



(10) 申请公布号 CN 118355120 A

(43) 申请公布日 2024.07.16

(21) 申请号 202280079597.6

(22) 申请日 2022.12.01

(30) 优先权数据

63/264730 2021.12.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/080736 2022.12.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/102469 EN 2023.06.08

(71) 申请人 迪克纳制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 B·D·布朗 H·杜德克

U·萨克塞纳 W·韩

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 罗文锋 彭昶

(51) Int.Cl.

C12N 15/113 (2006.01)

A61K 31/713 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

权利要求书11页 说明书83页  
序列表(电子公布) 附图3页

(54) 发明名称

用于调节APOC3表达的组合物和方法

(57) 摘要

公开了用于抑制或降低载脂蛋白C-III (APOC3) 基因表达的寡核苷酸和包括所述寡核苷酸的组合物。还公开了制备和使用所述寡核苷酸的方法,尤其是与治疗与APOC3表达相关的疾病、病症和/或疾患相关的用途。

1. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

2. 如权利要求1所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的长度为15至50个核苷酸。

3. 如权利要求1或2所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的长度为18至36个核苷酸。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的长度为15至30个核苷酸。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的长度为22个核苷酸,并且其中所述反义链与所述有义链形成长度为至少19个核苷酸、任选地长度为至少20个核苷酸的双链体区。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述互补区的长度为至少19个邻接核苷酸、任选地长度为至少20个核苷酸。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环。

8. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

9. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链和长度为15至30个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

10. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为15至50个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

11. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链,和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

12. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

13. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为18至36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其

中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

14. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

15. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含长度为36个核苷酸的有义链和长度为22个核苷酸的反义链,其中所述有义链与所述反义链形成长度为至少19个核苷酸、任选地长度为20个核苷酸的双链体区,其中所述有义链的3'端包含如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为3至5个核苷酸的环,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为19个邻接核苷酸、任选地长度为20个核苷酸。

16. 如权利要求7和13至15中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中L为三环或四环。

17. 如权利要求16所述的RNAi寡核苷酸,其中L为四环。

18. 如权利要求17所述的RNAi寡核苷酸,其中所述四环包含序列5'-GAAA-3'。

19. 如权利要求13至18中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为1-10个核苷酸并具有相同长度。

20. 如权利要求19所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为1个核苷酸、2个核苷酸、3个核苷酸、4个核苷酸、5个核苷酸、6个核苷酸、7个核苷酸、8个核苷酸、9个核苷酸或10个核苷酸。

21. 如权利要求20所述的RNAi寡核苷酸,其中S1和S2的长度为6个核苷酸。

22. 如权利要求13至21中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO:333)。

23. 如权利要求1至22中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含长度为1个或多个核苷酸的3'悬突序列。

24. 如权利要求23所述的RNAi寡核苷酸,其中所述3'悬突序列的长度为2个核苷酸,并且任选地其中所述3'悬突序列为GG。

25. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其包含至少1个修饰的核苷酸。

26. 如权利要求13至25中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的除所述茎-环的所述环中的核苷酸外的所有核苷酸均被修饰。

27. 如权利要求25或26所述的RNAi寡核苷酸,其中所述修饰的核苷酸包含2'-修饰。

28. 如权利要求27所述的RNAi寡核苷酸,其中所述2'-修饰为选自自由以下组成的组的修饰:2'-氨基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-脱氧-2'-氟-β-d-阿拉伯糖核酸。

29. 如权利要求25至28中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中构成所述RNAi寡核苷酸的所有核苷酸均被修饰,并且任选地其中所述修饰为选自自由2'-氟和2'-O-甲基组成的组的

2'-修饰。

30. 如权利要求29所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链8位、9位、10位或11位的一个或多个核苷酸经2'-氟修饰。

31. 如权利要求29或30所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链2位、3位、4位、5位、7位、10位或14位的一个或多个核苷酸经2'-氟修饰。

32. 如权利要求29或31中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位、12位、13位、14位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位、22位、23位、24位、25位、26位、27位、31位、32位、33位、34位、35位或36位的一个或多个核苷酸经2'-O-甲基修饰。

33. 如权利要求29至32中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链1位、6位、8位、9位、11位、12位、13位、15位、16位、17位、18位、19位、20位、21位或22位的一个或多个核苷酸经2'-O-甲基修饰。

34. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其包含至少一个修饰的核苷酸间键联。

35. 如权利要求34所述的RNAi寡核苷酸,其中所述至少一个修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

36. 如权利要求35所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述有义链1位与2位的核苷酸的核苷酸间键联经所述硫代磷酸酯键联修饰。

37. 如权利要求35或36所述的RNAi寡核苷酸,其中位于所述反义链1位与2位、2位与3位、3位与4位、20位与21位或21位与22位的一个或多个核苷酸的核苷酸间键联经所述硫代磷酸酯键联修饰。

38. 如权利要求1至24中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述RNAi寡核苷酸具有如图1A、图1B或图1C中所示的修饰模式。

39. 如权利要求38所述的RNAi寡核苷酸,其中所述RNAi寡核苷酸具有图1B中所示的修饰模式。

40. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳构成磷酸酯类似物。

41. 如权利要求40所述的RNAi寡核苷酸,其中所述磷酸酯类似物为氧基甲基磷酸酯、乙烯基磷酸酯或丙二酰基磷酸酯,并且任选地其中所述磷酸酯类似物为包含5'-甲氧基磷酸酯-4'-氧基的4'-磷酸酯类似物。

42. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合。

43. 如权利要求42所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体包含碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

44. 如权利要求43所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体包含N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。

45. 如权利要求43所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、双价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

46. 如权利要求16至41中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述茎-环的L中的至多4个

核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

47. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含以下中的任一者的核苷酸序列:SEQ ID NO:9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167和169。

48. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含以下中的任一者的核苷酸序列:SEQ ID NO:10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168和170。

49. 如前述权利要求中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自由以下组成的组的核苷酸序列:

- (a) SEQ ID NO:37和38,
- (b) SEQ ID NO:43和44,
- (c) SEQ ID NO:45和46,
- (d) SEQ ID NO:87和88,
- (e) SEQ ID NO:89和90,
- (f) SEQ ID NO:99和100,
- (g) SEQ ID NO:101和102,和
- (h) SEQ ID NO:105和106。

50. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:37,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:38。

51. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:43,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:44。

52. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:45,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:46。

53. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:87,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:88。

54. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:89,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:90。

55. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:99,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:100。

56. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:101,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:102。

57. 如权利要求49所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:105,并且其中所述反义链为SEQ ID NO:106。

58. 如权利要求1和8至15中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义

链包含选自以下组成的组的核苷酸序列：

- (a') SEQ ID NO:199和200,
- (b') SEQ ID NO:205和206,
- (c') SEQ ID NO:207和208,
- (d') SEQ ID NO:249和250,
- (e') SEQ ID NO:251和252,
- (f') SEQ ID NO:261和262,
- (g') SEQ ID NO:263和264, 和
- (h') SEQ ID NO:267和268。

59. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:199,并且所述反义链为SEQ ID NO:200。

60. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:205,并且所述反义链为SEQ ID NO:206。

61. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:207,并且所述反义链为SEQ ID NO:208。

62. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:249,并且所述反义链为SEQ ID NO:250。

63. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:251,并且所述反义链为SEQ ID NO:252。

64. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:261,并且所述反义链为SEQ ID NO:262。

65. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:263,并且所述反义链为SEQ ID NO:264。

66. 如权利要求58所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:267,并且所述反义链为SEQ ID NO:268。

67. 如权利要求58至66中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合。

68. 如权利要求67所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体为碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

69. 如权利要求68所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体包含N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。

70. 如权利要求69所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、双价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

71. 如权利要求69所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'序列(SEQ ID NO:333)形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

72. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均被修饰,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的

APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

73.一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均被修饰,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳构成磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

74.一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均被修饰,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳构成磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少19个邻接核苷酸。

75.一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中构成所述有义链和所述反义链的所有核苷酸均被修饰,其中所述反义链和所述有义链包含1个或多个经2'-氟和2'-O-甲基修饰的核苷酸和至少一个硫代磷酸酯键联,其中所述反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳构成磷酸酯类似物,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

76.如权利要求72至75中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链包含SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者;或其中所述有义链包含SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者。

77.如权利要求72至76中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述反义链包含SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者;或其中所述反义链包含SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者。

78.如权利要求72至77中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链选自自由以下组成的组:

- (a) SEQ ID NO:37和38,
- (b) SEQ ID NO:43和44,
- (c) SEQ ID NO:45和46,
- (d) SEQ ID NO:87和88,
- (e) SEQ ID NO:89和90,
- (f) SEQ ID NO:99和100,
- (g) SEQ ID NO:101和102,和
- (h) SEQ ID NO:105和106;或
- (a') SEQ ID NO:199和200,
- (b') SEQ ID NO:205和206,
- (c') SEQ ID NO:207和208,
- (d') SEQ ID NO:249和250,
- (e') SEQ ID NO:251和252,
- (f') SEQ ID NO:261和262,

(g') SEQ ID NO:263和264,和

(h') SEQ ID NO:267和268。

79. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:199,并且所述反义链为SEQ ID NO:200。

80. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:205,并且所述反义链为SEQ ID NO:206。

81. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:207,并且所述反义链为SEQ ID NO:208。

82. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:249,并且所述反义链为SEQ ID NO:250。

83. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:251,并且所述反义链为SEQ ID NO:252。

84. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:261,并且所述反义链为SEQ ID NO:262。

85. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:263,并且所述反义链为SEQ ID NO:264。

86. 如权利要求78所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链为SEQ ID NO:267,并且所述反义链为SEQ ID NO:286。

87. 如权利要求72至86中任一项所述的RNAi寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一个核苷酸与一个或多个靶向配体缀合。

88. 如权利要求87所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体为碳水化合物、氨基糖、胆固醇、多肽或脂质。

89. 如权利要求88所述的RNAi寡核苷酸,其中每一靶向配体包含N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。

90. 如权利要求89所述的RNAi寡核苷酸,其中所述GalNAc部分为单价GalNAc部分、双价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

91. 如权利要求89所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'序列(SEQ ID NO:333)形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

92. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸包含有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,并且其中所述有义链和所述反义链由选自以下组成的组的序列组成:

(a') SEQ ID NO:199和200,

(b') SEQ ID NO:205和206,

(c') SEQ ID NO:207和208,

(d') SEQ ID NO:249和250,

(e') SEQ ID NO:251和252,

(f') SEQ ID NO:261和262,

(g') SEQ ID NO:263和264,和

(h') SEQ ID NO:267和268。

93. 如权利要求92所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'序列(SEQ ID NO:333)形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

94. 一种药物组合物,其包含:

如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或其药学上可接受的盐;和  
药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。

95. 一种向个体递送寡核苷酸的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用如权利要求94所述的药物组合物。

96. 一种治疗患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求94所述的药物组合物,从而治疗所述个体。

97. 一种降低细胞、细胞群体或个体中的载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的方法,所述方法包括以下步骤:

使所述细胞或所述细胞群体与如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求94所述的药物组合物接触;或

向所述个体施用如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求94所述的药物组合物。

98. 如权利要求97所述的方法,其中降低APOC3表达包括降低APOC3 mRNA的量或水平、APOC3蛋白的量或水平或二者均降低。

99. 如权利要求97或98所述的方法,其中所述个体患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患。

100. 如权利要求99所述的方法,其中所述与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患为急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、肝硬化、冠心病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

101. 如权利要求96至100中任一项所述的方法,其中所述RNAi寡核苷酸或所述药物组合物与第二组合物或治疗剂组合施用。

102. 一种治疗患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述反义链包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区,并且其中所述互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。

103. 一种治疗患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含选自表2或表3中所示行的有义链和反义链的RNAi

寡核苷酸或其药物组合物,从而治疗所述个体。

104. 一种治疗患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链包含选自以下组成的组的核苷酸序列:

- (a) SEQ ID NO: 37和38,
- (b) SEQ ID NO: 43和44,
- (c) SEQ ID NO: 45和46,
- (d) SEQ ID NO: 87和88,
- (e) SEQ ID NO: 89和90,
- (f) SEQ ID NO: 99和100,
- (g) SEQ ID NO: 101和102, 和
- (h) SEQ ID NO: 105和106; 或
- (a') SEQ ID NO: 199和200,
- (b') SEQ ID NO: 205和260,
- (c') SEQ ID NO: 207和208,
- (d') SEQ ID NO: 249和250,
- (e') SEQ ID NO: 251和252,
- (f') SEQ ID NO: 261和262,
- (g') SEQ ID NO: 263和264, 和
- (h') SEQ ID NO: 267和268。

105. 一种治疗患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法,所述方法包括以下步骤:

向所述个体施用治疗有效量的包含有义链和反义链的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链选自以下组成的组:

- (a) SEQ ID NO: 37和38,
- (b) SEQ ID NO: 43和44,
- (c) SEQ ID NO: 45和46,
- (d) SEQ ID NO: 87和88,
- (e) SEQ ID NO: 89和90,
- (f) SEQ ID NO: 99和100,
- (g) SEQ ID NO: 101和102, 和
- (h) SEQ ID NO: 105和106; 或
- (a') SEQ ID NO: 199和200,
- (b') SEQ ID NO: 205和260,
- (c') SEQ ID NO: 207和208,
- (d') SEQ ID NO: 249和250,
- (e') SEQ ID NO: 251和252,
- (f') SEQ ID NO: 261和262,

(g') SEQ ID NO:263和264,和

(h') SEQ ID NO:267和268。

106. 如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:199,并且所述反义链为SEQ ID NO:200。

107. 如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:205,并且所述反义链为SEQ ID NO:206。

108. 如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:207,并且所述反义链为SEQ ID NO:208。

109. 如权利要求15所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:249,并且所述反义链为SEQ ID NO:250。

110. 如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:251,并且所述反义链为SEQ ID NO:252。

111. 如权利要求105所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:261,并且所述反义链为SEQ ID NO:262。

112. 如权利要求75所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:263,并且所述反义链为SEQ ID NO:264。

113. 如权利要求75所述的方法,其中所述有义链为SEQ ID NO:267,并且所述反义链为SEQ ID NO:268。

114. 如权利要求105至113中任一项所述的方法,其中所述与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患选自自由以下组成的组:急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、肝硬化、冠心病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

115. 一种如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求94所述的药物组合物的用途,其用于制造用以治疗与载脂蛋白C-III(APOC3)表达相关的疾病、病症或疾患、任选地用以治疗以下疾病的药剂:急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、肝硬化、冠心病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

116. 如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸或如权利要求94所述的药物组合物,其用于或适用于治疗与载脂蛋白C-III(APOC3)表达相关的疾病、病症或疾患,任选地用于治疗急性冠状动脉疾病(ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌(CCA)、肝硬化、冠心病(CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、高脂血症、高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征(MetS)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

117. 一种药盒,其包含如权利要求1至93中任一项所述的RNAi寡核苷酸、任选的药学上

可接受的载体和包装插页,所述包装插页包含关于向患有与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患的个体进行施用的说明书。

118. 如权利要求115所述的用途、如权利要求116所述的供使用或适于使用的RNAi寡核苷酸或药物组合物或如权利要求117所述的药盒,其中所述与载脂蛋白C-III (APOC3) 表达相关的疾病、病症或疾患为急性冠状动脉疾病 (ACD)、动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)、酒精性肝炎 (AH)、酒精性肝病 (ALD)、心脏代谢疾病、胆管癌 (CCA)、肝硬化、冠心病 (CHD)、糖尿病、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌 (HCC)、高脂血症、高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、胰岛素抵抗、肝脏脂肪变性、代谢综合征 (MetS)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肥胖症或原发性硬化性胆管炎 (PSC)。

119. 一种用于降低载脂蛋白C-III (APOC3) 表达的RNAi寡核苷酸,所述寡核苷酸具有任选地被修饰的有义链和反义链,其中所述有义链与所述反义链形成双链体区,其中所述有义链和所述反义链为分别选自由以下组成的组的一对:

- (a) SEQ ID NO: 37和38,
- (b) SEQ ID NO: 43和44,
- (c) SEQ ID NO: 45和46,
- (d) SEQ ID NO: 87和88,
- (e) SEQ ID NO: 89和90,
- (f) SEQ ID NO: 99和100,
- (g) SEQ ID NO: 101和102,和
- (h) SEQ ID NO: 105和106,

其中所述有义链中的5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'序列 (SEQ ID NO: 333) 形成茎-环结构,并且其中所述环中的5'-GAAA-3'序列中的核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

120. 如权利要求119所述的RNAi寡核苷酸,其中所述有义链和所述反义链任选地被修饰,并且为分别选自由以下组成的组的一对:

- (a') SEQ ID NO: 199和200,
- (b') SEQ ID NO: 205和260,
- (c') SEQ ID NO: 207和208,
- (d') SEQ ID NO: 249和250,
- (e') SEQ ID NO: 251和252,
- (f') SEQ ID NO: 261和262,
- (g') SEQ ID NO: 263和264,和(h') SEQ ID NO: 267和268。

## 用于调节APOC3表达的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年12月1日提交的美国临时申请第63/264,730号的优先权,所述临时申请以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 遵守WIPO标准ST.26规则的序列表以全文引用的方式并入本文中。该序列表已经呈电子文档经由EFS-Web以编码为XML的ASCII格式提交。该电子文档创建于2022年11月29日,标题为“400930-032WO-194344\_ST26.xml”,大小为2,599,277个字节。

### 技术领域

[0005] 本公开大体上涉及生物学和医学,并且更具体来说,其涉及寡核苷酸组合物和其用于抑制或降低载脂蛋白C-III (APOC3) 基因表达的用途,以及其用于治疗与APOC3相关的疾病、病症和/或疾患的用途。

### 背景技术

[0006] APOC3为一种由APOC3编码的蛋白质,是在富含甘油三酯的脂蛋白 (TRL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 上发现的对脂蛋白脂酶 (LPL) 和肝脂酶 (HL) 具有抑制活性的蛋白质,并且是延迟肝脏清除TRL的蛋白质。人APOC3在肝细胞中和小肠中高度表达。

[0007] 已经在APOC3基因中鉴别出数种天然存在的功能获得型多态性,假定所述多态性是发生高甘油三酯血症的促成因素。这些多态性与众多种疾病强烈相关,例如源自高甘油三酯血症的非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、代谢综合征 (MetS)、胰岛素抵抗、急性冠状动脉疾病 (ACD) 和冠心病 (CHD)。已经显示数种功能损失型多态性与血浆甘油三酯和肝脏脂肪减少、HDL胆固醇和APOA1的血浆浓度增加以及动脉缺血和心脏病和冠状动脉疾病的风险降低相关。

[0008] 已知有数种基于RNA的治疗剂可抑制或降低APOC3表达。举例来说,国际专利申请公布No.WO 2010/083615、No.WO 2012/177947、No.WO 2016/011123、No.WO 2016/081444和No.WO 2019/051402以及中国专利申请公布No.108239644阐述了用于抑制或降低APOC3表达的双链(ds)RNAi构建体,以及使用所述构建体治疗或预防脂质代谢疾患、疾病和/或病症(例如肥胖症和心血管代谢病症)的方法。此外,国际专利申请公布No.WO 2014/205451阐述了用于抑制或降低APOC3表达的反义寡核苷酸。

[0009] 尽管存在一些针对APOC3的治疗剂,但业内需要用于抑制或降低APOC3表达的额外治疗剂以供治疗肝病。

### 发明内容

[0010] 为了解决这一需要,本公开阐述了用于治疗与APOC3表达相关的疾病、病症和/或疾患的组合物和方法。本公开部分地基于发现并开发用于选择性地抑制和/或降低例如肝脏中的APOC3表达的双链寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)。因此,已鉴别出APOC3内的靶序列,

并且已生成结合到这些靶序列并抑制APOC3 mRNA表达的RNAi寡核苷酸。如本文所示, RNAi寡核苷酸抑制人和非人类灵长类动物(NHP)肝脏中的APOC3表达。不受理论束缚, 本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患(例如高甘油三酯血症或另一异常血脂症)。一般来说, 本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与异常APOC3表达(例如APOC3功能获得型多态性)相关的疾病、病症或疾患。特定来说, 本文的RNAi寡核苷酸可用于治疗与突变型APOC3表达相关的疾病、病症或疾患。

[0011] 因此, 本公开阐述了用于降低或抑制APOC3表达的RNAi寡核苷酸, 其包括有义链和/或反义链, 其中所述有义链具有如表2中所示的序列, 并且其中所述反义链具有如表2中所示的序列。

[0012] 在一些实施方案中, 有义链具有如表2中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至170的奇数中的任一者), 尤其SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者。

[0013] 在一些实施方案中, 反义链具有如表2中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至170的偶数中的任一者), 尤其SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者。

[0014] 或者, 本公开阐述了用于降低或抑制APOC3表达的RNAi寡核苷酸, 其包括有义链和/或反义链, 其中所述有义链具有如表3中所示的序列, 并且其中所述反义链具有如表3中所示的序列。

[0015] 在一些实施方案中, 有义链具有如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:171至332的奇数中的任一者), 尤其SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者。

[0016] 在一些实施方案中, 反义链具有如表3中所示的序列(例如SEQ ID NO:171至332的偶数中的任一者), 尤其SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者。

[0017] 或者, 阐述了用于降低或抑制APOC3表达的RNAi寡核苷酸, 其包括有义链和反义链, 其中所述有义链与所述反义链形成双链体区, 并且其中所述反义链具有与SEQ ID NO:334至341中的任一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区。

[0018] 在上文实施方案中的任一者中, 有义链的长度为约15个核苷酸至约50个核苷酸。在一些实施方案中, 有义链的长度为约20个核苷酸至约40个核苷酸。在一些实施方案中, 有义链的长度为36个核苷酸。

[0019] 在上文实施方案中的任一者中, 反义链的长度为约15个核苷酸至约30个核苷酸。在一些实施方案中, 反义链为约20个核苷酸至约25个核苷酸。在一些实施方案中, 反义链的长度为22个核苷酸。

[0020] 在上文实施方案中的任一者中, 双链体区的长度为约19个核苷酸至长度为约21个核苷酸。在某些实施方案中, 双链体区的长度为20个核苷酸。

[0021] 在上文实施方案中的任一者中, 互补区的长度为至少15个邻接核苷酸。在一些实施方案中, 互补区的长度为约19个邻接核苷酸至长度为约21个邻接核苷酸。在其它实施方案中, 互补区的长度为19个邻接核苷酸、长度为20个邻接核苷酸或长度为21个邻接核苷酸。

[0022] 在上文实施方案中的任一者中, RNAi寡核苷酸在有义链3'端包括如S1-L-S2所示的茎-环, 其中S1与S2互补, 并且其中L在S1与S2之间形成长度为约3至约5个核苷酸的环。

[0023] 在上文实施方案中的任一者中, 反义链、有义链或二者均具有悬突序列。在一些实施方案中, 反义链包括长度为1个或多个核苷酸的3'-悬突。在其它实施方案中, 3'-悬突序列的长度为2个核苷酸, 例如GG。

[0024] 还阐述了包括反义链和有义链的寡核苷酸,其中所述反义链的长度可为约21个核苷酸至约27个核苷酸,并且具有与APOC3互补的区,其中所述有义链在其3'端包括如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,其中L在S1与S2之间形成长度为约3个核苷酸至约5个核苷酸的环,并且其中所述反义链与所述有义链形成长度为至少约19个核苷酸但不共价连接的双链体结构。

[0025] 在一些实施方案中,环L为三环(triL)或四环(L)。在一些实施方案中,L为长度为4个核苷酸的四环。在其它实施方案中,L包括序列5'-GAAA-3'。

[0026] 在一些实施方案中,S1和S2的长度为1-10个核苷酸并具有相同长度。在其它实施方案中,S1和S2的长度为1个核苷酸、2个核苷酸、3个核苷酸、4个核苷酸、5个核苷酸、6个核苷酸、7个核苷酸、8个核苷酸、9个核苷酸或10个核苷酸。在其它实施方案中,S1和S2的长度为6个核苷酸。在某些实施方案中,茎-环包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(SEQ ID NO: 333)。

[0027] 在一些实施方案中,有义链的长度为25个核苷酸,并且反义链的长度为27个核苷酸。在其它实施方案中,有义链的长度为36个核苷酸,并且反义链的长度为22个核苷酸。

[0028] 在上文实施方案中,双链体区在反义链上包括3'-悬突序列。在一些实施方案中,反义链上的3'-悬突序列的长度为2个核苷酸。

[0029] 在上文实施方案中的任一者中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸为修饰的核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸中除茎-环(即S1-L-S2)中的核苷酸外的所有核苷酸均被修饰。在其它实施方案中,寡核苷酸中除环(即L)中的核苷酸外的所有核苷酸均被修饰。

[0030] 在一些实施方案中,修饰的核苷酸包括2'-修饰,例如2'-氨基乙基(EA)、2'-氟(2'-F)、2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-O-甲氧基乙基(2'-MOE)和2'-脱氧-2'-氟-β-阿拉伯糖核酸(2'-FANA)。在某些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷酸均包括2'-修饰,例如2'-F或2'-OMe。

[0031] 在上文实施方案中的任一者中,寡核苷酸中的至少一个核苷酸包括修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0032] 在上文实施方案中的任一者中,反义链的5'-核苷酸的糖的4'-碳构成磷酸酯类似物,例如氧基甲基磷酸酯、乙烯基磷酸酯或丙二酰基磷酸酯。或者或任选地,磷酸酯类似物为4'-磷酸酯类似物,包括5'-甲氧基磷酸酯-4'-氧基。

[0033] 在上文实施方案中的任一者中,寡核苷酸的至少一个核苷酸可与一个或多个靶向配体缀合,例如氨基糖、碳水化合物、胆固醇、脂质或多肽。在一些实施方案中,靶向配体为N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)部分。在其它实施方案中,GalNAc部分为单价GalNAc部分、双价GalNAc部分、三价GalNAc部分或四价GalNAc部分。

[0034] 在一些实施方案中,靶向配体与茎环的L的一个或多个核苷酸缀合。在某些实施方案中,茎-环的L中的至多4个核苷酸各自与单价GalNAc部分缀合。

[0035] 在某些实施方案中,位于有义链8位、9位、10位或11位的一个或多个核苷酸经2'-F修饰。在其它实施方案中,位于有义链中1至7位、12至27位和31至36位的每一核苷酸的糖部分经2'-OMe修饰。在某些实施方案中,位于有义链8至11位的核苷酸经2'-F修饰,并且1至7位、12至27位和31至36位经2'-OMe修饰。

[0036] 在某些其它实施方案中,有义链包括位于8至11位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1

至7位、12至27位和31至36位的经2'-OMe修饰的核苷酸、位于28位、29位和30位的GalNAc缀合的核苷酸和位于1位与2位之间的硫代磷酸酯键联。

[0037] 在某些其它实施方案中,位于反义链的2至5位、7位、10位和14位的一个或多个核苷酸经2'-F修饰,并且位于1位、6位、8-9位、11-13位和15-22位的一个或多个核苷酸经2'-OMe修饰。在其它实施方案中,反义链包括位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,和位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的经2'-OMe修饰的核苷酸。

[0038] 在某些实施方案中,反义链包括位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的2'-OMe以及位于1位与2位之间、2位与3位之间、3位与4位之间、20位与21位之间和21位与22位之间的硫代磷酸酯键联。

[0039] 在某些实施方案中,寡核苷酸具有如图1A、1B或1C中所示的修饰模式。

[0040] 图1A绘示修饰模式1,其中每一链的修饰模式如下所阐释:

[0041] 有义链:5' mX-S-mX-fX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-mX-fX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

[0042] 杂交至:

[0043] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-40-mX]-S-fX-S-fX-S-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX 3' ;

[0044] 或表示如下:

[0045] 有义链:5' [mXs] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [fX] [fX] [fX] [mX] [fX] [fX] [mX] [mX] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] 3'

[0046] 杂交至:

[0047] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-40-mXs] [fXs] [fXs] [mX] [fX] [mX] [fX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [mX] [fX] [mXs] [mXs] [mX] 3' 。

[0048] 图1B绘示修饰模式2,其中每一链的修饰模式如下所阐释:

[0049] 有义链:5' mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

[0050] 杂交至:

[0051] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-40-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX 3' ;

[0052] 或表示如下:

[0053] 有义链:5' [mXs] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [fX] [fX] [fX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] 3'

[0054] 杂交至:

[0055] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-40-mXs] [fXs] [fXs] [fX] [fX] [mX] [fX] [mX] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mXs] [mXs] [mX] 3' 。

[0057] 图1C绘示修饰模式3,其中每一链的修饰模式如下所阐释:

[0058] 有义链:5' mX-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-

mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-[X-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX 3'

[0059] 杂交至:

[0060] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-S-mX-S-mX 3' ;

[0061] 或表示如下:

[0062] 有义链:5' [mXs] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [mX] [fX] [fX] [fX] [fX] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [fX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [X-GalNAc] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] [mX] 3'

[0063] 杂交至:

[0064] 反义链:5' [甲氧基磷酸酯-4O-mXs] [fXs] [fXs] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mX] [fX] [mXs] [mXs] [mX] 3' 。

[0065] 上文修饰模式1至3的修饰符号说明:

符号	修饰/键联
<b>符号说明 1</b>	
mX	经 2'-O-甲基修饰的核苷酸
fX	经 2'-氟修饰的核苷酸
-S-	硫代磷酸酯键联
-	磷酸二酯键联
[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mX]	经 5'-甲氧基磷酸酯-4'-氧基修饰的核苷酸
[0066] X-GalNAc	ademX-GalNAc 或 prgX-peg-GalNAc
<b>符号说明 2</b>	
[mXs]	与相邻核苷酸具有硫代磷酸酯键联的经 2'-O-甲基修饰的核苷酸
[fXs]	与相邻核苷酸具有硫代磷酸酯键联的经 2'-氟修饰的核苷酸
[mX]	与相邻核苷酸具有磷酸二酯键联的经 2'-O-甲基修饰的核苷酸
[fX]	与相邻核苷酸具有磷酸二酯键联的经 2'-氟修
[0067]	饰的核苷酸

[0068] 在上文实施方案中的任一者中,寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。在一些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有如表2中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者的有义链。在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有如表3中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者的有义链。在一些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有如表2中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO: 38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者的反义链。在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包

括具有如表3中所示的核苷酸序列、尤其SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者的反义链。

[0069] 在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者的核苷酸序列的有义链, 和具有SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0070] 在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:37、89和101中的任一者的核苷酸序列的有义链, 和具有SEQ ID NO:38、90和102中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0071] 在某些其它实施方案中, RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0072] (a) SEQ ID NO:37和38,

[0073] (b) SEQ ID NO:43和44,

[0074] (c) SEQ ID NO:45和46,

[0075] (d) SEQ ID NO:87和88,

[0076] (e) SEQ ID NO:89和90,

[0077] (f) SEQ ID NO:99和100,

[0078] (g) SEQ ID NO:101和102, 和

[0079] (h) SEQ ID NO:105和106。

[0080] 在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者的核苷酸序列的有义链, 和具有SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0081] 在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸包括具有SEQ ID NO:199、251和263中的任一者的核苷酸序列的有义链, 和具有SEQ ID NO:200、252和264中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0082] 在某些其它实施方案中, RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0083] (a') SEQ ID NO:199和200,

[0084] (b') SEQ ID NO:205和206,

[0085] (c') SEQ ID NO:207和208,

[0086] (d') SEQ ID NO:249和250,

[0087] (e') SEQ ID NO:251和252,

[0088] (f') SEQ ID NO:261和262,

[0089] (g') SEQ ID NO:263和264, 和

[0090] (h') SEQ ID NO:267和268。

[0091] 还阐述了用于抑制或降低APOC3表达的寡核苷酸, 其包括有义链和反义链, 其中所述有义链与所述反义链形成双链体区, 其中所述有义链和所述反义链的所有核苷酸包括碱基、糖和/或核苷酸间键联的修饰, 其中所述反义链包括与SEQ ID NO:334至341中的一者的APOC3 mRNA靶序列互补的区, 并且其中所述互补区的长度为至少约15个邻接核苷酸。

[0092] 在其它方面, 阐述了药物组合物, 其包括本文的至少一种寡核苷酸或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体、递送剂或赋形剂。在一些实施方案中, 药物组合物包括额外治疗剂, 例如降脂剂、抗糖尿病剂或抗肥胖剂。

[0093] 在其它方面, 阐述了用于降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中的APOC3表达的

方法,其至少包括用本文寡核苷酸或本文药物组合物施用/接触所述细胞、所述细胞群体、所述组织、所述器官或所述个体的步骤。在一些实施方案中,降低APOC3表达包括降低细胞、细胞群体、组织、器官或个体中的APOC3 mRNA的量或水平、APOC3蛋白的量或水平或两者。在一些实施方案中,细胞、细胞群体、组织、器官或个体患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患为高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗或甚至动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。

[0094] 在其它方面,阐述了用于治疗患有或疑似患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体的方法。所述方法至少包括向有需要的个体施用有效量的本文寡核苷酸或本文药物组合物的步骤。在一些实施方案中,与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患为高甘油三酯血症、高非HDL胆固醇、肝脏脂肪变性、胰岛素抵抗或甚至ASCVD。在一些实施方案中,寡核苷酸或药物组合物经由皮下(SQ)施用每天、每周、每月、每季度、每年施用,尤其每月或每季度施用。

[0095] 在一些实施方案中,个体患有NAFLD、肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎(AH)、酒精性肝病(ALD)、胆管癌(CCA)、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、肝细胞癌(HCC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、高脂血症、糖尿病和/或肥胖症。

[0096] 在上文实施方案中的任一者中,所述方法可包括额外步骤,例如测量或获得基因型信息、APOC3表达、APOC3蛋白水平、个体体重和/或血糖和/或胆固醇和/或LPL和/或TG,然后将这类所获得的值与一个或多个基线值或先前所获得的值进行比较,以评价接触或施用的有效性。在一些实施方案中,额外步骤包括确认个体具有APOC3功能获得型多态性。在一些实施方案中,额外步骤包括确认个体具有rs5128、rs2854116、rs2854117、rs2070666的单核苷酸多态性(SNP),或1100C>T、2845T>G或Gln38Lys的突变。

[0097] 在上文实施方案中的任一者中,所述方法可包括同时、分开或依序施用RNAi寡核苷酸或药物组合物与第二组合物或第二治疗剂。在一些实施方案中,第二组合物或第二治疗剂为APOC3抗体或其片段、降脂剂、抗糖尿病剂或抗肥胖剂。在一些实施方案中,第二组合物或第二治疗剂以与RNAi寡核苷酸相同的频率施用(即每隔一天、每周两次或甚至每周一次)。在其它实施方案中,第二组合物或第二治疗剂以与RNAi寡核苷酸不同的频率施用。同样,在其它实施方案中,第二组合物或第二治疗剂经由与RNAi寡核苷酸相同的途径(例如SQ)来施用。在其它实施方案中,第二组合物或第二治疗剂经由与RNAi寡核苷酸不同的途径来施用。

[0098] 在其它方面,阐述了本文的RNAi寡核苷酸的用途,其用于治疗与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患,其任选地与第二组合物或第二治疗剂同时、分开或依序(即组合)施用。

[0099] 在其它方面,阐述了本文的RNAi寡核苷酸的用途,其用于制造用以治疗与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的药剂,其中所述药剂任选地进一步包括第二组合物或第二治疗剂。

[0100] 在其它方面,阐述药盒,其包括至少一种本文的寡核苷酸、任选的药学上可接受的载体和包装插页,所述包装插页具有关于向患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体施用所述药盒的说明书。

[0101] 本文的寡核苷酸和组合物的优点在于,受抑制的APOC3表达对异常血脂的整个谱系产生有益效应。

## 附图说明

[0102] 当考虑下文详细说明时将更容易地明了除上文所陈述的那些以外的优点、效应、特征和目标。该详细说明参考以下图式,其中:

[0103] 图1A-图1C公开了绘示3种通用GalNAc缀合的APOC3寡核苷酸(分别为M1、M2和M3)的结构和化学修饰模式的示意图。

## 具体实施方式

### [0104] 概述

[0105] 异常血脂症是指血液中一种或多种脂质(脂肪)的不健康水平。脂质主要有三种类型:高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和TG。异常血脂症分为原发型和继发型。原发性异常血脂症是遗传性的,而继发性异常血脂症是一种获得性疾患(即由例如肥胖症或糖尿病等其它原因发展而来)。

[0106] RNA干扰(RNAi)是将外源性RNA引入到细胞中的过程,它导致编码靶向蛋白质的mRNA特异性降解,结果使靶基因表达减少。

[0107] 在人中,APOC3的长度为99个氨基酸(然而,残基1-20是随后裂解的信号肽),预测分子量为8.8kDa。APOC3的例示性核酸序列可参见GenBank参考序列号NM\_000040(人)、GenBank参考序列号NM\_001289755(小鼠)、GenBank参考序列号NM\_001271053(大鼠)、GenBank参考序列号XM\_005579730(NHP)、GenBank参考序列号XM\_001090312(NHP)、GenBank参考序列号XM\_008020977(NHP)和GenBank参考序列号XM\_035264642(NHP)。然而,本领域的技术人员理解,使用可公开获得的数据库(例如GenBank和UniProt),可容易地获得APOC3核酸序列的其它实例。

### [0108] 定义

[0109] 如本文所用,“约”意指在一个或多个值(例如所陈述浓度、长度、分子量、pH、序列相似性、时间帧、温度、体积等)的统计学有意义的范围内。这一值或范围可在给定值或范围的一数量级内,通常在20%内、更通常在10%内、且甚至更通常在5%内。“约”所涵盖的可容许变化将取决于所研究的系统,并且是本领域的技术人员容易了解的。

[0110] 如本文所用,“施用(administer/administering/administration)”等是指以在药理学上有用的方式(例如治疗个体的疾病、病症或疾患)向个体提供物质(例如本文寡核苷酸或本文组合物)。

[0111] 如本文所用,“反义链”意指与靶序列区互补的本文寡核苷酸。同样,并且如本文所用,“有义链”意指与反义链区互补的本文寡核苷酸。

[0112] 如本文所用,“APOC3”意指载脂蛋白C-III基因,它编码抑制脂蛋白脂酶和肝脂酶的极低密度脂蛋白(VLDL)蛋白(APOC3)。

[0113] 如本文所用,“脱唾液酸糖蛋白受体”或“ASGPR”意指由48kDa主要亚基(ASGPR-1)和40kDa次要亚基(ASGPR-2)形成的二分C型凝集素。ASGPR主要在肝细胞的血窦表面上表达,并且在结合含有末端半乳糖或GalNAc残基的循环糖蛋白(脱唾液酸糖蛋白)、使其内化和后续清除中起主要作用。

[0114] 如本文所用,“减弱(attenuate/attenuating/attenuation)”等是指降低或有效地停止。作为非限制性实例,本文治疗中的一者或多者可减少或有效停止AH、ACD、ALD、CCA、

CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)的发作或进展。该减弱可由例如以下例示:AH、ACD、ALD、CCA、CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)的一个或多个方面(例如症状、组织特征和细胞性、炎性或免疫活性等)减少;AH、ACD、ALD、CCA、CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)的一个或多个方面无可检测到的进展(恶化);或在个体中无可检测到的AH、ACD、ALD、CCA、CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)的方面,而所述方面在其它情形中可能是预期的。

[0115] 如本文所用,“减弱(attenuate/attenuating/attenuation)”等意指降低或有效地停止。作为非限制性实例,本文治疗中的一者或多者可降低或有效地停止个体的异常血脂症/高甘油三酯血症/高脂血症的发作或进展。该减弱可由例如以下例示:个体中AH、ACD、ALD、CCA、CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)的一个或多个方面(例如症状、组织特征和细胞性、炎性或免疫活性等)减少,而所述方面在其它情形中可能是预期的。

[0116] 如本文所用,“互补”意指两个核苷酸之间的结构关系(例如在两个相对核酸上或在单一核酸链的相对区域上),它允许所述两个核苷酸彼此形成碱基对。举例来说,与相对核酸的嘧啶核苷酸互补的一个核酸的嘌呤核苷酸可通过彼此形成氢键而一起进行碱基配对。互补核苷酸可按沃森-克里克(Watson-Crick)方式或按任何容许形成稳定双链体的其它方式进行碱基配对。同样,如本文所阐述,两个核酸可具有彼此互补以形成互补区的多个核苷酸的区域。

[0117] 如本文所用,“接触(contact/contacting)”等意指例如通过促进或实现细胞摄取或吸收将RNAi直接或间接地引入或递送到所述细胞中。

[0118] 如本文所用,“脱氧核糖核苷酸”意指与核糖核苷酸相比,在戊糖的2'位由氢代替羟基的核苷酸。被修饰的脱氧核糖核苷酸在除2'位以外的原子上具有一种或多种修饰取代,包括核碱基、糖或磷酸酯基中的修饰或取代或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代。

[0119] 如本文所用,“双链寡核苷酸(double-stranded oligonucleotide/ds oligonucleotide)”意指大体上呈双链体形式的寡核苷酸。双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可在共价分离的核酸链的反向平行核苷酸序列之间形成。同样,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可在共价连接的核酸链的反向平行核苷酸序列之间形成。此外,双链寡核苷酸的双链体区的互补碱基配对可由折叠(例如经由发夹)的单一核酸链形成,以提供一起进行碱基配对的互补反向平行核苷酸序列。双链寡核苷酸可包括两个彼此完全形成双链体的共价分离的核酸链。然而,双链寡核苷酸可包括两个部分形成双链体的共价分离的核酸链(例如在一端或两端具有悬突)。双链寡核苷酸可包括部分互补的反向平行核苷酸序列,因此可能具有一个或多个错配,所述错配可包括内部错配或末端错配。

[0120] 如本文所用,关于核酸(例如寡核苷酸)的“双链体”意指通过两个反向平行的核苷酸序列的互补碱基配对而形成的结构。

[0121] 如本文所用,“赋形剂”意指可包括在本文组合物中的非治疗剂,例如以提供或有

助于期望稠度或稳定作用。

[0122] 如本文所用,“肝细胞 (hepatocyte/hepatocytes)”意指肝脏实质组织的细胞。这些细胞约占肝脏质量的70%-85%,并且制造血清白蛋白、纤连蛋白 (FBN) 和凝血因子的凝血酶原群 (因子3和因子4除外)。肝细胞谱系细胞的标志物包括 (但不限于) 转甲状腺素蛋白 (Ttr)、谷氨酰胺合成酶 (Glu1)、肝细胞核因子1a (Hnf1a) 和肝细胞核因子4a (Hnf4a)。成熟肝细胞的标志物可包括 (但不限于) 细胞色素P450 (Cyp3a11)、富马酰乙酰乙酸水解酶 (Fah)、葡萄糖6-磷酸 (G6p)、白蛋白 (A1b) 和OC2-2F8。例如,参见Huch等人 (2013) NATURE 494:247-50。

[0123] 如本文所用,“肝毒剂”意指本身对肝脏具有毒性或经加工可形成对肝脏具有毒性的代谢物的化合物、病毒或其它物质。肝毒剂可包括 (但不限于) 四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>)、乙酰氨基酚 (对乙酰氨基酚)、氯乙烯、砷、氯仿、非类固醇消炎药 (例如阿斯匹林 (aspirin) 和苯丁唑吡酮)。

[0124] 如本文所用,“不稳定连接体”意指可裂解 (例如通过酸性pH) 的连接体。同样,“相当稳定的连接体”意指无法裂解的连接体。

[0125] 如本文所用,“肝脏炎症”或“肝炎”意指肝脏变得肿胀、功能障碍和/或疼痛的身体状况,尤其是由于损伤或感染引起,如可能由暴露于肝毒剂引起。症状可包括黄疸、疲劳、虚弱、恶心、呕吐、食欲减退和体重减轻。肝脏炎症如果不进行治疗,则可能进展为纤维化、肝硬化、肝脏衰竭或肝癌。

[0126] 如本文所用,“肝脏纤维化 (liver fibrosis)”、“肝纤维化”或“肝脏纤维化 (fibrosis of the liver)”是指细胞外基质蛋白在肝脏中的过度累积,所述蛋白可包括胶原 (I、III和IV)、FBN、粗纤维调节素、弹性蛋白、层粘蛋白、玻尿酸和由炎症和肝脏细胞死亡产生的蛋白多糖。肝脏纤维化如果不进行治疗,则可能进展为肝硬化、肝脏衰竭或肝癌。

[0127] 如本文所用,“环”意指核酸 (例如寡核苷酸) 的未配对区,其两侧为彼此充分互补的两个反向平行核酸区,使得在适当杂交条件下 (例如于磷酸盐缓冲液中、于细胞中),所述两个位于未配对区两侧的反向平行区杂交形成双链体 (称为“茎”)。

[0128] 如本文所用,“修饰的核苷酸间键联”意指与具有磷酸二酯键的参考核苷酸间键联相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸间键联。修饰的核苷酸可以是非天然键联。通常,修饰的核苷酸间键联赋予了存在所述修饰的核苷酸间键联的核酸一种或多种合意的性质。举例来说,修饰的核苷酸可改良热稳定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0129] 如本文所用,“修饰的核苷酸”是指与选自以下的相应参考核苷酸相比具有一个或多个化学修饰的核苷酸:腺嘌呤核糖核苷酸、鸟嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸和胸苷脱氧核糖核苷酸。修饰的核苷酸可以是非天然核苷酸。修饰的核苷酸可在其糖、核碱基和/或磷酸酯基中具有例如一个或多个化学修饰。另外或替代地,修饰的核苷酸可具有一个或多个与相应参考核苷酸缀合的化学部分。通常,修饰的核苷酸赋予了存在所述修饰的核苷酸的核酸一种或多种合意的性质。举例来说,修饰的核苷酸可改良热稳定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生物利用度、生物活性、降低的免疫原性等。

[0130] 如本文所用,“缺口四环结构”意指以分开的有义链 (随从链) 和反义链 (引导链) 为

特征的RNAi寡核苷酸的结构,其中有义链具有与反义链互补的区,并且其中至少一条链(通常有义链)具有四环,它被配置用于稳定在该至少一条链内形成的毗邻茎区。

[0131] 如本文所用,“核苷酸”意指具有以下各项的有机分子:核苷(核碱基,例如腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶;和戊糖,例如核糖或2'-脱氧核糖;和磷酸酯基,其可作为核酸聚合物(例如脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA))的单体单元。

[0132] 如本文所用,“寡核苷酸”意指短核酸分子(例如长度少于约100个核苷酸)。寡核苷酸可以是单链(ss)或双链。寡核苷酸可具有双链体区或可不具有双链体区。作为一组非限制性实例,寡核苷酸可以是(但不限于)小干扰RNA(siRNA)、微小RNA(miRNA)、短发夹RNA(shRNA)、dicer底物干扰RNA(dsiRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、短siRNA或单链siRNA。通常,双链寡核苷酸为RNAi寡核苷酸。

[0133] 如本文所用,“悬突”意指末端非碱基配对核苷酸,其由延伸超过互补链末端的一条链或一个区产生,所述一条链或一个区与所述互补链形成双链体。悬突可包括一个或多个从双链寡核苷酸的5'末端或3'末端双链体区延伸的未配对核苷酸。悬突可以是双链寡核苷酸的反义链或有义链上的3'或5'悬突。

[0134] 如本文所用,“磷酸酯类似物”意指模拟磷酸酯基的静电和/或空间性质的化学部分。在一些实施方案中,磷酸酯类似物定位于寡核苷酸的5'末端核苷酸处,代替常常易于酶促去除的5'-磷酸酯。5'磷酸酯类似物可包括磷酸酶抗性键联。磷酸酯类似物的实例包括(但不限于)5'磷酸酯,例如5'亚甲基磷酸酯(5'-MP)和5'-(E)-乙烯基磷酸酯(5'-VP)。寡核苷酸可在5'末端核苷酸的糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为“4'-磷酸酯类似物”)。4'-磷酸酯类似物的实例为氧基甲基磷酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合到糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。例如,参见国际专利申请公布No.WO 2018/045317。已开发出针对寡核苷酸的5'端的其它修饰(例如,参见国际专利申请No.WO 2011/133871;美国专利No.8,927,513;和Prakash等人(2015)NUCLEIC ACIDS RES.43:2993-3011)。

[0135] 如本文所用,“APOC3相关的疾病”、“APOC3相关的病症”或“APOC3相关的疾患”意指APOC3表达增加和/或存在例如APOC3多态性的疾患。例示性APOC3相关的疾患、疾病或病症包括(但不限于)AH、ACD、ALD、CCA、CHD、MetS、PSC、肝硬化、肝纤维化、肝脏炎症、HCC、NAFLD和NASH,以及个体的相关疾病、病症和疾患(例如高脂血症、糖尿病和/或肥胖症)。

[0136] 如本文所用,关于基因(例如APOC3)的“表达降低”意指与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、样品或个体)相比,由所述基因编码的RNA转录本(例如APOC3 mRNA)或蛋白质的量或水平降低和/或所述基因在细胞、细胞群体、样品或个体中的活性量或水平降低。举例来说,与未经双链寡核苷酸处理的细胞相比,使细胞与本文的寡核苷酸(例如具有反义链的寡核苷酸,所述反义链具有与包括APOC3 mRNA的核苷酸序列互补的核苷酸序列)接触的行为可使得mRNA、蛋白质和/或活性的量或水平降低(例如经由利用RNAi通路使APOC3 mRNA降解)。类似地,并且如本文所用,“降低表达”意指使基因(例如APOC3)的表达降低的行为。具体来说,并且如本文所用,“APOC3表达降低”意指与适当参考(例如参考细胞、细胞群体、组织或个体)相比,细胞、细胞群体、样品或个体中APOC3 mRNA、APOC3蛋白和/或APOC3活性的量或水平降低。

[0137] 如本文所用,“互补区”意指核酸(例如双链寡核苷酸)的如下核苷酸序列:其与反向平行核苷酸序列充分互补,以允许所述两个核苷酸序列在适当杂交条件下(例如于磷酸

盐缓冲液中、于细胞中等)杂交。本文的寡核苷酸包括具有与mRNA靶序列互补的区的靶向序列。

[0138] 如本文所用,“核糖核苷酸”意指以核糖作为其戊糖的核苷酸,其在2'位含有羟基。修饰的核糖核苷酸是在除2'位以外的原子上具有一种或多种修饰或取代的核糖核苷酸,所述修饰或取代包括核碱基、糖或磷酸酯基中的修饰或取代或核碱基、糖或磷酸酯基的修饰或取代。

[0139] 如本文所用,“RNAi寡核苷酸”是指(a)具有有义链(随从链)和反义链(引导链)的双链寡核苷酸,其中Argonaute 2(Ago2)核酸内切酶利用所述反义链或所述反义链的一部分裂解靶mRNA,或(b)具有单一反义链的单链寡核苷酸,其中Ago2核酸内切酶利用所述反义链(或所述反义链的一部分)裂解靶mRNA。

[0140] 如本文所用,“链”是指通过核苷酸间键联(例如磷酸二酯键联或硫代磷酸酯键联)连接在一起的单一邻接核苷酸序列。链可具有两个游离端(例如5'端和3'端)。

[0141] 如本文所用,“个体”意指任何哺乳动物,包括猫、狗、小鼠、大鼠和灵长类动物,尤其人。此外,“受试者”或“患者”可与“个体”互换使用。

[0142] 如本文所用,“合成”是指如下核酸或其它分子:人工合成(例如使用机器,例如固态核酸合成器),或原本不源自通常产生所述核酸或其它分子的天然来源(例如细胞或生物体)。

[0143] 如本文所用,“靶向配体”意指选择性地结合到所关注组织或细胞的同源分子(例如受体)且能与另一物质缀合以将所述另一物质靶向到所关注组织或细胞的分子(例如氨基糖、碳水化合物、胆固醇、脂质或多肽)。举例来说,出于将本文的寡核苷酸靶向到所关注的特定组织或细胞的目的,可使靶向配体与寡核苷酸缀合。靶向配体可选择性地结合到细胞表面受体。因此,靶向配体在与寡核苷酸缀合时通过选择性结合到在细胞表面上表达的受体而促进寡核苷酸递送到特定细胞中,并且由细胞对包含寡核苷酸、靶向配体和受体的复合物进行胞内体内化。此外,靶向配体可经由连接体与寡核苷酸缀合,所述连接体在细胞内化之后或在细胞内化期间裂解,使得寡核苷酸在细胞中从靶向配体释放。

[0144] 如本文所用,“四环”意指增加由侧接核苷酸序列的杂交而形成的毗邻双链体的稳定性的环。稳定性的增加可根据毗邻茎双链体的解链温度( $T_m$ )增加而检测到,所述解链温度高于由随机选择的核苷酸序列组成的一组长度相当的环所平均预期的毗邻茎双链体的 $T_m$ 。举例来说,四环可赋予包含长度为至少2个碱基对(bp)的双链体的发夹在10mM  $\text{NaHPO}_4$ 中至少约50°C、至少约55°C、至少约56°C、至少约58°C、至少约60°C、至少约65°C或至少约75°C的 $T_m$ 。四环还可以通过堆叠相互作用稳定毗邻茎双链体中的碱基对。另外,四环中核苷酸间的相互作用包括(但不限于)非沃森-克里克碱基配对、堆叠相互作用、氢键结和接触相互作用(Cheong等人(1990)NATURE 346:680-82;Heus和Pardi(1991)SCIENCE 253:191-94)。此处,四环可包括或可具有约3至6个核苷酸,并且通常为约4至5个核苷酸。因此,四环可具有3、4、5或6个核苷酸,所述核苷酸可被修饰或可未被修饰(例如其可与靶向部分缀合或可未缀合),尤其具有4个核苷酸。任何核苷酸均可用于四环中,并且可如Cornish-Bowden(1985)NUCLEIC ACIDS RES.13:3021-30中所阐述使用这些核苷酸的标准IUPAC-IUB符号。举例来说,字母“N”可用于意指任何碱基均可位于该位置,字母“R”可用于显示A(腺嘌呤)或G(鸟嘌呤)可位于该位置,并且“B”可用于显示C(胞嘧啶)、G(鸟嘌呤)或T(胸腺嘧啶)可位于该位

置。四环的实例包括UNCG四环家族(例如UUCG)、GNRA四环家族(例如GAAA)和CUUG四环(Woese等人(1990)PROC.NATL.ACAD.SCI.USA 87:8467-71;Antao等人(1991)NUCLEIC ACIDS RES.19:5901-05)。DNA四环的实例包括d(GNNA)四环家族(例如d(GTTA))、d(GNRA)四环家族、d(GNAB)四环家族、d(CNNG)四环家族和d(TNCG)四环家族(例如d(TTCG))。例如,参见Nakano等人(2002)BIOCHEM.41:4281-92;和Shinji等人(2000)NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731。此处,四环可在缺口四环结构内。

[0145] 如本文所用,“治疗(treat/treating)”意指出于就现有疾患(例如疾病、病症)来说改善有需要的个体的健康和/或福祉或者预防或降低发生疾患的可能性的目的而向所述个体提供照护的行为,例如通过向所述个体施用治疗剂(例如本文的寡核苷酸)来实施。治疗还会涉及降低个体所经历的疾患(例如疾病、病症)的至少一种征象、症状或促成因素的频率或严重程度。

[0146] 如本文所用,“iRNA”、“iRNA剂”、“RNAi”、“RNAi剂”和“RNA干扰剂”意指含有RNA并且经由RNA诱导的沉默复合物(RISC)通路介导含RNA的转录本的靶向裂解的剂。RNAi经由RNA干扰引导mRNA的序列特异性降解。RNAi调节、抑制或降低细胞中的APOC3表达。

[0147] 组合物

[0148] 根据一些方面,本公开提供了降低、调节或抑制肝脏中APOC3的表达的寡核苷酸(例如双链RNAi寡核苷酸)。在一些实施方案中,本文所提供的寡核苷酸用于治疗与APOC3表达相关的疾病。在一些方面,本公开提供了治疗与APOC3表达相关的疾病的方法,其通过降低、调节或抑制肝脏(例如构成肝脏的细胞)中的APOC3表达来实施。

[0149] APOC3表达的寡核苷酸抑制剂

[0150] I. APOC3靶序列:本文的寡核苷酸(例如RNAi寡核苷酸)靶向包含APOC3 mRNA的靶序列(即APOC3靶序列)。在一些实施方案中,寡核苷酸或其一部分、片段或链(例如双链RNAi寡核苷酸的反义链或引导链)结合或退火到APOC3靶序列,从而抑制APOC3表达。在一些实施方案中,使寡核苷酸靶向APOC3靶序列以供抑制体内APOC3表达。在一些实施方案中,靶向APOC3靶序列的寡核苷酸抑制APOC3表达的量或程度与所述寡核苷酸的效能相关。在一些实施方案中,靶向APOC3靶序列的寡核苷酸抑制APOC3表达的量或程度与所述寡核苷酸治疗患有或疑似患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体的治疗益处的量或程度相关。

[0151] 通过检查并分析APOC3 mRNA、包括多种不同物种(例如人和食蟹猴;例如,参见实施例1)的mRNA的核苷酸序列,并且由于体外和体内测试(例如,参见实施例2-实施例3),本文显示,APOC3 mRNA的某些核苷酸序列较其它核苷酸序列更易于基于寡核苷酸抑制APOC3表达,因此可用作本文寡核苷酸的靶序列。在一些实施方案中,本文(例如表2或3)所阐述的寡核苷酸(例如双链RNAi寡核苷酸)的有义链包含APOC3靶序列。在一些实施方案中,本文(例如表2或3)所阐述的寡核苷酸的有义链的一部分或区域包含APOC3靶序列。在一些实施方案中,APOC3靶序列包含SEQ ID NO:334至341中的任一者的序列或由其组成。

[0152] II. 靶向APOC3 mRNA的序列:在一些实施方案中,本文的寡核苷酸具有与APOC3 mRNA互补的区(例如在APOC3 mRNA的靶序列内),以供靶向细胞中的APOC3 mRNA且抑制APOC3表达。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含APOC3靶向序列(例如双链寡核苷酸的反义链或引导链),所述靶向序列具有通过互补(沃森-克里克)碱基配对结合或退火到APOC3 mRNA靶序列的互补区。靶向序列或互补区具有适宜的长度和碱基含量,以使寡核苷

酸(或其链)能够结合或退火到APOC3 mRNA,以抑制其表达。在一些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个、至少约20个、至少约21个、至少约22个、至少约23个、至少约24个、至少约25个、至少约26个、至少约27个、至少约28个、至少约29个或至少约30个核苷酸。或者,靶向序列或互补区的长度为约12至约30个(例如12至30个、12至22个、15至25个、17至21个、18至27个、19至27个或15至30个)核苷酸。或者,靶向序列或互补区的长度为约12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为18个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为19个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为20个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为21个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为22个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为23个核苷酸。在某些实施方案中,靶向序列或互补区的长度为24个核苷酸。

[0153] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与APOC3靶序列完全互补的靶向序列或互补区(例如双链寡核苷酸的反义链或引导链)。在一些实施方案中,靶向序列或互补区与APOC3靶序列部分互补。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的序列完全互补的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的序列部分互补的靶向序列或互补区。

[0154] 或者,在一些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与包含APOC3mRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30个、12至28个、12至26个、12至24个、12至20个、12至18个、12至16个、14至22个、16至20个、18至20个或18至19个核苷酸)。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含APOC3 mRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含APOC3 mRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为19个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与包含APOC3 mRNA的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,其中所述邻接核苷酸序列的长度为20个核苷酸。在其它实施方案中,寡核苷酸包含与SEQ ID NO:334至341中的任一者的邻接核苷酸序列互补的靶向序列或互补区,任选地其中所述邻接核苷酸序列的长度为19个核苷酸。

[0155] 关于本文寡核苷酸的靶向序列或互补区,其与如SEQ ID NO:334至341中的任一者中所示序列的邻接核苷酸互补,并且跨越反义链的全长。在一些实施方案中,寡核苷酸的互补区与如SEQ ID NO:334至341中的任一者中所示序列的邻接核苷酸互补,并且跨越反义链全长的一部分。在一些其它实施方案中,寡核苷酸包括互补区(例如在双链寡核苷酸的反义链上),所述互补区至少部分(例如完全)与跨越如SEQ ID NO:334至341中的任一者中所示序列的核苷酸1-20、1-19、1-18等的邻接核苷酸段互补。

[0156] 或者,本文的寡核苷酸包含与相应APOC3靶序列具有一个或多个碱基对(bp)错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,靶向序列或互补区与相应APOC3靶序列具有至多约1个、至多约2个、至多约3个、至多约4个、至多约5个等错配,前提是靶向序列或互补区在适当杂交条件下结合或退火到APOC3 mRNA的能力和/或寡核苷酸降低或抑制APOC3表达的能力得以维持。换句话说,靶向序列或互补区具有不超过1个、不超过2个、不超过3个、不超

过4个或不超过5个与相应APOC3靶序列的错配,前提是靶向序列或互补区在适当杂交条件下结合或退火到APOC3 mRNA的能力和/或寡核苷酸降低或抑制APOC3表达的能力得以维持。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有1个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有2个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有3个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有4个错配的靶向序列或互补区。在一些实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有5个错配的靶向序列或互补区。在其它实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有一个以上错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或互补区,其中至少2个(例如全部)错配连续定位(例如连续2、3、4、5或更多个错配),或其中所述错配散布在整个靶向序列或互补区的任何位置。在其它实施方案中,寡核苷酸包含与相应靶序列具有一个以上错配(例如2、3、4、5或更多个错配)的靶向序列或互补区,其中至少2个(例如全部)错配连续定位(例如连续2、3、4、5或更多个错配),或其中至少一个或多个非错配碱基对位于所述错配之间或其组合。

[0157] III.寡核苷酸类型:多种寡核苷酸类型和/或结构可用于靶向APOC3 mRNA,包括(但不限于)RNAi寡核苷酸、反义寡核苷酸、miRNA等。出于抑制APOC3表达的目的,考虑本文或别处所阐述的寡核苷酸类型中的任一者用作纳入本文靶向序列的框架。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸通过在涉及Dicer的上游或下游与RNAi通路接合而抑制APOC3表达。举例来说,已开发出每一链的大小为约19-25个核苷酸并具有至少一个具有1至5个核苷酸的3'悬突的RNAi寡核苷酸(例如,参见美国专利No.8,372,968)。也已开发出更长的寡核苷酸,其由Dicer加工以生成活性RNAi产物(例如,参见美国专利No.8,883,996)。进一步的工作产生延伸的双链寡核苷酸,其中至少一条链的至少一端延伸超出双链体靶向区,包括其中一条链包括热力学稳定的四环结构的结构(例如,参见美国专利No.8,513,207和8,927,705,以及国际专利申请公布No.WO 2010/033225)。这类结构包括单链延伸物(在分子的一侧或两侧上)以及双链延伸物。

[0158] 本文的寡核苷酸在涉及Dicer(例如Dicer裂解)的下游与RNAi通路接合。在一些实施方案中,寡核苷酸在有义链的3'端具有悬突(例如长度为1、2或3个核苷酸)。在一些实施方案中,寡核苷酸(例如siRNA)包括与靶mRNA(例如APOC3 mRNA)反义的21核苷酸反义链以及互补有义链,其中所述两条链退火形成19-bp双链体和任一或两个3'端的2核苷酸悬突。也考虑更长的寡核苷酸设计,包括具有23个核苷酸的反义链和21个核苷酸的有义链的寡核苷酸,其中在分子右侧(有义链的3'端/反义链的5'端)存在平端,并且在分子左侧(有义链的5'端/反义链的3'端)存在两个核苷酸的3'-反义链悬突。在这类分子中,存在21bp双链体区。例如,参见美国专利No.9,012,138;9,012,621和9,193,753。

[0159] 本文的寡核苷酸包含有义链和反义链,所述两条链的长度范围均为约17至约26个(例如17至26个、20至25个或21至23个)核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含有义链和反义链,所述两条链的长度范围均为约19至约22个核苷酸。在一些实施方案中,有义链与反义链等长。在一些实施方案中,寡核苷酸包含有义链和反义链,使得在有义链或反义链上存在3'-悬突或在有义链和反义链二者上均存在3'-悬突。在一些实施方案中,对于有义链和反义链的长度范围均为约21至约23个核苷酸的寡核苷酸来说,有义链、反义链或有义链和反义链二者上的3'-悬突的长度为1或2个核苷酸。在一些实施方案中,寡核苷酸包含22个核

苷酸的反义链和20个核苷酸的有义链,其中在分子右侧(有义链的3'端/反义链的5'端)存在平端,并且在分子左侧(有义链的5'端/反义链的3'端)存在2个核苷酸的3'反义链悬突。在这些分子中,存在20-bp双链体区。

[0160] 用于本文的其它寡核苷酸设计包括:16聚体siRNA(例如,参见“NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY&BIOLOGY”,Blackburn(编辑),Royal Society of Chemistry,2006);shRNA(例如具有19bp或更短的茎;例如,参见Moore等人(2010)METHODS MOL.BIOL.629:141-58);平端siRNA(例如,长度为19bp;例如,参见Kraynack和Baker(2006)RNA 12:163-76);不对称siRNA(aiRNA;例如,参见Sun等人(2008)NAT.BIOTECHNOL.26:1379-82);不对称更短双链体siRNA(例如,参见Chang等人(2009)MOL.THER.17:725-32);叉形siRNA(例如,参见Hohjoh(2004)FEBS LETT.557:193-98);单链siRNA(例如,参见Elsner(2012)NAT.BIOTECHNOL.30:1063);哑铃形环状siRNA(例如,参见Abe等人(2007)J.AM.CHEM.SOC.129:15108-09);和小的内部分段干扰RNA(sisiRNA;例如,参见Bramsen等人(2007)NUCLEIC ACIDS RES.35:5886-97)。可在本文中用于降低或抑制APOC3表达的寡核苷酸结构的其它非限制性实例为miRNA、shRNA和短siRNA(例如,参见Hamilton等人(2002)EMBO J.21:4671-79;也参见美国专利第7,659,389号)。

[0161] 或者,本文的寡核苷酸为单链。这些结构包括(但不限于)单链RNAi分子。最近的努力已证明单链RNAi分子的活性(例如,参见Matsui等人(2016)MOL.THER.24:946-55)。在一些实施方案中,寡核苷酸为ASO。ASO是具有如下核碱基序列的单链寡核苷酸:当以5'至3'方向书写或绘示时,包括特定核酸的靶向区段的反向互补序列,并且被适当修饰(例如作为间隔体(gapmer))以诱导细胞中RNA酶H介导的对其靶RNA的裂解或(例如作为混合体(mixer))以便抑制细胞中靶mRNA的翻译。用于本文的ASO以本领域中已知的任何适宜方式进行修饰,包括(例如)如美国专利No.9,567,587中所示(包括(例如)长度、核碱基(嘧啶、嘌呤)的糖部分和核碱基的杂环部分的改变)。此外,几十年来,ASO一直用于降低特定靶基因的表达(例如,参见Bennett等人(2017)ANNU.REV.PHARMACOL.57:81-105)。

[0162] IV.双链RNAi寡核苷酸:用于靶向APOC3 mRNA并抑制APOC3表达(例如经由RNAi通路)的双链寡核苷酸,其包含有义链(即随从链)和反义链(即引导链)。在一些实施方案中,有义链和反义链是分开的链并且不共价连接。在一些实施方案中,有义链和反义链共价连接。

[0163] 在一些实施方案中,有义链包含第一区(R1)和第二区(R2),其中R2包含第一亚区(S1)、triL或L和第二亚区(S2),其中triL或L位于S1与S2之间,并且其中S1与S2形成第二双链体(D2)。D2具有各种长度。在一些实施方案中,D2的长度为约1bp至约6bp。在其它实施方案中,D2的长度为2-6bp、3-6bp、4-6bp、5-6bp、1-5bp、2-5bp、3-5bp或4-5bp。在其它实施方案中,D2的长度为1bp、2bp、3bp、4bp、5bp或6bp。在某些实施方案中,D2的长度为6bp。

[0164] 在一些实施方案中,有义链的R1与反义链形成第一双链体(D1)。在一些实施方案中,D1的长度为至少约15个(例如至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个或至少21个)核苷酸。在其它实施方案中,D1的长度为约12至约30个核苷酸(例如长度为12至30个、12至27个、15至22个、18至22个、18至25个、18至27个、18至30个或21至30个核苷酸)。在其它实施方案中,D1的长度为至少12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少20个、至少25个或至少30个核苷酸)。在其它实施方案中,D1的长度为12、13、14、15、16、

17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。在某些实施方案中,D1的长度为20个核苷酸。在一些实施方案中,D1不跨越有义链和/或反义链的全长。在其它实施方案中,D1跨越有义链或反义链或二者的全长。在某些实施方案中,D1跨越有义链和反义链二者的全长。

[0165] 在某些实施方案中,本公开阐述了用于降低或抑制APOC3表达的RNAi寡核苷酸,其包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)如表2中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至170中的奇数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105。

[0166] 在某些实施方案中,本公开阐述了用于降低或抑制APOC3表达的RNAi寡核苷酸,其包括反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)如表2中所示的序列(例如SEQ ID NO:9至170中的偶数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106。

[0167] 在某些其它实施方案中,RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者的核苷酸序列;和反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者的核苷酸序列。

[0168] 在某些其它实施方案中,RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:37、89和101中的任一者的核苷酸序列;和反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:38、90和102中的任一者的核苷酸序列。

[0169] 在某些实施方案中,RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0170] (a) SEQ ID NO:37和38,

[0171] (b) SEQ ID NO:43和44,

[0172] (c) SEQ ID NO:45和46,

[0173] (d) SEQ ID NO:87和88,

[0174] (e) SEQ ID NO:89和90,

[0175] (f) SEQ ID NO:99和100,

[0176] (g) SEQ ID NO:101和102,和

[0177] (h) SEQ ID NO:105和106。

[0178] 在一些实施方案中,RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)如表3中所示的核苷酸序列(例如SEQ ID NO:171至332中的奇数中的任一者)、尤其SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267。

[0179] 在某些实施方案中,RNAi寡核苷酸包括反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)如表3中所示的核苷酸序列(例如SEQ ID NO:171至332中的偶数中的任一者)、尤其200、206、208、250、252、262、264和268。

[0180] 在某些其它实施方案中,RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者的核苷酸序列;和反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者的核苷酸序列。

[0181] 在某些其它实施方案中,RNAi寡核苷酸包括有义链,所述有义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:199、251和263中的任一者的核苷酸序列;和反义链,所述反义链具有(包含或由其组成)SEQ ID NO:200、252和264中的任一者的核苷酸序列。

[0182] 在某些实施方案中, RNAi寡核苷酸的有义链和反义链分别选自:

[0183] (a) SEQ ID NO:199和200,

[0184] (b) SEQ ID NO:205和206,

[0185] (c) SEQ ID NO:207和208,

[0186] (d) SEQ ID NO:249和250,

[0187] (e) SEQ ID NO:251和252,

[0188] (f) SEQ ID NO:261和262,

[0189] (g) SEQ ID NO:263和264, 和

[0190] (h) SEQ ID NO:267和268。

[0191] 本领域的技术人员应了解, 在一些实施方案中, 在描述寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)或其它核酸的结构时参考序列中所呈现的序列。在这些实施方案中, 当与指定序列进行比较时, 实际寡核苷酸或其它核酸具有一个或多个替代核苷酸(例如DNA核苷酸的RNA对应体或RNA核苷酸的DNA对应体)和/或一个或多个修饰的核苷酸和/或一个或多个修饰的核苷酸间键联和/或一个或多个其它修饰, 同时保持与所述指定序列基本上相同或相似的互补性质。

[0192] 在一些实施方案中, 本文的双链寡核苷酸包括25核苷酸有义链和27核苷酸反义链, 其在由Dicer酶作用时, 产生并入到成熟RISC中的反义链。在其它实施方案中, 双链寡核苷酸的有义链长于25个核苷酸(例如26、27、28、29或30个核苷酸)。在其它实施方案中, 双链寡核苷酸的有义链长于27个核苷酸(例如28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸)。

[0193] 在一些实施方案中, 本文的双链寡核苷酸的一个5'端的热力学稳定性不及另一5'端。在一些实施方案中, 双链寡核苷酸是不对称的, 并且包括在有义链3'端的平端和在反义链3'端的3'-悬突。在一些实施方案中, 反义链上的3'-悬突的长度为约1至约8个核苷酸(例如长度为1、2、3、4、5、6、7或8个核苷酸)。通常, 用于RNAi的双链寡核苷酸在反义链(引导链)的3'端具有两个核苷酸的悬突。然而, 可能存在其它悬突。在一些实施方案中, 悬突为3'-悬突, 其长度介于约1至约6个核苷酸之间, 任选地为1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸, 或1、2、3、4、5或6个核苷酸。然而, 在其它实施方案中, 悬突为5'-悬突, 其包含介于约1至约6个核苷酸的长度, 任选地为1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6个核苷酸, 或1、2、3、4、5或6个核苷酸。

[0194] 在一些实施方案中, 反义链的3'端上的两个末端核苷酸被修饰。在一些实施方案中, 反义链的3'端上的两个末端核苷酸与靶mRNA(例如APOC3 mRNA)互补。在其它实施方案中, 反义链的3'端上的两个末端核苷酸不与靶mRNA互补。在一些实施方案中, 缺口四环结构中寡核苷酸的每一3'端上的两个末端核苷酸为GG。通常, 双链寡核苷酸的每一3'端上的两个末端GG核苷酸中的一者或两者不与靶mRNA互补。

[0195] 在一些实施方案中, 在有义链与反义链之间存在一个或多个(例如1、2、3、4或5个)错配。如果在有义链与反义链之间存在一个以上错配, 则其可连续定位(例如连续2个、3个或更多个), 或散布于整个互补区中。在一些实施方案中, 有义链的3'端含有一个或多个错配。在某些实施方案中, 在有义链的3'端并入两个错配。在一些实施方案中, 碱基错配或寡

核苷酸有义链3'端区段的去稳定改良或增加双链寡核苷酸的效能。

[0196] A. 有义链:用于靶向APOC3 mRNA且抑制APOC3表达的本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包括有义链序列,所述有义链序列包括如表2或表3的有义链中所示的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包括具有如SEQ ID NO:37、43、45、87、89、99、101和105中的任一者中所示序列的至少约12个(例如至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸的有义链,或具有SEQ ID NO:199、205、207、249、251、261、263和267中的任一者的核苷酸序列的有义链。

[0197] 此外,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包括长度为至多约40个核苷酸(例如长度为至多40个、至多36个、至多30个、至多27个、至多25个、至多21个、至多19个、至多17个或至多12个核苷酸)的有义链(或随从链)。在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少25个、至少27个、至少30个、至少36个或至少38个核苷酸)的有义链。或者,寡核苷酸可具有长度范围为约12至约40个(例如12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15至28个、17至21个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)核苷酸的有义链。在某些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的有义链。

[0198] 在一些实施方案中,有义链在其3'端包含茎-环结构。在其它实施方案中,有义链在其5'端包含茎-环结构。在其它实施方案中,茎为长度为约2bp、3bp、4bp、5bp、6bp、7bp、8bp、9bp、10bp、11bp、12bp、13bp或14bp的双链体。在一些实施方案中,茎-环保护寡核苷酸免于降解(例如酶促降解)并促进或改良靶向和/或递送到靶细胞、组织或器官(例如肝脏),或两者。举例来说,茎-环的环为具有一个或多个促进、改良或增加靶向靶mRNA(例如APOC3 mRNA)的修饰的核苷酸提供了对靶基因表达(例如APOC3表达)的抑制和/或至靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送,或两者。在一些实施方案中,茎-环本身或针对茎-环的修饰不会实质上影响寡核苷酸的固有基因表达抑制活性,但促进、改良或增加寡核苷酸的稳定性(例如提供保护免于降解)和/或至靶细胞、组织或器官(例如肝脏)的递送。在某些实施方案中,寡核苷酸包含有义链,所述有义链包括(例如在其3'端)如S1-L-S2所示的茎-环,其中S1与S2互补,并且其中L在S1与S2之间形成长度为至多约10个核苷酸的单链环(例如长度为3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸)。在某些实施方案中,环(L)的长度为4个核苷酸。图1A-图1C绘示了这类寡核苷酸的非限制性实例。在一些实施方案中,具有如上文所阐述的结构S1-L-S2的茎-环的环(L)为四环(例如在缺口四环结构内)。在一些实施方案中,四环包含核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、修饰的核苷酸、递送配体和它们的组合。

[0199] B. 反义链:用于靶向APOC3 mRNA且抑制APOC3表达的本文寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包括反义链,所述反义链包括如表2或表3的反义链中所示的序列。在一些实施方案中,寡核苷酸包括具有如SEQ ID NO:38、44、46、88、90、100、102和106中的任一者中所示序列的至少约12个(例如至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个或至少23个)邻接核苷酸的反义链,或具有SEQ ID NO:200、206、208、250、252、262、264和268中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0200] 此外,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)可包括长度为至多约40个核苷酸(例

如长度为至多40个、至多35个、至多30个、至多27个、至多25个、至多21个、至多19个、至多17个或至多12个核苷酸)的反义链。在一些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为至少约12个核苷酸(例如长度为至少12个、至少15个、至少19个、至少21个、至少22个、至少25个、至少27个、至少30个、至少35个或至少38个核苷酸)的反义链。或者,寡核苷酸可具有长度范围为约12至约40个(例如12至40个、12至36个、12至32个、12至28个、15至40个、15至36个、15至32个、15至28个、17至22个、17至25个、19至27个、19至30个、20至40个、22至40个、25至40个或32至40个)核苷酸的反义链。在某些实施方案中,寡核苷酸可具有长度为12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个核苷酸的反义链。

[0201] 如上所述,本文寡核苷酸的反义链可称为“引导链”。举例来说,与RISC接合且与Argonate蛋白(例如Ago2)结合的反义链,或与一种或多种类似因子接合或结合并引导靶基因沉默的反义链称为引导链(或“随从链”)。

[0202] V. 寡核苷酸修饰:

[0203] A. 糖修饰:修饰的糖(本文中也称为糖类似物)包括修饰的脱氧核糖或核糖部分,其中,例如,一个或多个修饰发生在糖的2'、3'、4'和/或5'碳位置处。修饰的糖也包括非天然、替代性碳结构,例如存在于以下中的那些结构:锁核酸(“LNA”;例如,参见Koshkin等人(1998) TETRAHEDRON 54:3607-30)、解锁核酸(“UNA”;例如,参见Snead等人(2013) MOL. THER-NUC. ACIDS2:e103)和桥接核酸(“BNA”;例如,参见Imanishi和Obika(2002) CHEM. COMMUN. 16:1653-59)。

[0204] 在一些实施方案中,糖中的核苷酸修饰是2'-修饰,例如2'-O-炔丙基、2'-O-丙胺、2'-氨基、2'-乙基、2'-F、2'-氨基乙基(EA)、2'-OMe、2'-MOE、2'-O-[2-(甲基氨基)-2-氧代基乙基](2'-O-NMA)或2'-FANA。在某些实施方案中,修饰是2'-F、2'-OMe或2'-MOE。在其它实施方案中,糖中的修饰是对糖环的修饰,其包括对糖环的一个或多个碳的修饰。举例来说,糖中的修饰是糖的2'-氧连接到糖的1'-碳或4'-碳,或2'-氧经由亚乙基或亚甲基桥连接到1'-碳或4'-碳。在其它实施方案中,修饰是缺少2'-碳至3'-碳键的无环糖。在其它实施方案中,修饰是硫醇基,例如在糖的4'位。

[0205] 本文的寡核苷酸包括至少1个修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少55个、至少60个或更多个)。在一些实施方案中,有义链包含至少1个修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个或更多个)。在一些实施方案中,反义链包含至少1个修饰的核苷酸(例如至少1个、至少5个、至少10个、至少15个、至少20个或更多个)。

[0206] 在某些实施方案中,有义链的除四环外的所有核苷酸均被修饰。同样,反义链的所有核苷酸均被修饰。在一些实施方案中,本文寡核苷酸的所有双链核苷酸(即有义链和反义链的成对核苷酸)均被修饰。如上文且在一些实施方案中,修饰的核苷酸是2'-修饰(例如2'-F、2'-OMe、2'-MOE和/或2'-FANA)。在某些实施方案中,修饰的核苷酸是2'-修饰,例如2'-F或2'-OMe。

[0207] 此外,本文的寡核苷酸具有不同的修饰模式。在一些实施方案中,被修饰的寡核苷酸包含具有如表3中所示的修饰模式的反义链,并且包含具有如表3(以及图1A-图1C)中所

示的修饰模式的有义链序列。在一些实施方案中,有义链8位、9位、10位或11位中的一者或多者经2'-F修饰。在其它实施方案中,位于有义链中1至7位、12至27位和31至36位的每一核苷酸的糖部分经2'-OMe修饰。在某些实施方案中,有义链的8至11位经2'-F修饰,并且1至7位、12至27位和31至36位经2'-OMe修饰。

[0208] 在某些其它实施方案中,有义链包含位于8至11位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1至7位、12至27位和31至36位的经2'-OMe修饰的核苷酸、位于28位、29位和30位的GalNAc缀合的核苷酸和位于1位与2位之间的硫代磷酸酯键联。

[0209] 在一些实施方案中,反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的一个或多个核苷酸,以及位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的经2'-OMe修饰的一个或多个核苷酸。某些实施方案公开寡核苷酸,其中反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸,和位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的经2'-OMe修饰的核苷酸。

[0210] 在某些实施方案中,反义链包含位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的2'-OMe、位于1位与2位之间、2位与3位之间、3位与4位之间、20位与21位之间和21位与22位之间的硫代磷酸酯键联。

[0211] B. 5'末端磷酸酯:5'末端磷酸酯基可用于增强本文的寡核苷酸与Ago2的相互作用。然而,具有5'-磷酸酯基的寡核苷酸可易于经由磷酸酶或其它酶降解,这会限制其体内生物利用度。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包含对这类降解具有抗性的5'磷酸酯类似物。这些磷酸酯类似物的实例包括(但不限于)氧基甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯、丙二酰基膦酸酯或它们的组合。在某些实施方案中,寡核苷酸链的3'端连接到模拟天然5'-磷酸酯基的静电和空间性质的化学部分("磷酸酯模拟物")。

[0212] 或者或另外,本文的寡核苷酸在糖的4'-碳位置处具有磷酸酯类似物(称为"4'-磷酸酯类似物")。例如,参见国际专利申请公布No. WO 2018/045317。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸在5'末端核苷酸处包括4'-磷酸酯类似物。在一些实施方案中,磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯,其中氧基甲基的氧原子结合到糖部分(例如在其4'-碳处)或其类似物。在其它实施方案中,4'-磷酸酯类似物为硫甲基膦酸酯或氨基甲基膦酸酯,其中硫甲基的硫原子或氨基甲基的氮原子结合到糖部分或其类似物的4'-碳。在某些实施方案中,4'-磷酸酯类似物为氧基甲基膦酸酯,其由式 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ 或 $-O-CH_2-PO(OR)_2$ 表示,其中R独立地选自H、 $CH_3$ 、烷基、 $CH_2CH_2CN$ 、 $CH_2OCOC(CH_3)_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 或保护基团。在某些实施方案中,烷基为 $CH_2CH_3$ 。在某些其它实施方案中,R独立地选自H、 $CH_3$ 或 $CH_2CH_3$ 。

[0213] C. 修饰的核苷酸间键联:除上文修饰以外,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)还包含修饰的核苷酸间键联。在一些实施方案中,磷酸酯修饰或取代产生包含至少约1个(例如至少1个、至少2个、至少3个或至少5个)修饰的核苷酸间键联的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)包含约1至约10个(例如1至10个、2至8个、4至6个、3至10个、5至10个、1至5个、1至3个或1至2个)修饰的核苷酸间键联。在其它实施方案中,寡核苷酸包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个修饰的核苷酸间键联。

[0214] 修饰的核苷酸间键联的实例包括(但不限于)二硫代磷酸酯键联、硫代磷酸酯键联、磷酸三酯键联、硫羰基烷基膦酸酯键联、硫羰基烷基磷酸三酯键联、亚磷酰胺键联、膦酸酯键联或硼代磷酸酯键联。在一些实施方案中,如本文所公开的任一寡核苷酸的至少一个

修饰的核苷酸间键联为硫代磷酸酯键联。

[0215] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸在有义链的1位与2位之间、反义链的1位与2位之间、反义链的2位与3位之间、反义链的3位与4位之间、反义链的20位与21位之间和反义链的21位与22位之间中的一者或多者处包括硫代磷酸酯键联。在其它实施方案中,寡核苷酸在有义链的1位与2位之间、反义链的1位与2位之间、反义链的2位与3位之间、反义链的3位与4位之间、反义链的20位与21位之间和反义链的21位与22位之间中的每一者处包含硫代磷酸酯键联。

[0216] 在某些实施方案中,本文的寡核苷酸包括:

[0217] 有义链,其具有位于8至11位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1至7位、12至27位和31至36位的经2'-OMe修饰的核苷酸、位于28位、29位和30位的GalNAc缀合的核苷酸和位于1位与2位之间的硫代磷酸酯键联。

[0218] 反义链,其具有位于2至5位、7位、10位和14位的经2'-F修饰的核苷酸、位于1位、6位、8至9位、11至13位和15至22位的2'-OMe、位于1位与2位之间、2位与3位之间、3位与4位之间、20位与21位之间和21位与22位之间的硫代磷酸酯键联以及位于1位的5'末端核苷酸(包含4'-磷酸酯类似物),任选地其中所述5'末端核苷酸包含4-0-单甲基磷酸酯-2'-0-甲基尿苷[甲氧基磷酸酯-40-mU];其中所述反义链的1至20位与所述有义链的1至20位形成双链体区,其中所述有义链的21至36位形成茎-环,其中27至30位形成所述茎-环的环,任选地其中27至30位包含四环,其中所述反义链的21和22位包含悬突,并且其中所述有义链和所述反义链包括选自自由以下组成的组的核苷酸序列:

[0219] (a) SEQ ID NO:199和200,

[0220] (b) SEQ ID NO:205和206,

[0221] (c) SEQ ID NO:207和208,

[0222] (d) SEQ ID NO:249和250,

[0223] (e) SEQ ID NO:251和252,

[0224] (f) SEQ ID NO:261和262,

[0225] (g) SEQ ID NO:263和264,和

[0226] (h) SEQ ID NO:267和268。

[0227] D. 碱基修饰:除上文修饰以外,本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)还包含一个或多个修饰的核碱基。在一些实施方案中,修饰的核碱基(在本文中也称为碱基类似物)在核苷酸糖部分的1'位连接。在一些实施方案中,修饰的核碱基为含氮碱基。在其它实施方案中,修饰的核碱基不含氮原子。例如,参见美国专利申请公布No.2008/0274462。在某些其它实施方案中,修饰的核苷酸为通用碱基。然而,在某些实施方案中,修饰的核苷酸不含核碱基(无碱基)。

[0228] 关于通用碱基,其包含位于修饰的核苷酸中的核苷酸糖部分的1'位或核苷酸糖部分取代中的等同位置的杂环部分,当所述杂环部分存在于双链体中时与一种以上类型的碱基相对定位,而不实质上改变所述双链体的结构。此外,并且与同靶核酸完全互补的参考单链核酸(例如寡核苷酸)相比,具有通用碱基的单链核酸与靶核酸所形成的双链体的 $T_m$ 低于由互补核酸所形成的双链体的 $T_m$ 。然而,与其中通用碱基已经碱基置换以生成单一错配的参考单链核酸相比,具有通用碱基的单链核酸与靶核酸所形成的双链体的 $T_m$ 高于由具有错

配碱基的核酸所形成的双链体的 $T_m$ 。

[0229] 例示性通用结合核苷酸包括(但不限于)肌苷、1- $\beta$ -D-呋喃核糖基-5-硝基咪唑和/或1- $\beta$ -D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯(例如,参见美国专利申请公布No.2007/0254362;Van Aerschot等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:4363-70;Loakes等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2361-66;以及Loakes和Brown(1994)NUCLEIC ACIDS RES.22:4039-403)。

[0230] E.可逆修饰:虽然可进行某些修饰以保护本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)在到达靶细胞之前免受体内环境影响,但也可在所述寡核苷酸到达靶细胞的胞质液时进行所述修饰以降低寡核苷酸的效能或活性。因此,可进行可逆修饰,使得寡核苷酸在细胞外保持合意的性质,接着在进入细胞的胞质环境后将所述修饰去除。可逆修饰可例如通过胞内酶的作用或通过细胞内部的化学条件(例如通过胞内谷胱甘肽还原)来去除。

[0231] 在一些实施方案中,可逆修饰的核苷酸包含谷胱甘肽敏感性部分。通常,寡核苷酸经环状二硫化物部分化学修饰,以遮蔽由核苷酸间二磷酸酯键联产生的负电荷并改良细胞摄取和核酸酶抗性。参见美国专利申请公布No.2011/0294869、国际专利申请公布No.WO 2014/088920和No.WO 2015/188197,以及Meade等人(2014)NAT.BIOTECHNOL.32:1256-63。核苷酸间二磷酸酯键联的该可逆修饰被设计成由胞质液的还原环境(例如谷胱甘肽)胞内裂解。早期实例包括据报导能在细胞内部裂解的中和性磷酸三酯修饰(例如,参见Dellinger等人(2003)J.AM.CHEM.SOC.125:940-50)。

[0232] 一些可逆修饰在寡核苷酸将暴露于核酸酶和其它严苛环境条件(例如pH)的体内施用期间保护寡核苷酸(例如穿过血液和/或细胞的溶酶体/胞内体区室)。当释放到谷胱甘肽水平高于细胞外间隙的细胞胞质液中时,修饰逆转,并且产生裂解的寡核苷酸。与使用不可逆化学修饰的可用选择相比,使用可逆谷胱甘肽敏感性部分可将空间上较大的化学基团引入到寡核苷酸中。这是因为所述较大的化学基团将在胞质液中被去除,因此不会干扰寡核苷酸在细胞胞质液内的生物活性。因此,所述较大的化学基团可进行工程化以赋予寡核苷酸各种优点,例如核酸酶抗性、亲脂性、电荷、热稳定性、特异性和降低的免疫原性。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分的结构可进行工程化以改变其释放的动力学。

[0233] 在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分连接到核苷酸的糖。在某些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分连接到修饰的核苷酸的糖的2'-碳。另外或替代地,谷胱甘肽敏感性部分连接到糖的5'-碳,特别是当修饰的核苷酸为寡核苷酸的5'末端核苷酸时。另外或替代地,谷胱甘肽敏感性部分连接到糖的3'-碳,特别是当修饰的核苷酸为寡核苷酸的3'末端核苷酸时。在一些实施方案中,谷胱甘肽敏感性部分包括磺酰基(例如,参见国际专利申请公布No.WO 2018/039364)。

[0234] VI.靶向配体:期望本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)靶向一种或多种细胞或一种或多种器官。这一策略可有助于避免在其它器官中的不良作用,或避免寡核苷酸过度损失到将不受益于所述寡核苷酸的细胞、组织或器官中。因此,寡核苷酸可被修饰以促进靶向和/或递送到组织、细胞或器官(例如促进寡核苷酸递送到肝脏)。在一些实施方案中,寡核苷酸被修饰以促进寡核苷酸递送到肝脏的肝细胞。在一些实施方案中,寡核苷酸包含至少一个与一个或多个靶向配体缀合的核苷酸(例如1、2、3、4、5、6或更多个核苷酸)。

[0235] 例示性靶向配体包括(但不限于)碳水化合物、氨基糖、胆固醇、肽、多肽、蛋白质或蛋白质的一部分(例如抗体或抗体片段)或脂质。在一些实施方案中,靶向配体为适配体。举

例来说,靶向配体是用于靶向肿瘤血管或神经胶质瘤细胞的Arg-Gly-Asp(RGD)肽、用于靶向肿瘤血管或间质的Cys-Arg-Glu-Lys-Ala(CREKA)肽、转铁蛋白、乳铁蛋白或用于靶向中枢神经系统(CNS)血管上表达的转铁蛋白受体的适配体或用于靶向神经胶质瘤细胞上的表皮生长因子受体(EGFR)的抗EGFR抗体。在某些实施方案中,靶向配体是一个或多个GalNAc部分。

[0236] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自可与单独的靶向配体缀合。在一些实施方案中,寡核苷酸的2至4个核苷酸各自与单独的靶向配体缀合。在其它实施方案中,靶向配体可与有义链或反义链的任一端的2至4个核苷酸缀合(例如靶向配体与有义链或反义链的5'或3'端上的2至4个核苷酸悬突或延伸物缀合),使得靶向配体类似牙刷的刷毛,并且寡核苷酸类似牙刷。举例来说,寡核苷酸在有义链的5'或3'端包含茎-环,并且茎环的1、2、3或4个核苷酸可与靶向配体个别地缀合。在一些实施方案中,寡核苷酸在有义链的3'端包含茎-环,其中所述茎-环的环包括triL或L,并且其中所述triL或所述L的3或4个核苷酸分别与靶向配体个别地缀合。

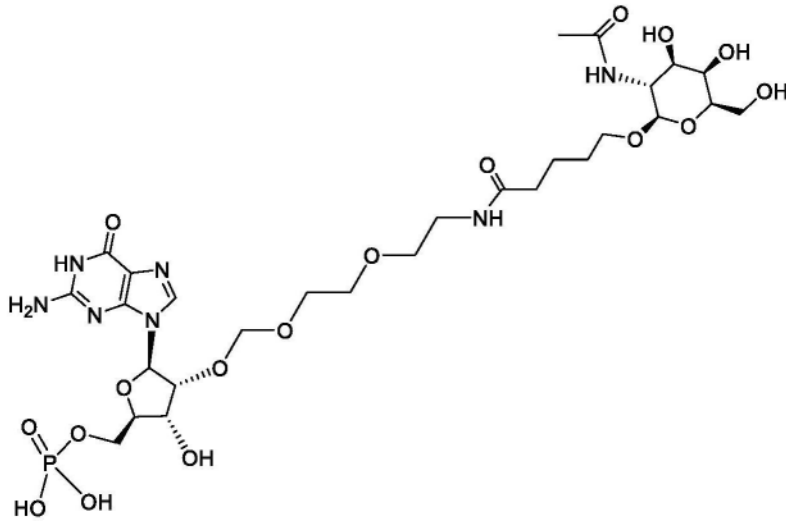
[0237] GalNAc为ASGPR的高亲和力配体,其主要在肝细胞的血窦表面上表达,并且在结合含有末端半乳糖或GalNAc残基的循环糖蛋白(脱唾液酸糖蛋白)、使其内化和后续清除中起主要作用。GalNAc部分与本文寡核苷酸的缀合(间接或直接)用于将所述寡核苷酸靶向在细胞上表达的ASGPR。在一些实施方案中,寡核苷酸与至少一个或多个GalNAc部分缀合,其中所述GalNAc部分将寡核苷酸靶向在人肝脏细胞(例如人肝细胞)上表达的ASGPR。

[0238] 寡核苷酸直接或间接地与单价GalNAc缀合。在一些实施方案中,寡核苷酸直接或间接地与1个以上单价GalNAc缀合(即,与2、3或4个单价GalNAc部分缀合,并且通常与3或4个单价GalNAc部分缀合)。在一些实施方案中,寡核苷酸与一个或多个双价GalNAc、三价GalNAc或四价GalNAc部分缀合。

[0239] 在一些实施方案中,寡核苷酸的1个或多个(例如1、2、3、4、5或6个)核苷酸各自可与GalNAc部分缀合。在一些实施方案中,L的2至4个核苷酸各自与单独的GalNAc缀合。在其它实施方案中,triL的1至3个核苷酸各自与单独的GalNAc缀合。在一些实施方案中,靶向配体与有义链或反义链的任一端的2至4个核苷酸缀合(例如配体与有义链或反义链的5'或3'端上的2至4个核苷酸悬突或延伸物缀合),使得GalNAc部分类似牙刷的刷毛且寡核苷酸类似牙刷。在一些实施方案中,GalNAc部分与有义链的核苷酸缀合。举例来说,4个GalNAc部分与有义链的L中的核苷酸缀合,其中每一GalNAc部分与1个核苷酸缀合。在某些实施方案中,3个GalNAc部分与有义链的L中的核苷酸缀合,其中每一GalNAc部分与1个核苷酸缀合。

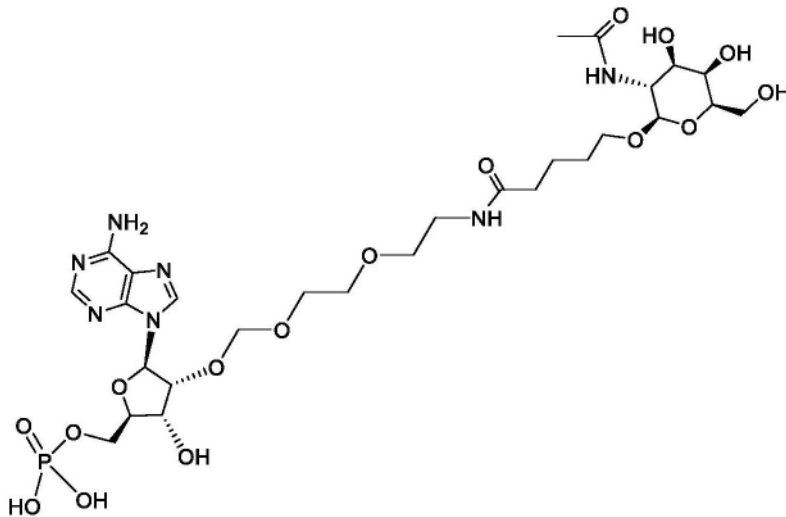
[0240] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含与鸟嘌呤核苷酸连接的单价GalNAc,称为[ademG-GalNAc]或2'-氨基二乙氧基甲醇-鸟嘌呤-GalNAc,如下所绘示:

[0241]



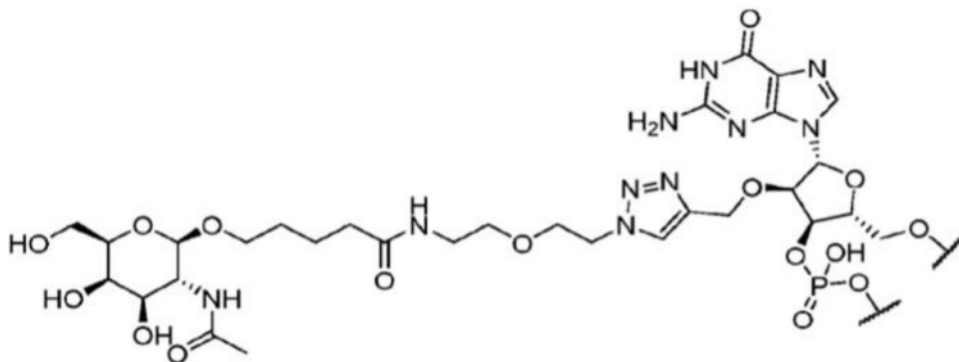
[0242] 在某些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与腺嘌呤核苷酸连接的单价GalNAc,称为[ademA-GalNAc]或2'-氨基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc,如下所绘示:

[0243]



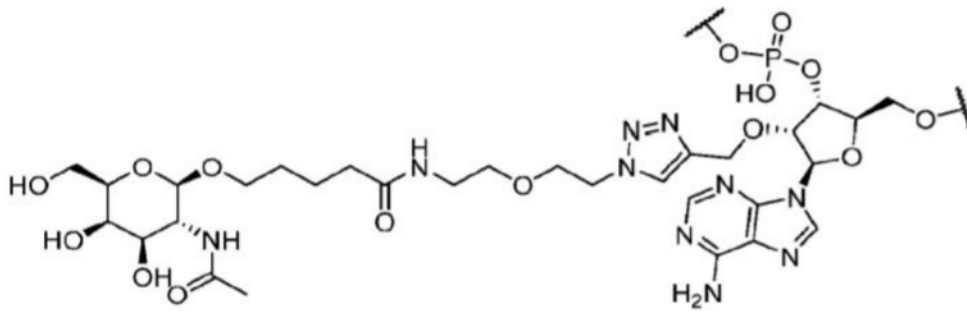
[0244] 在某些实施方案中,寡核苷酸包含与鸟嘌呤核苷酸连接的单价2'-GalNAc,称为[prgG-peg-GalNAc],其中N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)经由聚乙二醇和炔丙基(炔烃)连接体与鸟嘌呤缀合,如下所绘示:

[0245]



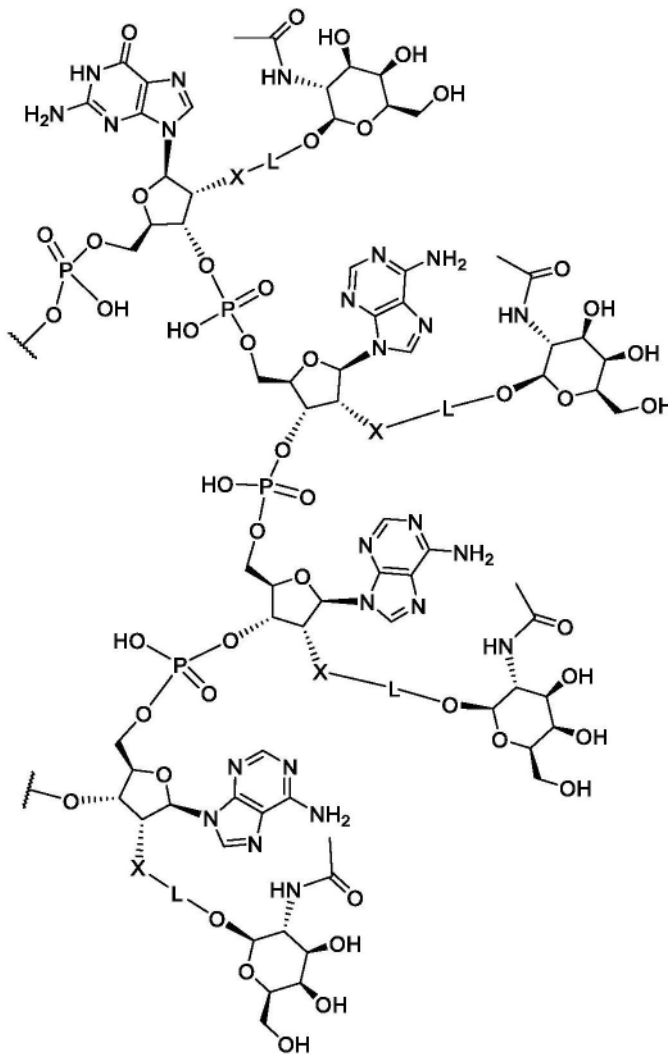
[0246] 在某些实施方案中,本文的寡核苷酸包含与腺嘌呤核苷酸连接的单价2'-GalNAc,称为[prgA-peg-GalNAc],其中N-乙酰基半乳糖胺(GalNAc)经由聚乙二醇和炔丙基(炔烃)连接体与腺嘌呤缀合,如下所绘示:

[0247]




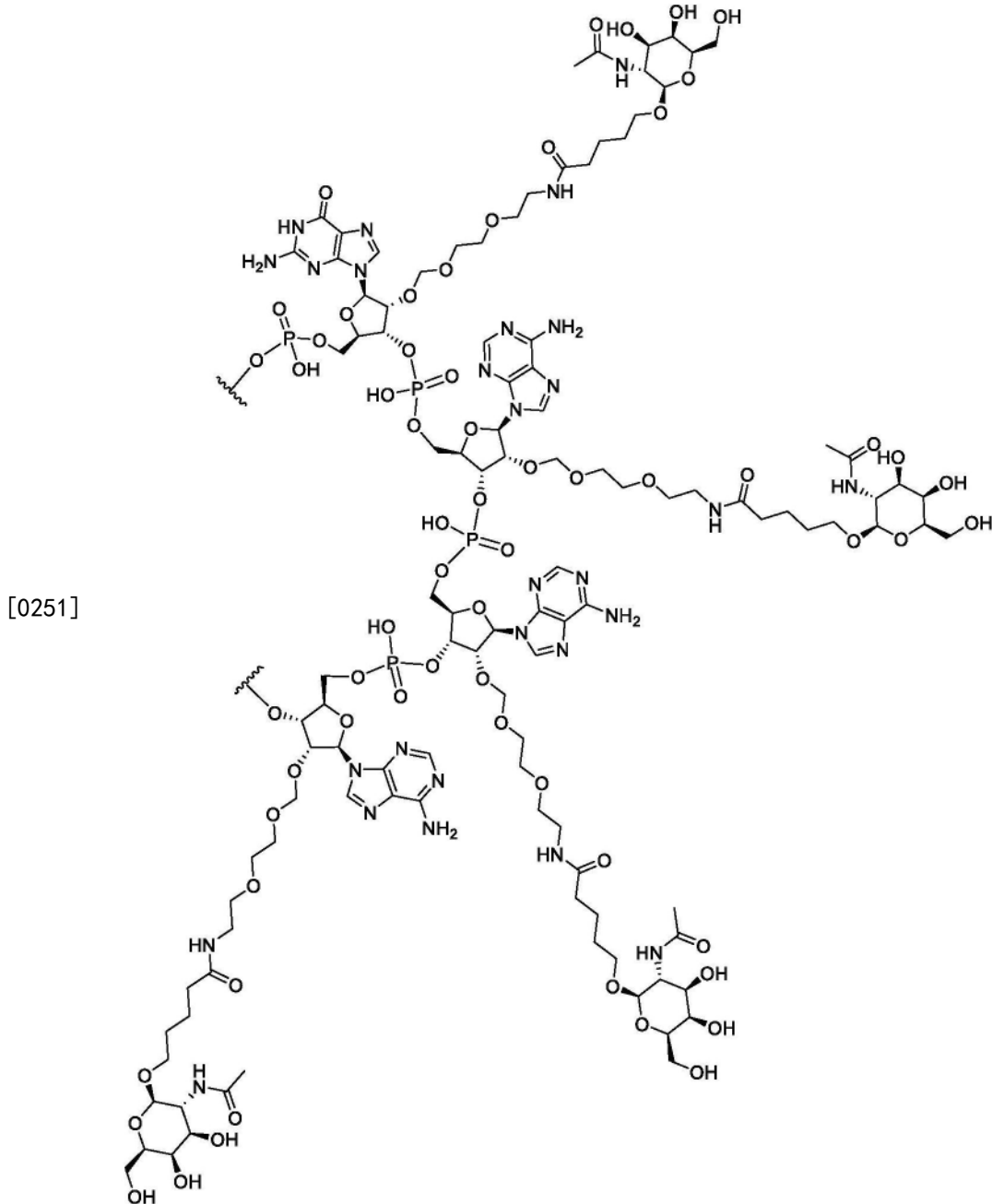
[0248] 下文显示了具有5'至3'核苷酸序列GAAA (L=连接体, X=杂原子) 的环的这类缀合的实例, 其中显示茎连接点。这类环存在于例如表4中所列示且如图1中所示的有义链的27-30位。在化学式中,  $\text{X}$  用于描述与寡核苷酸链的连接点:

[0249]



[0250] 使用适当方法或化学(例如点击化学)将靶向配体连接到核苷酸。使靶向配体与核苷酸缀合的一种方式是通过使用点击连接体。在一些实施方案中,使用基于缩醛的连接体使靶向配体与本文的任一寡核苷酸的核苷酸缀合。基于缩醛的连接体公开于例如国际专利申请公布No.WO 2016/100401。在一些实施方案中,连接体为不稳定连接体。然而,在其它实施方案中,连接体是稳定的。下文显示了具有5'至3'核苷酸GAAA的环的实例,其中使用缩醛连接体将GalNAc部分连接到所述环的核苷酸。这类环存在于例如表2或表3中所列示的任一

有义链的27-30位。在化学式中， 与寡核苷酸链的连接点：



[0252] 在一些实施方案中，在靶向配体（例如Gal1NAc部分）与本文的寡核苷酸（例如双链寡核苷酸）之间提供双链体延伸物（例如长度为至多3、4、5或6bp）。在其它实施方案中，寡核苷酸不具有与其缀合的Gal1NAc。

[0253] 制剂和药物组合物

[0254] 将本文的寡核苷酸（例如双链寡核苷酸）或其药学上可接受的盐（例如三氟乙酸盐、乙酸盐或盐酸盐）并入到制剂或药物组合物中。已开发出各种制剂以促进寡核苷酸的使用。举例来说，可使用使降解最小化、促进递送和/或摄取或为制剂中的寡核苷酸提供另一有益性质的制剂将寡核苷酸递送到个体或细胞环境。在一些实施方案中，将寡核苷酸配制于缓冲溶液（例如磷酸盐缓冲盐水溶液）、脂质体、胶束结构和壳体中。

[0255] 为了改良体内相容性和有效性，可使寡核苷酸与多种无机和有机酸/碱中的任一

者反应,以形成药学上可接受的酸/碱加成盐。药学上可接受的盐和其常用制备方法是本领域中众所周知的(例如,参见Stahl等人,“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”,第2修订版(Wiley-VCH,2011))。本文使用的药学上可接受的盐包括钠盐、三氟乙酸盐、盐酸盐和乙酸盐。

[0256] 使用寡核苷酸与阳离子脂质的制剂以促进寡核苷酸转染到细胞中。举例来说,可使用阳离子脂质(例如lipofectin)、阳离子甘油衍生物和聚阳离子分子(例如聚赖氨酸)。适宜脂质包括Oligofectamine (ThermoFisher Technologies)、Lipofectamine (Life Technologies)、NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals公司)或FuGene 6 (Roche),所有所述脂质均根据制造商说明书使用。

[0257] 因此,在一些实施方案中,本文制剂包含脂质体、脂质、脂质复合物、微球、微粒、纳米球或纳米颗粒(例如脂质纳米颗粒),或可以其它方式配制以供向有需要的个体的细胞、组织、器官或身体施用(例如,参见Remington,“The Science and Practice of Pharmacy”(L.V.Allen Jr.编辑,第22版,Pharmaceutical Press,2013))。

[0258] 在一些实施方案中,本文制剂还包含赋形剂,其可赋予组合物改良的稳定性、改良的吸收、改良的溶解度和/或活性成分的治疗增强。在一些实施方案中,赋形剂为缓冲剂(例如柠檬酸钠、磷酸钠、tris碱或氢氧化钠)或媒介物(例如缓冲溶液、石蜡脂、二甲亚砜或矿物油)。在一些实施方案中,将本文的寡核苷酸冻干以延长储放寿命,随后在使用前制成溶液(例如施用给个体)。因此,包括所述寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物中的赋形剂是冻干保护剂(例如甘露醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮)或塌陷温度调节剂(例如葡聚糖、Ficoll™或明胶)。

[0259] 药物组合物被配制成与其预期施用途径相容。施用途径包括(但不限于)不经肠(例如静脉内、肌内、腹膜内、真皮内和皮下)、经口(例如吸入)、经皮(例如局部)、经粘膜和经直肠施用。

[0260] 适于注射使用的药物组合物包含无菌水溶液(如果可溶于水)或分散液,和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,适宜载体包括(但不限于)生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。载体为含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)以及其适宜混合物的溶剂或分散介质。在许多实施方案中,将优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(例如甘露醇、山梨醇)和/或氯化钠。无菌可注射溶液是通过将所需量的本文寡核苷酸与上文所列举的一种成分或多种成分的组合一起按需要并入所选溶剂中,之后过滤灭菌来制备。

[0261] 此外,药物组合物包含至少约0.1%或更多的治疗剂(例如本文的一种或多种寡核苷酸),但治疗剂的百分比可以是总组合物的重量或体积的约1%至约80%或更多。制备这些药物制剂的本领域的技术人员将考虑例如溶解度、生物利用度、生物半衰期、施用途径、产品存放期以及其它药理学考虑因素等因素,因此,可能期望多种剂量和治疗方案。

[0262] 即使数个实施例针对本文的至少一种寡核苷酸的肝脏靶向递送,但也考虑对其它组织的靶向。

[0263] 药盒

[0264] 可将本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)并入到药盒中,所述药盒包含本文的一种或多种寡核苷酸和使用说明书。在一些实施方案中,药盒包含所述寡核苷酸中的一者或

多者,和含有所述药盒和/或其任何组分的使用说明书的包装插页。在其它实施方案中,药盒包含适宜容器、所述寡核苷酸中的一者或多者、一种或多种对照和各种缓冲剂、试剂、酶和如本领域中已知的其它标准成分。

[0265] 在一些实施方案中,容器可以是至少一个小瓶、孔、测试管、烧瓶、瓶、注射器或其它容器装置,其中放置一种或多种寡核苷酸,并且在一些实施方案中适当等分。在提供额外组分的其它实施方案中,药盒含有放置该组分的额外容器。药盒还包含用于将一种或多种寡核苷酸和任何其它试剂封闭限制容纳以进行商业销售的装置。这些容器包括其中保留期望小瓶的注射或吹塑成型塑料容器。容器和/或药盒包含带有使用说明书和/或警告的标签。

[0266] 在一些实施方案中,药盒包含本文的一种或多种寡核苷酸和药学上可接受的载体或包含所述寡核苷酸中的一者或多者的药物组合物,以及关于治疗有需要的个体的与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患或延迟其进展的说明书。

[0267] 方法

[0268] 制备方法

[0269] 本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)是使用本领域的技术人员已知的方法和/或技术制得,例如常规核酸固相合成。利用标准核苷酸或核苷前体(例如亚磷酰胺),在适宜核酸合成器上装配寡核苷酸的多核苷酸。自动化核酸合成器(包括DNA/RNA合成器)可从例如Applied Biosystems(Foster City,CA)、BioAutomation(Irving,TX)和GE Healthcare Life Sciences(Pittsburgh,PA)商业获得。

[0270] 如本领域的技术人员所理解,使用合成本文寡核苷酸的其它方法和/或技术。另外,各个合成步骤以交替顺序或次序实施,以给出期望化合物。可用于合成寡核苷酸的其它合成化学转变、保护基团(例如针对碱基上存在的羟基、氨基等)和保护基团方法(保护和去保护)为本领域中所已知,并且阐述于(例如)Larock,“Comprehensive Organic Transformations”,VCH出版社(1989);Greene和Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,第2版,John Wiley&Sons(1991);Fieser和Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley&Sons(1994);和Paquette编辑,ENCYCLOPEDIA OF REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS,John Wiley&Sons(1995)。

[0271] 使用方法

[0272] I.降低细胞、组织、器官和生物体中的APOC3表达的方法:使用本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)减少细胞、组织、器官或个体中的APOC3 mRNA。所述方法包括本文所阐述的步骤,并且这些步骤可(但不一定)按所阐述的顺序进行。然而,也可想象其它顺序。此外,个别或多个步骤在时间上并行和/或重叠和/或个别地或以多次重复的步骤进行。此外,所述方法包括额外未指定的步骤。

[0273] 所述方法包括使有效量的本文的任一寡核苷酸接触或递送到细胞、细胞群体、组织、器官或个体,以用于降低APOC3表达。在一些实施方案中,通过测量细胞中APOC3 mRNA、APOC3蛋白或APOC3活性的量或水平的降低来测定APOC3表达的降低。

[0274] 关于适当的细胞类型,细胞类型是表达mRNA的任何细胞(例如肝细胞、巨噬细胞、单核细胞源性细胞、前列腺癌细胞、脑细胞、内分泌组织、骨髓、淋巴结、肺、胆囊、肝脏、十二指肠、小肠、胰腺、肾脏、胃肠道、膀胱、脂肪和软组织以及皮肤)。在一些实施方案中,细胞是

从个体获得的原代细胞。在一些实施方案中,原代细胞经历有限次数的传代,使得细胞大体上维持天然表型性质。在一些实施方案中,细胞是离体、体内或体外细胞(即,使得本文的一种或多种寡核苷酸可递送到培养中的细胞或细胞所在的生物体)。

[0275] 在一些实施方案中,使用本领域中已知的核酸递送方法将本文的寡核苷酸递送到细胞或细胞群体,所述递送方法包括(但不限于)注射含有寡核苷酸的溶液、通过覆盖有寡核苷酸的颗粒轰击、使细胞或细胞群体暴露于含有寡核苷酸的溶液或在寡核苷酸存在下使细胞膜电穿孔。使用本领域中已知的将寡核苷酸递送到细胞的其它方法,例如脂质介导的载体转运、化学品介导的转运和阳离子脂质体转染(例如磷酸钙)和其它方法。

[0276] 通过评估细胞或细胞群体中与APOC3表达相关的一种或多种分子、性质或特征的测定或技术(例如使用APOC3表达生物标记物)或通过评估直接指示细胞或细胞群体中的APOC3表达的分子(例如APOC3 mRNA或APOC3蛋白)的测定或技术来测定APOC3表达的降低。在一些实施方案中,寡核苷酸降低APOC3表达的程度是通过将与所述寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的APOC3表达与对照细胞或细胞群体(例如未与所述寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体)进行比较来评估。在一些实施方案中,预先测定对照细胞或细胞群体中APOC3表达的对照量或水平,使得不需要在实施测定或技术的每个实例中测量对照量或水平。预先测定的水平或值采取多种形式,包括(但不限于)单一截止值,例如中值或平均值。

[0277] 使本文的寡核苷酸接触或递送到细胞或细胞群体使得APOC3表达降低。在一些实施方案中,APOC3表达的降低是相对于未与所述寡核苷酸接触或与对照寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的APOC3表达的对照量或水平来说的。在一些实施方案中,相对于APOC3表达的对照量或水平,APOC3表达的降低为约1%或更低、约5%或更低、约10%或更低、约15%或更低、约20%或更低、约25%或更低、约30%或更低、约35%或更低、约40%或更低、约45%或更低、约50%或更低、约55%或更低、约60%或更低、约70%或更低、约80%或更低或约90%或更低。在一些实施方案中,APOC3表达的对照量或水平的尚未与本文的寡核苷酸接触的细胞或细胞群体中的APOC3mRNA和/或APOC3蛋白的量或水平。在一些实施方案中,根据本文方法将寡核苷酸递送到细胞或细胞群体的效应是在任何有限时期或时间量(例如分钟、小时、天、周、月)后评价的。举例来说,在细胞或细胞群体中测定APOC3表达至少约4小时、约8小时、约12小时、约18小时或约24小时。或者,在使寡核苷酸接触或递送到细胞或细胞群体后至少约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约21天、约28天、约35天、约42天、约49天、约56天、约63天、约70天、约77天或约84天或更长时间测定细胞或细胞群体中的APOC3表达。在其它实施方案中,在使寡核苷酸接触或递送到细胞或细胞群体后至少约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月或约6个月或更长时间测定细胞或细胞群体中的APOC3表达。

[0278] 在一些实施方案中,本文的寡核苷酸以转基因的形式递送,所述转基因进行工程化以在细胞中表达所述寡核苷酸或链(例如有义和反义链)中的一者或多者。举例来说,使用进行工程化以表达本文的任一寡核苷酸的转基因来递送寡核苷酸。可使用病毒载体(例如腺病毒、反转录病毒、牛痘病毒、痘病毒、腺相关病毒或单纯疱疹病毒)或非病毒载体(例如质粒或合成mRNA)来递送转基因。在一些实施方案中,将转基因直接注射到个体中。

[0279] II. 治疗方法:治疗患有、疑似患有或处于发生与APOC3表达相关的疾病、病症或疾

患风险下的个体的方法包括向所述个体施用本文的至少一种或多种寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)。另外,治疗或减弱个体的与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的发作或进展的方法包括使用本文的一种或多种寡核苷酸。此外,在患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体中达成一种或多种治疗益处的方法包括提供本文的一种或多种寡核苷酸。在一些实施方案中,可通过施用治疗有效量的本文的任一种或多种寡核苷酸治疗个体。在一些实施方案中,治疗包含降低APOC3表达。在一些实施方案中,对个体进行治疗性治疗。在一些实施方案中,对个体进行预防性治疗。在所有这些实施方案中,寡核苷酸选自表3。

[0280] 在一些实施方案中,向患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体施用所述一种或多种寡核苷酸或包括其的药物组合物,使得所述个体的APOC3表达降低,从而治疗所述个体。在一些实施方案中,个体的APOC3 mRNA的量或水平降低。在其它实施方案中,个体的APOC3蛋白的量或水平降低。在其它实施方案中,个体的APOC3活性的量或水平降低。在其它实施方案中,个体、尤其肝脏中的肝脏TG(例如肝脏中的一种或多种TG或总TG)的量或水平降低。在其它实施方案中,肝脏炎症的量或水平可降低。在其它实施方案中,肝脏纤维化的量或水平降低。在其它实施方案中,血浆天冬氨酸转氨酶(AST)、血浆丙氨酸转氨酶(ALT)、细胞角蛋白18(CK-18)或甚至N末端III型胶原前肽(Pro-C3)的量或水平降低。在上文所公开实施方案中的任一者中,寡核苷酸包含具有SEQ ID NO:143、149、151、193、195、205、207和211中的任一者的核苷酸序列的有义链,和具有SEQ ID NO:144、150、152、194、196、206、208和212中的任一者的核苷酸序列的反义链。

[0281] 在一些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的APOC3表达相比,所述个体中的APOC3表达降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在其它实施方案中,与未接受所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或接受对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的APOC3表达相比,所述个体中的APOC3表达降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0282] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的APOC3 mRNA的量或水平相比,所述个体中的APOC3mRNA的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的APOC3 mRNA的量或水平相比,所述个体中的APOC3 mRNA的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0283] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的APOC3蛋白的量或水平相比,所述个体中的APOC3蛋白的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在其它实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的APOC3蛋白的量或水平相比,所述个体中的APOC3蛋白的量或水平降低至少约30%、约35%、约

40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0284] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的APOC3活性的量或水平相比,所述个体中的APOC3活性的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的APOC3活性的量或水平相比,所述个体中的APOC3活性的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0285] 在某些实施方案中,与在施用所述一种或多种寡核苷酸或其药物组合物之前的TG的量或水平相比,所述个体中的TG、尤其肝脏TG的量或水平可降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。在一些实施方案中,与未施用所述一种或多种寡核苷酸或药物组合物或施用对照寡核苷酸、药物组合物或治疗的个体(例如参考或对照个体)中的TG的量或水平相比,所述个体中的TG的量或水平降低至少约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或大于99%。

[0286] 本文中,在从个体中获得或分离的细胞(例如肝细胞)、细胞群体或细胞群(例如类器官)、组织(例如肝脏组织)、样品(例如肝脏活检样品)、器官(例如肝脏)、血液或其部分(例如血浆)或任何其它生物材料中,APOC3表达、APOC3 mRNA、APOC3蛋白、APOC3活性、肝脏TG或它们的任何组合的量或水平降低。在一些实施方案中,在从个体中获得或分离的一种以上类型的细胞(例如肝细胞和一种或多种其它类型的细胞)、一组以上细胞、一种以上类型的组织(例如肝脏组织和一种或多种其它类型的组织)、一种以上类型的样品(例如肝脏活检样品和一种或多种其它类型的活检样品)、一种以上器官(例如肝脏和一种或多种其它器官)、一种以上血液部分(例如血浆和一种或多种其它血液部分)中,APOC3表达、APOC3 mRNA、APOC3蛋白、APOC3活性、TG或其任何组合的量或水平降低。

[0287] 与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的实例包括(但不限于)ACD、AH、ALD、ASCVD、HCC、CHD、CCA、PSC、MetS、NAFLD、NASH、高非HDL胆固醇、高脂血症、高甘油三酯血症、糖尿病、肥胖症、脂肪肝(脂肪变性)、肝脏炎症、胰岛素抵抗、肝脏纤维化、肝脏硬化或它们的组合。

[0288] 由于其高特异性,本文的寡核苷酸特异性地靶向细胞、组织或器官(例如肝脏)的靶基因的mRNA。在预防疾病中,靶基因是起始或维持疾病所需的基因,或是已被鉴别为与感染疾病的较高风险相关的基因。在治疗疾病中,使本文的一种或多种寡核苷酸与展现出疾病或负责介导疾病的细胞、组织或器官接触。举例来说,使与野生型(即天然)或突变基因(同与APOC3表达相关的病症或疾患相关)的全部或一部分大体上一致的寡核苷酸与所关注的细胞或组织类型(例如肝细胞或其它肝脏细胞)接触或引入其中。

[0289] 在一些实施方案中,靶基因来自任何哺乳动物,例如人。根据本文方法,可使任何基因沉默。此外,本文方法通常涉及向个体施用治疗有效量的本文的一种或多种寡核苷酸,即能够产生合意治疗结果的量。治疗上可接受的量是治疗性地治疗疾病或病症或疾患的

量。用于任一个体的适当剂量将取决于某些因素,包括个体的体型、体表面积、年龄、欲施用的组合物、组合物中的活性成分、施用时间和途径、一般健康状况和同时施用的其它治疗剂。

[0290] 在方法中,以下列方式向个体施用本文的任一寡核苷酸或组合物:经肠(例如经口、通过胃饲管、通过十二指肠饲管、经由胃造口术或经直肠)、不经肠(例如皮下注射、静脉内注射或输注、动脉内注射或输注、骨内输注、肌内注射、脑内注射、脑室内注射或鞘内)、局部(例如皮上、吸入、经由滴眼剂或经粘膜)或通过直接注射到靶器官(例如个体的肝脏)中。通常,静脉内或皮下施用寡核苷酸或组合物。

[0291] 作为一组非限制性实例,本文的寡核苷酸或组合物通常按季度(每三个月一次)、双月(每两个月一次)、月或周施用。举例来说,每周、或每隔两周或三周施用寡核苷酸或组合物。在某些实施方案中,每天施用寡核苷酸或组合物。在一些实施方案中,向个体施用一个或多个负荷剂量的寡核苷酸或组合物,之后施用一个或多个维持剂量的寡核苷酸或组合物。

[0292] 在一些实施方案中,个体为人、NHP或其它哺乳动物个体。在其它实施方案中,个体为家养动物,例如狗或猫;家畜,例如马、牛、猪、绵羊、山羊或鸡;和动物,例如小鼠、大鼠、天竺鼠或仓鼠。

[0293] III. 医学用途:本文的寡核苷酸(例如双链寡核苷酸)可用于或适用于治疗将受益于降低APOC3表达的个体(例如患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的人)。在一些实施方案中,提供用于或适用于治疗患有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的个体的寡核苷酸。此外,提供用于或适用于制造用于治疗与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的药剂或药物组合物的寡核苷酸。在其它实施方案中,提供用于或适用于靶向APOC3 mRNA且降低APOC3表达(例如经由RNAi通路)的寡核苷酸。在其它实施方案中,提供用于或适用于靶向APOC3 mRNA且降低APOC3 mRNA、APOC3蛋白和/或APOC3活性的量或水平的寡核苷酸。

[0294] 在一些实施方案中,所述方法包括基于个体具有与APOC3表达相关的疾病、病症或疾患的标记物(例如生物标记物)或个体易于具有所述标记物(例如(但不限于)APOC3 mRNA、APOC3蛋白或它们的组合),选择用于治疗的个体。同样,并且如下文所详述,所述方法还包括例如以下的额外步骤:测量或获得APOC3表达标记物(例如APOC3蛋白)的基线值,然后将这一所获得值与一个或多个其它基线值或在向个体施用所述寡核苷酸中的一者或多者后所获得的值进行比较,以评价治疗的有效性。

[0295] 实施例

[0296] 以下非限制性实施例出于阐释的目的提供,而非具有限制性。

[0297] 寡核苷酸的合成

[0298] 实施例1:制备双链RNAi寡核苷酸

[0299] 寡核苷酸合成和纯化:实施例中的双链RNAi寡核苷酸是使用本文所阐述的方法化学合成的。通常,使用如针对19-23聚体siRNA所阐述的固相寡核苷酸合成方法合成双链RNAi寡核苷酸(例如,参见Scaringe等人(1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-41和Usman等人(1987) J. AM. CHEM. SOC. 109:7845-45;又参见美国专利No. 5,804,683;5,831,071;5,998,203;6,008,400;6,111,086;6,117,657;6,353,098;6,362,323;6,437,117和6,469,158)。

[0300] 根据标准方法(Integrated DNA Technologies)合成个别RNA链并进行HPLC纯化。

举例来说,使用固相亚磷酸胺化学来合成RNA寡核苷酸,去保护,并且使用标准技术(Damha和Olgivie(1993)METHODS MOL.BIOL.20:81-114;Wincott等人(1995)NUCLEIC ACIDS RES.23:2677-84)在NAP-5柱(Amersham Pharmacia Biotech;Piscataway,NJ)上脱盐。使用离子交换高效液相色谱(IE-HPLC),在Amersham Source 15Q柱(1.0cm×25cm;Amersham Pharmacia Biotech)上使用15min分步线性梯度纯化寡聚物。梯度从90:10缓冲液A:B至52:48缓冲液A:B变化,其中缓冲液A为100mM Tris pH 8.5且缓冲液B为100mM Tris pH 8.5、1M NaCl。在260nm下监测样品,并且收集对应于全长寡核苷酸种类的峰,汇集,在NAP-5柱上脱盐,并冻干。

[0301] 通过毛细管电泳(CE),在Beckman PACE 5000(Beckman Coulter,Inc.)上测定每一寡聚物的纯度。CE毛细管具有100 $\mu$ m内径并含有单链DNA 100R凝胶(Beckman-Coulter)。通常,将约0.6纳摩尔寡核苷酸注射到毛细管中,在444V/cm的电场中电泳,并且通过260nm UV吸光度检测。变性Tris-硼酸盐-7M-脲电泳缓冲液购自Beckman-Coulter。如通过CE所评价,获得至少90%纯的寡核糖核苷酸,其用于下文所阐述的实验中。在Voyager DE<sup>TM</sup>生物光谱测定工作站(Applied Biosystems)上,遵循制造商的推荐方案通过基质辅助激光解吸电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱验证化合物属性(identity)。获得所有寡聚物的相对分子质量,通常在预期分子质量的0.2%内。

[0302] 制备双链体:将单链RNA寡聚物重新悬浮(例如以100 $\mu$ M浓度)于具有100mM乙酸钾、30mM HEPES(pH 7.5)的双链体缓冲液中。将互补有义链和反义链以等摩尔量混合,产生(例如)50 $\mu$ M双链体的最终溶液。将样品在RNA缓冲液(IDT)中加热到100°C后持续5min,并且在使用之前使其冷却到室温。将双链RNA寡核苷酸储存在-20°C下。单链RNA寡聚物冻干储存或储存在-80°C的无核酸酶水中。

[0303] 体外功能

[0304] 实施例2:RNAi寡核苷酸对体外APOC3表达的抑制-基于DsiRNA的化合物

[0305] APOC3靶序列鉴别:为鉴别APOC3表达的RNAi寡核苷酸抑制剂,使用基于计算机的算法计算机生成APOC3靶序列,所述靶序列适于测定RNAi通路对APOC3表达的抑制。所述算法提供与人APOC3 mRNA的适宜APOC3靶序列(例如SEQ ID NO:1)互补的RNAi寡核苷酸反义链(引导链)序列。通过所述算法鉴别的一些反义链序列也与NHP APOC3 mRNA的相应APOC3靶序列(例如猴,SEQ ID NO:5)互补。由此,生成384个双链RNAi寡核苷酸(格式化为DsiRNA寡核苷酸),其各自具有独特的反义链,所述反义链具有与通过所述算法鉴别出的APOC3靶序列互补的区。

[0306] 基于体外细胞的测定:经由基于体外细胞的测定来测定384个DsiRNA中的每一者抑制APOC3表达的能力。此外,并且如本文中所示,DsiRNA的随从链和引导链的核苷酸序列具有独特的修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联模式。简单地说,在多孔细胞培养板的单独孔中,用所述DsiRNA中的每一者(0.5nM)转染稳定表达APOC3的Hep G2细胞。在转染后,使细胞维持24小时,然后使用基于TAQMAN<sup>®</sup>的qPCR测定来测定转染细胞中剩余APOC3 mRNA的水平。使用两种qPCR测定(3'测定和5'测定)来测定如通过HEX探针测量的mRNA水平。

[0307] 384个DsiRNA的基于Hep G2细胞的测定结果示于表1中,其中所述384个DsiRNA具有与人和NHP APOC3 mRNA互补的引导链(“双通用”)。与阴性对照相比,使得细胞中剩余的APOC3 mRNA少于或等于30%的双通用DsiRNA转染视为候选APOC3表达抑制剂(本文中称为

“命中”)。

[0308] 表1:Hep G2细胞中的双通用DsiRNA APOC3敲低,0.5nM 24小时-5'和3'测定,剩余 mRNA% (以相对于模拟对照的hSFRS9-F569 (HEX) 作归一化)。

[0309]

DsiRNA	APOC3-F149	
	剩余 mRNA%	SEM%
1	35.2	2.5
2	55.3	1.7
3	43.3	4.4
4	41.7	3.2
5	39.7	4.5
6	53.0	1.2
7	47.0	3.0
8	41.3	2.5
9	53.8	1.5
10	44.2	3.8
11	45.0	2.2
12	55.1	4.8
13	56.1	1.1
14	23.3	1.3
15	28.3	1.3
16	34.9	3.6
17	33.3	2.2
18	47.3	3.2
19	65.4	5.6
20	41.0	7.1

[0310]

21	41.6	3.1
22	34.3	2.4
23	31.0	2.0
24	56.9	4.4
25	48.9	2.3
26	49.7	5.7
27	41.4	3.5
28	43.3	3.9
29	49.6	2.0
30	70.3	2.2
31	42.0	1.7
32	60.0	3.6
33	50.8	1.5
34	34.3	2.0
35	38.5	3.8
36	54.0	3.3
37	58.9	6.4
38	58.9	2.8
39	52.1	2.4
40	60.3	5.2
41	69.0	3.0
42	44.7	5.5
43	36.8	1.8
44	35.5	1.5
45	37.4	1.7
46	38.1	1.4
47	36.9	2.8
48	52.4	2.1
49	32.1	2.2
50	29.8	1.5
51	36.5	1.9
52	34.9	3.5
53	45.9	2.4
54	41.8	2.5
55	33.5	5.6
56	38.6	6.6
57	15.7	0.9
58	164.0	6.1
59	32.1	5.2
60	120.3	10.1
61	40.4	1.9
62	38.2	1.6

[0311]

63	36.1	2.6
64	42.0	2.2
65	62.1	3.6
66	63.0	2.1
67	65.9	1.8
68	121.6	4.4
69	72.6	11.2
70	112.5	7.2
71	57.3	2.9
72	66.1	3.8
73	59.7	3.5
74	85.9	5.3
75	75.5	4.3
76	38.6	4.1
77	46.4	5.9
78	24.7	3.6
79	42.0	4.3
80	38.5	4.1
81	51.8	5.2
82	26.7	5.7
83	19.5	1.3
84	39.0	3.8
85	42.6	2.7
86	37.4	2.8
87	34.4	7.4
88	38.4	3.0
89	37.9	2.2
90	24.9	1.0
91	43.4	3.0
92	29.6	1.8
93	31.8	1.5
94	59.1	2.6
95	101.6	5.0
96	56.7	6.9
97	97.6	9.6
98	50.3	5.3
99	26.0	4.8
100	20.8	3.5
101	20.4	2.2
102	73.0	6.0
103	96.4	3.3
104	48.3	1.9

[0312]

105	143.5	7.0
106	105.8	8.6
107	102.9	8.7
108	95.5	1.3
109	99.7	6.7
110	46.6	5.2
111	44.2	2.5
112	49.4	5.5
113	61.3	2.9
114	71.5	4.3
115	98.0	3.9
116	42.2	3.8
117	30.8	1.0
118	40.2	3.1
119	34.2	1.0
120	24.7	1.8
121	26.4	4.0
122	21.0	3.3
123	28.0	2.6
124	52.8	1.8
125	160.2	3.9
126	49.4	6.9
127	52.5	2.4
128	46.9	2.5
129	30.6	1.2
130	28.2	1.3
131	32.0	3.5
132	37.3	3.2
133	31.9	2.7
134	29.8	3.2
135	31.5	4.2
136	73.9	3.7
137	30.5	3.5
138	88.9	1.7
139	40.1	1.2
140	39.2	3.4
141	41.2	2.0
142	40.9	2.7
143	141.5	4.8
144	30.4	3.3
145	43.5	2.6
146	55.5	7.9

[0313]

147	16.6	1.1
148	13.0	1.8
149	63.0	2.3
150	44.6	3.1
151	31.6	2.3
152	19.5	1.9
153	31.7	1.3
154	38.5	5.2
155	18.9	1.1
156	39.5	1.1
157	89.0	2.7
158	43.5	2.4
159	27.2	1.5
160	21.8	0.9
161	53.2	2.6
162	46.4	5.1
163	92.4	2.2
164	30.3	1.9
165	53.7	5.2
166	21.7	2.5
167	27.1	1.6
168	49.7	5.5
169	31.1	1.4
170	39.7	3.2
171	45.3	2.3
172	71.7	6.1
173	45.2	4.4
174	37.9	3.2
175	27.5	1.8
176	34.5	1.0
177	37.6	3.7
178	41.7	2.7
179	40.4	2.9
180	59.2	1.5
181	32.9	1.3
182	27.8	3.6
183	31.5	2.6
184	28.8	5.5
185	32.7	4.0
186	37.5	4.6
187	30.9	7.0
188	38.9	5.0

[0314]

189	33.3	1.0
190	21.9	1.7
191	28.9	2.1
192	30.8	1.8
193	29.0	2.1
194	26.0	1.7
195	23.9	1.4
196	26.6	4.0
197	26.0	2.7
198	28.4	1.3
199	39.8	2.9
200	41.6	3.2
201	21.7	0.5
202	21.9	2.7
203	42.6	2.4
204	38.2	1.7
205	33.4	2.6
206	30.2	2.5
207	47.7	3.4
208	28.4	2.2
209	76.2	6.7
210	160.5	16.9
211	217.8	6.5
212	47.6	3.3
213	110.8	5.7
214	74.8	6.2
215	66.8	4.1
216	45.3	2.0
217	62.2	4.0
218	34.7	1.4
219	67.2	2.6
220	54.9	3.1
221	51.4	1.1
222	63.4	7.4
223	60.2	1.7
224	96.9	4.4
225	113.8	1.8
226	65.4	5.9
227	40.3	3.0
228	138.4	12.1
229	76.3	25.6
230	48.9	5.1

[0315]

231	50.2	3.3
232	79.6	1.6
233	63.6	2.4
234	69.4	5.8
235	96.0	6.8
236	121.6	3.0
237	46.9	2.6
238	30.9	1.5
239	50.8	3.6
240	68.4	3.8
241	50.4	1.8
242	27.4	1.1
243	33.8	1.2
244	29.6	1.8
245	67.1	3.4
246	28.0	1.3
247	43.4	5.9
248	20.7	2.1
249	40.2	3.4
250	57.6	2.4
251	55.1	4.5
252	58.3	5.4
253	60.4	4.5
254	56.4	6.3
255	24.2	2.4
256	32.0	1.0
257	61.9	1.2
258	87.5	3.3
259	40.2	0.9
260	55.8	3.0
261	32.1	2.1
262	31.4	2.9
263	26.4	1.6
264	11.3	0.8
265	16.3	1.3
266	62.7	3.4
267	10.9	0.6
268	10.4	0.9
269	12.5	1.1
270	19.9	0.7
271	13.7	1.6
272	17.0	1.0

[0316]

273	14.6	0.8
274	61.4	2.9
275	15.1	1.0
276	21.2	1.4
277	31.7	2.0
278	109.0	12.6
279	75.2	4.1
280	30.8	2.8
281	31.2	3.7
282	27.2	1.8
283	16.2	1.0
284	40.4	2.8
285	21.5	1.3
286	18.7	0.7
287	17.2	1.7
288	47.5	5.1
289	47.5	5.8
290	35.7	1.3
291	53.3	3.1
292	63.2	9.7
293	52.8	5.3
294	25.7	1.5
295	59.8	4.2
296	59.6	6.2
297	44.8	5.7
298	36.0	1.3
299	50.2	5.3
300	30.5	1.7
301	23.7	0.7
302	62.7	8.6
303	88.9	8.3
304	111.2	7.0
305	162.1	17.5
306	101.8	11.3
307	81.2	6.2
308	110.4	5.8
309	73.2	7.8
310	68.0	1.5
311	119.5	11.6
312	91.7	9.8
313	60.2	6.5
314	70.1	8.2

[0317]

315	50.1	3.6
316	36.6	2.8
317	61.7	4.3
318	43.2	4.4
319	13.1	9.4
320	39.0	3.0
321	36.4	2.3
322	45.2	2.6
323	30.6	2.3
324	42.1	4.7
325	46.1	1.5
326	35.3	4.8
327	32.3	2.0
328	26.1	3.5
329	35.2	2.4
330	23.4	2.7
331	27.6	1.8
332	25.6	2.1
333	24.6	3.7
334	27.7	0.4
335	20.8	1.7
336	20.5	1.4
337	28.3	2.7
338	22.6	1.1
339	26.9	1.9
340	28.8	2.1
341	107.9	3.2
342	24.1	3.9
343	57.8	3.0
344	46.1	4.6
345	42.7	2.8
346	30.2	4.0
347	31.1	3.7
348	45.6	3.1
349	27.6	1.8
350	87.1	6.6
351	78.0	2.2
352	106.0	5.4
353	111.1	4.7
354	96.5	4.6
355	33.1	1.9
356	97.4	3.2

	357	55.8	2.1
	358	86.5	2.2
	359	106.4	5.6
	360	90.5	4.4
	361	93.7	2.9
	362	100.5	7.5
	363	65.7	3.5
	364	63.0	2.6
	365	78.2	6.0
	366	55.2	2.7
	367	45.8	9.4
	368	54.6	2.0
	369	42.6	2.2
[0318]	370	35.4	3.4
	371	31.8	0.5
	372	31.3	1.8
	373	41.1	2.3
	374	58.5	2.1
	375	45.5	2.8
	376	36.3	4.5
	377	31.8	1.5
	378	37.7	2.1
	379	29.2	2.1
	380	29.6	1.7
	381	31.2	2.0
	382	32.7	2.0
	383	43.9	3.7
	384	23.7	1.6

[0319] 这些结果显示,被设计成靶向人APOC3 mRNA的DsiRNA抑制细胞中的APOC3表达(如通过DsiRNA转染细胞中APOC3 mRNA的减少量所测定),并且包括DsiRNA命中的核苷酸序列可用于生成RNAi寡核苷酸以抑制APOC3表达。此外,这些结果证明,多个APOC3靶序列适用于RNAi介导的APOC3表达抑制。

[0320] 实施例3:RNAi寡核苷酸对体外APOC3表达的抑制-基于GalXC的化合物

[0321] 在实施例2中所阐述的基于Hep G2细胞的测定中所筛选的384个DsiRNA中,选择81个DsiRNA命中的核苷酸序列作为基于GalXC的化合物在体外进行评估。简单地说,使用所选DsiRNA的核苷酸序列生成53个相应的双链RNAi寡核苷酸,包括具有36聚体有义链(随从链)和22聚体反义链(引导链)的缺口四环GalNAc缀合的结构(在本文中称为“GalXC APOC3寡核苷酸”)。此外,GalXC APOC3寡核苷酸的有义链和反义链的核苷酸序列具有独特的修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联模式(例如,参见图1A-图1C,GalXC APOC3寡核苷酸的通用结构和化学修饰模式的示意图)。四环的三个腺苷核苷酸各自与GalNAc部分(CAS编号:14131-60-3)

缀合。此外, GalXC APOC3寡核苷酸的有义链和反义链的核苷酸序列具有修饰的核苷酸和硫代磷酸酯键联的三种独特模式中的一者(例如, 参见图1A-图1C), 但例示性修饰模式示于表3中。

[0322] 表2: GalXC-APOC3寡核苷酸(未被修饰)。

GalXC-APOC3	有义链 (随从; 36 聚体)	SEQ ID NO:	反义链 (引导; 22 聚体)	SEQ ID NO:
	CUAGAGGCAGCUGCUCCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	9	UCUGGAGCAGC UGCCUCUAGGG	10
	GGUACUCCUUGUUGUUGC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	11	UGGCAACAACA AGGAGUACCGG	12
	GAGGCCGAGGAUGCCUCC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	13	UGGGAGGCAUC CUCGGCCUCGG	14
	CCUUCUCAGCUUCAUGCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UCUGCAUGAAG CUGAGAAGGGG	16
	CUUCUCAGCUUCAUGCAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	17	UCCUGCAUGAA GCUGAGAAGGG	18
[0323]	CUCAGCUUCAUGCAGGGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	19	UAACCCUGCAU GAAGCUGAGGG	20
	AUGCACUGAGCAGCGUGC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	21	UUGCACGCUGC UCAGUGCAUGG	22
	UGCACUGAGCAGCGUGCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	23	UCUGCACGCUGC UCAGUGCAGG	24
	CUGAGCAGCGUGCAGGAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	25	UACUCCUGCACG CUGCUCAGGG	26
	AGCAGCGUGCAGGAGUCC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	27	UGGGACUCCUG CACGCUGCUGG	28
	UGCAGGAGUCCAGGUGG CAGCAGCCGAAAGGCUGC	29	UGCCACCUGGG ACUCCUGCAGG	30
	GGGGCUGGGUGACCGAUG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	31	UCCAUCGGUCAC CCAGCCCCGG	32
	GGCUUCAGUUCCUGAAA	33	UCUUUCAGGGA	34

[0324]

	GAGCAGCCGAAAGGCUGC		ACUGAAGCCGG	
14	CUUCAGUUCCUGAAAGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	35	UGUCUUUCAGG GAACUGAAGGG	36
15	UUCAGUUCCUGAAAGAC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	37	UAGUCUUUCAG GGAACUGAAGG	38
16	AGACUACUGGAGCACCGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	39	UAACGGUGCUC CAGUAGUCUGG	40
17	UACUGGAGCACCGUUAAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	41	UCCUUAACGGU GCUCCAGUAGG	42
18	UGGAGCACCGUUAAGGAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	43	UUGUCCUUAAC GGUGCUCAGG	44
19	ACCGUUAAGGACAAGUUC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	45	UAGAACUUGUC CUUAACGGUGG	46
20	CCGUUAAGGACAAGUUCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	47	UGAGAACUUGU CCUUAACGGGG	48
21	CGUUAAGGACAAGUUCUC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	49	UAGAGAACUUG UCCUUAACGGG	50
22	GUUAAGGACAAGUUCUCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	51	UCAGAGAACUU GUCCUUAACGG	52
23	AGGACAAGUUCUCUGAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	53	UAACUCAGAGA ACUUGUCCUGG	54
24	AGGACAAGUUCUCUGAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	55	UAACUCAGAGA ACUUGUCCUGG	56
25	UGCCUGAGACCUCAAUAC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	57	UGGUUUGAGG UCUCAGGCAGG	58
26	CCCCAAGUCCACCUCCUA AGCAGCCGAAAGGCUGC	59	UUAGGCAGGUG GACUUGGGGGG	60
27	CCCAAGUCCACCUCCUAU AGCAGCCGAAAGGCUGC	61	UAUAGGCAGGU GGACUUGGGGG	62
28	CAAGUCCACCUCCUAUCC AGCAGCCGAAAGGCUGC	63	UGGAUAGGCAG GUGGACUUGGG	64
29	AAGUCCACCUCCUAUCC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	65	UUGGAUAGGCA GGUGGACUUGG	66
30	AGUCCACCUCCUAUCCA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	67	UAUGGAUAGGC AGGUGGACUGG	68
31	GUCCACCUCCUAUCCAUC AGCAGCCGAAAGGCUGC	69	UGAUGGAUAGG CAGGUGGACGG	70
32	UCCACCUCCUAUCCAUCC AGCAGCCGAAAGGCUGC	71	UGGAUGGAUAG GCAGGUGGAGG	72
33	CCACCUCCUAUCCAUCCU AGCAGCCGAAAGGCUGC	73	UAGGAUGGAUA GGCAGGUGGGG	74
34	CACCUCCUAUCCAUCCUG AGCAGCCGAAAGGCUGC	75	UCAGGAUGGAU AGGCAGGUGGG	76
35	CCUGCCUAUCCAUCCUGCG AGCAGCCGAAAGGCUGC	77	UCGCAGGAUGG AUAGGCAGGGG	78
36	UCCAUCCUGCGAGCUCCU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	79	UAAGGAGCUCG CAGGAUGGAGG	80
37	CAUCCUGCGAGCUCCUUG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	81	UCCAAGGAGCU CGCAGGAUGGG	82
38	AUCCUGCGAGCUCCUUGG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	83	UCCCAAGGAGC UCGCAGGAUGG	84
39	UCCUGCGAGCUCCUUGGG	85	UACCCAAGGAG	86

[0325]

	UAGCAGCCGAAAGGCUGC		CUCGCAGGAGG	
40	GCUGCCCCUGUAGGUUGC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	87	UAGCAACCUAC AGGGGCAGCGG	88
41	GUAGGUUGCUUAAAAGGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	89	UUCCCUUUUAA GCAACCUACGG	90
42	UAGGUUGCUUAAAAGGGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	91	UGUCCCUUUUA AGCAACCUAGG	92
43	UUGCUUAAAAGGGACAGU AAGCAGCCGAAAGGCUGC	93	UUACUGUCCCU UUUAAGCAAGG	94
44	UGC UUAAAAGGGACAGUA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	95	UAUACUGUCCC UUUUAAGCAGG	96
45	GCUUAAAAGGGACAGUAU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	97	UAAUACUGUCC CUUUUAAGCGG	98
46	CUUAAAAGGGACAGUAUU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	99	UGAAUACUGUC CCUUUUAAGGG	100
47	AAAAGGGACAGUAUUCUC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	101	UUGAGAAUACU GUCCCUUUUGG	102
48	GGACAGUAUUCUCAGUGC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	103	UAGCACUGAGA AUACUGUCCGG	104
49	GACAGUAUUCUCAGUGCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	105	UGAGCACUGAG AAUACUGUCGG	106
50	CAGUAUUCUCAGUGCUCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	107	UGAGAGCACUG AGAAUACUGGG	108
51	UAAAGCUGGACAAGAAGC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	109	UAGCUUCUUGU CCAGCUUUAGG	110
52	AAAGCUGGACAAGAAGCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	111	UCAGCUUCUUG UCCAGCUUUUGG	112
53	CUGUCCCUAAUAAAGCUG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	113	UCCAGCUUUAU UAGGGACAGGG	114
54	AGCUUCAUGCAGGGUAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	115	UUGUAACCCUG CAUGAAGCUGG	116
55	CUGGAGCACCGUUAAGGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	117	UGUCCUUAACG GUGCUCAGGG	118
56	GCACCGUUAAGGACAAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	119	UAACUUGUCCU UAACGGUGCGG	120
57	UGUAGGUUGCUUAAAAGG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	121	UCCCUUUUAAG CAACCUACAGG	122
58	GUUGC UUAAAAGGGACAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	123	UACUGUCCCUU UUAAGCAACGG	124
59	GAGCACCGUUAAGGACAA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	125	UCUUGUCCUUA ACGGUGCUCGG	126
60	AGCACCGUUAAGGACAAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	127	UACUUGUCCU AACGGUGCUGG	128
61	CUGUAGGUUGCUUAAAAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	129	UCCUUUUAAGC AACCUACAGGG	130
62	AGGUUGCUUAAAAGGGAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	131	UUGUCCCUUUU AAGCAACCUUGG	132
63	GGUUGCUUAAAAGGGACA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	133	UCUGUCCCUUU UAAGCAACCGG	134
64	CAAUAAAGCUGGACAAG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	135	UUCUUGUCCAG CUUUAUUGGGG	136
65	AUGGCUUCAGUUCCUGA	137	UUUCAGGGAAC	138

	AAGCAGCCGAAAGGCUGC		UGAAGCCAUGG	
66	GCUUCAGUUCCCUGAAAG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	139	UUCUUUCAGGG AACUGAAGCGG	140
67	CAGUUCCCUGAAAGACUA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	141	UGUAGUCUUUC AGGGAACUGGG	142
68	AGUUCCCUGAAAGACUAC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	143	UAGUAGUCUUU CAGGGAACUGG	144
69	CCUGAAAGACUACUGGAG CAGCAGCCGAAAGGCUGC	145	UGCUCAGUAG UCUUUCAGGGG	146
70	GAAAGACUACUGGAGCAC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	147	UGGUGCUCAG UAGUCUUUCGG	148
71	GACUACUGGAGCACCGUU AAGCAGCCGAAAGGCUGC	149	UUAACGGUGCU CCAGUAGUCGG	150
72	ACUGGAGCACCGUUAAGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	151	UUCCUUAACGG UGCUCAGUGG	152
73	GGAGCACCGUUAAGGACA AAGCAGCCGAAAGGCUGC	153	UUUGUCCUAAA CGGUGUCCGG	154
74	GCUUCAUGCAGGGUACA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	155	UAUGUAACCCU GCAUGAAGCGG	156
75	CACCGUUAAGGACAAGUU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	157	UGAACUUGUCC UUAACGGUGGG	158
76	ACAAGUUCUCUGAGUUCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	159	UCAGAACUCAG AGAACUUGUGG	160
77	AAGUUCUCUGAGUUCUGG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	161	UCCCAGAACUCA GAGAACUUGG	162
78	AGUUCUCUGAGUUCUGGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	163	UUCCCAGAACUC AGAGAACUGG	164
79	GUUCUCUGAGUUCUGGGA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	165	UAUCCCAGAAC UCAGAGAACGG	166
80	GGACCCUGAGGUCAGACC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	167	UUGGUCUGACC UCAGGGUCCGG	168
81	GUAUUCUCAGUGCUCUCC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	169	UAGGAGAGCAC UGAGAAUACGG	170

[0327] 表3:GalXC-APOC3寡核苷酸(被修饰)。

GalXC-APOC3	有义链 (随从; 36 聚体)	SEQ ID NO:	反义链 (引导; 22 聚体)	SEQ ID NO:
1	[mCs][mU][mA][mG][mA][mG][ mG][fC][fA][fG][fC][mU][mG][ mC][mU][mC][mC][mA][mG][m A][mG][mC][mA][mG][mC][mC ][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][ mG][mC][mU][mG][mC]	171	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][fG][ fG][mA][fG][mC][mA][f G][mC][mU][mG][fC][m C][mU][mC][mU][mA][ mGs][mGs][mG]	172
2	[mGs][mG][mU][mA][mC][mU][ mC][fC][fU][fU][fG][mU][mU][ mG][mU][mU][mG][mC][mC][m A][mG][mC][mA][mG][mC][mC ][mG][ademA-GalNAc][ademA- GalNAc][ademA-GalNAc][mG][	173	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fC][ fA][mA][fC][mA][mA][f C][mA][mA][mG][fG][m A][mG][mU][mA][mC][ mCs][mGs][mG]	174

	mG][mC][mU][mG][mC]			
3	[mGs][mA][mG][mG][mC][mC][mG][fA][fG][fG][fA][mU][mG][mC][mC][mU][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	175	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fC][fA][mA][fC][mA][mA][fC][mA][mA][mG][fG][mA][mG][mU][mA][mC][mCs][mGs][mG]	176
4	[mCs][mC][mU][mU][mC][mU][mC][fA][fG][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	177	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mC][mU][fG][mA][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	178
5	[mCs][mU][mU][mC][mU][mC][mA][fG][fC][fU][fU][mC][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	179	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fU][fG][mC][fA][mU][mG][fA][mA][mG][mC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	180
6	[mCs][mU][mC][mA][mG][mC][mU][fU][fC][fA][fU][mG][mC][mA][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	181	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fC][fC][mC][fU][mG][mC][fA][mU][mG][mA][fA][mG][mC][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	182
7	[mAs][mU][mG][mC][mA][mC][mU][fG][fA][fG][fC][mA][mG][mC][mG][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	183	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mC][fG][mC][mU][fG][mC][mU][mC][fA][mG][mU][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	184
8	[mUs][mG][mC][mA][mC][mU][mG][fA][fG][fC][fA][mG][mC][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	185	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mA][fC][mG][mC][fU][mG][mC][mU][fC][mA][mG][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	186
9	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mA][fG][fC][fG][fU][mG][mC][mA][mG][mG][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	187	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][fU][fC][mC][fU][mG][mC][fA][mC][mG][mC][fU][mG][mC][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	188
10	[mAs][mG][mC][mA][mG][mC][mG][fU][fG][fC][fA][mG][mG][mA][mG][mU][mC][mC][mC][m	189	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fG][fA][mC][fU][mC][mC][m	190

[0329]

[0330]

	A][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		fU][mG][mC][mA][fC][mG][mC][mU][mG][mC][mUs][mGs][mG]	
11	[mUs][mG][mC][mA][mG][mG][mA][fG][fU][fC][fC][mC][mA][mG][mG][mU][mG][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	191	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fCs][fC][fA][mC][fC][mU][mG][fG][mG][mA][mC][fU][mC][mC][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	192
12	[mGs][mG][mG][mG][mC][mU][mG][fG][fG][fU][fG][mA][mC][mC][mG][mA][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	193	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fA][fU][mC][fG][mG][mU][fC][mA][mC][mC][fC][mA][mG][mC][mC][mC][mCs][mGs][mG]	194
13	[mGs][mG][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fU][fU][fC][mC][mC][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	195	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][fU][fU][mC][fA][mG][mG][fG][mA][mA][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mCs][mGs][mG]	196
14	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mU][fU][fC][fC][fC][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	197	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][fC][fU][mU][fU][mC][mA][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	198
15	[mUs][mU][mC][mA][mG][mU][mU][fC][fC][fC][fU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	199	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fU][fC][mU][fU][mU][mC][fA][mG][mG][mG][fA][mA][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	200
16	[mAs][mG][mA][mC][mU][mA][mC][fU][fG][fG][fA][mG][mC][mA][mC][mC][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	201	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fC][fG][mG][fU][mG][mC][fU][mC][mC][mA][fG][mU][mA][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG]	202
17	[mUs][mA][mC][mU][mG][mG][mA][fG][fC][fA][fC][mC][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	203	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fU][fU][mA][fA][mC][mG][fG][mU][mG][mC][fU][mC][mC][mA][mG][mU][mAs][mGs][mG]	204

[0331]

18	[mUs][mG][mG][mA][mG][mC][mA][fC][fC][fG][fU][mU][mA][mG][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	205	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mC][fU][mU][mA][fA][mC][mG][mG][fU][mG][mC][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	206
19	[mAs][mC][mC][mG][mU][mU][mA][fA][fG][fG][fA][mC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	207	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mC][fU][mU][mG][fU][mC][mC][mU][fU][mA][mA][mC][mG][mG][mUs][mGs][mG]	208
20	[mCs][mC][mG][mU][mU][mA][mA][fG][fG][fA][fC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	209	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mA][fC][mU][mU][fG][mU][mC][mC][fU][mU][mA][mA][mC][mG][mGs][mGs][mG]	210
21	[mCs][mG][mU][mU][mA][mA][mG][fG][fA][fC][fA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	211	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fA][fG][mA][fA][mC][mU][fU][mG][mU][mC][fC][mU][mU][mA][mA][mC][mGs][mGs][mG]	212
22	[mGs][mU][mU][mA][mA][mG][mG][fA][fC][fA][fA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	213	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mU][mG][mU][fC][mC][mU][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	214
23	[mAs][mG][mG][mA][mC][mA][mA][fG][fU][fU][fC][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	215	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fA][mG][mA][fG][mA][mA][mC][fU][mU][mG][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	216
24	[mAs][mG][fG][mA][mC][mA][mA][fG][fU][fU][mC][fU][fC][mU][mG][mA][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][p rgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	217	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][mC][fU][mC][fA][fG][mA][fG][mA][fA][mC][fU][mU][fG][mU][mC][fC][mUs][mGs][mG]	218
25	[mUs][mG][mC][mC][mU][mG][mA][fG][fA][fC][fC][mU][mC][mA][mA][mU][mA][mC][mC][m	219	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fU][fA][mU][fU][mG][mA][	220

[0332]

	A][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		fG][mG][mU][mC][fU][mC][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	
26	[mCs][mC][mC][mC][mA][mA][mG][fU][fC][fC][fA][mC][mC][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	221	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mC][fA][mG][mG][fU][mG][mG][mA][fC][mU][mU][mG][mG][mG][mGs][mGs][mG]	222
27	[mCs][mC][mC][mA][mA][mG][mU][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	223	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fA][fG][mG][fC][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fA][mC][mU][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG]	224
28	[mCs][mA][mA][mG][mU][mC][mC][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	225	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mA][fG][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fG][mG][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	226
29	[mAs][mA][mG][mU][mC][mC][mA][fC][fC][fU][fG][mC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	227	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mU][fA][mG][mG][fC][mA][mG][mG][fU][mG][mG][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	228
30	[mAs][mG][mU][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fG][fC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	229	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fU][mA][mG][fG][mC][mA][mG][fG][mU][mG][mG][mA][mC][mUs][mGs][mG]	230
31	[mGs][mU][mC][mC][mA][mC][mC][fU][fG][fC][fC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	231	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mG][fA][mU][mA][fG][mG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][mG][mA][mCs][mGs][mG]	232
32	[mUs][mC][mC][mA][mC][mC][mU][fG][fC][fC][fU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	233	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mG][fG][mA][mU][fA][mG][mG][mC][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mAs][mGs][mG]	234

[0333]

33	[mCs][mC][mA][mC][mC][mU][mG][fC][fC][fU][fA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	235	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fG][fA][mU][fG][mG][mA][fU][mA][mG][mG][fC][mA][mG][mG][mU][mG][mGs][mGs][mG]	236
34	[mCs][mA][mC][mC][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	237	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fU][mG][mG][fA][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	238
35	[mCs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fA][fU][fC][fC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	239	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fGs][fC][fA][mG][fG][mA][mU][fG][mG][mA][mU][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	240
36	[mUs][mC][mC][mA][mU][mC][mC][fU][fG][fC][fG][mA][mG][mC][mU][mC][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	241	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fG][fG][mA][fG][mC][mU][fC][mG][mC][mA][fG][mG][mA][mU][mG][mG][mAs][mGs][mG]	242
37	[mCs][mA][mU][mC][mC][mU][mG][fC][fG][fA][fG][mC][mU][mC][mC][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	243	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fA][fA][mG][fG][mA][mG][fC][mU][mC][mG][fC][mA][mG][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	244
38	[mAs][mU][mC][mC][mU][mG][mC][fG][fA][fG][fC][mU][mC][mC][mU][mU][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	245	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fC][fA][mA][fG][mG][mA][fG][mC][mU][mC][fG][mC][mA][mG][mG][mA][mUs][mGs][mG]	246
39	[mUs][mC][mC][mU][mG][mC][mG][fA][fG][fC][fU][mC][mC][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	247	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][fC][fC][mA][fA][mG][mG][fA][mG][mC][mU][fC][mG][mC][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	248
40	[mGs][mC][mU][mG][mC][mC][mC][fC][fU][fG][fU][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC]	249	[ 甲 氧 基 膦 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mA][fC][mC][mU][fA][mC][mA][mG][fG][m	250

[0334]

	][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		G][mG][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	
41	[mGs][mU][mA][mG][mG][mU][mU][fG][fC][fU][fU][mA][mA][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	251	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][fC][fC][mU][fU][mU][mU][fA][mA][mG][mC][fA][mA][mC][mC][mU][mA][mCs][mGs][mG]	252
42	[mUs][mA][mG][mG][mU][mU][mG][fC][fU][fU][fA][mA][mA][mA][mG][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	253	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][fC][fC][mC][fU][mU][mU][fU][mA][mA][mG][fC][mA][mA][mC][mC][mU][mAs][mGs][mG]	254
43	[mUs][mU][mG][mC][mU][mU][mA][fA][fA][fA][fG][mG][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	255	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][fC][fU][mG][fU][mC][mC][fC][mU][mU][mU][fU][mA][mA][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG]	256
44	[mUs][mG][mC][mU][mU][mA][mA][fA][fA][fG][fG][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	257	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fA][fC][mU][fG][mU][mC][fC][mC][mU][mU][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	258
45	[mGs][mC][mU][mU][mA][mA][mA][fA][fG][fG][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	259	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fU][fA][mC][fU][mG][mU][fC][mC][mC][mU][fU][mU][mU][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	260
46	[mCs][mU][mU][mA][mA][mA][mA][fG][fG][fG][fA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	261	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fA][fU][mA][fC][mU][mG][fU][mC][mC][mC][fU][mU][mU][mU][mA][mA][mGs][mGs][mG]	262
47	[mAs][mA][mA][mA][mG][mG][mG][fA][fC][fA][fG][mU][mA][mU][mU][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	263	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mA][fA][mU][mA][fC][mU][mG][mU][fC][mC][mC][mU][mU][mU][mUs][mGs][mG]	264
48	[mGs][mG][mA][mC][mA][mG][	265	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯	266

[0335]

	mU][fA][fU][fU][fC][mU][mC][mA][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fU][mG][mA][fG][mA][mA][mU][fA][mC][mU][mG][mU][mC][mCs][mGs][mG]	
49	[mGs][mA][mC][mA][mG][mU][mA][fU][fU][fC][fU][mC][mA][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	267	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mA][fC][mU][mG][fA][mG][mA][mA][fU][mA][mC][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	268
50	[mCs][mA][mG][mU][mA][mU][mU][fC][fU][fC][fA][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	269	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mG][fC][mA][mC][fU][mG][mA][mG][fA][mA][mU][mA][mC][mU][mGs][mGs][mG]	270
51	[mUs][mA][mA][mA][mG][mC][mU][fG][fG][fA][fC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	271	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fC][fU][mU][fC][mU][mU][fG][mU][mC][mC][fA][mG][mC][mU][mU][mU][mAs][mGs][mG]	272
52	[mAs][mA][mA][mG][mC][mU][mG][fG][fA][fC][fA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	273	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fC][mU][fU][mC][mU][fU][mG][mU][mC][fC][mA][mG][mC][mU][mU][mUs][mGs][mG]	274
53	[mCs][mU][fG][mU][fC][mC][mC][fU][fA][fA][fU][mA][fA][mA][fG][mC][fU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	275	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mA][fG][mC][fU][mU][mU][fA][mU][fU][mA][fG][mG][fG][fA][mC][fA][mGs][mGs][mG]	276
54	[mAs][mG][fC][mU][mU][mC][mA][fU][fG][fC][mA][fG][fG][mG][mU][mU][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][p rgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	277	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][mU][fA][mA][fC][fC][mC][fU][mG][fC][mA][fU][mG][fA][mA][mG][fC][mUs][mGs][mG]	278
55	[mCs][mU][fG][mG][mA][mG][mC][fA][fC][fC][mG][fU][fU][mA][mA][mG][fG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][p	279	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][mC][fC][mU][fU][fA][mA][fC][mG][fG][mU][fG][m	280

[0336]

	rgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][fU][mC][mC][fA][mGs][mGs][mG]	
56	[mGs][mC][fA][mC][mG][mU][fU][fA][fA][mG][fG][fA][mC][mA][mA][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	281	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][mC][fU][mU][fG][fU][mC][fC][mU][fU][mA][fA][mC][fG][mG][mU][fG][mCs][mGs][mG]	282
57	[mUs][mG][fU][mA][mG][mG][mU][fU][fG][fC][mU][fU][fA][mA][mA][mA][fG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	283	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mC][fU][mU][fU][fU][mA][fA][mG][fC][mA][fA][mC][fC][mU][mA][fC][mAs][mGs][mG]	284
58	[mGs][mU][fU][mG][mC][mU][mU][fA][fA][fA][mA][fG][fG][mG][mA][mC][fA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	285	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][mU][fG][mU][fC][fC][mC][fU][mU][fU][mU][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mCs][mGs][mG]	286
59	[mGs][mA][fG][mC][fA][mC][mC][fG][fU][fU][fA][mA][fG][mG][fA][mC][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	287	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][mU][fG][mU][fC][mC][mU][fU][mA][fA][mC][fG][mG][fU][fG][mC][fU][mCs][mGs][mG]	288
60	[mAs][mG][fC][mA][fC][mC][mG][fU][fU][fA][fA][mG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	289	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][mU][fU][mG][fU][mC][mC][fU][mU][fA][mA][fC][mG][fG][fU][mG][fC][mUs][mGs][mG]	290
61	[mCs][mU][fG][mU][fA][mG][mG][fU][fU][fG][fC][mU][fU][mA][fA][mA][fA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	291	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mU][fU][mU][fU][mA][mA][fG][mC][fA][mA][fC][mC][fU][fA][mC][fA][mGs][mGs][mG]	292
62	[mAs][mG][fG][mU][fU][mG][m	293	[ 磷 酸 酯	294

[0337]

	C][fU][fU][fA][fA][mA][fA][mG][fG][mG][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		-4O-mUs][fUs][fGs][mU][fC][mC][fC][mU][mU][fU][mU][fA][mA][fG][mC][fA][fA][mC][fC][mUs][mGs][mG]	
63	[mGs][mG][fU][mU][fG][mC][mU][fU][fA][fA][fA][mA][fG][mG][fG][mA][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	295	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][mG][fU][mC][fC][mC][mU][fU][mU][fU][mA][fA][mG][fC][fA][mA][fC][mCs][mGs][mG]	296
64	[mCs][mC][fA][mA][fU][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	297	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mU][fU][mG][fU][mC][mC][fA][mG][fC][mU][fU][mU][fA][fU][mU][fG][mGs][mGs][mG]	298
65	[mAs][mU][fG][mG][fC][mU][mU][fC][fA][fG][fU][mU][fC][mC][fC][mU][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	299	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fUs][mC][fA][mG][fG][mG][mA][fA][mC][fU][mG][fA][mA][fG][fC][mC][fA][mUs][mGs][mG]	300
66	[mGs][mC][fU][mU][fC][mA][mG][fU][fU][fC][fC][mC][fU][mG][fA][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	301	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mU][fU][mU][fC][mA][mG][fG][mG][fA][mA][fC][mU][fG][fA][mA][fG][mCs][mGs][mG]	302
67	[mCs][mA][fG][mU][fU][mC][mC][fC][fU][fG][fA][mA][fA][mG][fA][mC][fU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	303	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][mA][fG][mU][fC][mU][mU][fU][mC][fA][mG][fG][mG][fA][fA][mC][fU][mGs][mGs][mG]	304
68	[mAs][mG][fU][mU][fC][mC][mC][fU][fG][fA][fA][mA][fG][mA][fC][mU][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	305	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][mU][fA][mG][fU][mC][mU][fU][mU][fC][mA][fG][mG][fG][fA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	306

[0338]

	mG][mC]			
69	[mCs][mC][fU][mG][fA][mA][mA][fG][fA][fC][fU][mA][fC][mU][fG][mG][fA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	307	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fCs][mU][fC][mC][fA][mG][mU][fA][mG][fU][mC][fU][mU][fU][fC][mA][fG][mGs][mGs][mG]	308
70	[mGs][mA][fA][mA][fG][mA][mC][fU][fA][fC][fU][mG][fG][mA][fG][mC][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	309	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][mU][fG][mC][fU][mC][mC][fA][mG][fU][mA][fG][mU][fC][fU][mU][fU][mCs][mGs][mG]	310
71	[mGs][mA][fC][mU][fA][mC][mU][fG][fG][fA][fG][mC][fA][mC][fC][mG][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	311	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][mA][fC][mG][fG][mU][mG][fC][mU][fC][mC][fA][mG][fU][fA][mG][fU][mCs][mGs][mG]	312
72	[mAs][mC][fU][mG][fG][mA][mG][fC][fA][fC][fC][mG][fU][mU][fA][mA][fG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	313	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mC][fU][mU][fA][mA][mC][fG][mG][fU][mG][fC][mU][fC][mA][fG][mUs][mGs][mG]	314
73	[mGs][mG][fA][mG][fC][mA][mC][fC][fG][fU][fU][mA][fA][mG][fG][mA][fC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	315	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fUs][mG][fU][mC][fC][mU][mU][fA][mA][fC][mG][fG][mU][fG][fC][mU][fC][mCs][mGs][mG]	316
74	[mGs][mC][fU][mU][fC][mA][mU][fG][fC][fA][fG][mG][fG][mU][fU][mA][fC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	317	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][mG][fU][mA][fA][mC][mC][fC][mU][fG][mC][fA][mU][fG][fA][mA][fG][mCs][mGs][mG]	318
75	[mCs][mA][fC][mC][fG][mU][mU][fA][fA][fG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][fU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prg	319	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][mA][fC][mU][fU][mG][mU][fC][mC][fU][mU][fA][	320

	G-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		mA][fC][fG][mG][fU][mGs][mGs][mG]	
76	[mAs][mC][fA][mA][fG][mU][mU][fC][fU][fC][fU][mG][fA][mG][fU][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	321	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fCs][fAs][mG][fA][mA][fC][mU][mC][fA][mG][fA][mG][fA][mA][fC][fU][mU][fG][mUs][mGs][mG]	322
77	[mAs][mA][fG][mU][mU][mC][mU][fC][fU][fG][mA][fG][fU][mU][mC][mU][fG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	323	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mC][fA][mG][fA][fA][mC][fU][mC][fA][mG][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mUs][mGs][mG]	324
78	[mAs][mG][fU][mU][mC][mU][mC][fU][fG][fA][mG][fU][fU][mC][mU][mG][fG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	325	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mC][fC][mA][fG][fA][mA][fC][mU][fC][mA][fG][mA][fG][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	326
79	[mGs][mU][fU][mC][mU][mC][mU][fG][fA][fG][mU][fU][fC][mU][mG][mG][fG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	327	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fAs][fUs][mC][fC][mC][fA][fG][mA][fA][mC][fU][mC][fA][mG][fA][mA][mCs][mGs][mG]	328
80	[mGs][mG][fA][mC][mC][mC][mU][fG][fA][fG][mG][fU][fC][mA][mG][mA][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	329	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fUs][fGs][mG][fU][mC][fU][fG][mA][fC][mC][fU][mC][fA][mG][fG][mG][mU][fC][mCs][mGs][mG]	330
81	[mGs][mU][fA][mU][mU][mC][mU][fC][fA][fG][mU][fG][fC][mU][mC][mU][fC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	331	[ 磷酸酯 -4O-mUs][fAs][fGs][mG][fA][mG][fA][fG][mC][fA][mC][fU][mG][fA][mG][fA][mA][mU][fA][mCs][mGs][mG]	332

[0339]

[0340] 体内功能

[0341] 实施例4:RNAi寡核苷酸对体外APOC3表达的抑制

[0342] 小鼠研究：在流体动力学注射 (HDI) 小鼠模型中评估表2 (未被修饰) 和表3 (被修饰) 中所列示的各种GalXC APOC3寡核苷酸。其它HDI研究列示于表5-表13中。对于这些HDI研究,使小鼠进行工程化以在肝细胞中瞬时表达人APOC3 mRNA。GalXC APOC3寡核苷酸对照用作基准对照。简单地说,利用GalXC APOC3寡核苷酸以1mg/kg的剂量水平SQ治疗6-8周龄的雌性CD-1小鼠。三天后 (72小时),向小鼠流体动力注射编码在遍在巨细胞病毒 (CMV) 启动子序列控制下的全人APOC3基因的DNA质粒。在引入质粒后一天,收集肝脏样品。相对于仅用等体积的PBS治疗的小鼠,使源自这些小鼠的总RNA经受APOC3 mRNA的qRT-PCR分析。使用质粒上所包括的NeoR基因针对转染效率对值作归一化。

[0343] 如表4-表12中所示,如通过相对于用PBS治疗的小鼠,来自寡核苷酸治疗的小鼠的肝脏样品中APOC3 mRNA的量减少所确定,所测试的多种GalXC APOC3寡核苷酸抑制APOC3表达。相对于用PBS治疗的小鼠,用基准GalXC APOC3寡核苷酸对照治疗的小鼠的肝脏样品中剩余APOC3 mRNA的平均%。表4显示所测试的12种GalXC APOC3寡核苷酸中有数个较用作对照的参考GalXC APOC3寡核苷酸在更大程度上抑制APOC3表达。与图1相关的表2和表3中公开了这些寡核苷酸的序列连同修饰模式和SEQ ID NO.。

[0344] 表4:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 3mg/kg, 96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物							
	1	2	3	4	5	平均值	SEM	
[0345] PBS	58.2	49.5	117.8	174.5	--	100.0	29.1	
6	40.8	21.4	26.1	21.5	35.8	30.9	4.9	
15	17.7	31.1	21.5	14.4	4.3	17.8	4.4	
	20	15.8	20.1	22.0	7.3	10.5	15.2	2.8
	22	27.0	17.9	27.0	39.7	20.2	26.4	3.8
	41	35.4	42.5	30.8	11.9	7.1	25.5	6.9
	42	17.1	39.7	52.2	24.1	15.2	29.7	7.1
[0346]	43	58.1	53.9	129.4	117.7	60.7	84.0	16.3
	54	71.4	77.4	35.1	60.8	35.8	56.1	8.9
	55	116.9	73.4	90.0	68.4	80.7	85.9	8.6
	56	34.3	32.4	16.3	74.9	--	39.5	12.5
	57	77.3	111.4	45.2	52.4	71.5	71.5	11.6
	58	--	49.8	7.6	24.4	75.8	49.4	10.5

[0347] 表5-表12显示使用相同参考寡核苷酸,GalXC-APOC3寡核苷酸的其它HDI小鼠研究组。

[0348] 表5:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 3mg/kg, 96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	126.6	158.2	50.1	107.6	57.5	100.0	20.6
13	45.7	29.7	23.7	18.6	34.9	30.5	4.7
14	35.2	14.9	25.7	30.5	21.7	25.6	3.5
15	4.4	6.3	11.3	--	--	7.3	2.0
17	22.2	29.4	21.7	18.4	15.6	21.4	2.3
18	17.1	35.8	25.4	24.6	32.69	27.1	3.3
44	12.2	23.1	7.4	12.0	10.9	13.1	2.6
59	52.5	53.1	56.0	38.2	38.8	47.7	3.8
60	36.4	58.9	45.1	31.2	39.4	42.2	4.7
61	25.7	36.1	98.2	51.9	102.7	62.9	15.9
62	73.7	56.3	76.5	41.8	121.6	74.0	13.5
63	136.5	75.2	42.1	116.6	31.9	80.4	20.4
64	54.6	48.6	37.6	48.5	62.8	50.4	4.1

[0349] 表6:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 3mg/kg, 96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	90.2	130.2	60.7	75.3	143.6	100.0	15.9
15	18.3	36.6	22.0	21.3	21.9	24.0	3.2
44	18.9	29.2	15.6	18.2	18.6	20.1	2.3
45	29.4	26.1	41.3	25.4	27.0	29.8	2.9
46	25.4	18.6	30.5	26.0	13.5	22.8	3.0
65	54.5	57.3	80.7	75.5	57.6	65.1	5.4
66	42.8	72.7	30.8	35.8	54.3	47.3	7.5
67	44.3	54.4	32.4	44.8	38.4	42.9	3.7
68	36.6	33.8	46.6	35.7	48.0	40.1	3.0
69	40.3	48.2	26.9	31.5	46.5	38.7	4.1
70	128.1	24.3	29.8	70.5	55.7	61.7	18.6
71	72.1	74.7	65.0	83.2	54.0	69.8	4.9
72	66.0	39.9	51.7	38.3	38.8	47.0	5.4
73	53.8	41.2	37.9	42.6	74.8	50.0	6.7

[0352] 表7:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 3mg/kg, 96小时收获;hAPOC3质粒在小鼠中的HDI;测定1在顶部表格,并且测定2在底部表格)。

测定 1								
GalXC-APOC3	动物						平均值	SEM
	1	2	3	4	5			
PBS	103.4	91.8	76.1	133.6	95.1	100.0	9.5	
15	47.5	38.6	24.6	23.9	40.1	34.9	4.6	
19	64.1	24.0	25.5	22.4	33.3	33.8	7.8	
21	20.9	39.1	22.5	18.5	--	25.2	4.7	
23	16.8	13.2	30.7	20.1	15.0	19.2	3.1	
51	53.9	25.2	25.4	24.4	54.4	36.7	7.1	
74	59.5	73.2	101.2	63.2	67.0	72.8	7.5	
75	79.9	75.9	83.6	106.3	124.1	93.9	9.2	
76	69.1	38.9	60.6	49.9	59.5	55.6	5.2	
77	55.0	44.8	72.8	89.9	93.5	71.2	9.5	
78	76.8	65.3	84.5	79.9	98.3	81.0	5.4	
79	68.7	62.0	83.9	63.9	98.2	75.3	6.9	
80	75.2	97.6	102.2	68.6	91.4	87.0	6.5	
81	55.6	36.3	55.4	44.4	58.8	50.1	4.2	

[0354]

测定 2								
GalXC-APOC3	动物						平均值	SEM
	1	2	3	4	5			
PBS	111.7	78.9	77.3	131.9	100.3	100.0	10.3	
15	57.1	42.3	34.1	27.4	47.6	41.7	5.2	
19	91.7	60.2	64.8	71.6	67.2	71.1	5.5	
21	24.6	51.4	25.7	21.7	--	30.9	6.9	
23	23.5	20.6	34.4	31.7	24.5	26.9	2.6	
51	57.9	33.8	32.9	30.7	43.5	39.8	5.0	
74	66.1	72.3	87.2	60.1	59.7	69.1	5.1	
75	91.4	82.9	133.6	109.6	124.4	108.4	9.6	
76	74.0	51.0	75.9	53.4	59.6	62.8	5.2	
77	45.4	52.1	81.5	77.5	116.7	74.6	12.6	
78	69.4	60.1	82.7	93.8	89.3	79.1	6.3	
79	79.1	71.4	79.8	77.5	106.3	82.8	6.1	

[0355]

80	115.2	164.4	121.3	109.9	191.2	140.4	15.9
81	63.2	42.9	57.6	48.2	62.4	54.8	4.0

[0356] 表8:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性(GalXC单次剂量,1 mg/kg,96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	112.0	119.2	92.8	76.9	--	100.0	9.7
6	15.4	71.6	23.4	34.9	41.1	37.3	9.6
13	82.7	150.1	88.9	86.4	122.1	106.0	13.1
14	28.8	33.6	33.1	37.3	57.0	38.0	4.9
15	21.4	15.2	23.6	19.7	18.4	19.6	1.4
17	39.4	53.7	32.5	58.6	49.5	46.8	4.8
18	22.5	34.6	27.4	15.9	21.8	24.4	3.1
[0357] 19	13.9	24.6	33.8	13.8	16.5	20.5	3.9
20	83.8	28.0	34.5	66.8	43.1	51.2	10.5
21	42.8	18.7	105.3	26.1	25.7	43.7	15.9
22	39.5	44.9	69.1	36.1	--	47.4	7.5
23	43.6	39.9	75.1	33.5	20.1	42.4	9.1
41	48.4	30.9	16.1	35.3	19.3	30.0	5.8
42	76.3	59.1	79.1	50.1	78.4	68.6	5.9
44	122.3	46.4	39.7	40.5	34.8	56.7	16.5
45	35.7	30.5	45.9	90.2	--	50.6	13.6
46	12.4	8.3	25.0	5.8	58.0	21.9	9.6
51	43.6	82.4	81.3	113.3	74.9	79.1	11.1

[0358] 表9:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性(GalXC单次剂量,1 mg/kg,96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	98.5	72.7	130.1	93.0	105.8	100.0	9.3
1	123.9	61.4	118.7	114.8	81.3	100.0	12.2
6	58.5	78.2	76.4	41.6	26.0	56.1	10.0
14	74.8	161.2	100.1	75.8	139.9	110.4	17.4
15	82.7	67.4	67.5	62.5	51.6	66.3	5.0
[0359] 16	118.0	77.4	85.2	178.4	117.2	115.3	17.8
18	90.7	51.3	87.6	93.6	97.8	84.2	8.4
19	52.9	34.0	72.8	68.2	75.5	60.7	7.7
21	119.6	93.2	110.5	57.4	80.2	92.2	11.0
25	141.0	68.7	69.6	66.6	85.0	86.2	14.1
40	65.9	55.4	53.1	128.7	80.5	76.7	13.9
41	57.4	173.7	41.8	61.5	44.8	75.9	24.7
43	87.9	39.4	81.4	54.0	81.5	68.8	9.4
46	45.5	43.8	32.2	35.4	65.8	44.6	5.9
[0360] 47	35.5	58.5	24.4	34.5	19.4	34.5	6.7
52	132.4	61.3	124.5	57.0	122.5	99.6	16.6

[0361] 表10:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性(GalXC单次剂量,1 mg/kg,96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	89.5	82.7	158.9	72.2	96.6	100.0	15.3
2	126.1	88.2	--	95.6	77.0	96.7	10.5
3	84.6	87.3	56.7	93.8	68.0	77.4	6.6
4	107.0	--	108.8	81.3	79.4	94.1	8.0
5	71.5	102.7	95.2	97.7	531	84.0	9.4
7	75.5	69.9	128.7	82.1	127.5	96.7	13.0
8	87.4	106.1	125.3	119.2	110.4	109.7	6.5
9	63.8	65.2	58.4	54.2	55.1	59.3	2.2
10	81.5	151.4	65.0	60.3	94.3	90.5	16.4
11	88.7	106.3	80.4	88.4	91.1	91.0	4.2
12	96.4	78.0	99.4	69.8	82.6	85.3	5.6
15	33.4	25.8	45.8	52.9	50.5	41.7	5.2
26	52.0	87.1	62.9	53.1	47.8	60.6	7.1
27	84.8	76.5	80.2	45.4	78.8	73.1	7.1
28	82.3	111.2	74.2	80.7	64.8	82.6	7.8
29	64.4	62.5	94.5	63.4	70.2	71.0	6.0

[0363] 表11:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 1 mg/kg, 96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	89.5	82.7	158.9	72.2	96.6	100.0	15.3
15	64.4	62.5	94.5	63.4	70.2	71.0	6.0
15	33.4	25.8	45.8	52.9	50.5	41.7	5.2
30	126.1	88.2	--	95.6	77.0	96.7	10.5
31	84.6	83.7	56.7	93.8	68.0	77.4	6.6
32	107.0	--	108.8	81.3	79.4	94.1	8.0
33	71.5	102.7	95.2	97.7	53.1	84.0	9.4
34	75.5	69.9	128.7	82.1	127.5	96.7	13.0
35	87.4	106.1	125.3	119.2	110.4	109.7	6.5
36	63.8	65.2	58.4	54.2	55.1	59.3	2.2
37	81.5	151.4	65.0	60.3	94.3	90.5	16.4
38	88.7	106.3	80.4	88.4	91.1	91.0	4.2
39	96.4	78.0	99.4	69.8	82.6	85.3	5.6
48	52.0	87.1	62.9	53.1	47.8	60.6	7.1
49	84.8	76.5	80.2	45.4	78.8	73.1	7.1
50	82.3	111.2	74.2	80.7	64.8	82.6	7.8
50	87.5	86.6	66.8	74.0	50.0	73.0	6.9

[0366] 表12:双通用GalXC-APOC3寡核苷酸在小鼠中的30天体内活性 (GalXC单次剂量, 1mg/kg, 96小时收获;小鼠中hAPOC3质粒的HDI)。

GalXC-APOC3	动物						
	1	2	3	4	5	平均值	SEM
PBS	136.0	97.0	136.9	86.2	73.6	105.9	13.0
PBS1	75.0	132.9	111.63	76.5	--	99.0	14.1
PBS2	62.8	67.4	113.4	172.8	57.9	94.9	21.9
6	84.2	96.1	52.3	63.8	82.2	73.7	6.7
9	60.0	92.3	3.6	78.4	108.7	84.6	8.0
15	35.7	62.0	80.1	71.4	48.6	59.6	7.9
19	59.5	39.9	376	66.5	43.2	49.3	5.8
26	81.3	71.7	93.0	48.5	53.0	69.5	8.4
40	86.0	62.7	36.9	85.9	74.3	69.2	9.1
41	41.1	37.1	34.0	34.5	48.8	39.1	2.7
43	62.3	87.7	89.8	82.5	83.3	81.1	4.9
46	46.7	49.7	35.0	32.2	34.9	39.7	3.5
47	34.3	52.6	71.7	24.9	38.9	44.5	8.1
49	60.5	43.2	32.1	87.5	48.9	54.4	9.5
50	62.8	67.4	113.4	172.8	57.9	94.9	21.9

[0367] 基于这些结果,选择8种GalXC-APOC3寡核苷酸用于评估其抑制NHP中APOC3表达的能力,其中6种因双通用而被选择,并且其中2种仅为人类独有。GalXC-APOC3寡核苷酸具有如图1、尤其图1C中所示模式的经化学修饰的核苷酸。

[0369] NHP研究:在食蟹猴(长尾猕猴 (*Macaca fascicularis*))中对选自上文小鼠研究的八种GalXC-APOC3寡核苷酸进行单次剂量(6mg/kg)84天研究评估。在该项研究中,对NHP进行分组,使得其平均体重(约5.4kg)在对照组与实验组之间相当。每一群组含有5个个体(2只雄性和3只雌性个体)。在研究第0天SQ施用GalXC-APOC3寡核苷酸。在2个给药前时间点(即第-21天和第0天)收集血液样品,然后在给药后每周收集,以获得肝脏酶组和脂质谱。在研究第-21天、第28天、第56天和第83天收集超声引导下的芯针肝脏活检。在每一时间点,使源自肝脏活检样品的总RNA经受qRT-PCR分析,以测量寡核苷酸治疗的猴相对于用相当体积的PBS治疗的猴中的APOC3 mRNA。为使数据归一化,相对于两个参考基因(PPIB和18S rRNA)的几何平均值进行测量。如表13中所示,如通过相对于用PBS治疗的NHP,来自寡核苷酸治疗的NHP的肝脏样品中APOC3 mRNA的量减少所确定,用GalXC-APOC3寡核苷酸治疗NHP抑制肝脏中的APOC3表达。对于所评估的所有时间点,GalXC-APOC3寡核苷酸抑制APOC3表达的程度大于基准PBS和时间匹配的对照。在同一NHP研究中,还通过ELISA测量从给药前和每周血液样品制备的血清中的APOC3蛋白来测定对APOC3表达的抑制。总之,这些结果证明,用GalXC-APOC3寡核苷酸治疗NHP使肝脏中APOC3 mRNA的量减少,并且同时使血清中APOC3蛋白的量减少。

[0370] 表13:相对于给药前,第83天所选GalXC-APOC3寡核苷酸对NHP中的APOC3 mRNA的敲低。

	周	动物						平均值	SEM	
		1	2	3	4	5	6			
[0371]	PBS	-3	88.8	170.9	92.7	57.8	73.8	115.9	100	16.3
		4	75.1	93.0	104.5	43.1	67.2	126	84.8	12
		8	92.2	82.7	84.2	67.5	87.5	169.9	97.3	14.9
		12	--	61.9	62.0	57.8	74.1	129.4	77	13.4
	15	-3	104.6	103.4	135.6	--	56.4	--	100	16.3
		4	16.7	25.9	16.1	--	15.8	--	18.6	2.4
		8	28.2	31.3	37.3	--	11.9	--	27.2	5.4
		12	30.6	36.0	47.4	--	11.8	--	31.5	7.4
	18	-3	89.2	69.9	106.5	104.6	129.7	--	100	9.9
		4	24.2	28.6	27.6	35.4	37.6	--	30.7	2.5
		8	21.3	35.2	36.3	22.8	33.7	--	29.9	3.2
		12	26.4	50.3	47.4	29.7	59.4	--	42.7	6.3
	19	-3	87.0	79.2	73.3	108.9	151.6	--	100	14.2
		4	83.5	45.5	45.9	46.5	71	--	58.5	7.9
		8	48.1	55.9	34.4	36.7	70.4	--	49.1	6.6
		12	--	--	--	--	--	--	--	--
	40	-3	77.2	93.0	109.5	104.4	116	--	100	6.8
		4	36.4	50.8	40.2	51.3	25.6	--	40.9	4.8
		8	35.0	38.7	36.4	37.5	26.8	--	34.9	2.1
		12	33.3	13.2	54.0	59.5	42.7	--	40.6	8.2
41	-3	77.5	128.5	127.9	101.8	64.3	--	100	13	
[0372]		4	31.6	22.9	29.1	30.7	20.3	--	26.9	2.2
		8	30.2	26.3	34.8	37.9	39.6	--	33.8	2.5
		12	23.2	35.3	36.6	42.9	45.5	--	36.7	3.9
	46	-3	69.3	93.3	99.5	119.4	118.5	--	100	9.2
		4	13.0	21.2	14.5	28.6	35.7	--	22.6	4.3
		8	22.0	58.4	29.2	17.1	98.4	--	45.0	15.2
		12	48.5	51.9	38.1	49.7	112.9	--	60.2	13.4
	47	-3	131.3	73.4	133.9	88.5	72.9	--	100.0	13.6
		4	29.2	18.1	4.9	10.3	19.8	--	16.5	4.2
		8	44.8	29.1	8.1	15.2	36	--	26.7	6.7
		12	96.1	17.7	36.7	25.5	82.7	--	51.7	15.8
	49	-3	139.7	85.0	69.1	91.8	114.4	--	100.0	12.3
		4	55.1	73.4	40.0	33.6	57.5	--	51.9	7
		8	51.6	51.4	30.2	52.0	59.0	--	48.8	4.9
		12	--	--	--	--	--	--	--	--

[0373] 除上述以外,第28天的肝脏活检的RNA-seq显示GalXC-APOC3-47是使APOC3 mRNA敲低(剩余23.4%)的最强效试验品,之后为GalXC-APOC3-46(剩余27.3%)、GalXC-15(B,剩余34.4%)、GalXC-41(剩余38.4%)和GalXC-18(剩余43.0%)。如表14中所示,GalXC-APOC3-15、GalXC-APOC3-18、GalXC-APOC3-46和GalXC-APOC3-47仅显示肝脏转录体小的总体变化;而GalXC-APOC3-41显示更多基因的表达变化。除APOC3-41外,通过该RNA-seq研究

未鉴别出基于GalXC引导序列与mRNA杂交的脱靶效应。

[0374] 表14:第28天剩余的APOC3 mRNA百分比和差异表达基因的数量(与时间匹配的PBS相比)

	GalXC-APOC3	APOC3 (剩余%)	表达较高的基因	表达较低的基因
	15	34.4	1	18
[0375]	18	43	0	1
	19	100.5	1	1
	40	64.4	1	1
	41	38.4	221	234
	46	27.3	17	6
[0376]	47	23.4	10	9
	49	107.8	1	1

[0377] 总的,这些结果显示,被设计成靶向人APOC3 mRNA的GalXC-APOC3寡核苷酸抑制体内APOC3表达(如通过所治疗动物的APOC3 mRNA和APOC3蛋白的量减少所确定)。

[0378] 序列

[0379] 以下核酸序列和/或氨基酸序列在本公开中提及,并且在下文中提供以供参考。

[0380] SEQ ID NO:1-野生型人APOC3(535bp;NCBI参考序列号NM\_000040.3)

[0381] ctgctcagttcatccctagaggcagctgctccaggaacagaggtgccatgcagccccgggtactcctt  
gttgttgccctcctggcgctcctggcctctgcccagcttcagaggccgaggatgcctccttctcagcttcatgc  
agggttacatgaagcacgccaccaagaccgccaaggatgcactgagcagcgtgcaggagtcccaggtggcccagca  
ggccaggggctgggtgaccgatggcttcagttccctgaaagactactggagcaccgttaaggacaagttctctgag  
ttctgggatttgaccctgaggtcagaccaacttcagccgtggctgcctgagacctcaataccccaagtccacctg  
cctatccatcctgcgagctccttgggtcctgcaatctccagggtgcccctgtaggttgcttaaaggacagtat  
tctcagtgctctcctacccacctcatgcttgccccctccaggcatgctggcctccaataaagctggacaaga  
agctgctatga

[0382] SEQ ID NO:2-野生型人APOC3(99aa;NCBI参考序列号NP\_079501.2)

[0383] MQPRVLLVALLALLASARASEAEDASLLSFMQGYMKHATKTAKDALSSVQESQVAQQARGWVTDGFSS  
LKDYWSTVKDKFSEFWDLDPVVRPTSAAVA

[0384] SEQ ID NO:3-小鼠APOC3(631bp;NCBI参考序列号NM\_001289755.1)

[0385] gcctgctcagttttatccctagaagcagctagctactccaggtaatgccctggggaggagaggaagg  
aagggaagaacaaagagctggagggagaagctctcaccaccagccatctagcccacagaaggcttgggactcat  
ggtacgtaggtgccatgcagccccggagctcctcactgtggcctcttggctctcctggcatctgcccagctga  
agaggtagagggatccttgcctgctgggctctgtacagggtacatggaacaagcctccaagacggtccaggatgcg  
ctaagtagcgtgcaggagtccgatatagctgtggtggccaggggctggatggacaatcacttcagatccctgaaag

gctactggagcaagtttactgacaagttcaccggcttctgggattctaaccctgaggaccaaccaactccagctat  
 tgagtcgtgagacttctgtgttgagatgtgcctgttccctccatcctgctgccccctccaggcctgccaggtggc  
 ccctgaaggttgccttaaggggaaagtatgttctcatgtcttcacccctccctagatctcacctaaacatgctgtc  
 cctaataaagctggataagaagctgctgtta

[0386] SEQ ID NO:4-小鼠APOC3 (99aa;NCBI参考序列号NP\_001276684.1)

[0387] MQPRTLLTVALLALLASARAEVEGSLLLGVSQGYMEQASKTVQDALSSVQESDIAVVARGWMDNHFRS  
 LKGYWSKFTDKFTGFWDSPEDQPTPAIES

[0388] SEQ ID NO:5-大鼠APOC3 (579bp;NCBI参考序列号NM\_001271053)

[0389] atgccctggggaggagaggaagggaggaggagacagagagaagacgctctggccactcagccagct  
 agcctacagaatgcttgaattcatggcctccacccttgggttccctggtgacaggtgccatgcagccccgaatgc  
 tctcatcgtggccctcgtggctctctggcctctgcccagctgatgaggagagggatccttgctgctgggctc  
 tatgcagggtacatggaacaagcctccaagacgggtccaggatgcactaagcagcatgcaggagtctgatatagct  
 gtggtggccagggctggatggacaatcgttcaaatccctgaaaggctactggagcaagttcactgataagttca  
 ctggcctctgggagtctggcctgaggaccaactaacaacaccaactcttgagccgtgagacctccatgttccaga  
 tgtgtctggccatctatcctgctgctcgaaggttgcctctaaggggaaagtatattctcatgctttatccctcc  
 ccagacctcacctaaacatgctgtccctaataaagctggacacgaagctgccatg

[0390] SEQ ID NO:6-大鼠APOC3 (100aa;NCBI参考序列号NP\_001257982.1)

[0391] MQPRMLLIVALVALLASARADEGEGSLLLGSMQGYMEQASKTVQDALSSMQESDIAVVARGWMDNRFKS  
 LKGYWSKFTDKFTGLWESGPEDQLTPTLEP

[0392] SEQ ID NO:7-灵长类动物APOC3 (567bp;NCBI参考序列号XM\_005579730.1)

[0393] aatataaaacaggtcagaacctcctgctgctgctctgttcatccctagaggcagctgctccagga  
 acagaggcgccatgcagccccgggtactccttgttgctgcccctgctgtcactcctggcctctgccagagctcaga  
 ggccgaggacacctcccttcttggettcatgcagggtacatgcagcatgccaccaagaccgccaaggatgcactg  
 accagcgtccaggagtcccagggtggcccagcaggccagaggctgggtgaccgatggcttcagttccctgaaagact  
 actggagcaccgtaagggacaagttatctgggttctgggatttgaacctgaggccaaaccactctggctgaggc  
 tgccctgagacctcaatacccaagtccacctgcctgtccatcctgccagctccttgggtcctgcagcctccagggc  
 tgcccctgtaggttgcctaaaagggacagtattctcagtgccctcctaccgcacctcatgctggccccctccag  
 gcagggtgtcctcccaataaagctggacaagaagctgctatga

[0394] SEQ ID NO:8-灵长类动物APOC3 (99aa;NCBI参考序列号XP\_005579787.1)

[0395] MQPRVLLVAALLSLLASARASEAEDTSLLGFMQGYMQHATKTAKDALTSVQESQVAQQARGWVTDGFSS  
 LKDYWSTVKDKLSGFWDLNPEAKPTLAEEA

[0396] SEQ ID NO:9-170:GalXC-APOC3寡核苷酸 (未被修饰)

GalXC -APOC 3	有义链 (随从; 36 聚体)	SEQ ID NO:	反义链 (引导; 22 聚体)	SEQ ID NO:
[0397] 1	CUAGAGGCAGCUGCUCCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	9	UCUGGAGCAGCUGCC UCUAGGG	10
2	GGUACUCCUUGUUGUUGC	11	UGGCAACAACAAGGA	12

[0398]

	CAGCAGCCGAAAGGCUGC		GUACCGG	
3	GAGGCCGAGGAUGCCUCC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	13	UGGGAGGCAUCCUCG GCCUCGG	14
4	CCUUCUCAGCUUCAUGCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UCUGCAUGAAGCUGA GAAGGGG	16
5	CUUCUCAGCUUCAUGCAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	17	UCCUGCAUGAAGCUG AGAAGGG	18
6	CUCAGCUUCAUGCAGGGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	19	UAACCCUGCAUGAAG CUGAGGG	20
7	AUGCACUGAGCAGCGUGC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	21	UUGCACGCUGCUCAG UGCAUGG	22
8	UGCACUGAGCAGCGUGCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	23	UCUGCACGCUGCUCA GUGCAGG	24
9	CUGAGCAGCGUGCAGGAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	25	UACUCCUGCACGCUG CUCAGGG	26
10	AGCAGCGUGCAGGAGUCC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	27	UGGGACUCCUGCACG CUGCUGG	28
11	UGCAGGAGUCCCAGGUGG CAGCAGCCGAAAGGCUGC	29	UGCCACCUGGGACUC CUGCAGG	30
12	GGGGCUGGGUGACCGAUG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	31	UCCAUCGGUCACCCA GCCCCGG	32
13	GGCUUCAGUUCCCUGAAA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	33	UCUUUCAGGGAACUG AAGCCGG	34
14	CUUCAGUUCCCUGAAAGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	35	UGUCUUUCAGGGAAC UGAAGGG	36
15	UUCAGUUCCCUGAAAGAC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	37	UAGUCUUUCAGGGAA CUGAAGG	38
16	AGACUACUGGAGCACCGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	39	UAACGGUGCUCAGU AGUCUGG	40
17	UACUGGAGCACCGUUAAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	41	UCCUUAACGGUGCUC CAGUAGG	42
18	UGGAGCACCGUUAAGGAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	43	UUGUCCUUAACGGUG CUCCAGG	44
19	ACCGUUAAGGACAAGUUC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	45	UAGAACUUGUCCUUA ACGGUGG	46
20	CCGUUAAGGACAAGUUCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	47	UGAGAACUUGUCCUU AACGGGG	48
21	CGUUAAGGACAAGUUCUC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	49	UAGAGAACUUGUCCU UAACGGG	50
22	GUUAAGGACAAGUUCUCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	51	UCAGAGAACUUGUCC UUAACGG	52
23	AGGACAAGUUCUCUGAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	53	UAACUCAGAGAACUU GUCCUGG	54
24	AGGACAAGUUCUCUGAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	55	UAACUCAGAGAACUU GUCCUGG	56
25	UGCCUGAGACCUCAAUAC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	57	UGGUAUUGAGGUCUC AGGCAGG	58
26	CCCCAAGUCCACCUCCU AAGCAGCCGAAAGGCUGC	59	UUAGGCAGGUGGACU UGGGGGG	60
27	CCCAAGUCCACCUCCUA	61	UAUAGGCAGGUGGAC	62

[0399]

	UAGCAGCCGAAAGGCUGC		UUGGGGG	
28	CAAGUCCACCUGCCUAUC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	63	UGGAUAGGCAGGUGG ACUUGGG	64
29	AAGUCCACCUGCCUAUCC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	65	UUGGAUAGGCAGGUG GACUUGG	66
30	AGUCCACCUGCCUAUCCA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	67	UAUGGAUAGGCAGGU GGACUGG	68
31	GUCCACCUGCCUAUCCA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	69	UGAUGGAUAGGCAGG UGGACGG	70
32	UCCACCUGCCUAUCCA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	71	UGGAUGGAUAGGCAG GUGGAGG	72
33	CCACCUGCCUAUCCA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	73	UAGGAUGGAUAGGCA GGUGGGG	74
34	CACCUGCCUAUCCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	75	UCAGGAUGGAUAGGC AGGUGGG	76
35	CCUGCCUAUCCA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	77	UCGCAGGAUGGAUAG GCAGGGG	78
36	UCCAUCCUGCGAGCUCCU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	79	UAAGGAGCUCGCAGG AUGGAGG	80
37	CAUCCUGCGAGCUCCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	81	UCCAAGGAGCUCGCA GGAUGGG	82
38	AUCCUGCGAGCUCCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	83	UCCAAGGAGCUCGC AGGAUGG	84
39	UCCUGCGAGCUCCU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	85	UACCCAAGGAGCUCG CAGGAGG	86
40	GCUGCCCCUGUAGGUUG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	87	UAGCAACCUACAGGG GCAGCGG	88
41	GUAGGUUGC UAAAAGGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	89	UUCCCUUUUAAGCAA CCUACGG	90
42	UAGGUUGC UAAAAGGGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	91	UGUCCCUUUUAAGCA ACCUAGG	92
43	UUGC UAAAAGGGACAGU AAGCAGCCGAAAGGCUGC	93	UUACUGUCCCUUUUA AGCAAGG	94
44	UGC UAAAAGGGACAGUA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	95	UAUACUGUCCCUUU AAGCAGG	96
45	GCU UAAAAGGGACAGUA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	97	UAAUACUGUCCCUUU UAAGCGG	98
46	CU UAAAAGGGACAGUA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	99	UGAAUACUGUCCCUU UUAAGGG	100
47	AAAAGGGACAGUAUUCUC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	101	UUGAGAAUACUGUCC CUUUUGG	102
48	GGACAGUAUUCUCAGUGC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	103	UAGCACUGAGAAUAC UGUCCGG	104
49	GACAGUAUUCUCAGUGCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	105	UGAGCACUGAGAAUA CUGUCGG	106
50	CAGUAUUCUCAGUGCUCU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	107	UGAGAGCACUGAGAA UACUGGG	108
51	UAAAGCUGGACAAGAAGC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	109	UAGCUUCUUGUCCAG CUUUAGG	110
52	AAAGCUGGACAAGAAGCU	111	UCAGCUUCUUGUCCA	112

[0400]

	GAGCAGCCGAAAGGCUGC		GCUUUGG	
53	CUGUCCUAAAAGGCUGC GAGCAGCCGAAAGGCUGC	113	UCCAGCUUUAUUAGG GACAGGG	114
54	AGCUUCAUGCAGGGUUAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	115	UUGUAACCCUGCAUG AAGCUGG	116
55	CUGGAGCACCGUUAAGGA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	117	UGUCCUUAACGGUGC UCCAGGG	118
56	GCACCGUUAAGGACAAGU UAGCAGCCGAAAGGCUGC	119	UAACUUGUCCUUAAC GGUGCGG	120
57	UGUAGGUUGC UAAAAGG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	121	UCCUUUUAAGCAAC CUACAGG	122
58	GUUGC UAAAAGGGACAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	123	UACUGUCCUUUUA GCAACGG	124
59	GAGCACCGUUAAGGACAA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	125	UCUUGUCCUUAACGG UGCUCGG	126
60	AGCACCGUUAAGGACAAG UAGCAGCCGAAAGGCUGC	127	UACUUGUCCUUAACG GUGCUGG	128
61	CUGUAGGUUGC UAAAAG GAGCAGCCGAAAGGCUGC	129	UCCUUUUAAGCAACC UACAGGG	130
62	AGGUUGC UAAAAGGGAC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	131	UUGUCCUUUUAAGC AACCUGG	132
63	GGUUGC UAAAAGGGACA GAGCAGCCGAAAGGCUGC	133	UCUGUCCUUUUAAG CAACCGG	134
64	CAAUAAAGCUGGACAAG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	135	UUCUUGUCCAGCUUU AUUGGGG	136
65	AUGGCUUCAGUCCUGA AAGCAGCCGAAAGGCUGC	137	UUUCAGGGAACUGAA GCCAUGG	138
66	GCUUCAGUCCUGAAAG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	139	UUCUUCAGGGAACU GAAGCGG	140
67	CAGUCCUGAAAGACUA CAGCAGCCGAAAGGCUGC	141	UGUAGUCUUUCAGGG AACUGGG	142
68	AGUCCUGAAAGACUAC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	143	UAGUAGUCUUUCAGG GAACUGG	144
69	CCUGAAAGACUACUGGAG CAGCAGCCGAAAGGCUGC	145	UGCUCAGUAGUCUU UCAGGGG	146
70	GAAAGACUACUGGAGCAC CAGCAGCCGAAAGGCUGC	147	UGGUGCUCAGUAGU CUUCGG	148
71	GACUACUGGAGACCGUU AAGCAGCCGAAAGGCUGC	149	UUAACGGUGCUCAG UAGUCGG	150
72	ACUGGAGACCGUUAAGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	151	UCCUUAACGGUGCU CCAGUGG	152
73	GGAGCACCGUUAAGGACA AAGCAGCCGAAAGGCUGC	153	UUUGUCCUUAACGGU GCUCCGG	154
74	GCUUCAUGCAGGGUACA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	155	UAUGUAACCCUGCAU GAAGCGG	156
75	CACCGUUAAGGACAAGUU CAGCAGCCGAAAGGCUGC	157	UGAACUUGUCCUUA CGGUGGG	158
76	ACAAGUUCUCUGAGUUCU GAGCAGCCGAAAGGCUGC	159	UCAGAACUCAGAGAA CUUGUGG	160
77	AAGUUCUCUGAGUUCUGG	161	UCCAGAACUCAGAG	162

	GAGCAGCCGAAAGGCUGC		AACUUGG	
78	AGUUCUCUGAGUUCUGGG AAGCAGCCGAAAGGCUGC	163	UUCCAGAACUCAGA GAACUGG	164
79	GUUCUCUGAGUUCUGGGA UAGCAGCCGAAAGGCUGC	165	UAUCCAGAACUCAG AGAACGG	166
80	GGACCCUGAGGUCAGACC AAGCAGCCGAAAGGCUGC	167	UUGGUCUGACCUCAG GGUCCGG	168
81	GUAUUCUCAGUGCUCUCC UAGCAGCCGAAAGGCUGC	169	UAGGAGAGCACUGAG AAUACGG	170

[0402] SEQ ID NO:171-332:GalXC-APOC3寡核苷酸(被修饰)

GalXC-APOC3	有义链 (随从; 36 聚体)	SEQ ID NO:	反义链 (引导; 22 聚体)	SEQ ID NO:
	[mCs][mU][mA][mG][mA][mG][mG][fC][fA][fG][fC][mU][mG][mC][mU][mC][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	171	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fG][mA][fG][mC][mA][fG][mC][mU][mG][fC][mC][mU][mC][mU][mA][mGs][mGs][mG]	172
	[mGs][mG][mU][mA][mC][mU][mC][fC][fU][fU][fG][mU][mU][mG][mU][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	173	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fA][mA][fC][mA][mA][fC][mA][mA][mG][fG][mA][mG][mU][mA][mC][mCs][mGs][mG]	174
	[mGs][mA][mG][mG][mC][mC][mG][fA][fG][fG][fA][mU][mG][mC][mC][mU][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	175	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fA][mA][fC][mA][mA][fC][mA][mA][mG][fG][mA][mG][mU][mA][mC][mCs][mGs][mG]	176
	[mCs][mC][mU][mU][mC][mU][mC][fA][fG][fC][fU][mU][mC][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	177	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mA][fU][mG][mA][fA][mG][mC][mU][fG][mA][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	178
	[mCs][mU][mU][mC][mU][mC][mA][fG][fC][fU][fU][mC][mA][mU][mG][mC][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	179	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fG][mC][fA][mU][mG][fA][mA][mG][mC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	180
	[mCs][mU][mC][mA][mG][mC][mU][fU][fC][fA][fU][mG][mC][mA][mG][mG][mG][mG][mU][mU]	181	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fC][	182

[0404]

	mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		fC][mC][fU][mG][mC][fA][mU][mG][mA][fA][mG][mC][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	
7	[mAs][mU][mG][mC][mA][mC][mU][fG][fA][fG][fC][mA][mG][mC][mG][mU][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	183	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fA][mC][fG][mC][mU][fG][mC][mU][mC][fA][mG][mU][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	184
8	[mUs][mG][mC][mA][mC][mU][mG][fA][fG][fC][fA][mG][mC][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	185	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mA][fC][mG][mC][fU][mG][mC][mU][fC][mA][mG][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	186
9	[mCs][mU][mG][mA][mG][mC][mA][fG][fC][fG][fU][mG][mC][mA][mG][mG][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	187	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fC][mC][fU][mG][mC][fA][mC][mG][mC][fU][mG][mC][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	188
10	[mAs][mG][mC][mA][mG][mC][mG][fU][fG][fC][fA][mG][mG][mA][mG][mU][mC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	189	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fGs][fG][fA][mC][fU][mC][mC][fU][mG][mC][mA][fC][mG][mC][mU][mG][mC][mUs][mGs][mG]	190
11	[mUs][mG][mC][mA][mG][mG][mA][fG][fU][fC][fC][mC][mA][mG][mG][mU][mG][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	191	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fCs][fC][fA][mC][fC][mU][mG][fG][mG][mA][mC][fU][mC][mC][mU][mG][mC][mAs][mGs][mG]	192
12	[mGs][mG][mG][mG][mC][mU][mG][fG][fG][fU][fG][mA][mC][mC][mG][mA][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	193	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fU][mC][fG][mG][mU][fC][mA][mC][mC][fC][mA][mG][mC][mC][mC][mCs][mGs][mG]	194
13	[mGs][mG][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fU][fU][fC][mC][mC][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	195	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fU][mC][fA][mG][mG][fG][mA][mA][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mCs][mGs][mG]	196

[0405]

14	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mU][fU][fC][fC][fC][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	197	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fU][mU][fU][mC][mA][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	198
15	[mUs][mU][mC][mA][mG][mU][mU][fC][fC][fC][fU][mG][mA][mA][mA][mG][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	199	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fC][mU][fU][mU][mC][fA][mG][mG][mG][fA][mA][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	200
16	[mAs][mG][mA][mC][mU][mA][mC][fU][fG][fG][fA][mG][mC][mA][mC][mC][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	201	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fG][mG][fU][mG][mC][fU][mC][mC][mA][fG][mU][mA][mG][mU][mC][mUs][mGs][mG]	202
17	[mUs][mA][mC][mU][mG][mG][mA][fG][fC][fA][fC][mC][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	203	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fCs][fCs][fU][fU][mA][fA][mC][mG][fG][mU][mG][mC][fU][mC][mC][mA][mG][mU][mAs][mGs][mG]	204
18	[mUs][mG][mG][mA][mG][mC][mA][fC][fC][fG][fU][mU][mA][mA][mG][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	205	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mC][fU][mU][mA][fA][mC][mG][mG][fU][mG][mC][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	206
19	[mAs][mC][mC][mG][mU][mU][mA][fA][fG][fG][fA][mC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	207	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mC][fU][mU][mG][fU][mC][mC][mU][fU][mA][mA][mC][mG][mG][mUs][mGs][mG]	208
20	[mCs][mC][mG][mU][mU][mA][mA][fG][fG][fA][fC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	209	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mA][fC][mU][mU][fG][mU][mC][mC][fU][mU][mA][mA][mC][mG][mGs][mGs][mG]	210
21	[mCs][mG][mU][mU][mA][mA][mG][fG][fA][fC][fA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ade	211	[甲氧基膦酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fG][mA][fA][mC][mU][fU][mG][mU][mC][fC][	212

[0406]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		mU][mU][mA][mA][mC][mGs][mGs][mG]	
22	[mGs][mU][mU][mA][mA][mG][mG][fA][fC][fA][fA][mG][mU][mU][mC][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	213	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mU][mG][mU][fC][mC][mU][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	214
23	[mAs][mG][mG][mA][mC][mA][mA][fG][fU][fU][fC][mU][mC][mU][mG][mA][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	215	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fC][fU][mC][fA][mG][mA][fG][mA][mA][mC][fU][mU][mG][mU][mC][mC][mUs][mGs][mG]	216
24	[mAs][mG][fG][mA][mC][mA][mA][fG][fU][fU][mC][fU][fC][mU][mG][mA][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	217	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][mC][fU][mC][fA][fG][mA][fG][mA][fA][mC][fU][mU][fG][mU][mC][fC][mUs][mGs][mG]	218
25	[mUs][mG][mC][mC][mU][mG][mA][fG][fA][fC][fC][mU][mC][mA][mA][mU][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	219	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fU][fA][mU][fU][mG][mA][fG][mG][mU][mC][fU][mC][mA][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	220
26	[mCs][mC][mC][mC][mA][mA][mG][fU][fC][fC][fA][mC][mC][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	221	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mC][fA][mG][mG][fU][mG][mG][mA][fC][mU][mU][mG][mG][mG][mGs][mGs][mG]	222
27	[mCs][mC][mC][mA][mA][mG][mU][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	223	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fA][fG][mG][fC][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fA][mC][mU][mU][mG][mG][mGs][mGs][mG]	224
28	[mCs][mA][mA][mG][mU][mC][mC][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	225	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mA][fG][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fG][mG][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	226
29	[mAs][mA][mG][mU][mC][mC]	227	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯	228

[0407]

	[mA][fC][fC][fU][fG][mC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mU][fA][mG][mG][fC][mA][mG][mG][fU][mG][mG][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	
30	[mAs][mG][mU][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fG][fC][mC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	229	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fU][mA][mG][fG][mC][mA][mG][fG][mU][mG][mG][mA][mC][mUs][mGs][mG]	230
31	[mGs][mU][mC][mC][mA][mC][mC][fU][fG][fC][fC][mU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	231	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mG][fA][mU][mA][fG][mG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][mG][mA][mCs][mGs][mG]	232
32	[mUs][mC][mC][mA][mC][mC][mU][fG][fC][fC][fU][mA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	233	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fGs][fGs][fA][fU][mG][fG][mA][mU][fA][mG][mG][mC][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mAs][mGs][mG]	234
33	[mCs][mC][mA][mC][mC][mU][mG][fC][fC][fU][fA][mU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	235	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fG][fA][mU][fG][mG][mA][fU][mA][mG][mG][fC][mA][mG][mG][mU][mG][mGs][mGs][mG]	236
34	[mCs][mA][mC][mC][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fU][mC][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	237	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fU][mG][mG][fA][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	238
35	[mCs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fA][fU][fC][fC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	239	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fCs][fGs][fC][fA][mG][fG][mA][mU][fG][mG][mA][mU][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	240
36	[mUs][mC][mC][mA][mU][mC][mC][fU][fG][fC][fG][mA][mG][mC][mU][mC][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	241	[ 甲氧基膦酸酯 -4O-mUs][fAs][fAs][fG][fG][mA][fG][mC][mU][fC][mG][mC][mA][fG][mG][mA][mU][mG][mG]	242

[0408]

	mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][mAs][mGs][mG]	
37	[mCs][mA][mU][mC][mC][mU][mG][fC][fG][fA][fG][mC][mU][mC][mC][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	243	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fA][fA][mG][fG][mA][mG][fC][mU][mC][mG][fC][mA][mG][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	244
38	[mAs][mU][mC][mC][mU][mG][mC][fG][fA][fG][fC][mU][mC][mC][mU][mU][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	245	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][fC][fA][mA][fG][mG][mA][fG][mC][mU][mC][fG][mC][mA][mG][mG][mA][mUs][mGs][mG]	246
39	[mUs][mC][mC][mU][mG][mC][mG][fA][fG][fC][fU][mC][mC][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	247	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][fC][fC][mA][fA][mG][mG][fA][mG][mC][mU][fC][mG][mC][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	248
40	[mGs][mC][mU][mG][mC][mC][mC][fC][fU][fG][fU][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	249	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mA][fC][mC][mU][fA][mC][mA][mG][fG][mG][mG][mC][mA][mG][mC][mCs][mGs][mG]	250
41	[mGs][mU][mA][mG][mG][mU][mU][fG][fC][fU][fU][mA][mA][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	251	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][fC][fC][mU][fU][mU][mU][fA][mA][mG][mC][fA][mA][mC][mC][mU][mA][mCs][mGs][mG]	252
42	[mUs][mA][mG][mG][mU][mU][mG][fC][fU][fU][fA][mA][mA][mA][mG][mG][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	253	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][fC][fC][fC][mC][fU][mU][mU][fU][mA][mA][mG][fC][mA][mA][mC][mC][mU][mAs][mGs][mG]	254
43	[mUs][mU][mG][mC][mU][mU][mA][fA][fA][fA][fG][mG][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	255	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][fC][fU][mG][fU][mC][mC][fC][mU][mU][mU][fU][mA][mA][mG][mC][mA][mAs][mGs][mG]	256
44	[mUs][mG][mC][mU][mU][mA][mA][fA][fA][fG][fG][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][	257	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][fA][fC][mU][fG][mU][mC][	258

[0409]

	mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		fC][mC][mU][mU][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	
45	[mGs][mC][mU][mU][mA][mA][mA][fA][fG][fG][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	259	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fA][mC][fU][mG][mU][fC][mC][mC][mU][fU][mU][mU][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	260
46	[mCs][mU][mU][mA][mA][mA][mA][fG][fG][fG][fA][mC][mA][mG][mU][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	261	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fU][mA][fC][mU][mG][fU][mC][mC][mC][fU][mU][mU][mU][mA][mA][mGs][mGs][mG]	262
47	[mAs][mA][mA][mA][mG][mG][mG][fA][fC][fA][fG][mU][mA][mU][mU][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	263	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mA][fA][mU][mA][fC][mU][mG][mU][fC][mC][mC][mU][mU][mU][mUs][mGs][mG]	264
48	[mGs][mG][mA][mC][mA][mG][mU][fA][fU][fU][fC][mU][mC][mA][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	265	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fU][mG][mA][fG][mA][mA][mU][fA][mC][mU][mG][mU][mC][mCs][mGs][mG]	266
49	[mGs][mA][mC][mA][mG][mU][mA][fU][fU][fC][fU][mC][mA][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	267	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mA][fC][mU][mG][fA][mG][mA][mA][fU][mA][mC][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	268
50	[mCs][mA][mG][mU][mA][mU][mU][fC][fU][fC][fA][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	269	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mG][fC][mA][mC][fU][mG][mA][mG][fA][mA][mU][mA][mC][mU][mGs][mGs][mG]	270
51	[mUs][mA][mA][mA][mG][mC][mU][fG][fG][fA][fC][mA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	271	[ 甲氧基磷酸酯-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fU][mU][fC][mU][mU][fG][mU][mC][mC][fA][mG][mC][mU][mU][mU][mAs][mGs][mG]	272

[0410]

52	[mAs][mA][mA][mG][mC][mU][mG][fG][fA][fC][fA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	273	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][fG][fC][mU][fU][mC][mU][fU][mG][mU][mC][fC][mA][mG][mC][mU][mU][mUs][mGs][mG]	274
53	[mCs][mU][fG][mU][fC][mC][mC][fU][fA][fA][fU][mA][fA][mA][fG][mC][fU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	275	[ 甲 氧 基 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mA][fG][mC][fU][mU][mU][fA][mU][fU][mA][fG][mG][fG][fA][mC][fA][mGs][mGs][mG]	276
54	[mAs][mG][fC][mU][mU][mC][mA][fU][fG][fC][mA][fG][fG][mG][mU][mU][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	277	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][mU][fA][mA][fC][fC][mC][fU][mG][fC][mA][fU][mG][fA][mA][mG][fC][mUs][mGs][mG]	278
55	[mCs][mU][fG][mG][mA][mG][mC][fA][fC][fC][mG][fU][fU][mA][mA][mG][fG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	279	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][mC][fC][mU][fU][fA][mA][fC][mG][fG][mU][fG][mC][fU][mC][mC][fA][mGs][mGs][mG]	280
56	[mGs][mC][fA][mC][mC][mG][mU][fU][fA][fA][mG][fG][fA][mC][mA][mA][fG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	281	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fAs][mC][fU][mU][fG][fU][mC][fC][mU][fU][mA][fA][mC][fG][mG][mU][fG][mCs][mGs][mG]	282
57	[mUs][mG][fU][mA][mG][mG][mU][fU][fG][fC][mU][fU][fA][mA][mA][mA][fG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	283	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mC][fU][mU][fU][fU][mA][fA][mG][fC][mA][fA][mC][fC][mU][mA][fC][mAs][mGs][mG]	284
58	[mGs][mU][fU][mG][mC][mU][mU][fA][fA][fA][mA][fG][fG][mG][mA][mC][fA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	285	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][mU][fG][mU][fC][fC][mC][fU][mU][fU][mU][fA][mA][fG][mC][mA][fA][mCs][mGs][mG]	286

[0411]

59	[mGs][mA][fG][mC][fA][mC][mC][fG][fU][fU][fA][mA][fG][mG][fA][mC][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	287	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][mU][fG][mU][fC][mC][mU][fU][mA][fA][mC][fG][mG][fU][fG][mC][fU][mCs][mGs][mG]	288
60	[mAs][mG][fC][mA][fC][mC][mG][fU][fU][fA][fA][mG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	289	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fCs][mU][fU][mG][fU][mC][mC][fU][mU][fA][mA][fC][mG][fG][fU][mG][fC][mUs][mGs][mG]	290
61	[mCs][mU][fG][mU][fA][mG][mG][fU][fU][fG][fC][mU][fU][mA][fA][mA][fA][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	291	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mU][fU][mU][fU][mA][mA][fG][mC][fA][mA][fC][mC][fU][fA][mC][fA][mGs][mGs][mG]	292
62	[mAs][mG][fG][mU][fU][mG][mC][fU][fU][fA][fA][mA][fA][mG][fG][mG][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	293	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][mU][fC][mC][fC][mU][mU][fU][mU][fA][mA][fG][mC][fA][fA][mC][fC][mUs][mGs][mG]	294
63	[mGs][mG][fU][mU][fG][mC][mU][fU][fA][fA][fA][mA][fG][mG][fG][mA][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	295	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fUs][mG][fU][mC][fC][mC][mU][fU][mU][fU][mA][fA][mG][fC][fA][mA][fC][mCs][mGs][mG]	296
64	[mCs][mC][fA][mA][fU][mA][mA][fA][fG][fC][fU][mG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	297	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mU][fU][mG][fU][mC][mC][fA][mG][fC][mU][fU][mU][fA][fU][mU][fG][mGs][mGs][mG]	298
65	[mAs][mU][fG][mG][fC][mU][mU][fC][fA][fG][fU][mU][fC][mC][fC][mU][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	299	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fUs][mC][fA][mG][fG][mG][mA][fA][mC][fU][mG][fA][mA][fG][fC][mC][fA][mUs][mGs][mG]	300

[0412]

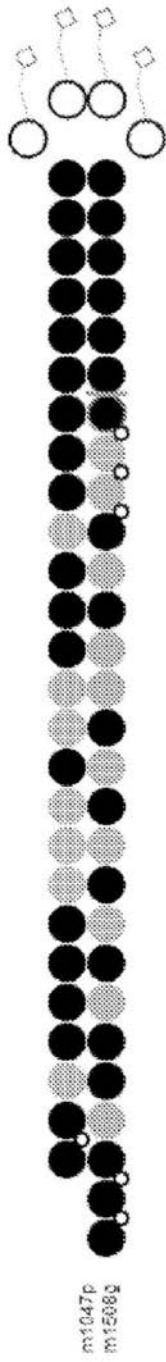
	gA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
66	[mGs][mC][fU][mU][fC][mA][mG][fU][fU][fC][fC][mC][fU][mG][fA][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	301	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mU][fU][mU][fC][mA][mG][fG][mG][fA][mA][fC][mU][fG][fA][mA][fG][mCs][mGs][mG]	302
67	[mCs][mA][fG][mU][fU][mC][mC][fC][fU][fG][fA][mA][fA][mG][fA][mC][fU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	303	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fUs][mA][fG][mU][fC][mU][mU][fU][mC][fA][mG][fG][mG][fA][fA][mC][fU][mGs][mGs][mG]	304
68	[mAs][mG][fU][mU][fC][mC][mC][fU][fG][fA][fA][mA][fG][mA][fC][mU][fA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	305	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][mU][fA][mG][fU][mC][mU][fU][mU][fC][mA][fG][mG][fG][fA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	306
69	[mCs][mC][fU][mG][fA][mA][mA][fG][fA][fC][fU][mA][fC][mU][fG][mG][fA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	307	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fCs][mU][fC][mC][fA][mG][mU][fA][mG][fU][mC][fU][mU][fU][fC][mA][fG][mGs][mGs][mG]	308
70	[mGs][mA][fA][mA][fG][mA][mC][fU][fA][fC][fU][mG][fG][mA][fG][mC][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	309	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fGs][mU][fG][mC][fU][mC][mC][fA][mG][fU][mA][fG][mU][fC][fU][mU][fU][mCs][mGs][mG]	310
71	[mGs][mA][fC][mU][fA][mC][mU][fG][fG][fA][fG][mC][fA][mC][fC][mG][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	311	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fAs][mA][fC][mG][fG][mU][mG][fC][mU][fC][mC][fA][mG][fU][fA][mG][fU][mCs][mGs][mG]	312
72	[mAs][mC][fU][mG][fG][mA][mG][fC][fA][fC][fC][mG][fU][mU][fA][mA][fG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][m	313	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mC][fU][mU][fA][mA][mC]	314

[0413]

	C][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		[fG][mG][fU][mG][fC][mU][fC][fC][mA][fG][mUs][mGs][mG]	
73	[mGs][mG][fA][mG][fC][mA][mC][fC][fG][fU][fU][mA][fA][mG][fG][mA][fC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	315	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fUs][mG][fU][mC][fC][mU][mU][fA][mA][fC][mG][fG][mU][fG][fC][mU][fC][mCs][mGs][mG]	316
74	[mGs][mC][fU][mU][fC][mA][mU][fG][fC][fA][fG][mG][fG][mU][fU][mA][fC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	317	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fUs][mG][fU][mA][fA][mC][mC][fC][mU][fG][mC][fA][mU][fG][fA][mA][fG][mCs][mGs][mG]	318
75	[mCs][mA][fC][mC][fG][mU][mU][fA][fA][fG][fG][mA][fC][mA][fA][mG][fU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	319	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fGs][fAs][mA][fC][mU][fU][mG][mU][fC][mC][fU][mU][fA][mA][fC][fG][mG][fU][mGs][mGs][mG]	320
76	[mAs][mC][fA][mA][fG][mU][mU][fC][fU][fC][fU][mG][fA][mG][fU][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	321	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fAs][mG][fA][mA][fC][mU][mC][fA][mG][fA][mG][fA][mA][fC][fU][mU][fG][mUs][mGs][mG]	322
77	[mAs][mA][fG][mU][mU][mC][mU][fC][fU][fG][mA][fG][fU][mU][mC][mU][fG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	323	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fCs][fCs][mC][fA][mG][fA][fA][mC][fU][mC][fA][mG][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mUs][mGs][mG]	324
78	[mAs][mG][fU][mU][mC][mU][mC][fU][fG][fA][mG][fU][fU][mC][mU][mG][fG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	325	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fCs][mC][fC][mA][fG][fA][mA][fC][mU][fC][mA][fG][mA][fG][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]	326
79	[mGs][mU][fU][mC][mU][mC][mU][fG][fA][fG][mU][fU][fC][	327	[ 磷 酸 酯	328

	mU][mG][mG][fG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		-4O-mUs][fAs][fUs][mC][fC][mC][fA][fG][mA][fA][mC][fU][mC][fA][mG][fA][mG][mA][fA][mCs][mGs][mG]		
[0414]	80	[mGs][mG][fA][mC][mC][mC][mU][fG][fA][fG][mG][fU][fC][mA][mG][mA][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	329	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fUs][fGs][mG][fU][mC][fU][fG][mA][fC][mC][fU][mC][fA][mG][fG][mG][mU][fC][mCs][mGs][mG]	330
	81	[mGs][mU][fA][mU][mU][mC][mU][fC][fA][fG][mU][fG][fC][mU][mC][mU][fC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][prgG-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][prgA-peg-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	331	[ 磷 酸 酯 -4O-mUs][fAs][fGs][mG][fA][mG][fA][fG][mC][fA][mC][fU][mG][fA][mG][fA][mA][mU][fA][mCs][mGs][mG]	332

- [0415] SEQ ID NO:333-人工序列
- [0416] GCAGCCGAAAGGUCUGC
- [0417] SEQ ID NO:334-靶序列1
- [0418] TTCAGTTCCTGAAAGACTA
- [0419] SEQ ID NO:335-靶序列2
- [0420] TGGAGCACCGTTAAGGACAA
- [0421] SEQ ID NO:336-靶序列3
- [0422] ACCGTTAAGGACAAGTTCT
- [0423] SEQ ID NO:337-靶序列4
- [0424] GCTGCCCTGTAGGTTGCT
- [0425] SEQ ID NO:338-靶序列5
- [0426] GTAGGTTGCTTAAAAGGGA
- [0427] SEQ ID NO:339-靶序列6
- [0428] CTTAAAAGGGACAGTATTC
- [0429] SEQ ID NO:340-靶序列7
- [0430] AAAAGGGACAGTATTCTCA
- [0431] SEQ ID NO:341-靶序列8
- [0432] GACAGTATTCTCAGTGCTC



修饰模式 1: MI (SM1407/ASMI508 模式)

符号说明:

● 5'反义第 1 个核苷酸为甲氧基磷酸酯-4O-mU

2'-OMe

2'-F

GalNAc 缀合的核苷酸

1 2 数字标记: 每一链从 5'端至 3'端的核苷酸位置

┆ 四环缺口

○ 硫代磷酸酯键联

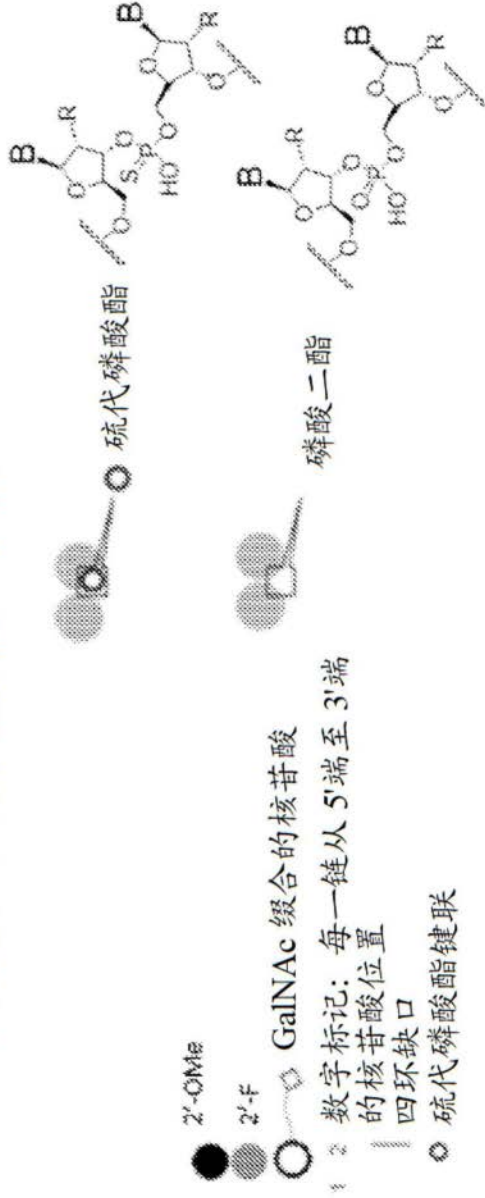
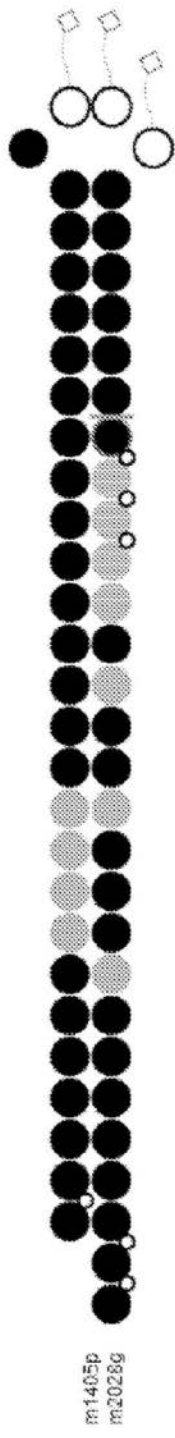


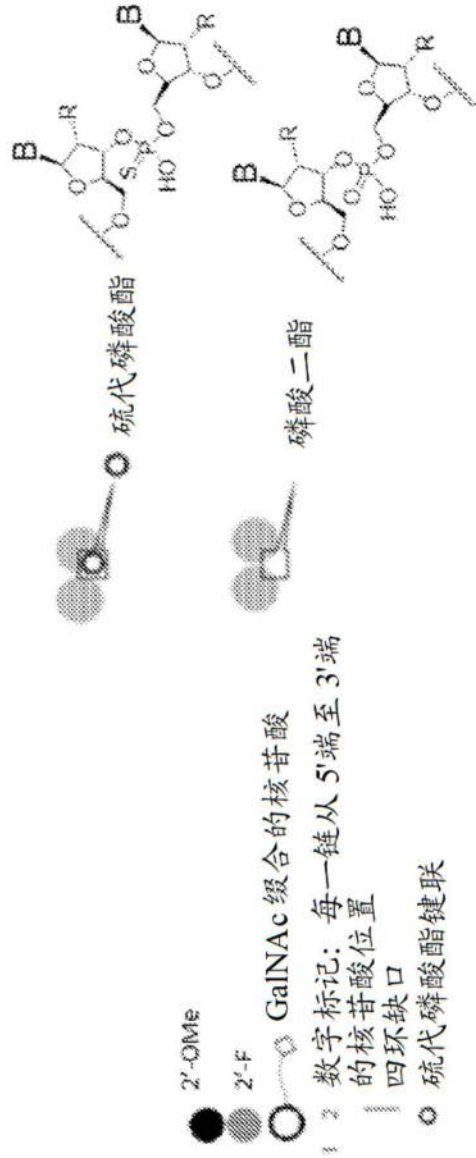
图1A



修饰模式 2: M2 (SMI405/ASM2028 模式)

符号说明:

● 5'反义第 1 个核苷酸为甲氧基磷酯-4O-mU



● 2'-OMe

● 2'-F

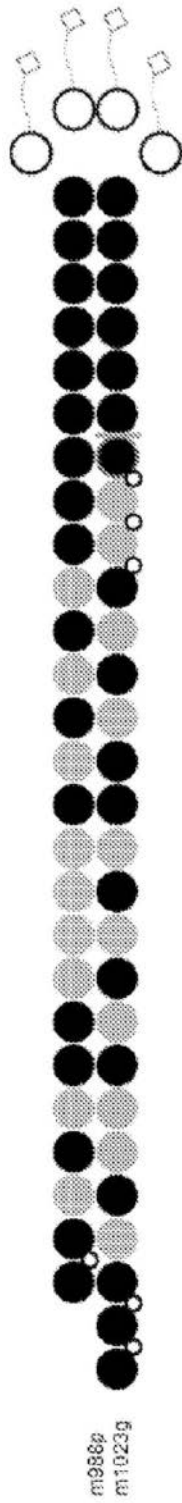
○ GalNAc 缀合的核苷酸

1 2 数字标记: 每一链从 5'端至 3'端的核苷酸位置

|| 四环缺口

○ 硫代磷酸酯键联

图1B



修饰模式 3: M3 (SM988/ASM1023 模式)

符号说明:

● 5'反义第 1 个核苷酸为甲氧基磷酸酯-4O-mU

● 2'-OMe

▨ 2'-F

○ GalNAc 缀合的核苷酸

1, 2, 3 数字标记: 每一链从 5' 端至 3' 端的核苷酸位置

| 四环缺口

○ 硫代磷酸酯键联

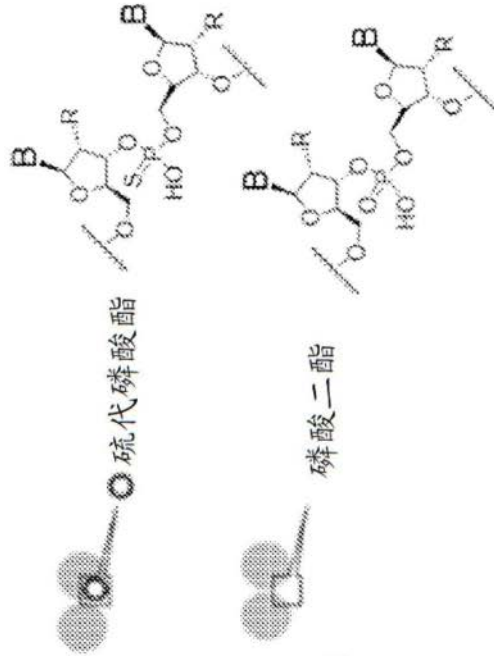


图1C