



등록특허 10-2737464



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월02일

(11) 등록번호 10-2737464

(24) 등록일자 2024년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)  
A61K 48/00 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C12N 15/113 (2013.01)  
A61K 31/713 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7007014

(22) 출원일자(국제) 2018년09월13일

심사청구일자 2021년09월10일

(85) 번역문제출일자 2020년03월10일

(65) 공개번호 10-2020-0044837

(43) 공개일자 2020년04월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/050848

(87) 국제공개번호 WO 2019/055633

국제공개일자 2019년03월21일

(30) 우선권주장

62/558,819 2017년09월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02013074974 A1

W02016168286 A1

W02017059223 A1

JP2014524738 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이  
스트 콜로라도 불러버드 177

(72) 발명자

리, 켄

미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 호손 드라이브 6  
주, 루이

미국 53562 위스콘신주 미들턴 스톤리우드 불러바  
드 9427

웅, 소

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

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 문동현

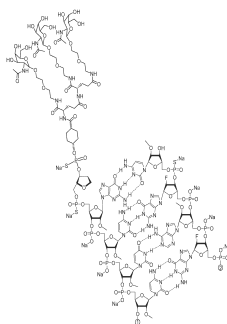
(54) 발명의 명칭 안지오펙티에틴-유사 3 (ANGPTL3)의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제 및 조성물, 및 사용 방법

## (57) 요약

본 개시내용은 안지오펙티에틴-유사 3 (또한 ANGPTL3, ANGPL3, 안지오펙티에틴-유사 단백질 3으로도 불림) 유전자 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 및 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 또한, ANGPTL3 RNAi 작용제 및 조성물의 사용 방법이 개시된다. 본원에 개시된 ANGPTL3

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



RNAi 작용제는 간세포를 포함한 세포로의 전달을 용이하게 하기 위해 표적화 리간드에 접합될 수 있다. 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물이 기재된다. ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 전달은 ANGPTL3 유전자 발현의 억제를 제공하고, 대상체에서 보다 낮은 트리글리세리드 및/또는 콜레스테롤 수준을 발생시킬 수 있다. RNAi 작용제는 심혈관대사 질환 예컨대 고트리글리세리드 혈증 및 고지혈증을 포함한, ANGPTL3-관련 질환 및 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 48/00** (2024.01)

**A61P 3/06** (2018.01)

*C12N 2310/14* (2013.01)

*C12N 2310/315* (2013.01)

*C12N 2310/317* (2013.01)

*C12N 2310/332* (2013.01)

*C12N 2310/343* (2013.01)

*C12N 2310/351* (2013.01)

(30) 우선권주장

62/583,919 2017년11월09일 미국(US)

62/651,284 2018년04월02일 미국(US)

62/694,976 2018년07월07일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)의 변형 뉴클레오타이드 서열로 이루어진 안티센스 가닥, 및

(5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgcucaacaUfAfUfuugaucaguas(invAb) (서열식별번호: 300)의 서열로 이루어진 센스 가닥

을 포함하는, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제이며,

여기서

a는 2'-O-메틸 아데노신이고,

c는 2'-O-메틸 시티딘이고,

g는 2'-O-메틸 구아노신이고,

u는 2'-O-메틸 우리딘이고,

Af는 2'-플루오로 아데노신이고,

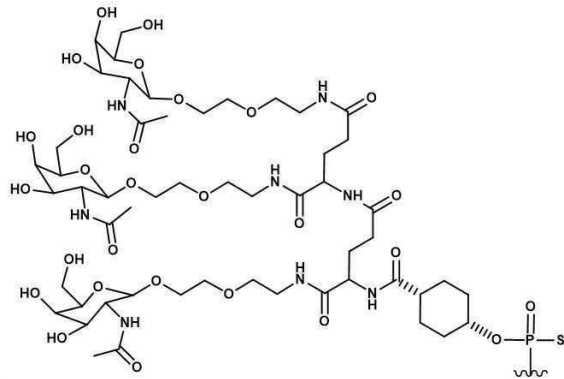
Cf는 2'-플루오로 시티딘이고,

Gf는 2'-플루오로 구아노신이고,

Uf는 2'-플루오로 우리딘이고,

s는 포스포로티오에이트 연결이고,

(invAb)는 역전 무염기성 테옥시리보스 잔기이고,



(NAG37)s는 화학 구조

를 갖는 것인 RNAi 작용제.

#### 청구항 2

제1항의 RNAi 작용제의 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 나트륨 염인 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 4

제1항의 RNAi 작용제 및

제약상 허용되는 부형제

를 포함하는, 심혈관대사 질환의 치료를 위해 사용되는 제약 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 염수를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제4항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 주사용수를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

제약상 허용되는 완충제

를 추가로 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 8

제4항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 완충 염수를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제4항에 있어서, 사전-충전된 시린지 내에 포장된 제약 조성물.

#### 청구항 10

제4항에 있어서, 바이알 내에 포장된 제약 조성물.

#### 청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 대사, 비정상적 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 제II형 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 비-알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 또는 스타틴 저항성 고콜레스테롤혈증인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, RNAi 작용제가 0.05 mg/인간 대상체의 체중 kg 내지 5.0 mg/인간 대상체의 체중 kg의 용량으로 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서의 트리글리세리드 수준을 저하시키는데 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 14

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서의 콜레스테롤 수준을 저하시키는데 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 15

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서의 저밀도 지단백질 (LDL) 콜레스테롤 수준을 저하시키는데 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 7월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/694,976, 2018년 4월 2일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/651,284, 2017년 11월 9일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/583,919, 및 2017년 9월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/558,819를 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 30658\_SequenceListing로 명명되고, 111 kb 크기이다.

[0005]

발명의 분야

[0006]

본 개시내용은 안지오프이에틴-유사 3 유전자 발현의 억제를 위한 RNA 간섭 (RNAi) 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 안지오프이에틴-유사 3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0007]

안지오프이에틴-유사 3 (또한 ANGPTL3, ANGPL3, ANG3, 또는 안지오프이에틴-유사 단백질 3으로도 불림)은 지질 대사를 조절하는데 수반되는 것으로 보고된 인간 안지오프이에틴-유사 3 유전자에 의해 코딩된 안지오프이에틴 단백질이다. ANGPTL3은 신호 펩티드, N-말단 코일드-코일 도메인 및 C-말단 피브리노겐 (FBN)-유사 도메인으로 이루어진 460-아미노산 폴리펩티드이다. ANGPTL3은 인간에서 주로 간세포에서 생산되는 것으로 공지되어 있고, 합성 후 순환계로 분비된다. ANGPTL3은 트리글리세리드의 가수분해를 촉매하는 지단백질 리파제의 억제제, 및 지단백질 인지질을 가수분해하는 내피 리파제로서 작용한다. 이들 효소의 억제는 트리글리세리드, 고밀도 지단백질(HDL), 및 인지질의 혈장 수준의 증가를 유발할 수 있다. 추가로, ANGPTL3의 기능 손실 돌연변이는, 혈장 내의 낮은 수준의 트리글리세리드 및 저밀도 지단백질 (LDL-C)을 특징으로 하는 가족성 저베타지단백혈증으로 이어진다. 인간에서, ANGPTL3의 기능 손실은 또한 아테롬성동맥경화성 심혈관 질환의 감소된 위험과 상관된다.

[0008]

ANGPTL3을 표적화하는 효과적인 치료는 심혈관대사 질환 예컨대 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 제II형 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 비-알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환, 동형접합 및 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 스타틴 저항성 고콜레스테롤혈증 및 다른 대사-관련 장애 및 질환의 치료 (예방적 치료 포함)에 유익한 영향을 제공할 수 있다. 특정 이중-가닥 RNA-기반 화합물이 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 것으로 확인되었지만 (예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2012/177784, WO 2016/168286, 및 WO 2016/154127 참조), 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 이전에 개시되거나 공지되지 않았고, ANGPTL3 유전자 발현의 고도로 강력하고 고도로 효율적인 ANGPTL3-특이적 억제를 제공한다.

### 발명의 내용

[0009]

ANGPTL3 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 억제할 수 있는 신규 ANGPTL3-특이적 RNA 간섭 (RNAi) 작용제 (또한 본원에서 RNAi 작용제, RNAi 촉발제, 또는 촉발제로도 명명됨), 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제에 대한 필요가 존재한다. 추가로, 특히 상승된 트리글리세리드 (TG) 수준과 연관된 질환의 치료를 위한 신규 ANGPTL3-특이적 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 대한 필요가 존재한다.

[0010]

일반적으로, 본 개시내용은 ANGPTL3 유전자-특이적 RNAi 작용제, ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 및 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 사용하여 시험관내 및/또는 생체내에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법을 특색으로 한다. 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3 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.

[0011]

기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 제II형 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 비-알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환, 동형접합 및 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 스타틴 저항성 고콜레스테롤혈증 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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 대상체에서 ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0012]

한 측면에서, 개시내용은 인간 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제를 특색으로 하며, 여기서 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 또한 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제를 포함하거나 그로 이루어진 조성물이 본원에 기재되며, 여기서 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하거나 그로 이루어지고, 조성물은 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함한다. 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제 중 1종 이상을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 ANGPTL3 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 감소시킬 수 있다. 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물은 상승된 TG, 상승된 콜



레스테롤, 및/또는 증진된 ANGPTL3 발현과 연관된 증상 및 질환의 치료 (예방적 치료 또는 억제 포함)를 위해 대상체, 예컨대 인간 또는 동물 대상체에게 투여될 수 있다.

[0013] 본원에 기재된 ANGPTL3 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, ANGPTL3을 발현하는 세포로의 전달 시, 생체내 또는 시험관내에서 1종 이상의 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제한다.

[0014] 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 ANGPTL3 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, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 17개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 19개 뉴클레오타이드 길이이다.

[0015] 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 ANGPTL3 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, 이러한 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.

[0016] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 1에 개시된 서열 중 임의의 것의 서열을 갖는 ANGPTL3 유전자의 부분을 표적화한다.

[0017] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제에 포함될 수 있는 ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예가 표 3 및 표 4에 제공된다. ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스의 예가 표 5에 제공된다. 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 이루어질 수 있거나 그에 포함될 수 있는 19-뉴클레오타이드 코어 스트레치 서열의 예가 표 2에 제공된다.

[0018] 또 다른 측면에서, 개시내용은 ANGPTL3 RNAi 작용제를 대상체, 예컨대 포유동물 내의 간 세포로 생체내 전달하는 방법을 특색으로 한다. 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 또한 본원에 기재된다. 1종 이상의 ANGPTL3 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, 시클로덱스트린, 생분해성 나노캡슐 및 생체접착성 마이크로구체, 단백질성 벡터, 또는 다이내믹 폴리컨쥬게이트(Dynamic Polyconjugates)<sup>TM</sup> (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).

[0019] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표적화 기, 예컨대 아시알로당단백질 수용체 리간드 (즉, 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 포함하는 리간드)에 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, ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 간 세포 및 간세포에 의해, 특히 수용체-매개 세포내이입을 통해 또는 다른 수단에 의해 선택적

으로 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.

- [0020] 표적화 기는 ANGPTL3 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 뉴클레오티드에 내부에서 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다.
- [0021] 표적화 기는, 링커와 함께 또는 링커 없이, 표 2, 3, 및 4에 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, 및 4에 개시된 센스 및/또는 안티센스 가닥 중 임의의 것의 5' 또는 3' 단부에 부착될 수 있다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 표 5에 개시된 듀플렉스 구조를 갖는 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.
- [0023] 추가 측면에서, 1종 이상의 추가의 (즉, 제2, 제3 등) 치료제와 임의로 조합된, 1종 이상의 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제(들)를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 (즉, 제2, 제3 등) 치료제와 임의로 조합된, 1종 이상의 기재된 ANGPTL3 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.
- [0024] 일부 실시양태에서, 상이한 뉴클레오티드 서열을 갖는 적어도 2종의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 조합물 또는 콕테일을 포함하는 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 개별적으로 및 독립적으로 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 아시알로당단백질 수용체를 표적화하는 1개 이상의 모이머를 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 1개 이상의 갈락토스 유도체를 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 상이한 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드를 포함하거나 그로 이루어진 표적화 기에 연결된다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 개시내용은 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 ANGPTL3 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 것을 포함하는, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법을 특색으로 하며, 여기서 ANGPTL3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제할 수 있는 ANGPTL3 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 세포에 투여하는 것을 포함하는, ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 ANGPTL3 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다.
- [0026] 추가 측면에서, 개시내용은 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 또는 예방적 치료 포함) 방법이며, 그를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 치료 포함) 방법이며, 그를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥을 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다.
- [0027] 또한, ANGPTL3 RNAi 작용제 및/또는 ANGPTL3 RNAi 작용제-함유 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 적어도 부분적으로 ANGPTL3 유전자 발현에 의해 매개되는 병리학적 상태 (예컨대 상태 또는 질환)를 갖거나 또는 병리학적 상태가 발생할 위험이 있는 인간 대상체를 치료하는 방법이 기재된다. ANGPTL3 RNAi 작용제 및/또는 ANGPTL3 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. 추가의 치료제는 또 다른 ANGPTL3 RNAi 작용제 (예를 들어, ANGPTL3 유전자 내의 상이한 서열을 표적화하는 ANGPTL3 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, 로수

바스타틴, 또는 심바스타틴이다.

- [0028] 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제(들)는 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. ANGPTL3 RNAi 작용제 및 추가의 치료제(들)는 단일 조성물로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 개별적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 RNAi 작용제와 개별 투여 형태로 개별적으로 투여된다 (예를 들어, ANGPTL3 RNAi 작용제는 피하 주사에 의해 투여되는 한편, 치료 투여 요법의 방법에 수반되는 추가의 치료제는 경구로 투여됨). 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제(들)는 피하 주사를 통해 그를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 1종 이상의 임의의 추가의 치료제는 개별 피하 주사를 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 및 1종 이상의 추가의 치료제는 단일 투여 형태 (예를 들어, 피하 주사를 위해 단일 조성물로 제제화된 "카테일")로 조합된다. ANGPTL3 RNAi 작용제는, 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 또는 1종 이상의 추가의 치료제 없이, 1종 이상의 부형제와 조합되어 제약 조성물을 형성할 수 있다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 표 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥, 및 표 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 또는 대상체에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 간 세포, 특히 간세포로 ANGPTL3 RNAi 작용제를 생체내 전달하기 위한, 표적화 기에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 기재된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드이다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 표 5에 제시된 듀플렉스의 듀플렉스 구조를 갖는 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환, 장애, 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이며, 그를 필요로 하는 대상체에게 표 1의 서열을 갖는 ANGPTL3 mRNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이며, 그를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상승된 TG 수준 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이며, 그를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 표 1의 서열을 갖는 ANGPTL3 mRNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 세포에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하기 위한 조성물이 본원에 개시되며, 방법은 표 5에 제시된 듀플렉스의 듀플렉스 구조를 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 표적화 기에 접합되거나 연결된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는, ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백

질 수용체 리간드이다. 일부 실시양태에서, N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 연결된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는, ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재된다.

[0036] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3 유전자 (서열식별번호(SEQ ID NO): 1) 상의 특정 위치를 표적화하도록 설계된다. 본원에 정의된 바와 같이, 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 ANGPTL3 유전자와 염기 쌍을 형성할 때 유전자 상의 위치로부터 (3' 단부를 향해) 19개 뉴클레오티드 하류인 위치와 정렬될 경우, 안티센스 가닥 서열은 ANGPTL3 유전자를 유전자 상의 주어진 위치에서 표적화하도록 설계된다. 예를 들어, 본원의 표 1 및 2에 예시된 바와 같이, ANGPTL3 유전자를 위치 304에서 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열은 유전자와 염기 쌍을 형성할 때 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 ANGPTL3 유전자의 위치 322와 정렬되는 것을 필요로 한다.

[0037] 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, ANGPTL3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 1의 핵염기가 유전자에 대해 상보적인 것을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, ANGPTL3 유전자의 위치 304를 표적화하도록 설계된 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 경우, ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기는 유전자의 위치 322와 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 ANGPTL3 유전자의 위치 322에 대해 상보적일 수는 있지만, 그러할 필요는 없다. 특히, 본원에 개시된 다양한 실시예에 의해 제시되는 바와 같이, ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥이 유전자에 결합하는 특정 부위 (예를 들어, ANGPTL3 RNAi 작용제가 ANGPTL3 유전자를 위치 304, 위치 921, 위치 922, 또는 일부 다른 위치에서 표적화하도록 설계되는지 여부)는 ANGPTL3 RNAi 작용제에 의해 달성되는 억제 수준에 중요하다.

[0038] ANGPTL3 RNAi 작용제의 사용은 상승된 TG 및/또는 콜레스테롤 수준 및/또는 증진되거나 상승된 ANGPTL3 발현과 연관된 질환/장애의 치유적 (예방적 포함) 치료를 위한 방법을 제공한다. 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 RNA 간섭을 매개하여 ANGPTL3의 생산에 필요한 1종 이상의 유전자의 발현을 억제한다. ANGPTL3 RNAi 작용제는 또한 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 및 다른 대사-관련 장애 및 질환을 포함한 다양한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 또한, ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재된다.

[0039] 1종 이상의 ANGPTL3 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.

[0040] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 본원에 개시되며, 여기서 조성물은 표적화 기에 접합되거나 연결된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드이다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재되며, 여기서 조성물은 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드에 연결된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 본원의 표 6에 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.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 단부에 각각 본원의 표 6에 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.



- [0043] 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 및/또는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물은 상승된 TG 및/또는 콜레스테롤 수준에 의해 유발되는 질환 또는 상태의 치유적 치료 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 본원에 기재된 바와 같은 ANGPTL3 RNAi 작용제를 대상체, 예를 들어, 인간 또는 동물 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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.
- [0045] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (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 5a 내지 5k 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (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.
- [0046] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfsCŪfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (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 연결의 포함은 올리고뉴클레오티드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오티드간 연결을 보여주는 도 5a 내지 5k 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfsCŪfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (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.
- [0047] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (서열식별번호: 6)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그

로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 5는 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (서열식별번호: 5)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 5a 내지 5k 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (서열식별번호: 5)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.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (서열식별번호: 8)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (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.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (서열식별번호: 7)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (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.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (서열식별번호: 10)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 10은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (서열식별번호: 9)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형 뉴클레

오티드 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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (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.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (서열식별번호: 12)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGUUGAAUUAUGUCCAUGGA (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.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (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.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (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.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (서열식별번호: 15)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (서열식별번호: 15)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACAUCGUCUAACAUAGCAACC (서열식별번호: 15)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그

로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 14는 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (서열식별번호: 14)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (서열식별번호: 14)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.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (서열식별번호: 17)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (서열식별번호: 3) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUCAACAUUUUGAUCAGUA (서열식별번호: 17) (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.

[0059] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUCAACAU(A<sup>2N</sup>)UUUGAUCAGUA (서열식별번호: 19) (여기서 (A<sup>2N</sup>)은 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드를 나타냄)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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') GCUCAACAU(A<sup>2N</sup>)UUUGAUCAGUA (서열식별번호: 19) (여기서 (A<sup>2N</sup>)은 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드를 나타내고, 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.

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') GCUCAAC(A<sup>2N</sup>)U(A<sup>2N</sup>)UUUGAUCAGUA (서열식별번호: 21) (여기서 (A<sup>2N</sup>)은 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드를 나타냄)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (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') GCUCAAC(A<sup>2N</sup>)U(A<sup>2N</sup>)UUUGAUCAGUA (서열식별번호: 21) (여기서 (A<sup>2N</sup>)은 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드를 나타내고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드임)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이



한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (서열식별번호: 24)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (서열식별번호: 6) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (서열식별번호: 24) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') GCCCAUGGACAUAUUAUCAA (서열식별번호: 26)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGC (서열식별번호: 8) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') GCCCAUGGACAUAUUAUCAA (서열식별번호: 26) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (서열식별번호: 10)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACCCAUGGACAUAUUAUCAA (서열식별번호: 28)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UUUGAAUUAUGUCCAUGGGU (서열식별번호: 10) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACCCAUGGACAUAUUAUCAA (서열식별번호: 28) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCAUGGA (서열식별번호: 12)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (서열식별번호: 30)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGUUGAAUUA AUGUCAUGGA (서열식별번호: 12) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCCAUGGACAUUAAUUCAACA (서열식별번호: 30) (여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드임)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') ACAUCGUCUACAUAGCAACC (서열식별번호: 15)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')

GGUUGCUAUGUAGACGAUGU (서열식별번호: 32)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') ACAUCGUCUAACAUGCAACC (서열식별번호: 15) (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') GGUUGCUAUGUAGACGAUGU (서열식별번호: 32) (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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 16)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 16)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.

[0067] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfa\_2NUfuugaucagua (서열식별번호: 18)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; a\_2N은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신을 나타내고 (표 6 참조); Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfa\_2NUfuugaucagua (서열식별번호: 18)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.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 16)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 16)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.

[0069] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는

는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaaca\_2NUfa\_2NUfuugaucagua (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; a<sub>2N</sub>은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신을 나타내고 (표 6 참조); Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcucaaca\_2NUfa\_2NUfuugaucagua (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.

[0070] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (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; a<sub>2N</sub>은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신을 나타내고 (표 6 참조); Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (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.

[0071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 23)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usAfscsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') acucaacaUfAfUfuugaucagua (서열식별번호: 23)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (서열식별번호: 25)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') gcccauggAfCfAfuaauucaaa (서열식별번호: 25)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-갈

락토사민을 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') acccauggAfCfAfuuaauucaaa (서열식별번호: 27)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') acccauggAfCfAfuuaauucaaa (서열식별번호: 27)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 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.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (서열식별번호: 11)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (서열식별번호: 29)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (서열식별번호: 11)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (서열식별번호: 29)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 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.

[0075] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (서열식별번호: 29)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') uccauggaCfAfUfuaauucaaca (서열식별번호: 29)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 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.

[0076] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (서열식별번호: 14)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (서열식별번호: 31)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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (서열식별번호: 14)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') cccuaaaaGfGfGfacagauuucu (서



열식별번호: 31)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 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);  
 UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);  
 UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUGCAACC (SEQ ID NO:15);

[0078]

[0079] 여기서 ANGPTL3 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.

[0080] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);  
 UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);  
 UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUGCAACC (SEQ ID NO:15);

[0081]

[0082] 여기서 ANGPTL3 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.

[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC (SEQ ID NO:3);  
 UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU (SEQ ID NO:6);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGC (SEQ ID NO:8);  
 UUUGAAUUA AUGUCCAUGGGU (SEQ ID NO:10);  
 UGUUGAAUUA AUGUCCAUGGA (SEQ ID NO:12); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUGCAACC (SEQ ID NO:15);

[0084]

[0085] 여기서 ANGPTL3 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 포함하고; 여기서 각각의 안티센스 가닥 서열은 안티센스 가닥의 위치 1-21에 위치한다.

[0086]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아테닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아테닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU	(SEQ	ID	NO:6)	및
ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24);				
UUUGAAUUAAGUCCAUGGGC	(SEQ	ID	NO:8)	및
GCCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26);				
UUUGAAUUAAGUCCAUGGGU	(SEQ	ID	NO:10)	및
ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28);				
UGUUGAAUUAAGUCCAUGGA	(SEQ	ID	NO:12)	및
UCCAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:30); 또는				
ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC	(SEQ	ID	NO:15)	및
GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32);				

[0087]

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

[0089]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:17);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:19)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아테닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGC	(SEQ	ID	NO:3)	및
GCUCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:21)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아테닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGAGU	(SEQ	ID	NO:6)	및
ACUCAACAUAUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:24);				
UUUGAAUUAAGUCCAUGGGC	(SEQ	ID	NO:8)	및
GCCCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:26);				
UUUGAAUUAAGUCCAUGGGU	(SEQ	ID	NO:10)	및
ACCCAUGGACAUUAAUUCAAA (SEQ ID NO:28);				
UGUUGAAUUAAGUCCAUGGA	(SEQ	ID	NO:12)	및
UCCAUGGACAUUAAUUCACA (SEQ ID NO:30); 또는				
ACAUCGUCUAACAUAAGCAACC	(SEQ	ID	NO:15)	및
GGUUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:32);				

[0090]

[0091] 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.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);  
 usAfsCufgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);  
 usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);  
 usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);  
 asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

[0093]

[0094] 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 ANGPTL3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 센스 가닥의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2);  
 usAfsCufgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9);  
 usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11);  
 usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13);  
 asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14);

[0096]

[0097] 여기서 ANGPTL3 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.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
gcuaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);  
usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
gcuaacaUfa\_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);  
usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 및  
gcuaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);  
usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
gcuaaca\_2NUfa\_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);  
usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);  
usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 및  
acuaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);  
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) 및  
gcccauggAfCfAfuuaaucaaa (SEQ ID NO:25);  
usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 및  
accauggAfCfAfuuaaucaaa (SEQ ID NO:27);  
usGfsusugaauuaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 및  
uccauggaCfAfUfuuaaucaaca (SEQ ID NO:29);  
usGfsusUfgAfaUfuAfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 및  
uccauggaCfAfUfuuaaucaaca (SEQ ID NO:29); 또는  
asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 및  
gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);

[0099]

[0100]

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; a\_2N은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신을 나타내고 (표 6 참조); s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다.

[0101]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3') 중 하나로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:



usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
 gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
 gcucaacaUfa\_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:18);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfasGfsc (SEQ ID NO:4) 및  
 gcucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:16);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
 gcucaaca\_2NUfa\_2NUfuugaucagua (SEQ ID NO:20);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsc (SEQ ID NO:2) 및  
 gcUfcAfaCfaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:22);  
 usAfsCsUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGfsu (SEQ ID NO:5) 및  
 acucaacaUfAfUfuugaucagua (SEQ ID NO:23);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfggsc (SEQ ID NO:7) 및  
 gcccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:25);  
 usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu (SEQ ID NO:9) 및  
 acccauggAfCfAfuaauucaaa (SEQ ID NO:27);  
 usGfsusugaauuaaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:11) 및  
 uccauggaCfAfUfuauucaaca (SEQ ID NO:29);  
 usGfsusUfgAfaUfaUfaUfgUfcCfaUfgGfsa (SEQ ID NO:13) 및  
 uccauggaCfAfUfuauucaaca (SEQ ID NO:29); 또는  
 asCfsasUfcGfucuaaCfaUfaGfcAfaCfsc (SEQ ID NO:14) 및  
 gguugcuaUfGfUfuagacgaugu (SEQ ID NO:31);

[0102]

[0103]

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; a\_2N은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신을 나타내고 (표 6 참조); s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; 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.

[0104]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다:

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);  
 UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);  
 UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64).

[0105]

[0106]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);  
 UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);  
 UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64);

[0107]

[0108]

여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0109]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

UACUGAUCAAAUAUGUUGA (SEQ ID NO:50);  
 UGUUGAAUUAUGUCCAUG (SEQ ID NO:55);  
 UUUGAAUUAUGUCCAUGG (SEQ ID NO:60); 또는  
 ACAUCGUCUAACAUAGCAA (SEQ ID NO:64);

[0110]

[0111]

여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이고, 여기서 서열식별번호: 50, 서열식별번호: 55, 서열식별번호: 60, 또는 서열식별번호: 64는 각각, 안티센스 가닥의 뉴클레오티드 위치 1-19 (5' → 3')에 위치한다.

[0112]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아데닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아데닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UGUUGAAUUAUGUCCAUG	(SEQ	ID	NO:55)	및
CAUGGACAUUUUAUCAACA (SEQ ID NO:145);				
UUUGAAUUAUGUCCAUGG	(SEQ	ID	NO:60)	및
CCAUGGACAUUUUAUCAA (SEQ ID NO:150);				
ACAUCGUCUAACAUAGCAA	(SEQ	ID	NO:64)	및
UUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154).				

[0113]

[0114]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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:

UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAACAUUUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:130);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:131)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아데닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UACUGAUCAAAUAUGUUGA	(SEQ	ID	NO:50)	및
UCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUGAUCAGUA (SEQ ID NO:132)(여기서 (A <sup>2N</sup> )은 2-아미노아데닌 뉴클레오티드를 나타냄);				
UGUUGAAUUAUGUCCAUG	(SEQ	ID	NO:55)	및
CAUGGACAUUUUAUCAACA (SEQ ID NO:145);				
UUUGAAUUAUGUCCAUGG	(SEQ	ID	NO:60)	및
CCAUGGACAUUUUAUCAA (SEQ ID NO:150);				
ACAUCGUCUAACAUAGCAA	(SEQ	ID	NO:64)	및
UUGCUAUGUUAGACGAUGU (SEQ ID NO:154);				

[0115]

[0116]

여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다.

[0117]

일부 실시양태에서, 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 키트, 용기, 팩, 분배

기, 사전-충전된 시린지, 또는 바이알 내에 포장된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비경구로 투여된다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 각각 독립적으로 변형되거나 또는 비변형될 수 있는 연결된 뉴클레오타이드의 중합체를 의미한다.

[0119] 본원에 사용된 "RNAi 작용제" (또한 "RNAi 촉발제"로도 지칭됨)는 서열 특이적 방식으로 표적 메신저 RNA (mRNA)인 mRNA 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) 올리고뉴클레오타이드 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, ANGPTL3 mRNA)에 대해 적어도 부분적으로 상보적이다. RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오타이드 및/또는 1개 이상의 비-포스포디에스테르 연결을 포함할 수 있다.

[0120] 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.

[0121] 본원에 사용된 용어 "서열" 및 "뉴클레오타이드 서열"은 표준 명명법을 사용하여 일련의 문자로 기재된, 일련의 또는 연속된 핵염기 또는 뉴클레오타이드를 의미한다.

[0122] 본원에 사용된 "염기", "뉴클레오타이드 염기", 또는 "핵염기"는 뉴클레오타이드의 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 포스포르아미다이트 화합물 포함)의 합성은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0123] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적"은, 제1 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 센스 가닥 또는 표적화된 mRNA)을 제2 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 안티센스 가닥 또는 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드)과 관련하여 기재하기 위해 사용할 때, 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드가 특정 표준 조건 하에 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 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 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 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.

[0124] 본원에 사용된 "완벽하게 상보적" 또는 "완전히 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 모든 (100%) 염기가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그 일부만을 포함할 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 "부분적으로 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 염기 모두가 아니라 그의 적어도 70%가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의

동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그 부분을 포함할 수 있다.


[0126] 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 그 부분을 포함할 수 있다.

[0127] 본원에 사용된 용어 "상보적", "완전히 상보적", "부분적으로 상보적", 및 "실질적으로 상보적"은 RNAi 작용제의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 ANGPTL3 mRNA의 서열 사이의 핵염기 또는 뉴클레오타이드 매칭에 관련하여 사용된다.

[0128] 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.

[0129] 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.

[0130] 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.

[0131] 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.

[0132] 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.

[0133] 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.

[0134] 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.

[0135] 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.

[0136] 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.

[0137] 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.

[0138] 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.

[0139] 본 발명의 다른 목적, 특색, 측면 및 이점이 하기의 상세한 설명, 첨부 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0140] 도 1a 내지 1d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 화학 구조 표현.

도 2a 내지 2d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 화학 구조 표현.

도 3a 내지 3d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05775의 화학 구조 표현.

도 4a 내지 4d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05775의 화학 구조 표현.

도 5a. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5a는 서열식별번호: 2 및 300을 개시한다.

하기 약어가 도 3a 내지 3b에 사용된다: a, c, g, 및 u는 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드이고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 2'-플루오로 변형 뉴클레오타이드이고; p는 포스포디에스테르 연결이고; s는 포스포로티오에이트 연결이고; invAb는 역전 무염기성 잔기이고; a<sub>2</sub>N은 2'-O-메틸-2-아미노아데노신 변형 뉴클레오타이드이고 (표 6 참조); (NAG37)s는 표 6에 도시된 구조를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드이다.

도 5b. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05775의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5b는 서열식별번호: 2 및 334를 개시한다.

도 5c. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05791의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5c는 서열식별번호: 4 및 300을 개시한다.

도 5d. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05777의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5d는 서열식별번호: 2 및 336을 개시한다.

도 5e. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05743의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5e는 서열식별번호: 2 및 326을 개시한다.

도 5f. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05487의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5f는 서열식별번호: 5 및 299를 개시한다.

도 5g. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용



제 AD05307의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5g는 서열식별번호: 7 및 278을 개시한다.

도 5h. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05418의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5h는 서열식별번호: 9 및 292를 개시한다.

도 5i. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05577의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5i는 서열식별번호: 11 및 279를 개시한다.

도 5j. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05308의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5j는 서열식별번호: 13 및 279를 개시한다.

도 5k. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05840의 변형 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 5k는 서열식별번호: 15 및 357을 개시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0141] RNAi 작용제
- [0142] ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제 (본원에서 ANGPTL3 RNAi 작용제 또는 ANGPTL3 RNAi 촉발제로 지칭됨)가 본원에 기재된다. 각각의 ANGPTL3 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 가닥 둘 다는 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 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개의 듀플렉스 길이를 갖는다.
- [0143] 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).
- [0144] 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 ANGPTL3 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 ANGPTL3 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.
- [0145] ANGPTL3 RNAi 작용제를 형성하는데 사용된 뉴클레오타이드 서열의 예가 표 2, 3, 및 4에 제공된다. 표 2, 3, 및 4의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 서열을 포함하는 RNAi 작용제 듀플렉스의 예가 표 5에 제시된다.

- [0146] ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥은 어닐링되어 듀플렉스를 형성한다. ANGPTL3 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, ANGPTL3 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).
- [0147] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.
- [0148] 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, ANGPTL3 mRNA 내의 상응하는 서열에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는, 존재하는 경우, ANGPTL3 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.
- [0149] 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, ANGPTL3 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.
- [0150] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 다른 실시양태에서, ANGPTL3 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 ANGPTL3 mRNA 서열에 대해 상보적인 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0151] 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.
- [0152] 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 6 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 탄소쇄 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.

- [0153] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 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 ANGPTL3 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).
- [0154] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 단부는 추가의 무염기성 잔기 또는 역전 무염기성 말단 캡을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, UUA, UAb, 또는 Ab가 센스 가닥의 3' 단부에 추가된다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 3' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 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.
- [0156] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 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 ANGPTL3 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.
- [0157] 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 (테옥시리보스) 잔기는 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기로 대체될 수 있다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 3' 단부, 또는 안티센스 가닥 서열의 3' 단부는 역전 무염기성 잔기 (invAb (표 6 참조))를 포함할 수 있다.
- [0159] ANGPTL3 RNAi 작용제를 형성하는데 사용된 서열의 예가 표 2, 3, 및 4에 제공된다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 3의 변형 서열 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 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, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 4의 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, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 4의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0160] 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.



- [0161] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 5' 단부 및 안티센스 가닥 3' 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 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 뉴클레오티드가 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 뉴클레오티드가 오버행을 형성한다. 쌍을 이루지 않은 뉴클레오티드가 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에 있어, 3' 또는 5' 오버행을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 평할 말단 및 풀린 단부, 평할 말단 및 5' 오버행 단부, 평할 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 평할 말단을 함유한다. 전형적으로, 존재하는 경우, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 3' 말단 단부에 위치한다.
- [0162] 변형 뉴클레오티드는, 다양한 폴리뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 구축물에서 사용될 때, 세포 내에서 화합물의 활성을 보존하면서 동시에 이러한 화합물의 혈청 안정성을 증가시킬 수 있고, 또한 폴리뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 구축물의 투여 시 인간에서 인터페론 활성을 활성화시킬 가능성을 최소화할 수 있다.
- [0163] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 나트륨 염으로서 제조된다. 관련 분야에 널리 공지되어 있는 이러한 형태들은 본원에 개시된 발명의 범주 내이다.
- [0164] 변형 뉴클레오티드
- [0165] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오티드를 함유한다. 본원에 사용된 "변형 뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드 (2'-히드록실 뉴클레오티드) 이외의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%)가 변형 뉴클레오티드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 뉴클레오티드 모방체, 무염기성 뉴클레오티드 (본원에서 Ab로 나타내어짐), 2'-변형 뉴클레오티드, 3' → 3' 연결 (역전) 뉴클레오티드 (본원에서 invdN, invN, invn으로 나타내어짐), 변형 핵염기-포함 뉴클레오티드, 가교 뉴클레오티드, 펩티드 핵산 (PNA), 2',3'-세코 뉴클레오티드 모방체 (비-잠금 핵염기 유사체, 본원에서 N<sub>LNA</sub> 또는 NUNA로 나타내어짐), 잠금 뉴클레오티드 (본원에서 N<sub>LNA</sub> 또는 NLNA로 나타내어짐), 3'-O-메톡시 (2' 뉴클레오티드간 연결) 뉴클레오티드 (본원에서 3'-OMen으로 나타내어짐), 2'-F-아라비노 뉴클레오티드 (본원에서 NfANA 또는 Nf<sub>ANA</sub>로 나타내어짐), 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오티드 (본원에서 5Me-Nf로 나타내어짐), 모르폴리노 뉴클레오티드, 비닐 포스포네이트 데옥시리보뉴클레오티드 (본원에서 vpdN으로 나타내어짐), 비닐 포스포네이트를 함유하는 뉴클레오티드, 및 시클로프로필 포스포네이트를 함유하는 뉴클레오티드 (cPrpN)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 2'-변형 뉴클레오티드 (즉, 5-원 당 고리의 2' 위치에 히드록실 기 이외의 기를 갖는 뉴클레오티드)는 2'-O-메틸 뉴클레오티드 (본원에서 뉴클레오티드 서열 내에서 소문자 'n'으로 나타내어짐), 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드 (또한 본원에서 2'-플루오로 뉴클레오티드로도 지칭되고, 본원에서 Nf로 나타내어짐), 2'-데옥시 뉴클레오티드 (본원에서 dN으로 나타내어짐), 2'-메톡시에틸 (2'-O-2-메톡시에틸) 뉴클레오티드 (또한 본원에서 2'-MOE로도 지칭되고, 본원에서 NM으로 나타내어짐), 2'-아미노 뉴클레오티드, 및 2'-알킬 뉴클레오티드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 주어진 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없다. 반대로, 단일 ANGPTL3 RNAi 작용제에서 또는 심지어 그의 단일 뉴클레오티드에서 하나를 초과하는 변형이 혼입될 수 있다. ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 합성되고/거나 변형될 수 있다. 하나의 뉴클레오티드에서의 변형은 또 다른 뉴클레오티드에서의 변형에 독립적이다.
- [0166] 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.

[0167] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형 뉴클레오티드를 나타내는 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 4개 이하 (즉, 0, 1, 2, 3, 또는 4개)의 뉴클레오티드가 리보뉴클레오티드 (즉, 비변형)인 RNAi 작용제이다. 본원에 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형 뉴클레오티드인 센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오티드가 비변형 리보뉴클레오티드인 센스 가닥이다. 본원에 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형 뉴클레오티드인 안티센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오티드가 비변형 리보뉴클레오티드인 안티센스 가닥이다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오티드는 비변형 리보뉴클레오티드이다.

[0168] 변형 뉴클레오티드간 연결

[0169] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오티드는 비-표준 연결 또는 백본 (즉, 변형 뉴클레오티드간 연결 또는 변형 백본)에 의해 연결된다. 변형 뉴클레오티드간 연결 또는 백본은 포스포로티오에이트 기 (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, 포스포르아미데이트 (예를 들어, 3'-아미노 포스포르아미데이트, 아미노알킬포스포르아미데이트, 또는 티오노포스포르아미데이트), 티오노알킬-포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 모르폴리노 연결, 정상 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 보라노포스페이트의 2'-5' 연결 유사체, 또는 뉴클레오티드 단위의 인접 쌍이 3'-5' → 5'-3' 또는 2'-5' → 5'-2' 연결된 역극성을 갖는 보라노포스페이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형 뉴클레오티드간 연결 또는 백본은 인 원자가 결합된다. 인 원자가 결합된 변형 뉴클레오티드간 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 뉴클레오티드간 백본은 실록산 백본, 술폰 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 CH<sub>2</sub> 성분을 갖는 다른 백본을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0170] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, ANGPTL3 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, ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, ANGPTL3 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.

[0171] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 센스 가닥의 3' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오티드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 1개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 센스 가닥의 5' 단부에 있고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 센스 가닥의 5' 단부에 위치하고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 뉴클레오티드 사이에 어떠한 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결도 포함하지 않지만, 5' 및 3' 단부 둘 다의 말단 뉴클레오티드 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.

[0172] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오티드 사이 및 5' 단부로부터 위치 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 또는 24-26의 뉴클

레오티드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 3개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 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, ANGPTL3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 내의 적어도 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 함유한다.

[0173] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형 뉴클레오티드 및 1개 이상의 변형 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 2'-변형 뉴클레오시드는 변형 뉴클레오시드간 연결과 조합된다.

[0174] ANGPTL3 RNAi 작용제

[0175] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3 유전자를 표 1에 제시된 ANGPTL3 유전자 서열의 위치에서 또는 그 근처에서 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 1에 개시된 표적 ANGPTL3 19량체 서열에 완전히, 실질적으로 또는 적어도 부분적으로 상보적인 코어 스트레치 서열을 포함한다.

[0176] 표 1. ANGPTL3 19량체 mRNA 표적 서열 (호모 사피엔스(homo sapiens) 안지오포이에틴 유사 3 (ANGPTL3) 전사체, 진뱅크(GenBank) NM\_014495.3 (서열식별번호: 1)으로부터 취함)

SEQ ID No.	ANGPTL3 19량체 표적 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1 에서의 상응하는 위치
33	UCAACAUUUUGAUCAGUC	304-322
34	CAUGGACAUUAAUUCACAA	922-940
35	CCAUGGACAUUAAUUCAAC	921-939
36	UUGCUAUGUUAGACGAUGU	190-208
37	AAGAUAUACUCCAUGUGA	1035-1053
38	CAGAGCCAAAUAAGAUU	172-190
39	GACAUGGUCUAAAAGACUU	241-259
40	AGCACCAAGAACUACUCCC	743-761
41	GCACCAAGAACUACUCCCU	744-762
42	GAUGGAGAAUUUUUGGUUGG	1008-1026
43	AUGGAGAAUUUUUGGUUGGG	1009-1027
44	ACUCCAUGUGAAGCAAUC	1042-1060
45	CACGAAACCAACUUAACGC	1140-1158
46	CUACUUGGGAUCACAAAGC	1225-1243
47	CUUGGGAUCACAAAGCAA	1228-1246
48	UGUGGAGAAAACAACCUAA	1302-1320
49	UGGAGAAAACAACCUAAAU	1304-1322

[0177]

[0178] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 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, ANGPTL3 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.

[0179] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 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, ANGPTL3 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.

[0180] 본원에 개시된 RNAi 작용제에 대해, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 ANGPTL3 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 ANGPTL3 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.

[0181] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-

17, 1-18, 또는 2-18의 서열을 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 (i) 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 (ii) 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함하는 센스 가닥으로 구성된다.

[0183] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 하기 표 2에 제시된 코어 19량체 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0184] 표 2. ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 및 센스 가닥 코어 스트레치 염기 서열 (N=임의의 핵염기)

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 에서의 상응 하는 위치
50	UACUGAUCACAAUUAUGUUGA	130	UACAACAUAAUUUGAUCAGUA	304-322
50	UACUGAUCACAAUUAUGUUGA	131	UACAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUA	304-322
50	UACUGAUCACAAUUAUGUUGA	132	UACAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUA	304-322
51	AACUGAUCACAAUUAUGUUGA	133	UACAACAUAAUUUGAUCAGUU	304-322
51	AACUGAUCACAAUUAUGUUGA	134	UACAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUU	304-322
51	AACUGAUCACAAUUAUGUUGA	135	UACAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUU	304-322
52	GACUGAUCACAAUUAUGUUGA	136	UACAACAUAAUUUGAUCAGUC	304-322
52	GACUGAUCACAAUUAUGUUGA	137	UACAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUC	304-322
52	GACUGAUCACAAUUAUGUUGA	138	UACAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUC	304-322
53	NACUGAUCACAAUUAUGUUGA	139	UACAACAUAAUUUGAUCAGUN	304-322
53	NACUGAUCACAAUUAUGUUGA	140	UACAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUN	304-322
53	NACUGAUCACAAUUAUGUUGA	141	UACAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCACAAUUAUGUUGN	142	NCAACAUAAUUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCACAAUUAUGUUGN	143	NCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUN	304-322
54	NACUGAUCACAAUUAUGUUGN	144	NCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUGAUCAGUN	304-322
55	UGUUGAUAUUAUGUCCAUUG	145	CAUGGACAUUAAUUCACA	922-940
55	AGUUGAUAUUAUGUCCAUUG	146	CAUGGACAUUAAUUCACACU	922-940
56	NGUUGAUAUUAUGUCCAUUG	147	CAUGGACAUUAAUUCACACN	922-940
57	NGUUGAUAUUAUGUCCAUUN	148	NAUGGACAUUAAUUCACACN	922-940
58	GUUGAUAUUAUGUCCAUUGG	149	CCAUUGGACAUUAAUUCACAC	921-939
59	UUUGAUAUUAUGUCCAUUGG	150	CCAUUGGACAUUAAUUCACAAA	921-939
60	AUUGAUAUUAUGUCCAUUGG	151	CCAUUGGACAUUAAUUCACAAU	921-939
61	UUUGAUAUUAUGUCCAUUGG	152	CCAUUGGACAUUAAUUCACAAU	921-939
62	UUUGAUAUUAUGUCCAUUGG	153	NCAUGGACAUUAAUUCACAAU	921-939
63	UUUGAUAUUAUGUCCAUUGN			

[0185]

SEQ ID No.	인터센스 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 상용 하는 위치
64	ACAUCGUCUACACAUAGCAA	154	UUGCU/AUGGUAGACGAUGU	190-208
65	UCAUCGUCUAAACAUAGCAA	155	UUGCU/AUGGUAGACGAUGA	190-208
66	NCAUCGUCUAAACAUAGCAA	156	UUGCU/AUGGUAGACGAUGN	190-208
67	NCAUCGUCUACACAUAGCAN	157	NUGCU/AUGGUAGACGAUGN	190-208
68	UCACU AUGGAGU/AU/AUCU	158	AAGAU/AUACUCCAUAGUGA	1035-1053
69	ACACU AUGGAGU/AU/AUCU	159	AAGAU/AUACUCCAUAGUGU	1035-1053
70	NCACU AUGGAGU/AU/AUCU	160	AAGAU/AUACUCCAUAGUGN	1035-1053
71	NCACU AUGGAGU/AU/AUCU	161	NAGAU/AUACUCCAUAGUGN	1035-1053
72	AAUCUUGAUUUUGGUCUG	162	CAGAGCCAAAACAUCAAGAUU	172-190
73	UAUCUUUGAUUUUGGUCUG	163	CAGAGCCAAAACAUCAAGAU	172-190
74	NAUCUUUGAUUUUGGUCUG	164	CAGAGCCAAAACAUCAAGAU	172-190
75	NAUCUUUGAUUUUGGUCUN	165	NAGAGCCAAAACAUCAAGAU	172-190
76	AAGUCUUUAAAGACCAUGUC	166	GACAU/GGUCUUAAAAGACUU	241-259
77	UAGUCUUUAAAGACCAUGUC	167	GACAU/GGUCUUAAAAGACUA	241-259
78	NAGUCUUUAAAGACCAUGUC	168	GACAU/GGUCUUAAAAGACUN	241-259
79	NAGUCUUUAAAGACCAUGUN	169	NACAU/GGUCUUAAAAGACUN	241-259
80	GGGAGUAGUUCUUGGUGCU	170	AGCACCAAGAACUACUCCC	743-761
81	UGGAGUAGUUCUUGGUGCU	171	AGCACCAAGAACUACUCCA	743-761
82	AGGAGUAGUUCUUGGUGCU	172	AGCACCAAGAACUACUCCU	743-761
83	NGGAGUAGUUCUUGGUGCU	173	AGCACCAAGAACUACUCCN	743-761
84	NGGAGUAGUUCUUGGUGCN	174	NGCACCAAGAACUACUCCN	743-761
85	AGGAGUAGUUCUUGGUGC	175	GCACCAAGAACUACUCCCU	744-762
86	UGGAGUAGUUCUUGGUGC	176	GCACCAAGAACUACUCCCA	744-762
87	NGGAGUAGUUCUUGGUGC	177	GCACCAAGAACUACUCCCN	744-762
88	NGGAGUAGUUCUUGGUGN	178	NCACCAAGAACUACUCCCN	744-762
89	AGAGAGUAGUUCUUGGUGC	179	GCACCAAGAACUACUCCU	744-762



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 에서의 상응 하는 위치
90	UGAGAGUAGUUCUUGGUGC	180	GCACCAAGAACUACUCUCA	744-762
91	NGAGAGUAGUUCUUGGUGC	181	GCACCAAGAACUACUCUCN	744-762
92	NGAGAGUAGUUCUUGGUGN	182	NCACCAAGAACUACUCUCN	744-762
93	CCAACCAAAAUUCUCCAUCC	183	GAUGGAGAAUUUUUGGUUGG	1008-1026
94	UCAACCAAAAUUCUCCAUCC	184	GAUGGAGAAUUUUUGGUUGA	1008-1026
95	ACAACCAAAAUUCUCCAUCC	185	GAUGGAGAAUUUUUGGUUGU	1008-1026
96	NCAACCAAAAUUCUCCAUCC	186	GAUGGAGAAUUUUUGGUUGN	1008-1026
97	NCAACCAAAAUUCUCCAUUN	187	NAUGGAGAAUUUUUGGUUGN	1008-1026
98	CCCAACCAAAAUUCUCCAU	188	AUGGAGAAUUUUUGGUUGG	1009-1027
99	UCCAACCAAAAUUCUCCAU	189	AUGGAGAAUUUUUGGUUGA	1009-1027
100	ACCAACCAAAAUUCUCCAU	190	AUGGAGAAUUUUUGGUUGU	1009-1027
101	NCCAACCAAAAUUCUCCAU	191	AUGGAGAAUUUUUGGUUGN	1009-1027
102	NCCAACCAAAAUUCUCCAN	192	NUGGAGAAUUUUUGGUUGN	1009-1027
103	UAUUGCUUCACU AUGGAGU	193	ACUCCAUAGUGAAGCAAU A	1042-1060
104	AAUUGCUUCACU AUGGAGU	194	ACUCCAUAGUGAAGCAAUU	1042-1060
105	GAUUGCUUCACU AUGGAGU	195	ACUCCAUAGUGAAGCAAUCC	1042-1060
106	NAUUGCUUCACU AUGGAGU	196	ACUCCAUAGUGAAGCAAUUN	1042-1060
107	NAUUGCUUCACU AUGGAGN	197	ACUCCAUAGUGAAGCAAUUN	1042-1060
108	UCGU AUGUUGGUUUCGUG	198	CACGAAACCAACU AUACGA	1140-1158
109	ACGU AUGUUGGUUUCGUG	199	CACGAAACCAACU AUACGU	1140-1158
110	GCGU AUGUUGGUUUCGUG	200	CACGAAACCAACU AUACGC	1140-1158
111	NCGU AUGUUGGUUUCGUG	201	CACGAAACCAACU AUACGN	1140-1158
112	NCGU AUGUUGGUUUCGUN	202	NACGAAACCAACU AUACGN	1140-1158
113	UCUUUUGU AUCCCAAGUAG	203	CUACUUUGGUAUCACAAAAGA	1225-1243
114	ACUUUUGU AUCCCAAGUAG	204	CUACUUUGGUAUCACAAAAGU	1225-1243
115	GCUUUUGU AUCCCAAGUAG	205	CUACUUUGGUAUCACAAAAGC	1225-1243

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 에서의 상응 하는 위치
116	NCUUUGUGAUCGCCAAGUAG	206	CUACUUGGGAUCCACAAGN	1225-1243
117	NCUUUGUGAUCGCCAAGUAG	207	NUACUUGGGAUCCACAAGN	1225-1243
118	UUUGCUUUUGAUCGCCAAG	208	CUUGGGAUCCACAAGCAAA	1228-1246
119	AUUGCUUUUGAUCGCCAAG	209	CUUGGGAUCCACAAGCAAU	1228-1246
120	NUUGCUUUUGAUCGCCAAG	210	CUUGGGAUCCACAAGCAAN	1228-1246
121	UUUGCUUUUGAUCGCCAAN	211	NUUGGGAUCCACAAGCAAN	1228-1246
122	UUAGGUUUUUUCUCCACA	212	UUGGAGAAAACAAACCUAA	1302-1320
123	AUAGGUUUUUUCUCCACA	213	UUGGAGAAAACAAACCUAAU	1302-1320
124	NUAGGUUUUUUCUCCACA	214	UUGGAGAAAACAAACCUAN	1302-1320
125	NUAGGUUUUUUCUCCACN	215	NGUGGAGAAAACAAACCUAN	1302-1320
126	AUUUAGGUUUUUUCUCCA	216	UGGAGAAAACAAACCUAAU	1304-1322
127	UUUUAGGUUUUUUCUCCA	217	UGGAGAAAACAAACCUAAAA	1304-1322
128	NUUUAGGUUUUUUCUCCA	218	UGGAGAAAACAAACCUAAAN	1304-1322
129	NUUUAGGUUUUUUCUCCN	219	NGGAGAAAACAAACCUAAAN	1304-1322

[0188]

[0189]  $(A^{2N})$  = 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드

[0190] 표 2의 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 변형 뉴클레오타이드 또는 비변형 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 2의 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 센스 및 안티센스 가닥 서열을 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제는 모두 또는 실질적으로 모두 변형 뉴클레오타이드이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형 핵염기 서열이 표 3에 제공된다. 특정 변형 ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형 핵염기 서열이 표 4에 제공된다. ANGPTL3 RNAi 작용제의 형성에서, 표 3 및 4, 뿐만 아니라 상기 표 2에 열거된 각각의 기저 염기 서열 내의 각각의 뉴클레오티드는 변형 뉴클레오티드일 수 있다.
- [0194] 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2 또는 표 3에 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, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0196] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 핵염기 서열을 갖는 듀플렉스를 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0197] 변형 뉴클레오티드를 함유하는 안티센스 가닥의 예가 표 3에 제공된다. 변형 뉴클레오티드를 함유하는 센스 가닥의 예가 표 4에 제공된다.
- [0198] 표 3 및 4에 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]	Tf = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
[0225]	Tfs = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
[0226]	Uf = 2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
[0227]	Ufs = 2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
[0228]	dN = 임의의 2'-데옥시리보뉴클레오타이드
[0229]	dA = 2'-데옥시아데노신-3'-포스페이트
[0230]	dAs = 2'-데옥시아데노신-3'-포스포로티오에이트
[0231]	dC = 2'-데옥시시티딘-3'-포스페이트
[0232]	dCs = 2'-데옥시시티딘-3'-포스포로티오에이트
[0233]	dG = 2'-데옥시구아노신-3'-포스페이트
[0234]	dGs = 2'-데옥시구아노신-3'-포스포로티오에이트
[0235]	dT = 2'-데옥시티미딘-3'-포스페이트
[0236]	dTs = 2'-데옥시티미딘-3'-포스포로티오에이트
[0237]	dU = 2'-데옥시우리딘-3'-포스페이트
[0238]	dUs = 2'-데옥시우리딘-3'-포스포로티오에이트
[0239]	N <sub>UNA</sub> = 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비잠금 핵염기 유사체)-3'-포스페이트
[0240]	N <sub>UNAS</sub> = 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비잠금 핵염기 유사체)-3'-포스포로티오에이트
[0241]	A <sub>UNA</sub> = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스페이트
[0242]	A <sub>UNAS</sub> = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스포로티오에이트
[0243]	C <sub>UNA</sub> = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스페이트
[0244]	C <sub>UNAS</sub> = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스포로티오에이트
[0245]	G <sub>UNA</sub> = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스페이트
[0246]	G <sub>UNAS</sub> = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스포로티오에이트
[0247]	U <sub>UNA</sub> = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스페이트
[0248]	U <sub>UNAS</sub> = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스포로티오에이트
[0249]	a <sub>2N</sub> = 표 6 참조
[0250]	a <sub>2Ns</sub> = 표 6 참조
[0251]	pu <sub>2N</sub> = 표 6 참조
[0252]	pu <sub>2Ns</sub> = 표 6 참조
[0253]	N <sub>LNA</sub> = 잠금 뉴클레오타이드
[0254]	Nf <sub>ANA</sub> = 2'-F-아라비노 뉴클레오타이드

- [0255] NM = 2'-O-메톡시에틸 뉴클레오티드
- [0256] AM = 2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스페이트
- [0257] AMs = 2'-O-메톡시에틸아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0258] GM = 2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스페이트
- [0259] GMs = 2'-O-메톡시에틸구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0260] TM = 2'-O-메톡시에틸티미딘-3'-포스페이트
- [0261] TMs = 2'-O-메톡시에틸티미딘-3'-포스포로티오에이트
- [0262] mCM = 표 6 참조
- [0263] mCMs = 표 6 참조
- [0264] R = 리비톨
- [0265] (invdN) = 임의의 역전 데옥시리보뉴클레오티드 (3'-3' 연결된 뉴클레오티드)
- [0266] (invAb) = 역전 (3'-3' 연결된) 무염기성 데옥시리보뉴클레오티드, 표 6 참조
- [0267] (invAb)s = 역전 (3'-3' 연결된) 무염기성 데옥시리보뉴클레오티드-5'-포스포로티오에이트, 표 6 참조
- [0268] (invn) = 임의의 역전 2'-OMe 뉴클레오티드 (3'-3' 연결된 뉴클레오티드)
- [0269] s = 포스포로티오에이트 연결
- [0270] sp = 표 6 참조
- [0271] D2u = 표 6 참조
- [0272] pD2u = 표 6 참조
- [0273] vpdN = 비닐 포스포네이트 데옥시리보뉴클레오티드
- [0274] (5Me-Nf) = 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오티드
- [0275] cPrp = 시클로프로필 포스포네이트, 표 6 참조
- [0276] epTcPr = 표 6 참조
- [0277] epTM = 표 6 참조
- [0278] 관련 분야의 통상의 기술자가 용이하게 이해할 바와 같이, 서열에 의해 (예컨대, 예를 들어, 포스포로티오에이트 연결 "s"에 의해) 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오티드 내에 존재할 때, 뉴클레오티드 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호 연결된다. 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 5a 내지 5k 참조). 추가로, 관련 분야의 통상의 기술자는 주어진 올리고뉴클레오티드 서열의 3' 단부의 말단 뉴클레오티드가 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 ANGPTL3 RNAi 작용제 및 ANGPTL3 RNAi 작용제의 조성물을 기재할 때 사용된다.
- [0279] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제와 함께 사용된 표적화 기 및 연결 기의 특정 예가 하기 표 6에 제공된다. 보다 구체적으로, 표적화 기 및 연결 기는 하기를 포함하며, 그의 화학 구조는 하기 표 6에 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. ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥 서열

안티 센스 가닥 ID:	변형 안티 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM0699-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	220	UUUGAUAUAUGUCCAUGGAC	363
AM07001-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfugsc	7	UUUGAUAUAUGUCCAUGGGC	8
AM07003-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfuUfcCfaUfuGfisa	13	UGUUGAUAUAUGUCCAUGGGA	12
AM07005-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfuUfcCfaUfuGfisc	221	UGUUGAUAUAUGUCCAUGGC	364
AM07007-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsu	222	UUAGGUUGUUUCUCCACACU	365
AM07009-AS	usUfsasGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfaCfsC	223	UUAGGUUGUUUCUCCACACC	366
AM07011-AS	usUfsusUfaGfgUfuGfuUfuUfcUfcCfaCfsC	224	UUUAGGUUGUUUCUCCACC	367
AM07061-AS	usGfsusAfgUfagucUfuGfgUfgCfuCfsu	225	UGGAGUAGUUCUUGGUGUCU	368
AM07062-AS	usGfsusAfgUfagucUfuGfgUfgCfuCfsC	226	UGGAGUAGUUCUUGGUGUCC	369
AM07063-AS	asGfsusGfaGfuagucUfuGfgUfgCfuCfufsc	227	AGGGAGUAGUUCUUGGUGUC	370
AM07148-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	228	UUUGAUAUAUGUCCAUGGAG	371
AM07149-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	229	UUUGAUAUAUGUCCAUGGAG	371
AM07155-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	230	UUUGAUAUAUGUCCAUGGCG	372
AM07157-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	231	UUUGAUAUAUGUCCAUGGCG	373
AM07159-AS	usUfsusGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfuAfsC	9	UUUGAUAUAUGUCCAUGGGU	10
AM07161-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfuUfcCfaUfuGfisu	232	UGUUGAUAUAUGUCCAUGGG	374
AM07163-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfuUfcCfaUfuGfisu	233	UGUUGAUAUAUGUCCAUGGU	375
AM07164-AS	usGfsusUfgAfaUfuAfaUfuUfcCfaUfuGfisu	234	UGUUGAUAUAUGUCCAUGGU	375
AM07233-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfuUfuGfuGfisc	5	UACUGAUAUAUAUGUUGAGU	6
AM07235-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfuUfuGfuGfisc	2	UACUGAUAUAUAUGUUGAGC	3
AM07237-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfuGfuCfuUfcUfgGfisu	235	AAUCUUGAUAUAUGGUCUGGA	376
AM07239-AS	asAfsusCfuUfgAfuUfuUfuGfuCfuUfcUfgGfisu	236	AAUCUUGAUAUAUGGUCUGGU	377

안티 셀스 가닥 ID:	변형 안티 셀스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07241-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcAisc	237	UCAACCAAAAUUCUCCAUCCAC	378
AM07243-AS	usCfsasAfcCfaAfaAfuUfcUfcCfaUfcGisc	238	UCAACCAAAAUUCUCCAUCCG	379
AM07245-AS	usCfscsAfaCfcAfaAfuUfcCfcAfcAfcA	239	UCCAACCAAAAUUCUCCAUCA	380
AM07347-AS	usGfsusUfgAfaaauaUfgUfcCfaUfgGfsa	240	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07348-AS	usGfsusugAfaaauaUfgUfcCfaUfgGfsa	241	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07349-AS	usGfsusUfgaauuaUfgUfcCfaUfgGfsa	242	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07350-AS	usGfsusugaaauaUfgUfcCfaUfgGfsa	11	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07351-AS	usGfsusugAfaauAfaUfgUfcCfauggsa	243	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07352-AS	usGfsusUfgAfaUfaUfgUfcCfauggsa	244	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07356-AS	usGfsusugAfauaauUfcCfauggsa	245	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGA	12
AM07357-AS	usGfsusugaaauaUfgUfcCfaUfgGfsu	246	UGUUGAAUUAUUGUCCAUUGG	12
AM07454-AS	asAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	247	AACUGAUCAAAUAUUGUUGAGC	382
AM07456-AS	D2usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	248	UACUGAUCAAAUAUUGUUGAGC	3
AM07457-AS	pD2usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	249	UACUGAUCAAAUAUUGUUGAGC	3
AM07458-AS	pmsAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	250	UACUGAUCAAAUAUUGUUGAGC	3
AM07461-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	251	UACUGAUCAAAUAUUGUUGAGG	385
AM07463-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	252	UACUGAUCAAAUAUUGUUGGCG	386
AM07465-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	253	UACUGAUCAAAUAUUGUUGCGC	387
AM07467-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	254	UACUGAUCAAAUAUUGUUGGGU	388
AM07469-AS	usAfsesUfgAfuCfaAfaUfaUfgUfuGfaGisc	255	UACUGAUCAAAUAUUGUUGCGU	389
AM07505-AS	usUfsTMsGfaAfuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	256	UUTGAUUAUUGUCCAUUGGU	390
AM07506-AS	usUfsusGfAMaHuUfaAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	257	UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU	10
AM07507-AS	usUfsusGfATMUAfuAfuGfuCfcAfuGfgGfsu	258	UUUGAAUUAUUGUCCAUUGGU	392





표 4. ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥 서열

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM06992-SS	(NAG37s(inv Ab)sagagcaccATGtfaacuucacac(inv Ab)	274	AGAGCACCAGAACUACUCCA	400
AM06994-SS	(NAG37s(inv Ab)sggagcaccATGtfaacuucacac(inv Ab)	275	GGAGCACCAGAACUACUCCA	401
AM06996-SS	(NAG37s(inv Ab)sggagcaccATGtfaacuucacac(inv Ab)	276	GAGCACCAGAACUACUCCU	402
AM06998-SS	(NAG37s(inv Ab)sguccaugATCtfaaauucaas(inv Ab)	277	GUCCAUGGACAUUAUUCAAA	403
AM07000-SS	(NAG37s(inv Ab)sgcccaugATCtfaaauucaas(inv Ab)	278	GCCCAUGGACAUUAUUCAAA	26
AM07002-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	279	UCCAUGGACAUUAUUCACAA	30
AM07004-SS	(NAG37s(inv Ab)sccauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	280	GCCAUUGGACAUUAUUCACAA	406
AM07006-SS	(NAG37s(inv Ab)saguugugATCtfaaauucaas(inv Ab)	281	AGUGUGGAGAAAACAACCUAA	407
AM07008-SS	(NAG37s(inv Ab)saguugugATCtfaaauucaas(inv Ab)	282	GGUGUGGAGAAAACAACCUAA	408
AM07010-SS	(NAG37s(inv Ab)saguugugATCtfaaauucaas(inv Ab)	283	GGUGGAGAAAACAACCUAAA	409
AM07147-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	284	CUCCAUGGACAUUAUUCAAA	410
AM07147-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	285	CUCCAUGGACAUUAUUCAAA	410
AM07150-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	286	CUCCAUGGACAUUAUUCAAA	410
AM07151-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauuca_2Nas(inv Ab)	287	CUCCAUGGACAUUAUUC(A <sup>2N</sup> )A	411
AM07152-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauuca_2Nas(inv Ab)	288	CUCCAUGGACAUUAUUC(A <sup>2N</sup> )AA	412
AM07153-SS	(NAG37s(inv Ab)succauggATCtfaaauuca_2Nauucaas(inv Ab)	289	CUCCAUGGACAUU(A <sup>2N</sup> )AUUCAAA	413
AM07154-SS	(NAG37s(inv Ab)sccauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	290	CGCCAUGGACAUUAUUCAAA	414
AM07156-SS	(NAG37s(inv Ab)sccauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	291	CCCAUGGACAUUAUUCAAA	415
AM07158-SS	(NAG37s(inv Ab)saccauggATCtfaaauucaas(inv Ab)	292	ACCCAUGGACAUUAUUCAAA	28

센스 가타 ID:	변형 센스 가타 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07160-SS	(NAG37)s(inv Ab)scccauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	293	CCCACUUGGACAUUAAUUCACAACA	417
AM07162-SS	(NAG37)s(inv Ab)saccauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	294	ACCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	418
AM07165-SS	(NAG37)s(inv Ab)saccauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	295	ACCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	418
AM07166-SS	(NAG37)s(inv Ab)saccauggaCfATUfuaa_2Nuucaacas(inv Ab)	296	ACCAUUGGACAUUA(A <sup>2N</sup> )UUCACAACA	419
AM07167-SS	(NAG37)s(inv Ab)sacca_2NtuggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	297	ACCA(A <sup>2N</sup> )UGGACAUUAAUUCACAACA	420
AM07168-SS	(NAG37)s(inv Ab)sa_2NccauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	298	(A <sup>2N</sup> )CCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	421
AM07232-SS	(NAG37)s(inv Ab)sacucaacaUfATUfuuugaucaguas(inv Ab)	299	ACUCAACAUUAAUUGAUUCAGUA	24
AM07234-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcucaacaUfATUfuuugaucaguas(inv Ab)	300	GCUCAACAUUAAUUGAUUCAGUA	17
AM07236-SS	(NAG37)s(inv Ab)succauggaCfATfauucaagauus(inv Ab)	301	UCCAGAGGCCAAAAUCCAAGAUU	424
AM07238-SS	(NAG37)s(inv Ab)saccaggaCfATfauucaagauus(inv Ab)	302	ACCAAGAGCCAAAAUCCAAGAUU	425
AM07240-SS	(NAG37)s(inv Ab)sugauggaCfATfuuuuguguas(inv Ab)	303	GUCAUUGGAGAAUUVUUGGUUGA	426
AM07242-SS	(NAG37)s(inv Ab)sugauggaCfATfuuuuguguas(inv Ab)	304	GC GAUUGGAGAAUUVUUGGUUGA	427
AM07244-SS	(NAG37)s(inv Ab)sugauggaCfATUfuuuuguguas(inv Ab)	305	UGAUUGGAGAAUUVUUGGUUGGA	428
AM07246-SS	(NAG37)succauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	306	UCCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	30
AM07247-SS	(NAG37)succauggaCfATUfuaauucaacas(inv Ab)	307	ACCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	418
AM07345-SS	(NAG37)s(inv Ab)succauggaCfATUfuaauuca_2Ncas(inv Ab)	308	UCCAUUGGACAUUAAUUC(A <sup>2N</sup> )CA	429
AM07346-SS	(NAG37)s(inv Ab)succauggaCfATUfuaauuca_2Ncas(inv Ab)	309	UCCAUUGGACAUUAAUUC(A <sup>2N</sup> )ACA	430
AM07353-SS	(NAG37)s(inv Ab)succauggaCfAUfuaauucaacas(inv Ab)	310	UCCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	30
AM07354-SS	(NAG37)s(inv Ab)succauggaCfAUfuaauucaacas(inv Ab)	311	UCCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	30
AM07355-SS	(NAG37)s(inv Ab)succaugGfACfAUfuaauucaacas(inv Ab)	312	UCCAUUGGACAUUAAUUCACAACA	30
AM07358-SS	(NAG37)s(inv Ab)scccauggaCfAUfuaauucaacas(inv Ab)	313	CCCACUUGGACAUUAAUUCACAACA	417

센스 가타 ID:	변형 센스 가타 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07359-SS	(NAG37)saccacgATCFAfuuaaucaas(inv/Ab)	314	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07453-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	315	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUU	431
AM07455-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	316	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	432
AM07459-SS	(NAG37)gscucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	317	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07460-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	318	CCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	433
AM07462-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	319	GCCCAACAUUUUUUGAUCAGUA	434
AM07464-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	320	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	435
AM07466-SS	(NAG37)s(inv/Ab)saaccacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	321	ACCCCAACAUUUUUUGAUCAGUA	436
AM07468-SS	(NAG37)s(inv/Ab)saaccacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	322	ACCCCAACAUUUUUUGAUCAGUA	437
AM07502-SS	(NAG37)s(inv/Ab)saCfCfAfGfGfATCFAfuuaaucaas(inv/Ab)	323	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07503-SS	(NAG37)s(inv/Ab)saaccacgATCFAfuuaaucaAMas(inv/Ab)	324	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07504-SS	(NAG37)s(inv/Ab)saaccacgATCFAfuuaaT MlumC MaAMas(inv/Ab)	325	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	438
AM07579-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcUfCfAfCfAfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	326	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07580-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcUfCfAfCfAfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	327	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07582-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	328	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07584-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	329	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07585-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfauuuugaucaguu(inv/Ab)	330	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07586-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfugaucaguu(inv/Ab)	331	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07587-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcUfCfAfCfAfAFUfugaucaguu(inv/Ab)	332	GCUCAACAUUUUUUGAUCAGUA	17
AM07607-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfAFUfuga_2Nucaguu(inv/Ab)	333	GCUCAACAUUUUUUG(A <sup>2N</sup> )UCAGUA	439
AM07608-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcucacacaUfa_2NUfugaucaguu(inv/Ab)	334	GCUCAACAU(A <sup>2N</sup> )UUUUUGAUCAGUA	19

센스 가타 ID:	변형 센스 가타 ( $5' \rightarrow 3'$ )	SEQ ID NO.	기저 열기 서열 ( $5' \rightarrow 3'$ ) (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07609-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaca_2NUfATUfuuugaucaguas(invAb)	335	GCUCAAC(A <sup>2N</sup> )UAAUUUGAUCAGUA	441
AM07610-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucaca_2NUfA_2NUfuuugaucaguas(invAb)	336	GCUCAAC(A <sup>2N</sup> )U(A <sup>2N</sup> )UUUUUGAUCAGUA	21
AM07625-SS	(NAG25)s(invAb)sgcucacaUfATUfuuugaucaguas(invAb)	337	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07626-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucacaUfATUfuuUfgaucaguas(invAb)	338	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07627-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucacaUfATUfuuUfgaucaguas(invAb)	339	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07628-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucacAUfATUfuuugaucaguas(invAb)	340	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07629-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfACfAUfATUfuuUfgaucaguas(invAb)	341	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07630-SS	(NAG37)s(invAb)sgcUfcAfACfAUfATUfuuUfgaucaguas(invAb)	342	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07631-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucacAMUfATUfuuugaucaguas(invAb)	343	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07632-SS	(NAG37)s(invAb)sgcucacaUfATUfuuugaucAGMuas(invAb)	344	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07633-SS	(NAG37)s(invAb)sgmCMumCMaAMealUfATUfuuugaucaguas(invAb)	345	GCUCAACAAUAAUUUGAUCAGUA	17
AM07635-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfaAfuucaas(invAb)	346	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07636-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfAFAfuucaas(invAb)	347	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07637-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfaAfUfcaas(invAb)	348	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07638-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfaAmauacaas(invAb)	349	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07639-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfaMaTfuucaas(invAb)	350	ACCCAUUGGACAUUAATUCAA	438
AM07640-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfAMAfuucaas(invAb)	351	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07641-SS	(NAG37)s(invAb)saccceaugAICfATUfUfaMaTfuucaMas(invAb)	352	ACCCAUUGGACAUUAATUCAA	438
AM07642-SS	(NAG25)s(invAb)saccceaugAICfATUfuaaucaas(invAb)	353	ACCCAUUGGACAUUAAUUCAAA	28
AM07659-SS	(NAG37)s(invAb)sggugacaugGUfCfuuagaacuas(invAb)	354	GGGACAUUGGUUUUAAAGACUU	443
AM07661-SS	(NAG37)s(invAb)scuacuccUfAFGfugaagaacaas(invAb)	355	CUACUCCAUAGUGAAGCAAU	444

센스 가닥 ID:	변형 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 열기 서열 (5' → 3') (비변형 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM07663-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcuuuggg ATUfCfacaagcaas(inv/Ab)	356	GACUUGGGGACACAAAGCAAA	445
AM07680-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguugcuaUfGfUfuagacgaugus(inv/Ab)	357	GGUUGCUAUUGUAGACGAUGU	32
AM07682-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggaagauaUfAfcfuccaauugus(inv/Ab)	358	GGAAGAU/AU/ACUCCAU/AGUGA	447
AM07684-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgucacgaaATCfCfcauauacgas(inv/Ab)	359	GUCAACGAAACCAACU/AU/ACGA	448
AM07686-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgucacuGfGfGfaucaacaagas(inv/Ab)	360	GUUCUACUUGGGAU/CACAAAGA	449
AM07910-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggaagauaUfAfcfucCUnaaugugus(inv/Ab)	361	GGAAGAU/AU/ACUCCAU/AGUGA	447
AM07912-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sggaagauaUfAfcfuccaauugus(inv/Ab)	362	GGAAGAU/AU/ACUCCAU/AUGA	450

(A<sup>2N</sup>) = 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드

본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥이 표 2 또는 표 3에 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, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.

일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 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 2-24의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티



센스 가닥은 표 3의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.

- [0294] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (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, 또는 4-24의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 4의 변형 서열 중 어느 하나의 변형 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0295] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 경우, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 ANGPTL3 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 ANGPTL3 유전자에 비-상보적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 U, A, 또는 dT (또는 그의 변형 버전)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 센스 가닥과 A:U 또는 U:A 염기 쌍을 형성한다.
- [0296] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함한다.
- [0297] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 (i) 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 (ii) 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17 또는 1-18의 서열을 포함하는 센스 가닥을 포함한다.
- [0298] 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2 또는 표 3에 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. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 4의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 센스 가닥, 및 표 3의 변형 서열 중 임의의 것의 변형 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는다. 특정의 대표적인 서열 쌍이 표 5에 제시된 듀플렉스 식별 번호(Duplex ID No.)에 의해 예시된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 듀플렉스를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 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, ANGPTL3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형 뉴클레오티드 서열 및 표적화 기 및/또는 연결 기를 포함하며, 여기서 표적화 기 및/또는 연결 기는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 공유 연결된다.
- [0300] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 표적화 기를 추가로 포함한다.
- [0301] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 아시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 추가로 포함한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 각각 표 6에 정의된 바와 같은 (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)s로 이루어진 군으로부터 선택된 표적화 기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 표 6

에 정의된 바와 같은 (NAG25) 또는 (NAG25)s이다. 다른 실시양태에서, 표적화 기는 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG37) 또는 (NAG37)s이다.

[0303] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 3 또는 표 4의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것의 변형 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다.

[0304] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 5의 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, 아 시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 추가로 포함한다.

[0305] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 5의 듀플렉스 중 임의의 것을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다.

[0306] 표 5. 상응하는 센스 및 안티센스 가닥 식별 번호를 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID	듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD05306	AM06999-AS	AM06998-SS	AD05574	AM07347-AS	AM07002-SS
AD05307	AM07001-AS	AM07000-SS	AD05575	AM07348-AS	AM07002-SS
AD05308	AM07003-AS	AM07002-SS	AD05576	AM07349-AS	AM07002-SS
AD05309	AM07005-AS	AM07004-SS	AD05577	AM07350-AS	AM07002-SS
AD05310	AM07007-AS	AM07006-SS	AD05578	AM07351-AS	AM07002-SS
AD05311	AM07009-AS	AM07008-SS	AD05579	AM07352-AS	AM07002-SS
AD05312	AM07011-AS	AM07010-SS	AD05580	AM07347-AS	AM07353-SS
AD05342	AM07061-AS	AM06992-SS	AD05581	AM07348-AS	AM07353-SS
AD05343	AM07062-AS	AM06994-SS	AD05582	AM07350-AS	AM07353-SS
AD05344	AM07063-AS	AM06996-SS	AD05583	AM07351-AS	AM07353-SS
AD05410	AM07148-AS	AM07147-SS	AD05584	AM07347-AS	AM07354-SS
AD05411	AM07149-AS	AM07147-SS	AD05585	AM07356-AS	AM07355-SS
AD05412	AM07148-AS	AM07150-SS	AD05586	AM07357-AS	AM07160-SS
AD05413	AM07148-AS	AM07151-SS	AD05587	AM07357-AS	AM07358-SS
AD05414	AM07148-AS	AM07152-SS	AD05588	AM07159-AS	AM07359-SS
AD05415	AM07148-AS	AM07153-SS	AD05652	AM07454-AS	AM07453-SS
AD05416	AM07155-AS	AM07154-SS	AD05653	AM07235-AS	AM07455-SS
AD05417	AM07157-AS	AM07156-SS	AD05654	AM07456-AS	AM07234-SS
AD05418	AM07159-AS	AM07158-SS	AD05655	AM07457-AS	AM07234-SS
AD05419	AM07161-AS	AM07160-SS	AD05656	AM07458-AS	AM07234-SS
AD05420	AM07163-AS	AM07162-SS	AD05657	AM07235-AS	AM07459-SS
AD05421	AM07164-AS	AM07162-SS	AD05658	AM07461-AS	AM07460-SS
AD05422	AM07163-AS	AM07165-SS	AD05659	AM07463-AS	AM07462-SS
AD05423	AM07163-AS	AM07166-SS	AD05660	AM07465-AS	AM07464-SS
AD05424	AM07163-AS	AM07167-SS	AD05661	AM07467-AS	AM07466-SS
AD05425	AM07163-AS	AM07168-SS	AD05662	AM07469-AS	AM07468-SS
AD05487	AM07233-AS	AM07232-SS	AD05693	AM07159-AS	AM07502-SS
AD05488	AM07235-AS	AM07234-SS	AD05694	AM07159-AS	AM07503-SS
AD05489	AM07237-AS	AM07236-SS	AD05695	AM07159-AS	AM07504-SS
AD05490	AM07239-AS	AM07238-SS	AD05696	AM07505-AS	AM07158-SS
AD05491	AM07241-AS	AM07240-SS	AD05697	AM07506-AS	AM07158-SS
AD05492	AM07243-AS	AM07242-SS	AD05698	AM07507-AS	AM07158-SS
AD05493	AM07245-AS	AM07244-SS	AD05699	AM07508-AS	AM07158-SS
AD05494	AM07003-AS	AM07246-SS	AD05743	AM07235-AS	AM07579-SS
AD05495	AM07163-AS	AM07247-SS	AD05744	AM07235-AS	AM07580-SS
AD05572	AM07003-AS	AM07345-SS	AD05745	AM07581-AS	AM07234-SS
AD05573	AM07003-AS	AM07346-SS	AD05746	AM07581-AS	AM07582-SS

[0307]

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID	듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD05747	AM07583-AS	AM07582-SS	AD05799	AM07235-AS	AM07632-SS
AD05748	AM07581-AS	AM07584-SS	AD05800	AM07235-AS	AM07633-SS
AD05749	AM07581-AS	AM07585-SS	AD05801	AM07634-AS	AM07158-SS
AD05750	AM07581-AS	AM07586-SS	AD05802	AM07634-AS	AM07635-SS
AD05751	AM07581-AS	AM07580-SS	AD05803	AM07634-AS	AM07636-SS
AD05752	AM07588-AS	AM07587-SS	AD05804	AM07634-AS	AM07637-SS
AD05753	AM07589-AS	AM07234-SS	AD05805	AM07634-AS	AM07638-SS
AD05756	AM07593-AS	AM07234-SS	AD05806	AM07634-AS	AM07639-SS
AD05774	AM07235-AS	AM07607-SS	AD05807	AM07634-AS	AM07640-SS
AD05775	AM07235-AS	AM07608-SS	AD05808	AM07634-AS	AM07641-SS
AD05776	AM07235-AS	AM07609-SS	AD05809	AM07159-AS	AM07642-SS
AD05777	AM07235-AS	AM07610-SS	AD05826	AM07660-AS	AM07659-SS
AD05790	AM07623-AS	AM07234-SS	AD05827	AM07662-AS	AM07661-SS
AD05791	AM07624-AS	AM07234-SS	AD05828	AM07664-AS	AM07663-SS
AD05792	AM07235-AS	AM07625-SS	AD05840	AM07681-AS	AM07680-SS
AD05793	AM07235-AS	AM07626-SS	AD05841	AM07683-AS	AM07682-SS
AD05794	AM07235-AS	AM07627-SS	AD05842	AM07685-AS	AM07684-SS
AD05795	AM07235-AS	AM07628-SS	AD05843	AM07687-AS	AM07686-SS
AD05796	AM07235-AS	AM07629-SS	AD05991	AM07683-AS	AM07910-SS
AD05797	AM07235-AS	AM07630-SS	AD05992	AM07911-AS	AM07682-SS
AD05798	AM07235-AS	AM07631-SS	AD05993	AM07683-AS	AM07912-SS

[0308]

[0309]

일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 본원에 기재된 RNAi 작용제는, ANGPTL3 유전자를 발현하는 세포로 전달되면, 생체내 및/또는 시험관내에서 1종 이상의 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하거나 또는 녹다운시킨다.

[0310]

표적화 기, 연결 기, 및 전달 비히클

[0311]

일부 실시양태에서, ANGPTL3 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 6에 제공된다. 비-뉴클레오티드 기는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 공유 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 연결된 비-뉴클레오티드 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 ANGPTL3 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.

[0312]

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.

[0313]

표적화 기 또는 표적화 모이어티는 그것이 부착된 접합체 또는 RNAi 작용제의 약동학 또는 생체분포 특성을 증진시켜 접합체 또는 RNAi 작용제의 세포-특이적 (일부 경우에, 기관 특이적 포함) 분포 및 세포-특이적 (또는 기관 특이적) 흡수를 개선시킨다. 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, 예컨대 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.

[0314]

5'-말단 및/또는 3'-말단에 반응성 기, 예컨대 아미노 기 (또한 본원에서 아민으로도 지칭됨)를 갖는 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제가 합성될 수 있다. 반응성 기는 후속해서 관련 기술분야에 전형적인 방법을 사용하여 표적화 모이어티를 부착시키는데 사용될 수 있다.

[0315]

일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드를 포함한다. 본원에 사용된 아시알로당단백질 수용체 리간드는 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 함유하는 리간드이다. 본원에 기술된 바와 같이, 아시알로당단백질 수용체는 간세포 상에서 고도로 발현된다. 일부 실시양태에서, 아시알로당

단백질 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).

[0316] 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 (애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드(Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.)), 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/156012 (애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드)에 기재되어 있고, 둘 다의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0317] 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.

[0318] 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 PEG<sub>3</sub> 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.

[0319] 본 개시내용의 실시양태는 ANGPTL3 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 제약 조성물을 포함한다. 이러한 제약 조성물은, 예를 들어, 갈락토스 유도체 클러스터에 접합된 ANGPTL3 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.

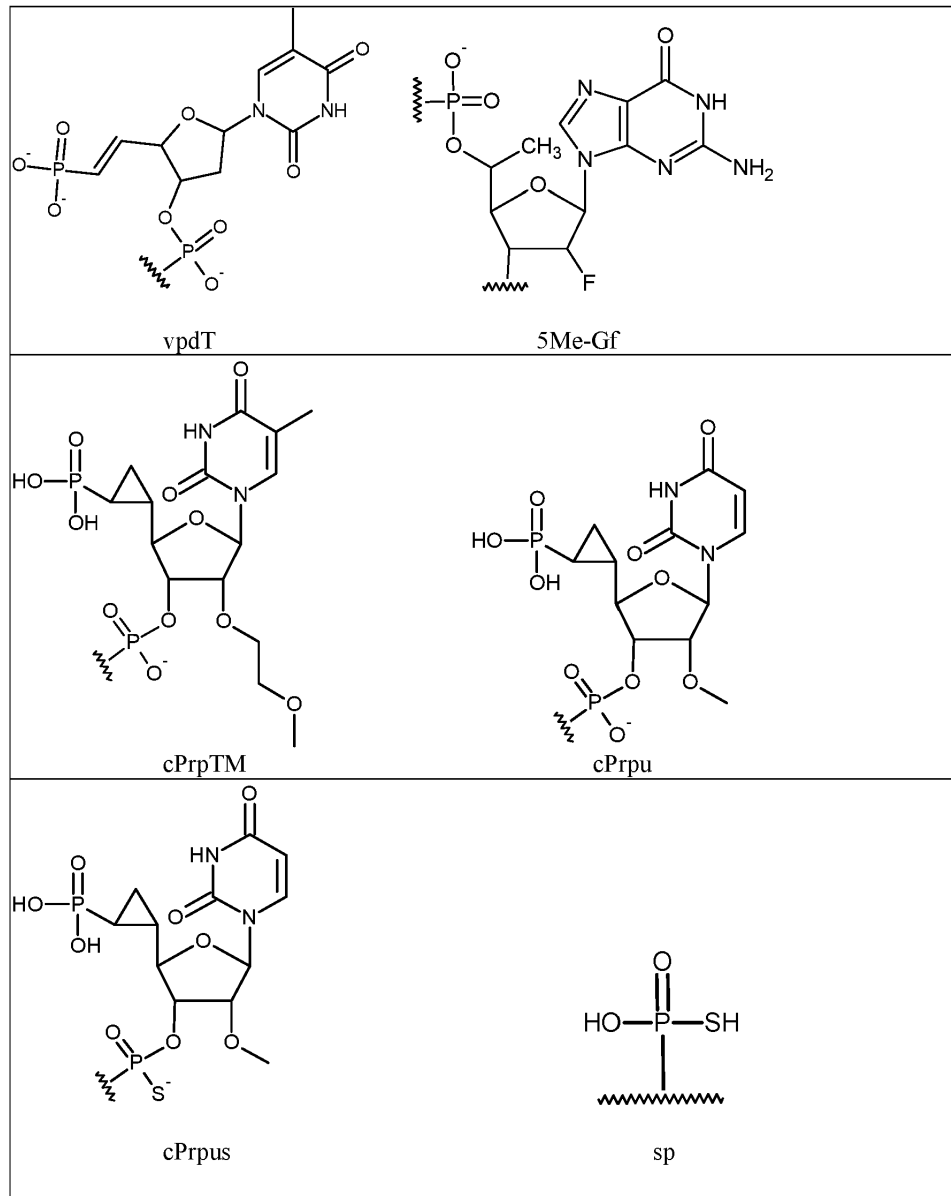
[0320] 표적화 기는 표 6에 정의된 바와 같은 (PAZ), (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (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.



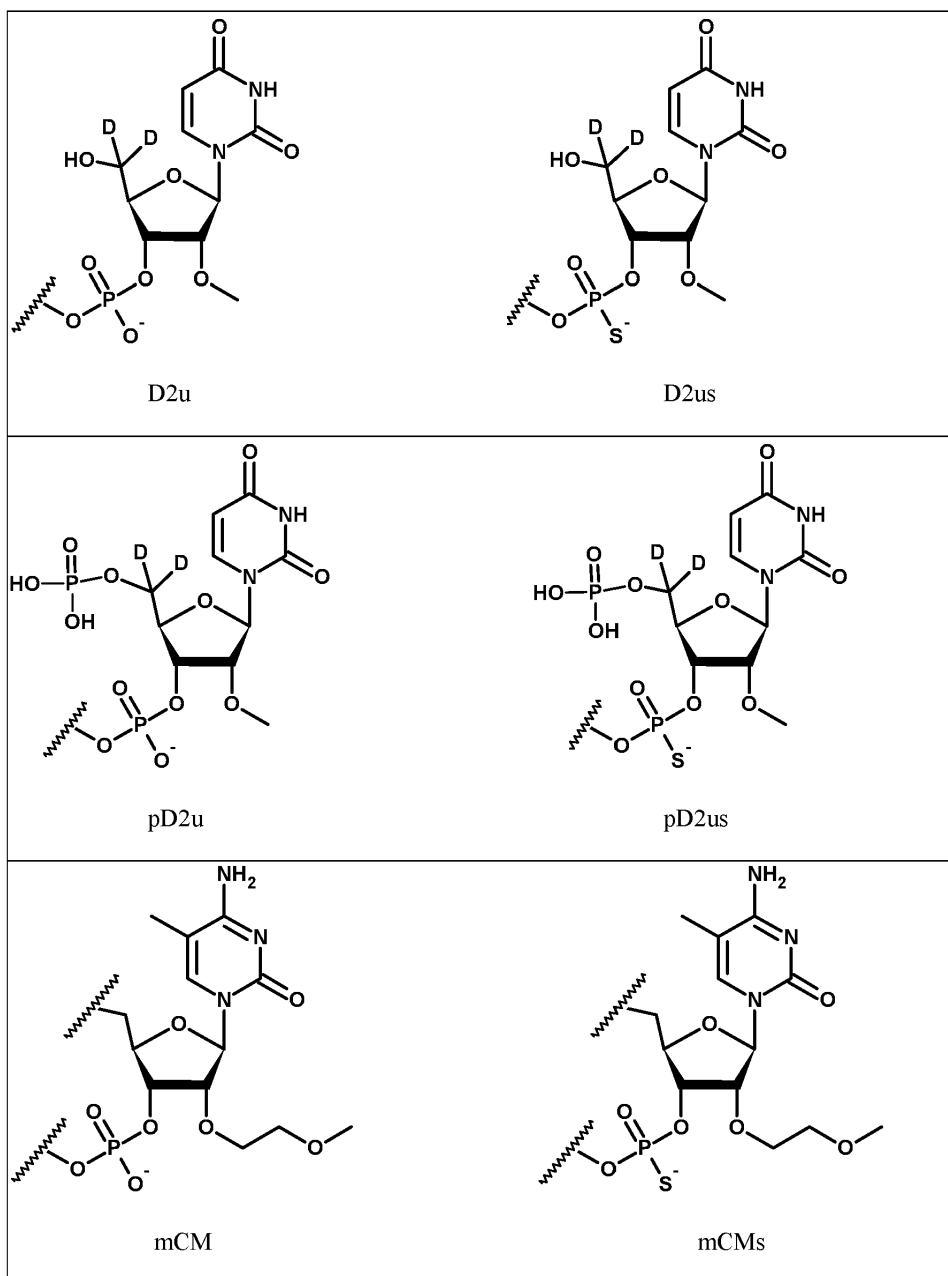
- [0321] 일부 실시양태에서, 연결 기가 RNAi 작용제에 접합된다. 연결 기는 작용제가 표적화 기, 전달 중합체, 또는 전달 비히클에 공유 연결되는 것을 용이하게 한다. 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥에 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 또는 3' 단부에 접합된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 단부에 접합된다. 연결 기의 예는 반응성 기 예컨대 1급 아민 및 알킨, 알킬 기, 무염기성 뉴클레오티드, 리비톨 (무염기성 리보스), 및/또는 PEG 기를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0322] 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 포함하나 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.
- [0323] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 RNAi 작용제가 단일 조성물에 포함되는 경우에, 각각의 RNAi 작용제는 동일한 표적화 기 또는 2개의 상이한 표적화 기 (즉, 상이한 화학 구조를 갖는 표적화 기)에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 추가의 링커를 사용하지 않고 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기 그 자체가 링커 또는 다른 부위를 갖도록 설계되어 접합이 용이하게 존재하게 한다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제가 단일 조성물에 포함되는 경우에, 각각의 RNAi 작용제는 동일한 링커 또는 상이한 링커 (즉, 상이한 화학 구조를 갖는 링커)를 사용할 수 있다.
- [0324] 표 2, 3, 또는 4에 열거된 ANGPTL3 RNAi 작용제 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 3' 및/또는 5' 표적화 기(들) 또는 연결 기(들)를 함유할 수 있다. 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하는, 표 3 또는 4에 열거되거나 본원의 다른 곳에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 서열 중 임의의 것은 대안적으로 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하지 않을 수 있거나, 또는 표 6에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상이한 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유할 수 있다. 표 5에 열거된 ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 표 6에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적화 기 또는 연결 기를 추가로 포함할 수 있고, 표적화 기 또는 연결 기는 ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다.
- [0325] 표적화 기 및 연결 기의 예가 표 6에 제공된다. 표 4는 5' 또는 3' 단부에 연결된 표적화 기 또는 연결 기를 갖는 ANGPTL3 RNAi 작용제 센스 가닥의 여러 실시양태를 제공한다.



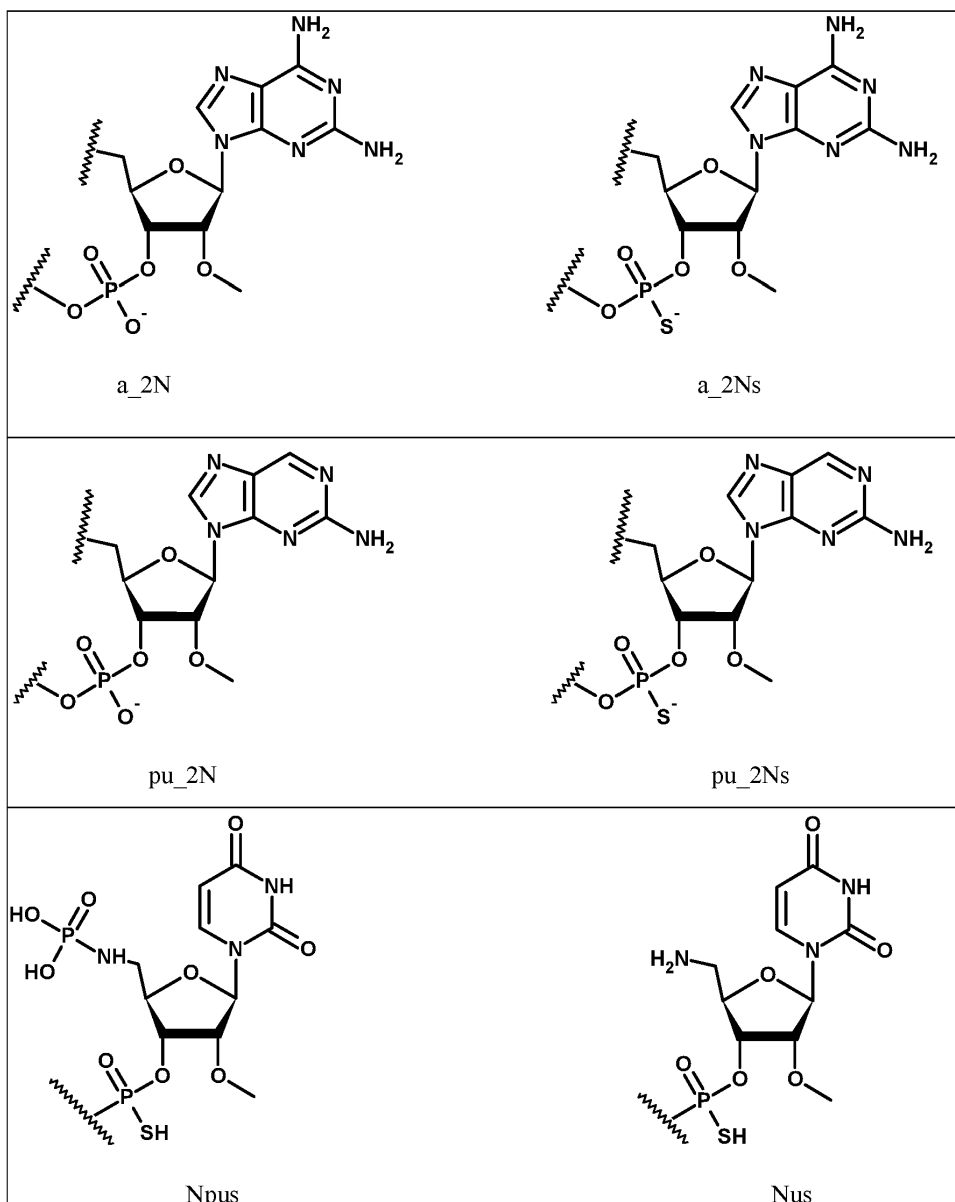
[0326] 표 6. 다양한 변형 뉴클레오타이드, 표적화 기, 및 연결 기를 나타내는 구조



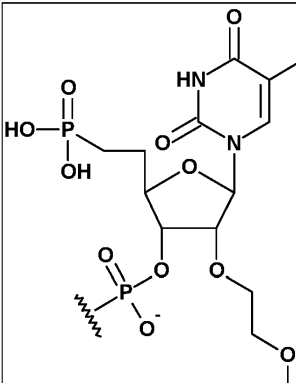
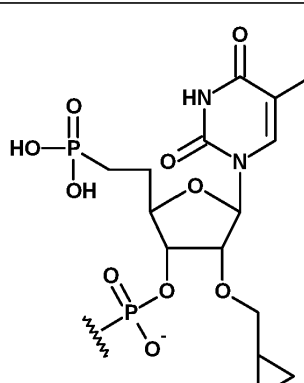
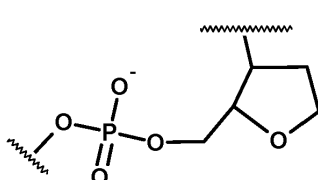
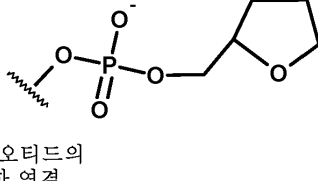
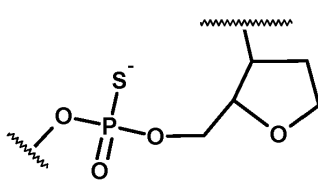
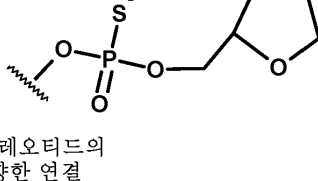
[0327]



[0328]



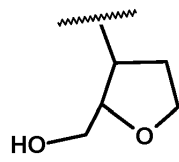
[0329]

 <p>epTM</p>	 <p>epTcPr</p>
<p>올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:</p> <div><div><p>올리고뉴클레오타이드의 5' 단부를 향한 연결</p></div><div><p>올리고뉴클레오타이드의 3' 단부를 향한 연결</p></div><p>(invAb)</p></div>	
<p>올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:</p> <div><div><p>올리고뉴클레오타이드의 5' 단부를 향한 연결</p></div><div><p>올리고뉴클레오타이드의 3' 단부를 향한 연결</p></div><p>(invAb)s</p></div>	

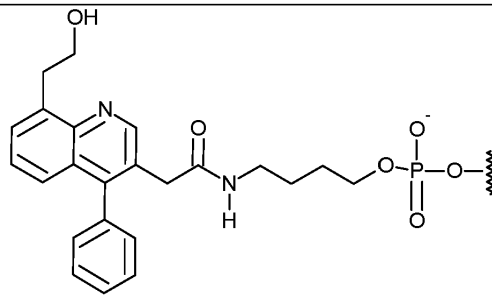
[0330]

올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 단부에 위치하는 경우:

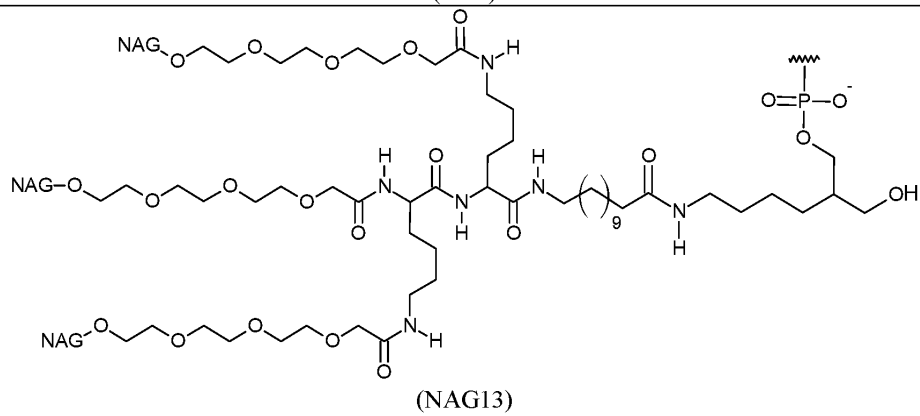
올리고뉴클레오타이드의  
5' 단부를 향한 연결



(invAb)



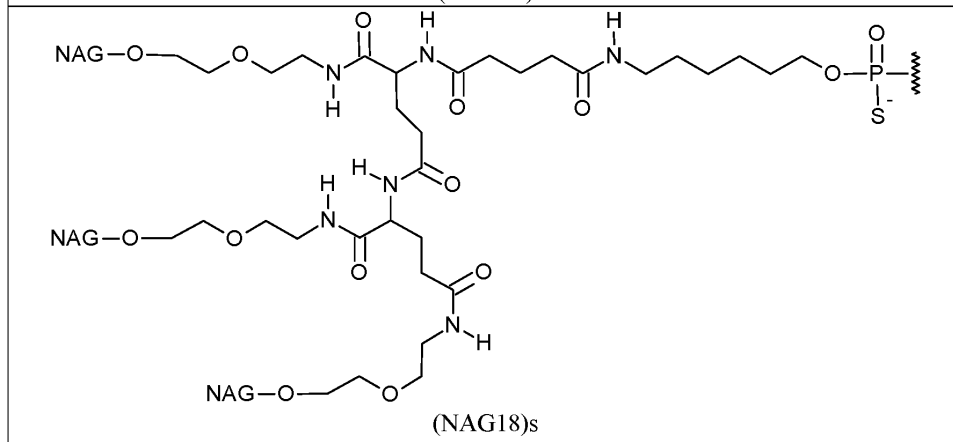
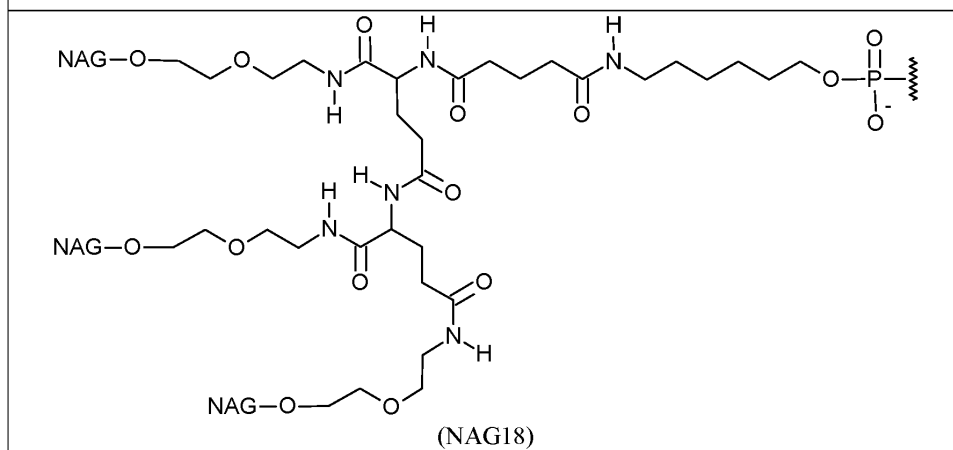
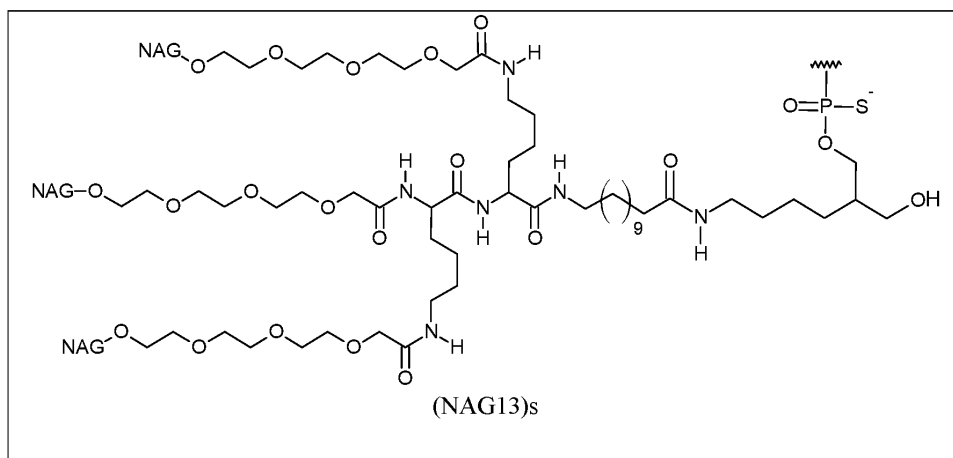
(PAZ)



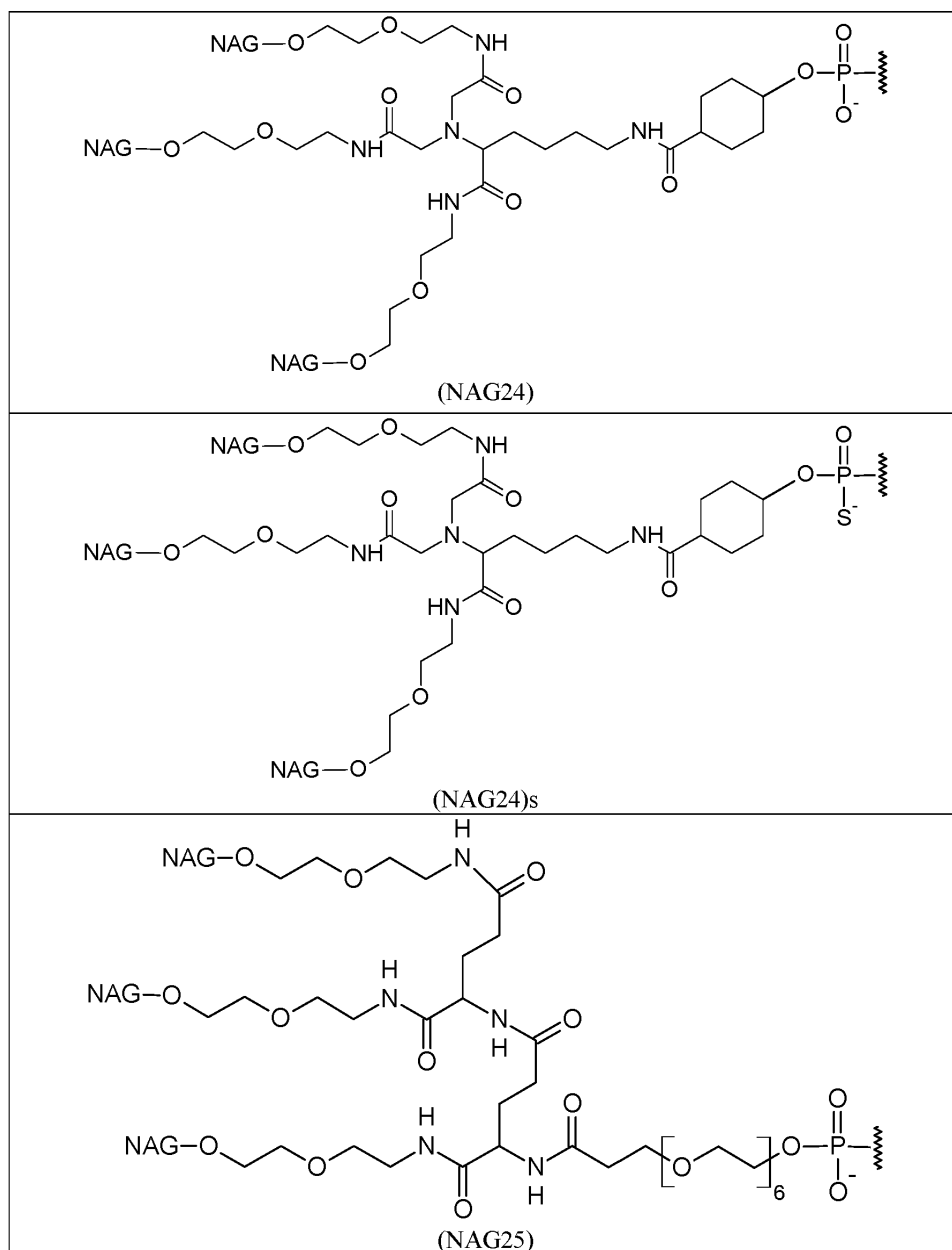
(NAG13)

[0331]

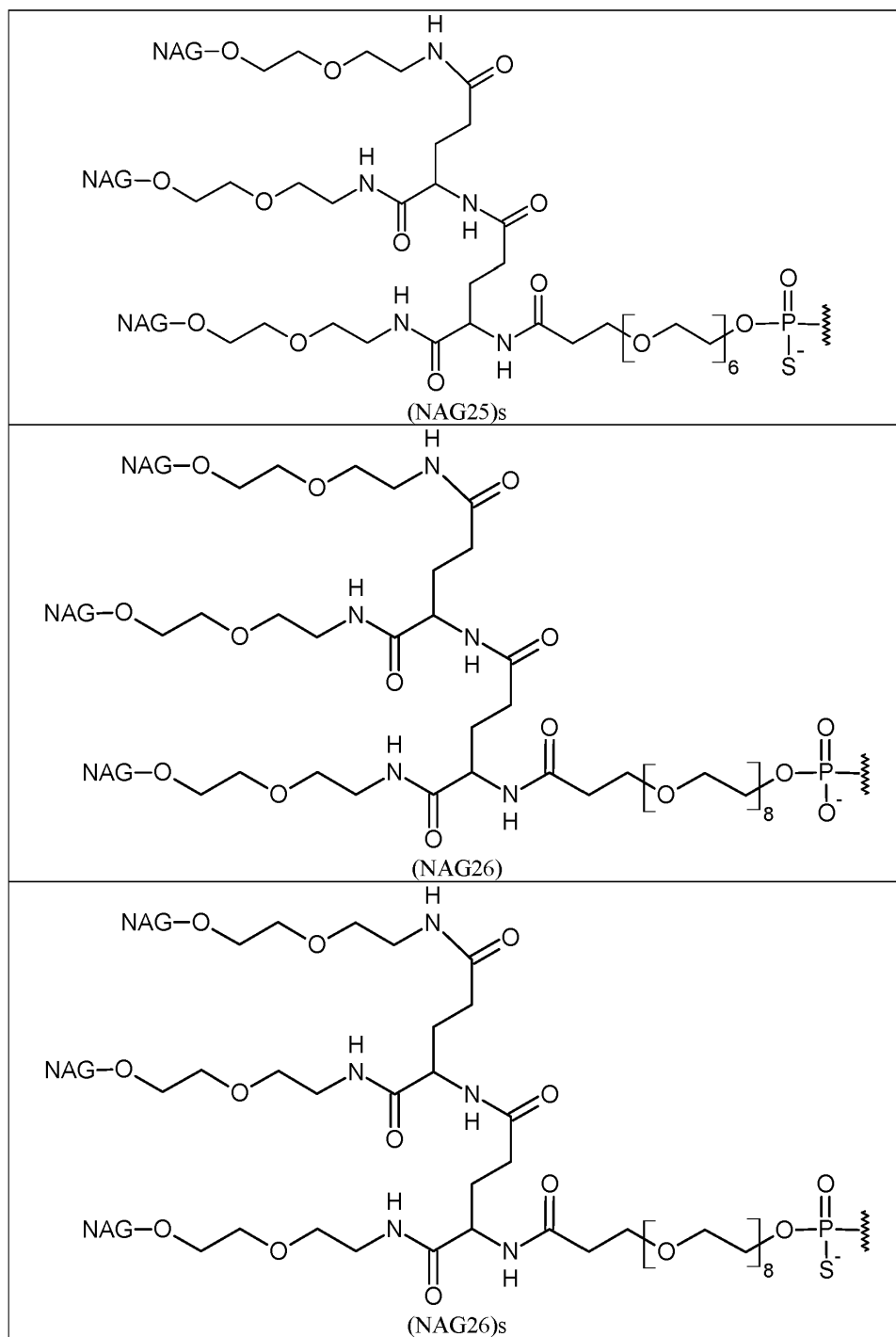




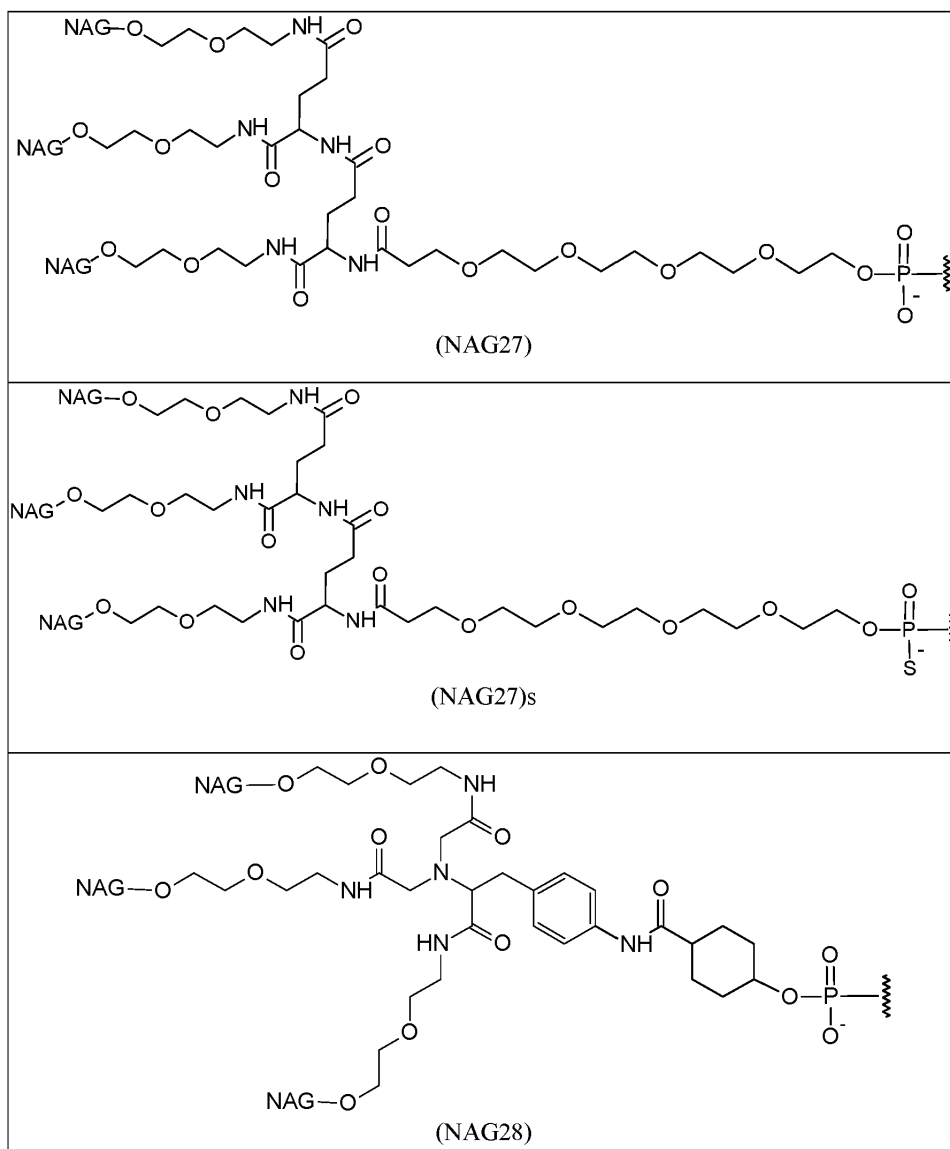
[0332]



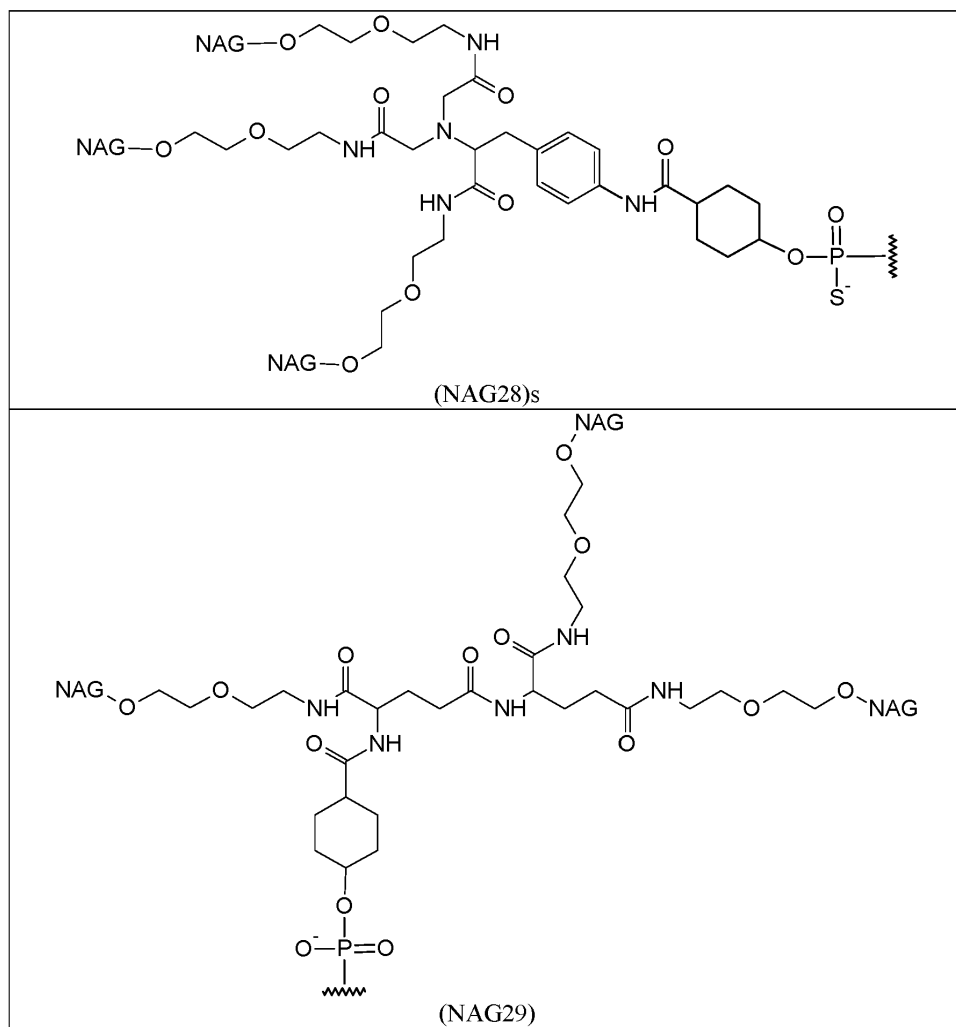
[0333]



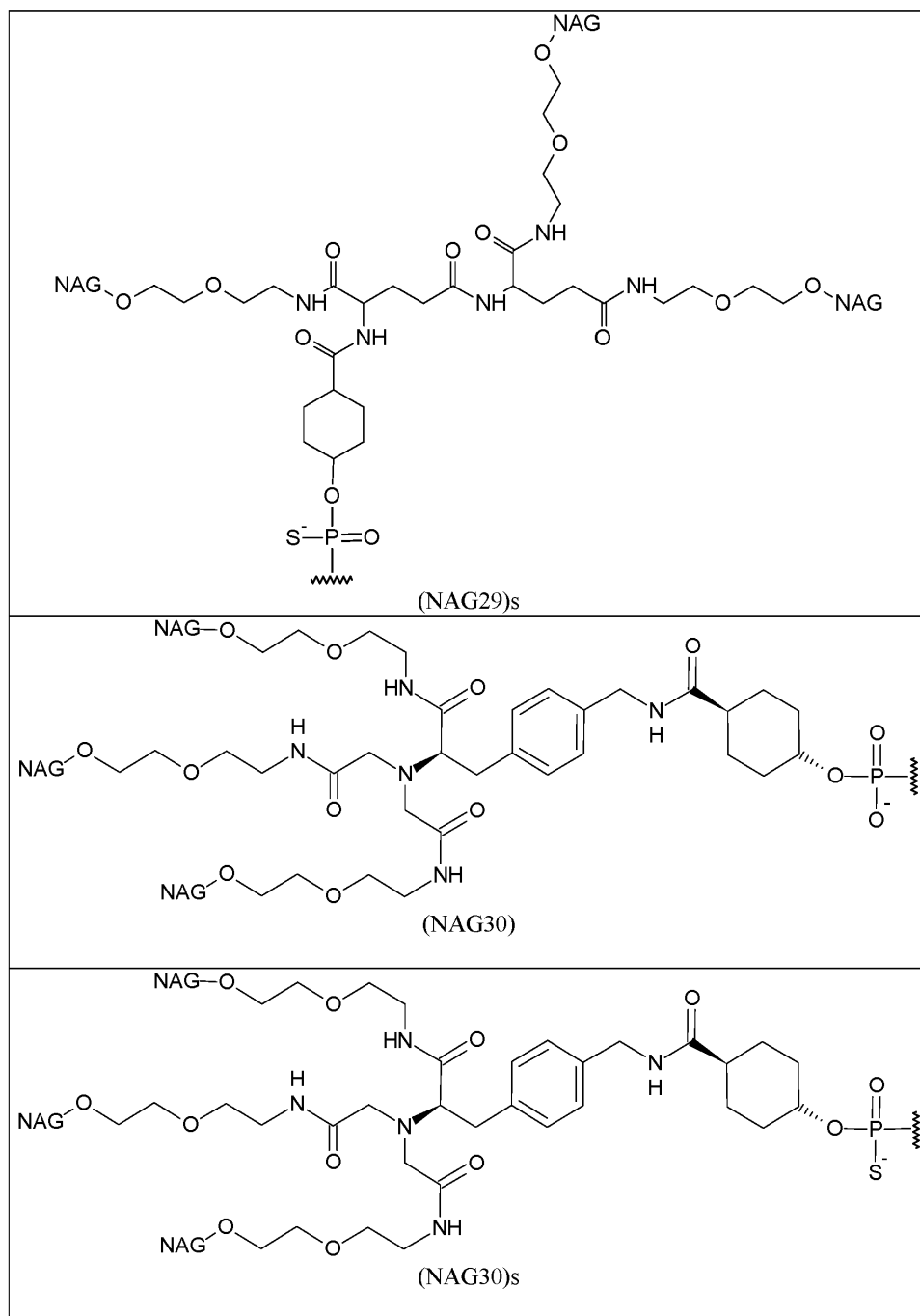
[0334]



[0335]

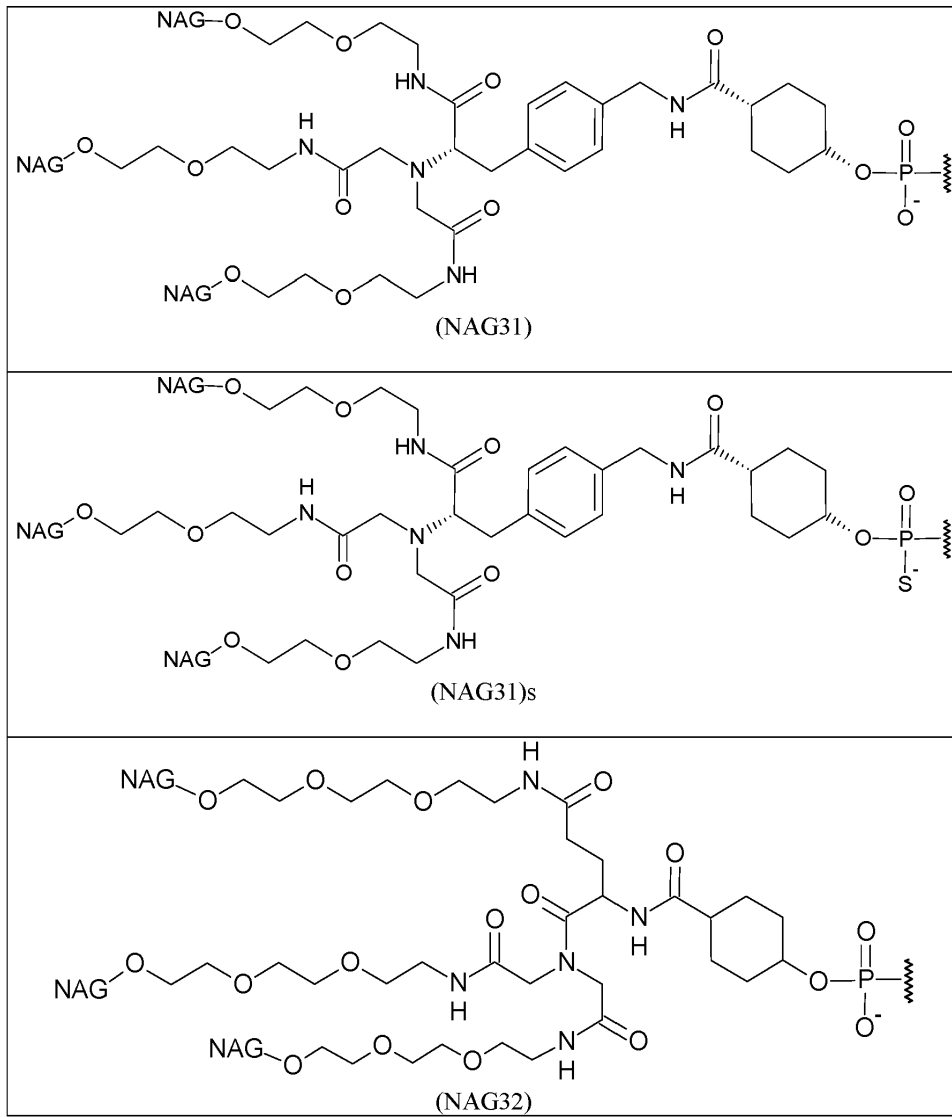


[0336]

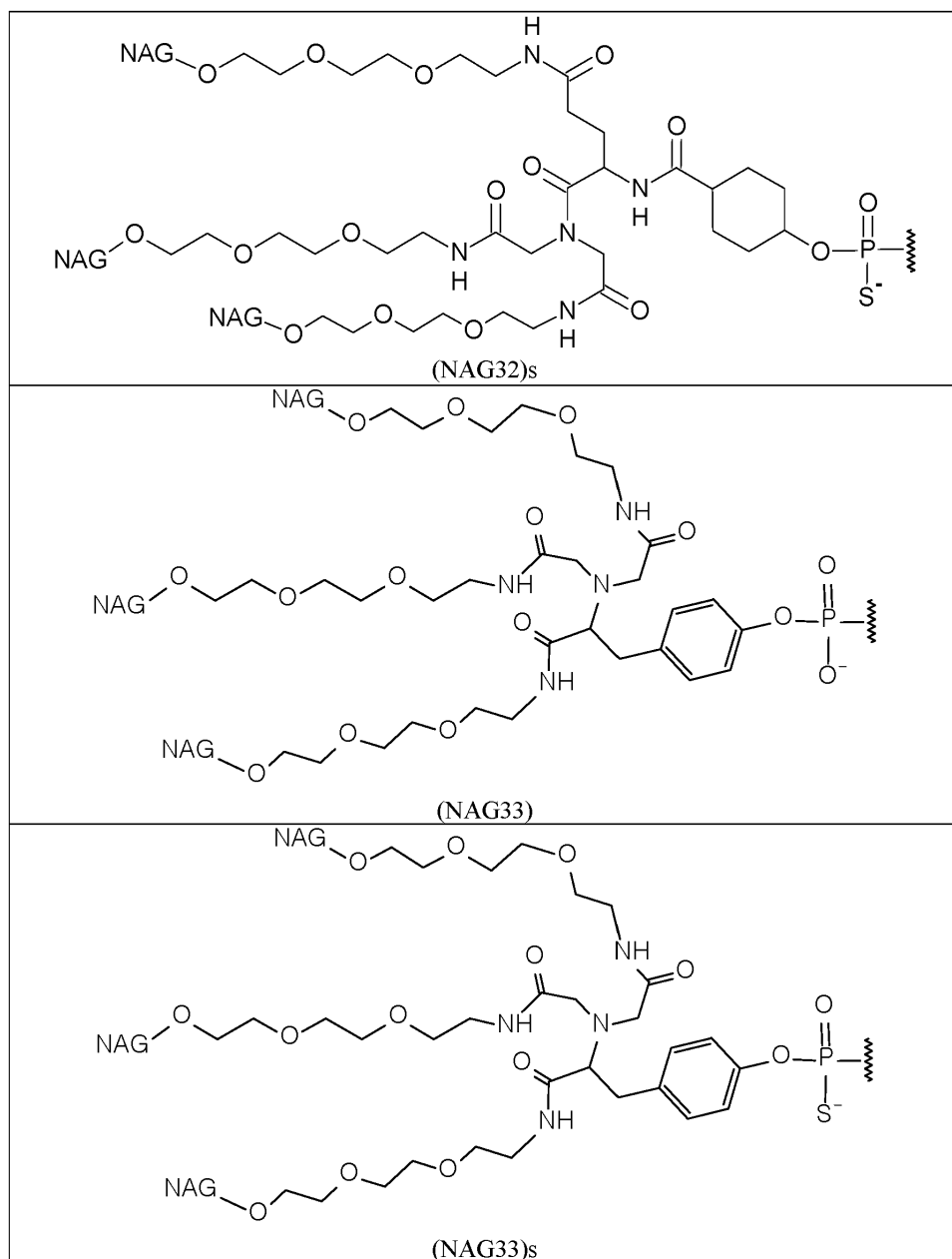


[0337]

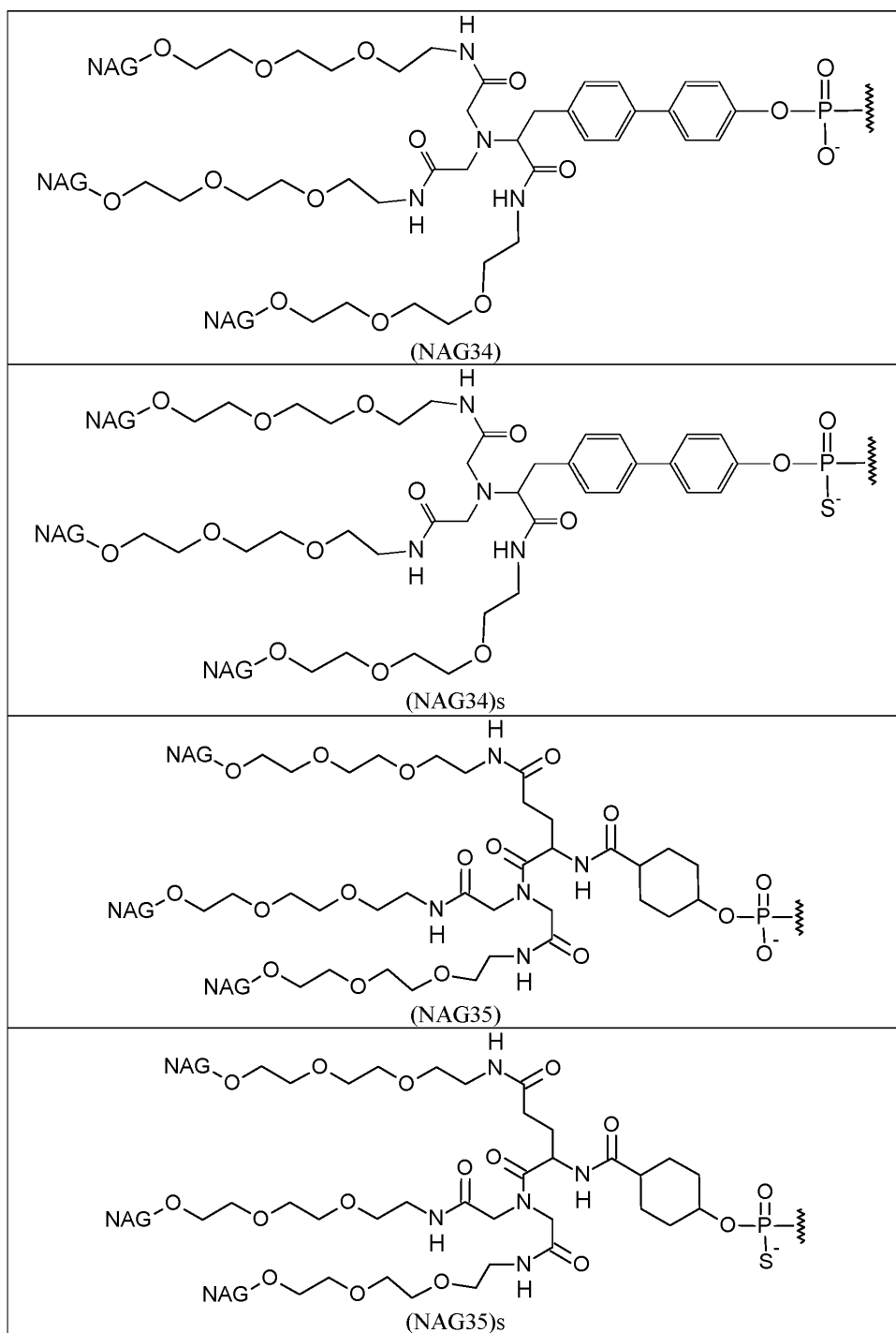




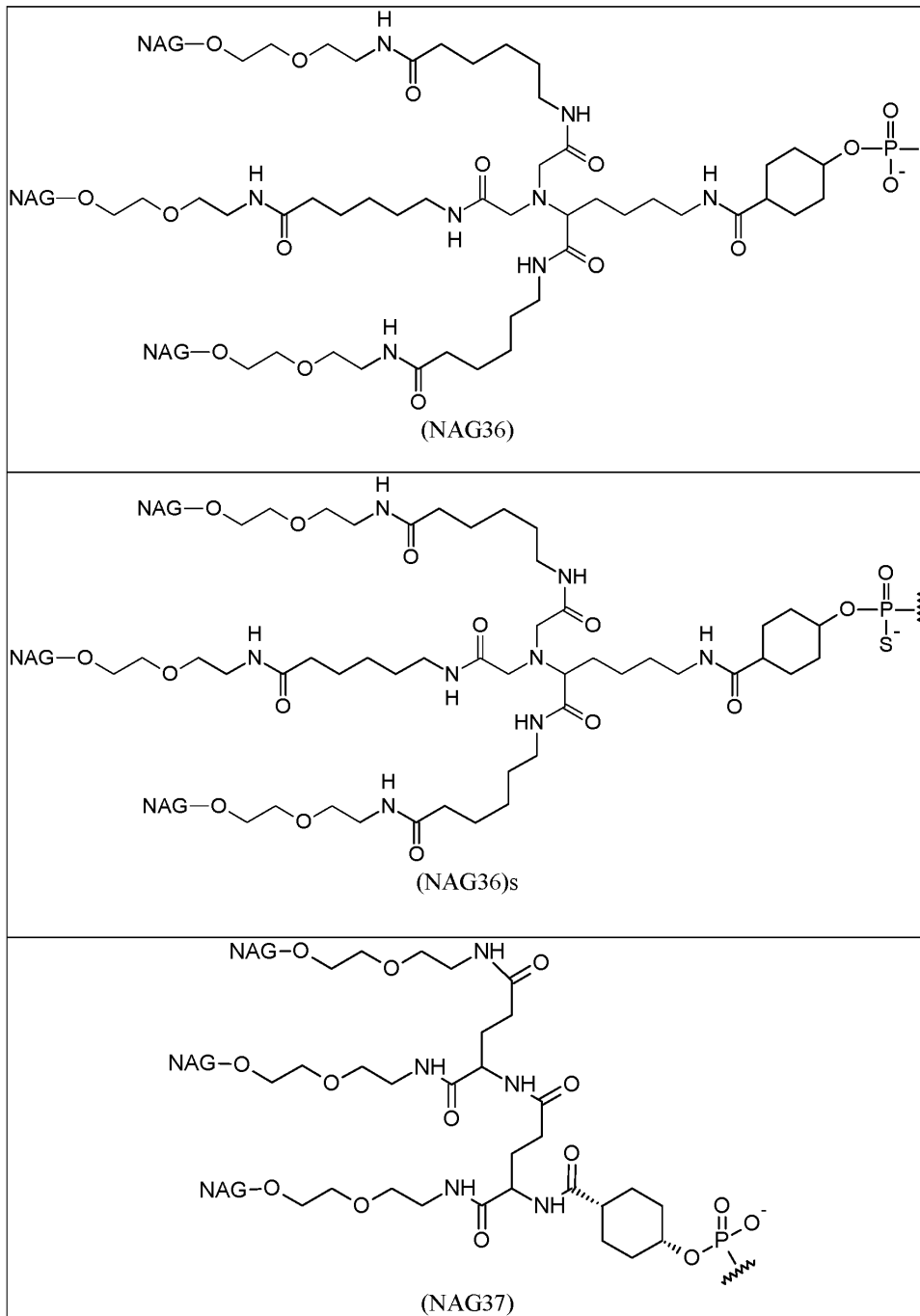
[0338]



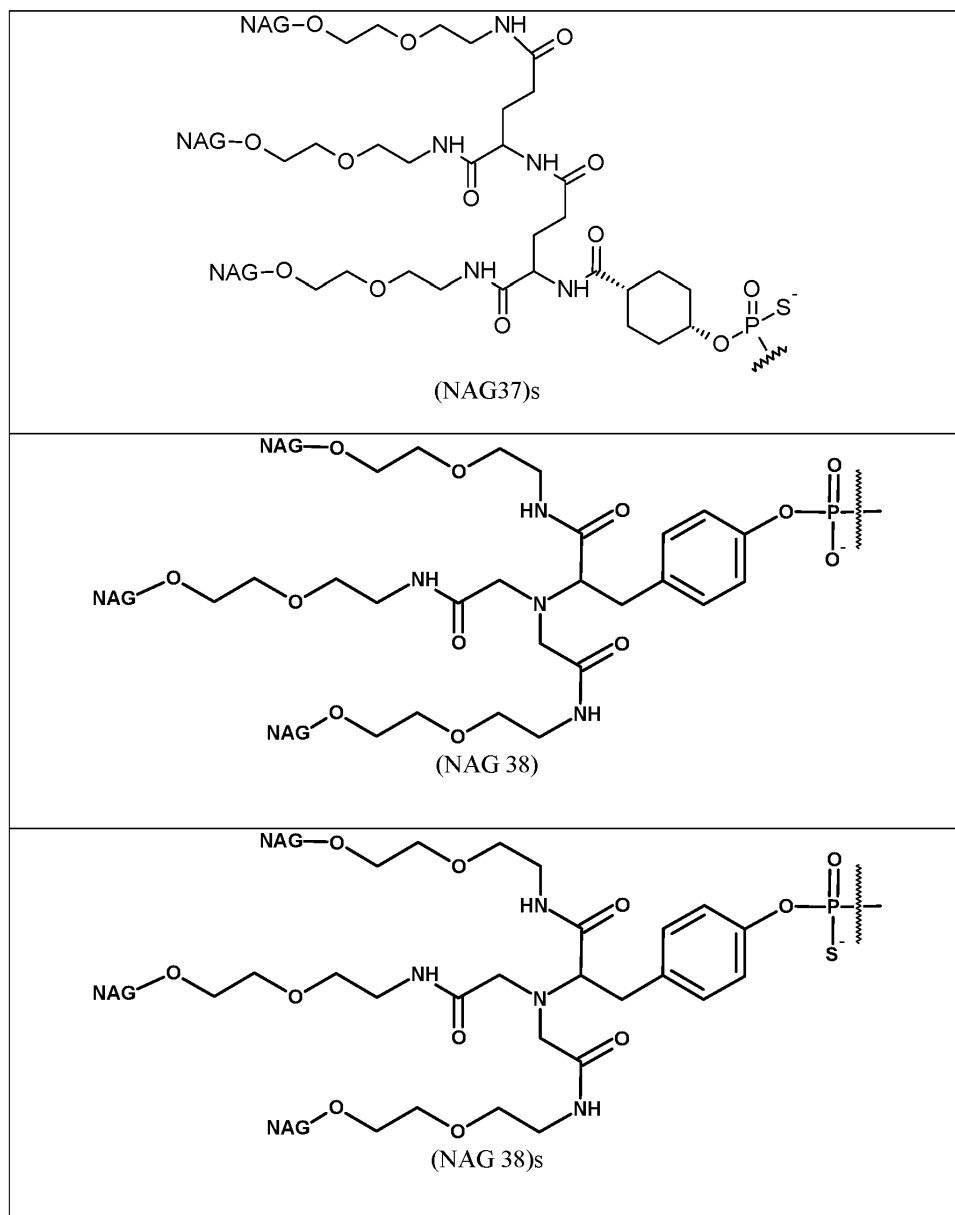
[0339]



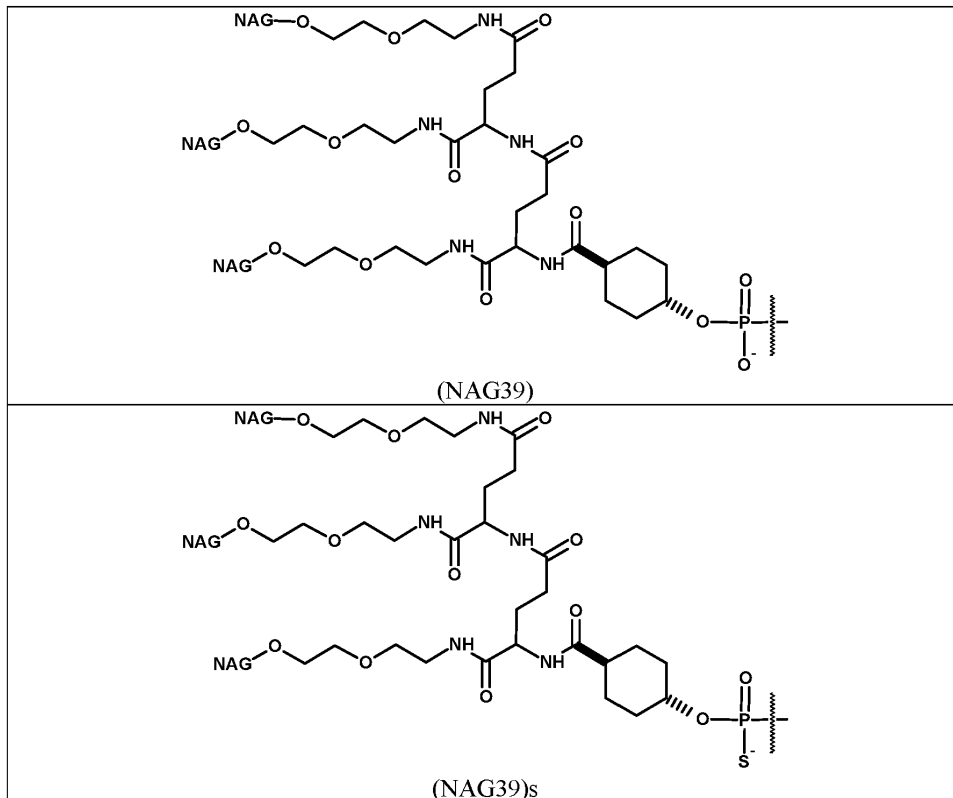
[0340]



[0341]



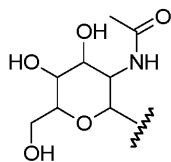
[0342]



[0343]

[0344]

표 6의 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 6에 제공된 구조 내의 NAG는 하기 구조에 의해 나타내어진다:

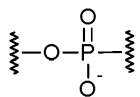


(N-아세틸-갈락토사민)

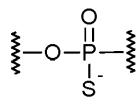
[0345]

[0346]

각각의 (NAGx)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 ANGPTL3 RNAi 작용제에 부착될 수 있다.



포스페이트 기



포스포로티오에이트 기

[0347]

[0348]

관련 기술분야에 공지되어 있는 다른 연결 기가 사용될 수 있다.

[0349]

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, 멜리틴 펩티드, 멜리틴-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.

[0350] 제약 조성물 및 제제

[0351] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 제약 조성물 또는 제제 (또한 본원에서 "의약"으로도 지칭됨)로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 1종의 ANGPTL3 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, 장애, 또는 상태를 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 ANGPTL3 RNAi 작용제를 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 (비히클, 담체, 희석제, 및/또는 전달 증합제 포함)가 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물에 첨가되고, 그에 의해 인간을 포함하는 대상체로의 생체내 전달에 적합한 제약 제제 또는 의약이 형성된다.

[0352] ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물, 및 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하여 대상체에서 ANGPTL3 mRNA의 발현을 억제하는 것에 의하는 것을 포함하는 본원에 개시된 방법은 세포, 세포 군, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체에서 표적 mRNA의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 표적화된 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 병원성 상향조절을 갖는 것으로서 확인 또는 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 상승된 트리글리세리드 (TG) 및/또는 상승된 콜레스테롤 수준 또는 일부 다른 이상지혈증을 갖는 것으로서 확인 또는 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 심혈관대사 질환 예컨대 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 아테롬성동맥경화증, 제II형 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 비-알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환, 동형접합 및 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 스타틴 저항성 고콜레스테롤혈증 및 다른 대사-관련 장애 및 질환을 갖는 것으로서 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 상승되거나 증가된 TG 수준, 상승되거나 증가된 콜레스테롤 수준, 또는 간 지방증과 연관되거나 또는 그에 의해 유발된 1종 이상의 심혈관대사 질환과 연관된 증상을 앓았다.

[0353] 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 대상체에서 상승된 TG 수준, 상승된 콜레스테롤 수준, 간 지방증, 및/또는 ANGPTL3 mRNA의 과다발현과 연관된 임상 체질을 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 1종 이상의 치료 (예방 포함) 유효량이 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제 중 임의의 것의 투여는 대상체에서 질환 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0354] ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 ANGPTL3 mRNA의 발현의 감소 또는 억제가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 1종 이상의 제약 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 증상이 치료된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 예방 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지되거나 억제된다.

[0355] 투여 경로는 ANGPTL3 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 ANGPTL3 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.

[0356] 본원에 기재된 ANGPTL3 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.

- [0357] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 제제화된다.
- [0358] 본원에 사용된 바와 같이, 제약 조성물 또는 의약은 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, ANGPTL3 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.
- [0359] 부형제는 흡수 증진제, 부착방지제, 소포제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 색소, 전달 증진제, 전달 중합체, 세제, 텍스트란, 텍스트로스, 희석제, 붕해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미제, 활택제, 함습제, 윤활제, 오일, 중합체, 보존제, 염수, 염, 용매, 당, 계면활성제, 현탁화제, 지속 방출 매트릭스, 감미제, 증점제, 장성 작용제, 비히클, 발수제, 및 습윤제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0360] 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, 폴리올 (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.
- [0361] 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.
- [0362] 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.
- [0363] 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.
- [0364] ANGPTL3 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.
- [0365] 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 포함하

는 세포, 조직, 또는 분리된 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.

- [0366] 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 ANGPTL3 RNAi 작용제 (예를 들어, ANGPTL3 표적 내의 상이한 서열을 표적화하는 ANGPTL3 RNAi 작용제)이다. 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 또는 압타머일 수 있다.
- [0367] 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, 목적하는 혈액 수준 또는 조직 수준을 신속하게 달성하기 위해 상기의 상위 수준 너머로 증가될 수 있거나, 또는 초기 투여량이 최적값보다 더 적을 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0368] 질환 치료를 위해, 또는 질환 치료를 위한 의약 또는 조성물의 형성을 위해, ANGPTL3 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.
- [0369] 기재된 ANGPTL3 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.
- [0370] 치료 방법 및 발현 억제
- [0371] 본원에 개시된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 투여가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물)를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 RNAi 작용제는 ANGPTL3 mRNA의 발현 및/또는 ANGPTL3 단백질 수준의 감소 및/또는 억제가 이로울 대상체 (예를 들어, 인간), 예를 들어 고트리글리세리드혈증, 비만, 고지혈증, 비정상적 지질 및/또는 콜레스테롤 대사, 아테롬성동맥경화증, 제II형 당뇨병, 심혈관 질환, 관상 동맥 질환, 비-알콜성 지방간염, 비-알콜성 지방간 질환, 동형접합 및 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증, 스타틴 저항성 고콜레스테롤혈증 및 다른 대사-관련 장애 및 질환을 진단받은 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 어느 1종 이상의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 대상체의 치료는 치유적 및/또는 예방적 치료를 포함할 수 있다. 어느 1종 이상의 본원에 기재된 ANGPTL3 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.
- [0373] 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3-관련 질환 또는 장애를 갖거나, 또는 적어도 부분적으로 ANGPTL3 유전자 발현에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 임상 체질을 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 또는 ANGPTL3 RNAi 작용제-함유 조성물 중 1종 이상의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 중 어느 1종 이상의 예방 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지되거나 억제됨으로써 대상체가 치료된다.
- [0374] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 적어도 부분적으로 ANGPTL3 유전자 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제 중 임의의 것을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 적어도 부분적으로 ANGPTL3 유전자 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되는 대상체에서의 ANGPTL3 유전자의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 ANGPTL3 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 감소될 수 있다.

[0376] 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 ANGPTL3 단백질 수준은 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 ANGPTL3 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 감소될 수 있다.

[0377] 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 트리글리세리드 (TG) 수준은 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 ANGPTL3 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.

[0378] 일부 실시양태에서, 기재된 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 총 콜레스테롤 수준은 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 저밀도 지단백질 (LDL) 콜레스테롤 수준은 ANGPTL3 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 ANGPTL3 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.

[0379] ANGPTL3 mRNA 수준, ANGPTL3 단백질 수준, TG 수준, 콜레스테롤 수준, 및 LDL 콜레스테롤 수준의 감소는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, ANGPTL3 mRNA 수준 및/또는 단백질 수준의 감소 또는 저하는 본원에서 ANGPTL3의 감소 또는 저하 또는 ANGPTL3의 발현을 억제하거나 감소시키려는 것을 총괄적으로 지칭된다. 본원에 제시된 실시예는 ANGPTL3 유전자 발현의 억제를 평가하기 위한 공지된 방법을 예시한다.

[0380] 세포, 조직, 기관 및 비-인간 유기체

[0381] 본원에 기재된 ANGPTL3 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.

[0382] 상기 제공된 실시양태 및 항목이 이제 하기의 비제한적 예와 함께 예시된다.

[0383] 실시예

[0384] 실시예 1. ANGPTL3 RNAi 작용제의 합성.

[0385] 상기 표 5에 제시된 ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스를 하기 일반적 절차에 따라 합성하였다:

[0386] A. 합성. 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))를 사용하였다. 제어된 세공 유리 (CPG, 500 Å 또는 600Å, 미국 펜실베이니아주 애스톤 소재의 프라임 신테시스(Prime Synthesis)로부터 취득됨)로 제조된 고체 지지체 상에서 합성을 수행하였다. 모든 RNA 및 2'-변형 RNA 포스포르아미다이트는 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific) (미국 위스콘신주 밀워키) 또는 혼진 바이오테크(Hongene Biotech) (상하이, PRC)에서 구입하였다. 2'-O-메틸 포스포르아미다이트는 하기를 포함하였다: (5'-O-디메톡시트리틸-N<sup>6</sup>-(벤조일)-2'-O-메틸-아데노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, 5'-O-디메톡시-트리틸-N<sup>4</sup>-(아세틸)-2'-O-메틸-시티딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, (5'-O-디메톡시트리틸-N<sup>2</sup>-(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.



아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트. 2'-데옥시-2'-플루오로-포스포르아미다이트는 2'-O-메틸 아미다이트와 동일한 보호기를 보유하였다. 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'-디메톡시트리틸-2'-O-메틸-이노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 글렌 리서치(Glen Research) (버지니아) 또는 혼진 바이오테크에서 구입하였다. 무염기성 (3'-O-디메톡시트리틸-2'-데옥시리보스-5'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스 (ChemGenes) (미국 매사추세츠주 윌밍톤) 또는 SAFC (미국 미주리주 세인트루이스)에서 구입하였다. 5'-O-디메톡시트리틸-N<sup>2</sup>,N<sup>6</sup>-(페녹시아세테이트)-2'-O-메틸-디아미노퓨린-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스 또는 혼진 바이오테크에서 입수하였다.

[0387] 표적화 리간드 함유 포스포르아미다이트를 무수 디클로로메탄 또는 무수 아세트니트릴 (50 mM)에 용해시킨 한편, 모든 다른 아미다이트를 무수 아세트니트릴 (50 mM) 또는 무수 디메틸포름아미드에 용해시키고, 분자체 (3Å)를 첨가하였다. 5-벤질티오-1H-테트라졸 (BTT, 아세트니트릴 중 250 mM) 또는 5-에틸티오-1H-테트라졸 (ETT, 아세트니트릴 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 아세트니트릴 중 3-페닐 1,2,4-디티아졸린-5-온 (POS, 미국 매사추세츠주 레민스터 소재의 폴리오그, 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 ANGPTL3 RNAi 작용제 듀플렉스 각각은 표 6에 나타내어진 표적화 리간드 화학 구조의 "NAG"로서 N-아세틸-갈락토사민을 사용하였다.

[0388] 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).

[0389] 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% 아세트니트릴을 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% 아세트니트릴의 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.

[0390] D. 어닐링. 1x포스페이트 완충 염수 (코닝(Corning), 셀그로(Cellgro)) 중에서 등물 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 써 듀플렉스 농도를 결정하였다. 그 후, 260 nm에서의 용액 흡광도에 전환 인자 및 희석 배율을 곱하여 듀플렉스 농도를 결정하였다. 사용된 전환 인자는 0.037 mg/(mL·cm)이었거나, 또는 실험적으로 결정된 흡광 계수로부터 이를 계산하였다.

[0391] 실시예 2. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0392] ANGPTL3 유전자 상의 상이한 위치를 표적화하도록 설계된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 7에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 3 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200 μl의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0393] 표 7. 실시예 2의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD05342	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD05343	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD05344	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD05306	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD05307	단일 주사, 제1일
7	3.0 mg/kg AD05308	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD05309	단일 주사, 제1일
9	3.0 mg/kg AD05310	단일 주사, 제1일
10	3.0 mg/kg AD05311	단일 주사, 제1일
11	3.0 mg/kg AD05312	단일 주사, 제1일

[0394]

[0395] 각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제8일, 제13일, 제22일, 제29일, 및 제36일에 혈청을 수집하였다 (군 1 및 5-11에 대해서만). 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈(R&D Systems))에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 혈청 내의 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스(Cobas)® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics)) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0396] 각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0397] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 8 내지 11에 제시한다:



표 8. 실시예 2로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제13일		제22일		제29일		제36일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.338	1.000	0.234	1.000	0.341	1.000	0.217	1.000	0.226
군 2 (3.0 mg/kg AD05342)	0.640	0.072	0.720	0.122	0.811	0.041	0.907	0.020		
군 3 (3.0 mg/kg AD05343)	0.939	0.238	1.024	0.371	1.146	0.116	0.914	0.120		
군 4 (3.0 mg/kg AD05344)	0.521	0.040	0.584	0.164	0.731	0.150	0.829	0.139		
군 5 (3.0 mg/kg AD05306)	0.113	0.019	0.135	0.045	0.154	0.022	0.240	0.054	0.292	0.079
군 6 (3.0 mg/kg AD05307)	0.117	0.072	0.120	0.069	0.134	0.054	0.206	0.119	0.216	0.086
군 7 (3.0 mg/kg AD05308)	0.106	0.030	0.076	0.043	0.084	0.048	0.088	0.030	0.167	0.075
군 8 (3.0 mg/kg AD05309)	0.197	0.055	0.240	0.028	0.206	0.066	0.274	0.112	0.321	0.092
군 9 (3.0 mg/kg AD05310)	0.196	0.058	0.331	0.118	0.343	0.171	0.589	0.289	0.637	0.273
군 10 (3.0 mg/kg AD05311)	0.143	0.025	0.206	0.055	0.183	0.019	0.288	0.050	0.389	0.020
군 11 (3.0 mg/kg AD05312)	0.162	0.073	0.216	0.069	0.229	0.077	0.326	0.079	0.386	0.072

표 9. 실시예 2로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드

군 ID	제8일		제13일		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 (D5W)	1.000	0.047	1.000	0.016	1.000	0.068	1.000	0.144	1.000	0.206
군 2 (3.0 mg/kg AD05342)	0.726	0.028	0.870	0.101	0.832	0.119	0.771	0.159	N/A	N/A
군 3 (3.0 mg/kg AD05343)	0.636	0.186	0.878	0.301	0.591	0.228	0.810	0.146	N/A	N/A
군 4 (3.0 mg/kg AD05344)	0.709	0.131	0.821	0.094	0.617	0.160	0.783	0.105	N/A	N/A
군 5 (3.0 mg/kg AD05306)	0.571	0.083	0.752	0.088	0.712	0.167	0.742	0.019	0.768	0.143
군 6 (3.0 mg/kg AD05307)	0.504	0.084	0.655	0.047	0.459	0.050	0.629	0.122	0.602	0.076
군 7 (3.0 mg/kg AD05308)	0.375	0.026	0.554	0.040	0.399	0.028	0.473	0.099	0.430	0.045
군 8 (3.0 mg/kg AD05309)	0.390	0.060	0.604	0.092	0.406	0.047	0.587	0.129	0.581	0.161
군 9 (3.0 mg/kg AD05310)	0.494	0.142	0.538	0.051	0.443	0.076	0.482	0.029	0.535	0.090
군 10 (3.0 mg/kg AD05311)	0.402	0.077	0.640	0.095	0.518	0.052	0.614	0.136	0.567	0.092
군 11 (3.0 mg/kg AD05312)	0.379	0.117	0.539	0.119	0.417	0.044	0.558	0.087	0.483	0.081

[0400]

[0401]

표 10. 실시예 2로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤

군 ID	제8일		제13일		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 (D5W)	1.000	0.067	1.000	0.067	1.000	0.132	1.000	0.047	1.000	0.019
군 2 (3.0 mg/kg AD05342)	1.051	0.105	1.111	0.052	0.988	0.117	0.974	0.169	N/A	N/A
군 3 (3.0 mg/kg AD05343)	1.234	0.104	1.290	0.107	1.222	0.043	1.105	0.106	N/A	N/A
군 4 (3.0 mg/kg AD05344)	1.062	0.162	1.033	0.115	1.101	0.035	1.017	0.050	N/A	N/A
군 5 (3.0 mg/kg AD05306)	0.686	0.124	0.733	0.089	0.800	0.081	0.810	0.076	0.938	0.078
군 6 (3.0 mg/kg AD05307)	0.649	0.160	0.570	0.057	0.628	0.015	0.753	0.099	0.755	0.134
군 7 (3.0 mg/kg AD05308)	0.671	0.037	0.645	0.129	0.621	0.160	0.669	0.088	0.905	0.171
군 8 (3.0 mg/kg AD05309)	0.677	0.093	0.817	0.054	0.703	0.011	0.842	0.052	0.951	0.153
군 9 (3.0 mg/kg AD05310)	0.844	0.149	0.913	0.135	0.911	0.162	0.932	0.102	1.114	0.183
군 10 (3.0 mg/kg AD05311)	0.659	0.068	0.757	0.124	0.666	0.063	0.778	0.093	0.998	0.160
군 11 (3.0 mg/kg AD05312)	0.730	0.150	0.826	0.153	0.704	0.062	0.876	0.080	0.978	0.068

[0404] 표 11. 실시예 2로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 HDL

군 ID	제8일		제13일		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)	1.000	0.069	1.000	0.068	1.000	0.143	1.000	0.056	1.000	0.007
군 2 (3.0 mg/kg AD05342)	1.063	0.088	1.085	0.045	0.974	0.111	1.004	0.199	N/A	N/A
군 3 (3.0 mg/kg AD05343)	1.253	0.116	1.250	0.108	1.202	0.039	1.069	0.103	N/A	N/A
군 4 (3.0 mg/kg AD05344)	1.089	0.141	1.023	0.127	1.101	0.064	1.023	0.032	N/A	N/A
군 5 (3.0 mg/kg AD05306)	0.654	0.119	0.643	0.063	0.721	0.059	0.756	0.052	0.856	0.091
군 6 (3.0 mg/kg AD05307)	0.633	0.151	0.524	0.048	0.588	0.023	0.724	0.082	0.702	0.128
군 7 (3.0 mg/kg AD05308)	0.634	0.035	0.583	0.138	0.572	0.161	0.606	0.086	0.854	0.177
군 8 (3.0 mg/kg AD05309)	0.665	0.094	0.791	0.059	0.688	0.021	0.826	0.007	0.901	0.115
군 9 (3.0 mg/kg AD05310)	0.792	0.131	0.867	0.122	0.867	0.161	0.914	0.098	1.045	0.158
군 10 (3.0 mg/kg AD05311)	0.648	0.063	0.708	0.120	0.621	0.065	0.755	0.086	0.953	0.178
군 11 (3.0 mg/kg AD05312)	0.671	0.158	0.761	0.159	0.652	0.059	0.849	0.089	0.958	0.048

[0405]

[0406]

ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05342 및 AD05343 (군 2 및 3)은 유전자의 위치 743에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05344 (군 4)는 유전자의 위치 744에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05306 및 AD05307 (군 5 및 6)은 유전자의 위치 921에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05308 및 AD05309 (군 7 및 8)는 유전자의 위치 922에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05310 및 AD05311 (군 9 및 10)은 유전자의 위치 1302에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05312 (군 11)는 유전자의 위치 1304에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 ANGPTL3 유전자 서열에 대해서는 서열식별번호: 1 참조).

[0407]

상기 표 8에 제시된 바와 같이, 적어도 군 5, 6, 7, 8, 9, 10, 및 11의 RNAi 작용제 각각은 ANGPTL3 억제를 나타내었다. 예를 들어, 제29일에, ANGPTL3 유전자의 위치 922를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 군 7 (ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05308)은 대조군과 비교하여 ANGPTL3 단백질에서 대략 91% 퍼센트 감소 (0.088)를 나타내었다. 유사하게, ANGPTL3 유전자의 위치 921을 표적화하도록 설계된 군 5 (ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05306) 및 군 6 (ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05307) 둘 다는 제29일에 ANGPTL3 단백질에서 75% 초과 감소 (즉, 0.240 및 0.206)를 나타내었다.

[0408] 실시예 3. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0409] ANGPTL3 유전자 상의 위치 921 및 922를 표적화하도록 설계된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 12에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 1 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0410] 표 12. 실시예 3의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	1.0 mg/kg AD05307	단일 주사, 제1일
3	1.0 mg/kg AD05410	단일 주사, 제1일
4	1.0 mg/kg AD05411	단일 주사, 제1일
5	1.0 mg/kg AD05412	단일 주사, 제1일
6	1.0 mg/kg AD05413	단일 주사, 제1일
7	1.0 mg/kg AD05414	단일 주사, 제1일
8	1.0 mg/kg AD05415	단일 주사, 제1일
9	1.0 mg/kg AD05416	단일 주사, 제1일
10	1.0 mg/kg AD05417	단일 주사, 제1일
11	1.0 mg/kg AD05418	단일 주사, 제1일
12	1.0 mg/kg AD05308	단일 주사, 제1일
13	1.0 mg/kg AD05419	단일 주사, 제1일
14	1.0 mg/kg AD05420	단일 주사, 제1일
15	1.0 mg/kg AD05421	단일 주사, 제1일
16	1.0 mg/kg AD05422	단일 주사, 제1일
17	1.0 mg/kg AD05423	단일 주사, 제1일
18	1.0 mg/kg AD05424	단일 주사, 제1일
19	1.0 mg/kg AD05425	단일 주사, 제1일

[0411]

[0412] 각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 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 제9일, 제15일, 제22일, 및 제29일에 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 혈청 내의 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0413] 각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0414] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 13 내지 16에 제시한다:

[0415] 표 13. 실시예 3으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.294	1.000	0.154	1.000	0.167	1.000	0.191
군 2 (1.0 mg/kg AD05307)	0.323	0.117	0.311	0.098	0.346	0.142	0.486	0.096
군 3 (1.0 mg/kg AD05410)	0.376	0.042	0.406	0.140	0.515	0.089	0.571	0.085
군 4 (1.0 mg/kg AD05411)	0.750	0.066	0.822	0.176	0.670	0.091	0.821	0.206
군 5 (1.0 mg/kg AD05412)	0.289	0.066	0.348	0.073	0.387	0.075	0.564	0.111
군 6 (1.0 mg/kg AD05413)	0.274	0.054	0.348	0.025	0.373	0.051	0.500	0.102
군 7 (1.0 mg/kg AD05414)	0.559	0.292	0.608	0.209	0.753	0.275	0.706	0.171
군 8 (1.0 mg/kg AD05415)	0.291	0.079	0.340	0.065	0.415	0.015	0.498	0.100
군 9 (1.0 mg/kg AD05416)	0.325	0.141	0.382	0.146	0.417	0.189	0.607	0.128
군 10 (1.0 mg/kg AD05417)	0.352	0.103	0.287	0.057	0.371	0.053	0.416	0.111
군 11 (1.0 mg/kg AD05418)	0.236	0.049	0.290	0.084	0.394	0.058	0.517	0.113

[0416]



군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 12 (1.0 mg/kg AD05308)	0.196	0.008	0.202	0.040	0.209	0.027	0.309	0.026
군 13 (1.0 mg/kg AD05419)	0.268	0.020	0.305	0.101	0.404	0.037	0.361	0.024
군 14 (1.0 mg/kg AD05420)	0.391	0.106	0.548	0.233	0.564	0.240	0.572	0.167
군 15 (1.0 mg/kg AD05421)	0.308	0.089	0.407	0.115	0.383	0.058	0.570	0.117
군 16 (1.0 mg/kg AD05422)	0.463	0.130	0.758	0.205	0.717	0.144	0.921	0.184
군 17 (1.0 mg/kg AD05423)	0.302	0.055	0.353	0.079	0.331	0.067	0.454	0.137
군 18 (1.0 mg/kg AD05424)	0.260	0.031	0.308	0.077	0.310	0.053	0.375	0.006
군 19 (1.0 mg/kg AD05425)	0.319	0.056	0.383	0.071	0.423	0.108	0.518	0.190

표 14. 실시예 3으로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.117	1.000	0.122	1.000	0.184	1.000	0.186
군 2 (1.0 mg/kg AD05307)	0.786	0.027	0.692	0.041	0.903	0.153	0.852	0.054
군 3 (1.0 mg/kg AD05410)	0.873	0.152	1.005	0.133	1.259	0.288	1.046	0.167
군 4 (1.0 mg/kg AD05411)	1.302	0.214	1.311	0.181	1.687	0.390	1.498	0.174
군 5 (1.0 mg/kg AD05412)	0.642	0.019	0.617	0.052	1.139	0.601	0.780	0.216
군 6 (1.0 mg/kg AD05413)	0.720	0.028	0.728	0.097	0.889	0.058	0.925	0.087
군 7 (1.0 mg/kg AD05414)	0.765	0.160	0.660	0.169	0.905	0.281	0.626	0.096
군 8 (1.0 mg/kg AD05415)	0.675	0.173	0.780	0.204	0.877	0.196	0.647	0.048
군 9 (1.0 mg/kg AD05416)	0.785	0.136	0.821	0.100	0.944	0.104	0.787	0.116
군 10 (1.0 mg/kg AD05417)	0.898	0.054	0.906	0.194	1.121	0.227	0.898	0.259
군 11 (1.0 mg/kg AD05418)	0.718	0.035	0.791	0.124	0.855	0.090	0.881	0.123

[0418]

[0419]

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 12 (1.0 mg/kg AD05308)	0.952	0.319	0.749	0.262	0.854	0.239	1.009	0.136
군 13 (1.0 mg/kg AD05419)	0.652	0.024	0.786	0.074	0.794	0.092	0.901	0.045
군 14 (1.0 mg/kg AD05420)	0.644	0.234	0.861	0.244	0.978	0.313	0.836	0.260
군 15 (1.0 mg/kg AD05421)	0.597	0.253	0.586	0.085	0.796	0.048	0.700	0.088
군 16 (1.0 mg/kg AD05422)	0.698	0.137	0.594	0.066	0.972	0.129	0.837	0.073
군 17 (1.0 mg/kg AD05423)	0.811	0.140	0.593	0.076	1.157	0.429	0.848	0.031
군 18 (1.0 mg/kg AD05424)	0.847	0.219	0.667	0.173	1.171	0.297	0.898	0.264
군 19 (1.0 mg/kg AD05425)	0.710	0.063	0.517	0.018	0.721	0.149	0.682	0.077

표 15. 실시예 3으로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.060	1.000	0.047	1.000	0.079	1.000	0.115
군 2 (1.0 mg/kg AD05307)	0.940	0.181	0.840	0.031	0.948	0.086	1.088	0.051
군 3 (1.0 mg/kg AD05410)	0.929	0.071	0.881	0.087	1.022	0.124	0.945	0.134
군 4 (1.0 mg/kg AD05411)	1.043	0.013	0.905	0.060	1.017	0.056	1.071	0.060
군 5 (1.0 mg/kg AD05412)	0.886	0.117	0.857	0.022	0.972	0.104	1.063	0.155
군 6 (1.0 mg/kg AD05413)	0.940	0.095	0.893	0.027	0.982	0.106	0.854	0.065
군 7 (1.0 mg/kg AD05414)	1.076	0.197	0.919	0.103	1.064	0.093	0.969	0.088
군 8 (1.0 mg/kg AD05415)	0.897	0.063	0.817	0.059	0.927	0.026	0.986	0.109
군 9 (1.0 mg/kg AD05416)	0.893	0.104	0.841	0.080	0.950	0.118	0.925	0.116
군 10 (1.0 mg/kg AD05417)	1.045	0.074	0.838	0.093	1.054	0.082	1.045	0.076
군 11 (1.0 mg/kg AD05418)	0.783	0.032	0.842	0.096	0.916	0.049	0.953	0.090

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 12 (1.0 mg/kg AD05308)	0.872	0.071	0.768	0.034	1.048	0.424	0.978	0.088
군 13 (1.0 mg/kg AD05419)	0.876	0.016	0.848	0.060	1.106	0.102	0.985	0.051
군 14 (1.0 mg/kg AD05420)	1.036	0.183	0.950	0.188	1.014	0.122	1.033	0.125
군 15 (1.0 mg/kg AD05421)	0.893	0.059	0.914	0.045	1.011	0.019	1.049	0.020
군 16 (1.0 mg/kg AD05422)	1.034	0.143	1.042	0.096	0.982	0.063	1.130	0.153
군 17 (1.0 mg/kg AD05423)	1.004	0.055	0.997	0.129	0.973	0.076	0.947	0.087
군 18 (1.0 mg/kg AD05424)	0.762	0.048	0.776	0.118	0.824	0.080	0.847	0.111
군 19 (1.0 mg/kg AD05425)	1.032	0.127	0.835	0.061	0.954	0.138	1.045	0.161

표 16. 실시예 3으로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.060	1.000	0.043	1.000	0.067	1.000	0.120
군 2 (1.0 mg/kg AD05307)	0.916	0.181	0.856	0.009	0.913	0.083	1.053	0.026
군 3 (1.0 mg/kg AD05410)	0.904	0.062	0.878	0.065	1.003	0.121	0.916	0.103
군 4 (1.0 mg/kg AD05411)	1.025	0.011	0.910	0.059	0.997	0.065	1.007	0.025
군 5 (1.0 mg/kg AD05412)	0.869	0.190	0.875	0.065	0.954	0.128	1.044	0.159
군 6 (1.0 mg/kg AD05413)	0.935	0.072	0.916	0.023	0.964	0.091	0.867	0.066
군 7 (1.0 mg/kg AD05414)	1.059	0.163	0.960	0.095	1.079	0.086	0.993	0.083
군 8 (1.0 mg/kg AD05415)	0.889	0.048	0.832	0.047	0.942	0.053	1.013	0.071
군 9 (1.0 mg/kg AD05416)	0.848	0.112	0.838	0.077	0.921	0.112	0.928	0.098
군 10 (1.0 mg/kg AD05417)	0.986	0.074	0.820	0.076	0.996	0.095	1.026	0.089
군 11 (1.0 mg/kg AD05418)	0.766	0.049	0.823	0.094	0.910	0.064	0.916	0.098



군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 12 (1.0 mg/kg AD05308)	0.838	0.053	0.754	0.019	0.739	0.052	0.953	0.090
군 13 (1.0 mg/kg AD05419)	0.865	0.022	0.851	0.072	1.093	0.097	0.991	0.061
군 14 (1.0 mg/kg AD05420)	1.021	0.155	0.967	0.164	1.020	0.111	1.039	0.123
군 15 (1.0 mg/kg AD05421)	0.865	0.052	0.920	0.068	0.972	0.037	1.043	0.054
군 16 (1.0 mg/kg AD05422)	0.987	0.115	1.032	0.080	0.953	0.052	1.101	0.124
군 17 (1.0 mg/kg AD05423)	0.968	0.069	0.999	0.126	0.972	0.056	0.945	0.072
군 18 (1.0 mg/kg AD05424)	0.760	0.077	0.790	0.099	0.831	0.105	0.854	0.101
군 19 (1.0 mg/kg AD05425)	0.985	0.115	0.840	0.080	0.929	0.145	1.022	0.150

상이한 서열 및 변형 패턴을 갖지만, 군 2 내지 11의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 유전자의 위치 921에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; 군 12 내지 19의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 각각 유전자의 위치 922에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 ANGPTL3 유전자 서열에 대해서는 서열식별번호: 1 참조). 상기 표 12에 제시된 바와 같이, 각각의 RNAi 작용제는 대조군과 비교하여 ANGPTL3의 억제를 달성하였다. 예를 들어, 군 12 (ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05308)는 제22일에 대조군 (0.209)과 비교하여 ANGPTL3 단백질 수준의 거의 80% 감소를 달성하였다.

실시예 4. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

ANGPTL3 유전자 상의 추가의 위치를 표적화하도록 설계된 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 17에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 1 mg/kg (mpk) 또는 0.5 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0430] 표 17. 실시예 4의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	1.0 mg/kg AD05487	단일 주사, 제1일
3	1.0 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
4	1.0 mg/kg AD05489	단일 주사, 제1일
5	1.0 mg/kg AD05490	단일 주사, 제1일
6	1.0 mg/kg AD05491	단일 주사, 제1일
7	1.0 mg/kg AD05492	단일 주사, 제1일
8	1.0 mg/kg AD05493	단일 주사, 제1일
9	1.0 mg/kg AD05494	단일 주사, 제1일
10	1.0 mg/kg AD05495	단일 주사, 제1일
11	1.0 mg/kg AD05308	단일 주사, 제1일
12	0.5 mg/kg AD05308	단일 주사, 제1일
13	1.0 mg/kg AD05418	단일 주사, 제1일

[0431]

[0432] 각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 및 제43일에 혈청을 수집하였다 (군 1-3, 9, 및 11-13에 대해서만). 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 혈청 내의 트리글리세리드, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 총 콜레스테롤을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0433] 각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, HDL 수준, 및 총 콜레스테롤 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0434] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 18 내지 22에 제시한다:

표 18. 실시예 4로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제43일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.355	1.000	0.428	1.000	0.431	1.000	0.443	1.000	0.256
군 2 (1.0 mg/kg AD05487)	0.173	0.022	0.170	0.056	0.138	0.030	0.226	0.034	0.477	0.052
군 3 (1.0 mg/kg AD05488)	0.090	0.011	0.070	0.023	0.092	0.011	0.124	0.024	0.254	0.074
군 4 (1.0 mg/kg AD05489)	0.875	0.229	0.933	0.181	0.911	0.288	1.009	0.331		
군 5 (1.0 mg/kg AD05490)	0.821	0.064	0.826	0.091	0.773	0.216	0.837	0.173		
군 6 (1.0 mg/kg AD05491)	0.822	0.030	0.739	0.180	0.851	0.128	1.034	0.212		
군 7 (1.0 mg/kg AD05492)	0.498	0.016	0.575	0.018	0.561	0.025	0.716	0.031		
군 8 (1.0 mg/kg AD05493)	0.667	0.078	0.774	0.084	0.765	0.129	0.802	0.250		
군 9 (1.0 mg/kg AD05494)	0.174	0.023	0.192	0.027	0.238	0.044	0.230	0.053	0.467	0.056
군 10 (1.0 mg/kg AD05495)	0.448	0.263	0.680	0.526	0.721	0.609	0.745	0.319		
군 11 (1.0 mg/kg AD05308)	0.299	0.103	0.298	0.116	0.252	0.100	0.322	0.097	0.643	0.277

평균 12 (0.5 mg/kg AD05308)	0.340	0.038	0.310	0.030	0.319	0.021	0.345	0.040	0.582	0.020
평균 13 (1.0 mg/kg AD05418)	0.258	0.033	0.270	0.027	0.387	0.064	0.407	0.010	0.847	0.054

[0437]

표 19. 실시예 4로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제43일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.085	1.000	0.013	1.000	0.291	1.000	0.131	1.000	0.193
군 2 (1.0 mg/kg AD05487)	0.776	0.051	0.912	0.117	0.761	0.070	0.556	0.228	0.757	0.119
군 3 (1.0 mg/kg AD05488)	0.624	0.040	0.795	0.106	0.837	0.047	0.721	0.077	0.901	0.316
군 4 (1.0 mg/kg AD05489)	0.877	0.065	1.424	0.231	1.189	0.155	1.216	0.030		
군 5 (1.0 mg/kg AD05490)	0.930	0.196	1.341	0.359	1.385	0.215	0.820	0.424		
군 6 (1.0 mg/kg AD05491)	1.240	0.334	1.896	0.376	1.590	0.311	1.238	0.071		
군 7 (1.0 mg/kg AD05492)	0.775	0.086	0.991	0.154	1.085	0.128	1.188	0.129		
군 8 (1.0 mg/kg AD05493)	1.255	0.320	1.459	0.436	1.326	0.494	1.190	0.281		
군 9 (1.0 mg/kg AD05494)	0.667	0.054	1.118	0.249	1.341	0.198	0.909	0.183	0.995	0.256
군 10 (1.0 mg/kg AD05495)	0.864	0.061	1.343	0.211	1.294	0.097	1.116	0.444		
군 11 (1.0 mg/kg AD05308)	0.749	0.074	1.164	0.037	1.152	0.121	1.021	0.057	0.994	0.072

[0438]

[0439]

균 12 (0.5 mg/kg AD05308)	1.330	0.203	1.598	0.419	1.732	0.342	1.446	0.515	1.547	0.174
균 13 (1.0 mg/kg AD05418)	0.858	0.068	1.065	0.029	1.079	0.072	0.980	0.037	0.892	0.136



표 20. 실시예 4로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제43일	
	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 (D5W)	1.000	0.110	1.000	0.159	1.000	0.074	1.000	0.153	1.000	0.122
군 2 (1.0 mg/kg AD05487)	0.728	0.055	0.944	0.110	0.697	0.050	0.560	0.305	0.923	0.086
군 3 (1.0 mg/kg AD05488)	0.827	0.096	0.667	0.086	0.759	0.057	0.683	0.077	0.837	0.072
군 4 (1.0 mg/kg AD05489)	1.139	0.062	1.058	0.110	1.040	0.175	1.068	0.153		
군 5 (1.0 mg/kg AD05490)	0.986	0.043	1.064	0.025	1.021	0.140	0.779	0.427		
군 6 (1.0 mg/kg AD05491)	1.047	0.069	1.029	0.072	0.934	0.048	0.960	0.072		
군 7 (1.0 mg/kg AD05492)	0.957	0.048	0.883	0.059	0.907	0.059	1.001	0.040		
군 8 (1.0 mg/kg AD05493)	1.060	0.006	0.879	0.066	0.952	0.068	1.011	0.110		
군 9 (1.0 mg/kg AD05494)	0.823	0.045	0.829	0.075	0.980	0.054	0.793	0.100	0.947	0.051
군 10 (1.0 mg/kg AD05495)	0.930	0.128	0.919	0.082	1.025	0.167	0.758	0.240		

[0441]

[0442]

군 11 (1.0 mg/kg AD05308)	0.868	0.018	0.793	0.026	0.770	0.081	0.819	0.073	1.073	0.149
군 12 (0.5 mg/kg AD05308)	0.992	0.061	0.838	0.028	1.000	0.046	0.958	0.059	1.157	0.088
군 13 (1.0 mg/kg AD05418)	0.818	0.071	0.761	0.087	0.915	0.105	0.853	0.039	1.002	0.076

표 21. 실시예 4로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 HDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제43일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.090	1.000	0.158	1.000	0.087	1.000	0.158	1.000	0.141
군 2 (1.0 mg/kg AD05487)	0.716	0.074	0.918	0.120	0.658	0.050	0.745	0.065	0.934	0.094
군 3 (1.0 mg/kg AD05488)	0.839	0.094	0.644	0.061	0.727	0.035	0.771	0.104	0.833	0.079
군 4 (1.0 mg/kg AD05489)	1.203	0.071	1.068	0.116	1.056	0.195	1.111	0.177		
군 5 (1.0 mg/kg AD05490)	1.022	0.020	1.043	0.027	0.981	0.109	1.021	0.153		
군 6 (1.0 mg/kg AD05491)	1.071	0.052	1.015	0.065	0.905	0.058	0.979	0.093		
군 7 (1.0 mg/kg AD05492)	1.003	0.076	0.920	0.088	0.920	0.092	1.047	0.055		
군 8 (1.0 mg/kg AD05493)	1.096	0.006	0.882	0.053	0.966	0.061	1.046	0.110		
군 9 (1.0 mg/kg AD05494)	0.874	0.059	0.782	0.065	0.911	0.045	0.802	0.083	0.978	0.073
군 10 (1.0 mg/kg AD05495)	0.931	0.124	0.863	0.096	0.953	0.157	0.978	0.091		
군 11 (1.0 mg/kg AD05308)	0.904	0.026	0.801	0.039	0.728	0.078	0.824	0.082	1.096	0.196

평균 12 (0.5 mg/kg AD05308)	1.007	0.085	0.770	0.021	0.921	0.037	0.934	0.064	1.101	0.106
평균 13 (1.0 mg/kg AD05418)	0.828	0.103	0.730	0.115	0.846	0.104	0.845	0.050	1.018	0.082

[0446]

표 22. 실시예 4로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 LDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제43일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.166	1.000	0.257	1.000	0.244	1.000	0.122	1.000	0.247
군 2 (1.0 mg/kg AD05487)	0.916	0.207	1.125	0.079	0.845	0.020	0.744	0.095	0.989	0.031
군 3 (1.0 mg/kg AD05488)	0.936	0.201	0.714	0.189	0.811	0.105	0.801	0.084	0.902	0.189
군 4 (1.0 mg/kg AD05489)	1.197	0.191	0.874	0.068	0.985	0.226	0.943	0.132	0.000	0.000
군 5 (1.0 mg/kg AD05490)	0.937	0.059	1.045	0.183	1.116	0.235	1.135	0.138	0.000	0.000
군 6 (1.0 mg/kg AD05491)	0.966	0.199	0.867	0.147	0.912	0.202	0.839	0.197	0.000	0.000
군 7 (1.0 mg/kg AD05492)	0.857	0.135	0.777	0.118	0.747	0.116	0.851	0.157	0.000	0.000
군 8 (1.0 mg/kg AD05493)	0.946	0.014	0.776	0.112	0.782	0.053	0.927	0.329	0.000	0.000
군 9 (1.0 mg/kg AD05494)	0.846	0.030	1.129	0.203	1.086	0.054	0.922	0.132	0.845	0.081
군 10 (1.0 mg/kg AD05495)	1.192	0.150	1.084	0.087	1.232	0.263	0.898	0.114	0.000	0.000
군 11 (1.0 mg/kg AD05308)	0.842	0.103	0.688	0.072	0.829	0.144	0.897	0.143	1.033	0.164

군 12 (0.5 mg/kg AD05308)	0.965	0.172	0.830	0.055	1.209	0.146	1.251	0.139	1.375	0.102
군 13 (1.0 mg/kg AD05418)	1.044	0.035	0.841	0.033	1.142	0.231	0.966	0.080	0.921	0.135

[0449]

[0450] ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05487 및 AD05488 (군 2 및 3)은 유전자의 위치 304에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05489 및 AD05490 (군 4 및 5)은 유전자의 위치 172에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05491 및 AD05492 (군 6 및 7)는 유전자의 위치 1008에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD0593 (군 8)은 유전자의 위치 1009에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05494, AD05495 및 AD05308 (군 9, 10, 11 및 12)은 유전자의 위치 1302에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하고; ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05418 (군 13)은 유전자의 위치 921에서 ANGPTL3 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 ANGPTL3 유전자 서열에 대해서는 서열식별번호: 1 참조).

[0451] 상기 표 18에 제시된 바와 같이, 대부분의 RNAi 작용제는 측정된 거의 모든 시점에서 ANGPTL3 단백질 수준의 감소를 달성하였지만, 각각 유전자의 위치 304에서 ANGPTL3 유전자 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 군 2 (AD05487) 및 군 3 (AD05488)의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 본 연구에서 다른 군을 능가하였다. 예를 들어, 제15일 및 제22일에, ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488 (군 3)은 ANGPTL3 단백질의 90% 초과를 녹다운을 달성하였다 (즉, 제15일에 0.070 및 제22일에 0.092). 유사하게, ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05487 (군 2)은

제15일 및 제22일에 거의 75% 녹다운을 달성하였다 (즉, 제15일에 0.170 및 제22일에 0.138). 또한, 군 2 (AD05487) 및 군 3 (AD05488) 둘 다가 일반적으로, 시험된 다른 RNAi 작용제를 능가하였고 (표 19-22 참조), TG, 총 콜레스테롤, 및 LDL을 포함한 추가의 측정된 파라미터에 걸쳐 동일한 경향이 관찰되었다. 예를 들어, 군 2 및 3의 경우, 제29일에, 트리글리세리드 수준은 적어도 28% (즉, 0.556 또는 0.721)만큼 감소되었고, 총 콜레스테롤은 적어도 31% (즉, 0.560 또는 0.683)만큼 감소되었고, LDL 수준은 거의 20% (0.744 또는 0.801)만큼 감소되었다.

[0452] 실시예 5. 시노물구스 원숭이에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0453] ANGPTL3 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 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05308 또는 AD05418을 함유하는 0.3 mL/kg (대략 2-3 mL 부피, 동물 질량에 좌우됨)의 단일 피하 주사를 투여하였다. 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 3, 4, 및 5에 제시된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드를 함유하였고, 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드를 포함하였다.

[0454] 각각의 군에서 2마리의 시노를 시험하였다 (n=2). 제-37일 (투여-전), 제-15일 (투여-전), 및 제-1일 (투여-전), 제8일, 제16일, 제23일, 제30일, 및 제37일에 혈액 샘플을 채취하고 혈청 샘플을 분석하였다. 각각의 수집 전에 시노를 밤새 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. ANGPTL3 단백질 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질 수준을 그러한 동물에서의 평균 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-37일, 제-15일, 및 제-1일) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다.

[0455] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 23 및 24에 제시한다:



[0456] 표 23. 군별 실시예 5로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제16일		제23일		제30일		제37일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (3.0 mg/kg AD05308)	0.416	0.183	0.447	0.034	0.649	0.260	0.647	0.106	0.565	0.204
군 2 (3.0 mg/kg AD05418)	0.544	0.058	0.334	0.035	0.300	0.057	0.389	0.110	0.270	0.082

[0457]

[0458] 표 24. 개별 동물별 실시예 5로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제16일		제23일		제30일		제37일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
AD05308 (3.0 mg/kg) (시노 A)	0.545	0.021	0.423	0.011	0.832	0.014	0.722	0.025	0.709	0.020
AD05308 (3.0 mg/kg) (시노 B)	0.287	0.004	0.471	0.010	0.465	0.017	0.572	0.025	0.421	0.002
AD05418 (3.0 mg/kg) (시노 A)	0.585	0.006	0.358	0.008	0.260	0.012	0.311	0.010	0.212	0.001
AD05418 (3.0 mg/kg) (시노 B)	0.503	0.013	0.309	0.008	0.340	0.021	0.467	0.022	0.328	0.010

[0459]

[0460] AD05308 또는 AD05418을 투여한 시노물구스 원숭이 각각은 모든 측정된 시점에 걸쳐 처리-전 측정치와 비교하여 ANGPTL3 단백질의 감소를 나타내었다. 예를 들어, 개별 동물의 경우, 제16일에, AD05418을 투여한 시노는 ANGPTL3 단백질의 대략 64% (0.358 정규화된 단백질 수준) 또는 69% (0.309 정규화된 단백질 수준)의 감소를 나타내었다. 추가로, 심지어 제37일에, 군 2의 시노 (AD05418)는 ANGPTL 단백질 수준에서 대략 73% (0.270)의 평균 감소를 나타내었다.

[0461] 실시예 6. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0462] ANGPTL3 유전자 상의 위치 304를 표적화하도록 설계된 추가의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 25에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 0.5 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0463] 표 25. 실시예 6의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.5 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
3	0.5 mg/kg AD05652	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05653	단일 주사, 제1일
5	0.5 mg/kg AD05654	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05655	단일 주사, 제1일
7	0.5 mg/kg AD05656	단일 주사, 제1일
8	0.5 mg/kg AD05657	단일 주사, 제1일
9	0.5 mg/kg AD05658	단일 주사, 제1일
10	0.5 mg/kg AD05660	단일 주사, 제1일
11	0.5 mg/kg AD05661	단일 주사, 제1일
12	0.5 mg/kg AD05662	단일 주사, 제1일

[0464]

[0465]

각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제8일, 제15일, 제22일, 제30일, 및 제43일에 특정 군 (즉, 군 1, 2, 5, 및 10에 대해서만)에 대해 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0466]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0467]

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표에 제시한다:

표 26. 실시예 6으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제30일		제43일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.117	1.000	0.134	1.000	0.136	1.000	0.013	1.000	0.100
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.221	0.031	0.272	0.046	0.254	0.022	0.381	0.043	0.475	0.054
군 3 (0.5 mg/kg AD05652)	0.394	0.130	0.346	0.089	0.333	0.102	0.478	0.047		
군 4 (0.5 mg/kg AD05653)	0.388	0.056	0.416	0.087	0.378	0.055	0.548	0.055		
군 5 (0.5 mg/kg AD05654)	0.261	0.061	0.305	0.014	0.308	0.048	0.340	0.012	0.413	0.051
군 6 (0.5 mg/kg AD05655)	0.301	0.037	0.338	0.027	0.304	0.017	0.403	0.052		
군 7 (0.5 mg/kg AD05656)	0.402	0.138	0.347	0.074	0.328	0.039	0.445	0.078		
군 8 (0.5 mg/kg AD05657)	0.341	0.137	0.385	0.052	0.371	0.011	0.425	0.121		
군 9 (0.5 mg/kg AD05658)	0.427	0.077	0.484	0.093	0.492	0.032	0.477	0.045		
군 10 (0.5 mg/kg AD05660)	0.342	0.042	0.372	0.047	0.368	0.085	0.404	0.032	0.485	0.081
군 11 (0.5 mg/kg AD05661)	0.436	0.120	0.322	0.057	0.372	0.028	0.430	0.037		
군 12 (0.5 mg/kg AD05662)	0.602	0.106	0.609	0.189	0.688	0.294	0.736	0.128		

[0470] 표 27. 실시예 6으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드

군 ID	제8일		제15일		제22일		제30일		제43일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.181	1.000	0.078	1.000	0.171	1.000	0.203	1.000	0.065
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.568	0.095	0.637	0.035	0.484	0.052	0.652	0.086	0.689	0.089
군 3 (0.5 mg/kg AD05652)	0.653	0.102	0.636	0.058	0.582	0.120	0.858	0.182		
군 4 (0.5 mg/kg AD05653)	0.628	0.205	0.528	0.123	0.469	0.111	0.737	0.036		
군 5 (0.5 mg/kg AD05654)	0.522	0.054	0.624	0.110	0.536	0.047	0.652	0.060	1.001	0.175
군 6 (0.5 mg/kg AD05655)	0.512	0.142	0.672	0.162	0.491	0.095	0.785	0.132		
군 7 (0.5 mg/kg AD05656)	0.633	0.109	0.631	0.044	0.442	0.021	0.657	0.031		
군 8 (0.5 mg/kg AD05657)	0.579	0.075	0.589	0.024	0.416	0.061	0.670	0.214		
군 9 (0.5 mg/kg AD05658)	0.529	0.037	0.555	0.074	0.490	0.087	0.720	0.108		
군 10 (0.5 mg/kg AD05660)	0.567	0.032	0.713	0.083	0.480	0.153	0.644	0.074	1.040	0.228
군 11 (0.5 mg/kg AD05661)	0.574	0.139	0.697	0.208	0.480	0.112	0.596	0.151		
군 12 (0.5 mg/kg AD05662)	0.563	0.091	0.755	0.086	0.592	0.078	0.644	0.062		

[0471]

표 28. 실시예 6으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤

군 ID	제8일		제15일		제22일		제30일		제43일	
	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 (D5W)	1.000	0.062	1.000	0.077	1.000	0.081	1.000	0.041	1.000	0.113
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.782	0.086	0.768	0.011	0.801	0.070	0.961	0.114	1.037	0.123
군 3 (0.5 mg/kg AD05652)	0.829	0.094	0.815	0.078	0.724	0.069	0.835	0.069		
군 4 (0.5 mg/kg AD05653)	0.907	0.129	0.891	0.120	0.781	0.067	1.024	0.106		
군 5 (0.5 mg/kg AD05654)	0.752	0.083	0.741	0.035	0.741	0.081	0.788	0.087	0.764	0.076
군 6 (0.5 mg/kg AD05655)	0.751	0.043	0.815	0.089	0.708	0.048	0.845	0.126		
군 7 (0.5 mg/kg AD05656)	0.779	0.078	0.696	0.068	0.717	0.097	0.842	0.038		
군 8 (0.5 mg/kg AD05657)	0.772	0.032	0.736	0.053	0.690	0.021	0.797	0.059		
군 9 (0.5 mg/kg AD05658)	0.760	0.068	0.784	0.075	0.778	0.037	0.784	0.062		
군 10 (0.5 mg/kg AD05660)	0.774	0.060	0.824	0.106	0.898	0.108	0.820	0.019	0.928	0.121

[0472]

[0473]

군 11 (0.5 mg/kg AD05661)	0.719	0.076	0.755	0.013	0.784	0.076	0.758	0.061	
군 12 (0.5 mg/kg AD05662)	0.744	0.024	0.918	0.063	0.864	0.039	0.905	0.046	

[0474]



표 29. 실시예 6으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 HDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제30일		제43일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.072	1.000	0.069	1.000	0.083	1.000	0.040	1.000	0.098
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.783	0.069	0.763	0.020	0.793	0.076	0.956	0.122	1.088	0.131
군 3 (0.5 mg/kg AD05652)	0.811	0.106	0.778	0.087	0.690	0.098	0.806	0.054		
군 4 (0.5 mg/kg AD05653)	0.915	0.154	0.898	0.155	0.773	0.087	1.027	0.113		
군 5 (0.5 mg/kg AD05654)	0.708	0.120	0.725	0.040	0.717	0.105	0.776	0.097	0.731	0.056
군 6 (0.5 mg/kg AD05655)	0.752	0.045	0.825	0.098	0.708	0.063	0.835	0.119		
군 7 (0.5 mg/kg AD05656)	0.747	0.078	0.682	0.081	0.726	0.087	0.833	0.050		
군 8 (0.5 mg/kg AD05657)	0.757	0.034	0.716	0.054	0.695	0.013	0.801	0.065		
군 9 (0.5 mg/kg AD05658)	0.778	0.084	0.787	0.075	0.807	0.062	0.793	0.069		
군 10 (0.5 mg/kg AD05660)	0.768	0.056	0.807	0.108	0.912	0.101	0.800	0.008	0.899	0.129
군 11 (0.5 mg/kg AD05661)	0.739	0.082	0.752	0.014	0.796	0.086	0.782	0.034		
군 12 (0.5 mg/kg AD05662)	0.740	0.020	0.919	0.096	0.887	0.086	0.955	0.045		

[0477] 표 30. 실시예 6으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 LDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제30일		제43일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.138	1.000	0.136	1.000	0.177	1.000	0.097	1.000	0.120
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.805	0.162	0.880	0.075	0.991	0.139	1.093	0.171	0.970	0.114
군 3 (0.5 mg/kg AD05652)	0.867	0.093	1.015	0.060	0.878	0.102	0.904	0.175		
군 4 (0.5 mg/kg AD05653)	1.043	0.198	1.134	0.219	1.034	0.229	1.259	0.233		
군 5 (0.5 mg/kg AD05654)	1.087	0.094	0.845	0.033	0.893	0.070	1.006	0.136	0.840	0.112
군 6 (0.5 mg/kg AD05655)	0.877	0.048	0.911	0.081	0.752	0.111	0.976	0.194		
군 7 (0.5 mg/kg AD05656)	0.818	0.120	0.837	0.052	0.782	0.216	0.963	0.117		
군 8 (0.5 mg/kg AD05657)	0.888	0.051	0.853	0.049	0.791	0.073	0.903	0.136		
군 9 (0.5 mg/kg AD05658)	0.715	0.065	0.818	0.070	0.741	0.041	0.764	0.076		
군 10 (0.5 mg/kg AD05660)	0.795	0.078	0.909	0.094	1.041	0.040	0.998	0.187	0.941	0.078
군 11 (0.5 mg/kg AD05661)	0.687	0.048	0.855	0.051	0.877	0.079	0.798	0.102		
군 12 (0.5 mg/kg AD05662)	0.723	0.037	0.908	0.068	0.865	0.125	0.832	0.106		

[0478]

[0479] 시험된 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제 (즉, AD05488, AD05652, AD05653, AD05654, AD05655, AD05656, AD05657, AD05658, AD05660, AD05661, 및 AD05662)는 ANGPTL3 유전자 (예를 들어, 서열식별번호: 1 참조)를 각각 위치 304에서 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. 상기 제시된 바와 같이, 각각의 RNAi 작용제는 적어도 제22일까지 ANGPTL3 단백질 수준의 실질적인 감소를 나타내었다. TG 수준 및 총 콜레스테롤의 감소가 또한 관찰되었다.

[0480] 실시예 7. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0481] ANGPTL3 유전자 상의 위치 304를 표적화하도록 설계된 추가의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 추가로 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 31에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 0.5 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0482] 표 31. 실시예 7의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.5 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
3	0.5 mg/kg AD05774	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05775	단일 주사, 제1일
5	0.5 mg/kg AD05776	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05777	단일 주사, 제1일
7	0.5 mg/kg AD05308	단일 주사, 제1일
8	0.5 mg/kg AD05418	단일 주사, 제1일

[0483]

[0484] 각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 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 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0485]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0486]

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 32-36에 제시한다:

[0487] 표 32. 실시예 7로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.139	1.000	0.060	1.000	0.414	1.000	0.227
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.339	0.014	0.379	0.098	0.346	0.031	0.469	0.058
군 3 (0.5 mg/kg AD05774)	0.343	0.075	0.302	0.062	0.287	0.018	0.425	0.060
군 4 (0.5 mg/kg AD05775)	0.247	0.033	0.232	0.038	0.218	0.008	0.300	0.061
군 5 (0.5 mg/kg AD05776)	0.327	0.121	0.297	0.099	0.300	0.096	0.378	0.043
군 6 (0.5 mg/kg AD05777)	0.297	0.056	0.246	0.035	0.257	0.068	0.345	0.035
군 7 (0.5 mg/kg AD05308)	0.447	0.101	0.388	0.139	0.440	0.092	0.523	0.171
군 8 (0.5 mg/kg AD05418)	0.534	0.117	0.565	0.077	0.639	0.042	0.758	0.119

[0488]

[0489] 표 33. 실시예 7로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.074	1.000	0.116	1.000	0.151	1.000	0.089
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.856	0.223	0.947	0.279	0.922	0.116	0.877	0.400
군 3 (0.5 mg/kg AD05774)	0.867	0.165	0.641	0.037	0.832	0.177	0.723	0.027
군 4 (0.5 mg/kg AD05775)	0.837	0.109	0.610	0.107	0.819	0.063	0.885	0.140
군 5 (0.5 mg/kg AD05776)	0.738	0.130	0.717	0.120	0.601	0.105	0.718	0.180
군 6 (0.5 mg/kg AD05777)	0.755	0.099	0.702	0.001	0.700	0.120	0.648	0.093
군 7 (0.5 mg/kg AD05308)	0.836	0.343	0.755	0.152	0.839	0.199	0.705	0.219
군 8 (0.5 mg/kg AD05418)	0.830	0.316	0.655	0.049	0.815	0.184	0.586	0.243

[0490]

[0491] 표 34. 실시예 7로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.058	1.000	0.162	1.000	0.094	1.000	0.032
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.802	0.033	0.810	0.012	0.810	0.043	0.906	0.064
군 3 (0.5 mg/kg AD05774)	1.001	0.047	0.923	0.070	0.932	0.064	1.231	0.041
군 4 (0.5 mg/kg AD05775)	0.794	0.041	0.777	0.049	0.812	0.037	1.108	0.216
군 5 (0.5 mg/kg AD05776)	0.762	0.073	0.745	0.087	0.784	0.075	1.011	0.120
군 6 (0.5 mg/kg AD05777)	0.797	0.078	0.800	0.019	0.794	0.122	0.995	0.127
군 7 (0.5 mg/kg AD05308)	0.756	0.037	0.814	0.098	0.896	0.116	0.927	0.096
군 8 (0.5 mg/kg AD05418)	0.950	0.082	0.878	0.044	0.926	0.012	1.023	0.056

[0492]

표 35. 실시예 7로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.055	1.000	0.152	1.000	0.088	1.000	0.029
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.783	0.020	0.793	0.009	0.780	0.030	0.886	0.070
군 3 (0.5 mg/kg AD05774)	0.982	0.038	0.930	0.013	0.901	0.085	1.263	0.021
군 4 (0.5 mg/kg AD05775)	0.754	0.028	0.757	0.038	0.736	0.017	1.069	0.193
군 5 (0.5 mg/kg AD05776)	0.760	0.059	0.743	0.062	0.773	0.055	1.022	0.093
군 6 (0.5 mg/kg AD05777)	0.784	0.085	0.768	0.003	0.801	0.113	1.008	0.117
군 7 (0.5 mg/kg AD05308)	0.750	0.033	0.791	0.079	0.846	0.115	0.905	0.107
군 8 (0.5 mg/kg AD05418)	0.907	0.087	0.857	0.035	0.910	0.014	1.048	0.050

[0495] 표 36. 실시예 7로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.119	1.000	0.088	1.000	0.110	1.000	0.151
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.953	0.186	0.825	0.074	0.860	0.187	1.055	0.095
군 3 (0.5 mg/kg AD05774)	1.188	0.200	1.101	0.197	1.055	0.043	1.474	0.267
군 4 (0.5 mg/kg AD05775)	0.975	0.188	0.918	0.135	1.095	0.180	1.534	0.417
군 5 (0.5 mg/kg AD05776)	0.849	0.143	0.764	0.223	0.861	0.158	1.207	0.269
군 6 (0.5 mg/kg AD05777)	0.886	0.116	0.869	0.165	0.966	0.383	1.224	0.407
군 7 (0.5 mg/kg AD05308)	0.710	0.077	0.801	0.105	0.933	0.123	1.047	0.146
군 8 (0.5 mg/kg AD05418)	1.160	0.143	0.928	0.128	0.950	0.085	1.131	0.150

[0496]

[0497] 실시예 8. 시노물구스 원숭이에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0498]

추가적 ANGPTL3 RNAi 작용제를 시노물구스 원숭이에서 평가하였다. 제1일에, 시노물구스 마카크 (마카카 파시쿨라리스) 영장류 (또한 본원에서 "시노"로도 지칭됨)에게 각각 염수 중에 제제화된 3.0 mg/kg의 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05577, AD05307, AD05488, AD05654, 또는 AD05659 중 하나를 함유하는 0.3 mL/kg (대략 1-2 mL 부피, 동물 질량에 좌우됨)의 단일 피하 주사를 투여하였다. 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 3, 4, 및 5에 제시된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드를 함유하였고, 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드를 포함하였다.

[0499]

각각의 군에서 2마리의 시노를 시험하였다 (n=2). 제-8일 (투여-전), 제1일 (투여-전), 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 및 제36일에 혈액 샘플을 채취하고 혈청 샘플을 분석하였다. 각각의 수집 전에 시노를 밤새 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0500]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 평균 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-8일, 및 제1일



(투여-전)) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다.

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 37-41에 제시한다:

표 37. 실시예 8로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (3.0 mg/kg AD05577)	0.503	0.015	0.544	0.037	0.754	0.147	0.586	0.026	0.479	0.054
군 2 (3.0 mg/kg AD05307)	0.486	0.116	0.402	0.134	0.726	0.306	0.518	0.210	0.392	0.159
군 3 (3.0 mg/kg AD05488)	0.423	0.071	0.334	0.067	0.343	0.110	0.276	0.069	0.229	0.123
군 4 (3.0 mg/kg AD05654)	0.366	0.048	0.262	0.055	0.394	0.082	0.202	0.062	0.203	0.024
군 5 (3.0 mg/kg AD05659)	0.406	0.040	0.434	0.095	0.610	0.033	0.522	0.014	0.349	0.030

[0504] 표 38. 실시예 8로부터의 처리-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 (3.0 mg/kg AD05577)	1.159	0.247	0.977	0.076	0.855	0.034	0.886	0.010	0.748	0.014
군 2 (3.0 mg/kg AD05307)	1.157	0.127	1.058	0.389	0.895	0.118	0.969	0.264	0.806	0.008
군 3 (3.0 mg/kg AD05488)	0.727	0.158	0.586	0.175	0.399	0.075	0.534	0.157	0.364	0.079
군 4 (3.0 mg/kg AD05654)	0.949	0.282	0.645	0.293	0.534	0.292	0.542	0.281	0.429	0.231
군 5 (3.0 mg/kg AD05659)	0.893	0.225	0.670	0.194	0.707	0.092	0.600	0.044	0.635	0.094

[0505]

표 39. 실시예 8로부터의 처리-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 (3.0 mg/kg AD05577)	0.885	0.110	0.931	0.123	0.844	0.181	0.839	0.188	0.936	0.195
군 2 (3.0 mg/kg AD05307)	0.994	0.017	1.006	0.017	0.905	0.021	0.954	0.074	0.909	0.038
군 3 (3.0 mg/kg AD05488)	0.840	0.020	0.779	0.067	0.743	0.033	0.674	0.004	0.722	0.021
군 4 (3.0 mg/kg AD05654)	0.912	0.007	0.933	0.004	0.794	0.071	0.806	0.011	0.832	0.042
군 5 (3.0 mg/kg AD05659)	0.928	0.053	0.841	0.004	0.748	0.020	0.796	0.048	0.797	0.028

[0506]

[0507]

[0508] 표 40. 실시예 8로부터의 처리-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 (3.0 mg/kg AD05577)	0.855	0.101	0.788	0.096	0.818	0.192	0.857	0.124	0.852	0.119
군 2 (3.0 mg/kg AD05307)	1.007	0.039	0.946	0.088	0.879	0.022	0.998	0.063	0.863	0.070
군 3 (3.0 mg/kg AD05488)	0.832	0.006	0.695	0.075	0.688	0.097	0.657	0.032	0.622	0.099
군 4 (3.0 mg/kg AD05654)	0.865	0.018	0.804	0.017	0.698	0.056	0.760	0.014	0.682	0.015
군 5 (3.0 mg/kg AD05659)	0.910	0.008	0.865	0.084	0.765	0.073	0.857	0.129	0.761	0.104

[0509]

[0510] 표 41. 실시예 8로부터의 처리-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 (3.0 mg/kg AD05577)	0.951	0.136	1.091	0.150	0.860	0.220	0.991	0.288	0.925	0.258
군 2 (3.0 mg/kg AD05307)	1.008	0.093	1.102	0.012	0.971	0.113	1.106	0.103	0.894	0.021
군 3 (3.0 mg/kg AD05488)	0.934	0.051	0.926	0.020	0.891	0.092	0.872	0.085	0.805	0.081
군 4 (3.0 mg/kg AD05654)	1.015	0.014	1.134	0.026	0.957	0.097	1.022	0.035	0.962	0.068
군 5 (3.0 mg/kg AD05659)	1.188	0.065	1.085	0.099	0.928	0.045	1.105	0.208	0.952	0.024

[0511]

[0512] AD05577, AD05307, AD05488, AD05654, 또는 AD05659 중 임의의 것을 투여한 시노물구스 원숭이 각각은 모든 측정된 시점에 걸쳐 처리-전 측정치와 비교하여 ANGPTL3 단백질의 감소를 나타내었다.

[0513]

실시예 9. 시노물구스 원숭이에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0514]

추가 ANGPTL3 RNAi 작용제를 시노물구스 원숭이에서 평가하였다. 제1일에, 시노물구스 마카크 (마카카 파시쿨라리스) 영장류 (또한 본원에서 "시노"로도 지칭됨)에게 각각 염수 중에 제제화된 AD05488, AD05743, AD05775, 또는 AD05841을 포함한 ANGPTL3 RNAi 작용제 2.0 mg/kg을 함유하는 0.3 mL/kg (대략 2-3 mL 부피, 동물 질량에 좌우됨)의 단일 피하 주사를 투여하였다. 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 표 3, 4, 및 5에 제시된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드를 함유하였고, 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드를 포함하였다. ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488, AD05743, 및 AD05775는 ANGPTL3 유전자의 위치 304를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05841은 ANGPTL3 유전자의 위치 1035를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다.

[0515]

각각의 군에서 3마리의 시노를 시험하였다 (n=3). 제-14일 (투여전), 제-7일 (투여전), 제1일 (투여전), 제8일, 제15일, 제22일, 제29일, 및 제35일에 혈액 샘플을 채취하고 혈청 샘플을 분석하였다. 각각의 수집 전에 시노를 밤새 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 혈청 내의 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 저밀

도 지단백질 (LDL)을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL 및 총 콜레스테롤의 수준 각각을 그러한 동물에서의 평균 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-14일, 제-7일, 및 제1일) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다.

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 42-45에 제시한다:

표 42. 실시예 9로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제35일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (2.0 mg/kg AD05488)	0.232	0.083	0.240	0.114	0.239	0.087	0.258	0.090	0.332	0.133
군 2 (2.0 mg/kg AD05743)	0.349	0.029	0.316	0.070	0.322	0.075	0.381	0.068	0.346	0.066
군 3 (2.0 mg/kg AD05775)	0.463	0.089	0.352	0.053	0.330	0.053	0.365	0.106	0.379	0.111
군 4 (2.0 mg/kg AD05841)	0.672	0.188	0.646	0.213	0.489	0.196	0.582	0.187	0.460	0.154

[0520] 표 43. 실시예 9로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제35일	
	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)	평균 TG	표준 편차 (+/-)
군 1 (2.0 mg/kg AD05488)	0.413	0.081	0.403	0.131	0.288	0.184	0.344	0.254	0.350	0.083
군 2 (2.0 mg/kg AD05743)	0.646	0.134	0.708	0.373	0.458	0.163	0.479	0.063	0.521	0.101
군 3 (2.0 mg/kg AD05775)	0.466	0.209	0.427	0.065	0.552	0.254	0.391	0.056	0.431	0.150
군 4 (2.0 mg/kg AD05841)	0.600	0.160	0.506	0.083	0.579	0.073	0.687	0.182	0.600	0.107

[0521]

[0522] 표 44. 실시예 8로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 총 콜레스테롤

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제35일	
	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 (2.0 mg/kg AD05488)	0.823	0.065	0.744	0.014	0.709	0.037	0.687	0.029	0.659	0.041
군 2 (2.0 mg/kg AD05743)	0.925	0.050	0.758	0.042	0.768	0.041	0.807	0.093	0.752	0.055
군 3 (2.0 mg/kg AD05775)	0.965	0.067	0.811	0.058	0.811	0.075	0.813	0.015	0.770	0.022
군 4 (2.0 mg/kg AD05841)	0.863	0.209	0.844	0.178	0.820	0.141	0.819	0.265	0.798	0.069

[0523]



[0524] 표 45. 실시예 9로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 HDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제35일	
	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)	평균 HDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (2.0 mg/kg AD05488)	0.985	0.354	0.911	0.261	0.849	0.353	0.856	0.333	0.810	0.296
군 2 (2.0 mg/kg AD05743)	0.849	0.048	0.797	0.058	0.666	0.155	0.757	0.138	0.677	0.135
군 3 (2.0 mg/kg AD05775)	0.904	0.078	0.871	0.161	0.737	0.085	0.781	0.055	0.723	0.042
군 4 (2.0 mg/kg AD05841)	0.842	0.268	0.919	0.186	0.876	0.204	0.896	0.247	0.919	0.102

[0525]

[0526] 표 46. 실시예 9로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 LDL

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제35일	
	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)	평균 LDL	표준 편차 (+/-)
군 1 (2.0 mg/kg AD05488)	0.971	0.291	0.913	0.193	0.949	0.216	0.853	0.145	0.845	0.108
군 2 (2.0 mg/kg AD05743)	1.055	0.061	0.825	0.054	0.986	0.013	0.941	0.124	0.911	0.069
군 3 (2.0 mg/kg AD05775)	1.134	0.156	0.909	0.111	1.089	0.180	1.034	0.184	1.008	0.143
군 4 (2.0 mg/kg AD05841)	0.918	0.135	0.953	0.193	0.980	0.069	0.894	0.270	1.002	0.048

[0527]

[0528] AD05488, AD05743, AD05775, 및 AD05841 중 임의의 것을 각각 2.0 mg/kg 투여량 수준으로 투여한 각각의 시노물구스 원숭이는 각각의 측정된 시점에 걸쳐 처리-전 측정치와 비교하여 ANGPTL3 단백질의 감소를 나타내었다.

[0529] 실시예 10. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 추가의 생체내 시험.

[0530] ANGPTL3 유전자 상의 위치 304를 표적화하도록 설계된 추가의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 47에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 0.5 mg/kg (mpk)의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하투여를 제공하였다.

[0531] 표 47. 실시예 10의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.5 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
3	0.5 mg/kg AD05790	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05791	단일 주사, 제1일
5	0.5 mg/kg AD05792	단일 주사, 제1일
6	0.5 mg/kg AD05793	단일 주사, 제1일
7	0.5 mg/kg AD05794	단일 주사, 제1일
8	0.5 mg/kg AD05795	단일 주사, 제1일
9	0.5 mg/kg AD05796	단일 주사, 제1일
10	0.5 mg/kg AD05797	단일 주사, 제1일
11	0.5 mg/kg AD05798	단일 주사, 제1일
12	0.5 mg/kg AD05799	단일 주사, 제1일
13	0.5 mg/kg AD05800	단일 주사, 제1일

[0532]

[0533]

각각의 RNAi 작용제는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 상기 기술된 바와 같이, 본 연구에서 투여된 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 ANGPTL3 유전자를 위치 304에서 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 마우스를 시험하였다 (n=3). 제8일, 제15일, 제22일, 제29일에 혈청을 수집하고, 일부 군의 경우에는 제36일 (즉, 군 1, 2, 및 9-13에 대해서만)에 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0534]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0535]

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 48-52에 제시한다:

표 48. 실시예 10으로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일		제36일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.128	1.000	0.246	1.000	0.116	1.000	0.202	1.000	0.218
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.179	0.019	0.197	0.010	0.196	0.014	0.258	0.042	0.297	0.039
군 3 (0.5 mg/kg AD05790)	0.207	0.076	0.144	0.025	0.208	0.017	0.308	0.036		
군 4 (0.5 mg/kg AD05791)	0.145	0.040	0.170	0.016	0.214	0.076	0.246	0.045		
군 5 (0.5 mg/kg AD05792)	0.195	0.049	0.192	0.097	0.171	0.046	0.309	0.184		
군 6 (0.5 mg/kg AD05793)	0.205	0.038	0.156	0.048	0.162	0.011	0.287	0.016		
군 7 (0.5 mg/kg AD05794)	0.223	0.014	0.217	0.031	0.224	0.048	0.285	0.044		
군 8 (0.5 mg/kg AD05795)	0.246	0.076	0.343	0.021	0.288	0.042	0.453	0.134		
군 9 (0.5 mg/kg AD05796)	0.183	0.058	0.213	0.062	0.223	0.047	0.241	0.040	0.315	0.098
군 10 (0.5 mg/kg AD05797)	0.250	0.098	0.201	0.051	0.238	0.097	0.269	0.027	0.371	0.042
군 11 (0.5 mg/kg AD05798)	0.175	0.018	0.167	0.015	0.228	0.044	0.233	0.069	0.242	0.033

평균 12 (0.5 mg/kg AD05799)	0.167	0.047	0.150	0.026	0.227	0.032	0.221	0.024	0.231	0.015
평균 13 (0.5 mg/kg AD05800)	0.194	0.013	0.196	0.050	0.214	0.029	0.227	0.053	0.235	0.005

[0538]

표 49. 실시예 10으로부터의 처리-전 및 대조군에 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 (D5W)	1.000	0.097	1.000	0.099	1.000	0.185	1.000	0.135	1.000	0.174
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.646	0.083	0.669	0.209	0.723	0.227	0.739	0.136	0.843	0.239
군 3 (0.5 mg/kg AD05790)	0.832	0.086	0.784	0.172	0.974	0.242	0.718	0.085		
군 4 (0.5 mg/kg AD05791)	1.125	0.266	0.930	0.141	1.631	0.218	0.854	0.179		
군 5 (0.5 mg/kg AD05792)	0.888	0.196	0.796	0.144	1.094	0.217	0.794	0.026		
군 6 (0.5 mg/kg AD05793)	1.143	0.137	0.972	0.116	0.998	0.280	1.028	0.408		
군 7 (0.5 mg/kg AD05794)	0.560	0.083	0.545	0.145	0.713	0.097	0.730	0.175		
군 8 (0.5 mg/kg AD05795)	0.739	0.072	0.753	0.078	1.034	0.121	0.842	0.065		
군 9 (0.5 mg/kg AD05796)	0.602	0.075	0.586	0.142	0.832	0.132	0.702	0.085	0.958	0.076
군 10 (0.5 mg/kg AD05797)	0.851	0.159	0.651	0.075	0.969	0.065	0.713	0.030	0.929	0.186
군 11 (0.5 mg/kg AD05798)	0.869	0.166	0.586	0.107	0.653	0.059	0.573	0.118	0.690	0.081

[0539]

[0540]

평균 12 (0.5 mg/kg AD05799)	0.683	0.092	0.593	0.166	0.751	0.061	0.546	0.075	0.725	0.179
평균 13 (0.5 mg/kg AD05800)	0.676	0.046	0.634	0.048	0.655	0.019	0.635	0.088	1.033	0.068

[0541]

표 50. 실시예 10으로부터의 처리-전 및 대조군에 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 (D5W)	1.000	0.060	1.000	0.018	1.000	0.104	1.000	0.038	1.000	0.056
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.659	0.023	0.808	0.018	0.763	0.113	0.743	0.028	0.824	0.065
군 3 (0.5 mg/kg AD05790)	0.698	0.104	0.730	0.026	0.711	0.031	0.757	0.083		
군 4 (0.5 mg/kg AD05791)	0.664	0.035	0.694	0.062	0.631	0.041	0.677	0.046		
군 5 (0.5 mg/kg AD05792)	0.716	0.055	0.725	0.081	0.568	0.074	0.727	0.133		
군 6 (0.5 mg/kg AD05793)	0.813	0.102	0.805	0.091	0.689	0.026	0.769	0.128		
군 7 (0.5 mg/kg AD05794)	0.715	0.055	0.861	0.031	0.673	0.080	0.768	0.110		
군 8 (0.5 mg/kg AD05795)	0.852	0.124	0.973	0.187	0.745	0.087	0.866	0.067		
군 9 (0.5 mg/kg AD05796)	0.666	0.113	0.793	0.047	0.595	0.054	0.735	0.082	0.795	0.125
군 10 (0.5 mg/kg AD05797)	0.734	0.024	0.734	0.017	0.642	0.026	0.741	0.113	0.861	0.102

[0542]

[0543]



군 11 (0.5 mg/kg AD05798)	0.719	0.031	0.784	0.065	0.711	0.077	0.721	0.086	0.649	0.019
군 12 (0.5 mg/kg AD05799)	0.700	0.052	0.684	0.014	0.698	0.092	0.632	0.070	0.714	0.040
군 13 (0.5 mg/kg AD05800)	0.842	0.079	0.794	0.048	0.691	0.071	0.750	0.100	0.853	0.186

[0545] 표 51. 실시예 10으로부터의 처리-전 및 대조군에 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)	1.000	0.090	1.000	0.014	1.000	0.123	1.000	0.058	1.000	0.036
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.648	0.029	0.807	0.041	0.733	0.096	0.746	0.012	0.816	0.038
군 3 (0.5 mg/kg AD05790)	0.674	0.110	0.705	0.040	0.649	0.030	0.748	0.095		
군 4 (0.5 mg/kg AD05791)	0.632	0.029	0.674	0.063	0.563	0.036	0.679	0.041		
군 5 (0.5 mg/kg AD05792)	0.676	0.055	0.683	0.086	0.509	0.061	0.712	0.135		
군 6 (0.5 mg/kg AD05793)	0.721	0.082	0.724	0.079	0.600	0.015	0.696	0.088		
군 7 (0.5 mg/kg AD05794)	0.652	0.041	0.823	0.047	0.611	0.059	0.736	0.090		
군 8 (0.5 mg/kg AD05795)	0.757	0.117	0.905	0.189	0.644	0.074	0.817	0.085		
군 9 (0.5 mg/kg AD05796)	0.610	0.107	0.760	0.062	0.535	0.075	0.696	0.080	0.734	0.117
군 10 (0.5 mg/kg AD05797)	0.676	0.020	0.688	0.005	0.564	0.037	0.701	0.092	0.790	0.089
군 11 (0.5 mg/kg AD05798)	0.709	0.030	0.808	0.068	0.719	0.094	0.759	0.117	0.653	0.024

[0546]

군 12 (0.5 mg/kg AD05799)	0.666	0.085	0.674	0.039	0.695	0.083	0.667	0.088	0.707	0.033
군 13 (0.5 mg/kg AD05800)	0.806	0.060	0.796	0.065	0.706	0.075	0.772	0.088	0.801	0.158

[0547]

[0548] 표 52. 실시예 10으로부터의 처리-전 및 대조군에 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)	1.000	0.123	1.000	0.172	1.000	0.146	1.000	0.180	1.000	0.202
군 2 (0.5 mg/kg AD05488)	0.836	0.057	0.969	0.033	0.901	0.129	0.762	0.165	0.863	0.153
군 3 (0.5 mg/kg AD05790)	0.922	0.174	0.944	0.082	0.916	0.126	0.899	0.153		
군 4 (0.5 mg/kg AD05791)	0.878	0.119	0.744	0.097	0.848	0.158	0.755	0.145		
군 5 (0.5 mg/kg AD05792)	0.805	0.060	0.776	0.058	0.623	0.017	0.745	0.082		
군 6 (0.5 mg/kg AD05793)	0.968	0.181	0.828	0.106	0.768	0.049	0.751	0.200		
군 7 (0.5 mg/kg AD05794)	0.853	0.057	0.847	0.031	0.677	0.233	0.714	0.156		
군 8 (0.5 mg/kg AD05795)	1.044	0.073	0.956	0.219	0.805	0.159	0.777	0.040		
군 9 (0.5 mg/kg AD05796)	0.807	0.143	0.760	0.056	0.606	0.087	0.697	0.055	0.784	0.150
군 10 (0.5 mg/kg AD05797)	0.786	0.102	0.749	0.013	0.688	0.024	0.689	0.155	0.879	0.225
군 11 (0.5 mg/kg AD05798)	0.879	0.159	0.896	0.203	0.648	0.039	0.738	0.055	0.762	0.065
군 12 (0.5 mg/kg AD05799)	0.853	0.104	0.837	0.196	0.678	0.176	0.652	0.138	0.873	0.157
군 13 (0.5 mg/kg AD05800)	0.951	0.268	0.885	0.041	0.682	0.130	0.826	0.244	1.107	0.298

[0549]

[0550] 상기 표 48에 나타난 바와 같이, 시험된 각각의 ANGPTL3 RNAi 작용제는 모든 시점에 걸쳐 ANGPTL3 단백질의 유의한 감소를 나타내었고, TG 수준, 총 콜레스테롤 수준, 및 LDL 수준의 감소와 관련하여 유사한 경향이 관찰되었다.

[0551] 실시예 11. 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0552] ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 용량 반응을 평가하기 위해, 6- 내지 8-주령 암컷 C57b1/6 마우스를 사용하였다. 투여-전 혈청 샘플을 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 표 53에 언급된 투여 군에 따라, D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 각각의 mg/kg 용량의 ANGPTL3 RNAi 작용제, 또는 RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W)을 함유하는 200  $\mu$ l의 단일 피하 투여를 제공하였다:

[0553] 표 53. 실시예 11의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	D5W (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.05 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
3	0.1 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
4	0.5 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
5	1.0 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
6	2.5 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일
7	5.0 mg/kg AD05488	단일 주사, 제1일

[0554]

[0555] 시험된 RNAi 작용제 (AD05488)는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 혈청을 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일에 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 마우스를 금식시켰다. 혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0556]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, 트리글리세리드, HDL, 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 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 D5W 대조군에 대해 정규화하였다. 이는 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0557]

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 54-58에 제시한다:

[0558] 표 54. 실시예 11로부터의 처리-전 및 대조군에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W)	1.000	0.291	1.000	0.170	1.000	0.224	1.000	0.293
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	0.788	0.110	0.929	0.203	1.106	0.117	0.990	0.175
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	0.511	0.109	0.757	0.092	0.720	0.069	0.734	0.058
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	0.207	0.039	0.261	0.050	0.310	0.080	0.349	0.090
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.116	0.038	0.141	0.027	0.171	0.066	0.199	0.054
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.064	0.010	0.047	0.012	0.056	0.009	0.063	0.002
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.018	0.005	0.019	0.004	0.029	0.010	0.031	0.003

[0559]

[0560] 표 55. 실시예 11로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.181	1.000	0.120	1.000	0.135	1.000	0.221
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	1.296	0.168	1.274	0.180	1.202	0.016	1.999	0.356
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	1.116	0.193	1.141	0.256	1.234	0.184	1.798	0.555
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	1.028	0.266	1.027	0.283	0.864	0.208	1.855	0.364
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.860	0.186	0.755	0.228	0.720	0.140	1.254	0.195
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.623	0.197	0.556	0.139	0.447	0.075	0.772	0.269
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.923	0.150	0.892	0.105	0.781	0.107	1.128	0.299

[0561]

[0562] 표 56. 실시예 11로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.061	1.000	0.058	1.000	0.124	1.000	0.069
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	0.856	0.030	1.090	0.092	0.946	0.081	0.915	0.059
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	0.820	0.095	0.974	0.097	0.785	0.078	0.945	0.074
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	0.740	0.061	0.918	0.081	0.897	0.102	0.883	0.071
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.610	0.072	0.816	0.074	0.857	0.099	0.920	0.063
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.647	0.076	0.832	0.119	0.772	0.174	0.694	0.117
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.583	0.086	0.787	0.030	0.790	0.136	0.783	0.176

[0563]



[0564] 표 57. 실시예 11로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.054	1.000	0.049	1.000	0.101	1.000	0.070
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	0.851	0.030	1.052	0.104	0.982	0.083	0.894	0.071
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	0.807	0.101	0.950	0.077	0.806	0.064	0.910	0.063
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	0.727	0.066	0.876	0.087	0.906	0.091	0.897	0.084
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.575	0.079	0.785	0.077	0.839	0.113	0.888	0.043
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.618	0.069	0.787	0.109	0.782	0.181	0.701	0.116
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.534	0.082	0.717	0.018	0.760	0.140	0.759	0.156

[0565]

[0566] 표 58. 실시예 11로부터의 처리-전 및 대조군에 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	0.130	1.000	0.174	1.000	0.216	1.000	0.118
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	0.798	0.036	1.147	0.107	0.772	0.097	0.822	0.076
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	0.878	0.160	1.153	0.172	0.732	0.183	0.845	0.202
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	0.816	0.138	1.137	0.217	0.866	0.011	0.896	0.099
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.760	0.094	1.145	0.101	0.993	0.194	1.123	0.270
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.805	0.101	1.185	0.191	0.915	0.209	0.814	0.049
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.802	0.148	1.170	0.129	0.909	0.076	0.932	0.171

[0567]

[0568]

추가적으로, ANGPTL3 mRNA 수준을 또한 평가하였다. 각각의 각 군으로부터의 모든 마우스를 혈청 수집 후 제29일에 희생시키고, 간을 수거하고, 대략 100 mg의 간 샘플을 수집하고, RNA 단리를 위해 액체 질소 중에서 급속-동결시켰다. 이어서, 마우스 간에서의 ANGPTL3 mRNA 수준을 RT-qPCR에 의해 측정하였고, 그 결과를 하기 표 59에 제시한다:

[0569] 표 59. 실시예 11로부터의 대조군에 대해 정규화된, 제29일의 평균 ANGPTL3 mRNA 수준

군 ID	제29일		
	평균 상대적 ANGPTL3 mRNA	낮은 분산 (오차)	높은 분산 (오차)
군 1 (D5W)	1.000	0.075	0.081
군 2 (0.05 mg/kg AD05488)	0.798	0.126	0.149
군 3 (0.1 mg/kg AD05488)	0.563	0.054	0.059
군 4 (0.5 mg/kg AD05488)	0.277	0.074	0.100
군 5 (1.0 mg/kg AD05488)	0.123	0.035	0.049
군 6 (2.5 mg/kg AD05488)	0.036	0.007	0.009
군 7 (5.0 mg/kg AD05488)	0.038	0.011	0.016

[0570]

[0571]

특히, 표 54 및 59에 제시된 바와 같이, ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 투여는 ANGPTL3 단백질 및 ANGPTL3 mRNA 둘 다에서 감소를 나타내었다.

[0572]

실시예 12. LDL 수용체 (LDLR) 녹아웃 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0573]

질환 모델에서 RNAi 작용제 투여의 효과를 평가하기 위해, LDL 수용체에 대해 유전자 돌연변이를 갖는 마우스 (본원에서 LDLR KO 마우스로 지칭됨)를 상업상 입수하였다 (더 잭슨 래보러토리(The Jackson Laboratory)). LDLR KO 마우스는  $Ldlr^{tm1Her}$  돌연변이에 대해 동형접합이고, 특히 고지방 식이상태일 때, 상승된 혈청 콜레스테롤 수준을 갖는다. 연구 개시 전 3주 동안, 39마리의 LDLR KO 마우스를 고지방 식이상태에 두었다 (Teklad Custom Diets TD.88137). 추가의 8마리의 LDLR KO 마우스를 동일한 3-주 기간에 걸쳐 정상 사료 식이상태에 두었다. 투여-전 혈청 샘플을 제-15일 및 제-1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 각각의 mg/kg 용량의 ANGPTL3 RNAi 작용제, RNAi 작용제가 없는 대조군 (D5W), 또는 B형 간염 바이러스 (HBV) 게놈을 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 대조군 RNAi 작용제를 함유하는 200  $\mu$ l/30 g 동물 체중의 단일 피하 투여를 제공하였다. 동일한 체계의 제2 주사를 제29일에 동물에게 투여하였다. 연구를 위한 투여 요법을 하기 표 60에 열거한다:

[0574] 표 60. 실시예 12의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	식이	투여 요법	LDL KO 마우스의 수 (n=)
1	D5W (RNAi 작용제 부제)	고지방 ("웨스턴") 식이	제1일에 주사, 나머지 동물에게 제29일에 제2 주사를 제공함	13
2	3.0 mg/kg AD05488	고지방 ("웨스턴") 식이	제1일에 주사, 나머지 동물에게 제29일에 제2 주사를 제공함	13
3	3.0 mg/kg HBV에 대해 지시된 대조군 RNAi 작용제	고지방 ("웨스턴") 식이	제1일에 주사, 나머지 동물에게 제29일에 제2 주사를 제공함	13
4	D5W (RNAi 작용제 부제)	정상 사료-섭식 식이	제1일에 주사하고, 제29일에 제2 단일 주사함	4
5	3.0 mg/kg AD05488	정상 사료-섭식 식이	제1일에 주사하고, 제29일에 제2 주사함	4

[0575]

[0576] 각각의 마우스를 연구 지속기간 내내 그의 각각의 식이상태로 유지시켰다. 시험된 RNAi 작용제 (AD05488)는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 제8일, 제15일, 제22일, 제29일 (제2 투여-전), 제36일, 제43일, 제50일, 및 제57일에 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 LDLR KO 마우스를 금식시켰다. 제15일에, 군 1, 2, 및 3 (즉, 고지방 "웨스턴" 식이가 투여된 군)으로부터의 4마리의 LDLR KO 마우스를 혈청 수집 후에 희생시키고, 제29일에, mRNA 평가를 수행하기 위해 군 1, 2, 및 3으로부터의 추가의 4마리의 LDLR KO 마우스를 혈청 수집 후에 희생시켰다.

[0577]

혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)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.

[0578]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, TG, 총 콜레스테롤, HDL, 또는 LDL의 각각의 수준을 그러한 동물에서의 평균 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제-15일 및 제-1일) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다.

[0579]

이어서, 개별 동물에 대한 "처리-전에 대해 정규화된" 비를 각각의 동일한 식이상태의 D5W 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 동일한 식이 (즉, 고지방 "웨스턴" 식이 또는 정상 사료-섭식 식이)가 투여된 D5W 대조군에 대해 정규화함으로써, 대조군에서의 발현에 대해 정규화된 각 시점에 대한 발현을 산출하였다.

[0580]

본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 61-65에 제시한다:

[0581]

표 61. 실시예 12로부터의 처리-전 및 대조군 (식이 매칭됨)에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (D5W) (고지방 식이)	1.000	0.130	1.000	0.125	1.000	0.190	1.000	0.127
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.013	0.008	0.009	0.007	0.011	0.006	0.011	0.005
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.958	0.093	1.116	0.126	0.925	0.218	0.962	0.268
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.094	1.000	0.061	1.000	0.140	1.000	0.277
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.042	0.013	0.037	0.013	0.043	0.017	0.060	0.026
	제36일		제43일		제50일		제57일	
군 1 (D5W) (고지방 식이)	1.000	0.182	1.000	0.266	1.000	0.174	1.000	0.237
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.005	0.001	0.005	0.002	0.005	0.003	0.007	0.004
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	1.356	0.438	1.371	0.381	1.230	0.331	1.006	0.373
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.183	1.000	0.114	1.000	0.047	1.000	0.149
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.024	0.010	0.024	0.008	0.032	0.008	0.037	0.016

[0582]

[0583]

표 62. 실시예 12로부터의 처리-전 및 대조군 (식이 매칭됨)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) (고지방 식이)	1.000	0.272	1.000	0.381	1.000	0.276	1.000	0.265
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.121	0.022	0.086	0.027	0.094	0.032	0.096	0.027
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.923	0.345	0.864	0.321	0.735	0.210	0.775	0.174
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.172	1.000	0.092	1.000	0.099	1.000	0.138
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.472	0.039	0.503	0.018	0.473	0.086	0.480	0.052
	제36일		제43일		제50일		제57일	
군 1 (D5W) (고지방 식이)	1.000	0.331	1.000	0.363	1.000	0.377	1.000	0.476
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.104	0.031	0.084	0.025	0.091	0.027	0.079	0.025
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.746	0.171	0.520	0.097	0.683	0.104	0.713	0.154
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.096	1.000	0.241	1.000	0.043	1.000	0.289
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.548	0.051	0.348	0.053	0.625	0.061	0.438	0.087

[0584]

[0585] 표 63. 실시예 12로부터의 처리-전 및 대조군 (식이 매칭됨)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) (고지방 식이)	1.000	0.101	1.000	0.142	1.000	0.187	1.000	0.161
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.524	0.045	0.438	0.034	0.410	0.037	0.410	0.058
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.942	0.125	0.969	0.188	0.980	0.177	1.017	0.198
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.072	1.000	0.052	1.000	0.102	1.000	0.088
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.645	0.100	0.683	0.100	0.691	0.122	0.636	0.083
	제36일		제43일		제50일		제57일	
군 1 (D5W) (고지방 식이)	1.000	0.100	1.000	0.158	1.000	0.176	1.000	0.213
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.438	0.042	0.363	0.043	0.374	0.055	0.341	0.058
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	1.029	0.143	0.847	0.105	0.932	0.129	0.860	0.124
군 4 (D5W) (경상 식이)	1.000	0.150	1.000	0.180	1.000	0.115	1.000	0.088
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경상 식이)	0.758	0.114	0.657	0.161	0.824	0.135	0.684	0.096

[0586]

[0587] 표 64. 실시예 12로부터의 처리-전 및 대조군 (식이 매칭됨)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) (고지방 식이)	1.000	0.061	1.000	0.083	1.000	0.083	1.000	0.072
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.693	0.042	0.735	0.066	0.716	0.062	0.711	0.078
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.869	0.177	0.870	0.136	0.908	0.122	0.919	0.155
군 4 (D5W) (경장 식이)	1.000	0.016	1.000	0.024	1.00	0.053	1.000	0.068
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (경장 식이)	0.645	0.069	0.745	0.088	0.766	0.087	0.737	0.088

[0588]



[0589] 표 65. 실시예 12로부터의 처리-전 및 대조군 (식이 매칭됨)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) (고지방 식이)	1.000	0.105	1.000	0.133	1.000	0.195	1.000	0.192
군 2 (3.0 mg/kg AD05488) (고지방 식이)	0.547	0.060	0.476	0.041	0.429	0.054	0.419	0.075
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제) (고지방 식이)	0.959	0.150	1.000	0.207	1.004	0.197	1.063	0.230
군 4 (D5W) (정상 식이)	1.000	0.134	1.000	0.088	1.000	0.160	1.000	0.160
군 5 (3.0 mg/kg AD05488) (정상 식이)	0.558	0.116	0.606	0.107	0.662	0.147	0.563	0.091

[0590]

[0591] 표 61-65에 제시된 바와 같이, 3.0 mg/kg의 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488을 투여한 군 (즉, 군 2 및 5)은 이러한 모델에서 ANGPTL3 단백질 수준, TG 수준, 및 총 콜레스테롤의 유의한 감소를 나타내었다. 고지방 "웨스턴" 식이상태의 LDLR KO 마우스가 특히 감소된 수준을 나타내었고, 2회의 3 mg/kg 용량의 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 투여로부터 대조군과 비교하여 제57일에 ANGPTL3 단백질 수준에서 대략 99% 감소 (0.007)가 존재하였다. 또한, HBV mRNA를 표적화하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 RNAi 작용제 대조군을 포함하는 군 3은 예상되는 바와 같이 수행하였고, 본질적으로 ANGPTL3의 억제를 나타내지 않았음에 주목한다.

[0592]

추가적으로, ANGPTL3 mRNA 수준을 또한 평가하였다. 제15일에, 각각의 군 1, 2, 및 3으로부터 4마리의 마우스를 희생시켰다. 제29일에, 각각의 군 1, 2, 및 3으로부터 추가의 4마리의 마우스를 희생시켰다. 제57일에, 모든 군으로부터의 모든 나머지 동물을 희생시켰다. 희생되면, 간을 수거하고, 정중엽으로부터 대략 100 mg 간 샘플을 수집하고, RNA 단리를 위해 액체 질소 중에서 급속-동결시켰다. 이어서, 마우스 간에서의 ANGPTL3 mRNA 수준을 RT-qPCR에 의해 측정하고, 군 1의 마우스 (고지방 "웨스턴" 식이; D5W 투여; 제15일 희생)의 mRNA 수준에 대해 정규화하였고, 그 결과를 하기 표 66에 제시한다:

[0593] 표 66. 실시예 12로부터의 대조군에 대해 정규화된, 제29일의 평균 ANGPTL3 mRNA 수준

군 ID	희생일	동물의 수 (n=)	평균 상대적 ANGPTL3 mRNA	낮은 분산 (오차)	높은 분산 (오차)
군 1 (D5W, 고지방 식이) (제15일에 희생시킴)	15	4	1.000	0.213	0.271
군 1 (D5W, 고지방 식이) (제29일에 희생시킴)	29	4	1.133	0.074	0.079
군 1 (D5W, 고지방 식이) (제57일에 희생시킴)	57	5	0.949	0.106	0.119
군 2 (3.0 mg/kg AD05488, 고지방 식이) (제15일에 희생시킴)	15	4	0.019	0.006	0.009
군 2 (3.0 mg/kg AD05488, 고지방 식이) (제29일에 희생시킴)	29	4	0.032	0.007	0.009
군 2B (3.0 mg/kg AD05488, 고지방 식이) (제57일에 희생시킴)	57	5	0.024	0.005	0.006
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제, 고지방 식이) (제15일에 희생시킴)	15	4	1.044	0.138	0.159
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제, 고지방 식이) (제29일에 희생시킴)	29	4	1.095	0.206	0.254
군 3 (3.0 mg/kg HBV 대조군 RNAi 작용제, 고지방 식이) (제57일에 희생시킴)	57	5	0.994	0.134	0.155

[0594]

군 4 (D5W, 정상 사료)	57	4	1.397	0.055	0.057
군 5 (3.0 mg/kg AD05488, 정상 사료)	57	4	0.060	0.009	0.010

[0595]

[0596] ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488의 투여는 고지방 "웨스턴" 식이상태의 동물 및 정상 사료-섭식 식이상태의 동물  
들 다에서 ANGPTL3 mRNA 수준의 유의한 감소를 나타내었다.

[0597] 실시예 13. 고과당 옥수수 시럽 (HFCS) 식이-섭식 레서스 원숭이에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0598] ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488을 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 초과 증가

된 혈장 트리글리세리드가 발생하는 것으로 공지되었다. 제1일 및 다시 제29일에, 4마리의 레서스 원숭이에게 염수 중에 제제화된 4.0 mg/kg의 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488을 함유하는 피하 주사를 투여하였다 (n=4). 2마리의 추가의 레서스 원숭이에게는 생리 염수 대조군을 투여하였다. ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488은 표 3, 4, 및 5에 제시된 바와 같이, 변형 뉴클레오티드를 함유하였고, 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드를 포함하였다.

[0599] 공복 혈액 샘플을 분석을 위해 채취하고, 제-8일 (투여전), 제8일, 제15일, 제21일, 제29일, 및 제36일에 혈청 샘플을 분석하였다. 혈청 내의 ANGPTL3 발현 수준, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 고밀도 지단백질 (HDL), 및 저밀도 지단백질 (LDL)을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0600] 각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 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.

[0601] 본 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 67-71에 제시한다:

[0602] 표 67. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질 (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)
군 1 (연수 대조군)	1.087	0.419	1.282	0.436	1.214	0.334	1.363	0.230	1.134	0.248
군 2 (4.0 mg/kg AD05488)	0.229	0.082	0.154	0.090	0.116	0.080	0.114	0.047	0.064	0.044

[0603]

[0604] 표 68. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 트리글리세리드 (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 (연수 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 AD05488)	0.351	0.241	0.244	0.094	0.233	0.089	0.302	0.192	0.177	0.076

[0605]

[0606] 표 69. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 콜레스테롤 (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 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 AD05488)	0.734	0.200	0.641	0.174	0.579	0.107	0.549	0.090	0.459	0.086

[0607]

[0608] 표 70. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 HDL (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 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 AD05488)	1.202	0.276	1.091	0.322	0.921	0.296	0.730	0.232	0.798	0.349

[0609]

[0610] 표 71. 실시예 13으로부터의 처리-전에 대해 정규화된 평균 LDL (공복)

군 ID	제8일		제15일		제21일		제29일		제36일	
	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 콜레스테롤	표준 편차 (+/-)	평균 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 AD05488)	0.973	0.475	0.909	0.390	0.908	0.437	0.955	0.520	0.710	0.499

[0611]

[0612] AD05488을 4.0 mg/kg 투여량 수준으로 투여한 레서스 원숭이는 각각의 측정된 시점에 걸쳐 처리-전 측정치와 비교하여 ANGPTL3 단백질의 유의한 감소를 나타내었다. 추가로, 트리글리세리드 및 총 콜레스테롤 수준에서 감소가 입증되었다.

[0613] 실시예 14. LDL 수용체 (LDLR) 녹아웃 마우스에서의 ANGPTL3 RNAi 작용제 및 스타틴의 생체내 시험.

[0614] 질환 모델에서 RNAi 작용제 및 스타틴의 공-투여 효과를 평가하기 위해, LDLR KO 마우스를 상업상 입수하였다 (더 잭슨 래보라토리). 연구 개시 전 3주 동안, 41마리의 수컷 7 내지 8주령 LDLR KO 마우스를 고지방 ("웨스턴") 식이상태에 두고 (Teklad Custom Diets TD.88137), 연구 지속기간 내내 그러한 식이상태로 유지시켰다. 투여-전 혈청 샘플을 연구 제1일에 4시간 금식 후에 채취하였다. 연구를 위한 투여 요법을 하기 표 72에 열거한다:



[0615] 표 72. 실시예 14의 투여 군

군	아토르바스타틴 용량 및 투여 요법	RNAi 작용제 및 용량 투여 요법	LDL KO 마우스 (n=)
1	비히클 경구 위관영양, 제1일에 시작하여 매일 투여됨	D5W (RNAi 작용제 부재) 주사, 제23일	7
2	N/A	단일 2.5 mg/kg AD05488 주사, 제23일	7
3	10 mg/kg 아토르바스타틴 경구 위관영양, 제1일에 시작하여 매일 투여됨	단일 2.5 mg/kg AD05488 주사, 제23일	8
4	20 mg/kg* 아토르바스타틴 경구 위관영양, 제1일에 시작하여 매일 투여됨	단일 2.5 mg/kg AD05488 주사, 제23일	6
5	10 mg/kg 아토르바스타틴 경구 위관영양, 제1일에 시작하여 매일 투여됨	N/A	7
6	20 mg/kg* 아토르바스타틴 경구 위관영양, 제1일에 시작하여 매일 투여됨	N/A	6

[0616]

[0617] \* 마우스를 처음 11일 동안 40 mg/kg으로 처리한 다음, 그 후 20 mg/kg으로 전환시켰다.

[0618]

연구에서 경구 위관영양을 위해 사용된 비히클은 상업상 획득한 오라-플러스(Ora-Plus)®:오라-스위트(Ora-Sweet)® 용액의 1:1 혼합물이었다. 아토르바스타틴 경구 위관영양 투여의 준비를 위해, 아토르바스타틴의 각각의 목적하는 용량을 먼저 멸균수 (목적하는 제제 1 mL당 0.3 mL 물) 중에 용해시키고, 섞일 때까지 볼텍싱하고, 이어서 1:1 오라-플러스®:오라-스위트® 용액 (목적하는 제제 1 mL당 0.7 mL 비히클)의 혼합물을 첨가하고, 볼텍싱하였다. 제1일 및 그 후 매일, 군 2를 제외한 각각의 군에게 경구 위관영양 용량을 투여하였다. 제23일에, 군 1, 2, 3, 및 4에게 D5W (5% 물 중 텍스트로스) 중 ANGPTL3 RNAi 작용제 2.5 mg/kg 용량 (31.25 µg/mL 용액), 또는 RNAi 작용제가 없는 비히클 대조군 (D5W)의 단일 피하 투여를 제공하였다.

[0619]

시험된 RNAi 작용제 (AD05488)는 변형 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3, 4, 및 5 참조). 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 제8일, 제15일, 제22일 (RNAi 작용제 주사-전), 제29일, 제36일, 제43일, 및 제50일에 혈청을 수집하였다. 각각의 수집 전 4시간 동안 LDLR KO 마우스를 금식시켰다.

[0620]

혈청 내의 ANGPTL3 단백질 수준을 ELISA 검정 (알앤디 시스템즈)에 의해 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다. 다른 바이오마커 중에서, 혈청 내의 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 및 저밀도 지단백질 (LDL)을 코바스® 인테그라 400 (로슈 다이아그노스틱스) 상에서 제조업체의 권장사항에 따라 측정하였다.

[0621]

각각의 동물에 대해 ANGPTL3 단백질 수준, 트리글리세리드 수준, 총 콜레스테롤 수준, HDL 수준, 및 LDL 수준을 정규화하였다. 정규화를 위해, 한 시점에서 각각의 동물에 대한 ANGPTL3 단백질, TG, 총 콜레스테롤, 또는 LDL의 각각의 수준을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준으로 나누어 (이 경우에 제1일의 투여-전 수준) "처리-전에 대해 정규화된" 발현 비를 결정하였다. 이러한 실시예에 제시된 연구로부터의 데이터를 하기 표 73-76에 제시한다:

표 73. 실시예 14로부터의 처리-전예 대해 정규화된 평균 ANGPTL3 단백질

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3 (+/-)	표준 편차 (+/-)	평균 ANGPTL3 (+/-)	표준 편차 (+/-)
군 1 (매일 비히클 위관영양; D5W 주사)	1.511	0.236	1.787	0.263	1.680	0.273	1.650	0.237
군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	1.419	0.224	1.584	0.214	1.658	0.295	0.023	0.008
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	1.597	0.344	1.765	0.363	1.681	0.419	0.015	0.005
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	1.683	0.216	1.999	0.282	1.675	0.376	0.022	0.042
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	1.577	0.295	1.839	0.319	1.693	0.270	1.764	0.283
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	1.553	0.673	1.924	0.836	1.871	0.604	1.767	0.770
군 1 (매일 비히클 위관영양; D5W 주사)	제36일 1.604 0.307		제43일 1.784 0.460		제50일 1.622 0.387			

군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.012	0.004	0.020	0.014	0.026	0.005	
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아도르바스터틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.005	0.001	0.007	0.003	0.010	0.002	
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아도르바스터틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.004	0.002	0.005	0.001	0.010	0.004	
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아도르바스터틴; 주사 없음)	1.851	0.384	1.758	0.441	1.878	0.342	
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아도르바스터틴; 주사 없음)	1.981	0.775	1.935	0.619	1.847	0.610	

표 74. 실시예 14로부터의 처리-전예 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 (매일 비히클 위관영양; DSW 주사)	0.711	0.151	0.826	0.193	1.009	0.304	0.753	0.219
군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.988	0.253	1.247	0.330	1.524	0.189	0.166	0.023
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.613	0.338	0.436	0.213	0.614	0.162	0.072	0.020
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.567	0.233	0.526	0.280	0.748	0.208	0.071	0.021
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.667	0.353	0.601	0.319	1.086	0.546	0.803	0.297
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.477	0.328	0.362	0.200	0.505	0.248	0.552	0.250
군 1 (매일 비히클 위관영양; DSW 주사)	제36일		제43일		제50일			
	1.060	0.388	0.986	0.251	0.948	0.239		

군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.125	0.037	0.139	0.034	0.153	0.012	
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴, 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.058	0.013	0.076	0.019	0.065	0.016	
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴, 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.058	0.011	0.089	0.024	0.082	0.016	
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴, 주사 없음)	0.958	0.558	0.862	0.338	0.977	0.634	
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴, 주사 없음)	0.598	0.260	0.603	0.194	0.677	0.219	

표 75. 실시예 14로부터의 처리-전예 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 (매일 비히클 위관영양; D5W 주사)	0.996	0.107	1.009	0.192	1.142	0.183	1.087	0.187
군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.962	0.109	1.122	0.133	1.261	0.160	0.645	0.092
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.763	0.204	0.620	0.166	0.758	0.108	0.444	0.074
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.682	0.171	0.622	0.200	0.857	0.326	0.448	0.141
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.821	0.244	0.774	0.257	0.980	0.359	0.943	0.318
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.586	0.248	0.620	0.190	0.767	0.220	0.761	0.157
군 1 (매일 비히클 위관영양; D5W 주사)	제36일		제43일		제50일			
	1.201	0.223	1.237	0.230	1.125	0.309		

[0629]

군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.518	0.085	0.512	0.082	0.515	0.073	
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.362	0.070	0.331	0.054	0.322	0.048	
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.295	0.045	0.293	0.036	0.310	0.043	
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴; 주사 없음)	1.105	0.365	0.998	0.276	0.987	0.376	
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토프바스타틴; 주사 없음)	0.825	0.082	0.767	0.148	0.807	0.114	

표 76. 실시예 14로부터의 처리-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 (메일 비허클 위관영양, D5W 주사)	0.951	0.138	0.969	0.238	1.044	0.222	1.093	0.243
군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.893	0.107	1.051	0.126	1.113	0.178	0.653	0.119
군 3 (10 mg/kg 메일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.692	0.170	0.537	0.154	0.659	0.112	0.422	0.097
군 4 (20 mg/kg* 메일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.572	0.193	0.515	0.222	0.755	0.388	0.434	0.166
군 5 (10 mg/kg 메일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.778	0.255	0.695	0.266	0.861	0.365	0.881	0.362
군 6 (20 mg/kg* 메일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.490	0.254	0.556	0.195	0.687	0.209	0.700	0.171
	제36일		제43일		제50일			

[0631]

[0632]



군 1 (매일 비히클 위관영양; D5W 주사)	1.130	0.237	1.242	0.286	1.050	0.348	
군 2 (위관영양 없음; 2.5 mg/kg AD05488)	0.492	0.103	0.443	0.166	0.480	0.086	
군 3 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.312	0.083	0.264	0.055	0.256	0.050	
군 4 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 2.5 mg/kg AD05488, 제23일)	0.240	0.060	0.217	0.038	0.242	0.029	
군 5 (10 mg/kg 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.996	0.357	0.929	0.303	0.872	0.356	
군 6 (20 mg/kg* 매일 경구 위관영양 아토르바스타틴; 주사 없음)	0.716	0.071	0.689	0.153	0.687	0.100	

[0633]

[0634]

매일 아토르바스타틴을 투여한 마우스는 각각 트리글리세리드의 대략 40-60% 감소, 총 콜레스테롤의 대략 23-40% 감소, 및 LDL의 대략 30-45% 감소를 나타내었다. 보다 높은 용량의 아토르바스타틴으로 처리된 마우스는 전형적으로 보다 큰 감소를 제공하였다.

[0635]

ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488과 아토르바스타틴의 공-투여에 의한 투여 (즉, 군 3 및 4)는 지질 파라미터에 대해 상가적 효과를 나타내었다. 예를 들어, 아토르바스타틴 및 RNAi 작용제의 공-투여를 수반하는 군의 경우, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 및 LDL의 총 감소는 각각 ~95%, ~70%, 및 ~80%였다. 아토르바스타틴의 공-투여에 의한 전반적인 지질 파라미터 프로파일은 ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488 단독의 투여보다 약간 더 우수하였다. 추가로, ANGPTL3 RNAi 작용제 AD05488에 의한 군은 ANGPTL3 단백질 수준의 명백한 감소를 나타낸 반면, ANGPTL3 RNAi 작용제의 투여를 수반하지 않는 군에서는 ANGPTL3 단백질의 감소가 관찰되지 않았다.

[0636]

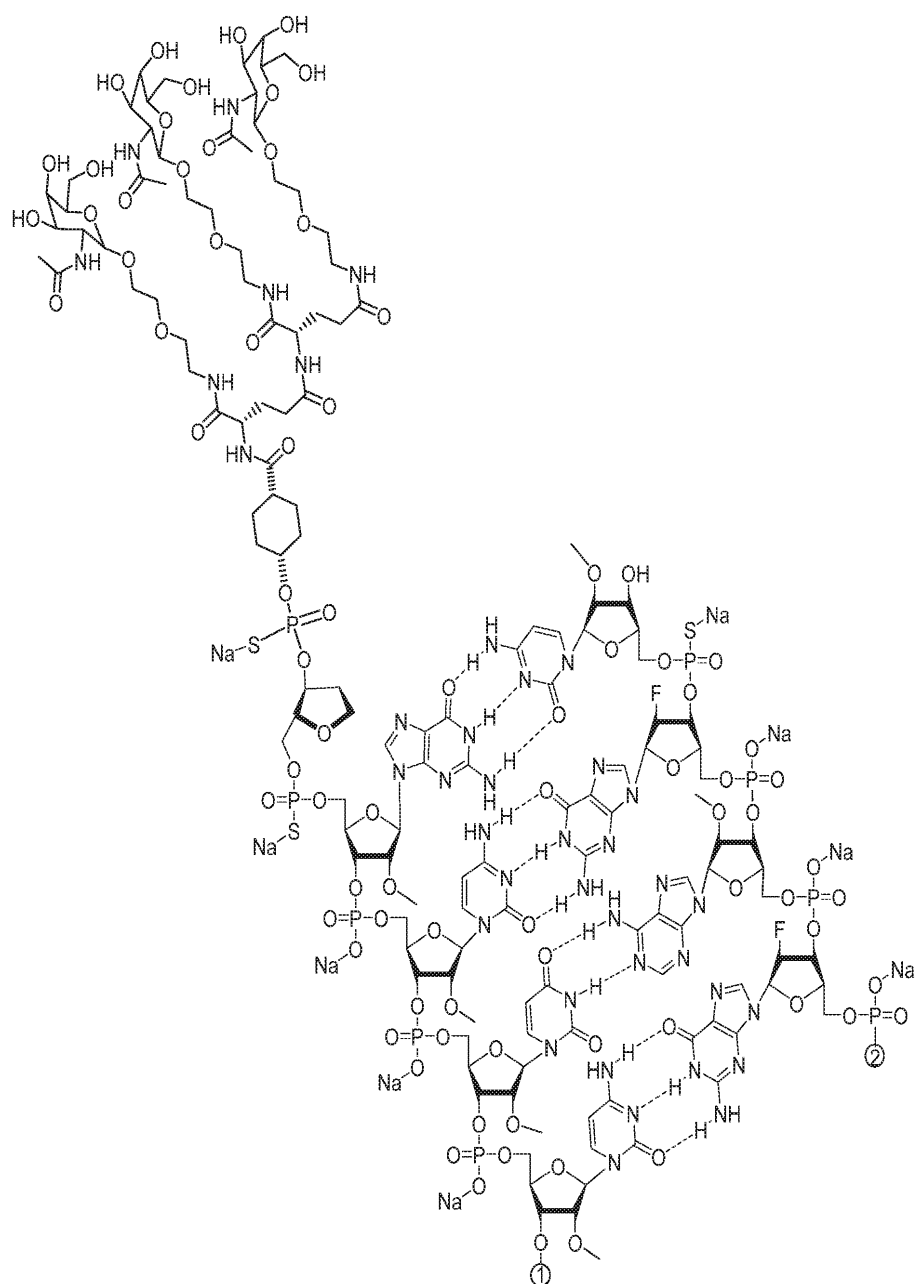
다른 실시양태

[0637]

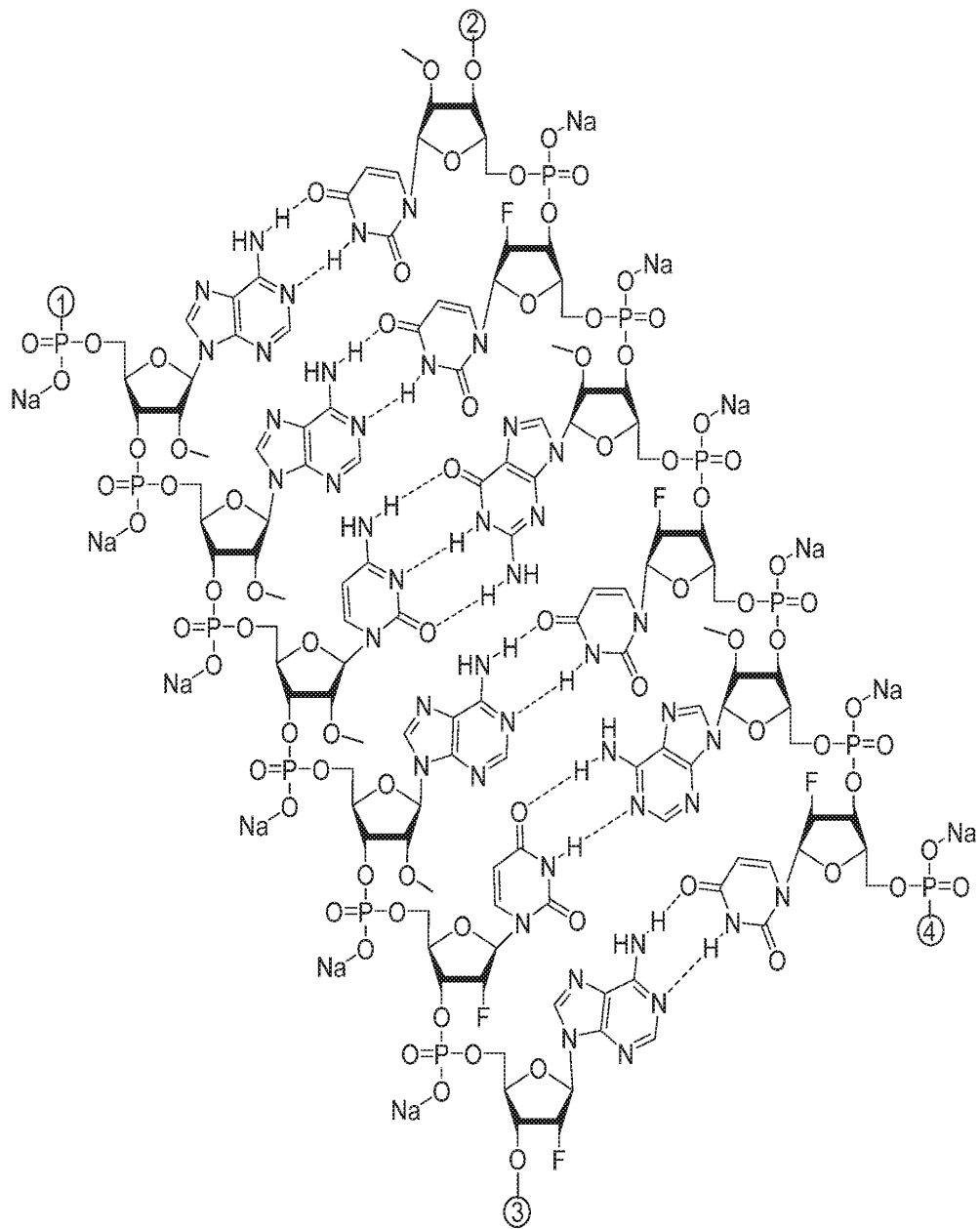
본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 기재는 첨부된 청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 예시하는 것으로 의도되고 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

도면

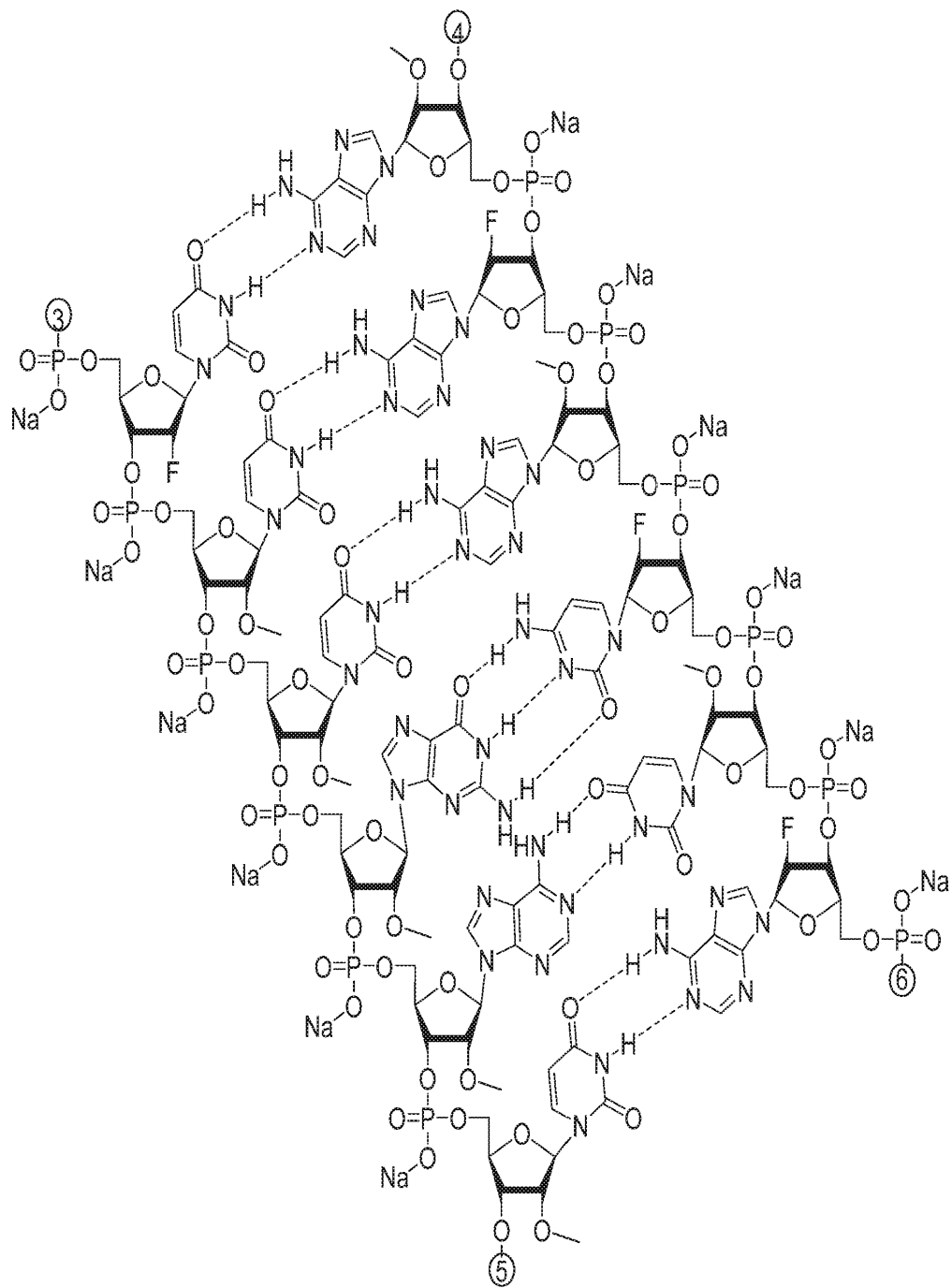
도면1a



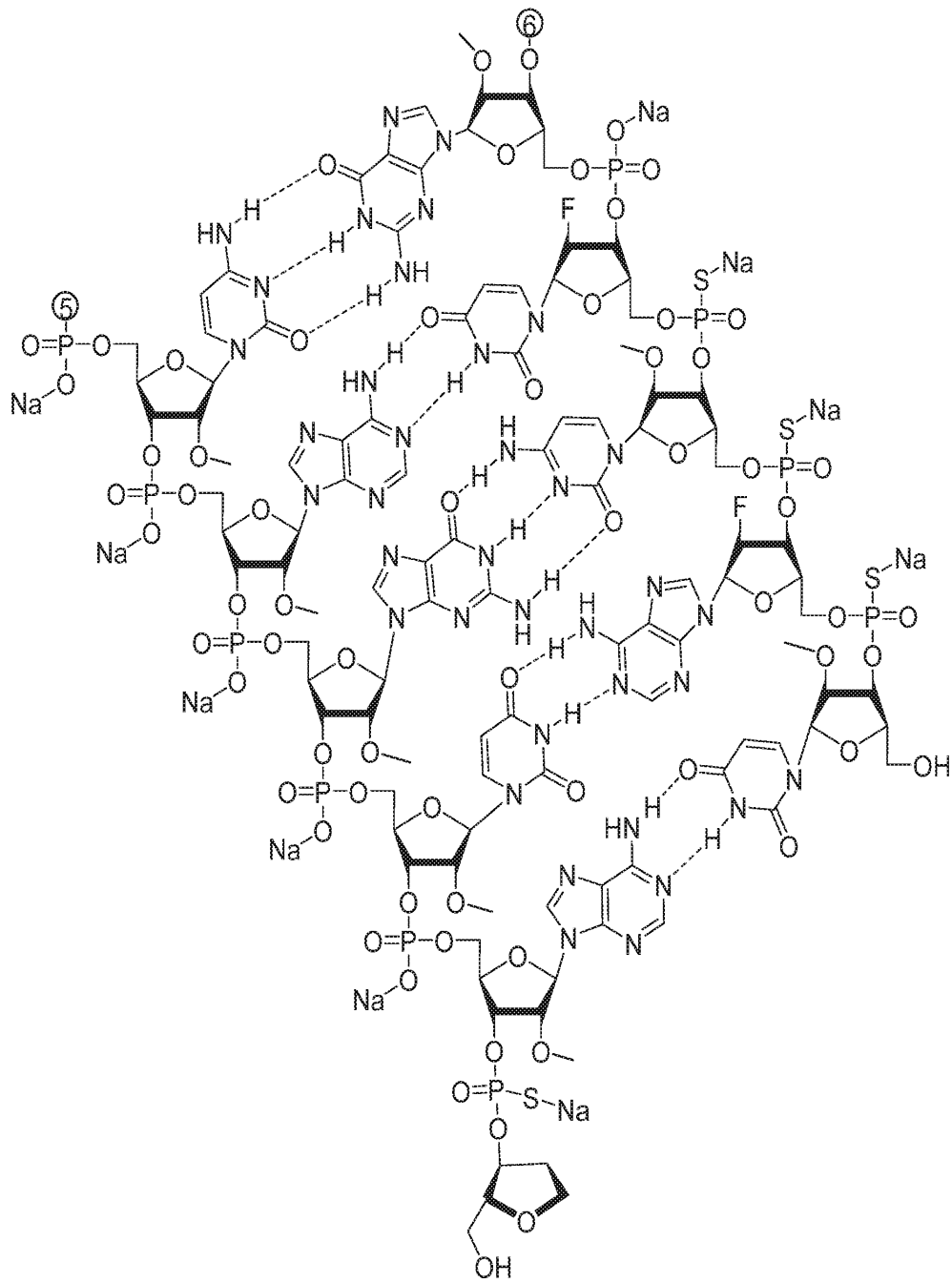
도면1b



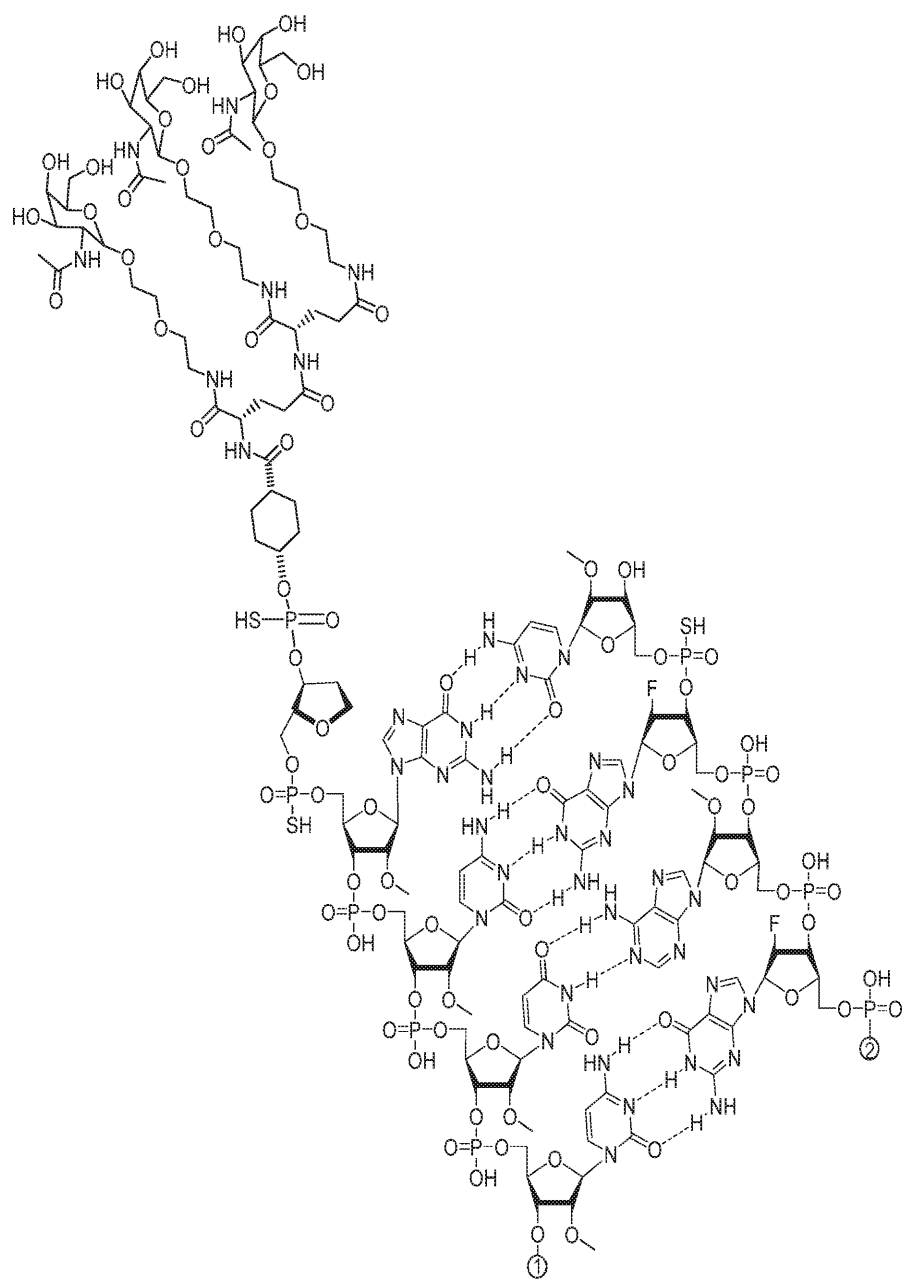
도면1c



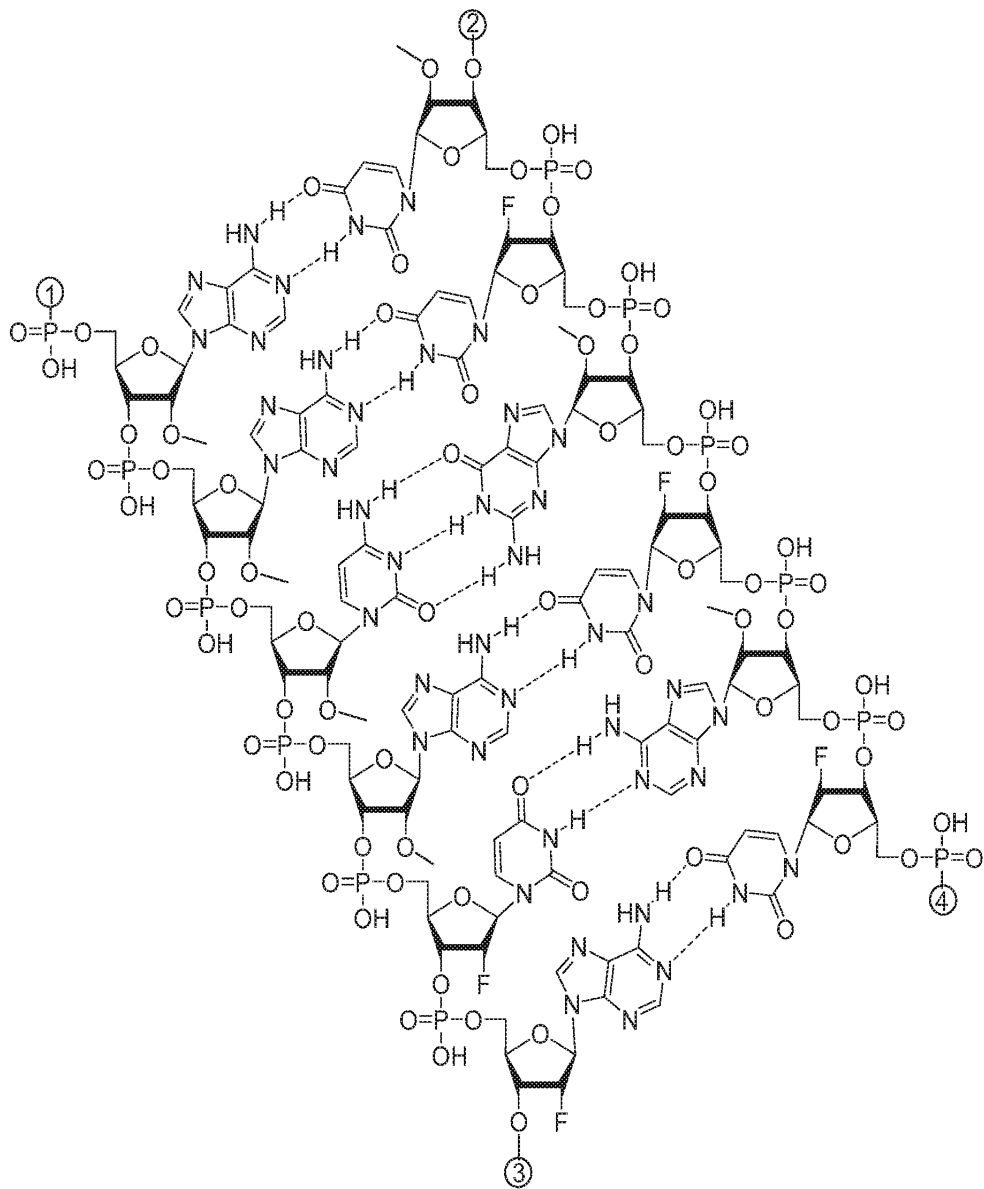
도면1d



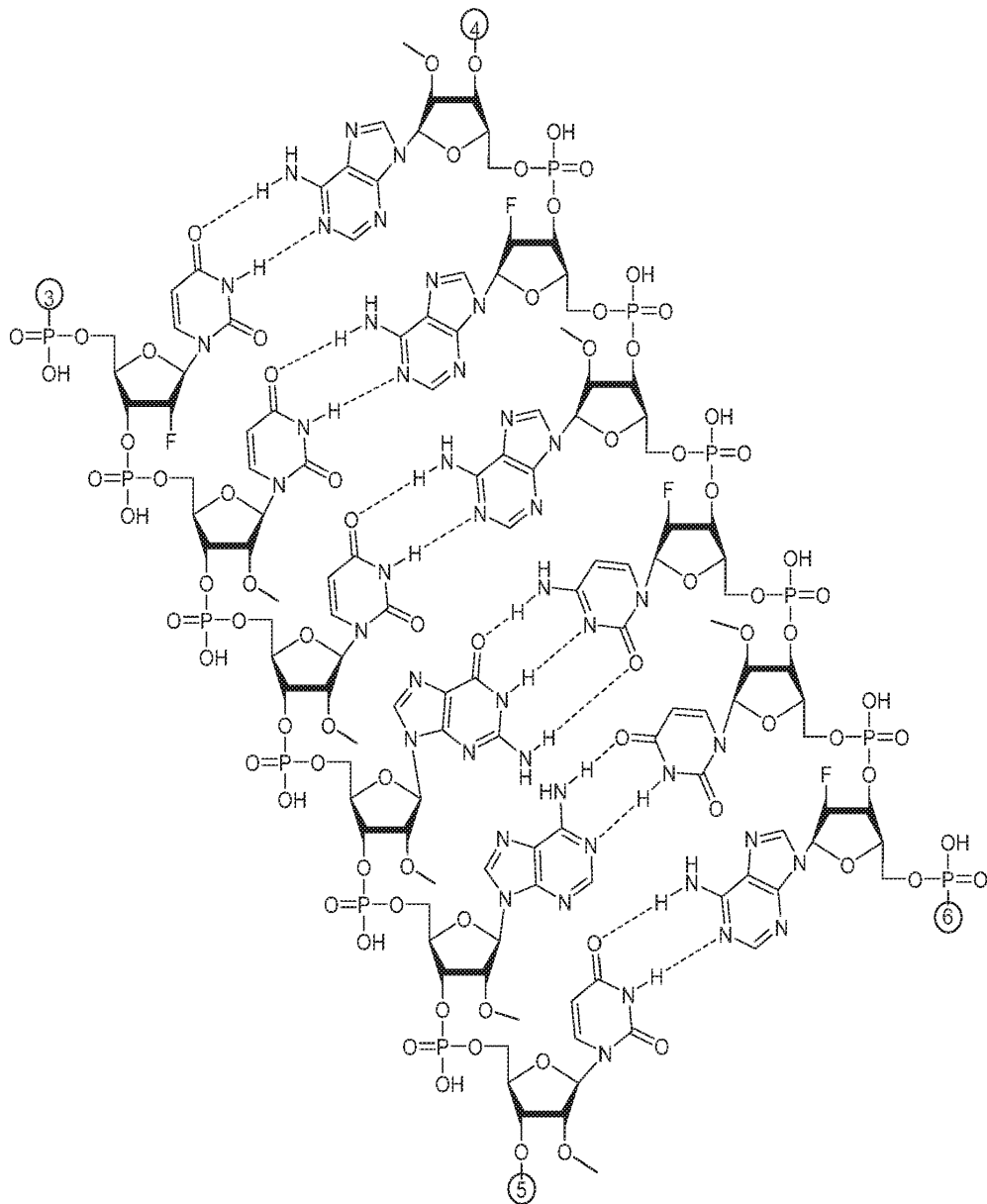
도면2a



도면2b

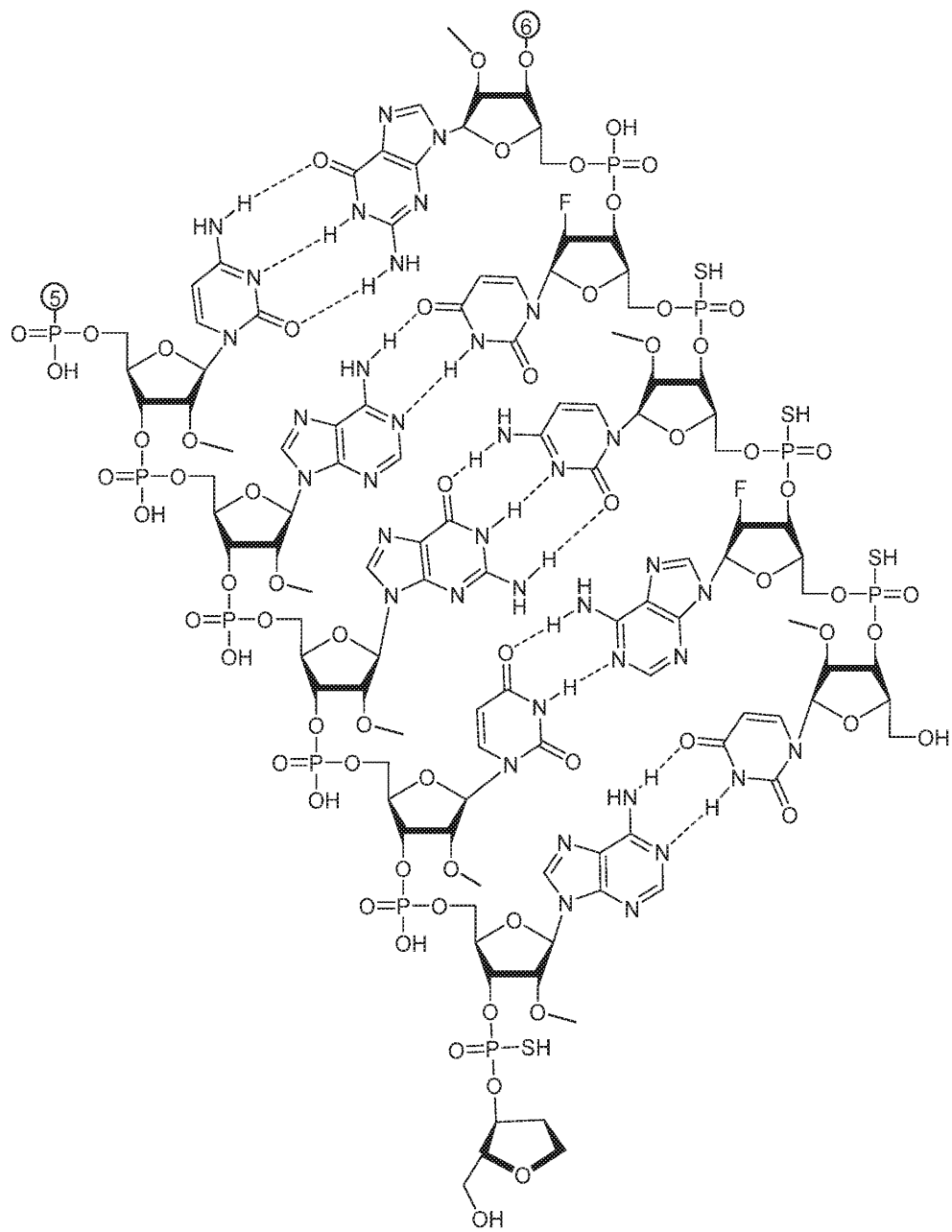


도면2c

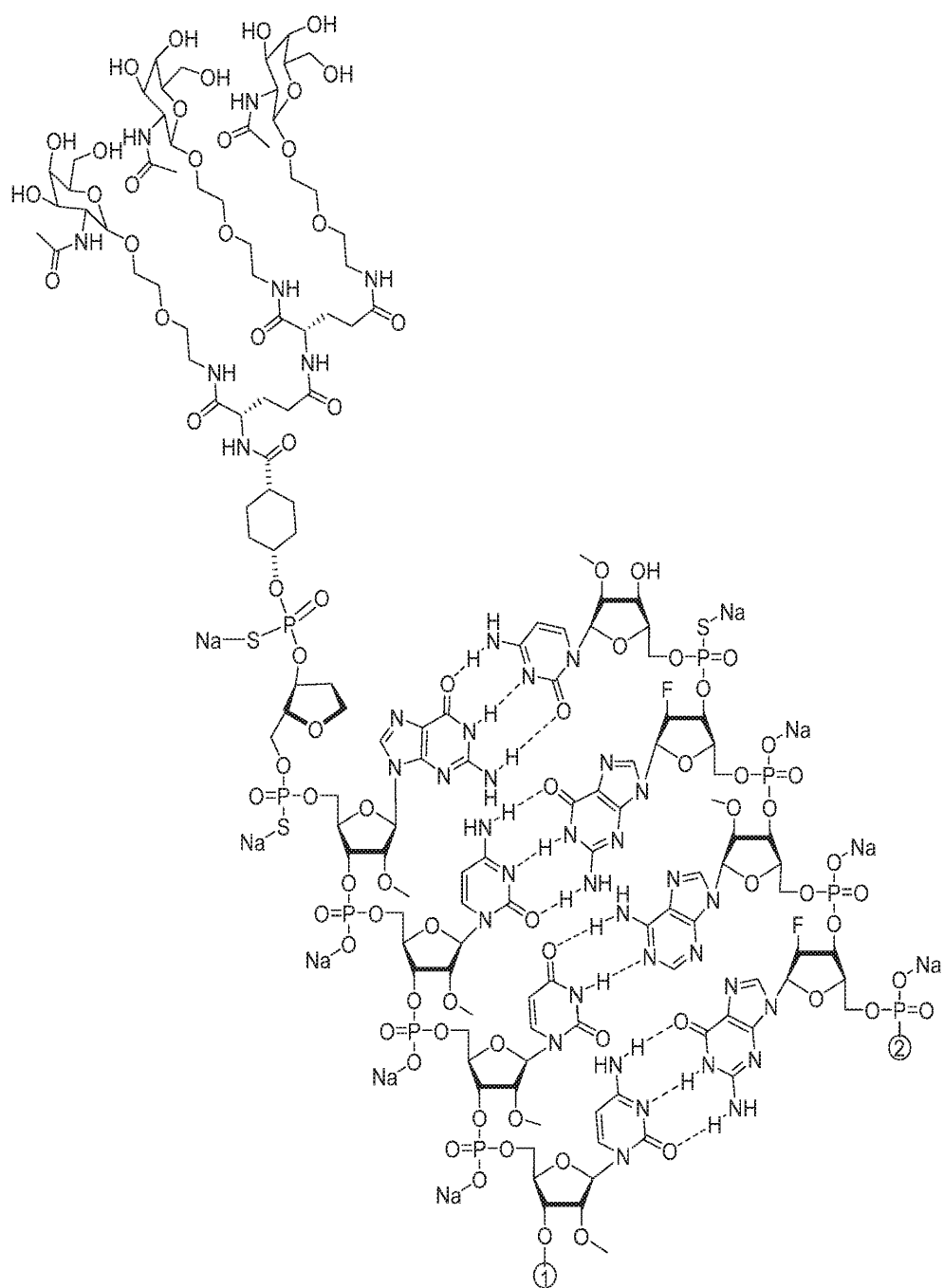




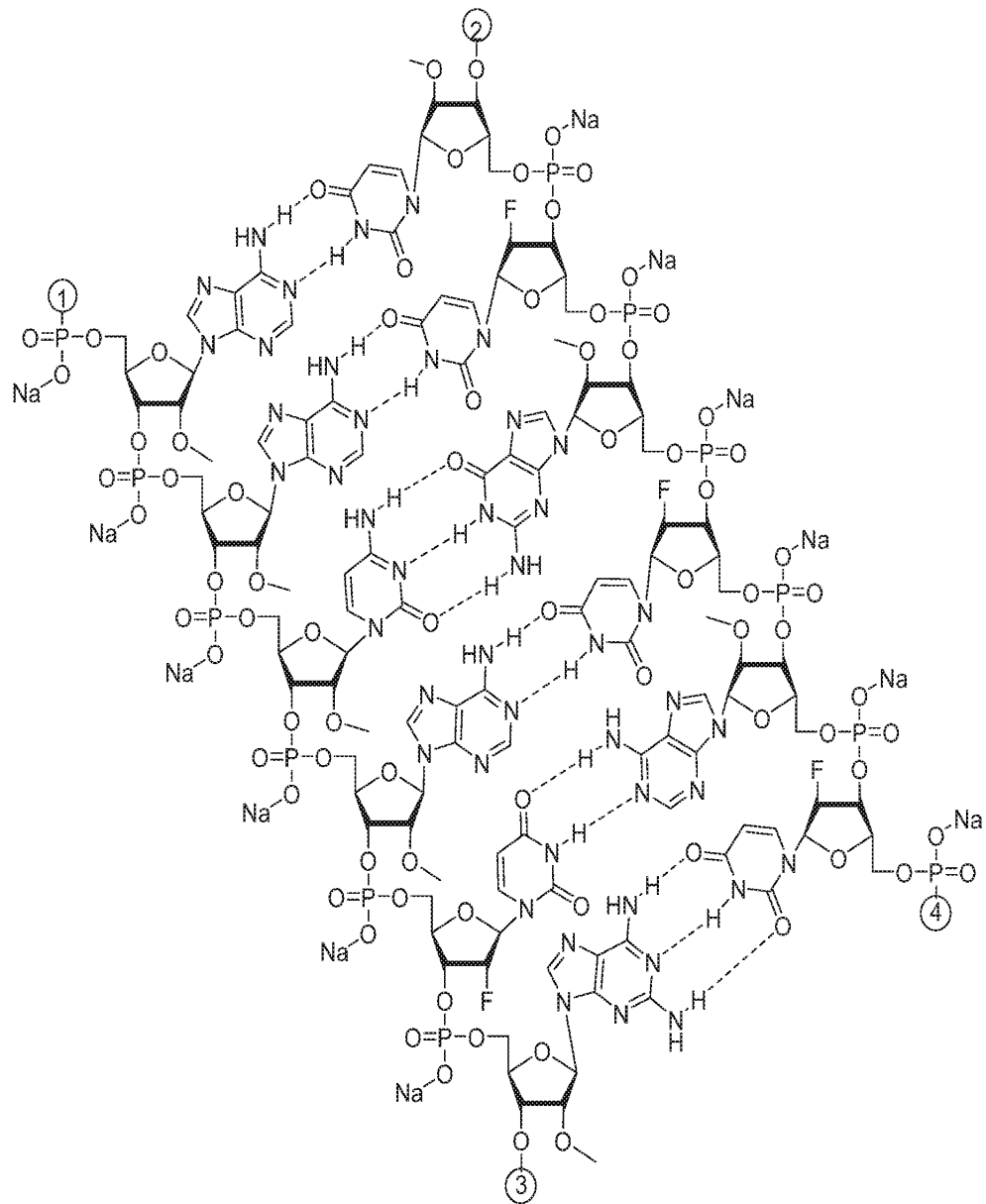
도면2d



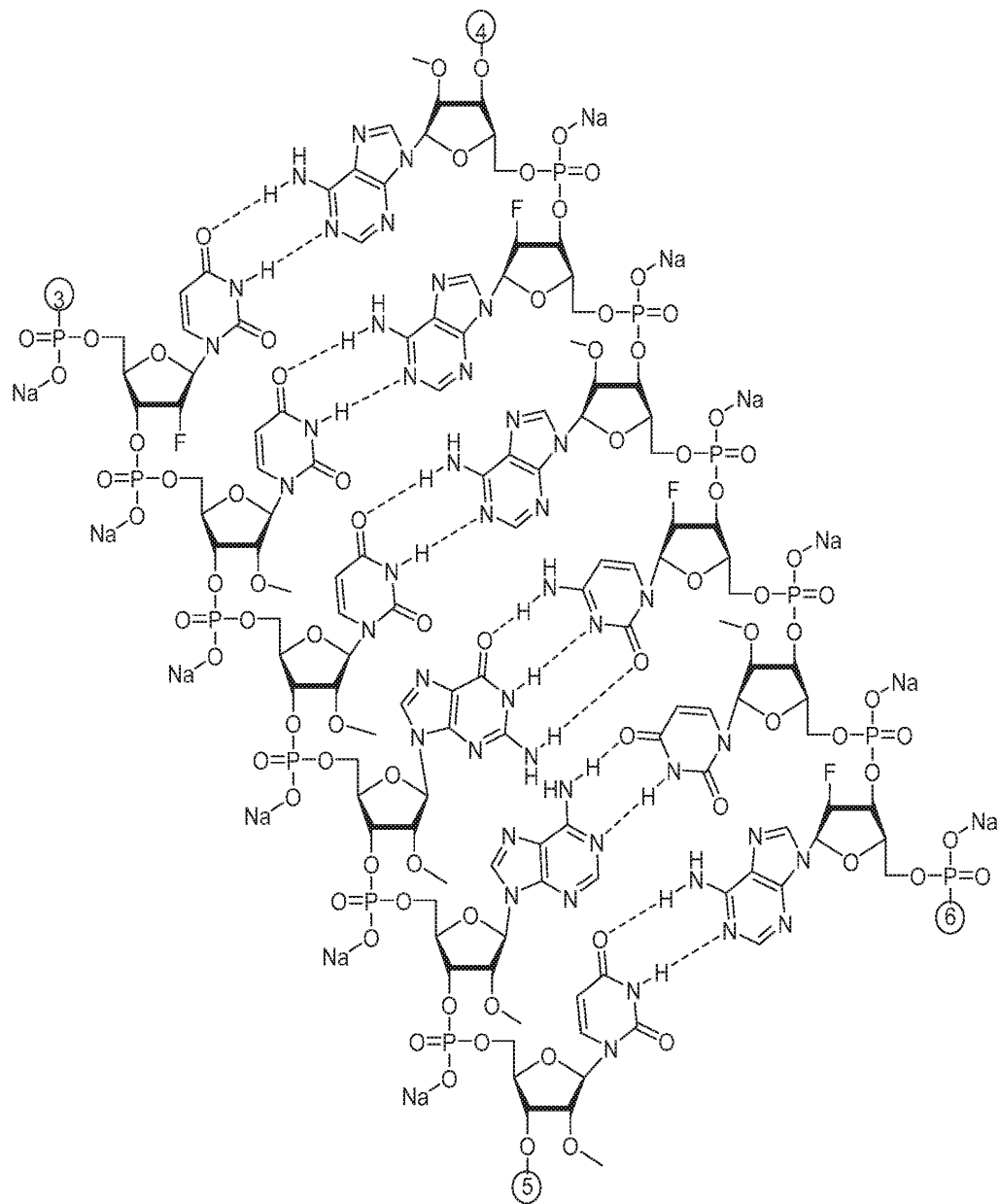
도면3a



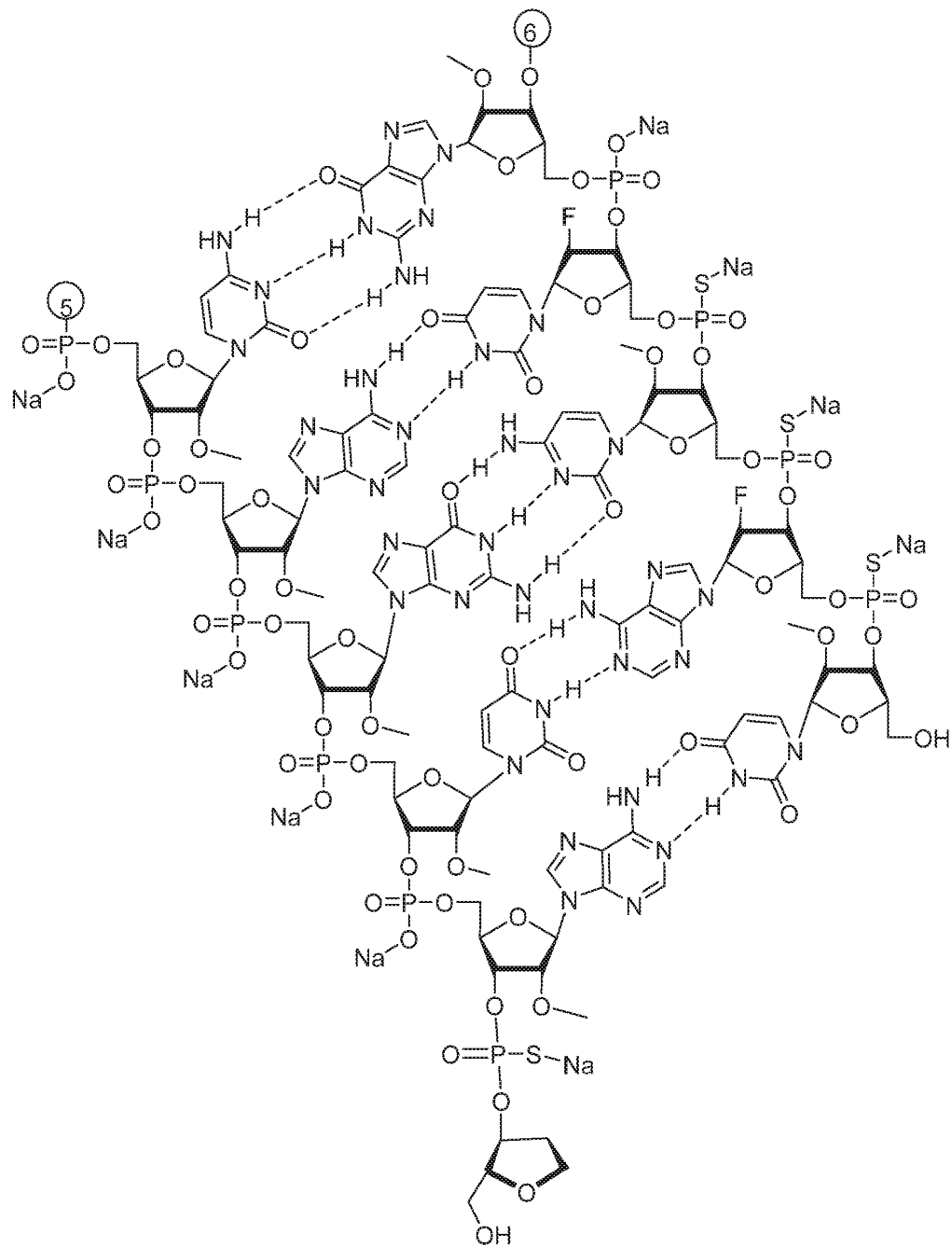
도면3b



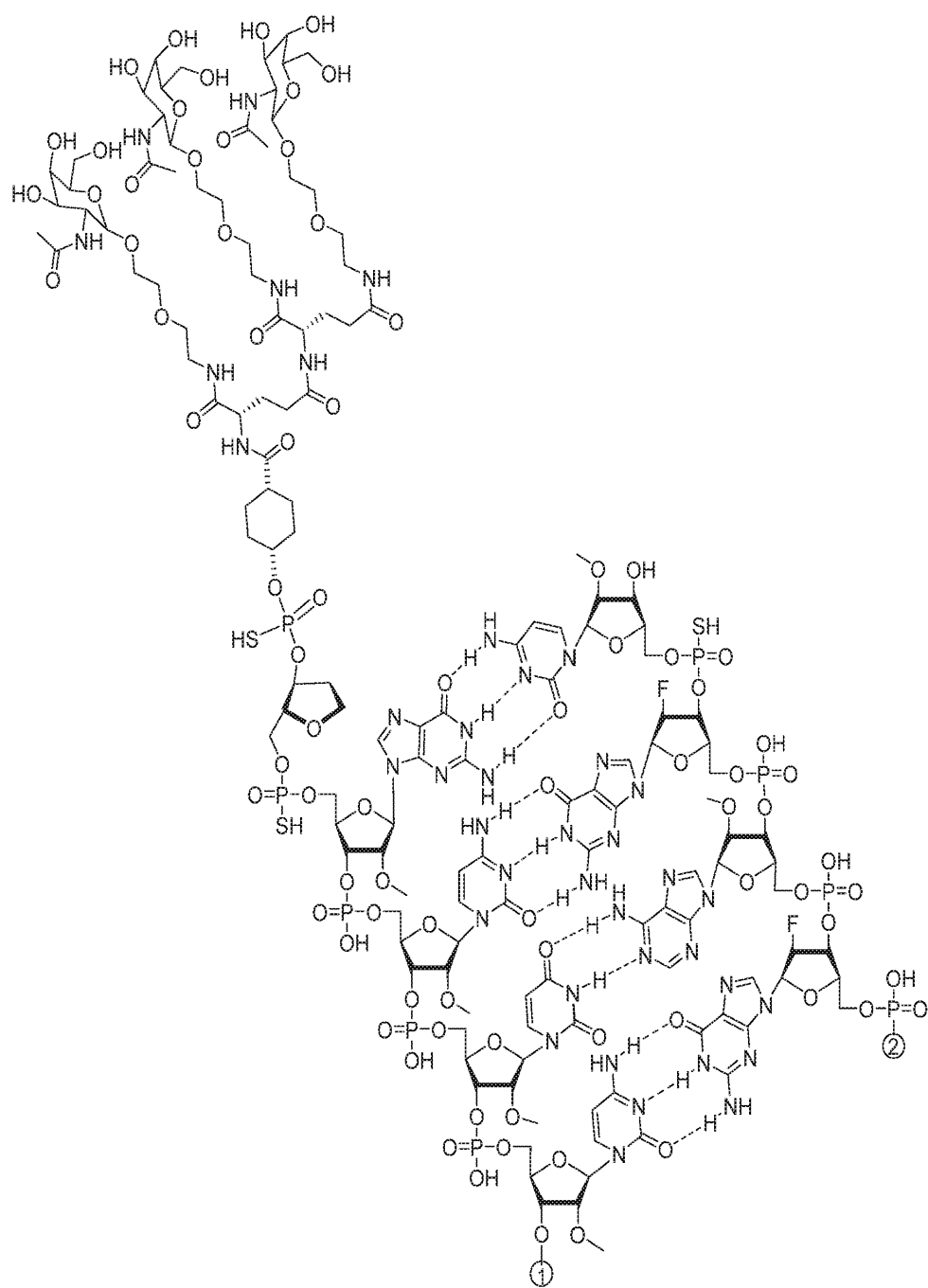
도면3c



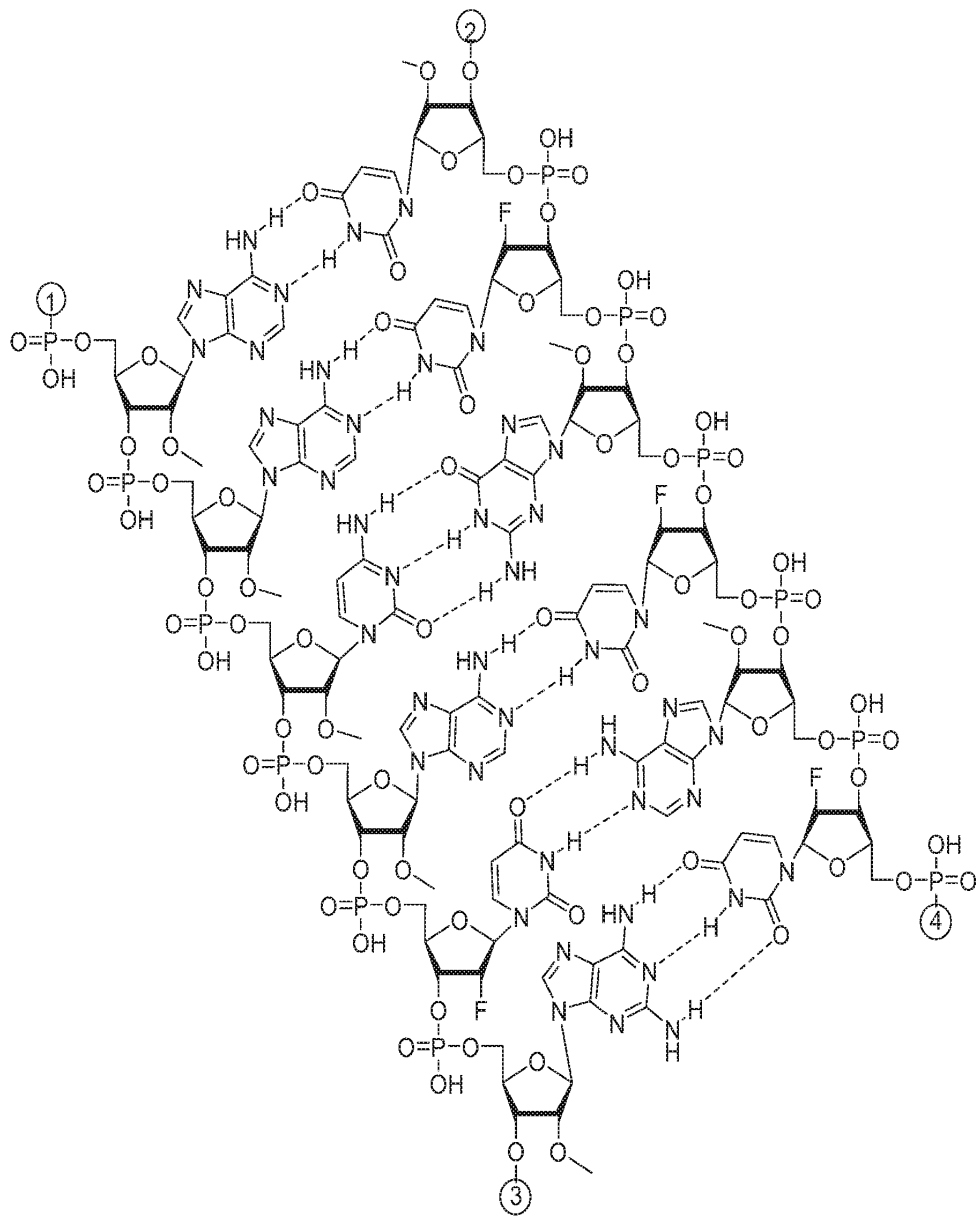
도면3d



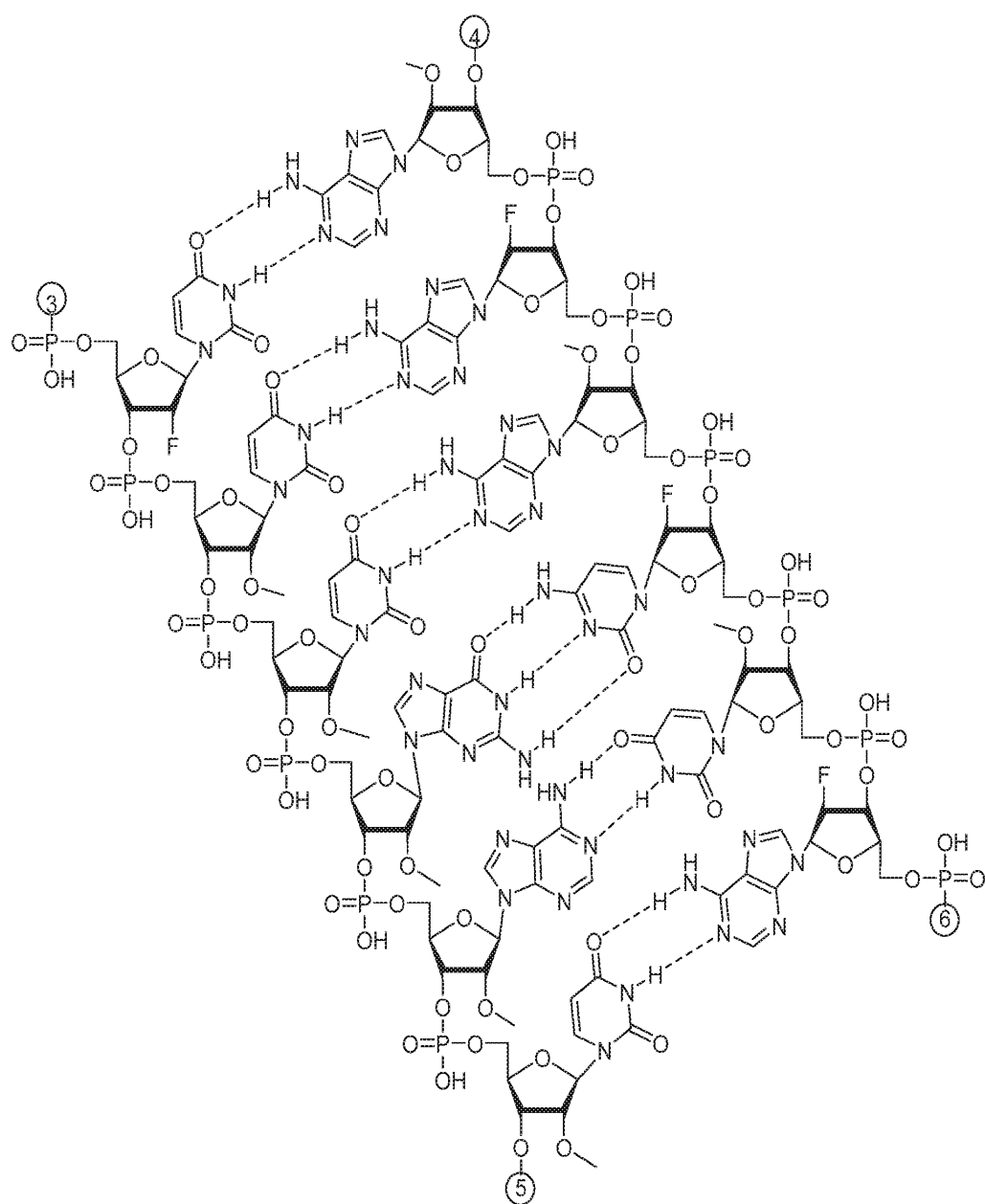
도면4a



도면4b

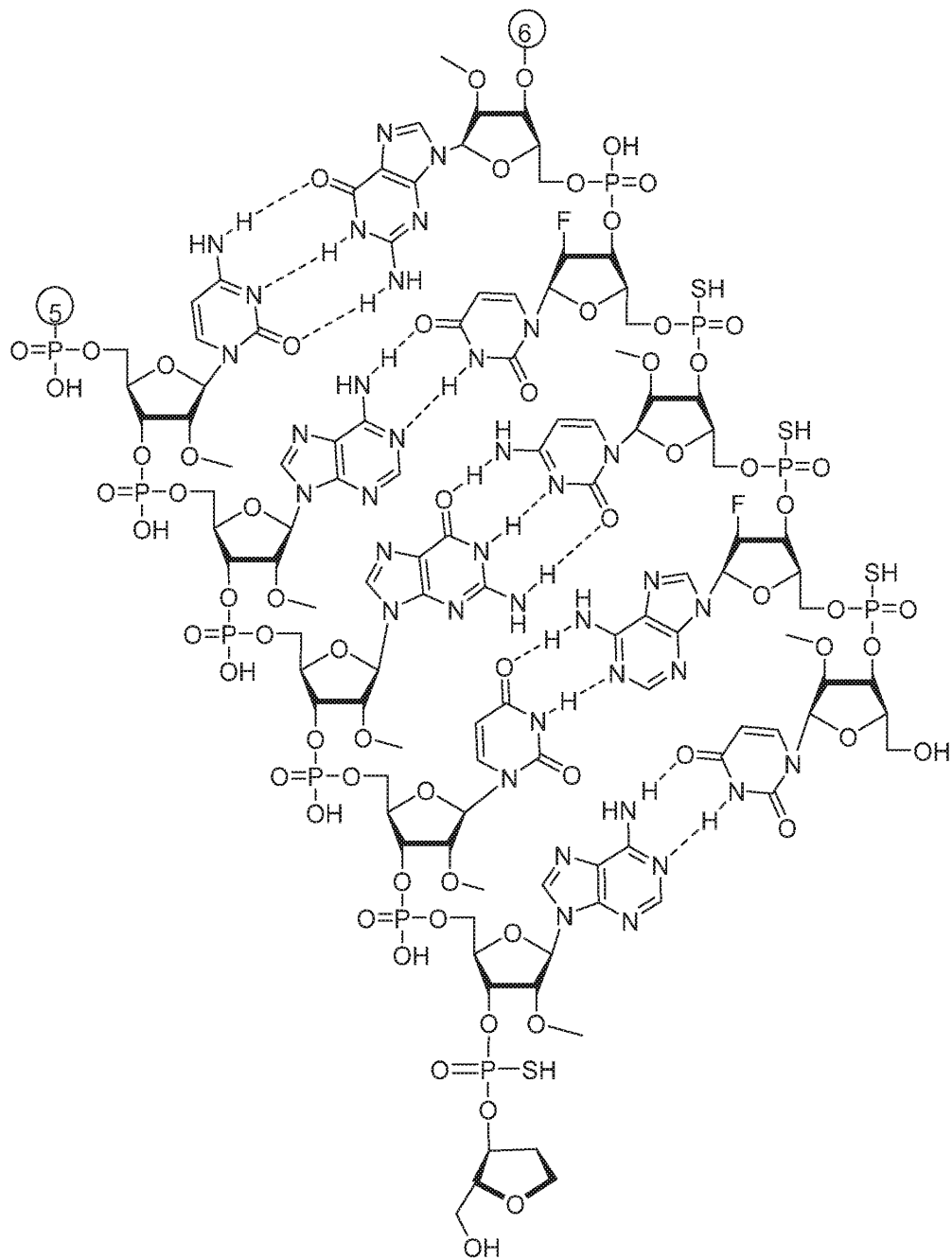


도면4c

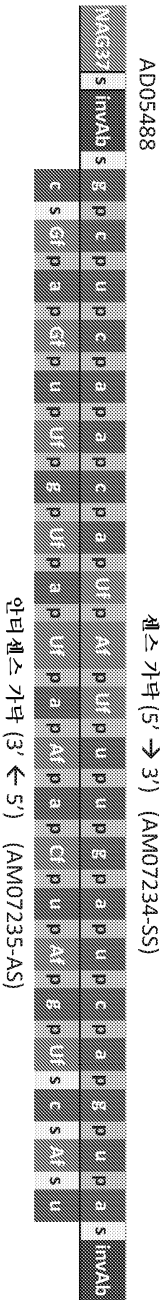




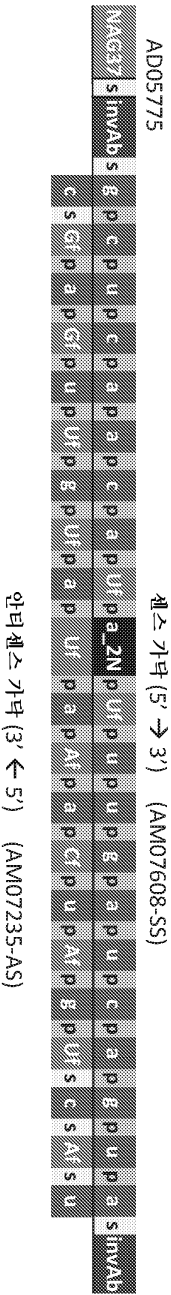
도면4d



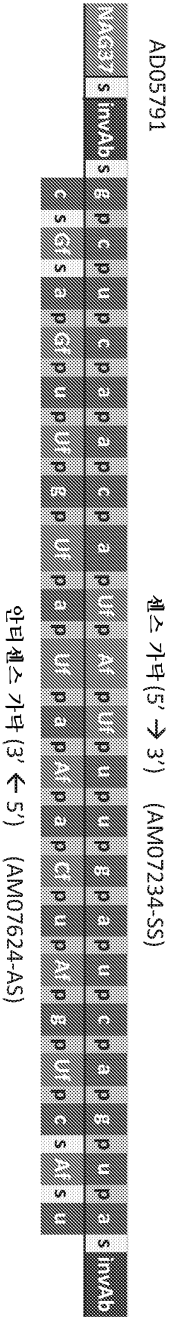
도면5a



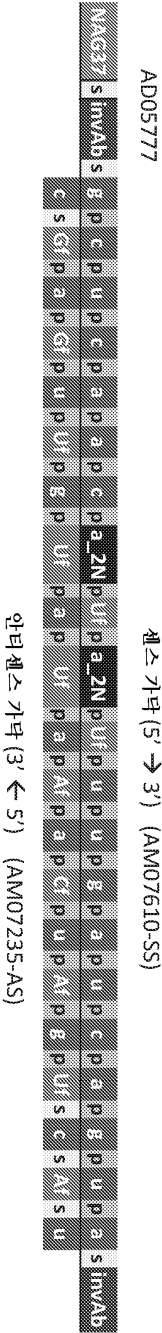
도면5b



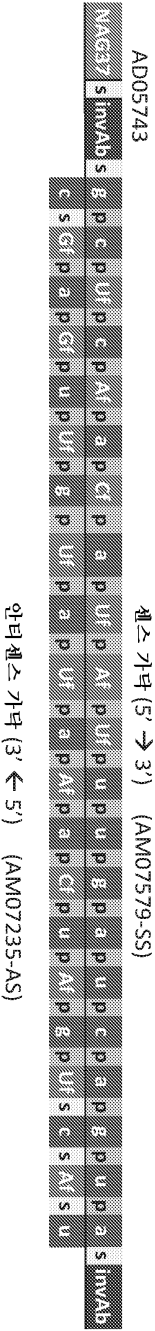
도면5c



도면5d

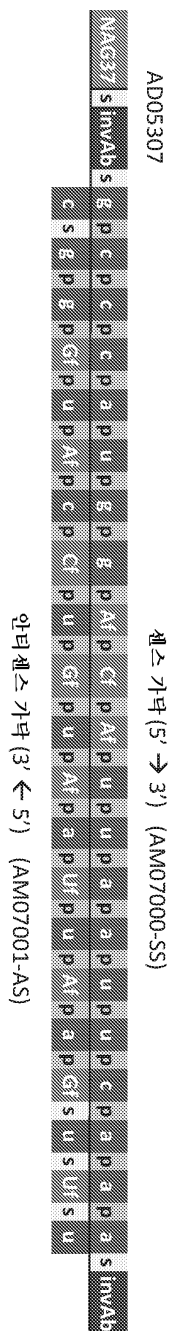


도면5e



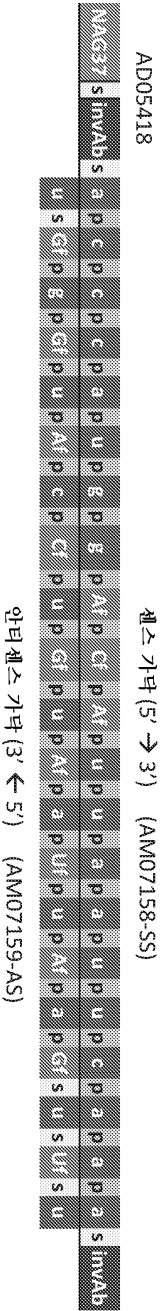


도면5g



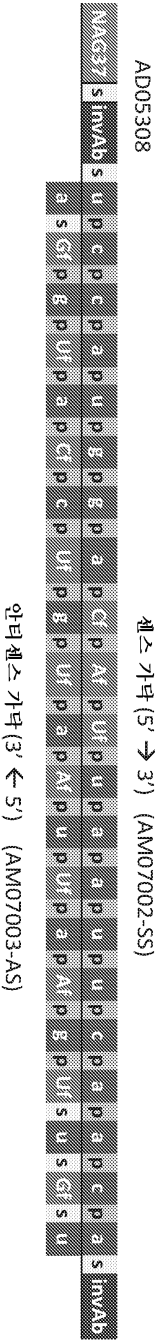


도면5h

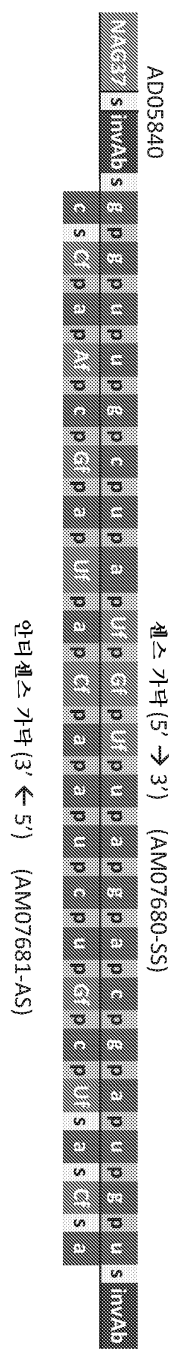




도면5j



도면5k



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> RNAi Agents And Compositions For Inhibiting Expression Of Angiopoietin-Like 3 (ANGPTL3), And Methods Of Use
- <130> 30658-W01
- <150> 62/694,976
- <151> 2018-07-07

<150> 62/651,284  
 <151> 2018-04-02  
 <150> 62/583,919  
 <151> 2017-11-09  
 <150> 62/558,819  
 <151> 2017-09-14  
 <160> 450  
 <210> 1  
 <211> 2951  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Homo Sapiens angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) transcript,  
 GenBank NM\_014495.3

<400> 1  
 atatatagag ttaagaagtc taggtctgct tccagaagaa aacagttcca cgttgcttga 60  
 aattgaaat caagataaaa atgttcacaa ttaagctcct tctttttatt gttectctag 120  
 ttatttcctc cagaattgat caagacaatt catcatttga ttctctatct ccagagccaa 180  
 aatcaagatt tgctatgta gacgatgtaa aaatttttagc caatggcctc cttcagttgg 240  
 gacatggtct taaagacttt gtccataaga cgaagggccca aattaatgac atatttcaaa 300  
 aactcaacat atttgatcag tctttttatg atctatcgct gcaaaccagt gaaatcaaag 360  
 aagaagaaaa ggaactgaga agaactacat ataaactaca agtcaaaaat gaagaggtaa 420  
  
 agaatatgtc acttgaactc aactcaaaac ttgaaagcct cctagaagaa aaaattctac 480  
 ttcaacaaaa agtgaaatat ttagaagagc aactaactaa cttaattcaa aatcaacctg 540  
 aaactccaga acaccagaa gtaacttcac ttaaaacttt ttagaagaaa caagataata 600  
 gcatcaaaga ctttctccag accgtggaag accaatataa acaattaaac caacagcata 660  
 gtcaaataaa agaaatagaa aatcagctca gaaggactag tattcaagaa cccacagaaa 720  
 tttctctatc ttccaagcca agagcaccaa gaactactcc ctttcttcag ttgaatgaaa 780  
 taagaaatgt aaacatgat ggcatctctg ctgaatgtac caccatttat aacagagggtg 840  
  
 aacatacaag tggcatgtat gccatcagac ccagcaactc tcaagttttt catgtctact 900  
 gtgatgttat atcaggtagt ccatggacat taattcaaca tcgaatagat ggatcacaaa 960  
 acttcaatga aacgtgggag aactacaaat atggtttttg gaggcttgat ggagaatfff 1020  
 ggttgggcct agagaagata tactccatag tgaagcaatc taattatgtt ttacgaattg 1080

agttggaaga ctggaaagac aacaaacatt atattgaata ttccttttac ttgggaaatc	1140
acgaaaccaa ctatacgcta catctagtig cgattactgg caatgtcccc aatgcaatcc	1200
cggaaaacaa agatttggtg ttttctactt gggatcacaa agcaaaagga cacttcaact	1260
gtccagaggg ttattcagga ggctgggtgt ggcatgatga gtgtggagaa aacaacctaa	1320
atggtaaata taacaaacca agagcaaaat ctaagccaga gaggagaaga ggattatctt	1380
ggaagtctca aaatggaagg ttatactcta taaaatcaac caaaatgttg atccatccaa	1440
cagattcaga aagctttgaa tgaactgagg caaatftaaa aggcaataat ttaaacatta	1500
acctcattcc aagttaatgt ggtctaataa tctggtatta aatccttaag agaaagcttg	1560
agaaatagat tttttttatc ttaaagtcac tgtctattta agattaaaca tacaatcaca	1620
taaccttaaa gaataccgtt tacattttct aatcaaaatt cttataatac tatttgtttt	1680
aaattttgtg atgtgggaat caattttaga tggtcacaat ctagattata atcaataggt	1740
gaacttatta aataactttt ctaataaaaa aatttagaga cttttatttt aaaaggcac	1800
atatgagcta atacacaac tttccagtt taaaaaacta gtactcttgt taaaactcta	1860
aacttgacta aatacagagg actggttaatt gtacagtctt taaatgttgt agtattaatt	1920
tcaaaactaa aaatcgtcag cacagagtat gtgtaaaaat ctgtaataca aatttttaaa	1980
ctgatgcttc attttgctac aaaataattt ggagtaaatg tttgatatga tttatttatg	2040
aaacctaag aagcagaatt aaatactgta ttaaaataag ttcgtgtgt ttaacaaat	2100
ggagatgact actaagtcac attgacttta acatgaggta tcactatacc ttatttgta	2160
aaatatatac tgtatacatt ttatatattt taacacttaa tactatgaaa acaataaatt	2220
gtaaaggaat ctgtcagat tacagtaaga atgaacatat ttgtggcatc gagttaaagt	2280
ttatatattc cctaataatg ctgtgattct aatacattcg tgtaggtttt caagtagaaa	2340
taaacctcgt aacaagttac tgaacgttta aacagcctga caagcatgta tatatgttta	2400
aaattcaata acaaaagacc cagtccttaa attatagaaa tttaaattat tcttgcatgt	2460
ttatcgacat cacaacagat ccctaaatcc ctaaatccct aaagattaga tacaaatttt	2520
ttaccacagt atcacttgct agaattttatt tttaaatatg attttttaaa actgccagta	2580
agaaatttta aattaaaccc atttgtaaaa ggatatagtg cccaagttat atggtgacct	2640
acctttgtca atacttagca ttatgtattt caaattatcc aatatacatg tcatatatat	2700
ttttatatgt cacatatata aaagatatgt atgatctatg tgaatcctaa gtaaatattt	2760
tgttcagaa aagtacaaaa taataaaggt aaaaataatc tataattttc aggaccacag	2820
actaagctgt cgaaattaac gctgatTTTT ttagggccag aatacaaaaa tggctcctct	2880

cttcccccaa aattggacaa ttccaatgc aaaataattc attatttaat atatgagttg 2940

cttcctctat t 2951

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 2

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 3

uacugaucaa auauguugag c 21

<210>

> 4

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 4

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 5

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 5

uacugaucaa auauguugag u 21

<210> 6

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 6

uacugaucaa auauguugag u 21

<210> 7

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 7

uuugaauuaa uguccauggg c 21

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 8

uuugaauuaa uguccauggg c 21

<210> 9

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 9

uuugaauuaa uguccauggg u 21

<210> 10

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 10

uuugaauuaa uguccauggg u 21

<210> 11



<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 11	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 12	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 12	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 13	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 13	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 14	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 14	
acaucgucua acauagcaac c	21
<210> 15	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 15	

acaucgucua acauagcaac c	21
<210> 16	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223>	
RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 16	
gcucaacaua uuugaucagu a	21
<210> 17	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 17	
gcucaacaua uuugaucagu a	21
<210> 18	
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate	
<400> 18	
gcucaacaun uuugaucagu a	21
<210> 19	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 10	
<223> n = 2-aminoadenine	

<400> 19  
gcucaacaun uuugaucagu a 21  
<210> 20  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
<220><221> modified\_base  
<222> 8, 10  
<223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
<400> 20  
gcucaacnun uuugaucagu a 21  
<210> 21  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
<220><221> modified\_base  
<222> 8, 10  
<223> n = 2-aminoadenine  
<400> 21  
gcucaacnun uuugaucagu a 21  
<210> 22  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
<400> 22  
gcucaacaau uuugaucagu a 21  
<210> 23  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence

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

<400> 23

acucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 24

acucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 25

gcccauggac auuaauuca a 21

<210> 26

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 26

gcccauggac auuaauuca a 21

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 27

acccauggac auuaauuca a 21

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 28

acccauggac auuaauuca a 21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 29

uccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 30

uccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 31

gguugcuaug uuagacgaug u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 32

gguugcuaug uuagacgaug u 21

<210> 33  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 33  
 ucaacauauu ugaucaguc 19  
 <210> 34  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 34  
 cauggacauu aaaucaaca 19  
 <210> 35  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 35  
 ccauggacau uaaucaac 19  
 <210> 36  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 36  
 uugcuauuu agacgaugu 19  
 <210> 37  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 37  
aagauauacu ccuaguga 19  
<210> 38  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
<400> 38  
cagagccaaa aucaagauu 19  
<210> 39  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
<400> 39  
gacauggucu uaaagacuu 19  
<210> 40  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
<400> 40  
agcaccaaga acuacuccc 19  
<210> 41  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
<400> 41  
gcaccaagaa cuacuccu 19  
<210> 42  
<211> 19  
<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 42

gauggagaa uuguugg 19

<210> 43

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 43

auggagaaa uuguuggg 19

<210> 44

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 44

acuccauagu gaagcauc 19

<210> 45

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 45

cacgaaacca acuaucgc 19

<210> 46

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence

<400> 46

cuacuuggga ucacaaagc 19

<210> 47



<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 47  
 cuugggauca caaagcaaa 19  
 <210> 48  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 48  
 uguggagaaa acaaccuaa 19  
 <210> 49  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> ANGPTL3 gene transcript (mRNA) target sequence  
 <400> 49  
 uggagaaaac aaccuaaa 19  
 <210> 50  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 50  
 uacugaucaa auauguuga 19  
 <210> 51  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 51

aacugaucaa auauguuga 19

<210> 52

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 52

gacugaucaa auauguuga 19

<210> 53

<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> 53

nacugaucaa auauguuga 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, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 54

nacugaucaa auauguugn 19

<210> 55

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 55  
 uguugaauua auguccaug 19

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

<210> 58  
 <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> 58  
 nguugaauua auguccaun 19  
 <210> 59  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence

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

<400> 59

guugaauuaa uguccaugg

19

<210> 60

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 60

uuugaauuaa uguccaugg

19

<210> 61

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 61

auugaauuaa uguccaugg

19

<210> 62

<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> 62

nuugaauuaa uguccaugg

19

<210> 63

<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> 63  
 nuugaauuaa uguccaugn 19  
  
 <210> 64  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 64  
 acaucgucua acauagcaa 19  
 <210> 65  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 65  
 ucaucgucua acauagcaa 19  
 <210> 66  
 <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> 66  
 ncaucgucua acauagcaa 19  
 <210> 67  
 <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> 67  
 ncaucgucua acauagcan 19  
  
 <210> 68  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 68  
 ucacuaugga guauaucuu 19  
 <210> 69  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 69  
 acacuaugga guauaucuu 19  
 <210> 70  
 <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> 70  
 ncacuaugga guauaucuu 19  
 <210> 71  
 <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> 71  
 ncacuaugga guauaucun 19  
  
 <210> 72  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 72  
 aaucuugauu uuggcucug 19  
 <210> 73  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 73  
 uaucuugauu uuggcucug 19  
 <210> 74  
 <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> 74  
 naucuugauu uuggcucug 19  
 <210> 75  
 <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> 75  
 naucugauu uggcucun 19

<210> 76  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 76  
 aagucuuuaa gaccauguc 19

<210> 77  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 77  
 uagucuuuaa gaccauguc 19

<210> 78  
 <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> 78  
 nagucuuuaa gaccauguc 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, 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 79  
 nagucuuuaa gaccaugun 19

<210> 80  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 80  
 gggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 81  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 81  
 uggaguaguu cuuggugcu 19

<210> 82  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence

<  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 82  
 aggaguaguu cuuggugcu 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  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 83  
 nggaguaguu cuuggugcu 19  
 <210> 84  
 <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> 84  
 nggaguaguu cuuggugcn 19  
 <210> 85  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 85  
 agggaguagu ucuuggugc 19  
 <210> 86  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 86  
 ugggaguagu ucuuggugc 19  
 <210> 87  
 <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> 87

ngggaguagu ucuuggugc 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, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 88

ngggaguagu ucuuggugn 19

<210> 89

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 89

agagaguagu ucuuggugc 19

<210> 90

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 90

ugagaguagu ucuuggugc 19

<210> 91

<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> 91  
 ngagaguagu ucuuggugc 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, 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 92  
 ngagaguagu ucuuggugn 19  
 <210> 93  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 93  
 ccaacaaaa uucuccauc 19  
 <210> 94  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 94  
 ucaacaaaa uucuccauc 19  
 <210> 95

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 95  
 acaaccaaaa uucuccauc 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  
 ncaaccaaaa uucuccauc 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  
 ncaaccaaaa uucuccaun 19  
 <210> 98  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 98  
 cccaaccaaa auuccau 19

<210> 99  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 99  
 uccaacacaaa auucuccau 19  
 <210> 100  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 100  
 accaacacaaa auucuccau 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  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 101  
 nccaacacaaa auucuccau 19  
 <210> 102  
 <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> 102

nccaaccaaaa auucuccan	19
<210> 103	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence	
<400> 103	
uauugcuuca cuauggagu	19
<210> 104	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence	
<400> 104	
aaugcuuca cuauggagu	19
<210> 105	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence	
<400> 105	
gauugcuuca cuauggagu	19
<210> 106	
<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> 106	
nauugcuuca cuauggagu	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, 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 107  
 nauugcuuca cuauggagn 19  
 <210> 108  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
  
 <400> 108  
 ucguauaguu gguuucgug 19  
 <210> 109  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 109  
 acguauaguu gguuucgug 19  
 <210> 110  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 110  
 gcguauaguu gguuucgug 19  
  
 <210> 111  
 <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> 111  
 ncguauaguu gguuucgug 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, 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 112  
 ncguauaguu gguuucgun 19  
 <210> 113  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 113  
 ucuuugugau cccaaguag 19  
 <210> 114  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 114  
 acuuugugau cccaaguag 19  
 <210> 115  
 <211> 19  
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 115

gcuuugugau cccaaguag

19

<210> 116

<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> 116

ncuuugugau cccaaguag

19

<210> 117

<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> 117

ncuuugugau cccaaguan

19

<210> 118

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 118

uuugcuuugu gaucceaag

19

<210> 119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 119

auugcuuugu gaucCCAAG 19

<210> 120

<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> 120

nuugcuuugu gaucCCAAG 19

<210> 121

<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> 121

nuugcuuugu gaucCCAAN 19

<210> 122

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 122

uuagguuguu uucCACA 19

<210> 123

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 123

auagguuguu uuccaccaca

19

<210> 124

<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> 124

nuagguuguu uuccaccaca

19

<210> 125

<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> 125

nuagguuguu uuccaccan

19

<210> 126

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 126

auuuagguug uuuucucca

19

<210> 127  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 127  
 uuuuagguug uuucucca 19  
 <210> 128  
 <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> 128  
 nuuuagguug uuucucca 19  
 <210> 129  
 <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> 129  
 nuuuagguug uuucuccn 19  
 <210> 130  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 130

ucaacauuu ugaucagua 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> 8

<223> n = 2-aminoadenine

<400> 131

ucaacaunuu ugaucagua 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> 6, 8

<223> n = 2-aminoadenine

<400> 132

ucaacnunu ugaucagua 19

<

210> 133

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 133

ucaacauuu ugaucaguu 19

<210> 134

<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 = 2-aminoadenine  
 <400> 134  
 ucaacaunuu ugaucaguu 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> 6, 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 135  
 ucaacnunu ugaucaguu 19  
 <210> 136  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 136  
 ucaacauuu ugaucaguc 19  
 <210> 137  
 <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 = 2-aminoadenine  
 <400> 137  
 ucaacaunuu ugaucaguc 19  
 <210> 138

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 6, 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 138  
 ucaacnunu ugaucaguc 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  
 ucaacauuu ugaucagun 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> 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <220><221> modified\_base

<222> 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 140  
 ucaacaunu ugaucagun 19  
 <210> 141



<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 6, 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 141  
 ucaacnunu ugaucagun 19  
 <210> 142  
 <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> 142  
 ncaacauuu ugaucagun 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> 1, 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 8  
 <223>  
 n = 2-aminoadenine

<400> 143  
 ncaacaunuu ugaucagun 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  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 6, 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 144  
 ncaacnunu ugaucagun 19  
 <210> 145  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 145  
 cauggacauu aaaucaaca 19  
 <210> 146  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 146  
 cauggacauu aaaucaacu 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> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 147

cauggacauu aaaucaacn

19

<210> 148

<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> 148

nauggacauu aaaucaacn

19

<210> 149

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 149

ccauggacau uaauucaac

19

<210> 150

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 150

ccauggacau uaauucaaa

19

<210> 151

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 151

ccauggacau uaauucaau

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

ccauggacau uaauucaan

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

ncauggacau uaauucaan

19

<210> 154

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 154

uugcuauguu agacgaugu

19

<210> 155

<211> 19

<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 155  
 uugcuauguu agacgauga 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> 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 156  
 uugcuauguu agacgaugn 19

<210> 157  
 <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> 157  
 nugcuauguu agacgaugn 19

<210> 158  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 158  
 aagauauacu ccuaguga 19  
 <210> 159

<211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 159  
 aagauauacu ccuagugu 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> 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 160  
 aagauauacu ccuagugn 19  
 <210> 161  
 <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> 161  
 nagauauacu ccuagugn 19  
 <210>  
 > 162  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 162  
 cagagccaaa aucaagauu 19

<210> 163  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 163  
 cagagccaaa aucaagaua 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> 19  
 <223> n = any nucleobase  
 <400> 164  
 cagagccaaa aucaagaun 19  
 <210> 165  
 <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> 165  
 nagagccaaa aucaagaun 19  
 <210> 166  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 166

gacauggucu uaaagacuu	19
<210> 167	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<400> 167	
gacauggucu uaaagacua	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> 19	
<223> n = any nucleobase	
<400> 168	
gacauggucu uaaagacun	19
<210> 169	
<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> 169	
nacauggucu uaaagacun	19
<210> 170	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	



<400> 170  
 agcaccaaga acuacuccc 19  
 <210> 171  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 171  
 agcaccaaga acuacucca 19  
 <210> 172  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 172  
 agcaccaaga acuacuccu 19  
 <210> 173  
 <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> 173  
 agcaccaaga acuacuccn 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> 1, 19

<223> n = any nucleobase  
 <400> 174  
 ngcaccaaga acuacuccn 19  
 <210> 175  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 175  
 gcaccaagaa cuacuccu 19  
 <210> 176  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 176  
 gcaccaagaa cuacucca 19  
  
 <210> 177  
 <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> 177  
 gcaccaagaa cuacuccn 19  
 <210> 178  
 <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> 178  
 ncaccaagaa cuacuccn 19  
  
 <210> 179  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 179  
 gcaccaagaa cuacucucu 19  
 <210> 180  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 180  
 gcaccaagaa cuacucuca 19  
 <210> 181  
 <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> 181  
 gcaccaagaa cuacucucn 19  
 <210> 182  
 <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> 182  
 ncaccaagaa cuacucucn 19  
 <210>  
 > 183  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 183  
 gauggagaa uuugguugg 19  
 <210> 184  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 184  
 gauggagaa uuugguuga 19  
 <210> 185  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223>  
 > RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 185  
 gauggagaa uuugguugu 19  
 <210> 186  
 <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> 186  
gauggagaau uuugguugn 19

<210> 187  
<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> 187  
nauggagaau uuugguugn 19

<210> 188  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
<400> 188  
auggagaauu uugguuggg 19

<210> 189  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<400> 189  
auggagaauu uugguugga 19

<210> 190  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
<400> 190  
auggagaauu uugguuggu 19

<210> 191  
 <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>  
 > 191  
 auggagaaau uugguuggn 19  
 <210> 192  
 <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> 192  
 nuggagaaau uugguuggn 19  
 <210> 193  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400>  
 > 193  
 acuccauagu gaagcaaua 19  
 <210> 194  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 194

acuccauagu gaagcaauu	19
<210> 195	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<400> 195	
acuccauagu gaagcaauc	19
<210> 196	
<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> 196	
acuccauagu gaagcaauu	19
<210> 197	
<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> 197	
acuccauagu gaagcaauu	19
<210> 198	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	

<400> 198  
 cacgaaacca acuaucga 19  
 <210> 199  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 199  
 cacgaaacca acuaucgu 19  
 <210> 200  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220>  
 ><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 200  
 cacgaaacca acuaucgc 19  
 <210> 201  
 <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> 201  
 cacgaaacca acuaucgn 19  
 <210> 202  
 <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> 202  
 nacgaaacca acuaaacgn 19  
 <210> 203  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 203  
 cuacuuggga ucacaaaga 19  
 <210> 204  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223>  
 > RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 204  
 cuacuuggga ucacaaagu 19  
 <210> 205  
 <211> 19  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
 <400> 205  
 cuacuuggga ucacaaagc 19  
 <210> 206  
 <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> 206

cuacuuggga ucacaaagn	19
<210> 207	
<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> 207	
nuacuuggga ucacaaagn	19
<210> 208	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<400> 208	
cuugggauca caaagcaaa	19
<210> 209	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence	
<400> 209	
cuugggauca caaagcaau	19
<210> 210	
<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>	

> 210  
cuugggauca caaagcaan 19  
<210> 211  
<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> 211  
nuugggauca caaagcaan 19  
<210> 212  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
<400>  
> 212  
uguggagaaa acaaccuaa 19  
<210> 213  
<211> 19  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence  
<400> 213  
uguggagaaa acaaccuau 19  
<210> 214  
<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> 214

uguggagaaa acaaccuan

19

<210> 215

<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> 215

nguggagaaa acaaccuan

19

<210> 216

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 216

uggagaaaac aaccuaau

19

<210> 217

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 217

uggagaaaac aaccuaaaa

19

<210> 218

<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> 218  
 uggagaaaac aaccuaaan 19  
  
 <210> 219  
 <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> 219  
 nggagaaaac aaccuaaan 19  
 <210> 220  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 220  
 uuugaauuaa uguccaugga c 21  
 <210>  
 > 221  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 221  
 uguugaauua auguccaugg c 21  
 <210> 222  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 222

uuagguuguu uuccacac u	21
<210> 223	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 223	
uuagguuguu uuccacac c	21
<210> 224	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 224	
uuuuagguug uuuccacac c	21
<210> 225	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 225	
uggaguugu cuuggucuc u	21
<210> 226	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 226	
uggaguugu cuuggucuc c	21
<210> 227	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

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

<400> 227

agggaguagu ucuuggugcu c 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 228

uuugaauuaa uguccaugga g 21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 229

uuugaauuaa uguccaugga g 21

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 230

uuugaauuaa uguccauggc g 21

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 231

uuugaauuaa uguccauggg g 21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 232	
uguugaauua auguccaugg g	21
<210> 233	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 233	
uguugaauua auguccaugg u	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 234	
uguugaauua auguccaugg u	21
<210> 235	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 235	
aaucuugauu uuggcucugg a	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 236	
aaucuugauu uuggcucugg u	21



<210> 237  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 237  
 ucaaccaaaa uucuccauca c 21  
 <210> 238  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
  
 <400> 238  
 ucaaccaaaa uucuccaucg c 21  
 <210> 239  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 239  
 uccaacaaaa auuccauc a 21  
 <210> 240  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 240  
 uguugaauua auguccaugg a 21  
  
 <210> 241  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 241	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 242	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 242	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 243	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 243	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 244	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 245	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 245	
uguugaauua auguccaugg a	21
<210> 246	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial sequence

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

<400> 246

uguugaauua auguccaugg g 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 247

aacugaucaa auauguugag c 21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 248

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 249

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 250

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 251

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 251  
 uacugaucaa auauguugag g 21  
 <210> 252  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 252  
 uacugaucaa auauguuggg c 21  
 <210> 253  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 253  
 uacugaucaa auauguugcg c 21  
 <210> 254  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 254  
 uacugaucaa auauguuggg u 21  
 <210> 255  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 255

uacugaucaa auauguugcg u	21
<210> 256	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 256	
uutgaauuaa uguccauggg u	21
<210> 257	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 257	
uuugaauuaa uguccauggg u	21
<210> 258	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 258	
uuugaatuaa uguccauggg u	21
<210> 259	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 259	
uutgaauuaa uguccauggg u	21
<210> 260	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 260  
 uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 261  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 261  
 uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 262  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 262  
 uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 263  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<220><221> modified\_base  
 <222> 11  
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate  
 <400> 263  
 uacugaucaa nuauguugag c 21

<210> 264  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence  
 <400> 264

uacugaucaa auauguugag c	21
<210> 265	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 265	
uacugaucaa auauguugag c	21
<210> 266	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 266	
uuugaaauaa uguccauggg u	21
<210> 267	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 267	
aagucuuaa gaccaugucc c	21
<210> 268	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 268	
uauugcuca cuauggagua g	21
<210> 269	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

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

<400> 269

uuugcuuugu gaucceaagu c 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 270

ucacuaugga guauaucuuc c 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 271

ucguauaguu gguuucguga c 21

<210> 272

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 272

ucuuugugau cccaaguaga c 21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 273

ucacuaugga guauaucuuc c 21

<210> 274

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 274  
 agagcaccaa gaacuacucc a 21  
 <210> 275  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
  
 <400> 275  
 ggagcaccaa gaacuacuuc a 21  
 <210> 276  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 276  
 gagcaccaag aacuacucuc u 21  
 <210> 277  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 277  
 guccaaggac auuaauuca a 21  
  
 <210> 278  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 278  
 gcccaaggac auuaauuca a 21

<210> 279  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 279  
 uccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 280  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 280  
 gcccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 281  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 281  
 aguguggaga aaacaaccua a 21  
 <210> 282  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 282  
 gguguggaga aaacaaccua a 21  
 <210> 283  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 283	
gguggagaaa acaaccuaaa a	21
<210> 284	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 284	
cuccaaggac auuaauuca a	21
<210> 285	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 285	
cuccaaggac auuaauuca a	21
<210> 286	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 286	
cuccaaggac auuaauuca a	21
<210> 287	
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate	
<400> 287	
cuccaaggac auuaauucan a	21

<210> 288  
 <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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
 <400> 288  
 cuccauggac auuaauucna a 21  
 <210> 289  
 <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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
 <400> 289  
 cuccauggac auunauuca a 21  
 <210> 290  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 290  
 cgccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 291  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 291

ccccauggac auuaauuca a	21
<210> 292	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 292	
acccauggac auuaauuca a	21
<210> 293	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 293	
cccauggaca uuaauucaac a	21
<210> 294	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 294	
accauggaca uuaauucaac a	21
<210> 295	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 295	
accauggaca uuaauucaac a	21
<210> 296	
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate

<400> 296

accauggaca uuauuacaac a 21

<210> 297

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<220><221> modified\_base

<222> 4

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

<400> 297

accnuggaca uuaauucaac a 21

<210> 298

<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> 298

nccauggaca uuaauucaac a 21

<210> 299

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 299

acucaacaau uuugaucagu a 21

<210> 300

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 300

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 301

uccagagcca aaaucaagau u 21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 302

accagagcca aaaucaagau u 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 303

gugauggaga auuuugguug a 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 304	
gcgauggaga auuuugguug a	21
<210> 305	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 305	
ugauggagaa uuugguugg a	21
<210> 306	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 306	
uccauggaca uuaauucaac a	21
<210> 307	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 307	
accauggaca uuaauucaac a	21
<210> 308	
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate	
<400> 308	
uccauggaca uuaauucanc a	21



<210> 309  
 <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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
 <400> 309  
 uccauggaca uaaauucnac a 21  
 <210> 310  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 310  
 uccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 311  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
  
 <400> 311  
 uccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 312  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 312  
 uccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 313  
 <211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 313  
 cccauggaca uuaauucaac a 21  
  
 <210> 314  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 314  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 315  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 315  
 gcucaacaua uuugaucagu u 21  
 <210> 316  
 <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> 316  
 gcucaacaua uuugaucanu a 21  
 <210> 317  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 317  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 318  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400>  
 > 318  
 ccucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 319  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 319  
 gcccaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 320  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 320  
 gcgcaacaua uuugaucagu a 21  
 <  
 210> 321  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 321  
 acccaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 322  
 <211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 322  
 acgcaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 323  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
  
 <400> 323  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 324  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 324  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 325  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 325  
 acccauggac auuaatuca a 21  
  
 <210> 326  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 326  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 327  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 327  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 328  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 328  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 329  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 329  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 330  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 330  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 331  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 331  
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 332  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
<400> 332  
gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 333  
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
<400> 333  
gcucaacaua uuugnucagu a 21

<210> 334  
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
<400> 334  
gcucaacaun uuugaucagu a 21

<210> 335  
<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-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
 <400> 335  
 gcucaacnua uuugaucagu a 21  
 <210> 336  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 8, 10  
 <223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate  
 <400> 336  
 gcucaacnun uuugaucagu a 21  
 <210> 337  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 337  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 338  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 338  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 339  
 <211> 21  
 <212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 339

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 340

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 341

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 342

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 343

gcucaacaua uuugaucagu a 21

<210> 344



<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 344  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 345  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 345  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 346  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 346  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 347  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 347  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 348  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 348

acccauggac auuaauuca a	21
<210> 349	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 349	
acccauggac auuaauuca a	21
<210> 350	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 350	
acccauggac auuaatuca a	21
<210> 351	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 351	
acccauggac auuaauuca a	21
<210> 352	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 352	
acccauggac auuaatuca a	21
<210> 353	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 353  
 acccauggac auuaauuca a 21

<210> 354  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 354  
 gggacauggu cuuaagacu u 21

<210> 355  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 355  
 cuacuccaua gugaagcau a 21

<210> 356  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 356  
 gacuugggau cacaagcaa a 21

<210> 357  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 357  
 gguugcuaug uuagacgaug u 21

<210> 358  
 <211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 358  
 ggaagauua cuccauagug a 21  
  
 <210> 359  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 359  
 gucacgaaac caacuauacg a 21  
 <210> 360  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
 <400> 360  
 gucuacuugg gaucacaaag a 21  
 <210> 361  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence  
  
 <400> 361  
 ggaagauua cuccauagug a 21  
 <210> 362  
 <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> 362

ggaagauuaa cuccauanug a 21

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 363

uuugaauuaa uguccaugga c 21

<210> 364

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 364

uguugaauua auguccaugg c 21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 365

uuagguuguu uuccacac u 21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 366

uuagguuguu uuccacac c 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 367

uuuuagguug uuucuccac c 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 368

uggaguaguu cuuggugcuc u 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 369

uggaguaguu cuuggugcuc c 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 370

agggaguagu ucuuggugcu c 21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 371

uuugaauuaa uguccaugga g 21

<210> 372  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 372  
 uuugaauuaa uguccauggc g 21

<210> 373  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 373  
 uuugaauuaa uguccauggg g 21

<210> 374  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 374  
 uguugaauua auguccaugg g 21

<210> 375  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 375  
 uguugaauua auguccaugg u 21

<210> 376  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 376	
aaucuugauu uuggcucugg a	21
<210> 377	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 377	
aaucuugauu uuggcucugg u	21
<210> 378	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 378	
ucaaccaaaa uucuccauca c	21
<210> 379	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 379	
ucaaccaaaa uucuccaucg c	21
<210> 380	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 380	
uccaaccaaa auuccauc a	21
<210> 381	
<211> 21	
<212> RNA	



<213> Artificial sequence

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

<400> 381

uguugaauua auguccaugg a 21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 382

aacugaucaa auauguugag c 21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 383

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 384

uacugaucaa auauguugag c 21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 385

uacugaucaa auauguugag g 21

<210> 386

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 386  
 uacugaucaa auauguuggg c 21  
  
 <210> 387  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 387  
 uacugaucaa auauguugcg c 21  
 <210> 388  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 388  
 uacugaucaa auauguuggg u 21  
 <210> 389  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 389  
 uacugaucaa auauguugcg u 21  
 <210> 390  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 390

uutgaauuaa uguccauggg u	21
<210> 391	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 391	
uuugaauuaa uguccauggg u	21
<210> 392	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 392	
uuugaatuaa uguccauggg u	21
<210> 393	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 11	
<223> n = inosine (hypoxanthine)	
<400> 393	
uacugaucaa nuauguugag c	21
<210> 394	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 394	
aagucuuuaa gaccaugucc c	21
<210> 395	

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 395  
 uauugcuuca cuauggagua g 21

<210> 396  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 396  
 uuugcuuugu gaucccaagu c 21

<210> 397  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 397  
 ucacuaugga guauaucuuc c 21

<210> 398  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 398  
 ucguauaguu gguuucguga c 21

<210> 399  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence  
 <400> 399

ucuuugugau cccaaguaga c 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400>

> 400

agagcaccaa gaacuacucc a 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 401

ggagcaccaa gaacuacuuc a 21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 402

gagcaccaag aacuacuc u 21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 403

guccauggac auuaauuca a 21

<210> 404

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 404  
 gcccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 405  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223>  
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 405  
 uccauggaca uuaauucaac a 21  
 <210> 406  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 406  
 gcccauggaca uuaauucaac a 21  
 <210> 407  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 407  
 aguguggaga aaacaaccua a 21  
 <210> 408  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 408  
 gguguggaga aaacaaccua a 21  
 <210> 409  
 <211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 409  
 gguggagaaa acaaccuaaa a 21  
 <210> 410  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><  
 223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 410  
 cuccauggac auuaauucaa a 21  
 <210> 411  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 20  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 411  
 cuccauggac auuaauucan a 21  
 <210> 412  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 19  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 412  
 cuccauggac auuaauucna a 21  
 <210> 413

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 14  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 413  
 cuccauggac auunauuca a 21  
 <210> 414  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 414  
 cgccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 415  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 415  
 cccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 416  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 416  
  
 acccauggac auuaauuca a 21  
 <210> 417  
 <211> 21  
 <212> RNA



<213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 417  
 cccauggaca uuaauucaac a 21  
 <210> 418  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 418  
 accauggaca uuaauucaac a 21  
  
 <210> 419  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 14  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 419  
 accauggaca uuanuucac a 21  
 <210> 420  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 4  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 420  
 accnuggaca uuaauucaac a 21  
  
 <210> 421  
 <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> 421  
 nccauggaca uaaauucaac a 21  
 <210> 422  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 422  
 acucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 423  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 423  
 gcucaacaua uuugaucagu a 21  
 <210> 424  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 424  
 uccagagcca aaaucaagau u 21  
 <210> 425  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence

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

<400> 425

accagagcca aaaucaagau u 21

<210> 426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 426

gugauggaga auuuugguug a 21

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 427

gcgauggaga auuuugguug a 21

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 428

ugauggagaa uuuugguugg a 21

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<220><221> modified\_base

<222> 19

<223> n = 2-aminoadenine

<400> 429

uccauggaca uuaauucanc a 21

<210>

430

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<220><221> modified\_base

<222> 18

<223> n = 2-aminoadenine

<400> 430

uccauggaca uuaauucnac a 21

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 431

gcucaacaua uuugaucagu u 21

<210> 432

<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> 432

gcucaacaua uuugaucanu a 21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial sequence

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

<400> 433  
ccucaacaua uuugaucagu a 21  
<210> 434

<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
<400> 434  
gcccaacaua uuugaucagu a 21  
<210> 435  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
<400> 435  
gcgcaacaua uuugaucagu a 21  
<210> 436  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 436  
acccaacaua uuugaucagu a 21  
<210> 437  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial sequence  
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
<400> 437  
acgcaacaua uuugaucagu a 21  
<210> 438  
<211> 21  
<212> DNA

<213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 438  
 acccauggac auuaatucaa a 21

<210> 439  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 15  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 439  
 gcucaacaua uuugnucagu a 21

<210> 440  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 10  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 440  
 gcucaacaun uuugaucagu a 21

<210> 441  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <220><221> modified\_base  
 <222> 8  
 <223> n = 2-aminoadenine  
 <400> 441

gcucaacnua uuugaucagu a	21
<210> 442	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<220><221> modified_base	
<222> 8, 10	
<223> n = 2-aminoadenine	
<400> 442	
gcucaacnun uuugaucagu a	21
<210> 443	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 443	
gggacauggu cuuaaagacu u	21
<210> 444	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 444	
cuacuccaua gugaagcaau a	21
<210> 445	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><	
223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 445	
gacuugggau cacaagcaa a	21
<210> 446	

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 446  
 gguugcuaug uuagacgaug u 21  
 <210> 447  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 447  
 ggaagauua cuccauagug a 21  
 <210> 448  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 448  
 gucacgaaac caacuauacg a 21  
 <210> 449  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence  
 <400> 449  
 gucuacuugg gaucacaaag a 21  
 <210> 450  
 <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> 450

ggaagauuaa cuccauanug a

21