



(10) 授权公告号 CN 111343994 B

(45) 授权公告日 2023. 11. 21

(21) 申请号 201880073901.X

(22) 申请日 2018.09.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111343994 A

(43) 申请公布日 2020.06.26

(30) 优先权数据

62/558,819 2017.09.14 US

62/583,919 2017.11.09 US

62/651,284 2018.04.02 US

62/694,976 2018.07.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.14(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/050848 2018.09.13(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/055633 EN 2019.03.21(73) 专利权人 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 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 初明明 李唐

(51) Int. Cl.

A61K 31/7088 (2006.01)

A61K 31/7105 (2006.01)

A61K 31/7115 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2014179768 A1, 2014.06.26

US 2012283309 A1, 2012.11.08

CN 106146591 A, 2016.11.23 (续)

审查员 赵建民

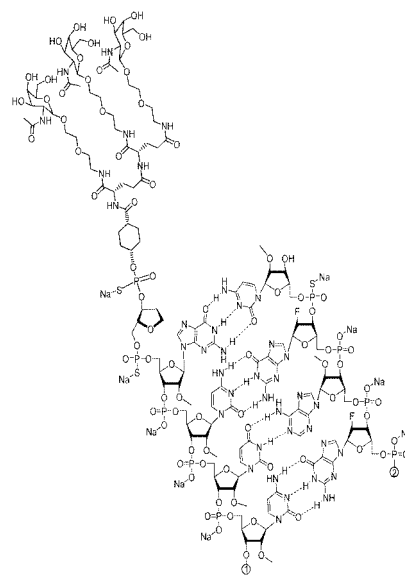
权利要求书1页 说明书137页
序列表91页 附图27页

(54) 发明名称

用于抑制血管生成素-样3 (ANGPTL3) 的表
达的RNAi剂和组合物以及使用方法

(57) 摘要

本公开内容涉及能够抑制血管生成素-样3 (亦称为ANGPTL3、ANGPL3、血管生成素-样蛋白3) 基因表达的RNAi剂, 例如双链RNAi剂, 和包含ANGPTL3 RNAi剂的组合物。还公开了使用ANGPTL3 RNAi剂和组合物的方法。本文公开的ANGPTL3 RNAi剂可与靶向配体缀合以促进递送至细胞, 包括肝细胞。描述了药物组合物, 其包括一种或多种ANGPTL3 RNAi剂, 任选地具有一种或多种另外的治疗剂。ANGPTL3 RNAi剂的体内递送提供了ANGPTL3基因表达的抑制, 并且可导致受试者的较低甘油三酯和/或胆固醇水平。RNAi剂可用于治疗ANGPTL3相关疾病和病症的方法, 所述疾病和病症包括心脏代谢疾病, 例如高甘油三酯血症和高脂血症。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Piotr J. Kamola等.The siRNA Non-seed
Region and Its Target Sequences Are

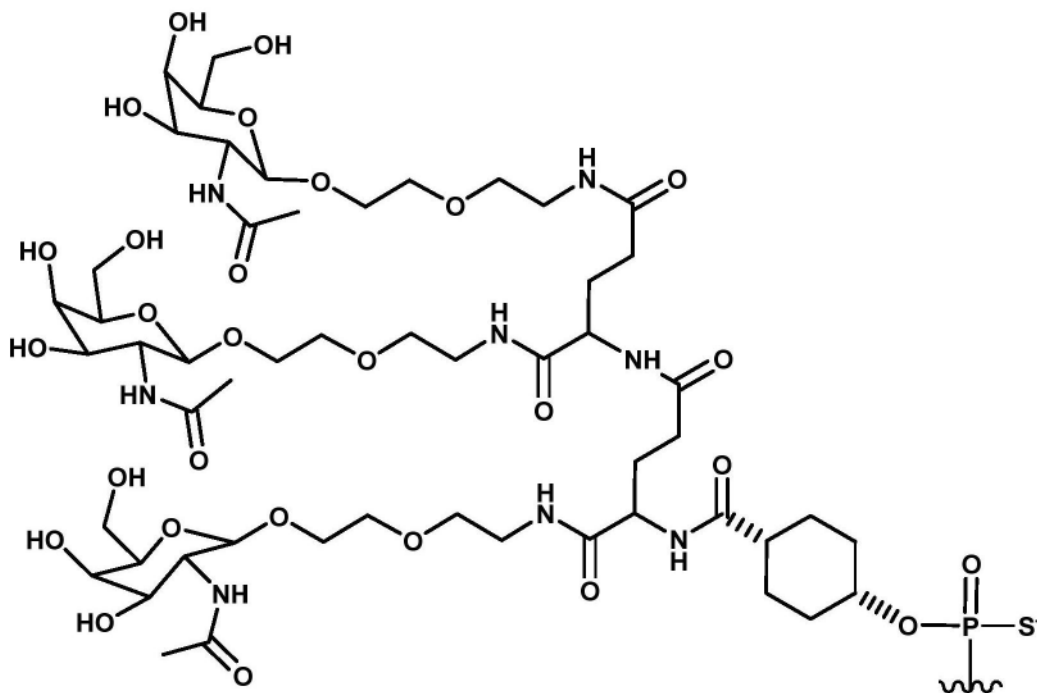
Auxiliary Determinants of Off-Target
Effects.《PLOS Comput Biol 》.2015,第11卷
(第12期),

1. 一种用于抑制ANGPTL3基因表达的RNAi剂,其包含:

反义链,其由以下的修饰核苷酸序列(5'→3')组成:usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和

有义链,其由以下的序列(5'→3')组成:(NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb) (SEQ ID NO:300);

其中a是2'-O-甲基腺苷,c是2'-O-甲基胞苷,g是2'-O-甲基鸟苷,u是2'-O-甲基尿苷,Af是2'-氟腺苷,Cf是2'-氟胞苷,Gf是2'-氟鸟苷,Uf是2'-氟尿苷,s是硫代磷酸酯连键,(invAb)是倒置的脱碱基脱氧核糖残基,和(NAG37)s具有以下化学结构:



2. 一种权利要求1所述的RNAi剂的药学上可接受的盐。

3. 权利要求2所述的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是钠盐。

4. 一种药物组合物,包含权利要求1所述的RNAi剂和药学上可接受的赋形剂。

5. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含盐水。

6. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含注射用水。

7. 权利要求6所述的药物组合物,其还包含药学上可接受的缓冲剂。

8. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包含磷酸盐缓冲盐水。

9. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述药物组合物包装在预填充注射器中。

10. 权利要求4所述的药物组合物,其中所述药物组合物包装在小瓶中。

11. 权利要求4-10中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗选自以下的疾病或病症的药物中的用途:肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、II型糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝病。

12. 权利要求11所述的用途,其中所述疾病或病症选自高甘油三酯血症、冠状动脉疾病、纯合家族性高胆固醇血症、杂合家族性高胆固醇血症和他汀类药物抗性高胆固醇血症。

用于抑制血管生成素-样3 (ANGPTL3) 的表达的RNAi剂和组合物以及使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2018年7月7日提交的美国临时专利申请序列号62/694,976、2018年4月2日提交的美国临时专利申请序列号62/651,284、2017年11月9日提交的美国临时专利申请序列号62/583,919和2017年9月14日提交的美国临时专利申请序列号62/558,819的优先权,其每一个的内容通过参考以其全部结合至本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,其已经以ASCII格式提交,并且特此通过参考以其全部结合。ASCII副本名为30658_SequenceListing,大小为111 kb。

发明领域

[0005] 本公开内容涉及用于抑制血管生成素-样3基因表达的RNA干扰(RNAi)剂(例如双链RNAi剂)、包含血管生成素-样3 RNAi剂的组合物和其使用方法。

[0006] 背景

[0007] 血管生成素-样3(亦称为ANGPTL3、ANGPL3、ANG3或血管生成素-样蛋白3)是由人类血管生成素-样3基因编码的血管生成素蛋白,其据报道参与调节脂质代谢。ANGPTL3是460个氨基酸的多肽,其由信号肽、N-末端卷曲螺旋结构域和C-末端纤维蛋白原(FBN)-样结构域组成。已知ANGPTL3主要在人类的肝细胞中产生,并且在合成后分泌到循环中。ANGPTL3作为脂蛋白脂肪酶(其催化甘油三酯的水解)和内皮脂肪酶(其水解脂蛋白磷脂)的抑制剂起作用。这些酶的抑制可导致甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)和磷脂的血浆水平增加。此外,ANGPTL3的功能丧失突变导致家族性低β脂蛋白血症,其特征为在血浆中低水平的甘油三酯和低密度脂蛋白(LDL-C)。在人类中,ANGPTL3的功能丧失还与动脉粥样硬化心血管疾病的降低风险相关。

[0008] 靶向ANGPTL3的有效治疗剂可在治疗(包括预防性治疗)心脏代谢疾病,例如高甘油三酯血症、肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、II型糖尿病、心血管疾病、冠状动脉疾病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、纯合和杂合家族性高胆固醇血症、他汀类药物抗性高胆固醇血症和其它代谢相关病症和疾病方面提供有益影响。尽管某些基于双链RNA的化合物已被鉴定为能够抑制ANGPTL3基因的表达(参见例如,国际专利申请公开号WO 2012/177784、WO 2016/168286和WO 2016/154127),但本文公开的ANGPTL3 RNAi剂之前从未公开或知道,并对ANGPTL3基因的表达提供了高度有效和高效率的ANGPTL3-特异性抑制作用。

[0009] 简述

[0010] 对能够选择性和有效地抑制ANGPTL3基因的表达的新型ANGPTL3-特异性RNA干扰(RNAi)剂(本文亦称为RNAi剂、RNAi触发剂或触发剂),例如双链RNAi剂,存在需要。此外,对包括新型ANGPTL3-特异性RNAi剂用于治疗尤其与升高的甘油三酯(TG)水平有关的疾病的组合物,存在需要。

[0011] 一般而言,本公开内容的特征为ANGPTL3基因-特异性RNAi剂、包括ANGPTL3 RNAi剂的组合物、和使用本文所述的ANGPTL3 RNAi剂和包括ANGPTL3 RNAi剂的组合物来体外和/或体内抑制ANGPTL3基因的表达的方法。本文所述的ANGPTL3 RNAi剂可选择性和有效地降低或抑制ANGPTL3基因的表达,从而降低受试者、例如人类或动物受试者的TG水平和/或胆固醇水平。

[0012] 所述的ANGPTL3 RNAi剂可用于治疗性治疗(包括预防性和阻止性治疗)与升高的TG水平和/或升高的胆固醇水平有关的症状和疾病的方法,所述症状和疾病包括但不限于,高甘油三酯血症、肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、II型糖尿病、心血管疾病、冠状动脉疾病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、纯合和杂合家族性高胆固醇血症、他汀类药物抗性高胆固醇血症和其它代谢相关的病症和疾病。本文公开的ANGPTL3 RNAi剂可选择性降低ANGPTL3基因表达,这可导致尤其降低受试者的TG水平和/或胆固醇水平。本文公开的方法包括使用本领域已知的任何合适的方法,例如皮下注射或静脉内给予,给予受试者、例如人类或动物受试者一种或多种ANGPTL3 RNAi剂。

[0013] 一方面,本公开的特征在于用于抑制人类ANGPTL3基因表达的RNAi剂,其中RNAi剂包含有义链和反义链。本文还描述了包含能够抑制ANGPTL3基因表达的RNAi剂或由其组成的组合物,其中RNAi剂包含有义链和反义链或由其组成,并且组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。本文所述的包含一种或多种所公开的ANGPTL3 RNAi剂的组合物能够选择性和有效地降低ANGPTL3基因的表达。可将包含一种或多种ANGPTL3 RNAi剂的组合物给予受试者(比如人类或动物受试者),以治疗(包括预防性治疗或抑制)与升高的TC、升高的胆固醇和/或提高的ANGPTL3表达相关的症状和疾病。

[0014] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂包含有义链(亦称为信使链)和反义链(亦称为指导链)。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剂有义和反义链的长度各自可为16-30个核苷酸长。在一些实施方案中,有义和反义链的长度独立地为17-26个核苷酸。有义和反义链可为相同长度或不同长度。在一些实施方案中,有义和反义链的长度独立地为21-26个核苷酸。在一些实施方案中,有义和反义链的长度独立地为21-24个核苷酸。在一些实施方案中,有义链和反义链两者的长度均为21个核苷酸。在一些实施方案中,有义和/或反义链的长度独立地为16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。当递送至表达ANGPTL3的细胞时,本文所述的RNAi剂在体内或体外抑制一种或多种ANGPTL3基因的表达。

[0015] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂的有义链包含至少16个连续核苷酸,其与ANGPTL3 mRNA中相同数目核苷酸的核心区段序列(本文也称为“核心区段”或“核心序列”)具有至少85%的同一性。在一些实施方案中,该有义链核心区段的长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,该有义链核心区段的长度为17个核苷酸。在一些实施方案中,该有义链核心区段的长度为19个核苷酸。

[0016] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂的反义链包含至少16个连续核苷酸,其与ANGPTL3 mRNA中相同数目核苷酸的核心区段和与相应的有义链中相同数目核苷酸的核心区段具有至少85%的互补性。在一些实施方案中,该反义链核心区段的长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,该反义链核心区段的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,该反义链核心区段的长度为17个核苷酸。

[0017] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂靶向具有表1中公开的任何序列的序列的ANGPTL3基因的一部分。

[0018] 在本文公开的ANGPTL3 RNAi剂中可包括的ANGPTL3 RNAi剂有义链和反义链的实例提供于表3和表4。ANGPTL3 RNAi剂双链体的实例提供于表5。组成本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的有义链和反义链或包括在其中的19个核苷酸的核心区段序列的实例提供于表2。

[0019] 在另一方面,本公开的特征在于用于在体内将ANGPTL3 RNAi剂递送至受试者(比如哺乳动物)的肝细胞的方法。本文还描述了用于这种方法的组合物。可使用本领域已知的任何寡核苷酸递送技术将一种或多种ANGPTL3 RNAi剂递送至靶细胞或组织。核酸递送方法包括(但不限于)通过封装在脂质体中、通过离子电渗疗法或通过掺入其它媒介物(比如水凝胶、环糊精、可生物降解纳米胶囊和生物粘附微球、蛋白质载体或Dynamic Polyconjugates™ (DPC))中(参见例如WO 2000/053722、WO 2008/0022309、WO 2011/104169和WO 2012/083185,其每一个通过参考结合至本文中)。

[0020] 在一些实施方案中,通过将RNAi剂共价连接或缀合至靶向基团,例如脱唾液酸糖蛋白受体配体(即,包括对脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力的化合物的配体),将ANGPTL3 RNAi剂递送至靶细胞或组织。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,将ANGPTL3 RNAi剂连接于包含半乳糖衍生物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,半乳糖衍生物簇是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,缀合至包括N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体的ANGPTL3 RNAi剂通过受体-介导的胞吞作用或通过其它方式,被肝细胞(liver cell)和特别是肝细胞(hepatocyte)选择性内在化。可用于递送RNAi剂的靶向基团的实例公开于例如,国际专利申请公开号WO 2018/044350和WO 2017/156012,其通过参考以其全部结合至本文中。

[0021] 靶向基团可连接于ANGPTL3 RNAi剂的有义链或反义链的3' 或5' 末端。在一些实施方案中,靶向基团连接于有义链的3' 或5' 末端。在一些实施方案中,靶向基团连接于有义链的5' 末端。在一些实施方案中,靶向基团在内部连接于RNAi剂的有义链和/或反义链上的核苷酸。在一些实施方案中,靶向基团经接头连接于RNAi剂。

[0022] 可将具有或不具有接头的靶向基团连接于表2、3和4中公开的任何有义和/或反义链的5' 或3' 末端。可将具有或不具有靶向基团的接头连接于表2、3和4中公开的任何有义和/或反义链的5' 或3' 末端。

[0023] 在一些实施方案中,本文描述了包含一种或多种具有表5中公开的双链体结构的ANGPTL3 RNAi剂的组合物。

[0024] 在进一步的方面,本文描述了药物组合物,其包括一种或多种所述ANGPTL3 RNAi剂,任选地与一种或多种另外(即,第二、第三等)的治疗剂组合。在一些实施方案中,药物组合物,其包括一种或多种所述ANGPTL3 RNAi剂,任选地与一种或多种另外(即,第二、第三等)治疗剂组合,可在药学上可接受的载体或稀释剂中配制。在一些实施方案中,这些组合物可给予受试者,例如哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物是人类。

[0025] 在一些实施方案中,本文描述了组合物,其包括至少两种具有不同的核苷酸序列的ANGPTL3 RNAi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ANGPTL3

RNAi剂各自分别和独立地连接于靶向基团。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的ANGPTL3 RNAi剂各自连接于靶向基团,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部分。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的ANGPTL3 RNAi剂各自连接于靶向基团,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种或多种半乳糖-衍生物。在一些实施方案中,所述两种或更多种不同的ANGPTL3 RNAi剂各自连接于靶向基团,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种或多种N-乙酰基-半乳糖胺。

[0026] 在另一方面,本公开内容的特征在于用于抑制ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予受试者或受试者的细胞能够抑制ANGPTL3基因表达的量的ANGPTL3 RNAi剂,其中ANGPTL3 RNAi剂包含有义链和反义链,和其中反义链包括表2或表3中的任何一个反义链核苷酸序列的序列。在一些实施方案中,本文公开了抑制ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予受试者或细胞能够抑制ANGPTL3基因表达的量的ANGPTL3 RNAi剂,其中ANGPTL3 RNAi剂包含有义链和反义链,和其中有义链包括表2或4中的任何一个有义链核苷酸序列的序列。本文还描述了用于这种方法的组合物。

[0027] 在进一步的方面,本公开内容的特征在于治疗(包括预防性和阻止性治疗)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,其中所述方法包括给予有需要的受试者具有包括表2或3中的任何一个序列的序列的反义链的ANGPTL3 RNAi剂。在一些实施方案中,本文描述了治疗(包括预防性治疗)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,其中所述方法包括给予有需要的受试者具有包含表2或4中的任何一个序列的序列的有义链的ANGPTL3 RNAi剂。本文还描述了用于这种方法的组合物。

[0028] 还描述了治疗具有病理状态(例如病况或疾病)或有风险发生病理状态的人类受试者的方法,所述病理状态至少部分由ANGPTL3基因表达介导,所述方法包括给予受试者治疗有效量的ANGPTL3 RNAi剂和/或含ANGPTL3 RNAi剂的组合物的步骤。用ANGPTL3 RNAi剂和/或含ANGPTL3 RNAi剂的组合物治疗受试者的方法可任选地与一个或多个给予一种或多种另外(即,第二、第三等)的治疗剂或疗法的步骤组合。另外的治疗剂可以是另一种ANGPTL3 RNAi剂(例如,靶向ANGPTL3基因内的不同序列的ANGPTL3 RNAi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药物,例如阿伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀或辛伐他汀。

[0029] 在一些实施方案中,所述ANGPTL3 RNAi剂任选地与一种或多种另外的治疗剂组合。ANGPTL3 RNAi剂和另外的治疗剂可在单一组合物中给予,或它们可分开给予。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂以单独的剂型与RNAi剂分开给予(例如,ANGPTL3 RNAi剂通过皮下注射给予,而治疗给药方案方法中包括的另外的治疗剂口服给予)。在一些实施方案中,所述ANGPTL3 RNAi剂通过皮下注射给予有需要的受试者,和一种或多种任选另外的治疗剂口服给予,其一起提供与升高的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ANGPTL3 RNAi剂通过皮下注射给予有需要的受试者,和一种或多种任选另外的治疗剂通过单独的皮下注射给予。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂和一种或多种另外的治疗剂组合为单一剂型(例如,配制用于皮下注射的单一组合物的“混合物”)。ANGPTL3 RNAi剂,具有或没有一种或多种另外的治疗剂,可与一种或多种赋形剂组

合以形成药物组合物。

[0030] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞或受试者的ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予细胞或受试者具有包含表4中的任何一个序列的序列的有义链和包含表3中的任何一个序列的序列的反义链的ANGPTL3 RNAi剂。

[0031] 在一些实施方案中,描述了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞(liver cell)、特别是肝细胞(hepatocyte)的组合物,所述组合物包含:缀合至靶向基团的ANGPTL3 RNAi剂。在一些实施方案中,靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞的ANGPTL3基因表达的方法,所述方法包括给予一种或多种具有表5中所示的双链体的双链体结构的ANGPTL3 RNAi剂。

[0033] 在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括阻止性或预防性治疗)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,其中所述方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的ANGPTL3 RNAi剂,其包括至少部分与具有表1中的序列的ANGPTL3 mRNA的一部分互补的反义链。在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括阻止性或预防性治疗)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,其中所述方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的ANGPTL3 RNAi剂,其包括包含表2或3中的任何一个序列的序列的反义链和包含表2或4中的任何一个序列的有义链,所述有义链至少部分与反义链互补。在一些实施方案中,本文公开了治疗(包括阻止性或预防性治疗)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,其中所述方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的ANGPTL3 RNAi剂,其包括包含表2或4中的任何一个序列的有义链和包含表2或3中的任何一个序列的序列的反义链,所述反义链至少部分与有义链互补。

[0034] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞的ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予细胞ANGPTL3 RNAi剂,其包括至少部分与具有表1中的序列的ANGPTL3 mRNA的一部分互补的反义链。在一些实施方案中,本文公开了抑制细胞的ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予细胞ANGPTL3 RNAi剂,其包括包含表2或3中的任何一个序列的序列的反义链和包含表2或4中的任何一个序列的有义链,所述有义链至少部分与反义链互补。在一些实施方案中,本文公开了抑制细胞的ANGPTL3基因表达的方法,其中所述方法包括给予ANGPTL3 RNAi剂,其包括包含表2或4中的任何一个序列的有义链和包含表2或3中的任何一个序列的序列的反义链,所述反义链至少部分与有义链互补。

[0035] 在一些实施方案中,本文公开了用于抑制细胞的ANGPTL3基因表达的组合物,其中所述方法包括给予包含具有表5中所示的双链体的双链体结构的ANGPTL3 RNAi剂的组合物。

[0036] 在一些实施方案中,本文公开了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的组合物,所述组合物包括缀合或连接于靶向基团的ANGPTL3 RNAi剂。在一些实施方案中,靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。在一些实施方案中,描述了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的组合物,所述组合物包括连接于N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体的ANGPTL3 RNAi剂。

[0037] 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂被设计成靶向ANGPTL3基因(SEQ ID NO:1)上的特定位置。本文定义的反义链序列被设计成靶向基因上给定位置处的ANGPTL3基因,此时当与基因碱基配对时,反义链的5'末端核碱基与距基因上的该位置下游(朝向3'末端)19个核苷

酸的位置对齐。例如,如本文表1和2所示,被设计成在304位靶向ANGPTL3基因的反义链序列需要在与基因进行碱基配对时,反义链的5'末端核碱基与ANGPTL3基因的322位对齐。

[0038] 本文提供的ANGPTL3 RNAi剂不需要反义链的1位(5' → 3')处的核碱基与基因互补,条件是反义链和基因在至少16个连续核苷酸的核心区段序列存在至少85%的互补性(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,对于本文公开的被设计成靶向ANGPTL3基因的304位的ANGPTL3 RNAi剂,ANGPTL3 RNAi剂的反义链的5'末端核碱基必须与基因的322位对齐;然而,反义链的5'末端核碱基可以(但不需要)与ANGPTL3基因的322位互补,条件是反义链和基因在至少16个连续核苷酸的核心区段序列存在至少85%的互补性(例如至少85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%互补性)。尤其如本文公开的各种实例所示,基因被ANGPTL3 RNAi剂的反义链结合的特定位置点(例如是否将ANGPTL3 RNAi剂设计成在304位、921位、922位或某个其它位置靶向ANGPTL3基因)对于通过ANGPTL3 RNAi剂获得的抑制水平是重要的。

[0039] ANGPTL3 RNAi剂的使用提供了用于治疗性(包括预防性)治疗与升高的TG和/或胆固醇水平和/或提高或升高的ANGPTL3表达相关的疾病/病症的方法。所述ANGPTL3 RNAi剂介导RNA干扰以抑制一种或多种对于产生ANGPTL3所必需的基因的表达。ANGPTL3 RNAi剂还可用于治疗或预防各种疾病或病症,包括高甘油三酯血症、肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、糖尿病、心血管疾病、冠状动脉疾病和其它代谢相关的病症和疾病。此外,描述了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的组合物。

[0040] 包括一种或多种ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物可以多种方式给予,取决于需要局部或全身治疗。给予可以是,但不限于静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、真皮下(例如,通过植入装置)和实质内给予。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物通过皮下注射给予。

[0041] 在一些实施方案中,本文公开了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的组合物,其中所述组合物包括缀合或连接于靶向基团的ANGPTL3 RNAi剂。在一些实施方案中,靶向基团是脱唾液酸糖蛋白受体配体。在一些实施方案中,描述了用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的组合物,其中所述组合物包括连接于包括N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体的ANGPTL3 RNAi剂。

[0042] 在一些实施方案中,本文所述的ANGPTL3 RNAi剂可包括一种或多种具有(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的结构靶向基团,各自如本文表6中定义。

[0043] 在一些实施方案中,本文所述的ANGPTL3 RNAi剂在有义链的5'末端处包括一种具有(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的结构靶向基团,各自如本文表6中定义。

[0044] 所述ANGPTL3 RNAi剂和/或包括ANGPTL3 RNAi剂的组合物可用于治疗性治疗由升高的TG和/或胆固醇水平引起的疾病或病况的方法。这样的方法包括给予受试者、例如人类或动物受试者本文所述的ANGPTL3 RNAi剂。

[0045] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,后者由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含该核碱基序列。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,后者由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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为修饰核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,后者由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含该核碱基序列,其中SEQ ID NO:3 位于反义链的1-21位(5' → 3')。

[0046] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,后者由与核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含该修饰核苷酸序列,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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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的,如本文公开的修饰核苷酸序列所示,包含硫代磷酸酯连键取代寡核苷酸中一般地存在的磷酸二酯连键(参见例如显示所有核苷间连键的图5A-5K)。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,后者由核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 组成、基本上由其组成或包含该核苷酸序列,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;和s代表硫代磷酸酯连键,和其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0047] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含该修饰核苷酸序列,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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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的,如本文公开的修饰核苷酸序列所示,包含硫代磷酸酯连键取代寡核苷酸中一般地存在的磷酸二酯连键(参见例如显示所有核苷间连键的图5A-5K)。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (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;和s代表硫代磷酸酯连键,和其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0048] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差不

超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 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1-21位(5' → 3')。

[0049] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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的,如本文公开的修饰核苷酸序列所示,包含硫代磷酸酯连键取代寡核苷酸中一般地存在的磷酸二酯连键(参见例如显示所有核苷间连键的图5A-5K)。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5),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;和s代表硫代磷酸酯连键,和其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0050] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (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1-21位(5' → 3')。

[0051] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由核苷酸序列(5' → 3')

usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7), 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; 和s代表硫代磷酸酯连键, 和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (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1-21位 (5' → 3')。

[0053] 在一些实施方案中, 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (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'-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; 和s代表硫代磷酸酯连键, 和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由核苷酸序列 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9), 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; 和s代表硫代磷酸酯连键, 和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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1-21位 (5' → 3')。

[0055] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (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'-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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11),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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (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'-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;和s代表硫代磷酸酯连键,和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13),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;和s代表硫代磷酸酯连键,和其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0057] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15) 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1-21位(5' → 3')。

[0058] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 相差不超过1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 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'-0-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺

昔、胞昔、鸟昔或尿昔；和s代表硫代磷酸酯连键，和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)组成、基本上由其组成或包含核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)，其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔；Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔；和s代表硫代磷酸酯连键，和其中有义链与反义链至少基本上互补。

[0059] 在一些实施方案中，本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列；和有义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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；和有义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17)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。

[0060] 在一些实施方案中，本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列；和有义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差0或1个核碱基的核碱基序列，其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸。在一些实施方案中，本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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；和有义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列，其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸，和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)相差0或1个核碱基的核碱基序列；和有义链，其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC

(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21) 相差0或1个核碱基的核碱基序列,其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列,其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸,和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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差0或1个核碱基的核碱基序列;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差0或1个核碱基的核碱基序列;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26) 相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差0或1个核碱基的核碱基序列;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差0或1个核碱基的核碱基序列;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (SEQ ID NO:30)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差0或1个核碱基的核碱基序列;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)相差0或1个核碱基的核碱基序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32)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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15)相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID NO:15)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;和有义链,其由与核苷酸序列(5' → 3')

GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32) 相差不超过1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与核苷酸序列(5' → 3') GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32) 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ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0068] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;a_2N代表2'-O-甲基-2-氨基腺苷(参见表6);Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺苷、胞苷、鸟苷或尿苷;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0069] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16),其中a、c、g和u分别代表2'-O-甲基腺苷、胞

昔、鸟昔或尿昔;Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0070] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20),其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔;a_2N代表2'-0-甲基-2-氨基腺昔(参见表6);Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0071] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22),其中a、c、g和u分别代表2'-0-甲基腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔;a_2N代表2'-0-甲基-2-氨基腺昔(参见表6);Af、Cf、Gf和Uf分别代表2'-氟腺昔、胞昔、鸟昔或尿昔;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0072] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0073] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0074] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9)组成、基本上由其组

成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0075] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0076] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0077] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID

N0:14);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID N0:31)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID N0:31),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;和s代表硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID N0:14)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID N0:14);和有义链,其由修饰核苷酸序列(5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID N0:31)组成、基本上由其组成或包含修饰核苷酸序列(5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (SEQ ID N0:31),和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0078] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

[0079] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID N0:3);

[0080] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID N0:6);

[0081] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID N0:8);

[0082] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID N0:10);

[0083] UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID N0:12);或

[0084] ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID N0:15);

[0085] 其中ANGPTL3 RNAi剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;和其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0086] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

[0087] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID N0:3);

[0088] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID N0:6);

[0089] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID N0:8);

[0090] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID N0:10);

[0091] UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID N0:12);或

[0092] ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (SEQ ID N0:15);

[0093] 其中ANGPTL3 RNAi剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0094] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其由与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

- [0095] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);
[0096] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);
[0097] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);
[0098] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);
[0099] UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12);或
[0100] ACAUCGUCUACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15);

[0101] 其中ANGPTL3 RNAi剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺;和其中各自的反义链序列位于反义链的1-21位。

[0102] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链和有义链,其中反义链和有义链由与以下核苷酸序列(5' → 3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

[0103] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)和GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17);

[0104] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)和GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0105] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)和GCUCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0106] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6)和ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24);

[0107] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8)和GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26);

[0108] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10)和ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28);

[0109] UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12)和UCCAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:30);或

[0110] ACAUCGUCUACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15)和GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32);

[0111] 其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0112] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链和有义链,其中反义链和有义链由与以下核苷酸序列(5' → 3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')对之一相差0或1个核苷酸的核苷酸序列:

[0113] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)和GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17);

[0114] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3)和GCUCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID

NO:19), 其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0115] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3) 和GCUCAAC (A^{2N}) U (A^{2N}) UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21), 其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0116] UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6) 和ACUCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24);

[0117] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8) 和GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26);

[0118] UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10) 和ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28);

[0119] UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12) 和UCCAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:30); 或

[0120] ACAUCGUCUACAUAAGCAACC (SEQ ID NO:15) 和GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32);

[0121] 其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸; 和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基, 和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体, 其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0122] 在一些实施方案中, 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:

[0123] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);

[0124] usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);

[0125] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);

[0126] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);

[0127] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);

[0128] usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);

[0129] usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);

[0130] asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

[0131] 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代表硫代磷酸酯连键; 和其中ANGPTL3 RNAi剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链; 和其中有义链上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0132] 在一些实施方案中, 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链, 其由与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列组成、基本上由其组成或包含与以下核苷酸序列(5' → 3')之一相差0或1个核苷酸的修饰核苷酸序列:

[0133] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);

[0134] usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);

[0135] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);

[0136] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);

[0137] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);

[0138] usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);

[0139] usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);

[0140] asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

[0141] 其中ANGPTL3 RNAi剂进一步包括与反义链至少部分互补的有义链;其中有义链上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;其中在反义链和有义链二者上的所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸;和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。

[0142] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链和有义链,其由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组成、基本上由其组成或包含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:

[0143] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和

[0144] gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

[0145] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和

[0146] gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);

[0147] usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 和

[0148] gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);

[0149] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和

[0150] gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);

[0151] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和

[0152] gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);

[0153] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 和

[0154] acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);

[0155] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) 和

[0156] gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25);

[0157] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 和

[0158] acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27);

[0159] usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 和

[0160] uccauggaCfAfUfuauucaaca (SEQ ID NO:29);

[0161] usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 和

[0162] uccauggaCfAfUfuauucaaca (SEQ ID NO:29);或

[0163] asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 和

[0164] gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);

[0165] 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;a_2N代表2'-O-甲基-2-氨基腺苷(参见表6);和s代表硫代磷酸酯连键。

[0166] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链和有义链,其由以下核苷酸序列对(5' → 3')之一组成、基本上由其组成或包含以下核苷酸序列对(5' → 3')之一:

- [0167] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和
- [0168] gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);
- [0169] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和
- [0170] gcucaacaUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);
- [0171] usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 和
- [0172] gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);
- [0173] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和
- [0174] gcucaaca_2NUfa_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);
- [0175] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 和
- [0176] gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);
- [0177] usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 和
- [0178] acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);
- [0179] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsc (SEQ ID NO:7) 和
- [0180] gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25);
- [0181] usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 和
- [0182] acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27);
- [0183] usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 和
- [0184] uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29);
- [0185] usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 和
- [0186] uccauggaCfAfUfuaauucaaca (SEQ ID NO:29);或
- [0187] asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 和
- [0188] gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);
- [0189] 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;a_2N代表2'-O-甲基-2-氨基腺苷(参见表6);s代表硫代磷酸酯键;和其中有义链进一步包括在核苷酸序列的3'末端和5'末端的倒置的脱碱基残基,和有义链还包括共价连接于5'末端的靶向配体,其中靶向配体包括N-乙酰基-半乳糖胺。
- [0190] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其包括与选自以下(5' → 3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:
- [0191] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);
- [0192] UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);
- [0193] UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60);或
- [0194] ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64)。
- [0195] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其包括与选自以下(5' → 3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:
- [0196] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);
- [0197] UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);
- [0198] UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60);或
- [0199] ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64);和

[0200] 其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0201] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂包括反义链,其包括与选自以下(5' → 3')的核苷酸序列相差0或1个核碱基的核碱基序列:

[0202] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);

[0203] UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);

[0204] UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60);或

[0205] ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64);和

[0206] 其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸,和其中SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:60或SEQ ID NO:64分别位于反义链的核苷酸位置1-19 (5' → 3')。

[0207] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi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:

[0208] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);

[0209] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0210] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0211] UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55)和CAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:145);

[0212] UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)和CCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:150);

[0213] ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64)和UUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154)。

[0214] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi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:

[0215] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);

[0216] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAACAU(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0217] UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50)和UCAAC(A^{2N})U(A^{2N})UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132),其中(A^{2N})代表2-氨基腺嘌呤核苷酸;

[0218] UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55)和CAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:145);

[0219] UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60)和CCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:150);

[0220] ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64)和UUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154);和

[0221] 其中所有或基本上所有核苷酸是修饰核苷酸。

[0222] 在一些实施方案中,本文所述的包含一种或多种ANGPTL3 RNAi剂的组合物包装在

试剂盒、容器、包装、分配器、预填充注射器或小瓶中。在一些实施方案中,本文所述的组合物经胃肠外给予。

[0223] 本文使用的术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”意指连接的核苷的聚合物,其每一个可独立地为修饰或未修饰的。

[0224] 本文使用的“RNAi剂”(也称为“RNAi触发剂”)意指含有能够以序列特异性方式降解或抑制(例如在适当的条件下降解或抑制)靶mRNA的信使RNA (mRNA)转录物的翻译的RNA或RNA样(例如化学修饰RNA)寡核苷酸分子的组合物。本文使用的RNAi剂可通过RNA干扰机制(即通过与哺乳动物细胞的RNA干扰途径机构(RNA诱导的沉默复合物或RISC)相互作用诱导RNA干扰)或通过任何备选机制或途径起作用。尽管认为本文使用的术语RNAi剂主要通过RNA干扰机制起作用,但所公开的RNAi剂不受任何特定作用途径或机制的束缚或限制。本文公开的RNAi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)、微小RNA (miRNA)、短发夹RNA (shRNA)和dicer底物。本文所述的RNAi剂的反义链与所靶向的mRNA(即ANGPTL3 mRNA)至少部分互补。RNAi剂可包含一个或多个修饰核苷酸和/或一个或多个非磷酸二酯连键。

[0225] 当提及给定基因的表达时,本文使用的术语“沉默”、“降低”、“抑制”、“下调”或“敲低”意指与未经如此处理的第二细胞、细胞群、组织、器官或受试者相比较,当用本文所述的RNAi剂处理细胞、细胞群、组织、器官或受试者时,如通过在其中转录基因的细胞、细胞群、组织、器官或受试者中从基因转录的RNA水平或从mRNA翻译的多肽、蛋白或蛋白亚基水平测量的基因表达降低。

[0226] 本文使用的术语“序列”和“核苷酸序列”意指核碱基或核苷酸的顺序或次序,使用标准命名法用字母顺序来描述。

[0227] 本文使用的“碱基”、“核苷酸碱基”或“核碱基”为作为核苷酸组分的杂环嘧啶或嘌呤化合物,并且包括初级嘌呤碱基腺嘌呤和鸟嘌呤以及初级嘧啶碱基胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。核碱基可进一步修饰以非限制性地包括通用碱基、疏水性碱基、混杂碱基、尺寸扩大的碱基和氟化碱基(参见例如Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008)。这种修饰核碱基(包括包含修饰核碱基的亚磷酸胺化合物)的合成成为本领域已知的。

[0228] 如本文使用的,并且除非另外说明,否则术语“互补的”当用于描述第一核碱基或核苷酸序列(例如RNAi剂有义链或靶向的mRNA)相对于第二核碱基或核苷酸序列(例如RNAi剂反义链或单链反义寡核苷酸)时,意指包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交(在哺乳动物生理条件(或类似的体外条件)下形成碱基对氢键)和在某些标准条件下形成双链体或双螺旋结构的能力。互补序列包含沃森-克里克碱基对或非沃森-克里克碱基对,并且至少在满足以上杂交要求的程度上包含天然或修饰核苷酸或核苷酸模拟物。序列同一性或互补性与修饰无关。例如,为了确定同一性或互补性,本文定义的a和Af与U(或T)互补并且与A相同。

[0229] 本文使用的“完美互补”或“完全互补”意指在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷酸连续序列中的所有(100%)碱基将与第二寡核苷酸连续序列中相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

[0230] 本文使用的“部分互补”意指在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中,第一寡核苷

酸连续序列中的至少70%（但不是全部）碱基将与第二寡核苷酸连续序列中相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。


[0231] 本文使用的“基本上互补”意指在核碱基或核苷酸序列分子的杂交对中，第一寡核苷酸连续序列中的至少85%（但不是全部）的碱基将与第二寡核苷酸连续序列中相同数目的碱基杂交。连续序列可包含第一或第二核苷酸序列的全部或一部分。

[0232] 关于RNAi剂的有义链和反义链之间或RNAi剂的反义链和ANGPTL3 mRNA序列之间的核碱基或核苷酸匹配使用本文使用的术语“互补”、“完全互补”、“部分互补”和“基本上互补”。

[0233] 本文使用的如应用于核酸序列的术语“基本上相同”或“基本上具有同一性”意指与参考序列相比较，核苷酸序列（或核苷酸序列的一部分）具有至少约85%的序列同一性或更高，例如具有至少90%、至少95%或至少99%的同一性。序列同一性的百分比通过在比较窗口比较两个最佳比对的序列来确定。通过确定两个序列中出现相同类型核酸碱基的位置数以得出匹配位置数，将匹配位置数除以比较窗口中的位置总数，并将结果乘以100以得出序列同一性的百分比来计算出百分比。本文公开的发明包括与本文公开的那些基本上相同的核苷酸序列。

[0234] 本文使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”等意指用来在受试者中减轻或缓解疾病的一种或多种症状的数目、严重性和/或频率的方法或步骤。本文使用的“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”可包括在受试者中预防性(preventative)治疗、管理、阻止性(prophylactic)治疗和/或抑制或减少疾病的一种或多种症状的数目、严重性和/或频率。

[0235] 当提及RNAi剂时，本文使用的短语“引入到细胞中”意指将RNAi剂功能性地递送至细胞中。短语“功能性递送”意指以使RNAi剂能够具有预期的生物学活性（例如基因表达的序列特异性抑制）的方式将RNAi剂递送至细胞。

[0236] 除非另外说明，否则本文使用的符号的使用意指根据本文所述发明范围的任何一个或多个基团可连接其上。

[0237] 本文使用的术语“异构体”是指具有相同分子式，但其原子的键合性质或顺序或其原子的空间排列不同的化合物。其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。不是彼此镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，和为不可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4个不同取代基键合的碳原子称为“手性中心”。

[0238] 如本文使用的，除非结构中特别鉴定为具有特定构象，否则对于其中存在不对称中心并因此产生对映异构体、非对映异构体或其它立体异构构型的每种结构，本文公开的每个结构旨在表示所有这种可能的异构体，包括其光学纯的和外消旋形式。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一立体异构体。

[0239] 本文的权利要求中使用的短语“由...组成”不包括权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。当在本文的权利要求中使用时，短语“基本上由...组成”将权利要求的范围限于指定的材料或步骤以及不会实质性影响所要求保护的发明的基本和新颖特征的那些材料或步骤。

[0240] 本领域的普通技术人员将易于理解和意识到，根据化合物或组合物所处的环境，

本文公开的化合物和组合物可具有处于质子化或去质子化状态的某些原子(例如N、O或S原子)。因此,如本文使用的本文公开的结构设想某些官能团(比如OH、SH或NH)可被质子化或去质子化。如本领域的普通技术人员易于理解的,本文的公开旨在涵盖所公开的化合物和组合物,而不考虑其基于环境(比如pH)的质子化状态如何。

[0241] 当提及两个化合物或分子之间的连接时,本文使用的术语“连接的”或“缀合的”意指两个化合物或分子通过共价键连接。除非另外说明,否则本文使用的术语“连接的”和“缀合的”可指具有或不具有任何居于中间的原子或原子团的第一化合物和第二化合物之间的连接。

[0242] 本文使用的术语“包括”本文用于意指短语“包括(但不限于)”,并且可与该短语互换使用。除非上下文另外明确说明,否则术语“或”本文用于意指术语“和/或”,并且可与该术语互换使用。

[0243] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可用于本发明的实践或测试,但以下描述合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献通过参考以其全部结合。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅为说明性的,并且不旨在为限制性的。

[0244] 根据以下详述、附图以及根据权利要求,本发明的其它目的、特征、方面和优点将显而易见。

[0245] 附图简述

[0246] 图1A-1D。在有义链的5'末端缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05488的化学结构表示,以钠盐形式显示。

[0247] 图2A-2D。在有义链的5'末端缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05488的化学结构表示,以游离酸形式表示。

[0248] 图3A-3D。在有义链的5'末端缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05775的化学结构表示,以钠盐形式显示。

[0249] 图4A-4D。在有义链的5'末端缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05775的化学结构表示,以游离酸形式表示。

[0250] 图5A。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05488的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5A公开了SEQ ID NO: 2和300。

[0251] 以下缩写用于图3A-3B:a、c、g和u是2'-O-甲基修饰核苷酸;Af、Cf、Gf和Uf是2'-氟修饰核苷酸;p是磷酸二酯连键;s是硫代磷酸酯连键;invAb是倒置的脱碱基残基;a₂N是2'-O-甲基-2-氨基腺苷修饰核苷酸(参见表6);和(NAG37)s是具有表6所示的结构的三齿N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体。

[0252] 图5B。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05775的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5B公开了SEQ ID NO: 2和334。

[0253] 图5C。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05791的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5C公开了SEQ ID

NO: 4和300。

[0254] 图5D。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05777的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5D公开了SEQ ID NO: 2和336。

[0255] 图5E。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05743的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5E公开了SEQ ID NO: 2和326。

[0256] 图5F。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05487的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5F公开了SEQ ID NO: 5和299。

[0257] 图5G。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05307的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5G公开了SEQ ID NO: 7和278。

[0258] 图5H。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05418的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5H公开了SEQ ID NO: 9和292。

[0259] 图5I。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05577的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5I公开了SEQ ID NO: 11和279。

[0260] 图5J。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05308的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5J公开了SEQ ID NO: 13和279。

[0261] 图5K。缀合至具有(NAG37)s的结构的N-乙酰基-半乳糖胺三齿配体(参见表6)的ANGPTL3 RNAi剂AD05840的修饰的有义和反义链(参见表3-5)的示意图。图5K公开了SEQ ID NO: 15和357。

[0262] 详述

[0263] RNAi剂

[0264] 本文描述了用于抑制ANGPTL3基因表达的RNAi剂(本文称为ANGPTL3 RNAi剂或ANGPTL3 RNAi触发剂)。各ANGPTL3 RNAi剂包含有义链和反义链。有义链和反义链的长度各自可为16-30个核苷酸。有义和反义链可为相同长度,或者其可为不同长度。在一些实施方案中,有义和反义链的长度各自独立地为17-27个核苷酸。在一些实施方案中,有义和反义链的长度各自独立地为17-21个核苷酸。在一些实施方案中,有义和反义链两者的长度各自均为21-26个核苷酸。在一些实施方案中,有义和反义链的长度各自均为21-24个核苷酸。在一些实施方案中,有义链的长度为约19个核苷酸,而反义链的长度为约21个核苷酸。在一些实施方案中,有义链的长度为约21个核苷酸,而反义链的长度为约23个核苷酸。在一些实施方案中,有义链的长度为23个核苷酸,而反义链的长度为21个核苷酸。在一些实施方案中,有义和反义链两者的长度各自均为21个核苷酸。在一些实施方案中,RNAi剂有义和反义链的长度各自独立地为16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27个核苷酸。在一些实施方案中,双链RNAi剂具有约16、17、18、19、20、21、22、23或24个核苷酸的双链体长度。

[0265] 在一些实施方案中,有义链和反义链之间完全、基本或部分互补区域的长度为16-26 (例如16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26)个核苷酸,并且出现在反义链的5'末端处或附近(例如该区域可与反义链的5'末端隔开0、1、2、3或4个不是完全、基本上或部分互补的核苷酸)。

[0266] 有义链和反义链各自含有长度为16-23个核苷酸的核心区段(本文也称为“核心序列”或“核心区段序列”)。反义链核心区段与ANGPTL3 mRNA靶标中存在的核苷酸序列(有时称为例如靶序列)100% (完全)互补或至少约85% (基本上)互补。有义链核心区段序列与反义链中的核心区段序列100% (完全)互补或至少约85% (基本上)互补,并且因此有义链核心区段序列一般地与ANGPTL3 mRNA靶标中存在的核苷酸序列(靶序列)完全相同或至少约85%相同。有义链核心区段序列可与相应的反义核心序列为相同长度,或者可为不同长度。在一些实施方案中,反义链核心区段序列的长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。在一些实施方案中,有义链核心区段序列的长度为16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸。

[0267] 表2、3和4中提供了用于形成ANGPTL3 RNAi剂的核苷酸序列的实例。RNAi剂双链体的实例(包含表2、3和4中的有义链和反义链序列)如表5所示。

[0268] ANGPTL3 RNAi剂有义和反义链退火形成双链体。ANGPTL3 RNAi剂的有义链和反义链可以彼此部分、基本上或完全互补。在互补双链体区域内,有义链核心区段序列与反义核心区段序列至少85%互补或100%互补。在一些实施方案中,有义链核心区段序列含有与反义链核心区段序列的相应16、17、18、19、20、21、22或23个核苷酸序列至少85%或100%互补的至少16、至少17、至少18、至少19、至少20、至少21、至少22或至少23个核苷酸的序列(即ANGPTL3 RNAi剂的有义和反义核心区段序列具有至少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)。

[0269] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的反义链与表2或表3中的任何反义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的有义链与表2或表4中的任何有义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。

[0270] 有义链和/或反义链可任选和独立地在核心区段序列的3'末端、5'末端或3'和5'两端含有另外的1、2、3、4、5或6个核苷酸(延伸)。反义链的另外核苷酸(如果存在)可与ANGPTL3 mRNA中的相应序列互补或不互补。有义链的另外核苷酸(如果存在)可与ANGPTL3 mRNA中的相应序列相同或不同。反义链的另外核苷酸(如果存在)可与或不与相应有义链的另外核苷酸(如果存在)互补。

[0271] 本文使用的延伸在有义链核心区段序列和/或反义链核心区段序列的5'和/或3'末端包含1、2、3、4、5或6个核苷酸。有义链上的延伸核苷酸可与相应反义链中的核苷酸(核心区段序列核苷酸或延伸核苷酸)互补或不互补。相反,反义链上的延伸核苷酸可与相应有义链中的核苷酸(核心区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,一条链的一个或多个3'延伸核苷酸的与另一条链的一个或多个5'延伸核苷酸碱基配对。在其它实施方案中,一条链的一个或多个3'延伸核苷酸不与另一条链的一个或多个5'延伸核苷酸碱基配对。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂具有反义链(具有3'延伸)和有义链(具有5'延伸)。在一些实施方案中,延伸核苷酸未配对并形成突出端。本文使用的“突出端”是指位于有义链或反义链末端的一段一个或多个未配对核苷酸,其不形成本文公开的RNAi剂的杂交或双链体部分

的一部分。

[0272] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含3' 延伸长度为1、2、3、4、5或6个核苷酸的反义链。在其它实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含3' 延伸长度为1、2或3个核苷酸的反义链。在一些实施方案中,一个或多个反义链延伸核苷酸包含尿嘧啶或胸苷核苷酸或者与相应的ANGPTL3 mRNA序列互补的核苷酸。

[0273] 在一些实施方案中,反义链的3' 末端可包含脱碱基残基(Ab),其亦可称为“脱碱基位点”或“脱碱基核苷酸”。脱碱基残基(Ab)为在糖部分的1' 位缺少核碱基的核苷酸或核苷(参见例如美国专利第5998203号)。在一些实施方案中,可将Ab或AbAb添加至反义链的3' 末端。

[0274] 在一些实施方案中,有义链或反义链可包含“末端帽”,其如本文所用为可掺入本文公开的RNAi剂的链的一个或多个末端的非核苷酸化合物或其它部分,并且在一些情况下可为RNAi剂提供某些有益特性,比如防止核酸外切酶降解。在一些实施方案中,倒置的脱碱基残基(invAb)作为末端帽加入(见表6)(参见例如F. Czauderna, *Nucleic Acids Res.*, 2003, 31 (11), 2705-16)。末端帽为本领域通常已知的,并且例如包括倒置的脱碱基残基以及碳链(比如端基C₃、C₆或C₁₂)。在一些实施方案中,在有义链的5' 末端、3' 末端或5' 和3' 两个末端处均存在末端帽。

[0275] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含3' 延伸长度为1、2、3、4或5个核苷酸的有义链。在一些实施方案中,一个或多个有义链延伸核苷酸包含腺苷、尿嘧啶或胸苷核苷酸、AT二核苷酸或对应于ANGPTL3 mRNA序列中的核苷酸的核苷酸。在一些实施方案中,3' 有义链延伸包含(但不限于)以下序列之一或由其组成:T、UT、TT、UU、UUT、TTT或TTTT(各自列出为5' 至3')。

[0276] 在一些实施方案中,有义链的3' 末端可包含另外的脱碱基残基或倒置的脱碱基末端帽。在一些实施方案中,将UUAAb、UAb或Ab添加至有义链的3' 末端。

[0277] 在一些实施方案中,将一个或多个倒置的脱碱基残基(invAb)添加至有义链的3' 末端。在一些实施方案中,将一个或多个倒置的脱碱基残基(invAb)添加至有义链的5' 末端。在一些实施方案中,将一个或多个倒置的脱碱基残基或倒置的脱碱基位点插入在靶向配体和RNAi剂的有义链的核碱基序列之间。在一些实施方案中,在RNAi剂的有义链的一个或多个末端处或附近包含一个或多个倒置的脱碱基残基或倒置的脱碱基位点使得能够增强RNAi剂的活性或其它期望的特性。

[0278] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含5' 延伸长度为1、2、3、4、5或6个核苷酸的有义链。在一些实施方案中,一个或多个有义链延伸核苷酸包含尿嘧啶或腺苷核苷酸或对应于ANGPTL3 mRNA序列中的核苷酸的核苷酸。在一些实施方案中,有义链5' 延伸为(但不限于)以下序列之一:CA、AUAGGC、AUAGG、AUAG、AUA、A、AA、AC、GCA、GGCA、GGC、UAUCA、UAUC、UCA、UAU、U、UU(各自列出为5' 至3')。有义链可具有3' 延伸和/或5' 延伸。

[0279] 在一些实施方案中,有义链的5' 末端可包含一个或多个另外的脱碱基残基(例如(Ab)或(AbAb))。在一些实施方案中,将一个或多个倒置的脱碱基残基(invAb)添加至有义链的5' 末端。在一些实施方案中,可将一个或多个倒置的脱碱基残基插入在靶向配体和RNAi剂的有义链的核碱基序列之间。在一些实施方案中,在RNAi剂的有义链的一个或多个末端处或附近包含一个或多个倒置的脱碱基残基可使得能够增强RNAi剂的活性或其它期

望的特性。在一些实施方案中,脱碱基(脱氧核糖)残基可被核糖醇(脱碱基核糖)残基取代。

[0280] 在一些实施方案中,反义链核心区段序列的3'末端或反义链序列的3'末端可包含倒置的脱碱基残基(invAb(参见表6))。

[0281] 表2、3和4中提供了用于形成ANGPTL3 RNAi剂的序列的实例。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或3中任何序列的序列。在某些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表3中的任何一个修饰序列或由其组成。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或3中任何序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)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,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或4中任何序列的序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或4中任何序列的核苷酸(从5'末端→3'末端)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,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表4中任何一种修饰序列的修饰序列或由其组成。

[0282] 在一些实施方案中,本文所述的RNAi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剂的有义链5'末端和反义链3'末端形成平末端。在一些实施方案中,RNAi剂的有义链3'末端和反义链5'末端形成平末端。在一些实施方案中,RNAi剂的两个末端形成平末端。在一些实施方案中,RNAi剂的两个末端均不是平末端。本文使用的“平末端”是指其中两条退火链的末端核苷酸互补(形成互补碱基对)的双链RNAi剂的末端。

[0283] 在一些实施方案中,RNAi剂的有义链5'末端和反义链3'末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi剂的有义链3'末端和反义链5'末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi剂的两个末端形成散损末端。在一些实施方案中,RNAi剂的两个末端均不是散损末端。本文使用的散损末端是指双链RNAi剂的末端,其中来自一对的两条退火链的末端核苷酸(即不形成突出端)不互补(即形成非互补对)。在一些实施方案中,在双链RNAi剂的一条链的末端处一个或多个未配对的核苷酸形成突出端。未配对的核苷酸可在有义链或反义链上,产生3'或5'突出端。在一些实施方案中,RNAi剂含有:平末端和散损末端、平末端和5'突出末端、平末端和3'突出末端、散损末端和5'突出末端、散损末端和3'突出末端、两个5'突出末端、两个3'突出末端、5'突出末端和3'突出末端、两个散损末端或两个平末端。一般地,当存在时,突出端位于有义链、反义链或者有义链和反义链两者的3'末端。

[0284] 修饰核苷酸当用于各种多核苷酸或寡核苷酸构建体时,可保留化合物在细胞中的活性,同时增加这些化合物的血清稳定性,并且还可最小化给予多核苷酸或寡核苷酸构建体后在人体内激活干扰素活性的可能性。

[0285] 在一些实施方案中,将ANGPTL3 RNAi剂制备或提供为盐、混合盐或游离酸。在一些实施方案中,将ANGPTL3 RNAi剂制备为钠盐。本领域众所周知的这种形式处于本文公开的发明范围内。

[0286] 修饰核苷酸

[0287] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂含有一个或多个修饰核苷酸。本文使用的“修饰核苷酸”为除核糖核苷酸以外的核苷酸(2'-羟基核苷酸)。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

核苷酸为修饰核苷酸。本文使用的修饰核苷酸可包括(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'-修饰核苷酸、3'至3'连接(倒置的)核苷酸(本文表示为invdN、invN、invn)、包含修饰核碱基的核苷酸、桥接核苷酸、肽核酸(PNA)、2',3'-裂环核苷酸模拟物未锁核碱基类似物,本文表示为N_{UNA}或NUNA)、锁定核苷酸(本文表示为N_{LNA}或NLNA)、3'-O-甲氧基(2'核苷间连接的)核苷酸(本文表示为3'-OMen)、2'-F-阿糖核苷酸(本文表示为NfANA或Nf_{ANA})、5'-Me、2'-氟核苷酸(本文表示为5Me-Nf)、吗啉代核苷酸、乙烯基磷酸酯脱氧核糖核苷酸(本文表示为vpdN)、含乙烯基磷酸酯的核苷酸和含环丙基磷酸酯的核苷酸(cPrpN)。2'-修饰核苷酸(即在五元糖环的2'位具有除羟基以外的基团的核苷酸)包括(但不限于)2'-O-甲基核苷酸(本文在核苷酸序列中表示为小写字母'n')、2'-脱氧-2'-氟核苷酸(本文也称为2'-氟核苷酸,和本文表示为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,和本文表示为NM)、2'-氨基核苷酸和2'-烷基核苷酸。对于给定化合物中的所有位置不必一律修饰。相反,可在单个ANGPTL3 RNAi剂中或者甚至在其单个核苷酸中掺入一个以上修饰。可通过本领域已知的方法合成和/或修饰ANGPTL3 RNAi剂有义链和反义链。一个核苷酸处的修饰独立于另一核苷酸处的修饰。

[0288] 修饰核碱基包括合成和天然核碱基,比如5-取代嘧啶、6-氮杂嘧啶和N-2,N-6和O-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)和其它烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫代胸腺嘧啶、2-硫胞嘧啶、5-卤尿嘧啶、胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-卤代、8-氨基、8-巯基、8-硫烷基、8-羟基和其它8-取代腺嘌呤和鸟嘌呤、5-卤代(例如5-溴)、5-三氟甲基和其它5-取代尿嘧啶和胞嘧啶、7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤、7脱氮鸟嘌呤、7脱氮腺嘌呤、3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮腺嘌呤。

[0289] 在一些实施方案中, RNAi剂的所有或基本上所有核苷酸为修饰核苷酸。本文使用的其中基本上所有存在的核苷酸均为修饰核苷酸的RNAi剂为在有义链和反义链两者中4个或更少个(即0、1、2、3或4个)核苷酸为核糖核苷酸(即未修饰)的RNAi剂。本文使用的其中基本上所有存在的核苷酸均为修饰核苷酸的有义链为在有义链中两个或更少个(即0、1或2个)核苷酸为未修饰核糖核苷酸的有义链。本文使用的其中基本上所有存在的核苷酸均为修饰核苷酸的反义链为在反义链中两个或更少个(即0、1或2个)核苷酸为未修饰核糖核苷酸的有义链。在一些实施方案中, RNAi剂的一个或多个核苷酸为未修饰核糖核苷酸。

[0290] 修饰的核苷间连键

[0291] 在一些实施方案中, ANGPTL3 RNAi剂的一个或多个核苷酸通过非标准连接或骨架(即修饰的核苷间连键或修饰的骨架)连接。修饰的核苷间连键或骨架包括(但不限于)硫代磷酸酯基团(本文表示为小写字母"s")、手性硫代磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基-磷酸三酯、烷基磷酸酯(例如甲基磷酸酯或3'-亚烷基磷酸酯)、手性磷酸酯、次磷酸酯、氨基磷酸酯(例如3'-氨基氨基磷酸酯、氨基烷基氨基磷酸酯或硫代氨基磷酸酯)、硫代烷基磷酸酯、硫代烷基磷酸三酯、吗啉代连接、具有正常3'-5'连接的硼代磷酸酯、

硼代磷酸酯的2'-5'连接的类似物或具有倒置极性的硼代磷酸酯,其中相邻的核苷单元对连接3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'。在一些实施方案中,修饰的核苷间连键或骨架缺少磷原子。缺少磷原子的修饰的核苷间连键包括(但不限于)短链烷基或环烷基糖间连接、混合的杂原子和烷基或环烷基糖间连接或者一个或多个短链杂原子或杂环糖间连接。在一些实施方案中,修饰的核苷间骨架包括(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、含烯烃的骨架、氨基磺酸酯骨架、亚甲基亚氨基和亚甲基胍基骨架、磺酸酯和磺酰胺骨架、酰胺骨架和其它具有混合的N、O、S和CH₂组分的骨架。

[0292] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂的有义链可含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯连键,ANGPTL3 RNAi剂的反义链可含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯连键,或者有义链和反义链两者均可独立地含有1、2、3、4、5或6个硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂的有义链可含有1、2、3或4个硫代磷酸酯连键,ANGPTL3 RNAi剂的反义链可含有1、2、3或4个硫代磷酸酯连键,或者有义链和反义链两者均可独立地含有1、2、3或4个硫代磷酸酯连键。

[0293] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链含有至少两个硫代磷酸酯核苷间连键。在一些实施方案中,至少两个硫代磷酸酯核苷间连键位于从有义链的3'末端开始1-3位的核苷酸之间。在一些实施方案中,一个硫代磷酸酯核苷间连键位于有义链的5'末端,和另一个硫代磷酸酯连键位于有义链的3'末端。在一些实施方案中,两个硫代磷酸酯核苷间连键位于有义链的5'末端,和另一个硫代磷酸酯连键位于有义链的3'末端。在一些实施方案中,有义链不包括在核苷酸之间的任何硫代磷酸酯核苷间连键,而是包含在5'和3'两个末端的末端核苷酸和任选存在的倒置的脱碱基残基末端帽之间的一个、两个或三个硫代磷酸酯连键。在一些实施方案中,靶向配体通过硫代磷酸酯连键连接于有义链。

[0294] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链含有四个硫代磷酸酯核苷间连键。在一些实施方案中,四个硫代磷酸酯核苷间连键位于从反义链的5'末端开始1-3位的核苷酸之间和从5'末端开始19-21、20-22、21-23、22-24、23-25或24-26位的核苷酸之间。在一些实施方案中,三个硫代磷酸酯核苷间连键位于从反义链的5'末端开始1-4位之间,和四个硫代磷酸酯核苷间连键位于从反义链的5'末端开始20-21位之间。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂含有反义链中的至少三个或四个硫代磷酸酯核苷间连键。

[0295] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi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连键。在一些实施方案中,将2'-修饰核苷与修饰的核苷间连键相结合。

[0296] ANGPTL3 RNAi剂

[0297] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂在表1所示的ANGPTL3序列的位置处或附近靶向的ANGPTL3基因。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的反义链包含与表1公开的靶ANGPTL3 19聚体序列完全、基本上或至少部分地互补的核心区段序列。

[0298] 表1:ANGPTL3 19聚体mRNA靶序列(获自智人(*homo sapiens*)血管生成素样3(ANGPTL3)转录物,GenBank NM_014495.3 (SEQ ID NO:1))

| SEQ ID No. | ANGPTL3 19 聚体靶序列 (5' → 3') | SEQ ID NO: 1 上 相应位置 |
|------------|-------------------------------|------------------------|
| 33 | UCAACAUAUUUGAUCAGUC | 304-322 |
| 34 | CAUGGACAUAAAUCAACA | 922-940 |
| 35 | CCAUGGACAUUAAUUC AAC | 921-939 |
| 36 | UUGCUAUGLUAGACGAUGU | 190-208 |
| 37 | AAGAUUACUCCAUAGUGA | 1035-1053 |
| 38 | CAGAGCCAAAUCAAGAUU | 172-190 |
| 39 | GACAUGGUCUUAAGACUU | 241-259 |
| [0299] 40 | AGCACCAAGAACUACUCCC | 743-761 |
| 41 | GCACCAAGAACUACUCCU | 744-762 |
| 42 | GAUGGAGAAUUUUGGUUGG | 1008-1026 |
| 43 | AUGGAGAAUUUUGGUUGGG | 1009-1027 |
| 44 | ACUCCAUAGUGAAGCAUUC | 1042-1060 |
| 45 | CACGAAACCAACUAUACGC | 1140-1158 |
| 46 | CUACUUGGGAUCACAAAGC | 1225-1243 |
| 47 | CUUGGGAUCACAAAGCAAA | 1228-1246 |
| 48 | UGUGGAGAAAACAACUAA | 1302-1320 |
| 49 | UGGAGAAAACAACCUAAAU | 1304-1322 |

[0300] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含反义链,其中反义链(5' → 3')的19位能够与表1中公开的19聚体靶序列的1位形成碱基对。在一些实施方案中,ANGPTL3剂包含反义链,其中反义链(5' → 3')的1位能够与表1中公开的19聚体靶序列的19位形成碱基对。

[0301] 在一些实施方案中,ANGPTL3剂包含反义链,其中反义链(5' → 3')的2位能够与表1中公开的19聚体靶序列的18位形成碱基对。在一些实施方案中,ANGPTL3剂包含反义链,其中反义链(5' → 3')的2-18位能够与位于表1中公开的19聚体靶序列的18-2位的每个相应互补碱基形成碱基对。

[0302] 对于本文公开的RNAi剂,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)可与ANGPTL3基因完全互补,或者可与ANGPTL3基因非互补。在一些实施方案中,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)为U、A或dT。在一些实施方案中,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)与有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0303] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或表3中任何反义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或表4中任何有义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17、1-18或2-18的序列。

[0304] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂由以下组成:(i) 反义链,其包含表2或表3中任何反义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 2-18或2-19的序列,和(ii) 有义链,其包含表2或表4中任何有义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17或1-18的序列。

[0305] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含以下表2所示的核心19聚体核苷酸序列。

[0306] 表2:ANGPTL3 RNAi剂反义链和有义链核心区段碱基序列(N=任何核碱基)

[0307]

| SEQ ID No. | 反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID No. | 有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO: 1 上 相应位置 |
|------------|---------------------------------------|------------|---|------------------------|
| 50 | UACUGAUCAAAUAGUUGA | 130 | UCAACAUUUUGAUCAGUA | 304-322 |
| 50 | UACUGAUCAAAUAGUUGA | 131 | UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUA | 304-322 |
| 50 | UACUGAUCAAAUAGUUGA | 132 | UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUA | 304-322 |
| 51 | AACUGAUCAAAUAGUUGA | 133 | UCAACAUUUUGAUCAGUU | 304-322 |
| 51 | AACUGAUCAAAUAGUUGA | 134 | UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUU | 304-322 |
| 51 | AACUGAUCAAAUAGUUGA | 135 | UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUU | 304-322 |
| 52 | GACUGAUCAAAUAGUUGA | 136 | UCAACAUUUUGAUCAGUC | 304-322 |
| 52 | GACUGAUCAAAUAGUUGA | 137 | UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUC | 304-322 |
| 52 | GACUGAUCAAAUAGUUGA | 138 | UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUC | 304-322 |
| 53 | NACUGAUCAAAUAGUUGA | 139 | UCAACAUUUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 53 | NACUGAUCAAAUAGUUGA | 140 | UCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 53 | NACUGAUCAAAUAGUUGA | 141 | UCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 54 | NACUGAUCAAAUAGUUGN | 142 | NCAACAUUUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 54 | NACUGAUCAAAUAGUUGN | 143 | NCAACAU(A ^{2N})UUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 54 | NACUGAUCAAAUAGUUGN | 144 | NCAAC(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUN | 304-322 |
| 55 | UGUUGAAUUAUGUCCAU | 145 | CAUGGACAUUAAUUAACA | 922-940 |
| 56 | AGUUGAAUUAUGUCCAU | 146 | CAUGGACAUUAAUUAACU | 922-940 |
| 57 | NGUUGAAUUAUGUCCAU | 147 | CAUGGACAUUAAUUAACN | 922-940 |
| 58 | NGUUGAAUUAUGUCCAU | 148 | NAUGGACAUUAAUUAACN | 922-940 |
| 59 | GUUGAAUUAUGUCCAU | 149 | CCAUGGACAUUAAUUAAC | 921-939 |
| 60 | UUUGAAUUAUGUCCAU | 150 | CCAUGGACAUUAAUUAACA | 921-939 |
| 61 | AUUGAAUUAUGUCCAU | 151 | CCAUGGACAUUAAUUAACU | 921-939 |
| 62 | UUUGAAUUAUGUCCAU | 152 | CCAUGGACAUUAAUUAACN | 921-939 |
| 63 | UUUGAAUUAUGUCCAU | 153 | NCAUGGACAUUAAUUAACN | 921-939 |
| 64 | ACAUCGUCUACAUAAGCA | 154 | UUGCUAUGUUAGACGAUGU | 190-208 |
| 65 | UCAUCGUCUACAUAAGCA | 155 | UUGCUAUGUUAGACGAUGA | 190-208 |
| 66 | NCAUCGUCUACAUAAGCA | 156 | UUGCUAUGUUAGACGAUGN | 190-208 |
| 67 | NCAUCGUCUACAUAAGCAN | 157 | NUGCUAUGUUAGACGAUGN | 190-208 |
| 68 | UCACUAUGGAGUAUAUCUU | 158 | AAGUAUAUCUCCAUAUGUA | 1035-1053 |
| 69 | ACACUAUGGAGUAUAUCUU | 159 | AAGUAUAUCUCCAUAUGUU | 1035-1053 |
| 70 | NCACUAUGGAGUAUAUCUU | 160 | AAGUAUAUCUCCAUAUGUN | 1035-1053 |
| 71 | NCACUAUGGAGUAUAUCUN | 161 | NAGUAUAUCUCCAUAUGUN | 1035-1053 |

[0308]

| SEQ ID No. | 反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID No. | 有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO: 1 上 相应位置 |
|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------------|
| 72 | AAUCUUUGAUUUUGGCUCUG | 162 | CAGAGCCAAAUAUCAAGAUU | 172-190 |
| 73 | UAUCUUUGAUUUUGGCUCUG | 163 | CAGAGCCAAAUAUCAAGAUU | 172-190 |
| 74 | NAUCUUUGAUUUUGGCUCUG | 164 | CAGAGCCAAAUAUCAAGAUU | 172-190 |
| 75 | NAUCUUUGAUUUUGGCUCUN | 165 | NAGAGCCAAAUAUCAAGAUU | 172-190 |
| 76 | AAGUCUUUAAGACCAUGUC | 166 | GACAUGGUCUUAAGACUUU | 241-259 |
| 77 | UAGUCUUUAAGACCAUGUC | 167 | GACAUGGUCUUAAGACUAU | 241-259 |
| 78 | NAGUCUUUAAGACCAUGUC | 168 | GACAUGGUCUUAAGACUNU | 241-259 |
| 79 | NAGUCUUUAAGACCAUGUN | 169 | NACAUGGUCUUAAGACUNU | 241-259 |
| 80 | GGGAGUAGUUCUUGGUGCU | 170 | AGCACCAGAACUACUCCCU | 743-761 |
| 81 | UGGAGUAGUUCUUGGUGCU | 171 | AGCACCAGAACUACUCCA | 743-761 |
| 82 | AGGAGUAGUUCUUGGUGCU | 172 | AGCACCAGAACUACUCCU | 743-761 |
| 83 | NGGAGUAGUUCUUGGUGCU | 173 | AGCACCAGAACUACUCCN | 743-761 |
| 84 | NGGAGUAGUUCUUGGUGCN | 174 | NGCACCAGAACUACUCCN | 743-761 |
| 85 | AGGGAGUAGUUCUUGGUGC | 175 | GCACCAGAACUACUCCCU | 744-762 |
| 86 | UGGGAGUAGUUCUUGGUGC | 176 | GCACCAGAACUACUCCCA | 744-762 |
| 87 | NGGGAGUAGUUCUUGGUGC | 177 | GCACCAGAACUACUCCCN | 744-762 |
| 88 | NGGGAGUAGUUCUUGGUGN | 178 | NCACCAGAACUACUCCCN | 744-762 |
| 89 | AGAGAGUAGUUCUUGGUGC | 179 | GCACCAGAACUACUCUCU | 744-762 |
| 90 | UGAGAGUAGUUCUUGGUGC | 180 | GCACCAGAACUACUCUCA | 744-762 |
| 91 | NGAGAGUAGUUCUUGGUGC | 181 | GCACCAGAACUACUCUCN | 744-762 |
| 92 | NGAGAGUAGUUCUUGGUGN | 182 | NCACCAGAACUACUCUCN | 744-762 |
| 93 | CCAACCAAAAUCUCCAU | 183 | GAUGGAGAUUUUUGGUUGG | 1008-1026 |
| 94 | UCAACCAAAAUCUCCAU | 184 | GAUGGAGAUUUUUGGUUGA | 1008-1026 |
| 95 | ACAACCAAAAUCUCCAU | 185 | GAUGGAGAUUUUUGGUUGU | 1008-1026 |
| 96 | NCAACCAAAAUCUCCAU | 186 | GAUGGAGAUUUUUGGUUGN | 1008-1026 |
| 97 | NCAACCAAAAUCUCCAU | 187 | NAUGGAGAUUUUUGGUUGN | 1008-1026 |
| 98 | CCCAACCAAAAUCUCCAU | 188 | AUGGAGAUUUUUGGUUGG | 1009-1027 |
| 99 | UCCAACCAAAAUCUCCAU | 189 | AUGGAGAUUUUUGGUUGGA | 1009-1027 |
| 100 | ACCAACCAAAAUCUCCAU | 190 | AUGGAGAUUUUUGGUUGGU | 1009-1027 |
| 101 | NCCAACCAAAAUCUCCAU | 191 | AUGGAGAUUUUUGGUUGGN | 1009-1027 |
| 102 | NCCAACCAAAAUCUCCAN | 192 | NUGGAGAUUUUUGGUUGGN | 1009-1027 |
| 103 | UAUUGCUUCACUAUGGAGU | 193 | ACUCCAUAUGUAGAGCAUA | 1042-1060 |

[0309]

| SEQ ID No. | 反义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID No. | 有义链碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO: 1 上 相应位置 |
|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------------|
| 104 | AAUUGCUUCACUAUGGAGU | 194 | ACUCCAUAGUGAAGCAAUU | 1042-1060 |
| 105 | GAUUGCUUCACUAUGGAGU | 195 | ACUCCAUAGUGAAGCAAUC | 1042-1060 |
| 106 | NAUUGCUUCACUAUGGAGU | 196 | ACUCCAUAGUGAAGCAAUN | 1042-1060 |
| 107 | NAUUGCUUCACUAUGGAGN | 197 | ACUCCAUAGUGAAGCAAUN | 1042-1060 |
| 108 | UCGUAGUUGGUUUCGUG | 198 | CACGAACCAACUAUACGA | 1140-1158 |
| 109 | ACGUAGUUGGUUUCGUG | 199 | CACGAACCAACUAUACGU | 1140-1158 |
| 110 | GCGUAGUUGGUUUCGUG | 200 | CACGAACCAACUAUACGC | 1140-1158 |
| 111 | NCGUAGUUGGUUUCGUG | 201 | CACGAACCAACUAUACGN | 1140-1158 |
| 112 | NCGUAGUUGGUUUCGUN | 202 | NACGAACCAACUAUACGN | 1140-1158 |
| 113 | UCUUUGUAGUCCCAAGUAG | 203 | CUACUUGGGAUACACAAGA | 1225-1243 |
| 114 | ACUUUGUAGUCCCAAGUAG | 204 | CUACUUGGGAUACACAAGU | 1225-1243 |
| 115 | GCUUUGUAGUCCCAAGUAG | 205 | CUACUUGGGAUACACAAGC | 1225-1243 |
| 116 | NCUUUGUAGUCCCAAGUAG | 206 | CUACUUGGGAUACACAAGN | 1225-1243 |
| 117 | NCUUUGUAGUCCCAAGUAN | 207 | NUACUUGGGAUACACAAGN | 1225-1243 |
| 118 | UUUGCUUUUGAUCCCAAG | 208 | CUUGGGAUCACAAAGCAA | 1228-1246 |
| 119 | AUUGCUUUUGAUCCCAAG | 209 | CUUGGGAUCACAAAGCAAU | 1228-1246 |
| 120 | NUUGCUUUUGAUCCCAAG | 210 | CUUGGGAUCACAAAGCAAN | 1228-1246 |
| 121 | NUUGCUUUUGAUCCCAAN | 211 | NUUGGGAUCACAAAGCAAN | 1228-1246 |
| 122 | UUAGGUUGUUUUCUCCACA | 212 | UGUGGAGAAACAAACCUAA | 1302-1320 |
| 123 | AUAGGUUGUUUUCUCCACA | 213 | UGUGGAGAAACAAACCUAU | 1302-1320 |
| 124 | NUAGGUUGUUUUCUCCACA | 214 | UGUGGAGAAACAAACCUAN | 1302-1320 |
| 125 | NUAGGUUGUUUUCUCCACN | 215 | NGUGGAGAAACAAACCUAN | 1302-1320 |
| 126 | AUUUAGGUUGUUUUCUCCA | 216 | UGGAGAAAAACACCUAUU | 1304-1322 |
| 127 | UUUUAGGUUGUUUUCUCCA | 217 | UGGAGAAAAACACCUAUUAA | 1304-1322 |
| 128 | NUUUAGGUUGUUUUCUCCA | 218 | UGGAGAAAAACACCUAUAAAN | 1304-1322 |
| 129 | NUUUAGGUUGUUUUCUCCN | 219 | NGGAGAAAAACACCUAUAAAN | 1304-1322 |

(A^{2N}) = 2-氨基腺嘌呤核苷酸

[0310] 包含或由表2中的序列组成的ANGPTL3 RNAi剂有义链和反义链可为修饰核苷酸或未修饰核苷酸。在一些实施方案中,具有包含或由表2中的序列组成的有义和反义链序列的

ANGPTL3 RNAi剂全部或基本上全部为修饰核苷酸。

[0311] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的反义链与表2中的任何反义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的有义链与表2中的任何有义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。

[0312] 如本文使用的,表2中公开的序列中列出的每个N可独立地选自任何和所有核碱基(包括在修饰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中公开的序列中列出的N核苷酸具有与另一条链的相应位置的N核苷酸互补的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中列出的N核苷酸具有不与另一条链的相应位置的N核苷酸互补的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中列出的N核苷酸具有与另一条链的相应位置的N核苷酸相同的核碱基。在一些实施方案中,表2中公开的序列中列出的N核苷酸具有与另一条链的相应位置的N核苷酸不同的核碱基。

[0313] 表3中提供了某些修饰的ANGPTL3 RNAi剂反义链及其潜在的未修饰的核碱基序列。表4中提供了某些修饰的ANGPTL3 RNAi剂有义链及其潜在的未修饰的核碱基序列。在形成ANGPTL3 RNAi剂中,以上表3和表4以及表2中列出的每个潜在的碱基序列中的每个核苷酸均可作为修饰核苷酸。

[0314] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂通过使反义链与有义链退火而形成。含有表2或表4中列出的序列的有义链可与含有表2或表3中列出的序列的任何反义链杂交,前提是两个序列在连续的16、17、18、19、20或21个核苷酸序列上具有至少85%互补性的区域。

[0315] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或表3中任何序列的核苷酸序列。

[0316] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表2、表3或表4中任何序列的有义链和反义链的核碱基序列的双链体或由其组成。

[0317] 表3中提供了含有修饰核苷酸的反义链的实例。表4中提供了含有修饰核苷酸的有义链的实例。

[0318] 如表3和4所用的,以下符号用于表示修饰核苷酸、靶向基团和连接基团:

[0319] A = 腺苷-3'-磷酸酯

[0320] C = 胞苷-3'-磷酸酯

[0321] G = 鸟苷-3'-磷酸酯

[0322] U = 尿苷-3'-磷酸酯

[0323] I = 肌苷-3'-磷酸酯

[0324] n = 任何2'-OMe修饰核苷酸

[0325] a = 2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯

[0326] as = 2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯

[0327] c = 2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯

[0328] cs = 2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯

[0329] g = 2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸酯

[0330] gs = 2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯

[0331] t = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯

[0332] ts = 2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯

- [0333] $u = 2' - 0\text{-甲基尿苷-3' - 磷酸酯}$
- [0334] $us = 2' - 0\text{-甲基尿苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0335] $i = 2' - 0\text{-甲基肌苷-3' - 磷酸酯}$
- [0336] $is = 2' - 0\text{-甲基肌苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0337] $Nf = \text{任何} 2' - \text{氟修饰核苷酸}$
- [0338] $Af = 2' - \text{氟腺苷-3' - 磷酸酯}$
- [0339] $Afs = 2' - \text{氟腺苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0340] $Cf = 2' - \text{氟胞苷-3' - 磷酸酯}$
- [0341] $Cfs = 2' - \text{氟胞苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0342] $Gf = 2' - \text{氟鸟苷-3' - 磷酸酯}$
- [0343] $Gfs = 2' - \text{氟鸟苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0344] $Tf = 2' - \text{氟-5' - 甲基尿苷-3' - 磷酸酯}$
- [0345] $Tfs = 2' - \text{氟-5' - 甲基尿苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0346] $Uf = 2' - \text{氟尿苷-3' - 磷酸酯}$
- [0347] $Ufs = 2' - \text{氟尿苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0348] $dN = \text{任何} 2' - \text{脱氧核糖核苷酸}$
- [0349] $dA = 2' - \text{脱氧腺苷-3' - 磷酸酯}$
- [0350] $dAs = 2' - \text{脱氧腺苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0351] $dC = 2' - \text{脱氧胞苷-3' - 磷酸酯}$
- [0352] $dCs = 2' - \text{脱氧胞苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0353] $dG = 2' - \text{脱氧鸟苷-3' - 磷酸酯}$
- [0354] $dGs = 2' - \text{脱氧鸟苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0355] $dT = 2' - \text{脱氧胸苷-3' - 磷酸酯}$
- [0356] $dTs = 2' - \text{脱氧胸苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0357] $dU = 2' - \text{脱氧尿苷-3' - 磷酸酯}$
- [0358] $dUs = 2' - \text{脱氧尿苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0359] $N_{UNA} = 2', 3' - \text{裂环核苷酸模拟物(未锁核碱基类似物) - 3' - 磷酸酯}$
- [0360] $N_{UNA}s = 2', 3' - \text{裂环核苷酸模拟物(未锁核碱基类似物) - 3' - 硫代磷酸酯}$
- [0361] $A_{UNA} = 2', 3' - \text{裂环-腺苷-3' - 磷酸酯}$
- [0362] $A_{UNA}s = 2', 3' - \text{裂环-腺苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0363] $C_{UNA} = 2', 3' - \text{裂环-胞苷-3' - 磷酸酯}$
- [0364] $C_{UNA}s = 2', 3' - \text{裂环-胞苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0365] $G_{UNA} = 2', 3' - \text{裂环-鸟苷-3' - 磷酸酯}$
- [0366] $G_{UNA}s = 2', 3' - \text{裂环-鸟苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0367] $U_{UNA} = 2', 3' - \text{裂环-尿苷-3' - 磷酸酯}$
- [0368] $U_{UNA}s = 2', 3' - \text{裂环-尿苷-3' - 硫代磷酸酯}$
- [0369] $a_{2N} = \text{参见表6}$
- [0370] $a_{2Ns} = \text{参见表6}$
- [0371] $pu_{2N} = \text{参见表6}$

- [0372] pu_2Ns = 参见表6
- [0373] N_{LNA} = 锁定核苷酸
- [0374] Nf_{ANA} = 2'-F-阿糖核苷酸
- [0375] NM = 2'-O-甲氧基乙基核苷酸
- [0376] AM = 2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-磷酸酯
- [0377] AMs = 2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-硫代磷酸酯
- [0378] GM = 2'-O-甲氧基乙基鸟苷-3'-磷酸酯
- [0379] GMs = 2'-O-甲氧基乙基鸟苷-3'-硫代磷酸酯
- [0380] TM = 2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-磷酸酯
- [0381] TMs = 2'-O-甲氧基乙基胸苷-3'-硫代磷酸酯
- [0382] mCM = 参见表6
- [0383] mCMs = 参见表6
- [0384] R = 核糖醇
- [0385] (invdN) = 任何倒置的脱氧核糖核苷酸(3'-3'连接的核苷酸)
- [0386] (invAb) = 倒置的(3'-3'连接的)脱碱基脱氧核糖核苷酸,参见表6
- [0387] (invAb)s = 倒置的(3'-3'连接的)脱碱基脱氧核糖核苷酸-5'-硫代磷酸酯,参见表6
- [0388] (invn) = 任何倒置的2'-OMe核苷酸(3'-3'连接的核苷酸)
- [0389] s = 硫代磷酸酯连键
- [0390] sp = 参见表6
- [0391] D2u = 参见表6
- [0392] pD2u = 参见表6
- [0393] vpdN = 乙烯基膦酸酯脱氧核糖核苷酸
- [0394] (5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-氟核苷酸
- [0395] cPrp = 环丙基膦酸酯,参见表6
- [0396] epTcPr = 参见表6
- [0397] epTM = 参见表6
- [0398] 如本领域的普通技术人员将易于理解的,除非通过序列(比如通过硫代磷酸酯连键“s”)另外说明,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的,如本文公开的修饰核苷酸序列所示,包含硫代磷酸酯连键取代寡核苷酸中一般地存在的磷酸二酯连键(参见例如显示所有核苷间连键的图5A-5K)。进一步地,本领域的普通技术人员将易于理解,在给定寡核苷酸序列的3'末端的末端核苷酸一般地会在给定单体的相应3'位具有羟基(-OH)而不是离体的磷酸酯部分。此外,如普通技术人员将容易理解和意识到的,尽管本文所述的硫代磷酸酯化学结构一般地在硫原子上显示阴离子,但是本文公开的发明包括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并且阴离子在氧原子上)。除非本文另外明确说明,否则在描述本文公开的ANGPTL3 RNAi剂和ANGPTL3 RNAi剂的组合物时,使用本领域的普通技术人员的这种理解。
- [0399] 用于本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的靶向基团和连接基团的某些实例在下表6中提

供。更具体地,靶向基团和连接基团包括以下,其化学结构在下表6中提供:(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。每个有义链和/或反义链可具有本文列出的任何靶向基团或连接基团,以及其它靶向或连接基团,其缀合于序列的5'和/或3'末端。

[0400] 表3:ANGPTL3 RNAi剂反义链序列

[0401]

| 反义链 ID: | 修饰的反义链 (5' → 3') | SEQ ID NO. | 基本碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO. |
|------------|--------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------|
| AM06999-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsc | 220 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGAC | 363 |
| AM07001-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc | 7 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGC | 8 |
| AM07003-AS | usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa | 13 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07005-AS | usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 221 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGC | 364 |
| AM07007-AS | usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsu | 222 | UUAGGUUGUUUUCUCCACACU | 365 |
| AM07009-AS | usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsc | 223 | UUAGGUUGUUUUCUCCACACC | 366 |
| AM07011-AS | usUfsusUfaGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfsc | 224 | UUUAGGUUGUUUUUCUCCACC | 367 |
| AM07061-AS | usGfsasAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsc | 225 | UGGAGUAGUUCUUGGUGUCUCU | 368 |
| AM07062-AS | usGfsasAfgUfaguucUfuGfgUfgCfuCfsc | 226 | UGGAGUAGUUCUUGGUGUCUC | 369 |
| AM07063-AS | asGfsasGfaGfuaguUfuGfgUfgCfuCfsc | 227 | AGGGAGUAGUUCUUGGUGUCUC | 370 |
| AM07148-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsc | 228 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGAG | 371 |
| AM07149-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgAfsc | 229 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGAG | 371 |
| AM07155-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgCfsc | 230 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGCG | 372 |
| AM07157-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsc | 231 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGGG | 373 |
| AM07159-AS | usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsc | 9 | UUUGAAUUAAUGUCCAUUGGGU | 10 |
| AM07161-AS | usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 232 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGG | 374 |
| AM07163-AS | usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 233 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGU | 375 |
| AM07164-AS | usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 234 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGU | 375 |
| AM07233-AS | usAfsesUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 5 | UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU | 6 |
| AM07235-AS | usAfsesUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsc | 2 | UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC | 3 |
| AM07237-AS | asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfscUfcUfgGfsc | 235 | AUCUUGAUUUUGGCUCUGGA | 376 |
| AM07239-AS | asAfsusCfuUfgAfuUfuUfgGfscUfcUfgGfsc | 236 | AUCUUGAUUUUGGCUCUGGU | 377 |
| AM07241-AS | usCfsasAfcCfaAfaUfuUfcUfcCfaUfcAfsc | 237 | UCAACCAAAAUAUCUCCAUAC | 378 |
| AM07243-AS | usCfsasAfcCfaAfaUfuUfcUfcCfaUfcAfsc | 238 | UCAACCAAAAUAUCUCCAUAC | 379 |
| AM07245-AS | usCfsesAfaCfcAfaAfaUfuCfuCfcAfaCfsc | 239 | UCCAACCAAAAUAUCUCCAUCA | 380 |
| AM07347-AS | usGfsusUfgAfaUfuUfcUfcCfaUfgGfsc | 240 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07348-AS | usGfsusugAfaUfuUfgUfcCfaUfgGfsc | 241 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07349-AS | usGfsusUfgaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsc | 242 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07350-AS | usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsc | 11 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07351-AS | usGfsusugAfaUfuUfgUfcCfaUfgGfsc | 243 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07352-AS | usGfsusUfgAfaUfuUfgUfcCfaUfgGfsc | 244 | UGUUGAAUUAAUGUCCAUUGGA | 12 |

[0402]

| 反义链 ID: | 修饰的反义链 (5' → 3') | SEQ ID NO. | 基本碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO. |
|------------|--|---------------|--------------------------------------|------------|
| AM07336-AS | usGfsusugAfauuaugUfcCfauggsa | 245 | UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGGA | 12 |
| AM07357-AS | usGfsusugaauuaUfgUfcCfaUfgGfsg | 246 | UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGG | 12 |
| AM07454-AS | asAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc | 247 | AACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 382 |
| AM07456-AS | D2usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc | 248 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07457-AS | pD2usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc | 249 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07458-AS | pusAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc | 250 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07461-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsg | 251 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGG | 385 |
| AM07463-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsc | 252 | UACUGAUCAAAUUGUUGGGC | 386 |
| AM07465-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsc | 253 | UACUGAUCAAAUUGUUGCGC | 387 |
| AM07467-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsg | 254 | UACUGAUCAAAUUGUUGGGU | 388 |
| AM07469-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfgGfsg | 255 | UACUGAUCAAAUUGUUGCGU | 389 |
| AM07505-AS | usUfsTMsGfaAfuUfaAfuGfuCfaAfuGfgGfsg | 256 | UUTGAAUUAUUGUCCAUUGGU | 390 |
| AM07506-AS | usUfsusGfAMAFuUfaAfuGfuCfaAfuGfgGfsg | 257 | UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU | 10 |
| AM07507-AS | usUfsusGfaATMUfaAfuGfuCfaAfuGfgGfsg | 258 | UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU | 392 |
| AM07508-AS | usUfsTMsGfAMAFuUfaAfuGfuCfaAfuGfgGfsg | 259 | UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU | 390 |
| AM07581-AS | usAfscsugaucuaaUfaUfgUfuGfaGfsc | 260 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07583-AS | usafscsugaucuaaUfaUfgUfuGfaGfsc | 261 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07588-AS | usAfscsugaucuaaUfgUfuGfaGfsc | 262 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07589-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfuUfaUfgUfuGfaGfsc | 263 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 393 |
| AM07623-AS | usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc | 264 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07624-AS | usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc | 265 | UACUGAUCAAAUUGUUGAGC | 3 |
| AM07634-AS | usUfsusgaucuaaGfuCfaAfuGfgGfsg | 266 | UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU | 10 |
| AM07660-AS | asAfsgsUfcUfuuaagAfcCfaUfgUfcCfsc | 267 | AAGUCUUUAAGACCAUGUCCC | 394 |
| AM07662-AS | usAfscsUfgCfuacacUfaUfgGfaGfuAfsg | 268 | UAUUGCUUUCACUAGGAGUAG | 395 |
| AM07664-AS | usUfsusGfcUfuugugAfuCfaAfuGfgUfsc | 269 | UUUGCUUUUGUGAUCCCAAGUC | 396 |
| AM07681-AS | asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfaAfaCfsc | 14 | ACAUCGUCUACAUAAGCAACC | 15 |
| AM07683-AS | usCfsasCfuAfuggagUfaUfaUfcUfuCfsc | 270 | UCACUAGGAGUAUAUCUCC | 397 |
| AM07685-AS | usCfsgsUfaUfaguugGfuUfuCfsgUfgAfsc | 271 | UCGUUAAGUUGGUUUCGUGAC | 398 |
| AM07687-AS | usCfsusUfuGfugaucCfaAfaGfuAfsgAfsc | 272 | UCUUGUGAUCCCAAGUAGAC | 399 |
| AM07911-AS | usCfsasCfuAfuGUNAGagUfaUfaUfcUfuCfsc | 273 | UCACUAGGAGUAUAUCUCC | 397 |

[0403] 表4:ANGPTL3 RNAi剂有义链序列

[0404]

| 有义链 ID: | 修饰的有义链(5' → 3') | SEQ ID NO. | 基本碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO. |
|------------|---|------------|--|------------|
| AM06992-SS | (NAG37)S(invAb)SagagcaccAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 274 | AGAGCACCAAGAAACUACUCCA | 400 |
| AM06994-SS | (NAG37)S(invAb)SggagcaccAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 275 | GGAGCACCAAGAAACUACUCCA | 401 |
| AM06996-SS | (NAG37)S(invAb)SgagcaccAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 276 | GAGCACCAAGAAACUACUCCA | 402 |
| AM06998-SS | (NAG37)S(invAb)SgucceaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 277 | GUCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 403 |
| AM07000-SS | (NAG37)S(invAb)SgcccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 278 | GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 26 |
| AM07002-SS | (NAG37)S(invAb)SuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 279 | UCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 30 |
| AM07004-SS | (NAG37)S(invAb)SgcccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 280 | GCCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 406 |
| AM07006-SS | (NAG37)S(invAb)SagugaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 281 | AGUGUGGAGAAACAAACCUAA | 407 |
| AM07008-SS | (NAG37)S(invAb)SggugaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 282 | GGUGUGGAGAAACAAACCUAA | 408 |
| AM07010-SS | (NAG37)S(invAb)SggugaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 283 | GGUGUGGAGAAACAAACCUAA | 409 |
| AM07147-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 284 | CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 410 |
| AM07147-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 285 | CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 410 |
| AM07150-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 286 | CUCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 410 |
| AM07151-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 287 | CUCCAUGGACAUUAAUUC(A ²⁵)A | 411 |
| AM07152-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 288 | CUCCAUGGACAUUAAUUC(A ²⁵)AA | 412 |
| AM07153-SS | (NAG37)S(invAb)ScuccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 289 | CUCCAUGGACAUU(A ²⁵)AUUCAA | 413 |
| AM07154-SS | (NAG37)S(invAb)ScgcccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 290 | CGCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 414 |
| AM07156-SS | (NAG37)S(invAb)SccccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 291 | CCCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 415 |
| AM07158-SS | (NAG37)S(invAb)SaccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 292 | ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 28 |
| AM07160-SS | (NAG37)S(invAb)SccccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 293 | CCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 417 |
| AM07162-SS | (NAG37)S(invAb)SaccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 294 | ACCAUGGACAUUAAUUCAAA | 418 |
| AM07165-SS | (NAG37)S(invAb)SaccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 295 | ACCAUGGACAUUAAUUCAAA | 418 |
| AM07166-SS | (NAG37)S(invAb)SaccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 296 | ACCAUGGACAUU(A ²⁵)JUUCACA | 419 |
| AM07167-SS | (NAG37)S(invAb)Sacca 2NuggaCfAfGfaacuacuccas(invAb) | 297 | ACCA ²⁵)UGGACAUUAAUUCACA | 420 |
| AM07168-SS | (NAG37)S(invAb)Ssa 2NccaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 298 | (A ²⁵)CCAUGGACAUUAAUUCACA | 421 |
| AM07232-SS | (NAG37)S(invAb)SaccucaafAfGfaacuacuccas(invAb) | 299 | ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 24 |
| AM07234-SS | (NAG37)S(invAb)SgcccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 300 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07236-SS | (NAG37)S(invAb)SuccagcCfAfGfaacuacuccas(invAb) | 301 | UCCAGAGCCCAAAUUCAGAUU | 424 |
| AM07238-SS | (NAG37)S(invAb)SaccagcCfAfGfaacuacuccas(invAb) | 302 | ACCAAGAGCCCAAAUUCAGAUU | 425 |
| AM07240-SS | (NAG37)S(invAb)SgugaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 303 | GUGAUGGAGAAUUUUUGGUUGA | 426 |
| AM07242-SS | (NAG37)S(invAb)SgcccgaugAfAfGfaacuacuccas(invAb) | 304 | GCGAUGGAGAAUUUUUGGUUGA | 427 |

[0405]

| 有义链 ID: | 修饰的有义链(5' → 3') | SEQ ID NO. | 基本碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO. |
|------------|---|------------|--|------------|
| AM07244-SS | (NAG37)(s(invAb)succaugggAfAfUfuugguuggas(invAb) | 305 | UGAUGGAGAAUUUUGGUUGGA | 428 |
| AM07246-SS | (NAG37)usccauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 306 | UCCAUGGACAUUAAUUCACACA | 30 |
| AM07247-SS | (NAG37)asccauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 307 | ACCAUGGACAUUAAUUCACACA | 418 |
| AM07345-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauuca_2Ncas(invAb) | 308 | UCCAUGGACAUUAAUUC(A ²⁵)CA | 429 |
| AM07346-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauuca_2Nacas(invAb) | 309 | UCCAUGGACAUUAAUUC(A ²⁵)ACA | 430 |
| AM07353-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 310 | UCCAUGGACAUUAAUUCACACA | 30 |
| AM07354-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 311 | UCCAUGGACAUUAAUUCACACA | 30 |
| AM07355-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 312 | UCCAUGGACAUUAAUUCACACA | 30 |
| AM07358-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaacas(invAb) | 313 | CCCAUGGACAUUAAUUCACACA | 417 |
| AM07359-SS | (NAG37)asccauggAfCfAfuaauucaas(invAb) | 314 | ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 28 |
| AM07453-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 315 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUU | 431 |
| AM07455-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 316 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUU | 432 |
| AM07459-SS | (NAG37)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 317 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07460-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 318 | CCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 433 |
| AM07462-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 319 | GCCCAACAUAUUUGAUCAGUA | 434 |
| AM07464-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 320 | GGCAACAUAUUUGAUCAGUA | 435 |
| AM07466-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 321 | ACCCAACAUAUUUGAUCAGUA | 436 |
| AM07468-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 322 | ACGCAACAUAUUUGAUCAGUA | 437 |
| AM07502-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 323 | ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 28 |
| AM07503-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 324 | ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 28 |
| AM07504-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 325 | ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA | 438 |
| AM07579-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 326 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07580-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 327 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07582-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 328 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07584-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 329 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07585-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 330 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07586-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 331 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07587-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 332 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07607-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 333 | GCUCAACAUAUUUG(A ²⁵)UCAGUA | 439 |
| AM07608-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 334 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 19 |
| AM07609-SS | (NAG37)(s(invAb)succauggaCfAfUfuauucaaguus(invAb) | 335 | GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA | 441 |

[0406]

| 有义链 ID: | 修饰的有义链(5' → 3') | SEQ ID NO. | 基本碱基序列 (5' → 3') (显示为未修饰核苷酸序列) | SEQ ID NO. |
|------------|---|------------|--|------------|
| AM07610-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaaca 2NUfa 2NUfugaucaguas(invAb) | 336 | GCUCAA(A ^{2N})U(A ^{2N})UUUGAUCAGUA | 21 |
| AM07625-SS | (NAG25)s(invAb)sgcucaacaUfaUfugaucaguas(invAb) | 337 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07626-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfugaucaguas(invAb) | 338 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07627-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfugaucaguas(invAb) | 339 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07628-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfugaucaguas(invAb) | 340 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07629-SS | (NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 341 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07630-SS | (NAG37)s(invAb)sgcUfcAfaCfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 342 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07631-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaacaMUfaUfugaucaguas(invAb) | 343 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07632-SS | (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfaUfugaucaguas(invAb) | 344 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07633-SS | (NAG37)s(invAb)sgmCMumCMaMMeaUfaUfugaucaguas(invAb) | 345 | GCUCAAACAUAUUUGAUCAGUA | 17 |
| AM07635-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 346 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07636-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 347 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07637-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 348 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07638-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 349 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07639-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 350 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 438 |
| AM07640-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 351 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07641-SS | (NAG37)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 352 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 438 |
| AM07642-SS | (NAG25)s(invAb)saccccauggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 353 | ACCAUGGACAUAUUUCAA | 28 |
| AM07659-SS | (NAG37)s(invAb)sggagacugGfUfcfaucacuuus(invAb) | 354 | GGACAUGGUCUUAAGACUU | 443 |
| AM07661-SS | (NAG37)s(invAb)scuacuccaUfaUfugaucaguas(invAb) | 355 | CUACUCCAUAUGUAGCAAUA | 444 |
| AM07663-SS | (NAG37)s(invAb)sgacuuuggAfcAfaUfaUfugaucaguas(invAb) | 356 | GACUUGGGAUCACAAAGCAA | 445 |
| AM07680-SS | (NAG37)s(invAb)sgguuuguaUfGfugaucaguas(invAb) | 357 | GGUUGCUAUGUAGACGAUGU | 32 |
| AM07682-SS | (NAG37)s(invAb)sggaagaaUfaUfugaucaguas(invAb) | 358 | GGAAGAUUAUCCUUAAGUGA | 447 |
| AM07684-SS | (NAG37)s(invAb)sguacagaaUfCfaucauacag(invAb) | 359 | GUCACGAAACCAACUUAACGA | 448 |
| AM07686-SS | (NAG37)s(invAb)sgucuuuGfGfugaucacaaag(invAb) | 360 | GUCUACUUGGGAUCACAAAGA | 449 |
| AM07910-SS | (NAG37)s(invAb)sggaagaaUfaUfugaucaguas(invAb) | 361 | GGAAGAUUAUCCUUAAGUGA | 447 |
| AM07912-SS | (NAG37)s(invAb)sggaagaaUfaUfugaucaguas(invAb) | 362 | GGAAGAUUAUCCUUAUUGA | 450 |

(A^{2N}) = 2-氨基腺嘌呤核苷酸

[0407] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂通过使反义链与有义链退火而形成。可使含有表2或表4中列出的序列的有义链与含有表2或表3中列出的序列的任何反义链杂交,前提是两个

序列在连续16、17、18、19、20或21个核苷酸的序列上具有至少85%互补的区域。

[0408] 在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的反义链与表3中的任何反义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的ANGPTL3 RNAi剂的有义链与表4中的任何有义链序列相差0、1、2或3个核苷酸。

[0409] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或表3中任何序列的核苷酸序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或表3中任何序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17、2-17、1-18、2-18、1-19、2-19、1-20、2-20、1-21、2-21、1-22、2-22、1-23、2-23、1-24或2-24的序列。在某些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表3中任何一个修饰序列的修饰序列或由其组成。

[0410] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或表4中任何序列的核苷酸序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或表4中任何序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17、2-17、3-17、4-17、1-18、2-18、3-18、4-18、1-19、2-19、3-19、4-19、1-20、2-20、3-20、4-20、1-21、2-21、3-21、4-21、1-22、2-22、3-22、4-22、1-23、2-23、3-23、4-23、1-24、2-24、3-24或4-24的序列。在某些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表4中任何一个修饰序列的修饰序列或由其组成。

[0411] 对于本文公开的ANGPTL3 RNAi剂,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)可与ANGPTL3基因完全互补,或者可与ANGPTL3基因非互补。在一些实施方案中,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)为U、A或dT (或者其修饰形式)。在一些实施方案中,反义链1位的核苷酸(从5'末端 → 3'末端)与有义链形成A:U或U:A碱基对。

[0412] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂反义链包含表2或表3中任何反义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 2-18或2-19的序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂有义链包含表2或表4中任何有义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17或1-18的序列。

[0413] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含:(i) 反义链,其包含表2或表3中任何反义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 2-18或2-19的序列,和(ii) 有义链,其包含表2或表4中任何有义链序列的核苷酸(从5'末端 → 3'末端) 1-17或1-18的序列。

[0414] 可使含有表2或表4中列出的序列的有义链与含有表2或表3中列出的序列的任何反义链杂交,前提是两个序列在连续16、17、18、19、20或21个核苷酸的序列上具有至少85%互补性的区域。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂具有由表4中任何修饰序列的修饰序列组成的有义链和由表3中任何修饰序列的修饰序列组成的反义链。某些代表性的序列配对以表5所示的双链体ID号为例。

[0415] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含、由本文呈现的任何一个双链体ID号表示的双链体组成或基本上由其组成。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含本文呈现的任何双链体ID号表示的任何双链体的有义链和反义链核苷酸序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含本文呈现的任何双链体ID号表示的任何双链体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,其中靶向基团和/或连接基团共价连接(即缀合)于有义链或反义链。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含本文呈现的任何双链体ID号的有义链和反义链修饰核苷酸序列。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含本文呈现的任何双链体ID号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,其中靶向基团和/或连接基团共价连接于有义链或反义链。

[0416] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表2或表5的任何反义链/有义链双链体的核苷酸序列的反义链和有义链,并且进一步包含靶向基团。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表2或表5的任何反义链/有义链双链体的核苷酸序列的反义链和有义链,并且进一步包含脱唾液酸糖蛋白受体配体靶向基团。

[0417] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表2或表5的任何反义链/有义链双链体的核苷酸序列的反义链和有义链,和进一步包含选自各自如表6定义的(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的靶向基团。在一些实施方案中,靶向基团是如表6定义的(NAG25)或(NAG25)s。在其它实施方案中,靶向基团是如表6定义的(NAG37)或(NAG37)s。

[0418] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表3或表4中的任何反义链和/或有义链核苷酸序列的修饰核苷酸序列的反义链和有义链。

[0419] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含具有表5的任何双链体的任何反义链和/或有义链核苷酸序列的修饰核苷酸序列的反义链和有义链,和进一步包含脱唾液酸糖蛋白受体配体靶向基团。

[0420] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂包含表5的任何双链体,由表5的任何双链体组成,或基本上由其组成。

[0421] 表5:具有相应的有义和反义链ID号的ANGPTL3 RNAi剂双链体

[0422]

| 双链体 ID | 反义链 ID | 有义链 ID |
|---------|------------|------------|
| AD05306 | AM06999-AS | AM06998-SS |
| AD05307 | AM07001-AS | AM07000-SS |
| AD05308 | AM07003-AS | AM07002-SS |
| AD05309 | AM07005-AS | AM07004-SS |
| AD05310 | AM07007-AS | AM07006-SS |
| AD05311 | AM07009-AS | AM07008-SS |
| AD05312 | AM07011-AS | AM07010-SS |
| AD05342 | AM07061-AS | AM06992-SS |
| AD05343 | AM07062-AS | AM06994-SS |
| AD05344 | AM07063-AS | AM06996-SS |
| AD05410 | AM07148-AS | AM07147-SS |
| AD05411 | AM07149-AS | AM07147-SS |
| AD05412 | AM07148-AS | AM07150-SS |
| AD05413 | AM07148-AS | AM07151-SS |
| AD05414 | AM07148-AS | AM07152-SS |
| AD05415 | AM07148-AS | AM07153-SS |
| AD05416 | AM07155-AS | AM07154-SS |
| AD05417 | AM07157-AS | AM07156-SS |
| AD05418 | AM07159-AS | AM07158-SS |
| AD05419 | AM07161-AS | AM07160-SS |
| AD05420 | AM07163-AS | AM07162-SS |
| AD05421 | AM07164-AS | AM07162-SS |
| AD05422 | AM07163-AS | AM07165-SS |
| AD05423 | AM07163-AS | AM07166-SS |
| AD05424 | AM07163-AS | AM07167-SS |
| AD05425 | AM07163-AS | AM07168-SS |
| AD05487 | AM07233-AS | AM07232-SS |
| AD05488 | AM07235-AS | AM07234-SS |
| AD05489 | AM07237-AS | AM07236-SS |
| AD05490 | AM07239-AS | AM07238-SS |
| AD05491 | AM07241-AS | AM07240-SS |
| AD05492 | AM07243-AS | AM07242-SS |
| AD05493 | AM07245-AS | AM07244-SS |
| AD05494 | AM07003-AS | AM07246-SS |
| AD05495 | AM07163-AS | AM07247-SS |
| AD05572 | AM07003-AS | AM07345-SS |
| AD05573 | AM07003-AS | AM07346-SS |
| AD05574 | AM07347-AS | AM07002-SS |
| AD05575 | AM07348-AS | AM07002-SS |
| AD05576 | AM07349-AS | AM07002-SS |
| AD05577 | AM07350-AS | AM07002-SS |
| AD05578 | AM07351-AS | AM07002-SS |
| AD05579 | AM07352-AS | AM07002-SS |
| AD05580 | AM07347-AS | AM07353-SS |
| AD05581 | AM07348-AS | AM07353-SS |
| AD05582 | AM07350-AS | AM07353-SS |
| AD05583 | AM07351-AS | AM07353-SS |
| AD05584 | AM07347-AS | AM07354-SS |
| AD05585 | AM07356-AS | AM07355-SS |
| AD05586 | AM07357-AS | AM07160-SS |
| AD05587 | AM07357-AS | AM07358-SS |
| AD05588 | AM07159-AS | AM07359-SS |
| AD05652 | AM07454-AS | AM07453-SS |

[0423]

| 双链体 ID | 反义链 ID | 有义链 ID |
|---------|------------|------------|
| AD05826 | AM07660-AS | AM07659-SS |
| AD05827 | AM07662-AS | AM07661-SS |
| AD05828 | AM07664-AS | AM07663-SS |
| AD05840 | AM07681-AS | AM07680-SS |
| AD05841 | AM07683-AS | AM07682-SS |

| 双链体 ID | 反义链 ID | 有义链 ID |
|---------|------------|------------|
| AD05653 | AM07235-AS | AM07455-SS |
| AD05654 | AM07456-AS | AM07234-SS |
| AD05655 | AM07457-AS | AM07234-SS |
| AD05656 | AM07458-AS | AM07234-SS |
| AD05657 | AM07235-AS | AM07459-SS |
| AD05658 | AM07461-AS | AM07460-SS |
| AD05659 | AM07463-AS | AM07462-SS |
| AD05660 | AM07465-AS | AM07464-SS |
| AD05661 | AM07467-AS | AM07466-SS |
| AD05662 | AM07469-AS | AM07468-SS |
| AD05693 | AM07159-AS | AM07502-SS |
| AD05694 | AM07159-AS | AM07503-SS |
| AD05695 | AM07159-AS | AM07504-SS |
| AD05696 | AM07505-AS | AM07158-SS |
| AD05697 | AM07506-AS | AM07158-SS |
| AD05698 | AM07507-AS | AM07158-SS |
| AD05699 | AM07508-AS | AM07158-SS |
| AD05743 | AM07235-AS | AM07579-SS |
| AD05744 | AM07235-AS | AM07580-SS |
| AD05745 | AM07581-AS | AM07234-SS |
| AD05746 | AM07581-AS | AM07582-SS |
| AD05747 | AM07583-AS | AM07582-SS |
| AD05748 | AM07581-AS | AM07584-SS |
| AD05749 | AM07581-AS | AM07585-SS |
| AD05750 | AM07581-AS | AM07586-SS |
| AD05751 | AM07581-AS | AM07580-SS |
| AD05752 | AM07588-AS | AM07587-SS |
| AD05753 | AM07589-AS | AM07234-SS |
| AD05756 | AM07593-AS | AM07234-SS |
| AD05774 | AM07235-AS | AM07607-SS |
| AD05775 | AM07235-AS | AM07608-SS |
| AD05776 | AM07235-AS | AM07609-SS |
| AD05777 | AM07235-AS | AM07610-SS |
| AD05790 | AM07623-AS | AM07234-SS |
| AD05791 | AM07624-AS | AM07234-SS |
| AD05792 | AM07235-AS | AM07625-SS |
| AD05793 | AM07235-AS | AM07626-SS |
| AD05794 | AM07235-AS | AM07627-SS |
| AD05795 | AM07235-AS | AM07628-SS |
| AD05796 | AM07235-AS | AM07629-SS |
| AD05797 | AM07235-AS | AM07630-SS |
| AD05798 | AM07235-AS | AM07631-SS |
| AD05799 | AM07235-AS | AM07632-SS |
| AD05800 | AM07235-AS | AM07633-SS |
| AD05801 | AM07634-AS | AM07158-SS |
| AD05802 | AM07634-AS | AM07635-SS |
| AD05803 | AM07634-AS | AM07636-SS |
| AD05804 | AM07634-AS | AM07637-SS |
| AD05805 | AM07634-AS | AM07638-SS |
| AD05806 | AM07634-AS | AM07639-SS |
| AD05807 | AM07634-AS | AM07640-SS |
| AD05808 | AM07634-AS | AM07641-SS |
| AD05809 | AM07159-AS | AM07642-SS |

| 双链体 ID | 反义链 ID | 有义链 ID |
|---------|------------|------------|
| AD05842 | AM07685-AS | AM07684-SS |
| AD05843 | AM07687-AS | AM07686-SS |
| AD05991 | AM07683-AS | AM07910-SS |
| AD05992 | AM07911-AS | AM07682-SS |
| AD05993 | AM07683-AS | AM07912-SS |

[0424] 在一些实施方案中,将ANGPTL3 RNAi剂制备或提供为盐、混合盐或游离酸。递送至表达ANGPTL3基因的细胞后,本文所述的RNAi剂在体内和/或体外抑制或敲低一个或多个ANGPTL3基因的表达。

[0425] 靶向基团、连接基团和递送媒介物

[0426] 在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂缀合于一个或多个包括(但不限于)以下的非核苷酸基团: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剂的靶向、递送或连接。表6中提供了靶向基团和连接基团的实例。非核苷酸基团可共价连接于有义链和/或反义链的3' 和/或5' 末端。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂含有连接于有义链的3' 和/或5' 末端的非核苷酸基团。在一些实施方案中,非核苷酸基团连接于ANGPTL3 RNAi剂有义链的5' 末端。非核苷酸基团可经接头/连接基团直接或间接连接于RNAi剂。在一些实施方案中,非核苷酸基团经不稳定的、可裂解的或可逆的键或接头连接于RNAi剂。

[0427] 在一些实施方案中,非核苷酸基团增强其连接的RNAi剂或缀合物的药代动力学或生物分布特性,以改善RNAi剂或缀合物的细胞或组织特异性分布和细胞特异性摄取。在一些实施方案中,非核苷酸基团增强RNAi剂的内吞作用。

[0428] 靶向基团或靶向部分增强其连接的缀合物或RNAi剂的药代动力学或生物分布特性,以改善缀合物或RNAi剂的细胞特异性(在一些情况下包括器官特异性)分布和细胞特异性(或器官特异性)摄取。靶向基团可为单价、二价、三价、四价,或者对于其针对的靶标具有更高价。代表性的靶向基团非限制性地包括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,比如PEG接头或一个、两个或三个脱碱基和/或核糖醇(脱碱基核糖)残基(其在一些情况下可用作接头),将靶向基团连接于RNAi剂。在一些实施方案中,靶向基团包含半乳糖-衍生物簇。

[0429] 可合成本文所述的ANGPTL3 RNAi剂,其在5' -末端和/或3' -末端具有反应性基团,比如氨基(本文也称为胺)。随后可使用本领域典型的方法,使用反应性基团连接靶向部分。

[0430] 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。如本文使用的,脱唾液酸糖蛋白受体配体是含有对脱唾液酸糖蛋白受体具有亲和力的化合物的配体。如本文所述,脱唾液酸糖蛋白受体在肝细胞上高度表达。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。如本文使用的,术语半乳糖衍生物包括半乳糖和对脱唾液酸糖蛋白受体具有等于或大于半乳糖的亲和力的半乳糖衍生物二者。半乳糖衍生物包括但不限于:半乳糖、半乳糖胺、N-甲酰基半乳糖胺、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)。可用于将寡核苷酸和其它分子体内靶向肝的半乳糖衍生物和半乳糖衍生物簇是本领域已知的(参见例如Baenziger和Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly等, 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945)。

[0431] 半乳糖衍生物已用于通过其结合在肝细胞表面上表达的脱唾液酸糖蛋白受体将分子体内靶向肝细胞。脱唾液酸糖蛋白受体配体与脱唾液酸糖蛋白受体的结合促进分子的细胞-特异性靶向肝细胞和胞吞至肝细胞中。脱唾液酸糖蛋白受体配体可以是单体的(例如,具有单一半乳糖衍生物)或多聚的(例如,具有多个半乳糖衍生物)。半乳糖衍生物或半

乳糖衍生物簇可使用本领域已知的方法连接至RNAi剂的有义或反义链的3'或5'末端。靶向基团例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,这二者的内容通过参考以其全部结合至本文中。

[0432] 如本文使用的,半乳糖衍生物簇包含具有2-4个末端半乳糖衍生物分子。末端半乳糖衍生物通过其C-1碳连接至分子。在一些实施方案中,半乳糖衍生物簇是半乳糖衍生物三聚体(亦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,半乳糖衍生物簇是半乳糖衍生物四聚体(亦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。

[0433] 如本文使用的,半乳糖衍生物三聚体含有三个半乳糖衍生物,各自连接于中心分支点。如本文使用的,半乳糖衍生物四聚体含有四个半乳糖衍生物,各自连接于中心分支点。半乳糖衍生物可通过糖的C-1碳连接于中心分支点。在一些实施方案中,半乳糖衍生物通过接头或间隔基连接于分支点。在一些实施方案中,接头或间隔基是柔性的亲水性间隔基,例如PEG基团(参见例如美国专利号5,885,968; Biessen等J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546)。在一些实施方案中,PEG间隔基是PEG₃间隔基。分支点可以是允许连接三个半乳糖衍生物和进一步允许连接分支点至RNAi剂的任何小分子。分支点基团的实例是二-赖氨酸或二-谷氨酸。分支点连接于RNAi剂可通过接头或间隔基发生。在一些实施方案中,接头或间隔基包含柔性的亲水性间隔基,例如但不限于PEG间隔基。在一些实施方案中,接头包含刚性接头,例如环状基团。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构成,所述半乳糖衍生物四聚体可例如是N-乙酰基-半乳糖胺四聚体。

[0434] 本公开内容的实施方案包括用于体内递送ANGPTL3 RNAi剂至肝细胞的药物组合物。这样的药物组合物可包括例如,缀合至半乳糖衍生物簇的ANGPTL3 RNAi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构成,所述半乳糖衍生物三聚体可例如是N-乙酰基-半乳糖胺三聚体;或由半乳糖衍生物四聚体构成,所述半乳糖衍生物四聚体可例如是N-乙酰基-半乳糖胺四聚体。

[0435] 靶向基团包括但不限于如表6定义的(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)和(NAG39)_s。其它靶向基团,包括半乳糖簇靶向配体,是本领域已知的。

[0436] 在一些实施方案中,连接基团缀合于RNAi剂。连接基团促进所述剂与靶向基团、递送聚合物或递送媒介物的共价连接。连接基团可连接于RNAi剂有义链或反义链的3'和/或5'末端。在一些实施方案中,连接基团连接于RNAi剂有义链。在一些实施方案中,连接基团缀合于RNAi剂有义链的5'或3'末端。在一些实施方案中,连接基团缀合于RNAi剂有义链的5'末端。连接基团的实例可包括(但不限于):反应性基团(比如伯胺和炔烃)、烷基、脱碱基

核苷酸、核糖醇(脱碱基核糖)和/或PEG基团。

[0437] 接头或连接基团为两个原子之间的连接,其经一个或多个共价键将一个目标化学基团(比如RNAi剂)或片段连接于另一目标化学基团(比如靶向基团或递送聚合物)或片段。不稳定连接含有不稳定键。连接可任选地包括间隔基,其增加两个所连接原子之间的距离。间隔基可进一步增加连接的柔韧性和/或长度。间隔基包括(但不限于)烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基和芳炔基;其每一个均可含有一个或多个杂原子、杂环、氨基酸、核苷酸和糖类。间隔基为本领域众所周知的,并且前面的列表并不意味着限制描述的范围。

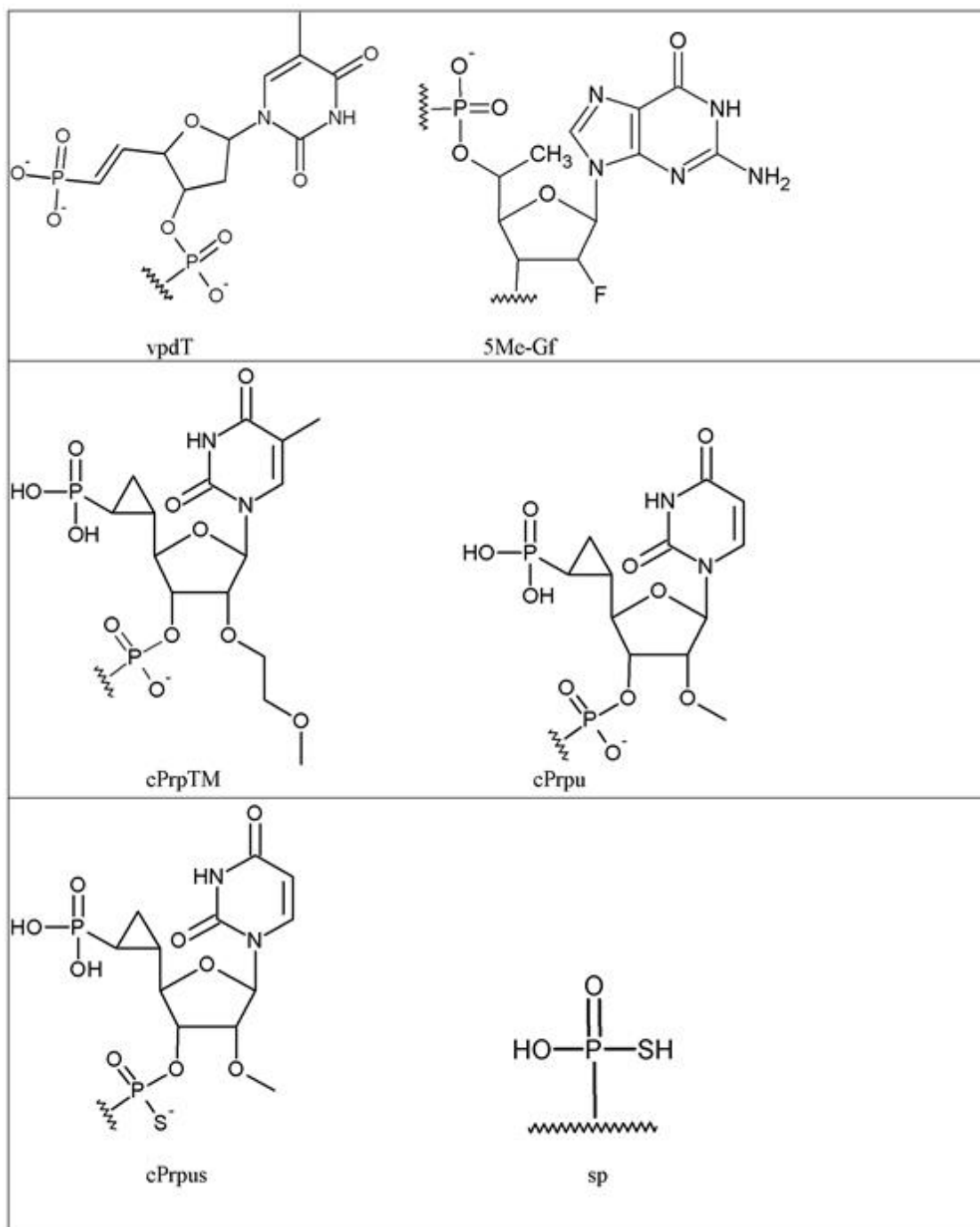
[0438] 在一些实施方案中,当两种或更多种RNAi剂包括在单一组合中时,每种RNAi剂可连接于相同的靶向基团或两种不同的靶向基团(即,具有不同的化学结构的靶向基团)。在一些实施方案中,靶向基团连接于本文公开的ANGPTL3 RNAi剂,无需使用另外的接头。在一些实施方案中,靶向基团本身经设计具有接头或其它位点以促进容易存在的缀合。在一些实施方案中,当两种或更多种ANGPTL3 RNAi剂包括在单一中时,每种RNAi剂可利用相同的接头或不同的接头(即,具有不同的化学结构的接头)。

[0439] 表2、3或4中列出的任何ANGPTL3 RNAi剂核苷酸序列,无论是修饰的还是未修饰的,可含有3'和/或5'靶向基团或连接基团。表3或4中列出或本文别处描述的任何ANGPTL3 RNAi剂序列,其含有3'或5'靶向基团或连接基团,可备选地不含有3'或5'靶向基团或连接基团,或可含有不同的3'或5'靶向基团或连接基团,包括但不限于表6中描述的那些。表5中列出的任何ANGPTL3 RNAi剂双链体,无论是修饰的还是未修饰的,可进一步包含靶向基团或连接基团,包括但不限于表6中描述的那些,和靶向基团或连接基团可连接于ANGPTL3 RNAi剂双链体的有义链或反义链的3'或5'末端。

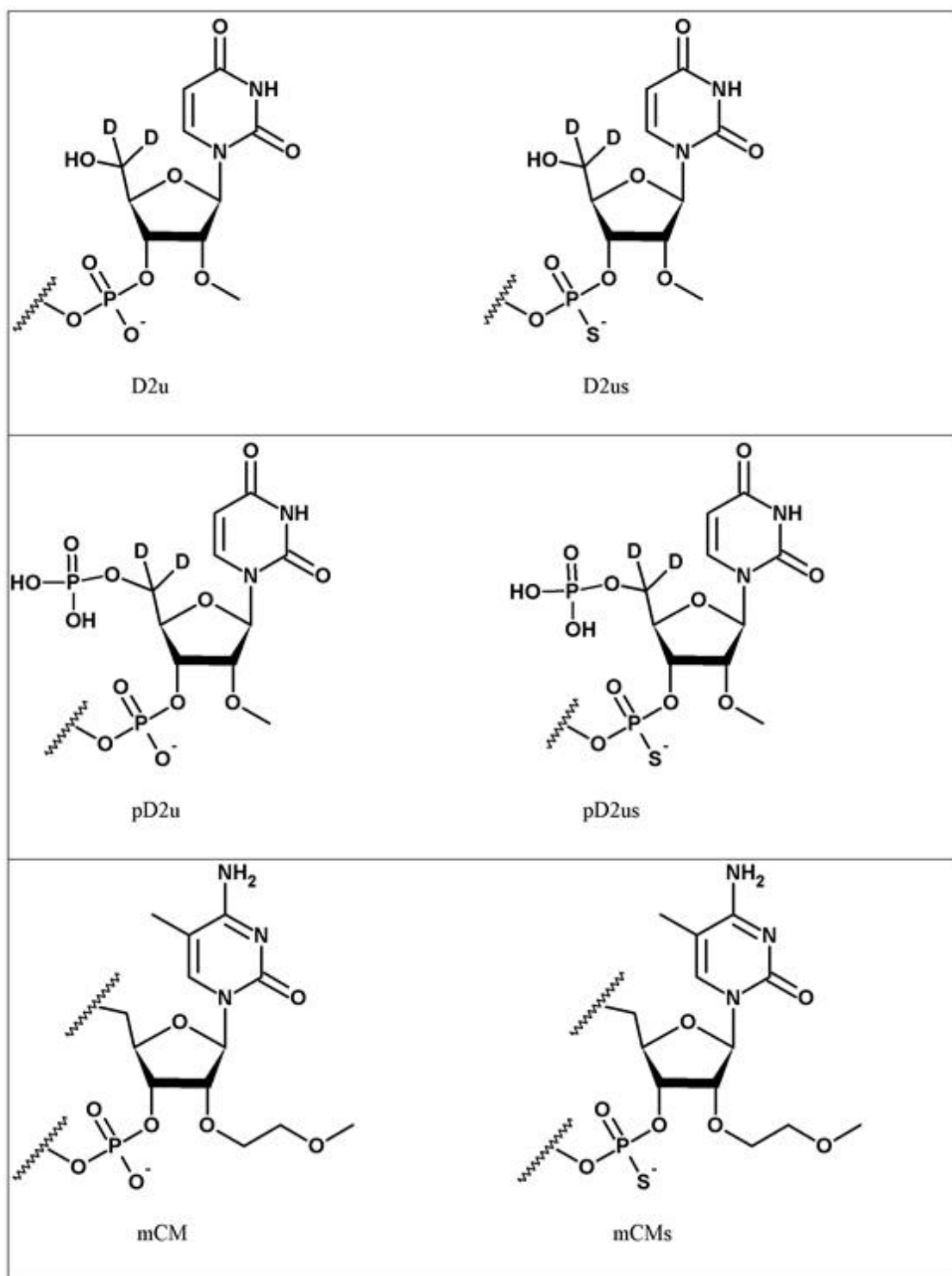
[0440] 靶向基团和连接基团的实例在表6中提供。表4提供了具有连接于5'或3'末端的靶向基团或连接基团的ANGPTL3 RNAi剂有义链的若干实施方案。

[0441] 表6:代表各种修饰核苷酸、靶向基团和连接基团的结构

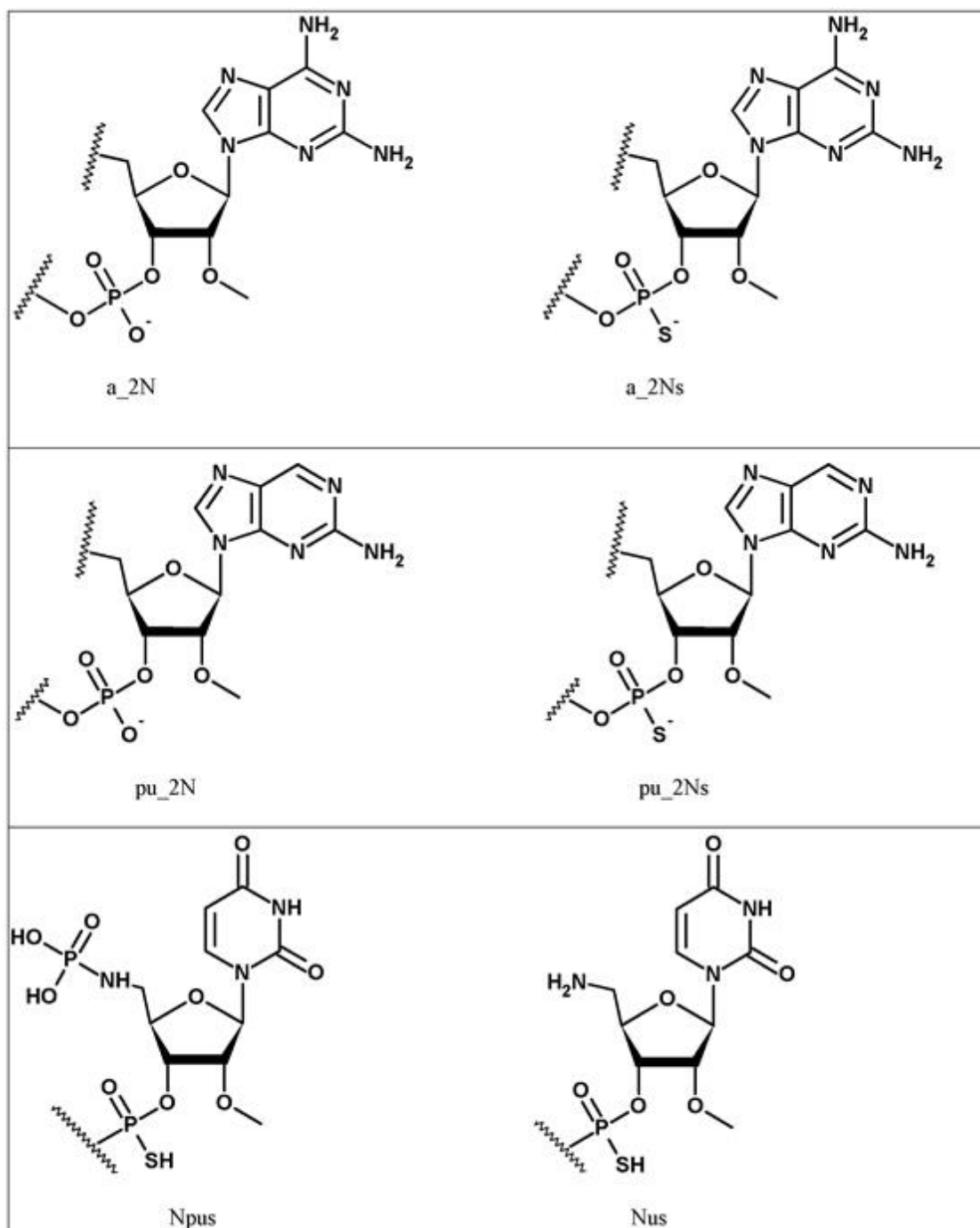
[0442]

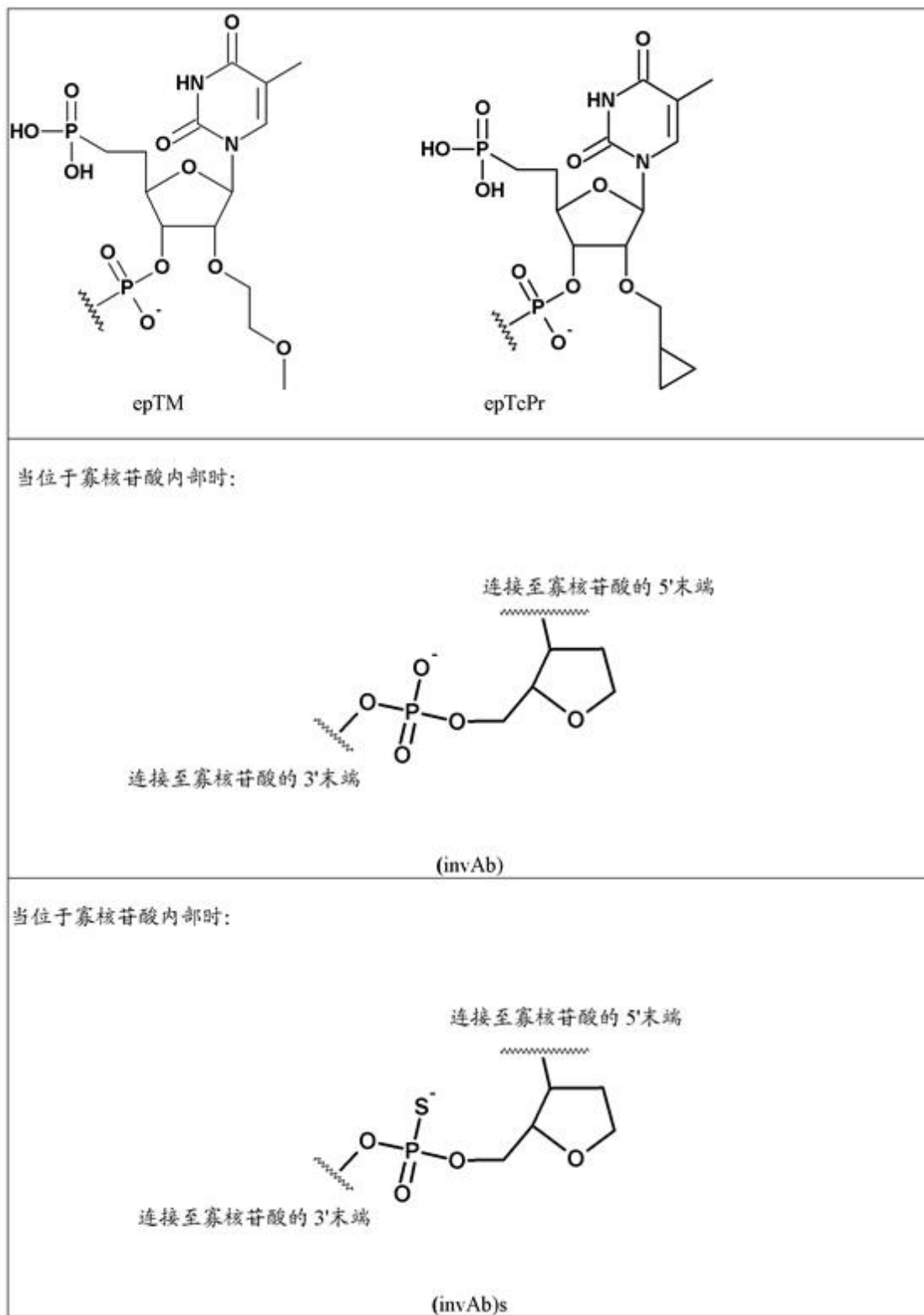


[0443]



[0444]

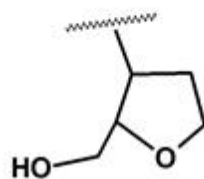




[0445]

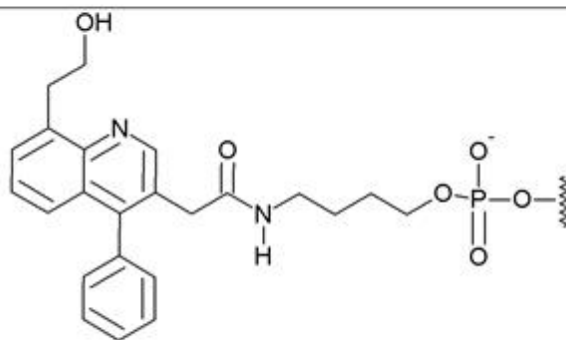
当位于寡核苷酸的 3'末端时:

连接至寡核苷酸的 5'末端

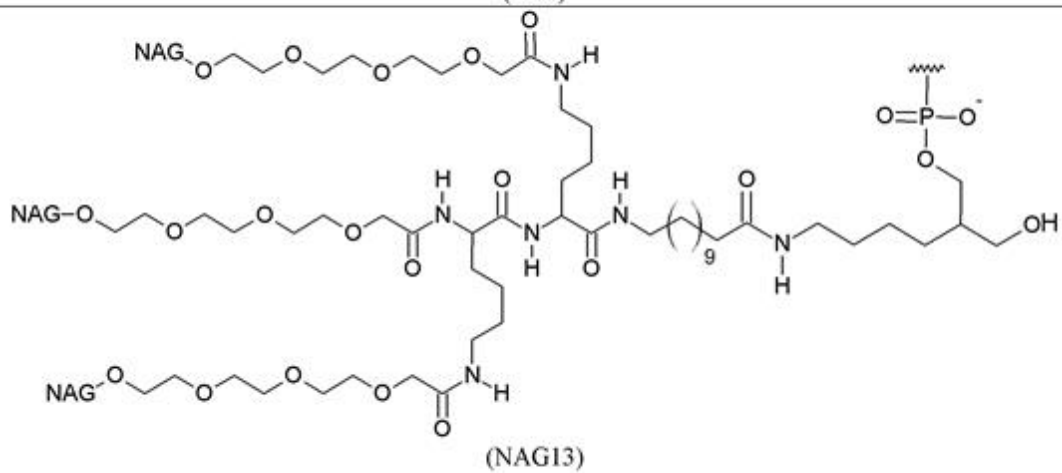


(invAb)

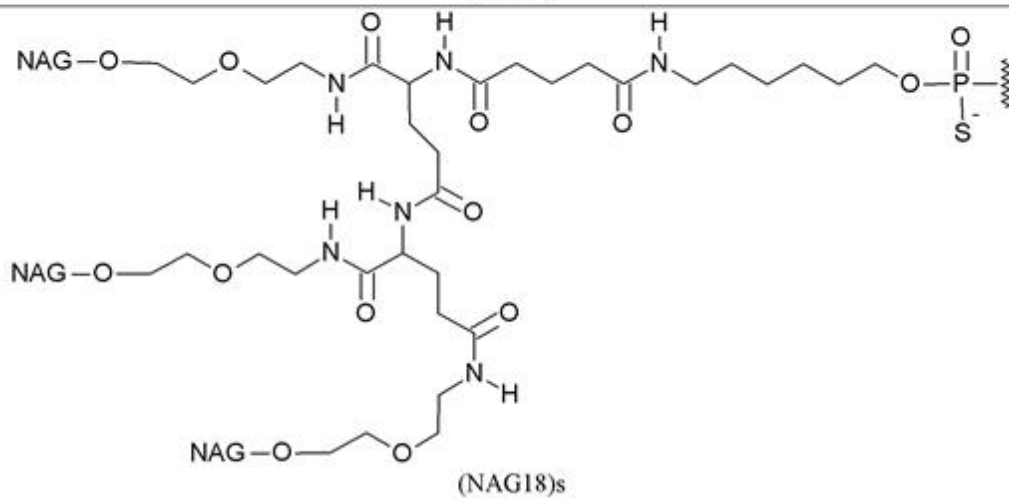
[0446]



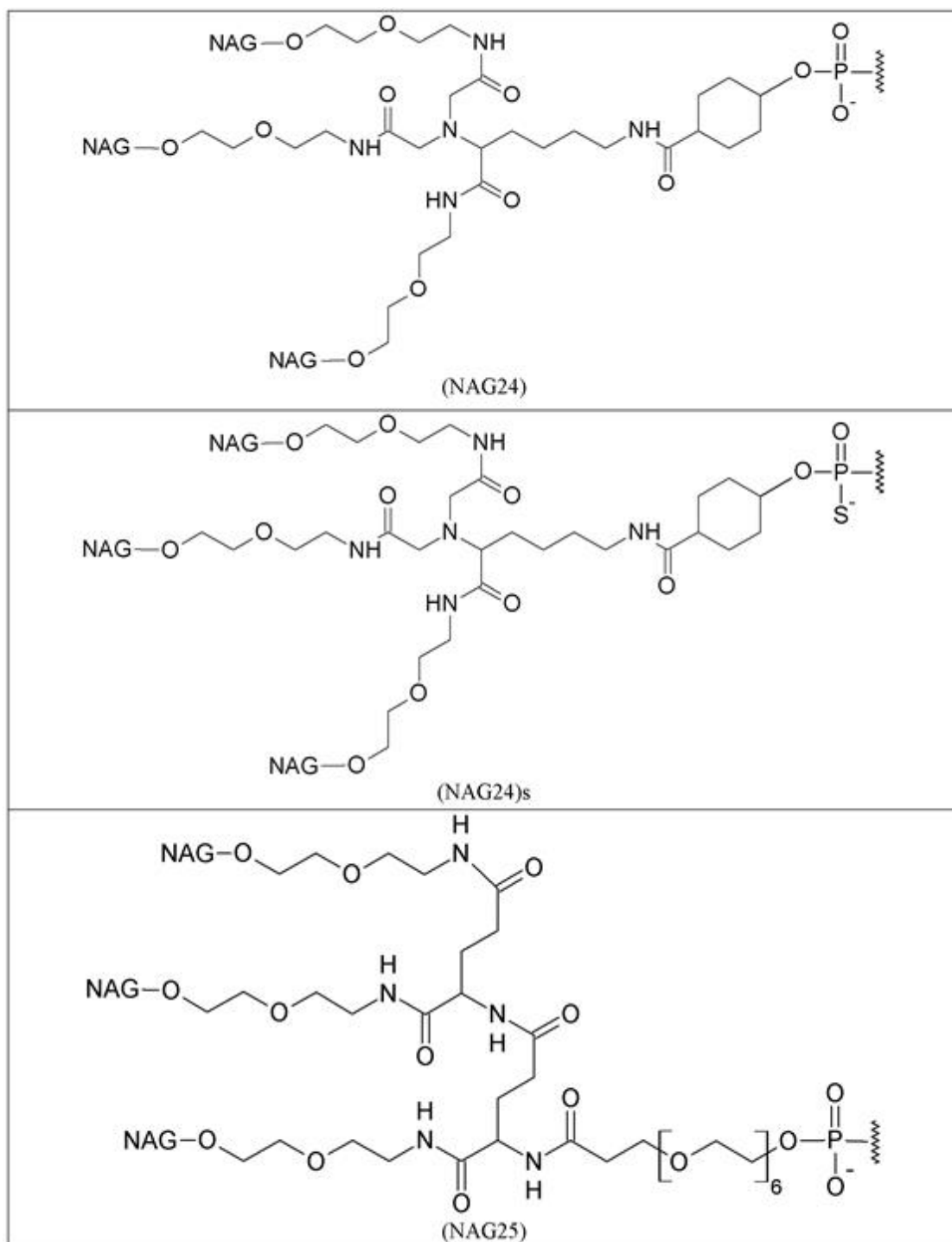
(PAZ)

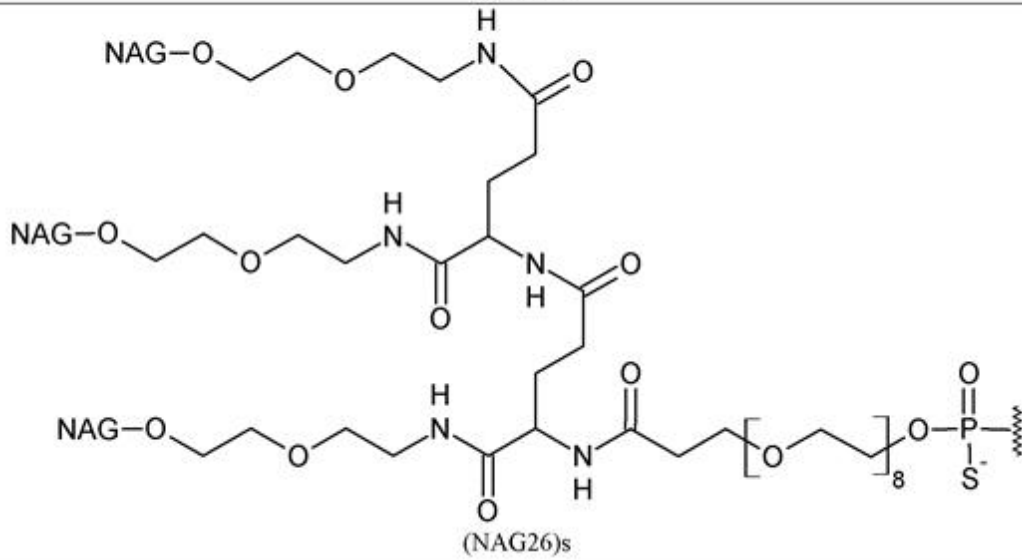


(NAG13)

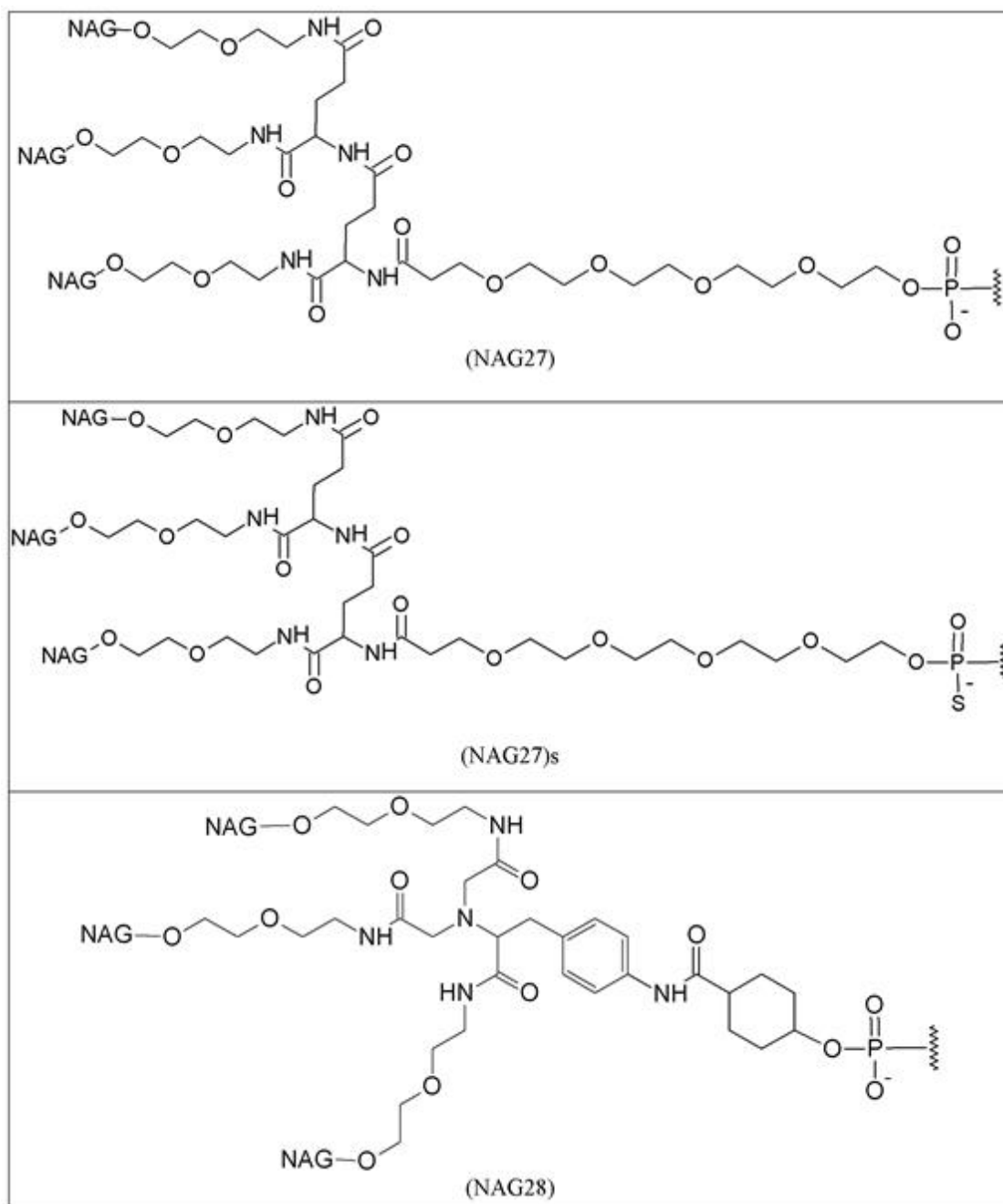


[0448]

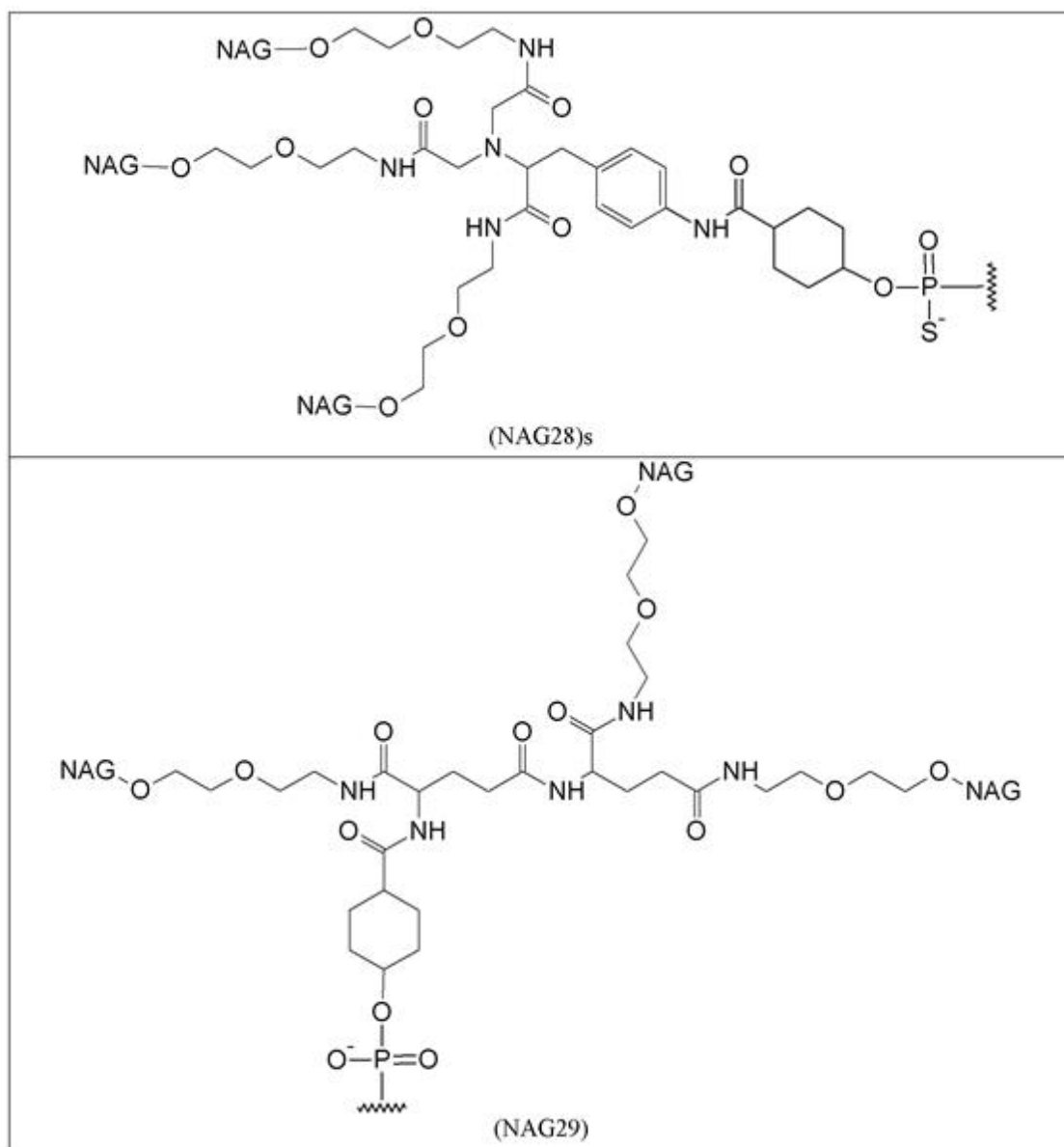




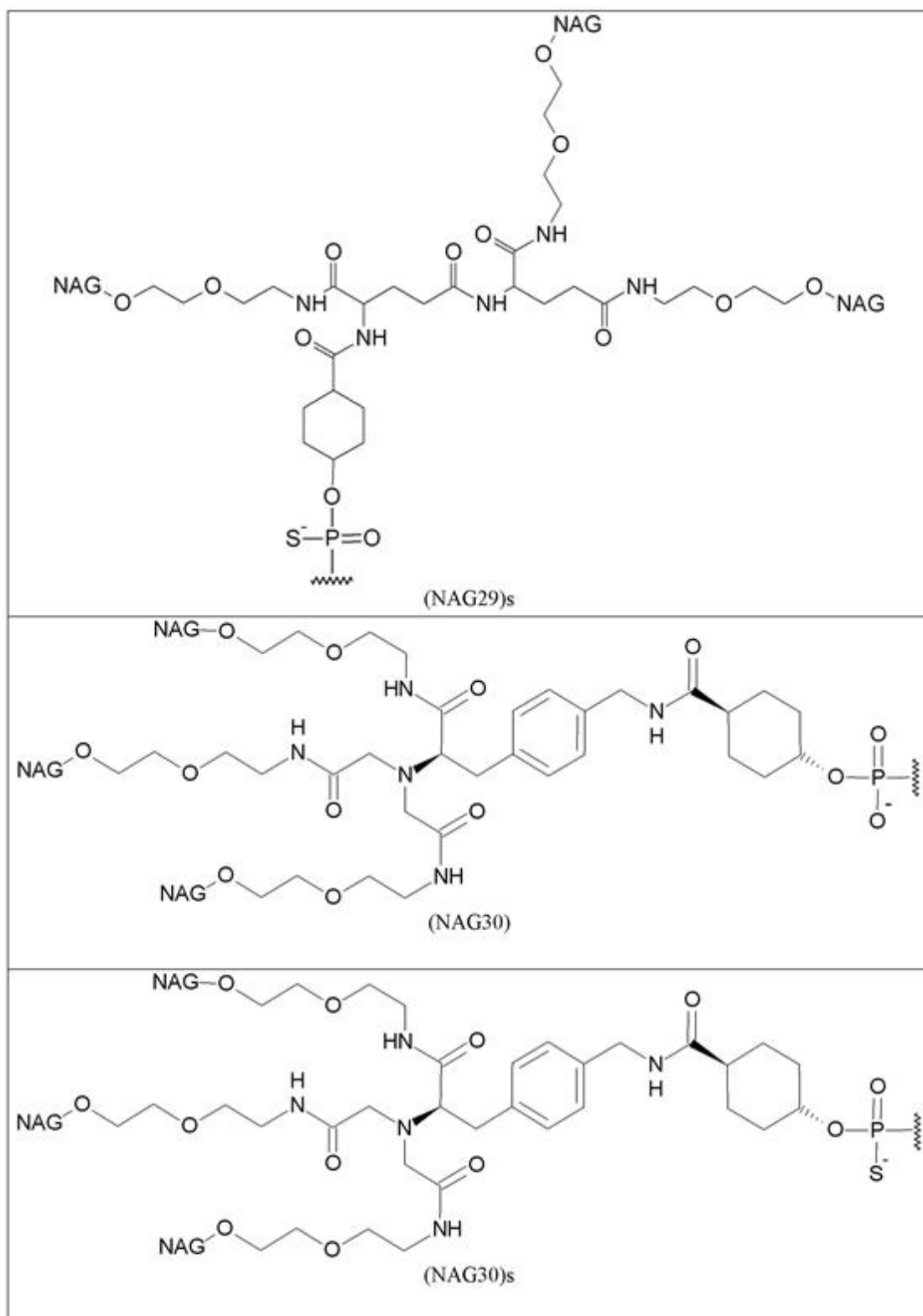
[0450]



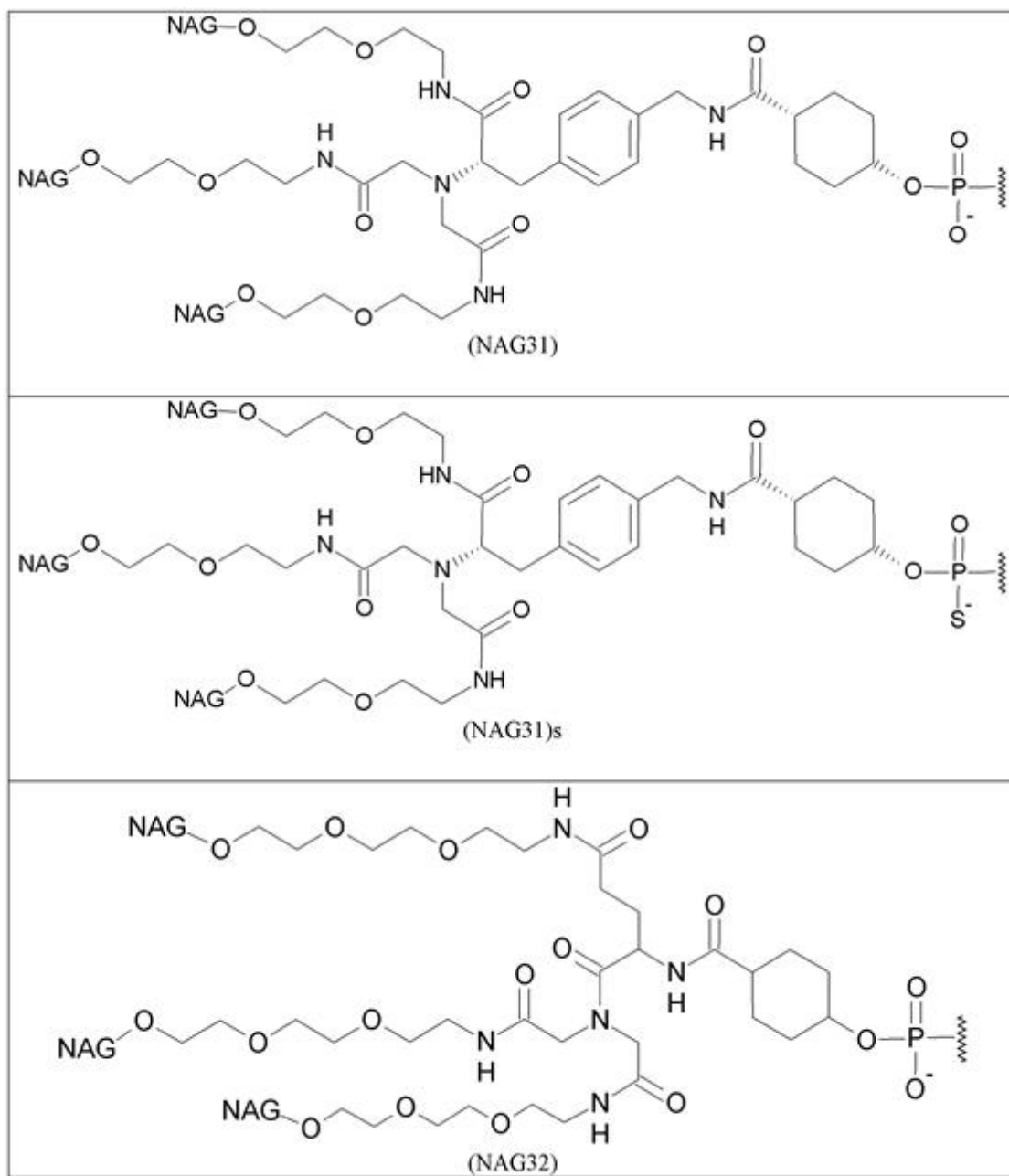
[0451]



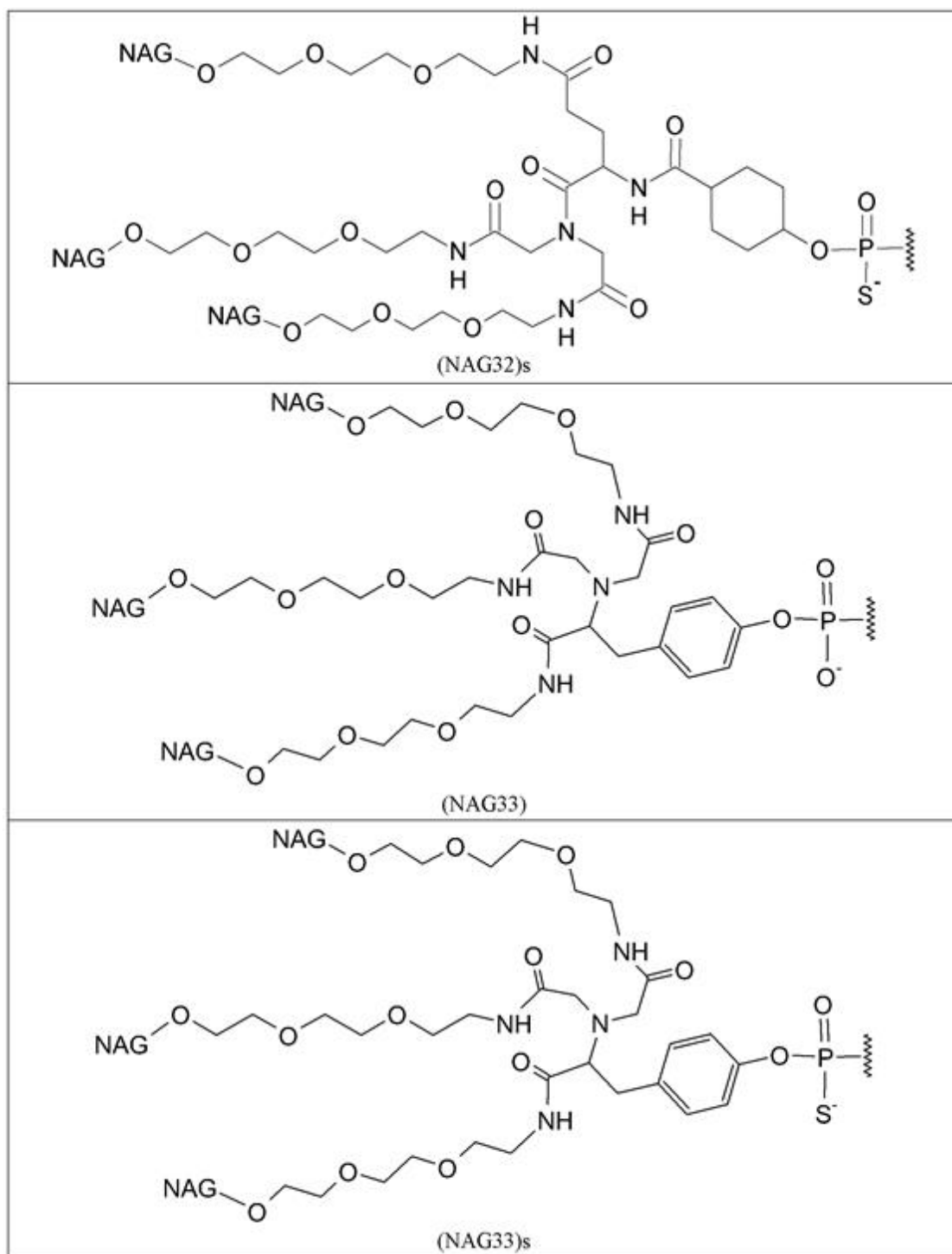
[0452]



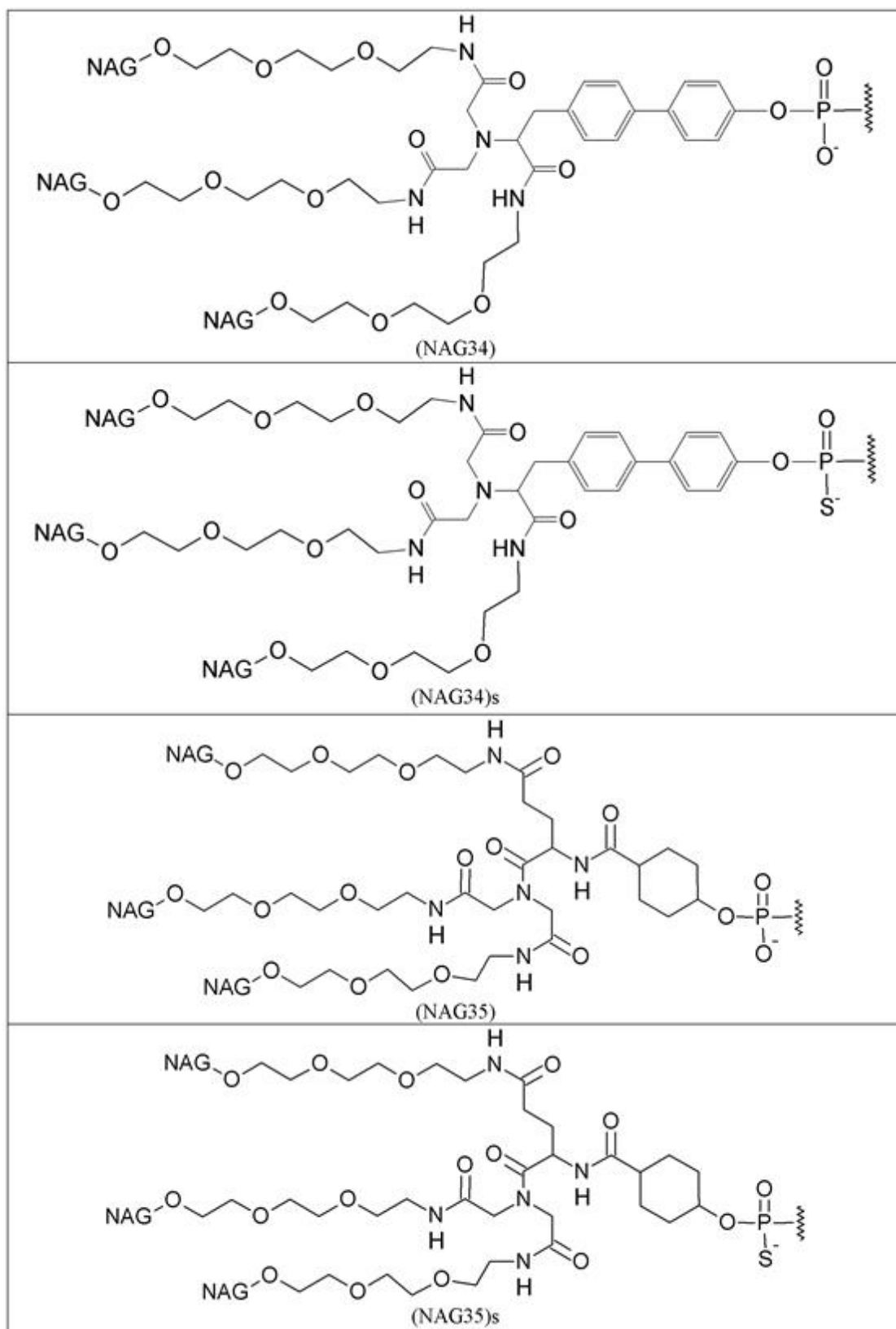
[0453]

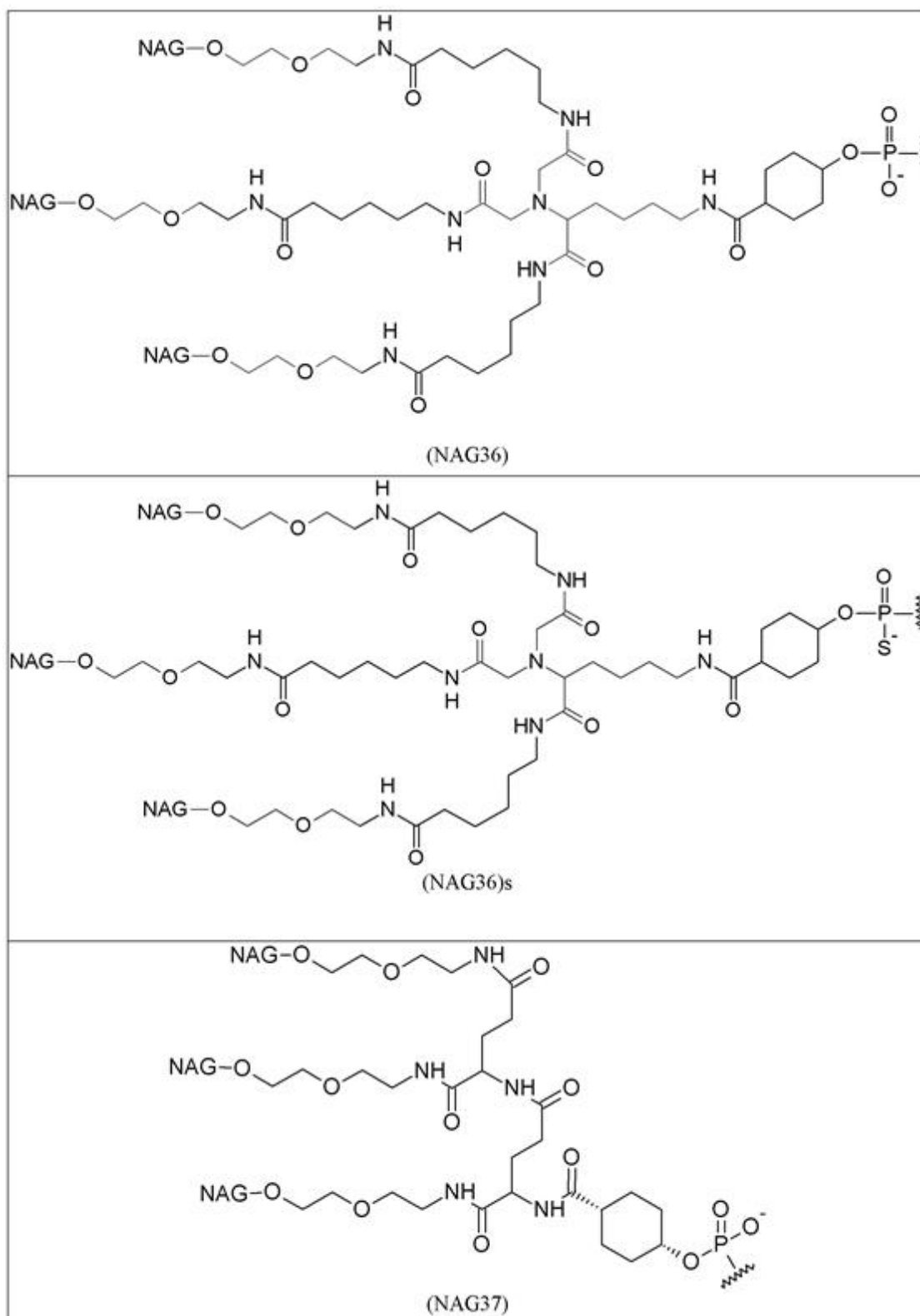


[0454]

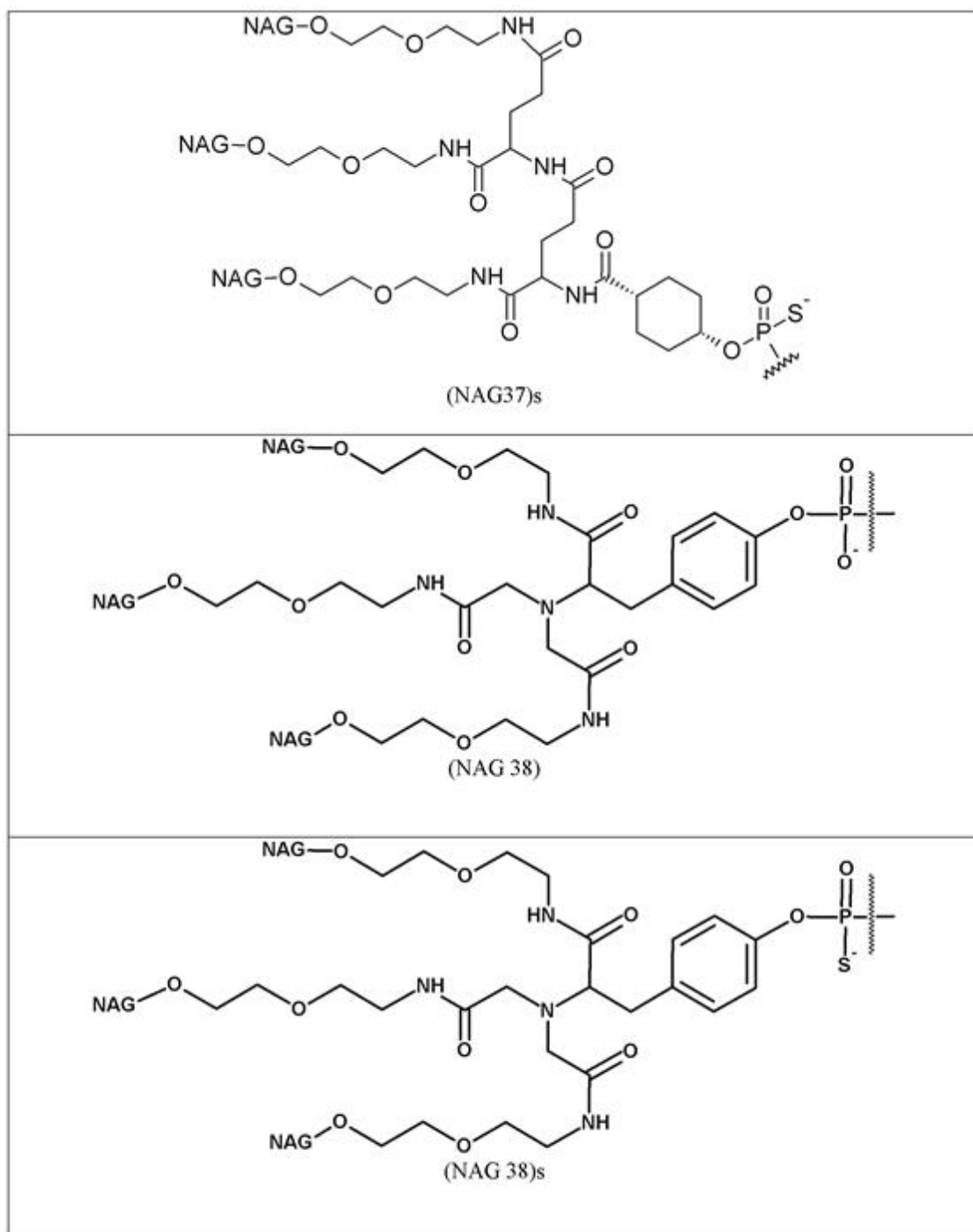


[0455]

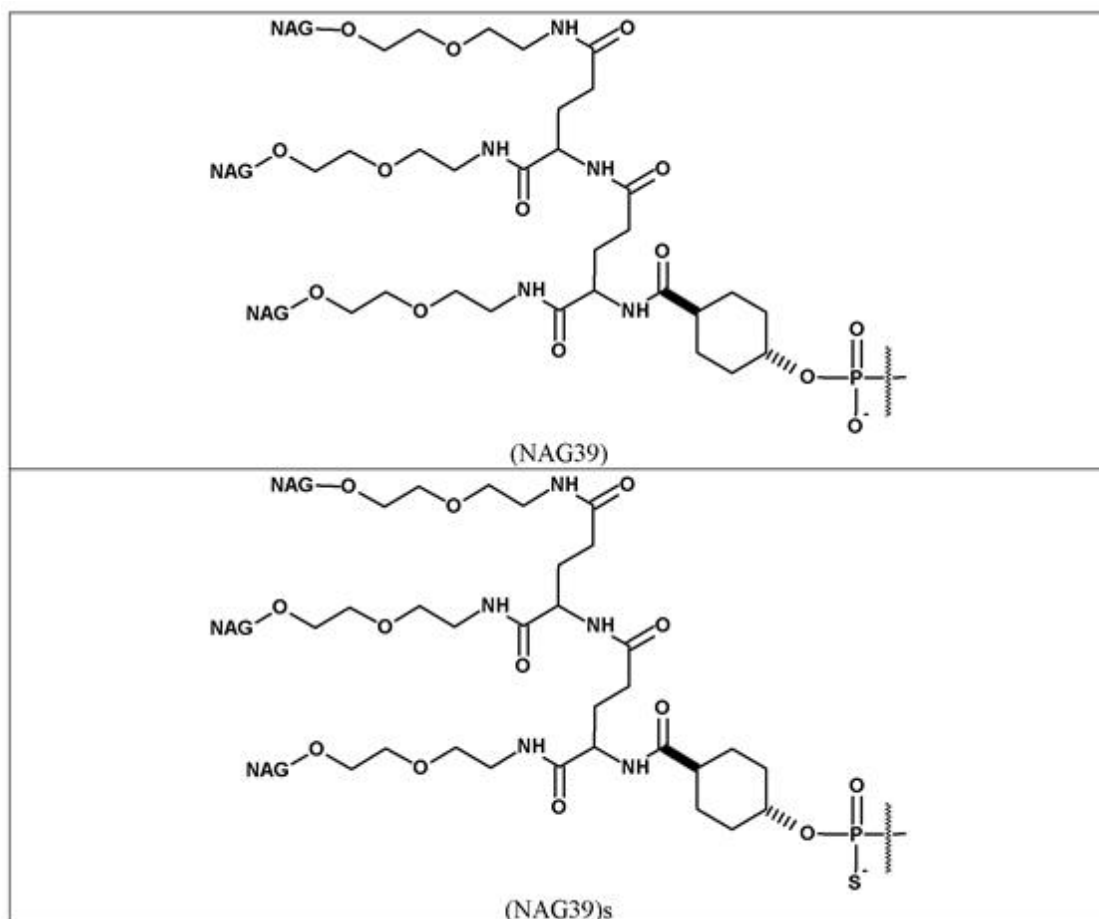




[0457]

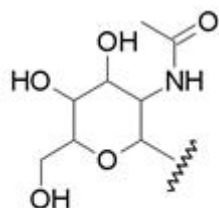


[0458]



[0459] 在表6的上述结构的每个中,NAG包含N-乙酰基-半乳糖胺或另一种半乳糖衍生物,如本领域普通技术人员所理解的,根据上述结构和本文提供的描述被连接。例如,在一些实施方案中,表6中提供的结构中的NAG由以下结构表示:

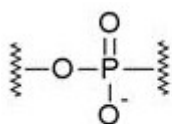
[0460]



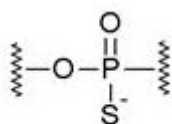
(N-乙酰基-半乳糖胺)

[0461] 各(NAG_x)可通过磷酸酯基团(如在(NAG25)、(NAG30)和(NAG31)中)或硫代磷酸酯基团(如在(NAG25)_s、(NAG29)_s、(NAG30)_s、(NAG31)_s或(NAG37)_s中)或另一种连接基团,连接至ANGPTL3 RNAi剂。

[0462]



磷酸酯基团



硫代磷酸酯基团

[0463] 可使用本领域已知的其它连接基团。

[0464] 在一些实施方案中,递送媒介物可用于将RNAi剂递送至细胞或组织。递送媒介物为改善RNAi剂向细胞或组织的递送的化合物。递送媒介物可包括或由(但不限于)以下组

成：聚合物(比如两亲性聚合物、膜活性聚合物)、肽、蜂毒肽、蜂毒肽样肽(MLP)、脂质、可逆修饰聚合物或肽或者可逆修饰膜活性多胺。

[0465] 在一些实施方案中, RNAi剂可与脂质、纳米颗粒、聚合物、脂质体、胶束、DPC或本领域可用的其它递送系统组合。RNAi剂也可化学缀合于靶向基团、脂质(包括但不限于)胆固醇和胆固醇基衍生物)、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WO 2012/083185、WO 2013/032829、WO 2013/158141, 其每一个通过参考结合至本文中)或本领域可用的其它递送系统。

[0466] 药物组合物和制剂

[0467] 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂可制备为药物组合物或制剂(本文也称为“药物”)。在一些实施方案中, 药物组合物包含至少一种ANGPTL3 RNAi剂。这些药物组合物在抑制靶细胞、细胞群、组织或生物体中靶mRNA表达方面特别有用。药物组合物可用于治疗患有得益于靶mRNA水平降低或靶基因表达抑制的疾病、病症或病况的受试者。药物组合物可用于治疗处于罹患得益于靶mRNA水平降低或靶基因表达抑制的疾病、病症或病况的风险下的受试者。在一个实施方案中, 方法包括将连接于本文所述的靶向配体的ANGPTL3 RNAi剂给予待治疗的受试者。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)添加至包含ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物中, 从而形成适合于体内递送至受试者(包括人类)的药用制剂或药物。

[0468] 本文公开的包括ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物和方法降低靶mRNA在细胞、细胞群、细胞群、组织、器官或受试者中的水平, 包括通过给予受试者治疗有效量的本文描述的ANGPTL3 RNAi剂, 从而抑制受试者中ANGPTL3 mRNA的表达。在一些实施方案中, 受试者之前已被鉴定或诊断为在靶向细胞或组织中具有靶基因的病原性上调。在一些实施方案中, 受试者之前已被鉴定或诊断为具有升高的甘油三酯(TG)和/或升高的胆固醇水平或一些其它血脂障碍。在一些实施方案中, 受试者之前已被诊断具有一种或多种心脏代谢疾病, 例如高甘油三酯血症、肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、II型糖尿病、心血管疾病、冠状动脉疾病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、纯合和杂合家族性高胆固醇血症、他汀类药物抗性高胆固醇血症和其它代谢相关病症和疾病。在一些实施方案中, 受试者已患有与一种或多种心脏代谢疾病相关的症状, 所述心脏代谢疾病与升高或增加的TG水平、升高或增加的胆固醇水平或肝脂肪变性相关或由其引起。

[0469] 在一些实施方案中, 所述包含ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物用于治疗或控制与受试者中升高的TG水平、升高的胆固醇水平、肝脂肪变性和/或ANGPTL3 mRNA过表达有关的临床表现。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给予需要这样的治疗的受试者。在一些实施方案中, 给予任何所公开的ANGPTL3 RNAi剂可用于降低受试者中疾病的症状的数量、严重性和/或频率。

[0470] 所述包含ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物可用于在患有疾病或病症的受试者中治疗得益于ANGPTL3 mRNA表达的降低或抑制的至少一种症状。在一些实施方案中, 受试者被给予治疗有效量的一种或多种包含ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物, 从而治疗症状。在其它实施方案中, 受试者被给予预防有效量的一种或多种ANGPTL3 RNAi剂, 从而预防或抑制至少一种症状。

[0471] 给予途径为使ANGPTL3 RNAi剂与身体接触的途径。通常, 用于治疗哺乳动物的给

予药物和寡核苷酸和核酸的方法为本领域众所周知的,并且可应用于给予本文所述的组合物。本文公开的ANGPTL3 RNAi剂可经任何合适的途径以对该特定途径合适定制的制剂给予。因此,本文所述的药物组合物可通过例如静脉内、肌内、皮内、皮下、关节内或腹膜内注射来给予。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物通过皮下注射给予。

[0472] 可使用本领域已知的寡核苷酸递送技术将包含本文所述的ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物递送至细胞、细胞群、组织或受试者。通常,本领域公认的用于递送核酸分子(体外或体内)的任何合适的方法可适合于与本文所述的组合物一起使用。例如,可通过局部给予(例如直接注射、植入或局部给予)、全身给予,或者皮下、静脉内、腹膜内或非肠道途径,包括颅内(例如脑室内、实质内和鞘内)、肌内、经皮、气道(气雾剂)、鼻、口服、直肠或局部(包括颊和舌下)给予来递送。在某些实施方案中,组合物通过皮下或静脉内输注或注射给予。

[0473] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文所述的药物组合物被配制用于给予受试者。

[0474] 本文使用的药物组合物或药物包含药理学有效量的至少一种所述治疗化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂(赋形剂)为除活性药用成分(API,治疗性产物,例如ANGPTL3 RNAi剂)以外有意包含在药物递送系统中的物质。赋形剂不以或不旨在以预期剂量发挥治疗作用。赋形剂可起以下作用:a) 助于药物递送系统在制备期间的处理,b) 保护、支持或增强API的稳定性、生物利用度或患者可接受性;c) 助于产物鉴定;和/或d) 增强API在储存或使用期间的整体安全性、有效性或递送方面的任何其它属性。

[0475] 赋形剂包括(但不限于):吸收增强剂、抗粘剂、消泡剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、递送增强剂、递送聚合物、去污剂、右旋糖酐、右旋糖、稀释剂、崩解剂、乳化剂、膨胀剂、填充剂、调味剂、助流剂、湿润剂、润滑剂、油类、聚合物、防腐剂、盐水、盐类、溶剂、糖类、表面活性剂、悬浮剂、持续释放基质、甜味剂、增稠剂、张度剂、媒介物、防水剂和润湿剂。

[0476] 适合于可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液剂(当水溶性时)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液剂或分散体的无菌粉剂。对于静脉内给予,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)。合适的载体在制备和储存条件下应为稳定的,并且应保存起来以防微生物比如细菌和真菌的污染作用。载体可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。可例如通过使用包衣(比如卵磷脂),通过在分散体的情况下维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。在许多情况下,优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖类、多元醇(比如甘露醇、山梨醇)和氯化钠。通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶),可实现可注射组合物的延长吸收。

[0477] 可通过将所需量的活性化合物与所需的上述一种成分或组合一起掺入适当的溶剂中,随后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液剂。通常,通过将活性化合物掺入含有基本分散介质和所需的来自上述那些的其它成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液剂的无菌粉剂的情况下,制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外期望成分的粉剂。

[0478] 适合于关节内给予的制剂可以药物的无菌水性制剂的形式存在,其可以微晶形

式,例如以水性微晶混悬剂的形式存在。脂质体制剂或可生物降解聚合物系统也可用于呈现用于关节内和眼科给予的药物。

[0479] 活性化合物可与载体一起制备,载体将保护化合物免于从体内快速消除,比如控释制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用可生物降解生物相容性聚合物,比如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。这种制剂的制备方法为本领域的技术人员显而易见的。脂质体混悬剂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来制备,例如如美国专利第4522811号所述。

[0480] 可将ANGPTL3 RNAi剂配制成剂量单位形式的组合物,以易于给予和剂量均匀。剂量单位形式是指适合作为用于待治疗受试者的单位剂量的物理离散单位,每个单位含有经计算与所需的药用载体一起产生期望的治疗作用的预定量的活性化合物。本公开的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特特征和要达到的治疗效果,以及为治疗个体而配制这种活性化合物的领域所固有的局限性决定或直接取决于此。

[0481] 药物组合物可含有药物组合物中通常存在的其它另外组分。这种另外组分包括(但不限于):止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂、镇痛药、抗组胺药或抗炎剂(例如对乙酰氨基酚、NSAID、苯海拉明等)。还设想表达或包含本文定义的RNAi剂的细胞、组织或离体器官可用作“药物组合物”。本文使用的“药理学有效量”、“治疗有效量”或简单地“有效量”是指产生药理学、治疗或预防结果的RNAi剂的量。

[0482] 在一些实施方案中,本文公开的方法除给予本文公开的RNAi剂之外进一步包括给予第二治疗剂或治疗的步骤。在一些实施方案中,第二治疗剂为另一种ANGPTL3 RNAi剂(例如靶向ANGPTL3靶标内不同序列的ANGPTL3 RNAi剂)。在其它实施方案中,第二治疗剂可为小分子药物、抗体、抗体片段或适体。

[0483] 通常,活性化合物的有效量范围为约0.1-约100 mg/kg体重/天,例如约1.0-约50 mg/kg体重/天。在一些实施方案中,活性化合物的有效量范围为约0.25-约5 mg/kg体重/剂量。在一些实施方案中,活性成分的有效量范围为约0.5-约4 mg/kg体重/剂量。给予的量也可能取决于变量比如患者的整体健康状态、所递送化合物的相对生物学功效、药物制剂、制剂中赋形剂的存在和类型以及给予途径。而且,应当理解,可将给予的初始剂量增加到超出以上上限水平,以快速达到期望的血液水平或组织水平,或者初始剂量可小于最佳剂量。

[0484] 为了治疗疾病或形成用于治疗疾病的药物或组合物,本文所述的包含ANGPTL3 RNAi剂的药物组合物可与赋形剂或与包括(但不限于)以下的第二治疗剂或治疗组合:第二或其它RNAi剂、小分子药物、抗体、抗体片段、肽和/或适体。

[0485] 当将所述ANGPTL3 RNAi剂添加至药学上可接受的赋形剂或佐剂中时,其可包装成试剂盒、容器、包装或分配器。本文所述的药物组合物可以预填充注射器或小瓶包装。

[0486] 治疗和抑制表达的方法

[0487] 本文公开的ANGPTL3 RNAi剂可用于治疗具有将获益于给予RNAi剂的疾病或病症的受试者(例如,人类或其它哺乳动物)。在一些实施方案中,本文公开的RNAi剂可用于治疗将获益于减少和/或抑制ANGPTL3 mRNA的表达和/或ANGPTL3蛋白水平的受试者(例如,人类),例如已诊断患有高甘油三酯血症、肥胖、高脂血症、异常脂质和/或胆固醇代谢、动脉粥样硬化、II型糖尿病、心血管疾病、冠状动脉疾病、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、纯合和杂合家族性高胆固醇血症、他汀类药物抗性高胆固醇血症和其它代谢相关病症

和疾病的受试者。

[0488] 在一些实施方案中,给予受试者治疗有效量的任何一种或多种ANGPTL3 RNAi剂。受试者的治疗可包括治疗性和/或预防性治疗。给予受试者治疗有效量的本文所述的任何一种或多种ANGPTL3 RNAi剂。受试者可以是人类、患者或人类患者。受试者可以是成人、青少年、儿童或婴儿。本文所述的药物组合物可给予至人类或动物。

[0489] 本文所述的ANGPTL3 RNAi剂可用于治疗具有ANGPTL3相关疾病或病症或具有至少部分由ANGPTL3基因表达介导的疾病或病症的受试者的至少一种症状。在一些实施方案中,ANGPTL3 RNAi剂用于治疗或控制具有ANGPTL3相关疾病或病症的受试者的临床表现。给予受试者治疗有效量的一种或多种本文所述的ANGPTL3 RNAi剂或含有ANGPTL3 RNAi剂的组合物。在一些实施方案中,本文公开的方法包括给予包含本文所述的ANGPTL3 RNAi剂的组合物至待治疗的受试者。在一些实施方案中,给予受试者预防有效量的任何一种或多种所述的ANGPTL3 RNAi剂,从而通过预防或抑制至少一种症状来治疗受试者。

[0490] 在某些实施方案中,本公开内容提供了用于在有需要的患者中治疗至少部分由ANGPTL3基因表达介导的疾病、病症、病况或病理状态的方法,其中所述方法包括给予患者任何本文所述的ANGPTL3 RNAi剂。

[0491] 在一些实施方案中,相对于给予ANGPTL3 RNAi剂之前的受试者或未接受ANGPTL3 RNAi剂的受试者,给予所述ANGPTL3 RNAi剂的受试者的ANGPTL3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%。受试者的基因表达水平和/或mRNA水平可在受试者的细胞、细胞群和/或组织中减少。

[0492] 在一些实施方案中,相对于给予ANGPTL3 RNAi剂之前的受试者或未接受ANGPTL3 RNAi剂的受试者,已给予所述ANGPTL3 RNAi剂的受试者的ANGPTL3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%。受试者的蛋白水平可在受试者的细胞、细胞群、组织、血液和/或其它流体中减少。

[0493] 在一些实施方案中,相对于给予ANGPTL3 RNAi剂之前的受试者或未接受ANGPTL3 RNAi剂的受试者,已给予所述ANGPTL3 RNAi剂的受试者的甘油三酯(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/或其它流体中减少。

[0494] 在一些实施方案中,相对于给予ANGPTL3 RNAi剂之前的受试者或未接受ANGPTL3 RNAi剂的受试者,已给予所述ANGPTL3 RNAi剂的受试者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,相对于给予ANGPTL3 RNAi剂之前的受试者或未接受ANGPTL3 RNAi剂的受试者,已给予所述ANGPTL3 RNAi剂的受试者的低密度脂蛋白(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/或其它流体中减少。

[0495] ANGPTL3 mRNA水平、ANGPTL3蛋白水平、TG水平、胆固醇水平和LDL胆固醇水平的减少可通过本领域已知的任何方法评价。如本文使用的,ANGPTL3 mRNA水平和/或蛋白水平的

减少或降低在本文共同称为减少或降低ANGPTL3,或抑制或降低ANGPTL3的表达。本文提供的实施例说明了用于评价ANGPTL3基因表达的抑制的已知方法。

[0496] 细胞、组织、器官和非人类生物体

[0497] 考虑包含本文所述的至少一种ANGPTL3 RNAi剂的细胞、组织、器官和非人类生物体。细胞、组织、器官或非人类生物体通过将RNAi剂递送至细胞、组织、器官或非人类生物体制成。

[0498] 现通过以下非限制性实施例来说明以上提供的实施方案和条目。

实施例

[0499] 实施例1. ANGPTL3 RNAi剂的合成。

[0500] 上表5所示的ANGPTL3 RNAi剂双链体按照以下通用程序合成：

[0501] A. 合成。根据亚磷酰胺技术,在用于寡核苷酸合成的固相上合成了RNAi剂的有义和反义链。根据规模,使用MerMade96E® (Bioautomation)、MerMade12® (Bioautomation)或OP Pilot 100 (GE Healthcare)。合成在由可控孔度玻璃(CPG,500 Å或600Å,得自Prime Synthesis, Aston, PA, USA)制成的固体支持物上进行。所有RNA和2'-修饰RNA亚磷酰胺均购自Thermo Fisher Scientific (Milwaukee, WI, USA)或Hongene Biotech (Shanghai, PRC)。2'-O-甲基亚磷酰胺包括以下:(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N⁶-(苯甲酰基)-2'-O-甲-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-N⁴-(乙酰基)-2'-O-甲基-胞苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)亚磷酰胺、(5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²-(异丁酰基)-2'-O-甲基-鸟苷-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二异丙基氨基)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'-氟亚磷酰胺具有与2'-O-甲基亚磷酰胺相同的保护基。5'-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-2',3'-裂环-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'-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。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)或SAFC (St Louis, MO, USA)。5'-O-二甲氧基三苯甲基-N²,N⁶-(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)亚磷酰胺获自ChemGenes或Hongene Biotech。

[0502] 将含有靶向配体的亚磷酰胺溶解于无水二氯甲烷或无水乙腈(50 mM)中,同时将所有其它亚磷酰胺溶解于无水乙腈(50 mM)或无水二甲基甲酰胺中,并加入分子筛(3Å)。5-苄硫基-1H-四唑(BTT,在乙腈中250 mM)或5-乙硫基-1H-四唑(ETT,在乙腈中250 mM)用作活化剂溶液。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连键,采用了3-苯基1,2,4-二噻唑啉-5-酮(POS,得自PolyOrg, Inc., Leominster, MA, USA)在无水乙腈中的100 mM溶液。除非明确鉴定为不存在靶向配体的“裸”RNAi剂,在以下实施例中合成和测试的各ANGPTL3 RNAi剂双链体利用N-乙酰基-半乳糖胺作为表6提供的靶向配体化学结构中的“NAG”。

[0503] B. 支持物结合的寡聚物的裂解和脱保护。固相合成完成之后,将干燥的固体支持

物用水中的40 wt.%甲胺和28%氢氧化铵溶液(Aldrich)的1:1体积溶液在30℃下处理1.5小时。蒸发溶液,并将固体残留物以水重构(参见以下)。

[0504] C. 纯化。使用TSKgel SuperQ-5PW 13 μ m柱和Shimadzu LC-8系统,通过阴离子交换HPLC纯化粗品寡聚物。缓冲液A为20 mM Tris、5 mM EDTA、pH 9.0,并含有20%乙腈,和缓冲液B与缓冲液A相同(添加1.5 M氯化钠)。记录260 nm下的UV迹线。合并适当的级分,然后使用装有Sephadex G-25细粉的GE Healthcare XK 26/40柱,用过滤的DI水或100 mM碳酸氢铵(pH 6.7)和20%乙腈的运行缓冲液在尺寸排阻HPLC上运行。

[0505] D. 退火。通过在1×磷酸盐缓冲盐水(Corning, Cellgro)中合并等摩尔RNA溶液(有义和反义)来混合互补链,以形成RNAi剂。将一些RNAi剂冻干并储存于-15至-25℃下。通过在1×磷酸盐缓冲盐水中于UV-Vis光谱仪上测量溶液吸光度来确定双链体浓度。然后将溶液在260 nm下的吸光度乘以转换因子和稀释因子,以确定双链体浓度。使用的转换因子是0.037 mg/(mL·cm)或根据实验确定的消光系数计算。

[0506] 实施例2:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0507] 为了评价设计为靶向ANGPTL3基因上的不同位置的ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄的雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表7所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有3 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0508] 表7:实施例2的给药组

[0509]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|----|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 3.0 mg/kg AD05342 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 3.0 mg/kg AD05343 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 3.0 mg/kg AD05344 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 3.0 mg/kg AD05306 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 3.0 mg/kg AD05307 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 3.0 mg/kg AD05308 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 3.0 mg/kg AD05309 | 在第 1 天单次注射 |
| 9 | 3.0 mg/kg AD05310 | 在第 1 天单次注射 |
| 10 | 3.0 mg/kg AD05311 | 在第 1 天单次注射 |
| 11 | 3.0 mg/kg AD05312 | 在第 1 天单次注射 |

[0510] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第8、13、22、29和36天收集血清(仅对于组1和5-11)。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。血清中的甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)和总胆固醇在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0511] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照

组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0512] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表8-11中:

[0513]

表 8: 来自实施例 2 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 13 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.338 | | 1.000 | 0.234 | | 1.000 | 0.341 | | 1.000 | 0.217 | | 1.000 | 0.226 | |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05342) | 0.640 | 0.072 | | 0.720 | 0.122 | | 0.811 | 0.041 | | 0.907 | 0.020 | | | | |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05343) | 0.939 | 0.238 | | 1.024 | 0.371 | | 1.146 | 0.116 | | 0.914 | 0.120 | | | | |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05344) | 0.521 | 0.040 | | 0.584 | 0.164 | | 0.731 | 0.150 | | 0.829 | 0.139 | | | | |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05306) | 0.113 | 0.019 | | 0.135 | 0.045 | | 0.154 | 0.022 | | 0.240 | 0.054 | | 0.292 | 0.079 | |
| 组 6 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.117 | 0.072 | | 0.120 | 0.069 | | 0.134 | 0.054 | | 0.206 | 0.119 | | 0.216 | 0.086 | |
| 组 7 (3.0 mg/kg AD05308) | 0.106 | 0.030 | | 0.076 | 0.043 | | 0.084 | 0.048 | | 0.088 | 0.030 | | 0.167 | 0.075 | |
| 组 8 (3.0 mg/kg AD05309) | 0.197 | 0.055 | | 0.240 | 0.028 | | 0.206 | 0.066 | | 0.274 | 0.112 | | 0.321 | 0.092 | |
| 组 9 (3.0 mg/kg AD05310) | 0.196 | 0.058 | | 0.331 | 0.118 | | 0.343 | 0.171 | | 0.589 | 0.289 | | 0.637 | 0.273 | |
| 组 10 (3.0 mg/kg AD05311) | 0.143 | 0.025 | | 0.206 | 0.055 | | 0.183 | 0.019 | | 0.288 | 0.050 | | 0.389 | 0.020 | |
| 组 11 (3.0 mg/kg AD05312) | 0.162 | 0.073 | | 0.216 | 0.069 | | 0.229 | 0.077 | | 0.326 | 0.079 | | 0.386 | 0.072 | |

[0514]

表 9: 来自实施例 2 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 13 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.047 | | 1.000 | 0.016 | | 1.000 | 0.068 | | 1.000 | 0.144 | | 1.000 | 0.206 | |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05342) | 0.726 | 0.028 | | 0.870 | 0.101 | | 0.832 | 0.119 | | 0.771 | 0.159 | | N/A | N/A | |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05343) | 0.636 | 0.186 | | 0.878 | 0.301 | | 0.591 | 0.228 | | 0.810 | 0.146 | | N/A | N/A | |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05344) | 0.709 | 0.131 | | 0.821 | 0.094 | | 0.617 | 0.160 | | 0.783 | 0.105 | | N/A | N/A | |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05306) | 0.571 | 0.083 | | 0.752 | 0.088 | | 0.712 | 0.167 | | 0.742 | 0.019 | | 0.768 | 0.143 | |
| 组 6 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.504 | 0.084 | | 0.655 | 0.047 | | 0.459 | 0.050 | | 0.629 | 0.122 | | 0.602 | 0.076 | |
| 组 7 (3.0 mg/kg AD05308) | 0.375 | 0.026 | | 0.554 | 0.040 | | 0.399 | 0.028 | | 0.473 | 0.099 | | 0.430 | 0.045 | |
| 组 8 (3.0 mg/kg AD05309) | 0.390 | 0.060 | | 0.604 | 0.092 | | 0.406 | 0.047 | | 0.587 | 0.129 | | 0.581 | 0.161 | |
| 组 9 (3.0 mg/kg AD05310) | 0.494 | 0.142 | | 0.538 | 0.051 | | 0.443 | 0.076 | | 0.482 | 0.029 | | 0.535 | 0.090 | |
| 组 10 (3.0 mg/kg AD05311) | 0.402 | 0.077 | | 0.640 | 0.095 | | 0.518 | 0.052 | | 0.614 | 0.136 | | 0.567 | 0.092 | |
| 组 11 (3.0 mg/kg AD05312) | 0.379 | 0.117 | | 0.539 | 0.119 | | 0.417 | 0.044 | | 0.558 | 0.087 | | 0.483 | 0.081 | |

[0515]

表 10: 来自实施例 2 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 13 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|-----------------------------|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.067 | | 1.000 | 0.067 | | 1.000 | 0.132 | | 1.000 | 0.047 | | 1.000 | 0.019 | |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05342) | 1.051 | 0.105 | | 1.111 | 0.052 | | 0.988 | 0.117 | | 0.974 | 0.169 | | N/A | N/A | |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05343) | 1.234 | 0.104 | | 1.290 | 0.107 | | 1.222 | 0.043 | | 1.105 | 0.106 | | N/A | N/A | |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05344) | 1.062 | 0.162 | | 1.033 | 0.115 | | 1.101 | 0.035 | | 1.017 | 0.050 | | N/A | N/A | |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05306) | 0.686 | 0.124 | | 0.733 | 0.089 | | 0.800 | 0.081 | | 0.810 | 0.076 | | 0.938 | 0.078 | |
| 组 6 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.649 | 0.160 | | 0.570 | 0.057 | | 0.628 | 0.015 | | 0.753 | 0.099 | | 0.755 | 0.134 | |
| 组 7 (3.0 mg/kg AD05308) | 0.671 | 0.037 | | 0.645 | 0.129 | | 0.621 | 0.160 | | 0.669 | 0.088 | | 0.905 | 0.171 | |
| 组 8 (3.0 mg/kg AD05309) | 0.677 | 0.093 | | 0.817 | 0.054 | | 0.703 | 0.011 | | 0.842 | 0.052 | | 0.951 | 0.153 | |
| 组 9 (3.0 mg/kg AD05310) | 0.844 | 0.149 | | 0.913 | 0.135 | | 0.911 | 0.162 | | 0.932 | 0.102 | | 1.114 | 0.183 | |
| 组 10 (3.0 mg/kg AD05311) | 0.659 | 0.068 | | 0.757 | 0.124 | | 0.666 | 0.063 | | 0.778 | 0.093 | | 0.998 | 0.160 | |
| 组 11 (3.0 mg/kg AD05312) | 0.730 | 0.150 | | 0.826 | 0.153 | | 0.704 | 0.062 | | 0.876 | 0.080 | | 0.978 | 0.068 | |

[0516]

表 11：来自实施例 2 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 13 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.069 | | 1.000 | 0.068 | | 1.000 | 0.143 | | 1.000 | 0.056 | | 1.000 | 0.007 | |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05342) | 1.063 | 0.088 | | 1.085 | 0.045 | | 0.974 | 0.111 | | 1.004 | 0.199 | | N/A | N/A | |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05343) | 1.253 | 0.116 | | 1.250 | 0.108 | | 1.202 | 0.039 | | 1.069 | 0.103 | | N/A | N/A | |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05344) | 1.089 | 0.141 | | 1.023 | 0.127 | | 1.101 | 0.064 | | 1.023 | 0.032 | | N/A | N/A | |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05306) | 0.654 | 0.119 | | 0.643 | 0.063 | | 0.721 | 0.059 | | 0.756 | 0.052 | | 0.856 | 0.091 | |
| 组 6 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.633 | 0.151 | | 0.524 | 0.048 | | 0.588 | 0.023 | | 0.724 | 0.082 | | 0.702 | 0.128 | |
| 组 7 (3.0 mg/kg AD05308) | 0.634 | 0.035 | | 0.583 | 0.138 | | 0.572 | 0.161 | | 0.606 | 0.086 | | 0.854 | 0.177 | |
| 组 8 (3.0 mg/kg AD05309) | 0.665 | 0.094 | | 0.791 | 0.059 | | 0.688 | 0.021 | | 0.826 | 0.007 | | 0.901 | 0.115 | |
| 组 9 (3.0 mg/kg AD05310) | 0.792 | 0.131 | | 0.867 | 0.122 | | 0.867 | 0.161 | | 0.914 | 0.098 | | 1.045 | 0.158 | |
| 组 10 (3.0 mg/kg AD05311) | 0.648 | 0.063 | | 0.708 | 0.120 | | 0.621 | 0.065 | | 0.755 | 0.086 | | 0.953 | 0.178 | |
| 组 11 (3.0 mg/kg AD05312) | 0.671 | 0.158 | | 0.761 | 0.159 | | 0.652 | 0.059 | | 0.849 | 0.089 | | 0.958 | 0.048 | |

[0517] ANGPTL3 RNAi剂AD05342和AD05343 (组2和3) 包括设计为在基因的743位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05344 (组4) 包括设计为在基因的744

位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05306和AD05307 (组5和6)包括设计为在基因的921位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05308和AD05309 (组7和8)包括设计为在基因的922位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05310和AD05311 (组9和10)包括设计为在基因的1302位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;和ANGPTL3 RNAi剂AD05312 (组11)包括设计为在基因的1304位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列。(对于所提及的ANGPTL3基因序列,参见SEQ ID NO:1)。

[0518] 如上表8所示,至少组5、6、7、8、9、10和11中的各RNAi剂显示ANGPTL3抑制。例如,在第29天,组7 (ANGPTL3 RNAi剂AD05308),其包括设计为靶向ANGPTL3基因的922位的核苷酸序列,显示与对照相比ANGPTL3蛋白的大约91%的百分比减少(0.088)。类似地,组5 (ANGPTL3 RNAi剂AD05306)和组6 (ANGPTL3 RNAi剂AD05307)二者,其设计为靶向ANGPTL3基因的921位,显示在第29天ANGPTL3蛋白的大于75%减少(即,0.240和0.206)。

[0519] 实施例3:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0520] 为了评价设计为靶向ANGPTL3基因上921和922位的ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表12所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有1 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0521] 表12:实施例3的给药组

[0522]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|----|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 1.0 mg/kg AD05307 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 1.0 mg/kg AD05410 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 1.0 mg/kg AD05411 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 1.0 mg/kg AD05412 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 1.0 mg/kg AD05413 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 1.0 mg/kg AD05414 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 1.0 mg/kg AD05415 | 在第 1 天单次注射 |
| 9 | 1.0 mg/kg AD05416 | 在第 1 天单次注射 |
| 10 | 1.0 mg/kg AD05417 | 在第 1 天单次注射 |
| 11 | 1.0 mg/kg AD05418 | 在第 1 天单次注射 |
| 12 | 1.0 mg/kg AD05308 | 在第 1 天单次注射 |
| 13 | 1.0 mg/kg AD05419 | 在第 1 天单次注射 |
| 14 | 1.0 mg/kg AD05420 | 在第 1 天单次注射 |
| 15 | 1.0 mg/kg AD05421 | 在第 1 天单次注射 |
| 16 | 1.0 mg/kg AD05422 | 在第 1 天单次注射 |
| 17 | 1.0 mg/kg AD05423 | 在第 1 天单次注射 |
| 18 | 1.0 mg/kg AD05424 | 在第 1 天单次注射 |
| 19 | 1.0 mg/kg AD05425 | 在第 1 天单次注射 |

[0523] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第9、15、22和29天收集血清。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。血清中的甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)和总胆固醇在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0524] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0525] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表13-16中:

[0526]

表 13: 来自实施例 3 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|-----------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.294 | 1.000 | 0.154 | 1.000 | 0.167 | 1.000 | 0.191 |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05307) | 0.323 | 0.117 | 0.311 | 0.098 | 0.346 | 0.142 | 0.486 | 0.096 |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05410) | 0.376 | 0.042 | 0.406 | 0.140 | 0.515 | 0.089 | 0.571 | 0.085 |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05411) | 0.750 | 0.066 | 0.822 | 0.176 | 0.670 | 0.091 | 0.821 | 0.206 |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05412) | 0.289 | 0.066 | 0.348 | 0.073 | 0.387 | 0.075 | 0.564 | 0.111 |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05413) | 0.274 | 0.054 | 0.348 | 0.025 | 0.373 | 0.051 | 0.500 | 0.102 |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05414) | 0.559 | 0.292 | 0.608 | 0.209 | 0.753 | 0.275 | 0.706 | 0.171 |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05415) | 0.291 | 0.079 | 0.340 | 0.065 | 0.415 | 0.015 | 0.498 | 0.100 |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05416) | 0.325 | 0.141 | 0.382 | 0.146 | 0.417 | 0.189 | 0.607 | 0.128 |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05417) | 0.352 | 0.103 | 0.287 | 0.057 | 0.371 | 0.053 | 0.416 | 0.111 |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.236 | 0.049 | 0.290 | 0.084 | 0.394 | 0.058 | 0.517 | 0.113 |
| 组 12 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.196 | 0.008 | 0.202 | 0.040 | 0.209 | 0.027 | 0.309 | 0.026 |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05419) | 0.268 | 0.020 | 0.305 | 0.101 | 0.404 | 0.037 | 0.361 | 0.024 |
| 组 14 (1.0 mg/kg AD05420) | 0.391 | 0.106 | 0.548 | 0.233 | 0.564 | 0.240 | 0.572 | 0.167 |
| 组 15 (1.0 mg/kg) | 0.308 | 0.089 | 0.407 | 0.115 | 0.383 | 0.058 | 0.570 | 0.117 |

[0527]

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| AD05421) | | | | | | | | | | | | |
| 组 16 (1.0 mg/kg AD05422) | 0.463 | 0.130 | | 0.758 | 0.205 | | 0.717 | 0.144 | | 0.921 | 0.184 | |
| 组 17 (1.0 mg/kg AD05423) | 0.302 | 0.055 | | 0.353 | 0.079 | | 0.331 | 0.067 | | 0.454 | 0.137 | |
| 组 18 (1.0 mg/kg AD05424) | 0.260 | 0.031 | | 0.308 | 0.077 | | 0.310 | 0.053 | | 0.375 | 0.006 | |
| 组 19 (1.0 mg/kg AD05425) | 0.319 | 0.056 | | 0.383 | 0.071 | | 0.423 | 0.108 | | 0.518 | 0.190 | |

表 14: 来自实施例 3 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|----------------------------|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.117 | | 1.000 | 0.122 | | 1.000 | 0.184 | | 1.000 | 0.186 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05307) | 0.786 | 0.027 | | 0.692 | 0.041 | | 0.903 | 0.153 | | 0.852 | 0.054 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05410) | 0.873 | 0.152 | | 1.005 | 0.133 | | 1.259 | 0.288 | | 1.046 | 0.167 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05411) | 1.302 | 0.214 | | 1.311 | 0.181 | | 1.687 | 0.390 | | 1.498 | 0.174 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05412) | 0.642 | 0.019 | | 0.617 | 0.052 | | 1.139 | 0.601 | | 0.780 | 0.216 | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05413) | 0.720 | 0.028 | | 0.728 | 0.097 | | 0.889 | 0.058 | | 0.925 | 0.087 | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05414) | 0.765 | 0.160 | | 0.660 | 0.169 | | 0.905 | 0.281 | | 0.626 | 0.096 | |

[0528]

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|--------------------------|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05415) | 0.675 | 0.173 | | 0.780 | 0.204 | | 0.877 | 0.196 | | 0.647 | 0.048 | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05416) | 0.785 | 0.136 | | 0.821 | 0.100 | | 0.944 | 0.104 | | 0.787 | 0.116 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05417) | 0.898 | 0.054 | | 0.906 | 0.194 | | 1.121 | 0.227 | | 0.898 | 0.259 | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.718 | 0.035 | | 0.791 | 0.124 | | 0.855 | 0.090 | | 0.881 | 0.123 | |
| 组 12 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.952 | 0.319 | | 0.749 | 0.262 | | 0.854 | 0.239 | | 1.009 | 0.136 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05419) | 0.652 | 0.024 | | 0.786 | 0.074 | | 0.794 | 0.092 | | 0.901 | 0.045 | |
| 组 14 (1.0 mg/kg AD05420) | 0.644 | 0.234 | | 0.861 | 0.244 | | 0.978 | 0.313 | | 0.836 | 0.260 | |
| 组 15 (1.0 mg/kg AD05421) | 0.597 | 0.253 | | 0.586 | 0.085 | | 0.796 | 0.048 | | 0.700 | 0.088 | |
| 组 16 (1.0 mg/kg AD05422) | 0.698 | 0.137 | | 0.594 | 0.066 | | 0.972 | 0.129 | | 0.837 | 0.073 | |
| 组 17 (1.0 mg/kg AD05423) | 0.811 | 0.140 | | 0.593 | 0.076 | | 1.157 | 0.429 | | 0.848 | 0.031 | |
| 组 18 (1.0 mg/kg AD05424) | 0.847 | 0.219 | | 0.667 | 0.173 | | 1.171 | 0.297 | | 0.898 | 0.264 | |
| 组 19 (1.0 mg/kg AD05425) | 0.710 | 0.063 | | 0.517 | 0.018 | | 0.721 | 0.149 | | 0.682 | 0.077 | |

[0529]

表 15: 来自实施例 3 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-----------------------------|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.060 | | 1.000 | 0.047 | | 1.000 | 0.079 | | 1.000 | 0.115 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05307) | 0.940 | 0.181 | | 0.840 | 0.031 | | 0.948 | 0.086 | | 1.088 | 0.051 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05410) | 0.929 | 0.071 | | 0.881 | 0.087 | | 1.022 | 0.124 | | 0.945 | 0.134 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05411) | 1.043 | 0.013 | | 0.905 | 0.060 | | 1.017 | 0.056 | | 1.071 | 0.060 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05412) | 0.886 | 0.117 | | 0.857 | 0.022 | | 0.972 | 0.104 | | 1.063 | 0.155 | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05413) | 0.940 | 0.095 | | 0.893 | 0.027 | | 0.982 | 0.106 | | 0.854 | 0.065 | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05414) | 1.076 | 0.197 | | 0.919 | 0.103 | | 1.064 | 0.093 | | 0.969 | 0.088 | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05415) | 0.897 | 0.063 | | 0.817 | 0.059 | | 0.927 | 0.026 | | 0.986 | 0.109 | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05416) | 0.893 | 0.104 | | 0.841 | 0.080 | | 0.950 | 0.118 | | 0.925 | 0.116 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05417) | 1.045 | 0.074 | | 0.838 | 0.093 | | 1.054 | 0.082 | | 1.045 | 0.076 | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.783 | 0.032 | | 0.842 | 0.096 | | 0.916 | 0.049 | | 0.953 | 0.090 | |
| 组 12 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.872 | 0.071 | | 0.768 | 0.034 | | 1.048 | 0.424 | | 0.978 | 0.088 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05419) | 0.876 | 0.016 | | 0.848 | 0.060 | | 1.106 | 0.102 | | 0.985 | 0.051 | |

[0530]

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-----------------------------|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 14 (1.0 mg/kg AD05420) | 1.036 | 0.183 | | 0.950 | 0.188 | | 1.014 | 0.122 | | 1.033 | 0.125 | |
| 组 15 (1.0 mg/kg AD05421) | 0.893 | 0.059 | | 0.914 | 0.045 | | 1.011 | 0.019 | | 1.049 | 0.020 | |
| 组 16 (1.0 mg/kg AD05422) | 1.034 | 0.143 | | 1.042 | 0.096 | | 0.982 | 0.063 | | 1.130 | 0.153 | |
| 组 17 (1.0 mg/kg AD05423) | 1.004 | 0.055 | | 0.997 | 0.129 | | 0.973 | 0.076 | | 0.947 | 0.087 | |
| 组 18 (1.0 mg/kg AD05424) | 0.762 | 0.048 | | 0.776 | 0.118 | | 0.824 | 0.080 | | 0.847 | 0.111 | |
| 组 19 (1.0 mg/kg AD05425) | 1.032 | 0.127 | | 0.835 | 0.061 | | 0.954 | 0.138 | | 1.045 | 0.161 | |

表 16: 来自实施例 3 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|----------------------------|------------|------------------|--|------------|------------------|--|------------|------------------|--|------------|------------------|--|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.060 | | 1.000 | 0.043 | | 1.000 | 0.067 | | 1.000 | 0.120 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05307) | 0.916 | 0.181 | | 0.856 | 0.009 | | 0.913 | 0.083 | | 1.053 | 0.026 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05410) | 0.904 | 0.062 | | 0.878 | 0.065 | | 1.003 | 0.121 | | 0.916 | 0.103 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05411) | 1.025 | 0.011 | | 0.910 | 0.059 | | 0.997 | 0.065 | | 1.007 | 0.025 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05412) | 0.869 | 0.190 | | 0.875 | 0.065 | | 0.954 | 0.128 | | 1.044 | 0.159 | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05413) | 0.935 | 0.072 | | 0.916 | 0.023 | | 0.964 | 0.091 | | 0.867 | 0.066 | |

[0531]

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|--------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05414) | 1.059 | 0.163 | 0.960 | 0.095 | 1.079 | 0.086 | 0.993 | 0.083 |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05415) | 0.889 | 0.048 | 0.832 | 0.047 | 0.942 | 0.053 | 1.013 | 0.071 |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05416) | 0.848 | 0.112 | 0.838 | 0.077 | 0.921 | 0.112 | 0.928 | 0.098 |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05417) | 0.986 | 0.074 | 0.820 | 0.076 | 0.996 | 0.095 | 1.026 | 0.089 |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.766 | 0.049 | 0.823 | 0.094 | 0.910 | 0.064 | 0.916 | 0.098 |
| 组 12 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.838 | 0.053 | 0.754 | 0.019 | 0.739 | 0.052 | 0.953 | 0.090 |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05419) | 0.865 | 0.022 | 0.851 | 0.072 | 1.093 | 0.097 | 0.991 | 0.061 |
| 组 14 (1.0 mg/kg AD05420) | 1.021 | 0.155 | 0.967 | 0.164 | 1.020 | 0.111 | 1.039 | 0.123 |
| 组 15 (1.0 mg/kg AD05421) | 0.865 | 0.052 | 0.920 | 0.068 | 0.972 | 0.037 | 1.043 | 0.054 |
| 组 16 (1.0 mg/kg AD05422) | 0.987 | 0.115 | 1.032 | 0.080 | 0.953 | 0.052 | 1.101 | 0.124 |
| 组 17 (1.0 mg/kg AD05423) | 0.968 | 0.069 | 0.999 | 0.126 | 0.972 | 0.056 | 0.945 | 0.072 |
| 组 18 (1.0 mg/kg AD05424) | 0.760 | 0.077 | 0.790 | 0.099 | 0.831 | 0.105 | 0.854 | 0.101 |
| 组 19 (1.0 mg/kg AD05425) | 0.985 | 0.115 | 0.840 | 0.080 | 0.929 | 0.145 | 1.022 | 0.150 |

[0532] 尽管具有不同的序列和修饰模式,组2-11中的ANGPTL3 RNAi剂包括各自设计为在基因的921位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;和组12-19中的ANGPTL3 RNAi剂包括各自设计为在基因的922位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列。(对于所提及的ANGPTL3基因序列,参见SEQ ID NO:1)。如上表12所示,与对照相比,各RNAi剂实现ANGPTL3的抑制。例如,在第22天,与对照相比,组12 (ANGPTL3 RNAi剂AD05308)实现ANGPTL3蛋白水平的几乎80%减少(0.209)。

[0533] 实施例4:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0534] 为了评价设计为靶向ANGPTL3基因上的另外位置的ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表17所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有1 mg/kg (mpk)或0.5 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0535] 表17:实施例4的给药组

[0536]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|----|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 1.0 mg/kg AD05487 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 1.0 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 1.0 mg/kg AD05489 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 1.0 mg/kg AD05490 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 1.0 mg/kg AD05491 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 1.0 mg/kg AD05492 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 1.0 mg/kg AD05493 | 在第 1 天单次注射 |
| 9 | 1.0 mg/kg AD05494 | 在第 1 天单次注射 |
| 10 | 1.0 mg/kg AD05495 | 在第 1 天单次注射 |
| 11 | 1.0 mg/kg AD05308 | 在第 1 天单次注射 |
| 12 | 0.5 mg/kg AD05308 | 在第 1 天单次注射 |
| 13 | 1.0 mg/kg AD05418 | 在第 1 天单次注射 |

[0537] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第8、15、22、29和43天收集血清(仅组1-3、9和11-13)。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。血清中的甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)和总胆固醇在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0538] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、HDL水平和总胆固醇水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0539] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表18-22中:

[0540]

表 18: 来自实施例 4 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 43 天 | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.355 | | 1.000 | 0.428 | | 1.000 | 0.431 | | 1.000 | 0.443 | | 1.000 | 0.256 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05487) | 0.173 | 0.022 | | 0.170 | 0.056 | | 0.138 | 0.030 | | 0.226 | 0.034 | | 0.477 | 0.052 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.090 | 0.011 | | 0.070 | 0.023 | | 0.092 | 0.011 | | 0.124 | 0.024 | | 0.254 | 0.074 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05489) | 0.875 | 0.229 | | 0.933 | 0.181 | | 0.911 | 0.288 | | 1.009 | 0.331 | | | | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05490) | 0.821 | 0.064 | | 0.826 | 0.091 | | 0.773 | 0.216 | | 0.837 | 0.173 | | | | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05491) | 0.822 | 0.030 | | 0.739 | 0.180 | | 0.851 | 0.128 | | 1.034 | 0.212 | | | | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05492) | 0.498 | 0.016 | | 0.575 | 0.018 | | 0.561 | 0.025 | | 0.716 | 0.031 | | | | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05493) | 0.667 | 0.078 | | 0.774 | 0.084 | | 0.765 | 0.129 | | 0.802 | 0.250 | | | | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05494) | 0.174 | 0.023 | | 0.192 | 0.027 | | 0.238 | 0.044 | | 0.230 | 0.053 | | 0.467 | 0.056 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05495) | 0.448 | 0.263 | | 0.680 | 0.526 | | 0.721 | 0.609 | | 0.745 | 0.319 | | | | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.299 | 0.103 | | 0.298 | 0.116 | | 0.252 | 0.100 | | 0.322 | 0.097 | | 0.643 | 0.277 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.340 | 0.038 | | 0.310 | 0.030 | | 0.319 | 0.021 | | 0.345 | 0.040 | | 0.582 | 0.020 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.258 | 0.033 | | 0.270 | 0.027 | | 0.387 | 0.064 | | 0.407 | 0.010 | | 0.847 | 0.054 | |

[0541]

表 19: 来自实施例 4 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 43 天 | | |
|--------------------------|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.085 | | 1.000 | 0.013 | | 1.000 | 0.291 | | 1.000 | 0.131 | | 1.000 | 0.193 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05487) | 0.776 | 0.051 | | 0.912 | 0.117 | | 0.761 | 0.070 | | 0.556 | 0.228 | | 0.757 | 0.119 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.624 | 0.040 | | 0.795 | 0.106 | | 0.837 | 0.047 | | 0.721 | 0.077 | | 0.901 | 0.316 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05489) | 0.877 | 0.065 | | 1.424 | 0.231 | | 1.189 | 0.155 | | 1.216 | 0.030 | | | | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05490) | 0.930 | 0.196 | | 1.341 | 0.359 | | 1.385 | 0.215 | | 0.820 | 0.424 | | | | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05491) | 1.240 | 0.334 | | 1.896 | 0.376 | | 1.590 | 0.311 | | 1.238 | 0.071 | | | | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05492) | 0.775 | 0.086 | | 0.991 | 0.154 | | 1.085 | 0.128 | | 1.188 | 0.129 | | | | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05493) | 1.255 | 0.320 | | 1.459 | 0.436 | | 1.326 | 0.494 | | 1.190 | 0.281 | | | | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05494) | 0.667 | 0.054 | | 1.118 | 0.249 | | 1.341 | 0.198 | | 0.909 | 0.183 | | 0.995 | 0.256 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05495) | 0.864 | 0.061 | | 1.343 | 0.211 | | 1.294 | 0.097 | | 1.116 | 0.444 | | | | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.749 | 0.074 | | 1.164 | 0.037 | | 1.152 | 0.121 | | 1.021 | 0.057 | | 0.994 | 0.072 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05308) | 1.330 | 0.203 | | 1.598 | 0.419 | | 1.732 | 0.342 | | 1.446 | 0.515 | | 1.547 | 0.174 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.858 | 0.068 | | 1.065 | 0.029 | | 1.079 | 0.072 | | 0.980 | 0.037 | | 0.892 | 0.136 | |

[0542]

表 20: 来自实施例 4 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 43 天 | | |
|-----------------------------|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.110 | | 1.000 | 0.159 | | 1.000 | 0.074 | | 1.000 | 0.153 | | 1.000 | 0.122 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05487) | 0.728 | 0.055 | | 0.944 | 0.110 | | 0.697 | 0.050 | | 0.560 | 0.305 | | 0.923 | 0.086 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.827 | 0.096 | | 0.667 | 0.086 | | 0.759 | 0.057 | | 0.683 | 0.077 | | 0.837 | 0.072 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05489) | 1.139 | 0.062 | | 1.058 | 0.110 | | 1.040 | 0.175 | | 1.068 | 0.153 | | | | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05490) | 0.986 | 0.043 | | 1.064 | 0.025 | | 1.021 | 0.140 | | 0.779 | 0.427 | | | | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05491) | 1.047 | 0.069 | | 1.029 | 0.072 | | 0.934 | 0.048 | | 0.960 | 0.072 | | | | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05492) | 0.957 | 0.048 | | 0.883 | 0.059 | | 0.907 | 0.059 | | 1.001 | 0.040 | | | | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05493) | 1.060 | 0.006 | | 0.879 | 0.066 | | 0.952 | 0.068 | | 1.011 | 0.110 | | | | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05494) | 0.823 | 0.045 | | 0.829 | 0.075 | | 0.980 | 0.054 | | 0.793 | 0.100 | | 0.947 | 0.051 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05495) | 0.930 | 0.128 | | 0.919 | 0.082 | | 1.025 | 0.167 | | 0.758 | 0.240 | | | | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.868 | 0.018 | | 0.793 | 0.026 | | 0.770 | 0.081 | | 0.819 | 0.073 | | 1.073 | 0.149 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.992 | 0.061 | | 0.838 | 0.028 | | 1.000 | 0.046 | | 0.958 | 0.059 | | 1.157 | 0.088 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.818 | 0.071 | | 0.761 | 0.087 | | 0.915 | 0.105 | | 0.853 | 0.039 | | 1.002 | 0.076 | |

[0543]

表 21: 来自实施例 4 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 43 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.090 | | 1.000 | 0.158 | | 1.000 | 0.087 | | 1.000 | 0.158 | | 1.000 | 0.141 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05487) | 0.716 | 0.074 | | 0.918 | 0.120 | | 0.658 | 0.050 | | 0.745 | 0.065 | | 0.934 | 0.094 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.839 | 0.094 | | 0.644 | 0.061 | | 0.727 | 0.035 | | 0.771 | 0.104 | | 0.833 | 0.079 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05489) | 1.203 | 0.071 | | 1.068 | 0.116 | | 1.056 | 0.195 | | 1.111 | 0.177 | | | | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05490) | 1.022 | 0.020 | | 1.043 | 0.027 | | 0.981 | 0.109 | | 1.021 | 0.153 | | | | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05491) | 1.071 | 0.052 | | 1.015 | 0.065 | | 0.905 | 0.058 | | 0.979 | 0.093 | | | | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05492) | 1.003 | 0.076 | | 0.920 | 0.088 | | 0.920 | 0.092 | | 1.047 | 0.055 | | | | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05493) | 1.096 | 0.006 | | 0.882 | 0.053 | | 0.966 | 0.061 | | 1.046 | 0.110 | | | | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05494) | 0.874 | 0.059 | | 0.782 | 0.065 | | 0.911 | 0.045 | | 0.802 | 0.083 | | 0.978 | 0.073 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05495) | 0.931 | 0.124 | | 0.863 | 0.096 | | 0.953 | 0.157 | | 0.978 | 0.091 | | | | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.904 | 0.026 | | 0.801 | 0.039 | | 0.728 | 0.078 | | 0.824 | 0.082 | | 1.096 | 0.196 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05308) | 1.007 | 0.085 | | 0.770 | 0.021 | | 0.921 | 0.037 | | 0.934 | 0.064 | | 1.101 | 0.106 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05418) | 0.828 | 0.103 | | 0.730 | 0.115 | | 0.846 | 0.104 | | 0.845 | 0.050 | | 1.018 | 0.082 | |

[0544]

表 22: 来自实施例 4 的标准化至治疗前和对照的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 43 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.166 | | 1.000 | 0.257 | | 1.000 | 0.244 | | 1.000 | 0.122 | | 1.000 | 0.247 | |
| 组 2 (1.0 mg/kg AD05487) | 0.916 | 0.207 | | 1.125 | 0.079 | | 0.845 | 0.020 | | 0.744 | 0.095 | | 0.989 | 0.031 | |
| 组 3 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.936 | 0.201 | | 0.714 | 0.189 | | 0.811 | 0.105 | | 0.801 | 0.084 | | 0.902 | 0.189 | |
| 组 4 (1.0 mg/kg AD05489) | 1.197 | 0.191 | | 0.874 | 0.068 | | 0.985 | 0.226 | | 0.943 | 0.132 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05490) | 0.937 | 0.059 | | 1.045 | 0.183 | | 1.116 | 0.235 | | 1.135 | 0.138 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 6 (1.0 mg/kg AD05491) | 0.966 | 0.199 | | 0.867 | 0.147 | | 0.912 | 0.202 | | 0.839 | 0.197 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 7 (1.0 mg/kg AD05492) | 0.857 | 0.135 | | 0.777 | 0.118 | | 0.747 | 0.116 | | 0.851 | 0.157 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 8 (1.0 mg/kg AD05493) | 0.946 | 0.014 | | 0.776 | 0.112 | | 0.782 | 0.053 | | 0.927 | 0.329 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 9 (1.0 mg/kg AD05494) | 0.846 | 0.030 | | 1.129 | 0.203 | | 1.086 | 0.054 | | 0.922 | 0.132 | | 0.845 | 0.081 | |
| 组 10 (1.0 mg/kg AD05495) | 1.192 | 0.150 | | 1.084 | 0.087 | | 1.232 | 0.263 | | 0.898 | 0.114 | | 0.000 | 0.000 | |
| 组 11 (1.0 mg/kg AD05308) | 0.842 | 0.103 | | 0.688 | 0.072 | | 0.829 | 0.144 | | 0.897 | 0.143 | | 1.033 | 0.164 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.965 | 0.172 | | 0.830 | 0.055 | | 1.209 | 0.146 | | 1.251 | 0.139 | | 1.375 | 0.102 | |
| 组 13 (1.0 mg/kg AD05418) | 1.044 | 0.035 | | 0.841 | 0.033 | | 1.142 | 0.231 | | 0.966 | 0.080 | | 0.921 | 0.135 | |

[0545] ANGPTL3 RNAi 剂AD05487和AD05488 (组2和3) 包括设计为在基因的304位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi 剂AD05489和AD05490 (组4和5) 包括设计为

在基因的172位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05491和AD05492 (组6和7) 包括设计为在基因的1008位的抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD0593 (组8) 包括设计为在基因的1009位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;ANGPTL3 RNAi剂AD05494、AD05495和AD05308 (组9、10、11和12) 包括设计为在基因的1302位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列;和ANGPTL3 RNAi剂AD05418 (组13) 包括设计为在基因的921位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列。(对于所提及的ANGPTL3基因序列,参见SEQ ID NO:1)。

[0546] 如上表18所示,尽管大多数RNAi剂在测量的几乎每个时间点实现ANGPTL3蛋白水平的减少,但组2 (AD05487) 和组3 (AD05488) 中的ANGPTL3 RNAi剂,其各自包括设计为在基因的304位抑制ANGPTL3基因表达的核苷酸序列,在该研究中性能超过其它组。例如,在第15和22天,ANGPTL3 RNAi剂AD05488 (组3) 实现ANGPTL3蛋白的大于90%敲减(即,第15天的0.070和第22天的0.092)。类似地,在第15和22天,ANGPTL3 RNAi剂AD05487 (组2) 实现几乎75%敲减(即,第15天的0.170和第22天的0.138)。此外,在其它测量参数中,包括TG、总胆固醇和LDL,观察到相同趋势,因为组2 (AD05487) 和组3 (AD05488) 二者总体上性能超过测试的其它RNAi剂(参见表19-22)。例如,对于组2和3,在第29天,甘油三酯水平减少至少28% (即,0.556或0.721)、总胆固醇减少至少31% (即,0.560或0.683) 和LDL水平减少几乎20% (0.744或0.801)。

[0547] 实施例5:ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中的体内测试

[0548] ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中评价。在第1天,食蟹猴(*Macaca fascicularis*) 灵长类动物(在本文亦称为“cynos”) 给予单次皮下注射0.3 mL/kg (大约2-3 mL体积,取决于动物质量),其含有在盐水中配制的3.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi剂AD05308或AD05418。各ANGPTL3 RNAi剂含有修饰核苷酸和包括缀合至有义链的5'-末端的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体,如表3、4和5所示。

[0549] 每组测试两(2)只cynos (n=2)。在第-37 (给药前)、-15 (给药前) 和-1 (给药前)、8、16、23、30和37天抽取血液样品并分析血清样品。在每次收集前将Cynos禁食过夜。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。将ANGPTL3蛋白水平标准化。对于标准化,在一个时间点对于各动物的ANGPTL3蛋白水平除以该动物的平均治疗前表达水平(在该情况下在第-37、-15和-1天) 以确定“标准化至治疗前”的表达比。

[0550] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表23和24中:

[0551]

表 23: 来自实施例 5 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白(按组)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 16 天 | | 第 23 天 | | 第 30 天 | | 第 37 天 | |
|----------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05308) | 0.416 | 0.183 | 0.447 | 0.034 | 0.649 | 0.260 | 0.647 | 0.106 | 0.565 | 0.204 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05418) | 0.544 | 0.058 | 0.334 | 0.035 | 0.300 | 0.057 | 0.389 | 0.110 | 0.270 | 0.082 |

表 24: 来自实施例 5 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白(按个体动物)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 16 天 | | 第 23 天 | | 第 30 天 | | 第 37 天 | |
|---------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| AD05308 (3.0 mg/kg) (Cyno A) | 0.545 | 0.021 | 0.423 | 0.011 | 0.832 | 0.014 | 0.722 | 0.025 | 0.709 | 0.020 |
| AD05308 (3.0 mg/kg) (Cyno B) | 0.287 | 0.004 | 0.471 | 0.010 | 0.465 | 0.017 | 0.572 | 0.025 | 0.421 | 0.002 |
| AD05418 (3.0 mg/kg) (Cyno A) | 0.585 | 0.006 | 0.358 | 0.008 | 0.260 | 0.012 | 0.311 | 0.010 | 0.212 | 0.001 |
| AD05418 (3.0 mg/kg) (Cyno B) | 0.503 | 0.013 | 0.309 | 0.008 | 0.340 | 0.021 | 0.467 | 0.022 | 0.328 | 0.010 |

[0552] 在所有测量时间点,与治疗前测量相比,给予AD05308或AD05418的各食蟹猴显示ANGPTL3蛋白减少。例如,对于个体动物,在第16天,给予AD05418的cynos显示ANGPTL3蛋白

的大约64% (0.358标准化蛋白水平)或69% (0.309标准化蛋白水平)的减少。此外,甚至在第37天,组2的cynos (AD05418)显示ANGPTL蛋白水平的大约73% (0.270)的平均减少。

[0553] 实施例6:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0554] 为了评价设计为靶向ANGPTL3基因上304位的其它ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表25所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有0.5 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0555] 表25:实施例6的给药组

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|----|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 0.5 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 0.5 mg/kg AD05652 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 0.5 mg/kg AD05653 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 0.5 mg/kg AD05654 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 0.5 mg/kg AD05655 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 0.5 mg/kg AD05656 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 0.5 mg/kg AD05657 | 在第 1 天单次注射 |
| 9 | 0.5 mg/kg AD05658 | 在第 1 天单次注射 |
| 10 | 0.5 mg/kg AD05660 | 在第 1 天单次注射 |
| 11 | 0.5 mg/kg AD05661 | 在第 1 天单次注射 |
| 12 | 0.5 mg/kg AD05662 | 在第 1 天单次注射 |

[0557] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第8、15、22、30天,和对于某些组(即,仅组1、2、5和10)在第43天,收集血清。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0558] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0559] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表中:

[0560]

表 26: 来自实施例 6 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 30 天 | | | 第 43 天 | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.117 | | 1.000 | 0.134 | | 1.000 | 0.136 | | 1.000 | 0.013 | | 1.000 | 0.100 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.221 | 0.031 | | 0.272 | 0.046 | | 0.254 | 0.022 | | 0.381 | 0.043 | | 0.475 | 0.054 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05652) | 0.394 | 0.130 | | 0.346 | 0.089 | | 0.333 | 0.102 | | 0.478 | 0.047 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05653) | 0.388 | 0.056 | | 0.416 | 0.087 | | 0.378 | 0.055 | | 0.548 | 0.055 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05654) | 0.261 | 0.061 | | 0.305 | 0.014 | | 0.308 | 0.048 | | 0.340 | 0.012 | | 0.413 | 0.051 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05655) | 0.301 | 0.037 | | 0.338 | 0.027 | | 0.304 | 0.017 | | 0.403 | 0.052 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05656) | 0.402 | 0.138 | | 0.347 | 0.074 | | 0.328 | 0.039 | | 0.445 | 0.078 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05657) | 0.341 | 0.137 | | 0.385 | 0.052 | | 0.371 | 0.011 | | 0.425 | 0.121 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05658) | 0.427 | 0.077 | | 0.484 | 0.093 | | 0.492 | 0.032 | | 0.477 | 0.045 | | | | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05660) | 0.342 | 0.042 | | 0.372 | 0.047 | | 0.368 | 0.085 | | 0.404 | 0.032 | | 0.485 | 0.081 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05661) | 0.436 | 0.120 | | 0.322 | 0.057 | | 0.372 | 0.028 | | 0.430 | 0.037 | | | | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05662) | 0.602 | 0.106 | | 0.609 | 0.189 | | 0.688 | 0.294 | | 0.736 | 0.128 | | | | |

[0561]

表 27: 来自实施例 6 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 30 天 | | | 第 43 天 | | |
|--------------------------|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.181 | | 1.000 | 0.078 | | 1.000 | 0.171 | | 1.000 | 0.203 | | 1.000 | 0.065 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.568 | 0.095 | | 0.637 | 0.035 | | 0.484 | 0.052 | | 0.652 | 0.086 | | 0.689 | 0.089 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05652) | 0.653 | 0.102 | | 0.636 | 0.058 | | 0.582 | 0.120 | | 0.858 | 0.182 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05653) | 0.628 | 0.205 | | 0.528 | 0.123 | | 0.469 | 0.111 | | 0.737 | 0.036 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05654) | 0.522 | 0.054 | | 0.624 | 0.110 | | 0.536 | 0.047 | | 0.652 | 0.060 | | 1.001 | 0.175 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05655) | 0.512 | 0.142 | | 0.672 | 0.162 | | 0.491 | 0.095 | | 0.785 | 0.132 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05656) | 0.633 | 0.109 | | 0.631 | 0.044 | | 0.442 | 0.021 | | 0.657 | 0.031 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05657) | 0.579 | 0.075 | | 0.589 | 0.024 | | 0.416 | 0.061 | | 0.670 | 0.214 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05658) | 0.529 | 0.037 | | 0.555 | 0.074 | | 0.490 | 0.087 | | 0.720 | 0.108 | | | | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05660) | 0.567 | 0.032 | | 0.713 | 0.083 | | 0.480 | 0.153 | | 0.644 | 0.074 | | 1.040 | 0.228 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05661) | 0.574 | 0.139 | | 0.697 | 0.208 | | 0.480 | 0.112 | | 0.596 | 0.151 | | | | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05662) | 0.563 | 0.091 | | 0.755 | 0.086 | | 0.592 | 0.078 | | 0.644 | 0.062 | | | | |

[0562]

表 28: 来自实施例 6 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 30 天 | | | 第 43 天 | | |
|-----------------------------|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|---------------|------------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.062 | | 1.000 | 0.077 | | 1.000 | 0.081 | | 1.000 | 0.041 | | 1.000 | 0.113 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.782 | 0.086 | | 0.768 | 0.011 | | 0.801 | 0.070 | | 0.961 | 0.114 | | 1.037 | 0.123 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05652) | 0.829 | 0.094 | | 0.815 | 0.078 | | 0.724 | 0.069 | | 0.835 | 0.069 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05653) | 0.907 | 0.129 | | 0.891 | 0.120 | | 0.781 | 0.067 | | 1.024 | 0.106 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05654) | 0.752 | 0.083 | | 0.741 | 0.035 | | 0.741 | 0.081 | | 0.788 | 0.087 | | 0.764 | 0.076 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05655) | 0.751 | 0.043 | | 0.815 | 0.089 | | 0.708 | 0.048 | | 0.845 | 0.126 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05656) | 0.779 | 0.078 | | 0.696 | 0.068 | | 0.717 | 0.097 | | 0.842 | 0.038 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05657) | 0.772 | 0.032 | | 0.736 | 0.053 | | 0.690 | 0.021 | | 0.797 | 0.059 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05658) | 0.760 | 0.068 | | 0.784 | 0.075 | | 0.778 | 0.037 | | 0.784 | 0.062 | | | | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05660) | 0.774 | 0.060 | | 0.824 | 0.106 | | 0.898 | 0.108 | | 0.820 | 0.019 | | 0.928 | 0.121 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05661) | 0.719 | 0.076 | | 0.755 | 0.013 | | 0.784 | 0.076 | | 0.758 | 0.061 | | | | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05662) | 0.744 | 0.024 | | 0.918 | 0.063 | | 0.864 | 0.039 | | 0.905 | 0.046 | | | | |

[0563]

表 29: 来自实施例 6 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 30 天 | | 第 43 天 | |
|--------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.072 | 1.000 | 0.069 | 1.000 | 0.083 | 1.000 | 0.040 | 1.000 | 0.098 |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.783 | 0.069 | 0.763 | 0.020 | 0.793 | 0.076 | 0.956 | 0.122 | 1.088 | 0.131 |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05652) | 0.811 | 0.106 | 0.778 | 0.087 | 0.690 | 0.098 | 0.806 | 0.054 | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05653) | 0.915 | 0.154 | 0.898 | 0.155 | 0.773 | 0.087 | 1.027 | 0.113 | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05654) | 0.708 | 0.120 | 0.725 | 0.040 | 0.717 | 0.105 | 0.776 | 0.097 | 0.731 | 0.056 |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05655) | 0.752 | 0.045 | 0.825 | 0.098 | 0.708 | 0.063 | 0.835 | 0.119 | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05656) | 0.747 | 0.078 | 0.682 | 0.081 | 0.726 | 0.087 | 0.833 | 0.050 | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05657) | 0.757 | 0.034 | 0.716 | 0.054 | 0.695 | 0.013 | 0.801 | 0.065 | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05658) | 0.778 | 0.084 | 0.787 | 0.075 | 0.807 | 0.062 | 0.793 | 0.069 | | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05660) | 0.768 | 0.056 | 0.807 | 0.108 | 0.912 | 0.101 | 0.800 | 0.008 | 0.899 | 0.129 |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05661) | 0.739 | 0.082 | 0.752 | 0.014 | 0.796 | 0.086 | 0.782 | 0.034 | | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05662) | 0.740 | 0.020 | 0.919 | 0.096 | 0.887 | 0.086 | 0.955 | 0.045 | | |

[0564]

表 30: 来自实施例 6 的标准化至治疗前和对照的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 30 天 | | | 第 43 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.138 | | 1.000 | 0.136 | | 1.000 | 0.177 | | 1.000 | 0.097 | | 1.000 | 0.120 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.805 | 0.162 | | 0.880 | 0.075 | | 0.991 | 0.139 | | 1.093 | 0.171 | | 0.970 | 0.114 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05652) | 0.867 | 0.093 | | 1.015 | 0.060 | | 0.878 | 0.102 | | 0.904 | 0.175 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05653) | 1.043 | 0.198 | | 1.134 | 0.219 | | 1.034 | 0.229 | | 1.259 | 0.233 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05654) | 1.087 | 0.094 | | 0.845 | 0.033 | | 0.893 | 0.070 | | 1.006 | 0.136 | | 0.840 | 0.112 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05655) | 0.877 | 0.048 | | 0.911 | 0.081 | | 0.752 | 0.111 | | 0.976 | 0.194 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05656) | 0.818 | 0.120 | | 0.837 | 0.052 | | 0.782 | 0.216 | | 0.963 | 0.117 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05657) | 0.888 | 0.051 | | 0.853 | 0.049 | | 0.791 | 0.073 | | 0.903 | 0.136 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05658) | 0.715 | 0.065 | | 0.818 | 0.070 | | 0.741 | 0.041 | | 0.764 | 0.076 | | | | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05660) | 0.795 | 0.078 | | 0.909 | 0.094 | | 1.041 | 0.040 | | 0.998 | 0.187 | | 0.941 | 0.078 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05661) | 0.687 | 0.048 | | 0.855 | 0.051 | | 0.877 | 0.079 | | 0.798 | 0.102 | | | | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05662) | 0.723 | 0.037 | | 0.908 | 0.068 | | 0.865 | 0.125 | | 0.832 | 0.106 | | | | |

[0565] 测试的各ANGPTL3 RNAi剂(即,AD05488、AD05652、AD05653、AD05654、AD05655、AD05656、AD05657、AD05658、AD05660、AD05661和AD05662)各自包括设计为在304位(参见例

如SEQ ID NO:1) 靶向ANGPTL3基因的核苷酸序列。如上所示,各RNAi剂显示ANGPTL3蛋白水平显著减少,直到至少第22天。还观察到TG水平和总胆固醇的减少。

[0566] 实施例7:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0567] 为了进一步评价设计为靶向ANGPTL3基因上304位的其它ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表31所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有0.5 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0568] 表31:实施例7的给药组

[0569]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|---|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 0.5 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 0.5 mg/kg AD05774 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 0.5 mg/kg AD05775 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 0.5 mg/kg AD05776 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 0.5 mg/kg AD05777 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 0.5 mg/kg AD05308 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 0.5 mg/kg AD05418 | 在第 1 天单次注射 |

[0570] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第8、15、22和29天收集血清。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0571] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0572] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表32-36中:

[0573]

表 32: 来自实施例 7 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.139 | | 1.000 | 0.060 | | 1.000 | 0.414 | | 1.000 | 0.227 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.339 | 0.014 | | 0.379 | 0.098 | | 0.346 | 0.031 | | 0.469 | 0.058 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05774) | 0.343 | 0.075 | | 0.302 | 0.062 | | 0.287 | 0.018 | | 0.425 | 0.060 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05775) | 0.247 | 0.033 | | 0.232 | 0.038 | | 0.218 | 0.008 | | 0.300 | 0.061 | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05776) | 0.327 | 0.121 | | 0.297 | 0.099 | | 0.300 | 0.096 | | 0.378 | 0.043 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05777) | 0.297 | 0.056 | | 0.246 | 0.035 | | 0.257 | 0.068 | | 0.345 | 0.035 | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.447 | 0.101 | | 0.388 | 0.139 | | 0.440 | 0.092 | | 0.523 | 0.171 | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05418) | 0.534 | 0.117 | | 0.565 | 0.077 | | 0.639 | 0.042 | | 0.758 | 0.119 | |

表 33: 来自实施例 7 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-------------------------|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.074 | | 1.000 | 0.116 | | 1.000 | 0.151 | | 1.000 | 0.089 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.856 | 0.223 | | 0.947 | 0.279 | | 0.922 | 0.116 | | 0.877 | 0.400 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05774) | 0.867 | 0.165 | | 0.641 | 0.037 | | 0.832 | 0.177 | | 0.723 | 0.027 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05775) | 0.837 | 0.109 | | 0.610 | 0.107 | | 0.819 | 0.063 | | 0.885 | 0.140 | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05776) | 0.738 | 0.130 | | 0.717 | 0.120 | | 0.601 | 0.105 | | 0.718 | 0.180 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05777) | 0.755 | 0.099 | | 0.702 | 0.001 | | 0.700 | 0.120 | | 0.648 | 0.093 | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.836 | 0.343 | | 0.755 | 0.152 | | 0.839 | 0.199 | | 0.705 | 0.219 | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05418) | 0.830 | 0.316 | | 0.655 | 0.049 | | 0.815 | 0.184 | | 0.586 | 0.243 | |

[0574]

表 34: 来自实施例 7 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-------------------------|----------------------|------------------|--|----------------------|------------------|--|----------------------|------------------|--|----------------------|------------------|--|
| | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.058 | | 1.000 | 0.162 | | 1.000 | 0.094 | | 1.000 | 0.032 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.802 | 0.033 | | 0.810 | 0.012 | | 0.810 | 0.043 | | 0.906 | 0.064 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05774) | 1.001 | 0.047 | | 0.923 | 0.070 | | 0.932 | 0.064 | | 1.231 | 0.041 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05775) | 0.794 | 0.041 | | 0.777 | 0.049 | | 0.812 | 0.037 | | 1.108 | 0.216 | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05776) | 0.762 | 0.073 | | 0.745 | 0.087 | | 0.784 | 0.075 | | 1.011 | 0.120 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05777) | 0.797 | 0.078 | | 0.800 | 0.019 | | 0.794 | 0.122 | | 0.995 | 0.127 | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.756 | 0.037 | | 0.814 | 0.098 | | 0.896 | 0.116 | | 0.927 | 0.096 | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05418) | 0.950 | 0.082 | | 0.878 | 0.044 | | 0.926 | 0.012 | | 1.023 | 0.056 | |

表 35: 来自实施例 7 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|-------------------------|------------|------------------|--|------------|------------------|--|------------|------------------|--|------------|------------------|--|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.055 | | 1.000 | 0.152 | | 1.000 | 0.088 | | 1.000 | 0.029 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.783 | 0.020 | | 0.793 | 0.009 | | 0.780 | 0.030 | | 0.886 | 0.070 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05774) | 0.982 | 0.038 | | 0.930 | 0.013 | | 0.901 | 0.085 | | 1.263 | 0.021 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05775) | 0.754 | 0.028 | | 0.757 | 0.038 | | 0.736 | 0.017 | | 1.069 | 0.193 | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05776) | 0.760 | 0.059 | | 0.743 | 0.062 | | 0.773 | 0.055 | | 1.022 | 0.093 | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05777) | 0.784 | 0.085 | | 0.768 | 0.003 | | 0.801 | 0.113 | | 1.008 | 0.117 | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.750 | 0.033 | | 0.791 | 0.079 | | 0.846 | 0.115 | | 0.905 | 0.107 | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05418) | 0.907 | 0.087 | | 0.857 | 0.035 | | 0.910 | 0.014 | | 1.048 | 0.050 | |

[0575]

表 36: 来自实施例 7 的标准化至治疗前和对照的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|-------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.119 | 1.000 | 0.088 | 1.000 | 0.110 | 1.000 | 0.151 |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.953 | 0.186 | 0.825 | 0.074 | 0.860 | 0.187 | 1.055 | 0.095 |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05774) | 1.188 | 0.200 | 1.101 | 0.197 | 1.055 | 0.043 | 1.474 | 0.267 |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05775) | 0.975 | 0.188 | 0.918 | 0.135 | 1.095 | 0.180 | 1.534 | 0.417 |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05776) | 0.849 | 0.143 | 0.764 | 0.223 | 0.861 | 0.158 | 1.207 | 0.269 |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05777) | 0.886 | 0.116 | 0.869 | 0.165 | 0.966 | 0.383 | 1.224 | 0.407 |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05308) | 0.710 | 0.077 | 0.801 | 0.105 | 0.933 | 0.123 | 1.047 | 0.146 |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05418) | 1.160 | 0.143 | 0.928 | 0.128 | 0.950 | 0.085 | 1.131 | 0.150 |

[0576] 实施例8:ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中的体内测试

[0577] 其它ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中评价。在第1天,食蟹猴(Macaca fascicularis)灵长类动物(在本文亦称为“cynos”)给予单次皮下注射0.3 mL/kg (大约1-2 mL体积,取决于动物质量),其含有3.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi剂AD05577、AD05307、AD05488、AD05654或

AD05659之一,各自在盐水中配制。各ANGPTL3 RNAi剂含有修饰核苷酸和包括缀合至有义链的5'-末端的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体,如表3、4和5所示。

[0578] 每组测试两(2)只cynos (n=2)。在第-8 (给药前)、1 (给药前)、8、15、22、29和36天抽取血液样品和分析血清样品。在每次收集前将Cynos禁食过夜。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0579] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物中的平均治疗前表达水平(在该情况下在第-8和1天(给药前))以确定“标准化至治疗前”的表达比。

[0580] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表37-41中:

[0581]

表 37: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|----------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05577) | 0.503 | 0.015 | 0.544 | 0.037 | 0.754 | 0.147 | 0.586 | 0.026 | 0.479 | 0.054 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.486 | 0.116 | 0.402 | 0.134 | 0.726 | 0.306 | 0.518 | 0.210 | 0.392 | 0.159 |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05488) | 0.423 | 0.071 | 0.334 | 0.067 | 0.343 | 0.110 | 0.276 | 0.069 | 0.229 | 0.123 |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05654) | 0.366 | 0.048 | 0.262 | 0.055 | 0.394 | 0.082 | 0.202 | 0.062 | 0.203 | 0.024 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05659) | 0.406 | 0.040 | 0.434 | 0.095 | 0.610 | 0.033 | 0.522 | 0.014 | 0.349 | 0.030 |

表 38: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|----------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05577) | 1.159 | 0.247 | 0.977 | 0.076 | 0.855 | 0.034 | 0.886 | 0.010 | 0.748 | 0.014 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05307) | 1.157 | 0.127 | 1.058 | 0.389 | 0.895 | 0.118 | 0.969 | 0.264 | 0.806 | 0.008 |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05488) | 0.727 | 0.158 | 0.586 | 0.175 | 0.399 | 0.075 | 0.534 | 0.157 | 0.364 | 0.079 |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05654) | 0.949 | 0.282 | 0.645 | 0.293 | 0.534 | 0.292 | 0.542 | 0.281 | 0.429 | 0.231 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05659) | 0.893 | 0.225 | 0.670 | 0.194 | 0.707 | 0.092 | 0.600 | 0.044 | 0.635 | 0.094 |

[0582]

表 39: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Cholesterol | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05577) | 0.885 | 0.110 | 0.931 | 0.123 | 0.844 | 0.181 | 0.839 | 0.188 | 0.936 | 0.195 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05307) | 0.994 | 0.017 | 1.006 | 0.017 | 0.905 | 0.021 | 0.954 | 0.074 | 0.909 | 0.038 |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05488) | 0.840 | 0.020 | 0.779 | 0.067 | 0.743 | 0.033 | 0.674 | 0.004 | 0.722 | 0.021 |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05654) | 0.912 | 0.007 | 0.933 | 0.004 | 0.794 | 0.071 | 0.806 | 0.011 | 0.832 | 0.042 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05659) | 0.928 | 0.053 | 0.841 | 0.004 | 0.748 | 0.020 | 0.796 | 0.048 | 0.797 | 0.028 |

表 40: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|-------------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05577) | 0.855 | 0.101 | 0.788 | 0.096 | 0.818 | 0.192 | 0.857 | 0.124 | 0.852 | 0.119 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05307) | 1.007 | 0.039 | 0.946 | 0.088 | 0.879 | 0.022 | 0.998 | 0.063 | 0.863 | 0.070 |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05488) | 0.832 | 0.006 | 0.695 | 0.075 | 0.688 | 0.097 | 0.657 | 0.032 | 0.622 | 0.099 |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05654) | 0.865 | 0.018 | 0.804 | 0.017 | 0.698 | 0.056 | 0.760 | 0.014 | 0.682 | 0.015 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05659) | 0.910 | 0.008 | 0.865 | 0.084 | 0.765 | 0.073 | 0.857 | 0.129 | 0.761 | 0.104 |

[0583]

表 41: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|-------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (3.0 mg/kg AD05577) | 0.951 | 0.136 | 1.091 | 0.150 | 0.860 | 0.220 | 0.991 | 0.288 | 0.925 | 0.258 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05307) | 1.008 | 0.093 | 1.102 | 0.012 | 0.971 | 0.113 | 1.106 | 0.103 | 0.894 | 0.021 |
| 组 3 (3.0 mg/kg AD05488) | 0.934 | 0.051 | 0.926 | 0.020 | 0.891 | 0.092 | 0.872 | 0.085 | 0.805 | 0.081 |
| 组 4 (3.0 mg/kg AD05654) | 1.015 | 0.014 | 1.134 | 0.026 | 0.957 | 0.097 | 1.022 | 0.035 | 0.962 | 0.068 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05659) | 1.188 | 0.065 | 1.085 | 0.099 | 0.928 | 0.045 | 1.105 | 0.208 | 0.952 | 0.024 |

[0584] 在所有测量时间点,与治疗前测量相比,给予AD05577、AD05307、AD05488、AD05654或AD05659中任何一种的各食蟹猴显示ANGPTL3蛋白减少。

[0585] 实施例9:ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中的体内测试

[0586] 其它ANGPTL3 RNAi剂在食蟹猴中评价。在第1天,食蟹猴(*Macaca fascicularis*)灵长类动物(在本文亦称为“cynos”)给予单次皮下注射0.3 mL/kg (大约2-3 mL体积,取决于动物质量),其含有各自在盐水中配制的2.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi剂,包括AD05488、AD05743、AD05775或AD05841。各ANGPTL3 RNAi剂含有修饰核苷酸和包括缀合至有义链的5'-末端的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体,如表3、4和5所示。ANGPTL3 RNAi剂AD05488、AD05743和AD05775包括设计为靶向ANGPTL3基因的304位的核苷酸序列。ANGPTL3 RNAi剂AD05841包括设计为靶向ANGPTL3基因的1035位的核苷酸序列。

[0587] 每组测试三(3)只cynos(n=3)。在第-14(给药前)、-7(给药前)、1(给药前)、8、15、22、29和35天抽取血液样品和分析血清样品。在每次收集前将Cynos禁食过夜。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0588] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物中的平均治疗前表达水平(在该情况下在第-14、-7和1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。

[0589] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表42-45中:

[0590]

表 42: 来自实施例 9 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 35 天 | | |
|----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (2.0 mg/kg AD05488) | 0.232 | 0.083 | | 0.240 | 0.114 | | 0.239 | 0.087 | | 0.258 | 0.090 | | 0.332 | 0.133 | |
| 组 2 (2.0 mg/kg AD05743) | 0.349 | 0.029 | | 0.316 | 0.070 | | 0.322 | 0.075 | | 0.381 | 0.068 | | 0.346 | 0.066 | |
| 组 3 (2.0 mg/kg AD05775) | 0.463 | 0.089 | | 0.352 | 0.053 | | 0.330 | 0.053 | | 0.365 | 0.106 | | 0.379 | 0.111 | |
| 组 4 (2.0 mg/kg AD05841) | 0.672 | 0.188 | | 0.646 | 0.213 | | 0.489 | 0.196 | | 0.582 | 0.187 | | 0.460 | 0.154 | |

表 43: 来自实施例 9 的标准化至治疗前的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 35 天 | | |
|----------------------------|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (2.0 mg/kg AD05488) | 0.413 | 0.081 | | 0.403 | 0.131 | | 0.288 | 0.184 | | 0.344 | 0.254 | | 0.350 | 0.083 | |
| 组 2 (2.0 mg/kg AD05743) | 0.646 | 0.134 | | 0.708 | 0.373 | | 0.458 | 0.163 | | 0.479 | 0.063 | | 0.521 | 0.101 | |
| 组 3 (2.0 mg/kg AD05775) | 0.466 | 0.209 | | 0.427 | 0.065 | | 0.552 | 0.254 | | 0.391 | 0.056 | | 0.431 | 0.150 | |
| 组 4 (2.0 mg/kg AD05841) | 0.600 | 0.160 | | 0.506 | 0.083 | | 0.579 | 0.073 | | 0.687 | 0.182 | | 0.600 | 0.107 | |

[0591]

表 44: 来自实施例 8 的标准化至治疗前的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 35 天 | |
|-------------------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|
| | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (2.0 mg/kg AD05488) | 0.823 | 0.065 | 0.744 | 0.014 | 0.709 | 0.037 | 0.687 | 0.029 | 0.659 | 0.041 |
| 组 2 (2.0 mg/kg AD05743) | 0.925 | 0.050 | 0.758 | 0.042 | 0.768 | 0.041 | 0.807 | 0.093 | 0.752 | 0.055 |
| 组 3 (2.0 mg/kg AD05775) | 0.965 | 0.067 | 0.811 | 0.058 | 0.811 | 0.075 | 0.813 | 0.015 | 0.770 | 0.022 |
| 组 4 (2.0 mg/kg AD05841) | 0.863 | 0.209 | 0.844 | 0.178 | 0.820 | 0.141 | 0.819 | 0.265 | 0.798 | 0.069 |

表 45: 来自实施例 9 的标准化至治疗前的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 35 天 | |
|-------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (2.0 mg/kg AD05488) | 0.985 | 0.354 | 0.911 | 0.261 | 0.849 | 0.353 | 0.856 | 0.333 | 0.810 | 0.296 |
| 组 2 (2.0 mg/kg AD05743) | 0.849 | 0.048 | 0.797 | 0.058 | 0.666 | 0.155 | 0.757 | 0.138 | 0.677 | 0.135 |
| 组 3 (2.0 mg/kg AD05775) | 0.904 | 0.078 | 0.871 | 0.161 | 0.737 | 0.085 | 0.781 | 0.055 | 0.723 | 0.042 |
| 组 4 (2.0 mg/kg AD05841) | 0.842 | 0.268 | 0.919 | 0.186 | 0.876 | 0.204 | 0.896 | 0.247 | 0.919 | 0.102 |

表 46: 来自实施例 9 的标准化至治疗前的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | | 第 35 天 | |
|-------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (2.0 mg/kg AD05488) | 0.971 | 0.291 | 0.913 | 0.193 | 0.949 | 0.216 | 0.853 | 0.145 | 0.845 | 0.108 |
| 组 2 (2.0 mg/kg AD05743) | 1.055 | 0.061 | 0.825 | 0.054 | 0.986 | 0.013 | 0.941 | 0.124 | 0.911 | 0.069 |
| 组 3 (2.0 mg/kg AD05775) | 1.134 | 0.156 | 0.909 | 0.111 | 1.089 | 0.180 | 1.034 | 0.184 | 1.008 | 0.143 |
| 组 4 (2.0 mg/kg AD05841) | 0.918 | 0.135 | 0.953 | 0.193 | 0.980 | 0.069 | 0.894 | 0.270 | 1.002 | 0.048 |

[0592] 在每个测量时间点,与治疗前测量相比,各自以2.0 mg/kg剂量水平给予AD05488、AD05743、AD05775和AD05841中任何一种的各食蟹猴显示ANGPTL3蛋白减少。

[0593] 实施例10:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的其它体内测试

[0594] 为了评价设计为靶向ANGPTL3基因上304位的其它ANGPTL3 RNAi剂的体内活性,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表47所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有0.5 mg/kg (mpk)的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0595] 表47:实施例10的给药组

[0596]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|----|-------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 0.5 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 0.5 mg/kg AD05790 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 0.5 mg/kg AD05791 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 0.5 mg/kg AD05792 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 0.5 mg/kg AD05793 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 0.5 mg/kg AD05794 | 在第 1 天单次注射 |
| 8 | 0.5 mg/kg AD05795 | 在第 1 天单次注射 |
| 9 | 0.5 mg/kg AD05796 | 在第 1 天单次注射 |
| 10 | 0.5 mg/kg AD05797 | 在第 1 天单次注射 |
| 11 | 0.5 mg/kg AD05798 | 在第 1 天单次注射 |
| 12 | 0.5 mg/kg AD05799 | 在第 1 天单次注射 |
| 13 | 0.5 mg/kg AD05800 | 在第 1 天单次注射 |

[0597] 各RNAi剂包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。如上所述,在该研究中给予的各ANGPTL3 RNAi剂包括设计为在304位靶向ANGPTL3基因的核苷酸序列。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组中测试三(3)只小鼠(n=3)。在第8、15、22、29天,和对于一些组在第36天(即,仅组1、2和9-13),收集血清。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0598] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0599] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表48-52中:

[0600]

表 48: 来自实施例 10 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|-----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.128 | | 1.000 | 0.246 | | 1.000 | 0.116 | | 1.000 | 0.202 | | 1.000 | 0.218 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.179 | 0.019 | | 0.197 | 0.010 | | 0.196 | 0.014 | | 0.258 | 0.042 | | 0.297 | 0.039 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05790) | 0.207 | 0.076 | | 0.144 | 0.025 | | 0.208 | 0.017 | | 0.308 | 0.036 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05791) | 0.145 | 0.040 | | 0.170 | 0.016 | | 0.214 | 0.076 | | 0.246 | 0.045 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05792) | 0.195 | 0.049 | | 0.192 | 0.097 | | 0.171 | 0.046 | | 0.309 | 0.184 | | | | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05793) | 0.205 | 0.038 | | 0.156 | 0.048 | | 0.162 | 0.011 | | 0.287 | 0.016 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05794) | 0.223 | 0.014 | | 0.217 | 0.031 | | 0.224 | 0.048 | | 0.285 | 0.044 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05795) | 0.246 | 0.076 | | 0.343 | 0.021 | | 0.288 | 0.042 | | 0.453 | 0.134 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05796) | 0.183 | 0.058 | | 0.213 | 0.062 | | 0.223 | 0.047 | | 0.241 | 0.040 | | 0.315 | 0.098 | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05797) | 0.250 | 0.098 | | 0.201 | 0.051 | | 0.238 | 0.097 | | 0.269 | 0.027 | | 0.371 | 0.042 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05798) | 0.175 | 0.018 | | 0.167 | 0.015 | | 0.228 | 0.044 | | 0.233 | 0.069 | | 0.242 | 0.033 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05799) | 0.167 | 0.047 | | 0.150 | 0.026 | | 0.227 | 0.032 | | 0.221 | 0.024 | | 0.231 | 0.015 | |
| 组 13 (0.5 mg/kg AD05800) | 0.194 | 0.013 | | 0.196 | 0.050 | | 0.214 | 0.029 | | 0.227 | 0.053 | | 0.235 | 0.005 | |

[0601]

表 49: 来自实施例 10 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|--------|---------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.097 | | 1.000 | 0.099 | | 1.000 | 0.185 | | 1.000 | 0.135 | | 1.000 | 0.174 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.646 | 0.083 | | 0.669 | 0.209 | | 0.723 | 0.227 | | 0.739 | 0.136 | | 0.843 | 0.239 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05790) | 0.832 | 0.086 | | 0.784 | 0.172 | | 0.974 | 0.242 | | 0.718 | 0.085 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05791) | 1.125 | 0.266 | | 0.930 | 0.141 | | 1.631 | 0.218 | | 0.854 | 0.179 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05792) | 0.888 | 0.196 | | 0.796 | 0.144 | | 1.094 | 0.217 | | 0.794 | 0.026 | | | | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05793) | 1.143 | 0.137 | | 0.972 | 0.116 | | 0.998 | 0.280 | | 1.028 | 0.408 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05794) | 0.560 | 0.083 | | 0.545 | 0.145 | | 0.713 | 0.097 | | 0.730 | 0.175 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05795) | 0.739 | 0.072 | | 0.753 | 0.078 | | 1.034 | 0.121 | | 0.842 | 0.065 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05796) | 0.602 | 0.075 | | 0.586 | 0.142 | | 0.832 | 0.132 | | 0.702 | 0.085 | | 0.958 | 0.076 | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05797) | 0.851 | 0.159 | | 0.651 | 0.075 | | 0.969 | 0.065 | | 0.713 | 0.030 | | 0.929 | 0.186 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05798) | 0.869 | 0.166 | | 0.586 | 0.107 | | 0.653 | 0.059 | | 0.573 | 0.118 | | 0.690 | 0.081 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05799) | 0.683 | 0.092 | | 0.593 | 0.166 | | 0.751 | 0.061 | | 0.546 | 0.075 | | 0.725 | 0.179 | |
| 组 13 (0.5 mg/kg AD05800) | 0.676 | 0.046 | | 0.634 | 0.048 | | 0.655 | 0.019 | | 0.635 | 0.088 | | 1.033 | 0.068 | |

[0602]

表 50: 来自实施例 10 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|------------|---------------|--|------------|---------------|--|------------|---------------|--|------------|---------------|--|------------|---------------|--|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.060 | | 1.000 | 0.018 | | 1.000 | 0.104 | | 1.000 | 0.038 | | 1.000 | 0.056 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.659 | 0.023 | | 0.808 | 0.018 | | 0.763 | 0.113 | | 0.743 | 0.028 | | 0.824 | 0.065 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05790) | 0.698 | 0.104 | | 0.730 | 0.026 | | 0.711 | 0.031 | | 0.757 | 0.083 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05791) | 0.664 | 0.035 | | 0.694 | 0.062 | | 0.631 | 0.041 | | 0.677 | 0.046 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05792) | 0.716 | 0.055 | | 0.725 | 0.081 | | 0.568 | 0.074 | | 0.727 | 0.133 | | | | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05793) | 0.813 | 0.102 | | 0.805 | 0.091 | | 0.689 | 0.026 | | 0.769 | 0.128 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05794) | 0.715 | 0.055 | | 0.861 | 0.031 | | 0.673 | 0.080 | | 0.768 | 0.110 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05795) | 0.852 | 0.124 | | 0.973 | 0.187 | | 0.745 | 0.087 | | 0.866 | 0.067 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05796) | 0.666 | 0.113 | | 0.793 | 0.047 | | 0.595 | 0.054 | | 0.735 | 0.082 | | 0.795 | 0.125 | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05797) | 0.734 | 0.024 | | 0.734 | 0.017 | | 0.642 | 0.026 | | 0.741 | 0.113 | | 0.861 | 0.102 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05798) | 0.719 | 0.031 | | 0.784 | 0.065 | | 0.711 | 0.077 | | 0.721 | 0.086 | | 0.649 | 0.019 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05799) | 0.700 | 0.052 | | 0.684 | 0.014 | | 0.698 | 0.092 | | 0.632 | 0.070 | | 0.714 | 0.040 | |
| 组 13 (0.5 mg/kg AD05800) | 0.842 | 0.079 | | 0.794 | 0.048 | | 0.691 | 0.071 | | 0.750 | 0.100 | | 0.853 | 0.186 | |

[0603]

表 51：来自实施例 10 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | | Avg HDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.090 | | 1.000 | 0.014 | | 1.000 | 0.123 | | 1.000 | 0.058 | | 1.000 | 0.036 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.648 | 0.029 | | 0.807 | 0.041 | | 0.733 | 0.096 | | 0.746 | 0.012 | | 0.816 | 0.038 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05790) | 0.674 | 0.110 | | 0.705 | 0.040 | | 0.649 | 0.030 | | 0.748 | 0.095 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05791) | 0.632 | 0.029 | | 0.674 | 0.063 | | 0.563 | 0.036 | | 0.679 | 0.041 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05792) | 0.676 | 0.055 | | 0.683 | 0.086 | | 0.509 | 0.061 | | 0.712 | 0.135 | | | | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05793) | 0.721 | 0.082 | | 0.724 | 0.079 | | 0.600 | 0.015 | | 0.696 | 0.088 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05794) | 0.652 | 0.041 | | 0.823 | 0.047 | | 0.611 | 0.059 | | 0.736 | 0.090 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05795) | 0.757 | 0.117 | | 0.905 | 0.189 | | 0.644 | 0.074 | | 0.817 | 0.085 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05796) | 0.610 | 0.107 | | 0.760 | 0.062 | | 0.535 | 0.075 | | 0.696 | 0.080 | | 0.734 | 0.117 | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05797) | 0.676 | 0.020 | | 0.688 | 0.005 | | 0.564 | 0.037 | | 0.701 | 0.092 | | 0.790 | 0.089 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05798) | 0.709 | 0.030 | | 0.808 | 0.068 | | 0.719 | 0.094 | | 0.759 | 0.117 | | 0.653 | 0.024 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05799) | 0.666 | 0.085 | | 0.674 | 0.039 | | 0.695 | 0.083 | | 0.667 | 0.088 | | 0.707 | 0.033 | |
| 组 13 (0.5 mg/kg AD05800) | 0.806 | 0.060 | | 0.796 | 0.065 | | 0.706 | 0.075 | | 0.772 | 0.088 | | 0.801 | 0.158 | |

[0604]

表 52: 来自实施例 10 的标准化至治疗前和对照的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | | 第 36 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|---------|---------------|--|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | | Avg LDL | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.123 | | 1.000 | 0.172 | | 1.000 | 0.146 | | 1.000 | 0.180 | | 1.000 | 0.202 | |
| 组 2 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.836 | 0.057 | | 0.969 | 0.033 | | 0.901 | 0.129 | | 0.762 | 0.165 | | 0.863 | 0.153 | |
| 组 3 (0.5 mg/kg AD05790) | 0.922 | 0.174 | | 0.944 | 0.082 | | 0.916 | 0.126 | | 0.899 | 0.153 | | | | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05791) | 0.878 | 0.119 | | 0.744 | 0.097 | | 0.848 | 0.158 | | 0.755 | 0.145 | | | | |
| 组 5 (0.5 mg/kg AD05792) | 0.805 | 0.060 | | 0.776 | 0.058 | | 0.623 | 0.017 | | 0.745 | 0.082 | | | | |
| 组 6 (0.5 mg/kg AD05793) | 0.968 | 0.181 | | 0.828 | 0.106 | | 0.768 | 0.049 | | 0.751 | 0.200 | | | | |
| 组 7 (0.5 mg/kg AD05794) | 0.853 | 0.057 | | 0.847 | 0.031 | | 0.677 | 0.233 | | 0.714 | 0.156 | | | | |
| 组 8 (0.5 mg/kg AD05795) | 1.044 | 0.073 | | 0.956 | 0.219 | | 0.805 | 0.159 | | 0.777 | 0.040 | | | | |
| 组 9 (0.5 mg/kg AD05796) | 0.807 | 0.143 | | 0.760 | 0.056 | | 0.606 | 0.087 | | 0.697 | 0.055 | | 0.784 | 0.150 | |
| 组 10 (0.5 mg/kg AD05797) | 0.786 | 0.102 | | 0.749 | 0.013 | | 0.688 | 0.024 | | 0.689 | 0.155 | | 0.879 | 0.225 | |
| 组 11 (0.5 mg/kg AD05798) | 0.879 | 0.159 | | 0.896 | 0.203 | | 0.648 | 0.039 | | 0.738 | 0.055 | | 0.762 | 0.065 | |
| 组 12 (0.5 mg/kg AD05799) | 0.853 | 0.104 | | 0.837 | 0.196 | | 0.678 | 0.176 | | 0.652 | 0.138 | | 0.873 | 0.157 | |
| 组 13 (0.5 mg/kg AD05800) | 0.951 | 0.268 | | 0.885 | 0.041 | | 0.682 | 0.130 | | 0.826 | 0.244 | | 1.107 | 0.298 | |

[0605] 如上表48所示,测试的各ANGPTL3 RNAi剂在所有时间点显示ANGPTL3蛋白显著减少,和关于TG水平、总胆固醇水平和LDL水平的减少,观察到类似趋势。

[0606] 实施例11:ANGPTL3 RNAi剂在小鼠中的体内测试

[0607] 为了评价ANGPTL3 RNAi剂AD05488的剂量反应,使用6-8周龄雌性C57b1/6小鼠。在第-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,根据表53所述的给药组,向各小鼠单次皮下给予200 μ l含有各个mg/kg剂量的ANGPTL3 RNAi剂的D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的对照(D5W)。

[0608] 表53:实施例11的给药组

[0609]

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 给药方案 |
|---|--------------------|------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 在第 1 天单次注射 |
| 2 | 0.05 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 3 | 0.1 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 4 | 0.5 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 5 | 1.0 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 6 | 2.5 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |
| 7 | 5.0 mg/kg AD05488 | 在第 1 天单次注射 |

[0610] 测试的RNAi剂(AD05488)包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。每组测试四(4)只小鼠(n=4)。在第8、15、22和29天收集血清。在每次收集前将小鼠禁食4小时。血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0611] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物的治疗前表达水平(在该情况下在第-1天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至D5W对照组。这导致各时间点的表达标准化至对照组。

[0612] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表54-58中:

[0613]

表 54: 来自实施例 11 的标准化至治疗前和对照的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|--------------------------|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.291 | | 1.000 | 0.170 | | 1.000 | 0.224 | | 1.000 | 0.293 | |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 0.788 | 0.110 | | 0.929 | 0.203 | | 1.106 | 0.117 | | 0.990 | 0.175 | |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 0.511 | 0.109 | | 0.757 | 0.092 | | 0.720 | 0.069 | | 0.734 | 0.058 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.207 | 0.039 | | 0.261 | 0.050 | | 0.310 | 0.080 | | 0.349 | 0.090 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.116 | 0.038 | | 0.141 | 0.027 | | 0.171 | 0.066 | | 0.199 | 0.054 | |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.064 | 0.010 | | 0.047 | 0.012 | | 0.056 | 0.009 | | 0.063 | 0.002 | |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.018 | 0.005 | | 0.019 | 0.004 | | 0.029 | 0.010 | | 0.031 | 0.003 | |

表 55: 来自实施例 11 的标准化至治疗前和对照的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|--------------------------|--------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|-----------|------------------|--|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | | Avg TG | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.181 | | 1.000 | 0.120 | | 1.000 | 0.135 | | 1.000 | 0.221 | |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 1.296 | 0.168 | | 1.274 | 0.180 | | 1.202 | 0.016 | | 1.999 | 0.356 | |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 1.116 | 0.193 | | 1.141 | 0.256 | | 1.234 | 0.184 | | 1.798 | 0.555 | |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 1.028 | 0.266 | | 1.027 | 0.283 | | 0.864 | 0.208 | | 1.855 | 0.364 | |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.860 | 0.186 | | 0.755 | 0.228 | | 0.720 | 0.140 | | 1.254 | 0.195 | |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.623 | 0.197 | | 0.556 | 0.139 | | 0.447 | 0.075 | | 0.772 | 0.269 | |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.923 | 0.150 | | 0.892 | 0.105 | | 0.781 | 0.107 | | 1.128 | 0.299 | |

[0614]

表 56: 来自实施例 11 的标准化至治疗前和对照的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|--------------------------|-----------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|
| | Avg 总 HDL | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.061 | 0.061 | 1.000 | 0.058 | 0.058 | 1.000 | 0.124 | 0.124 | 1.000 | 0.069 | 0.069 |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 0.856 | 0.030 | 0.030 | 1.090 | 0.092 | 0.092 | 0.946 | 0.081 | 0.081 | 0.915 | 0.059 | 0.059 |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 0.820 | 0.095 | 0.095 | 0.974 | 0.097 | 0.097 | 0.785 | 0.078 | 0.078 | 0.945 | 0.074 | 0.074 |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.740 | 0.061 | 0.061 | 0.918 | 0.081 | 0.081 | 0.897 | 0.102 | 0.102 | 0.883 | 0.071 | 0.071 |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.610 | 0.072 | 0.072 | 0.816 | 0.074 | 0.074 | 0.857 | 0.099 | 0.099 | 0.920 | 0.063 | 0.063 |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.647 | 0.076 | 0.076 | 0.832 | 0.119 | 0.119 | 0.772 | 0.174 | 0.174 | 0.694 | 0.117 | 0.117 |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.583 | 0.086 | 0.086 | 0.787 | 0.030 | 0.030 | 0.790 | 0.136 | 0.136 | 0.783 | 0.176 | 0.176 |

表 57: 来自实施例 11 的标准化至治疗前和对照的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|--------------------------|---------|---------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|---------------|---------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.054 | 0.054 | 1.000 | 0.049 | 0.049 | 1.000 | 0.101 | 0.101 | 1.000 | 0.070 | 0.070 |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 0.851 | 0.030 | 0.030 | 1.052 | 0.104 | 0.104 | 0.982 | 0.083 | 0.083 | 0.894 | 0.071 | 0.071 |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 0.807 | 0.101 | 0.101 | 0.950 | 0.077 | 0.077 | 0.806 | 0.064 | 0.064 | 0.910 | 0.063 | 0.063 |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.727 | 0.066 | 0.066 | 0.876 | 0.087 | 0.087 | 0.906 | 0.091 | 0.091 | 0.897 | 0.084 | 0.084 |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.575 | 0.079 | 0.079 | 0.785 | 0.077 | 0.077 | 0.839 | 0.113 | 0.113 | 0.888 | 0.043 | 0.043 |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.618 | 0.069 | 0.069 | 0.787 | 0.109 | 0.109 | 0.782 | 0.181 | 0.181 | 0.701 | 0.116 | 0.116 |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.534 | 0.082 | 0.082 | 0.717 | 0.018 | 0.018 | 0.760 | 0.140 | 0.140 | 0.759 | 0.156 | 0.156 |

[0615]

表 58: 来自实施例 11 的标准化至治疗前和对照的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|--------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.130 | 1.000 | 0.174 | 1.000 | 0.216 | 1.000 | 0.118 |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 0.798 | 0.036 | 1.147 | 0.107 | 0.772 | 0.097 | 0.822 | 0.076 |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 0.878 | 0.160 | 1.153 | 0.172 | 0.732 | 0.183 | 0.845 | 0.202 |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.816 | 0.138 | 1.137 | 0.217 | 0.866 | 0.011 | 0.896 | 0.099 |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.760 | 0.094 | 1.145 | 0.101 | 0.993 | 0.194 | 1.123 | 0.270 |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.805 | 0.101 | 1.185 | 0.191 | 0.915 | 0.209 | 0.814 | 0.049 |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.802 | 0.148 | 1.170 | 0.129 | 0.909 | 0.076 | 0.932 | 0.171 |

[0616] 另外,还评价了ANGPTL3 mRNA水平。在血清收集后在第29天处死来自每个相应组的所有小鼠,收获肝脏,和收集大约100 mg肝脏样品并在液氮中快速冷冻,用于RNA分离。然

后通过RT-qPCR测量小鼠肝脏中的ANGPTL3 mRNA的水平,其结果在以下表59中提供:

[0617] 表59:来自实施例11的标准化至对照的第29天平均ANGPTL3 mRNA水平

| 组 ID | 第 29 天 | | |
|--------------------------|----------------------|-------------|-------------|
| | 平均相对 ANGPTL3 mRNA | 低方差 (误差) | 高方差 (误差) |
| 组 1 (D5W) | 1.000 | 0.075 | 0.081 |
| 组 2 (0.05 mg/kg AD05488) | 0.798 | 0.126 | 0.149 |
| 组 3 (0.1 mg/kg AD05488) | 0.563 | 0.054 | 0.059 |
| 组 4 (0.5 mg/kg AD05488) | 0.277 | 0.074 | 0.100 |
| 组 5 (1.0 mg/kg AD05488) | 0.123 | 0.035 | 0.049 |
| 组 6 (2.5 mg/kg AD05488) | 0.036 | 0.007 | 0.009 |
| 组 7 (5.0 mg/kg AD05488) | 0.038 | 0.011 | 0.016 |

[0619] 如特别在表54和59中所示,ANGPTL3 RNAi剂AD05488的给予显示ANGPTL3蛋白和ANGPTL3 mRNA二者的减少。

[0620] 实施例12:ANGPTL3 RNAi剂在LDL受体(LDLR)敲除小鼠中的体内测试

[0621] 为了评价RNAi剂给予在疾病模型中的影响,具有LDL受体遗传突变的小鼠(本文称为LDLR KO小鼠)经市售获得(The Jackson Laboratory)。LDLR KO小鼠对于Ldlr^{tm1Her}突变是纯合的,和具有升高的血清胆固醇水平,特别是当置于高脂肪饮食时。开始研究前三个周,将三十九(39)只LDLR KO小鼠置于高脂肪饮食(Teklad Custom Diets TD.88137)。将另外八(8)只LDLR KO小鼠置于正常饮食相同三周。在第-15和-1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。在第1天,向各小鼠单次皮下给予200 μ l/30 g动物体重,其含有各个mg/kg剂量的ANGPTL3 RNAi剂/D5W (右旋糖/5%水)、没有RNAi剂的对照(D5W)或包括设计为靶向乙型肝炎病毒(HBV)基因组的核苷酸序列的对照RNAi剂。在第29天给予动物相同制剂的第二次注射。研究的给药方案在下表60中描述:

[0622] 表60:实施例12的给药组

| 组 | RNAi 剂和剂量 | 饮食 | 给药方案 | LDL KO 小鼠数量(n=) |
|---|------------------------------|----------------------|------------------------------|-----------------|
| 1 | D5W (无 RNAi 剂) | 高脂肪 ("Western")饮食 | 在第 1 天注射, 在第 29 天剩余动物接受第二次注射 | 13 |
| 2 | 3.0 mg/kg AD05488 | 高脂肪 ("Western")饮食 | 在第 1 天注射, 在第 29 天剩余动物接受第二次注射 | 13 |
| 3 | 3.0 mg/kg 的针对 HBV 的对照 RNAi 剂 | 高脂肪 ("Western")饮食 | 在第 1 天注射, 在第 29 天剩余动物接受第二次注射 | 13 |
| 4 | D5W (无 RNAi 剂) | 正常饲料饮食 | 在第 1 天注射和在第 29 天第二次单次注射 | 4 |
| 5 | 3.0 mg/kg AD05488 | 正常饲料饮食 | 在第 1 天注射和在第 29 天第二次注射 | 4 |

[0624] 在研究期间各小鼠保持其各自饮食。测试的RNAi剂(AD05488)包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结

构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。在第8、15、22、29(第二次给药前)、36、43、50和57天收集血清。在每次收集前将LDLR KO小鼠禁食4小时。在第15天,在血清收集后处死来自组1、2和3(即,给予高脂肪“Western”饮食的组)的四(4)只LDLR KO小鼠,和在第29天,在血清收集后处死来自组1、2和3的另外四(4)只LDLR KO小鼠,用于进行mRNA评价。

[0625] 血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。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)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0626] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点对于各动物的ANGPTL3蛋白、TG、总胆固醇、HDL或LDL的相应水平除以该动物中的平均治疗前表达水平(在该情况下第-15和-1天的平均值)以确定“标准化至治疗前”的表达比。

[0627] 然后在特定时间点的表达通过对单个动物的“标准化至治疗前”的比除以相同饮食(即,高脂肪“Western”饮食或正常饲料饮食)的D5W对照组的所有小鼠的平均“标准化至治疗前”的比,标准化至给予各自相同饮食的D5W对照组,导致对于各时间点的表达标准化至对照组。

[0628] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表61-65中:

[0629]

表 61: 来自实施例 12 的标准化至治疗前和对照(饮食匹配)的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---------------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) (高脂肪饮食) | 1.000 | 0.130 | 1.000 | 0.125 | 1.000 | 0.190 | 1.000 | 0.127 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.013 | 0.008 | 0.009 | 0.007 | 0.011 | 0.006 | 0.011 | 0.005 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.958 | 0.093 | 1.116 | 0.126 | 0.925 | 0.218 | 0.962 | 0.268 |
| 组 4 (D5W) (正常饮食) | 1.000 | 0.094 | 1.000 | 0.061 | 1.000 | 0.140 | 1.000 | 0.277 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.042 | 0.013 | 0.037 | 0.013 | 0.043 | 0.017 | 0.060 | 0.026 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (D5W) (高脂肪饮食) | 1.000 | 0.182 | 1.000 | 0.266 | 1.000 | 0.174 | 1.000 | 0.237 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.005 | 0.001 | 0.005 | 0.002 | 0.005 | 0.003 | 0.007 | 0.004 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 1.356 | 0.438 | 1.371 | 0.381 | 1.230 | 0.331 | 1.006 | 0.373 |
| 组 4 (D5W) (正常饮食) | 1.000 | 0.183 | 1.000 | 0.114 | 1.000 | 0.047 | 1.000 | 0.149 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.024 | 0.010 | 0.024 | 0.008 | 0.032 | 0.008 | 0.037 | 0.016 |

[0630]

表 62: 来自实施例 12 的标准化至治疗前和对照(饮食匹配)的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---------------------------------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W)(高脂肪饮食) | 1.000 | 0.272 | 1.000 | 0.381 | 1.000 | 0.276 | 1.000 | 0.265 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.121 | 0.022 | 0.086 | 0.027 | 0.094 | 0.032 | 0.096 | 0.027 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.923 | 0.345 | 0.864 | 0.321 | 0.735 | 0.210 | 0.775 | 0.174 |
| 组 4 (D5W)(正常饮食) | 1.000 | 0.172 | 1.000 | 0.092 | 1.000 | 0.099 | 1.000 | 0.138 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.472 | 0.039 | 0.503 | 0.018 | 0.473 | 0.086 | 0.480 | 0.052 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (D5W)(高脂肪饮食) | 1.000 | 0.331 | 1.000 | 0.363 | 1.000 | 0.377 | 1.000 | 0.476 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.104 | 0.031 | 0.084 | 0.025 | 0.091 | 0.027 | 0.079 | 0.025 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.746 | 0.171 | 0.520 | 0.097 | 0.683 | 0.104 | 0.713 | 0.154 |
| 组 4 (D5W)(正常饮食) | 1.000 | 0.096 | 1.000 | 0.241 | 1.000 | 0.043 | 1.000 | 0.289 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.548 | 0.051 | 0.348 | 0.053 | 0.625 | 0.061 | 0.438 | 0.087 |

[0631]

表 63: 来自实施例 12 的标准化至治疗前和对照(饮食匹配)的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---------------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W)(高脂肪饮食) | 1.000 | 0.101 | 1.000 | 0.142 | 1.000 | 0.187 | 1.000 | 0.161 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.524 | 0.045 | 0.438 | 0.034 | 0.410 | 0.037 | 0.410 | 0.058 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.942 | 0.125 | 0.969 | 0.188 | 0.980 | 0.177 | 1.017 | 0.198 |
| 组 4 (D5W)(正常饮食) | 1.000 | 0.072 | 1.000 | 0.052 | 1.000 | 0.102 | 1.000 | 0.088 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.645 | 0.100 | 0.683 | 0.100 | 0.691 | 0.122 | 0.636 | 0.083 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (D5W)(高脂肪饮食) | 1.000 | 0.100 | 1.000 | 0.158 | 1.000 | 0.176 | 1.000 | 0.213 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.438 | 0.042 | 0.363 | 0.043 | 0.374 | 0.055 | 0.341 | 0.058 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 1.029 | 0.143 | 0.847 | 0.105 | 0.932 | 0.129 | 0.860 | 0.124 |
| 组 4 (D5W)(正常饮食) | 1.000 | 0.150 | 1.000 | 0.180 | 1.000 | 0.115 | 1.000 | 0.088 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.758 | 0.114 | 0.657 | 0.161 | 0.824 | 0.135 | 0.684 | 0.096 |

[0632]

表 64: 来自实施例 12 的标准化至治疗前和对照(饮食匹配)的平均 HDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---------------------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) | Avg HDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) (高脂肪饮食) | 1.000 | 0.061 | 1.000 | 0.083 | 1.000 | 0.083 | 1.000 | 0.072 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.693 | 0.042 | 0.735 | 0.066 | 0.716 | 0.062 | 0.711 | 0.078 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.869 | 0.177 | 0.870 | 0.136 | 0.908 | 0.122 | 0.919 | 0.155 |
| 组 4 (D5W) (正常饮食) | 1.000 | 0.016 | 1.000 | 0.024 | 1.00 | 0.053 | 1.000 | 0.068 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.645 | 0.069 | 0.745 | 0.088 | 0.766 | 0.087 | 0.737 | 0.088 |

表 65: 来自实施例 12 的标准化至治疗前和对照(饮食匹配)的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---------------------------------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (D5W) (高脂肪饮食) | 1.000 | 0.105 | 1.000 | 0.133 | 1.000 | 0.195 | 1.000 | 0.192 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488) (高脂肪饮食) | 0.547 | 0.060 | 0.476 | 0.041 | 0.429 | 0.054 | 0.419 | 0.075 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂) (高脂肪饮食) | 0.959 | 0.150 | 1.000 | 0.207 | 1.004 | 0.197 | 1.063 | 0.230 |
| 组 4 (D5W) (正常饮食) | 1.000 | 0.134 | 1.000 | 0.088 | 1.000 | 0.160 | 1.000 | 0.160 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488) (正常饮食) | 0.558 | 0.116 | 0.606 | 0.107 | 0.662 | 0.147 | 0.563 | 0.091 |

[0633] 如表61-65所示,给予3.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi剂AD05488的组(即,组2和5)显示在该模型中ANGPTL3蛋白水平、TG水平和总胆固醇的显著减少。高脂肪“Western”饮食的

LDLR KO小鼠显示特别降低的水平,其中给予两个3 mg/kg剂量的ANGPTL3 RNAi剂AD05488,在第57天与来自对照相比ANGPTL3蛋白水平大约99%减少(0.007)。还发现,组3,其包括包含设计为靶向HBV mRNA的核苷酸序列的RNAi剂对照,具有所预期的性能,和显示基本上不抑制ANGPTL3。

[0634] 另外,还评价了ANGPTL3 mRNA水平。在第15天,处死来自组1、2和3的每一组的四(4)只小鼠。在第29天,处死来自组1、2和3的每一组的另外四(4)只小鼠。在第57天,处死来自所有组的所有剩余动物。在处死时,收获肝脏,和收集大约100 mg来自中叶的肝脏样品并在液氮中快速冷冻用于RNA分离。然后通过RT-qPCR测量小鼠肝脏中的ANGPTL3 mRNA水平,和标准化至组1 (高脂肪“Western”饮食;D5W给予;第15天处死)的小鼠的mRNA水平,其结果在下表66中提供:

[0635] 表66:来自实施例12的标准化至对照的第29天平均ANGPTL3 mRNA水平

[0636]

| 组 ID | 处死日 | 动物数量 (n=) | 平均相对 ANGPTL3 mRNA | 低方差 (误差) | 高方差 (误差) |
|---|-----|--------------|-------------------------|-------------|-------------|
| 组 1 (D5W, 高脂肪饮食) (第 15 天处死) | 15 | 4 | 1.000 | 0.213 | 0.271 |
| 组 1 (D5W, 高脂肪饮食) (第 29 天处死) | 29 | 4 | 1.133 | 0.074 | 0.079 |
| 组 1 (D5W, 高脂肪饮食) (第 57 天处死) | 57 | 5 | 0.949 | 0.106 | 0.119 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488, 高脂肪饮食) (第 15 天处死) | 15 | 4 | 0.019 | 0.006 | 0.009 |
| 组 2 (3.0 mg/kg AD05488, 高脂肪饮食) (第 29 天处死) | 29 | 4 | 0.032 | 0.007 | 0.009 |
| 组 2B (3.0 mg/kg AD05488, 高脂肪饮食) (第 57 天处死) | 57 | 5 | 0.024 | 0.005 | 0.006 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂, 高脂肪饮食) (第 15 天处死) | 15 | 4 | 1.044 | 0.138 | 0.159 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂, 高脂肪饮食) (第 29 天处死) | 29 | 4 | 1.095 | 0.206 | 0.254 |
| 组 3 (3.0 mg/kg HBV 对照 RNAi 剂, 高脂肪饮食) (第 57 天处死) | 57 | 5 | 0.994 | 0.134 | 0.155 |
| 组 4 (D5W, 正常饮食) | 57 | 4 | 1.397 | 0.055 | 0.057 |
| 组 5 (3.0 mg/kg AD05488, 正常饮食) | 57 | 4 | 0.060 | 0.009 | 0.010 |

[0637] ANGPTL3 RNAi剂AD05488的给予显示在高脂肪“Western”饮食的动物和正常饲料饮食的动物二者中ANGPTL3 mRNA水平的显著减少。

[0638] 实施例13:ANGPTL3 RNAi剂在高果糖玉米糖浆(HFCS)饮食-饲喂的恒河猴中的体内测试

[0639] ANGPTL3 RNAi剂AD05488进一步在高果糖玉米糖浆(HFCS)饮食-饲喂的恒河猴中评价。给药前37天,将恒河猴置于HFCS饮食。已知这些动物基于HFCS饮食发生大于180 mg/

dL的增加的血浆甘油三酯。在第1天和再次在第29天,给予四(4)只恒河猴皮下注射,其含有在盐水中配制的4.0 mg/kg的ANGPTL3 RNAi剂AD05488 (n=4)。给予两只另外的恒河猴生理盐水对照。ANGPTL3 RNAi剂AD05488含有修饰核苷酸和包括缀合至有义链的5'-末端的N-乙酰基-半乳糖胺靶向配体,如表3、4和5所示。

[0640] 在第-8 (给药前)、8、15、21、29和36天抽取禁食血液样品用于分析,并分析血清样品。血清中的ANGPTL3表达水平、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0641] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点分别对于各动物的ANGPTL3蛋白、甘油三酯、HDL和总胆固醇的水平除以该动物中的治疗前表达水平(在该情况下在第-8天)以确定“标准化至治疗前”的表达比。

[0642] 该实施例所述的研究的数据显示在以下表67-71中:

[0643]

表 67: 来自实施例 13 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白(禁食)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 21 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|----------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (盐水对照) | 1.087 | 0.419 | 1.282 | 0.436 | 1.214 | 0.334 | 1.363 | 0.230 | 1.134 | 0.248 |
| 组 2 (4.0 mg/kg AD05488) | 0.229 | 0.082 | 0.154 | 0.090 | 0.116 | 0.080 | 0.114 | 0.047 | 0.064 | 0.044 |

表 68: 来自实施例 13 的标准化至治疗前的平均甘油三酯(禁食)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 21 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|----------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|-----------|------------------|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) |
| 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 AD05488) | 0.351 | 0.241 | 0.244 | 0.094 | 0.233 | 0.089 | 0.302 | 0.192 | 0.177 | 0.076 |

表 69: 来自实施例 13 的标准化至治疗前的平均胆固醇(禁食)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 21 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|----------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) | Avg Chol | Std Dev (+/-) |
| 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 AD05488) | 0.734 | 0.200 | 0.641 | 0.174 | 0.579 | 0.107 | 0.549 | 0.090 | 0.459 | 0.086 |

[0644]

表 70: 来自实施例 13 的标准化至治疗前的平均 HDL (禁食)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 21 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) |
| 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 AD05488) | 1.202 | 0.276 | 1.091 | 0.322 | 0.921 | 0.296 | 0.730 | 0.232 | 0.798 | 0.349 |

表 71: 来自实施例 13 的标准化至治疗前的平均 LDL (禁食)

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 21 天 | | 第 29 天 | | 第 36 天 | |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) | Avg Cholesterol | Std Dev (+/-) |
| 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 AD05488) | 0.973 | 0.475 | 0.909 | 0.390 | 0.908 | 0.437 | 0.955 | 0.520 | 0.710 | 0.499 |

[0645] 在每个测量时间点,与治疗前测量相比,以4.0 mg/kg剂量水平给予AD05488的恒河猴显示ANGPTL3蛋白显著减少。此外,甘油三酯和总胆固醇水平的减少是明显的。

[0646] 实施例14:ANGPTL3 RNAi剂和他汀类药物在LDL受体 (LDLR) 敲除小鼠中的体内测试

[0647] 为了评价在疾病模型中共给予RNAi剂和他汀类药物的影响,LDLR KO小鼠经市售获得(The Jackson Laboratory)。开始研究前三周,将四十一 (41) 只雄性7-8周龄LDLR KO小鼠置于高脂肪(“western”)饮食(Teklad Custom Diets TD.88137),和在整个研究期间保持该饮食。在研究第1天在4小时禁食后获得给药前血清样品。研究的给药方案在下表72中描述。

[0648] 表72:实施例14的给药组

| 组 | 阿伐他汀剂量和给药方案 | RNAi 剂和剂量 给药方案 | LDL KO 小鼠(n=) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------------|
| 1 | 第1天开始, 每日口服强饲给予媒介 | 第23天, D5W (无 RNAi 剂)注射 | 7 |
| 2 | N/A | 第23天, 单次 2.5 mg/kg AD05488 注射 | 7 |
| 3 | 第1天开始, 每日口服强饲给予 10 mg/kg 阿伐他汀 | 第23天, 单次 2.5 mg/kg AD05488 注射 | 8 |
| 4 | 第1天开始, 每日口服强饲给予 20 mg/kg*阿伐他汀 | 第23天, 单次 2.5 mg/kg AD05488 注射 | 6 |
| 5 | 第1天开始, 每日口服强饲给予 10 mg/kg 阿伐他汀 | N/A | 7 |
| 6 | 第1天开始, 每日口服强饲给予 20 mg/kg*阿伐他汀 | N/A | 6 |

*前 11 天小鼠以 40 mg/kg 治疗, 然后之后改变为 20 mg/kg。

[0650] 研究中用于口服强饲的媒介是Ora-Plus® :Ora-Sweet® 溶液的1:1混合物,其经市售获得。对于阿伐他汀口服强饲给予的制剂,相应的所需剂量的阿伐他汀首先溶于无菌水(0.3 mL水/1 mL所需制剂)和涡旋,直到均匀,接着加入1:1 Ora-Plus® :Ora-Sweet® 溶液的混合物(0.7 mL媒介/1 mL所需制剂)和涡旋。在第1天和对于之后每一天,对于除了组2的每个组,给予口服强饲剂量。在第23天,组1、2、3和4接受单次皮下给予2.5 mg/kg剂量(31.25 µg/mL溶液)的ANGPTL3 RNAi剂/D5W (右旋糖/5%水)或没有RNAi剂的媒介对照(D5W)。

[0651] 测试的RNAi剂(AD05488)包括修饰序列和缀合至有义链的5'末端的含有N-乙酰基-半乳糖胺的靶向配体。(对于修饰序列和靶向配体结构,参见表3、4和5)。在皮肤和肌肉之间进行注射(即,皮下注射)至颈和肩区域上的松弛皮肤。在第8、15、22 (RNAi剂注射前)、29、36、43和50天收集血清。在每次收集前将LDLR KO小鼠禁食4小时。

[0652] 血清中的ANGPTL3蛋白水平通过ELISA测定(R&D Systems),根据制造商的推荐测量。在其它生物标志物中,血清中的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)在Cobas® Integra 400 (Roche Diagnostics)上根据制造商的推荐测量。

[0653] 对于各动物的ANGPTL3蛋白水平、甘油三酯水平、总胆固醇水平、HDL水平和LDL水平被标准化。对于标准化,在一个时间点对于各动物的ANGPTL3蛋白、TG、总胆固醇或LDL的相应水平除以该动物中的治疗前表达水平(在该情况下第1天的给药前水平)以确定“标准化至治疗前”的表达比。该实施例所述的研究的数据显示在以下表73-76中:

[0654]

表 73: 来自实施例 14 的标准化至治疗前的平均 ANGPTL3 蛋白

| 组 ID | 第 8 天 | | | 第 15 天 | | | 第 22 天 | | | 第 29 天 | | |
|---|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|----------------|------------------|--|
| | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | | Avg ANGPTL3 | Std Dev (+/-) | |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 1.511 | 0.236 | | 1.787 | 0.263 | | 1.680 | 0.273 | | 1.650 | 0.237 | |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 1.419 | 0.224 | | 1.584 | 0.214 | | 1.658 | 0.295 | | 0.023 | 0.008 | |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 1.597 | 0.344 | | 1.765 | 0.363 | | 1.681 | 0.419 | | 0.015 | 0.005 | |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 1.683 | 0.216 | | 1.999 | 0.282 | | 1.675 | 0.376 | | 0.022 | 0.042 | |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 1.577 | 0.295 | | 1.839 | 0.319 | | 1.693 | 0.270 | | 1.764 | 0.283 | |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 1.553 | 0.673 | | 1.924 | 0.836 | | 1.871 | 0.604 | | 1.767 | 0.770 | |
| | 第 36 天 | | | 第 43 天 | | | 第 50 天 | | | | | |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 1.604 | 0.307 | | 1.784 | 0.460 | | 1.622 | 0.387 | | | | |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.012 | 0.004 | | 0.020 | 0.014 | | 0.026 | 0.005 | | | | |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.005 | 0.001 | | 0.007 | 0.003 | | 0.010 | 0.002 | | | | |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.004 | 0.002 | | 0.005 | 0.001 | | 0.010 | 0.004 | | | | |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 1.851 | 0.384 | | 1.758 | 0.441 | | 1.878 | 0.342 | | | | |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 1.981 | 0.775 | | 1.935 | 0.619 | | 1.847 | 0.610 | | | | |

[0655]

表 74: 来自实施例 14 的标准化至治疗前的平均甘油三酯

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) | Avg TG | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 0.711 | 0.151 | 0.826 | 0.193 | 1.009 | 0.304 | 0.753 | 0.219 |
| 组 2 (无强饲; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.988 | 0.253 | 1.247 | 0.330 | 1.524 | 0.189 | 0.166 | 0.023 |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.613 | 0.338 | 0.436 | 0.213 | 0.614 | 0.162 | 0.072 | 0.020 |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.567 | 0.233 | 0.526 | 0.280 | 0.748 | 0.208 | 0.071 | 0.021 |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.667 | 0.353 | 0.601 | 0.319 | 1.086 | 0.546 | 0.803 | 0.297 |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.477 | 0.328 | 0.362 | 0.200 | 0.505 | 0.248 | 0.552 | 0.250 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 1.060 | 0.388 | 0.986 | 0.251 | 0.948 | 0.239 | | |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.125 | 0.037 | 0.139 | 0.034 | 0.153 | 0.012 | | |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.058 | 0.013 | 0.076 | 0.019 | 0.065 | 0.016 | | |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.058 | 0.011 | 0.089 | 0.024 | 0.082 | 0.016 | | |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.958 | 0.558 | 0.862 | 0.338 | 0.977 | 0.634 | | |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.598 | 0.260 | 0.603 | 0.194 | 0.677 | 0.219 | | |

[0656]

表 75: 来自实施例 14 的标准化至治疗前的平均总胆固醇

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) | Avg 总 Chol | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 0.996 | 0.107 | 1.009 | 0.192 | 1.142 | 0.183 | 1.087 | 0.187 |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.962 | 0.109 | 1.122 | 0.133 | 1.261 | 0.160 | 0.645 | 0.092 |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.763 | 0.204 | 0.620 | 0.166 | 0.758 | 0.108 | 0.444 | 0.074 |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.682 | 0.171 | 0.622 | 0.200 | 0.857 | 0.326 | 0.448 | 0.141 |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.821 | 0.244 | 0.774 | 0.257 | 0.980 | 0.359 | 0.943 | 0.318 |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.586 | 0.248 | 0.620 | 0.190 | 0.767 | 0.220 | 0.761 | 0.157 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 1.201 | 0.223 | 1.237 | 0.230 | 1.125 | 0.309 | | |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.518 | 0.085 | 0.512 | 0.082 | 0.515 | 0.073 | | |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.362 | 0.070 | 0.331 | 0.054 | 0.322 | 0.048 | | |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.295 | 0.045 | 0.293 | 0.036 | 0.310 | 0.043 | | |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 1.105 | 0.365 | 0.998 | 0.276 | 0.987 | 0.376 | | |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.825 | 0.082 | 0.767 | 0.148 | 0.807 | 0.114 | | |

[0657]

表 76: 来自实施例 14 的标准化至治疗前的平均 LDL

| 组 ID | 第 8 天 | | 第 15 天 | | 第 22 天 | | 第 29 天 | |
|---|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|---------|---------------|
| | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) | Avg LDL | Std Dev (+/-) |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 0.951 | 0.138 | 0.969 | 0.238 | 1.044 | 0.222 | 1.093 | 0.243 |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.893 | 0.107 | 1.051 | 0.126 | 1.113 | 0.178 | 0.653 | 0.119 |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.692 | 0.170 | 0.537 | 0.154 | 0.659 | 0.112 | 0.422 | 0.097 |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.572 | 0.193 | 0.515 | 0.222 | 0.755 | 0.388 | 0.434 | 0.166 |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.778 | 0.255 | 0.695 | 0.266 | 0.861 | 0.365 | 0.881 | 0.362 |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.490 | 0.254 | 0.556 | 0.195 | 0.687 | 0.209 | 0.700 | 0.171 |
| 第 36 天 | | | | | | | | |
| 组 1 (每日媒介强饲; D5W 注射) | 1.130 | 0.237 | 1.242 | 0.286 | 1.050 | 0.348 | | |
| 组 2 (无强饲; 2.5 mg/kg AD05488) | 0.492 | 0.103 | 0.443 | 0.166 | 0.480 | 0.086 | | |
| 组 3 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.312 | 0.083 | 0.264 | 0.055 | 0.256 | 0.050 | | |
| 组 4 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 第 23 天 2.5 mg/kg AD05488) | 0.240 | 0.060 | 0.217 | 0.038 | 0.242 | 0.029 | | |
| 组 5 (10 mg/kg 每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.996 | 0.357 | 0.929 | 0.303 | 0.872 | 0.356 | | |
| 组 6 (20 mg/kg*每日口服强饲阿伐他汀; 无注射) | 0.716 | 0.071 | 0.689 | 0.153 | 0.687 | 0.100 | | |
| 第 43 天 | | | | | | | | |
| 第 50 天 | | | | | | | | |

[0658] 给予每日阿伐他汀的小鼠分别显示甘油三酯大约40-60%减少、总胆固醇大约23-40%减少和LDL大约30-45%减少。用较高剂量的阿伐他汀治疗的小鼠通常得到更强烈的减

少。

[0659] 以共给予阿伐他汀来给予ANGPTL3 RNAi剂AD05488 (即,组3和4)显示对脂质参数的额外效果。例如,对于包括共给予阿伐他汀和RNAi剂的组,甘油三酯、总胆固醇和LDL的总减少分别为~95%、~70%和~80%。共给予阿伐他汀的全部脂质参数特征略微好于给予单独的ANGPTL3 RNAi剂AD05488。此外,具有ANGPTL3 RNAi剂AD05488的组显示ANGPTL3蛋白水平的明显减少,而在不包括给予ANGPTL3 RNAi剂的组中未见到ANGPTL3蛋白减少。

[0660] 其它实施方案

[0661] 应当理解,尽管本发明已连同其详述进行了描述,但是前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改处于随附权利要求的范围内。

序列表

| | | |
|--------|---|------|
| <110> | ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC. | |
| <120> | 用于抑制血管生成素-样 3 (ANGPTL3) 的表达的 RNAi 剂和组合物以及使用方法 | |
| <130> | 30658-W01 | |
| <150> | 62/694, 976 | |
| <151> | 2018-07-07 | |
| <150> | 62/651, 284 | |
| <151> | 2018-04-02 | |
| <150> | 62/583, 919 | |
| <151> | 2017-11-09 | |
| <150> | 62/558, 819 | |
| <151> | 2017-09-14 | |
| <160> | 450 | |
| <210> | 1 | |
| <211> | 2951 | |
| <212> | DNA | |
| <213> | 人工序列 | |
| <220> | | |
| <223> | 智人血管生成素-样 3 (ANGPTL3) 转录物, | |
| | GenBank NM_014495.3 | |
| <400> | 1 | |
| [0001] | atatatagag ttaagaagtc taggtctgct tccagaagaa aacagttcca cgttgcttga | 60 |
| | aattgaaaaat caagataaaa atgttcacaa ttaagctcct tctttttatt gttcctctag | 120 |
| | ttatttctctc cagaattgat caagacaatt catcatttga ttctctatct ccagagccaa | 180 |
| | aatcaagatt tgctatgtta gacgatgtaa aaatttttagc caatggcctc cttcagttgg | 240 |
| | gacatggtct taaagacttt gtccataaga cgaagggccca aattaatgac atatttcaaa | 300 |
| | aactcaacat atttgatcag tctttttatg atctatcgct gcaaaccagt gaaatcaaag | 360 |
| | aagaagaaaa ggaactgaga agaactacat ataaactaca agtcaaaaat gaagaggtaa | 420 |
| | agaatatgtc acttgaactc aactcaaaac ttgaaagcct cctagaagaa aaaattctac | 480 |
| | ttcaacaaaa agtgaaatat ttagaagagc aactaactaa cttaattcaa aatcaacctg | 540 |
| | aaactccaga acaccagaa gtaacttcac ttaaaacttt ttagaagaaa caagataata | 600 |
| | gcatcaagaa cttcttcag accgtggaag accaatataa acaattaaac caacagcata | 660 |
| | gtcaataaaa agaaatagaa aatcagctca gaaggactag tattcaagaa cccacagaaa | 720 |
| | tttctctatc ttccaagcca agagcaccaa gaactactcc ctttcttcag ttgaatgaaa | 780 |
| | taagaaatgt aaaacatgat ggcatctctg ctgaatgtac caccatttat aacagagggtg | 840 |
| | aacatacaag tggcatgtat gccatcagac ccagcaactc tcaagttttt catgtctact | 900 |
| | gtgatgttat atcaggtagt ccatggacat taattcaaca tcgaatagat ggatcacaaa | 960 |
| | acttcaatga aacgtgggag aactacaaat atggtttttg gaggcctgat ggagaatttt | 1020 |
| | ggttgggcct agagaagata tactccatag tgaagcaatc taattatgtt ttacgaattg | 1080 |
| | agttggaaga ctggaaagac aacaaacatt atattgaata ttctttttac ttgggaaatc | 1140 |
| | acgaaaccaa ctatagctc catctagtgt cgattactgg caatgtcccc aatgcaatcc | 1200 |
| | cggaaaacaa agatttgggtg ttttctactt gggatcacaa agcaaaagga cacttcaact | 1260 |
| | gtccagaggg ttattcagga ggctggtggt ggcatgatga gtgtggagaa aacaacctaa | 1320 |
| | atggtaaata taacaaacca agagcaaaat ctaagccaga gaggagaaga ggattatctt | 1380 |
| | ggaagtctca aaatggaagg ttatactcta taaaatcaac caaaatgttg atccatccaa | 1440 |
| | cagattcaga aagctttttaa tgaactgagg caaattttaaa aggcaataat ttaaacatta | 1500 |

| | | |
|--------|--|------|
| | acctcattcc aagttaatgt ggtctaataa tctggtatta aatccttaag agaaagcttg | 1560 |
| | agaaatagat tttttttatc ttaaagtcac tgcctattta agattaaaca tacaatcaca | 1620 |
| | taaccttaaa gaataccggt tacattttct aatcaaaaatt cttataatac tatttgtttt | 1680 |
| | aaattttgtg atgtgggaat caattttaga tggtcacaat ctagattata atcaataggt | 1740 |
| | gaacttatta aataactttt ctaaataaaa aatttagaga cttttatttt aaaaggcatc | 1800 |
| | atatgagcta atatcacacac ttccaggtt taaaaaacta gtactcttgt taaaactcta | 1860 |
| | aacttgacta aatacagagg actggtaatt gtacagttct taaatgttgt agtattaatt | 1920 |
| | tcaaaactaa aaatcgtcag cacagagtat gtgtaaaaat ctgtaataca aatttttaaa | 1980 |
| | ctgatgcttc attttgctac aaaataattt ggagtaaatg ttgatatga tttatttatg | 2040 |
| | aaacctaatg aagcagaatt aaatactgta ttaaaataag ttcgctgtct ttaaacaat | 2100 |
| | ggagatgact actaagtcac attgacttta acatgaggta tcactatacc ttatttgta | 2160 |
| | aaatatatac tgtatacatt ttatatattt taacacttaa tactatgaaa acaaataatt | 2220 |
| | gtaaaggaat cttgtcagat tacagtaaga atgaacatat ttgtggcatc gagttaagt | 2280 |
| | ttatatttcc cctaaatatg ctgtgattct aatacattcg ttaggtttt caagtagaaa | 2340 |
| | taaacctcgt aacaagttac tgaacgttta aacagcctga caagcatgta tatatgttta | 2400 |
| | aaattcaata aacaaagacc cagtccttaa attatagaaa tttaaattat tcttgcatgt | 2460 |
| | ttatcgacat cacaacagat ccctaaatcc ctaaatccct aaagattaga taaaaattt | 2520 |
| | ttaccacagt atcacttgte agaatttatt tttaaatatg attttttaaa actgccagta | 2580 |
| | agaaatttta aattaaacce atttggttaa ggatatagtg cccaagtat atggtgacct | 2640 |
| | accttgctca atacttagca ttatgtattt caaattatcc aatatacatg tcatatatat | 2700 |
| | ttttatatgt cacatatata aaagatatgt atgatctatg tgaatcctaa gtaaatattt | 2760 |
| | tgttcagaa aagtacaaaa taataaaggt aaaaataatc tataattttc aggaccacag | 2820 |
| [0002] | actaagctgt cgaattaac gctgattttt ttagggccag aataccaaaa tggtcctct | 2880 |
| | cttcccccaa aattggacaa ttcaaatgc aaaataattc attatttaat atatgagttg | 2940 |
| | cttcctctat t | 2951 |
| | <210> 2 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 2 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 3 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 3 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 4 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

[0003]

| | |
|-------------------------|----|
| <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| <400> 4 | |
| uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| <210> 5 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |
| <213> 人工序列 | |
| <220> | |
| <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| <400> 5 | |
| uacugaucaa auauguugag u | 21 |
| <210> 6 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |
| <213> 人工序列 | |
| <220> | |
| <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| <400> 6 | |
| uacugaucaa auauguugag u | 21 |
| <210> 7 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |
| <213> 人工序列 | |
| <220> | |
| <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| <400> 7 | |
| uuugaauuaa uguccauggg c | 21 |
| <210> 8 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |
| <213> 人工序列 | |
| <220> | |
| <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| <400> 8 | |
| uuugaauuaa uguccauggg c | 21 |
| <210> 9 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |
| <213> 人工序列 | |
| <220> | |
| <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| <400> 9 | |
| uuugaauuaa uguccauggg u | 21 |
| <210> 10 | |
| <211> 21 | |
| <212> RNA | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0004] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 10 | |
| | uuugaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 11 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 11 | |
| | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> 12 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 12 | |
| | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> 13 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 13 | |
| | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> 14 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 14 | |
| | acaucgucua acauagcaac c | 21 |
| | <210> 15 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 15 | |
| | acaucgucua acauagcaac c | 21 |
| | <210> 16 | |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 16 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 17 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 17 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 18 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| [0005] | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 10 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 18 | |
| | gcucaacaun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 19 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 10 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 19 | |
| | gcucaacaun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 20 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8, 10 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 20 | |
| | gcucaacnun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 21 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8, 10 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 21 | |
| | gcucaacnun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 22 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0006] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 22 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 23 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 23 | |
| | acucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 24 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 24 | |
| | acucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 25 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0007] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 25 | |
| | gcccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 26 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 26 | |
| | gcccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 27 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 27 | |
| | acccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 28 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 28 | |
| | acccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 29 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 29 | |
| | uccauggaca uuuaaucaac a | 21 |
| | <210> 30 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 30 | |
| | uccauggaca uuuaaucaac a | 21 |
| | <210> 31 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-------------------------|----|
| [0008] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> | 31 | |
| | | gguugcuaug uuagacgaug u | 21 |
| | <210> | 32 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 32 | |
| | | gguugcuaug uuagacgaug u | 21 |
| | <210> | 33 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> | 33 | |
| | | ucaacauuu ugaucaguc | 19 |
| | <210> | 34 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> | 34 | |
| | | cauggacauu aaaucaaca | 19 |
| | <210> | 35 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> | 35 | |
| | | ccauggacau uaauucaac | 19 |
| | <210> | 36 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> | 36 | |
| | | uugcuauguu agacgaugu | 19 |
| | <210> | 37 | |

| | | |
|--------|--------------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 37 | |
| | aagauauacu ccuaguga | 19 |
| | <210> 38 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 38 | |
| | cagagccaaa aucaaguu | 19 |
| | <210> 39 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 39 | |
| [0009] | gacauggucu uaaagacuu | 19 |
| | <210> 40 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 40 | |
| | agcaccaaga acucuccc | 19 |
| | <210> 41 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 41 | |
| | gcaccaagaa cuacuccu | 19 |
| | <210> 42 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物 (mRNA) 靶序列 | |
| | <400> 42 | |

| | | |
|--------|------------------------------|----|
| | gauggagaau uuugguugg | 19 |
| | <210> 43 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 43 | |
| | auggagaauu uuugguuggg | 19 |
| | <210> 44 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 44 | |
| | acuccauagu gaagcaauc | 19 |
| | <210> 45 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0010] | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 45 | |
| | cacgaaacca acuaucgc | 19 |
| | <210> 46 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 46 | |
| | cuacuuggga ucacaaagc | 19 |
| | <210> 47 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 47 | |
| | cuugggauca caaagcaa | 19 |
| | <210> 48 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|------------------------------|----|
| [0011] | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 48 | |
| | uguggagaaa acaaccuaa | 19 |
| | <210> 49 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> ANGPTL3 基因转录物(mRNA)靶序列 | |
| | <400> 49 | |
| | uggagaaaac aaccuaau | 19 |
| | <210> 50 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 50 | |
| | uacugaucaa auauguuga | 19 |
| | <210> 51 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 51 | |
| | aacugaucaa auauguuga | 19 |
| | <210> 52 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 52 | |
| | gacugaucaa auauguuga | 19 |
| | <210> 53 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 53 | |

| | | |
|--|-----------------------------|----|
| | nacugaucaa auauguuga | 19 |
| | <210> 54 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 54 | |
| | nacugaucaa auauguugn | 19 |
| | <210> 55 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 55 | |
| | uguugaauua auguccaug | 19 |
| | <210> 56 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 56 | |
| | aguugaauua auguccaug | 19 |
| | <210> 57 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 57 | |
| | nguugaauua auguccaug | 19 |
| | <210> 58 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

[0012]

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 58 | |
| | nguugaauua auguccaun | 19 |
| | <210> 59 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 59 | |
| | guugaauuaa uguccaugg | 19 |
| | <210> 60 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 60 | |
| [0013] | uuugaauuaa uguccaugg | 19 |
| | <210> 61 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 61 | |
| | auugaauuaa uguccaugg | 19 |
| | <210> 62 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 62 | |
| | nuugaauuaa uguccaugg | 19 |
| | <210> 63 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 63 | |
| | nuugaauuaa uguccaugn | 19 |
| | <210> 64 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 64 | |
| | acaucgucua acauagcaa | 19 |
| | <210> 65 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0014] | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 65 | |
| | ucaucgucua acauagcaa | 19 |
| | <210> 66 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 66 | |
| | ncaucgucua acauagcaa | 19 |
| | <210> 67 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0015] | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 67 | |
| | ncaucgucua acauagcan | 19 |
| | <210> 68 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 68 | |
| | ucacuaugga guauaucuu | 19 |
| | <210> 69 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 69 | |
| | acacuaugga guauaucuu | 19 |
| | <210> 70 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 70 | |
| | ncacuaugga guauaucuu | 19 |
| | <210> 71 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 71 | |
| | ncacuaugga guauaucun | 19 |
| | <210> 72 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-----------------------|----|
| [0016] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 72 | |
| | | aaucuugauu uuggcucug | 19 |
| | <210> | 73 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 73 | |
| | | uaucuugauu uuggcucug | 19 |
| | <210> | 74 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 1 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <400> | 74 | |
| | | naucuugauu uuggcucug | 19 |
| | <210> | 75 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 1, 19 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <400> | 75 | |
| | | naucuugauu uuggcucun | 19 |
| | <210> | 76 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 76 | |
| | | aagucuuuaa gaccauguc | 19 |
| | <210> | 77 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 77 | |
| | uagucuuuaa gaccauguc | 19 |
| | <210> 78 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 78 | |
| | nagucuuuaa gaccauguc | 19 |
| | <210> 79 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| [0017] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 79 | |
| | nagucuuuaa gaccaugun | 19 |
| | <210> 80 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 80 | |
| | gggaguaguu cuuggugcu | 19 |
| | <210> 81 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 81 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0018] | uggaguaguu cuuggugcu | 19 |
| | <210> 82 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 82 | |
| | aggaguaguu cuuggugcu | 19 |
| | <210> 83 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 83 | |
| [0018] | nggaguaguu cuuggugcu | 19 |
| | <210> 84 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 84 | |
| | nggaguaguu cuuggugcn | 19 |
| | <210> 85 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 85 | |
| [0018] | aggaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 86 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0019] | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 86 | |
| | ugggaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 87 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 87 | |
| | ngggaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 88 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 88 | |
| | ngggaguagu ucuuggugn | 19 |
| | <210> 89 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 89 | |
| | agagaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 90 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 90 | |
| | ugagaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 91 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 91 | |
| | ngagaguagu ucuuggugc | 19 |
| | <210> 92 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 92 | |
| | ngagaguagu ucuuggugn | 19 |
| | <210> 93 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 93 | |
| | ccaaccaaaa uucuccauc | 19 |
| | <210> 94 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 94 | |
| | ucaaccaaaa uucuccauc | 19 |
| | <210> 95 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 95 | |
| | acaaccaaaa uucuccauc | 19 |
| | <210> 96 | |

[0020]

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 96 | |
| | ncaaccacaaa uucuccauc | 19 |
| | <210> 97 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 97 | |
| [0021] | ncaaccacaaa uucuccaun | 19 |
| | <210> 98 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 98 | |
| | cccaaccacaaa auucuccau | 19 |
| | <210> 99 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 99 | |
| | uccaaccacaaa auucuccau | 19 |
| | <210> 100 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 100 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | accaaccaaa auucuccau | 19 |
| | <210> 101 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 101 | |
| | nccaaccaaa auucuccau | 19 |
| | <210> 102 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| [0022] | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 102 | |
| | nccaaccaaa auucuccan | 19 |
| | <210> 103 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 103 | |
| | uaauugcuuca cuauggagu | 19 |
| | <210> 104 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 104 | |
| | aaauugcuuca cuauggagu | 19 |
| | <210> 105 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0023] | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 105 | |
| | gauugcuuca cuauggagu | 19 |
| | <210> 106 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 106 | |
| | nauugcuuca cuauggagu | 19 |
| | <210> 107 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 107 | |
| | nauugcuuca cuauggagn | 19 |
| | <210> 108 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 108 | |
| | ucguauaguu gguuucgug | 19 |
| | <210> 109 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 109 | |
| | acguauaguu gguuucgug | 19 |
| | <210> 110 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 110 | |
| | gcguauaguu gguuucgug | 19 |
| | <210> 111 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 111 | |
| | ncguauaguu gguuucgug | 19 |
| | <210> 112 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0024] | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 112 | |
| | ncguauaguu gguuucgun | 19 |
| | <210> 113 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 113 | |
| | ucuuugugau cccaaguag | 19 |
| | <210> 114 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 114 | |
| | acuuugugau cccaaguag | 19 |
| | <210> 115 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 115 | |
| | gcuuugugau cccaaguag | 19 |
| | <210> 116 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 116 | |
| | ncuuugugau cccaaguag | 19 |
| | <210> 117 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| [0025] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 117 | |
| | ncuuugugau cccaaguan | 19 |
| | <210> 118 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 118 | |
| | uuugcuuugu gaucceaag | 19 |
| | <210> 119 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 119 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | auugcuuugu gaucccaag | 19 |
| | <210> 120 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 120 | |
| | nuugcuuugu gaucccaag | 19 |
| | <210> 121 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| [0026] | <400> 121 | |
| | nuugcuuugu gaucccaan | 19 |
| | <210> 122 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 122 | |
| | uuagguuguu uucccaca | 19 |
| | <210> 123 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 123 | |
| | auagguuguu uucccaca | 19 |
| | <210> 124 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0027] | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 124 | |
| | nuagguuguu uuccacaca | 19 |
| | <210> 125 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 125 | |
| | nuagguuguu uuccacacn | 19 |
| | <210> 126 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 126 | |
| | auuuagguug uuuucucca | 19 |
| | <210> 127 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 127 | |
| | uuuuagguug uuuucucca | 19 |
| | <210> 128 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 128 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0028] | nuuuagguug uuuucucca | 19 |
| | <210> 129 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 129 | |
| | nuuuagguug uuuucuccn | 19 |
| | <210> 130 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 130 | |
| | ucaacauuu ugaucaagua | 19 |
| | <210> 131 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 131 | |
| | ucaacaunuu ugaucaagua | 19 |
| | <210> 132 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 6, 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 132 | |
| | ucaacnunuug ugaucaagua | 19 |
| | <210> 133 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 133 | |
| | ucaacauauu ugaucauuu | 19 |
| | <210> 134 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 134 | |
| | ucaacaunuu ugaucauuu | 19 |
| | <210> 135 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| [0029] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 6, 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 135 | |
| | ucaacnunu ugaucauuu | 19 |
| | <210> 136 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 136 | |
| | ucaacauauu ugaucauuu | 19 |
| | <210> 137 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 137 | |
| | ucaacaunuu ugauca | 19 |
| | <210> 138 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 6, 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 138 | |
| | ucaacnunu ugauca | 19 |
| | <210> 139 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0030] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 139 | |
| | ucaacauuu ugauca | 19 |
| | <210> 140 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 140 | |
| | ucaacaunuu ugauca | 19 |
| | <210> 141 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 6, 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 141 | |
| | ucaacnunu ugaucagun | 19 |
| | <210> 142 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| [0031] | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 142 | |
| | ncaacauuu ugaucagun | 19 |
| | <210> 143 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 143 | |
| | ncaacaunu ugaucagun | 19 |
| | <210> 144 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-----------------------|----|
| [0032] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 1, 19 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 6, 8 | |
| | <223> | n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> | 144 | |
| | | ncaacnunu ugaucagun | 19 |
| | <210> | 145 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 145 | |
| | | cauggacauu aaaucaaca | 19 |
| | <210> | 146 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 146 | |
| | | cauggacauu aaaucaacu | 19 |
| | <210> | 147 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 19 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <400> | 147 | |
| | | cauggacauu aaaucaacn | 19 |
| | <210> | 148 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 148 | |
| | nauggacauu aaaucaacn | 19 |
| | <210> 149 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 149 | |
| | ccauggacau uaauucaac | 19 |
| | <210> 150 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 150 | |
| [0033] | ccauggacau uaauucaa | 19 |
| | <210> 151 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 151 | |
| | ccauggacau uaauucaau | 19 |
| | <210> 152 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 152 | |
| | ccauggacau uaauucaan | 19 |
| | <210> 153 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 153 | |
| | ncaugacau uaauucaan | 19 |
| | <210> 154 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 154 | |
| | uugcuauguu agacgaugu | 19 |
| | <210> 155 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0034] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 155 | |
| | uugcuauguu agacgauga | 19 |
| | <210> 156 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 156 | |
| | uugcuauguu agacgaugn | 19 |
| | <210> 157 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0035] | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 157 | |
| | nugcuauuguu agacgaugn | 19 |
| | <210> 158 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 158 | |
| | aagauauacu ccuaguga | 19 |
| | <210> 159 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 159 | |
| | aagauauacu ccuagugu | 19 |
| | <210> 160 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 160 | |
| | aagauauacu ccuagugn | 19 |
| | <210> 161 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 161 | |
| | nagauauacu ccuagugn | 19 |
| | <210> 162 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 162 | |
| | cagagccaaa aucaagauu | 19 |
| | <210> 163 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 163 | |
| | cagagccaaa aucaagaua | 19 |
| | <210> 164 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| [0036] | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 164 | |
| | cagagccaaa aucaagaun | 19 |
| | <210> 165 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 165 | |
| | nagagccaaa aucaagaun | 19 |
| | <210> 166 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 166 | |
| | gacauggucu uaaagacuu | 19 |
| | <210> 167 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 167 | |
| | gacauggucu uaaagacua | 19 |
| | <210> 168 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 168 | |
| | gacauggucu uaaagacun | 19 |
| | <210> 169 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| [0037] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 169 | |
| | nacauggucu uaaagacun | 19 |
| | <210> 170 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 170 | |
| | agcaccaaga acuacuccc | 19 |
| | <210> 171 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 171 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | agcaccaaga acucacca | 19 |
| | <210> 172 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 172 | |
| | agcaccaaga acucacccu | 19 |
| | <210> 173 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 173 | |
| | agcaccaaga acucacccn | 19 |
| | <210> 174 | |
| [0038] | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 174 | |
| | ngcaccaaga acucacccn | 19 |
| | <210> 175 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 175 | |
| | gcaccaagaa cuacucccu | 19 |
| | <210> 176 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0039] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 176 | |
| | gcaccaagaa cuacuccca | 19 |
| | <210> 177 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 177 | |
| | gcaccaagaa cuacucccn | 19 |
| | <210> 178 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 178 | |
| | ncaccaagaa cuacucccn | 19 |
| | <210> 179 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 179 | |
| | gcaccaagaa cuacucucu | 19 |
| | <210> 180 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 180 | |
| | gcaccaagaa cuacucuca | 19 |
| | <210> 181 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-----------------------|----|
| [0040] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 19 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <400> | 181 | |
| | | gcaccaagaa cuacucucn | 19 |
| | <210> | 182 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | | |
| | <221> | 修饰碱基 | |
| | <222> | 1, 19 | |
| | <223> | n = 任何核碱基 | |
| | <400> | 182 | |
| | | ncaccaagaa cuacucucn | 19 |
| | <210> | 183 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 183 | |
| | | gauggagaa uuuuguugg | 19 |
| | <210> | 184 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 184 | |
| | | gauggagaa uuuuguuga | 19 |
| | <210> | 185 | |
| | <211> | 19 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> | 185 | |
| | | gauggagaa uuuuguugu | 19 |
| | <210> | 186 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 186 | |
| | gauggagaau uuugguugn | 19 |
| | <210> 187 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 187 | |
| [0041] | nauggagaau uuugguugn | 19 |
| | <210> 188 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 188 | |
| | auggagaauu uuugguuggg | 19 |
| | <210> 189 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 189 | |
| | auggagaauu uuugguugga | 19 |
| | <210> 190 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 190 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | auggagaauu uugguuggu | 19 |
| | <210> 191 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 191 | |
| | auggagaauu uugguuggn | 19 |
| | <210> 192 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| [0042] | <400> 192 | |
| | nuggagaauu uugguuggn | 19 |
| | <210> 193 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 193 | |
| | acuccauagu gaagcaaua | 19 |
| | <210> 194 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 194 | |
| | acuccauagu gaagcaauu | 19 |
| | <210> 195 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0043] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 195 | |
| | acuccauagu gaagcaauc | 19 |
| | <210> 196 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 196 | |
| | acuccauagu gaagcaaun | 19 |
| | <210> 197 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 197 | |
| | acuccauagu gaagcaaun | 19 |
| | <210> 198 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 198 | |
| | cacgaaacca acuaucga | 19 |
| | <210> 199 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 199 | |
| | cacgaaacca acuaucgu | 19 |
| | <210> 200 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 200 | |
| | cacgaaacca acuaucgc | 19 |
| | <210> 201 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 201 | |
| | cacgaaacca acuaucgn | 19 |
| | <210> 202 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0044] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 202 | |
| | nacgaaacca acuaucgn | 19 |
| | <210> 203 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 203 | |
| | cuacuuggga ucacaaaga | 19 |
| | <210> 204 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 204 | |
| | cuacuuggga ucacaaagu | 19 |
| | <210> 205 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 205 | |
| | cuacuuggga ucacaaagc | 19 |
| | <210> 206 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 206 | |
| | cuacuuggga ucacaaagn | 19 |
| | <210> 207 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| [0045] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 207 | |
| | nuacuuggga ucacaaagn | 19 |
| | <210> 208 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 208 | |
| | cuugggauca caaagcaaa | 19 |
| | <210> 209 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 209 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| | cuugggauca caaagcaau | 19 |
| | <210> 210 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 210 | |
| | cuugggauca caaagcaan | 19 |
| | <210> 211 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| [0046] | <400> 211 | |
| | nuugggauca caaagcaan | 19 |
| | <210> 212 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 212 | |
| | uguggagaaa acaaccuaa | 19 |
| | <210> 213 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 213 | |
| | uguggagaaa acaaccuau | 19 |
| | <210> 214 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0047] | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 214 | |
| | uguggagaaa acaaccuan | 19 |
| | <210> 215 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 215 | |
| | nguggagaaa acaaccuan | 19 |
| | <210> 216 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 216 | |
| | uggagaaaac aaccuaau | 19 |
| | <210> 217 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <400> 217 | |
| | uggagaaaac aaccuaaaa | 19 |
| | <210> 218 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 218 | |

| | | |
|--------|-----------------------------|----|
| [0048] | uggagaaaac aaccuaaan | 19 |
| | <210> 219 | |
| | <211> 19 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链核心 19 聚体碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1, 19 | |
| | <223> n = 任何核碱基 | |
| | <400> 219 | |
| | nggagaaaac aaccuaaan | 19 |
| | <210> 220 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 220 | |
| | uuugaauuaa uguccaugga c | 21 |
| | <210> 221 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 221 | |
| | uguugaauua auguccaugg c | 21 |
| | <210> 222 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 222 | |
| | uuagguuguu uuccccacac u | 21 |
| | <210> 223 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 223 | |
| | uuagguuguu uuccccacac c | 21 |
| | <210> 224 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 224 | |
| | uuuuagguug uuuucuccac c | 21 |
| | <210> 225 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 225 | |
| | uggaguaguu cuuggugcuc u | 21 |
| | <210> 226 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 226 | |
| [0049] | uggaguaguu cuuggugcuc c | 21 |
| | <210> 227 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 227 | |
| | aggaguagu ucuuggugcu c | 21 |
| | <210> 228 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 228 | |
| | uuugaauuaa uguccaugga g | 21 |
| | <210> 229 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 229 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | uuugaauuaa uguccaugga g | 21 |
| | <210> 230 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 230 | |
| | uuugaauuaa uguccauggc g | 21 |
| | <210> 231 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 231 | |
| | uuugaauuaa uguccauggg g | 21 |
| | <210> 232 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 232 | |
| [0050] | uguugaauua auguccaugg g | 21 |
| | <210> 233 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 233 | |
| | uguugaauua auguccaugg u | 21 |
| | <210> 234 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 234 | |
| | uguugaauua auguccaugg u | 21 |
| | <210> 235 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0051] | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 235 | |
| | aaucuugauu uuggcucugg a | 21 |
| | <210> 236 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 236 | |
| | aaucuugauu uuggcucugg u | 21 |
| | <210> 237 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 237 | |
| | ucaaccaaaa uucuccauca c | 21 |
| | <210> 238 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 238 | |
| | ucaaccaaaa uucuccaucg c | 21 |
| | <210> 239 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 239 | |
| | uccaaccaaa auuccucauc a | 21 |
| | <210> 240 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 240 | |
| | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> 241 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-------------------------|----|
| [0052] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 241 | |
| | | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> | 242 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 242 | |
| | | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> | 243 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 243 | |
| | | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> | 244 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 244 | |
| | | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> | 245 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 245 | |
| | | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> | 246 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> | 246 | |
| | | uguugaauua auguccaugg g | 21 |
| | <210> | 247 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 247 | |
| | aacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 248 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 248 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 249 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 249 | |
| [0053] | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 250 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 250 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 251 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 251 | |
| | uacugaucaa auauguugag g | 21 |
| | <210> 252 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 252 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | uacugaucaa auauguuggg c | 21 |
| | <210> 253 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 253 | |
| | uacugaucaa auauguugcg c | 21 |
| | <210> 254 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 254 | |
| | uacugaucaa auauguuggg u | 21 |
| | <210> 255 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0054] | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 255 | |
| | uacugaucaa auauguugcg u | 21 |
| | <210> 256 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 256 | |
| | uutgaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 257 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 257 | |
| | uuugaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 258 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|----------------------------|----|
| [0055] | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 258 | |
| | uuugaatuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 259 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 259 | |
| | uutgaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 260 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 260 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 261 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 261 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 262 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 262 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 263 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 11 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 263 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | uacugaucaa nuauguugag c | 21 |
| | <210> 264 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 264 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 265 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 265 | |
| | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 266 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| [0056] | <400> 266 | |
| | uuugaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 267 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 267 | |
| | aagucuuuaa gaccaugucc c | 21 |
| | <210> 268 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 268 | |
| | uauugcuuca cuauggagua g | 21 |
| | <210> 269 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0057] | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 269 | |
| | uuugcuuugu gaucceaagu c | 21 |
| | <210> 270 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 270 | |
| | ucacuaugga guauaucuuc c | 21 |
| | <210> 271 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 271 | |
| | ucguauaguu gguuucguga c | 21 |
| | <210> 272 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 272 | |
| | ucuuugugau cccaaguaga c | 21 |
| | <210> 273 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链修饰序列 | |
| | <400> 273 | |
| | ucacuaugga guauaucuuc c | 21 |
| | <210> 274 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 274 | |
| | agagcaccaa gaacuacucc a | 21 |
| | <210> 275 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|--------------------------|----|
| [0058] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 275 | |
| | ggagcaccaa gaacuacuuc a | 21 |
| | <210> 276 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 276 | |
| | gagcaccaag aacuacucuc u | 21 |
| | <210> 277 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 277 | |
| | guccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 278 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 278 | |
| | gcccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 279 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 279 | |
| | uccauggaca uuauuacaac a | 21 |
| | <210> 280 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 280 | |
| | gcccauggaca uuauuacaac a | 21 |
| | <210> 281 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 281 | |
| | aguguggaga aaacaaccua a | 21 |
| | <210> 282 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 282 | |
| | gguguggaga aaacaaccua a | 21 |
| | <210> 283 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 283 | |
| [0059] | gguggagaaa acaaccuaaa a | 21 |
| | <210> 284 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 284 | |
| | cuccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 285 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 285 | |
| | cuccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 286 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 286 | |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| | cuccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 287 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 20 | |
| | <223> n = 2'-0-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 287 | |
| | cuccauggac auuaauucan a | 21 |
| | <210> 288 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 2'-0-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 288 | |
| [0060] | cuccauggac auuaauucna a | 21 |
| | <210> 289 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 14 | |
| | <223> n = 2'-0-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 289 | |
| | cuccauggac auunaauuca a | 21 |
| | <210> 290 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 290 | |
| | cgccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 291 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 291 | |
| | ccccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 292 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 292 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 293 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 293 | |
| [0061] | cccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 294 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 294 | |
| | accauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 295 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 295 | |
| | accauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 296 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 14 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 296 | |
| | accauggaca uuauucaac a | 21 |
| | <210> 297 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 4 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 297 | |
| | accnuggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 298 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0062] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 298 | |
| | nceauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 299 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 299 | |
| | acucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 300 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 300 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 301 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 301 | |
| | uccagagcca aaaucaagau u | 21 |
| | <210> 302 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 302 | |
| | accagagcca aaaucaagau u | 21 |
| | <210> 303 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 303 | |
| [0063] | gugauggaga auuuugguug a | 21 |
| | <210> 304 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 304 | |
| | gcgauggaga auuuugguug a | 21 |
| | <210> 305 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 305 | |
| | ugauggagaa uuuugguugg a | 21 |
| | <210> 306 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 306 | |

| | | |
|--|---------------------------------|----|
| | uccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 307 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 307 | |
| | accauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 308 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 308 | |
| | uccauggaca uuaauucanc a | 21 |
| | <210> 309 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 18 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 309 | |
| | uccauggaca uuaauucnac a | 21 |
| | <210> 310 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 310 | |
| | uccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 311 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

[0064]

| | | |
|--------|----------------------------|----|
| [0065] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 311 | |
| | uccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 312 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 312 | |
| | uccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 313 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 313 | |
| | cccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 314 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 314 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 315 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 315 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu u | 21 |
| | <210> 316 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基肌苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 316 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0066] | gcucaacaua uuugaucanu a | 21 |
| | <210> 317 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 317 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 318 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 318 | |
| [0066] | ccucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 319 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 319 | |
| | gcccaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 320 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 320 | |
| [0066] | gcgcaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 321 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 321 | |
| | acccaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 322 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | | |
| | | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0067] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 322 | |
| | acgcaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 323 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 323 | |
| | acccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 324 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 324 | |
| | acccauggac auuaauucaa a | 21 |
| | <210> 325 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 325 | |
| | acccauggac auuaatucaa a | 21 |
| | <210> 326 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 326 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 327 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 327 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 328 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0068] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 328 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 329 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 329 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 330 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 330 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 331 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 331 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 332 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 332 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 333 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 15 | |

| | | |
|--------|---------------------------------|----|
| [0069] | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 333 | |
| | gcucaacaua uuugnucagu a | 21 |
| | <210> 334 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 10 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 334 | |
| | gcucaacaun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 335 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 335 | |
| | gcucaacnua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 336 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8, 10 | |
| | <223> n = 2'-O-甲基-2-氨基腺苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 336 | |
| | gcucaacnun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 337 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 337 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 338 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 338 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 339 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 339 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 340 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0070] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 340 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 341 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 341 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 342 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 342 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 343 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0071] | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 343 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 344 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 344 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 345 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 345 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 346 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 346 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 347 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 347 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 348 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 348 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 349 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0072] | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 349 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 350 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 350 | |
| | acccauggac auuaatucaa a | 21 |
| | <210> 351 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 351 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 352 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 352 | |
| | acccauggac auuaatucaa a | 21 |
| | <210> 353 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 353 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 354 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 354 | |
| | gggacauggu cuuaaagacu u | 21 |
| | <210> 355 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 355 | |
| | cuacuccaau gugaagcaau a | 21 |
| | <210> 356 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 356 | |
| | gacuugggau cacaagcaa a | 21 |
| | <210> 357 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 357 | |
| [0073] | gguugcuaug uuagacgaug u | 21 |
| | <210> 358 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 358 | |
| | ggaagauaua cuccauagug a | 21 |
| | <210> 359 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 359 | |
| | gucacgaaac caacuauacg a | 21 |
| | <210> 360 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 360 | |

| | | |
|--------|----------------------------|----|
| [0074] | gucuacuugg gaucacaaag a | 21 |
| | <210> 361 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <400> 361 | |
| | ggaagauaua cuccauagug a | 21 |
| | <210> 362 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链修饰序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 18 | |
| | <223> n = 2'-0-甲基肌苷-3'-磷酸酯 | |
| | <400> 362 | |
| [0074] | ggaagauaua cuccauanug a | 21 |
| | <210> 363 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 363 | |
| | uuugaauuaa uguccaugga c | 21 |
| | <210> 364 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 364 | |
| | uguugaauua auguccaugg c | 21 |
| | <210> 365 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 365 | |
| [0074] | uuagguuguu uucuccacac u | 21 |
| | <210> 366 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 366 | |
| | uuagguuguu uucuccacac c | 21 |
| | <210> 367 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 367 | |
| | uuuuagguug uuuuccacac c | 21 |
| | <210> 368 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 368 | |
| [0075] | uggaguuguu cuuggugcuc u | 21 |
| | <210> 369 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 369 | |
| | uggaguuguu cuuggugcuc c | 21 |
| | <210> 370 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 370 | |
| | aggaguagu ucuuggugcu c | 21 |
| | <210> 371 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 371 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0076] | uuugaauuaa uguccaugga g | 21 |
| | <210> 372 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 372 | |
| | uuugaauuaa uguccauggc g | 21 |
| | <210> 373 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 373 | |
| [0076] | uuugaauuaa uguccauggg g | 21 |
| | <210> 374 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 374 | |
| | uguugaauua auguccaugg g | 21 |
| | <210> 375 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 375 | |
| [0076] | uguugaauua auguccaugg u | 21 |
| | <210> 376 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 376 | |
| | aaucuugauu uuggcucugg a | 21 |
| | <210> 377 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0077] | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 377 | |
| | aaucuugauu uuggcucugg u | 21 |
| | <210> 378 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 378 | |
| | ucaaccaaaa uucuccauca c | 21 |
| | <210> 379 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 379 | |
| | ucaaccaaaa uucuccaucg c | 21 |
| | <210> 380 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 380 | |
| | uccaaccaaa auucuccauc a | 21 |
| | <210> 381 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 381 | |
| | uguugaauua auguccaugg a | 21 |
| | <210> 382 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 382 | |
| | aacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> 383 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-------------------------|----|
| [0078] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 383 | |
| | | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> | 384 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 384 | |
| | | uacugaucaa auauguugag c | 21 |
| | <210> | 385 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 385 | |
| | | uacugaucaa auauguugag g | 21 |
| | <210> | 386 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 386 | |
| | | uacugaucaa auauguuggg c | 21 |
| | <210> | 387 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 387 | |
| | | uacugaucaa auauguugcg c | 21 |
| | <210> | 388 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 388 | |
| | | uacugaucaa auauguuggg u | 21 |
| | <210> | 389 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 389 | |
| | uacugaucaa auauguugcg u | 21 |
| | <210> 390 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 390 | |
| | uutgaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 391 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 391 | |
| [0079] | uuugaauuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 392 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 392 | |
| | uuugaatuaa uguccauggg u | 21 |
| | <210> 393 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 11 | |
| | <223> n = 肌苷 (次黄嘌呤) | |
| | <400> 393 | |
| | uacugaucaa nuauguugag c | 21 |
| | <210> 394 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | | |
|--------|-------|-------------------------|----|
| [0080] | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 394 | |
| | | aagucuuuaa gaccaugucc c | 21 |
| | <210> | 395 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 395 | |
| | | uauugcuuca cuauggagua g | 21 |
| | <210> | 396 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 396 | |
| | | uuugcuuugu gaucceaagu c | 21 |
| | <210> | 397 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 397 | |
| | | ucacuaugga guauaucuuc c | 21 |
| | <210> | 398 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 398 | |
| | | ucguauaguu gguuucguga c | 21 |
| | <210> | 399 | |
| | <211> | 21 | |
| | <212> | RNA | |
| | <213> | 人工序列 | |
| | <220> | | |
| | <223> | RNAi 剂反义链潜在碱基序列 | |
| | <400> | 399 | |
| | | ucuuugugau cccaaguaga c | 21 |
| | <210> | 400 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 400 | |
| | agagcaccaa gaacuacucc a | 21 |
| | <210> 401 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 401 | |
| | ggagcaccaa gaacuacucc a | 21 |
| | <210> 402 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 402 | |
| [0081] | gagcaccaag aacuacucuc u | 21 |
| | <210> 403 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 403 | |
| | guccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 404 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 404 | |
| | gcccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 405 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 405 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | uccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 406 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 406 | |
| | gccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 407 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 407 | |
| | aguguggaga aaacaaccua a | 21 |
| | <210> 408 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0082] | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 408 | |
| | gguguggaga aaacaaccua a | 21 |
| | <210> 409 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 409 | |
| | gguggagaaa acaaccuaaa a | 21 |
| | <210> 410 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 410 | |
| | cuccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 411 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0083] | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 20 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 411 | |
| | cuccauggac auuaauucan a | 21 |
| | <210> 412 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 412 | |
| | cuccauggac auuaauucna a | 21 |
| | <210> 413 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 14 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 413 | |
| | cuccauggac auunauuca a | 21 |
| | <210> 414 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 414 | |
| | cgccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 415 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 415 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | ccccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 416 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 416 | |
| | acccauggac auuaauuca a | 21 |
| | <210> 417 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 417 | |
| | cccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 418 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0084] | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 418 | |
| | accauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 419 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 14 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 419 | |
| | accauggaca uuanuucaac a | 21 |
| | <210> 420 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 4 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 420 | |
| | accnuggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 421 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 1 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 421 | |
| | nccauggaca uuaauucaac a | 21 |
| | <210> 422 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 422 | |
| [0085] | acucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 423 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 423 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 424 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 424 | |
| | uccagagcca aaaucaagau u | 21 |
| | <210> 425 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 425 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | accagagcca aaaucaagau u | 21 |
| | <210> 426 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 426 | |
| | gugauggaga auuuugguug a | 21 |
| | <210> 427 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 427 | |
| | gcgauggaga auuuugguug a | 21 |
| | <210> 428 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| [0086] | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 428 | |
| | ugauggagaa uuuugguugg a | 21 |
| | <210> 429 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 429 | |
| | uccauggaca uuaauucanc a | 21 |
| | <210> 430 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 18 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 430 | |
| | uccaugaca uuauuucnac a | 21 |
| | <210> 431 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 431 | |
| | gcucaacaua uuugaucagu u | 21 |
| | <210> 432 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 19 | |
| | <223> n = 肌苷 (次黄嘌呤) | |
| | <400> 432 | |
| [0087] | gcucaacaua uuugaucanu a | 21 |
| | <210> 433 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 433 | |
| | ccucaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 434 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 434 | |
| | gcccaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 435 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 435 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0088] | gcgcaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 436 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 436 | |
| | acccaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 437 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 437 | |
| [0088] | acgcaacaua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 438 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> DNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 438 | |
| | acccauggac auuaatucua a | 21 |
| | <210> 439 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 15 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 439 | |
| [0088] | gcucaacaua uuugnucagu a | 21 |
| | <210> 440 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 10 | |

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| [0089] | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 440 | |
| | gcucaacaun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 441 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 441 | |
| | gcucaacnua uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 442 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 8, 10 | |
| | <223> n = 2-氨基腺嘌呤 | |
| | <400> 442 | |
| | gcucaacnun uuugaucagu a | 21 |
| | <210> 443 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 443 | |
| | gggacauggu cuuaagacu u | 21 |
| | <210> 444 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 444 | |
| | cuacuccaau gugaagcaau a | 21 |
| | <210> 445 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |

| | | |
|--|-------------------------|----|
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 445 | |
| | gacuugggau cacaagcaa a | 21 |
| | <210> 446 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 446 | |
| | gguugcuauu uuagacgaug u | 21 |
| | <210> 447 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 447 | |
| | ggaagauaua cuccauagug a | 21 |
| | <210> 448 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 448 | |
| | gucacgaaac caacuauacg a | 21 |
| | <210> 449 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <400> 449 | |
| | gucuacuugg gaucacaaag a | 21 |
| | <210> 450 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> 人工序列 | |
| | <220> | |
| | <223> RNAi 剂有义链潜在碱基序列 | |
| | <220> | |
| | <221> 修饰碱基 | |
| | <222> 18 | |

[0090]

| | | |
|--------|-------------------------|----|
| | <223> n = 肌苷 (次黄嘌呤) | |
| [0091] | <400> 450 | |
| | ggaagauaua cuccauanug a | 21 |

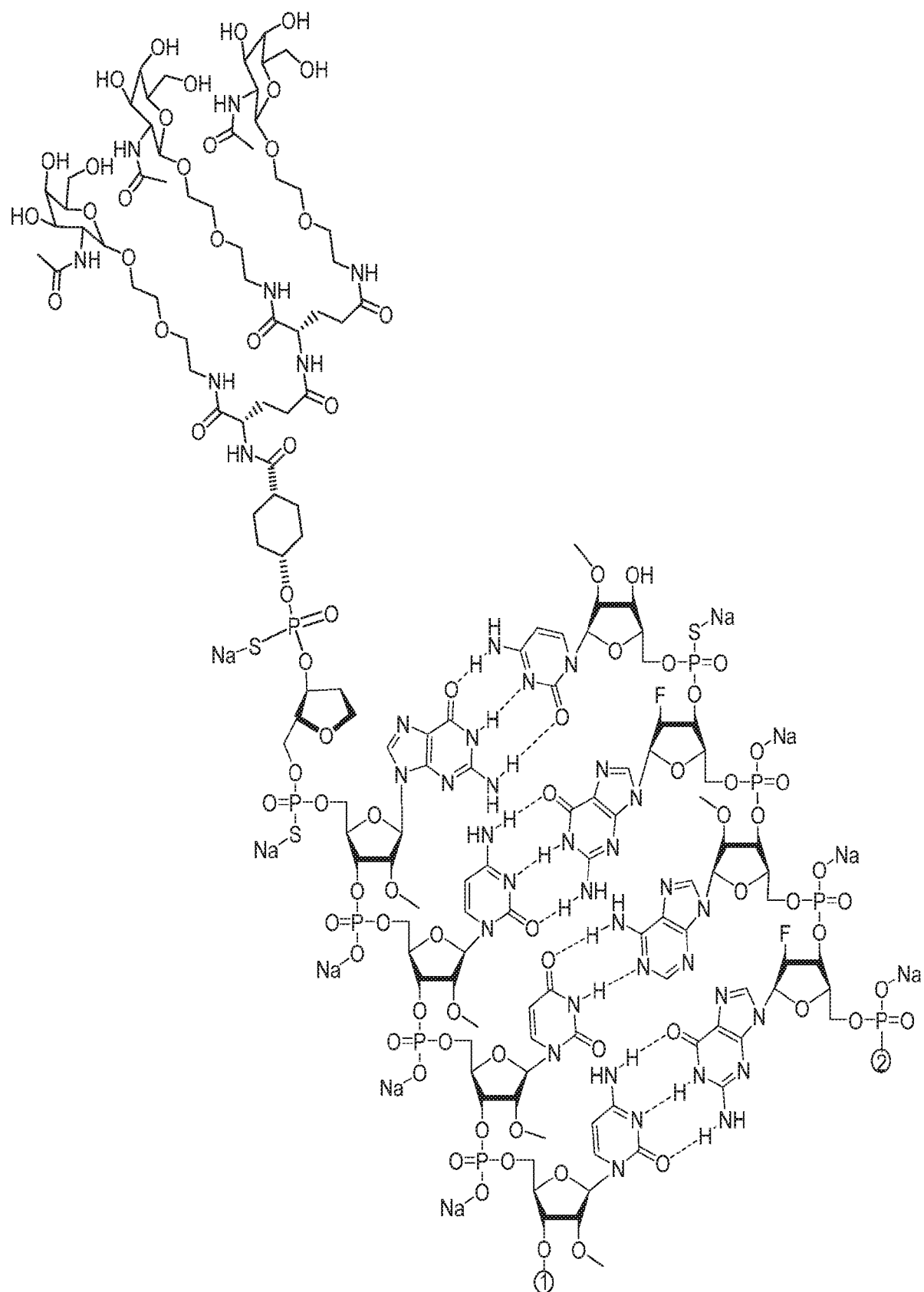


图 1A

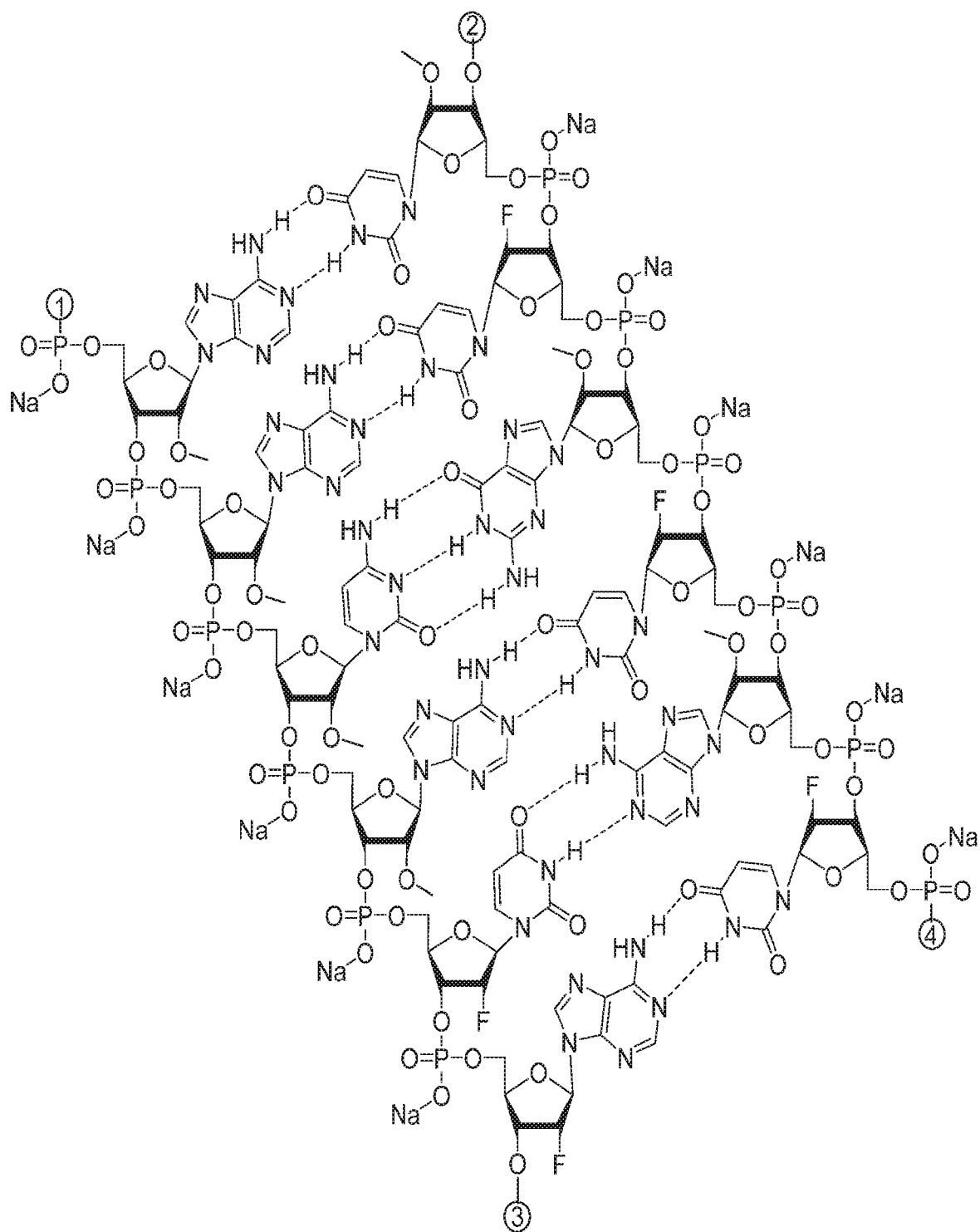


图 1B

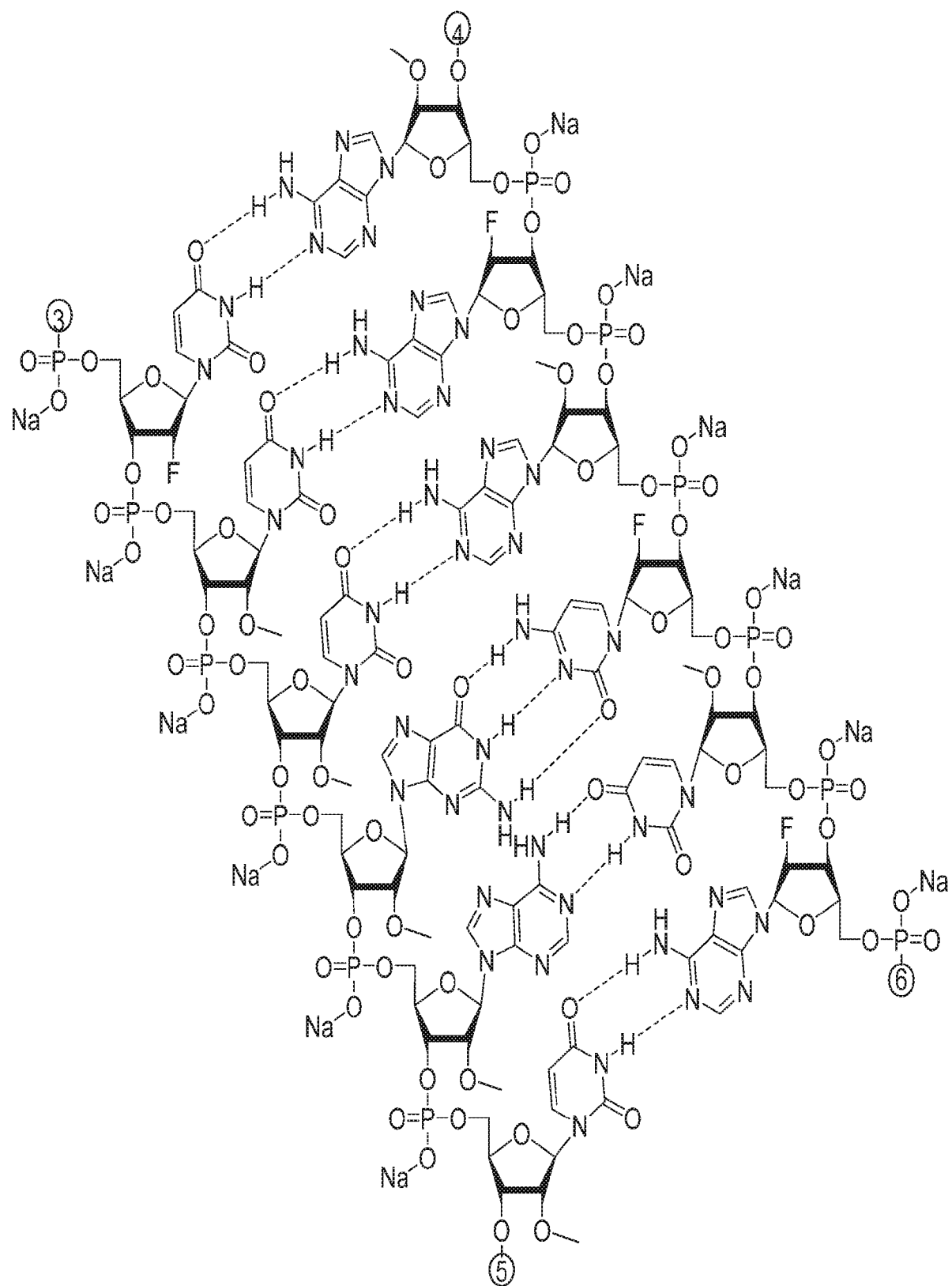


图 1C

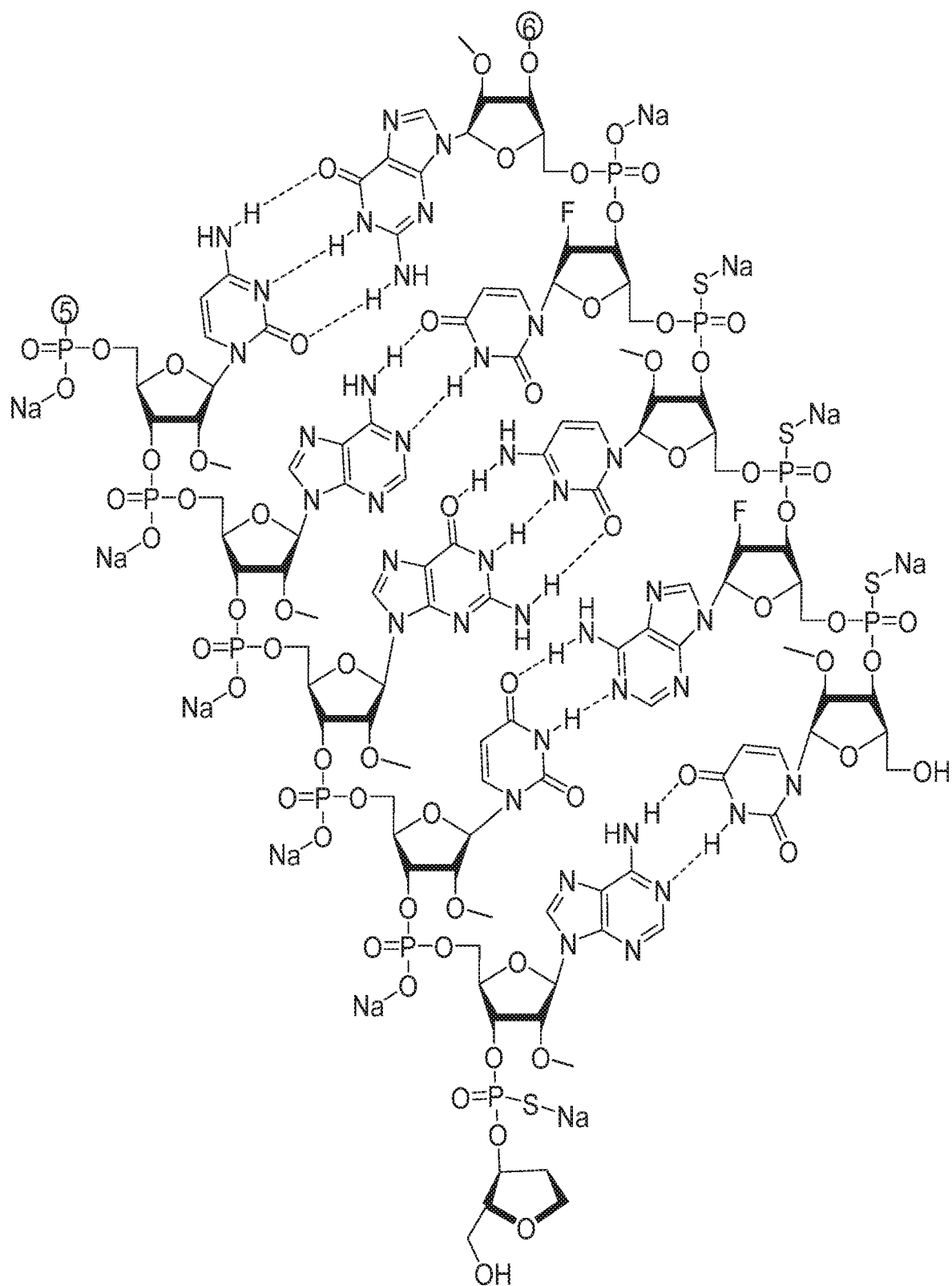


图 1D

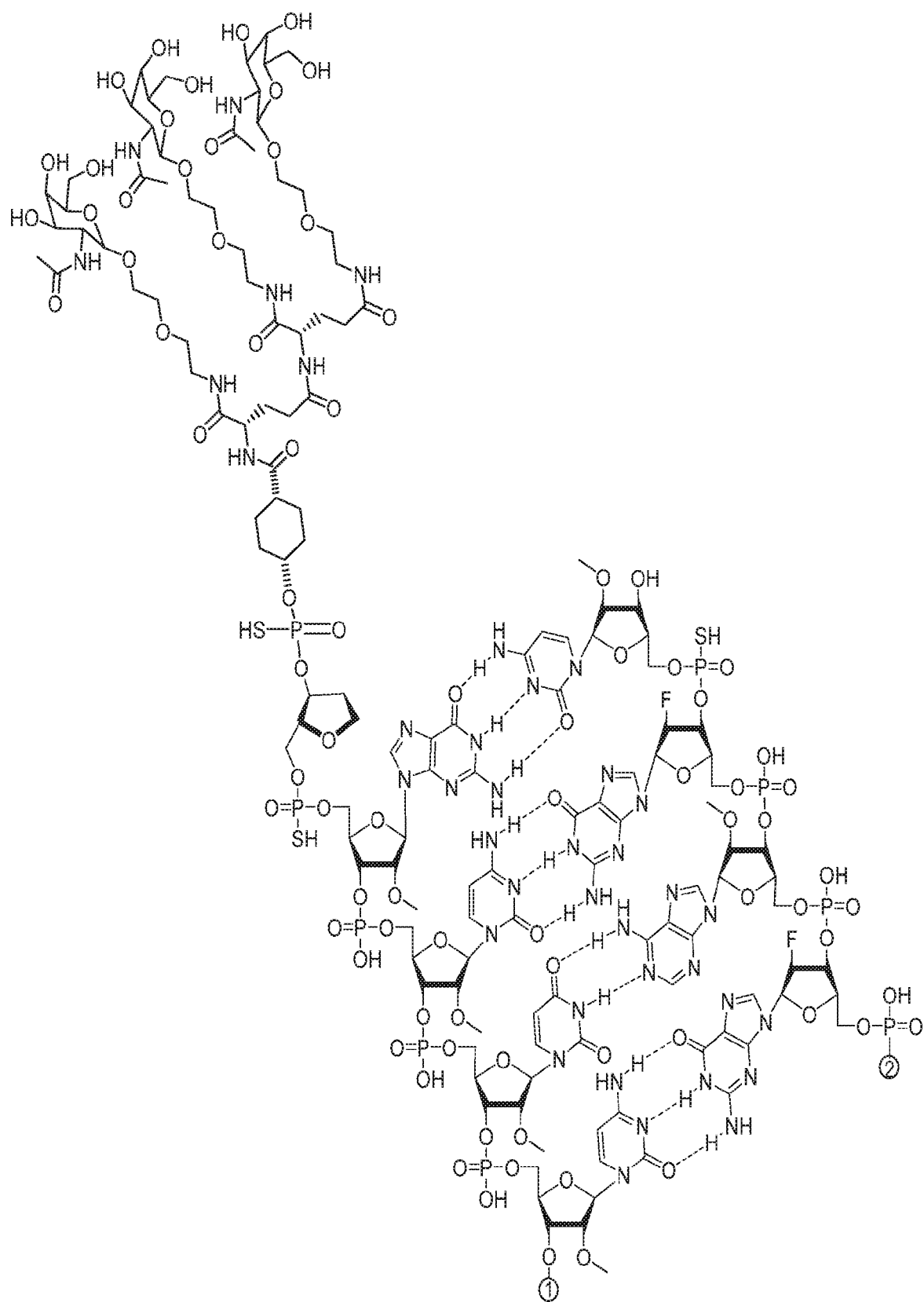


图 2A

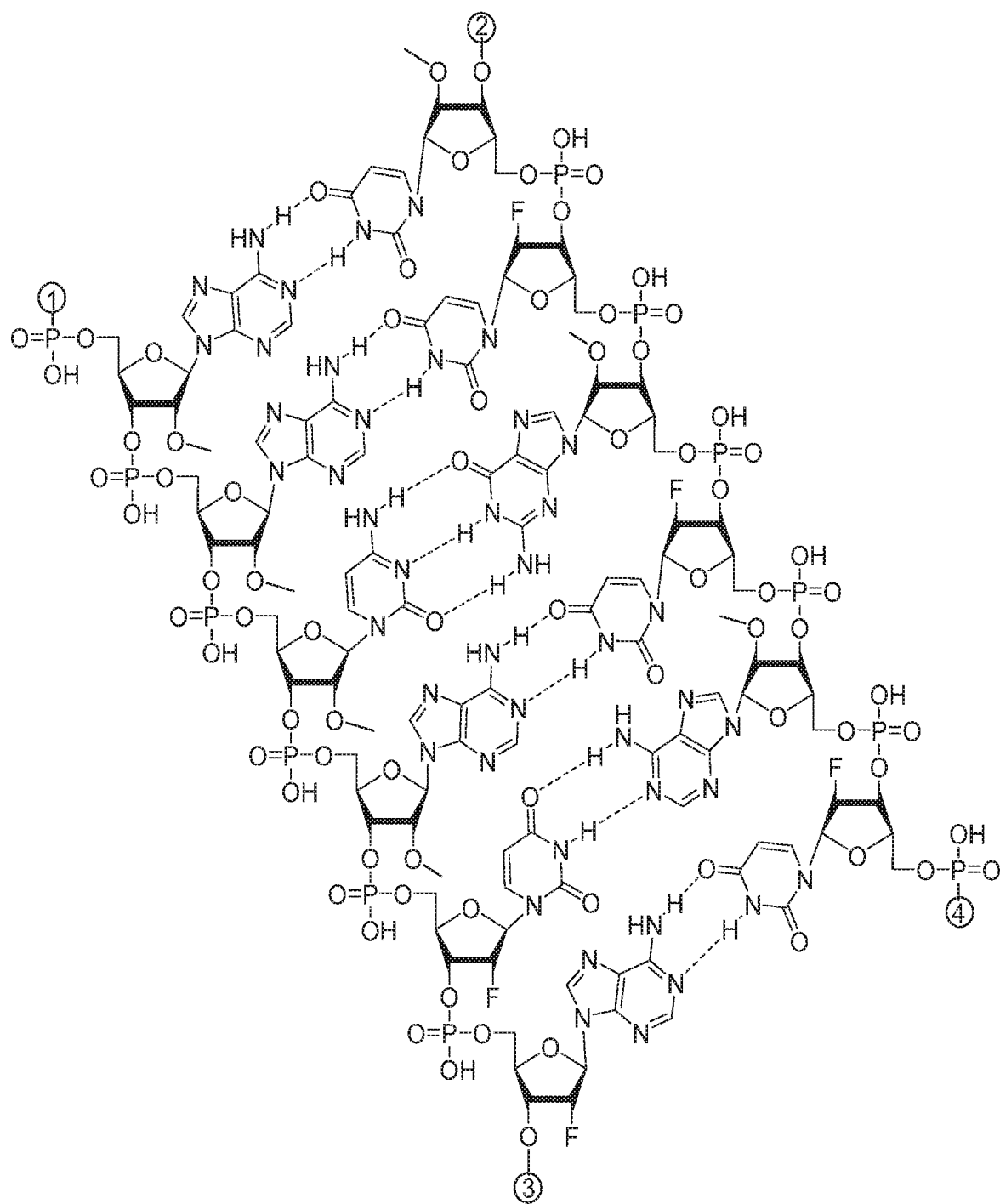


图 2B

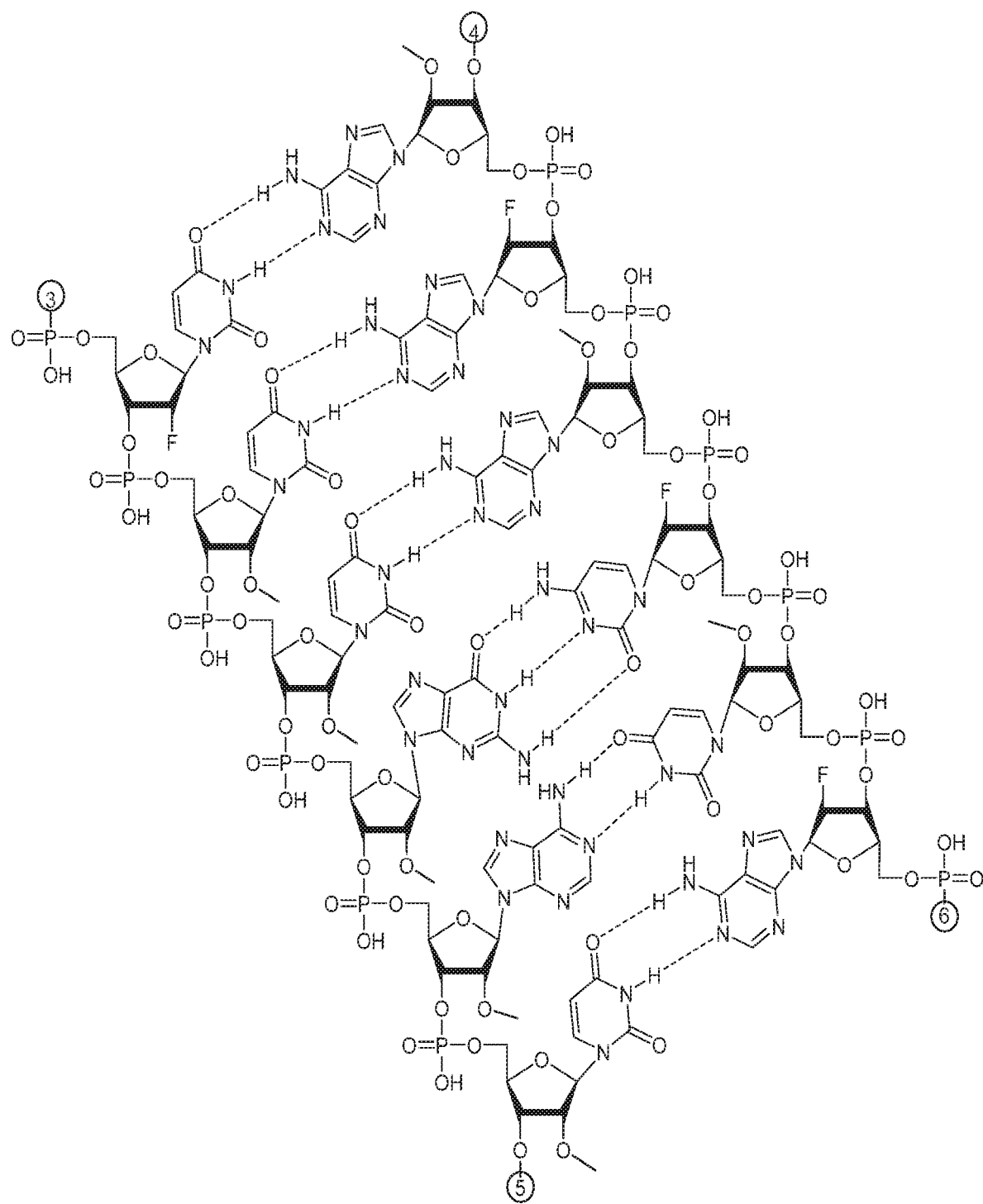


图 2C

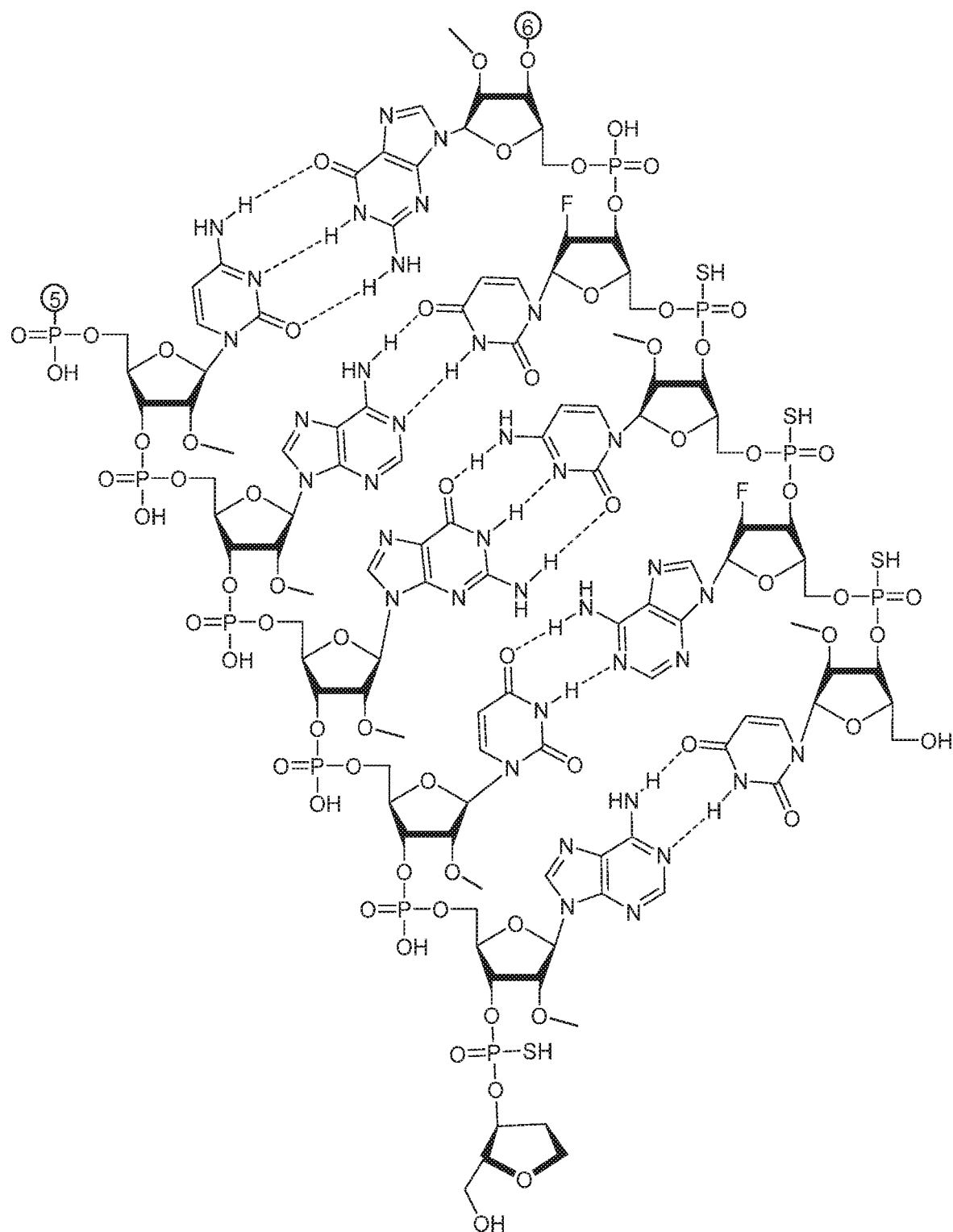


图 2D

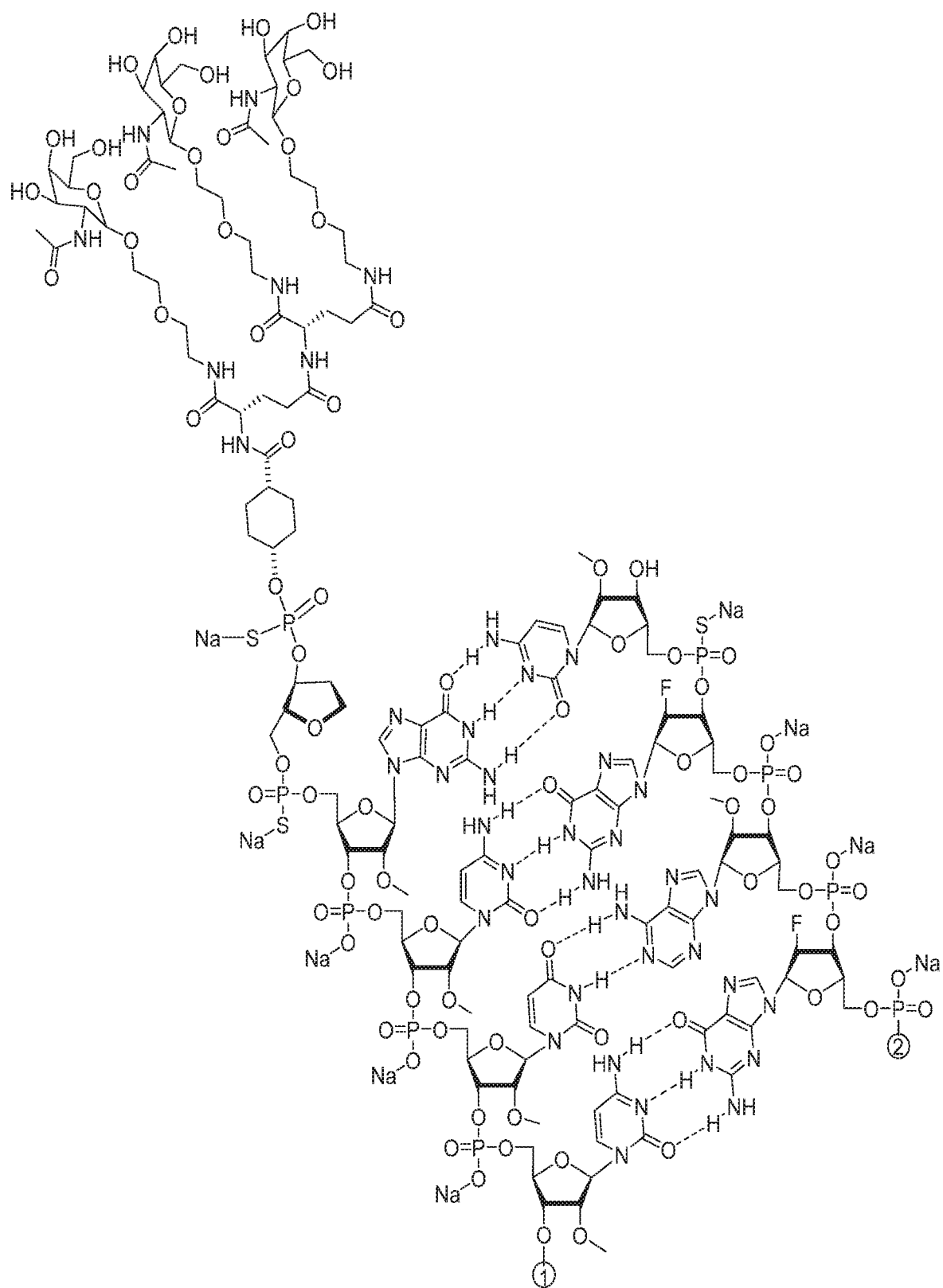


图 3A

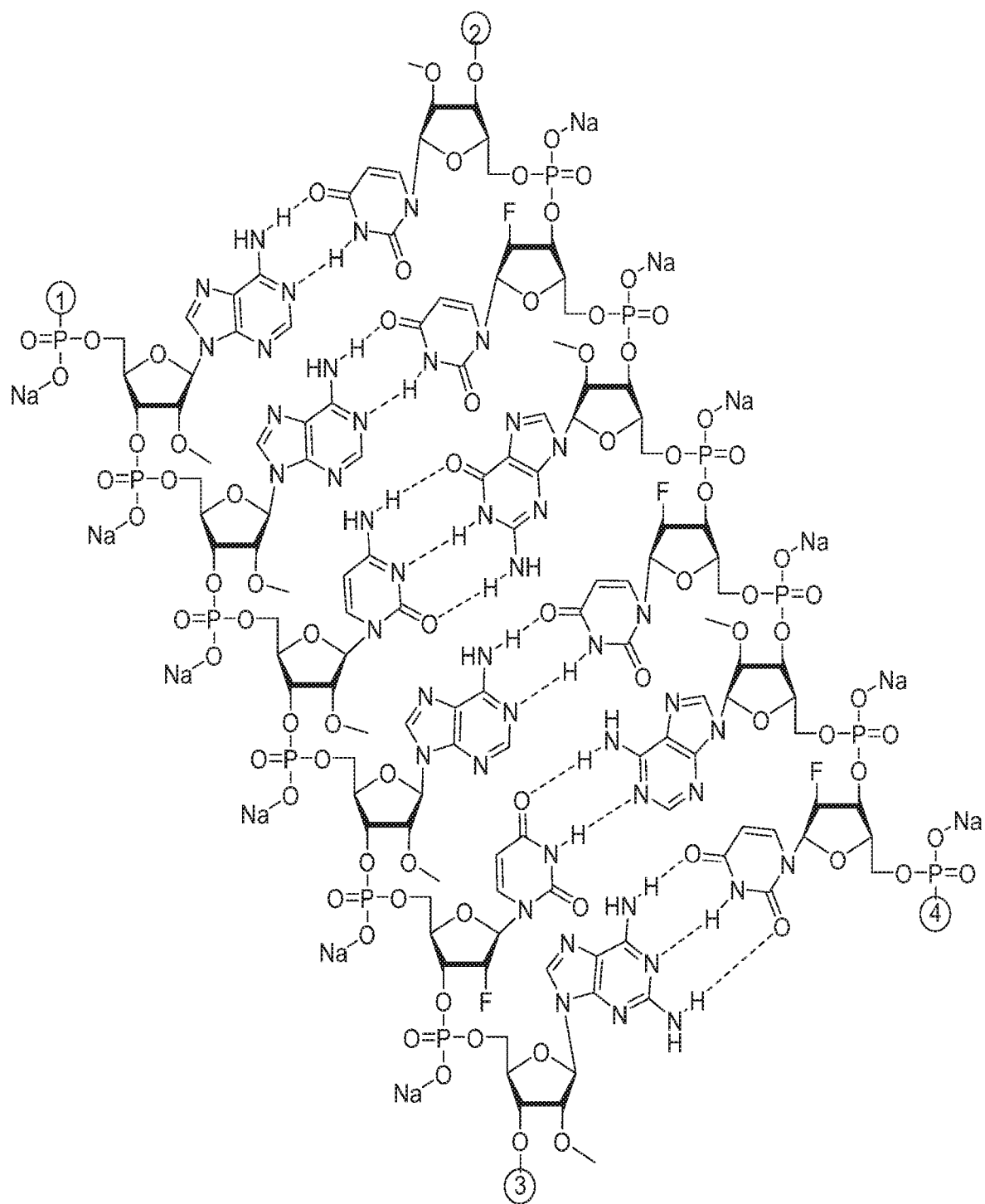


图 3B

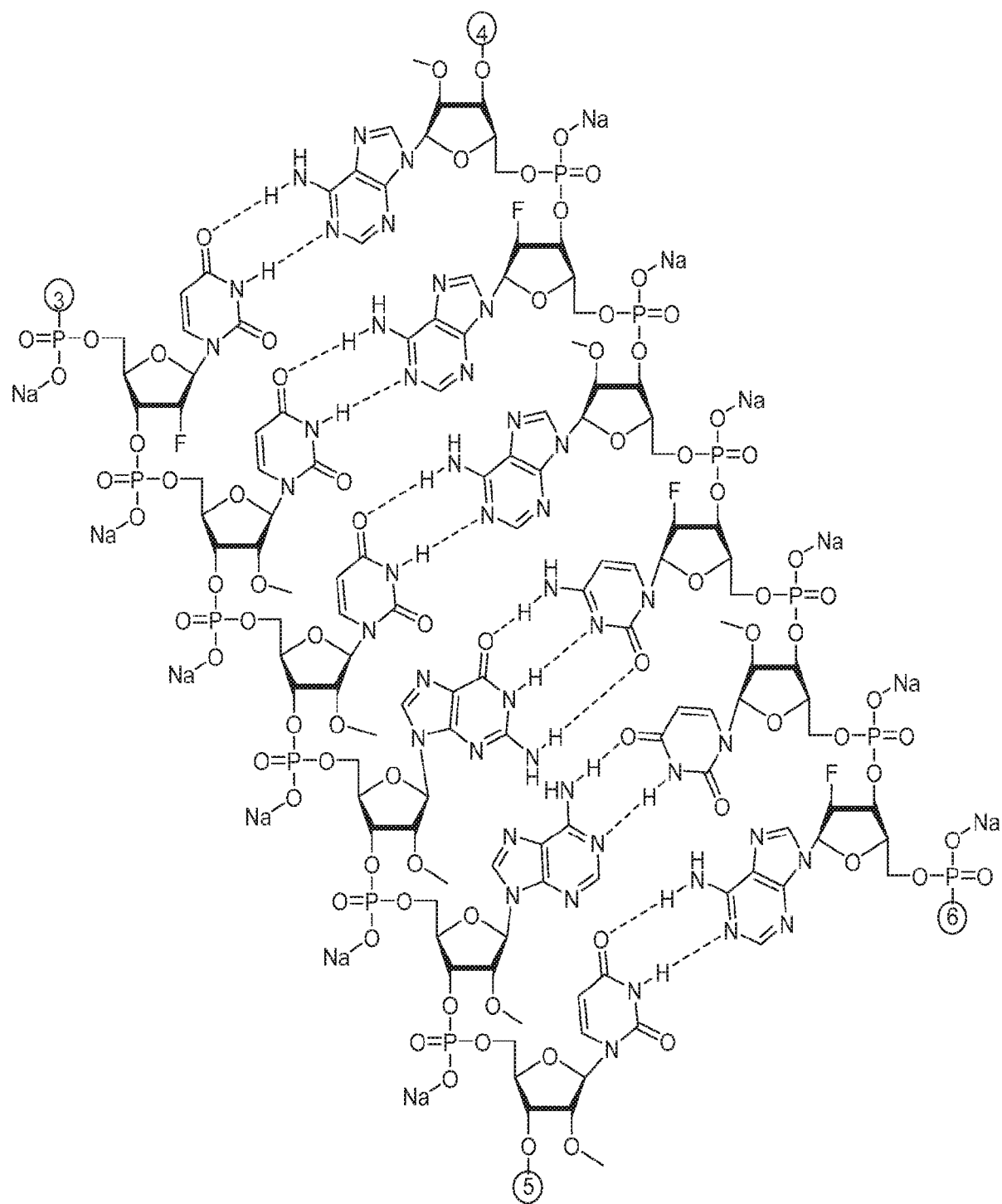


图 3C

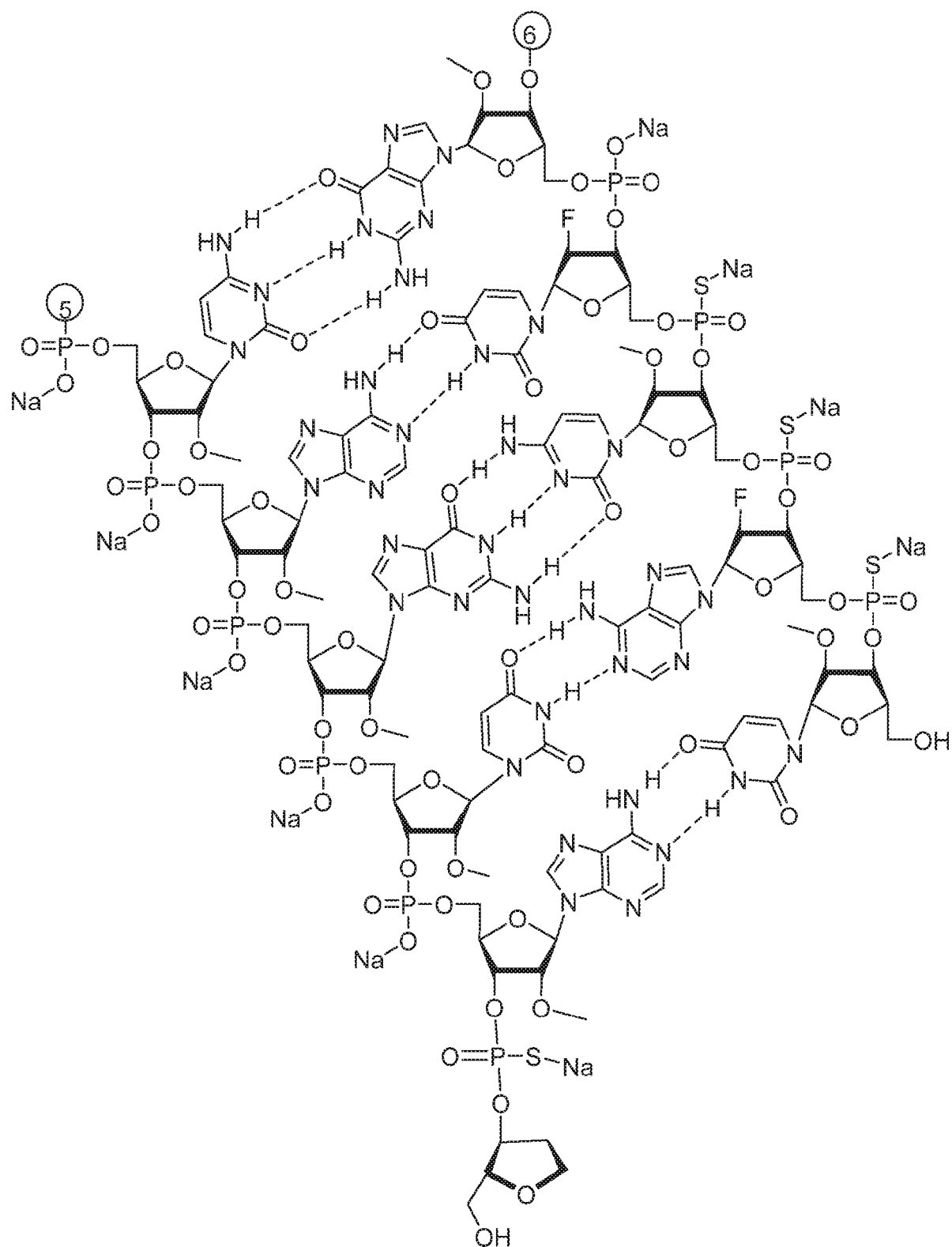


图 3D

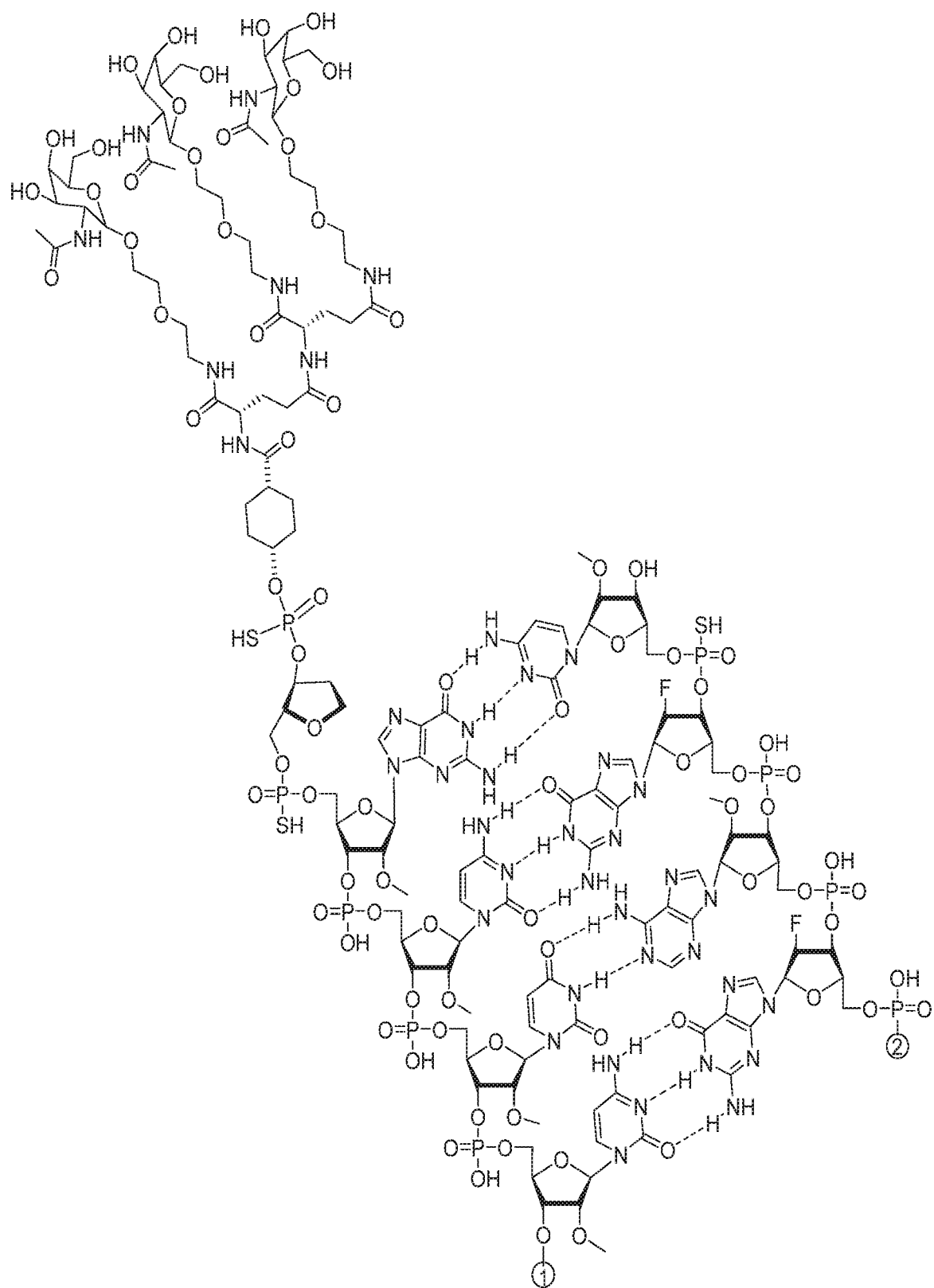


图 4A

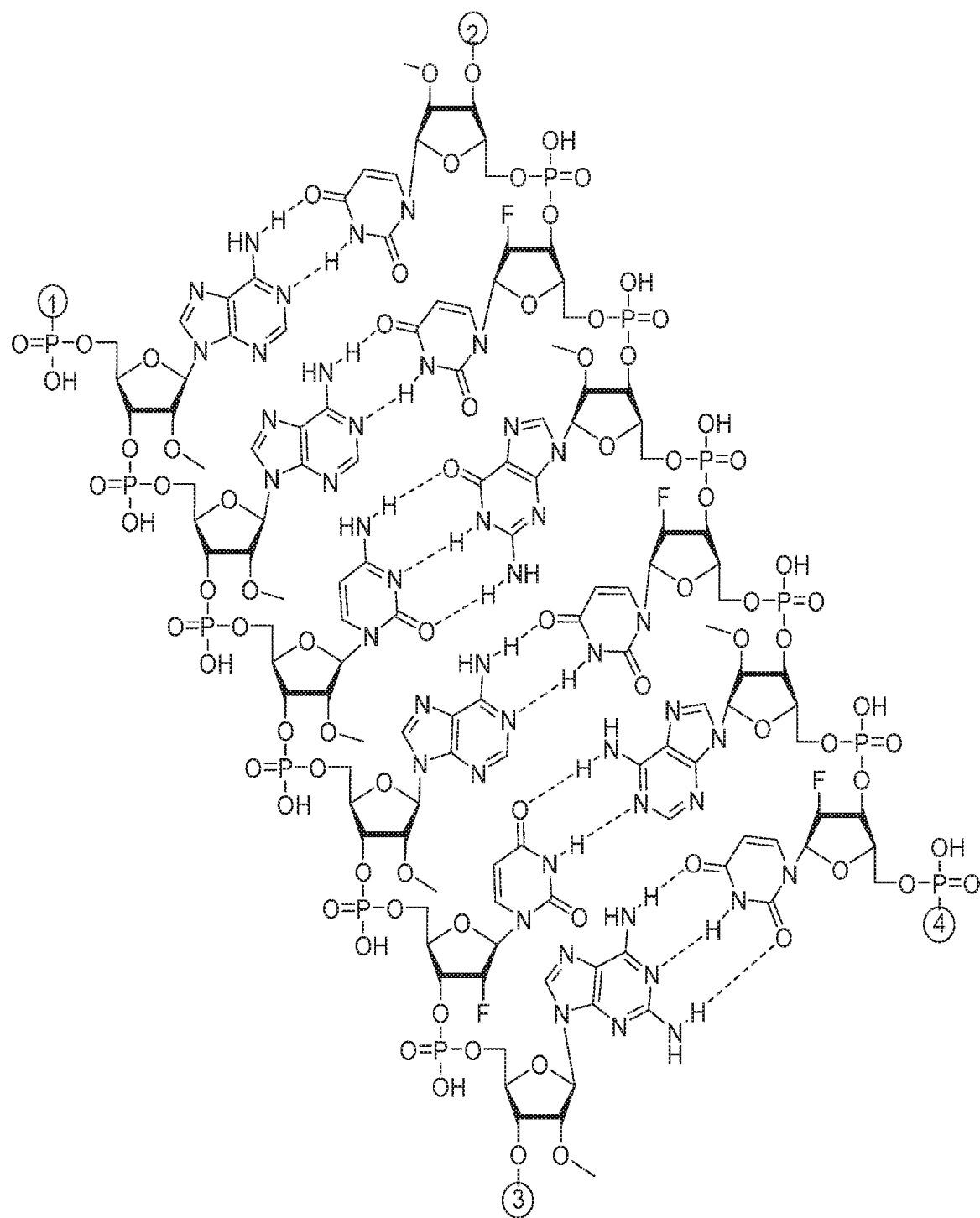


图 4B

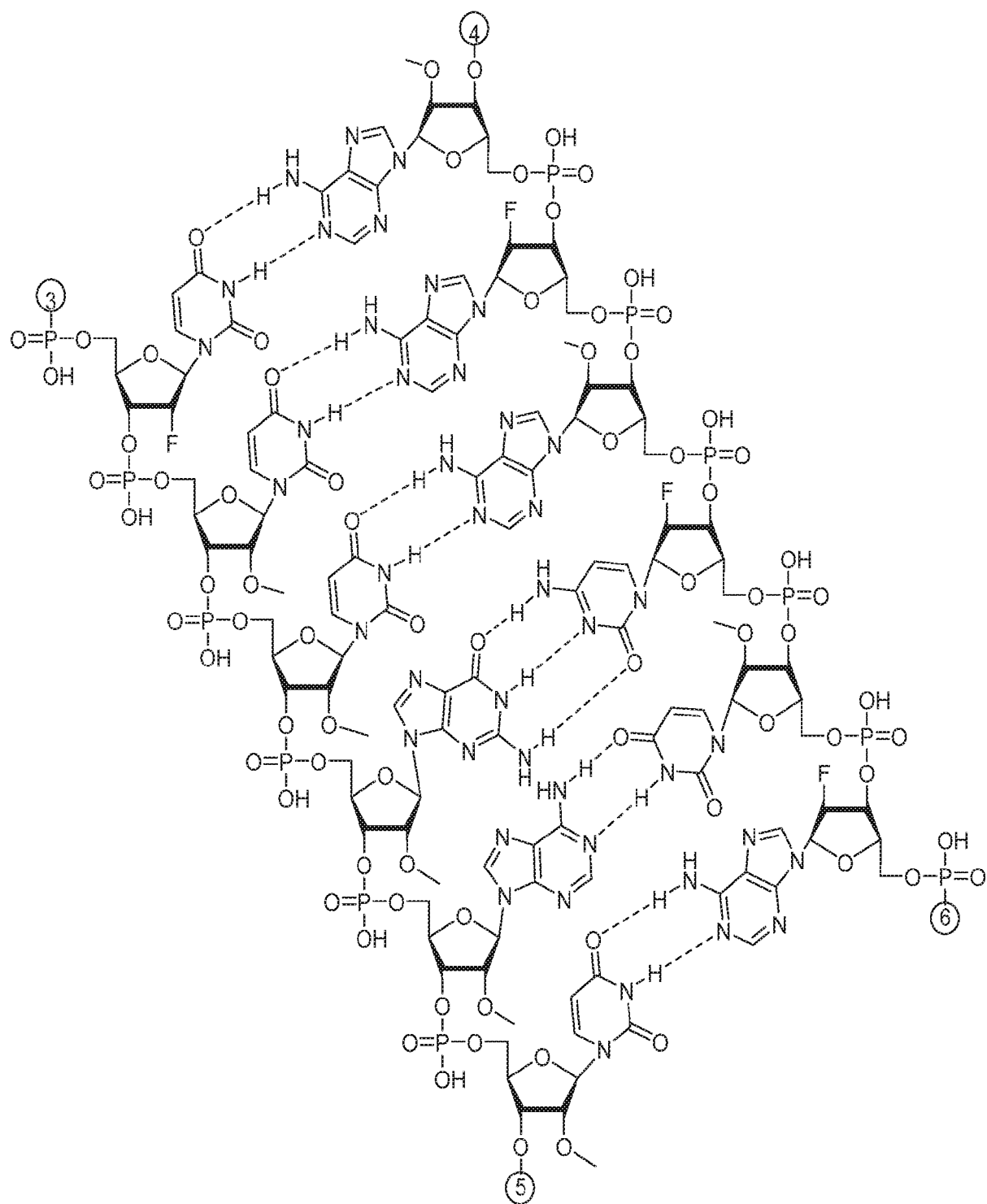


图 4C

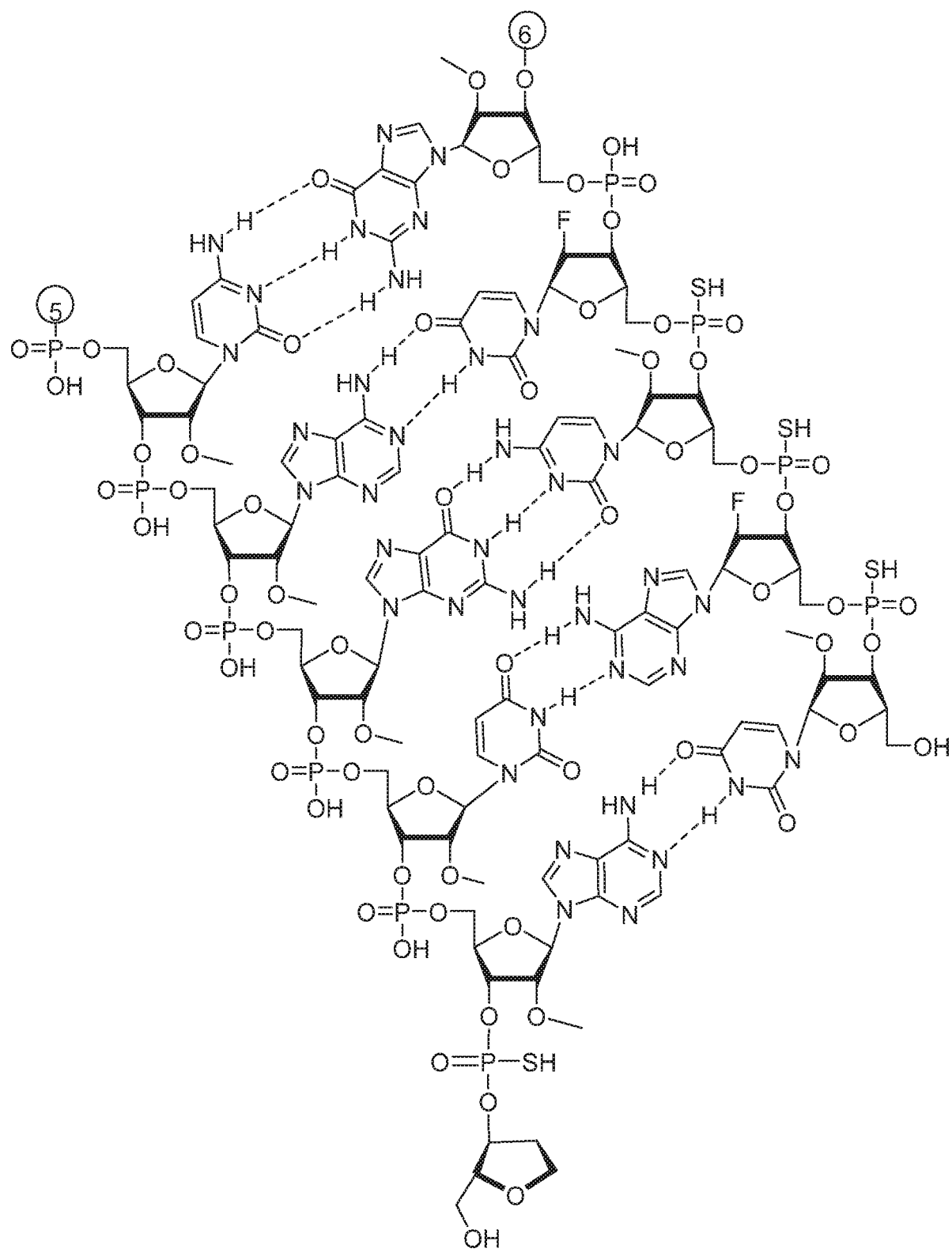


图 4D

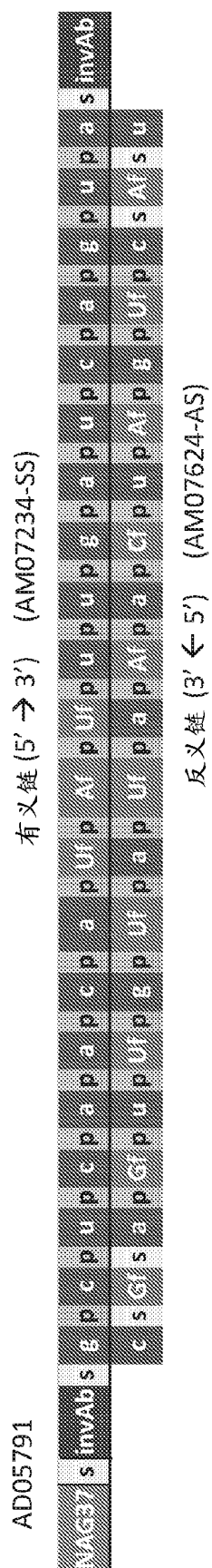


图 5C

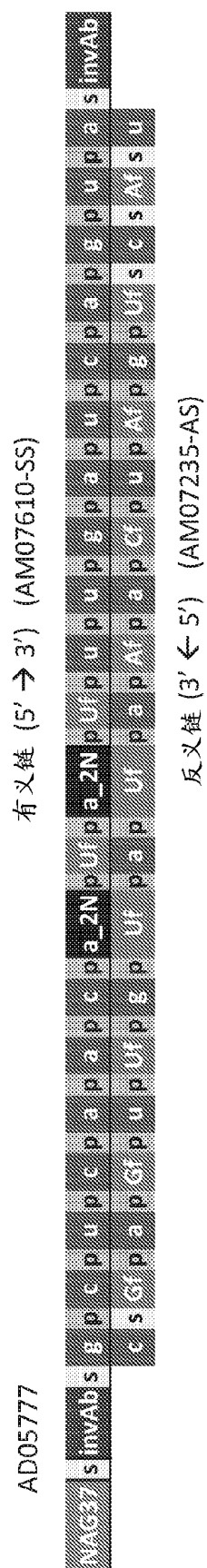


图 5D

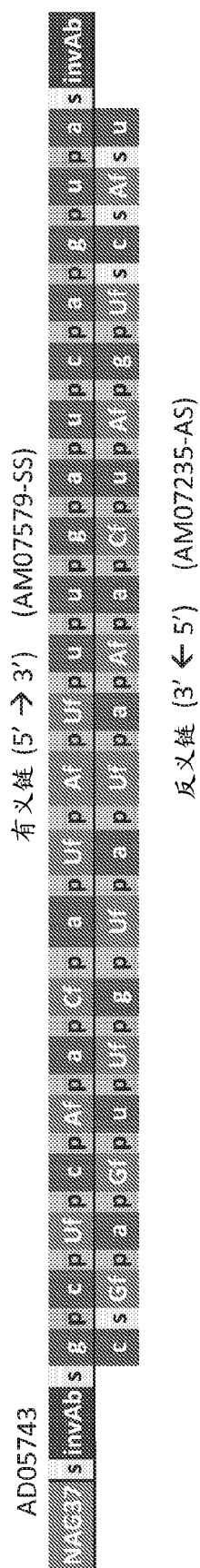


图 5E

