

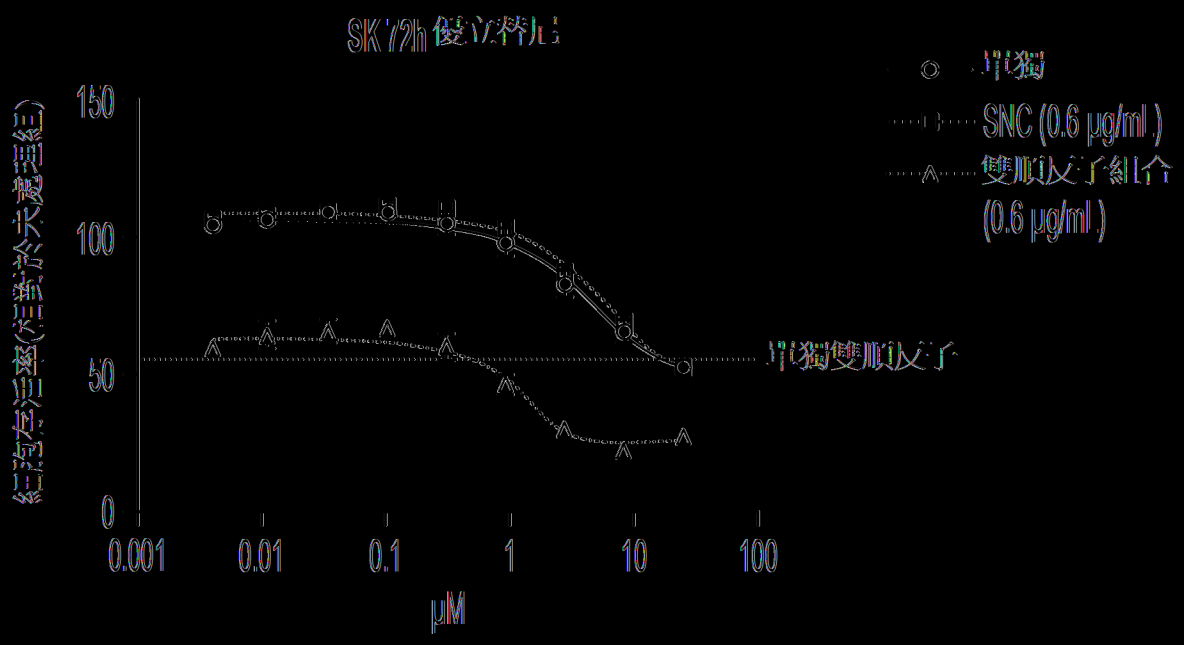
S10
S332
S334
S336
S338
S340
S342
S344
S346
S348
S350
S352
S354
S356
S358
S360
S362
S364
S366
S368
S370
S372
S374
S376
S378
S380
S382
S384
S386
S388
S390
S392
S394
S396
S398
S400
S402
S404
S406
S408
S410


Hep 3B
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
0 μg/ml
0.06 μg/ml
0.6 μg/ml
1 μg/ml
DS(Ha標記)
劑量

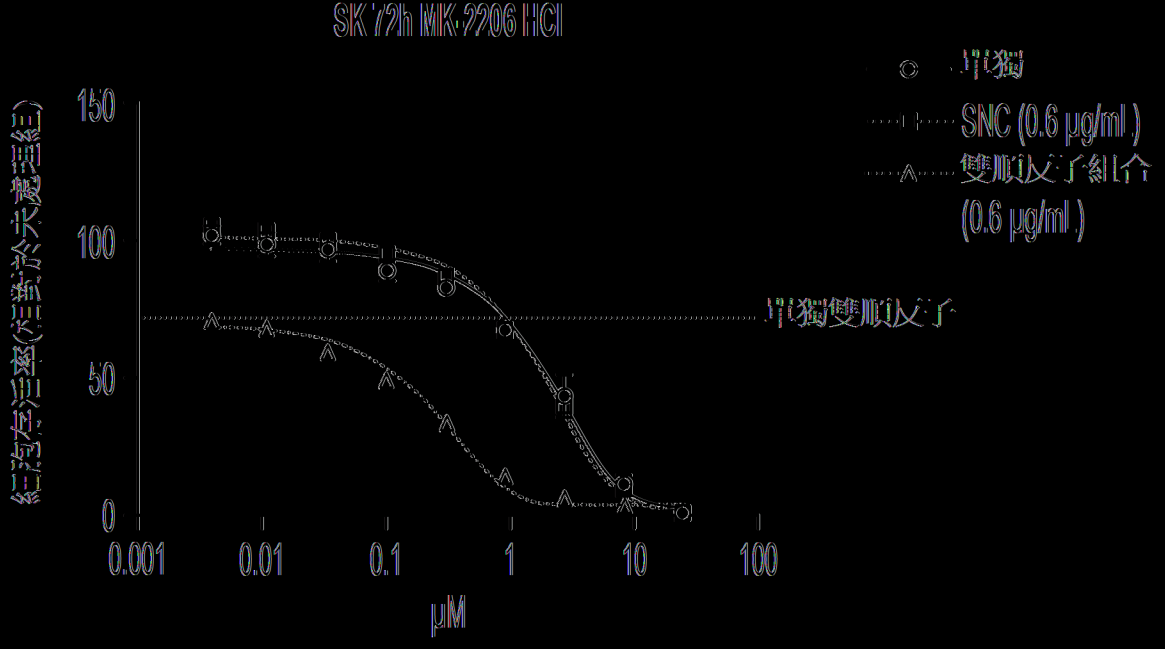
|(圖2A)|


SK-HEP-1
紅泡存活率(相對於未處理組)
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
藥伐替尼 (μM)
0 μg/ml
0.06 μg/ml
0.6 μg/ml
1 μg/ml
DS(Ha標記)
劑量

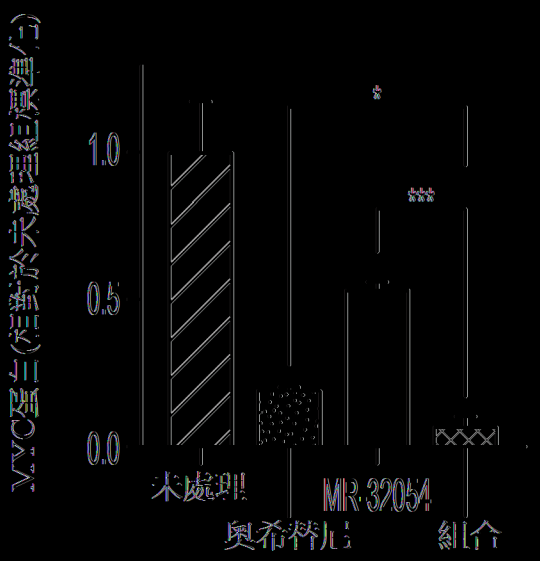
(圖2B)


SK72h 優立替尼
單獨
SNC (0.6 μg/ml)
雙順反子組合
(0.6 μg/ml)
單獨雙順反子
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
μM
紅泡存活率(相對於未處理組)

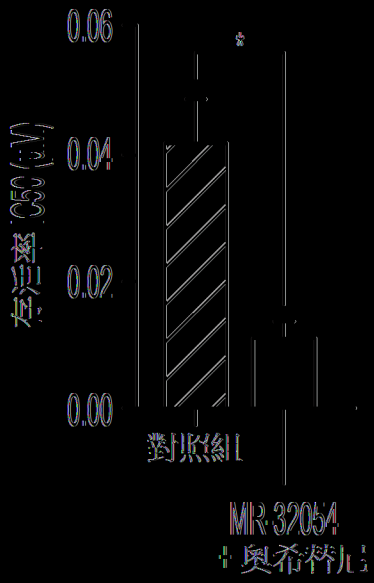
(圖3A)


SK-72h MK-2206 HCl
單獨
SNC (0.6 μg/ml)
雙順反子組合
(0.6 μg/ml)
單獨雙順反子
細胞存活率(%)
150
100
50
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
μM

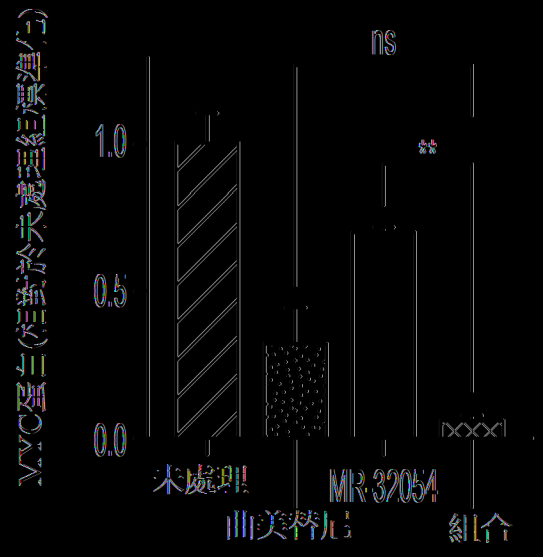
圖(圖3B)


MYC蛋白(相對於未處理組漠準化)
1.0
0.5
0.0
*
***
未處理
奧希替尼
MR-32054
組合

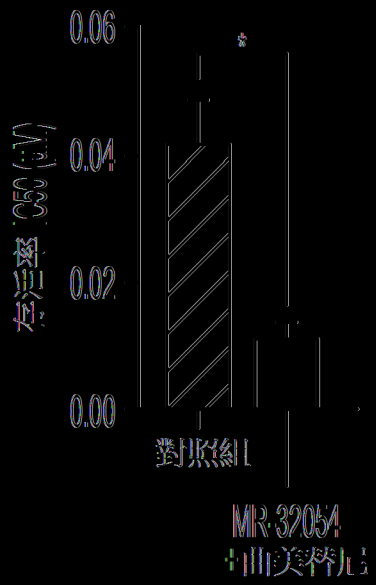
|(圖4A)|


存活率 1050 (μM)
0.06
0.04
0.02
0.00
*
對照組
MR-32054
+奧希替尼

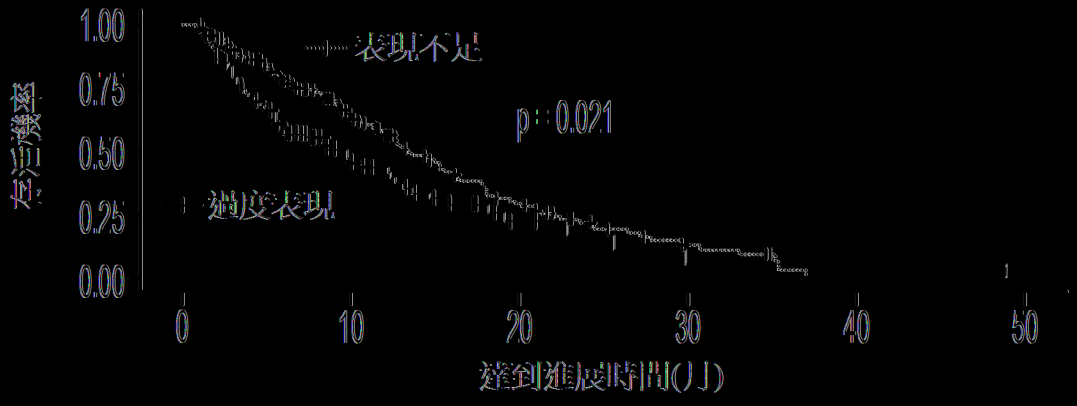
|(圖4B)|


MYC蛋白(相對於未處理組標準化)
1.0
0.5
0.0
ns
**
未處理
曲美替尼
MR-32054
組合

|(圖5A)|


存活率 1050 (μM)
0.06
0.04
0.02
0.00
*
對照組
MR-32054
+曲美替尼

|(圖5B)|



處於風險下之數目

過度表現	90	26	5	1	1	0
表現不足	211	88	30	7	0	0

圖6