



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118879696 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 01

(21) 申请号 202410900721.1

(22) 申请日 2018.09.10

(30) 优先权数据

62/556818 2017.09.11 US

62/643927 2018.03.16 US

62/720434 2018.08.21 US

(62) 分案原申请数据

201880059004.3 2018.09.10

(71) 申请人 箭头药业股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 李珍 朱锐 裴涛 S·肯纳

S·黄

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 李波 彭昶

(51) Int.Cl.

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

C07H 3/02 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/7125 (2006.01)

权利要求书1页 说明书132页

序列表(电子公布) 附图33页

(54) 发明名称

用于抑制载脂蛋白C-III (APOC3) 的表达的  
RNAi试剂和组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于抑制载脂蛋白C-III (APOC3) 的表达的RNAi试剂和组合物。本文公开的APOC3RNAi试剂可与靶向配体(包括包含N-乙酰基-半乳糖胺的配体)缀合,以促进递送至细胞(包括肝细胞)中。还描述包括一种或多种APOC3RNAi试剂的药物组合物,其任选地具有一种或多种另外的治疗剂。体内递送所述APOC3RNAi试剂提供了APOC3基因表达的抑制,且可导致受试者中的甘油三酯和/或胆固醇水平下降。所述APOC3RNAi试剂可用于APOC3相关疾病和病症的治疗方法中,所述疾病和病症包括高甘油三酯血症、心血管疾病和其他代谢相关的病症和疾病。

1. 用于抑制APOC3基因的表达的RNAi试剂,其包含:  
反义链,其包含与表2、表3或表4中提供序列中的任一者相差0或1个核苷酸的至少17个连续核苷酸;和  
有义链,其包含与所述反义链至少部分互补的核苷酸序列。
2. 技术方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含表2、表3或表4中提供的序列中的任一者的核苷酸2-18。
3. 技术方案1或技术方案2的RNAi试剂,其中所述有义链包含与表2、表3或表5中提供的有义链序列中的任一者相差0或1个核苷酸的至少17个连续核苷酸的核苷酸序列,且其中所述有义链在17个连续核苷酸上具有与所述反义链至少85%互补的区域。
4. 技术方案1-3中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的至少一个核苷酸是修饰核苷酸或包括修饰核苷间键。
5. 技术方案1-3中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的所述有义链和/或反义链的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。
6. 技术方案4-5中任一项的RNAi试剂,其中所述修饰核苷酸选自:2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-脱氧核苷酸、2',3'-断核苷酸模拟物、锁定核苷酸、2'-F-阿拉伯核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、无碱基核苷酸、核糖醇、反向核苷酸、反向2'-O-甲基核苷酸、反向2'-脱氧核苷酸、2'-氨基-修饰核苷酸、2'-烷基-修饰核苷酸、吗啉代核苷酸、乙烯基膦酸酯脱氧核糖核苷酸、环丙基膦酸酯脱氧核糖核苷酸和3'-O-甲基核苷酸。
7. 技术方案5的RNAi试剂,其中所有或基本上所有核苷酸是2'-O-甲基核苷酸或2'-氟核苷酸修饰。
8. 技术方案1-7中任一项的RNAi试剂,其中所述反义链包含表3或表4中提供的修饰反义链序列中的任一者的核苷酸序列。
9. 技术方案8的RNAi试剂,其中所述反义链包含表4中提供的修饰反义链序列中的任一者的核苷酸序列。
10. 技术方案1-9中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链包含表3或表5中提供的修饰有义链序列中的任一者的核苷酸序列。



## 用于抑制载脂蛋白C-III (APOC3) 的表达的RNAi试剂和组合物

[0001] 本申请是申请日为2018年9月10日的中国专利申请201880059004.3“用于抑制载脂蛋白C-III (APOC3) 的表达的RNAi试剂和组合物”的分案申请。

相关申请的交叉引用

本申请要求2018年8月21日提交的美国临时专利申请系列号62/720,434;2018年3月16日提交的美国临时专利申请系列号62/643,927;和2017年9月11日提交的美国临时专利申请系列号62/556,818的优先权,所述申请各自的内容以其整体通过引用并入本文。

[0002] 序列表

本申请含有已经以ASCII格式提交且在此以其整体通过引用并入的序列表。ASCII拷贝被命名为30655\_SeqList且大小为195kb。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及用于抑制载脂蛋白C-III基因表达的RNA干扰 (RNAi) 试剂 (例如,双链RNAi试剂)、包括载脂蛋白C-III RNAi试剂的组合物以及其使用方法。

### 背景技术

由人载脂蛋白C-III基因编码的载脂蛋白C-III (也称为APOC3、apoC-III、APOC-III和APOC-III) 近来已成为用于治疗与高甘油三酯血症相关的疾病的有前景的靶标。已经将升高的血清甘油三酯 (TG) 水平鉴定为心血管疾病的独立风险因素和发展动脉粥样硬化的促成因素。具有重度高甘油三酯血症 (通常>1000mg/dL) 的个体也处于复发性胰腺炎的风险中。甘油三酯主要作为极低密度脂蛋白 (VLDL) 和乳糜微粒 (被称为富含TG的脂蛋白) 的主要组分在血液中转运。脂蛋白包含疏水性的三酰基甘油和胆固醇酯核心,以及亲水性的磷脂、胆固醇和脱辅基蛋白的外层。APOC3是这些脱辅基蛋白之一。

[0005] APOC3主要在肝脏中合成,并在富含TG的脂蛋白的产生、代谢以及从血浆的清除中发挥重要作用。已在APOC3基因的启动子区域中鉴定了几种功能获得型多态性,假定其为发展高甘油三酯血症的促成因素 (参见,例如,Wang, Y. 等人, Association of Apolipoprotein C3 Genetic Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in the Northern Chinese Han Population, 11PLoS One 0163910 (2016); Li, Y., 等人, Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 Meta Gene 104-109 (2016))。肝脏中APOC3合成增加促进富含TG的VLDL的分泌。另外, APOC3过量抑制脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶的活性,由于推迟富含TG的脂蛋白的分解代谢而进一步提高血清TG水平。此外,升高的APOC3也由于干扰富含TG的脂蛋白和与肝受体的结合而推迟富含TG的脂蛋白和其残余颗粒的肝清除。几种大规模遗传分析研究已报导,具有APOC3的功能损失型突变的个体表现出低水平的甘油三酯和降低的心血管疾病发病率。(参见,例如, Bernelot Moens, S.J. 等人, Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9 25 Curr Opin Lipidol 418-422 (2014); Saleheen, D., 等人, Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity, 544 Nature 235-239

(2017))。

[0006] 目前,在中度病例中,通常用贝特类或贝特类与他汀类的组合来治疗高甘油三酯血症;然而,在大部分病例中,血清TG的减少是适度的。另外,可用治疗剂对于具有非常重度高甘油三酯血症的单基因性病因的患者(诸如具有家族性乳糜微粒血症综合征的患者)中通常无效,因为致病突变导致脂蛋白脂肪酶功能异常,且对标准治疗的最佳应答需要功能性脂蛋白脂肪酶。需要可提供基本上TG降低效应以用于治疗可能APOC3可发挥作用的疾病的有效治疗剂,所述疾病诸如高甘油三酯血症诱导的胰腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征、家族性部分脂质营养不良、肥胖症、高脂血症、高甘油三酯血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病以及其他代谢相关病症和疾病。例如,Weiler等人的国际专利申请公开号W0 2016/011123 A1(其以其整体通用引用并入本文)中已显示某些其他APOC3特异性RNA干扰(RNAi)试剂抑制APOC3基因表达的表达。本文公开的APOC3 RNAi试剂是未先前公开或已知的,且提供APOC3基因的表达的高度功效和有效率的抑制。

## 发明内容

需要能够选择性且有效地抑制APOC3基因的表达的新型APOC3 RNA干扰(RNAi)试剂(本文中也称为RNAi试剂、RNAi触发剂或触发剂)。此外,需要包括用于治疗(尤其)与升高的甘油三酯(TG)水平相关的疾病的新型APOC3特异性RNAi试剂的组合物。

[0008] 一般而言,本发明的特征在于APOC3基因特异性RNAi试剂,包括APOC3 RNAi试剂的组合物,以及使用本文所述的APOC3 RNAi试剂和包括APOC3 RNAi试剂的组合物来抑制APOC3基因的体外和/或体内表达的方法。本文公开的APOC3 RNAi试剂可选择性且有效地降低或抑制APOC3基因的表达,且由此降低受试者(例如人或动物受试者)的TG水平和/或胆固醇水平。

[0009] 所述APOC3 RNAi试剂可用于治疗性治疗(包括防治性和预防性治疗)与升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平相关的症状和疾病的方法中,所述症状和疾病包括、但不限于肥胖症、高脂血症、高甘油三酯血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症诱导的胰腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征、家族性部分脂质营养不良以及其他代谢相关病症和疾病。本文公开的APOC3 RNAi试剂可选择性地降低受试者中的APOC3基因表达,其可导致尤其TG水平和/或胆固醇水平的降低。本文公开的方法包括使用本领域中已知的方法(诸如,皮下注射或静脉内施用)向受试者(例如,人或动物受试者)施用一种或多种APOC3 RNAi试剂。

[0010] 在一个方面,本公开的特征在于用于抑制人APOC3基因的表达的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂包括有义链和反义链。本文还描述了包括能够抑制APOC3基因的表达的RNAi试剂或由其组成的组合物,其中所述APOC3 RNAi试剂包括有义链和反义链或由其组成,且所述组合物进一步包括至少一种药学上可接受的赋形剂。包括公开的APOC3 RNAi试剂中的一种或多种的本文所述的组合物能够选择性且有效地降低APOC3基因的表达。可以将包括一种或多种APOC3 RNAi试剂的组合物施用于受试者(诸如,人或动物受试者),用于治疗(包括预防性治疗或抑制)与升高的TG水平、升高的胆固醇和/或增强的APOC3表达相关的症状和疾病。

[0011] 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括有义链(也称为过客链)和反义链(也称为指导链)。有义链和反义链可以彼此部分、基本上或完全互补。本文所述的RNAi试剂有义链和反义链的长度可以各自长度为16至30个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链长度独立地为17至26个核苷酸。有义链和反义链可以为相同长度或不同长度。在一些实施方案中,有义链和反义链长度独立地为21至26个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链长度独立地为21至24个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链两者长度为21个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和/或反义链长度独立地为16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。本文所述的RNAi试剂,在递送至表达APOC3的细胞后,抑制一种或多种APOC3基因在体内或体外的表达。

[0012] 本文所述的APOC3 RNAi试剂的有义链包括至少16个连续核苷酸,其与APOC3 mRNA中的相同数目的核苷酸的核心延伸段序列(在本文中也称为“核心延伸段”或“核心序列”)具有至少85%同一性。在一些实施方案中,与APOC3 mRNA中的序列具有至少85%同一性的有义链核心延伸段长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,与APOC3 mRNA中的序列具有至少85%同一性的有义链核心延伸段长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,该有义链核心延伸段长度为17个核苷酸。

[0013] APOC3 RNAi试剂的反义链包括至少16个连续核苷酸,其与APOC3 mRNA中的相同数目的核苷酸的核心延伸段以及对应有义链中的相同数目的核苷酸的核心延伸段具有至少85%互补性。在一些实施方案中,与APOC3 mRNA或对应有义链中的序列具有至少85%互补性的有义链核心延伸段长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,该反义链核心延伸段长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,该反义链核心延伸段长度为17个核苷酸。

[0014] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂靶向具有表1中公开的序列中的任一者的序列的APOC3基因的部分。

[0015] 表3、4和5中提供了可以在本文公开的APOC3 RNAi试剂中包括的APOC3 RNAi试剂有义链和反义链的实例。表3和6中提供了APOC3 RNAi试剂双链体的实例。表2中提供了由本文公开的APOC3 RNAi试剂的有义链和反义链组成或在其中包括的19个核苷酸的核心延伸段序列的实例。

[0016] 在另一个方面,本公开的特征在于用于在体内将APOC3 RNAi试剂递送至受试者(诸如哺乳动物)中的肝细胞的方法。本文还描述了用于此类方法中的组合物。使用本领域中已知的任何寡核苷酸递送技术将一种或多种APOC3 RNAi试剂递送至靶标细胞或组织。核酸递送方法包括但不限于:通过包封在脂质体中、通过离子电渗疗法或通过并入其他媒介物(诸如水凝胶、环糊精、可生物降解的纳米胶囊和生物粘附微球、蛋白质性载体或动态聚缀合物<sup>TM</sup>(DPC)中(参见例如,WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169和WO2012/083185,其各自通过引用并入本文)。

[0017] 在一些实施方案中,通过将RNAi试剂与靶向基团、诸如脱唾液酸糖蛋白受体配体共价连接或缀合,将APOC3 RNAi试剂递送至靶标细胞或组织。在一些实施方案中,脱唾液酸糖蛋白受体配体包括半乳糖或半乳糖衍生物簇,由其组成,或基本上由其组成。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂连接至包含半乳糖衍生物N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇包括N-乙酰基-半乳糖胺三聚体或N-乙酰基-半乳糖胺四聚

体。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇为N-乙酰基-半乳糖胺三聚体或N-乙酰基-半乳糖胺四聚体。在一些实施方案中,与包括N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体缀合的APOC3RNAi试剂由肝脏细胞(且具体而言肝细胞)通过受体介导的内吞作用或通过其他手段选择性内化。例如,国际专利申请公开号WO 2018/044350和WO 2017/156012中公开了可用于递送RNAi试剂的实例靶向基团,所述申请通过引用以其整体并入本文。

[0018] 靶向基团可连接至APOC3 RNAi试剂的有义链或反义链的3'或5'端。在一些实施方案中,靶向基团连接至有义链的3'或5'端。在一些实施方案中,靶向基团连接至有义链的5'端。在一些实施方案中,靶向基团内部连接至RNAi试剂的有义链和/或反义链上的核苷酸。在一些实施方案中,靶向基团经由接头连接至RNAi试剂。

[0019] 在有或没有接头的情况下,靶向基团可连接至表2、3、4和5中所公开的任何有义链和/或反义链的3'或5'端。在有或没有靶向基团的情况下,接头可附接至表2、3、4和5中公开的任何有义链和/或反义链的5'或3'端。

[0020] 在一些实施方案中,本文描述了包括一种或多种具有表6中公开的双链体序列的APOC3 RNAi试剂的组合物。

[0021] 在一个进一步方面,本文描述了包括任选地与一种或多种另外(即,第二、第三等)治疗剂组合的一种或多种所述APOC3 RNAi试剂的药物组合物。在一些实施方案中,包括任选地与一种或多种另外(即,第二、第三等)治疗剂组合的一种或多种所述APOC3 RNAi试剂的药物组合物可配制于药学上可接受的载体或稀释剂中。在一些实施方案中,可以将这些组合物施用于受试者(诸如,哺乳动物)。在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0022] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包括至少两种具有不同核苷酸序列的APOC3RNAi试剂的组合或混合物。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的APOC3 RNAi试剂各自单独地且独立地连接至靶向基团。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的APOC3 RNAi试剂各自连接至靶向基团,所述靶向基团包括靶向配体或由其组成,所述靶向配体包括一个或多个靶向脱唾液酸糖蛋白受体的靶标。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的APOC3 RNAi试剂各自连接至靶向基团,所述靶向基团包括靶向配体或由其组成,所述靶向配体包括一个或多个半乳糖衍生物。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的APOC3 RNAi试剂各自连接至靶向基团,所述靶向基团包括靶向配体或由其组成,所述靶向配体包括一个或多个N-乙酰基-半乳糖胺。

[0023] 在另一个方面,本公开的特征在于用于抑制受试者中的APOC3基因表达的方法,其中所述方法包括向受试者或受试者的细胞施用一定量的能够抑制APOC3基因的表达的APOC3 RNAi试剂,其中所述APOC3 RNAi试剂包含有义链和反义链,且其中所述反义链包括表2、表3或表4中的反义链核苷酸序列中的任一者的序列。在一些实施方案中,描述了用于将APOC3 RNAi试剂体内递送至肝脏细胞(具体地肝细胞)的组合物,所述组合物包含:与靶向基团结合的APOC3 RNAi试剂。在一些实施方案中,所述靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。

[0024] 在一些实施方案中,本文公开了抑制APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括向受试者或受试者的细胞施用一定量的能够抑制APOC3基因的表达的APOC3 RNAi试剂,其中所述APOC3 RNAi试剂包含有义链和反义链,且其中所述有义链包括表2、表3或表5中的有义链核苷酸序列中的任一者的序列。本文还描述了用于此类方法中的组合物。

[0025] 在一个进一步方面,本公开的特征在于治疗(包括预防性或防治性治疗)由升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平引起的疾病或症状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用具有反义链的APOC3 RNAi试剂,所述反义链包括表2、3或4中的序列中的任一者的序列。在一些实施方案中,本文描述了治疗(包括预防性或防治性治疗)由升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平引起的疾病或症状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用具有反义链的APOC3 RNAi试剂,所述反义链包含表2、3或5中的序列中的任一者的序列。本文还描述了用于此类方法中的组合物。

[0026] 还描述了治疗具有病理状态(诸如病况或疾病)或处于发展病理状态的风险中的人受试者的方法,所述病理状态至少部分地由APOC3基因表达介导,所述方法包括以下步骤:向所述受试者施用治疗有效量的APOC3 RNAi试剂和/或含有APOC3 RNAi试剂的组合物。用APOC3 RNAi试剂和/或含有APOC3 RNAi试剂的组合物来治疗受试者的方法可以任选地与施用一种或多种另外(即,第二、第三等)治疗剂或治疗的一个或多个步骤组合。APOC3RNAi试剂和另外的治疗剂可以在单一组合物中施用或其可以分开施用。另外的治疗剂可以是另一APOC3 RNAi试剂(例如,靶向APOC3基因内的不同序列的APOC3 RNAi试剂)。另外的治疗剂也可以是小分子药物、抗体、抗体片段和/或适体。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是他汀类,诸如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、罗素伐他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)。

[0027] 在一些实施方案中,所述APOC3 RNAi试剂任选地与一种或多种另外的治疗剂组合,其中一种或多种另外的治疗剂以单独剂型与RNAi试剂分开施用(例如,APOC3 RNAi试剂通过皮下注射施用,而治疗给药方案的方法中涉及的另外的治疗剂经口施用)。在一些实施方案中,所述一种或多种APOC3 RNAi试剂经由皮下注射施用于有此需要的受试者,且口服施用所述一种或多种任选的另外的治疗剂,其一起提供与TG和/或胆固醇水平相关的疾病和病况的治疗方案。在一些实施方案中,所述一种或多种APOC3 RNAi试剂经由皮下注射施用于有此需要的受试者,且所述一种或多种任选的另外的治疗剂经由单独的皮下注射施用。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂和一种或多种另外的治疗剂合并成单一剂型(例如,配制成用于皮下注射的单一组合物的“混合物”)。APOC3 RNAi试剂在有或没有一种或多种另外的治疗剂的情况下可以与一种或多种赋形剂组合以形成药物组合物。

[0028] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制APOC3基因的表达的方法,所述方法包括向细胞或受试者施用包括有义链的APOC3 RNAi试剂,所述有义链包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:表2、3或5中的序列中的任一者的序列。在一些实施方案中,本文公开了抑制APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括有义链和反义链,所述有义链包含表5中的序列中的任一者的序列,且所述反义链包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:表4中的序列中的任一者的序列。

[0029] 在一些实施方案中,本文公开了抑制细胞或受试者中的APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括向所述细胞或受试者施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括有义链和反义链,所述有义链包括表5中的序列中的任一者的核碱基序列,且所述反义链包括表4中的序列中的任一者的核碱基序列。在其他实施方案中,本文公开了抑制APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括向受试者施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3RNAi试剂包

括有义链和反义链,所述有义链由表5中的修饰序列中的任一者的修饰序列组成,且所述反义链由表4中的修饰序列中的任一者的修饰序列组成。

[0030] 在一些实施方案中,描述了用于将APOC3 RNAi试剂体内递送至肝脏细胞(具体地肝细胞)的组合物,所述组合物包含:与靶向基团结合的APOC3 RNAi试剂。在一些实施方案中,所述靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体(即,包括对于脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力的化合物的配体)。在一些实施方案中,所述靶向基团包含N-乙酰基-半乳糖。

[0031] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞中的APOC3基因的表达的方法,所述方法包括施用一种或多种APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂具有表6中所述的双链体的双链体结构。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括防治性或预防性治疗)由升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平引起的疾病、病症或症状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括与具有表1中的序列的APOC3 mRNA的部分至少部分互补的反义链。在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括防治性或预防性治疗)由升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平引起的疾病或症状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的APOC3 RNAi试剂,所述APOC3RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链包含表2、3或4中的序列中的任一者的序列,且所述有义链包含表2、3或5中与所述反义链至少部分互补的序列中的任一者。在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括防治性或预防性治疗)由升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平引起的疾病或症状的方法,其中所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括有义链和反义链,所述有义链包含表2、3或5中的序列中的任一者,且所述反义链包含表2、3或4中与所述有义链至少部分互补的序列中的任一者的序列。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞中的APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括向细胞施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括与具有表1中的序列的APOC3 mRNA的部分至少部分互补的反义链。在一些实施方案中,本文公开了抑制细胞中的APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括向细胞施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链包含表2、3或4中的序列中的任一者的序列,且所述有义链包含表2、3或5中与所述反义链至少部分互补的序列中的任一者。在一些实施方案中,本文公开了抑制细胞中的APOC3基因的表达的方法,其中所述方法包括施用APOC3 RNAi试剂,所述APOC3 RNAi试剂包括有义链和反义链,所述有义链包含表2、3或5中的序列中的任一者,且所述反义链包含表2、3或4中与所述有义链至少部分互补的序列中的任一者的序列。

[0034] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞中的APOC3基因的表达的组合物,其中所述方法包括施用包含APOC3 RNAi试剂的组合物,所述APOC3 RNAi试剂具有表6中所述的双链体的双链体结构。

[0035] 在一些实施方案中,本文公开了用于将APOC3 RNAi试剂体内递送至肝细胞的组合物,所述组合物包括缀合或连接至靶向基团的APOC3 RNAi试剂。在一些实施方案中,所述靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。在一些实施方案中,描述了用于将APOC3 RNAi试剂体内递送至肝细胞的组合物,所述组合物包括与N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体连接的APOC3

RNAi试剂。

[0036] 本文公开的APOC3 RNAi试剂经设计以靶向APOC3基因(SEQ ID NO:1)上的特定位置。如本文所定义,当与APOC3基因进行碱基配对时,当反义链的5'端核碱基将与给定位置基因上该位置下游(朝向3'端)19个核苷酸的位置对齐,则反义链序列经设计以在该基因上的该位置处靶向该基因。例如,如本文中表1和2中所举例说明,经设计以在位置438处靶向APOC3基因的反义链序列需要当与该基因进行碱基配对时,该反义链的5'端核碱基与APOC3基因的位置456对齐。

[0037] 如本文所提供,APOC3 RNAi试剂不需要反义链的位置1(5'→3')处的核碱基与基因互补,条件是在至少16个连续核苷酸的核心延伸段序列上反义链与基因具有至少85%互补性(例如,至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%互补性)。例如,对于本文公开的经设计以靶向APOC3基因的位置438的APOC3RNAi试剂,APOC3 RNAi试剂的反义链的5'端核碱基必须与该基因的位置456对齐;然而,反义链的5'端核碱基可以(但不需要)与APOC3基因的位置456互补,条件是在至少16个连续核苷酸的核心延伸段序列上反义链与基因具有至少85%互补性(例如,至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%互补性)。如尤其本文公开的各种实例所示,基因与APOC3 RNAi试剂的反义链的特定结合位点(例如,APOC3RNAi试剂经设计以在位置438、位置506、位置432或在某一其他位置处靶向APOC3基因)对于该APOC3 RNAi试剂所实现的抑制水平是重要的。

[0038] APOC3 RNAi试剂的用途提供了用于治疗性(包括防治性)治疗与升高的TG和/或胆固醇水平和/或增强或升高的APOC3表达相关的疾病/病症的方法。所述APOC3 RNAi试剂介导RNA干扰,以抑制产生APOC3所需的一种或多种基因的表达。APOC3 RNAi试剂也可用于治疗或预防各种疾病或病症,包括肥胖症、高脂血症、高甘油三酯血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症介导的胰腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征、家族性部分脂质营养不良以及其他代谢相关病症和疾病。此外,描述用于在体内将APOC3 RNAi试剂递送至肝脏细胞的组合物。

[0039] 根据是否期望局部或全身治疗,包括一种或多种APOC3 RNAi试剂的药物组合物可以多种方式施用。施用可以是但不限于静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、真皮下(例如,经由植入装置)和实质内施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物通过皮下注射施用。

[0040] 在一些实施方案中,本文公开了用于将APOC3 RNAi试剂体内递送至肝细胞的组合物,其中所述组合物包括缀合或连接至靶向基团的APOC3 RNAi试剂。在一些实施方案中,所述靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。在一些实施方案中,描述了用于将APOC3RNAi试剂体内递送至肝细胞的组合物,其中所述组合物包括与靶向配体连接的APOC3RNAi试剂,所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0041] 在一些实施方案中,本文所述的APOC3 RNAi试剂可以包括一个或多个靶向基团,其具有结构(NAG25)、(NAG25)<sub>s</sub>、(NAG26)、(NAG26)<sub>s</sub>、(NAG27)、(NAG27)<sub>s</sub>、(NAG28)、(NAG28)<sub>s</sub>、(NAG29)、(NAG29)<sub>s</sub>、(NAG30)、(NAG30)<sub>s</sub>、(NAG31)、(NAG31)<sub>s</sub>、(NAG32)、(NAG32)<sub>s</sub>、(NAG33)、(NAG33)<sub>s</sub>、(NAG34)、(NAG34)<sub>s</sub>、(NAG35)、(NAG35)<sub>s</sub>、(NAG36)、(NAG36)<sub>s</sub>、(NAG37)、(NAG37)<sub>s</sub>、(NAG38)、(NAG38)<sub>s</sub>、(NAG39)、(NAG39)<sub>s</sub>,各自如本文表7中所定义。

[0042] 在一些实施方案中,本文所述的APOC3 RNAi试剂包括有义链的5'端处的一个靶向基团,其具有结构(NAG25)、(NAG25)<sub>s</sub>、(NAG26)、(NAG26)<sub>s</sub>、(NAG27)、(NAG27)<sub>s</sub>、(NAG28)、

(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s,各自如本文表7中所定义。

[0043] 所述APOC3 RNAi试剂和/或包括APOC3 RNAi试剂的组合物可用于治疗性治疗由升高的TG水平引起的疾病或病况的方法中。此类方法包括将如本文所述的APOC3 RNAi试剂施用于受试者,例如人或动物受试者。在一些实施方案中,在药学上可接受的载体或稀释剂中向受试者(诸如哺乳动物)施用所述APOC3 RNAi试剂中的一种或多种。在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0044] 本文公开的APOC3 RNAi试剂可以并入组合物中,所述组合物包含一种或多种公开的APOC3 RNAi试剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文公开的包含公开的APOC3 RNAi试剂中的一种或多种和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物是药物组合物。

[0045] 在一些实施方案中,包含一种或多种公开的APOC3 RNAi试剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物可以进一步包含一种或多种其他治疗剂或治疗。

[0046] 在一些实施方案中,本文所述的包含一种或多种APOC3 RNAi试剂的组合物可以包装于试剂盒、容器、药包、分配器、预填充注射器或小瓶中。在一些实施方案中,本文所述的组合物肠胃外施用。

[0047] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCUC(SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCUC(SEQ ID NO:3)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCUC(SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:3位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0048] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:2)相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。如本领域普通技术人员将清楚理解,如本文所公开的修饰核苷酸序列中所示,包括硫代磷酸酯键替代寡核苷酸中通常存在的磷酸二酯键(参见例如显示所有核苷间键的图1A至图1I)。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3')usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:2),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0049] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCGU(SEQ ID NO:5)



相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5) 相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:5位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0050] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。如本领域普通技术人员将清楚理解,如本文所公开的修饰核苷酸序列中所示,包括硫代磷酸酯键替代寡核苷酸中通常存在的磷酸二酯键(参见例如显示所有核苷间键的图1A至图1I)。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0051] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。如本领域普通技术人员将清楚理解,如本文所公开的修饰核苷酸序列中所示,包括硫代磷酸酯键替代寡核苷酸中通常存在的磷酸二酯键(参见例如显示所有核苷间键的图1A至图1I)。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0052] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:8位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0053] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下

组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0054] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10) 相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10) 相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:10位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0055] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0056] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12) 相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12) 相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:12位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0057] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代

表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0058] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14)相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中SEQ ID NO:14位于反义链的位置1-21(5'→3')处。

[0059] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与核苷酸序列(5'→3')usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13)相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列,其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:核苷酸序列(5'→3')usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键,且其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0060] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16)相差0或1个核碱基的核碱基序列。(I代表肌苷核苷酸)。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO:3)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0061] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18)相差0或1个核碱基的核碱基序列。(I代表肌苷核苷酸)。在一些实施方案

中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCGU(SEQ ID NO:5)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA(SEQ ID NO:18)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0062] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCGU(SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA(SEQ ID NO:21)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UCACUGAGAAUACUGUCCCGU(SEQ ID NO:3)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA(SEQ ID NO:21)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0063] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUCCAGCUUUUUGGC(SEQ ID NO:8)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA(SEQ ID NO:23)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUCCAGCUUUUUGGC(SEQ ID NO:8)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA(SEQ ID NO:23)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0064] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUCCAGCUUUUUGGC(SEQ ID NO:8)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GCCAAUAAAICUGGACAAGAA(SEQ ID NO:25)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')UUCUUGUCCAGCUUUUUGGC(SEQ ID NO:8)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')GCCAAUAAAICUGGACAAGAA(SEQ ID NO:25)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0065] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与核苷酸序列(5'→3')AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG(SEQ ID NO:10)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链

由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:27)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG(SEQ ID NO:10)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:27)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0066] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC(SEQ ID NO:12)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:29)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC(SEQ ID NO:12)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:29)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0067] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC(SEQ ID NO:14)相差0或1个核碱基的核碱基序列,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA(SEQ ID NO:31)相差0或1个核碱基的核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC(SEQ ID NO:14)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：与核苷酸序列(5'→3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA(SEQ ID NO:31)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0068] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:2),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') gagggacaGfUfAfuucucaguia(SEQ ID NO:15),其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:2),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3')

gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ IDN0:15), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基, 且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体, 其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0069] 在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID N0:4), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ IDN0:17), 其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷; Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷; 且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID N0:4), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ IDN0:17), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基, 且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体, 其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0070] 在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID N0:6), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ IDN0:19), 其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷; Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷; 且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID N0:6), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ IDN0:19), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基, 且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体, 其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0071] 在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID N0:2), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ IDN0:20), 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷; Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷; 且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中, 本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链, 所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID N0:2), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下: 修饰核苷酸序列(5'→3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID N0:20), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基, 且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体, 其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0072] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22),其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22),且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24),其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf、If和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24),且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0074] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')cccuaaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:26),其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')cccuaaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:26),且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0075] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:修饰核苷酸序列(5'→3')asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11),且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或

包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') gcuuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO:28), 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷；Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中，本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链，所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') gcuuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO:28), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基，且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体，其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0076] 在一些实施方案中，本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链，所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgsc (SEQ ID NO:13), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') ggcaaaggGfAfCfaguuuucu (SEQ ID NO:30), 其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷；Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷；且s代表硫代磷酸酯键。在一些实施方案中，本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链，所述反义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgsc (SEQ ID NO:13), 且所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下：修饰核苷酸序列(5'→3') ggcaaaggGfAfCfaguuuucu (SEQ ID NO:30), 且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基，且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体，其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0077] 在一些实施方案中，本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链：与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列：

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO:3);  
UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO:5);  
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 或  
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

其中所述APOC3 RNAi试剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链；且其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0078] 在一些实施方案中，本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链：与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列：



UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3);  
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5);  
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 或  
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

其中所述APOC3 RNAi试剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0079] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (SEQ ID NO:3);  
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (SEQ ID NO:5);  
UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 或  
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

其中所述APOC3 RNAi试剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖;且其中相应反义链序列位于反义链的位置1-21处。

[0080] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,其中反义链和有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与以下核苷酸序列(5'→3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	和
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU	(SEQ	ID	NO:5)	和
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	和
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	和
GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	和
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG	(SEQ	ID	NO:10)	和
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	(SEQ	ID	NO:12)	和
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); 或				
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	(SEQ	ID	NO:14)	和
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);				

其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0081] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,其中反义链和有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与以下核苷酸序列(5'→3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	和
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCGU	(SEQ	ID	NO:5)	和
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	和
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	和
GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	和
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG	(SEQ	ID	NO:10)	和
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	(SEQ	ID	NO:12)	和
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); 或				
UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	(SEQ	ID	NO:14)	和
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);				

其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0082] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4);  
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11); 或  
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13);

其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;s代表硫代磷酸酯键;且其中所述APOC3 RNAi试剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;且其中反义链上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0083] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4);  
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11); 或  
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13);

其中所述APOC3 RNAi试剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中反义链上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;其中反义链和有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0084] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链和有义链:与以下核苷酸序列对(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 和  
gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) 和  
acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);  
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) 和  
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 和  
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 和  
gccaaauaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 和  
gccaaauaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) 和  
cccuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:26);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) 和  
gcuuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:28); 或  
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgesc (SEQ ID NO:13) 和  
ggcaaaggGfAfCfaguauucua (SEQ ID NO:30);

其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;Af、Cf、Gf、If和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。

[0085] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链和有义链:以下核苷酸序列对(5'→3')之一:

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 和  
gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) 和  
acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);  
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) 和  
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19);  
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 和  
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 和  
gccauuaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 和  
gccauuaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) 和  
cccuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO:26);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) 和  
gcuuaaaaGfGfGfacaguuucu (SEQ ID NO:28); 或  
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13) 和  
ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30);

其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;Af、Cf、Gf、If和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;s代表硫代磷酸酯键;且其中有义链进一步包括核苷酸序列的3'末端和5'端处的反向无碱基残基,且有义链也包括共价连接至5'末端的靶向配体,其中所述靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖。

[0086] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下(5'→3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);  
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); 或  
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106)。

[0087] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下(5'→3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);  
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);  
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); 或  
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106); 且

其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0088] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链,所述反义链包括与选自以下(5'→3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);  
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUG (SEQ ID NO:53);  
 AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);  
 AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); 或  
 UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106); 且

其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,且其中SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58或SEQ ID NO:106分别位于反义链的核苷酸位置1-19(5'→3')处。

[0089] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,其各自包括与选自以下(5'→3')的核苷酸序列对相差0或1个核碱基的核碱基序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCC	(SEQ	ID	NO:49)	和
GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:113);				
UCACUGAGAAUACUGUCCC	(SEQ	ID	NO:49)	和
GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:112);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	(SEQ	ID	NO:53)	和
CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:117);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	(SEQ	ID	NO:53)	和
CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:118);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAA	(SEQ	ID	NO:57)	和
UUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:122);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAG	(SEQ	ID	NO:58)	和
CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:123); 或				
UGAGAAUACUGUCCCUUUG	(SEQ	ID	NO:106)	和
CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:171)。				

[0090] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂包括反义链和有义链,其各自包括与选自以下(5'→3')的核苷酸序列对相差0或1个核碱基的核碱基序列:

UCACUGAGAAUACUGUCCC	(SEQ	ID	NO:49)	和
GGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:113);				
UCACUGAGAAUACUGUCCC	(SEQ	ID	NO:49)	和
GGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:112);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	(SEQ	ID	NO:53)	和
CAAUAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:117);				
UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	(SEQ	ID	NO:53)	和
CAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:118);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAA	(SEQ	ID	NO:57)	和
UUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:122);				
AGAAUACUGUCCCUUUUAG	(SEQ	ID	NO:58)	和
CUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:123); 或				
UGAGAAUACUGUCCCUUUG	(SEQ	ID	NO:106)	和
CAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:171); 且				

其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0091] 本发明还涉及以下具体技术方案：

1. 用于抑制APOC3基因的表达的RNAi试剂,其包含：

反义链,其包含与表2、表3或表4中提供序列中的任一者相差0或1个核苷酸的至少17个连续核苷酸;和

有义链,其包含与所述反义链至少部分互补的核苷酸序列。

2. 技术方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含表2、表3或表4中提供的序列中的任一者的核苷酸2-18。

3. 技术方案1或技术方案2的RNAi试剂,其中所述有义链包含与表2、表3或表5中提供的有义链序列中的任一者相差0或1个核苷酸的至少17个连续核苷酸的核苷酸序列,且其中所述有义链在17个连续核苷酸上具有与所述反义链至少85%互补的区域。

4. 技术方案1-3中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的至少一个核苷酸是修饰核苷酸或包括修饰核苷间键。

5. 技术方案1-3中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的所述有义链和/或反义链的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

6. 技术方案4-5中任一项的RNAi试剂,其中所述修饰核苷酸选自:2'-O-甲基核苷酸、2'-氟核苷酸、2'-脱氧核苷酸、2',3'-断核苷酸模拟物、锁定核苷酸、2'-F-阿拉伯核苷酸、2'-甲氧基乙基核苷酸、无碱基核苷酸、核糖醇、反向核苷酸、反向2'-O-甲基核苷酸、反向2'-脱氧核苷酸、2'-氨基-修饰核苷酸、2'-烷基-修饰核苷酸、吗啉代核苷酸、乙烯基磷酸酯脱氧核糖核苷酸、环丙基磷酸酯脱氧核糖核苷酸和3'-O-甲基核苷酸。

7. 技术方案5的RNAi试剂,其中所有或基本上所有核苷酸是2'-O-甲基核苷酸或2'-氟核苷酸修饰。

8. 技术方案1-7中任一项的RNAi试剂,其中所述反义链包含表3或表4中提供的修饰反义链序列中的任一者的核苷酸序列。

9.技术方案8的RNAi试剂,其中所述反义链包含表4中提供的修饰反义链序列中的任一者的核苷酸序列。

10.技术方案1-9中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链包含表3或表5中提供的修饰有义链序列中的任一者的核苷酸序列。

11.技术方案1的RNAi试剂,其中所述反义链包含表4中提供的修饰序列中的任一者的核苷酸序列,且所述有义链包含表5中提供的修饰序列中的任一者的核苷酸序列。

12.技术方案1-11中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂连接至靶向配体。

13.技术方案12的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含N-乙酰基-半乳糖。

14.技术方案12或技术方案13的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含选自以下的结构:(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、(NAG39)s。

15.技术方案14的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含(NAG37)或(NAG37)s的结构。

16.技术方案12-15中任一项的RNAi试剂,其中所述靶向配体与有义链缀合。

17.技术方案16的RNAi试剂,其中所述靶向配体与有义链的5'末端缀合。

18.技术方案1-17中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链长度在18和30个核苷酸之间,且所述反义链长度在18和30个核苷酸之间。

19.技术方案18的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自长度在18和27个核苷酸之间。

20.技术方案19的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自长度在18和24个核苷酸之间。

21.技术方案20的RNAi试剂,其中所述有义链和所述反义链各自长度为21个核苷酸。

22.技术方案21的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂具有两个平端。

23.技术方案1-22中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个末端帽。

24.技术方案1-23中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链包含一个或两个反向无碱基残基。

25.技术方案1的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂由形成双链体的有义链和反义链构成,所述双链体具有表3或表6中的双链体中的任一者的结构。

26.技术方案1的RNAi试剂,其包含由以下组成、基本上由以下组成或包含以下的反义链:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:UCACUGAGAAUACUGUCCCUC(SEQ ID NO:3);

UCACUGAGAAUACUGUCCCGU(SEQ ID NO:5);

UUCUUGUCCAGCUUUUUGGC(SEQ ID NO:8);

AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG(SEQ ID NO:10);

AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC(SEQ ID NO:12);或

UGAGAAUACUGUCCCUUGCC(SEQ ID NO:14)。



27. 技术方案26的RNAi试剂,其中所述有义链由以下组成、基本上由以下组成或包含以下:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA(SEQ ID NO:16);

ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA(SEQ ID NO:18);  
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA(SEQ ID NO:21);  
GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA(SEQ ID NO:23);  
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA(SEQ ID NO:25);  
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:27);  
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU(SEQ ID NO:29);或  
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA(SEQ ID NO:31);

其中I代表肌苷核苷酸。

28. 技术方案26或27的RNAi试剂,其中所述反义链和所述有义链两者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

29. 技术方案26-28中任一项的RNAi试剂,其中所述有义链在所述核苷酸序列的3'末端和5'端进一步包括反向无碱基残基。

30. 技术方案26-29中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的有义链连接至靶向配体。

31. 技术方案30的RNAi试剂,其中所述靶向配体对脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力。

32. 技术方案31的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含N-乙酰基-半乳糖。

33. 技术方案1的RNAi试剂,其包含含有以下、由以下组成或基本上由以下组成的反义链:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:2);

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu(SEQ ID NO:4);  
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc(SEQ ID NO:6);  
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc(SEQ ID NO:7);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg(SEQ ID NO:9);  
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc(SEQ ID NO:11);和  
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc(SEQ ID NO:13);

其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;s代表硫代磷酸酯键;且其中反义链上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

34. 技术方案33的RNAi试剂,其中所述有义链包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与以下核苷酸序列(5'→3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:gagggacaGfUfAfuucucaguia(SEQ ID NO:15);

acgggacaGfUfAfuucucaguia(SEQ ID NO:17);  
gagggacaGfuAfuUfcucaguia(SEQ ID NO:19);  
gagggacaGfUfAfuucucaguga(SEQ ID NO:20);  
gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa(SEQ ID NO:22);

gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);  
cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:26);  
gcuuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID NO:28);和  
ggcaaaggGfAfCfagauuucuca (SEQ ID NO:30);

其中a、c、g、i和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;Af、Cf、Gf、If和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷、肌苷或尿苷;且s代表硫代磷酸酯键。

35.技术方案33或技术方案34的RNAi试剂,其中所述有义链在所述核苷酸序列的3'末端和/或5'端进一步包括反向无碱基残基。

36.技术方案33-35中任一项的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂的有义链连接至靶向配体。

37.技术方案36的RNAi试剂,其中所述靶向配体对脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力。

38.技术方案37的RNAi试剂,其中所述靶向配体包含N-乙酰基-半乳糖。

39.技术方案1的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂具有选自以下的双链体结构:AD05251 (SEQ ID NO:2和501);AD05876 (SEQ ID NO:4和572);AD05769 (SEQ ID NO:6和557);AD05169 (SEQ ID NO:2和482);AD05220 (SEQ ID NO:7和494);AD05547 (SEQ ID NO:7和545);AD05299 (SEQ ID NO:9和521);AD05223 (SEQ ID NO:11和497);和AD05171 (SEQ ID NO:13和483)。

40.技术方案39的RNAi试剂,其中所述RNAi试剂具有选自以下的双链体结构:AD05251 (SEQ ID NO:2和501)和AD05876 (SEQ ID NO:4和572)。

41.组合物,其包含技术方案1-40中任一项的RNAi试剂,其中所述组合物包含药学上可接受的赋形剂。

42.技术方案41的组合物,其中所述RNAi试剂缀合至靶向配体。

43.技术方案42的组合物,其中所述靶向配体包含n-乙酰基-半乳糖。

44.技术方案43的组合物,其中所述靶向配体选自表7中的靶向配体。

45.技术方案41-44中任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含用于抑制APOC3的表达的第二RNAi试剂。

46.技术方案41-44中任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

47.用于抑制细胞中的APOC3基因的表达的方法,所述方法包括向细胞中引入有效量的技术方案1-40中任一项的RNAi试剂或技术方案41-46中任一项的组合物。

48.技术方案47的方法,其中所述细胞在受试者内。

49.技术方案48的方法,其中所述受试者是人受试者。

50.技术方案47-49中任一项的方法,其中所述APOC3基因表达被抑制至少约30%。

51.治疗APOC3-相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有此需要的人受试者施用治疗有效量的技术方案41-46中任一项的组合物。

52.技术方案51的方法,其中所述疾病是心血管代谢疾病。

53.技术方案52的方法,其中疾病是高甘油三酯血症、肥胖症、高脂血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症诱导的胰

腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征或家族性部分脂质营养不良。

54.技术方案51-53中任一项的方法,其中所述RNAi试剂以0.05mg/kg至约5.0mg/kg人受试者体重的剂量施用。

55.技术方案51-53中任一项的方法,其中所述RNAi试剂以两个或更多个剂量施用。

56.技术方案51-53中任一项的方法,其中所述剂量通过皮下注射施用。

57.降低受试者中的甘油三酯水平的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的技术方案41-46中任一项的组合物。

58.降低受试者中的胆固醇水平的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的技术方案41-46中任一项的组合物。

59.降低受试者中的低密度脂蛋白(LDL)水平的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的技术方案41-46中任一项的组合物。

60.技术方案1-40中任一项的RNAi试剂用于治疗至少部分由APOC3基因表达介导的疾病、病症或症状的用途。

61.技术方案41-46中任一项的组合物用于治疗至少部分由APOC3基因表达、升高的甘油三酯水平或升高的胆固醇水平介导的疾病、病症或症状的用途。

62.根据技术方案41-46中任一项所述的组合物用于制备药剂的用途,所述药剂用于治疗至少部分由APOC3基因表达介导的疾病、病症或症状。

63.技术方案60-63中任一项的用途,其中所述疾病是高甘油三酯血症、肥胖症、高脂血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症诱导的胰腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征或家族性部分脂质营养不良。

如本文所用,术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”是指连接的核苷(其各自可以独立地被修饰或未被修饰)的聚合物。

[0092] 如本文所用,“RNAi试剂”(也被称为“RNAi触发剂”)是指含有RNA或RNA样(例如,化学修饰的RNA)寡核苷酸分子的组合物,所述分子能够以序列特异性方式降解或抑制(例如,在适当条件下降解或抑制)靶标mRNA的信使RNA(mRNA)转录物的翻译。如本文所用,RNAi试剂可通过RNA干扰机制(即通过与哺乳动物细胞的RNA干扰途径机制(RNA诱导的沉默复合物或RISC)相互作用诱导RNA干扰)或通过任何替代的一种或多种机制或一种或多种途径起作用。据信,尽管如本文所用的术语RNAi试剂主要通过RNA干扰机制起作用,但所公开的RNAi试剂不受任何特定途径或作用机制的束缚或限制。本文公开的RNAi试剂由有义链和反义链组成,并且包括但不限于:短(或小)干扰RNA(siRNA)、双链RNA(dsRNA)、微RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)和切丁酶底物。本文所述的RNAi试剂的反义链与所靶向的mRNA(即,APOC3 mRNA)至少部分互补。RNAi试剂可包括一种或多种修饰核苷酸和/或一种或多种非磷酸二酯键。

[0093] 如本文所用,当提及给定基因的表达时,术语“沉默”、“减少”、“抑制”、“下调”或“敲低”意指当细胞、细胞群、组织、器官或受试者用本文所述的RNAi试剂进行治疗时,与没有或尚未如此治疗的第二细胞、细胞群、组织、器官或受试者相比,基因的表达会减少,如通过由基因转录的RNA水平或基因转录的细胞、细胞群、组织、器官或受试者中由mRNA翻译的

多肽、蛋白或蛋白亚基的水平所测量。

[0094] 如本文所用,术语“序列”和“核苷酸序列”意指使用标准命名法用一系列字母描述的核碱基或核苷酸的连续或顺序。

[0095] 如本文所用,“碱基”、“核苷酸碱基”或“核碱基”是作为核苷酸的组分的杂环嘧啶或嘌呤化合物,且包括主要嘌呤碱基腺嘌呤和鸟嘌呤以及主要嘧啶碱基胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。核碱基可进一步被修饰为包括但不限于通用碱基、疏水碱基、混杂碱基、大小扩大碱基和含氟碱基。(参见,例如,Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. 编Wiley-VCH, 2008)。此类修饰核碱基(包括包含修饰核碱基的亚磷酸胺化合物)的合成是本领域中已知的。

[0096] 如本文所用且除非另外指示,否则术语“互补”当用于相对于第二核碱基或核苷酸序列(例如RNAi试剂反义链或单链反义寡核苷酸)描述第一核碱基或核苷酸序列(例如RNAi试剂有义链或靶向的mRNA)时,意指包括第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在某些标准条件下与包括第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交(在哺乳动物生理学条件(或类似的体外条件)下形成碱基对氢键)和形成双链体或双链体结构的能力。至少在满足以上杂交要求的程度上,互补序列包括Watson-Crick碱基对或非Watson-Crick碱基对且包括天然或修饰的核苷酸或核苷酸模拟物。序列同一性或互补性与修饰无关。例如,出于确定同一性或互补性的目的,如本文所定义的a和Af与U(或T)互补,且与A相同。

[0097] 如本文所用,“完美互补”或“完全互补”意味着,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的所有(100%)碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。所述连续序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或部分。

[0098] 如本文所用,“部分互补”意味着,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的至少70%、但不是全部碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。所述连续序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或部分。

[0099] 如本文所用,“基本上互补”意味着,在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸的连续序列中的至少85%、但不是全部碱基将与第二寡核苷酸的连续序列中的相同数目的碱基杂交。所述连续序列可以包含第一或第二核苷酸序列的全部或部分。


[0100] 如本文所用,术语“互补”、“完全互补”、“部分互补”和“基本上互补”用于RNAi试剂的有义链和反义链之间或RNAi试剂的反义链和APOC3 mRNA的序列之间的核碱基或核苷酸匹配。

[0101] 如本文所用,当应用于核酸序列时,术语“基本上相同”或“基本同一性”意指核苷酸序列(或核苷酸序列的部分)与参考序列相比具有至少约85%或更高序列同一性、例如至少90%、至少95%或至少99%同一性的序列。通过在比较窗口中比较两条最佳比对的序列来确定序列同一性百分比。该百分比通过如下计算:确定相同类型的核酸碱基在两条序列中出现的位置数目以得到匹配位置的数目,用该匹配位置的数目除以比较窗口中的位置总数目,然后将结果乘以100以得到序列同一性百分比。本文公开的发明涵盖与本文公开的那些基本上相同的核苷酸序列。

[0102] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”等是指为缓解或减轻受试者中疾病的一种或多种症状的数目、严重程度和/或频率而采取的方法或步骤。如本文所用,“治疗”可包括受试者的疾病的一种或多种症状的数目、严重程度和/或频率的预防性治

疗、管理、防治性治疗和/或抑制或减少。

[0103] 如本文所用,当提及RNAi试剂时,短语“引入细胞”意指将RNAi试剂功能性递送至细胞。短语“功能性递送”是指以使RNAi试剂具有预期生物活性(例如,基因表达的序列特异性抑制)的方式将RNAi试剂递送至细胞。

[0104] 除非另有指出,否则如本文所用的符号的使用意味着可将任何一个或多个基团连接至其上,这符合本文所述的发明的范围。

[0105] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同分子式、但其原子的键合的性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物。它们的原子空间排列上不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体称为“非立体异构体”,而为不重叠镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。与四个不同取代基键合的碳原子称为“手性中心”。

[0106] 如本文所用,除非特别指明结构具有特定构象,否则对于其中存在不对称中心并因此产生对映异构体、非对映异构体或其他立体异构构形的各个结构,本文公开的每个结构旨在代表所有此类可能的异构体,包括它们的光学纯形式和外消旋形式。例如,本文公开的结构旨在涵盖非对映异构体的混合物以及单个立体异构体。

[0107] 如本文权利要求中所用,短语“由...组成”排除权利要求未指定的任何要素、步骤或成分。如本文权利要求中所用,短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤以及本质上不影响被要求保护的本发明的一种或多种基本和新型特征的材料或步骤。

[0108] 本领域普通技术人员将容易理解和体会,根据化合物或组合物所放置的环境,本文公开的化合物和组合物可具有质子化或去质子化状态的某些原子(例如,N、O或S原子)。因此,如本文所用,本文公开的结构设想某些官能团(诸如例如,OH、SH或NH)可被质子化或去质子化。本文的公开旨在涵盖所公开的化合物和组合物,无论它们基于环境(诸如pH)的质子化状态,如本领域普通技术人员将容易理解。

[0109] 如本文所用,当参考两种化合物或分子之间的连接时,术语“连接”或“缀合”意味着两种化合物或分子通过共价键接合。除非陈述,否则如本文所用的术语“连接”和“缀合”可以指第一化合物和第二化合物之间在存在或不存在任何间插原子或原子组的情况下的连接。

[0110] 如本文所用,术语“包括”在本文中用于意指短语“包括、但不限于”且与其可互换使用。术语“或”在本文中用于意指术语“和/或”且与其可互换使用,除非上下文另外明确说明。

[0111] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有本领域普通技术人员众所周知的相同含义。尽管类似于或等效于本文所述的那些的方法和材料可用于本发明的操作或测试,但以下描述合适的方法和材料。本文提到的所有出版物、专利申请、专利及其他参考文献均以其整体通过引用并入。如果有矛盾,应以本说明书及其定义为准。另外,材料、方法和实例仅为示例性的,而非旨在进行限制。

[0112] 本发明的其他目标、特征、方面和优点从以下详述、附图和权利要求书将显而易见。

## 附图说明

图1A.APOC3 RNAi试剂AD05251(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1A公开SEQ ID NO:2和501。

[0114] 在图1A至1I中使用以下缩写:a、c、g、i和u是2'-O-甲基修饰的核苷酸(对于I,核碱基为次黄嘌呤(即,肌苷核苷酸的碱基));Af、Cf、Gf、If和Uf是2'-氟修饰的核苷酸(对于I,核碱基为次黄嘌呤(即,肌苷核苷酸的碱基));p是磷酸二酯键;s是硫代磷酸酯键;invAb是反向无碱基(脱氧核糖)残基(参见表7);且(NAG37)s是具有表7中描绘的结构三叉N-乙酰基-半乳糖靶向配体。

[0115] 图1B.APOC3 RNAi试剂AD05876(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1B公开SEQ ID NO:4和572。

[0116] 图1C.APOC3 RNAi试剂AD05769(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1C公开SEQ ID NO:6和557。

[0117] 图1D.APOC3 RNAi试剂AD05169(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。Fig.1D公开了SEQ ID NO:2和482。

图1E.APOC3 RNAi试剂AD05220(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1E公开SEQ ID NO:7和494。

[0118] 图1F.APOC3 RNAi试剂AD05547(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1F公开SEQ ID NO:7和545。

[0119] 图1G.APOC3 RNAi试剂AD05299(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1G公开SEQ ID NO:9和521。

[0120] 图1H.APOC3 RNAi试剂AD05223(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1H公开SEQ ID NO:11和497。

[0121] 图1I.APOC3 RNAi试剂AD05171(参见表4-6)的修饰的有义链和反义链的示意图,所述RNAi试剂与具有结构(NAG37)s(参见表7)的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体缀合。图1A公开SEQ ID NO:13和483。

[0122] 图2A至2D.显示为游离酸的APOC3 RNAi试剂AD05251的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

[0123] 图3A至3D.显示为钠盐的APOC3 RNAi试剂AD05251的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

[0124] 图4A至4D.显示为游离酸的APOC3 RNAi试剂AD05876的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

[0125] 图5A至5D.显示为钠盐的APOC3 RNAi试剂AD05876的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

[0126] 图6A至6D.显示为游离酸的APOC3 RNAi试剂AD05220的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

[0127] 图7A至7D.显示为钠盐的APOC3 RNAi试剂AD05220的化学结构表示,其包括在有义链的5'末端处缀合的含有N-乙酰基-半乳糖的三叉靶向配体(具有(NAG37)s的结构)。

## 具体实施方式

### [0128] RNAi试剂

本文描述了用于抑制APOC3基因的表达的RNAi试剂(本文中称为APOC3 RNAi试剂或APOC3 RNAi触发剂)。每种APOC3 RNAi试剂包含有义链和反义链。有义链和反义链可以各自长度为16至30个核苷酸。有义链和反义链可以为相同长度或它们可以为不同长度。在一些实施方案中,有义链和反义链各自独立地长度为17至27个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链各自独立地长度为17-21个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链各自独立地长度为21-26个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链各自长度为21-24个核苷酸。在一些实施方案中,所述有义链长度为约19个核苷酸,而所述反义链长度为约21个核苷酸。在一些实施方案中,所述有义链长度为约21个核苷酸,而所述反义链长度为约23个核苷酸。在一些实施方案中,有义链长度为23个核苷酸,且反义链长度为21个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链两者各自长度为21个核苷酸。在一些实施方案中,RNAi试剂有义链和反义链各自独立地长度为17、18、19、20、21、22、23、24、25或26个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNAi试剂具有约16、17、18、19、20、21、22、23或24个核苷酸的双链体长度。

[0129] 在一些实施方案中,有义链和反义链之间完全、基本上或部分互补的区域长度为16-26(例如,16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)个核苷酸,并且发生在反义链的5'端或其附近(例如,该不完全、基本上或部分互补的区域可与反义链的5'端分开0、1、2、3或4个核苷酸)。

[0130] 该有义链和反义链各自包含长度为16至23个核苷酸的核心延伸段(本文也称为“核心序列”或“核心延伸段序列”)。反义链核心延伸段与APOC3 mRNA靶标中存在的核苷酸序列(有时称为例如靶标序列)100%(完全)互补或至少约85%(基本上)互补。有义链核心延伸段序列与反义链中的核心延伸段序列100%(完全)互补或至少约85%(基本上)互补,且因此有义链核心延伸段序列通常与APOC3 mRNA靶标中存在的核苷酸序列(靶标序列)完全相同或至少约85%相同。有义链核心延伸段序列可与对应的反义核心序列长度相同或者其可以是不同的长度。在一些实施方案中,反义链核心延伸段序列长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,有义链核心延伸段序列的长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。

[0131] 表2、3、4和4中提供了用于形成APOC3 RNAi试剂的有义链和反义链核苷酸序列的实例。表6中显示包括表2、4和5中的有义链和反义链序列的RNAi试剂双链体的实例。

[0132] APOC3 RNAi试剂有义链和反义链退火以形成双链体。APOC3 RNAi试剂的有义链和反义链可彼此部分地、基本上或完全互补。在互补双链体区域内,有义链核心延伸段序列与反义核心延伸段序列至少85%互补或100%互补。在一些实施方案中,该有义链核心延伸段

序列含有至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23个核苷酸的序列,该序列与反义链核心延伸段序列的对应16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸序列至少85%或100%互补(即,APOC3 RNAi试剂的有义和反义核心延伸段序列具有至少85%碱基配对或100%碱基配对的至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23个核苷酸的区域)。

[0133] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的反义链与表2、表3或表4中的反义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的有义链与表2、表3或表5中的有义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。

[0134] 所述有义链和/或反义链可任选且独立地在核心延伸段序列的3'端、5'端或3'和5'端两者含有另外的1、2、3、4、5或6个核苷酸(延伸)。反义链另外的核苷酸(如果存在)可与APOC3 mRNA中的对应序列互补或不互补。有义链另外的核苷酸(如果存在)可与APOC3mRNA中的对应序列相同或不同。反义链另外的核苷酸(如果存在)可与对应有义链的另外的核苷酸(如果存在)互补或不互补。

[0135] 如本文所用,延伸包含在有义链核心延伸段序列和/或反义链核心延伸段序列的5'端和/或3'端处的1、2、3、4、5或6个核苷酸。有义链上的延伸核苷酸可与对应反义链中的核苷酸(核心延伸段序列核苷酸或延伸核苷酸)互补或不互补。相反地,反义链上的延伸核苷酸可与对应有义链中的核苷酸(核心延伸段核苷酸或延伸核苷酸)互补或不互补。在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链和反义链两者均含有3'和5'延伸。在一些实施方案中,一条链的3'延伸核苷酸中的一者或多者与另一链的5'延伸核苷酸中的一者或多者碱基配对。在其他实施方案中,一条链的3'延伸核苷酸中的一者或多者不与另一链的5'延伸核苷酸中的一者或多者碱基配对。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂具有反义链和有义链,该反义链具有3'延伸,且该有义链具有5'延伸。在一些实施方案中,延伸核苷酸不配对且形成突出端。如本文所用,“突出端”是指位于有义链或反义链的末端处的一个或多个不配对的核苷酸延伸段,其不形成本文公开的RNAi试剂的杂交或双链体部分的部分。

[0136] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含长度为1、2、3、4、5或6个核苷酸的3'延伸的反义链。在其他实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含长度为1、2或3个核苷酸的3'延伸的反义链。在一些实施方案中,反义链延伸核苷酸中的一者或多者包含尿嘧啶或胸腺嘧啶核苷酸或与对应的APOC3 mRNA序列互补的核苷酸。

[0137] 在一些实施方案中,反义链的3'端可包括无碱基残基(Ab),其可以被称为“无碱基位点”或“无碱基核苷酸”。无碱基残基是在糖部分的1'位置处缺乏核碱基的核苷酸或核苷。(参见,例如,美国专利号5,998,203)。在一些实施方案中,可将Ab或AbAb添加至反义链的3'端。

[0138] 在一些实施方案中,有义链或反义链可包括“末端帽”,其如本文所用是可以在本文公开的RNAi试剂的链的一个或多个末端处并入的非核苷酸化合物或其他部分,并且在一些情况下可以为RNAi试剂提供某些有利特性,诸如例如针对核酸外切酶降解的保护。在一些实施方案中,反向无碱基残基(invAb)作为末端帽添加(参见表76)。(参见,例如,F.Czauderna,Nucleic Acids Res.,2003,31(11),2705-16)。末端帽通常是本领域中已知的,且包括例如反向无碱基残基以及碳链诸如末端C3、C6或C12基团。在一些实施方案中,末端帽存在于有义链的5'末端处、3'末端处或5'和3'末端两者处。



[0139] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有长度为1、2、3、4或5个核苷酸的3'延伸的有义链。在一些实施方案中,有义链延伸核苷酸中的一者或多者包含腺苷、尿嘧啶或胸腺嘧啶核苷酸、AT二核苷酸或对应于APOC3 mRNA序列中的核苷酸的核苷酸。在一些实施方案中,3'有义链延伸包括以下序列之一,或由其组成,但不限于:T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT(各自5'至3'列出)。

[0140] 在一些实施方案中,有义链的3'端可以包括另外的脱碱基残基或反向脱碱基末端帽。在一些实施方案中,将UUA<sub>b</sub>、UA<sub>b</sub>或A<sub>b</sub>添加至有义链的3'端。

[0141] 在一些实施方案中,将一个或多个反向脱碱基残基(invA<sub>b</sub>)添加至有义链的3'端。在一些实施方案中,在靶向配体和RNAi试剂的有义链的核碱基序列之间插入一个或多个反向脱碱基残基或反向脱碱基位点。在一些实施方案中,在RNAi试剂的有义链的末端处或附近或末端包括一个或多个反向脱碱基残基或反向脱碱基位点允许增强RNAi试剂的活性或其他期望的特性。

[0142] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有长度为1、2、3、4、5或6个核苷酸的5'延伸的有义链。在一些实施方案中,有义链延伸核苷酸中的一者或多者包含尿嘧啶或腺苷核苷酸或对应于APOC3 mRNA序列中的核苷酸的核苷酸。在一些实施方案中,有义链5'延伸是以下序列之一,但不限于:CA、AUAGGC、AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU(各自5'至3'列出)。有义链可以具有3'延伸和/或5'延伸。

[0143] 在一些实施方案中,有义链的5'端可包括一个或多个另外的无碱基残基(例如(A<sub>b</sub>)或(A<sub>b</sub>A<sub>b</sub>))。在一些实施方案中,将一个或多个反向脱碱基残基(invA<sub>b</sub>)添加至有义链的5'端。在一些实施方案中,可以在靶向配体和RNAi试剂的有义链的核碱基序列之间插入一个或多个反向脱碱基残基。在一些实施方案中,在RNAi试剂的有义链的末端处或附近或末端包括一个或多个反向脱碱基残基可以允许增强RNAi试剂的活性或其他期望的特性。在一些实施方案中,可用核糖醇(无碱基核糖)残基替代无碱基(脱氧核糖)残基。

[0144] 在一些实施方案中,反义链核心延伸段序列的3'端或反义链序列的3'端可包括反向无碱基残基(invA<sub>b</sub>(参见表7))。

[0145] 表2、3、4和5中提供了用于形成APOC3 RNAi试剂的序列的实例。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包括表2、3或4中的序列中的任一者的序列。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表4中的修饰序列中的任一者或由其组成。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包括表2或4中的序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17、2-15、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21、2-21、1-22、2-22、1-23、2-23、1-24或2-24的序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包括表2或5中的序列中的任一者的序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包括表2或5中的序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-18、1-19、1-20、1-21、1-22、1-23、1-24、1-25、1-26、2-19、2-20、2-21、2-22、2-23、2-24、3-20、3-21、3-22、3-23、3-24、4-21、4-22、4-23、4-24、5-22、5-23或5-24的序列。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包含表5中的修饰序列中的任一者的修饰序列或由其组成。

[0146] 在一些实施方案中,本文所述的RNAi试剂的有义和反义链含有相同数目的核苷酸。在一些实施方案中,本文所述的RNAi试剂的有义和反义链含有不同数目的核苷酸。在一些实施方案中,RNAi试剂的有义链5'端和反义链3'端形成平端。在一些实施方案中,RNAi试

剂的有义链3'端和反义链5'端形成平端。在一些实施方案中, RNAi试剂的两端均形成平端。在一些实施方案中, RNAi试剂的两端均不是平端。如本文所用, 平端是指其中两条退火链的末端核苷酸为互补的(形成互补碱基对)的双链RNAi试剂的端部。

[0147] 在一些实施方案中, RNAi试剂的有义链5'端和反义链3'端形成具齿端(frayed end)。在一些实施方案中, RNAi试剂的有义链3'端和反义链5'端形成具齿端。在一些实施方案中, RNAi试剂的两端均形成具齿端。在一些实施方案中, RNAi试剂的两端均不是具齿端。如本文所用, 具齿端是指其中两条退火链的末端核苷酸形成一对(即不形成突出端)但不互补(即形成非互补对)的双链RNAi试剂的端部。在一些实施方案中, 双链RNAi试剂的一条链的端部处的一个或多个未配对核苷酸形成突出端。未配对的核苷酸可位于有义链或反义链上, 从而产生3'或5'突出端。在一些实施方案中, RNAi试剂包含: 平端和具齿端、平端和5'突出端、平端和3'突出端、具齿端和5'突出端、具齿端和3'突出端、两个5'突出端、两个3'突出端、5'突出端和3'突出端、两个突出端或两个平端。通常, 当存在时, 突出端位于有义链、反义链或有义链和反义链两者的3'末端处。

[0148] 当用于各种多核苷酸或寡核苷酸构建体中时, 修饰的核苷酸可保持化合物在细胞中的活性, 而同时增加这些化合物的血清稳定性, 并且还可在施用多核苷酸或寡核苷酸构建体后使活化人体中干扰素活性的可能性最小化。

[0149] 在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂作为盐、混合盐或游离酸制备或提供。在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂制备为钠盐。本领域中众所周知的此类形式在本文公开的发明的范围内。

#### [0150] 修饰的核苷酸

在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂含有一种或多种修饰的核苷酸。如本文所用, “修饰的核苷酸”为除了核糖核苷酸(2'-羟基核苷酸)之外的核苷酸。在一些实施方案中, 至少50%(例如, 至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%)的核苷酸是修饰的核苷酸。如本文所用, 修饰的核苷酸包括但不限于: 脱氧核糖核苷酸、核苷酸模拟物、脱碱基核苷酸(本文表示为Ab)、2'-修饰的核苷酸、3'至3'连接(倒置)核苷酸(本文表示为invdN、invN、invn)、包含修饰的核碱基的核苷酸、桥接核苷酸、肽核酸(PNA)、2', 3'-断核苷酸模拟物(解锁的核碱基类似物, 本文表示为N<sub>UNA</sub>或NUNA)、锁定核苷酸(本文表示为N<sub>LNA</sub>或NLNA)、3'-O-甲氧基(2'核苷间连接)核苷酸(本文表示为3'-OMe)、2'-F-阿拉伯糖核苷酸(本文表示为NfANA或Nf<sub>ANA</sub>)、5'-Me、2'-氟核苷酸(本文表示为5Me-Nf)、吗啉代核苷酸、乙烯基膦酸酯脱氧核糖核苷酸(本文表示为vpdN)、含乙烯基膦酸酯的核苷酸和含环丙基膦酸酯的核苷酸(cPrpN)。2'-修饰的核苷酸(即在五元糖环的2'位具有除了羟基以外的基团的核苷酸)包括但不限于: 2'-O-甲基核苷酸(本文表示为核苷酸序列中的小写字母'n')、2'-脱氧-2'-氟核苷酸(本文也称为2'-氟核苷酸, 且本文表示为Nf)、2'-脱氧核苷酸(本文表示为dN)、2'-甲氧基乙基(2'-O-2'-甲氧基乙基)核苷酸(本文也称为2'-MOE, 且本文表示为NM)、2'-氨基核苷酸和2'-烷基核苷酸。给定化合物中的所有位点均不必均匀修饰。相反地, 可在单个APOC3 RNAi试剂中或甚至在其单个核苷酸中并入多于一种修饰。APOC3 RNAi试剂有义链和反义链可通过本领域中已知的方法合成和/或修饰。一个核苷酸上的修饰与另一个核苷酸上的修饰无关。

[0151] 修饰的核碱基包括合成和天然的核碱基, 诸如5-取代嘧啶, 6-氮杂嘧啶和N-2、N-6

和0-6取代嘌呤(例如,2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶或5-丙炔基胞嘧啶),5-甲基胞嘧啶(5-me-C),5-羟甲基胞嘧啶,肌苷,黄嘌呤,次黄嘌呤,2-氨基腺嘌呤,腺嘌呤和鸟嘌呤的6-烷基(例如,6-甲基、6-乙基、6-异丙基或6-正丁基)衍生物,腺嘌呤和鸟嘌呤的2-烷基(例如,2-甲基、2-乙基、2-异丙基或2-正丁基)和其他烷基衍生物,2-硫代尿嘧啶,2-硫代胸腺嘧啶,2-硫代胞嘧啶,5-卤代尿嘧啶,胞嘧啶,5-丙炔基尿嘧啶,5-丙炔基胞嘧啶,6-偶氮尿嘧啶,6-偶氮胞嘧啶,6-偶氮胸腺嘧啶,5-尿嘧啶(假尿嘧啶),4-硫尿嘧啶,8-卤素、8-氨基、8-巯基、8-硫代烷基、8-羟基和其他8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤,5-卤(例如,5-溴)、5-三氟甲基和其他5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶,7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤,8-氮鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤,7-脱氮鸟嘌呤,7-脱氮腺嘌呤,3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0152] 在一些实施方案中,RNAi试剂的全部或基本上所有核苷酸是修饰的核苷酸。如本文所用,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰的核苷酸的RNAi试剂是在有义链和反义链中具有四个或更少(即0、1、2、3或4)个核苷酸均为核糖核苷酸(即未修饰)的RNAi试剂。如本文所用,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰核苷酸的有义链是在有义链中具有两个或更少(即0、1或2)个核苷酸均为未修饰核糖核苷酸的有义链。如本文所用,其中存在的基本上所有核苷酸均是修饰核苷酸的反义链是在反义链中具有两个或更少(即0、1或2)个核苷酸均为未修饰核糖核苷酸的反义链。在一些实施方案中,RNAi试剂的一个或多个核苷酸为未修饰核糖核苷酸。

#### [0153] 修饰的核苷间键

在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂的一个或多个核苷酸通过非标准键或骨架(即,修饰的核苷间键或修饰的骨架)连接。修饰的核苷间键或骨架包括但不限于:硫代磷酸酯基团(本文表示为小写“s”)、手性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、烷基磷酸酯(例如,甲基磷酸酯或3'-亚烷基磷酸酯)、手性磷酸酯、次磷酸酯、磷酰胺(例如,3'-氨基磷酰胺、氨基烷基磷酰胺或硫代磷酰胺)、硫代烷基-磷酸酯、硫代烷基磷酸酯、吗啉代键、具有正常3'-5'键的硼烷磷酸酯、2'-5'键的硼烷磷酸类似物,或其中相邻的核苷单元对为3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'键的具有反极性的硼烷磷酸酯。在一些实施方案中,修饰的核苷间键或骨架不含磷原子。不含磷原子的修饰的核苷间键包括但不限于:短链烷基或环烷基糖间键、混合杂原子和烷基或环烷基糖间键或一个或多个短链杂原子或杂环糖间键。在一些实施方案中,修饰的核苷间骨架包括但不限于:硅氧烷骨架、硫化物骨架、亚砷骨架、砷骨架、甲酰乙酰基和硫代甲酰乙酰基骨架、亚甲基甲酰乙酰基和硫代甲酰乙酰基骨架、含烯烃骨架、氨基磺酸骨架、亚甲基亚氨基和亚甲基胍骨架、磺酸酯和磺酰胺骨架、酰胺骨架和其他具有混合的N、O、S和CH<sub>2</sub>组分的骨架。

[0154] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂的有义链可以含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键,APOC3 RNAi试剂的反义链可以含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键,或有义链和反义链两者可以独立地含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂的有义链可以含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键,APOC3 RNAi试剂的反义链可以含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键,或有义链和反义链两者可以独立地含有1、2、3或4个硫代磷酸酯键。

[0155] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链含有至少两个硫代磷酸酯核苷间键。在一些实施方案中,至少两个硫代磷酸酯核苷间键在从有义链的3'端开始位置1-3的核苷酸之间。在一些实施方案中,一个硫代磷酸酯核苷间键位于有义链的5'端处,且另一硫代磷

酸酯键位于有义链的3'端处。在一些实施方案中,两个硫代磷酸酯核苷间键位于有义链的5'端处,且另一硫代磷酸酯键在有义链的3'端处。在一些实施方案中,所述有义链在核苷酸之间不包括任何硫代磷酸酯核苷间键,但含有在5'和3'端两者处的末端核苷酸之间的一个、两个或三个硫代磷酸酯键和任选存在的反向无碱基残基末端帽。在一些实施方案中,所述靶向配体经由硫代磷酸酯键连接至有义链。

[0156] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链含有四个硫代磷酸酯核苷间键。在一些实施方案中,四个硫代磷酸酯核苷间键在从有义链的5'端开始位置1-3的核苷酸之间和从5'端开始位置19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26的核苷酸之间。在一些实施方案中,三个硫代磷酸酯核苷间键位于从有义链的5'端开始位置1-4之间,且四个硫代磷酸酯核苷间键位于从有义链的5'端开始位置20-21之间。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂在反义链中含有至少三个或四个硫代磷酸酯核苷间键。

[0157] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂含有一个或多个修饰核苷酸和一个或多个修饰的核苷间键。在一些实施方案中,2'-修饰核苷与修饰的核苷间键组合。

[0158] APOC3 RNAi试剂

在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂靶向表1中所示的APOC3基因的位置处或附近的APOC3基因。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的反义链包括与表1中公开的靶标APOC319-聚体序列完全、基本上或至少部分互补的核心延伸段序列。

[0159] 表1. APOC319-聚体mRNA靶标序列(取自智人载脂蛋白C3 (APOC3) 转录物, GenBankNM\_000040.1 (SEQ ID NO:1))。

SEQ ID No.	APOC3 19-聚体 靶向序列 (5' → 3')	SEQ ID NO:1上的 对应位置
32	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
33	CAAUAAAGCUGGACAAGAA	506-524
34	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
35	CGGGUACUCCUUGUUGUUG	56-74
36	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
37	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
38	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
39	GCUUCAGUUCCUGAAAGA	243-261
40	UCAGUUCCUGAAAGACUA	246-264
41	GACUACUGGAGACCGUUA	260-278
42	ACUACUGGAGACCGUUA	261-279
43	GCACCGUUAAGGACAAGUU	270-288
44	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	272-290
45	CCGUUAAGGACAAGUUCUC	273-291
46	CCUCAAUACCCCAAGUCCA	349-367
47	AAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
48	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455

[0160] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括反义链,其中反义链的位置19(5'→3')能够与表1中公开的19-聚体靶标序列的位置1形成碱基对。在一些实施方案中,APOC3RNAi试剂包括反义链,其中反义链的位置1(5'→3')能够与表1中公开的19-聚体靶标序列的位置19形成碱基对。

[0161] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括反义链,其中反义链的位置2(5'→3')能够与表1中公开的19-聚体靶标序列的位置18形成碱基对。在一些实施方案中,APOC3RNAi试剂包括反义链,其中反义链的位置2至18(5'→3')能够与位于表1中公开的19-聚体靶标序列的位置18至2的相应互补碱基中的每一者形成碱基对。

[0162] 对于本文公开的RNAi试剂,反义链的位置1(5'端→3'端)处的核苷酸可与APOC3基因完美互补,或可不与APOC3基因互补。在一些实施方案中,反义链的位置1(5'端→3'端)处的核苷酸是U、A或dT。在一些实施方案中,反义链的位置1(5'端→3'端)处的核苷酸与有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0163] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表2、表3或表4中的反义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,APOC3RNAi有义链包含表2、表3或表5中的有义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17、1-18或2-18的序列。

[0164] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含:(i)反义链,其包含表2、表3或表4中的反义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)2-18或2-19的序列;和(ii)有义链,其包含表2、表3或表5中的有义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17或1-18的序列。

[0165] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括下表2中所示的核心19-聚体核苷酸序列。

表2. APOC3 RNAi试剂反义链和有义链核心延伸段碱基序列(N=任何核碱基)。

SEQ ID No.	反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID No.	有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:1上的 对应位置
49	UCACUGAGAAUACUGUCCC	114	GGGACAGUAUUCUCAGUGA	438-456
49	UCACUGAGAAUACUGUCCC	115	GGGACAGUAUUCUCAGUUA	438-456
50	GCACUGAGAAUACUGUCCC	116	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
51	NCACUGAGAAUACUGUCCC	117	GGGACAGUAUUCUCAGUGN	438-456
52	NCACUGAGAAUACUGUCCN	118	NGGACAGUAUUCUCAGUGN	438-456
53	UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	119	CAUAAAAGCUGGACAAGAA	506-524
53	UUCUUGUCCAGCUUUAUUG	120	CAUAAAICUGGACAAGAA	506-524
54	NUCUUGUCCAGCUUUAUUG	121	CAUAAAAGCUGGACAAGAN	506-524
55	NUCUUGUCCAGCUUUAUUN	122	NAAUAAAAGCUGGACAAGAN	506-524
56	UGAAUACUGUCCCUUUUAA	123	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
57	AGAAUACUGUCCCUUUUAA	124	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
58	AGAAUACUGUCCCUUUUAG	125	CUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
59	NGAAUACUGUCCCUUUUAA	126	UUAAAAGGGACAGUAUUCN	432-450
60	NGAAUACUGUCCCUUUUAG	127	CUAAAAGGGACAGUAUUCN	432-450
61	NGAAUACUGUCCCUUUUAN	128	NUAAAAGGGACAGUAUUCN	432-450
62	UAACAACAAGGAGUACCCG	129	CGGUACUCCUUGUUGUUA	56-74
63	CAACAACAAGGAGUACCCG	130	CGGUACUCCUUGUUGUUG	56-74
64	NAACAACAAGGAGUACCCG	131	CGGUACUCCUUGUUGUUN	56-74
65	NAACAACAAGGAGUACCCN	132	NGGUACUCCUUGUUGUUN	56-74
66	UGCAACAACAAGGAGUACC	133	GGUACUCCUUGUUGUUGCA	58-76
67	GGCAACAACAAGGAGUACC	134	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
68	NGCAACAACAAGGAGUACC	135	GGUACUCCUUGUUGUUGCN	58-76
69	NGCAACAACAAGGAGUACN	136	NGUACUCCUUGUUGUUGCN	58-76
70	UAGCCAUCCGGUACCCAGC	137	GCUGGGUGACCGAUGGCUA	228-246

SEQ ID No.	反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID No.	有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:1 上的 对应位置
71	AAGCCAUCGGUCACCCAGC	138	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
72	NAGCCAUCGGUCACCCAGC	139	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
73	NAGCCAUCGGUCACCCAGN	140	NCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
74	UGAACUGAAGCCAUCCGUC	141	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
75	GGAACUGAAGCCAUCCGUC	142	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
76	NGAACUGAAGCCAUCCGUC	143	GACCGAUGGCUUCAGUUCN	235-253
77	NGAACUGAAGCCAUCCGUN	144	NACCGAUGGCUUCAGUUCN	235-253
78	UCUUUCAGGGAACUGAAGC	145	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	243-261
79	NCUUUCAGGGAACUGAAGC	146	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGN	243-261
80	NCUUUCAGGGAACUGAAGN	147	NCUUCAGUUCUCCUGAAAGN	243-261
81	UAGUCUUUCAGGGAACUGA	148	UCAGUUCUCCUGAAAGACUA	246-264
82	NAGUCUUUCAGGGAACUGA	149	UCAGUUCUCCUGAAAGACUN	246-264
83	NAGUCUUUCAGGGAACUGN	150	NCAGUUCUCCUGAAAGACUN	246-264
84	UAACGGGUGCUCACGAGUC	151	GACUACUGGAGCACCGUUA	260-278
85	NAACGGGUGCUCACGAGUC	152	GACUACUGGAGCACCGUUN	260-278
86	NAACGGGUGCUCACGAGUN	153	NACUACUGGAGCACCGUUN	260-278
87	UUAACGGGUGCUCACGAGU	154	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
88	NUAACGGGUGCUCACGAGU	155	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
89	NUAACGGGUGCUCACGAGN	156	NCUACUGGAGCACCGUUA	261-279
90	UACUUGUCCUUAACGGUGC	157	GCACCGUUAAGGACAAAGUA	270-288
91	AACUUGUCCUUAACGGUGC	158	GCACCGUUAAGGACAAAGUU	270-288
92	NACUUGUCCUUAACGGUGC	159	GCACCGUUAAGGACAAAGUN	270-288
93	NACUUGUCCUUAACGGUGN	160	NCACCGUUAAGGACAAAGUN	270-288
94	UGAACUUUGUCCUUAACGGU	161	ACCGUUAAGGACAAAGUUC	272-290
95	AGAACUUUGUCCUUAACGGU	162	ACCGUUAAGGACAAAGUUCU	272-290
96	NGAACUUUGUCCUUAACGGU	163	ACCGUUAAGGACAAAGUUCN	272-290



SEQ ID No.	反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID No.	有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰的核苷酸序列)	SEQ ID NO:1上的 对应位置
97	NGAACUUGUCCUUAACGGN	164	NCCGUUAAGGACAAAGUUCN	272-290
98	UAGAACUUGUCCUUAACGG	165	CCGUUAAGGACAAAGUUCUA	273-291
99	GAGAACUUGUCCUUAACGG	166	CCGUUAAGGACAAAGUUCUC	273-291
100	NAGAACUUGUCCUUAACGG	167	CCGUUAAGGACAAAGUUCUN	273-291
101	NAGAACUUGUCCUUAACGN	168	NCGUUAAGGACAAAGUUCUN	273-291
102	UGGACUUGGGGUUAUGAGG	169	CCUCAUAACCCCAAGUCCA	349-367
103	NGGACUUGGGGUUAUGAGG	170	CCUCAUAACCCCAAGUCCN	349-367
104	NGGACUUGGGGUUAUGAGN	171	NCUCAUAACCCCAAGUCCN	349-367
105	UGAGAAUACUGUCCCUUUU	172	AAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
106	UGAGAAUACUGUCCCUUUG	173	CAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
107	NGAGAAUACUGUCCCUUUU	174	AAAAGGGACAGUAUUCUCN	434-452
108	NGAGAAUACUGUCCCUUUG	175	CAAAGGGACAGUAUUCUCN	434-452
109	NGAGAAUACUGUCCCUUUN	176	NAAAGGGACAGUAUUCUCN	434-452
110	UACUGAGAAUACUGUCCCU	177	AGGGACAGUAUUCUCAGUA	437-455
111	CACUGAGAAUACUGUCCCU	178	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455
112	NACUGAGAAUACUGUCCCU	179	AGGGACAGUAUUCUCAGUN	437-455
113	NACUGAGAAUACUGUCCCN	180	NGGGACAGUAUUCUCAGUN	437-455

[0166] 包含表2中的核苷酸序列或由其组成的APOC3 RNAi试剂有义链和反义链可以是修饰核苷酸或未修饰核苷酸。在一些实施方案中,具有包含表2中的核苷酸序列或由其组成的有义和反义链序列的APOC3 RNAi试剂是全部或基本上全部修饰的核苷酸。



[0167] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的反义链与表2中的反义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的有义链与表2中的有义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。

[0168] 如本文所用,表2中公开的序列中所列的各N可独立地选自任何和所有核碱基(包括在修饰核苷酸和未修饰核苷酸两者上发现的那些)。在一些实施方案中,表2中公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一链上对应位置处的N核苷酸互补的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一链上对应位置处的N核苷酸不互补的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一链上对应位置处的N核苷酸相同的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中所列的N核苷酸具有与另一链上对应位置处的N核苷酸不同的核碱基。

[0169] 某些修饰的APOC3 RNAi试剂反义链以及其基础未修饰的核碱基序列提供于表3和4中。某些修饰的APOC3 RNAi试剂有义链以及其基础未修饰的核碱基序列提供于表3和5中。在形成APOC3 RNAi试剂时,表3、4和5以及上述表2中所列的各基础碱基序列中的各核苷酸可以是修饰的核苷酸。

[0170] 本文所述的APOC3 RNAi试剂通过使反义链与有义链退火而形成。含有表2、表3或表5中所列的序列的有义链可与含有表2、表3或表4中所列的序列的任何反义链杂交,条件是两个序列具有在连续16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上至少85%互补的区域。

[0171] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表2、表3或表4中的序列中的任一者的核苷酸序列。

[0172] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含以下或由以下组成:具有表2、表3、表4或表5中的序列中的任一者的有义链和反义链的核碱基序列的双链体。

[0173] 含有修饰的核苷酸的反义链的实例提供于表4中。含有修饰的核苷酸的有义链的实例提供于表5中。含有修饰的核苷酸的反义链和有义链的另外的实例提供于表3中。

[0174] 如表3、4和5中所用,使用以下注释指示修饰的核苷酸、靶向基团和连接基团:A=腺苷-3'-磷酸酯;

C=胞苷-3'-磷酸酯;

G=鸟苷-3'-磷酸酯;

U=尿苷-3'-磷酸酯

I=肌苷-3'-磷酸酯

n=任何2'-OMe修饰的核苷酸

a=2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯

as=2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯

c=2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯

cs=2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯

g=2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸酯

gs=2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯

t=2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯

ts=2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

u=2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯

us=2'-0-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

i=2'-0-甲基肌苷-3'-磷酸酯

is=2'-0-甲基肌苷-3'-硫代磷酸酯

Nf=任何2'-氟修饰的核苷酸

Af=2'-氟腺苷-3'-磷酸酯

Afs=2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯

Cf=2'-氟胞苷-3'-磷酸酯

Cfs=2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯

Gf=2'-氟鸟苷-3'-磷酸酯

Gfs=2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯

If=2'-氟肌苷-3'-磷酸酯

Ifs=2'-氟肌苷-3'-硫代磷酸酯

Tf=2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯

Tfs=2'-氟-5'-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

Uf=2'-氟尿苷-3'-磷酸酯

Ufs=2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯

dN=任何2'-脱氧核糖核苷酸

dA=2'-脱氧腺苷-3'-磷酸酯

dAs=2'-脱氧腺苷-3'-硫代磷酸酯

dC=2'-脱氧胞苷-3'-磷酸酯 dCs=2'-脱氧胞苷-3'-硫代磷酸酯

dG=2'-脱氧鸟苷-3'-磷酸酯

dGs=2'-脱氧鸟苷-3'-硫代磷酸酯

dT=2'-脱氧胸苷-3'-磷酸酯

dTs=2'-脱氧胸苷-3'-硫代磷酸酯

dU=2'-脱氧尿苷-3'-磷酸酯

dUs=2'-脱氧尿苷-3'-硫代磷酸酯

$N_{UNA}$ =2',3'-断核苷酸模拟物(未锁定的核碱基类似物)-3'-磷酸酯  $N_{UNA}s$ =2',3'-断核苷酸模拟物(未锁定的核碱基类似物)-3'-硫代磷酸酯  $A_{UNA}$ =2',3'-断-腺苷-3'-磷酸酯

$A_{UNA}s$ =2',3'-断-腺苷-3'-硫代磷酸酯

$C_{UNA}$ =2',3'-断-胞苷-3'-磷酸酯

$C_{UNA}s$ =2',3'-断-胞苷-3'-硫代磷酸酯

$G_{UNA}$ =2',3'-断-鸟苷-3'-磷酸酯

$G_{UNA}s$ =2',3'-断-鸟苷-3'-硫代磷酸酯

$U_{UNA}$ =2',3'-断-尿苷-3'-磷酸酯

$U_{UNA}s$ =2',3'-断-尿苷-3'-硫代磷酸酯

a<sub>2N</sub>=参见表7

a<sub>2Ns</sub>=参见表7

pu<sub>2N</sub>=参见表7

pu\_2Ns=参见表7

N<sub>LNA</sub>=锁定的核苷酸

Nf<sub>ANA</sub>=2'-F-阿拉伯糖核苷酸

NM=2'-O-甲氧基乙基核苷酸

AM=2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-磷酸酯

AMs=2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-硫代磷酸酯

GM=2'-O-甲氧基乙基鸟苷-3'-磷酸酯

GMs=2'-O-甲氧基乙基鸟苷-3'-硫代磷酸酯

TM=2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-磷酸酯

TMs=2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-硫代磷酸酯

mCM=参见表7

mCMs=参见表7

R=核糖醇

(invdN)=任何倒置的脱氧核糖核苷酸(3'-3'连接的核苷酸)

(invAb)=倒置的(3'-3'连接的)无碱基脱氧核糖核苷酸,参见表7

(invAb)s=倒置的(3'-3'连接的)无碱基脱氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯,参见

表7

(invn)=任何倒置的2'-OMe核苷酸(3'-3'连接的核苷酸)

s=硫代磷酸酯键

sp=参见表7

D2u=参见表7

pD2u=参见表7

vpdN=乙烯基膦酸酯脱氧核糖核苷酸

(5Me-Nf)=5'-Me,2'-氟核苷酸

cPrp=环丙基膦酸酯,参见表7

epTcPr=参见表7

epTM=参见表7。

[0175] 如本领域普通技术人员将容易地理解,除非通过序列(诸如例如通过硫代磷酸酯键“s”)另外指明,否则当存在于寡核苷酸中时,核苷酸单体通过5'-3'-磷酸二酯键相互连接。如本领域普通技术人员将清楚理解,如本文公开的修饰核苷酸序列中所示,包括硫代磷酸酯键替代寡核苷酸中通常存在的磷酸二酯键(参见,例如,显示所有核苷间键的图1A至1I)。此外,本领域普通技术人员将容易地理解,给定寡核苷酸序列的3'端处的末端核苷酸将通常在给定单体的相应3'位置处具有羟基(-OH)基团而非离体磷酸酯部分。此外,如本领域普通技术人员将容易理解和理解,尽管本文中描绘的硫代磷酸酯化学结构通常显示硫原子上的阴离子,但本文公开的发明涵盖所有硫代磷酸酯互变异构体和/或非对映异构体(例如,其中硫原子具有双键且阴离子在氧原子上)。除非本文另外明确指明,否则当描述本文公开的APOC3 RNAi试剂和APOC3 RNAi试剂的组合物时,使用本领域普通技术人员的此类理解。

[0176] 与本文公开的APOC3 RNAi试剂一起使用的靶向基团和连接基团的某些实例提供

于下文表7中。更具体地,靶向基团和连接基团包括以下,其化学结构提供于下表7中:  
(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)s、(NAG18)、(NAG18)s、(NAG24)、(NAG24)s、(NAG25)、(NAG25)s、  
(NAG26)、(NAG26)s、(NAG27)、(NAG27)s、(NAG28)、(NAG28)s、(NAG29)、(NAG29)s、(NAG30)、  
(NAG30)s、(NAG31)、(NAG31)s、(NAG32)、(NAG32)s、(NAG33)、(NAG33)s、(NAG34)、(NAG34)s、  
(NAG35)、(NAG35)s、(NAG36)、(NAG36)s、(NAG37)、(NAG37)s、(NAG38)、(NAG38)s、(NAG39)、  
(NAG39)s。每条有义链和/或反义链可以具有本文列出的任何靶向基团或连接基团以及缀合至序列的5'和/或3'端的其他靶向或连接基团。

表3. APOC3 RNAi试剂修饰反义链和修饰有义链双链体

双链体 ID NO.:	SEQ ID NO.	反义序列 (5' → 3')	SEQ ID NO.	有义序列 (5' → 3')
56_1	181	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	246	cgGfgUfaCfuCfcUfuGfuUfgUfuuu
56_2	182	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	247	cggguuAfuCfcfcuuguuuuuu
56_3	183	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	248	ccggguuAfuCfcfcuuguuuu
56_4	184	uAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	249	ccggguuAfuCfcfcuuguuuu
56_5	185	uAfaCfaAfaaggaAfgUfaCfcCfguu	250	ccggguuAfuCfcfcuuguuuu
58_1	186	uGfcAfaCfaAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	251	ggUfaCfuCfcUfuGfuUfgUfuGfauu
58_2	187	uGfcAfaCfaAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	252	gguaauCfcUfuGfuUfgUfuGfauu
58_3	188	uGfcAfaCfaAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	253	ggguuAfuCfcUfuGfuUfgUfuGfauu
58_4	189	uGfcAfaCfaAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	254	cgguuAfuCfcUfuGfuUfgUfuGfauu
58_5	190	uGfcAfaCfaaAfaGfgAfgUfaCfcCfguu	255	cgguuAfuCfcUfuGfuUfgUfuGfauu
228_1	191	uAfgCfcAfuCfGfgUfuCfaCfcCfaGfcuu	256	gcUfgGfgUfgAfcCfcAfuGfgCfuuu
228_2	192	uAfgCfcAfuCfGfgUfuCfaCfcCfaGfcuu	257	gcugggUfgAfcggauguuuu
228_3	193	uAfgCfcAfuCfGfgUfuCfaCfcCfaGfcuu	258	ggcugggUfgAfcggauguu
228_4	194	uAfgCfcAfuCfGfgUfuCfaCfcCfaGfcuu	259	ggcugggUfgAfcggauguu
228_5	195	uAfgCfcAfuCfGfgUfuCfaCfcCfaGfcuu	260	ggcugggUfgAfcggauguu
235_1	196	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	261	gaCfcGfaUfgGfgUfuCfaGfuUfcuu
235_2	197	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	262	gaccgaUfgGfgfcuucaguuuu
235_3	198	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	263	ugaccgaUfgGfgfcuucaguu
235_4	199	uGfaAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcuu	264	gugaccgaUfgGfgfcuucaguu
235_5	200	uGfaAfcUfgaagcCfaUfcGfgUfcuu	265	gugaccgaUfgGfgfcuucaguu
243_1	201	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	266	gcUfuCfaGfuUfcCfcUfgAfaAfguu
243_2	202	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	267	gcuaGfuUfcfcuuaaaguu
243_3	203	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	268	ggcuuAfuUfgfcuuaaaguu
243_4	204	uCfuUfuCfaGfgGfaAfcUfgAfaGfcuu	269	ugcuuAfuUfgfcuuaaaguu

双链体 ID NO.:	SEQ ID NO.	反义序列 (5' → 3')	SEQ ID NO.	有义序列 (5' → 3')
243_5	205	uCfuUfuCfagggaAfcUfgAfaGfcca	270	uggguucaGfuUufccugaaaga
260_1	206	uAfaCfGgGfuGfcUfCcfaGfuAfgUfcuu	271	gaCfuAfcUfGfGfaGfcAfcCfGufuaau
260_2	207	uAfaCfGgGfuGfcUfCcfaGfuAfgUfcuu	272	gacuacUfGfGfagcaccguuuu
260_3	208	uAfaCfGgGfuGfcUfCcfaGfuAfgUfcuu	273	agacuacUfGfGfagcaccguua
260_4	209	uAfaCfGgGfuGfcUfCcfaGfuAfgUfcuu	274	aagacuacUfGfGfagcaccguua
260_5	210	uAfaCfGgGfugcuCfaGfuAfgUfcuu	275	aagacuacUfGfGfagcaccguua
261_1	211	uUfaAfcGfGfUfGfCfuCfcAfgUfaGfuuu	276	aeUfaCfuGfGfAfgCfaCfcGfuUfaauu
261_2	212	uUfaAfcGfGfUfGfCfuCfcAfgUfaGfuuu	277	acuacuGfGfAfgcaccguuaau
261_3	213	uUfaAfcGfGfUfGfCfuCfcAfgUfaGfueu	278	gacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261_4	214	uUfaAfcGfGfUfGfCfuCfcAfgUfaGfueu	279	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
261_5	215	uUfaAfcGfGfugcuCfcAfgUfaGfueu	280	agacuacuGfGfAfgcaccguuaa
270_1	216	uAfeUfuGfuCfCfUfuAfaCfGfGfuGfueu	281	gcAfcCfGufUfAfaGfGfAfcAfaGfuauu
270_2	217	uAfeUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfueu	282	gcaccgUfUfAfagacaaguauu
270_3	218	uAfeUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfueu	283	agcaccgUfUfAfagacaaguua
270_4	219	uAfeUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfueu	284	ggaccgUfUfAfagacaaguua
270_5	220	uAfeUfuGfuccuuAfaCfGfGfuGfueu	285	ggaccgUfUfAfagacaaguua
272_1	221	uGfaAfcUfuGfuUfCfcUfuAfaCfGfGfuuu	286	acCfGufUfAfaGfGfAfcAfaGfuUfcauu
272_2	222	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuuu	287	accguuAfaGfGfacaaguucuu
272_3	223	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugu	288	caccguuAfaGfGfacaaguuca
272_4	224	uGfaAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuge	289	gcaccguuAfaGfGfacaaguuca
272_5	225	uGfaAfcUfuguceUfuAfaCfGfGfuge	290	gcaccguuAfaGfGfacaaguuca
273_1	226	uAfgAfaCfuUfGfuUfCcfaAfcGfGuu	291	ceGfuUfaAfgGfGfAfaCfaAfgUfuCfuauu
273_2	227	uAfgAfaCfuUfGfuUfCcfaAfcGfGuu	292	cegguuAfgGfGfacaaguucuu
273_3	228	uAfgAfaCfuUfGfuUfCcfaAfcGfGuu	293	accguuAfaGfGfacaaguucua
273_4	229	uAfgAfaCfuUfGfuUfCcfaAfcGfGuu	294	caccguuAfaGfGfacaaguucua

双链体 ID NO.:	SEQ ID NO.	反义序列 (5' → 3')	SEQ ID NO.	有义序列 (5' → 3')
273_5	230	uAfgAfaCfuugucCfuUfaAfcGfgug	295	caccguuaAfGfGfacaaguucua
349_1	231	uGfgAfcUfuGfGfGfgUfaUfuGfaGfguu	296	ccUfcAfaUfaUfAfcfcCfcAfaGfuCfcauu
349_2	232	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguu	297	ccucaaUfAfcfcccaagucauu
349_3	233	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguu	298	accucaaUfAfcfcccaaguca
349_4	234	uGfgAfcUfuGfgGfgUfaUfuGfaGfguc	299	gaccucaaUfAfcfcccaaguca
349_5	235	uGfgAfcUfugggUfaUfuGfaGfguc	300	gaccucaaUfAfcfcccaaguca
434_1	236	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuuu	301	aaAfaGfgGfAfcCfaGfuAfuUfcUfcauu
434_2	237	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuuu	302	aaaaggGfAfcfaguauucuuu
434_3	238	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuau	303	uaaaaggGfAfcfaguauucua
434_4	239	uGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuua	304	uaaaaggGfAfcfaguauucua
434_5	240	uGfaGfaAfuacugUfcCfcUfuUfuua	305	uaaaaggGfAfcfaguauucua
437_1	241	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	306	agGfgAfcAfgUfUfaUfuCfuCfaGfuauu
437_2	242	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	307	agggacAfgUfauucucaguauu
437_3	243	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	308	aaggacAfgUfauucucagua
437_4	244	uAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuuu	309	aaaggacAfgUfauucucagua
437_5	245	uAfcUfgAfgaauaCfuGfuCfcCfuuu	310	aaaggacAfgUfauucucagua

表4. APOC3 RNAi试剂反义链序列

反义链 ID:	修饰反义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06203-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfaAfaCfGfGfuGfcusu	311	UACUUGUCCUUAACGGUGCUU	603
AM06204-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfaAfaCfGfGfuGfcusc	312	UACUUGUCCUUAACGGUGCUC	604
AM06205-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfaAfaCfGfGfuGfcusu	313	AACUUGUCCUUAACGGUGCUU	655
AM06210-AS	usGfsGsAfcUfuGfGfGfUfaUfaGfaGfgusu	314	UGGACUUGGGGUAUUGAGGUU	610
AM06211-AS	usGfsGsAfcUfuGfGfGfUfaUfaGfaGfgusc	315	UGGACUUGGGGUAUUGAGGUC	611
AM06214-AS	usCfsusUfuCfaGfGfGfaAfcUfgAfaGfcusu	316	UCUUUCAGGGAACUGAAGCUU	597
AM06215-AS	usCfsusUfuCfaGfGfGfaAfcUfgAfaGfcusu	317	UCUUUCAGGGAACUGAAGCCU	598
AM06218-AS	usGfsasAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcusu	318	UGAACUGAAGCCAUCGGUCUU	594
AM06219-AS	usGfsasAfcUfgAfaGfcCfaUfcGfgUfcusc	319	UGAACUGAAGCCAUCGGUCAC	596
AM06262-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfugsg	320	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGG	656
AM06263-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfugcsg	321	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGCG	657
AM06266-AS	usAfsasCfGfGfuGfcUfcCfaGfuAfgUfcusu	322	UAAACGGUGCUCCAGUAGUCUU	500
AM06267-AS	usAfsasCfGfGfuGfcUfcCfaGfuAfgUfcgsu	323	UAAACGGUGCUCCAGUAGUCGU	658
AM06272-AS	usAfsesUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfuusu	324	UACUGAGAAUACUGUCCCUUU	615
AM06273-AS	usAfsesUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcCfugsu	325	UACUGAGAAUACUGUCCCUUU	659
AM06276-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfucsu	326	UUAACGGUGCUCCAGUAGUCU	602
AM06277-AS	usUfsasAfcGfgUfgCfuCfcAfgUfaGfucsu	327	UUAACGGUGCUCCAGUAGGCU	660
AM06309-AS	usAfsGsCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcusu	328	UAGCCAUCGGUCACCCAGCUU	591
AM06310-AS	asAfsGsCfcAfuCfGfGfuCfaCfcCfaGfcusu	329	AAGCCAUCGGUCACCCAGCUU	661
AM06314-AS	usAfsGsAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGfugsu	330	UAGAACUUGUCCCUUAACGGUU	608
AM06315-AS	usAfsGsAfaCfuUfgUfcCfuUfaAfcGfugsg	331	UAGAACUUGUCCCUUAACGGUG	609
AM06318-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfcUfaAfaCfGfGfuusu	332	UGAACUUGUCCCUUAACGGUUU	65



反义链 ID:	修饰反义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06319-AS	asGfsasAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuusu	333	AGAACUUUGUCCUUAAACGGUUU	662
AM06320-AS	usGfsasAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugsc	334	UGAACUUUGUCCUUAAACGGUGC	607
AM06324-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcusu	335	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588
AM06325-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcscg	336	UGCAACAACAAGGAGUACCCG	590
AM06328-AS	usAfsasCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcCfusu	337	UAACAACAAGGAGUACCCGUU	585
AM06330-AS	usGfscsAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcusu	338	UGCACUGAGAAUACUGUCCCUU	663
AM06331-AS	asGfscsAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcusu	339	AGCACUGAGAAUACUGUCCCUU	664
AM06469-AS	cPrpusAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusu	340	UACUUGUCCUUAAACGGUGCUU	603
AM06471-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusc	341	AACUUGUCCUUAAACGGUGCUC	666
AM06472-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugsc	342	UACUUGUCCUUAAACGGUGC	667
AM06475-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusc	343	UACUUGUCCUUAAACGGUGCUC	668
AM06476-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusc	344	UACUUGUCCUUAAACGGUGCUCU	669
AM06477-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcuccsa	345	UACUUGUCCUUAAACGGUGCUCCA	670
AM06478-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfugsc	346	AACUUGUCCUUAAACGGUGC	671
AM06481-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuGfcusc	347	AACUUGUCCUUAAACGGUGCUC	672
AM06507-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuusu	348	UGAGAAUACUGUCCCUUUUUU	612
AM06509-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfugsu	349	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGU	673
AM06511-AS	usGfsaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfugsg	350	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGG	656
AM06513-AS	asGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfugsg	351	AGAGAAUACUGUCCCUUUUGG	674
AM06514-AS	usGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfsc	352	UGCAACAACAAGGAGUACC	675
AM06517-AS	usGfscsAfaCfaacaaGfgAfgUfaCfcusu	353	UGCAACAACAAGGAGUACCCU	589
AM06518-AS	usGfscsAfaCfaacaaGfgAfgUfaCfcusu	354	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588
AM06519-AS	usGfscsaacaAfcAfaGfgAfguaccusu	355	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588

反义链 ID:	修饰反义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06521-AS	usGfcAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcusu	356	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588
AM06523-AS	asGfscsAfaCfaAfcAfaGfgAfgUfaCfcusu	357	AGCAACAACAAGGAGUACCUU	676
AM06712-AS	usCfsusGfaAfgccauCfgGfuCfaCfcCfsa	358	UCUGAAGCCAU CGGUCACCCA	677
AM06714-AS	asCfsusGfaAfgccauCfgGfuCfaCfcCfsa	359	ACUGAAGCCAU CGGUCACCCA	678
AM06716-AS	usGfsgsAfaCfugaagCfcAfuCfgGfuCfsa	360	UGGAACUGAAGCCAU CGGUCA	679
AM06718-AS	usGfsgsAfaCfugaagCfcAfuCfgGfuCfsa	361	UGGAACUGAAGCCAU CGGUCC	680
AM06720-AS	usUfscsUfuUfcagggAfaCfuGfaAfgCfsc	362	UUCUUUCAGGGAACUGAAGCC	681
AM06722-AS	usUfscsAfaCfuggucUfcCfaGfuAfgUfsc	363	UUUAACGGUGCUCCAGUAGUC	682
AM06724-AS	usCfscsUfuAfacgggUfcUfcCfaGfuAfgUfsc	364	UCCUUAACGGUGCUCCAGUAG	683
AM06726-AS	usUfscsCfuUfaacggUfgCfuCfcAfgUfsc	365	UCCUUAACGGUGCUCCAGUA	684
AM06728-AS	usUfscsCfuUfaacggUfgCfuCfcAfgUfsc	366	UCCUUAACGGUGCUCCAGUC	685
AM06730-AS	usAfcscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfuGfcUfsc	367	UACUUGUCCUUAACGGUGCUC	604
AM06732-AS	asAfcscsUfuGfuCfcUfuAfaCfGfuGfcUfsc	368	AACUUGUCCUUAACGGUGCUC	666
AM06734-AS	usUfsgsAfgGfucuaGfgCfaGfcCfaCfsu	369	UUGAGGUCUCAGGCAGCCACU	686
AM06736-AS	usUfscsUfuGfaGfgUfcUfcAfgGfcAfgCfsc	370	UUAUUGAGGUCUCAGGCAGCC	687
AM06738-AS	usGfscsAfuUfgAfgGfuCfuCfaGfgCfaGfsc	371	UGUAUUGAGGUCUCAGGCAGC	688
AM06740-AS	usCfscsCfuGfaGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfsu	372	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	689
AM06741-AS	usCfscsCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsu	373	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	689
AM06743-AS	usCfscsCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu	4	UCACUGAGAAUACUGUCCCGU	5
AM06745-AS	usCfscsUfuUfaAfgCfaAfcCfuAfcAfgGfsg	374	UCUUUUAAGCAACCUACAGGG	690
AM06780-AS	usGfscsGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfucsc	375	UGAGAAUACUGUCCCUUUUCC	691
AM06783-AS	usCfscsCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	2	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	3
AM06784-AS	usUfscsUfuGfaggucUfcAfgGfcAfgCfsc	376	UUAUUGAGGUCUCAGGCAGCC	687

反义链 ID:	修饰反义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06786-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc	13	UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	14
AM06862-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfcsc	377	UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	691
AM06865-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfucsu	378	UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	692
AM06868-AS	usUfscsUfuGfuCfcAfcCfuUfuAfuUfgGfsg	379	UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGG	693
AM06870-AS	usUfscsUfuGfuCfcAfcCfuUfuAfuUfgGfsc	7	UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC	8
AM06872-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaAfsG	380	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAG	694
AM06874-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaAfsC	381	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAC	695
AM06876-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	11	AGAAUACUGUCCCUUUAAGC	12
AM06908-AS	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcusu	382	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	689
AM06928-AS	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcusu	383	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	696
AM06951-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaCfsg	384	UAGUCUUUCAGGGAACUGACG	697
AM06953-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaGfsg	385	UAGUCUUUCAGGGAACUGAGG	698
AM06956-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaCfsc	386	UAGUCUUUCAGGGAACUGACC	699
AM06958-AS	usAfsGsUfcUfuUfcAfcGfgAfaCfuGfaGfsc	387	UAGUCUUUCAGGGAACUGAGC	700
AM06961-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	388	AGAAUACUGUCCCUUUAAGC	701
AM06963-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsg	389	AGAAUACUGUCCCUUUAAGG	702
AM06988-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsg	9	AGAAUACUGUCCCUUUAAGG	10
AM07179-AS	usGfsCsAfaCfA <sub>UNA</sub> acaaGfgAfgUfaCfcusu	390	UGCAACAACAAGGAGUACCCU	589
AM07182-AS	usAfsGsUfcUfuU <sub>UNA</sub> UfcAfcGfgAfaCfuGfaAfsG	391	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAG	694
AM07185-AS	asGfsasAfuAfcU <sub>UNA</sub> UfgUfcCfcUfuUfaAfaGfsc	392	AGAAUACUGUCCCUUUAAGC	12
AM07188-AS	usGfsasGfaAfuU <sub>UNA</sub> AfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc	393	UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC	14
AM07190-AS	usCfsasCfuGfA <sub>UNA</sub> gaauAfcUfgUfcCfcUfsc	394	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	3
AM07193-AS	usUfscsUfuGfU <sub>UNA</sub> CfcAfcCfuUfuAfuUfgGfsc	395	UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC	8

反义链 ID:	修饰反义链 ID: (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07518-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsu	396	AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGU	707
AM07520-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfcGfsc	397	AGAAUACUGUCCCCUUUUACGC	708
AM07522-AS	asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgAfsc	398	AGAAUACUGUCCCCUUUUAGAC	709
AM07524-AS	usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	6	UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	3
AM07600-AS	asGfsasauacugucCfcUfuUfuAfgGfsc	399	AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGC	701
AM07645-AS	usUfscsuuguccagCfuUfuAfuUfgGfsc	400	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	8
AM07750-AS	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsg	401	UCACUGAGAAUACUGUCCCUG	710
AM07753-AS	usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcCfsu	402	UCACUGAGAAUACUGUCCCCU	711
AM07755-AS	usCfsAUNasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	403	UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	3
AM07756-AS	usCfsasCUNauGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	404	UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	3
AM07757-AS	usCfsasCfUUNAGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	405	UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	3
AM07758-AS	usCfsasCfuGUNAGagaauAfcUfgUfcCfcUfsc	406	UCACUGAGAAUACUGUCCCUC	3
AM07760-AS	asGfsusGfcAfuccuuGfgCfGfuCfuusu	407	AGUGCAUCCUUUGGCGGUUUU	712
AM07762-AS	asGfsusGfcAfUUNAccuuGfgCfGfuCfuusu	408	AGUGCAUCCUUUGGCGGUUUU	712
AM07764-AS	asGfsusAfgUfcuuucAfgGfgAfaCfuGfsa	409	AGUAGUCUUUCAGGGAACUGA	713
AM07765-AS	asGfsusAfgUfcUNAUuuucAfgGfgAfaCfuGfsa	410	AGUAGUCUUUCAGGGAACUGA	713
AM07767-AS	usGfsusAfgUfcuuucAfgGfgAfaCfuGfsa	411	UGUAGUCUUUCAGGGAACUGA	714
AM07769-AS	usCfsusUfaAfcggugCfuCfcAfgUfaGfsu	412	UCUUAACGGUGCUCCAGUAGU	715
AM07771-AS	usCfscsUfuUfuuaagcAfaCfcUfaCfaGfsg	413	UCCUUUUAAGCAACCUACAGG	716
AM07773-AS	usCfscsUfuUfuuaagcAfaCfcUfaCfaGfsc	414	UCCUUUUAAGCAACCUACAGC	717
AM07775-AS	usAfsGsUfcUfuucagGfgAfaCfuGfaCfsc	415	UAGUCUUUCAGGGAACUGACC	699

表5. APOC3 RNAi试剂有义链序列

有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06206-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaaguauus(invAb)	416	GCACCGUUAAGGACAAGUAUU	718
AM06207-SS	(NAG37)s(invAb)sggaccgUfUfAfaggacaaguus(invAb)	417	GAGCACCGUUAAGGACAAGUA	719
AM06208-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaaguus(invAb)	418	GCACCGUUAAGGACAAGUA	720
AM06209-SS	(NAG37)s(invAb)sgcaccgUfUfAfaggacaaguus(invAb)	419	GCACCGUUAAGGACAAGUU	721
AM06212-SS	(NAG37)s(invAb)scucaaUfAfcfccaauguus(invAb)	420	CCUCAUAACCCCAAGUCCA	722
AM06213-SS	(NAG37)s(invAb)sgaccucaaUfAfcfccaauguus(invAb)	421	GACCUCAAUACCCCAAGUCCA	723
AM06216-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaGfUfUfcccugaaguus(invAb)	422	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	724
AM06217-SS	(NAG37)s(invAb)sgguucaGfUfUfcccugaaguus(invAb)	423	GGCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	725
AM06220-SS	(NAG37)s(invAb)sgaccgaUfGfGfcauguus(invAb)	424	GACCGAUGGCUUCAGUUA	726
AM06221-SS	(NAG37)s(invAb)sgugacegaUfGfGfcauguus(invAb)	425	GUAGCCGAUGGCUUCAGUUA	727
AM06264-SS	(NAG37)s(invAb)scgcaaaaggGfAfcfaguauuucs(invAb)	426	CCAAAAGGGACAGUAUUCUCA	728
AM06265-SS	(NAG37)scgcaaaaggGfAfcfaguauuucs(invAb)	427	CGCAAAGGGACAGUAUUCUCA	729
AM06268-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcaccguus(invAb)	428	GACUACUGGAGCACCGUUA	730
AM06269-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcaccguus(invAb)	429	GACUACUGGAGCACCGUUA	731
AM06270-SS	(NAG37)s(invAb)scgacuacUfGfGfagcaccguus(invAb)	430	CGACUACUGGAGCACCGUUA	732
AM06271-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacUfGfGfagcaccguus(invAb)	431	GACUACUGGAGCACCGUUA	733
AM06274-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggacAfGfUfauucucaguus(invAb)	432	AGGGACAGUAUUCUCAGUA	734
AM06275-SS	(NAG37)s(invAb)scaggacAfGfUfauucucaguus(invAb)	433	CAGGGACAGUAUUCUCAGUA	735
AM06278-SS	(NAG37)s(invAb)sgacuacuGfGfAfgcaccguus(invAb)	434	GACUACUGGAGCACCGUUA	736
AM06279-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuacuGfGfAfgcaccguus(invAb)	435	GCCUACUGGAGCACCGUUA	737
AM06280-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuacuGfGfAfgcaccguus(invAb)	436	GCCUACUGGAGCACCGUUA	738
AM06311-SS	(NAG37)s(invAb)sgcugggUfGfAfcggauguus(invAb)	437	GCUGGGUACCGAUGGGUA	739



有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06312-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> UfGfAfcg <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> cuus(invAb)	438	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	740
AM06313-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> UfGfAfcg <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> cuus(invAb)	439	GCUGGGUGACCGAUGACUA	741
AM06316-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	440	CCGUUAAGGACAAGUUCUA	742
AM06317-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	441	CACCGUUAAGGACAAGUUCUA	743
AM06321-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	442	ACCGUUAAGGACAAGUUCUA	744
AM06322-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	443	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	745
AM06323-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	444	GCACCGUUAAGGACAAGUUCUA	746
AM06326-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	445	GGUACUCCUUGUUGUGCA	747
AM06327-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	446	CGGUACUCCUUGUUGUGCA	748
AM06329-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	447	CGGUACUCCUUGUUGUUA	749
AM06332-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	448	GGGACAGUAUUCUCAGUGCA	750
AM06333-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	449	GGGACAGUAUUCUCAGUGCU	751
AM06470-SS	(NAG37)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	450	GCACCGUUAAGGACAAGUUA	752
AM06473-SS	(NAG37)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	451	GAGCACCGUUAAGGACAAGUA	719
AM06474-SS	(NAG37)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	452	GGAGCACCGUUAAGGACAAGUA	753
AM06479-SS	(NAG37)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	453	GAGCACCGUUAAGGACAAGUU	754
AM06480-SS	(NAG37)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	454	GGAGCACCGUUAAGGACAAGUU	755
AM06506-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	455	AAAGGGACAGUAUUCUCAU	756
AM06508-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	456	CAAAGGGACAGUAUUCUCA	757
AM06510-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	457	CCAAAGGGACAGUAUUCUCA	728
AM06512-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	458	CCAAAGGGACAGUAUUCUCU	758
AM06515-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	459	GGUACUCCUUGUUGUGCAU	759
AM06516-SS	(NAG37)s(invAb)s <sub>9</sub> c <sub>9</sub> g <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuaAfGfGfaca <sub>9</sub> g <sub>9</sub> uuc <sub>9</sub> s(invAb)	460	GGUACUCCUUGUUGUGCA	760

57

有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06787-SS	(NAG37)sggcaaggGfAfcfaguauucuas(invAb)	484	GGCAAAAGGGACAGUAUUCUCA	31
AM06788-SS	(NAG37)s(invAb)usgaccgauGfGfcfuucuiucuas(invAb)	485	UGACCGAUGGCUUCAIUUCCA	780
AM06789-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfcfuucaguuccas(invAb)	486	UGACCGAUGGCUUCAAGUCCA	764
AM06790-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfcfuucuiucuas(invAb)	487	UGACCGAUGGCUUCAIUUCCA	780
AM06791-SS	(NAG37)sgaggacaGfUfAfuucucagugas(invAb)	488	GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM06792-SS	(NAG37)sggugccuGfAfcfaccucaauaas(invAb)	489	GGCUGCCUGAGACCUCUCAAUA	772
AM06863-SS	(NAG37)s(invAb)sgga_2NaaaggGfAfcfaguauucuas(invAb)	490	GG(A <sup>2N</sup> )AAAGGGACAGUAUUCUCA	781
AM06864-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NgaaggGfAfcfaguauucuas(invAb)	491	(A <sup>2N</sup> )GAAAGGGACAGUAUUCUCA	782
AM06866-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2Na_2NaaaggGfAfcfaguauucuas(invAb)	492	(A <sup>2N</sup> )(A <sup>2N</sup> )AAAAGGGACAGUAUUCUCA	783
AM06867-SS	(NAG37)s(invAb)sgcccauaaAfcfCfuggacaagaas(invAb)	493	CCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	784
AM06869-SS	(NAG37)s(invAb)sgcccauaaAfcfCfuggacaagaas(invAb)	494	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM06871-SS	(NAG37)s(invAb)scuucaguuCfcfCfugaagacuas(invAb)	495	CUUCAGUCCCCUGAAAGACUA	786
AM06873-SS	(NAG37)s(invAb)sguucaguuCfcfCfugaagacuas(invAb)	496	GUUCAGUCCCCUGAAAGACUA	787
AM06875-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuuaaaaGfGfGfacaguuuucus(invAb)	497	GCUUAAAGGGACAGUAUUCU	29
AM06907-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaGfUfAfuucucagugaus(invAb)	498	GGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	789
AM06922-SS	(NAG37)s(invAb)sa_2NaggacaGfUfAfuucucagugas(invAb)	499	(A <sup>2N</sup> )AGGGACAGUAUUCUCAGUGA	790
AM06923-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggacaGfUfAfuucucagugas(invAb)	500	GAGGGACAGUAUUCUCAIUGA	791
AM06924-SS	(NAG37)s(invAb)sgaggacaGfUfAfuucucaguias(invAb)	501	GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA	16
AM06925-SS	(NAG37)ascggacaGfUfAfuucucagugas(invAb)	502	ACGGGACAGUAUUCUCAGUGA	775
AM06926-SS	(NAG37)sgggacaGfUfAfuucucagugaus(invAb)	503	GGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	789
AM06927-SS	(NAG37)s(invAb)sgggacaGfUfAfuucucagugaus(invAb)	504	CGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	793
AM06929-SS	(NAG37)sggcaaggGfAfcfaguauucuas(invAb)	505	GGCAAAAGGGACAGUAUUCUCA	31
AM06932-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaggiGfAfcfaguauucuas(invAb)	506	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	794



有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM06933-SS	(NAG37)s(invAb)saggcaaaigGfAfCfaguauucuas(invAb)	507	GGCAAAGGACAGUAUUCUA	778
AM06934-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfCfUfuguugucas(invAb)	508	AGGUACUCCUUGUUGUUGCA	795
AM06948-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuCfUfCfugaagacuas(invAb)	509	CUUCAGUUCUCUGAAAGACUA	796
AM06949-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuUfCfCfugaagacuas(invAb)	510	CUUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	797
AM06950-SS	(NAG37)s(invAb)sagucaguuCfCfCfugaagacuas(invAb)	511	CGUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	798
AM06952-SS	(NAG37)s(invAb)sccucaguuCfCfCfugaagacuas(invAb)	512	CCUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	799
AM06954-SS	(NAG37)s(invAb)sagucaguuCfUfCfugaagacuas(invAb)	513	CGUCAGUUCUCUGAAAGACUA	800
AM06955-SS	(NAG37)s(invAb)sagucaguuCfCfCfugaagacuas(invAb)	514	GGUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	801
AM06957-SS	(NAG37)s(invAb)sagucaguuCfCfCfugaagacuas(invAb)	515	GCUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	802
AM06960-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfGfagaguuucus(invAb)	516	GCCUAAAAGGGACAGUAUUCU	803
AM06962-SS	(NAG37)s(invAb)sccuuaaaaGfGfGfagaguuucus(invAb)	517	CCUUAAAAGGGACAGUAUUCU	804
AM06964-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfagaguuucus(invAb)	518	GCUUAAAAGGIACAGUAUUCU	805
AM06965-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfagaguuucus(invAb)	519	GCUUAAAAGIGACAGUAUUCU	779
AM06966-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfagaguuucus(invAb)	520	GCUUAAAAGIGACAGUAUUCU	785
AM06987-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfagaguuucus(invAb)	521	CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU	27
AM07178-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfCfUfuguuuiicas(invAb)	522	AGGGUACUCCUUGUUGUJICA	807
AM07180-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfCfUfuguugucas(invAb)	523	AGGGUACUCCUUGUUGUUGCA	795
AM07181-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuCfCfCfugaagacuiuas(invAb)	524	CUUCAGUUCUCCUGAAAGAIUA	808
AM07183-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuCfCfCfugaagacuas(invAb)	525	CUUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	786
AM07184-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfGfagaguuuiius(invAb)	526	GCUUAAAAGGGACAGUAUUIU	809
AM07186-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuuaaaaGfGfGfagaguuucus(invAb)	527	GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU	29
AM07187-SS	(NAG37)s(invAb)saggaagGfAfCfaguuuuiias(invAb)	528	GGCAAAGGGACAGUAUUCUIA	810
AM07189-SS	(NAG37)s(invAb)saggaagGfAfCfaguuuucas(invAb)	529	GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA	31

有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07191-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfUcucaguias(invAb)	530	GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA	16
AM07192-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfuggacaaiaas(invAb)	531	GCCAAUAAAGCUGGACAAIAA	811
AM07194-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfUGgacaagaas(invAb)	532	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07309-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuCfIfUfuguugucas(invAb)	533	AGGGUACUCIUUGUUGUUGCA	812
AM07310-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacuLfCfUfuguugucas(invAb)	534	AGGGUACUICUUGUUGUUGCA	788
AM07311-SS	(NAG37)s(invAb)seuucaguuCfCfIfugaagacuas(invAb)	535	CUUCAGUUCUUGGAAAAGACUA	813
AM07312-SS	(NAG37)s(invAb)seuucaguuCfIfCfugaagacuas(invAb)	536	CUUCAGUUCICUGAAAAGACUA	792
AM07313-SS	(NAG37)s(invAb)seuucaguuLfCfCfugaagacuas(invAb)	537	CUUCAGUUICCUGAAAAGACUA	806
AM07314-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfIfacaguuuucus(invAb)	538	GCUUA AAAAGGIACAGUAUUCU	805
AM07315-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfIfGfIacaguuuucus(invAb)	539	GCUUA AAAAGIGACAGUAUUCU	817
AM07316-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaLfGfGfIacaguuuucus(invAb)	540	GCUUA AAAIAGGACAGUAUUCU	824
AM07317-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaGfAfIfaguuuucus(invAb)	541	GGCAAAGGGAfAGUAUUCUCA	814
AM07318-SS	(NAG37)s(invAb)sggcaaaGfAfCfIaguuuucus(invAb)	542	GGCAAAGGIACAGUAUUCUCA	794
AM07319-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacalfUfAfIuucaguias(invAb)	543	GAGGGACAIUAUUCUCAGUIA	815
AM07320-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfIfuggacaagaas(invAb)	544	GCCAAUAAAGIUGGACAAAGAA	816
AM07321-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfIfCfIuggacaagaas(invAb)	545	GCCAAUAAAIUCUGGACAAAGAA	25
AM07515-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfIacaguuuucus(invAb)	546	GCCUAAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07516-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuaaaaGfGfIfacaguuuucus(invAb)	547	GCCUAAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07517-SS	(NAG37)s(invAb)saccuaaaaGfGfGfIacaguuuucus(invAb)	548	ACCUAAAAGGGACAGUAUUCU	819
AM07519-SS	(NAG37)s(invAb)sgcguaaaaGfGfGfIacaguuuucus(invAb)	549	GCUAAAAGGGACAGUAUUCU	820
AM07521-SS	(NAG37)s(invAb)sgucuaaaaGfGfGfIacaguuuucus(invAb)	550	GUCUAAAAGGGACAGUAUUCU	821
AM07523-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfUcucagugas(invAb)	551	GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM07525-SS	(NAG37)s(invAb)sggggacaGfUfAfIuucaguiuuus(invAb)	552	GGGACAGUAUUCUCAGUIAUU	822

有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07526-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfGfCfudGgacaagaas(invAb)	553	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07598-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuuaaaaGfgGfaCfaguauucus(invAb)	554	GCCUAAAGGGACAGAUUUCU	803
AM07599-SS	(NAG37)s(invAb)sgccuuaaaaGfgIfaCfaguauucus(invAb)	555	GCCUAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07601-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfucagugas(invAb)	556	GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM07602-SS	(NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfucaguias(invAb)	557	GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA	16
AM07644-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfuggacaagaas(invAb)	558	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07646-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfuggacaagaas(invAb)	559	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07647-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfUfAfaAfGfCfuggacaagaas(invAb)	560	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07648-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaMAfGfCfuggacaagaas(invAb)	561	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07649-SS	(NAG37)s(invAb)sgccAMauaaAfGfCfuggacaagaas(invAb)	562	GCCAAUAAAGCUGGACAAAGAA	23
AM07650-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfIfCfuggacaagaas(invAb)	563	GCCAAUAAICUGGACAAAGAA	25
AM07651-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfUfAfaAfIfCfuggacaagaas(invAb)	564	GCCAAUAAICUGGACAAAGAA	25
AM07652-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaauaaAfCfuggacaagaas(invAb)	565	GCCAAUAAICUGGACAAAGAA	25
AM07653-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfuigacaagaas(invAb)	566	GCCAAUAAAGCUIGACAAAGAA	823
AM07654-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfaAfuAfaAfGfCfugiacaagaas(invAb)	567	GCCAAUAAAGCUGIACAAAGAA	836
AM07655-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGfGfacaguuucus(invAb)	568	GCCUAAAGGGACAGUAUUCU	803
AM07656-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGfGfacaguuucus(invAb)	569	GCCUAAAGGGACAGUAUUCU	803
AM07657-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGfIfacaguuucus(invAb)	570	GCCUAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07658-SS	(NAG37)s(invAb)sgcCfuAfaAfaGfGfIfacaguuucus(invAb)	571	GCCUAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07748-SS	(NAG37)s(invAb)sacgggacaGfuAfAfuucaguias(invAb)	572	ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA	18
AM07749-SS	(NAG37)s(invAb)scagggacaGfuAfAfuucagugas(invAb)	573	CAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	825
AM07751-SS	(NAG37)s(invAb)scagggacaGfuAfAfuucaguias(invAb)	574	CAGGGACAGUAUUCUCAGUIA	837
AM07752-SS	(NAG37)s(invAb)saggggacaGfuAfAfuucagugas(invAb)	575	AGGGGACAGUAUUCUCUGA	826

有义链 ID:	修饰有义链 (5' → 3')	SEQ ID NO.	基础碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列)	SEQ ID NO.
AM07754-SS	(NAG37)s(invAb)saggggacaGfUfAfueucaguias(invAb)	576	AGGGGACAGUAUUCUCAGUIA	827
AM07759-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaggaugcacuuus(invAb)	577	AGACCGCCAAGGAUGCACUUU	828
AM07761-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaggaucacuuus(invAb)	578	AGACCGCCAAGGAUICACUUU	829
AM07763-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfaagacuacus(invAb)	579	UCAGUUCGCCUGAAAGACUACU	830
AM07766-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfaagacuacas(invAb)	580	UCAGUUCGCCUGAAAGACUACA	831
AM07768-SS	(NAG37)s(invAb)sacuacuggAfGfCfacciuuaggas(invAb)	581	ACUACUGGAGCACCIUUAAGA	832
AM07770-SS	(NAG37)s(invAb)sccuguaaggUfUfGfcuaaaaggas(invAb)	582	CCUGUAGGUUGCUUAAAAGGA	833
AM07772-SS	(NAG37)s(invAb)sgcuguaggUfUfGfcuaaaaggas(invAb)	583	GCUGUAGGUUGCUUAAAAGGA	834
AM07774-SS	(NAG37)s(invAb)sugucaguuCfUfCfugaagacuas(invAb)	584	GGUCAGUUCUCUGAAAGACUA	835

(A<sup>2N</sup>) = 2-氨基腺嘌呤核苷酸

[0177] 本文所述的AP0C3 RNAi试剂通过使反义链与有义链退火而形成。含有表2、表3或表5中列出的序列的有义链可以与含有表2、表3或表4中列出的序列的任何反义链杂交,条件是二个序列具有在连续的16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上至少约85%互补的区域。

[0178] 在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的反义链与表4中的反义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的APOC3 RNAi试剂的有义链与表5中的有义链序列中的任一者相差0、1、2或3个核苷酸。

[0179] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表2、表3或表4中的序列中的任一者的核苷酸序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表2、表3或表4中的序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21、2-21、1-22、2-22、1-23、2-23、1-24或2-24、1-25、2-25、1-16或2-16的序列。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表4中的修饰序列中的任一者的修饰序列或由其组成。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表3中的修饰序列中的任一者的修饰序列或由其组成。

[0180] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包含表2、表3或表5中的序列中的任一者的核苷酸序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包含表2、表3或表5中的序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17、2-17、3-17、4-17、1-18、2-18、3-18、4-18、1-19、2-19、3-19、4-19、1-20、2-20、3-20、4-20、1-21、2-21、3-21、4-21、1-22、2-22、3-22、4-22、1-23、2-23、3-23、4-23、1-24、2-24、3-24、4-24、1-25、2-25、3-25、4-25、1-26、2-26、3-26或4-26的序列。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包含表5中的修饰序列中的任一者的修饰序列或由其组成。在某些实施方案中,APOC3 RNAi试剂有义链包含表3中的修饰序列中的任一者的修饰序列或由其组成。

[0181] 对于本文公开的APOC3 RNAi试剂,反义链的位置1的核苷酸(5'端→3'端)可以与APOC3基因完全互补,或者可以与APOC3基因不互补。在一些实施方案中,反义链的位置1的核苷酸(从5'端→3'端)是U、A或dT。在一些实施方案中,反义链的位置1的核苷酸(从5'端→3'端)是U、A或dT与有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0182] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂反义链包含表2或表4中的反义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi有义链包含表2或表5中的有义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17或1-18的序列。

[0183] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括(i)包含表2、表3或表4中的反义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)2-18或2-19的序列的反义链,和(ii)包含表2、表3或表5中的有义链序列中的任一者的核苷酸(5'端→3'端)1-17或1-18的序列的有义链。

[0184] 含有表2、表3或表5中列出的序列的有义链可以与含有表2、表3或表4中列出的序列的任何反义链杂交,条件是两个序列具有在连续的16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上至少约85%互补的区域。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂具有由表5中的修饰序列中的任一者的修饰序列组成的有义链,和由表4中的修饰序列中的任一者的修饰序列组成的反义链。代表性的序列配对由表3或表6中所示的双链体ID No来例举。

[0185] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂由本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者组成。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者的有义链和反义链核苷酸序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者的有义链和反义链核苷酸序列以及靶向基团和/或连接基团,其中所述靶向基

团和/或连接基团共价连接(即缀合)至有义链或反义链。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包括本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者的有义链和反义链修饰核苷酸序列。在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含本文呈现的双链体ID No中的任一者代表的双链体中的任一者的有义链和反义链修饰核苷酸序列以及靶向基团和/或连接基团,其中所述靶向基团和/或连接基团共价连接至有义链或反义链。

[0186] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有表2、表3或表6的反义链/有义链双链体中的任一者的核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含脱唾液酸糖蛋白受体配体靶向基团。

[0187] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有表2、表3或表6的反义链/有义链双链体中的任一者的核苷酸序列的反义链和有义链,并且进一步包含选自以下的靶向基团:(NAG13)、(NAG13)<sub>s</sub>、(NAG18)、(NAG18)<sub>s</sub>、(NAG24)、(NAG24)<sub>s</sub>、(NAG25)、(NAG25)<sub>s</sub>、(NAG26)、(NAG26)<sub>s</sub>、(NAG27)、(NAG27)<sub>s</sub>、(NAG28)、(NAG28)<sub>s</sub>、(NAG29)、(NAG29)<sub>s</sub>、(NAG30)、(NAG30)<sub>s</sub>、(NAG31)、(NAG31)<sub>s</sub>、(NAG32)、(NAG32)<sub>s</sub>、(NAG33)、(NAG33)<sub>s</sub>、(NAG34)、(NAG34)<sub>s</sub>、(NAG35)、(NAG35)<sub>s</sub>、(NAG36)、(NAG36)<sub>s</sub>、(NAG37)、(NAG37)<sub>s</sub>、(NAG38)、(NAG38)<sub>s</sub>、(NAG39)、(NAG39)<sub>s</sub>。在一些实施方案中,所述靶向基团是如表7中所定义的(NAG25)或(NAG25)<sub>s</sub>。在其他实施方案中,所述靶向基团是如表7中所定义的(NAG37)或(NAG37)<sub>s</sub>。

[0188] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有表2、表3或表6的双链体中的任一者的反义链和/或有义链核苷酸序列中的任一者的修饰核苷酸序列的反义链和有义链。

[0189] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含具有表2、表3或表6的双链体中的任一者的反义链和/或有义链核苷酸序列中的任一者的修饰核苷酸序列的反义链和有义链,并且包含脱唾液酸糖蛋白受体配体靶向基团。

[0190] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂包含表2、表3或表6的双链体中的任一者。

[0191] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂由表2、表3或表6的双链体中的任一者组成。

[0192] 表6.通过双链体ID NO.鉴定的具有相应有义链和反义链的APOC3 RNAi试剂。



双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID
AD04812	AM06203-AS	AM06206-SS
AD04813	AM06204-AS	AM06207-SS
AD04814	AM06203-AS	AM06208-SS
AD04815	AM06205-AS	AM06209-SS
AD04816	AM06210-AS	AM06212-SS
AD04817	AM06211-AS	AM06213-SS
AD04818	AM06214-AS	AM06216-SS
AD04819	AM06215-AS	AM06217-SS
AD04820	AM06218-AS	AM06220-SS
AD04821	AM06219-AS	AM06221-SS
AD04860	AM06262-AS	AM06264-SS
AD04861	AM06263-AS	AM06265-SS
AD04862	AM06266-AS	AM06268-SS
AD04863	AM06266-AS	AM06269-SS
AD04864	AM06267-AS	AM06270-SS
AD04865	AM06266-AS	AM06271-SS
AD04866	AM06272-AS	AM06274-SS
AD04867	AM06273-AS	AM06275-SS
AD04868	AM06276-AS	AM06278-SS
AD04869	AM06277-AS	AM06279-SS
AD04870	AM06277-AS	AM06280-SS
AD04886	AM06309-AS	AM06311-SS
AD04887	AM06310-AS	AM06312-SS
AD04888	AM06309-AS	AM06313-SS
AD04889	AM06314-AS	AM06316-SS
AD04890	AM06315-AS	AM06317-SS
AD04891	AM06318-AS	AM06321-SS

双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID
AD04892	AM06319-AS	AM06322-SS
AD04893	AM06320-AS	AM06323-SS
AD04894	AM06324-AS	AM06326-SS
AD04895	AM06325-AS	AM06327-SS
AD04896	AM06328-AS	AM06329-SS
AD04897	AM06330-AS	AM06332-SS
AD04898	AM06331-AS	AM06333-SS
AD04987	AM06469-AS	AM06206-SS
AD04988	AM06469-AS	AM06208-SS
AD04989	AM06471-AS	AM06470-SS
AD04990	AM06205-AS	AM06470-SS
AD04991	AM06472-AS	AM06208-SS
AD04992	AM06204-AS	AM06473-SS
AD04993	AM06475-AS	AM06474-SS
AD04994	AM06476-AS	AM06207-SS
AD04995	AM06477-AS	AM06207-SS
AD04996	AM06478-AS	AM06209-SS
AD04997	AM06471-AS	AM06479-SS
AD04998	AM06481-AS	AM06480-SS
AD05007	AM06507-AS	AM06506-SS
AD05008	AM06509-AS	AM06508-SS
AD05009	AM06511-AS	AM06510-SS
AD05010	AM06513-AS	AM06512-SS
AD05011	AM06514-AS	AM06326-SS
AD05012	AM06324-AS	AM06515-SS
AD05013	AM06517-AS	AM06516-SS
AD05014	AM06518-AS	AM06326-SS

双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID
AD05015	AM06519-AS	AM06326-SS
AD05016	AM06521-AS	AM06520-SS
AD05017	AM06523-AS	AM06522-SS
AD05127	AM06712-AS	AM06711-SS
AD05128	AM06714-AS	AM06713-SS
AD05129	AM06716-AS	AM06715-SS
AD05130	AM06718-AS	AM06717-SS
AD05131	AM06720-AS	AM06719-SS
AD05132	AM06722-AS	AM06721-SS
AD05133	AM06724-AS	AM06723-SS
AD05134	AM06726-AS	AM06725-SS
AD05135	AM06728-AS	AM06727-SS
AD05136	AM06730-AS	AM06729-SS
AD05137	AM06732-AS	AM06731-SS
AD05138	AM06734-AS	AM06733-SS
AD05139	AM06736-AS	AM06735-SS
AD05140	AM06738-AS	AM06737-SS
AD05141	AM06740-AS	AM06739-SS
AD05142	AM06741-AS	AM06739-SS
AD05143	AM06743-AS	AM06742-SS
AD05144	AM06745-AS	AM06744-SS
AD05167	AM06780-AS	AM06779-SS
AD05168	AM06780-AS	AM06781-SS
AD05169	AM06783-AS	AM06782-SS
AD05170	AM06784-AS	AM06735-SS
AD05171	AM06786-AS	AM06785-SS
AD05172	AM06786-AS	AM06787-SS
AD05173	AM06716-AS	AM06788-SS
AD05174	AM06716-AS	AM06789-SS
AD05175	AM06716-AS	AM06790-SS
AD05176	AM06783-AS	AM06791-SS
AD05177	AM06784-AS	AM06792-SS
AD05215	AM06862-AS	AM06779-SS
AD05216	AM06780-AS	AM06863-SS
AD05217	AM06865-AS	AM06864-SS
AD05218	AM06507-AS	AM06866-SS
AD05219	AM06868-AS	AM06867-SS
AD05220	AM06870-AS	AM06869-SS
AD05221	AM06872-AS	AM06871-SS
AD05222	AM06874-AS	AM06873-SS
AD05223	AM06876-AS	AM06875-SS
AD05239	AM06908-AS	AM06907-SS
AD05249	AM06741-AS	AM06922-SS
AD05250	AM06783-AS	AM06923-SS
AD05251	AM06783-AS	AM06924-SS

双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID
AD05252	AM06743-AS	AM06925-SS
AD05253	AM06908-AS	AM06926-SS
AD05254	AM06928-AS	AM06927-SS
AD05255	AM06786-AS	AM06929-SS
AD05258	AM06786-AS	AM06932-SS
AD05259	AM06786-AS	AM06933-SS
AD05260	AM06517-AS	AM06934-SS
AD05275	AM06872-AS	AM06948-SS
AD05276	AM06872-AS	AM06949-SS
AD05277	AM06951-AS	AM06950-SS
AD05278	AM06953-AS	AM06952-SS
AD05279	AM06951-AS	AM06954-SS
AD05280	AM06956-AS	AM06955-SS
AD05281	AM06958-AS	AM06957-SS
AD05282	AM06959-AS	AM06875-SS
AD05283	AM06961-AS	AM06960-SS
AD05284	AM06963-AS	AM06962-SS
AD05285	AM06876-AS	AM06964-SS
AD05286	AM06876-AS	AM06965-SS
AD05287	AM06876-AS	AM06966-SS
AD05299	AM06988-AS	AM06987-SS
AD05431	AM06517-AS	AM07178-SS
AD05432	AM07179-AS	AM06934-SS
AD05433	AM06517-AS	AM07180-SS
AD05434	AM06872-AS	AM07181-SS
AD05435	AM07182-AS	AM06871-SS
AD05436	AM06872-AS	AM07183-SS
AD05437	AM06876-AS	AM07184-SS
AD05438	AM07185-AS	AM06875-SS
AD05439	AM06876-AS	AM07186-SS
AD05440	AM06786-AS	AM07187-SS
AD05441	AM07188-AS	AM06785-SS
AD05442	AM06786-AS	AM07189-SS
AD05443	AM07190-AS	AM06924-SS
AD05444	AM06783-AS	AM07191-SS
AD05445	AM06870-AS	AM07192-SS
AD05446	AM07193-AS	AM06869-SS
AD05447	AM06870-AS	AM07194-SS
AD05535	AM06517-AS	AM07309-SS
AD05536	AM06517-AS	AM07310-SS
AD05537	AM06872-AS	AM07311-SS
AD05538	AM06872-AS	AM07312-SS
AD05539	AM06872-AS	AM07313-SS
AD05540	AM06876-AS	AM07314-SS
AD05541	AM06876-AS	AM07315-SS



双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID	双链体 ID	反义链 ID	有义链 ID
AD05542	AM06876-AS	AM07316-SS	AD05818	AM07645-AS	AM07651-SS
AD05543	AM06786-AS	AM07317-SS	AD05819	AM06870-AS	AM07652-SS
AD05544	AM06786-AS	AM07318-SS	AD05820	AM07645-AS	AM07653-SS
AD05545	AM06783-AS	AM07319-SS	AD05821	AM07645-AS	AM07654-SS
AD05546	AM06870-AS	AM07320-SS	AD05822	AM07600-AS	AM07655-SS
AD05547	AM06870-AS	AM07321-SS	AD05823	AM07600-AS	AM07656-SS
AD05705	AM06961-AS	AM07515-SS	AD05824	AM07600-AS	AM07657-SS
AD05706	AM06961-AS	AM07516-SS	AD05825	AM07600-AS	AM07658-SS
AD05707	AM07518-AS	AM07517-SS	AD05876	AM06743-AS	AM07748-SS
AD05708	AM07520-AS	AM07519-SS	AD05877	AM07750-AS	AM07749-SS
AD05709	AM07522-AS	AM07521-SS	AD05878	AM07750-AS	AM07751-SS
AD05710	AM07190-AS	AM06782-SS	AD05879	AM07753-AS	AM07752-SS
AD05711	AM06783-AS	AM07523-SS	AD05880	AM07753-AS	AM07754-SS
AD05712	AM07524-AS	AM06924-SS	AD05881	AM07755-AS	AM06782-SS
AD05713	AM06908-AS	AM07525-SS	AD05882	AM07756-AS	AM06782-SS
AD05714	AM06870-AS	AM07526-SS	AD05883	AM07757-AS	AM06782-SS
AD05761	AM06961-AS	AM07598-SS	AD05884	AM07758-AS	AM06782-SS
AD05762	AM06961-AS	AM07599-SS	AD05885	AM07755-AS	AM06924-SS
AD05763	AM07600-AS	AM06960-SS	AD05886	AM07756-AS	AM06924-SS
AD05764	AM07600-AS	AM07516-SS	AD05887	AM07757-AS	AM06924-SS
AD05765	AM07600-AS	AM07598-SS	AD05888	AM07758-AS	AM06924-SS
AD05766	AM07600-AS	AM07599-SS	AD05889	AM07760-AS	AM07759-SS
AD05767	AM07524-AS	AM06782-SS	AD05890	AM07762-AS	AM07761-SS
AD05768	AM07524-AS	AM07601-SS	AD05891	AM07764-AS	AM07763-SS
AD05769	AM07524-AS	AM07602-SS	AD05892	AM07765-AS	AM07763-SS
AD05811	AM06870-AS	AM07644-SS	AD05893	AM07767-AS	AM07766-SS
AD05812	AM07645-AS	AM07644-SS	AD05894	AM07769-AS	AM07768-SS
AD05813	AM07645-AS	AM07646-SS	AD05895	AM07771-AS	AM07770-SS
AD05814	AM07645-AS	AM07647-SS	AD05896	AM07773-AS	AM07772-SS
AD05815	AM06870-AS	AM07648-SS	AD05897	AM07775-AS	AM07774-SS
AD05816	AM06870-AS	AM07649-SS			
AD05817	AM07645-AS	AM07650-SS			

[0193] 在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂作为盐、混合盐或游离酸制备或提供。本文所述的RNAi试剂在递送至表达APOC3基因的细胞后, 抑制或敲低一种或多种APOC3基因的体内表达。

[0194] 靶向基团、连接基团和递送媒介物

在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂缀合至一个或多个非核苷酸基团, 包括但不限于靶向基团、连接基团、递送聚合物或递送媒介物。非核苷酸基团可增强RNAi试剂的靶向、递送或附接。表7中提供了靶向基团和连接基团的实例。非核苷酸基团可与有义链和/或反义链的3'和/或5'端共价连接。在一些实施方案中, APOC3 RNAi试剂含有与有义链的3'和/或5'端连接的非核苷酸基团。在一些实施方案中, 非核苷酸基团与APOC3 RNAi试剂有义链的5'端连接。非核苷酸基团可经由接头/连接基团直接或间接与RNAi试剂连接。在一些实施方案中, 非核苷酸基团经由不稳定、可裂解或可逆的键或接头与RNAi试剂连接。

[0195] 在一些实施方案中, 非核苷酸基团增强与其附接的RNAi试剂或缀合物的药代动力学或生物分布特性, 以改善RNAi试剂或缀合物的细胞或组织特异性分布和细胞特异性摄入。在一些实施方案中, 非核苷酸基团增强RNAi试剂的内吞作用。

[0196] 靶向基团或靶向部分可以增强与其附接的缀合物或RNAi试剂的药代动力学或生物分布特性,以改善缀合物或RNAi试剂的细胞特异性分布和细胞特异性摄入。靶向基团可以是一价的、二价的、三价的、四价的或对于其检测的靶标具有更高的价态。代表性靶向基团包括但不限于:对细胞表面分子具有亲和力的化合物、细胞受体配体、半抗原、抗体、单克隆抗体、抗体片段和对细胞表面分子具有亲和力的抗体模拟物。在一些实施方案中,使用接头(诸如PEG接头)或一个、两个或三个脱碱基基团和/或核糖醇(脱碱基核糖)残基(其在一些情况下可以充当接头)将靶向基团连接至RNAi试剂。在一些实施方案中,靶向基团包含半乳糖衍生物簇。

[0197] 本文所述的APOC3 RNAi试剂可被合成为在5'端具有反应性基团,诸如胺基团。反应性基团可以用于随后使用本领域中典型的方法连接靶向基团。

[0198] 在一些实施方案中,靶向基团包含脱唾液酸糖蛋白受体配体。如本文所用,脱唾液酸糖蛋白受体配体是含有对在肝细胞上高表达的脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力的化合物的配体。在一些实施方案中,脱唾液酸糖蛋白受体配体包括一种或多种半乳糖衍生物或由其组成。如本文所用,术语“半乳糖衍生物”包括半乳糖和对脱唾液酸糖蛋白受体的亲和力等于或大于半乳糖的亲和力的乳糖衍生物。半乳糖衍生物包括但不限于:半乳糖、半乳糖胺、N-甲酰半乳糖胺、N-乙酰基-半乳糖胺、N-丙酰基-半乳糖胺、N-正丁酰基-半乳糖胺和N-异丁酰基半乳糖胺(参见例如:S.T.Iobst和K.Drickamer,J.B.C.,1996,271,6686)。可用于寡核苷酸和其他分子在体内靶向肝脏的半乳糖衍生物和半乳糖衍生物簇是本领域中已知的(参见,例如,Baenziger和Fiete,1980,Cell,22,611-620;Connolly et al.,1982,J.Biol.Chem.,257,939-945)。

[0199] 半乳糖衍生物已被用于通过其与肝细胞的表面上表达的脱唾液酸糖蛋白受体的结合而在体内将分子靶向肝细胞。脱唾液酸糖蛋白受体配体与一种或多种脱唾液酸糖蛋白受体的结合有利于细胞特异性靶向至肝细胞以及内吞分子进入肝细胞。脱唾液酸糖蛋白受体配体可以是单体(例如,具有单个半乳糖衍生物)或多聚体(例如,具有多个半乳糖衍生物)。可使用本领域中已知的方法将半乳糖衍生物或半乳糖衍生物簇连接至RNAi试剂的有义或反义链的3'或5'端。靶向基团(诸如半乳糖衍生物簇)的制备描述于例如Arrowhead Pharmaceuticals,Inc.的国际专利申请公开号W0 2018/044350和Arrowhead Pharmaceuticals,Inc.的国际专利申请公开号W0 2017/156012,其两者的内容以其整体并入本文。

[0200] 如本文所用,半乳糖衍生物簇包含具有二至四个末端半乳糖衍生物分子。末端半乳糖衍生物通过其C-1碳与分子附接。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇为半乳糖衍生物三聚体(也称为三触角半乳糖衍生物或三价半乳糖衍生物)。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇包含N-乙酰基-半乳糖胺。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇包含三个N-乙酰基-半乳糖胺。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇为半乳糖衍生物四聚体(也称为四触角半乳糖衍生物或四价半乳糖衍生物)。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇包含四个N-乙酰基-半乳糖胺。

[0201] 如本文所用,半乳糖衍生物三聚体含有三个半乳糖衍生物,每个半乳糖衍生物连接至中心分支点。如本文所用,半乳糖衍生物四聚物包含四个半乳糖衍生物,每个半乳糖衍生物连接至中心分支点。半乳糖衍生物可通过糖的C-1碳连接至中心分支点。在一些实施方

案中,半乳糖衍生物经由接头或间隔区连接至分支点。在一些实施方案中,接头或间隔区是柔性亲水间隔区,诸如PEG基团(参见,例如,美国专利号5,885,968;Biessen等人,J.Med.Chem.1995Vol.39p.1538-1546)。在一些实施方案中,PEG间隔区为PEG<sub>3</sub>间隔区。分支点可以是允许连接三个半乳糖衍生物并且还允许分支点附接至RNAi试剂的任何小分子。分支点基团的实例为二赖氨酸或二谷氨酸。分支点与RNAi试剂的附接可通过接头或间隔区进行。在一些实施方案中,接头或间隔区包含柔性亲水间隔区,诸如但不限于PEG间隔区。在一些实施方案中,接头包含刚性接头,诸如环状基团。在一些实施方案中,半乳糖衍生物包含N-乙酰基-半乳糖胺或由其组成。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇由半乳糖衍生物四聚体组成,其可以是例如N-乙酰基-半乳糖胺四聚体。

[0202] 本公开的实施方案包括用于在体内将APOC3 RNAi试剂递送至肝细胞的药物组合物。此类药物组合物可包括例如缀合至半乳糖衍生物簇的APOC3 RNAi试剂。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇由半乳糖衍生物三聚体组成,其可以是例如N-乙酰基-半乳糖胺三聚体或半乳糖衍生物四聚体,其可以是例如N-乙酰基-半乳糖胺四聚体。

[0203] 靶向基团包括但不限于如表7中所定义的(PAZ)、(NAG13)、(NAG13)<sub>s</sub>、(NAG18)、(NAG18)<sub>s</sub>、(NAG24)、(NAG24)<sub>s</sub>、(NAG25)、(NAG25)<sub>s</sub>、(NAG26)、(NAG26)<sub>s</sub>、(NAG27)、(NAG27)<sub>s</sub>、(NAG28)、(NAG28)<sub>s</sub>、(NAG29)、(NAG29)<sub>s</sub>、(NAG30)、(NAG30)<sub>s</sub>、(NAG31)、(NAG31)<sub>s</sub>、(NAG32)、(NAG32)<sub>s</sub>、(NAG33)、(NAG33)<sub>s</sub>、(NAG34)、(NAG34)<sub>s</sub>、(NAG35)、(NAG35)<sub>s</sub>、(NAG36)、(NAG36)<sub>s</sub>、(NAG37)、(NAG37)<sub>s</sub>、(NAG38)、(NAG38)<sub>s</sub>、(NAG39)和(NAG39)<sub>s</sub>。包括半乳糖簇靶向配体的其他靶向基团在本领域中是已知的。

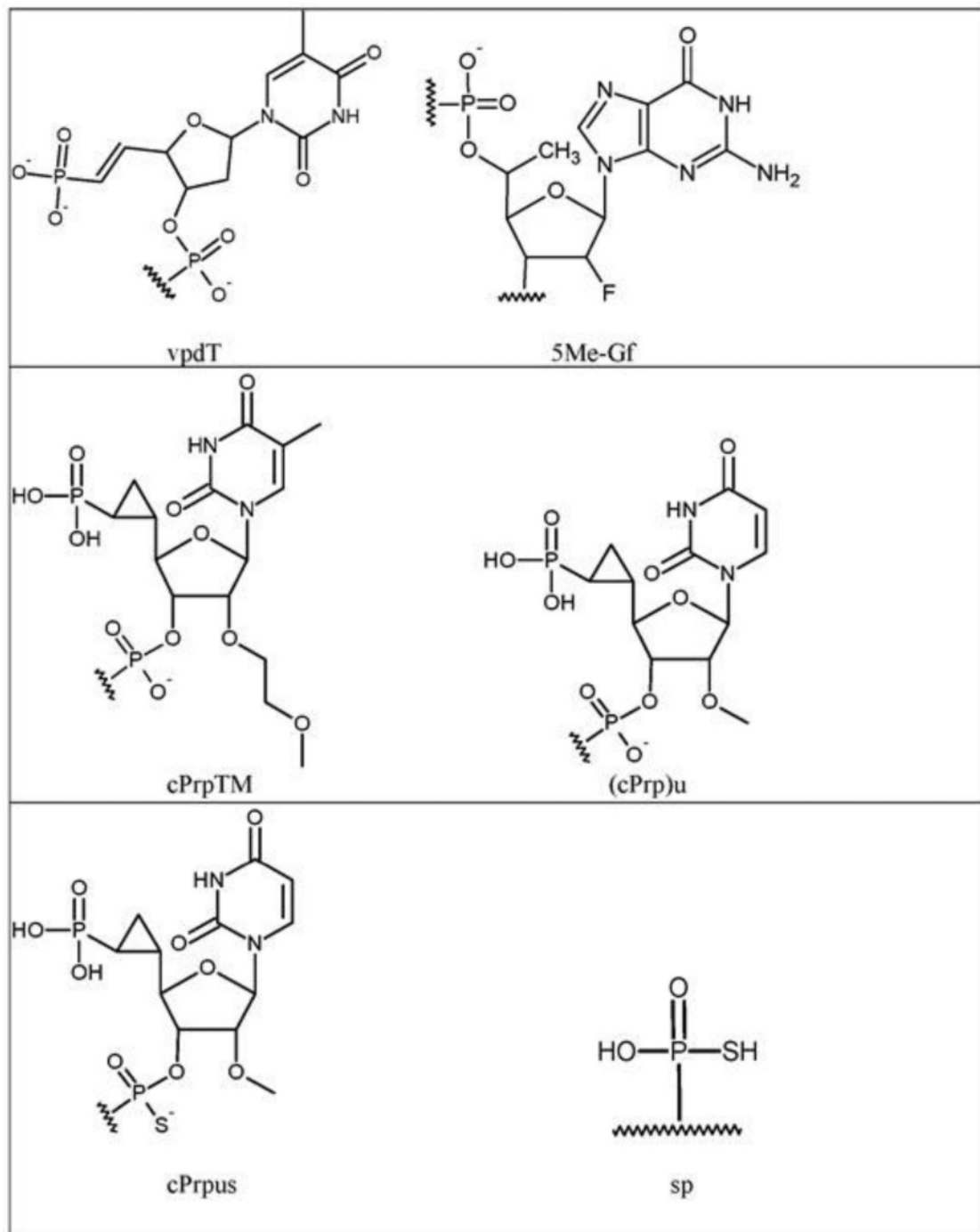
[0204] 在一些实施方案中,连接基团缀合至RNAi试剂。连接基团有利于剂与靶向基团或递送聚合物或递送载体的共价连接。连接基团可连接至RNAi试剂有义链或反义链的3'端或5'端。在一些实施方案中,连接基团连接至RNAi试剂有义链。在一些实施方案中,连接基团缀合至RNAi试剂有义链的3'端或5'端。在一些实施方案中,连接基团缀合至RNAi试剂有义链的5'端。连接基团的实例可以包括但不限于:反应性基团(诸如伯胺和炔烃)、烷基、脱碱基核苷酸、核糖醇(脱碱基核糖)和/或PEG基团。

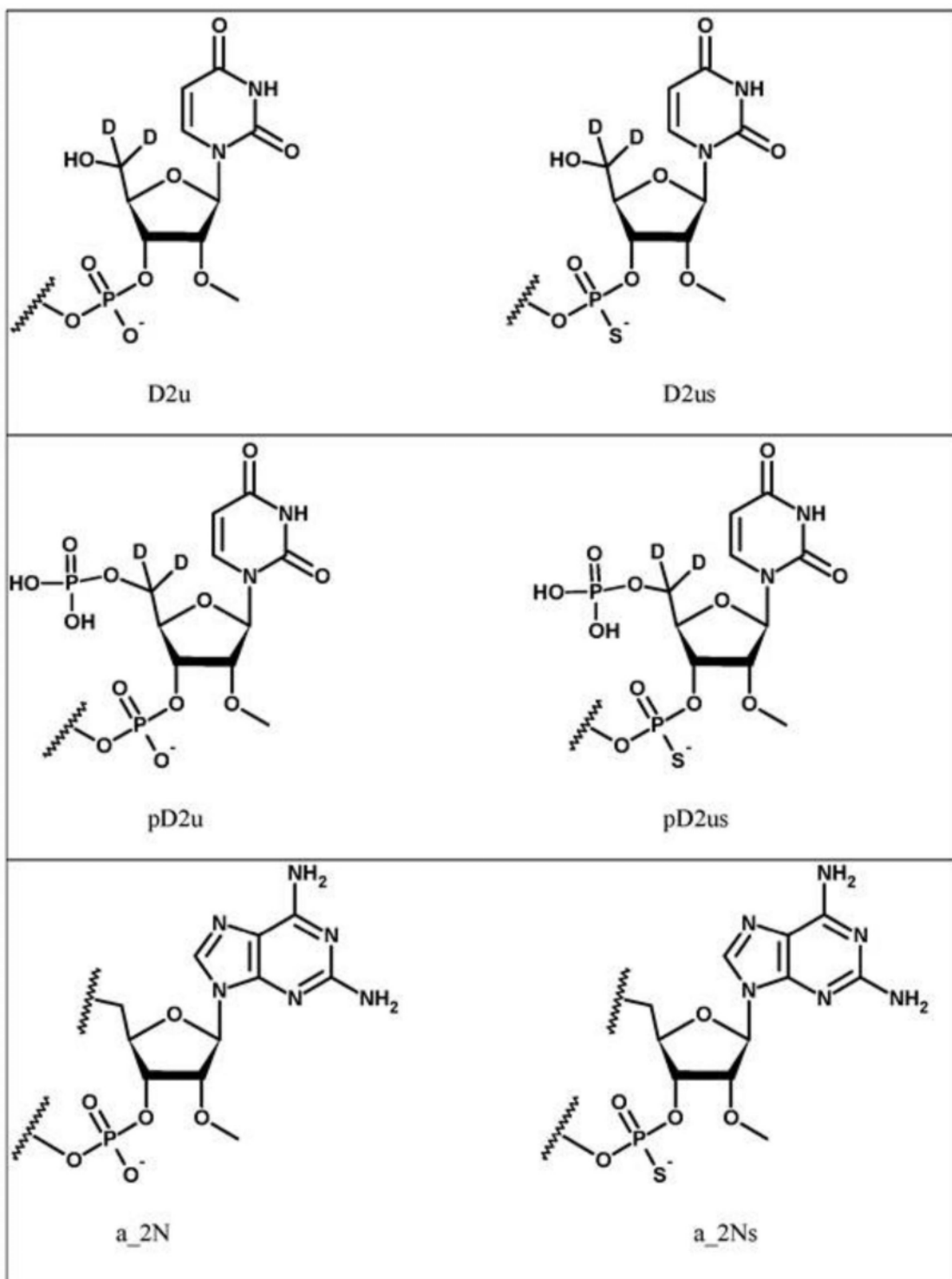
[0205] 接头或连接基团是两个原子之间的连接,所述连接经由一个或多个共价键将一个化学基团(诸如RNAi试剂)或目标区段连接至另一化学基团(诸如靶向基团或递送聚合物)或目标区段。不稳定的连接含有不稳定的键。连接可任选地包括增加两个接合原子之间的距离的间隔区。间隔区可进一步增加连接的柔韧性和/或长度。间隔区可包括但不限于烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基和芳炔基;其各自可含有一个或多个杂原子、杂环、氨基酸、核苷酸和糖类。间隔区基团在本领域中是众所周知的,并且前述列表并不旨在限制说明书的范围。

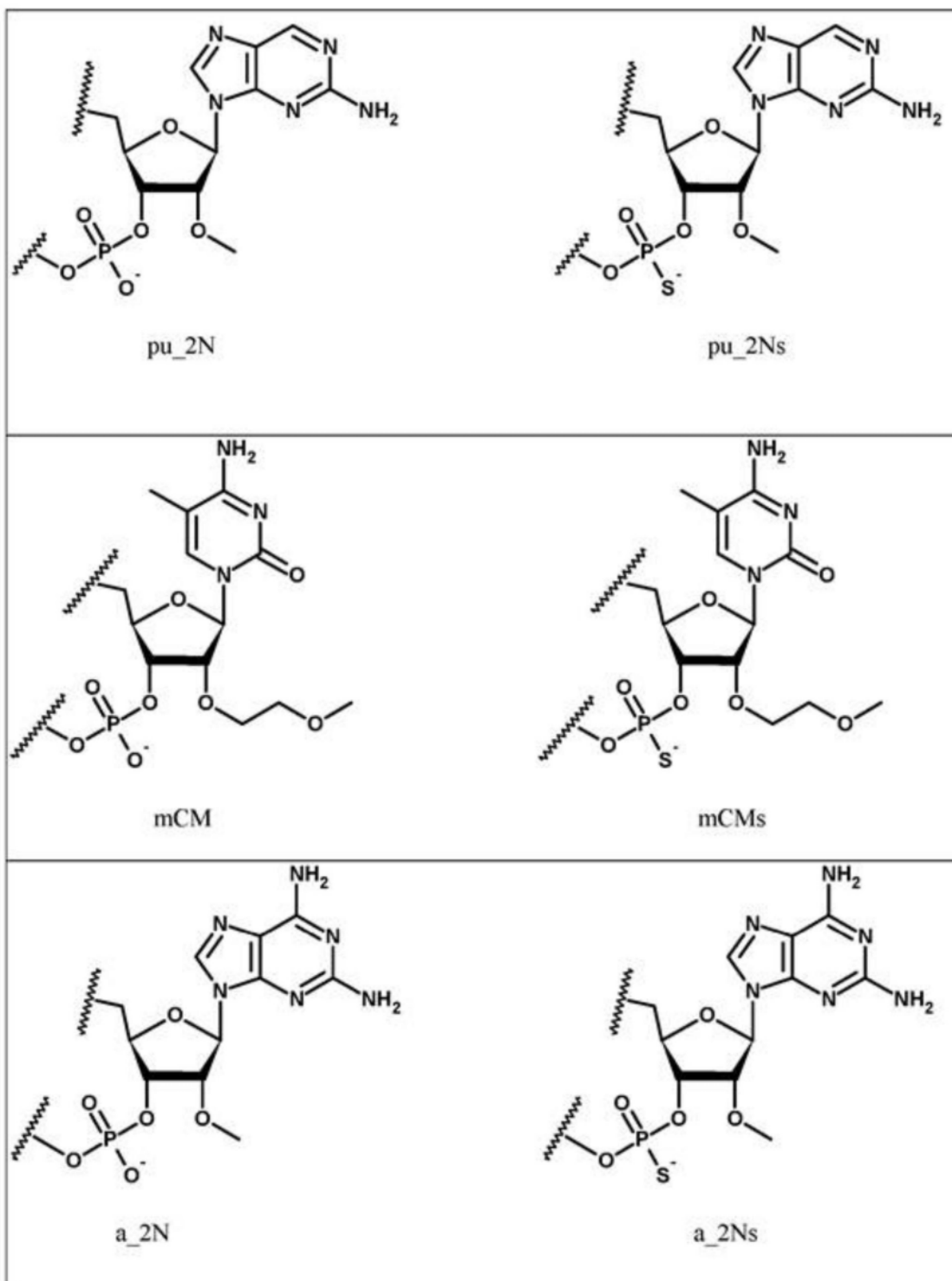
[0206] 表2、3、4或5中列出的APOC3 RNAi试剂核苷酸序列中的任一者,无论是修饰的还是未修饰的,均可含有3'或5'靶向基团或连接基团。表4或5中列出的含有3'或5'靶向基团或连接基团的APOC3 RNAi试剂序列中的任一者可替代地不含有3'或5'靶向基团或连接基团,或者可含有不同的3'或5'靶向基团或连接基团,包括但不限于表7中所示的那些。表2、表3或表6中列出的APOC3 RNAi试剂双链体中的任一者,无论是经修饰的还是未经修饰的,还可包含靶向基团和/或连接基团,包括但不限于表7中所示的那些,并且该靶向基团或连接基团可附接至APOC3 RNAi试剂双链体的有义链或反义链的3'端或5'端。

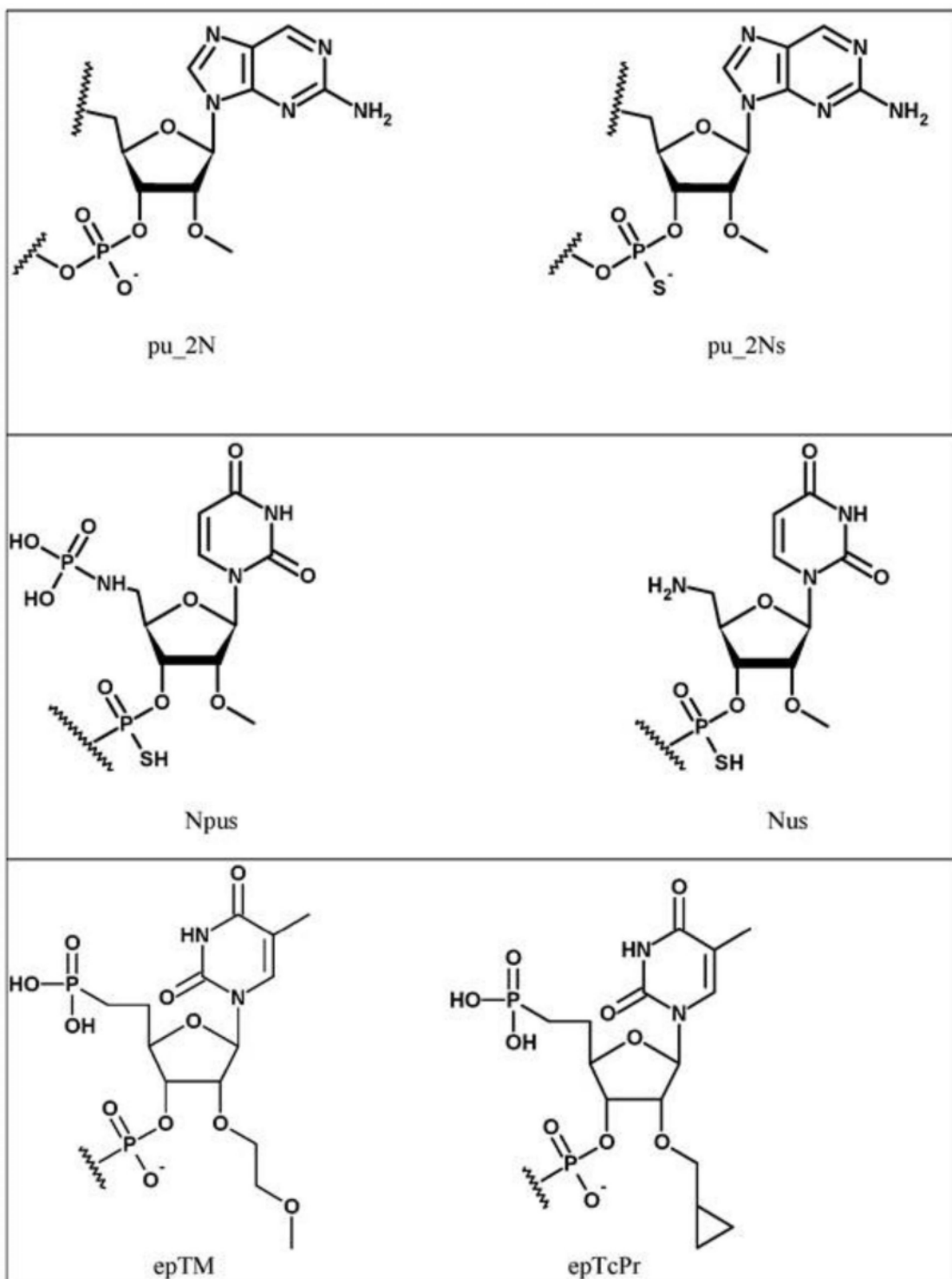
[0207] 表7中提供了靶向基团和连接基团的实例。表5提供了具有连接至5'端或3'端的靶向基团或连接基团的APOC3 RNAi试剂有义链的几个实施方案。

[0208] 表7.代表各种修饰的核苷酸、靶向基团和连接基团的结构。



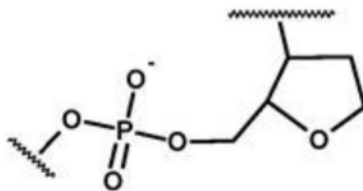






当位于寡核苷酸内部时：

朝向寡核苷酸的5'端的键

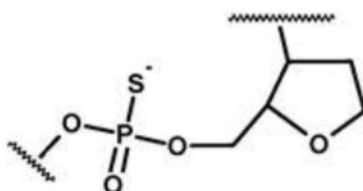


朝向寡核苷酸的3'端的键

(invAb)

当位于寡核苷酸内部时：

朝向寡核苷酸的5'端的键

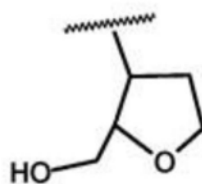


朝向寡核苷酸的3'端的键

(invAb)s

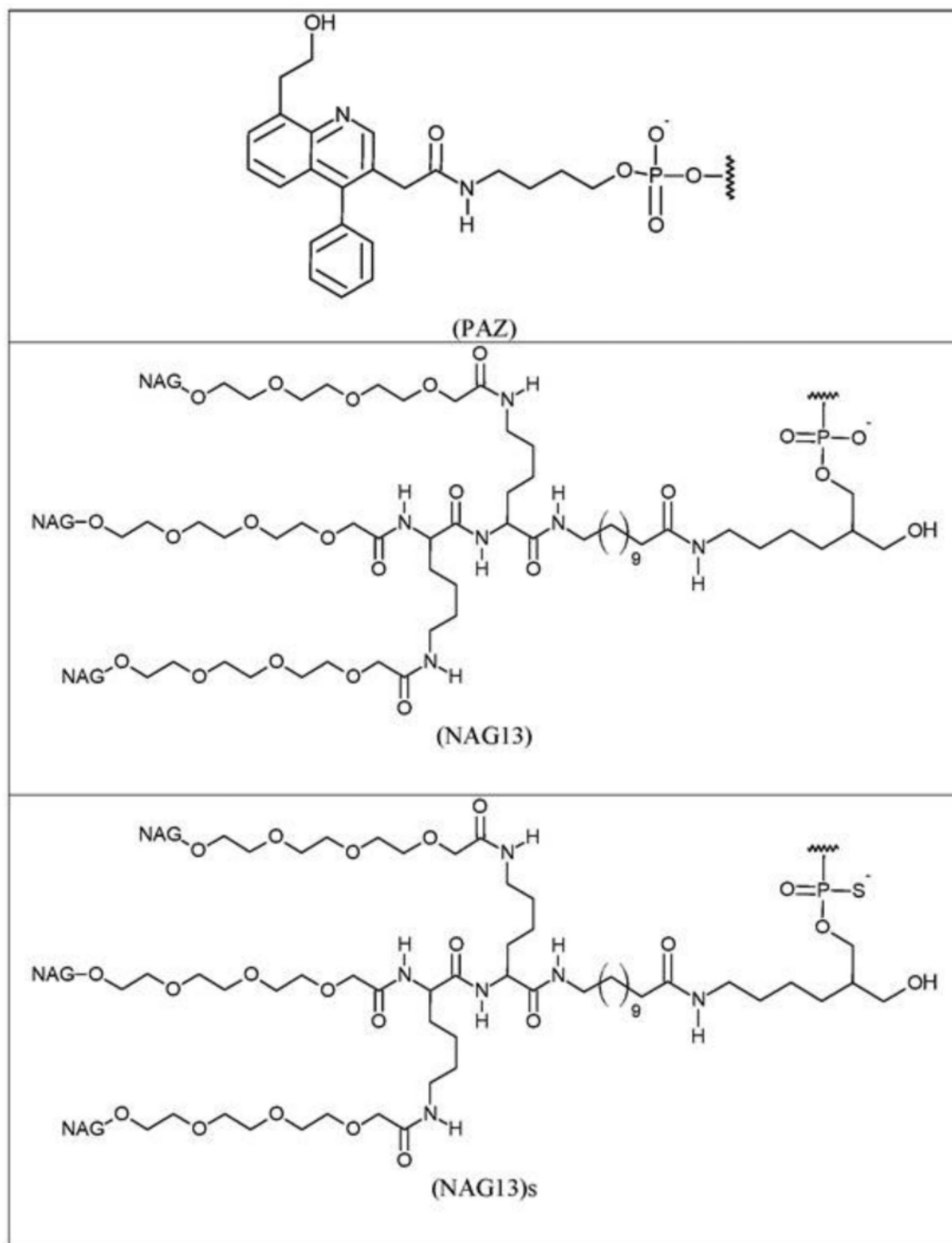
当位于寡核苷酸的3'末端时：

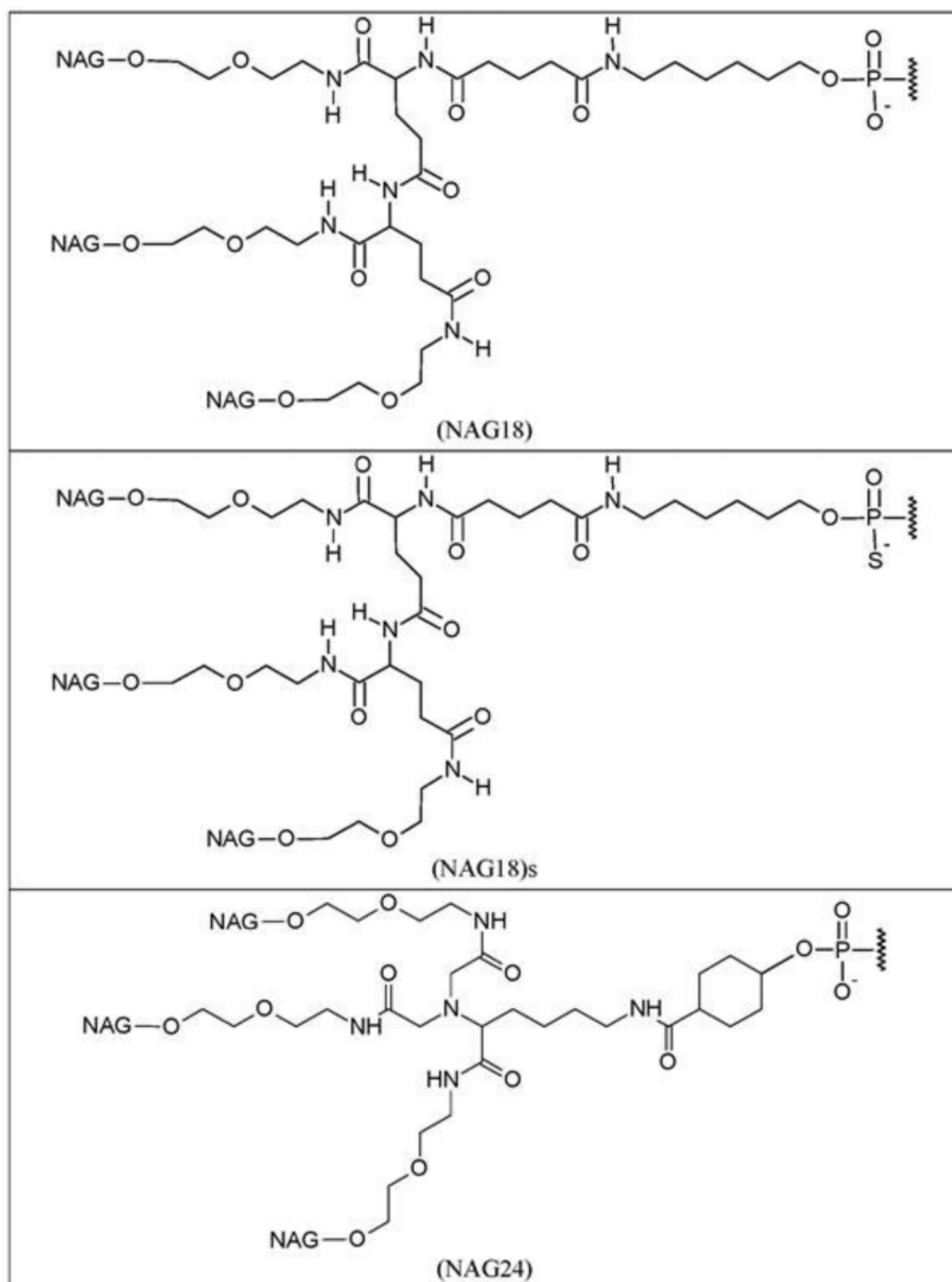
朝向寡核苷酸的5'端的键

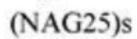


(invAb)



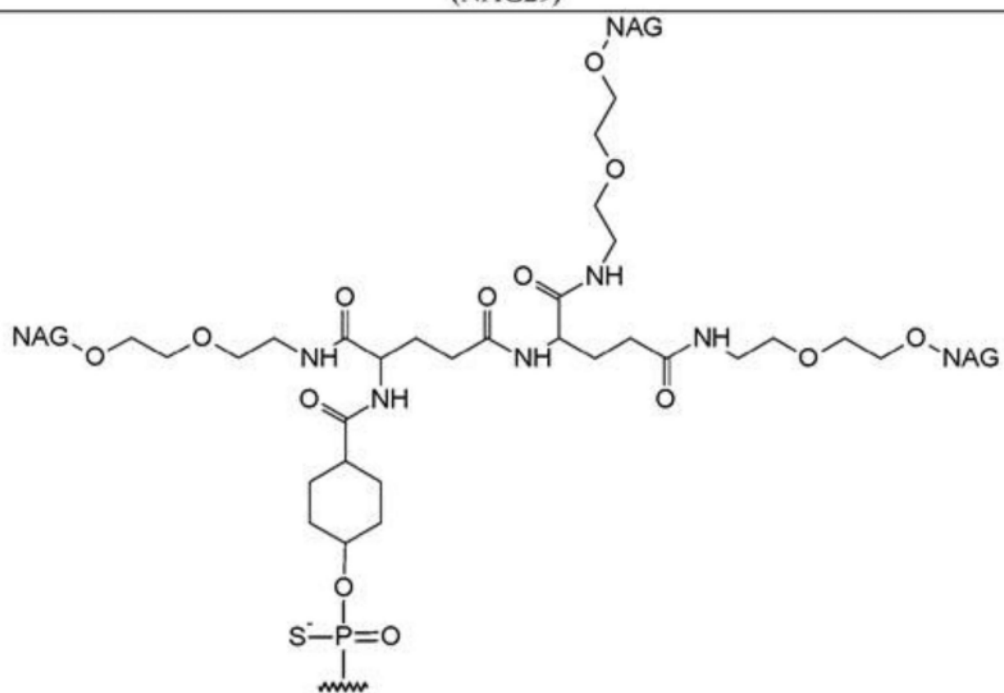
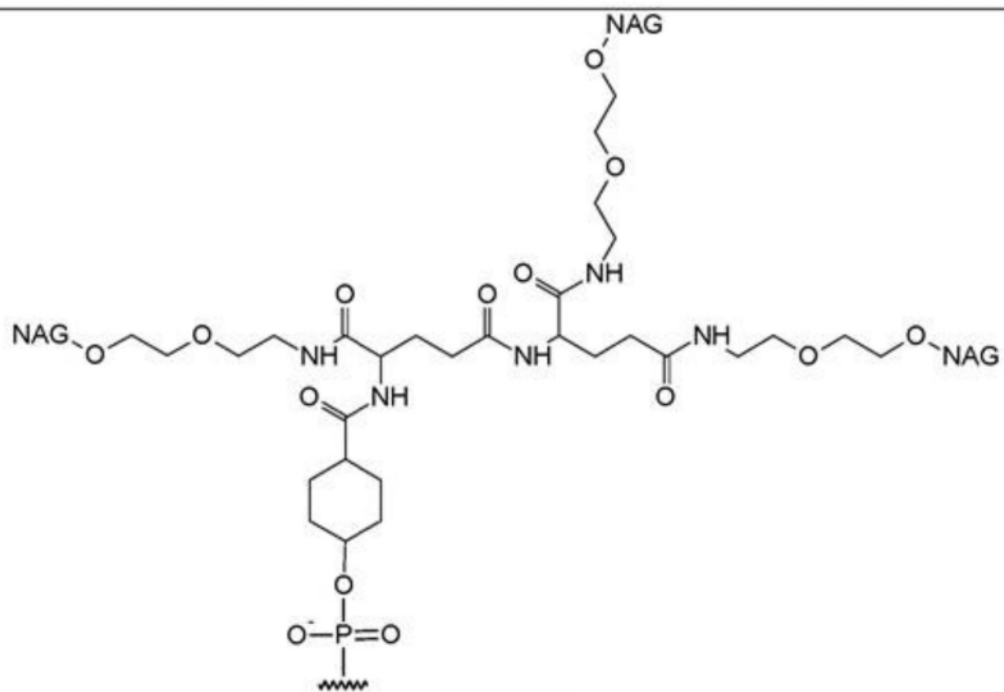


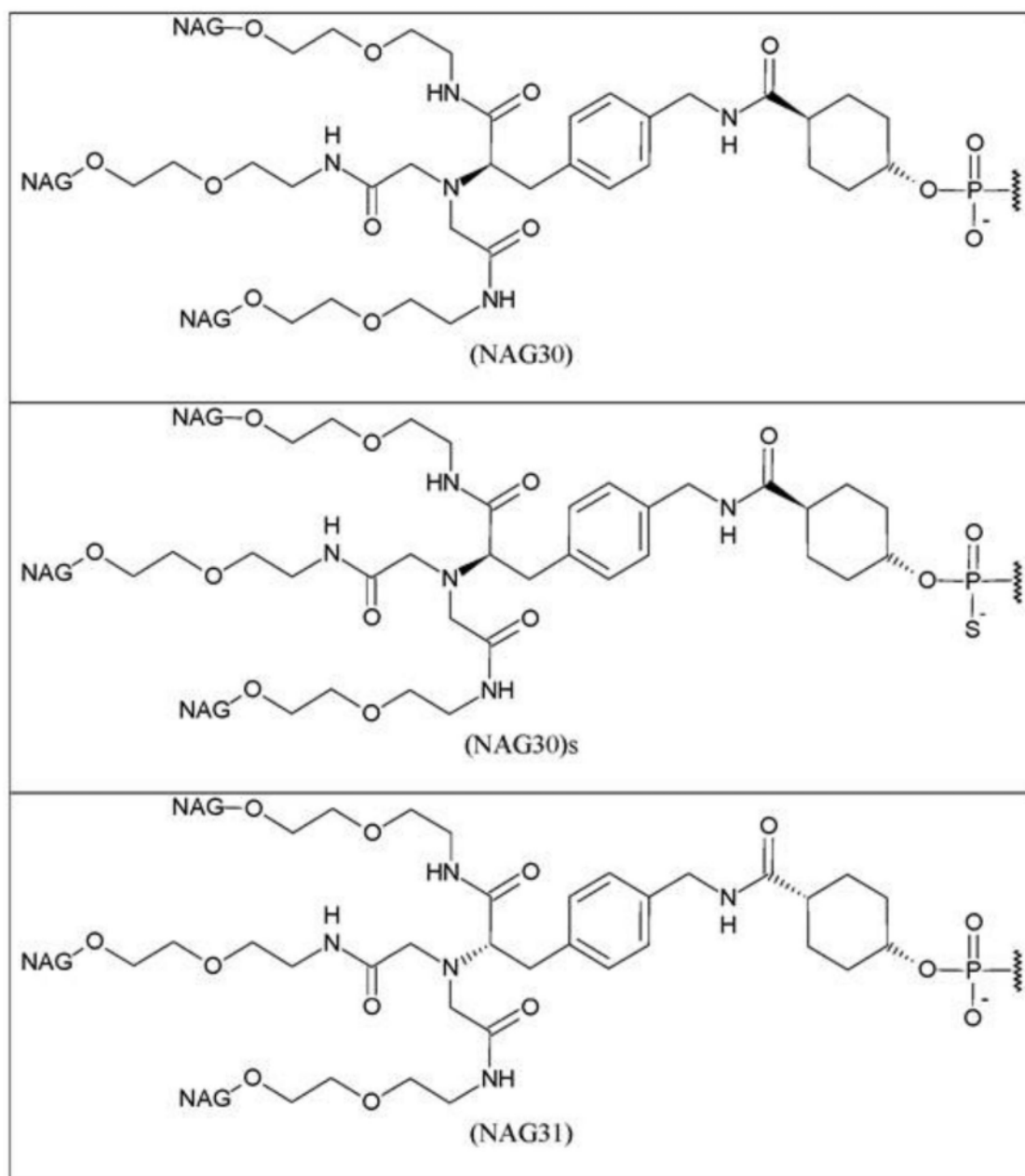


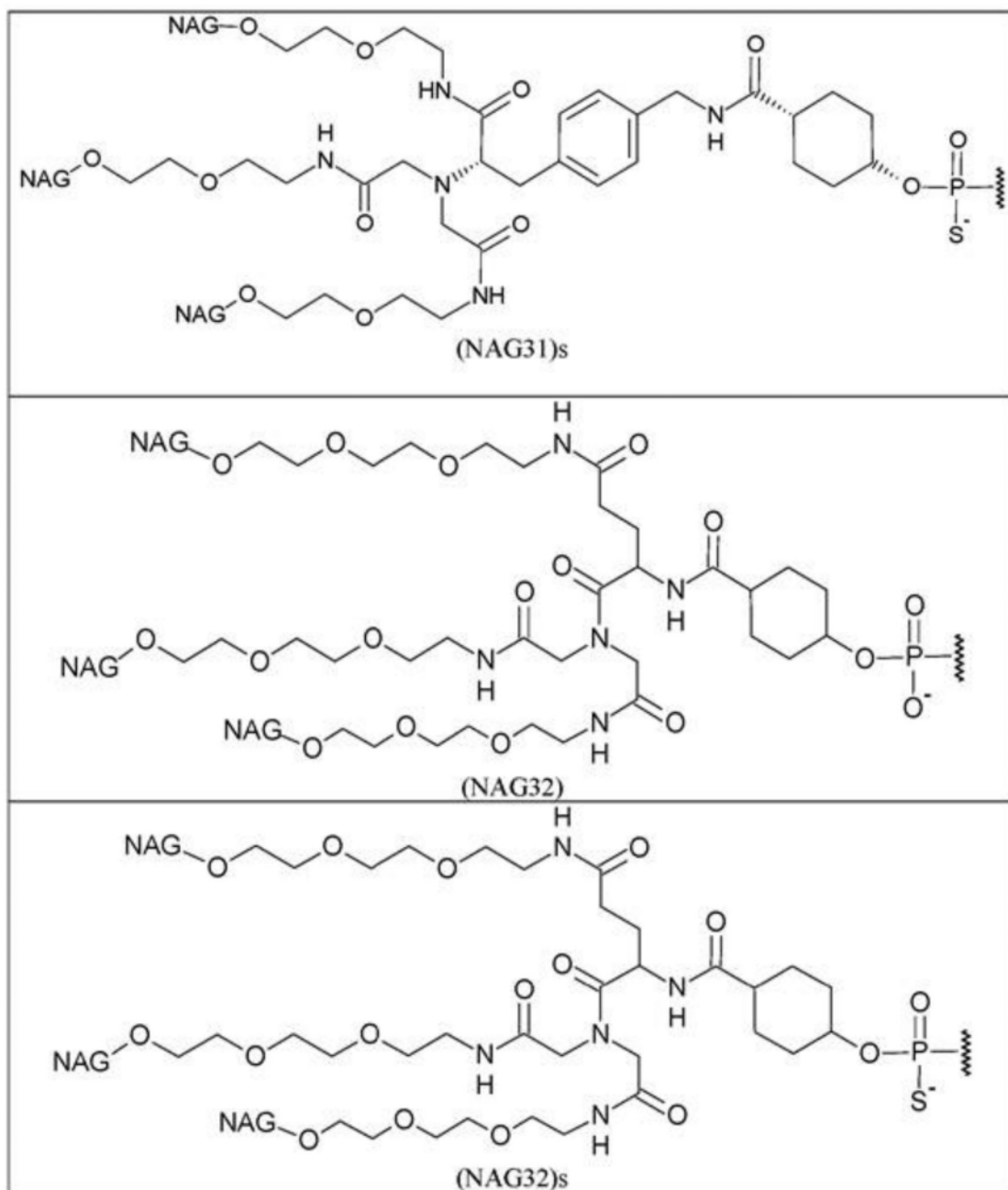




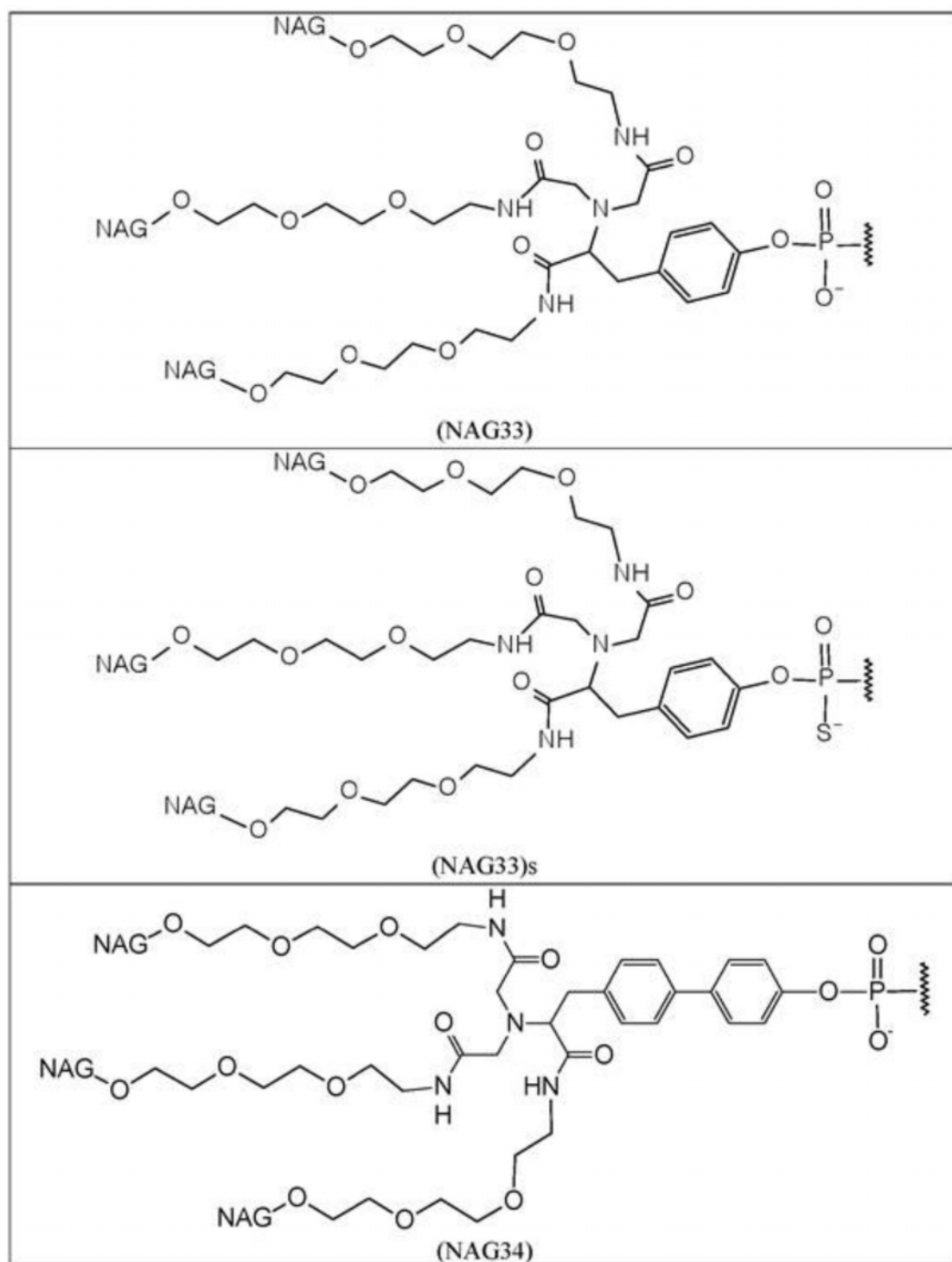


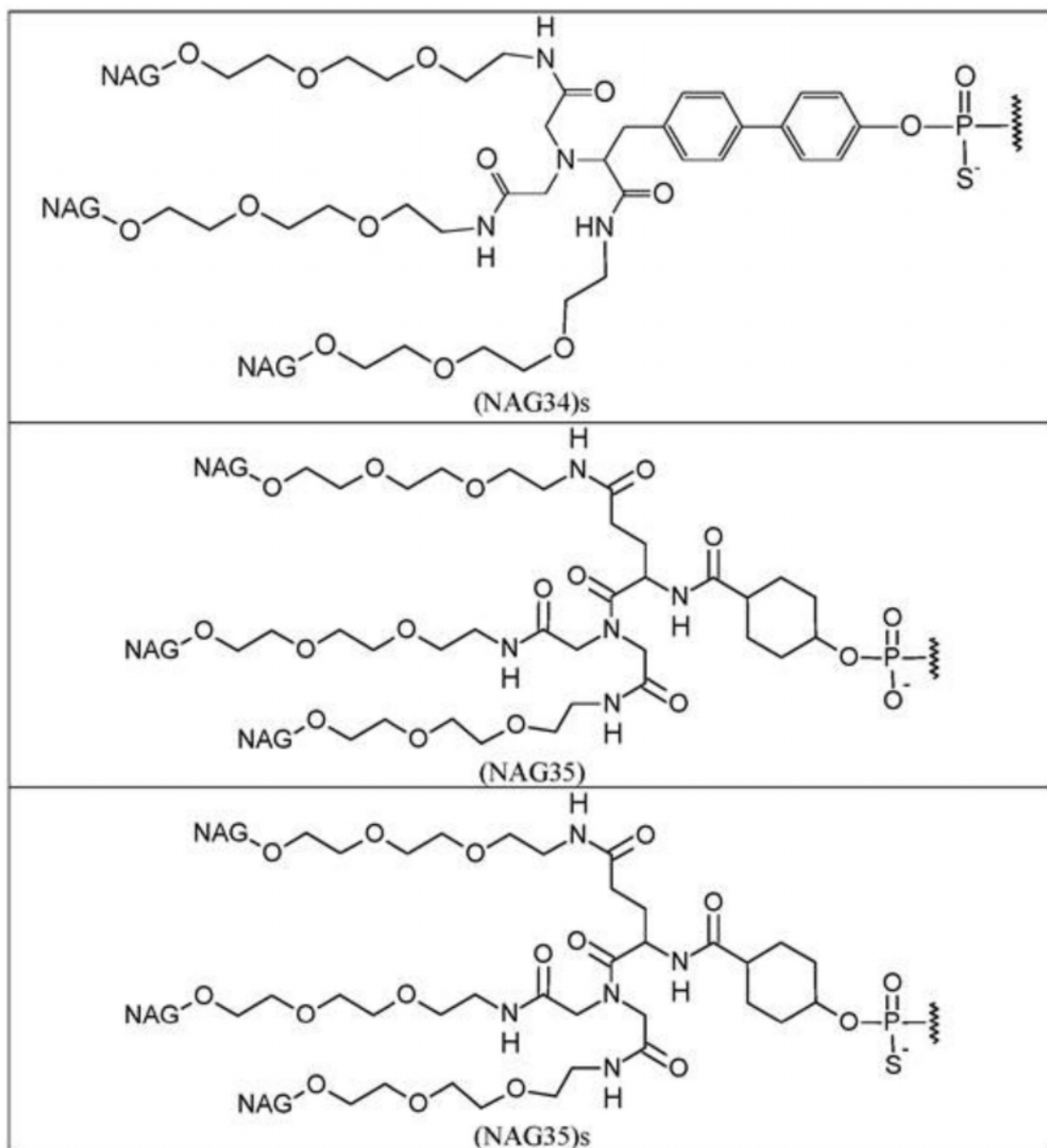




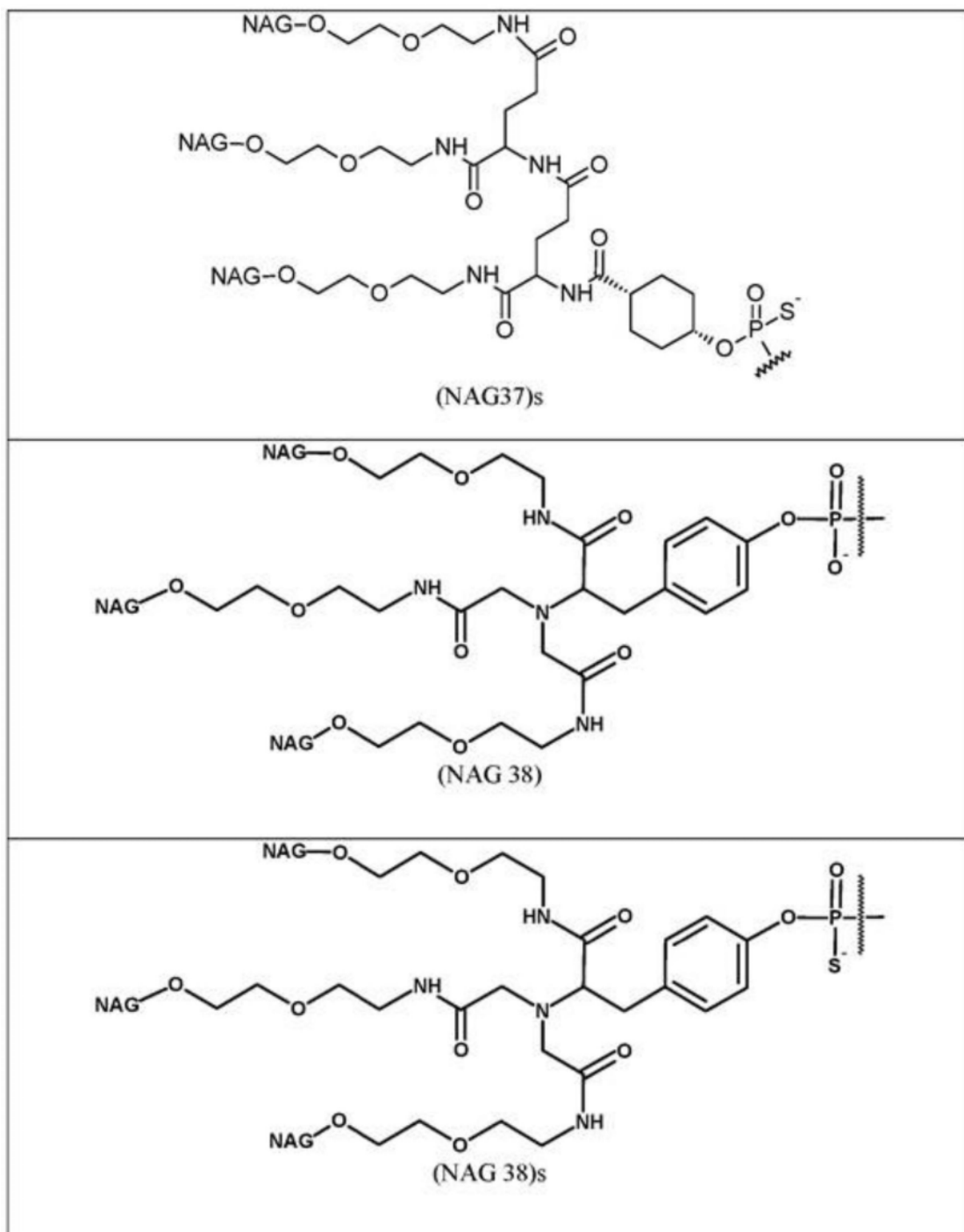


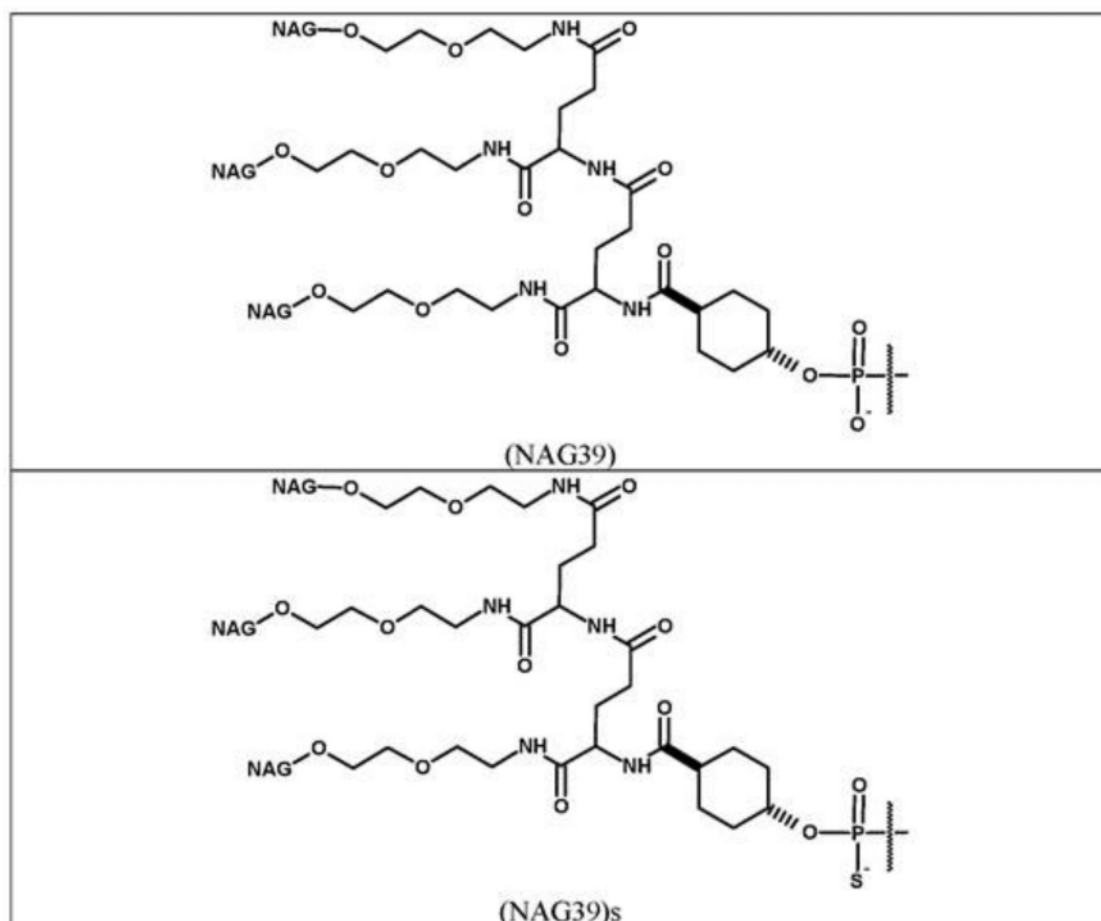




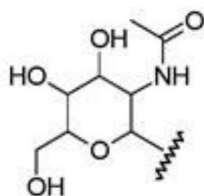






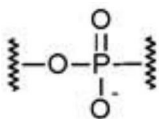


[0209] 在表7中的上述结构的每一者中,NAG包含N-乙酰基-半乳糖胺或另一半乳糖衍生物,如本领域普通技术人员将理解的根据上述结构和本文提供的描述进行附接。例如,在一些实施方案中,表7中提供的结构中的NAG由以下结构代表:

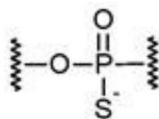


(N-乙酰基-半乳糖胺)

每个(NAG<sub>x</sub>)可经由磷酸酯基团(如(NAG25)、(NAG30)和(NAG31)中)或硫代磷酸酯基团(如(NAG25)<sub>s</sub>、(NAG29)<sub>s</sub>、(NAG30)<sub>s</sub>、(NAG31)<sub>s</sub>或(NAG37)<sub>s</sub>中)或另一连接基团连接至APOC3 RNAi试剂。



磷酸酯基团



硫代磷酸酯基团

[0210] 可使用本领域中已知的其他连接基团。

[0211] 在一些实施方案中,递送媒介物可用于将RNAi试剂递送至细胞或组织。递送媒介物是改善RNAi试剂向细胞或组织的递送的化合物。递送媒介物可包括但不限于:聚合物(诸

如两亲性聚合物)、膜活性聚合物、肽、蜂毒肽、蜂毒样肽 (MLP)、脂质、可逆修饰的聚合物或肽或可逆修饰的膜活性多胺,或由其组成。在一些实施方案中, RNAi 试剂可与脂质、纳米颗粒、聚合物、脂质体、胶束、DPC 或本领域可用的其他递送系统组合。RNAi 试剂还可化学缀合至靶向基团、脂质 (包括但不限于胆固醇和胆固醇衍生物)、纳米颗粒、聚合物、脂质体、胶束、DPC (参见例如 WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169 和 WO2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141, 其各自通过引用并入本文) 或本领域可用的其他递送系统。

#### [0212] 药物组合物和制剂

本文公开的 APOC3 RNAi 试剂可制备为药物组合物或制剂。在一些实施方案中, 药物组合物包含至少一种 APOC3 RNAi 试剂。这些药物组合物特别可用于抑制靶标细胞、细胞群、组织或生物体中靶标 mRNA 的表达。该药物组合物可用于治疗患有疾病或病症的受试者, 所述疾病或病症将受益于靶标 mRNA 水平的减少或靶标基因表达的抑制。该药物组合物可用于治疗处于发展疾病、病症或病况的风险中的受试者, 所述疾病、病症或病况将受益于靶标 mRNA 水平的减少或靶标基因表达的抑制。在一个实施方案中, 该方法包括将与本文所述的靶向配体连接的 APOC3 RNAi 试剂施用于待治疗的受试者。在一些实施方案中, 将一种或多种药学上可接受的赋形剂 (包括媒介物、载体、稀释剂和/或递送聚合物) 添加至包括 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物中, 由此形成适于向受试者 (包括人) 递送的药物制剂。

[0213] 本文公开的包括 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物和方法可降低细胞、细胞群、细胞群、组织或受试者中的靶标 mRNA 水平, 其包括: 向受试者施用治疗有效量的本文所述的 APOC3 RNAi 试剂, 由此抑制受试者中的 APOC3 mRNA 的表达。在一些实施方案中, 所述受试者此前已鉴定为靶向的细胞或组织中的靶标基因的致病性上调。

[0214] 在一些实施方案中, 所述包括 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物用于治疗或管理受试者中与升高的 TG 水平和/或 APOC3 mRNA 的过表达相关的临床表现。在一些实施方案中, 将治疗 (包括预防) 有效量的一种或多种药物组合物施用于需要此类治疗 (包括预防或管理症状、疾病或病症) 的受试者。在一些实施方案中, 公开的 APOC3 RNAi 试剂中的任一者的施用可用于降低受试者中的疾病症状的数量、严重程度和/或频率。

[0215] 所述包含 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物可用于治疗患有疾病或病症的受试者中的至少一种症状, 该疾病或病症将受益于 APOC3 mRNA 表达的减少或抑制。在一些实施方案中, 向受试者施用治疗有效量的一种或多种包括 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物, 由此治疗该症状。在其他实施方案中, 向受试者施用预防有效量的一种或多种 APOC3 RNAi 试剂, 由此预防至少一种症状。

[0216] 施用途径是 APOC3 RNAi 试剂与身体接触的路径。通常, 用于治疗哺乳动物的药物和寡核苷酸和核酸的施用方法是本领域中众所周知的, 并且可应用于本文所述组合物的施用。本文公开的 APOC3 RNAi 试剂可在适合特定途径的制剂中经由任何合适的途径施用。本文所述的药物组合物可通过注射施用, 例如静脉内、肌内、皮内、皮下、关节内或腹膜内施用。在一些实施方案中, 本文描述的药物组合物经由皮下注射施用。

[0217] 可使用本领域中已知的寡核苷酸递送技术将包含本文所述的 APOC3 RNAi 试剂的药物组合物递送至细胞、细胞群、组织或受试者。通常, 本领域中公认的用于递送核酸分子 (体外或体内) 的任何合适方法可适于与本文所述的组合物一起使用。例如, 递送可通过局

部施用(例如,直接注射、植入或局部施用)、全身施用或皮下、静脉内、腹膜内或肠胃外途径,包括颅内(例如,脑室内、实质内和鞘内)、肌内、透皮、气道(气溶胶)、鼻腔、口腔、直肠或局部施用。在某些实施方案中,所述组合物通过皮下或静脉内输注或注射施用。

[0218] 因此,在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文所述的药物组合物可配制用于施用于受试者。

[0219] 如本文所用,药物组合物或药物包括药理学上有效量的所述治疗化合物中的至少一者和一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的一种或多种赋形剂是有意在药物递送系统中包括的除了活性药物成分(API、治疗产品,例如APOC3 RNAi试剂)以外的物质。在预期剂量下赋形剂不或不旨在对治疗效果产生影响。赋形剂可起如下作用:a)在制造期间有助于药物递送系统的加工,b)保护、支持或增强API的稳定性、生物利用度或患者可接受度,c)有助于产品识别,以及/或者d)在储存或使用期间增强API递送的总体安全性、有效性、任何其他属性。药学上可接受的赋形剂可以是或可以不是惰性物质。

[0220] 赋形剂包括但不限于:吸收增强剂、抗粘附剂、消泡剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、递送增强剂、递送聚合物、葡聚糖、右旋糖、稀释剂、崩解剂、乳化剂、增量剂、填充剂、风味剂、助流剂、湿润剂、润滑剂、油、聚合物、防腐剂、盐水、盐、溶剂、糖、悬浮剂、缓释基质、甜味剂、增稠剂、张度剂、媒介物、防水剂和润湿剂。

[0221] 适于注射用途的药物组合物包括无菌水性溶液(其中是水溶性的)或分散体以及用于即时制备无菌注射液或分散体的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor® ELTM(BASF, Parsippany, NJ)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。合适的载体在制造和储存条件下应当是稳定的并且应当能防止微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)的溶剂或分散介质,及其合适的混合物。例如通过利用包衣剂、诸如卵磷脂,在分散体情况下维持所需颗粒大小,以及利用表面活性剂,可以维持合适的流动性。在许多情况下,将优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇(诸如甘露糖醇、山梨醇)和氯化钠。注射用组合物的延长吸收可通过在所述组合物中包括延缓吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来达到。

[0222] 根据需要,可以通过将活性化合物以所需量并入具有上文所列成分中的一种或组合(按需要)的适当溶剂中来制备无菌注射溶液,随后过滤消毒。通常,通过将活性化合物并入含有碱性分散介质和上文所列那些中的所需其他成分的无菌载体中来制备分散体。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,其从其前述的无菌过滤溶液产生活性成分和任何另外的期望成分的粉末。

[0223] 适于关节内施用的制剂可以是药物的无菌水性制剂的形式,其可以是微晶形式,例如以水性微晶悬浮液的形式。脂质体制剂或可生物降解的聚合物系统也可用于呈现用于关节内和眼科施用的药物。

[0224] 活性化合物可用保护该化合物不被身体迅速消除的载体制备,诸如控释制剂,包括植入体和微胶囊化递送系统。可使用可生物降解、可生物相容的聚合物,例如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员而言将是显而易见的。脂质体悬浮液也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备,例如在美国专利4,522,811中所述。

[0225] APOC3 RNAi试剂可以剂量单位形式配制在组合物中,以易于施用和剂量的一致



性。剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的受试者的单元剂量的物理上不连续单位；每个单位含有与所需药物载体结合的预定量的活性化合物，所述预定数量计算为产生期望的治疗效果。本公开的剂量单位形式的规格由以下指示并直接取决于活性化合物的独特特征和待实现的治疗效果，以及用于个体治疗的此类活性化合物的复合领域中固有的局限性。

[0226] 药物组合物可含有药物组合物中常见的其他另外组分。此类另外组分包括但不限于：抗瘙痒药、收敛剂、局部麻醉剂、镇痛药、抗组胺剂或抗炎剂（例如，对乙酰氨基酚、NSAIDs、苯海拉明等）。还设想了表达或包含本文所定义的RNAi试剂的细胞、组织或分离的器官可用作“药物组合物”。如本文所用，“药理学有效量”、“治疗有效量”或简单地“有效量”是指产生药理、治疗或预防结果的RNAi试剂的量。

[0227] 在一些实施方案中，除了施用本文公开的RNAi试剂以外，本文公开的方法进一步包括施用第二治疗剂或治疗的步骤。在一些实施方案中，第二治疗剂是另一APOC3 RNAi试剂（例如，靶向APOC3靶标内的不同序列的APOC3 RNAi试剂）。在其他实施方案中，第二治疗剂可以是小分子药物、抗体、抗体片段或适体。

[0228] 通常，活性化合物的有效量范围将为约0.1mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，例如约1.0mg/kg体重/天至约50mg/kg体重/天。在一些实施方案中，活性化合物的有效量范围将为约0.25mg/kg体重/剂量至约5mg/kg体重/剂量。在一些实施方案中，活性成分的有效量范围将为约0.5mg/kg体重/剂量至约4mg/kg体重/剂量。施用量也可能取决于变量，诸如患者的总体健康状况、所递送的化合物的相对生物效力、药物制剂、制剂中赋形剂的存在和类型以及施用途径。另外，应当理解，在一些情况下，施用的初始剂量可增加到超过上述上限以快速达到期望的血液水平或组织水平，或者，在一些情况下，初始剂量可小于最佳剂量。

[0229] 为了治疗疾病或形成用于治疗疾病的药物或组合物，可将本文所述的包括APOC3RNAi试剂的药物组合物与赋形剂或与第二治疗剂或治疗组合，所述治疗剂或治疗包括但不限于：第二或其他RNAi试剂、小分子药物、抗体、抗体片段、肽和/或适体。

[0230] 当所述APOC3 RNAi试剂被添加至药学上可接受的赋形剂或助剂中时，可将其包装至试剂盒、容器、包装或分配器中。本文所述的药物组合物可包装在预填充的注射器或小瓶中。

[0231] 治疗方法和抑制表达

本文公开的APOC3 RNAi试剂可用于治疗患有疾病或病症的受试者（例如，人或哺乳动物），所述疾病或病症将受益于该化合物的施用。在一些实施方案中，本文公开的RNAi试剂可用于治疗患有将受益于APOC3 mRNA的表达的降低和/或抑制的疾病或病症的受试者（例如，人），例如已诊断具有与以下相关的症状或处于发展与以下相关的症状的风险中：肥胖症、高脂血症、高甘油三酯血症、脂质和/或胆固醇代谢异常、动脉粥样硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高甘油三酯血症介导的胰腺炎、代谢综合征、II型糖尿病、家族性乳糜微粒血症综合征、家族性部分脂质营养不良和/或其他代谢相关病症和疾病。

[0232] 向受试者施用治疗有效量的任何一种或多种RNAi试剂。受试者可以是人、患者或人患者。受试者可以是成人、青年、儿童或婴儿。本文所述的药物组合物的施用可针对人或动物。

[0233] 在一些实施方案中，本文所述的APOC3 RNAi试剂用于治疗具有APOC3相关的疾病或病症的受试者。在一些实施方案中，本文所述的APOC3 RNAi试剂用于治疗将受益于APOC3

基因表达的降低和/或抑制的受试者。在一些实施方案中,所述APOC3 RNAi试剂用于治疗(包括防治性治疗)至少部分地由APOC3基因表达介导的至少一种症状或病理状态。向受试者施用治疗有效量的所述RNAi试剂中的任何一种或多种。在一些实施方案中,向受试者施用防治有效量的所述RNAi试剂中的任何一种或多种,由此预防至少一种症状。

[0234] 在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗有此需要的患者的至少部分地由APOC3表达介导的疾病、病症、病况或病理状态的方法,其中所述方法包括向所述患者施用本文所述的APOC3 RNAi试剂中的任一者。

[0235] 在一些实施方案中,APOC3 RNAi试剂用于治疗或管理具有APOC3相关的疾病或病症的受试者的临床表现。向受试者施用治疗有效量的本文所述APOC3 RNAi试剂中的一者或多者或含有APOC3 RNAi试剂的组合物。在一些实施方案中,该方法包括向待治疗的受试者施用包含本文所述的APOC3 RNAi试剂的组合物。

[0236] 在一些实施方案中,相对于在施用APOC3 RNAi试剂之前的受检者或未接受APOC3RNAi试剂的受试者,施用所述APOC3 RNAi试剂的受试者中的APOC3基因的基因表达水平和/或mRNA水平减少至少约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。受试者中的基因表达水平和/或mRNA水平在受试者的细胞、细胞群和/或组织中减少。

[0237] 在一些实施方案中,相对于在施用APOC3 RNAi试剂之前的受检者或未接受APOC3RNAi试剂的受试者,已施用所述APOC3 RNAi试剂的受试者中的APOC3的蛋白水平减少至少约30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。受试者中的蛋白水平在受试者的细胞、细胞群、组织、血液和/或其他流体中减少。

[0238] 在一些实施方案中,相对于在施用APOC3 RNAi试剂之前的受检者或未接受APOC3RNAi试剂的受试者,已施用所述APOC3 RNAi试剂的受试者中的甘油三酯(TG)水平减少至少约10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。受试者中的TG水平可在受试者的细胞、细胞群、组织、血液和/或其他流体中减少。

[0239] 在一些实施方案中,相对于在施用APOC3 RNAi试剂之前的受检者或未接受APOC3RNAi试剂的受试者,已施用所述APOC3 RNAi试剂的受试者中的总胆固醇水平减少至少约10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。在一些实施方案中,相对于在施用APOC3 RNAi试剂之前的受检者或未接受APOC3 RNAi试剂的受试者,已施用所述APOC3RNAi试剂的受试者中的低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平减少至少约10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或大于99%。受试者中的总胆固醇水平和/或LDL胆固醇水平可在受试者的细胞、细胞群、组织、血液和/或其他流体中减少。

[0240] 基因表达、mRNA、APOC3蛋白水平、TG水平、胆固醇水平和LDL胆固醇水平的降低可通过本领域中已知的任何方法来测定。如本文所用,APOC3 mRNA水平和/或蛋白水平的减少或降低在本文中统称为APOC3的减少或降低或抑制或减少或敲低APOC3的表达。本文公开的实施例举例说明用于测定APOC3基因表达的抑制的已知方法。

[0241] 细胞、组织、器官和非人生物体

设想了包括本文所述的APOC3 RNAi试剂中的至少一者的细胞、组织、器官和非人生物体。该细胞、组织、器官或非人生物体通过将RNAi试剂递送至细胞、组织、器官或非人生物体来制备。

[0242] 现在用以下非限制性实施例举例说明上文提供的实施方案和项目。

## 实施例

[0243] 实施例1. APOC3 RNAi试剂的合成。

[0244] 根据以下一般程序合成上面表3和表6中所示的APOC3 RNAi试剂双链体：A. 合成。根据在寡核苷酸合成中使用的固相亚磷酰胺技术合成APOC3 RNAi试剂的有义链和反义链。根据规模，使用 **MerMade96E**<sup>®</sup> (Bioautomation)、**MerMade12**<sup>®</sup> (Bioautomation) 或 **OP Pilot 100** (GE Healthcare)。在由可控孔玻璃 (CPG, **500Å**或**600Å**，获得自PrimeSynthesis, Aston, PA, USA) 制得的固体支持物上进行合成。所有的RNA和2'-修饰的RNA亚磷酰胺购自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)。具体地，使用以下2'-O-甲基亚磷酰胺：(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N<sup>6</sup>-(苯甲酰基)-2'-O-甲基-腺苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺、5'-O-二甲氧基-三苯甲基-N<sup>4</sup>-(乙酰基)-2'-O-甲基-胞苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基-氨基)亚磷酰胺、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N<sup>2</sup>-(异丁酰基)-2'-O-甲基-鸟苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺和5'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-尿苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺。2'-脱氧-2'-氟-亚磷酰胺携带与2'-O-甲基亚酰胺相同的保护基。5'-二甲氧基三苯甲基-2'-O-甲基-肌苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺购自Glen Research (Virginia) 或Hongene Biotech。倒置的脱碱基(3'-O-二甲氧基三苯甲基-2'-脱氧核糖-5'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺购自ChemGenes (Wilmington, MA, USA)。5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-2',3'-断-尿苷,2'-苯甲酰基-3'-[(2-氰基乙基)-(N,N-二异丙基)]-亚磷酰胺也购自Thermo Fisher Scientific或Hongene Biotech。5'-O-二甲氧基三苯甲基-N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-(苯氧基乙酸酯)-2'-O-甲基-二氨基嘌呤-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺获得自ChemGenes或Hongene Biotech。

[0245] 将含有亚磷酰胺的靶向配体溶解于无水二氯甲烷或无水乙腈(50mM)中，同时将所有其他亚酰胺溶解于无水乙腈(50mM)或无水二甲基甲酰胺中，并加入分子筛(**3Å**)。使用5-苄硫基-1H-四唑(BTT, 250mM, 在乙腈中)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT, 250mM, 在乙腈中)作为活化剂溶液。偶联时间为12分钟(RNA)、15分钟(靶向配体)、90秒(2'OMe)和60秒(2'F)。为了引入硫代磷酸酯键，采用3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS, 可购自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA)于无水乙腈中的100mM溶液。除非明确标识为不存在靶向配体的“裸”RNAi试剂，否则在以下实施例中合成和测试的APOC3 RNAi试剂双链体各自均在表7中代表的靶向配体化学结构中将N-乙酰基-半乳糖胺用作“NAG”。

[0246] B. 支持物键合寡聚体的裂解和去保护。在固相合成完成后，将干燥的固体支持物用1:1体积的40重量%的甲胺水溶液和28%的氢氧化铵溶液(Aldrich)在30℃下处理1.5小时。蒸发溶液，并将固体残余物在水中重构(参见下文)。

[0247] C.纯化。使用TSKgel SuperQ-5PW 13 $\mu$ m柱和Shimadzu LC-8系统,通过阴离子交换HPLC纯化粗制寡聚物。缓冲液A为pH 9.0的20mM Tris、5mM EDTA并且含有20%的乙腈,且缓冲液B除了加入1.5M氯化钠以外其他与缓冲液A相同。记录260nm处的UV迹线。合并合适的级分,然后使用填充有Sephadex G-25凝胶的GE Healthcare XK 26/40柱,用已过滤的DI水或pH 6.7的100mM碳酸氢铵和20%乙腈的运行缓冲液在大小排阻HPLC上运行。

[0248] D.退火。通过在1 $\times$ 磷酸盐缓冲盐水(Corning,Cellgro)中混合等摩尔RNA溶液来混合互补链(有义链和反义链),以形成RNAi试剂。将一些RNAi试剂冻干并储存在-15 $^{\circ}$ C至-25 $^{\circ}$ C下。通过UV-Vis光谱仪测量在1 $\times$ 磷酸盐缓冲盐水中的溶液吸光度来确定双链体浓度。然后将260nm处的溶液吸光度乘以转换因子和稀释因子以测定双链体浓度。除非另有指出,否则所有转换因子均为0.037mg/(mL $\cdot$ cm)。对于一些实验,由以实验方法确定的消光系数计算转换因子。

[0249] 实施例2.APOC3 RNAi试剂的体外测试

体外测试上文表3中所示的候选序列双链体。根据实施例1中所示的程序制备APOC3 RNAi试剂。

[0250] 通过转染HuH7细胞(人肝细胞癌细胞系)来进行APOC3 RNAi试剂的体外评估。细胞以约 $\sim$ 7,500个细胞/孔以96孔形式接种,并使用LipoFectamine RNAiMax(Thermo Fisher)转染试剂以三种浓度(10nM、1nM和0.1nM)转染表3中所示的65种APOC3 RNAi试剂双链体中的每种。通过比较APOC3 mRNA与内源性对照的表达水平,通过qRT-PCR测定APOC3 RNAi试剂各自的相对表达,且针对未处理的HuH7细胞归一化( $\Delta\Delta C_T$ 分析),如表8中所示。因此,对于双链体ID No.56\_1,1nM的0.126的平均相对表达显示87.4%的APOC3基因敲低。

[0251] 表8.APOC3 RNAi试剂的体外测试。

表8. APOC3 RNAi试剂的体外测试。

双链体 ID No.	平均相对 表达 10 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 1 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 0.1 nM	高 (误差)	低 (误差)
56 1	0.081	0.013	0.016	0.126	0.033	0.045	0.249	0.083	0.125
56 2	0.076	0.014	0.017	0.116	0.027	0.035	0.190	0.060	0.088
56 3	0.084	0.016	0.020	0.124	0.028	0.036	0.313	0.114	0.179
56 4	0.098	0.023	0.031	0.155	0.045	0.063	0.534	0.122	0.157
56 5	0.100	0.026	0.034	0.138	0.029	0.036	0.511	0.161	0.236
58 1	0.130	0.028	0.035	0.237	0.021	0.023	0.713	0.177	0.235
58 2	0.118	0.018	0.021	0.319	0.039	0.045	0.602	0.058	0.064
58 3	0.070	0.011	0.013	0.152	0.018	0.020	0.383	0.025	0.026
58 4	0.069	0.012	0.015	0.168	0.022	0.025	0.453	0.031	0.034
58 5	0.062	0.009	0.011	0.189	0.047	0.062	0.557	0.045	0.049
228 1	0.055	0.011	0.014	0.377	0.039	0.043	0.684	0.043	0.046
228 2	0.096	0.011	0.013	0.472	0.040	0.043	0.720	0.074	0.083
228 3	0.143	0.023	0.027	0.525	0.021	0.022	0.804	0.035	0.036
228 4	0.115	0.018	0.022	0.518	0.036	0.038	0.740	0.029	0.030
228 5	0.165	0.029	0.035	0.547	0.040	0.043	0.721	0.036	0.038
235 1	0.142	0.025	0.030	0.566	0.045	0.049	0.737	0.035	0.036
235 2	0.064	0.013	0.016	0.370	0.030	0.033	0.713	0.042	0.045
235 3	0.029	0.008	0.011	0.085	0.015	0.018	0.535	0.048	0.053
235 4	0.050	0.010	0.012	0.197	0.018	0.019	0.652	0.045	0.048
235 5	0.079	0.019	0.025	0.328	0.043	0.050	0.719	0.113	0.134
243 1	0.044	0.012	0.017	0.222	0.046	0.058	0.671	0.114	0.137
243 2	0.035	0.008	0.011	0.358	0.041	0.047	0.701	0.068	0.076
243 3	0.022	0.007	0.009	0.142	0.033	0.042	0.567	0.070	0.080
243 4	0.016	0.007	0.013	0.115	0.018	0.021	0.502	0.073	0.086
243 5	0.039	0.011	0.016	0.123	0.019	0.022	0.597	0.050	0.055
260 1	0.021	0.007	0.011	0.390	0.062	0.074	0.719	0.034	0.035
260 2	0.042	0.008	0.010	0.728	0.062	0.068	0.719	0.042	0.045

双链体 ID No.	平均相对 表达 10 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 1 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 0.1 nM	高 (误差)	低 (误差)
260_3	0.026	0.008	0.012	0.747	0.067	0.073	0.685	0.044	0.047
260_4	0.021	0.009	0.015	0.507	0.064	0.073	0.749	0.064	0.070
260_5	0.057	0.014	0.019	0.572	0.040	0.043	0.745	0.051	0.054
261_1	0.046	0.007	0.008	0.295	0.039	0.045	0.766	0.044	0.046
261_2	0.052	0.017	0.024	0.611	0.037	0.039	0.823	0.050	0.053
261_3	0.032	0.007	0.009	0.303	0.025	0.028	0.727	0.024	0.025
261_4	0.027	0.005	0.007	0.756	0.031	0.032	0.690	0.032	0.033
261_5	0.041	0.005	0.006	0.868	0.099	0.112	0.737	0.031	0.032
270_1	0.031	0.006	0.008	0.294	0.052	0.063	0.719	0.046	0.049
270_2	0.055	0.015	0.020	0.344	0.066	0.082	0.738	0.036	0.038
270_3	0.047	0.014	0.019	0.359	0.019	0.020	0.811	0.028	0.029
270_4	0.023	0.005	0.006	0.212	0.019	0.021	0.706	0.034	0.035
270_5	0.027	0.007	0.010	0.615	0.030	0.032	0.685	0.036	0.038
272_1	0.046	0.011	0.015	0.398	0.024	0.025	0.696	0.015	0.015
272_2	0.057	0.012	0.015	0.343	0.030	0.033	0.719	0.059	0.064
272_3	0.071	0.010	0.012	0.269	0.034	0.039	0.736	0.034	0.036
272_4	0.061	0.018	0.026	0.135	0.016	0.018	0.747	0.041	0.044
272_5	0.089	0.023	0.031	0.322	0.025	0.027	0.793	0.029	0.030
273_1	0.014	0.004	0.006	0.066	0.019	0.026	0.665	0.043	0.046
273_2	0.016	0.004	0.005	0.064	0.012	0.015	0.676	0.040	0.042
273_3	0.012	0.003	0.005	0.041	0.007	0.008	0.606	0.041	0.044
273_4	0.016	0.003	0.004	0.060	0.009	0.011	0.687	0.036	0.038
273_5	0.024	0.004	0.004	0.101	0.008	0.009	0.736	0.055	0.059
349_1	0.044	0.007	0.009	0.196	0.017	0.018	0.711	0.091	0.104
349_2	0.054	0.017	0.025	0.226	0.015	0.016	0.820	0.058	0.063
349_3	0.031	0.012	0.020	0.157	0.019	0.021	0.761	0.073	0.081
349_4	0.033	0.013	0.022	0.148	0.015	0.017	0.810	0.096	0.108
349_5	0.043	0.016	0.024	0.214	0.013	0.014	0.853	0.077	0.084

双链体 ID No.	平均相对 表达 10 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 1 nM	高 (误差)	低 (误差)	平均相对 表达 0.1 nM	高 (误差)	低 (误差)
434_1	0.074	0.008	0.009	0.147	0.019	0.021	0.860	0.044	0.047
434_2	0.031	0.004	0.005	0.055	0.012	0.016	0.390	0.080	0.101
434_3	0.026	0.003	0.004	0.053	0.011	0.015	0.418	0.015	0.016
434_4	0.020	0.004	0.005	0.085	0.023	0.032	0.488	0.018	0.019
434_5	0.024	0.002	0.002	0.096	0.024	0.032	0.661	0.039	0.042
437_1	0.028	0.005	0.006	0.073	0.022	0.031	0.689	0.033	0.034
437_2	0.046	0.006	0.006	0.150	0.037	0.049	0.798	0.030	0.031
437_3	0.044	0.005	0.005	0.043	0.006	0.007	0.591	0.023	0.024
437_4	0.023	0.004	0.006	0.030	0.005	0.006	0.759	0.033	0.035
437_5	0.024	0.002	0.003	0.061	0.006	0.006	0.750	0.048	0.051

[0252] 实施例3.APOC3-SEAP小鼠模型。

[0253] 通过流体动力尾静脉注射,将六至八周龄雌性C57BL/6白化小鼠用质粒进行体内瞬时转染,在施用APOC3 RNAi试剂或对照之前施用至少15天。该质粒含有插入SEAP(分泌的



人胎盘碱性磷酸酶) 报导基因的3'UTR中的APOC3 cDNA序列 (GenBank NM\_000040.1 (SEQ ID NO:1))。经由尾静脉,将总体积的10%动物体重的林格氏溶液中的50 $\mu$ g含有APOC3 cDNA序列的质粒注射至小鼠中,以产生APOC3-SEAP模型小鼠。如先前所描述,在5-7秒内通过27规格针头注射溶液 (Zhang G等人,“High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA.” Human Gene Therapy 1999 Vol.10, p1735-1737.)。APOC3 RNAi试剂对APOC3表达的抑制导致测量的SEAP表达的伴随抑制。在第-1天,通过Phospha-Light™SEAP报导基因分析系统 (Invitrogen) 来测量血清中的SEAP表达水平,且根据平均SEAP水平对小鼠进行分组。

[0254] 分析:可以在施用APOC3 RNAi试剂之前和之后的各个时间测量SEAP水平。

[0255] i) 血清收集:小鼠用2-3%异氟醚麻醉且从颌下区收集血液样品至血清分离管 (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany) 中。使血液在环境温度下凝固20分钟。将管在8,000  $\times$  g下离心3分钟以分离血清且储存在4℃下。

[0256] ii) 血清SEAP水平:收集血清,且根据制造商的说明书通过Phospha-Light™SEAP报导基因测定系统 (Invitrogen) 来进行测量。将各动物的血清SEAP水平针对注入盐水的小鼠的对照组归一化,以解释此模型的APOC3表达的未处理相关降低。首先,各动物在时间点的SEAP水平除以该动物中的处理前(第-1天)表达水平,以确定“针对处理前归一化”的表达比率。然后通过将个别动物的“针对处理前归一化”的比率除以正常盐水对照组中所有小鼠的“针对处理前归一化”的平均比率而使在特定时间点的表达针对对照组归一化。或者,在本文所述的一些实施例中,通过仅针对处理前水平归一化来评价各动物的血清SEAP水平。

[0257] 实施例4. APOC3 RNAi试剂于APOC3-SEAP小鼠中的体内测试。

使用上文实施例3中描述的APOC3-SEAP小鼠模型。在第1天,根据下表9,向各小鼠给予单次皮下施用:200 $\mu$ l含有5mg/kg (mpk) APOC3 RNAi试剂、3mg/kg APOC3 RNAi试剂的磷酸盐缓冲盐水;或200 $\mu$ l用作对照的不含APOC3 RNAi试剂的磷酸盐缓冲盐水。

[0258] 表9. 实施例4的APOC3-SEAP小鼠的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
A	D5W (无RNAi试剂)	在第1天单次注射
B	5.0mg/kg AD04812	在第1天单次注射
C	5.0mg/kg AD004813	在第1天单次注射
D	5.0mg/kg AD04814	在第1天单次注射
E	3.0mg/kg AD04814	在第1天单次注射
F	5.0mg/kg AD04815	在第1天单次注射
G	5.0mg/kg AD04816	在第1天单次注射
H	3.0mg/kg AD04816	在第1天单次注射
I	5.0mg/kg AD04817	在第1天单次注射
J	5.0mg/kg AD04818	在第1天单次注射
K	5.0mg/kg AD04819	在第1天单次注射
U	5.0mg/kg AD04820	在第1天单次注射
M	5.0mg/kg AD04821	在第1天单次注射

[0259] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖

胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述修饰核苷酸具有如本文双链体结构中所示的修饰序列。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0260] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试三只(3)小鼠( $n=3$ )。在第8天、第15天、第22天和第29天收集血清,且根据上文实施例3中所示的程序测定SEAP表达水平。来自实验的数据显示于下表10中,其中平均SEAP反映SEAP的归一化平均值:

表10. 来自实施例4的APOC3-SEAP小鼠中针对处理前和盐水对照归一化的平均SEAP。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 SEAP	标准偏差 (+/-)		平均 SEAP	标准偏差 (+/-)		平均 SEAP	标准偏差 (+/-)		平均 SEAP	标准偏差 (+/-)	
组 A (盐水)	1.000	0.157		1.000	0.603		1.000	0.864		1.000	0.701	
组 B (5.0 mg/kg AD04812)	0.112	0.009		0.112	0.009		0.047	0.014		0.089	0.032	
组 C (5.0 mg/kg AD04813)	0.091	0.009		0.046	0.015		0.052	0.019		0.102	0.045	
组 D (5.0 mg/kg AD04814)	0.065	0.023		0.045	0.016		0.039	0.017		0.073	0.027	
组 E (3.0 mg/kg AD04814)	0.075	0.021		0.041	0.037		0.047	0.046		0.059	0.053	
组 F (5.0 mg/kg AD04815)	0.090	0.005		0.032	0.015		0.026	0.012		0.046	0.018	
组 G (5.0 mg/kg AD04816)	0.401	0.122		0.399	0.136		0.274	0.053		0.331	0.094	
组 H (3.0 mg/kg AD04816)	0.389	0.129		0.292	0.090		0.218	0.070		0.185	0.039	
组 I (5.0 mg/kg AD04817)	0.371	0.210		0.266	0.091		0.098	0.014		0.144	0.033	
组 J (5.0 mg/kg AD04818)	0.373	0.028		0.467	0.190		0.218	0.153		0.323	0.232	
组 K (5.0 mg/kg AD04819)	0.216	0.123		0.334	0.034		0.407	0.053		0.408	0.042	
组 L (5.0 mg/kg AD04820)	0.164	0.085		0.226	0.206		0.219	0.165		0.252	0.157	
组 M (5.0 mg/kg AD04821)	0.169	0.097		0.128	0.061		0.150	0.105		0.191	0.143	

[0261] 各给药组(即,组B至M)中的APOC3 RNAi试剂各自显示所有测量时间点内相比于盐水对照(组A)的实质SEAP减少。例如,在单次5.0mg/kg注射之后,APOC3 RNAi试剂AD04815在第22天显示近似97.4%的SEAP减少(0.026)。

[0262] 实施例5.APOC3转基因小鼠模型。

[0263] 为了评价和评估某些APOC3 RNAi试剂的体内效应,商购并使用APOC3转基因小鼠(The Jackson Laboratory,006907-B6;CBA-Tg (APOC3) 3707Bres/J)。对于APOC3转基因小鼠,根据制造商的推荐,在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上测量血清中的人APOC3蛋白水平。

[0264] 对于归一化,将各动物在时间点的APOC3水平除以该动物的处理前表达水平,以测定“针对给药前归一化”的表达比率。在本文报导的一些实施例中,然后通过将个别动物“针对给药前归一化”的比率除以媒介物对照组中所有小鼠“针对给药前归一化”的平均比率而使特定时间点的表达缀媒介物对照组归一化。这导致将各时间点的表达针对对照组中的表达归一化。

[0265] 可在施用APOC3 RNAi试剂之前和之后的各时间测量APOC3水平。除非在本文中另外所示,否则小鼠用2-3%异氟醚麻醉且从颌下区收集血液样品至血清分离管(Sarstedt AG&Co.,Nümbrecht,Germany)中。使血液在环境温度下凝固20分钟。将管以8,000×g离心3分钟以分离血清且储存在4℃下。

[0266] 实施例6.APOC3 RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内测试。

[0267] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200μl溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照(D5W),其包括下表11中所示的给药组。

[0268] 表11.实施例6的APOC3转基因小鼠的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
A	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
B	4.0mg/kg AD05172	在第1天单次注射
C	2.0mg/kg AD05172	在第1天单次注射
D	1.0mg//kg AD05172	在第1天单次注射
E	0.5mg/kg AD05172	在第1天单次注射
F	1.0mg/kg AD05215	在第1天单次注射
G	1.0 mg/kg AD05216	在第1天单次注射
H	1.0mg/kg AD05217	在第1天单次注射
I	1.0mg/kg AD05218	在第1天单次注射
J	1.0mg/kg AD05171	在第1天单次注射
K	2.0mg/kg AD05219	在第1天单次注射
L	2.0mg/kg AD05222	在第1天单次注射
M	2.0mg/kg AD05221	在第1天单次注射
N	2.0mg/kg AD05223	在第1天单次注射

[0269] APOC3 RNAi试剂各自缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺(三叉NAG配体)的靶向配体,其具有修饰序列和如本文所示的NAG结构。(对于实施例6中使用的APOC3 RNAi试剂的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0270] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试三只(3)小鼠(n=3)。在第一-1天(在四小时禁食的情况下给药前采血)和第8天、

第15天、第22天和第29天,从小鼠收集血清。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据上文实施例5中所述的程序测定SEAP表达水平。数据显示于下表12中,其中平均APOC3反映血清中表达的APOC3蛋白的归一化平均值:

表12. 来自实施例6的APOC3转基因小鼠中针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	
组 A (D5W)	1.000	0.038		1.000	0.177		1.000	0.154		1.000	0.152	
组 B (4.0 mg/kg AD05172)	0.074	0.018		0.067	0.018		0.083	0.008		0.105	0.019	
组 C (2.0 mg/kg AD05172)	0.094	0.022		0.084	0.017		0.101	0.013		0.126	0.029	
组 D (1.0 mg/kg AD05172)	0.113	0.039		0.115	0.038		0.150	0.050		0.212	0.095	
组 E (0.5 mg/kg AD05172)	0.153	0.050		0.191	0.087		0.245	0.102		0.461	0.169	
组 F (1.0 mg/kg AD05215)	0.114	0.003		0.124	0.016		0.173	0.037		0.550	0.119	
组 G (1.0 mg/kg AD05216)	0.148	0.042		0.136	0.016		0.185	0.031		0.342	0.034	
组 H (1.0 mg/kg AD05217)	0.161	0.020		0.179	0.025		0.241	0.048		0.464	0.306	
组 I (1.0 mg/kg AD05218)	0.168	0.064		0.210	0.127		0.517	0.248		0.779	0.418	
组 J (1.0 mg/kg AD05171)	0.125	0.039		0.126	0.043		0.165	0.050		0.302	0.117	
组 K (2.0 mg/kg AD05219)	0.091	0.044		0.070	0.018		0.084	0.025		0.095	0.034	
组 L (2.0 mg/kg AD05222)	0.130	0.054		0.230	0.114		0.265	0.147		0.484	0.047	
组 M (2.0 mg/kg AD05221)	0.131	0.026		0.148	0.041		0.289	0.126		0.410	0.098	
组 N (2.0 mg/kg AD05223)	0.082	0.047		0.062	0.019		0.073	0.021		0.080	0.022	

[0271] 各给药组(即,组B至M)中的APOC3 RNAi试剂各自显示测量时间点内相比于对照

(组A)的APOC3减少。例如,在第1天单次2.0mg/kg给药之后,APOC3 RNAi试剂AD05223在第15天显示近似94%减少(0.062)。

[0272] 实施例7.APOC3RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内测试。

[0273] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,根据下表13中所示的给药组,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200 $\mu$ l溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照(D5W)。

[0274] 表13.实施例7的APOC3转基因小鼠的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
1	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
2	1.0mg/kg AD05172	在第1天单次注射
3	1.0mg/kg AD05255	在第1天单次注射
4	1.0mg/kg AD05169	在第1天单次注射
5	1.0mg/kg AD05249	在第1天单次注射
6	1.0mg/kg AD05250	在第1天单次注射
7	1.0mg/kg AD05251	在第1天单次注射
8	1.0mg/kg AD05252	在第1天单次注射
9	1.0mg/kg AD05253	在第1天单次注射
10	1.0mg/kg AD05254	在第1天单次注射
11	1.0mg/kg AD05220	在第1天单次注射

[0275] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述修饰核苷酸具有如本文双链体结构中所示的修饰序列。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0276] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试三只(3)小鼠(n=3)。在第一1天(在四小时禁食的情况下给药前采血)和第8天、第15天、第22天和第29天,从小鼠收集血清。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据上文实施例5中所述的程序测定SEAP表达水平。从实验的第8天起的数据显示于下表14中,其中平均APOC3反映血清中表达的APOC3蛋白的归一化平均值:

表14. 来自实施例7的APOC3转基因小鼠中针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.000	0.092	1.000	0.096	1.000	0.089	1.000	0.103
组 2 (1.0 mg/kg AD05172)	0.125	0.033	0.133	0.040	0.175	0.050	0.198	0.061
组 3 (1.0 mg/kg AD05255)	N/A*	N/A*	0.279	0.394	0.969	0.050	1.103	0.216
组 4 (1.0 mg/kg AD05169)	0.179	0.056	0.185	0.067	0.206	0.058	0.245	0.084
组 5 (1.0 mg/kg AD05249)	0.212	0.045	0.263	0.055	0.460	0.083	0.863	0.586
组 6 (1.0 mg/kg AD05250)	0.167	0.070	0.146	0.048	0.169	0.062	0.203	0.051
组 7 (1.0 mg/kg AD05251)	0.140	0.071	0.121	0.077	0.170	0.094	0.181	0.103
组 8 (1.0 mg/kg AD05252)	0.143	0.045	0.167	0.050	0.184	0.048	0.296	0.088
组 9 (1.0 mg/kg AD05253)	0.192	0.068	0.202	0.063	0.238	0.096	0.473	0.220
组 10 (1.0 mg/kg AD05254)	0.184	0.075	0.225	0.075	0.296	0.124	0.294	0.137
组 11 (1.0 mg/kg AD05220)	0.089	0.012	0.109	0.014	0.107	0.018	0.118	0.027

\* 组3、第8天的样品由于设备故障而丢失

[0277] 各给药组(即,组2至11)中的APOC3 RNAi试剂各自显示在第8天和第15天相比于对照(组1)的APOC3蛋白水平降低。具体而言,APOC3 RNAi试剂AD05251和AD05169(其各自具有经设计以靶向APOC3基因(即SEQ ID NO:1)的位置438的反义链序列)以及APOC3 RNA试剂AD05220(其具有经设计以靶向APOC3基因的位置506的反义链序列)显示特别有效的抑制作

用。(参见,例如,上文表14中的组4、7和11)。

[0278] 实施例8.APOC3RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内测试。

[0279] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,根据下表13中所示的给药组,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200 $\mu$ l溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照(D5W)。

[0280] 表15.实施例8的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
1	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
2	0.5mg/kg AD05540	在第1天单次注射
3	0.5mg/kg AD05283	在第1天单次注射
4	0.5mg/kg AD05705	在第1天单次注射
5	0.5mg/kg AD05706	在第1天单次注射
6	0.5mg/kg AD05707	在第1天单次注射
7	0.5mg/kg AD05708	在第1天单次注射
8	0.5mg/kg AD05709	在第1天单次注射
9	0.5mg/kg AD05251	在第1天单次注射
10	0.5mg/kg AD05169	在第1天单次注射
11	0.5mg/kg AD05710	在第1天单次注射
12	0.5mg/kg AD05711	在第1天单次注射
13	0.5mg/kg AD05712	在第1天单次注射
14	0.5mg/kg AD05713	在第1天单次注射
15	0.5mg/kg AD05220	在第1天单次注射
16	0.5mg/kg AD05714	在第1天单次注射

[0281] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述修饰核苷酸具有如本文双链体结构中所示的修饰序列。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0282] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。每组测试三只(3)小鼠(n=3),除了组1(D5W媒介物),其中测试四只(4)小鼠(n=4)。在第一1天(在4小时禁食的情况下给药前采血)和第8天以及第15天、第22天和第29天收集血清。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据上文实施例5中所述的程序测定SEAP表达水平。根据制造商的推荐,还在Cobas® Integra 400(Roche Diagnostics)上测量血清中的甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和总胆固醇。

[0283] 将各动物的APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平归一化。对于归一化,将各动物在时间点的APOC3蛋白、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇的水平分别除以该动物中的处理前表达水平(在该情况下,在第-1天),以测定“针对处理前归一化的”表达比率。然后通过将个别动物的“针对处理前归一化”的比率除以媒介物对照组中所有小鼠的“针对处理前归一化”的平均比率而使在特定时间点的表达针对媒介物对照组归一化。这导致各时间点的表达针对对照组的表达归一化。来自实验的数据显示于下文表16至20中:



表16. 来自实施例8的针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.000	0.104	1.000	0.297	1.000	0.343	1.000	0.354
组 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.196	0.020	0.203	0.044	0.254	0.079	0.370	0.128
组 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.178	0.077	0.195	0.080	0.282	0.070	0.331	0.038
组 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.146	0.053	0.150	0.050	0.239	0.080	0.330	0.111
组 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.153	0.067	0.156	0.076	0.206	0.068	0.309	0.065
组 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.102	0.030	0.158	0.023	0.227	0.035	0.441	0.160
组 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.203	0.091	0.211	0.079	0.264	0.098	0.504	0.237
组 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.213	0.086	0.190	0.078	0.299	0.143	0.467	0.250
组 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.170	0.062	0.142	0.062	0.138	0.073	0.184	0.061
组 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.290	0.131	0.320	0.054	0.309	0.039	0.433	0.060
组 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.379	0.024	0.481	0.146	0.696	0.116	0.790	0.171
组 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.331	0.028	0.325	0.036	0.334	0.037	0.545	0.238
组 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.208	0.058	0.223	0.130	0.247	0.132	0.419	0.227
组 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.216	0.092	0.305	0.131	0.453	0.070	0.646	0.053
组 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.232	0.104	0.125	0.071	0.205	0.129	0.333	0.192
组 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.338	0.025	0.259	0.069	0.422	0.012	0.550	0.092

表17. 来自实施例8的针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均甘油三酯。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	1.000	0.279		1.000	0.454		1.000	0.423		1.000	0.440	
组 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.232	0.041		0.218	0.072		0.264	0.111		0.370	0.192	
组 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.222	0.154		0.225	0.153		0.319	0.188		0.358	0.117	
组 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.141	0.036		0.123	0.033		0.237	0.088		0.338	0.098	
组 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.154	0.073		0.145	0.093		0.218	0.124		0.316	0.121	
组 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.109	0.049		0.156	0.069		0.184	0.030		0.433	0.267	
组 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.279	0.154		0.259	0.139		0.229	0.118		0.674	0.426	
组 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.283	0.155		0.221	0.134		0.274	0.154		0.606	0.393	
组 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.340	0.248		0.322	0.232		0.294	0.203		0.372	0.262	
组 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.274	0.202		0.306	0.078		0.276	0.062		0.341	0.118	
组 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.360	0.087		0.409	0.197		0.700	0.155		0.707	0.276	
组 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.268	0.096		0.288	0.061		0.293	0.054		0.488	0.248	
组 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.170	0.068		0.171	0.100		0.213	0.127		0.448	0.264	
组 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.183	0.088		0.262	0.148		0.399	0.083		0.581	0.135	
组 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.208	0.121		0.081	0.048		0.280	0.135		0.351	0.263	
组 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.319	0.082		0.242	0.101		0.461	0.059		0.596	0.150	

表18. 来自实施例8的针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均总胆固醇。

组 ID	Day 8			Day 15			Day 22			Day 29		
	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)		平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)		平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)		平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	1.000	0.063		1.000	0.370		1.000	0.386		1.000	0.335	
组 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.414	0.103		0.464	0.144		0.483	0.179		0.583	0.214	
组 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.488	0.215		0.498	0.203		0.573	0.197		0.597	0.155	
组 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.377	0.230		0.359	0.205		0.401	0.198		0.429	0.199	
组 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.342	0.108		0.357	0.099		0.360	0.098		0.437	0.091	
组 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.271	0.196		0.294	0.176		0.322	0.176		0.441	0.235	
组 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.435	0.203		0.457	0.203		0.523	0.230		0.629	0.290	
组 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.455	0.233		0.436	0.197		0.454	0.216		0.590	0.321	
组 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.504	0.313		0.554	0.345		0.533	0.327		0.636	0.398	
组 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.544	0.240		0.595	0.285		0.538	0.235		0.578	0.155	
组 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.686	0.138		0.810	0.240		0.916	0.185		0.987	0.242	
组 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.493	0.105		0.457	0.094		0.483	0.076		0.658	0.222	
组 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.414	0.214		0.440	0.258		0.416	0.227		0.556	0.322	
组 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.354	0.148		0.441	0.187		0.557	0.108		0.658	0.014	
组 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.393	0.227		0.418	0.273		0.427	0.288		0.526	0.271	
组 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.632	0.014		0.706	0.011		0.797	0.030		0.932	0.070	

表19. 来自实施例8的针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均HDL。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.000	0.365	1.000	0.141	1.000	0.100	1.000	0.338
组 2 (0.5 mg/kg AD05540)	1.489	0.197	1.676	0.305	2.040	0.388	1.629	0.375
组 3 (0.5 mg/kg AD05283)	2.192	1.116	2.227	1.009	2.859	1.499	1.982	0.785
组 4 (0.5 mg/kg AD05705)	1.558	0.433	1.531	0.260	1.772	0.334	0.953	0.316
组 5 (0.5 mg/kg AD05706)	2.248	0.626	2.556	0.938	2.736	0.875	1.878	0.629
组 6 (0.5 mg/kg AD05707)	1.179	0.038	1.221	0.162	1.352	0.204	1.100	0.266
组 7 (0.5 mg/kg AD05708)	1.086	0.158	1.187	0.252	1.670	0.203	0.972	0.400
组 8 (0.5 mg/kg AD05709)	1.251	0.187	1.308	0.280	1.519	0.299	1.000	0.346
组 9 (0.5 mg/kg AD05251)	1.337	0.326	1.369	0.372	1.961	0.901	1.426	0.438
组 10 (0.5 mg/kg AD05169)	1.239	0.023	1.050	0.436	1.180	0.633	1.242	0.416
组 11 (0.5 mg/kg AD05710)	1.169	0.089	1.417	0.356	1.359	0.149	1.244	0.290
组 12 (0.5 mg/kg AD05711)	1.666	0.481	1.360	0.314	1.607	0.627	1.486	0.824
组 13 (0.5 mg/kg AD05712)	1.255	0.577	1.214	0.560	1.344	0.587	0.939	0.427
组 14 (0.5 mg/kg AD05713)	1.324	0.264	1.347	0.402	1.519	0.673	1.047	0.507
组 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.763	0.345	0.954	0.539	1.042	0.533	0.963	0.093
组 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.960	0.145	1.099	0.151	1.382	0.108	1.124	0.022

表20. 来自实施例8的针对处理前和媒介物对照(D5W)归一化的平均LDL。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.000	0.314	1.000	0.350	1.000	0.448	1.000	0.268
组 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.265	0.076	0.318	0.100	0.340	0.104	0.517	0.199
组 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.404	0.201	0.426	0.209	0.560	0.292	0.596	0.166
组 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.303	0.245	0.271	0.209	0.315	0.191	0.378	0.224
组 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.226	0.101	0.272	0.056	0.266	0.052	0.367	0.067
组 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.160	0.128	0.204	0.146	0.259	0.159	0.337	0.164
组 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.251	0.130	0.281	0.100	0.459	0.214	0.445	0.137
组 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.242	0.135	0.230	0.077	0.389	0.209	0.371	0.166
组 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.467	0.338	0.542	0.351	0.688	0.478	0.836	0.547
组 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.341	0.064	0.495	0.395	0.396	0.197	0.459	0.106
组 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.742	0.257	0.997	0.398	0.944	0.357	1.228	0.474
组 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.526	0.135	0.401	0.116	0.737	0.388	0.919	0.367
组 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.373	0.156	0.423	0.182	0.440	0.193	0.477	0.294
组 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.312	0.159	0.370	0.144	0.736	0.194	1.007	0.242
组 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.369	0.164	0.337	0.204	0.401	0.278	0.465	0.191
组 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.440	0.062	0.500	0.055	0.710	0.114	0.842	0.229

[0284] 各给药组(即,组2至16)中的APOC3 RNAi试剂各自显示相比于对照(组1)的APOC3蛋白水平、甘油三酯、总胆固醇水平和LDL水平的降低。例如,APOC3 RNAi试剂AD05251(组7)的单次0.5mg/kg给药在第22天显示近似86%的APOC3蛋白水平的降低(0.138)、近似70%的甘油三酯水平的降低(0.294)、近似47%的总胆固醇水平的降低(0.533)和近似31%的LDL水平的降低(0.688)。此外,如所预期,在第22天,AD05251的施用显示HDL水平的增加(参见,例如,上文表19)。

[0285] 实施例9.APOC3 RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内剂量应答测试。

[0286] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,根据下表21中所示的给药组,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200 $\mu$ l溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照(D5W):

表21.实施例9的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
1	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
2	0.01mg/kg AD05876	在第1天单次注射
3	0.05mg/kg AD05876	在第1天单次注射
4	0.1mg/kg AD05876	在第1天单次注射
5	0.25mg/kg AD05876	在第1天单次注射
6	0.5mg/kg AD05876	在第1天单次注射
7	1.0mg/kg AD05876	在第1天单次注射
8	3.0mg/kg AD05876	在第1天单次注射
9	0.01mg/kg AD05251	在第1天单次注射
10	0.05mg/kg AD05251	在第1天单次注射
11	0.1 mg/kg AD05251	在第1天单次注射
12	0.25mg/kg AD05251	在第1天单次注射
13	0.5mg/kg AD05251	在第1天单次注射
14	1.0mg/kg AD05251	在第1天单次注射
15	3.0mg/kg AD05251	在第1天单次注射

[0287] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述靶向配体具有(NAG37)s的结构。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0288] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试四只(4)小鼠。在第一1天(在4小时禁食的情况下给药前采血)和第8天、第15天、第22天、第29天和第36天收集血清。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据制造商的推荐,在Cobas®Integra 400(Roche Diagnostics)上测量血清中的APOC3表达水平、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和总胆固醇。

[0289] 将各动物的APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平归一化。对于归一化,将各动物在时间点的APOC3蛋白、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇的水平分别除以该动物中的处理前表达水平(在该情况下,在第-1天),以测定“针对给药前归一化的”表达比率。来自实验的数据显示于下文表22至26中:

表22. 来自实施例9的针对给药前归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.205	0.162	1.224	0.145	1.102	0.257	1.011	0.148	1.103	0.133
组 2 (0.01 mg/kg AD05876)	0.859	0.255	0.970	0.231	1.050	0.101	1.001	0.091	0.990	0.121
组 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.835	0.048	0.933	0.154	0.919	0.166	1.094	0.259	1.111	0.244
组 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.472	0.053	0.630	0.047	0.742	0.100	0.798	0.117	0.937	0.064
组 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.342	0.049	0.423	0.045	0.495	0.056	0.734	0.066	0.812	0.097
组 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.188	0.030	0.211	0.045	0.289	0.029	0.386	0.047	0.504	0.050
组 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.164	0.033	0.207	0.036	0.250	0.045	0.332	0.097	0.446	0.152
组 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.086	0.015	0.110	0.024	0.128	0.037	0.141	0.023	0.157	0.031
组 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.165	0.101	1.051	0.040	0.955	0.105	1.038	0.033	0.968	0.079
组 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.675	0.051	0.694	0.056	0.692	0.046	0.836	0.139	0.921	0.087
组 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.590	0.098	0.478	0.073	0.562	0.067	0.625	0.054	0.686	0.084
组 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.273	0.067	0.295	0.039	0.354	0.055	0.479	0.137	0.580	0.071
组 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.219	0.066	0.211	0.045	0.283	0.070	0.291	0.090	0.338	0.085
组 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.157	0.026	0.143	0.034	0.230	0.067	0.280	0.093	0.310	0.072
组 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.135	0.033	0.131	0.022	0.164	0.036	0.157	0.048	0.191	0.056



表23. 来自实施例9的针对给药前归一化的平均甘油三酯。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.441	0.335	1.723	0.177	1.253	0.377	1.151	0.301	1.304	0.221
组 2 (0.01 mg/kg AD05876)	0.988	0.436	1.139	0.421	1.177	0.271	1.209	0.242	1.259	0.325
组 3 (0.05 mg/kg AD05876)	1.146	0.303	1.321	0.459	0.964	0.355	1.428	0.613	1.275	0.456
组 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.671	0.176	0.700	0.131	0.912	0.204	0.918	0.265	1.073	0.175
组 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.391	0.081	0.581	0.174	0.608	0.141	0.960	0.205	0.989	0.196
组 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.216	0.060	0.202	0.054	0.306	0.092	0.465	0.147	0.493	0.066
组 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.227	0.099	0.326	0.147	0.366	0.096	0.427	0.150	0.600	0.261
组 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.090	0.024	0.166	0.037	0.165	0.044	0.184	0.048	0.222	0.037
组 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.357	0.266	1.197	0.099	1.024	0.129	1.197	0.101	1.118	0.215
组 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.784	0.137	0.950	0.278	0.725	0.137	1.013	0.270	1.108	0.257
组 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.634	0.182	0.583	0.110	0.587	0.160	0.641	0.123	0.702	0.172
组 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.330	0.119	0.397	0.076	0.393	0.042	0.583	0.236	0.614	0.057
组 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.250	0.084	0.197	0.040	0.283	0.034	0.309	0.102	0.355	0.118
组 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.213	0.054	0.171	0.073	0.273	0.059	0.384	0.135	0.347	0.079
组 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.210	0.067	0.172	0.024	0.235	0.089	0.213	0.032	0.263	0.106



表24. 来自实施例9的针对给药前归一化的平均总胆固醇。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.177	0.079	1.261	0.169	1.161	0.297	1.049	0.188	1.151	0.167
组 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.020	0.231	1.099	0.186	1.193	0.147	1.132	0.087	1.141	0.157
组 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.975	0.105	1.003	0.193	1.010	0.192	1.169	0.296	1.160	0.265
组 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.694	0.115	0.749	0.101	0.851	0.122	0.876	0.155	1.005	0.063
组 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.670	0.188	0.744	0.229	0.792	0.190	0.953	0.116	0.928	0.157
组 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.556	0.146	0.600	0.178	0.628	0.127	0.672	0.126	0.768	0.107
组 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.596	0.081	0.634	0.145	0.664	0.134	0.710	0.101	0.760	0.083
组 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.547	0.057	0.556	0.104	0.589	0.130	0.564	0.098	0.572	0.101
组 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.236	0.107	1.142	0.063	1.023	0.139	1.099	0.107	1.106	0.115
组 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.785	0.083	0.813	0.107	0.784	0.106	0.944	0.147	0.995	0.135
组 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.721	0.080	0.691	0.068	0.706	0.065	0.737	0.028	0.814	0.060
组 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.562	0.115	0.617	0.104	0.632	0.081	0.705	0.076	0.777	0.044
组 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.479	0.055	0.492	0.037	0.540	0.073	0.543	0.098	0.564	0.095
组 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.634	0.137	0.687	0.163	0.634	0.172	0.669	0.163	0.700	0.174
组 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.602	0.106	0.611	0.101	0.632	0.121	0.627	0.167	0.594	0.121

表25. 来自实施例9的针对给药前归一化的平均HDL。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)	平均 HDL	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	0.883	0.115	0.855	0.013	0.919	0.081	1.070	0.128	0.905	0.109
组 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.029	0.087	1.086	0.209	0.987	0.191	1.096	0.088	0.969	0.100
组 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.786	0.184	0.968	0.121	1.052	0.130	0.951	0.252	0.886	0.221
组 4 (0.1 mg/kg AD05876)	1.129	0.133	1.147	0.098	1.022	0.213	1.109	0.106	0.911	0.177
组 5 (0.25 mg/kg AD05876)	1.280	0.238	1.336	0.253	1.244	0.172	1.083	0.083	0.992	0.082
组 6 (0.5 mg/kg AD05876)	1.516	0.241	1.574	0.182	1.368	0.185	1.327	0.172	1.350	0.237
组 7 (1.0 mg/kg AD05876)	1.361	0.243	1.327	0.318	1.298	0.173	1.330	0.208	1.206	0.262
组 8 (3.0 mg/kg AD05876)	1.620	0.459	1.452	0.347	1.542	0.371	1.477	0.227	1.417	0.322
组 9 (0.01 mg/kg AD05251)	0.833	0.143	0.808	0.133	0.856	0.154	0.936	0.127	1.041	0.193
组 10 (0.05 mg/kg AD05251)	1.036	0.111	0.913	0.017	1.027	0.030	0.974	0.168	0.976	0.142
组 11 (0.1 mg/kg AD05251)	1.075	0.087	1.087	0.065	1.033	0.116	1.021	0.114	1.074	0.074
组 12 (0.25 mg/kg AD05251)	1.118	0.094	1.175	0.062	1.100	0.051	1.142	0.146	1.152	0.113
组 13 (0.5 mg/kg AD05251)	1.344	0.178	1.455	0.124	1.329	0.190	1.347	0.156	1.279	0.188
组 14 (1.0 mg/kg AD05251)	1.338	0.143	1.501	0.175	1.179	0.221	1.218	0.247	1.282	0.179
组 15 (3.0 mg/kg AD05251)	1.332	0.150	1.426	0.264	1.348	0.133	1.431	0.339	1.265	0.184

表26. 来自实施例9的针对给药前归一化的平均LDL。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天		第36天	
	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.060	0.159	0.990	0.210	1.078	0.325	0.989	0.365	0.881	0.135
组 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.031	0.068	1.071	0.181	1.077	0.082	0.992	0.154	0.958	0.081
组 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.799	0.179	0.682	0.223	0.859	0.177	0.959	0.289	0.954	0.176
组 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.535	0.019	0.593	0.071	0.636	0.145	0.692	0.100	0.840	0.089
组 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.645	0.153	0.570	0.152	0.660	0.158	0.783	0.083	0.676	0.096
组 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.624	0.238	0.645	0.192	0.620	0.067	0.581	0.086	0.893	0.088
组 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.481	0.124	0.464	0.201	0.396	0.127	0.524	0.181	0.588	0.174
组 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.455	0.161	0.465	0.154	0.428	0.159	0.359	0.099	0.382	0.140
组 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.260	0.097	1.237	0.202	1.091	0.244	1.162	0.209	1.356	0.249
组 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.682	0.048	0.641	0.127	0.715	0.032	0.792	0.123	0.847	0.223
组 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.717	0.293	0.635	0.146	0.693	0.260	0.679	0.234	0.845	0.128
组 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.439	0.151	0.502	0.147	0.614	0.190	0.552	0.037	0.716	0.205
组 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.413	0.086	0.474	0.048	0.508	0.149	0.542	0.209	0.514	0.162
组 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.614	0.268	0.747	0.292	0.601	0.266	0.633	0.282	0.669	0.271
组 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.488	0.162	0.469	0.099	0.498	0.176	0.445	0.230	0.405	0.142

[0290] 测试的APOC3 RNAi试剂各自表现出APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平和LDL水平的降低的剂量应答。

[0291] 实施例10. APOC3 RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内剂量应答测试。

[0292] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,根据下表27中所示的给药组,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200 $\mu$ l溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照媒介物(D5W):

表27. 实施例10的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
1	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
2	0.25mg/kg AD05891	在第1天单次注射
3	0.25mg/kg AD05892	在第1天单次注射
4	0.25mg/kg AD05893	在第1天单次注射
5	0.25mg/kg AD05894	在第1天单次注射
6	0.25mg/kg AD05895	在第1天单次注射
7	0.25mg/kg AD05896	在第1天单次注射
8	0.25mg/kg AD05897	在第1天单次注射
9	0.25mg/kg AD05889	在第1天单次注射
10	0.25mg/kg AD05890	在第1天单次注射
11	0.25mg/kg AD05876	在第1天单次注射
12	0.25mg/kg AD05877	在第1天单次注射
13	0.25mg/kg AD05878	在第1天单次注射
14	0.25mg/kg AD05879	在第1天单次注射
15	0.25mg/kg AD05880	在第1天单次注射
16	0.25mg/kg AD05882	在第1天单次注射
17	0.25mg/kg AD05884	在第1天单次注射
18	0.25mg/kg AD05885	在第1天单次注射
19	0.25mg/kg AD05886	在第1天单次注射
20	0.25mg/kg AD05887	在第1天单次注射
21	0.25mg/kg AD05888	在第1天单次注射
22	0.25mg/kg AD05769	在第1天单次注射

[0293] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述修饰核苷酸具有如本文双链体结构中所示的修饰序列。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0294] 在实施例10中测试的APOC3 RNAi试剂包括经设计以靶向APOC3基因(即SEQ ID NO:1)上的不同位置的核苷酸序列。更具体地,组2-4(即APOC3 RNAi试剂AD05891、AD05892和AD05893)包括经设计以靶向APOC3基因的位置248的反义链序列;组5(即APOC3 RNAi试剂AD05894)包括经设计以靶向APOC3基因的位置263的反义链序列;组6-7(即APOC3 RNAi试剂AD05895和AD05896)包括经设计以靶向APOC3基因的位置422的反义链序列;组8(即APOC3 RNAi试剂AD05897)包括经设计以靶向APOC3基因的位置246的反义链序列;组9-10(即APOC3 RNAi试剂AD05889和AD05890)包括经设计以靶向APOC3基因的位置168的反义链序列;且组11-22(即APOC3 RNAi试剂AD05876、AD05877、AD05878、AD05878、AD05880、AD05882、AD05884、AD05885、AD05886、AD05887、AD05888和AD05769)包括经设计以靶向APOC3基因的

位置438的反义链序列。

[0295] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试三只(3)小鼠( $n=3$ )。在第-1天(在4小时禁食的情况下给药前采血)和第8天、第15天收集血清。对于用表现出相对高抑制活性的某些RNAi试剂给药的小鼠以及用媒介物对照给药的小鼠,在第22天和第29天收集额外血清样品。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据制造商的推荐,在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上测量血清中的APOC3表达水平、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和总胆固醇。

[0296] 将各动物的APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平归一化。对于归一化,将各动物在时间点的APOC3蛋白、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇的水平分别除以该动物中的处理前表达水平(在该情况下,在第-1天),以测定“针对给药前归一化的”表达比率。来自实验的数据显示于下文表28至32中:

表28. 来自实施例10的针对给药前归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.130	0.131	0.892	0.155	1.182	0.272	1.126	0.174
组 2 (0.25 mg/kg AD05891)	0.944	0.060	0.874	0.037	N/A	N/A	N/A	N/A
组 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.831	0.101	0.840	0.116	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.030	0.030	1.020	0.137	N/A	N/A	N/A	N/A
组 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.835	0.136	0.774	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.771	0.186	0.632	0.157	N/A	N/A	N/A	N/A
组 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.912	0.109	0.836	0.218	N/A	N/A	N/A	N/A
组 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.726	0.102	0.777	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.059	0.187	0.987	0.123	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.984	0.091	1.119	0.145	N/A	N/A	N/A	N/A
组 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.222	0.021	0.258	0.034	0.361	0.027	0.523	0.126
组 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.457	0.034	0.392	0.065	0.492	0.134	N/A	N/A
组 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.366	0.115	0.406	0.134	0.567	0.232	N/A	N/A
组 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.560	0.082	0.493	0.121	0.679	0.085	N/A	N/A
组 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.572	0.205	0.652	0.274	N/A	N/A	N/A	N/A
组 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.117	0.230	1.160	0.188	N/A	N/A	N/A	N/A
组 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.425	0.103	0.444	0.158	0.580	0.180	N/A	N/A
组 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.629	0.024	0.782	0.109	N/A	N/A	N/A	N/A

组 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.041	0.474	1.256	0.634	N/A	N/A	N/A	N/A
组 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.390	0.106	0.608	0.159	N/A	N/A	N/A	N/A
组 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.429	0.107	0.591	0.105	N/A	N/A	N/A	N/A
组 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.229	0.039	0.346	0.078	0.325	0.061	0.407	0.017

表29. 来自实施例10的针对给药前归一化的平均甘油三酯。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)		平均 TG	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	1.357	0.213		0.942	0.220		1.389	0.468		1.225	0.268	
组 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.123	0.127		0.908	0.057		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.924	0.039		0.859	0.202		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.262	0.056		1.168	0.189		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.903	0.297		0.834	0.239		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.728	0.300		0.632	0.207		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.929	0.107		0.907	0.268		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.836	0.178		0.936	0.212		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.162	0.270		1.096	0.270		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.992	0.341		1.486	0.505		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.234	0.054		0.316	0.091		0.333	0.026		0.581	0.203	
组 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.496	0.096		0.530	0.175		0.653	0.215		N/A	N/A	
组 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.450	0.214		0.619	0.314		0.781	0.434		N/A	N/A	

组 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.664	0.033	0.664	0.072	0.905	0.030	N/A	N/A
组 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.726	0.384	0.790	0.399	N/A	N/A	N/A	N/A
组 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.289	0.436	1.695	0.408	N/A	N/A	N/A	N/A
组 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.376	0.132	0.554	0.283	0.605	0.296	N/A	N/A
组 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.620	0.064	0.998	0.219	N/A	N/A	N/A	N/A
组 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.315	0.665	1.941	1.267	N/A	N/A	N/A	N/A
组 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.445	0.193	0.867	0.335	N/A	N/A	N/A	N/A
组 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.467	0.227	0.700	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
组 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.204	0.033	0.377	0.068	0.373	0.097	0.370	0.071

表30. 来自实施例10的针对给药前归一化的平均总胆固醇。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	1.186	0.199	0.761	0.107	1.131	0.325	1.203	0.267
组 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.056	0.104	0.947	0.161	N/A	N/A	N/A	N/A
组 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.860	0.111	0.856	0.142	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.132	0.037	1.137	0.163	N/A	N/A	N/A	N/A
组 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.776	0.145	0.795	0.144	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.852	0.275	0.808	0.220	N/A	N/A	N/A	N/A
组 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.995	0.080	0.943	0.114	N/A	N/A	N/A	N/A



组 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.978	0.160	1.015	0.136	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.094	0.205	1.018	0.166	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.25 mg/kg AD05890)	1.032	0.055	1.015	0.196	N/A	N/A	N/A	N/A
组 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.573	0.180	0.565	0.117	0.657	0.107	0.782	0.052
组 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.673	0.141	0.595	0.156	0.688	0.235	N/A	N/A
组 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.598	0.231	0.609	0.227	0.689	0.293	N/A	N/A
组 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.705	0.052	0.655	0.041	0.848	0.111	N/A	N/A
组 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.596	0.230	0.635	0.235	N/A	N/A	N/A	N/A
组 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.169	0.241	1.268	0.327	N/A	N/A	N/A	N/A
组 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.597	0.290	0.574	0.254	0.668	0.284	N/A	N/A
组 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.765	0.192	0.837	0.089	N/A	N/A	N/A	N/A
组 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.043	0.285	1.336	0.497	N/A	N/A	N/A	N/A
组 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.679	0.087	0.843	0.174	N/A	N/A	N/A	N/A
组 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.674	0.292	0.807	0.302	N/A	N/A	N/A	N/A
组 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.479	0.094	0.551	0.122	0.537	0.075	0.583	0.125

表31. 来自实施例10的针对给药前归一化的平均HDL。

Group ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均HDL	标准偏差 (+/-)		平均HDL	标准偏差 (+/-)		平均HDL	标准偏差 (+/-)		平均HDL	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	0.837	0.062		0.761	0.079		0.697	0.019		0.910	0.079	
组 2 (0.25 mg/kg AD05891)	0.668	0.206		0.809	0.267		N/A	N/A		N/A	N/A	

组 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.612	0.231	0.833	0.182	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.25 mg/kg AD05893)	0.779	0.343	0.820	0.331	N/A	N/A	N/A	N/A
组 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.856	0.148	0.942	0.212	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.25 mg/kg AD05895)	1.235	0.117	1.241	0.079	N/A	N/A	N/A	N/A
组 7 (0.25 mg/kg AD05896)	1.279	0.792	1.248	0.740	N/A	N/A	N/A	N/A
组 8 (0.25 mg/kg AD05897)	1.122	0.285	0.992	0.298	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.25 mg/kg AD05889)	0.783	0.278	0.718	0.203	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.885	0.294	0.661	0.131	N/A	N/A	N/A	N/A
组 11 (0.25 mg/kg AD05876)	2.059	0.818	1.747	0.597	1.981	0.319	1.748	0.825
组 12 (0.25 mg/kg AD05877)	1.317	0.148	1.295	0.273	1.176	0.130	N/A	N/A
组 13 (0.25 mg/kg AD05878)	1.421	0.294	1.273	0.262	0.999	0.328	N/A	N/A
组 14 (0.25 mg/kg AD05879)	1.037	0.074	0.945	0.125	0.924	0.141	N/A	N/A
组 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.905	0.266	0.855	0.051	N/A	N/A	N/A	N/A
组 16 (0.25 mg/kg AD05882)	0.784	0.098	0.621	0.103	N/A	N/A	N/A	N/A
组 17 (0.25 mg/kg AD05884)	1.529	0.486	1.228	0.309	1.149	0.257	N/A	N/A
组 18 (0.25 mg/kg AD05885)	1.123	0.323	0.651	0.143	N/A	N/A	N/A	N/A
组 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.047	0.343	0.675	0.181	N/A	N/A	N/A	N/A
组 20 (0.25 mg/kg AD05887)	2.093	1.089	1.487	0.748	N/A	N/A	N/A	N/A
组 21 (0.25 mg/kg AD05888)	1.452	0.065	1.245	0.177	N/A	N/A	N/A	N/A
组 22 (0.25 mg/kg AD05769)	1.289	0.219	1.186	0.202	1.125	0.231	1.325	0.044

表32. 来自实施例10的针对给药前归一化的平均LDL。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 LDL	标准偏差 (+/-)		平均 LDL	标准偏差 (+/-)		平均 LDL	标准偏差 (+/-)		平均 LDL	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	1.456	0.391		1.107	0.243		1.506	0.751		1.568	0.650	
组 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.417	0.351		1.593	0.488		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.875	0.398		0.951	0.170		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.243	0.217		1.400	0.311		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.776	0.175		0.934	0.244		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 6 (0.25 mg/kg AD05895)	1.223	0.413		1.208	0.361		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 7 (0.25 mg/kg AD05896)	1.347	0.475		1.224	0.331		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 8 (0.25 mg/kg AD05897)	1.206	0.398		1.255	0.137		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.291	0.294		1.329	0.267		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 10 (0.25 mg/kg AD05890)	1.171	0.363		1.091	0.284		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.679	0.457		0.703	0.329		0.881	0.237		0.896	0.252	
组 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.575	0.162		0.531	0.187		0.624	0.304		N/A	N/A	
组 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.534	0.191		0.532	0.163		0.666	0.321		N/A	N/A	
组 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.602	0.043		0.671	0.060		0.939	0.171		N/A	N/A	
组 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.527	0.098		0.525	0.122		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.252	0.279		1.568	0.525		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.814	0.591		0.590	0.363		0.850	0.453		N/A	N/A	
组 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.827	0.171		0.798	0.043		N/A	N/A		N/A	N/A	

组 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.045	0.206	1.180	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
组 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.756	0.118	0.794	0.156	N/A	N/A	N/A	N/A
组 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.745	0.460	0.945	0.499	N/A	N/A	N/A	N/A
组 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.634	0.293	0.568	0.243	0.625	0.189	0.644	0.136

[0297] 如上文表28-32中所示,尤其当与组11至22中的RNAi试剂(其都包括经设计以靶向APOC3基因的位置438的反义链核苷酸序列)相比时,组2至10中的RNAi试剂(即,具有经设计以在位置248、263、422、246和168处靶向APOC3基因的反义链的RNAi试剂)显示相对受限的抑制作用。此外,包括靶向APOC3基因的位置438的那些RNAi试剂中,组11(AD05876)和组22(AD05769)在APOC3蛋白水平、甘油三酯和总胆固醇水平方面显示最大水平的抑制作用。

[0298] 实施例11. APOC3 RNAi试剂于APOC3转基因小鼠中的体内测试。

[0299] 使用上文实施例5中所述的APOC3转基因小鼠模型。在第1天,根据下表33中所示的

给药组,向各小鼠给予以下的单次皮下施用:200 $\mu$ l溶解于D5W(5%水中的右旋糖)中的相应RNAi试剂或对照媒介物(D5W):

表33.实施例11的给药组。

组	RNAi试剂和剂量	给药方案
1	D5W(无RNAi试剂)	在第1天单次注射
2	0.5mg/kg AD05260	在第1天单次注射
3	0.5mg/kg AD05221	在第1天单次注射
4	0.5mg/kg AD05223	在第1天单次注射
5	0.5mg/kg AD05299	在第1天单次注射
6	0.5mg/kg AD05283	在第1天单次注射
7	0.5mg/kg AD05284	在第1天单次注射
8	0.5mg/kg AD05167	在第1天单次注射
9	0.5mg/kg AD05168	在第1天单次注射
10	0.5mg/kg AD05171	在第1天单次注射
11	0.5mg/kg AD05258	在第1天单次注射
12	0.5mg/kg AD05259	在第1天单次注射
13	0.5mg/kg AD05169	在第1天单次注射
14	0.5mg/kg AD05239	在第1天单次注射
15	0.5mg/kg AD05251	在第1天单次注射
16	0.5mg/kg AD05220	在第1天单次注射

[0300] APOC3 RNAi试剂各自包括在有义链的5'末端处缀合至包括三个N-乙酰基-半乳糖胺基的靶向配体(三叉配体)的修饰核苷酸,所述修饰核苷酸具有如本文双链体结构中所示的修饰序列。(对于与APOC3 RNAi试剂相关的特定修饰和结构信息,参见表4、5、6和7)。

[0301] 在实施例11中测试的APOC3 RNAi试剂包括经设计以靶向APOC3基因(即SEQ ID NO:1)上的不同位置的核苷酸序列。更具体地,组2(即APOC3 RNAi试剂AD05260)包括经设计以靶向APOC3基因的位置58的反义链序列;组3(即APOC3 RNAi试剂AD05221)包括经设计以靶向APOC3基因的位置246的反义链序列;组4-7(即APOC3 RNAi试剂AD05223、AD05299、AD05283和AD05284)包括经设计以靶向APOC3基因的位置432的反义链序列;组8-12(即APOC3 RNAi试剂AD05167、AD05168、AD05171、AD05258和AD05259)包括经设计以靶向APOC3基因的位置434的反义链序列;组13-15(即APOC3RNAi试剂AD05169、AD05239和AD05251)包括经设计以靶向APOC3基因的位置438的反义链序列;且组16(即APOC3 RNAi试剂AD05220)包括经设计以靶向APOC3基因的位置506的反义链序列。

[0302] 在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈部和肩部区域上的松弛皮肤中。各组中测试三只(3)小鼠(n=3)。在第-1天(在4小时禁食的情况下给药前采血)和第8天、第15天收集血清。对于用表现出相对高抑制活性的某些RNAi试剂给药的小鼠以及用媒介物对照给药的小鼠,在第22天和第29天收集额外血清样品。小鼠在每次收集前禁食四小时。根据制造商的推荐,在Cobas® Integra 400(Roche Diagnostics)上测量血清中的APOC3表达水平、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和总胆固醇。

[0303] 将各动物的APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平归一化。对于

归一化,将各动物在时间点的APOC3蛋白、甘油三酯、HDL、LDL和总胆固醇的水平分别除以该动物中的处理前表达水平(在该情况下,在第-1天),以测定“针对给药前归一化的”表达比率。来自实验的数据显示于下文表34至38中:

表34. 来自实施例11的针对给药前归一化的平均APOC3蛋白。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)		平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	0.854	0.102		0.866	0.140		0.881	0.079		0.857	0.140	
组 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.297	0.031		0.352	0.042		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.483	0.060		0.619	0.046		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.123	0.048		0.242	0.101		0.311	0.099		0.424	0.152	
组 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.272	0.047		0.589	0.016		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.108	0.014		0.121	0.011		0.163	0.009		0.201	0.032	
组 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.174	0.111		0.208	0.123		0.313	0.124		0.405	0.144	
组 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.466	0.093		0.656	0.286		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.146	0.046		0.452	0.098		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.191	0.088		0.199	0.095		0.419	0.070		0.548	0.087	
组 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.545	0.147		0.624	0.142		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.236	0.047		0.300	0.115		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.643	0.172		0.613	0.161		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.438	0.065		0.542	0.014		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.125	0.013		0.132	0.037		0.157	0.033		0.188	0.049	
组 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.211	0.012		0.201	0.087		0.230	0.045		0.342	0.166	

表35. 来自实施例11的针对给药前归一化的平均甘油三酯。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	0.939	0.217	0.835	0.235	0.965	0.215	1.051	0.136
组 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.259	0.085	0.324	0.124	N/A	N/A	N/A	N/A
组 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.352	0.134	0.481	0.077	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.133	0.034	0.228	0.057	0.327	0.060	0.451	0.105
组 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.352	0.134	0.481	0.086	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.130	0.022	0.150	0.026	0.245	0.056	0.286	0.023
组 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.203	0.162	0.275	0.231	0.350	0.199	0.477	0.260
组 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.318	0.126	0.483	0.330	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.188	0.014	0.330	0.010	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.183	0.092	0.282	0.150	0.423	0.124	0.549	0.138
组 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.479	0.167	0.622	0.187	N/A	N/A	N/A	N/A
组 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.294	0.015	0.360	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
组 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.728	0.253	0.561	0.163	N/A	N/A	N/A	N/A
组 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.381	0.038	0.422	0.057	N/A	N/A	N/A	N/A
组 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.110	0.032	0.092	0.019	0.134	0.051	0.186	0.072
组 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.161	0.045	0.216	0.029	0.184	0.075	0.358	0.141

表36. 来自实施例11的针对给药前归一化的平均总胆固醇。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	0.769	0.127	0.684	0.182	0.835	0.167	0.796	0.180
组 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.320	0.081	0.367	0.072	N/A	N/A	N/A	N/A
组 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.397	0.078	0.456	0.050	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.393	0.176	0.450	0.189	0.476	0.186	0.606	0.193
组 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.522	0.092	0.611	0.031	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.413	0.058	0.372	0.053	0.450	0.100	0.501	0.040
组 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.430	0.270	0.444	0.241	0.519	0.252	0.604	0.315
组 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.464	0.231	0.557	0.382	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.298	0.034	0.388	0.012	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.360	0.179	0.391	0.180	0.473	0.147	0.538	0.141
组 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.619	0.094	0.668	0.135	N/A	N/A	N/A	N/A
组 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.643	0.053	0.511	0.187	N/A	N/A	N/A	N/A
组 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.731	0.089	0.636	0.013	N/A	N/A	N/A	N/A
组 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.571	0.106	0.561	0.085	N/A	N/A	N/A	N/A
组 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.248	0.065	0.287	0.147	0.260	0.074	0.305	0.114
组 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.400	0.081	0.438	0.048	0.422	0.065	0.524	0.080



表37. 来自实施例11的针对给药前归一化的平均HDL。

组 ID	第8天			第15天			第22天			第29天		
	平均 HDL	标准偏差 (+/-)		平均 HDL	标准偏差 (+/-)		平均 HDL	标准偏差 (+/-)		平均 HDL	标准偏差 (+/-)	
组 1 (D5W)	0.825	0.119		0.893	0.217		0.912	0.179		0.886	0.262	
组 2 (0.5 mg/kg AD05260)	1.356	0.337		1.331	0.435		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 3 (0.5 mg/kg AD05221)	1.483	0.266		0.953	0.166		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 4 (0.5 mg/kg AD05223)	1.058	0.198		1.032	0.300		0.856	0.209		0.868	0.349	
组 5 (0.5 mg/kg AD05299)	1.456	0.345		1.137	0.460		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 6 (0.5 mg/kg AD05283)	2.494	0.174		2.150	0.465		1.731	0.397		1.738	0.156	
组 7 (0.5 mg/kg AD05284)	1.559	0.237		1.791	0.849		1.598	0.448		1.605	0.131	
组 8 (0.5 mg/kg AD05167)	1.239	0.287		1.310	0.108		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 9 (0.5 mg/kg AD05168)	1.666	0.551		1.425	0.251		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 10 (0.5 mg/kg AD05171)	1.514	0.286		1.435	0.248		0.941	0.005		0.827	0.111	
组 11 (0.5 mg/kg AD05258)	1.170	0.082		1.081	0.212		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 12 (0.5 mg/kg AD05259)	1.964	0.955		1.221	0.228		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 13 (0.5 mg/kg AD05169)	1.059	0.236		1.101	0.230		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 14 (0.5 mg/kg AD05239)	1.323	0.088		1.120	0.224		N/A	N/A		N/A	N/A	
组 15 (0.5 mg/kg AD05251)	1.728	0.173		2.143	0.688		1.632	0.312		1.737	0.452	
组 16 (0.5 mg/kg AD05220)	1.660	0.391		1.797	0.384		1.803	0.637		1.479	0.333	

表38. 来自实施例11的针对给药前归一化的平均LDL。

组 ID	第8天		第15天		第22天		第29天	
	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)	平均 LDL	标准偏差 (+/-)
组 1 (D5W)	0.699	0.129	0.621	0.201	0.778	0.259	0.646	0.216
组 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.398	0.108	0.317	0.046	N/A	N/A	N/A	N/A
组 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.441	0.024	0.422	0.013	N/A	N/A	N/A	N/A
组 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.441	0.280	0.437	0.219	0.514	0.264	0.589	0.219
组 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.504	0.160	0.577	0.100	N/A	N/A	N/A	N/A
组 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.464	0.122	0.428	0.173	0.551	0.277	0.595	0.195
组 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.394	0.258	0.404	0.179	0.398	0.214	0.471	0.290
组 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.572	0.306	0.678	0.536	N/A	N/A	N/A	N/A
组 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.329	0.067	0.374	0.017	N/A	N/A	N/A	N/A
组 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.303	0.186	0.280	0.134	0.401	0.113	0.429	0.180
组 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.669	0.105	0.702	0.140	N/A	N/A	N/A	N/A
组 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.588	0.208	0.407	0.211	N/A	N/A	N/A	N/A
组 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.626	0.116	0.672	0.057	N/A	N/A	N/A	N/A
组 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.473	0.138	0.488	0.124	N/A	N/A	N/A	N/A
组 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.254	0.147	0.344	0.257	0.234	0.063	0.306	0.166
组 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.364	0.043	0.439	0.045	0.461	0.157	0.455	0.101

[0304] 实施例12.APOC3 RNAi试剂于食蟹猴中的体内测试。

[0305] 在食蟹猕猴中评估APOC3 RNAi试剂。在第1天,向食蟹猕猴(cynomolgus macaque, Macaca fascicularis)灵长类动物(在本文中也称为“猕猴(cynos)”)施用以下的单次皮下注射:0.3mL/kg (根据动物质量,近似2-3mL体积) 含有3.0mg/kg APOC3 RNAi试剂AD05876的盐水制剂。APOC3 RNAi试剂AD05876包括修饰的核苷酸以及与有义链的5'末端缀合的三叉N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体((NAG37)s),如表4、5、6和7中所示。

[0306] 测试两(2)只猕猴(n=2)。在第-8天(给药前)、第29天和第50天,获取肝脏活检样

品。对于所述猴之一,在第15天获取额外肝脏活检样品。在每次活检收集当日,麻醉猕猴且进行超声波引导的肝脏活检,以提取两个或三个大小为近似1mm x 4mm的肝脏组织样品。然后将活检样品均质化,且通过RT-qPCR测量猕猴肝脏中的APOC3 mRNA水平。然后使所得值针对给药前(在该情况下,在第-8天)APOC3 mRNA测量值归一化。所得mRNA数据反映在下表39和40中:

表39. 来自Cyno#1 (cy0713) 的实施例12的针对给药前归一化的APOC3 mRNA水平。

第 29 天			第 50 天		
相对 APOC3 mRNA 表达	低误差	高误差	相对 APOC3 mRNA 表达	低误差	高误差
0.125	0.003	0.003	0.167	0.002	0.002

[0307] 表40. 来自Cyno#2 (cy0716) 的实施例12的针对给药前归一化的APOC3 mRNA水平。

第 15 天			第 29 天		
相对 APOC3 mRNA 表达	低误差	高误差	相对 APOC3 mRNA 表达	低误差	高误差
0.250	0.007	0.007	0.112	0.005	0.00
第 50 天					
相对 APOC3 mRNA 表达	低误差	高误差			
0.239	0.003	0.003			

[0308] 在所有测量时间点,相比于处理前测量值,用AD05876给药的两只食猕猴均显示肝脏特异性的APOC3 mRNA的显著减少。在第29天,例如,与给药前水平相比,第一猕猴具有近似87.5% (0.125) 的APOC3 mRNA减少,而第二猕猴具有近似88.8% (0.112) 的减少。

[0309] 实施例13.POC3 RNAi试剂于喂食高果糖玉米糖浆 (HFCS) 膳食的恒河猴中的体内测试。

[0310] 在喂食高果糖玉米糖浆 (HFCS) 膳食的恒河猴中进一步评估APOC3 RNAi试剂AD05876。在给药前,用HFCS膳食喂养恒河猴37天。已知这些动物在喂食HFCS膳食时血浆甘油三酯增加至大于180mg/dL。在第1天以及在第29天再次,向四 (4) 只恒河猴施用含有配制于盐水中的4.0mg/kg APOC3 RNAi试剂AD05876的皮下注射 (n=4)。向另外两只恒河猴施用正常盐水对照。APOC3 RNAi试剂AD05876含有修饰的核苷酸且包括与有义链的5'末端缀合的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体,如表4、5、6和7中所示。

[0311] 抽取喂食和禁食血液样品用于分析,并在第-8天 (给药前)、第8天和第15天分析禁食血清样品。在每次收集前使猴禁食过夜。根据制造商的推荐,通过ELISA测定法 (R&D Systems) 测量血清中的APOC3蛋白水平。根据制造商的推荐,在Cobas® Integra 400 (RocheDiagnostics) 上测量血清中的甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL) 和低密度脂蛋白 (LDL)。

[0312] 将各动物的APOC3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平归一化。对于归一化,将各动物在时间点的APOC3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平分别除以该动物中的处理前表达水平 (在该情况下,在第-8天),以测定“针对处理前归一化的”表达比率。

[0313] 来自该实施例中所述的研究的数据显示于下表41-45中:

表 41. 来自实施例 13 的针对治疗前归一化的平均 APOC3 蛋白(禁食)

组 ID	第 8 天		第 15 天		第 21 天		第 29 天		第 36 天	
	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)	平均 APOC3	标准偏差 (+/-)
组 1(盐水对照)	0.921	0.007	0.902	0.009	0.922	0.026	0.905	0.025	0.922	0.006
组 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.509	0.150	0.388	0.159	0.347	0.114	0.358	0.086	0.335	0.100

表 42. 来自实施例 13 的针对治疗前归一化的平均 TG(禁食)

组 ID	第 8 天		第 15 天		第 21 天		第 29 天		第 36 天	
	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)	平均 TG	标准偏差 (+/-)
组 1(盐水对照)	0.743	0.055	0.717	0.054	1.017	0.155	0.758	0.263	0.659	0.111
组 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.599	0.338	0.433	0.286	0.395	0.247	0.435	0.212	0.408	0.269

表 43. 来自实施例 13 的针对治疗前归一化的平均总胆固醇(禁食)

组 ID	第 8 天		第 15 天		第 21 天		第 29 天		第 36 天	
	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)
组 1(盐水对照)	0.972	0.050	0.944	0.079	0.957	0.018	0.882	0.021	0.894	0.038
组 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.860	0.177	0.826	0.1119	0.825	0.084	0.780	0.162	0.751	0.203

表 44. 来自实施例 13 的针对治疗前归一化的平均 HDL(禁食)

组 ID	第 8 天		第 15 天		第 21 天		第 29 天		第 36 天	
	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均总胆固醇	标准偏差 (+/-)

组 1(盐水对照)	1.082	0.098	1.071	0.111	1.003	0.158	1.025	0.131	1.027	0.071
组 2 (4.0 mg/kg AD05876)	1.370	0.267	1.445	0.479	1.465	0.537	1.316	0.294	1.370	0.425

表 45. 来自实施例 13 的针对治疗前归一化的平均 LDL(禁食)

组 ID	第 8 天		第 15 天		第 21 天		第 29 天		第 36 天	
	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)	平均 总胆固醇	标准偏差 (+/-)
组 1(盐水对照)	0.892	0.060	0.928	0.046	0.823	0.034	0.804	0.076	0.804	0.172
组 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.777	0.129	0.856	0.136	0.842	0.186	0.755	0.144	0.716	0.228

[0314] 在各测量时间点内,与处理前测量值相比,用4.0mg/kg剂量水平的AD05876给药的恒河猴显示APOC3蛋白的减少。此外,还显示甘油三酯水平和总胆固醇水平两者的实质减少。例如,在一只动物中,在第22天甘油三酯减少近似89%,且如上表42中所示,在第22天平

均甘油三酯水平减少近似60% (0.395)。另外,在第22天,平均HDL水平增加近似47% (参见表44(1.465)),其中一只动物具有2.2倍的HDL水平增加。

**[0315] 其他实施方案**

应当理解的是,尽管本发明已经结合其详述进行了描述,但是前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,所述本发明的范围由所附权利要求的范围所定义。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围之内。



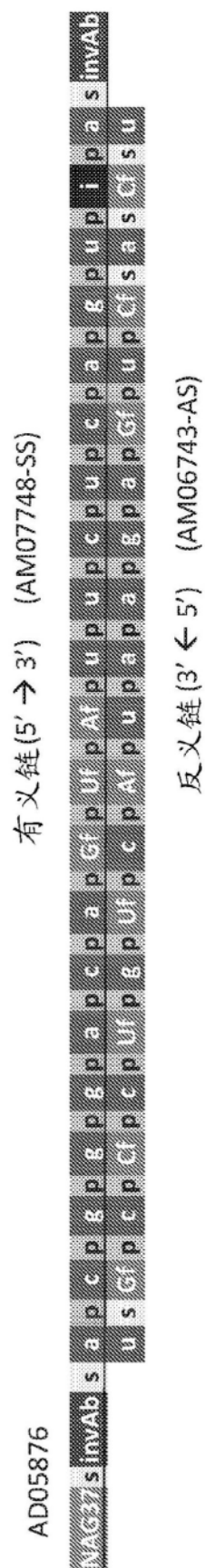


图1B



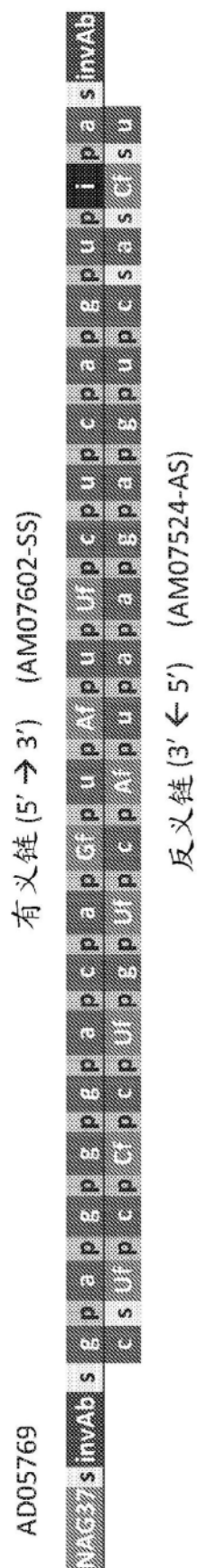


图1C

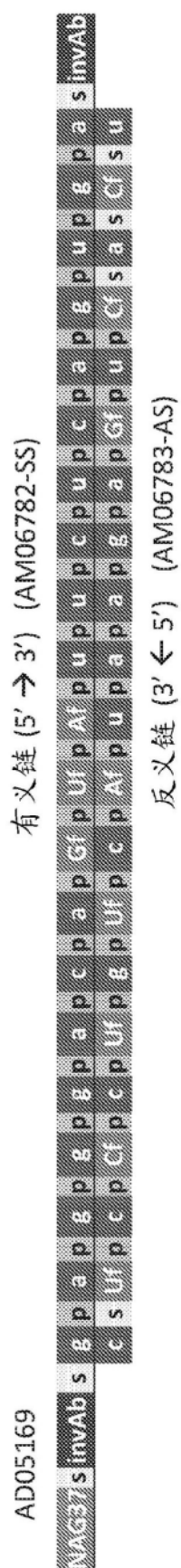


图1D

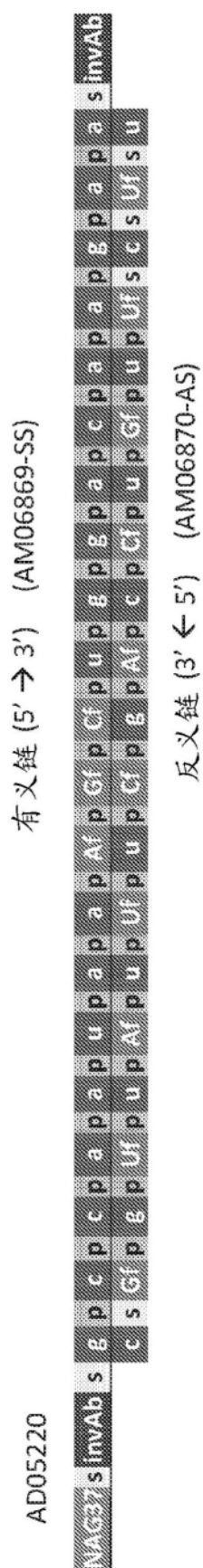


图1E



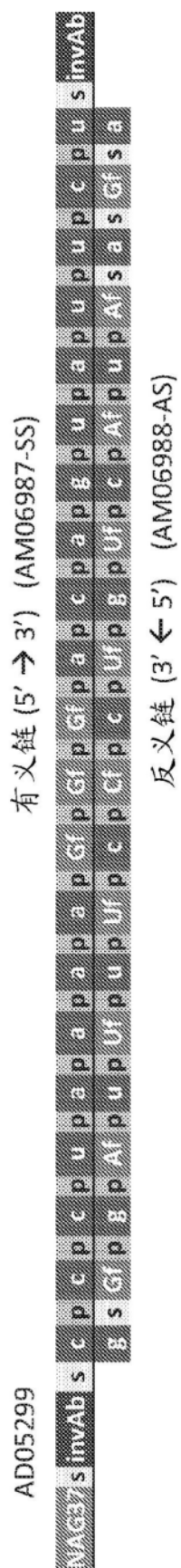


图1G

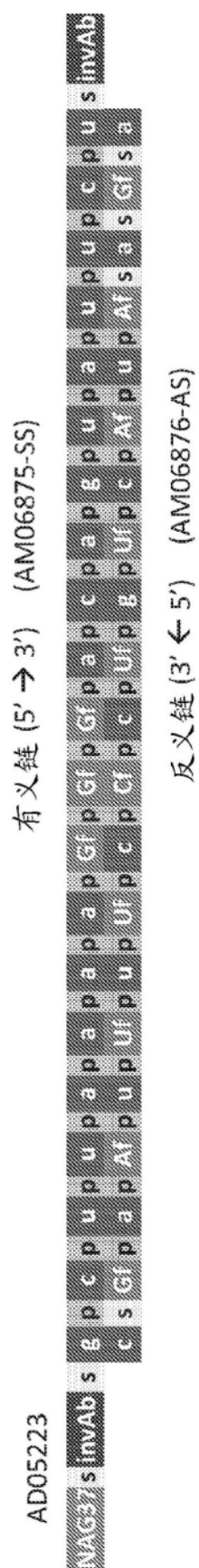
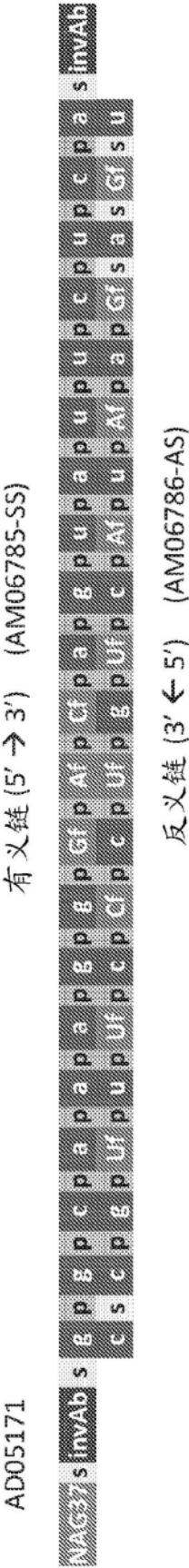


图1H



反义链 (3' ← 5') (AM06786-AS)

g

c

s

p

g

p

c

p

c

p

a

p

a

p

a

p

u

p

p

u

f

p

c

p

c

p

c

p

g

p

g

p

c

p

f

p

g

p

c

p

f

p

a

p

p

u

p

a

p

p

u

p

p

c

p

g

p

c

p

u

p

c

p

c

p

a

p

c

p

a

p

s

invAb

图1I

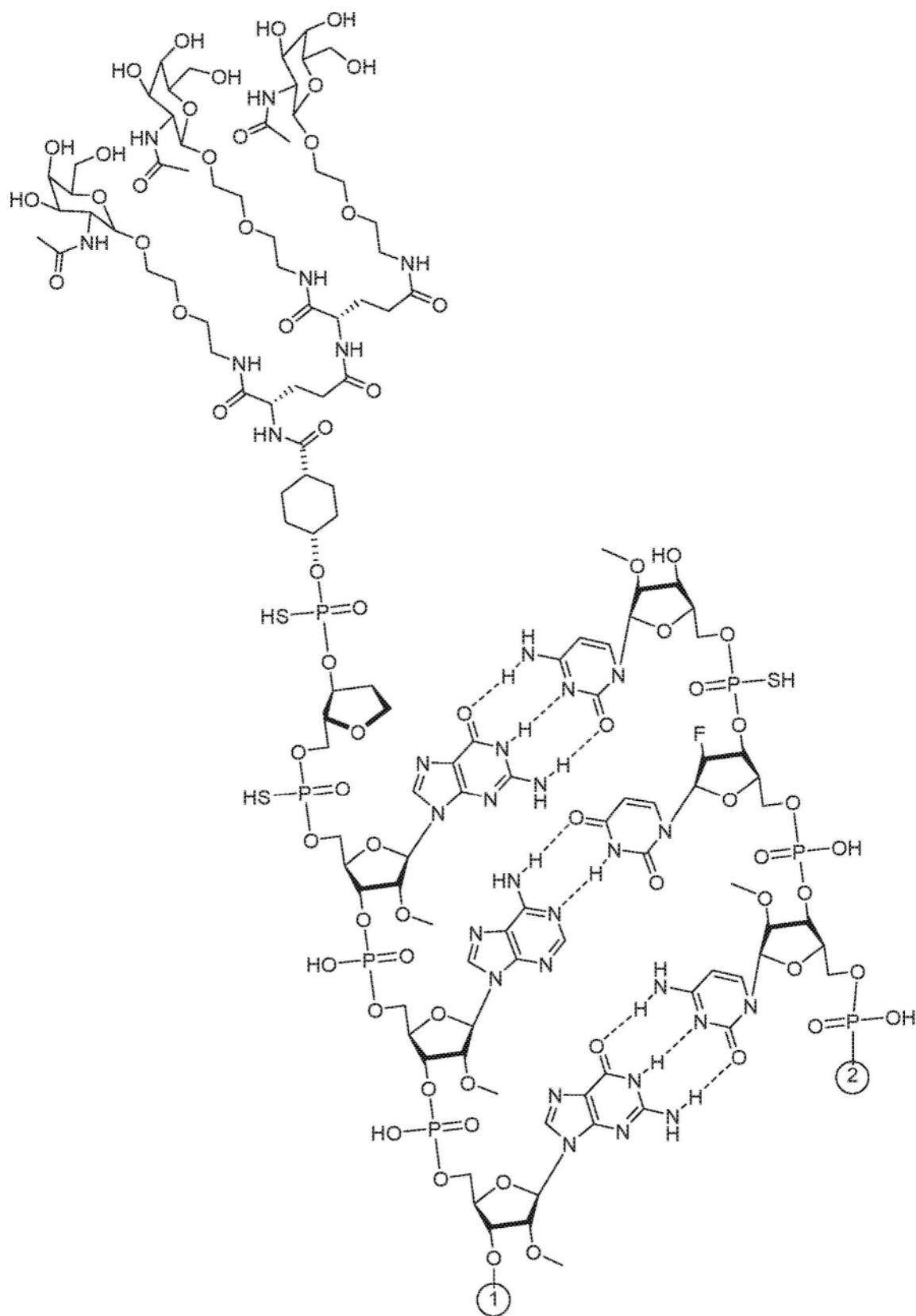


图2A



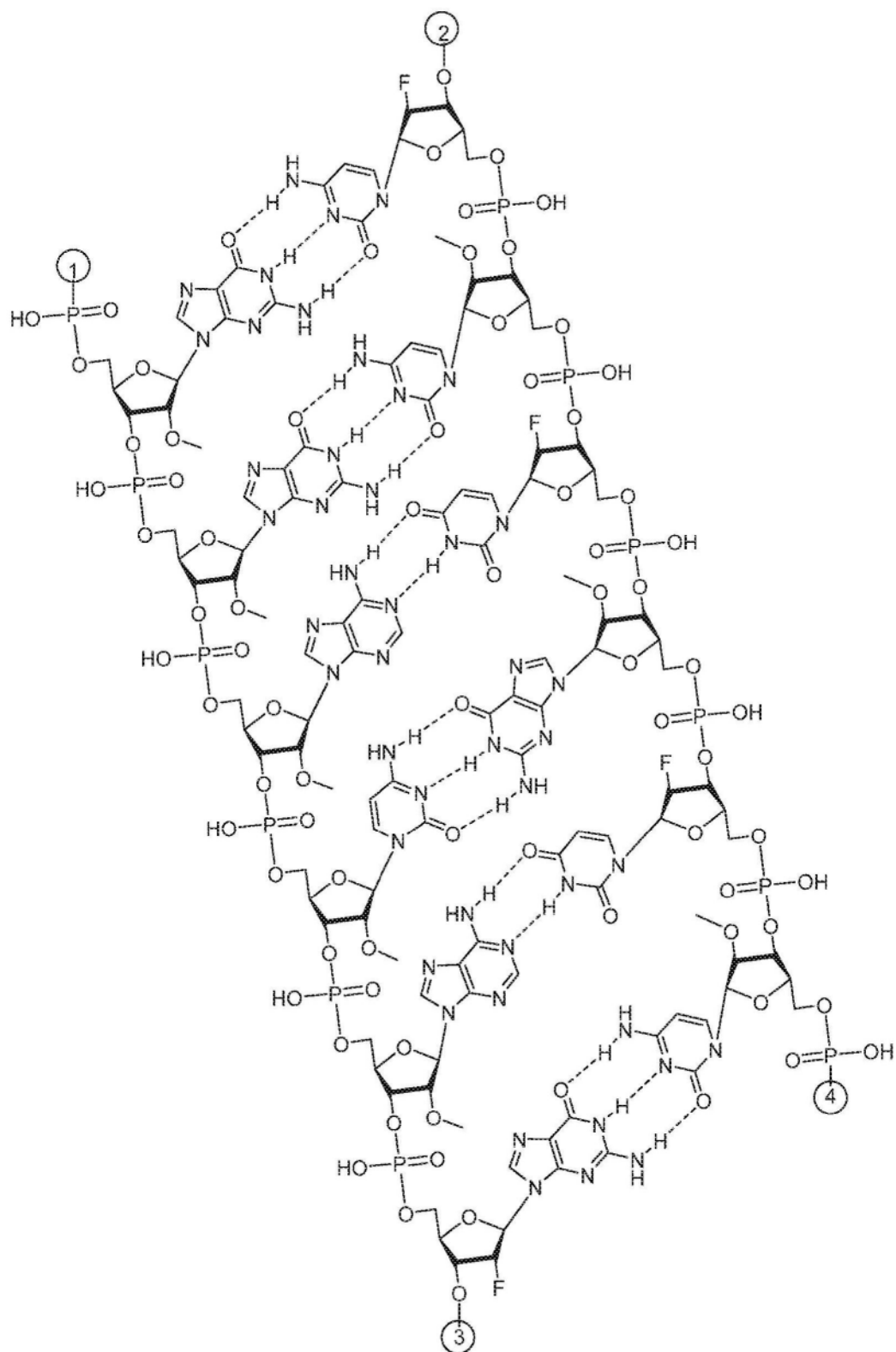


图2B

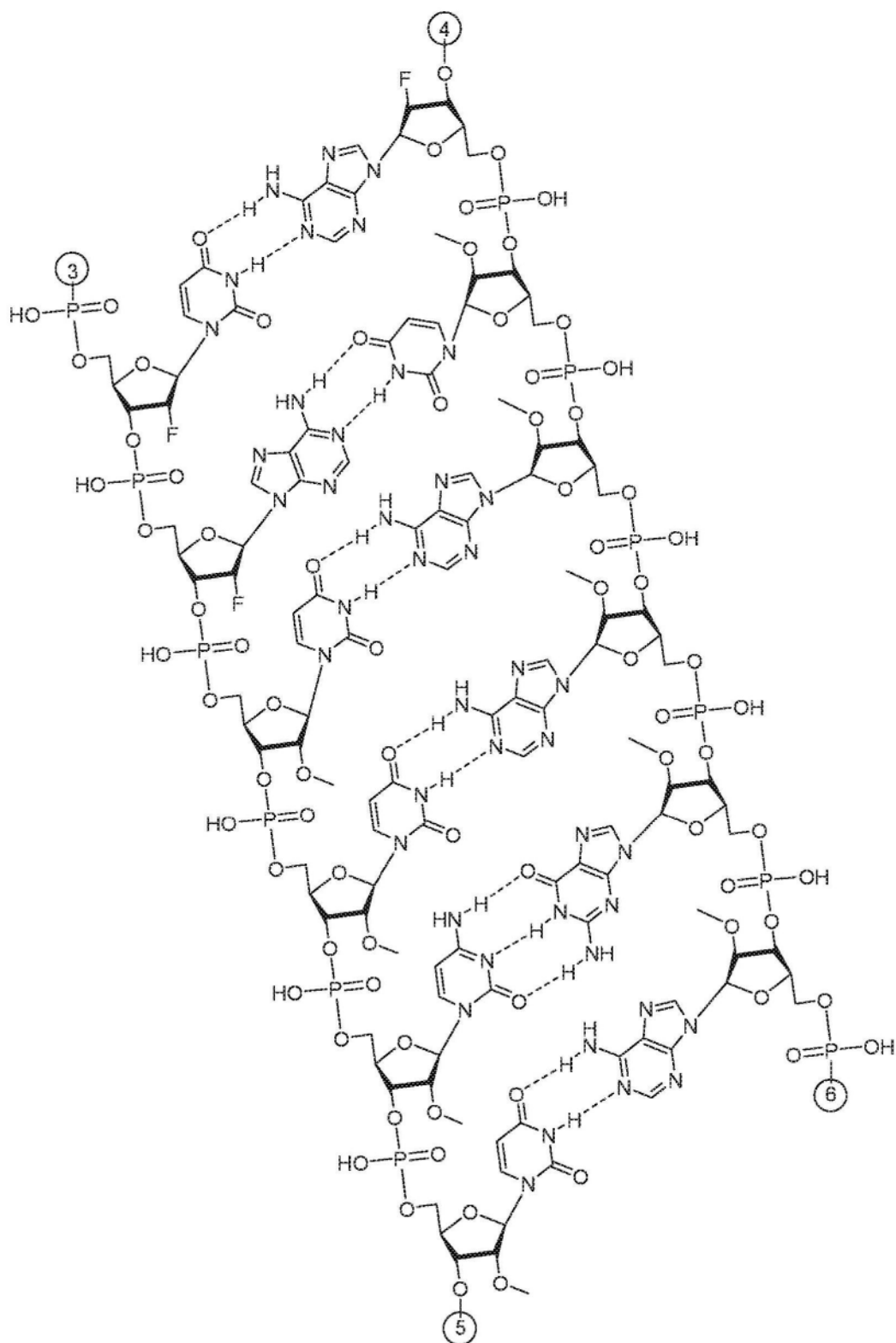


图2C

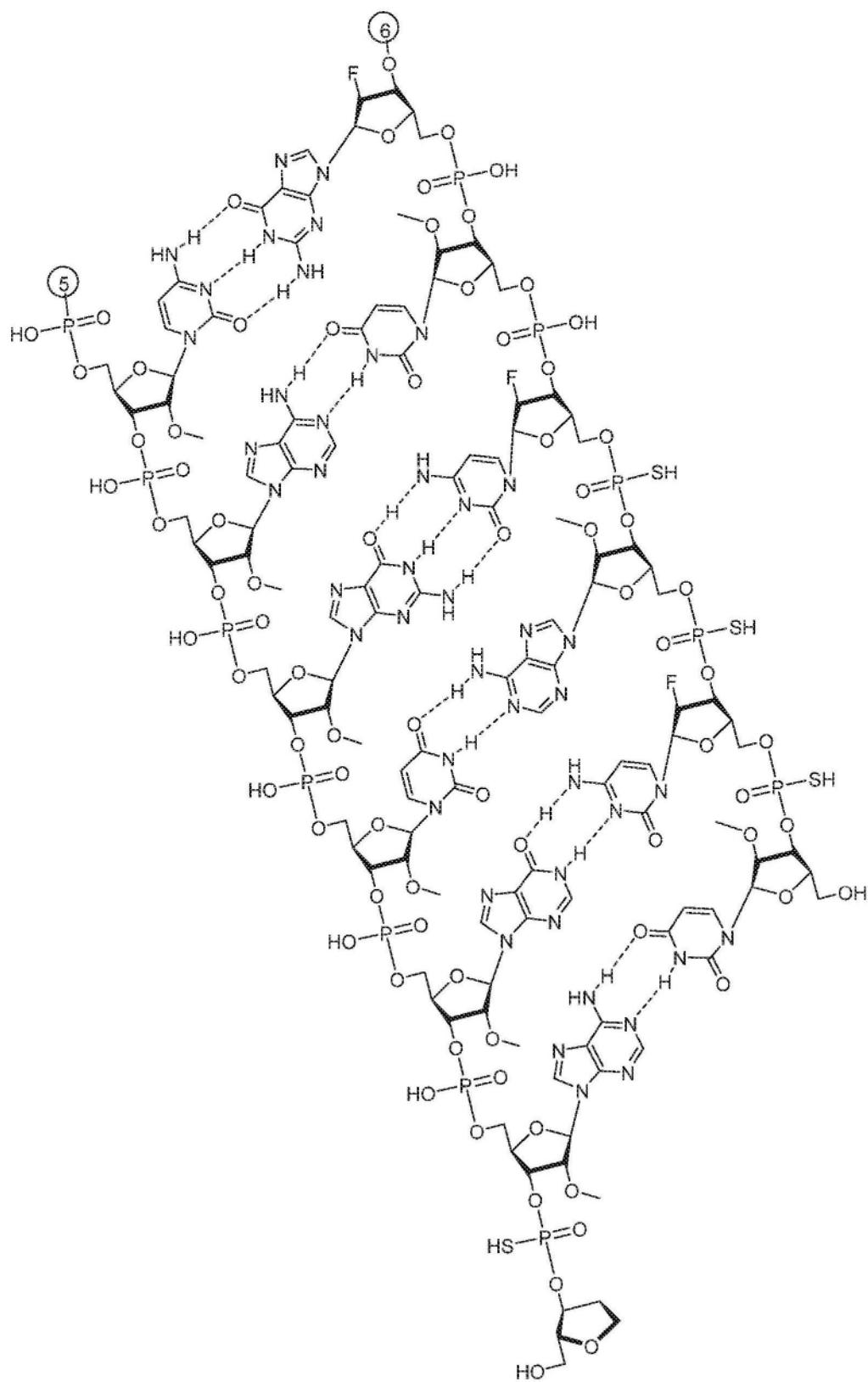


图2D

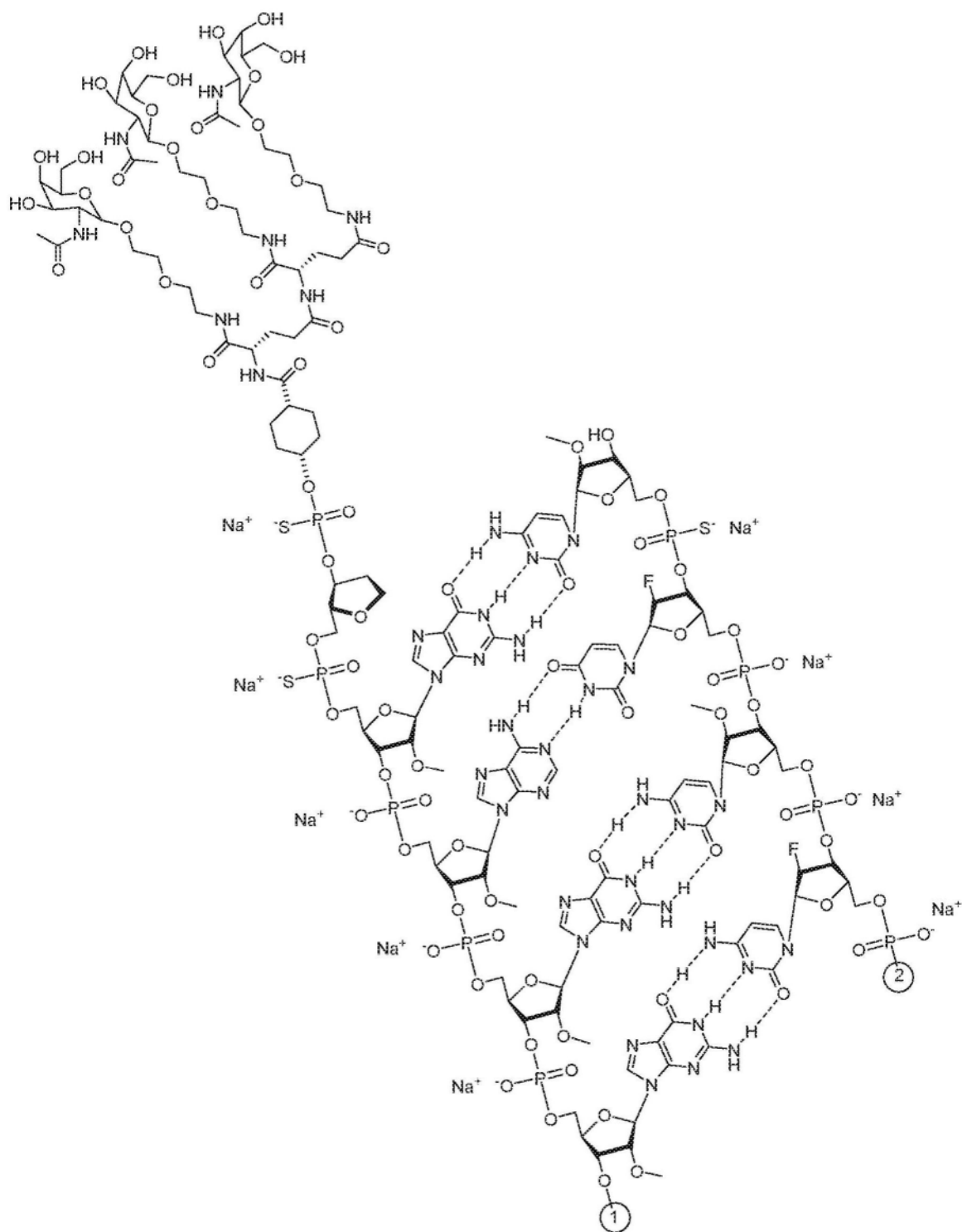


图3A

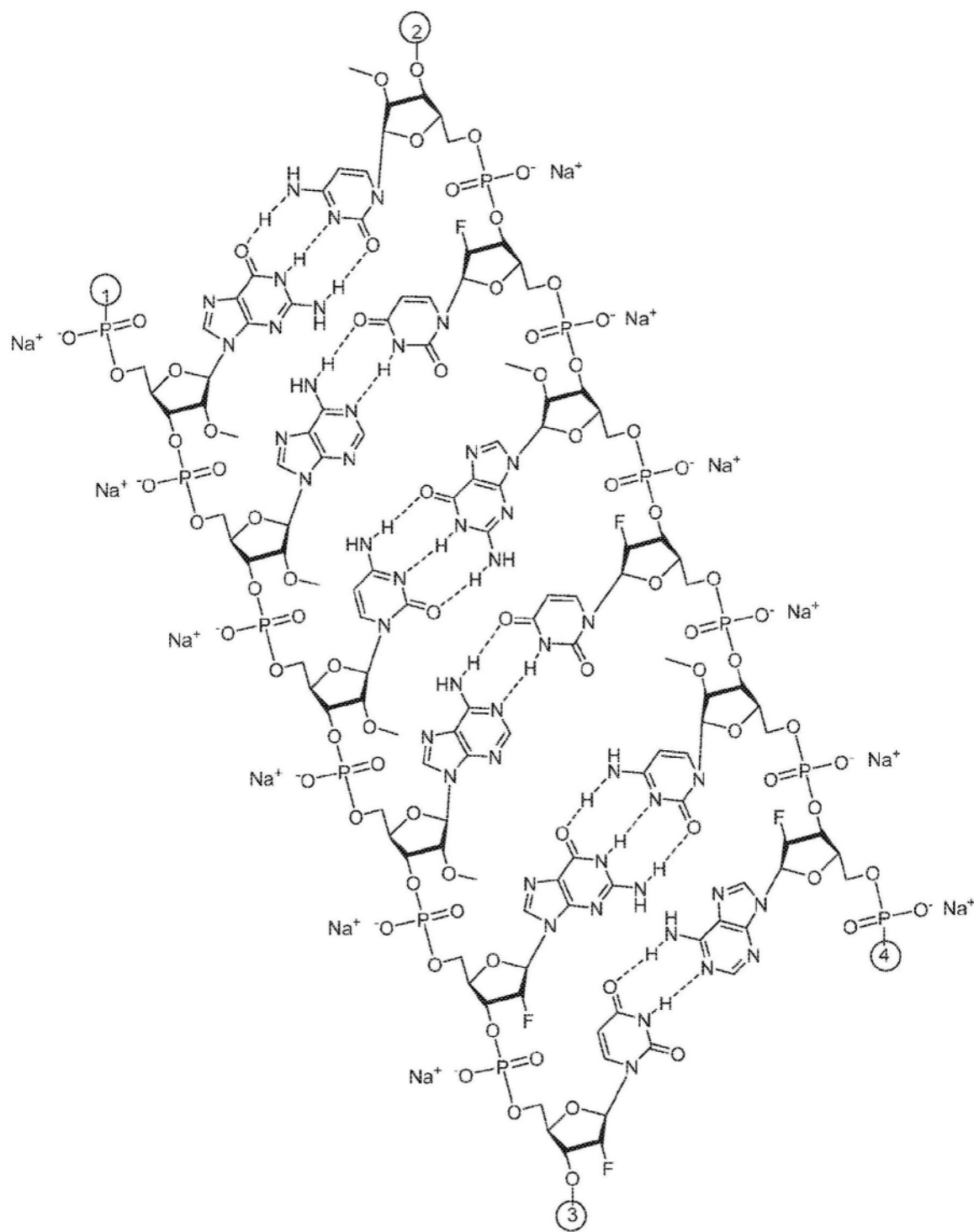


图3B

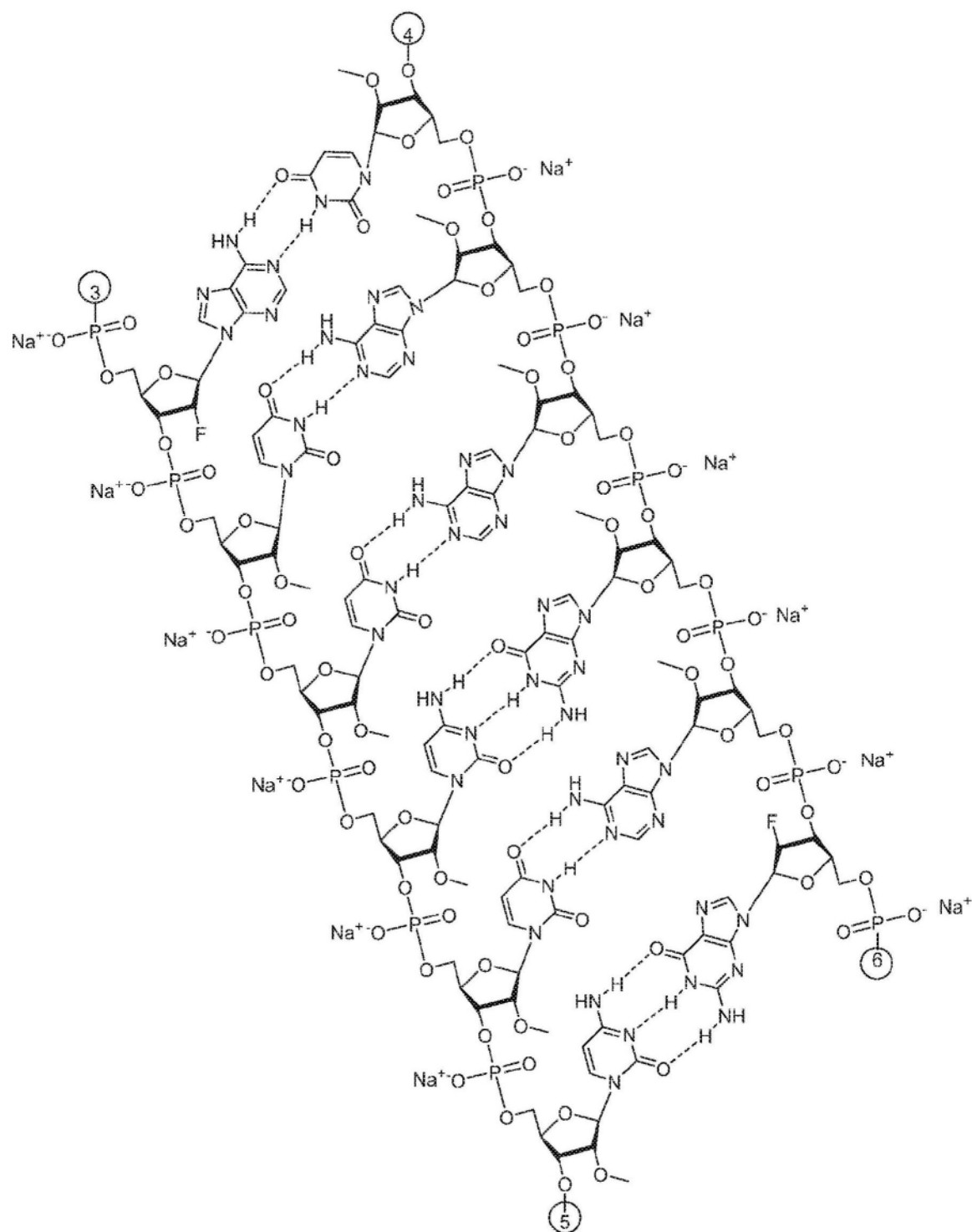


图3C

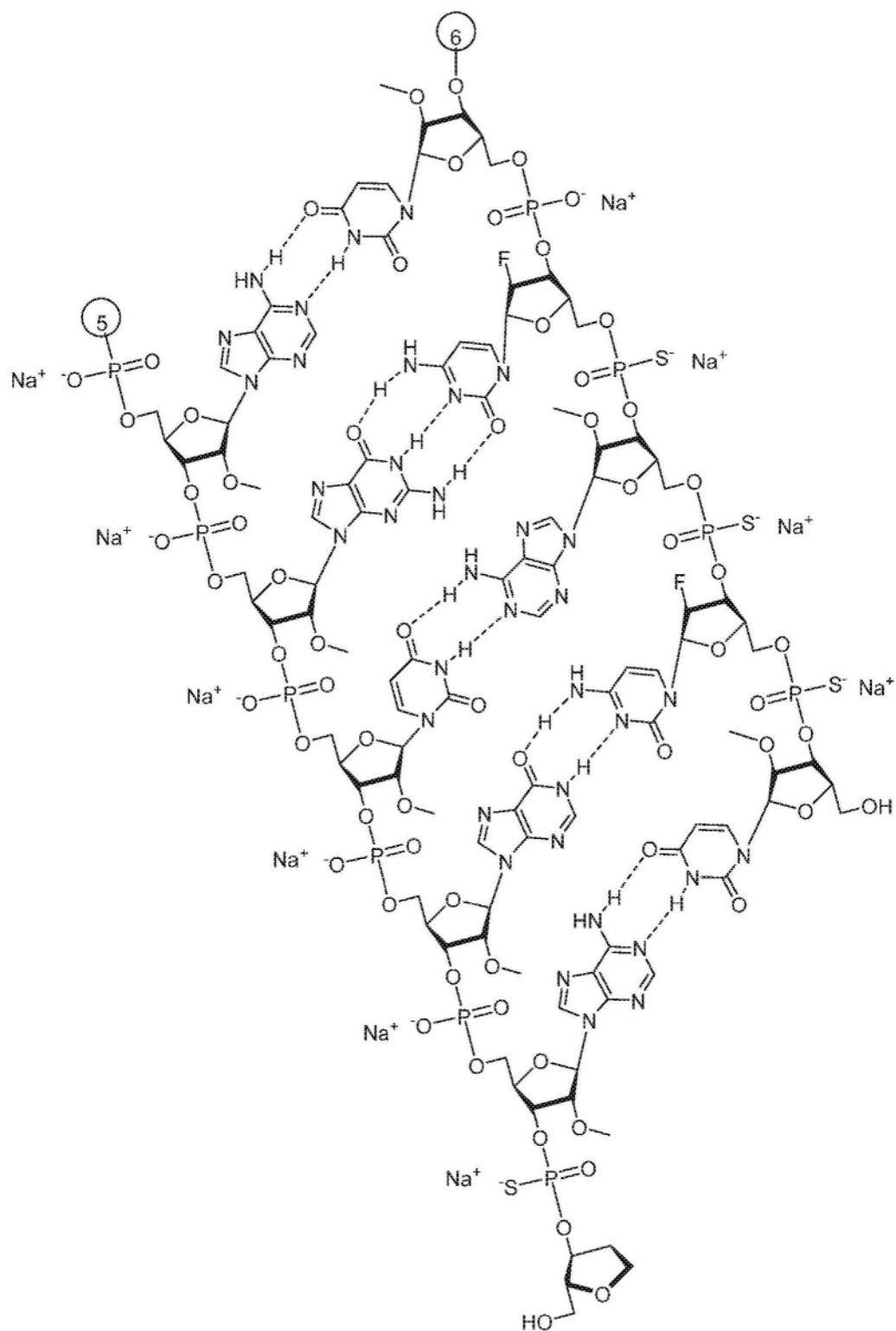


图3D

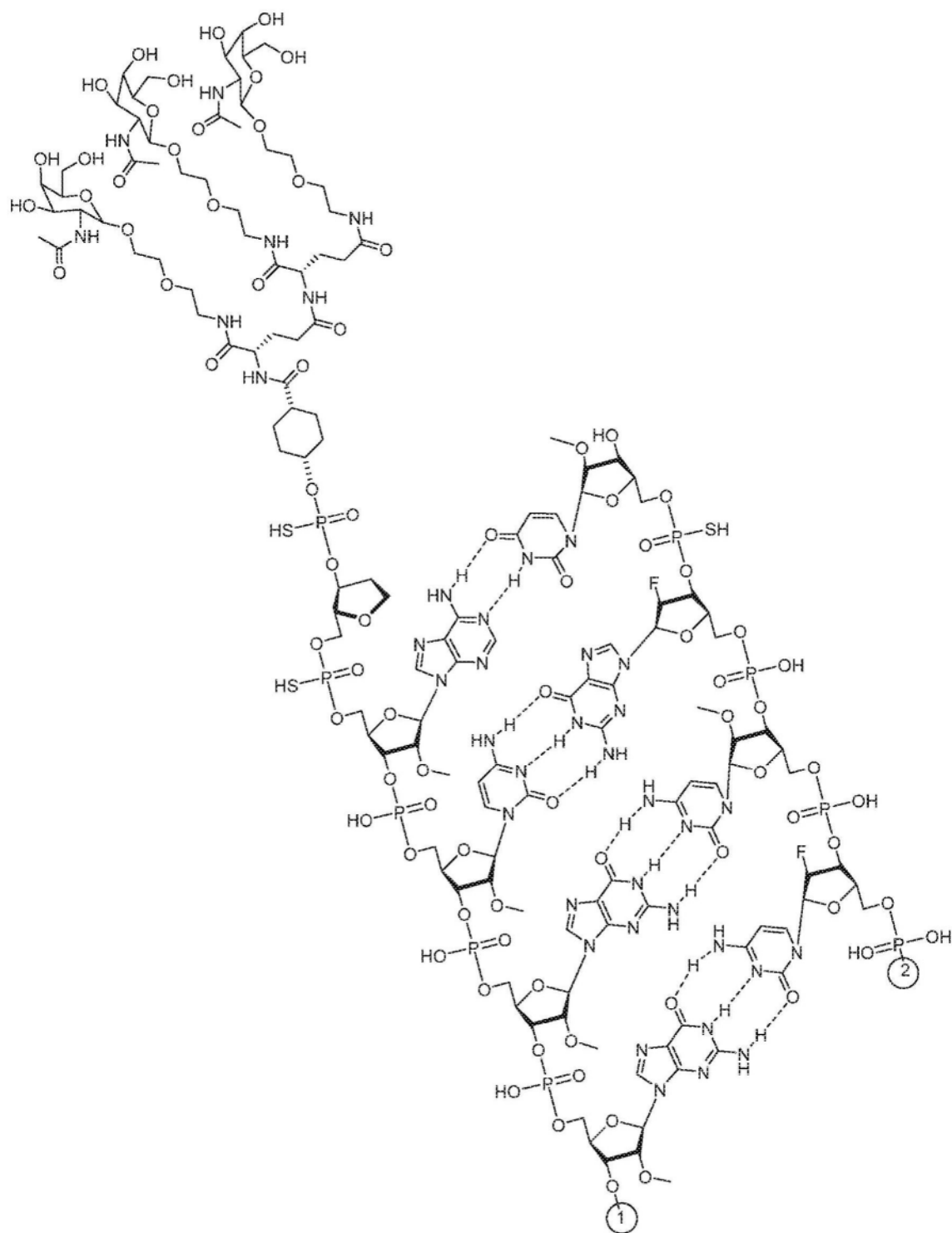


图4A



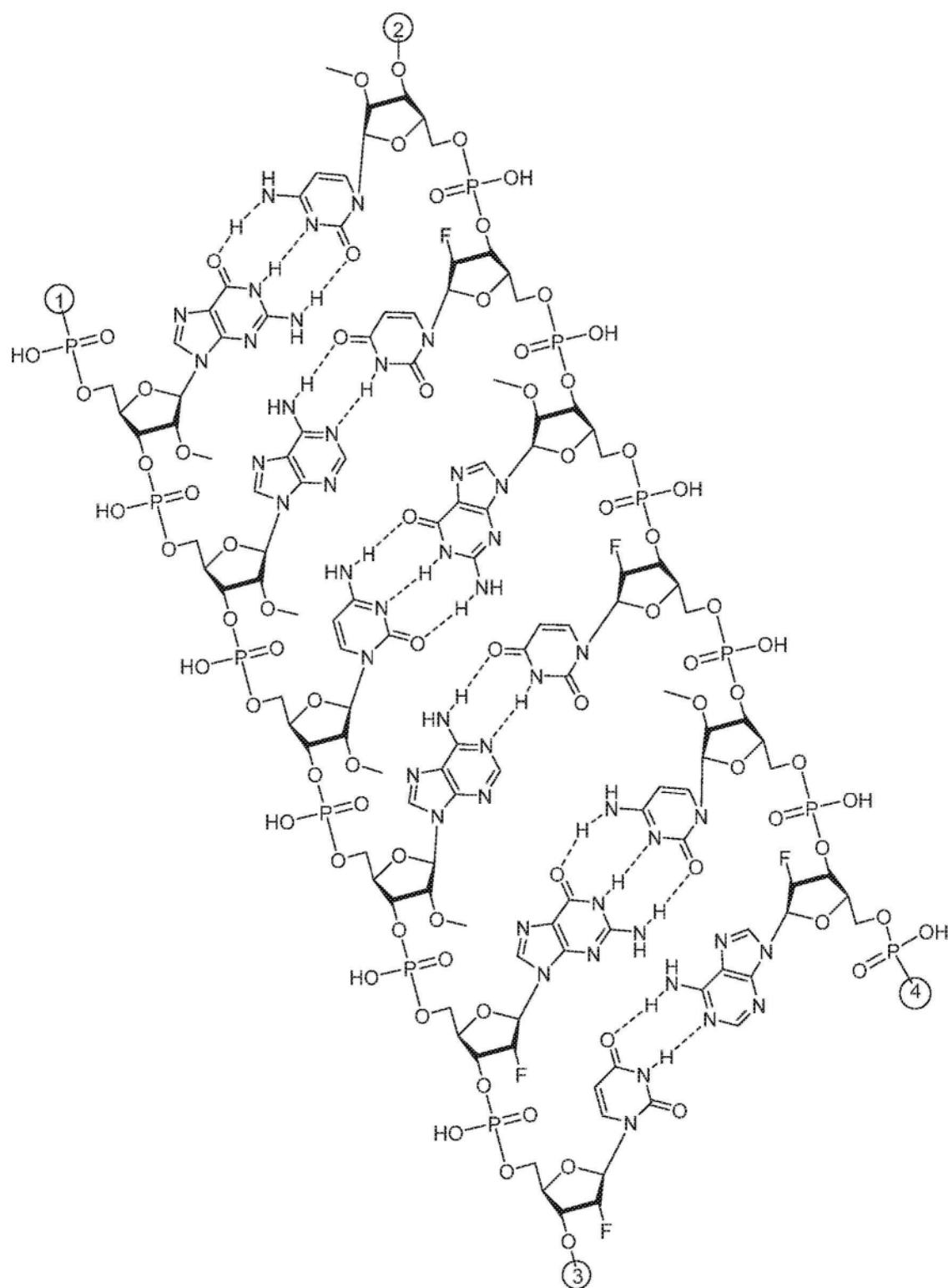


图4B

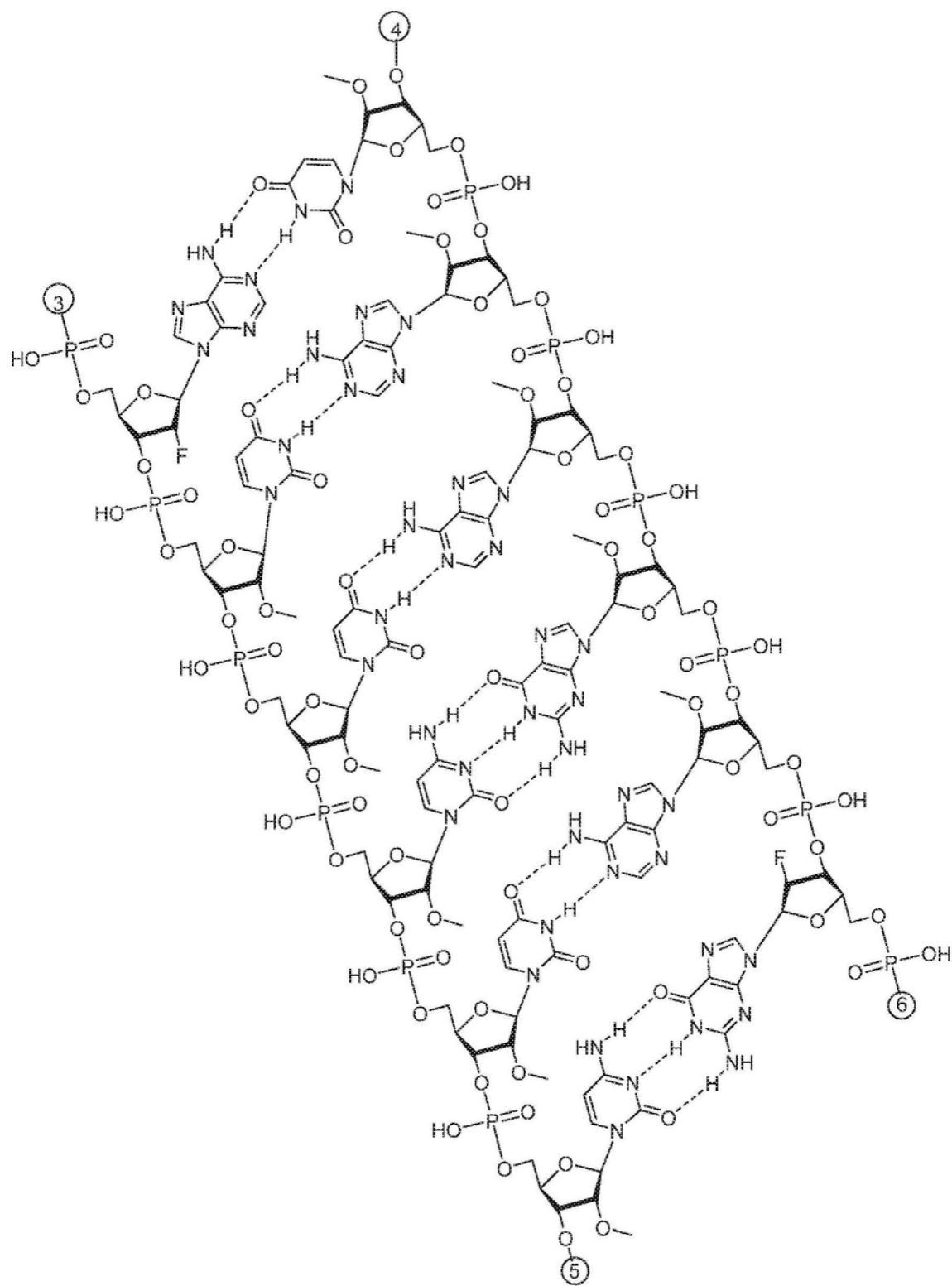


图4C

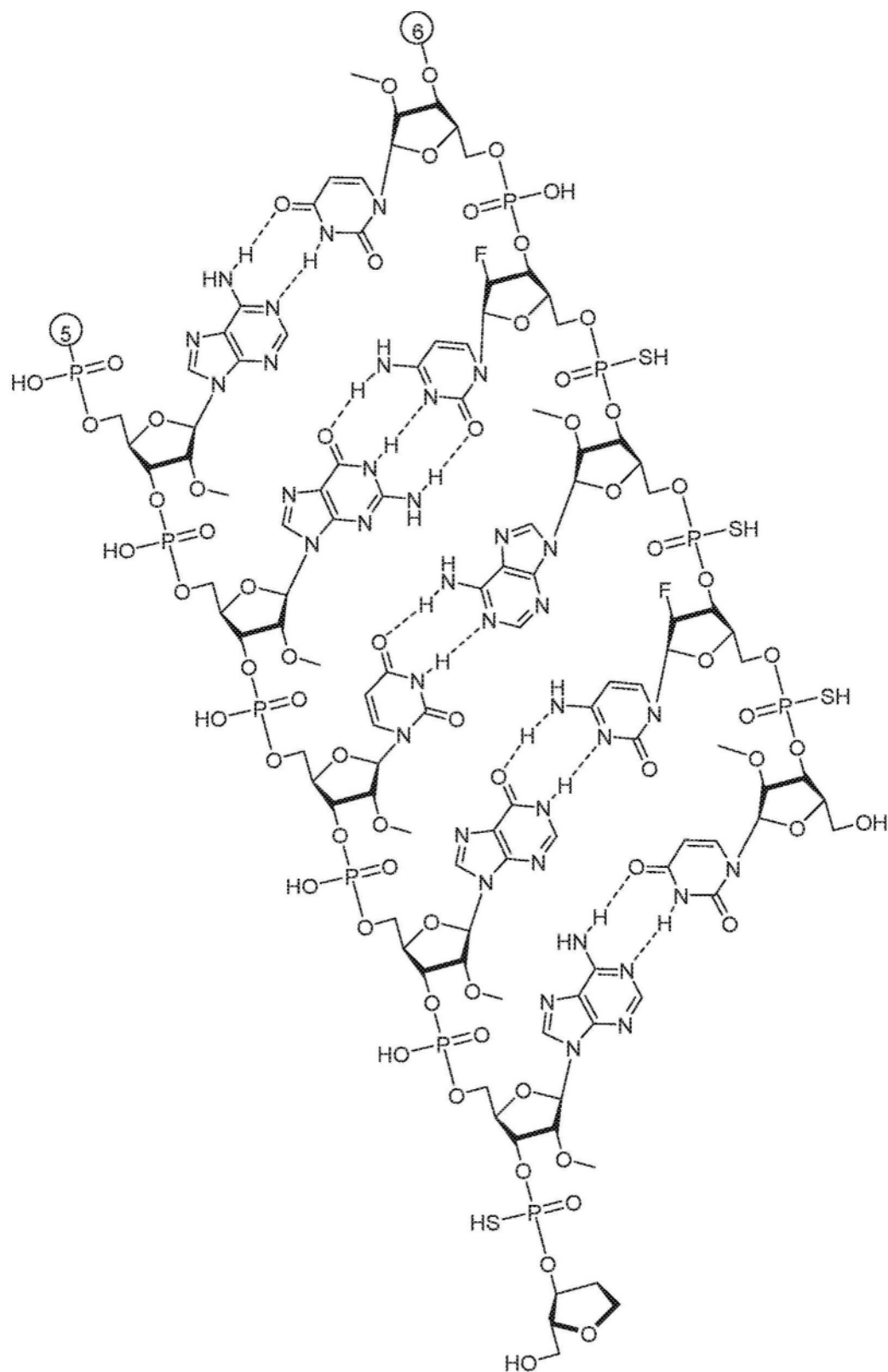


图4D

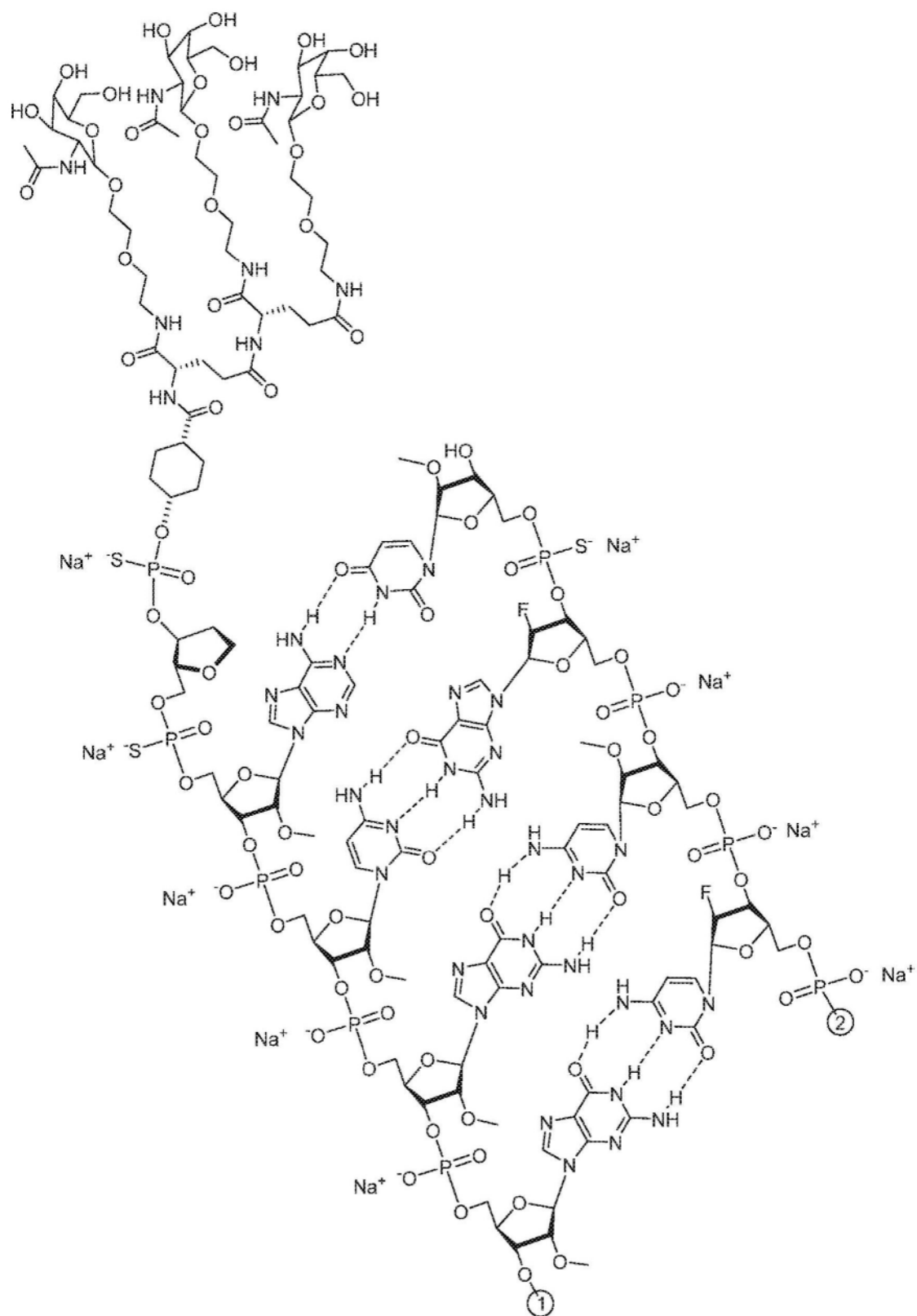


图5A

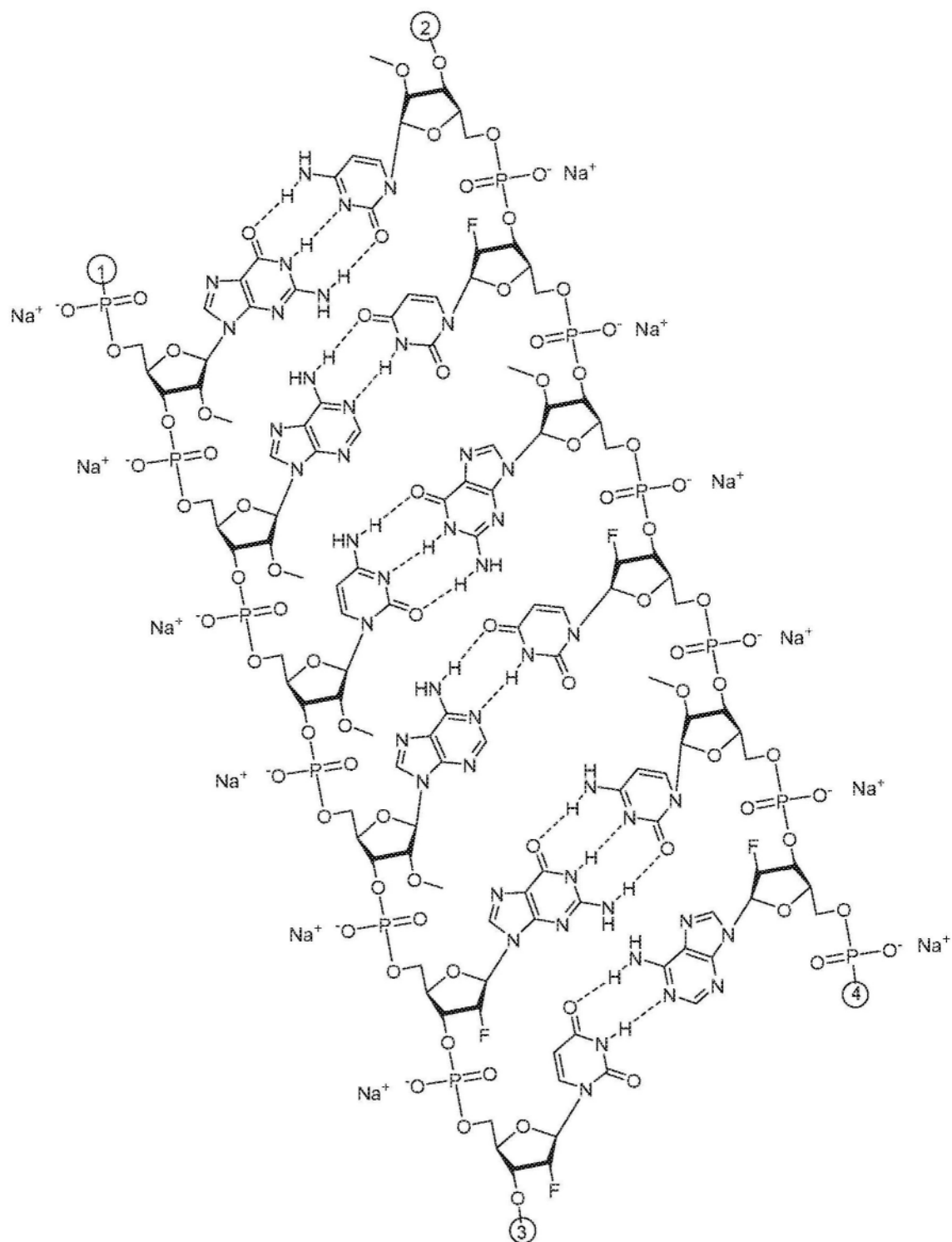


图5B

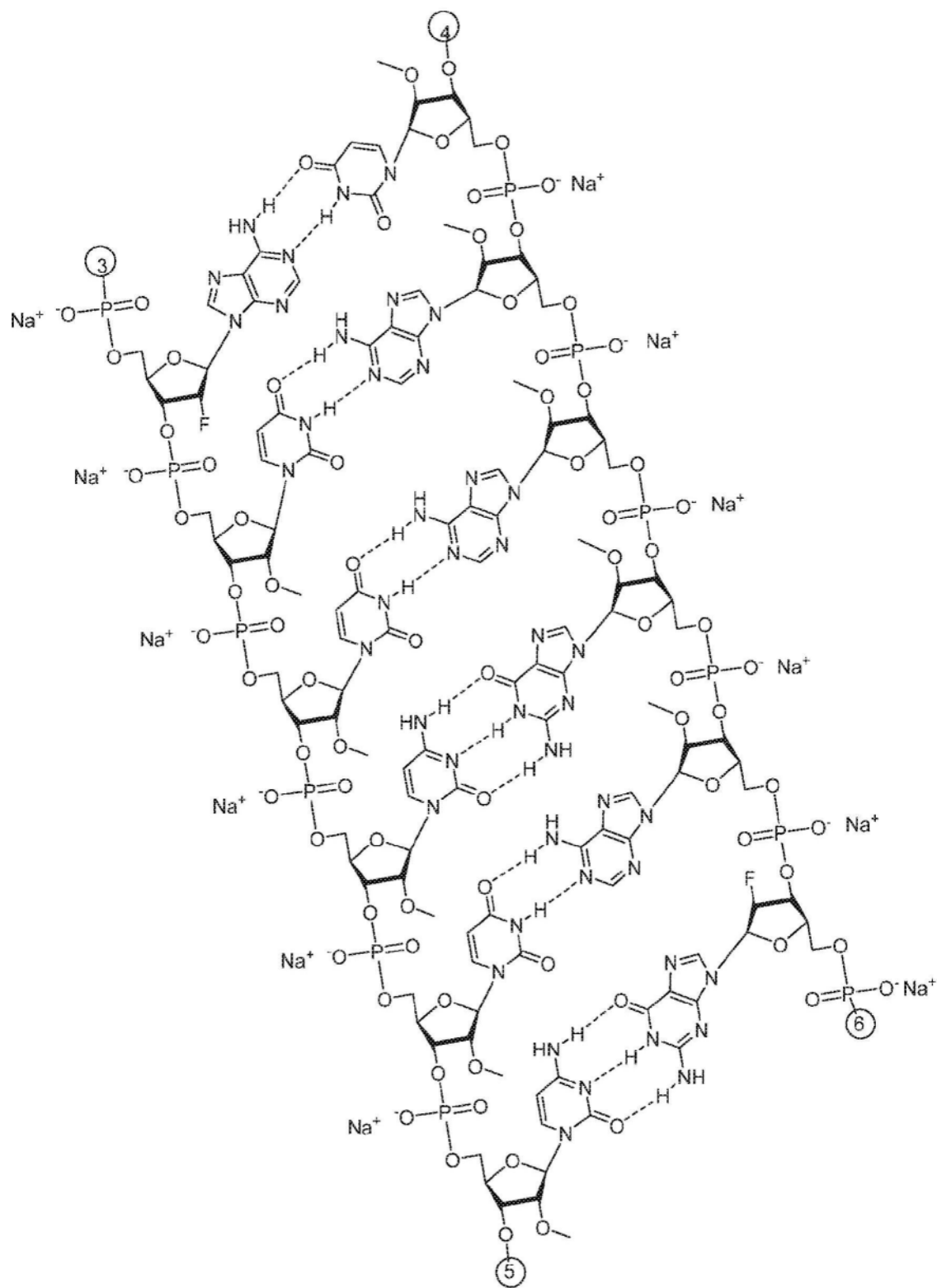


图5C

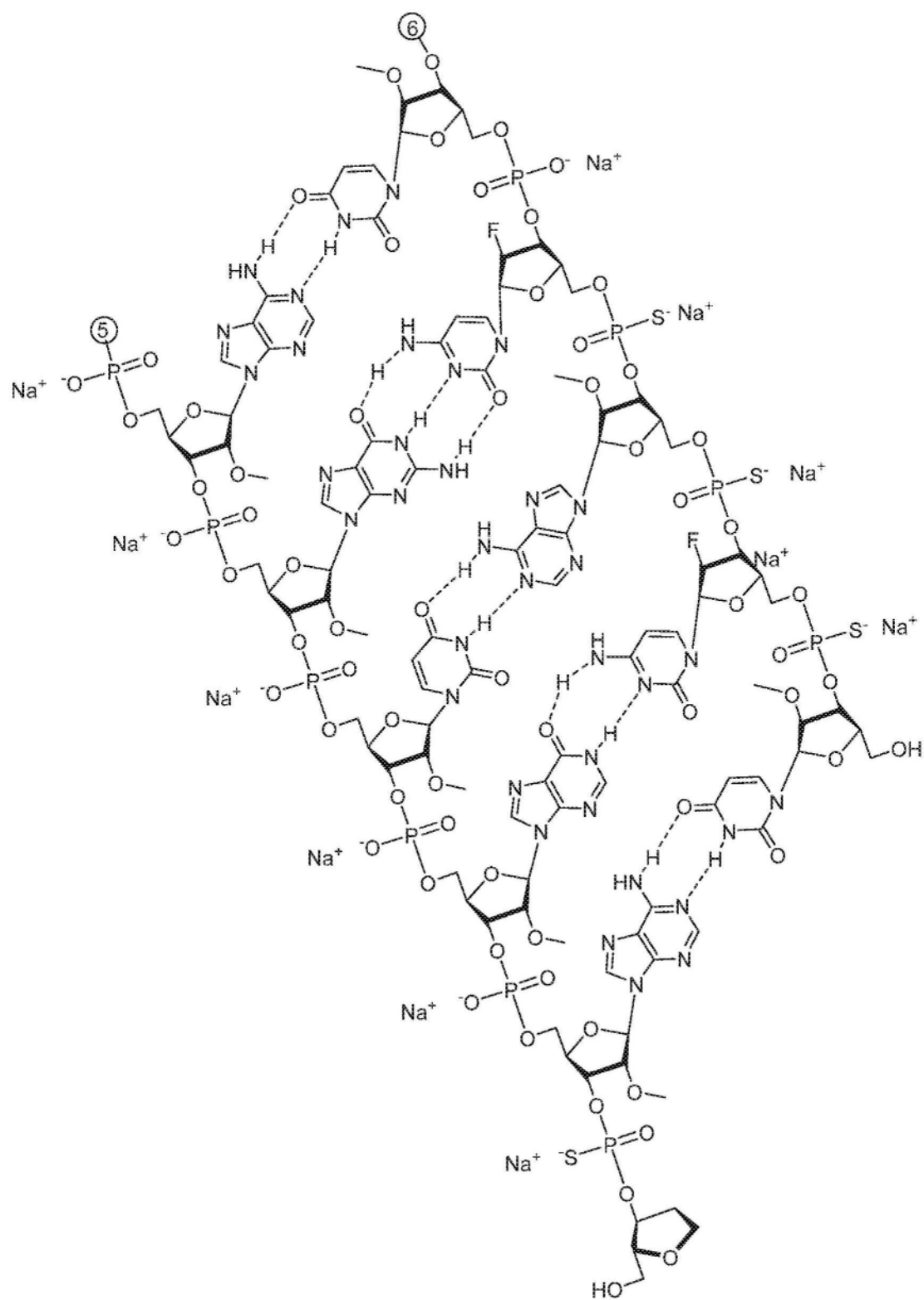


图5D

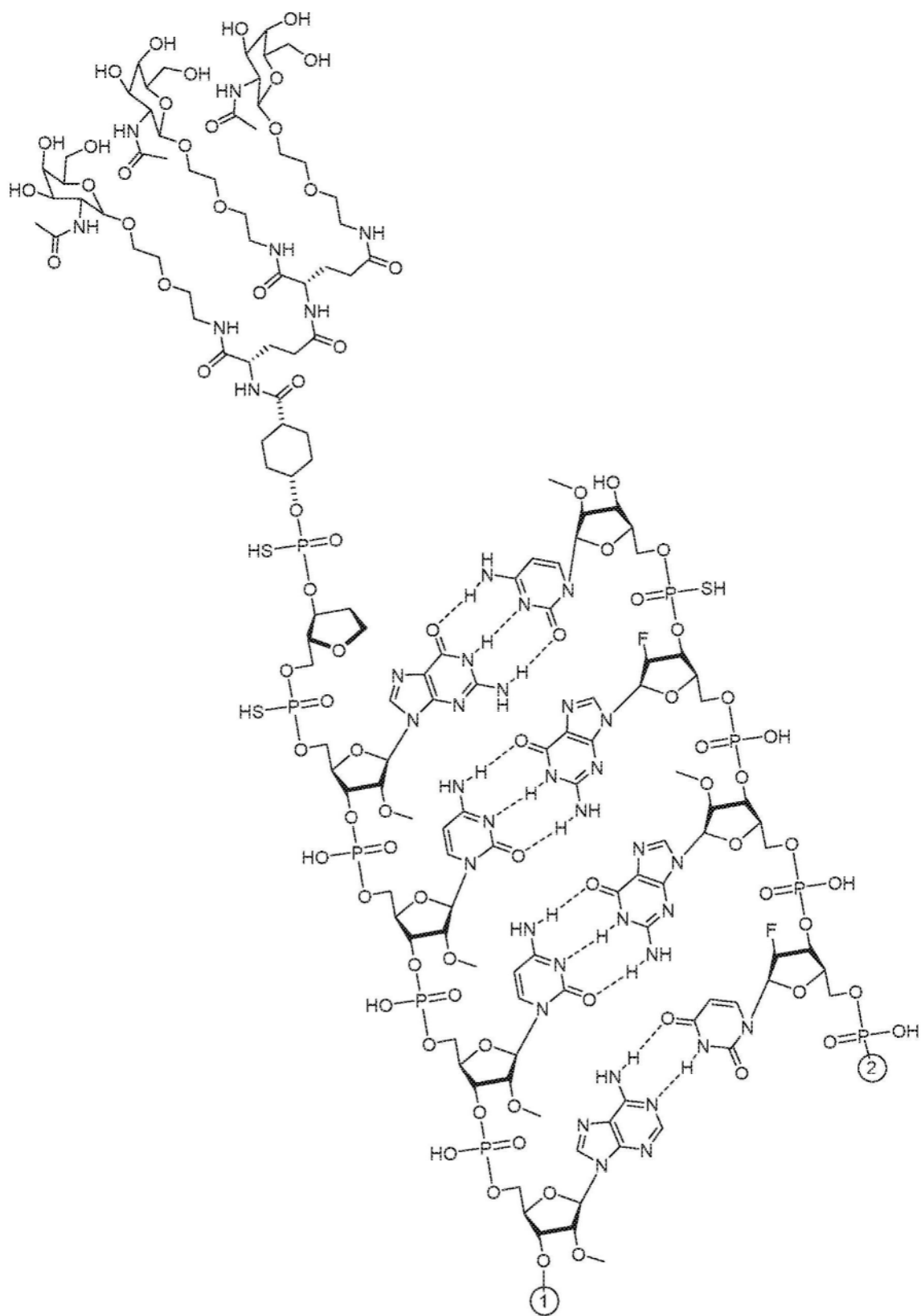


图6A



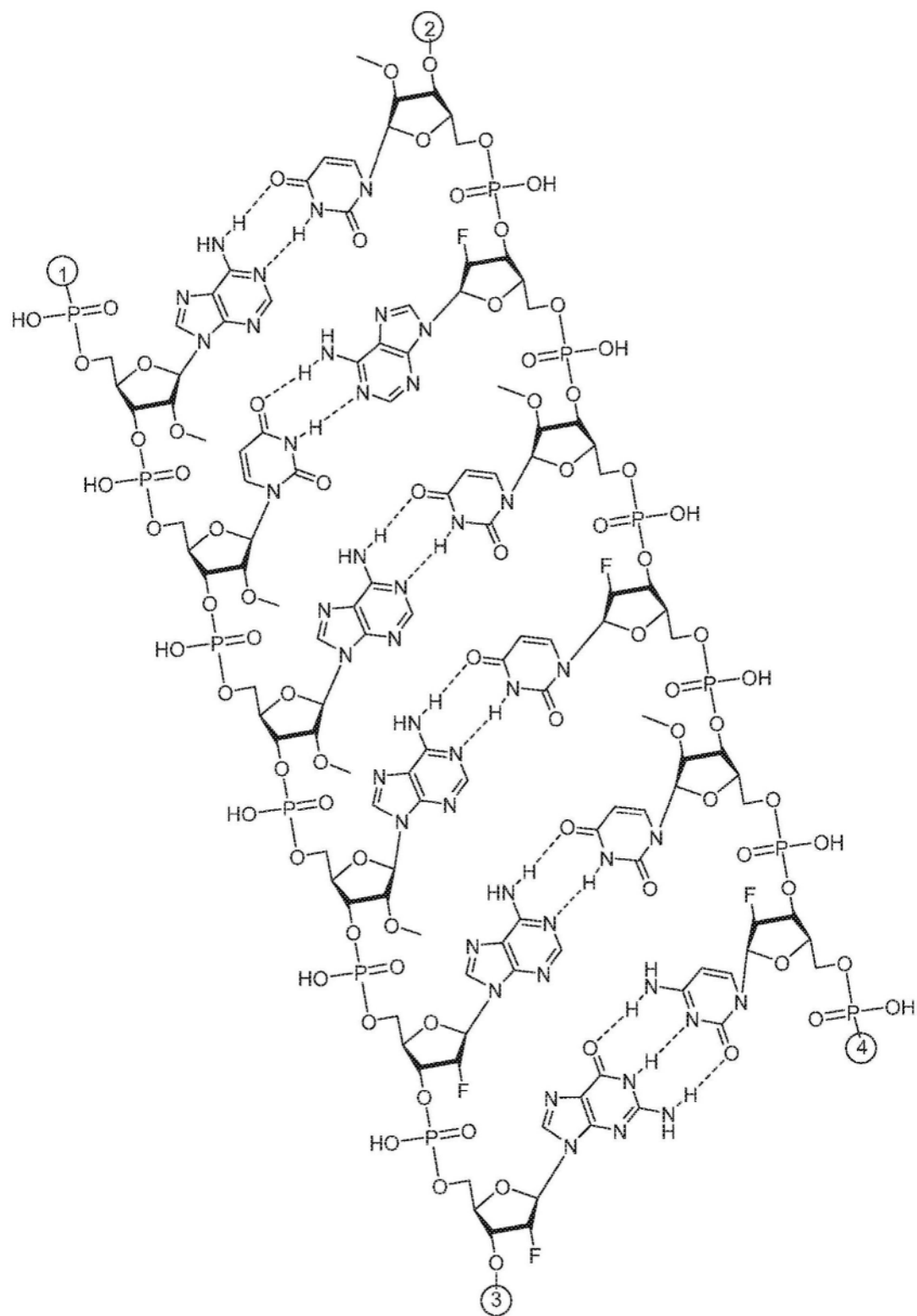


图6B

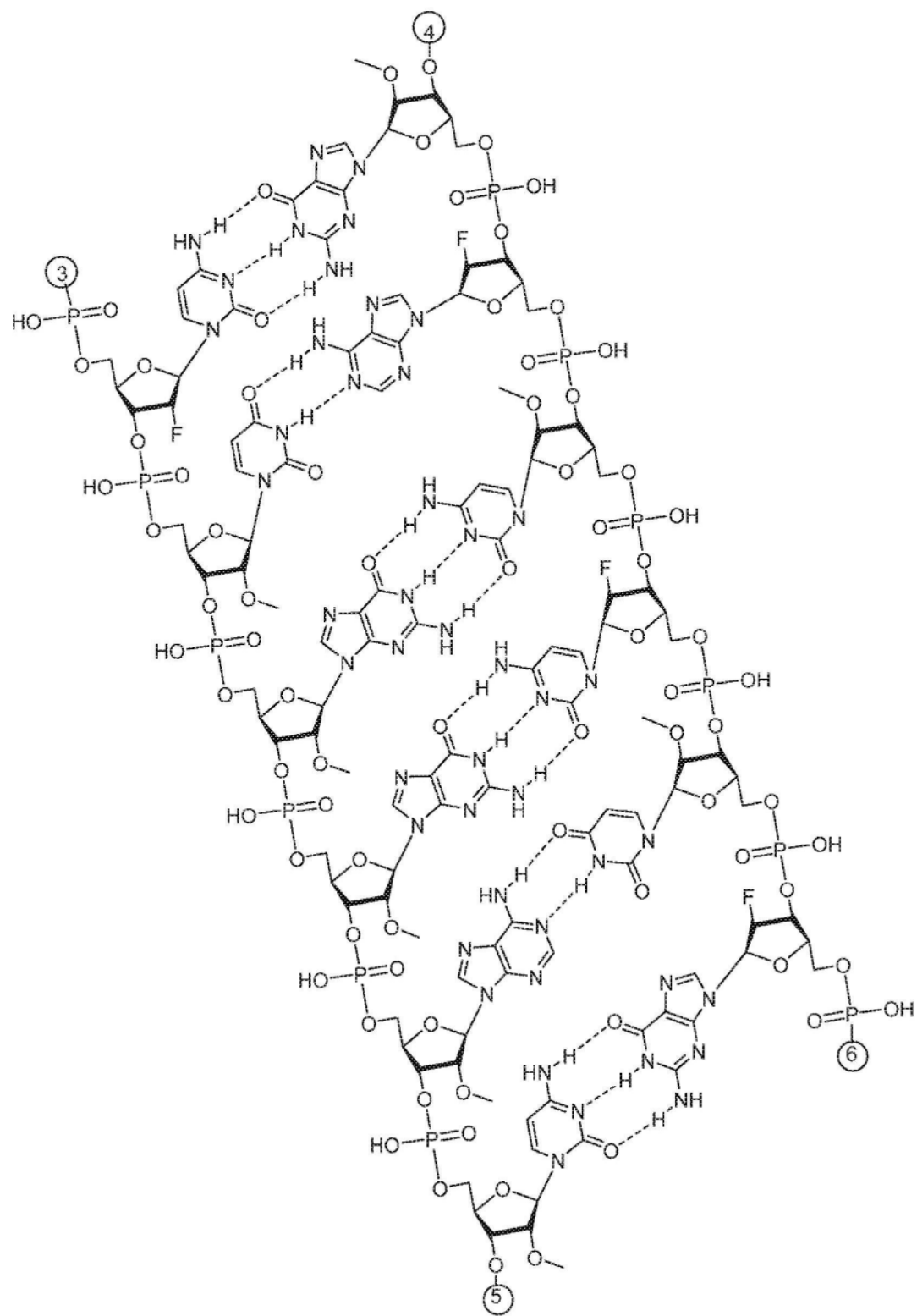


图6C

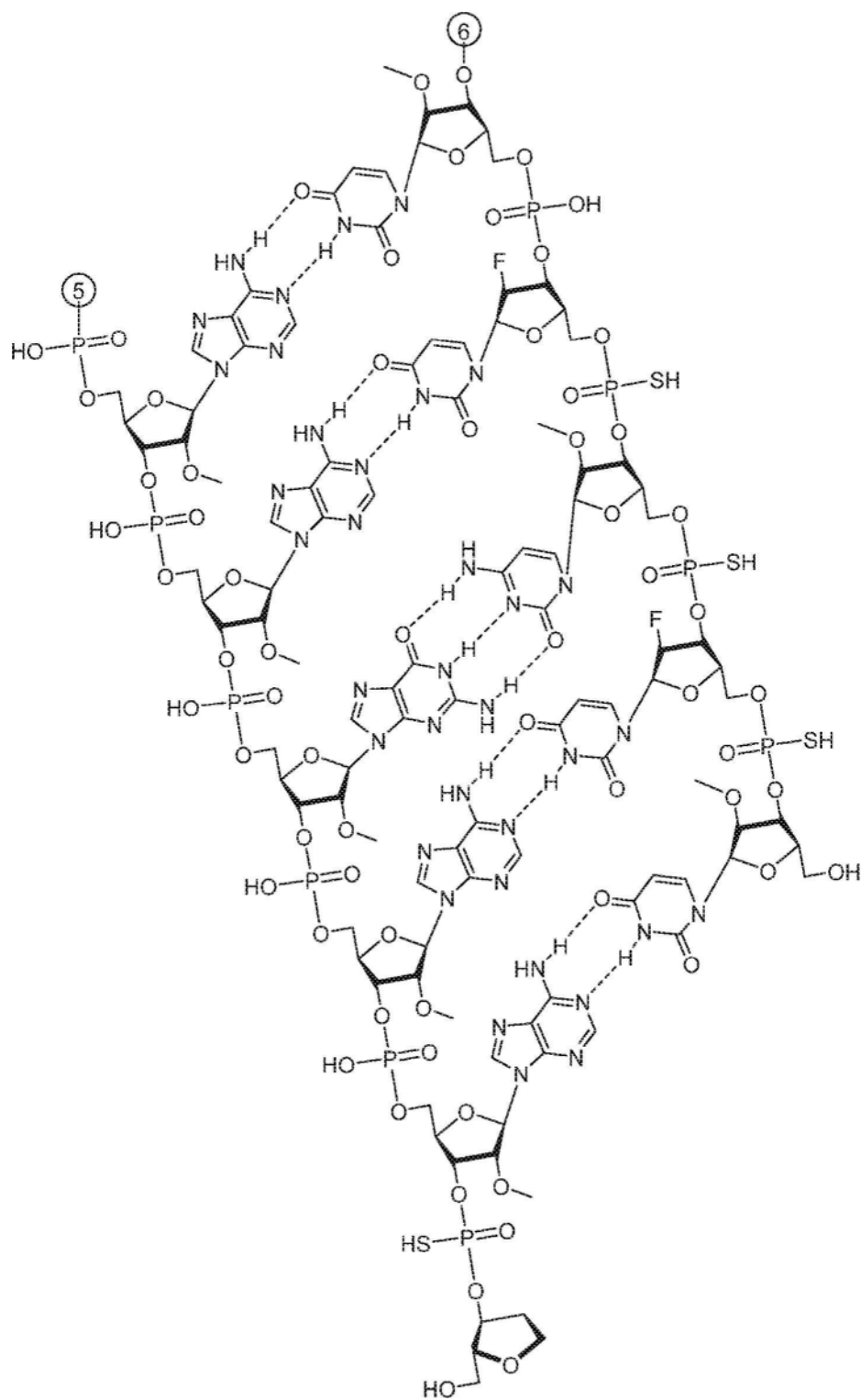


图6D

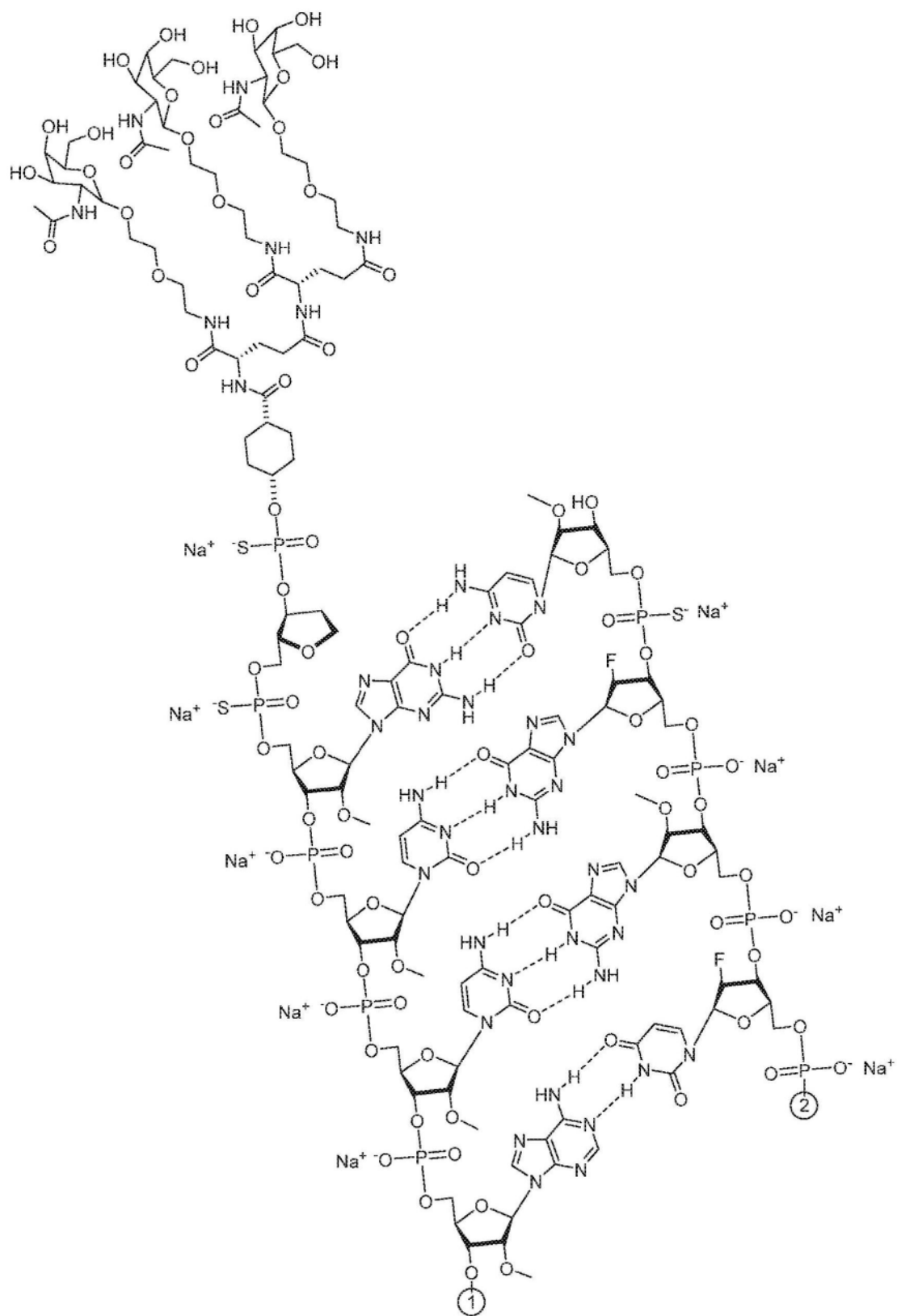


图7A

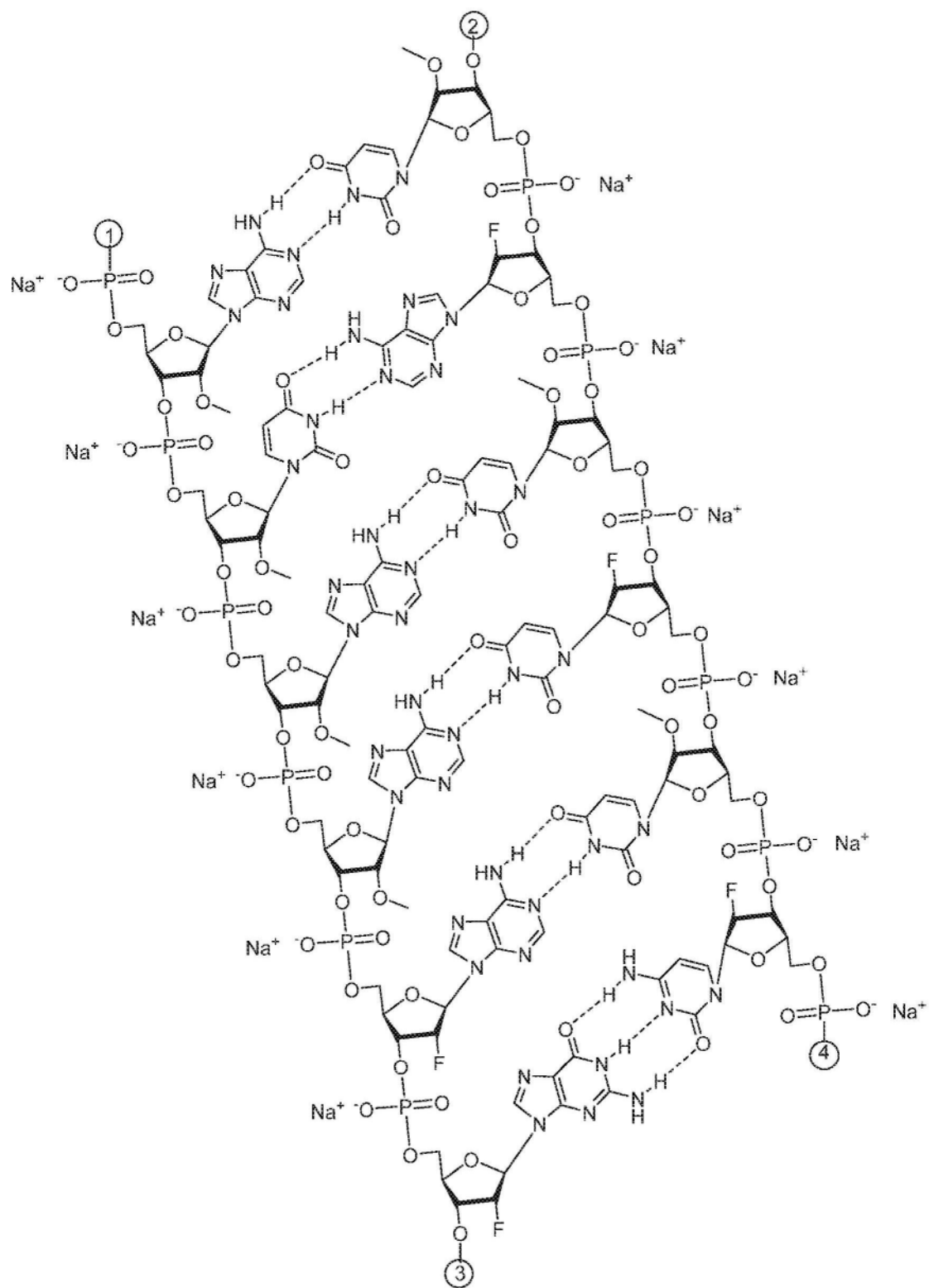


图7B

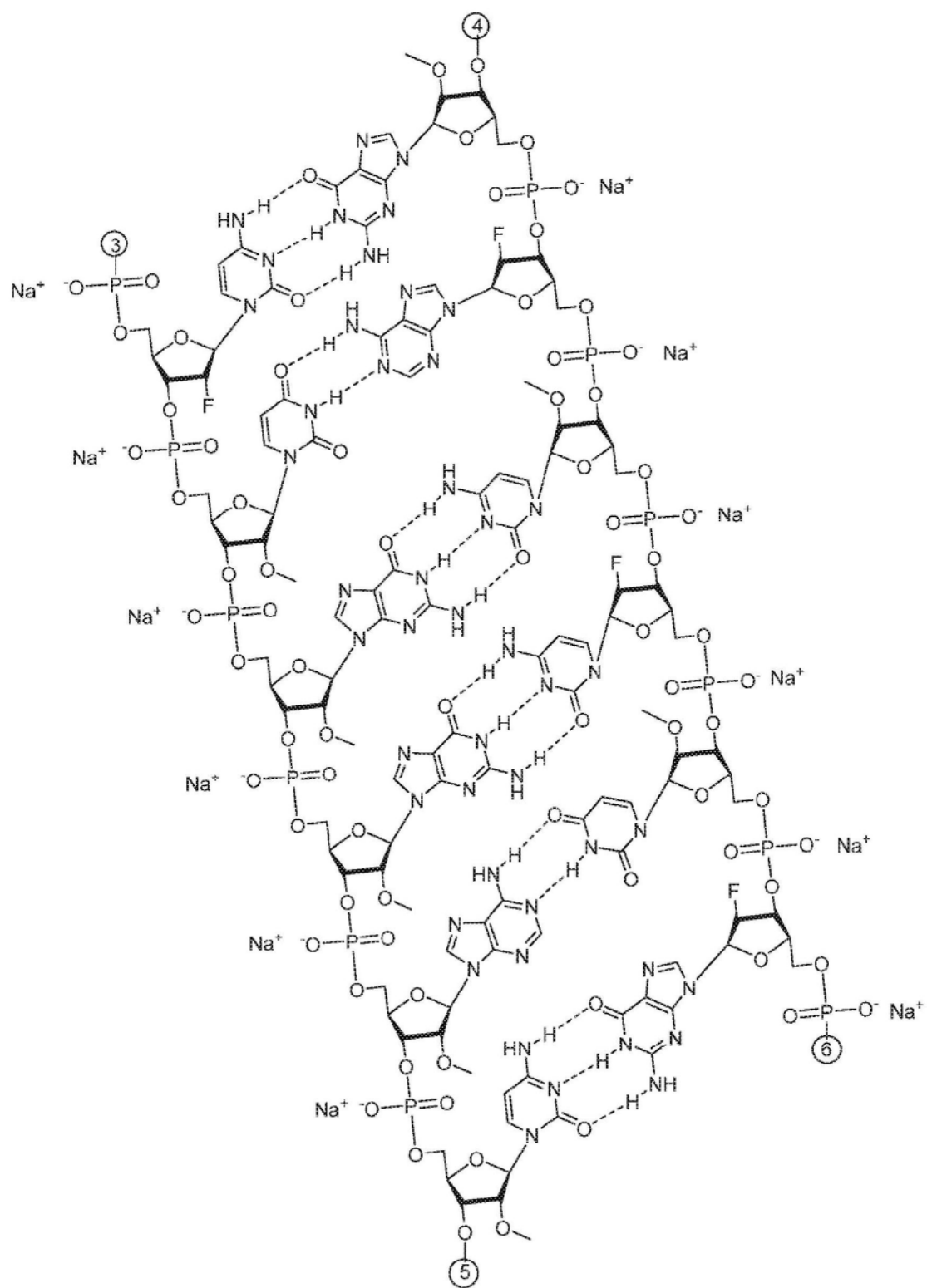


图7C

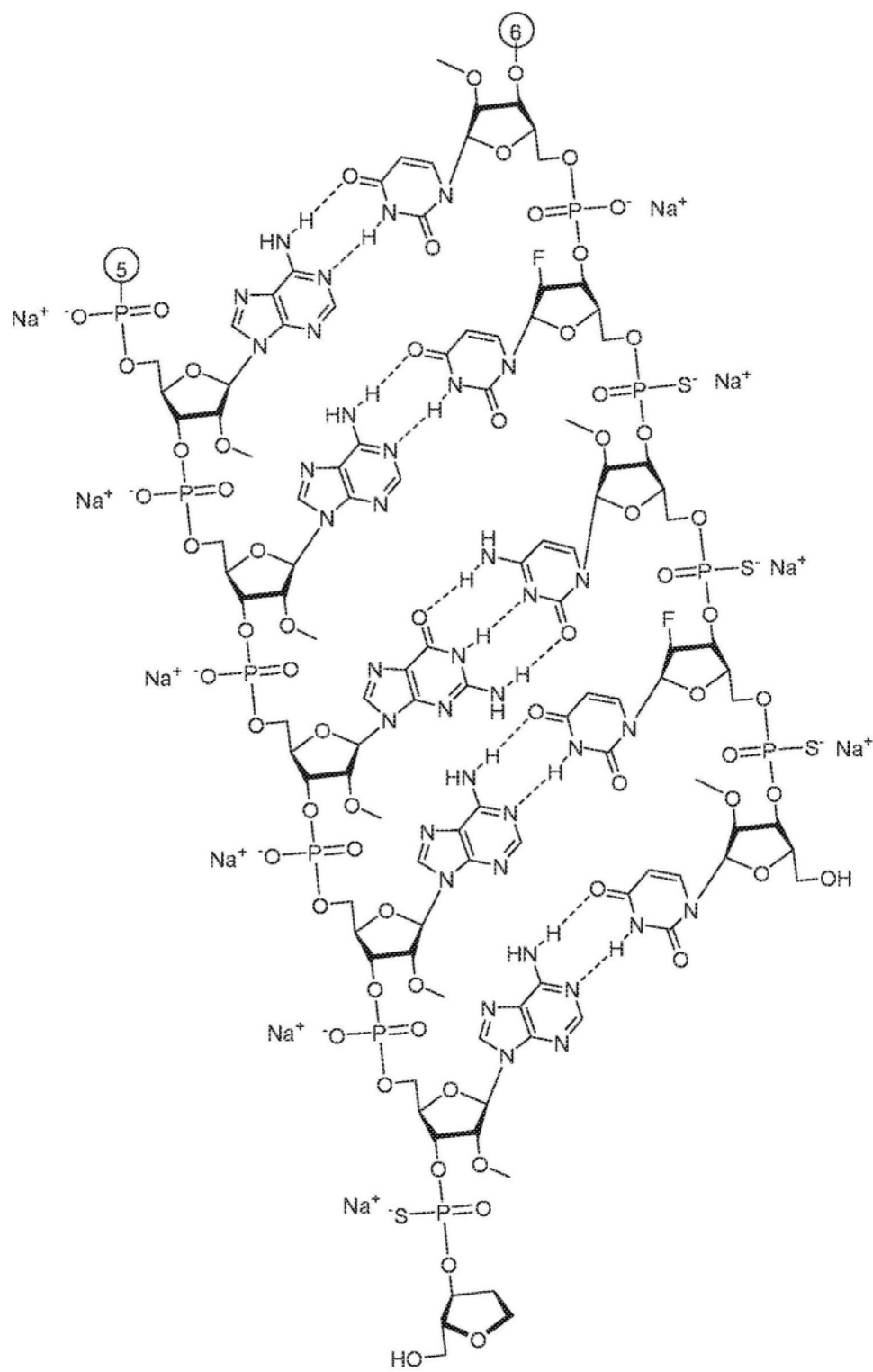


图7D