



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108136206 B

(45) 授权公告日 2021. 10. 15

(21) 申请号 201680053632.1	(73) 专利权人 阿克丘勒斯治疗公司
(22) 申请日 2016.07.17	地址 美国加利福尼亚州
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 108136206 A	(72) 发明人 P·林姆冯 立川洁 C·以扫 帕德马纳巴·契吾库拉
(43) 申请公布日 2018.06.08	(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
(30) 优先权数据 62/193,997 2015.07.17 US	代理人 康艳青 姚开丽
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2018.03.15	(51) Int.Cl. C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2016/042694 2016.07.17	审查员 范英程
(87) PCT国际申请的公布数据 W02017/015175 EN 2017.01.26	

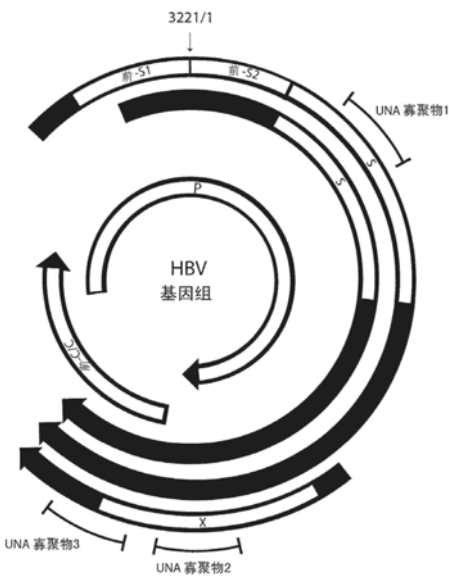
权利要求书3页 说明书63页 附图13页

(54) 发明名称

抗乙型肝炎病毒的组合物和药剂及其用途

(57) 摘要

本发明涵盖用于医学治疗方法中、通常用于抑制受试者中的乙型肝炎病毒的化合物和组合物。所述化合物具有第一链和第二链,所述链中的每一条的长度均为19-29个单体,所述单体包括UNA单体和核酸单体,并且所述化合物靶向HBV基因组的序列。



1. 一种化合物,其包含第一链和第二链,所述链中的每一条的长度均为19-29个单体,所述单体包括UNA单体和核酸单体,其中所述化合物具有长度为14-29个邻接单体的双链体区,其中所述第一链是用于RNA干扰的过客链,并且所述第二链是用于RNA干扰的引导链,其中所述化合物包含靶向抑制HBV基因组表达的碱基序列,并且其中:

(a) 所述化合物包含以下对之一:

SEQ ID NO:987和988;  
SEQ ID NO:993和994;  
SEQ ID NO:1005和1006;  
SEQ ID NO:1009和1010;  
SEQ ID NO:1011和1012;  
SEQ ID NO:1013和1014;  
SEQ ID NO:1015和1016;  
SEQ ID NO:969和970;  
SEQ ID NO:971和972;  
SEQ ID NO:973和974;  
SEQ ID NO:977和978;  
SEQ ID NO:981和982;  
SEQ ID NO:989和990;  
SEQ ID NO:997和998;以及  
SEQ ID NO:999和1000;或者

(b) 所述化合物包含以下对之一:

SEQ ID NO:1145和1146;  
SEQ ID NO:1175和1176;  
SEQ ID NO:1149和1150;  
SEQ ID NO:1163和1164;  
SEQ ID NO:1165和1166;  
SEQ ID NO:1167和1168;  
SEQ ID NO:1169和1170;  
SEQ ID NO:1153和1154;  
SEQ ID NO:1155和1156;  
SEQ ID NO:1157和1158;  
SEQ ID NO:1161和1162;  
SEQ ID NO:1159和1160;  
SEQ ID NO:1147和1148;以及  
SEQ ID NO:1151和1152。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有包含一个或多个UNA单体、天然核苷酸、非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸和其组合的3' 突出端。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有包含一个或多个脱氧胸苷核苷酸、2'-O-甲基核苷酸、反向无碱基单体、反向胸苷单体、L-胸苷单体或甘油基核苷酸的3' 突

出端。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述核酸单体中的一个或多个是非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中每一核酸单体均具有2'-O-甲基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物在所述第一链中含有1到8个用2'-O-甲基修饰的核酸单体和在所述第二链中含有1到11个用2'-O-甲基修饰的核酸单体。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物含有一个或多个2'-甲氧基乙氧基核苷酸。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物含有一个或多个2'-脱氧-2'-氟核糖核苷酸。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物不含氟。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中每条链的每个末端处的三个单体中的一个或多个通过硫代磷酸酯键、手性硫代磷酸酯键或二硫代磷酸酯键连接。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物在所述第一链的5'末端处的两个单体之间具有一个硫代磷酸酯键、在所述第一链的3'末端的两个单体之间具有一个硫代磷酸酯键、在距所述第一链的3'末端的第二位置和第三位置处的单体之间具有一个硫代磷酸酯键以及在所述第二链的3'末端处的两个单体之间具有一个硫代磷酸酯键。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物与递送部分缀合。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物与结合糖蛋白受体的递送部分缀合。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物与结合糖蛋白受体的递送部分缀合,其中所述递送部分包括半乳糖、半乳糖胺或N-乙酰半乳糖胺。

15. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物与GalNAc递送部分缀合。

16. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物与胆固醇递送部分缀合。

17. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物在所述化合物的末端处与递送部分缀合,并且与未缀合的化合物相比在肝脏中具有增加的摄取。

18. 一种脂质纳米粒子-寡聚物化合物,其包含连接到脂质纳米粒子的一个或多个根据权利要求1-17中任一项所述的化合物。

19. 一种组合物,其包含一个或多个根据权利要求1-17中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

20. 根据权利要求19所述的组合物,其中所述载体包括脂质纳米粒子或脂质体。

21. 一种组合物,其包含靶向基因X、C、P和S的HBV转录物保守区的根据权利要求1所述的化合物、靶向抑制HBsAg的根据权利要求1所述的化合物、靶向基因X、C和S的HBV转录物保守区的根据权利要求1所述的化合物、以及药学上可接受的载体。

22. 根据权利要求21所述的组合物,其中所述载体包括脂质纳米粒子或脂质体。

23. 一种包含三元组化合物的组合物,其中所述三元组选自以下:

包含SEQ ID NO:867和908的第一化合物,包含SEQ ID NO:887和928的第二化合物,和包含SEQ ID NO:875和916的第三化合物;

包含SEQ ID NO:899和940的第一化合物,包含SEQ ID NO:887和928的第二化合物,和

包含SEQ ID NO:875和916的第三化合物;

包含SEQ ID NO:865和906的第一化合物,包含SEQ ID NO:887和928的第二化合物,和包含SEQ ID NO:875和916的第三化合物;

包含SEQ ID NO:869和910的第一化合物,包含SEQ ID NO:887和928的第二化合物,和包含SEQ ID NO:875和916的第三化合物;

包含SEQ ID NO:867和908的第一化合物,包含SEQ ID NO:885和926的第二化合物,和包含SEQ ID NO:875和916的第三化合物;和

包含SEQ ID NO:867和908的第一化合物,包含SEQ ID NO:887和928的第二化合物,和包含SEQ ID NO:877和918的第三化合物。

24. 根据权利要求19所述的组合物在制备用于抑制有需要的受试者中乙型肝炎病毒的复制、成熟、生长或传播的药物中的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述组合物的施用降低所述受试者中HBsAg的血清浓度。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述组合物的施用将所述受试者中HBsAg的血清浓度降低 $2\text{-log}_{10}$ -倍。

27. 根据权利要求24所述的用途,其中所述组合物的施用将所述受试者中HBsAg的血清浓度降低 $2\text{-log}_{10}$ -倍达至少7天。

28. 根据权利要求24所述的用途,其中所述组合物的施用降低所述受试者中的HBeAg。

29. 根据权利要求24所述的用途,其中所述组合物的施用降低所述受试者中的HBV DNA。

30. 根据权利要求19所述的组合物在制备用于抑制有需要的受试者中乙型肝炎病毒多核苷酸的表达的药物中的用途。

31. 根据权利要求19所述的组合物在制备用于预防、改善或治疗有需要的受试者中与乙型肝炎感染相关的疾病或病况的药物中的用途。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述组合物的施用降低所述受试者中的HBV病毒滴度。

33. 根据权利要求31所述的用途,其中所述受试者已被诊断患有与乙型肝炎病毒感染相关的疾病。

34. 根据权利要求31所述的用途,其中所述受试者已被诊断患有肝病。



## 抗乙型肝炎病毒的组合物和药剂及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及由用于基因沉默的寡聚物构成的生物药物和治疗剂领域。更具体地，本发明涉及针对乙型肝炎病毒的治疗性寡聚物的结构、组合物和方法。

[0002] 序列表

[0003] 本申请包括以命名为ARC1410W0\_SL.txt的ASCII文件形式电子提交的序列列表。

### 背景技术

[0004] 乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的肝病。其严重程度可从持续数周的轻微疾病到严重的终身疾病。乙型肝炎可以是急性的或慢性的。急性乙型肝炎病毒感染是可能导致慢性感染的短期疾病。慢性乙型肝炎病毒感染是可能导致长期健康问题 (例如肝硬化、肝癌和死亡) 的长期疾病。

[0005] 乙型肝炎通常通过与感染者性接触转移体液或通过共用用于药物注射的针头来传播。它还可可在分娩时由受感染的母亲传给其婴儿。在流行地区，乙型肝炎最常在分娩时或通过暴露于受感染的血液由母亲传播给儿童，尤其是在生命的前5年期间由受感染儿童传播给未感染的儿童。

[0006] 根据WHO的最新估计，多达2.4亿人长期感染乙型肝炎，定义为乙型肝炎表面抗原阳性至少6个月。每年大约有780,000人死于乙型肝炎感染。

[0007] 对急性乙型肝炎没有特定的治疗。慢性乙型肝炎感染可用药物 (包括口服抗病毒剂) 治疗。WHO建议使用口服治疗，如替诺福韦 (tenofovir) 或恩替卡韦 (entecavir)。在大多数人中，所述治疗抑制病毒的复制，但并不治愈乙型肝炎感染。肝癌进展迅速，且治疗选择有限。手术和化疗、或肝移植可延长生命最长达数年。

[0008] 乙型肝炎感染的实验室诊断可通过检测乙型肝炎表面抗原HBsAg来完成。急性乙型肝炎病毒感染的特征在于存在HBsAg和针对核心抗原HBcAg的免疫球蛋白M (IgM) 抗体。在感染的初始阶段期间，患者对乙型肝炎e抗原 (HBeAg) 也是血清阳性的。HBeAg通常是病毒的高水平复制的标志。HBeAg的存在表明受感染个体的血液和体液具有高度传染性。慢性感染的特征在于HBsAg持续至少6个月，伴有或不伴有HBeAg。HBsAg的持续存在是生命晚期发生慢性肝病和肝癌的主要危险标志。

[0009] HBV是嗜肝DNA病毒科的成员。可感染肝细胞的病毒粒子的直径为30-42nm，并且具有外包膜和二十面体核衣壳核心。核衣壳包围病毒DNA和具有逆转录酶活性的DNA聚合酶。外包膜含有可参与病毒结合和进入细胞中的蛋白质。

[0010] 一般来说，HBV有四种鉴别的基因 (C、P、S和X)。基因C编码核心蛋白质HBcAg。细胞外蛋白质HBeAg由前核心蛋白质加工而成。DNA聚合酶由基因P编码。基因S编码小表面抗原HBsAg，它是三种多肽表面蛋白质：大多肽表面蛋白质、中多肽表面蛋白质、小多肽表面蛋白质之一。基因X可能与肝癌的发生相关。

[0011] HBV是副逆转录病毒，它是在复制过程中使用逆转录的非逆转录病毒。病毒可进入细胞并使用宿主过程产生的RNA繁殖。病毒基因组DNA可被转移到细胞核，受病毒聚合酶作

用,并通过宿主RNA聚合酶提供四种病毒mRNA的转录。大病毒mRNA用于通过逆转录来制备基因组的新拷贝,并且用于制备核心蛋白质和病毒DNA聚合酶。病毒mRNA经进一步加工以形成新的病毒粒子。

[0012] HBV可通过基于由包膜蛋白呈现的表位的4种主要血清型来描述:adr、adw、ayr、ayw。HBV已被鉴别具有8种基因型A-H型以及亚基因型(subgenotype)。基因型可具有明显的地理分布,并且用于追踪病毒的进化和传播。

[0013] 需要用于治疗乙型肝炎的组合物和方法。

[0014] 迫切需要用于改善或治疗乙型肝炎感染的新方法和组合物。

## 发明内容

[0015] 本发明提供了待用作抗乙型肝炎感染的治疗剂的新型分子。本发明的分子可被用于改善、预防或治疗乙型肝炎感染的组合物中的活性药物成分。

[0016] 用于治疗乙型肝炎感染的本发明分子可抵抗乙型肝炎病毒的任何复制、成熟、生长或传播模式。通过预防乙型肝炎病毒进行其任一个或多个过程,本发明的分子可用于改善或治疗乙型肝炎感染。

[0017] 本发明的实施方案可提供具有有利地提供增强的抗HBV的有效性的一种或多种性质的分子,以及可提供临床药剂的用于抗乙型肝炎感染的治疗剂的组合物或制剂。本发明分子的性质根据它们的结构而产生,并且其整体分子结构总体上可提供显著的益处和性质。

[0018] 本发明的活性剂包括能抑制HBV基因组的表达的寡聚分子。本发明的寡聚物可通过使HBV基因组的表达沉默来在受试者中提供抗HBV感染的有效作用。

[0019] 在一些实施方案中,提供了范围广泛的新型分子,其可掺入一个或多个接头基团。接头基团可在所述分子中的链中连接。每个接头基团还可连接到核碱基。

[0020] 在一些方面,接头基团可以是单体。单体可连接以形成链分子。在本发明的链分子中,接头基团单体可在链中的任一点连接。

[0021] 在某些方面,接头基团单体可在本发明的链分子中连接,使得接头基团单体位于链末端附近。链分子的末端可由接头基团单体形成。

[0022] 在其他方面,链分子的接头基团可各自连接到核碱基。链分子中核碱基的存在可提供核碱基的序列。

[0023] 在某些实施方案中,本发明提供具有链结构的寡聚物分子,所述寡聚物分子掺入接头基团单体连同某些天然核苷酸或非天然核苷酸、或修饰的核苷酸、或化学修饰的核苷酸的新型组合。

[0024] 本发明的寡聚物分子可展示靶向HBV基因组组分的核碱基序列。

[0025] 在另外的方面,本发明提供用于预防、改善或治疗由乙型肝炎感染引起的疾病的治疗剂。本发明的活性化合物或活性分子可用于预防或治疗由乙型肝炎病毒引起的病毒感染。

[0026] 本发明提供掺入接头基团单体的寡聚剂的结构、方法和组合物。本发明的寡聚分子可被用于靶向HBV的基因沉默治疗剂的制剂中的活性剂。

[0027] 本发明的实施方案包括以下:

[0028] 一种化合物,其包含第一链和第二链,所述链中的每一条的长度为均19-29个单体,所述单体包括UNA单体和核酸单体,其中所述化合物具有长度为14-29个邻接单体的双链体区,其中所述第一链是用于RNA干扰的过客链(passenger strand),并且所述第二链是用于RNA干扰的引导链,并且其中所述化合物包含靶向抑制HBV基因组表达的碱基序列。所述化合物可含有1到7个UNA单体。

[0029] 在一些实施方案中,所述化合物可含有第一链的1-末端(对于非UNA为5'末端)处的UNA单体、第一链的3-末端(对于非UNA为3'末端)处的UNA单体和来自第二链的5'末端的第二位置处的UNA单体。化合物在来自第二链的5'末端的位置2到8中的任一个或多个处可含有UNA单体。

[0030] 在某些实施方案中,化合物可具有带有一个或多个UNA单体、天然核苷酸、非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸或其组合的3'突出端。3'突出端可具有一个或多个脱氧胸苷核苷酸、2'-O-甲基核苷酸、反向无碱基单体、反向胸苷单体、L-胸苷单体或甘油基核苷酸。

[0031] 在一些方面,化合物可具有一个或多个核酸单体,所述核酸单体是非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸。化合物可具有通过硫代磷酸酯键、手性硫代磷酸酯键或二硫代磷酸酯键连接的一个或多个单体。

[0032] 在其他方面,化合物可与递送部分缀合,所述递送部分例如结合糖蛋白受体的部分、半乳糖、半乳糖胺、N-乙酰半乳糖胺、GalNAc基团或胆固醇递送部分。化合物可与递送部分缀合,并且与未缀合的化合物相比在肝脏中具有增加的摄取。

[0033] 本发明包括脂质纳米粒子-寡聚物化合物,其中一种或多种化合物连接到脂质纳米粒子。

[0034] 本公开的组合物可包含一种或多种化合物和药学上可接受的载体。载体可以是脂质纳米粒子或脂质体。

[0035] 本公开的组合物可含有靶向基因X、C、P和S的HBV转录物保守区的第一化合物、靶向抑制HBsAg的第二化合物、靶向基因X、C和S的HBV转录物保守区的第三化合物以及药学上可接受的载体。

[0036] 本发明的实施方案包括含有具有来自位置1525到1582、374到414、1776到1782、244到256和1818到1866中的任意位置的参考位置的一种或多种化合物的组合物。在某些实施方案中,组合物可包括具有1525到1582的参考位置的化合物、具有374到414的参考位置的化合物和具有1776到1782的参考位置的化合物。

[0037] 本发明的实施方案进一步涵盖通过向受试者施用有效量的上述组合物来预防、改善或治疗有需要的受试者中与HBV感染相关的疾病或病况的方法。所述组合物的施用可降低受试者中的HBV病毒滴度。受试者可能已被诊断患有与乙型肝炎病毒感染相关的疾病,例如肝病。

[0038] 本发明包括通过向有需要的受试者施用有效量的上述组合物来抑制所述受试者中乙型肝炎病毒的复制、成熟、生长或传播的方法。所述组合物可降低受试者中HBsAg的血清浓度。在一些实施方案中,所述组合物的施用可将受试者中HBsAg的血清浓度降低 $2\text{-log}_{10}$ -倍,或降低 $2\text{-log}_{10}$ -倍达至少7天。在某些实施方案中,所述组合物的施用可降低受试者中的HBeAg或受试者中的HBV DNA。

[0039] 本发明还涵盖通过向有需要的受试者施用上述组合物来抑制所述受试者中乙型肝炎病毒多核苷酸的表达的方法,以及上述组合物用于预防、改善或治疗有需要的受试者中与乙型肝炎感染相关的疾病或病况的用途。

[0040] 在一些方面,本公开包括用于医学治疗或用于治疗人体或动物体的组合物。在某些方面,本发明包括组合物用于制备或制造用于预防、改善或治疗有需要的受试者中与乙型肝炎感染相关的疾病或病况的药物的用途。

## 附图说明

[0041] 图1:图1显示参考基因组的HBV蛋白质编码区和所选转录物的图谱。核苷酸位置1/3221指定在顶部。其他命名如下:前-S1,大HBsAg;前-S2,中HBsAg;S,HBsAg;P,聚合酶;X,HBx蛋白质;前-C,前核心/HBeAg;C,HB核心Ag。显示了编码前-S1/前-S2/S的2.4kb、2.1kb和0.7kb转录物,以及编码X蛋白质的转录物。前核心蛋白质/HBeAg蛋白质由起始于约1700位的长的3.5kb转录物(未显示)产生,而核心蛋白质和聚合酶蛋白质以及用作用于病毒复制的模板的前基因组RNA由约200nt较短转录物产生。显示了某些UNA寡聚物(指定为UNA寡聚物1、UNA寡聚物2和UNA寡聚物3)的参考位置的范围。

[0042] 图2:图2显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂-1和-2中,并且使用递增剂量。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制并且经静脉内注射到含有人肝细胞(70%)的经HBV感染的Phoenix Bio(PXB)小鼠中。用UNA寡聚物1576和UNA寡聚物三元组组合物(1576、380、177)两者治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0043] 图3:图3显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组(1576、380、177)治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。该研究使用递增剂量,其中每4天向小鼠给药,直到第40天,并且每4天监测病毒终点,直到第44天。

[0044] 图4:图4显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组(1576、380、177)治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。该研究使用递增剂量,其中每4天向小鼠给药,直到第40天,并且每4天监测病毒终点,直到第44天。

[0045] 图5:图5显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组(1576、380、177)治疗引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。该研究使用递增剂量,其中每4天向小鼠给药,直到第40天,并且每4天监测病毒终点,直到第44天。

[0046] 图6:图6显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物1777、380和1578治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0047] 图7:图7显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物1777、380和1578治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。

[0048] 图8:图8显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物1777、380和1578治疗引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。

[0049] 图9:图9显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组组合物(1578、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0050] 图10:图10显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组组合物(1578、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0051] 图11:图11显示在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。用UNA寡聚物三元组组合物(1578、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0052] 图12:图12显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。一般来说,AAV-HBV小鼠模型是用于研究HBV感染的稳健模型。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。该研究使用递增剂量,并在治疗前15天和治疗后至少22天监测血清病毒终点。用UNA寡聚物380、1777和1576中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0053] 图13:图13显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。用UNA寡聚物380、1777和1576中的每一种以及相同化合物的UNA寡聚物三元组组合物(1576、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。这种头对头比较(head-to-head comparison)显示,相对于单个寡聚物,三元组组合物在整个作用期间提供了令人惊讶地增加的效力。

[0054] 图14:图14显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。用UNA寡聚物380、1777和1576中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。

[0055] 图15:图15显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。该研究为递增剂量设计,其中在第0天用3mg/kg,然后在第4天用5mg/kg,然后在第8天用10mg/kg治疗小鼠,并且监测血清病毒终点,直到治疗后第12天。用UNA寡聚物三元组组合物(1777、380、1578)治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0056] 图16:图16显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。用UNA寡聚物1578和1575中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0057] 图17:图17显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。用UNA寡聚物1578和1575中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。

[0058] 图18:图18显示在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察的UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57B1/6小鼠中。用UNA寡聚物1578和1575中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。

### 具体实施方式

[0059] 本发明提供了待用作抗乙型肝炎感染的治疗剂的一系列新型药剂和组合物。本发明的分子可被用作用于改善、预防或治疗乙型肝炎感染的组合物中的活性药物成分。

[0060] 本发明的盖仑分子(galenic molecule)可预防乙型肝炎病毒进行其一个或多个过程。本发明的分子可用于改善或治疗乙型肝炎感染,并且可抵抗乙型肝炎病毒的任何复制、成熟、生长或传播模式。

[0061] 本发明的新型药剂包括抑制HBV基因组的表达的寡聚分子。

[0062] 本发明的实施方案可通过攻击HBV基因组的所有部分来提供在受试者中抗HBV感染的异常且令人惊讶地增强的功效。更具体地,本发明的药剂和组合物可同时抑制HBV的所有鉴别基因:C、P、S和X。因此,本公开的化合物和组合物除了抑制X蛋白质和病毒聚合酶之外,还可抑制小表面抗原HBsAg以及细胞外蛋白质HBeAg。

[0063] 本发明化合物的性质根据它们的分子结构而产生,并且所述分子的整体结构总体上可基于那些性质提供显著的益处。本发明的实施方案可提供具有有利地提供增强的抗HBV的有效性的一种或多种性质的分子,以及可提供临床药剂的用于抗乙型肝炎感染的治疗剂的组合物或制剂。

[0064] 提供了范围广泛的新型分子,其中每一种均可掺入特化的接头基团。接头基团可在所述分子中的链中连接。每个接头基团还可连接到核碱基。

[0065] 在一些方面,接头基团可以是单体。单体可连接以形成链分子。在本发明的链分子中,接头基团单体可在链中的任一点连接。

[0066] 在某些方面,接头基团单体可在本发明的链分子中连接,使得接头基团单体位于链末端附近。链分子的末端可由接头基团单体形成。

[0067] 如本文所用,链分子还可被称为寡聚物。

[0068] 在其他方面,链分子的接头基团可各自连接到核碱基。链分子中核碱基的存在可提供核碱基序列。

[0069] 在某些实施方案中,本发明提供具有链结构的寡聚物分子,所述具有链结构的寡聚物分子掺入接头基团单体连同某些天然核苷酸或非天然核苷酸、或修饰的核苷酸、或化学修饰的核苷酸的新型组合。

[0070] 本发明的寡聚物分子可展示靶向HBV基因组组分的核碱基序列。在一些实施方案中,寡聚物可靶向在许多已知HBV基因组序列中保守或高度保守的一部分HBV基因组。

[0071] 在一些方面,本发明提供与HBV核酸分子的至少一个片段相对应或互补并且降低存在于细胞中的至少这一片段的表达的活性寡聚物分子。在一些实施方案中,活性寡聚物分子可以是双链的。

[0072] 不希望受任一种特定理论的束缚,相信细胞途径可使用本发明的活性寡聚物作为RNA干扰途径中的序列特异性调节剂。活性寡聚物可结合RNA诱导的沉默复合体(RISC复合

体),其中有义链(还被称为过客链)和反义链(还被称为引导链)可被解开,并且反义链复合在RISC复合体中。引导链可结合其所靶向的互补序列,例如mRNA中的靶序列,其随后可被切割,导致含有靶序列的核酸分子失活。因此,可降低含有靶序列的mRNA的表达。

[0073] 在一些实施方案中,寡聚分子可连接到递送部分。递送部分的示例包括糖蛋白受体、半乳糖、半乳糖胺、N-乙酰半乳糖胺、GalNAc基团、胆固醇、固醇、植物固醇、类固醇、动物固醇、羊毛固醇、豆甾烷醇、二氢羊毛固醇、酵母固醇(zymosterol)、酵母固醇稀醇(zymostenol)、链固醇(desmosterol)和7-去氢胆固醇。

[0074] 在另外的方面,本发明提供用于预防、改善或治疗由乙型肝炎感染引起的疾病的治疗剂。本发明的活性化合物或活性分子可用于预防或治疗由乙型肝炎病毒引起的病毒感染。

[0075] 本发明提供掺入接头基团单体的寡聚剂的结构、方法和组合物。本发明的寡聚分子可被用于作用于靶向HBV的基因沉默治疗剂的制剂中的活性剂。

[0076] 本发明提供了可用于提供治疗作用的一系列分子,因为它们在调节基因表达方面具有活性。本发明的分子被结构化为在体外和体内提供基因调节或沉默活性。

[0077] 本发明的实施方案可提供用作抗乙型肝炎感染的治疗剂的分子。所述分子可被用于改善、预防或治疗乙型肝炎感染的组合物中的活性药物成分。

[0078] 在某些实施方案中,活性分子可被结构化为由单体构成的寡聚物。本发明的寡聚结构可含有一个或多个接头基团单体连同某些核苷酸。

[0079] 作用模式

[0080] 用于治疗乙型肝炎感染的本发明分子可抵抗乙型肝炎病毒的任何复制、成熟、生长或传播模式。通过预防乙型肝炎病毒进行其任一个或多个正常过程,本发明的分子可用于改善或治疗乙型肝炎感染。

[0081] 本发明可通过同时调节HBV基因组的所有部分来提供在受试者中抗HBV感染的出乎意料地有利的功效。

[0082] 在一些实施方案中,本公开的本发明UNA寡聚剂和组合物可抑制HBV基因(C、P、S和X)中的每一个的表达。

[0083] 在一些方面,本公开的本发明UNA寡聚剂和组合物可同时抑制HBV的所有基因(包括基因C、P、S和X)的表达。

[0084] 在特定方面,本公开的本发明UNA寡聚组合物可同时抑制HBV的多个基因(例如基因P和C、或P和S、或P和X)的表达。

[0085] 在其他方面,本公开的本发明UNA寡聚组合物可同时抑制HBV的多个基因(例如基因P、S和C、或P、X和S、或P、C和X)的表达。

[0086] 在某些方面,无论受试者中HBsAg的基因组来源如何,本发明化合物均可在体内抑制小表面抗原HBsAg。

[0087] 在其他方面,本发明的化合物和组合物可抑制HBV细胞外蛋白质HBeAg、X蛋白质和HBV病毒聚合酶。

[0088] 在一些方面,本发明的治疗性分子可在预防或抑制乙型肝炎病毒复制周期的步骤方面具有活性。

[0089] HBV的病毒组分可包含核衣壳、完全或部分双链DNA(松弛环状rcDNA)、聚合酶、表

面抗原、核心蛋白质、调节性X蛋白质和分泌蛋白质。

[0090] 在一些实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制病毒组分附着到细胞相关蛋白聚糖方面具有活性。

[0091] 本发明的某些实施方案提供了可在预防或抑制病毒组分结合肝细胞受体方面具有活性的治疗性分子。

[0092] 在其他实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制病毒组分通过胞吞或病毒组分与细胞膜的融合进入细胞方面具有活性。

[0093] 本发明的治疗性分子可在预防或抑制病毒组分释放到细胞的细胞质中方面具有活性。

[0094] 在另外的实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制HBV核衣壳的内部细胞转运方面具有活性。

[0095] 本公开的各方面可提供可在预防或抑制HBV rcDNA在细胞中的释放方面具有活性的治疗性分子。

[0096] 在一些实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制病毒聚合酶的作用方面具有活性。

[0097] 某些实施方案可提供可在预防或抑制HBV基因组DNA在细胞中的发展方面具有活性的治疗性分子。

[0098] 在其他实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制病毒RNA在细胞中的产生方面具有活性。

[0099] 本发明的治疗性分子可在预防或抑制细胞中的病毒复制方面具有活性。

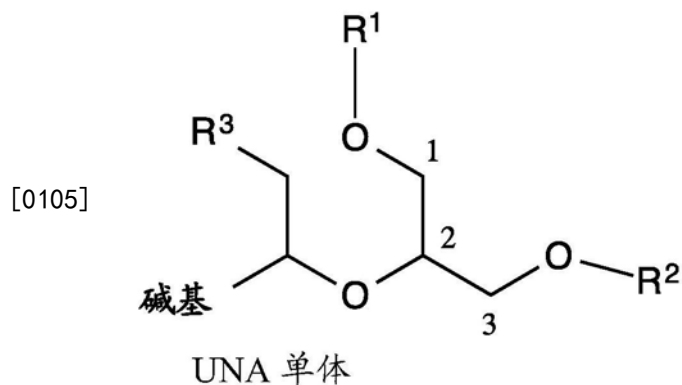
[0100] 在另外的实施方案中,治疗性分子可在预防或抑制细胞中的HBV调节性X蛋白质方面具有活性。

[0101] 本公开的其他方面可提供在预防或抑制病毒RNA在细胞中的翻译或逆转录方面具有活性的治疗性分子。

[0102] 在一些实施方案中,本发明的治疗性分子可在预防或抑制细胞中病毒核衣壳的成熟方面具有活性。

[0103] UNA单体

[0104] 在一些实施方案中,接头基团单体可以是未锁定的核单体(UNA单体),其是如下所示的基于丙烷-1,2,3-三基-三氧基结构的小有机分子:

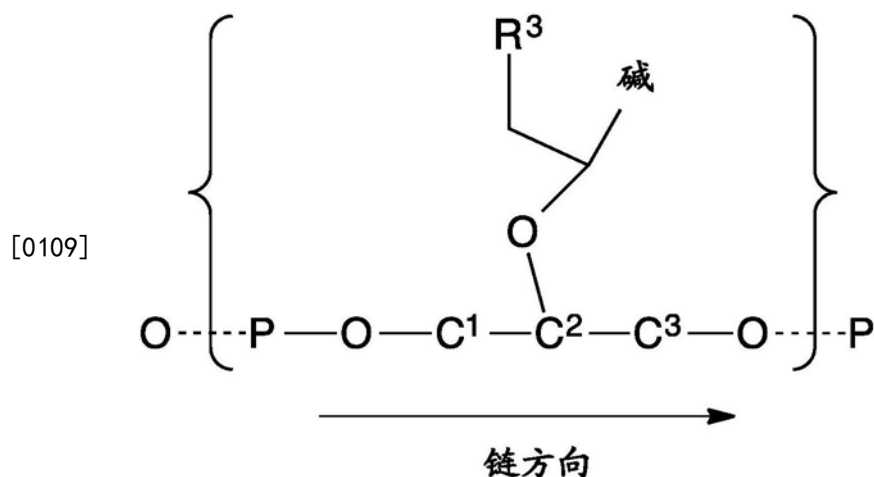


[0106] 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 是H,且 $R^1$ 和 $R^2$ 可以是磷酸二酯键,碱可以是核碱基,并且 $R^3$ 是下述官能团。



[0107] 在另一种观点中,UNA单体主要原子可以IUPAC表示法绘制如下:

[0108] UNA单体单元

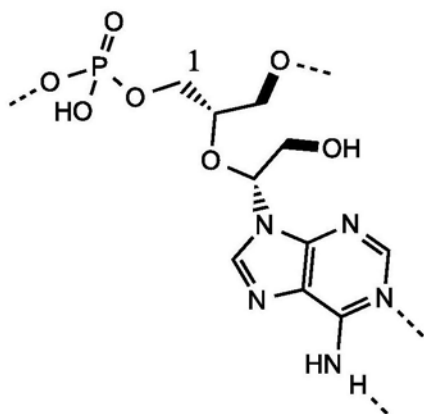


[0110] 其中寡聚物链的前进方向是从丙烷残基的1-端到3-端。

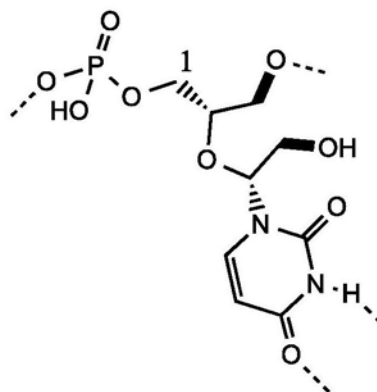
[0111] 核碱基的示例包括尿嘧啶、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤、肌苷以及天然和非天然核碱基类似物。

[0112] 一般来说,由于UNA单体不是核苷酸,因此它们可在寡聚物中展现出至少四种形式。首先,UNA单体可以是寡聚物中的内部单体,其中UNA单体在两侧侧接其他单体。在这种形式中,当寡聚物是例如双链体时,UNA单体可参与碱基配对,并且在所述双链体中存在具有核碱基的其他单体。

[0113] 下文显示了作为在丙烷-1-基位置和丙烷-3-基位置均侧接的内部单体的UNA单体的示例,其中R<sup>3</sup>是-OH。

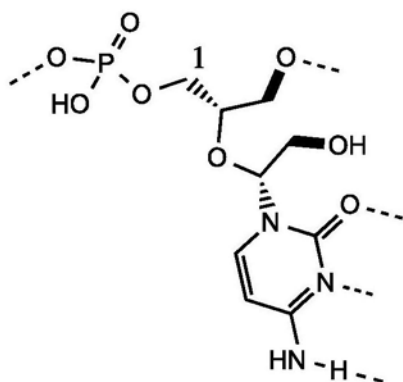


UNA-A

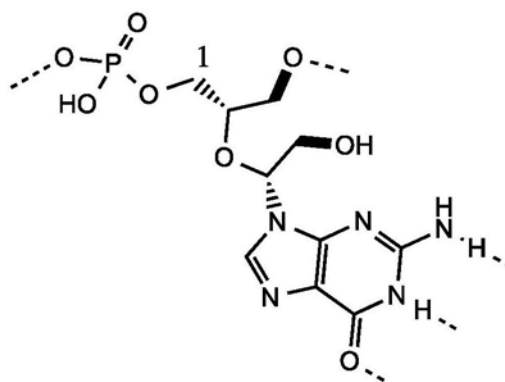


UNA-U

[0114]



UNA-C

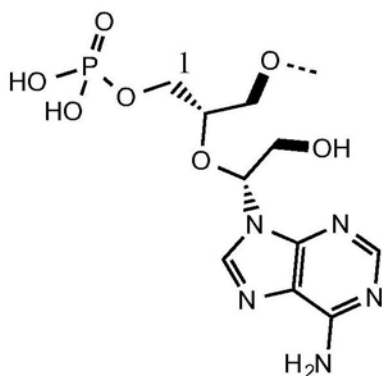


UNA-G

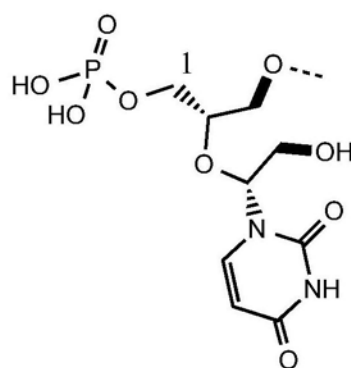
[0115] 其次,UNA单体可以是寡聚物双链体的突出端中的单体,其中UNA单体在两侧侧接其他单体。在这种形式中,UNA单体不参与碱基配对。由于UNA单体是柔性有机结构,因此不同于核苷酸,含有UNA单体的突出端将是寡聚物的柔性终止子。

[0116] UNA单体可以是寡聚物的突出端中的末端单体,其中UNA单体仅连接到丙烷-1-基位置或丙烷-3-基位置处的一个单体。在这种形式中,UNA单体不参与碱基配对。由于UNA单体是柔性有机结构,因此不同于核苷酸,含有UNA单体的突出端可以是寡聚物的柔性终止子。

[0117] 下文显示了作为在丙烷-3-基位置连接的末端单体的UNA单体的示例。

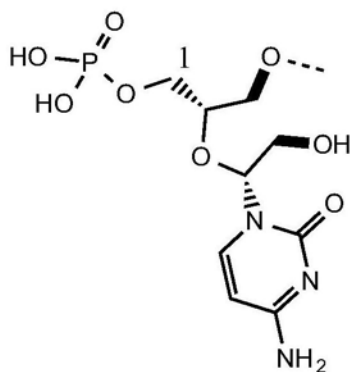


末端 UNA-A

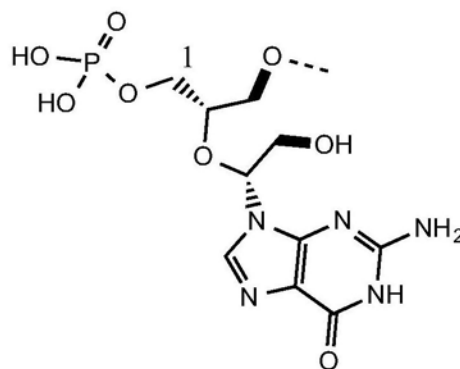


末端 UNA-U

[0118]

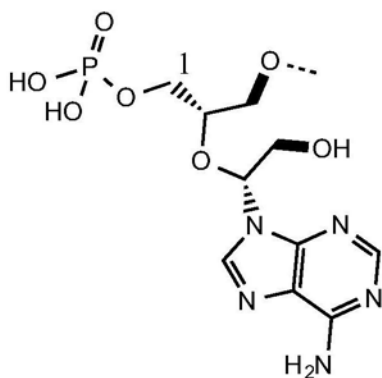


末端 UNA-C

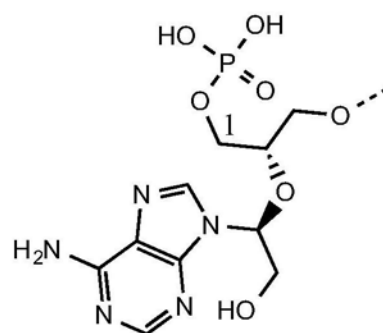


末端 UNA-G

[0119] 由于UNA单体可以是柔性分子,因此作为末端单体的UNA单体可呈现广泛不同的构象。下文显示了作为在丙烷-3-基位置连接的末端单体的能量最小化UNA单体构象的示例。



[0120]



[0121] UNA-A末端形式:虚线键显示丙烷-3-基连接

[0122] 因此,具有末端UNA单体的UNA寡聚物在结构上显著不同于常规核酸试剂,例如siRNA。例如,siRNA可能要求稳定双链体中的末端单体或突出端。相比之下,末端UNA单体的顺应性可提供具有不同性质的UNA寡聚物。

[0123] 尤其是,UNA单体的结构允许其连接到天然存在的核苷酸。UNA寡聚物可以是由UNA单体以及可基于天然存在的核苷的各种核苷酸构成的链。

[0124] 在一些实施方案中,UNA单体的官能团 $R^3$ 可以是 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^4_2$ 、 $-NH(C=O)R^4$ 、吗啉代、吗啉-1-基、哌嗪-1-基或4-烷酰基-哌嗪-1-基,其中 $R^4$ 在每次出现时相同或不同,并且可以是H、烷基、胆固醇、脂质分子、多胺、氨基酸或多肽。

[0125] UNA单体是有机分子。UNA单体既不是核酸单体或核苷酸,也不是天然存在的核苷或修饰的天然存在的核苷。

[0126] 本发明的UNA寡聚物是合成的链分子。本发明的UNA寡聚物既不是核酸,也不是寡核苷酸。

[0127] 在一些实施方案中,如上所示,UNA单体可以是UNA-A(命名为 $\tilde{A}$ )、UNA-U(命名为 $\tilde{U}$ )、UNA-C(命名为 $\tilde{C}$ )和UNA-G(命名为 $\tilde{G}$ )。

[0128] 本文可使用的命名包括mA、mG、mC和mU,它们是指2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸。

[0129] 本文可使用的命名包括小写c和u,它们是指2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸。

[0130] 可用于本文中的命名包括dT,其是指2'-脱氧T核苷酸。

[0131] 用于寡聚剂的另外的单体

[0132] 如本文所用,在寡聚物序列的背景下,符号X表示UNA单体。

[0133] 如本文所用,在寡聚物序列的背景下,符号N表示任何天然核苷酸单体或修饰的核苷酸单体。

[0134] 如本文所用,在寡聚物序列的背景下,符号Q表示非天然的、修饰的或化学修饰的核苷酸单体。当Q单体出现在寡聚物的一条链中并且与另一条链未配对时,所述单体可具有连接的任何碱基。当Q单体出现在寡聚物的一条链中并且与另一条链中的单体配对时,所述Q单体可具有与另一条链中相应配对位置处的单体互补的任何连接的碱基。

[0135] 核酸单体的示例包括非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸,包括本领域已知的任何此类核苷酸。

[0136] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括本领域已知的任何此类核苷酸,例如2'-O-甲基核糖核苷酸、2'-O-甲基嘌呤核苷酸、2'-脱氧-2'-氟核糖核苷酸、2'-脱氧-2'-氟嘧啶核苷酸、2'-脱氧核糖核苷酸、2'-脱氧嘌呤核苷酸、通用碱基核苷酸、5-C-甲基核苷酸和反向脱氧脱碱基(deoxyabasic)单体残基。

[0137] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括3'-端稳定的核苷酸、3'-甘油基核苷酸、3'-反向脱碱基核苷酸、3'-反向胸苷和L-胸苷。

[0138] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括锁定核酸核苷酸、2'-O,4'-C-亚甲基-(D-呋喃核糖基)核苷酸、2'-甲氧基乙氧基(MOE)核苷酸、2'-甲基-硫代-乙基、2'-脱氧-2'-氟核苷酸和2'-O-甲基核苷酸。

[0139] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括2'-氨基核苷酸、2'-O-氨基核苷酸、2'-C-烯丙基核苷酸和2'-O-烯丙基核苷酸。

[0140] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括 $N^6$ -甲基腺苷核苷酸。

[0141] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括具有如下修饰的碱基的核苷酸单体:5-(3-氨基)丙基尿苷、5-(2-巯基)乙基尿苷、5-溴尿苷;8-溴鸟苷或7-脱氮腺苷。

[0142] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括2'-O-氨基丙基取代的核苷酸。

[0143] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括2'-O-胍基丙基取代的核

苷酸。

[0144] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括假尿苷。

[0145] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括用2'-R、2'-OR、2'-卤素、2'-SR或2'-氨基、2'-叠氮基替代核苷酸的2'-OH基,其中R可以是H、烷基、氟取代的烷基、烯基或炔基。

[0146] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括用2'-R或2'-OR替代核苷酸的2'-OH基,其中R可以是CN、CF<sub>3</sub>、烷基氨基或芳烷基。

[0147] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括具有修饰的糖(例如F-HNA、HNA、CeNA、二环糖或LNA)的核苷酸。

[0148] 非天然的、修饰的和化学修饰的核苷酸单体的示例包括2'-氧杂-3'-氮杂-4' a-碳环核苷(carbanucleoside)单体、3-羟甲基-5-(1H-1,2,3-三唑)-异噻唑烷单体和5'-三唑基-2'-氧杂-3'-氮杂-4' a-碳环核苷单体。

[0149] 在Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure (核酸结构原理), Springer-Verlag, 1984中给出了修饰的核苷酸的一些示例。

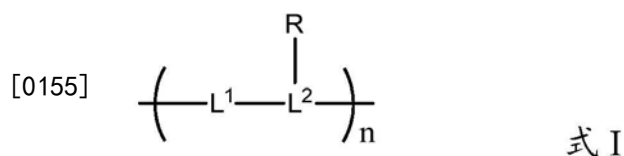
[0150] 含有UNA单体的寡聚化合物

[0151] 本发明的各方面可提供含UNA的寡聚化合物的结构和组合物。寡聚剂可掺入一个或多个UNA单体。本发明的寡聚分子可被用作用于基因调节或基因沉默治疗剂的制剂中的活性剂。

[0152] 在一些实施方案中,本发明提供具有掺入UNA单体与某些天然核苷酸、非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸的新型组合的结构的寡聚化合物。

[0153] 在其他方面,寡聚化合物可以是药理活性分子。本发明的UNA寡聚物可被用作用于调节基因表达的活性药物成分,并且可用于RNA干扰方法以及反义、RNA阻断和微RNA策略。

[0154] 本发明的UNA寡聚物可具有式I的结构



[0156] 其中L<sup>1</sup>是键,n是19到29,并且在每次出现时,L<sup>2</sup>是具有式-C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-的UNA接头基团,其中R连接到C<sup>2</sup>且具有式-0CH(CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>)R<sup>5</sup>,其中R<sup>3</sup>是-OR<sup>4</sup>、-SR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup><sub>2</sub>、-NH(C=O)R<sup>4</sup>、吗啉代、吗啉-1-基、哌嗪-1-基或4-烷酰基-哌嗪-1-基,其中R<sup>4</sup>在每次出现时相同或不同并且是H、烷基、胆固醇、脂质分子、聚胺、氨基酸或多肽,并且其中R<sup>5</sup>是核碱基,或L<sup>2</sup>(R)是糖,例如核糖,并且R是核碱基,或L<sup>2</sup>是修饰的糖,例如修饰的核糖,并且R是核碱基。在某些实施方案中,核碱基可以是修饰的核碱基。L<sup>1</sup>可以是磷酸二酯键。

[0157] 本发明的UNA寡聚物可以是短链分子。UNA寡聚物可以是双链体对。因此,UNA寡聚物可具有双链体的第一链和双链体的第二链,所述第二链在核碱基方面与第一链互补,尽管可发生最多三个错配。UNA寡聚物双链体可具有突出端。

[0158] 美国专利号8,314,227以及美国专利公开号20110313020A1中讨论了一些UNA寡聚体。

[0159] UNA寡聚物的靶标可以是靶核酸。在一些实施方案中,所述靶标可以是受试者的任



[0180] 在某些实施方案中,本发明的UNA寡聚物可具有长度为19个单体的第一链和长度为21个单体的第二链。

[0181] 在某些实施方案中,本发明的UNA寡聚物可具有长度为20个单体的第一链和长度为21个单体的第二链。

[0182] 在某些实施方案中,本发明的UNA寡聚物可具有长度为21个单体的第一链和长度为21个单体的第二链。

[0183] 在某些实施方案中,本发明的UNA寡聚物可具有长度为22个单体的第一链和长度为21个单体的第二链。

[0184] 用于抑制基因表达的本发明UNA寡聚物可具有第一链和第二链,每条链的长度为19-29个单体。单体可以是UNA单体和核酸核苷单体。寡聚物可具有长度为14到29个单体的双链体结构。与常规siRNA相比,UNA寡聚物可靶向靶基因,并且可展现出降低的脱靶(off-target)效应。在一些实施方案中,本发明的UNA寡聚物可具有第一链和第二链,每条链的长度为19-23个单体。

[0185] 在另一方面,UNA寡聚物可具有平端,或者可具有一个或多个突出端。在一些实施方案中,第一链和第二链可与所述链之间的连接寡聚物连接,并且在一端形成具有连接环的双链体区。

[0186] 在某些实施方案中,突出端的长度可为一个或两个单体。

[0187] 突出端的示例可含有一个或多个UNA单体、天然核苷酸、非天然核苷酸、修饰的核苷酸或化学修饰的核苷酸和其组合。

[0188] 突出端的示例可含有一个或多个脱氧胸苷核苷酸、2'-O-甲基核苷酸、反向无碱基单体、反向胸苷单体、L-胸苷单体或甘油基核苷酸。

[0189] UNA寡聚物可介导细胞中靶核酸的切割。在一些方法中,UNA寡聚物的第二链(其至少一部分可与靶核酸互补)可用作可与靶核酸杂交的引导链。

[0190] 第二链可掺入到RNA诱导的沉默复合体(RISC)中。

[0191] 本公开的UNA寡聚物可包含天然存在的核酸核苷酸和其与基因沉默活性相容的修饰物。

[0192] 在一些方面,UNA寡聚物是能够抑制基因表达的双链构建体分子。

[0193] 如本文所用,术语链是指单体的单个邻接链,所述链具有任意数目的内部单体和两个末端单体,其中每个末端单体均在一侧连接到一个内部单体上,而在另一侧不连接到单体上,使得其终止所述链。

[0194] UNA寡聚物的单体可通过磷酸二酯键、硫代磷酸酯键、缺口键和其他变型连接。

[0195] 在一些实施方案中,UNA寡聚物可包含第一链和第二链之间的互补的错配。在其他实施方案中,UNA寡聚物可具有1个、2个或3个错配。错配可发生在双链体区中的任何位置。

[0196] UNA寡聚物的靶标可以是靶基因的靶核酸。

[0197] UNA寡聚物可具有在双链体区外部的一个或两个突出端。突出端可以是第一链或第二链末端的未配对部分。第一链和第二链的突出部分的长度可相同或不同。

[0198] UNA寡聚物可具有至少一个平端。平端不具有突出部分,并且对于第一链和第二链两者来说,平端处的双链体区均终止于相同位置。

[0199] UNA寡聚物可以是RISC长度,这意味着它具有小于25个碱基对的双链体长度。

[0200] 在某些实施方案中,UNA寡聚物可以是自身折叠并与自身杂交以形成双链区的单链,在双链区末端具有连接环。

[0201] 含有5个UNA单体并且含有一个或个Q单体的UNA寡聚物的示例示于表1中。

[0202] 表1:含有5个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

SEQ ID NO:	寡聚物
[0203] 3	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·X·X
4	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q

SEQ ID NO:	寡聚物
5	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
6	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
7	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
8	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
9	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
10	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
11	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
12	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
13	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
[0204] 14	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
15	X·Q·N·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
16	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
17	X·Q·N·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
18	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
19	X·Q·N·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
20	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
21	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
22	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
23	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·X
24	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q



[0205]

SEQ ID NO:	寡聚物
25	X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-X-X
26	X-X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q
27	X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-X-X
28	X-X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q
29	X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-X-X
30	X-X-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q

[0206] 含有4个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表2中。

[0207] 表2: 含有4个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0208]

SEQ ID NO:	寡聚物
31	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-Q-Q-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-X-Q
32	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q
33	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-X-Q
34	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q
35	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-X-Q
36	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q
37	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q-N-X-Q
38	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-Q
39	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q-N-X-Q
40	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q
41	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-X-Q
42	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-Q
43	X-Q-N-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q-N-X-Q
44	X-X-Q-N-Q-N-Q-N-N-N-N-N-N-N-N-N-Q-N-Q

[0209]

SEQ ID NO:	寡聚物
45	X·Q·N·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
46	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
47	X·Q·N·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
48	X·X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
49	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
50	X·X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
51	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
52	X·X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
53	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
54	X·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
55	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
56	X·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q
57	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·X·Q
58	X·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q

[0210] 含有4个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表3中。

[0211] 表3: 含有4个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0212]

SEQ ID NO:	寡聚物
59	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
60	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
61	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
62	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
63	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
64	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q

SEQ ID NO:	寡聚物
65	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
66	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
67	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
68	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
69	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
70	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
71	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
72	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
73	X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
74	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
[0213] 75	X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
76	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
77	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X
78	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
79	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·X
80	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
81	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·X
82	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
83	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·X
84	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q
85	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·X·X
86	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q

[0214] 含有3个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表4中。

[0215] 表4: 含有3个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0216]

SEQ ID NO:	寡聚物
87	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
88	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
89	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
90	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
91	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
92	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
93	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
94	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q
95	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
96	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
97	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
98	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q
99	X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
100	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
101	X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
102	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
103	X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
104	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q

[0217]

SEQ ID NO:	寡聚物
105	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·Q
106	Q·X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
107	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
108	Q·X·Q·N·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
109	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
110	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·Q
111	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q·N·X·Q
112	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q
113	X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·X·Q
114	Q·X·Q·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·N·Q

[0218] 含有6个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表5中。

[0219] 表5: 含有6个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0220]

SEQ ID NO:	寡聚物
115	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
116	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q
117	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
118	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·N·Q
119	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
120	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q
121	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
122	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·N·Q
123	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
124	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q

[0221]	SEQ ID NO:	寡聚物
	125	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	126	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·N·Q·N·Q
	127	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	128	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q

[0222] 含有7个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表6中。

[0223] 表6: 含有7个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0224]	SEQ ID NO:	寡聚物
	129	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	130	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X·Q
	131	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	132	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·X·Q
	133	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	134	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·X·Q
	135	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	136	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·X·N·Q
	137	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	138	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X·Q·N·Q
	139	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	140	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·X·Q·N·Q
	141	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	142	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·X·N·Q·N·Q

[0225] 含有5个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表7中。

[0226] 表7: 含有5个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0227]

SEQ ID NO:	寡聚物
143	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
144	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q
145	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
146	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·N·Q
147	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
148	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q
149	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
150	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·N·Q
151	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
152	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q
153	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
154	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·N·Q·N·Q
155	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
156	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q

[0228] 含有6个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表8中。

[0229] 表8: 含有6个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0230]

SEQ ID NO:	寡聚物
157	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
158	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X·Q

[0231]

SEQ ID NO:	寡聚物
159	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
160	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·X·Q
161	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
162	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·X·Q
163	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
164	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·X·N·Q
165	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
166	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X·Q·N·Q
167	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
168	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·X·Q·N·Q
169	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
170	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·X·N·Q·N·Q

[0232] 含有5个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表9中。

[0233] 表9: 含有5个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0234]

SEQ ID NO:	寡聚物
171	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
172	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q
173	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
174	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·N·Q
175	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
176	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q
177	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
178	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·N·Q



[0235]	SEQ ID NO:	寡聚物
	179	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	180	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q
	181	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	182	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·N·Q·N·Q
	183	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	184	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q

[0236] 含有6个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表10中。

[0237] 表10: 含有6个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0238]	SEQ ID NO:	寡聚物
	185	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	186	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X·Q
	187	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	188	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·X·Q
	189	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	190	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·X·Q
	191	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	192	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·X·N·Q
	193	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	194	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X·Q·N·Q
	195	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	196	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·X·Q·N·Q
	197	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
	198	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·X·N·Q·N·Q

[0239] 含有4个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表11中。

[0240] 表11: 含有4个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0241]

SEQ ID NO:	寡聚物
199	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
200	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q
201	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
202	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·N·Q
203	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
204	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q
205	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
206	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·N·Q
207	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
208	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q
209	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
210	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·N·Q·N·Q
211	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
212	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·Q

[0242] 含有5个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表12中。

[0243] 表12: 含有5个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0244]

SEQ ID NO:	寡聚物
213	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
214	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X·Q
215	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
216	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·Q·X·Q
217	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
218	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·N·Q·X·Q
219	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
220	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·N·X·N·Q
221	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
222	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·X·X·Q·N·Q
223	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
224	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·N·Q·X·Q·N·Q
225	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
226	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·X·N·Q·N·Q

[0245] 含有7个或更多个UNA单体和另外的Q单体的UNA寡聚物的示例示于表13中。

[0246] 表13: 含有7个或更多个UNA单体和另外的Q单体的寡聚化合物

[0247]

SEQ ID NO:	寡聚物
------------	-----

SEQ ID NO:	寡聚物
227	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
228	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·X·Q·X·Q·X·Q
229	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
230	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·Q·N·Q·X·X·X·Q
[0248] 231	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
232	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·X·X·N·Q·N·Q
233	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·Q
234	Q·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·X·X·X·X·X·Q
235	X·Q·N·Q·N·Q·N·Q·Q·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·Q·N·X·X
236	X·X·Q·N·Q·N·Q·N·N·N·N·N·Q·N·X·X·X·X·X·X·Q

[0249] 本发明的寡聚化合物可具有表1到13中所示的任一种结构。

[0250] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体。

[0251] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目小于20。

[0252] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目小于12。

[0253] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目小于10。

[0254] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目小于8。

[0255] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目为1到20。

[0256] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数目为1到15。

[0257] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中Q单体的数

目为1到9。

[0258] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸。

[0259] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目小于20。

[0260] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目小于12。

[0261] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目小于10。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目小于8。

[0263] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目为1到20。

[0264] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目为1到15。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸,并且其中2'-O-甲基修饰的核糖核苷酸的数目为1到9。

[0266] 在一些实施方案中,本发明的寡聚化合物可具有第一链和第二链,每条链的长度独立地为19-23个单体,其中不是UNA单体的任何单体均可以是Q单体,并且其中所述寡聚化合物不含氟。

[0267] 本发明的实施方案有利地提供为抗HBV的活性剂并且不含氟的寡聚化合物。

[0268] 本发明的方法包括治疗和/或预防受试者中的HBV疾病。受试者可以是哺乳动物受试者,包括人受试者。

[0269] HBV组分靶序列

[0270] 如本文所用,“Ref Pos”是指参考位置,其是参考核苷酸在HBV基因组中的数字位置。参考位置是与本发明寡聚化合物的有义链的5'末端靶向对应的位置。参考位置是基于参考基因组的核苷酸数字位置,如本文所用的参考基因组是HBV基因型A2,登录号HE974376。因此,参考位置编号本身是指来自参考基因组的一个序列,并且每个序列可用于本发明的寡聚化合物中。表14显示HBV参考基因组的基因组位置。

[0271] 表14:HBV基因组位置

[0272]	开始	结束	基因
--------	----	----	----

1	835	S
1	1623	Pol
1374	1838	X
1901	2458	C
2307	3221	Pol
2854	3221	S

[0273] 在图1中显示参考基因组HE974376的HBV蛋白编码区和所选转录物的图谱。核苷酸位置1/3221指定在顶部。其他命名如下：前-S1，大HBsAg；前-S2，中HBsAg；S，HBsAg；P，聚合酶；X，HBx蛋白质；前-C，前核心/HBeAg；C，HB核心Ag。显示了编码前-S1/前-S2/S的2.4kb、2.1kb和0.7kb转录物，以及编码X蛋白质的转录物。前核心蛋白质/HBeAg蛋白质由起始于约1700位的长的3.5kb转录物（未显示）产生，而核心蛋白质和聚合酶蛋白质以及用作用于病毒复制的模板的前基因组RNA由约200nt较短转录物产生。

[0274] 图1中显示了某些UNA寡聚物（命名为UNA寡聚物1、UNA寡聚物2和UNA寡聚物3）的参考位置的范围。

[0275] 在一些方面，本公开的本发明的寡聚物可靶向编码HBV核心蛋白质和聚合酶蛋白质的长转录物。

[0276] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0277] 靶向HBV组分的本发明碱基序列的示例示于表15中。

[0278] 可形成具有各自长度为21个单体的第一链和第二链的本发明寡聚化合物。第一链可具有19个邻接单体（具有表15所示的连接的碱基序列（有义）），以及在3'末端的两个另外的突出单体。第二链可具有19个邻接单体（具有表15所示的连接的碱基序列（反义）），以及在3'末端的两个另外的突出单体。突出单体可以是NN、QQ、XX、NX、NQ、XN、XQ、QN和QX中的任一种。例如，XQ可以是UNA-U/mU或UNA-U/\*/dT。

[0279] 本发明的寡聚化合物可由单体构成。单体可具有连接的碱基。本发明的寡聚化合物可具有经连接碱基的序列。表15中所示的碱基序列并不指示序列中的每个碱基与哪个单体连接。因此，表15中所示的每个序列都是指大量由UNA单体以及核酸单体构成的小分子。

[0280] 在一些方面，本发明的寡聚化合物可通过连接的碱基序列（例如如表15中所示，并且是其取代形式）来描述。如本文所用，取代形式包括不同取代的UNA单体以及不同取代或修饰的核酸单体，如本文进一步所述。

[0281] 在一些实施方案中，每条链的每个末端处的三个单体中的一个或多个可通过硫代磷酸酯键、手性硫代磷酸酯键或二硫代磷酸酯键连接。

[0282] 例如，化合物可具有第一链的5'末端处的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键、第一链的3'末端的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键、来自第一链的3'末端的第二位置和第三位置处的单体之间的一个硫代磷酸酯键以及第二链的3'末端处的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键。

[0283] 在某些实施方案中，化合物可具有第一链的5'末端处的两个或三个硫代磷酸酯键、第一链的3'末端处的两个或三个硫代磷酸酯键以及第二链的3'末端处的一个硫代磷酸酯键。

[0284] 在另外的实施方案中，化合物可具有第一链的5'末端处的一个到三个硫代磷酸酯

键、第一链的3'末端处的两个或三个硫代磷酸酯键、第二链的5'末端处的两个硫代磷酸酯键以及第二链的3'末端处的两个硫代磷酸酯键。

[0285] 在一些实施例中,化合物第一链的3'末端处、第二链的3'末端处或第一链的3'末端和第二链的3'末端两者处可具有脱氧胸苷核苷酸。

[0286] 在一些方面,化合物可含有1到5个UNA单体。

[0287] 在某些方面,化合物可含有三个UNA单体。

[0288] 在一些实施方案中,化合物可含有第一链的1-末端(5'末端)处的UNA单体、第一链的3-末端(3'末端)处的UNA单体和从第二链的3'末端的第二位置处的UNA单体。

[0289] 在某些实施方案中,化合物的从第二链的5'末端的位置2到8(种子区)中的任一个或多个处可含有UNA单体。

[0290] 表15:HBV有义和反义序列

[0291]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
1525	237	CGCACCUCUCUUUACGCGG	549	CCGCGUAAAGAGAGGUGCG
251	238	GACUCGUGGUGGACUUCUC	550	GAGAAGUCCACCACGAGUC
254	239	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	551	UGAGAGAAGUCCACCACGA
374	240	UGGAUGUGUCUGCGGCGUU	552	AACGCCGCAGACACAUCCA
1575	241	CCGUGUGCACUUCGCUUCA	553	UGAAGCGAAGUGCACACGG
1577	242	GUGUGCACUUCGCUUCACC	554	GGUGAAGCGAAGUGCACAC
1578	243	UGUGCACUUCGCUUCACCU	555	AGGUGAAGCGAAGUGCACA
1579	244	GUGCACUUCGCUUCACCUC	556	GAGGUGAAGCGAAGUGCAC
1581	245	GCACUUCGCUUCACCUCUG	557	CAGAGGUGAAGCGAAGUGC
1863	246	UUCAAGCCUCCAAGCUGUG	558	CACAGCUUGGAGGCUUGAA
1864	247	UCAAGCCUCCAAGCUGUGC	559	GCACAGCUUGGAGGCUUGA
1865	248	CAAGCCUCCAAGCUGUGCC	560	GGCACAGCUUGGAGGCUUG
1866	249	AAGCCUCCAAGCUGUGCCU	561	AGGCACAGCUUGGAGGCUU
247	250	UCUAGACUCGUGGUGGACU	562	AGUCCACCACGAGUCUAGA
248	251	CUAGACUCGUGGUGGACUU	563	AAGUCCACCACGAGUCUAG
249	252	UAGACUCGUGGUGGACUUC	564	GAAGUCCACCACGAGUCUA
250	253	AGACUCGUGGUGGACUUCU	565	AGAAGUCCACCACGAGUCU
376	254	GAUGUGUCUGCGGCGUUUU	566	AAAACGCCGCAGACACAUC

[0292]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
378	255	UGUGUCUGCGGCGUUUUAU	567	AUAAAACGCCGCAGACACA
380	256	UGUCUGCGGCGUUUUAUCA	568	UGAUAAAACGCCGCAGACA
1776	257	GGAGGCUGUAGGCAUAAAU	569	AUUUAUGCCUACAGCCUCC
1777	258	GAGGCUGUAGGCAUAAAUU	570	AAUUUAUGCCUACAGCCUC
1779	259	GGCUGUAGGCAUAAAUUGG	571	CCAAUUUAUGCCUACAGCC
1780	260	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	572	ACCAAUUUAUGCCUACAGC
1818	261	AACUUUUUCACCUCUGCCU	573	AGGCAGAGGUGAAAAAGUU
244	262	GAGUCUAGACUCGUGGUGG	574	CCACCACGAGUCUAGACUC
245	263	AGUCUAGACUCGUGGUGGA	575	UCCACCACGAGUCUAGACU
246	264	GUCUAGACUCGUGGUGGAC	576	GUCCACCACGAGUCUAGAC
409	265	CAUCCUGCUGCUAUGCCUC	577	GAGGCAUAGCAGCAGGAUG
411	266	UCCUGCUGCUAUGCCUCAU	578	AUGAGGCAUAGCAGCAGGA
412	267	CCUGCUGCUAUGCCUCAUC	579	GAUGAGGCAUAGCAGCAGG
413	268	CUGCUGCUAUGCCUCAUCU	580	AGAUGAGGCAUAGCAGCAG
414	269	UGCUGCUAUGCCUCAUCUU	581	AAGAUGAGGCAUAGCAGCA
1781	270	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	582	GACCAAUUUAUGCCUACAG
1782	271	UGUAGGCAUAAAUUGGUCU	583	AGACCAAUUUAUGCCUACA
252	272	ACUCGUGGUGGACUUCUCU	584	AGAGAAGUCCACCACGAGU
253	273	CUCGUGGUGGACUUCUCUC	585	GAGAGAAGUCCACCACGAG
1576	274	CGUGGACAUUCGCUUCAC	586	GUGAAGCGAAGUGCACACG
1580	275	UGCACUUCGCUUCACCUCU	587	AGAGGUGAAGCGAAGUGCA
1582	276	CACUUCGCUUCACCUCUGC	588	GCAGAGGUGAAGCGAAGUG
1583	277	ACUUCGCUUCACCUCUGCA	589	UGCAGAGGUGAAGCGAAGU
1867	278	AGCCUCCAAGCUGUGCCUU	590	AAGGCACAGCUUGGAGGCU
1868	279	GCCUCCAAGCUGUGCCUUG	591	CAAGGCACAGCUUGGAGGC
2382	280	GAACUCCCUCGCCUCGCAG	592	CUGCGAGGCGAGGGAGUUC
2383	281	AACUCCCUCGCCUCGCAGA	593	UCUGCGAGGCGAGGGAGUU
2384	282	ACUCCCUCGCCUCGCAGAC	594	GUCUGCGAGGCGAGGGAGU
2385	283	CUCCCUCGCCUCGCAGACG	595	CGUCUGCGAGGCGAGGGAG
56	284	CCUGCUGGUGGCUCCAGUU	596	AACUGGAGCCACCAGCAGG
57	285	CUGCUGGUGGCUCCAGUUC	597	GAACUGGAGCCACCAGCAG
375	286	GGAUGUGUCUGCGGCGUUU	598	AAACGCCGCAGACACAUC
377	287	AUGUGUCUGCGGCGUUUUA	599	UAAAACGCCGCAGACACAU
379	288	GUGUCUGCGGCGUUUUAUC	600	GAUAAAACGCCGCAGACAC
381	289	GUCUGCGGCGUUUUAUCAU	601	AUGAUAAAACGCCGCAGAC
637	290	CCUAUGGGAGUGGGCCUCA	602	UGAGGCCACUCCCAUAGG
638	291	CUAUGGGAGUGGGCCUCAG	603	CUGAGGCCACUCCCAUAG
1584	292	CUUCGCUUCACCUCUGCAC	604	GUGCAGAGGUGAAGCGAAG
1585	293	UUCGCUUCACCUCUGCACG	605	CGUGCAGAGGUGAAGCGAA
1586	294	UCGCUUCACCUCUGCACGU	606	ACGUGCAGAGGUGAAGCGA
1778	295	AGGCUGUAGGCAUAAAUUG	607	CAAUUUAUGCCUACAGCCU
1819	296	ACUUUUUCACCUCUGCCUA	608	UAGGCAGAGGUGAAAAAGU
410	297	AUCCUGCUGCUAUGCCUCA	609	UGAGGCAUAGCAGCAGGAU
415	298	GCUGCUAUGCCUCAUCUUC	610	GAAGAUGAGGCAUAGCAGC
416	299	CUGCUAUGCCUCAUCUUCU	611	AGAAGAUGAGGCAUAGCAG
417	300	UGCUAUGCCUCAUCUUCUU	612	AAGAAGAUGAGGCAUAGCA
1783	301	GUAGGCAUAAAUUGGUCUG	613	CAGACCAAUUUAUGCCUAC
1869	302	CCUCCAAGCUGUGCCUUGG	614	CCAAGGCACAGCUUGGAGG
255	303	CGUGGUGGACUUCUCUCAA	615	UUGAGAGAAGUCCACCACG



[0293]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
256	304	GUGGUGGACUUCUCUCAAU	616	AUUGAGAGAAGUCCACCAC
257	305	UGGUGGACUUCUCUCAAUU	617	AAUUGAGAGAAGUCCACCA
258	306	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	618	AAAUUGAGAGAAGUCCACC
259	307	GUGGACUUCUCUCAAUUUU	619	AAAAUUGAGAGAAGUCCAC
260	308	UGGACUUCUCUCAAUUUUC	620	GAAAAUUGAGAGAAGUCCA
262	309	GACUUCUCUCAAUUUUCUA	621	UAGAAAAUUGAGAGAAGUC
263	310	ACUUCUCUCAAUUUUCUAG	622	CUAGAAAAUUGAGAGAAGU
264	311	CUUCUCUCAAUUUUCUAGG	623	CCUAGAAAAUUGAGAGAAG
265	312	UUCUCUCAAUUUUCUAGGG	624	CCCUAGAAAAUUGAGAGAA
266	313	UCUCUCAAUUUUCUAGGGG	625	CCCCUAGAAAAUUGAGAGA
1264	314	AUCCAUAUCGCGGAACUCC	626	GGAGUUCGCGAGUAUGGAU
1265	315	UCCAUAUCGCGGAACUCCU	627	AGGAGUUCGCGAGUAUGGA
2376	316	GAAGAAGAACUCCUCGCC	628	GGCGAGGGAGUUCUUCUUC
2377	317	AAGAAGAACUCCUCGCCU	629	AGGCGAGGGAGUUCUUCU
2378	318	AGAAGAACUCCUCGCCUC	630	GAGGCGAGGGAGUUCUUCU
2379	319	GAAGAACUCCUCGCCUCG	631	CGAGGCGAGGGAGUUCUUC
2380	320	AAGAACUCCUCGCCUCGC	632	GCGAGGCGAGGGAGUUCU
2381	321	AGAACUCCUCGCCUCGCA	633	UGCGAGGCGAGGGAGUUCU
243	322	AGAGUCUAGACUCGUGGUG	634	CACCACGAGUCUAGACUCU
261	323	GGACUUCUCUCAAUUUUCU	635	AGAAAAUUGAGAGAAGUCC
1263	324	GAUCCAUAUCGCGGAACUC	636	GAGUUCGCGAGUAUGGAUC
1815	325	UGCAACUUUUUACCCUCUG	637	CAGAGGUGAAAAAGUUGCA
1816	326	GCAACUUUUUACCCUCUGC	638	GCAGAGGUGAAAAAGUUGC
1817	327	CAACUUUUUACCCUCUGCC	639	GGCAGAGGUGAAAAAGUUG
301	328	UGGCCAAAAUUCGCAGUCC	640	GGACUGCGAAUUUUGGCCA
302	329	GGCCAAAAUUCGCAGUCCC	641	GGGACUGCGAAUUUUGGCC
1261	330	CCGAUCCAUAUCGCGGAAC	642	GUUCCGCAGUAUGGAUCGG
1262	331	CGAUCCAUAUCGCGGAACU	643	AGUUCCGCAGUAUGGAUCG
1820	332	CUUUUUCACCUCUGCCUAA	644	UUAGGCAGAGGUGAAAAAG
1821	333	UUUUUUCACCUCUGCCUAAU	645	AUUAGGCAGAGGUGAAAAA
1822	334	UUUUUACCCUCUGCCUAAUC	646	GAUUAGGCAGAGGUGAAAA
1823	335	UUUACCCUCUGCCUAAUCA	647	UGAUUAGGCAGAGGUGAAA
1874	336	AAGCUGUGCCUUGGGUGGC	648	GCCACCCAAGGCACAGCUU
1875	337	AGCUGUGCCUUGGGUGGCU	649	AGCCACCCAAGGCACAGCU
1876	338	GCUGUGCCUUGGGUGGCUU	650	AAGCCACCCAAGGCACAGC
1877	339	CUGUGCCUUGGGUGGCUUU	651	AAAGCCACCCAAGGCACAG
2267	340	GGAGUGUGGAUUCGCACUC	652	GAGUGCGAAUCCACACUCC
2268	341	GAGUGUGGAUUCGCACUCC	653	GGAGUGCGAAUCCACACUC
242	342	CAGAGUCUAGACUCGUGGU	654	ACCACGAGUCUAGACUCUG
1654	343	AUAAGAGGACUCUUGGACU	655	AGUCCAAGAGUCCUCUUAU
1774	344	UAGGAGGCUGUAGGCAUAA	656	UUAUGCCUACAGCCUCCUA
1775	345	AGGAGGCUGUAGGCAUAAA	657	UUUAUGCCUACAGCCUCCU
1813	346	CAUGCAACUUUUUACCCUC	658	GAGGUGAAAAAGUUGCAUG
1814	347	AUGCAACUUUUUACCCUCU	659	AGAGGUGAAAAAGUUGCAU
1824	348	UUCACCUCUGCCUAAUCAU	660	AUGAUUAGGCAGAGGUGAA
1825	349	UCACCUCUGCCUAAUCAUC	661	GAUGAUUAGGCAGAGGUGA
1826	350	CACCUCUGCCUAAUCAUCU	662	AGAUGAUUAGGCAGAGGUG
1870	351	CUCCAAGCUGUGCCUUGGG	663	CCCAAGGCACAGCUUGGAG
1871	352	UCCAAGCUGUGCCUUGGGU	664	ACCCAAGGCACAGCUUGGA

[0294]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
1872	353	CCAAGCUGUGCCUUGGGUG	665	CACCCAAGGCACAGCUUGG
1873	354	CAAGCUGUGCCUUGGGUGG	666	CCACCCAAGGCACAGCUUG
2373	355	CUAGAAGAAGAACUCCUC	667	GAGGGAGUUCUUCUUCUAG
2374	356	UAGAAGAAGAACUCCUCG	668	CGAGGGAGUUCUUCUUCUA
2375	357	AGAAGAAGAACUCCUCGC	669	GCGAGGGAGUUCUUCUUCU
1862	358	GUUCAAGCCUCCAAGCUGU	670	ACAGCUUGGAGGCUUGAAC
2297	359	AGACCACCAAAUGCCCCUA	671	UAGGGGCAUUUGGUGGUCU
2298	360	GACCACCAAAUGCCCCUAU	672	AUAGGGGCAUUUGGUGGUC
2299	361	ACCACCAAAUGCCCCUAUC	673	GAUAGGGGCAUUUGGUGGU
599	362	UGUAUUCCCAUCCCAUCAU	674	AUGAUGGGGAUGGGAAUACA
600	363	GUAUUCCCAUCCCAUCAUC	675	GAUGAUGGGGAUGGGAAUAC
703	364	CGUAGGGCUUCCCCCACU	676	AGUGGGGGAAAGCCCUACG
704	365	GUAGGGCUUCCCCCACUG	677	CAGUGGGGGAAAGCCCUAC
705	366	UAGGGCUUCCCCCACUGU	678	ACAGUGGGGGAAAGCCCUA
1259	367	UGCCGAUCCAUAUCGCGGA	679	UCCGCAGUAUGGAUCGGCA
1260	368	GCCGAUCCAUAUCGCGGAA	680	UUCCGCAGUAUGGAUCGGC
1518	369	CACGGGGCGCACCUCUCUU	681	AAGAGAGGUGCGCCCCGUG
1519	370	ACGGGGCGCACCUCUCUUU	682	AAAGAGAGGUGCGCCCCGU
1520	371	CGGGGCGCACCUCUCUUUA	683	UAAAGAGAGGUGCGCCCCG
1521	372	GGGGCGCACCUCUCUUUAC	684	GUAAAGAGAGGUGCGCCCC
1522	373	GGGCGCACCUCUCUUUACG	685	CGUAAAGAGAGGUGCGCCCC
1523	374	GGCGCACCUCUCUUUACGC	686	GCGUAAAGAGAGGUGCGCC
1524	375	GCGCACCUCUCUUUACGCG	687	GCGUAAAGAGAGGUGCGC
1859	376	ACUGUUAAGCCUCCAAGC	688	GCUUGGAGGCUUGAACAGU
1860	377	CUGUUAAGCCUCCAAGCU	689	AGCUUGGAGGCUUGAACAG
1861	378	UGUUAAGCCUCCAAGCUG	690	CAGCUUGGAGGCUUGAAC
459	379	GUAUGUUGCCCGUUUGUCC	691	GGACAAACGGGCAACAUAC
460	380	UAUGUUGCCCGUUUGUCCU	692	AGGACAAACGGGCAACAU
462	381	UGUUGCCCGUUUGUCCUCU	693	AGAGGACAAACGGGCAACA
1136	382	UGAACCUUUACCCCGUUGC	694	GCAACGGGGUAAAGGUUCA
1266	383	CCAUACUGCGGAACUCCUA	695	UAGGAGUUCCGCAGUAUGG
1267	384	CAUACUGCGGAACUCCUAG	696	CUAGGAGUUCCGCAGUAUG
1268	385	AUACUGCGGAACUCCUAGC	697	GCUAGGAGUUCCGCAGUAU
1517	386	CCACGGGGCGCACCUCUCU	698	AGAGAGGUGCGCCCCGUGG
2371	387	CCCUAGAAGAAGAACUCCC	699	GGGAGUUCUUCUUCUAGGG
2372	388	CCUAGAAGAAGAACUCCCU	700	AGGGAGUUCUUCUUCUAGG
2380	389	UCCCUCGCCUCGCAGACGA	701	UCGUCUGCGAGGCGAGGGA
401	390	UCCUCUUAUCCUGCUGC	702	GCAGCAGGAUGAAGAGGAA
402	391	UCCUCUUAUCCUGCUGCU	703	AGCAGCAGGAUGAAGAGGA
403	392	CCUCUUAUCCUGCUGCUA	704	UAGCAGCAGGAUGAAGAGG
404	393	CUCUUAUCCUGCUGCUAU	705	AUAGCAGCAGGAUGAAGAG
405	394	UCUUAUCCUGCUGCUAUG	706	CAUAGCAGCAGGAUGAAGA
406	395	CUUCAUCCUGCUGCUAUGC	707	GCAUAGCAGCAGGAUGAAG
407	396	UUCAUCCUGCUGCUAUGCC	708	GGCAUAGCAGCAGGAUGAA
408	397	UCAUCCUGCUGCUAUGCCU	709	AGGCAUAGCAGCAGGAUGA
458	398	GGUAUGUUGCCCGUUUGUC	710	GACAAACGGGCAACAUACC
461	399	AUGUUGCCCGUUUGUCCUC	711	GAGGACAAACGGGCAACAU
1426	400	UACGUCCCGUCGGCGUGA	712	UCAGCGCCGACGGGACGUA
1427	401	ACGUCCCGUCGGCGUGAA	713	UUCAGCGCCGACGGGACGU

[0295]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
1428	402	CGUCCCGUCGGCGCUGAAU	714	AUUCAGCGCCGACGGGACG
1429	403	GUCCCGUCGGCGCUGAAUC	715	GAUUCAGCGCCGACGGGAC
1430	404	UCCCGUCGGCGCUGAAUCC	716	GGAUUCAGCGCCGACGGGA
2269	405	AGUGUGGAUUCGCACUCCU	717	AGGAGUGCGAAUCCACACU
2370	406	CCCCUAGAAGAAGAACUCC	718	GGAGUUCUUCUUCUAGGGG
455	407	CAAGGUAUGUUGCCCGUUU	719	AAACGGGCAACAUACCUUG
456	408	AAGGUAUGUUGCCCGUUUG	720	CAAACGGGCAACAUACCUU
457	409	AGGUAUGUUGCCCGUUUGU	721	ACAAACGGGCAACAUACCU
1513	410	CCGACCACGGGGCGCACCUC	722	AGGUGCGCCCCGUGGUCGG
1514	411	CGACCACGGGGCGCACCUC	723	GAGGUGCGCCCCGUGGUCG
1515	412	GACCACGGGGCGCACCUCU	724	AGAGGUGCGCCCCGUGGUC
1516	413	ACCACGGGGCGCACCUCUC	725	GAGAGGUGCGCCCCGUGGU
1545	414	CUCCCGUCUGUGCCUUCU	726	AGAAGGCACAGACGGGGAG
1546	415	UCCCGUCUGUGCCUUCUC	727	GAGAAGGCACAGACGGGGA
2417	416	CCGCGUCGCAGAAGAUCUC	728	GAGAUUCUUCUGCGACGCGG
2418	417	CGCGUCGCAGAAGAUCUCA	729	UGAGAUUCUUCUGCGACGCG
2419	418	GCGUCGCAGAAGAUCUCAA	730	UUGAGAUUCUUCUGCGACGC
2420	419	CGUCGCAGAAGAUCUCAAU	731	AUUGAGAUUCUUCUGCGACG
2421	420	GUCGCAGAAGAUCUCAAU	732	GAUUGAGAUUCUUCUGCGAC
2422	421	UCGCAGAAGAUCUCAAUUC	733	AGAUUGAGAUUCUUCUGCGA
181	422	AGGACCCUGCUCGUGUUA	734	UAACACGAGCAGGGGUCCU
182	423	GGACCCUGCUCGUGUUAAC	735	GUAACACGAGCAGGGGUCC
183	424	GACCCUGCUCGUGUUAACA	736	UGUAACACGAGCAGGGGUC
184	425	ACCCUGCUCGUGUUAACAG	737	CUGUAACACGAGCAGGGGU
185	426	CCCCUGCUCGUGUUAACAGG	738	CCUGUAACACGAGCAGGGG
368	427	UAUCGCUGGAUGUGUCUGC	739	GCAGACACAUCCAGCGAUA
369	428	AUCGCUGGAUGUGUCUGCG	740	CGCAGACACAUCCAGCGAU
370	429	UCGCUGGAUGUGUCUGCGG	741	CCGCAGACACAUCCAGCGA
371	430	CGCUGGAUGUGUCUGCGGC	742	GCCGCAGACACAUCCAGCG
372	431	GCUGGAUGUGUCUGCGGCG	743	CGCCGCAGACACAUCCAGC
373	432	CUGGAUGUGUCUGCGGCGU	744	ACGCCGCAGACACAUCCAG
463	433	GUUGCCCGUUUGUCCUCUA	745	UAGAGGACAAACGGGCAAC
686	434	CCAUUUGUUCAGUGGUUCG	746	CGAACCACUGAACAAAUUGG
800	435	UUACCAAUUUUCUUUUGUC	747	GACAAAAGAAAAUUGGUAA
1102	436	CCAACUUACAAGGCCUUUC	748	GAAAGGCCUUGUAAGUUGG
1103	437	CAACUUACAAGGCCUUUCU	749	AGAAAGGCCUUGUAAGUUG
1183	438	UUUGCUGACGCAACCCCCA	750	UGGGGGUUGCGUCAGCAA
1184	439	UUGCUGACGCAACCCCCAC	751	GUGGGGGUUGCGUCAGCAA
1185	440	UGCUGACGCAACCCCCACU	752	AGUGGGGGUUGCGUCAGCA
1186	441	GCUGACGCAACCCCCACUG	753	CAGUGGGGGUUGCGUCAGC
1187	442	CUGACGCAACCCCCACUGG	754	CCAGUGGGGGUUGCGUCAG
1553	443	CUGUGCCUUCUCAUCUGCC	755	GGCAGAUGAGAAGGCACAG
1554	444	UGUGCCUUCUCAUCUGCCG	756	CGGCAGAUGAGAAGGCACA
1555	445	GUGCCUUCUCAUCUGCCGG	757	CCGGCAGAUGAGAAGGCAC
1805	446	ACCAGCACCAUGCAACUUU	758	AAAGUUGCAUGGUGCUGGU
1806	447	CCAGCACCAUGCAACUUUU	759	AAAAGUUGCAUGGUGCUGG
1807	448	CAGCACCAUGCAACUUUUU	760	AAAAAGUUGCAUGGUGCUG
1808	449	AGCACCAUGCAACUUUUUC	761	GAAAAAGUUGCAUGGUGCU
1809	450	GCACCAUGCAACUUUUUCA	762	UGAAAAAGUUGCAUGGUGC

[0296]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
1810	451	CACCAUGCAACUUUUUCAC	763	GUGAAAAAGUUGCAUGGUG
1811	452	ACCAUGCAACUUUUUCACC	764	GGUGAAAAAGUUGCAUGGU
1812	453	CCAUGCAACUUUUUCACCU	765	AGGUGAAAAAGUUGCAUGG
2423	454	CGCAGAAGAUCUCAUUCUC	766	GAGAUUGAGAUCUUCUGCG
177	455	UCCUAGGACCCCGUCUCGU	767	ACGAGCAGGGGUCCUAGGA
178	456	CCUAGGACCCCGUCUCGUG	768	CACGAGCAGGGGUCCUAGG
179	457	CUAGGACCCCGUCUCGUGU	769	ACACGAGCAGGGGUCCUAG
180	458	UAGGACCCCGUCUCGUGUU	770	AACACGAGCAGGGGUCCUA
186	459	CCCUGCUCGUGUACAGGC	771	GCCUGUAACACGAGCAGGG
187	460	CCUGCUCGUGUACAGGCG	772	CGCCUGUAACACGAGCAGG
188	461	CUGCUCGUGUACAGGCGG	773	CCGCCUGUAACACGAGCAG
685	462	GCCAUUUGUUCAGUGGUUC	774	GAACCACUGAACAAAUGGC
1099	463	UCGCCAACUUACAAGGCCU	775	AGGCCUUGUAAGUUGGCGA
1100	464	CGCCAACUUACAAGGCCUU	776	AAGGCCUUGUAAGUUGGCG
1101	465	GCCAACUUACAAGGCCUUU	777	AAAGGCCUUGUAAGUUGGC
1230	466	GCGCAUGCGUGGAACCUUU	778	AAAGGUUCCACGCAUGCGC
1258	467	CUGCCGAUCCAUCUGCGG	779	CCGCAGUAUGGAUCGGCAG
1606	468	GCAUGGAGACCACCGUGAA	780	UUCACGGUGGUCUCCAUGC
1607	469	CAUGGAGACCACCGUGAAC	781	GUUCACGGUGGUCUCCAUG
1608	470	AUGGAGACCACCGUGAACG	782	CGUUCACGGUGGUCUCCA
1609	471	UGGAGACCACCGUGAACGC	783	GCGUUCACGGUGGUCUCCA
1610	472	GGAGACCACCGUGAACGCC	784	GGCGUUCACGGUGGUCUCC
1611	473	GAGACCACCGUGAACGCC	785	GGGCGUUCACGGUGGUCUC
1804	474	CACCAGCACCAUGCAACUU	786	AAGUUGCAUGGUGCUGGUG
2381	475	CCCUCGCCUCGCAGACGAA	787	UUCGUCUGCGAGGCGAGGG
3077	476	UGGGGUGGAGCCUCAGGC	788	GCCUGAGGGGUCCACCCCA
303	477	GCCAAAUUCGCAGUCCCC	789	GGGGACUGCGAAUUUUGGC
304	478	CCAAAUUCGCAGUCCCCA	790	UGGGGACUGCGAAUUUUGG
305	479	CAAAAUUCGCAGUCCCCAA	791	UUGGGGACUGCGAAUUUUG
801	480	UACCAAUUUUCUUUUGUCU	792	AGACAAAAGAAAUUGGUA
1174	481	UGCCAAGUGUUUGCUGACG	793	CGUCAGCAAACACUUGGCA
1175	482	GCCAAGUGUUUGCUGACGC	794	GCGUCAGCAAACACUUGGC
1176	483	CCAAGUGUUUGCUGACGCA	795	UGCGUCAGCAAACACUUGG
2382	484	CCUCGCCUCGCAGACGAAG	796	CUUCGUCUGCGAGGCGAGG
2408	485	UCUCAUUCGCCGCGUCGCA	797	UGCGACGCGGCGAUUGAGA
2409	486	CUCAAUCGCCGCGUCGCAG	798	CUGCGACGCGGCGAUUGAG
2410	487	UCAAUUCGCCGCGUCGCAGA	799	UCUGCGACGCGGCGAUUGA
2463	488	CCUUGGACUCAUAAGGUGG	800	CCACCUUAUGAGUCCAAGG
2464	489	CUUGGACUCAUAAGGUGGG	801	CCCACCUUAUGAGUCCAAG
55	490	UCCUGCUGGUGGCUCAGU	802	ACUGGAGCCACCAGCAGGA
668	491	UGGCUCAGUUUACUAGUGC	803	GCACUAGUAAACUGAGCCA
701	492	UUCGUAGGGCUUUCGCCCA	804	UGGGGGAAAGCCCUACGAA
1177	493	CAAGUGUUUGCUGACGCAA	805	UUGCGUCAGCAAACACUUG
1178	494	AAGUGUUUGCUGACGCAAC	806	GUUGCGUCAGCAAACACUU
1179	495	AGUGUUUGCUGACGCAACC	807	GGUUGCGUCAGCAAACACU
1180	496	GUGUUUGCUGACGCAACCC	808	GGGUUGCGUCAGCAAACAC
1181	497	UGUUUGCUGACGCAACCCC	809	GGGGUUGCGUCAGCAAACA
1182	498	GUUUUGCUGACGCAACCCCC	810	GGGGGUUGCGUCAGCAAAC
1680	499	AUGUCAACGACCGACCUUG	811	CAAGGUCGGUCGUUGACAU

[0297]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:237 到 548	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:549 到 860
1681	500	UGUCAACGACCGACCUUGA	812	UCAAGGUCGGUCGUUGACA
1682	501	GUCAACGACCGACCUUGAG	813	CUCAAGGUCGGUCGUUGAC
1683	502	UCAACGACCGACCUUGAGG	814	CCUCAAGGUCGGUCGUUGA
1684	503	CAACGACCGACCUUGAGGC	815	GCCUCAAGGUCGGUCGUUG
2411	504	CAAUCGCCGCGUCGCAGAA	816	UUCUGCGACGCGGCGAUUG
2412	505	AAUCGCCGCGUCGCAGAAG	817	CUUCUGCGACGCGGCGAUU
2413	506	AUCGCCGCGUCGCAGAAGA	818	UCUUCUGCGACGCGGCGAU
2414	507	UCGCCGCGUCGCAGAAGAU	819	AUCUUCUGCGACGCGGCGA
2415	508	CGCCGCGUCGCAGAAGAUC	820	GAUCUUCUGCGACGCGGCG
2416	509	GCCGCGUCGCAGAAGAUCU	821	AGAUCUUCUGCGACGCGGC
54	510	UUCCUGCUGGUGGCUCACAG	822	CUGGAGCCACCAGCAGGAA
700	511	GUUCGUAGGGCUUUCACCC	823	GGGGGAAAGCCCUACGAAC
702	512	UCGUAGGGCUUUCACCCAC	824	GUGGGGGAAAGCCCUACGA
1253	513	CUCCUCUGCCGAUCCAUAAC	825	GUAUGGAUCGGCAGAGGAG
1254	514	UCCUCUGCCGAUCCAUAACU	826	AGUAUGGAUCGGCAGAGGA
1255	515	CCUCUGCCGAUCCAUAACUG	827	CAGUAUGGAUCGGCAGAGG
1439	516	CGCUGAAUCCCGCGGACGA	828	UCGUCCGCGGGAUUCAGCG
1547	517	CCCCGUCUGUGCCUUCUCA	829	UGAGAAGGCACAGACGGGG
1548	518	CCCGUCUGUGCCUUCUCAU	830	AUGAGAAGGCACAGACGGG
1549	519	CCGUCUGUGCCUUCUCAUC	831	GAUGAGAAGGCACAGACGG
1550	520	CGUCUGUGCCUUCUCAUCU	832	AGAUGAGAAGGCACAGACG
1653	521	CAUAAGAGGACUCUUGGAC	833	GUCCAAGAGUCCUCUUAUG
1910	522	GACCCUUAUAAAGAAUUG	834	CAAAUUCUUUAUAAGGGUC
2270	523	GUGUGGAUUCGCACUCCUC	835	GAGGAGUGCGAAUCCACAC
2361	524	GAGGCAGGUCCCUAGAAG	836	CUUCUAGGGGACCUGCCUC
2362	525	AGGCAGGUCCCUAGAAGA	837	UCUUCUAGGGGACCUGCCU
316	526	GUCCCAACCUCCAAUCAC	838	GUGAUUGGAGGUUGGGGAC
317	527	UCCCAACCUCCAAUCACU	839	AGUGAUUGGAGGUUGGGGA
452	528	UAUCAAGGUAUGUUGCCCG	840	CGGGCAACAUACCUUGAUA
453	529	AUCAAGGUAUGUUGCCCGU	841	ACGGGCAACAUACCUUGAU
687	530	CAUUUGUUCAGUGGUUCGU	842	ACGAACCACUGAACAAUUG
689	531	UUUGUUCAGUGGUUCGUAG	843	CUACGAACCACUGAACAAA
690	532	UUGUUCAGUGGUUCGUAGG	844	CCUACGAACCACUGAACAA
691	533	UGUUCAGUGGUUCGUAGGG	845	CCCUACGAACCACUGAACAA
692	534	GUUCAGUGGUUCGUAGGGC	846	GCCCUACGAACCACUGAAC
693	535	UUCAGUGGUUCGUAGGGCU	847	AGCCCUACGAACCACUGAA
694	536	UCAGUGGUUCGUAGGGCUU	848	AAGCCCUACGAACCACUGA
695	537	CAGUGGUUCGUAGGGCUUU	849	AAAGCCCUACGAACCACUG
696	538	AGUGGUUCGUAGGGCUUUC	850	GAAAGCCCUACGAACCACU
697	539	GUGGUUCGUAGGGCUUUC	851	GGAAAGCCCUACGAACCAC
698	540	UGGUUCGUAGGGCUUUC	852	GGGAAAGCCCUACGAACCA
699	541	GGUUCGUAGGGCUUUC	853	GGGGAAAGCCCUACGAACC
1228	542	CAGCGCAUGCGUGGAACCU	854	AGGUUCCACGCAUGCGCUG
1229	543	AGCGCAUGCGUGGAACCUU	855	AAGGUUCCACGCAUGCGCU
1231	544	CGCAUGCGUGGAACCUUUG	856	CAAAGGUUCCACGCAUGCG
1256	545	CUCUGCCGAUCCAUAACUGC	857	GCAGUAUGGAUCGGCAGAG
1257	546	UCUGCCGAUCCAUAACUGCG	858	CGCAGUAUGGAUCGGCAGA
1438	547	GCGCUGAAUCCCGCGGACG	859	CGUCCGCGGGAUUCAGCGC
1827	548	ACCUCUGCCUAAUCAUCUC	860	GAGAUGAUUAGGCAGAGGU

[0298] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0299] 靶向HBV组分的本发明碱基序列的示例示于表16中。

[0300] 可形成具有各自长度为21个单体的第一链和第二链的本发明寡聚化合物。第一链可具有19个邻接单体(具有表16所示的连接的碱基序列)(有义),以及在3'末端的两个另外的突出单体。第二链可具有19个邻接单体(具有表16所示的连接的碱基序列)(反义),以及在3'末端的两个另外的突出单体。突出单体可以是NN、QQ、XX、NX、NQ、XN、XQ、QN和QX中的任



一种。例如，XQ可以是UNA-U/mU或UNA-U/\*/dT。

[0301] 表16:HBV有义和反义序列

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:861 到 901	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:902 到 942
1525	861	CGCACCUCUCUUUACGCGG	902	CCGCGUAAAGAGAGGUGCG
251	862	GACUCGUGGUGGACUUCUC	903	GAGAAGUCCACCACGAGUC
254	863	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	904	UGAGAGAAGUCCACCACGA
374	864	UGGAUGUGUCUGCGGCGUU	905	AACGCCGCAGACACAUCCA
1575	865	CCGUGUGCACUUCGCUUCA	906	UGAAGCGAAGUGCACACGG
1577	866	GUGUGCACUUCGCUUCACC	907	GGUGAAGCGAAGUGCACAC
1578	867	UGUGCACUUCGCUUCACCU	908	AGGUGAAGCGAAGUGCACA
1579	868	GUGCACUUCGCUUCACCUC	909	GAGGUGAAGCGAAGUGCAC
1581	869	GCACUUCGCUUCACCUCUG	910	CAGAGGUGAAGCGAAGUGC
247	870	UCUAGACUCGUGGUGGACU	911	AGUCCACCACGAGUCUAGA
248	871	CUAGACUCGUGGUGGACUU	912	AAGUCCACCACGAGUCUAG
249	872	UAGACUCGUGGUGGACUUC	913	GAAGUCCACCACGAGUCUA
250	873	AGACUCGUGGUGGACUUCU	914	AGAAGUCCACCACGAGUCU
1776	874	GGAGGCUGUAGGCAUAAAU	915	AUUUAUGCCUACAGCCUCC
1777	875	GAGGCUGUAGGCAUAAAUU	916	AAUUUAUGCCUACAGCCUC
1779	876	GGCUGUAGGCAUAAAUUGG	917	CCAAUUUAUGCCUACAGCC
1780	877	GCUGUAGGCAUAAAUUGGU	918	ACCAUUUAUGCCUACAGC
1781	878	CUGUAGGCAUAAAUUGGUC	919	GACCAUUUAUGCCUACAG
1782	879	UGUAGGCAUAAAUUGGUCU	920	AGACCAUUUAUGCCUACA
256	880	GUGGUGGACUUCUCUCAU	921	AUUGAGAGAAGUCCACCAC
1863	881	UUCAAGCCUCCAAGCUGUG	922	CACAGCUUGGAGGCUUGAA
1864	882	UCAAGCCUCCAAGCUGUGC	923	GCACAGCUUGGAGGCUUGA
1865	883	CAAGCCUCCAAGCUGUGCC	924	GGCACAGCUUGGAGGCUUG
1866	884	AAGCCUCCAAGCUGUGCCU	925	AGGCACAGCUUGGAGGCUU
376	885	GAUGUGUCUGCGGCGUUUU	926	AAAACGCCGCAGACACAUC
378	886	UGUGUCUGCGGCGUUUUUAU	927	AUAAAACGCCGCAGACACA

[0302]

参 考 位置	SEQ ID NO	有义(5'-3') SEQ ID NO:861 到 901	SEQ ID NO	反义(5'-3') SEQ ID NO:902 到 942
380	887	UGUCUGCGGCGUUUUAUCA	928	UGAUAAAACGCCGCAGACA
1818	888	AACUUUUUCACCUCUGCCU	929	AGGCAGAGGUGAAAAAGUU
244	889	GAGUCUAGACUCGUGGUGG	930	CCACCACGAGUCUAGACUC
245	890	AGUCUAGACUCGUGGUGGA	931	UCCACCACGAGUCUAGACU
246	891	GUCUAGACUCGUGGUGGAC	932	GUCCACCACGAGUCUAGAC
409	892	CAUCCUGCUGCUAUGCCUC	933	GAGGCAUAGCAGCAGGAUG
411	893	UCCUGCUGCUAUGCCUCAU	934	AUGAGGCAUAGCAGCAGGA
412	894	CCUGCUGCUAUGCCUCAUC	935	GAUGAGGCAUAGCAGCAGG
413	895	CUGCUGCUAUGCCUCAUCU	936	AGAUGAGGCAUAGCAGCAG
414	896	UGCUGCUAUGCCUCAUCUU	937	AAGAUGAGGCAUAGCAGCA
252	897	ACUCGUGGUGGACUUCUCU	938	AGAGAAGUCCACCACGAGU
253	898	CUCGUGGUGGACUUCUCUC	939	GAGAGAAGUCCACCACGAG
1576	899	CGUGUGCACUUCGCUUCAC	940	GUGAAGCGAAGUGCACACG
1580	900	UGCACUUCGCUUCACCUCU	941	AGAGGUGAAGCGAAGUGCA
1582	901	CACUUCGCUUCACCUCUGC	942	GCAGAGGUGAAGCGAAGUG

[0303]

[0304] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0305] 本发明的实施方案可提供作为靶向HBV的活性剂的寡聚分子。

[0306] 靶向HBV组分的本发明UNA寡聚物的示例示于表17中。表17显示了“有义”和“反义”对。

[0307] 表17:靶向HBV(有义(S)-反义(AS))的UNA寡聚物

[0308]

参 考 位 置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
244	943	S	UNA-G/mAGmUCmUAmGACUmCGmUGmGUmGG/UNA-U/mU
244	944	AS	mCCmACmCAmCGmAGmUmCmUAmGAmCUmC/UNA-U/mU
245	945	S	UNA-A/mGUmCUmAGmACUCmGUmGGmUGmGA/UNA-U/mU
245	946	AS	mUCmCAmCCmACmGAmGmUmCUmAGmACmU/UNA-U/mU
246	947	S	UNA-G/mUCmUAmGAmCUCGmUGmGUmGGmAC/UNA-U/mU
246	948	AS	mGUmCCmACmCAmCGmAmGmUCmUAmGAmC/UNA-U/mU
247	949	S	UNA-U/mCUmAGmACmUCGUmGGmUGmGAmCU/UNA-U/mU
247	950	AS	mAGmUCmCAmCCmACmGmAmGUmCUmAGmA/UNA-U/mU
248	951	S	UNA-C/mUAmGAmCUmCGUGmGUmGGmACmUU/UNA-U/mU
248	952	AS	mAAmGUmCCmACmCAmCmGmAGmUCmUAmG/UNA-U/mU
249	953	S	UNA-U/mAGmACmUCmGUGGmUGmGAmCUmUC/UNA-U/mU
249	954	AS	mGAmAGmUCmCAmCCmAmCmGAmGUmCUmA/UNA-U/mU
250	955	S	UNA-A/mGAmCUmCGmUGGUmGGmACmUUmCU/UNA-U/mU
250	956	AS	mAGmAAmGUmCCmACmCmAmCGmAGmUCmU/UNA-U/mU

[0309]

参 考 位 置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
251	957	S	UNA-G/mACmUCmGUmGGUGmGAmCUmUCmUC/UNA-U/mU
251	958	AS	mGAmGAmAGmUCmCmCmCmCmGAmGUmC/UNA-U/mU
252	959	S	UNA-A/mCUmCGmUGmGUGGmACmUUmCUmCU/UNA-U/mU
252	960	AS	mAGmAGmAAmGUmCCmAmCmCmCmCGmAGmU/UNA-U/mU
253	961	S	UNA-C/mUCmGUmGGmUGGAmCUmUCmUCmUC/UNA-U/mU
253	962	AS	mGAmGAmGAmAGmUCmCmAmCCmACmGAmG/UNA-U/mU
254	963	S	UNA-U/mCGmUGmGUmGGACmUUmCUmCUmCA/UNA-U/mU
254	964	AS	mUGmAGmAGmAAmGUmCmCmCmCmCmCGmA/UNA-U/mU
256	965	S	UNA-G/mUGmGUmGGmACUUmCUmCUmCmAU/UNA-U/mU
256	966	AS	mAUmUGmAGmAGmAAmGmUmCCmACmCmC/UNA-U/mU
374	967	S	UNA-U/mGGmAUmGUmGUCUmGCmGGmCGmUU/UNA-U/mU
374	968	AS	mAAmCGmCCmGCmAGmAmCmACmAUmCCmA/UNA-U/mU
376	969	S	UNA-G/mAUmGUmGUmCUGCmGGmCGmUUUU/UNA-U/mU
376	970	AS	mAAmAAmCGmCCmGCmAmGmACmACmAUmC/UNA-U/mU
378	971	S	UNA-U/mGUmGUmCUmGCGmCGmUUUmAU/UNA-U/mU
378	972	AS	mAUmAAmAAmCGmCCmGmCmAGmACmACmA/UNA-U/mU
380	973	S	UNA-U/mGUmCUmGCmGGCGmUUUmAUmCA/UNA-U/mU
380	974	AS	mUGmAumAAmAAmCGmCmCmGCmAGmACmA/UNA-U/mU
409	975	S	UNA-C/mAUmCCmUGmCUGCmUAmUGmCCmUC/UNA-U/mU
409	976	AS	mGAmGGmCAmUAmGCmAmGmCAmGGmAUmG/UNA-U/mU
411	977	S	UNA-U/mCCmUGmCUmGCUAmUGmCCmUCmAU/UNA-U/mU
411	978	AS	mAUmGAmGGmCAmUAmGmCmAGmCAmGGmA/UNA-U/mU
412	979	S	UNA-C/mCUmGCmUGmCUAUmGCmCUmCAmUC/UNA-U/mU
412	980	AS	mGAmUGmAGmGCmAUmAmGmCAmGCmAGmG/UNA-U/mU
413	981	S	UNA-C/mUGmCUmGCmUAUGmCCmUCmAUmCU/UNA-U/mU
413	982	AS	mAGmAumGAmGGmCAmUmAmGCmAGmCAmG/UNA-U/mU
414	983	S	UNA-U/mGCmUGmCUmAUGCmCUmCAmUCmUU/UNA-U/mU
414	984	AS	mAAmGAmUGmAGmGCmAmUmAGmCAmGCmA/UNA-U/mU
1525	985	S	UNA-C/mGCmACmCUmCUCUmUUmACmGCmGG/UNA-U/mU
1525	986	AS	mCCmGCmGUmAAmAGmAmGmAGmGUmGCmG/UNA-U/mU
1575	987	S	UNA-C/mCGmUGmUGmCACUmUCmGCmUUmCA/UNA-U/mU
1575	988	AS	mUGmAAmGCmGAmAGmUmGmCAmCAmCGmG/UNA-U/mU
1576	989	S	UNA-C/mGUmGUmGCmACUUmCGmCUmUCmAC/UNA-U/mU
1576	990	AS	mGUmGAmAGmCGmAAmGmUmGCmACmACmG/UNA-U/mU
1577	991	S	UNA-G/mUGmUGmCAmCUUCmGCmUUmCAmCC/UNA-U/mU
1577	992	AS	mGGmUGmAAmGCmGAmAmGmUGmCAmCAmC/UNA-U/mU
1578	993	S	UNA-U/mGUmGCmACmUUCGmCUmUCmACmCU/UNA-U/mU
1578	994	AS	mAGmGUmGAmAGmCGmAmAmGUmGCmACmA/UNA-U/mU
1579	995	S	UNA-G/mUGmCAmCUmUCGCmUUmCAmCCmUC/UNA-U/mU
1579	996	AS	mGAmGGmUGmAAmGCmGmAmAGmUGmCAmC/UNA-U/mU
1580	997	S	UNA-U/mGCmACmUUmCGCUmUCmACmCUmCU/UNA-U/mU
1580	998	AS	mAGmAGmGUmGAmAGmCmGmAAmGUmGCmA/UNA-U/mU
1581	999	S	UNA-G/mCAmCUmUCmGCUUmCAmCCmUCmUG/UNA-U/mU
1581	1000	AS	mCAmGAmGGmUGmAAmGmCmGAmAGmUGmC/UNA-U/mU
1582	1001	S	UNA-C/mACmUUmCGmCUUCmACmCUmCUmGC/UNA-U/mU
1582	1002	AS	mGCmAGmAGmGUmGAmAmGmCGmAAmGUmG/UNA-U/mU



[0310]

参 考 位 置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1776	1003	S	UNA-G/mGAmGGmCUmGUAGmGCmAUmAAmAU/UNA-U/mU
1776	1004	AS	mAUmUUmAUmGCmCUmAmCmAGmCCmUCmC/UNA-U/mU
1777	1005	S	UNA-G/mAGmGCmUGmUAGGmCAmUAmAAmUU/UNA-U/mU
1777	1006	AS	mAAmUUmUAmUGmCCmUmAmCmAGmCCmUCmC/UNA-U/mU
1779	1007	S	UNA-G/mGCmUGmUAmGGCAmUAmAAmUUmGG/UNA-U/mU
1779	1008	AS	mCCmAAmUUmUAmUGmCmCmUAmCmAGmCCmUCmC/UNA-U/mU
1780	1009	S	UNA-G/mCUmGUmAGmGCAUmAAmAUmUGmGU/UNA-U/mU
1780	1010	AS	mACmCAmAUmUUmAUmGmCmCUmACmAGmCCmUCmC/UNA-U/mU
1781	1011	S	UNA-C/mUGmUAmGGmCAUAmAAmUUmGGmUC/UNA-U/mU
1781	1012	AS	mGAmCCmAAmUUmUAmUmGmCCmUAmCmAG/UNA-U/mU
1782	1013	S	UNA-U/mGUmAGmGCmAUAUmAUmUGmGUmCU/UNA-U/mU
1782	1014	AS	mAGmACmCAmAUmUUmAmUmGCmCUmACmA/UNA-U/mU
1818	1015	S	UNA-A/mACmUUmUUmUCACmCUmCmGCmCU/UNA-U/mU
1818	1016	AS	mAGmGCmAGmAGmGUmGmAmAAmAAmGUmU/UNA-U/mU
1863	1017	S	UNA-U/mUCmAAmGCmCUCCmAAmGCmUGmUG/UNA-U/mU
1863	1018	AS	mCmCmAGmCCmUUmGGmAmGmGCmUUmGAmA/UNA-U/mU
1864	1019	S	UNA-U/mCmAGmCCmUCCmAGmCUmGUmGC/UNA-U/mU
1864	1020	AS	mGCmACmAGmCUmUGmGmAmGGmCUmUGmA/UNA-U/mU
1865	1021	S	UNA-C/mAAmGCmCUmCCAAGmGCmUGmUGmCC/UNA-U/mU
1865	1022	AS	mGGmCAmCAmGCmUUmGmGmAGmGCmUUmG/UNA-U/mU
1866	1023	S	UNA-A/mAGmCCmUCmCAAGmCUmGUmGCmCU/UNA-U/mU
1866	1024	AS	mAGmGCmACmAGmCUmUmGmGmAGmGGmCUmU/UNA-U/mU

[0311] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0312] 本发明的实施方案可提供作为靶向HBV的活性剂的寡聚分子。

[0313] 靶向HBV组分的本发明UNA寡聚物的示例示于表18中。表18显示了“有义”和“反义”对。

[0314] 表18: 靶向HBV (有义 (S) - 反义 (AS)) 的UNA寡聚物

[0315]

参 考 位 置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1576	1025	S	UNA-C/mGrUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC/UNA-U/mU
1576	1026	AS	mGrUmGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U/mU
1576	1027	S	UNA-C*/mGrUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1028	AS	mGrUmGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U*/mU
1576	1029	S	UNA-C*/mG*rU*mGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1030	AS	mGrUmGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U*/mU
1576	1031	S	UNA-C*/mG*rU*mGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmA*rC*/UNA-U*/mU

[0316]

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1576	1032	AS	mGrUmGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U*/mU
1576	1033	S	UNA-C*/mGrUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1034	AS	mG*rU*mGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG*/UNA-U*/mU
1576	1035	S	UNA-C*/mG*rUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1036	AS	mG*rU*mGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG*/UNA-U*/mU
1576	1037	S	UNA-C*/mG*rU*mGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1038	AS	mG*rU*mGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG*/UNA-U*/mU
1576	1039	S	UNA-C*/mG*rU*mGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmA*rC*/UNA-U*/mU
1576	1040	AS	mG*rU*mGrAmArGmC/UNA-G/mArAmGmUmGrCmArCmArCmG*/UNA-U*/mU
1575	1041	S	UNA-C*/mC*rGmUrGmUrGmCrArCrUmUrCmGrCmUrUmCrA*/UNA-U*/mU
1575	1042	AS	mUrGmArA/UNA-G/rCmGrAmArGmUmGmCrAmCrAmCrGmG/UNA-U*/mU
1575	1043	S	UNA-C*/mC*rGmUrGmUrGmCrArCrUmUrCmGrCmUrUmCrA*/UNA-U*/mU
1575	1044	AS	mUrGmArAmGrC/UNA-G/rAmArGmUmGmCrAmCrAmCrGmG/UNA-U*/mU
1575	1045	S	UNA-C*/mC*rGmUrGmUrGmCrArCrUmUrCmGrCmUrUmCrA*/UNA-U*/mU
1575	1046	AS	mUrGmArAmGrCmG/UNA-A/mArGmUmGmCrAmCrAmCrGmG/UNA-U*/mU
1578	1047	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1048	AS	mArGmGrU/UNA-G/rAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1049	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1050	AS	mArGmGrUmG/UNA-A/mArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1051	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1052	AS	mArGmGrUmGrAmA/UNA-G/mCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1818	1053	S	UNA-A/mArCmUrUmUrUmUrCrArCmCrUmCrUmGrCmCrU/UNA-U/mU
1818	1054	AS	mArGmGrC/UNA-A/rGmArGmGrUmGmAmArAmArAmGrUmU/UNA-U/mU
1818	1055	S	UNA-A/mArCmUrUmUrUmUrCrArCmCrUmCrUmGrCmCrU/UNA-U/mU
1818	1056	AS	mArGmGrCmA/UNA-G/mArGmGrUmGmAmArAmArAmGrUmU/UNA-U/mU
1818	1057	S	UNA-A/mArCmUrUmUrUmUrCrArCmCrUmCrUmGrCmCrU/UNA-U/mU
1818	1058	AS	mArGmGrCmArG/UNA-A/rGmGrUmGmAmArAmArAmGrUmU/UNA-U/mU
245	1059	S	UNA-A/mGrUmCrUmArGmArCrUrCmGrUmGrGmUrGmGrA/UNA-U/mU
245	1060	AS	mUrCmCrAmCrC/-UNA-A/rCmGrAmGmUmCrUmArGmArCmU/UNA-U/mU
1580	1061	S	UNA-U/mGrCmArCmUrUmCrGrCrUmUrCmArCmCrUmCrU/UNA-U/mU
1580	1062	AS	mArGmArG/UNA-G/rUmGrAmArGmCmGmArAmGrUmGrCmA/UNA-U/mU
1580	1063	S	UNA-U/mGrCmArCmUrUmCrGrCrUmUrCmArCmCrUmCrU/UNA-U/mU
1580	1064	AS	mArGmArGmG/UNA-U/mGrAmArGmCmGmArAmGrUmGrCmA/UNA-U/mU
1580	1065	S	UNA-U/mGrCmArCmUrUmCrGrCrUmUrCmArCmCrUmCrU/UNA-U/mU
1580	1066	AS	mArGmArGmGrU/UNA-G/rAmArGmCmGmArAmGrUmGrCmA/UNA-U/mU
1580	1067	S	UNA-U/mGrCmArCmUrUmCrGrCrUmUrCmArCmCrUmCrU/UNA-U/mU
1580	1068	AS	mArGmArGmGrUmG/UNA-A/mArGmCmGmArAmGrUmGrCmA/UNA-U/mU

[0317] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0318] 本发明的实施方案可提供作为靶向HBV的活性剂的寡聚分子。

[0319] 靶向HBV组分的本发明UNA寡聚物的示例示于表19中。表19显示了“有义”和“反义”对。

[0320] 表19: 靶向HBV (有义(S) - 反义(AS)) 的UNA寡聚物

[0321]

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1578	1069	S	UNA-U*/mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1070	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1071	S	UNA-U*/mG*rUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1072	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1073	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1074	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1075	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1076	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1077	S	UNA-U*/mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1078	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1079	S	UNA-U*/mG*rUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1080	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1081	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1082	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1083	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1084	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U*/mU
1578	1085	S	UNA-U*/mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1086	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1087	S	UNA-U*/mG*rUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1088	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1089	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1090	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1091	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1092	AS	mA*rGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1093	S	UNA-U*/mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1094	AS	mA*rG*mGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1095	S	UNA-U*/mG*rUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1096	AS	mA*rG*mGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1097	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU*/UNA-U*/mU
1578	1098	AS	mA*rG*mGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1578	1099	S	UNA-U*/mG*rU*mGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmC*rU*/UNA-U*/mU
1578	1100	AS	mA*rG*mGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA*/UNA-U*/mU
1777	1101	S	UNA-G*/mArGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU*/UNA-U*/mU
1777	1102	AS	mArAmUrUmUrAmUrGmCrCmUmAmCrAmGrCmCrUmC/UNA-U*/mU
1777	1103	S	UNA-G*/mA*rGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU*/UNA-U*/mU
1777	1104	AS	mArAmUrUmUrAmUrGmCrCmUmAmCrAmGrCmCrUmC*/UNA-U*/mU
1777	1105	S	UNA-G*/mA*rG*mGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU*/UNA-U*/mU
1777	1106	AS	mArAmUrUmUrAmUrGmCrCmUmAmCrAmGrCmCrU*mC*/UNA-U*/mU
380	1107	S	UNA-U*/mGrUmCrUmGrCmGrGrCmUrUmUrUmArUmCrA*/UNA-U*/mU
380	1108	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U*/mU
380	1109	S	UNA-U*/mG*rUmCrUmGrCmGrGrCmUrUmUrUmArUmCrA*/UNA-U*/mU
380	1110	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U*/mU
380	1111	S	UNA-U*/mGrUmCrUmGrCmGrGrCmUrUmUrUmArUmCrA*/UNA-U*/mU
380	1112	AS	mU*rGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U*/mU
380	1113	S	UNA-U*/mG*rU*mCrUmGrCmGrGrCmUrUmUrUmArUmC*rA*/UNA-U*/mU
380	1114	AS	mU*rGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U*/mU
1576	1115	S	UNA-C*/mGrUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/mU
1576	1116	AS	mGrUmGrAmArGmCrGmArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U*/mU
1575	1117	S	UNA-C*/mC*rGmUrGmUrGmCrArCrUmUrCmGrCmUrUmCrA*/UNA-U*/mU

[0322]

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1575	1118	AS	mUrGmArAmGrCmGrAmArGmUmGmCrAmCrAmCrGmG/UNA-U*/mU
1580	1119	S	UNA-U*/mG*rC*mArCmUrUmCrGrCmUrUmCrArCmCrUmCrU*/UNA-U*/mU
1580	1120	AS	mArGmArGmGrUmGrAmArGmCmGmArAmGrUmGrCmA*/UNA-U*/mU

[0323] 靶向HBV的UNA寡聚物

[0324] 本发明的实施方案可提供作为靶向HBV的活性剂的寡聚分子。

[0325] 靶向HBV组分的本发明UNA寡聚物的示例示于表20中。表20显示了“有义”和“反义”对。

[0326] 表20:靶向HBV (有义(S) -反义(AS)) 的UNA寡聚物

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1578	1121	S	UNA-U/*mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU/*UNA-U/*T
1578	1122	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U/*T
1578	1123	S	UNA-U/*fGrUfGrCfArCfUrUrCrGfCrUfUrCfArCfCrU/*UNA-U/*dT
1578	1124	AS	fArGfGrUfGrAfArGfCrGfAfAfGrUfGrCfArCfA/UNA-U/*dT
1578	1125	S	UNA-U/*rGfUrGfCrAfCfUfUfCrGfCfUfUfCrAfCfCfU/*UNA-U/*dT
1578	1126	AS	rArGrGfUrGrArArGfCrGrArArGfUrGfCrAfCfA/UNA-U/*dT
1578	1127	S	UNA-U/*mGfUmGfCmAfCmUfUfCfGmCfUmUfCmAfCmCfU/*UNA-U/*T
1578	1128	AS	mAfGmGfUmGfAmAfGmCfGmAmAmGfUmGfCmAfCmA/UNA-U/*T
1777	1129	S	UNA-G/*mArGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU/*UNA-U/*T
1777	1130	AS	UNA-G/*mArGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU/*UNA-U/*T
1777	1131	S	UNA-G/*fArGfGrCfUrGfUrArGrGfCrAfUrAfArAfUrU/*UNA-U/*T
1777	1132	AS	fArAfUrUfUrAfUrGfCrCfUfAfCrAfGrCfCrUfC/UNA-U/*T
1777	1133	S	UNA-G/*rArGrGfCfUrGfUrArGrGfCrAfUrArArAfUfU/*UNA-U/*T
1777	1134	AS	rArAfUfUfUrAfUrGfCfCfUfAfCrArGfCfCfUfC/UNA-U/*T
1777	1135	S	UNA-G/*mAfGmGfCmUfGmUfAfGfGmCfAmUfAmAfAmUfU/*UNA-U/*T
1777	1136	AS	UNA-G/*mAfGmGfCmUfGmUfAfGfGmCfAmUfAmAfAmUfU/*UNA-U/*T
380	1137	S	UNA-G/*mAfGmGfCmUfGmUfAfGfGmCfAmUfAmAfAmUfU/*UNA-U/*T
380	1138	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U/*mU
380	1139	S	UNA-U/*fGrUfCrUfGrCfGrGrCrGfUrUfUfUrUfCrA/*UNA-U/*fU
380	1140	AS	fUrGfArUfArAfArAfCrGfCfCfGrCfArGfArCfA/UNA-U/*fU
380	1141	S	UNA-U/*rGfUfCfUrGfCrGrGfCrGfUfUfUfUrAfUfCrA/*UNA-U/*fU
380	1142	AS	fUrGrAfUrArArArAfCrGfCfCrGfCrArGrAfCrA/UNA-U/*fU
380	1143	S	UNA-U/*mGfUmCfUmGfCmGfGfCfGmUfUmUfUmAfUmCfA/*UNA-U/*mU

[0328]

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
380	1144	AS	UNA-U/*mGfUmCfUmGfCmGfGfCfGmUfUmUfUmAfUmCfA/*UNA-U/*mU

[0329] 在本文的表中,rN是指N,它是核糖核苷酸,mN是指化学修饰的2'-OMe核糖核苷酸,字符间的星号\*是指硫代磷酸酯键,dN是指脱氧核糖核苷酸,f是指2'-脱氧-2'-氟核糖核苷酸。

[0330] 本发明的另外的化合物示于表21中。

[0331] 表21:靶向HBV (有义(S) -反义(AS)) 的UNA寡聚物

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV (有义(S)-反义(AS)) (5'-3')
1575	1145	S	UNA-C*/mCrGmUrGmUrGmCrArCrUmUrCmGrCmUrUmCrA*/UNA-U*/dT
1575	1146	AS	mUrGmArAmGrCmGrAmArGmUmGmCrAmCrAmCrGmG/UNA-U*/dT
1576	1147	S	UNA-C*/mGrUmGrUmGrCmArCrUrUmCrGmCrUmUrCmArC*/UNA-U*/dT
1576	1148	AS	mGrUmGrAmArGmCrGmArAmGmUmGrCmArCmArCmG/UNA-U*/dT
1581	1149	S	UNA-G*/mCAmCUmUCmGCUUmCAmCCmUCmUG*/UNA-U*/dT
1581	1150	AS	mCAmGAmGGmUGmAAmGmCmGAmAGmUGmC/UNA-U*/dT
1580	1151	S	UNA-U*/mGrCmArCmUrUmCrGrCrUmUrCmArCmCrUmCrU*/UNA-U*/dT
1580	1152	AS	mArGmArGmGrUmGrAmArGmCmGmArAmGrUmGrCmA/UNA-U*/dT
376	1153	A	UNA-G*/mAUmGUmGUmCUGCmGGmCGmUUmUU*/UNA-U*/dT
376	1154	AS	mAAmAAmCGmCCmGCmAmGmACmACmAUmC/UNA-U*/dT
378	1155	S	UNA-U*/mGUmGUmCUmGCGGmCGmUUmUUmAU*/UNA-U*/dT
378	1156	AS	mAUmAAmAAmCGmCCmGmCmAGmACmACmA/UNA-U*/dT
380	1157	S	UNA-U*/mGrUmCrUmGrCmGrCrGmUrUmUrUmArUmCrA*/UNA-U*/dT
380	1158	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U*/dT
413	1159	S	UNA-C*/mUGmCUmGCmUAUGmCCmUCmAUmCU*/UNA-U*/dT
413	1160	AS	mAGmAUmGAmGGmCAmUmAmGCmAGmCAmG/UNA-U*/dT
411	1161	S	UNA-U*/mCCmUGmCUmGCUAmUGmCCmUCmA/UNA-U*/dT
411	1162	AS	mAUmGAmGGmCAmUAmGmCmAGmCAmGGmA/UNA-U*/dT
1777	1163	S	UNA-G*/mArGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU*/UNA-U*/dT
1777	1164	AS	mArAmUrUmUrAmUrGmCrCmUmAmCrAmGrCmCrUmC/UNA-U*/dT
1780	1165	S	UNA-G*/mCUMGUmAGmGCAUmAAmAUmUGmGU*/UNA-U*/dT
1780	1166	AS	mACmCAmAUmUUmAmGmCmCUmACmAGmC/UNA-U*/dT
1781	1167	S	UNA-C*/mUGmUAmGGmCAUAmAAmUUmGGmUC*/UNA-U*/dT
1781	1168	AS	mGAmCCmAUmUUmUAmUmGmCCmUAmCAmG/UNA-U*/dT
1782	1169	S	UNA-U*/mGUmAGmGCmAUAAmAUmUGmGUmCU*/UNA-U*/dT
1782	1170	AS	mAGmACmCAmAUmUUmAmUmGCmCUmACmA/UNA-U*/dT

[0332] 用于抗HBV的组合物

[0334] 本发明的实施方案可提供作为靶向HBV的活性剂的寡聚分子的组合物。

[0335] 用于抗HBV病毒感染的组合物可提供用于抑制多种病毒基因产物的靶向。

[0336] 不希望受任一种特定理论的束缚,编码HBV的P、S、C和X基因的某些开放阅读框(ORF)可重叠。

[0337] 在一些实施方案中,本发明的组合物可含有靶向HBsAg的HBV基因组转录物或ORF的寡聚化合物。例如,这些实施方案可抑制HBsAg的表达,而不管HBV基因组DNA的位置如何。

[0338] 在另外的实施方案中,组合物可含有靶向HBeAg的HBV基因组转录物或ORF的寡聚化合物。

[0339] 在其他实施方案中,组合物可含有靶向X蛋白质的HBV基因组转录物或ORF的寡聚化合物。

[0340] 在其他实施方案中,组合物可含有靶向DNA聚合酶(P)的HBV基因组转录物或ORF的寡聚化合物。

[0341] 在某些实施方案中,组合物可含有靶向来自基因X、S和C的转录物或开放阅读框的保守HBV基因组区域的寡聚化合物。

[0342] 在某些实施方案中,组合物可含有靶向来自基因X、S、C和P的转录物或开放阅读框的保守HBV基因组区域的寡聚化合物。

[0343] 在一些方面,本发明的组合物包含作为靶向HBV的活性剂的二元组寡聚化合物。

[0344] 二元组组合物的示例包括含有参考位置在1403到1623范围的化合物和参考位置在155到550范围的化合物的组合物。

[0345] 二元组组合物的示例包括含有参考位置在1575到1581范围的化合物和参考位置在245到414范围的化合物的组合物。

[0346] 二元组组合物的示例包括含有参考位置在1525到1604范围的化合物和参考位置在374到414范围的化合物的组合物。

[0347] 二元组组合物的示例包括含有参考位置在1525到1604范围的化合物和参考位置在1776到1818范围的化合物的组合物。

[0348] 二元组组合物的示例包括含有参考位置在374到414范围的化合物和参考位置在1776到1782范围的化合物的组合物。

[0349] 二元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物和具有参考位置380的化合物的组合物。二元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物和具有参考位置376或411的化合物的组合物。

[0350] 二元组组合物的示例包括含有具有参考位置1575和376、1575和380、1575和511、1581和376、1581和380以及1581和411的化合物的组合物。

[0351] 二元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物和具有参考位置1777的化合物的组合物。

[0352] 二元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578和1780、或1578和1782、或1575和1777、或1575和1780、或1575和1782、或1581和1777、或1581和1780、或1581和1782、或1576和1777、或1576和1780、或1576和1782的化合物的组合物。

[0353] 例如,二元组组合物可含有表22中所示的化合物1578和380。

[0354] 表22:靶向HBV(有义(S)-反义(AS))的UNA寡聚物的二元组组合物

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV(有义(S)-反义(AS))(5'-3')
[0355] 1578	1171	S	UNA-U/*mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU/*UNA-U/*dT
1578	1172	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U/*dT
380	1173	S	UNA-U/*mGrUmCrUmGrCmGrGrCrGmUrUmUrUmArUmCrA/*UNA-U/*mU
380	1174	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U/*mU

[0356] 用于HBV的UNA寡聚物三元组组合物

[0357] 在一些方面,本发明的组合物包含作为靶向HBV的活性剂的三元组寡聚化合物。

[0358] 三元组组合物的示例包括含有参考位置在1403到1623范围的化合物、参考位置在155到550范围的化合物和参考位置在1624到1930范围的化合物的组合物。

[0359] 三元组组合物的示例包括含有参考位置在1525到1582范围的化合物、参考位置在245到414范围的化合物和参考位置在1777到1818范围的化合物的组合物。

[0360] 三元组组合物的示例包括含有参考位置在1525到1604范围的化合物、参考位置在374到414范围的化合物和参考位置在1776到1782范围的化合物的组合物。

[0361] 三元组组合物的示例包括含有参考位置在1525到1582范围的化合物、参考位置在374到414范围的化合物和参考位置在1776到1782范围的化合物的组合物。

[0362] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物、具有参考位置380的化合物和具有参考位置1777的化合物的组合物。

[0363] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置1576的化合物、具有参考位置380的化合物和具有参考位置1777的化合物的组合物。

[0364] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置1575的化合物、具有参考位置380的化合物和具有参考位置1777的化合物的组合物。

[0365] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物、具有参考位置1777的

化合物和具有参考位置376或411的化合物的组合物。

[0366] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置1578的化合物、具有参考位置1780或1782的化合物和具有参考位置376或411的化合物的组合物。

[0367] 三元组组合物的示例包括含有具有参考位置的化合物的组合物：

[0368] 1578、1777和376；1578、1777和380；1578、1777和411；1578、1780和376；1578、1780和380；1578、1780和411；1578、1782和376；1578、1782和380；1578、1782和411；

[0369] 1575、1777和376；1575、1777和380；1575、1777和411；1575、1780和376；1575、1780和380；1575、1780和411；1575、1782和376；1575、1782和380；1575、1782和411；

[0370] 1581、1777和376；1581、1777和380；1581、1777和411；1581、1780和376；1581、1780和380；1581、1780和411；1581、1782和376；1581、1782和380；1581、1782和411；

[0371] 1576、1777和376；1576、1777和380；1576、1777和411；1576、1780和376；1576、1780和380；1576、1780和411；1576、1782和376；1576、1782和380；1576、1782和411；

[0372] 1578、1818和376；1578、1818和380；1578、1818和411；

[0373] 1575、1818和376；1575、1818和380；1575、1818和411。

[0374] 例如，三元组组合物可含有表23中所示的化合物1578、380和1777。

[0375] 表23：靶向HBV(有义(S)-反义(AS))的UNA寡聚物的三元组组合物

参考位置	SEQ ID NO	S / AS	HBV(有义(S)-反义(AS))(5'-3')
1578	1175	S	UNA-U/*mGrUmGrCmArCmUrUrCrGmCrUmUrCmArCmCrU/*UNA-U/*dT
1578	1176	AS	mArGmGrUmGrAmArGmCrGmAmAmGrUmGrCmArCmA/UNA-U/*dT
380	1177	S	UNA-U/*mGrUmCrUmGrCmGrGrCrGmUrUmUrUmArUmCrA/*UNA-U/*dT
380	1178	AS	mUrGmArUmArAmArAmCrGmCmCmGrCmArGmArCmA/UNA-U/*dT
1777	1179	S	UNA-G/*mArGmGrCmUrGmUrArGrGmCrAmUrAmArAmUrU/*UNA-U/*dT
1777	1180	AS	mArAmUrUmUrAmUrGmCrCmUmAmCrAmGrCmCrUmC/UNA-U/*dT

[0377] 在本文的表中，rN是指N，它是核糖核苷酸，mN是指化学修饰的2'-OMe核糖核苷酸，字符间的\*是指硫代磷酸酯键，并且dN是指脱氧核糖核苷酸。

[0378] HBV序列

[0379] HBV的已知序列的一些示例示于表24中。

[0380] 表24：HBV的序列

ACC 编号	基因型	说明
HE974383.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组，分离物 Mart-B74
HE974381.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组，分离物 Mart-B64
HE974376.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组，分离物 Mart-B45
HE974375.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组，分离物 Mart-B43
HE974374.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组，分离物 Mart-B42
HE974371.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组，分离物 Mart-B34
HE974370.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组，分离物 Mart-B27
HE974367.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组，分离物 Mart-B22
HE974365.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组，分离物 Mart-B16

[0382]

ACC 编号	基因型	说明
HE974364.1	A	HBV 基因型 A2 完整基因组, 分离物 Mart-B15
HE974363.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组, 分离物 Mart-B06
HE974362.1	A	HBV 基因型 A1 完整基因组, 分离物 Mart-B01
AB778116.1	A	用于聚合酶的 HBV 基因型 A 基因, 完整 cds, 毒株: OCU01
AB299858.1	adr	乙型肝炎病毒亚型 adr DNA, 完整基因组, 克隆: HBVFH0204
AB176642.1	adr	乙型肝炎病毒亚型 ADR DNA, 完整基因组, 分离物: HBV-115
HW390268.1	adw	JP 2013537423-A/508:RNA 干扰介导的对乙型肝炎病毒(HBV)的抑制
AM282986.1	adw	乙型肝炎病毒(亚型 ADW2), 基因型 A, 完整基因组
D00331.1	adw	HPBADW3 乙型肝炎病毒亚型 ADW 基因组 DNA, 完整基因组, 克隆: pIDW420
D00330.1	adw	HPBADW2 乙型肝炎病毒亚型 ADW 基因组 DNA, 完整基因组, 克隆: pODW282
D00329.1	adw	HPBADW1 乙型肝炎病毒亚型 ADW 基因组 DNA, 完整基因组, 克隆: pJDW233
AB540582.1	B	HBV 基因型 B DNA, 完整基因组, 毒株: B0901189(NT15)
AB554017.1	B	HBV 基因型 B DNA, 完整基因组, 分离物: NMB09010
AB602818.1	B	HBV 基因型 B DNA, 完整基因组, 分离物: AH-2
AB644287.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB52
AB644286.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB47
AB644284.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB32
AB644283.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB28
AB644281.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB9
AB644280.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NAB1
AB560662.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: 60PU
AB560661.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: 58PU
AB554025.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: MRK89073
AB554022.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: GRS08325
AB554021.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: GRS08298
AB554020.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NMB09124
AB554019.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NMB09122
AB554018.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: NMB09075
AB554015.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: TRF08111



[0383]

ACC 编号	基因型	说明
AB554014.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 分离物: TRF08029
AB540585.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 毒株: C0901192(NT18)
AB540584.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 毒株: C0901190(NT16)
AB540583.1	C	HBV 基因型 C DNA, 完整基因组, 毒株: C0901177(NT3)
HE974382.1	D	HBV 基因型 D4 完整基因组, 分离物 Mart-B70
HE974379.1	D	HBV 基因型 D3 完整基因组, 分离物 Mart-B58
HE974378.1	D	HBV 基因型 D4 完整基因组, 分离物 Mart-B50
HE974377.1	D	HBV 基因型 D3 完整基因组, 分离物 Mart-B47
HE974373.1	D	HBV 基因型 D4 完整基因组, 分离物 Mart-B37
HE974372.1	D	HBV 基因型 D4 完整基因组, 分离物 Mart-B36
HE815465.1	D	HBV 基因型 D, 血清型 ayw3, 完整基因组
AB554024.1	D	HBV 基因型 D DNA, 完整基因组, 分离物: GRS08538
AB554023.1	D	HBV 基因型 D DNA, 完整基因组, 分离物: GRS08457
AB554016.1	D	HBV 基因型 D DNA, 完整基因组, 分离物: TRF08226
AB267090.1	D	乙型肝炎病毒 ayw/Japan/Ehime 22-HS/2005 DNA, 完整的基因组
HE974384.1	E	HBV 基因型 E 完整基因组, 分离物 Mart-B84
HE974380.1	E	HBV 基因型 E 完整基因组, 分离物 Mart-B63
AP007262.1	E	HBV 基因型 E DNA, 完整基因组, 分离物: HB-JI411F
HE974369.1	F	HBV 基因型 F2 完整基因组, 分离物 Mart-B26
HE974368.1	F	HBV 基因型 F4 完整基因组, 分离物 Mart-B24
HE974366.1	F	HBV 基因型 F2 完整基因组, 分离物 Mart-B18
AB625343.1	G	HBV 基因型 G DNA, 完整基因组, 分离物: MEX921M
AB625342.1	G	HBV 基因型 G DNA, 完整基因组, 分离物: MEX918M
AP007264.1	G	HBV 基因型 G DNA, 完整基因组, 分离物: HB-JI444GF
AB846650.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: B-MHJ9014
AB516395.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: MEX914M
AB516394.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: MEX912M
AB516393.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: 904MEXM
AP007261.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: HB-JI260F
AB298362.1	H	HBV 基因型 H DNA, 完整基因组, 分离物: HBV ST0404
AB246338.1	Ae	乙型肝炎病毒 DNA, 完整基因组, 克隆: Ae_JPN
AB246341.1	Bj	乙型肝炎病毒 DNA, 完整基因组, 克隆: Bj_JPN35

[0384]

ACC 编号	基因型	说明
AB246345.1	C	乙型肝炎病毒 DNA, 完整基因组, 克隆: C_JPNAT
AB246347.1	D	乙型肝炎病毒 DNA, 完整基因组, 克隆: D_IND60

[0385] 用于治疗HBV疾病的方法

[0386] 本发明的方法包括治疗和预防哺乳动物受试者中的各种疾病。受试者可以是人或哺乳动物。

[0387] 在本发明的方法中,可向需要治疗或预防的受试者施用有效量的本发明的寡聚化合物。

[0388] 本发明的寡聚化合物的有效量可以是0.001mg/kg到50.0mg/kg范围的剂量。

[0389] 在本发明的方法中,受试者中的靶mRNA表达可降低至少5天。在某些实施方案中,受试者中的靶mRNA表达可降低至少10天或15天。

[0390] 在本公开的方法中,寡聚化合物的施用可能不会导致炎症反应。

[0391] 在其他实施方案中,本发明包括通过用本发明的寡聚化合物处理细胞来抑制所述细胞中靶基因表达的方法。

[0392] 在另外的实施方案中,本发明包括通过向哺乳动物施用含有本发明寡聚化合物的组合物来抑制所述哺乳动物中靶基因表达的方法。

[0393] 药物组合物

[0394] 在一些方面,本发明提供了含有寡聚化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0395] 药物组合物可能局部或全身施用。在一些方面,药物组合物可能具有任何施用模式。在某些方面,施用可以是静脉内、皮下、肺、肌内、腹膜内、真皮、口服或鼻施用。

[0396] 本发明的实施方案包括在脂质制剂中含有寡聚化合物的药物组合物。

[0397] 在一些实施方案中,药物组合物可包含选自阳离子脂质、阴离子脂质、固醇、聚乙二醇化脂质和前述的任一组合的一种或多种脂质。

[0398] 在某些实施方案中,药物组合物可基本上不含脂质体。

[0399] 在其他实施方案中,药物组合物可包含脂质体或纳米粒子。

[0400] 用于递送本发明的活性分子的脂质和脂质组合物的一些示例在W0/2015/074085中给出,该文献在此以引用方式整体并入。

[0401] 在另外的实施方案中,药物组合物可含有病毒载体或细菌载体内的寡聚化合物。

[0402] 本公开的药物组合物可包含如本领域已知的载体、稀释剂或赋形剂。药物组合物的示例描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), Mack Publishing Co. (A.R.Gennaro编辑,1985年)中。

[0403] 用于药物组合物的赋形剂的示例包括抗氧化剂、悬浮剂、分散剂、防腐剂、缓冲剂、张力剂和表面活性剂。

[0404] 实施例

[0405] 实施例1:荧光素酶报告子测定。

[0406] 基于psiCHECK<sup>TM</sup>2载体 (Promega, Madison, WI) 构建基于荧光素酶的报告子质粒。报告子p (1-20) 是利用含有相对于Eco RI消化位点从位置1到2500的序列的寡核苷酸产生的,所述寡核苷酸被克隆到psiCHECK<sup>TM</sup>2中由SV40启动的海肾荧光素酶基因的终止密码子下游的多克隆区中,所述psiCHECK<sup>TM</sup>2使得海肾荧光素酶基因在人工3' UTR序列的调节下表达。然后将海肾荧光素酶活性用作人工3' UTR对转录物稳定性和翻译效率的作用的指标。psiCHECK<sup>TM</sup>-2载体还含有组成型表达的萤火虫荧光素酶基因,该基因用作内部对照以使转染效率归一化。

[0407] 在转染前一天,将总共5,000个HepB3细胞 (美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection)) 平铺到96孔板的孔上。将细胞在补充有0.1mM非必需氨基酸和

10%FBS (Life Technologies, Carlsbad, CA) 的100 $\mu$ l DMEM (Life Technologies, Carlsbad, CA) 中于37 $^{\circ}$ C培育。在即将转染前将培养基更换为90 $\mu$ l新鲜培养基。将报告子质粒和UNA寡聚物用转染试剂共转染, Lipofectamine 3000 (Life Technologies, carlsad) 用于将报告子质粒 (100ng) 和不同量的UNA寡聚物连同P3000按照制造商的说明一起转染到细胞中。

[0408] 使用双荧光素酶报告子测定系统 (Dual-Luciferase Reporter Assay System) (DLR测定系统, Promega, Madison, WI) 在基于psiCHECK2的报告基因系统上进行双报告基因测定。在转染后24小时, 用磷酸盐缓冲盐水轻轻洗涤细胞一次。将50 $\mu$ l孔的被动溶解缓冲液 (Promega, Madison, WI) 添加到细胞中并在室温下在轻轻摇动下培育20min。使用Cytation 3成像读数器 (BioTek, Winooski, VT) 测量荧光素酶活性并且基于海肾/萤火虫的比率来计算UNA寡聚物对报告子表达的作用以使细胞数目和转染效率归一化。

[0409] 实施例2: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置1578的每一UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为77%到97%。因此, 表19中具有参考位置1578的所有UNA寡聚化合物均可操作用于使靶表达沉默。

[0410] 实施例3: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置1777的每一UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为77%到92%。因此, 表19中具有参考位置1777的所有UNA寡聚化合物均可操作用于使靶表达沉默。

[0411] 实施例4: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置380的每一UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为87%到94%。因此, 表19中具有参考位置380的所有UNA寡聚化合物均可操作用于使靶表达沉默。

[0412] 实施例5: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置1576的UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为93%。因此, 具有参考位置1576的UNA寡聚化合物可操作用于调节靶表达。

[0413] 实施例6: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置1575的UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为90%。因此, 具有参考位置1575的UNA寡聚化合物可操作用于调节靶表达。

[0414] 实施例7: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。在1nM浓度下持续6天, 确定表19中指定为具有参考位置1580的UNA寡聚化化合物的靶表达抑制百分比为95%。因此, 具有参考位置1580的UNA寡聚化合物可操作用于调节靶表达。

[0415] 实施例8: 利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。发现表17中的本发明UNA寡聚物展现出如表25中所示的用于抑制靶表达的IC<sub>50</sub>。

[0416] 表25: 靶向HBV的UNA寡聚物的IC<sub>50</sub>

[0417]	参考位置	IC <sub>50</sub> pM (第 6 天)
	244	917
	245	328

[0418]

参考位置	IC50 pM (第 6 天)
246	816
248	148
251	554
252	374
253	703
254	44
256	8
376	16
378	114
380	6.7
409	328
411	58
412	298
413	123
414	363
1575	65
1576	137
1577	472
1578	63
1580	255
1581	22
1776	461
1777	26
1779	348
1780	151
1781	227
1782	177
1818	49

[0419] 因此,本发明的UNA寡聚化合物可操作用于调节HBV靶表达。本发明的UNA寡聚化合物展现出用于抑制靶表达的体外皮摩尔活性。在一些实施方案中,本发明的UNA寡聚化合物展现出用于抑制靶表达的约 $IC_{50} < 200pM$ 的令人惊讶地高的体外活性。

[0420] 实施例9:在HBV感染的人源化PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内HBV血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂-1和-2中。

[0421] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的

Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>:B6;129SvEv-Plau,SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0422] 所用研究为递增剂量,其中在第0天用3mg/kg,然后在第4天用5mg/kg,然后在第8天用10mg/kg治疗小鼠。

[0423] 如图2中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1576和UNA寡聚物三元组(1576、380、177)两者治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0424] 如表26中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1576和UNA寡聚物三元组(1576、380、177)两者治疗均引起病毒终点血清HBeAg的持续降低。(平均值±SEM)。

[0425] 表26:血清HBeAg病毒终点

[0426]	UNA 寡聚物制剂	HBeAg (对照%)(归一化为 hAlb) 第 12 天
	PBS 对照	100
	1576-1	48.2

[0427]	UNA 寡聚物制剂	HBeAg (对照%)(归一化为 hAlb) 第 12 天
	1576-2	59.8
	(1576, 380, 177)-1	10.5
	(1576, 380, 177)-2	15.0

[0428] 如表27中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1576和UNA寡聚物三元组(1576、380、177)两者治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的持续降低。(平均值±SEM)。

[0429] 表27:血清HBV DNA病毒终点

[0430]	UNA 寡聚物制剂	HBV DNA (对照%)(归一化为 hAlb) 第 12 天
	PBS 对照	100
	1576-1	31.2
	1576-2	52.4
	(1576, 380, 177)-1	4.1
	(1576, 380, 177)-2	7.7

[0431] 图2以及表26和27中的组合物是UNA寡聚物三元组组合物(1777(SEQ ID NO:1005和1006)、380(SEQ ID NO:973和974)、1576(SEQ ID NO:989和990))。

[0432] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。对于所有病毒终点(HBsAg、HBeAg和HBV DNA),用UNA寡聚物三元组组合物(1576、380、177)治疗均显著优于UNA寡聚物1576。

[0433] 实施例10:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0434] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>;B6;129SvEv-Plau, SCID:CB-17/Icr-SCID/SCIDJCL],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0435] 该研究使用递增剂量,其中每4天向小鼠给药,直到第40天,并且每4天监测病毒终点,直到第44天。

[0436] 如图3中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组(1576、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。图3中的组合物是UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO: 1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1576 (SEQ ID NO:989和990))。

[0437] 如图4中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组(1576、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。图4中的组合物是UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO: 1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1576 (SEQ ID NO:989和990))。

[0438] 如图5中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组(1576、380、1777)治疗引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。图5中的组合物是UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1576 (SEQ ID NO:989和990))。

[0439] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0440] 实施例11:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内HBV血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0441] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>;B6;129SvEv-Plau, SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0442] 监测血清病毒终点,直到单次注射后15天。

[0443] 如图6中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1777 (SEQ ID NO:1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)和1578 (SEQ ID NO:1175和1176)中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0444] 如图7中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1777 (SEQ ID NO:1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)和1578 (SEQ ID NO:1175和1176)中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0445] 如图8中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1777 (SEQ ID NO:1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)和1578 (SEQ ID NO:1175和1176)中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0446] 如图9中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:

1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)、1578 (SEQ ID NO:1175和1176)) 治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0447] 如图10中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)、1578 (SEQ ID NO:1175和1176)) 治疗引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0448] 如图11中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)、1578 (SEQ ID NO:1175和1176)) 治疗引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0449] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0450] 实施例12:在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。一般来说,AAV-HBV小鼠模型是用于研究HBV感染的稳健模型,并且可为药物功效和效价提供直接的临床相关性。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0451] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57Bl/6小鼠中。

[0452] 该研究为递增剂量设计,其中在第0天用3mg/kg,然后在第4天用5mg/kg,然后在第8天用10mg/kg治疗小鼠。

[0453] 在治疗前15天和治疗后至少22天监测血清病毒终点。

[0454] 如图12中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物380 (SEQ ID NO:973和974)、1777 (SEQ ID NO:1005和1006)和1576 (SEQ ID NO:1003和1004)中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。

[0455] 如图13中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物380 (SEQ ID NO:973和974)、1777 (SEQ ID NO:1005和1006)和1576 (SEQ ID NO:1003和1004)中的每一种以及相同化合物的UNA寡聚物三元组组合物(1576、380、1777)治疗均引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。这种头对头比较显示,相对于单个寡聚物,三元组组合物在整个作用期间提供了令人惊讶地增加的效力。

[0456] 如图14中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物380 (SEQ ID NO:973和974)、1777 (SEQ ID NO:1005和1006)和1576 (SEQ ID NO:1003和1004)中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。(平均值 $\pm$ SEM)。

[0457] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0458] 实施例13:在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0459] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中共配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57Bl/6小鼠中。

[0460] 该研究为递增剂量设计,其中在第0天用3mg/kg,然后在第4天用5mg/kg,然后在第

8天用10mg/kg治疗小鼠。

[0461] 监测血清病毒终点,直到治疗后第12天。

[0462] 如图15中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO: 1179和1180)、380 (SEQ ID NO:1173和1174)、1578 (SEQ ID NO:1175和1176))治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。体内的剂量依赖性反应显示UNA寡聚物组合物的药理作用。

[0463] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0464] 实施例14:在HBV感染的AAV-HBV小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。一般来说,AAV-HBV小鼠模型是用于研究HBV感染的稳健模型,并且可为药物功效和效价提供直接的临床相关性。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0465] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制,并且经静脉注射到在AAV介导的重组HBV基因组递送到肝脏后具有活跃HBV复制的C57Bl/6小鼠中。

[0466] 该研究为递增剂量设计,其中在第0天用3mg/kg,然后在第4天用5mg/kg,然后在第8天用10mg/kg治疗小鼠。

[0467] 在治疗前15天和治疗后至少22天监测血清病毒终点。

[0468] 如图16中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1578 (SEQ ID NO:993和994) 和1575 (SEQ ID NO:988和989) 中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0469] 如图17中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1578 (SEQ ID NO:993和994) 和1575 (SEQ ID NO:988和989) 中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBeAg的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0470] 如图18中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物1578 (SEQ ID NO:993和994) 和1575 (SEQ ID NO:988和989) 中的每一种治疗均引起病毒终点血清HBV DNA的快速且持续的降低。(平均值±SEM)。

[0471] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0472] 实施例15:利用psiCHECK2测定观察UNA寡聚物的HBV抑制作用。测量了含有一个或多个2'-脱氧-2'-氟核糖核苷酸的UNA寡聚化合物对靶表达的抑制百分比。

[0473] 如表28中所示,UNA寡聚化合物在10nM下展现出对靶表达的至少87%抑制。

[0474] 表28:UNA寡聚物的活性

UNA 寡聚物	0.1 nM、1 nM、10 nM 下的相对 RLuc/FLuc
1578 (SEQ ID NO:1127 和 1128)	0.65, 0.18, 0.08
1777 (SEQ ID NO:1135 和 1136)	0.56, 0.14, 0.13
380 (SEQ ID NO:1143 和 1144)	0.40, 0.14, 0.13

[0476] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出有利的体外HBV抑制功效。

[0477] 实施例16:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。



[0478] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>:B6;129SvEv-Plau,SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0479] 如表29中所示,与PBS对照组相比,用两种UNA寡聚物治疗均引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0480] 表29:HBsAg(对照%) (归一化为hAlb)

UNA 寡聚物 Ref. Pos.	抑制% 第 5 天 3.3 nM	抑制% 第 10 天 3.3 nM	抑制% 第 15 天 3.3 nM	抑制% 第 20 天 3.3 nM
1580 (SEQ ID NO:997 和 998)	72.0	71.0	59.0	49.0
1578 (SEQ ID NO:993 和 994)	70.0	59.0	39.0	25.3
1575 (SEQ ID NO:987 和 988)	75.0	58.0	39.0	22.2
1818 (SEQ ID NO:1015 和 1016)	55.0	56.0	56.0	17.7
380 (SEQ ID NO:973 和 974)	62.0	55.0	33.0	30.5
1576 (SEQ ID NO:989 和 990)	42.0	48.0	44.0	38.2
1777 (SEQ ID NO:1005 和 1006)	65.0	43.0	21.0	12.7
1782 (SEQ ID NO:1013 和 1014)	65.0	43.0	25.0	20.4
1581 (SEQ ID NO:999 和 1000)	50.0	42.0	28.0	11.7

[0482] 因此,本发明的UNA寡聚物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0483] 实施例17:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0484] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>:B6;129SvEv-Plau,SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0485] 如表30中所示,与PBS对照组相比,用三元组UNA寡聚物组合物治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0486] 表30:血清HBsAg(对照%) (归一化为hAlb)

UNA 寡聚物 组合物 Ref. Pos.	抑制% 第 5 天 3.3 nM	抑制% 第 10 天 3.3 nM	抑制% 第 15 天 3.3 nM	抑制% 第 20 天 3.3 nM
[0487] 380/1777/1575	82.0	67.0	39.9	28.0
380/1777/1578	82.0	70.0	47.3	33.2
380/1777/1576	79.0	64.0	44.8	29.1

[0488] 表30中的组合物是:

[0489] UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1575 (SEQ ID NO:987和988));

[0490] UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1578 (SEQ ID NO:993和994));和

[0491] UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1576 (SEQ ID NO:989和990))。

[0492] 因此,本发明的三元组UNA寡聚物组合物表现出显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0493] 实施例18:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出体内血清感染参数的显著降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0494] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>:B6;129SvEv-Plau,SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0495] 如表31中所示,对于基因型Ae、Bj、C和D,与PBS对照组相比,用三元组UNA寡聚物组合物治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0496] 表31:血清HBsAg(对照%) (归一化为hAlb)

UNA 寡聚物 组合物 (Ref. Pos.)	基因型	抑制% 第 5 天 3 nM	抑制% 第 10 天 3 nM	抑制% 第 5 天 15 nM	抑制% 第 10 天 15 nM
[0497] 380/1777/1578	Ae	79.2	71.0	87.5	79.0
380/1777/1578	Bj	75.4	62.2	85.0	79.0
380/1777/1578	C	----	68.8	----	82.8
380/1777/1578	D	80.7	68.9	88.5	81.4

[0498] 表31中的组合物是UNA寡聚物三元组组合物(1777 (SEQ ID NO:1005和1006)、380 (SEQ ID NO:973和974)、1578 (SEQ ID NO:993和994))。

[0499] 因此,本发明的三元组UNA寡聚物组合物表现出对一定范围的基因型的显著且出乎意料地有利的体内HBV抑制功效。

[0500] 实施例19:在HBV感染的PXB小鼠模型中观察UNA寡聚物的体内HBV抑制作用。本发明的UNA寡聚物展现出在存在硫代磷酸酯键的情况下,体内HBV血清感染参数的极度降低。在本研究中,UNA寡聚物包含在脂质纳米粒子制剂中。

[0501] 将UNA寡聚物在脂质纳米粒子中配制或共配制并且经静脉内注射到HBV感染的Phoenix Bio (PXB) 小鼠中。小鼠为基因型:cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>/SCID[cDNA-uPA<sup>野生型/+</sup>;B6;129SvEv-Plau,SCID:CB-17/Icr-scid/scidJcl],其含有具有70%或更大的估计替代指数的人肝细胞。

[0502] 如表32中所示,与PBS对照组相比,用UNA寡聚物治疗引起病毒终点血清HBsAg的快速且持续的降低。

[0503] 表32:HBsAg (对照%) (归一化为hAlb)

UNA 寡聚物 参考位置	抑制% 第 5 天 3.3 nM	抑制% 第 10 天 3.3 nM	抑制% 第 15 天 3.3 nM	抑制% 第 20 天 3.3 nM
1575 (SEQ ID NO:987 和 988)	76.2	60.4	25.0	3.0
1575PS (SEQ ID NO:1117 和 1118)	79.0	77.5	58.5	35.7
[0504] 1578 (SEQ ID NO:993 和 994)	77.0	65.6	34.4	5.7
1578PS (SEQ ID NO:1069 和 1070)	78.1	72.7	53.5	18.3
380 (SEQ ID NO:973 和 974)	72.4	69.5	48.1	23.9
380PS (SEQ ID NO:1107 和 1108)	68.1	69.9	52.4	35.2

[0505] 因此,具有硫代磷酸酯键(PS)的本发明的UNA寡聚物表现出具有较长持续时间(第15天到第20天)的显著且出乎意料的有利的体内HBV抑制效力。硫代磷酸酯键如下:第一链的5'末端处的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键、第一链的3'末端的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键、来自第一链的3'末端的第二位置和第三位置处的单体之间的一个硫代磷酸酯键以及第二链的3'末端处的两个单体之间的一个硫代磷酸酯键。

[0506] 实施例20:HBV参考基因组HB974376 (3221bp)。

[0507] SEQ ID NO:1181

1 ttccactgcc ttccaccaag ctctgcagga tcccagagtc aggggtctgt attttctgc  
61 tgggtggctcc agttcaggaa cagtaaacc tgctccgaat attgcctctc acatctctc  
121 aatctccgcg aggactgggg accctgtgac gaacatggag aacatcacat caggattcct  
181 aggacccctg ctctgtttac aggcgggggtt tttctgttg acaagaatcc tcacaatacc  
241 gcagagtcta gactcgtggt ggacttctct caattttcta gggggatcac ccgtgtgtct  
[0508] 301 tggccaaaat tcgcagtccc caacctccaa tcactcacca acctcctgtc ctccaatttg  
361 tcctggttat cgctggatgt gtctgcggcg tttatcata ttctcttca tcctgtgtct  
421 atgctcctc ttcttattgg ttctctgga ttatcaagg atgttgcccg ttgtctct  
481 aattccagga tcaacaacaa ccagtacggg accatgcaa acctgcacga ctctgtctca  
541 aggcaactct atgtttccct catgttgctg tacaaaacct acggatggaa attgcacctg  
601 tatcccatc ccatcgtctt gggctttcgc aaaataccta tgggagtggg cctcagtccg

[0509]

661 ttctcttgg ctacgtttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcgtagggc ttccccac  
721 tgtttggctt tcagctatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acagcatcgt  
781 gagtcccttt ataccgctgt taccaatfff cttttgtctc tgggtataca tttaaaccct  
841 aacaaaacaa aaagatgggg ttattcccta aacttcattg gttacataat tggaagttgg  
901 ggaactttgc cacaggatca tattgtacaa aagatcaaac actgttttag aaaacttct  
961 gttaacaggc ctattgattg gaaagtatgt caaagaattg tgggtctttt gggctttgct  
1021 gctccattta cacaatgtgg atatcctgcc ttaatgcctt tgtatgcatg tatacaagct  
1081 aaacaggctt tcaacttctc gccaaactac aaggcctttc taagtaaaca gtacatgaac  
1141 cttacccccg ttgctcggca acggcctggg ctgtgccaag tgtttgctga cgcaaccccc  
1201 actggctggg gcttggccat aggccatcag cgcattgctg gaacctttgt ggctcctctg  
1261 ccgatccata ctgcggaact cctagccgct tgtttgctc gcagccggtc tggagcaaag  
1321 ctcatcgga ctgacaattc tgtcgtctc tcgcggaaat atacatcgtt tccatggctg  
1381 ctaggetgta ctgccaactg gatccttcgc gggacgtcct ttgtttacgt cccgtcggcg  
1441 ctgaatcccc cggacgacct ctctcggggc cgttgggac tctctgtcc ccttctcgt  
1501 ctgccgttcc agccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggctcccc gtctgtgcct  
1561 tctcatctgc cggctcgtgt gcacttctgt tcacctctgc acgttgcatt gagaccaccg  
1621 tgaacgceca tcagatcctg cccaaggtct tacataagag gactcttggc ctcccagcaa  
1681 tgtcaacgac cgaccttgag gcctacttca aagactgtgt gtttaaagac tgggaggagc

[0510]

1741 tgggggagga gattaggtta aaggtcttg tattaggagg ctgtaggcat aaattggtct  
1801 ggcaccagc accatgcaac ttttcacct ctgcctaate atctcttgta catgtccac  
1861 tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttggggc atggacattg accctataa  
1921 agaatttga gctactgtgg agtactctc gttttgcct tctgacttct ttccttcgt  
1981 cagagatctc ctagacaccg cctcagctct gtatcgagaa gccttagaat ctctgagca  
2041 ttgctcacct caccatactg cactcaggca agccattctc tgctgggggg aattgatgac  
2101 tctagctacc tgggtgggta ataatttga agatccagca tccagggatc tagtagtaa  
2161 ttatgttaat actaacatgg gtttaaagat caggcaacta ttgtggttc atatatctg  
2221 ccttactttt ggaagagaga ctgtacttga atatttggtc tcttcggag tgtggattcg  
2281 cactctcca gcctatagac caccaaagc ccctatctta tcaacactc cggaactac  
2341 tgttgtaga cgacgggacc gaggcaggtc ccctagaaga agaactccct cgcctcgag  
2401 acgcagatct caatcgccgc gtcgcagaag atctcaatct cgggaatctc aatgttagta  
2461 ttccttgac tcataaggtg ggaaacttta cggggcttta ttcctctaca gtacctatc  
2521 ttaatctga atggcaaact cctccttct ctaagattca ttacaagag gacattatta  
2581 ataggtgtca acaatttgtg ggccctctca ctgtaaatga aaagagaaga ttgaaattaa  
2641 ttatgcctgc tagattctat cctactcaca ctaaataatt gcccttagac aaaggaatta  
2701 aaccttatta tccagatcag gtagttaatc attactcca aaccagacat tatttacata  
2761 ctctttggaa ggctggtatt ctatataaga gggaaaccac acgtagcgca tcattttgtg

2821 ggtcaccata ttctgggaa caagagctac agcatgggag gttggtcatc aaaacctcgc

2881 aaaggcatgg ggacgaatct ttctgtccc aaccctctgg gattctttcc cgatcatcag

2941 ttggaccctg cattcggagc caactcaaac aatccagatt gggacttcaa ccccatcaag

[0511] 3001 gaccactggc cagcagccaa ccaggtagga gcgggagcat tcgggccagg gctcaccct

3061 ccacacggcg gtattctggg gtggagccct caggctcagg gcatattgac cacagtgtca

3121 acaattctc ctctgcctc caccaatcgg cagtcaggaa ggcagcctac tcccatctct

3181 ccacctctaa gagacagtca tcctcaggcc atgcagtgga a

[0512] 本文明确提到的所有出版物、专利和文献出于所有目的均以引用方式并入。

[0513] 应当理解，本发明不限于所描述的具体方法、方案、材料和试剂，因为这些可以变化。还应当理解，本文所用的术语仅用于描述特定实施方案的目的，而不意在限制本发明的范围，本发明的范围将由所附权利要求涵盖。

[0514] 必须注意的是，除非上下文另有明确规定，否则如本文和所附权利要求书中所用的单数形式“一 (a、an)”和“所述”包括复数个指示物。同样，术语“一 (a)” (或“一 (an)”)、“一或多”和至少一”在本文中可互换使用。还应当注意，术语“包括 (comprises)”、“包括 (comprising)”、“含有”、“包含 (including)”和“具有”可互换使用。

[0515] 没有进一步详细说明，相信本领域技术人员可基于上述描述最大程度地利用本发明。因此，以下具体实施方案被解释为仅仅是说明性的，而无论如何不是以任何方式限制本公开的其余部分。

[0516] 本说明书中所公开的所有特征可以任一组合加以组合。本说明书中所公开的每个特征均可由用于相同、等同或类似目的的替代特征代替。

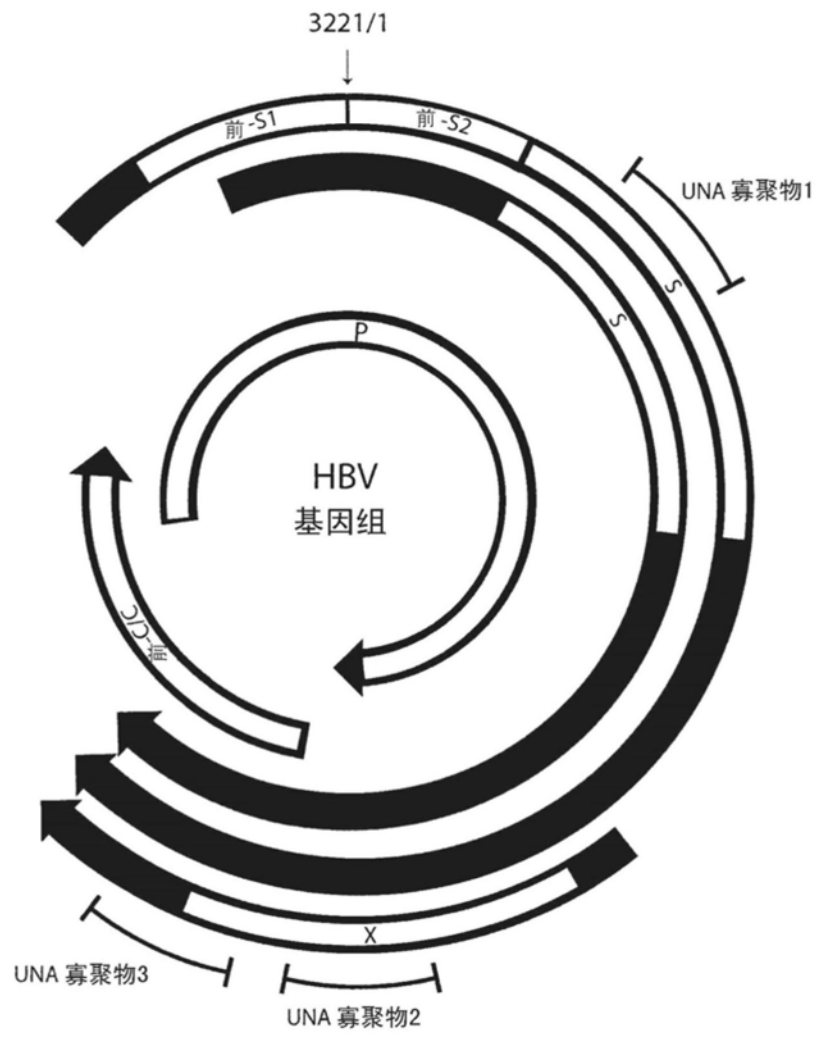


图1



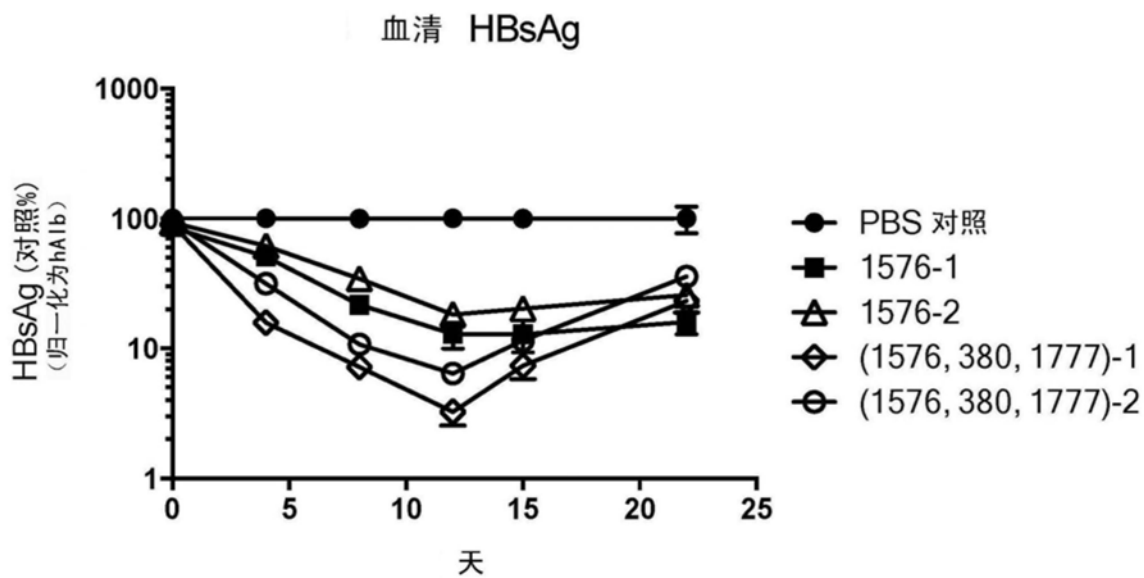


图2

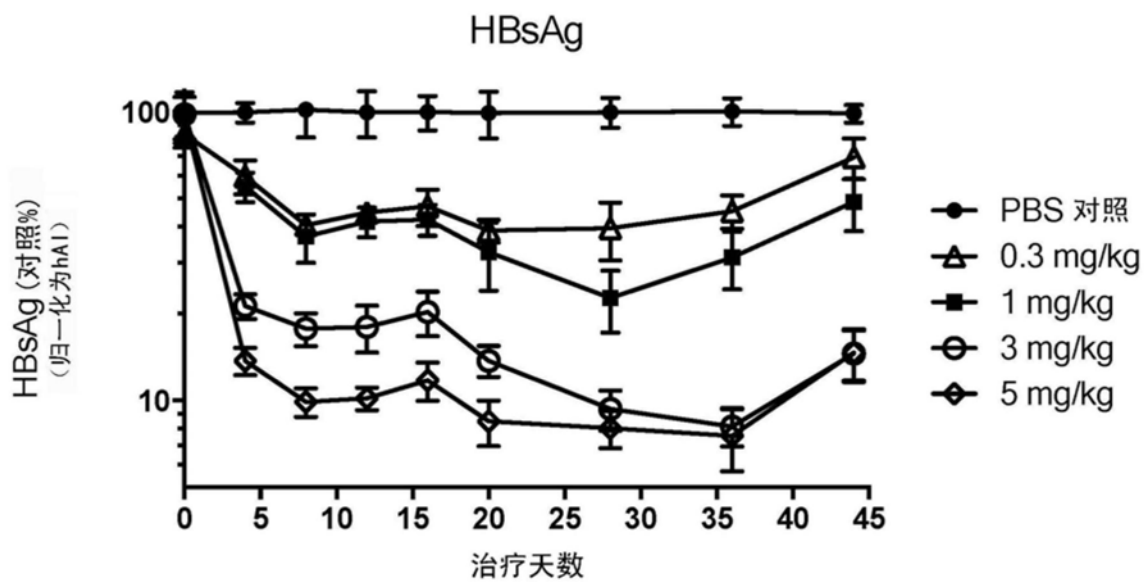


图3

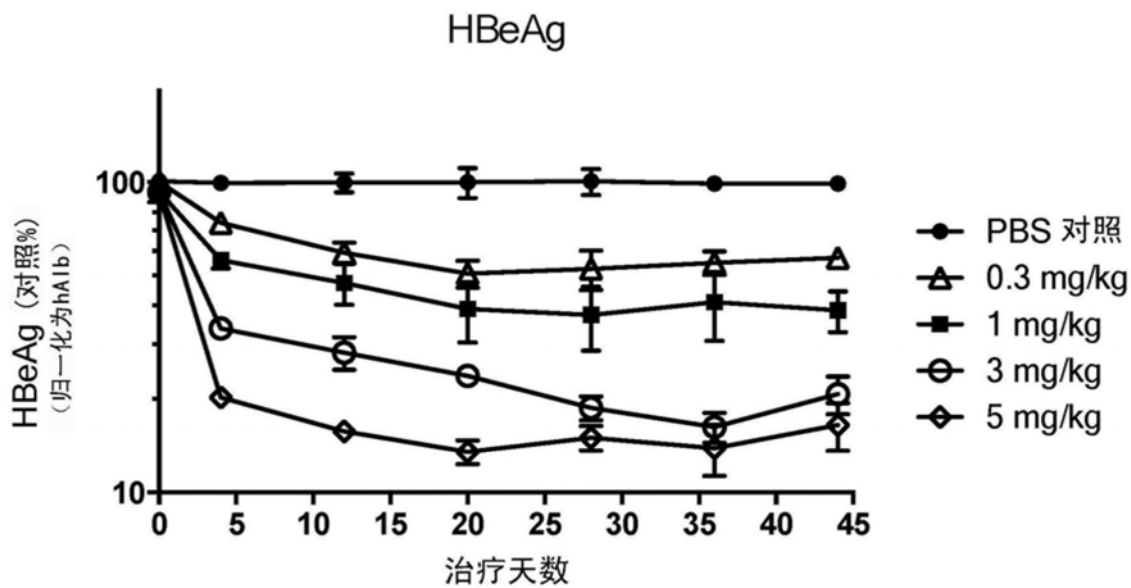


图4

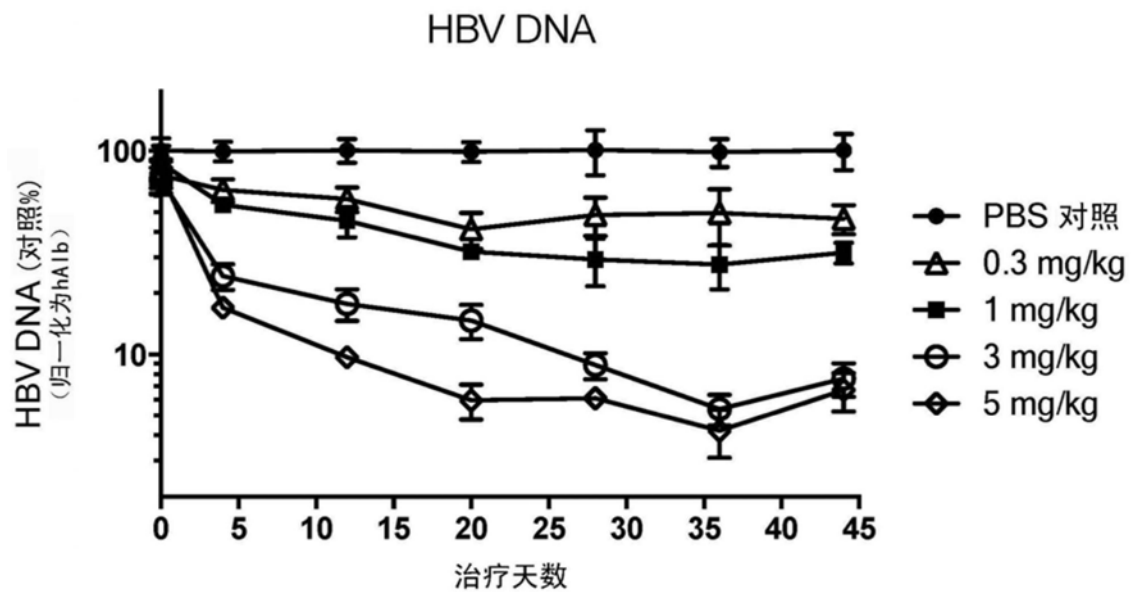


图5

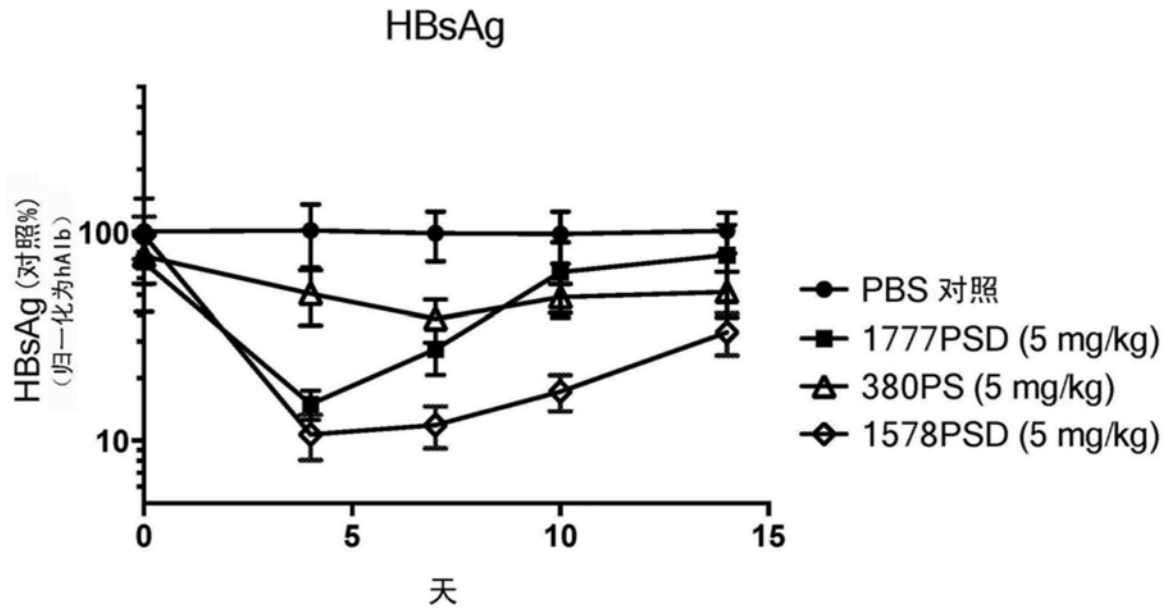


图6

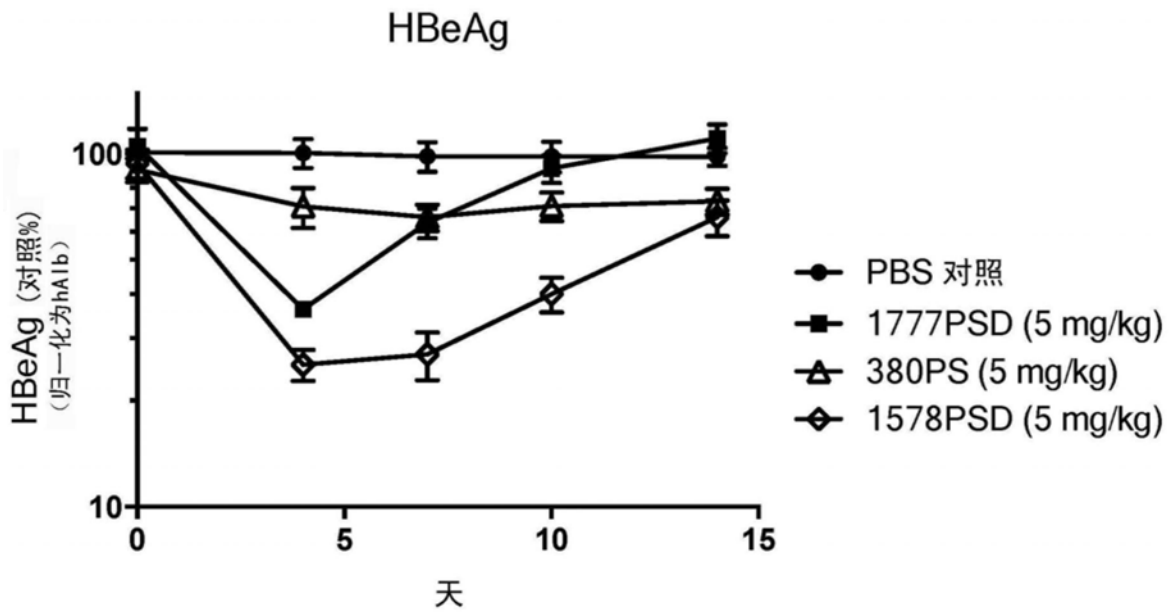


图7

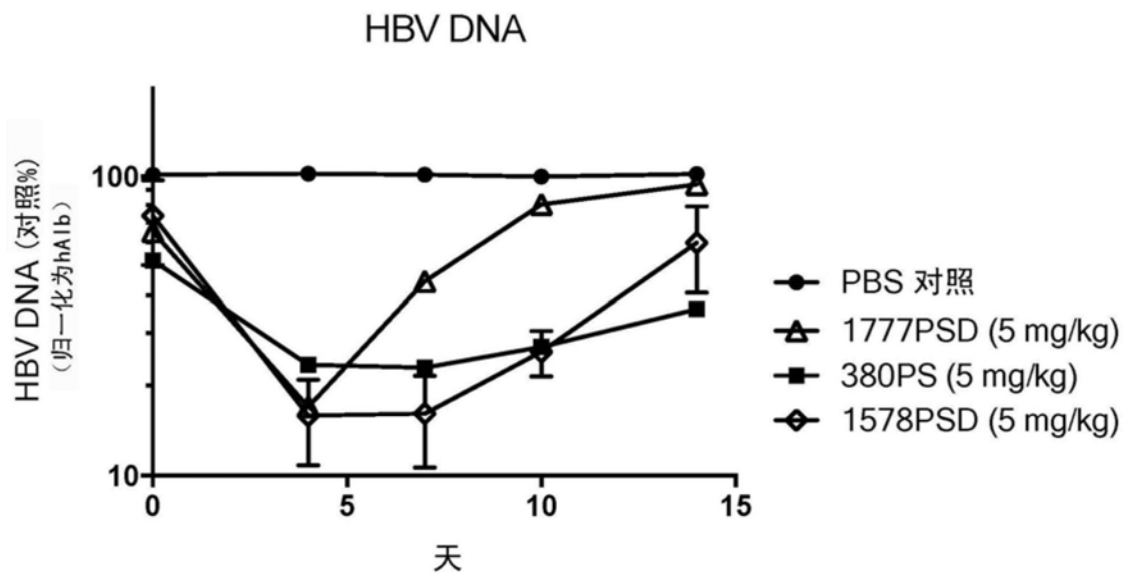


图8

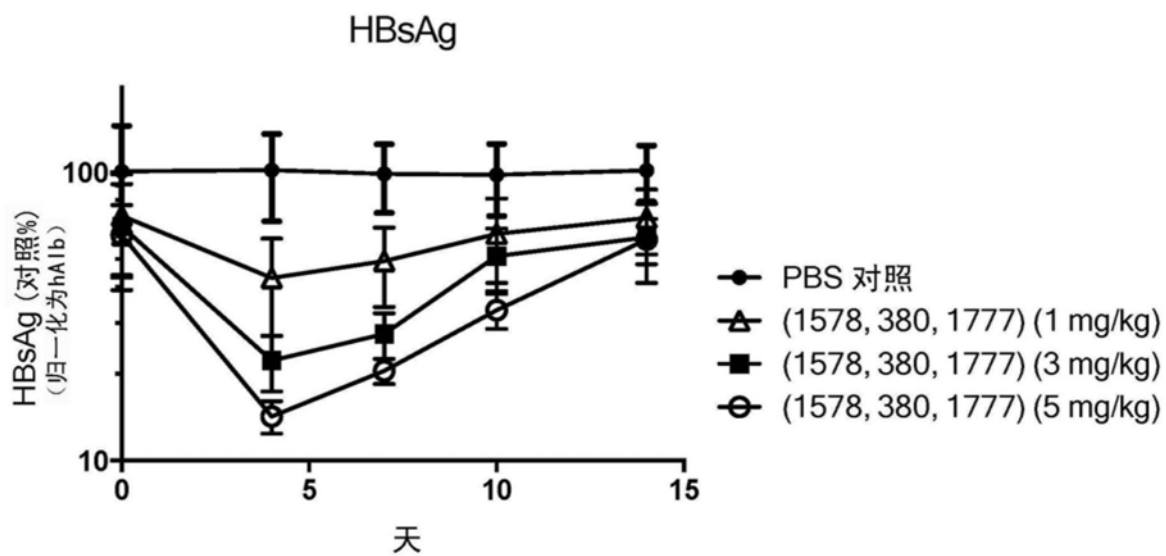


图9

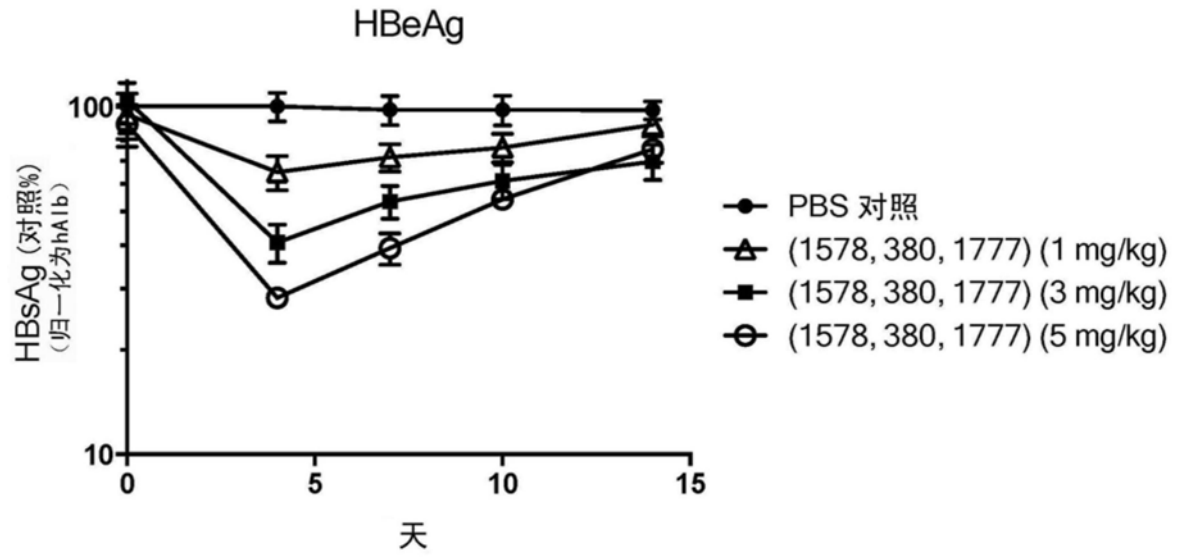


图10

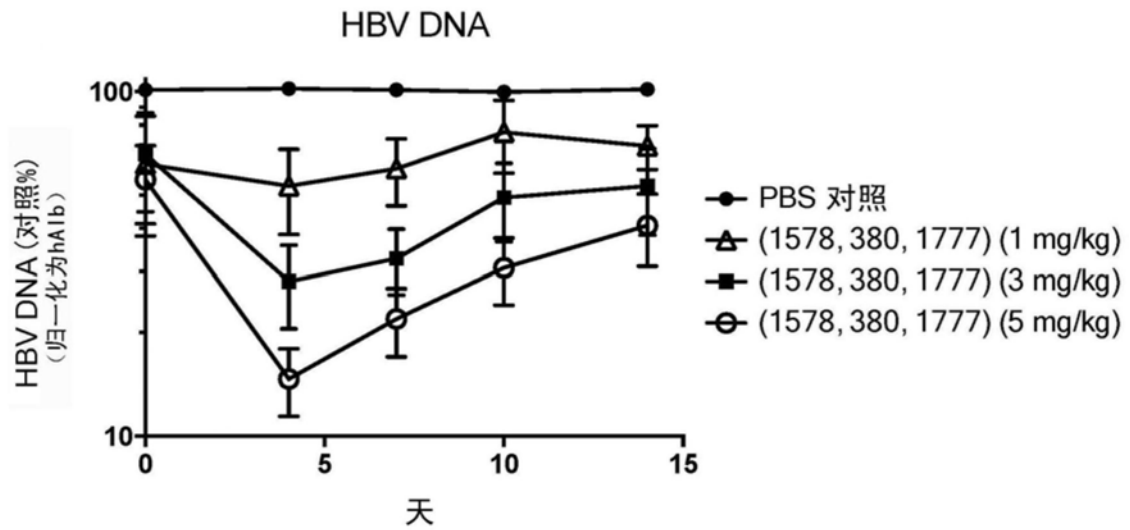


图11

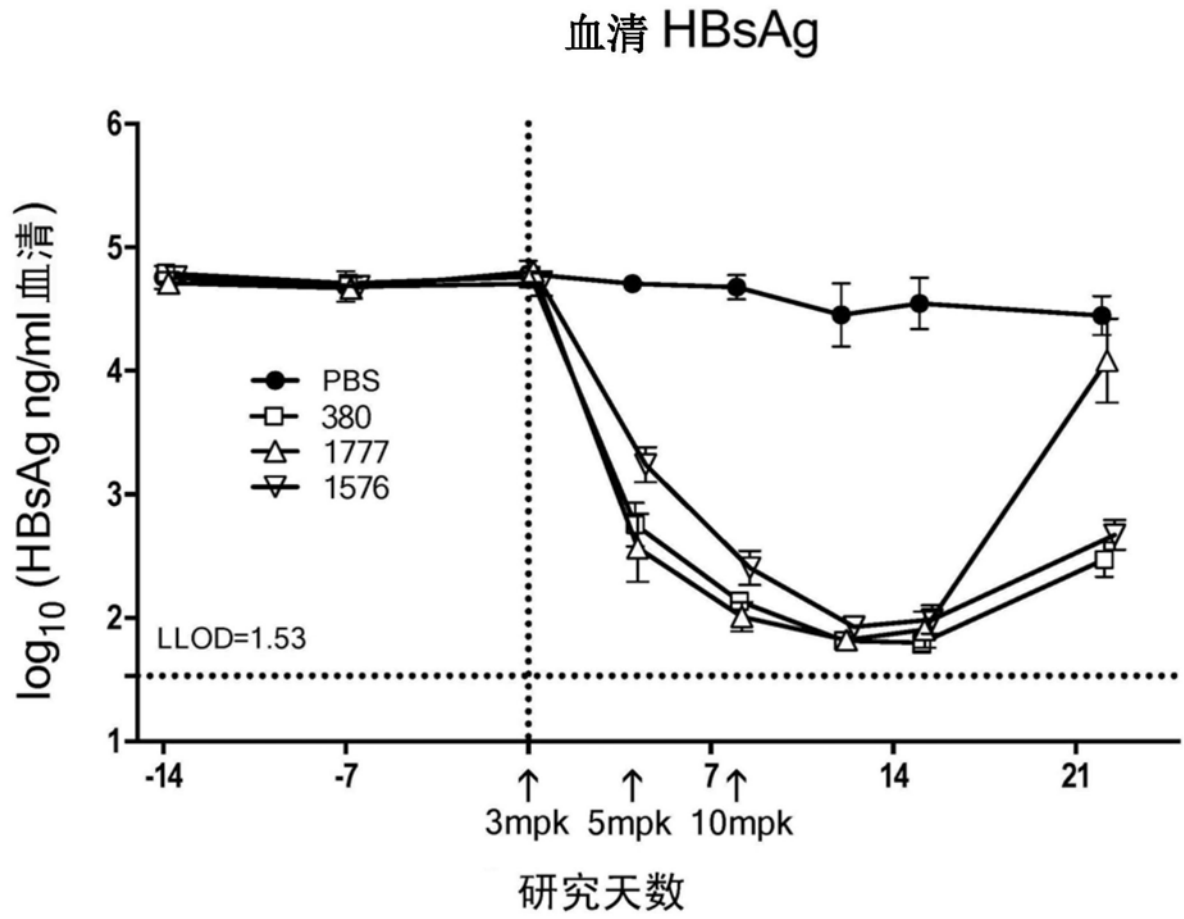


图12

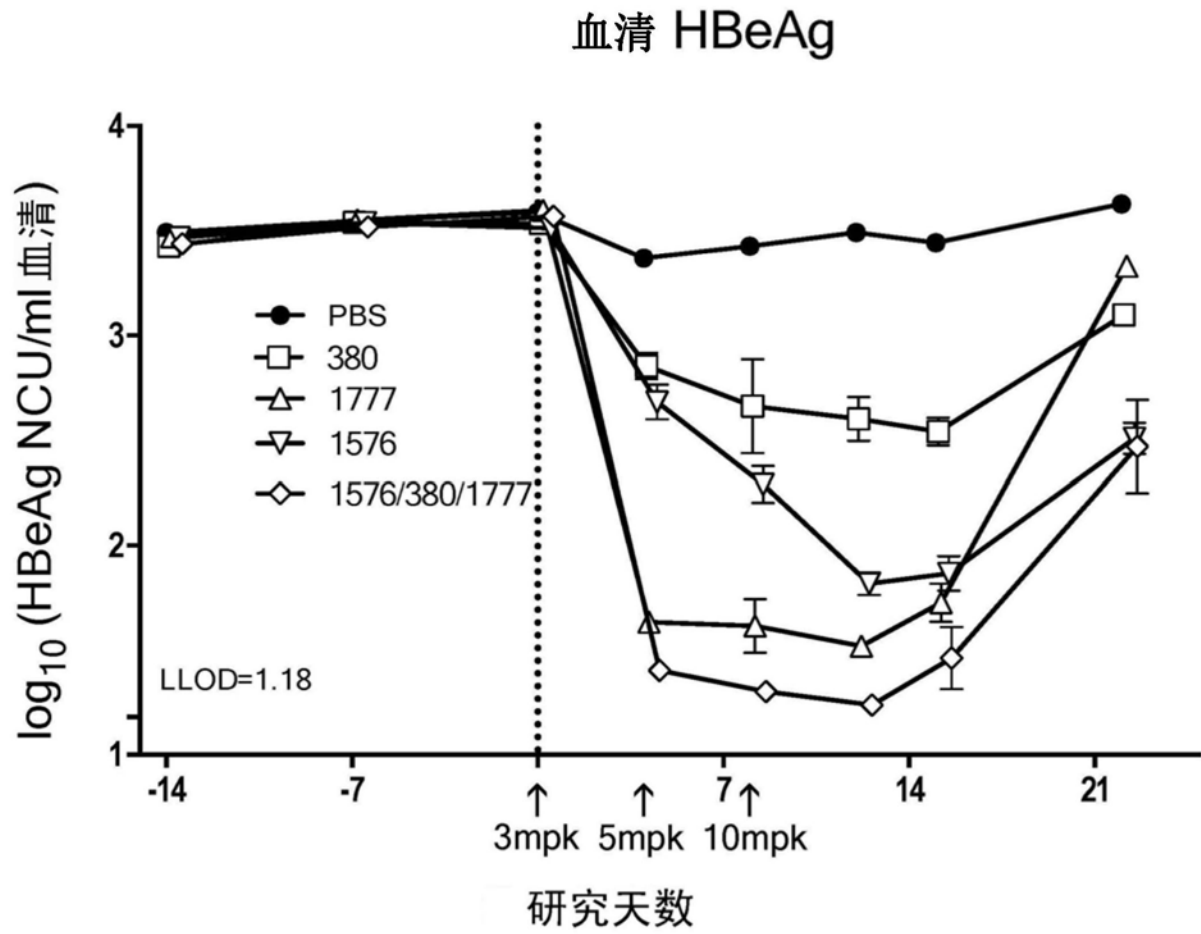


图13

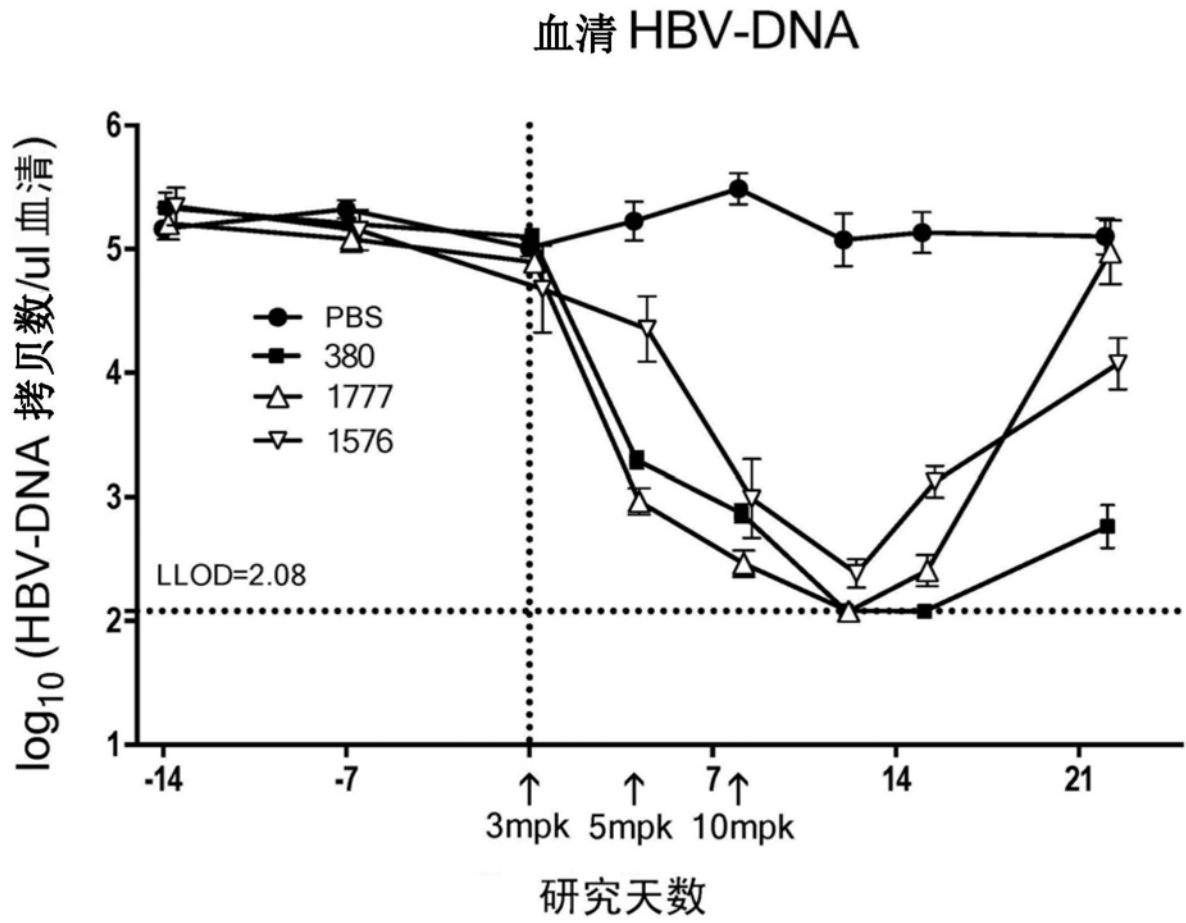


图14



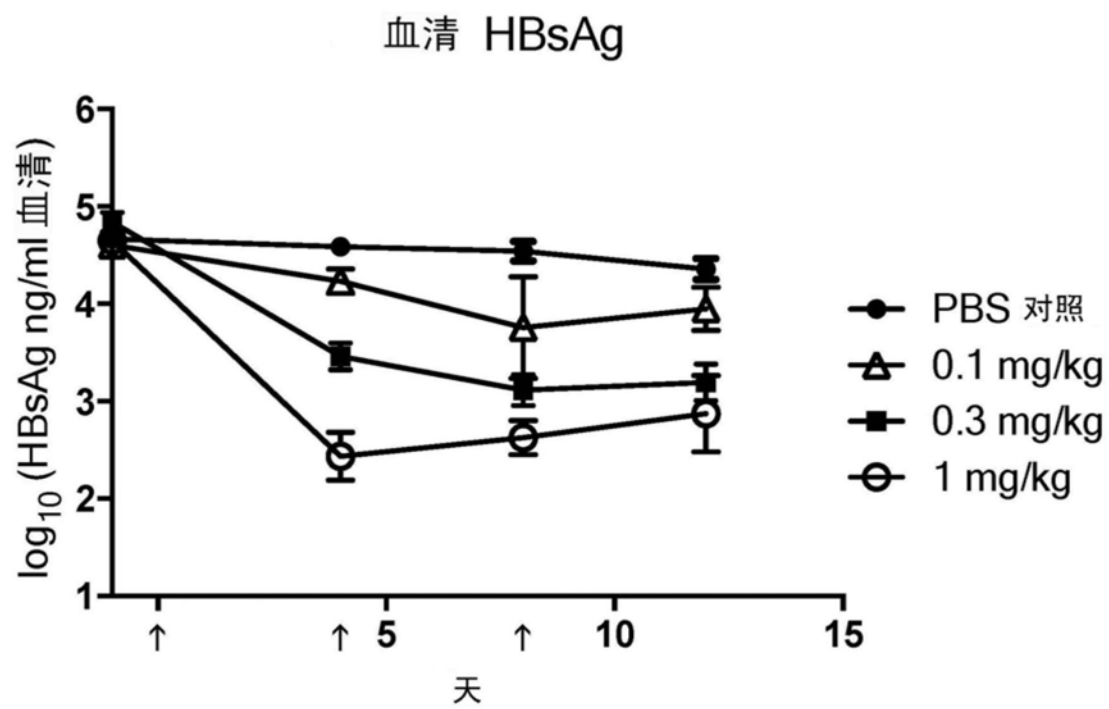


图15

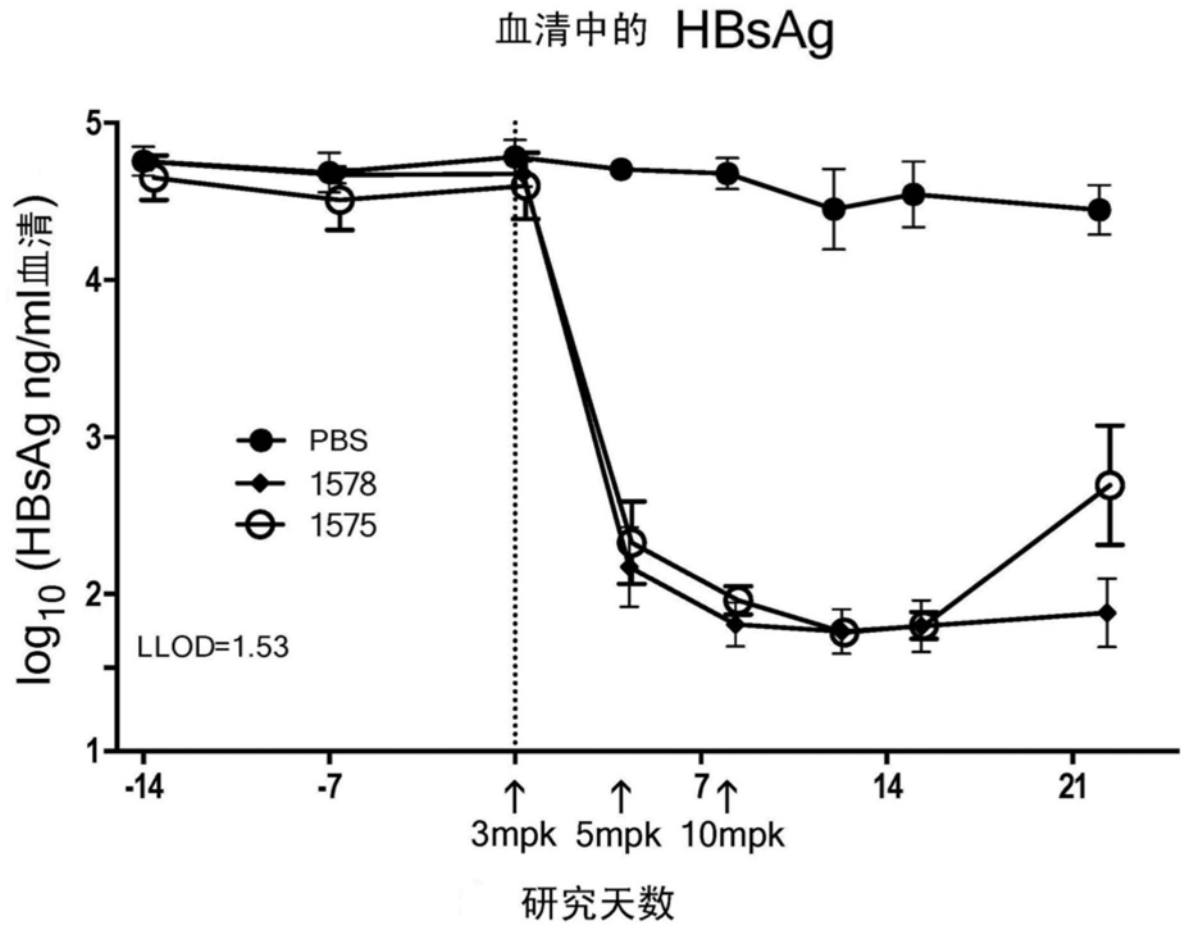


图16

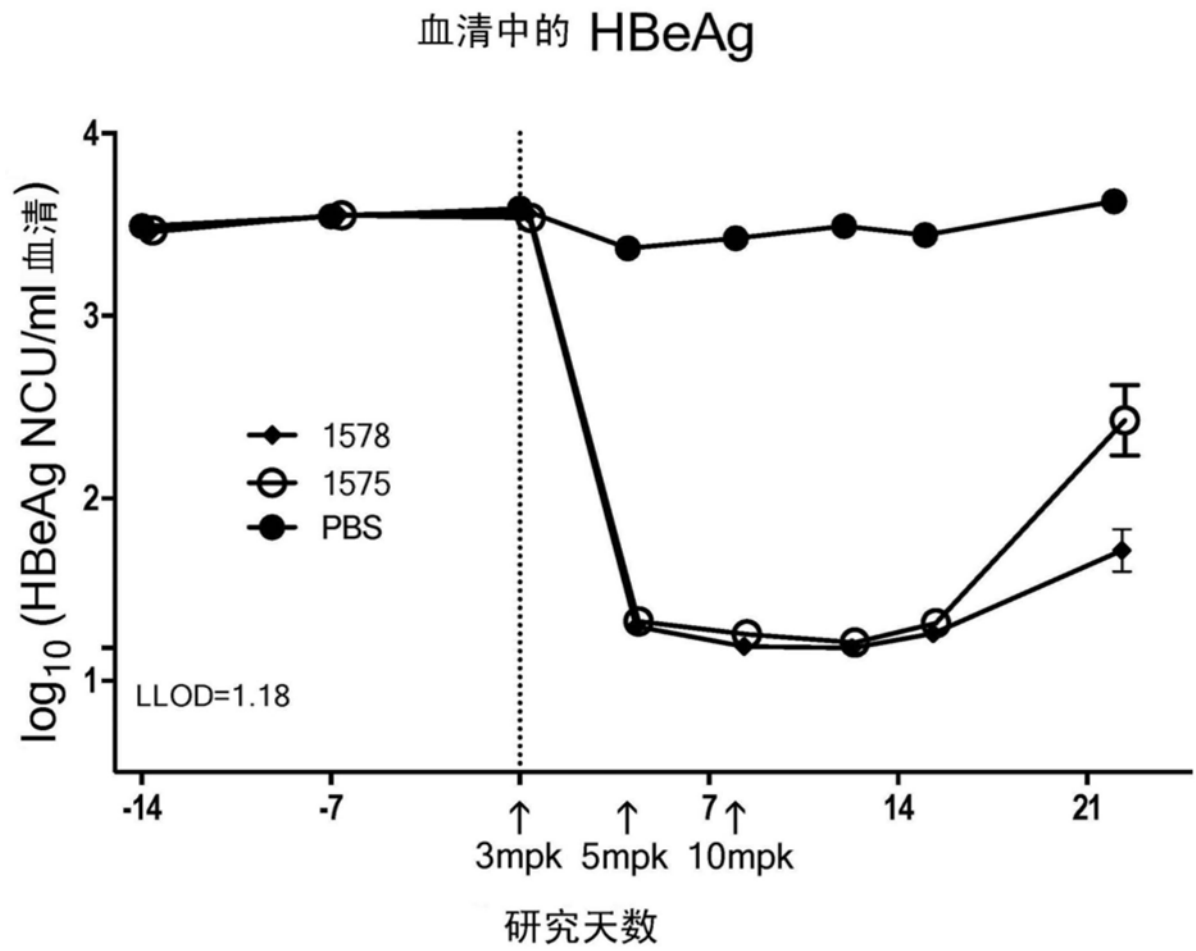


图17

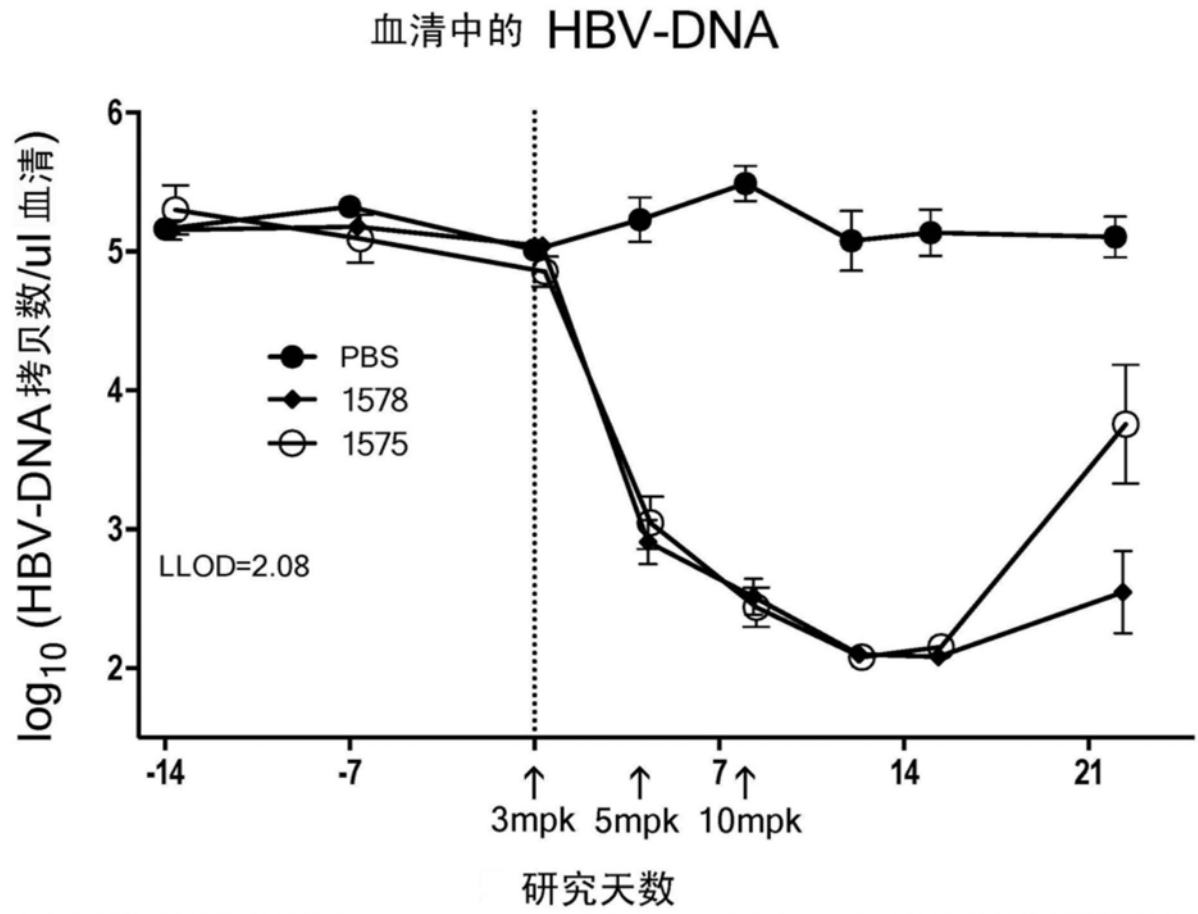


图18