



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161202
(43) 공개일자 2024년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035695(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년09월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7006708
원출원일자(국제) 2018년09월10일
심사청구일자 2021년09월03일
(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/050248
(87) 국제공개번호 WO 2019/051402
국제공개일자 2019년03월14일
(30) 우선권주장
62/556,818 2017년09월11일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이
스트 콜로라도 불러버드 177
(72) 발명자
리, 첸
미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 호손 드라이브 6
추, 루이
미국 53562 위스콘신주 미들턴 스톤우드 불러바
드 9427
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

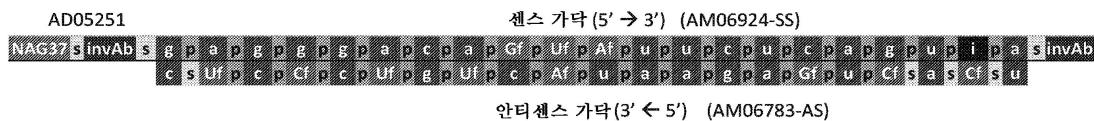
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 아포지단백질 C-III (APOC3)의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제 및 조성물

(57) 요약

본 개시내용은 아포지단백질 C-III (또한 APOC3, apoC-III, APOC-III, 및 APO C-III으로도 불림) 유전자 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 및 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 간세포를 포함한 세포로의 전달을 용이하게 하기 위해, N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 리간드를 포함한 표적화 리간드에 접합될 수 있다. 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물이 또한 기재된다. APOC3 RNAi 작용제의 생체내 전달은 APOC3 유전자 발현의 억제를 제공하고, 대상체에서 보다 낮은 트리글리세리드 및/또는 콜레스테롤 수준을 발생시킬 수 있다. APOC3 RNAi 작용제는 고트리글리세리드혈증, 심혈관 질환을 포함한 APOC3-관련 질환 및 장애, 및 다른 대사-관련 장애 및 질환의 치료 방법에 사용될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/332 (2013.01)

C12N 2310/343 (2013.01)

C12N 2310/346 (2013.01)

C12N 2310/351 (2013.01)

(72) 발명자

페이, 타오

미국 53719 위스콘신주 메디슨 에스. 로사 로드
502 애로우헤드 파마슈티컬스, 인크.

카너, 스티븐

미국 94710 캘리포니아주 버클리 세븐쓰 스트리트
2929 스위트 105 카리부 바이오사이언시스, 인크.

웅, 소

미국 53719 위스콘신주 메디슨 에스. 로사 로드
502 애로우헤드 파마슈티컬스, 인크.

(30) 우선권주장

62/643,927 2018년03월16일 미국(US)

62/720,434 2018년08월21일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 8월 21일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/720,434, 2018년 3월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/643,927, 및 2017년 9월 11일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/556,818을 우선권 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. ASCII 카피는 30655_SeqList로 명명되고, 195 kb 크기이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 개시내용은 아포지단백질 C-III 유전자 발현의 억제를 위한 RNA 간섭 (RNAi) 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 아포지단백질 C-III RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 인간 아포지단백질 C-III 유전자에 의해 코딩된 아포지단백질 C-III (또한 APOC3, apoC-III, APOC-III, 및 APO C-III으로도 불림)은 최근 고트리글리세리드혈증과 연관된 질환의 치료를 위한 유망한 표적으로 대두되었다. 상승된 혈청 트리글리세리드 (TG) 수준은 심혈관 질환에 대한 독립적인 위험 인자로서, 그리고 아테롬성동맥경화증 발생의 기여 인자로서 확인되었다. 중증 고트리글리세리드혈증 (종종 > 1000 mg/dL)을 갖는 개체는 또한 재발성 췌장염의 위험이 있다. 트리글리세리드는 주로 TG-풍부 지단백질로서 공지된 초저밀도 지단백질 (VLDL) 및 키로마이크론 입자의 주요 성분으로서 혈액 내에서 수송된다. 지단백질은 소수성 트리아실글리세롤 및 콜레스테릴 에스테르 코어, 및 인지질, 콜레스테롤, 및 아포지단백질의 친수성 외부 층으로 구성된다. APOC3은 이들 아포단백질 중 하나이다.

[0008] APOC3은 주로 간에서 합성되고, 혈장으로부터 TG-풍부 지단백질의 생산, 대사, 및 클리어런스에서 중요한 역할을 한다. 고트리글리세리드혈증 발생의 기여 인자인 것으로 상정되는, APOC3 유전자의 프로모터 영역에서 여러 기능-획득 다형성이 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Wang, Y., et al., Association of Apolipoprotein C3 Genetic Polymorphisms with the Risk of Ischemic Stroke in the Northern Chinese Han Population, 11 PLoS One e0163910 (2016); Li, Y., et al., Apolipoprotein C3 gene variants and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis 9 Meta Gene 104-109 (2016)] 참조). 간에서의 증가된 APOC3 합성은 TG-풍부 VLDL의 분비를 촉진한다. 또한, APOC3의 지나친-풍부화는 지단백질 리파제 및 간 리파제의 활성을 억제하여, TG-풍부 지단백질의 이화작용을 지연시킴으로써 혈청 TG 수준을 추가로 증가시킨다. 또한, 상승된 APOC3은 또한 TG-풍부 지단백질 및 그의 잔여 입자의 간 수용체에 대한 결합을 방해함으로써 그의 간 클리어런스를 지연시킨다. 여러 대형 유전 분석 연구는 APOC3의 기능-상실 돌연변이를 갖는 개체가 낮은 트리글리세리드 수준 및 감소된 심혈관 질환 발생률을 나타낸다고 보고하였다 (예를 들어, 문헌 [Bernelot Moens, S. J., et al., Inhibition of ApoCIII: the next PCSK9? 25 Curr Opin Lipidol 418-422 (2014); Saleheen, D., et al., Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity, 544 Nature 235-239 (2017)] 참조).

[0009] 현재, 고트리글리세리드혈증은 종종 중증도의 경우에 피브레이트로 치료되거나 스타틴과 조합되어 치료되지만; 대부분의 경우에 혈청 TG의 감소는 크지 않다. 추가적으로, 이용가능한 치료는 종종 매우 중증의 고트리글리세

리드혈증의 단일유전자 원인을 갖는 환자 (예컨대 가족성 킬로마이크론혈증 증후군을 갖는 환자)에서 비효과적인데, 이는 질환-유발 돌연변이가 기능장애 지단백질 리파제를 초래하고, 기능성 지단백질 리파제는 표준 요법에 대한 최적 반응을 위해 필요하기 때문이다. APOC3이 소정의 역할을 할 수 있는 질환, 예컨대 고트리글리세리드혈증 유도된 췌장염, 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 가족성 킬로마이크론혈증 증후군, 가족성 부분 지방이영양증, 비만, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 및 다른 대사-관련 장애 및 질환의 치료를 위해 실질적인 TG 저하 효과를 제공할 수 있는 효과적인 치료제에 대한 필요가 존재한다. 특정의 다른 APOC3-특이적 RNA 간섭 (RNAi) 작용제가, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2016/011123 A1 (Weiler et al.)에서, APOC3 유전자의 발현을 억제하는 것으로 제시되었다. 그러나, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 이전에 개시되거나 공지되지 않았고, 이는 APOC3 유전자의 발현의 매우 강력하고 효율적인 억제를 제공한다.

발명의 내용

- [0010] APOC3 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 억제할 수 있는 신규 APOC3 RNA 간섭 (RNAi) 작용제 (또한 본원에서 RNAi 작용제, RNAi 촉발제, 또는 촉발제로도 명명됨)에 대한 필요가 존재한다. 추가로, 특히 상승된 트리글리세리드 (TG) 수준과 연관된 질환의 치료를 위한 신규 APOC3-특이적 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 대한 필요가 존재한다.
- [0011] 일반적으로, 본 개시내용은 APOC3 유전자-특이적 RNAi 작용제, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제 및 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 사용하여 시험관내 및/또는 생체내에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법을 특색으로 한다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 감소시키거나 억제할 수 있고, 그에 의해 대상체, 예를 들어, 인간 또는 동물 대상체에서 TG 수준 및/또는 콜레스테롤 수준을 감소시킬 수 있다.
- [0012] 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 비만, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 유도된 췌장염, 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 가족성 킬로마이크론혈증 증후군, 가족성 부분 지방이영양증, 및 다른 대사-관련 장애 및 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준과 연관된 증상 및 질환의 치유적 치료 (예방적 및 방지적 치료 포함)를 위한 방법에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 대상체에서 APOC3 유전자 발현을 선택적으로 감소시킬 수 있고, 이는 특히 TG 수준 및/또는 콜레스테롤 수준의 감소로 이어질 수 있다. 본원에 개시된 방법은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 피하 주사 또는 정맥내 투여를 사용하여 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 대상체에게 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0013] 한 측면에서, 개시내용은 인간 APOC3 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제를 특색으로 하며, 여기서 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 또한 APOC3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제를 포함하거나 그로 이루어진 조성물이 본원에 기재되며, 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하거나 그로 이루어지고, 조성물은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 개시된 APOC3 RNAi 작용제 중 1종 이상을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 APOC3 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 감소시킬 수 있다. 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물은 상승된 TG 수준, 상승된 콜레스테롤, 및/또는 증진된 APOC3 발현과 연관된 증상 및 질환의 치료 (예방적 치료 또는 억제 포함)를 위해 대상체, 예컨대 인간 또는 동물 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0014] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥 (또한 패신저 가닥으로도 지칭됨), 및 안티센스 가닥 (또한 가이드 가닥으로도 지칭됨)을 포함한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 서로 부분적으로, 실질적으로, 또는 완전히 상보적일 수 있다. 본원에 기재된 RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥의 길이는 각각 16 내지 30개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 17 내지 26개 뉴클레오타이드 길이이다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이 또는 상이한 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 26개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 24개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥은 독립적으로 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 뉴클레오타이드 길이이다. 본원에 기재된 RNAi 작용제는, APOC3을 발현하는 세포로의 전달 시, 생체내 또는 시험관내에서 1종 이상의 APOC3 유전자의 발현을 억제한다.
- [0015] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 APOC3 mRNA의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치 서열

(또한 본원에서 "코어 스트레치" 또는 "코어 서열"로도 지칭됨)에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 적어도 16개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 mRNA의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 센스 가닥 코어 스트레치는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, APOC3 mRNA의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 센스 가닥 코어 스트레치는 19개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 17개 뉴클레오타이드 길이이다.

[0016] APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 APOC3 mRNA의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치 및 상응하는 센스 가닥의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치에 대해 적어도 85% 상보성을 갖는 적어도 16개의 인접 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 mRNA 또는 상응하는 센스 가닥의 서열에 대해 적어도 85% 상보성을 갖는 안티센스 가닥 코어 스트레치는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 안티센스 가닥 코어 스트레치는 19개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 안티센스 가닥 코어 스트레치는 17개 뉴클레오타이드 길이이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 표 1에 개시된 서열 중 임의의 것의 서열을 갖는 APOC3 유전자의 부분을 표적화한다.

[0018] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제에 포함될 수 있는 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예가 표 3, 4, 및 5에 제공된다. APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스의 예가 표 3 및 6에 제공된다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 이루어질 수 있거나 그에 포함될 수 있는 19-뉴클레오타이드 코어 스트레치 서열의 예가 표 2에 제공된다.

[0019] 또 다른 측면에서, 개시내용은 APOC3 RNAi 작용제를 대상체, 예컨대 포유동물 내의 간 세포로 생체내 전달하는 방법을 특색으로 한다. 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 또한 본원에 기재된다. 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제가 관련 분야에 공지되어 있는 임의의 올리고뉴클레오타이드 전달 기술을 사용하여 표적 세포 또는 조직으로 전달될 수 있다. 핵산 전달 방법은 리포솜 내 캡슐화에 의한 것, 이온영동에 의한 것, 또는 다른 비히클, 예컨대 히드로겔, 시클로텍스트린, 생분해성 나노캡슐 및 생체접착성 마이크로구체, 단백질성 벡터, 또는 다이 나믹 폴리컨쥬게이트(Dynamic Polyconjugates)TM (DPC) 내로의 혼입에 의한 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어 WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169, 및 WO 2012/083185 참조, 이들 각각은 본원에 참조로 포함됨).

[0020] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표적화 기, 예컨대 아시알로당단백질 수용체 리간드에 RNAi 작용제를 공유 연결 또는 접합시킴으로써 표적 세포 또는 조직으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체 리간드는 갈락토스 또는 갈락토스 유도체 클러스터를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 갈락토스 유도체 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드에 연결된다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민 삼량체 또는 N-아세틸-갈락토사민 사량체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민 삼량체 또는 N-아세틸-갈락토사민 사량체이다. 일부 실시양태에서, N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제는 간 세포 및 간세포에 의해, 특히 수용체-매개 세포내이입을 통해 또는 다른 수단에 의해 선택적으로 내재화된다. RNAi 작용제를 전달하는데 유용한 예시적인 표적화 기는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018/044350 및 WO 2017/156012에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0021] 표적화 기는 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 센스 가닥의 5' 단부에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드에 내부에서 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다.

[0022] 표적화 기는, 링커와 함께 또는 링커 없이, 표 2, 3, 4 및 5에 개시된 센스 및/또는 안티센스 가닥 중 임의의 것의 5' 또는 3' 단부에 연결될 수 있다. 링커는, 표적화 기와 함께 또는 표적화 기 없이, 표 2, 3, 4 및 5에 개시된 센스 및/또는 안티센스 가닥 중 임의의 것의 5' 또는 3' 단부에 부착될 수 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, 표 6에 개시된 듀플렉스 서열을 갖는 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0024] 추가 측면에서, 1종 이상의 추가의 (즉, 제2, 제3 등) 치료제와 임의로 조합된, 1종 이상의 기재된 APOC3 RNAi 작용제(들)를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 (즉, 제2, 제3

등) 치료제와 임의로 조합된, 1종 이상의 기재된 APOC3 RNAi 작용제(들)를 포함하는 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 중에 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 조성물은 대상체, 예컨대 포유동물에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 포유동물은 인간이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 상이한 뉴클레오타이드 서열을 갖는 적어도 2종의 APOC3 RNAi 작용제의 조합물 또는 각테일을 포함한다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 APOC3 RNAi 작용제는 각각 개별적으로 및 독립적으로 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 APOC3 RNAi 작용제는 각각 아시알로당단백질 수용체를 표적화하는 1개 이상의 모이어티를 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 APOC3 RNAi 작용제는 각각 1개 이상의 갈락토스 유도체를 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 APOC3 RNAi 작용제는 각각 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다.

[0026] 또 다른 측면에서, 개시내용은 APOC3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 APOC3 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 APOC3 유전자 발현을 억제하는 방법을 특색으로 하며, 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포, 특히 간세포로 생체내 전달하기 위한, 표적화 기에 접합된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 기재된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드이다.

[0027] 일부 실시양태에서, APOC3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 APOC3 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 것을 포함하는, APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 5의 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다.

[0028] 추가 측면에서, 개시내용은 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 APOC3 RNAi 작용제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 또는 예방적 치료 포함) 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥을 갖는 APOC3 RNAi 작용제를 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 또는 예방적 치료 포함) 방법이 본원에 기재된다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다.

[0029] 또한, APOC3 RNAi 작용제 및/또는 APOC3 RNAi 작용제-함유 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 적어도 부분적으로 APOC3 유전자 발현에 의해 매개되는 병리학적 상태 (예컨대 상태 또는 질환)를 갖거나 또는 병리학적 상태가 발생할 위험이 있는 인간 대상체를 치료하는 방법이 기재된다. APOC3 RNAi 작용제 및/또는 APOC3 RNAi 작용제-함유 조성물로 대상체를 치료하는 방법은 임의로 1종 이상의 추가의 (즉, 제2, 제3 등) 치료제 또는 치료를 투여하는 1개 이상의 단계와 조합될 수 있다. APOC3 RNAi 작용제 및 추가의 치료제는 단일 조성물로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 개별적으로 투여될 수 있다. 추가의 치료제는 또 다른 APOC3 RNAi 작용제 (예를 들어, APOC3 유전자 내의 상이한 서열을 표적화하는 APOC3 RNAi 작용제)일 수 있다. 추가의 치료제는 또한 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 및/또는 압타머일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 스타틴, 예컨대 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 또는 심바스타틴이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제(들)는 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되며, 여기서 1종 이상의 추가의 치료제는 RNAi 작용제와 개별 투여 형태로 개별적으로 투여된다 (예를 들어, APOC3 RNAi 작용제는 피하 주사에 의해 투여되는 한편, 치료 투여 요법의 방법에 수반되는 추가의 치료제는 경구로 투여됨). 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제(들)는 피하 주사를 통해 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 1종 이상의 임의의 추가의 치료제는 경구로 투여되며, 이는 함께, 상승된 TG 및/또는 콜레스테롤 수준과 연관된 질환 및 상태에 대한 치료 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제(들)는 피하 주사를 통해 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 1종 이상의 임의의 추가의 치료제는 개별 피하 주사를 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 및 1종 이상의 추가의 치료제는 단일 투여 형태 (예를 들어, 피하 주사를 위해 단일 조성물로 제제화된 "각테일")로 조합된다. APOC3 RNAi 작용제는, 1종 이상의 추가의 치료

제와 함께 또는 1종 이상의 추가의 치료제 없이, 1종 이상의 부형제와 조합되어 제약 조성물을 형성할 수 있다.

- [0031] 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진 센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 5의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥, 및 표 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 표 5의 서열 중 임의의 것의 핵염기 서열을 포함하는 센스 가닥, 및 표 4의 서열 중 임의의 것의 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 또는 대상체에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 다른 실시양태에서, 표 5의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 센스 가닥, 및 표 4의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포, 특히 간세포로 생체내 전달하기 위한, 표적화 기에 접합된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 기재된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드 (즉, 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 포함하는 리간드)이다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 표 6에 제시된 듀플렉스의 듀플렉스 구조를 갖는 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 표 1의 서열을 갖는 APOC3 mRNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환, 장애, 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 그를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 표 1의 서열을 갖는 APOC3 mRNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2, 3, 또는 5의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 APOC3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 세포에서 APOC3 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물이 본원에 개시되며, 방법은 표 6에 제시된 듀플렉스의 듀플렉스 구조를 갖는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 표적화 기에 접합되거나 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드이다. 일부 실시양태에서, N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재된다.
- [0039] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 (서열식별번호(SEQ ID NO): 1) 상의 특정 위치를 표적화하도

록 설계된다. 본원에 정의된 바와 같이, 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 APOC3 유전자와 염기 쌍을 형성할 때 유전자 상의 위치로부터 (3' 단부를 향해) 19개 뉴클레오티드 하류인 위치와 정렬될 경우, 안티센스 가닥 서열은 APOC3 유전자를 유전자 상의 주어진 위치에서 표적화하도록 설계된다. 예를 들어, 본원의 표 1 및 2에 예시된 바와 같이, APOC3 유전자를 위치 438에서 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열은 유전자와 염기 쌍을 형성할 때 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 APOC3 유전자의 위치 456과 정렬되는 것을 필요로 한다.

[0040] 본원에 제공된 바와 같이, 적어도 16개의 인접 뉴클레오티드의 코어 스트레치 서열에 걸쳐 안티센스 가닥 및 유전자의 적어도 85% 상보성 (예를 들어, 적어도 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 상보성)이 존재하는 한, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 1의 핵염기가 유전자에 대해 상보적일 것을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, APOC3 유전자의 위치 438을 표적화하도록 설계된 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 경우, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기는 유전자의 위치 456과 정렬되어야 하지만; 적어도 16개의 인접 뉴클레오티드의 코어 스트레치 서열에 걸쳐 안티센스 가닥 및 유전자의 적어도 85% 상보성 (예를 들어, 적어도 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 상보성)이 존재하는 한, 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기는 APOC3 유전자의 위치 456에 대해 상보적일 수는 있지만, 그러할 필요는 없다. 특히, 본원에 개시된 다양한 실시예에 의해 제시되는 바와 같이, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥이 유전자에 결합하는 특정 부위 (예를 들어, APOC3 RNAi 작용제가 APOC3 유전자를 위치 438, 위치 506, 위치 432, 또는 일부 다른 위치에서 표적화하도록 설계되는지 여부)는 APOC3 RNAi 작용제에 의해 달성되는 억제 수준에 중요하다.

[0041] APOC3 RNAi 작용제의 사용은 상승된 TG 및/또는 콜레스테롤 수준 및/또는 증진되거나 상승된 APOC3 발현과 연관된 질환/장애의 치유적 (예방적 포함) 치료를 위한 방법을 제공한다. 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 RNA 간섭을 매개하여 APOC3의 생산에 필요한 1종 이상의 유전자의 발현을 억제한다. APOC3 RNAi 작용제는 또한 비만, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 심혈관 질환, 관상동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 매개된 췌장염, 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 가족성 킬로마이크론혈증 증후군, 가족성 부분 지방이영양증, 및 다른 대사-관련 장애 및 질환을 포함한 다양한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 또한, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재된다.

[0042] 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 국부 또는 전신 치료를 목적으로 하는지에 따라 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 피부하 (예를 들어, 이식된 장치를 통해), 및 실질내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0043] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 본원에 개시되며, 여기서 조성물은 표적화 기에 접합되거나 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드이다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재되며, 여기서 조성물은 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드에 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 각각 본원의 표 7에 정의된 바와 같은 (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)s의 구조를 갖는 1개 이상의 표적화 기를 포함할 수 있다.

[0045] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 단부에 각각 본원의 표 7에 정의된 바와 같은 (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)s의 구조를 갖는 1개의 표적화 기를 포함한다.

[0046] 기재된 APOC3 RNAi 작용제 및/또는 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물은 상승된 TG 수준에 의해 유발되는 질환 또는 상태의 치유적 치료 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 본원에 기재된 바와 같은 APOC3 RNAi 작용제를 대상체, 예를 들어, 인간 또는 동물 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제 중 1종 이상은 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 중에서 대상체, 예컨대 포유동물에게 투여된다.

일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

- [0047] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 1종 이상의 개시된 APOC3 RNAi 작용제 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물 내로 혼입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 APOC3 RNAi 작용제 중 1종 이상 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 본원에 개시된 조성물은 제약 조성물이다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 개시된 APOC3 RNAi 작용제 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제 또는 치료를 추가로 포함할 수 있다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 키트, 용기, 팩, 분배기, 사전-충전된 시린지, 또는 바이알 내에 포장된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (서열식별번호: 3)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCUC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 3은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형 뉴클레오티드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오티드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오티드간 연결을 보여주는 도 1a 내지 1i 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (서열식별번호: 5)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (서열식별번호: 5)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (서열식별번호: 5)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 5는 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호: 4)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형 뉴클레오티드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트

트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오타이드간 연결을 보여주는 도 1a 내지 1i 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 6)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 변형 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오타이드간 연결을 보여주는 도 1a 내지 1i 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 6)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 8은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 변형 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (서열식별번호: 10)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하

는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 10은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (서열식별번호: 9)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (서열식별번호: 12)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (서열식별번호: 12)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC (서열식별번호: 12)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 12는 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (서열식별번호: 11)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (서열식별번호: 11)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (서열식별번호: 14)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (서열식별번호: 14)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (서열식별번호: 14)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 14는 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (서열식별번호: 13)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a,

c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (서열식별번호: 16)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. (I는 이노신 뉴클레오타이드를 나타냄.) 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (서열식별번호: 3) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (서열식별번호: 16) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (서열식별번호: 5)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (서열식별번호: 18)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. (I는 이노신 뉴클레오타이드를 나타냄.) 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCGU (서열식별번호: 5) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (서열식별번호: 18) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (서열식별번호: 21)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UCACUGAGAAUACUGUCCCUC (서열식별번호: 3) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (서열식별번호: 21) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0066] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (서열식별번호: 23)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA (서열식별번호: 23) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지

거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (서열식별번호: 25)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UUCUUGUCCAGCUUUUUAUUGG (서열식별번호: 8) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (서열식별번호: 25) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (서열식별번호: 27)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGGG (서열식별번호: 10) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (서열식별번호: 27) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGG (서열식별번호: 12)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (서열식별번호: 29)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') AGAAUACUGUCCCUUUUAGG (서열식별번호: 12) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (서열식별번호: 29) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (서열식별번호: 14)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (서열식별번호: 31)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UGAGAAUACUGUCCCUUUGCC (서열식별번호: 14) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (서열식별번호: 31) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfUfAfuuucucagua (서열식별번호: 15)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드

드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucagua (서열식별번호: 15)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (서열식별번호: 17)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (서열식별번호: 17)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCgagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 6)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (서열식별번호: 19)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCgagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 6)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (서열식별번호: 19)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (서열식별번호: 20)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (서열식별번호: 20)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfcCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gccaaauaAfGfCfuggacaagaa (서열식별번호: 22)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서

a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gccaaauaaAfGfCfuggacaagaa (서열식별번호: 22)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (서열식별번호: 24)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, If, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gccaaauaaAfIfCfuggacaagaa (서열식별번호: 24)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ccuuaaaaGfGfGfacagauuucu (서열식별번호: 26)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ccuuaaaaGfGfGfacagauuucu (서열식별번호: 26)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (서열식별번호: 11)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcuuaaaaGfGfGfacagauuucu (서열식별번호: 28)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (서열식별번호: 11)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcuuaaaaGfGfGfacagauuucu (서열식별번호: 28)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3')

usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (서열식별번호: 30)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (서열식별번호: 30)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 또는
 UGAGAAUACUGUCCCCUUGCC (SEQ ID NO:14);

[0081]

[0082] 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCCUUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 또는
 UGAGAAUACUGUCCCCUUGCC (SEQ ID NO:14);

[0084]

[0085] 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC (SEQ ID NO:3);
 UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU (SEQ ID NO:5);
 UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC (SEQ ID NO:8);
 AGAAUACUGUCCCCUUUAGGG (SEQ ID NO:10);
 AGAAUACUGUCCCCUUUAAGC (SEQ ID NO:12); 또는
 UGAGAAUACUGUCCCCUUUGCC (SEQ ID NO:14);

[0087]

[0088]

여기서 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함하고; 여기서 각각의 안티센스 가닥 서열은 안티센스 가닥의 위치 1-21에 위치한다.

[0089]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 쌍 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며:

UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCCGU	(SEQ	ID	NO:5)	및
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18);				
UCACUGAGAAUACUGUCCCCUC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	및
GCCAAUAAAAGCUGGACAAGAA (SEQ ID NO:23);				
UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	(SEQ	ID	NO:8)	및
GCCAAUAAAICUGGACAAGAA (SEQ ID NO:25);				
AGAAUACUGUCCCCUUUAGGG	(SEQ	ID	NO:10)	및
CCCUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:27);				
AGAAUACUGUCCCCUUUAAGC	(SEQ	ID	NO:12)	및
GCUUAAAAGGGACAGUAUUCU (SEQ ID NO:29); 또는				
UGAGAAUACUGUCCCCUUUGCC	(SEQ	ID	NO:14)	및
GGCAAAGGGACAGUAUUCUCA (SEQ ID NO:31);				

[0090]

[0091]

여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0092]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 쌍 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며:

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

[0093]

[0094]

여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0095]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

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

[0096]

[0097]

여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; 여기서 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 센스 가닥의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0098]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

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

[0099]

[0100]

여기서 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 센스 가닥의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0101]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:

usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 및
gagggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:15);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4) 및
acgggacaGfUfAfuucucaguia (SEQ ID NO:17);
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6) 및
gagggacaGfuAfuUfcucaguia (SEQ ID NO:19);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2) 및
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 및
gccauaaaAfGfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:22);
usUfscsUfuGfuCfcAfgCfuUfuAfuUfgGfsc (SEQ ID NO:7) 및
gccauaaaAfIfCfuggacaagaa (SEQ ID NO:24);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfgGfsg (SEQ ID NO:9) 및
cccuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:26);
asGfsasAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfuAfaGfsc (SEQ ID NO:11) 및
gcuuaaaaGfGfGfacaguauucu (SEQ ID NO:28); 또는
usGfsasGfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfgcsc (SEQ ID NO:13) 및
ggcaaaggGfAfCfaguauucuca (SEQ ID NO:30);

[0102]

[0103]

여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, If, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포티오에이트 연결을 나타낸다.

[0104]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3') 중 하나로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:

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

[0105]

[0106]

여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, If, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스 포로티오에이트 연결을 나타내고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전 무 염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0107]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다:

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUG (SEQ ID NO:53);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); 또는
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106)

[0108]

[0109]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UCACUGAGAAUACUGUCCC (SEQ ID NO:49);
UUCUUGUCCAGCUUUUUAUG (SEQ ID NO:53);
AGAAUACUGUCCCUUUUAA (SEQ ID NO:57);
AGAAUACUGUCCCUUUUAG (SEQ ID NO:58); 또는
UGAGAAUACUGUCCCUUUG (SEQ ID NO:106);

[0110]

[0111]

여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0112]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

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

[0113]

[0114]

여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고, 여기서 서열식별번호: 49, 서열식별번호: 53, 서열식별번호: 57, 서열식별번호: 58, 또는 서열식별번호: 106은 각각, 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 위치 1-19 (5' → 3')에 위치한다.

[0115]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 각각이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다:

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

[0116]

[0117]


일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 각각이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:

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

[0118]

- [0119] 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 각각 독립적으로 변형되거나 또는 비변형될 수 있는 연결된 뉴클레오티드의 중합체를 의미한다.
- [0121] 본원에 사용된 "RNAi 작용제" (또한 "RNAi 촉발제"로도 지칭됨)는 서열 특이적 방식으로 표적 메신저 RNA (mRNA)인 mRNA의 전사체를 분해하거나 또는 그의 번역을 억제할 수 있는 (예를 들어, 적절한 조건 하에 그를 분해하거나 또는 그의 번역을 억제하는) RNA 또는 RNA-유사 (예를 들어, 화학적으로 변형된 RNA) 올리고뉴클레오티드 분자를 함유하는 조성물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, RNAi 작용제는 RNA 간섭 메카니즘 (즉, 포유동물 세포의 RNA 간섭 경로 기구 (RNA-유도 침묵화 복합체 또는 RISC)와의 상호작용을 통해 RNA 간섭을 유도함)을 통해, 또는 임의의 대안적인 메카니즘(들) 또는 경로(들)에 의해 작동할 수 있다. RNAi 작용제가, 이러한 용어가 본원에 사용된 바와 같이, 주로 RNA 간섭 메카니즘을 통해 작동하는 것으로 여겨지지만, 개시된 RNAi 작용제는 임의의 특정 경로 또는 메카니즘에 의해 구속되거나 또는 이에 제한되지는 않는다. 본원에 개시된 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 구성되고, 짧은 (또는 소형) 간섭 RNA (siRNA), 이중 가닥 RNA (dsRNA), 마이크로 RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 및 다이버 기질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표적화되는 mRNA (즉, APOC3 mRNA)에 대해 적어도 부분적으로 상보적이다. RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오티드 및/또는 1개 이상의 비-포스포디에스테르 연결을 포함할 수 있다.
- [0122] 본원에 사용된 바와 같이, 주어진 유전자의 발현을 언급할 때의 용어 "침묵시킨다", "감소시킨다", "억제한다", "하향-조절한다" 또는 "녹다운시킨다"는 유전자가 전사되는 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체 내의 유전자로부터 전사된 RNA의 수준 또는 mRNA로부터 번역된 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질 서브유닛의 수준에 의해 측정된 바와 같은 유전자 발현이 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체가 본원에 기재된 RNAi 작용제로 처리될 때 이렇게 처리되지 않은 제2 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체와 비교하여 감소된다는 것을 의미한다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 "서열" 및 "뉴클레오티드 서열"은 표준 명명법을 사용하여 일련의 문자로 기재된, 일련의 또는 연속된 핵염기 또는 뉴클레오티드를 의미한다.
- [0124] 본원에 사용된 "염기", "뉴클레오티드 염기", 또는 "핵염기"는 뉴클레오티드의 성분인 헤테로시클릭 피리미딘 또는 퓨린 화합물이고, 1차 퓨린 염기인 아데닌 및 구아닌, 및 1차 피리미딘 염기인 시토신, 티민 및 우라실을 포함한다. 핵염기는, 비제한적으로, 보편적 염기, 소수성 염기, 혼잡 염기, 크기-확장 염기, 및 플루오린화 염기를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008] 참조). 이러한 변형 핵염기 (변형 핵염기를 포함하는 포스포라미다이트 화합물 포함)의 합성은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0125] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적"은, 제1 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 센스 가닥 또는 표적화된 mRNA)을 제2 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 안티센스 가닥 또는 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드)과 관련하여 기재하기 위해 사용할 때, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드가 특정 표준 조건 하에 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드와 혼성화하고 (포유동물의 생리학적 조건 (또는 시험관내 유사한 조건) 하에 염기 쌍 수소 결합을 형성하고), 듀플렉스 또는 이중 나선 구조를 형성하는 능력을 의미한다. 적어도 상기 혼성화 요건이 충족되는 한, 상보적 서열은 왓슨-크릭 염기 쌍 또는 비-왓슨-크릭 염기 쌍을 포함하고, 천연 또는 변형 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 모방체를 포함한다. 서열 동일성 또는 상보성은 변형에 독립적이다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 a 및 Af는 U (또는 T)에 대해 상보적이고, 동일성 또는 상보성을 결정하기 위한 목적으로 A와 동일하다.
- [0126] 본원에 사용된 "완벽하게 상보적" 또는 "완전히 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오티드의 인접 서열 내의 모든 (100%) 염기가 제2 올리고뉴클레오티드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오티드 서열 모두 또는 그 일부분을 포함할 수 있다.
- [0127] 본원에 사용된 "부분적으로 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오티드의 인접 서열 내의 염기 모두가 아니라 그의 적어도 70%가 제2 올리고뉴클레오티드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오티드 서열 모두 또는 그의

부분을 포함할 수 있다.

- [0128] 본원에 사용된 "실질적으로 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 염기 모두가 아니라 그의 적어도 85%가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그의 부분을 포함할 수 있다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "상보적", "완전히 상보적", "부분적으로 상보적", 및 "실질적으로 상보적"은 RNAi 작용제의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 APOC3 mRNA의 서열 사이의 핵염기 또는 뉴클레오타이드 매칭에 관련하여 사용된다.
- [0130] 본원에 사용된 바와 같이, 핵산 서열에 적용된 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "실질적 동일성"은 뉴클레오타이드 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열의 부분)이 참조 서열과 비교하여 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 그 초과, 예를 들어, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성을 갖는다는 것을 의미한다. 서열 동일성의 백분율은 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교 윈도우에 걸쳐 비교함으로써 결정된다. 백분율은 동일한 유형의 핵산 염기가 둘 다의 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 매칭되는 위치의 수를 산출하고, 매칭되는 위치의 수를 비교 윈도우 내의 위치의 총수로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다. 본원에 개시된 발명은 본원에 개시된 것과 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 등은 대상체에서 질환의 1종 이상의 증상의 완화 또는 그의 수, 중증도 및/또는 빈도의 경감을 제공하도록 취해지는 방법 또는 단계를 의미한다. 본원에 사용된 "치료하다" 및 "치료"는 대상체에서의 질환의 1종 이상의 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도의 방지적 치료, 관리, 예방적 치료, 및/또는 억제 또는 감소를 포함할 수 있다.
- [0132] 본원에 사용된 어구 "세포 내로 도입하는"은, RNAi 작용제를 언급할 때, RNAi 작용제를 세포 내로 기능적으로 전달하는 것을 의미한다. "기능적 전달"은 RNAi 작용제가 예상되는 생물학적 활성, 예를 들어, 유전자 발현의 서열-특이적 억제를 가질 수 있게 하는 방식으로 RNAi 작용제를 세포로 전달하는 것을 의미한다.
- [0133] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 기호 ""의 사용은 본원에 기재된 발명의 범주에 따른 임의의 기 또는 기들이 이에 연결될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0134] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 분자식이 동일하지만 그의 원자의 성질 또는 결합 순서 면에서 또는 공간 내에서의 그의 원자의 배열 면에서 상이한 화합물을 지칭한다. 공간 내에서의 그의 원자의 배열 면에서 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 명명되고, 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체", 또는 때때로 광학 이성질체로 명명된다. 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자는 "키랄 중심"으로 명명된다.
- [0135] 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 입체형태를 갖는 것으로 구조 면에서 구체적으로 확인되지 않는 한, 비대칭 중심이 존재하고 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형상을 발생시키는 각각의 구조에 대해, 본원에 개시된 각각의 구조는 그의 광학적으로 순수한 형태 및 라세미 형태를 포함하여 모든 이러한 가능한 이성질체를 나타내도록 의도된다. 예를 들어, 본원에 개시된 구조는 부분입체이성질체, 뿐만 아니라 단일 입체이성질체의 혼합물을 포괄하도록 의도된다.
- [0136] 본원의 청구범위에 사용된 바와 같이, 어구 "로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 본원의 청구범위에서 사용될 때, 어구 "로 본질적으로 이루어진"은 청구범위의 범주를 명시된 물질 또는 단계 및 청구된 발명의 기본적인고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다.
- [0137] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 화합물 및 조성물이, 화합물 또는 조성물이 놓이는 환경에 따라, 양성자화 또는 탈양성자화 상태의 특정 원자 (예를 들어, N, O, 또는 S 원자)를 가질 수 있다는 것을 쉽게 이해하고 인지할 것이다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 개시된 구조는 특정 관능기, 예컨대 예를 들어, OH, SH, 또는 NH가 양성자화 또는 탈양성자화될 수 있는 것으로 생각된다. 본원의 개시내용은, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이해할 바와 같이, 개시된 화합물 및 조성물을 환경 (예컨대 pH)에 기초한 그의 양성자화 상태와 관계 없이 포괄하도록 의도된다.
- [0138] 본원에 사용된 바와 같이, 2개의 화합물 또는 분자 사이의 연결을 언급할 때의 용어 "연결된" 또는 "접합된"은

2개의 화합물 또는 분자가 공유 결합에 의해 연결된다는 것을 의미한다. 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "연결된" 및 "접합된"은 임의의 개재 원자 또는 원자 군의 존재 또는 부재 하의 제1 화합물과 제2 화합물 사이의 연결을 지칭할 수 있다.

[0139] 본원에 사용된 용어 "포함하는"은 본원에서 어구 "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미하는 것으로 사용되고, 이와 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에서 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용되고, 이와 상호교환가능하게 사용된다.

[0140] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 충돌되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법 및 예는 예시적일 뿐이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0141] 본 발명의 다른 목적, 특색, 측면 및 이점이 하기의 상세한 설명, 첨부 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0142] 도 1a. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05251의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1a는 서열식별번호: 2 및 501을 개시한다.

하기 약어가 도 1a 내지 1i에 사용된다: a, c, g, i, 및 u는 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드이고 (i의 경우, 핵염기는 하이포크산틴 (즉, 이노신 뉴클레오타이드를 위한 염기)임); Af, Cf, Gf, If, 및 Uf는 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드이고 (I의 경우, 핵염기는 하이포크산틴 (즉, 이노신 뉴클레오타이드를 위한 염기)임); p는 포스포디에스테르 연결이고; s는 포스포로티오에이트 연결이고; invAb는 역전 무염기성 (데옥시리보스) 잔기이고 (표 7 참조); (NAG37)s는 표 7에 도시된 구조를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드이다.

도 1b. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05876의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1b는 서열식별번호: 4 및 572를 개시한다.

도 1c. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05769의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1c는 서열식별번호: 6 및 557을 개시한다.

도 1d. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05169의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1d는 서열식별번호: 2 및 482를 개시한다.

도 1e. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05220의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1e는 서열식별번호: 7 및 494를 개시한다.

도 1f. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05547의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1f는 서열식별번호: 7 및 545를 개시한다.

도 1g. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05299의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1g는 서열식별번호: 9 및 521을 개시한다.

도 1h. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05223의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1h는 서열식별번호: 11 및 497을 개시한다.

도 1i. (NAG37)s의 구조 (표 7 참조)를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드에 접합된 APOC3 RNAi 작용제 AD05171의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 4-6 참조)의 개략적 다이어그램. 도 1a는 서열식별번호: 2 및 501을 개시한다.

호: 13 및 483을 개시한다.

도 2a 내지 2d. 유리 산으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05251의 화학 구조 표현.

도 3a 내지 3d. 나트륨 염으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05251의 화학 구조 표현.

도 4a 내지 4d. 유리 산으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05876의 화학 구조 표현.

도 5a 내지 5d. 나트륨 염으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05876의 화학 구조 표현.

도 6a 내지 6d. 유리 산으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05220의 화학 구조 표현.

도 7a 내지 7d. 나트륨 염으로서 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하는 ((NAG37)s의 구조를 갖는) APOC3 RNAi 작용제 AD05220의 화학 구조 표현.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0143]

RNAi 작용제

[0144]

APOC3 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제 (본원에서 APOC3 RNAi 작용제 또는 APOC3 RNAi 촉발제로 지칭됨)가 본원에 기재된다. 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 16 내지 30개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이일 수 있거나, 상이한 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 17 내지 27개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 17-21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 21-26개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 21-24개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 약 19개 뉴클레오타이드 길이인 한편, 안티센스 가닥은 약 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 약 21개 뉴클레오타이드 길이인 한편, 안티센스 가닥은 약 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 23개 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥은 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 둘 다는 각각 21개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개의 듀플렉스 길이를 갖는다.

[0145]

일부 실시양태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 완벽한, 실질적 또는 부분적 상보성 영역은 16-26개 (예를 들어, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26개) 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥의 5' 단부에서 또는 그 부근에서 발생한다 (예를 들어, 이러한 영역은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 완벽하게, 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이지 않은 0, 1, 2, 3, 또는 4개 뉴클레오타이드만큼 분리될 수 있음).

[0146]

센스 가닥 및 안티센스 가닥 각각은 16 내지 23개 뉴클레오타이드 길이의 코어 스트레치 (또한 본원에서 "코어 서열" 또는 "코어 스트레치 서열"로도 지칭됨)를 함유한다. 안티센스 가닥 코어 스트레치는 APOC3 mRNA 표적 내에 존재하는 뉴클레오타이드 서열 (때때로, 예를 들어, 표적 서열로 지칭됨)에 100% (완벽하게) 상보적이거나 또는 적어도 약 85% (실질적으로) 상보적이다. 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열에 100% (완벽하게) 상보적이거나 또는 적어도 약 85% (실질적으로) 상보적이고, 따라서 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 APOC3 mRNA 표적 내에 존재하는 뉴클레오타이드 서열 (표적 서열)과 전형적으로 완벽하게 동일하거나 또는 적어도 약 85% 동일하다. 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 상응하는 안티센스 코어 서열과 길이가 동일할 수 있거나, 또는 길이가 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 길이이다.

[0147]

APOC3 RNAi 작용제를 형성하는데 사용된 센스 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 예가 표 2, 3, 4, 및 5에 제공된다. 표 2, 4, 및 5의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 서열을 포함하는 RNAi 작용제 듀플렉스의 예가 표 6에

제시된다.

- [0148] APOC3 RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥은 어닐링되어 듀플렉스를 형성한다. APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 서로 부분적으로, 실질적으로, 또는 완전히 상보적일 수 있다. 상보적 듀플렉스 영역 내에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 코어 스트레치 서열에 대해 적어도 85% 상보적 또는 100% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 상응하는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 서열에 적어도 85% 또는 100% 상보적인 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개 뉴클레오타이드의 서열을 함유한다 (즉, APOC3 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 코어 스트레치 서열은 적어도 85%의 염기가 쌍을 이루거나 또는 100%의 염기가 쌍을 이룬 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개 뉴클레오타이드의 영역을 갖는다).
- [0149] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.
- [0150] 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 임의로 및 독립적으로 코어 스트레치 서열의 3' 단부, 5' 단부, 또는 3' 및 5' 단부 둘 다에 추가의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 뉴클레오타이드 (연장물)를 함유할 수 있다. 안티센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는, 존재하는 경우, APOC3 mRNA 내의 상응하는 서열에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는, 존재하는 경우, APOC3 mRNA 내의 상응하는 서열과 동일할 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 존재하는 경우의 안티센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는 존재하는 경우의 상응하는 센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다.
- [0151] 본원에 사용된 바와 같이, 연장물은 센스 가닥 코어 스트레치 서열 및/또는 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 5' 및/또는 3' 단부에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 뉴클레오타이드를 포함한다. 센스 가닥 상의 연장물 뉴클레오타이드는 상응하는 안티센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열 뉴클레오타이드 또는 연장물 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 반대로, 안티센스 가닥 상의 연장물 뉴클레오타이드는 상응하는 센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열 뉴클레오타이드 또는 연장물 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다 3' 및 5' 연장물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 하나의 가닥의 3' 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 다른 가닥의 1개 이상의 5' 연장물과 염기 쌍을 이룬다. 다른 실시양태에서, 하나의 가닥의 3' 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 다른 가닥의 1개 이상의 5' 연장물과 염기 쌍을 이루지 않는다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥 및 5' 연장물을 갖는 센스 가닥을 갖는다. 일부 실시양태에서, 연장물 뉴클레오타이드(들)는 쌍을 이루지 않고, 오버행을 형성한다. 본원에 사용된 "오버행"은 본원에 개시된 RNAi 작용제의 혼성화 또는 듀플렉스화 부분의 일부를 형성하지 않는, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 말단 단부에 위치하는 1개 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드의 스트레치를 지칭한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 다른 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1, 2, 또는 3개 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 우라실 또는 티미딘 뉴클레오타이드 또는 상응하는 APOC3 mRNA 서열에 대해 상보적인 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 단부는 무염기성 잔기 (Ab)를 포함할 수 있고, 이는 또한 "무염기성 부위" 또는 "무염기성 뉴클레오타이드"를 지칭할 수 있다. 무염기성 잔기 (Ab)는 당 모이어티의 1' 위치에서 핵염기가 결여된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드이다. (예를 들어, 미국 특허 번호 5,998,203 참조). 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 단부에 Ab 또는 AbAb가 부가될 수 있다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 "말단 캡"을 포함할 수 있고, 이는, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 개시된 RNAi 작용제의 가닥의 1개 이상의 말단에 혼입될 수 있고, 일부 경우에, RNAi 작용제에 특정한 유익한 특성, 예컨대 예를 들어, 엑소뉴클레아제 분해에 대한 보호를 제공할 수 있는 비-뉴클레오타이드 화합물 또는 다른 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 역전 무염기성 잔기 (invAb)가 말단 캡으로서 부가된다 (표 76 참조). (예를 들어, 문헌 [F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16] 참조). 말단 캡은 일반적으로 관련 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 역전 무염기성 잔기, 뿐만 아니라 탄소 쉼 예컨대 말단 C3, C6, 또는 C12 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 말단 캡은 센스 가닥의 5' 말단 단부, 3' 말단 단부, 또는

5' 및 3' 말단 단부 둘 다에 존재한다.

- [0155] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 또는 5개 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 아데노신, 우라실, 또는 티미딘 뉴클레오타이드, AT 디뉴클레오타이드, 또는 APOC3 mRNA 서열 내의 뉴클레오타이드에 상응하는 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 3' 센스 가닥 연장물은 하기 서열 중 하나를 포함하거나 그로 이루어지지만, 이에 제한되지는 않는다: T, UT, TT, UU, UUT, TTT, 또는 TTTT (각각 5' → 3'으로 열거됨).
- [0156] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 단부는 추가의 무염기성 잔기 또는 역전 무염기성 말단 캡을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, UUAb, UAb, 또는 Ab가 센스 가닥의 3' 단부에 추가된다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 3' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 또는 역전 무염기성 부위가 표적화 리간드와 RNAi 작용제의 센스 가닥의 핵염기 서열 사이에 삽입된다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥의 말단 단부 또는 말단 단부들에서 또는 그 근처에서 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 또는 역전 무염기성 부위를 포함하는 것은 RNAi 작용제의 증진된 활성 또는 다른 목적하는 특성을 허용한다.
- [0158] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 뉴클레오타이드 길이의 5' 연장물을 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 우라실 또는 아데노신 뉴클레오타이드 또는 APOC3 mRNA 서열 내의 뉴클레오타이드에 상응하는 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 5' 연장물은 하기 서열 중 하나이지만, 이에 제한되지는 않는다: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (각각 5' → 3'으로 열거됨). 센스 가닥은 3' 연장물 및/또는 5' 연장물을 가질 수 있다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 5' 단부는 1개 이상의 추가의 무염기성 잔기 (예를 들어, (Ab) 또는 (AbAb))를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기가 표적화 리간드와 RNAi 작용제의 센스 가닥의 핵염기 서열 사이에 삽입될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥의 말단 단부 또는 말단 단부들에서 또는 그 근처에서 1개 이상의 역전 무염기성 잔기를 포함하는 것은 RNAi 작용제의 증진된 활성 또는 다른 목적하는 특성을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 무염기성 (데옥시리보스) 잔기는 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기로 대체될 수 있다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 3' 단부, 또는 안티센스 가닥 서열의 3' 단부는 역전 무염기성 잔기 (invAb (표 7 참조))를 포함할 수 있다.
- [0161] APOC3 RNAi 작용제를 형성하는데 사용된 서열의 예가 표 2, 3, 4, 및 5에 제공된다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2, 3, 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 4의 변형 서열 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 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, 또는 2-24의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 5의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 5의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 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, 또는 5-24의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 5의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 수의 뉴클레오타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥은 상이한 수의 뉴클레오타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 5' 단부 및 안티센스 가닥 3' 단부는 평활 말단을 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 3' 단부 및 안티센스 가닥 5' 단부는 평활 말단을 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 양쪽 단부는 평활 말단을 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 어느쪽 단부도 평활 말단이 아니다. 본원에 사용된 "평활 말단"은 2개의 어닐링된 가닥의 말단 뉴클레오타이드가 상보적인 (상보적 염기 쌍을 형성하는) 이중 가닥 RNAi 작용제의 단부를 지칭한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 5' 단부 및 안티센스 가닥 3' 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일

부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 3' 단부 및 안티센스 가닥 5' 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 양쪽 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 어느쪽 단부도 풀린 단부가 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 풀린 단부는 2개의 어닐링된 가닥의 말단 뉴클레오타이드가 쌍을 형성하지만 (즉, 오버행을 형성하지 않지만) 상보적이지는 않은 (즉, 비-상보적 쌍을 형성하는) 이중 가닥 RNAi 작용제의 단부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNAi 작용제의 하나의 가닥의 단부의 1개 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드가 오버행을 형성한다. 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드가 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에 있어, 3' 또는 5' 오버행을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 평활 말단 및 풀린 단부, 평활 말단 및 5' 오버행 단부, 평활 말단 및 3' 오버행 단부, 풀린 단부 및 5' 오버행 단부, 풀린 단부 및 3' 오버행 단부, 2개의 5' 오버행 단부, 2개의 3' 오버행 단부, 5' 오버행 단부 및 3' 오버행 단부, 2개의 풀린 단부, 또는 2개 평활 말단을 함유한다. 전형적으로, 존재하는 경우, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 3' 말단 단부에 위치한다.

[0164] 변형 뉴클레오타이드는, 다양한 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 구축물에서 사용될 때, 세포 내에서 화합물의 활성을 보존하면서 동시에 이러한 화합물의 혈청 안정성을 증가시킬 수 있고, 또한 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 구축물의 투여 시 인간에서 인터페론 활성을 활성화시킬 가능성을 최소화할 수 있다.

[0165] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 나트륨 염으로서 제조된다. 관련 분야에 널리 공지되어 있는 이러한 형태들은 본원에 개시된 발명의 범주 내이다.

[0166] 변형 뉴클레오타이드

[0167] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오타이드를 함유한다. 본원에 사용된 "변형 뉴클레오타이드"는 리보뉴클레오타이드 (2'-히드록실 뉴클레오타이드) 이외의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%)가 변형 뉴클레오타이드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 변형 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드 모방체, 무염기성 뉴클레오타이드 (본원에서 Ab로 나타내어짐), 2'-변형 뉴클레오타이드, 3' → 3' 연결 (역전) 뉴클레오타이드 (본원에서 invdN, invN, invn으로 나타내어짐), 변형 핵염기-포함 뉴클레오타이드, 가교 뉴클레오타이드, 펩티드 핵산 (PNA), 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비-잠금 핵염기 유사체, 본원에서 N_{UNA} 또는 NUNA로 나타내어짐), 잠금 뉴클레오타이드 (본원에서 N_{LNA} 또는 NLNA로 나타내어짐), 3'-O-메톡시 (2' 뉴클레오시드간 연결) 뉴클레오타이드 (본원에서 3'-OMe_n으로 나타내어짐), 2'-F-아라비노 뉴클레오타이드 (본원에서 NfANA 또는 Nf_{ANA}로 나타내어짐), 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오타이드 (본원에서 5Me-Nf_o로 나타내어짐), 모르폴리노 뉴클레오타이드, 비닐 포스포네이트 데옥시리보뉴클레오타이드 (본원에서 vpdN으로 나타내어짐), 비닐 포스포네이트를 함유하는 뉴클레오타이드, 및 시클로프로필 포스포네이트를 함유하는 뉴클레오타이드 (cPrpN)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 2'-변형 뉴클레오타이드 (즉, 5-원 당 고리의 2' 위치에 히드록실 기 이외의 기를 갖는 뉴클레오타이드)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드 (본원에서 뉴클레오타이드 서열 내에서 소문자 'n'으로 나타내어짐), 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오타이드 (또한 본원에서 2'-플루오로 뉴클레오타이드로도 지칭되고, 본원에서 Nf_o로 나타내어짐), 2'-데옥시 뉴클레오타이드 (본원에서 dN으로 나타내어짐), 2'-메톡시에틸 (2'-O-2-메톡시에틸) 뉴클레오타이드 (또한 본원에서 2'-MOE로도 지칭되고, 본원에서 NM으로 나타내어짐), 2'-아미노 뉴클레오타이드, 및 2'-알킬 뉴클레오타이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 주어진 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없다. 반대로, 단일 APOC3 RNAi 작용제에서 또는 심지어 그의 단일 뉴클레오타이드에서 하나를 초과하는 변형이 혼입될 수 있다. APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 합성되고/거나 변형될 수 있다. 하나의 뉴클레오타이드에서의 변형은 또 다른 뉴클레오타이드에서의 변형에 독립적이다.

[0168] 변형 핵염기는 합성 및 천연 핵염기, 예컨대 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, (예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실, 또는 5-프로피닐시토신), 5-메틸시토신 (5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 이노신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-알킬 (예를 들어, 6-메틸, 6-에틸, 6-이소프로필, 또는 6-n-부틸) 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-알킬 (예를 들어, 2-메틸, 2-에틸, 2-이소프로필, 또는 2-n-부틸) 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민, 2-티오시토신, 5-할로우라실, 시토신, 5-프로피닐 우라실, 5-프로피닐 시토신, 6-아조 우라실, 6-아조 시토신, 6-아조 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-술프히드릴, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로 (예를 들어, 5-브로모), 5-트리플루오로메틸, 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신,

7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌, 7-테아자아데닌, 3-테아자구아닌, 및 3-테아자아데닌을 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형 뉴클레오타이드를 나타내는 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 4개 이하 (즉, 0, 1, 2, 3, 또는 4개)의 뉴클레오타이드가 리보뉴클레오타이드 (즉, 비변형)인 RNAi 작용제이다. 본원에 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형 뉴클레오타이드인 센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오타이드가 비변형 리보뉴클레오타이드인 센스 가닥이다. 본원에 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형 뉴클레오타이드인 안티센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오타이드가 비변형 리보뉴클레오타이드인 안티센스 가닥이다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오타이드는 비변형 리보뉴클레오타이드이다.

[0170] 변형 뉴클레오타이드간 연결

[0171] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오타이드는 비-표준 연결 또는 백본 (즉, 변형 뉴클레오타이드간 연결 또는 변형 백본)에 의해 연결된다. 변형 뉴클레오타이드간 연결 또는 백본은 포스포로티오에이트기 (본원에서 소문자 "s"로 나타내어짐), 키랄 포스포로티오에이트, 티오포스페이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬-포스포트리에스테르, 알킬 포스포네이트 (예를 들어, 메틸 포스포네이트 또는 3'-알킬렌 포스포네이트), 키랄 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포아미데이트 (예를 들어, 3'-아미노 포스포아미데이트, 아미노알킬포스포아미데이트, 또는 티오노포스포아미데이트), 티오노알킬-포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 모르폴리노 연결, 정상 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 보라노포스페이트의 2'-5' 연결 유사체, 또는 뉴클레오타이드 단위의 인접 쌍이 3'-5' → 5'-3' 또는 2'-5' → 5'-2' 연결된 역극성을 갖는 보라노포스페이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형 뉴클레오타이드간 연결 또는 백본은 인 원자가 결합된다. 인 원자가 결합된 변형 뉴클레오타이드간 연결은 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 당간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 당간 연결, 또는 1개 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로고리 당간 연결을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형 뉴클레오타이드간 백본은 실록산 백본, 술폰드 백본, 술폰시드 백본, 술폰 백본, 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 알켄-함유 백본, 술폰메이트 백본, 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본, 술폰네이트 및 술폰아미드 백본, 아미드 백본, 및 혼합된 N, O, S, 및 CH₂ 성분을 갖는 다른 백본을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0172] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥의 3' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오타이드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 1개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥의 5' 단부에 있고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥의 5' 단부에 위치하고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 뉴클레오타이드 사이에 어떠한 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결도 포함하지 않지만, 5' 및 3' 단부 둘 다의 말단 뉴클레오타이드 및 임의로 존재하는 역전 무염기성 잔기 말단 캡 사이에 1, 2, 또는 3개의 포스포로티오에이트 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 포스포로티오에이트 연결을 통해 센스 가닥에 연결된다.

[0174] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오타이드 사이 및 5' 단부로부터 위치 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 또는 24-26의 뉴클레오타이드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 3개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 안티센스 가닥의

5' 단부로부터 위치 1-4 사이에 위치하고, 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 20-21 사이에 위치한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 내의 적어도 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다.

[0175] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오티드 및 1개 이상의 변형 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 2'-변형 뉴클레오시드는 변형 뉴클레오시드간 연결과 조합된다.

[0176] APOC3 RNAi 작용제

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자를 표 1에 제시된 APOC3 유전자의 위치에서 또는 그 근처에서 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 1에 개시된 표적 APOC3 19량체 서열에 완전히, 실질적으로 또는 적어도 부분적으로 상보적인 코어 스트레치 서열을 포함한다.

[0178] 표 1. APOC3 19량체 mRNA 표적 서열 (호모 사피엔스(homo sapiens) 아포지단백질 C3 (APOC3) 전사체, 진뱅크 (GenBank) NM_000040.1 (서열식별번호: 1)로부터 취함).

SEQ ID No.	APOC3 19량체 표적 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1 에서의 상응하는 위치
32	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
33	CAAUAAAGCUGGACAAGAA	506-524
34	UUAAAAGGGACAGUAUUCU	432-450
35	CGGGUACUCCUUGUUGUUG	56-74
36	GGUACUCCUUGUUGUUGCC	58-76
37	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
38	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
39	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	243-261
40	UCAGUUCUCCUGAAAGACUA	246-264
41	GACUACUGGAGCACCGUUA	260-278
42	ACUACUGGAGCACCGUUA	261-279
43	GCACCGUUAAGGACAAGUU	270-288
44	ACCGUUAAGGACAAGUUCU	272-290
45	CCGUUAAGGACAAGUUCUC	273-291
46	CCUCAAUACCCAAGUCCA	349-367
47	AAAAGGGACAGUAUUCUCA	434-452
48	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455

[0179]

[0180] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 19가 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 1과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 1이 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 19와 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 2가 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 18과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 2 내지 18이 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 18 내지 2에 위치하는 각각의 상보적인 염기 각각과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0182] 본원에 개시된 RNAi 작용제에 대해, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 APOC3 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 APOC3 유전자에 비-상보적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 U, A, 또는 dT이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 센스 가닥과 A:U 또는 U:A 염기 쌍을 형성한다.

[0183] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17, 1-18, 또는 2-18의 서열을 포함한다.

[0184] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 (i) 표 2, 표 3, 또는 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 (ii) 표 2, 표 3,

또는 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함하는 센스 가닥으로 구성된다.

일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 하기 표 2에 제시된 코어 19량체 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

표 2. APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 및 센스 가닥 코어 스트레치 염기 서열 (N = 임의의 핵염기).

SEQ ID No.	안티센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비번형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID No.	센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비번형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO: 1 에 서의 상응하는 위치
49	UCACUGAGAAUACUGUCCC	114	GGGACAGUAUUCUCAGUGA	438-456
49	UCACUGAGAAUACUGUCCC	115	GGGACAGUAUUCUCAGUIA	438-456
50	GCACUGAGAAUACUGUCCC	116	GGGACAGUAUUCUCAGUGC	438-456
51	NCACUGAGAAUACUGUCCC	117	GGGACAGUAUUCUCAGUGN	438-456
52	NCACUGAGAAUACUGUCCN	118	NGGACAGUAUUCUCAGUGN	438-456
53	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUG	119	CAUUAAGCUGGACAAGAA	506-524
53	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUG	120	CAUUAAAICUGGACAAGAA	506-524
54	NUCUUGUCCAGCUUUUAUUG	121	CAUUAAGCUGGACAAGAN	506-524
55	NUCUUGUCCAGCUUUUAUUN	122	NAUUAAGCUGGACAAGAN	506-524
56	UGAAUACUGUCCCUUUUAA	123	UUAAAAAGGACAGUAUUC	432-450
57	AGAAUACUGUCCCUUUUAA	124	UUAAAAAGGACAGUAUUCU	432-450
58	AGAAUACUGUCCCUUUUAG	125	CUAAAAAGGACAGUAUUCU	432-450
59	NGAAUACUGUCCCUUUUAA	126	UUAAAAAGGACAGUAUUCN	432-450
60	NGAAUACUGUCCCUUUUAG	127	CUAAAAAGGACAGUAUUCN	432-450
61	NGAAUACUGUCCCUUUUAN	128	NUAAAAAGGACAGUAUUCN	432-450
62	UAACAAACAAGGAGUACCCG	129	CGGGUACUCCUUGUUGUA	56-74
63	CAACAAACAAGGAGUACCCG	130	CGGGUACUCCUUGUUGUG	56-74
64	NAACAAACAAGGAGUACCCG	131	CGGGUACUCCUUGUUGUN	56-74
65	NAACAAACAAGGAGUACCCN	132	NGGGUACUCCUUGUUGUN	56-74
66	UGCAACAAACAAGGAGUACC	133	GGUACUCCUUGUUGUGCA	58-76
67	GGCAACAAACAAGGAGUACC	134	GGUACUCCUUGUUGUGCC	58-76
68	NGCAACAAACAAGGAGUACC	135	GGUACUCCUUGUUGUGCN	58-76
69	NGCAACAAACAAGGAGUACN	136	NGUACUCCUUGUUGUGCN	58-76
70	UAGCCAUCGGUCACCCACGC	137	GCUGGGUAGACCGAUGGCUA	228-246

SEQ ID No.	인터센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비번형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID No.	센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비번형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO: 1 예시의 상응하는 위치
71	AAGCCAUCCGGU/CACCCAGC	138	GCUGGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
72	NAGCCAUCCGGUCACCCAGC	139	GCUGGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
73	NAGCCAUCCGGUCACCCAGN	140	NCUGGGGUGACCGAUGGCUU	228-246
74	UGAACUGAAGCCAUCCGGUC	141	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
75	GGAACUGAAGCCAUCCGGUC	142	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
76	NGAACUGAAGCCAUCCGGUC	143	GACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
77	NGAACUGAAGCCAUCCGGUN	144	NACCGAUGGCUUCAGUUC	235-253
78	UCUUUCAGGGAACUGAAGC	145	GCUUCAGUUCUUGAAGA	243-261
79	NCUUUCAGGGAACUGAAGC	146	GCUUCAGUUCUUGAAGA	243-261
80	NCUUUCAGGGAACUGAAGN	147	NCUUCAGUUCUUGAAGN	243-261
81	UAGUCUUUCAGGGAACUGA	148	UCAGUUCUUGAAGA	246-264
82	NAGUCUUUCAGGGAACUGA	149	NCAGUUCUUGAAGA	246-264
83	NAGUCUUUCAGGGAACUGN	150	GACUACUGGAGCACC	246-264
84	UAAACGGUGCUCAGUAGUC	151	GACUACUGGAGCACC	260-278
85	UAAACGGUGCUCAGUAGUC	152	GACUACUGGAGCACC	260-278
86	UAAACGGUGCUCAGUAGUN	153	NACUACUGGAGCACC	260-278
87	UAAACGGUGCUCAGUAGU	154	ACUACUGGAGCACC	261-279
88	NUAACGGUGCUCAGUAGU	155	ACUACUGGAGCACC	261-279
89	NUAACGGUGCUCAGUAGN	156	NCUACUGGAGCACC	261-279
90	UACUUGUCCUUAACGGUCC	157	GCACCGUUAAGGACA	270-288
91	AACUUGUCCUUAACGGUCC	158	GCACCGUUAAGGACA	270-288
92	NACUUGUCCUUAACGGUCC	159	GCACCGUUAAGGACA	270-288
93	NACUUGUCCUUAACGGUN	160	NCACCGUUAAGGACA	270-288
94	UGAACUUGUCCUUAACGGU	161	ACCGUUAAGGACA	272-290
95	AGAACUUGUCCUUAACGGU	162	ACCGUUAAGGACA	272-290
96	NGAACUUGUCCUUAACGGU	163	ACCGUUAAGGACA	272-290

SEQ ID No.	안티센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID No.	센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO: 1 예시의 상응하는 위치
97	NGAACUUUGUCCUUAAACGGN	164	NCCGUUAAGGACAAAGUUCN	272-290
98	UAGAACUUUGUCCUUAAACGG	165	CCGUUAAAGGACAAAGUUCUA	273-291
99	GAGAACUUUGUCCUUAAACGG	166	CCGUUAAAGGACAAAGUUCUC	273-291
100	NAGAACUUUGUCCUUAAACGG	167	CCGUUAAAGGACAAAGUUCUN	273-291
101	NAGAACUUUGUCCUUAAACGN	168	NCGUUAAAGGACAAAGUUCUN	273-291
102	UGGACUUUGGGGUUUAUGAGG	169	CCUCAUUAACCCCAAGUCCA	349-367
103	NGGACUUUGGGGUUUAUGAGG	170	CCUCAUUAACCCCAAGUCCN	349-367
104	NGGACUUUGGGGUUUAUGAGN	171	NCUCAUUAACCCCAAGUCCN	349-367
105	UGAGAAUUAACGUCCUUUUU	172	AAAAAGGACAGUAUUCUCA	434-452
106	UGAGAAUUAACGUCCUUUUU	173	CAAAAGGACAGUAUUCUCA	434-452
107	NGAGAAUUAACGUCCUUUUU	174	AAAAAGGACAGUAUUCUCN	434-452
108	NGAGAAUUAACGUCCUUUUU	175	CAAAAGGACAGUAUUCUCN	434-452
109	NGAGAAUUAACGUCCUUUN	176	NAAAGGACAGUAUUCUCN	434-452
110	UACUGAGAAUUAACGUCCCU	177	AGGGACAGUAUUCUCAGUA	437-455
111	CACUGAGAAUUAACGUCCCU	178	AGGGACAGUAUUCUCAGUG	437-455
112	NACUGAGAAUUAACGUCCCU	179	AGGGACAGUAUUCUCAGUN	437-455
113	NACUGAGAAUUAACGUCCCN	180	NGGGACAGUAUUCUCAGUN	437-455

[0189]

[0190]

표 2의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 변형 뉴클레오타이드 또는 비변형 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 2의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 센스 및 안티센스 가닥 서열을 갖는 APOC3 RNAi 작용제는 모두 또는 실질적으로 모두 변형 뉴클레오타이드이다.

[0191]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 2의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.

[0192]

본원에 사용된 바와 같이, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 각각의 N은 임의의 및 모든 핵염기 (변형 및 비변형 뉴클레오타이드 둘 다에서 발견되는 것 포함)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오타이드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오타이드에 대해 상보적인 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오타이드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오타이드에 대해 상보적이지 않은 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오타이드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오타이드와 동일한 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오타이드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오타이드와 상이한 핵염기를 갖는다.

- [0193] 특정 변형 APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형 핵염기 서열이 표 3 및 4에 제공된다. 특정 변형 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형 핵염기 서열이 표 3 및 5에 제공된다. APOC3 RNAi 작용제의 형성에서, 표 3, 4, 및 5, 뿐만 아니라 상기 표 2에 열거된 각각의 기저 염기 서열 내의 각각의 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드일 수 있다.
- [0194] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2, 표 3, 또는 표 5에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개 뉴클레오티드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다.
- [0195] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0196] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 표 4, 또는 표 5의 서열 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 핵염기 서열을 갖는 듀플렉스를 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0197] 변형 뉴클레오티드를 함유하는 안티센스 가닥의 예가 표 4에 제공된다. 변형 뉴클레오티드를 함유하는 센스 가닥의 예가 표 5에 제공된다. 변형 뉴클레오티드를 함유하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥의 추가의 예가 표 3에 제공된다.
- [0198] 표 3, 4, 및 5에 사용된 바와 같이, 하기의 표기법이 변형 뉴클레오티드, 표적화 기, 및 연결 기를 나타내는데 사용된다:
- [0199] A = 아데노신-3'-포스페이트;
- [0200] C = 시티딘-3'-포스페이트;
- [0201] G = 구아노신-3'-포스페이트;
- [0202] U = 우리딘-3'-포스페이트
- [0203] I = 이노신-3'-포스페이트
- [0204] n = 임의의 2'-OMe 변형 뉴클레오티드
- [0205] a = 2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
- [0206] as = 2'-O-메틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0207] c = 2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
- [0208] cs = 2'-O-메틸시티딘-3'-포스포로티오에이트
- [0209] g = 2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
- [0210] gs = 2'-O-메틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0211] t = 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0212] ts = 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0213] u = 2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0214] us = 2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0215] i = 2'-O-메틸이노신-3'-포스페이트
- [0216] is = 2'-O-메틸이노신-3'-포스포로티오에이트
- [0217] Nf = 임의의 2'-플루오로 변형 뉴클레오티드
- [0218] Af = 2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
- [0219] Afs = 2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0220] Cf = 2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트

- [0221] Cfs = 2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
- [0222] Gf = 2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
- [0223] Gfs = 2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0224] If = 2'-플루오로이노신-3'-포스페이트
- [0225] Ifs = 2'-플루오로이노신-3'-포스포로티오에이트
- [0226] Tf = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0227] Tfs = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0228] Uf = 2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
- [0229] Ufs = 2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0230] dN = 임의의 2'-데옥시리보뉴클레오타이드
- [0231] dA = 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트
- [0232] dAs = 2'-데옥시아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0233] dC = 2'-데옥시시티딘-3'-포스페이트
- [0234] dCs = 2'-데옥시시티딘-3'-포스포로티오에이트
- [0235] dG = 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트
- [0236] dGs = 2'-데옥시구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0237] dT = 2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트
- [0238] dTs = 2'-데옥시티미딘-3'-포스포로티오에이트
- [0239] dU = 2'-데옥시우리딘-3'-포스페이트
- [0240] dUs = 2'-데옥시우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0241] N_{UNA} = 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비잠금 핵염기 유사체)-3'-포스페이트
- [0242] N_{UNAS} = 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비잠금 핵염기 유사체)-3'-포스포로티오에이트
- [0243] A_{UNA} = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스페이트
- [0244] A_{UNAS} = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0245] C_{UNA} = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스페이트
- [0246] C_{UNAS} = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스포로티오에이트
- [0247] G_{UNA} = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스페이트
- [0248] G_{UNAS} = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0249] U_{UNA} = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스페이트
- [0250] U_{UNAS} = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0251] a_{2N} = 표 7 참조
- [0252] a_{2Ns} = 표 7 참조
- [0253] pu_{2N} = 표 7 참조
- [0254] pu_{2Ns} = 표 7 참조

- [0255] N_{LNA} = 잠금 뉴클레오타이드
- [0256] Nf_{ANA} = 2'-F-아라비노 뉴클레오타이드
- [0257] NM = 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오타이드
- [0258] AM = 2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스페이트
- [0259] AMs = 2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0260] GM = 2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스페이트
- [0261] GMs = 2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0262] TM = 2'-O-메톡시에틸티미딘-3'-포스페이트
- [0263] TMs = 2'-O-메톡시에틸티미딘-3'-포스포로티오에이트
- [0264] mCM = 표 7 참조
- [0265] $mCMs$ = 표 7 참조
- [0266] R = 리비톨
- [0267] $(invdN)$ = 임의의 역전 데옥시리보뉴클레오타이드 (3'-3' 연결된 뉴클레오타이드)
- [0268] $(invAb)$ = 역전 (3'-3' 연결된) 무염기성 데옥시리보뉴클레오타이드, 표 7 참조
- [0269] $(invAb)s$ = 역전 (3'-3' 연결된) 무염기성 데옥시리보뉴클레오타이드-5'-포스포로티오에이트, 표 7 참조
- [0270] $(invn)$ = 임의의 역전 2'-OMe 뉴클레오타이드 (3'-3' 연결된 뉴클레오타이드)
- [0271] s = 포스포로티오에이트 연결
- [0272] sp = 표 7 참조
- [0273] $D2u$ = 표 7 참조
- [0274] $pD2u$ = 표 7 참조
- [0275] $vpdN$ = 비닐 포스포네이트 데옥시리보뉴클레오타이드
- [0276] $(5Me-Nf)$ = 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오타이드
- [0277] $cPrp$ = 시클로프로필 포스포네이트, 표 7 참조
- [0278] $epTcPr$ = 표 7 참조
- [0279] $epTM$ = 표 7 참조
- [0280] 관련 분야의 통상의 기술자가 용이하게 이해할 바와 같이, 서열에 의해 (예컨대, 예를 들어, 포스포로티오에이트 연결 "s"에 의해) 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오타이드 내에 존재할 때, 뉴클레오타이드 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호 연결된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오시드간 연결을 보여주는 도 1a 내지 1i 참조). 추가로, 관련 분야의 통상의 기술자는 주어진 올리고뉴클레오타이드 서열의 3' 단부의 말단 뉴클레오타이드가 주어진 단량체의 각각의 3' 위치에 생체의 포스페이트 모이어티 대신 히드록실 (-OH) 기를 전형적으로 가질 것임을 용이하게 이해할 것이다. 또한, 통상의 기술자가 용이하게 이해하고 인식할 바와 같이, 본원에 도시된 포스포로티오에이트 화학 구조는 전형적으로 황 원자 상에 음이온을 나타내는 한편, 본원에 개시된 발명은 모든 포스포로티오에이트 호변이성질체 및/또는 부분입체이성질체 (예를 들어, 황 원자가 이중-결합을 갖고, 음이온이 산소 원자 상에 있는 경우)를 포괄한다. 본원에서 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 관련 분야의 통상의 기술자의 이러한 이해가 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제 및 APOC3 RNAi 작용제의 조성물을 기재할 때 사용된다.
- [0281] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제와 함께 사용된 표적화 기 및 연결 기의 특정 예가 하기 표 7에 제공된다. 보

다 구체적으로, 표적화 기 및 연결 기는 하기를 포함하며, 그의 화학 구조는 하기 표 7에 제공된다: (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. 각각의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 서열의 5' 및/또는 3' 단부에 접합된, 임의의 본원에 열거된 표적화 기 또는 연결 기, 뿐만 아니라 다른 표적화 또는 연결 기를 가질 수 있다.

표 3. APOC3 RNAi 작용제 변형 안티센스 가닥 및 변형 센스 가닥 듀플렉스

[illegible]

누플렉스 ID NO.:	SEQ ID NO.	안티센스 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO.	센스 서열 (5' → 3')
243_5	205	uCfuUfuCfagggaAfcUfgAfaGfcca	270	uggcuucaGfUfUfcccugaaagca
260_1	206	uAfaCfjgGfuGfCfuCfaGfuAfgUfcuu	271	gaCfuAfcUfGfGfaGfcafcCfjUfuaau
260_2	207	uAfaCfjgGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	272	gaCuacUfGfGfagcacaguuauu
260_3	208	uAfaCfjgGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	273	agacuacUfGfGfagcacaguuua
260_4	209	uAfaCfjgGfuGfCfUfcCfaGfuAfgUfcuu	274	aaagacuacUfGfGfagcacaguuua
260_5	210	uAfaCfjgGfuGfuacCfaGfuAfgUfcuu	275	aaagacuacUfGfGfagcacaguuua
261_1	211	uUfaAfcGfjgUfjGfCfuCfcaAfgUfaGfuuu	276	acUfaCfuGfGfAfgcacaguuauu
261_2	212	uUfaAfcGfjgUfjGfCfuCfcaAfgUfaGfuuu	277	acuacnGfGfAfgcacaguuauu
261_3	213	uUfaAfcGfjgUfjGfCfuCfcaAfgUfaGfuuu	278	gaCuacuGfGfAfgcacaguuuaa
261_4	214	uUfaAfcGfjgUfjGfCfuCfcaAfgUfaGfuuu	279	agacuacuGfGfAfgcacaguuuaa
261_5	215	uUfaAfcGfjgugcuCfcAfgUfaGfuuu	280	agacuacuGfGfAfgcacaguuuaa
270_1	216	uAfcUfuGfuCfuCfCfuAfaCfjgGfuGfuuu	281	gcAfcCfjgUfUfAfaGfjgAfcAfaGfuauu
270_2	217	uAfcUfuGfuCfuCfUfuAfaCfjgGfuGfuuu	282	gcacagUfUfAfaGfagcacaguuauu
270_3	218	uAfcUfuGfuCfuCfuAfaCfjgGfuGfuuu	283	agcacagUfUfAfaGfagcacaguuua
270_4	219	uAfcUfuGfuCfuCfuAfaCfjgGfuGfuuu	284	gaagcacagUfUfAfaGfagcacaguuua
270_5	220	uAfcUfuGfucuuAfaCfjgGfuGfuuu	285	gaagcacagUfUfAfaGfagcacaguuua
272_1	221	uGfaAfcUfuGfUfCfUfuAfaCfjgGfuuu	286	acCfjgUfuAfaGfjgAfcAfaGfuUfcauu
272_2	222	uGfaAfcUfuGfuCfUfuAfaCfjgGfuuu	287	acaguuAfaGfjgacaguucauu
272_3	223	uGfaAfcUfuGfuCfUfuAfaCfjgGfuuu	288	cacaguuAfaGfjgacaguuuca
272_4	224	uGfaAfcUfuGfuCfUfuAfaCfjgGfuuu	289	gcacaguuAfaGfjgacaguuuca
272_5	225	uGfaAfcUfjgucUfuAfaCfjgGfuuu	290	gcacaguuAfaGfjgacaguuuca
273_1	226	uAfgAfaCfuUfGfUfcCfuUfaAfcGfjguu	291	ccGfuUfaAfaGfGfAfaAfgUfuCfuauu
273_2	227	uAfgAfaCfuUfjgUfcCfuUfaAfcGfjguu	292	ccguuuaAfaGfGfAfaaguuucauu
273_3	228	uAfgAfaCfuUfjgUfcCfuUfaAfcGfjguu	293	acaguuuaAfaGfGfAfaaguuuca
273_4	229	uAfgAfaCfuUfjgUfcCfuUfaAfcGfjguu	294	cacaguuuaAfaGfGfAfaaguuuca

듀플렉스 ID NO.:	SEQ ID NO.	안티센스 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO.	센스 서열 (5' → 3')
273_5	230	uAfgAfacChugucCfuUfaAfcGfyug	295	cacgguuaAfGfGfacaaquucua
349_1	231	uGfgAfcUfuGfGfGfyUfaUfuGfaGfyuu	296	ccUfcAfauFAfCfcCfcAfaGfuCfcuuu
349_2	232	uGfgAfcUfuGfGfGfyUfaUfuGfaGfyuu	297	ccucaalUfAfCfcccaguccauu
349_3	233	uGfgAfcUfuGfGfGfyUfaUfuGfaGfyuu	298	accucaalUfAfCfcccagucca
349_4	234	uGfgAfcUfuGfGfGfyUfaUfuGfaGfyuc	299	gaccucaalUfAfCfcccagucca
349_5	235	uGfgAfcUfugggUfaUfuGfaGfyuc	300	gaccucaalUfAfCfcccagucca
434_1	236	uGfaGfaAfuAfcUfyUfcCfcUfuUfuuu	301	aaAfaGfyGfAfCfaGfuAfuUfcUfcauu
434_2	237	uGfaGfaAfuAfcUfyUfcCfcUfuUfuuu	302	aaaagugGfAfCfaguauucuaau
434_3	238	uGfaGfaAfuAfcUfyUfcCfcUfuUfuau	303	uaaaagugGfAfCfaguauucua
434_4	239	uGfaGfaAfuAfcUfyUfcCfcUfuUfuau	304	uaaaagugGfAfCfaguauucua
434_5	240	uGfaGfaAfuacugUfcCfcUfuUfuau	305	uaaaagugGfAfCfaguauucua
437_1	241	uAfcUfyAfGfAfAuUfaCfuGfuCfcCfuuu	306	agGfyAfcAfGfUfaUfuCfuCfaGfuauu
437_2	242	uAfcUfyAfGfAfAuUfaCfuGfuCfcCfuuu	307	aggggacAfGfUfaauucaguuuu
437_3	243	uAfcUfyAfGfAfAuUfaCfuGfuCfcCfuuu	308	aaaggggacAfGfUfaauucaguuu
437_4	244	uAfcUfyAfGfAfAuUfaCfuGfuCfcCfuuu	309	aaaggggacAfGfUfaauucaguuu
437_5	245	uAfcUfyAfGfaaaCfuGfuCfcCfuuu	310	aaaaggggacAfGfUfaauucaguuu

표 4. APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 서열

안티센스 가닥 ID:	변형 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	가져 올기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06203-AS	usAtfscsUfhuGhuCfcUfhuAtaCfjgGhuGfcusu	311	UACUUGUCCUUAACGGUGCUU	603
AM06204-AS	usAtfscsUfhuGhuCfcUfhuAtaCfjgGhuGfcusc	312	UACUUGUCCUUAACGGUGCUC	604
AM06205-AS	asAtfscsUfhuGhuCfcUfhuAtaCfjgGhuGfcusu	313	AACUUGUCCUUAACGGUGCUU	655
AM06210-AS	usGfsgsAfcUfhuGfjgGfjgUfaUfhuGfaGfjgusu	314	UGGACUUGGGGUAVUGAGGUU	610
AM06211-AS	usGfsgsAfcUfhuGfjgGfjgUfaUfhuGfaGfjgusc	315	UGGACUUGGGGUAVUGAGGUC	611
AM06214-AS	usCfjsusUfhuCfaGfjgGfaAfcUfjgAtaGfcusu	316	UCUUUCAGGGAACUGAAGCUU	597
AM06215-AS	usCfjsusUfhuCfaGfjgGfaAfcUfjgAtaGfcusu	317	UCUUUCAGGGAACUGAAGCCU	598
AM06218-AS	usGfssasAfcUfjgAfaCfcCfaUfcGfjgUfcusu	318	UGAACUGAAGCCAUCGGUCU	594
AM06219-AS	usGfssasAfcUfjgAfaCfcCfaUfcGfjgUfcusc	319	UGAACUGAAGCCAUCGGUCAC	596
AM06262-AS	usGfssasGfaAfuAfcUfjgUfcCfcUfhuUfjgsg	320	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGG	656
AM06263-AS	usGfssasGfaAfuAfcUfjgUfcCfcUfhuUfjgsg	321	UGAGAAUACUGUCCCUUUUGCG	657
AM06266-AS	usAtfssasCfjgGhuCfcUfcCfaGhuAtjgUfcusu	322	UAAAGGUGCUCACAGUAGUCUU	500
AM06267-AS	usAtfssasCfjgGhuCfcUfcCfaGhuAtjgUfcusu	323	UAAAGGUGCUCACAGUAGUCGU	658
AM06272-AS	usAtfscsUfjgAfgAfaUfaCfuGhuCfcCfuusu	324	UACUGAGAAUACUGUCCCUUU	615
AM06273-AS	usAtfscsUfjgAfgAfaUfaCfuGhuCfcCfuusu	325	UACUGAGAAUACUGUCCCUUGU	659
AM06276-AS	usUfssasAfcGfjgUfjgCfuCfcAfgUfaGfcusu	326	UUAACGGUGCUCACAGUAGUCU	602
AM06277-AS	usUfssasAfcGfjgUfjgCfuCfcAfgUfaGfcusu	327	UUAACGGUGCUCACAGUAGGCU	660
AM06309-AS	usAtfsgsCfcaAfuCfjgGhuCfaCfcCfaGfcusu	328	UAGCCAUCCGUCACCCAGCUCU	591
AM06310-AS	asAtfsgsCfcaAfuCfjgGhuCfaCfcCfaGfcusu	329	AAGCCAUCCGUCACCCAGCUCU	661
AM06314-AS	usAtfsgsAfaCfuUfjgUfcCfuUfaAfcGfjgusu	330	UAGAACUUGUCCUUAACGGGUU	608
AM06315-AS	usAtfsgsAfaCfuUfjgUfcCfuUfaAfcGfjgusu	331	UAGAACUUGUCCUUAACGGGUG	609
AM06318-AS	usGfssasAfcUfhuGhuCfcUfhuAtaCfjgGhuusu	332	UGAACUUGUCCUUAACGGGUU	65

안티센스 가닥 ID:	변형 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06319-AS	asGfssAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfussu	333	AGAACTUGUCCUUAACGGUUU	662
AM06320-AS	usGfssAfcUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfussc	334	UGAACTUGUCCUUAACGGUUC	607
AM06324-AS	usGfssAfaCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcussu	335	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588
AM06325-AS	usGfssAfaCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcussg	336	UGCAACAACAAGGAGUACCCG	590
AM06328-AS	usAfsasCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcfGussu	337	UAACAACAAGGAGUACCCGUU	585
AM06330-AS	usGfssAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcussu	338	UGCACUGAGAAUACUGUCCCUU	663
AM06331-AS	asGfssAfcUfgAfgAfaUfaCfuGfuCfcussu	339	AGCACUGAGAAUACUGUCCCUU	664
AM06469-AS	cPrpusAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuCfcussu	340	UACUUGUCCUUAACGGUGCUU	603
AM06471-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuCfcussc	341	AACUUGUCCUUAACGGUGCUC	666
AM06472-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfussc	342	UACUUGUCCUUAACGGUCC	667
AM06475-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfussc	343	UACUUGUCCUUAACGGUGUCC	668
AM06476-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuCfcussu	344	UACUUGUCCUUAACGGUGUCUU	669
AM06477-AS	usAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuCfcussa	345	UACUUGUCCUUAACGGUGUCCA	670
AM06478-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfussc	346	AACUUGUCCUUAACGGUCC	671
AM06481-AS	asAfsesUfuGfuCfcUfuAfaCfGfGfuCfcussc	347	AACUUGUCCUUAACGGUGUCC	672
AM06507-AS	usGfssCfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfussu	348	UGAGAUAUACUGUCCCUUUUU	612
AM06509-AS	usGfssCfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfussu	349	UGAGAUAUACUGUCCCUUUUGU	673
AM06511-AS	usGfssAfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfussg	350	UGAGAUAUACUGUCCCUUUUGG	656
AM06513-AS	asGfssAfaAfuAfcUfgUfcCfcUfuUfussg	351	AGAGAUAUACUGUCCCUUUUGG	674
AM06514-AS	usGfssAfaCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcisc	352	UGCAACAACAAGGAGUACC	675
AM06517-AS	usGfssAfaCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcussu	353	UGCAACAACAAGGAGUACCCTU	589
AM06518-AS	usGfssAfaCfaAfcAfaGfGfAfgUfaCfcussu	354	UGCAACAACAAGGAGUACCCTU	588
AM06519-AS	usGfssasacaAfcAfaGfGfAfguacussu	355	UGCAACAACAAGGAGUACCCTU	588

안티센스 가닥 ID:	변형 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06521-AS	usGfcAfacCfaAfcAfagCfgyUfuaCfcusu	356	UGCAACAACAAGGAGUACCUU	588
AM06523-AS	asGfscsAfacCfaAfcAfagUfuaCfcusu	357	AGCAACAACAAGGAGUACCUU	676
AM06712-AS	usCfisuGfiaAfgeccauCfgyGhuCfaCfcfisa	358	UCUGAAGCCAUCCGUCACCCA	677
AM06714-AS	asCfisuGfiaAfgeccauCfgyGhuCfaCfcfisa	359	ACUGAAGCCAUCCGUCACCCA	678
AM06716-AS	usGfisyAsAfacCfugaaqCfcafuCfgyGhuCfisa	360	UGGAACUGAAGCCAUCCGGUCA	679
AM06718-AS	usGfisyAsAfacCfugaaqCfcafuCfgyGhuCfisc	361	UGGAACUGAAGCCAUCCGGUCC	680
AM06720-AS	usUfiscsUfhuUfcaaggyAfacCfuGfiaAfgyUfisc	362	UUCUUUCAGGGGAACUGAAGCC	681
AM06722-AS	usUfiscsUfhuAfacgyugUfcaCfuGfiaAfgyUfisc	363	UUUAACGGUGGUCUCCAGUAGUC	682
AM06724-AS	usCfiscsUfhuAfacgyugUfcaCfuGfiaGhuAfisyg	364	UCCUUAAACGGUGGUCUCCAGUAG	683
AM06726-AS	usUfiscsChufiaacgyUfgyCfuCfaAfgyUfisa	365	UUCUUUAACGGUGGUCUCCAGUA	684
AM06728-AS	usUfiscsChufiaacgyUfgyCfuCfaAfgyUfisc	366	UUCUUUAACGGUGGUCUCCAGUC	685
AM06730-AS	usAfiscsUfhuGhuCfcUfuaAfacCfgyGhuCfcUfisc	367	UACUUGUCCUUAACGGUGGUC	604
AM06732-AS	asAfiscsUfhuGhuCfcUfuaAfacCfgyGhuCfcUfisc	368	AACUUGUCCUUAACGGUGGUC	666
AM06734-AS	usUfisyAsfgyGhuucaGfgyCfaGfcCfaCfisu	369	UUGAGGUCUCAGGCAGGCCACU	686
AM06736-AS	usUfiscsUfhuGfaGfgyUfcUfcAfgyGfcafgyCfisc	370	UUAUUGAGGUCUCAGGCAGGCC	687
AM06738-AS	usGfiscsUfhuUfgyAfgyGhuCfuCfaCfgyCfaGfisc	371	UGUAUUGAGGUCUCAGGCAGGC	688
AM06740-AS	usCfiscsChufiaGfiaAfuAfteUfgyUfcaCfcUfisu	372	UCACUGAGGAUACUGUCCCUU	689
AM06741-AS	usCfiscsChufiaGfiaAfuAfteUfgyUfcaCfcUfisu	373	UCACUGAGGAUACUGUCCCUU	689
AM06743-AS	usCfiscsChufiaGfiaAfuAfteUfgyUfcaCfcGfisu	4	UCACUGAGGAUACUGUCCGU	5
AM06745-AS	usCfiscsUfhuUfuaAfgyCfaAfcCfuAfteAfgyGfisyg	374	UCUUUUUAAGCAACCUACAGGG	690
AM06780-AS	usGfiscsGfiaAfuAfteUfgyUfcaCfcUfhuUfisc	375	UGAGAAUACUGUCCCUUUUCC	691
AM06783-AS	usCfiscsChufiaGfiaAfuAfteUfgyUfcaCfcUfisc	2	UCACUGAGGAUACUGUCCCUU	3
AM06784-AS	usUfiscsUfhuGfagguUfcafgyGfcaAfgyCfisc	376	UUUAUUGAGGUCUCAGGCAGGCC	687

안티센스 가타 ID:	변형 안티센스 가타 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기적 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로써 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06786-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfufgsc	13	UGAGAUAUACUGUCCCUUUGCC	14
AM06862-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfuCfsc	377	UGAGAUAUACUGUCCCUUUGCC	691
AM06865-AS	usGfsasGfaAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfufcusu	378	UGAGAUAUACUGUCCCUUUTUCU	692
AM06868-AS	usUfscsUfuGfuCfcAfugCfuUfuAfuUfufgGfsg	379	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGG	693
AM06870-AS	usUfscsUfuGfuCfcAfugCfuUfuAfuUfufgGfsc	7	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	8
AM06872-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaAfsug	380	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAG	694
AM06874-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaAfsic	381	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAC	695
AM06876-AS	asGfsasAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	11	AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	12
AM06908-AS	usCfsasChuGfagaauAfcUfufufcCfcsuu	382	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	689
AM06928-AS	usCfsasChuGfagaauAfcUfufufcCfcsuu	383	UCACUGAGAAUACUGUCCGUU	696
AM06951-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaCfsg	384	UAGUCUUUCAGGGAACUGACG	697
AM06953-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaCfsg	385	UAGUCUUUCAGGGAACUGAGG	698
AM06956-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaCfsc	386	UAGUCUUUCAGGGAACUGACC	699
AM06958-AS	usAfsugUfcUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaGfsc	387	UAGUCUUUCAGGGAACUGAGC	700
AM06961-AS	asGfsasAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	388	AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	701
AM06963-AS	asGfsasAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfuAfaGfsg	389	AGAAUACUGUCCCUUUUAAGG	702
AM06988-AS	asGfsasAfuAfcUfcUfcCfcUfuUfuAfaGfsg	9	AGAAUACUGUCCCUUUUAAGG	10
AM07179-AS	usGfsasAfaCfaAfuAfaaafGfauGfufafCfcsuu	390	UGCAACAACAAGGAGUACCCU	589
AM07182-AS	usAfsugUfcUfuUfuUfcAfugGfgaAfaCfuGfaAfsug	391	UAGUCUUUCAGGGAACUGAAG	694
AM07185-AS	asGfsasAfuAfaCfuUfuUfcCfcUfuUfuAfaGfsc	392	AGAAUACUGUCCCUUUUAAGC	12
AM07188-AS	usGfsasGfaAfuUfuUfcUfcCfcUfuUfuUfufgsc	393	UGAGAUAUACUGUCCCUUUGCC	14
AM07190-AS	usCfsasChuGfaAfuUfuUfcUfcCfcUfisc	394	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	3
AM07193-AS	usUfscsUfuGfuUfuUfcAfugCfuUfuAfuUfufgGfsc	395	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	8

안티센스 가닥 ID:	변형 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07518-AS	asGfsasAfuAfcUfUfcCfcUfuUfuAfuGfsu	396	AGAAUACUGUCCCUUUUUAGGU	707
AM07520-AS	asGfsasAfuAfcUfUfcCfcUfuUfuAfcGfsc	397	AGAAUACUGUCCCUUUUUACGC	708
AM07522-AS	asGfsasAfuAfcUfUfcCfcUfuUfuAfuAfs	398	AGAAUACUGUCCCUUUUUAGAC	709
AM07524-AS	usCfsasCugagaaUfcUfUfUfcCfcUfsc	6	UCACUGAGAAUACUGUCCCUU	3
AM07600-AS	asGfsasaaucyucfcUfuUfuAfuGfsc	399	AGAAUACUGUCCCUUUUUAGGC	701
AM07645-AS	usUfscsuuguccagCfuUfuAfuUfgGfsc	400	UUCUUGUCCAGCUUUUAUUGGC	8
AM07750-AS	usCfsasChuGfagaauAfcUfUfCfcUfsg	401	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	710
AM07753-AS	usCfsasChuGfagaauAfcUfUfCfcCfsc	402	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	711
AM07755-AS	usCfsAunAsChuGfagaauAfcUfUfCfcUfsc	403	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	3
AM07756-AS	usCfsasCunaUGfagaauAfcUfUfCfcUfsc	404	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	3
AM07757-AS	usCfsasCfUonaGfagaauAfcUfUfCfcUfsc	405	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	3
AM07758-AS	usCfsasChuCunaagaaUfcUfUfCfcUfsc	406	UCACUGAGAAUACUGUCCCU	3
AM07760-AS	asGfsusGfcafhucuuGfGfcGfuCfusu	407	AGUGCAUCCCUUGGCGGUCUUU	712
AM07762-AS	asGfsusGfcafhucuuGfGfcGfuCfusu	408	AGUGCAUCCCUUGGCGGUCUUU	712
AM07764-AS	asGfsusAfuUfcuuuAfcUfUfAfcChuGfsa	409	AGUAGUCUUUCAGGGGAACUGA	713
AM07765-AS	asGfsusAfuUfcuuuAfcUfUfAfcChuGfsa	410	AGUAGUCUUUCAGGGGAACUGA	713
AM07767-AS	usGfsusAfuUfcuuuAfcUfUfAfcChuGfsa	411	UGUAGUCUUUCAGGGGAACUGA	714
AM07769-AS	usCfsusUfaAfcgugChuGfcAfuUfaGfsu	412	UCCUUAACGGUCUCCAGUAGU	715
AM07771-AS	usCfsesUfuUfuaagcAfaCfcUfaCfaGfsg	413	UCCUUUUUAAGCAACCUACAGG	716
AM07773-AS	usCfsesUfuUfuaagcAfaCfcUfaCfaGfsc	414	UCCUUUUUAAGCAACCUACAGC	717
AM07775-AS	usAfsusUfclfuucagGfGfaCfuGfaCfsc	415	UAGUCCUUUCAGGGGAACUGACC	699

표 5. APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥 서열

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 열기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06206-SS	(NAG37s(invAb)saccgUUFfAfaagacaaaguanus(invAb)	416	GCACCCGUUAAGGACAAGUAUU	718
AM06207-SS	(NAG37s(invAb)sagaccgUUFfAfaagacaaaguanus(invAb)	417	GAGCACCCGUUAAGGACAAGUA	719
AM06208-SS	(NAG37s(invAb)saccgUUFfAfaagacaaaguanus(invAb)	418	GCACCCGUUAAGGACAAGUA	720
AM06209-SS	(NAG37s(invAb)saccgUUFfAfaagacaaaguanus(invAb)	419	GCACCCGUUAAGGACAAGUA	721
AM06212-SS	(NAG37s(invAb)sccucaaUfAfcfccaaguanus(invAb)	420	CCUCAUACCCCAAGUCCA	722
AM06213-SS	(NAG37s(invAb)sagacucuaUfAfcfccaaguanus(invAb)	421	GACCUCAUACCCCAAGUCCA	723
AM06216-SS	(NAG37s(invAb)sagacucuaGfUfUfccuagaaag(invAb)	422	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	724
AM06217-SS	(NAG37s(invAb)sagacucuaGfUfUfccuagaaag(invAb)	423	GCUUCAGUUCUCCUGAAAGA	725
AM06220-SS	(NAG37s(invAb)sagaccgaUfGfGfcaucacuanus(invAb)	424	GACCGAUGGCUUCAGUUCU	726
AM06221-SS	(NAG37s(invAb)sagaccgaUfGfGfcaucacuanus(invAb)	425	GUGACCGAUGGCUUCAGUUCU	727
AM06264-SS	(NAG37s(invAb)sccaaagGfAfcfcaaguanus(invAb)	426	CCAAAAGGGACAGUAUUCUCA	728
AM06265-SS	(NAG37sccaaagGfAfcfcaaguanus(invAb)	427	CGCAAAAAGGGACAGUAUUCUCA	729
AM06268-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfGfagacacuanus(invAb)	428	GACUACUGGAGCACCGUUA	730
AM06269-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfGfagacacuanus(invAb)	429	GACUACUGGAGCACCGUUA	731
AM06270-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfGfagacacuanus(invAb)	430	CGACUACUGGAGCACCGUUA	732
AM06271-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfGfagacacuanus(invAb)	431	GACUACUGGAGCAUCGUUA	733
AM06274-SS	(NAG37s(invAb)sagagacAfcGfUfaucacuanus(invAb)	432	AGGACAGUAUUCUCAGUA	734
AM06275-SS	(NAG37s(invAb)sagagacAfcGfUfaucacuanus(invAb)	433	CAGGACAGUAUUCUCAGUA	735
AM06278-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfAfcacacuanus(invAb)	434	GACUACUGGAGCACCGUUA	736
AM06279-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfAfcacacuanus(invAb)	435	GCCUACUGGAGCACCGUUA	737
AM06280-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfAfcacacuanus(invAb)	436	GCCUACUGGAGCACCGUUA	738
AM06311-SS	(NAG37s(invAb)sagacucUfGfAfcacacuanus(invAb)	437	GCUUGGUGACCGCAUUGGCUA	739

센스 가터 ID:	변형 센스 가터(5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06312-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cgucg ₂ UfGfAfcggaugcucs(invAb)	438	GCUGGGUGACCGAUGGCUU	740
AM06313-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cgucg ₂ UfGfAfcggaugacucs(invAb)	439	GCUGGGUGACCGAUGACUA	741
AM06316-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	440	CCGUUAAGGACAAAGUUCUA	742
AM06317-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	441	CACCGUUAAGGACAAAGUUCUA	743
AM06321-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	442	ACCGUUAAGGACAAAGUUCUA	744
AM06322-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	443	ACCGUUAAGGACAAAGUUCU	745
AM06323-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	444	GCACCGUUAAGGACAAAGUUCUA	746
AM06326-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	445	GGUACUCCUUGUUGUUGCA	747
AM06327-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	446	CGGGUACUCCUUGUUGUUGCA	748
AM06329-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	447	CGGGUACUCCUUGUUGUUGCA	749
AM06332-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	448	GGGACAGUAUUCUCAGUGCA	750
AM06333-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ cguaAfcGfGfacaagucucs(invAb)	449	GGGACAGUAUUCUCAGUGCU	751
AM06470-SS	(NAG37)s ₂ cgucg ₂ UfAfcggaacaaugucucs(invAb)	450	GCACCGUUAAGGACAAAGUUCU	752
AM06473-SS	(NAG37)s ₂ cgucg ₂ UfAfcggaacaaugucucs(invAb)	451	GAGCACCGUUAAGGACAAAGUA	719
AM06474-SS	(NAG37)s ₂ cgucg ₂ UfAfcggaacaaugucucs(invAb)	452	GGAGCACCGUUAAGGACAAAGUA	753
AM06479-SS	(NAG37)s ₂ cgucg ₂ UfAfcggaacaaugucucs(invAb)	453	GAGCACCGUUAAGGACAAAGUU	754
AM06480-SS	(NAG37)s ₂ cgucg ₂ UfAfcggaacaaugucucs(invAb)	454	GGAGCACCGUUAAGGACAAAGUU	755
AM06506-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	455	AAAAGGACAGUAUUCUCAUU	756
AM06508-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	456	CAAAAAGGACAGUAUUCUCA	757
AM06510-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	457	CCAAAAGGACAGUAUUCUCA	758
AM06512-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	458	CCAAAAGGACAGUAUUCUCU	759
AM06515-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	459	GGUACUCCUUGUUGUUGCAUU	759
AM06516-SS	(NAG37)s(invAb)s ₂ aaagGfAfcGfaguuaucucaus(invAb)	460	GGGUACUCCUUGUUGUUGCA	760

센스 가터 ID:	변형 센스 가터 (S' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (S' → 3') (미 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06520-SS	(NAG37)(invAb)sguacuCfCfUfUfugucuguc(invAb)	461	GGUACUCCUUGUUGUUGCA	747
AM06522-SS	(NAG37)s(invAb)sgguacuCfCfUfUfugucuguc(invAb)	462	GGUACUCCUUGUUGUUGCU	761
AM06711-SS	(NAG37)s(invAb)sugugugacCfGfAfufugucucucag(invAb)	463	UGGUGACCCGAUGGCUUCAGA	762
AM06713-SS	(NAG37)s(invAb)sugugugacCfGfAfufugucucucag(invAb)	464	UGGUGACCCGAUGGCUUCAGU	763
AM06715-SS	(NAG37)s(invAb)sugacccgUfUfCfCfucucuguc(invAb)	465	UGACCGAUUGGCUUCAGUUCGA	764
AM06717-SS	(NAG37)s(invAb)sugacccgUfUfCfCfucucuguc(invAb)	466	GGACCGAUUGGCUUCAGUUCGA	765
AM06719-SS	(NAG37)s(invAb)sugucucucgUfUfCfCfucucuguc(invAb)	467	GGCUUCAGUUCUCCUGAAAGAA	766
AM06721-SS	(NAG37)s(invAb)sugacucacgUfUfCfCfucucuguc(invAb)	468	GACUACUUGGAGCACCGUAAA	767
AM06723-SS	(NAG37)s(invAb)sucucucgUfUfCfCfucucuguc(invAb)	469	CUACUGGAGCACCGUAAAAGGA	768
AM06725-SS	(NAG37)s(invAb)sucucugugCfAfCfCfucucuguc(invAb)	470	UACUGGAGCACCGUAAAAGGA	769
AM06727-SS	(NAG37)s(invAb)sugacugugCfAfCfCfucucuguc(invAb)	471	GACUGGAGCACCGUAAAAGGA	770
AM06729-SS	(NAG37)s(invAb)sugacaccgUfUfAfagacaguc(invAb)	472	GAGCACCGUUAAGGACAAGUA	719
AM06731-SS	(NAG37)s(invAb)sugacaccgUfUfAfagacaguc(invAb)	473	GAGCACCGUUAAGGACAAGUU	754
AM06733-SS	(NAG37)s(invAb)sagugugcUfUfUfagacucucas(invAb)	474	AGUGGCUUGCUGAGACCUCAA	771
AM06735-SS	(NAG37)s(invAb)sugucucucUfUfAfaccucucucas(invAb)	475	GGCUUGCUGAGACCUCAAUAA	772
AM06737-SS	(NAG37)s(invAb)sagucucucUfUfAfaccucucucas(invAb)	476	GCUGCUGAGACCUCAAUACA	773
AM06739-SS	(NAG37)s(invAb)sagucugacGfUfAfufucucuguc(invAb)	477	AAGGACAGUAUUCUCAGUGA	774
AM06742-SS	(NAG37)s(invAb)sagucugacGfUfAfufucucuguc(invAb)	478	ACGGACAGUAUUCUCAGUGA	775
AM06744-SS	(NAG37)s(invAb)sccugugagGfUfUfUfucucucucas(invAb)	479	CCCUUAGGUUGCUUAAAAGA	776
AM06779-SS	(NAG37)s(invAb)sugacacgGfAfCfagucucucas(invAb)	480	GGAAAAGGACAGUAUUCUCA	777
AM06781-SS	(NAG37)sugacacgGfAfCfagucucucas(invAb)	481	GGAAAAGGACAGUAUUCUCA	777
AM06782-SS	(NAG37)s(invAb)sugacacgGfUfAfufucucuguc(invAb)	482	GAGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM06785-SS	(NAG37)s(invAb)sugacacgGfAfCfagucucucas(invAb)	483	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	31

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 열기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06787-SS	(NAG37)sgsgcaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	484	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	31
AM06788-SS	(NAG37)st(invAb)susgaccgauGfGfCfhucaiuuccas(invAb)	485	UGACCGAUUGGCUUCAUUCCA	780
AM06789-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfCfhucaiuuccas(invAb)	486	UGACCGAUUGGCUUCAGUCCA	764
AM06790-SS	(NAG37)usgaccgauGfGfCfhucaiuuccas(invAb)	487	UGACCGAUUGGCUUCAUUCCA	780
AM06791-SS	(NAG37)sgsgcgggacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	488	GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM06792-SS	(NAG37)sgsgcgggaccuGfAfgaccucaanaas(invAb)	489	GGCUGCCUGAGACCUCAUAA	772
AM06863-SS	(NAG37)st(invAb)sgsga_2NaaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	490	GG(A ^{2N})AAAAGGACAGUAUUCUCA	781
AM06864-SS	(NAG37)st(invAb)sa_2N'gaaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	491	(A ^{2N})GAAAAAGGACAGUAUUCUCA	782
AM06866-SS	(NAG37)st(invAb)sa_2Na_2NaaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	492	(A ^{2N})(A ^{2N})AAAAAGGACAGUAUUCUCA	783
AM06867-SS	(NAG37)st(invAb)scccauaaAfGfCfhucaiaagcas(invAb)	493	CCCAUAAAGCUUGGACAAGAA	784
AM06869-SS	(NAG37)st(invAb)sgccaauaAfGfCfhucaiaagcas(invAb)	494	GCCAUAAAGCUUGGACAAGAA	23
AM06871-SS	(NAG37)st(invAb)scuucaguuCfCfCfhucaiaagcas(invAb)	495	CUUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	786
AM06873-SS	(NAG37)st(invAb)sguucaguuCfCfCfhucaiaagcas(invAb)	496	GUUCAGUUCUCCUGAAAGACUA	787
AM06875-SS	(NAG37)st(invAb)sgcuuaaafGfGfGfhucaiauuucis(invAb)	497	GCUUAAGGACAGUAUUCU	29
AM06907-SS	(NAG37)st(invAb)sgsgacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	498	GGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	789
AM06922-SS	(NAG37)st(invAb)sa_2NagsgacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	499	(A ^{2N})AGGGACAGUAUUCUCAGUGA	790
AM06923-SS	(NAG37)st(invAb)sgagsggacaGfUfAfuucucaingcas(invAb)	500	GAGGGACAGUAUUCUCAUGA	791
AM06924-SS	(NAG37)st(invAb)sgagsggacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	501	GAGGGACAGUAUUCUCAGUA	16
AM06925-SS	(NAG37)ascgsgacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	502	ACGGGACAGUAUUCUCAGUGA	775
AM06926-SS	(NAG37)sgsgacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	503	GGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	789
AM06927-SS	(NAG37)st(invAb)sgsgacaGfUfAfuucucagugcas(invAb)	504	CGGACAGUAUUCUCAGUGAUU	793
AM06929-SS	(NAG37)sgsgcaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	505	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	31
AM06932-SS	(NAG37)st(invAb)sgsgcaaggGfATCfaguauucucas(invAb)	506	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	794

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥(5' → 3')	SEQ ID NO.	가져 옴기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06933-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggcataaigGfATCfaguauucucas(inv/Ab)	507	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	778
AM06934-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggguuacuCfCfCfUfuguuugucas(inv/Ab)	508	AGGGUACUCCUUGUUGUGCA	795
AM06948-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scuucaguuCfUfCfuguagaacuas(inv/Ab)	509	CUUCAGUUCUCUGAAAAGACUA	796
AM06949-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scuucaguuUfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	510	CUUCAGUUUCUGAAAAGACUA	797
AM06950-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguuaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	511	CGUCAGUUCCUGAAAAGACUA	798
AM06952-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scuucaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	512	CCUCAGUUCUUGAAAAGACUA	799
AM06954-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguuaguuCfUfCfuguagaacuas(inv/Ab)	513	CGUCAGUUCUCUGAAAAGACUA	800
AM06955-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguuaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	514	GGUCAGUUCUCCUGAAAAGACUA	801
AM06957-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcuuaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	515	GCUCAGUUCUCCUGAAAAGACUA	802
AM06960-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	516	GCCUAAAAGGACAGUAUUCU	803
AM06962-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	517	CCUUAAAAGGACAGUAUUCU	804
AM06964-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	518	GCUUAAAAGGIACAGUAUUCU	805
AM06965-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	519	GCUUAAAAGGIACAGUAUUCU	779
AM06966-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	520	GCUUAAAAGIAGACAGUAUUCU	785
AM06987-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	521	CCCUAAAAGGACAGUAUUCU	27
AM07178-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggguuacuCfCfCfUfuguuugucas(inv/Ab)	522	AGGUAACUCCUUGUUGUCA	807
AM07180-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggguuacuCfCfCfUfuguuugucas(inv/Ab)	523	AGGUAACUCCUUGUUGUCA	795
AM07181-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scuucaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	524	CUUCAGUUCUCCUGAAAAGACUA	808
AM07183-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scuucaguuCfCfCfuguagaacuas(inv/Ab)	525	CUUCAGUUCUCCUGAAAAGACUA	786
AM07184-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	526	GCUUAAAAGGACAGUAUUCU	809
AM07186-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuaaagaGfGfGfaguauucus(inv/Ab)	527	GCUUAAAAGGACAGUAUUCU	29
AM07187-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggcataaagGfATCfaguauucucas(inv/Ab)	528	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	810
AM07189-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggcataaagGfATCfaguauucucas(inv/Ab)	529	GGCAAAAGGACAGUAUUCUCA	31

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07191-SS	(NAG37)s(invAb)sagggacacGtUfAfuUcucaguias(invAb)	530	GAGGGACAGUAUUUCUCAGUUA	16
AM07192-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaaanaATGfCfugacaias(invAb)	531	GCCAAUAAAAGCUGGACAATAA	811
AM07194-SS	(NAG37)s(invAb)sgccaaanaATGfCfugacagaaas(invAb)	532	GCCAAUAAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07309-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacUfCfUfuguuugucas(invAb)	533	AGGGUACUCUUGUUGUUGCA	812
AM07310-SS	(NAG37)s(invAb)saggguaacUfCfUfuguuugucas(invAb)	534	AGGGUACUCUUGUUGUUGCA	788
AM07311-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuCfCfUfugaaagucuas(invAb)	535	CUUCAGUUCUUGAAAGACUA	813
AM07312-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuCfCfUfugaaagucuas(invAb)	536	CUUCAGUUCUUGAAAGACUA	792
AM07313-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuUfCfUfugaaagucuas(invAb)	537	CUUCAGUUCUUGAAAGACUA	806
AM07314-SS	(NAG37)s(invAb)sauucaguuUfCfUfugaaagucuas(invAb)	538	CUUCAGUUCUUGAAAGACUA	805
AM07315-SS	(NAG37)s(invAb)sccuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	539	GCUUA AAAAGGACAGUAUUCU	817
AM07316-SS	(NAG37)s(invAb)sccuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	540	GCUUA AAAAGGACAGUAUUCU	824
AM07317-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaaagGfAflfuguanucuas(invAb)	541	GGCAAAAGGAIAGUAUUCUCA	814
AM07318-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaaagGfAflfuguanucuas(invAb)	542	GGCAAAAGGAIAGUAUUCUCA	794
AM07319-SS	(NAG37)s(invAb)sagggacacUfUfAfuucucaguias(invAb)	543	GAGGGACAUUAUUCUCAGUUA	815
AM07320-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaATGfUfugacagaaas(invAb)	544	GCCAAUAAAAGUUGACAAGAA	816
AM07321-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaATfCfUfugacagaaas(invAb)	545	GCCAAUAAAACUUGACAAGAA	25
AM07515-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	546	GCCUAAAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07516-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	547	GCCUAAAAAGGIACAGUAUUCU	818
AM07517-SS	(NAG37)s(invAb)sacuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	548	ACCUAAAAAGGACAGUAUUCU	819
AM07519-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	549	GGCUAAAAAGGACAGUAUUCU	820
AM07521-SS	(NAG37)s(invAb)sagcuaanaaGfCfUfugacaguanucus(invAb)	550	GUUUA AAAAGGACAGUAUUCU	821
AM07523-SS	(NAG37)s(invAb)sagggacacGtUfAfuUcucagugaaas(invAb)	551	GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA	21
AM07525-SS	(NAG37)s(invAb)sagggacacGtUfAfuUcucaguiatus(invAb)	552	GGGACAGUAUUCUCAGUUAU	822

센스카더 ID:	변형 센스카더 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 열기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07526-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgcccauaaATGTCttuTCgacacagaaas(inv/Ab)	553	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07598-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccuaaaaCfugCfaCfaguauucus(inv/Ab)	554	GCCUAAAAGGGACAGU/UUUCU	803
AM07599-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccuaaaaCfugCfaguauucus(inv/Ab)	555	GCCUAAAAGGIACAGU/UUUCU	818
AM07601-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgaaggagacaGfuAfuUfucucagugaaas(inv/Ab)	556	GAGGGACAGU/UUUCUCAGUGA	21
AM07602-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgaaggagacaGfuAfuUfucucagugaaas(inv/Ab)	557	GAGGGACAGU/UUUCUCAGUIA	16
AM07644-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfuAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	558	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07646-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfuAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	559	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07647-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaATUfAfaATGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	560	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07648-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgcccauaaAMAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	561	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07649-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccAMauaaAFGTCfugacacagaaas(inv/Ab)	562	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	23
AM07650-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfuAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	563	GCCAAUAAATCUGGACAAGAA	25
AM07651-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaATUfAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	564	GCCAAUAAATCUGGACAAGAA	25
AM07652-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgcccauaaATfCfugacacagaaas(inv/Ab)	565	GCCAAUAAATCUGGACAAGAA	25
AM07653-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfuAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	566	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	823
AM07654-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfuAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	567	GCCAAUAAAGCUGGACAAGAA	836
AM07655-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfaAfaAfGCTfugacacagaaas(inv/Ab)	568	GCCUAAAAGGGACAGU/UUUCU	803
AM07656-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfuAfaAfaGfGCTfugacaguuucus(inv/Ab)	569	GCCUAAAAGGGACAGU/UUUCU	803
AM07657-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfuAfaAfaGfGCTfugacaguuucus(inv/Ab)	570	GCCUAAAAGGIACAGU/UUUCU	818
AM07658-SS	(NAG37)st(inv/Ab)sgccCfuAfaAfaGfGCTfugacaguuucus(inv/Ab)	571	GCCUAAAAGGIACAGU/UUUCU	818
AM07748-SS	(NAG37)st(inv/Ab)scagggagacaGfUfAfuucucagugaaas(inv/Ab)	572	ACGGGACAGU/UUUCUCAGUIA	18
AM07749-SS	(NAG37)st(inv/Ab)scagggagacaGfUfAfuucucagugaaas(inv/Ab)	573	CAGGGACAGU/UUUCUCAGUGA	825
AM07751-SS	(NAG37)st(inv/Ab)scagggagacaGfUfAfuucucagugaaas(inv/Ab)	574	CAGGGACAGU/UUUCUCAGUIA	837
AM07752-SS	(NAG37)st(inv/Ab)scagggagacaGfUfAfuucucagugaaas(inv/Ab)	575	AGGGGACAGU/UUUCUCAGUGA	826

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥(5' → 3')	SEQ ID NO.	가져 옴기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 개시됨)	SEQ ID NO.
AM07754-SS	(NAG37)s(invAb)saggagacaGUFaFmucacaguias(invAb)	576	AGGGGACAGUAVUUCUCAGUIA	827
AM07759-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaaggaugcacuuns(invAb)	577	AGACCCGCCAAGGAUUGCACUUU	828
AM07761-SS	(NAG37)s(invAb)sagaccgCfCfAfaaggaucacuuus(invAb)	578	AGACCCGCCAAGGAUUCACUUU	829
AM07763-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfafaagacacuas(invAb)	579	UCAGUUUCCCUGAAAGACUACU	830
AM07766-SS	(NAG37)s(invAb)sucaguuccCfUfGfafaagacacuas(invAb)	580	UCAGUUUCCCUGAAAGACUACA	831
AM07770-SS	(NAG37)s(invAb)sacuaacugcAfGfCfaccuuaagagas(invAb)	581	ACUACUGGAGCACCUUUAAGA	832
AM07770-SS	(NAG37)s(invAb)sccuuguaugGUfGfGfuuuaaagagas(invAb)	582	CCUGUAGGUUGCUUAAAAAGGA	833
AM07772-SS	(NAG37)s(invAb)sccuuguaugGUfGfGfuuuaaagagas(invAb)	583	GCUGUAGGUUGCUUAAAAAGGA	834
AM07774-SS	(NAG37)s(invAb)sccuacaguuCfUfCfugaagacuas(invAb)	584	GGUCAGUUUCUCUGAAAGACUA	835

[0301] (A^{2N}) = 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드

[0302] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2, 표 3, 또는 표 5에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥이 표 2, 표 3, 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개 뉴클레오타이드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다.

[0303] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.

[0304] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 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, 또는 2-24, 1-25, 2-25, 1-16, 또는 2-16의 서열을 포함한다. 특

정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 4의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다. 특정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 3의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.

[0305] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 5의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 5의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 4-21, 1-22, 2-22, 3-22, 4-22, 1-23, 2-23, 3-23, 4-23, 1-24, 2-24, 3-24, 4-24, 1-25, 2-25, 3-25, 4-25, 1-26, 2-26, 3-26, 또는 4-26의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 5의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다. 특정 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 3의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.

[0306] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제의 경우, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오타이드는 APOC3 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 APOC3 유전자에 비-상보적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오타이드는 U, A, 또는 dT (또는 그의 변형 버전)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 A:U 또는 U:A 염기 쌍을 형성한다.

[0307] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 센스 가닥은 표 2 또는 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함한다.

[0308] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 (i) 표 2, 표 3, 또는 표 4의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 (ii) 표 2, 표 3, 또는 표 5의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0309] 표 2, 표 3, 또는 표 5에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2, 표 3, 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개 뉴클레오타이드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 5의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 센스 가닥, 및 표 4의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는다. 대표적인 서열 쌍이 표 3 및 표 6에 제시된 듀플렉스 식별 번호(Duplex ID No.)에 의해 예시된다.

[0310] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오타이드 서열 및 표적화 기 및/또는 연결 기를 포함하며, 여기서 표적화 기 및/또는 연결 기는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 공유 연결된다 (즉, 접합된다). 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형 뉴클레오타이드 서열 및 표적화 기 및/또는 연결 기를 포함하며, 여기서 표적화 기 및/또는 연결 기는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 공유 연결된다.

[0311] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 아시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의

의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, (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)s로 이루어진 군으로부터 선택된 표적화 기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 표 7에 정의된 바와 같은 (NAG25) 또는 (NAG25)s이다. 다른 실시양태에서, 표적화 기는 표 7에 정의된 바와 같은 (NAG37) 또는 (NAG37)s이다.

[0313] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 듀플렉스 중 임의의 것의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것의 변형 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다.

[0314] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 듀플렉스 중 임의의 것의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것의 변형 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 아시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 포함한다.

[0315] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 듀플렉스 중 임의의 것을 포함한다.

[0316] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 6의 듀플렉스 중 임의의 것으로 이루어진다.

[0317] 표 6. 상응하는 센스 및 안티센스 가닥을 갖는 듀플렉스 식별 번호에 의해 확인되는 APOC3 RNAi 작용제.

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID	듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD04812	AM06203-AS	AM06206-SS	AD04892	AM06319-AS	AM06322-SS
AD04813	AM06204-AS	AM06207-SS	AD04893	AM06320-AS	AM06323-SS
AD04814	AM06203-AS	AM06208-SS	AD04894	AM06324-AS	AM06326-SS
AD04815	AM06205-AS	AM06209-SS	AD04895	AM06325-AS	AM06327-SS
AD04816	AM06210-AS	AM06212-SS	AD04896	AM06328-AS	AM06329-SS
AD04817	AM06211-AS	AM06213-SS	AD04897	AM06330-AS	AM06332-SS
AD04818	AM06214-AS	AM06216-SS	AD04898	AM06331-AS	AM06333-SS
AD04819	AM06215-AS	AM06217-SS	AD04987	AM06469-AS	AM06206-SS
AD04820	AM06218-AS	AM06220-SS	AD04988	AM06469-AS	AM06208-SS
AD04821	AM06219-AS	AM06221-SS	AD04989	AM06471-AS	AM06470-SS
AD04860	AM06262-AS	AM06264-SS	AD04990	AM06205-AS	AM06470-SS
AD04861	AM06263-AS	AM06265-SS	AD04991	AM06472-AS	AM06208-SS
AD04862	AM06266-AS	AM06268-SS	AD04992	AM06204-AS	AM06473-SS
AD04863	AM06266-AS	AM06269-SS	AD04993	AM06475-AS	AM06474-SS
AD04864	AM06267-AS	AM06270-SS	AD04994	AM06476-AS	AM06207-SS
AD04865	AM06266-AS	AM06271-SS	AD04995	AM06477-AS	AM06207-SS
AD04866	AM06272-AS	AM06274-SS	AD04996	AM06478-AS	AM06209-SS
AD04867	AM06273-AS	AM06275-SS	AD04997	AM06471-AS	AM06479-SS
AD04868	AM06276-AS	AM06278-SS	AD04998	AM06481-AS	AM06480-SS
AD04869	AM06277-AS	AM06279-SS	AD05007	AM06507-AS	AM06506-SS
AD04870	AM06277-AS	AM06280-SS	AD05008	AM06509-AS	AM06508-SS
AD04886	AM06309-AS	AM06311-SS	AD05009	AM06511-AS	AM06510-SS
AD04887	AM06310-AS	AM06312-SS	AD05010	AM06513-AS	AM06512-SS
AD04888	AM06309-AS	AM06313-SS	AD05011	AM06514-AS	AM06326-SS
AD04889	AM06314-AS	AM06316-SS	AD05012	AM06324-AS	AM06515-SS
AD04890	AM06315-AS	AM06317-SS	AD05013	AM06517-AS	AM06516-SS
AD04891	AM06318-AS	AM06321-SS	AD05014	AM06518-AS	AM06326-SS

[0318]

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

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

[0319]

뉴플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD05542	AM06876-AS	AM07316-SS
AD05543	AM06786-AS	AM07317-SS
AD05544	AM06786-AS	AM07318-SS
AD05545	AM06783-AS	AM07319-SS
AD05546	AM06870-AS	AM07320-SS
AD05547	AM06870-AS	AM07321-SS
AD05705	AM06961-AS	AM07515-SS
AD05706	AM06961-AS	AM07516-SS
AD05707	AM07518-AS	AM07517-SS
AD05708	AM07520-AS	AM07519-SS
AD05709	AM07522-AS	AM07521-SS
AD05710	AM07190-AS	AM06782-SS
AD05711	AM06783-AS	AM07523-SS
AD05712	AM07524-AS	AM06924-SS
AD05713	AM06908-AS	AM07525-SS
AD05714	AM06870-AS	AM07526-SS
AD05761	AM06961-AS	AM07598-SS
AD05762	AM06961-AS	AM07599-SS
AD05763	AM07600-AS	AM06960-SS
AD05764	AM07600-AS	AM07516-SS
AD05765	AM07600-AS	AM07598-SS
AD05766	AM07600-AS	AM07599-SS
AD05767	AM07524-AS	AM06782-SS
AD05768	AM07524-AS	AM07601-SS
AD05769	AM07524-AS	AM07602-SS
AD05811	AM06870-AS	AM07644-SS
AD05812	AM07645-AS	AM07644-SS
AD05813	AM07645-AS	AM07646-SS
AD05814	AM07645-AS	AM07647-SS
AD05815	AM06870-AS	AM07648-SS
AD05816	AM06870-AS	AM07649-SS
AD05817	AM07645-AS	AM07650-SS

뉴플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD05818	AM07645-AS	AM07651-SS
AD05819	AM06870-AS	AM07652-SS
AD05820	AM07645-AS	AM07653-SS
AD05821	AM07645-AS	AM07654-SS
AD05822	AM07600-AS	AM07655-SS
AD05823	AM07600-AS	AM07656-SS
AD05824	AM07600-AS	AM07657-SS
AD05825	AM07600-AS	AM07658-SS
AD05876	AM06743-AS	AM07748-SS
AD05877	AM07750-AS	AM07749-SS
AD05878	AM07750-AS	AM07751-SS
AD05879	AM07753-AS	AM07752-SS
AD05880	AM07753-AS	AM07754-SS
AD05881	AM07755-AS	AM06782-SS
AD05882	AM07756-AS	AM06782-SS
AD05883	AM07757-AS	AM06782-SS
AD05884	AM07758-AS	AM06782-SS
AD05885	AM07755-AS	AM06924-SS
AD05886	AM07756-AS	AM06924-SS
AD05887	AM07757-AS	AM06924-SS
AD05888	AM07758-AS	AM06924-SS
AD05889	AM07760-AS	AM07759-SS
AD05890	AM07762-AS	AM07761-SS
AD05891	AM07764-AS	AM07763-SS
AD05892	AM07765-AS	AM07763-SS
AD05893	AM07767-AS	AM07766-SS
AD05894	AM07769-AS	AM07768-SS
AD05895	AM07771-AS	AM07770-SS
AD05896	AM07773-AS	AM07772-SS
AD05897	AM07775-AS	AM07774-SS

[0320]

[0321]

일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 본원에 기재된 RNAi 작용제는, APOC3 유전자를 발현하는 세포로 전달되면, 생체내 1종 이상의 APOC3 유전자의 발현을 억제하거나 또는 녹다운시킨다.

[0322]

표적화 기, 연결 기, 및 전달 비히클

[0323]

일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 표적화 기, 연결 기, 전달 중합체, 또는 전달 비히클을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1개 이상의 비-뉴클레오티드 기에 접합된다. 비-뉴클레오티드 기는 RNAi 작용제의 표적화, 전달 또는 부착을 증진시킬 수 있다. 표적화 기 및 연결 기의 예가 표 7에 제공된다. 비-뉴클레오티드 기는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 공유 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 연결된 비-뉴클레오티드 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 단부에 연결된다. 비-뉴클레오티드 기는 직접적으로 또는 간접적으로 RNAi 작용제에 링커/연결 기를 통해 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 불안정성, 절단가능, 또는 가역성 결합 또는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다.

[0324]

일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 그것이 부착된 RNAi 작용제 또는 접합체의 약동학 또는 생체분포 특성을 증진시켜 RNAi 작용제 또는 접합체의 세포- 또는 조직-특이적 분포 및 세포-특이적 흡수를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 RNAi 작용제의 세포내이입을 증진시킨다.

[0325]

표적화 기 또는 표적화 모이어티는 그것이 부착된 접합체 또는 RNAi 작용제의 약동학 또는 생체분포 특성을 증진시켜 접합체 또는 RNAi 작용제의 세포-특이적 분포 및 세포-특이적 흡수를 개선시킬 수 있다. 표적화 기는 지시되는 표적에 대해 1가, 2가, 3가, 4가일 수 있거나, 또는 더 높은 결합가를 가질 수 있다. 대표적인 표적화 기는, 비제한적으로, 세포 표면 분자에 대해 친화도를 갖는 화합물, 세포 수용체 리간드, 항체, 항체, 모노클로날 항체, 항체 단편, 및 세포 표면 분자에 대해 친화도를 갖는 항체 모방체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 링커, 에센트 PEG 링커, 또는 일부 경우에 링커로서의 역할을 할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 무염기성 및/또는 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기를 사용하여 RNAi 작용제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 갈락토스-유도체 클러스터를 포함한다.

- [0326] 5'-말단에 반응성 기, 예컨대 아민 기를 갖는 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 합성될 수 있다. 반응성 기는 후속해서 관련 기술분야에 전형적인 방법을 사용하여 표적화 기를 부착시키는데 사용될 수 있다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드를 포함한다. 본원에 사용된 아시알로당단백질 수용체 리간드는 간세포 상에서 고도로 발현되는 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 함유하는 리간드이다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체 리간드는 1개 이상의 갈락토스 유도체를 포함하거나 그로 이루어진다. 본원에 사용된 용어 갈락토스 유도체는 갈락토스, 및 아시알로당단백질 수용체에 대해 갈락토스의 친화도와 동등하거나 또는 더 큰 친화도를 갖는 갈락토스의 유도체 둘 다를 포함한다. 갈락토스 유도체는 갈락토스, 갈락토사민, N-포르밀갈락토사민, N-아세틸-갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민, 및 N-이소-부타노일갈락토사민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어: 문헌 [S.T. Iobst and K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686] 참조). 올리고뉴클레오타이드 및 다른 분자의 간으로의 생체내 표적화에 유용한 갈락토스 유도체, 및 갈락토스 유도체의 클러스터는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945] 참조).
- [0328] 갈락토스 유도체는 간세포의 표면 상에서 발현되는 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 것을 통해 분자를 간세포로 생체내 표적화하는데 사용되어 왔다. 아시알로당단백질 수용체 리간드가 아시알로당단백질 수용체(들)에 결합하는 것은 간세포로의 세포-특이적 표적화 및 분자의 간세포 내로의 세포내이입을 용이하게 한다. 아시알로당단백질 수용체 리간드는 단량체 (예를 들어, 단일 갈락토스 유도체를 가짐) 또는 다량체 (예를 들어, 다중 갈락토스 유도체를 가짐)일 수 있다. 갈락토스 유도체 또는 갈락토스 유도체 클러스터는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 RNAi 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 부착될 수 있다. 표적화 기, 예컨대 갈락토스 유도체 클러스터의 제조는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018/044350 (에로우헤드 파마슈티컬스인코포레이티드(Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.)), 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/156012 (에로우헤드파마슈티컬스인코포레이티드)에 기재되어 있고, 둘 다의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0329] 본원에 사용된 갈락토스 유도체 클러스터는 2 내지 4개의 말단 갈락토스 유도체를 갖는 분자를 포함한다. 말단 갈락토스 유도체는 그의 C-1 탄소를 통해 분자에 부착된다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 삼량체 (또한 3-안테나 갈락토스 유도체 또는 3가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 3개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 사량체 (또한 4-안테나 갈락토스 유도체 또는 4가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 4개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0330] 본원에 사용된 갈락토스 유도체 삼량체는 각각 중심 분지점에 연결된 3개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 본원에 사용된 갈락토스 유도체 사량체는 각각 중심 분지점에 연결된 4개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 갈락토스 유도체는 사카라이드의 C-1 탄소를 통해 중심 분지점에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 링커 또는 스페이서를 통해 분지점에 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 가요성 친수성 스페이서, 예컨대 PEG 기이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,885,968; 문헌 [Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546] 참조). 일부 실시양태에서, PEG 스페이서는 PEG₃ 스페이서이다. 분지점은 3개의 갈락토스 유도체의 부착을 허용하고 추가로 RNAi 작용제에 대한 분지점의 부착을 허용하는 임의의 소분자일 수 있다. 분지점 기의 예는 디-리신 또는 디-글루타메이트이다. RNAi 작용제에 대한 분지점의 부착은 링커 또는 스페이서를 통해 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 비제한적으로 PEG 스페이서와 같은 가요성 친수성 스페이서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 경질 링커, 예컨대 시클릭 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 N-아세틸-갈락토사민을 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 사량체로 구성되고, 이는 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 사량체일 수 있다.
- [0331] 본 개시내용의 실시양태는 APOC3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 제약 조성물을 포함한다. 이러한 제약 조성물은, 예를 들어, 갈락토스 유도체 클러스터에 접합된 APOC3 RNAi 작용제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는, 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 삼량체일 수 있는 갈락토스 유도체 삼량체, 또는 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 사량체일 수 있는 갈락토스 유도체 사량체로 구성된다.
- [0332] 표적화 기는 표 7에 정의된 바와 같은 (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),, 및 (NAG39)s를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 갈락토스 클러스터 표적화 리간드를 포함한 다른 표적화 기가 관련 기술분야에 공지되어 있다.

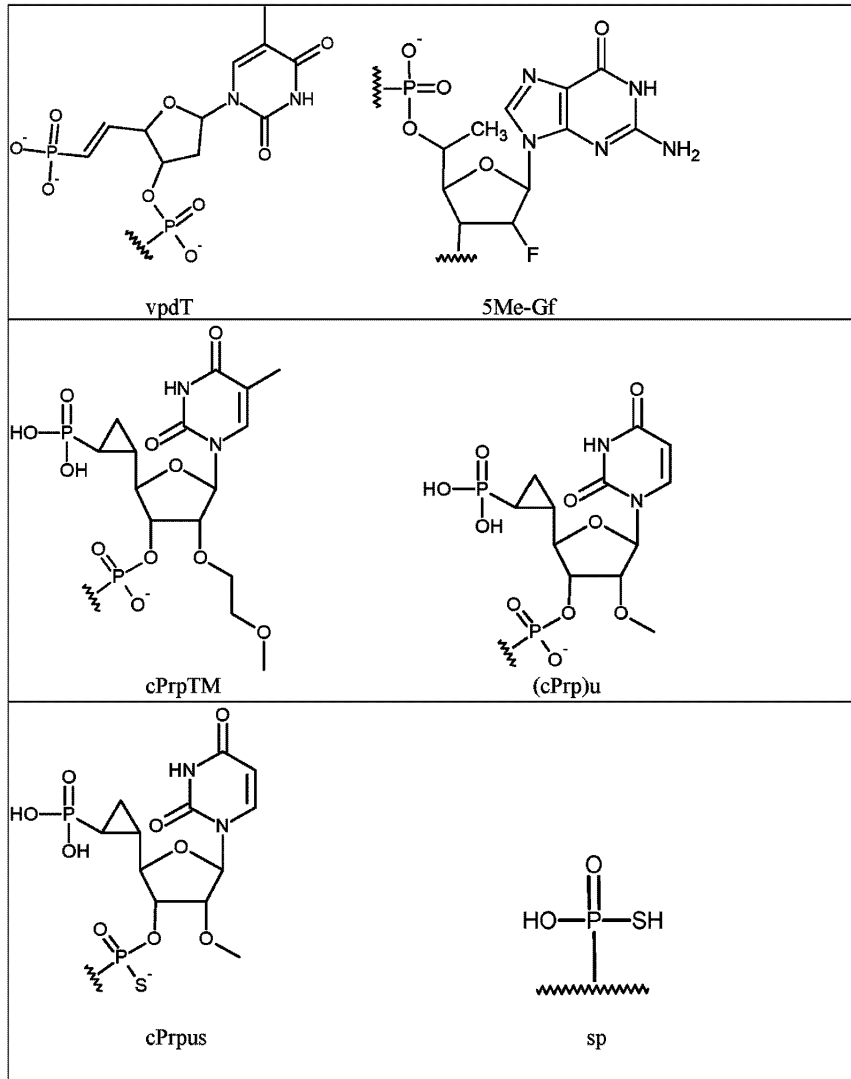
[0333] 일부 실시양태에서, 연결 기가 RNAi 작용제에 접합된다. 연결 기는 작용제가 표적화 기 또는 전달 중합체 또는 전달 비히클에 공유 연결되는 것을 용이하게 한다. 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥에 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 또는 3' 단부에 접합된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 단부에 접합된다. 연결 기의 예는 반응성 기 예컨대 1급 아민 및 알킨, 알킬 기, 무염기성 뉴클레오티드, 리비톨 (무염기성 리보스), 및/또는 PEG 기를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0334] 링커 또는 연결 기는 하나의 화학적 기 (예컨대 RNAi 작용제) 또는 관심 절편을 또 다른 화학적 기 (예컨대 표적화 기 또는 전달 중합체) 또는 관심 절편에 1개 이상의 공유 결합을 통해 연결하는 2개의 원자 사이의 이음이다. 불안정성 연결은 불안정성 결합을 함유한다. 연결은 2개의 결합된 원자 사이의 거리를 증가시키는 스페이서를 임의로 포함할 수 있다. 스페이서는 연결에 가요성 및/또는 길이를 추가로 부가할 수 있다. 스페이서는 알킬 기, 알케닐 기, 알키닐 기, 아릴 기, 아르알킬 기, 아르알케닐 기, 및 아르알키닐 기를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않고; 이들 각각은 1개 이상의 헤테로원자, 헤테로사이클, 아미노산, 뉴클레오티드, 및 사카라이드를 함유할 수 있다. 스페이서 기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 상기 목록은 설명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다.

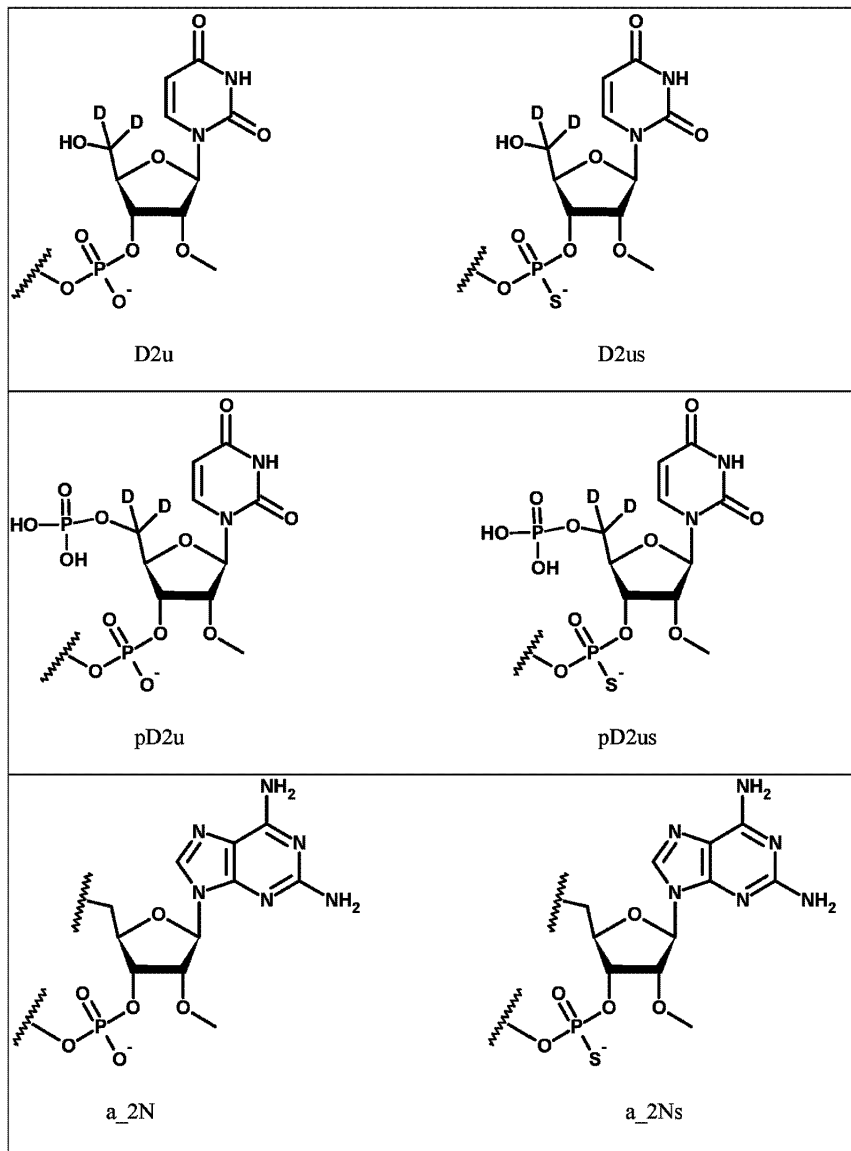
[0335] 표 2, 3, 4, 또는 5에 열거된 APOC3 RNAi 작용제 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유할 수 있다. 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하는, 표 4 또는 5에 열거된 APOC3 RNAi 작용제 서열 중 임의의 것은 대안적으로 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하지 않을 수 있거나, 또는 표 7에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상이한 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유할 수 있다. 표 2, 표 3, 또는 표 6에 열거된 APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 표 7에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적화 기 또는 연결 기를 추가로 포함할 수 있고, 표적화 기 또는 연결 기는 APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다.

[0336] 표적화 기 및 연결 기의 예가 표 7에 제공된다. 표 5는 5' 또는 3' 단부에 연결된 표적화 기 또는 연결 기를 갖는 APOC3 RNAi 작용제 센스 가닥의 여러 실시양태를 제공한다.

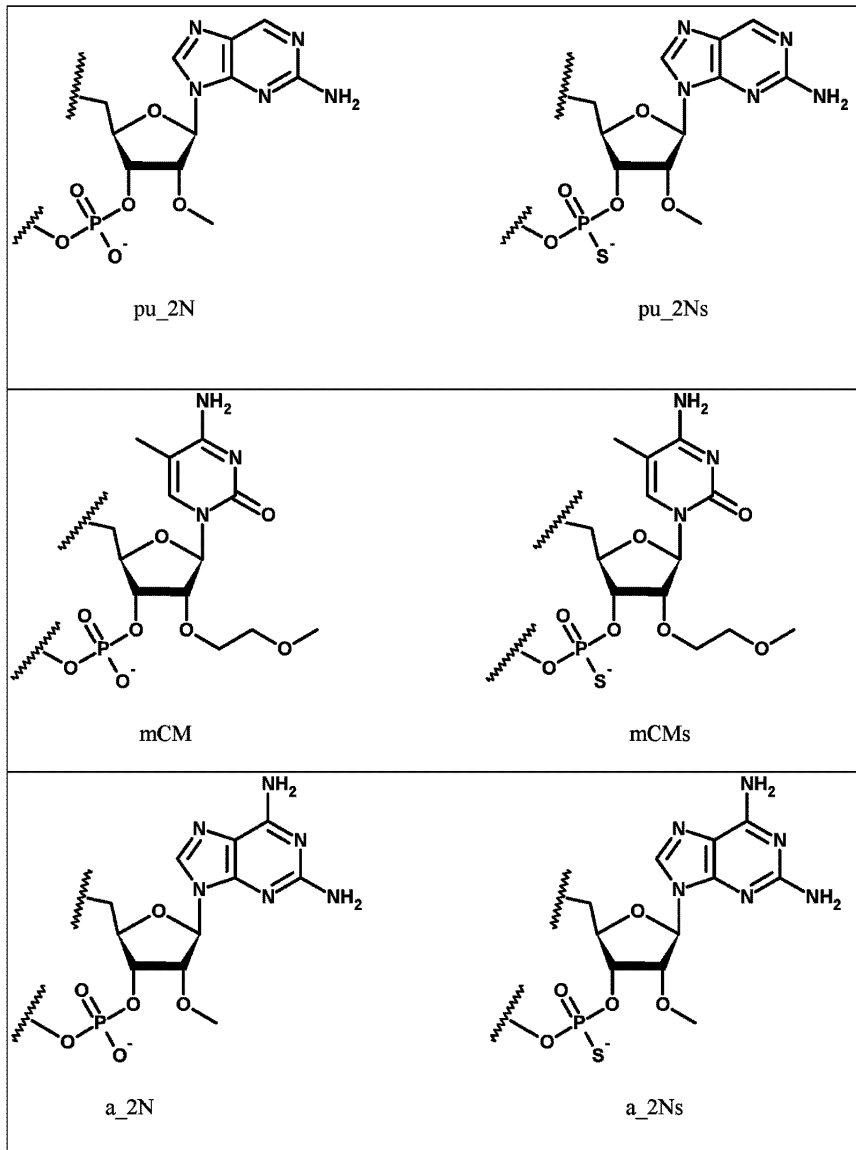
[0337] 표 7. 다양한 변형 뉴클레오타이드, 표적화 기, 및 연결 기를 나타내는 구조.



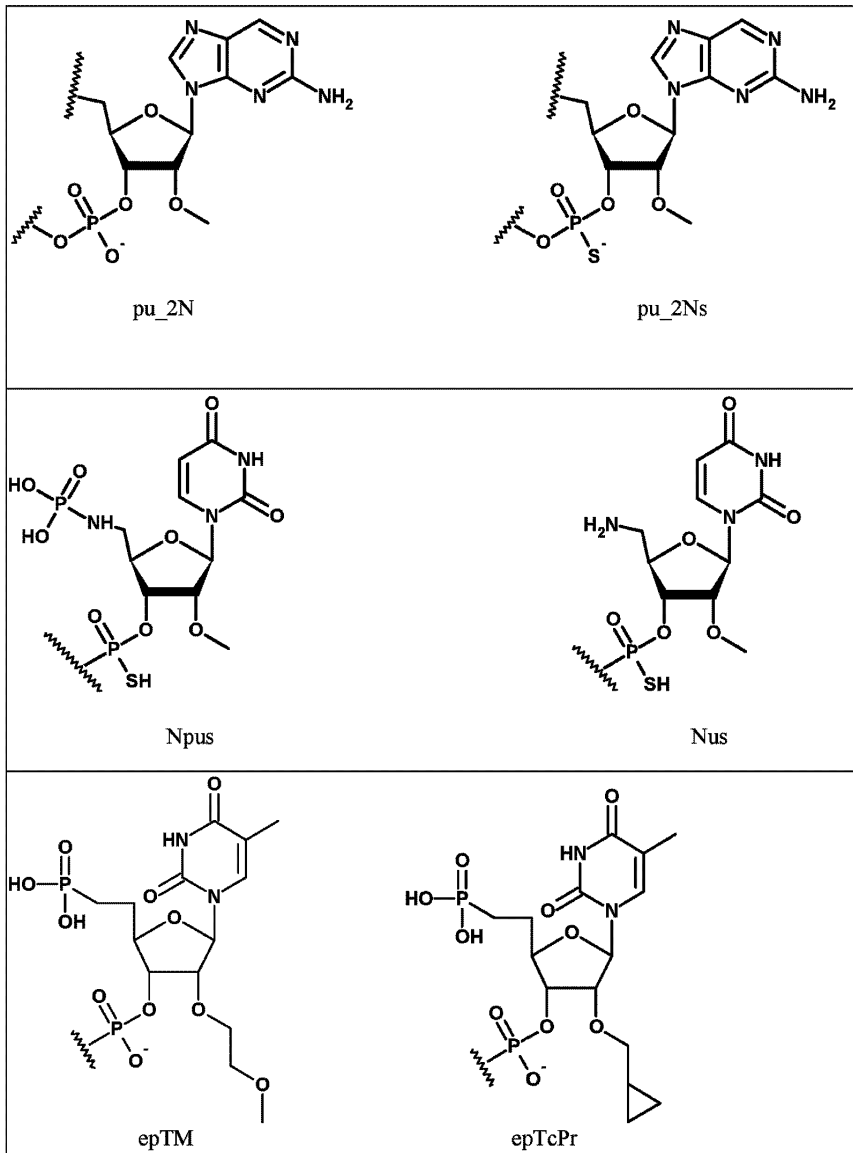
[0338]



[0339]

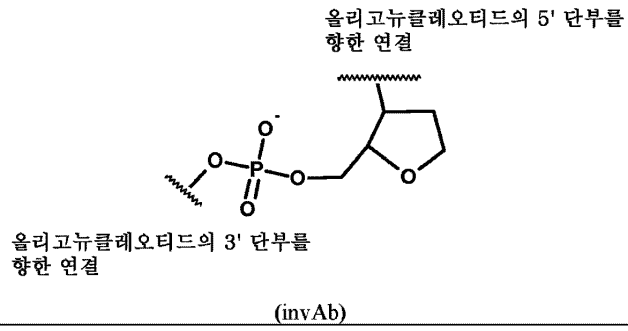


[0340]

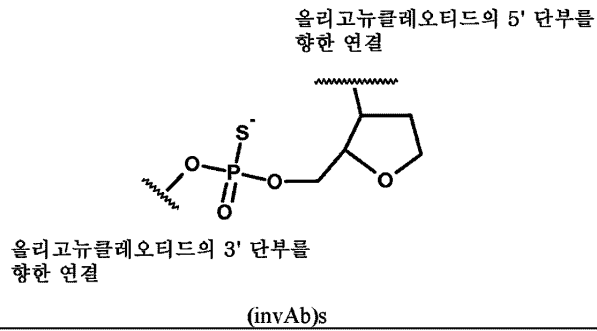


[0341]

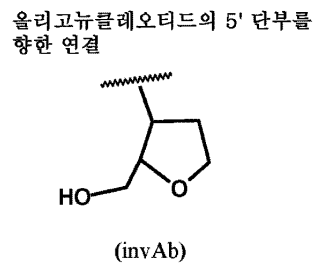
올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:



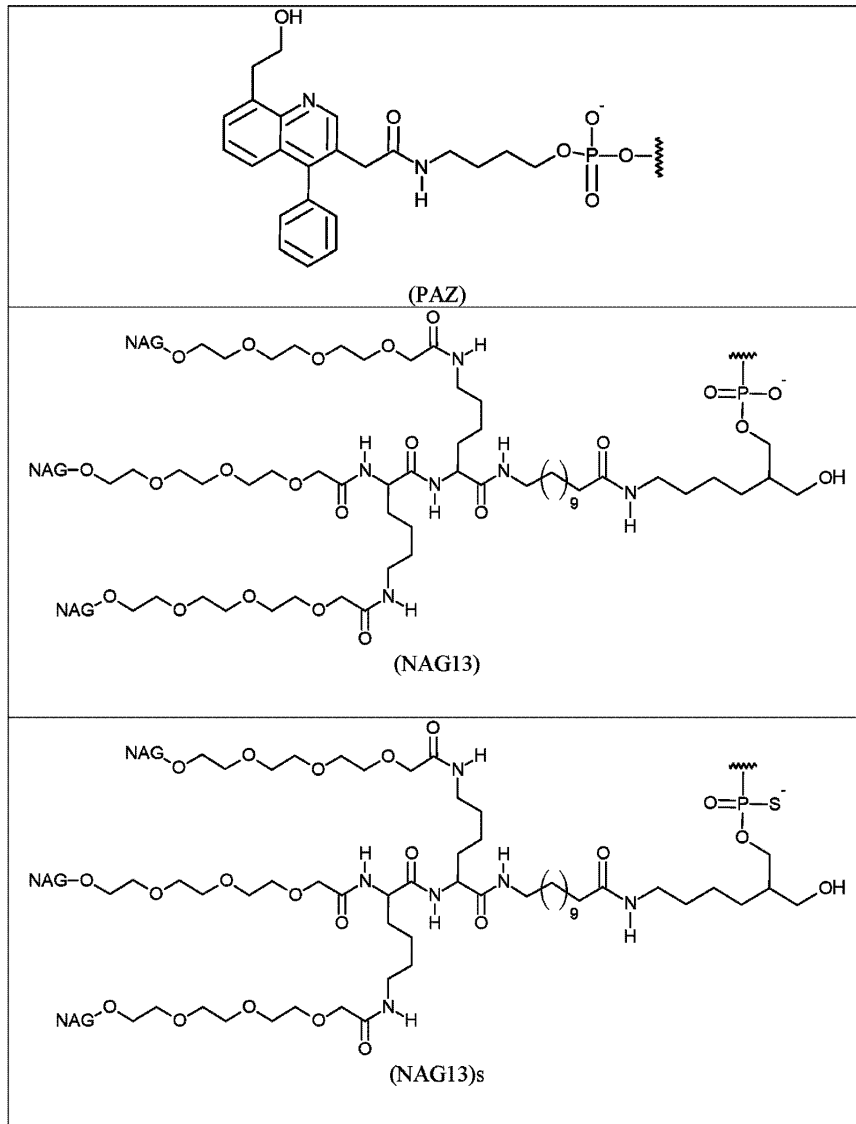
올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:



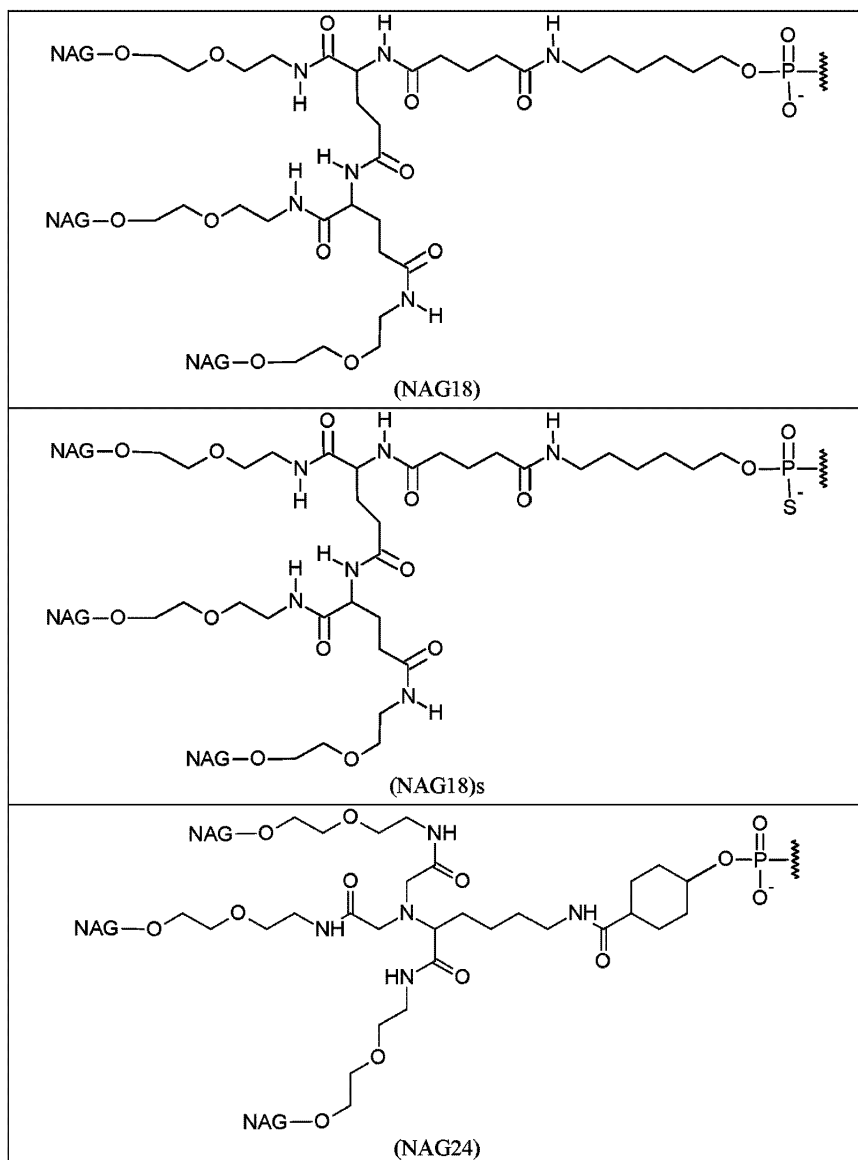
올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 단부에 위치하는 경우:



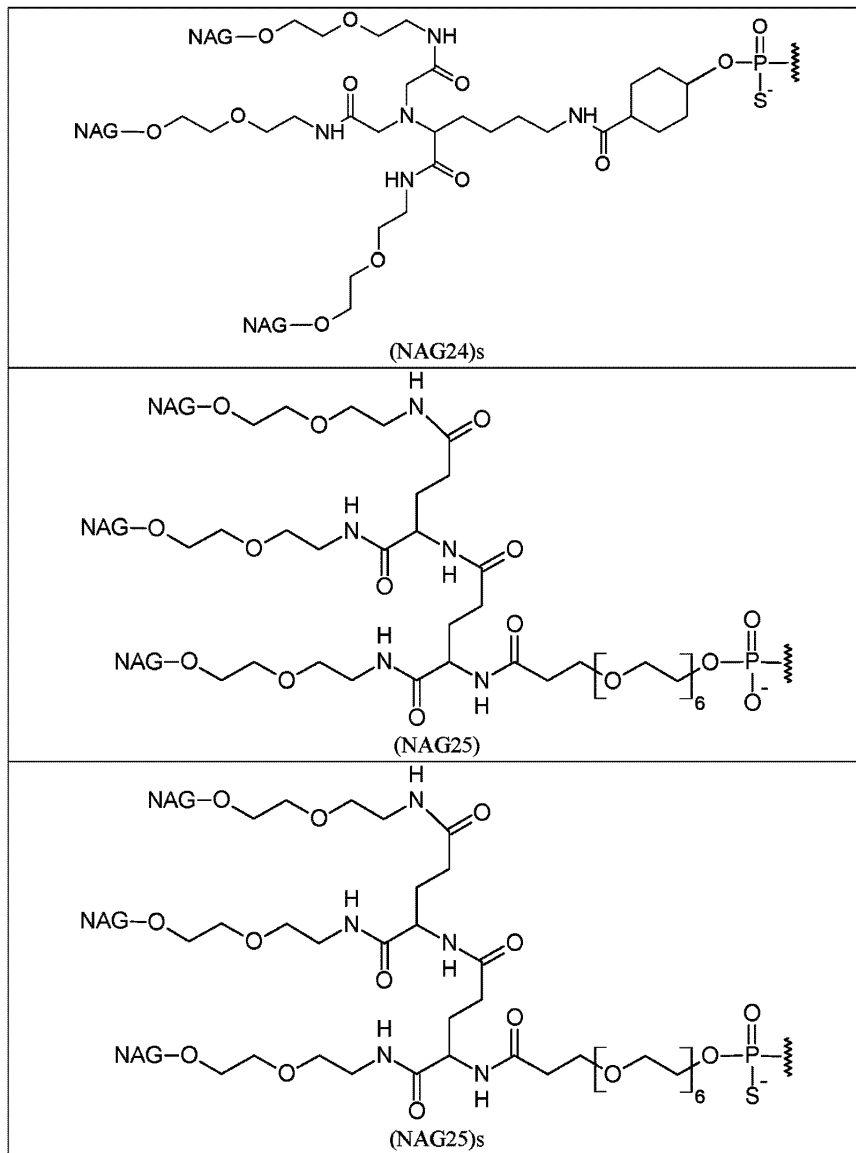
[0342]



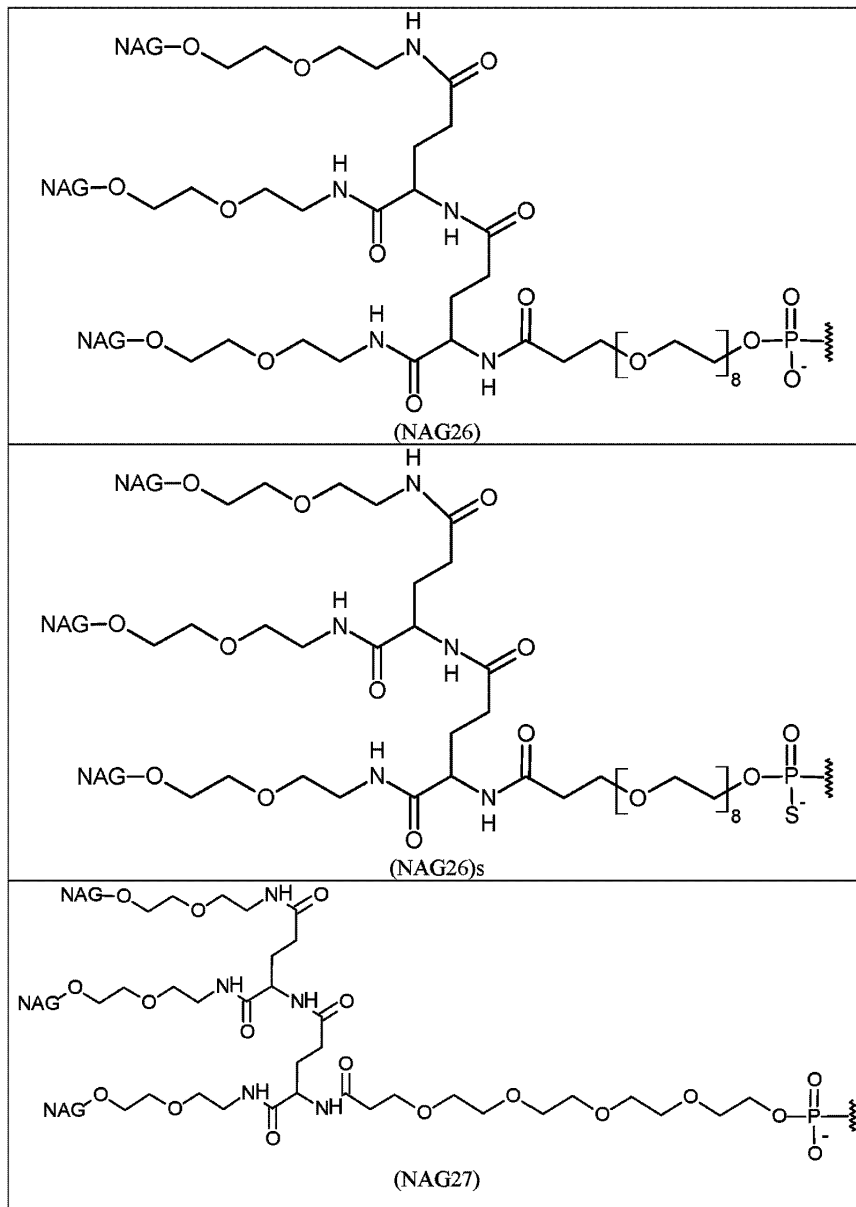
[0343]



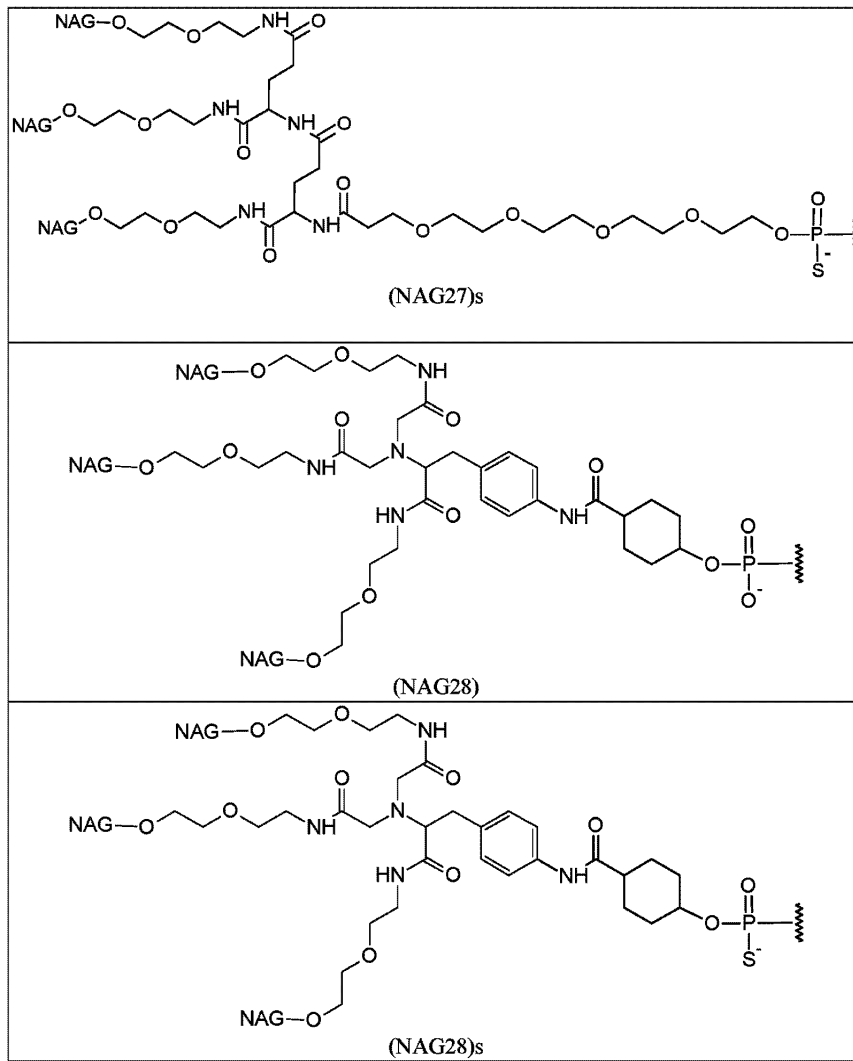
[0344]



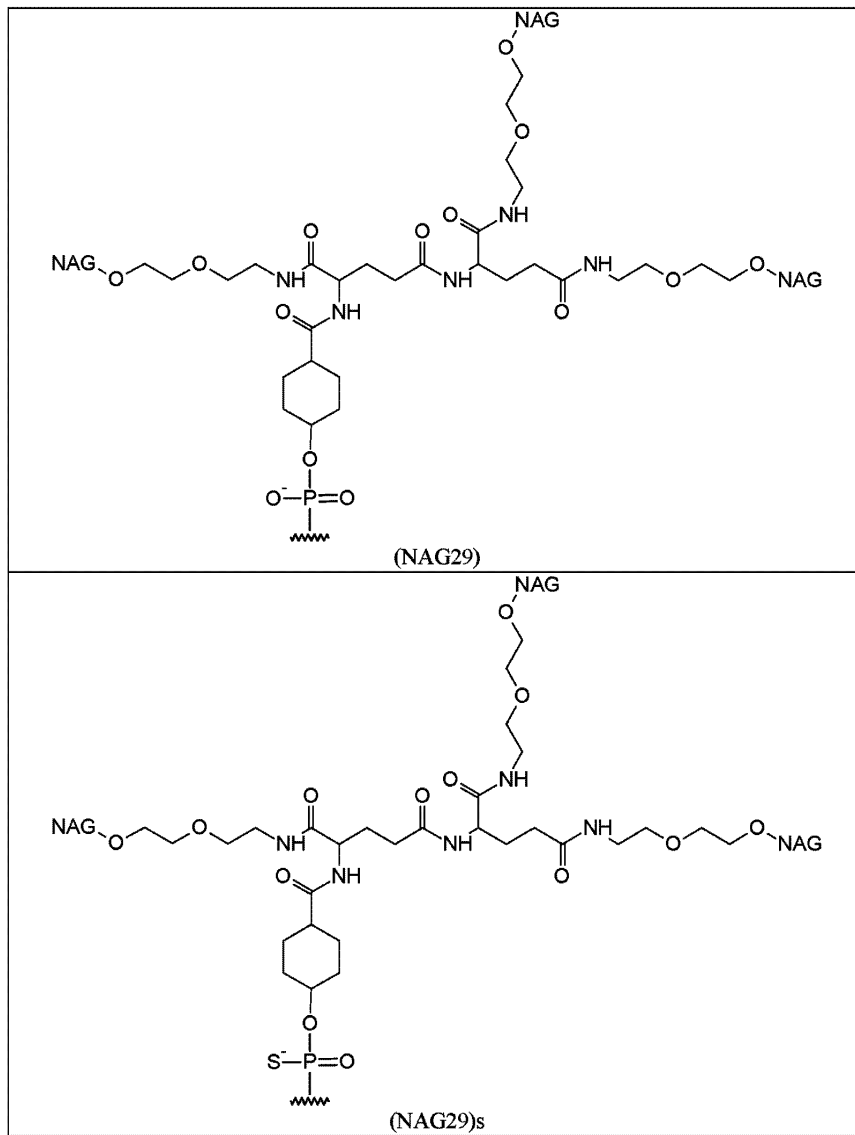
[0345]



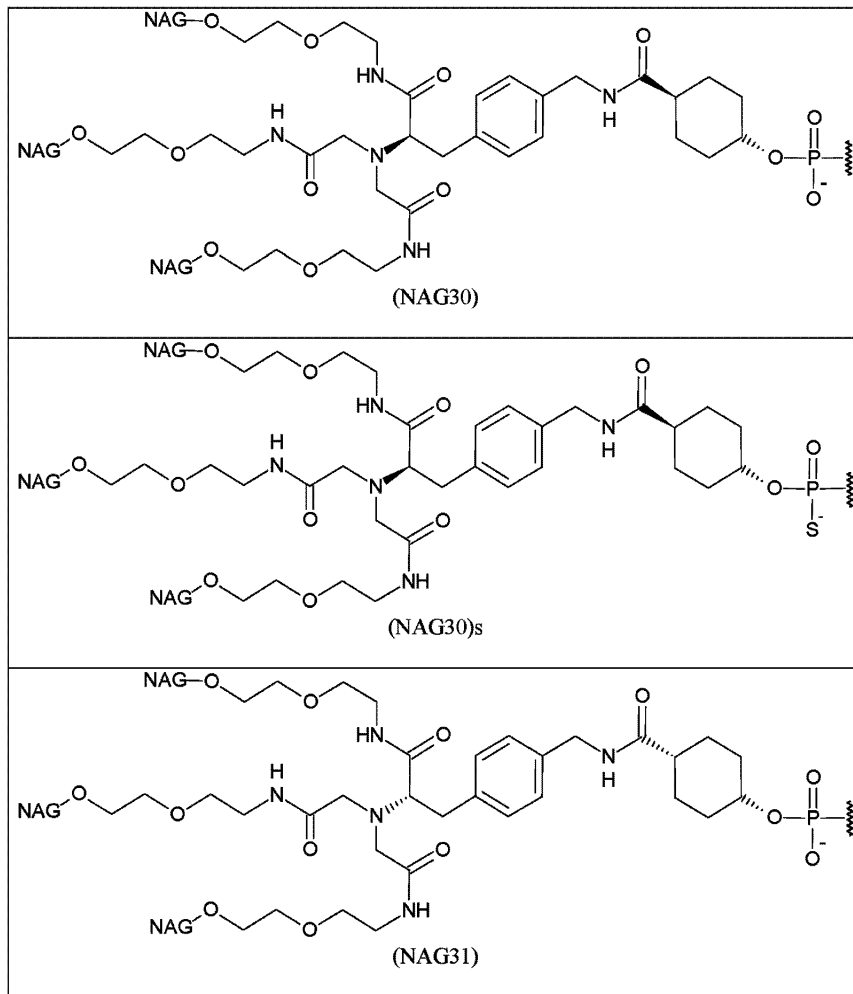
[0346]



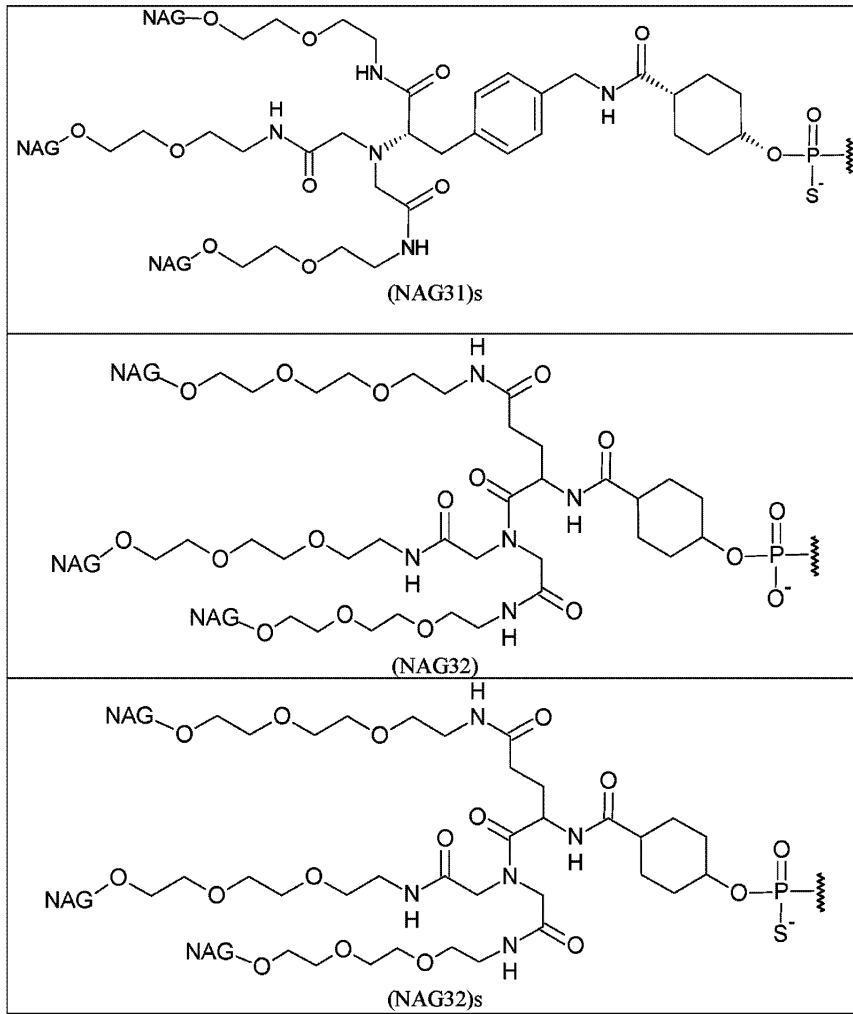
[0347]



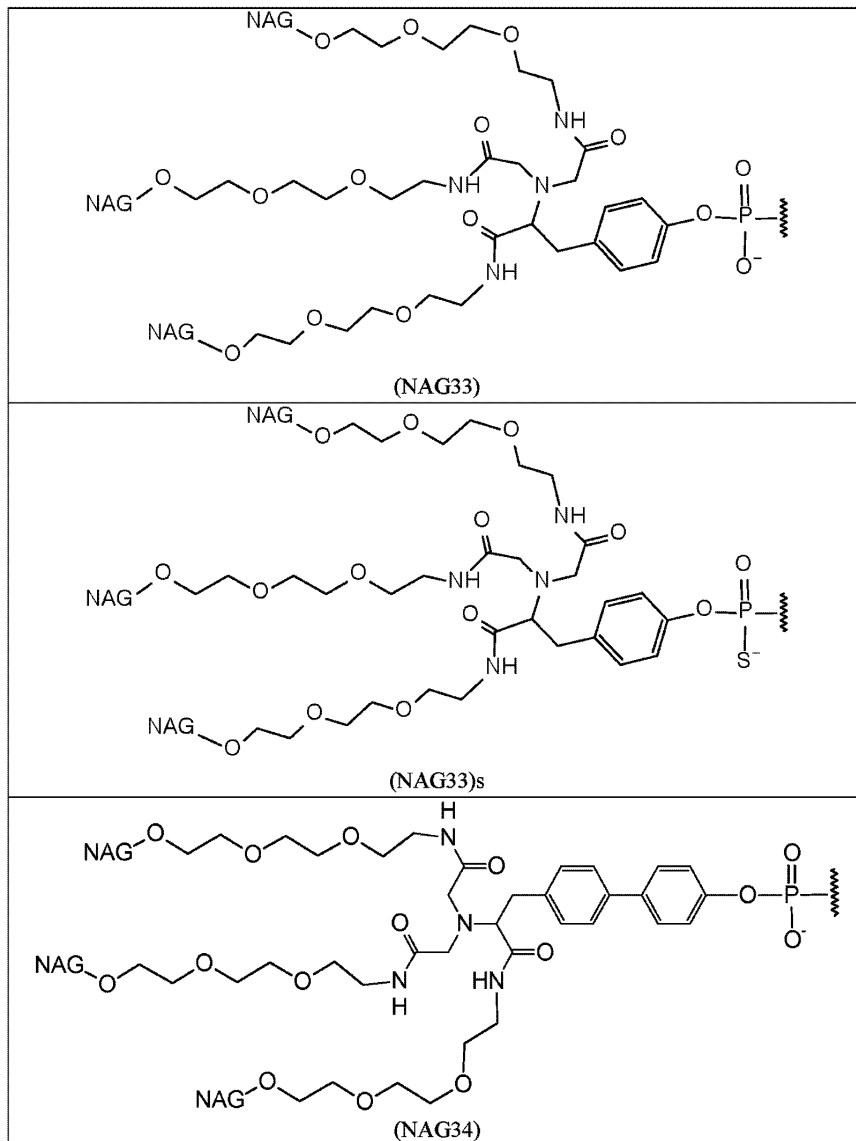
[0348]



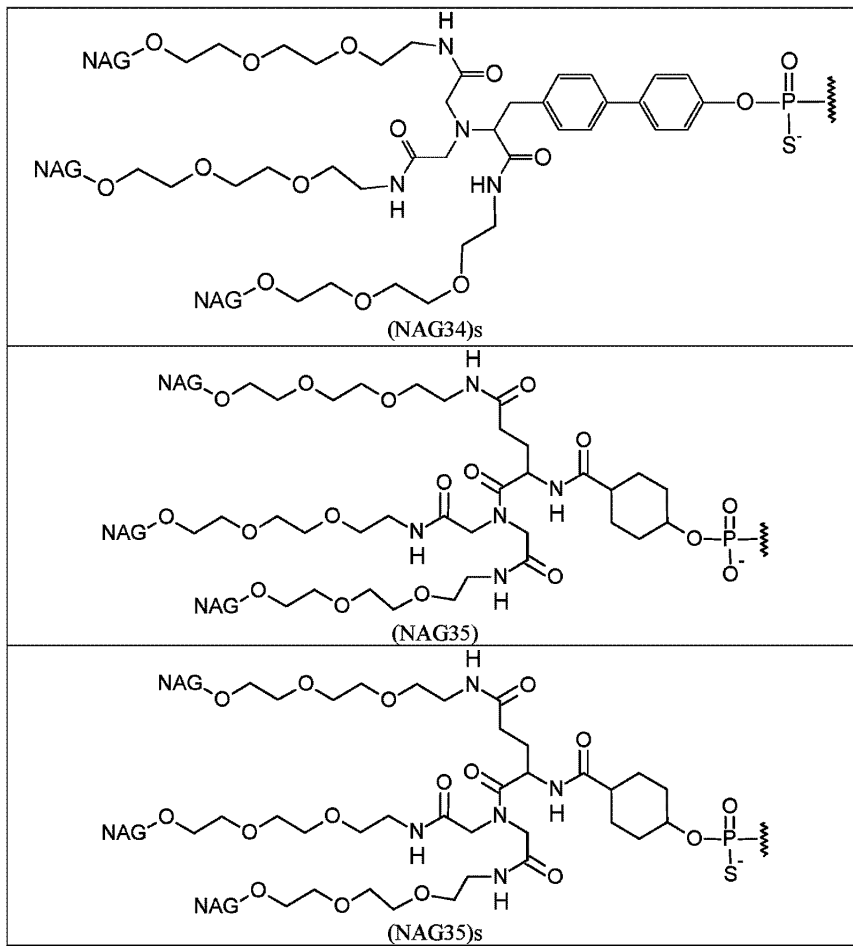
[0349]



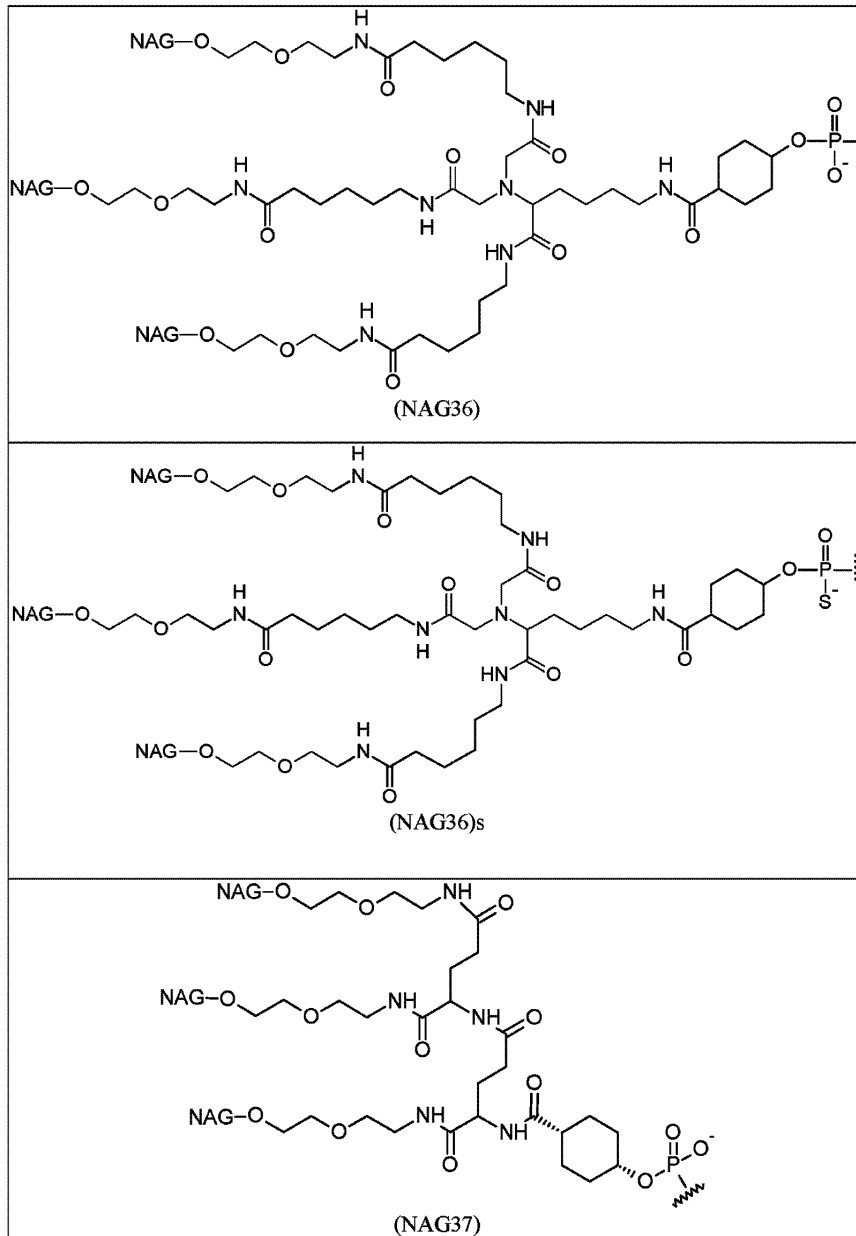
[0350]



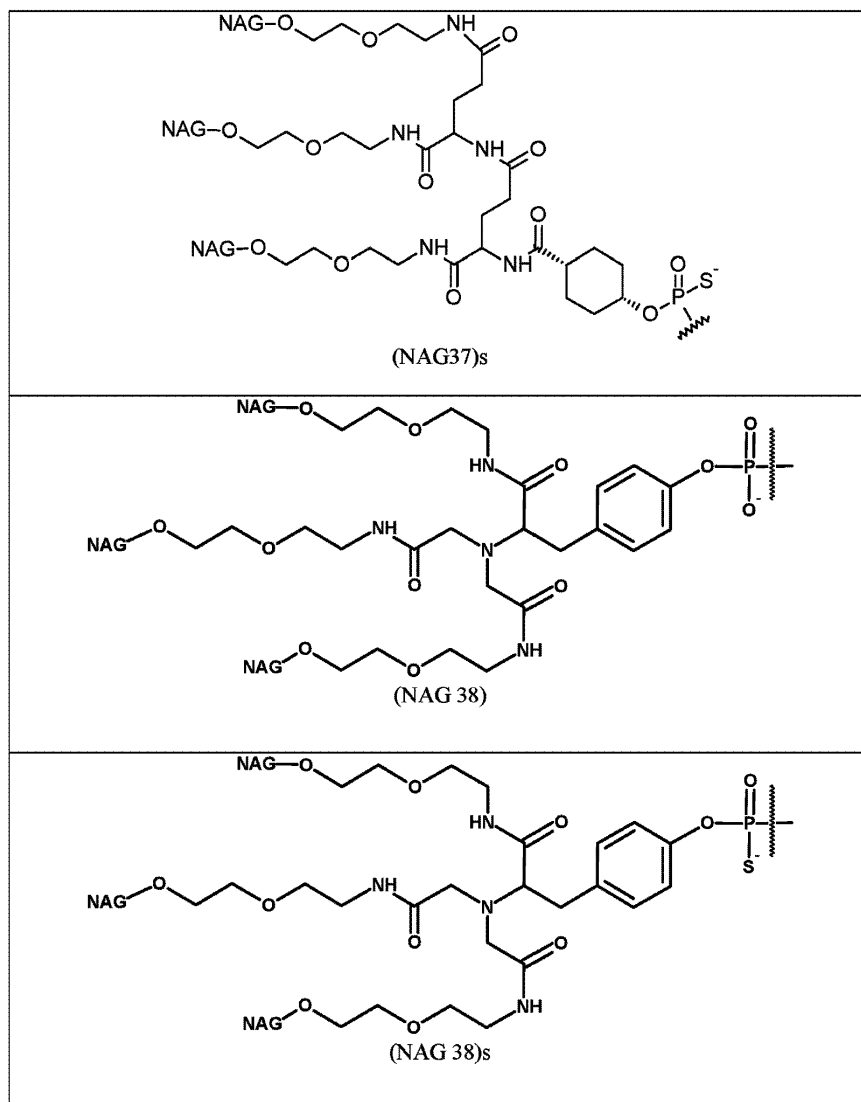
[0351]



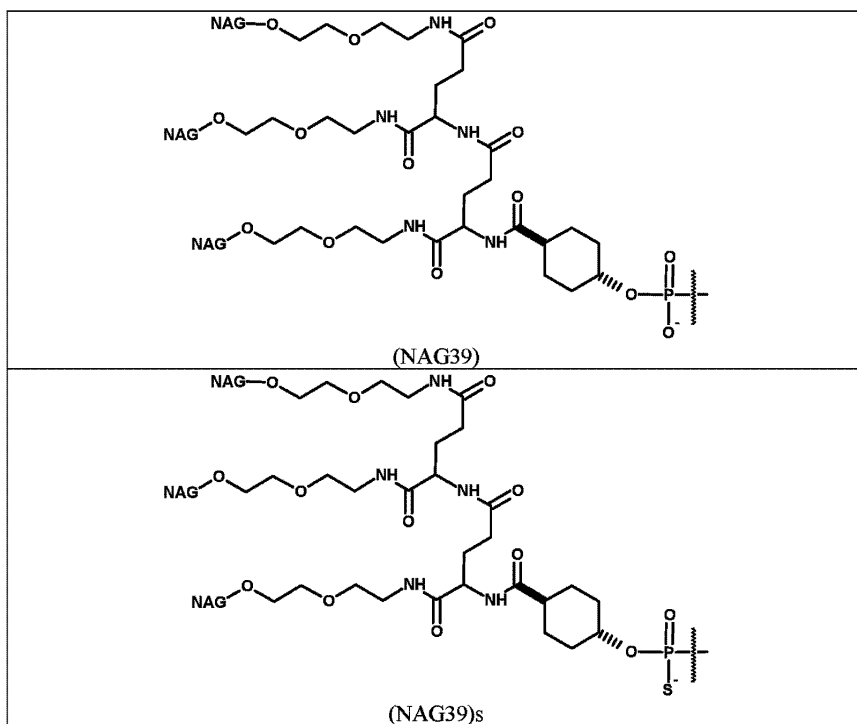
[0352]



[0353]

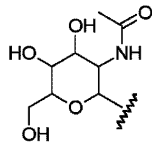


[0354]



[0355]

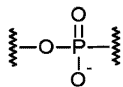
[0356] 표 7의 상기 구조 각각에서, 상기 구조 및 본원에 제공된 설명의 관점에서 부착에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, NAG는 N-아세틸-갈락토사민 또는 또 다른 갈락토스 유도체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 표 7에 제공된 구조 내의 NAG는 하기 구조에 의해 나타내어진다:



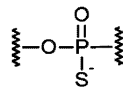
(N-아세틸-갈락토사민)

[0357]

[0358] 각각의 (NAG_x)는 포스페이트 기 ((NAG25), (NAG30), 및 (NAG31)에서와 같음), 또는 포스포로티오에이트 기 ((NAG25)s, (NAG29)s, (NAG30)s, (NAG31)s, 또는 (NAG37)s에서와 같음), 또는 또 다른 연결 기를 통해 APOC3 RNAi 작용제에 부착될 수 있다.



포스페이트 기



포스포로티오에이트 기

[0359]

[0360] 관련 기술분야에 공지되어 있는 다른 연결 기가 사용될 수 있다.

[0361] 일부 실시양태에서, 전달 비히클이 RNAi 작용제를 세포 또는 조직으로 전달하는데 사용될 수 있다. 전달 비히클은 RNAi 작용제를 세포 또는 조직으로 전달하는 것을 개선시키는 화합물이다. 전달 비히클은 중합체, 예컨대 양친매성 중합체, 막 활성 중합체, 펩티드, 펩티드, 펩티드-유사 펩티드 (MLP), 지질, 가역적 변형 중합체 또는 펩티드, 또는 가역적 변형 막 활성 폴리아민을 포함하거나 그로 이루어질 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 지질, 나노입자, 중합체, 리포솜, 미셀, DPC 또는 관련 기술분야에서 이용가능한 다른 전달 시스템과 조합될 수 있다. RNAi 작용제는 또한 표적화 기, 지질 (콜레스테롤 및 콜레스테릴 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 나노입자, 중합체, 리포솜, 미셀, DPC (예를 들어, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169, 및 WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141 참조, 이는 각각 본원에 참조로 포함됨), 또는 관련 기술분야에서 이용가능한 다른 전달 시스템에 화학적으로 접합될 수도 있다.

[0362] 제약 조성물 및 제제

[0363] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 제약 조성물 또는 제제로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 1종의 APOC3 RNAi 작용제를 포함한다. 이러한 제약 조성물은 표적 세포, 세포 군, 조직 또는 유기체에서의 표적 mRNA의 발현의 억제에서 특히 유용하다. 제약 조성물은 표적 mRNA의 수준의 감소 또는 표적 유전자의 발현의 억제가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 제약 조성물은 표적 mRNA의 수준의 감소 또는 표적 유전자의 발현의 억제가 이로울 질환, 장애, 또는 상태가 발생할 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 표적화 리간드에 연결된 APOC3 RNAi 작용제를 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약 상 허용되는 부형제 (비히클, 담체, 희석제, 및/또는 전달 중합체 포함)가 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물에 첨가되고, 그에 의해 인간을 포함하는 대상체로의 생체내 전달에 적합한 제약 제제가 형성된다.

[0364] APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물, 및 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하여 대상체에서 APOC3 mRNA의 발현을 억제하는 것을 포함하는 본원에 개시된 방법은 세포, 세포 군, 세포 군, 조직 또는 대상체에서 표적 mRNA의 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 표적화된 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 병원성 상향조절을 갖는 것으로서 확인되었다.

[0365] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 대상체에서 상승된 TG 수준 및/또는 APOC3 mRNA의 과다발현과 연관된 임상 증상을 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 1종 이상의 치료 (예방 포함) 유효량이 이러한 치료 (증상, 질환, 또는 장애의 방지 또는 관리 포함)를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 개시된 APOC3 RNAi 작용제 중 임의의 것의 투여는 대상체에서 질환 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는데 사용될 수 있다.

- [0366] APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 APOC3 mRNA의 발현의 감소 또는 억제에 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 1종 이상의 제약 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 증상이 치료된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 APOC3 RNAi 작용제의 예방 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지된다.
- [0367] 투여 경로는 APOC3 RNAi 작용제가 신체와 접촉되는 경로이다. 일반적으로, 포유동물의 치료를 위해 약물 및 올리고뉴클레오타이드 및 핵산을 투여하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 기재된 조성물의 투여에 적용될 수 있다. 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 특정한 경로에 적절하게 맞춰진 제제 중에서 임의의 적절한 경로를 통해 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 제약 조성물은 주사에 의해, 예를 들어, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 피하로, 관절내로, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 피하 주사를 통해 투여된다.
- [0368] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지되어 있는 올리고뉴클레오타이드 전달 기술을 사용하여 세포, 세포 군, 조직, 또는 대상체로 전달될 수 있다. 일반적으로, 핵산 분자를 (시험관내 또는 생체내) 전달하기 위해 관련 기술분야에 인지되어 있는 임의의 적합한 방법이 본원에 기재된 조성물과 함께 사용하기 위해 개조될 수 있다. 예를 들어, 전달은 국부 투여 (예를 들어, 직접 주사, 이식, 또는 국소 투여), 전신 투여, 또는 피하, 정맥내, 복강내, 또는 비경구 경로, 예컨대 두개내 (예를 들어, 뇌실내, 실질내 및 척수강내), 근육내, 경피, 기도 (에어로졸), 비강, 경구, 직장 또는 국소 (협착 및 설하 포함) 투여에 의해 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 피하 또는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.
- [0369] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 제제화된다.
- [0370] 본원에 사용된 바와 같이, 제약 조성물 또는 의약품 약리학상 유효량의 기재된 치료 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제 (부형제)는 약물 전달 시스템에 의도적으로 포함되는, 활성 제약 성분 (API, 치료 제품, 예를 들어, APOC3 RNAi 작용제) 이외의 물질이다. 부형제는 의도된 투여량에서 치료 효과를 발휘하지 않거나 또는 발휘하도록 의도되지 않는다. 부형제는 a) 제조 동안 약물 전달 시스템의 가공을 돕고/거나, b) API의 안정성, 생체이용률 또는 환자 허용성을 보호, 지지 또는 증진시키고/거나, c) 제품 식별을 보조하고/거나, d) 저장 또는 사용 동안 API의 전반적인 안전성, 유효성 또는 전달의 임의의 다른 속성을 증진시키는 작용을 할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제는 불활성 물질일 수 있거나 또는 불활성 물질이 아닐 수 있다.
- [0371] 부형제는 흡수 증진제, 부착방지제, 소포제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 색소, 전달 증진제, 전달 중합체, 텍스트란, 텍스트로스, 희석제, 봉해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미제, 활택제, 함습제, 윤활제, 오일, 중합체, 보존제, 염수, 염, 용매, 당, 현탁화제, 지속 방출 매트릭스, 감미제, 증점제, 장성 작용제, 비히클, 발수제, 및 습윤제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0372] 주사가 가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박 테리아수, 크레모포르(Cremophor)® ELTM (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 적합한 담체는 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하고, 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해, 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜 예컨대 만니톨, 소르비톨 및 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직한 것이다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써, 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수가 이루어질 수 있다.
- [0373] 필요한 양의 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매 중에 혼입시킨 후 여과 멸균함으로써 멸균 주사가 가능한 용액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 분산액이 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말이 그의 사전 멸균-여과된 용액으로부터 산출되는 진공 건조 및 동결 건조를 포함한다.

- [0374] 관절내 투여에 적합한 제제는 미세결정질 형태, 예를 들어, 수성 미세결정질 현탁액의 형태일 수 있는 약물의 멸균 수성 제제의 형태일 수 있다. 리포솜 제제 또는 생분해성 중합체 시스템이 관절내 및 안구적 투여 둘 다를 위한 약물을 제시하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0375] 활성 화합물은 신체로부터의 급속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체, 예컨대 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 리포솜 현탁액 또한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0376] APOC3 RNAi 작용제는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위 형태의 조성물 중에 제제화될 수 있다. 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 일으키도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성될 치료 효과, 및 이러한 활성 화합물을 개체의 치료를 위해 배합하는 분야에 고유한 제한사항에 의해 좌우되고, 이에 직접적으로 의존적이다.
- [0377] 제약 조성물은 제약 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 추가의 성분을 함유할 수 있다. 이러한 추가의 성분은 항소양제, 수렴제, 국부 마취제, 진통제, 항히스타민제 또는 항염증제 (예를 들어, 아세트아미노펜, NSAID, 디펜히드라민 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 정의된 RNAi 작용제를 발현하거나 또는 포함하는 세포, 조직, 또는 단리된 기관이 "제약 조성물"로서 사용될 수 있는 것으로 또한 구상된다. 본원에 사용된 "약리학상 유효량", "치료 유효량", 또는 간단히 "유효량"은 약리학적, 치료 또는 예방 결과를 일으키는 RNAi 작용제의 양을 지칭한다.
- [0378] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 RNAi 작용제를 투여하는 것에 더하여 제2 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 또 다른 APOC3 RNAi 작용제 (예를 들어, APOC3 표적 내의 상이한 서열을 표적화하는 APOC3 RNAi 작용제)이다. 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 또는 압타머일 수 있다.
- [0379] 일반적으로, 활성 화합물의 유효량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중/일, 예를 들어, 약 1.0 내지 약 50 mg/kg 체중/일의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물의 유효량은 용량당 약 0.25 내지 약 5 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 활성 성분의 유효량은 용량당 약 0.5 내지 약 4 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 투여되는 양은 또한 환자의 전반적 건강 상태, 전달되는 화합물의 상대 생물학적 효능, 약물의 제제, 제제 내의 부형제의 존재 및 유형, 및 투여 경로와 같은 변수에 의존적일 수 있다. 또한, 일부 경우에 목적하는 혈액 수준 또는 조직 수준을 신속하게 달성하기 위해 상기의 상위 수준 너머로 증가될 수 있거나, 또는, 일부 경우에 초기 투여량이 최적값보다 더 적을 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0380] 질환 치료를 위해, 또는 질환 치료를 위한 의약 또는 조성물의 형성을 위해, APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 부형제와, 또는 제2 또는 다른 RNAi 작용제, 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 펩티드 및/또는 압타머를 포함하나 이에 제한되지는 않는 제2 치료제 또는 치료와 조합될 수 있다.
- [0381] 기재된 APOC3 RNAi 작용제는, 제약상 허용되는 부형제 또는 아주반트에 첨가되는 경우, 키트, 용기, 팩 또는 분배기 내로 포장될 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 사전-충진된 주사기 또는 바이알에 포장될 수 있다.
- [0382] 치료 방법 및 발현 억제
- [0383] 본원에 개시된 APOC3 RNAi 작용제는 화합물의 투여가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물)를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 RNAi 작용제는 APOC3 mRNA 발현의 감소 및/또는 억제가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간), 예를 들어 비만, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 고트리글리세리드혈증 매개된 췌장염, 대사 증후군, 제II형 당뇨병, 가족성 킬로마이크로논혈증 증후군, 가족성 부분 지방이영양증, 및/또는 다른 대사-관련 장애 및 질환을 진단받았거나, 그와 관련된 증상이 발생할 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.

- [0384] 어느 1종 이상의 RNAi 작용제의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 대상체는 인간, 환자, 또는 인간 환자일 수 있다. 대상체는 성인, 청소년, 아동 또는 유아일 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물의 투여가 인간 또는 동물에 대해 이루어질 수 있다.
- [0385] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로부터 이익을 얻을 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 발현에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 적어도 1종의 증상 또는 병리학적 상태를 치료하기 위해 (예방상을 포함) 사용된다. 기재된 RNAi 작용제 중 어느 1종 이상의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 기재된 RNAi 작용제 중 어느 1종 이상의 예방 유효량이 대상체에게 투여되고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지된다.
- [0386] 특정 실시양태에서, 본 발명은 적어도 부분적으로 APOC3 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제 중 임의의 것을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 적어도 부분적으로 APOC3 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0387] 일부 실시양태에서, APOC3 RNAi 작용제는 APOC3-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 임상 체질을 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제 또는 APOC3 RNAi 작용제-함유 조성물 중 1종 이상의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0388] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여되는 대상체에서의 APOC3 유전자의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 APOC3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 APOC3 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 및/또는 조직에서 감소된다.
- [0389] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 APOC3의 단백질 수준은 APOC3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 APOC3 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 단백질 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 조직, 혈액 및/또는 다른 체액에서 감소된다.
- [0390] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 트리글리세리드 (TG) 수준은 APOC3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 APOC3 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 TG 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 조직, 혈액 및/또는 다른 체액에서 감소될 수 있다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 총 콜레스테롤 수준은 APOC3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 APOC3 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 기재된 APOC3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 저밀도 지단백질 (LDL) 콜레스테롤 수준은 APOC3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 APOC3 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 총 콜레스테롤 수준 및/또는 LDL 콜레스테롤 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 조직, 혈액 및/또는 다른 체액에서 감소될 수 있다.
- [0392] 유전자 발현, mRNA, APOC3 단백질 수준, TG 수준, 콜레스테롤 수준, 및 LDL 콜레스테롤 수준의 감소는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, APOC3 mRNA 수준 및/또는 단백질 수준의 감소 또는 저하는 본원에서 APOC3의 감소 또는 저하 또는 APOC3의 발현을 억제하거나 감소시키거나 또는 녹다운시키는 것을 총괄적으로 지칭된다. 본원에 제시된 실시예는 APOC3 유전자 발현의 억제를 평가하기 위한 공지된 방법을 예시한다.
- [0393] 세포, 조직, 기관 및 비-인간 유기체

- [0394] 본원에 기재된 APOC3 RNAi 작용제 중 적어도 1종을 포함하는 세포, 조직, 기관, 및 비-인간 유기체가 고려된다. 세포, 조직, 기관, 또는 비-인간 유기체는 RNAi 작용제를 세포, 조직, 기관, 또는 비-인간 유기체로 전달함으로써 만들어진다.
- [0395] 상기 제공된 실시양태 및 항목이 이제 하기의 비제한적 예와 함께 예시된다.
- [0396] 실시예
- [0397] 실시예 1. APOC3 RNAi 작용제의 합성.
- [0398] 상기 표 3 및 표 6에 제시된 APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스를 하기 일반적 절차에 따라 합성하였다:
- [0399] A. 합성. APOC3 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥을 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용되는 고체 상 상에서 포스포르아미다이트 기술에 따라 합성하였다. 규모에 따라, 머메이드96E(MerMade96E)® (바이오오토메이션(Bioautomation)), 머메이드12® (바이오오토메이션), 또는 OP 파일럿 100(OP Pilot 100) (지이 헬스케어(GE Healthcare))을 사용하였다. 제어된 세공 유리 (CPG, 500 Å 또는 600 Å, 미국 펜실베이니아주 애스턴 소재의 프라임 신테시스(Prime Synthesis)로부터 획득됨)로 제조된 고체 지지체 상에서 합성을 수행하였다. 모든 RNA 및 2'-변형 RNA 포스포르아미다이트는 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific) (미국 위스콘신주 밀워키)에서 구입하였다. 구체적으로, 하기 2'-O-메틸 포스포르아미다이트를 사용하였다: (5'-O-디메톡시트리틸-N⁶-(벤조일)-2'-O-메틸-아데노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, 5'-O-디메톡시-트리틸-N⁴-(아세틸)-2'-O-메틸-시티딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, (5'-O-디메톡시트리틸-N²-(이소부틸)-2'-O-메틸-구아노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, 및 5'-O-디메톡시트리틸-2'-O-메틸-우리딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트. 2'-데옥시-2'-플루오로-포스포르아미다이트는 2'-O-메틸 아미다이트와 동일한 보호기를 보유하였다. 5'-디메톡시트리틸-2'-O-메틸-이노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 글렌 리서치(Glen Research) (버지니아주) 또는 혼진 바이오테크(Hongene Biotech)에서 구입하였다. 역전 무염기성 (3'-O-디메톡시트리틸-2'-데옥시리보스-5'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스(ChemGenes) (미국 매사추세츠주 윌밍톤)에서 구입하였다. 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-2',3'-세코-우리딘, 2'-벤조일-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트를 또한 써모 피셔 사이언티픽 또는 혼진 바이오테크에서 구입하였다. 5'-O-디메톡시트리틸-N²,N⁶-(페녹시아세테이트)-2'-O-메틸-디아미노퓨린-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스 또는 혼진 바이오테크에서 입수하였다.
- [0400] 표적화 리간드 함유 포스포르아미다이트를 무수 디클로로메탄 또는 무수 아세트ونی트릴 (50 mM)에 용해시킨 한편, 모든 다른 아미다이트를 무수 아세트ونی트릴 (50 mM) 또는 무수 디메틸포름아미드에 용해시키고, 분자체 (3Å)를 첨가하였다. 5-벤질티오-1H-테트라졸 (BTT, 아세트ونی트릴 중 250 mM) 또는 5-에틸티오-1H-테트라졸 (ETT, 아세트ونی트릴 중 250 mM)을 활성화제 용액으로서 사용하였다. 커플링 시간은 12분 (RNA), 15분 (표적화 리간드), 90초 (2'OMe), 및 60초 (2'F)였다. 포스포로티오에이트 연결을 도입하기 위해, 무수 아세트ونی트릴 중 3-페닐 1,2,4-디티아졸린-5-온 (POS, 미국 매사추세츠주 레밍스터 소재의 폴리오르그, 인크.(PolyOrg, Inc.)로부터 입수함)의 100 mM 용액을 사용하였다. 어떠한 표적화 리간드도 존재하지 않는 "네이키드" RNAi 작용제로서 구체적으로 확인되지 않는 한, 하기 실시예에서 합성되고 시험된 APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스 각각은 표 7에 나타내어진 표적화 리간드 화학 구조의 "NAG"로서 N-아세틸-갈락토사민을 사용하였다.
- [0401] B. 지지체 결합된 올리고머의 절단 및 탈보호. 고체 상 합성의 종료 후, 건조된 고체 지지체를 40 중량%의 물 중 메틸아민 및 28% 수산화암모늄 용액 (알드리치(Aldrich))의 1:1 부피 용액으로 1.5시간 동안 30℃에서 처리하였다. 용액을 증발시키고, 고체 잔류물을 물 중에 재구성시켰다 (하기 참조).
- [0402] C. 정제. 조 올리고머를 TSK겔 수퍼Q-5PW 13 μm 칼럼 및 시마즈(Shimadzu) LC-8 시스템을 사용하는 음이온 교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충제 A는 20 mM 트리스, 5 mM EDTA, pH 9.0이었고, 20% 아세트ونی트릴을 함유하였으며, 완충제 B는 1.5 M 염화나트륨이 첨가된 완충제 A와 동일한 것이었다. 260 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 적절한 분획을 풀링한 후, 여과된 DI수 또는 100mM 중탄산암모늄, pH 6.7 및 20% 아세트ونی트릴의 구동 완충제와 함께 세파덱스 G-25 파인(Sephadex G-25 fine)이 패키징된 지이 헬스케어 XK 26/40 칼럼을 사용하여 크기 배제 HPLC 상에서 실행시켰다.

- [0403] D. 어닐링. 1x포스페이트 완충 염수 (코닝(Corning), 셀그로(Cellgro)) 중에서 등몰 RNA 용액 (센스 및 안티센스)을 조합함으로써 상보적 가닥을 혼합하여 RNAi 작용제를 형성하였다. 일부 RNAi 작용제를 동결건조시키고, -15 내지 -25℃에서 저장하였다. 1x포스페이트 완충 염수에서 UV-Vis 분광계 상에서 용액 흡광도를 측정함으로써 듀플렉스 농도를 결정하였다. 그 후, 260 nm에서의 용액 흡광도에 전환 인자 및 희석 배율을 곱하여 듀플렉스 농도를 결정하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 전환 인자는 0.037 mg/(mL·cm)이었다. 일부 실험의 경우, 실험적으로 결정된 흡광 계수로부터 전환 인자를 계산하였다.
- [0404] 실시예 2. APOC3 RNAi 작용제의 시험관내 시험.
- [0405] 상기 표 3에 제시된 후보 서열 듀플렉스를 시험관내에서 시험하였다. APOC3 RNAi 작용제를 실시예 1에 제시된 절차에 따라 제조하였다.
- [0406] 인간 간세포성 암종 세포주인 HuH7 세포의 형질감염에 의해 시험관내에서의 APOC3 RNAi 작용제의 평가를 수행하였다. 세포를 96-웰 포맷으로 웰당 ~7,500개의 세포로 플레이팅하고, 표 3에 제시된 65개의 APOC3 RNAi 작용제 듀플렉스 각각을 리포펙타민 RNAiMax (써모 피셔) 형질감염 시약을 사용하여 3종의 농도 (10 nM, 1 nM, 및 0.1 nM)로 형질감염시켰다. 각각의 APOC3 RNAi 작용제의 상대 발현은 qRT-PCR에 의해 APOC3 mRNA의 발현 수준을 내인성 대조군과 비교함으로써 결정하고, 표 8에 제시된 바와 같이 미처리 HuH7 세포에 대해 정규화하였다 ($\Delta\Delta C_T$ 분석). 이에 따라, 듀플렉스 식별 번호 56_1의 경우, 1 nM에서 0.126의 평균 상대 발현은 87.4%의 APOC3 유전자 녹다운을 나타낸다.

표 8. APOC3 RNAi 작용제의 시험관내 시험.

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

듀플렉스 ID No.	Avg. Rel. Exp. 10 nM		높음 (오차)		낮음 (오차)		Avg. Rel. Exp. 1 nM		높음 (오차)		낮음 (오차)		Avg. Rel. Exp. 0.1 nM		높음 (오차)		낮음 (오차)	
260 3	0.026	0.008	0.009	0.015	0.012	0.012	0.747	0.067	0.064	0.073	0.073	0.749	0.685	0.064	0.044	0.044	0.047	0.070
260 4	0.021	0.009	0.014	0.019	0.008	0.015	0.507	0.040	0.039	0.043	0.045	0.745	0.745	0.051	0.051	0.054	0.054	0.054
260 5	0.057	0.007	0.007	0.008	0.024	0.017	0.295	0.037	0.037	0.039	0.039	0.823	0.823	0.050	0.050	0.053	0.053	0.053
261 1	0.046	0.017	0.007	0.009	0.009	0.007	0.611	0.025	0.025	0.028	0.028	0.727	0.727	0.024	0.024	0.025	0.025	0.025
261 2	0.032	0.007	0.005	0.006	0.007	0.005	0.303	0.031	0.031	0.032	0.032	0.690	0.690	0.032	0.032	0.033	0.033	0.033
261 3	0.027	0.005	0.005	0.006	0.006	0.005	0.756	0.099	0.099	0.112	0.112	0.737	0.737	0.031	0.031	0.032	0.032	0.032
261 4	0.041	0.005	0.006	0.008	0.008	0.006	0.868	0.052	0.052	0.063	0.063	0.719	0.719	0.046	0.046	0.049	0.049	0.049
261 5	0.031	0.006	0.015	0.020	0.019	0.015	0.294	0.066	0.066	0.082	0.082	0.738	0.738	0.036	0.036	0.038	0.038	0.038
270 1	0.055	0.014	0.014	0.019	0.019	0.014	0.344	0.019	0.019	0.020	0.020	0.811	0.811	0.028	0.028	0.029	0.029	0.029
270 2	0.047	0.005	0.005	0.006	0.006	0.005	0.359	0.019	0.019	0.021	0.021	0.706	0.706	0.034	0.034	0.035	0.035	0.035
270 3	0.023	0.007	0.010	0.010	0.010	0.007	0.212	0.030	0.030	0.032	0.032	0.685	0.685	0.036	0.036	0.038	0.038	0.038
270 4	0.027	0.011	0.011	0.015	0.015	0.011	0.615	0.024	0.024	0.025	0.025	0.696	0.696	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
270 5	0.046	0.012	0.012	0.015	0.015	0.012	0.398	0.030	0.030	0.033	0.033	0.719	0.719	0.059	0.059	0.064	0.064	0.064
272 1	0.057	0.010	0.010	0.012	0.012	0.010	0.343	0.034	0.034	0.039	0.039	0.736	0.736	0.034	0.034	0.036	0.036	0.036
272 2	0.071	0.018	0.018	0.026	0.026	0.018	0.269	0.016	0.016	0.018	0.018	0.747	0.747	0.041	0.041	0.044	0.044	0.044
272 3	0.061	0.023	0.023	0.031	0.031	0.023	0.135	0.025	0.025	0.027	0.027	0.793	0.793	0.029	0.029	0.030	0.030	0.030
272 4	0.089	0.004	0.004	0.006	0.006	0.004	0.322	0.019	0.019	0.026	0.026	0.665	0.665	0.043	0.043	0.046	0.046	0.046
272 5	0.014	0.004	0.004	0.005	0.005	0.004	0.066	0.012	0.012	0.015	0.015	0.676	0.676	0.040	0.040	0.042	0.042	0.042
273 1	0.016	0.003	0.003	0.004	0.004	0.003	0.064	0.007	0.007	0.008	0.008	0.606	0.606	0.041	0.041	0.044	0.044	0.044
273 2	0.012	0.003	0.003	0.004	0.004	0.003	0.041	0.009	0.009	0.011	0.011	0.687	0.687	0.036	0.036	0.038	0.038	0.038
273 3	0.016	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.060	0.008	0.008	0.009	0.009	0.736	0.736	0.055	0.055	0.059	0.059	0.059
273 4	0.024	0.007	0.007	0.009	0.009	0.007	0.101	0.017	0.017	0.018	0.018	0.711	0.711	0.091	0.091	0.104	0.104	0.104
273 5	0.044	0.017	0.017	0.025	0.025	0.017	0.196	0.015	0.015	0.016	0.016	0.820	0.820	0.058	0.058	0.063	0.063	0.063
349 1	0.031	0.012	0.012	0.020	0.020	0.012	0.226	0.019	0.019	0.021	0.021	0.761	0.761	0.073	0.073	0.081	0.081	0.081
349 2	0.031	0.013	0.013	0.022	0.022	0.013	0.157	0.015	0.015	0.017	0.017	0.810	0.810	0.096	0.096	0.108	0.108	0.108
349 3	0.033	0.016	0.016	0.024	0.024	0.016	0.148	0.013	0.013	0.014	0.014	0.853	0.853	0.077	0.077	0.084	0.084	0.084
349 4	0.043	0.016	0.016	0.024	0.024	0.016	0.214	0.013	0.013	0.014	0.014	0.853	0.853	0.077	0.077	0.084	0.084	0.084
349 5	0.043	0.016	0.016	0.024	0.024	0.016	0.214	0.013	0.013	0.014	0.014	0.853	0.853	0.077	0.077	0.084	0.084	0.084

뉴플렉스 ID No.	Avg. Rel. Exp. 10 nM	높음 (오차)	낮음 (오차)	Avg. Rel. Exp. 1 nM	높음 (오차)	낮음 (오차)	Avg. Rel. Exp. 0.1 nM	높음 (오차)	낮음 (오차)
434 1	0.074	0.008	0.009	0.147	0.019	0.021	0.860	0.044	0.047
434 2	0.031	0.004	0.005	0.055	0.012	0.016	0.390	0.080	0.101
434 3	0.026	0.003	0.004	0.053	0.011	0.015	0.418	0.015	0.016
434 4	0.020	0.004	0.005	0.085	0.023	0.032	0.488	0.018	0.019
434 5	0.024	0.002	0.002	0.096	0.024	0.032	0.661	0.039	0.042
437 1	0.028	0.005	0.006	0.073	0.022	0.031	0.689	0.033	0.034
437 2	0.046	0.006	0.006	0.150	0.037	0.049	0.798	0.030	0.031
437 3	0.044	0.005	0.005	0.043	0.006	0.007	0.591	0.023	0.024
437 4	0.023	0.004	0.006	0.030	0.005	0.006	0.759	0.033	0.035
437 5	0.024	0.002	0.003	0.061	0.006	0.006	0.750	0.048	0.051

[0410]

[0411]

[0412]

실시예 3. APOC3-SEAP 마우스 모델.

6 내지 8주령 암컷 C57BL/6 알비노 마우스를, APOC3 RNAi 작용제 또는 대조군의 투여의 적어도 15일 전에 투여하는, 유체역학적 꼬리 정맥 주사에 의한 플라스미드에 의해 일시적으로 생체내 형질감염시켰다. 플라스미드는 SEAP (분비된 인간 태반 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자의 3' UTR 내로 삽입된 APOC3 cDNA 서열 (진뱅크 NM_000040.1 (서열식별번호: 1))을 함유한다. 동물의 체중의 10%의 총 부피의 링거 용액 중 APOC3 cDNA 서열을 함유하는 플라스미드 50 µg을 마우스에게 꼬리 정맥을 통해 주사하여 APOC3-SEAP 모델 마우스를 생성하였다. 용액을 27-게이지 바늘을 통해 이전에 기재된 바와 같이 (Zhang G et al., "High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA." Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737) 5-7초 내에 주사하였다. APOC3 RNAi 작용제에 의한 APOC3 발현의 억제 SEAP 발현의 병행 억제를 초래하였고, 이를 측정하였다. 제-1일에, 혈청 내의 SEAP 발현 수준을 포스파-라이트(Phospho-Light)TM SEAP 리포터 유전자 검정 시스템 (인비트로젠)에 의해 측정하고, 마우스를 평균 SEAP 수준에 따라 그룹화하였다.

[0413]

분석: SEAP 수준은 다양한 시점에, APOC3 RNAi 작용제의 투여 전 및 후 둘 다에 측정될 수 있다.

[0414]

i) 혈청 수집: 마우스를 2-3% 이소플루란으로 마취시키고, 혈액 샘플을 하악하 영역으로부터 혈청 분리 튜브

(자르슈테트 아게 & 캄파니(Sarstedt AG & Co.), 독일 뉘브레히트) 내로 수집하였다. 혈액을 주위 온도에서 20 분 동안 응고되도록 하였다. 튜브를 8,000 xg에서 3분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하고, 4℃에서 저장하였다.

[0415] ii) 혈청 SEAP 수준: 혈청을 수집하고, 포스파-라이트™ SEAP 리포터 유전자 검정 시스템 (인비트로젠)에 의해 제조업체의 지침에 따라 측정하였다. 이러한 모델을 사용한 APOC3 발현에서의 비-처리 관련 감소를 설명하기 위해 각각의 동물에 대한 혈청 SEAP 수준을 염수를 주사한 마우스의 대조군에 대해 정규화하였다. 먼저, "처리-전에 대해 정규화된" 발현의 비를 결정하기 위해 한 시점에서의 각각의 동물에 대한 SEAP 수준을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준 (제-1일)으로 나누었다. 이어서, 개별 동물에 대한 "처리-전에 대해 정규화된" 비를 생리 염수 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 대조군에 대해 정규화하였다. 대안적으로, 본원에 제시된 일부 실시예에서, 각각의 동물에 대한 혈청 SEAP 수준을 처리-전 수준에 대해서만 정규화하여 평가하였다.

[0416] 실시예 4. APOC3-SEAP 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0417] 상기 실시예 3에 기재된 APOC3-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 9에 따라 5 mg/kg (mpk)의 APOC3 RNAi 작용제, 3 mg/kg의 APOC3 RNAi 작용제를 함유하는 200 μ l, 또는 대조군으로서 사용하기 위한 APOC3 RNAi 작용제가 없는 포스페이트 완충 염수 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0418] 표 9. 실시예 4의 APOC3-SEAP 마우스의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
A	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
B	5.0 mg/kg AD04812	단일 주사, 제1일
C	5.0 mg/kg AD04813	단일 주사, 제1일
D	5.0 mg/kg AD04814	단일 주사, 제1일
E	3.0 mg/kg AD04814	단일 주사, 제1일
F	5.0 mg/kg AD04815	단일 주사, 제1일
G	5.0 mg/kg AD04816	단일 주사, 제1일
H	3.0 mg/kg AD04816	단일 주사, 제1일
I	5.0 mg/kg AD04817	단일 주사, 제1일
J	5.0 mg/kg AD04818	단일 주사, 제1일
K	5.0 mg/kg AD04819	단일 주사, 제1일
L	5.0 mg/kg AD04820	단일 주사, 제1일
M	5.0 mg/kg AD04821	단일 주사, 제1일

[0419] 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같은 변형 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오타이드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0421] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 혈청을 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일에 수집하고, SEAP 발현 수준을 상기 실시예 3에 제시된 절차에 따라 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 10에 제시하며, 평균 SEAP는 SEAP의 정규화된 평균 값을 반영한다:

표 10. 실시예 4로부터의 APOC3-SEAP 마우스에서의 처리-전 및 염수 대조군에 대해 정규화된 평균 SEAP.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 A (염수)	1.000	0.157	1.000	0.603	1.000	0.864	1.000	0.701
군 B (5.0 mg/kg AD04812)	0.112	0.009	0.112	0.009	0.047	0.014	0.089	0.032
군 C (5.0 mg/kg AD04813)	0.091	0.009	0.046	0.015	0.052	0.019	0.102	0.045
군 D (5.0 mg/kg AD04814)	0.065	0.023	0.045	0.016	0.039	0.017	0.073	0.027
군 E (3.0 mg/kg AD04814)	0.075	0.021	0.041	0.037	0.047	0.046	0.059	0.053
군 F (5.0 mg/kg AD04815)	0.090	0.005	0.032	0.015	0.026	0.012	0.046	0.018
군 G (5.0 mg/kg AD04816)	0.401	0.122	0.399	0.136	0.274	0.053	0.331	0.094
군 H (3.0 mg/kg AD04816)	0.389	0.129	0.292	0.090	0.218	0.070	0.185	0.039
군 I (5.0 mg/kg AD04817)	0.371	0.210	0.266	0.091	0.098	0.014	0.144	0.033
군 J (5.0 mg/kg AD04818)	0.373	0.028	0.467	0.190	0.218	0.153	0.323	0.232
군 K (5.0 mg/kg AD04819)	0.216	0.123	0.334	0.034	0.407	0.053	0.408	0.042
군 L (5.0 mg/kg AD04820)	0.164	0.085	0.226	0.206	0.219	0.165	0.252	0.157
군 M (5.0 mg/kg AD04821)	0.169	0.097	0.128	0.061	0.150	0.105	0.191	0.143

각각의 투여 군 (즉, 군 B 내지 M)에서의 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 모든 측정된 시점에 걸쳐 염수 대조군 (군 A)과 비교하여 SEAP에서 실질적인 감소를 나타내었다. 예를 들어, APOC3 RNAi 작용제 AD04815는 단일 5.0 mg/kg 주사 후 제22일에 SEAP에서 대략 97.4% 감소를 나타내었다 (0.026).

실시예 5. APOC3 트랜스제닉 마우스 모델.

특정 다른 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 효과를 평가하고 검토하기 위해, APOC3 트랜스제닉 마우스를 상업적으로 획득하여 사용하였다 (더 잭슨 래보라토리(The Jackson Laboratory), 006907 - B6; CBA-Tg(APOC3)3707Bres/J). APOC3 트랜스제닉 마우스에 대해, 혈청 내의 인간 APOC3 단백질 수준을 코바스(Cobas)® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics)) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 수준을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 "투여-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 본원에 보고된 일부 실시예에서, 이어서 개별 동물에 대한 "투여-전에 대해 정규화된" 비를 비히클 대조군의 모든 마우스의 평균 "투여-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 비히클 대조군에 대해 또한 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화

된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0428] APOC3 수준은 다양한 시점에, APOC3 RNAi 작용제의 투여 전 및 후 둘 다에 측정될 수 있다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 마우스를 2-3% 이소플루란으로 마취시키고, 혈액 샘플을 하악하 영역으로부터 혈청 분리 튜브 (자르슈테트 아게 & 캄파니, 독일 뉘른베르크) 내로 수집하였다. 혈액을 주위 온도에서 20분 동안 응고되도록 하였다. 튜브를 8,000 xg에서 3분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하고, 4℃에서 저장하였다.

[0429] 실시예 6. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0430] 상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 11에 제시된 투여 군을 포함하여, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 µl의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0431] 표 11. 실시예 6의 APOC3 트랜스제닉 마우스의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
A	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
B	4.0 mg/kg AD05172	단일 주사, 제1일
C	2.0 mg/kg AD05172	단일 주사, 제1일
D	1.0 mg/kg AD05172	단일 주사, 제1일
E	0.5 mg/kg AD05172	단일 주사, 제1일
F	1.0 mg/kg AD05215	단일 주사, 제1일
G	1.0 mg/kg AD05216	단일 주사, 제1일
H	1.0 mg/kg AD05217	단일 주사, 제1일
I	1.0 mg/kg AD05218	단일 주사, 제1일
J	1.0 mg/kg AD05171	단일 주사, 제1일
K	2.0 mg/kg AD05219	단일 주사, 제1일
L	2.0 mg/kg AD05222	단일 주사, 제1일
M	2.0 mg/kg AD05221	단일 주사, 제1일
N	2.0 mg/kg AD05223	단일 주사, 제1일

[0432]

[0433] 각각의 APOC3 RNAi 작용제를 본원에 제시된 바와 같은 변형 서열 및 NAG 구조를 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 (즉, 세자리 NAG 리간드)을 포함하는 표적화 리간드에 접합시켰다 (실시예 6에 사용된 APOC3 RNAi 작용제에 대한 구체적 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0434] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일을 포함하여, 마우스로부터 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. APOC3 발현 수준을 상기 실시예 5에 제시된 절차에 따라 결정하였다. 데이터를 하기 표 12에 제시하며, 평균 APOC3은 혈청에서 발현된 APOC3 단백질의 정규화된 평균 값을 반영한다:

[0435] 표 12. 실시예 6으로부터의 APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 A (D5W)	1.000	0.038	1.000	0.177	1.000	0.154	1.000	0.152
군 B (4.0 mg/kg AD05172)	0.074	0.018	0.067	0.018	0.083	0.008	0.105	0.019
군 C (2.0 mg/kg AD05172)	0.094	0.022	0.084	0.017	0.101	0.013	0.126	0.029
군 D (1.0 mg/kg AD05172)	0.113	0.039	0.115	0.038	0.150	0.050	0.212	0.095
군 E (0.5 mg/kg AD05172)	0.153	0.050	0.191	0.087	0.245	0.102	0.461	0.169
군 F (1.0 mg/kg AD05215)	0.114	0.003	0.124	0.016	0.173	0.037	0.550	0.119
군 G (1.0 mg/kg AD05216)	0.148	0.042	0.136	0.016	0.185	0.031	0.342	0.034
군 H (1.0 mg/kg AD05217)	0.161	0.020	0.179	0.025	0.241	0.048	0.464	0.306
군 I (1.0 mg/kg AD05218)	0.168	0.064	0.210	0.127	0.517	0.248	0.779	0.418
군 J (1.0 mg/kg AD05171)	0.125	0.039	0.126	0.043	0.165	0.050	0.302	0.117
군 K (2.0 mg/kg AD05219)	0.091	0.044	0.070	0.018	0.084	0.025	0.095	0.034
군 L (2.0 mg/kg AD05222)	0.130	0.054	0.230	0.114	0.265	0.147	0.484	0.047
군 M (2.0 mg/kg AD05221)	0.131	0.026	0.148	0.041	0.289	0.126	0.410	0.098
군 N (2.0 mg/kg AD05223)	0.082	0.047	0.062	0.019	0.073	0.021	0.080	0.022

각각의 투여 군 (즉, 군 B 내지 M)에서의 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 측정된 시점에 걸쳐 대조군 (군 A)과 비교하여 APOC3에서 감소를 나타내었다. 예를 들어, 제1일에 단일 2.0 mg/kg 용량 후, APOC3 RNAi 작용제 AD05223은 제15일에 대략 94% 감소 (0.062)를 나타내었다.

실시예 7. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 13에 제시된 투여 군에 따라 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0440] 표 13. 실시예 7의 APOC3 트랜스제닉 마우스의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	1.0 mg/kg AD05172	단일 주사, 제1일
3	1.0 mg/kg AD05255	단일 주사, 제1일
4	1.0 mg/kg AD05169	단일 주사, 제1일
5	1.0 mg/kg AD05249	단일 주사, 제1일
6	1.0 mg/kg AD05250	단일 주사, 제1일
7	1.0 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
8	1.0 mg/kg AD05252	단일 주사, 제1일
9	1.0 mg/kg AD05253	단일 주사, 제1일
10	1.0 mg/kg AD05254	단일 주사, 제1일
11	1.0 mg/kg AD05220	단일 주사, 제1일

[0441]

[0442] 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같은 변형 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오티드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0443] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일을 포함하여, 마우스로부터 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. APOC3 발현 수준을 상기 실시예 5에 제시된 절차에 따라 결정하였다. 실험 제8일로부터의 데이터를 하기 표 14에 제시하며, 평균 APOC3은 혈청에서 발현된 APOC3 단백질의 정규화된 평균 값을 반영한다:

[0444] 표 14. 실시예 7로부터의 APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.092	1.000	0.096	1.000	0.089	1.000	0.103
군 2 (1.0 mg/kg AD05172)	0.125	0.033	0.133	0.040	0.175	0.050	0.198	0.061
군 3 (1.0 mg/kg AD05255)	N/A*	N/A*	0.279	0.394	0.969	0.050	1.103	0.216
군 4 (1.0 mg/kg AD05169)	0.179	0.056	0.185	0.067	0.206	0.058	0.245	0.084
군 5 (1.0 mg/kg AD05249)	0.212	0.045	0.263	0.055	0.460	0.083	0.863	0.586
군 6 (1.0 mg/kg AD05250)	0.167	0.070	0.146	0.048	0.169	0.062	0.203	0.051
군 7 (1.0 mg/kg AD05251)	0.140	0.071	0.121	0.077	0.170	0.094	0.181	0.103
군 8 (1.0 mg/kg AD05252)	0.143	0.045	0.167	0.050	0.184	0.048	0.296	0.088
군 9 (1.0 mg/kg AD05253)	0.192	0.068	0.202	0.063	0.238	0.096	0.473	0.220
군 10 (1.0 mg/kg AD05254)	0.184	0.075	0.225	0.075	0.296	0.124	0.294	0.137
군 11 (1.0 mg/kg AD05220)	0.089	0.012	0.109	0.014	0.107	0.018	0.118	0.027

* 군 3, 제8일에 대한 샘플은 장비 고장으로 인해 손실되었다.

각각의 투여 군 (즉, 군 2 내지 11)에서의 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 제8일 및 제15일에 대조군 (군 1)과 비교하여 APOC3 단백질 수준에서 감소를 나타내었다. 특히, APOC3 RNAi 작용제 AD05251 및 AD05169 (각각 APOC3 유전자 (즉, 서열식별번호: 1)의 위치 438을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 가짐), 뿐만 아니라 APOC3 RNA 작용제 AD05220 (APOC3 유전자의 위치 506을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 가짐)은 특히 강력한 억제 효과를 나타내었다 (예를 들어, 상기 표 14의 군 4, 7, 및 11 참조).

실시에 8. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 13에 제시된 투여 군에 따라 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0450] 표 15. 실시예 8의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.5 mg/kg AD05540	단일 주사, 제1일
3	0.5 mg/kg AD05283	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05705	단일 주사, 제1일
5	0.5 mg/kg AD05706	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05707	단일 주사, 제1일
7	0.5 mg/kg AD05708	단일 주사, 제1일
8	0.5 mg/kg AD05709	단일 주사, 제1일
9	0.5 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
10	0.5 mg/kg AD05169	단일 주사, 제1일
11	0.5 mg/kg AD05710	단일 주사, 제1일
12	0.5 mg/kg AD05711	단일 주사, 제1일
13	0.5 mg/kg AD05712	단일 주사, 제1일
14	0.5 mg/kg AD05713	단일 주사, 제1일
15	0.5 mg/kg AD05220	단일 주사, 제1일
16	0.5 mg/kg AD05714	단일 주사, 제1일

[0451]

[0452]

각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같은 변형 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오티드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0453]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 4마리의 마우스를 시험한 군 1 (D5W 비히클)을 제외하고 (n=4), 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 및 제15일, 제22일, 및 제29일에 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. APOC3 발현 수준을 상기 실시예 5에 제시된 절차에 따라 결정하였다. 또한, 혈청 내의 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 저밀도 지단백질 (LDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0454]

각각의 동물에 대해 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 단백질, 트리글리세리드, HDL, LDL, 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-1일) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 이어서 개별 동물에 대한 "처리-전에 대해 정규화된" 비를 비히클 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 비히클 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 16 내지 20에 제시한다:

표 16. 실시예 8로부터의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.104	1.000	0.297	1.000	0.343	1.000	0.354
군 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.196	0.020	0.203	0.044	0.254	0.079	0.370	0.128
군 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.178	0.077	0.195	0.080	0.282	0.070	0.331	0.038
군 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.146	0.053	0.150	0.050	0.239	0.080	0.330	0.111
군 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.153	0.067	0.156	0.076	0.206	0.068	0.309	0.065
군 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.102	0.030	0.158	0.023	0.227	0.035	0.441	0.160
군 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.203	0.091	0.211	0.079	0.264	0.098	0.504	0.237
군 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.213	0.086	0.190	0.078	0.299	0.143	0.467	0.250
군 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.170	0.062	0.142	0.062	0.138	0.073	0.184	0.061
군 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.290	0.131	0.320	0.054	0.309	0.039	0.433	0.060
군 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.379	0.024	0.481	0.146	0.696	0.116	0.790	0.171
군 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.331	0.028	0.325	0.036	0.334	0.037	0.545	0.238
군 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.208	0.058	0.223	0.130	0.247	0.132	0.419	0.227
군 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.216	0.092	0.305	0.131	0.453	0.070	0.646	0.053
군 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.232	0.104	0.125	0.071	0.205	0.129	0.333	0.192
군 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.338	0.025	0.259	0.069	0.422	0.012	0.550	0.092

표 17. 실시예 8로부터의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.279	1.000	0.454	1.000	0.423	1.000	0.440
군 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.232	0.041	0.218	0.072	0.264	0.111	0.370	0.192
군 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.222	0.154	0.225	0.153	0.319	0.188	0.358	0.117
군 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.141	0.036	0.123	0.033	0.237	0.088	0.338	0.098
군 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.154	0.073	0.145	0.093	0.218	0.124	0.316	0.121
군 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.109	0.049	0.156	0.069	0.184	0.030	0.433	0.267
군 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.279	0.154	0.259	0.139	0.229	0.118	0.674	0.426
군 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.283	0.155	0.221	0.134	0.274	0.154	0.606	0.393
군 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.340	0.248	0.322	0.232	0.294	0.203	0.372	0.262
군 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.274	0.202	0.306	0.078	0.276	0.062	0.341	0.118
군 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.360	0.087	0.409	0.197	0.700	0.155	0.707	0.276
군 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.268	0.096	0.288	0.061	0.293	0.054	0.488	0.248
군 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.170	0.068	0.171	0.100	0.213	0.127	0.448	0.264
군 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.183	0.088	0.262	0.148	0.399	0.083	0.581	0.135
군 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.208	0.121	0.081	0.048	0.280	0.135	0.351	0.263
군 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.319	0.082	0.242	0.101	0.461	0.059	0.596	0.150

표 18. 실시예 8로부터의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.063	1.000	0.370	1.000	0.386	1.000	0.335
군 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.414	0.103	0.464	0.144	0.483	0.179	0.583	0.214
군 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.488	0.215	0.498	0.203	0.573	0.197	0.597	0.155
군 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.377	0.230	0.359	0.205	0.401	0.198	0.429	0.199
군 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.342	0.108	0.357	0.099	0.360	0.098	0.437	0.091
군 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.271	0.196	0.294	0.176	0.322	0.176	0.441	0.235
군 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.435	0.203	0.457	0.203	0.523	0.230	0.629	0.290
군 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.455	0.233	0.436	0.197	0.454	0.216	0.590	0.321
군 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.504	0.313	0.554	0.345	0.533	0.327	0.636	0.398
군 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.544	0.240	0.595	0.285	0.538	0.235	0.578	0.155
군 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.686	0.138	0.810	0.240	0.916	0.185	0.987	0.242
군 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.493	0.105	0.457	0.094	0.483	0.076	0.658	0.222
군 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.414	0.214	0.440	0.258	0.416	0.227	0.556	0.322
군 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.354	0.148	0.441	0.187	0.557	0.108	0.658	0.014
군 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.393	0.227	0.418	0.273	0.427	0.288	0.526	0.271
군 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.632	0.014	0.706	0.011	0.797	0.030	0.932	0.070

표 19. 실시예 8로부터의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 HDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.365	1.000	0.141	1.000	0.100	1.000	0.338
군 2 (0.5 mg/kg AD05540)	1.489	0.197	1.676	0.305	2.040	0.388	1.629	0.375
군 3 (0.5 mg/kg AD05283)	2.192	1.116	2.227	1.009	2.859	1.499	1.982	0.785
군 4 (0.5 mg/kg AD05705)	1.558	0.433	1.531	0.260	1.772	0.334	0.953	0.316
군 5 (0.5 mg/kg AD05706)	2.248	0.626	2.556	0.938	2.736	0.875	1.878	0.629
군 6 (0.5 mg/kg AD05707)	1.179	0.038	1.221	0.162	1.352	0.204	1.100	0.266
군 7 (0.5 mg/kg AD05708)	1.086	0.158	1.187	0.252	1.670	0.203	0.972	0.400
군 8 (0.5 mg/kg AD05709)	1.251	0.187	1.308	0.280	1.519	0.299	1.000	0.346
군 9 (0.5 mg/kg AD05251)	1.337	0.326	1.369	0.372	1.961	0.901	1.426	0.438
군 10 (0.5 mg/kg AD05169)	1.239	0.023	1.050	0.436	1.180	0.633	1.242	0.416
군 11 (0.5 mg/kg AD05710)	1.169	0.089	1.417	0.356	1.359	0.149	1.244	0.290
군 12 (0.5 mg/kg AD05711)	1.666	0.481	1.360	0.314	1.607	0.627	1.486	0.824
군 13 (0.5 mg/kg AD05712)	1.255	0.577	1.214	0.560	1.344	0.587	0.939	0.427
군 14 (0.5 mg/kg AD05713)	1.324	0.264	1.347	0.402	1.519	0.673	1.047	0.507
군 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.763	0.345	0.954	0.539	1.042	0.533	0.963	0.093
군 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.960	0.145	1.099	0.151	1.382	0.108	1.124	0.022

[0463] 표 20. 실시예 8로부터의 처리-전 및 비히클 대조군 (D5W)에 대해 정규화된 평균 LDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.314	1.000	0.350	1.000	0.448	1.000	0.268
군 2 (0.5 mg/kg AD05540)	0.265	0.076	0.318	0.100	0.340	0.104	0.517	0.199
군 3 (0.5 mg/kg AD05283)	0.404	0.201	0.426	0.209	0.560	0.292	0.596	0.166
군 4 (0.5 mg/kg AD05705)	0.303	0.245	0.271	0.209	0.315	0.191	0.378	0.224
군 5 (0.5 mg/kg AD05706)	0.226	0.101	0.272	0.056	0.266	0.052	0.367	0.067
군 6 (0.5 mg/kg AD05707)	0.160	0.128	0.204	0.146	0.259	0.159	0.337	0.164
군 7 (0.5 mg/kg AD05708)	0.251	0.130	0.281	0.100	0.459	0.214	0.445	0.137
군 8 (0.5 mg/kg AD05709)	0.242	0.135	0.230	0.077	0.389	0.209	0.371	0.166
군 9 (0.5 mg/kg AD05251)	0.467	0.338	0.542	0.351	0.688	0.478	0.836	0.547
군 10 (0.5 mg/kg AD05169)	0.341	0.064	0.495	0.395	0.396	0.197	0.459	0.106
군 11 (0.5 mg/kg AD05710)	0.742	0.257	0.997	0.398	0.944	0.357	1.228	0.474
군 12 (0.5 mg/kg AD05711)	0.526	0.135	0.401	0.116	0.737	0.388	0.919	0.367
군 13 (0.5 mg/kg AD05712)	0.373	0.156	0.423	0.182	0.440	0.193	0.477	0.294
군 14 (0.5 mg/kg AD05713)	0.312	0.159	0.370	0.144	0.736	0.194	1.007	0.242
군 15 (0.5 mg/kg AD05220)	0.369	0.164	0.337	0.204	0.401	0.278	0.465	0.191
군 16 (0.5 mg/kg AD05714)	0.440	0.062	0.500	0.055	0.710	0.114	0.842	0.229

[0464]

[0465] 각각의 투여 군 (즉, 군 2 내지 16)에서의 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 대조군 (군 1)과 비교하여 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, 및 LDL 수준에서 감소를 나타내었다. 예를 들어, 단일 0.5 mg/kg 용량의 APOC3 RNAi 작용제 AD05251 (군 7)은 제22일에 APOC3 단백질 수준의 대략 86% 감소 (0.138), 트리글리세리드 수준의 대략 70% 감소 (0.294), 총 콜레스테롤 수준의 대략 47% 감소 (0.533), 및 LDL 수준의 대략 31% 감소 (0.688)를 나타내었다. 추가로, 예상된 바와 같이, 제22일에 AD05251의 투여는 HDL 수준의 증가를 나타내었다 (예를 들어, 상기 표 19 참조).

[0466] 실시예 9. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 용량 반응 시험.

[0467] 상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 21에 제시된 투여 군에 따라 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다:

[0468] 표 21. 실시예 9의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.01 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
3	0.05 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
4	0.1 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
5	0.25 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
7	1.0 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
9	0.01 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
10	0.05 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
11	0.1 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
12	0.25 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
13	0.5 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
14	1.0 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
15	3.0 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일

[0469]

[0470] 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 (NAG37)s의 구조를 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오티드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0471] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다. 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 및 제36일에 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 APOC3 발현 수준, 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 저밀도 지단백질 (LDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0472] 각각의 동물에 대해 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 단백질, 트리글리세리드, HDL, LDL, 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-1일) "투여-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 22 내지 26에 제시한다:

표 22. 실시예 9로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.205	0.162	1.224	0.145	1.102	0.257	1.011	0.148	1.103	0.133
군 2 (0.01 mg/kg AD05876)	0.859	0.255	0.970	0.231	1.050	0.101	1.001	0.091	0.990	0.121
군 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.835	0.048	0.933	0.154	0.919	0.166	1.094	0.259	1.111	0.244
군 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.472	0.053	0.630	0.047	0.742	0.100	0.798	0.117	0.937	0.064
군 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.342	0.049	0.423	0.045	0.495	0.056	0.734	0.066	0.812	0.097
군 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.188	0.030	0.211	0.045	0.289	0.029	0.386	0.047	0.504	0.050
군 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.164	0.033	0.207	0.036	0.250	0.045	0.332	0.097	0.446	0.152
군 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.086	0.015	0.110	0.024	0.128	0.037	0.141	0.023	0.157	0.031
군 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.165	0.101	1.051	0.040	0.955	0.105	1.038	0.033	0.968	0.079
군 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.675	0.051	0.694	0.056	0.692	0.046	0.836	0.139	0.921	0.087
군 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.590	0.098	0.478	0.073	0.562	0.067	0.625	0.054	0.686	0.084
군 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.273	0.067	0.295	0.039	0.354	0.055	0.479	0.137	0.580	0.071
군 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.219	0.066	0.211	0.045	0.283	0.070	0.291	0.090	0.338	0.085
군 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.157	0.026	0.143	0.034	0.230	0.067	0.280	0.093	0.310	0.072
군 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.135	0.033	0.131	0.022	0.164	0.036	0.157	0.048	0.191	0.056

표 23. 실시예 9로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (DSW)	1.441	0.335	1.723	0.177	1.253	0.377	1.151	0.301	1.304	0.221
군 2 (0.01 mg/kg AD05876)	0.988	0.436	1.139	0.421	1.177	0.271	1.209	0.242	1.259	0.325
군 3 (0.05 mg/kg AD05876)	1.146	0.303	1.321	0.459	0.964	0.355	1.428	0.613	1.275	0.456
군 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.671	0.176	0.700	0.131	0.912	0.204	0.918	0.265	1.073	0.175
군 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.391	0.081	0.581	0.174	0.608	0.141	0.960	0.205	0.989	0.196
군 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.216	0.060	0.202	0.054	0.306	0.092	0.465	0.147	0.493	0.066
군 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.227	0.099	0.326	0.147	0.366	0.096	0.427	0.150	0.600	0.261
군 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.090	0.024	0.166	0.037	0.165	0.044	0.184	0.048	0.222	0.037
군 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.357	0.266	1.197	0.099	1.024	0.129	1.197	0.101	1.118	0.215
군 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.784	0.137	0.950	0.278	0.725	0.137	1.013	0.270	1.108	0.257
군 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.634	0.182	0.583	0.110	0.587	0.160	0.641	0.123	0.702	0.172
군 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.330	0.119	0.397	0.076	0.393	0.042	0.583	0.236	0.614	0.057
군 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.250	0.084	0.197	0.040	0.283	0.034	0.309	0.102	0.355	0.118
군 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.213	0.054	0.171	0.073	0.273	0.059	0.384	0.135	0.347	0.079
군 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.210	0.067	0.172	0.024	0.235	0.089	0.213	0.032	0.263	0.106

표 24. 실시예 9로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (DSW)	1.177	0.079	1.261	0.169	1.161	0.297	1.049	0.188	1.151	0.167
군 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.020	0.231	1.099	0.186	1.193	0.147	1.132	0.087	1.141	0.157
군 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.975	0.105	1.003	0.193	1.010	0.192	1.169	0.296	1.160	0.265
군 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.694	0.115	0.749	0.101	0.851	0.122	0.876	0.155	1.005	0.063
군 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.670	0.188	0.744	0.229	0.792	0.190	0.953	0.116	0.928	0.157
군 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.556	0.146	0.600	0.178	0.628	0.127	0.672	0.126	0.768	0.107
군 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.596	0.081	0.634	0.145	0.664	0.134	0.710	0.101	0.760	0.083
군 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.547	0.057	0.556	0.104	0.589	0.130	0.564	0.098	0.572	0.101
군 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.236	0.107	1.142	0.063	1.023	0.139	1.099	0.107	1.106	0.115
군 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.785	0.083	0.813	0.107	0.784	0.106	0.944	0.147	0.995	0.135
군 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.721	0.080	0.691	0.068	0.706	0.065	0.737	0.028	0.814	0.060
군 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.562	0.115	0.617	0.104	0.632	0.081	0.705	0.076	0.777	0.044
군 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.479	0.055	0.492	0.037	0.540	0.073	0.543	0.098	0.564	0.095
군 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.634	0.137	0.687	0.163	0.634	0.172	0.669	0.163	0.700	0.174
군 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.602	0.106	0.611	0.101	0.632	0.121	0.627	0.167	0.594	0.121

표 25. 실시예 9로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 HDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.883	0.115	0.855	0.013	0.919	0.081	1.070	0.128	0.905	0.109
군 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.029	0.087	1.086	0.209	0.987	0.191	1.096	0.088	0.969	0.100
군 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.786	0.184	0.968	0.121	1.052	0.130	0.951	0.252	0.886	0.221
군 4 (0.1 mg/kg AD05876)	1.129	0.133	1.147	0.098	1.022	0.213	1.109	0.106	0.911	0.177
군 5 (0.25 mg/kg AD05876)	1.280	0.238	1.336	0.253	1.244	0.172	1.083	0.083	0.992	0.082
군 6 (0.5 mg/kg AD05876)	1.516	0.241	1.574	0.182	1.368	0.185	1.327	0.172	1.350	0.237
군 7 (1.0 mg/kg AD05876)	1.361	0.243	1.327	0.318	1.298	0.173	1.330	0.208	1.206	0.262
군 8 (3.0 mg/kg AD05876)	1.620	0.459	1.452	0.347	1.542	0.371	1.477	0.227	1.417	0.322
군 9 (0.01 mg/kg AD05251)	0.833	0.143	0.808	0.133	0.856	0.154	0.936	0.127	1.041	0.193
군 10 (0.05 mg/kg AD05251)	1.036	0.111	0.913	0.017	1.027	0.030	0.974	0.168	0.976	0.142
군 11 (0.1 mg/kg AD05251)	1.075	0.087	1.087	0.065	1.033	0.116	1.021	0.114	1.074	0.074
군 12 (0.25 mg/kg AD05251)	1.118	0.094	1.175	0.062	1.100	0.051	1.142	0.146	1.152	0.113
군 13 (0.5 mg/kg AD05251)	1.344	0.178	1.455	0.124	1.329	0.190	1.347	0.156	1.279	0.188
군 14 (1.0 mg/kg AD05251)	1.338	0.143	1.501	0.175	1.179	0.221	1.218	0.247	1.282	0.179
군 15 (3.0 mg/kg AD05251)	1.332	0.150	1.426	0.264	1.348	0.133	1.431	0.339	1.265	0.184

표 26. 실시예 9로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 LDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.060	0.159	0.990	0.210	1.078	0.325	0.989	0.365	0.881	0.135
군 2 (0.01 mg/kg AD05876)	1.031	0.068	1.071	0.181	1.077	0.082	0.992	0.154	0.958	0.081
군 3 (0.05 mg/kg AD05876)	0.799	0.179	0.682	0.223	0.859	0.177	0.959	0.289	0.954	0.176
군 4 (0.1 mg/kg AD05876)	0.535	0.019	0.593	0.071	0.636	0.145	0.692	0.100	0.840	0.089
군 5 (0.25 mg/kg AD05876)	0.645	0.153	0.570	0.152	0.660	0.158	0.783	0.083	0.676	0.096
군 6 (0.5 mg/kg AD05876)	0.624	0.238	0.645	0.192	0.620	0.067	0.581	0.086	0.893	0.088
군 7 (1.0 mg/kg AD05876)	0.481	0.124	0.464	0.201	0.396	0.127	0.524	0.181	0.588	0.174
군 8 (3.0 mg/kg AD05876)	0.455	0.161	0.465	0.154	0.428	0.159	0.359	0.099	0.382	0.140
군 9 (0.01 mg/kg AD05251)	1.260	0.097	1.237	0.202	1.091	0.244	1.162	0.209	1.356	0.249
군 10 (0.05 mg/kg AD05251)	0.682	0.048	0.641	0.127	0.715	0.032	0.792	0.123	0.847	0.223
군 11 (0.1 mg/kg AD05251)	0.717	0.293	0.635	0.146	0.693	0.260	0.679	0.234	0.845	0.128
군 12 (0.25 mg/kg AD05251)	0.439	0.151	0.502	0.147	0.614	0.190	0.552	0.037	0.716	0.205
군 13 (0.5 mg/kg AD05251)	0.413	0.086	0.474	0.048	0.508	0.149	0.542	0.209	0.514	0.162
군 14 (1.0 mg/kg AD05251)	0.614	0.268	0.747	0.292	0.601	0.266	0.633	0.282	0.669	0.271
군 15 (3.0 mg/kg AD05251)	0.488	0.162	0.469	0.099	0.498	0.176	0.445	0.230	0.405	0.142

시험된 각각의 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, 및 LDL 수준의 감소에서 용량 반응을 나타내었다.

실시예 10. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 용량 반응 시험.

상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 27에 제시된 투여 군에 따라 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 비히클 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다:

[0486] 표 27. 실시예 10의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.25 mg/kg AD05891	단일 주사, 제1일
3	0.25 mg/kg AD05892	단일 주사, 제1일
4	0.25 mg/kg AD05893	단일 주사, 제1일
5	0.25 mg/kg AD05894	단일 주사, 제1일
6	0.25 mg/kg AD05895	단일 주사, 제1일
7	0.25 mg/kg AD05896	단일 주사, 제1일
8	0.25 mg/kg AD05897	단일 주사, 제1일
9	0.25 mg/kg AD05889	단일 주사, 제1일
10	0.25 mg/kg AD05890	단일 주사, 제1일
11	0.25 mg/kg AD05876	단일 주사, 제1일
12	0.25 mg/kg AD05877	단일 주사, 제1일
13	0.25 mg/kg AD05878	단일 주사, 제1일
14	0.25 mg/kg AD05879	단일 주사, 제1일
15	0.25 mg/kg AD05880	단일 주사, 제1일
16	0.25 mg/kg AD05882	단일 주사, 제1일
17	0.25 mg/kg AD05884	단일 주사, 제1일
18	0.25 mg/kg AD05885	단일 주사, 제1일
19	0.25 mg/kg AD05886	단일 주사, 제1일
20	0.25 mg/kg AD05887	단일 주사, 제1일
21	0.25 mg/kg AD05888	단일 주사, 제1일
22	0.25 mg/kg AD05769	단일 주사, 제1일

[0487]

[0488]

각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같은 변형 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오티드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0489]

실시예 10에서 시험된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 (즉, 서열식별번호: 1) 상의 상이한 위치를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. 보다 구체적으로, 군 2-4 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05891, AD05892, 및 AD05893)는 APOC3 유전자의 위치 248을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 5 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05894)는 APOC3 유전자의 위치 263을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 6-7 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05895 및 AD05896)은 APOC3 유전자의 위치 422를 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 8 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05897)은 APOC3 유전자의 위치 246을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 9-10 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05889 및 AD05890)은 APOC3 유전자의 위치 168을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 11-22 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05876, AD05877, AD05878, AD05878, AD05880, AD05882, AD05884, AD05885, AD05886, AD05887, AD05888, 및 AD05769)는 APOC3 유전자의 위치 438을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하였다.

[0490]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 제15일에 혈청을 수집하였다. 상대적으로 높은 억제 활성을 나타내는 특정 RNAi 작용제를 투여한 마우스 및 비히클 대조군을 투여한 마우스에 대해, 제22일 및 제29일에 추가의 혈청 샘플을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 APOC3 발현 수준, 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 저밀도 지단백질 (LDL),

및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0491] 각각의 동물에 대해 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 단백질, 트리글리세리드, HDL, LDL, 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-1일) "투여-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 28 내지 32에 제시한다:

[0492] 표 28. 실시예 10으로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.130	0.131	0.892	0.155	1.182	0.272	1.126	0.174
군 2 (0.25 mg/kg AD05891)	0.944	0.060	0.874	0.037	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.831	0.101	0.840	0.116	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.030	0.030	1.020	0.137	N/A	N/A	N/A	N/A
군 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.835	0.136	0.774	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.771	0.186	0.632	0.157	N/A	N/A	N/A	N/A
군 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.912	0.109	0.836	0.218	N/A	N/A	N/A	N/A
군 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.726	0.102	0.777	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.059	0.187	0.987	0.123	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.984	0.091	1.119	0.145	N/A	N/A	N/A	N/A
군 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.222	0.021	0.258	0.034	0.361	0.027	0.523	0.126
군 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.457	0.034	0.392	0.065	0.492	0.134	N/A	N/A
군 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.366	0.115	0.406	0.134	0.567	0.232	N/A	N/A
군 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.560	0.082	0.493	0.121	0.679	0.085	N/A	N/A
군 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.572	0.205	0.652	0.274	N/A	N/A	N/A	N/A
군 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.117	0.230	1.160	0.188	N/A	N/A	N/A	N/A

[0493]

군 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.425	0.103	0.444	0.158	0.580	0.180	N/A	N/A
군 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.629	0.024	0.782	0.109	N/A	N/A	N/A	N/A
군 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.041	0.474	1.256	0.634	N/A	N/A	N/A	N/A
군 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.390	0.106	0.608	0.159	N/A	N/A	N/A	N/A
군 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.429	0.107	0.591	0.105	N/A	N/A	N/A	N/A
군 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.229	0.039	0.346	0.078	0.325	0.061	0.407	0.017

[0494]

표 29. 실시예 10으로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.357	0.213	0.942	0.220	1.389	0.468	1.225	0.268
군 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.123	0.127	0.908	0.057	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.924	0.039	0.859	0.202	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.262	0.056	1.168	0.189	N/A	N/A	N/A	N/A
군 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.903	0.297	0.834	0.239	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.728	0.300	0.632	0.207	N/A	N/A	N/A	N/A
군 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.929	0.107	0.907	0.268	N/A	N/A	N/A	N/A
군 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.836	0.178	0.936	0.212	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.162	0.270	1.096	0.270	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.992	0.341	1.486	0.505	N/A	N/A	N/A	N/A
군 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.234	0.054	0.316	0.091	0.333	0.026	0.581	0.203
군 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.496	0.096	0.530	0.175	0.653	0.215	N/A	N/A
군 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.450	0.214	0.619	0.314	0.781	0.434	N/A	N/A
군 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.664	0.033	0.664	0.072	0.905	0.030	N/A	N/A
군 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.726	0.384	0.790	0.399	N/A	N/A	N/A	N/A
군 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.289	0.436	1.695	0.408	N/A	N/A	N/A	N/A

군 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.376	0.132	0.554	0.283	0.605	0.296	N/A	N/A
군 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.620	0.064	0.998	0.219	N/A	N/A	N/A	N/A
군 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.315	0.665	1.941	1.267	N/A	N/A	N/A	N/A
군 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.445	0.193	0.867	0.335	N/A	N/A	N/A	N/A
군 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.467	0.227	0.700	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
군 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.204	0.033	0.377	0.068	0.373	0.097	0.370	0.071

[0497]

표 30. 실시예 10으로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.186	0.199	0.761	0.107	1.131	0.325	1.203	0.267
군 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.056	0.104	0.947	0.161	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.860	0.111	0.856	0.142	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.132	0.037	1.137	0.163	N/A	N/A	N/A	N/A
군 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.776	0.145	0.795	0.144	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.25 mg/kg AD05895)	0.852	0.275	0.808	0.220	N/A	N/A	N/A	N/A
군 7 (0.25 mg/kg AD05896)	0.995	0.080	0.943	0.114	N/A	N/A	N/A	N/A
군 8 (0.25 mg/kg AD05897)	0.978	0.160	1.015	0.136	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.094	0.205	1.018	0.166	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.25 mg/kg AD05890)	1.032	0.055	1.015	0.196	N/A	N/A	N/A	N/A
군 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.573	0.180	0.565	0.117	0.657	0.107	0.782	0.052
군 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.673	0.141	0.595	0.156	0.688	0.235	N/A	N/A
군 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.598	0.231	0.609	0.227	0.689	0.293	N/A	N/A
군 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.705	0.052	0.655	0.041	0.848	0.111	N/A	N/A
군 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.596	0.230	0.635	0.235	N/A	N/A	N/A	N/A
군 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.169	0.241	1.268	0.327	N/A	N/A	N/A	N/A

군 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.597	0.290	0.574	0.254	0.668	0.284	N/A	N/A
군 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.765	0.192	0.837	0.089	N/A	N/A	N/A	N/A
군 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.043	0.285	1.336	0.497	N/A	N/A	N/A	N/A
군 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.679	0.087	0.843	0.174	N/A	N/A	N/A	N/A
군 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.674	0.292	0.807	0.302	N/A	N/A	N/A	N/A
군 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.479	0.094	0.551	0.122	0.537	0.075	0.583	0.125

[0500]

표 31. 실시예 10으로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 HDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.837	0.062	0.761	0.079	0.697	0.019	0.910	0.079
군 2 (0.25 mg/kg AD05891)	0.668	0.206	0.809	0.267	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.612	0.231	0.833	0.182	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.25 mg/kg AD05893)	0.779	0.343	0.820	0.331	N/A	N/A	N/A	N/A
군 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.856	0.148	0.942	0.212	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.25 mg/kg AD05895)	1.235	0.117	1.241	0.079	N/A	N/A	N/A	N/A
군 7 (0.25 mg/kg AD05896)	1.279	0.792	1.248	0.740	N/A	N/A	N/A	N/A
군 8 (0.25 mg/kg AD05897)	1.122	0.285	0.992	0.298	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.25 mg/kg AD05889)	0.783	0.278	0.718	0.203	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.25 mg/kg AD05890)	0.885	0.294	0.661	0.131	N/A	N/A	N/A	N/A
군 11 (0.25 mg/kg AD05876)	2.059	0.818	1.747	0.597	1.981	0.319	1.748	0.825
군 12 (0.25 mg/kg AD05877)	1.317	0.148	1.295	0.273	1.176	0.130	N/A	N/A
군 13 (0.25 mg/kg AD05878)	1.421	0.294	1.273	0.262	0.999	0.328	N/A	N/A
군 14 (0.25 mg/kg AD05879)	1.037	0.074	0.945	0.125	0.924	0.141	N/A	N/A
군 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.905	0.266	0.855	0.051	N/A	N/A	N/A	N/A
군 16 (0.25 mg/kg AD05882)	0.784	0.098	0.621	0.103	N/A	N/A	N/A	N/A

군 17 (0.25 mg/kg AD05884)	1.529	0.486	1.228	0.309	1.149	0.257	N/A	N/A
군 18 (0.25 mg/kg AD05885)	1.123	0.323	0.651	0.143	N/A	N/A	N/A	N/A
군 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.047	0.343	0.675	0.181	N/A	N/A	N/A	N/A
군 20 (0.25 mg/kg AD05887)	2.093	1.089	1.487	0.748	N/A	N/A	N/A	N/A
군 21 (0.25 mg/kg AD05888)	1.452	0.065	1.245	0.177	N/A	N/A	N/A	N/A
군 22 (0.25 mg/kg AD05769)	1.289	0.219	1.186	0.202	1.125	0.231	1.325	0.044

[0503]

표 32. 실시예 10으로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 LDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.456	0.391	1.107	0.243	1.506	0.751	1.568	0.650
군 2 (0.25 mg/kg AD05891)	1.417	0.351	1.593	0.488	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.25 mg/kg AD05892)	0.875	0.398	0.951	0.170	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.25 mg/kg AD05893)	1.243	0.217	1.400	0.311	N/A	N/A	N/A	N/A
군 5 (0.25 mg/kg AD05894)	0.776	0.175	0.934	0.244	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.25 mg/kg AD05895)	1.223	0.413	1.208	0.361	N/A	N/A	N/A	N/A
군 7 (0.25 mg/kg AD05896)	1.347	0.475	1.224	0.331	N/A	N/A	N/A	N/A
군 8 (0.25 mg/kg AD05897)	1.206	0.398	1.255	0.137	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.25 mg/kg AD05889)	1.291	0.294	1.329	0.267	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.25 mg/kg AD05890)	1.171	0.363	1.091	0.284	N/A	N/A	N/A	N/A
군 11 (0.25 mg/kg AD05876)	0.679	0.457	0.703	0.329	0.881	0.237	0.896	0.252
군 12 (0.25 mg/kg AD05877)	0.575	0.162	0.531	0.187	0.624	0.304	N/A	N/A
군 13 (0.25 mg/kg AD05878)	0.534	0.191	0.532	0.163	0.666	0.321	N/A	N/A
군 14 (0.25 mg/kg AD05879)	0.602	0.043	0.671	0.060	0.939	0.171	N/A	N/A
군 15 (0.25 mg/kg AD05880)	0.527	0.098	0.525	0.122	N/A	N/A	N/A	N/A
군 16 (0.25 mg/kg AD05882)	1.252	0.279	1.568	0.525	N/A	N/A	N/A	N/A

군 17 (0.25 mg/kg AD05884)	0.814	0.591	0.590	0.363	0.850	0.453	N/A	N/A
군 18 (0.25 mg/kg AD05885)	0.827	0.171	0.798	0.043	N/A	N/A	N/A	N/A
군 19 (0.25 mg/kg AD05886)	1.045	0.206	1.180	0.134	N/A	N/A	N/A	N/A
군 20 (0.25 mg/kg AD05887)	0.756	0.118	0.794	0.156	N/A	N/A	N/A	N/A
군 21 (0.25 mg/kg AD05888)	0.745	0.460	0.945	0.499	N/A	N/A	N/A	N/A
군 22 (0.25 mg/kg AD05769)	0.634	0.293	0.568	0.243	0.625	0.189	0.644	0.136

[0506]

[0507]

상기 표 28-32에 제시된 바와 같이, 군 2 내지 10의 RNAi 작용제 (즉, APOC3 유전자를 위치 248, 263, 422, 246, 및 168에서 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥을 갖는 RNAi 작용제)는, 특히 모두 APOC3 유전자의 위치 438을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열을 포함하는 군 11 내지 22의 RNAi 작용제와 비교한 경우, 상대적으로 제한된 억제 효과를 나타내었다. 추가로, APOC3 유전자의 위치 438을 표적화하는 서열을 포함하는 RNAi 작용제, 군 11 (AD05876) 및 군 22 (AD05769)는 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드, 및 총 콜레스테롤 수준과 관련하여 최대 수준의 억제 효과를 나타내었다.

[0508]

실시예 11. APOC3 트랜스제닉 마우스에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0509]

상기 실시예 5에 기재된 APOC3 트랜스제닉 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 하기 표 33에 제시된 투여 군에 따라 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 또는 대조군 비히클 (D5W)에 용해된 각각의 RNAi 작용제 200 μ l의 단일 피하 투여를 제공하였다:

[0510] 표 33. 실시예 11의 투여 군.

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.5 mg/kg AD05260	단일 주사, 제1일
3	0.5 mg/kg AD05221	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05223	단일 주사, 제1일
5	0.5 mg/kg AD05299	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05283	단일 주사, 제1일
7	0.5 mg/kg AD05284	단일 주사, 제1일
8	0.5 mg/kg AD05167	단일 주사, 제1일
9	0.5 mg/kg AD05168	단일 주사, 제1일
10	0.5 mg/kg AD05171	단일 주사, 제1일
11	0.5 mg/kg AD05258	단일 주사, 제1일
12	0.5 mg/kg AD05259	단일 주사, 제1일
13	0.5 mg/kg AD05169	단일 주사, 제1일
14	0.5 mg/kg AD05239	단일 주사, 제1일
15	0.5 mg/kg AD05251	단일 주사, 제1일
16	0.5 mg/kg AD05220	단일 주사, 제1일

[0511]

[0512]

각각의 APOC3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같은 변형 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 접합된 변형 뉴클레오티드를 포함하였다 (APOC3 RNAi 작용제와 관련한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 4, 5, 6, 및 7 참조).

[0513]

실시예 11에서 시험된 APOC3 RNAi 작용제는 APOC3 유전자 (즉, 서열식별번호: 1) 상의 상이한 위치를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. 보다 구체적으로, 군 2 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05260)는 APOC3 유전자의 위치 58을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 3 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05221)은 APOC3 유전자의 위치 246을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 4-7 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05223, AD05299, AD05283, 및 AD05284)은 APOC3 유전자의 위치 432를 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 8-12 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05167, AD05168, AD05171, AD05258, 및 AD05259)는 APOC3 유전자의 위치 434를 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 13-15 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05169, AD05239, 및 AD05251)는 APOC3 유전자의 위치 438을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하고; 군 16 (즉, APOC3 RNAi 작용제 AD05220)은 APOC3 유전자의 위치 506을 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열을 포함하였다.

[0514]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제-1일 (4시간 금식 하에 투여-전 채혈) 및 제8일, 제15일에 혈청을 수집하였다. 상대적으로 높은 억제 활성을 나타내는 특정 RNAi 작용제를 투여한 마우스 및 비히클 대조군을 투여한 마우스에 대해, 제22일 및 제29일에 추가의 혈청 샘플을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 APOC3 발현 수준, 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 저밀도 지단백질 (LDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0515]

각각의 동물에 대해 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 단백질, 트리글리세리드, HDL, LDL, 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-1일) "투여-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 34 내지 38에 제시한다:

표 34. 실시예 11로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.854	0.102	0.866	0.140	0.881	0.079	0.857	0.140
군 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.297	0.031	0.352	0.042	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.483	0.060	0.619	0.046	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.123	0.048	0.242	0.101	0.311	0.099	0.424	0.152
군 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.272	0.047	0.589	0.016	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.108	0.014	0.121	0.011	0.163	0.009	0.201	0.032
군 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.174	0.111	0.208	0.123	0.313	0.124	0.405	0.144
군 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.466	0.093	0.656	0.286	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.146	0.046	0.452	0.098	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.191	0.088	0.199	0.095	0.419	0.070	0.548	0.087
군 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.545	0.147	0.624	0.142	N/A	N/A	N/A	N/A
군 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.236	0.047	0.300	0.115	N/A	N/A	N/A	N/A
군 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.643	0.172	0.613	0.161	N/A	N/A	N/A	N/A
군 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.438	0.065	0.542	0.014	N/A	N/A	N/A	N/A
군 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.125	0.013	0.132	0.037	0.157	0.033	0.188	0.049
군 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.211	0.012	0.201	0.087	0.230	0.045	0.342	0.166

표 35. 실시예 11로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.939	0.217	0.835	0.235	0.965	0.215	1.051	0.136
군 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.259	0.085	0.324	0.124	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.352	0.134	0.481	0.077	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.133	0.034	0.228	0.057	0.327	0.060	0.451	0.105
군 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.352	0.134	0.481	0.086	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.130	0.022	0.150	0.026	0.245	0.056	0.286	0.023
군 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.203	0.162	0.275	0.231	0.350	0.199	0.477	0.260
군 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.318	0.126	0.483	0.330	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.188	0.014	0.330	0.010	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.183	0.092	0.282	0.150	0.423	0.124	0.549	0.138
군 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.479	0.167	0.622	0.187	N/A	N/A	N/A	N/A
군 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.294	0.015	0.360	0.190	N/A	N/A	N/A	N/A
군 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.728	0.253	0.561	0.163	N/A	N/A	N/A	N/A
군 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.381	0.038	0.422	0.057	N/A	N/A	N/A	N/A
군 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.110	0.032	0.092	0.019	0.134	0.051	0.186	0.072
군 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.161	0.045	0.216	0.029	0.184	0.075	0.358	0.141

[0518]

[0519]

표 36. 실시예 11로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.769	0.127	0.684	0.182	0.835	0.167	0.796	0.180
군 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.320	0.081	0.367	0.072	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.397	0.078	0.456	0.050	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.393	0.176	0.450	0.189	0.476	0.186	0.606	0.193
군 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.522	0.092	0.611	0.031	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.413	0.058	0.372	0.053	0.450	0.100	0.501	0.040
군 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.430	0.270	0.444	0.241	0.519	0.252	0.604	0.315
군 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.464	0.231	0.557	0.382	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.298	0.034	0.388	0.012	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.360	0.179	0.391	0.180	0.473	0.147	0.538	0.141
군 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.619	0.094	0.668	0.135	N/A	N/A	N/A	N/A
군 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.643	0.053	0.511	0.187	N/A	N/A	N/A	N/A
군 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.731	0.089	0.636	0.013	N/A	N/A	N/A	N/A
군 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.571	0.106	0.561	0.085	N/A	N/A	N/A	N/A
군 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.248	0.065	0.287	0.147	0.260	0.074	0.305	0.114
군 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.400	0.081	0.438	0.048	0.422	0.065	0.524	0.080

[0520]

[0521]

표 37. 실시예 11로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 HDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.825	0.119	0.893	0.217	0.912	0.179	0.886	0.262
군 2 (0.5 mg/kg AD05260)	1.356	0.337	1.331	0.435	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.5 mg/kg AD05221)	1.483	0.266	0.953	0.166	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.5 mg/kg AD05223)	1.058	0.198	1.032	0.300	0.856	0.209	0.868	0.349
군 5 (0.5 mg/kg AD05299)	1.456	0.345	1.137	0.460	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.5 mg/kg AD05283)	2.494	0.174	2.150	0.465	1.731	0.397	1.738	0.156
군 7 (0.5 mg/kg AD05284)	1.559	0.237	1.791	0.849	1.598	0.448	1.605	0.131
군 8 (0.5 mg/kg AD05167)	1.239	0.287	1.310	0.108	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.5 mg/kg AD05168)	1.666	0.551	1.425	0.251	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.5 mg/kg AD05171)	1.514	0.286	1.435	0.248	0.941	0.005	0.827	0.111
군 11 (0.5 mg/kg AD05258)	1.170	0.082	1.081	0.212	N/A	N/A	N/A	N/A
군 12 (0.5 mg/kg AD05259)	1.964	0.955	1.221	0.228	N/A	N/A	N/A	N/A
군 13 (0.5 mg/kg AD05169)	1.059	0.236	1.101	0.230	N/A	N/A	N/A	N/A
군 14 (0.5 mg/kg AD05239)	1.323	0.088	1.120	0.224	N/A	N/A	N/A	N/A
군 15 (0.5 mg/kg AD05251)	1.728	0.173	2.143	0.688	1.632	0.312	1.737	0.452
군 16 (0.5 mg/kg AD05220)	1.660	0.391	1.797	0.384	1.803	0.637	1.479	0.333

[0524] 표 38. 실시예 11로부터의 투여-전에 대해 정규화된 평균 LDL.

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	0.699	0.129	0.621	0.201	0.778	0.259	0.646	0.216
군 2 (0.5 mg/kg AD05260)	0.398	0.108	0.317	0.046	N/A	N/A	N/A	N/A
군 3 (0.5 mg/kg AD05221)	0.441	0.024	0.422	0.013	N/A	N/A	N/A	N/A
군 4 (0.5 mg/kg AD05223)	0.441	0.280	0.437	0.219	0.514	0.264	0.589	0.219
군 5 (0.5 mg/kg AD05299)	0.504	0.160	0.577	0.100	N/A	N/A	N/A	N/A
군 6 (0.5 mg/kg AD05283)	0.464	0.122	0.428	0.173	0.551	0.277	0.595	0.195
군 7 (0.5 mg/kg AD05284)	0.394	0.258	0.404	0.179	0.398	0.214	0.471	0.290
군 8 (0.5 mg/kg AD05167)	0.572	0.306	0.678	0.536	N/A	N/A	N/A	N/A
군 9 (0.5 mg/kg AD05168)	0.329	0.067	0.374	0.017	N/A	N/A	N/A	N/A
군 10 (0.5 mg/kg AD05171)	0.303	0.186	0.280	0.134	0.401	0.113	0.429	0.180
군 11 (0.5 mg/kg AD05258)	0.669	0.105	0.702	0.140	N/A	N/A	N/A	N/A
군 12 (0.5 mg/kg AD05259)	0.588	0.208	0.407	0.211	N/A	N/A	N/A	N/A
군 13 (0.5 mg/kg AD05169)	0.626	0.116	0.672	0.057	N/A	N/A	N/A	N/A
군 14 (0.5 mg/kg AD05239)	0.473	0.138	0.488	0.124	N/A	N/A	N/A	N/A
군 15 (0.5 mg/kg AD05251)	0.254	0.147	0.344	0.257	0.234	0.063	0.306	0.166
군 16 (0.5 mg/kg AD05220)	0.364	0.043	0.439	0.045	0.461	0.157	0.455	0.101

[0525]

[0526]

실시예 12. 시노물구스 원숭이에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0527]

APOC3 RNAi 작용제를 시노물구스 원숭이에서 평가하였다. 제1일에, 시노물구스 마카크 (마카카 파시쿨라리스 (Macaca fascicularis)) 영장류 (또한 본원에서 "시노"로도 지칭됨)에게 염수 중에 체제화된 3.0 mg/kg의 APOC3 RNAi 작용제 AD05876을 함유하는 0.3 mL/kg (대략 2-3 mL 부피, 동물 질량에 좌우됨)의 단일 피하 주사를 투여하였다. APOC3 RNAi 작용제 AD05876은 표 4, 5, 6, 및 7에 제시된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드 ((NAG37)s)를 포함하였다.

[0528]

2마리의 원숭이를 시험하였다 (n=2). 제-8일 (투여-전), 제29일 및 제50일에, 간 생검을 채취하였다. 원숭이 중 1마리에 대해, 추가의 간 생검 샘플을 제15일에 채취하였다. 각각의 생검 수집일에, 시노를 마취시키고, 초음파-가이드 간 생검을 수행하여 대략 1 mm x 4 mm 크기의 2 또는 3개의 간 조직 샘플을 추출하였다. 이어서, 생검 샘플을 균질화하고, 시노 간에서 APOC3 mRNA의 수준을 RT-qPCR에 의해 측정하였다. 이어서, 생성된 값을 투여-전 (이 경우, 제-8일) APOC3 mRNA 측정치에 대해 정규화하였다. 생성된 mRNA 데이터를 하기 표 39 및 40에 반영하였다:

[0529] 표 39. 시노 #1 (cy0713)의 실시예 12로부터의 투여-전에 대해 정규화된 APOC3 mRNA 수준.

제29일			제50일		
상대적 APOC3 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차	상대적 APOC3 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차
0.125	0.003	0.003	0.167	0.002	0.002

[0530]

[0531] 표 40. 시노 #2 (cy0716)의 실시예 12로부터의 투여-전에 대해 정규화된 APOC3 mRNA 수준.

제15일			제29일		
상대적 APOC3 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차	상대적 APOC3 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차
0.250	0.007	0.007	0.112	0.005	0.00
제50일					
상대적 APOC3 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차			
0.239	0.003	0.003			

[0532]

[0533] AD05876을 투여한 시노는 둘 다 모든 측정된 시점에서 처리-전 측정치와 비교하여 간-특이적 APOC3 mRNA에서 유의한 감소를 나타내었다. 제29일에, 예를 들어, 제1 시노는 투여-전 수준과 비교하여 대략 87.5% (0.125)의 APOC3 mRNA의 감소를 가졌고, 제2 시노는 대략 88.8% (0.112)의 감소를 가졌다.

[0534] 실시예 13. 고과당 옥수수 시럽 (HFCS) 식이-섭식 레서스 원숭이에서의 APOC3 RNAi 작용제의 생체내 시험

[0535] APOC3 RNAi 작용제 AD05876을 고과당 옥수수 시럽 (HFCS) 식이-섭식 레서스 원숭이에서 추가로 평가하였다. 레서스 원숭이를 투여 37일 전에 HFCS 식이상태에 두었다. 이들 동물은 HFCS 식이 동안 180 mg/dL 초과와 증가된 혈장 트리글리세리드가 발생하는 것으로 공지되었다. 제1일 및 다시 제29일에, 4마리의 레서스 원숭이에게 염수 중에 제제화된 4.0 mg/kg의 APOC3 RNAi 작용제 AD05876을 함유하는 피하 주사를 투여하였다 (n=4). 2마리의 추가의 레서스 원숭이에게는 생리 염수 대조군을 투여하였다. APOC3 RNAi 작용제 AD05876은 표 4, 5, 6, 및 7에 제시된 바와 같이 변형 뉴클레오티드를 함유하였고, 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드를 포함하였다.

[0536] 섭식 및 공복 혈액 샘플 둘 다를 분석을 위해 채취하고, 공복 혈청 샘플을 제-8일(투여전), 제8일, 및 제15일에 분석하였다. 각각의 수집 전에 원숭이를 밤새 금식시켰다. 혈청 내의 APOC3 단백질을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈(R&D Systems))에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 혈청 내의 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 저밀도 지단백질 (LDL)을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0537] 각각의 동물에 대해 APOC3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 APOC3 단백질, 트리글리세리드, HDL 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-8일) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다.

[0538] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 41-45에 제시한다:

[0539] 표 41. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 APOC3 단백질 (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)	평균 APOC3	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 대조군)	0.921	0.007	0.902	0.009	0.922	0.026	0.905	0.025	0.922	0.006
군 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.509	0.150	0.388	0.159	0.347	0.114	0.358	0.086	0.335	0.100

[0540]

[0541] 표 42. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 TG (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 대조군)	0.743	0.055	0.717	0.054	1.017	0.155	0.758	0.263	0.659	0.111
군 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.599	0.338	0.433	0.286	0.395	0.247	0.435	0.212	0.408	0.269

[0542]

[0543] 표 43. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤 (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (열수 대조군)	0.972	0.050	0.944	0.079	0.957	0.018	0.882	0.021	0.894	0.038
군 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.860	0.177	0.826	0.1119	0.825	0.084	0.780	0.162	0.751	0.203

[0544]

[0545] 표 44. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 HDL (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 대조군)	1.082	0.098	1.071	0.111	1.003	0.158	1.025	0.131	1.027	0.071
군 2 (4.0 mg/kg AD05876)	1.370	0.267	1.445	0.479	1.465	0.537	1.316	0.294	1.370	0.425

[0546]

[0547] 표 45. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 LDL (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 총 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 대조군)	0.892	0.060	0.928	0.046	0.823	0.034	0.804	0.076	0.804	0.172
군 2 (4.0 mg/kg AD05876)	0.777	0.129	0.856	0.136	0.842	0.186	0.755	0.144	0.716	0.228

[0548]

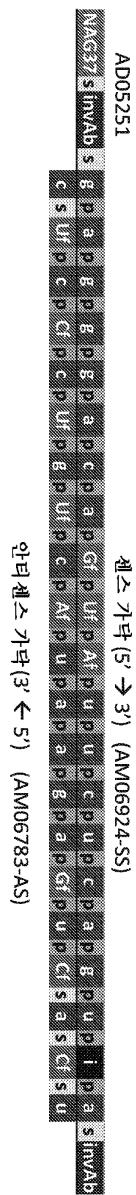
[0549] AD05876을 4.0 mg/kg 투여량 수준으로 투여한 레서스 원숭이는 각각의 측정된 시점에 걸쳐 처리-전 측정치와 비교하여 APOC3 단백질의 감소를 나타내었다. 추가로, 트리글리세리드 수준 및 총 콜레스테롤 수준 둘 다의 실질적인 감소가 또한 제시되었다. 예를 들어, 한 동물에서, 트리글리세리드는 제22일에 대략 89%만큼 감소하였고, 상기 표 42에 제시된 바와 같이, 평균 트리글리세리드 수준은 제22일에 대략 60% (0.395)만큼 감소하였다. 추가적으로, 평균 HDL 수준은 제22일에 대략 47%만큼 증가하였고 (표 44 참조 (1.465)), 한 동물은 HDL 수준에서 2.2-배 증가를 가졌다.

[0550] 다른 실시양태

[0551] 본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 기재는 첨부된 청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 예시하는 것으로 의도되고 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

도면

도면1a



도면 1b

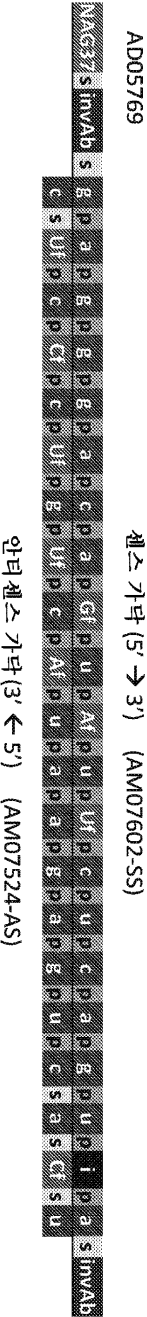
AD05876

센스가닥(5' → 3') (AM07748-S5)

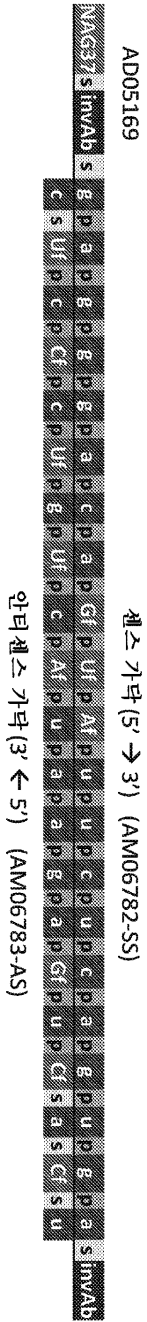
인터센스 가닥(3' ← 5') (AM06743-AS)

INAG373	Invab	s	a	p	c	p	g	p	a	c	a	p	g	U	p	A	p	U	p	c	U	c	a	p	g	U	p	i	a	s	Invab
us	G	p	c	p	C	p	U	p	g	U	p	c	A	p	U	p	a	g	a	p	G	U	c	s	a	s	C	f	s		

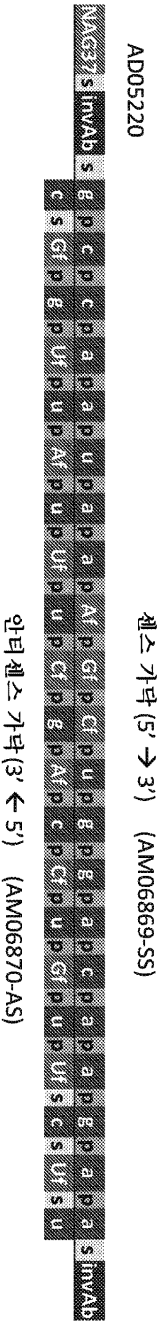
도면1c



도면1d



도면1e



도면1f

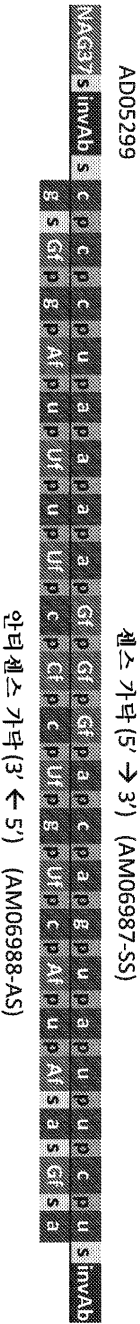
AD05547

센스가닥 (5' → 3') (AM07321-SS)

안티센스 가닥 (3' ← 5') (AM06870-AS)

NAG37	s invab s
g p c b a p a p a p A f i p C f p u p g g p a c d a p a g p a p a s invab	
c s G f p e U f u p A p u p U f p u p C f p e p A f c p C f u p G f u p U f s c s U f s u	

도면1g



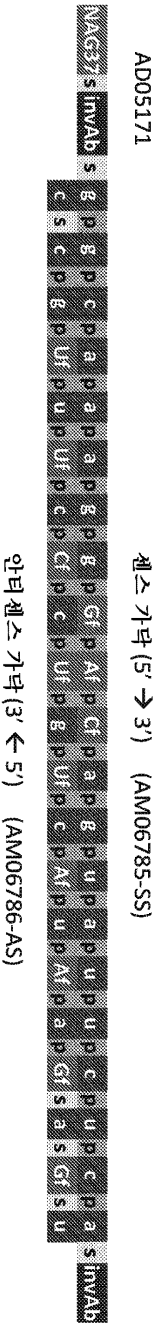
도면 1h

AD05223

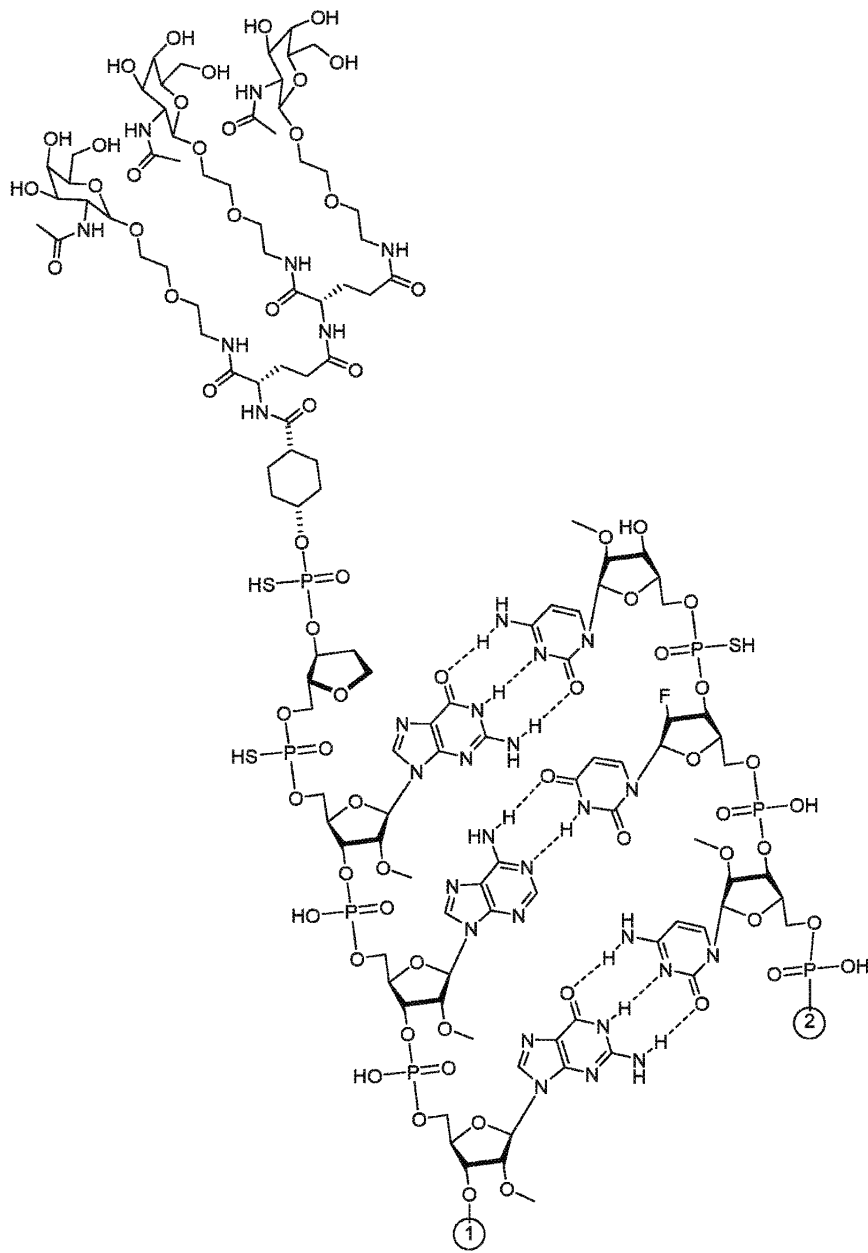
센스 가닥 (5' → 3') (AM06875-SS)

안티센스 가닥 (3' ← 5') (AM06876-AS)

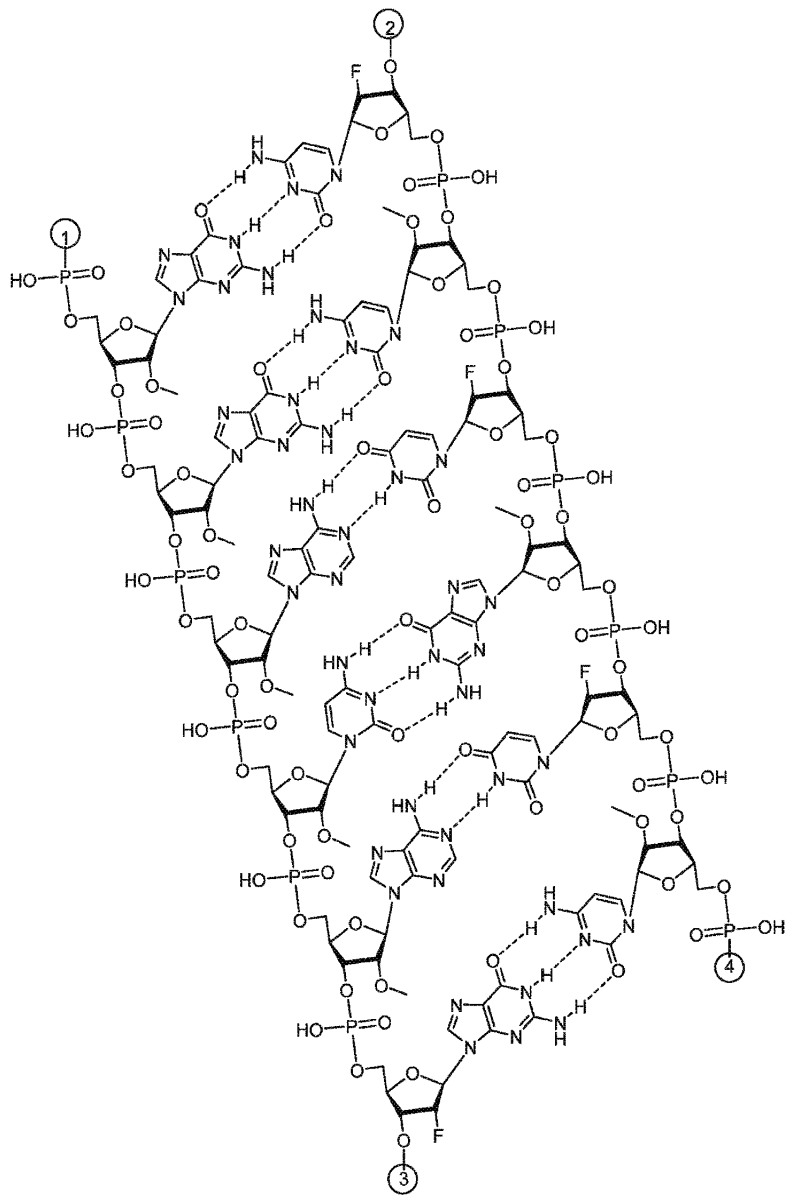
도면1i



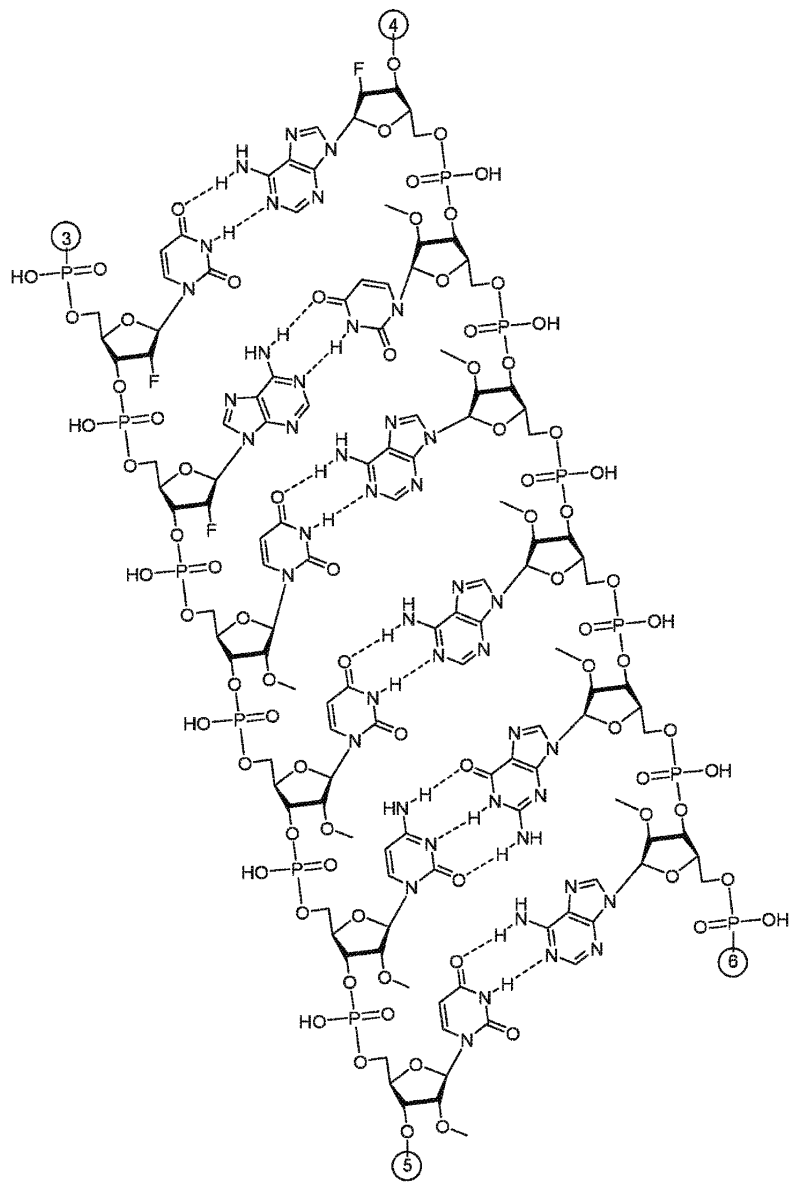
도면2a



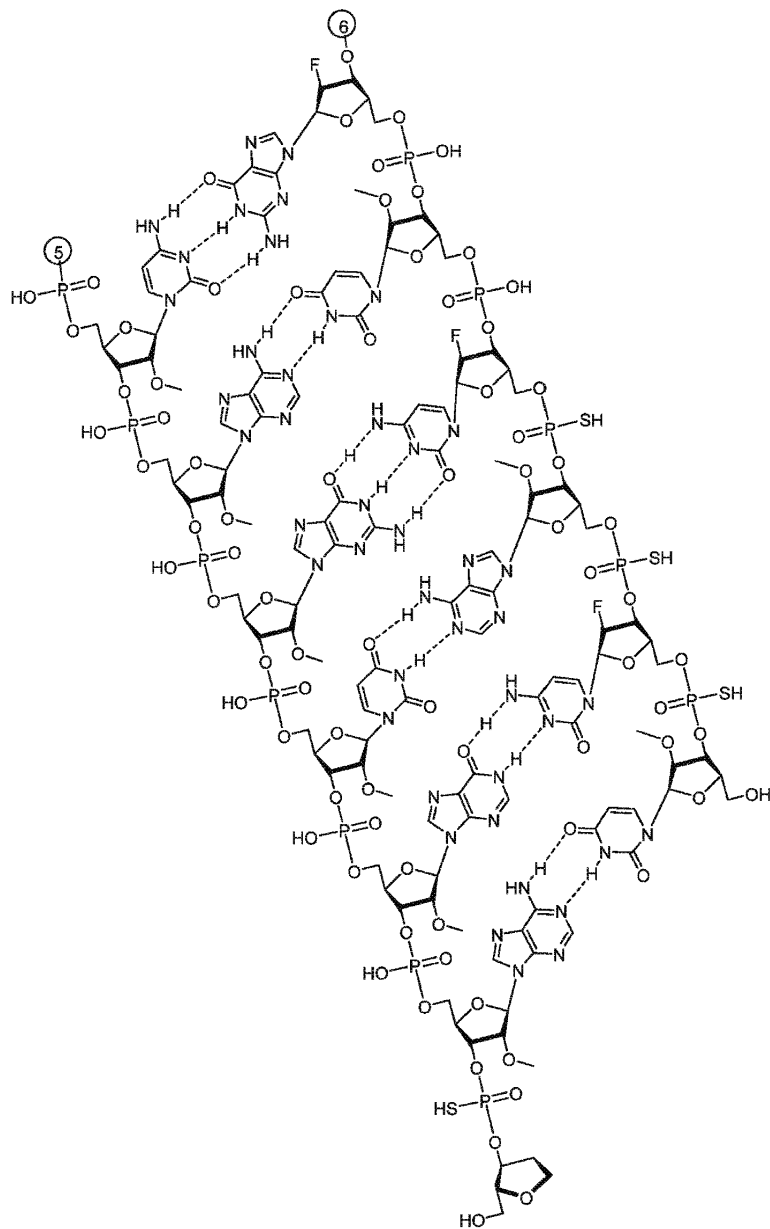
도면2b



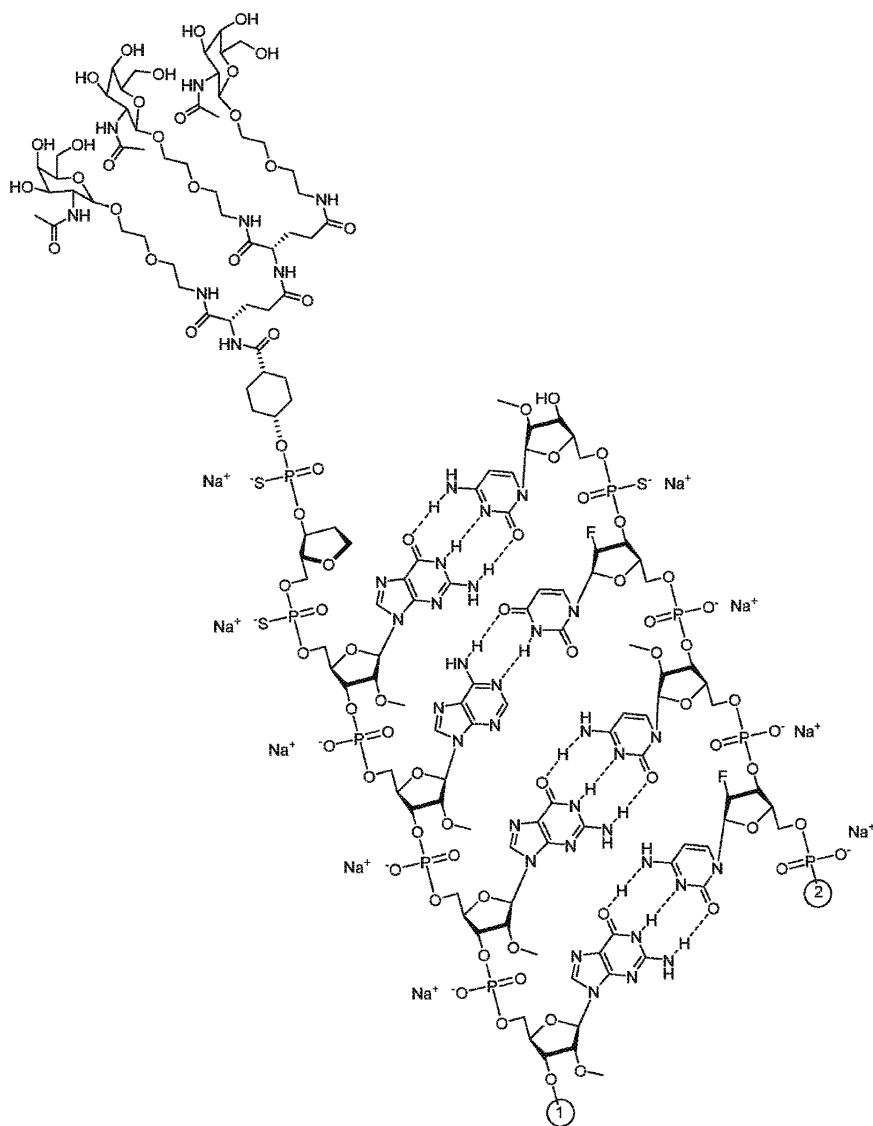
도면2c



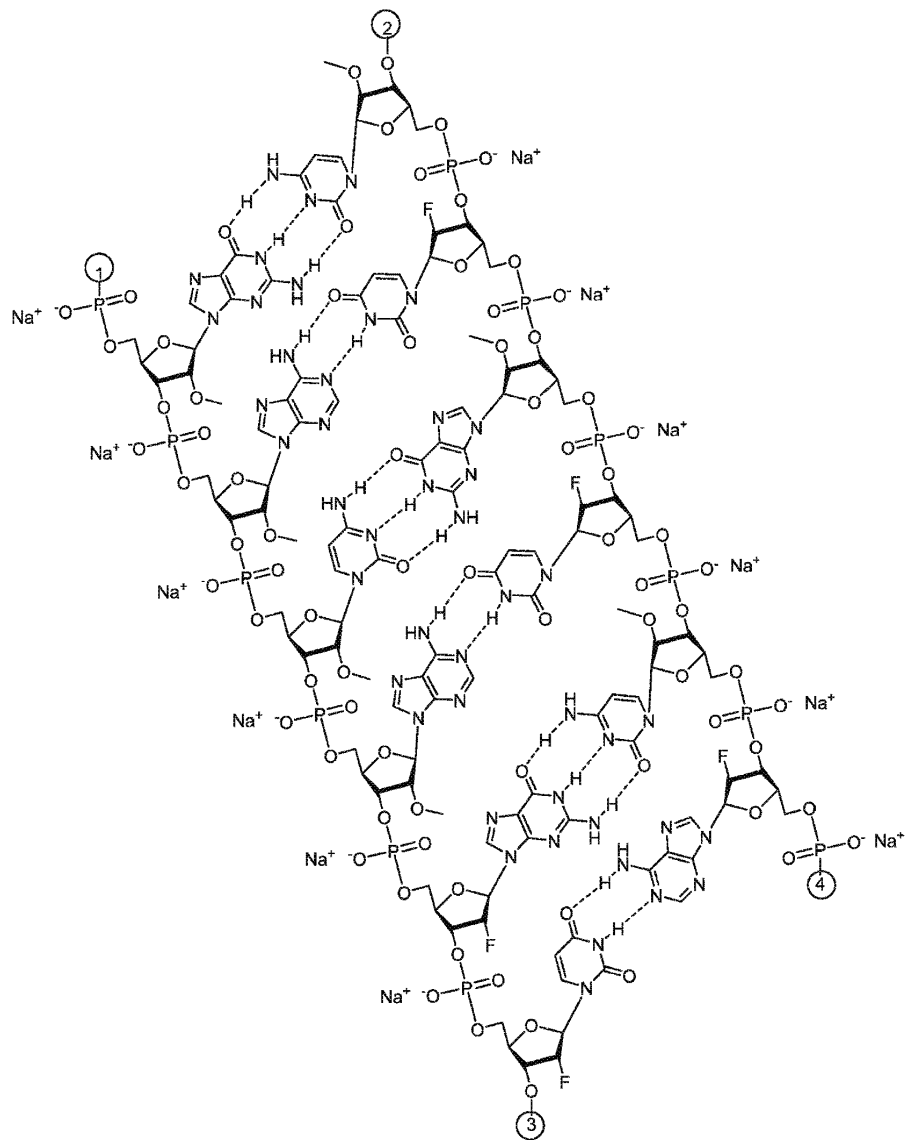
도면2d



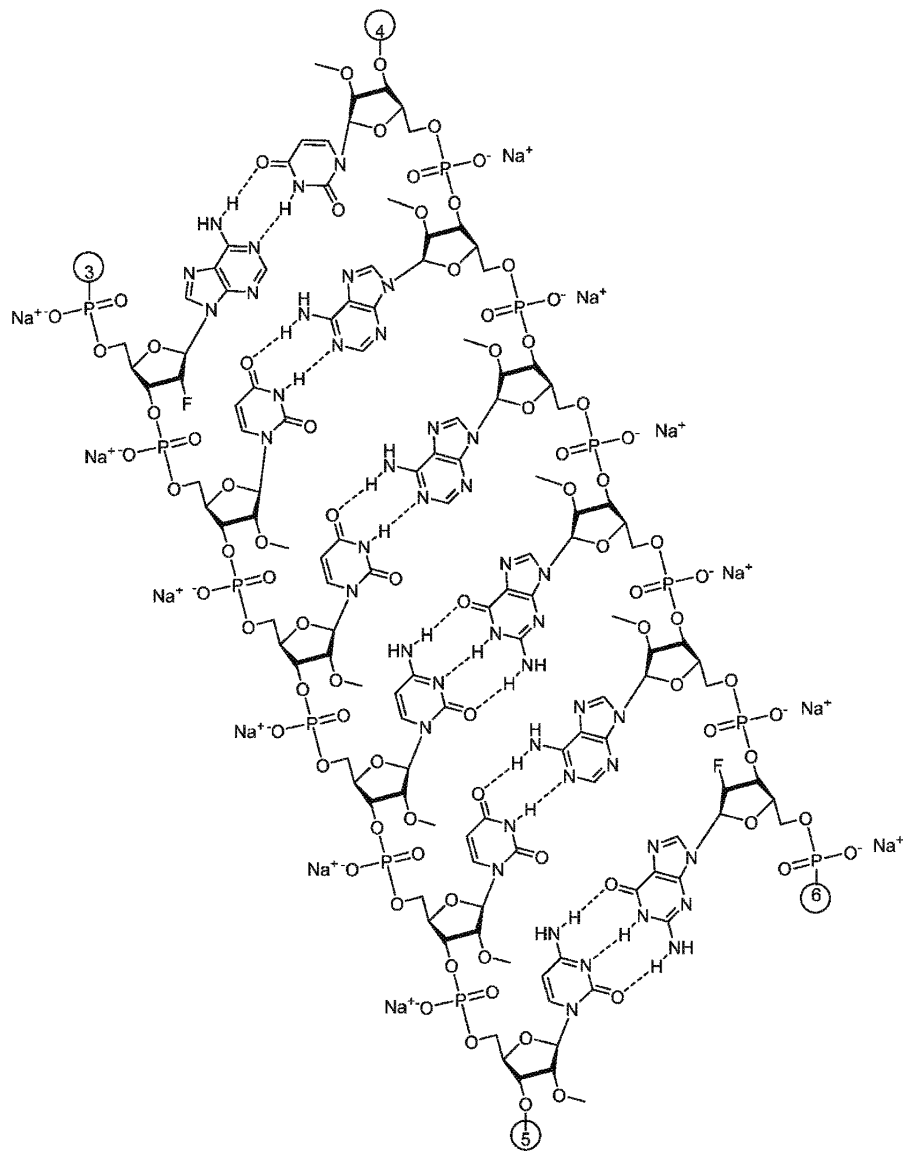
도면3a



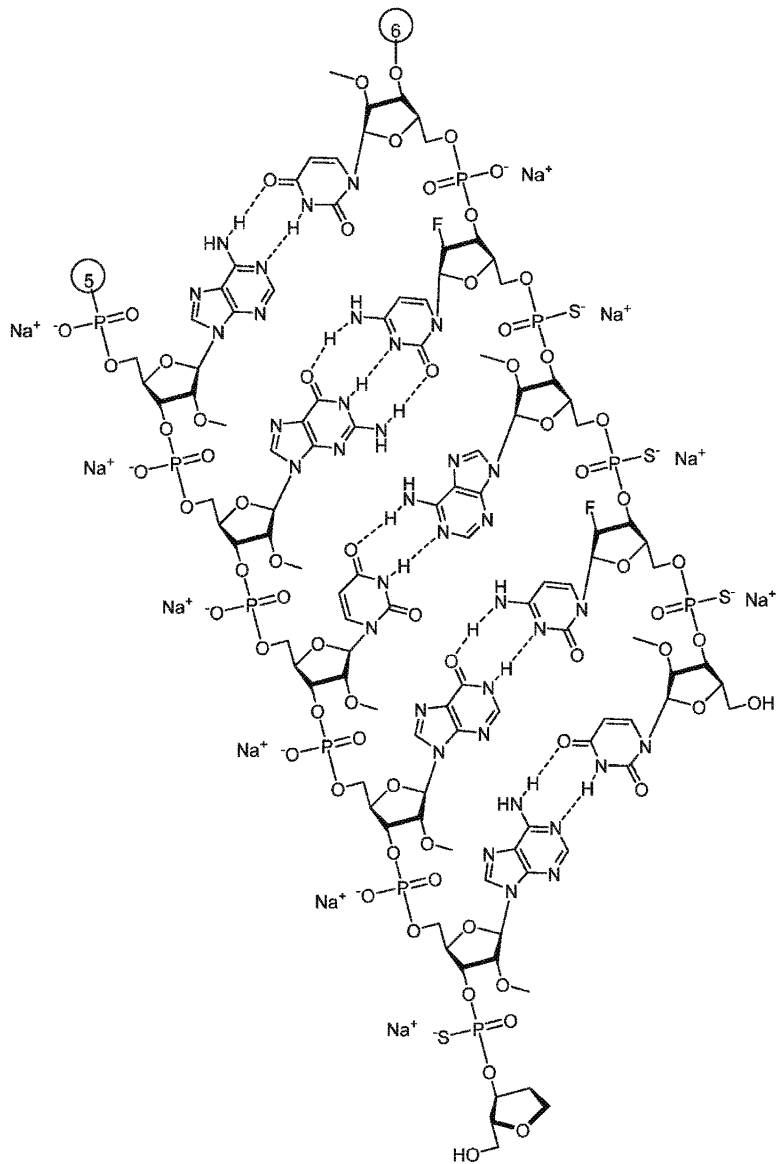
도면3b



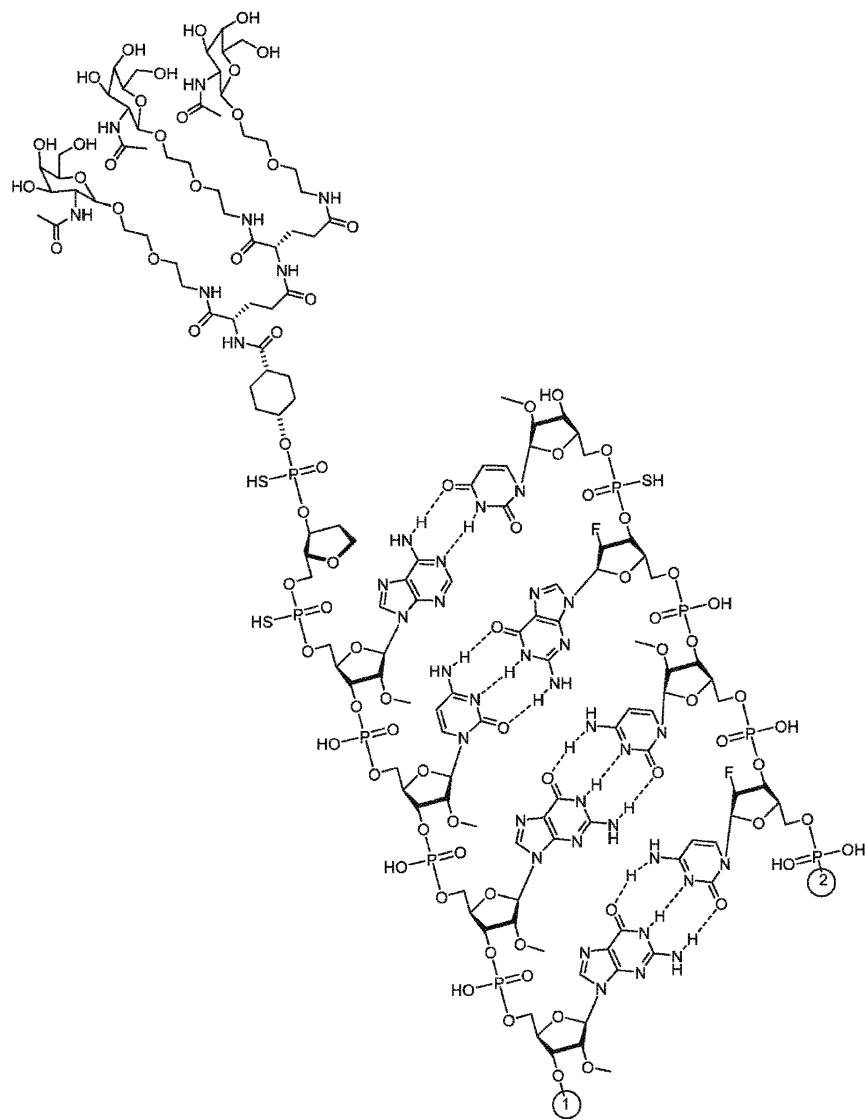
도면3c



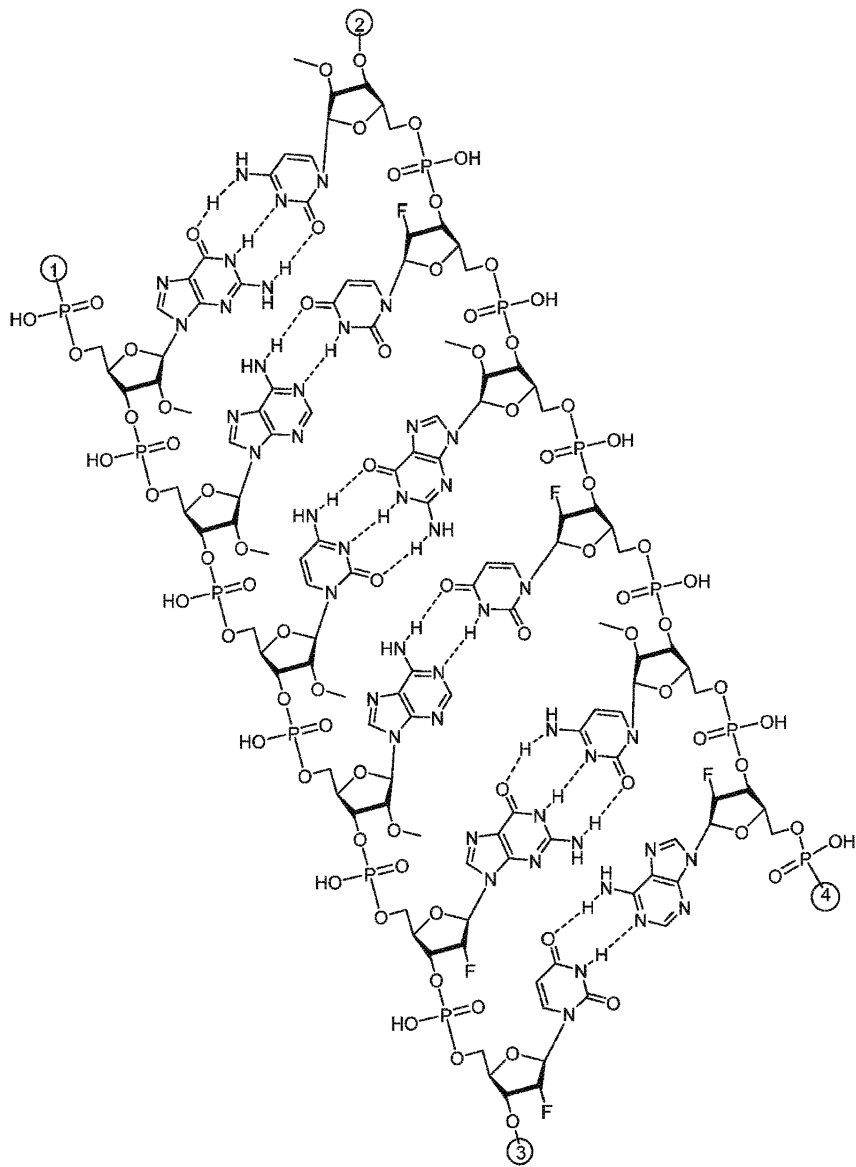
도면3d



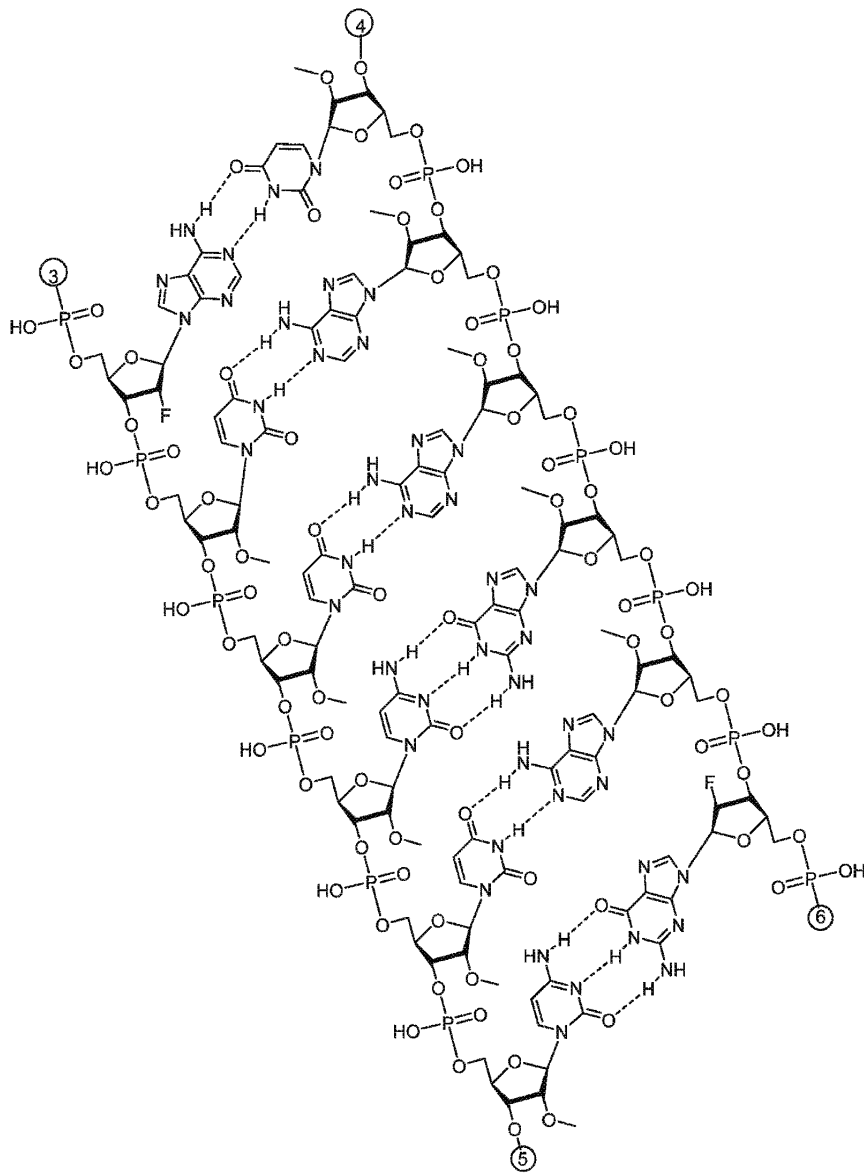
도면4a



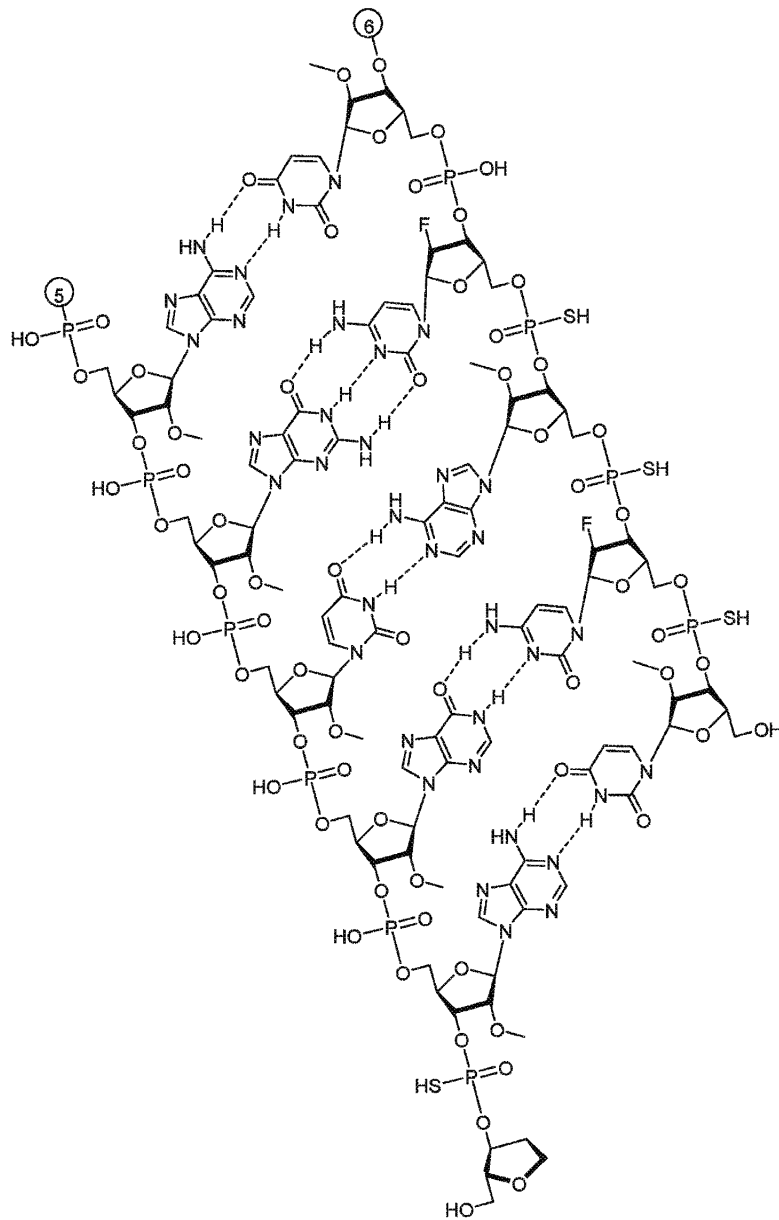
도면4b



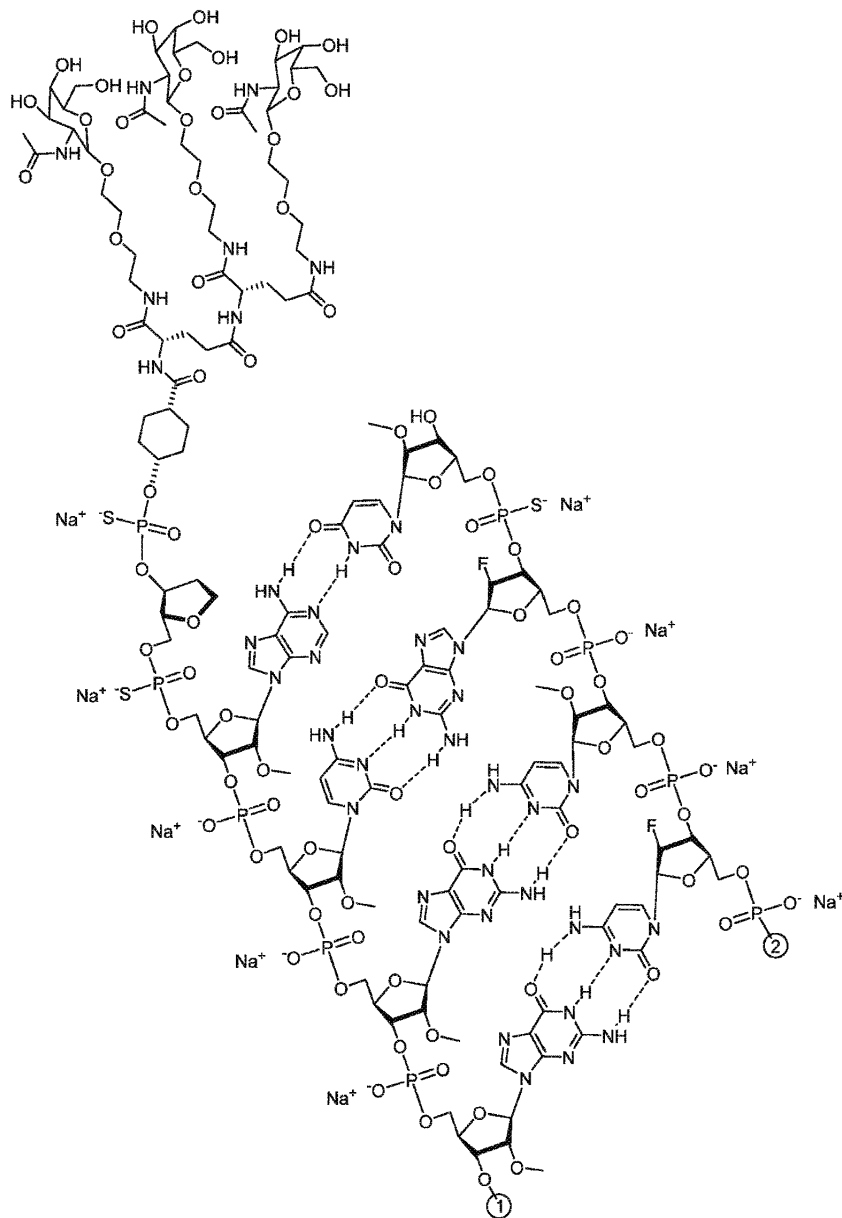
도면4c



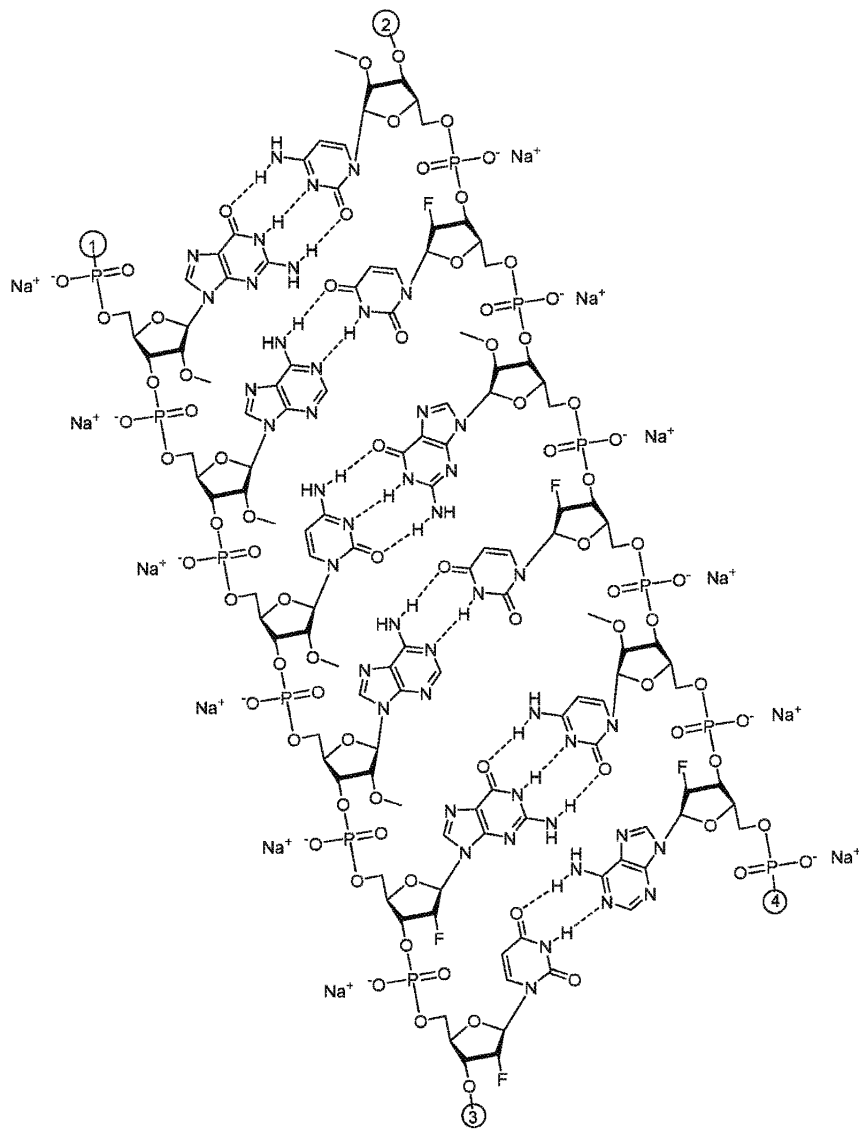
도면4d



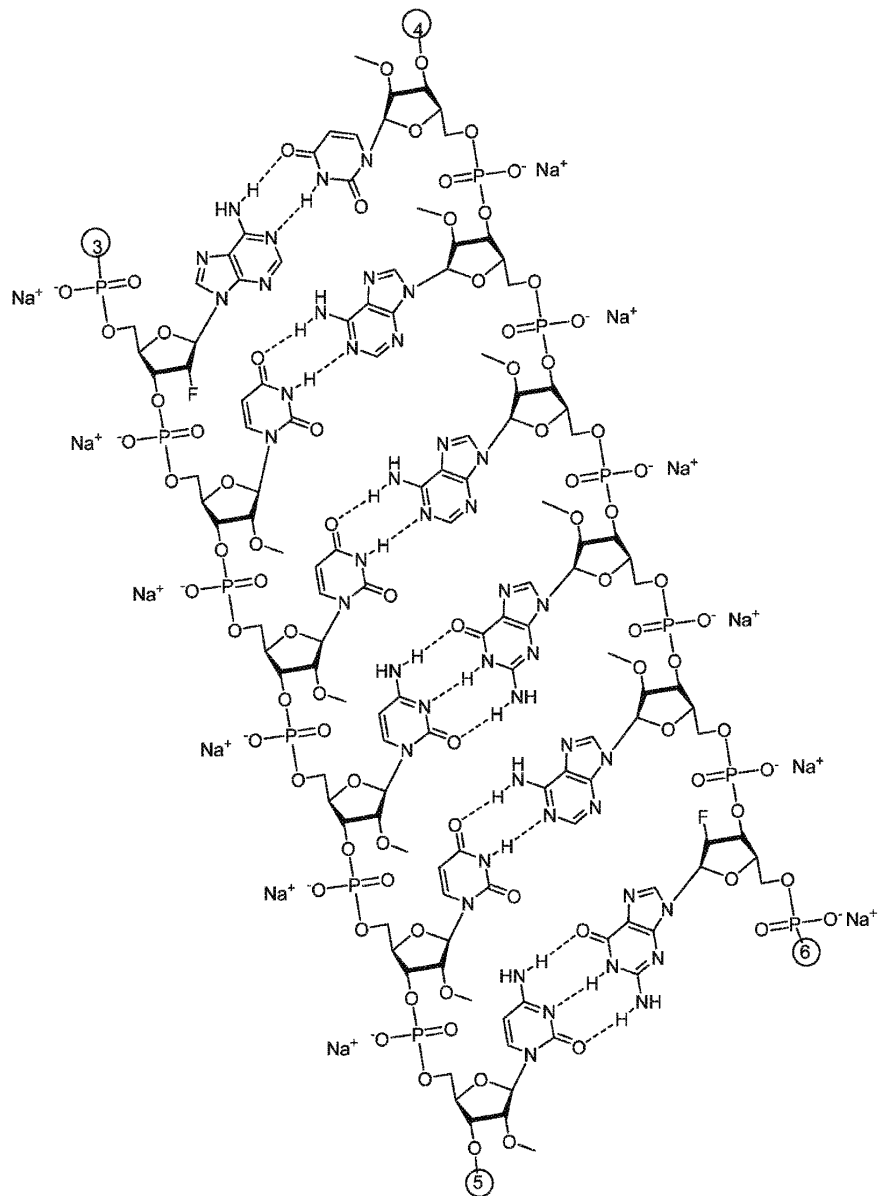
도면5a



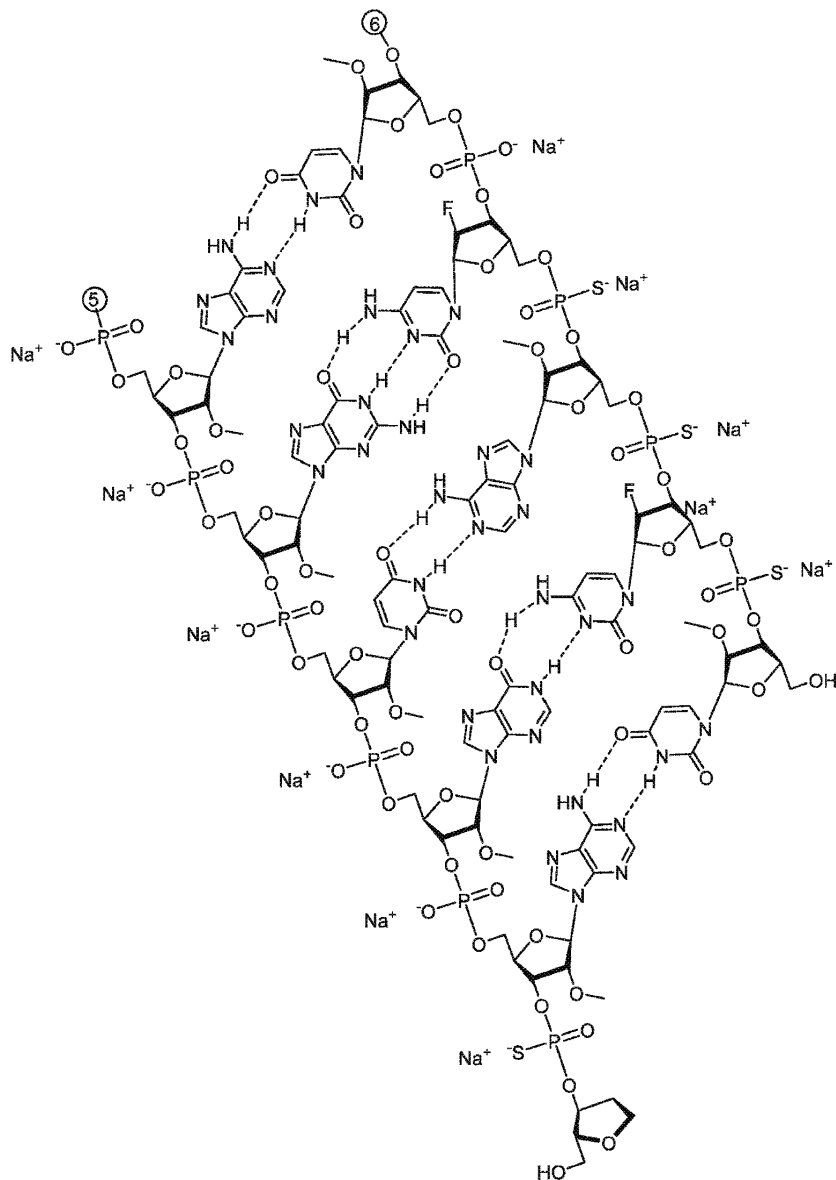
도면5b



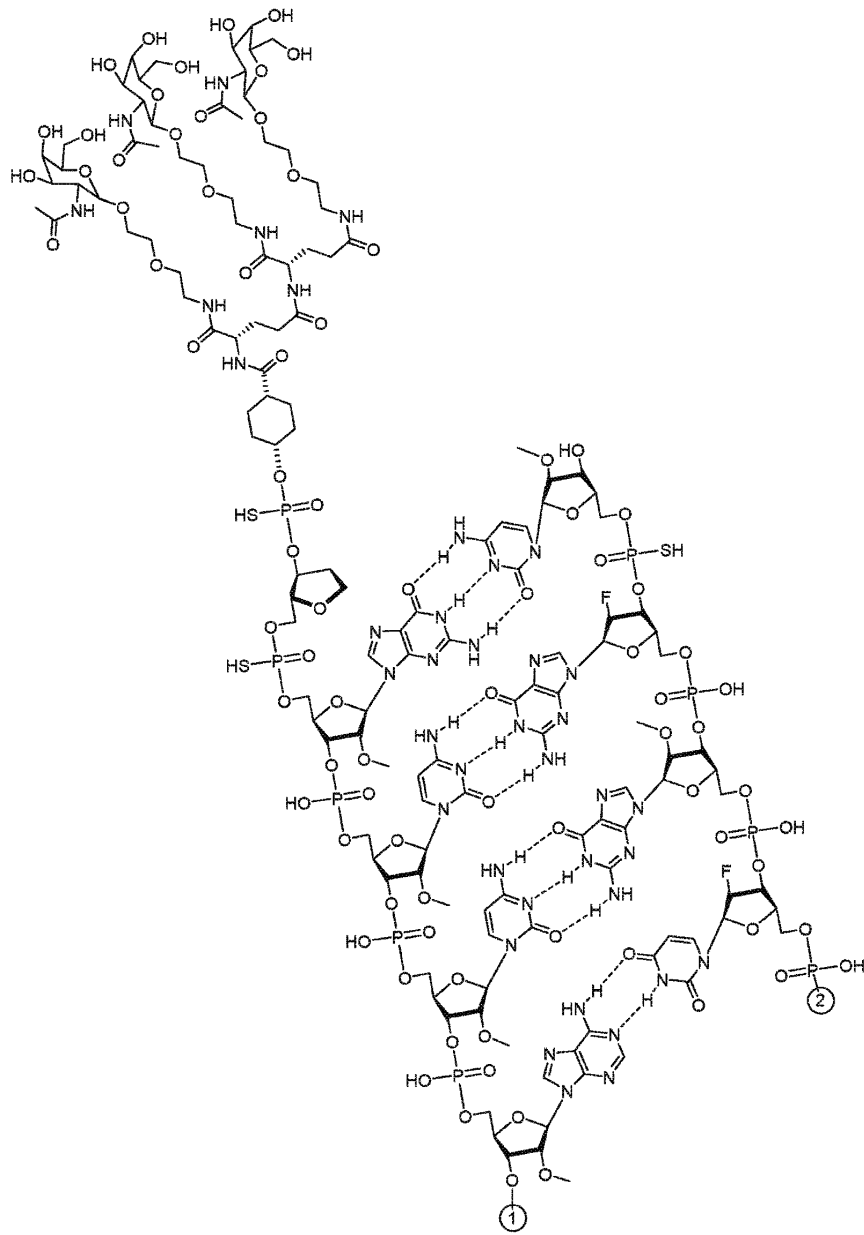
도면5c



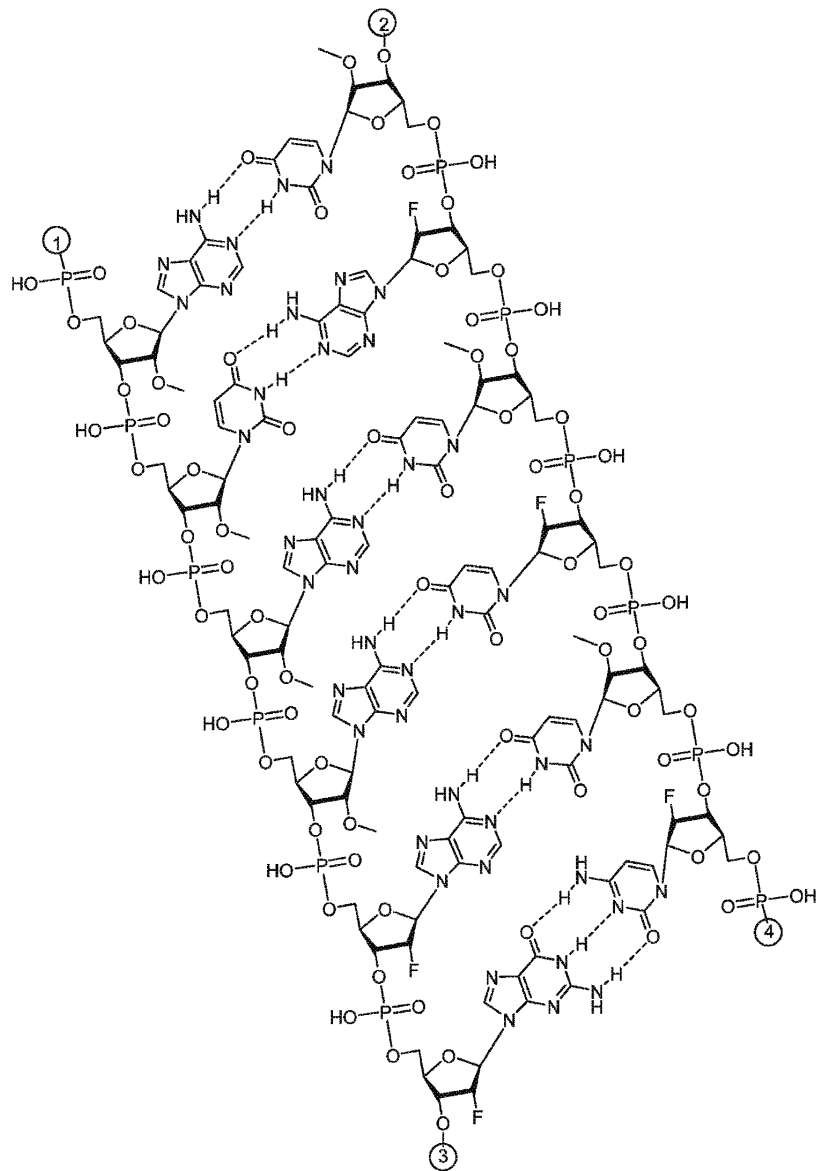
도면5d



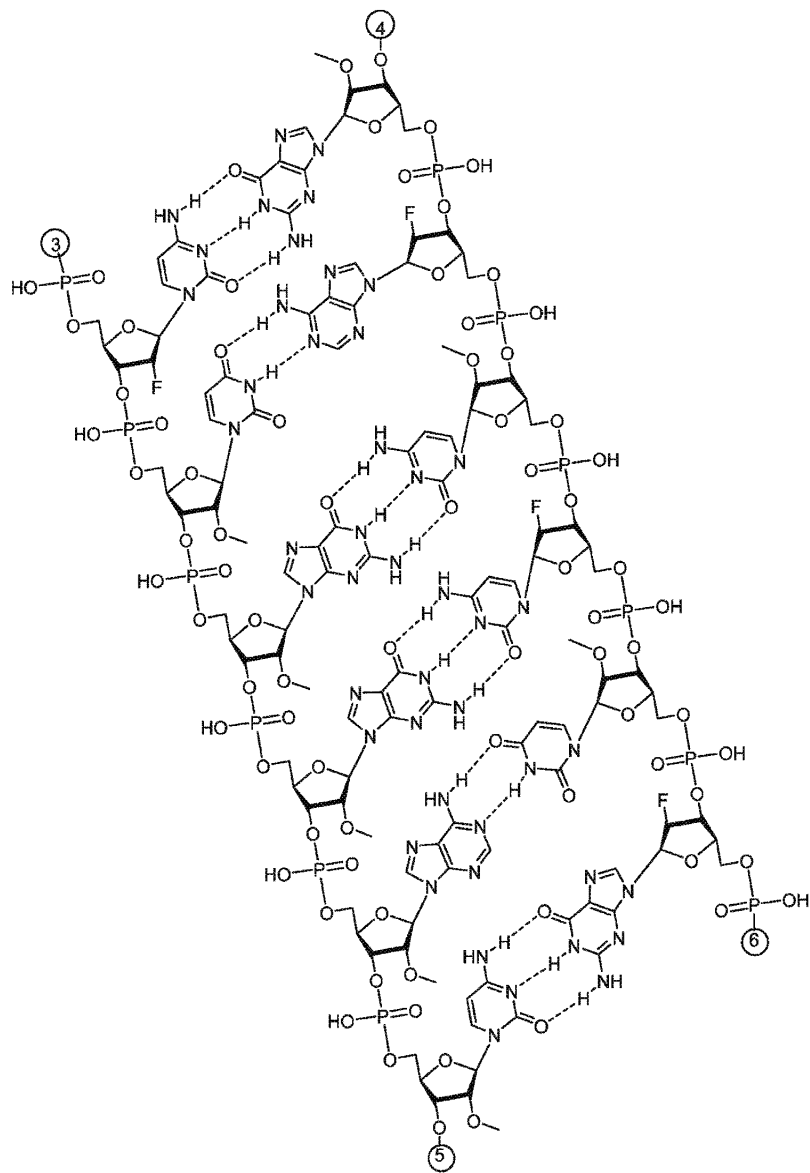
도면6a



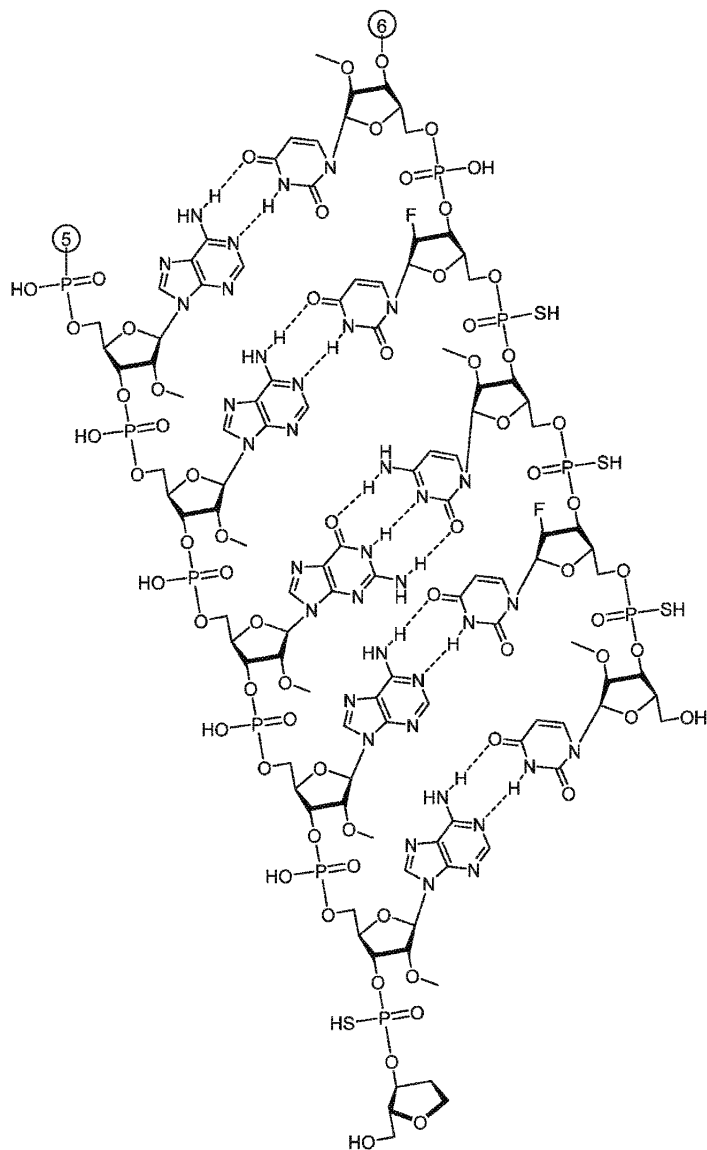
도면6b



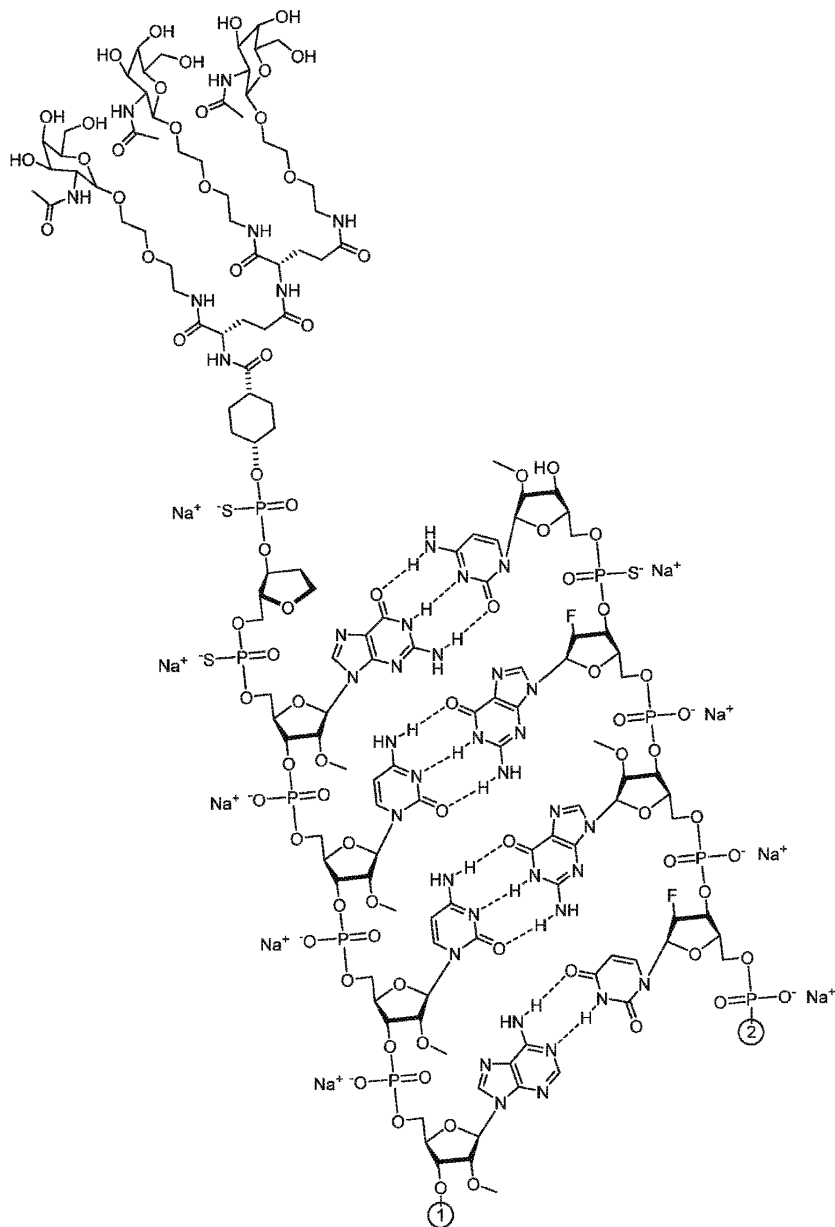
도면6c



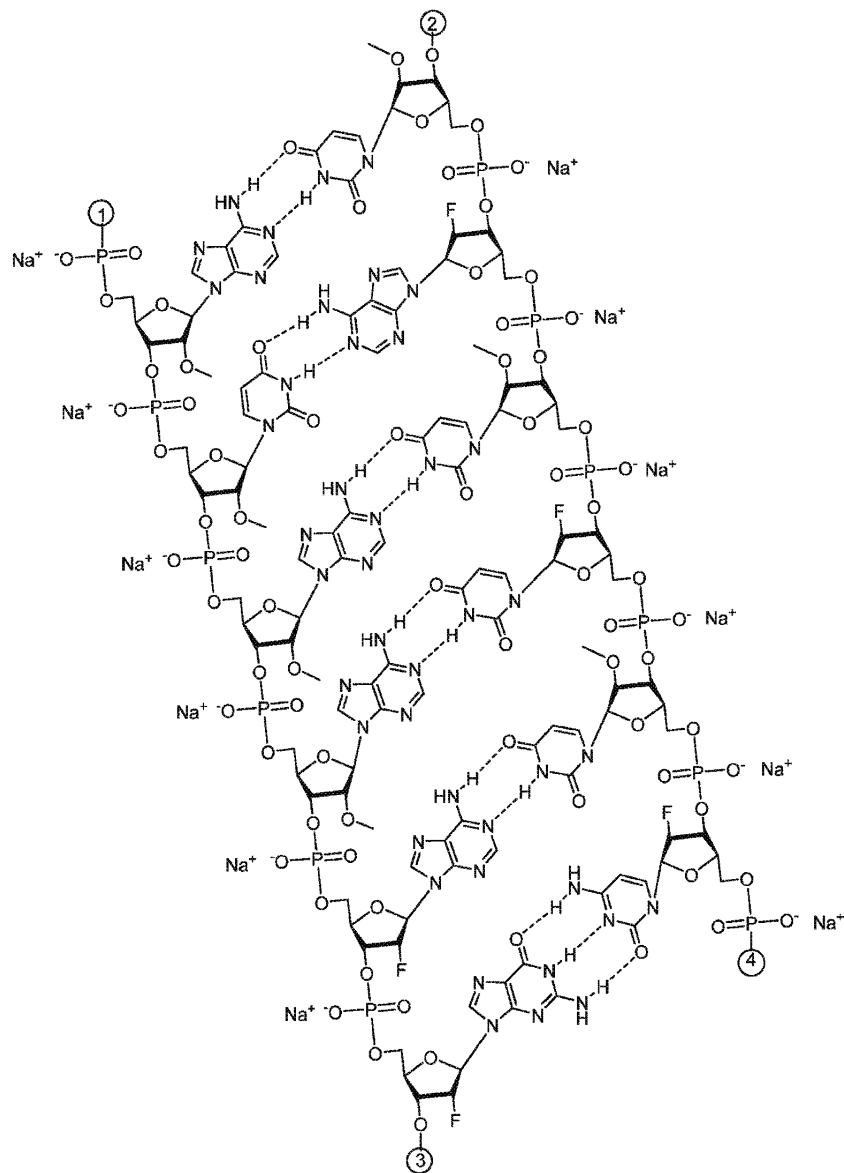
도면6d



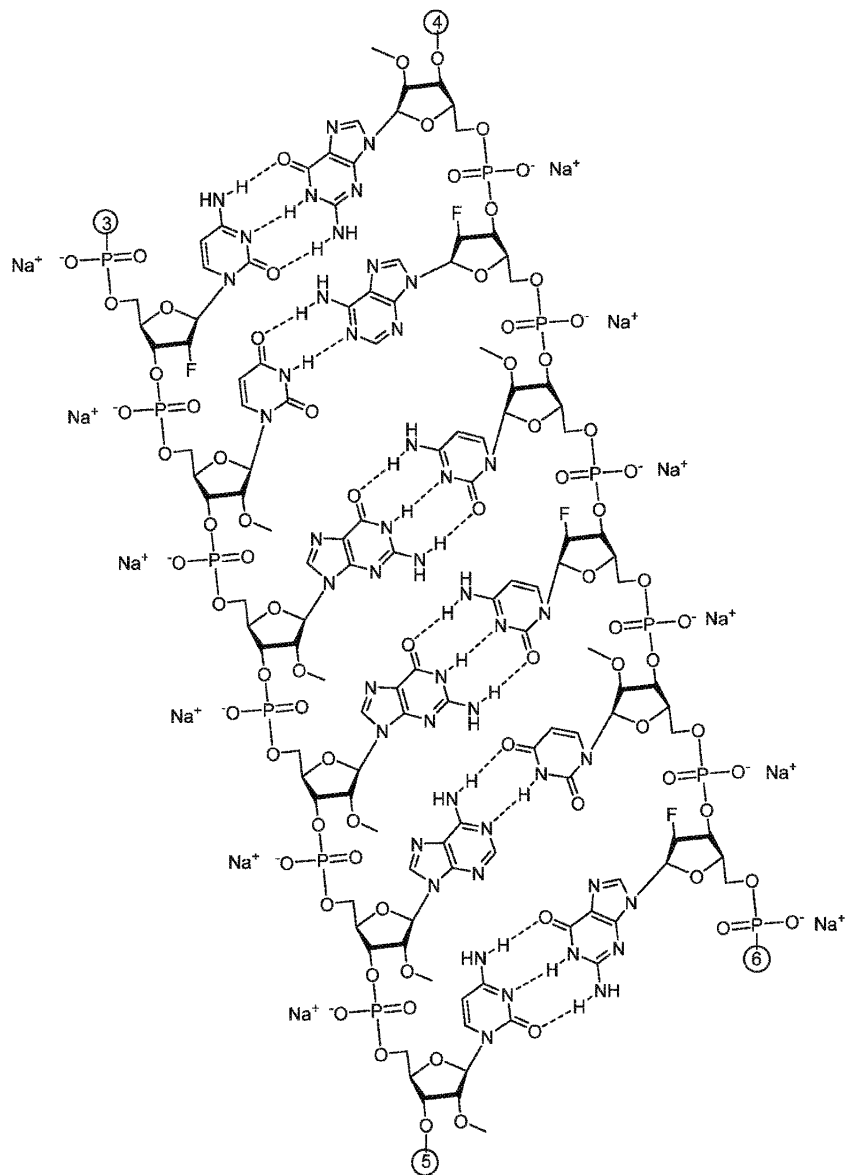
도면7a



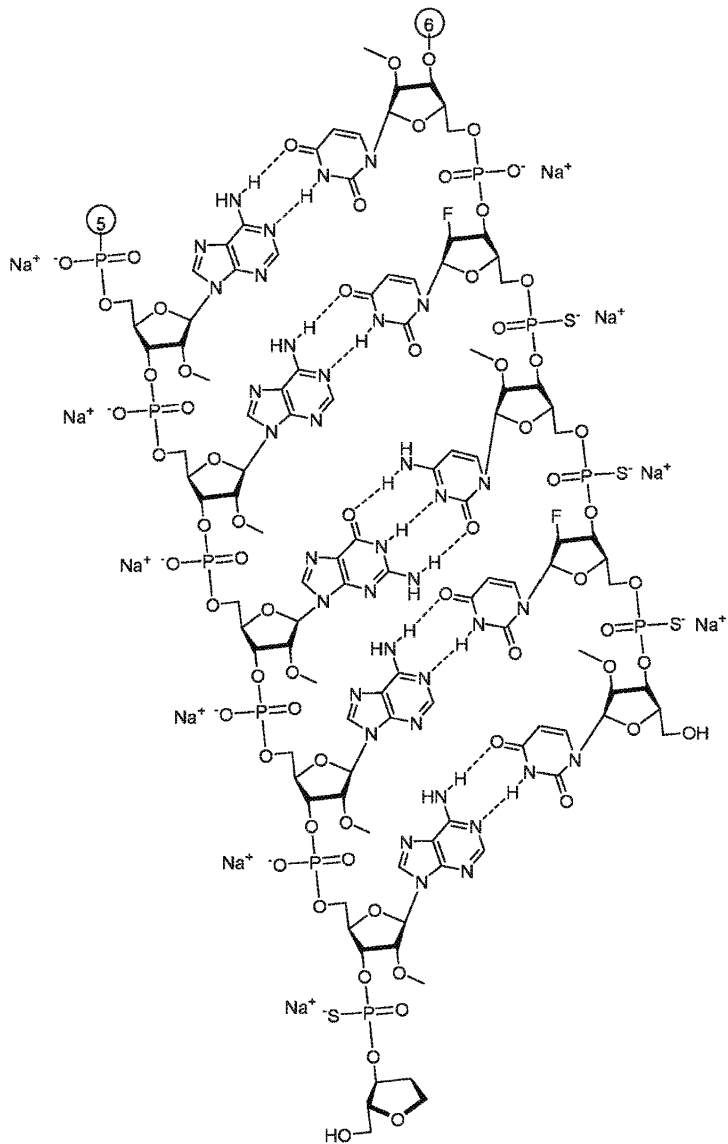
도면 7b



도면7c



도면7d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> RNAi Agents and Compositions for Inhibiting Expression of Apolipoprotein C-III (APOC3)
- <130> 30655-W01
- <150> 62/720,434
- <151> 2018-08-21
- <150> 62/643,927
- <151> 2018-03-16
- <150> 62/556,818
- <151> 2017-09-11

<160> 837

<210> 1

<211> 533

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><223> Homo Sapiens apolipoprotein C3 (APOC3) transcript,
GenBank NM_000040.1

<400> 1

tgctcagttc atccctagag gcagctgctc caggaacaga ggtgccatgc agccccgggt 60

actccttggt gttgccctcc tggcgtcctt ggctctgcc cgagcttcag aggccgagga 120

tgcctccctt ctcagcttca tgcagggtta catgaagcac gccaccaaga ccgccaagga 180

tgcactgagc agcgtgcagg agtcccaggt ggcccagcag gccaggggct gggtgaccga 240

tggcttcagt tccctgaaag actactggag caccgttaag gacaagttct ctgagttctg 300

ggatttggac cctgaggica gaccaacttc agccgtggct gcctgagacc tcaatacccc 360

aagtccacct gcctatccat cctgcgagct ccttgggtcc tgcaatctcc agggctgccc 420

ctgtaggttg cttaaaaggg acagtattct cagtgtcttc ctaccccacc tcatgcctgg 480

ccccctcca ggcattgctgg cctcccaata aagctggaca agaagctgct atg 533

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 2

ucacugagaa uacuguccu c 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 3

ucacugagaa uacuguccu c 21

<

210> 4

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 4
 ucacugagaa uacugucccg u 21
 <210> 5
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 5
 ucacugagaa uacugucccg u 21
 <210> 6
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 6
 ucacugagaa uacugucccu c 21
 <210> 7
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 7
 uucuugucca gcuuuauugg c 21
 <210> 8
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 8

uucuugucca gcuuuauugg c	21
<210> 9	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 9	
agaauacugu cccuuuuagg g	21
<210> 10	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 10	
agaauacugu cccuuuuagg g	21
<210> 11	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 11	
agaauacugu cccuuuuag c	21
<210> 12	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 12	
agaauacugu cccuuuuag c	21
<210> 13	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 13

ugagaauacu gucccuuugc c

21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 14

ugagaauacu gucccuuugc c

21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 15

gagggacagu auucucagun a

21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 16

gagggacagu auucucagun a

21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 17

acgggacagu auucucagun a

21

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 18

acgggacagu auucucagun a

21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 19

gagggacagu auucucagun a

21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 20

gagggacagu auucucagug a 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 21

gagggacagu auucucagug a 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 22

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 23

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 24

gccaaauaaan cuggacaaga a 21

<210> 25

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 10
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 25
 gccaauaaan cuggacaaga a 21
 <210> 26
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 26
 ccuuaaaagg gacagauuuc u 21
 <210> 27
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 27
 ccuuaaaagg gacagauuuc u 21
 <210> 28
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 28
 gcuaaaaagg gacagauuuc u 21

 <210> 29
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 29

gcuuaaaagg gacaguauuc u 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 30

ggcaaaggga caguauucuc a 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 31

ggcaaaggga caguauucuc a 21

<210> 32

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 32

gggacaguau ucucagugc 19

<210> 33

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 33

caauaaagcu ggacaagaa 19

<210> 34

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 34
 uuaaaaggga caguauucu 19
 <210> 35
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 35
 cgguacuucc uuguuguug 19
 <210> 36
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 36
 gguacuuccu guuguugcc 19
 <210> 37
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 37
 gcugggugac cgauggcuu 19
 <210> 38
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 38

gaccgauggc uucaguucc 19

<210> 39

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 39

gcuucaguuc ccugaaaga 19

<210> 40

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 40

ucaguucccu gaaagacua 19

<210> 41

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 41

gacuacugga gcaccguua 19

<210> 42

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 42

acuacuggag caccguuaa 19

<210> 43

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 43

gcaccguuua ggacaaguu

19

<210> 44

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 44

accguuaagg acaaguucu

19

<210> 45

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 45

ccguuaagga caaguucuc

19

<210> 46

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 46

ccucaauacc ccaagucca

19

<210> 47

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 47

aaaagggaca guauucua

19

<210> 48

<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> APOC3 gene transcript (mRNA) target sequence
 <400> 48
 agggacagua uucucagug 19

 <210> 49
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 49
 ucacugagaa uacuguccc 19

 <210> 50
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 50
 gcacugagaa uacuguccc 19

 <210> 51
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n =
 <400> 51
 ncacugagaa uacuguccc 19

 <210> 52
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 52
 ncacugagaa uacugucn 19
 <210> 53

 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 53
 uucuugucca gcuuuauug 19
 <210> 54
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 54
 nucuugucca gcuuuauug 19
 <210> 55

 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 55
 nucuugucca gcuuuauun 19

<210> 56
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 56
 ugaauacugu cccuuuuuaa 19
 <210> 57

 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 57
 agaauacugu cccuuuuuaa 19
 <210> 58
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 58
 agaauacugu cccuuuuuag 19
 <210> 59
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 59
 ngaauacugu cccuuuuuaa 19
 <210> 60
 <211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 60
 ngaauacugu cccuuuuag 19
 <210> 61
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <
 220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 61
 ngaauacugu cccuuuuu 19
 <210> 62
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 62
 uaacaacaag gaguaccg 19
 <210> 63
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 63
 caacaacaag gaguaccg 19
 <210> 64

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 64
 naacaacaag gaguacccg 19
 <210> 65
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 65
 naacaacaag gaguaccn 19
 <210> 66
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 66
 ugcaacaaca aggaguacc 19
 <210> 67
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 67
 ggcaacaaca aggaguacc 19

<210> 68
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 68
 ngcaacaaca aggaguacc 19
 <210> 69
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 69
 ngcaacaaca aggaguacn 19
 <210> 70
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 70
 uagccaucgg ucacccagc 19
 <210> 71
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 71

aagccaucgg ucacccagc 19

<210> 72

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase

<400> 72

nagccaucgg ucacccagc 19

<210> 73

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 73

nagccaucgg ucacccagn 19

<210> 74

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<400> 74

ugaacugaag ccaucgguc 19

<210> 75

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<400> 75
ggaacugaag ccaucgguc 19
<210> 76
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 1
<223> n = any nucleobase
<400> 76
ngaacugaag ccaucgguc 19
<210> 77
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 1, 19
<223> n = any nucleobase
<400> 77
ngaacugaag ccaucggun 19
<210> 78
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<400> 78
ucuuucaggg aacugaagc 19
<210> 79
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 79
 ncuuucaggg aacugaagc 19
 <210> 80
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 80
 ncuuucaggg aacugaagn 19
 <210> 81
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 81
 uagucuuuca gggaacuga 19
 <210> 82
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 82
 nagucuuuca gggaacuga 19

<210> 83
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 83
 nagucuuuca gggaacugn 19
 <210> 84
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 84
 uaacggugcu ccaguaguc 19
 <210> 85
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 85
 naacggugcu ccaguaguc 19
 <210> 86
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19

<223> n = any nucleobase
 <400> 86
 naacggugcu ccaguagun 19

<210> 87
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 87
 uuaacggugc uccaguagu 19

<210> 88
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 88
 nuaacggugc uccaguagu 19

<210> 89
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 89
 nuaacggugc uccaguagn 19

<210> 90
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<400> 90

uacuuguccu uaacggugc 19

<210> 91

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<400> 91

aacuuguccu uaacggugc 19

<210> 92

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase

<400> 92

nacuuguccu uaacggugc 19

<210> 93

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 93

nacuuguccu uaacggugn 19

<210> 94

<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 94
 ugaacuuguc cuuaacggu 19

<210> 95
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 95
 agaacuuguc cuuaacggu 19

<210> 96
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 96
 ngaacuuguc cuuaacggu 19

<210> 97
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 97
 ngaacuuguc cuuaacggn 19
 <210> 98

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 98
 uagaacuugu ccuaaacgg 19

<210> 99
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 99
 gagaacuugu ccuaaacgg 19

<210> 100
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 100
 nagaacuugu ccuaaacgg 19

<210> 101
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 101
 nagaacuugu ccuaacgn 19

<210> 102
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 102
 uggacuuggg guauugagg 19

<210> 103
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 103
 nggacuuggg guauugagg 19

<210> 104
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 104
 nggacuuggg guauugagn 19

<210> 105
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 105

ugagaauacu guccuuuu 19

<210> 106

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<400> 106

ugagaauacu guccuuug 19

<210> 107

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase

<400> 107

ngagaauacu guccuuuu 19

<210> 108

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase

<400> 108

ngagaauacu guccuuug 19

<210> 109

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 109
 ngagaauacu guccuuun 19
 <210> 110
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 110
 uacugagaau acuguccu 19
 <210> 111
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 111
 cacugagaau acuguccu 19
 <210> 112
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 112
 nacugagaau acuguccu 19
 <210> 113
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 113
 nacugagaau acuguccn 19
 <210> 114
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 114
 gggacaguau ucucaguga 19
 <210> 115
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 115
 gggacaguau ucucaguna 19
 <210> 116
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 116
 gggacaguau ucucagugc 19
 <210> 117
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 117
 gggacaguau ucucagugn 19
 <210> 118
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 118
 nggacaguau ucucagugn 19

 <210> 119
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 119
 caauaaagcu ggacaagaa 19
 <210> 120
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 8
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 120

caauaaaancu ggacaagaa 19

<210> 121

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 121

caauaaagcu ggacaagan 19

<210> 122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 122

naauaaagcu ggacaagan 19

<210> 123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 123

uuaaaaggga caguauuca 19

<210> 124

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 124
uuaaaaggga caguauucu 19
<210> 125
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220>
><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
<400> 125
cuaaaaggga caguauucu 19
<210> 126
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 19
<223> n = any nucleobase
<400> 126
uuaaaaggga caguauucn 19
<210> 127
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223>
> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 19
<223> n = any nucleobase
<400> 127
cuaaaaggga caguauucn 19
<210> 128
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 128
 nuaaaaggga caguauucn 19
 <210> 129

 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 129
 cgguuacucc uuguuguua 19
 <210> 130
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 130
 cgguuacucc uuguuguug 19
 <210> 131
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 131
 cgguuacucc uuguuguun 19
 <210> 132
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 132

nggguacucc uuguuguun 19

<210> 133

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 133

gguacuccuu guuguugca 19

<210> 134

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 134

gguacuccuu guuguugcc 19

<210> 135

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221>

> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 135

gguacuccuu guuguugcn 19

<210> 136

<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 136
 nguacuccuu guuguugcn 19
 <210> 137
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 137
 gcugggugac cgauggcua 19
 <210> 138
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 138
 gcugggugac cgauggcuu 19
 <210> 139
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 139
 gcugggugac cgauggcun 19
 <210> 140

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 140
 ncugggugac cgauggcun 19
 <210> 141
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

 <400> 141
 gaccgauggc uucaguuca 19
 <210> 142
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 142
 gaccgauggc uucaguucc 19
 <210> 143
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400>
 > 143
 gaccgauggc uucaguucn 19

<210> 144
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 144
 naccgauggc uucaguucn 19
 <210> 145
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400>
 > 145
 gcuucaguuc ccugaaaga 19
 <210> 146
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 146
 gcuucaguuc ccugaaagn 19
 <210> 147
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221>
 > modified_base

<222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 147
 ncuucaguuc ccugaaagn 19
 <210> 148
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 148
 ucaguucccu gaaagacua 19
 <210> 149
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221>
 > modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 149
 ucaguucccu gaaagacun 19
 <210> 150
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 150
 ncaguucccu gaaagacun 19
 <210> 151
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 151

gacuacugga gcaccguua 19

<210> 152

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 152

gacuacugga gcaccguun 19

<210> 153

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223>

> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 153

nacuacugga gcaccguun 19

<210> 154

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 154

acuacuggag caccguuaa 19

<210> 155

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223

> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 155

acuacuggag caccguuan 19

<210> 156

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 156

ncuacuggag caccguuan 19

<210> 157

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 157

gcaccguuaa ggacaagua 19

<210> 158

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 158

gcaccguuaa ggacaaguu 19

<210> 159

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 159

gcaccguuaa ggacaagun

19

<210> 160

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 160

ncaccguuaa ggacaagun

19

<210> 161

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 161

accguuaagg acaaguuca

19

<210> 162

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 162

accguuaagg acaaguucu

19

<210> 163
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221>
 > modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 163
 accguuaagg acaaguucn 19
 <210> 164
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 164
 nccguuaagg acaaguucn 19
 <210> 165
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 165
 ccguuaagga caaguucua 19
 <210> 166
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 166

ccguuaagga caaguucuc	19
<210> 167	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 19	
<223> n = any nucleobase	
<400> 167	
ccguuaagga caaguucun	19
<210> 168	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 1, 19	
<223> n = any nucleobase	
<400> 168	
ncguuaagga caaguucun	19
<210> 169	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<400> 169	
ccucaauacc ccaagucca	19
<210> 170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	

<220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 170
 ccucaauacc ccaaguccn 19
 <210> 171
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220>
 ><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 171
 ncucaauacc ccaaguccn 19
 <210> 172
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 172
 aaaagggaca guauucua 19
 <210> 173
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400>
 > 173
 caaagggaca guauucua 19
 <210> 174
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 174
 aaaagggaca guauucucn 19
 <210> 175
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221>
 > modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 175
 caaagggaca guauucucn 19
 <210> 176
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 176
 naaagggaca guauucucn 19
 <210> 177
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 <223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 177
 aggacagua uucucagua 19

<210> 178
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 178
 agggacagua uucucagug 19
 <210> 179
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 179
 agggacagua uucucagun 19
 <210> 180
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 180
 ngggacagua uucucagun 19
 <210> 181
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 181

uaacaacaag gaguaccggu u	21
<210> 182	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 182	
uaacaacaag gaguaccggu u	21
<210> 183	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 183	
uaacaacaag gaguaccggg u	21
<210> 184	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 184	
uaacaacaag gaguaccggg g	21
<210> 185	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 185	
uaacaacaag gaguaccggg g	21
<210> 186	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 186

ugcaacaaca aggaguaccu u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 187

ugcaacaaca aggaguaccu u 21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 188

ugcaacaaca aggaguaccc u 21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 189

ugcaacaaca aggaguaccc g 21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 190

ugcaacaaca aggaguaccc g 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 191	
uagccaucgg ucacccagcu u	21
<210> 192	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 192	
uagccaucgg ucacccagcu u	21
<210> 193	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 193	
uagccaucgg ucacccagcc u	21
<210> 194	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 194	
uagccaucgg ucacccagcc c	21
<210> 195	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 195	
uagccaucgg ucacccagcc c	21

<210> 196
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 196
 ugaacugaag ccaucggucu u 21

<210> 197
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 197
 ugaacugaag ccaucggucu u 21

<210> 198
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 198
 ugaacugaag ccaucggucu u 21

<210> 199
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 199
 ugaacugaag ccaucggucu c 21

<210> 200
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 200	
ugaacugaag ccaucgguca c	21
<210> 201	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 201	
ucuuucaggg aacugaagcu u	21
<210> 202	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 202	
ucuuucaggg aacugaagcu u	21
<210> 203	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 203	
ucuuucaggg aacugaagcc u	21
<210> 204	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 204	
ucuuucaggg aacugaagcc a	21
<210> 205	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 205	
ucuuucaggg aacugaagcc a	21
<210> 206	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 206	
uaacggugcu ccaguagucu u	21
<210> 207	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 207	
uaacggugcu ccaguagucu u	21
<210> 208	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 208	
uaacggugcu ccaguagucu u	21
<210> 209	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 209	
uaacggugcu ccaguagucu u	21
<210> 210	

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 210
 uaacggugcu ccaguagucu u 21
 <210> 211
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 211
 uuaacggugc uccaguaguu u 21
 <210> 212
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 212
 uuaacggugc uccaguaguu u 21
 <210> 213
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 213
 uuaacggugc uccaguaguc u 21

 <210> 214
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 214

uuaacggugc uccaguaguc u	21
<210> 215	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 215	
uuaacggugc uccaguaguc u	21
<210> 216	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 216	
uacuuguccu uaacggugcu u	21
<210> 217	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 217	
uacuuguccu uaacggugcu u	21
<210> 218	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 218	
uacuuguccu uaacggugcu u	21
<210> 219	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 219

uacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 220

uacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 221

ugaacuuguc cuuaacgguu u 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 222

ugaacuuguc cuuaacgguu u 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 223

ugaacuuguc cuuaacggug u 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 224

ugaacuuguc cuuaacggug c 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 225

ugaacuuguc cuuaacggug c 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 226

uagaacuugu ccuaacgggu u 21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 227

uagaacuugu ccuaacgggu u 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 228

uagaacuugu ccuaacgggu u 21

<210> 229
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 229
 uagaacuugu ccuaacggu g 21
 <210> 230
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 230
 uagaacuugu ccuaacggu g 21
 <210> 231
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 231
 uggacuuggg guauugaggu u 21
 <210> 232
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 232
 uggacuuggg guauugaggu u 21
 <210> 233
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 233

uggacuuggg guauugaggu u	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 234	
uggacuuggg guauugaggu c	21
<210> 235	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 235	
uggacuuggg guauugaggu c	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 236	
ugagaauacu guccuuuuu u	21
<210> 237	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 237	
ugagaauacu guccuuuuu u	21
<210> 238	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 238

ugagaauacu gucccuuuua u

21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 239

ugagaauacu gucccuuuua a

21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 240

ugagaauacu gucccuuuua a

21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 241

uacugagaau acuguccuu u

21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 242

uacugagaau acuguccuu u

21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 243	
uacugagaau acuguccuu u	21
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 244	
uacugagaau acuguccuu u	21
<210> 245	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 245	
uacugagaau acuguccuu u	21
<210> 246	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 246	
cggguacucc uuguuguau u	21
<210> 247	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 247	
cggguacucc uuguuguau u	21

<210> 248
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 248
 ccggguacuc cuuguuguua 20

<210> 249
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 249
 cccggguacu ccuuguuguu a 21

<210> 250
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 250
 cccggguacu ccuuguuguu a 21

<210> 251
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 251
 gguacuccuu guuguugcau u 21

<210> 252
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 252	
gguacuccuu guuguugcau u	21
<210> 253	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 253	
ggguacuccu uguuguugca	20
<210> 254	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 254	
cggguacucc uuguuguugc a	21
<210> 255	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 255	
cggguacucc uuguuguugc a	21
<210> 256	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 256	
gcugggugac cgauggcua u	21
<210> 257	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 257

gcugggugac cgauggcua u 21

<210> 258

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 258

ggcuggguga ccgauggcua 20

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 259

gggcugggug accgauggc u 21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 260

gggcugggug accgauggc u 21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 261

gaccgauggc uucagucau u 21

<210> 262

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 262
 gaccgauggc uucaguucau u 21
 <210> 263
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 263
 ugaccgaugg cuucaguuca 20

 <210> 264
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 264
 gugaccgaug gcuucaguuc a 21
 <210> 265
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 265
 gugaccgaug gcuucaguuc a 21
 <210> 266
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 266

gcuucaguuc ccugaaagau u	21
<210> 267	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 267	
gcuucaguuc ccugaaagau u	21
<210> 268	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 268	
ggcuucaguu ccugaaaga	20
<210> 269	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 269	
uggcuucagu ucccugaaag a	21
<210> 270	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 270	
uggcuucagu ucccugaaag a	21
<210> 271	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 271

gacuacugga gcaccguuau u 21

<210> 272

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 272

gacuacugga gcaccguuau u 21

<210> 273

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 273

agacuacugg agcaccguua 20

<210> 274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 274

aagacuacug gagcaccguu a 21

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 275

aagacuacug gagcaccguu a 21

<210> 276

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 276	
acuacuggag caccguuaau u	21
<210> 277	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 277	
acuacuggag caccguuaau u	21
<210> 278	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 278	
gacuacugga gcaccguuaa	20
<210> 279	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 279	
agacuacugg agcaccguua a	21
<210> 280	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 280	
agacuacugg agcaccguua a	21

<210> 281
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 281
 gcaccguuaa ggacaaguau u 21

<210> 282
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 282
 gcaccguuaa ggacaaguau u 21

<210> 283
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 283
 agcaccguua aggacaagua 20

<210> 284
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 284
 gagcaccguu aaggacaagu a 21

<210> 285
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 285	
gagcaccguu aaggacaagu a	21
<210> 286	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 286	
accguuaagg acaaguuc <u>au</u> u	21
<210> 287	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 287	
accguuaagg acaaguuc <u>au</u> u	21
<210> 288	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 288	
caccguuaag gacaagu <u>uca</u>	20
<210> 289	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 289	
gcaccguu <u>aa</u> ggacaagu <u>uc</u> a	21
<210> 290	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 290

gcaccguuaa ggacaaguuc a 21

<210> 291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 291

ccguuaagga caaguucua u 21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 292

ccguuaagga caaguucua u 21

<210> 293

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 293

accguuaagg acaaguucua 20

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 294

caccguuaag gacaaguucu a 21

<210> 295

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 295
 caccguuaag gacaaguucu a 21
 <210> 296
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 296
 ccucaauacc ccaaguccau u 21
 <210> 297
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 297
 ccucaauacc ccaaguccau u 21
 <210> 298
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 298
 accucaauac cccaagucca 20

 <210> 299
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 299

gaccucaua cccaagucc a	21
<210> 300	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 300	
gaccucaua cccaagucc a	21
<210> 301	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 301	
aaaagggaca guauucucu u	21
<210> 302	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 302	
aaaagggaca guauucucu u	21
<210> 303	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 303	
uaaaagggac aguauucuca	20
<210> 304	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 304

uuaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 305

uuaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 306

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 306

agggacagua uucucaguau u 21

<210> 307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 307

agggacagua uucucaguau u 21

<210> 308

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 308

aaggacagu auucucagua 20

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 309

aaagggacag uauucucagu a 21

<210> 310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 310

aaagggacag uauucucagu a 21

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 311

uacuuguccu uaacggugcu u 21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 312

uacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 313

aacuuguccu uaacggugcu u 21

<210> 314
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 314
 uggacuuggg guauugaggu u 21
 <210> 315
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 315
 uggacuuggg guauugaggu c 21
 <210> 316
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 316
 uuuuucaggg aacugaagcu u 21
 <210> 317
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 317
 uuuuucaggg aacugaagcc u 21
 <210> 318
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 318

ugaacugaag ccaucggucu u	21
<210> 319	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 319	
ugaacugaag ccaucgguca c	21
<210> 320	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 320	
ugagaauacu gucccuuuug g	21
<210> 321	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 321	
ugagaauacu gucccuuuug cg	22
<210> 322	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 322	
uaacggugcu ccaguagucu u	21
<210> 323	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 323

uaacggugcu ccaguagucg u

21

<210> 324

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 324

uacugagaau acuguccuu u

21

<210> 325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 325

uacugagaau acuguccug u

21

<210> 326

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 326

uuaacggugc uccaguaguc u

21

<210> 327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 327

uuaacggugc uccaguaggc u

21

<210> 328

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 328
 uagccaucgg ucacccagcu u 21

<210> 329
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 329
 aagccaucgg ucacccagcu u 21

<210> 330
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 330
 uagaacuugu ccuaaacggu u 21

<210> 331
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 331
 uagaacuugu ccuaaacggu g 21

<210> 332
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 332
 ugaacuuguc cuuaacgguu u 21

<210> 333
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 333
 agaacuuguc cuuaacgguu u 21

<210> 334
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 334
 ugaacuuguc cuuaacggug c 21

<210> 335
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 335
 ugcaacaaca aggaguaccu u 21

<210> 336
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 336

ugcaacaaca aggaguaccc g 21
 <210> 337
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 337	
uaacaacaag gaguacccgu u	21
<210> 338	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 338	
ugcacugaga auacugucc uu	22
<210> 339	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 339	
agcacugaga auacugucc uu	22
<210> 340	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 340	
cuacuugucc uuaacggugc uu	22
<210> 341	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 341	
aacuuguccu uaacggugcu c	21
<210> 342	
<211> 19	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 342	
uacuuguccu uaacggugc	19
<210> 343	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 343	
uacuuguccu uaacggugcu cc	22
<210> 344	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 344	
uacuuguccu uaacggugcu cuu	23
<210> 345	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 345	
uacuuguccu uaacggugcu cca	23
<210> 346	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 346	
aacuuguccu uaacggugc	19
<210> 347	

<211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 347
 aacuuguccu uaacggugcu cc 22
 <210> 348
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 348
 ugagaauacu guccuuuuu u 21

 <210> 349
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 349
 ugagaauacu guccuuuuug u 21
 <210> 350
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 350
 ugagaauacu guccuuuuug g 21
 <210> 351
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 351

agagaauacu guccuuuug g	21
<210> 352	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 352	
ugcaacaaca aggaguacc	19
<210> 353	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 353	
ugcaacaaca aggaguacc u	21
<210> 354	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 354	
ugcaacaaca aggaguaccu u	21
<210> 355	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 355	
ugcaacaaca aggaguaccu u	21
<210> 356	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 356

ugcaacaaca aggaguaccu u

21

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 357

agcaacaaca aggaguaccu u

21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 358

ucugaagcca ucggucaccc a

21

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 359

acugaagcca ucggucaccc a

21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 360

uggaacugaa gccaucgguc a

21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 361	
uggaacugaa gccaucgguc c	21
<210> 362	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 362	
uucuuucagg gaacugaagc c	21
<210> 363	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 363	
uuuaacggug cuccaguagu c	21
<210> 364	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 364	
uccuuaacgg ugcuccagua g	21
<210> 365	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 365	
uuccuuaacg ggcuccagu a	21

<210> 366
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 366
 uuccuuaacg gugcuccagu c 21

<210> 367
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 367
 uacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 368
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 368
 aacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 369
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 369
 uugaggucuc aggcagccac u 21

<210> 370
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 370	
uuauugaggu cucaggcagc c	21
<210> 371	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 371	
uguauugagg ucucaggcag c	21
<210> 372	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 372	
ucacugagaa uacuguccu u	21
<210> 373	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 373	
ucacugagaa uacuguccu u	21
<210> 374	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 374	
ucuuuuuagc aaccuacagg g	21
<210> 375	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 375

ugagaauacu gucccuuuuc c 21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 376

uuauugaggu cucaggcagc c 21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 377

ugagaauacu gucccuuuuc c 21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 378

ugagaauacu gucccuuuuc u 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 379

uucuugucca gcuuuauugg g 21

<210> 380

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 380
 uagucuuuca gggaacugaa g 21
 <210> 381
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 381
 uagucuuuca gggaacugaa c 21
 <210> 382
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 382
 ucacugagaa uacuguccu u 21
 <210> 383
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 383
 ucacugagaa uacuguccgu u 21

 <210> 384
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 384

uagucuuuca gggaacugac g	21
<210> 385	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 385	
uagucuuuca gggaacugag g	21
<210> 386	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 386	
uagucuuuca gggaacugac c	21
<210> 387	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 387	
uagucuuuca gggaacugag c	21
<210> 388	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 388	
agaauacugu cccuuuagg c	21
<210> 389	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 389

agaauacugu cccuuuaag g 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 390

ugcaacaaca aggaguaccc u 21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 391

uagucuuuca gggaacugaa g 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 392

agaauacugu cccuuuaag c 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 393

ugagaauacu gucccuuugc c 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 394

ucacugagaa uacuguccu c 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 395

uucuugucca gcuuuauugg c 21

<210> 396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 396

agaauacugu cccuuuuagg u 21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 397

agaauacugu cccuuuuacg c 21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 398

agaauacugu cccuuuuaga c 21

<210> 399
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 399
 agaauacugu cccuuuuagg c 21
 <210> 400
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 400
 uucuugucca gcuuuauugg c 21
 <210> 401
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 401
 ucacugagaa uacuguccu g 21
 <210> 402
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 402
 ucacugagaa uacuguccc u 21
 <210> 403
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 403

ucacugagaa uacuguccu c	21
<210> 404	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 404	
ucacugagaa uacuguccu c	21
<210> 405	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 405	
ucacugagaa uacuguccu c	21
<210> 406	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 406	
ucacugagaa uacuguccu c	21
<210> 407	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 407	
agugcauccu uggcggucuu u	21
<210> 408	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 408

agugcauccu uggcggucuu u 21

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 409

aguagucuuu caggaacug a 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 410

aguagucuuu caggaacug a 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 411

uguagucuuu caggaacug a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 412

ucuaaacggu gcuccaguag u 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 413
 uccuuuuuag caaccuacag g 21

<210> 414
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 414
 uccuuuuuag caaccuacag c 21

<210> 415
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 415
 uagucuuuca gggaacugac c 21

<210> 416
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 416
 gcaccguuag ggacaaguau u 21

<210> 417
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 417
 gagcaccguu aaggacaagu a 21

<210> 418
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 418
 gcaccguuaa ggacaagua 19

<210> 419
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 419
 gcaccguuaa ggacaaguu 19

<210> 420
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 420
 ccucaauacc ccaagucca 19

<210> 421
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 421

gaccucaaua cccaagucc a 21
 <210> 422
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 422	
gcuucaguuc ccugaaaga	19
<210> 423	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 423	
ggcuucaguu ccugaaaga	20
<210> 424	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 424	
gaccgauggc uucaguuca	19
<210> 425	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 425	
gugaccgaug gcuucaguuc a	21
<210> 426	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 426	
ccaaaaggga caguauucuc a	21
<210> 427	
<211> 22	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 427

cgcaaaaggg acaguauucu ca 22

<210> 428

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 428

gacuacugga gcaccguua 19

<210> 429

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 429

gacuacugga gcacuguua 19

<210> 430

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 430

cgacuacugg agcaccguua 20

<210> 431

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 431

gacuacugga gcaucguua 19

<210> 432

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 432
 agggacagua uucucagua 19
 <210> 433
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 433
 cagggacagu auucucagua 20

 <210> 434
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 434
 gacuacugga gcaccguuaa 20
 <210> 435
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 435
 gccuacugga gcaccguuaa 20
 <210> 436
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 436

gccuacugga gcacuguuaa	20
<210> 437	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 437	
gcugggugac cgauggcua	19
<210> 438	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 438	
gcugggugac cgauggcuu	19
<210> 439	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 439	
gcugggugac cgaugacua	19
<210> 440	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 440	
ccguuaagga caaguucua	19
<210> 441	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 441	
caccguuaag gacaaguucu a	21
<210> 442	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 442	
accguuaagg acaaguuca	19
<210> 443	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 443	
accguuaagg acaaguucu	19
<210> 444	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 444	
gcaccguuaa ggacaaguuc a	21
<210> 445	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 445	
gguacuccuu guuguugca	19
<210> 446	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 446	
cggguacucc uuguuguugc a	21
<210> 447	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 447	
cggguacucc uuguuguua	19
<210> 448	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 448	
gggacaguau ucucagugca	20
<210> 449	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 449	
gggacaguau ucucagugcu	20
<210> 450	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 450	
gcaccguuaa ggacaaguuu u	21

<210> 451
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 451
 gagcaccguu aaggacaagu a 21

<210> 452
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 452
 ggagcaccgu uaaggacaag ua 22

<210> 453
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 453
 gagcaccguu aaggacaagu u 21

<210> 454
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 454
 ggagcaccgu uaaggacaag uu 22

<210> 455
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 455	
aaaagggaca guauucucau u	21
<210> 456	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 456	
caaaagggac aguauucuca	20
<210> 457	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 457	
ccaaaaggga caguauucuc a	21
<210> 458	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 458	
ccaaaaggga caguauucuc u	21
<210> 459	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 459	
gguacuccuu guuguugcau u	21
<210> 460	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 460	
ggguacuccu uguuguugca	20
<210> 461	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 461	
gguacuccuu guuguugca	19
<210> 462	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 462	
gguacuccuu guuguugcu	19
<210> 463	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 463	
ugggugaccg auggcuucag a	21
<210> 464	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 464	
ugggugaccg auggcuucag u	21
<210> 465	

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 465
 ugaccgaugg cuucaguucc a 21
 <210> 466
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 466
 ggaccgaugg cuucaguucc a 21
 <210> 467
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 467
 ggcuucaguu ccugaaaaga a 21
 <210> 468
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 468
 gacuacugga gcaccguuaa a 21

 <210> 469
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 469

cuacuggagc accguuaagg a	21
<210> 470	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 470	
uacuggagca ccguuaagga a	21
<210> 471	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 471	
gacuggagca ccguuaagga a	21
<210> 472	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 472	
gagcacccguu aaggacaagu a	21
<210> 473	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 473	
gagcacccguu aaggacaagu u	21
<210> 474	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 474

aguggcugcc ugagaccuca a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 475

ggcugccuga gaccucaaua a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 476

gcugccugag accucaauac a 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 477

aagggacagu auucucagug a 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 478

acgggacagu auucucagug a 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 479

cccuguaggu ugcuuaaaag a 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 480

ggaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 481

ggaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 482

gagggacagu auucucagug a 21

<210> 483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 483

ggcaaaggga caguauucuc a 21

<210> 484
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 484
 ggcaaaggga caguauucuc a 21
 <210> 485
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 16
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 485
 ugaccgaugg cuucanuucc a 21
 <210>
 > 486
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 486
 ugaccgaugg cuucaguucc a 21
 <210> 487
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 16
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 487
 ugaccgaugg cuucanuucc a 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 488

gagggacagu auucucagug a 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 489

ggcugccuga gaccucaaua a 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 3

<223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate

<400> 490

ggnaaaggga caguauucuc a 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate

<400> 491

ngaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 2

<223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate

<400> 492

nnaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 493

cccauuaag cuggacaaga a 21

<210> 494

<211>

> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 494

gccauuaag cuggacaaga a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 495

cuucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 496

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 496
 guucaguucc cugaaagacu a 21
 <210> 497
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 497
 gcuuaaaagg gacagauuuc u 21
 <210> 498
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 498
 gggacagauu ucucagugau u 21

 <210> 499
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate
 <400> 499
 nagggacagu auucucagug a 21
 <210> 500
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 500

gagggacagu auucucanug a

21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 501

gagggacagu auucucagun a

21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400>

> 502

acgggacagu auucucagug a

21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 503

gggacaguau ucucagugau u

21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 504
 cggacaguau ucucagugau u 21
 <
 210> 505
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 505
 ggcaaaggga caguauucuc a 21
 <210> 506
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 8
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 506
 ggcaaagnga caguauucuc a 21
 <210
 > 507
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 7
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 507
 ggcaaangga caguauucuc a 21
 <210> 508

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 508
 aggguacucc uuguuguugc a 21
 <210> 509

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 509
 cuucaguucu cugaaagacu a 21
 <210> 510
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 510
 cuucaguuuc cugaaagacu a 21
 <210> 511
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 511
 cgucaguucc cugaaagacu a 21
 <210> 512
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 512

ccucaguucc cugaaagacu a	21
<210> 513	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 513	
cgucaguucu cugaaagacu a	21
<210> 514	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 514	
ggucaguucc cugaaagacu a	21
<210> 515	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 515	
gcucaguucc cugaaagacu a	21
<210> 516	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 516	
gccuaaaagg gacaguauuc u	21
<210> 517	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 517

ccuuaaaagg gacagauuuc u 21

<210> 518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 11

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400>

> 518

gcuuaaaagg nacagauuuc u 21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 519

gcuuaaaagn gacagauuuc u 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221>

modified_base

<222> 9

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 520

gcuuaaaang gacagauuuc u 21

<210> 521
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 521
 ccuuaaaagg gacaguauuc u 21
 <210> 522
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 19
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 522
 agguuacucc uuguuguunc a 21
 <210> 523
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 523
 agguuacucc uuguuguugc a 21
 <210> 524
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222>
 > 19
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 524

cuucaguucc cugaaaganu a 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 525

cuucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 526

gcuuaaaagg gacaguauun u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 527

gcuuaaaagg gacaguauuc u 21

<210> 528

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223>

> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 528
ggcaaaggga caguauucun a 21
<210> 529
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 529
ggcaaaggga caguauucuc a 21
<210> 530
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
<400> 530
gagggacagu auucucagun a 21
<210> 531
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 19
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
<400> 531
gccaaauaag cuggacaana a 21
<210> 532
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400
> 532
gccaaauaaag cuggacaaga a 21
<210> 533
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
<400> 533
agggguacucu nuguuguugc a 21
<210> 534
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221>
> modified_base
<222> 9
<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
<400> 534
agggguacunc uuguuguugc a 21
<210> 535
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
<400> 535
cuucaguucc nugaaagacu a 21
<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate

<400> 536

cuucaguucn cugaaagacu a

21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 9

<223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate

<400> 537

cuucaguunc cugaaagacu a

21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 11

<223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate

<400> 538

gcuuaaaagg nacagauuc u

21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 10
 <223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
 <400> 539

gcuuaaaagn gacagauuuc u 21

<210> 540
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 9
 <223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
 <400> 540

gcuuaaaang gacagauuuc u 21

<210> 541
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base

<222> 11
 <223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
 <400> 541

ggcaaaggga naguauucuc a 21

<210> 542
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 9

<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate

<400> 542

ggcaaaggna caguauucuc a

21

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223>

RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 9

<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 543

gagggacanu auucucagun a

21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 11

<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate

<400> 544

gccaaauaag nuggacaaga a

21

<210> 545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 10

<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
 <400> 545
 gcccauaaan cuggacaaga a 21
 <210> 546
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 11
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 546
 gccuaaaagg nacagauuuc u 21
 <210> 547
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 11
 <223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
 <400> 547
 gccuaaaagg nacagauuuc u 21
 <210> 548
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220>
 ><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 548
 accuaaaagg gacagauuuc u 21
 <210> 549
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 549
 gcguaaaagg gacaguauuc u 21
 <210> 550
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 550
 gucuaaaagg gacaguauuc u 21

 <210> 551
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 551
 gagggacagu auucucagug a 21
 <210> 552
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 552
 gggacaguau ucucagunau u 21
 <210>
 > 553
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 553
gccaauaaag cuggacaaga a 21
<210> 554
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 554
gccuaaaaagg gacaguauuc u 21
<210> 555
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-fluoroinosine-3'-phosphate
<400> 555
gccuaaaaagg nacaguauuc u 21
<210> 556
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 556
gagggacagu auucucagug a 21
<210> 557
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220>
><221> modified_base
<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 557

gagggacagu auucucaguna 21

<210> 558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 558

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 559

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 560

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 561

gccaaauaaag cuggacaaga a 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 562
 gccaaauaaag cuggacaaga a 21
 <210> 563
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 10
 <223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate
 <400> 563
 gccaaauaaan cuggacaaga a 21
 <210> 564
 <211>
 > 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 10
 <223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate
 <400> 564
 gccaaauaaan cuggacaaga a 21
 <210> 565
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 10
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 565

gccaaauaan cuggacaaga a 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 13

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 566

gccaaauaag cunggacaaga a 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 14

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 567

gccaaauaag cugnacaaga a 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 568

gccuaaaagg gacagauuuc u 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 569
gccuaaaagg gacagauuuc u 21
<210> 570

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate
<400> 570
gccuaaaagg nacagauuuc u 21
<210> 571
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 11
<223> n = 2'-fluorinosine-3'-phosphate
<400> 571
gccuaaaagg nacagauuuc u 21

<210> 572
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<220><221> modified_base
<222> 20
<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
<400> 572
acgggacagu auucucagun a 21
<210> 573

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 573
 cagggacagu auucucagug a 21
 <210>
 > 574
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 574
 cagggacagu auucucagun a 21
 <210> 575
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 575
 aggggacagu auucucagug a 21
 <210> 576

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 576
 aggggacagu auucucagun a 21

<210> 577
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 577
 agaccgcaa ggaugcacuu u 21
 <210> 578
 <211>
 > 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 578
 agaccgcaa ggauncacuu u 21
 <210> 579
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 579
 ucaguucccu gaaagacuac u 21
 <210> 580
 <211> 21

 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 580
 ucaguucccu gaaagacuac a 21
 <210> 581
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<220><221> modified_base

<222> 15

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 581

acuacuggag caccnuuaag a 21

<210> 582

<211> 21

<212>

> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 582

ccuguagguu gcuuaaaagg a 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 583

gcuguagguu gcuuaaaagg a 21

<210> 584

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 584

ggucaguucu cugaaagacu a 21

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 585
 uaacaacaag gaguacccgu u 21
 <210> 586
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 586
 uaacaacaag gaguacccgg u 21
 <210> 587
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 587
 uaacaacaag gaguacccgg g 21
 <210> 588
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 588
 ugcaacaaca aggaguaccu u 21
 <210> 589
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 589
 ugcaacaaca aggaguacc u 21
 <210> 590
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 590

ugcaacaaca aggaguaccc g 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 591

uagccaucgg ucacccagcu u 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 592

uagccaucgg ucacccagcc u 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 593

uagccaucgg ucacccagcc c 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 594

ugaacugaag ccaucggucu u 21

<210> 595
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 595
 ugaacugaag ccaucgguca u 21
 <210> 596
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 596
 ugaacugaag ccaucgguca c 21
 <210> 597
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 597
 uuuuucaggg aacugaagcu u 21
 <210> 598
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

 <400> 598
 uuuuucaggg aacugaagcc u 21
 <210> 599
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 599

ucuuucaggg aacugaagcc a

21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 600

uaacggugcu ccaguagucu u

21

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 601

uuacggugc uccaguaguu u

21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 602

uuacggugc uccaguaguc u

21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 603

uacuuguccu uaacggugcu u

21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 604

uacuuguccu uaacggugcu c 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 605

ugaacuuguc cuuaacgguu u 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 606

ugaacuuguc cuuaacggug u 21

<210> 607

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 607

ugaacuuguc cuuaacggug c 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 608

uagaacuugu ccuaacgg u 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 609

uagaacuugu ccuaacggu g 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 610

uggacuuggg guauugaggu u 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 611

uggacuuggg guauugaggu c 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 612

ugagaauacu guccuuuuu u 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 613

ugagaauacu guccuuuuu u	21
<210> 614	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 614	
ugagaauacu guccuuuuu a	21
<210> 615	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 615	
uacugagaau acuguccuu u	21
<210> 616	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 616	
cggguacucc uuguuuuau u	21
<210> 617	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220>	
><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 617	
ccggguacuc cuuguuguua	20
<210> 618	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 618
 cccggguacu ccuuguuguu a 21
 <210> 619
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 619
 gguacuccuu guuguugcau u 21
 <210> 620
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 620
 gguacuccu uguuguugca 20
 <210> 621
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 621
 cggguacucc uguuguugc a 21
 <210> 622
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 622
 gcugggugac cgauggcuau u 21
 <210> 623
 <211> 20

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 623	
ggcuggguga ccgauggcua	20
<210> 624	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 624	
gggcugggug accgauggcua	21
<210> 625	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 625	
gaccgauggc uucagucau u	21
<210> 626	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 626	
ugaccgaugg cuucaguca	20
<210> 627	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 627	
gugaccgaug gcuucaguuc a	21

<210> 628
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 628
 gcuucaguuc ccugaaagau u 21
 <210> 629
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 629
 ggcuucaguu ccugaaaga 20

 <210> 630
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 630
 uggcuucagu ucccugaaag a 21
 <210> 631
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 631
 gacuacugga gcaccguuau u 21
 <210> 632
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 632	
agacuacugg agcaccguua	20
<210> 633	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 633	
aagacuacug gagcaccguu a	21
<210> 634	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 634	
acuacuggag caccguuaau u	21
<210> 635	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 635	
gacuacugga gcaccguuaa	20
<210> 636	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 636	
agacuacugg agcaccguua a	21
<210> 637	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 637

gcaccguuaa ggacaaguau u

21

<210> 638

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 638

agcaccguua aggacaagua

20

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 639

gagcaccguu aaggacaagu a

21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 640

accguuaagg acaagucau u

21

<210> 641

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 641

caccguuaag gacaaguca

20

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 642

gcaccguuaa ggacaaguuc a 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 643

ccguuaagga caaguucua u 21

<210> 644

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 644

accguuaagg acaaguucua 20

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 645

caccguuaag gacaaguucu a 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 646

ccucaauacc ccaaguccau u 21

<210> 647
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 647
 accucaauac cccaagucca 20
 <210> 648
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 648
 gaccucaaua cccaagucc a 21
 <210> 649
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 649
 aaaagggaca guauucucu u 21

 <210> 650
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 650
 uaaaagggac aguauucuca 20
 <210> 651
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 651
uuaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 652
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 652
agggacagua uucucaguau u 21

<210> 653
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 653
aaggacagu auucucagua 20

<210> 654
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 654
aaaggacag uauucucagu a 21

<210> 655
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 655
aacuuguccu uaacggugcu u 21

<210> 656
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 656

ugagaauacu gucccuuuug g 21

<210> 657

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 657

ugagaauacu gucccuuuug cg 22

<210> 658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 658

uaacggugcu ccaguagucg u 21

<210> 659

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 659

uacugagaau acuguccug u 21

<210> 660

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 660

uuaacggugc uccaguaggc u 21

<210> 661

<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 661	
aagccaucgg ucacccagcu u	21
<210> 662	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 662	
agaacuuguc cuuaacgguu u	21
<210> 663	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 663	
ugcacugaga auacuguccc uu	22
<210> 664	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 664	
agcacugaga auacuguccc uu	22
<210> 665	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 665	

cuacuugucc uuaacggugc uu	22
<210> 666	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 666	
aacuuguccu uaacggugcu c	21
<210> 667	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 667	
uacuuguccu uaacggugc	19
<210> 668	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 668	
uacuuguccu uaacggugcu cc	22
<210> 669	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 669	
uacuuguccu uaacggugcu cuu	23
<210> 670	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 670

uacuuguccu uaacggugcu cca 23

<210> 671

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 671

aacuuguccu uaacggugc 19

<210> 672

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 672

aacuuguccu uaacggugcu cc 22

<210> 673

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 673

ugagaauacu guccuuuuug u 21

<210> 674

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 674

agagaauacu guccuuuuug g 21

<210> 675

<211> 19

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 675	
ugcaacaaca aggaguacc	19
<210> 676	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 676	
agcaacaaca aggaguaccu u	21
<210> 677	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 677	
ucugaagcca ucggucaccc a	21
<210> 678	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 678	
acugaagcca ucggucaccc a	21
<210> 679	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 679	
uggaacugaa gccaucgguc a	21

<210> 680
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

 <400> 680
 uggaacugaa gccaucgguc c 21
 <210> 681
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 681
 uucuuucagg gaacugaagc c 21
 <210> 682
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 682
 uuuaacggug cuccaguagu c 21

 <210> 683
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 683
 uccuuuacgg ugcuccagua g 21
 <210> 684
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 684	
uuccuuaacg gugcuccagu a	21
<210> 685	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 685	
uuccuuaacg gugcuccagu c	21
<210> 686	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 686	
uugaggucuc aggcagccac u	21
<210> 687	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 687	
uuauugaggu cucaggcagc c	21
<210> 688	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 688	
uguauugagg ucucaggcag c	21
<210> 689	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 689

ucacugagaa uacuguccu u 21

<210> 690

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 690

ucuuuuuagc aaccuacagg g 21

<210> 691

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 691

ugagaauacu guccuuuuc c 21

<210> 692

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 692

ugagaauacu guccuuuuc u 21

<210> 693

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 693

uucuugucca gcuuuauugg g 21

<210> 694

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 694
 uagucuuuca gggaacugaa g 21
 <210> 695
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 695
 uagucuuuca gggaacugaa c 21
 <210> 696
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 696
 ucacugagaa uacuguccgu u 21

<210> 697
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 697
 uagucuuuca gggaacugac g 21
 <210> 698
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 698

uagucuuuca gggaacugag g	21
<210> 699	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 699	
uagucuuuca gggaacugac c	21
<210> 700	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 700	
uagucuuuca gggaacugag c	21
<210> 701	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 701	
agaauacugu cccuuuuagg c	21
<210> 702	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 702	
agaauacugu cccuuuuag g	21
<210> 703	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 703
 agaauacugu cccuuuaag c 21

<210> 704
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 704
 ugagaauacu gucccuuugc c 21

<210> 705
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 705
 ucacugagaa uacuguccu c 21

<210> 706
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 706
 uucuugucca gcuuuauugg c 21

<210> 707
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 707
 agaauacugu cccuuuuagg u 21

<210> 708
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 708

agaauacugu cccuuuuacg c 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 709

agaauacugu cccuuuuaga c 21

<210> 710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 710

ucacugagaa uacuguccu g 21

<210> 711

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 711

ucacugagaa uacugucucc u 21

<210> 712

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 712

agugcauccu uggcggucuu u 21

<210> 713

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 713

aguagucuuu caggaacug a 21

<210> 714

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 714

uguagucuuu caggaacug a 21

<210> 715

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 715

ucuaaacggu gcuccaguag u 21

<210> 716

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 716

uccuuuuuag caaccuacag g 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 717

uccuuuuuag caaccuacag c

21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 718

gcaccguuuaa ggacaaguau u

21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 719

gagcaccguu aaggacaagu a

21

<210> 720

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 720

gcaccguuuaa ggacaagua

19

<210> 721

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 721

gcaccguuuaa ggacaaguu

19

<210> 722

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 722	
ccucaauacc ccaagucca	19
<210> 723	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 723	
gaccucaua cccaagucc a	21
<210> 724	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 724	
gcuucaguuc ccugaaaga	19
<210> 725	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 725	
ggcuucaguu ccugaaaga	20
<210> 726	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 726	
gaccgauggc uucaguuca	19
<210> 727	

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 727
 gugaccgaug gcuucaguuc a 21

 <210> 728
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 728
 ccaaaaggga caguauucuc a 21
 <210> 729
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 729
 cgcaaaaggg acaguauucu ca 22
 <210> 730
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 730
 gacuacugga gcaccguua 19
 <210> 731
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 731

gacuacugga gcacuguua	19
<210> 732	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 732	
cgacuacugg agcaccguua	20
<210> 733	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 733	
gacuacugga gcaucguua	19
<210> 734	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 734	
aggacagua uucucagua	19
<210> 735	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 735	
caggacagu auucucagua	20
<210> 736	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 736
 gacuacugga gcaccguuuaa 20
 <210> 737
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 737
 gccuacugga gcaccguuuaa 20
 <210> 738
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 738
 gccuacugga gcacuguuuaa 20
 <210> 739
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 739
 gcugggugac cgauggcua 19
 <210> 740
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 740
 gcugggugac cgauggcuu 19
 <210> 741
 <211> 19

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 741	
gcugggugac cgaugacua	19
<210> 742	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 742	
ccguuaagga caaguucua	19
<210> 743	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 743	
caccguuaag gacaaguucu a	21
<210> 744	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 744	
accguuaagg acaaguuca	19
<210> 745	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 745	
accguuaagg acaaguucu	19

<210> 746
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 746
 gcaccguuaa ggacaaguuc a 21
 <210> 747
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 747
 gguacuccuu guuguugca 19
 <210> 748
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 748
 cggguacucc uuguuguugc a 21
 <210> 749
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 749
 cggguacucc uuguuguua 19
 <210> 750
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 750	
gggacaguau ucucagugca	20
<210> 751	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 751	
gggacaguau ucucagugcu	20
<210> 752	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 752	
gcaccguuaa ggacaaguuu u	21
<210> 753	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 753	
ggagcaccgu uaaggacaag ua	22
<210> 754	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 754	
gagcaccguu aaggacaagu u	21
<210> 755	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 755

ggagcaccgu uaaggacaag uu

22

<210> 756

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 756

aaaagggaca guauucucau u

21

<210> 757

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 757

caaaagggac agauuucuca

20

<210> 758

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 758

ccaaaaggga caguauucuc u

21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 759

gguacuccuu guuguugcau u

21

<210> 760

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 760

ggguacuccu uguuguugca 20

<210> 761

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 761

gguacuccuu guuguugcu 19

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 762

ugggugaccg auggcuucag a 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 763

ugggugaccg auggcuucag u 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 764

ugaccgaugg cuucaguucc a 21

<210> 765
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 765
 ggaccgaugg cuucaguucc a 21
 <210> 766
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 766
 ggcuucaguu ccugaaaaga a 21
 <210> 767
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 767
 gacuacugga gcaccguuaa a 21
 <210> 768
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 768
 cuacuggagc accguuaagg a 21
 <210> 769
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 769	
uacuggagca ccguuaagga a	21
<210> 770	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 770	
gacuggagca ccguuaagga a	21
<210> 771	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 771	
aguggcugcc ugagaccuca a	21
<210> 772	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 772	
ggcugccuga gaccucaaua a	21
<210> 773	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 773	
gcugccugag accucaauac a	21
<210> 774	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 774

aagggacagu auucucagug a 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 775

acgggacagu auucucagug a 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 776

cccuguaggu ugcuaaaaag a 21

<210> 777

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 777

ggaaaaggga caguauucuc a 21

<210> 778

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 7

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 778
ggcaaangga caguauucuc a 21
<210> 779
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base
<222> 10
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 779

gcuuaaaagn gacaguauuc u 21
<210> 780
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base
<222> 16
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 780

ugaccgaugg cuucanuucc a 21
<210> 781
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base

<222> 3
<223> n = 2-aminoadenine
<400> 781

ggnaaaggga caguauucuc a 21
<210> 782

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = 2-aminoadenine
 <400> 782
 ngaaaaggga caguauucuc a 21
 <210> 783
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 1, 2
 <223> n = 2-aminoadenine
 <400> 783
 nnaaaaggga caguauucuc a 21
 <210> 784
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 784
 cccaauaaag cuggacaaga a 21
 <210> 785
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220>
 ><221> modified_base
 <222> 9

<223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 785
 gcuuaaaang gacaguauuc u 21
 <210> 786
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 786
 cuucaguucc cugaaagacu a 21
 <210> 787
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400>
 > 787
 guucaguucc cugaaagacu a 21
 <210> 788
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 9
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 788
 agggguacunc uuguuguugc a 21
 <210> 789
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400>
 > 789

gggacaguau ucucagugau u	21
<210> 790	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 1	
<223> n = 2-aminoadenine	
<400> 790	
nagggacagu auucucagug a	21
<210> 791	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221>	
modified_base	
<222> 18	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	
<400> 791	
gagggacagu auucucanug a	21
<210> 792	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 10	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	
<400> 792	
cuucaguucn cugaaagacu a	21
<210> 793	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 793

cggacaguau ucucagugau u 21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 8

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 794

ggcaaagnga caguauucuc a 21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 795

aggguacucc uuguuguugc a 21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 796

cuucaguucu cugaaagacu a 21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 797

cuucaguuuc cugaaagacu a 21

<210> 798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 798

cgucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 799

ccucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 800

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 800

cgucaguucu cugaaagacu a 21

<210> 801

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 801

ggucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 802

gcucaguucc cugaaagacu a 21

<210> 803

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 803

gccuaaaaagg gacaguauuc u 21

<210> 804

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 804

ccuuaaaaagg gacaguauuc u 21

<210> 805

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 11

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 805

gcuuaaaaagg nacaguauuc u 21

<210> 806

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 9

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 806

cuucaguunc cugaaagacu a

21

<210> 807

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 807

aggguacucc uuguuguunc a

21

<210> 808

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 808

cuucaguucc cugaaaganu a

21

<210> 809

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 809
gcuuaaaagg gacaguauun u 21
<210> 810
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base
<222> 20
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 810
ggcaaaggga caguauucun a 21
<210> 811
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base
<222> 19
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 811
gccaaauaag cuggacaana a 21
<210> 812
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial sequence
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
<220><221> modified_base
<222> 10
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 812
aggguacucn uuguuguugc a 21
<210> 813

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 11
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 813
 cuucaguucc nugaaagacu a 21

<210> 814
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 11
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 814
 ggcaaaggga naguauucuc a 21

<210> 815
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 9, 20
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 815

gagggacanu auucucagun a 21
 <210> 816
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 11
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 816
 gcccauaaag nuggacaaga a 21
 <210> 817
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 10
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 817
 gcuaaaaagn gacagauuuc u 21
 <210> 818
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 11
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 818
 gccuaaaagg nacagauuuc u 21
 <210> 819
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

 <400> 819
 accuaaaagg gacagauuuc u 21

<210> 820
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 820
 gcguaaaagg gacaguauuc u 21
 <210> 821
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 821
 gucuaaaagg gacaguauuc u 21

 <210> 822
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 822
 gggacaguau ucucagunau u 21
 <210> 823
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 13
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 823

gccaaauaaag cungacaaga a	21
<210> 824	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 9	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	
<400> 824	
gcuuaaaaang gacagauuuc u	21
<210> 825	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 825	
cagggacagu auucucagug a	21
<210> 826	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 826	
aggggacagu auucucagug a	21
<210> 827	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 20	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	

<400> 827

aggggacagu auucucagun a

21

<210> 828

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 828

agaccgccaa ggaugcacuu u

21

<210> 829

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 15

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 829

agaccgccaa ggauncacuu u

21

<210> 830

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 830

ucaguucccu gaaagacuac u

21

<210> 831

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 831

ucaguucccu gaaagacuac a	21
<210> 832	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 15	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	
<400> 832	
acuacuggag caccnuuaag a	21
<210> 833	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 833	
ccuguagguu gcuuaaaagg a	21
<210> 834	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 834	
gcuguagguu gcuuaaaagg a	21
<210> 835	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 835	
ggucaguucu cugaaagacu a	21
<210> 836	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><

223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 14

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 836

gccaaauaaag cugnacaaga a

21

<210> 837

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 837

cagggacagu auucucagun a

21