



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103930547 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201280053243. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 08. 30

C12N 15/113 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006. 01)

61/530, 532 2011. 09. 02 US

A61P 31/12 (2006. 01)

61/598, 453 2012. 02. 14 US

A61P 37/06 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 04. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/054455 2012. 08. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/030778 EN 2013. 03. 07

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 陈锦云 K·甘姆帕 D·许斯肯

F·P·斯泰格迈尔 M·斯塔普

C·瓦热塞 J·魏勒 W·周

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 胡志君 黄革生

权利要求书2页 说明书128页 附图5页

(54) 发明名称

用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物

(57) 摘要

本公开内容涉及应用治疗有效量的 HSF RNAi 剂治疗热激因子 1 (HSF1) 相关疾病的方法, 所述疾病诸如癌症、自身免疫疾病和病毒疾病。

1. 包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物还包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述 RNAi 剂包含至少一个修饰的主链和 / 或至少一个 2' - 修饰的核苷酸。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述 RNAi 剂与一种或多种选自以下的试剂连接: 一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或稀有核碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、蒽、三蒽、萨酒皂苷配基、无羁蒽、无羁蒽-3 β -醇-衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。

5. 包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链和第二链分别包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的第一链和第二链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。

7. 权利要求 1 的组合物, 其中所述 RNAi 剂包含硫代磷酸酯和 / 或 2' - 修饰的核苷酸。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中所述 RNAi 剂与一种或多种选自以下的试剂连接: 一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或稀有核碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、蒽、三蒽、萨酒皂苷配基、无羁蒽、无羁蒽-3 β -醇-衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。

9. 治疗个体的 HSF1 相关疾病的方法, 包括步骤: 向个体施用治疗有效量的包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述 HSF1 相关疾病是癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病。

11. 权利要求 9 的方法, 其中所述方法还包括施用癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病的其他治疗的步骤。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述方法还包括施用其他针对 HSF1 的 RNAi 剂的步骤。

13. 抑制个体 HSF1 基因表达的方法, 包括步骤: 向个体施用治疗有效量的包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

14. 权利要求 13 的方法, 其中所述 HSF1 相关疾病是癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病。

15. 用于 RNAi 制剂的药物, 其包含 RNAi 剂, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

16. 在药学上有效制剂中的任何上述组合物。
17. 权利要求 1 的组合物,用于治疗个体 HSF1 相关疾病的方法中,所述方法包括施用治疗有效量的权利要求 1 的组合物至个体的步骤。
18. 权利要求 1 的组合物的用途,用于制备治疗 HSF1 相关疾病的药物。
19. 权利要求 1 的组合物,其中所有的嘧啶都是 2' O- 甲基修饰的核苷酸。
20. 权利要求 5 的组合物,其中所有的嘧啶都是 2' O- 甲基修饰的核苷酸。
21. 权利要求 11 的方法,其中所述其他治疗是 HSP90 抑制剂。
22. 权利要求 21 的方法,其中所述 HSP90 抑制剂是 AUY922。

用于治疗 HSF1 相关疾病的有机组合物

[0001] 发明背景

[0002] HSF1 是热激应答（其中多个基因应答于温度升高和其它应激而被诱导）的主要调节物。在人和其它脊椎动物中，于非休克（non-shock）温度下，HSF1 组成性产生，但是无活性并且被蛋白 HSP90 结合。在升高的温度下，HSF1 被 HSP90 释放，从细胞质移动到细胞核，并三聚化。该活性 HSF1 结合 DNA 中的热激元件（HSE）并活化由 RNA 聚合酶 II 对热激基因的转录。HSE 具有三个 NGAAN 重复的共有序列，并且存在于 HSP90、HSP70 和 HSP27 基因的启动子区域中。在热激应答休止期间，HSF1 被促分裂原活化蛋白激酶（MAPKs）和糖原合酶激酶 3（GSK3）磷酸化，并且回到无活性状态。HSF1 的生物化学情况被描述于 Chu 等 1996J. Biol. Chem. 271:30847-30857 ;Huang 等 1997J. Biol. Chem. 272:26009-26016 ; 以及 Morimoto 等 1998Nat. Biotech. 16:833-838 中。

[0003] HSF1 与另外的因子相互作用。HSF1 与 DNA 修复所涉及的 DNA 依赖性蛋白激酶（DNA-PK）结合。HSF1 是促分裂原活化蛋白激酶的靶，并且其活性在 RNA 信号级联放大有活性时被下调。

[0004] 人中另外的热激因子蛋白包括 HSF2、HSF3 和 HSF4。HSF1、HSF2 和 HSF3 是热激基因表达的正调节物，而 HSF4 是负调节物。HSF1、HSF2 和 HSF4 在对其它热激蛋白的转录控制中具有作用。多种 HSF 蛋白共享约 40% 的序列同一性。

[0005] HSF1 牵连于若干种疾病，包括癌症和自身免疫以及病毒疾病。HSF1 和（其表达被 HSF1 增加的）其它热激蛋白过量表达于或以其他方式牵连于乳腺癌、子宫内膜癌、纤维肉瘤、胃癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、神经外胚层癌、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌和睾丸癌，白血病（例如早幼粒细胞白血病）和霍奇金氏病。

[0006] 不希望被特定理论束缚的情况下，本发明认为热激蛋白（HSP）尽管在转化期间触发凋亡信号，但其可阻断凋亡途径，并且允许恶性细胞出现。HSP 表达还可提供对癌细胞的保护，以抵挡治疗例如化疗和过热疗法，这通过阻挠这些方式（modalities）的促凋亡（pro-apoptotic）影响来实现。

[0007] 因为 HSF1 对 HSPs 正调控，因此存在对调节 HSF1 的疗法的需要。

[0008] 发明概述

[0009] 本文公开内容提供了抑制 HSF1 的 RNAi（RNA 干扰）剂。HSF1 是热激应答（其中多个基因应答于温度升高和其它应激而被诱导）的主要调节物

[0010] HSF1 牵连于几类 HSF1 相关疾病，包括癌症和自身免疫以及病毒疾病。HSF1 和（其表达被 HSF1 增加的）其它热激蛋白过量表达于或以其他方式牵连于乳腺癌、子宫内膜癌、纤维肉瘤、胃癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴瘤、神经外胚层癌、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌和睾丸癌，白血病（例如早幼粒细胞白血病）和霍奇金氏病。HSF1 的 RNAi 剂可用于治疗这些疾病。

[0011] 因为 HSF1 对 HSP 正调控，因此存在对调节 HSF1 的疗法的需要。本文公开内容的 RNAi 剂对 HSF1 是特异的，并且可降低 HSF1 的表达。这些 RNAi 剂因此可用于治疗癌症和自身免疫以及病毒疾病。

[0012] 本公开内容提供了可用于降低受试者（例如哺乳动物，诸如人）中 HSF1 水平的特异性 RNAi 剂和方法。本公开内容具体提供了包含 HSF1 的至少 15 个或更多个连续核苷酸的双链 RNAi 剂，用于 RNA 干扰介导抑制 HSF1 基因。具体而言，本公开内容提供了这样的 RNAi 剂，所述 RNAi 剂包含 15 个或更多个连续核苷酸，所述连续核苷酸与例如表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 提供的 RNAi 剂（或者，如果提供的是 DNA 序列，则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA，例如含 RNA 核苷酸而非 DNA，以及用 U 替换 T）的连续核苷酸存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在一个实施方案中，RNAi 剂可以包含每条链少于 30 个核苷酸，诸如 18-23 个核苷酸，和 / 或 19-21 个核苷酸，和 / 或诸如例如表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 提供的那些（或者，如果提供的是 DNA 序列，则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA，例如含 RNA 核苷酸而非 DNA，以及用 U 替换 T）。

[0013] 双链 RNAi 剂可以在 3' 和 / 或 5' 端的一端或两端具有一个或两个平端和 / 或 1、2、3 或 4 个核苷酸（即，1-4nt）的突出端。双链 RNAi 剂还可以任选的包含一个或两个 3' 帽和 / 或一个或多个修饰的核苷酸。本文提供的修饰的序列变体包括其余相同，但含有用相应的修饰核苷酸对天然存在的核苷酸的取代的序列。提供了几种双链核苷酸序列中每一种双链核苷酸序列的 7 种修饰。本文提供的任何 RNAi 剂序列均可以与任何修饰或修饰集、5' 和 / 或 3' 端帽、平末端和 / 或 5' 和 / 或 3' 端的额外突出、配体、药物载体或其他处理组合使用，条件是这些组合不相互排斥（例如，包含两条链的 RNAi 剂不能同时定义为具有两个平端和两个突出端）。

[0014] RNAi 剂可以仅含有天然存在的核糖核苷酸亚基，或者在一个或多个取代的核苷酸亚基上含有一个或多个对糖、磷酸或碱基的修饰，不论所述亚基包含核糖核苷酸亚基还是脱氧核糖核苷酸亚基。在一个实施方案中，所公开的 RNAi 剂的修饰变体包括这样的 RNAi 剂，所述 RNAi 剂具有相同的序列（例如相同的碱基序列），但在一个或多个核苷酸亚基上具有对一个或多个糖或磷酸的一个或多个修饰。在一个实施方案中，修饰改善 RNAi 剂的功效、稳定性和 / 或降低 RNAi 剂的免疫原性。本公开内容的一个方面涉及包含至少一个非天然核碱基的双链寡核苷酸。在某些实施方案中，非天然的核碱基是二氟甲基基、硝基咪唑基、硝基吡咯基或硝基咪唑基。在特定的实施方案中，非天然的核碱基是二氟甲基基。在某些实施方案中，两条寡核苷酸链中仅一条链含有非天然的核碱基。在某些实施方案中，两条寡核苷酸链都含有非天然的核碱基。

[0015] RNAi 剂可以任选的与经选择用来改善一种或多种特征的配体（例如，胆固醇或其衍生物）连接，所述特征诸如为 RNAi 剂的稳定性、分布和 / 或细胞摄入。RNAi 剂可以是分离的或者是本文描述方法使用的药物组合物的一部分。特别的是，所述药物组合物可以配制成用于向肺或鼻道递送，或者配制成用于肠胃外施用。药物组合物可以任选的包含两种或多种 RNAi 剂，每种 RNAi 剂针对 HSF1 mRNA 的相同、重叠或不同的区段。如果组合物包含靶向相同序列的两种或多种 RNAi 剂，则该两种或多种 RNAi 剂例如可以在修饰方式上不同。任选的，药物组合物可以进一步包含用于任何 HSF1 相关疾病的任何已知治疗，或与所述 HSF1 相关疾病的任何已知治疗联合使用。

[0016] 本公开内容还提供了用于降低细胞中的 HSF1 mRNA 水平的方法，特别是在以 HSF1 的过量表达或活性过高为特征的疾病的情况下。本公开内容还涵盖了治疗具有这样的病理学状态的人受试者的方法，所述状态至少是部分由 HSF1 的表达、过量表达或活性过高（例

如,升高的或过量的活性)介导的,该方法包括向受试者施用治疗有效量的 HSF1RNAi 剂的步骤。此类方法包括向受试者施用本公开内容的 RNAi 剂之一的步骤,如下文进一步所述。本方法利用了选择性降解细胞中的靶 RNA 的 RNA 干扰所涉及的细胞机制,并且包括将细胞与本公开内容的 RNAi 剂之一接触的步骤。此类方法可以直接在细胞上实施,或者可以在哺乳动物受试者上实施,后者是通过向所述受试者施用本公开内容的 RNAi 剂/药物组合物之一。降低细胞中的靶 HSF1mRNA 导致所产生的编码 HSF1 蛋白质的量降低。

[0017] 本公开内容的方法和组合物(例如方法和 HSF1RNAi 剂组合物)可以以本文描述的任何剂量和/或制剂使用,以及用本文描述的任何施用途使用。

[0018] 本公开内容的一个或多个实施方案的细节描述在附图和下文的说明中。不彼此排斥的多个实施方案的元素(例如,修饰、末端帽、配体、序列、RNAi 剂的组合等)可与彼此组合。因此,本公开内容补足了包含一种或多种 HSF1RNAi 剂的任何组合物,其中所述 HSF1RNAi 剂包含第一链和第二链,其中(1)(a)第一链的序列包含 15 个连续 nt,其与本文公开的任何 RNAi 剂的第一链序列有 0、1、2 或 3 个 nt 不同;或(b)第一链的序列包含本文公开的任何 RNAi 剂第一链序列的 15 个连续 nt;(c)第一链序列包含本文公开的任何 RNAi 剂的第一链序列;或(d)第一链序列是本文公开的任何 RNAi 剂的第一链序列;其中(2)该 RNAi 试剂可具有任何修饰、平末端、突出端、5'端帽、3'端帽、配体或本文公开的任何其他变体或修饰,或其任意组合物,条件是这些组合不相互排斥(例如,包含两条链的 RNAi 剂不能同时定义为具有两个平端和两个突出端)。根据说明书、附图、表格、序列、实施例、摘要和权利要求书,本公开内容的其他特征、目标和优点是显而易见的。例如,本文公开的任何 RNAi 剂序列可与本文公开的修饰集或末端帽相结合。任何修饰组合、5'末端帽和/或 3'末端帽可与本文公开的任何 RNAi 剂序列一起应用。本文公开的任何 RNAi 剂(具有任何修饰组合或末端帽,或没有任何修饰或末端帽)可与本文公开的任何其他 RNAi 试剂或其他治疗组合物或方法相组合。

[0019] 附图简述

[0020] 图 1 描述了多种修饰的核苷酸;U002、U003、U004、U005、C004、C005、A004、A005、G005 和 G004,其可用于本文公开的 RNAi 剂。

[0021] 图 2A 至 2G 示出了多种 HSF1RNAi 剂在体外 HeLa 细胞中的活性,如实施例 2A 所详述的那样。

[0022] 发明详述:

[0023] 本公开内容包含了针对 HSF1 的 RNAi 剂,所述 RNAi 剂用于治疗 HSF1 相关疾病(例如,与 HSF1 中的突变和/或改变的表达、水平和/或活性相关的疾病,和/或通过调控 HSF1 的表达、水平和/或活性可治疗的疾病),诸如癌症、自身免疫和病毒疾病。本公开内容还提供了治疗具有这样的病理学状态的人受试者的方法,所述状态至少是部分由 HSF1 的表达介导的,该方法包括向受试者施用治疗有效量的 HSF1RNAi 剂的步骤。

[0024] 本公开内容的多个实施方案包括以下。

[0025] 在一个实施方案中,本公开内容涉及包含用于 RNA 干扰介导抑制 HSF1 基因的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含反义链,其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸,所述至少 15 个连续的核苷酸与选自本文任何序列(例如表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 提供的那些[或者,如果提供的是 DNA 序列,则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA,例如含 RNA

核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 其与本文提供的任何序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中有义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 其与本文提供的任何序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的有义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异, 且其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 其与上述 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含第一链和第二链, 其中第一链序列包含本文提供的任何序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链的序列。另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含第一链和第二链, 其中第一链序列是本文提供的任何序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链的序列。

[0026] HSF1RNAi 剂显示于下表中:

[0027] 表 A1. 多种 HSF1RNAi 剂的 SEQ ID NO 和位置。

[0028] 表 1. HSF1RNAi 剂靶向序列。

[0029] 表 2. 未修饰的 HSF1RNAi 剂序列。

[0030] 表 3. 实施例修饰的 HSF1RNAi 剂序列。

[0031] 表 4. 包含重叠序列的 HSF1RNAi 剂集。

[0032] 表 5. HSF1RNAi 剂对 GTL-16 细胞的体外活性。

[0033] 表 6. HSF1RNAi 剂对 SK-BR-3 细胞的体外活性。

[0034] 表 7. HSF1RNAi 剂对 GTL-16 和 SK-BR-3 细胞的体外活性。

[0035] 本公开内容的多个实施方案。

[0036] 在一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的特定组合物, 所述 RNAi 剂包含反义链, 其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 所述至少 15 个连续的核苷酸与选自表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 的任意一个或多个序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 所述至少 15 个连续的核苷酸与选自表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 的任意一个或多个序列 (或者, 如果提供的是 DNA 序列, 则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA, 例如含 RNA 核苷酸而非 DNA, 以及用 U 替换 T) 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在另一个实施方案中, 本公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中有义链包含至少 15 个连续的核苷酸, 所述至

少 15 个连续的核苷酸与选自表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 的任意一个或多个序列（或者，如果提供的是 DNA 序列，则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA，例如含 RNA 核苷酸而非 DNA，以及用 U 替换 T）的针对 HSF1 的 RNAi 剂的有义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异，且其中反义链包含至少 15 个连续的核苷酸，其与上述 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。具体双链体包括上面提供的那些特定双链体以及在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中的任一个或多个中列出（或者，如果提供的是 DNA 序列，则为这些序列的 RNA 等价物或相应于这些序列的 RNA，例如含 RNA 核苷酸而非 DNA，以及用 U 替换 T）。上述每一组合物的其他修饰变体（例如，包含一个或多个修饰碱基的变体）也作为本公开内容的一部分。还考虑了下述 RNAi 剂：其包含第一链和第二链，其中该第一链和 / 或第二链包含本文所列任何针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和 / 或第二链的序列。在多个实施方案中，该 RNAi 剂用于抑制 HSF1 基因。

[0037] 下表 A1 提供了 HSF1 的多种 RNAi 剂靶及未修饰的和示例性的修饰的有义链和反义链的序列 SEQ ID NO。表 1 提供了每一 RNAi 剂在 HSF1 基因中的位置；HSF1 基因中的位置相应于 HSF1RNAi 剂名称的前缀。

[0038] 表 1 提供了各 RNAi 剂的靶序列；表 2 提供了各 RNAi 剂的未修饰变体；表 3 提供了每一特定 RNAi 剂的示例性修饰变体；以及表 4 提供了这些 RNAi 剂的重叠部分。表 5-7 提供了各 RNAi 剂的活性水平。

[0039] 注意本文各表中所列 RNAi 剂包含多组双链体，其中组中的每一双链体具有特定的一组修饰。例如，所有具有前缀 hs_HSF1_175 的 RNAi 剂具有相同的序列（核苷酸序列或碱基序列），尽管 hs_HSF1_175_A22_S26、hs_HSF1_175_A25_S27、hs_HSF1_175_A81_S26、hs_HSF1_175_A48_S26、hs_HSF1_175_A82_S36、hs_HSF1_175_A83_S36 和 hs_HSF1_175_A84_S36 可能具有不同的多组修饰。

[0040] 类似地：

[0041] 所有具有前缀 hs_HSF1_517 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0042] 所有具有前缀 hs_HSF1_562 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0043] 所有具有前缀 hs_HSF1_751 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0044] 所有具有前缀 hs_HSF1_755 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0045] 所有具有前缀 hs_HSF1_846 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0046] 所有具有前缀 hs_HSF1_1360 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0047] 所有具有前缀 hs_HSF1_2030 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0048] 所有具有前缀 hs_HSF1_2034 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列，尽管它们可能具有不同的修饰。

[0049] 所有具有前缀 hs_HSF1_2138 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列, 尽管它们可能具有不同的修饰。

[0050] 所有具有前缀 hs_HSF1_2153 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列, 尽管它们可能具有不同的修饰。

[0051] 所有具有前缀 hs_HSF1_2154 的 RNAi 剂具有相同的核苷酸序列, 尽管它们可能具有不同的修饰。

[0052] 特定的双链体包括以下的双链体, 其中每种双链体靶向一个序列, 包含一组 SEQ ID NO, 其中第一个 SEQ ID NO 对应于靶的第一链 (例如, 反义链), 而第二个 SEQ ID NO 对应于靶的第二链 (例如, 有义链): hs_HSF1_175_A22_S26 (SEQ ID NOs. 12 和 96); hs_HSF1_175_A25_S27 (SEQ ID NOs. 24 和 108); hs_HSF1_175_A81_S26 (SEQ ID NOs. 36 和 120); hs_HSF1_175_A48_S26 (SEQ ID NOs. 48 和 132); hs_HSF1_175_A82_S36 (SEQ ID NOs. 60 和 144); hs_HSF1_175_A83_S36 (SEQ ID NOs. 72 和 156); hs_HSF1_175_A84_S36 (SEQ ID NOs. 84 和 168); hs_HSF1_517_A22_S26 (SEQ ID NOs. 4 和 88); hs_HSF1_517_A25_S27 (SEQ ID NOs. 16 和 100); hs_HSF1_517_A81_S26 (SEQ ID NOs. 28 和 112); hs_HSF1_517_A48_S26 (SEQ ID NOs. 40 和 124); hs_HSF1_517_A82_S36 (SEQ ID NOs. 52 和 136); hs_HSF1_517_A83_S36 (SEQ ID NOs. 64 和 148); hs_HSF1_517_A84_S36 (SEQ ID NOs. 76 和 160); hs_HSF1_562_A22_S26 (SEQ ID NOs. 1 和 85); hs_HSF1_562_A25_S27 (SEQ ID NOs. 13 和 97); hs_HSF1_562_A81_S26 (SEQ ID NOs. 25 和 109); hs_HSF1_562_A48_S26 (SEQ ID NOs. 37 和 121); hs_HSF1_562_A82_S36 (SEQ ID NOs. 49 和 133); hs_HSF1_562_A83_S36 (SEQ ID NOs. 61 和 145); hs_HSF1_562_A84_S36 (SEQ ID NOs. 73 和 157); hs_HSF1_751_A22_S26 (SEQ ID NOs. 2 和 86); hs_HSF1_751_A25_S27 (SEQ ID NOs. 14 和 98); hs_HSF1_751_A81_S26 (SEQ ID NOs. 26 和 110); hs_HSF1_751_A48_S26 (SEQ ID NOs. 38 和 122); hs_HSF1_751_A82_S36 (SEQ ID NOs. 50 和 134); hs_HSF1_751_A83_S36 (SEQ ID NOs. 62 和 146); hs_HSF1_751_A84_S36 (SEQ ID NOs. 74 和 158); hs_HSF1_755_A22_S26 (SEQ ID NOs. 3 和 87); hs_HSF1_755_A25_S27 (SEQ ID NOs. 15 和 99); hs_HSF1_755_A81_S26 (SEQ ID NOs. 27 和 111); hs_HSF1_755_A48_S26 (SEQ ID NOs. 39 和 123); hs_HSF1_755_A82_S36 (SEQ ID NOs. 51 和 135); hs_HSF1_755_A83_S36 (SEQ ID NOs. 63 和 147); hs_HSF1_755_A84_S36 (SEQ ID NOs. 75 和 159); hs_HSF1_846_A22_S26 (SEQ ID NOs. 5 和 89); hs_HSF1_846_A25_S27 (SEQ ID NOs. 17 和 101); hs_HSF1_846_A81_S26 (SEQ ID NOs. 29 和 113); hs_HSF1_846_A48_S26 (SEQ ID NOs. 41 和 125); hs_HSF1_846_A82_S36 (SEQ ID NOs. 53 和 137); hs_HSF1_846_A83_S36 (SEQ ID NOs. 65 和 149); hs_HSF1_846_A84_S36 (SEQ ID NOs. 77 和 161); hs_HSF1_1360_A22_S26 (SEQ ID NOs. 6 和 90); hs_HSF1_1360_A25_S27 (SEQ ID NOs. 18 和 102); hs_HSF1_1360_A81_S26 (SEQ ID NOs. 30 和 114); hs_HSF1_1360_A48_S26 (SEQ ID NOs. 42 和 126); hs_HSF1_1360_A82_S36 (SEQ ID NOs. 54 和 138); hs_HSF1_1360_A83_S36 (SEQ ID NOs. 66 和 150); hs_HSF1_1360_A84_S36 (SEQ ID NOs. 78 和 162); hs_HSF1_2030_A22_S26 (SEQ ID NOs. 7 和 91); hs_HSF1_2030_A25_S27 (SEQ ID NOs. 19 和 103); hs_HSF1_2030_A81_S26 (SEQ ID NOs. 31 和 115); hs_HSF1_2030_A48_S26 (SEQ ID NOs. 43 和 127); hs_HSF1_2030_A82_S36 (SEQ ID NOs. 55 和 139); hs_HSF1_2030_A83_S36 (SEQ ID NOs. 67 和 151); hs_HSF1_2030_A84_S36 (SEQ ID NOs. 79 和 163); hs_HSF1_2034_A22_S26 (SEQ ID

NOs. 8 和 92) ;hs_HSF1_2034_A25_S27 (SEQ ID NOs. 20 和 104) ;hs_HSF1_2034_A81_S26 (SEQ ID NOs. 32 和 116) ;hs_HSF1_2034_A48_S26 (SEQ ID NOs. 44 和 128) ;hs_HSF1_2034_A82_S36 (SEQ ID NOs. 56 和 140) ;hs_HSF1_2034_A83_S36 (SEQ ID NOs. 68 和 152) ;hs_HSF1_2034_A84_S36 (SEQ ID NOs. 80 和 164) ;hs_HSF1_2138_A22_S26 (SEQ ID NOs. 9 和 93) ;hs_HSF1_2138_A25_S27 (SEQ ID NOs. 21 和 105) ;hs_HSF1_2138_A81_S26 (SEQ ID NOs. 33 和 117) ;hs_HSF1_2138_A48_S26 (SEQ ID NOs. 45 和 129) ;hs_HSF1_2138_A82_S36 (SEQ ID NOs. 57 和 141) ;hs_HSF1_2138_A83_S36 (SEQ ID NOs. 69 和 153) ;hs_HSF1_2138_A84_S36 (SEQ ID NOs. 81 和 165) ;hs_HSF1_2153_A22_S26 (SEQ ID NOs. 10 和 94) ;hs_HSF1_2153_A25_S27 (SEQ ID NOs. 22 和 106) ;hs_HSF1_2153_A81_S26 (SEQ ID NOs. 34 和 118) ;hs_HSF1_2153_A48_S26 (SEQ ID NOs. 46 和 130) ;hs_HSF1_2153_A82_S36 (SEQ ID NOs. 58 和 142) ;hs_HSF1_2153_A83_S36 (SEQ ID NOs. 70 和 154) ;hs_HSF1_2153_A84_S36 (SEQ ID NOs. 82 和 166) ;hs_HSF1_2154_A22_S26 (SEQ ID NOs. 11 和 95) ;hs_HSF1_2154_A25_S27 (SEQ ID NOs. 23 和 107) ;hs_HSF1_2154_A81_S26 (SEQ ID NOs. 35 和 119) ;hs_HSF1_2154_A48_S26 (SEQ ID NOs. 47 和 131) ;hs_HSF1_2154_A82_S36 (SEQ ID NOs. 59 和 143) ;hs_HSF1_2154_A83_S36 (SEQ ID NOs. 71 和 155) ;hs_HSF1_2154_A84_S36 (SEQ ID NOs. 83 和 167)。

[0053] 特定的双链体包括以下的双链体,其中每种双链体(例如, RNAi 剂)包含一组 SEQ ID NO,其中第一个 SEQ ID NO 对应于第一链而第二个 SEQ ID NO 对应于第二链,其中该序列不必然被修饰:hs_HSF1_175_A22_S26 (SEQ ID NOs. 180 和 264) ;hs_HSF1_175_A25_S27 (SEQ ID NOs. 192 和 276) ;hs_HSF1_175_A81_S26 (SEQ ID NOs. 204 和 288) ;hs_HSF1_175_A48_S26 (SEQ ID NOs. 216 和 300) ;hs_HSF1_175_A82_S36 (SEQ ID NOs. 228 和 312) ;hs_HSF1_175_A83_S36 (SEQ ID NOs. 240 和 324) ;hs_HSF1_175_A84_S36 (SEQ ID NOs. 252 和 336) ;hs_HSF1_517_A22_S26 (SEQ ID NOs. 172 和 256) ;hs_HSF1_517_A25_S27 (SEQ ID NOs. 184 和 268) ;hs_HSF1_517_A81_S26 (SEQ ID NOs. 196 和 280) ;hs_HSF1_517_A48_S26 (SEQ ID NOs. 208 和 292) ;hs_HSF1_517_A82_S36 (SEQ ID NOs. 220 和 304) ;hs_HSF1_517_A83_S36 (SEQ ID NOs. 232 和 316) ;hs_HSF1_517_A84_S36 (SEQ ID NOs. 244 和 328) ;hs_HSF1_562_A22_S26 (SEQ ID NOs. 169 和 253) ;hs_HSF1_562_A25_S27 (SEQ ID NOs. 181 和 265) ;hs_HSF1_562_A81_S26 (SEQ ID NOs. 193 和 277) ;hs_HSF1_562_A48_S26 (SEQ ID NOs. 205 和 289) ;hs_HSF1_562_A82_S36 (SEQ ID NOs. 217 和 301) ;hs_HSF1_562_A83_S36 (SEQ ID NOs. 229 和 313) ;hs_HSF1_562_A84_S36 (SEQ ID NOs. 241 和 325) ;hs_HSF1_751_A22_S26 (SEQ ID NOs. 170 和 254) ;hs_HSF1_751_A25_S27 (SEQ ID NOs. 182 和 266) ;hs_HSF1_751_A81_S26 (SEQ ID NOs. 194 和 278) ;hs_HSF1_751_A48_S26 (SEQ ID NOs. 206 和 290) ;hs_HSF1_751_A82_S36 (SEQ ID NOs. 218 和 302) ;hs_HSF1_751_A83_S36 (SEQ ID NOs. 230 和 314) ;hs_HSF1_751_A84_S36 (SEQ ID NOs. 242 和 326) ;hs_HSF1_755_A22_S26 (SEQ ID NOs. 171 和 255) ;hs_HSF1_755_A25_S27 (SEQ ID NOs. 183 和 267) ;hs_HSF1_755_A81_S26 (SEQ ID NOs. 195 和 279) ;hs_HSF1_755_A48_S26 (SEQ ID NOs. 207 和 291) ;hs_HSF1_755_A82_S36 (SEQ ID NOs. 219 和 303) ;hs_HSF1_755_A83_S36 (SEQ ID NOs. 231 和 315) ;hs_HSF1_755_A84_S36 (SEQ ID NOs. 243 和 327) ;hs_HSF1_846_A22_S26 (SEQ ID NOs. 173 和 257) ;hs_HSF1_846_

A25_S27(SEQ ID NOs. 185 和 269) ;hs_HSF1_846_A81_S26(SEQ ID NOs. 197 和 281) ;hs_HSF1_846_A48_S26(SEQ ID NOs. 209 和 293) ;hs_HSF1_846_A82_S36(SEQ ID NOs. 221 和 305) ;hs_HSF1_846_A83_S36(SEQ ID NOs. 233 和 317) ;hs_HSF1_846_A84_S36(SEQ ID NOs. 245 和 329) ;hs_HSF1_1360_A22_S26(SEQ ID NOs. 174 和 258) ;hs_HSF1_1360_A25_S27(SEQ ID NOs. 186 和 270) ;hs_HSF1_1360_A81_S26(SEQ ID NOs. 198 和 282) ;hs_HSF1_1360_A48_S26(SEQ ID NOs. 210 和 294) ;hs_HSF1_1360_A82_S36(SEQ ID NOs. 222 和 306) ;hs_HSF1_1360_A83_S36(SEQ ID NOs. 234 和 318) ;hs_HSF1_1360_A84_S36(SEQ ID NOs. 246 和 330) ;hs_HSF1_2030_A22_S26(SEQ ID NOs. 175 和 259) ;hs_HSF1_2030_A25_S27(SEQ ID NOs. 187 和 271) ;hs_HSF1_2030_A81_S26(SEQ ID NOs. 199 和 283) ;hs_HSF1_2030_A48_S26(SEQ ID NOs. 211 和 295) ;hs_HSF1_2030_A82_S36(SEQ ID NOs. 223 和 307) ;hs_HSF1_2030_A83_S36(SEQ ID NOs. 235 和 319) ;hs_HSF1_2030_A84_S36(SEQ ID NOs. 247 和 331) ;hs_HSF1_2034_A22_S26(SEQ ID NOs. 176 和 260) ;hs_HSF1_2034_A25_S27(SEQ ID NOs. 188 和 272) ;hs_HSF1_2034_A81_S26(SEQ ID NOs. 200 和 284) ;hs_HSF1_2034_A48_S26(SEQ ID NOs. 212 和 296) ;hs_HSF1_2034_A82_S36(SEQ ID NOs. 224 和 308) ;hs_HSF1_2034_A83_S36(SEQ ID NOs. 236 和 320) ;hs_HSF1_2034_A84_S36(SEQ ID NOs. 248 和 332) ;hs_HSF1_2138_A22_S26(SEQ ID NOs. 177 和 261) ;hs_HSF1_2138_A25_S27(SEQ ID NOs. 189 和 273) ;hs_HSF1_2138_A81_S26(SEQ ID NOs. 201 和 285) ;hs_HSF1_2138_A48_S26(SEQ ID NOs. 213 和 297) ;hs_HSF1_2138_A82_S36(SEQ ID NOs. 225 和 309) ;hs_HSF1_2138_A83_S36(SEQ ID NOs. 237 和 321) ;hs_HSF1_2138_A84_S36(SEQ ID NOs. 249 和 333) ;hs_HSF1_2153_A22_S26(SEQ ID NOs. 178 和 262) ;hs_HSF1_2153_A25_S27(SEQ ID NOs. 190 和 274) ;hs_HSF1_2153_A81_S26(SEQ ID NOs. 202 和 286) ;hs_HSF1_2153_A48_S26(SEQ ID NOs. 214 和 298) ;hs_HSF1_2153_A82_S36(SEQ ID NOs. 226 和 310) ;hs_HSF1_2153_A83_S36(SEQ ID NOs. 238 和 322) ;hs_HSF1_2153_A84_S36(SEQ ID NOs. 250 和 334) ;hs_HSF1_2154_A22_S26(SEQ ID NOs. 179 和 263) ;hs_HSF1_2154_A25_S27(SEQ ID NOs. 191 和 275) ;hs_HSF1_2154_A81_S26(SEQ ID NOs. 203 和 287) ;hs_HSF1_2154_A48_S26(SEQ ID NOs. 215 和 299) ;hs_HSF1_2154_A82_S36(SEQ ID NOs. 227 和 311) ;hs_HSF1_2154_A83_S36(SEQ ID NOs. 239 和 323) ;以及 hs_HSF1_2154_A84_S36(SEQ ID NOs. 251 和 335)。在多个这些实施方案中,该第一链和第二链分别为反义链和有义链,或该第二链和第一链分别为反义链和有义链。本公开内容还包括这些双链体的修饰变体(例如,具有一个或多个修饰的双链体)。

[0054] 特定的双链体包括以下的双链体,其中每种双链体(例如, RNAi 剂)包含一组 SEQ ID NO, 其中第一个 SEQ ID NO 对应于第一链而第二个 SEQ ID NO 对应于第二链,其中该序列是被修饰的:hs_HSF1_175_A22_S26(SEQ ID NOs. 348 和 432) ;hs_HSF1_175_A25_S27(SEQ ID NOs. 360 和 444) ;hs_HSF1_175_A81_S26(SEQ ID NOs. 372 和 456) ;hs_HSF1_175_A48_S26(SEQ ID NOs. 384 和 468) ;hs_HSF1_175_A82_S36(SEQ ID NOs. 396 和 480) ;hs_HSF1_175_A83_S36(SEQ ID NOs. 408 和 492) ;hs_HSF1_175_A84_S36(SEQ ID NOs. 420 和 504) ;hs_HSF1_517_A22_S26(SEQ ID NOs. 340 和 424) ;hs_HSF1_517_A25_S27(SEQ ID NOs. 352 和 436) ;hs_HSF1_517_A81_S26(SEQ ID NOs. 364 和 448) ;hs_HSF1_517_A48_S26(SEQ ID NOs. 376 和 460) ;hs_HSF1_517_A82_S36(SEQ ID NOs. 388 和 472) ;hs_

HSF1_517_A83_S36(SEQ ID N0s.400 和 484);hs_HSF1_517_A84_S36(SEQ ID N0s.412 和 496);hs_HSF1_562_A22_S26(SEQ ID N0s.337 和 421);hs_HSF1_562_A25_S27(SEQ ID N0s.349 和 433);hs_HSF1_562_A81_S26(SEQ ID N0s.361 和 445);hs_HSF1_562_A48_S26(SEQ ID N0s.373 和 457);hs_HSF1_562_A82_S36(SEQ ID N0s.385 和 469);hs_HSF1_562_A83_S36(SEQ ID N0s.397 和 481);hs_HSF1_562_A84_S36(SEQ ID N0s.409 和 493);hs_HSF1_751_A22_S26(SEQ ID N0s.338 和 422);hs_HSF1_751_A25_S27(SEQ ID N0s.350 和 434);hs_HSF1_751_A81_S26(SEQ ID N0s.362 和 446);hs_HSF1_751_A48_S26(SEQ ID N0s.374 和 458);hs_HSF1_751_A82_S36(SEQ ID N0s.386 和 470);hs_HSF1_751_A83_S36(SEQ ID N0s.398 和 482);hs_HSF1_751_A84_S36(SEQ ID N0s.410 和 494);hs_HSF1_755_A22_S26(SEQ ID N0s.339 和 423);hs_HSF1_755_A25_S27(SEQ ID N0s.351 和 435);hs_HSF1_755_A81_S26(SEQ ID N0s.363 和 447);hs_HSF1_755_A48_S26(SEQ ID N0s.375 和 459);hs_HSF1_755_A82_S36(SEQ ID N0s.387 和 471);hs_HSF1_755_A83_S36(SEQ ID N0s.399 和 483);hs_HSF1_755_A84_S36(SEQ ID N0s.411 和 495);hs_HSF1_846_A22_S26(SEQ ID N0s.341 和 425);hs_HSF1_846_A25_S27(SEQ ID N0s.353 和 437);hs_HSF1_846_A81_S26(SEQ ID N0s.365 和 449);hs_HSF1_846_A48_S26(SEQ ID N0s.377 和 461);hs_HSF1_846_A82_S36(SEQ ID N0s.389 和 473);hs_HSF1_846_A83_S36(SEQ ID N0s.401 和 485);hs_HSF1_846_A84_S36(SEQ ID N0s.413 和 497);hs_HSF1_1360_A22_S26(SEQ ID N0s.342 和 426);hs_HSF1_1360_A25_S27(SEQ ID N0s.354 和 438);hs_HSF1_1360_A81_S26(SEQ ID N0s.366 和 450);hs_HSF1_1360_A48_S26(SEQ ID N0s.378 和 462);hs_HSF1_1360_A82_S36(SEQ ID N0s.390 和 474);hs_HSF1_1360_A83_S36(SEQ ID N0s.402 和 486);hs_HSF1_1360_A84_S36(SEQ ID N0s.414 和 498);hs_HSF1_2030_A22_S26(SEQ ID N0s.343 和 427);hs_HSF1_2030_A25_S27(SEQ ID N0s.355 和 439);hs_HSF1_2030_A81_S26(SEQ ID N0s.367 和 451);hs_HSF1_2030_A48_S26(SEQ ID N0s.379 和 463);hs_HSF1_2030_A82_S36(SEQ ID N0s.391 和 475);hs_HSF1_2030_A83_S36(SEQ ID N0s.403 和 487);hs_HSF1_2030_A84_S36(SEQ ID N0s.415 和 499);hs_HSF1_2034_A22_S26(SEQ ID N0s.344 和 428);hs_HSF1_2034_A25_S27(SEQ ID N0s.356 和 440);hs_HSF1_2034_A81_S26(SEQ ID N0s.368 和 452);hs_HSF1_2034_A48_S26(SEQ ID N0s.380 和 464);hs_HSF1_2034_A82_S36(SEQ ID N0s.392 和 476);hs_HSF1_2034_A83_S36(SEQ ID N0s.404 和 488);hs_HSF1_2034_A84_S36(SEQ ID N0s.416 和 500);hs_HSF1_2138_A22_S26(SEQ ID N0s.345 和 429);hs_HSF1_2138_A25_S27(SEQ ID N0s.357 和 441);hs_HSF1_2138_A81_S26(SEQ ID N0s.369 和 453);hs_HSF1_2138_A48_S26(SEQ ID N0s.381 和 465);hs_HSF1_2138_A82_S36(SEQ ID N0s.393 和 477);hs_HSF1_2138_A83_S36(SEQ ID N0s.405 和 489);hs_HSF1_2138_A84_S36(SEQ ID N0s.417 和 501);hs_HSF1_2153_A22_S26(SEQ ID N0s.346 和 430);hs_HSF1_2153_A25_S27(SEQ ID N0s.358 和 442);hs_HSF1_2153_A81_S26(SEQ ID N0s.370 和 454);hs_HSF1_2153_A48_S26(SEQ ID N0s.382 和 466);hs_HSF1_2153_A82_S36(SEQ ID N0s.394 和 478);hs_HSF1_2153_A83_S36(SEQ ID N0s.406 和 490);hs_HSF1_2153_A84_S36(SEQ ID N0s.418 和 502);hs_HSF1_2154_A22_S26(SEQ ID N0s.347 和 431);hs_HSF1_2154_A25_S27(SEQ ID N0s.359 和 443);hs_HSF1_2154_A81_S26(SEQ ID N0s.371 和 455);hs_HSF1_2154_

A48_S26 (SEQ ID NOs. 383 和 467) ;hs_HSF1_2154_A82_S36 (SEQ ID NOs. 395 和 479) ;hs_HSF1_2154_A83_S36 (SEQ ID NOs. 407 和 491) ;和 hs_HSF1_2154_A84_S36 (SEQ ID NOs. 419 和 503)。在多个这些实施方案中,该第一链和第二链分别为反义链和有义链,或该第二链和第一链分别为反义链和有义链。本公开内容还包括这些双链体的修饰变体(例如,具有相同核苷酸序列但具有不同修饰的双链体)。

[0055] 除了所述示例性修饰外,可应用提供的核苷酸序列获得其他修饰变体。

[0056] 表 A1. 针对 HSF1 的 RNAi 剂 SEQ ID NOs。

[0057] 表 A1 提供了:序列名称(其中每一序列名称由 hs_HSF1_* 开始,其中 * 为每一行中提供的名称;例如“175_A22_S26”与“hs_HSF1_175_A22_S26”相同,等等);靶序列(AS, 反义链;以及有义链);作为未修饰序列提供的 RNAi 剂序列(反义和有义);作为示例性修饰变体提供的 RNAi 剂序列(反义和有义);以及 HSF1 基因中的位置。注意有时通过它们的位置来称呼双链体时,例如“hs_HSF1_175”有时简称为 HSF1-175;“hs_HSF1_517”有时简称为 HSF1-517,等等。

[0058]

名称	靶		RNAi 剂 (未修饰的)		RNAi 剂 (修饰的)		位置
	反义 SEQ ID NO:	有义 SEQ ID NO:	反义 SEQ ID NO:	有义 SEQ ID NO:	反义 SEQ ID NO:	有义 SEQ ID NO:	
175_A22_S26	12	96	180	264	348	432	175
175_A25_S27	24	108	192	276	360	444	175
175_A81_S26	36	120	204	288	372	456	175
175_A48_S26	48	132	216	300	384	468	175
175_A82_S36	60	144	228	312	396	480	175
175_A83_S36	72	156	240	324	408	492	175
175_A84_S36	84	168	252	336	420	504	175
517_A22_S26	4	88	172	256	340	424	517
517_A25_S27	16	100	184	268	352	436	517
517_A81_S26	28	112	196	280	364	448	517
517_A48_S26	40	124	208	292	376	460	517
517_A82_S36	52	136	220	304	388	472	517
517_A83_S36	64	148	232	316	400	484	517
517_A84_S36	76	160	244	328	412	496	517
562_A22_S26	1	85	169	253	337	421	562
562_A25_S27	13	97	181	265	349	433	562
562_A81_S26	25	109	193	277	361	445	562
562_A48_S26	37	121	205	289	373	457	562
562_A82_S36	49	133	217	301	385	469	562
562_A83_S36	61	145	229	313	397	481	562
562_A84_S36	73	157	241	325	409	493	562
751_A22_S26	2	86	170	254	338	422	751
751_A25_S27	14	98	182	266	350	434	751
751_A81_S26	26	110	194	278	362	446	751

[0059]

751_A48_S26	38	122	206	290	374	458	751
751_A82_S36	50	134	218	302	386	470	751
751_A83_S36	62	146	230	314	398	482	751
751_A84_S36	74	158	242	326	410	494	751
755_A22_S26	3	87	171	255	339	423	755
755_A25_S27	15	99	183	267	351	435	755
755_A81_S26	27	111	195	279	363	447	755
755_A48_S26	39	123	207	291	375	459	755
755_A82_S36	51	135	219	303	387	471	755
755_A83_S36	63	147	231	315	399	483	755
755_A84_S36	75	159	243	327	411	495	755
846_A22_S26	5	89	173	257	341	425	846
846_A25_S27	17	101	185	269	353	437	846
846_A81_S26	29	113	197	281	365	449	846
846_A48_S26	41	125	209	293	377	461	846
846_A82_S36	53	137	221	305	389	473	846
846_A83_S36	65	149	233	317	401	485	846
846_A84_S36	77	161	245	329	413	497	846
1360_A22_S26	6	90	174	258	342	426	1360
1360_A25_S27	18	102	186	270	354	438	1360
1360_A81_S26	30	114	198	282	366	450	1360
1360_A48_S26	42	126	210	294	378	462	1360
1360_A82_S36	54	138	222	306	390	474	1360
1360_A83_S36	66	150	234	318	402	486	1360
1360_A84_S36	78	162	246	330	414	498	1360
2030_A22_S26	7	91	175	259	343	427	2030
2030_A25_S27	19	103	187	271	355	439	2030
2030_A81_S26	31	115	199	283	367	451	2030
2030_A48_S26	43	127	211	295	379	463	2030
2030_A82_S36	55	139	223	307	391	475	2030

[0060]

2030_A83_S36	67	151	235	319	403	487	2030
2030_A84_S36	79	163	247	331	415	499	2030
2034_A22_S26	8	92	176	260	344	428	2034
2034_A25_S27	20	104	188	272	356	440	2034
2034_A81_S26	32	116	200	284	368	452	2034
2034_A48_S26	44	128	212	296	380	464	2034
2034_A82_S36	56	140	224	308	392	476	2034
2034_A83_S36	68	152	236	320	404	488	2034
2034_A84_S36	80	164	248	332	416	500	2034
2138_A22_S26	9	93	177	261	345	429	2138
2138_A25_S27	21	105	189	273	357	441	2138
2138_A81_S26	33	117	201	285	369	453	2138
2138_A48_S26	45	129	213	297	381	465	2138
2138_A82_S36	57	141	225	309	393	477	2138
2138_A83_S36	69	153	237	321	405	489	2138
2138_A84_S36	81	165	249	333	417	501	2138
2153_A22_S26	10	94	178	262	346	430	2153
2153_A25_S27	22	106	190	274	358	442	2153
2153_A81_S26	34	118	202	286	370	454	2153
2153_A48_S26	46	130	214	298	382	466	2153
2153_A82_S36	58	142	226	310	394	478	2153
2153_A83_S36	70	154	238	322	406	490	2153
2153_A84_S36	82	166	250	334	418	502	2153
2154_A22_S26	11	95	179	263	347	431	2154
2154_A25_S27	23	107	191	275	359	443	2154
2154_A81_S26	35	119	203	287	371	455	2154
2154_A48_S26	47	131	215	299	383	467	2154
2154_A82_S36	59	143	227	311	395	479	2154
2154_A83_S36	71	155	239	323	407	491	2154
2154_A84_S36	83	167	251	335	419	503	2154

[0061] 注意在某些文本中,名称可能在“hs”之后含有下划线。这一下划线是没有意义的;例如“hs_HSF1_562_A22_S26”与“hsHSF1_562_A22_S26”相同。序列名称还可能在下划线

(_) 之后出现内部空格 () ;这些也是没有意义的。此外,有些针对 HSF1 的 RNAi 剂具有多个命名。hs_HSF1_2138_ 也称为 HSF1_2138、HSF1_2138_NBC 和 HSF1_2120_ALNY。类似的,其他 RNAi 剂可将前缀“hs_”部分删除,或加上额外的后缀“NBC”。RNAi 剂 hs_HSF1_562 也称为 HSF-544 或 HSF-544-1。hs_HSF1_562_ 也称为 AD-20487-b1 和 AD-30071 ;hs_HSF1_751_ 也称为 AD-20560-b1 和 AD-37739 ;hs_HSF1_755_ 也称为 AD-20564 和 AD-36971 ;以及 hs_HSF1_517_ 也称为 AD-20397-b1。后缀“b”后跟上数字表示批次,因此“b1”表示批次 1。然而,注意批次不会影响核苷酸序列,例如 AD-20397-b1 具有与 AD-20397 相同的序列。

[0062] 包含本文描述的 RNAi 剂的反义链的 RNAi 剂

[0063] 在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含反义链,其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的那些具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异。

[0064] 下文描述了该实施方案的多个特定的具体实施方案。

[0065] 在一个实施方案中,组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 剂。在多个实施方案中,第二 RNAi 剂与第一 RNAi 剂物理上分开,或者两者物理上相连(例如共价连接或缀合)。在多个实施方案中,该第一和第二 RNAi 剂是共施与的,或同时或顺次施与。

[0066] 在一个实施方案中,反义链长度为约 30 个或更少的核苷酸。

[0067] 在一个实施方案中,反义链与有义链形成双链体区域,其中所述双链体区域长度为约 15 至 30 个核苷酸对。

[0068] 在一个实施方案中,反义链约 15 至约 30 个核苷酸长,包括约 19 至约 49、约 19 至约 30、约 19 至约 23 个核苷酸长。在一个实施方案中,反义链至少具有选自约 15 个核苷酸、约 16 个核苷酸、约 17 个核苷酸、约 18 个核苷酸、约 19 个核苷酸、约 20 个核苷酸、约 21 个核苷酸、约 22 个核苷酸、约 23 个核苷酸、约 24 个核苷酸、约 25 个核苷酸、约 26 个核苷酸、约 27 个核苷酸、约 28 个核苷酸、约 29 个核苷酸和约 30 个核苷酸的长度。

[0069] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物样品或环境(例如血清或肠灌洗液)中具有增加的稳定性的修饰。

[0070] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含至少一种糖主链修饰(例如硫代磷酸酯键(phosphorothioate linkage))或至少一个 2'-修饰的核苷酸。在多个实施方案中,一个、超过一个、或所有的嘧啶是 2'-O-甲基-修饰的核苷酸。

[0071] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含:至少一个 5'-尿苷-腺嘌呤-3' (5'-ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-尿苷-鸟嘌呤-3' (5'-ug-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-胞苷-腺嘌呤-3' (5'-ca-3') 二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3' (5'-uu-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。这些二核苷酸基序特别倾向于血清核酸酶降解(例如 RNaseA)。在基序中第一个嘧啶核苷酸 2'位进行的化学修饰预防或减慢此类切割。该修饰方案也以术语“endo light”已知。

[0072] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含选自下组的 2'-修饰:2'-脱氧、2'-脱氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、

2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基 (2'-O-DMAEOE) 和 2'-O-N-甲基乙酰氨基 (2'-O-NMA)。在一个实施方案中,所有嘧啶(尿苷和胞苷)是 2'-O-甲基-修饰的核苷。

[0073] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含至少一个平端。

[0074] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含具有 1nt 至 4nt 未配对的突出端。

[0075] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含位于 RNAi 剂反义链 3'-端的突出端。

[0076] 在一个实施方案中, RNAi 剂与一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和/或转铁蛋白连接。

[0077] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 60%。

[0078] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 70%。

[0079] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 75%。

[0080] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 80%。

[0081] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 90%。

[0082] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 95%。

[0083] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 99%。

[0084] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。EC50 是将基因表达降低 50% 的有效浓度。

[0085] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。

[0086] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。

[0087] 包含本文描述的 RNAi 的第一链和第二链的 RNAi 剂。

[0088] 在一个特定的具体实施方案中, 本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链和第二链包含分别与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链具有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定的具体实施方案中, 本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含第一链和第二链, 其中所述第一链和第二链包含分别来自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的

RNAi 剂第一链和第二链的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列,其中所述第一和 / 或第二链还包含 1 至 20 个 nt。

[0089] 下文描述了该实施方案的多个特定的具体实施方案。

[0090] 在一个实施方案中,组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 剂。在多个实施方案中,第二 RNAi 剂与第一 RNAi 剂物理上分开,或者两者物理上相连(例如共价连接或缀合)。在多个实施方案中,该第一和第二 RNAi 剂是共施与的,或同时或顺次施与。

[0091] 在一个实施方案中,第二链长度为约 30 个或更少的核苷酸。

[0092] 在一个实施方案中,第一链与第二链形成双链体区域,其中所述双链体区域长度为约 15 至 30 个核苷酸对。

[0093] 在一个实施方案中,反义链约 15 至约 30 个核苷酸长,包括约 19 至约 49、约 19 至约 30、约 19 至约 23 个核苷酸长。在一个实施方案中,反义链至少具有选自约 15 个核苷酸、约 16 个核苷酸、约 17 个核苷酸、约 18 个核苷酸、约 19 个核苷酸、约 20 个核苷酸、约 21 个核苷酸、约 22 个核苷酸、约 23 个核苷酸、约 24 个核苷酸、约 25 个核苷酸、约 26 个核苷酸、约 27 个核苷酸、约 28 个核苷酸、约 29 个核苷酸和约 30 个核苷酸的长度。

[0094] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物样品或环境(例如血清或肠灌洗液)中具有增加的稳定性的修饰。

[0095] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含至少一种糖主链修饰(例如硫代磷酸酯键)或至少一个 2'-修饰的核苷酸。在多个实施方案中,一个、超过一个、或所有的嘧啶是 2'-O-甲基-修饰的核苷酸。

[0096] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含:至少一个 5'-尿苷-腺嘌呤-3' (5'-ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-尿苷-鸟嘌呤-3' (5'-ug-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-胞苷-腺嘌呤-3' (5'-ca-3') 二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3' (5'-uu-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。

[0097] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含选自下组的 2'-修饰:2'-脱氧、2'-脱

氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。在一个实施方案中,所有嘧啶(尿苷和胞苷)是2'-O-甲基-修饰的核苷。

[0098] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含至少一个平端。

[0099] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含具有 1nt 至 4nt 未配对的突出端。

[0100] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含位于 RNAi 剂第二链 3'-端的突出端。

[0101] 在一个实施方案中, RNAi 剂与一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分(moiety)、天然或稀有核碱基(nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基(hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基(sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸(epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖(pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体(oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子(polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和/或转铁蛋白连接。

[0102] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 60%。

[0103] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 70%。

[0104] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 80%。

[0105] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 90%。

[0106] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 95%。

[0107] 在一个实施方案中, RNAi 剂能在 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中体外、或 Hep3 肿瘤细胞中体外将 HSF1 的表达抑制至少约 99%。

[0108] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。

[0109] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。

[0110] 在一个实施方案中, RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。

[0111] 使用包含本文所述的 RNAi 剂的 RNAi 剂的治疗方法。

[0112] 在一个特定的具体实施方案中, 本文公开内容涉及在个体中治疗 HSF1 相关疾病的方法, 所述方法包括下述步骤: 向所述个体施用治疗有效量的包含 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含反义链, 其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的那些具体双链体中的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在这一方法的一个实施方案中, 针对 HSF1 的 RNAi 剂包含反义链和有义链的双链体, 其中该有义链和反义链选自表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 所提供序列的一个或多个。在这一方法的一个具体实施方案中, 本文公开内容涉及

包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链具有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的至少 15 个连续核苷酸。在这一方法的一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别来自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链的至少 15 个连续核苷酸。在这一方法的一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在这一方法的一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列,其中所述第一和 / 或第二链还包含 1 至 20 个 nt。

[0113] 下文描述了该实施方案的多个特定的具体实施方案。

[0114] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是增殖性疾病(例如癌症)或自身免疫疾病,或是病毒疾病。

[0115] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是选自膀胱、骨、乳腺、宫颈(cervical)、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃(gastric)、造血(haematopoietic)、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部(stomach)和睾丸的癌症,白血病、早幼粒细胞白血病和霍奇金氏病的列表的癌症。

[0116] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用额外的癌症治疗的步骤。

[0117] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用选自放线菌素 D、HSP90(热激蛋白 90)的抑制剂、AUY922(NVP-AUY922)(HSP90 抑制剂)、17-AAG(坦螺旋霉素(tanespimycin))、17-DMAG(阿螺旋霉素(alvespimycin))、IPI-504(瑞他霉素(retaspimycin))、IPI-493、SNX-5422 甲磺酸盐、AUY922、BIB021CNF-2024、BIIB028、STA-9090、KW-2478、ATI3387、XL888、HSP990、MPC-3100、ABI-010(如 Kim 等人,2009Curr. Topics in Med. Chem. 9:1479-1492 中综述的)、或 2-氯脱氧腺苷、5-阿扎胞苷(5-azacitidine)、5-氟-29-脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、7-羟基星形孢菌素(7-hydroxystaurosporine)、13-顺-视黄酸、戈瑞林(goserlin)植入物、阿伦珠

单抗 (alemtuzumab)、阿利维 A 酸 (alitretinoin)、全反式视黄酸、 α 干扰素、六甲蜜胺 (altretamine)、氨磷汀 (amifostine)、氨鲁米特 (aminoglutethimide)、阿那格雷 (anagrelide)、阿那曲唑 (anastrozole)、阿糖胞嘧啶 (arabinosylcytosine)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、天冬酰胺酶、卡介苗 (bacillus calmette-guerin)、苯达莫司汀 (bendamustine)、贝伐单抗 (bevacizumab)、蓓萨罗丁 (bexarotene)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、博来霉素、硼替佐米 (bortezomib)、白消安 (busulfan)、喜树碱 (camptothecin)、卡培他滨 (capecitabine)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、西妥昔单抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、秋水仙酰胺 (colcemid)、环己酰亚胺 (Cycloheximide)、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、阿糖胞苷 (cytarabine)、胞嘧啶阿糖核苷 (cytosinearabinoside) (Ara-C)、达卡巴嗪 (dacarbazine)、更生霉素 (dactinomycin)、达沙替尼 (dasatinib)、柔红霉素脂质体 (daunorubicin liposomal)、柔红霉素 (daunorubicin)、地西他滨 (decitabine)、地尼白介素 2 (denileukin diftitox)、地塞米松 (dexamethazone)、多西他赛 (docetaxel)、多柔比星 (doxorubicin)、依地福新 (edelfosine)、ehlorambucil、表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)、表柔比星 (epirubicin)、埃罗替尼 (erlotinib)、雌氮芥 (estramustine)、依托泊甙 (etoposide)、依维莫司 (everolimus)、依西美坦 (exemestane)、芬维 A 胺 (fenretinide)、非那雄胺 (finasteride)、夫拉平度 (flavopiridol)、氮尿苷 (floxuridine)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺 (flutamide)、氟维司群 (fulvestrant)、吉非替尼 (gefitinib)、吉西他滨 (gemcitabine)、吉妥珠单抗奥佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林 (goserelin)、六甲嘧胺 (hexamethylmelamine)、氢化可的松 (hydrocortisone)、羟基脲 (hydroxyurea)、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan)、ibritumomab、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊马替尼 (imatinib)、咪唑羧酰胺 (imidazole carboxamide)、白介素 -11、白介素 -2、伊立替康 (irinotecan)、ixabepilone、拉帕替尼 (lapatinib)、L-天冬酰胺酶、雷利度胺 (lenalidomide)、来曲唑 (letrozole)、leukovorin、亮丙瑞林 (leuprolide)、氮芥 (mechlorethamine)、甲地孕酮 (megestrol)、美法仑 (melphalan)、巯基嘌呤 (mercaptopurine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、盐酸米托蒽醌 (mitixantrone)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、奈拉滨 (nelarabine)、氮芥 (nitrogen mustard)、奥曲肽 (octreotide)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、紫杉醇 (paclitaxel)、紫杉醇 - 白蛋白制剂、紫杉醇 - 蛋白质制剂、帕玛二磷酸 (pamidronate)、帕尼单抗 (panitumumab)、培美曲塞 (pemetrexed)、喷司他丁 (pentostatin)、苯丙氨酸氮芥 (phenylalanine mustard)、pirubicin、泼尼松龙 (prednisolone)、强的松 (prednisone)、丙卡巴肼 (procarbazine)、嘌呤霉素 (Puromycin)、雷洛昔芬 (raloxifene)、利妥昔 (rituxan)、红比霉素 (rubidomycin)、沙格司亭 (sargramostim)、索拉非尼 (sorafenib)、星形孢菌素 (staurosporine)、类固醇、链佐星 (streptozocin)、舒尼替尼 (sunitinib)、他莫西芬 (tamoxifen)、泰素 (Taxol)、替氟啉 (tegafur)、替莫唑胺 (temozolomide)、西罗莫司脂化物 (temsirolimus)、替尼泊甙 (teniposide)、沙立度胺 (thalidomide)、硫代磷酰胺 (thiophosphoamide)、塞替派 (thiotepa)、托泊替坎 (topotecan)、托瑞

米芬 (toremifene)、托西莫单抗 (tositumomab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、维甲酸 (tretinoin)、UFT、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、伏立诺他 (vorinostat) 和 / 或唑来膦酸 (zoledronic acid) 的列表的额外癌症治疗的步骤。针对 HSF1 的 RNAi 剂可以适合疾病的方式与本文公开的任何额外治疗联合, 任选地, 还与一种或多种针对 HSF1 的额外 RNAi 剂联合。

[0118] 在一个实施方案中, HSF1 相关疾病是病毒疾病。

[0119] 在一个实施方案中, HSF1 相关疾病是病毒疾病, 所述病毒疾病选自整体或部分的腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV 和 / 或 EB 病毒介导的病毒疾病的列表。

[0120] 在一个实施方案中, 所述方法还包括施用额外病毒疾病治疗的步骤。

[0121] 在一个实施方案中, 所述方法还包括施用选自阿巴卡韦 (Abacavir)、阿昔洛韦 (Aciclovir)、阿昔洛韦 (acyclovir) (无环鸟苷 (acycloguanosine))、阿德福韦 (Adefovir)、金刚烷胺 (Amantadine)、阿普林津 (Ampligen)、氨普那韦 (Amprenavir)、阿比朵尔 (Arbidol)、阿扎那韦 (Atazanavir)、Atripla、贝韦立马 (bevirimat)、博赛泼维 (Boceprevir)、广谱抑制剂、西多福韦 (Cidofovir)、双汰芝 (Combivir)、达芦那韦 (Darunavir)、地拉韦啉 (Delavirdine)、去羟肌苷 (Didanosine)、二十二醇 (Docosanol)、依度尿苷 (Edoxudine)、依法韦伦 (Efavirenz)、恩曲他滨 (Emtricitabine)、恩夫韦地 (Enfuvirtide)、恩替卡韦 (Entecavir)、进入抑制剂 (Entry inhibitor)、进入或融合抑制剂 (Entry or fusion inhibitor)、泛昔洛韦 (Famciclovir)、福米韦生 (Fomivirsen)、呋山那韦 (Fosamprenavir)、膦甲酸 (Foscarnet)、膦乙酸 (Fosfonet)、融合抑制剂、更昔洛韦 (Ganciclovir)、伊巴他滨 (Ibicitabine)、碘苷 (Idoxuridine)、咪喹莫特 (Imiquimod)、异丙酯肌苷 (Imunovir)、茚地那韦 (Indinavir)、肌苷 (Inosine)、整合酶抑制剂、整合酶抑制剂、干扰素、I 型干扰素、II 型干扰素、III 型干扰素、拉米夫定 (Lamivudine)、洛匹那韦 (Lopinavir)、洛韦胺 (Loviride)、马拉维若 (Maraviroc)、成熟抑制剂 (Maturation inhibitor)、吗啉胍 (Moroxydine)、奈非那韦 (Nelfinavir)、奈韦拉平 (Nevirapine)、Nexavir、非核苷逆转录酶抑制剂、NOV-205、核苷类似物、核苷酸类似物逆转录酶抑制剂、奥司他韦 (Oseltamivir) (达菲 (Tamiflu))、培干扰素 α -2a (Peginterferon alfa-2a)、喷昔洛韦 (Penciclovir)、帕拉米韦 (Peramivir)、普来可那立 (Pleconaril)、鬼臼毒素 (Podophyllotoxin)、蛋白质酶抑制剂、蛋白质酶抑制剂、雷特格韦 (Raltegravir)、雷特格韦 (Raltegravir)、逆转录酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、利巴韦林 (Ribavirin)、金刚乙胺 (Rimantadine)、利托那韦 (Ritonavir)、沙奎那韦 (Saquinavir)、沙奎那韦 (Saquinavir)、司他夫定 (Stavudine)、协同增强剂 (抗逆转录病毒剂)、替诺福韦 (Tenofovir)、替诺福韦酯 (Tenofovirdisoproxil)、替拉那韦 (Tipranavir)、曲氟尿苷 (Trifluridine)、三协唯 (Trizivir)、曲金刚胺 (Tromantadine)、特鲁瓦达 (Truvada)、伐昔洛韦 (Valaciclovir) (维德思 (Valtrex))、缬更昔洛韦 (Valganciclovir)、马拉威若 (Vicriviroc)、阿糖腺苷 (Vidarabine)、Viramidine、扎西他滨 (Zalcitabine)、扎那米韦 (Zanamivir) (乐感清 (Relenza)) 和齐多夫定 (Zidovudine) 的列表的额外病毒疾病治疗。应当理解, 提到任何额外治疗 (例如病毒疾病治疗或癌症治疗或自身免疫疾病治疗等等) 意味着还包括任何活性物质的可药用盐。如果组分 (a) 和 / 或 (b) 包含的活性物质具有例如至少一个碱性中心,

则它们可形成酸加成盐。还可形成具有额外存在的碱性中心（如果想要的话）的相应的酸加成盐。具有酸性基团（例如 COOH）的活性物质可与碱形成盐。组分 (a) 和 / 或 (b) 中包含的活性物质或其可药用盐还可以以水合物的形式使用，或者包括用于结晶的其它溶剂。

[0122] 在一个实施方案中，HSF1 相关疾病是自身免疫疾病。

[0123] 在一个实施方案中，HSF1 相关疾病是狼疮或类风湿性关节炎。

[0124] 在一个实施方案中，组合物包含针对 HSF1 的第二 RNAi 剂。在多个实施方案中，第二 RNAi 剂与第一 RNAi 剂物理上分开，或者两者物理上相连（例如连接或缀合）。

[0125] 使用包含 RNAi 剂的 RNAi 来抑制 HSF1 表达

[0126] 在一个特定的具体实施方案中，本文公开内容涉及在个体中抑制 HSF1 表达的方法，所述方法包括向个体施用治疗有效量的包含本文公开的 RNAi 剂的组合物的步骤。在这一方法的一个实施方案中，所述 RNAi 包含有义链和反义链，其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸，所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的那些具体双链体中的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在这一方法的一个具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一链和第二链包含分别与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链具有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的至少 15 个连续核苷酸。在这一方法的一个特定具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一链和第二链包含分别来自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链的至少 15 个连续核苷酸。在这一方法的一个特定具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在这一方法的一个特定的具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一和 / 或第二链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在这一方法的一个特定具体实施方案中，本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物，所述 RNAi 剂包含第一链和第二链，其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列，其中所述第一和 / 或第二链还包含 1 至 20 个 nt。

[0127] 下文描述了这些实施方案的多个特定的具体实施方案。

[0128] 在一个实施方案中，个体患 HSF1 相关疾病或对 HSF1 相关疾病易感。

[0129] 在一个实施方案中，HSF1 相关疾病是增殖性疾病，例如癌症。

[0130] 在一个实施方案中，HSF1 相关疾病是选自膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子

宫内膜、纤维肉瘤、胃 (gastric)、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部 (stomach) 和睾丸的癌症,白血病、早幼粒细胞白血病和霍奇金氏病的列表的癌症。

[0131] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用其他癌症治疗的步骤。

[0132] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用选自本文列出的任何癌症治疗列表的或本领域已知的其他癌症治疗的步骤。

[0133] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是病毒疾病。

[0134] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是选自整体或部分的腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV 和 / 或 EB 病毒介导的病毒疾病的列表的病毒疾病。

[0135] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用其他病毒疾病治疗的步骤。

[0136] 在一个实施方案中,所述方法还包括施用选自本文列出的任何病毒疾病治疗的列表的其他病毒疾病治疗的步骤。

[0137] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是自身免疫疾病。

[0138] 在一个实施方案中,HSF1 相关疾病是狼疮或类风湿性关节炎。

[0139] 一个实施方案中,组合物还包含针对 HSF1 的第二 RNAi 剂。在多个实施方案中,第二 RNAi 剂与第一 RNAi 剂物理上区分开,或者两者物理上相连 (例如连接或缀合)。

[0140] 针对 HSF1 的 RNAi 剂的药物制剂

[0141] 在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含本文公开的 RNAi 剂的组合物。在一个实施方案中,该 RNAi 剂包含至少一个反义链、和 / 或包含有义链和反义链,其中该反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和如例如本文表格所列出的那些具体双链体中的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异,其中该组合物是药用有效制剂的形式。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链具有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别来自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和

表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列,其中所述第一和 / 或第二链还包含 1 至 20 个 nt。

[0142] 在一个实施方案中,本文公开内容涉及 RNAi 剂在制备用于治疗 HSF-1 相关疾病的药物中的用途,其中该 RNAi 剂包含有义链和反义链,其中该反义链包含至少 15 个连续核苷酸,所述至少 15 个连续核苷酸与选自上文提供的和如例如本文表格所列出的那些具体双链体中的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。在一个具体的特定实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别与选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链具有 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链包含分别来自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂第一链和第二链的至少 15 个连续核苷酸。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列包含选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列。在一个特定的具体实施方案中,本文公开内容涉及包含 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一和 / 或第二链的序列是选自上文提供的和表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中列出的具体双链体的针对 HSF1 的 RNAi 剂的第一和 / 或第二链序列,其中所述第一和 / 或第二链还包含 1 至 20 个 nt。

[0143] 其它实施方案

[0144] 下文描述了本文公开内容的多个特定的具体实施方案。

[0145] 在一个实施方案中,本文公开内容涉及根据上述任何实施方案的组合物,所述组合物用于在个体中治疗 HSF1 相关疾病的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据任何权利要求的组合物的步骤。

[0146] 下文描述了该实施方案的多个特定的具体实施方案。

[0147] 在一个实施方案中,本文公开内容涉及根据上述任何实施方案的组合物,所述组合物用于在个体中抑制 HSF1 表达的方法,所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据任何上述实施方案的组合物的步骤。

[0148] 本文公开内容的一个实施方案是根据任何上述实施方案的组合物在制备用于治疗 HSF1 相关疾病的药物中的用途。

[0149] 在一个实施方案中, HSF1 相关疾病选自癌症、病毒疾病或自身免疫疾病。

[0150] 在一个实施方案中, 本文公开内容涉及任何上述实施方案的组合物, 所述组合物用于治疗 HSF1 相关疾病。

[0151] 在一个实施方案中, HSF1 相关疾病选自癌症、病毒疾病或自身免疫疾病。

[0152] 在一个实施方案中, 本文公开内容涉及在细胞中抑制 HSF1 表达的方法, 所述方法包括下述步骤: 向细胞中引入包含下述 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含反义链, 其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。

[0153] 在一个实施方案中, 本文公开内容涉及在细胞中抑制 HSF1 表达的方法, 所述方法包括下述步骤: 向细胞中引入包含下述 RNAi 剂的组合物, 所述 RNAi 剂包含有义链和反义链, 其中所述反义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的反义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异, 并且所述有义链包含至少 15 个连续核苷酸, 所述至少 15 个连续核苷酸与选自本文公开的 HSF1siRNA 的针对 HSF1 的 RNAi 剂的有义链有 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异。

[0154] 定义

[0155] 热激因子 1 (HSF1)

[0156] “HSF1”表示基因或 mRNA 或蛋白质 (或编码该蛋白质的任何核酸) 的热激因子 1 或热激转录因子 1 (HSTF1)。HSF1 是热激应答 (其中多个基因应答于温度增加和其它应激而被诱导) 的主要调节物。HSF1 已被认定为染色体 8q24.3 上的 HGNC ID HGNC:5224。其 (包括同源体) 也被标识为: GeneID:3297; RefSeq IDs NM_005526; AccNo. M64673; 小鼠基因组数据库 ID MGI:96238; 大鼠基因组数据库 ID RGD:620913; Entrez 基因 ID3297; CCDS IDs CCDS6419.1; Pubmed IDs1871105; Ensembl ID ENSG00000185122; OMIM ID(NCBI)140580; UCSC ID(UCSC)uc003zbt.2; 和 / 或 UniProt ID (图谱数据由 UniProt 提供) Q00613。

[0157] 人 HSF1 的氨基酸序列被提供为 SEQ ID NO505:

[0158] MDLPVGPGAAGPSNVPAFLTKLWTLVSDPDTDALICWSPSGNSFHVFDQGGQFAKEVLPKYFKHNNMASF
VRQLNMYGFRKVVHIEQGGLVKPERDDTEFQHPCLRGQEQLLENIKRKVTSVSTLKSEDIKIRQDSVTKLLTDVQL
MKGKQECMDSKLLAMKHENEALWREVASLRQKHAQQQKVVNKLIIQFLISLVQSNRILGVKRKIPLMLNDSGSAHSMP
KYSRQFSLEHVHSGPYSPAYSSSSLYAPDAVASSGPIISDITELAPASPMASPGGSIDERPLSSSPLVRVKEE
PPSPQSPRVEEASGRPSSVDTLTLLSPTALIDSILRESEAPASVTALTDAARGHTDTEGRPPSPPTSTPEKCLSVA
CLDKNELSDHLDAMDSNLDNLQTMSSHGFSVDTSALLDLFSPSVTPDMSLPDLDDLSSLASIQELLSPQEPPRPPE
AENSSPDGKQLVHYTAQPLFLDPGSVDTGSDNLPVLFELGEGSYFSEGDFGAEDPTISLLTGSEPPKAKDPTVS
(SEQ ID NO:505)

[0159] HSF1 的功能结构域已通过诱变被描述。靠近 N 末端的序列形成 DNA 结合结构域 (编号为约 aa13-121)。与之邻近的是包含介导单体化和三聚化的三个“亮氨酸拉链”的疏水区域 (编号为约 aa126-217)。第四疏水片区或亮氨酸拉链位于约 aa378-407; 该区域参与非应激条件下的负调控。分子的中央部分含有调控转录活化结构域应答于应激的活性的区域。调控结构域内的序列应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化。富含丝氨酸

和脯氨酸的该调控结构域位于约 aa221-310。HSF1 的 C- 末端部分含有主要的转录活化区域 ;这包含 100 个最靠 C- 端的氨基酸,或者 aa395-503,尤其是 aa401-420。这些结构域尤其描述于 Green 等人 1995Mol. Cell. Biol. 15:3354-3362 ;和 Shi 等人 1995Mol. Cell. Biol. 15:4309-4318 等中,所述参考文献对不同的区域提供了略微不同的边界。本文公开内容的 HSF1RNAi 剂可与 HSF1 的一个或多个特别的功能结构域相互作用。

[0160] 在多个实施方案中,本文公开内容的 RNAi 剂在对应于功能结构域的序列中与 HSF1mRNA 特异性结合,例如,在形成 DNA 结合结构域的 N 末端附近的序列中 ;在 4/3 疏水重复或介导三聚化的“亮氨酸拉链”中 ;在第一、第二、第三或第四亮氨酸拉链中 ;在分子的中央部分,所述中央部分含有保持 HSF1 为其潜在形式或调控转录活化结构域应答于应激的活性的数个元件 ;在应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化的调控结构域内的序列中 ;在含有主要转录活化区域的 HSF1C 末端部分中 ;在相互作用以形成卷曲螺旋的 HSF 家族蛋白质氨基末端结构域中的两亲性 α 螺旋残基的阵列中 ;和 / 或在羧基末端结构域中的两亲性 α 螺旋的第四区域中。在其它实施方案中,本文公开内容的 RNAi 剂与 5' 或 3' UTR[非翻译区] 结合。

[0161] 在多个实施方案中,本文公开内容的 RNAi 剂与 HSF1mRNA 结合,但不在对应于功能结构域的序列中,例如,不在形成 DNA 结合结构域的 N 末端附近的序列中 ;不是 4/3 疏水重复或介导三聚化的“亮氨酸拉链” ;不是第一、第二、第三或第四亮氨酸拉链 ;不是含有保持 HSF1 为其潜在形式或调控转录活化结构域应答于应激的活性的数个元件的分子的中央部分 ;不在应答于应激经历特别的磷酸化和脱磷酸化的调控结构域内的序列中 ;不在含有主要转录活化区域的 HSF1C 末端部分中 ;不在相互作用以形成卷曲螺旋的 HSF 家族蛋白质氨基末端结构域中的两亲性 α 螺旋残基的阵列中 ;不在羧基末端结构域中的两亲性 α 螺旋的第四区域中 ;或不在 5' 或 3' UTRs 中。在另一实施方案中,本文公开内容的 RNAi 剂与 HSF1mRNA 结合,但是该 RNAi 剂的任一条链均不包含跨越 Rossi 等人 2006Cancer Res. 66:7678-7685 所述的基因转录起始位点下游 nt322 至 340 的整个序列。

[0162] HSF1 相关疾病

[0163] 在本文中使用时,短语“HSF1 相关疾病”表示下述一种或多种 :增殖性疾病,包括例如癌症,其中癌症选自膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃 (gastric)、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部 (stomach) 和睾丸的癌症,白血病、早幼粒细胞白血病和霍奇金氏病的一种或多种癌症 ;病毒疾病,其中病毒疾病选自整体或部分的腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV 和 / 或 EB 病毒介导的病毒疾病中的一种或多种 ;以及自身免疫疾病,其中自身免疫疾病选自狼疮和类风湿性关节炎中的一种或多种。

[0164] HSF1 牵连于若干种疾病,包括癌症和病毒疾病。HSF1 和其它热激蛋白 (其表达被 HSF1 所增加) 过量表达于或以其他方式牵连于膀胱、骨、乳腺、宫颈、结肠、结肠直肠、子宫内膜、纤维肉瘤、胃 (gastric)、造血、肠、肾、肝、肺、淋巴瘤、神经外胚层、成神经细胞瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、卵巢、胰腺、胸膜、前列腺、皮肤、鳞状细胞、胃部 (stomach) 和睾丸的癌症,白血病 (例如早幼粒细胞白血病) 和霍奇金氏病中。HSF1 过量表达于转移性前列腺癌性细胞系 PC-3M(相比较于非转移 PC-3 系而言) 和其它前列腺癌细胞中。

[0165] HSF1 的过量表达与对热激蛋白 HSP27 的上调相关。Hoang 等人, 2000Am. J. Pathol. 156:857-864。HSP27 上调还与一些癌症(包括结肠、乳腺、早幼粒细胞白血病、睾丸和前列腺的癌症)的增加的肿瘤发生能力和侵袭力相关。HSF1 还在非应激条件下于癌细胞中具有功能性的作用;显性负调控的 HSF1 在 PC-3 细胞群中改变 DNA 含量并且抑制非整倍性。Wang 等人, 2004J. Biol. Chem. 279:32651-32659。很多肿瘤类型含有高浓度的 HSP27、HSP70 和 HSP90 家族的热激蛋白,它们被 HSF1 上调。在不希望被任何特定理论束缚的情况下,申请人认为,已有提示,热激蛋白(HSP)尽管在转化期间触发凋亡信号,但其可阻断凋亡途径,并且允许恶性细胞出现。HSP 表达还可提供对癌细胞的保护,以抵挡诸如化疗和过热疗法等治疗,这通过阻挠这些方式的促凋亡影响来实现。Tang 等人, 2005Cell Stress Chaperones10:46-58 及其中的参考文献。Rossi 等人还显示,减少 HSF1 水平增加了子宫颈癌细胞对顺铂相关的过热疗法的敏感性。热激蛋白的过量表达还与保护癌细胞抗多柔比星和过热疗法以及其它抗癌治疗相关。Helmbrecht 等人, 2000Cell Prolif. 33:341-365。

[0166] 热激蛋白的过量表达还与病毒感染(包括腺病毒、单纯疱疹病毒、人巨细胞病毒、HTLV-1、SV40、多瘤病毒、HIV、EB 病毒介导的那些病毒感染)相关。高热激蛋白水平还与自身免疫疾病(包括狼疮和类风湿性关节炎)相关。对 HSF1 的抑制,例如通过使用抗 HSF1RNAi 剂进行的抑制,也因此可以是针对癌症以及病毒疾病和其它疾病的有效治疗。仅极少 HSP 抑制剂是已知的,但是它们包括槲皮素(queracetin)(抑制 HSF1 的类黄酮)。Zanini 等人, 2007J. Neurochem. 103:1344-354 及其中的参考文献。槲皮素因此可针对在治疗病毒疾病或癌症中抑制 HSF1 的 RNAi 剂用作为阳性对照。

[0167] 多个物种中的 HSF1 基因序列

[0168] 人 HSF1 基因已被克隆, Rabindran 等人, 1991Proc. Natl. Acad. Sci USA88:6906-6910。针对人 HSF1 可获得多种序列,包括 Genbank 标识符 NM_005526. 2。小鼠(Mus musculus)HSF1 基因例如是 Genbank id NM_008296. 2。另一小鼠 HSF1 序列可作为 Acc. Number XM_128055 获得(如在 Yin 等人, 2005J. Mol. Cell. Card. 39:681-689 中所用)。

[0169] 与人序列(SEQ ID NO:513)相比较的食蟹猴(简写为“Cyno”,或写为食蟹猴(Macaca fascicularis))HSF1 序列(SEQ ID NO:506)显示如下:

[0170]

[0171]

人 cyno	CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA CGTGCAGCTGATGAAGGGGAAGCAGGAGTGCATGGACTCCAAGCTCCTGGCCATGAAGCA *****
人 cyno	TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCAGCAACA TGAGAATGAGGCTCTGTGGCGGAGGTGGCCAGCCTTCGGCAGAAGCATGCCAGCAACA *****
人 cyno	GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTTCAGTTCTCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT GAAAGTCGTCAACAAGCTCATTTCAGTTCTCTGATCTCACTGGTGCAGTCAAACCGGATCCT *****
人 cyno	GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC GGGGGTGAAGAGAAAGATCCCCCTGATGCTGAACGACAGTGGCTCAGCACATTCCATGCC *****
人 cyno	CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCACGTCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC CAAGTATAGCCGGCAGTTCTCCCTGGAGCACGTCACGGCTCGGGCCCCCTACTCGGCCCC *****
人 cyno	CTCCCCAGCCTACAGCAGCTCCAGCCTCTACGCCCTGATGCTGTGGCCAGCTCTGGACC CTCCCCAGCCTACAGTAGCTCCAGCCTCTACGCCCTGATTCGTGGCCAACTCCGGACC *****
人 cyno	CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCATGGCCTCCCCCGCGGGAG CATCATCTCCGACATCACCGAGCTGGCTCCTGCCAGCCCCATGGCCTCCCCCGCGGGAG *****
人 cyno	CATAGACGAGAGGCCCTATCCAGCAGCCCCCTGGTGCCTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG CATAGACGAGAGGCCCTGTCTAGCAGCCCCCTGGTGCCTGTCAAGGAGGAGCCCCCAG *****
人 cyno	CCCGCCTCAGAGCCCCCGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCCGTGGACAC CCCGCCTCAGAGCCCCCGGTAGAGGAGGCGAGTCCCGGGCGCCCATCTTCCGTGGACAC *****
人 cyno	CCTCTTGTCCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTGCCCCCGC CCTCTTGTCCCCGACCGCCCTCATTGACTCCATCCTGCGGGAGAGTGAACCTGCCCCCGC *****
人 cyno	CTCCGTCACAGCCCTCACGGACGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCGGCGCTCCCTC CTCCGTCACAGCCCTCACCGATGCCAGGGGCCACACGGACACCGAGGGCGGCGCTCCCTC *****
人 cyno	CCCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA ACCCCGCCACCTCCACCCCTGAAAAGTGCCTCAGCGTAGCCTGCCTGGACAAGAATGA *****
人 cyno	GCTCAGTGACCATTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGATAACCTGCAGACCATGCTGAG GCTCAGTGATCACTTGGATGCTATGGACTCCAACCTGGACAACCTGCAGACCATGCTGAG *****
人 cyno	CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCACTGCCCTGCTGGACCTGTTTCAGCCCTCGGTGAC CAGCCACGGCTTCAGCGTGGACACCACTGCCCTGCTGGACCTGTTTCAGCCCTCGGTGAC *****
人 cyno	CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCCAGTATCCAAGAGCTCCT CGTGCCCGACATGAGCCTGCCTGACCTTGACAGCAGCCTGGCTAGTATCCAAGAGCTCCT *****
人 cyno	GTCTCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCGGATTACGGGAA GTCTCCCAGGAGCCCCCAGGCCCTCCCGAGGCAGAGAACAGCAGCCCGGATTACGGGAA *****
人 cyno	GCAGCTGGTGCCTACACAGCGCAGCCGCTGTTCTGCTGGACCCCGGCTCCGTGGACAC GCAGCTGGTGCCTACACAGCAGCCGCTGTTCTGCTGGACCCCGGCTCCGTGGACAC *****
人	CGGGAGCAACGACCTGCCGGTGTGTTGAGCTGGGAGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG

[0172]

cyno	CGGGAGCAGCGACTTGCCGGTGCTGTTTGAGCTGGGGGAGGGCTCCTACTTCTCCGAAGG *****
人	GGACGGCTTCGCCGAGGACCCACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCGGAGCCTCCCAAAGC
cyno	GGACGGCTTCGCAGAGGACCCACCATCTCCCTGCTGACAGGCTCAGAGCCTCCCAAAGC *****
人	CAAGGACCCCACTGTCTCC <u>TAG</u> AGGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCCACC
cyno	CAAGGACCCCACTGTCTCC <u>TAG</u> AGGCCCGGAGGAGCTGGGCCAGCCGCCACCCCCACC *****
人	CCAGTGCAGGGCTGGTCTTGCGGAGGCAG-GGCAGCCTCGCGGTCTTGGGCACTGGTGG
cyno	CCAGTGCAGGGCTGGCCTTGCGGAGGAAGAGGCAGCCTCGAGGTCTTGGGCACTGGTGG *****
人	GTCGGCCGCCATAGCCCCAGTAGGACAAAC--GGGCTCGGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT
cyno	GTTGGCCACCACAGCCCCAGTAGGACAAACAGGGGCTCAGGTCTGGGCAGCACCTCTGGT ** *****
人	CAGGAGGGTCACCCCTGGCCTGCCAGTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG
cyno	CAGGAGGGTCACCCCGGCCTCCCACTCTGCCTTCCCCCAACCCCGTGTCTGTGGTTTGG *****
人	TTGGGGCTTCACAGCCACACCTGGACTGACCCCTGCAGGTTGTTTCATAGTCAGAATTGTAT
cyno	TTGGGGCTTCGTAGCCACACCTGGACTGACCCCTGCAGGTTGTTTCATAATCAGAATTGTAT *****
人	TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCGTTCGCCGCTCCACAGAGATACACAGATATATACAC
cyno	TTTGGATTTTACACAACCTGTCCCATTCCTGTTCATAGAGATATACAGATATATACAC *****
人	ACAG-TGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAGGCTCTATGCTAAA
cyno	ACAGGTGGATGGACGGACAAGACAGGCAGAGATCTATAAACAGACAG----- *****
人	AAAAAAAAAAAAA
cyno	----- (SEQ ID NO: 513) ----- (SEQ ID NO: 506)

[0173] 人 HSF1 序列的起始 (ATG) 和终止 (TAG) 以及食蟹猴 HSF1 序列的推定的起始和终止以粗体下划线示出。N 表示在测序实验中该位置的核苷酸未测定。人和食蟹猴序列之间匹配的核苷酸用星号 (*) 标记。

[0174] 在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含在人、大鼠、小鼠和食蟹猴 HSF1 基因中同一的序列。这种序列同一性有助于在人测试之前进行动物测试。在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含在人、小鼠和食蟹猴 HSF1 基因中同一的序列。在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含在人和食蟹猴 HSF1 基因中同一的序列。在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含在人和大鼠 HSF1 基因中同一的序列。在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含在人和小鼠 HSF1 基因中同一的序列。

[0175] 针对 HSF1 的 RNAi 剂的其他实施方案

[0176] 在一个实施方案中, HSF1RNAi 剂包含不匹配任何其它基因序列的序列。在一个实施方案中, HSF1RNAi 剂包含与所有其它已知非 HSF1 基因有至少 0、1、2 或 3 个核苷酸差异的序列。

[0177] 在一个实施方案中, HSF1RNAi 剂包含与 HSF2、HSF3 或 HSF4 中序列同一的序列。在一个实施方案中, HSF1RNAi 剂包含与 HSF2、HSF3 或 HSF4 中任一均不同一的序列。

[0178] 用于治疗多种 HSF1 相关疾病的 HSF1RNAi 剂

[0179] 在一个实施方案中, 本文公开内容的 HSF1RNAi 剂包含本文公开的序列, 并被施用给需要其的患者 (例如, 罹患癌症和 / 或病毒疾病和 / 或自身免疫疾病和 / 或 HSF1 相关疾

病的患者)。在一个实施方案中,本文公开内容的 HSF1RNAi 剂与一种或多种适用于该疾病的额外药剂一起被施用给需要其的患者。例如,罹患癌症的患者可被施用药理有效量的一种或多种 HSF1RNAi 剂与药理有效量的一种或多种本文列出的任何癌症治疗和 / 或本领域已知的任何其它癌症治疗。

[0180] 罹患病毒疾病的患者可被施用一种或多种针对 HSF1 的 RNAi 剂和一种或多种额外的病毒疾病治疗。该额外治疗可选自本文列出的任何病毒疾病治疗和 / 或本领域已知的任何抗病毒的列表。

[0181] 患者还可被施用多于一种针对 HSF1 的 RNAi 剂。

[0182] 在癌症、自身免疫疾病和病毒疾病的情况下,一种或多种 RNAi 剂和一种或多种额外疾病治疗可以以任何顺序、同时或顺次、或以多个剂量随时间被施用。RNAi 剂和额外治疗的施用可例如是同时 (simultaneous)、并行 (concurrent)、分开或顺次的。

[0183] 在至少一些情况下,敲低 HSF1 本身可能不具有抗肿瘤效果。然而,敲低 HSF1 可能能够使癌症细胞 (例如,肝癌细胞或黑素瘤细胞) 对 HSP90 抑制剂敏感。换言之,HSF1RNAi 剂可能不会抑制细胞增殖,但可以与一种或多种 HSP90 抑制剂协同癌细胞的凋亡。这些 HSP90 抑制剂作为非限制性实例包括肌霉素 D 和 AUY922 (也称为 NVP-AUY922)。例如参见 Jensen 等人 2008 Breast Cancer Res. 10 (2):R33 ;Gaspar 等人 2010 Mol. Cancer Ther. 9:1219-1233 ;Okui 等人 2011 Anticancer Res. 31:1194-204 和 Eccles 等人 Cancer Res. 68:2850-2860。在一些实施方案中,疾病治疗方案包括至少一种针对 HSF1 的 RNAi 剂和 AUY922,其中这些药剂的施与是同时、顺次或分开的。

[0184] 同时施用可例如以两种或多种活性成分的一种固定组合的形式进行,或者可通过同时施用独立配制的两种或多种活性成分来进行。顺次使用 (施用) 优选表示在一个时间点施用组合中的一种 (或多种) 组分,在不同的时间点施用其它组分,即,以长期交错 (chronically staggered) 方式,优选使得组合显示出比单种化合物独立施用更高的效率 (尤其是显示出协同作用)。分开使用 (施用) 优选表示在不同时间点相互独立地施用组合的组分,优选表示:组分 (a) 和 (b) 被这样施用,使得两者化合物显著的可测量血液水平的重叠没有以重叠方式 (同时) 存在。

[0185] 此外,顺次、分开和同时施用中的两种或多种的组合是可能的,优选使得组合组分 - 药物显示出联合治疗效果,所述联合治疗效果超过组合组分 - 药物以时间间隔独立使用时发现的效果,超过程度大于不能发现对它们治疗效率的相互影响,尤其优选协同效果。

[0186] 术语“进展的延迟”在本文中使用时表示向处于待治疗的疾病首次显现或复发的预阶段 (pre-stage) 或早期的患者施用组合,其中,患者被诊断为例如下相应疾病的预形式,或者患者处于下述状况,例如医药治疗期间,或由意外导致的状况,在所述状况下有可能发展出相应的疾病。

[0187] “联合治疗活性”或“联合治疗效果”表示化合物可以被以使得它们优选在待被治疗的温血动物 (尤其是人) 中仍显示出 (优选协同的) 相互作用 (联合治疗效果) 的时间间隔分开给予 (以长期交错的方式,尤其是顺序特异性方式)。可通过监视血液水平 (显示两者化合物至少在某时间间隔期间均存在于待被治疗的人的血液中) 等等,来确定是否是这种情况。

[0188] 其他定义

[0189] 为方便起见,用于说明书、实施例和所附权利要求中的某些术语和短语的含义提供于下文中。如果术语在本申请文件的其它部分的使用和本章节提供的其定义之间存在明显不同,以本章节的定义为准。

[0190] 在本文公开内容通篇中使用时,冠词例如单数形式(“一个”和“一种”)指一个/种或超过一个/种(至少一个/种)所述冠词的语法客体。

[0191] RNAi 剂

[0192] 在一个实施方案中,本公开内容涉及至少包含一种与 HSF1 核酸(或其部分)互补的核酸序列的 HSF1RNAi 剂或其他组合物,或者涉及编码 siRNA(RNAi 剂)至少一条链的重组表达载体或包含反义核酸的组合物,其中所述反义核酸可以作为下文定义的 RNAi 剂发挥作用。如本文中使用的,“反义”核酸包含与编码 HSF1 蛋白的“有义”核酸互补的核苷酸序列(例如,与双链 DNA 的编码链互补、与 mRNA 互补或与 HSF1 基因或核酸的编码链互补)。

[0193] 如本文中使用的,术语“RNAi 剂”、“针对 HSF1 的 RNAi 剂”、“HSF1 特异的 RNAi 剂”、“针对 HSF1 的 iRNA”、“针对 HSF1 的 siRNA”、“HSF1siRNA”等是指 siRNA(短抑制性 RNA)、shRNA(短或小发夹 RNA)、iRNA(干扰 RNA)剂、RNAi(RNA 干扰)剂、dsRNA(双链 RNA)、微小 RNA 等,和/或是指特异性靶向、特异性针对和/或特异性结合 HSF1mRNA 或其部分的组合物。如本文中使用的,术语“反义核酸”或“包含反义核酸的组合物”等广泛地表示包括任何这样的组合物,其包含至少一种与其靶反义的核酸链;这包括但不限于,任何 siRNA、shRNA、iRNA、dsRNA、微小 RNA、反义寡核苷酸以及任何其他包含反义核酸的组合物。如本文中使用的,术语“iRNA”和“RNAi”指含有 RNA(或其衍生物)的剂,所述 RNA 剂通过 RNA 诱导的沉默复合体(RISC)通路,介导另一种 RNA 转录物的靶向切割。在一个实施方案中, RNAi 剂是激活 RISC 复合体/通路的寡核苷酸组合物。在另一个实施方案中, RNAi 剂包含反义链序列(反义寡核苷酸)。在一个实施方案中, RNAi 包含单链。该单链 RNAi 剂寡核苷酸或多核苷酸可包含有义链或反义链,如 Sioud2005J. Mol. Biol. 348:1079-1090 及其中的参考文献所述。因此,本公开内容包括具有下述单链的 RNAi 剂,所述单链包含本文所述的 RNAi 剂有义链或反义链。还应当清楚,单链或双链 RNA 分子或链(例如, siRNA、shRNA、dsRNA、微小 RNA 等,或其两条链之一或两者)可包含一个或多个非 RNA 的核苷酸。例如, siRNA、shRNA、dsRNA、微小 RNA 等,或其两条链之一或两者等等,可包含一个或两个或多个为 DNA 的末端或内部核苷酸。例如, siRNA 可包含末端双核苷酸 TT,其为 DNA。在任何情况下,本文公开内容均不包括其中两条链均为完全 DNA 的分子(例如,双链 DNA 分子)。在其他非限制性实例中, siRNA 可包括一个或两个或少数其他的 DNA 核苷酸来替代 RNA。此外,本文公开内容包括了 siRNA 的功能等价物,其为包含本文公开的任何序列的分子,但其中成分不为 RNA 和/或 DNA 核苷酸而是 PNA、LNA、TNA、GNA、FANA 或其他核酸替代物。

[0194] RNA 干扰(RNAi)是转录后的靶向基因沉默技术,其使用双链 RNA(dsRNA)以降解含有与 dsRNA 相同的序列的信使 RNA(mRNA)。RNAi 的过程在核糖核酸酶 III(Dicer)将较长的 dsRNA 切割为被称为 siRNA 的较短片段时发生。siRNA(小干扰 RNA)通常约为 21 至 23 个核苷酸长,并且包含约 19 个碱基对双链体(尽管人工 RNAi 剂可以更短和/或平末端)。较小的 RNA 区段然后介导靶 mRNA 的降解。Dicer 还牵连于从翻译控制所涉及的保守结构的前体 RNA 切割 21 和 22 个核苷酸的小时序 RNA(stRNA)。Hutvagner 等人,2001, Science, 293, 834。RNAi 应答还可有下述特征:内切核酸酶复合体(常被称为 RNA 诱导的沉默复合体(RISC)),

其介导与 siRNA 的反义链互补的单链 mRNA 的切割。对靶 RNA 的切割发生在与 siRNA 双链体的反义链互补的区域中段。

[0195] 用于 RNAi 合成的试剂盒可商业获得,例如从 New England Biolabs 和 Ambion 获得。

[0196] 本公开内容的 RNAi 剂靶向(例如,结合、退火等)HSF1 mRNA。使用针对 HSF1 的 RNAi 剂导致 HSF1 活性、水平和/或表达的减少,例如“敲低(knock-down)”或“敲除(knock-out)”靶基因或靶序列。特别是在一个实施方案中,在疾病状态的特征是 HSF1 过量表达或活性过高的情况下,施用针对 HSF1 的 RNAi 剂敲低了 HSF1 靶至足以恢复正常的 HSF1 活性水平。

[0197] 可通过本领域已知的或本领域普通技术人员能想到的任何方法来选择合适的 RNAi 剂。例如,选择标准可包括下述步骤中的一个或多个:对 HSF1 基因序列的初始分析和设计 RNAi 剂;该设计可考虑到物种(人、食蟹猴、小鼠等等)间的序列相似性和与其它(非 HSF1)基因的相异性;体外筛选 RNAi 剂(例如在 WI-38 细胞中,以 10nM);在 HeLa 细胞中测定 EC₅₀;测定用 RNAi 剂处理过的 WI-38、HeLa 和 GTL16 细胞的生存力,其中希望针对 HSF1 的 RNAi 剂不抑制这些细胞的生存力;用人 PBMC(外周血单个核细胞)进行测试,例如测试 TNF- α 的水平以评估免疫原性,其中免疫刺激性序列是较不被期望的;在人全血测定中进行测试,其中用 RNAi 剂处理新鲜的人血,测定细胞因子/趋化因子水平[例如 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)和/或 MCP1(单核细胞趋化蛋白 1)],其中免疫刺激性序列是较不被期望的;在测试动物中使用 Hep3B 皮下肿瘤体内测定基因敲低;HSF1 靶基因调节分析,例如使用药效动力学(PD)标志,例如 HSP70 或 HSP27,其中 HSF1 敲低导致 A375 细胞中 HSP70 和 HSP27 表达的剂量依赖性降低;以及对 RNAi 剂的特定修饰的优化。

[0198] 靶和序列

[0199] 如本文中使用的,“靶序列”或“靶基因”指在基因(例如 HSF1 基因)转录期间形成的 mRNA 分子的核苷酸序列的连续部分,包括是对一级转录产物进行 RNA 加工的产物的 mRNA。序列的靶部分将至少长到足以用作为在该部分或该部分附近 iRNA 指导的切割的底物。例如,靶序列将通常为约 9-36 个核苷酸(“nt”)长,例如约 15-30 个核苷酸长,这包括其间的子区域。作为非限制性的例子,靶序列可约 15-30nt,约 15-26nt、约 15-23nt、约 15-22nt、约 15-21nt、约 15-20nt、约 15-19nt、约 15-18nt、约 15-17nt、约 18-30nt、约 18-26nt、约 18-23nt、约 18-22nt、约 18-21nt、约 18-20nt、约 19-30nt、约 19-26nt、约 19-23nt、约 19-22nt、约 19-21nt、约 19-20nt、约 20-30nt、约 20-26nt、约 20-25nt、约 20-24nt、约 20-23nt、约 20-22nt、约 20-21nt、约 21-30nt、约 21-26nt、约 21-25nt、约 21-24nt、约 21-23nt 或约 21-22nt。

[0200] 如本文中使用的,术语“包含序列的链”指下述寡核苷酸,其包含通过使用标准核苷酸命名法提到的序列描述的核苷酸的链。

[0201] 如本文中使用的,并且如无另外指明,术语“互补”表示包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在某些条件下与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交并形成双链体结构的能力。此类条件可例如是严格的,例如 400mM NaCl、40mM PIPES pH6.4、1mM EDTA、50℃或 70℃进行 12-16 小时,接着进行洗涤。其它条件,例如在生物体内可能遇到的生理相关条件也可应用。本领域技术人员将根据杂交的核苷酸的最终应用来确定最适用

于测试两条序列的互补性的条件组。本发明公开内容包括任何包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该第一和 / 或第二链与本文公开的任何序列互补(例如,该第一和 / 或第二序列与本文公开的任何序列的碱基序列反向平行和具有或包含与本文公开的任何序列的碱基序列氢键结合的碱基序列)。还注意到 RNA 序列与本文公开的任何 DNA 序列互补。

[0202] iRNA 内(例如本文所述的 dsRNA 内)的互补序列包括包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在一条或两条序列全长上的碱基配对。在本文中此类序列可被称为互相“完全互补”。但是,当第一序列在本文中被称为与第二序列“基本上互补”时,两条序列可完全互补,或者它们可在针对多至 30 个碱基对的双链体进行杂交时形成一个或多个但通常不超过 5、4、3 或 2 个错配的碱基对,但保持在与它们的最终应用(例如,经由 RISC 途径抑制基因表达)最相关的条件下杂交的能力。但是,当两条寡核苷酸被设计来在杂交期间形成一个或多个单链突出端时,在测定互补性时此类突出端将不被认为是错配。例如,就本发明的目的而言,包含长度为 21nt 的一条寡核苷酸和长度为 23nt 的另一寡核苷酸的 dsRNA(其中,较长的寡核苷酸包含与较短的寡核苷酸完全互补的 21nt 的序列)仍可被认为是“完全互补”的。

[0203] “互补”序列在本文中使用时还可包括非 Watson-Crick 碱基对和 / 或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对,或完全由非 Watson-Crick 碱基对和 / 或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对形成,只要能满足关于其杂交能力的上述要求即可。此类非 Watson-Crick 碱基对包括但不限于 G:U Wobble 或 Hoogsteen 碱基配对。

[0204] 术语“互补”、“完全互补”和“基本上互补”在本文中可在提到 dsRNA 的有义链和反义链之间的碱基匹配或 RNAi 剂的反义链和靶序列之间的碱基匹配时使用,这一点从关于其用途的上下文中理解。

[0205] 在本文中使用时,与信使 RNA(mRNA)的“至少部分基本上互补”的多核苷酸指与目标 mRNA(例如编码 HSF1 的 mRNA)的连续部分基本上互补的多核苷酸。例如,如果序列与编码 HSF1 的 mRNA 的非间断部分基本上互补的话,多核苷酸就与 HSF1mRNA 至少部分互补。

[0206] 在多个实施方案中,一条或两条链是有切口的。

[0207] 在一个实施方案中, RNAi 剂包含单链(诸如 shRNA,如本文所述)。在一个实施方案中, RNAi 剂包含单链,其序列包含本文公开的任意 RNAi 剂的有义链和反义链(或第一链和第二链)的序列。

[0208] 在一个实施方案中,单链 RNAi 剂寡核苷酸或多核苷酸可包含有义链和 / 或反义链。参见例如 Sioud2005J. Mol. Biol. 348:1079-1090,及其中引用的参考文献。因此本文公开的内容包括具有单链的 RNAi 剂,所述单链包含本文公开的 RNAi 剂的反义链或有义链。

[0209] 特别有益于本文公开内容的 siRNA 包括可与 HSF1mRNA 的区域特异性结合的那些,并且具有下述品质中的一种或多种:在 HSF1 的编码区段中结合;在 5' 非翻译区与编码区段起始的汇合处上或附近结合;在 mRNA 的翻译起始位点上或附近结合;在外显子和内含子的汇合处上或附近结合;极少或不结合至其它基因的 mRNA(极少或没有“脱靶效果”);在并非双链或茎区域的一个或多个区域中(例如在环或单链部分中)或附近结合至 HSF1mRNA;几乎不引发或不引发免疫原性;在于多种动物物种(包括人、小鼠、大鼠、食蟹猴等等)中保守的 HSF1mRNA 序列的区段中结合,因为保守序列的存在能协助使用多种实验动物进行测试;结合至 mRNA 的一个或多个双链区域;结合至富含 AT 的区域(例如至少约 50、51、52、53、

54、55、56、57、58、59 或 60% AT 富集的);和/或缺乏已知或怀疑能减少 siRNA 活性的特定序列,例如,在 5'端存在 GG 序列,其可减少 siRNA 双链部分的分离。在一个实施方案中,对 HSF1 特异的 RNAi 剂可以是具有任何一种或多种上述品质的双链 RNA。

[0210] 双链 RNA

[0211] 术语“双链 RNA”或“dsRNA”在本文中使用时指下述 RNAi 剂,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链;例如这样的组合物,其包括具有杂交的双链体区域(包含两条反向平行的并且基本上互补的核酸链,它们将被称为相对靶 RNA 具有“有义”和“反义”定向)RNA 分子或分子的复合体。相对于 mRNA 靶而言的反义链也被称为“引导”链,有义链也被称为“过客”链。过客链可包括下述中的至少一种或多种:较之另一链而言的一个或多个额外核苷酸(例如凸起或 1nt 的环),较之另一链的切口(nick)、空位等等。在多个实施方案中,第一链是有义链且第二链是反义链。在其他方案中,第一链是反义链而第二链是有义链。

[0212] 双链体区域可以是允许通过 RISC 途径对想要的靶 RNA 进行特异性降解的任何长度的,但是其长度将通常在 9 至 36 个碱基对的范围内,例如长度为 15-30 个碱基对。关于 9 至 36 个碱基对之间的双链体,双链体可以是该范围内任何长度的,例如 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35 或 36 个碱基对,以及其间的任何子范围,包括但不限于 15-30 个碱基对、15-26bp、15-23bp、15-22bp、15-21bp、15-20bp、15-19bp、15-18bp、15-17bp、18-30bp、18-26bp、18-23bp、18-22bp、18-21bp、18-20bp、19-30bp、19-26bp、19-23bp、19-22bp、19-21bp、19-20bp、19bp、20-30bp、20-26bp、20-25bp、20-24bp、20-23bp、20-22bp、20-21bp、20bp、21-30bp、21-26bp、21-25bp、21-24bp、21-23bp、21-22bp、21bp、22bp 或 23bp。通过用 Dicer 和相似的酶进行加工在细胞中产生的 dsRNA 通常长度在约 19 至约 22 个碱基对的范围内(尽管人工 RNAi 剂可以更短或更长,和/或平末端或具有修饰、5'和/或 3'帽,和/或其他变异)。dsRNA 的双链体区域的一条链包含与靶 RNA 的区域基本上互补的序列。形成双链体结构的两条链可来自具有至少一个自身互补双链体区域的单个 RNA 分子,或可从两个或多个分别的 RNA 分子形成,所述两个或多个分别的 RNA 分子杂交形成所述双链体。当双链体区域从单个分子的两个自身互补区域形成时,该分子可具有被形成双链体结构的一条链的 3'端和各自另一链的 5'端之间的核苷酸的单链型链(本文称为“发夹环”,例如诸如在 shRNA 结构中发现的“发夹环”)分开的双链体区域。发夹环可包含至少一个未配对的核苷酸;在一些实施方案中,发夹环可包含至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 20 个、至少 23 个或更多个未配对的核苷酸。当 dsRNA 的两条基本上互补的链被分开的 RNA 分子所包含时,这些分子无需但可以是共价相连的。当两条链通过发夹环共价相连时,该结构在本文和在本领域中一般称为“shRNA”。当两条链通过并非发夹环的方式共价相连时,相连结构被称为“接头”。术语“siRNA”还在本文中用于表示上文所述的 dsRNA。

[0213] 在一个方面, RNA 干扰剂包括与靶 RNA 序列相互作用以指导对靶 RNA 的切割的单链 RNA。在不希望被理论束缚的情况下,通过已知为 Dicer 的 III 型内切核酸酶将引入植物和无脊椎动物细胞的长双链 RNA 降解成 siRNA(Sharp 等人, Genes Dev. 2001, 15:485)。Dicer, 即核糖核酸酶 III 样的酶,将 dsRNA 加工为具有特征性的两碱基 3'突出端的 19-23 个碱基对的短干扰 RNA(Bernstein 等人, (2001) Nature 409:363)。siRNA 然后被并入 RNA 诱导的沉默复合体(RISC),其中一个或多个解旋酶解开 siRNA 双链体,使得互补的反义链能指导

靶识别 (Nykanene 等人, (2001)Cell1107:309)。结合至合适的靶 mRNA 之后, RISC 内的一个或多个内切核酸酶对靶加以切割, 以诱导沉默 (Elbashir 等人, (2001)Genes Dev. 15:188)。因此, 在一个方面, 本文公开内容涉及促进 RISC 复合体形成以实现靶基因沉默的单链 RNA。

[0214] 下调 HSF1

[0215] 如本文中使用的, “下调”指 HSF1 生物活性和 / 或表达的任何统计上显著的减少, 包括完全阻断活性 (即, 完全抑制) 和 / 或表达。例如, “下调”可表示 HSF1 活性和 / 或表达至少约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100% 的减少。

[0216] 如本文中使用的, 术语“抑制”HSF1 指 HSF1 生物活性和 / 或表达的任何统计上显著的减少, 包括完全阻断活性和 / 或表达。例如, “抑制”可表示 HSF1 活性和 / 或表达至少约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100% 的减少。在本文中使用, 在提到任何其它生物剂或组合物时, 术语“抑制”类似地表示活性和 / 或表达的显著减少。

[0217] 谈及“水平”, 表示 HSF1RNAi 剂可干扰 HSF1 的可检测水平, 例如, HSF1mRNA 的水平或 HSF1 蛋白质的水平。

[0218] 谈及“活性”, 表示 HSF1RNAi 剂可改变 HSF1 的任何已知活性, 如本文所述或如文献中已知的活性。

[0219] “热激” (HS) 和“热激应答” (HSR) 表示对环境应激 (例如升高的温度) 的生物化学应答。在实验室中, 实验动物和细胞可被保持于“非休克”温度 (37℃或更低), 热激可在升高的温度 (例如, 40、41、42、43、44 或 45 摄氏度或更高) 下被诱导。实验中, 热激通常被诱导于 42、43 或 44 摄氏度。

[0220] 热激特征在于多种蛋白质的错误折叠、变性和聚集; 被诱导的热激蛋白 (HSP 或 HSPs) 包括伴侣蛋白质 (陪伴蛋白) 和修复和 / 或移除这些蛋白质的其它蛋白质。在热激应答期间诱导的基因尤其包括 HSP90、HSP70 和 HSP27 等等。热激应答还可通过额外的环境条件来诱导 (或模拟), 例如氧化应激、化学应激、自由基、ATP 耗竭、酸中毒、重金属、醇、抗生物素的存在、能量代谢抑制剂、病理性条件例如缺血和再灌注 (reperfusion)、炎症、组织损伤、感染和与遗传疾病相关的突变蛋白质。Jolly 等人, Natl. Cancer Inst. 92:1564-1572; Dai 等人, 2007Cell1130:1005-1018。本公开的 RNAi 剂由此下调热激或热激应答。

[0221] 针对 HSF1 的 RNAi 剂

[0222] 在一个实施方案中, 本文公开内容涉及 HSF1RNAi 剂或与 HSF1 基因 (或其部分) 互补的其它反义核酸, 或编码所述反义核酸的重组表达载体。在本文中使用, “反义”核酸包含与编码 HSF1 蛋白质的“有义”核酸互补的核苷酸序列 (例如, 与双链 DNA 的编码链互补、与 mRNA 互补、或与 HSF1 基因的编码链互补)。

[0223] 使用反义核酸在细胞中下调特定蛋白质的表达是本领域公知的。反义核酸包含与另外的核酸 (例如 mRNA) 的编码链互补并且能与之氢结合的序列。与 mRNA 互补的反义序列可与 mRNA 的编码区、5' 或 3' 非翻译区, 和 / 或桥联编码区和非翻译区的区域, 和 / 或其部分互补。此外, 反义核酸可与编码 mRNA 的基因的调控区域 (例如转录或翻译起始序列或调控元件) 互补。优选地, 反义核酸可与在编码链的起始密码子之前的或跨越编码链的起始密码子的区域或 mRNA 的 3' 非翻译区中的区域互补。

[0224] 可根据 Watson 和 Crick 碱基配对规则来设计反义核酸。反义核酸分子可与 HSF1mRNA 的整个编码区互补, 但是在至少一个实施方案中, 其是仅对 HSF1mRNA 的编码或非

编码区的部分反义的寡核苷酸。例如,反义寡核苷酸可对 HSF1mRNA 的翻译起始位点周围的区域互补。反义寡核苷酸长度可以是例如约 5、约 10、约 15、约 16、约 17、约 18、约 19、约 20、约 21、约 22、约 23、约 24、约 25、约 30、约 35、约 40、约 45 或约 50nt,或长度为 5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50nt。

[0225] siRNA 可在内部或在一个或两个末端具有修饰。5' 端的示例性修饰示于图 1 中。这些包括: C6-烷基 (5'-己基磷酸酯)、5'-甲氧基; 5'-反向 dT(idT) 和 5'-β-L-尿苷。在末端的修饰有助于稳定 siRNA, 保护其抵挡血液中核酸酶的降解。siRNA 可任选地针对 HSF1mRNA 的已知或预测在基因的剪接位点或其附近的区域; 例如, 外显子-内含子汇合处。siRNA 还可任选地被设计为退火至 mRNA 的已知或预测的暴露区域和 / 或单链区域 (例如环)。

[0226] 可使用本领域已知的操作, 使用化学合成和酶促连接反应, 来构建反义核酸。例如, 可使用天然存在的寡核苷酸或经多种修饰的核苷酸 (设计来减少脱靶效果, 和 / 或增加分子的生物稳定性, 或增加反义和有义核酸之间形成的双链体的物理稳定性), 来化学合成反义核酸 (例如反义寡核苷酸)。在至少一个实施方案中, 可使用经修饰的糖主链, 包括硫代磷酸酯键或其衍生物和经吡啶取代的核苷酸。

[0227] “G”、“C”、“A”、“T”和“U”中的每个通常代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶核苷和尿嘧啶作为碱基的核苷酸。但是术语“核糖核苷酸”或“核苷酸”还可表示经修饰的核苷酸或替代置换部分 (surrogate replacement moiety)。本领域技术人员熟知鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和尿嘧啶可被其它部分替换, 而不会实质上改变包含具有此类置换部分的核苷酸的寡核苷酸的碱基配对性质。例如但不限于, 包含肌苷作为其碱基的核苷酸可与含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸碱基配对。因此, 在本文公开内容所涉及的 dsRNA 的核苷酸序列中, 含有尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可被含有例如肌苷的核苷酸置换。在另一实例中, 在寡核苷酸中任何位置的腺嘌呤和胞嘧啶可被鸟嘌呤和尿嘧啶分别替换, 以与靶 mRNA 形成 G-U Wobble 碱基配对。含有此类置换部分的序列适用于本文公开内容所涉及的组合物和方法。

[0228] 修饰

[0229] 本领域技术人员将认识到, 术语“RNA 分子”或“核糖核酸分子”不仅包括在自然界中发现或表达的 RNA 分子, 其还包括包含有本文所述或本领域已知的一个或多个核糖核苷酸 / 核糖核苷类似物或衍生物的 RNA 类似物和衍生物。严格地说, “核糖核苷”包括核碱基和核糖, 而“核糖核苷酸”是核糖核苷和一个、两个或三个磷酸酯部分。但是, 术语“核糖核苷”和“核糖核苷酸”在本文中使用时可被认为是等同的。RNA 可在核碱基结构或在核糖-磷酸酯主链结构中被修饰, 例如如本文下文所述的。但是, 包含核糖核苷类似物或衍生物分子必须保持形成双链体的能力。作为非限制性的例子, RNA 分子还可包括至少一个经修饰的核糖核苷, 这包括但不限于: 2'-O-甲基修饰的核苷酸、包含 5' 硫代磷酸酯键基团的核苷、与胆固醇基衍生物或十二烷酸二癸酰胺基团连接的末端核苷、锁核苷、无碱基核苷、2'-脱氧-2'-氟修饰的核苷、2'-氨基-修饰的核苷、2'-烷基修饰的核苷、吗啉代核苷、解锁核糖核苷酸 (例如无环核苷酸单体, 如 WO2008/147824 所述)、磷酰胺或包含非天然碱基的核苷, 或它们的任何组合。备选地, RNA 分子可包含至少两个经修饰的核糖核苷, 至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 15 个、至少 20

个或更多个,多至 dsRNA 分子的全长。对于 RNA 分子中多个经修饰的核糖核苷中的每个而言,修饰无须是相同的。在一个实施方案中,考虑用于本文所述的方法和组合物中的经修饰的 RNA 是具有形成所需双链体结构的能力并且允许或介导经由 RISC 途径对靶 RNA 的特异性降解的肽核酸 (PNA)。

[0230] 可用于产生反义核酸的经修饰的核苷酸的例子包括 5- 氟尿嘧啶、5- 溴尿嘧啶、5- 氯尿嘧啶、5- 碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤 (xantine)、4- 乙酰基胞嘧啶、5-(羧基羟基甲基) 尿嘧啶、5- 羧基甲基氨基甲基 -2- 硫尿苷、5- 羧基甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 β -D- 半乳糖基 Q 核苷 (β -D-galactosylqueosine)、肌苷、N6- 异戊烯基腺嘌呤、1- 甲基鸟嘌呤、1- 甲基肌苷、2, 2- 二甲基鸟嘌呤、2- 甲基腺嘌呤、2- 甲基鸟嘌呤、3- 甲基胞嘧啶、5- 甲基胞嘧啶、N6- 腺嘌呤、7- 甲基鸟嘌呤、5- 甲基氨基甲基尿嘧啶、5- 甲氧基氨基甲基 -2- 硫代尿嘧啶、 β -D- 甘露糖基 Q 核苷、5' - 甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5- 甲氧基尿嘧啶、2- 甲基硫代 -N6- 异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶 -5- 羟乙酸 (v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、Q 核苷 (queosine)、2- 硫代胞嘧啶、5- 甲基 -2- 硫代尿嘧啶、2- 硫代尿嘧啶、4- 硫代尿嘧啶、5- 甲基尿嘧啶、尿嘧啶 -5- 羟乙酸甲基酯、尿嘧啶 -5- 羟乙酸 (v)、5- 甲基 -2- 硫代尿嘧啶、3-(3- 氨基 -3-N-2- 羧基丙基) 尿嘧啶、(acp3)w 和 2, 6- 二氨基嘌呤。

[0231] 在一个方面,经修饰的核糖核苷包括脱氧核糖核苷。在这种情况下,RNAi 剂可包含一个或多个脱氧核苷,包括例如,脱氧核苷突出端,或 dsRNA 双链部分内的一个或多个脱氧核苷。RNAi 剂的一部分可以是双链 DNA,而另一部分是双链 RNA,形成 DNA-RNA 嵌合体(例如参见,Yamato 等 2011.Cancer Gene Ther. 18:587-597)。但是,不言而喻地,术语“iRNA”在任何情况下都不包括双链 DNA 分子。

[0232] 还可对 RNAi 剂进行其他修饰和 / 或其他改变。反义核酸分子还可包含 2' -O- 甲基核糖核苷酸(Inoue 等人,1987Nucleic Acids Res. 15:6131-6148) 或嵌合 RNA-DNA 类似物(Inoue 等人,1987FEBS Lett. 215:327-330)。

[0233] 在另一实施方案中, RNAi 剂具有单链切口(例如主链中的断裂或丢失的键)。在多个实施方案中,单链切口可以在有义链或反义链或两条链中。

[0234] 该切口可例如在有义链中,产生小的内部片断化的干扰 RNA,或 sisiRNA,其可比没有切口的相应 RNAi 剂具有更少的脱靶效果。例如参见,Wengels 和 Kjems 的 WO2007/107162。

[0235] 反义核酸或 RNAi 剂还可具有替代性的主链,诸如锁核酸(LNA)、吗啉代核酸、肽核酸(PNA)、苏糖核酸(TNA) 或乙二醇核酸(GNA)、或 FANA 和 / 或其可被标记(例如经放射性标记或以其他方式标记)。FANA 描述于 Dowler 等人 2006Nucl. Acids Res. 34:1669-1675 中。

[0236] 一条链或两条链可包含替代性的主链。

[0237] 可引入引导链和过客链之间的错配,尽管一些位置可能比其他位置更适合(例如参见,Khvorova 的美国专利申请号 2009/0209626)。过客链还可被缩短至 15 或 16nt,而引导链保持 19nt 或更长(例如参见 Sun 等人,2008Nature Biotech. 26:1379-1382;以及 Chu 和 Rana2008RNA14:1714-1719)。这可增加引导链并入到 RNA 诱导的沉默复合体(RISC) 中,并降低过客链的并入,由此降低脱靶效应。在一些情况下,过客链比引导链对于修饰(例如,单链切口、核苷酸修饰和变短)而言是更顺从的。一旦鉴定了功能引导链,即可进行这

些和其他修饰。

[0238] 修饰的 siRNA 或 iRNA 剂可应用本文提供的任何序列使用一种或多种这些修饰 (2' 修饰、错配、切口、RNA-DNA 杂合体、LNA、PNA、GNA、TNA 或 FANA 等) 来制得, 条件是这些修饰不会互相排斥并产生有功能的 iRNA 剂 (例如, 介导针对靶 HSF1 的 RNA 干扰活性的剂)。

[0239] 用脱氧核糖核苷酸替换具有两个核苷酸的 3' 突出端的 21 体 siRNA 双链体的 3' 末端核苷酸突出端区段, 对 RNAi 活性没有不利影响。用脱氧核糖核苷酸替换 siRNA 每个末端的多至四个核苷酸已被良好容许, 而用脱氧核糖核苷酸进行完全取代会导致没有 RNAi 活性。国际 PCT 公开号 W000/44914 和 Beach 等人, 国际 PCT 公开号 W001/68836 初步暗示, siRNA 可包括磷酸酯-糖主链或核苷上的修饰, 以包括至少一个氮或硫杂原子。Kreutzer 等人, 加拿大专利申请号 2,359,180 也描述了用于 dsRNA 构建体的某些化学修饰, 以抵消双链 RNA 依赖性的蛋白质激酶 PKR 的活化, 特别是 2'-氨基或 2'-O-甲基核苷酸, 以及含有 2'-O 或 4'-C 亚甲基桥的核苷酸。另外的 3'-末端核苷酸突出端包括 dt (脱氧胸苷)、2'-O, 4'-C- 乙烯胸苷 (eT) 和 2-羟乙基磷酸酯 (hp)。

[0240] Parrish 等人 (2000Molecular Cell16:1077-1087) 使用长 (> 25nt) siRNA 转录本, 在秀丽隐杆线虫 (*C. elegans*) 中测试了靶向 *unc-22* 基因的某些化学修饰。作者描述了通过用 T7 和 T3RNA 聚合酶并入硫代磷酸酯核苷酸类似物, 将硫代磷酸酯残基引入这些 siRNA 转录本, 并且观察到, 具有两个经硫代磷酸酯修饰的碱基的 RNA 作为 RNAi 在有效性上也具有实质的减少。此外, Parrish 等人报道, 对超过两个残基进行硫代磷酸酯修饰在体外使得 RNA 被大大去稳定, 从而干扰活性不可测定。参见所述文献的第 1081 页。作者还测试了长 siRNA 转录本中核苷酸糖 2'-位的某些修饰, 并发现用脱氧核苷酸取代核糖核苷酸, 使得干扰活性大为减少, 尤其是在尿苷到胸苷和 / 或胞苷到脱氧胞苷取代的情况下。见上文。此外, 作者测试了某些碱基修饰, 包括在 siRNA 的有义链和反义链中用 4- 硫代尿嘧啶、5- 溴尿嘧啶、5- 碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基) 尿嘧啶取代尿嘧啶以及用肌苷取代鸟苷。虽然 4- 硫代尿嘧啶和 5- 溴尿嘧啶取代显示出是容许的, Parrish 报道称, 肌苷并入任一链时产生了干扰活性的实质性减少。Parrish 还报道称, 5- 碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基) 尿嘧啶并入反义链导致 RNAi 活性也实质减少。

[0241] 本领域技术人员将认识到, 可使用本领域已知的任何常规方法 (见 Henschel 等人, 2004DEQOR:a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research32(Web Server Issue):W113-W120), 按需求合成和修饰 siRNA。此外, 本领域技术人员还显而易见, 有多种调控序列 (例如组成型或可诱导启动子、组织特异性启动子或其功能片段等等) 可用于反义寡核苷酸、siRNA 或 shRNA 表达构建体 / 载体。

[0242] 本领域中有多个例子描述了可被引入核酸分子并且显著增强了其核酸酶稳定性和效力的糖、碱基、磷酸和主链修饰。例如, 修饰寡核苷酸以增强稳定性和 / 或增强生物活性, 这通过采用核酸酶抗性基团 (例如, 2'-氨基、2'-C- 烯丙基、2'- 氟代、2'-O- 甲基、2'-O- 烯丙基、2'-H) 的修饰、核苷酸碱基修饰来实现 (综述见 Usman 和 Cedergren1992TIBS. 17:34 ;Usman 等人, 1994Nucleic Acids Symp. Ser. 31:163 ;Burgin 等人, 1996Biochemistry35:14090)。对核酸的糖修饰已在本领域中被广泛描述过。

[0243] 已描述了对 RNAi 剂的另外的修饰和缀合。Soutschek 等人, 2004Nature432:173-178 展示了通过吡咯烷接头将胆固醇缀合到 siRNA 分子的有义链的 3'

端,由此产生共价和不可逆缀合物。还可对 siRNA 进行化学修饰(包括与其它分子缀合),以改进体内药物动力学保留时间和效率。

[0244] 在多个实施方案中,针对 HSF1 的 RNAi 剂包含:至少一个 5'-尿苷-腺嘌呤-3' (5'-ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-尿苷-鸟嘌呤-3' (5'-ug-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-胞苷-腺嘌呤-3' (5'-ca-3') 二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3' (5'-uu-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。

[0245] 在多个实施方案中, RNAi 剂包含选自下组的 2'-修饰:2'-脱氧、2'-脱氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基(2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基(2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基(2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基(2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)和 2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)。

[0246] 在另一实施方案中, RNAi 包含缺口或丢失的碱基。例如,可存在磷酸酯-糖主链,但碱基丢失。

[0247] 在另一实施方案中, RNAi 剂具有单链切口(例如主链中的断裂或丢失的键)。该切口可例如在有义链中,产生小的内部片断化的干扰 RNA,或 sisiRNA,其可比没有切口的相应 RNAi 剂具有更少的脱靶效果。

[0248] 反义核酸或 RNAi 剂还可具有替代性的主链(或主要包含 RNA,具有少量单个的核苷酸取代),诸如:锁核酸(LNA)、吗啉代核酸、肽核酸(PNA)、苏糖核酸(TNA)、硼烷磷酸酯-RNA、2'-脱氧-2'-氟代-β-D-阿拉伯核酸(FANA)和/或乙二醇核酸(GNA),和/或其可被标记(例如经放射性标记或其他方式标记)。一条链或两条链可包含替代性的主链或具有少量(例如 1 至 10)的取代,其为 LNA、PNA、TNA、硼烷磷酸酯 RNA、FANA 和/或 GNA 等。

[0249] 在另一实施方案中,本文公开内容的方法所利用的反义核酸分子可包括 α-异头核酸分子。α-异头核酸分子与互补 RNA 形成特异性双链杂交体,其中,与通常的 β-单元相反,链互相平行排列。Gaultier 等人,1987Nucleic Acids. Res. 15:6625-6641。反义核酸分子还可包含 2'-O-甲基核糖核苷酸(Inoue 等人,1987Nucleic Acids Res. 15:6131-6148)或嵌合 RNA-DNA 类似物(Inoue 等人,1987FEBS Lett. 215:327-330)。

[0250] 备选地,可通过靶向与 HSF1 的调控区域(例如启动子和/或增强子)互补的核苷酸序列,以形成防止 HSF1 基因转录的三螺旋结构,来抑制基因表达。一般而言,见 Helene1991Anticancer Drug Des. 6(6):569-84;Helene 等人,1992Ann. N. Y. Acad. Sci. 660:27-36;和 Maher1992,1992, Bioassays14(12):807-15。

[0251] 备选地,可使用表达载体生物产生反义核酸,所述表达载体是其中已经以反义定向亚克隆了核酸的表达载体(即,转录自插入的核酸的 RNA 将是相对目标靶核酸来说反义定向的)。

[0252] 本文公开内容的反义核酸分子通常被施用至受试者,或者原位产生,使得它们与编码 HSF1 的细胞 mRNA 和/或基因组 DNA 杂交,并且通过抑制转录和/或翻译来抑制表达。施用反义核酸分子的途径的例子包括在组织位点直接注射。备选地,反义核酸分子可被修饰,以靶向选择的细胞,然后全身性施用。例如,就全身性施用而言,反义分子可被这样修饰,所述修饰使得它们特异性结合至选择的细胞表面上表达的抗原或受体,例如通过将反

义核酸分子与结合至细胞表面受体或抗原的肽或抗体连接来实现。还可使用本领域公知的以及例如 US20070111230 (其全部内容并如本文) 中描述的载体, 来将这些反义核酸分子递送至细胞。为获得足够的反义分子细胞内浓度, 可使用下述载体构建体, 其中反义核酸分子被放置于强 pol II 或 pol III 启动子的控制下。

[0253] RNA 干扰

[0254] RNA 干扰 (RNAi) 是转录后的靶向基因沉默技术, 其使用双链 RNA (dsRNA) 以降解含有与 dsRNA 相同的序列的信使 RNA (mRNA)。RNAi 的过程在核糖核酸酶 III (Dicer) 将较长的 dsRNA 切割为被称为 siRNA 的较短片段时发生。siRNA (小干扰 RNA) 通常大约为 21 至 23 个核苷酸长, 并且包含大约 19 个碱基对双链体 (尽管有效的人工 siRNA 可以显著更长或更短)。较小的 RNA 区段然后介导靶 mRNA 的降解。Dicer 还牵连于从翻译控制所涉及的保守结构的前体 RNA 切割 21 和 22 个核苷酸的小时序 RNA (stRNA)。Hutvagner 等人, 2001, Science, 293, 834。RNAi 应答还可有下述特征: 内切核酸酶复合体 (常被称为 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC)), 其介导与 siRNA 的反义链互补的单链 mRNA 的切割。对靶 RNA 的切割发生在与 siRNA 双链体的反义链互补的区域中段。

[0255] 在一个方面, RNA 干扰剂包含与靶 RNA 序列相互作用以指导对靶 RNA 的切割的单链 RNA。在不希望被理论束缚的情况下, 本文公开内容认为, 通过已知为 Dicer 的 III 型内切核酸酶将引入植物和无脊椎动物细胞的长双链 RNA 降解成 siRNA (Sharp 等人, Genes Dev. 2001, 15:485)。Dicer, 即核糖核酸酶 III 样的酶, 将 dsRNA 加工为具有特征性的两碱基 3' 突出端的 19-23 个碱基对的短干扰 RNA (Bernstein 等人, (2001) Nature 409:363) (尽管人工 RNAi 剂可更短和 / 或平末端)。siRNA 然后被并入 RNA 诱导的沉默复合体 (RISC), 其中一个或多个解旋酶解开 siRNA 双链体, 使得现在不再配对的 siRNA 链之一作为“引导”链引导靶识别 (Nykanen 等人, (2001) Cell 107:309)。使反义引导链结合至合适的靶 mRNA 之后, RISC 内的一个或多个内切核酸酶对靶加以切割, 以诱导沉默 (Elbashir 等人, (2001) Genes Dev. 15:188)。因此, 在一个方面, 本文公开内容涉及促进 RISC 复合体形成以实现靶基因沉默的单链 RNA。

[0256] 已在多种系统中研究了 RNAi (RNA 干扰)。近来在果蝇胚裂解物 (Elbashir 等人, 2001 EMBO J. 20:6877 和 Tuschl 等人的国际 PCT 公开号 W001/75164) 中的工作已揭示了对于在多个系统 (尤其包括哺乳动物) 中介导高效 RNAi 活性来说关键的对 siRNA 长度、结构、化学组成和序列的某些要求。这些研究已经显示, 21 个核苷酸的 siRNA 双链体在含有 3' - 末端二核苷酸突出端时最具活性, 尽管其他研究显示平末端 siRNA 也是有效的。

[0257] 因此, 本文描述的 dsRNA 分子 (RNAi 剂) 可用于 HSF1 的 RNA 干扰。

[0258] 本文公开内容还包括了包含本文公开的任何序列 (例如, 作为更长序列的一部分) 的 RNAi 剂。例如, 本文公开内容包括了包含两条链的较长 RNAi 剂, 其中一条或两个链的序列包含了本文提供的链序列。多个研究显示, 更长的链在 RNA 干扰中可以是有效的, 甚至比 19nt RNAi 剂长 6nt 或 bp, 或甚至达约 49、约 200、约 500、约 700bp 或更长。参见 Elbashir 等人, 2001 EMBO J. 23:6877-6888; W000/44914; W001/36646; 和 W000/63364。然而对于治疗应用而言更重要的是, 短于 50bp 或 50bp 左右的 siRNA 双链体在哺乳动物细胞中较不可能活化干扰素反应。例如参见 Tuschl 等人, W001/752164。

[0259] 针对 HSF1 的 RNAi 剂

[0260] 特别有助于本文公开内容的 siRNA 包括可与 HSF1mRNA 的区域特异性结合,并且具有下述品质中的一种或多种的那些:在 HSF1 的编码区段中结合;在 5' 非翻译区和编码区段的起始点汇合处上或附近结合;在 mRNA 的翻译起始位点上或附近结合;在外显子和内含子的汇合处上或附近结合;极少或不结合至其它基因的 mRNA (极少或没有“脱靶效果”);在并非双链或茎区域的一个或多个区域中(例如在环或单链部分中)或附近结合至 HSF1mRNA;几乎不引发或不引发免疫原性;在于多种动物物种(包括人、小鼠、大鼠、食蟹猴等)中保守的 HSF1mRNA 序列的区段中结合,因为保守序列的存在能协助使用多种实验动物进行测试;结合至 mRNA 的一个或多个双链区域;结合至富含 AT 的区域(例如至少大约 50、51、52、53、54、55、56、57、58、59 或 60% AT 富集的);以及缺乏已知或怀疑能减少 siRNA 活性的特定序列,例如,在 5' 端存在 GG 序列,其可减少 siRNA 双链部分的分离。

[0261] RNAi 剂可被设计为结合至 HSF1mRNA 并协助降解 HSF1mRNA 的 HSF1RNAi 剂。抗 HSF1 的 RNAi 剂可被设计为结合编码区段或非编码区段(例如,5' 或 3' 非翻译区或 UTRs)。优选地, RNAi 剂结合 mRNA 的编码区段。RNAi 剂可具有双链区域,例如大约 17、18、19、20、21、22、23 或 24bp 的双链区域。优选地, RNAi 剂包含大约 19、20 或 21bp。当并入适于被 Dicer 复合体缩短的构建体中时, RNAi 剂可以更长(例如可多至 49bp)。RNAi 还可被并入更长的构建体,用于在进一步缩短和加工之前表达。

[0262] 降低 HSF1 水平、表达和 / 或活性的 RNAi 剂

[0263] 靶向 HSF1 的 RNAi 剂包括与本文提供的 HSF1 序列结合并且能够通过 RNAi 机制降低 HSF1 的那些。针对 HSF1 的示例性 siRNA 例如提供于表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中。

[0264] 本文公开内容的 RNAi 剂沉默 HSF1 基因、抑制 HSF1 基因表达、下调 HSF1 基因表达、和 / 或压制 HSF1 基因表达,使得达到大约正常水平的 HSF1 活性、表达和 / 或水平。

[0265] 此外,在多个实施方案中,取决于疾病状况和生物学环境,能够接受使用本文公开内容的 RNAi 剂建立低于正常水平或高于正常水平的 HSF1 表达水平、活性和 / 或水平。

[0266] RNAi 剂的特征:有义链和反义链

[0267] 在多个实施方案中, RNAi 剂包含第一链和第二链,例如有义链和反义链,以及任选地该双链体的一端或两端含有在本文中成为突出端的未配对核苷酸,以及任选地 3' 和 / 或 5' 端帽。

[0268] 术语“反义链”指 RNAi 剂的包括与靶序列基本上互补的区域的链。如在本文中使用的,术语“互补性区域”指反义链上与本文定义的序列(例如靶序列)基本上互补的区域。当互补性区域与靶序列不完全互补时,错配可以在分子的内部或末端区域。通常,最被容许的错配在末端区域,例如,在 5' 和 / 或 3' 末端的 5、4、3 或 2 个核苷酸内。

[0269] 术语“有义链”在本文中使用指 RNAi 剂的、包括与反义链(如在本文中被定义的术语那样)的区域基本上互补的区域的链。

[0270] 基因序列在个体之间可以是不同的,尤其是在编码区段内的摆动位置,或在非翻译区中;个体的编码序列也可以彼此不同,导致 mRNA 的额外差异。因此需要时, RNAi 剂的有义链和反义链序列可被设计为与个体患者的序列对应。还可以修饰 RNAi 剂的序列来降低免疫原性、与不希望的 mRNA 的结合(例如,“脱靶效应”)或增加在血液中的稳定性。这些序列变体独立于对 RNAi 剂的碱基或 5' 或 3' 或其他末端帽的化学修饰。

[0271] 突出端、平端和帽

[0272] RNAi 剂也可具有 0、1 或 2 个突出端；在 0 突出端的情况下，它们均为平端。RNAi 剂可具有 0、1 或 2 个平端。在“平端 RNAi 剂”中，两条链的末端均为碱基配对；因此平端分子缺乏 3' 或 5' 单链核苷酸突出端。

[0273] 术语“平”或“平端”在本文中关于 dsRNA 使用时表示在 dsRNA 的给定末端没有未配对的核苷酸或核苷酸类似物，即，没有核苷酸突出端。dsRNA 的一个末端或两个末端可以是平的。当 dsRNA 的两个末端均是平的时，dsRNA 被说成是平端的。清楚地说，“平端”dsRNA 是在两个末端均为平的 dsRNA，即在分子的任何末端都没有核苷酸突出端。最通常地，此类分子将在其全长上为双链的。

[0274] 如本文中使用的，术语“突出”或“核苷酸突出端”指从 RNAi 剂双链体结构两条链至少之一的末端突出至少一个未配对核苷酸。例如，当 dsRNA 的一条链的 3' 端延伸超过另一条链的 5' 端或反之，未配对的核苷酸形成突出端。dsRNA 可以包含至少一个核苷酸的突出端；备选地，突出端可以包含至少两个核苷酸、至少 3 个核苷酸、至少 4 个核苷酸、至少 5 个核苷酸或更多。突出端可以包含核苷酸 / 核苷类似物，或由核苷酸 / 核苷类似物组成，包括脱氧核苷酸 / 核苷。突出端可以位于有义链、反义链或其任意组合上。此外，突出端的核苷酸可以位于 dsRNA 的反义链或有义链的 5' 端、3' 端或两端。

[0275] 示例性突出端是 3' - 端二核苷酸，诸如二胸腺嘧啶 (TT)、dTdT、sdTsdT、UU 等。3' - 端二核苷酸突出端可有效提高核酸酶抗性，尽管它们不会有助于靶识别 (Elbashir 等人, 2001Nature411:494-498)。这与许多报道相一致，这些报道表明在许可情况下突出端可以去掉，并且可被能提高核酸酶抗性的 3' 末端帽取代，WO2005/021749 和 WO2007/128477。合适的 3' 末端帽理想地行使至少两种功能：(1) 升高稳定性，例如抗核酸酶，例如在血清或肠液中；以及 (2) 允许 RNAi 干扰活性。用 2' - 脱氧核苷酸 (2' -H) 取代 3' - 端 siRNA 突出端核苷酸也是可容忍的。此外，位于 siRNA 双链体靶互补链上的 5' - 磷酸通常是 siRNA 活性所需的。

[0276] 因此 RNAi 剂可任选地包含帽。术语“帽”等包括连接至双链核苷酸双链体末端的化学部分，但应用于本文时排除了其为核苷酸或核苷的化学部分。“3' 帽”连接至核苷酸或寡核苷酸的 3' 端。“5' 帽”连接至核苷酸或寡核苷酸的 5' 端。在一个实施方案中，3' 端帽例如公开于 WO2005/021749 和 WO2007/128477。可在突出端之外还使用 3' 和 / 或 5' 端帽，3' 和 / 或 5' 端帽也可用来替换突出端（例如，在 RNAi 剂的平端）。在一个实施方案中，通过加上 3' 帽对 RNAi 双链体的平端进行化学修饰，例如，WO2005/021749 和 WO2007/128477 中描述的那些。在此类实施方案中，3' 帽是非核苷酸性的，并且因此不构成突出端。

[0277] 因此，本文公开内容考虑了 HSF1 特异性的 RNAi 剂，其在所述 RNAi 剂中包含反义链（可以是连续的或通过接头或环连接的）。在一个更具体的实施方案中，RNAi 剂包含反义链和有义链，其一起包含双链区或互补区域。在一个实施方案中，还可以任选的包含一个或两个突出端和 / 或一个或两个帽。

[0278] 靶和互补序列

[0279] 本公开内容的 RNAi 剂靶向（例如，特异性结合、退火等）编码基因 HSF1 的 mRNA。使用 HSF1 特异性的 RNAi 剂导致 HSF1 活性、水平和 / 或表达的减少，例如“敲低 (knock-down)”或“敲除 (knock-out)”靶基因或靶序列。特别是在一个实施方案中，在疾病状态的特征是 HSF1 过量表达或活性过高的情况下，施用针对 HSF1 的 RNAi 剂敲低 HSF1 基因至足以恢复正

常的 HSF1 活性水平和 / 或正常的 Na⁺ 重吸收水平。

[0280] 如本文中使用的,“靶序列”或“靶基因”指在基因(例如 HSF1 基因)转录期间形成的 mRNA 分子的核苷酸序列的连续部分,包括是对一级转录产物进行 RNA 加工的产物的 mRNA。序列的靶部分将至少长到足以用作为在该部分或该部分附近 iRNA 指导的切割的底物。例如,靶序列将通常为 9-36 个核苷酸(“nt”)长,例如 15-30nt 长,这包括其间的的所有子区域。作为非限制性的例子,靶序列可 15-30nt、15-26nt、15-23nt、15-22nt、15-21nt、15-20nt、15-19nt、15-18nt、15-17nt、18-30nt、18-26nt、18-23nt、18-22nt、18-21nt、18-20nt、19-30nt、19-26nt、19-23nt、19-22nt、19-21nt、19-20nt、19nt、20-30nt、20-26nt、20-25nt、20-24nt、20-23nt、20-22nt、20-21nt、20nt、21-30nt、21-26nt、21-25nt、21-24nt、21-23nt、or21-22nt、21nt、22nt 或 23nt。RNAi 的有义链和反义链包含与靶核酸 HSF1 互补的序列。在考虑靶“序列”时,本文描述的链或 RNAi 剂,而非 RNAi 剂的末端帽或修饰,被认为是序列的一部分。

[0281] 如本文中使用的,并且如无另外指明,术语“互补”是指包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在某些条件下与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交并形成双链体结构的能力。此类条件可例如是严格的,例如 400mM NaCl、40mM PIPES pH6.4、1mM EDTA、50℃或 70℃进行 12-16 小时,接着进行洗涤。也可应用其它条件,例如在生物体内可能遇到的生理相关条件。技术人员将根据杂交的核苷酸的最终应用来确定最适用于测试两条序列的互补性的条件组。

[0282] “互补”序列在本文中使用时还可包括非 Watson-Crick 碱基对和 / 或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对,或完全由非 Watson-Crick 碱基对和 / 或从非天然和经修饰的核苷酸形成的碱基对形成,只要能满足关于其杂交能力的上述要求即可。此类非 Watson-Crick 碱基对包括但不限于 G:U Wobble 或 Hoogsteen 碱基配对。

[0283] 术语“互补”、“完全互补”和“基本上互补”在本文中还可提到 dsRNA 的有义链和反义链之间的碱基匹配或 RNAi 剂的反义链和靶序列之间的碱基匹配时使用,这一点从关于其用途的上下文中理解。

[0284] 如本文中使用时,与信使 RNA(mRNA)“至少部分基本上互补”的多核苷酸指与目标 mRNA(例如编码 HSF1 的 mRNA)的连续部分基本上互补的多核苷酸。例如,如果序列与编码 HSF1 的 mRNA 的非间断部分基本上互补的话,多核苷酸就与 HSF1mRNA 的至少部分互补。

[0285] RNAi 剂(例如本文所述的 dsRNA)内的互补序列包括包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在一条或两条核苷酸序列全长上的碱基配对。在本文中此类序列可被称为互相“完全互补”。但是,当第一序列在本文中被认为与第二序列“基本上互补”时,两条序列可完全互补,或者它们可在多至 30 个碱基对的双链体杂交时形成一个或多个但通常不超过 5、4、3 或 2 个错配的碱基对,但保持在与它们的最终应用(例如,经由 RISC 途径抑制基因表达)最相关的条件下杂交的能力。但是,当两条寡核苷酸被设计来在杂交期间形成一个或多个单链突出端时,在测定互补性时此类突出端将不被认为是错配。

[0286] 例如,就本文所述的目的而言,包含长度为 21 个核苷酸的一条寡核苷酸和长度为 23 个核苷酸的另一寡核苷酸的双链体(其中,较长的寡核苷酸包含与较短的寡核苷酸完全互补的 21 个核苷酸的序列)仍可被认为是“完全互补”的。术语突出端描述了在双链核苷

酸双链体的 3' 或 5' 末端配对的核苷酸,如上所述。在一个实施方案中,突出端是 0 至 4nt 长,并位于 3' 端。

[0287] 因此,本文公开内容的 RNAi 剂与靶 HSF1 中的靶序列互补或基本互补,且是双链的,包含有义链和反义链(可以是连续的、通过环连接、或以其他方式连接的),其中双链区是 9 至 36bp 长(特别是例如,19-22bp 或 19-23bp 长),并可以进一步任选的包含 3' 或 5' 突出端,并且 RNAi 剂可以进一步包含 3' 帽。RNAi 剂介导 RNA 干扰,下调或抑制 HSF1 的水平、表达和 / 或活性,和 / 或建立或重新建立几乎正常的 HSF1 水平和 / 或 HSF1 活性,或其他与 HSF1 相关的生物学功能。

[0288] RNAi 剂的类型及其修饰

[0289] 使用包含反义核酸的 RNAi 剂或组合物下调特定蛋白质在细胞内的表达是本领域熟知的。RNAi 剂包括与另一种核酸的编码链(例如, mRNA) 互补并且能够与之氢结合的序列。因此,在多个实施方案中,本文公开内容的 RNAi 剂涵盖了任何靶向(例如,与之互补,能够氢结合等)例如表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 所展示序列的 RNAi 剂。

[0290] 与 mRNA 互补的反义序列可以与编码区、mRNA 的 5' 或 3' 非翻译区,和 / 或桥接编码区和非翻译区的区域,和 / 或其部分互补。此外, RNAi 剂或其部分可以与编码 mRNA 的基因的调控区互补,所述调控区例如转录或翻译起始序列或调控元件。特别的是, RNAi 剂或其部分可以与位于编码链的起始密码子之前的区域,或与包含起始密码子的区域,或与 mRNA 的 3' 非翻译区中的区域互补。

[0291] 可以根据 Watson 和 Crick 碱基配对规则,设计 RNAi 剂分子。RNAi 剂可以与 HSF1mRNA 的全部编码区互补,但更特别的是仅与 HSF1mRNA 的编码区或非编码区的一部分反义的寡核苷酸。例如,反义寡核苷酸可以与位于 HSF1mRNA 翻译起始位点周围的区域互补。反义寡核苷酸可以是例如长度约 5、10、15、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50 个核苷酸。

[0292] RNAi 剂可以在内部或在一端或两端具有修饰。末端的修饰可以帮助稳定 RNAi 剂,保护其免受血液中的核酸酶降解。RNAi 剂可任选的针对 HSF1mRNA 中已知或预测靠近或位于基因剪接位点的区域;例如,外显子-内含子接点处(例如, Saxena 等人, 1998 中所述)。

[0293] RNAi 剂还可以任选的被设计为与 mRNA 的已知或预测的暴露和 / 或单链区域(例如,环)退火。

[0294] 可使用本领域已知的流程,使用化学合成和酶促连接反应,来构建 RNAi 剂。例如,可使用天然存在的核苷酸或经多种修饰的核苷酸(设计来减少脱靶效果,和 / 或增加分子的生物稳定性,或增加反义和有义核酸之间形成的双链体的物理稳定性),来化学合成 RNAi 剂,例如可使用硫代磷酸酯衍生物和经吡啶取代的核苷酸。

[0295] “G”、“C”、“A”、“T”和“U”中的每个通常代表分别含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶核苷和尿嘧啶作为碱基的核苷酸。但是术语“核糖核苷酸”或“核苷酸”还可表示经修饰的核苷酸或替代置换部分(surrogate replacement moiety)。本领域技术人员熟知鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和尿嘧啶可被其它部分替代,而不会实质上改变包含具有此类替代部分的核苷酸的寡核苷酸的碱基配对性质。例如但不限于,包含肌苷作为其碱基的核苷酸可与含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸碱基配对。因此,在本文公开内容所描述的 dsRNA 的核苷酸序列中,含有尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可被含有例如肌苷的核苷酸替换。

在另一实例中,在寡核苷酸中任何位置的腺嘌呤和胞嘧啶可被鸟嘌呤和尿嘧啶分别替换,以与靶 mRNA 形成 G-U Wobble 碱基配对。含有此类替换部分的序列适用于本文公开内容所涉及的组合物和方法。

[0296] 技术人员将认识到,术语“RNA 分子”或“核糖核酸分子”不仅包括在自然界中发现或表达的 RNA 分子(即天然存在的),其还包括非天然存在的包含有本文所述或本领域已知的一个或多个核糖核苷酸/核糖核苷类似物或衍生物的 RNA 类似物和衍生物。严格地说,“核糖核苷”包括核碱基和核糖,而“核糖核苷酸”是核糖核苷和一个、两个或三个磷酸酯部分。但是,术语“核糖核苷”和“核糖核苷酸”在本文中使用时可被认为是等同的。RNA 可在核碱基结构或在核糖-磷酸酯主链结构中被修饰,例如如本文下文所述的。但是,包含核糖核苷类似物或衍生物的分子必须保持形成双链体的能力。作为非限制性例子, RNA 分子还可包括至少一个经修饰的核糖核苷,这包括但不限于:2'-O-甲基修饰的核苷酸、包含 5' 硫代磷酸酯基团的核苷、与胆固醇基衍生物或十二烷酸二癸酰胺基团连接的末端核苷、锁核苷、无碱基核苷、2'-脱氧-2'-氟修饰的核苷、2'-氨基-修饰的核苷、2'-烷基修饰的核苷、吗啉代核苷、解锁核糖核苷酸(例如无环核苷酸单体,如 WO2008/147824 所述)、磷酸酯或包含非天然碱基的核苷,或它们的任何组合。备选地, RNA 分子可包含至少两个经修饰的核糖核苷,至少 3 个、至少 4 个、至少 5 个、至少 6 个、至少 7 个、至少 8 个、至少 9 个、至少 10 个、至少 15 个、至少 20 个或更多个,多至 dsRNA 分子的全长。对于 RNA 分子中多个经修饰的核糖核苷中的每个而言,修饰无须是相同的。在一个实施方案中,考虑用于本文所述的方法和组合物中的经修饰的 RNA 是具有形成所需双链体结构的能力并且允许或介导经由 RISC 途径对靶 RNA 的特异性降解的肽核酸(PNA)。

[0297] 可用于产生 RNAi 剂的经修饰的核苷酸的实例包括 5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤(xanthine)、4-乙酰基胞嘧啶、5-(羧基羟甲基)尿嘧啶、5-羧基甲基氨基甲基-2-硫尿苷、5-羧基甲基氨基甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 β -D-半乳糖基 Q 核苷(β -D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨基甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨基甲基-2-硫代尿嘧啶、 β -D-甘露糖基 Q 核苷、5'-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫代-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-羧乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、Q 核苷(queosine)、2-硫代胞嘧啶、5-甲基-2-硫代尿嘧啶、2-硫代尿嘧啶、4-硫代尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-羧乙酸甲基酯、尿嘧啶-5-羧乙酸(v)、5-甲基-2-硫代尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、(acp3)w 和 2,6-二氨基嘌呤。

[0298] 在一个实施方案中,本文公开内容涵盖了本文公开的任何 RNAi 剂的修饰的任何修饰的变体。修饰的变体含有相同的序列,但可以经过修饰含有在磷酸、糖、碱基、核苷酸等中的修饰。例如,修饰的变体可以含有一个或多个本文列举的修饰的核苷酸,例如用 2'-修饰的 C 取代 C。

[0299] 在一个方面,经修饰的核糖核苷包括脱氧核糖核苷。在这种情况下, RNAi 剂可包含一个或多个脱氧核苷,包括例如,脱氧核苷突出端,或 dsRNA 双链部分内的一个或多个脱氧核苷。但是,不言而喻地,术语“RNAi 剂”在任何情况下都不包括双链 DNA 分子。

[0300] 用脱氧核糖核苷酸替换具有两个核苷酸的 3' 突出端的 21 体 siRNA 双链体的 3'

末端核苷酸突出端区段,对 RNAi 活性没有不利影响。用脱氧核糖核苷酸替换 siRNA 每个末端的多至四个核苷酸已被良好容许,而用脱氧核糖核苷酸进行完全取代会导致没有 RNAi 活性。国际 PCT 公开号 W000/44914 和 Beach 等人,国际 PCT 公开号 W001/68836 初步暗示, siRNA 可包括磷酸酯-糖主链或核苷上的修饰,以包括至少一个氮或硫杂原子。Kreutzer 等人,加拿大专利申请号 2,359,180 也描述了用于 dsRNA 构建体的某些化学修饰,以抵消双链 RNA 依赖性的蛋白质激酶 PKR 的活化,特别是 2'-氨基或 2'-O-甲基核苷酸,以及含有 2'-O 或 4'-C 亚甲基桥的核苷酸。另外的 3'-末端核苷酸突出端包括 dT(脱氧胸苷)、2'-O,4'-C-乙烯胸苷(eT)和 2-羟乙基磷酸酯(hp)。

[0301] Parrish 等人 Molecular Cell 6:1077-1087 使用长(>25nt) siRNA 转录本,在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中测试了靶向 *unc-22* 基因的某些化学修饰。作者描述了通过用 T7 和 T3RNA 聚合酶并入硫代磷酸酯核苷酸类似物,将硫代磷酸酯残基引入这些 siRNA 转录本,并且观察到,具有两个经硫代磷酸酯修饰的碱基的 RNA 作为 RNAi 在有效性上也具有实质的减少。此外,Parrish 等人报道,对超过两个残基进行硫代磷酸酯修饰使得 RNA 在体外的稳定性降低,从而无法测定干扰活性。参见所述文献第 1081 页。作者还测试了长 siRNA 转录本中核苷酸糖 2'-位的某些修饰,并发现用脱氧核苷酸取代核糖核苷酸,使得干扰活性大为减少,尤其是在尿苷到胸苷和/或胞苷到脱氧胞苷取代的情况下。参见所述文献。此外,作者测试了某些碱基修饰,包括在 siRNA 的有义链和反义链中用 4-硫代尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基)尿嘧啶取代尿嘧啶以及用肌苷取代鸟苷。虽然 4-硫代尿嘧啶和 5-溴尿嘧啶取代显示出是容许的,Parrish 报道称,肌苷并入任一链时产生了干扰活性的实质性减少。Parrish 还报道称,5-碘尿嘧啶和 3-(氨基烯丙基)尿嘧啶并入反义链也导致 RNAi 活性实质减少。

[0302] 本领域技术人员将认识到,可使用本领域已知的任何常规方法(见 Henschel 等人,2004DEQOR:a web-based tool for the design and quality control of siRNAs. Nucleic Acids Research 32(Web Server Issue):W113-W120),按需求合成和修饰 siRNA。此外,本领域技术人员还显而易见,有多种调控序列(例如组成型或可诱导启动子、组织特异性启动子或其功能片段等等)可用于反义寡核苷酸、siRNA 或 shRNA 表达构建体/载体。

[0303] 本领域中有多个例子描述了可被引入核酸分子并且显著增强了其核酸酶稳定性和效力的糖、碱基、磷酸和主链修饰。例如,修饰寡核苷酸以增强稳定性和/或增强生物活性,这通过采用核酸酶抗性基团(例如,2'-氨基、2'-C-烯丙基、2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-H)的修饰,核苷酸碱基修饰来实现(综述见 Usman 和 Cedergren 1992TIBS. 17:34;Usman 等人 1994Nucleic Acids Symp. Ser. 31:163;Burgin 等人 1996Biochemistry 35:14090)。对核酸分子的糖修饰在本领域中被广泛描述。

[0304] 已描述了对 RNAi 剂的另外的修饰和缀合。Soutschek 等人,2004Nature 432:173-178 展示了通过吡咯烷接头将胆固醇缀合到 siRNA 分子的有义链的 3' 端,由此产生共价和不可逆缀合物。还可对 RNAi 剂进行化学修饰(包括与其它分子缀合),以改进体内药物动力学保留时间和效率。

[0305] 在多个实施方案中,将针对 HSF1 的 RNAi 剂与一种或多种诊断化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分、天然或稀有核碱基、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基、无羁萜、无羁

蒽-3 β -醇-衍生的石胆酸、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白连接。

[0306] 可产生 RNAi 剂的多种修饰。在多个实施方案中,针对 HSF1 的 RNAi 剂包含:至少一个 5'-尿苷-腺嘌呤-3' (5'-ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-尿苷-鸟嘌呤-3' (5'-ug-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸;至少一个 5'-胞苷-腺嘌呤-3' (5'-ca-3') 二核苷酸,其中 5'-胞苷是 2'-修饰的核苷酸;或至少一个 5'-尿苷-尿苷-3' (5'-uu-3') 二核苷酸,其中 5'-尿苷是 2'-修饰的核苷酸。

[0307] 在多个实施方案中, RNAi 剂包含选自下组的 2'-修饰:2'-脱氧、2'-脱氧-2'-氟代、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基 (2'-O-MOE)、2'-O-氨基丙基 (2'-O-AP)、2'-O-二甲基氨基乙基 (2'-O-DMAOE)、2'-O-二甲基氨基丙基 (2'-O-DMAP)、2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基 (2'-O-DMAEOE) 和 2'-O-N-甲基乙酰氨基 (2'-O-NMA)。

[0308] 在另一实施方案中, RNAi 包含缺口或丢失的碱基。例如,可存在磷酸酯-糖主链,但碱基丢失。

[0309] 在另一实施方案中, RNAi 剂具有单链切口 (例如主链中的断裂或丢失的键)。在多个实施方案中,单链切口可以是在有义链或反义链上,或在两条链上。

[0310] 这一切口可例如在有义链中,产生小的内部片断化的干扰 RNA,或 sisiRNA,其可比没有切口的相应 RNAi 剂具有更少的脱靶效果。

[0311] 反义核酸或 RNAi 剂还可具有替代性的主链 (或主要包含 RNA,具有少量单个的核苷酸取代),诸如:锁核酸 (LNA)、吗啉代核酸、肽核酸 (PNA)、苏糖核酸 (TNA)、硼烷磷酸酯-RNA、2'-脱氧-2'-氟代- β -D-阿拉伯核酸 (FANA) 和 / 或乙二醇核酸 (GNA),和 / 或其可被标记 (例如经放射性标记或其他方式标记)。

[0312] 一条链或两条链可包含替代性的主链。

[0313] 在另一实施方案中,本文公开内容的方法所利用的 RNAi 剂可包括 α -异头核酸分子。 α -异头核酸分子与互补 RNA 形成特异性双链杂交体,其中,与通常的 β -单元相反,链互相平行排列。Gaultier 等人,1987Nucleic Acids. Res. 15:6625-6641。

[0314] 反义核酸分子还可包含 2'-O-甲基核糖核苷酸 (Inoue 等人,1987Nucleic Acids Res. 15:6131-6148) 或嵌合 RNA-DNA 类似物 (Inoue 等人,1987FEBS Lett. 215:327-330)。

[0315] 备选地,可通过靶向与 HSF1 的调控区域 (例如启动子和 / 或增强子) 互补的核苷酸序列,以形成防止 HSF1 基因转录的三螺旋结构,来抑制基因表达。

[0316] 产生 RNAi 剂

[0317] 可以使用表达载体生物学产生 RNAi 剂,所述表达载体中以反义方向亚克隆了核酸 (即,从插入核酸转录的 RNA 与目标靶核酸为反义方向)。还可以使用表达载体生物学产生 RNAi 剂,所述表达载体中被亚克隆了核酸作为 shRNA 构建体 (即,从插入的核酸转录的 RNA 具有与目标靶核酸反义方向的第一区,包括环或铰链的第二区以及与目标靶核酸有义方向的第三区,其中转录物的第一区和第三区优选自身杂交,从而形成茎环结构)。

[0318] 产生 RNAi 剂的方法是本领域熟知的,是本领域普通技术人员可获得的。

[0319] 用于合成 RNAi 的试剂盒是可以从例如 New England Biolabs 和 Ambion 商业获得的。

[0320] 用于 RNAi 剂的递送运载体

[0321] 可以通过本领域已知的任何方式递送或导入本文公开内容的 RNAi 剂（例如，向体外的细胞，向测试动物或向人）。

[0322] 本文公开内容的 RNAi 剂通常向受试者施用或在原位产生，使其与编码 HSF1 的细胞 mRNA 和 / 或基因组 DNA 杂交，并通过抑制转录和 / 或翻译来抑制表达。施用 RNAi 剂的途径的实例包括直接注射在组织位点。备选的，RNAi 剂可以被修饰以靶向选定的细胞，然后全身施用。例如，对于全身施用，可以修饰反义分子，使其与选定的细胞表面表达的受体或抗原特异性结合，例如，通过连接反义核酸分子与结合细胞表面受体或抗原的肽或抗体。还可以使用本领域熟知的和例如 US20070111230（其全文内容整合到本文中）中描述的载体向细胞递送反义核酸分子。为了实现在细胞内充分的反义分子浓度，反义核酸分子处于强 pol II 或 pol III 启动子控制下的载体构建体是优选的。

[0323] 当提到 RNAi 剂时，“引入至细胞”表示协助或实现摄入或吸收进细胞，如本领域技术人员所理解的。吸收或摄入 RNAi 剂可通过无协助的扩散性细胞过程或主动性细胞过程而发生，或者通过辅助剂或设备而发生。该术语的含义并不限于体外的细胞；RNAi 剂还可“被引入至细胞”，其中所述细胞是活的生物体的一部分。在此类情况下，引入至细胞将包括递送至生物体。例如，为进行体内递送，RNAi 剂可被注射至组织位点，或全身性施用。体内递送还可通过 β -葡聚糖递送系统来进行，例如美国专利号 5,032,401 和 5,607,677 以及美国公开号 2005/0281781 中描述的。体外引入至细胞包括本领域已知的方法，诸如电穿孔和脂质转染。其它手段被描述于本文中或者是本领域已知的。

[0324] 将 RNAi 剂递送至组织是一个问题，这是因为材料必须到达靶器官并且还必须进入靶细胞的胞质。RNA 不能穿透细胞膜，所以全身性递送裸 RNAi 剂不可能成功。RNA 会被血清中的 RNA 酶活性快速降解（尽管在 siRNA 上使用特定的 3' 末端帽可能降低或限制这一降解，例如参见 W02005/021749 和 W02007/128477）。就这些原因而言，递送 RNAi 剂至靶细胞的其它机制已被提出。本领域已知的方法包括但不限于：病毒递送（逆转录病毒、腺病毒、慢病毒、杆状病毒、AAV）；脂质体（脂质转染胺试剂 (Lipofectamine)、阳离子 DOTAP、中性 DOPC）或纳米颗粒（阳离子聚合物，PEI），细菌递送 (tkRNAi) 以及对 siRNA 化学修饰 (LNA) 以增加稳定性。Xia 等人，2002Nat. Biotechnol. 20 和 Devroe 等人，2002. BMC Biotechnol. 21:15 公开了将 siRNA 并入病毒载体。卟啉纳米体 (Porphysomes) 也可用于递送 RNAi 剂。Lovell 等人，2001Nature Mater. 10:324-32；以及 W02011/044671。用于递送 RNAi 剂的其它系统被考虑，并且可通过有待被发现和 / 或被 FDA 或其它管理机构批准的各种方法来递送本文公开内容的 RNAi 剂。

[0325] 本文公开内容的 RNAi 剂可以在合适的药物组合物中递送。在下文中更详细描述这些中的几种。

[0326] RNAi 剂的药物组合物

[0327] 如本文中使用的，“药物组合物”包含药学有效量的一种或多种 HSF1RNAi 剂、可药用载体、和任选的与 RNAi 剂协同作用的其他疾病治疗。如本文中使用的，“药学有效量”、“治疗有效量”或简单的“有效量”指 RNAi 剂的量，其有效地产生预期的药理学、治疗或预防结

果。例如,如果与疾病或病症相关的可测量参数存在至少 10% 的降低,则给定的临床治疗被认为是有效的,用于治疗所述疾病或病症的药物的治疗有效量是使所述参数产生至少 10% 降低所必需的量。在该实施方案中,治疗有效量的靶向 HSF1 的 RNAi 剂可以降低 HSF1 蛋白质水平至少 10%。在其他实施方案中,当与疾病或病症相关的可测量参数存在至少 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95% 的降低,则给定的临床治疗被认为是有效的,用于治疗所述疾病或病症的药物治疗有效量是分别使所述参数产生至少 15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95% 降低所必需的量。

[0328] 术语“可药用载体”指的是施用治疗剂的载体。此类载体包括但不限于盐水、缓冲盐水、葡萄糖、水、甘油、乙醇、和它们的组合。该术语明确排除细胞培养基。对于经口施用的药物,可药用载体包括但不限于可药用赋形剂,诸如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。合适的惰性稀释剂包括钠和钙的碳酸盐、钠和钙的磷酸盐、以及乳糖,而玉米淀粉和褐藻酸则是合适的崩解剂。粘合剂可以包括淀粉和明胶,而润滑剂(如果存在的话)通常为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要的话,片剂可以用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包衣来延迟在胃肠道的吸收。药物制剂中包括的试剂也在本文中被描述。

[0329] 包含 HSF1RNAi 剂的药物组合物可以是固体形式的,例如粉末剂、颗粒剂、片剂、丸剂、软胶囊剂(gelcaps)、明胶胶囊剂(gelatin capsules)、脂质体、栓剂、咀嚼形式或贴剂。包含 HSF1RNAi 剂的药物组合物还可呈现为液体形式,例如溶液、乳液、悬浮液、酏剂或糖浆。合适的液体支持物可以是例如水、有机溶剂(诸如多元醇,例如甘油或乙二醇,包括丙二醇和聚乙二醇)或乙醇、蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor EL)或其混合物(以多种比例,在水中)。组合物可包含纳米尺寸的无定型或晶体颗粒,其被铝或表面活性剂包衣。

[0330] 合适的支持物可包括例如,抗菌剂和抗真菌剂,缓冲剂,磷酸钙,纤维素,甲基纤维素,氯丁醇(chlorobutanol),可可脂(cocoa butter),着色剂,糊精,乳化剂,肠溶衣(enteric coatings),调味剂,明胶,等张剂,卵磷脂,硬脂酸镁,芳香剂,多元醇诸如甘露醇,可注射的有机酯类诸如油酸乙酯,对羟基苯甲酸酯(paraben),山梨酸苯酚(phenol sorbic acid),聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷(polyvinylpyrrolidone),磷酸缓冲盐溶液(PBS),防腐剂,丙二醇,羧甲基纤维素钠,氯化钠,山梨糖醇,各种糖(包括但不限于蔗糖、果糖、半乳糖、乳糖和海藻糖),淀粉,栓剂蜡(suppository wax),滑石,植物油,诸如橄榄油和玉米油,维生素,蜡和/或润湿剂。对于 HSF1RNAi 剂,优选的支持物包含葡聚糖(dextran)和水,例如,水中 5% 葡萄糖(D5W)。

[0331] 药物组合物的生物惰性部分可任选地是易蚀的,以允许 RNAi 剂的时控释放。

[0332] 药物组合物可以包含其他组分,所述组分有助于递送、稳定性、功效或降低免疫原性。

[0333] 包含针对 HSF1 的 RNAi 剂的药物组合物的其他组分

[0334] 可以添加包含针对 HSF1 的 RNAi 剂的药物组合物的其他组分,以帮助递送、稳定性、功效或降低免疫原性。

[0335] 脂质体之前已被用于药物递送(例如递送化疗剂)。脂质体(例如阳离子脂质体)被描述于 PCT 公开 W002/100435A1、W003/015757A1 和 W004029213A2;美国专利号 5,962,016;5,030,453 和 6,680,068;以及美国专利申请 2004/0208921 中。制造脂质体

的方法还被描述于 W004/002453A1 中。此外,中性脂类已被并入至阳离子脂质体(例如 Farhood 等人,1995)。

[0336] 阳离子脂质体已被用于将 RNAi 剂递送至多种细胞类型(Sioud 和 Sorensen,2003; 美国专利申请 2004/0204377;Duxbury 等人,2004;Donze 和 Picard,2002)。

[0337] 中性脂质体的使用公开于 Miller 等人,1998 和美国专利申请 2003/0012812 中。

[0338] 在本文中使用时,术语“SNALP”指稳定的核酸-脂类颗粒。SNALP 代表脂类小泡,其包覆降低的水性内部(包含核酸,诸如 iRNA 或从其中转录 iRNA 的质粒)。SNALP 被描述于例如美国专利申请公开号 20060240093、20070135372 和国际申请号 W02009082817 中。

[0339] 使用基于脂类的、基于胺的和基于聚合物的技术进行的化学转染被公开于来自 Ambion Inc.,Austin,Tex. 和 Novagen,EMD Biosciences,Inc, Merck KGaA 的旗下企业, Darmstadt 德国的产品中;Ovcharenko D(2003)“Efficient delivery of siRNAs to human primary cells.”Ambion TechNotes10(5):15-16)。此外, Song 等人 (Nat Med. 网络公开 (Fete 10,2003)doi:10.1038/nm828) 等等 [2001Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 98:9742-9747 和 McCaffrey 等人, Nature414:34-39] 公开了可通过将 siRNA 注射进哺乳动物循环系统来有效转染肝细胞。

[0340] 已经使用了多种分子用于细胞特异性 RNAi 剂递送。例如,鱼精蛋白的核酸浓缩(condensing)性质已与用于递送 siRNA 的特定抗体组合。Song 等人,2005Nat Biotech. 23:709-717。自装配的 PEG 化的聚阳离子聚乙烯亚胺(PEI) 也已被用于浓缩和保护 siRNA。Schiffelers 等人,2004Nucl. Acids Res. 32:e149, 141-110。

[0341] 然后,含有 siRNA 的纳米颗粒可被成功递送至过量表达整联蛋白的肿瘤新血管系统。Hu-Lieskovan 等人,22005Cancer Res. 65:8984-8992。

[0342] 本文公开内容的 RNAi 剂可经由例如脂类纳米颗粒(LNP);中性脂质体(NL);聚合物纳米颗粒;双链 RNA 结合基序(dsRBMs);或者经由对 RNAi 剂的修饰(例如共价连结至 dsRNA)而被递送。

[0343] 脂类纳米颗粒(LNP)是自装配的基于阳离子脂类的系统。它们可包含例如中性脂类(脂质体基础);阳离子脂类(用于 siRNA 装载);胆固醇(用于稳定脂质体);和 PEG-脂类(用于稳定制剂、电荷掩蔽和血流循环的延长)。

[0344] 阳离子脂类可包含例如首基(headgroup)、接头、尾部和胆固醇尾。LNP 可具有例如良好的肿瘤递送、延长的血液循环、小颗粒(例如小于 100nm)和在肿瘤微环境中的稳定性(其具有低 pH 并且含氧量低)。

[0345] 中性脂质体(NL)是基于非阳离子脂类的颗粒。

[0346] 多聚纳米颗粒是基于自我装配的聚合物的颗粒。

[0347] 双链 RNA 结合基序(dsRBM)是自我装配的 RNA 结合蛋白,其将需要修饰。

[0348] 可以在包含多种适合施用 RNAi 剂的特定方法的组分的药物组合物中制备本公开内容的 RNAi 剂。

[0349] 本文描述的任何可药用载体或药物组合物可与本文描述的任何序列的 iRNA 剂使用。这些载体和组合物还可与具有任何修饰、3' 末端帽、5' 末端帽或本文描述的其他变化的 iRNA 剂一起使用。例如,本文描述的任何脂质体可与本文描述的任何序列的 RNAi 剂联合使用。

[0350] RNAi 剂的施用

[0351] 包含 HSF1 的药物组合物可通过颊 (buccal)、吸入 (包括吹入或深度吸入 (deep inhalation))、鼻、口服、肠胃外、植入、注射或输注 (经由硬膜外、动脉内、关节内、囊内、心内、脑室内、颅内、皮内、肌内、眶内、眼、腹膜内、脊柱内、胸骨内、鞘内、静脉内、蛛网膜下、被膜下 (subcapsular)、皮下、表皮下、经内皮、经气管、经血管、直肠、舌下、局部和 / 或阴道途径) 施用。这可通过注射、输注、皮肤贴片或本领域已知的任何其它方法来进行。制剂可以是粉末化的、雾化的、气溶胶化的 (aerosolized)、颗粒化的或者经合适制备用于递送的。如果是液体的话,施用可以缓慢进行,或者通过推注 (bolus) 进行,虽然在本领域已知的一些情况下,推注注射可能导致材料经肾脏损失。

[0352] 可用本领域已知的医学设备来施用包含 HSF1RNAi 剂的药物组合物。例如,在具体实施方案中,可用无针头皮下注射设备,例如美国专利号 5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824 或 4,596,556 中公开的设备,来施用 RNAi 剂。可用于本文公开内容中的公知植入体和模块的例子包括:美国专利号 4,487,603,其公开了可植入的微输注泵,用于以受控速率来分配药剂;美国专利号 4,486,194,其公开了用于经由皮肤施用药剂的治疗设备;美国专利号 4,447,233,其公开了用于以精确输注速率递送药剂的药剂输注泵;美国专利号 4,447,224,其公开了用于连续药物递送的可变流速可植入输注装置;美国专利号 4,439,196,其公开了具有多腔区室的渗透性药物递送系统;以及美国专利号 4,475,196,其公开了渗透性药物递送系统。很多其它此类植入体、递送系统和模块是本领域技术人员已知的。

[0353] 在某些实施方案中,可以配制包含 RNAi 剂的药物组合物以保证在体内的合适分布。施用针对 HSF1 的 RNAi 剂可以是系统性 (全身) 或特别是靶向表达 (或过量表达或展示出活性过高的) HSF1 的组织或器官。靶向这些特定组织或器官的方法描述在本文中,和 / 或是本领域已知的。例如,可以将它们配制在脂质体中。就制造脂质体的方法,参见例如美国专利 4,522,811 ;5,374,548 和 5,399,331。脂质体可包含被选择性运输进特定的细胞或器官的一种或多种部分,由此增强靶向药物递送 (见例如 V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685)。

[0354] 示例性的靶向部分包括叶酸或生物素 (见例如 Low 等人的美国专利 5,416,016); 甘露糖苷 (Umezawa 等人, (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 抗生素 (P. G. Bloeman 等人 (1995) FEBS Lett. 357:140 ;M. Owais 等人 (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 表面活性剂蛋白 A 受体 (Briscoe 等人 (1995) Am. J. Physiol. 1233:134), 其不同种类可包含本文公开内容的制剂以及所发明的分子的组分; p120 (Schreier 等人 (1994) J. Biol. Chem. 269:9090); 还见 K. Keinänen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123 ;J. J. Killian ;I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273。

[0355] 因此,本文公开内容涵盖了包含一种或多种针对 HSF1 的 RNAi 剂的药物组合物,其可以任选的包含多种修饰和 / 或其他组分,用于治疗 HSF1 相关疾病。

[0356] 测量 RNAi 剂对 HSF1 活性、水平和 / 或表达的影响

[0357] 本领域已知的任何方法可用于测量被 HSF1 siRNA 所诱导的 HSF1 活性、水平和 / 或表达的变化。测量可在多个时间点进行,在施用 siRNA 之前、期间和之后进行,以测定 siRNA

的影响。

[0358] 术语“沉默”、“抑制……的表达”、“下调……的表达”、“阻抑……的表达”等等在提到 HSF1 基因的时候在本文中是表示对 HSF1 基因表达的至少部分阻抑,表现为:转录 HSF1 基因并且已经受到处理以抑制 HSF1 基因表达的第一细胞或细胞组中,可分离或检测到的 HSF1 mRNA 量的降低,这是较之与第一细胞或细胞组基本上相同但是未受此类处理的第二细胞或细胞组(对照细胞)而言的。抑制的程度通常表示为:

$$[0359] \quad \frac{(\text{对照细胞中的 mRNA}) - (\text{被处理的细胞中的 mRNA})}{(\text{对照细胞中的 mRNA})} \bullet 100\% \quad \text{等式 1}$$

[0360] 备选地,抑制的程度可以以与 HSF1 基因表达功能性关联的参数的降低来给出,所述参数例如 HSF1 基因编码的蛋白质的量等。原则上,可在表达 HSF1 的任何细胞(组成型表达或通过基因组工程而表达)中,以及通过任何合适的测定方法来测定 HSF1 基因沉默。但是,当需要参照或对照,以确定给定的 iRNA 是否抑制 HSF1 的表达达到一定程度并且由此所述 iRNA 被本文公开内容所包括时,下文实施例中提供的测定将可用作此类参照。

[0361] 例如,在某些情况下,通过施用本文公开内容表征的 RNAi 剂,将 HSF1 基因的表达阻抑至少大约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 或 50%。在一些实施方案中,通过施用本文公开内容涉及的 RNAi 剂,将 HSF1 基因阻抑至少大约 60%、70% 或 80%。在一些实施方案中,通过施用本文所述的 RNAi 剂,将 HSF1 基因阻抑至少大约 85%、90% 或 95% 或更多。

[0362] 可以首先在体外测试 RNAi 剂抑制 HSF1 的能力(例如,使用测试细胞,如 H441)。

[0363] 然后,使用例如 PBMC(外周血单个核细胞)测定,可以测试能够在体外抑制针对 HSF1 的 RNAi 剂的免疫刺激作用。还可以在动物测试中测试 RNAi 剂。测试和对照动物包括过量表达或低表达 HSF1 的动物。抑制或改变 HSF1 的水平、活性和/或表达的 RNAi 剂可用于治疗多种 HSF1 相关疾病的药物中。

[0364] 在 HSF1 或 HSF1 相关疾病的症状的上下文中,“降低”表示此类水平的统计上显著的减少。这种减少可例如为至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40% 或更多。针对特定疾病或针对罹患特定疾病的个体,如果 HSF1 的水平或表达升高,则用本文公开内容的 HSF1 RNAi 剂进行治疗可特别地将 HSF1 的水平或表达降低至处于文献中认为对此类病症的个体来说正常的范围内的水平。HSF1 的水平或表达可通过对 mRNA(例如通过 Northern 印迹或 PCR)或蛋白质(例如 Western 印迹)的评价来测量。RNAi 剂对 HSF1 表达的影响可通过测量 HSF1 基因转录速率来测定(例如通过 Northern 印迹;或逆转录酶聚合酶链式反应或实时聚合酶链式反应)。直接测量可对 HSF1 的水平进行,例如通过对其中表达 HSF1 的组织进行 Western 印迹来进行。

[0365] 如本文中使用的,“下调”指 HSF1 的生物学活性和/或表达的任何统计学显著的减少,包括完全阻断活性(即,完全抑制)和/或表达。例如,“下调”可以指 HSF1 水平、活性和/或表达减少至少约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100%。

[0366] 如本文中使用的,术语“抑制”HSF1 指 HSF1 的生物学水平、活性和/或表达的任何统计学显著的减少,包括完全阻断活性和/或表达。例如,“抑制”可以指 HSF1 水平、活性和/或表达减少至少约 10、20、30、40、50、60、70、80、90 或 100%。如本文中使用的,当谈及

任何其他生物剂或组合物时,术语“抑制”类似地指水平、活性和 / 或表达的显著的减少。

[0367] “水平”意指 HSF1RNAi 剂可以改变 HSF1 的水平,例如,HSF1mRNA 的水平或 HSF1 蛋白质的水平,或者 HSF1 的活性水平。

[0368] 一些疾病,诸如一些病毒疾病和癌症,其特征是过多的 HSF1 活性水平。特别是在一个实施方案中,在疾病的特征是 HSF1 过量表达和 / 或活性过高的情况下,施用 HSF1 的 RNAi 剂降低了 HSF1 的水平、表达和 / 或活性。因此,在多个实施方案中,施用 HSF1 的 RNAi 剂特别建立或重建了正常的或几乎正常水平的 HSF1 活性、表达和 / 或水平。

[0369] 对于水平、表达和 / 或活性而言,“正常”或“几乎正常”意指在健康细胞、组织或器官中的 HSF1 的水平、表达或活性的至少约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90% 和 / 或约 100%;和 / 或不超过约 100%、约 120%、约 130%、约 140% 或约 150%。特别是在一个实施方案中,施用恰当量的恰当的 HSF1RNAi 剂恢复了 HSF1 水平、活性和 / 或表达,至健康细胞、组织或器官中的约 50% 至约 150%,更特别的约 60% 至约 140%,更特别的约 70% 至约 130%,更特别的约 80% 至约 120%,更特别的约 90% 至约 110%,和最特别的约 100%。

[0370] 此外,在多个实施方案中,根据疾病病症和生物学环境,可接受使用本公开内容的 RNAi 剂来建立低于正常水平,或高于正常水平的 HSF1 表达、活性和 / 或水平的水平。

[0371] 涉及 HSF1RNAi 剂的治疗

[0372] 在本文中关于 HSF1 表达的上下文中使用时,术语“治疗”及其各种词性形式指缓解或减轻 HSF1 表达介导的病理过程。在本文公开内容的上下文中,在涉及下文所述的任何其它病状时(除了 HSF1 表达介导的病理过程外),术语“治疗”及其各种词性形式表示缓解或减轻与此类疾病相关的至少一种症状,或减慢或逆转此类疾病的进展或预期进展,诸如减慢脂类病症(例如动脉粥样硬化)的进展。

[0373] 在疾病标志物或症状的上下文中,“降低”表示此类水平的统计上显著的减少。这种减少可例如为至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40% 或更多。针对特定疾病或针对罹患特定疾病的个体,如果 HSF1 的水平或表达升高,则用本文公开内容的 HSF1RNAi 剂进行治疗可优选地将 HSF1 的水平或表达降低至处于文献中认为对没有此类病症的个体来说正常的范围内的水平。

[0374] HSF1 的水平或表达可通过对 mRNA(例如通过 Northern 印迹或 PCR)或蛋白质(例如 Western 印迹)的评价来测量。RNAi 剂对 HSF1 表达的影响可通过测量 HSF1 基因转录速率来测定(例如通过 Northern 印迹;或逆转录酶聚合酶链式反应或实时聚合酶链式反应)。已用 RT-PCR 显示:HSF1 的 mRNA 水平在肾、胰腺和前列腺中较高,在肝和脾中则为中等。Brauner-Osborne 等人,2001. *Biochim. Biophys. Acta*1518:237-248。直接测量可对(细胞表面表达的)HSF1 的水平进行,例如通过对其中表达 HSF1 的组织进行 Western 印迹来进行。

[0375] 因此针对 HSF1 的 RNAi 剂可用于治疗 HSF1 相关疾病,尤其是与改变的(尤其是升高的)HSF1 表达、活性和 / 或水平相关的那些疾病。

[0376] RNAi 剂用于治疗 HSF1 相关疾病的用途

[0377] 本文描述的针对 HSF1 的 RNAi 剂可配制成可以施用给人或非人动物的药物组合物。这些组合物可以包括一种或多种 RNAi 剂,和任选的其他可用于治疗 HSF1 相关疾病的治疗。其可以作为早期 / 预防性治疗的一部分施用,也可以以治疗有效剂量施用。药物组

合物可以包含药学载体,可以通过本领域已知的任何方法施用。本公开内容的各个方面另外详细描述如下。

[0378] 针对 HSF1 的 RNAi 剂可以施用给人和非人动物,用于治疗 HSF1 相关性疾。

[0379] 在本公开内容的一个实施方案中,包含 HSF1RNAi 剂的组合物可以施用给非人动物。例如,组合物可以给予鸡、火鸡、家畜动物(例如绵羊、猪、马、牛等)、伴侣动物(例如,猫和狗),并且在治疗癌症和病毒疾病中有效。在此情况下,可选择针对 HSF1 的 RNAi 剂从而匹配动物基因组的 HSF1 的序列,以及特别地从而与动物基因组中的所有其他基因含有至少 1nt 错配。因此,本公开内容的 RNAi 剂可用于在人和非人动物中治疗 HSF1 相关疾病。

[0380] 在本文中关于 HSF1 表达的上下文中使用时,术语“治疗”及其各种词性形式指缓解或减轻 HSF1 表达介导的病理过程。在本文公开内容的上下文中,在涉及下文所述的任何其它病状时(除了 HSF1 表达介导的病理过程外),术语“治疗”及其各种词性形式表示缓解或减轻与此类疾病相关的至少一种症状,或减慢或逆转此类疾病的进展或预期进展,诸如减慢脂类病症(例如动脉粥样硬化)的进展。

[0381] “治疗”也意指患者病症的预防、治疗、治愈或任何其他改变,表示为生理病症的改善或缺少退化。“治疗”意指治疗 HSF1 相关疾病(例如,癌症或病毒疾病)或患者所患的任何其他疾病的任何恰当的治疗。在本文中使用时,术语“治疗”及其其它词性形式表示预防性(prophylactic 和 preventative)治疗和治愈性或疾病改善性治疗两者,包括对处于感染疾病风险中或怀疑具有疾病的患者以及已经生病或诊断为罹患病症的患者进行治疗。术语“治疗”及其其它词性形式还表示在未罹患疾病但是可能对不健康状况(例如氮不平衡或肌肉损失)的发展易感的个体中保持和/或促进健康。在一种实施方式中,“治疗”不包括预防疾病状态。因此,本文公开内容可用于在患 HSF1 相关疾病的个体中或在 HSF1 相关疾病易感的个体中阻抑 HSF1 基因的表达和/或治疗 HSF1 相关疾病。“患”HSF1 相关疾病的个体已显示出疾病特征性的可检测到的症状,或者已临床显示出暴露给或携带 HSF1 相关疾病的病原体或标志。作为非限制性实例,患 HSF1 相关疾病的个体可显示出表面症状,或者可不显示表面症状但在临床测试中显示出携带与 HSF1 相关疾病相关的蛋白质标志物、或血液中与病原体相关的蛋白质或遗传材料。

[0382] 如果较早而非较晚施用,则一些 HSF1 相关疾病的治疗可以是更有效的。因此,在一个特定的实施方案中,在疾病显示之前,较早施用针对 HSF1 的 RNAi 剂,和/或作为预防剂而非在疾病确立后施用。

[0383] HSF1 相关疾病的治疗可以包括多种治疗,包括 HSF1RNAi 剂,和任选的还包括其他治疗,可以是方法(或程序)或其他组合物(例如,药剂或其他 RNAi 剂)。

[0384] RNAi 剂的剂量和有效量

[0385] 向需要的患者施用治疗有效量的剂量的本公开内容的 RNAi 剂。

[0386] “有效量”或“治疗有效量”是治疗个体的疾病或医学病症的量,或者更一般性地,向个体提供营养、生理或医学益处的量。在本文中使用时,短语“治疗有效量”和“预防有效量”表示在对 HSF1 表达所介导的病理过程或 HSF1 表达所介导的病理过程的明显症状的治疗、预防或管理中提供治疗性益处的量。具体的治疗有效的量可容易被普通执业医师确定,并且可取决于本领域已知的因素而变化,所述因素例如 HSF1 表达所介导的病理性过程的类型、患者的病史和年龄、HSF1 表达所介导的病理性过程的阶段以及抑制 HSF1 表达介导

的病理性过程的其它药剂的施用。

[0387] 在本文公开内容的多个实施方案中,患者年龄为至少大约 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70 或 75 岁。在多个实施方案中,患者尚未出生,但在出生前接受了治疗。在多个实施方案中,患者年龄不超过大约 1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80、90 或 100 岁。在多个实施方案中,患者具有至少大约 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 或 400lbs 的体重。在多个实施方案中,患者具有不超过大约 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380 或 400lbs 的体重。

[0388] 在本文公开内容的多个实施方案中,剂量 [仅测量活性成分] 可以是至少大约 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000ng, 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000 微克, 1、5、10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg。在多个实施方案中,剂量可以不超过大约 10、25、50、100、200、250、300、250、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 或 1000mg。在多个实施方案中,剂量可以至少每天多于一次,每日一次,每周多于一次,每周一次,两周一次,每月一次和 / 或每 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个月一次,或其组合施用。

[0389] 在多个实施方案中,剂量与个体的体重或体表面积相关。实际剂量水平可有所变动,以获得对于特定患者、组合物和施用模式有效但对患者无毒性的活性剂的量。所选择的剂量将取决于多种药物动力学因素,包括所用的特定 RNAi 剂的活性,施用途径, RNAi 剂排出速率,治疗持续期,与 RNAi 剂组合使用的其它药物、化合物和 / 或材料,患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和之前医疗史,以及医学领域公知的类似因素。具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定需要的 RNAi 剂的有效量。合适的剂量将是这样的量,其为对于产生治疗性效果来说有效的最低剂量,或者足够低到能产生治疗性效果但是不导致副作用的剂量。

[0390] 除治疗有效量的一种或多种针对 HSF1 的 RNAi 剂外,本文公开内容的药物组合物可以包含与 RNAi 剂协同作用的其他疾病治疗,或与上述疾病治疗联合使用。例如,药物组合物可以包含 HSF1 的其他拮抗剂。

[0391] 针对 HSF1 的 RNAi 剂的其他实施方案

[0392] 在特定的实施方案中,本文公开内容涵盖了包含一种或多种 HSF1RNAi 剂的组合物。在一个实施方案中,本文公开内容包含含有有义链和反义链的 RNAi 剂。在一个实施方案中,反义链由或基本由所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) RNAi 剂的反义链的序列组成,或者包含所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) RNAi 剂的反义链的序列。在一个实施方案中,反义链由或基本由与所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) 任何 RNAi 剂的反义链的序列具有 0、1、2 或 3 个错配的序列组成,或包含与所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) 任何 RNAi 剂的反义链的序列具有 0、1、2 或 3 个错配的序列。在一个实施方案中,反义链由所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) RNAi 剂的反义链序列组成,且还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个核苷酸。在一个实施方案中,反义链由与所列的 (例如,在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中) 任何 RNAi 剂的反义链的序列具有 0、1、

2 或 3 个错配的序列组成, 且还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个核苷酸。

[0393] 在另一个实施方案中, 本文公开内容要求保护的组合物不包含所列的(例如, 在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中)任何特定的单个 RNAi 剂。在本公开内容的另一个实施方案中, 针对 HSF1 的 RNAi 剂不包含在专利或科技文献(例如公开的美国专利申请号 US-2011-0166058-A1)中公开的任何 HSF1RNAi 剂的特定序列。在一个实施方案中, 本文公开内容包括针对 HSF1 的 RNAi 剂, 其包含之前已在专利或科技文献(例如公开的美国专利申请号 US-2011-0166058-A1)中公开的 HSF1RNAi 剂的序列, 但具有与该专利或科技文献中不同的一组修饰。

[0394] 针对 HSF1 的 RNAi 剂的特定实施方案

[0395] 在具体特定的实施方案中, 本文公开内容是包含一种或多种本文公开或提供(例如, 在表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中)的 HSF1RNAi 剂的组合物, 其中该 RNAi 剂的第一链和第二链序列由本文公开的任何 HSF1RNAi 剂的第一链和第二链序列、或其修饰或未修饰变体组成, 或包含本文公开的任何 HSF1RNAi 剂的第一链和第二链序列、或其修饰或未修饰变体。

[0396] 在多个实施方案中, 本文公开内容涉及:

[0397] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A22_S26(SEQ ID NOs:180 和 264 ;或 SEQ ID NOs:348 和 432), 或其修饰或未修饰变体。

[0398] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A25_S27(SEQ ID NOs:192 和 276 ;或 SEQ ID NOs:360 和 444), 或其修饰或未修饰变体。

[0399] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A81_S26(SEQ ID NOs:204 和 288 ;或 SEQ ID NOs:372 和 456), 或其修饰或未修饰变体。

[0400] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A48_S26(SEQ ID NOs:216 和 300 ;或 SEQ ID NOs:384 和 468), 或其修饰或未修饰变体。

[0401] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A82_S36(SEQ ID NOs:228 和 312 ;或 SEQ ID NOs:396 和 480), 或其修饰或未修饰变体。

[0402] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A83_S36(SEQ ID NOs:240 和 324 ;或 SEQ ID NOs:408 和 492), 或其修饰或未修饰变体。

[0403] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A84_S36(SEQ ID NOs:252 和 336 ;或 SEQ ID NOs:420 和 504), 或其修饰或未修饰变体。

[0404] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A22_S26(SEQ ID NOs:172 和 256 ;或 SEQ ID NOs:340 和 424), 或其修饰或未修饰变体。

[0405] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A25_S27(SEQ ID NOs:184 和 268 ;或 SEQ ID NOs:352 和 436), 或其修饰或未修饰变体。

[0406] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A81_S26(SEQ ID NOs:196 和 280 ;或 SEQ ID NOs:364 和 448), 或其修饰或未修饰变体。

[0407] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A48_S26(SEQ ID NOs:208 和 292 ;或 SEQ ID NOs:376 和 460), 或其修饰或未修饰变体。

[0408] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A82_S36(SEQ ID NOs:220 和 304 ;或 SEQ ID NOs:388 和 472), 或其修饰或未修饰变体。

[0409] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A83_S36(SEQ ID NOs:232 和 316 ;或 SEQ ID NOs:400 和 484), 或其修饰或未修饰变体。

[0410] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A84_S36(SEQ ID NOs:244 和 328 ;或 SEQ ID NOs:412 和 496), 或其修饰或未修饰变体。

[0411] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A22_S26(SEQ ID NOs:169 和 253 ;或 SEQ ID NOs:337 和 421), 或其修饰或未修饰变体。

[0412] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A25_S27(SEQ ID NOs:181 和 265 ;或 SEQ ID NOs:349 和 433), 或其修饰或未修饰变体。

[0413] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A81_S26(SEQ ID NOs:193 和 277 ;或 SEQ ID NOs:361 和 445), 或其修饰或未修饰变体。

[0414] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A48_S26(SEQ ID NOs:205 和 289 ;或 SEQ ID NOs:373 和 457), 或其修饰或未修饰变体。

[0415] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A82_S36(SEQ ID NOs:217 和 301 ;或 SEQ ID NOs:385 和 469), 或其修饰或未修饰变体。

[0416] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A83_S36(SEQ ID NOs:229 和 313 ;或 SEQ ID NOs:397 和 481), 或其修饰或未修饰变体。

[0417] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A84_S36(SEQ ID NOs:241 和 325 ;或 SEQ ID NOs:409 和 493), 或其修饰或未修饰变体。

[0418] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A22_S26(SEQ ID NOs:170 和 254 ;或 SEQ ID NOs:338 和 422), 或其修饰或未修饰变体。

[0419] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A25_S27(SEQ ID NOs:182 和 266 ;或 SEQ ID NOs:350 和 434), 或其修饰或未修饰变体。

[0420] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A81_S26(SEQ ID NOs:194 和 278 ;或 SEQ ID NOs:362 和 446), 或其修饰或未修饰变体。

[0421] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A48_S26(SEQ ID NOs:206 和 290 ;或 SEQ ID NOs:374 和 458), 或其修饰或未修饰变体。

[0422] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A82_S36(SEQ ID NOs:218 和 302 ;或 SEQ ID NOs:386 和 470), 或其修饰或未修饰变体。

[0423] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A83_S36(SEQ ID NOs:230 和 314 ;或 SEQ ID NOs:398 和 482), 或其修饰或未修饰变体。

[0424] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A84_S36(SEQ ID NOs:242 和 326 ;或 SEQ ID NOs:410 和 494), 或其修饰或未修饰变体。

[0425] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A22_S26(SEQ ID NOs:171 和 255 ;或 SEQ ID NOs:339 和 423), 或其修饰或未修饰变体。

[0426] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A25_S27(SEQ ID NOs:183 和 267 ;或 SEQ ID NOs:351 和 435), 或其修饰或未修饰变体。

[0427] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A81_S26(SEQ ID NOs:195 和 279 ;或 SEQ ID NOs:363 和 447), 或其修饰或未修饰变体。

[0428] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A48_S26(SEQ ID NOs:207 和 291 ;或 SEQ ID NOs:375 和 459), 或其修饰或未修饰变体。

[0429] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A82_S36(SEQ ID NOs:219 和 303 ;或 SEQ ID NOs:387 和 471), 或其修饰或未修饰变体。

[0430] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A83_S36(SEQ ID NOs:231 和 315 ;或 SEQ ID NOs:399 和 483), 或其修饰或未修饰变体。

[0431] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A84_S36(SEQ ID NOs:243 和 327 ;或 SEQ ID NOs:411 和 495), 或其修饰或未修饰变体。

[0432] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A22_S26(SEQ ID NOs:173 和 257 ;或 SEQ ID NOs:341 和 425), 或其修饰或未修饰变体。

[0433] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A25_S27(SEQ ID NOs:185 和 269 ;或 SEQ ID NOs:353 和 437), 或其修饰或未修饰变体。

[0434] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A81_S26(SEQ ID NOs:197 和 281 ;或 SEQ ID NOs:365 和 449), 或其修饰或未修饰变体。

[0435] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A48_S26(SEQ ID NOs:209 和 293 ;或 SEQ ID NOs:377 和 461), 或其修饰或未修饰变体。

[0436] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A82_S36(SEQ ID NOs:221 和 305 ;或 SEQ ID NOs:389 和 473), 或其修饰或未修饰变体。

[0437] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A83_S36(SEQ ID NOs:233 和 317 ;或 SEQ ID NOs:401 和 485), 或其修饰或未修饰变体。

[0438] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A84_S36(SEQ ID NOs:245 和 329 ;或 SEQ ID NOs:413 和 497), 或其修饰或未修饰变体。

[0439] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A22_S26(SEQ ID NOs:174 和 258 ;或 SEQ ID NOs:342 和 426), 或其修饰或未修饰变体。

[0440] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A25_S27(SEQ ID NOs:186 和 270 ;或 SEQ ID NOs:354 和 438), 或其修饰或未修饰变体。

[0441] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A81_S26(SEQ ID NOs:198 和 282 ;或 SEQ ID NOs:366 和 450), 或其修饰或未修饰变体。

[0442] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A48_S26(SEQ ID NOs:210 和 294 ;或 SEQ ID NOs:378 和 462), 或其修饰或未修饰变体。

[0443] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A82_S36(SEQ ID NOs:222 和 306 ;或 SEQ ID NOs:390 和 474), 或其修饰或未修饰变体。

[0444] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A83_S36(SEQ ID NOs:234 和 318 ;或 SEQ ID NOs:402 和 486), 或其修饰或未修饰变体。

[0445] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A84_S36(SEQ ID NOs:246 和 330 ;或 SEQ ID NOs:414 和 498), 或其修饰或未修饰变体。

[0446] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A22_S26(SEQ ID NOs:175 和 259 ;或 SEQ ID NOs:343 和 427), 或其修饰或未修饰变体。

[0447] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A25_S27(SEQ ID NOs:187 和 271 ;或 SEQ ID NOs:355 和 439), 或其修饰或未修饰变体。

[0448] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A81_S26(SEQ ID NOs:199 和 283 ;或 SEQ ID NOs:367 和 451), 或其修饰或未修饰变体。

[0449] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A48_S26(SEQ ID NOs:211 和 295 ;或 SEQ ID NOs:379 和 463), 或其修饰或未修饰变体。

[0450] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A82_S36(SEQ ID NOs:223 和 307 ;或 SEQ ID NOs:391 和 475), 或其修饰或未修饰变体。

[0451] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A83_S36(SEQ ID NOs:235 和 319 ;或 SEQ ID NOs:403 和 487), 或其修饰或未修饰变体。

[0452] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A84_S36(SEQ ID NOs:247 和 331 ;或 SEQ ID NOs:415 和 499), 或其修饰或未修饰变体。

[0453] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A22_S26(SEQ ID NOs:176 和 260 ;或 SEQ ID NOs:344 和 428), 或其修饰或未修饰变体。

[0454] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A25_S27(SEQ ID NOs:188 和 272 ;或 SEQ ID NOs:356 和 440), 或其修饰或未修饰变体。

[0455] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A81_S26(SEQ ID NOs:200 和 284 ;或 SEQ ID NOs:368 和 452), 或其修饰或未修饰变体。

[0456] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列, 并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A48_S26(SEQ ID NOs:212 和 296 ;或 SEQ ID NOs:380 和 464), 或其修饰或未修饰变体。

[0457] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A82_S36(SEQ ID NOs:224 和 308;或 SEQ ID NOs:392 和 476),或其修饰或未修饰变体。

[0458] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A83_S36(SEQ ID NOs:236 和 320;或 SEQ ID NOs:404 和 488),或其修饰或未修饰变体。

[0459] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A84_S36(SEQ ID NOs:248 和 332;或 SEQ ID NOs:416 和 500),或其修饰或未修饰变体。

[0460] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A22_S26(SEQ ID NOs:177 和 261;或 SEQ ID NOs:345 和 429),或其修饰或未修饰变体。

[0461] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A25_S27(SEQ ID NOs:189 和 273;或 SEQ ID NOs:357 和 441),或其修饰或未修饰变体。

[0462] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A81_S26(SEQ ID NOs:201 和 285;或 SEQ ID NOs:369 和 453),或其修饰或未修饰变体。

[0463] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A48_S26(SEQ ID NOs:213 和 297;或 SEQ ID NOs:381 和 465),或其修饰或未修饰变体。

[0464] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A82_S36(SEQ ID NOs:225 和 309;或 SEQ ID NOs:393 和 477),或其修饰或未修饰变体。

[0465] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A83_S36(SEQ ID NOs:237 和 321;或 SEQ ID NOs:405 和 489),或其修饰或未修饰变体。

[0466] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A84_S36(SEQ ID NOs:249 和 333;或 SEQ ID NOs:417 和 501),或其修饰或未修饰变体。

[0467] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A22_S26(SEQ ID NOs:178 和 262;或 SEQ ID NOs:346 和 430),或其修饰或未修饰变体。

[0468] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A25_S27(SEQ ID NOs:190 和 274;或 SEQ ID NOs:358 和 442),或其修饰或未修饰变体。

[0469] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A81_S26(SEQ ID NOs:202 和 286;或 SEQ ID NOs:370 和 454),或其修饰或未修饰变体。

[0470] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第

一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A48_S26(SEQ ID NOs:214 和 298 ;或 SEQ ID NOs:382 和 466),或其修饰或未修饰变体。

[0471] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A82_S36(SEQ ID NOs:226 和 310 ;或 SEQ ID NOs:394 和 478),或其修饰或未修饰变体。

[0472] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A83_S36(SEQ ID NOs:238 和 322 ;或 SEQ ID NOs:406 和 490),或其修饰或未修饰变体。

[0473] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A84_S36(SEQ ID NOs:250 和 334 ;或 SEQ ID NOs:418 和 502),或其修饰或未修饰变体。

[0474] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A22_S26(SEQ ID NOs:179 和 263 ;或 SEQ ID NOs:347 和 431),或其修饰或未修饰变体。

[0475] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A25_S27(SEQ ID NOs:191 和 275 ;或 SEQ ID NOs:359 和 443),或其修饰或未修饰变体。

[0476] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A81_S26(SEQ ID NOs:203 和 287 ;或 SEQ ID NOs:371 和 455),或其修饰或未修饰变体。

[0477] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A48_S26(SEQ ID NOs:215 和 299 ;或 SEQ ID NOs:383 和 467),或其修饰或未修饰变体。

[0478] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A82_S36(SEQ ID NOs:227 和 311 ;或 SEQ ID NOs:395 和 479),或其修饰或未修饰变体。

[0479] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A83_S36(SEQ ID NOs:239 和 323 ;或 SEQ ID NOs:407 和 491),或其修饰或未修饰变体。

[0480] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中该 RNAi 剂的第一链序列是下述物质的第一链序列,并且该 RNAi 剂的第二链序列是下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A84_S36(SEQ ID NOs:251 和 335 ;或 SEQ ID NOs:419 和 503),或其修饰或未修饰变体。

[0481] 在多个实施方案中,本文公开内容涉及:

[0482] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A22_S26(SEQ ID NOs:180 和 264 ;或 SEQ ID NOs:348 和 432),或其修饰或未修饰变体。

[0483] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A25_S27(SEQ ID NOs:192 和 276 ;或 SEQ ID NOs:360 和 444),或其修饰或未修饰变体。

[0484] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A81_S26(SEQ ID NOs:204 和 288 ;或 SEQ ID NOs:372 和 456),或其修饰或未修饰变体。

[0485] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A48_S26(SEQ ID NOs:216 和 300 ;或 SEQ ID NOs:384 和 468),或其修饰或未修饰变体。

[0486] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A82_S36(SEQ ID NOs:228 和 312 ;或 SEQ ID NOs:396 和 480),或其修饰或未修饰变体。

[0487] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A83_S36(SEQ ID NOs:240 和 324 ;或 SEQ ID NOs:408 和 492),或其修饰或未修饰变体。

[0488] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_175_A84_S36(SEQ ID NOs:252 和 336 ;或 SEQ ID NOs:420 和 504),或其修饰或未修饰变体。

[0489] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A22_S26(SEQ ID NOs:172 和 256 ;或 SEQ ID NOs:340 和 424),或其修饰或未修饰变体。

[0490] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A25_S27(SEQ ID NOs:184 和 268 ;或 SEQ ID NOs:352 和 436),或其修饰或未修饰变体。

[0491] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A81_S26(SEQ ID NOs:196 和 280 ;或 SEQ ID NOs:364 和 448),或其修饰或未修饰变体。

[0492] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A48_S26(SEQ ID NOs:208 和 292 ;或 SEQ ID NOs:376 和 460),或其修饰或未修饰变体。

[0493] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A82_S36(SEQ ID NOs:220 和 304 ;或 SEQ ID NOs:388 和 472),或其修饰或未修饰变体。

[0494] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A83_S36(SEQ ID NOs:232 和 316 ;或 SEQ ID NOs:400 和 484),或其修饰或未修饰变体。

[0495] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_517_A84_S36(SEQ ID NOs:244 和 328 ;或 SEQ ID NOs:412 和 496),或其修饰或未修饰变体。

[0496] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A22_S26(SEQ ID NOs:169 和 253 ;或 SEQ ID NOs:337 和 421),或其修饰或未修饰变体。

[0497] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A25_S27(SEQ ID NOs:181 和 265 ;或 SEQ ID NOs:349 和 433),或其修饰或未修饰变体。

[0498] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A81_S26(SEQ ID NOs:193 和 277 ;或 SEQ ID NOs:361 和 445),或其修饰或未修饰变体。

[0499] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A48_S26(SEQ ID NOs:205 和 289 ;或 SEQ ID NOs:373 和 457),或其修饰或未修饰变体。

[0500] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A82_S36(SEQ ID NOs:217 和 301 ;或 SEQ ID NOs:385 和 469),或其修饰或未修饰变体。

[0501] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A83_S36(SEQ ID NOs:229 和 313 ;或 SEQ ID NOs:397 和 481),或其修饰或未修饰变体。

[0502] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_562_A84_S36(SEQ ID NOs:241 和 325 ;或 SEQ ID NOs:409 和 493),或其修饰或未修饰变体。

[0503] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A22_S26(SEQ ID NOs:170 和 254 ;或 SEQ ID NOs:338 和 422),或其修饰或未修饰变体。

[0504] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A25_S27(SEQ ID NOs:182 和 266 ;或 SEQ ID NOs:350 和 434),或其修饰或未修饰变体。

[0505] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A81_S26(SEQ ID NOs:194 和 278 ;或 SEQ ID NOs:362 和 446),或其修饰或未修饰变体。

[0506] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A48_S26(SEQ ID NOs:206 和 290 ;或 SEQ ID NOs:374 和 458),或其修饰或未修饰变体。

[0507] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A82_S36(SEQ ID NOs:218 和 302 ;或 SEQ ID NOs:386 和 470),或其修饰或未修饰变体。

[0508] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A83_S36(SEQ ID NOs:230 和 314 ;或 SEQ ID NOs:398 和 482),或其修饰或未修饰变体。

[0509] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_751_A84_S36(SEQ ID NOs:242 和 326 ;或 SEQ ID NOs:410 和 494),或其修饰或未修饰变体。

[0510] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A22_S26(SEQ ID NOs:171 和 255 ;或 SEQ ID NOs:339 和 423),或其修饰或未修饰变体。

[0511] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A25_S27(SEQ ID NOs:183 和 267 ;或 SEQ ID NOs:351 和 435),或其修饰或未修饰变体。

[0512] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A81_S26(SEQ ID NOs:195 和 279 ;或 SEQ ID NOs:363 和 447),或其修饰或未修饰变体。

[0513] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A48_S26(SEQ ID NOs:207 和 291 ;或 SEQ ID NOs:375 和 459),或其修饰或未修饰变体。

[0514] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A82_S36(SEQ ID NOs:219 和 303 ;或 SEQ ID NOs:387 和 471),或其修饰或未修饰变体。

[0515] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A83_S36(SEQ ID NOs:231 和 315 ;或 SEQ ID NOs:399 和 483),或其修饰或未修饰变体。

[0516] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_755_A84_S36(SEQ ID NOs:243 和 327 ;或 SEQ ID NOs:411 和 495),或其修饰或未修饰变体。

[0517] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A22_S26(SEQ ID NOs:173 和 257 ;或 SEQ ID NOs:341 和 425),或其修饰或未修饰变体。

[0518] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A25_S27(SEQ ID NOs:185 和 269 ;或 SEQ ID NOs:353 和 437),或其修饰或未修饰变体。

[0519] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A81_S26(SEQ ID NOs:197 和 281 ;或 SEQ ID NOs:365 和 449),或其修饰或未修饰变体。

[0520] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A48_S26(SEQ ID NOs:209 和 293 ;或 SEQ ID NOs:377 和 461),或其修饰或未修饰变体。

[0521] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A82_S36(SEQ ID NOs:221 和 305 ;或 SEQ ID NOs:389 和 473),或其修饰或未修饰变体。

[0522] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A83_S36(SEQ ID NOs:233 和 317 ;或 SEQ ID NOs:401 和 485),或其修饰或未修饰变体。

[0523] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_846_A84_S36(SEQ ID NOs:245 和 329 ;或 SEQ ID NOs:413 和 497),或其修饰或未修饰变体。

[0524] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A22_S26(SEQ ID NOs:174 和 258 ;或 SEQ ID NOs:342 和 426),或其修饰或未修饰变体。

[0525] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A25_S27(SEQ ID NOs:186 和 270 ;或 SEQ ID NOs:354 和 438),或其修饰或未修饰变体。

[0526] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A81_S26(SEQ ID NOs:198 和 282 ;或 SEQ ID NOs:366 和 450),或其修饰或未修饰变体。

[0527] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A48_S26(SEQ ID NOs:210 和 294 ;或 SEQ ID NOs:378 和 462),或其修饰或未修饰变体。

[0528] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A82_S36(SEQ ID NOs:222 和 306 ;或 SEQ ID NOs:390 和 474),或其修饰或未修饰变体。

[0529] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A83_S36(SEQ ID NOs:234 和 318 ;或 SEQ ID NOs:402 和 486),或其修饰或未修饰变体。

[0530] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_1360_A84_S36(SEQ ID NOs:246 和 330 ;或 SEQ ID NOs:414 和 498),或其修饰或未修饰变体。

[0531] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A22_S26(SEQ ID NOs:175 和 259 ;或 SEQ ID NOs:343 和 427),或其修饰或未修饰变体。

[0532] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A25_S27(SEQ ID NOs:187 和 271 ;或 SEQ ID NOs:355 和 439),或其修饰或未修饰变体。

[0533] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A81_S26(SEQ ID NOs:199 和 283 ;或 SEQ ID NOs:367 和 451),或其修饰或未修饰变体。

[0534] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A48_S26(SEQ ID NOs:211 和 295 ;或 SEQ ID NOs:379 和 463),或其修饰或未修饰变体。

[0535] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A82_S36(SEQ ID NOs:223 和 307 ;或 SEQ ID NOs:391 和 475),或其修饰或未修饰变体。

[0536] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A83_S36(SEQ ID NOs:235 和 319 ;或 SEQ ID NOs:403 和 487),或其修饰或未修饰变体。

[0537] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2030_A84_S36(SEQ ID NOs:247 和 331 ;或 SEQ ID NOs:415 和 499),或其修饰或未修饰变体。

[0538] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A22_S26(SEQ ID NOs:176 和 260 ;或 SEQ ID NOs:344 和 428),或其修饰或未修饰变体。

[0539] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A25_S27(SEQ ID NOs:188 和 272 ;或 SEQ ID NOs:356 和 440),或其修饰或未修饰变体。

[0540] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A81_S26(SEQ ID NOs:200 和 284 ;或 SEQ ID NOs:368 和 452),或其修饰或未修饰变体。

[0541] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A48_S26(SEQ ID NOs:212 和 296 ;或 SEQ ID NOs:380 和 464),或其修饰或未修饰变体。

[0542] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A82_S36(SEQ ID NOs:224 和 308 ;或 SEQ ID NOs:392 和 476),或其修饰或未修饰变体。

[0543] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A83_S36(SEQ ID NOs:236 和 320 ;或 SEQ ID NOs:404 和 488),或其修饰或未修饰变体。

[0544] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2034_A84_S36(SEQ ID NOs:248 和 332 ;或 SEQ ID NOs:416 和 500),或其修饰或未修饰变体。

[0545] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A22_S26(SEQ ID NOs:177 和 261 ;或 SEQ ID NOs:345 和 429),或其修饰或未修饰变体。

[0546] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A25_S27(SEQ ID NOs:189 和 273 ;或 SEQ ID NOs:357 和 441),或其修饰或未修饰变体。

[0547] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A81_S26(SEQ ID NOs:201 和 285 ;或 SEQ ID NOs:369 和 453),或其修饰或未修饰变体。

[0548] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A48_S26(SEQ ID NOs:213 和 297 ;或 SEQ ID NOs:381 和 465),或其修饰或未修饰变体。

[0549] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A82_S36(SEQ ID NOs:225 和 309 ;或 SEQ ID NOs:393 和 477),或其修饰或未修饰变体。

[0550] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A83_S36(SEQ ID NOs:237 和 321 ;或 SEQ ID NOs:405 和 489),或其修饰或未修饰变体。

[0551] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2138_A84_S36(SEQ ID NOs:249 和 333 ;或 SEQ ID NOs:417 和 501),或其修饰或未修饰变体。

[0552] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A22_S26(SEQ ID NOs:178 和 262 ;或 SEQ ID NOs:346 和 430),或其修饰或未修饰变体。

[0553] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A25_S27(SEQ ID NOs:190 和 274 ;或 SEQ ID NOs:358 和 442),或其修饰或未修饰变体。

[0554] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A81_S26(SEQ ID NOs:202 和 286 ;或 SEQ ID NOs:370 和 454),或其修饰或未修饰变体。

[0555] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A48_S26(SEQ ID NOs:214 和 298 ;或 SEQ ID NOs:382 和 466),或其修饰或未修饰变体。

[0556] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A82_S36(SEQ ID NOs:226 和 310 ;或 SEQ ID NOs:394 和 478),或其修饰或未修饰变体。

[0557] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A83_S36(SEQ ID NOs:238 和 322 ;或 SEQ ID NOs:406 和 490),或其修饰或未修饰变体。

[0558] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2153_A84_S36(SEQ ID NOs:250 和 334 ;或 SEQ ID NOs:418 和 502),或其修饰或未修饰变体。

[0559] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A22_S26(SEQ ID NOs:179 和 263 ;或 SEQ ID NOs:347 和 431),或其修饰或未修饰变体。

[0560] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A25_S27(SEQ ID NOs:191 和 275 ;或 SEQ ID NOs:359 和 443),或其修饰或未修饰变体。

[0561] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A81_S26(SEQ ID NOs:203 和 287 ;或 SEQ ID NOs:371 和 455),或其修饰或未修饰变体。

[0562] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A48_S26(SEQ ID NOs:215 和 299 ;或 SEQ ID NOs:383 和 467),或其修饰或未修饰变体。

[0563] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A82_S36(SEQ ID NOs:227 和 311 ;或 SEQ ID NOs:395 和 479),或其修饰或未修饰变体。

[0564] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A83_S36(SEQ ID NOs:239 和 323 ;或 SEQ ID NOs:407 和 491),或其修饰或未修饰变体。

[0565] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链的序列包含下述物质的第一链序列,并且所述第二链的序列包含下述物质的第二链序列:hs_HSF1_2154_A84_S36(SEQ ID NOs:251 和 335 ;或 SEQ ID NOs:419 和 503),或其修饰或未修饰变体。

[0566] 在多个实施方案中,当描述为特定链的序列是特定 SEQ ID NO 的序列时,其意思是该特定链的序列由所述 SEQ ID NO 的序列组成。

[0567] 其他特定具体实施方案

[0568] 在多个实施方案中,本文公开内容包括包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与本文公开的任何一种或多种 RNAi 剂的第一链有 0、1、2 或 3nt 差异(例如,0、1、2 或 3 个错配)的至少 15 个连续核苷酸,所述第二链包含与本文公开的任何一种或多种 RNAi 剂的第二链有 0、1、2 或 3nt 差异(例如,0、1、2 或 3 个错配)的至少 15 个连续核苷酸。

[0569] 错配在本文中定义为当最大的比对和比较两条序列时,碱基序列或长度之间的差异。错配定义为这样的位置,其中一条序列的碱基与另一序列的碱基不匹配。因此,例如,如果一条序列中的一个位置具有特定的碱基(例如,A),而在另一序列的相应位置具有不同的碱基(例如,G),则计为错配。

[0570] 例如,如果一条序列中的一个位置具有碱基(例如,A),而在另一序列的相应位置没有碱基(例如,所述位置是包含磷酸-糖主链而没有碱基的无碱基核苷酸),则也计为错配。任一序列(或有义链或反义链)中的单链切口不计为错配。因此,作为非限制性例子,如果一条序列包含序列 AG,而另一序列包含在 A 和 G 之间具有单链切口的序列 AG,则不计为错配。碱基修饰也不被认为是错配。因此,如果一条序列包含 C,而另一序列在相同的位置包含修饰的 C(例如,2'-修饰),则不计为错配。

[0571] 5'-端或 3'-端帽均不计为错配。因此,即使一条双链体具有末端帽(例如,3'端帽)而另一双链体没有帽或具有不同的末端帽,或在不同的位置具有相同的末端帽,在序列上与第二双链体同一的第一双链体具有零错配。

[0572] 多个实施方案进一步描述如下。

[0573] 本文公开内容包括:

[0574] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0575] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有

0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0576] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0577] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0578] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0579] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0580] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_175_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0581] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0582] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0583] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0584] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0585] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0586] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0587] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_517_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0588] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0589] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0590] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0591] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0592] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0593] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0594] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_562_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

体。

[0595] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0596] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0597] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0598] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0599] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0600] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0601] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_751_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0602] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_755_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0603] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_755_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0604] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有

0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_755_A81_S26, 或其修饰或未修饰变体。

[0605] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_755_A48_S26, 或其修饰或未修饰变体。

[0606] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_755_A82_S36, 或其修饰或未修饰变体。

[0607] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_755_A83_S36, 或其修饰或未修饰变体。

[0608] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_755_A84_S36, 或其修饰或未修饰变体。

[0609] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_846_A22_S26, 或其修饰或未修饰变体。

[0610] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_846_A25_S27, 或其修饰或未修饰变体。

[0611] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_846_A81_S26, 或其修饰或未修饰变体。

[0612] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_846_A48_S26, 或其修饰或未修饰变体。

[0613] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_846_A82_S36, 或其修饰或未修饰变体。

[0614] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有

0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_846_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0615] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_846_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0616] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0617] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0618] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0619] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0620] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0621] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0622] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_1360_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0623] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0624] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0625] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0626] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0627] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0628] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0629] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2030_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0630] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0631] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0632] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0633] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

体。

[0634] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0635] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0636] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2034_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0637] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0638] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0639] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0640] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0641] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0642] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2138_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0643] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有

0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2138_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0644] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0645] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0646] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0647] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0648] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0649] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0650] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2153_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0651] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2154_A22_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0652] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸 :hs_HSF1_2154_A25_S27,或其修饰或未修饰变体。

[0653] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有

0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2154_A81_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0654] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2154_A48_S26,或其修饰或未修饰变体。

[0655] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2154_A82_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0656] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2154_A83_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0657] 包含第一链和第二链的 RNAi 剂,其中所述第一链包含与下述物质的第一链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,并且所述第二链包含与下述物质的第二链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸:hs_HSF1_2154_A84_S36,或其修饰或未修饰变体。

[0658] 在多个实施方案中,其中将 RNAi 剂描述为包含含有特定序列(或与其具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸的部分)的第一链和/或第二链,其意思是所引用的链可以比参照序列更长,例如其可以多达约 30 个核苷酸长,或还包含任何数量的核苷酸,例如约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 等。

[0659] 其他特定具体实施方案

[0660] 在多个实施方案中,本文公开内容包含含有有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与本文公开的任意 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0661] 因此,在多个实施方案中,本文公开内容包括:

[0662] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0663] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0664] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0665] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0666] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0667] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A83_S36、

或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0668] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0669] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0670] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0671] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0672] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0673] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0674] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0675] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0676] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0677] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0678] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0679] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0680] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0681] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0682] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0683] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0684] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0685] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0686] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0687] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0688] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0689] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0690] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0691] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0692] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0693] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0694] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0695] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0696] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0697] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0698] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0699] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0700] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0701] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0702] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0703] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0704] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0705] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0706] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs HSF1 1360 A81 S26、

或其修饰或未修饰变体的反义链存在 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0746] 在多个实施方案中,其中将 RNAi 剂描述为包括包含特定序列(或与其具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸的部分)的第一链和/或第二链,其意思是所引用的链可以比参照序列更长,例如其可以多达约 30 个核苷酸长,或还包含任何数量的核苷酸,例如约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 等。

[0747] 其他特定实施方案

[0748] 在多个实施方案中,本文公开内容包括包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含本文公开的任何 RNAi 剂的反义链或由本文公开的任何 RNAi 剂的反义链组成。

[0749] 因此,作为多个实施方案的实例提供如下:

[0750] 本文公开内容包括:

[0751] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0752] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0753] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0754] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0755] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0756] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0757] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_175_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0758] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0759] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0760] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0761] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0762] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0763] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0764] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_517_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0765] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序

[0785] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_755_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0786] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0787] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0788] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0789] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0790] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0791] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0792] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_846_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0793] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0794] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0795] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0796] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0797] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0798] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0799] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_1360_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0800] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2030_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0801] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2030_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0802] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2030_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0803] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2030_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0804] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序

[0824] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2153_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0825] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2153_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0826] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2153_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0827] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2153_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0828] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A22_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0829] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A25_S27、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0830] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A81_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0831] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A48_S26、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0832] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A82_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0833] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A83_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0834] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链序列包含下述序列或由下述序列组成:hs_HSF1_2154_A84_S36、或其修饰或未修饰变体的反义链序列。

[0835] 在多个实施方案中,本文公开内容包括包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与本文公开的任意 RNAi 剂、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含约 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0836] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A22_S26(SEQ ID NOs:180 和 264;或 SEQ ID NOs:348 和 432)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0837] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A25_S27(SEQ ID NOs:192 和 276;或 SEQ ID NOs:360 和 444)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0838] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A81_S26(SEQ ID NOs:204 和 288;或 SEQ ID NOs:372 和 456)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0839] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A48_

S26 (SEQ ID NOs:216 和 300 ;或 SEQ ID NOs:384 和 468)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0840] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A82_S36 (SEQ ID NOs:228 和 312 ;或 SEQ ID NOs:396 和 480)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0841] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A83_S36 (SEQ ID NOs:240 和 324 ;或 SEQ ID NOs:408 和 492)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0842] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_175_A84_S36 (SEQ ID NOs:252 和 336 ;或 SEQ ID NOs:420 和 504)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0843] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A22_S26 (SEQ ID NOs:172 和 256 ;或 SEQ ID NOs:340 和 424)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0844] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A25_S27 (SEQ ID NOs:184 和 268 ;或 SEQ ID NOs:352 和 436)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0845] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A81_S26 (SEQ ID NOs:196 和 280 ;或 SEQ ID NOs:364 和 448)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0846] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A48_S26 (SEQ ID NOs:208 和 292 ;或 SEQ ID NOs:376 和 460)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0847] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A82_S36 (SEQ ID NOs:220 和 304 ;或 SEQ ID NOs:388 和 472)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0848] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A83_S36 (SEQ ID NOs:232 和 316 ;或 SEQ ID NOs:400 和 484)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0849] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_517_A84_S36 (SEQ ID NOs:244 和 328 ;或 SEQ ID NOs:412 和 496)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0850] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A22_S26 (SEQ ID NOs:169 和 253 ;或 SEQ ID NOs:337 和 421)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0851] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A25_S27 (SEQ ID NOs:181 和 265 ;或 SEQ ID NOs:349 和 433)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0852] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A81_S26 (SEQ ID NOs:193 和 277 ;或 SEQ ID NOs:361 和 445)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0853] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A48_S26 (SEQ ID NOs:205 和 289 ;或 SEQ ID NOs:373 和 457)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0854] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A82_S36 (SEQ ID NOs:217 和 301 ;或 SEQ ID NOs:385 和 469)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0855] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A83_S36 (SEQ ID NOs:229 和 313 ;或 SEQ ID NOs:397 和 481)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0856] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_562_A84_S36 (SEQ ID NOs:241 和 325 ;或 SEQ ID NOs:409 和 493)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0857] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A22_S26 (SEQ ID NOs:170 和 254 ;或 SEQ ID NOs:338 和 422)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围, 例如, 0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0858] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂, 其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A25_S27 (SEQ ID NOs:182 和 266 ;或 SEQ ID NOs:350 和 434)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸, 其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、

5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0859] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A81_S26(SEQ ID NOs:194 和 278 ;或 SEQ ID NOs:362 和 446)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0860] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A48_S26(SEQ ID NOs:206 和 290 ;或 SEQ ID NOs:374 和 458)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0861] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A82_S36(SEQ ID NOs:218 和 302 ;或 SEQ ID NOs:386 和 470)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0862] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A83_S36(SEQ ID NOs:230 和 314 ;或 SEQ ID NOs:398 和 482)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0863] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_751_A84_S36(SEQ ID NOs:242 和 326 ;或 SEQ ID NOs:410 和 494)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0864] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A22_S26(SEQ ID NOs:171 和 255 ;或 SEQ ID NOs:339 和 423)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0865] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A25_S27(SEQ ID NOs:183 和 267 ;或 SEQ ID NOs:351 和 435)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0866] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A81_S26(SEQ ID NOs:195 和 279 ;或 SEQ ID NOs:363 和 447)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0867] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A48_S26(SEQ ID NOs:207 和 291 ;或 SEQ ID NOs:375 和 459)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0868] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A82_S36(SEQ ID NOs:219 和 303 ;或 SEQ ID NOs:387 和 471)、或其修饰或未修饰变体的反义链

具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0869] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A83_S36(SEQ ID NOs:231 和 315 ;或 SEQ ID NOs:399 和 483)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0870] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_755_A84_S36(SEQ ID NOs:243 和 327 ;或 SEQ ID NOs:411 和 495)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0871] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A22_S26(SEQ ID NOs:173 和 257 ;或 SEQ ID NOs:341 和 425)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0872] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A25_S27(SEQ ID NOs:185 和 269 ;或 SEQ ID NOs:353 和 437)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0873] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A81_S26(SEQ ID NOs:197 和 281 ;或 SEQ ID NOs:365 和 449)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0874] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A48_S26(SEQ ID NOs:209 和 293 ;或 SEQ ID NOs:377 和 461)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0875] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A82_S36(SEQ ID NOs:221 和 305 ;或 SEQ ID NOs:389 和 473)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0876] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A83_S36(SEQ ID NOs:233 和 317 ;或 SEQ ID NOs:401 和 485)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0877] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_846_A84_S36(SEQ ID NOs:245 和 329 ;或 SEQ ID NOs:413 和 497)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0878] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A22_

S26 (SEQ ID NOs:174 和 258 ;或 SEQ ID NOs:342 和 426)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0879] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A25_S27 (SEQ ID NOs:186 和 270 ;或 SEQ ID NOs:354 和 438)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0880] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A81_S26 (SEQ ID NOs:198 和 282 ;或 SEQ ID NOs:366 和 450)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0881] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A48_S26 (SEQ ID NOs:210 和 294 ;或 SEQ ID NOs:378 和 462)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0882] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A82_S36 (SEQ ID NOs:222 和 306 ;或 SEQ ID NOs:390 和 474)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0883] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A83_S36 (SEQ ID NOs:234 和 318 ;或 SEQ ID NOs:402 和 486)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0884] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_1360_A84_S36 (SEQ ID NOs:246 和 330 ;或 SEQ ID NOs:414 和 498)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0885] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A22_S26 (SEQ ID NOs:175 和 259 ;或 SEQ ID NOs:343 和 427)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0886] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A25_S27 (SEQ ID NOs:187 和 271 ;或 SEQ ID NOs:355 和 439)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0887] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A81_S26 (SEQ ID NOs:199 和 283 ;或 SEQ ID NOs:367 和 451)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0888] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A48_S26(SEQ ID NOs:211 和 295 ;或 SEQ ID NOs:379 和 463)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0889] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A82_S36(SEQ ID NOs:223 和 307 ;或 SEQ ID NOs:391 和 475)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0890] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A83_S36(SEQ ID NOs:235 和 319 ;或 SEQ ID NOs:403 和 487)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0891] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2030_A84_S36(SEQ ID NOs:247 和 331 ;或 SEQ ID NOs:415 和 499)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0892] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A22_S26(SEQ ID NOs:176 和 260 ;或 SEQ ID NOs:344 和 428)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0893] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A25_S27(SEQ ID NOs:188 和 272 ;或 SEQ ID NOs:356 和 440)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0894] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A81_S26(SEQ ID NOs:200 和 284 ;或 SEQ ID NOs:368 和 452)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0895] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A48_S26(SEQ ID NOs:212 和 296 ;或 SEQ ID NOs:380 和 464)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0896] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A82_S36(SEQ ID NOs:224 和 308 ;或 SEQ ID NOs:392 和 476)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0897] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A83_S36(SEQ ID NOs:236 和 320 ;或 SEQ ID NOs:404 和 488)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、

5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0898] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2034_A84_S36(SEQ ID NOs:248 和 332 ;或 SEQ ID NOs:416 和 500)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0899] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A22_S26(SEQ ID NOs:177 和 261 ;或 SEQ ID NOs:345 和 429)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0900] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A25_S27(SEQ ID NOs:189 和 273 ;或 SEQ ID NOs:357 和 441)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0901] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A81_S26(SEQ ID NOs:201 和 285 ;或 SEQ ID NOs:369 和 453)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0902] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A48_S26(SEQ ID NOs:213 和 297 ;或 SEQ ID NOs:381 和 465)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0903] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A82_S36(SEQ ID NOs:225 和 309 ;或 SEQ ID NOs:393 和 477)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0904] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A83_S36(SEQ ID NOs:237 和 321 ;或 SEQ ID NOs:405 和 489)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0905] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2138_A84_S36(SEQ ID NOs:249 和 333 ;或 SEQ ID NOs:417 和 501)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0906] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A22_S26(SEQ ID NOs:178 和 262 ;或 SEQ ID NOs:346 和 430)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0907] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A25_S27(SEQ ID NOs:190 和 274 ;或 SEQ ID NOs:358 和 442)、或其修饰或未修饰变体的反义链

具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0908] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A81_S26(SEQ ID NOs:202 和 286 ;或 SEQ ID NOs:370 和 454)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0909] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A48_S26(SEQ ID NOs:214 和 298 ;或 SEQ ID NOs:382 和 466)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0910] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A82_S36(SEQ ID NOs:226 和 310 ;或 SEQ ID NOs:394 和 478)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0911] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A83_S36(SEQ ID NOs:238 和 322 ;或 SEQ ID NOs:406 和 490)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0912] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2153_A84_S36(SEQ ID NOs:250 和 334 ;或 SEQ ID NOs:418 和 502)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0913] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A22_S26(SEQ ID NOs:179 和 263 ;或 SEQ ID NOs:347 和 431)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0914] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A25_S27(SEQ ID NOs:191 和 275 ;或 SEQ ID NOs:359 和 443)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0915] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A81_S26(SEQ ID NOs:203 和 287 ;或 SEQ ID NOs:371 和 455)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0916] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A48_S26(SEQ ID NOs:215 和 299 ;或 SEQ ID NOs:383 和 467)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt(或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0917] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A82_

S36 (SEQ ID NOs:227 和 311 ;或 SEQ ID NOs:395 和 479)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0918] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A83_S36 (SEQ ID NOs:239 和 323 ;或 SEQ ID NOs:407 和 491)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0919] 包含有义链和反义链的 RNAi 剂,其中所述反义链包含与 hs_HSF1_2154_A84_S36 (SEQ ID NOs:251 和 335 ;或 SEQ ID NOs:419 和 503)、或其修饰或未修饰变体的反义链具有 0、1、2 或 3nt 差异的至少 15 个连续核苷酸,其中所述反义链任选地还包含 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或更多 nt (或其任意范围,例如,0-1、1-2、1-3、1-4nt 等)。

[0920] 在一个实施方案中,本文公开内容包括一个或多个本文所列的 RNAi 剂。

[0921] 其他特定具体实施方案

[0922] 针对 HSF1 的某些 RNAi 剂公开于科学文献中,例如 Rossi 等人,2006Cancer Res. 66:7678-85 ;Dokladny 等 人,2008Am. J. Pathology72:659-70 ;Jacobs 等 人,2007J. Biol. Chem. 282:33412-20 ;Page 等 人,2006Mol. Biosystems2:627-39 ;Zhao 等 人,2007Diabetes56:1436-1444 ;以及 Du 等人 2009J. Cell. Phys. 218:631-637 中。本发明的组合物并不覆盖这些 RNAi 剂至它们在序列和修饰两方面均相同的程度。

[0923] 其它特定的具体实施方案包括包含这些 RNAi 剂中 1、2、3、4 种或更多种的组合物。另一实施方案是包含任何单种 RNAi 剂和与其有重叠的任何其它 RNAi 剂的组合物。另一实施方案包含不重叠并且因此靶向 RNA 分子的不同部分的两种、三种、四种或更多种 HSF1RNAi 剂。当使用两种或多种 RNAi 剂时,它们可同时或依序施用。

[0924] 另一特定的具体实施方案包含下述 RNAi 剂,其中所述 RNAi 剂包含:包含所列的任何 RNAi 剂的有义链(序列上同一)的至少 15 个连续核苷酸的有义链,和包含相同 RNAi 剂的反义链(序列上同一)的至少 15 个连续核苷酸的反义链。在另一实施方案中,所述组合物包含一种、两种、三种、四种或更多种此类 RNAi 剂。

[0925] 在一个实施方案中,组合物包含下述 RNAi 剂,所述 RNAi 剂包含下述反义链,所述反义链包含与本文描述的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0926] 在一个实施方案中,组合物包含下述 RNAi 剂,所述 RNAi 剂包含下述反义链,所述反义链包含与本文描述的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0927] 在另一实施方案中,组合物包含下述 RNAi 剂,所述 RNAi 剂包含下述有义链和下述反义链,所述有义链包含与所列的 RNAi 剂之一的有义链存在 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸,所述反义链包含与相同的 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸。

[0928] “错配”在本文中定义为当两条序列被最大比对和比较时碱基序列或长度的差异。作为非限制性的实例,如果在一条序列特定位置的碱基和另一序列相应位置的碱基之间(例如在给定 RNAi 剂和本文列出的 RNAi 剂的序列之间)存在差异,则计为错配。因此,例

如如果一条序列的一个位置上具有特定碱基（例如 A），而另一序列的相应位置上具有不同碱基（例如 G、C 或 U），则计为错配。此外，例如如果一条序列的某位置上具有碱基（例如 A）而另一序列的相应位置上没有碱基（例如该位置是包含磷酸-糖主链但是没有碱基的无碱基核苷酸），也计为错配。任何序列中（或有义链或反义链中）的单链切口不计为错配。因此，作为非限制性的实例，如果一条序列包含序列 A-G，但是另一序列包含在 A 和 G 之间具有单链切口的序列 A-G，则不计为错配。碱基修饰也不考虑为错配。如果一条序列包含 C，另一序列在相同位置包含经修饰的 C（例如具有 2'-修饰），将不计为错配。因此，除了对碱基的置换或改变之外对核苷酸的修饰将不构成错配。例如，在核苷酸 A 和具有 5' 修饰（例如图 1 中阐述的那些）和 / 或 2'-修饰的核苷酸 A 之间不发生错配。错配的关键特征（碱基置换）是其将不能够与相反链上相应碱基发生碱基配对。因此，用 T 替换 U 不会构成错配。只要碱基没有变化，用 DNA 替换 RNA 核苷酸也不会构成错配。此外，当计算错配数目时不计末端突出端例如“TT”或“UU”或“dTdT”或“sdTsdT”；计算“15 个连续核苷酸”时也不包括末端“UU”和“dTdT”突出端。这是因为 Elbashir 等人 2001Nature411:494-498 显示末端二核苷酸（例如二胸苷）不会对靶识别作出贡献。此外，在计算错配时，不考虑末端帽（例如，5' 或 3' 末端帽）。

[0929] 在这些实施方案中，将错配定义为一条序列的碱基与另一序列的碱基不匹配的位置。

[0930] 在另一实施方案中，组合物包含 1、2、3、4 或更多种此类 RNAi 剂。

[0931] 在另一实施方案中，组合物包含下述 RNAi 剂，所述 RNAi 剂包含下述有义链和下述反义链，所述有义链包含与所列 RNAi 剂之一的有义链具有 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸，所述反义链包含与相同的 RNAi 剂的反义链具有 0、1、2 或 3 个错配差异的至少 15 个连续核苷酸。

实施例

[0932] 实施例 1. 针对 HSF1 的 RNAi 剂的序列

[0933] 上表 A1 提供了将针对 HSF1 的 RNAi 剂名称与靶序列 SEQ ID NO 相联系起来的列表、以及未修饰的和修饰的变体。下面提供了实际序列。

[0934] 表 1 提供了靶序列的序列（有义和反义）。

[0935] 表 2 提供了针对 HSF1 的 RNAi 剂的示例性未修饰变体（有义和反义）。

[0936] 表 3 提供了针对 HSF1 的 RNAi 剂的示例性修饰变体（有义和反义）。对多个核苷酸双链体序列呈现了 7 个不同的化学修饰形式。就其每一个而言，双链体名称的前缀指示了 HSF1 转录体的位置（nt）。因此，hs_HSF1_562_ 在 HSF1 转录体 nt562 处开始。因此，具有相同前缀（例如，hs_HSF1_562_）的所有 RNAi 剂尽管在化学修饰上不同，但具有相同的核苷酸序列。后缀（例如，A22_S26）表示用于设计化学修饰组的一个特定规则组。

[0937] 实施例 1A. HSF1RNAi 剂序列及靶序列

[0938] 表 1. HSF1RNAi 剂靶序列

[0939] 提供了 HSF1RNAi 剂的名称，以及针对靶序列的反义序列（AS）和有义序列（S）（其中每一序列名称以 hs_HSF1_* 开始，其中 * 是每一行中提供的名称；例如“175_A22_S26”与“hs_HSF1_175_A22_S26”相同，等等）。注意靶序列以 DNA 呈现（具有 DNA 核苷酸，以及 T 替

代U)。相应的 RNAi 剂将包含相应的 RNA 序列 (具有 RNA 核苷酸, 以及用 U 替代 T)。RNAi 剂可任选地在任一链或两条链上还包含末端 UU 或 TT, 以及可包含修饰, 如以下修饰实例组所示。

[0940] 在多个实施方案中, 涉及“(具有) 表 1 (序列) 的 RNAi 剂”、“包含第一链和第二链的 RNAi 剂, 其中该第一链的序列包含 (或是) 表 1 的链序列”等的词组表示 RNAi 剂的链包含 (或具有) 相应于所公开的 DNA 序列的 RNA 序列。例如, 就以下表 1 而言, RNAi 剂 (双链体) 175_A22_S26 将包含具有 RNA 序列 UCCAUCUCGAGCAAGGAGG (SEQ ID NO: 514) 的一条链以及具有 RNA 序列 CCUCCUUGCUCGAGAUGGA (SEQ ID NO: 515) 的一条链。相应于这些靶序列的示例性 RNAi 剂提供于表 2。

[0941] 表 1. HSF1 RNAi 剂靶序列

[0942]

名称	原始反义序列	SEQ ID NO:	原始有义序列	SEQ ID NO:
175_A22_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	12	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	96
175_A25_S27	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	24	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	108
175_A81_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	36	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	120
175_A48_S26	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	48	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	132
175_A82_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	60	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	144
175_A83_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	72	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	156
175_A84_S36	TCCATCTCGAGCAAGGAGG	84	CCTCCTTGCTCGAGATGGA	168
517_A22_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	4	AGTCCTTGAGAACATCAA	88
517_A25_S27	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	16	AGTCCTTGAGAACATCAA	100
517_A81_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	28	AGTCCTTGAGAACATCAA	112
517_A48_S26	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	40	AGTCCTTGAGAACATCAA	124
517_A82_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	52	AGTCCTTGAGAACATCAA	136
517_A83_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	64	AGTCCTTGAGAACATCAA	148
517_A84_S36	TTGATGTTCTCAAGGAGCT	76	AGTCCTTGAGAACATCAA	160

[0943]

562_A22_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	1	TGAAGAGTGAAGACATAAA	85
562_A25_S27	TTTATGTCTTCACTCTTCA	13	TGAAGAGTGAAGACATAAA	97
562_A81_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	25	TGAAGAGTGAAGACATAAA	109
562_A48_S26	TTTATGTCTTCACTCTTCA	37	TGAAGAGTGAAGACATAAA	121
562_A82_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	49	TGAAGAGTGAAGACATAAA	133
562_A83_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	61	TGAAGAGTGAAGACATAAA	145
562_A84_S36	TTTATGTCTTCACTCTTCA	73	TGAAGAGTGAAGACATAAA	157
751_A22_S26	ATCAGGAACTGAATGAGCT	2	AGCTCATTCACTTCCTGAT	86
751_A25_S27	ATCAGGAACTGAATGAGCT	14	AGCTCATTCACTTCCTGAT	98
751_A81_S26	ATCAGGAACTGAATGAGCT	26	AGCTCATTCACTTCCTGAT	110
751_A48_S26	ATCAGGAACTGAATGAGCT	38	AGCTCATTCACTTCCTGAT	122
751_A82_S36	ATCAGGAACTGAATGAGCT	50	AGCTCATTCACTTCCTGAT	134
751_A83_S36	ATCAGGAACTGAATGAGCT	62	AGCTCATTCACTTCCTGAT	146
751_A84_S36	ATCAGGAACTGAATGAGCT	74	AGCTCATTCACTTCCTGAT	158
755_A22_S26	TGAGATCAGGAACTGAATG	3	CATTCAGTTCCTGATCTCA	87
755_A25_S27	TGAGATCAGGAACTGAATG	15	CATTCAGTTCCTGATCTCA	99
755_A81_S26	TGAGATCAGGAACTGAATG	27	CATTCAGTTCCTGATCTCA	111
755_A48_S26	TGAGATCAGGAACTGAATG	39	CATTCAGTTCCTGATCTCA	123
755_A82_S36	TGAGATCAGGAACTGAATG	51	CATTCAGTTCCTGATCTCA	135
755_A83_S36	TGAGATCAGGAACTGAATG	63	CATTCAGTTCCTGATCTCA	147
755_A84_S36	TGAGATCAGGAACTGAATG	75	CATTCAGTTCCTGATCTCA	159
846_A22_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	5	CATTCCATGCCCAAGTATA	89
846_A25_S27	TATACTTGGGCATGGAATG	17	CATTCCATGCCCAAGTATA	101
846_A81_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	29	CATTCCATGCCCAAGTATA	113
846_A48_S26	TATACTTGGGCATGGAATG	41	CATTCCATGCCCAAGTATA	125
846_A82_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	53	CATTCCATGCCCAAGTATA	137
846_A83_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	65	CATTCCATGCCCAAGTATA	149
846_A84_S36	TATACTTGGGCATGGAATG	77	CATTCCATGCCCAAGTATA	161
1360_A22_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	6	TGGACTCCAACCTGGATAA	90
1360_A25_S27	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	18	TGGACTCCAACCTGGATAA	102
1360_A81_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	30	TGGACTCCAACCTGGATAA	114
1360_A48_S26	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	42	TGGACTCCAACCTGGATAA	126
1360_A82_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	54	TGGACTCCAACCTGGATAA	138
1360_A83_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	66	TGGACTCCAACCTGGATAA	150
1360_A84_S36	TTATCCAGGTTGGAGTCCA	78	TGGACTCCAACCTGGATAA	162
2030_A22_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	7	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	91
2030_A25_S27	ATTCTGACTATGAACAACC	19	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	103
2030_A81_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	31	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	115
2030_A48_S26	ATTCTGACTATGAACAACC	43	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	127
2030_A82_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	55	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	139
2030_A83_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	67	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	151
2030_A84_S36	ATTCTGACTATGAACAACC	79	GGTTGTTTCATAGTCAGAAT	163

[0944]

2034_A22_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	8	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	92
2034_A25_S27	TACAATTCTGACTATGAAC	20	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	104
2034_A81_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	32	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	116
2034_A48_S26	TACAATTCTGACTATGAAC	44	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	128
2034_A82_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	56	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	140
2034_A83_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	68	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	152
2034_A84_S36	TACAATTCTGACTATGAAC	80	GTTTCATAGTCAGAATTGTA	164
2138_A22_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	9	GCAGAGATCTATAAACAGA	93
2138_A25_S27	TCTGTTTATAGATCTCTGC	21	GCAGAGATCTATAAACAGA	105
2138_A81_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	33	GCAGAGATCTATAAACAGA	117
2138_A48_S26	TCTGTTTATAGATCTCTGC	45	GCAGAGATCTATAAACAGA	129
2138_A82_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	57	GCAGAGATCTATAAACAGA	141
2138_A83_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	69	GCAGAGATCTATAAACAGA	153
2138_A84_S36	TCTGTTTATAGATCTCTGC	81	GCAGAGATCTATAAACAGA	165
2153_A22_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	10	CAGACAGGCTCTATGCTAA	94
2153_A25_S27	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	22	CAGACAGGCTCTATGCTAA	106
2153_A81_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	34	CAGACAGGCTCTATGCTAA	118
2153_A48_S26	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	46	CAGACAGGCTCTATGCTAA	130
2153_A82_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	58	CAGACAGGCTCTATGCTAA	142
2153_A83_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	70	CAGACAGGCTCTATGCTAA	154
2153_A84_S36	TTAGCATAGAGCCTGTCTG	82	CAGACAGGCTCTATGCTAA	166
2154_A22_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	11	AGACAGGCTCTATGCTAAA	95
2154_A25_S27	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	23	AGACAGGCTCTATGCTAAA	107
2154_A81_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	35	AGACAGGCTCTATGCTAAA	119
2154_A48_S26	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	47	AGACAGGCTCTATGCTAAA	131
2154_A82_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	59	AGACAGGCTCTATGCTAAA	143
2154_A83_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	71	AGACAGGCTCTATGCTAAA	155
2154_A84_S36	TTTAGCATAGAGCCTGTCT	83	AGACAGGCTCTATGCTAAA	167

[0945] 实施例 1B. HSF1RNAi 剂序列。(未修饰)

[0946] 表 2. HSF1RNAi 剂序列(未修饰实例)

[0947] 提供了名称和 RNAi 剂的未修饰变体(其中每一序列名称以 hs_HSF1_* 开始, 其中 * 是每一行提供的名称;例如,“175_A22_S26”与“hs_HSF1_175_A22_S26”相同,等等。)

[0948] 表 2. 未修饰变体

[0949]

名称	原始反义序列(通用 RNA 视图)	SEQ ID NO:	原始有义序列(通用 RNA 视图)	SEQ ID NO:
175_A22_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	180	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	264

[0950]

175_A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	192	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	276
175_A81_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	204	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	288
175_A48_S26	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	216	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	300
175_A82_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	228	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	312
175_A83_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	240	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	324
175_A84_S36	UCCAUCUCGAGCAAGGAGG	252	CCUCCUUGCUCGAGAUGGA	336
517_A22_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	172	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	256
517_A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	184	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	268
517_A81_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	196	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	280
517_A48_S26	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	208	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	292
517_A82_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	220	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	304
517_A83_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	232	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	316
517_A84_S36	UUGAUGUUCUCAAGGAGCU	244	AGCUCCUUGAGAACAUCAA	328
562_A22_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	169	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	253
562_A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	181	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	265
562_A81_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	193	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	277
562_A48_S26	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	205	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	289
562_A82_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	217	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	301
562_A83_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	229	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	313
562_A84_S36	UUUAUGUCUUCACUCUUCA	241	UGAAGAGUGAAGACAUAAA	325
751_A22_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	170	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	254
751_A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	182	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	266
751_A81_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	194	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	278
751_A48_S26	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	206	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	290
751_A82_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	218	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	302
751_A83_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	230	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	314
751_A84_S36	AUCAGGAACUGAAUGAGCU	242	AGCUCAUUCAGUUCCUGAU	326
755_A22_S26	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	171	CAUUCAGUUCCUGAUCUCA	255
755_A25_S27	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	183	CAUUCAGUUCCUGAUCUCA	267
755_A81_S26	UGAGAUCAGGAACUGAAUG	195	CAUUCAGUUCCUGAUCUCA	279

[0951]

755_A48_S26	UGAGAU CAGGAACUGAAUG	207	CAUUCAGU UCCUGAUCUCA	291
755_A82_S36	UGAGAU CAGGAACUGAAUG	219	CAUUCAGU UCCUGAUCUCA	303
755_A83_S36	UGAGAU CAGGAACUGAAUG	231	CAUUCAGU UCCUGAUCUCA	315
755_A84_S36	UGAGAU CAGGAACUGAAUG	243	CAUUCAGU UCCUGAUCUCA	327
846_A22_S26	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	173	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	257
846_A25_S27	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	185	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	269
846_A81_S26	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	197	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	281
846_A48_S26	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	209	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	293
846_A82_S36	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	221	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	305
846_A83_S36	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	233	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	317
846_A84_S36	UAUACU UGGGCAUGGAAUG	245	CAUUCCAUG CCCCAGUAUA	329
1360_A22_S26	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	174	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	258
1360_A25_S27	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	186	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	270
1360_A81_S26	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	198	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	282
1360_A48_S26	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	210	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	294
1360_A82_S36	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	222	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	306
1360_A83_S36	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	234	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	318
1360_A84_S36	UUAUCCAGGU UGGAGUCCA	246	UGGACUCCA ACCUGGAUAA	330
2030_A22_S26	AUUCUGACUAUGAACAAACC	175	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	259
2030_A25_S27	AUUCUGACUAUGAACAAACC	187	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	271
2030_A81_S26	AUUCUGACUAUGAACAAACC	199	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	283
2030_A48_S26	AUUCUGACUAUGAACAAACC	211	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	295
2030_A82_S36	AUUCUGACUAUGAACAAACC	223	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	307
2030_A83_S36	AUUCUGACUAUGAACAAACC	235	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	319
2030_A84_S36	AUUCUGACUAUGAACAAACC	247	GGUUGUUC AUAGUCAGAAU	331
2034_A22_S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	176	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	260
2034_A25_S27	UACAAUUCUGACUAUGAAC	188	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	272
2034_A81_S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	200	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	284
2034_A48_S26	UACAAUUCUGACUAUGAAC	212	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	296
2034_A82_S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	224	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	308

[0952]

2034_A83_S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	236	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	320
2034_A84_S36	UACAAUUCUGACUAUGAAC	248	GUUCAUAGUCAGAAUUGUA	332
2138_A22_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	177	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	261
2138_A25_S27	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	189	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	273
2138_A81_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	201	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	285
2138_A48_S26	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	213	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	297
2138_A82_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	225	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	309
2138_A83_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	237	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	321
2138_A84_S36	UCUGUUUAUAGAUCUCUGC	249	GCAGAGAUCUAUAAACAGA	333
2153_A22_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	178	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	262
2153_A25_S27	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	190	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	274
2153_A81_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	202	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	286
2153_A48_S26	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	214	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	298
2153_A82_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	226	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	310
2153_A83_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	238	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	322
2153_A84_S36	UUAGCAUAGAGCCUGUCUG	250	CAGACAGGCUCUAUGCUAA	334
2154_A22_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	179	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	263
2154_A25_S27	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	191	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	275
2154_A81_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	203	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	287
2154_A48_S26	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	215	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	299
2154_A82_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	227	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	311
2154_A83_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	239	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	323
2154_A84_S36	UUUAGCAUAGAGCCUGUCU	251	AGACAGGCUCUAUGCUAAA	335

[0953] 注意表 2 中的序列代表各种 RNAi 剂的有义链和反义链的 HSF1 部分。每一链还可在一个或两个 3' 端包含 UU 二核苷酸, 如表 3 所示。

[0954] 实施例 1C. HSF1RNAi 剂序列。(经修饰的)

[0955] 表 3. HSF1RNAi 剂序列(经修饰的实例)

[0956] 提供了 HSF1RNAi 剂的名称和示例性修饰变体。多个 RNAi 剂双链体中的每一个以七种不同化学修饰形式呈现。缩写如下:

[0957] 002 DNA

[0958] 004 2' Ome

[0959] 005 2' MOE

[0960] 因此, U004 表示具有 2' Ome 修饰的 U 碱基的核苷酸; U002 表示具有 U 碱基的 DNA

核苷酸 ;U005 表示具有 2'MOE 修饰的 U 碱基的碱基。类似地,其他核苷酸也是经修饰的,例如,C004 表示具有 C 碱基和 2' Ome 修饰的核苷酸。示例性的经修饰核苷酸显示于图 1。也注意表 3 中的序列包含 UU 二核苷酸,这不是 HSF1 序列的一部分。

[0961] 表 3. 示例性修饰变体

[0962]

名称	反义序列(短视图)	SEQ ID NO:	有义序列(短视图)	SEQ ID NO:
175_ A22_S26	UCC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGGU004 U004	348	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	432
175_ A25_S27	UCCAUCUCGAGCAAGGAGGU004 U004	360	CCUCCUUGCUCGAGAUGGAU004 U004	444
175_ A81_S26	UCC004 AU004 C004 U004 C004 GAGC004 AAGGAGGU004 U004	372	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	456
175_ A48_S26	U002 CC004 AUCUCGAGC004 AAGGAGGU004 U004	384	C004 C004 U004 C004 C004 U004 U004 GC004 U004 C004 GAGAU004 GGAU004 U004	468
175_ A82_S36	U002 CC004 AUCUCGAGC004 AAGGAG005 G005 U004 U004	396	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	480
175_ A83_S36	U002 CC004 AUCU004 CGA004 GCAAG004 GAG005 G005 U004 U004	408	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	492
175_ A84_S36	U002 CC005 AUCU005 CGA005 GCAAG005 GAG005 G005 U004 U004	420	C005 C005 UC004 CUUG004 CUCG004 AGA004 UGG005 A005 U004 U004	504
517_ A22_S26	UUGAUGUUCUC004 AAGGAGCUU004 U004	340	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	424
517_ A25_S27	UUGAUGUUCUCAAGGAGCUU004 U004	352	AGCUCCUUGAGAACAUCAAU004 U004	436

[0963]

517_ A81_S26	UUGAU004 GU004 U004 C004 U004 C004 AAGGAGC004 U004 U004 U004	364	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	448
517_ A48_S26	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGCUU004 U004	376	AGC004 U004 C004 C004 U004 U004 GAGAAC004 AU004 C004 AAU004 U004	460
517_ A82_S36	U002 UGAUGUUCUC004 AAGGAGC005 U005 U004 U004	388	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	472
517_ A83_S36	U002 UG004 AUGU004 UCU004 CAAGG004 AGC005 U005 U004 U004	400	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	484
517_ A84_S36	U002 UG005 AUGU005 UCU005 CAAGG005 AGC005 U005 U004 U004	412	A005 G005 CU004 CCUU004 GAGA004 ACA004 UCA005 A005 U004 U004	496
562_ A22_S26	UUU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC004 AU004 U004	337	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	421
562_ A25_S27	UUUAUGUCUUCACUCUUCAU004 U004	349	UGAAGAGUGAAGACAUAAAU004 U004	433
562_ A81_S26	UUU004 AU004 GU004 C004 U004 U004 C004 ACUC004 U004 U004 C004 AU004 U004	361	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	445
562_ A48_S26	U002 UU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC004 AU004 U004	373	U004 GAAGAGU004 GAAGAC004 AU004 AAAU004 U004	457
562_ A82_S36	U002 UU004 AUGUCUUC004 ACUCUUC005 A005 U004 U004	385	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	469
562_ A83_S36	U002 UU004 AUGU004 CUU004 CACUC004 UUC005 A005 U004 U004	397	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	481
562_ A84_S36	U002 UU005 AUGU005 CUU005 CACUC005 UUC005 A005 U004 U004	409	U005 G005 AA004 GAGU004 GAAG004 ACA004 UAA005 A005 U004 U004	493
751_ A22_S26	AUC004 AGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	338	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	422
751_ A25_S27	AUCAGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	350	AGCUCAUUCAGUCCUGAUU004 U004	434
751_ A81_S26	AUC004 AGGAAC004 U004 GAAUGAGC004 U004 U004 U004	362	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	446

[0964]

751_ A48_S26	A002 UC004 AGGAACUGAAUGAGCUU004 U004	374	AGC004 U004 C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 U004 U004	458
751_ A82_S36	A002 UC004 AGGAACUGAAUGAGC005 U005 U004 U004	386	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	470
751_ A83_S36	A002 UC004 AGGA004 ACU004 GAAUG004 AGC005 U005 U004 U004	398	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	482
751_ A84_S36	A002 UC005 AGGA005 ACU005 GAAUG005 AGC005 U005 U004 U004	410	A005 G005 CU004 CAUU004 CAGU004 UCC004 UGA005 U005 U004 U004	494
755_ A22_S26	UGAGAUC004 AGGAACUGAAUGU004 U004	339	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004 C004 AU004 U004	423
755_ A25_S27	UGAGAUCAGGAACUGAAUGU004 U004	351	CAUUCAGU004 UCCUGAUCUCAU004 U004	435
755_ A81_S26	UGAGAU004 C004 AGGAACUGAAU004 GU004 U004	363	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004 C004 AU004 U004	447
755_ A48_S26	U002 GAGAUC004 AGGAACUGAAUGU004 U004	375	C004 AU004 U004 C004 AGU004 U004 C004 C004 U004 GAU004 C004 U004 C004 AU004 U004	459
755_ A82_S36	U002 GAGAUC004 AGGAACUGAAU005 G005 U004 U004	387	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	471
755_ A83_S36	U002 GA004 GAUC004 AGG004 AACUG004 AAU005 G005 U004 U004	399	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	483
755_ A84_S36	U002 GA005 GAUC005 AGG005 AACUG005 AAU005 G005 U004 U004	411	C005 A005 UU004 CAGU004 UCCU004 GAU004 CUC005 A005 U004 U004	495
846_ A22_S26	U004 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAUGU004 U004	341	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	425
846_ A25_S27	UAUACUUGGGCAUGGAAUGU004 U004	353	CAUCCAUUGCCCAAGUAUAU004 U004	437
846_ A81_S26	UAU004 AC004 U004 U004 GGGC004 AUGGAAU004 GU004 U004	365	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	449

[0965]

846_ A48 S26	U002 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAUGU004 U004	377	C004 AU004 U004 C004 C004 AU004 GC004 C004 C004 AAGU004 AU004 AU004 U004	461
846_ A82 S36	U002 AU004 ACUUGGGC004 AUGGAAU005 G005 U004 U004	389	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	473
846_ A83 S36	U002 AU004 ACUU004 GGG004 CAUGG004 AAU005 G005 U004 U004	401	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	485
846_ A84 S36	U002 AU005 ACUU005 GGG005 CAUGG005 AAU005 G005 U004 U004	413	C005 A005 UU004 CCAU004 GCCC004 AAG004 UAU005 A005 U004 U004	497
1360_ A22 S26	UU004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC004 AU004 U004	342	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	426
1360_ A25 S27	UUAUCCAGGUUGGAGUCCA004 U004	354	UGGACUCCAACCUGGAUAAU004 U004	438
1360_ A81 S26	UUAU004 C004 C004 AGGU004 U004 GGAGU004 C004 C004 AU004 U004	366	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	450
1360_ A48 S26	U002 U004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC004 AU004 U004	378	U004 GGAC004 U004 C004 C004 AAC004 C004 U004 GGAU004 AAU004 U004	462
1360_ A82 S36	U002 U004 AUCC004 AGGUUGGAGUCC005 A005 U004 U004	390	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	474
1360_ A83 S36	U002 UA004 UCCA004 GGU004 UGGAG004 UCC005 A005 U004 U004	402	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	486
1360_ A84 S36	U002 UA005 UCCA005 GGU005 UGGAG005 UCC005 A005 U004 U004	414	U005 G005 GA004 CUCC004 AACC004 UGG004 AUA005 A005 U004 U004	498
2030_ A22 S26	AUUCUGACU004 AUGAAC004 AACCU004 U004	343	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	427
2030_ A25 S27	AUUCUGACUAUGAACAAACCU004 U004	355	GGUUGUUCAUAGUCAGAAU004 U004	439
2030_ A81 S26	AUU004 C004 U004 GAC004 U004 AU004 GAAC004 AAC004 C004 U004 U004	367	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	451
2030_ A48 S26	A002 UUCUGACU004 AUGAAC004 AACCU004 U004	379	GGU004 U004 GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004 AGAAU004 U004 U004	463
2030_ A002	UUCUGACU004 AUGAAC004	391	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004	475

[0966]

A82_S36	AAC005 C005 U004 U004		UCA004 GAA005 U005 U004 U004	
2030_	A002 UU004 CUGA004 CUA004	403	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004	487
A83_S36	UGAAC004 AAC005 C005 U004 U004		UCA004 GAA005 U005 U004 U004	
2030_	A002 UU005 CUGA005 CUA005	415	G005 G005 UU004 GUUC004 AUAG004	499
A84_S36	UGAAC005 AAC005 C005 U004 U004		UCA004 GAA005 U005 U004 U004	
2034_	U004 AC004 AAUUCUGACU004	344	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004	428
A22_S26	AUGAACU004 U004		AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	
2034_	UACAAUUCUGACUAUGAACU004	356	GUUCAUAGUCAGAAUUGUUAU004 U004	440
A25_S27	U004			
2034_	UAC004 AAU004 U004 C004 U004	368	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004	452
A81_S26	GAC004 UAU004 GAAC004 U004 U004		AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	
2034_	U002 AC004 AAUUCUGACU004	380	GU004 U004 C004 AU004 AGU004 C004	464
A48_S26	AUGAACU004 U004		AGAAU004 U004 GU004 AU004 U004	
2034_	U002 AC004 AAUUCUGACU004	392	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004	476
A82_S36	AUGAA005 C005 U004 U004		AAU004 UGU005 A005 U004 U004	
2034_	U002 AC004 AAUU004 CUG004	404	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004	488
A83_S36	ACUAU004 GAA005 C005 U004 U004		AAU004 UGU005 A005 U004 U004	
2034_	U002 AC005 AAUU005 CUG005	416	G005 U005 UC004 AUAG004 UCAG004	500
A84_S36	ACUAU005 GAA005 C005 U004 U004		AAU004 UGU005 A005 U004 U004	
2138_	UCUGUUU004 AU004	345	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004	429
A22_S26	AGAUCUCUGCU004 U004		AAAC004 AGAU004 U004	
2138_	UCUGUUUAUAGAUCUCUGCU004	357	GCAGAGAUCUAUAAACAGAU004 U004	441
A25_S27	U004			
2138_	UCU004 GU004 U004 U004 AU004	369	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004	453
A81_S26	AGAUCU004 C004 U004 GC004 U004 U004		AAAC004 AGAU004 U004	
2138_	U002 CUGUUU004 AU004	381	GC004 AGAGAU004 C004 U004 AU004	465
A48_S26	AGAUCUCUGCU004 U004		AAAC004 AGAU004 U004	
2138_	U002 CUGUUU004 AU004	393	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004	477
A82_S36	AGAUCUCUG005 C005 U004 U004		AAA004 CAG005 A005 U004 U004	
2138_	U002 CU004 GUUU004 AUA004	405	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004	489

[0967]

A83_S36	GAUCU004 CUG005 C005 U004 U004		AAA004 CAG005 A005 U004 U004	
2138_	U002 CU005 GUUU005 AUA005	417	G005 C005 AG004 AGAU004 CUAU004	501
A84_S36	GAUCU005 CUG005 C005 U004 U004		AAA004 CAG005 A005 U004 U004	
2153_	UU004 AGC004 AU004	346	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004	430
A22_S26	AGAGCCUGUCUGU004 U004		AU004 GC004 U004 AAU004 U004	
2153_	UUAGCAUAGAGCCUGUCUGU004	358	CAGACAGGCUCUAUGCUAAU004 U004	442
A25_S27	U004			
2153_	UUAGC004 AU004 AGAGC004	370	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004	454
A81_S26	CUGU004 C004 U004 GU004 U004		AU004 GC004 U004 AAU004 U004	
2153_	U002 U004 AGC004 AU004	382	C004 AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004	466
A48_S26	AGAGCCUGUCUGU004 U004		AU004 GC004 U004 AAU004 U004	
2153_	U002 U004 AGC004 AU004	394	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004	478
A82_S36	AGAGCCUGUCU005 G005 U004 U004		AUG004 CUA005 A005 U004 U004	
2153_	U002 UA004 GCAU004 AGA004	406	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004	490
A83_S36	GCCUG004 UCU005 G005 U004 U004		AUG004 CUA005 A005 U004 U004	
2153_	U002 UA005 GCAU005 AGA005	418	C005 A005 GA004 CAGG004 CUCU004	502
A84_S36	GCCUG005 UCU005 G005 U004 U004		AUG004 CUA005 A005 U004 U004	
2154_	UUU004 AGC004 AU004	347	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004	431
A22_S26	AGAGCCUGUCUU004 U004		GC004 U004 AAAU004 U004	
2154_	UUUAGCAUAGAGCCUGUCUU004	359	AGACAGGCUCUAUGCUAAAU004 U004	443
A25_S27	U004			
2154_	UUU004 AGC004 AU004 AGAGCCU004	371	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004	455
A81_S26	GU004 C004 U004 U004 U004		GC004 U004 AAAU004 U004	
2154_	U002 UU004 AGC004 AU004	383	AGAC004 AGGC004 U004 C004 U004 AU004	467
A48_S26	AGAGCCUGUCUU004 U004		GC004 U004 AAAU004 U004	
2154_	U002 UU004 AGC004 AU004	395	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004	479
A82_S36	AGAGCCUGUC005 U005 U004 U004		UGC004 UAA005 A005 U004 U004	
2154_	U002 UU004 AGCA004 UAG004	407	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004	491
A83_S36	AGCCU004 GUC005 U005 U004 U004		UGC004 UAA005 A005 U004 U004	
2154_	U002 UU005 AGCA005 UAG005	419	A005 G005 AC004 AGGC004 UCUA004	503
A84_S36	AGCCU005 GUC005 U005 U004 U004		UGC004 UAA005 A005 U004 U004	

[0968] 实施例 1D. 重叠 HSF1RNAi 剂序列组

[0969] 本文列出的一些 RNAi 剂彼此在序列上重叠。以下表 4 提供了一些重叠 RNAi 剂组

的集合,其中组中每一成员与相同组的每一其它成员至少有 12nt 的重叠。

[0970] 在多个实施方案中,本公开内容涉及具有重叠序列的 RNAi 剂的组。因此,本公开内容包含 RNAi 剂组,其中组中的每一 RNAi 剂与相同组中的每一其它 RNAi 剂至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或更多个核苷酸重叠。特别地,在一个实施方案中,该重叠为至少 12nt。重叠序列的组显示于表 4 中。

[0971] 表 4. HSF1RNAi 剂的重叠序列。

[0972] 该表显示了成组的 HSF1RNAi 剂(最后一列),其中每一集合中的所有 RNAi 剂包含反义链(第一列)或有义链(第二列)中相同的重叠序列。在“重叠的针对 HSF1 的 RNAi 剂组”这一列中,重叠 RNAi 剂组通过名称显示。如在其它表中一样,该名称在前面加上“hs_HSF1_”;因此,例如“A22_S26”与“hs_HSF1_751_A22_S26”相同。

[0973] 本公开内容考虑了本文公开的任何重叠 RNAi 剂组(例如,751_A22_S26、751_A25_S27、751_A81_S26、751_A48_S26、751_A82_S36、751_A83_S36、751_A84_S36、755_A22_S26、755_A25_S27、755_A81_S26、755_A48_S26、755_A82_S36、755_A83_S36 和 755_A84_S36),或该组的任意部分或亚组(例如,751_A22_S26、751_A25_S27 和 751_A81_S26;和 / 或 755_A82_S36, 755_A83_S36 和 755_A84_S36 和 / 或 751_A84_S36、755_A22_S26、755_A25_S27 和 755_A81_S26)等。

[0974]

反义序列重叠	SEQ ID NO:	有义序列重叠	SEQ ID NO:	针对 HSF1 的重叠的 RNAi 剂组
ATCAGGAACTG AATG	507	CATTCAGTTCCTGAT	510	751_A22_S26 751_A25_S27 751_A81_S26

[0975]

				751_ A48_ S26 751_ A82_ S36 751_ A83_ S36 751_ A84_ S36 755_ A22_ S26 755_ A25_ S27 755_ A81_ S26 755_ A48_ S26 755_ A82_ S36 755_ A83_ S36 755_ A84_ S36
ATTCTGACTAT GAAC	508	GTTCATAGTCAGAAT AA	511	2030_ A22_ S26 2030_ A25_ S27 2030_ A81_ S26 2030_ A48_ S26 2030_ A82_ S36 2030_ A83_ S36 2030_ A84_ S36 2034_ A22_ S26 2034_ A25_ S27 2034_ A81_ S26 2034_ A48_ S26 2034_ A82_ S36 2034_ A83_ S36 2034_ A84_ S36
TTAGCATAGAG CCTGTCTG	509	AGACAGGCTCTATGCT AA	512	2153_ A22_ S26 2153_ A25_ S27 2153_ A81_ S26 2153_ A48_ S26 2153_ A82_ S36 2153_ A83_ S36 2153_ A84_ S36

[0976]

				2154_A22_S26
				2154_A25_S27
				2154_A81_S26
				2154_A48_S26
				2154_A82_S36
				2154_A83_S36
				2154_A84_S36

[0977] 表 2、3 和 4 例如显示了具有前缀 hs_HSF1_751 和 hs_HSF1_755 的所有 RNAi 剂（例如，hs_HSF1_751_A22_S26、hs_HSF1_751_A25_S27、hs_HSF1_751_A81_S26、hs_HSF1_751_A48_S26、hs_HSF1_751_A82_S36、hs_HSF1_751_A83_S36、hs_HSF1_751_A84_S36、hs_HSF1_755_A22_S26、hs_HSF1_755_A25_S27、hs_HSF1_755_A81_S26、hs_HSF1_755_A48_S26、hs_HSF1_755_A82_S36 和 hs_HSF1_755_A83_S36、以及 hs_HSF1_755_A84_S36、其修饰变体等）共享共有技术特征，即有义链的 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 序列和反义链的 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列。

[0978] 本公开内容因此包含多个实施方案，其包含重叠 RNAi 剂组，例如 (1) 包含 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 或 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列的 RNAi 剂（例如，hs_HSF1_751_A22_S26 ;hs_HSF1_751_A25_S27 ;hs_HSF1_751_A81_S26 ;hs_HSF1_751_A48_S26 ;hs_HSF1_751_A82_S36 ;hs_HSF1_751_A83_S36 ;hs_HSF1_751_A84_S36 ;hs_HSF1_755_A22_S26 ;hs_HSF1_755_A25_S27 ;hs_HSF1_755_A81_S26 ;hs_HSF1_755_A48_S26 ; 以及 hs_HSF1_755_A82_S36 ; 以及 hs_HSF1_755_A83_S36 ;hs_HSF1_755_A84_S36，及其修饰变体的任意组合或全部）；(2) 包含 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 或 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列的 RNAi 剂；(3) 包含第一链和 / 或第二链的 RNAi 剂，所述第一链和 / 或第二链包含 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 或 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列；(4) 包含有义链和 / 或反义链的 RNAi 剂，所述有义链和 / 或反义链包含与 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 或 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列具有 0-3 个错配的 15 个连续核苷酸；(5) 包含第一链的 RNAi 剂，所述第一链包含与 CATTGAGTTCCTGAT (SEQ ID NO:510) 序列具有 0-3 个错配的 15 个连续核苷酸；(6) 包含以下链的 RNAi 剂，所述链包含与 ATCAGGAAGTGAATG (SEQ ID NO:507) 序列具有 0-3 个错配的 15 个连续核苷酸；等等。本公开内容还包含了如表 A2 所述的反映所有重叠 RNAi 剂组的类似实施方案。

[0979] 本文公开了多种 RNAi 剂（例如，包含不同修饰、帽等），例如公开于表 A1、1、2、3、4、5、6 或 7 中。在这些文本和表格中，例如，hs_HSF1_751_A22_S26 与 hs_HSF1_751_A25_S27 和 hs_HSF1_751_A81_S26 共享相同序列，尽管这些 RNAi 剂在它们的修饰、帽（例如，5' 和 / 或 3' 帽）等上可能不同。然而，包含给定序列 RNAi 剂的任何重叠组还包含任何其他具有相同序列但在修饰、帽等上不同的 RNAi 剂。因此，包括 hs_HSF1_751_A22_S26 的任何重叠 RNAi 剂组也包括 HSF1_751_A25_S27、hs_HSF1_751_A81_S26 和相同序列的其他变体（例如，具有不同的修饰、帽等）。本文还提供了更多的实施方案，并且被包括在本文每一组 RNAi 剂

的范围之内。

[0980] 实施例 2. 针对 HSF1 的 RNAi 剂的活性

[0981] 在 HeLa 细胞 (实施例 2A), GTL-16 细胞 (实施例 2B) 和 SK-BR-3 (SKBR3) 细胞 (实施例 2C) 体外测试了 RNAi 剂活性。

[0982] 在各种测试法中, 转染试剂是 RNAiMAX。

[0983] 为了建立 RNAi 剂的剂量-应答, 起始浓度为 10nM, 进行多个 1:3 稀释, 用于 9 点单 RNAi 剂的剂量应答曲线。

[0984] 测量 KD (基因敲低) 的时间点是 48 小时。

[0985] 在 24 小时时更换培养基。

[0986] 其他详细描述在实施例 3 的方案中提供。

[0987] 实施例 2A. HeLa 细胞中针对 HSF1 的 RNAi 剂的活性。

[0988] 对于体外实验, 在 HeLa 细胞中测量了 RNAi 剂剂量-应答活性。用 1、5 或 10nM 的 RNAi 剂转染 HeLa 细胞。转染 48 小时后进行 HSF1qRT-PCR 方案。

[0989] 图 2A 显示了 HSF1RNAi 剂 hs_HSF1_175_、hs_HSF1_517_、hs_HSF1_562_、hs_HSF1_751_、hs_HSF1_755_、hs_HSF1_846_、hs_HSF1_1360_、hs_HSF1_2030_、hs_HSF1_2034_、hs_HSF1_2138_、hs_HSF1_2153_ 和 hs_HSF1_2154_ 的 A22_S26 修饰形式的结果。垂直线表示残余基因活性, 例如对于 hs_HSF1_562, 10nM 时的残余基因活性为 <20%, 表明基因敲低 >80%。

[0990] 图 2B 显示了这些序列的 A25_S27 变体的活性。

[0991] 图 2C 显示了这些序列的 AV14_S26 [也称为 A_LO_V14_S26 或 A81_S26] 变体的活性。

[0992] 图 2D 显示了这些序列的 A48_S26 变体的活性。

[0993] 图 2E 显示了这些序列的 AV15_SV7 (A82_S50, 也称为 A_LO_V15S_LO_V7) 变体的活性。

[0994] 图 2F 显示了这些序列的 AV16_SV1 (A83_S36, 也称为 A_LO_V16S_LO_V1) 变体的活性。

[0995] 图 2G 显示了这些序列的 AV17_SV1 (A84_S36, 也称为 A_LO_V17S_LO_V1) 变体的活性。

[0996] 图 2A 至 2G 的结果显示 hs_HSF1_175_、hs_HSF1_517_、hs_HSF1_562_、hs_HSF1_751_、hs_HSF1_755_、hs_HSF1_846_、hs_HSF1_1360_、hs_HSF1_2030_、hs_HSF1_2034_ 和 hs_HSF1_2138_ 每一个的至少一个变体对于在 HeLa 细胞体外介导 RNA 干扰是有效的。

[0997] 实施例 2B. GTL-16 细胞中 HSF1RNAi 剂的活性。

[0998] 在 GTL-16 细胞中体外测试了 HSF1RNAi 剂。结果显示于下表 5。

[0999] 该表提供了对于增殖的 EC50、对于敲低的 EC50 以及 10nM 时的 % 敲低。因此, 对于 hs_HSF1_846_A25_S27, 对于增殖的 EC50 为 >10nM, 对于 50% 敲低的 EC50 为 0.03nM; 以及 10nM 时的 % 敲低为 80% (显示 20% 的残余基因活性)。“-”表示这一数据点未进行实验。

[1000] 该表格中将最有效的 RNAi 剂 (最低 EC50 敲低, nM) 安排在上方。

[1001] 表 5

[1002]

siRNAs	EC50 增殖 (nM)	EC50 敲 低 (nM)	10nM 时 的%敲低
hsHSF1_846_A25_S27	>10	0.03	80
hsHSF1_751_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_755_A25_S27	>10	0.04	80
hsHSF1_2138_A25_S27	>10	0.05	80
hsHSF1_2030_A25_S27	>10	0.06	80
hsHSF1_562_A25_S27	>10	0.10	70
hsHSF1_846_A48_S26	>10	0.17	70
hsHSF1_2030_A22_S26	>10	0.19	70
hsHSF1_846_A22_S26	>10	0.26	70
hsHSF1_751_A22_S26	>10	0.63	70
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	>10	0.04	60
hsHSF1_2030_A48_S26	>10	0.05	60
hsHSF1_175_A25_S27	>10	0.09	60
hsHSF1_2138_A22_S26	>10	0.23	60
hsHSF1_755_A22_S26	>10	0.62	60
hsHSF1_562_A22_S26	>10	0.73	60
hsHSF1_2034_A25_S27	>10	0.05	50
hsHSF1_2138_A_LO_V16_S_LO_V1	>10	0.13	50
hsHSF1_751_A48_S26	>10	0.38	50
hsHSF1_755_A_LO_V14_S26	>10	0.89	50
hsHSF1_562_A48_S26	>10	0.05	40
hsHSF1_2138_A_LO_V14_S26	>10	0.06	40
hsHSF1_2034_A22_S26	>10	1.90	60
hsHSF1_2030_A_LO_V14_S26	>10	3.61	50
hsHSF1_846_A_LO_V14_S26	>10	8.40	60
hsHSF1_175_A22_S26	>10	>10	50

[1003]

hsHSF1_562_A_LO_V14_S26	>10	>10	-
hsHSF1_2034_A_LO_V14_S26	>10	>10	20
hsHSF1_755_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2034_A48_S26	>10	>10	30
hsHSF1_2138_A48_S26	>10	>10	60
hsHSF1_175_A48_S26	>10	>10	50
hsHSF1_2034_A_LO_V16_S_LO_V1	>10	>10	50

[1004] 实施例 2C. SK-BR-3 细胞中 HSF1RNAi 剂的活性。

[1005] 在 SK-BR-3 (SKBR3) 细胞中体外测试了 HSF1RNAi 剂。结果显示于下表 6。RNAiMAX 为 0.3u1。进行了 7 天 CTG 测试法,如同 4 天 KD(基因敲低)测试法那样。

[1006] 表 6. SK-BR-3 细胞中 HSF1RNAi 剂的体外活性

[1007]

SiRNAs	10nM 时的%抑制	10nM 时的%敲低
hsHSF1_846_A22_S26	0	92
hsHSF1_2138_A22_S26	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	50	93

[1008] 实施例 2D. GTL-16 和 SK-BR-3 细胞中 HSF1RNAi 剂的活性

[1009] 表 7 提供了所选择的 HSF1RNAi 剂在 GTL-16 和 SK-BR-3 细胞中的体外活性比较。

[1010] 表 7

[1011]

SiRNAs	GTL-16 中的%抑制	GTL-16 中的%敲低	SK-BR-3 中的%抑制	SK-BR-3 中的%敲低
hsHSF1_846_A22_S26	0	70	0	92

[1012]

hsHSF1_2138_A22_S26	0	60	8	92
hsHSF1_751_A48_S26	0	50	20	92
hsHSF1_751_A22_S26	0	70	25	95
hsHSF1_846_A48_S26	8	70	25	94
hsHSF1_751_A_LO_V14_S26	8	60	35	92
hsHSF1_2030_A48_S26	5	60	40	94
hsHSF1_2030_A22_S26	6	70	50	93

[1013] 实施例 3. HSF1RNAi 剂对 HSF1 的特异性

[1014] 上述讨论的实验数据显示 RNAi 剂 hs_HSF1_2138 在介导针对 HSF1 的 RNAi 中是有效的,发现其具有与另一基因 DGAT1mRNA 的有义链的一部分具有 19 碱基的互补。

[1015] 在实验动物的 Hep3B 皮下肿瘤中体内测试了 hs_HSF1_2138、PBS(磷酸盐缓冲盐水,阴性对照)、hs_HSF1_544 或 HSF-544-1(hs_HSF_562)、HSF1_2120-1[hs_HSF1_2138] 以及不相关的 luc(萤光素酶,另一阴性对照)的 RNA 干扰。在脂质纳米微粒中递送 RNAi 剂。

[1016] 结果显示 hs_HSF_562(约 75%基因敲低)和 hs_HSF1_2138(约 73%基因敲低)均介导针对 HSF1 的 RNAi,但未显著针对 DGAT1, hs_HSF_562 和 hs_HSF1_2138 对其的 RNAi 仅为约 20%的范围内。

[1017] 作为对照, PBS 未敲低 HSF1 或 DGAT1 的表达。萤光素酶 RNAi 剂对敲低 HSF1 或 DGAT1 表达也是无效的。

[1018] 这些结果显示 hs_HSF1_2138(上文显示其介导针对 HSF1 的 RNAi)不会介导针对 DGAT1 的 RNAi,尽管其与 DGAT1mRNA 具有 19 碱基互补。

[1019] 使用相同的 RNAi 试剂在 HeLa 细胞中体外得到了类似的结果。

[1020] 实施例 4. 实验方案

[1021] 该实施例详细描述了在基因敲低和细胞增殖测试法中筛选双链体的实验方案。这一实施例描述:(A)全局筛选方法,用于测量双链体对 HSF1 基因敲低和细胞增殖的效果;(B)cDNA 合成方法,用于测量基因敲低;以及(C)增殖 CTG(PROMEGA CELL TITER GLO™ 发光细胞活力测试法)测试方法。

[1022] A. 全局筛选方法,用于测量双链体对敲低和细胞增殖的效果。

[1023] 全局筛选方法包括这些步骤:输入板图(platemap)至模板中(运行 TECAN FREEDOM EVO™ 自动工作平台,用于制备起始多孔板);创建主区块(master block)(通过 TECAN 创建);每个细胞板等分 20ul(通过 PERKIN ELMER JANUS™ 自动工作站完成);细胞铺板;24 小时时更换培养基;48 小时时测量敲低(通过 ZYMARK CALIPER SCICLONE ALH3000™ 液体处理系统);以及用 CTG 测试法测量细胞增殖。

[1024] 细节:筛选的双链体总数为 33。完成了 9 点剂量应答,起始浓度为 10nM,进行 1:3 稀释用于 9 点单剂剂量应答。测试的细胞系数量为 2(GTL-16 和 SK-BR-3)。测量敲低的时间点为 48 小时。测量增殖的时间点为 5 天和 10 天。

[1025] 其他细节:转染试剂为 RNAiMax。还使用了 OptiMem I 培养基。转染试剂体积=0.1ul/孔 X100 孔 X 待筛选的细胞板数+2 块板的死体积。OptiMem I 培养基体积=9.9ul/

孔 X100 孔 X 待筛选的细胞板数 +2 块板的死体积。例如,对于 2 区块和 2 细胞系,所需转染试剂 = 200ul,所需 OptiMem I 培养基 = 19.8ml。在室温温育这一混合物 10 分钟。将工作簿中每一板图的 1.8ul siRNA 等分至 96 孔 U 底板的第 2 列中。制备 siRNA 等分板并待用。制备空的 96 孔 U 底板并待用。运行该方法创建具有 siRNA+ 转染试剂的区块,并在室温温育 20 分钟。

[1026] B. cDNA 合成,用于通过 TAQMAN™ 测试系统测量双链体介导的敲低。

[1027] 这一方法包括以下步骤 (CELLS-TO-CT™ 试剂盒来自 Applied Biosystems):将 1X PBS 置于 4 度或冰上。通过混合 49.5ul/孔裂解液 +0.5ul/孔的 DNase I 制备裂解缓冲液,并等分至 U 底 96 孔板中。检查板的融合程度或污染。解冻终止液,即 2X RT 缓冲液和 20X RT-酶混合物。将终止液等分至 96 孔 PCR 板中,并加入 10ul 的死体积。丢弃污染孔中的细胞。

[1028] 通过 RT(逆转录)产生 cDNA。这一方法包括以下步骤:制备 RT 主混合物(mastermix)板。制备混合物并等分 16ul/孔至 96 孔 PCR 板中,并将该板置于冰上。每孔使用 10ul 2X RT 缓冲液、1ul 20X RT 酶混合物以及 5ul 无 DNA 酶 RNA 酶的超纯水。使用 CALIPER SCICLONE ALH3000™ 液体操作系统吸出培养基,并添加 50ul 冷 1X PBS(磷酸盐缓冲盐溶液)至 4 块进行裂解和 RT 步骤的板中。将板转移至冰上。吸出 PBS,根据安排将细胞板、裂解、RT 和终止液板准备妥当。在 ALH3000™ 液体操作系统上运行方法,其中其转移预等分的裂解缓冲液、终止液和 RT 混合物至细胞板中,用来产生用于敲低的 cDNA。将板转移至 BIORAD™ PCR 仪器中,并运行 PCR 方法。如需重复该实验,将细胞板储存于 -80C,用于裂解、终止反应和 RT 反应的处理。

[1029] 进行 TAQMAN™ 测试法。这一方法包括以下步骤:解冻 cDNA 板并在 3000rpm(每分钟转速)离心 3 分钟。加入 2X Taqman 通用主混合物(master mix)和 20X β-肌动蛋白。加入适当探针并等分至 96 孔 PCR 板中,运行该测试法。

[1030] C. 增殖 CTG 读数

[1031] 在 CTG 方法中使用了以下步骤:在板温育 4 天或 5 天(按照计划)后,加入 100ul PROMEGA CELL TITER GLO™(CTG)发光细胞活力测试溶液。在板摇床上振荡该板 15-20 分钟并读数。收集数据并保存。

[1032] 等同形式

[1033] 实施方案 1 的组合物是包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含有义链和反义链,其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

[1034] 实施方案 1 的组合物,其中该组合物还包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。

[1035] 实施方案 1 的组合物,其中所述反义链的长度是 30 个或更少的核苷酸。

[1036] 实施方案 1 的组合物,其中所述有义链和反义链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。

[1037] 实施方案 1 的组合物,其中所述反义链和有义链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。

[1038] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[1039] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含至少一个修饰的主链和 / 或至少一个 2' - 修饰的核苷酸。

[1040] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含:

[1041] a) 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1042] b) 至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1043] c) 至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1044] d) 至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。

[1045] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含选自下组的 2' - 修饰:2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -0- 甲基、2' -0- 甲氧基乙基 (2' -0-MOE)、2' -0- 氨基丙基 (2' -0-AP)、2' -0- 二甲基氨基乙基 (2' -0-DMAOE)、2' -0- 二甲基氨基丙基 (2' -0-DMAP)、2' -0- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -0-DMAEOE) 和 2' -0-N- 甲基乙酰氨基 (2' -0-NMA)。

[1046] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1047] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

[1048] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。

[1049] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。

[1050] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

[1051] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。

[1052] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。

[1053] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。

[1054] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含具有 1 至 4 个未配对的核苷酸的突出端。

[1055] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含位于 RNAi 剂反义链 3' - 端的突出端。

[1056] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂与一种或多种选自以下的试剂连接:一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜 -3 β - 醇 - 衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。

[1057] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 60% 的 HSF1 基因表达。

[1058] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16

或 SK-BR-3 细胞中至少约 70% 的 HSF1 基因表达。

[1059] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 80% 的 HSF1 基因表达。

[1060] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 90% 的 HSF1 基因表达。

[1061] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。

[1062] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。

[1063] 实施方案 1 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。

[1064] 实施方案 2 的组合物是包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链和第二链分别包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的第一链和第二链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

[1065] 实施方案 2 的组合物,其中该组合物包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。

[1066] 实施方案 2 的组合物,其中所述第二链的长度是 30 个或更少的核苷酸。

[1067] 实施方案 2 的组合物,其中所述第一链和第二链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。

[1068] 实施方案 2 的组合物,其中所述第一链和第二链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。

[1069] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[1070] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含硫代磷酸酯和 / 或 2' - 修饰的核苷酸。

[1071] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含:

[1072] 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;

[1073] 和 / 或至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸;

[1074] 和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。

[1075] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含选自以下的一个或多个 2' - 修饰:

[1076] 2' - 脱氧、2' - 脱氧-2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAPE)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。

[1077] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1078] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

[1079] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。

[1080] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。

[1081] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

- [1082] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。
- [1083] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。
- [1084] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。
- [1085] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含具有 1 至 4 个未配对的核苷酸的突出端。
- [1086] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含位于反义链 3' - 端的突出端。
- [1087] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂与一种或多种试剂连接,所述试剂选自:一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。
- [1088] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 60% 的 HSF1 基因表达。
- [1089] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 70% 的 HSF1 基因表达。
- [1090] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 80% 的 HSF1 基因表达。
- [1091] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 90% 的 HSF1 基因表达。
- [1092] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。
- [1093] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。
- [1094] 实施方案 2 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。
- [1095] 实施方案 3 的方法是包括治疗个体的 HSF1 相关疾病方法的方法,包括步骤:向个体施用治疗有效量的包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含有义链和反义链,其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。
- [1096] 实施方案 3 的方法,其中所述 HSF1 相关疾病是癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病。
- [1097] 实施方案 3 的方法,其中所述 HSF1 相关疾病是癌症。
- [1098] 实施方案 3 的方法,其中所述方法还包括施用癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病的其他治疗的步骤。
- [1099] 实施方案 3 的方法,其中所述组合物包括针对 HSF1 的第二种 RNAi 剂。
- [1100] 实施方案 3 的方法,其中所述方法还包括施用其他针对 HSF1 的 RNAi 剂的步骤。
- [1101] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗。
- [1102] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗并且其中其他的治疗是组合物。

[1103] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗并且其中其他的治疗是组合物,以及其中所述组合物是 HSP90 抑制剂。

[1104] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗并且其中其他的治疗是组合物,以及其中所述组合物是 HSP90 抑制剂,并且其中所述 HSP90 抑制剂是 AUY922。

[1105] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗并且其中其他的治疗是方法。

[1106] 实施方案 3 的方法,还包括施用其他的治疗并且其中其他的治疗和 RNAi 剂可以以任何顺序施用。

[1107] 实施方案 3 的方法,其中所述反义链的长度是 30 个或更少的核苷酸。

[1108] 实施方案 3 的方法,其中所述有义链和反义链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。

[1109] 实施方案 3 的方法,其中所述有义链和反义链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。

[1110] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[1111] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含硫代磷酸酯和 / 或 2' - 修饰的核苷酸。

[1112] 实施方案 3 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含:

[1113] 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;

[1114] 和 / 或至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸;

[1115] 和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。

[1116] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含选自以下的一个或多个 2' - 修饰:2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。

[1117] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1118] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

[1119] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。

[1120] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。

[1121] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

[1122] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。

[1123] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。

[1124] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。

[1125] 实施方案 4 的方法是包括抑制个体 HSF1 基因表达方法的方法,包括步骤:向个体施用治疗有效量的包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含有义链和反义链,其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。

- [1126] 实施方案 4 的方法,其中所述个体罹患或易感 HSF1 相关疾病。
- [1127] 实施方案 4 的方法,其中所述 HSF1 相关疾病是癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病。
- [1128] 实施方案 4 的方法,其中所述 HSF1 相关疾病是癌症。
- [1129] 实施方案 4 的方法,其中所述方法还包括施用其他治疗。
- [1130] 实施方案 4 的方法,其中所述方法还包括施用其他治疗。
- [1131] 实施方案 4 的方法,其中所述其他的治疗是组合物。
- [1132] 实施方案 4 的方法,还包括施用其他的治疗。
- [1133] 实施方案 4 的方法,其中所述其他的治疗是方法。
- [1134] 实施方案 4 的方法,还包括施用其他的治疗。
- [1135] 实施方案 4 的方法,其中其他的治疗和 RNAi 剂可以以任何顺序施用。
- [1136] 实施方案 4 的方法,还包括施用其他的治疗。
- [1137] 实施方案 4 的方法,其中其他的治疗是 HSP90 抑制剂。
- [1138] 实施方案 4 的方法,还包括施用其他的治疗。
- [1139] 实施方案 4 的方法,其中其他的治疗是 HSP90 抑制剂且其中所述 HSP90 抑制剂是 AUY922。
- [1140] 实施方案 4 的方法,其中所述反义链的长度是 30 个或更少的核苷酸。
- [1141] 实施方案 4 的方法,其中所述有义链和反义链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。
- [1142] 实施方案 4 的方法,其中所述有义链和反义链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。
- [1143] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。
- [1144] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含硫代磷酸酯和 / 或 2' - 修饰的核苷酸。
- [1145] 实施方案 4 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 :
- [1146] 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;
- [1147] 和 / 或至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;
- [1148] 和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。
- [1149] 实施方案 3 的方法,其中所述 RNAi 剂包含选自以下的一个或多个 2' - 修饰 :2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。
- [1150] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含平端。
- [1151] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。
- [1152] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。
- [1153] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。
- [1154] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

- [1155] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。
- [1156] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。
- [1157] 实施方案 4 的方法,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。
- [1158] 实施方案 5 的组合物包含用于 RNAi 制剂的药物,其包含用于抑制 HSF1 的 RNAi 剂,所述 RNAi 剂包含有义链和反义链,其中所述反义链包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的反义链存在 0、1、2 或 3 个核苷酸的差异的至少 15 个连续的核苷酸。
- [1159] 在药学上有效制剂中的任何上述组合物。
- [1160] 实施方案 5 的组合物,用于治疗个体的 HSF1 相关疾病的方法中,所述方法包括向个体施用治疗有效量的根据实施方案 5 的组合物步骤。
- [1161] 实施方案 5 的组合物用途,用于制备治疗 HSF1 相关疾病的药物。
- [1162] 实施方案 5 的组合物用途,其中所述 HSF1 相关疾病是癌症、或自身免疫疾病或病毒疾病。
- [1163] 实施方案 5 的组合物,其中所有的嘧啶都是 2' O- 甲基修饰的核苷酸。
- [1164] 实施方案 5 的组合物,其中所有的嘧啶都是 2' O- 甲基修饰的核苷酸。
- [1165] 实施方案 5 的组合物,其中所述组合物包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。
- [1166] 实施方案 5 的组合物,其中所述第二链的长度是 30 个或更少的核苷酸。
- [1167] 实施方案 5 的组合物,其中所述第一链和第二链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。
- [1168] 实施方案 5 的组合物,其中所述第一链和第二链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。
- [1169] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。
- [1170] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含硫代磷酸酯和 / 或 2' - 修饰的核苷酸。
- [1171] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含:
- [1172] 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;
- [1173] 和 / 或至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸;
- [1174] 和 / 或至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。
- [1175] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含选自以下的一个或多个 2' - 修饰: 2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。
- [1176] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。
- [1177] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

- [1178] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。
- [1179] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。
- [1180] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。
- [1181] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。
- [1182] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。
- [1183] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。
- [1184] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含具有 1 至 4 个未配对的核苷酸的突出端。
- [1185] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含位于反义链 3' - 端的突出端。
- [1186] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂与一种或多种试剂连接,所述试剂选自:一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。
- [1187] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 60% 的 HSF1 基因表达。
- [1188] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 70% 的 HSF1 基因表达。
- [1189] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 80% 的 HSF1 基因表达。
- [1190] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 90% 的 HSF1 基因表达。
- [1191] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。
- [1192] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。
- [1193] 实施方案 5 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。
- [1194] 实施方案 6 的组合物是包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链序列包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的第一链序列。
- [1195] 实施方案 6 的组合物是包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链序列包含与表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的第一链序列,该第一链序列还包含多达约 6 个的其他核苷酸。
- [1196] 实施方案 6 的组合物,其中该组合物还包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。
- [1197] 实施方案 6 的组合物,其中所述反义链的长度是 30 个或更少的核苷酸。
- [1198] 实施方案 6 的组合物,其中所述有义链和反义链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。

[1199] 实施方案 6 的组合物,其中所述反义链和有义链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。

[1200] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[1201] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含至少一个修饰的主链和 / 或至少一个 2' - 修饰的核苷酸。

[1202] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 :

[1203] a) 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;和 / 或

[1204] b) 至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;和 / 或

[1205] c) 至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸 ;和 / 或

[1206] d) 至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。

[1207] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含选自下组的 2' - 修饰 :2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。

[1208] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1209] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含具有 1 至 4 个未配对的核苷酸的突出端。

[1210] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含位于 RNAi 剂反义链 3' - 端的突出端。

[1211] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂与一种或多种选自以下的试剂连接 :一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜 -3 β - 醇 - 衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。

[1212] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 60% 的 HSF1 基因表达。

[1213] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 70% 的 HSF1 基因表达。

[1214] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 80% 的 HSF1 基因表达。

[1215] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16

或 SK-BR-3 细胞中至少约 90% 的 HSF1 基因表达。

[1216] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC50。

[1217] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC50。

[1218] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC50。

[1219] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1220] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

[1221] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。

[1222] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。

[1223] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

[1224] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。

[1225] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。

[1226] 实施方案 6 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。

[1227] 实施方案 7 的组合物是包含抑制 HSF1 的 RNAi 剂的组合物,所述 RNAi 剂包含第一链和第二链,其中所述第一链序列是表 A1 提供的 HSF1 特异性 RNAi 剂的第一链序列。

[1228] 实施方案 7 的组合物,其中该组合物还包含 HSF1 的第二种 RNAi 剂。

[1229] 实施方案 7 的组合物,其中所述反义链的长度是 30 个或更少的核苷酸。

[1230] 实施方案 7 的组合物,其中所述有义链和反义链形成长度为 15 至 30 个核苷酸对的双链体区。

[1231] 实施方案 7 的组合物,其中所述反义链和有义链的长度独立地是 19 至 23 个核苷酸。

[1232] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含导致 RNAi 剂在生物学样品或环境中具有增加的稳定性的修饰。

[1233] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含至少一个修饰的主链和 / 或至少一个 2' - 修饰的核苷酸。

[1234] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含:

[1235] a) 至少一个 5' - 尿苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ua-3') 二核苷酸,其中尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1236] b) 至少一个 5' - 尿苷 - 鸟嘌呤 -3' (5' -ug-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1237] c) 至少一个 5' - 胞苷 - 腺嘌呤 -3' (5' -ca-3') 二核苷酸,其中 5' - 胞苷是 2' - 修饰的核苷酸;和 / 或

[1238] d) 至少一个 5' - 尿苷 - 尿苷 -3' (5' -uu-3') 二核苷酸,其中 5' - 尿苷是 2' - 修饰的核苷酸。

[1239] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含选自下组的 2' - 修饰:2' - 脱氧、2' - 脱氧 -2' - 氟代、2' -O- 甲基、2' -O- 甲氧基乙基 (2' -O-MOE)、2' -O- 氨基丙基 (2' -O-AP)、2' -O- 二甲基氨基乙基 (2' -O-DMAOE)、2' -O- 二甲基氨基丙基 (2' -O-DMAP)、2' -O- 二甲基氨基乙氧基乙基 (2' -O-DMAEOE) 和 2' -O-N- 甲基乙酰氨基 (2' -O-NMA)。

[1240] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1241] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含具有 1 至 4 个未配对的核苷酸的突出端。

[1242] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含位于 RNAi 剂反义链 3'-端的突出端。

[1243] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂与一种或多种选自以下的试剂连接:一种或多种诊断性化合物、报告基团、交联剂、核酸酶抗性赋予部分 (moiety)、天然或稀有核碱基 (nucleobase)、亲脂性分子、胆固醇、脂类、凝集素、类固醇、山楂醇、龙舌兰皂苷配基 (hecigenin)、薯蓣皂苷配基、萜、三萜、萨洒皂苷配基 (sarsasapogenin)、无羁萜、无羁萜-3 β -醇-衍生的石胆酸 (epifriedelanol-derivatized lithocholic acid)、维生素、碳水化合物、葡聚糖、普鲁兰多糖 (pullulan)、壳多糖、壳聚糖、合成碳水化合物、低聚乳酸 15 体 (oligo lactate15-mer)、天然聚合物、低分子量或中等分子量聚合物、菊粉、环糊精、透明质酸、蛋白质、蛋白质结合剂、整联蛋白靶向分子、聚阳离子 (polycationic)、肽、聚胺、肽模拟物和 / 或转铁蛋白。

[1244] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 60% 的 HSF1 基因表达。

[1245] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 70% 的 HSF1 基因表达。

[1246] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 80% 的 HSF1 基因表达。

[1247] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂能够在浓度 10nM 时体外抑制 HeLa、GTL-16 或 SK-BR-3 细胞中至少约 90% 的 HSF1 基因表达。

[1248] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.1nM 的 EC₅₀。

[1249] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.01nM 的 EC₅₀。

[1250] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 具有不超过约 0.001nM 的 EC₅₀。

[1251] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含平端。

[1252] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽。

[1253] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和平端。

[1254] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽和至少一个 2' 修饰。

[1255] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽。

[1256] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 5' 端帽和 3' 端帽。

[1257] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含 3' 端帽、平端和 5' 端帽。

[1258] 实施方案 7 的组合物,其中所述 RNAi 剂包含以下中的任意一个或多个:至少一个 2' 修饰、3' 端帽、5' 端帽和平端。

[1259] 除非另有定义,本文中使用的技术和科学术语具有与熟悉本文公开内容所属领域的专家通常所理解的相同的含义。

[1260] 除非另有指明,没有详细地特别描述的所有方法、步骤、技术和操作可以并且已经按照本身已知的方式进行,这将是技术人员所清楚的。再次例如,可参考本文提到的标准手册和一般背景技术以及其中提到的进一步的参考文献。除非另有指明,本文提到的参考文献的每一个都通过引用整体并入本文。

[1261] 本发明的权利要求是非限制性的,并且提供于下文中。

[1262] 虽然本文中已经详细公开了特定的实施方案和权利要求,但这仅是出于阐述的目的以举例方式来进行的,这不意欲对所附权利要求的范围或任何相应的未来申请的权利要求主题的范围加以限制。特别地,发明人考虑可对本文公开内容进行多种取代、变化和改良,而不偏离权利要求所定义的本文公开内容的范围和宗旨。我们相信,对核酸起始材料、目的克隆或文库类型的选择是本领域普通技术人员在知晓本文描述的实施方案的基础上能常规进行的。其它方面、优点和改良被认为在下述权利要求的范围内。使用不超过常规的实验,本领域技术人员将认识到或能够确认本文所述的本发明的特别的实施方案的很多等同形式。此类等同形式意欲为下述权利要求所包括。在今后提交的相应申请中重新撰写权利要求的范围可能是由于不同国家专利法的限制,而不应当被理解为放弃权利要求保护的主题。

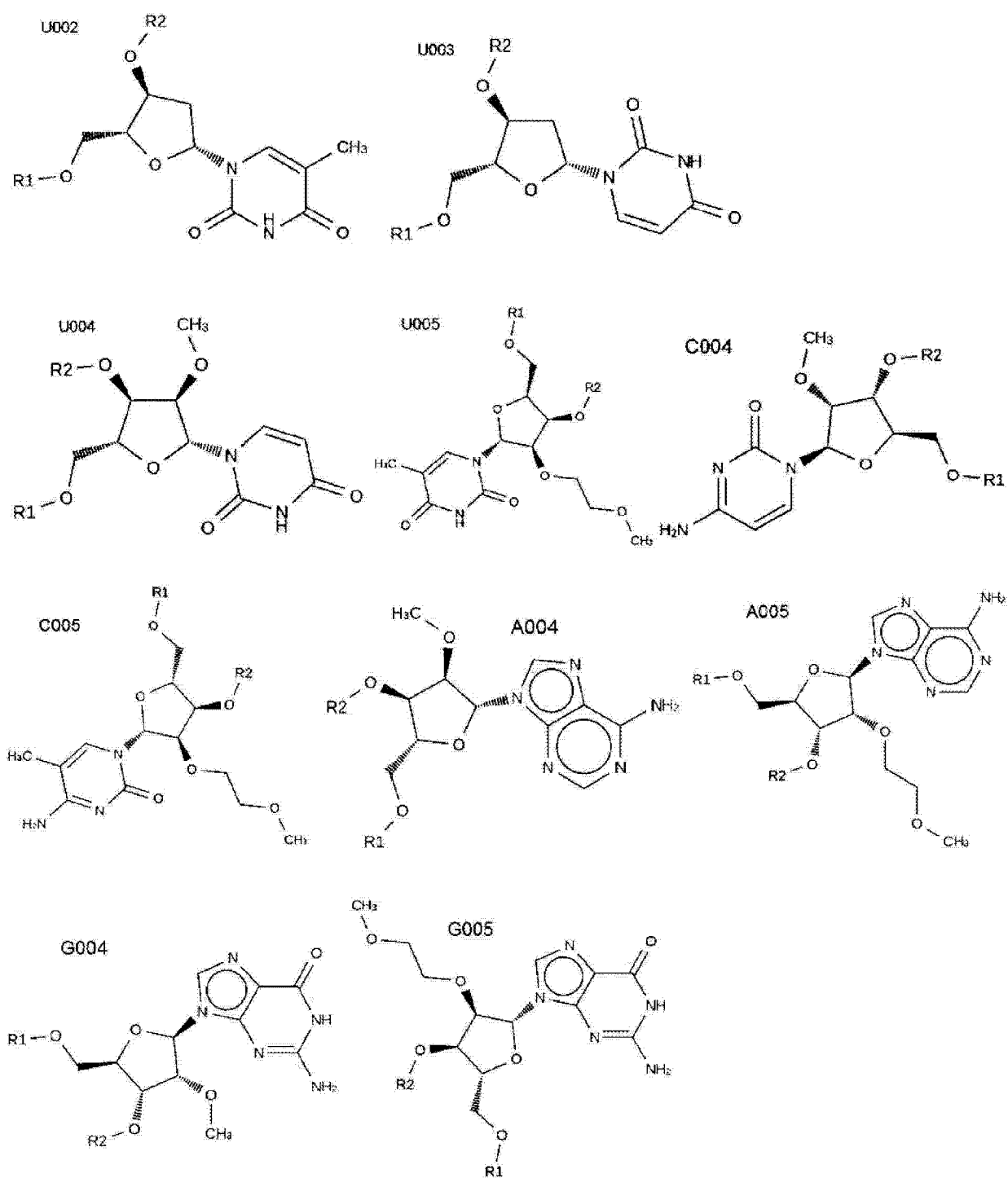
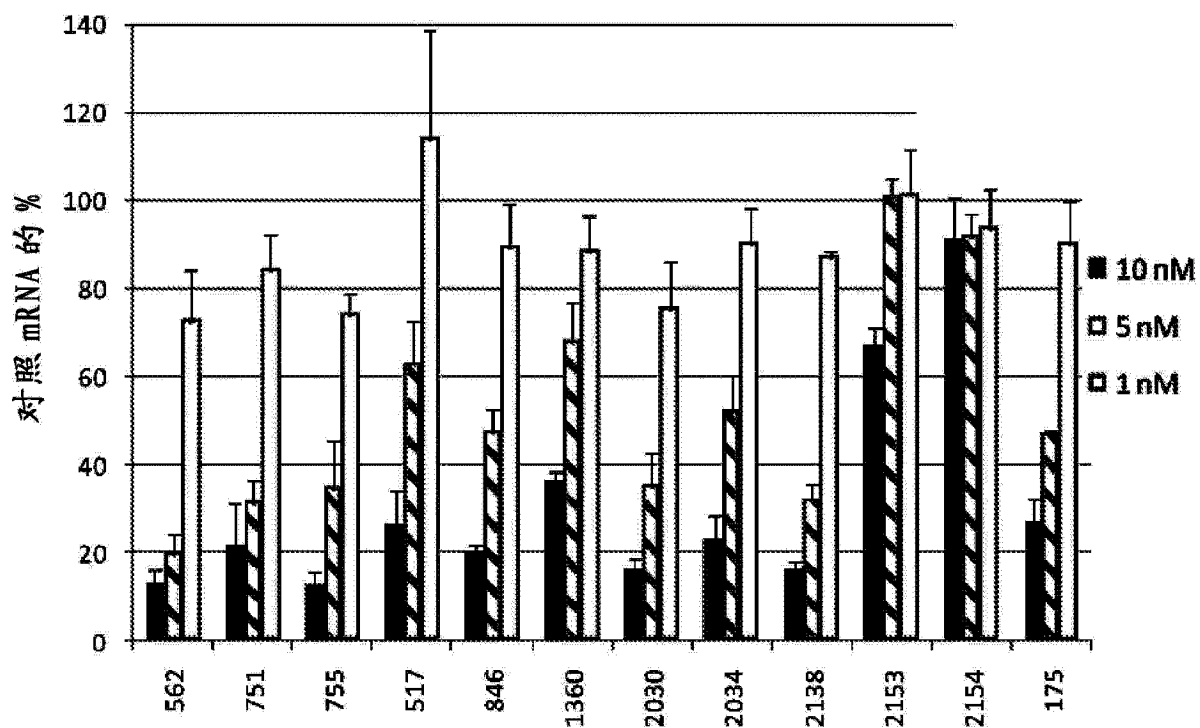
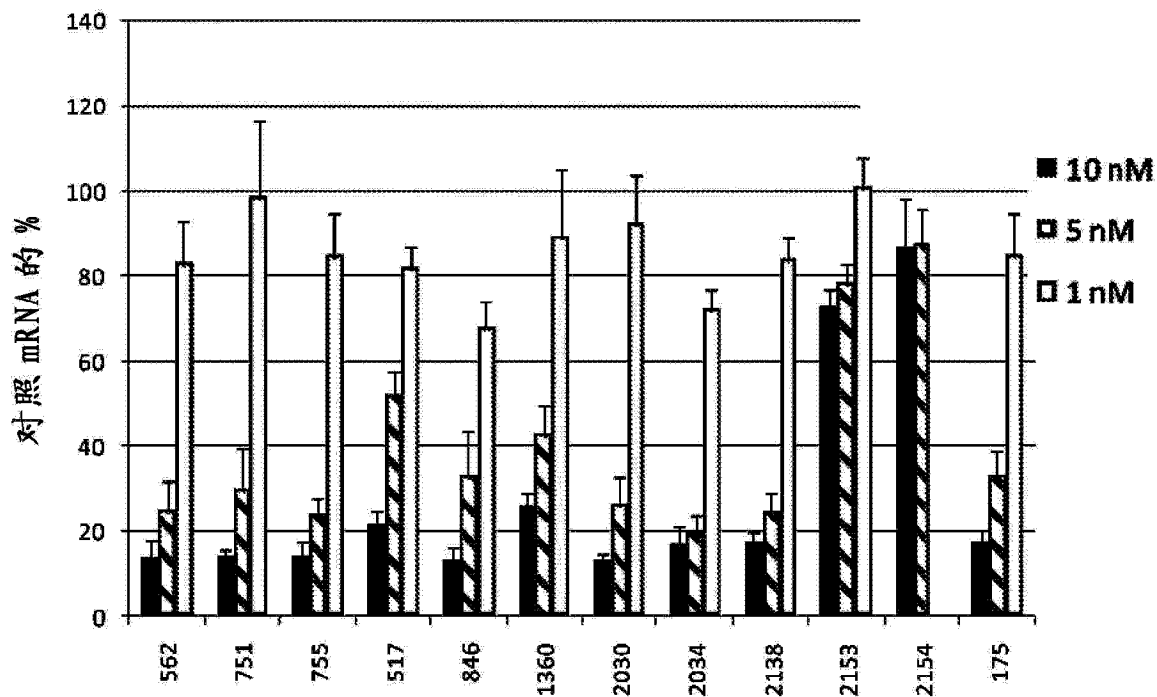


图 1

RT-PCR, HSF1 A22S26, HeLa 48h

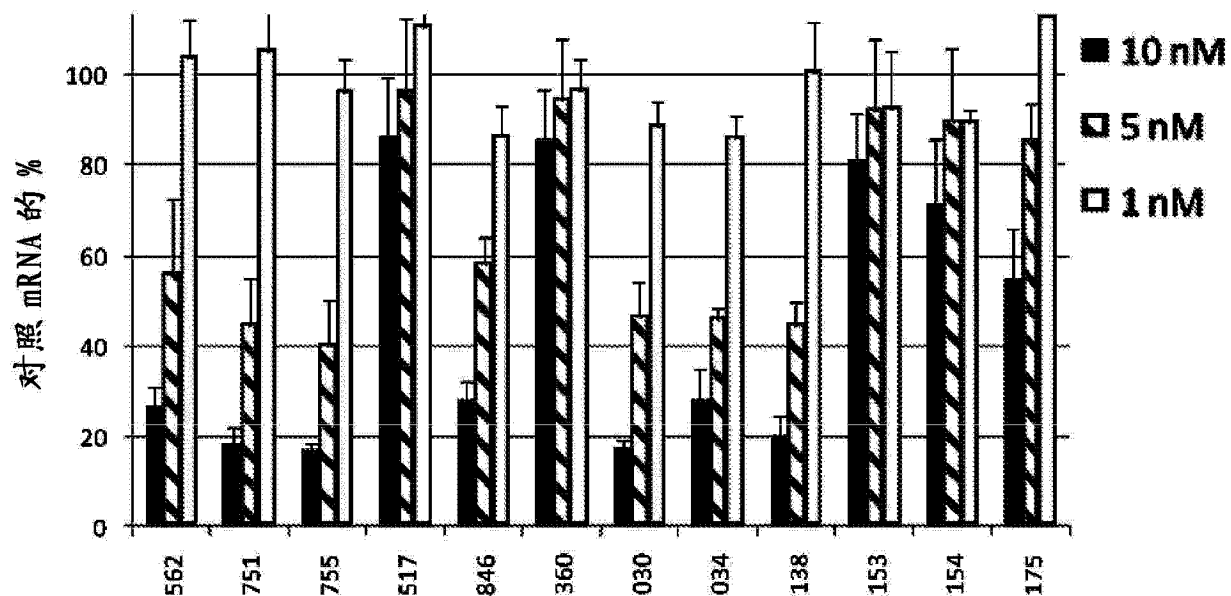
A

RT-PCR, HSF1 A25S27(wt), HeLa 48h

B

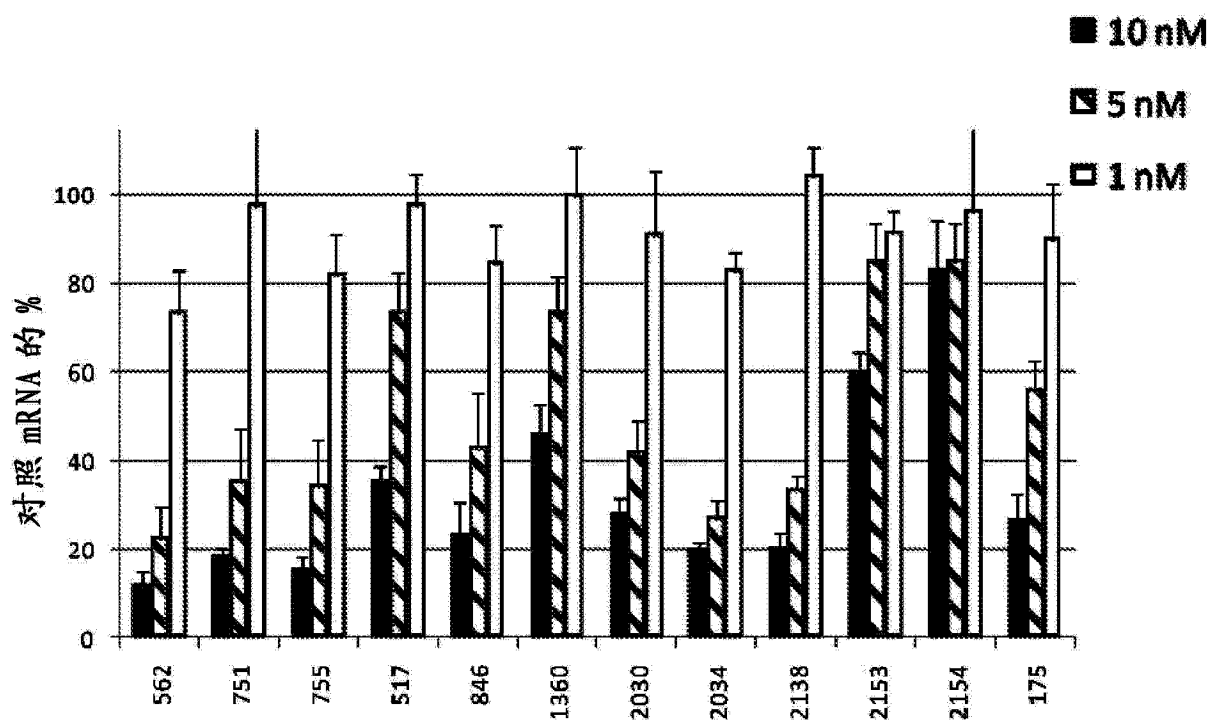
图 2A, 图 2B

RT-PCR, HSF1 AV14S26, HeLa 48h



C

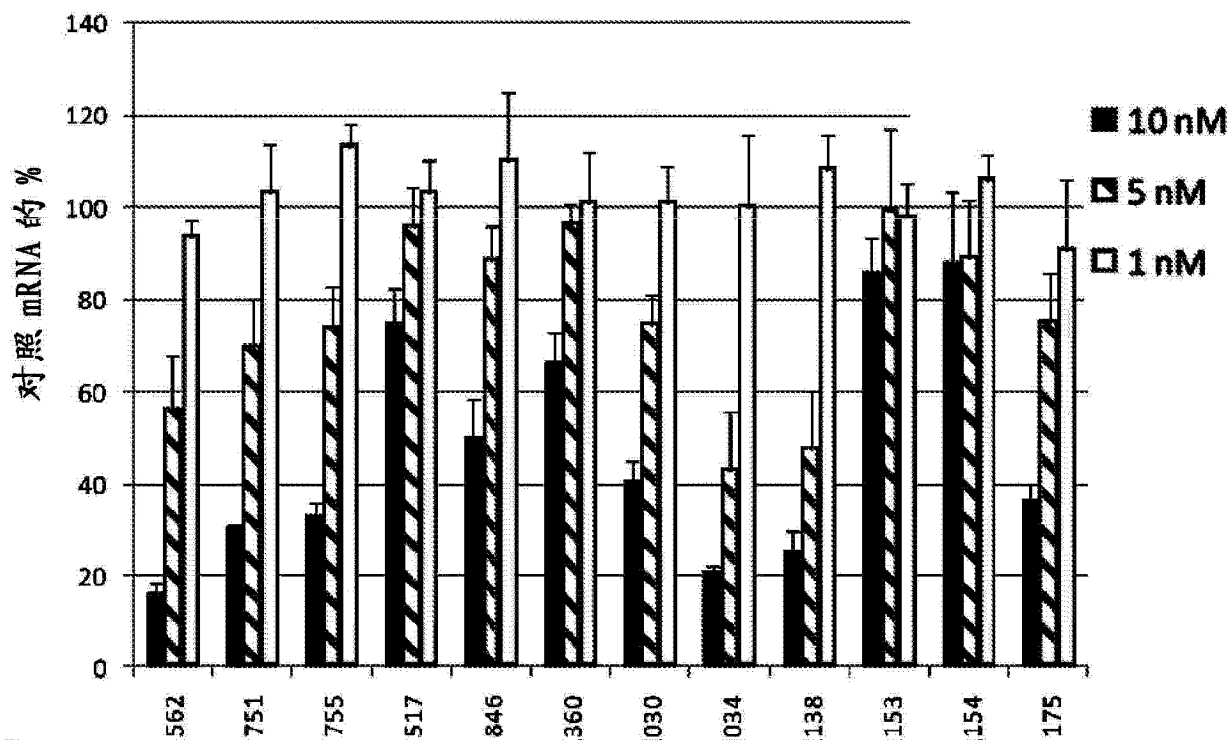
RT-PCR, HSF1 A48S26, HeLa 48h



D

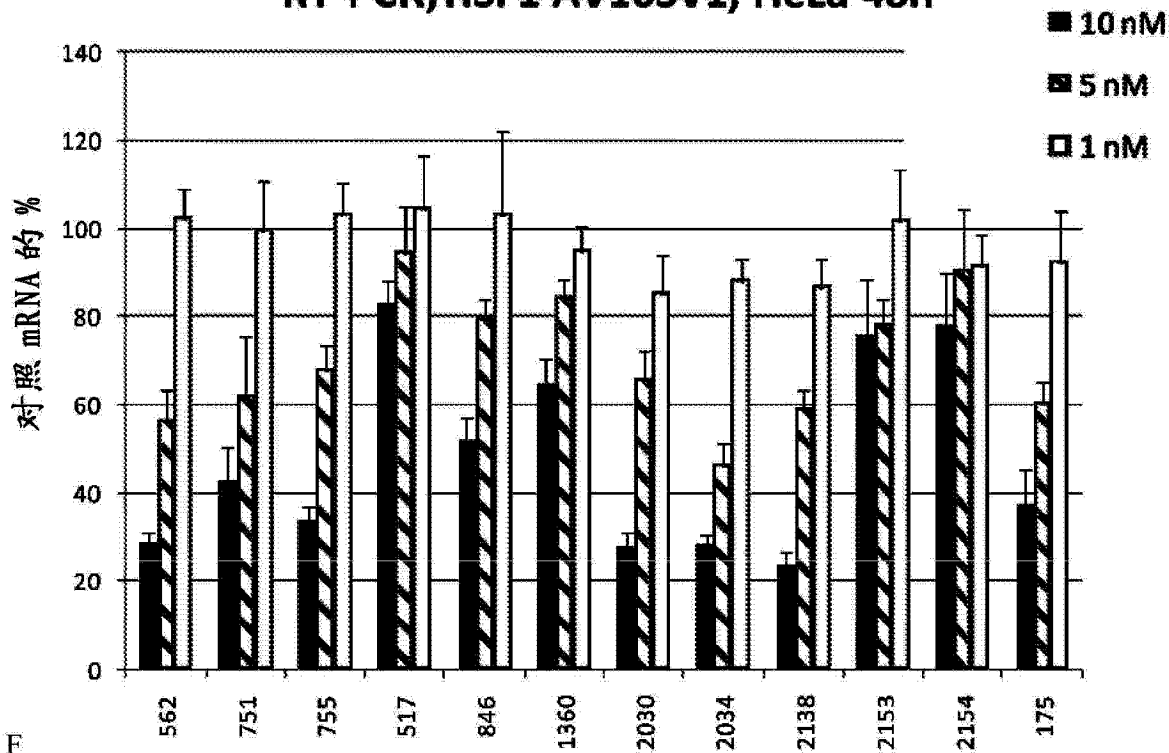
图 2C, 图 2D

RT-PCR, HSF1 AV15SV7, HeLa 48h



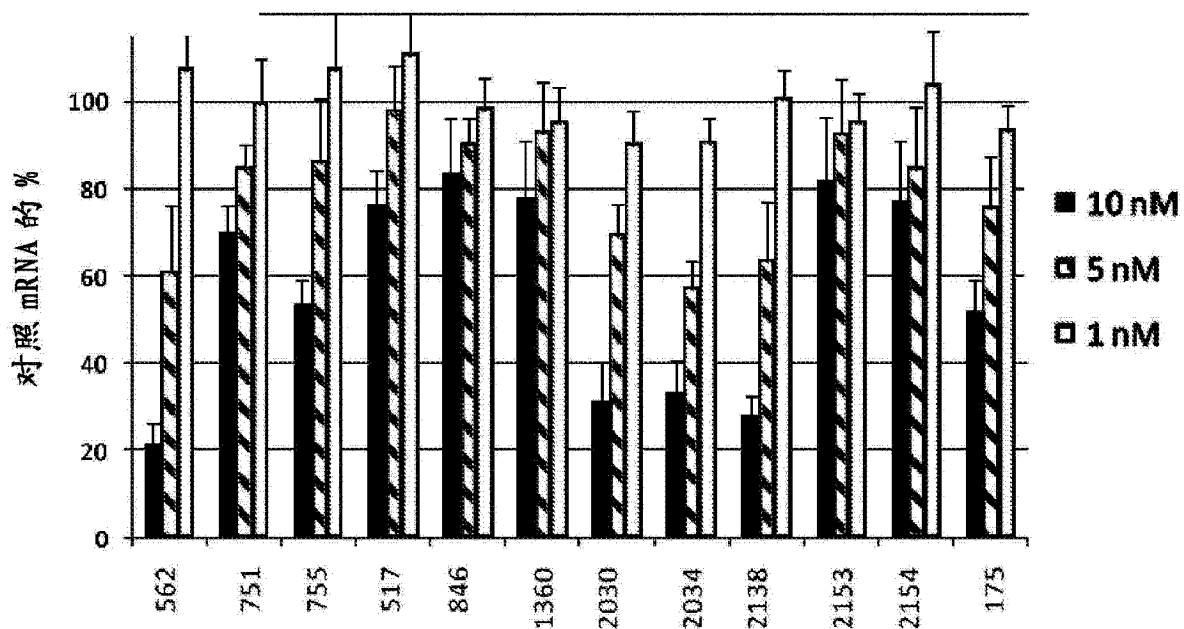
E

RT-PCR, HSF1 AV16SV1, HeLa 48h



F

图 2E, 图 2F

HSF1 AV175V1, HeLa 48h

G

图 2G