



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202317762 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111120479

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/113 (2010.01)**A61K31/713 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/02

美國

63/195,769

2021/08/13

美國

63/232,797

(71)申請人：美商艾拉倫製藥股份有限公司 (美國) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
(US)

美國

(72)發明人：杜荷洲 TU, HO CHOU (TW)；麥克尼奇 詹姆斯 D MCININCH, JAMES D. (US)；
史奇蓋爾 馬克 K SCHLEGEL, MARK K. (US)；卡斯特瑞諾 艾登 CASTORENO,
ADAM (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：79 項 圖式數：2 共 271 頁

(54)名稱

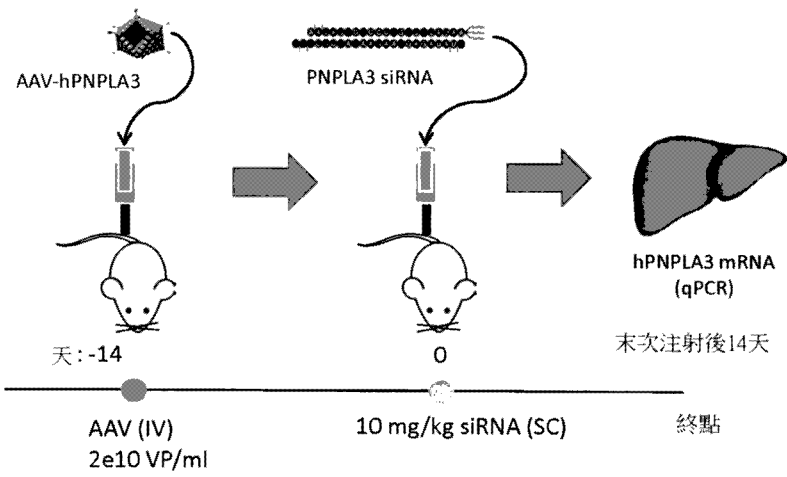
含有類 P A T A T I N 磷脂酶結構域 3 (P N P L A 3) 的 i R N A 組成物及其使用方法

(57)摘要

本發明係關於靶向含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)基因之 RNAi 劑，例如，雙股 RNA (dsRNA)劑。本發明亦關於使用此類 RNAi 劑抑制 PNPLA3 基因之表現的方法以及預防或治療 PNPLA3 相關疾患，例如，非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法。

The present invention relates to RNAi agents, e.g., double stranded RNA (dsRNA) agents, targeting the Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 (PNPLA3) gene. The invention also relates to methods of using such RNAi agents to inhibit expression of a PNPLA3 gene and to methods of preventing and treating an PNPLA3-associated disorder, e.g., Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含有類 PATATIN 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)的 iRNA 組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN
CONTAINING 3 (PNPLA3) iRNA COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係關於靶向含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)基因之 RNAi 劑，例如，雙股 RNA(dsRNA)劑。本發明亦關於使用此類 RNAi 劑抑制 PNPLA3 基因之表現的方法以及預防或治療 PNPLA3 相關疾患，例如，非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法。

【英文】

The present invention relates to RNAi agents, *e.g.*, double stranded RNA (dsRNA) agents, targeting the Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 (PNPLA3) gene. The invention also relates to methods of using such RNAi agents to inhibit expression of a PNPLA3 gene and to methods of preventing and treating a PNPLA3-associated disorder, *e.g.*, Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含有類 PATATIN 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)的 iRNA 組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN
CONTAINING 3 (PNPLA3) iRNA COMPOSITIONS
AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

相關申請

【0001】 本申請主張 2021 年 6 月 2 日遞交之美國臨時申請第 63/195,769 號及 2021 年 8 月 13 日遞交之美國臨時申請第 63/232,797 號之優先權權益。前述申請之整體內容藉由引用併入本文。

序列表

【0002】 本申請含有序列表，其業經以 ASCII 格式提交電子版，且藉由引用以其整體併入本文。所述 ASCII 拷貝於 2022 年 5 月 31 日創建，名為 121301-14820_SL.txt，大小為 457,724 位元組。

【先前技術】

【0003】 過量之甘油三酸酯於肝臟內之蓄積係稱為肝脂肪變性(或脂肪肝)，且與不良代謝結果包括胰島素抗性及血脂異常相關。脂肪肝頻繁見於具有過量酒精攝入之個體及患有肥胖症、糖尿病或高脂血症之個體中。惟，在未攝入過量酒精(> 10 g/天)的情況下，可發展出非酒精性脂肪肝病

(NAFLD)。NAFLD 指稱一系列肝病，其等可從單純性脂肪肝(脂肪變性)進展至非酒精性脂肪肝炎(NASH)至硬化(肝臟的不可逆、晚期癥痕化)。NAFLD 之全部階段皆具有脂肪(脂肪浸潤)於肝臟細胞(肝細胞)中之蓄積的共同之處。

【0004】 NAFLD 系列始於其最單純之階段並從該階段進展，該階段稱為單純性脂肪肝(脂肪變性)。單純性脂肪肝涉及脂肪(甘油三酸酯)於肝臟細胞中蓄積而無發炎(肝炎)或癥痕化(纖維化)。NAFLD 系列中之下一階段及嚴重性程度長度為 NASH，其涉及脂肪於肝臟細胞中之蓄積以及肝臟之發炎。發炎性細胞摧毀肝臟細胞(肝細胞壞死)，且 NASH 最終導致肝臟之癥痕化(纖維化)，繼之以不可逆的晚期癥痕化(硬化)。由 NASH 引起之硬化係 NAFLD 系列中之最後且最嚴重的階段。

【0005】 於 2008 年，使用肝臟之質子磁共振光譜對個體進行全基因體關聯研究以評估肝脂肪含量，鑑定了肝脂肪含量與含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(Patatin-like Phospholipase Domain Containing 3)(PNPLA3)基因之間的顯著關聯(參見，舉例而言，Romeo *et al.* (2008) *Nat. Genet.*, 40(12):1461-1465)。使用植入小鼠的研究業經證明，PNPLA3 中之序列多形性(rs738409, I148M)的表現引起 NAFLD，且不活化之 PNPLA3 於脂質液滴表面之蓄積係與甘油三酸酯於肝臟中之蓄積相關聯(Smagris *et al.* (2015) *Hepatology*, 61:108-118)。詳細而言，藉由激活刺猬蛋白(Hh)傳訊途徑，導致肝星狀細胞之激活及增殖以及細胞外基質之過量生成及沉積，PNPLA3 I148M 變異體係與促進纖維生成之發展相關聯(Chen *et al.* (2015) *World J. Gastroenterol.*, 21(3):794-802)。

【0006】 目前，NAFLD 之治療係指向減重及治療任何繼發性症狀，諸如胰島素抗性或血脂異常。迄今，尚無針對 NAFLD 之藥物治療獲批。因此，對於針對罹患 NAFLD 之個體的療法存在需求。

【發明內容】

【0007】 本發明提供 iRNA 組成物，其影響編碼含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)之基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)介導之裂解。含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)可處於細胞內，例如，個體諸如人類個體之細胞內。

【0008】 一方面，本發明提供用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)在細胞之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 劑包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該有義股包含與 SEQ ID NO: 1 之核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸之至少 15 個，例如，15、16、17、18、18、20 或 21 個接續核苷酸(contiguous nucleotide)，並且該反義股包含與 SEQ ID NO: 2 之核苷酸序列相異不超過 1、2 或 3 個核苷酸之至少 15 個，例如，15、16、17、18、18、20 或 21 個接續核苷酸。於一個態樣中，該 dsRNA 劑包含至少一個熱去安定化核苷酸修飾，例如，無鹼基之修飾；與雙鏈體中相反核苷酸之錯配；以及去安定化糖修飾、2'-去氧修飾、非環狀核苷酸、未鎖定之核酸(UNA)或甘油核酸(GNA)。於一些態樣中，該反義股包含至少一個熱去安定化核苷酸修飾。

【0009】 於另一方面，本發明提供一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)在細胞中之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該

dsRNA 包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該反義股包含與編碼含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)之 mRNA 互補的區域，並且其中，該互補的區域包含與表 2、表 3、表 6 及表 7 之任一者中之任一反義核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個，例如，15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 個接續核苷酸。

【0010】一方面，本發明提供一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)在細胞之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該有義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列的核苷酸 187-209、214-238、219-245、283-305、351-379、361-391、395-419、416-439、472-494、483-506、570-598、618-649、631-654、636-659、640-662、643-677、676-710、740-772、782-805、803-825、810-842、864-905、905-927、910-934、919-942、953-983、1062-1087、1069-1097、1078-1108、1094-112、1164-1187、1170-1199、1180-1212、1196-1224、1234-1262、1259-1297、1278-1318、1326-1351、1382-1411、1518-1545、1543-1568、1549-1574、1575-1597、1621-1643、1644-1692、1676-1700、1712-1734、1719-1745、1733-1778、1733-1760、1739-1770、1749-1778、1829-1856、1865-1890、1900-1925、2076-2098、2121-2148、2175-2208 或 2243-2265 的核苷酸序列中之任一者相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個，例如，15、16、17、18、19、20 或 21 接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 19 個接續核苷酸。

【0011】一方面，本發明提供一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)在細胞內之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該有義股包含與 SEQ ID NO: 1 之核苷酸 687-709、1182-1204、1201-1223、1738-1760 或 2186-2208 之核苷酸序列中之任一者相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個，例如，15、16、17、18、19、20、21、22 或 23 接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO: 2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【0012】於一些態樣中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、AD-1526960.2 及 AD-1526996.2 所組成之群組之雙鏈體的任一反義股核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個，例如，15、16、17、18、19 或 20 個接續核苷酸。

【0013】於一些態樣中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之雙鏈體的任一反義股核苷酸序列相異不超過 0、1、2 或 3 個核苷酸的至少 15 個，例如，15、16、17、18、19 或 20 個接續核苷酸。

【0014】於一個個態樣中，該 dsRNA 劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

【0015】於一個態樣中，該有義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；該反義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；或該有義股之實質上全部核苷酸以及該反義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【0016】於一個態樣中，該有義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸；該反義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸；或該有義股之實質上全部核苷酸以及該反義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【0017】於一個態樣中，該等經修飾之核苷酸中之至少一者係選自由去氧核苷酸、3'-端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖定之核苷酸(LNA)、未鎖定之核苷酸、構形受限之核苷酸、約束之乙基核苷酸、無鹼基之核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫呋喃修飾之核苷酸、1,5-失水己糖醇修飾之核苷酸、環己基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基團之核苷酸、包含甲基磷酸酯基團之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、熱去安定化之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、包含2'磷酸酯至核苷酸及2-O-(N-甲基丙烯醯胺)修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【0018】於一個態樣中，該等經修飾之核苷酸係選自由LNA修飾之核苷酸、1,5-失水己糖醇(HNA)修飾之核苷酸、環己烯基(CeNA)修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烯丙基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-鹵基修飾之核苷酸及二醇修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【0019】於一個態樣中，該等經修飾之核苷酸中的至少一者係選自由去氧核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA) (例如，Ggn、Cgn、Tgn 或 Agn)、包含 2'-磷酸酯之核苷酸(GNA) (例如，G2p、C2p、A2p、U2p)以及乙烯基-磷酸酯修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【0020】於另一態樣中，該等經修飾之核苷酸中的至少一者係熱去安定化核苷酸修飾。

【0021】於一個態樣中，該熱去安定化核苷酸修飾係選自由無鹼基之修飾；與雙鏈體中相反核苷酸之錯配；以及去安定化糖修飾、2'-去氧修飾、非環狀核苷酸、未鎖定之核酸(UNA)以及甘油核酸(GNA) 所組成之群組。

【0022】於一些態樣中，該經修飾之核苷酸包含 3'-終端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)之短序列。

【0023】於一些態樣中，核苷酸之修飾係 2'-O-甲基、GNA 及 2'-氟修飾。

【0024】於一些態樣中，該 dsRNA 劑復包含至少一個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一些態樣中，該 dsRNA 劑復包含 6 至 8 個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一個態樣中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結位於一股之 3'-終端。視需要，該股係反義股。於另一態樣中，該股係正義股。於相關態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股之 5'-終端。視需要，該股係反義股。於另一態樣中，該股係有義股。於另一實施態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股

之 5'-終端及 3'-終端兩處。視需要，該股係反義股。於另一實施態樣中，該股係有義股。

【0025】雙股區域可為 19 至 30 個核苷酸對之長度；19 至 25 個核苷酸對之長度；19 至 23 個核苷酸對之長度；23 至 27 個核苷酸對之長度；或 21 至 23 個核苷酸對之長度；19、20、21 個核苷酸之長度。該雙股區域可具有 0、1、2 或 3 個錯配。

【0026】於一個態樣中，各股獨立地為不超過 30 個核苷酸之長度。

【0027】於一個態樣中，有義股係 21 個核苷酸之長度，以及反義股係 23 個核苷酸之長度。

【0028】該互補區域可為至少 17 個核苷酸之長度；介於 19 至 23 個核苷酸間之長度；或 19 個核苷酸之長度。

【0029】於一個態樣中，至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸的 3'突出。於另一態樣中，至少一股包含一具有至少 2 個核苷酸的 3'突出。

【0030】於一個態樣中，該 dsRNA 劑復包含配體。

【0031】於一個態樣中，該配體係接合至該 dsRNA 劑之有義股的 3'末端。

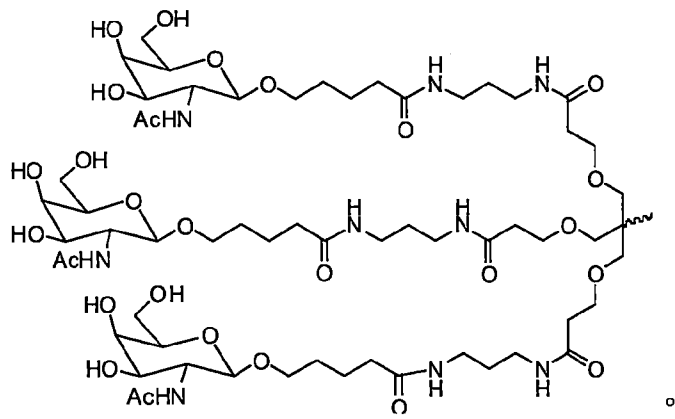
【0032】於一個態樣中，該配體包含 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

【0033】於一個態樣中，該配體係 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

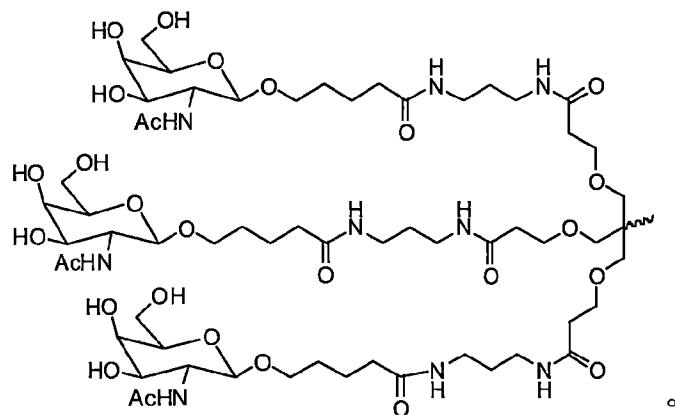
【0034】於一個態樣中，配體包含透過單價、二價或三價分支鏈之鏈結基接附的一個或多個 GalNAc 衍生物。

【0035】 於一個態樣中，配體係透過單價、二價或三價分支鏈之鏈結基接附的一個或多個 GalNAc 衍生物。

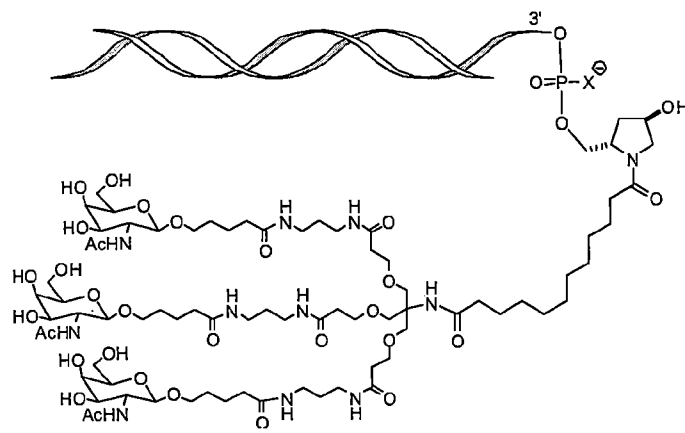
【0036】 於一個態樣中，該配體包含



【0037】 於一個態樣中，該配體係



【0038】 於一個態樣中，該 dsRNA 劑係接合至如下式中所示之配體



以及，其中，X 為 O 或 S。

【0039】於一個態樣中，X 為 O。

【0040】於一個態樣中，該 dsRNA 劑復包含至少一個硫代磷酸酯類或甲基硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0041】於一個態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股(例如，反義股或有義股)之 3'-終端。

【0042】於另一態樣中，該硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股(例如，反義股或有義股)之 5'-終端。

【0043】於一個態樣中，硫代磷酸酯類或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結位於一股之 5'-終端及 3'-終端兩處。於一個態樣中，該股係反義股。

【0044】於一個態樣中，位於該雙鏈體之反義股之 5'-中端位置 1 的鹼基對係 AU 鹼基對。

【0045】本發明亦提供含有本發明之任意 dsRNA 劑之細胞及包含本發明之任意 dsRNA 劑之醫藥組成物。

【0046】本發明之醫藥組成物可包括在非緩衝溶液中例如鹽水或水中之 dsRNA 劑，或本發明之醫藥組成物可包括在緩衝溶液中之 dsRNA 劑，該緩衝溶液係諸如包含醋酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白(prolamine)、碳酸鹽或磷酸鹽或其任意組合；或磷酸鹽緩衝液(PBS)。

【0047】於一方面，本發明提供抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)基因在細胞之表現的方法。該方法包括令細胞與本發明之任意 dsRNA 或本發明之任意醫藥組成物接觸，從而抑制 PNPLA3 基因在細胞之表現。

【0048】於一個態樣中，該細胞係在個體內，例如，人類個體內，例如，患有含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)相關疾患諸如選自由脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟硬化、脂肪於肝臟內之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)所組成之群組之含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)相關疾患的個體內。

【0049】於一個態樣中，令該細胞與該 dsRNA 劑接觸將 PNPLA3 之表現抑制至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【0050】於一個態樣中，抑制 PNPLA3 之表現將該個體血清中之 PNPLA3 蛋白質量級降低至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【0051】一方面，本發明提供治療患有將會從含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)表現減低中受益之疾患之個體的方法。該方法包括向個體投予治療有效量的本發明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物，從而治療患有將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾患的個體。

【0052】另一方面，本發明提供預防患有將會從含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)表現減低中受益之疾患之個體之至少一種症候的方法。該方法包括向個體投予預防有效量的本發明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物，從而預防患有將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾患的個體之至少一種症候。

【0053】於一個態樣中，該疾患為含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)相關疾患，例如，含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)相關疾患係選自選自由脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟硬

化、脂肪於肝臟內之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)所組成之群組。

【0054】於一個態樣中，PNPLA3 相關疾患為 NAFLD。

【0055】於一個態樣中，個體係人類。

【0056】於一個態樣中，dsRNA 劑係以約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 之劑量投予至該個體。

【0057】於一個態樣中，dsRNA 劑係經皮下投予至個體。

【0058】於一個態樣中，本發明之方法包括復測定來自該個體之樣本中 PNPLA3 的量級。

【0059】於一個態樣中，個體樣本中含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)之量級為血液或血清樣本中含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)蛋白質量級。

【0060】於某些態樣中，本發明之方法復包括將額外治療劑投予至個體。於又一態樣中，該額外治療劑係選自由 HMG-CoA 還原酶抑制劑、貝特類(fibrate)、膽酸鉗合劑、菸鹼酸、抗血小板劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑、醯基輔酶 A 膽固醇乙醯基轉移酶(ACAT)抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(MTTP)抑制劑、膽固醇調節劑、膽酸調節劑、過氧化體增殖激活受體(PPAR)促效劑、基於基因之療法、複合血管保護劑、醣蛋白 IIb/IIIa 抑制劑、阿斯匹靈或類阿斯匹靈化合物、IBAT 抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、單核細胞趨化蛋白(MCP)-I 抑制劑或魚油所組成之群組。

【0061】本發明亦提供包含本發明之任意 dsRNA 及本發明之任意醫藥組成物以及視需要之使用說明書的套組。

【0062】藉由下列具體實施方式及圖式進一步示例性說明本發明。

【圖式簡單說明】

【0063】圖 1 為示意圖，描繪用於靶向人 PNPLA3 之 dsRNA 之活體外篩查的整體研究設計。

【0064】圖 2 係圖示在給藥後第 14 天，經皮下投予單一 10 mg/kg 劑量之所標註 dsRNA 雙鏈體的小鼠(每個群組，n = 3)體內之人類 PNPLA3 mRNA 量級。人類 PNPLA3 mRNA 量級係相對於使用 PBS 治療而偵測之對照量級。

【實施方式】

【0065】本發明提供 iRNA 組成物，其影響含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)基因之 RNA 轉錄本的 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)介導之裂解。該基因可為處於細胞內，例如個體諸如人體內之細胞內。此等 iRNA 之使用使得哺乳動物體內相對應基因(含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)基因)之 mRNA 的靶向退化成為可能。

【0066】本發明之 iRNA 業經設計為靶向人類含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)基因，包括在其他哺乳動物物種之含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)同源物中保守的基因部位。不試圖受限於理論，咸信，

前述特性與此等 iRNA 中之特定標靶位點或特定修飾之組合或亞組合賦予本發明之 iRNA 以改善之功效、安定性、效力、耐久性及安全性。

【0067】 據此，本發明提供使用 iRNA 組成物治療及預防含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3) 相關疾患的方法，該疾患例如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，該組成物影響 RNA 誘導型緘默化複合物(RISC)介導的 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本之裂解。

【0068】 本發明之 iRNA 包括具有一區域的 RNA 股(反義股)，其係至多約 30 個核苷酸或更短之長度，例如，19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個核苷酸之長度，該區域實質上與 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本的至少一部分互補。

【0069】 於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑之一股或兩股係多至 66 個核苷酸之長度，例如，36 至 66、26 至 36、25 至 36、31 至 60、22 至 43、27 至 53 個核苷酸之長度，具有一個實質上與 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本之至少一部分互補的至少 19 個接續核苷酸之區域。於一些態樣中，此類具有長度較長之反義股的 iRNA 劑較佳可包括一長度為 20 至 60 個核苷酸之第二 RNA 股(有義股)，其中該有義股與該反義股係形成 18 至 30 個接續核苷酸之雙鏈體。

【0070】本發明之 iRNA 的使用使得哺乳動物體內相對應基因 (PNPLA3 基因)之 mRNA 的靶向退化成為可能。使用活體外檢定，本發明人等業經證明，靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 可有效地介導 RNAi，導致對 PNPLA3 基因表現之顯著抑制。因此，包括此等 iRNA 之方法及組成物可用於治療患有 PNPLA3 相關疾患之個體，該等疾患例如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0071】據此，本發明提供使用 iRNA 組成物治療患有含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)相關疾病之個體的方法及組合療法，該疾病將會受益於抑制或減低 PNPLA3 基因之表現，諸如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，該組成物影響 RNA 誘導型緘默化複合物(RISC)介導的 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本之裂解。

【0072】本發明亦提供用於抑制患有將會受益於抑制或減低 PNPLA3 基因之表現之疾患的個體之至少一種症候的方法，該疾患例如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。舉例而言，於患有 NAFLD 之個體中，本發明之方法可減低該個體之至少一種症候，例如，疲勞、虛弱、體重損失、食慾喪失、惡心、腹痛、蜘蛛狀血管、皮膚及眼之黃化(黃疸)、搔癢、腿部液體積聚及腫脹(水腫)、腹部腫脹(腹水)及精神混亂。

【0073】下文之詳細說明書係揭露如何製造並使用含有 iRNA 之組成物以抑制 PNPLA3 基因表現，以及用於治療將會受益於 PNPLA3 基因表現之抑制及/或減低之個體的組成物、用途及方法，該個體係例如易患或被診斷患有 PNPLA3 相關疾患之個體。

I. 定義

【0074】為了更容易地理解本發明，首先定義某些術語。此外，應注意，無論何時，當應用參數之數值或數值範圍，該等數值及處於該等所引用之數值中間的範圍亦作為本發明之一部分。

【0075】本文中使用的冠詞「一(a)」和「一(an)」指稱該冠詞之語法賓語的一者或超過一者(亦即，至少一者)。舉例而言，「一元件」意指一個元件或超過一個元件如複數個元件。

【0076】本文中使用的術語「包括」意指「包括但不限於」，且與後者可互換地使用。

【0077】除非語境中明確排除，否則本文中使用的術語「或」意指「及/或」，且與後者可互換地使用。例如，「有義股或反義股」理解為「有義股或反義股或有義股及反義股」。

【0078】本文中使用的術語「約」意指處於該技藝中之公差範圍內。例如，「約」可理解為與均值偏離 2 標準偏差。於某些態樣中，約意指 $\pm 10\%$ 。於某些態樣中，約意指 $\pm 5\%$ 。當「約」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「約」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。

【0079】處於數字或一系列數字之前的術語「至少」理解為包括與該術語「至少」相鄰之數字，以及後面之全部數字或邏輯上可包括之整數，

如從語境中明顯可知者。例如，核酸分子中之核苷酸的數目必需為整數。例如，「21 個核苷酸之核酸分子的至少 19 個核苷酸」意指 19、20 或 21 個核苷酸具有所指示之特性。當「至少」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「至少」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。

【0080】如本文所用，「不超過」或「少於」理解為與短語相鄰之數值以及邏輯上更低之數值或整數，如從語境中邏輯上推知者，到零為止。例如，具有「不超過 2 個核苷酸」之突出的雙鏈體具有 2、1 或 0 個核苷酸之突出。當「不超過」存在於一系列數字或範圍之前時，理解為「不超過」可修飾該一系列數字或範圍中之每一個。如本文中所用，範圍包括上限及下限兩者。

【0081】如本文所用，偵測方法可包括測定所存在之分析質的量低於該方法之偵測量級。

【0082】在所指示之標靶位點與有義或反義股之核苷酸序列之間存在矛盾的情況下，以所指示之序列為準。

【0083】在序列與其在轉錄本或其他序列所指示之位點之間存在矛盾的情況下，以本說明書中敘述之核苷酸序列為準。

【0084】如本文中所用，「含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3」與術語「PNPLA3」可互換使用，指稱一種編碼三醯基甘油脂肪酶之習知基因，該脂肪酶介導脂肪細胞中三醯基甘油水解。

【0085】示例性核苷酸及 PNPLA3 之胺基酸序列可見於，例如，GenBank 登錄號 NM_025225.2 (智人 PNPLA3，SEQ ID NO：1；反向互補序列，SEQ ID NO：2)；GenBank 登錄號 NM_054088.3 (小家鼠 PNPLA3，

SEQ ID NO:3; 反向互補序列, SEQ ID NO:4); GenBank 登錄號 NM_001282324.1 (褐鼠 PNPLA3, SEQ ID NO:5; 反向互補序列, SEQ ID NO:6); GenBank 登錄號 XM_005567051.1 (食蟹獼猴 PNPLA3, SEQ ID NO:7; 反向互補序列, SEQ ID NO:8); GenBank 登錄號 XM_001109144.2 (恆河獼猴 PNPLA3, SEQ ID NO:9; 反向互補序列, SEQ ID NO:10); 以及 GenBank 登錄號 XM_005567052.1 (食蟹獼猴 PNPLA3, SEQ ID NO:11; 反向互補序列, SEQ ID NO:12)。

【0086】PNPLA3 mRNA 序列之其他示例可透過公共資料庫輕易獲得, 例如, GenBank、UniProt、OMIM 以及獼猴基因組項目網站。

【0087】PNPLA3 之其他訊息可見於, 例如, www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=pnpla3。

【0088】自遞交本申請案之日起, 前述 GenBank 登錄號及 Gene 資料庫號之各者的整體內容藉由引用併入本文。

【0089】如本文所用, 術語 PNPLA3 亦指稱 PNPLA3 基因之變異, 包括 SNP 資料庫中提供之變異體。PNPLA3 中之大量序列變異業經鑑定並可見於, 例如, NCBI dbSNP 及 UniProt(參見, 例如, www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=pnpla3), 自本申請案遞交之日起, 其整體內容藉由引用併入本文。

【0090】如本文中所用, 「標靶序列」指稱於 PNPLA3 基因之轉錄過程中形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的接續部分, 包括作為初級轉錄產物之 RNA 加工產物的 mRNA。序列之標靶部分將至少長至足以用作 RNA 引導之裂解的受質, 該裂解位於在 PNPLA3 基因之轉錄過程中形成之 mRNA

分子的核苷酸序列的部分處或鄰近該處。於一個態樣中，標靶序列位於 PNPLA3 之蛋白質編碼區域內。應理解，若標靶序列之核苷酸序列係作為例如 cDNA 序列或 cDNA 序列之反義互補序列提供，例如，SEQ ID NO：1 至 12，則於相對應之 mRNA 序列中，「Ts」為「Us」。

【0091】標靶序列可為約 19 至 36 個核苷酸之長度，例如，較佳約 19 至 30 個核苷酸之長度。例如，標靶序列可為約 19 至 30 個核苷酸之長度，19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個核苷酸之長度。於某些態樣中，標靶序列係 19 至 23 個核苷酸之長度，視需要 21 至 23 個核苷酸之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0092】如本文中所使用，術語「包含序列之股」指稱包含核苷酸之鏈的寡核苷酸，其中該核苷酸藉由使用標準核苷酸命名法指稱之序列而揭示。

【0093】「G」、「C」、「A」、「T」及「U」各自通常分別表示含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶作為鹼基之核苷酸。惟，應理解，術語「核糖核苷酸」或「核苷酸」亦可指稱經修飾之核苷酸，如下文進一步揭示者，或替代替換部分(參見，例如，表 1)。所屬技術領域中具有通常知識者熟知，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可經由其他部分替換而實質上不改變包含承載此替換部分之核苷酸之寡核苷酸的鹼基配對

特性。例如而不限於，包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與含有腺嘌呤、胞嘧啶或鳥嘌呤之核苷酸進行鹼基配對。因此，於本發明提出之 dsRNA 之核苷酸序列中，含有尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤之核苷酸可替換為含有例如肌苷之核苷酸。於另一實例中，寡核苷酸中任意位置之腺嘌呤及胞嘧啶可分別替換為鳥嘌呤及尿嘧啶，以與標靶 mRNA 形成 G-U 搖擺(Wobble)鹼基配對。含有此類替換部分之序列適用於本發明提出之組成物及方法。

【0094】如本文中可互換使用，術語「iRNA」、「RNAi 劑」、「iRNA 劑」、「RNA 干擾劑」指稱含有如本文中定義之術語的 RNA，且其經由 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)途徑而介導 RNA 轉錄本的靶向裂解。iRNA 透過被稱為 RNA 干擾(RNAi)之進程而引導 mRNA 之序列特異性降解。iRNA 調整例如抑制細胞如個體如哺乳動物個體體內之細胞中 PNPLA3 基因的表現。

【0095】於一個態樣中，本發明之 RNAi 劑包括單股 RNA，其與標靶 RNA 序列例如 PNPLA3 標靶 mRNA 交互作用，以引導該標靶 RNA 之裂解。不欲受縛於理論，咸信被引入細胞內之長雙股 RNA 藉由被稱為切丁酶(Dicer)之第 III 型核酸內切酶之作用而破碎為 siRNA (Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15: 485)。切丁酶，亦稱核酸酶 III 樣酶，將 dsRNA 加工為 19 至 23 個鹼基對之短干擾 RNA，該短干擾 RNA 之特徵為具有兩個鹼基之 3'突出部(Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363)。隨後，siRNA 被併入 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)內，於該處，一種或多種解旋酶令 siRNA 雙鏈體解開，使得補體反義股能夠引導標靶識別(Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309)。當結合至適宜之標靶 mRNA 時，RISC 內之一種或多種核

酸內切酶裂解標靶以誘導靜默(Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188)。因此，於一方面，本發明係關於單股 RNA (siRNA)，其於細胞內生成且促進 RISC 複合體之形成，以有效緘默化標靶基因亦即 PNPLA3 基因。據此，本文中，術語「siRNA」亦用以指稱上揭之 iRNA。

【0096】於某些態樣中，RNAi 劑可為單股 siRNA (ssRNAi)，其被引入細胞或有機體內以抑制標靶 mRNA。單股 RNAi 劑結合至 RISC 核酸內切酶、Argonaute 2，其隨後裂解標靶 mRNA。該單股 siRNA 通常係 15 至 30 個核苷酸且經化學修飾。單股 siRNA 之設計及測試揭示於美國專利第 8,101,348 號及 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894 中，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。本文中揭示之任意反義核苷酸序列可用作本文中揭示之單股 siRNA 或用作藉由 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150:883-894 中揭示之方法化學修飾者。

【0097】於某些態樣中，用於本發明之組成物、用途及方法中之「iRNA」係雙股 RNA，且於本文中指稱為「雙股 RNA 劑」、「雙股 RNA (dsRNA) 分子」、「dsRNA 劑」或「dsRNA」。術語「dsRNA」指稱核糖核酸分子之複合體，其具有包含兩個反平行且實質上互補之核酸股的雙鏈體結構，該兩個核酸股指稱為具有相對於標靶 RNA 亦即 PNPLA3 基因之「有義」取向及「反義」取向。於本發明之一些態樣中，雙股 RNA (dsRNA) 透過轉錄後基因緘默化機制而觸發標靶 RNA 例如 mRNA 之降解，本文中，該機制指稱為 RNA 干擾或 RNAi。

【0098】通常，dsRNA 分子之各股之主要部分之核苷酸係核糖核苷酸，但如本文中所詳述，一股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，

例如去氧核糖核苷酸或經修飾之核苷酸。此外，如本說明書中所用，「iRNA」可包括具有化學修飾之核糖核苷酸；iRNA 可包括位於多個核苷酸處之實質性修飾。如本文中所用，術語「經修飾之核苷酸」指稱獨立具有經修飾之糖部分、經修飾之核苷酸間鏈結、或經修飾之核酸鹼基或其任意組合的核苷酸。因此，術語「經修飾之核苷酸」涵蓋例如官能基或原子到核苷酸間鏈結、糖部分或核酸鹼基之置換、加成或移除。適用於本發明之劑中的修飾包括本文中所揭露或該領域中已知之全部類型的修飾。對於本說明書及申請專利範圍之目的，任何此類修飾，如在 siRNA 類型分子中所用者，為「iRNA」或「RNAi 劑」所涵蓋。

【0099】於本揭露之某些態樣中，將去氧核苷酸(若存在)包合於 RNAi 劑中可被視為構建經修飾之核苷酸。

【0100】該雙螺旋區域可為允許所欲之標靶 RNA 透過 RISC 途徑而特異性降解的任意長度，且可為約 19 至 36 個鹼基對之長度範圍，如約 19 至 30 個鹼基對之長度，例如，約 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或 36 個鹼基對之長度，諸如約 19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個鹼基對之長度。於某些態樣中，雙鏈體區域係 19 至 21 個鹼基對之長度，例如，21 個鹼基對之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0101】形成該雙鏈體結構之兩股可為一個較大 RNA 分子之不同部分，或它們可為獨立之 RNA 分子。若該兩股係一個較大分子之部分，且因此藉由界於一股之 3' 末端與形成該雙鏈體結構之相對另一股之 5' 末端之間的未中斷核苷酸鏈而連結，則該連結 RNA 鏈指稱為「髮夾環圈」。髮夾環圈可包含至少一個未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可包含至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、23 未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可為 10 個或更少核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可為 8 個或更少未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可為 4 至 10 個未配對之核苷酸。於一些態樣中，髮夾環圈可為 4 至 8 個核苷酸。

【0102】若 dsRNA 之兩個實質上互補之股由獨立之 RNA 分子構成，則那些分子不必但可以共價連結。若兩股藉由除界於一股之 3' 末端與形成雙鏈體結構之相對另一股之 5' 末端之間的未中斷核苷酸鏈以外之手段共價連結，則該連結結構指稱為「鏈結子」。RNA 股可具有相同或相異數目之核苷酸。鹼基對之最大數目係 dsRNA 之最短鏈中之核苷酸數減去雙鏈體中存在之任意突出。除了雙鏈體結構外，RNAi 可包含一個或多個核苷酸突出。於 RNAi 劑之一個態樣中，至少一股包含至少 1 個核苷酸的 3' 突出。於另一態樣中，至少一股包含具有至少 2 個核苷酸，例如 2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3' 突出。於其他態樣中，RNAi 劑之至少一股包含一具有至少 1 個核苷酸之 5' 突出。於某些態樣中，至少一股包含具有至少 2 個核苷酸，例如 2、5、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14 或 15 個核苷酸之 3' 突出。於又其他態樣中，RNAi 劑之一的 3' 及 5' 端包含一具有至少 1 個核苷酸之突出。

【0103】於某些態樣中，本發明之 iRNA 劑係 dsRNA，其各股包含 19 至 23 個核苷酸，其與標靶 RNA 序列例如 PNPLA3 基因相互作用以引導標靶 RNA 之裂解。

【0104】於一些態樣中，本發明之 iRNA 劑係 24 至 30 個核苷酸之 dsRNA，其與標靶 RNA 序列例 PNPLA3 標靶 mRNA 序列相互作用以引導標靶 RNA 之裂解。

【0105】如本文中所用，術語「核苷酸突出」指稱從雙股 iRNA 之雙鏈體結構凸出的至少一個未配對之核苷酸。舉例而言，當 dsRNA 之一的 3'末端延伸超過另一股之 5'末端，或與之相反，則存在核苷酸突出。dsRNA 可包含具有至少一個核苷酸之突出；或該突出可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸或更多個。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷類似物或由其組成，其中該核苷酸/核苷類似物包括去氧核苷酸/核苷。突出可位於有義股上、反義股上或其任意組合上。此外，突出之核苷酸可存在於 dsRNA 之反義股或有義股之 5'末端、3'末端或兩端。

【0106】於一個態樣中，dsRNA 之反義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1 至 10 個核苷酸，例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於一個態樣中，dsRNA 之有義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1 至 10 個核苷酸，例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於另一態樣中，該突出中之一個或多個核苷酸被替換為核苷硫代磷酸酯。

【0107】於某些態樣中，該 dsRNA 之反義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1 至 10 個核苷酸，例如 0 至 3、1 至 3、2 至 4、2 至 5、4 至 10、

5 至 10 個，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於一個態樣中，dsRNA 之有義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1 至 10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於另一態樣中，該突出中之一個或多個核苷酸被替換為核苷硫代磷酸酯。

【0108】於某些態樣中，dsRNA 之反義股具有突出在 3'末端或 5'末端之 1 至 10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸。於某些態樣中，位於有義股或反義股或兩者之突出可包括長於 10 個核苷酸之延伸長度，例如，1 至 30 個核苷酸、2 至 30 個核苷酸、10 至 30 個核苷酸、10 至 25 個核苷酸、10 至 20 個核苷酸或 10 至 15 個核苷酸之長度。於某些態樣中，延伸之突出位於雙鏈體之有義股。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙鏈體之有義股的 3'末端。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙鏈體之有義股的 5'末端。於某些態樣中，延伸之突出位於雙鏈體之反義股。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙鏈體之反義股的 3'末端。於某些態樣中，延伸之突出存在於雙鏈體之反義股的 5'末端。於某些態樣中，延伸之突出中之一個或多個核苷酸被替換為核苷硫代磷酸酯。於某些態樣中，突出包括自身互補之部分，使得該突出能夠形成在生理學條件下安定之髮夾結構。

【0109】「鈍」或「鈍端」意指於雙股 RNA 劑之末端沒有未配對之核苷酸，亦即，沒有核苷酸突出。「鈍端之」雙股 RNA 劑於其整體長度為雙股，亦即，於分子之每一端皆沒有核苷酸突出。本發明之 RNAi 劑包括於一端沒有核苷酸突出(亦即，具有一個突出及一個鈍端之劑)或於每一端皆沒有核苷酸突出。最常見之此類分子將於其整體長度為雙股。

【0110】術語「反義股」或「導引股」指稱 iRNA 例如 dsRNA 之股，其包括與標靶序列例如 PNPLA3 mRNA 實質上互補之區域。

【0111】如本文中所用，術語「互補之區域」指稱反義股之與本文中定義之序列，例如標靶序列例如 PNPLA3 核苷酸序列實質上互補之區域。若互補之區域與標靶序列不完全互補，則錯配可存在於分子之中間區域或末端區域。通常，最能被容忍之錯配存在於末端區域內，例如 iRNA 之 5' 末端或 3' 末端之 5、4 或 3 個核苷酸內。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑包括位於反義股中之核苷酸錯配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之反義股包括不超過 4 個與標靶 mRNA 之錯配，例如，反義股包括 4、3、2、1 或 0 個與標靶 mRNA 之錯配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之反義股包括不超過 4 個與有義股之錯配，例如，反義股包括 4、3、2、1 或 0 個與有義股之錯配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑包括位於有義股中之核苷酸錯配。於一些態樣中，本發明之雙股 RNA 劑之有義股包括不超過 4 個與反義股之錯配，例如，有義股包括 4、3、2、1 或 0 個與反義股之錯配。於一些態樣中，核苷酸錯配位於例如自 iRNA 之 3'-末端計數之 5、4、3 個核苷酸內。於另一態樣中，核苷酸錯配係例如位於 iRNA 劑之 3'-終端核苷酸中。於一些態樣中，錯配不在種子區域中。

【0112】因此，本文中所揭示之 RNAi 劑可含有一個或多個與標靶序列之錯配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 3 個錯配(亦即，3、2、1 或 0 個錯配)。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 2 個錯配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有不超過 1 個錯配。於一個態樣中，本文中所揭示之 RNAi 劑含有 0 個錯配。於某些

態樣中，如果 RNAi 劑之反義股含有與標靶序列之錯配，則該錯配較佳可被限定在從互補之區域之 5'末端或 3'末端計數之最末 5 個核苷酸內。例如，於此類態樣中，對於 23 個核苷酸之 RNAi 劑，與 PNPLA3 基因互補之區域之股通常不含位於中心 13 個核苷酸處之任意錯配。本文中揭示之方法或該領域中已知之方法可用以確定，含有與標靶序列之錯配的 RNAi 劑在抑制 PNPLA3 基因之表現中是否有效。慮及具有錯配之 RNAi 劑在抑制 PNPLA3 基因之表現中的效力係重要者，尤其若 PNPLA3 基因中之特定互補之區域係已知具有該種群內之多形性序列變更。

【0113】如本文中所用，術語「有義股」指稱 iRNA 之股，其包括與如本文中定義之術語之反義股之區域實質上互補之區域。

【0114】如本文中所用，「實質上全部核苷酸係經修飾者」大多數並非全部經修飾，且可包括不超過 5、4、3、2 或 1 個未經修飾之核苷酸。

【0115】如本文中所用，術語「裂解區域」指稱位於緊鄰裂解位點處之區域。裂解位點係標靶之裂解出現處之位點。於一些態樣中，裂解區域包含位於裂解位點任一端且緊鄰該裂解位點的三個鹼基。於一些態樣中，裂解區域包含位於裂解位點任一端且緊鄰該裂解位點的兩個鹼基。於一些態樣中，裂解位點特異性地出現於反義股之藉由核苷酸 10 及 11 鍵結之位點，且裂解區域包含核苷酸 11、12 及 13。

【0116】如本文中所用且除非明確排除，否則當術語「互補」用來揭示關於第二核苷酸序列之第一核苷酸序列時，指稱包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在某些條件下與包含該第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸雜交且形成雙鏈體結構的能力，如具熟練技術之人士所理解者。

舉例而言，此等條件可為嚴苛條件，其中嚴苛條件可包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA、50°C 或 70°C、12 至 16 小時，之後洗滌(參見，例如，《分子選殖：實驗室手冊》(“Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, *et al.* (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press))。可施加其他條件，諸如生理學相關條件如可在有機體內部遭遇者。具熟練技術之人士將能夠根據所雜交之核苷酸的最終應用而確定最適用於兩個序列之互補性測試的條件集。

【0117】如本文中所述之 iRNA 如 dsRNA 內之互補序列包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在一個或兩個核苷酸序列之整體長度的鹼基對。此類序列可指稱為彼此「完全互補」。惟，本文中，若第一序列指稱為與第二序列「實質上互補」，則當雜交形成多達 30 個鹼基對之雙鏈體時，兩個序列可為完全互補，或它們可形成一個或多個但通常不超過 5、4、3 或 2 個錯配鹼基對，同時保留在最適於其最終應用之條件下雜交的能力，例如對經由 RISC 途徑之基因表現的抑制。惟，若兩個寡核苷酸設計為當雜交時形成一個或多個單股突出，則此類突出不應視為關於確定互補性之錯配。舉例而言，包含一個長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸及另一個長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸的 dsRNA，其中該較長之核苷酸包含一個與該較短之核苷酸完全互補的 21 個核苷酸之序列，對於本文所揭示之目的，仍可指稱為「完全互補」。

【0118】如本文中所用，「互補之」序列亦可包括非瓦特生-克里克 (Watson-Crick) 鹼基對或從非天然核苷酸及經修飾之核苷酸形成的鹼基對，或完全由其形成，只要對其雜交能力之上述需求得以滿足即可。此類

非瓦特生-克里克鹼基對包括但不限於，G:U 搖擺(Wobble)鹼基對或胡斯坦(Hoogstein 鹼基配對)。

【0119】本文中，術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可關於 dsRNA 之有義股與反義股之間或雙股 RNA 劑之反義股與標靶序列之間的鹼基匹配而使用，如可從其用途之語境中理解者。

【0120】如本文中所用，與信使 RNA (mRNA)之「至少一部分實質上互補」之多核苷酸指稱與感興趣之 mRNA (例如，編碼 PNPLA3 之 mRNA) 之接續部分實質上互補之多核苷酸。舉例而言，如果序列與編碼 PNPLA3 基因之 mRNA 之非中斷部分實質上互補，則該多核苷酸與 PNPLA3 mRNA 之至少一部分互補。

【0121】據此，於一些態樣中，本文中揭露之反義多核苷酸與標靶 PNPLA3 序列完全互補。於其他態樣中，反義多核苷酸與標靶互補組分 PNPLA3 序列實質上互補，且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與 SEQ ID NO：1、3、5、7、9 或 11 中任一者或 SEQ ID NO：1、3、5、7、9 或 11 中任一者之片段的等效核苷酸序列區域為至少 80%互補，諸如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0122】於一些態樣中，本文所揭露之反義多核苷酸於標靶 PNPLA3 序列之片段實質上互補且包含接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整個長度上與選自由 SEQ ID NO：1 之核苷酸 187-209、214-238、219-245、283-305、351-379、361-391、395-419、416-439、472-494、483-506、570-

598、618-649、631-654、636-659、640-662、643-677、676-710、740-772、782-805、803-825、810-842、864-905、905-927、910-934、919-942、953-983、1062-1087、1069-1097、1078-1108、1094-112、1164-1187、1170-1199、1180-1212、1196-1224、1234-1262、1259-1297、1278-1318、1326-1351、1382-1411、1518-1545、1543-1568、1549-1574、1575-1597、1621-1643、1644-1692、1676-1700、1712-1734、1719-1745、1733-1778、1733-1760、1739-1770、1749-1778、1829-1856、1865-1890、1900-1925、2076-2098、2121-2148、2175-2208 或 2243-2265 所組成之群組的 SEQ ID NO: 1 之片段為至少 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%互補。

【0123】於一些態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 PNPLA3 序列之片段實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列在其整體長度與選自由 SEQ ID NO:1 之核苷酸 687-709、1182-1204、1201-1223、1738-1760 或 2186-2208 所組成之群組的 SEQ ID NO:1 之片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 95%、約 97%、約 98%或約 99%互補。於其他態樣中，本文揭露之反義多核苷酸與標靶 APOC3 序列實質上互補，並且包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整體長度與表 2、3、6 及 7 中任一者中之任一有義股核苷酸序列或表 2、3、6 及 7 之任一者中任一有義股核苷酸序列的片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99%、或 100%互補。

【0124】 於一個態樣中，本揭露之 RNAi 劑包括一有義股，該有義股與反義多核苷酸實質上互補，該反義多核苷酸反而與標靶 PNPLA3 序列相同，其中該有義股多核苷酸係包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整體長度與 SEQ ID NO:2、4、6、8、10 或 12 或 SEQ ID NO:2、4、6、8、10 或 12 中任一者片段之等效核苷酸序列區域為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99%、或 100%互補。

【0125】 於一些態樣中，本發明之 iRNA 包含有義股，該有義股與反義多核苷酸實質上互補，該反義多核苷酸反而與標靶 PNPLA3 序列相同，其中該有義股多核苷酸包含一接續核苷酸序列，該接續核苷酸序列係在其整體長度與表 2、表 3、表 7 及表 7 中之任一者中任一反義股核苷酸序列或表 2、表 3、表 6 及表 7 中之任一者中任一反義股核苷酸序列的片段為至少約 80%互補，諸如約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99%、或 100%互補。

【0126】 於一些態樣中，該有義股及反義股選自雙鏈體 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、AD-1526960.2 及 AD-1526996.2 之任一者。

【0127】 於一些態樣中，該有義股及反義股選自雙鏈體 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 之任一者。

【0128】 於一些態樣中，該有義股及反義股係選自雙鏈體 AD-1526902。

【0129】於一些態樣中，該有義股及反義股係選自雙鏈體 AD-1526891。

【0130】於一些態樣中，該有義股及反義股係選自雙鏈體 AD-1526820。

【0131】於一些態樣中，該有義股及反義股係選自雙鏈體 AD-1526960。

【0132】通常，「iRNA」包括具有化學修飾之核糖核苷酸。此類修飾可包括本文中揭露或本領域中已知之全部類型之修飾。對於本說明書及申請專利範圍之目的，任何此類修飾，如在 dsRNA 分子中所用者，為「iRNA」所涵蓋。

【0133】於本揭露之某些態樣中，將去氧核苷酸(若存在)包含於 RNAi 劑中可被視為構建經修飾之核苷酸。

【0134】於本發明之一方面，用於本發明之方法及組成物中之劑係單股反義寡核苷酸分子，其經由反義抑制機制抑制標靶 mRNA。單股反義寡核苷酸分子與標靶 mRNA 內之序列互補。單股反義寡核苷酸可藉由與 mRNA 進行鹼基配對並且物理地阻礙轉譯機制而以化學計量學方式抑制翻譯，參見，Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355。單股反義寡核苷酸分子可為約 14 至約 30 個核苷酸之長度，並且具有與標靶序列互補之序列。舉例而言，單股反義寡核苷酸分子可包含序列，該序列係來自本文所揭示之反義序列中任一者之至少約 14、15、16、17、18、19、20 或更多個接續核苷酸。

【0135】如本文中所用，短語「令細胞與 iRNA 接觸」包括藉由任意可能之手段接觸細胞。令細胞與 iRNA 接觸包括在活體外令細胞與 iRNA 接觸或在活體內令細胞與 iRNA 接觸。接觸可直接或間接進行。因此，舉例而言，iRNA 可藉由單獨執行該方法而令其與細胞物理接觸，或作為另一種選擇，可將 iRNA 置於將允許或造成其後續與該細胞接觸之境地。

【0136】舉例而言，可藉由使用 iRNA 溫育細胞而令該細胞在活體外完成該接觸。舉例而言，可藉由將 iRNA 注射至細胞所處之組織內或鄰近該組織處，或藉由將 iRNA 注射至另一區域例如血流或皮下空間內而使得該劑將後續到達待接觸之細胞所處之組織，從而令該細胞在活體內完成該接觸。舉例而言，iRNA 可含有引導 iRNA 至感興趣之部位例如肝臟之配體例如 GalNAc 或與配體偶聯。活體外接觸方法與活體內接觸方法之組合亦係可能者。舉例而言，細胞可在活體外與 iRNA 接觸，並隨後移植入個體體內。

【0137】於某些態樣中，令細胞與 iRNA 接觸包括，藉由促進或影響至該細胞內之攝取或吸收而「將 iRNA 引入或遞送至細胞內」。iRNA 之吸收或攝取可透過無輔助之擴散或活性細胞進程而進行，或藉由輔助劑或裝置而進行。將 iRNA 引入細胞內可為活體外或活體內進程。舉例而言，對於活體內進行之引入，可將 iRNA 注射至組織部位或全身性投予。在活體外進行之引入細胞內包括該領域中已知之方法，例如電穿孔及脂質轉染。其他途徑揭示於下文中或係該領域中已知者。

【0138】術語「脂質奈米顆粒」或「LNP」係泡囊(vesicle)，其包含脂質層，該脂質層封裝藥學活性分子如核酸分子如 iRNA 或 iRNA 自其轉錄

之質體。LNP 揭示於，舉例而言，美國專利第 6,858,225 號、第 6,815,432 號、第 8,158,601 號及第 8,058,069 號，該等專利之整體內容藉由引用而併入本文。

【0139】如本文中所用，「個體」係動物諸如哺乳動物，包括靈長類(諸如人、非人靈長類例如猴及黑猩猩)、非靈長類(諸如牛、豬、馬、山羊、兔、綿羊、倉鼠、豚鼠、貓、狗、大鼠、或小鼠)或鳥類，其內源地或異源地表現標靶基因。於一個態樣中，個體係人類，諸如正在進行對將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾病或疾患之治療或評估的人類；處於將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾病或疾患風險下的人類；罹患將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾病或疾患的人類；或正在進行對將會受益於 PNPLA3 表現減低之疾病或疾患之治療的人類，如本文中所述。於一些態樣中，個體係女性人類。於一些態樣中，個體係男性人類。於一個態樣中，個體係成年個體。於其他態樣中，個體係小兒個體。

【0140】如本文中所用，術語「治療」或「處理」指稱有益或所欲之結果，諸如減低個體體內 PNPLA3 相關疾患之至少一種跡象或症候。治療亦包括減低一種或多種與不希望之 PNPLA3 表現相關的跡象或症候；減輕不希望之 PNPLA3 激活或安定化之程度；緩解或緩和不希望之 PNPLA3 激活或安定化。「治療」亦可意指相對於在治療缺失情況下預期之生存期而延長生存期。在個體之 PNPLA3 或疾病標記物或症候量級之情境中，術語「降低」指稱此量級之統計學顯著之下降。該下降可為，舉例而言，至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。於某些態樣中，下降係至少 20%。

於某些態樣中，下降係疾病標記物例如蛋白質或基因表現量級之至少 50%。於個體體內之 PNPLA3 量級的情境中，「降低」較佳係低至如同不具此病變之個體正常範圍內所接受的量級。於某些態樣中，「降低」係苦於疾病之個體的標記物或症候量級與處於個體正常範圍內所接受量級之間之差異的下降，例如，肥胖個體之體重與正常範圍內所接受體重之間之下降量級。

【0141】如本文所用，「預防」或「阻止」當關於可藉由減低 PNPLA3 基因之表現而得以治療或緩解的疾病、疾患或其症狀使用時，係指稱減低個體將會發展出於此疾病、疾患或症狀相關之症狀的可能性，例如，不希望之或過量的 PNPLA3 表現之症狀，諸如刺猬蛋白傳訊途徑中升高量級之蛋白質的存在、脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。例如，當具有一種或多種 NAFLD 風險因素之個體未發展出 NAFLD 或發展出其嚴重程度低於具有相同風險因素但未接受如本文所揭示治療之群體的 NAFLD 時，則發展出例如 NAFLD 之可能性得以減低。沒有發展出疾病、病症或病況，或減小與此疾病、病症或病況相關之症狀的發展(例如，將該疾病或病症之臨床可接受規格上減小至少約 10%)，或顯現症狀之延遲(例如，延遲幾天、幾週、幾個月或幾年)，係視為有效之預防。

【0142】如本文中所用，術語「含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 相關疾病」或「PNPLA3 相關疾病」係由 PNPLA3 基因表現或 PNPLA3 蛋白質產生造成或與其相關的疾病或病變。術語「PNPLA3 相關疾病」包括將會從 PNPLA3 基因表現、複製或蛋白質活性下降中受益之疾病、病變或病症。

PNPLA3 相關疾病之非限制性示例包括，舉例而言，脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。於另一態樣中，該 PNPLA3 相關疾病為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。於另一態樣中，該 PNPLA3 相關疾病為非酒精性脂肪肝炎(NASH)。於另一態樣中，該 PNPLA3 相關疾病為肝硬化。於另一態樣中，該 PNPLA3 相關疾病為胰島素抗性。於另一態樣中，該 PNPLA3 相關疾病不是胰島素抗性。於一個態樣中，該 PNPLA3 相關疾病為肥胖。

【0143】 於一個態樣中，PNPLA3 相關疾病為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。如本文中所使用，「非酒精性脂肪肝病」可與術語「NAFLD」互換使用，係指稱藉由在每天酒精攝入量低於 20 gm 下存在脂肪變性定義之疾病。NAFLD 係美國最常見之肝病，且往往與胰島素抵抗型/第 2 型糖尿病及肥胖相關。NAFLD 係體現為脂肪變性、脂肪肝炎、硬化、且有時為肝細胞癌。對於 NAFLD 之回顧，參見 Tolman and Dalpiaz (2007) *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 3(6):1153-1163，其整體內容藉由引用而併入本文。

【0144】 如本文中所用，「治療有效量」旨在包括 RNAi 劑之下述之量，當將該 RNAi 劑投予患有 PNPLA3 相關疾病之個體時，其量足以有效治療該疾病(例如，藉由削弱、緩解或維持現有疾病或疾病之一種或多種症狀)。「治療有效量」可依據 RNAi 劑、該劑如何投予、疾病及其嚴重性及待治療之個體的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、先前治療或並行治療之類型(若存在)、以及其他個體特徵而變。

【0145】如本文中所用，「預防有效量」旨在包括 RNAi 劑之下述之量，當將該 RNAi 劑投予至患有 PNPLA3 相關疾患之個體時，其量足以預防或緩解該疾病或該疾病之一種或多種症狀。緩解該疾病包括減緩該疾病之進程或減輕後來發展之疾病的嚴重性。「預防有效量」可依據 RNAi 劑、該劑如何投予、疾病風險程度及待治療之患者的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、先前治療或並行治療之類型(若存在)、以及其他個體特徵而變。

【0146】「治療有效量」或「預防有效量」亦包括以可用於任意治療之合理效益/風險比率產生一些所欲效果之 RNAi 劑的量。本發明方法中採用之 iRNA 可以足以產生可用於此治療之合理效益/風險比率的量投予。

【0147】本文中，短語「藥學上可接受」用以指稱彼等化合物、材料、組成物或劑型，其處於適用於與人類個體及動物個體之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症之所謂醫療判斷之範疇內，與合理效益/風險比率相稱。

【0148】如本文中所用，短語「藥學上可接受之載體」意指藥學上可接受之材料、組成物或媒介物，諸如液體或固體填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如，潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、或硬脂酸)、或溶劑封裝材料，其牽涉入將受試化合物從一個器官或身體部分攜帶或運送至另一器官或身體部分。就與製劑之其他成分相容且不損害被治療之個體而言，每一載體必須係「可接受」者。此類載體係該領域中已知者。藥學可接受之載體包括用於藉由注射投予之載體。

【0149】如本文中所用，術語「樣本」包括從個體單離之相似體液、細胞或組織的集合，以及個體體內存在之體液、細胞或組織。生物體液之實例包括血液、血清及漿膜液、血漿、腦脊液、眼液、淋巴液、尿液、唾液等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域之樣本。舉例而言，樣本可源自特定之器官、器官之部分、或彼等器官內之體液或細胞。於某些態樣中，樣本可源自肝臟(例如，全肝或肝臟之某些區段或肝臟中某些類型之細胞，例如，肝細胞)。於一些態樣中，「源自個體之樣本」指稱從個體獲得之尿液。「源自個體之樣本」可指稱來自個體之血液或源自血液之血清或血漿。

II. 本發明之 iRNA

【0150】本發明提供抑制該 PNPLA3 基因之表現的 iRNA。於較佳之態樣中，iRNA 包括用於抑制細胞中 PNPLA3 基因表現之雙股核糖核酸(dsRNA)分子，該細胞係諸如處於個體例如哺乳動物諸如易於發展出 PNPLA3 相關疾病例如高三酸甘油酯血症之人的體內。該 dsRNAi 劑包括具有互補之區域之反義股，該互補之區域係與在 PNPLA3 基因表現中所形成之 mRNA 的至少一部分互補。該互補之區域係約 19 至 30 個核苷酸之長度(例如，約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20 或 19 個核苷酸之長度)。當與表現 PNPLA3 基因之細胞接觸時，該 iRNA 將 PNPLA3 基因(例如，人類、靈長類、非靈長類或大鼠 PNPLA3 基因)之表現抑制至少約 50%，如藉由例如 PCR 或基於分支鏈 DNA (bDNA)之方法所檢定，或藉由基於蛋白質之方法諸如藉由使用例如西方印漬法之免疫螢光分子或流式細胞術所檢定。於較佳之態樣中，表現之抑制係藉由本文之實施例中

提供之 qPCR 方法測定，siRNA 係例如 10 nM 濃度，於該申請中提供之適宜生物體細胞株中進行。於較佳之態樣中，活體內表現之抑制係藉由敲除表現人類基因之嚙齒動物(例如，表現人類標靶基因之小鼠或經 AAV 轉染之小鼠)體內之人類基因而測定，例如，當在 RNA 表現之最低點投予 3 mg/kg 之單一劑量時。

【0151】 dsRNA 包括兩個 RNA 股，在該 dsRNA 將被使用之條件下，該兩股互補並雜交以形成雙鏈體結構。dsRNA 之一股(反義股)包括互補之區域，該互補之區域與標靶系列實質上互補且通常完全互補。標靶序列可源自 PNPLA3 基因表現過程中形成之 mRNA 序列。另一股(有義股)包括一區域，該區域與該反義股互補，使得當在適宜條件下組合時，兩股雜交並形成雙鏈體結構。如本文中他處所述，dsRNA 之互補序列亦可作為單個核酸分子之自互補之區域而保護，與作為獨立之寡核苷酸相反。

【0152】 通常，該雙鏈體結構係 15 至 30 個鹼基對之長度，如 15 至 29、15 至 28、15 至 27、15 至 26、15 至 25、15 至 24、15 至 23、15 至 22、15 至 21、15 至 20、15 至 19、15 至 18、15 至 17、18 至 30、18 至 29、18 至 28、18 至 27、18 至 26、18 至 25、18 至 24、18 至 23、18 至 22、18 至 21、18 至 20、19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個鹼基對之長度。於某些較佳態樣中，雙鏈體結構係 18 至 25 個鹼基對之長度，例如，18 至 25、18 至

24、18 至 23、18 至 22、18 至 21、18 至 20、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 25、21 至 24、21 至 23、21 至 22、22 至 25、22 至 24、22 至 23、23 至 25、23 至 24 或 24 至 25 個鹼基對之長度，例如，19 至 21 個鹼基對之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0153】 同樣，與標靶序列互補之區域係 15 至 30 個核苷酸之長度，例如，15 至 29、15 至 28、15 至 27、15 至 26、15 至 25、15 至 24、15 至 23、15 至 22、15 至 21、15 至 20、15 至 19、15 至 18、15 至 17、18 至 30、18 至 29、18 至 28、18 至 27、18 至 26、18 至 25、18 至 24、18 至 23、18 至 22、18 至 21、18 至 20、19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23 或 21 至 22 個核苷酸之長度，例如，19 至 23 個核苷酸之長度或 21 至 23 個核苷酸之長度。上文引述之範圍及長度之間的範圍及長度亦視為本揭露之一部分。

【0154】 於一些態樣中，該雙鏈體區域係 19 至 30 個鹼基對之長度。同樣，與標靶序列互補之區域係 19 至 30 個核苷酸之長度。

【0155】 於一些態樣中，該 dsRNA 係約 19 至約 23 個核苷酸之長度，或約 25 至約 30 個核苷酸之長度。通常，該 dsRNA 足夠長，以用作切丁酶之受質。舉例而言，該領域中皆知，長度超過約 21 至 23 個核苷酸之 dsRNA

可用作切丁酶之受質。具有該領域通常知識者亦應認知，作為裂解標靶之 RNA 區域最通常係較大 RNA 分子之一部分，一般為 mRNA 分子。若相關，則 mRNA 標靶之「一部分」係 mRNA 標靶之接續序列，其長度足以令其作為 RNAi 引導之裂解(亦即，透過 RISC 途徑裂解)的受質。

【0156】 所屬技術領域中具有通常知識者亦應認知，雙鏈體區域係 dsRNA 之主要功能性部分，例如，約 19 至約 30 個鹼基對，例如，約 19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23 或 21 至 22 個鹼基對之雙鏈體區域。因此，於一個態樣中，就其被加工為例如 15 至 30 個鹼基對之以用於裂解之所欲 RNA 為靶向之官能性雙鏈體的程度而言，具有超過 30 個鹼基對之 RNA 分子或 RNA 分子之複合體係 dsRNA。因此，具有通常知識者將認知，於一個態樣中，miRNA 為 dsRNA。於另一態樣中，dsRNA 不是天然出現之 miRNA。於另一態樣中，可用於靶向 PNPLA3 基因表現之 iRNA 劑並非藉由較大 dsRNA 之裂解而在標靶細胞內生成。

【0157】 本文中所述之 dsRNA 可復包括一個或多個具有例如 1 至 4、2 至 4、1 至 3、2 至 3、1、2、3 或 4 個核苷酸之單股核苷酸突出。相對於其鈍端之對應物，具有至少一個核苷酸突出之 dsRNA 可具有傑出之抑制特性。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷類似物或由其組成，其中該核苷酸/核苷類似物包括去氧核苷酸/核苷。突出可位於有義股、反義股或其任意組合。

此外，突出之核苷酸可存在於 dsRNA 之反義股或有義股之 5'末端、3'末端或兩端。

【0158】 dsRNA 可藉由本領域中已知之標準方法合成。本發明之雙股 RNAi 化合物可使用兩步之製程來製備。首先，雙股 RNA 分子之個體股係單獨製備。隨後，將該等組分股(component strand)低溫黏合(anneal)。該 siRNA 化合物之個體股可使用溶液相有機合成、固相有機合成或兩者製備。有機合成提供下述優點：包含非天然或經修飾之核苷酸的寡核苷酸股可輕易製備之。同樣，本發明之單股寡核苷酸可使用溶液相有機合成、固相有機合成或兩者製備。

【0159】 一方面，本發明之 dsRNA 係包括至少兩個核苷酸序列：有義序列及反義序列。該有義股選自表 2、表 3、表 6 及表 7 之任一者中提供之序列所組成之群組，而該有義股之相應反義股序列係選自表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者之序列所組成之群組。於此方面，該兩個序列之一者與該兩個序列之另一者互補，且該等序列之一者與在 PNPLA3 基因之表現中生成之 mRNA 序列實質上互補。如是，於此方面，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸係揭示為表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者之有義股，而第二個寡核苷酸係揭示為表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者之有義股的對應反義股。

【0160】 於某些態樣中，該 dsRNA 之實質上互補序列包含在獨立之寡核苷酸。於其他態樣中，該 dsRNA 之實質上互補序列包含在單個寡核苷酸。

【0161】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、AD-1526960.2 及 AD-1526996.2 之任一者的有義股或反義股。

【0162】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 之任一者的有義股或反義股。

【0163】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526902 之有義股或反義股。

【0164】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526891 之有義股或反義股。

【0165】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526820 之有義股或反義股。

【0166】於一些態樣中，該有義股或反義股選自雙鏈體 AD-1526960 之有義股或反義股。

【0167】應理解，舉例而言，儘管表 3 中之序列係揭示為經修飾或經接合之序列，但本發明之 iRNA 之 RNA 如本發明之 dsRNA 可包含表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者中詳述之任一序列，其係未經修飾、未經接合、或經不同於表中所述者之修飾或經不同於表中所述者之接合者。換言之，本發明涵蓋表 2、表 3、表 6 及表 7 之 dsRNA，其係未經修飾、未經接合、經修飾或經接合，如本文所揭示。

【0168】具有通常知識者應知悉，具有約 20 至 23 個鹼基對如 21 個鹼基對之雙鏈體結構的 dsRNA 業經被稱為在誘導 RNA 干擾中尤其有效

(Elbashir *et al.*, *EMBO*2001, 20:6877-6888)。惟，其他人業經發現，更短或更長之 RNA 雙鏈體結構亦可為有效者(Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719; Kimet *al.*(2005) *Nat Biotech* 23:222-226)。於上文揭示之態樣中，憑藉本文中提供之寡核苷酸序列之天性，表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者中提供之 dsRNA 可包括至少一個長度為最少 21 個核苷酸之股。可合理地預期，僅在一端或兩端減去幾個核苷酸的具有表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者中之序列之較短雙鏈體可能具備與上述 dsRNA 類似之效果。因此，具有源自表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者之任一序列之至少 19、20 或更多個接續核苷酸之序列且其抑制 PNPLA3 基因表現之能力與包含全序列 dsRNA 相異不超過約 5%、10%、15%、20%、25%或 30%的 dsRNA，係預期處於本發明之範疇內。

【0169】 此外，表 2、表 3、表 6 及表 7 中提供之 RNA 鑑定對 RISC 中介之裂解敏感的 PNPLA3 轉錄本中之位點。如是，本發明復提出以此等位點之一者為靶向之 iRNA。如本文中所用，如果 iRNA 促進該特定位點內任意處之轉錄本的裂解，則稱該 iRNA 為以 RNA 轉錄本之特定位點內為靶向。此 iRNA 通常將包括來自表 2、表 3、表 6 及表 7 中任一者所提供之任一序列的至少約 19 個接續核苷酸，該接續核苷酸係與取自 PNPLA3 基因中所選擇序列之接續區域的另一核苷酸序列偶聯。

III. 本發明之修飾 iRNA

【0170】 於某些態樣中，本發明之 iRNA 之 RNA 例如 dsRNA 未經修飾，且不包含例如該領域中已知及本文所述之化學修飾或接合。於其他態樣中，本發明之 iRNA 之 RNA 例如 dsRNA 經化學修飾以增強安定性或其

他有益特徵。於本發明之某些態樣中，本發明之 iRNA 的實質上全部核苷酸係經修飾。於本發明之其他態樣中，iRNA 之全部核苷酸或 iRNA 之實質上全部核苷酸係經修飾，亦即，不超過 5、4、3、2 或 1 個未經修飾之核苷酸存在於 iRNA 之股內。

【0171】 本發明提出之核酸可藉由該領域中良好構建之方法合成或修飾，該方法係例如彼等於《現代核酸化學技術》(“Current protocols in nucleic acid chemistry”, Beaucage, S.L. *et al.* (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA)中揭示者，該文獻藉由引用而併入本文。修飾包括，舉例而言，末端修飾，例如，5'-末端修飾(磷醯化、接合、反向鏈結)或 3'-末端修飾(接合、DNA 核苷酸、反向鏈結等)；鹼基修飾，例如，替換為安定化鹼基、去安定化鹼基、或與同伴之拓展物進行鹼基對之鹼基，移除鹼基(無鹼基之核苷酸)，或接合鹼基；糖修飾(例如，在 2'-位置或 4'-位置)或糖之取代；或主幹修飾，包括磷酸二酯類鏈結之修飾或取代。可用於本文所述態樣中之 iRNA 化合物之具體示例包括，但不限於，含有經修飾之主幹或不含天然核苷酸間鏈結之 RNA。具有經修飾之主幹的 RNA 除此之外亦包括彼等在主幹中不具有磷原子者。對於本說明書之目的，且如該領域中有時參照者，在其核苷酸間主幹中不具有磷原子的經修飾之 RNA 亦可視為寡核苷酸。於一些態樣中，經修飾之 RNA 將在其核苷酸間主幹中具有磷原子。

【0172】 經修飾之 RNA 主幹包括，舉例而言，具有正常 3'-5'鏈結之硫代磷酸酯類、手性硫代磷酸酯類、二硫代磷酸酯類、磷酸三酯類、胺基烷基磷酸三酯類、包括 3'-伸烷基磷酸酯類及手性磷酸酯類之甲基及其他烷

基磷酸酯類、磷酸酯類、包括 3'-胺基磷醯胺化物及胺基烷基磷醯胺化物之磷醯胺化物、硫羰基磷醯胺化物類、硫羰基烷基磷酸酯類、硫羰基烷基磷酸三酯類、以及硼磷酸酯類；此等之 2'-5'鏈結類似物；以及彼等具有反向極性者，其中相鄰至核苷單元對係將 3'-5'鏈接至 5'-3'或將 2'-5'鏈接至 5'-2'。亦可包括多種鹽類、混合鹽類及游離酸形式。於本發明之一些態樣中，本發明之 dsRNA 劑可為游離酸形式。於本發明之其他態樣中，本發明之 dsRNA 劑可為鹽形式。於一個態樣中，本發明之 dsRNA 劑可為鈉鹽形式。於某些態樣中，當本發明之 dsRNA 劑係鈉鹽形式時，鈉離子可作為該劑中存在之實質上全部磷酸二酯及/或硫代磷酸酯基團之抗衡離子而存在於該劑中。其中實質上全部磷酸二酯及/或硫代磷酸酯類鏈結皆具有鈉抗衡離子之劑，包括不超過 5、4、3、2 或 1 個沒有鈉抗衡離子之磷酸二酯及/或硫代磷酸酯類鏈結。於一些態樣中，當本發明之 dsRNA 劑係鈉鹽形式時，鈉離子可作為該劑中存在之全部磷酸二酯及/或硫代磷酸酯基團之抗衡離子而存在於該劑中。

【0173】 教示上述含磷鏈結之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 3,687,808 號、第 4,469,863 號、第 4,476,301 號、第 5,023,243 號、第 5,177,195 號、第 5,188,897 號、第 5,264,423 號、第 5,276,019 號、第 5,278,302 號、第 5,286,717 號、第 5,321,131 號、第 5,399,676 號、第 5,405,939 號、第 5,453,496 號、第 5,455,233 號、第 5,466,677 號、第 5,476,925 號、第 5,519,126 號、第 5,536,821 號、第 5,541,316 號、第 5,550,111 號、第 5,563,253 號、第 5,571,799 號、第 5,587,361 號、第 5,625,050 號、第 6,028,188 號、第 6,124,445 號、第 6,160,109 號、第

6,169,170 號、第 6,172,209 號、第 6,239,265 號、第 6,277,603 號、第 6,326,199 號、第 6,346,614 號、第 6,444,423 號、第 6,531,590 號、第 6,534,639 號、第 6,608,035 號、第 6,683,167 號、第 6,858,715 號、第 6,867,294 號、第 6,878,805 號、第 7,015,315 號、第 7,041,816 號、第 7,273,933 號、第 7,321,029 號、及美國再公告專利第 39464 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0174】 其內部不包括磷原子之經修飾之 RNA 主幹具有藉由短鏈烷基或環烷基類核苷酸間鏈結、混合雜原子及烷基或環烷基核苷酸間鏈結、或一個或多個短鏈雜原子或雜環核苷酸間鏈結形成的主幹。此等包括彼等具有 N-嗎啉基鏈結(部分地由核苷之糖部分形成)；矽氧烷主幹；硫醚、亞砷及砷主幹；甲醯乙醯基(formacetyl)及硫代甲醯乙醯基主幹；亞甲基甲醯乙醯基及硫代甲醯乙醯基主幹；含有伸烷基之主幹；胺基磺酸酯主幹；亞甲基亞胺基及亞甲基胍基主幹；磺酸酯及磺醯胺主幹；醯胺主幹；以及其他具有混合之 N、O、S 及 CH₂ 組分部分者。

【0175】 教示上述寡核苷酸之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 5,034,506 號、第 5,166,315 號、第 5,185,444 號、第 5,214,134 號、第 5,216,141 號、第 5,235,033 號、第 5,64,562 號、第 5,264,564 號、第 5,405,938 號、第 5,434,257 號、第 5,466,677 號、第 5,470,967 號、第 5,489,677 號、第 5,541,307 號、第 5,561,225 號、第 5,596,086 號、第 5,602,240 號、第 5,608,046 號、第 5,610,289 號、第 5,618,704 號、第 5,623,070 號、第 5,663,312 號、第 5,633,360 號、第 5,677,437 號、及第 5,677,439 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0176】 適宜之 RNA 模擬物預期用於本文提供之 iRNA 中，其中核苷酸單元之糖及核苷酸間鏈結兩者亦即主幹係替換為新穎基團。鹼基單元維持與適宜之核酸標靶化合物雜交。一種此類寡聚化合物，其中業經顯示具有優異雜交特性之 RNA 模擬物指稱為勝肽核酸(PNA)。於 PNA 化合物中，RNA 之糖主幹替換為含有鹽胺之主幹，尤其是胺基乙基甘油主幹。核酸鹼基得以保留，且直接或間接地鏈結至主幹之鹽胺部分的雜(aza)氮原子。教示 PNA 化合物之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 5,539,082 號、第 5,714,331 號、及第 5,719,262 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。適用於本發明之 iRNA 中之額外之 PNA 化合物揭示於，舉例而言，Nielsen *et al.*, *Science*, 1991, 254, 1497-1500 中。

【0177】 本發明提出之一些態樣包括具有硫代磷酸酯主幹之 RNA 以及具有雜原子管之寡核苷酸，尤其是上文引用之美國專利第 5,489,677 號的 $--CH_2--NH--CH_2-$ 、 $--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--$ [稱為亞甲基(甲基亞胺基)或 MMI 主幹]、 $--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--$ 、 $--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2-$ 及 $--N(CH_3)--CH_2--CH_2--$ [其中，天然磷酸二酯主幹表示為 $--O--P--O--CH_2--$]，以及上文引用之美國專利第 5,602,240 號的鹽胺主幹。於一些態樣中，本文提出之 RNA 具有上文引用之美國專利第 5,034,506 號的 N-嗎啉基主幹結構。

【0178】 經修飾之 RNA 亦可含有一個或多個經取代之糖部分。本文提出之 iRNA 如 dsRNA 可包括位於 2' 位置之下述之一者：OH；F；O-、S-或 N-烷基；O-、S-或 N-烯基；O-、S-或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中該烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代之 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_2 至

C_{10} 烯基及炔基。例示性之適宜修飾包括 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$ 、 $O(CH_2)_nOCH_3$ 、 $O(CH_2)_nNH_2$ 、 $O(CH_2)_nCH_3$ 、 $O(CH_2)_nONH_2$ 、及 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$ ，其中 n 及 m 係從 1 至約 10。於其他態樣中，dsRNA 包括位於 2' 位置之下述之一者： C_1 至 C_{10} 低級烷基、經取代之低級烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或 O-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、雜環烷基、雜環烷基芳基、胺基烷基胺基、聚烷基胺基、經取代之矽烷基、RNA 裂解基團、保護基團、嵌入劑、用於改善 iRNA 之藥物動力學特性之基團、或用於改善 iRNA 之藥效動力學特性之基團、以及其他具有類似特性之取代基。於一些態樣中，該修飾包括 2'-甲氧基乙氧基(2'-O--CH₂CH₂OCH₃，亦稱為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE) (Martin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504)，亦即，烷氧基-烷氧基基團。另一例示性修飾為 2'-二甲基胺基氧乙氧基，亦即， $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基團，亦稱為 2'-DMAOE，如下文實施例中所述；以及 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(該領域中亦稱為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即， $2'-O--CH_2--O--CH_2--N(CH_2)_2$ 。其他示例性修飾包括：5'-Me-2'-F 核苷酸、5'-Me-2'-OMe 核苷酸、5'-Me-2'去氧核苷酸(於此三組中，皆係 R 異構物與 S 異構物兩者)；2'-烷氧基烷基；以及 2'-NMA (N-甲基乙醯胺)。

【0179】 其他修飾包括 2'-甲氧基(2'-OCH₃)、2'-胺基丙氧基(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂)及 2'-氟(2'-F)。類似之修飾亦可在 iRNA 之 RNA 上之其他位置作成，尤其是 3' 終端核苷酸之糖的 3' 位置或 2'-5' 鏈結之 dsRNA 中以及 5' 終端核苷酸之 5' 位置。iRNA 亦可具有替代呋喃戊糖基糖的糖模

擬物如環丁基部分。教示此類經修飾之糖結構之製備的代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 4,981,957 號、第 5,118,800 號、第 5,319,080 號、第 5,359,044 號、第 5,393,878 號、第 5,446,137 號、第 5,466,786、第 5,514,785 號、第 5,519,134 號、第 5,567,811 號、第 5,576,427 號、第 5,591,722 號、第 5,597,909 號、第 5,610,300 號、第 5,627,053 號、第 5,639,873 號、第 5,646,265 號、第 5,658,873 號、第 5,670,633 號及第 5,700,920 號，其中某些為本申請所共同擁有者。前述者各自之整體內容藉由引用併入本文。

【0180】 iRNA 亦可包括核酸鹼基(該領域中一般簡稱為「鹼基」)修飾或取代。如本文中所用，「未經修飾」或「天然」核酸鹼基包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，以及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。經修飾之核酸鹼基包括其他合成及天然核酸鹼基，諸如去氧-胸腺嘧啶(dT)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)；5-羥甲基胞嘧啶；黃嘌呤；次黃嘌呤；2-氨基腺嘌呤；腺嘌呤及鳥嘌呤之 6-甲基及其他烷基衍生物；腺嘌呤及鳥嘌呤之 2-丙基及其他烷基衍生物；2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶、2-硫胞嘧啶；5-鹵尿嘧啶、5-鹵胞嘧啶；5-丙炔基尿嘧啶、5-丙炔基胞嘧啶；6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶、6-偶氮胸腺嘧啶；5-尿嘧啶(假尿嘧啶)；4-硫尿嘧啶；8-鹵、8-氨基、8-巰基、8-硫烷基、8-羥基及其他 8-取代之腺嘌呤及鳥嘌呤；5-鹵尤其是 5-溴、5-三氟甲基及其他 5-取代之尿嘧啶及胞嘧啶；7-甲基鳥嘌呤及 7-甲基腺嘌呤；8-氮雜鳥嘌呤及 8-氮雜腺嘌呤；7-去氮鳥嘌呤及 7-去氮腺嘌呤；以及 3-去氮鳥嘌呤及 3-去氮腺嘌呤。其他核酸鹼基包括彼等揭露於美國專利第 3,687,808 號中者；彼等揭露於《生物化學、生物技術及

醫藥中之經修飾之核苷酸》(Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008)中者；彼等揭露於《聚合物科學及工程之簡明百科》(The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990)中者；此等由 Englisch *et al.*, Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613 揭露者；以及彼等由《dsRNA 研究及應用》第 15 章第 289 至 302 頁(Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993)揭露者。此等核酸鹼基中之某些尤其可用於增加本發明提出之寡聚化合物的結合親和性。此等包括 5-取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及 N-2、N-6 及 O-6 取代之嘌呤，包括 2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙基尿嘧啶及 5-丙基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代業經顯示將核酸雙鏈體穩定性增加 0.6 至 1.2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) 且係示例性之鹼基取代，尤其是當與 2'-O-甲氧基乙基糖修飾合用時尤甚。

【0181】 教示某些上述經修飾之核酸鹼基以及其他經修飾之核酸鹼基的代表性美國專利包括但不限於，上述之美國專利第 3,687,808 號、第 4,845,205 號、第 5,130,30 號、第 5,134,066 號、第 5,175,273 號、第 5,367,066 號、第 5,432,272 號、第 5,457,187 號、第 5,459,255 號、第 5,484,908 號、第 5,502,177 號、第 5,525,711 號、第 5,552,540 號、第 5,587,469 號、第 5,594,121 號、第 5,596,091 號、第 5,614,617 號、第 5,681,941 號、第 5,750,692 號、第 6,015,886 號、第 6,147,200 號、第 6,166,197 號、第

6,222,025 號、第 6,235,887 號、第 6,380,368 號、第 6,528,640 號、第 6,639,062 號、第 6,617,438 號、第 7,045,610 號、第 7,427,672 號、及第 7,495,088 號，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0182】 iRNA 之 RNA 亦可經修飾，以包括一個或多個鎖定之核酸 (LNA)。鎖定之核酸係具有經修飾之核糖部分的核苷酸，其中該核糖部分包含連結 2' 碳與 4' 碳之外接橋。這一結構有效地將該核糖「鎖定」為 3'-環內結構之構形。將鎖定之核酸加至 siRNA 中業經顯示增加血清中 siRNA 穩定性，且降低脫靶效應(Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447 ; Mook, OR.*et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843 ; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。

【0183】 於一些態樣中，iRNA 之 RNA 亦可經修飾，以包括一個或多個雙環糖部分。「雙環糖」係藉由兩個原子之橋接而修飾之呋喃糖基環。

「雙環核苷」(「BNA」)係核苷，其具有包含連結該糖環之兩個碳原子之橋的糖部分，從而形成雙環系統。於某些態樣中，橋連結糖環之 4' 碳與 2' 碳。因此，於一些態樣中，本發明之劑可包括一個或多個鎖定之核酸(LNA)。鎖定之核酸係具有經修飾之核糖部分的核苷酸，其中該核糖部分包含連結 2' 碳與 4' 碳之外接橋。換言之，LNA 係包含雙環糖部分之核苷酸，其中該雙環糖部分包含 4'-CH₂-O-2' 橋。這一結構有效地將該核糖「鎖定」為 3'-環內結構之構形。將鎖定之核酸加至 siRNA 中業經顯示增加血清中 siRNA 穩定性，且降低脫靶效應(Elmen, J. *et al.*, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447 ; Mook, OR.*et al.*, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843 ; Grunweller, A. *et al.*, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。

用於本發明之多核苷酸之雙環核苷的示例包括而不限於，包含位於 4'核糖基環原子與 2'核糖基環原子間之橋的核苷。於某些態樣中，本發明之反義多核苷酸劑包括一個或多個包含 4'至 2'橋之雙環核苷。此類 4'至 2'橋接之雙環核苷的示例包括但不限於，4'-(CH₂)—O-2' (LNA)；4'-(CH₂)—S-2'；4'-(CH₂)₂—O-2' (ENA)；4'-CH(CH₃)—O-2' (亦指稱為「約束之乙基」或「cEt」)及 4'-CH(CH₂OCH₃)—O-2' (及其類似物；參見，例如，美國專利第 7,399,845 號)；4'-C(CH₃)(CH₃)—O-2' (及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,283 號)；4'-CH₂—N(OCH₃)-2' (及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,425 號)；4'-CH₂—O—N(CH₃)-2' (參見，例如，美國專利公佈第 2004/0171570 號)；4'-CH₂—N(R)—O-2'，其中 R 係 H、C1-C12 烷基、或保護基團(參見，例如，美國專利第 7,427,672 號)；4'-CH₂—C(H)(CH₃)-2' (參見，例如，Chattopadhyaya *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；以及 4'-CH₂—C(=CH₂)-2' (及其類似物；參見，例如，美國專利第 8,278,426 號)。前述者各自之整體內容藉由引用併入本文。

【0184】 教示鎖定之核酸核苷酸之製備的其他代表性美國專利及美國專利公開包括但不限於下列者：美國專利第 6,268,490 號、第 6,525,191 號、第 6,670,461 號、第 6,770,748 號、第 6,794,499 號、第 6,998,484 號、第 7,053,207 號、第 7,034,133 號、第 7,084,125 號、第 7,399,845 號、第 7,427,672 號、第 7,569,686 號、第 7,741,457 號、第 8,022,193 號、第 8,030,467 號、第 8,278,425 號、第 8,278,426 號、第 8,278,283 號、US 2008/0039618、及 US2009/0012281，其各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0185】 前述雙環核苷之任意者可製備為具有一種或多種立體化學糖組態，包括，舉例而言， α -L-呋喃核糖及 β -D-呋喃核糖(參見，WO 99/14226)。

【0186】 iRNA 之 RNA 亦可經修飾，以包括一個或多個約束之乙基核苷酸。如本文中所用，「約束之乙基核苷酸」或「cEt」包含雙環糖部分之鎖定之核酸，其中該雙環糖部分包含 4'-CH(CH₃)-O-2'橋。於一個態樣中，約束之乙基核苷酸係 S 構形，本文中指稱為「S-cEt」。

【0187】 本發明之 iRNA 亦可經修飾，以包括一個或多個「構形上受限之核苷酸」(「CRN」)。CRN 係具有連結核糖之 C2'碳與 C4'碳或核糖之 C3 碳與 C5'碳之鏈結子的核苷酸類似物。CRN 將該核糖鎖定為適宜之構形，且增加其與 mRNA 之雜交親和性。該鏈接基足夠長，以將氧置於對於安定性及親和性為最優之位置，從而令核糖不易起皺。

【0188】 教示上述 CRN 之製備的代表性專利公開包括但不限於，美國專利公開第 2013/0190383 號及 PCT 公開第 WO 2013/036868 號，其各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0189】 於一些態樣中，本發明之 iRNA 包含一個或多個作為 UNA (未鎖定之核酸)核苷酸之單體。UNA 係未鎖定之非環狀核酸，其中該糖之任意鍵業經移除，形成未鎖定之「糖」殘基。於一實例中，UNA 亦涵蓋其 C1'-C4'鍵(亦即，位於 C1'碳與 C4'碳間之碳-氧-碳共價鍵)業經移除之單體。於另一示例中，糖之 C2'-C3'鍵(亦即，位於 C2'碳與 C3'碳之間的碳-碳共價鍵)業經移除(參見，*Nuc. Acids Symp. Series*, 52, 133-134 (2008)及 Fluiter *et al.*, *Mol. Biosyst.*, 2009, 10, 1039，藉由引用併入本文)。

【0190】 教示 UNA 之製備的代表性美國專利公開係包括但不限於，美國專利第 8,314,227 號及美國專利公開第 2013/0096289 號、第 2013/0011922 號、及第 2011/0313020 號，其各自之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0191】 對 RNA 分子之末端的潛在穩定化修飾可包括 N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-(己醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-(乙醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸腺嘧啶-2'-O-去氧胸腺嘧啶(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-二十二醯基-尿苷-3"-磷酸酯、反向鹼基 dT(idT)等。這一修飾之揭露可見於 PCT 申請第 WO 2011/005861 號中。

【0192】 本發明之 iRNA 之核苷酸的其他修飾包括 5'磷酸酯或 5'磷酸酯模擬物，如位於 iRNA 劑之反義股上的 5'-終端磷酸酯或磷酸酯模擬物。適宜之磷酸酯模擬物揭露於，舉例而言，美國專利公開第 2012/0157511 號中，其整體內容藉由引用而併入本文。

A. 本發明之包含模體的經修飾之 iRNA

【0193】 於本發明之某些方面，本發明之雙股 RNA 劑包括具有如例如 WO2013/075035 中所揭露之化學修飾的劑，該申請各自之整體內容藉由引用而併入本文。WO2013/075035 將位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體提供到 dsRNAi 劑之有義股或反義股中，尤其在裂解位點處或鄰近裂解位點處。於一些態樣中，dsRNAi 劑之有義股及反義股可以其他方式完全修飾。此等基序之引入中斷有義股或反義股之修飾模式(若存在)。dsRNAi 劑可視需要與 GalNAc 衍生物配體例如於有義股接合。

【0194】更詳細而言，當雙股 RNA 劑之有義股及反義股經完全修飾以在 dsRNAi 劑之至少一股的裂解位點處或鄰近裂解位點處具有位於三個連續核苷酸之三個相同修飾的一個或多個模體時，觀察到了 dsRNAi 劑之基因緘默化活性。

【0195】據此，本發明提供能在活體內抑制標靶基因(亦即，PNPLA3 基因)之表現的雙股 RNA 劑。RNAi 劑包含有義股及反義股。RNAi 劑之各股可為，例如，17 至 30 個核苷酸之長度、25 至 30 個核苷酸之長度、27 至 30 個核苷酸之長度、19 至 25 個核苷酸之長度、19 至 23 個核苷酸之長度、19 至 21 個核苷酸之長度、21 至 25 個核苷酸之長度、或 21 至 23 個核苷酸之長度。

【0196】有義股及反義股典型地形成雙鏈體雙股 RNA (「dsRNA」)，本文中亦指稱為「dsRNAi 劑」。dsRNAi 劑之雙鏈體區域可為，舉例而言，雙鏈體區域可為 27 至 30 個核苷酸對之長度；19 至 25 個核苷酸對之長度；19 至 23 個核苷酸對之長度；19 至 21 個核苷酸對之長度；21 至 25 個核苷酸對之長度；或 21 至 23 個核苷酸對之長度。於另一示例中，該雙鏈體區域係選自 19、20、21、22、23、24、25、26 及 27 個核苷酸之長度。

【0197】於某些態樣中，dsRNAi 劑可含有位於一股或兩股之 3' 末端、5' 末端或兩端的一個或多個突出區域或封端基團。突出可獨立為 1 至 6 個核苷酸之長度，例如，2 至 6 個核苷酸之長度、1 至 5 個核苷酸之長度、2 至 5 個核苷酸之長度、1 至 4 個核苷酸之長度、2 至 4 個核苷酸之長度、1 至 3 個核苷酸之長度、2 至 3 個核苷酸之長度、或 1 至 2 個核苷酸之長度。於某些態樣中，突出區域可包括上文提供的延伸之突出區域。突出可為一

股比另一股長之結果，或係相同長度之兩股交錯之結果。突出可形成與標靶 mRNA 之錯配，或其可與待作為標靶之基因序列互補或可為另一序列。第一股與第二股亦可藉由例如額外之鹼基結合以形成髮夾，或藉由其他非鹼基鏈結子接合。

【0198】 於某些態樣中，dsRNAi 劑之突出區域中之核苷酸可各自獨立為經修飾或未經修飾之核苷酸，包括但不限於，2'-糖修飾，諸如 2'-F、2'-O-甲基胸苷(T)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo)、2'-O-甲氧基乙基腺苷(Aeo)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷(m5Ceo)、及其任意組合。

【0199】 舉例而言，TT 可為任一股上任一端之突出序列。突出可形成與標靶 mRNA 之錯配，或其可與待作為標靶之基因序列互補或可為另一序列。

【0200】 位於 dsRNAi 劑之有義股、反義股或兩個之 5'突出或 3'突出可經磷酸化。於一些態樣中，突出區域含有兩個核苷酸且在該兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯，其中，兩個核苷酸可為相同或相異。於一些態樣中，突出存在於有義股、反義股或兩股之 3'末端。於一些態樣中，這一 3'突出存在於反義股。於一些態樣中，這一 3'突出存在於有義股。

【0201】 dsRNAi 劑可僅含有單個突出，該突出可強化 RNAi 劑之干擾活性而不影響其整體安定性。舉例而言，單股突出可位於有義股之 3'-末端，或位於反義股之 3'-末端。RNAi 劑亦可具有鈍端，位於反義股之 5'-末端(或有義股之 3'-末端)，反之亦然。通常，dsRNAi 劑之反義股具有位於 3'-末端之核苷酸突出，且 5'-末端係鈍端。儘管不欲受縛於理論，但位

於反義股 5'-末端之不對稱鈍端以及反義股之 3'-末端突出有助於將導引股加載至 RISC 製程中。

【0202】於某些態樣中，dsRNAi 劑係 19 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，有義股含有位於從 5'末端計數第 7、8、9 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12、13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾的模體。

【0203】於其他態樣中，dsRNAi 劑係 20 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，有義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 8、9、10 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12、13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾的模體。

【0204】於再其他態樣中，dsRNAi 劑係 21 個核苷酸長度之雙鈍端者，其中，有義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 9、10、11 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-F 修飾的模體。反義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12、13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾的模體。

【0205】於某些態樣中，dsRNAi 劑包含 21 個核苷酸之有義股及 23 個核苷酸之反義股，其中，有義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 9、10、11 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-F 修飾的模體；反義股含有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12、13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾的模體，其中，RNAi 劑之一端係鈍端而另一端包含 2 個核苷酸之突出。較佳地，2 個核苷酸之突出位於反義股之 3'末端。

【0206】當 2 個核苷酸之突出位於反義股之 3'-末端時，在末端三個核苷酸之間可能存在兩個硫代硫酸酯核苷酸間鏈結，其中，該三個核苷酸中

之兩者為突出核苷酸，且第三個核苷酸與緊鄰該突出核苷酸之下一個核苷酸配對。於一個態樣中，RNAi 劑在有義股之 5'-末端及反義股之 5'-末端兩處額外具有位於末端三個核苷酸之間的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結。於某些態樣中，dsRNAi 劑之有義股及反義股中之每一個核苷酸，包括作為模體之一部分的核苷酸，皆係經修飾之核苷酸。於某些態樣中，每一殘基獨立經 2'-O-甲基或 3'-氟以例如交替模體方式修飾。視需要，dsRNAi 劑復包含配體(較佳係 GalNAc₃)。

【0207】於某些態樣中，dsRNAi 劑包含有義股及反義股，其中，有義股係 25 至 30 個核苷酸殘基之長度，其中，第一股之從 5' 終端核苷酸(位置 1)開始計數之位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；反義股係 36 至 66 個核苷酸殘基之長度，且從 3' 終端核苷酸開始計數，在與有義股之位置 1 至 23 配對以形成雙鏈體之位置中包含至少 8 個核糖核苷酸；其中，至少反義股之 3' 終端核苷酸未與有義股配對，且至多 6 個接續之 3' 終端核苷酸未與有義股配對，從而形成具有 1 至 6 個核苷酸之 3' 單股突出；其中，反義股之 5' 終端包含 10 至 30 個為與有義股配對之接續核苷酸，從而形成具有 10 至 30 個核苷酸之單股 5' 突出；其中，當將有義股與反義股對準以進行最大互補時，至少有義股之 5' 終端核苷酸及 3' 終端核苷酸與反義股之核苷酸進行鹼基配對，從而在有義股與反義股之間形成實質上雙鏈體之區域；以及，反義股在沿著反義股長度之至少 19 個核苷酸與標靶 RNA 充分互補，以在當將雙股核酸引入哺乳動物細胞內時降低標靶基因之表現；以及，其中，有義股含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個 2'-F 修飾的模體，其中，模體之至少一者出現在裂解位點或鄰近該裂解位點處。反義股含有至

少一個位於裂解位點或鄰近該裂解位點處之三個接續核苷酸上之三個 2'-O-甲基修飾的模體。

【0208】於某些態樣中，dsRNAi 劑包含有義股及反義股，其中，RNAi 劑包含具有至少 25 個且至多 29 個核苷酸之長度的第一股，以及具有至多 30 個核苷酸之長度且具有至少一個位於從 5'末端計數第 11、12、13 位置處之三個接續核苷酸之三個 2'-O-甲基修飾之模體的第二股；其中，第一股之 3'末端及該第二股之 5'末端形成鈍端，且第二股於其 3'末端比第一股長 1 至 4 個核苷酸，其中，雙鏈體區域之長度係至少 25 個核苷酸，且第二股在沿著第二股長度之至少 19 個核苷酸上與標靶 RNA 充分互補，以在當將 RNAi 劑引入哺乳動物細胞內時降低標靶基因之表現，以及，其中，RNAi 劑之切丁酶裂解優先得得到包含第二股之 3'末端的 siRNA，從而降低哺乳動物體內之標靶基因的表現。視需要，dsRNAi 劑復包含配體。

【0209】於某些態樣中，dsRNAi 劑之有義股含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，其中，模體之一者出現在有義股之裂解位點處。

【0210】於某些態樣中，dsRNAi 劑之反義股亦可含有至少一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，其中，模體之一者出現在反義股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。

【0211】對於具有 19 至 23 個核苷酸之長度之雙鏈體區域的 dsRNAi 劑，反義股之裂解位點典型位於從 5'-末端計數之位置 10、11 及 12 附近。因此，三個一致修飾之模體可出現在反義股之位置 9、10、11，位置 10、11、12，位置 11、12、13，位置 12、13、14，或位置 13、14、15，從反

義股之 5'-末端的第一個核苷酸開始計數，或在雙鏈體區域內從反義股之 5'-末端的第一個配對核苷酸開始計數。反義股之裂解位點亦可根據 dsRNAi 之雙鏈體區域從 5'-末端計數的長度而改變。

【0212】 dsRNAi 劑之有義股可含有至少一個位於該股之裂解位點處之三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體；且反義股可具有至少一個位於該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處之三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體。當有義股及反義股形成 dsRNA 雙鏈體時，有義股及反義股可經對準，使得位於有義股之三核苷酸的一個模體與位於反義股之三核苷酸的一個模體具有至少一個核苷酸重疊，亦即，有義股之模體之三個核苷酸之至少一者與反義股之模體之三個核苷酸之至少一者形成鹼基對。或者，至少兩個核苷酸可重疊，或全部三個核苷酸可重疊。

【0213】 於一些態樣中，dsRNAi 劑之有義股可含有超過一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體。第一模體可出現在該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處，且其他模體可為側翼修飾。本文中，術語「側翼修飾」指稱出現在該股之另一部位的與位於相同股之裂解位點或鄰近該裂解位點處之模體分隔開來的模體。側翼修飾或與第一模體相鄰或藉由至少一個或多個核苷酸與第一模體分隔開來。當模體彼此緊鄰時，則該等模體之化學性彼此截然不同；而當模體藉由一個或多個核苷酸分隔開來時，則該等化學性可相同或相異。可存在兩個或多個側翼修飾。例如，當存在兩個側翼修飾時，每一側翼修飾可出現在位於裂解位點或鄰近該裂解位點處之第一模體的一段，或出現在該前導模體之任一側。

【0214】與有義股相似，dsRNAi 劑之反義股可含有超過一個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，且模體之至少一者出現在該股之裂解位點或鄰近該裂解位點處。這一反義股亦可含有一個或多個側翼修飾，該側翼修飾之排列類似於可能存在於該有義股之側翼修飾。

【0215】於一些態樣中，dsRNAi 劑之有義股或反義股之側翼修飾典型不包括位於該股之 3'-末端、5'-末端或兩端之最開始的一個或兩個末端核苷酸。

【0216】於其他態樣中，dsRNAi 劑之有義股或反義股之側翼修飾典型不包括位於雙鏈體區域內該股之 3'-末端、5'-末端或兩端之最開始的一個或兩個配對核苷酸。

【0217】當 dsRNAi 劑之有義股及反義股各自含有至少一個側翼修飾時，該側翼修飾可落入雙鏈體區域之相同末端，且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊。

【0218】當 dsRNAi 劑之有義股及反義股各自含有至少兩個側翼修飾時，有義股與反義股可經對準而使得來自一股之兩個修飾之每一者落入雙鏈體區域之一端且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊；來自一股之兩個修飾之每一者落入雙鏈體區域之另一端且具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊；一股之兩個修飾分別落入前導模體之兩端且在雙鏈體區域內具有一個、兩個或三個核苷酸之重疊。

【0219】於一些態樣中，dsRNAi 劑之有義股及反義股之每一個核苷酸，包括作為模體之一部分的核苷酸，可經修飾。每一核苷酸可藉由相同或相異之修飾而經修飾，該等修飾可包括非鏈結性磷酸酯氧之一者或兩者

或鏈結性磷酸酯氧之一者或多者的一個或多個變更；核糖之構建的變更，如核糖上 2'-羥基之變更；以「去磷」鏈結子進行之磷酸酯部分的整體替換；天然出現之鹼基的修飾或替換；以及核糖-磷酸酯主幹的替換或修飾。

【0220】由於核酸係子單元之聚合物，多數修飾出現在核酸內重複之位置，如，鹼基、磷酸酯部分、或磷酸酯部分之非鏈結性 O 的修飾。於一些情形中，該修飾將出現在該核酸之所有受試位置，但在多數情形中並非如此。舉例而言，修飾可僅出現在 3' 或 5' 終端位置，可僅出現在終端區域，例如，出現在終端核苷酸之位置或出現在一股之最末 2、3、4、5 或 10 個核苷酸內。修飾可出現在雙股區域內、單股區域內、或兩者內。修飾可僅出現在 RNA 之雙股區域內，或僅出現在 RNA 之單股區域內。例如，位於非鏈結性 O 位置之硫代磷酸酯修飾可僅出現在一端或兩端；可僅出現在終端區域，例如出現在終端核苷酸之位置或出現在一股之最末 2、3、4、5 或 10 個核苷酸內；或可出現在雙股區域及單股區域內，尤其是在末端。一個或多個 5' 末端可經磷酸化。

【0221】下述係可能者，例如，提升安定性，在突出中包括特定之鹼基，或在單股突出例如 5' 突出或 3' 突出或兩者中包括經修飾之核苷酸或核苷酸替代品。例如，可能所欲者係在突出中包括嘌呤核苷酸。於一些態樣中，3' 或 5' 突出中之全部或一些鹼基可經修飾，例如具有本文所述之修飾。修飾可包括，例如，使用在核糖之 2' 位置具有該領域中已知之修飾者，例如使用去氧核糖核苷酸，使用 2' 去氧-2'-氟(2'-F)或 2'-O-甲基修飾者替代核酸鹼基之核糖，以及使用磷酸酯基團中之修飾例如硫代磷酸酯修飾。突出無需與標靶序列同源。

【0222】 於一些態樣中，有義股及反義股之每一殘基獨立地經 LNA、CRN、cET、UNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'去氧、2'-羥基或 2'-氟修飾。該股可含有超過一個修飾。於一個態樣中，有義股及反義股之每一殘基獨立地經 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。

【0223】 至少兩個相異之修飾典型存在於有義股及反義股。彼等兩個修飾可以為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾等。

【0224】 於某些態樣中， N_a 或 N_b 包含交替模式之修飾。如本文中所示，術語「交替模體」指稱具有一個或多個修飾之模體，每一修飾出現在一股之交替核苷酸上。交替核苷酸可指稱每兩個核苷酸一個或每三個核苷酸一個或類似模式。例如，如果 A、B 及 C 各自表示一種類型之對核苷酸之修飾，則交替模體可為「ABABABABABAB...」、
「AABBAABBAABB...」、
「AABAABAABAAB...」、
「AAABAAABAAAB...」、
「AAABBBAAABBB...」或
「ABCABCABCABC...」等。

【0225】 交替模體中含有之修飾的類型可為相同或相異。例如，如果 A、B、C、D 各自表示一種類型之對核苷酸之修飾，則交替模體亦即每兩個核苷酸之修飾可為相同，但有義股或反義股可各自選自交替模體諸如「ABABAB...」、「ACACAC...」、「BDBDBD...」或「CDCDCD...」等中修飾之若干可能性。

【0226】 於一些態樣中，本發明之 dsRNAi 劑包含，有義股之交替模體的修飾模式相對於反義股之交替模體的修飾模式位移。該位移可使得有

義股之核苷酸的修飾基團與反義股之核苷酸的不同修飾基團相對應，反之亦然。例如，當有義股與反義股在 dsRNA 雙鏈體中配對時，在雙鏈體區域內，有義股之交替模體可始於該股之 5' 至 3' 之「ABABAB」，且反義股之交替模體可始於該股之 5' 至 3' 之「BABABA」。作為另一示例，在雙鏈體區域內，有義股之交替模體可始於該股之 5' 至 3' 之「AABBAABB」，且反義股之交替模體可始於該股之 5' 至 3' 之「BBAABBAA」，因此有義股與反義股之間存在修飾模式之完全或部分位移。

【0227】於一些態樣中，dsRNAi 劑包含位於有義股之 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾起始之交替模體之模式，該模式具有相對於位於反義股之 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾起始之交替模體之模式的位移，亦即，有義股鹼基對之 2'-O-甲基修飾之核苷酸與反義股之 2'-F 修飾之核苷酸進行鹼基配對，反之亦然。有義股之 1 位置可始於該 2'-F 修飾，且反義股之 1 位置可始於該 2'-O-甲基修飾。

【0228】將一個或多個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體引入有義股或反義股，中斷有義股或反義股中存在之初始修飾模式。藉由將一個或多個位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體引入有義股或反義股而中斷有義股或反義股的修飾模式，可提升對於標靶基因之基因緘默化活性。

【0229】於一些態樣中，當將位於三個接續核苷酸上之三個一致修飾的基序引入任一股中時，位於基序之下一個核苷酸的修飾係不同於該模體之修飾者。例如，含有該模體之序列部位為「...N_aYYYN_b...」，其中，「Y」表示位於三個接續核苷酸之三個一致修飾的模體，且「N_a」及「N_b」表示

位於模體「YYY」之下一個核苷酸上的不同於 Y 修飾之修飾，且其中 N_a 與 N_b 可以為相同或相異之修飾。另選地，當存在側翼修飾時， N_a 或 N_b 可存在或不存在。

【0230】 iRNA 可復包含至少一個硫代磷酸酯類或甲基硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。硫代磷酸酯或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結修飾可出現在有義股或反義股或兩股的位於該股任意位置之任意核苷酸。例如，核苷酸間鏈結修飾可出現在有義股或反義股之每一個核苷酸；每一核苷酸間鏈結修飾可以交替模式出現在有義股或反義股；或有義股或反義股可包含交替模式之兩種核苷酸間鏈結修飾。有義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾可與反義股相同或相異，其有義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾可具有相對於反義股之交替模式之核苷酸間鏈結修飾的位移。於一個態樣中，雙股 RNAi 劑包括 6 至 8 個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。於一些態樣中，反義股包括位於 5'-末端之兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結以及位於 3'-末端之兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，且有義股包含位於 5'-末端或 3'-末端之至少兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0231】 於一些態樣中，dsRNA 劑包含位於突出區域內之硫代磷酸酯或甲基磷酸酯類核苷酸間鏈結修飾。例如，突出區域可含有兩個核苷酸且在該兩個核苷酸間具有硫代磷酸酯或甲基磷酸酯核苷酸間鏈結。核苷酸間鏈結修飾亦可作成以將突出核苷酸與雙鏈體區域內之終端配對核苷酸鏈結。例如，至少 2、3、4 或全部突出核苷酸可透過硫代磷酸酯或甲基磷酸酯核苷酸間鏈結而鏈結，且視需要，可存在將突出核苷酸與作為該突出核苷酸之下一個成對核苷酸鏈結的額外之硫代磷酸酯或甲基磷酸酯核苷酸間

鏈結。例如，在終端三個核苷酸之間可能存在至少兩個硫代硫酸酯核苷酸間鏈結，其中該三個核苷酸中之兩者為突出核苷酸，且第三個核苷酸為緊鄰該突出核苷酸之下一個配對核苷酸。此等終端核苷酸可位於反義股之 3'-末端、有義股之 3'-末端、反義股之 5'-末端或反義股之 5'-末端。

【0232】 於一些態樣中，2 個核苷酸之突出位於反義股之 3'-末端，且在終端三個核苷酸之間可能存在兩個硫代硫酸酯類核苷酸間鏈結，其中該三個核苷酸中之兩者係突出核苷酸，且第三個核苷酸與緊鄰該突出核苷酸之下一個核苷酸配對。視需要，dsRNAi 劑可在有義股之 5'-末端及反義股之 5'-末端兩處額外具有位於末端三個核苷酸之間的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0233】 於一個態樣中，dsRNAi 劑包含與標靶之錯配、雙鏈體中之錯配、或其組合。錯配可出現在突出區域內或雙鏈體區域內。基於鹼基對促進解離或熔融之傾向性(例如，基於特定配對之關聯或解離之自由能，自由能為基於個體配對檢查配對的最簡單之途徑，但亦可使用次近鄰分析及類似分析)，可將鹼基對排名。就促進解離而言：A : U 優於 G : C ; G : U 優於 G : C ; 且 I : C 優於 G : C (I 為肌苷)。錯配如非規範配對或除規範配對之外者(如本文中他處所揭示)優於規範(A : T、A : U、G : C)配對；且包括萬用鹼基之配對優於規範配對。

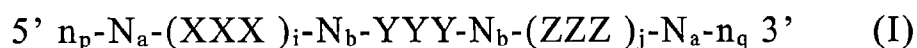
【0234】 於某些態樣中，dsRNAi 劑包含，位於雙鏈體區域內之反義股中從 5'-末端計數最前列之第 1、2、3、4 或 5 個鹼基對的至少一者選自下列所組成之群組：A : U、G : U、I : C、以及錯配例如非規範配對或除規

範配對之外者或包括萬用鹼基之配對，以促進反義股於該雙鏈體之 5'-末端的解離。

【0235】於某些態樣中，位於該雙鏈體區域內之反義股從 5'-末端計數之位置 1 的核苷酸選自 A、dA、dU、U 及 dT。另選地，位於雙鏈體區域內之反義股從 5'-末端計數最前列之第 1、2 或 3 個鹼基對的至少一者係 AU 鹼基對。例如，位於雙鏈體區域內之反義股從 5'-末端計數之第一個鹼基對係 AU 鹼基對。

【0236】於其他態樣中，位於有義股之 3'-末端之核苷酸係去氧胸苷(dT)，或位於反義股之 3'-末端之核苷酸係去氧胸苷(dT)。舉例而言，在有義股、反義股或兩股之 3'-末端上存在去氧胸腺嘧啶核苷酸之短序列，例如，兩個 dT 核苷酸。

【0237】於某些態樣中，有義股序列可藉由式(I)表示：



其中：

i 及 j 各自獨立地為 0 或 1；

p 及 q 各自獨立地為 0 至 6；

各 N_a 獨立地表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 獨立地表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各 n_p 與 n_q 獨立地表示突出核苷酸；

其中， N_b 及 Y 不具有相同之修飾；以及

XXX、YYY 及 ZZZ 各自獨立地表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。較佳地，YYY 全部為 2'-F 修飾之核苷酸。

【0238】於一些態樣中， N_a 或 N_b 包含交替模式之修飾。

【0239】於一些態樣中，YYY 模體出現於有義股之裂解位點處。例如，當 dsRNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙鏈體區域時，YYY 模體出現於有義股之裂解位點處或其附近(例如，可出現於位置 6、7、8；7、8、9；9、10、11；10、11、12；或 11、12、13)，從 5'-末端之第 1 個核苷酸開始計數；或視需要，從 5'-末端之雙鏈體區域內第一個配對核苷酸開始計數。

【0240】於一個態樣中， i 為 1 且 j 為 0，或 i 為 0 且 j 為 1，或 i 及 j 兩者皆為 1。有義股可因此藉由下列式表示：

【0241】 $5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'$ (Ib)；

【0242】 $5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3'$ (Ic)；或

【0243】 $5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3'$ (Id)。

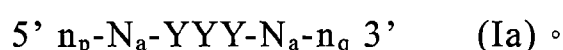
【0244】當有義股藉由式(Ib)表示時， N_b 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 可獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0245】當有義股藉由式(Ic)表示時， N_b 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 可獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0246】當有義股藉由式(Id)表示時，各 N_b 獨立地表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。較佳地， N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。各 N_a 可獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

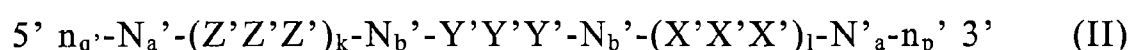
【0247】X、Y及Z各自可彼此相同或相異。

【0248】於其他態樣中，i 為 0 且 j 為 0，且有義股可藉由下式表示：



【0249】當有義股由式(Ia)表示時，各 N_a 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0250】於一個態樣中，RNAi 之反有義股序列可由式(II)表示：



其中：

k 及 l 各自獨立地為 0 或 1；

p'及 q'各自獨立地為 0 至 6；

各 N_a' 獨立地表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，每一序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b' 獨立地表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各 n_p' 與 n_q' 獨立地表示突出核苷酸；

其中， N_b' 及 Y'不具有相同之修飾；以及

$X'X'X'$ 、 $Y'Y'Y'$ 及 $Z'Z'Z'$ 各自獨立表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。

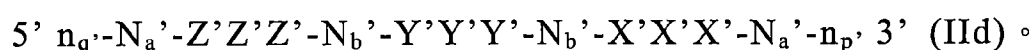
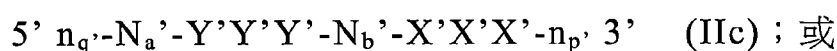
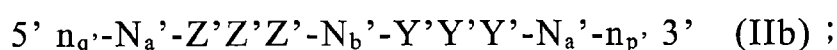
【0251】於一些態樣中， N_a' 或 N_b' 包含交替模式之修飾。

【0252】於一個態樣中，Y'Y'Y'基序出現於反義股之裂解位點處。例如，當 dsRNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙鏈體區域時，Y'Y'Y'模體出現於該反義股之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15 處，從 5'-末端之第 1 個核苷酸開始計數；或視需要，從 5'-末端之雙鏈體區域內第一個配對核苷酸開始計數。較佳地，Y'Y'Y'模體出現於位置 11、12、13 處。

【0253】於某些態樣中，Y'Y'Y'模體全部為 2'-OMe 修飾之核苷酸。

【0254】於某些態樣中，k 為 1 且 l 為 0，或 k 為 0 且 l 為 1，或 k 及 l 兩者皆為 1。

【0255】反義股可因此藉由下列式表示：

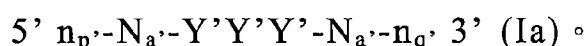


【0256】當反義股藉由式(IIb)表示時，N_b'表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a'獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0257】當反義股表示為式(IIc)時，N_b'表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a'獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0258】當反義股表示為式(IIId)時，各 N_b ' 獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a ' 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。較佳地， N_b 為 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0259】於其他態樣中， k 為 0 且 l 為 0，且反義股可藉由下式表示：



【0260】當反義股表示為式(Ia)時，各 N_a ' 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0261】 X' 、 Y' 及 Z' 各自可彼此相同或相異。

【0262】有義股及反義股之每一核苷酸獨立經 LNA、CRN、UNA、cET、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基或 2'-氟修飾。例如，有義股及反義股之每一核苷酸獨立地經 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。特別地， X 、 Y 、 Z 、 X' 、 Y' 及 Z' 可各自表示 2'-O-甲基修飾或 2'-F 修飾。

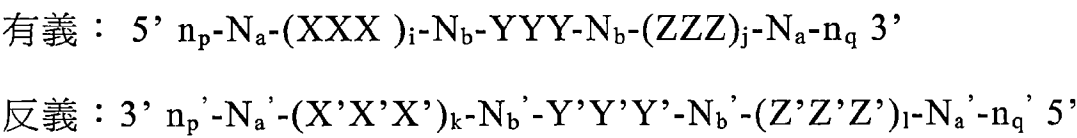
【0263】於一些態樣中，當雙鏈體區域係 21 nt 時，dsRNAi 劑之有義股可含有出現在該股之 9、10 及 11 位置之 YYY 模體，從 5'-末端之第一個核苷酸開始計數，或視需要，在雙鏈體區域內從 5'-末端之第一個配對核苷酸開始計數；以及， Y 表示 2'-F 修飾。有義股可額外含有 XXX 模體或 ZZZ 模體作為位於雙鏈體區域之相反末端的側翼修飾；以及， XXX 與 ZZZ 各自獨立地表示 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0264】於一些態樣中，反義股可含有出現在該股之 11、12 及 13 位置之 $Y'Y'Y'$ 模體，從 5'-末端之第一個核苷酸開始計數，或視需要，在雙

鏈體區域內從 5'-末端之第一個配對核苷酸開始計數；以及，Y'表示 2'-O-甲基修飾。反義股可額外含有 X'X'X'模體或 Z'Z'Z'模體作為位於雙鏈體區域之相反末端的側翼修飾；以及，X'X'X'與 Z'Z'Z'各自獨立地表示 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0265】 由上述式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中任一者表示之有義股分別與由式(IIa)、(IIb)、(IIc)及(IId)中任一者表示之反義股形成雙鏈體。

【0266】 據此，用於本發明之方法中的 dsRNAi 劑可包含有義股及反義股，各股具有 14 至 30 個核苷酸，iRNA 雙鏈體由式(III)表示：



(III)

其中：

i、j、k 及 l 各自獨立地為 0 或 1；

p、p'、q 及 q'各自獨立地為 0 至 6；

各 N_a 及 N_a'獨立地表示包含 0 至 25 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，個序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

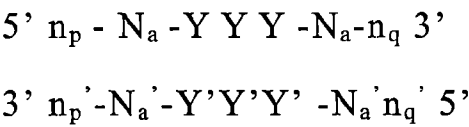
各 N_b 與 N_b'獨立地表示包含 0 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

其中 n_p'、n_p、n_q'及 n_q 各自可存在或不存在，且各自獨立地表示突出核苷酸；以及

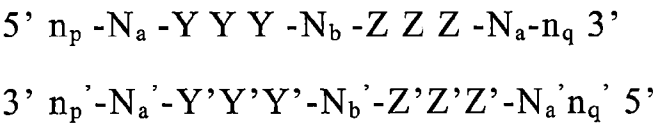
XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'各自獨立地表示一個位於三個接續核苷酸之三個相同修飾的模體。

【0267】 於一個態樣中，i 為 0 且 j 為 0；或 i 為 1 且 j 為 0；或 i 為 0 且 j 為 1；或 i 及 j 兩者皆為 0；或 i 及 j 兩者皆為 1。於另一態樣中，k 為 0 且 l 為 0；或 k 為 1 且 l 為 0；或 k 為 0 且 l 為 1；或 k 及 l 兩者皆為 0；或 k 及 l 兩者皆為 1。

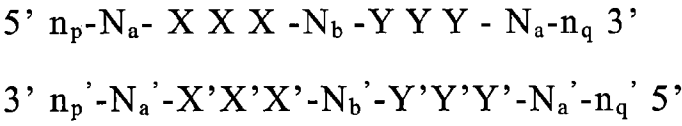
【0268】 形成 iRNA 雙鏈體之有義股與反義股的示例性組合包括下述各式：



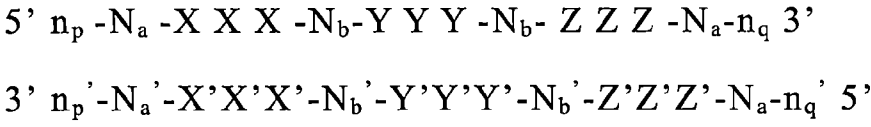
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIIId)

【0269】 當 dsRNAi 劑藉由式(IIIa)表示時，各 N_a 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0270】 當 dsRNAi 劑藉由式(IIIb)表示時，各 N_b 獨立地表示包含 1 至 10、1 至 7、1 至 5 或 1 至 4 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a

獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0271】 當 dsRNAi 劑表示為式(IIIc)時，各 N_b 、 N_b' 獨立地表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0272】 當 dsRNAi 劑表示為式(IIId)時，各 N_b 、 N_b' 獨立地表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各 N_a 及 N_a' 獨立地表示包含 2 至 20、2 至 15 或 2 至 10 個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 、 N_a' 、 N_b 及 N_b' 各自獨立地包含交替模式之修飾。

【0273】 式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)中之 X、Y 及 Z 各自可為彼此相同或相異。

【0274】 當 dsRNAi 劑由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示時，Y 核苷酸之至少一者可與 Y'核苷酸之至少一者形成鹼基對。或者，Y 核苷酸之至少兩者與相應之 Y'核苷酸形成鹼基對；或 Y 核苷酸之全部三者與相應之 Y'核苷酸形成鹼基對。

【0275】 當 dsRNAi 劑由式(IIIb)或(IIId)表示時，Z 核苷酸之至少一者可與 Z'核苷酸之至少一者形成鹼基對。或者，Z 核苷酸之至少兩者與相應之 Z'核苷酸形成鹼基對；或 Z 核苷酸之全部三者與相應之 Z'核苷酸形成鹼基對。

【0276】當 dsRNAi 劑由式(IIIc)或(IIId)表示時，X 核苷酸之至少一者可與 X'核苷酸之至少一者形成鹼基對。或者，X 核苷酸之至少兩者與相應之 X'核苷酸形成鹼基對；或 X 核苷酸之全部三者與相應之 X'核苷酸形成鹼基對。

【0277】於某些態樣中，Y 核苷酸之修飾不同於 Y'核苷酸之修飾，Z 核苷酸之修飾不同於 Z'核苷酸之修飾，或 X 核苷酸之修飾不同於 X'核苷酸之修飾。

【0278】於某些態樣中，當 dsRNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。於其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾，且 $n_p' > 0$ ，以及，至少一個 n_p' 經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸。於再其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，且至少一個 n_p' 經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，以及，有義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子(下文揭示)接合至一個多個 GalNAc 衍生物。於其他態樣中，當 RNAi 劑由式(IIId)表示時，N_a 修飾係 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，且至少一個 n_p' 經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，有義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，以及，有義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子接合至一個多個 GalNAc 衍生物。

【0279】於一些態樣中，當 RNAi 劑由式(IIIa)表示時，N_a 修飾係 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾， $n_p' > 0$ ，且至少一個 n_p' 經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸，有義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，以及，有義股透過二價或三價分支鏈之鏈結子接合至一個多個 GalNAc 衍生物。

【0280】於一些態樣中，dsRNAi 劑為含有至少兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示之雙鏈體的多聚物，其中該等雙鏈體藉由鏈結子連結。鏈結子可以為可裂解者或不可裂解者。視需要，多聚物復包含配體。雙鏈體可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或雙鏈體可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

【0281】於一些態樣中，dsRNAi 劑為含有 3、4、5、6 或更多個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)表示之雙鏈體的多聚物，其中雙鏈體藉由鏈結子連結。鏈結子可以為可裂解者或不可裂解者。視需要，多聚物復包含配體。雙鏈體可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或雙鏈體可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

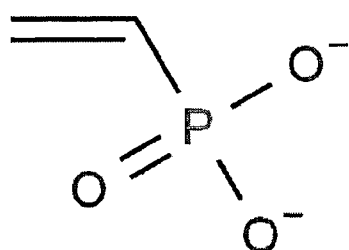
【0282】於一個態樣中，兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)及(IIId)之至少一者表示的 dsRNAi 劑在 5'末端及一個或兩個 3'末端彼此鏈結，且視需要接合至配體。該等劑可各自靶向相同基因或兩個相異基因；或該等劑可各自靶向相同基因之兩個相異標靶位點。

【0283】於某些態樣中，本發明之 RNAi 劑可含有低數量之含有 2'-氟修飾的核苷酸，如 10 個或更少具有 2'-氟修飾的核苷酸。例如，RNAi 劑可含有 10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 個具有 2'-氟修飾的核苷酸。於具體態樣中，本發明之 RNAi 劑含有 10 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在有義股含有 4 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股含有 6 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。於另一具體態樣中，本發明之 RNAi 劑含有 6 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在有義股含有 4 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。

【0284】於其他態樣中，本發明之 RNAi 劑可含有超低數量之含有 2'-氟修飾的核苷酸，例如 2 個或更少含有 2'-氟修飾的核苷酸。例如，RNAi 劑可含有 2、1 或 0 個具有 2'-氟修飾的核苷酸。於具體態樣中，RNAi 劑可含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸，例如，在有義股含有 0 個具有 2'-氟修飾之核苷酸且在反義股含有 2 個具有 2'-氟修飾之核苷酸。

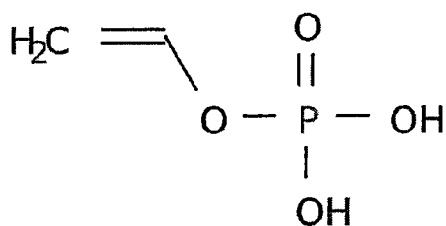
【0285】多個出版物揭示可用於本發明之方法中的多聚 iRNA。此類出版物包括 WO2007/091269、美國專利第 7,858,769 號、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887 及 WO2011/031520，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0286】於某些態樣中，本揭露之組成物及方法包括本文所揭示之 RNAi 劑的磷酸乙烯酯(VP)修飾。於示例性態樣中，本揭露之磷酸乙烯酯具有下述結構：



【0287】本揭露之磷酸乙烯酯可接附至本揭露之 dsRNA 之反義股或有義股。於某些較佳態樣中，本揭露之磷酸乙烯酯接附至 dsRNA 之反義股，視需要接附在 dsRNA 之反義股的 5'末端。

【0288】磷酸乙烯酯修飾亦預期用於本揭露之組成物及方法中。示例性磷酸乙烯酯結構係：



【0289】如下文中更詳細揭示，含有一個或多個碳水化合物部分與 iRNA 之接合的 iRNA 可優化該 iRNA 之一種或多種特性。於多種情形中，碳水化合物部分將接附至 iRNA 之經修飾之子單元。例如，iRNA 之一個或多個核糖核苷酸子單元的核糖可替換為另一部分，例如其上接附有碳水化合物配體之非碳水化合物(較佳係環狀)載體。本文中，其子單元之核糖業經如是替換的核糖核苷酸子單元指稱為核糖替換修飾子單元(RRMS)。環狀載體可為碳環系統，亦即，所有環原子皆係碳原子；或係雜環系統，亦即，一個或多個環原子可為雜環如氮、氧、硫。環狀載體可為單環系統，或可含有兩個或多個環如稠環。環狀載體可為完全飽和之環系統，或其可含有一個或多個雙鍵。

【0290】配體可經由載體接附至多核苷酸。載體包括(i)至少一個「主幹接附點(backbone attachment point)」，較佳兩個「主幹接附點」，以及(ii)至少一個「繫帶接附點(tethering attachment point)」。如本文中所用，「主幹接附點」指稱官能基如羥基，或通常為鍵，其可用於且適用於將載體併入核糖核酸之主幹如磷酸酯或經修飾之磷酸酯如含硫之主幹中。於一些態樣中，「繫帶接附點」(TAP)指稱環狀載體之構建環原子，例如，碳原子或雜原子(與提供主幹接附點之原子不同)，其連結所選擇之部分。該部分可為例如碳水化合物，例如單糖、二糖、三糖、四糖、寡糖或多糖。視需

要，所選擇之部分藉由媒介繫帶連結至所選擇之載體。因此，環狀載體一般將包括官能基例如胺基，或通常提供適用於將另一化學實體例如配體併入或繫帶至構建環的鍵。

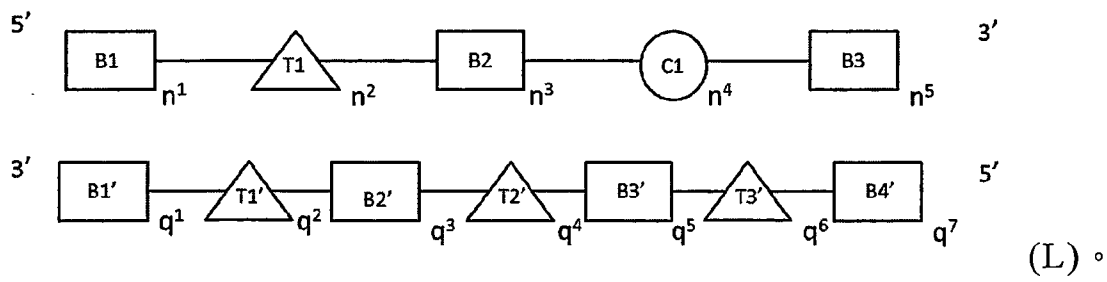
【0291】 iRNA 可經由載體接合至配體，其中該載體可為環狀基團或非環狀基團；較佳地，該環狀基團係選自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌啉基、[1,3]二氧雜環戊烷 ([1,3]dioxolane)、嘮唑烷基、異嘮唑烷基、嗎啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、喹嘮啉基、嗒吡酮基、四氫呋喃基及十氫萘基；較佳地，該非環狀基團係選自絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹。

i. 熱去安定化修飾

【0292】 於某些態樣中，藉由將熱去安定化修飾併入反義股之種子區域(亦即，反義股之 5'-末端的位置 2 至 9 或反義股之 5'-末端的位置 2 至 8)以減低或抑制脫靶基因緘默化，從而優化 dsRNA 分子以用於 RNA 干擾。已經發現，具有包含位於從反義股 5'-末端計數最先 9 個核苷酸內之雙鏈體之至少一個熱去安定化修飾之反義股的 dsRNA，具有減低之脫靶基因緘默化活性。據此，於一些態樣中，反義股包含位於從反義股 5'-末端計數最先 9 個核苷酸內之雙鏈體的至少一個(例如，一個、兩個、三個、四個、五個或更多個)熱去安定化修飾。於一些態樣中，雙鏈體之一個或多個熱去安定化修飾係位於從反義股 5'-末端計數之位置 2 至 9，2 至 8，或較佳地位置 4 至 8。於又一些態樣中，雙鏈體之熱去安定化修飾係位於從反義股 5'-末端計數之位置 6、7 或 8。於再一些態樣中，雙鏈體之熱去安定化修飾係位於從反義股 5'-末端計數之位置 7。術語「熱去安定化修飾」包括將導致

dsRNA 具有較低總體熔融溫度(T_m) (較佳地，T_m 比不具有此類修飾之 dsRNA 之 T_m 低一度、兩度、三度或四度)的修飾。於一些態樣中，雙鏈體之熱去安定化修飾係位於從反義股 5'-末端計數之位置 2、3、4、5 或 9。

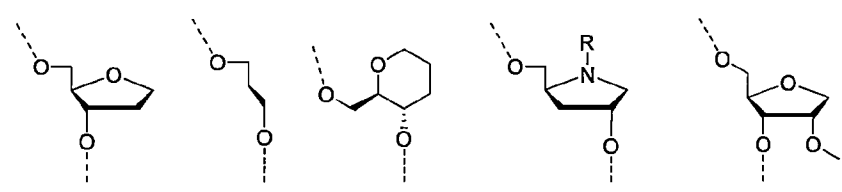
【0293】 iRNA 劑包含有義股及反義股，各股具有 14 至 40 個核苷酸。RNAi 劑可由式(L)表示：



【0294】 於式(L)中，B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'及 B4'各自獨立為含有選自下列所組成群組之修飾的核苷酸：2'-O-烷基、2'-取代之烷氧基、2'-取代之烷基、2'-鹵、ENA、及 BNA/LNA。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'及 B4'各自含有 2'-OMe 修飾。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'及 B4'各自含有 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。於一個態樣中，B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'及 B4'之至少一者含有 2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)修飾。

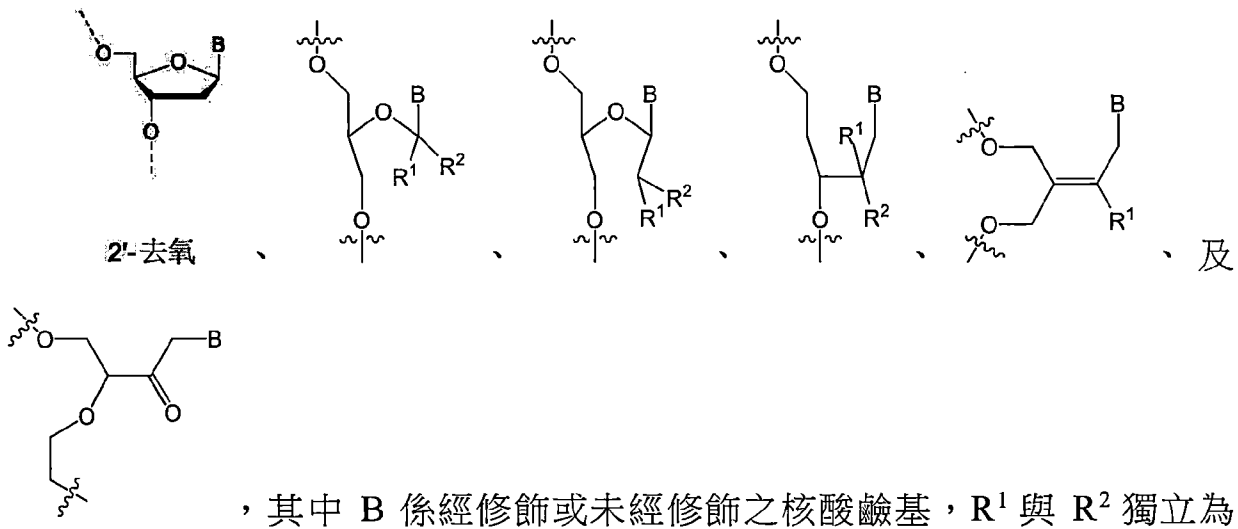
【0295】 C1 為置於與反義股之種子區域(亦即，反義股之 5'-末端的位置 2 至 8 或反義股之 5'末端的位置 2 至 9)相反位點之熱去安定化核苷酸。例如，C1 位於有義股之與反義股之 5'-末端的位置 2 至 8 之核苷酸配對的位置。於一個示例中，C1 位於有義股之 5'-末端計數的位置 15。C1 核苷酸承載可包括無鹼基修飾在內之熱學去安定化修飾；與雙鏈體中相反核苷酸之錯配；以及糖修飾如 2'-去氧修飾或非環狀核苷酸如未鎖定之核酸(UNA)

或甘油核酸(GNA)。於一個態樣中，C1 具有選自下列所組成之群組的熱去安定化修飾：i) 與反義股中相反核苷酸之錯配；ii) 選自下列所組成之群組的無鹼基修飾：

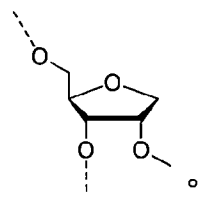


；以及 iii) 選自下列

所組成之群組的糖修飾：



，其中 B 係經修飾或未經修飾之核酸鹼基，R¹ 與 R² 獨立為 H、鹵素、OR₃、或烷基；以及 R₃ 係 H、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖。於一個態樣中，C1 中之熱去安定化修飾係選自 G : G、G : A、G : U、G : T、A : A、A : C、C : C、C : U、C : T、U : U、T : T、及 U : T 所組成之群組的錯配；且視需要，該錯配對中之至少一個核酸鹼基係 2'-去氧核酸鹼基。於一個示例中，C1 中之熱去安定化修飾係 GNA 或



【0296】 T1、T1'、T2'及 T3'各自獨立表示包含修飾之核苷酸，該修飾向該核苷酸提供小於或等於 2'-OMe 修飾之位阻效應。位阻效應指稱修飾之位阻效果的總和。確定核苷酸之修飾之位阻效果的方法係所屬技術領域中具有通常知識者所已知者。修飾可位於該核苷酸之核糖的 2'位置，或係對非核糖核苷酸、非環狀核苷酸、或該核苷酸之主幹的與該核糖之 2'位置相似或等效的修飾，且向該核苷酸提供小於或等於 2'-OMe 修飾之位阻效應。例如，T1、T1'、T2'及 T3'各自獨立選自 DNA、RNA、LNA、2'-F、及 2'-F-5'-甲基。於一個態樣中，T1 為 DNA。於一個態樣中，T1'為 DNA、RNA 或 LNA。於一個態樣中，T2'為 DNA 或 RNA。於一個態樣中，T3'為 DNA 或 RNA。

【0297】 n^1 、 n^3 及 q^1 獨立地為 4 至 15 個核苷酸之長度。

【0298】 n^5 、 q^3 及 q^7 獨立地為 1 至 6 個核苷酸之長度。

【0299】 n^4 、 q^2 及 q^6 獨立地為 1 至 3 個核苷酸之長度；或者， n^4 為 0。

【0300】 q^5 獨立地為 0 至 10 個核苷酸之長度。

【0301】 n^2 及 q^4 獨立地為 0 至 3 個核苷酸之長度。

【0302】 或者， n^4 係 0 至 3 個核苷酸之長度。

【0303】 於一個態樣中， n^4 可為 0。於一個態樣中， n^4 為 0，且 q^2 及 q^6 為 1。於另一示例中， n^4 為 0，且 q^2 及 q^6 為 1，具有位於該有義股之位置 1 至 5(從該有義股之 5'-末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結，以及位於該反義股之位置 1 及 2(從該反義股之 5'-末端計數)的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結。

【0304】於一個態樣中， n^4 、 q^2 及 q^6 各自為 1。

【0305】於一個態樣中， n^2 、 n^4 、 q^2 、 q^4 及 q^6 各自為 1。

【0306】於一個態樣中，當有義股係 19 至 22 個核苷酸之長度時，C1 位於有義股之 5'-末端的位置 14 至 17，且 n^4 為 1。於一個態樣中，C1 位於有義股之 5'-末端的位置 15。

【0307】於一個態樣中，T3'始於從反義股之 5'末端的位置 2。於一示例中，T3'始於從反義股之 5'-末端的位置 2，且 q^6 等於 1。

【0308】於一個態樣中，T1'始於從反義股之 5'末端的位置 14。於一示例中，T1'始於從反義股之 5'末端的位置 14，且 q^2 等於 1。

【0309】於例示性態樣中，T3'始於從反義股之 5'末端的位置 2，且 T1'始於從反義股之 5'末端的位置 14。於一個示例中，T3'始於從反義股之 5'末端的位置 2，且 q^6 等於 1；以及 T1'始於從反義股之 5'末端的位置 14，且 q^2 等於 1。

【0310】於一個態樣中，T1'與 T3'藉由 11 個核苷酸之長度而分隔開來(亦即，T1'及 T3'之核苷酸不計算在內)。

【0311】於一個態樣中，T1'位於從反義股之 5'末端的位置 14。於一個示例中，T1'位於從反義股之 5'末端的位置 14 且 q^2 等於 1，以及，修飾位於非核糖、非環狀或主幹之一個或多個 2'位置且提供比 2'-OMe 核糖更低之位阻效應。

【0312】於一個態樣中，T3'位於從反義股之 5'末端的位置 2。於一個示例中，T3'位於從反義股之 5'末端的位置 2 且 q^6 等於 1，以及，修飾位

於非核糖、非環狀或主幹之一個或多個 2' 位置且提供低於或等於 2'-OMe 核糖之位阻效應。

【0313】於一個態樣中，T1 位於有義股之裂解位點。於一個態樣中，當有義股係 19 至 22 個核苷酸之長度時，T1 位於從有義股之 5' 末端的位置 11，且 n^2 為 1。於例示性態樣中，當有義股係 19 至 22 個核苷酸之長度時，T1 位於從有義股之 5' 末端的位置 11 之裂解位點，且 n^2 為 1。

【0314】於一個態樣中，T2' 始於從反義股之 5' 末端的位置 6。於一示例中，T2' 位於從反義股之 5' 末端的位置 6 至 10，且 q^4 為 1。

【0315】於例示性態樣中，當有義股係 19 至 22 個核苷酸之長度時，T1 位於有義股之裂解位點，例如，位於從有義股之 5' 末端的位置 11，且 n^2 為 1；T1' 位於從反義股之 5' 末端的位置 14，且 q^2 等於 1，且 T1' 之修飾位於核糖之 2' 位或位於非核糖、非環狀或主幹之多個位置且提供低於 2'-OMe 核糖之位阻效應；T2' 位於從反義股之 5' 末端的位置 6 至 10，且 q^4 為 1；以及，T3' 位於從反義股之 5' 末端的位置 2，且 q^6 等於 1，以及，T3' 之修飾位於核糖之 2' 位或位於非核糖、非環狀或主幹之多個位置且提供低於或等於 2'-OMe 核糖之位阻效應。

【0316】於一個態樣中，T2' 始於從反義股之 5' 末端的位置 8。於一示例中，T2' 始於從反義股之 5' 末端的位置 8，且 q^4 為 2。

【0317】於一個態樣中，T2' 始於從反義股之 5' 末端的位置 9。於一示例中，T2' 位於從反義股之 5' 末端的位置 9，且 q^4 為 1。

【0318】於一個態樣中，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 1，B3' 為 2'-

OMe 或 2'-F, q^5 為 6, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0319】於一個態樣中, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 1, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 6, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0320】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1。

【0321】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的

兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0322】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 6，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 7，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。

【0323】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 6，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 7，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0324】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 6，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。

【0325】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 1，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 6，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0326】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 5，T2' 為 2'-F， q^4 為 1，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；視需要具有位於該反義股之 3'-末端的至少 2 個額外之 TT。

【0327】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 5，T2' 為 2'-F， q^4 為 1，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；視需要具有位於該反義股之 3'-末端的至少 2 個額外之 TT；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置

1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5-末端計數)。

【0328】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。

【0329】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5-末端計數)。

【0330】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1。

【0331】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為

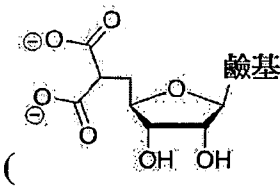
2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0332】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1。

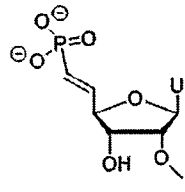
【0333】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

【0334】該 RNAi 劑可包含位於該有義股或反義股之 5'-末端的含磷基團。該 5'-末端之含磷基團可為 5'-末端磷酸酯(5'-P)、5'-末端硫代磷酸酯(5'-PS)、5'-末端二硫代磷酸酯(5'-PS₂)、5'-末端乙烯基磷酸酯(5'-VP)、

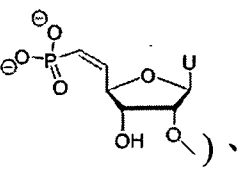
5'-末端 甲 基 磷 酸 酯(MePhos)、 或 5'-去 氧-5'-C-丙 二 醯 基



()。當該 5'-末端之含磷基團係 5'-末端乙烯基磷酸酯(5'-VP)時，該 5'-VP 可為 5'-E-VP 異構物(亦即，反式-乙烯基磷酸酯，



、5'-Z-VP 異構物(亦即，反式-乙烯基磷酸酯，



或其混合物。

【0335】 於一個態樣中，RNAi 劑包含位於有義股之 5'-末端的含磷基團。於一個態樣中，RNAi 劑包含位於反義股之 5'-末端的含磷基團。

【0336】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5'-P。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-P。

【0337】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5'-PS。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-PS。

【0338】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5'-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-E-VP。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-Z-VP。

【0339】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5'-PS₂。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-PS₂。

【0340】 於一個態樣中，RNAi 劑包含 5'-PS₂。於一個態樣中，RNAi 劑包含於反義股之 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0341】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0342】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0343】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0344】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0345】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0346】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5)內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0347】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至

23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0348】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0349】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0350】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為

2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。
RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0351】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0352】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1。該 dsRNA 劑亦包含 5'-PS。

【0353】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-OMe, 且 q^7 為 1。

為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-*E*-VP、5'-*Z*-VP、或其組合。

【0354】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0355】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0356】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0357】於一個實施態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，

B1'為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1'為 2'-F, q^2 為 1, B2'為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3'為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3'為 2'-F, q^6 為 1, B4'為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0358】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1'為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1'為 2'-F, q^2 為 1, B2'為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3'為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3'為 2'-F, q^6 為 1, B4'為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0359】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1'為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1'為 2'-F, q^2 為 1, B2'為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3'為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3'為 2'-F, q^6 為 1, B4'為 2'-OMe, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2

的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0360】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，q⁴ 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 7，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q⁷ 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0361】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，T2' 為 2'-F，q⁴ 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 5，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-F，且 q⁷ 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0362】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，T2' 為 2'-F，q⁴ 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 5，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-F，且 q⁷ 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0363】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0364】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1。該 dsRNAi RNA 劑亦包含 5'-PS₂。

【0365】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0366】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反

義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0367】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0368】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0369】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0370】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0371】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3

為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0372】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0373】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0374】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0375】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3

為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0376】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P。

【0377】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9， $T1'$ 為 2'-F， q^2 為 1， $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0， $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7， $T3'$ 為 2'-F， q^6 為 1， $B4'$ 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS。

【0378】於一個態樣中， $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8， $T1$ 為 2'-F， n^2 為 3， $B2$ 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0， $B3$ 為 2'-OMe， n^5 為 3， $B1'$ 為

2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP。5'-VP 可為 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合。

【0379】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂。

【0380】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置

1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基。

【0381】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)。該 RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配體。於一個態樣中，5'-P 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0382】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配體。於一個實施態樣中，5'-PS 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0383】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP (例如，5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合)及靶向配體。

【0384】於一個態樣中，5'-VP 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0385】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。

RNAi 劑亦包含 5'-PS₂ 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS₂ 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0386】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，T2' 為 2'-F，q⁴ 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 5，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q⁷ 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基及靶向配體。於一個態樣中，5'-去氧-5'-C-丙二醯基位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0387】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，q⁴ 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 7，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q⁷ 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配體。於

一個態樣中，5'-P 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0388】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0389】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP (例如，5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合)及靶向配體。於一個態樣中，5'-VP 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0390】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂ 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS₂ 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0391】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-OMe，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基及靶向配體。於一個態樣中，5'-去氧-5'-C-丙二醯基位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0392】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為

2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5(從該有義股之 5'-末端計數)的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2(從該反義股之 5'末端計數)的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結及位於該反義股之位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從該有義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配體。於一個實施態樣中, 5'-P 位於反義股之 5'末端, 且靶向配體位於有義股之 3'末端。

【0393】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, T2' 為 2'-F, q^4 為 2, B3' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 5, T3' 為 2'-F, q^6 為 1, B4' 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 中的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配體。於一個態樣中, 5'-PS 位於反義股之 5'-末端, 且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0394】於一個態樣中, B1 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, T1 為 2'-F, n^2 為 3, B2 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, B3 為 2'-OMe, n^5 為 3, B1' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, T1' 為 2'-F, q^2 為 1, B2' 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3

為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP (例如，5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合)及靶向配體。於一個態樣中，5'-VP 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0395】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS₂ 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS₂ 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0396】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4，T2' 為 2'-F， q^4 為 2，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 5，T3' 為 2'-F，

q^6 為 1, $B4'$ 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基及靶向配體。於一個態樣中, 5'-去氧-5'-C-丙二醯基位於反義股之 5'-末端, 且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0397】於一個態樣中, $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, $T1$ 為 2'-F, n^2 為 3, $B2$ 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, $B3$ 為 2'-OMe, n^5 為 3, $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, $T1'$ 為 2'-F, q^2 為 1, $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, $T3'$ 為 2'-F, q^6 為 1, $B4'$ 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-P 及靶向配體。於一個態樣中, 5'-P 位於反義股之 5'-末端, 且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0398】於一個態樣中, $B1$ 為 2'-OMe 或 2'-F, n^1 為 8, $T1$ 為 2'-F, n^2 為 3, $B2$ 為 2'-OMe, n^3 為 7, n^4 為 0, $B3$ 為 2'-OMe, n^5 為 3, $B1'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^1 為 9, $T1'$ 為 2'-F, q^2 為 1, $B2'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^3 為 4, q^4 為 0, $B3'$ 為 2'-OMe 或 2'-F, q^5 為 7, $T3'$ 為 2'-F, q^6 為 1, $B4'$ 為 2'-F, 且 q^7 為 1; 具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數), 以及位於該反義股之位置

1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-PS 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0399】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-VP (例如，5'-E-VP、5'-Z-VP、或其組合)及靶向配體。於一個態樣中，5'-VP 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0400】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F， n^1 為 8，T1 為 2'-F， n^2 為 3，B2 為 2'-OMe， n^3 為 7， n^4 為 0，B3 為 2'-OMe， n^5 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^1 為 9，T1' 為 2'-F， q^2 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^3 為 4， q^4 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F， q^5 為 7，T3' 為 2'-F， q^6 為 1，B4' 為 2'-F，且 q^7 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-

PS₂ 及靶向配體。於一個態樣中，5'-PS₂ 位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0401】於一個態樣中，B1 為 2'-OMe 或 2'-F，n¹ 為 8，T1 為 2'-F，n² 為 3，B2 為 2'-OMe，n³ 為 7，n⁴ 為 0，B3 為 2'-OMe，n⁵ 為 3，B1' 為 2'-OMe 或 2'-F，q¹ 為 9，T1' 為 2'-F，q² 為 1，B2' 為 2'-OMe 或 2'-F，q³ 為 4，q⁴ 為 0，B3' 為 2'-OMe 或 2'-F，q⁵ 為 7，T3' 為 2'-F，q⁶ 為 1，B4' 為 2'-F，且 q⁷ 為 1；具有位於該有義股之位置 1 至 5 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該有義股之 5'-末端計數)，以及位於該反義股之位置 1 及 2 的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾及位置 18 至 23 內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結修飾(從該反義股之 5'-末端計數)。RNAi 劑亦包含 5'-去氧-5'-C-丙二醯基及靶向配體。於一個態樣中，5'-去氧-5'-C-丙二醯基位於反義股之 5'-末端，且靶向配體位於有義股之 3'-末端。

【0402】於特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；以及

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11、13、17、19 及 21 之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12、14 至 16、18 及 20 之 2'-OMe 修飾(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5、9、11 至 13、15、17、19、21 及 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6 至 8、10、14、16、18、20 及 22 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於位置 21 與 22 之間以及位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 dsRNA 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0403】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11、13、15、17、19 及 21 之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12、14、16、18 及 20 之 2'-OMe 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5、7、9、11 至 13、15、17、19 及 21 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、10、14、16、18 及 20 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0404】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8、10 及 12 至 21 之 2'-OMe 修飾，位於位置 7 及 9 之 2'-F 修飾，以及位於位置 11 之去氧核苷酸(例如，dT)(從 5'末端計數)；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、7、9、11、13、15、17 及 19 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4 至 6、8、10、12、14、16 及 18 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0405】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8、10、12、14 及 16 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 7、9、11、13 及 15 之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、5、7、9、11、13、15、17、19 及 21 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2 至 4、6、8、10、12、14、16、18 及 20 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0406】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

- (i) 21 個核苷酸之長度；
- (ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；
- (iii) 位於位置 1 至 9 及 12 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 10 及 11 之 2'-F 修飾；以及
- (iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

- (b) 反義股，其具有：
 - (i) 23 個核苷酸之長度；
 - (ii) 位於位置 1、3、5、7、9、11 至 13、15、17、19 及 21 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、10、14、16、18 及 20 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及
 - (iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0407】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

- (a) 有義股，其具有：
 - (i) 21 個核苷酸之長度；
 - (ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、3、5、7、9 至 11 及 13 之 2'-F 修飾，以及位於位置 2、4、6、8、12 及 14 至 21 之 2'-OMe 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3、5 至 7、9、11 至 13、15、17 至 19 及 21 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、4、8、10、14、16 及 20 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0408】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1、2、4、6、8、12、14、15、17 及 19 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 3、5、7、9 至 11、13、16 及 18 之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 25 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、4、6、7、9、11 至 13、15、17 及 19 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、3、5、8、10、14、16 及 18 之 2'-F 修飾，以及位於位置 24 及 25 之去氧核苷酸(例如，dT) (從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有四個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0409】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8 及 12 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 7 及 9 至 11 之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、8、10 至 13、15 及 17 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、9、14 及 16 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；
以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0410】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 6、8 及 12 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 7 及 9 至 11 之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯類核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 23 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 23 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、8、9、14 及 16 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；
以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、以及核苷酸位置 22 與 23 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0411】於另一特定之態樣中，本發明之 RNAi 劑係包含：

(a) 有義股，其具有：

(i) 19 個核苷酸之長度；

(ii) 接附至 3'-末端之 ASGPR 配體，其中該 ASGPR 配體包含透過三價分支鏈之鏈結子接附之三個 GalNAc 衍生物；

(iii) 位於位置 1 至 4、6 及 10 至 19 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 5 及 7 至 9 之 2'-F 修飾；以及

(iv) 位於位置 1 與 2 之間以及位置 2 與 3 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

以及

(b) 反義股，其具有：

(i) 21 個核苷酸之長度；

(ii) 位於位置 1、3 至 5、7、10 至 13、15 及 17 至 21 之 2'-OMe 修飾，以及位於位置 2、6、8、9、14 及 16 之 2'-F 修飾(從 5'末端計數)；以及

(iii) 位於核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 19 與 20 之間、以及核苷酸位置 20 與 21 之間的硫代磷酸酯核苷酸間鏈結(從 5'末端計數)；

其中該 RNAi 劑具有位於該反義股之 3'-末端的具有兩個核苷酸的突出，以及位於該反義股之 5'-末端的鈍端。

【0412】於某些態樣中，用於本發明之方法中的 iRNA 係選自表 2、表 3、表 6 或表 7 中任一者中所列之劑。此等劑可復包含配體。

III. 接合至配體之 iRNA

【0413】本發明之 iRNA 之 RNA 的另一修飾牽涉將一個或多個增強該 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞攝取(例如，攝取到細胞內)之配體、部分或接合物化學鏈結至該 iRNA。此等部分包括但不限於脂質部分諸如膽固醇部分(Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556)。於其他態樣中，配體為膽酸(Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053-1060)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309；Manoharan *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765-2770)、硫代膽固醇(Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538、脂肪鏈例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118；Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330；Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49-54)、磷脂質例如二-十六烷基-rac-甘油或 1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-磷酸三乙銨(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654；Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)、聚胺或聚乙二醇鏈(Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)、棕櫚醯基部分(Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-

237)、或十八烷基胺或己基胺-羰氧基膽固醇部分(Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937)。

【0414】於某些態樣中，配體改變其所併入之 iRNA 劑的分佈、靶向或壽命。於較佳之態樣中，配體提供比缺失此配體者增強的對於所選標靶例如分子、細胞或細胞類型、腔室例如細胞或器官之腔室、組織、器官或身體區域之親和性。較佳之配體不參與雙鏈體核酸中之雙鏈體配對。

【0415】配體可包括天然出現之物質，例如蛋白質(例如，人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋白)；碳水化合物(例如，聚葡萄糖、聚散葡萄糖、幾丁質、幾丁聚醣、菊糖、環糊精、N-乙醯基葡萄糖胺糖、N-乙醯基半乳糖或玻尿酸)；或脂質。配體亦可為重組分子或合成分子，諸如合成聚合物，例如合成聚胺基酸。聚胺基酸之示例包括聚離胺酸(PLL)、聚 L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-乳酸交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯醯胺聚合物、或聚磷嗪(polyphosphazene)。聚胺之示例包括：聚伸乙二胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、精三胺、聚胺、假肽-聚胺、肽模擬性聚胺、樹枝狀聚胺、精胺酸、脘、魚精蛋白、陽離子脂質、陽離子卟啉、聚胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0416】配體亦可包括靶向基團，例如細胞或組織靶向劑，例如凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質，例如抗體，其與特定之細胞類型諸如腎細胞結合。靶向基團可為促甲狀腺素、促黑素、凝集素、醣蛋白、界面活性劑蛋白 A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺糖、

N-乙醯基葡萄糖胺糖、多價甘露糖、多價果糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙磷酸酯、聚麩胺酸鹽、聚天冬胺酸鹽、脂質、膽固醇、類固醇、膽汁酸、葉酸、維生素 B12、維生素 A、生物素、或 RGD 肽或 RGD 肽模擬物。於某些態樣中，配體係多價半乳糖，例如，N-乙醯基-半乳糖胺糖。

【0417】配體之其他示例包括染料；嵌入劑(例如，吡啶類)；交聯劑(例如，補骨脂素、絲裂黴素 C)；卟啉類(TPPC4、texaphyrin、Sapphyrin)；多環芳烴(例如，啡咾、二氫啡咾)；人工核酸內切酶(例如，EDTA)；親脂性分子(例如，膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫甾固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉基氧己基、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十六烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡咾)；以及肽接合物(例如，觸角足突變肽、Tat 肽)、烷基化劑、磷酸鹽、胺基、巰基、PEG(例如，PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、聚胺基、烷基、經取代之烷基、放射標記至標記物、酵素、半抗原(如，生物素)、轉運/吸收促進劑(例如，阿司匹林、維生素 E、葉酸)、合成核糖核酸酶(例如，咪唑、雙咪唑、組胺、咪唑簇、吡啶-咪唑接合物、四氫雜大環之 Eu³⁺錯合物)、二硝基苯基、HRP、或 AP。

【0418】配體可為蛋白質例如醣蛋白、或肽例如具有對於共配體之特異親和性的分子、或抗體例如結合至特定細胞類型諸如肝細胞之抗體。配體亦可包括激素及激素受體。它們亦可包括非肽類物質，例如脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔助因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基半乳糖胺糖、N-乙醯基葡萄糖胺糖、多價甘露糖、或多價果糖。配體可為，舉例而言，脂質多醣、p38 MAP 激酶之活化劑、或 NF- κ B 之活化劑。

【0419】配體可為例如藥物之物質，其可藉由例如擾亂細胞之細胞主幹例如藉由擾亂細胞之微管、微絲或中間體絲而增加細胞對 iRNA 劑之攝取。該藥物可為，舉例而言，紫杉醇(taxol)、長春新鹼、長春鹼、細胞鬆弛素、諾考達唑、促進微絲聚合劑(japlakinolide)、紅海海綿蛋白 A(latrunculin A)、鬼筆環肽(phalloidin)、紅海海綿抗菌素(swinholide A)、吲達諾欣(indanocine)、或邁爾素(myoservin)。

【0420】於一些態樣中，接附至本文中所述之 iRNA 的配體用作藥物動力學調節子(PK 調節子)。PK 調節子包括親脂質物、膽汁酸、類固醇、磷脂質類似物、肽、蛋白結合劑、PEG、維生素等。示例性 PK 調節子包括但不限於，膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二鹼基甘油酯、磷脂質、神經鞘脂質、萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、維生素 E、生物素。包含大量硫代硫酸酯類鏈結之寡核苷酸亦已知結合至血清蛋白，因此在主幹中包含多個硫代磷酸酯類鏈結之短寡核苷酸例如約 5 個鹼基、10 個鹼基、15 個鹼基或 20 個鹼基之寡核苷酸亦可作為配體(例如，作為 PK 調節配體)而遵循本發明。此外，於本文所揭示之態樣中，結合血清組分(例如，血清蛋白)之適配體亦適用於作為 PK 調節性配體而使用。

【0421】本發明之接合有配體之 iRNA 可藉由使用承載側鏈反應性官能度之寡核苷酸如衍生自將鏈結分子接附在寡核苷酸(揭示於下)上者而合成。這一反應性寡核苷酸可直接與可商購之配體、合成為承載多種保護基團之任一者的配體、或具有接附於其上之鏈結部分的配體反應。

【0422】於本發明之接合物中使用之寡核苷酸可透過習知之固相合成技術便利且一般性地合成。用於此合成之設備可由多個供應商販售，包

括，舉例而言，Applied Biosystems® (Foster City, Calif.)。可額外地或作為另一種選擇地採用該領域中已知之用於此合成之任何其他方法。使用類似技術來製備其他寡核苷酸如硫代磷酸酯及烷基化衍生物亦係已知者。

【0423】於本發明之接合有配體之 iRNA 及承載序列特異性鏈結之核苷的配體分子中，該寡核苷酸及寡核苷可在合適 DNA 合成器上使用標準核苷酸或核苷前驅物、或已經承載鏈結部分之核苷酸或核苷接合前驅物、已經承載配體分子之配體-核苷酸或核苷接合前驅物、或承載配體之非核苷酸構建模塊而組裝。

【0424】當使用已經承載鏈結部分之核苷酸接合前驅物時，典型係完成序列特異性鏈結之核苷的合成，隨後將該配體分子與該鏈結部分反應以形成接合有配體之寡核苷酸。於一些態樣中，本發明之寡核苷酸或經鏈結之核苷係藉由自動合成器使用衍生自配體-核苷接合物之除標準亞磷醯胺之外的亞磷醯胺及可商購且一般用於寡核苷酸合成中之非標準亞磷醯胺來合成。

A. 脂質接合物

【0425】於某些態樣中，配體或接合物係脂質或基於脂質之分子。此類脂質或基於脂質之分子較佳與血清蛋白例如人血清白蛋白(HSA)結合。HSA 結合配體允許該結合物分佈於標靶組織，例如非腎臟之身體標靶組織。舉例而言，標靶組織可為肝臟，包括肝臟之實質細胞。可與 HSA 結合之其他分子亦可用作配體。舉例而言，可使用蔡普生或阿司匹林。脂質或基於脂質之配體可(a) 增加對於接合物降解之抗性，(b) 增加對標靶細胞或細胞膜之靶向或遞送，或(c) 可用以調節與血清蛋白例如 HSA 之結合。

【0426】基於脂質之配體可用以抑制如控制該接合物結合至標靶組織。舉例而言，與 HSA 之結合強度較高脂質或基於脂質之配體將更不可能靶向腎臟，並因此更不可能被從身體清除。與 HSA 之結合強度較低的脂質或基於脂質之配體可用來令接合物靶向腎臟。

【0427】於某些態樣中，基於脂質之配體結合 HSA。較佳地，其以足夠之親和性與 HSA 結合，使得該接合物將較佳地分佈至非腎臟組織內。惟，較佳係該親和性之強度不足以造成該 HSA-配體之結合係不可逆者。

【0428】於其他態樣中，基於脂質之配體與 HSA 之結合弱或根本不結合，使得該接合物將較佳分佈至腎臟內。靶向腎細胞之其他部分亦可用於替換該基於脂質之配體或與該基於脂質之配體同時使用。

【0429】於另一態樣中，該配體係被標靶細胞例如增殖細胞攝取之部分例如維生素。此等尤其可用於治療以例如惡性或非惡性細胞如癌細胞的非預期之細胞增殖為特徵的疾患。示例性維生素包括維生素 A、維生素 E 及維生素 K。其他示例性維生素包括 B 族維生素，如葉酸、維生素 B12、核黃素、生物素、吡哆醛、或其他被標靶細胞如肝細胞攝取之維生素或營養物質。亦包括者係 HSA 及低密度脂蛋白(LDL)。

B. 細胞滲透劑

【0430】於另一態樣中，配體為細胞滲透劑，較佳為螺旋細胞滲透劑。較佳地，該劑係兩親性。示例性劑為肽，例如 tat 或觸角足突變肽。如果該劑為肽，其可經修飾，包括肽基模擬物、嵌入體、非肽或假肽類鏈結、以及 D-胺基酸之使用。該螺旋劑較佳為 α -螺旋劑，其較佳具有親脂相及疏脂相。

【0431】該配體可為肽或肽模擬物。肽模擬物(本文中亦指稱為寡肽模擬物)為能折疊為所定義之類似於天然肽之三維結構的分子。肽及肽模擬物至 iRNA 劑之接附可影響 iRNA 之藥物動力學分佈，例如藉由提升細胞識別及吸收而影響。肽或肽模擬物部分可為 5 至 50 個胺基酸之長度，例如，約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸之長度。

【0432】肽或肽模擬物可為，舉例而言，細胞滲透肽、陽離子肽、兩親性肽、或疏水性肽(例如，主要由 Tyr、Trp 或 Phe 構成)。肽部分可為樹枝狀肽、受約束之肽或交聯之肽。於另一選擇中，肽部分可包括疏水性膜易位序列(MTS)。示例性之含有 MTS 的疏水性肽係具有下述胺基酸序列的 RFGF：AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO：14)。含有疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(例如，胺基酸序列 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:15)亦可為靶向部分。肽部分可為「遞送性」肽，其可攜帶包括肽、寡核苷酸、及蛋白質在內之極性大分子跨越細胞膜。舉例而言，業經發現，來自 HIV Tat 蛋白質之序列(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO：16)及來自果蠅觸角足突變肽蛋白之序列(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO：17)能起到遞送肽之功能。肽或肽模擬物可由 DNA 之隨機序列編碼，例如從噬菌體呈現庫或一珠一物(OBOC)組合庫鑑定之肽(Lam *et al.*, Nature, 354:82-84, 1991)。經由合併之單體單元繫帶至 dsRNA 劑之用於細胞靶向目的之肽或肽模擬物的示例係精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)肽或 RGD 模擬物。肽部分之長度範圍可為約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸。該等肽部分可具有結構性修飾，例如以增加穩定性或引導構形特性。可使用下文所述之任意結構性修飾。

【0433】用於本發明之組成物及方法的 RGD 肽可為線性或環狀，且可經修飾例如經糖基化或甲基化以促進對特定組織之靶向。含有 RGD 之肽及肽模擬物可包括 D-胺基酸，以及合成 RGD 模擬物。除了 RGD 之外，亦可使用其他以整合素配體為標靶之部分。這一配體之較佳接合物靶向 PECAM-1 或 VEGF。

【0434】「細胞滲透肽」能滲透細胞例如微生物細胞諸如細菌或真菌細胞，或哺乳動物細胞諸如人類細胞。微生物細胞滲透肽可為，舉例而言， α -螺旋線性肽(例如，LL-37 或 Ceropin P1)、含二硫鍵之肽(例如， α -防禦素、 β -防禦素或制菌肽(bactenecin))、或僅含有一個或兩個支配性胺基酸之肽(例如，PR-39 或吲哚西汀(indolicidin))。細胞滲透肽亦可包括線性定位訊號(NLS)。舉例而言，細胞滲透肽可為雙向兩親性肽如 MPG，其衍生自 HIV-1 gp41 之融合肽結構域及 SV40 的 T 抗原之 NLS (Simeoni *et al.*, Nucl.Acids Res.31:2717-2724, 2003)。

C. 碳水化合物接合物

【0435】於本發明之組成物及方法的一些態樣中，iRNA 復包含碳水化合物。接合有碳水化合物之 iRNA 對於核酸之活體內遞送具有優勢，且組成物係適用於活體內治療性用途，如本文中所揭示。如本文中所用，「碳水化合物」指稱碳水化合物自身，其由一個或多個具有至少 6 個碳原子之單醣單元(其可為線性、分支鏈或環狀)與鍵結至每一碳原子之氧、氮或硫原子所組成；或係具有碳水化合物部分作為其一部分的化合物，該碳水化合物部分由一個或多個具有至少六個碳原子之單糖單元(其可為線性、分支鏈或環狀)與鍵結至每一碳原子之氧、氮或硫原子所組成。代表性碳水化合物

包括糖類(單糖、二糖、三糖及含有約 4、5、6、7、8、或 9 個單糖單元之寡糖)，以及多糖如澱粉、糖原、纖維素及多醣膠。具體之單糖包括 C5 糖類及以上(例如，C5、C6、C7 或 C8)糖類；二糖及三糖，其包括具有兩個或三個單糖單元(例如，C5、C6、C7 或 C8)之糖類。

【0436】於某些態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物係單糖。

【0437】於某些態樣中，單糖係 N-乙醯基半乳糖(GalNAc)。GalNAc 接合物，其包含一種或多種 N-乙醯基半乳糖(GalNAc)衍生物，係揭示於例如 US 8,106,022 中，該專利之整體內容藉由引用而併入本文。於一些態樣中，GalNAc 接合物用作配體，其令 iRNA 靶向具體細胞。於一些態樣中，GalNAc 接合物令 iRNA 靶向肝臟細胞，例如，藉由用作肝臟細胞(例如，肝細胞)之去唾液酸糖蛋白受體配體。

【0438】於一些態樣中，碳水化合物接合物包含一個或多個 GalNAc 衍生物。GalNAc 衍生物可經由鏈結子例如二價或三價分支鏈結子接附。於一些態樣中，GalNAc 接合物接合至有義股之 3'末端。於一些態樣中，GalNAc 接合物經由鏈結子例如本文所揭示之鏈結子接合至 iRNA 劑(例如，接合至有義股之 3'末端)。於一些態樣中，GalNAc 接合物係接合至有義股之 5'末端。於一些態樣中，GalNAc 接合物經由鏈結子例如本文所揭示之鏈結子接合至 iRNA 劑(例如，接合至有義股之 5'末端)。

【0439】於本發明之某些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由單價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。於一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由二價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。於本發明之又一些態樣中，

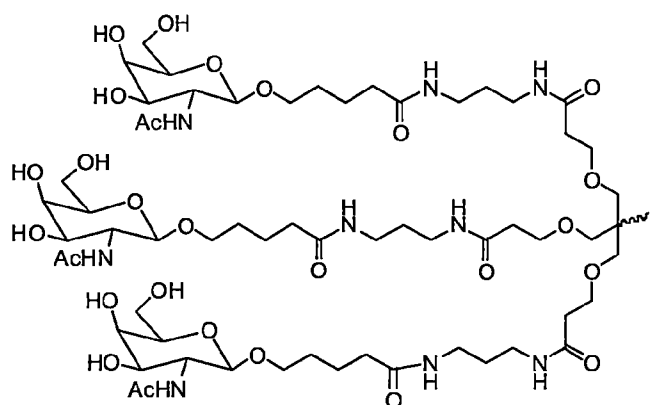
GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由三價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。於本發明之其他態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由四價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。

【0440】於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包含一個接附至該 iRNA 劑之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。於某些態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑含複數(例如，2、3、4、5 或 6)個 GalNAc 或 GalNAc 衍生物，其透過複數個單價鏈結子而各自獨立接附至該雙股 RNAi 劑之複數個核苷酸。

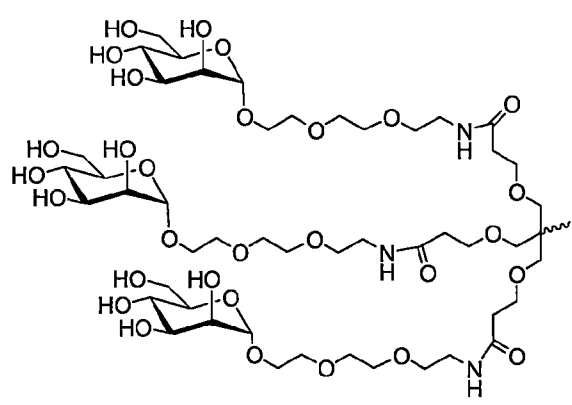
【0441】於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且係藉由位於一股之 3'-末端與另一股之 5'-末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結基接附之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。髮夾環圈亦可藉由雙鏈體之一股中的延伸突出形成。

【0442】於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且係藉由位於一股之 3'-末端與另一股之 5'-末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結基接附之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。髮夾環圈亦可藉由雙鏈體之一股中的延伸突出形成。

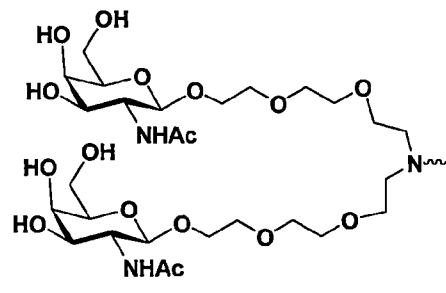
【0443】於一個態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物選自由下列所組成之群組：



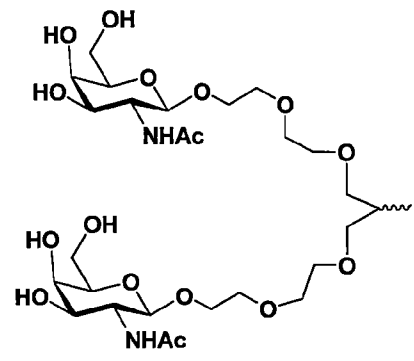
式 II ;



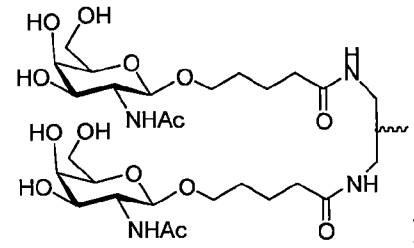
式 III ;



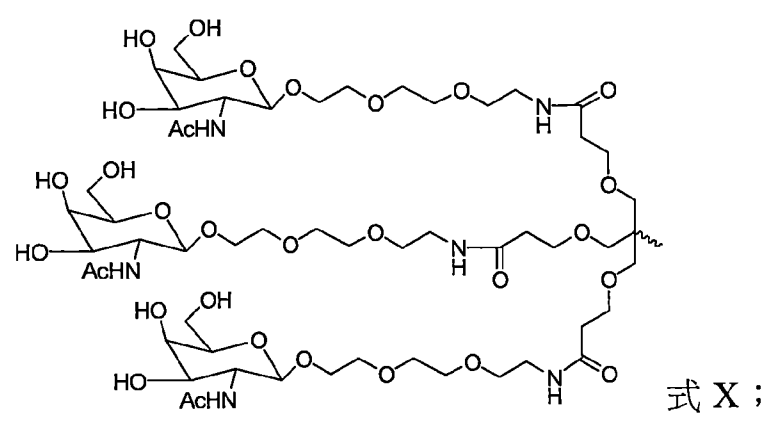
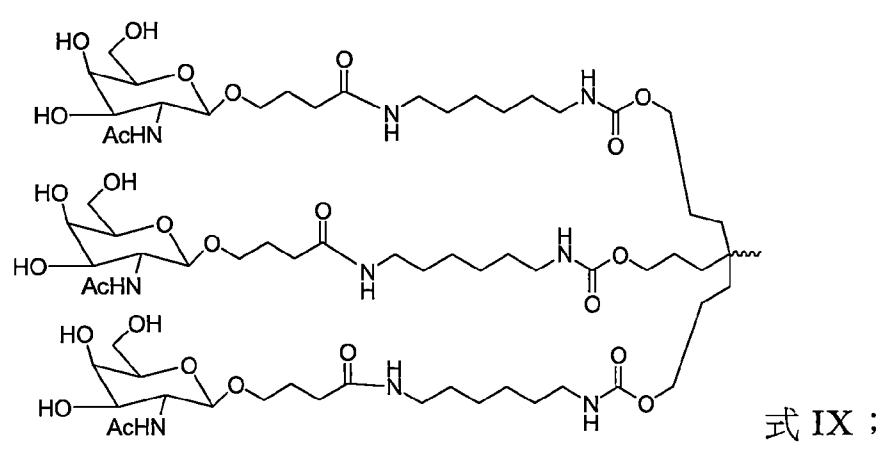
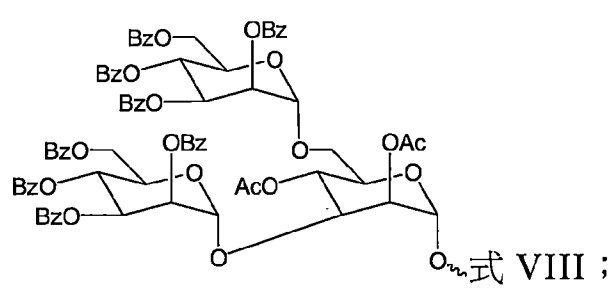
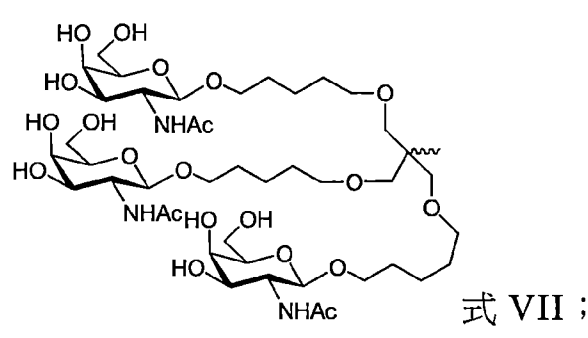
式 IV ;

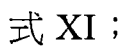


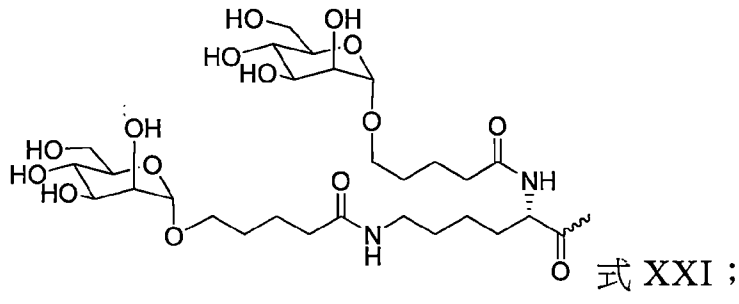
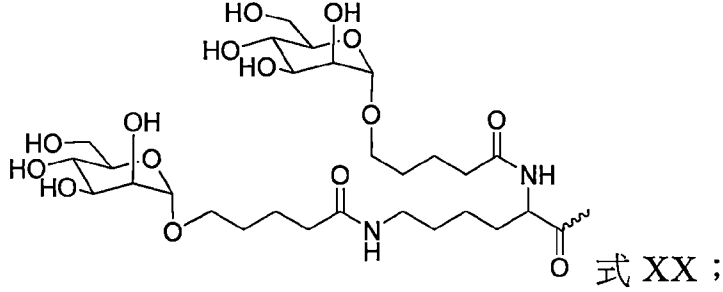
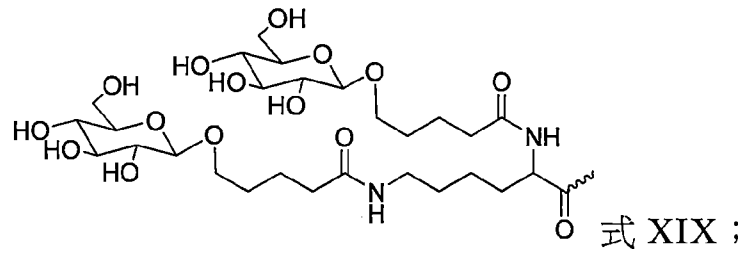
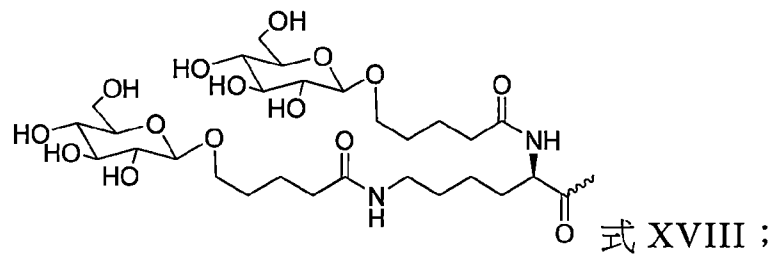
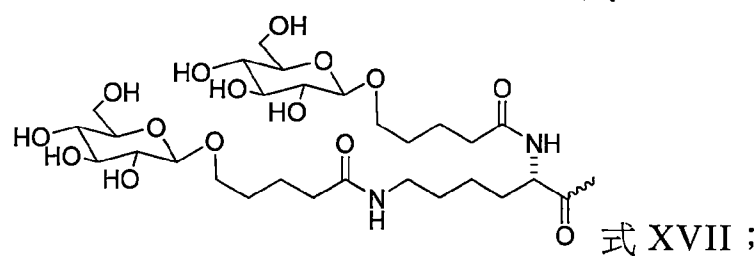
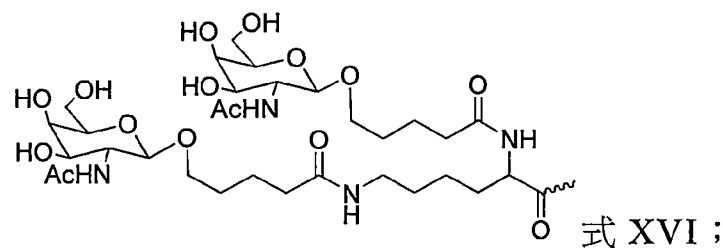
式 V ;

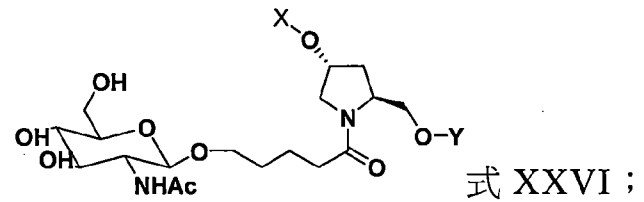
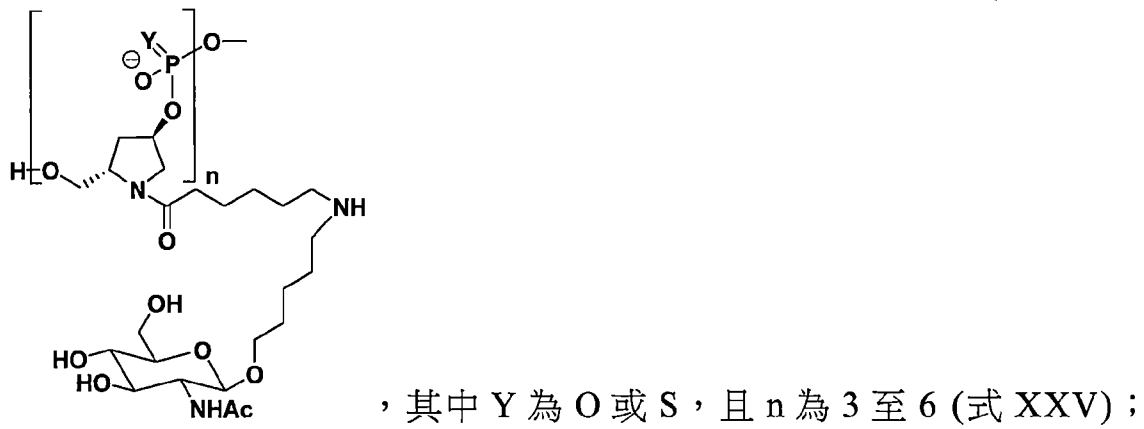
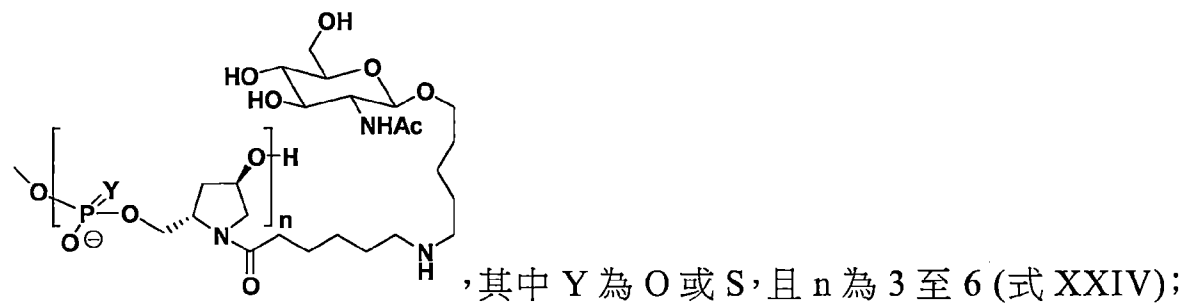
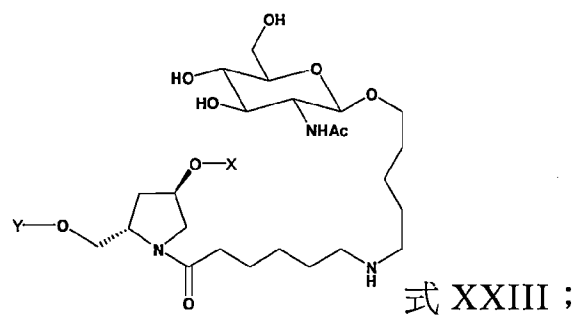
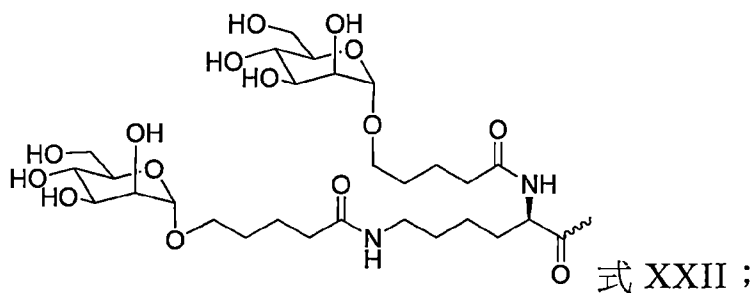


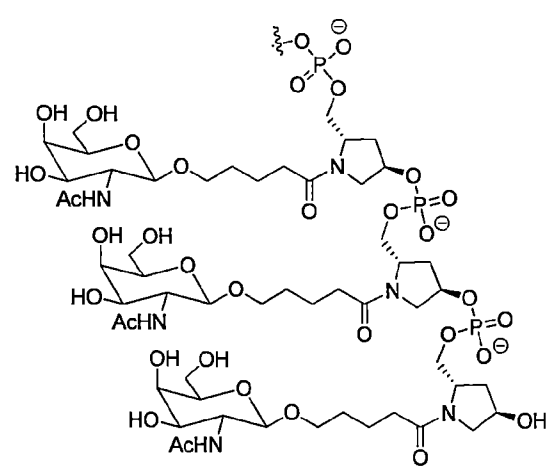
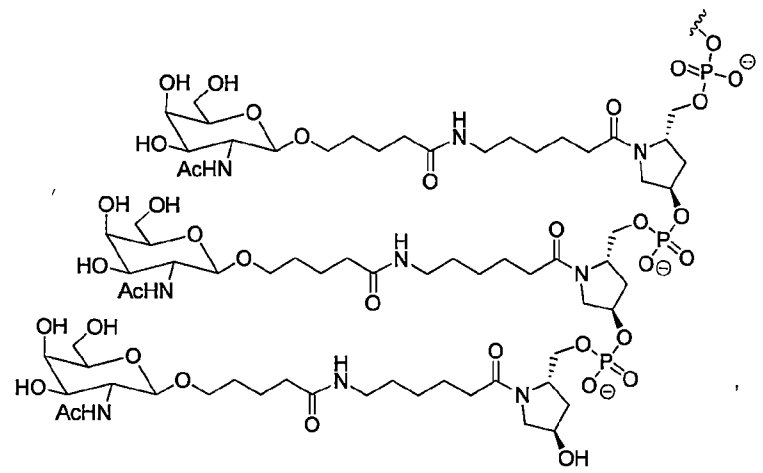
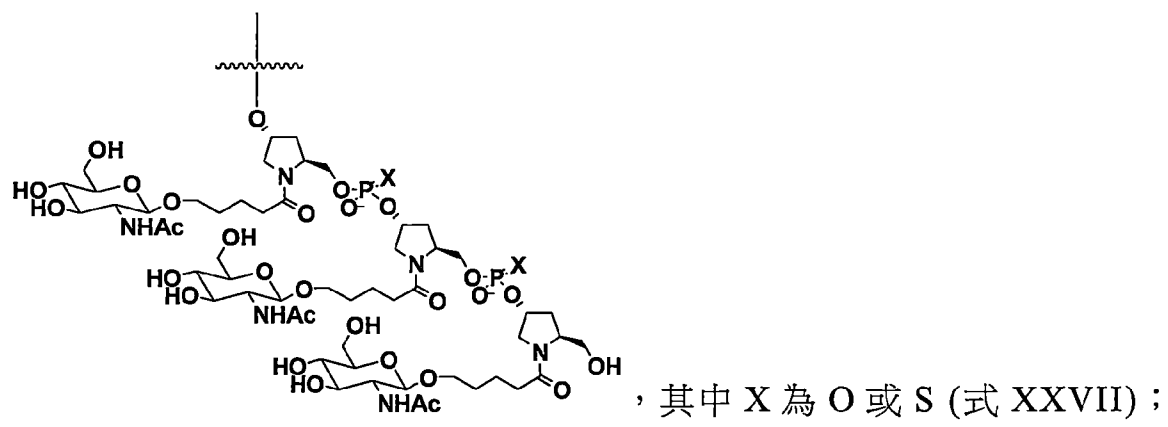
式 VI ;



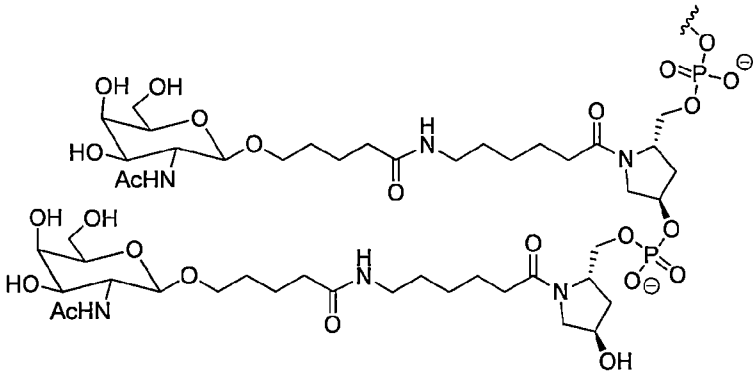




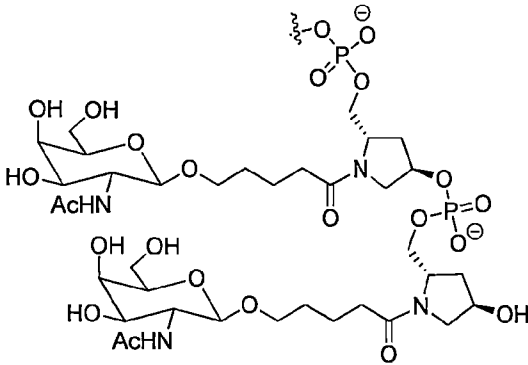




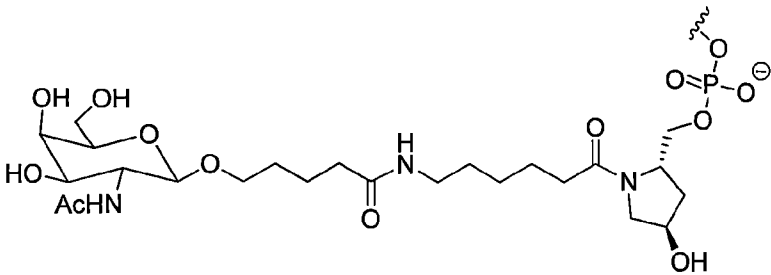
式 XXVII；式 XXIX；



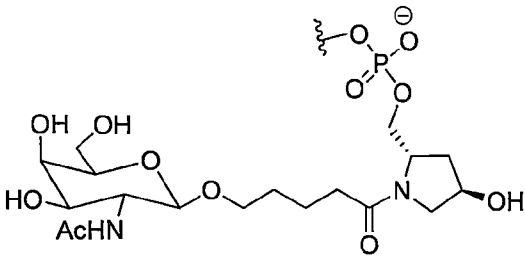
式 XXX ；



式 XXXI ；

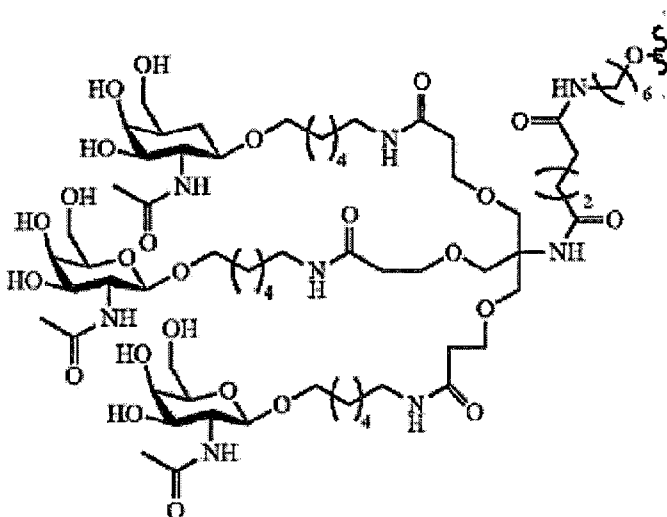


，以及



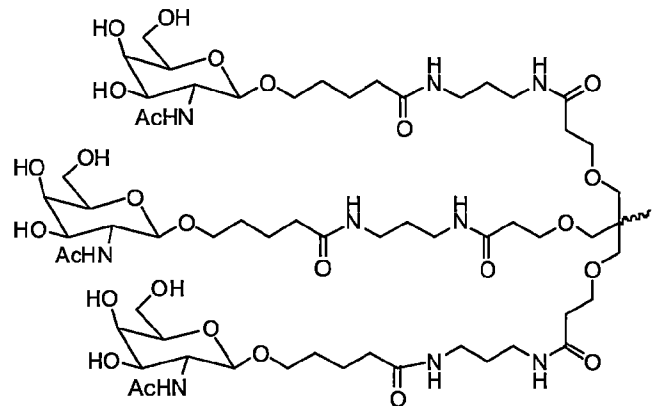
式 XXXII ；

式 XXXIII ；



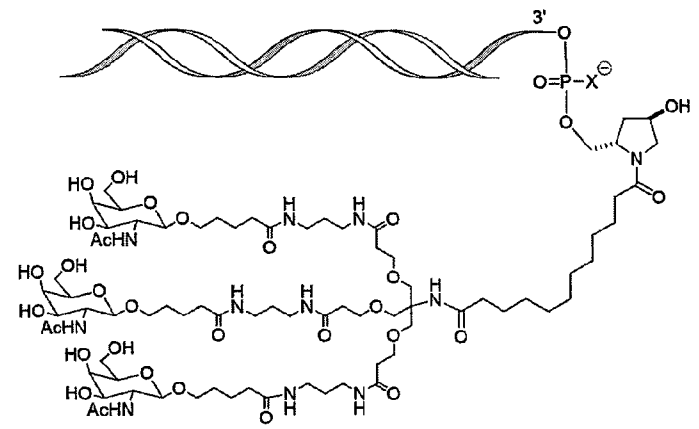
式 XXXIV。

【0444】於另一態樣中，用於本發明之組成物及方法中之碳水化合物接合物係單糖。於一個態樣中，單糖係 N-乙醯基半乳糖，例如

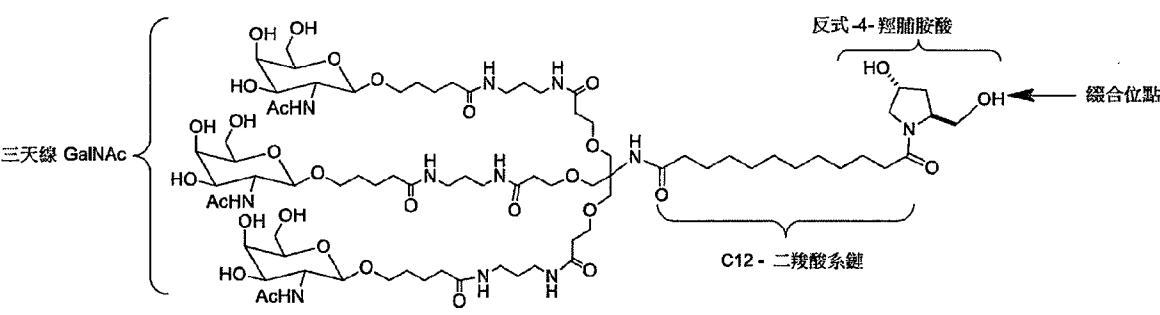


式 II。

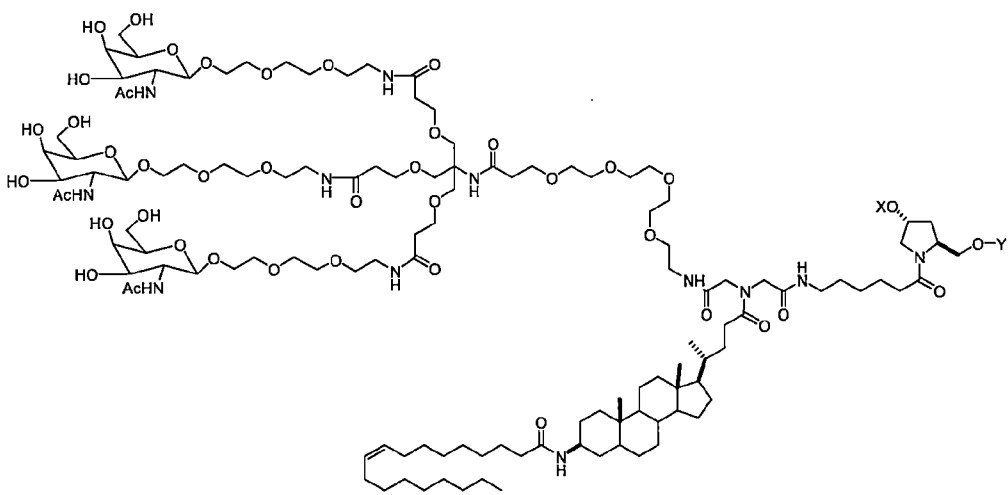
【0445】於一些態樣中，RNAi 劑經由下式所示之鏈結子接附至碳水化合物接合物，其中，X 為 O 或 S



【0446】於一些態樣中，RNAi 劑接附至如表 1 中定義且如下所示之 L96：

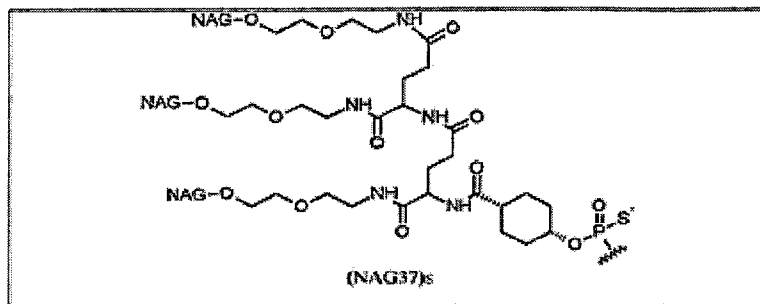


【0447】用於本文所述之態樣中的另一代表性碳水化合物接合物包括但不限於，



(式 XXXVI)，其中，X 或 Y 之一者為寡核苷酸，且另一者為氫。

【0448】於一些態樣中，合適之配體為 WO2017/0340661 中揭露之配體，該專利之整體內容藉由引用而併入本文。於一態樣中，配體包含以下結構：



【0449】於本發明之某些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由單價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。於一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由二價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。於本發明之又一些態樣中，GalNAc 或 GalNAc 衍生物經由三價鏈結子接附至本發明之 iRNA 劑。

【0450】於一態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包含一個或多個接附至該 iRNA 劑之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。GalNAc 可經由鏈結子接附至有義股或反義股上之任意核苷酸。GalNAc 可接附至有義股之 5'-末端、有義股之 3'-末端、反義股之 5'-末端、或反義股之 3'-末端。於一態樣中，GalNAc 經由三價鏈結子接附至有義股之 3'-末端。

【0451】於其他態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑含複數(例如，2、3、4、5 或 6)個 GalNAc 或 GalNAc 衍生物，其透過複數個鏈結子例如單價鏈結子而各自獨立接附至該雙股 RNAi 劑之複數個核苷酸。

【0452】於一些態樣中，舉例而言，當本發明之 iRNA 劑之兩股皆係一個更大分子之一部分且藉由位於一股之 3'-末端與另一股之 5'-末端之間的不間斷核苷酸鏈連結而形成包含複數個未配對核苷酸的髮夾環圈時，該髮夾環圈內之每一個未配對核苷酸可獨立包含經由單價鏈結子接附之 GalNAc 或 GalNAc 衍生物。

【0453】 於一些態樣中，碳水化合物接合物復包含如上文所述的一個或多個另外配體，例如但不限於，PK 調節子或細胞滲透肽。

【0454】 適用於本發明之附加碳水化合物接合物及鏈結子包括彼等於 PCT 公開案第 WO 2014/179620 號及第 WO 2014/179627 號中所揭示者，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

D. 鏈結子

【0455】 於一些態樣中，本文中揭示之接合物或配體可使用多種鏈結子接附至 iRNA 寡核苷酸，該鏈接基可為可裂解者或不可裂解者。

【0456】 術語「鏈結子」或「鏈結基團」意指將化合物之兩個部分連結在一起，例如，將化合物之兩個部分共價接附的有機部分。鏈結子典型包含直接鏈結或原子如氧或硫，單元如 NR₈、C(O)、C(O)NH、SO、SO₂、SO₂NH 或原子之鏈，例如但不限於，經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳

基、炔基雜芳基，其一個或多個亞甲基可由 O、S、S(O)、SO₂、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、或經取代或未經取代之雜環基中繼或終止；其中 R8 係氫、鹵基、脂族或經取代之脂族。於一個態樣中，鏈結子係約 1 至 24 個原子、2 至 24 個原子、3 至 24 個原子、4 至 24 個原子、5 至 24 個原子、6 至 24 個原子、6 至 18 個原子、7 至 18 個原子、8 至 18 個原子、7 至 17 個原子、8 至 17 個原子、6 至 16 個原子、7 至 17 個原子、或 8 至 16 個原子。

【0457】可裂解之鏈結基團在細胞外足夠安定，但當進入標靶細胞時裂解以釋放被該鏈結子保持在一起之兩個部分。於較佳之態樣中，可裂解之鏈結基團在標靶細胞內或在第一參考條件(其可為例如經選擇以模擬或呈現細胞內之條件)下之裂解比在個體血液內或在第二參考條件(其可為例如經選擇以模擬或呈現見於血液或血清中之條件)下之裂解快至少約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更高、或至少 100 倍。

【0458】可裂解之鏈接基團係對於裂解劑例如 pH、氧化還原電位或可降解分子之存在為敏感者。通常，與在血清或血液中相比，裂解劑在細胞內更為普遍或以更高量級或活性被發現。此類降解劑之示例包括：氧化還原劑，其係選擇用於特定之受質或其不具有受質特異性，包括例如細胞內存在之可降解氧化還原可藉由還原可裂解之鏈結基團的氧化酶、還原酶或還原劑如硫醇；酯酶；內切酶，或可創建酸性環境之劑如導致 pH 為 5 或更低之彼等；可藉由作為通用酸、肽酶(其可為受質特異性者)及磷酸酶作動而水解或降解酸可裂解之鏈結基團的酶。

【0459】可裂解之鏈結基團如二硫鍵可能對於 pH 敏感。人血清之 pH 為 7.4，而細胞內平均 pH 略低，為 7.1 至 7.3 之範圍。胞內體具有酸性更強之 pH，為 5.5 至 6.0 之範圍；而溶酶體甚至具有酸性更強之 pH，約為 5.0。一些鏈結子將具有可裂解之鏈結基團，該鏈結基團在較佳之 pH 裂解，從而在細胞內將陽離子脂質從該配體釋放出來或將該陽離子脂質釋放如所欲之細胞腔室內。

【0460】鏈結子可包括可藉由特定酶裂解之可裂解之鏈結基團。併入鏈結子的可裂解之鏈結基團的類型可取決於待作為標靶之細胞。舉例而言，肝臟靶向配體可透過包括酯基之鏈結子而鏈結至鏈結子。肝細胞富含酯酶，因此鏈結子在肝細胞中將比在不富含酯酶之細胞類型內更有效地被裂解。其他富含酯酶之細胞類型包括肺、腎皮質及睪丸之細胞。

【0461】當靶向細胞類型係富含肽酶者如肝細胞及滑膜細胞時，可使用含有肽鍵之鏈結子。

【0462】通常，可藉由測試降解劑(或條件)裂解備選鏈結基團之能力而評估該備選之可裂解鏈結基團的適用性。亦所欲者係亦測試該備選可裂解鏈結基團在血液中或當與其他非標靶組織接觸時之抵抗裂解的能力。因此，可測定第一條件與第二條件間之裂解相對敏感性，其中，該第一條件係選擇為標靶細胞內之裂解標誌物，且該第二條件係選擇為其他組織或生物流體如血液或血清中之裂解標誌物。該等評估可在無細胞之系統內、細胞內、細胞培養物內、器官或組織培養物內、或在整個動物體內進行。可能有用者係，在無細胞或培養條件下作成初始評估，並藉由在整體動物體內之進一步評估而證實之。於較佳之態樣中，可用之備選化合物在細胞內

(或在選擇以模擬細胞內條件之體外條件下)之裂解比在血液或血清中(或在選擇以模擬細胞外條件之體外條件下)快至少約 2 倍、4 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或 100 倍。

i. 氧化還原可裂解之鏈結基團

【0463】於某些態樣中，可裂解之鏈結基團係氧化還原可裂解之鏈結基團，其當還原或氧化時被裂解。可經還原裂解之鏈結基團的實例係二硫鏈結基團(-S-S-)。為了確定備選可裂解鏈結基團是否係合適之「可還原裂解之鏈結基團」或例如是否適用於與特定 iRNA 部分及特定靶向劑合用，可查看本文中揭示之方法。舉例而言，可藉由以二硫蘇糖醇(DTT)或使用該領域中已知試劑之還原劑溫育來評估備選者，該溫育模擬在細胞例如標靶細胞內將會觀察到之裂解速率。該等備選物亦可在經選擇以模擬血液或血清條件之條件下評估之。於一個態樣中，備選化合物在血液中被裂解至多約 10%。於其他態樣中，可用之備選化合物在細胞內(或在選擇以模擬細胞內條件之活體外條件下)之降解比在血液或血清中(或在選擇以模擬細胞外條件之活體外條件下)快至少約 2 倍、4 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或約 100 倍。備選化合物之裂解速率可使用標準酶動力學分析在經選擇以模擬細胞內介質之條件下測定，並將其與在經選擇以模擬細胞外介質之條件下所測者比較。

ii. 基於磷酸酯之可裂解鏈結基團

【0464】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於磷酸酯之可裂解鏈結基團。基於磷酸酯之可裂解鏈結基團藉由降解或水解該磷酸酯基團之劑而裂解。在細胞內裂解磷酸酯基團之劑的實例係酶如細胞內之磷酸酶。磷

酸酯系鏈結基團之示例係-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。較佳之態樣係-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-及-O-P(S)(H)-S-。較佳之態樣係-O-P(O)(OH)-O-。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

iii. 酸可裂解之鏈結基團

【0465】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含酸可裂解之鏈結基團。酸可裂解之鏈結基團係在酸性條件下被裂解之鏈結基團。於較佳之態樣中，酸可裂解之鏈結基團係在 pH 為約 6.5 或更低(例如，約 6.0、5.5、5.0 或更低)之酸性環境中被裂解，或被劑諸如可用作通用酸之酶裂解。於細胞內，特異性低 pH 胞器如胞內體及溶酶體，可提供用於酸可裂解之鏈結基團的裂解環境。酸可裂解之鏈結基團之實例包括但不限於腙類、酯類、及胺基酸之酯類。酸可裂解之鏈結基團可具有通式-C=NN-、C(O)O、或-OC(O)。較佳之態樣係，當接附至酯之氧(烷氧基)的碳係芳基時，經取代之烷基、或四級烷基如二甲基戊基或第三丁基。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

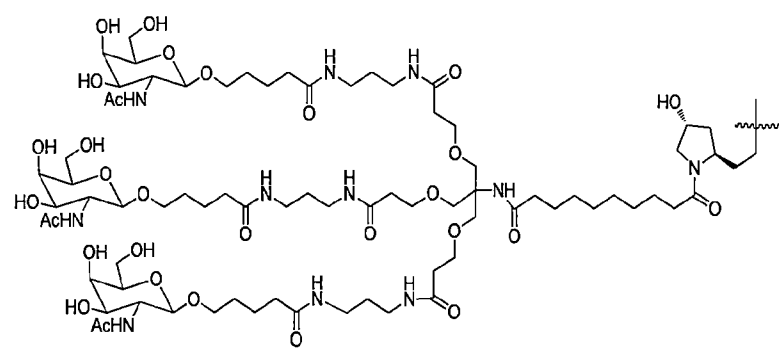
iv. 基於酯之鏈結基團

【0466】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於酯之可裂解鏈結基團。基於酯之可裂解鏈結基團由酶諸如酯酶或醯胺酶在細胞內裂解。基於酯之可裂解鏈結基團的示例包括但不限於伸烷基、伸烯基及伸炔基之酯類。酯可裂解之鏈結基團可具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

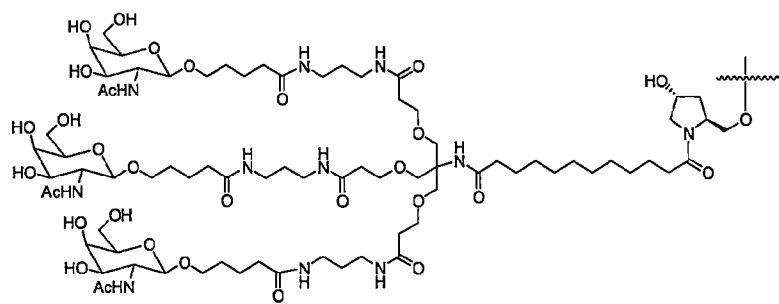
v. 基於肽之裂解基團

【0467】於其他態樣中，可裂解之鏈結子包含基於肽之可裂解鏈結基團。基於肽之可裂解鏈結基團由酶諸如肽酶及蛋白酶在細胞內裂解。基於肽之可裂解基團在胺基酸間形成以獲得寡肽(例如，二肽、三肽等)及多肽之肽鍵。基於肽之可裂解基團不包括醯胺基團(-C(O)NH-)。醯胺基團可在任意伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵在胺基酸間形成以獲得肽及蛋白質之特異類型的醯胺鍵。基於肽之裂解基團通常限定為在胺基酸間形成而獲得肽及蛋白質的肽鍵(亦即，醯胺鍵)，且不包括該完整醯胺官能基。基於肽之可裂解鏈結基團具有通式- NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中 RA 與 RB 係兩個相鄰胺基酸之 R 基團。此等備選者可使用與上述之彼等類似之方法評估。

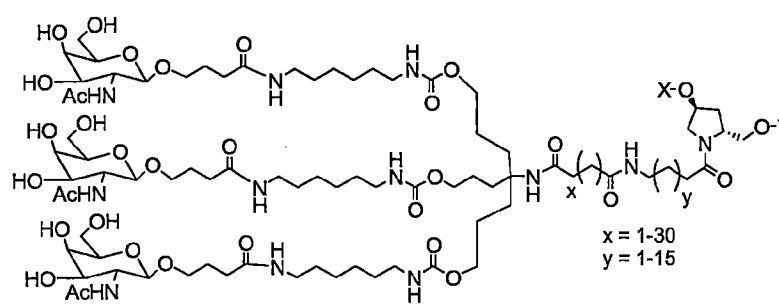
【0468】於一些態樣中，本發明之 iRNA 透過鏈結子接合至碳水化合物。本發明之組成物及方法之具有鏈結子之 iRNA 碳水化合物接合體的非限制性示例包括，但不限於，



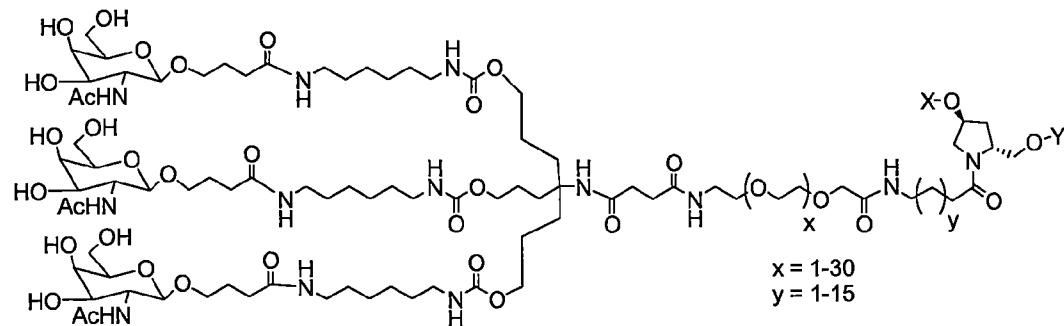
(式 XXXVII) 、



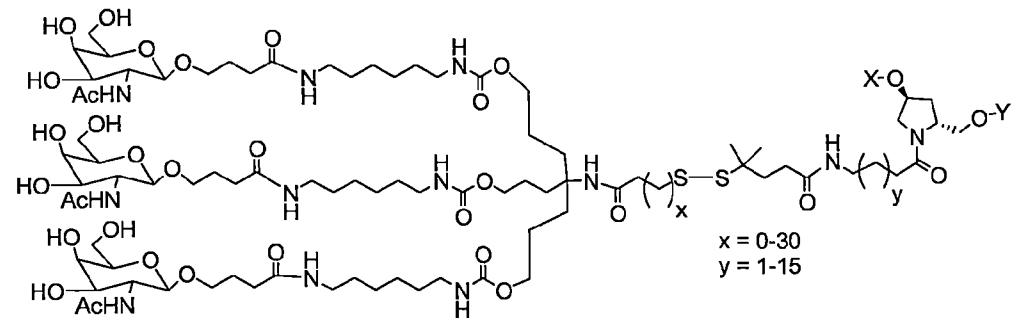
(式 XXXVIII) 、



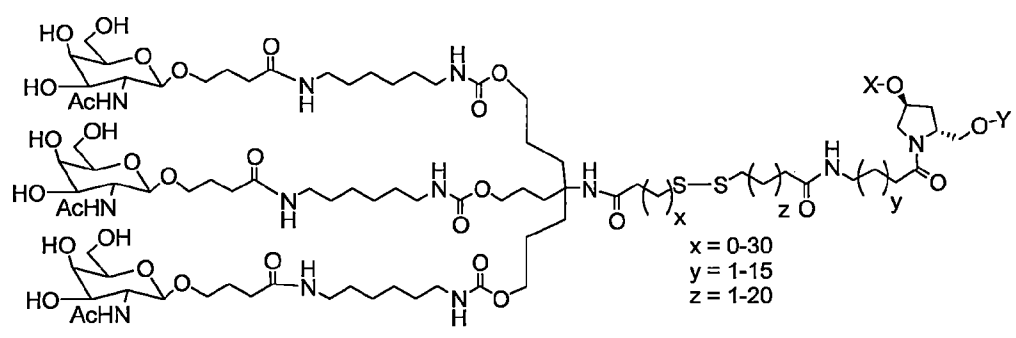
(式 XXXIX) 、



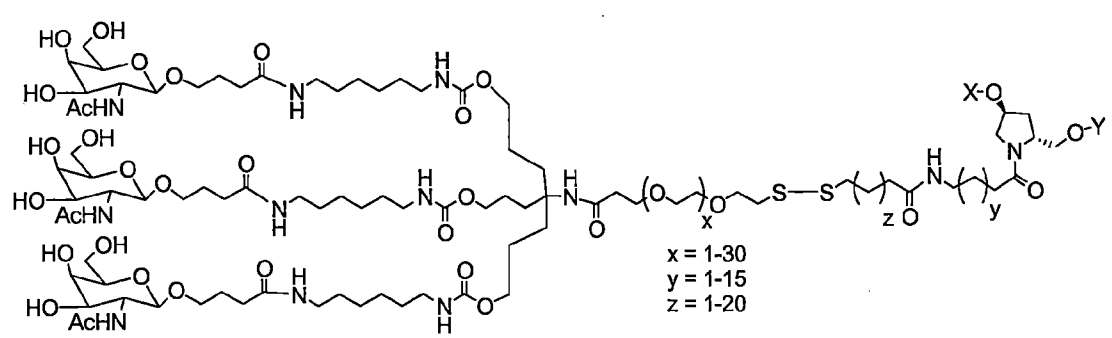
(式 XL) 、



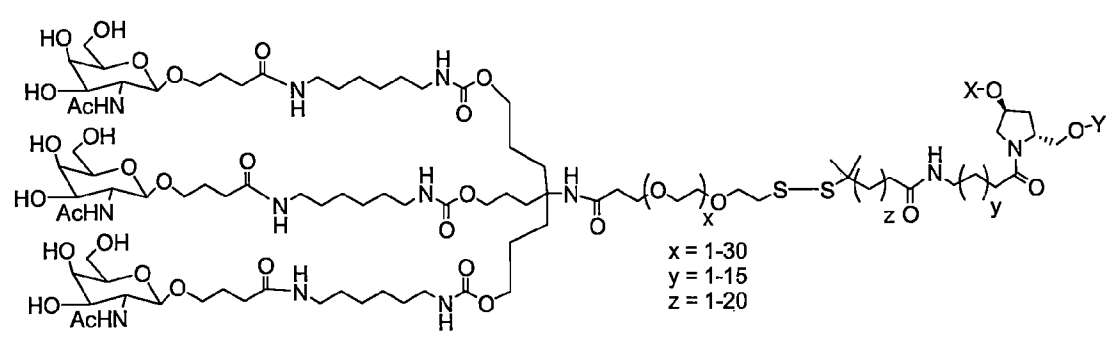
(式 XLI)、



(式 XLII)、



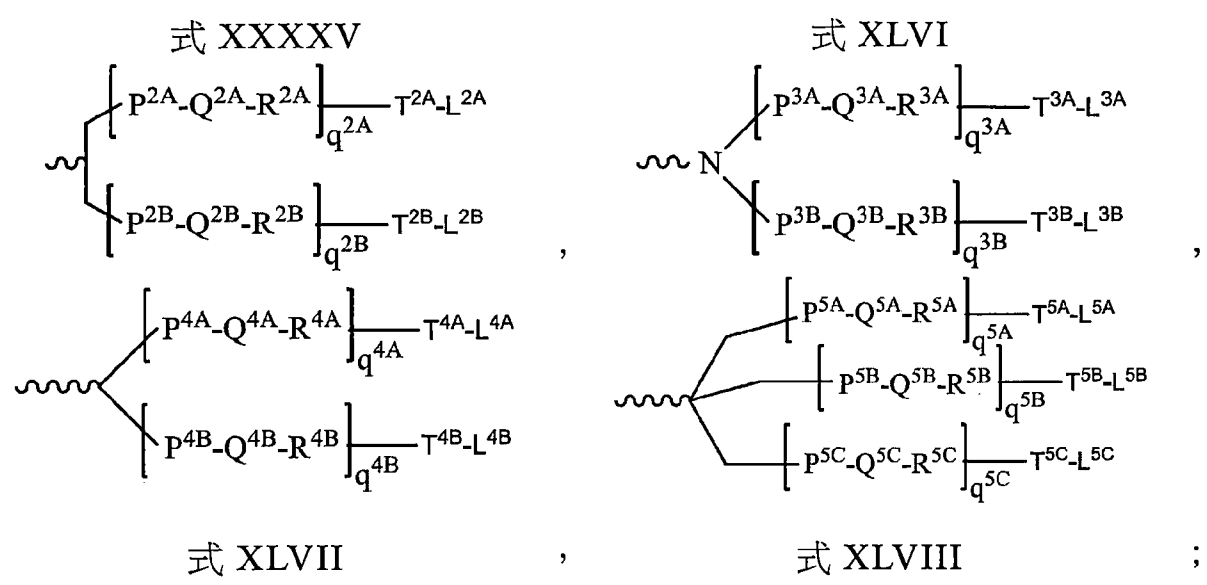
(式 XLIII)、及



(式 XLIV)，其中，X 或 Y 之一者係寡核苷酸，且另一者係氫。

【0469】 於本發明之組成物及方法之某些態樣中，配體係一種或多種透過二價或三價分支鏈之鏈結子接附的 GalNAc(N-乙醯基半乳糖胺)衍生物。

【0470】 於一個態樣中，本發明之 dsRNA 接合至選自式(XLV)至 (XLVI)中任一者所示結構組成之群組的二價或三價分支鏈之鏈結基：



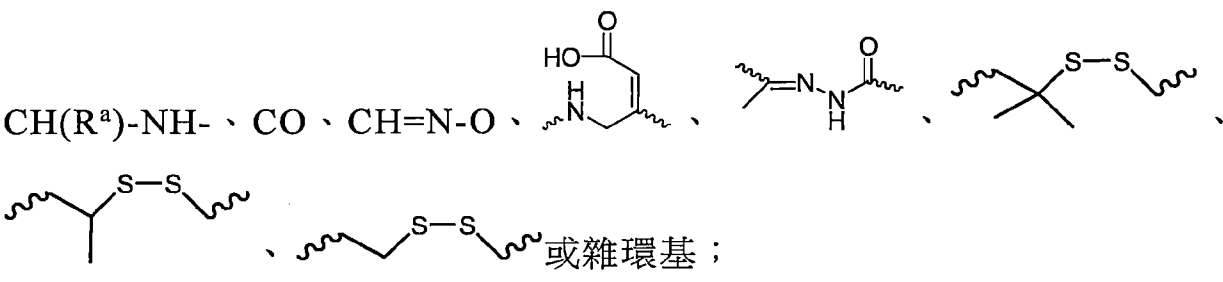
其中：

q^{2A} 、 q^{2B} 、 q^{3A} 、 q^{3B} 、 q^{4A} 、 q^{4B} 、 q^{5A} 、 q^{5B} 及 q^{5C} 於每次出現時獨立地表示 0 至 20，其中，該重複單元可為相同或相異；

p^{2A} 、 p^{2B} 、 p^{3A} 、 p^{3B} 、 p^{4A} 、 p^{4B} 、 p^{5A} 、 p^{5B} 、 p^{5C} 、 T^{2A} 、 T^{2B} 、 T^{3A} 、 T^{3B} 、 T^{4A} 、 T^{4B} 、 T^{4A} 、 T^{5B} 、 T^{5C} 於每次出現時獨立地為不存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH₂、CH₂NH 或 CH₂O；

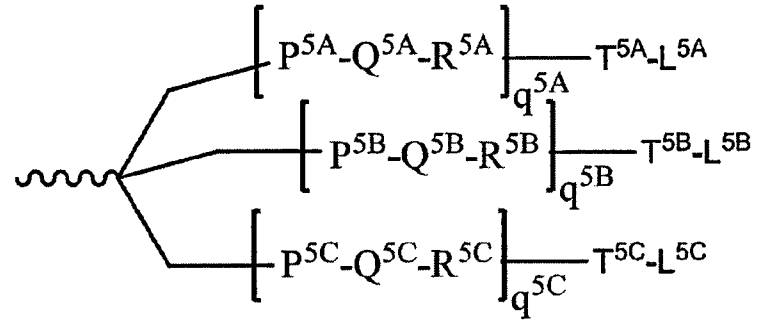
Q^{2A} 、 Q^{2B} 、 Q^{3A} 、 Q^{3B} 、 Q^{4A} 、 Q^{4B} 、 Q^{5A} 、 Q^{5B} 、 Q^{5C} 於每次出現時獨立地為不存在、伸烷基、經取代之伸烷基(其中，一個或多個亞甲基可藉由 O、S、S(O)、SO₂、N(R^N)、C(R')=C(R'')、C≡C 或 C(O)之一者或多者中斷或封端)；

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 於每次出現時獨立地為不存在、NH、O、S、CH₂、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R^a)C(O)、-C(O)-



$\text{L}^{2\text{A}}$ 、 $\text{L}^{2\text{B}}$ 、 $\text{L}^{3\text{A}}$ 、 $\text{L}^{3\text{B}}$ 、 $\text{L}^{4\text{A}}$ 、 $\text{L}^{4\text{B}}$ 、 $\text{L}^{5\text{A}}$ 、 $\text{L}^{5\text{B}}$ 及 $\text{L}^{5\text{C}}$ 表示配體，亦即，於每次出現時各自獨立為單糖(諸如 GalNAc)、二醣、三醣、四醣、寡醣、或多醣；且 R^a 為 H 或胺基酸側鏈。三價接合 GalNAc 衍生物尤其可與 RNAi 劑合用，以用於抑制標靶基因之表現，例如式(XLIX)之彼等：

式 XLIX



其中 $\text{L}^{5\text{A}}$ 、 $\text{L}^{5\text{B}}$ 及 $\text{L}^{5\text{C}}$ 表示單糖，諸如 GalNAc 衍生物。

【0471】 合適之接合 GalNAc 衍生物之二價及三價分支鏈之鏈結子的示例包括但不限於，上文作為式 II、VII、XI、X、及 XIII 而引用之結構。

【0472】 教示 RNA 接合物之製備之代表性美國專利包括但不限於，美國專利第 4,828,979 號、第 4,948,882 號、第 5,218,105 號、第 5,525,465 號、第 5,541,313 號、第 5,545,730 號、第 5,552,538 號、第 5,578,717 號、第 5,580,731 號、第 5,591,584 號、第 5,109,124 號、第 5,118,802 號、第 5,138,045 號、第 5,414,077 號、第 5,486,603 號、第 5,512,439 號、第 5,578,718 號、第 5,608,046 號、第 4,587,044 號、第 4,605,735 號、第

4,667,025 號、第 4,762,779 號、第 4,789,737 號、第 4,824,941 號、第 4,835,263 號、第 4,876,335 號、第 4,904,582 號、第 4,958,013 號、第 5,082,830 號、第 5,112,963 號、第 5,214,136 號、第 5,082,830 號、第 5,112,963 號、第 5,214,136 號、第 5,245,022 號、第 5,254,469 號、第 5,258,506 號、第 5,262,536 號、第 5,272,250 號、第 5,292,873 號、第 5,317,098 號、第 5,371,241 號、第 5,391,723 號、第 5,416,203 號、第 5,451,463 號、第 5,510,475 號、第 5,512,667 號、第 5,514,785 號、第 5,565,552 號、第 5,567,810 號、第 5,574,142 號、第 5,585,481 號、第 5,587,371 號、第 5,595,726 號、第 5,597,696 號、第 5,599,923 號、第 5,599,928 號、第 5,688,941 號、第 6,294,664 號、第 6,320,017 號、第 6,576,752 號、第 6,783,931 號、第 6,900,297 號、第 7,037,646 號、第 8,106,022，其各自之整體內容藉由引用而併入本文。

【0473】給定化合物之所有位置經均勻修飾係不必要者，且事實上，超過一種前述修飾可併入單個化合物中或甚至併入 iRNA 之單個核苷。本發明亦包括作為嵌合化合物之 iRNA 化合物。

【0474】於本發明之語境中，「嵌合」iRNA 化合物或「嵌合體」係 iRNA 化合物，較佳係 dsRNAi 劑，其含有兩個或更多個化學上截然不同之區域，各自由至少一個單體單元構成，亦即，在 dsRNA 化合物之情形中，該單體單元係核苷酸。此等 iRNA 典型含有至少一個區域，其中，該 RNA 經修飾以賦予該 iRNA 以增加之對核酸酶降解之抗性、增加之細胞攝取、或增加之與標靶核酸之結合親和性。iRNA 之附加區域可用作能裂解 RNA:DNA 雜交體或 RNA:RNA 雜交體之酶的受質。舉例而言，RNase H 係細胞之核

酸內切酶，其裂解 RNA:DNA 雙鏈體之 RNA 股。因此，RNase H 之激活導致 RNA 標靶之裂解，從而極大地提升對基因表現之 iRNA 抑制的效率。因此，當使用嵌合 dsRNA 時，使用較短之 iRNA 往往可獲得與使用雜交至相同標靶區域之硫代磷酸酯去氧 dsRNA 相當的結果。RNA 標靶之裂解可藉由凝膠電泳一般偵測之，且若需要，可將凝膠電泳與該領域中已知之相關核酸雜交技術合用。

【0475】於某些例子中，iRNA 之 RNA 可藉由非配體基團予以修飾。

大量非配體分子業經接合至 iRNA 以提升 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞攝取，且執行此類接合之過程可在科技文獻中獲得。此類非配體部分業經包括脂質部分，如膽固醇(Kubo, T. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61；Letsinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:65533)、膽酸(Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306；Manoharan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3:2765)、硫代膽固醇(Oberhauser *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533)、脂肪鏈例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras *et al.*, *EMBO J.*, 1991, 10:111；Kabanov *et al.*, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327；Svinarchuk *et al.*, *Biochimie*, 1993, 75:49)、磷脂質例如二-十六烷基-rac-甘油或 1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-磷酸三乙銨(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651；Shea *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777)、聚胺或聚乙二醇鏈(Manoharan *et al.*, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969)、或金剛烷乙酸(Manoharan *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995,

36:3651)、棕櫚醯基部分(Mishra *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229)、或十八烷基胺或己基胺-羰氧基膽固醇部分(Crooke *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)。教示此類 RNA 接合物之製備的代表性美國專利列述於上文中。典型之接合策略牽涉在該序列之一個或多個位置承載胺基鏈結子之 RNA 的合成。胺基隨後與使用合適之偶聯劑或活化劑接合之分子反應。接合反應可使用仍鍵結至固體支撐物之 RNA 執行，或在 RNA 於溶液相中裂解後執行。藉由 HPLC 進行之 RNA 接合物之純化典型提供純接合物。

IV. 本發明之 iRNA 之輸送

【0476】本發明之 iRNA 至細胞例如個體諸如人類個體(例如，有此需要之個體，諸如易患或被診斷為患有 PNPLA3 相關疾患例如 NAFLD 之個體)內之遞送可藉由大量不同方式達成。舉例而言，可藉由將細胞與本發明之 iRNA 在活體外或活體內接觸而施行遞送。活體內遞送亦可藉由將包含 iRNA 如 dsRNA 之組成物投予至個體而直接施行。或者，活體內遞送可藉由投予編碼並引導該 iRNA 之表現的一種或多種載體而間接施行。此等選擇於下文中進一步檢討。

【0477】通常，遞送核酸分子之任意方法(活體外或活體內)可適用於與本發明之 iRNA 合用(參見，例如，Akhtar S. and Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 及 WO94/02595，其藉由引用而以其整體併入本文)。對於活體內遞送，為了遞送 iRNA 分子而慮及之因素包括，舉例而言，所遞送至分子的生物學穩定性、非特異性效應之預防、及所遞送之分子在標靶組織內之蓄積。RNA 干擾亦業經顯示藉由直接注射進行之局部遞送的

成功(Dorn, G., *et al.* (2004) *Nucleic Acids* 32:e49 ; Tan, PH., *et al* (2005) *Gene Ther.* 12:59-66 ; Makimura, H., *et al* (2002) *BMC Neurosci.* 3:18 ; Shishkina, GT., *et al* (2004) *Neuroscience* 129:521-528 ; Thakker, ER., *et al* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275 ; Akaneya, Y., *et al* (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602)。對 RNA 或醫藥載體之修飾亦可允許該 iRNA 以標靶組織為靶向且避免非所欲之脫靶效應。iRNA 分子可藉由化學接合至親脂性基團如膽固醇而修飾，以提升細胞攝取且防止降解。舉例而言，將接合至親脂性膽固醇部分之對抗 ApoB 的 iRNA 經全身注射至小鼠體內，導致肝臟及空腸兩之 apoB mRNA 的敲除(Soutschek, J. *et al.*, (2004) *Nature* 432:173-178)。

【0478】於作為另一種選擇之態樣中，該 iRNA 可使用藥物遞送系統諸如奈米顆粒、樹枝狀聚合物、聚合物、脂質體、或陽離子遞送系統進行遞送。荷正電之陽離子遞送系統係促進 iRNA 分子(荷負電)之結合，亦提升在荷負電之細胞膜的相互作用，以允許該細胞對 iRNA 之有效攝取。陽離子脂質、樹枝狀聚合物或聚合物可或結合至 iRNA 或被誘導以形成包含 iRNA 之泡囊或微胞(參見，例如，Kim SH. *et al.*, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116)。泡囊或微胞之形成進一步防止當全身投予時該 iRNA 之降解。製作及投予陽離子-iRNA 錯合物之方法完全於所屬技術領域中具有通常知識者之能力範圍內(參見，例如，Sorensen, DR., *et al.* (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766 ; Verma, UN. *et al.*, (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300 ; Arnold, AS *et al.* (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205，其皆藉由引用而整體併入本文)。可用於 iRNA 之系統性遞送的藥物

遞送系統之一些非限制性示例包括 DOTAP (Sorensen, DR., et al (2003), 同上; Verma, UN. et al., (2003), 同上)、「固體核酸脂質顆粒」(Zimmermann, TS. et al., (2006) *Nature* 441:111-114)、心磷脂(Chien, PY. et al., (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328; Pal, A. et al., (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091)、聚乙亞胺(Bonnet ME. et al., (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 電子優先發佈; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)、Arg-Gly-Asp (RGD)肽(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487)及聚醯胺基胺(Tomalia, DA. et al., (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67; Yoo, H. et al., (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804)。於一些態樣中，iRNA 與環糊精形成用於全身性投予之錯合物。投予方法及 iRNA 與環糊精之醫藥組成物可見於美國專利第 7,427,605 號，其藉由引用而以其整體併入本文。

A. 編碼本發明之 iRNA 的載體

【0479】靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 可從插入 DNA 或 RNA 載體之轉錄單元表現(參見，例如，Couture, A, *et al.*, *TIG.* (1996), 12:5-10; Skillern, A., *et al.*, 國際 PCT 公開案第 WO 00/22113 號; Conrad, 國際 PCT 公開案第 WO 00/22114 號; 以及 Conrad, 美國專利第 6,054,299 號)。表現可為瞬時者(幾小時至幾週之量級)或持續者(幾週至幾個月或更久)，取決於所使用之具體構造及標靶組織或細胞類型。此等基因轉殖可作為線性構造、環狀質體、或病毒載體而引入，其可為整合載體或非整合載體。基因轉殖亦可構造為允許其被作為粒線體外質體而被繼承(Gassmann, *et al.*, (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:1292)。

【0480】可與本文所述方法及組成物合用之病毒載體系統包括但不限於，(a) 腺病毒載體；(b) 逆轉錄病毒載體，包括但不限於慢病毒載體、莫洛尼鼠白血病毒等；(c) 腺相關病毒載體；(d) 單純疱疹病毒載體；(e) Sv40 載體；(f) 多瘤病毒載體；(g) 乳頭狀瘤病毒載體；(h) 小核糖核酸病毒載體；(i) 痘病毒載體，例如天花例如牛痘病毒載體，或禽痘例如金絲雀痘或雞痘病毒載體；以及(j) 幫手依賴性或裸腺病毒載體。複製缺陷病毒亦可為優勢者。不同之載體將變為或不變為併入該細胞之基因組內。若必要，該等構造可包括用於轉染之病毒序列。或者，該構造可併入能進行附加型複製(episomal replication)之載體例如 EPV 載體及 EBV 載體內。用於 iRNA 之重組表現之構造通常將會需要調節元素，例如啟動子、增強子等，以確保該 iRNA 在標靶細胞內之表現。對於載體及構造所慮及之其他方面係該領域中已知者。

V. 本發明之醫藥組成物

【0481】本發明亦包括包括本發明之 iRNA 的醫藥組成物及製劑。於一態樣中，本文提供含有如本文所揭示之 iRNA 以及藥學可接受之載體的醫藥組成物。含有 iRNA 之醫藥組成物可用於預防或治療 PNPLA3 相關疾患，例如，高三酸甘油酯血症。此等醫藥組成物係基於遞送模式而配製。一個示例係將組成物配製為用於經由腸胃外遞送之系統性投予，例如，藉由皮下(SC)遞送、肌肉內(IM)遞送或靜脈內(IV)遞送。本發明之醫藥組成物可以足以抑制 PNPLA3 基因表現之劑量投予。

【0482】於一些態樣中，本發明之醫藥組成物係無菌者。於另一態樣中，本發明之醫藥組成物係無熱原者。

【0483】本發明之醫藥組成物可以足以抑制 PNPLA3 基因表現之劑量投予。通常，本發明之 iRNA 的適當劑量將係約 0.001 至約 200.0 毫克每公斤接受者體重每天的範圍內，通常係約 1 至 50 每公斤體重每天的範圍內。典型地，本發明之 iRNA 的適宜劑量將係約 0.1 mg/kg 至約 5.0 mg/kg 之範圍，較佳係約 0.3 mg/kg 及 3.0 mg/kg。重複劑量方案可包括規則地投予治療量之 iRNA，諸如每個月一次，每 3 至 6 個月一次，或每年一次。於某些態樣中，iRNA 係大約每個月投予一次至大約每六個月投予一次。

【0484】於初始之治療方案後，該治療之實施頻次可降低。治療之持續時間可基於疾病之嚴重程度而確定。

【0485】於其他態樣中，單一劑量之醫藥組成物可為長期持續者，使得劑量係以不超過 1、2、3 或 4 個月之間隔投予。於本發明之一些態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每個月投予一次。於本發明之其他態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每個季度(亦即，約每三個月)投予一次。於本發明之其他態樣中，單一劑量之本發明之醫藥組成物係約每年投予兩次(亦即，約每六個月投予一次)。

【0486】通常知識者應知悉，某些因素可影響有效治療個體所需之劑量及時機，該等因素包括但不限於個體體內存在之突變、先前之治療、個體之一般健康情況或年齡、以及存在之其他疾病。此外，使用適宜的預防或治療有效量之組成物治療個體可包括單一治療或一系列治療。

【0487】iRNA 可以靶向具體組織(例如，肝細胞)之方式遞送。

【0488】本發明之醫藥組成物包括但不限於，溶液、乳液、及含脂質體之製劑。此等組成物可從多種組分生成，該等組分包括但不限於，預成形之液體、自乳化之固體及自乳化之半固體。製劑包括彼等靶向肝臟者。

【0489】可便利地以單位劑型存在的本發明之醫藥製劑，可根據醫藥工業中習知之傳統技術製備之。此類技術包括將活性成分與醫藥載體或賦形劑帶至聯合之步驟。通常，藉由將活性成分與液體載體均勻且緊密地帶至聯合而製備製劑。

A. 其他製劑

i. 乳液

【0490】本發明之組成物可製備且配製為乳液。乳液係一種液體以直徑通常超過 0.1 μm 之液滴形式分散於另一種液體中之典型非均質系統(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY ; Idson, Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199 ; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245 ; Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335 ; Higuchi *et al.*, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301)。乳液通常包含彼此緊密混合及分散之兩個不互混液體相之

雙相系統。通常，乳液可為油包水(w/o)類或水包油(o/w)類。當水性相經精細切分為小液滴並分散於整塊油性相中時，所得組成物稱為油包水(w/o)乳液。或者，當油性相經精細切分為小液滴並分散於整塊水性相中時，所得組成物稱為水包油(o/w)乳液。乳液除了含有分散相及可作為水性相、油性相存在於溶液中或本身作為單獨一相的活性藥物之外，亦可含有額外之組分。如需要，醫藥賦形劑諸如乳化劑、穩定劑、染料及抗氧化劑亦可存在於乳液中。醫藥乳液亦可為由超過兩相構成之多乳液，舉例而言，油包水包油(o/w/o)乳液及水包油包水(w/o/w)乳液。此類復配製劑往往提供簡單雙相乳液所不具有之某些優點。其中 o/w 乳液之個體油滴將小水滴容納在內之多乳液係構建 w/o/w 乳液。同樣，油滴被容納於穩定存在於油性連續相中之水球內的系統，係提供 o/w/o 乳液。

【0491】乳液之特徵在於熱力學穩定性小或沒有。一般情況下，乳液之分散相或不連續相良好地分散在外部相或連續相中，且透過乳化劑手段或形成黏度之手段維持其形式。其他穩定化乳液之手段需要使用可併入乳液之任一相中的乳化劑。廣義上，乳化劑可歸為四類：合成界面活性劑、天然界面活性劑、吸收基質、及精細分散之固體(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY ; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

【0492】 合成界面活性劑，亦稱為表面活性劑，業經廣泛用於乳液製劑中且業經在文獻中回顧(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY ; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285 ; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199)。界面活性劑典型係兩性者且包含親水性部分及疏水性部分。界面活性劑之親水性與疏水性之比率業經定義為親水/親脂平衡(HLB)，且係在製劑之製備中歸類及選擇界面活性劑之有價值的工具。基於其親水性基團之天性，界面活性劑可歸為不同之類別：非離子性、陰離子性、陽離子性及兩性(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY ; Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. , volume 1, p. 285)。

【0493】 大量非乳化材料亦包括於乳液製劑中，且對乳液之特性有所貢獻。此等包括脂肪、油類、蠟、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、保濕劑親水性膠體、防腐劑及抗氧化劑(Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. , volume 1, p. 335 ; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms,

Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

【0494】 乳液製劑經由護膚途徑、口服途徑及腸胃外途徑之應用及其製造方法業經在文獻中回顧(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199)。

ii. 微乳液

【0495】 於本發明之一個態樣中，iRNA 及核酸之組成物經配製為微乳液。微乳液可定義為水、油及兩性之系統，其係單一光學各向同性且熱力學安定之溶液(參見，例如，Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245)。典型地，微乳液係藉由下述製備之系統，首先，將油分散於界面活性劑水溶液中，隨和加入足量之第四成分，通常係中等鏈長之醇，以形成透明之系統。因此，微乳液亦業經揭示為兩種不互混液體的熱力學安定、各向同性之澄清分散液，該兩種液體藉由表面活性分子之界面膜予以安定化(Leung and Shah, 在：Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215)。

iii. 微粒

【0496】本發明之 iRNA 可併入顆粒例如微粒中。微粒可藉由噴霧乾燥生產，但亦可藉由其他方法生產，該等其他方法包括凍乾、蒸發、流動床乾燥、真空乾燥、或此等技術之組合。

vi. 滲透增強劑

【0497】於一個態樣中，本發明採用多種滲透增強劑以實現核酸尤其是 iRNA 至動物皮膚之有效輸送。大多數藥物以經離子化及未經離子化兩種形式存在於溶液中。惟，一般僅脂溶性或親脂性藥物輕易地跨越細胞膜。業經發現，如果待被跨越之細胞膜經滲透增強劑處理，則即便是非親脂性藥物仍能夠跨越該細胞膜。滲透增強劑除了有助於非親脂性藥物跨越細胞膜之擴散之外，亦提升親水性藥物之滲透能力。

【0498】滲透增強劑可分類為屬於下述五大類之一：亦即，界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽、螯合劑、及非螯合非界面活性劑(參見，例如，Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee *et al.*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92)。上文述及之類別的滲透增強劑各自及其在醫藥組成物之製造及藥劑之遞送中的用途係本領域中習知者。

v. 賦形劑

【0499】與載體化合物相比，「藥物載體」或「賦形劑」係藥學可接受之溶劑、懸浮劑或其他用於將一種或多種核酸遞送至動物之藥學惰性介導物。賦形劑可為液體或固體，且當與核酸及給定醫藥組成物之其他組分合

併時，基於所考慮之計劃投予模式而選擇，以提供所欲之體積、一致性等。此類劑係本領域中習知者。

vi. 其他組分

【0500】本發明之組成物可額外地含有常見於醫藥組成物中之其他輔助組分，用量為它們在該領域中常用的量級。因此，舉例而言，該等組成物可含有額外、可相容、藥學活性之材料如，舉例而言，止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或抗炎劑，或可含有可用於物理上配製多種類型之本發明之組成物的材料如染料、芳香劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、增稠劑及安定劑。惟，當加入此類材料時，此類材料應不過度干擾本發明之組成物之組分的生物活性。該製劑可經無菌化，且(若需要)與不與該製劑之核酸進行有害反應的佐劑如潤滑劑、防腐劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、香味劑或芳香物質等混合。

【0501】水性懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，該物質包括，舉例而言，羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。懸浮液亦可含有穩定劑。

【0502】於一些態樣中，本發明提出之醫藥組成物係包括(a)一種或多種 iRNA 及(b)一種或多種劑，其係藉由非 iRNA 機制而發揮功能且係有用於治療 PNPLA3 相關疾患例如 NAFLD。

【0503】此類化合物之毒性及預防功效可藉由標準藥學過程在細胞培養物或實驗動物中測定，例如測定 LD₅₀ (將群體之 50%致死之劑量)及 ED₅₀ (對群體之 50%預防有效之劑量)。毒性與治療功效間之劑量比率係治療係數，且其可表現為 LD₅₀/ED₅₀ 之比率。顯現高治療係數之化合物係較佳者。

【0504】從細胞培養檢定及動物研究中獲得之資料可用於配製在人體內使用之劑量範圍。本發明中本文提出之組成物的劑量通常處於包括 ED50，較佳 ED80 或 ED90 在內之具低毒性或無毒性之循環濃度範圍。劑量可依據所採用之劑型及所使用之投予途徑而在此範圍內變動。對於在本發明提出之方法中使用的任意化合物，最初可從細胞培養物檢定中構建預防有效之劑量。劑量可在動物模型中配製為達成該化合物或(當適宜時)標靶序列之多肽產物的循環血漿濃度範圍(例如，達成多肽之降低之濃度)，該範圍包括如在細胞培養物中測定之 IC_{50} (亦即，達成對症候之半最大抑制時該測試化合物之濃度)或更高量級之抑制。此資訊可用來更準確地確定可用於人體之劑量。舉例而言，可藉由高效液相色層分析術量測血漿中之量級。

【0505】除了如上文檢討之投予之外，本發明提出之 iRNA 亦可與其它已知之用於預防或治療 NAFLD 相關疾患例如 NAFLD 中的劑合用。在任何情況下，主治醫生皆可基於該領域中已知或本文所述之標準功效測量方法觀察之結果而確定 iRNA 投予之量及時機。

VI. 抑制 PNPLA3 表現之方法

【0506】本發明亦提供抑制 PNPLA3 基因在細胞內之表現的方法。該方法包括令細胞與其量足以抑制該細胞內 PNPLA3 之表現的 RNAi 劑例如雙股 RNA 劑接觸，從而抑制該細胞內 PNPLA3 之表現。

【0507】細胞與 iRNA 例如雙股 RNA 劑之接觸可於活體外或活體內進行。令細胞與 iRNA 於活體內接觸包括令個體例如人類個體體內之細胞或細胞群組與 iRNA 接觸。活體外接觸細胞之方法與活體內接觸細胞之方

法的組合亦係可能者。與細胞揭示可為直接或間接者，如上文檢討。此外，與細胞之接觸可經由靶向配體施行，該配體包括本文所揭示或該領域中已知之任意配體。於較佳態樣中，靶向配體係碳水化合物部分，例如 GalNAc 配體，或將 RNAi 劑引導至感興趣之位點的任意其他配體。

【0508】如本文中所用，術語「抑制」與「減輕」、「緘默化」、「下調」、「阻抑」及其他類似術語可互換使用，且包括任意量級之抑制。

【0509】如本文中所用，短語「抑制 PNPLA3 之表現」旨在指稱抑制任意 PNPLA3 基因(例如，小鼠 PNPLA3 基因、大鼠 PNPLA3 基因、猴 PNPLA3 基因、或人類 PNPLA3 基因)以及編碼 PNPLA3 基因之變異體或突變體的表現。因此，於經基因操縱之細胞、細胞群組或生物體之語境中，PNPLA3 基因可為野生型 PNPLA3 基因、突變型 PNPLA3 基因或基因轉殖 PNPLA3 基因。

【0510】「抑制 PNPLA3 基因之表現」包括對 PNPLA3 基因之任意量級之抑制，例如，對 PNPLA3 基因之表現的至少部分的阻抑。PNPLA3 基因之表現可基於與 PNPLA3 基因表現相關之任意變項之量級例如 PNPLA3 mRNA 量級、PNPLA3 蛋白質量級或量級之改變而評估。這一量級可於個體細胞或細胞群組中評估之，該細胞或細胞群組包括，例如，源自個體之樣本。應理解，PNPLA3 係主要表現於肝臟中，但亦表現於腦、膽囊、心臟及腎臟中，並且存在於循環中。

【0511】抑制可藉由與 PNPLA3 表現相關之一個或多個變項之絕對或相對量級與對照量級相比的下降而評估。對照量級可為該領域中使用之任意類型之對照量級，例如投藥前之基線量級，或自未治療或經對照物(例如，

僅含緩衝劑之對照物或非活性劑之對照物)治療之類似個體、細胞或樣本測得之量級。

【0512】於本發明之方法的一些態樣中，PNPLA3 基因之表現被抑制至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%，或被抑制到低於該檢定之偵測量級。於較佳之態樣中，PNPLA3 基因之表現被抑制至少 70%。復應理解，抑制某些組織例如肝臟中之 PNPLA3 表現而不顯著抑制其在其他組織例如腦中之抑制可能係所欲者。於較佳之態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用 10 nM siRNA 濃度於適宜物種匹配細胞株中測定表現量級。

【0513】於某些態樣中，活體內表現之抑制係藉由敲除表現人類基因之嚙齒動物(例如，表現人類標靶基因(亦即，PNPLA3)之經 AAV 轉染之小鼠)體內之人類基因而測定，例如，當在 RNA 表現之最低點投予 3 mg/kg 之單一劑量時。模型動物系統中外源性基因表現之敲除亦可例如在 RNA 表現之最低點投予 3 mg/kg 之單一劑量之後測定。當人類基因之核酸序列與模型動物基因足夠接近而使得人類 iRNA 提供模型動物基因之有效剔除時，此類系統係可用者。肝臟中之 RNA 表現係使用實施例 2 中提供之 PCR 方法測定。

【0514】PNPLA3 基因表現之抑制可藉由第一細胞或細胞群組(此類細胞可存在於例如來源於個體之樣本中)所表現之 mRNA 量相對於實質上與第一細胞或細胞群組相同但未經如是理之第二細胞或細胞群組(未經 iRNA 理或未經靶向感興趣基因之 iRNA 理的對照細胞)減低而體現，於該細胞或細胞群組中，PNPLA3 基因被轉錄並且業經理(例如，藉由令該一個

或多個細胞與本發明之 iRNA 接觸，或藉由將本發明之 iRNA 投予至其體內存在或曾經存在該細胞之個體)，使得 PNPLA3 基因被抑制。於較佳之態樣中，藉由實施例 2 中提供之方法，使用 10 nM siRNA 濃度，於物種匹配細胞株中評估該抑制，並使用下述公式將經理之細胞內的 mRNA 量級表示為相對於對照細胞中 mRNA 量級的百分比：

$$\frac{(\text{對照細胞中 mRNA}) - (\text{經處理細胞中 mRNA})}{(\text{對照細胞中 mRNA})} \cdot 100\%$$

【0515】於其他態樣中，PNPLA3 基因表現之抑制可從功能上與 PNPLA3 基因表現例如來自個體之血液或血清中 PNPLA3 蛋白質量級關聯之參數的減低角度進行評估。PNPLA3 基因緘默化可於與表現構造物同源或異源的表現 PNPLA3 之任意細胞內測定，並且藉由該技藝中已知之任意檢定測定。

【0516】PNPLA3 蛋白表現之抑制可藉由個體樣本中細胞或細胞群組所表現之 PNPLA3 蛋白量級(例如，於源自個體之血液樣本中的蛋白質量級)之減低而體現。如上所述，對於 mRNA 阻抑之評估，經處理之細胞或細胞群組中蛋白質表現量級之抑制可類似地表現為相對於對照細胞或細胞群組中蛋白質量級的百分比，或個體樣本例如源自該個體之血液或血清中蛋白質量級的改變。

【0517】可用來評估 PNPLA3 基因表現之抑制的對照細胞、細胞群組或個體樣本包括尚未與本發明之 RNAi 劑接觸的細胞、細胞群組或個體樣本。舉例而言，對照細胞、細胞群組或個體樣本可源自使用 RNAi 劑治療

個體之前的個體個體(例如，人類或動物個體)或源自經適宜匹配之群體對照。

【0518】細胞或細胞群體所表現之 PNPLA3 mRNA 量級可使用該領域中已知用於評估 mRNA 表現之任意方法測定。於一個實施態樣中，樣本中之 PNPLA3 表現量級可藉由偵測經轉錄之聚核苷酸或其蛋白質例如 PNPLA3 基因之 mRNA 而測定。可使用 RNA 抽取技術，包括例如使用酸酚/異硫氰酸胍抽取(RNAzol B; Biogenesis)、RNeasy™ RNA 製備套組 (Qiagen®)或 PAXgene™ (PreAnalytix™, Switzerland)，從細胞中抽取 RNA。採用核糖核酸雜交之典型檢定型式包括核連綴檢定、RT-PCR、RNase 保護檢定、北方印漬法、原位雜交及微陣列分析。

【0519】於一些態樣中，使用核酸探針確定 PNPLA3 之表現水平。如本文所用，術語「探針」指稱能夠選擇性地結合至特定性 PNPLA3 的任意分子。探針可由所屬技術領域中具有通常知識者合成，或來源於適宜之生物學製劑。探針可特異性地設計為待標記。可用作探針之分子的實例包括但不限於 RNA、DNA、蛋白質、抗體及有機分子。

【0520】單離之 mRNA 可用於雜交或擴增檢定中，該檢定包括但不限於，南方或北方印漬分析(Southern or northern analyses)、聚合酶連鎖反應(PCR)分析及探針陣列。一種用於測定 mRNA 水平之方法包括令單離之 mRNA 與可雜交至 PNPLA3 mRNA 之核酸分子(探針)接觸。於一個具體實施例中，例如，藉由令單離之 mRNA 於瓊脂糖凝膠上電泳並將 mRNA 從該凝膠轉移至膜諸如硝基纖維素膜上，從而將 mRNA 固定於固體表面上並令其與探針接觸。於備選之態樣中，例如，於 Affymetrix®基因晶片陣列

中，將探針固定於固體表面上並令 mRNA 與該探針接觸。通常知識者可輕易地調整已知之 mRNA 偵測方法以用於測定 PNPLA3 mRNA 之水平。

【0521】用於測定樣本中 PNPLA3 表現量級之備選方法包括例如樣本中之 mRNA 的核酸擴增或逆轉錄(以製備 cDNA)之製程，該製程係例如藉由 RT-PCR(Mullis 於 1987 年於美國專利 4,683,202 中詳述之實驗性態樣)、連接酶連鎖反應(Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193)、自我持續之序列複製(Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177)、Q- β 複製酶(Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197)、滾環式複製(Lizardi *et al.*, US Patent No. 5,854,033)或任意其他核酸擴增方法進行，之後使用所屬技術領域中彼等通常知識者習知之技術偵測所擴增之分子。如果核酸分子以非常低之數量存在，則此等偵測方法尤其有用於偵測此類分子。於本發明之特定態樣中，PNPLA3 表現之量級係藉由定量螢光 RT-PCR (亦即，TaqMan™ 系統)測定。於較佳之態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用例如 10 nM siRNA 濃度於物種匹配細胞株中測定表現量級。

【0522】可使用膜印漬(諸如雜交分析中所用者，諸如北方印漬、南方印漬、點印漬等)或微孔、樣本管、凝膠、珠或纖維(或包含經結合之核酸的任意固體支撐物)監測 PNPLA3 mRNA 之表現量級。參見，美國專利第 5,770,722 號、第 5,874,219 號、第 5,744,305 號、第 5,677,195 號及第 5,445,934 號，該等專利藉由引用併入本文。PNPLA3 表現量級之測定亦可包含使用處於溶液中之核酸探針。

【0523】於較佳態樣中，使用分支 DNA (bDNA) 檢定或實時 PCR (qPCR) 評估 mRNA 表現之量級。此等方法之用途揭示且例示於本文之實施例中。於較佳之態樣中，使用實施例 2 中提供之方法使用 10 nM siRNA 濃度於物種匹配細胞株中測定表現量級。

【0524】PNPLA3 蛋白表現之量級可使用該領域中已知用於量測蛋白質質量級之任意方法測定。此類方法包括，例如，電泳、毛細管電泳、高效液相層析術(HPLC)、薄層層析術(TLC)、超擴散層析術、流體或凝膠沈澱素反應、吸收光譜、比色檢定、分光光度檢定、流式細胞術、免疫擴散(單或雙)、免疫電泳、西方印漬法、放射免疫檢定(RIA)、酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、免疫螢光檢定、電化學發光檢定等。

【0525】於一些態樣中，本發明之方法的效力藉由 PNPLA3 mRNA 或蛋白質質量級之降低(例如，於肝臟活檢樣本中)評估。

【0526】於本發明之方法的一些態樣中，將 iRNA 投予至個體，使得 iRNA 被遞送至該個體體內之具體位點。PNPLA3 表現之抑制可使用來源於來自該個體特定位點(例如，肝臟或血液)之體液或組織的樣本中 PNPLA3 mRNA 或 PNPLA3 蛋白質之量級或量級改變的量測值進行評估。

【0527】如本文中所用，術語偵測或確定分析質之量級係理解為意指執行該等步驟以確定材料例如蛋白質、RNA 是否存在。如本文中所用，偵測或確定方法包括偵測或確定低於所使用方法之偵測量級的分析質量級。

VII. 本發明之預防及治療方法

【0528】本發明亦提供使用本發明之 iRNA 或含有本發明之 iRNA 之組成物來抑制 PNPLA3 之表現，從而抑制或治療 PNPLA3 相關疾患的方

法，該疾患例如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。於本發明之方法中，細胞可在活體內或體外與 siRNA 接觸，亦即，細胞可處於個體體內。

【0529】適用於使用本發明之方法處理的細胞可為任何表現 PNPLA3 基因之細胞，例如，肝細胞、腦細胞、膽囊細胞、心細胞或腎細胞，但較佳係肝細胞。適用於在本發明之方法中使用的細胞可為哺乳動物細胞，例如，靈長動物細胞(諸如人類細胞，包括嵌合非人動物內之人類細胞，或非人類靈長動物細胞例如猴細胞或黑猩猩細胞)或非靈長動物細胞。於某些態樣中，該細胞為人類細胞，例如人類肝細胞。於本發明之方法中，細胞中之 PNPLA3 表現被抑制至少 50、55、60、65、70、75、80、85、90 或 95，或被抑制到低於該檢定之偵測量級。

【0530】本發明之活體內方法可包括對個體投予含有 iRNA 之組成物，其中該 iRNA 係包括與待投予該 RNAi 劑之哺乳動物的 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本之至少一部分互補的核苷酸序列。該組成物可藉由該領域中已知之任意手段投予，該手段包括但不限於，口服、腹膜內或腸胃外途徑，包括顱內(例如，腦室內、腦實質內及鞘內)、靜脈內、肌肉內、皮下、透皮、氣管(氣溶膠)、鼻內、直腸內及外用(包括頰腔及舌下)投予。於某些態樣中，該組成物係藉由靜脈內輸液或注射而投予。於某些態樣中，該組成物係藉由皮下注射而投予。於某些態樣中，該組成物係藉由肌肉內注射而投予。

【0531】一方面，本發明亦提供抑制 PNPLA3 基因在哺乳動物體內之表現的方法。該方法包括向哺乳動物投予包含靶向哺乳動物細胞內 PNPLA3 基因之 dsRNA 的組成物，並將該哺乳動物維持足以獲得 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本退化的時間，從而抑制該 PNPLA3 基因在細胞中的表現。基因表現之減低可藉由該領域中已知之任意方法及藉由本文中例如實施例 2 中揭示之方法例如 qRT-PCR 評估。蛋白質生產之減低可藉由該領域中已知之任意方法例如 ELISA 評估。於某些態樣中，穿刺肝臟生檢樣本用作組織材料來監測 PNPLA3 基因或蛋白質表現之減低。於其他態樣中，血液樣本用作個體樣本來監測 PNPLA3 蛋白質表現之減低。

【0532】本發明復提供治療由此需要之個體的方法，該個體例如診斷為患有 PNPLA3 相關疾患諸如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之個體。

【0533】本發明復提供預防有此需要之個體的方法。本發明之治療方法包括向個體(例如，將會受益於 PNPLA3 表現減低之個體)投予本發明之 iRNA，係投予預防有效量之靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 或投予包含靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 的組成物。

【0534】一方面，本發明係提供治療患有將會從 PNPLA3 表現之減低中受益之疾患之個體的方法，該疾患例如 PNPLA3 相關疾病，例如慢性纖維發炎性疾病(例如，癌症，例如肝細胞癌、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝硬化、肝炎、肝細胞壞死、肝纖維化及非酒精性脂肪肝病(NAFLD))。於一個態樣中，該慢性纖維發炎性肝病為 NASH。

【0535】於一個態樣中，PNPLA3 相關疾病係選自由下列所組成之群組：脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0536】如本文中所使用，「非酒精性脂肪肝病」可與術語「NAFLD」互換使用，係指稱藉由在每天酒精攝入量低於 20 gm 下存在脂肪變性定義之疾病。NAFLD 係美國最常見之肝病，且往往與胰島素抵抗型/第 2 型糖尿病及肥胖相關。NAFLD 係體現為脂肪變性、脂肪肝炎、硬化、且有時為肝細胞癌。對於 NAFLD 之回顧，參見 Tolman and Dalpiaz (2007) *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 3(6):1153-1163，其整體內容藉由引用而併入本文。

【0537】如本文中所使用，「脂肪變性」、「肝脂肪變性」及「脂肪肝」係指稱甘油三酸酯及其他脂肪類於肝細胞內之蓄積。

【0538】如本文中所使用，術語「非酒精性脂肪肝炎」或「NASH」係指稱由脂肪於肝臟內之堆積造成的肝炎及肝損傷。NASH 係被稱為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之一組病症的一部分。NASH 係類似於酒精性肝病，但出現於飲酒量少或不飲酒之人群中。NASH 之主要特徵係肝臟中之脂肪伴隨著驗證及損傷。大多數具有 NASH 之人群感覺良好，且未能差缺他們的肝臟有問題。儘管如此，NASH 可能嚴重化且可導致硬化，其中肝臟被永久損傷且不再能正常工作。對於一般血液測試中所包括之肝臟檢查中發現指標如丙胺酸胺基轉移酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉移酶(AST)升高之人士，一般首先懷疑係 NASH。當進一步之評估未顯示肝病之明顯原因(例如，藥物損傷、病毒性肝炎或飲酒過量)時或當肝臟之 x 射線或成像研究係顯示

脂肪時，係懷疑 NASH。證實對 NASH 之診斷並將其與單純脂肪肝區分之位手段係肝臟生檢。

【0539】如本文中所用，組織學上定義之術語「肝硬化」，係以纖維化及正常肝臟結構轉化為結構上部正常之結節為特徵的彌散性肝臟進程。

【0540】本發明之 iRNA 可作為「自由 iRNA」投予。自由 iRNA 係於醫藥組成物之不存在下投予。裸 iRNA 可於合適之緩衝溶液中。緩衝溶液可包含醋酸鹽、枸橼酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任意組合。於一個具體實施例中，緩衝溶液為磷酸鹽緩衝液(PBS)。含有 iRNA 之緩衝溶液之 pH 及滲透壓可經調節，使得其係適用於投予至個體。

【0541】或者，本發明之 iRNA 可作為醫藥組成物投予，例如作為 dsRNA 脂質體製劑投予。

【0542】將會受益於抑制 PNPLA3 基因表現之個體為易患或經診斷為患有 PNPLA3 相關疾患諸如脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之個體。

【0543】於一個態樣中，該方法包括投予本文提出之組成物，使得靶標 PNPLA3 基因之表現得以降低，例如每劑量造成之降低約持續 1、2、3、4、5、6、1 至 6、1 至 3 或 3 至 6 個月。於某些態樣中，組成物係每 3 至 6 個月投予一次。

【0544】較佳地，可用於本文中提出之方法及組成物之 iRNA 特異性地靶向標靶 PNPLA3 基因的 RNA (原始的或經理的)。使用 iRNA 抑制此等基因之表現的組成物及方法可如本文中所揭示者製備及實施。

【0545】根據本發明之方法投予該 iRNA 可導致預防或治療 PNPLA3 相關疾患，例如，脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖或非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0546】個體可經投予治療量之 iRNA，諸如約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg。

【0547】該 iRNA 較佳係經皮下投予，亦即，藉由皮下注射投予。一次或多次注射可用來將所欲之劑量的 iRNA 遞送至個體。該注射可在一段時間內重複實施。

【0548】該投予可定期重複實施。於某些態樣中，於初始之治療方案後，該治療之實施頻次可降低。重複劑量方案可包括規則地投予治療量之 iRNA，諸如每個月一次至每年一次。於某些態樣中，iRNA 係約每個月投予一次至每三個月投予一次，或約每三個月投予一次至約每六個月投予一次。

【0549】本發明復提供使用本發明之 iRNA 劑及其醫藥組成物用於治療將會受益於減低及/或抑制 PNPLA3 基因表現之個體的方法及用途，該個體係例如患有 PNPLA3 相關疾病之個體，該方法及用途係與其他藥品及/或其他治療方法合用，例如，與已知之藥品及/或已知之治療方法例如彼等當下用於治療此等疾患者合用。

【0550】據此，於本發明之一些方面，包括本發明之單一 iRNA 劑之方法復包括向個體投予一種或多種額外治療劑。

【0551】該 iRNA 劑及額外治療劑及/或治療可同時投予及/或在同一組合中投予，例如腸胃外投予，或該額外治療劑可作為獨立組成物之一部分或在獨立之時間及/或藉由該領域中已知或本文中揭示之另一方法投予。

【0552】額外治療劑之示例包括彼等已知用於治療高三酸甘油酯血症及其他由高三酸甘油酯血症所致、與之相關或作為其結果的疾病者。舉例而言，本發明提出的 iRNA 可與任何此類額外治療劑一起投予。此類劑之示例包括但不限於，HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如，斯他汀類)、貝特類藥物(fibrate)、膽酸鉀合劑、菸鹼酸、抗血小板劑血管緊張素轉化酶抑制劑、血管緊張素 II 受體拮抗劑(例如，洛沙坦鉀，諸如 Merck & Co. 's Cozaar®)、乙醯輔酶 A 膽固醇乙醯轉移酶(ACAT)抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(MTTP)抑制劑、膽固醇調節劑、膽酸調節劑、過氧化體增殖激活受體(PPAR)促效劑、基於基因之療法、復合血管保護劑(例如，AGI- 1067，來自 Atherogenics)、糖蛋白 IIb/IIIa 抑制劑、阿斯匹靈或類阿斯匹靈化合物、IBAT 抑制劑(例如，S-8921，來自 Shionogi)、鯊烯合成酶抑制劑、單核細胞趨化蛋白(MCP)-I 抑制劑，或魚油。示例性 HMG-CoA 還原酶抑制劑包括阿托伐他汀(Pfizer 之 Lipitor®/Tahor/Sortis/Torvast/Cardyl)、普伐他汀(pravastatin)(Bristol-Myers Squibb 之 Pravachol，Sankyo 之 Mevalotin/Sanaprav)、辛伐他汀(simvastatin)(Merck 之 Zocor®/Sinvacor，Boehringer Ingelheim 之 Denan，Banyu 之 Lipovas)、洛伐他汀(Merck 之 Mevacor/Mevinacor，Bexal 之 Lovastatina、Cepa；Schwarz Pharma 之 Liposcler)、氟伐他汀(fluvastatin)(Novartis' 之 Lescol®/Locol/Lochol，Fujisawa 之 Cranoc，

Solvay 之 Digaril)、西立伐他汀(cerivastatin)(Bayer 之 Lipobay/GlaxoSmithKline 之 Baycol)、罗素伐他汀(rosuvastatin)(AstraZeneca 之 Crestor®)及匹提伐他汀(pitavastatin)(依他伐他汀(itavastatin)/利西伐他汀(risivastatin))(Nissan Chemical, Kowa Kogyo, Sankyo 及 Novartis)。示例性貝特類藥物包括,例如,苯扎貝特(bezafibrate)(例如, Roche 之 Befizal®/Cedur®/Bezalip®、Kissei 之 Bezatol)、克氯吩貝(例如, Wyeth 之 Atromid-S®)、非諾貝特(fenofibrate)(例如, Fournier 之 Lipidil/Lipantil、Abbott 之 Tricor®、Takeda 之 Lipantil、generics)、吉非羅齊(gemfibrozil)(例如, Pfizer 之 Lopid/Lipur)及環丙貝特(ciprofibrate)(Sanofi-Synthelabo 之 Modalim®)。示例性膽酸鉗合劑包括,例如,鎔膽胺(Bristol-Myers Squibb 之 Questran®及 Questran Light™)、考來替泊(colestipol)(例如, Pharmacia 之 Colestid)及考來維侖(colesevelam)(Genzyme/Sankyo 之 WelChol™)。示例性菸鹼酸療法包括,例如,立即釋放製劑,諸如 Aventis 之 Nicobid、Upsher-Smith 之 Niacor、Aventis 之 Nicolar、以及 Sanwakagaku 之 Perycit。菸鹼酸延長釋放製劑包括,例如, Kos Pharmaceuticals 之 Niaspan 以及 Upsher-Smith 之 Sio-Niacin。示例性抗血小板劑包括,例如,阿斯匹靈(例如, Bayer 之阿斯匹靈)、氯吡格雷(clopidogrel)(Sanofi-Synthelabo/Bristol-Myers Squibb 之 Plavix)、以及梯可匹定(例如, Sanofi-Synthelabo 之 Ticlid 及 Daiichi 之 Panaldine)。可與靶向 PNPLA3 之 dsRNA 合用的其他類阿斯匹靈化合物包括,例如, Asacard(緩釋阿斯匹靈, Pharmacia 製造)及 Pamicogrel(Kanebo/Angelini Ricerche/CEPA)。示例性血管緊張素轉化酶抑制劑包括,例如,雷米普利

(Aventis 之 Altace)及伊那拉普利(例如，Merck & Co.之 Vasotec)。示例性乙醯輔酶 A 膽固醇乙醯轉移酶(AC AT)抑制劑包括，例如，阿伐麥佈(avasimibe)(Pfizer)、依魯麥佈(eflucimibe) (BioMsrieux Pierre Fabre/Eli Lilly)、CS-505(Sankyo 及 Kyoto)、以及 SMP-797 (Sumito)。示例性膽固醇吸收抑制劑包括，例如，依澤替米貝(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals 之 Zetia®)及 Pamaqueside (Pfizer)。示例性 CETP 抑制劑包括，例如，托徹普(Torcetrapib) (亦稱為 CP-529414，Pfizer)、JTT-705 (Japan Tobacco)及 CETi-I (Avant Immunotherapeutics)。示例性微粒體三酸甘油酯轉移蛋白(MTTP)抑制劑包括，例如，英普他派(implitapide) (Bayer)、R-103757 (Janssen)及 CP-346086 (Pfizer)。其他示例性膽固醇調節劑包括，例如，NO-1886 (Otsuka/TAP Pharmaceutical)、CI-1027 (Pfizer) 及 WAY-135433 (Wyeth-Ayerst)。

【0553】示例性膽酸調節劑包括，例如，HBS-107(Hisamitsu/Banyu)、Btg-511(British Technology Group)、BARI-1453(Aventis)、S-8921(Shionogi)、SD-5613(Pfizer)及 AZD- 7806(AstraZeneca)。示例性過氧化體增殖激活受體(PPAR)促效劑包括，例如，替格列扎(tesaglitazar) (AZ-242)(AstraZeneca)、蔡格列酮(Netoglitazone)(MCC-555) (Mitsubishi/ Johnson & Johnson)、GW-409544(Ligand Pharniaceuticals/GlaxoSmithKline)、GW-501516(Ligand Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline)、LY-929(Ligand Pharmaceuticals 及 Eli Lilly)、LY-465608(Ligand Pharmaceuticals 及 Eli Lilly)、LY-518674(Ligand Pharmaceuticals 及 Eli Lilly)及 MK-767(Merck 及 Kyorin)。示例性基於

基因的療法包括，例如，AdGWEGF 121.10 (GenVec)、ApoA1 (UCB Pharma/Groupe Fournier)、EG-004 (Trinam)(Ark Therapeutics)及 ATP-結合級聯運載蛋白-A1(ABCA1)(CV Therapeutics/ Incyte, Aventis, Xenon)。示例性醣蛋白 IIb/IIIa 抑制劑包括，例如，roxifiban (亦稱為 DMP754，Bristol-Myers Squibb)、甘托非邦(Gantofiban) (Merck KGaA/Yamanouchi)及 Cromafiban(Millennium Pharmaceuticals)。示例性鯊烯合成酶抑制劑包括，例如，BMS- 1884941 (Bristol-Myers Squibb)、CP-210172(Pfizer)、CP-295697(Pfizer)、CP-294838(Pfizer)及 TAK-475 (Takeda)。示例性 MCP 抑制劑為，例如，RS-504393(Roche Bioscience)。抗動脈粥樣硬化劑 BO- 653(Chugai Pharmaceuticals)及菸鹼酸衍生物 Nyclin(Yamanouchi Pharmaceuticals)亦適宜與本發明提出之 dsRNA 聯合給藥。適用於與靶向 PNPLA3 之 dsRNA 一起投予之示例性聯合療法包括，例如，advicor(Niacin/lovastatin，來自 Kos Pharmaceuticals)、氨氯地平(amlodipine)/阿托伐他汀(Pfizer)、以及依澤替米貝/辛伐他汀(例如，Vytorin® 10/10、10/20、10/40 及 10/80 錠劑，由 Merck/Schering- Plough Pharmaceuticals 製造)。用於治療高三酸甘油酯血症並且適用於與靶向 PNPLA3 之 dsRNA 聯合投予的藥劑包括，例如，洛伐他汀菸鹼酸 Altoprev®延長釋放錠劑(Andrx Labs)、洛伐他汀 Caduet®錠劑(Pfizer)、氨氯地平苯磺酸酯、阿托伐他汀鈣 Crestor®錠劑(AstraZeneca)、羅素伐他汀鈣 Lescol®膠囊(Novartis)、氟伐他汀鈉 Lescol®(Reliant, Novartis)、氟伐他汀鈉 Lipitor®錠劑(Parke-Davis)、阿托伐他汀鈣 Lofibra®膠囊(Gate)、Niaspan 延長釋放錠劑(Kos)、菸鹼酸

Pravachol 錠劑(Bristol-Myers Squibb)、普伐他汀鈉 TriCor®錠劑(Abbott)、非諾貝特 Vytorin® 10/10 錠劑(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)、依澤替米貝辛伐他汀 WelChol™錠劑(Sankyo)、鹽酸考來維侖(colesevelam hydrochloride) Zetia®錠劑(Schering)、依澤替米貝 Zetia®錠劑(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals)、以及依澤替米貝 Zocor®錠劑(Merck)。

【0554】於一些態樣中，本發明提出的 iRNA 可與例如下列者一起投予：吡哆醇、ACE 抑制劑(血管張力素轉化酶抑制劑)如貝那普利(benazepril(Lotensin))；血管張力素 II 受體拮抗劑(ARB)(如，氯沙坦鉀，例如，Merck 公司之 Cozaar®)，如，坎地沙坦(Atacand)；HMG-CoA 還原酶抑制劑(如，他汀)；鈣結合劑，如磷酸纖維素鈉(Calcibind)；營養物質，如，噻嗪類營養物質如鹽酸噻嗪(Microzide)；胰島素敏化劑，如 PPAR γ 激動劑吡格列酮、glp-1r 激動劑如利拉魯肽(liraglutide)、維生素 E、SGLT2 抑制劑、DPPIV 抑制劑、及腎臟/肝臟移植物；或前述者之任意組合。

【0555】於一個態樣中，iRNA 劑與依澤替米貝/辛伐他汀組合(例如，Vytorin®(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals))聯合投予。於一個態樣中，將 iRNA 劑投予至患者，然後將額外治療劑投予至患者(反之亦然)。於另一態樣中，iRNA 劑與額外治療劑同時投予。

【0556】該 iRNA 劑及額外治療劑及/或治療可同時投予及/或在同一組合中投予，例如腸胃外投予，或該額外治療劑可作為獨立組成物之一部分或在獨立之時間及/或藉由該領域中已知或本文中揭示之另一方法投予。

【0557】於一個態樣中，iRNA 劑與依澤替米貝/辛伐他汀組合(例如，Vytorin®(Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals))聯合投予。於一個態樣中，將 iRNA 劑投予至患者，然後將額外治療劑投予至患者(反之亦然)。於另一態樣中，iRNA 劑與額外治療劑同時投予。

【0558】該 iRNA 劑及額外治療劑及/或治療可同時投予及/或在同一組合中投予，例如腸胃外投予，或該額外治療劑可作為獨立組成物之一部分或在獨立之時間及/或藉由該領域中已知或本文中揭示之另一方法投予。

VIII. 套組

【0559】於某些方面，本揭露提供包括合適容器之套組，該容器含有 siRNA 化合物例如雙股 siRNA 化合物或 siRNA 化合物(例如，前驅物，例如，可加工為 siRNA 化合物之較大 siRNA 化合物，或編碼 siRNA 化合物之 DNA，例如，雙股 siRNA 化合物、或 ssiRNA 化合物或其前驅物)。

【0560】此類套組包括一種或多種 dsRNA 劑及使用說明，例如，用於投予預防或治療有效量之 dsRNA 劑的使用說明書。dsRNA 劑可處於小瓶內或預填充之注射器內。套組可視需要復包含用於投予 dsRNA 劑之機構(例如，注射裝置，諸如預填充之注射器)或用於量測對 PNPLA3 之抑制的機構(例如，用於量測對 PNPLA3 mRNA、PNPLA3 蛋白質及/或 PNPLA3 活性之抑制的機構)。此類用於量測對 PNPLA3 之抑制的裝置可包含用於從個體獲得樣本例如血漿樣本的裝置。本發明之套組可視需要復包含用於測定治療有效量或預防有效量的裝置。

【0561】於某些態樣中，醫藥製劑之個體組分可提供於一個容器例如小瓶或預填充之注射器內。另選地，可能所欲者係將醫藥製劑之組分單獨

提供於兩個或更多個容器中，例如，一個用於 siRNA 化合物製備的容器以及至少另一個用於載體化合物的容器。套組可包裝成多種不同組態，諸如一個盒子中之一個或多個容器。不同組分可組合，例如，根據套組提供之使用說明書組合。組分可根據本文所揭示之方法組合，例如以製備並投予一種醫藥組成物。套組亦可包括遞送裝置。

【0562】本發明藉由下述實施例進一步示例性說明，該等實施例不應視為限制性。本說明書通篇所引用之全部參考文獻、專利及公佈專利申請之整體內容以及非正式序列表及圖式藉由引用而併入本文。

實施例

實施例 1：iRNA 合成

試劑之來源

【0563】若本文中未具體給出試劑之來源，則測量試劑可從任何分子生物學用試劑供應商以用於分子生物學應用之品質/純度標準獲得。

siRNA 設計

【0564】使用定制之 R 及 Python 腳本(script)設計靶向人類含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)基因(人類：NCBI refseqID NM_025225.2；NCBI GeneID：80339)的 siRNA。人類 NM_025225.2 REFSEQ mRNA 之長度為 2805 個鹼基。

【0565】未修飾之 PNPLA3 有義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 2 中。經修飾之 PNPLA3 有義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 3 中。

【0566】應理解，本申請通篇中，不具小數之雙鏈體名稱等同於具有小數之雙鏈體名稱，其僅引用雙鏈體之批號。例如，AD-959917 等同於 AD-959917.1。

siRNA 合成

【0567】 siRNA 係使用本領域已知之方法設計、合成及製備。

【0568】簡而言，使用 Mermade 192 合成儀(BioAutomation)，於固體支撐物上使用亞磷醯胺化學作用，以 1 μmol 規格合成 siRNA 序列。固體支撐物係負載有定制 GalNAc 配體(3'-GalNAc 接合物)的受控之多孔玻璃(500 至 1000 Å)、通用固體支撐物(AM Chemicals)或感興趣之第一核苷酸。輔助合成試劑及標準 2-氰基乙基亞磷醯胺單體(2'-去氧-2'-氟、2'-O-甲基、RNA、DNA)係獲自 Thermo-Fisher (Milwaukee, WI)、Hongene (China)或 Chemgenes (Wilmington, MA, USA)。另外之亞磷醯胺單體係自供應商處購得、於現場製備、或使用來自各種 CMO 之定制合成獲得。亞磷醯胺以 100 mM 之濃度於乙腈或 9:1 乙腈：DMF 中製備，並使用 5-乙硫基-1H-四唑(ETT，於乙腈中之 0.25 M 溶液)偶聯，反應時間為 400 秒。亞磷醯胺鏈結 使用 3-((二甲胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(DDTT，獲自 Chemgenes (Wilmington, MA, USA))之 100 mM 溶液於無水乙腈/吡啶(9：1 v/v)中生成。氧化時間係 5 分鐘。全部序列皆合成為最終去除 DMT (「DMT-off」)。

【0569】一旦固相合成完成，即將固體支撐之寡核苷酸以 300 μL 之甲胺(40%水溶液)於室溫在 96 孔板中處理大約 2 小時，以造成從固體支撐物裂解以及後續之全部另外之鹼不穩定保護基團的去除。對於含有經第三丁

基二甲基矽烷基(TBDMS)基團保護之任意天然核糖核苷酸鏈結(2'-OH)的序列，係使用 TEA.3HF(三乙胺三氫氟酸鹽)執行去保護步驟。向每一種於甲胺水溶液中之寡核苷酸溶液中加入 200 μ L 之二甲基亞砜(DMSO)及 300 μ L TEA.3HF，並將該溶液於 60°C 溫育大約 30 分鐘。溫育之後，令板來至室溫，藉由加入 1 mL 之 9:1 乙腈:乙醇或 1:1 乙醇:異丙醇而將粗製寡核苷酸沉澱。然後將板於 4°C 離心 45 分鐘，在多通道滴管之輔助下小心地傾倒上清液。將寡核苷酸球丸重新懸浮於 20 mM NaOAc 中，接著，於配備自動採樣器、UV 偵測器、電導計及級分收集齊之 Agilent LC 系統上，使用 HiTrap 尺寸排阻管柱(5 mL, GE Healthcare)脫鹽。經脫鹽之樣本係收集於 96 孔板中，然後藉由 LC-MS 及 UV 分光光度計分析以分別證實材料之身份並定量。

【0570】 於 Tecan 液體操作機器人上執行單一股之雙鏈體化。於 96 孔板中，將有義及反義單一股以等莫耳比率於 1x PBS 中合併至 10 μ M 之最終濃度，將板密封，於 100°C 溫育 10 分鐘，之後令其在 2 至 3 小時之時間段內緩慢回至室溫。證實了每種雙鏈體之濃度及身份，然後將其用於體外篩查檢定中。

實施例 2：活體外篩查方法

Hep3B 細胞培養及 384 孔轉染

【0571】 令 Hep3b 及 HepG2 細胞(ATCC, Manassas, VA)於 were grown to near confluence at 37°C 在 5% CO₂ 氣氛下於 Eagle 氏最小必需培養基(Gibco)中生長至接近融合，於藉由胰蛋白酶化而自板釋放之前，以 10% FBS (ATCC)補充該培養基。藉由下述者轉染細胞：於 384 孔板之每

一孔中，將每孔 14.8 μ l 之 Opti-MEM 加上 0.2 μ l 至 Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA 目錄# 13778-150)加入 5 μ l 之各 siRNA 雙鏈體中。然後將混合物於室溫下溫育 15 分鐘。隨後，將含有 $\sim 2 \times 10^4$ Hep3B 或 HepG2 細胞之 80 μ l 的無抗生素培養基加至 siRNA 混合物中。將細胞孵育 24 小時，之後進行 RNA 純化。以 50 nM、10 nM 及 1 nM 之最終雙鏈體濃度，執行單劑量實驗。

使用 DYNABEADS mRNA 單離套組進行之總 RNA 單離:(Invitrogen™, 零件編號: 610-12)

【0572】於每一孔中，將細胞於含有 3 μ L 珠的 75 μ l 之裂解/結合緩衝液中裂解，並於靜電振盪器上混合 10 分鐘。使用磁性板支撐物，於 Biotek EL406 上自動執行洗滌步驟。珠於緩衝液 A 中洗滌(在 90 μ L 中)一次，在緩衝液 B 中洗滌一次，並且在緩衝液 E 中洗滌兩次，每兩次洗滌之間執行抽吸步驟。最後一次抽吸之後，將完整的 10 μ L RT 混合物添加到每一孔中，如下所揭示。

使用高能 cDNA 逆轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)之 cDNA 合成

【0573】於每一反應中，將 1 μ l 10X 緩衝液、0.4 μ l 25X dNTP、1 μ l 隨機引子、0.5 μ l 逆轉錄酶、0.5 μ l RNase 抑制劑及 6.6 μ l 之 H₂O 的預混液添加到每孔中。將板密封，於靜電振盪器上攪動 10 分鐘，隨後於 37°C 溫育 2 小時。此後，將板於 80°C 攪動 8 分鐘。

實時 PCR

【0574】於 384 孔板(Roche 目錄號 04887301001)之每孔中，將 2 微升(μ l)之 cDNA 加入含有 0.5 μ l 人類 PNPLA3 TaqMan 探針(4326317E)、0.5 μ l 人類 PNPLA3、2 μ l 無核酸酶水及 5 μ l Lightcycler 480 探針預混液(Roche 目錄號 04887301001)的預混液中。實時 PCR 係於 LightCycler480 實時 PCR 系統(Roche)中進行。

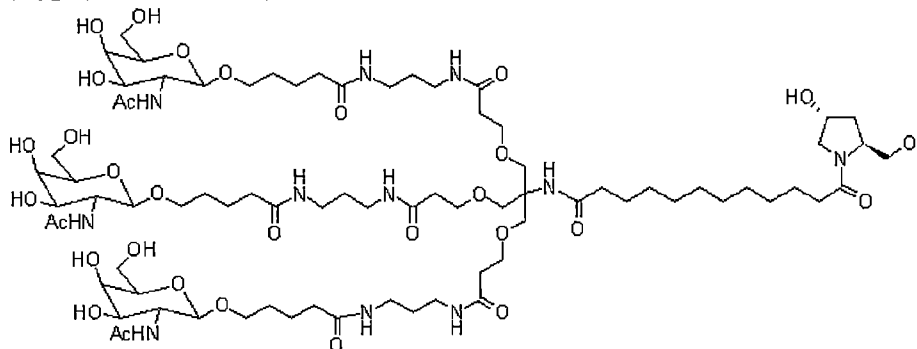
【0575】為了計算相對倍數改變，使用 $\Delta\Delta C_t$ 方法分析資料並將該資料歸一化至使用以 10nM AD-1955 轉染或模擬轉染之細胞實施的檢定。

使用以 XLFit 進行之 4 參數擬合模型計算 IC_{50} ，並歸一化至以 AD-1955 轉染或模擬轉染之細胞 AD-1955 之有義及反義序列為：有義 cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT(SEQ ID NO : 18)及反義 UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO : 19)。

【0576】於 Hep3b 細胞中進行之表 1 及表 2 所列 dsRNA 劑的篩查結果顯示於表 4 中。於 HepG2 細胞中進行之表 1 及表 2 所列 dsRNA 劑的篩查結果顯示於表 5 中。

表 1. 核苷酸序列呈現中使用之核苷酸單體的縮寫。應理解，當此等單體存在於寡核苷酸中，其係藉由 5'-3'-磷酸二酯鍵而相互鍵結；並且應理解，當核苷酸含有 2'-氟修飾時，則該氟替換位於其母體核苷酸中該位置之羥基(亦即，其係 2'-去氧-2'-氟核苷酸)。

縮寫	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸酯
Ab	β-L-腺苷-3'-磷酸酯
Abs	β-L-腺苷-3'-硫代磷酸酯
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸酯
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
As	腺苷-3'-硫代磷酸酯
C	胞苷-3'-磷酸酯
Cb	β-L-胞苷-3'-磷酸酯
Cbs	β-L-胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸酯
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸酯
G	鳥苷-3'-磷酸酯
Gb	β-L-鳥苷-3'-磷酸酯
Gbs	β-L-鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Gf	2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯
Gfs	2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Gs	鳥苷-3'-硫代磷酸酯
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
U	尿苷-3'-磷酸酯

縮寫	核苷酸
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸酯
Ufs	2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯
Us	尿苷-3'-硫代磷酸酯
N	任意核苷酸，經修飾或未修飾
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯
as	2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯
cs	2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯
g	2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯
gs	2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
s	硫代磷酸酯鏈結
L10	N-(膽固醇基甲醯胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-Chol)
L96	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基]-4-羥基脯胺醇 (Hyp-(GalNAc-烷基)3) 
Y34	2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯(無鹼基之 2'-OMe 呋喃糖)
Y44	反向之無鹼基 DNA (2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯)
(Agn)	腺苷-二醇核酸(GNA)
(Cgn)	胞苷-二醇核酸(GNA)

縮寫	核苷酸
(Ggn)	鳥苷-二醇核酸(GNA)
(Tgn)	胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物
P	磷酸酯
VP	乙烯基-磷酸酯
dA	2'-去氧腺苷-3'-磷酸酯
dAs	2'-去氧腺苷-3'-硫代磷酸酯
dC	2'-去氧胞苷-3'-磷酸酯
dCs	2'-去氧胞苷-3'-硫代磷酸酯
dG	2'-去氧鳥苷-3'-磷酸酯
dGs	2'-去氧鳥苷-3'-硫代磷酸酯
dT	2'-去氧胸苷-3'-磷酸酯
dTs	2'-去氧胸苷-3'-硫代磷酸酯
dU	2'-去氧尿苷
dUs	2'-去氧尿苷-3'-硫代磷酸酯
(C2p)	胞苷-2'-磷酸酯
(G2p)	鳥苷-2'-磷酸酯
(U2p)	尿苷-2'-磷酸酯
(A2p)	腺苷-2'-磷酸酯
(Chd)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-磷酸酯
(Ahd)	2'-O-十六烷基-腺苷-3'-磷酸酯
(Ghd)	2'-O-十六烷基-鳥苷-3'-磷酸酯
(Uhd)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-磷酸酯

表 2. 未修飾的 PNPLA3 dsRNA 劑之有義及反義股序列

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526763	CGCGGCUUGGAGCUUUGUCCUUU	20	189-209	AAAGGACAAGCUCCAGCCGCGCU	301	187-209
AD-1526764	GCGGCUUCCUGGCGUUCUACU	21	217-237	AGUAGAAGCCAGGAAGCCGCGAG	302	215-237
AD-1526765	GCGCUUCCUGGCGUUCUACCU	22	218-238	AGUAGAAGCCAGGAAGCCGCA	303	216-238
AD-1526766	GCGCUUCCUGGCGUUCUACCU	22	218-238	AGGUAGAAGCCAGGAAGCCGCA	303	216-238
AD-1526767	CUUCCUGGCGUUCUACCCAGU	23	221-241	ACGUGGTAGAAGCCAGGAAGCC	304	219-241
AD-1526768	CCUGGCUUUCUACCCAGUCCU	24	224-244	ACGACGUGGUAGAAGCCAGGAA	305	222-244
AD-1526769	CUUGGCUUUCUACCCAGUCCGU	25	225-245	ACCGACGUGGUAGAAGCCAGGA	306	223-245
AD-1526770	CGGACGCGCGCAUGUUGUUU	26	285-305	AAACAACAUGCGCGGCGUCGCGGA	307	283-305
AD-1526771	CCGCUUGGAGCAGACUCUGCAU	27	354-374	AUGCAGAGUCUGCUCUCCAGCGGA	308	352-374
AD-1526772	GGAGCAGACUCUGCAGGUCCU	28	359-379	AGGACCTGCAGAGUCUGCUCCAG	309	357-379
AD-1526773	GACUCUGCAGGUCCUCUCAGU	29	365-385	ACUGAGAGGACCUGCAGAGUCUG	310	363-385
AD-1527072	CUCUGCAGGUCCUCUCAGAUU	30	367-387	AAUCTGAGAGGACCUGCAGAGUC	311	365-387
AD-1527073	CUGCAGGUCCUCUCAGAUUUU	31	369-389	AAGATCTGAGAGGACCUGCAGAG	312	367-389
AD-1526776	UGCAGGUCCUCUCAGAUUUU	32	370-390	AAAGAUCUGAGAGGACCUGCAGA	313	368-390
AD-1526777	GCAGGUCCUCUCAGAUUUU	33	371-391	ACAAGAUCUGAGAGGACCUGCAG	314	369-391
AD-1526778	AGGCCAGGAGUCGGAACAUUU	34	397-417	AAAUGUTCCGACUCCUGGCCUUC	315	395-417
AD-1527074	GGCCAGGAGUCGGAACAUUUGU	35	398-418	ACAATGTUCCGACUCCUGGCCUU	316	396-418
AD-1526780	GCCAGGAGUCGGAACAUAUUGGU	36	399-419	ACCAAUUUUCCGACUCCUGGCCU	317	397-419
AD-1526781	GCAUCUCCAUCCAUCCUUCU	37	418-438	AGAAGGAUGGAUGGAAGAUGCCA	318	416-438
AD-1526782	UGCCUCCCGGCCAAUGUCCAU	38	474-494	AUGGACAUAUGGCCGGGAGGCAUU	319	472-494
AD-1527075	CAUUGUCCACCAGCUCUACUU	39	485-505	AAGATGAGCUGUGGACAUUUGGC	320	483-505
AD-1526784	AAUGUCCACCAGCUCUACUUCU	40	486-506	AGAGAUGAGCUGGUGGACAUUUGG	321	484-506
AD-1526785	GUCCAAAGACGAAAGUCGUGGU	41	572-592	ACCACGACUUCGUCUUAUUGGACCG	322	570-592
AD-1526786	UCCAAAGACGAAAGUCGUGGAU	42	573-593	AUCCACGACUUCGUCUUAUUGGACC	323	571-593
AD-1526787	CCAAAGACGAAAGUCGUGGAUU	43	574-594	AAUCCACGACUUCGUCUUAUUGGAC	324	572-594

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526788	CAAGACGAAGUCGUGGAUGU	44	575-595	ACAUCCACGACUUCGUCUUUGGA	325	573-595
AD-1526789	AGACGAAGUCGUGGAUGCCUU	45	578-598	AAGGCATCCACGACUUCGUCUUU	326	576-598
AD-1526790	CUUCUACAGUGGCCUUUAUCCU	46	620-640	AGGAUAAAGGCCACUCUGUAGAAGGG	327	618-640
AD-1526791	UUCUACAGUGGCCUUUAUCCCU	47	621-641	AGGGAUAAGGCCACUCUGUAGAAGG	328	619-641
AD-1526792	UCUACAGUGGCCUUUAUCCCUU	48	622-642	AAGGGAUAAGGCCACUCUGUAGAAG	329	620-642
AD-1526793	CUACAGUGGCCUUUAUCCCUU	49	623-643	AGAGGGAUAAGGCCACUCUGUAGAA	330	621-643
AD-1526794	AGUGGCCUUUAUCCCUCCUUUCU	50	627-647	AGAAGGAGGGAUAAGGCCACUGU	331	625-647
AD-1526795	UGGCCUUUAUCCCUCCUUUCUU	51	629-649	AAGGAAGGAGGGAUAAGGCCACU	332	627-649
AD-1526796	CUUAUCCCUCCUUCCUUUCAGU	52	633-653	ACUGAAGGAAGGAGGGAUAAGGC	333	631-653
AD-1526797	UUUAUCCCUCCUUCCUUUCAGAU	53	634-654	AUCUGAAGGAAGGAGGGAUAAGG	334	632-654
AD-1526798	CCUCCUCCUUUCAGAGGCGU	54	638-658	ACGCCUCUGAAGGAAGGAGGGAU	335	636-658
AD-1526799	CCUCCUCCUUUCAGAGGCGUU	55	639-659	AACGCCUCUGAAGGAAGGAGGGA	336	637-659
AD-1526800	CCUCCUCCUUUCAGAGGCGUU	55	639-659	AACGCCUCUGAAGGAAGGAGGGA	337	637-659
AD-1526801	CCUCCUCCUUUCAGAGGCGUGCGU	56	642-662	ACGCACGCCUCUGAAGGAAGGAG	338	640-662
AD-1526802	UCCUUCAGAGGCGUGCGAUAU	57	645-665	AUAUCGCACGCCUCUGAAGGAAG	339	643-665
AD-1526803	CUUCAGAGGCGUGCGAUUAUGU	58	647-667	ACAUAUCGCACGCCUCUGAAGGA	340	645-667
AD-1526804	UUCAGAGGCGUGCGAUUAUGUU	59	648-668	AACAUAUCGCACGCCUCUGAAGG	341	646-668
AD-1526805	UCAGAGGCGUGCGAUUAUGUGU	60	649-669	ACACAUAUCGCACGCCUCUGAAG	342	647-669
AD-1526806	CAGAGGCGUGCGAUUAUGUGGU	61	650-670	ACCACAUAUCGCACGCCUCUGAA	343	648-670
AD-1526807	AGAGGCGUGCGAUUAUGUGGAU	62	651-671	AUCCACAUAUCGCACGCCUCUGA	344	649-671
AD-1526808	AGGCGUGCGAUUAUGUGGAUGU	63	653-673	ACAUCCACAUAUCGCACGCCUCU	345	651-673
AD-1526809	GGCGUGCGAUUAUGUGGAUGGU	64	654-674	ACCAUCCACAUAUCGCACGCCUC	346	652-674
AD-1526810	CGUGCGAUUAUGUGGAUGGAGU	65	656-676	ACUCCAUCCACAUAUCGCACGCC	347	654-676
AD-1526811	GUGCGAUUAUGUGGAUGGAGGU	66	657-677	ACCUCCAUCCACAUAUCGCACGC	348	655-677
AD-1526812	GUGAGUGACAACGUACCCUUU	67	678-698	AAAGGGTACGUUGUCACUCACUC	349	676-698
AD-1526813	AGUGACAACGUACCCUUCAUU	68	681-701	AAUGAAGGGUACGUUGUCACUCA	350	679-701

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526814	GUAGACAACGUACCCUUCAUUU	69	682-702	AAAUAGAGGGUACGUUGUCACUC	351	680-702
AD-1526815	UGACAACGUACCCUUCAUUGU	70	683-703	ACAAUGAAGGGUACGUUGUCACU	352	681-703
AD-1526816	GACAAACGUACCCUUCAUUGAU	71	684-704	AUCAUUGAAGGGUACGUUGUCAC	353	682-704
AD-1526817	ACAACGUACCCUUCAUUGAUU	72	685-705	AAUCAUUGAAGGGUACGUUGUCA	354	683-705
AD-1526818	CAACGUACCCUUCAUUGAUGU	73	686-706	ACAUCAUUGAAGGGUACGUUGUC	355	684-706
AD-1526819	AACGUACCCUUCAUUGAUGCU	74	687-707	AGCAUCAUUGAAGGGUACGUUGU	356	685-707
AD-1526820	CGUACCCUUCAUUGAUGCCAU	75	689-709	AUGGCATCAAUUGAAGGGUACGUU	357	687-709
AD-1526821	GUACCCUUCAUUGAUGCCAAU	76	690-710	AUUGGCAUCAAUUGAAGGGUACGU	358	688-710
AD-1526822	UACGACAUCUGCCCCUAAAGUU	77	744-764	AACUUUAGGGCAGAUUGUCGUACU	359	742-764
AD-1526823	CGACAUCUGCCCCUAAAGUCAU	78	746-766	AUGACUUUAGGGCAGAUUGUCGUA	360	744-766
AD-1526824	GACAUCUGCCCCUAAAGUCAAU	79	747-767	AUUGACTUUAGGGCAGAUUGUCGU	361	745-767
AD-1526825	ACAUCUGCCCCUAAAGUCAAGU	80	748-768	ACUUGACUUUAGGGCAGAUUGUCG	362	746-768
AD-1526826	UCUGCCCCUAAAGUCAAGUCCU	81	751-771	AGGACUUUGACUUUAGGGCAGAUUG	363	749-771
AD-1526827	UCUGCCCCUAAAGUCAAGUCCU	81	751-771	AGGACUTGACUUUAGGGCAGAUUG	364	749-771
AD-1526828	CUGCCCCUAAAGUCAAGUCCAU	82	752-772	AUGGACTUGACUUUAGGGCAGAU	365	750-772
AD-1526829	AUGUGGACAUCACCAAGCUCU	83	784-804	AGAGCUUGGUGAUGUCCACAUAGA	366	782-804
AD-1526830	AUGUGGACAUCACCAAGCUCU	83	784-804	AGAGCUTGGUGAUGUCCACAUAGA	367	782-804
AD-1526831	UGUGGACAUCACCAAGCUCU	84	785-805	AUGAGCTUGGUGAUGUCCACAUAG	368	783-805
AD-1527076	GUCAACGCCUCUGCACAGGGU	85	805-825	ACCCCTGTGCAGAGGCGUAGACUG	369	803-825
AD-1526833	CCUCUGCACAGGGAACCCUUCU	86	812-832	AAGAGGTUCCUCUGUGCAGAGGGCG	370	810-832
AD-1526834	UGCACAGGGAACCCUUAACCUU	87	816-836	AAGGUAGAGGUUCCUUGUGCAGA	371	814-836
AD-1526835	GCACAGGGAACCCUUAACCUUU	88	817-837	AAAGGUAGAGGUUCCUUGUGCAG	372	815-837
AD-1526836	CACAGGGAACCCUUAACCUUCU	89	818-838	AGAAAGGTAGAGGUUCCUUGUCA	373	816-838
AD-1526837	CAGGGAACCCUUAACCUUCUCU	90	820-840	AGAGAAAGGUAGAGGUUCCUUGUG	374	818-840
AD-1526838	AGGGAACCCUUAACCUUCUCUU	91	821-841	AAGAGAAGGUAGAGGUUCCUUGU	375	819-841
AD-1526839	GGGAACCCUUAACCUUCUCUCU	92	822-842	AGAGAGAAGGUAGAGGUUCCUUG	376	820-842

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1527077	CAAGGUGCUGGGAGAGAUUU	93	866-886	AAUATCTCUCGCCAGCACCUCUAG	377	864-886
AD-1526841	AAGGUGCUGGGAGAGAUUGU	94	867-887	ACAUUUCUCUCCCGAGCACCUCUGA	378	865-887
AD-1526842	AGGUGCUGGGAGAGAUUGCU	95	868-888	AGCAUAUUCUCUCCCGAGCACCUCUG	379	866-888
AD-1526843	GGUGCUGGGAGAGAUUGCCU	96	869-889	AGGCAUAUUCUCUCCCGAGCACCUCU	380	867-889
AD-1526844	GUUCUGGGAGAGAUUGCCUU	97	870-890	AAGGCATAUCUCUCCCGAGCACCUCU	381	868-890
AD-1526845	UGCUGGGAGAGAUUGCCUUU	98	871-891	AAAGGCAUAUCUCUCCCGAGCACC	382	869-891
AD-1526846	UGGGAGAGAUUGCCUUCGAU	99	874-894	AUCGAAGGCAUAUCUCUCCCGAGC	383	872-894
AD-1526847	GGGAGAGAUUGCCUUCGAGU	100	875-895	ACUCGAAGGCAUAUCUCUCCCGAG	384	873-895
AD-1526848	GGAGAGAUUGCCUUCGAGGU	101	876-896	ACCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCGA	385	874-896
AD-1526849	GAGAGAUUGCCUUCGAGGAU	102	877-897	AUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCCCG	386	875-897
AD-1526850	GAGAUUGCCUUCGAGGAU	103	879-899	AUAUCCCTCGAAGGCAUAUCUCUC	387	877-899
AD-1526851	GAUAUGCCUUCGAGGAU	104	881-901	AAAUUCCUCCGAGGCAUAUCUC	388	879-901
AD-1526852	AUAUGCCUUCGAGGAU	105	882-902	AAAAUAUCCUCCGAGGCAUAUCU	389	880-902
AD-1526853	UAUGCCUUCGAGGAU	106	883-903	ACAAUAUCCUCCGAGGCAUAUC	390	881-903
AD-1526854	AUGCCUUCGAGGAU	107	884-904	ACCAAUAUCCUCCGAGGCAUAU	391	882-904
AD-1526855	UGCCUUCGAGGAU	108	885-905	AUCCAAUAUCCUCCGAGGCAUA	392	883-905
AD-1526856	CAUUCAGGUUCUUGGAAGAGU	109	907-927	ACUCUCCAAAGAACCCUGAAUGCA	393	905-927
AD-1526857	AGGUUCUUGGAAGAGAGAGGU	110	912-932	ACCCUUGUUCUCCAAAGAACCCUGA	394	910-932
AD-1526858	GGUUCUUGGAAGAGAGAGGCU	111	913-933	AGCCUUCUCUCCUCCAAAGAACCCUG	395	911-933
AD-1526859	GGUUCUUGGAAGAGAGAGGCGU	111	913-933	AGCCUUCUCUCCUCCAAAGAACCCUG	396	911-933
AD-1526860	GUUCUUGGAAGAGAGAGGCAU	112	914-934	AUGCCCTUCUCUCCUCCAAAGAACCCU	397	912-934
AD-1526861	AAGAGAAGGCAUCUCGCAACU	113	922-942	AGUUGCAGAUGCCCUUCUCUCCUCC	398	920-942
AD-1527078	GCCUGAAGUCAUCCUCAGAAU	114	955-975	AUUCTGAGGAUGACUUCAGGCGCU	399	953-975
AD-1526863	CUGAAGUCAUCCUCAGAAAGGU	115	957-977	ACCUUCUGAGGAUGACUUCAGGCG	400	955-977
AD-1526864	UGAAGUCAUCCUCAGAAAGGGU	116	958-978	ACCCUUCUGAGGAUGACUUCAGG	401	956-978
AD-1526865	GAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAU	117	959-979	AUCCUUCUGAGGAUGACUUCAG	402	957-979

雙鍵體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526866	AAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUU	118	960-980	AUCCCUUCUGAGGAUGACUUCA	403	958-980
AD-1526867	AAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUU	118	960-980	AAUCCCTUCUGAGGAUGACUUCA	404	958-980
AD-1526868	AGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGU	119	961-981	ACAUCCCUUCUGAGGAUGACUUC	405	959-981
AD-1526869	UCAUCCUCAGAAAGGAUGGAU	120	963-983	AUCCAUCUUUCUGAGGAUGACU	406	961-983
AD-1526870	GGGAGAUAGAGCUGCUAGACCU	121	1064-1084	AGGUUAGCAGCUCAUCCUCCUC	407	1062-1084
AD-1527079	GGGAGAUAGAGCUGCUAGACCAU	122	1065-1085	AUGGTCTAGCAGCUCAUCCUCCU	408	1063-1085
AD-1526872	AGAUGAGCUGCUAGACCACCU	123	1067-1087	AGGUGGTCUAGCAGCUCAUCCU	409	1065-1087
AD-1526873	CUGCUAGACCACCUGCCGUCUU	124	1074-1094	AAGACGAGGUGGUCUAGCAGCU	410	1072-1094
AD-1526874	CUAGACCACCUGCCGUCUCAGU	125	1077-1097	ACUGAGACGCAGGUGGUCUAGCA	411	1075-1097
AD-1526875	CUAGACCACCUGCCGUCUCAGU	125	1077-1097	ACUGAGACGCAGGUGGUCUAGCA	411	1075-1097
AD-1526876	ACCACCUGCCGUCUCAGCAUCU	126	1081-1101	AGAUGCTGAGACGCAGGUGGUCU	412	1079-1101
AD-1526877	GCGUCUCAGCAUCCUGCCUU	127	1088-1108	AAGGCAGGAUGCUGAGACGCAG	413	1086-1108
AD-1526878	GCAUCCUGCCUUGGGAUGAGU	128	1096-1116	ACUCAUCCAGGGCAGGAUGCUG	414	1094-1116
AD-1526879	CAUCCUGCCUUGGGAUGAGAU	129	1097-1117	AUCUCATCCAGGGCAGGAUGCU	415	1095-1117
AD-1527080	AUCCUGCCUUGGGAUGAGAGU	130	1098-1118	ACUCTAUCCAGGGCAGGAUGC	416	1096-1118
AD-1526881	UGCCUUGGGAUGAGAGCAUCU	131	1102-1122	AGAUGCTCUCAUCCAGGGCAGG	417	1100-1122
AD-1526882	CCUGGGAUGAGAGCAUCCUGU	132	1105-1125	ACAGGAUGCUCUCAUCCAGGGC	418	1103-1125
AD-1526883	AAUGAAAGACAAAGGUGGAUU	133	1166-1186	AAUCCACCUUUUGUCUUUCAUUU	419	1164-1186
AD-1526884	AUGAAAGACAAAGGUGGAUUA	134	1167-1187	AUAUCCACCUUUUGUCUUUCAUUU	420	1165-1187
AD-1527081	AGACAAAGGUGGAUACAUGAU	135	1172-1192	AUCATGTAUCCACCUUUUGUCUUU	421	1170-1192
AD-1526886	ACAAAGGUGGAUACAUGAGCU	136	1174-1194	AGCUC AUGUAUCCACCUUUUGUCU	422	1172-1194
AD-1527082	CAAAGGUGGAUACAUGAGCAU	137	1175-1195	AUGCTCAUGUAUCCACCUUUUGUC	423	1173-1195
AD-1526888	AAGGUGGAUACAUGAGCAAGU	138	1177-1197	ACUUGCTCAUGUAUCCACCUUUUG	424	1175-1197
AD-1526889	GGAUACAUGAGCAAGAUUUUGU	139	1182-1202	ACAAAUUUUGCUC AUGUAUCCAC	425	1180-1202
AD-1526890	GAUACAUGAGCAAGAUUUUGCU	140	1183-1203	AGCAA AUUUUGCUC AUGUAUCCA	426	1181-1203
AD-1526891	AUACAUGAGCAAGAUUUUGCAU	141	1184-1204	AUGCAA AUUUUGCUC AUGUAUCC	427	1182-1204

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526892	UACAUGAGCAAGAUUUGCAAU	142	1185-1205	AUUGCAAAUCUUGCUCUAUGUAUC	428	1183-1205
AD-1526893	ACAUGAGCAAGAUUUGCAAACU	143	1186-1206	AGUUGCAAUAUCUUGCUCUAUGUAU	429	1184-1206
AD-1526894	UGAGCAAGAUUUGCAACUUGU	144	1189-1209	ACAAGUUGCAAUAUCUUGCUCUAUG	430	1187-1209
AD-1526895	GAGCAAGAUUUGCAACUUGCU	145	1190-1210	AGCAAGTUGCAAUAUCUUGCUCUAU	431	1188-1210
AD-1526896	AGCAAGAUUUGCAACUUGCUU	146	1191-1211	AAGCAAGUUGCAAUAUCUUGCUCUA	432	1189-1211
AD-1526897	GCAAGAUUUGCAACUUGCUAU	147	1192-1212	AUAGCAAGUUGCAAUAUCUUGCUC	433	1190-1212
AD-1526898	GCAAGAUUUGCAACUUGCUAU	147	1192-1212	AUAGCAAGUUGCAAUAUCUUGCUC	433	1190-1212
AD-1526899	UGCAACUUGCUACCCAUUAGU	148	1200-1220	ACUAUUGGGUAGCAAAGUUGCAAA	434	1198-1220
AD-1526900	GCAACUUGCUACCCAUUAGGU	149	1201-1221	ACCUAAUGGGUAGCAAAGUUGCAA	435	1199-1221
AD-1526901	CAACUUGCUACCCAUUAGGAU	150	1202-1222	AUCCUAAUGGGUAGCAAAGUUGCA	436	1200-1222
AD-1526902	AACUUGCUACCCAUUAGGAUU	151	1203-1223	AAUCCUAAUGGGUAGCAAAGUUGC	437	1201-1223
AD-1526903	ACUUGCUACCCAUUAGGAUUAU	152	1204-1224	AUAUCCTAAUGGGUAGCAAAGUUG	438	1202-1224
AD-1526904	GCUGCCUGUAGCCUGCCUGU	153	1238-1258	ACAGGCAGGGUACAGGGCAGCAU	439	1236-1258
AD-1526905	CCCUGUACCCUGCCUGUGGAU	154	1242-1262	AUCCACAGCAGGGUACAGGGCA	440	1240-1262
AD-1526906	AUCUGCCAUUUGCGAUUUGUCU	155	1261-1281	AGACAUCGCAAUUGGCAGAUUCC	441	1259-1281
AD-1526907	CUGCCAUUGCGAUUUGUCCAGU	156	1264-1284	ACUGGACAUAUCGCAAUUGGCAGAU	442	1262-1284
AD-1526908	UGCCAUUGCGAUUUGUCCAGAU	157	1265-1285	AUCUGGACAUAUCGCAAUUGGCAGA	443	1263-1285
AD-1527083	CAUUGCGAUUUGUCCAGAGACU	158	1268-1288	AGUCTCTGGACAUAUCGCAAUUGGC	444	1266-1288
AD-1526910	UUGCGAUUUGUCCAGAGACUGU	159	1270-1290	ACAGUCUCUGGACAUAUCGCAAUUG	445	1268-1290
AD-1527084	UUGCGAUUUGUCCAGAGACUGU	159	1270-1290	ACAGTCTCUGGAGACAUAUCGCAAUUG	446	1268-1290
AD-1526912	UGCGAUUUGUCCAGAGACUGGU	160	1271-1291	ACCAGUCUCUGGAGACAUAUCGCAAU	447	1269-1291
AD-1526913	GCGAUUUGUCCAGAGACUGGUU	161	1272-1292	AACCAGTCUCUGGAGACAUAUCGCAA	448	1270-1292
AD-1526914	CGAUUUGUCCAGAGACUGGUGU	162	1273-1293	ACACCAGUCUCUGGAGACAUAUCGCA	449	1271-1293
AD-1526915	GAUUGUCCAGAGACUGGUGAU	163	1274-1294	AUACCAGUCUCUGGAGACAUAUCGC	450	1272-1294
AD-1527085	UGUCCAGAGACUGGUGACAUU	164	1277-1297	AAUGTCACCAGUCUCUGGAGACAUAU	451	1275-1297
AD-1526917	CAGAGACUGGUGACAUUGGCUU	165	1281-1301	AAGCCAUGUCACCAGUCUCUGGA	452	1279-1301

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526918	AGAGACUGGUGACAUGGCCUUU	166	1282-1302	AAAGCCAUUGUCACCAGUCUCUGG	453	1280-1302
AD-1526919	AGAGACUGGUGACAUGGCCUUU	166	1282-1302	AAAGCCAUUGUCACCAGUCUCUGG	453	1280-1302
AD-1526920	ACUGGUGACAUGGCCUUCAGU	167	1286-1306	ACUGGAAAGCCAUUGUCACCAGUCU	454	1284-1306
AD-1526921	CUGGUGACAUGGCCUUCAGAU	168	1287-1307	AUCUGGAAGCCAUUGUCACCAGUC	455	1285-1307
AD-1527086	GUGACAUGGCCUUCAGAUUU	169	1290-1310	AAUATCTGGAAGCCAUUGUCACCA	456	1288-1310
AD-1526923	UGACAUGGCCUUCAGAUUGU	170	1291-1311	ACAUUUCUGGAAGCCAUUGUCACC	457	1289-1311
AD-1526924	GACAUGGCCUUCAGAUUGCU	171	1292-1312	AGCAUAUCUGGAAGCCAUUGUCAC	458	1290-1312
AD-1526925	ACAUGGCCUUCAGAUUAGCCU	172	1293-1313	AGGCAUAUCUGGAAGCCAUUGUCA	459	1291-1313
AD-1526926	CAUGGCCUUCAGAUUAGCCCU	173	1294-1314	AGGGCATAUCUGGAAGCCAUUGUC	460	1292-1314
AD-1526927	AUGGCCUUCAGAUUAGCCCGU	174	1295-1315	ACGGGCAUAUCUGGAAGCCAUUGU	461	1293-1315
AD-1526928	AUGGCCUUCAGAUUAGCCCGU	174	1295-1315	ACGGGCAUAUCUGGAAGCCAUUGU	461	1293-1315
AD-1526929	GCUUCAGAUUAGCCCGACGU	175	1298-1318	ACGUCCGGCAUAUCUGGAAGCCCA	462	1296-1318
AD-1526930	GCAGUGGGUGACCCUCACAGGU	176	1331-1351	ACCUGAGGGUCACCCACUCUGCAA	463	1329-1351
AD-1526931	CCUCCAGGUCCCAAUUGCCAU	177	1384-1404	AUGGCATUUGGGACCCUGGAGGCG	464	1382-1404
AD-1526932	CUCCAGGUCCCAAUUGCCAGU	178	1385-1405	ACUGGCAUUUUGGGACCCUGGAGGC	465	1383-1405
AD-1526933	CUCCAGGUCCCAAUUGCCAGU	178	1385-1405	ACUGGCAUUUUGGGACCCUGGAGGC	465	1383-1405
AD-1526934	AGGUCCCAAUUGCCAGUGAGU	179	1389-1409	ACUCACUGGCAUUUUGGGACCCUGG	466	1387-1409
AD-1527087	GUCCCAAUUGCCAGUGAGCAU	180	1391-1411	AUGCTCACUGGCAUUUUGGGACCU	467	1389-1411
AD-1527088	CCUCAGGUCCAGCCUUGAACUU	181	1520-1540	AAGUTCAGGCUGGACCCUGAGGAU	468	1518-1540
AD-1526937	UCAGGUCCAGCCUGAACUUCU	182	1522-1542	AGAAGUUCAGGCUGGACCCUGAGG	469	1520-1542
AD-1526938	UCAGGUCCAGCCUGAACUUCU	182	1522-1542	AGAAGUTCAGGCUGGACCCUGAGG	470	1520-1542
AD-1526939	CAGGUCCAGCCUGAACUUCUU	183	1523-1543	AAGAAGTUCAGGCUGGACCCUGAG	471	1521-1543
AD-1526940	AGGUCCAGCCUGAACUUCUUU	184	1524-1544	AAAAGAAUUCAGGCUGGACCCUGA	472	1522-1544
AD-1526941	GGUCCAGCCUGAACUUCUUCU	185	1525-1545	AGAAGAAUUCAGGCUGGACCCUG	473	1523-1545
AD-1526942	UUGGGCAAUAAAAGUACCCUGCU	186	1545-1565	AGCAGGTACUUUUAUUUCCCCAAGA	474	1543-1565
AD-1526943	GGCAAUAAAAGUACCCUGCUGGU	187	1548-1568	ACCAGCAGGUACUUUAUUUCCCCA	475	1546-1568

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526944	AAUAAAGUACCUGCUGGUGCU	188	1551-1571	AGCACCAGCAGGUACUUUAUUGC	476	1549-1571
AD-1526945	AAUAAAGUAACCUGCUGGUGCU	188	1551-1571	AGCACCAGCAGGUACUUUAUUGC	476	1549-1571
AD-1526946	AAAGUACCUGCUGGUGCUGAU	189	1554-1574	AUCAGCACACGACGGUACUUUAU	477	1552-1574
AD-1526947	ACUUGAGGAGGCGAGUCUAGU	190	1623-1643	ACUAGACUCGCCUCCUCAAAGUGA	478	1621-1643
AD-1526948	GUUUCCCAUCUUUUGUGCAGCU	191	1666-1686	AGCUGCACAAAGAUGGGAAACUU	479	1664-1686
AD-1526949	UCCCAUCUUUUGUGCAGCUACU	192	1669-1689	AGUAGCTGCACAAAGAUGGGAAA	480	1667-1689
AD-1526950	CAUCUUUGUGCAGCUACCUCU	193	1672-1692	AGAGGUAGCUGGCACAAAGAUGGG	481	1670-1692
AD-1526951	CAUCUUUGUGCAGCUACCUCU	193	1672-1692	AGAGGUAGCUGGCACAAAGAUGGG	481	1670-1692
AD-1526952	UGUGCAGCUACCUCCGCAUUU	194	1678-1698	AAAUGCCGAGGUAGCUGCACAAA	482	1676-1698
AD-1526953	UGCAGCUACCUCCGCAUUUGCU	195	1680-1700	AGCAAUGCGGAGGUAGCUGCACA	483	1678-1700
AD-1526954	UGCCUGUGACGUGGAGGAUCU	196	1714-1734	AGAUCCTCCACGUCACAGGCAGG	484	1712-1734
AD-1526955	CAGCCUCUGAGCUGAGUUGGU	197	1735-1755	ACCAACUCAGCUCAGAGGCUGGG	485	1733-1755
AD-1526956	AGCCUCUGAGCUGAGUUGGUU	198	1736-1756	AACCAACUCAGCUCAGAGGCUGG	486	1734-1756
AD-1526957	GCCUCUGAGCUGAGUUGGUUU	199	1737-1757	AAACCAACUCAGCUCAGAGGCUG	487	1735-1757
AD-1526958	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUU	200	1738-1758	AAACCAACUCAGCUCAGAGGCU	488	1736-1758
AD-1526959	CUCUGAGCUGAGUUGGUUUUU	201	1739-1759	AAAAACCAACUCAGCUCAGAGGC	489	1737-1759
AD-1526960	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	202	1740-1760	AUAAACCAACUCAGCUCAGAGG	490	1738-1760
AD-1526961	CUGAGCUGAGUUGGUUUUAUU	203	1741-1761	AAUAAACCAACUCAGCUCAGAG	491	1739-1761
AD-1526962	UGAGCUGAGUUGGUUUUAUGU	204	1742-1762	ACAUAAACCAACUCAGCUCAGA	492	1740-1762
AD-1526963	GAGCUGAGUUGGUUUUAUGAU	205	1743-1763	AUCAUAAACCAACUCAGCUCAG	493	1741-1763
AD-1526964	AGCUGAGUUGGUUUUAUGAAU	206	1744-1764	AUUCAUAAACCAACUCAGCUCU	494	1742-1764
AD-1526965	GCUGAGUUGGUUUUAUGAAAU	207	1745-1765	AUUUCATAAAACCAACUCAGCUC	495	1743-1765
AD-1193373	CUGAGUUGGUUUUAUGAAAAU	208	1746-1766	AUUUTC AUAAAAACCAACUCAGCU	496	1744-1766
AD-1526967	GAGUUGGUUUUAUGAAAAAGCU	209	1748-1768	AGCUUUUCAUAAAAACCAACUCAG	497	1746-1768
AD-1526968	AGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUU	210	1749-1769	AAGCUUUUCAUAAAAACCAACUCU	498	1747-1769
AD-1526969	GUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAU	211	1750-1770	AUAGCUTUUCAUAAAAACCAACUC	499	1748-1770

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526970	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGU	212	1751-1771	ACUAGCUUUUCAUAAAACCAACU	500	1749-1771
AD-1526971	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGU	212	1751-1771	ACUAGCTUUUCAUAAAACCAACU	501	1749-1771
AD-1526972	UGGUUUUAUGAAAAGCUAGGU	213	1752-1772	ACCUAGCUUUUCAUAAAACCAAC	502	1750-1772
AD-1526973	GUUUUAUGAAAAGCUAGGAU	214	1754-1774	AUUCUAGCUUUUCAUAAAACCA	503	1752-1774
AD-1526974	GUUUUAUGAAAAGCUAGGAU	214	1754-1774	AUUCUAGCUUUUCAUAAAACCA	503	1752-1774
AD-1526975	UUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGU	215	1755-1775	ACUUCUAGCUUUUCAUAAAACC	504	1753-1775
AD-1526976	UUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGU	215	1755-1775	ACUUCCTAGCUUUUCAUAAAACC	505	1753-1775
AD-1526977	UAUGAAAAGCUAGGAAGCAAU	216	1758-1778	AUUGCUTCUCUAGCUUUUCAUAAA	506	1756-1778
AD-1526978	AUUCAGCUGGUUGGGAUAUGU	217	1832-1852	ACAUUUCCCAACCAAGCUGAAUUA	507	1830-1852
AD-1526979	CAGCUGGUUGGGAUAUGACAU	218	1835-1855	AUGUCATUCCCCAACCAAGCUGAA	508	1833-1855
AD-1527089	AGCUGGUUGGGAUAUGACACU	219	1836-1856	AGUGTCAUUUCCCAACCAAGCUGA	509	1834-1856
AD-1526981	GUGCAGAGGGUCCCUACUGU	220	1867-1887	ACAGUAAAGGACCCUCUGCACUG	510	1865-1887
AD-1526982	UGCAGAGGUCCCUUACUGAU	221	1868-1888	AUCAGUAAAGGACCCUCUGCACU	511	1866-1888
AD-1526983	GCAGAGGUCCCUUACUGACU	222	1869-1889	AGUCAGTAAGGACCCUCUGCAC	512	1867-1889
AD-1526984	UUAUUGGUCAGACUGUUCCAU	223	1904-1924	AUGGAACAGUCUGACCAUUAUUA	513	1902-1924
AD-1526985	UAUUGGUCAGACUGUUCACAU	224	1905-1925	ACUGGAACAGUCUGACCAUUAU	514	1903-1925
AD-1526986	ACGACACUGCCUGUCAGGUGU	225	2078-2098	ACACCUGACAGGCAGUGUCGUUC	515	2076-2098
AD-1526987	ACACCUUUUUCACCUAAACUUAU	226	2178-2198	AUAGUUAGGUUAAAAGGUGUUC	516	2176-2198
AD-1526988	CACCUUUUUCACCUAAACUAAU	227	2179-2199	AUUAGUTAGGUUAAAAGGUGUU	517	2177-2199
AD-1526989	ACCUUUUUCACCUAAACUAAA	228	2180-2200	AUUUAGTUAGGUUAAAAGGUGU	518	2178-2200
AD-1526990	CUUUUUCACCUAAACUAAA	229	2182-2202	AAUUUUAUUUAGGUUAAAAGGU	519	2180-2202
AD-1526991	UUUUUUCACCUAAACUAAA	230	2183-2203	AUAUUUUAUUUAGGUUAAAAGG	520	2181-2203
AD-1526992	UUUUCACCUAAACUAAA	231	2184-2204	AUUUUUUUUAUUUAGGUUAAAAG	521	2182-2204
AD-1526993	UUUCACCUAAACUAAA	232	2185-2205	AAUUUUUUUUAUUUAGGUUAAA	522	2183-2205
AD-1526994	UUCACCUAAACUAAA	233	2186-2206	ACAUUUUUUUAUUUAGGUUAAA	523	2184-2206
AD-1526995	UCACCUAAACUAAA	234	2187-2207	AACAUUUUUUUAUUUAGGUUAAA	524	2185-2207

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1526996	CACCUAACUAAAUAUGUUU	235	2188-2208	AAACAUAUUUUAGUUAGGUGAA	525	2186-2208
AD-1526997	ACCUAACUAAAUAUGUUUU	236	2123-2143	AAAACAUAUUUUAGUUAGGUGA	526	2121-2143
AD-1526998	CCUAAACUAAAUAUGUUUAU	237	2124-2144	AUAAACAUAUUUUAGUUAGGUG	527	2122-2144
AD-1526999	CCUAAACUAAAUAUGUUUAU	237	2124-2144	AUAAACAUAUUUUAGUUAGGUG	527	2122-2144
AD-1527000	CUAACUAAAUAUGUUUAU	238	2125-2145	AUUAAACAUAUUUUAGUUAGGU	528	2123-2145
AD-1527001	UAACUAAAUAUGUUUAU	239	2126-2146	AUUAAACAUAUUUUAGUUAGG	529	2124-2146
AD-1527002	AACUAAAUAUGUUUAAGU	240	2127-2147	ACUUAAACAUAUUUUAGUUAG	530	2125-2147
AD-1527003	ACUAAAUAUGUUUAAGAU	241	2128-2148	AUCUUAAACAUAUUUUAGUUA	531	2126-2148
AD-1527004	ACCUGUUGAAUUUUGUAUUAU	242	2245-2265	AUAUAACAATAUUCAACAGGUA	532	2243-2265
AD-1527005	CCUGUUGAAUUUUGUAUUAU	243	2180-2200	AAUAUAACAATAUUCAACAGGUA	533	2178-2200
AD-1527006	UGCGGCUUCCUGGGCUUUAU	244	216-236	AUAGAAGCCAGGAAGCCGACG	534	214-236
AD-1527090	UUCCUGGGCUUUAACACGUU	245	222-242	AACGTGGUAGAAAGCCAGGAAGC	535	220-242
AD-1527008	CCGCUGGAGCAGACUCUGCU	246	353-373	AGCAGAGUCUGUCCAGCGGGAU	536	351-373
AD-1527009	CAGACUCUGCAGGUCCUCCUCU	247	363-383	AGAGAGGACCUUGCAGAGUCUCU	537	361-383
AD-1527010	ACUCUGCAGGUCCUCCUCAGAU	248	366-386	AUCUGAGAGGACCUUGCAGAGUCU	538	364-386
AD-1527011	UCUGCAGGUCCUCCUCAGAU	249	368-388	AGAUCUGAGAGGACCUUGCAGAGU	539	366-388
AD-1527012	UGCAGGUCCUCCUCAGAUUUU	32	370-390	AAAGAUCUGAGAGGACCUUGCAGA	313	368-390
AD-1527013	CAUCUCCAUCCAUCCUUAU	250	419-439	AUGAAGGAUGGAUGGAAGAUCC	540	417-439
AD-1527014	AUGUCCACACAGCUCAUCCUCU	40	486-506	AGAGAUGAGCUUGGUGGACAUUGG	321	484-506
AD-1527015	UACAGUGGGCUUAUCCCUCCU	251	624-644	AGGAGGGAUAAGGCCACUGUAGA	541	622-644
AD-1527016	CAGUGGCCUUAUCCCUCCUUAU	252	626-646	AAAGGAGGGAUAAGGCCACUGUA	542	624-646
AD-1527017	GUGGCCUUAUCCCUCCUUAU	253	628-648	AGGAAGGAGGGAUAAGGCCACUG	543	626-648
AD-1527018	CCCUCCUUAUCCUUAUCCUUAU	54	638-658	ACGCCUUAUAGGAAGGAGGGAU	335	636-658
AD-1527019	UGAGUGACACAGUACCCUUAU	254	679-699	AGAGGGUACGUUUGUACUCACU	544	677-699
AD-1527020	GAGUGACACAGUACCCUUAU	255	680-700	AUGAAGGGUACGUUUGUACUCAC	545	678-700
AD-1527021	ACGUACCCUUAUUAUGGCU	256	688-708	AGGCAUCAUUAAGGGUACGUUG	546	686-708

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1527022	AGUACGACAUCUGCCCUAAAU	257	742-762	AUUUAGGGCAGAUGUCGUACUCC	547	740-762
AD-1527091	AUCUGCCCUAAAGUCAAGUCU	258	750-770	AGACTUGACUUUAGGGCAGAUGU	548	748-770
AD-1527024	CUCUGCACAGGGAACCCUCUAU	259	813-833	AUAGAGGUUCCUGUGCAGAGGC	549	811-833
AD-1527025	UCUGCACAGGGAACCCUCUAU	260	814-834	AGUAGAGGUUCCUGUGCAGAGG	550	812-834
AD-1527026	ACAGGGAACCCUCUACCCUUCUU	261	819-839	AAGAAGGUAGAGGUUCCUGUGC	551	817-839
AD-1527027	CUGGGAGAGAU AUGCCUUCGU	262	873-893	ACGAAGGCAUAUCUCUCCCCAGCA	552	871-893
AD-1527028	UGGGAGAGAU AUGCCUUCGAU	99	874-894	AUCGAAGGCAUAUCUCUCCCCAGC	383	872-894
AD-1527029	AGAGAU AUGCCUUCGAGGAUU	263	878-898	AAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCC	553	876-898
AD-1527092	AGAU AUGCCUUCGAGGAUUAU	264	880-900	AAUATCCUCGAAGGCAUAUCUCU	554	878-900
AD-1527031	GAUAUGCCUUCGAGGAUUAUU	104	881-901	AAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCUC	388	879-901
AD-1527032	GAAGAGAAGGCAUCUGCAAU	265	921-941	AUUGCAGAUGCCUUCUCUCCA	555	919-941
AD-1527033	GAGCUGCUAGACCACCCUGCGU	266	1071-1091	ACGCAGGUGGUUAAGCAGCUCAU	556	1069-1091
AD-1527034	GACCACUUGCGUCUCAGCAUU	267	1080-1100	AAUGCUGAGAGCGCAGGUGGUUA	557	1078-1100
AD-1527035	CACCUGCGUCUCAGCAUCCUU	268	1083-1103	AAGGAUGCUGAGACGCGAGGUGGU	558	1081-1103
AD-1527036	CCCUGGGAUGAGAGCAUCCUU	269	1104-1124	AAGGAUGCUCUCAUCCCAGGGCA	559	1102-1124
AD-1527093	AGGUGGAUACAUGAGCAAGAU	270	1178-1198	AUCUTGCUCAUGUAUCCACCUUU	560	1176-1198
AD-1527094	GGUGGAUACAUGAGCAAGAU	271	1179-1199	AAUCTUGCUCAUGUAUCCACCUU	561	1177-1199
AD-1527095	CAUGAGCAA'GAUUUGCAACUU	272	1187-1207	AAGUTGCAA'AUUUUGCUCAU'GUA	562	1185-1207
AD-1527096	AUGAGCAAGAUUUUGCAAACUUU	273	1188-1208	AAAAGTUGCAA'AUUUUGCUCAU'GU	563	1186-1208
AD-1527041	UUUGCAAACUUUGCUACCCCAUUU	274	1198-1218	AAAUGGGUAGCAA'GUUGCAA'AUUC	564	1196-1218
AD-1527042	AUGCUGCCCUUGUACCCUGCCU	275	1236-1256	AGGCAGGGUACAGGGCAGCAUUA	565	1234-1256
AD-1527097	GCCAUUGCGAUUGUCCAGAGU	276	1266-1286	ACUCTGGACA'AUUCGCAA'UUGGCAG	566	1264-1286
AD-1527044	CCAUUGCGAUUGUCCAGAGAU	277	1267-1287	AUCUCUGGACA'AUUCGCAA'UUGGCA	567	1265-1287
AD-1527045	AUUGCGAUUGUCCAGAGACUU	278	1269-1289	AAGUCUCUGGACA'AUUCGCAA'UUGG	568	1267-1289
AD-1527046	CCAGAGACUGGGUGACAUGGCU	279	1280-1300	AGCCAUGUCACCA'GUCUCUGGAC	569	1278-1300
AD-1527047	GACUGGUGACAUGGCUUCCA	280	1285-1305	AUGGAAGCCAUGUCACCA'GUCUC	570	1283-1305

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1527098	UGGUGACAUGGCUUCCAGAUU	281	1288-1308	AAUCTGGAAGCCAUGUCACCCAGU	571	1286-1308
AD-1527049	GGUGACAUGGCUUCCAGAUU	282	1289-1309	AUAUCUGGAAGCCAUGUCACCCAG	572	1287-1309
AD-1527050	UGGCUUCCAGAUUUGCCCGAU	283	1296-1316	AUCGGGCAUAUCUGGAAAGCCCAUG	573	1294-1316
AD-1527051	GGCUUCCAGAUUUGCCCGACU	284	1297-1317	AGUCGGGCAUAUCUGGAAAGCCCAU	574	1295-1317
AD-1527052	GUUGCAGUGGGUGACCCUCACU	285	1328-1348	AGUGAGGUCACCCACUGCAACCA	575	1326-1348
AD-1527099	CCAGGUCCCCAAUUGCCAGUGU	286	1387-1407	ACACTGGCAUUUUGGACCUGGAG	576	1385-1407
AD-1527054	AGGUCCAGCCUGAACUUCUUU	184	1524-1544	AAAGAAAUUCAGGCGUGGACCUGA	472	1522-1544
AD-1527100	GCUCUCCACCUUUUCCCGUUU	287	1577-1597	AAACTGGGAAAGGUGGAGAGCCC	577	1575-1597
AD-1527056	AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAU	288	1646-1666	AUUUAGCACCUUCUGAAAAGAAUCU	578	1644-1666
AD-1527057	UUCCCAUCUUUGUGCAGCUAU	289	1668-1688	AUAGCUGCACAAAGAUGGGAAC	579	1666-1688
AD-1527058	UGUGCAGCUACCUCCGCAUUU	194	1678-1698	AAUUGCGAGGUAGCUGCACAAA	482	1676-1698
AD-1527059	GACGUGGAGGAUCCUCCAGCCUU	290	1721-1741	AAGGCUGGGAUCCUCCAGCUCAC	580	1719-1741
AD-1527060	UGGAGGAUCCCGAGCCUUCUGAU	291	1725-1745	AUCAGAGGCUGGGAUCCUCCACG	581	1723-1745
AD-1527061	CUCUGAGCUGAGUUGGUUUUU	201	1739-1759	AAAAACCAACUCAGCUCAGAGGC	489	1737-1759
AD-1527101	UGAGUUUGGUUUUAUGAAAAGU	292	1747-1767	ACUUTUCAUAAACCAACUCAGC	582	1745-1767
AD-1527102	GGUUUUUAUGAAAAGCUAGGAU	293	1753-1773	AUCCTAGCUUUUCAUAAAACCAA	583	1751-1773
AD-1527103	UUUAUGAAAAGCUAGGAAGCU	294	1756-1776	AGCUTCCUAGCUUUUCAUAAAAC	584	1754-1776
AD-1527104	UUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAU	295	1757-1777	AUGCTUCCUAGCUUUUCAUAAA	585	1755-1777
AD-1527105	AAUUCAGCUGGUUUGGAAAUAU	296	1831-1851	AAUUTCCCAACCCAGCUGAAUUA	586	1829-1851
AD-1527067	CAGAGGGUCCCUUACUGACUU	297	1870-1890	AAGUCAGUAAGGGACCCUCUGCA	587	1868-1890
AD-1527068	UAUUAAUGGUCAGACUGUUCU	298	1902-1922	AGAACAGUCUGACCACUUAUAGG	588	1900-1922
AD-1527106	AACACCUUUUUCACCCUAAACUU	299	2177-2197	AAGUTAGGUGAAAAGGUGUUCU	589	2175-2197
AD-1527107	CCUUUUUCACCCUAAACUAAAUA	300	2181-2201	AUUUTAGUUAGGUGAAAAGGUG	590	2179-2201
AD-1527108	ACCUGUUGAAUUUUUGUAUUUAU	242	2245-2265	AUAATACAAAUAUUAACAGGUAA	591	2243-2265

第 205 頁，共 255 頁(發明說明書)

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1526814	gsusgacaAfcGfuUfAfccuucuuuL96	641	asAfsauGfaggguaGfuUfgucacusc	924	GAGUGACAACGUACCCUUCAUUG	1231
AD-1526815	usgsacaACfgUfAfccuucuuuL96	642	asCfsauGfaaggguaCfgUfugucascu	925	AGUGACAACGUACCCUUCAUUGA	1232
AD-1526816	gsasacacGfuAfcCfcfucuuuL96	643	asUfscacUfagaagguAfcGfuiugucasc	926	GUAGACAACGUACCCUUCAUUGAU	1233
AD-1526817	ascsaacGfUfCfCfcfucuuuL96	644	asAfsuacUfugaagggUfCfuguugucsa	927	UGACAACGUACCCUUCAUUGAUUG	1234
AD-1526818	csasacguAfcCfCfUfucuuuL96	645	asCfsaucAfaugaaGGGfuAfcguuugusc	928	GACAACGUACCCUUCAUUGAUUGC	1235
AD-1526819	asascguaCfcCfUfUfcauugauL96	646	asGfscacUfaaagaagGfgUfacguuugsu	929	ACAACGUACCCUUCAUUGAUUGCC	1236
AD-1526820	csgsuaccCfuUfCfAfuaugauL96	647	asUfsggdCa(Tgn)caauGaAfgGfguacgsusu	930	AACGUACCCUUCAUUGAUUGCCAA	1237
AD-1526821	gsusacccUfuCfAfUfugaugccauL96	648	asUfsgdGc(Agn)ucaauGfAfgGfguacgsu	931	ACGUACCCUUCAUUGAUUGCCAAA	1238
AD-1526822	usascgacAfuCfUfGfccuuaaauL96	649	asAfsuauUfagggcagAfuGfucguascsu	932	AGUACGACAUCUGCCCCUAAAAGUC	1239
AD-1526823	csgsacauCfuGfCfCfcuaagucuuL96	650	asUfsgacUfuaagggcAfgAfuugucgsua	933	UACGACAUCUGCCCCUAAAAGUCA	1240
AD-1526824	gsascaucUfgCfCfCfuaaagucuuL96	651	asUfsgadAc(Tgn)uagggCfaGfugucgsu	934	ACGACAUCUGCCCCUAAAAGUCAAG	1241
AD-1526825	ascsaucUfcCfCfUfaaagucuuL96	652	asCfsuugAfcuuuagGfcAfgaungscsg	935	CGACAUCUGCCCCUAAAAGUCAAGU	1242
AD-1526826	uscsgcccCfuAfaAfafuaagucuuL96	653	asGfsgacUfugaucuuAfgGfgcagascusg	936	CAUCUGCCCCUAAAAGUCAAGUCCA	1243
AD-1526827	uscsgcccCfuAfaAfafuaagucuuL96	653	asGfsgadCu(Tgn)gacuuAfgGfgcagascusg	937	CAUCUGCCCCUAAAAGUCAAGUCCA	1243
AD-1526828	csusgcccUfaAfaGfuaagucuuL96	654	asUfsggdAc(Tgn)ugacuuUfaGfgcagascasus	938	AUCUGCCCCUAAAAGUCAAGUCCAC	1244
AD-1526829	asusgcccAfcAfuCfaccuagucuuL96	655	asGfsgagCfuUfugugauGfuCfcacausgsa	939	UCAUGUGGACAUCACCAAGCUCUA	1245
AD-1526830	asusgcccAfcAfuCfaccuagucuuL96	655	asGfsgadCu(Tgn)ggugauGfuCfcacausgsa	940	UCAUGUGGACAUCACCAAGCUCUA	1245
AD-1526831	usgsuaggAfaUfCfaccuagucuuL96	656	asUfsgadGc(Tgn)uguguaUfgUfcacacascusg	941	CAUGUGGACAUCACCAAGCUCAG	1246
AD-1527076	gsuscuaCfcCfUfCfugcacaggguL96	657	asCfscddTg(Tgn)gcaagGfcGfuaagascusg	942	CAGUCUACGCCUCUGCACAGGGA	1247
AD-1526833	csuscuaCfcCfUfCfugcacaggguL96	658	asAfsgadGg(Tgn)uuccugUfgCfagaggscsg	943	CGCCUCUGCACAGGGAACCUUCUA	1248
AD-1526834	usgsacacGfgGfaAfafccuacuuL96	659	asAfsagguAfgagguuicCfcUfugucascgsa	944	UCUGCACAGGGAACCUUCUACCUU	1249
AD-1526835	gsacsagGfgAfaAfCfcuacuuuL96	660	asAfsagguUfagaagguuicCfcUfugucascgsa	945	CUGCACAGGGAACCUUCUACCUUC	1250
AD-1526836	csasacggGfaAfcCfUfuaacuuuL96	661	asGfsaadGg(Tgn)agagguUfcCfugugscsa	946	UGCACAGGGAACCUUCUACCUUCU	1251
AD-1526837	csasgggaAfcCfUfCfuaacuuuL96	662	asGfsagaAfguagguGfuUfuccugscsg	947	CACAGGGAACCUUCUACCUUCUCU	1252
AD-1526838	asgsaggaaCfcUfCfUfuaacuuuL96	663	asAfsaggaAfaagguagGfgUfuccucscsg	948	ACAGGGAACCUUCUACCUUCUCUC	1253
AD-1526839	gsgsagacCfuCfUfAfccuucuuL96	664	asGfsagaGfaagguagAfgGfuccucscsg	949	CAGGGAACCUUCUACCUUCUCUCG	1254

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1527077	csasagguGfcUfGfGfagagauuuL96	665	asAfsuadTc(Tgn)uuccaGfcAfcuugsasg	950	CUCAAGGUGCUGGGAGAGAU AUG	1255
AD-1526841	asasggugCfuGfGfGfagagauuignL96	666	asCfsauaUfencuccAfgCfaccuugsa	951	UCAAGGUGCUGGGAGAGAU AUGC	1256
AD-1526842	asgsugcUfgGfGfAfagauaugcuL96	667	asGfscauAfuucuccCfaGfaccuusg	952	CAAGGUGCUGGGAGAGAU AUGCC	1257
AD-1526843	gsugsucUfgGfAfGfagauugccuL96	668	asGfsgcaUfaucucCfcAfgaccusu	953	AAGGUGCUGGGAGAGAU AUGCCU	1258
AD-1526844	gsusgucGfgAfGfAfagauugccuL96	669	asAfsagdCa(Tgn)aucucUfcCfagaccsu	954	AGGUGCUGGGAGAGAU AUGCCUU	1259
AD-1526845	usgsucggGfaGfAfGfauugccuL96	670	asAfsagdGc(Agn)uauucUfcCfagaccsc	955	GGUGCUGGGAGAGAU AUGCCUUC	1260
AD-1526846	usgsugagAfgAfUfAfugccuugcuL96	671	asUfscgaAfggcauauCfuCfuaccasgsc	956	GCUGGGAGAGAU AUGCCUUCGAG	1261
AD-1526847	gsugsugaGfaUfAfUfgccuugcuL96	672	asCfsuegAfggcauaUfcUfuccccasg	957	CUGGGAGAGAU AUGCCUUCGAGG	1262
AD-1526848	gsugsagAfuAfUfgfuccuugcuL96	673	asCfsucGfagggcaUfuCfuuccscsa	958	UGGGAGAGAU AUGCCUUCGAGGA	1263
AD-1526849	gsasgagaUfaUfGfCfucugagguL96	674	asUfscuCfagaggcaUfaUfencucsc	959	GGGAGAGAU AUGCCUUCGAGGAU	1264
AD-1526850	gsasgaaUfgCfCfUfucgaggaauL96	675	asUfsaudCc(Tgn)ggaaggCfaUfaucusc	960	GAGAGAU AUGCCUUCGAGGAU AU	1265
AD-1526851	gsasuaugCfcUfUfCfagagauuuL96	676	asAfsaaUfocuegaaGfgCfaucusc	961	GAGAU AUGCCUUCGAGGAU AUUU	1266
AD-1526852	asuaugCfuUfCfGfaggaauuuL96	677	asAfsaaUfucccaAfgGfauaucsu	962	AGAU AUGCCUUCGAGGAU AUUUUG	1267
AD-1526853	uasugccUfuCfGfAfaggaauuignL96	678	asCfsaaaUfaucuegAfaGfgcauasuc	963	GAU AUGCCUUCGAGGAU AUUUUGG	1268
AD-1526854	asusgcuUfGfAfGfauauuugguL96	679	asCfscaaAfuauccGfaAfggcausas	964	AUAUGCCUUCGAGGAU AUUUUGGA	1269
AD-1526855	usgsccuCfzAfGfGfauauuugguL96	680	asUfsccaAfaauccuCfzAfggcaasua	965	UAUGCCUUCGAGGAU AUUUUGGAU	1270
AD-1526856	csasuaCaGfgUfUfCfuu ggagguL96	681	asCfsucuUfccaagaaCfcUfgaau gscsa	966	UGCAUUCAGGUUCUUGGAAGAGAGA	1271
AD-1526857	asgsuucUfuGfGfAfagagau gguL96	682	asCfsccUfoucuuccAfaGfaaccusgsa	967	UCAGGUUCUUGGAAGAGAGAGGGC	1272
AD-1526858	gsugsuucUfgGfAfAfagaa gggcuL96	683	asGfscceUfucucucCfaAfgaaccusg	968	CAGGUUCUUGGAAGAGAGAGGGCA	1273
AD-1526859	gsugsuucUfgGfAfAfagaa gggcuL96	683	asGfscceCu(Tgn)ucucucCfaAfgaaccusg	969	CAGGUUCUUGGAAGAGAGAGGGCA	1273
AD-1526860	gsusucUfgGfAfAfagaa gggcuL96	684	asUfsgcdCc(Tgn)ucucucCfcAfgaaccsu	970	AGGUUCUUGGAAGAGAGAGGGCAU	1274
AD-1526861	asasgagaAfgGfGfCfaucugcaacuL96	685	asGfsuudGc(Agn)gaugccCfuUfencuisc	971	GGAGAGAGAGGGCAUCUCGCAACA	1275
AD-1527078	gsccuigaAfgUfCfAfuccucaagauL96	686	asUfscudTg(Agn)ggaugaCfuUfagggscsu	972	AGGCCUGAAGUCAUCCUCAGGAAG	1276
AD-1526863	csusgagUfcAfUfCfucagagguL96	687	asCfsccuUfugaaggauGfaCfuaccgsgsc	973	GCCUGAAGUCAUCCUCAGGAAGGG	1277
AD-1526864	usgsaaguCfaUfCfCfucagagguL96	688	asCfsccUfouggaggaUfgAfcuucasgsg	974	CCUGAAGUCAUCCUCAGGAAGGGA	1278
AD-1526865	gsasagucAfuCfCfUfcaagagguL96	689	asUfscceUfucugaggAfuGfauucasg	975	CUGAAGUCAUCCUCAGGAAGGGAU	1279

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-152686	asasgucaUfcCfUfCfagaagggaauL96	690	asAfsuccCfuucugagGfaUfgacuuscsa	976	UGAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUG	1280
AD-152687	asasgucaUfcCfUfCfagaagggaauL96	690	asAfsucdCc(Tgn)ucugagGfaUfgacuuscsa	977	UGAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUG	1280
AD-152688	asgsuacuCfcUfCfAfgaagggaugL96	691	asCfsaucCfenucuigaGfcAfugacususc	978	GAAGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGG	1281
AD-152689	uscsauccUfcAfGfAfaggauggauL96	692	asUfsccaUfcccucuuGfaGfgaugascsu	979	AGUCAUCCUCAGAAAGGGAUGGAU	1282
AD-1526870	gsgsagagaUfgAfGfCfugcuagaccuL96	693	asGfsgudCu(Agn)gcagcuCfaUfccccusc	980	GAGGGAGAUAGAGCUGCUAGACCA	1283
AD-1527079	gsgsagauGfaGfCfUfGcuagaccuL96	694	asUfsggdTc(Tgn)agcagcUfcAfucucoscsu	981	AGGGAGAUAGAGCUGCUAGACCCAC	1284
AD-1526872	asgsauagaGfcUfGfCfuagaccaccuL96	695	asGfsgudGg(Tgn)cuagcaGfcUfcaucuscsc	982	GGAGAUAGAGCUGCUAGACCCACCU	1285
AD-1526873	csusgcuaGfaCfCfAfccugcgucuuL96	696	asAfsagacGfcagggugGfUfagcagscsu	983	AGCUGCUAGACCCACCUUGCGUCUC	1286
AD-1526874	csusagacCfaCfCfUfGcuucucaguL96	697	asCfsuigaGfacgcaggUfgGfucuaagscsa	984	UGCUAGACCACCUUGCGUCUCAGC	1287
AD-1526875	csusagacCfaCfCfUfGcuucucaguL96	697	asCfsugdAg(Agn)gcaggUfgGfucuaagscsa	985	UGCUAGACCACCUUGCGUCUCAGC	1287
AD-1526876	ascscenceUfgCfGfUfucagcauL96	698	asGfsaudGc(Tgn)agagacCfaGfugugscsu	986	AGACCAUCCUGCGUCUCAGCAUCC	1288
AD-1526877	gscsguicuCfaGfCfAfuccugcccuL96	699	asAfsagddGc(Agn)ggaugeUfgAfagcgsasg	987	CUGCGUCUCAGCAUCCUGCCUCUG	1289
AD-1526878	gscsauccUfgCfCfCfugggauagauL96	700	asCfsucaUfcccaggGfagGfuaugcsusg	988	CAGCAUCCUGCCCUUGGGAUGAGA	1290
AD-1526879	csasuccuGfcCfCfUfGggaugagauL96	701	asUfscudCa(Tgn)cccaggGfcAfgaugscsu	989	AGCAUCCUGCCCUUGGGAUGAGAG	1291
AD-1527080	asusccugCfcCfUfGfGggaugagauL96	702	asCfsuudTc(Agn)ucccagGfGfaggaugsc	990	GCAUCCUGCCCUUGGGAUGAGAGC	1292
AD-1526881	usgscuccGfgGfAfUfGagagcauL96	703	asGfsaudGc(Tgn)cuaucCfcAfgggcaasgsg	991	CCUGCCCUUGGGAUGAGAGCAUCC	1293
AD-1526882	cscsugggGfuGfAfGfagcauccuL96	704	asCfsaggAfugcucucAfhCfccagsgsgsc	992	GCCCUUGGGAUGAGAGCAUCCUGG	1294
AD-1526883	asasugaaAfgAfCfAfaggguggaauL96	705	asAfsuccAfccuungCfuUfcauuususc	993	GAAAUUGAAAGACAAAGGUGGAUA	1295
AD-1526884	asusgaaaGfaCfAfAfaggguggaauL96	706	asUfscudCc(Agn)ccuungUfcUfuaucuuusu	994	AAAUUGAAAGACAAAGGUGGAUAC	1296
AD-1527081	asgsacaaAfgGfUfGfauacaugauL96	707	asUfscadTg(Tgn)auccacCfuUfugucuuusu	995	AAAGACAAAGGUGGAUACAUAUGAG	1297
AD-1526886	ascsaagGfuGfGfAfuaucuuagcuL96	708	asGfscucAfuguaucAfcCfuuugscsu	996	AGACAAAGGUGGAUACAUAUGAGCA	1298
AD-1527082	csasaaggUfgGfAfUfacaugagcauL96	709	asUfsgcdTc(Agn)uuaucCfaCfuuugscusc	997	GACAAAGGUGGAUACAUAUGAGCAA	1299
AD-1526888	asasggugGfaUfAfCfauagagcauL96	710	asCfsuudGc(Tgn)cauguaUfcCfaccuuusug	998	CAAAAGGUGGAUACAUAUGAGCAAGA	1300
AD-1526889	gsgsauacAfuGfAfGfbaagauuugL96	711	asCfsaaaUfccuugcufAfuGfuaucscasc	999	GUGGAUACAUAUGAGCAAGAUUUUGC	1301
AD-1526890	gsasuacaUfgAfGfCfagaauuugcuL96	712	asGfscaaAfucuuugcuCfaUfguaucscsa	1000	UGGAUACAUAUGAGCAAGAUUUUGCA	1302
AD-1526891	asusacuGfaGfCfAfagaauuugcuL96	713	asUfsgcaAfaucungcUfcAfuguaucscsc	1001	GGAUACAUAUGAGCAAGAUUUUGCAA	1303

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1526892	usascaugAfgCfAfAfgaunugcaaul96	714	asUfsuagCfaaueuugCfuCfauguasusc	1002	GAUACAUGAGCAAGAUAUUUGCAAC	1304
AD-1526893	ascsaugaGfcAfAfGfaunugcaacuL96	715	asGfsuudGc(Agn)aaucuuGfcUfcaugusasu	1003	AUACAUGAGCAAGAUAUUUGCAACU	1305
AD-1526894	usgsagcaAfgAfUfUfugaacucugul96	716	asCfsaagUfugaacuuCfuUfgucuasug	1004	CAUGAGCAAGAUAUUUGCAACUUGC	1306
AD-1526895	gsasgcaaGfaUfUfUfugaacucugul96	717	asGfscadAg(Tgn)ugcaaaUfcUfugcucasu	1005	AUGAGCAAGAUAUUUGCAACUUGCU	1307
AD-1526896	asgscaagAfuUfUfGfcaacucugul96	718	asAfsgeaAfguugcaaAfuCfuugcusc	1006	UGAGCAAGAUAUUUGCAACUUGCUA	1308
AD-1526897	gsasnaagaUfuUfGfCfaacucugul96	719	asUfsagcAfguugcaAfaUfcuugcsusc	1007	GAGCAAGAUAUUUGCAACUUGCUAC	1309
AD-1526898	gsasnaagaUfuUfGfCfaacucugul96	719	asUfsagcCa(Agn)guugcaAfaUfcuugcsusc	1008	GAGCAAGAUAUUUGCAACUUGCUAC	1309
AD-1526899	usgscaacUfuGfCfUfaccuauagul96	720	asCfsuaaUfugguagCfaGfuugcasasa	1009	UUUGCAACUUGCUACCCCAUUAGG	1310
AD-1526900	gsasnaacuUfgCfUfAfccuauagul96	721	asCfsuaaUfugguagCfaAfguugcasasa	1010	UUGCAACUUGCUACCCCAUUAGGA	1311
AD-1526901	csasacuUGfcUfAfCfcauuaagul96	722	asUfscuuAfaugguuaGfcAfaugugscsa	1011	UGCAACUUGCUACCCCAUUAGGAU	1312
AD-1526902	asascuugCfuAfCfCfcauuaagul96	723	asAfsuccUfaugguuaAfgCfaauiugsc	1012	GCAACUUGCUACCCCAUUAGGAUA	1313
AD-1526903	ascnuugUfaCfCfCfcauuaagul96	724	asUfsaudCc(Tgn)aaugguUfaGfcaagugsc	1013	CAACUUGCUACCCCAUUAGGAUA	1314
AD-1526904	gsasugccCfuGfUfAfccuugcugul96	725	asCfsagcCfaggguacAfgGfgcagcsasu	1014	AUGCUGCCCUGUACCCUGCCUGU	1315
AD-1526905	csascuugAfcCfCfUfcccugugul96	726	asUfscudAc(Agn)ggcaggGfuAfcagggsosa	1015	UGCCCUGUACCCUGCCUGUGGAA	1316
AD-1526906	asascuugCfcAfUfUfUfUfgcagugul96	727	asGfsacaAfuugcauuGfgCfagauiusc	1016	GGAAUCUGCCAUAUUGCGAUUGUCC	1317
AD-1526907	csasugccaUfuGfCfGfauguguccagul96	728	asCfsuugAfcuugcaAfaUfgggcagcsasu	1017	AUCUGCCAUAUUGCGAUUGUCCAGA	1318
AD-1526908	usgsccaUfGfCfGfAfuuguccagul96	729	asUfscudGg(Agn)cauugCfaAfuugcaggsa	1018	UCUGCCAUAUUGCGAUUGUCCAGAG	1319
AD-1527083	csasnuugGfaUfUfUfUfuccagagacul96	730	asGfsuudTc(Tgn)gggacaaUfcGfcaaugsgsc	1019	GCCAUUGCGAUUGUCCAGAGACU	1320
AD-1526910	usugcggaUfuGfUfCfCfagagacugul96	731	asCfsaguCfucugggacAfaUfcgcaasug	1020	CAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGG	1321
AD-1527084	usugcggaUfuGfUfCfCfagagacugul96	731	asCfsagdTc(Tgn)cuugggAfaUfcgcaasug	1021	CAUUGCGAUUGUCCAGAGACUGG	1321
AD-1526912	usgsccganUfgUfCfCfagagacugul96	732	asCfsicagUfcuugggAfaUfcgcaasau	1022	AUUGCGAUUGUCCAGAGACUGGU	1322
AD-1526913	gsccgaunGfuCfCfAfgagacugul96	733	asAfsccdAg(Tgn)cuugggAfaUfcgcaasau	1023	UUGCGAUUGUCCAGAGACUGGU	1323
AD-1526914	csasnuugUfcCfAfgagacugul96	734	asCfsaccAfguugggGfaCfaauggscsa	1024	UGCGAUUGUCCAGAGACUGGU	1324
AD-1526915	gsasnuugUfcCfAfgagacugul96	735	asUfsccadCc(Agn)guucuuGfgAfaauggsc	1025	GCGAUUGUCCAGAGACUGGU	1325
AD-1527085	usgsuuccaGfaGfAfcfugugacul96	736	asAfsuudTc(Agn)ccagucUfcUfggacacasu	1026	AUUGUCCAGAGACUGGU	1326
AD-1526917	csasgaggaCfuGfUfUfUfUfgacugul96	737	asAfsgecAfguugcaccAfgUfcuugsgsa	1027	UCCAGAGACUGGU	1327

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1526918	asgsagacUfgGfUfGfacuagggcuuL96	738	asAfsagcCfaugucacCfaGfucucussg	1028	CCAGAGACUGGUGACAUGGCUUC	1328
AD-1526919	asgsagacUfgGfUfGfacuagggcuuL96	738	asAfsagdCc(Agn)ugucacCfaGfucucussg	1029	CCAGAGACUGGUGACAUGGCUUC	1328
AD-1526920	asesugguGfaCfaUfGgcuuuccaguL96	739	asCfsuggAfaGCCaugUfcAfcagusc	1030	AGACUGGUGACAUGGCUUCCAGA	1329
AD-1526921	csusggugAfcAfUfGfcuuccaguuL96	740	asUfscudGg(Agn)agccauGfuCfaccagusc	1031	GACUGGUGACAUGGCUUCCAGAU	1330
AD-1527086	gsusgacaUfgGfcUfUfuccagauuuL96	741	asAfsuadTc(Tgn)ggaaGcCfaUfGuacscsa	1032	UGGUGACAUGGCUUCCAGAU AUG	1331
AD-1526923	usgsacauGfgCfUfUfuccagauuuL96	742	asCfsauaUfucgggaGcCfaUfGuacscsc	1033	GGUGACAUGGCUUCCAGAU AUGC	1332
AD-1526924	gsasauGfgCfUfUfCfcauauuuL96	743	asGfscauAfuucggaaGfcCfaugucscsc	1034	GUGACAUGGCUUCCAGAU AUGCC	1333
AD-1526925	asesaugGfcUfUfCfcauauuuL96	744	asGfsagcaUfaucuggaAfgCfcaugscsa	1035	UGACAUGGCUUCCAGAU AUGCCC	1334
AD-1526926	csasuggcUfuCfCfAfaauuuuuL96	745	asGfsaggCa(Tgn)aucugGfaGfcaugscsc	1036	GACAUGGCUUCCAGAU AUGCCCCG	1335
AD-1526927	asusggcuUfcCfAfaauuuuuL96	746	asCfsaggCfaucugGfaAfgccausgsu	1037	ACAUGGCUUCCAGAU AUGCCCCGA	1336
AD-1526928	asusggcuUfcCfAfaauuuuuL96	746	asCfsaggdGc(Agn)uauugGfaAfgccausgsu	1038	ACAUGGCUUCCAGAU AUGCCCCGA	1336
AD-1526929	gsusmccAfgAfUfAfuGccggaguuL96	747	asCfsugcGfaggcauuCfuGfagagcsca	1039	UGGCUUCCAGAU AUGCCCCGACGA	1337
AD-1526930	gsasagugGfgUfGfAfcuacaguuL96	748	asCfsucgUfagggucaCfcCfagucscsa	1040	UUGCAGUGGGUGACCCUCACAGGU	1338
AD-1526931	csesuccaGfgUfCfCfcaauuuuuL96	749	asUfsggdCa(Tgn)uugggCfcUfaggagcsag	1041	CGCCUCCAGGUCCCCAA AUGCCAG	1339
AD-1526932	csusccagGfuCfCfcaauuuuuL96	750	asCfsugcCfaauuuuuGfaCfaggagsgsc	1042	GCCUCCAGGUCCCCAA AUGCCAGU	1340
AD-1526933	csusccagGfuCfCfcaauuuuuL96	750	asCfsugdGc(Agn)uuuggGfaCfaggagsgsc	1043	GCCUCCAGGUCCCCAA AUGCCAGU	1340
AD-1526934	asgsuguccCfaAfUfGccagugaguuL96	751	asCfsucaCfuggcauuUfgGfagaccussg	1044	CCAGGUCCCCAA AUGCCAGUGAGC	1341
AD-1527087	gsuscccaAfaUfGfCfcauugaguuL96	752	asUfsgcdTc(Agn)uuggcaUfuUfaggacscsu	1045	AGGUCCCCAA AUGCCAGUGAGCAG	1342
AD-1527088	csesuccaGfuCfCfAfgccuugaauuL96	753	asAfsugdTc(Agn)ggcugGfaCfaggaggsasu	1046	AUCCUCCAGGUCCCCAGCCUGAACUUU	1343
AD-1526937	uscsagguCfcAfGfCfcauuaauuL96	754	asGfsaagUfucagguGfGfAfcuagsgsg	1047	CCUCAGGUCCCCAGCCUGAACUUUCU	1344
AD-1526938	uscsagguCfcAfGfCfcauuaauuL96	754	asGfsaadGu(Tgn)uaggcuGfGfAfcuagsgsg	1048	CCUCAGGUCCCCAGCCUGAACUUUCU	1344
AD-1526939	csasggucCfaGfCfCfugaauuuuL96	755	asAfsagadAg(Tgn)uagggUfGfagaccussag	1049	CUACAGGUCCCCAGCCUGAACUUUCU	1345
AD-1526940	asgsuguccAfgCfCfUfgaauuuuL96	756	asAfsagaAfguacagCfuGfagaccussga	1050	UCAGGUCCCCAGCCUGAACUUUCUUC	1346
AD-1526941	gsusuccaGfcCfUfGfcauuaauuL96	757	asGfsaagAfaugucagGfcUfaggaccussg	1051	CAGGUCCCCAGCCUGAACUUUCUUCU	1347
AD-1526942	usugggcAfaUfAfAfaugacuguuL96	758	asGfsaadGg(Tgn)uauuuUfuGfagaccussga	1052	UCUUGGGCAAUAAAGUACCUGGU	1348
AD-1526943	gsuscaauAfaAfGfUfaccuguguuL96	759	asCfsagCfaggguuUfuAfuaggccscsa	1053	UGGGCAAUAAAGUACCUGGU	1349

第 211 頁，共 255 頁(發明說明書)

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1526970	usugguuUfuAfuGfAfaaaagcuagul96	784	asCfsuagCfuuuucanAfaAfaaccaascu	1080	AGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGG	1374
AD-1526971	usugguuUfuAfuGfAfaaaagcuagul96	784	asCfsuadGc(Tgn)uuucanAfaAfaaccaascu	1081	AGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGG	1374
AD-1526972	usgsguuUfuUfGfAfaaagcuagguL96	785	asCfsuagGfuuuuucaUfaAfaaccasasc	1082	GUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGA	1375
AD-1526973	gsusuuuaUfzAfaAfaAfaagcuaggaauL96	786	asUfsuccUfagcuuuuUfaUfaaaacscsa	1083	UGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAG	1376
AD-1526974	gsusuuuaUfzAfaAfaAfaagcuaggaauL96	786	asUfsuadCu(Agn)gcuuuUfaUfaaaacscsa	1084	UGGUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAG	1376
AD-1526975	usuuuuuGfaAfaAfaAfaagcuaggaauL96	787	asCfsuucCfuaagcuuuUfaAfaaaacsc	1085	GGUUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGC	1377
AD-1526976	usuuuuuGfaAfaAfaAfaagcuaggaauL96	787	asCfsuudCc(Tgn)agcuuuUfaAfaaaacsc	1086	GGUUUUUAUGAAAAAGCUAGGAAGC	1377
AD-1526977	usuuuuuGfaAfaAfaAfaagcuaggaauL96	788	asUfsuudCu(Tgn)ccuagUfuUfuaaasasa	1087	UUUAUGAAAAAGCUAGGAAGCAAC	1378
AD-1526978	asuuuagCfuGfGfUfuggaaagcuL96	789	asCfsauuUfccaaccAfgCfugaasusa	1088	UAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUGA	1379
AD-1526979	csagcuGfuUfGfGfAfaaaagcuL96	790	asUfsuudCa(Tgn)uuuccaAfaCfagcuasasa	1089	UUCAGCUGGUUGGGAAAUGACAC	1380
AD-1527089	asgscuGfuUfGfGfGfAfaaaagcuL96	791	asGfsuudTc(Agn)uuuccaAfaCfagcuasasa	1090	UCAGCUGGUUGGGAAAUGACACC	1381
AD-1526981	gsuscuGfuGfGfUfcccuaucugul96	792	asCfsuagAfaaggaaccCfuCfugaasusc	1091	CAGUGCAGAGGGUCCCUUACUGA	1382
AD-1526982	usgscagGfuGfUfCfcuuuacugul96	793	asUfsuagUfaaggaaccCfuCfugaasusc	1092	AGUGCAGAGGGUCCCUUACUGAC	1383
AD-1526983	gsuagagGfuUfCfCfcuuuacugul96	794	asGfsuudAg(Tgn)aaaggaCfuCfagcuasasc	1093	GUGCAGAGGGUCCCUUACUGACU	1384
AD-1526984	usuuuagGfuCfAfaAfaagcuuucul96	795	asUfsuagAfaagcuuUfaCfaaauasasa	1094	UAUUAAUGGUCAGACUGUUCACAG	1385
AD-1526985	usuuuagGfuCfAfaAfaagcuuucul96	796	asCfsuagAfaagcuuUfaCfaaauasasa	1095	AUUAAUGGUCAGACUGUUCACAGC	1386
AD-1526986	asgscagCfuGfCfCfuguaagguL96	797	asCfsuagUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1096	GAACGACACUGCCUGUCAGGUGG	1387
AD-1526987	ascsacuUfuUfUfCfaccuaacuaL96	798	asUfsuagUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1097	GAACACCUUUUUCACCUAACUAA	1388
AD-1526988	csasccuUfuUfCfAfaaagcuuL96	799	asUfsuudGu(Tgn)agguuAfaAfaagcuu	1098	AACACCUUUUUCACCUAACUAA	1389
AD-1526989	ascsuUfuUfCfAfaaagcuuL96	800	asUfsuudAg(Tgn)uagguAfaAfaagcuu	1099	ACACCUUUUUCACCUAACUAA	1390
AD-1526990	csuuuuuUfuCfCfCfuaaauuL96	801	asUfsuudUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1100	ACCUUUUUCACCUAACUAAUAA	1391
AD-1526991	usuuuucAfaCfUfaaauuL96	802	asUfsuudUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1101	CCUUUUUCACCUAACUAAUAA	1392
AD-1526992	usuuuucAfaCfUfaaauuL96	803	asUfsuudUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1102	CUUUUUUCACCUAACUAAUAA	1393
AD-1526993	usuuuucAfaCfUfaaauuL96	804	asUfsuudUfagcuaggaCfuCfugaasusc	1103	UUUUUUUCACCUAACUAAUAA	1394
AD-1526994	usuuuucAfaCfUfaaauuL96	805	asCfsuudUfaaauuUfaGfugaasasa	1104	UUUUUUUCACCUAACUAAUAA	1395
AD-1526995	usuuuucAfaCfUfaaauuL96	806	asUfsuudUfaaauuUfaGfugaasasa	1105	UUUUUUUCACCUAACUAAUAA	1396

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1526996	csascuaAfcUfAfAfaaauauguuL96	807	asAfsacaUfuauuuuaGfuUfaggugsasa	1106	UUCACCUAACUAAAAUAAUGUUU	1397
AD-1526997	ascscuaaCfuAfAfAfaaauauguuL96	808	asAfsaacAfuauuuuAfgUfuaggugsasa	1107	UCACCUAACUAAAAUAAUGUUUA	1398
AD-1526998	cscsuaacUfaAfAfAfaaauauguuL96	809	asUfsaaaCfaauuuuUfaGfuaggugsug	1108	CACCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	1399
AD-1526999	cscsuaacUfaAfAfAfaaauauguuL96	809	asUfsaadAc(Agn)uuuuuUfaGfuaggugsug	1109	CACCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	1399
AD-1527000	csasacuAfaAfAfAfaaauauguuL96	810	asUfsuaaAfaauuuUfuAfguuaggusu	1110	ACCUAACUAAAAUAAUGUUUAAA	1400
AD-1527001	usasuaAfaAfAfAfaaauauguuL96	811	asUfsuaaAfaauuuUfuUfaguuaggsg	1111	CCUAAACUAAAAUAAUGUUUAAAG	1401
AD-1527002	asascuaaAfaUfAfAfAfaaauauguuL96	812	asCfsuuuAfaaauuUfuUfaguuisasg	1112	CUAAACUAAAAUAAUGUUUAAAGA	1402
AD-1527003	ascsuuaaAfuAfAfAfaaauauguuL96	813	asUfseuuUfaaauuAfuUfuuagusus	1113	UAACUAAAAUAAUGUUUAAAGAG	1403
AD-1527004	ascscuguUfgAfAfUfuuuuauuuL96	814	asUfsauuAfaaauuUfaAfcaggusasa	1114	UUACCUUUUAAUAAUGUUUAAUUAU	1404
AD-1527005	cscsuguuGfaAfUfUfuuuuauuuL96	815	asAfsuaaUfaaauuUfcAfaaggusasa	1115	UACCUUUUAAUAAUGUUUAAUUAUG	1405
AD-1527006	usgscggcUfuCfCfUfgggcuuuL96	816	asUfsagdAa(G2p)ccaggAfaGfcgcagsgc	1116	GCUGGGCUUCCUGGGGUUCUAC	1406
AD-1527090	ususcugGfgCfuUfUfuaaccacuuL96	817	asAfsagdTg(G2p)uagaaGfcCfaaggaaagsgc	1117	GCUUCCUGGGCUUCUACACGUC	1407
AD-1527008	cscscgcuGfgAfGfCfagacucuuL96	818	asGfscadGa(G2p)ucugcuCfcAfgcgggsasu	1118	AUCCCGCUGGAGCAGACUCUGCA	1408
AD-1527009	csasgaauCfuGfCfAfagucucuuL96	819	asGfsagdAg(G2p)accugcAfgAfgueuigscsu	1119	AGCAGACUCUGCAGGUGCCUCCUCA	1409
AD-1527010	ascscugCfaGfGfUfcucucaguuL96	820	asUfseuGdGa(G2p)aggaccUfgCfaagugscsu	1120	AGACUCUGCAGGUGCCUCCUACAGAU	1410
AD-1527011	uscsugcaGfgUfCfCfucucaguuL96	821	asGfsaudCu(G2p)agaaGgaCfcUfgcagagsgsu	1121	ACUCUGCAGGUGCCUCCUACAGAU	1411
AD-1527012	usgscaggUfcCfUfCfucagauuuL96	604	asAfsagdAu(C2p)uagaaGgaCfaCfcugcagsgsa	1122	UCUGCAGGUGCCUCCUCCUACAGAUUUG	1194
AD-1527013	csasucuuCfcAfUfCfcauccuueauL96	822	asUfsgadAg(G2p)auggaUfgAfaagugscsc	1123	GGCAUCUUCCAUCCAUCCUCCUCAA	1412
AD-1527014	asasugueCfaCfCfAfagucucuuL96	612	asGfsagdAu(G2p)agcugUfgGfaauuagsg	1124	CCAAUGUCCACCAGCUCUCCUCC	1202
AD-1527015	usasacguGfgCfCfUfuauccuccuL96	823	asGfsagdGg(G2p)auaaggCfcAfcuguaagsgsa	1125	UCUACAGUGGCCUUAUCCUCCUCCU	1413
AD-1527016	csasugugCfcUfUfAfuccuuccuuL96	824	asAfsagdGa(G2p)ggauaaGfgCfcacugusasa	1126	UACAGUGGCCUUAUCCUCCUCCUCC	1414
AD-1527017	gsusggccUfuAfUfCfcccuccuccuL96	825	asGfsagdAg(G2p)agaaGgaUfaGfgccacscsg	1127	CAGUGGCCUUAUCCUCCUCCUCCU	1415
AD-1527018	cscscuccUfuCfCfUfucagagggcuL96	626	asCfsgcdCu(C2p)uagaaGgaAfaGfgagggsasu	1128	AUCCUCCUCCUCCUCCUCCAGAGCGU	1216
AD-1527019	usgsagugAfcAfAfCfaguaccuccuL96	826	asGfsaadGg(G2p)uacguuGfuCfaucacscsu	1129	AGUGAGUGACAACGUACCCUCCU	1416
AD-1527020	gsasgugaCfaAfCfGfuaccuccuL96	827	asUfsgadAg(G2p)guacguUfgUfcacucscsc	1130	GUGAGUGACAACGUACCCUCCUCCU	1417
AD-1527021	ascsguacCfcUfUfCfauuagggcuL96	828	asGfsgcdAu(C2p)auagaaGfgGfuacugusug	1131	CAACGUACCCUCCUCCUCCUCCU	1418

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1527022	asgsuacgAfcAfUfCfugcccucaauL96	829	asUfsuudAg(G2p)gcagauGfuCfuaucuscsc	1132	GGAGUACGACAUUCUGCCCCUAAAG	1419
AD-1527091	asuscugCfcUfAfAfaagcaaguculL96	830	asGfsacdTu(G2p)acuuaGfgGfegauggsu	1133	ACAUUCUGCCCCUAAAGUCAAGUCC	1420
AD-1527024	csuscugcAfcAfGfGfgaaccucuaL96	831	asUfsagdAg(G2p)uucccuGfuGfcaagsgsc	1134	GCCUCUGCACAGGGAACCUUCUAC	1421
AD-1527025	uscugcaCfaGfGfGfaaccucuaL96	832	asGfsuadGa(G2p)guucccUfgUfcaagsgsg	1135	CCUCUGCACAGGGAACCUUCUACC	1422
AD-1527026	ascagggaAfaCfCfUfcaaccucuaL96	833	asAfsagadAg(G2p)uagaggUfuCfcaugsgsc	1136	GCACAGGGAACCUUCUACCUCUC	1423
AD-1527027	csusgggaGfaGfAfUfauGCCucuaL96	834	asCfsagadAg(G2p)cauaucUfcUfcccagscsa	1137	UGCUGGGAGAGAUUUGCCUUCGA	1424
AD-1527028	usgsaggagAfaGfAfUfAfuGCCucuaL96	671	asUfscgdAa(G2p)gcuaucCfuCfcccagsc	1138	GCUGGGAGAGAUUUGCCUUCGAG	1261
AD-1527029	asgsaganAfuGfCfCfucagggaauL96	835	asAfsuadCu(G2p)gaaggcAfuAfuucucusc	1139	GGAGAGAUUUGCCUUCGAGGAUA	1425
AD-1527092	asgsauuGfcCfUfUfCfagaggaauL96	836	asAfsuadTc(G2p)ucgaagGfcAfuauucscu	1140	AGAGAUUUGCCUUCGAGGAUAUU	1426
AD-1527031	gsasuauGfcUfUfCfCfagaggaauL96	676	asAfsandAu(G2p)cucgaGfgCfauaucusc	1141	GAGAUUUGCCUUCGAGGAUAUUU	1266
AD-1527032	gsasagagAfaGfGfGfcaucugcauL96	837	asUfsugdCa(G2p)augcccUfuCfucumscsa	1142	UGGAAGAGAAAGGGCAUCUGCAAC	1427
AD-1527033	gsasgcuGfcUfAfGfAfCfcaucugcuL96	838	asCfsagcdAg(G2p)uggucaUfgCfagucscsu	1143	AUGAGCUGCUAGACCACCUUGCGU	1428
AD-1527034	gsasacacCfuGfCfGfucagcaauL96	839	asAfsugdCu(G2p)agacgcAfgGfugguuscusa	1144	UAGACCACCUUGCGUCUCAGCAUC	1429
AD-1527035	csasccugCfcUfCfUfCfagcauccuL96	840	asAfsaggdAu(G2p)cuagagaCfcGfagguugsu	1145	ACCACCUUGCGUCUCAGCAUCCUG	1430
AD-1527036	cscscugGfaUfGfAfCfagcauccuL96	841	asAfsaggdAu(G2p)cucucaUfcCfagggscsa	1146	UGCCCUUGGGAUGAGAGCAUCCUG	1431
AD-1527093	asgsugugAfuAfcAfCfagagcaagauL96	842	asUfscudTg(G2p)ucaugnAfuCfcaucuscusu	1147	AAGGUGGAUACAUGAGCAAGAU	1432
AD-1527094	gsusuggaUfaCfAfUfCfagcaagauL96	843	asAfsuadTu(G2p)cucaugUfaUfcaaccscsu	1148	AAGGUGGAUACAUGAGCAAGAUU	1433
AD-1527095	csasugagCfaAfGfAfCfagcaagauL96	844	asAfsagudTg(G2p)aaauenUfgCfcauggsusa	1149	UACAUGAGCAAGAUUUGCAACUU	1434
AD-1527096	asusgagcAfaGfAfUfCfagcaagauL96	845	asAfsagdTc(G2p)caauucUfuGfcaucugsu	1150	ACAUGAGCAAGAUUUGCAACUUUG	1435
AD-1527041	ususucaAfcUfUfGfcaucccauuL96	846	asAfsandGg(G2p)uagcaaGfuUfcaaausc	1151	GAUUUGCAACUUGCUACCCAUUA	1436
AD-1527042	asusgcuGfcCfUfGfcauccuL96	847	asGfsagcdAg(G2p)guacagGfgCfagcausa	1152	UAUUGCUGCCUUGUACCCUUGCCU	1437
AD-1527097	gsascauuGfcGfAfUfCfagcaagauL96	848	asCfsuadTg(G2p)acaucGfcAfauggcsag	1153	CUGCCAUGCGAUUUGUCCAGAGA	1438
AD-1527044	cscsamugCfcAfUfUfCfagcaagauL96	849	asUfscudCu(G2p)gacaucCfcCfauuggscsa	1154	UGCCAUGCGAUUUGUCCAGAGAC	1439
AD-1527045	asusugcgAfuUfGfUfCfagcaagauL96	850	asAfsagudCu(G2p)uggacaAfuCfcauugsgsg	1155	CCAUUGCGAUUUGUCCAGAGACUG	1440
AD-1527046	cscsagagAfcUfGfGfagcaagcuL96	851	asGfsagcdAu(G2p)ucaucaGfuCfucuggsasc	1156	GUCCAGAGACUGGUGACAUUGGCU	1441
AD-1527047	gsasucggUfgAfCfAfCfagggcuL96	852	asUfsggdAa(G2p)ccaugnCfaCfcaugscusc	1157	GAGACUGGUGACAUUGGCUUCCAG	1442

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	反義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1527098	usgsuguaCfaUfgfGfucuccagauL96	853	asAfsudTg(G2p)aaagcaUfgUfcaccasgsu	1158	ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUUA	1443
AD-1527049	gsugsuacAfuGfGfCfuuccagauL96	854	asUfsaudCu(G2p)gaagccAfuGfucaccasag	1159	CUGGUGACAUGGCUUCCAGAUUA	1444
AD-1527050	usgsugemCfcAfGfAfuauGCCgaL96	855	asUfsgcdGg(C2p)auaucuGfGfAgcccasusg	1160	CAUGGCUUCCAGAUUAUGCCCGAC	1445
AD-1527051	gsugsuucCfaGfAfUfaugcccgacul96	856	asGfsudGg(G2p)cauaucUfgGfaagccsasul	1161	AUGGCUUCCAGAUUAUGCCCGACG	1446
AD-1527052	gsusugcaGfuGfGfGfugaccucacul96	857	asGfsugdAg(G2p)ucacccAfcUfgcaaccsa	1162	UGGUUGCAGUGGGUGACUCUCACA	1447
AD-1527099	csccsagguCfcCfAfAfaugccagugul96	858	asCfsacdTg(G2p)cauuugGfGfAfcuuggsasg	1163	CUCCAGGUCCCCAAAUGCCAGUGA	1448
AD-1527054	asgsugccAfcCfCfUfgaaccumnuL96	756	asAfsagdAa(G2p)uucaggCfuGfagaccusgsa	1164	UCAGGUCCAGCCUGAACUUCUUC	1346
AD-1527100	gscsuetucCfaCfCfUfucuccaguuL96	859	asAfsacdTg(G2p)aaaggUfgGfagagcscsc	1165	GGGCUUCCACCCUUCUCCAGUUU	1449
AD-1527056	asusucuuUfcAfGfAfgugcuuaauL96	860	asUfsuudAg(C2p)accucuGfaAfagaauuscu	1166	AGAUUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG	1450
AD-1527057	ususcceAUfcUfUfUfgugcaguanL96	861	asUfsagdCu(G2p)caaaaGfaUfgggaaasasc	1167	GUUUCCAUCUUUUGUGCAGCUAC	1451
AD-1527058	usgsugcaGfcUfAfCfuccegcuaulL96	766	asAfsaudGc(G2p)gagguaGfcUfgcacasasa	1168	UUUGUGCAGCUACCCUCCGCAUUG	1356
AD-1527059	gsasugugGfaGfGfAfucccagcuL96	862	asAfsugdCu(G2p)ggauccUfcCfagcucasasc	1169	GUGACGUGGAGGAUCCAGCCUC	1452
AD-1527060	usgsugaggAfuCfCfCfagccuugauL96	863	asUfscadGa(G2p)gcugggAfuCfuccascsg	1170	CGUGGAGGAUCCAGCCUUCUGAG	1453
AD-1527061	csuscugaGfcUfGfAfguugguuuL96	773	asAfsaadAc(C2p)aacucaGfcUfcagagsgsc	1171	GCCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUA	1363
AD-1527101	usgsaguuGfgUfUfUfuaugaaaagL96	864	asCfsuudTu(C2p)anaaaaCfcAfacucasgsc	1172	GCUGAGUUGGUUUUUUAUGAAAAGC	1454
AD-1527102	gsugsuuuuAfuGfAfAfaagcuaggauL96	865	asUfscddTa(G2p)cuuuucAfuAfuaaccsasa	1173	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAA	1455
AD-1527103	ususuauGfAfaAfGfGfuaaggagcuL96	866	asGfscudTc(C2p)uagcuUfuCfauaaasasc	1174	GUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCA	1456
AD-1527104	ususaugaAfaAfGfCfuaaggagcaul96	867	asUfsgcdTu(C2p)cuagcuUfuUfcauaasasa	1175	UUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAA	1457
AD-1527105	asasuicaGfcUfGfGfuaugggaaauL96	868	asAfsuudTc(C2p)caaccaGfcUfgaauusasa	1176	UUAAUUCAGCUGGUUGGGAAAUG	1458
AD-1527067	csasgaggGfuCfCfCfuaucugacuL96	869	asAfsugdCa(G2p)uaagggAfcCfucucgscsa	1177	UGCAGAGGGUCCCUUACUGACUG	1459
AD-1527068	usasuuuaUfgGfUfCfagacugmuL96	870	asGfsaadCa(G2p)ucugacCfaUfuaauasgsg	1178	CCUAUUAAUGGUCAGACUGUUC	1460
AD-1527106	asascaccUfuUfUfUfcaaccuaacuL96	871	asAfsugdTa(G2p)gugaaaAfaGfguguuscsu	1179	AGAACAACCUUUUUCACCUAACUA	1461
AD-1527107	csccsuuuUfcAfCfCfuaacuaaaauL96	872	asUfsuudTa(G2p)uuagguGfaAfaagggusg	1180	CACCUUUUUCACCUAACUAAAUA	1462
AD-1527108	ascscuguuUfgAfAfUfuauguaauuL96	814	asUfsaadTa(C2p)aaaauuCfaAfcaggusasa	1181	UUACCUGUUGAAUUUUUGUAUUUAU	1404

表 4. Hep3B 細胞中之活體外篩查

雙鏈體 ID	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526763.1	43.68	7.66	181.42	13.60	136.21	17.31
AD-1527006.1	58.05	16.93	58.84	5.93	108.83	8.56
AD-1526764.1	114.18	3.92	155.68	23.31	76.32	36.13
AD-1526765.1	83.14	12.89	139.55	41.56	91.73	44.28
AD-1526766.1	122.68	26.64	138.64	9.78	123.48	58.96
AD-1526767.1	131.94	25.92	152.31	51.86	78.01	19.26
AD-1527090.1	35.21	6.06	58.54	9.71	60.78	14.27
AD-1526768.1	119.41	29.90	99.00	16.42	113.90	41.72
AD-1526769.1	153.69	16.54	195.82	75.85	64.62	14.63
AD-1526770.1	175.84	46.29	215.65	75.08	137.98	24.52
AD-1527008.1	43.03	14.31	69.68	4.54	88.86	26.56
AD-1526771.1	77.30	22.42	96.13	16.73	73.61	22.28
AD-1526772.1	68.48	8.41	85.29	26.44	57.61	29.56
AD-1527009.1	42.74	7.97	43.51	9.66	59.45	8.65
AD-1526773.1	74.79	14.85	80.19	9.48	40.34	16.76
AD-1527010.1	33.84	6.13	63.81	6.43	68.30	11.12
AD-1527072.1	77.73	5.92	75.34	5.27	49.69	12.24
AD-1527011.1	59.33	18.13	73.48	3.68	97.66	30.04
AD-1527073.1	33.26	12.21	60.52	13.44	40.99	15.37
AD-1527012.1	123.41	44.38	127.86	12.67	125.12	34.30
AD-1526776.1	72.77	15.21	81.61	8.25	57.82	17.75
AD-1526777.1	64.56	11.50	86.26	5.87	52.83	15.50
AD-1526778.1	148.34	35.79	136.17	20.96	138.39	20.82
AD-1527074.1	98.24	27.36	196.89	59.40	90.21	28.04
AD-1526780.1	87.94	27.44	117.41	35.81	85.29	26.99
AD-1526781.1	76.69	17.03	118.11	15.20	55.74	14.20

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1527013.1	66.62	8.03	67.19	11.53	89.46	25.63
AD-1526782.1	88.36	22.24	116.96	10.93	75.92	18.06
AD-1527075.1	62.63	11.22	73.33	3.57	48.35	7.83
AD-1527014.1	58.20	4.44	77.19	17.96	54.31	4.41
AD-1526784.1	73.82	20.16	96.48	26.47	64.25	9.86
AD-1526785.1	119.20	9.92	153.50	45.22	186.36	18.74
AD-1526786.1	96.65	22.25	111.90	18.07	129.07	19.15
AD-1526787.1	87.75	18.71	93.68	17.36	87.75	21.03
AD-1526788.1	64.55	12.37	82.56	20.24	40.65	8.51
AD-1526789.1	53.77	9.08	60.47	15.42	53.93	12.71
AD-1526790.1	74.54	11.91	114.45	9.13	76.82	7.11
AD-1526791.1	78.09	7.33	112.71	31.23	79.26	24.02
AD-1526792.1	77.89	19.83	69.58	4.59	59.03	15.77
AD-1526793.1	105.60	53.31	165.15	27.61	161.89	10.86
AD-1527015.1	41.17	1.93	40.76	15.19	53.79	8.32
AD-1527016.1	56.05	9.21	68.28	9.38	67.98	16.74
AD-1526794.1	58.79	15.75	78.21	13.17	67.27	10.53
AD-1527017.1	70.52	5.18	89.96	19.48	135.31	25.40
AD-1526795.1	51.99	12.25	57.65	4.96	40.95	17.51
AD-1526796.1	37.36	8.47	46.36	9.89	49.34	15.73
AD-1526797.1	65.01	12.64	80.03	5.10	59.17	11.40
AD-1527018.1	67.07	10.29	91.34	19.96	123.38	34.94
AD-1526798.1	67.32	14.00	96.68	14.84	89.78	26.78
AD-1526799.1	108.59	13.34	125.32	29.43	98.61	24.75
AD-1526800.1	171.82	23.70	152.44	24.55	117.88	30.09
AD-1526801.1	108.78	21.59	118.99	29.99	127.16	26.63
AD-1526802.1	96.99	22.67	127.81	21.15	62.19	13.93
AD-1526803.1	80.06	9.63	108.17	18.13	43.32	4.30

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526804.1	79.14	8.73	88.77	16.65	74.12	22.19
AD-1526805.1	102.58	8.31	116.51	6.60	78.81	18.03
AD-1526806.1	68.15	13.14	92.96	24.34	72.95	18.24
AD-1526807.1	55.89	8.83	75.56	10.97	56.41	16.55
AD-1526808.1	96.45	12.43	96.21	17.45	101.04	21.38
AD-1526809.1	66.54	19.98	90.32	11.54	87.22	14.89
AD-1526810.1	66.39	18.78	91.36	28.16	108.70	24.37
AD-1526811.1	130.29	9.54	157.84	47.85	142.11	45.97
AD-1526812.2	34.47	7.82	43.52	11.77	41.81	11.97
AD-1526812.1	83.20	24.20	60.45	14.69	97.10	34.36
AD-1527019.1	76.17	23.27	77.37	13.08	78.31	20.20
AD-1527020.2	34.99	5.56	44.00	5.66	30.63	5.65
AD-1527020.1	26.42	2.01	34.55	6.72	46.67	11.48
AD-1526813.1	49.62	6.12	50.19	2.84	38.16	11.19
AD-1526814.1	54.03	13.48	65.30	19.73	47.10	6.60
AD-1526815.1	70.84	8.11	92.44	2.45	89.54	9.04
AD-1526816.1	41.99	8.84	56.84	14.62	46.95	5.29
AD-1526817.1	36.23	6.41	60.26	13.19	39.94	5.18
AD-1526818.1	47.98	2.53	66.35	13.87	87.53	12.05
AD-1526819.1	119.04	42.58	124.80	21.09	148.12	32.92
AD-1527021.1	63.91	19.78	61.68	5.18	58.06	10.22
AD-1526820.2	38.33	8.91	37.64	8.13	35.09	4.39
AD-1526820.1	47.08	9.66	48.36	5.73	45.91	12.76
AD-1526821.1	53.23	7.75	62.76	9.56	50.12	7.90
AD-1527022.1	38.70	9.61	42.97	8.50	39.25	4.48
AD-1526822.1	50.62	5.87	50.70	6.50	49.37	11.99
AD-1526823.1	42.79	7.87	48.33	3.11	44.55	5.46
AD-1526824.1	40.67	13.82	63.95	11.12	51.37	11.24

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526825.1	55.46	21.60	83.45	18.71	97.72	14.22
AD-1527091.1	67.10	10.74	64.51	9.14	70.62	21.66
AD-1526827.1	18.08	4.49	50.38	13.65	48.69	11.44
AD-1526826.1	50.58	13.77	65.79	12.67	59.92	27.86
AD-1526828.1	44.89	10.80	59.63	4.27	44.56	6.61
AD-1526830.1	70.82	12.22	75.57	6.87	58.52	11.57
AD-1526829.1	68.49	11.11	95.04	6.81	69.33	8.87
AD-1526831.1	61.84	13.89	80.85	9.40	57.43	13.70
AD-1527076.1	55.67	12.14	77.00	19.13	74.75	22.92
AD-1526833.1	55.81	9.84	52.49	4.27	47.54	21.50
AD-1527024.1	73.20	19.03	62.91	17.74	106.51	17.79
AD-1527025.1	66.36	6.24	67.19	10.66	84.57	20.21
AD-1526834.1	68.54	20.21	83.29	21.05	55.55	15.45
AD-1526834.2	64.83	18.39	59.85	3.33	58.17	13.32
AD-1526835.2	28.10	2.16	43.83	9.76	26.75	7.30
AD-1526835.1	36.51	10.40	34.41	2.81	35.50	9.79
AD-1526836.1	33.12	10.43	46.01	7.36	23.30	9.57
AD-1526836.2	38.83	4.51	61.41	10.14	67.46	12.14
AD-1527026.1	34.85	4.42	42.91	12.61	35.45	6.74
AD-1527026.2	30.16	2.86	37.50	4.54	40.29	8.69
AD-1526837.2	48.94	15.13	56.90	11.70	70.50	13.24
AD-1526837.1	37.29	11.59	33.60	5.61	145.09	40.97
AD-1526838.1	41.27	3.44	59.42	10.16	49.44	18.79
AD-1526839.1	51.20	10.31	41.15	6.26	41.66	14.44
AD-1526839.2	52.99	10.71	64.23	13.34	51.30	20.44
AD-1527077.1	91.18	25.24	68.49	16.90	67.30	21.84
AD-1526841.1	76.63	18.36	87.08	23.10	85.23	28.21
AD-1526842.1	81.44	21.79	54.64	22.17	51.73	15.00

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526843.1	75.45	25.32	62.39	25.42	75.59	12.99
AD-1526844.1	63.48	10.82	60.76	14.64	40.43	11.35
AD-1526845.1	36.44	5.86	32.87	8.30	39.88	6.95
AD-1527027.1	27.73	3.57	27.83	2.81	41.08	5.71
AD-1527027.2	42.42	7.52	46.72	9.13	60.97	15.27
AD-1527028.1	46.63	10.58	56.08	9.22	52.40	15.96
AD-1527028.2	52.54	9.22	59.69	5.15	74.14	11.24
AD-1526846.2	36.29	8.78	34.15	11.02	41.26	10.41
AD-1526846.1	36.91	5.36	28.18	8.59	48.85	7.12
AD-1526847.1	38.66	9.93	32.54	11.74	47.82	14.06
AD-1526847.2						
AD-1526848.1	69.79	22.93	52.39	20.67	58.82	12.59
AD-1526848.2	73.31	20.03	48.45	10.41	69.40	12.04
AD-1526849.1	49.39	13.76	38.66	11.47	43.01	5.24
AD-1526849.2	46.07	7.22	37.03	3.90	46.50	11.14
AD-1527029.2	82.20	24.08	68.27	24.23	100.77	27.53
AD-1527029.1	71.48	27.82	60.44	3.58	108.03	31.28
AD-1526850.1	40.11	4.38	28.12	7.11	30.80	3.74
AD-1526850.2	38.79	7.13	26.24	9.22	31.19	9.61
AD-1527092.2	40.70	10.52	47.82	4.00	60.02	12.05
AD-1527092.1	46.11	7.40	52.04	7.08	73.20	9.59
AD-1527031.1	52.93	6.96	65.78	13.85	69.63	7.87
AD-1527031.2	63.79	8.94	57.89	6.78	69.69	18.40
AD-1526851.2	53.52	14.01	50.33	16.75	58.83	3.58
AD-1526851.1	61.27	15.99	50.00	10.67	61.87	5.70
AD-1526852.2	36.35	7.08	31.05	10.40	29.66	1.55
AD-1526852.1	52.95	15.70	29.39	11.18	31.03	4.92
AD-1526853.1	48.96	10.17	37.98	10.57	46.14	5.02

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526854.1	93.11	9.69	82.00	5.90	86.61	13.23
AD-1526855.1	53.65	11.50	54.55	17.35	68.93	10.94
AD-1526856.1	59.22	5.88	49.39	11.67	80.53	9.48
AD-1526857.1	104.50	25.47	43.76	17.44	78.66	12.36
AD-1526859.1	62.18	11.24	69.00	7.48	73.58	9.69
AD-1526858.1	98.49	15.02	93.59	23.59	109.28	29.05
AD-1526860.1	58.24	8.35	47.89	13.67	64.79	11.24
AD-1527032.1	38.57	3.50	38.91	8.27	44.81	2.41
AD-1526861.1	52.37	5.58	64.90	10.37	81.36	6.52
AD-1527078.1	47.57	5.68	51.55	16.61	94.51	5.09
AD-1526863.1	111.02	12.67	85.71	9.51	104.89	19.51
AD-1526864.1	89.20	14.44	74.31	7.92	90.32	22.05
AD-1526865.1	80.40	15.11	63.08	20.05	101.98	23.71
AD-1526866.1	84.08	9.33	59.60	19.08	92.28	16.88
AD-1526867.1	75.93	16.07	59.07	6.72	93.72	19.07
AD-1526868.1	62.35	7.36	70.09	12.15	70.05	3.61
AD-1526869.1	91.79	19.33	97.14	22.83	92.67	8.94
AD-1526870.1	52.26	6.97	61.78	16.63	74.55	11.34
AD-1527079.1	66.63	5.30	56.63	8.12	65.30	10.65
AD-1526872.1	81.52	21.99	97.98	23.74	97.53	20.83
AD-1527033.1	36.32	6.98	43.57	11.62	66.36	8.84
AD-1526873.1	50.66	17.75	76.37	25.11	75.14	15.36
AD-1526874.1	61.81	21.37	58.95	14.17	66.90	13.22
AD-1526875.1	69.98	18.02	72.67	12.59	73.62	5.71
AD-1527034.1	47.75	7.68	42.36	8.05	49.63	7.23
AD-1526876.1	65.23	12.07	65.93	4.99	80.48	13.12
AD-1527035.1	47.42	11.93	47.32	12.08	62.01	11.41
AD-1526877.1	39.19	12.06	33.81	10.57	44.37	9.48

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526879.1	79.39	3.62	73.02	17.99	88.00	17.18
AD-1527080.1	85.10	11.96	99.12	15.42	115.01	14.90
AD-1526881.1	90.28	11.62	103.66	21.57	130.93	25.53
AD-1527036.1	48.44	9.35	53.17	8.93	81.56	14.38
AD-1526882.1	91.58	23.91	87.86	19.79	115.15	22.47
AD-1526883.1	70.76	10.26	65.66	22.65	89.94	18.26
AD-1526884.1	35.39	8.12	39.49	15.92	26.75	3.54
AD-1527081.1	85.03	13.16	97.43	16.77	97.22	10.69
AD-1526886.1	39.17	6.14	46.36	15.45	76.31	14.07
AD-1527082.1	48.33	9.22	42.60	13.98	68.22	11.57
AD-1526888.1	54.42	10.08	57.18	13.04	65.69	18.35
AD-1527093.1	73.36	8.54	54.15	4.59	70.52	24.04
AD-1527094.1	60.52	15.96	38.64	2.46	83.91	20.14
AD-1526889.1	46.40	6.96	59.71	11.32	71.80	18.46
AD-1526889.2	50.65	12.33	74.22	12.55	74.32	19.94
AD-1526890.1	59.61	10.37	97.12	11.00	73.13	3.94
AD-1526890.2	61.72	16.73	72.61	12.90	87.53	13.72
AD-1526891.2	26.30	3.55	38.57	8.83	38.00	9.87
AD-1526891.1	27.33	2.65	37.83	9.34	38.39	3.18
AD-1526892.1	26.27	8.01	33.30	5.34	43.32	7.28
AD-1526892.2	29.29	3.46	37.67	3.72	48.04	13.69
AD-1526893.1	73.13	8.49	103.27	22.31	97.55	16.62
AD-1527095.1	20.67	5.29	31.63	8.74	35.71	12.63
AD-1527096.1	19.75	5.12	18.43	5.22	26.09	8.19
AD-1526894.1	47.38	5.23	65.17	17.17	78.92	11.25
AD-1526895.1	58.79	11.88	75.42	8.71	83.01	13.98
AD-1526896.1	37.60	5.77	48.70	7.47	64.91	8.35
AD-1526898.1	41.37	4.16	35.94	11.36	59.85	8.13

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526897.1	36.62	8.02	44.33	7.62	68.90	4.70
AD-1527041.1	31.86	4.29	26.68	6.29	41.71	11.80
AD-1526899.1	52.76	9.00	56.94	6.25	81.20	14.10
AD-1526900.1	68.51	7.39	91.20	9.66	100.36	26.35
AD-1526901.1	58.91	12.19	73.47	9.70	92.78	27.89
AD-1526902.1	24.64	7.82	26.16	3.46	30.78	8.56
AD-1526903.1	25.18	5.60	28.52	8.58	37.75	4.38
AD-1193350.9	19.83	2.88	17.02	1.92	27.69	8.58
AD-519347.6	26.57	3.65	30.33	7.02	41.15	11.70
AD-1193350.10	15.97	1.12	18.84	2.78	26.52	7.81
AD-519347.7	21.74	5.32	28.47	5.19	38.39	7.80
AD-1193350.11	22.84	2.94	36.40	5.15	20.97	8.90
AD-519347.8	27.13	1.65	42.41	10.72	41.20	3.09
AD-1193350.12	14.56	4.45	17.60	2.96	29.05	2.48
AD-519347.9	25.72	4.25	32.93	10.71	33.65	5.33
AD-1193365.9	33.15	7.07	30.85	5.72	54.76	17.64
AD-1193365.10	31.48	5.87	64.54	10.60	43.82	14.24
AD-1193365.11	64.38	10.43	36.53	4.64	82.74	40.60
AD-1193365.12	33.51	8.14	42.26	6.34	38.39	7.06
AD-519351.16	26.85	7.10	32.60	3.49	36.91	8.64
AD-519351.17	28.37	3.16	39.80	3.44	43.55	4.19
AD-519351.18	40.69	10.42	48.84	4.70	35.31	8.44
AD-519351.19	30.20	3.43	30.03	7.85	39.81	7.46
AD-1527042.1	69.28	11.64	70.88	13.22	88.52	8.89
AD-1526904.1	71.25	9.69	74.70	16.37	83.09	13.21
AD-1526905.1	66.61	4.88	69.11	15.35	88.21	13.41
AD-1526906.1	56.16	8.67	79.89	22.67	66.82	15.00
AD-1526907.1	48.94	6.87	74.13	14.64	78.81	17.98

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526907.2	56.67	6.73	61.46	3.64	98.85	16.51
AD-1526908.2	35.29	12.25	45.50	9.46	26.51	10.59
AD-1526908.1	50.58	11.73	43.79	1.50	56.40	11.03
AD-1527097.2	35.86	6.58	46.39	5.52	67.17	24.56
AD-1527097.1	40.57	4.87	60.30	2.84	68.97	8.22
AD-1527044.1	57.85	16.21	81.64	22.04	109.62	26.86
AD-1527083.2	38.26	4.61	31.59	7.50	27.70	7.97
AD-1527083.1	42.67	14.90	30.03	10.63	30.67	10.77
AD-1527045.1	71.19	12.59	85.97	24.54	82.85	30.20
AD-1526910.1	23.93	4.40	25.72	4.82	33.59	12.10
AD-1527084.1	44.66	6.88	29.63	6.94	49.48	12.35
AD-1526912.1	70.21	22.31	77.54	30.44	87.11	16.30
AD-1526913.1	42.19	8.29	50.45	6.62	69.49	8.42
AD-1526914.1	104.95	16.06	77.35	13.27	90.73	4.65
AD-1526915.1	35.35	10.75	60.67	9.10	125.24	29.74
AD-1527046.1	52.52	6.48	62.17	8.66	74.69	17.20
AD-1526917.1	57.31	18.57	63.58	15.61	66.44	9.92
AD-1526919.1	80.77	12.63	98.56	23.73	38.89	9.25
AD-1526918.1	74.94	6.02	58.52	10.31	46.49	7.42
AD-1527047.1	24.59	3.30	37.06	8.03	43.42	13.50
AD-1527047.2	30.55	3.44	35.86	10.15	45.17	8.64
AD-1526920.1	61.58	18.94	57.10	9.21	35.75	10.71
AD-1526921.1	102.19	29.02	85.36	21.12	145.13	6.40
AD-1527098.1	29.05	4.12	33.61	3.29	34.05	6.41
AD-1527049.1	33.44	4.86	39.91	1.34	41.11	6.52
AD-1527049.2	39.83	4.89	46.07	9.74	41.73	11.80
AD-1527086.1	31.72	10.14	49.16	11.72	57.41	16.44
AD-1527086.2	46.85	8.40	48.51	9.22	49.68	12.11

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526923.1	51.84	16.26	51.24	8.13	83.67	13.66
AD-1526924.1	57.09	11.77	62.81	5.92	96.33	19.02
AD-1526925.2	44.01	14.29	36.79	2.99	59.96	14.22
AD-1526925.1	48.01	3.47	47.81	9.92	46.94	4.43
AD-1526926.1	70.07	5.64	52.70	5.35	70.70	7.13
AD-1526927.1	47.81	2.49	58.77	6.43	69.57	7.08
AD-1526927.2	56.29	0.00	46.16	5.64	80.25	15.03
AD-1526928.2	80.41	4.92	76.85	9.50	74.52	6.25
AD-1526928.1	120.37	13.77	125.17	17.23	129.65	18.69
AD-1527050.1	59.64	9.54	69.52	15.37	69.72	11.61
AD-1527051.1	29.34	4.64	39.39	8.75	34.97	5.60
AD-1526929.1	77.77	12.03	65.94	6.15	75.93	9.50
AD-1527052.1	38.34	4.16	39.46	8.19	38.07	7.92
AD-1526930.1	74.06	5.92	86.66	7.80	96.25	11.80
AD-1526931.1	79.98	15.32	86.70	9.76	98.04	21.38
AD-1526933.1	91.83	22.91	86.26	21.32	114.31	6.72
AD-1526932.1	68.39	15.13	99.38	14.14	140.85	37.77
AD-1527099.1	30.77	4.98	47.96	3.67	58.78	4.10
AD-1526934.1	50.00	5.48	70.49	13.68	89.89	25.03
AD-1527087.1	60.71	6.79	44.82	9.21	57.70	12.06
AD-1527088.1	44.34	4.55	38.97	7.61	42.12	5.32
AD-1526937.1	35.46	5.10	32.39	7.46	51.22	3.94
AD-1526938.1	62.67	12.83	59.88	6.11	73.73	16.85
AD-1526939.1	41.41	8.36	42.00	7.05	38.97	8.50
AD-1526940.1	114.31	19.22	93.01	17.95	100.44	19.35
AD-1527054.1	77.09	3.84	68.84	7.98	64.71	17.39
AD-1526941.1	32.43	8.36	45.02	5.73	43.72	9.21
AD-1526942.1	90.78	8.41	73.93	7.12	87.90	15.68

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526943.1	47.50	3.39	47.64	2.26	33.78	7.10
AD-1526945.1	63.06	10.10	57.15	10.06	82.33	13.93
AD-1526944.1	74.60	15.73	70.95	9.81	112.93	9.18
AD-1526946.1	69.13	6.02	64.43	13.35	86.59	13.92
AD-1527100.1	34.40	5.85	36.48	7.14	38.75	8.27
AD-1526947.1	89.86	15.67	90.06	26.39	162.30	14.02
AD-1527056.1	53.37	4.18	74.12	24.19	39.90	19.08
AD-1526948.1	75.94	12.20	77.85	19.57	138.95	33.74
AD-1527057.1	32.17	6.04	60.11	11.52	46.60	16.07
AD-1526949.1	46.38	4.62	48.59	5.45	51.64	14.71
AD-1526951.1	70.86	9.36	73.91	9.88	80.51	17.22
AD-1526950.1	60.97	13.46	68.29	8.35	91.01	16.62
AD-1526952.1	83.27	18.16	66.43	5.00	74.40	15.55
AD-1527058.1	50.74	6.56	61.71	16.11	76.82	8.21
AD-1526953.1	33.40	6.71	45.82	7.55	72.96	13.99
AD-1526954.1	37.60	2.76	31.57	7.63	62.19	14.23
AD-1527059.1	59.96	12.38	79.54	10.50	100.56	30.82
AD-1527060.1	68.73	9.49	64.10	18.94	70.01	15.90
AD-1526955.1	47.36	6.72	66.12	8.74	71.33	16.21
AD-1526956.1	50.96	4.44	62.17	10.49	62.93	11.19
AD-1526957.1	54.20	5.52	65.17	12.50	65.39	7.84
AD-1526958.1	66.00	6.02	76.24	9.84	79.36	13.56
AD-1526959.1	65.35	17.34	62.64	10.41	66.10	12.72
AD-1527061.1	36.97	3.89	34.38	4.13	40.94	8.63
AD-1526960.1	34.21	7.72	38.13	5.60	44.04	4.30
AD-1526961.1	39.44	2.34	58.35	3.76	46.72	3.41
AD-1526962.1	37.16	11.86	33.93	1.71	40.87	2.62
AD-1526963.1	47.14	8.42	50.89	11.51	47.69	5.54

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526964.1	44.73	7.56	59.95	12.88	56.96	8.29
AD-1526965.1	38.62	2.20	47.35	7.84	36.55	9.09
AD-1193373.2	78.34	7.12	61.65	18.85	87.36	12.80
AD-1527101.1	42.34	3.55	43.87	14.20	61.45	26.49
AD-1526967.1	53.76	10.19	50.61	12.76	79.97	22.48
AD-1526968.1	45.80	8.92	43.88	10.04	55.49	11.76
AD-1526969.1	42.24	1.50	48.21	7.41	38.74	6.60
AD-1526970.1	41.97	3.62	44.01	9.64	41.95	6.14
AD-1526971.1	39.41	4.29	50.87	3.87	50.42	8.15
AD-1526972.1	45.05	2.05	53.79	5.79	63.66	12.77
AD-1527102.1	51.67	4.52	47.13	8.54	54.43	14.46
AD-1526973.1	50.42	6.93	65.74	12.16	61.14	10.65
AD-1526974.1	82.55	20.27	62.51	9.25	106.57	12.84
AD-1526975.1	57.05	7.78	37.85	1.77	81.29	16.19
AD-1526976.1	52.41	6.01	37.91	6.42	50.93	15.62
AD-1527103.1	41.12	4.05	75.42	19.02	70.06	31.99
AD-1527104.1	38.50	13.67	43.20	5.46	41.19	15.40
AD-1526977.1	59.65	9.85	49.94	9.40	40.05	6.98
AD-1527105.1	42.00	11.57	53.50	17.75	38.02	13.61
AD-1526978.1	59.23	8.36	49.05	5.18	68.40	13.06
AD-1526979.1	55.62	8.89	49.31	7.84	43.97	6.51
AD-1527089.1	59.84	20.28	51.08	5.71	60.93	11.78
AD-1526981.1	93.29	22.39	89.26	5.61	72.67	17.71
AD-1526982.1	90.26	9.70	55.21	13.50	91.27	21.17
AD-1526983.1	67.33	10.17	47.69	4.83	83.36	15.35
AD-1527067.1	54.11	13.15	75.54	14.14	51.97	21.89
AD-1527068.1	23.04	9.60	50.31	16.15	32.88	5.45
AD-1526984.1	45.16	6.61	34.84	9.72	40.42	11.68

	Hep3B 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526985.1	44.84	8.06	45.62	11.56	48.95	4.96
AD-1526986.1	72.17	7.57	69.28	13.46	87.93	25.79
AD-1527106.1	25.90	3.66	35.37	10.21	30.39	1.07
AD-1526987.1	35.67	4.70	19.52	2.84	32.75	11.24
AD-1526988.1	42.34	6.98	52.61	7.81	39.72	7.23
AD-1526989.1	28.65	9.51	38.74	4.90	65.47	13.64
AD-1527107.1	31.90	5.80	44.77	11.26	51.67	6.53
AD-1526990.1	28.23	10.55	26.21	10.15	33.94	9.09
AD-1526991.1	43.52	15.37	30.74	6.00	26.58	6.65
AD-1526992.1	63.96	7.22	34.20	6.99	29.03	2.60
AD-1526993.1	37.16	7.44	29.90	5.72	28.05	4.96
AD-1526994.1	45.33	12.92	39.80	11.37	45.51	7.36
AD-1526995.1	98.43	7.72	54.68	16.30	64.47	10.45
AD-1526996.1	115.72	19.07	77.30	11.14	44.02	14.08
AD-1526997.1	36.28	10.19	48.61	15.53	31.35	11.44
AD-1526999.1	34.13	8.43	58.17	16.48	23.79	4.41
AD-1526998.1	46.80	6.10	35.97	5.18	39.02	15.25
AD-1527000.1	38.25	12.96	39.42	17.08	41.33	13.32
AD-1527001.1	45.79	6.85	48.25	18.53	51.02	14.92
AD-1527002.1	37.87	8.90	58.60	5.53	54.16	20.12
AD-1527003.1	107.12	17.44	86.62	8.23	61.41	21.51
AD-1527108.1	43.45	6.21	53.56	18.85	52.10	7.89
AD-1527004.1	51.39	5.85	45.91	12.24	76.63	17.28
AD-1527005.1	41.64	2.88	50.23	8.91	40.48	4.44

表 5. HepG2 細胞中之活體外篩查

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鍵體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526763.1	72.04	9.39	119.91	24.51	68.49	N/A
AD-1527006.1	55.29	5.37	28.91	2.26	46.28	17.66
AD-1526764.1	49.22	11.45	89.17	20.23	55.33	4.33
AD-1526765.1	79.36	23.37	86.02	4.64	87.55	20.87
AD-1526766.1	72.02	20.36	106.42	8.65	87.89	29.50
AD-1526767.1	72.92	11.83	84.83	4.57	73.55	12.09
AD-1527090.1	45.42	12.72	28.98	9.62	65.06	18.55
AD-1526768.1	59.92	11.80	79.37	11.21	72.92	12.43
AD-1526769.1	93.82	5.83	98.84	11.12	82.25	21.00
AD-1526770.1	N/A	N/A	104.54	31.67	162.40	58.05
AD-1527008.1	52.67	11.12	81.35	16.70	88.60	20.09
AD-1526771.1	55.04	14.39	56.33	21.30	62.05	19.15
AD-1526772.1	51.13	22.42	53.35	15.15	38.57	7.07
AD-1527009.1	34.11	9.57	17.67	1.38	54.92	5.52
AD-1526773.1	59.16	15.64	67.56	24.76	62.18	21.73
AD-1527010.1	63.70	20.95	65.15	15.17	86.08	22.35
AD-1527072.1	62.25	4.38	74.58	33.48	77.46	18.97
AD-1527011.1	44.11	13.10	52.66	11.52	101.00	7.64
AD-1527073.1	30.59	3.40	45.31	11.87	39.29	10.81
AD-1527012.1	80.07	25.78	97.61	20.07	93.03	23.95
AD-1526776.1	37.90	6.06	74.86	29.35	58.77	19.20
AD-1526777.1	56.50	8.55	84.07	15.76	87.29	10.03
AD-1526778.1	91.04	21.97	183.41	53.42	114.15	17.32
AD-1527074.1	95.68	24.16	102.74	9.62	67.43	12.78
AD-1526780.1	73.95	17.72	102.90	6.41	66.93	8.57
AD-1526781.1	69.46	16.56	90.25	22.73	88.94	18.04

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1527013.1	53.68	16.59	60.11	11.02	68.24	9.38
AD-1526782.1	99.79	8.06	100.60	17.76	74.86	17.21
AD-1527075.1	43.17	14.75	76.65	14.04	62.52	11.00
AD-1527014.1	55.87	10.82	61.15	12.14	55.74	10.61
AD-1526784.1	54.51	11.27	78.04	8.06	69.94	17.79
AD-1526785.1	113.41	34.03	181.68	35.45	135.10	41.40
AD-1526786.1	75.41	30.23	46.94	4.90	61.79	3.29
AD-1526787.1	74.12	12.35	72.11	8.93	74.06	15.47
AD-1526788.1	94.88	26.29	89.76	20.21	88.91	16.65
AD-1526789.1	65.49	20.06	44.30	23.46	59.60	6.72
AD-1526790.1	79.64	16.42	104.56	19.14	71.60	7.93
AD-1526791.1	74.95	10.82	118.83	20.40	106.34	15.44
AD-1526792.1	60.00	9.53	122.31	37.01	121.90	16.40
AD-1526793.1	90.69	24.77	77.63	31.66	76.58	23.46
AD-1527015.1	39.54	6.49	47.06	6.26	56.24	11.18
AD-1527016.1	53.08	11.17	69.46	6.25	72.45	13.17
AD-1526794.1	63.91	23.28	61.80	16.67	51.54	10.41
AD-1527017.1	100.04	26.58	84.83	20.08	84.14	10.48
AD-1526795.1	47.15	1.25	47.63	5.68	48.92	5.70
AD-1526796.1	42.73	6.47	43.46	10.10	53.50	14.13
AD-1526797.1	59.67	15.43	82.50	32.98	67.28	3.76
AD-1527018.1	65.36	14.44	84.63	16.67	110.50	27.48
AD-1526798.1	67.10	22.85	83.72	28.00	84.19	1.67
AD-1526799.1	101.25	13.47	94.25	24.84	93.85	23.12
AD-1526800.1	142.08	41.50	234.02	38.41	133.77	35.44
AD-1526801.1	81.04	21.80	76.52	4.82	76.11	12.53
AD-1526802.1	87.50	9.48	74.53	4.15	71.64	4.58
AD-1526803.1	89.53	5.60	71.24	24.61	46.00	11.21

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526804.1	125.39	24.45	79.25	9.16	75.65	6.12
AD-1526805.1	106.44	14.32	102.76	17.73	84.03	8.25
AD-1526806.1	77.54	8.78	78.23	6.72	82.32	11.17
AD-1526807.1	73.85	10.54	70.99	7.75	73.13	15.06
AD-1526808.1	96.82	9.29	103.27	18.47	83.40	10.94
AD-1526809.1	94.58	23.63	89.10	19.78	83.16	16.74
AD-1526810.1	94.33	16.60	94.87	19.76	103.19	22.62
AD-1526811.1	126.27	25.75	139.63	9.40	120.33	24.05
AD-1526812.2	34.26	7.33	38.95	4.01	34.41	4.43
AD-1526812.1	54.69	11.92	55.96	7.85	35.44	5.08
AD-1527019.1	70.23	4.96	56.39	16.47	55.17	16.00
AD-1527020.2	47.32	9.36	40.02	4.12	45.29	9.48
AD-1527020.1	39.09	5.34	34.96	4.83	35.18	6.18
AD-1526813.1	41.01	5.60	33.47	3.62	43.30	4.46
AD-1526814.1	54.68	11.71	45.54	8.90	47.53	7.83
AD-1526815.1	80.55	9.21	61.98	13.21	94.14	10.03
AD-1526816.1	39.65	11.30	35.31	3.51	47.02	4.42
AD-1526817.1	53.82	17.16	43.38	1.71	45.59	10.05
AD-1526818.1	52.60	11.60	81.50	8.19	113.12	24.47
AD-1526819.1	96.29	19.64	98.77	13.64	70.94	12.64
AD-1527021.1	91.87	24.67	76.46	19.00	74.96	9.51
AD-1526820.2	52.84	4.55	47.75	4.30	38.33	10.66
AD-1526820.1	62.09	7.92	37.35	6.75	36.85	5.87
AD-1526821.1	64.45	10.73	55.19	10.05	51.99	8.64
AD-1527022.1	51.97	5.65	36.54	6.35	50.78	9.18
AD-1526822.1	54.41	2.55	53.56	11.74	56.34	15.43
AD-1526823.1	51.31	6.89	45.74	9.63	39.73	9.38
AD-1526824.1	47.33	8.32	66.96	16.86	55.75	16.38

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526825.1	41.43	1.62	37.54	11.73	48.99	5.30
AD-1527091.1	82.10	5.99	77.11	16.44	104.47	14.85
AD-1526827.1	56.56	9.29	40.71	7.87	39.23	10.32
AD-1526826.1	53.59	9.34	41.64	8.29	44.37	10.50
AD-1526828.1	52.87	3.27	40.42	10.50	47.62	1.54
AD-1526830.1	83.65	22.87	60.40	9.57	63.55	11.89
AD-1526829.1	75.20	5.66	72.08	5.86	72.49	9.10
AD-1526831.1	43.75	10.90	65.23	19.86	54.76	13.46
AD-1527076.1	56.84	15.95	49.13	7.40	54.49	7.39
AD-1526833.1	42.76	14.74	27.90	5.96	35.09	5.54
AD-1527024.1	71.51	8.72	76.52	4.87	114.48	2.24
AD-1527025.1	39.31	10.29	56.24	5.12	42.03	8.96
AD-1526834.1	75.19	5.35	49.50	9.79	71.47	8.80
AD-1526834.2	80.32	11.25	34.78	11.56	60.97	14.75
AD-1526835.2	39.50	3.96	34.48	12.59	44.45	6.41
AD-1526835.1	45.25	10.51	24.80	6.67	39.80	8.29
AD-1526836.1	46.40	7.55	38.77	6.39	28.90	4.03
AD-1526836.2	59.02	15.37	39.07	4.52	39.23	6.31
AD-1527026.1	43.86	11.91	23.57	5.67	38.55	5.99
AD-1527026.2	33.62	3.88	29.12	4.01	36.06	5.35
AD-1526837.2	33.14	7.45	32.48	5.17	35.33	6.60
AD-1526837.1	26.36	7.10	42.91	7.51	27.46	7.11
AD-1526838.1	29.70	5.60	26.44	5.68	39.84	3.18
AD-1526839.1	33.16	8.30	32.03	6.44	43.99	5.80
AD-1526839.2	40.43	7.83	29.97	3.51	54.17	11.19
AD-1527077.1	67.64	27.05	77.17	8.64	62.66	11.30
AD-1526841.1	64.91	18.66	60.65	14.05	65.53	9.68
AD-1526842.1	105.84	17.04	80.84	13.68	124.28	9.13

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526843.1	67.21	7.42	90.56	23.36	51.54	14.46
AD-1526844.1	93.43	15.05	112.40	36.81	68.34	17.45
AD-1526845.1	35.15	9.38	30.92	3.63	31.90	8.81
AD-1527027.1	34.05	2.60	27.18	7.03	32.54	6.00
AD-1527027.2	48.23	8.67	56.91	3.13	52.37	8.16
AD-1527028.1	64.54	8.74	70.68	7.92	63.85	12.76
AD-1527028.2	74.30	3.69	69.07	8.79	64.89	9.62
AD-1526846.2	19.81	8.79	55.48	12.40	68.41	20.96
AD-1526846.1	14.19	3.38	39.64	6.00	50.37	11.50
AD-1526847.1	54.81	19.46	38.91	15.76	42.03	17.92
AD-1526847.2	32.08	5.21	56.05	20.15	113.54	24.35
AD-1526848.1	41.17	5.83	90.45	21.90	102.64	5.03
AD-1526848.2	84.66	12.40	88.99	8.44	110.82	29.23
AD-1526849.1	67.89	21.05	80.06	17.67	68.23	20.79
AD-1526849.2	63.66	14.09	69.78	17.08	120.48	14.07
AD-1527029.2	67.13	20.75	80.64	15.04	65.11	10.54
AD-1527029.1	85.97	23.88	109.98	7.19	82.94	13.31
AD-1526850.1	59.86	20.44	58.11	5.64	78.03	23.35
AD-1526850.2	61.09	19.93	55.07	12.15	83.34	8.49
AD-1527092.2	53.90	9.46	62.03	6.41	58.41	7.85
AD-1527092.1	51.45	5.18	66.60	13.84	56.13	5.07
AD-1527031.1	82.19	7.41	84.87	21.78	79.23	17.70
AD-1527031.2	102.35	10.87	98.88	8.20	84.48	12.52
AD-1526851.2	156.84	48.56	70.79	N/A	121.00	38.56
AD-1526851.1	96.87	20.51	112.22	39.31	104.98	9.03
AD-1526852.2	61.47	14.92	35.30	7.54	55.34	8.60
AD-1526852.1	79.08	6.50	56.09	8.13	71.84	11.09
AD-1526853.1	69.89	9.72	66.12	3.41	83.57	15.97

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526854.1	113.31	31.53	117.58	16.93	106.24	23.61
AD-1526855.1	82.44	16.24	115.21	13.88	112.38	12.31
AD-1526856.1	55.67	11.02	97.43	19.23	96.28	14.95
AD-1526857.1	124.85	12.29	118.66	18.74	113.64	16.65
AD-1526859.1	61.43	17.58	78.26	7.23	82.12	22.16
AD-1526858.1	88.11	19.14	115.36	25.08	116.52	28.53
AD-1526860.1	77.90	12.12	68.28	19.44	83.26	9.46
AD-1527032.1	42.71	9.63	42.23	5.67	51.96	7.38
AD-1526861.1	72.00	17.72	93.92	21.32	100.44	9.64
AD-1527078.1	69.35	13.90	69.29	15.88	90.57	27.49
AD-1526863.1	118.92	17.99	122.09	27.91	146.26	27.51
AD-1526864.1	137.25	47.34	104.82	5.17	117.73	24.28
AD-1526865.1	96.13	12.92	125.19	18.90	128.06	2.66
AD-1526866.1	106.34	13.79	94.77	14.11	29.69	2.89
AD-1526867.1	77.23	19.16	99.39	13.03	86.04	16.68
AD-1526868.1	71.69	18.56	77.28	14.32	67.62	11.84
AD-1526869.1	134.64	18.79	129.87	20.05	98.61	17.00
AD-1526870.1	73.71	13.20	68.65	11.17	109.10	5.61
AD-1527079.1	72.48	13.01	76.56	12.66	73.32	11.09
AD-1526872.1	197.77	61.77	114.23	28.70	122.85	19.09
AD-1527033.1	60.59	8.70	54.07	5.24	60.53	2.34
AD-1526873.1	89.93	14.51	74.78	16.09	119.75	21.83
AD-1526874.1	29.46	11.75	44.48	5.80	62.32	17.72
AD-1526875.1	69.69	16.49	66.84	8.32	97.12	18.83
AD-1527034.1	51.72	6.35	68.16	10.22	73.47	13.27
AD-1526876.1	92.65	29.29	90.32	16.92	77.56	10.26
AD-1527035.1	66.74	9.75	65.18	6.17	69.83	4.21
AD-1526877.1	50.12	7.95	44.46	7.43	63.36	7.18

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526879.1	93.50	9.62	80.47	26.57	87.55	11.21
AD-1527080.1	101.40	19.75	95.86	23.60	104.53	14.22
AD-1526881.1	114.83	16.49	90.61	19.52	108.60	12.76
AD-1527036.1	68.21	3.80	69.36	4.51	87.05	8.32
AD-1526882.1	78.06	7.99	97.66	5.45	115.74	10.14
AD-1526883.1	67.56	13.72	123.22	11.31	140.00	30.48
AD-1526884.1	44.97	14.01	40.30	13.38	59.62	11.52
AD-1527081.1	77.12	29.18	83.85	7.40	78.56	16.22
AD-1526886.1	54.60	12.49	53.33	11.65	63.83	8.07
AD-1527082.1	51.22	8.97	47.60	13.18	65.10	17.85
AD-1526888.1	44.74	14.10	48.37	10.69	62.68	3.73
AD-1527093.1	71.29	13.83	81.60	11.67	69.52	2.26
AD-1527094.1	62.26	15.66	57.03	11.73	30.53	7.70
AD-1526889.1	48.74	15.57	50.31	7.56	73.63	15.74
AD-1526889.2	64.21	2.70	56.28	7.31	72.95	18.52
AD-1526890.1	83.16	18.51	61.37	12.15	113.73	31.23
AD-1526890.2	70.45	15.83	93.38	13.91	98.14	18.54
AD-1526891.2	39.73	9.29	38.11	12.48	49.27	5.55
AD-1526891.1	45.34	13.91	33.08	10.03	53.22	4.11
AD-1526892.1	32.27	10.06	30.02	10.35	53.07	15.64
AD-1526892.2	31.49	4.69	35.33	7.11	61.99	10.14
AD-1526893.1	72.42	24.61	98.88	12.77	91.56	19.55
AD-1527095.1	34.37	4.84	32.69	3.02	36.26	6.42
AD-1527096.1	32.56	2.78	38.48	7.54	38.33	9.33
AD-1526894.1	75.53	8.91	64.50	12.26	97.18	35.53
AD-1526895.1	75.08	5.29	46.33	7.72	83.49	10.45
AD-1526896.1	49.87	4.19	49.21	7.26	62.47	16.89
AD-1526898.1	34.54	10.71	42.97	4.95	53.88	7.99

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526897.1	51.79	13.91	56.66	11.74	74.84	17.51
AD-1527041.1	44.44	9.02	35.68	4.54	45.70	10.68
AD-1526899.1	51.47	13.53	66.54	7.96	82.72	16.09
AD-1526900.1	64.65	13.05	78.22	12.08	81.93	13.37
AD-1526901.1	67.63	15.43	62.75	9.96	120.21	20.67
AD-1526902.1	23.65	3.15	27.97	7.17	41.11	4.41
AD-1526903.1	28.30	6.55	35.76	5.21	44.02	6.40
AD-1193350.9	20.68	3.97	16.51	0.87	29.05	4.81
AD-519347.6	25.67	4.87	39.90	7.45	44.46	9.12
AD-1193350.10	27.30	4.46	28.88	6.06	28.16	3.69
AD-519347.7	36.27	4.69	37.37	6.56	46.99	11.13
AD-1193350.11	28.91	2.99	28.76	2.84	34.68	7.69
AD-519347.8	31.01	3.63	36.43	5.87	40.90	10.08
AD-1193350.12	22.16	3.76	24.68	2.88	37.15	3.51
AD-519347.9	32.77	7.62	35.27	4.91	45.75	8.60
AD-1193365.9	37.65	13.28	34.29	9.29	40.76	1.77
AD-1193365.10	39.63	12.25	44.53	9.93	28.80	9.19
AD-1193365.11	43.71	16.38	41.31	13.94	38.34	8.54
AD-1193365.12	38.36	3.37	31.68	9.73	55.69	13.55
AD-519351.16	29.22	5.65	38.15	9.70	39.52	4.23
AD-519351.17	30.21	1.06	36.41	6.74	40.03	5.77
AD-519351.18	39.12	14.84	32.70	9.62	25.65	2.54
AD-519351.19	30.10	2.93	32.27	12.67	46.65	3.60
AD-1527042.1	85.47	10.31	106.77	24.93	87.63	11.50
AD-1526904.1	68.16	12.90	68.36	4.28	68.63	1.50
AD-1526905.1	67.99	17.75	69.85	13.44	65.61	6.44
AD-1526906.1	61.73	16.58	58.29	22.12	78.85	9.94
AD-1526907.1	44.23	13.89	53.11	9.67	80.79	10.22

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526907.2	44.78	5.60	49.08	4.21	57.21	8.42
AD-1526908.2	16.65	3.99	21.33	6.71	43.85	10.07
AD-1526908.1	69.29	14.22	53.81	3.09	65.13	11.02
AD-1527097.2	65.33	9.17	61.12	11.04	61.89	13.71
AD-1527097.1	49.78	6.31	68.26	3.70	64.08	10.67
AD-1527044.1	90.13	12.71	95.41	10.78	103.25	20.72
AD-1527083.2	30.49	4.80	28.38	2.37	43.88	5.87
AD-1527083.1	28.94	6.62	27.81	10.02	45.12	4.28
AD-1527045.1	52.07	12.94	76.77	13.35	63.04	14.69
AD-1526910.1	41.63	8.61	53.82	13.57	51.90	7.54
AD-1527084.1	36.92	4.33	44.16	8.47	54.17	5.93
AD-1526912.1	51.84	8.12	59.88	22.39	78.49	17.06
AD-1526913.1	44.72	7.90	72.64	11.98	54.79	14.20
AD-1526914.1	44.94	19.57	77.52	23.92	71.53	26.33
AD-1526915.1	54.39	16.39	66.70	16.14	83.83	26.69
AD-1527046.1	69.09	16.85	66.66	9.64	76.99	19.10
AD-1526917.1	49.98	14.45	61.88	5.84	81.45	16.66
AD-1526919.1	64.64	19.69	78.96	21.82	75.86	11.18
AD-1526918.1	38.62	8.81	59.74	13.71	88.79	28.03
AD-1527047.1	52.53	4.34	51.19	11.48	51.11	15.73
AD-1527047.2	41.09	4.81	47.28	8.46	41.01	5.17
AD-1526920.1	46.98	6.69	41.70	14.11	39.10	4.98
AD-1526921.1	76.29	10.84	100.44	32.43	67.45	19.36
AD-1527098.1	47.13	7.24	44.45	9.17	34.66	5.78
AD-1527049.1	60.15	12.17	54.88	6.06	43.23	9.49
AD-1527049.2	48.37	5.70	50.53	4.90	54.03	6.09
AD-1527086.1	36.71	7.14	37.51	10.86	61.34	14.65
AD-1527086.2	36.75	7.80	42.79	5.35	61.66	7.86

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526923.1	55.29	7.63	59.45	10.49	133.47	8.66
AD-1526924.1	50.61	13.65	76.32	9.40	97.91	17.43
AD-1526925.2	39.40	6.36	30.60	6.23	70.23	13.72
AD-1526925.1	36.38	8.74	37.13	8.66	81.75	14.09
AD-1526926.1	76.01	18.74	76.98	24.77	116.06	4.33
AD-1526927.1	53.12	14.93	66.25	16.23	65.67	9.19
AD-1526927.2	65.43	12.00	64.59	1.29	89.14	14.00
AD-1526928.2	73.45	13.40	83.74	13.31	100.15	12.13
AD-1526928.1	62.72	18.73	94.66	26.61	109.71	21.10
AD-1527050.1	59.29	12.88	66.90	7.24	55.00	3.77
AD-1527051.1	31.86	2.99	42.10	8.84	31.71	4.30
AD-1526929.1	62.38	3.85	80.12	14.74	111.12	15.12
AD-1527052.1	50.88	3.60	47.37	6.78	45.28	2.61
AD-1526930.1	65.41	16.82	122.05	28.07	122.31	17.19
AD-1526931.1	79.41	12.54	89.14	6.07	114.36	6.89
AD-1526933.1	76.80	22.82	50.97	6.30	83.25	17.11
AD-1526932.1	72.60	15.38	92.45	1.48	134.89	25.86
AD-1527099.1	41.58	6.52	61.20	3.42	52.70	5.63
AD-1526934.1	43.90	5.59	47.77	12.31	67.36	16.11
AD-1527087.1	56.85	10.43	56.96	12.12	85.63	14.05
AD-1527088.1	47.52	5.25	50.25	12.29	54.99	4.37
AD-1526937.1	44.20	8.91	47.88	1.83	67.46	13.82
AD-1526938.1	54.00	9.43	74.33	18.89	103.14	23.62
AD-1526939.1	42.07	18.59	57.75	11.52	59.00	17.12
AD-1526940.1	72.58	16.32	72.16	12.45	76.29	16.08
AD-1527054.1	79.74	18.00	98.93	8.92	72.27	5.77
AD-1526941.1	54.12	12.89	55.96	2.02	77.41	9.83
AD-1526942.1	68.50	10.87	60.51	11.82	79.49	15.69

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526943.1	55.90	14.56	56.85	8.29	81.36	14.79
AD-1526945.1	45.50	8.54	48.87	9.61	70.64	4.25
AD-1526944.1	46.65	21.17	53.27	16.49	90.96	9.65
AD-1526946.1	78.38	11.30	85.47	15.22	110.22	14.45
AD-1527100.1	36.40	5.71	48.44	4.23	45.70	2.90
AD-1526947.1	67.67	15.64	94.90	9.61	118.31	33.99
AD-1527056.1	34.72	6.01	55.06	7.96	44.18	3.52
AD-1526948.1	54.03	12.86	49.36	11.49	89.39	20.70
AD-1527057.1	45.64	3.49	42.30	5.15	40.75	6.88
AD-1526949.1	51.99	11.22	40.56	8.10	49.31	4.91
AD-1526951.1	54.73	8.57	59.20	5.49	68.17	7.03
AD-1526950.1	57.95	9.53	60.74	3.30	69.44	15.48
AD-1526952.1	84.19	11.11	87.85	10.91	89.44	11.86
AD-1527058.1	57.03	3.64	52.85	6.86	39.49	1.95
AD-1526953.1	60.26	10.37	63.72	10.60	49.16	2.48
AD-1526954.1	58.97	10.67	63.12	10.57	60.61	6.41
AD-1527059.1	57.41	5.33	56.29	7.23	59.58	6.94
AD-1527060.1	67.72	6.72	89.94	16.03	64.39	9.96
AD-1526955.1	46.62	8.31	55.52	9.83	56.07	12.27
AD-1526956.1	48.87	8.78	50.68	3.66	63.65	14.00
AD-1526957.1	67.75	14.60	51.66	11.36	58.76	20.73
AD-1526958.1	66.82	17.50	61.92	13.39	87.99	19.94
AD-1526959.1	41.06	9.43	38.80	5.06	69.93	6.79
AD-1527061.1	50.79	11.11	43.10	8.65	30.91	6.40
AD-1526960.1	32.47	6.27	22.15	1.43	34.88	11.42
AD-1526961.1	35.95	9.75	36.11	2.97	54.29	12.43
AD-1526962.1	37.80	7.74	32.77	4.02	45.45	8.13
AD-1526963.1	41.80	10.46	39.64	4.04	54.54	8.94

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526964.1	39.46	5.23	42.84	13.61	52.08	11.81
AD-1526965.1	38.58	9.77	33.55	3.81	38.36	6.62
AD-1193373.2	89.19	21.04	66.76	12.05	72.78	21.98
AD-1527101.1	44.99	8.54	57.13	10.30	49.59	4.03
AD-1526967.1	47.27	9.85	46.91	12.02	74.04	9.89
AD-1526968.1	32.95	7.59	26.37	1.91	42.38	6.71
AD-1526969.1	31.53	12.80	37.27	6.68	37.52	12.94
AD-1526970.1	35.09	8.30	33.71	6.51	36.25	7.40
AD-1526971.1	45.31	8.62	35.84	7.93	39.24	14.20
AD-1526972.1	37.10	11.11	44.39	2.32	55.77	15.11
AD-1527102.1	53.14	12.38	47.35	6.08	42.83	10.78
AD-1526973.1	54.82	9.90	34.62	2.67	55.39	6.85
AD-1526974.1	47.57	11.14	41.72	8.02	58.37	3.14
AD-1526975.1	33.52	6.25	32.89	5.89	41.68	7.36
AD-1526976.1	36.03	7.29	29.55	6.75	48.13	9.07
AD-1527103.1	40.60	11.16	48.63	3.16	41.59	4.62
AD-1527104.1	34.77	3.61	49.84	8.70	38.08	5.74
AD-1526977.1	38.77	11.91	15.64	5.26	36.41	4.25
AD-1527105.1	54.73	9.93	63.20	16.32	50.10	8.59
AD-1526978.1	40.62	4.73	31.13	8.73	68.53	9.26
AD-1526979.1	46.09	11.74	43.69	6.02	52.84	14.23
AD-1527089.1	41.69	12.83	42.73	10.61	46.65	11.68
AD-1526981.1	59.45	13.82	57.97	14.58	75.33	22.34
AD-1526982.1	53.35	8.99	55.46	11.28	74.26	14.68
AD-1526983.1	52.50	9.57	51.42	5.46	65.63	6.73
AD-1527067.1	60.09	10.31	78.29	17.04	59.06	15.18
AD-1527068.1	35.32	4.98	44.61	4.50	41.89	4.73
AD-1526984.1	33.17	13.09	32.36	7.06	39.77	9.97

	HepG2 轉染					
	50 nM		10 nM		1 nM	
雙鏈體 ID	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差	%訊息 剩餘	標準差
AD-1526985.1	35.56	7.24	34.94	8.94	41.34	5.80
AD-1526986.1	54.14	10.17	43.25	10.42	63.80	7.67
AD-1527106.1	39.12	7.50	27.63	5.38	30.69	7.50
AD-1526987.1	25.56	7.50	18.83	5.39	35.02	4.42
AD-1526988.1	29.28	11.96	34.27	3.50	43.94	6.92
AD-1526989.1	21.41	6.72	27.94	9.08	34.06	4.64
AD-1527107.1	34.64	7.59	63.09	11.66	38.35	8.35
AD-1526990.1	20.26	6.19	16.02	2.88	28.64	8.79
AD-1526991.1	33.64	6.99	26.83	2.59	38.10	1.71
AD-1526992.1	39.73	10.60	36.00	7.96	45.37	7.03
AD-1526993.1	25.92	7.77	19.59	1.02	31.89	7.04
AD-1526994.1	31.17	7.10	41.45	4.94	35.73	3.39
AD-1526995.1	39.67	14.04	46.65	7.29	67.92	14.43
AD-1526996.1	41.58	3.43	57.50	3.08	48.20	8.40
AD-1526997.1	33.93	4.15	37.24	5.95	29.48	11.56
AD-1526999.1	24.56	4.55	37.31	4.43	36.13	2.97
AD-1526998.1	26.84	9.47	29.85	2.30	32.13	5.10
AD-1527000.1	30.27	8.27	32.00	8.16	35.84	11.10
AD-1527001.1	31.81	11.14	24.59	3.17	36.79	14.10
AD-1527002.1	30.46	11.56	24.48	4.62	37.85	14.87
AD-1527003.1	N/A	N/A	24.45	0.48	38.07	26.00
AD-1527108.1	38.59	5.45	39.66	13.53	39.49	5.84
AD-1527004.1	29.19	5.32	33.51	11.06	38.67	11.48
AD-1527005.1	30.69	3.17	35.60	10.58	45.66	5.78

實施例 3：靶向 PNPLA3 之額外雙鏈體

【0577】 靶向人類 PNPLA3 基因之額外雙鏈體係使用定制 R 及 Python 腳本(script)設計並合成，如上文所揭示。

【0578】 未修飾之 PNPLA3 有義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 6 中。經修飾之 PNPLA3 有義股及反義股核苷酸序列的詳細列述顯示於表 7 中。

【0579】 該等額外劑之單劑量篩查係藉由自由攝入及轉染執行，如上文所揭示。

表 6. 未修飾的 PNPLA3 dsRNA 劑之有義及反義股序列

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1010714.3	AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUA	1463	1215-1235	UACAUAAGACAUUAUCCUAAUGG	1500	1213-1235
AD-1010719.3	GCUGAGUUGGUUUUAUGAAAA	1464	1745-1765	UUUCAUAAAAACCAACUCAGCUC	1501	1743-1765
AD-1010732.4	CACCUUUUUCACCCUAAACUAAA	1465	2179-2199	UUUAGUUAGGUGAAAAAAGGUGUU	1502	2177-2199
AD-1010734.3	UUUUUCACCUAACUAAAAUAA	1466	2183-2203	UUUUUUUAGUUAGGUGAAAAAGG	1503	2181-2203
AD-1010735.4	ACCUAACUAAAAUAAUGUUUA	1467	2189-2209	UAAACAUUAAUUUAGUUAGGUGA	1504	2187-2209
AD-1531673.2	GGGUAAACAAAGAUAAUUCU	1468	2144-2164	AGAUUAUCUUCUUGUUACCCCG	1505	2142-2164
AD-1531674.2	CUCCAUGCGGGGUAAACAAA	1469	2134-2154	UUUGUUACCCCGCCCAUGGAGAC	1506	2132-2154
AD-1636724.1	UAGGAUAAUGUCUUAUGUAAU	1470	1217-1237	ATUACATAAGACAUUAUCCUAAU	1507	1215-1237
AD-1636725.1	CCUAAACUAAAAUAAUGUUUA	1471	2190-2210	UTAAACAUUAUTUUAGUUAGGUG	1508	2188-2210
AD-1636726.1	AUGUUAGUAGAAUAAAGCCUUA	1472	2279-2299	UAAAGGCTUAUUUCUACUAAACUUCU	1509	2277-2299
AD-1636727.1	CACCUUUUUCACCCUAAACUAAA	1465	2179-2199	UTUAGUTAGGUGAAAAAAGGUGUU	1510	2177-2199
AD-1636728.1	UGAGUGAAGAAAUAGAAAGACA	1473	1156-1176	UGUCTUTCAUUTCUUCACUCAGU	1511	1154-1176
AD-1636729.1	ACCUAACUAAAAUAAUGUUUA	1467	2189-2209	UAAACATUAUUUTUAGUUAGGUGA	1512	2187-2209
AD-1636730.1	UUUUUCACCUAACUAAAAUAA	1466	2183-2203	UTAUTUTAGUUAGGUGAAAAAAGG	1513	2181-2203
AD-1636731.1	GAUUUGCAACUUGCUACCCAU	1474	1196-1216	ATGGGUAGCAAAGUUUGCAAUUCUU	1514	1194-1216
AD-1636732.1	AUAAUGUCUUAUGUAAUUGCUU	1475	1221-1241	AAGCAUTACAUAAAGACAUUAUCC	1515	1219-1241
AD-1636733.1	AACUUGCUACCCAUUAGGAUA	1476	1203-1223	UAUCCUAAUGGGUAGCAAAGUUUGC	1516	1201-1223
AD-1636734.1	CUGAGUUGGUUUUAUGAAAAU	208	1746-1766	ATUUTCAUAAAAACCAACUCAGCU	1517	1744-1766
AD-1636735.1	ACCUGUUGAAUUUUGUAUUUAU	242	2245-2265	ATAATACAAAATUCAACAGGUAA	1518	2243-2265
AD-1636736.1	UUUUAGAACACCUUUUUUCACU	1477	2171-2191	AGUGAAAAAAGGTGUUCUAAAAAUU	1519	2169-2191
AD-1636737.1	AUACAUGAGCAAGAUUUUGCAA	1478	1184-1204	UTGCAAAUCUUUGCUCAUGUAUCC	1520	1182-1204
AD-1636738.1	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	202	1740-1760	ATAAAACCAACTCAGCUCAGAGG	1521	1738-1760
AD-1636739.1	GCUGAGUUGGUUUUAUGAAAA	1464	1745-1765	UTUUCATAAAACCAACUCAGCUC	1522	1743-1765
AD-1636740.1	GGCCUUAUCCCUCCUCCUUA	1479	630-650	UAAAGGAAGGAGGGAUAAAGGCCAC	1523	628-650
AD-1636741.1	CACCUUUUUCACCCUAAACUAAU	227	2179-2199	ATUAGUTAGGUGAAAAAAGGUGUU	1524	2177-2199

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-1636742.1	UGGAUACAUGAGCAAGAUAUUA	1480	1181-1201	UAAATCTUGCUCUAUUAUCCACC	1525	1179-1201
AD-1636743.1	CUAUUAAUGGUCAGACUGUUA	1481	1901-1921	UAAACAGTCUGACCAUUAUAGGG	1526	1899-1921
AD-1636744.1	GCACAGGGAACCCUUAACCUUA	1482	817-837	UAAAGUAGAGGTUCCUGUGCAG	1527	815-837
AD-1636745.1	UUAUGUAAUGCUGCCUGUAA	1483	1229-1249	UTACAGGCAGCAUUAACAUAAGA	1528	1227-1249
AD-1636746.1	GUGAGUGACAACGUACCCUUA	1484	678-698	UAAAGGTACGUTGUCACUCACUC	1529	676-698
AD-1636747.1	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUU	1485	1658-1678	AAAGAUGGGAACUUAUAGCACCU	1530	1656-1678
AD-1636748.1	UACCUGUUUAAUUUUGUAUUA	1486	2244-2264	UAAUACAAAUTCAACAGGUAAAC	1531	2242-2264
AD-1636749.1	GGGUAAACAAGAUAUAUCU	1468	2144-2164	AGAUTATCAUCTUGUUACCCCG	1532	2142-2164
AD-1636750.1	CGACAUCUGCCCUAAAGUCA	1487	746-766	UTGACUTUAGGGCAGAUUGCGUA	1533	744-766
AD-1636751.1	UGGUGACAUGGCUUCCAGUA	1488	1288-1308	UAUCTGGAAGCCAUUGUCACCAGU	1534	1286-1308
AD-1636752.1	UUGCUACCCAUUAGGAUAUA	1489	1206-1226	UAUUAUCCUAAATGGGUAGCAAGU	1535	1204-1226
AD-1636753.1	CAUGAGCAAGAUUUUGCAACUU	272	1187-1207	AAGUTGCAAAUCUUGCUCAUGUA	562	1185-1207
AD-1636754.1	AAAUAGAAAGACAAAGGUGGAU	1490	1165-1185	ATCCACCUUUGTCUUUCAUUUCU	1536	1163-1185
AD-1636755.1	UGGGAGAGAUUGCCUUCGAA	1491	874-894	UTCAGAGCAUAUCUCUCCCGAGC	1537	872-894
AD-1636756.1	CUCCAUGGCGGGGUAAACAAA	1469	2134-2154	UTUGTUACCCCGCCAUUGGAGAC	1538	2132-2154
AD-1636757.1	AGCAUGAGGUUCUUAGAAUGU	1492	1923-1943	ACAUTCTAAGAAACCUCUAGCUGG	1539	1921-1943
AD-1636758.1	AGGAAGCAACCUUUCGCCUGU	1493	1769-1789	ACAGGCGAAAGGUUGCUUCCUAG	1540	1767-1789
AD-1636759.1	UUGGUUUUAUGAAAGCUAGA	1494	1751-1771	UCUAGCTUUUCAUAAACCAACU	1541	1749-1771
AD-1636760.1	AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUA	1463	1215-1235	UACATAAGACATUAUCCUAAUGG	1542	1213-1235
AD-1636761.1	UCACUUAGAGGAGGCGAGUCUA	1495	1621-1641	UAGACUCGCCUCCUCAAGUGACU	1543	1619-1641
AD-1636762.1	CAAGAUAUUGCAACUUGCUACA	1496	1193-1213	UGUAGCAAGUUGCAAUCUUGCU	1544	1191-1213
AD-1636764.1	UGCCAAAACAACCAUCACCGU	1497	704-724	ACGGTGAUGGUTGUUUUGGCAUC	1545	702-724
AD-1636765.1	CCAUAAGGAUAAUGUCUUAUU	1498	1213-1233	AAUAAGACAUUAUCCUAAUGGGU	1546	1211-1233
AD-1636768.1	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1499	2243-2263	AAUACAAAUAUCAAACAGGUAAAC	1547	2241-2263
AD-518942.2	UGCCAAAACAACCAUCACCGU	1497	704-724	ACGGUGAUGGUTGUUUUGGCAUC	1548	702-724
AD-518942.3	UGCCAAAACAACCAUCACCGU	1497	704-724	ACGGUGAUGGUTGUUUUGGCAUC	1548	702-724

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-518942.4	UGCCAAAACAACCAUCACCGU	1497	704-724	ACGGUGAUGGUUUUUUGGCAUC	1548	702-724
AD-519346.5	CCAUUAGGAUA AUGUCUUAUU	1498	1213-1233	AAUAAGACAUAUCCUAAUGGGU	1546	1211-1233
AD-519346.6	CCAUUAGGAUA AUGUCUUAUU	1498	1213-1233	AAUAAGACAUAUCCUAAUGGGU	1546	1211-1233
AD-519346.7	CCAUUAGGAUA AUGUCUUAUU	1498	1213-1233	AAUAAGACAUAUCCUAAUGGGU	1546	1211-1233
AD-519350.6	UAGGAUA AUGUCUUAUGUAAU	1470	1217-1237	AUUACAUAAGACAUAUCCUAAU	1549	1215-1237
AD-519354.4	AUAAUGUCUUAUGUAAUGCUU	1475	1221-1241	AAGCAUUAACAUAAGACAUAUCC	1550	1219-1241
AD-519757.6	CUAGAUUGGUUUUAUGAAAUAU	208	1746-1766	AUUUUCAUAAAACCAACUCAGCU	1551	1744-1766
AD-519780.2	AGGAAGCAACCUUUCGCCUGU	1493	1769-1789	ACAGGCGAAAGGUUGCUUCCUAG	1540	1767-1789
AD-519933.3	AGCAUGAGGUUCUUAAGAAUGU	1492	1923-1943	ACAUUCUAAGAACCCUUAUGCUGG	1552	1921-1943
AD-520033.7	UUUUAGAACACCUUUUUUCACU	1477	2171-2191	AGUGAAAAGGUGUUUCUAAAUAU	1553	2169-2191
AD-520061.6	CACCUUUUUCACCUAACUAAU	227	2179-2199	AUUAGUUAGGUGAAAAGGUGUU	1554	2177-2199
AD-67526.5	GGCCUUAUCCCUCCUCCUUA	1479	630-650	UAAAGGAAGGAGGGAUAAAGGCCAC	1523	628-650
AD-67551.7	AUACAUGAGCAAGAUUUGCAA	1478	1184-1204	UUGCAAAUCUUUGCUCUAUGUAUCC	1555	1182-1204
AD-67554.11	UCUGAGCUGAGUUUGUUUAU	202	1740-1760	AUAAAACCAACUCAGCUCAGAGG	490	1738-1760
AD-67560.7	CUAUUAAUGGUCAGACUGUUA	1481	1901-1921	UAAACAGUCUGACCAUUAUAAGGG	1556	1899-1921
AD-67561.3	UGGAUACAUGAGCAAGAUUUA	1480	1181-1201	UAAAUCUUUGCUCUAUGUAUCCACC	1557	1179-1201
AD-67564.3	UCACUUGAGGAGGCGAGUCUA	1495	1621-1641	UAGACUCGCCUCCUCAAGUGACU	1543	1619-1641
AD-67565.3	AUGUUAGUAAGAAUAAAGCCUUA	1472	2279-2299	UAAAGGCUUAUUUCUAACAUCU	1558	2277-2299
AD-67567.3	UUUGUUUUAUGAAAAGCUAGA	1494	1751-1771	UCUAGCUUUUUAUAAACCAACU	1559	1749-1771
AD-67568.3	GCACAGGGAACCUUACCUUA	1482	817-837	UAAAGGUAAGAGGUUCCUUGUCAG	1560	815-837
AD-67573.3	UGGUGACAUGGCUUCCAGAU	1488	1288-1308	UAUCUGGAAGCCAUUGUCACCAGU	1561	1286-1308
AD-67575.11	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1499	2243-2263	AAUACAAAUAUCAAACAGGUAACA	1547	2241-2263
AD-67575.12	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1499	2243-2263	AAUACAAAUAUCAAACAGGUAACA	1547	2241-2263
AD-67575.13	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1499	2243-2263	AAUACAAAUAUCAAACAGGUAACA	1547	2241-2263
AD-67577.7	CGACAUCUGCCCUAAAGUCA	1487	746-766	UUGACUUUAGGGCAGAUUGUCGUA	1562	744-766
AD-67578.3	GUGAGUGACAACGUACCCUUA	1484	678-698	UAAAGGUAACGUUUGUCACUCACUC	1563	676-698

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍	反義股序列 5'-3'	SEQ ID NO:	NM_025225.2 中之範圍
AD-67582.6	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUU	1485	1658-1678	AAAGAUGGGAACUUUAGCACC	1530	1656-1678
AD-67583.7	CAAGAUUUGCAACUUGCUACA	1496	1193-1213	UGUAGCAAGUUGCAAUUCUUGCU	1544	1191-1213
AD-67584.8	CCUAAACUAAAUAAUGUUUAA	1471	2190-2210	UUAAACAUAUUUAGUUAGGUG	1564	2188-2210
AD-67586.3	UGGGAGAGAUUAGCCUUCGAA	1491	874-894	UUCGAAGGCAUAUCUCCCCAGC	1565	872-894
AD-67589.6	AACUUGCUACCCAUUAGGAUA	1476	1203-1223	UAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGC	1516	1201-1223
AD-67605.10	ACCUGUUGAAUUUUGUAUUU	242	2245-2265	AUAUAACAATAUUAACAGGUAA	532	2243-2265
AD-75247.4	AAUUGAAAGACAAAGGUGGAU	1490	1165-1185	AUCCACCUUUGUCUUUCAUUUCU	1566	1163-1185
AD-75265.5	CAUGAGCAAGAUUUGCAACUU	272	1187-1207	AAGUUGCAAAUUCUUGCUCAUGUA	1567	1185-1207
AD-75269.3	UGAGUGAAGAAUGAAAGACA	1473	1156-1176	UGUCUUUCAUUUCUUCACUCAGU	1568	1154-1176
AD-75270.4	UACCUUGUUGAAUUUUGUAUUU	1486	2244-2264	UAUAUACAATAUUAACAGGUAAAC	1569	2242-2264
AD-75272.3	UUGCUACCCAUUAGGAUAAUA	1489	1206-1226	UAUUAUCCUAAUUGGUAGCAAGU	1570	1204-1226
AD-75274.6	UUUUGUAUUGCUGCCUUGUA	1483	1229-1249	UUACAGGGCAGCAUUACAUAAGA	1571	1227-1249
AD-75275.3	GAUUUGCAACUUGCUACCCAU	1474	1196-1216	AUGGGUAGCAAGUUGCAAAUUCU	1572	1194-1216

表 7. 經修飾的 PNPLA3 dsRNA 劑之有義及反義股序列

雙鏈體名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD-1010714.3	asustnaggAfuAfaUfgucuuuauaL96	1573	usAfscauAfaGfaAfaauAfuCfcauauagsg	1652	CCAUAAGGAUAAUGUCUUAUGUA	1736
AD-1010719.3	gscsugagUfuGfGfUfuuuauaL96	1574	usUfsuucAfuAfaAfaaccAfaCfucagcsusc	1653	GAGCUGAGUUUGGUUUUAUGAAAA	1369
AD-1010732.4	csascuuUfuUfCfAfcuacuaL96	1575	usUfsuagUfuAfaGfugaAfaAfaaggugsusu	1654	AACACCUUUUUCACCUAACCUAAA	1389
AD-1010734.3	ususuunucAfcCfUfAfacuaaL96	1576	usUfsauuUfuAfaGfuuagGfuGfaaaagsg	1655	CCUUUUUUCACCUAACCUAAAUA	1392
AD-1010735.4	ascscuaaCfuAfaAfaauaL96	1577	usAfsaacAfuUfaAfauuuAfgUfuaggugsusa	1656	UCACCUAACCUAAAUAUGUUUA	1398
AD-	gsgsgguaAfcAfaGfanguaauL96	1578	asGfsauuAfuCfaAfauuuGfuUfaccocscsg	1657	CGGGGGUAAACAAAGAUAAUUCU	1737

雙鏈體 名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
1531673.2						
AD- 1531674.2	csusccauGfgCfGfGfgguuacaaaL96	1579	usUfsuuiUfaCfCfcgcCfcAfuggagsasc	1658	GUCUCCAUGGCGGGGUAAACAAG	1738
AD- 1636724.1	usasggaauaUfGfUfcuuuaguuauL96	1580	asdTsuadCadTaaagadCaUfuauccuasasu	1659	AUUAGGAUAAUUGUCUUUAUGUAAU	1739
AD- 1636725.1	cscsuuacuaAfAfAfuaauuuuuuL96	1581	usdTsaadAcdAuuaudTuUfaguuaagsg	1660	CACCUAAACUAAAAUAAUUGUUUAA	1399
AD- 1636726.1	asusguuaguAfGfAfauuagccuuuL96	1582	usdAsagdGcdTuaundCuAfcuaacauscscu	1661	AGAUGUUAGUAGAAUAAAGCCUUUA	1740
AD- 1636727.1	csasccuuuuUfCfAfccuacuuaaaL96	1583	usdTsuadGudTtaggdGaAfaagguugsusu	1662	AACACCUUUUUUACCCUAAACUAAA	1389
AD- 1636728.1	usgsagugaaGfAfAfauuagaaacaaL96	1584	usdGsuedTudTcaundTcUfucacucagssu	1663	ACUGAGUGAAGAAAUAUAAAGACA	1741
AD- 1636729.1	ascscuaacuAfAfAfauuaguuuuL96	1585	usdAsaadCadTuaundTuAfguuagguagsa	1664	UCACCUAACUAAAAUAAUUGUUUA	1398
AD- 1636730.1	ususunucacCfUfAfacuuaaaaaaL96	1586	usdTsaundTudTagnudAgGfugaagaaagsg	1665	CCUUUUUACCCUAAACUAAAAUAA	1392
AD- 1636731.1	gsasuuuugaAfCfUfugcuaccuuL96	1587	asdTsggdGudAgcaadGuUfgcaaaucscsu	1666	AAGAUAUUGCAACUUGCUACCCAU	1742
AD- 1636732.1	asusaangucUfUfAfuguaaugguuL96	1588	asdAsgcdAndTaaandAaGfacaauauncsc	1667	GGAUAAUUGUCUUUAUGUAAUUGCUG	1743
AD- 1636733.1	asascuuuGcuAfCfCfcauuagguaaL96	1589	usdAsucdCudAauggdGuAfgcaaguusgsc	1668	GCAACUUUGCUACCCAUUAGGAUA	1313
AD- 1636734.1	csusgaguuGfUfUfuuuagaaaaaL96	1590	asdTsuudTcdAuaaadAcCfaacucagscsu	1669	AGCUGAGUUGGUUUUUUAUGAAAAAG	1370
AD- 1636735.1	ascscuguuGfAfAfUfuuuuaguuuuL96	1591	asdTsaadTadCaaaadTuCfaacagguusasa	1670	UUUACCUUGUUAUUUUUGUAUUUAU	1404
AD- 1636736.1	ususunagaaCfAfCfcuuuuuucacuuL96	1592	asdGsugdAadAaaggdTgUfucuaaaaisusu	1671	AUUUUUAGAAACACCCUUUUUUCACC	1744
AD- 1636737.1	asusacangaGfCfAfagaauuuucaaL96	1593	usdTsgcdAadAucundGcUfcaiguauuncsc	1672	GGAUACAUGAGCAAGAUUUUGCAA	1303
AD- 1636738.1	uscscugagcuGfAfGfuuuuguuuuuL96	1594	asdTsaadAadCcaacdTcAfgcucagagsg	1673	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUUUAU	1364
AD- 1636739.1	gscscugaguuGfGfUfuuuuaagaaaL96	1595	usdTsuudCadTaaadCcAfacuacagscusc	1674	GAGCUGAGUUGGUUUUUUAUGAAAA	1369

雙鏈體 名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD- 1636740.1	gsgscenuanCfCfCfuccuuccuualL96	1596	usdAsagdGadAaggagdGgAfuaggccsasc	1675	GUGGCCUUUAUCCCUCCUUCUUC	1745
AD- 1636741.1	csascuuuuUfCfAfccuaacuaanL96	1597	asdTsnadGudTaggdGcAfaaggnggsusu	1676	AACACCUUUUUACACCUAACUAAA	1389
AD- 1636742.1	usgsgauacaUfGfAfGcaagaauuaL96	1598	usdAsaadTcdTugcudCaUfguauccascsc	1677	GGUGGAUACAUAGAGCAAGAUAUUUG	1746
AD- 1636743.1	csusauuaanGfGfUfGagacuguaL96	1599	usdAsacdAgdTcugadCcAfuuaaagsgsg	1678	CCCUAUUAUUGGUCAGACUGUUC	1747
AD- 1636744.1	gscsacagggAfAfCfGcuaaccuualL96	1600	usdAsagdGudAgaagdTuCfcugugcsasg	1679	CUGCACAGGGAAACCUUCUACCUUC	1250
AD- 1636745.1	ususauguuaUfGfCfGcccguaaL96	1601	usdTsacdAgdGgcagdCaUfuacuaaasgsa	1680	UCUUAUGUAAUUGCUGCCCCUGUAC	1748
AD- 1636746.1	gsusgagugaCfAfAfGfuaaccuualL96	1602	usdAsagdGgdTaccgudTgUfcaucaacsusc	1681	GAGUGAGUGACAACGUAACCUUC	1229
AD- 1636747.1	gsusgcuuaaGfUfUfueccuucuuL96	1603	asdAsagdAudGggaadAcUfuuaagcacscsu	1682	AGGUGCUAAAAGUUUUCCCAUCUUU	1749
AD- 1636748.1	usascugunGfAfAfuuuuguaaL96	1604	usdAsaudAcdAaaudTcAfacagguasasc	1683	GUUACCUUGUUGAAUUUUUGUAUUA	1750
AD- 1636749.1	gsgsgguaacAfAfGfanguaauaL96	1605	asdGsaudTadTcaudTgGfuaccccsesg	1684	CGGGGGUAAACAAGAUGAUAUCU	1737
AD- 1636750.1	csgsacauCuGfCfCfcaaaagucuaL96	1606	usdTsagdCudTuaggdGcAfgaugucgsusa	1685	UACGACAUCUGUGCCCUAAAAGUCA	1240
AD- 1636751.1	usgsgugacaUfGfGfGfuccagaaL96	1607	usdAsuudTgdGnaagdCaUfguacccasgsu	1686	ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUUA	1443
AD- 1636752.1	usugsguaccCfAfUfuaggauaualL96	1608	usdAsuudAudCenaadTgGfguagcaasgsu	1687	ACUUGCUACCCCAUUAGGAUAAUG	1751
AD- 1636753.1	csasugagacaAfGfAfuuugcaacuL96	1609	asdAsgudTgdCaadCuUfgucaugsusa	1688	UACAUGAGCAAGAUAUUUGCAACUU	1434
AD- 1636754.1	asasaugaaaGfAfCfaaaggugaulL96	1610	asdTsccdAcdCuunugdTcUfucuaunuscsu	1689	AGAAAUGAAAAGACAAAGGUGGAU	1752
AD- 1636755.1	usgsggagagAfUfAfugccuicgaaL96	1611	usdTsccdAadGgcadAuCfucuccasgsc	1690	GCUGGGAGAGAUUAUUGCCUUCGAG	1261
AD- 1636756.1	csusceaugGfGfGfGfgguuaaL96	1612	usdTsugdTudAccccdCgCfcauggagsasc	1691	GUCUCCAUGGGGGGGGUAACAAAG	1738
AD- 1636757.1	asgscaugagGfUfUfuuuagaaugL96	1613	asdCsaudTcdTaaadAcCfcaugcugssg	1692	CCAGCAUGAGGUUCUUAAGAAUGA	1753

雙鏈體 名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
1636757.1						
AD- 1636758.1	asgsaaagcaAfcfCfuuuagccugul96	1614	asdCsagdgGdGaaagdGuUfgcuuucuasg	1693	CUAGGAAGCAACCUUUCGCCUGU	1754
AD- 1636759.1	ususgguuuAfuGfaaagcuagaL96	1615	usdCsuaadGedTuuuadAuAfaaccaascsu	1694	AGUUGGUUUUAUGAAAAGCUAGG	1374
AD- 1636760.1	asusaggaauAfaUfgucuuauguaL96	1616	usdAascadTadAgacadTuAfucauaausgsg	1695	CCAUAAGGAUAAUGUCUUAUGUA	1736
AD- 1636761.1	uscsacuuagaGfGfAfggcgagucuaL96	1617	usdAsgadCudCgccuudCcUfcaagugascsu	1696	AGUCACUUGAGGAGGAGGAGUCUA	1755
AD- 1636762.1	csasagauuuGfCfAfacuugcuacaL96	1618	usdGsuadGedAaguudGcAfaucnuugscsu	1697	AGCAAGAUUUUGCAACUUGCUACC	1756
AD- 1636764.1	usgsccaaaCfAfaAfcuacaccguL96	1619	asdCsaggdTgdAuggndTgUfuuuggcasusc	1698	GAUGCCAAACAAACCAUCACCGU	1757
AD- 1636765.1	csesauuaggAfuAfaugucuuauuL96	1620	asdAsuaadAgdAcauudAuCfcauaugsgsu	1699	ACCCAUAAGGAUAAUGUCUUAUG	1758
AD- 1636768.1	ususaceuguUfGfAfaunuuuguauuL96	1621	asdAsuaadCadAaaundCaAfcagguaaascsa	1700	UGUUACCUUGUUGAAUUUUUGUAUU	1759
AD- 518942.2	usgsccaaAfaCfAfaAfcuacaccguL96	1622	asCfsgguGfaUfGfguugUfuUfuggcasusc	1701	GAUGCCAAACAAACCAUCACCGU	1757
AD- 518942.3	usgsccaaAfaCfAfaAfcuacaccguL96	1622	asCfsgguGfaUfGfguugUfuUfuggcasusc	1701	GAUGCCAAACAAACCAUCACCGU	1757
AD- 518942.4	usgsccaaAfaCfAfaAfcuacaccguL96	1622	asCfsgguGfaUfGfguugUfuUfuggcasusc	1701	GAUGCCAAACAAACCAUCACCGU	1757
AD- 519346.5	csesauuaGfgAfuAfaugucuuauuL96	1623	asAfsuaaGfaCfAfuuaucfcUfaugggsgsu	1702	ACCCAUAAGGAUAAUGUCUUAUG	1758
AD- 519346.6	csesauuaGfgAfuAfaugucuuauuL96	1623	asAfsuaaGfaCfAfuuaucfcUfaugggsgsu	1702	ACCCAUAAGGAUAAUGUCUUAUG	1758
AD- 519346.7	csesauuaGfgAfuAfaugucuuauuL96	1623	asAfsuaaGfaCfAfuuaucfcUfaugggsgsu	1702	ACCCAUAAGGAUAAUGUCUUAUG	1758
AD- 519350.6	usasggauAfaUfGfufcuuauuguauuL96	1624	asUfsuacAfuAfaAfgacaUfuAfuccuasasu	1703	AUUAGGAUAAUGUCUUAUGUAUU	1739
AD- 519354.4	asusaugUfcUfuUfaAfuuguaaagcuuL96	1625	asAfsgeaUfuAfaAfauaGfaCfauausesc	1704	GGAUAAUGUCUUAUGUAUAUGCUG	1743
AD- 519757.6	csusgaguUfgGfuUfuuaugaaauuL96	780	asUfsuuuUfaUfaAfaacCfaAfcuacagcsu	1705	AGCUGAGUUUGGUUUUAUGAAAAG	1370

雙鏈體 名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
AD- 519780.2	agsgaagCfaAfCfCfuucgcugulL96	1626	asCfsaggCfGfAfAfaggUfGfCfuuccusag	1706	CUAGGAAGCAACCUUUCGCCUGU	1754
AD- 519933.3	agsgaagAfgGfUfUfCfuagaauL96	1627	asCfsauuCfuAfAfAfgaCfuCfAugcsagg	1707	CCAGCAUGAGGUUCUUAAGAAUGA	1753
AD- 520053.7	ususuagAfaCfAfCfCfuuuuucaculL96	1628	asGfsugaAfaAfaAfggugUfuCfuaaaasusu	1708	AAUUUUAAGAACACCUUUUUCACC	1744
AD- 520061.6	csasccuUfuUfCfAfCfCfuuaacuaulL96	799	asUfsuagUfuAfGfgugaAfaAfggugususu	1709	AACACCUUUUUUCACCUAAACUAAA	1389
AD- 67526.5	gsgsccuAfuCfCfCfCfuuccuucuaulL96	1629	usAfsaggAfaGfGfaggAfuAfggcsasc	1710	GUGGCCUUUAUCCCUCCUUCUUC	1745
AD- 67551.7	asusacuGfaGfCfAfagaauugcaulL96	1630	usUfsgeaAfaUfCfuugeUfcAfuiguauscsc	1711	GGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAA	1303
AD- 67554.11	uscsuagCfuGfAfGfugguuuuauL96	774	asUfsaaaAfcCfAfacucAfgCfugagsgsg	1712	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	1364
AD- 67560.7	csusaauAfuGfUfCfagacuguaulL96	1631	usAfsacaGfuCfUfgaccAfuUfaauagsgsg	1713	CCCUAUUAUUGGUCAGACUGUUC	1747
AD- 67561.3	usgsaauCfaUfGfAfCfcaaguuuulL96	1632	usAfsaauCfuUfGfcaUfGfUfaucascsc	1714	GGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUUG	1746
AD- 67564.3	uscsacuGfaGfGfAfCfCgagucuaL96	1633	usAfsagCfuUfcGfCfuccUfcAfgugascsu	1715	AGUCACUUGAGGAGGCGAGUCUA	1755
AD- 67565.3	asusguuaGfuAfGfAfauaagccuaulL96	1634	usAfsaggCfuUfAfuucUfCfUfaacaucsu	1716	AGAUGUUAGUAGAAUAAGCCUUA	1740
AD- 67567.3	ususgguuUfuAfUfGfAfaaagcuagaL96	1635	usCfsuagCfuUfUfucuaAfaAfaccaascsu	1717	AGUUGGUUUUAUGAAAAGCUAGG	1374
AD- 67568.3	gscsacagGfgAfAfCfCfCfuaccuuaulL96	1636	usAfsaggUfaGfAfCfCfuugCfCfugugcsag	1718	CUGCACAGGGAACCTUCUACCUUC	1250
AD- 67573.3	usgsugaCfaUfGfGfCfuuccaganaulL96	1637	usAfsucUfgAfAfAfgccaUfGfCfaccasgsu	1719	ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUUA	1443
AD- 67575.11	ususaccuGfuUfGfAfauuuuguaulL96	1638	asAfsuacAfaAfaAfmucaAfcAfgguaascsa	1720	UGUUACCUGUUGAAUUUUUGUAUU	1759
AD- 67575.12	ususaccuGfuUfGfAfauuuuguaulL96	1638	asAfsuacAfaAfaAfmucaAfcAfgguaascsu	1720	UGUUACCUGUUGAAUUUUUGUAUU	1759
AD- 67575.13	ususaccuGfuUfGfAfauuuuguaulL96	1638	asAfsuacAfaAfaAfmucaAfcAfgguaascsa	1720	UGUUACCUGUUGAAUUUUUGUAUU	1759
AD- 67575.13	csgsacuCfuCfCfCfCfuaaagucuaulL96	1639	usUfsagCfuUfAfgggCfAfgugcsusa	1721	UACGACAUCUGCCCCUAAAGUCA	1240

雙鍵體 名稱	有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	Anti 有義股序列 5'至 3'	SEQ ID NO:	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO:
67577.7						
AD- 67578.3	gsusgaguGfaCfaAfcguaccuualL96	1640	usAfsaggGfuAfcGguugUfaAfcuacusc	1722	GAGUGAGUGACAACGUAACCCUUC	1229
AD- 67582.6	gsusgcuAfaGfuUfucccaucuuL96	1641	asAfsagaUfgGfGfaacUfuUfagcacsu	1723	AGGUGCUAAAAGUUUCCCAUCUUU	1749
AD- 67583.7	csasagauUfuGfCfAfacuugcuacalL96	1642	usGfsuagCfaAfcGfuugcAfaAfcuugscsu	1724	AGCAAGAUAUUUGCAACUUGCUACC	1756
AD- 67584.8	cscsuaacUfaAfaAfauauguaualL96	1643	usUfsaaaCfaUfuUfauuUfaGfuuaggsug	1725	CACCUAACUAAAAUAUAUGUUUAA	1399
AD- 67586.3	usgsaggAfgAfuAfuugcuagaaL96	1644	usUfsgaAfgGfCfaucCfuCfucccaagsc	1726	GCUGGGAGAGAUUGCCCUUCGAG	1261
AD- 67589.6	asascuugCfuAfcCfaaaggauaL96	1645	usAfsuccUfaAfuUfgguAfgCfaugungsc	1727	GCAACUUGCUACCCAUUAGGAUA	1313
AD- 67605.10	ascscugnUfgAfaAfuunnguauualL96	814	asUfsauAfcAfafaauCfaAfcaggusasa	1728	UUACCUGUUGAAUUUUUGUAUUUAU	1404
AD- 75247.4	asasaugaAfaGfAfcfaagguggauL96	1646	asUfsecaCfcUfuUfugucUfuUfcaunuscus	1729	AGAAAUGAAAAGACAAAGGUGGAU	1752
AD- 75265.5	csasugagCfaAfgAfauuugcaacuL96	844	asAfsagnGfcAfaAfaucUfgCfucaugusa	1730	UACAUGAGCAAGAAUUUUGCAACUU	1434
AD- 75269.3	usgsagugAfaGfAfaugaagagacalL96	1647	usGfsucUfuCfaAfuucUfuCfucucasgsu	1731	ACUGAGUGAAGAAUUGAAAAGACA	1741
AD- 75270.4	usascuugUfuGfAfafuunguaualL96	1648	usAfsauCfaAfafaucAfaCfagguasasc	1732	GUUACCUGUUGAAUUUUUGUAUUUA	1750
AD- 75272.3	ususgcuAfcCfaAfuaggaauaualL96	1649	usAfsuuaUfcCfuUfaugGfgUfagcaasgsu	1733	ACUUGCUACCCAUUAGGAUAAUG	1751
AD- 75274.6	ususaugnAfaUfGfCfugcccuagaaL96	1650	usUfsacaGfgGfCfagcaUfuAfcuaaasgsa	1734	UCUUAUGUAUUGCUGCCCUGUAC	1748
AD- 75275.3	gsasunugCfaAfcUfugcuaccuualL96	1651	asUfsgggUfaGfCfagguUfgCfaaauuscusu	1735	AAGAUUUGCAACUUGCUACCCCAU	1742

實施例 4：dsRNA 雙鏈體於小鼠中之活體內篩查

【0580】對感興趣之從上述活體外研究鑑定之雙鏈體進行活體內評估。具體而言，於給藥前之第-14 天，藉由靜脈內投予，以 2×10^{10} 編碼人類 PNPLA3 之腺相關病毒 8 (AAV8)載體的病毒顆粒轉導野生型小鼠 (C57BL/6)。特定而言，向小鼠投予編碼人類 PNPLA3 mRNA 之一部分的 AAV8，該 AAV8 編碼指稱為 NM_025225.2 之人類 PNPLA3 mRNA 之閱讀框及 3' UTR，稱為 AAV8-TBG-PI-PNPLA3。

【0581】於第 0 天，對三個小鼠之群組經皮下投予 10 mg/kg 之單次劑量的感興趣之劑或 PBS 對照物。表 8 提供治療群組，而表 9 提供感興趣之雙鏈體。於給藥後之第 14 天，犧牲動物，收集肝臟樣本並於液氮中速凍。提取肝臟 mRNA 並藉由 RT-QPCR 方法分析。

【0582】將人類 PNPLA3 mRNA 量級與管家基因 GAPDH 比較。隨後將該值標準化至 PBS 介導物對照群組之平均值。資料係表達為相對於基線值之百分比，並呈現為均值加上標準差。列述於表 10 中並顯示於圖 2 中之結果表明，所測試之示例性雙鏈體劑於活體內有效地減低了人類 PNPLA3 信使 RNA 之量級。

表 8. 治療群組

群組#	雙鏈體 ID	治療
1	PBS	n/a
2	AD-519347.20	10 mg/kg siRNA 第 14 天
3	AD-1526902.2	
4	AD-1526891.3	
5	AD-1526820.3	
6	AD-1526960.2	
7	AD-1526996.2	
8	AD-1526999.2	
9	AD-1526987.2	
10	AD-1526846.3	
11	AD-1526993.2	
12	AD-1526961.2	
13	AD-1526989.2	
14	AD-1526988.2	

表 9. 感興趣之雙鏈體

雙鏈體 ID	NM_025225.2 中之範圍
AD-519347.20	
AD-1526902.2	1201-1223
AD-1526891.3	1182-1204
AD-1526820.3	687-709
AD-1526960.2	1738-1760
AD-1526996.2	2186-2208
AD-1526999.2	2122-2144
AD-1526987.2	2176-2198
AD-1526846.3	872-894
AD-1526993.2	2183-2205
AD-1526961.2	1739-1761
AD-1526989.2	2178-2200
AD-1526988.2	2177-2199

【0583】雙鏈體 AD-519347 之有義及反義股的未修飾之核苷酸序列為：有義 5'-CAUUAGGAUAAUGUCUUAUGU-3'；反義 5'-ACAUAAGACAUUAUCCUAAUGGG-3'。

【0584】雙鏈體 AD-519347 之有義及反義股的經修飾之核苷酸序列為：有義 5'-csasuuagGfaUfAfAfugucuuauguL96-3'；反義 5'-asCfsauaAfgAfCfauuaUfcCfuaaugsgsg-3'。

表 10.

群組	%訊息剩餘	SD
PBS	100.00	14.10
AD-519347.20	28.57	9.24
AD-1526902.2	32.75	13.07
AD-1526891.3	34.84	7.36
AD-1526820.3	43.33	3.45
AD-1526960.2	53.52	16.89
AD-1526996.2	53.71	23.02
AD-1526999.2	62.92	13.49
AD-1526987.2	79.77	5.36
AD-1526846.3	86.01	32.26
AD-1526993.2	91.77	19.92
AD-1526961.2	100.00	15.56
AD-1526989.2	108.14	57.72
AD-1526988.2	133.47	43.79

均等物

【0585】彼等所屬技術領域中具有通常知識者應知悉或能夠僅使用一般實驗來探明本文所揭示之具體態樣及方法的多種均等物。此類均等物擬涵蓋於下列申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)在細胞之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 劑包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 互補之區域，以及其中，該互補之區域包含與表 2、表 3、表 6 及表 7 的任一者中之任一反義核苷酸序列相異不超過 3 個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項2】一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)在細胞之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 劑包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該有義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸 187-209、214-238、219-245、283-305、351-379、361-391、395-419、416-439、472-494、483-506、570-598、618-649、631-654、636-659、640-662、643-677、676-710、740-772、782-805、803-825、810-842、864-905、905-927、910-934、919-942、953-983、1062-1087、1069-1097、1078-1108、1094-1112、1164-1187、1170-1199570570570、1180-1212、1196-1224、1234-1262、1259-1297、1278-1318、1326-1351、1382-1411、1518-1545、1543-1568、1549-1574、1575-1597、1621-1643、1644-1692、1676-1700、1712-1734、1719-1745、1733-1778、1733-1760、1739-1770、1749-1778、1829-1856、1865-1890、1900-1925、2076-2098、2121-2148、2175-2208 或 2243-2265 的核苷酸序列中之任一者相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO：2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項3】一種用於抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)在細胞之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中，該 dsRNA 包含形成雙股區域之有義股及反義股，其中，該有義股包含與 SEQ ID NO:1 之核苷酸 687-709、1182-1204、1201-1223、1738-1760 或 2186-2208 之核苷酸序列中之任一者相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸，以及該反義股包含來自 SEQ ID NO:2 之相應核苷酸序列的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項4】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3、AD-1526960.2 及 AD-1526996.2 所組成之群組之劑的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項5】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項6】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一反義股核苷酸序列相異不超過兩個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項7】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一反義股核苷酸序列相異不超過一個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項8】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股及該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一有義股及反義股核苷酸序列相異不超過三個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項9】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股及該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一有義股及反義股核苷酸序列相異不超過兩個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項10】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股及該反義股包含與選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的任一有義股及反義股核苷酸序列相異不超過一個核苷酸的至少 15 個接續核苷酸。

【請求項11】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股及該反義股包含選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的有義股及反義股核苷酸序列。

【請求項12】如請求項 1 至 3 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股及該反義股由選自由 AD-1526902.2、AD-1526891.3、AD-1526820.3 及 AD-1526960.2 所組成之群組之劑的有義股及反義股核苷酸序列所組成。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

【請求項14】 如請求項 13 所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；該反義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸；或該有義股之實質上全部核苷酸以及該反義股之實質上全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【請求項15】 如請求項 14 所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸；該反義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸；或該有義股之全部核苷酸以及該反義股之全部核苷酸為經修飾之核苷酸。

【請求項16】 如請求項 13 至 15 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該經修飾之核苷酸之至少一者係選自由去氧核苷酸、3'-端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、鎖定之核苷酸、未鎖定之核苷酸、構形受限之核苷酸、約束之乙基核苷酸、無鹼基之核苷酸、2'-胺基修飾之核苷酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烷基修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫呋喃修飾之核苷酸、1,5-失水己糖醇修飾之核苷酸、環己基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基團之核苷酸、包含甲基膦酸酯基團之核苷酸、包含 5'-磷酸酯之核苷酸、包含 5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、熱去安定化之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、包含 2'磷酸酯之核苷酸、及 2-O-(N-甲基丙烯醯胺)修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【請求項17】 如請求項 13 至 15 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該等經修飾之核苷酸係選自由 LNA 修飾之核苷酸、HNA 修飾之核苷酸、CeNA 修飾之核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2'-O-烷基修飾之核苷酸

酸、2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、2'-C-烯丙基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、2'-羥基修飾之核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-鹵基修飾之核苷酸及二醇修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【請求項18】 如請求項 13 至 15 中任一項所述之 dsRNA，其中，該經修飾之核苷酸中的至少一者係選自由去氧核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)、包含 2'磷酸酯之核苷酸、乙烯基-磷酸酯修飾之核苷酸；及其組合所組成之群組。

【請求項19】 如請求項 13 至 15 中任一項所述之 dsRNA，其中，該等經修飾之核苷酸中的至少一者為熱去安定化核苷酸修飾。

【請求項20】 如請求項 19 所述之 dsRNA，其中，該熱去安定化核苷酸修飾係選自由無鹼基之修飾；與雙鏈體中相反核苷酸之錯配；以及去安定化糖修飾、2'-去氧修飾、非環狀核苷酸、未鎖定之核酸(UNA)、以及甘油核酸(GNA) 所組成之群組。

【請求項21】 如請求項 1 至 20 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 19 至 30 個核苷酸對之長度。

【請求項22】 如請求項 21 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 19 至 25 個核苷酸對之長度。

【請求項23】 如請求項 21 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 19 至 23 個核苷酸對之長度。

【請求項24】如請求項 21 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 23 至 27 個核苷酸對之長度。

【請求項25】如請求項 21 所述之 dsRNA 劑，其中，該雙股區域係 21 至 23 個核苷酸對之長度。

【請求項26】如請求項 1 至 25 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，各股係獨立地為不超過 30 個核苷酸之長度。

【請求項27】如請求項 1 至 26 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該有義股係 21 個核苷酸之長度，以及該反義股係 23 個核苷酸之長度。

【請求項28】如請求項 1 至 27 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該互補之區域係至少 17 個核苷酸之長度。

【請求項29】如請求項 1 至 27 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該互補之區域係介於 19 至 23 個核苷酸之間的長度。

【請求項30】如請求項 1 至 28 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該互補之區域係 19 個核苷酸之長度。

【請求項31】如請求項 1 至 30 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，至少一股包含具有至少 1 個核苷酸的 3'突出。

【請求項32】如請求項 1 至 30 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，至少一股包含具有至少 2 個核苷酸的 3'突出。

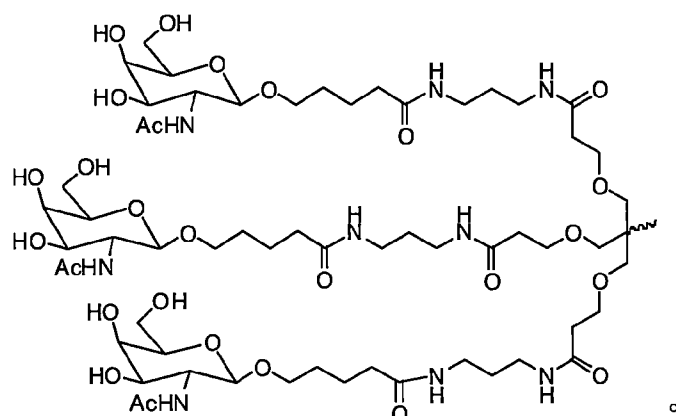
【請求項33】如請求項 1 至 32 中任一項所述之 dsRNA 劑，復包含配體。

【請求項34】如請求項 33 所述之 dsRNA 劑，其中，該配體係接合至該 dsRNA 劑之有義股的 3'末端。

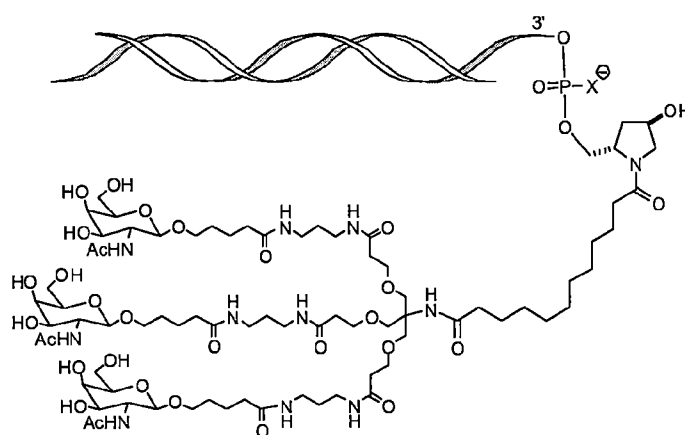
【請求項35】如請求項 33 或 34 所述之 dsRNA 劑，其中，該配體包含 N-乙醯基半乳糖(GalNAc)衍生物。

【請求項36】如請求項 33 至 35 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該配體包含透過單價、二價或三價分支鏈之鏈結子接附的一個或多個 GalNAc 衍生物。

【請求項37】如請求項 35 或 36 所述之 dsRNA 劑，其中，該配體包含



【請求項38】如請求項 37 所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑係接合至如下述式中所示之配體



以及，其中，X 為 O 或 S。

【請求項39】如請求項 38 所述之 dsRNA 劑，其中，X 為 O。

【請求項40】 如請求項 1 至 39 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，該 dsRNA 劑包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結。

【請求項41】 如請求項 40 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結係位於一股之 3'-端。

【請求項42】 如請求項 41 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係該反義股。

【請求項43】 如請求項 41 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係該有義股。

【請求項44】 如請求項 40 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯類或甲基膦酸酯類核苷酸間鏈結係位於一股之 5'-終端。

【請求項45】 如請求項 44 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係該反義股。

【請求項46】 如請求項 44 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係該有義股。

【請求項47】 如請求項 40 所述之 dsRNA 劑，其中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結係位於一股之 5'-終端及 3'-終端兩處。

【請求項48】 如請求項 47 所述之 dsRNA 劑，其中，該股係該反義股。

【請求項49】 如請求項 1 至 48 中任一項所述之 dsRNA 劑，其中，位於該雙鏈體之反義股 5'-末端之位置 1 的鹼基對係 AU 鹼基對。

【請求項50】 一種細胞，其含有如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑。

【請求項51】 一種用於抑制編碼含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)之基因之表現的醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑。

【請求項52】 如請求項 51 所述之醫藥組成物，其中，該 dsRNA 劑係在非緩衝溶液中。

【請求項53】 如請求項 52 所述之醫藥組成物，其中，該非緩衝溶液係鹽水或水。

【請求項54】 如請求項 51 所述之醫藥組成物，其中，該 dsRNA 劑係在緩衝溶液中。

【請求項55】 如請求項 54 所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液包含醋酸鹽、枸橼酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽或磷酸鹽或其組合。

【請求項56】 如請求項 54 所述之醫藥組成物，其中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝液(PBS)。

【請求項57】 一種抑制含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3(PNPLA3)基因在細胞中之表現的方法，該方法包括令該細胞與如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑接觸，或與如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物接觸，從而抑制 PNPLA3 在細胞中之表現。

【請求項58】 如請求項 57 所述之方法，其中，該細胞係在個體內。

【請求項59】 如請求項 58 所述之方法，其中，該個體係人類。

【請求項60】 如請求項 58 所述之方法，其中，該個體患有 PNPLA3 相關疾患。

【請求項61】 如請求項 60 所述之方法，其中，該 PNPLA3 相關疾患係選自由脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖及非酒精性脂肪肝病(NAFLD) 所組成之群組。

【請求項62】 如請求項 57 至 61 中任一項所述之方法，其中，令該細胞與該 dsRNA 劑接觸將 PNPLA3 之表現抑制至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【請求項63】 如請求項 57 至 62 中任一項所述之方法，其中，抑制 PNPLA3 之表現將該個體血清中之 PNPLA3 蛋白質量級降低至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%。

【請求項64】 一種治療患有將會受益於含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)表現減低之疾患的個體的方法，該方法包括對該個體投予治療有效量的如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物，從而治療患有將會受益於 PNPLA3 表現減低之該疾患的該個體。

【請求項65】 一種預防患有將會受益於含有類 Patatin 磷脂酶結構域 3 (PNPLA3)表現減低之疾患的個體之至少一種症候的方法，該方法包括對該個體投予預防有效量的如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物，從而預防患有將會受益於 PNPLA3 表現減低之該疾患的該個體之至少一種症候。

【請求項66】 如請求項 64 或 65 所述之方法，其中，該疾患係 PNPLA3 相關疾患。

【請求項67】 如請求項 66 所述之方法，其中，該 PNPLA3 相關疾患係選自由脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟之硬化、脂肪於肝臟中之蓄積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖及非酒精性脂肪肝病(NAFLD) 所組成之群組。

【請求項68】如請求項 66 所述之方法，其中，該 PNPLA3 相關疾患為 NAFLD。

【請求項69】如請求項 66 所述之方法，其中，該個體係人類。

【請求項70】如請求項 64 或 65 所述之方法，其中，將該劑投予該個體引起 PNPLA3 蛋白質蓄積之降低。

【請求項71】如請求項 64 至 70 中任一項所述之方法，其中，該 dsRNA 劑係以約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg 之劑量投予該個體。

【請求項72】如請求項 64 至 71 中任一項所述之方法，其中，該 dsRNA 劑係經皮下投予該個體。

【請求項73】如請求項 64 至 72 中任一項所述之方法，復包含確定來自該個體之樣本中 PNPLA3 的量級。

【請求項74】如請求項 73 所述之方法，其中，該個體樣本中 PNPLA3 的量級係血液或血清樣本中 PNPLA3 蛋白質量級。

【請求項75】如請求項 64 至 74 中任一項所述之方法，復包含將用於治療 PNPLA3 相關疾患之額外治療劑投予該個體。

【請求項76】一種套組，其包含如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項77】一種小瓶，其包含如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項78】一種注射器，其包含如請求項 1 至 49 中任一項所述之 dsRNA 劑或如請求項 51 至 56 中任一項所述之醫藥組成物。

【請求項79】一種 RNA 誘導型緘默化複合體(RISC)，其包含如請求項 1 至 49 中任一項所述之反義股。

(發明圖式)



