



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월20일

(11) 등록번호 10-2769565

(24) 등록일자 2025년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/1137 (2013.01)

A61K 31/713 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7011047

(22) 출원일자(국제) 2019년09월18일

심사청구일자 2022년09월02일

(85) 번역문제출일자 2021년04월14일

(65) 공개번호 10-2021-0061380

(43) 공개일자 2021년05월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/051707

(87) 국제공개번호 WO 2020/061177

국제공개일자 2020년03월26일

(30) 우선권주장

62/733,320 2018년09월19일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02018136758 A1

W02020061177 A1

(73) 특허권자

애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국 91105 캘리포니아주 파사데나 스위트 700 이스트 콜로라도 불러버드 177

(72) 발명자

리, 켄

미국 07090 뉴저지주 웨스트필드 호손 드라이브 6주, 루이

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 아파트 204 카르멜 크리크 로드 11784

모라레스, 쉰 에이.

미국 53719 위스콘신주 매디슨 에스. 로사 로드 502 애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드

(74) 대리인

양영준, 이상남

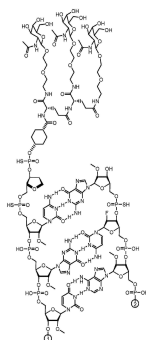
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 정이든

(54) 발명의 명칭 17베타-HSD 유형 13- (HSD17B13)의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제, 그의 조성물, 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 17P-히드록시 스테로이드 데히드로게나제 유형 13 (HSD17B13 또는 17β-HSD13) 유전자 발현을 억제할 수 있는 RNAi 작용제, 예를 들어 이중 가닥 RNAi 작용제에 관한 것이다. HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 방법이 또한 개시된다. 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 간세포를 포함한 세포로의 전달을 용이하게 하기 위해 표적화 리간드에 접합될 수 있다. HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 전달은 HSD17B13 유전자 발현의 억제를 제공한다. RNAi 작용제는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 간 섬유증, 및 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환을 포함한 HSD17B13-관련 질환 및 장애의 치료 방법에 사용될 수 있다.

대표도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

C12N 2310/14 (2013.01)

C12N 2310/315 (2013.01)

C12N 2310/317 (2013.01)

C12N 2310/32 (2013.01)

C12N 2310/331 (2013.01)

C12N 2310/343 (2013.01)

C12N 2310/346 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/773,707 2018년11월30일 미국(US)

62/890,220 2019년08월22일 미국(US)

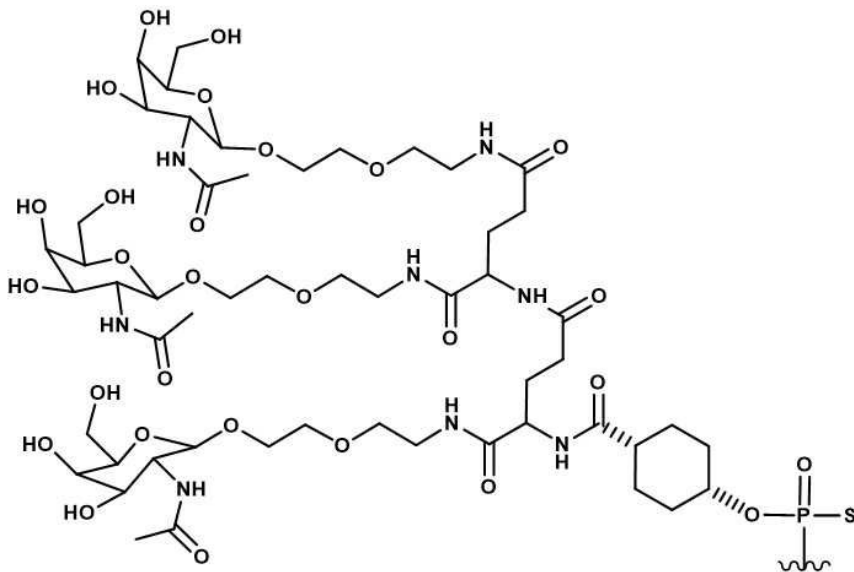
명세서

청구범위

청구항 1

a) (5' → 3') usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4)의 변형된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 가닥; 및 b) (5' → 3') (NAG37)s(invAb)scguaagaaGfuCfuGfauagaugas(invAb) (서열식별번호: 15)의 변형된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 RNAi 작용제이며,

여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 2'-O-메틸 시티딘, 2'-O-메틸 구아노신, 및 2'-O-메틸 우리딘이고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 2'-플루오로 시티딘, 2'-플루오로 구아노신, 및 2'-플루오로 우리딘이고; s는 포스포로티오에이트 연결이고; (invAb)는 역전된 무염기성 테옥시리보스 잔기이고; (NAG37)s는 하기 화학 구조를 포함하는 것인 RNAi 작용제.



청구항 2

제1항에 있어서, 도 2A 내지 2D에 도시된 바와 같은 화학 구조를 포함하는 RNAi 작용제.

청구항 3

제1항에 있어서, 도 7A 내지 7D에 도시된 바와 같은 화학 구조를 포함하는 RNAi 작용제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 RNAi 작용제를 포함하며, 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 간 질환을 치료하기 위한 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, HSD17B13의 발현을 억제하기 위한 제2 RNAi 작용제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 RNAi 작용제 또는 상기 RNAi 작용제 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물의 유효량을 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, 세포에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 시험관내

방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 세포가 인간 대상체로부터의 것인 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 간 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 간 질환이 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 간 질환이 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 간 질환이 비-알콜성 지방간염 (NASH)인 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 22일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/890,220, 2018년 11월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/773,707, 및 2018년 9월 19일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/733,320을 우선권 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. ASCII 카피는 30667-WO_SEQLIST.txt로 명명되고, 75 kb 크기이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 개시내용은 17 β -히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형 13 유전자 발현의 억제를 위한 RNA 간섭 (RNAi) 작용제, 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제, 17 β -히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형 13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 간 지질 액적 단백질 17 β -히드록시스테로이드 데히드로게나제 유형 13 (통상적으로 HSD17B13, 17 β -HSD13, HSD17 β 13, 17베타-HSD13, 17베타-HSD 유형 13, 또는 17B-HSD13으로 지칭됨)은 17베타-히드록시스테로이드 데히드로게나제 (17 β -HSD) 패밀리의 구성원이다. 17 β -HSD 패밀리는 성 호르몬, 지방산, 및 담즙산의 환원 또는 산화에 참여하는 14종의 효소로 구성된다. 조직 분포, 세포화 국제화, 및 촉매 선호도는 다양한 패밀리 구성원 사이에서 상이하다. 17 β -HSD 패밀리는 스테로이드, 지질, 및 레티노이드를 비롯한 다양한 기질 특이성을 나타낸다.

[0008] 17 β -HSD13 단백질은 신체 내 광범위한 조직에 걸쳐 분포되고, HSD17B13 유전자 (대안적으로 17 β -HSD13 유전자로 지칭됨)에 의해 코딩된다. 가장 높은 발현 수준은 간 내의 간세포에서 발견되는 것으로 공지되어 있는 반면에, 난소, 골수, 신장, 뇌, 폐, 골격근, 방광, 및 고환에서는 낮은 수준이 검출될 수 있다. 17 β -HSD13의 기능은 완전히 이해되지 않지만, 17 β -HSD-4, -7, -10, 및 -12를 비롯한 17 β -HSD 패밀리 구성원 중 일부는 탄수화물 및 지방산 대사에 참여하는 것으로 밝혀졌다. 이는 17 β -HSD13이 또한 지질 대사 경로에서 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다. 17 β -HSD13의 간 상향조절이 지방간을 갖는 환자에서 관찰되었음이 보고되었고, 이는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 발병기전에서의 이러한 효소의 역할을 지지한다.

[0009] 웬 수(Wen Su) 등은 이전에 17 β -HSD13을 NAFLD 환자에서 지질 액적 (LD)-연관 단백질로서 확인하였고, 17 β -HSD13이 LD의 표면 상에 특이적으로 국제화된 가장 풍부하게 발현된 LD 단백질 중 하나임을 보고하였다. (Wen Su et al., Comparative proteomic study reveals 17 β -HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty live disease, 111 PNAS 11437-11442 (2014)). 또한, 17 β -HSD13의 수준이 NAFLD를 갖는 환자 및 마우스의 간에서 상향조절된다는 것을 발견하였다. 과다발현은 LD의 수 및 크기의 증가를 초래한 반면에, HSD17B13의 유전자 침묵은 배양된 간세포에서 올레산-유도된 LD 형성을 약화시켰다. C57BL/6 마우스에서의 17 β -HSD13 단백질의 간 과다발현은 간에서 지질생성 및 트리글리세리드 (TG) 함량을 유의하게 증가시켜, 지방간 표현형을 야기하는 것으로 밝혀졌다.

- [0010] NAFLD 및 비-알콜성 지방간염 (NASH)의 발병기전에 HSD17B13 유전자 발현을 연루시키는 추가의 증거가 문헌 [N.S. Abul-Husn et al., A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease, 378 N. Eng. J. Med. 1096-1106 (2018)]에 의해 제공되었다. 이 그룹은 게놈-전반 연관 연구를 수행하였고, 이는 지방간을 갖는 환자에서 보다 낮은 간 손상 및 염증을 나타내는, 감소된 수준의 알라닌 아미노 트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노 트랜스퍼라제 (AST)와 연관된 HSD17B13에서의 스플라이스 변이체 (rs72613567:TA)를 밝혀내었다. 스플라이스 변이체는 말단절단된 기능 상실 단백질을 생산하고, 이는 HSD17B13이 정상적으로는 간세포 손상을 용이하게 할 수 있는 생성물을 생성한다는 것을 시사한다.
- [0011] NAFLD는 전세계적인 주요 건강 관심사이다. NAFLD는 손상 및 그로 인한 섬유증의 중증도가 다양한 간 상태의 연속체를 포함하는 포괄적 용어이다. 이들 중에서, 간 지방증 (지방간) 단독은 일반적으로 NAFL로 지칭되고, NASH는 전형적으로 염증 및 간세포 손상을 갖는 보다 중증인 과정 (지방간염)으로 정의된다. 일반적으로, NASH는 섬유증을 동반하며, 이는 종종 간경변증으로 진행된다. NAFL만을 갖는 환자는 보다 낮은 유해 결과의 위험을 보유하는 반면에, NASH의 존재는 간 및 비-간-관련 결과의 위험을 증가시킨다. NASH와 관련된 유해 간 결과는 간부전, 간경변증 및 간세포성 암종을 포함한다. 비-간-연관 유해 결과는 통상적으로 증가된 심혈관 질환 및 악성종양과 관련된다.
- [0012] 세계적으로, NAFLD의 유병률은 ~25%로 추정된다. 미국에서, NAFLD 사례의 수는 2015년에 83.1백만명 (인구의 ~25%)에서 2030년에 100.9백만명으로 성장할 것으로 예측된다. NASH는 NAFLD를 갖는 성인의 20%에서 27%로 상승된, 이들 사례의 증가된 비율을 구성할 것으로 예상된다. 이러한 상승적인 질환 유병률은 의심할 여지없이 증가된 경제적 부담으로 이어질 것이고, 간 이식을 필요로 하는 말기 간 질환을 갖는 환자의 수의 증가 및 간세포성 암종의 극적인 증가 둘 다를 동반할 것이다. 다른 간 질환에서의 발생률과 비교하여, NASH에서 발생하는 보다 큰 백분율 (~35-50%)의 간세포성 암종 사례는 환자에 간경변이 있고 암에 대한 상용 스크리닝이 수행되기 전에 발생한다. 이는 빈번하게, 다른 병인을 갖는 중앙보다 더 크고 치유 요법에 덜 적용가능한 종양을 유발한다.
- [0013] 알콜-관련 간 질환 (ARLD)도 또한 전세계적으로 보편적이며, 과도한, 지속적인 알콜 사용에 의해 유발된 진행성 간 질환을 지칭한다. ARLD의 다양한 질환 상태가 존재하며, 알콜성 지방간 (알콜성 지방증), 알콜성 간염, 및 간경변증을 포함한다.
- [0014] 현재, NAFLD 또는 ARLD 하에 속하는 NASH 또는 다른 질환 및 상태의 치료를 위한 승인된 약리학적 작용제는 존재하지 않는다.

발명의 내용

- [0015] HSD17B13 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 억제할 수 있는 신규 HSD17B13 유전자-특이적 RNA 간섭 (RNAi) 작용제 (또한 본원에서 RNAi 작용제, RNAi 촉발제, 또는 촉발제로도 명명됨), 예를 들어, 이중 가닥 RNAi 작용제에 대한 필요가 존재한다. 추가로, 특히 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환과 같은 질환의 치료를 위한 신규 HSD17B13-특이적 RNAi 작용제를 포함하는 조성물에 대한 필요가 존재한다.
- [0016] 일반적으로, 본 개시내용은 신규 HSD17B13 유전자-특이적 RNAi 작용제, HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물, 및 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 및 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 사용하여 시험관내 및/또는 생체내에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법을 특색으로 한다. 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 대상체, 예를 들어, 인간 또는 동물 대상체에서 HSD17B13 유전자의 발현을 선택적으로 및 효율적으로 감소시키거나, 억제하거나, 또는 침묵시킬 수 있다.
- [0017] 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환과 연관된 증상 및 질환의 치유적 치료 (예방적 및 방지적 치료 포함)를 위한 방법에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 방법은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 피하 주사 또는 정맥내 투여를 사용하여 대상체, 예를 들어 인간 또는 동물 대상체에게 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 한 측면에서, 개시내용은 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제를 특색으로 하며, 여기서 RNAi 작용제는 센스 가닥 (또한 패시저 가닥으로도 지칭됨) 및 안티센스 가닥 (또한 가이드 가닥으로도 지칭됨)을 포함한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 서로 부분적으로, 실질적으로, 또는 완전히 상보적일 수 있다. 본원에 기재된 RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥의 길이는 각각 16 내지 49개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 17 내지 26개의 뉴클레오타이드 길이이다. 센스 및 안티센스

가닥은 동일한 길이 또는 상이한 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 26개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 독립적으로 21 내지 24개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 독립적으로 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 독립적으로 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 또는 49개의 뉴클레오타이드 길이이다. 본원에 기재된 RNAi 작용제는, HSD17B13을 발현하는 세포로의 전달 시, 생체내 또는 시험관내에서 1종 이상의 HSD17B13 유전자의 발현을 억제한다.

[0019] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 인간 HSD17B13 유전자 (예를 들어, 서열식별번호(SEQ ID NO): 1 참조)를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 표 1에 개시된 서열 중 임의의 것의 서열을 갖는 HSD17B13 유전자의 부분을 표적화한다.

[0020] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제에 포함될 수 있는 HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예가 표 3 및 표 4에 제공된다. HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스의 예가 표 5에 제공되고, N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 리간드에 연결된 것으로 제시된 특정 HSD17B13 RNAi 작용제의 화학 구조 및 개략도가 도 1a 내지 10d 및 도 11a 내지 11e에 도시된다. 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 이루어질 수 있거나 그에 포함될 수 있는 19-뉴클레오타이드 코어 스트레치 서열의 예가 표 2에 제공된다.

[0021] 또 다른 측면에서, 개시내용은 HSD17B13 RNAi 작용제를 대상체, 예컨대 포유동물 내의 간 세포로 생체내 전달하는 방법을 특색으로 한다. 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 또한 본원에 기재된다.

[0022] 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제가 관련 기술분야에 공지되어 있는 임의의 올리고뉴클레오타이드 전달 기술을 사용하여 표적 세포 또는 조직으로 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표적화 기, 예컨대 아시알로당단백질 수용체 리간드 (즉, 간 내의 간세포 상에서 풍부하게 발현되는 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 포함하는 리간드)에 RNAi 작용제를 공유 연결 또는 접합시킴으로써 표적 세포 또는 조직으로 전달된다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체 리간드는 갈락토스 또는 갈락토스 유도체 클러스터를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 갈락토스 유도체 N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 기 또는 표적화 리간드에 연결된다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민 삼량체 또는 N-아세틸-갈락토사민 사량체를 포함하거나, 또는 그로 이루어진다.

[0023] 일부 실시양태에서, N-아세틸-갈락토사민을 포함하는 표적화 기 또는 표적화 리간드에 접합된 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 간 세포 및 간세포에 의해, 특히 수용체-매개 세포내이입을 통해 또는 다른 수단에 의해 선택적으로 내재화된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 센스 가닥의 5' 단부에 연결된다.

[0025] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제를 간세포로 전달하는데 유용한 표적화 리간드 및 표적화 기의 예는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018/044350 및 WO 2017/156012에 개시되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 각각 본원의 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s의 구조를 갖는 1개 이상의 표적화 리간드에 연결될 수 있다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 센스 가닥의 5' 단부에 3개의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 표적화 리간드에 연결되고, 여기서 표적화 리간드는 각각 본원의 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s의 구조를 갖는다.

[0027] 일부 실시양태에서, 표 5에 개시된 듀플렉스 구조를 갖는 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

- [0028] 또 다른 측면에서, 개시내용은 HSD17B13 유전자의 발현을 억제할 수 있는 HSD17B13 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 대상체의 세포에 투여하는 것을 포함하는, HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법을 특색으로 하며, 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 유전자의 발현을 억제할 수 있는 HSD17B13 RNAi 작용제의 양을 대상체 또는 세포에 투여하는 것을 포함하는, HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시되며, 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서 센스 가닥은 표 2 또는 4의 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥 및 표 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제를 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포 또는 대상체에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 또한 본원에 개시된다.
- [0029] 추가 측면에서, 개시내용은 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 또는 예방적 치료 포함)를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 또는 예방적 치료 포함) 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 치료 포함)를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥을 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발되는 질환 또는 증상의 치료 (방지적 치료 포함) 방법이 본원에 기재된다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 조성물이 본원에 기재된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제를 간 세포, 특히 간세포에 생체내 전달하기 위한, 표적화 기에 연결 또는 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물이 기재된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 N-아세틸-갈락토사민이다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 3은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형된 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 명백하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오티드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오티드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오티드간 연결을 제시하는 도 11a 내지 11e 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3')

usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 변형된 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 명백하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오타이드간 연결을 제시하는 도 11a 내지 11e 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드인 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 서열식별번호: 6은 안티센스 가닥의 위치 1-21 (5' → 3')에 위치한다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 변형된 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 명백하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오타이드간 연결을 제시하는 도 11a 내지 11e 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7)와 1개 이하의 뉴클레오타이드만큼 상이한 변형된 뉴클레오타이드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 명백하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 모든 뉴클레오타이드간 연결을 제시하는 도 11a 내지 11e 참조). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

스 가닥은 안티센스 가닥에 적어도 실질적으로 상보적이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 8)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 8)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 센스 가닥을 포함한다.

[0038] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (서열식별번호: 11)와 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 I는 이노신 (하이포크산틴) 뉴클레오티드를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 안티센스 가닥, 및 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') GCCUAGGACAUUUUUGIAUCA (서열식별번호: 11)와 1개 이하의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며, 여기서 I는 이노신 (하이포크산틴) 뉴클레오티드를 나타내고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드인 센스 가닥을 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') cguaagaaGfUfCfugauagauga (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') cguaagaaGfUfCfugauagauga (서열식별번호: 9)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') cguaagaaGfuCfuGfauagauga (서열식별번호: 10)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') cguaagaaGfuCfuGfauagauga (서열식별번호: 10)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사

민을 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (서열식별번호: 12)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (서열식별번호: 12)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥, 및 변형된 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13)로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 센스 가닥을 포함하며, 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:

[0045] UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3); 또는

[0046] UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6);

[0047] 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다.

- [0048] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:
- [0049] UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3); 또는
- [0050] UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6);
- [0051] 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:
- [0053] UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3); 또는
- [0054] UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6);
- [0055] 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함하고; 여기서 각각의 안티센스 가닥 서열은 안티센스 가닥의 위치 1-21에 위치한다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 쌍 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며:
- [0057] UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3) 및 CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 8); 또는
- [0058] UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6) 및 GCCUAGGACAUUUUGIAUCA (서열식별번호: 11), 여기서 I는 이노신 (하이포크산틴) 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0059] 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며, 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 쌍 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하며:
- [0061] UCAUCUAUCAGACUUCUACG (서열식별번호: 3) 및 CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 8); 또는
- [0062] UGAUCCAAAAUGUCCUAGGC (서열식별번호: 6) 및 GCCUAGGACAUUUUGIAUCA (서열식별번호: 11), 여기서 I는 이노신 (하이포크산틴) 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0063] 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형된 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:
- [0065] usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2);
- [0066] usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4);

- [0067] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5);
- [0068] usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7);
- [0069] 여기서 a, c, g, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타내고; 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 센스 가닥의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형된 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며:
- [0071] usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2);
- [0072] usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4);
- [0073] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5);
- [0074] usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7);
- [0075] 여기서 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 추가로 포함하고; 여기서 센스 가닥의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이고; 여기서 안티센스 가닥 및 센스 가닥 둘 다의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오티드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3') 중 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오티드만큼 상이한 변형된 뉴클레오티드 서열로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:
- [0077] usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2) 및
- [0078] cguaagaaGfUfCfugauagauga (서열식별번호: 9);
- [0079] usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4) 및
- [0080] cguaagaaGfuCfuGfauagauga (서열식별번호: 10);
- [0081] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5) 및
- [0082] gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (서열식별번호: 12);
- [0083] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5) 및
- [0084] gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13); 또는
- [0085] usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7) 및
- [0086] gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13);
- [0087] 여기서 a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티오에이트 연결을 나타낸다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 뉴클레오티드 서열 쌍 (5' → 3') 중 하나로 이루어지거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그를 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며:
- [0089] usCfsasUfcUfaUfcAfgAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 2) 및
- [0090] cguaagaaGfUfCfugauagauga (서열식별번호: 9);
- [0091] usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfsg (서열식별번호: 4) 및

- [0092] cguaagaaGfuCfuGfauagauga (서열식별번호: 10);
- [0093] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5) 및
- [0094] gccuaggaCfAfUfuuuugiauca (서열식별번호: 12);
- [0095] usGfsasUfcCfaAfaAfaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 5) 및
- [0096] gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13); 또는
- [0097] usGfsasUfcCfaaaaaUfgUfcCfuAfgGfsc (서열식별번호: 7) 및
- [0098] gccuaggaCfaUfuUfuugiauca (서열식별번호: 13);
- [0099] 여기서, a, c, g, i, 및 u는 각각 2'-O-메틸 아데노신, 시티딘, 구아노신, 이노신, 또는 우리딘을 나타내고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 각각 2'-플루오로 아데노신, 시티딘, 구아노신, 또는 우리딘을 나타내고; s는 포스포로티 오에이트 연결을 나타내고; 여기서 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열의 3' 말단 단부 및 5' 단부에 역전된 무염기 성 잔기를 추가로 포함하고, 센스 가닥은 또한 5' 말단 단부에 공유 연결된 표적화 리간드를 포함하고, 여기서 표적화 리간드는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 (5' → 3'):
- [0101] UCAUCUAUCAGACUUCUUA (서열식별번호: 26); 또는
- [0102] UGAUCCAAAAUGUCCUAG (서열식별번호: 41)
- [0103] 로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 (5' → 3'):
- [0105] UCAUCUAUCAGACUUCUUA (서열식별번호: 26); 및
- [0106] UGAUCCAAAAUGUCCUAG (서열식별번호: 41)
- [0107] 로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며;
- [0108] 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 (5' → 3'):
- [0110] UCAUCUAUCAGACUUCUUA (서열식별번호: 26); 또는
- [0111] UGAUCCAAAAUGUCCUAG (서열식별번호: 41)
- [0112] 로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하며;
- [0113] 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이고, 여기서 서열식별번호: 26 또는 서열식별번호: 41은 각각 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 위치 1-19 (5' → 3')에 위치한다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 각각 (5' → 3'):
- [0115] UCAUCUAUCAGACUUCUUA (서열식별번호: 26) 및 UAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 67);
- [0116] UGAUCCAAAAUGUCCUAG (서열식별번호: 41) 및 CUAGGACAUUUUGIAUCA (서열식별번호: 86) (여기서 (I)는 이노신 뉴클레오타이드를 나타냄)
- [0117] 로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열 쌍과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 각각 (5' → 3'):
- [0119] UCAUCUAUCAGACUUCUUA (서열식별번호: 26) 및 UAAGAAGUCUGAUAGAUGA (서열식별번호: 67);
- [0120] UGAUCCAAAAUGUCCUAG (서열식별번호: 41) 및 CUAGGACAUUUUGIAUCA (서열식별번호: 86) (여기서 (I)는 이노신

뉴클레오티드를 나타냄)

- [0121] 로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열 쌍과 0 또는 1개의 핵염기만큼 상이한 핵염기 서열을 포함하는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하며;
- [0122] 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 키트, 용기, 팩, 분배기, 사전-충전된 시린지, 또는 바이알 내에 포장된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비경구로, 예를 들어, 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 각각 독립적으로 변형되거나 또는 비변형될 수 있는 연결된 뉴클레오티드의 중합체를 의미한다.
- [0125] 본원에 사용된 "RNAi 작용제" (또한 "RNAi 촉발제"로도 지칭됨)는 서열 특이적 방식으로 표적 메신저 RNA (mRNA)인 mRNA 전사체를 분해하거나 또는 그의 번역을 억제할 수 있는 (예를 들어, 적절한 조건 하에 그를 분해하거나 또는 그의 번역을 억제하는) RNA 또는 RNA-유사 (예를 들어, 화학적으로 변형된 RNA) 올리고뉴클레오티드 분자를 함유하는 조성물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, RNAi 작용제는 RNA 간섭 메카니즘 (즉, 포유동물 세포의 RNA 간섭 경로 기구 (RNA-유도 침묵화 복합체 또는 RISC)와의 상호작용을 통해 RNA 간섭을 유도함)을 통해, 또는 임의의 대안적인 메카니즘(들) 또는 경로(들)에 의해 작동할 수 있다. RNAi 작용제가, 이러한 용어가 본원에 사용된 바와 같이, 주로 RNA 간섭 메카니즘을 통해 작동하는 것으로 여겨지지만, 개시된 RNAi 작용제는 임의의 특정 경로 또는 메카니즘에 의해 구속되거나 또는 이에 제한되지는 않는다. 본원에 개시된 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥으로 구성되고, 짧은 (또는 소형) 간섭 RNA (siRNA), 이중 가닥 RNA (dsRNA), 마이크로 RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 및 다이스 기질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표적화되는 mRNA (즉, HSD17B13 mRNA)에 대해 적어도 부분적으로 상보적이다. RNAi 작용제는 1개 이상의 변형된 뉴클레오티드 및/또는 1개 이상의 비-포스포디에스테르 연결을 포함할 수 있다.
- [0126] 본원에 사용된 바와 같이, 주어진 유전자의 발현을 언급할 때의 용어 "침묵시킨다", "감소시킨다", "억제한다", "하향-조절한다" 또는 "녹다운시킨다"는 유전자가 전사되는 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체 내의 유전자로부터 전사된 RNA의 수준 또는 mRNA로부터 번역된 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질 서브유닛의 수준에 의해 측정된 바와 같은 유전자 발현이 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체가 본원에 기재된 RNAi 작용제로 처리될 때 이렇게 처리되지 않은 제2 세포, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체와 비교하여 감소된다는 것을 의미한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "서열" 및 "뉴클레오티드 서열"은 표준 명명법을 사용하여 일련의 문자로 기재된, 일련의 또는 연속된 핵염기 또는 뉴클레오티드를 의미한다.
- [0128] 본원에 사용된 "염기", "뉴클레오티드 염기", 또는 "핵염기"는 뉴클레오티드의 성분인 헤테로시클릭 피리미딘 또는 퓨린 화합물이고, 1차 퓨린 염기인 아데닌 및 구아닌, 및 1차 피리미딘 염기인 시토신, 티민 및 우라실을 포함한다. 핵염기는, 비제한적으로, 보편적 염기, 소수성 염기, 혼잡 염기, 크기-확장 염기, 및 플루오린화 염기를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. (예를 들어, 문헌 [Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008] 참조). 이러한 변형된 핵염기 (변형된 핵염기를 포함하는 포스포아미다이트 화합물 포함)의 합성은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0129] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적"은, 제1 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 센스 가닥 또는 표적화된 mRNA)을 제2 핵염기 또는 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, RNAi 작용제 안티센스 가닥 또는 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오티드)과 관련하여 기재하기 위해 사용할 때, 제1 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드가 특정 표준 조건 하에 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오티드와 혼성화하고 (포유동물의 생리학적 조건 (또는 달리 적합한 생체내 또는 시험관내 조건) 하에 염기 쌍 수소 결합을 형성하고), 듀플렉스 또는 이중 나선 구조를 형성하는 능력을 의미한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 혼성화 시험에 가장 적절한 조건의 세트를 선택할 수 있을 것이다. 적어도 상기 혼성화 요건이 충족되는 한, 상보적 서열은 왓슨-크릭 염기 쌍 또는 비-왓슨-크릭 염기 쌍을 포함하고, 천연 또는 변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 모방체를 포함한다. 서열 동일성 또는 상보성은 변형에 독립적이다. 예를 들어, 본원에 정의된 바와 같은 a 및 Af는 U (또는 T)에 대해 상보적이고, 동일성 또는 상보성을 결정하기 위한 목적으로 A와 동일하다.

- [0130] 본원에 사용된 "완벽하게 상보적" 또는 "완전히 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 모든 (100%) 염기가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그 부분을 포함할 수 있다.
- [0131] 본원에 사용된 "부분적으로 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 염기 모두가 아니라 그의 적어도 70%가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그 부분을 포함할 수 있다.
- [0132] 본원에 사용된 "실질적으로 상보적"은 핵염기 또는 뉴클레오타이드 서열 분자의 혼성화된 쌍에서, 제1 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 염기 모두가 아니라 그의 적어도 85%가 제2 올리고뉴클레오타이드의 인접 서열 내의 동일한 수의 염기와 혼성화할 것임을 의미한다. 인접 서열은 제1 또는 제2 뉴클레오타이드 서열 모두 또는 그 부분을 포함할 수 있다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "상보적", "완전히 상보적", "부분적으로 상보적", 및 "실질적으로 상보적"은 RNAi 작용제의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이 또는 RNAi 작용제의 안티센스 가닥과 HSD17B13 mRNA의 서열 사이의 핵염기 또는 뉴클레오타이드 매칭에 관련하여 사용된다.
- [0134] 본원에 사용된 바와 같이, 핵산 서열에 적용된 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "실질적 동일성"은 뉴클레오타이드 서열 (또는 뉴클레오타이드 서열의 부분)이 참조 서열과 비교하여 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 그 초과, 예를 들어, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일성을 갖는다는 것을 의미한다. 서열 동일성의 백분율은 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교 윈도우에 걸쳐 비교함으로써 결정된다. 백분율은 동일한 유형의 핵산 염기가 둘 다의 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 매칭되는 위치의 수를 산출하고, 매칭되는 위치의 수를 비교 윈도우 내의 위치의 총수로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다. 본원에 개시된 발명은 본원에 개시된 것과 실질적으로 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 등은 대상체에서 질환의 1종 이상의 증상의 완화 또는 그의 수, 중증도 및/또는 빈도의 경감을 제공하도록 취해지는 방법 또는 단계를 의미한다. 본원에 사용된 "치료하다" 및 "치료"는 대상체에서의 질환의 1종 이상의 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도의 방지, 관리, 예방적 치료, 및/또는 억제 또는 감소를 포함할 수 있다.
- [0136] 본원에 사용된 어구 "세포 내로 도입하는"은, RNAi 작용제를 언급할 때, RNAi 작용제를 세포 내로 기능적으로 전달하는 것을 의미한다. "기능적 전달"은 RNAi 작용제가 예상되는 생물학적 활성, 예를 들어, 유전자 발현의 서열-특이적 억제를 가질 수 있게 하는 방식으로 RNAi 작용제를 세포로 전달하는 것을 의미한다.
- [0137] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 기호 " "의 사용은 본원에 기재된 발명의 범주에 따른 임의의 기 또는 기들이 이에 연결될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0138] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 분자식이 동일하지만 그의 원자의 성질 또는 결합 순서 면에서 또는 공간 내에서의 그의 원자의 배열 면에서 상이한 화합물을 지칭한다. 공간 내에서의 그의 원자의 배열 면에서 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 명명된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 명명되고, 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체", 또는 때때로 광학 이성질체로 명명된다. 4개의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자는 "키랄 중심"으로 명명된다.
- [0139] 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 입체형태를 갖는 것으로 구조 면에서 구체적으로 확인되지 않는 한, 비대칭 중심이 존재하고 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형상을 발생시키는 각각의 구조에 대해, 본원에 개시된 각각의 구조는 그의 광학적으로 순수한 형태 및 라세미 형태를 포함하여 모든 이러한 가능한 이성질체를 나타내도록 의도된다. 예를 들어, 본원에 개시된 구조는 부분입체이성질체, 뿐만 아니라 단일 입체이성질체의 혼합물을 포괄하도록 의도된다.
- [0140] 본원의 청구범위에 사용된 바와 같이, 어구 "로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 본원의 청구범위에서 사용될 때, 어구 "로 본질적으로 이루어진"은 청구범위의 범주를 명시된 물질 또는 단계 및 청구된 발명의 기본적인 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다.

- [0141] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 화합물 및 조성물이, 화합물 또는 조성물이 놓이는 환경에 따라, 양성자화 또는 탈양성자화 상태의 특정 원자 (예를 들어, N, O, 또는 S 원자)를 가질 수 있다는 것을 쉽게 이해하고 인지할 것이다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 개시된 구조는 특정 관능기, 예컨대 예를 들어, OH, SH, 또는 NH가 양성자화 또는 탈양성자화될 수 있는 것으로 생각된다. 본원의 개시내용은, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이해할 바와 같이, 개시된 화합물 및 조성물을 환경 (예컨대 pH)에 기초한 그의 양성자화 상태와 관계 없이 포괄하는 것으로 의도된다. 상응하게, 불안정성 양성자 또는 염기성 원자를 갖는 본원에 기재된 화합물은 또한 상응하는 화합물의 염 형태를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 화합물은 유리 산, 유리 염기, 또는 염 형태일 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0142] 본원에 사용된 바와 같이, 2개의 화합물 또는 분자 사이의 연결을 언급할 때의 용어 "연결된" 또는 "접합된"은 2개의 화합물 또는 분자가 공유 결합에 의해 연결된다는 것을 의미한다. 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "연결된" 및 "접합된"은 임의의 개재 원자 또는 원자 군의 존재 또는 부재 하의 제1 화합물과 제2 화합물 사이의 연결을 지칭할 수 있다.
- [0143] 본원에 사용된 용어 "포함하는"은 본원에서 어구 "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미하는 것으로 사용되고, 이와 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에서 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용되고, 이와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0144] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 충돌되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법 및 예는 예시적일 뿐이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0145] 본 발명의 다른 목적, 특색, 측면 및 이점이 하기의 상세한 설명, 첨부 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0146] 도 1a 내지 1d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214의 화학 구조 표현.
- 도 2a 내지 2d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06280의 화학 구조 표현.
- 도 3a 내지 3d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187의 화학 구조 표현.
- 도 4a 내지 4d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06276의 화학 구조 표현.
- 도 5a 내지 5d. 유리 산 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06277의 화학 구조 표현.
- 도 6a 내지 6d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214의 화학 구조 표현.
- 도 7a 내지 7d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06280의 화학 구조 표현.
- 도 8a 내지 8d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187의 화학 구조 표현.
- 도 9a 내지 9d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06276의 화학 구조 표현.
- 도 10a 내지 10d. 나트륨 염 형태로 제시된, 센스 가닥의 5' 말단 단부에 (NAG37)s의 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06277의 화학 구조 표현.
- 도 11a. (NAG37)s의 구조 (표 6; 도 1 & 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된

HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 하기 약어가 도 11a 내지 11e에 사용된다: a, c, g, i, 및 u는 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드이고; Af, Cf, Gf, 및 Uf는 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드이고; o는 포스포디에스테르 연결이고; s는 포스포로티오에이트 연결이고; invAb는 역전된 무염기성 잔기이고; (NAG37)s는 표 6에 도시된 구조를 갖는 세자리 N-아세틸-갈락토사민 표적화 리간드이다. 도 11a는 서열식별번호: 2 및 14를 개시한다.

도 11b. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06280의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 11b는 서열식별번호: 4 및 15를 개시한다.

도 11c. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 11c는 서열식별번호: 5 및 16을 개시한다.

도 11d. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06276의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 11d는 서열식별번호: 5 및 17을 개시한다.

도 11e. (NAG37)s의 구조 (표 6 참조)를 갖는 N-아세틸-갈락토사민 세자리 리간드에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06277의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 (표 3-5 참조)의 개략적 다이어그램. 도 11e는 서열식별번호: 7 및 17을 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0147]

RNAi 작용제

[0148]

HSD17B13 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 작용제 (본원에서 HSD17B13 또는 17β -HSD13 RNAi 작용제, 또는 HSD17B13 또는 17β -HSD13 RNAi 촉발제로 지칭됨)가 본원에 기재된다. 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 16 내지 49개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이일 수 있거나, 상이한 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 17 내지 27개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 19-21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 둘 다는 각각 21-26개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 각각 21-24개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 약 19개의 뉴클레오타이드 길이인 한편, 안티센스 가닥은 약 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 약 21개의 뉴클레오타이드 길이인 한편, 안티센스 가닥은 약 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 23개의 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥은 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 둘 다는 각각 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 RNAi 작용제는 뉴클레오타이드 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개의 듀플렉스 길이를 갖는다.

[0149]

HSD17B13 RNAi 작용제를 형성하는데 사용되는 뉴클레오타이드 서열의 예가 표 2, 3, 및 4에 제공된다. 표 2, 3, 및 4의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 서열을 포함하는 RNAi 작용제 듀플렉스의 예는 표 5에 제시되고, 또한 도 1a 내지 10d 및 도 11a 내지 11e에 도시된다.

[0150]

일부 실시양태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 완벽한, 실질적 또는 부분적 상보성 영역은 16-26개 (예를 들어, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26개)의 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥의 5' 단부에서 또는 그 부근에서 발생한다 (예를 들어, 이러한 영역은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 완벽하게, 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이지 않은 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 뉴클레오타이드만큼 분리될 수 있음).

[0151]

본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 HSD17B13 mRNA 내의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치 서열 (또한 본원에서 "코어 스트레치" 또는 "코어 서열"로도 지칭됨)에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 적어도 16개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열에 대해 100% (완벽하게) 상보적이거나 또는 적어도 약 85% (실질적으로) 상보적이고, 따라서 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 HSD17B13 mRNA 표적 내에 존재하는 동일한 길이의 뉴클레오타이드 서

열 (때때로, 예를 들어, 표적 서열로 지칭됨)과 전형적으로 완벽하게 동일하거나 또는 적어도 약 85% 동일하다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 17개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 센스 가닥 코어 스트레치는 19개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0152] 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 HSD17B13 mRNA 내의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치 및 상응하는 센스 가닥 내의 동일한 수의 뉴클레오타이드의 코어 스트레치에 대해 적어도 85% 상보성을 갖는 적어도 16개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 코어 스트레치는 HSD17B13 mRNA 표적 내에 존재하는 동일한 길이의 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, 표적 서열)에 대해 100% (완벽하게) 상보적이거나 또는 적어도 약 85% (실질적으로) 상보적이다. 일부 실시양태에서, 이러한 안티센스 가닥 코어 스트레치는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 안티센스 가닥 코어 스트레치는 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 이러한 안티센스 가닥 코어 스트레치는 17개의 뉴클레오타이드 길이이다. 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 상응하는 안티센스 코어 서열과 길이가 동일할 수 있거나, 또는 길이가 상이할 수 있다.

[0153] HSD17B13 RNAi 작용제 센스 및 안티센스 가닥은 어닐링되어 듀플렉스를 형성한다. HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 서로 부분적으로, 실질적으로, 또는 완전히 상보적일 수 있다. 상보적 듀플렉스 영역 내에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 코어 스트레치 서열에 대해 적어도 85% 상보적 또는 100% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 코어 스트레치 서열은 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 상응하는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 또는 23개의 뉴클레오타이드 서열에 적어도 85% 또는 100% 상보적인 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 뉴클레오타이드의 서열을 함유한다 (즉, HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 코어 스트레치 서열은 적어도 85%의 염기가 쌍을 이루거나 또는 100%의 염기가 쌍을 이룬 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개의 뉴클레오타이드의 영역을 갖는다).

[0154] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.

[0155] 일부 실시양태에서, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 임의로 및 독립적으로 코어 스트레치 서열의 3' 단부, 5' 단부, 또는 3' 및 5' 단부 둘 다에 추가의 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 뉴클레오타이드 (연장물)를 함유할 수 있다. 안티센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는, 존재하는 경우, HSD17B13 mRNA 내의 상응하는 서열에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는, 존재하는 경우, HSD17B13 mRNA 내의 상응하는 서열과 동일할 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 존재하는 경우의 안티센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드는 존재하는 경우의 상응하는 센스 가닥의 추가의 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같이, 연장물은 센스 가닥 코어 스트레치 서열 및/또는 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 5' 및/또는 3' 단부에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 뉴클레오타이드를 포함한다. 센스 가닥 상의 연장물 뉴클레오타이드는 상응하는 안티센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열 뉴클레오타이드 또는 연장물 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 반대로, 안티센스 가닥 상의 연장물 뉴클레오타이드는 상응하는 센스 가닥 내의 코어 스트레치 서열 뉴클레오타이드 또는 연장물 뉴클레오타이드인 뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다 3' 및 5' 연장물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 하나의 가닥의 3' 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 다른 가닥의 1개 이상의 5' 연장물과 염기 쌍을 이룬다. 다른 실시양태에서, 하나의 가닥의 3' 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 다른 가닥의 1개 이상의 5' 연장물과 염기 쌍을 이루지 않는다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥 및 5' 연장물을 갖는 센스 가닥을 갖는다. 일부 실시양태에서, 연장물 뉴클레오타이드(들)는 쌍을 이루지 않고, 오버행을 형성한다. 본원에 사용된 "오버행"은 본원에 개시된 RNAi 작용제의 혼성화 또는 듀플렉스화된 부분의 일부를 형성하지 않는, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 말단 단부에 위치하는 1개 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드의 스트레치를 지칭한다.

[0157] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 다른 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드 길이

의 3' 연장물을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 상응하는 HSD17B13 mRNA 서열에 대해 상보적인 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 상응하는 HSD17B13 mRNA 서열에 대해 상보적이지 않은 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0158] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 뉴클레오타이드 길이의 3' 연장물을 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 아데노신, 우라실, 또는 티미딘 뉴클레오타이드, AT 디뉴클레오타이드, 또는 HSD17B13 mRNA 서열 내의 뉴클레오타이드에 상응하거나 또는 그와 동일한 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 3' 센스 가닥 연장물은 하기 서열 중 하나를 포함하거나 그로 이루어지지만, 이에 제한되지는 않는다: T, UT, TT, UU, UUT, TTT, 또는 TTTT (각각 5'에서 3'으로 열거됨).

[0159] 센스 가닥은 3' 연장물 및/또는 5' 연장물을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 뉴클레오타이드 길이의 5' 연장물을 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 연장물 뉴클레오타이드 중 1개 이상은 HSD17B13 mRNA 서열 내의 뉴클레오타이드에 상응하거나 또는 그와 동일한 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥 5' 연장물은 하기 서열 중 하나이지만, 이에 제한되지는 않는다: CA, AUAGGC, AUAGG, AUAG, AUA, A, AA, AC, GCA, GGCA, GGC, UAUCA, UAUC, UCA, UAU, U, UU (각각 5'에서 3'으로 열거됨).

[0160] HSD17B13 RNAi 작용제를 형성하는데 사용된 서열의 예가 표 2, 3, 및 4에 제공된다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 3의 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17, 2-15, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 또는 2-21의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-18, 1-19, 1-20, 1-21, 2-19, 2-20, 2-21, 3-20, 3-21, 또는 4-21의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 4의 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하거나 그로 이루어진다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 수의 뉴클레오타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥은 상이한 수의 뉴클레오타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 5' 단부 및 안티센스 가닥 3' 단부는 평할 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 3' 단부 및 안티센스 가닥 5' 단부는 평할 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 양쪽 단부는 평할 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 어느쪽 단부도 평할 단부가 아니다. 본원에 사용된 "평할 단부"는 2개의 어닐링된 가닥의 말단 뉴클레오타이드가 상보적인 (상보적 염기 쌍을 형성하는) 이중 가닥 RNAi 작용제의 단부를 지칭한다.

[0162] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 5' 단부 및 안티센스 가닥 3' 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥 3' 단부 및 안티센스 가닥 5' 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 양쪽 단부는 풀린 단부를 형성한다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 어느쪽 단부도 풀린 단부가 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 풀린 단부는 2개의 어닐링된 가닥의 말단 뉴클레오타이드가 쌍을 형성하지만 (즉, 오버행을 형성하지 않지만) 상보적이지는 않은 (즉, 비-상보적 쌍을 형성하는) 이중 가닥 RNAi 작용제의 단부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이중 가닥 RNAi 작용제의 하나의 가닥의 단부의 1개 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드가 오버행을 형성한다. 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드가 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에 있어, 3' 또는 5' 오버행을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 평할 단부 및 풀린 단부, 평할 단부 및 5' 오버행 단부, 평할 단부 및 3' 오버행 단부, 풀린 단부 및 5' 오버행 단부, 풀린 단부 및 3' 오버행 단부, 2개의 5' 오버행 단부, 2개의 3' 오버행 단부, 5' 오버행 단부 및 3' 오버행 단부, 2개의 풀린 단부, 또는 2개 평할 단부를 함유한다. 전형적으로, 존재하는 경우, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 3' 말단 단부에 위치한다.

[0163] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 또한 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형된 뉴클

레오시드간 연결, 예를 들어 1개 이상의 포스포로티오에이트 연결로 추가로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및 1개 이상의 변형된 뉴클레오시드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 2'-변형된 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오시드간 연결과 조합된다.

[0164] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 나트륨 염으로서 제조된다. 관련 기술분야에 널리 공지되어 있는 이러한 형태는 본원에 개시된 발명의 범주 내에 있다.

[0165] 변형된 뉴클레오타이드

[0166] 변형된 뉴클레오타이드는, 다양한 올리고뉴클레오타이드 구축물에서 사용될 때, 세포 내에서 화합물의 활성을 보존 하면서 동시에 이들 화합물의 혈청 안정성을 증가시킬 수 있고, 또한 올리고뉴클레오타이드 구축물의 투여 시 인간에서 인터페론 활성을 활성화시킬 가능성을 최소화할 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 함유한다. 본원에 사용된 "변형된 뉴클레오타이드"는 리보뉴클레오타이드 (2'-히드록실 뉴클레오타이드) 이외의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%)가 변형된 뉴클레오타이드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 변형된 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드 모방체, 무염기성 뉴클레오타이드, 2'-변형된 뉴클레오타이드, 역전된 뉴클레오타이드, 변형된 핵염기-포함 뉴클레오타이드, 가교된 뉴클레오타이드, 펩티드 핵산 (PNA), 2',3'-세코 뉴클레오타이드 모방체 (비-잠금 핵염기 유사체), 잠금 뉴클레오타이드, 3'-O-메톡시 (2' 뉴클레오시드간 연결) 뉴클레오타이드, 2'-F-아라비노 뉴클레오타이드, 5'-Me, 2'-플루오로 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 비닐 포스포네이트 데옥시리보뉴클레오타이드, 비닐 포스포네이트를 함유하는 뉴클레오타이드, 및 시클로프로필 포스포네이트 함유 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 2'-변형된 뉴클레오타이드 (즉, 5'-원 당 고리의 2' 위치에 히드록실 기 이외의 기를 갖는 뉴클레오타이드)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 뉴클레오타이드 (또한 본원에서 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오타이드로도 지칭됨), 2'-데옥시 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 (2'-O-2-메톡시에틸) 뉴클레오타이드 (또한 2'-MOE로도 지칭됨), 2'-아미노 뉴클레오타이드, 및 2'-알킬 뉴클레오타이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 주어진 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없다. 반대로, 단일 HSD17B13 RNAi 작용제에서 또는 심지어 그의 단일 뉴클레오타이드에서 하나를 초과하는 변형이 혼입될 수 있다. HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 합성되고/거나 변형될 수 있다. 하나의 뉴클레오타이드에서의 변형은 또 다른 뉴클레오타이드에서의 변형에 독립적이다.

[0168] 변형된 핵염기는 합성 및 천연 핵염기, 예컨대 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, (예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실, 또는 5-프로피닐시토신), 5-메틸시토신 (5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 이노신, 크산틴, 하이포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-알킬 (예를 들어, 6-메틸, 6-에틸, 6-이소프로필, 또는 6-n-부틸) 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-알킬 (예를 들어, 2-메틸, 2-에틸, 2-이소프로필, 또는 2-n-부틸) 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민, 2-티오시토신, 5-할로우라실, 시토신, 5-프로피닐 우라실, 5-프로피닐 시토신, 6-아조 우라실, 6-아조 시토신, 6-아조 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-설폰히드릴, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로 (예를 들어, 5-브로모), 5-트리플루오로메틸, 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌, 7-테아자아데닌, 3-테아자구아닌, 및 3-테아자아데닌을 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 5' 및/또는 3' 단부는 무염기성 잔기 (Ab)를 포함할 수 있고, 이는 또한 "무염기성 부위" 또는 "무염기성 뉴클레오타이드"로 지칭될 수 있다. 무염기성 잔기 (Ab)는 당 모이어티의 1' 위치에서 핵염기가 결여된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드이다. (예를 들어, 미국 특허 번호 5,998,203 참조). 일부 실시양태에서, 무염기성 잔기는 뉴클레오타이드 서열의 내부에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, Ab 또는 AbAb는 안티센스 가닥의 3' 단부에 부가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 5' 단부는 1개 이상의 추가의 무염기성 잔기 (예를 들어, (Ab) 또는 (AbAb))를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, UUAb, UAb, 또는 Ab는 센스 가닥의 3' 단부에 부가된다. 일부 실시양태에서, 무염기성 (데옥시리보스) 잔기는 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기로 대체될 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드를 나타내는 RNAi 작용제는 센스 가

닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 4개 이하 (즉, 0, 1, 2, 3, 또는 4개)의 뉴클레오타이드가 리보뉴클레오타이드 (즉, 비변형)인 RNAi 작용제이다. 본원에 사용된 바와 같이, 존재하는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오타이드가 비변형된 리보뉴클레오타이드인 안티센스 가닥은 센스 가닥 내의 2개 이하 (즉, 0, 1, 또는 2개)의 뉴클레오타이드가 비변형된 리보뉴클레오타이드인 안티센스 가닥이다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오타이드는 비변형된 리보뉴클레오타이드이다.

[0171] 변형된 뉴클레오타이드간 연결

[0172] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제의 1개 이상의 뉴클레오타이드는 비-표준 연결 또는 백본 (즉, 변형된 뉴클레오타이드간 연결 또는 변형된 백본)에 의해 연결된다. 변형된 뉴클레오타이드간 연결 또는 백본은 포스포로티오에이트 기 (본원에서 소문자 "s"로 나타내어짐), 키랄 포스포로티오에이트, 티오포스페이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬-포스포트리에스테르, 알킬 포스포네이트 (예를 들어, 메틸 포스포네이트 또는 3'-알킬렌 포스포네이트), 키랄 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포르아미데이트 (예를 들어, 3'-아미노 포스포르아미데이트, 아미노알킬포스포르아미데이트, 또는 티오노포스포르아미데이트), 티오노알킬-포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 모르폴리노 연결, 정상 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 보라노포스페이트의 2'-5' 연결 유사체, 또는 뉴클레오타이드 단위의 인접 쌍이 3'-5' → 5'-3' 또는 2'-5' → 5'-2' 연결된 역극성을 갖는 보라노포스페이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결 또는 백본은 인 원자가 결합된다. 인 원자가 결합된 변형된 뉴클레오타이드간 연결은 단쇄 알킬 또는 시클로알킬 당간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 당간 연결, 또는 1개 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로고리 당간 연결을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 백본은 실록산 백본, 술폰드 백본, 술폭시드 백본, 술폰 백본, 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 알켄-함유 백본, 술폰메이트 백본, 메틸렌이미노 및 메틸렌헵드라지노 백본, 술폰네이트 및 술폰아미드 백본, 아미드 백본, 및 혼합된 N, O, S, 및 CH₂ 성분을 갖는 다른 백본을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0173] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있거나, 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 독립적으로 1, 2, 3, 또는 4개의 포스포로티오에이트 연결을 함유할 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥의 3' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오타이드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 1개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 5' 단부에 있고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥 뉴클레오타이드 서열의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 센스 가닥의 5' 단부에 위치하고, 또 다른 포스포로티오에이트 연결은 센스 가닥의 3' 단부에 있다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 뉴클레오타이드 사이에 어떠한 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결도 포함하지 않지만, 5' 및 3' 단부 둘 다의 말단 뉴클레오타이드 및 임의로 존재하는 역전된 무염기성 잔기 말단 캡 사이에 1, 2, 또는 3개의 포스포로티오에이트 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 포스포로티오에이트 연결을 통해 센스 가닥에 연결된다.

[0175] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 함유한다. 일부 실시양태에서, 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 1-3의 뉴클레오타이드 사이 및 5' 단부로부터 위치 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 또는 24-26의 뉴클레오타이드 사이에 있다. 일부 실시양태에서, 3개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 1-4 사이에 위치하고, 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 안티센스 가닥의 5' 단부로부터 위치 20-21 사이에 위치한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 내의 적어도 3 또는 4개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결을 함유한다.

- [0176] 캡핑 잔기 또는 모이어티
- [0177] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 1개 이상의 캡핑 잔기 또는 모이어티를 포함할 수 있고, 이는 때때로 관련 기술분야에서 "캡", "말단 캡", 또는 "캡핑 잔기"로 지칭된다. 본원에 사용된 "캡핑 잔기"는 본원에 개시된 RNAi 작용제의 뉴클레오티드 서열의 1개 이상의 말단에 혼입될 수 있는 비-뉴클레오티드 화합물 또는 다른 모이어티이다. 일부 경우에, 캡핑 잔기는 RNAi 작용제에 특성의 유익한 특성, 예컨대, 예를 들어, 엑소뉴클레아제 분해에 대한 보호를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 역전된 무염기성 잔기 (invAb) (또한 관련 기술분야에서 "역전된 무염기성 부위"로도 지칭됨)가 캡핑 잔기로서 추가된다 (표 A 참조). (예를 들어, 문헌 [F. Czauderna, Nucleic Acids Res., 2003, 31(11), 2705-16] 참조). 캡핑 잔기는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 역전된 무염기성 잔기 뿐만 아니라 탄소쇄, 예컨대 말단 C₃H₇ (프로필), C₆H₁₃ (헥실), 또는 C₁₂H₂₅ (도데실) 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 캡핑 잔기는 센스 가닥의 5' 말단 단부, 3' 말단 단부, 또는 5' 및 3' 말단 단부 둘 다에 존재한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 5' 단부 및/또는 3' 단부는 캡핑 잔기로서 1개 초과 역전된 무염기성 데옥시리보스 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 3' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기 또는 역전된 무염기성 부위가 표적화 리간드와 RNAi 작용제의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 사이에 삽입된다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥의 말단 단부 또는 말단 단부들에서의 또는 그 근처에서의 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기 또는 역전된 무염기성 부위의 포함은 RNAi 작용제의 증진된 활성 또는 다른 목적하는 특성을 가능하게 한다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기 (invAb)가 센스 가닥의 5' 단부에 추가된다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기가 표적화 리간드와 RNAi 작용제의 센스 가닥의 뉴클레오티드 서열 사이에 삽입될 수 있다. 역전된 무염기성 잔기는 포스페이트, 포스포로티오에이트 (예를 들어, 본원에서 (invAb)s로 제시됨), 또는 다른 뉴클레오시드간 연결을 통해 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제의 센스 가닥의 말단 단부 또는 말단 단부들에서의 또는 그 근처에서의 1개 이상의 역전된 무염기성 잔기의 포함은 RNAi 작용제의 증진된 활성 또는 다른 목적하는 특성을 가능하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 역전된 무염기성 (데옥시리보스) 잔기는 역전된 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기로 대체될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 코어 스트레치 서열의 3' 단부, 또는 안티센스 가닥 서열의 3' 단부는 역전된 무염기성 잔기를 포함할 수 있다. 역전된 무염기성 데옥시리보스 잔기에 대한 화학 구조는 하기 표 6, 뿐만 아니라 도 1a 내지 10d에 제시된 화학 구조에 제시된다.
- [0180] HSD17B13 RNAi 작용제
- [0181] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 HSD17B13 유전자 (서열식별번호: 1) 상의 특정 위치를 표적화하도록 설계된다. 본원에 정의된 바와 같이, 안티센스 가닥 서열은, 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 유전자와 염기쌍을 형성할 때 유전자 상의 위치로부터 (3' 단부를 향해) 21개의 뉴클레오티드 하류에 있는 위치와 정렬될 경우, HSD17B13 유전자를 유전자 상의 주어진 위치에서 표적화하도록 설계된다. 예를 들어, 본원의 표 1 및 2에 예시된 바와 같이, HSD17B13 유전자를 위치 499에서 표적화하도록 설계된 안티센스 가닥 서열은 유전자와 염기쌍을 형성할 때 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기가 HSD17B13 유전자의 위치 519와 정렬되는 것을 필요로 한다.
- [0182] 본원에 제공된 바와 같이, HSD17B13 RNAi 작용제는, 적어도 16개의 연속 뉴클레오티드의 코어 스트레치 서열에 걸쳐 안티센스 가닥 및 유전자의 적어도 85% 상보성 (예를 들어, 적어도 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 상보성)이 존재하는 한, 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 1의 핵염기가 유전자에 대해 상보적일 것을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, HSD17B13 유전자의 위치 499를 표적화하도록 설계된 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 경우, HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기는 유전자의 위치 519와 정렬되어야 하지만; 적어도 16개의 연속 뉴클레오티드의 코어 스트레치 서열에 걸쳐 안티센스 가닥 및 유전자의 적어도 85%의 상보성 (예를 들어, 적어도 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%의 상보성)이 존재하는 한, 안티센스 가닥의 5' 말단 핵염기는 HSD17B13 유전자의 위치 519에 대해 상보적일 수는 있지만, 그러할 필요는 없다. 특히, 본원에 개시된 다양한 실시예에 의해 제시된 바와 같이, HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥에 의한 유전자의 특정 결합 부위 (예를 들어, HSD17B13 RNAi 작용제가 HSD17B13 유전자를 위치 499, 위치 791, 위치 513, 또는 일부 다른 위치에서 표적화하도록 설계되는지 여부)는 HSD17B13 RNAi 작용제에 의해 달성되는 억제 수준에 중요하다.

[0183] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 HSD17B13 유전자를 표 1에 제시된 HSD17B13 유전자 서열의 위치에서 또는 그 근처에서 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 1에 개시된 표적 HSD17B13 19량체 서열에 완전히, 실질적으로, 또는 적어도 부분적으로 상보적인 코어 스트레치 서열을 포함한다.

[0184] 표 1. HSD17B13 19량체 mRNA 표적 서열 (호모 사피엔스(homo sapiens) 히드록시스테로이드 17-베타 데히드로게 나제 13 (HSD17B13), 전사체 변이체 A, 진뱅크 NM_178135.4 (서열식별번호: 1)로부터 취함)

SEQ ID No.	HSD17B13 19량체 표적 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO: 1 상의 서열의 상응하는 위치	표적화된 유전자 위치 (본원에 언급된 바와 같음)
18	UAAGAAGUCUGAUAGAUGG	793-811	791
19	GAUCACAAAAGCACUUCUU	515-533	513
20	CUAGGACAUUUUUGGAUCA	501-519	499
21	AGGUCAACAUCCUAGGACA	490-508	488
22	CGGUGCAACUCUAUUCUGG	1503-1521	1501
23	CAACAUCCUAGGACAUUUU	494-512	492
24	AUUAUGGCCUGUAUUGGAG	761-779	759

[0185]

[0186] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 19가 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 1과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 1이 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 19와 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0187] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 2가 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 18과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥 (5' → 3')의 위치 2 내지 18이 표 1에 개시된 19량체 표적 서열의 위치 18 내지 2에 위치하는 각각의 상보적인 염기 각각과 염기 쌍을 형성할 수 있는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0188] 본원에 개시된 RNAi 작용제의 경우, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 HSD17B13 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 HSD17B13 유전자에 비-상보적일 수 있다. 일부 실시양 태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 U, A, 또는 dT이다. 일부 실시양 태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 센스 가닥과 A:U 또는 U:A 염기 쌍을 형성한다.

[0189] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것 의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18, 2-19, 2-20, 또는 2-21의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에 서, HSD17B13 RNAi 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 2-19, 2-18, 또는 1-18의 서열을 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 (i) 표 2 또는 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레 오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 2-18 또는 2-19의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 (ii) 표 2 또는 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 3-21, 2-21, 1-21, 3-20, 2-20, 1-20, 3-19, 2-19, 2-19, 2-18, 또는 1-18의 서열을 포함하는 센스 가닥으로 구성된다.

[0191] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 하기 표 2에 제시된 코어 19량체 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0192] 표 2. HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥 및 센스 가닥 코어 스트레치 염기 서열 (N=임의의 핵염기; I = 하이 포크산틴 (이노신 뉴클레오티드))

SEQ ID No.	안티센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID No.	센스 가닥 염기 서열 (5' → 3') (비변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO: 1 상에서 확인된 서열의 상응하는 위치	표적화된 유전자 위치
25	CCAUUCUAUCAGACUUCUUA	66	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUAGG	793-811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	67	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUAGA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	68	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUAGN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	69	NAAGAAGUCUCUAUAGAUAGN	793-811	791
25	CCAUUCUAUCAGACUUCUUA	70	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUAG	793-811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	71	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUUA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	72	UAAAGAAGUCUCUAUAGAUUN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	73	NAAGAAGUCUCUAUAGAUUN	793-811	791
25	CCAUUCUAUCAGACUUCUUA	74	UAAAGAAGUCUCUAUUAUUGG	793-811	791
26	UCAUCUAUCAGACUUCUUA	75	UAAAGAAGUCUCUAUAUUGA	793-811	791
27	NCAUCUAUCAGACUUCUUA	76	UAAAGAAGUCUCUAUAUUGN	793-811	791
28	NCAUCUAUCAGACUUCUUN	77	NAAGAAGUCUCUAUAUUGN	793-811	791
37	AAGAAGUGUCUUUUGUGAUC	78	GAUCACAAAAGCACUUCUU	515-533	513
38	UAGAAGUGUCUUUUGUGAUC	79	GAUCACAAAAGCACUUCUA	515-533	513
39	NAGAAGUGUCUUUUGUGAUC	80	GAUCACAAAAGCACUUCUN	515-533	513
40	NAGAAGUGUCUUUUGUGAUN	81	NAUCACAAAAGCACUUCUN	515-533	513
41	UGAUCACAAAAGUGCCUAG	82	CUAGGACAUUUUUUGGAUCA	501-519	499
42	AGAUCACAAAAGUGCCUAG	83	CUAGGACAUUUUUUGGAUCU	501-519	499
43	NGAUCACAAAAGUGCCUAG	84	CUAGGACAUUUUUUGGAUCN	501-519	499
44	NGAUCACAAAAGUGCCUAN	85	NUAGGACAUUUUUUGGAUCN	501-519	499
41	UGAUCACAAAAGUGCCUAG	86	CUAGGACAUUUUUUGIAUCA	501-519	499
42	AGAUCACAAAAGUGCCUAG	87	CUAGGACAUUUUUUGIAUCU	501-519	499

43	NGAUCCAAAUAUGUCCUAG	88	CUAGGACAUUUUUGIAUCN	501-519	499
44	NGAUCCAAAUAUGUCCUAN	89	NUAGGACAUUUUUGIAUCN	501-519	499
49	UGUCCUAGGAGUUGUGACCU	90	AGGUCAACAUCCUAGGACA	490-508	488
50	AGUCCUAGGAGUUGUGACCU	91	AGGUCAACAUCCUAGGACU	490-508	488
51	NGUCCUAGGAGUUGUGACCU	92	AGGUCAACAUCCUAGGACN	490-508	488
52	NGUCCUAGGAGUUGUGACCN	93	NGGUCAACAUCCUAGGACN	490-508	488
53	CCAGAUUAGAGUUGGCACCG	94	CGGUCAACUCCUAVUCCUGG	1503-1521	1501
54	UCAGAUUAGAGUUGGCACCG	95	CGGUCAACUCCUAVUCCUGA	1503-1521	1501
55	ACAGAUUAGAGUUGGCACCG	96	CGGUCAACUCCUAVUCCUGU	1503-1521	1501
56	NCAGAUUAGAGUUGGCACCG	97	CGGUCAACUCCUAVUCCUGN	1503-1521	1501
57	NCAGAUUAGAGUUGGCACCN	98	NGGUCAACUCCUAVUCCUGN	1503-1521	1501
58	AAAUAUGUCCUAGGAGUUGG	99	CAACAUCCUAGGACAUUUU	494-512	492
59	UAAUAUGUCCUAGGAGUUGG	100	CAACAUCCUAGGACAUUUUA	494-512	492
60	NAAUAUGUCCUAGGAGUUGG	101	CAACAUCCUAGGACAUUUN	494-512	492
61	NAAUAUGUCCUAGGAGUUN	102	NAACAUCCUAGGACAUUUN	494-512	492
62	CUCCAUUACAGGCCAUUAU	103	AUUAUGGCCUUAUUGGAG	761-779	759
63	UUCCAUUAACAGGCCAUUAU	104	AUUAUGGCCUUAUUGGAA	761-779	759
64	NUCCAUAUACAGGCCAUUAU	105	AUUAUGGCCUUAUUGGAN	761-779	759
65	NUCCAUAUACAGGCCAUUAN	106	NUUAUGGCCUUAUUGGAN	761-779	759

[0194]

[0195]

표 2의 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 변형된 뉴클레오티드 또는 비변형된 뉴클레오티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 2의 서열을 포함하거나 그로 이루어지는 센스 및 안티센스 가닥 서열을 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제는 모두 또는 실질적으로 모두 변형된 뉴클레오티드이다.

[0196]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 2의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 2의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오티드만큼 상이하다.

[0197]

본원에 사용된 바와 같이, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 각각의 N은 임의의 및 모든 핵염기 (변형된 및 비변형된 뉴클레오티드 둘 다에서 발견되는 것 포함)로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오티드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오티드에 대해 상보적인 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오티드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오티드에 대해 상보적이지 않은 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오티드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오티드와 동일한 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표 2에 개시된 서열에서 열거된 N 뉴클레오티드는 다른 가닥 상의 상응하는 위치의 N 뉴클레오티드와 상이한 핵염기를 갖는다.

- [0198] 특정 변형된 HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형된 핵염기 서열이 표 3에 제공된다. 특정 변형된 HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥, 뿐만 아니라 그의 기저 비변형된 핵염기 서열이 표 4에 제공된다. HSD17B13 RNAi 작용제의 형성에서, 표 3 및 4, 뿐만 아니라 상기 표 2에 열거된 각각의 기저 염기 서열 내의 각각의 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드일 수 있다.
- [0199] 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2 또는 표 3에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오티드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다.
- [0200] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0201] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 2, 표 3, 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 핵염기 서열을 갖는 듀플렉스를 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0202] 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 안티센스 가닥의 예가 표 3에 제공된다. 변형된 뉴클레오티드를 함유하는 센스 가닥의 예가 표 4에 제공된다.
- [0203] 표 3 및 4에 사용된 바와 같이, 하기의 표기법이 변형된 뉴클레오티드 및 연결 기를 나타내는데 사용된다:
- [0204] A = 아데노신-3'-포스페이트;
- [0205] C = 시티딘-3'-포스페이트;
- [0206] G = 구아노신-3'-포스페이트;
- [0207] U = 우리딘-3'-포스페이트
- [0208] I = 이노신-3'-포스페이트
- [0209] a = 2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
- [0210] as = 2'-O-메틸아데노신-3'-포스포티오에이트
- [0211] c = 2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
- [0212] cs = 2'-O-메틸시티딘-3'-포스포티오에이트
- [0213] g = 2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
- [0214] gs = 2'-O-메틸구아노신-3'-포스포티오에이트
- [0215] t = 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0216] ts = 2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포티오에이트
- [0217] u = 2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0218] us = 2'-O-메틸우리딘-3'-포스포티오에이트
- [0219] i = 2'-O-메틸이노신-3'-포스페이트
- [0220] is = 2'-O-메틸이노신-3'-포스포티오에이트
- [0221] Af = 2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
- [0222] Afs = 2'-플루오로아데노신-3'-포스포티오에이트
- [0223] Cf = 2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
- [0224] Cfs = 2'-플루오로시티딘-3'-포스포티오에이트
- [0225] Gf = 2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
- [0226] Gfs = 2'-플루오로구아노신-3'-포스포티오에이트

- [0227] Tf = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
- [0228] Tfs = 2'-플루오로-5'-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0229] Uf = 2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
- [0230] Ufs = 2'-플루오로우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0231] A_{UNA} = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스페이트
- [0232] A_{UNAS} = 2',3'-세코-아데노신-3'-포스포로티오에이트
- [0233] C_{UNA} = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스페이트
- [0234] C_{UNAS} = 2',3'-세코-시티딘-3'-포스포로티오에이트
- [0235] G_{UNA} = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스페이트
- [0236] G_{UNAS} = 2',3'-세코-구아노신-3'-포스포로티오에이트
- [0237] U_{UNA} = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스페이트
- [0238] U_{UNAS} = 2',3'-세코-우리딘-3'-포스포로티오에이트
- [0239] a_{2N} = 표 6 참조
- [0240] a_{2Ns} = 표 6 참조
- [0241] (invAb) = 역전된 무염기성 데옥시리보뉴클레오타이드, 표 6 참조
- [0242] (invAb)s = 역전된 무염기성 데옥시리보뉴클레오타이드-5'-포스포로티오에이트, 표 6 참조
- [0243] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 용이하게 이해할 바와 같이, 서열에 의해 (예컨대, 예를 들어, 포스포로티오에이트 연결 "s"에 의해) 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오타이드 내에 존재할 때, 뉴클레오타이드 단량체는 5'-3'-포스포디에스테르 결합에 의해 상호 연결된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 분명하게 이해할 바와 같이, 본원에 개시된 변형된 뉴클레오타이드 서열에 제시된 바와 같은 포스포로티오에이트 연결의 포함은 올리고뉴클레오타이드에 전형적으로 존재하는 포스포디에스테르 연결을 대체한다 (예를 들어, 화학 구조를 보여주는 도 1a 내지 10d 및 특정 HSD17B13 RNAi 작용제 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결의 개략도를 보여주는 도 11a 내지 11e 참조). 추가로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 올리고뉴클레오타이드 서열의 3' 단부의 말단 뉴클레오타이드가 주어진 단량체의 각각의 3' 위치에 생체와 포스페이트 모이어티 대신 히드록실 (-OH) 기를 전형적으로 가질 것임을 용이하게 이해할 것이다. 추가적으로, 본원에 개시된 실시양태의 경우, 각각의 가닥 5' → 3'를 볼 때, 역전된 무염기성 잔기는 데옥시리보스의 3' 위치가 각각의 가닥 상의 선행 단량체의 3' 단부에서 연결되도록 삽입된다 (예를 들어, 도 1a 내지 10d 및 표 6 참조). 또한, 통상의 기술자가 용이하게 이해하고 인식할 바와 같이, 본원에 도시된 포스포로티오에이트 화학 구조는 전형적으로 황 원자 상에 음이온을 나타내는 한편, 본원에 개시된 발명은 모든 포스포로티오에이트 호변이성질체 (예를 들어, 황 원자가 이중-결합을 갖고, 음이온이 산소 원자 상에 있는 경우)를 포괄한다. 본원에서 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이러한 이해가 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제 및 HSD17B13 RNAi 작용제의 조성물을 기재할 때 사용된다.
- [0244] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제와 함께 사용된 표적화 리간드, 표적화 기, 및 연결 기의 특정 예가 하기 표 6에 제공된다. 보다 구체적으로, 표적화 기 및 연결 기 (이는 함께 표적화 리간드를 형성할 수 있음)는 하기를 포함하며, 그의 화학 구조는 하기 표 6에 제공된다: (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), (NAG39)s. 각각의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 서열의 5' 및/또는 3' 단부에 접합된, 임의의 본원에 열거된 표적화 리간드, 표적화 기, 또는 연결 기, 뿐만 아니라 다른 기를 가질 수 있다.

표 3. HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥 서열

안티센스 가닥 ID:	변형된 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM08050-AS	usCfssasGfaAfuaaggeUfuGfcafcfcUfsc	107	UCAGAAUAGAGUUGCACCUGC	221
AM08052-AS	usGfsusCfcUfagegauGfuUfgAfecfhCfsa	108	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCA	222
AM08054-AS	usGfsusCfcUfAUNAGgaufuUfgAfecfhCfsa	109	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCA	222
AM08056-AS	asAfssasAfuGfhucciaGfgAfuGfuUfgAfsc	110	AAAAGUCCUAGGAUGUUGAC	223
AM08059-AS	usGfsasUfscCfaanaaUfgUfscCfuafgGfsa	111	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGA	224
AM08178-AS	usGfsusCfcUfagegauGfuUfgAfecfhCfsc	112	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08180-AS	usGfsusCfcUfAUNAGgaufuUfgAfecfhCfsu	113	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	226
AM08181-AS	usGfsusCfcUfAUNAGgaufuUfgAfecfhCfsc	114	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08182-AS	usGfsusCfcUfAUNAGGfgAfuGfuUfgAfecfhCfsc	115	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08184-AS	usGfsusCfcUfagegauGfuUfgAfecfhCfsc	116	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08185-AS	usGfsusCUNAcfUagegauGfuUfgAfecfhCfsc	117	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08186-AS	usGfsusCfCUNAcfUagegauGfuUfgAfecfhCfsc	118	UGUCCUAGGAUGUUGACCUCC	225
AM08188-AS	usGfsasUfscCfaanaaUfgUfscCfuafgGfsu	119	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGU	227
AM08190-AS	usGfsasUfscCfaanaaUfgUfscCfuafgGfsc	7	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08192-AS	usGfsasUfscCfaafafuUfgUfscCfuafgGfsc	5	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08193-AS	usGfsasUfscCUNAanaaUfgUfscCfuafgGfsc	122	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08194-AS	usGfsasUfscCfAUNANAaaUfgUfscCfuafgGfsc	123	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08195-AS	usGfsasUfscCUNAcfAanaaUfgUfscCfuafgGfsc	124	UGAUCCAAAAAUGUCCUAGGC	6
AM08196-AS	asAfssasAfuGfhCfcUfagegauGfuUfgAfsc	125	AAAAGUCCUAGGAUGUUGAC	223
AM08236-AS	usAfscsAfuGfhCfcUfagegauGfuUfgAfsc	126	UAGAUGAUGUUGAUCAAGAC	229
AM08238-AS	usAfscsUfscUfscCfAafuUfgUfsc	127	UACUGUCCAGCAUUAUUCAC	230
AM08240-AS	asAfscsAfaGfhCfcUfAfuUfgUfsc	128	AAGAAGUGCUUUUGAUUCCA	231

안티센스 가닥 ID:	변형된 안티센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (변형된 뉴클레오타드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM08242-AS	usGfsusCfaGfacucUfgAfnaAfgCfsc	129	UGUCAGACCUUCUGAAAGCC	232
AM08244-AS	usUfsgsAfuGhucagCfcUfcUfgUfsgAfsfc	130	UUGAUUGUCAGACCUUCUGAGAC	233
AM08246-AS	usUfscsCfaAfuAfcAfsgGfcCfaUfaAfuCfsc	131	UUCCAUACAGGCCAUAAUCC	234
AM08248-AS	usCfscsUfcUfaUfcafgAfclufuChUfaCfsg	2	UCAUCUAUCAGACUUCUACG	3
AM08250-AS	usCfscsGfgUfuGfaGfaUfaAfaGfcUfsgCfsc	133	UCCAGGUUGAGAUAAAGCUGCC	236
AM08252-AS	usCfscsAfgaAfaUfcaGfaGfuUfsgCfaCfcGfsc	134	UCCAGAAUAGAGUUGCACCGGU	237
AM08254-AS	asAfsgsUfcCfaGfaAfuAfgUfuGfcaAfsfc	135	AAGUCCAGAAUAGAGUUGCAC	238
AM08256-AS	usCfscsUfgAfuugugUfgCfsgAfgUfcGfsg	136	UCUUGAUUGUAGUGGAGUCCGG	239
AM08258-AS	asCfscsAfgaAfuUfcaGfuChUfgAfuGhAfsfg	137	ACAAGAUUAGUCUUGAUUGUAG	240
AM08260-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgUfsu	138	UCAGAAUAGAGUUGCACCGGU	241
AM08262-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgCfsc	139	UCAGAAUAGAGUUGCACCGCU	242
AM08264-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgUfsg	140	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUG	243
AM08266-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgGfsu	141	UCAGAAUAGAGUUGCACCGGU	244
AM08270-AS	usCfscsGfaAfuNaagagUfuGfcafcCfsgUfsc	142	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUC	221
AM08272-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgCfsc	143	UCAGAAUAGAGUUGCACCGCC	245
AM08274-AS	usCfscsGfaAfuagagUfuGfcafcCfsgGfsc	144	UCAGAAUAGAGUUGCACCGGC	246
AM08275-AS	usCfscsGfaAfuAfgagUfuGfcafcCfsgUfsc	145	UCAGAAUAGAGUUGCACCGUC	221
AM08303-AS	asGfscsGfaCfucceagGfuAfgGfaGfuAfsfg	146	AGUGACUCCAGGUAGGAGUAG	247
AM08305-AS	asAfsgsAfcaChUfuAfcCfaGfuGfaChUcfsfc	147	AAGAACUUUACCAGUGACUCC	248
AM08307-AS	asAfsgsAfcaChUfuAfcCfaGfuGfaChUcfsfg	148	AAGAACUUUACCAGUGACUCG	249
AM08309-AS	usUfsgsCfaGhucceacGfaCfaAfaCfsg	149	UUGCAGUCCACGCAAAACACG	250
AM08311-AS	usCfscsGfcafuceguGfcaAfaGfsgAfgUfsg	150	UCAGCAUCCGAUUGGAAGGAGUG	251
AM08313-AS	asGfscsGfuUfuChUfUfcAfsgCfaUfcGfsc	151	AGAGUUUCUUCACAGCAUUGA	252

인터센스 가닥 ID:	변형된 인터센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3')	SEQ ID NO.
AM08315-AS	usCfsasGfuAfuUfcAfcGfaAfcAfcAfsgGfs	152	UCAGUAUUUCACGAACACAGGG	253
AM08317-AS	usCfsasGfuAfuUfcAfcGfaAfcAfcAfsgGfs	153	UCAGUAUUUCACGAACACAGGC	254
AM08319-AS	usGfsasAfgaAfuCfaUfuUfuCfuUfuGfuUfuGfs	154	UGAAGAUUCAUUUUUCUUUGUUGG	255
AM08341-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfs	155	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCG	256
AM08343-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfs	156	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	257
AM08345-AS	usAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfs	157	UAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	258
AM08347-AS	asAfsgsAfaGfuGfcUfuUfuGfuGfaUfcCfs	158	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	257
AM08348-AS	asAfsgsAfaGfuGfuGcuUfuUfuGfuGfaUfcCfs	159	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	257
AM08350-AS	usAfsgsAfaGfuGcuUfuUfuGfuGfaUfcCfs	160	UAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	258
AM08352-AS	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfs	4	UCAUCUAUCAGACUUCUUAAG	3
AM08354-AS	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfs	162	UCAUCUAUCAGACUUCUUAAC	259
AM08356-AS	usCfsasUfcUfaucagAfcUfuCfuUfaCfs	163	UCAUCUAUCAGACUUCUUAAC	259
AM08366-AS	asAfsgsAfaGfuGcuUfuUfuGfuGfaUfcCfs	164	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCG	256
AM08367-AS	asAfsgsAfaGfuGcuUfuUfuGfuGfaUfcCfs	165	AAGAAGUGCUUUUUGUGAUCCC	257

표 4. HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥 서열

센스 가닥 ID:	변형된 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM08049-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgacggugcAfcFAfcfucuaucugcas(inv Ab)	166	GACGGUGCAACUCUUAUUCUGA	260
AM08051-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgaggugcaAfcFAfcfucuauggcas(inv Ab)	167	UGAGGUGCAACAUCCUAGGACA	261
AM08053-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgaggugcaAfcFAfcfucuaugiacas(inv Ab)	168	UGAGGUGCAACAUCCUAGIACA	262
AM08055-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgucaacauCfcFUfcggaucuuus(inv Ab)	169	GUCAACAUCUAGGACAUUUU	263
AM08057-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgucaacauCfcFUfcggauc_2Nuuus(inv Ab)	170	GUCAACAUCUAGGAC(A ²⁹)UUUU	264
AM08058-SS	(NAG37)s(inv Ab)succuaggaCfATUfcuuugaucas(inv Ab)	171	UCCUAGGACAUUUUUUGGAUCA	265
AM08060-SS	(NAG37)s(inv Ab)succuaggaCfATUfcuuugiacas(inv Ab)	172	UCCUAGGACAUUUUUUGHAUCA	266
AM08177-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcgugugcaAfcFAfcfucuauggcas(inv Ab)	173	GGAGGUGCAACAUCCUAGGACA	267
AM08179-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgaggugcaAfcFAfcfucuauggcas(inv Ab)	174	AGAGGUGCAACAUCCUAGGACA	268
AM08183-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgggugugcaAfcFAfcfucuaugiacas(inv Ab)	175	GGAGGUGCAACAUCCUAGIACA	269
AM08187-SS	(NAG37)s(inv Ab)saccuaggaCfATUfcuuugiacas(inv Ab)	176	ACCUAGGACAUUUUUUGHAUCA	270
AM08189-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcguggaCfATUfcuuugaucas(inv Ab)	177	GCCUAGGACAUUUUUUGGAUCA	271
AM08191-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcguggaCfATUfcuuugiacas(inv Ab)	16	GCCUAGGACAUUUUUUGHAUCA	11
AM08235-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcuucugAfcFAfcfucuaucuas(inv Ab)	179	GCUUCUGAUACCAUCAUCUA	273
AM08237-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcuucuaaUfcGfcfcggaucgucas(inv Ab)	180	GUGAUAUAUGGUGGACAGUA	274
AM08239-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgcuucacAfcFAfcfucuaucuas(inv Ab)	181	UGGAUACACAAAAGCACUUCUU	275
AM08241-SS	(NAG37)s(inv Ab)sggcuuucAfcFAfcfucuaucgucas(inv Ab)	182	GCCUUUCACAGAGGUCUGACA	276
AM08243-SS	(NAG37)s(inv Ab)sgucacagAfcGfcUfcugacaucaas(inv Ab)	183	GUCAACAGAGUUCUGACAUCAA	277
AM08245-SS	(NAG37)s(inv Ab)sggaauaugGfcGfcfcggaucgucas(inv Ab)	184	GGAUUAUGGCCUUGAUUGGAA	278

센스 가닥 ID:	변형된 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (비 변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM08247-SS	(NAG37)s(invAb)scguagaacGfUfCfhuagaugagas(invAb)	14	CGUAAGAAGUCUGAUAGAUGA	8
AM08249-SS	(NAG37)s(invAb)sggcagcuculFATfucacacugagas(invAb)	186	GGCAGCUUUAUCUCAACCUGA	280
AM08251-SS	(NAG37)s(invAb)saccgugcAATCfucuaucugagas(invAb)	187	ACGGUGCAACUCUAUUCUGGA	281
AM08253-SS	(NAG37)s(invAb)sgugcaacucfUfAfuucugacuas(invAb)	188	GUUCAACUCUAUUCUGACUU	282
AM08255-SS	(NAG37)s(invAb)scgcacuccfATcfuacaucaagas(invAb)	189	CCGACUCCCAACUACAAGA	283
AM08257-SS	(NAG37)s(invAb)scuaacuaaAfGfAfcuaaucuugagas(invAb)	190	CUACAUCAAGACUAUUCUUGU	284
AM08259-SS	(NAG37)s(invAb)scggugcAfATcfucuaucucgagagas(invAb)	191	CGGUGCAACUCUAUUCUGAUU	285
AM08261-SS	(NAG37)s(invAb)sagcggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	192	AGCGGUGCAACUCUAUUCUGA	286
AM08263-SS	(NAG37)s(invAb)scacggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	193	CACGGUGCAACUCUAUUCUGA	287
AM08265-SS	(NAG37)s(invAb)saccggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	194	ACCGGUGCAACUCUAUUCUGA	288
AM08267-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	195	GACGGUICAACUCUAUUCUGA	289
AM08268-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	196	GACGGUGCAACUCUAUUCUGA	290
AM08269-SS	(NAG37)s(invAb)sgacggugcAfATcfucuaucuas(invAb)	197	GACGGUGCAACUCUAUUCUA	291
AM08271-SS	(NAG37)s(invAb)sgcgugugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	198	GGCGGUGCAACUCUAUUCUGA	292
AM08273-SS	(NAG37)s(invAb)sgccggugcAfATcfucuaucugagas(invAb)	199	GCCGGUGCAACUCUAUUCUGA	293
AM08302-SS	(NAG37)s(invAb)scuaucuaAfATcfhuggegucuas(invAb)	200	CUACUCCUACCUAGGAGUCACU	294
AM08304-SS	(NAG37)s(invAb)sggagugaculFGfGfhuaagucuas(invAb)	201	GGAGUCACUUGUAAAAGUUCUU	295
AM08306-SS	(NAG37)s(invAb)scggugaculFGfGfhuaagucuas(invAb)	202	CGAGUCACUUGUAAAAGUUCUU	296
AM08308-SS	(NAG37)s(invAb)scgguguuugUfGfGfhuaagucuas(invAb)	203	CGUGUUUGUGGUGGACUAGCAA	297
AM08310-SS	(NAG37)s(invAb)scacucuculFATfucgagucugagas(invAb)	204	CACUCCUUCUACUAGUUCUGA	298
AM08312-SS	(NAG37)s(invAb)sucgaguculGfATfhaagaacucuas(invAb)	205	UCGAUUGUAGAGAAACUCUU	299

센스 가닥 ID:	변형된 센스 가닥 (5' → 3')	SEQ ID NO.	기저 염기 서열 (5' → 3') (변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	SEQ ID NO.
AM08314-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scgcuguguuUfCfGfugauuacugas(inv/Ab)	206	CCCUUGUGUUCGUGAUUAUCUGA	300
AM08316-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgccuguguuUfCfGfugauuacugas(inv/Ab)	207	GCUCUGUGUUCGUGAUUAUCUGA	301
AM08318-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scacacagAfAfAfauagauucuas(inv/Ab)	208	CCAACAAGAAAUUGAUUCUUA	302
AM08340-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	209	CGGAUCCACAAAAGCACUUCUU	303
AM08342-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	210	GGGAUCCACAAAAGCACUUCUU	304
AM08344-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	211	GGGAUCCACAAAAGCACUUCUA	305
AM08346-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	212	GGGAUCCACAAAAGCACUUCUU	304
AM08349-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	213	GGGAUCCACAAAAGCACUUCUA	305
AM08351-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scguuagaaGfuCfuGfauagauuas(inv/Ab)	214	CGUAAAGAAGUCUGAUAGAUUA	306
AM08353-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scguuagaaGfuCfuGfauagauuas(inv/Ab)	215	GGUAAAGAAGUCUGAUAGAUUA	307
AM08355-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguuagaaGfuCfuGfauagauuas(inv/Ab)	216	GGUAAAGAAGUCUGAUAGAUUA	308
AM08357-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgguuagaaGfuCfuGfauaiaguas(inv/Ab)	217	GGUAAAGAAGUCUGAUAIUAUGA	309
AM08358-SS	(NAG37)s(inv/Ab)sgcuuagaaGfuCfuGfauaiaguas(inv/Ab)	17	GCCUAGGACAUUUUUUGIAUCA	11
AM08365-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scggaucaAfAfAfagcauucuas(inv/Ab)	219	CGGAUCCACAAAAGCACUUCUU	303
AM08368-SS	(NAG37)s(inv/Ab)scguuagaaGfuCfuGfauagauuas(inv/Ab)	15	CGUAAAGAAGUCUGAUAGAUUA	8

(A^{2N}) = 2-아미노아데닌 뉴클레오타이드

본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 안티센스 가닥을 센스 가닥과 어닐링시킴으로써 형성된다. 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥이 표 2 또는 표 3에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오타이드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다.

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 안티센스 가닥은 표 3의 안티센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥은 표 4의 센스 가닥 서열 중 임의의 것과 0, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드만큼 상이하다.

일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 2 또는 표 3의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17, 2-17, 1-18, 2-18, 1-19, 2-19, 1-20, 2-20, 1-21, 또는 2-21의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 안티센스 가닥은 표 3의 변형된 서열

중 어느 하나의 변형된 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.

- [0257] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 2 또는 표 4의 서열 중 임의의 것의 뉴클레오티드 (5' 단부에서 → 3' 단부) 1-17, 2-17, 3-17, 4-17, 1-18, 2-18, 3-18, 4-18, 1-19, 2-19, 3-19, 4-19, 1-20, 2-20, 3-20, 4-20, 1-21, 2-21, 3-21, 또는 4-21의 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥은 표 4의 변형된 서열 중 어느 하나의 변형된 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.
- [0258] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 경우, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 HSD17B13 유전자에 완벽하게 상보적일 수 있거나, 또는 HSD17B13 유전자에 비-상보적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 U, A, 또는 dT (또는 그의 변형된 버전)이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 (5' 단부에서 → 3' 단부)의 위치 1의 뉴클레오티드는 센스 가닥과 A:U 또는 U:A 염기 쌍을 형성한다.
- [0259] 표 2 또는 표 4에 열거된 서열을 함유하는 센스 가닥은 표 2 또는 표 3에 열거된 서열을 함유하는 임의의 안티센스 가닥과 혼성화될 수 있고, 단 2개의 서열은 인접 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오티드 서열에 걸쳐 적어도 85% 상보성 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 4의 변형된 서열 중 임의의 것의 변형된 서열로 이루어진 센스 가닥, 및 표 3의 변형된 서열 중 임의의 것의 변형된 서열로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는다. 특정의 대표적인 서열 쌍이 표 5에 제시된 듀플렉스 식별 번호(Duplex ID No.)에 의해 예시된다.
- [0260] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 듀플렉스를 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것에 의해 나타내어지는 듀플렉스 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 뉴클레오티드 서열 및 표적화 기 및/또는 연결 기를 포함하며, 여기서 표적화 기 및/또는 연결 기는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 공유 연결된다 (즉, 접합된다). 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 본원에 제시된 듀플렉스 식별 번호 중 임의의 것의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 변형된 뉴클레오티드 서열 및 표적화 기 및/또는 연결 기를 포함하며, 여기서 표적화 기 및/또는 연결 기는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥에 공유 연결된다.
- [0261] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 표적화 기 또는 표적화 리간드를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 아시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 추가로 포함한다.
- [0262] 표적화 기는, 링커와 함께 또는 링커 없이, 표 2, 3, 및 4에 개시된 센스 및/또는 안티센스 가닥 중 임의의 것의 5' 또는 3' 단부에 연결될 수 있다. 링커는, 표적화 기와 함께 또는 표적화 기 없이, 표 2, 3, 및 4에 개시된 센스 및/또는 안티센스 가닥 중 임의의 것의 5' 또는 3' 단부에 부착될 수 있다.
- [0263] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 2 또는 표 5의 안티센스 가닥/센스 가닥 듀플렉스 중 임의의 것의 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 각각 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s로 이루어진 군으로부터 선택된 표적화 리간드를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG25) 또는 (NAG25)s이다. 다른 실시양태에서, 표적화 리간드는 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG37) 또는 (NAG37)s이다.
- [0264] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 3 또는 표 4의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것의 변형된 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다.

[0265] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 5의 듀플렉스 중 임의의 것의 안티센스 가닥 및/또는 센스 가닥 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것의 변형된 뉴클레오티드 서열을 갖는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 아시알로당단백질 수용체 리간드 표적화 기를 추가로 포함한다.

[0266] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표 5의 듀플렉스 중 임의의 것을 포함하거나, 그로 이루어지거나, 또는 그로 본질적으로 이루어진다.

[0267] 표 5. 상응하는 센스 및 안티센스 가닥 식별 번호를 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID	듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD06078	AM08050-AS	AM08049-SS	AD06181	AM08184-AS	AM08177-SS
AD06079	AM08052-AS	AM08051-SS	AD06182	AM08185-AS	AM08177-SS
AD06080	AM08052-AS	AM08053-SS	AD06183	AM08186-AS	AM08177-SS
AD06081	AM08054-AS	AM08051-SS	AD06184	AM08188-AS	AM08187-SS
AD06082	AM08056-AS	AM08055-SS	AD06185	AM08190-AS	AM08189-SS
AD06083	AM08056-AS	AM08057-SS	AD06186	AM08190-AS	AM08191-SS
AD06084	AM08059-AS	AM08058-SS	AD06187	AM08192-AS	AM08191-SS
AD06085	AM08059-AS	AM08060-SS	AD06188	AM08193-AS	AM08191-SS
AD06176	AM08178-AS	AM08177-SS	AD06189	AM08194-AS	AM08191-SS
AD06177	AM08180-AS	AM08179-SS	AD06190	AM08195-AS	AM08189-SS
AD06178	AM08181-AS	AM08177-SS	AD06191	AM08196-AS	AM08055-SS
AD06179	AM08182-AS	AM08177-SS	AD06208	AM08236-AS	AM08235-SS
AD06180	AM08181-AS	AM08183-SS	AD06209	AM08238-AS	AM08237-SS

[0268]

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID	듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
AD06210	AM08240-AS	AM08239-SS	AD06247	AM08309-AS	AM08308-SS
AD06211	AM08242-AS	AM08241-SS	AD06248	AM08311-AS	AM08310-SS
AD06212	AM08244-AS	AM08243-SS	AD06249	AM08313-AS	AM08312-SS
AD06213	AM08246-AS	AM08245-SS	AD06250	AM08315-AS	AM08314-SS
AD06214	AM08248-AS	AM08247-SS	AD06251	AM08317-AS	AM08316-SS
AD06215	AM08250-AS	AM08249-SS	AD06252	AM08319-AS	AM08318-SS
AD06216	AM08252-AS	AM08251-SS	AD06265	AM08341-AS	AM08340-SS
AD06217	AM08254-AS	AM08253-SS	AD06266	AM08343-AS	AM08342-SS
AD06218	AM08256-AS	AM08255-SS	AD06267	AM08345-AS	AM08344-SS
AD06219	AM08258-AS	AM08257-SS	AD06268	AM08347-AS	AM08346-SS
AD06220	AM08260-AS	AM08259-SS	AD06269	AM08348-AS	AM08346-SS
AD06221	AM08262-AS	AM08261-SS	AD06270	AM08343-AS	AM08346-SS
AD06222	AM08264-AS	AM08263-SS	AD06271	AM08350-AS	AM08349-SS
AD06223	AM08266-AS	AM08265-SS	AD06272	AM08352-AS	AM08351-SS
AD06224	AM08050-AS	AM08267-SS	AD06273	AM08354-AS	AM08353-SS
AD06225	AM08050-AS	AM08268-SS	AD06274	AM08356-AS	AM08355-SS
AD06226	AM08050-AS	AM08269-SS	AD06275	AM08356-AS	AM08357-SS
AD06227	AM08270-AS	AM08049-SS	AD06276	AM08192-AS	AM08358-SS
AD06228	AM08272-AS	AM08271-SS	AD06277	AM08190-AS	AM08358-SS
AD06229	AM08274-AS	AM08273-SS	AD06278	AM08366-AS	AM08365-SS
AD06230	AM08275-AS	AM08049-SS	AD06279	AM08367-AS	AM08346-SS
AD06244	AM08303-AS	AM08302-SS	AD06280	AM08352-AS	AM08368-SS
AD06245	AM08305-AS	AM08304-SS	AD06281	AM08356-AS	AM08353-SS
AD06246	AM08307-AS	AM08306-SS			

[0269]

[0270] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 염, 혼합 염, 또는 유리 산으로서 제조되거나 제공된다. 본원에 기재된 RNAi 작용제는, HSD17B13 유전자를 발현하는 세포로 전달되면, 생체내 및/또는 시험관내에서 1종 이상의 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하거나 또는 녹다운시킨다.

[0271] 표적화 리간드 또는 기, 연결 기, 및 전달 비히클

[0272] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 표적화 기, 연결 기, 표적화 리간드, 전달 중합체, 또는 전달 비히클을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1개 이상의 비-뉴클레오티드 기에 접합된다. 비-뉴클레오티드 기는 RNAi 작용제의 표적화, 전달 또는 부착을 증진시킬 수 있다. 표적화 기 및 연결 기의 예가 표 6에 제공된다. 비-뉴클레오티드 기는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 공유 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 연결된 비-뉴클레오티드 기를 함유한다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 단부에 연결된다. 비-뉴클레

오티드 기는 직접적으로 또는 간접적으로 RNAi 작용제에 링커/연결 기를 통해 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 불안정성, 절단가능, 또는 가역성 결합 또는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다.

[0273] 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 그것이 부착된 RNAi 작용제 또는 접합체의 약동학 또는 생체분포 특성을 증진시켜 RNAi 작용제 또는 접합체의 세포- 또는 조직-특이적 분포 및 세포-특이적 흡수를 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 비-뉴클레오티드 기는 RNAi 작용제의 세포내이입을 증진시킨다.

[0274] 표적화 기 또는 표적화 모이어티는 그것이 부착된 접합체 또는 RNAi 작용제의 약동학 또는 생체분포 특성을 증진시켜 접합체 또는 RNAi 작용제의 세포-특이적 (일부 경우에, 기관 특이적 포함) 분포 및 세포-특이적 (또는 기관 특이적) 흡수를 개선시킨다. 표적화 기는 지시되는 표적에 대해 1가, 2가, 3가, 4가일 수 있거나, 또는 더 높은 결합가를 가질 수 있다. 대표적인 표적화 기는, 비제한적으로, 세포 표면 분자에 대해 친화도를 갖는 화합물, 세포 수용체 리간드, 항편, 항체, 모노클로날 항체, 항체 단편, 및 세포 표면 분자에 대해 친화도를 갖는 항체 모방체를 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 링커, 예컨대 PEG 링커, 또는 일부 경우에 링커로서의 역할을 할 수 있는 1, 2, 또는 3개의 무염기성 및/또는 리비톨 (무염기성 리보스) 잔기를 사용하여 RNAi 작용제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 갈락토스-유도체 클러스터를 포함한다.

[0276] 5'-말단 및/또는 3'-말단에 반응성 기, 예컨대 아미노 기 (또한 본원에서 아민으로도 지칭됨)를 갖는 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제가 합성될 수 있다. 반응성 기는 후속해서 관련 기술분야에 전형적인 방법을 사용하여 표적화 모이어티를 부착시키는데 사용될 수 있다.

[0277] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 아시알로당단백질 수용체 리간드를 포함한다. 본원에 사용된 아시알로당단백질 수용체 리간드는 아시알로당단백질 수용체에 대해 친화도를 갖는 화합물을 함유하는 리간드이다. 본원에 기술된 바와 같이, 아시알로당단백질 수용체는 간세포 상에서 고도로 발현된다. 일부 실시양태에서, 아시알로당단백질 수용체 리간드는 1개 이상의 갈락토스 유도체를 포함하거나 그로 이루어진다. 본원에 사용된 용어 갈락토스 유도체는 갈락토스, 및 아시알로당단백질 수용체에 대해 갈락토스의 친화도와 동등하거나 또는 더 큰 친화도를 갖는 갈락토스의 유도체 둘 다를 포함한다. 갈락토스 유도체는 갈락토스, 갈락토사민, N-포르밀갈락토사민, N-아세틸-갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민, 및 N-이소-부타노일갈락토사민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어: 문헌 [S.T. Iobst and K. Drickamer, J.B.C., 1996, 271, 6686] 참조). 올리고뉴클레오티드 및 다른 분자의 간으로의 생체내 표적화에 유용한 갈락토스 유도체, 및 갈락토스 유도체의 클러스터는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Baenziger and Fiete, 1980, Cell, 22, 611-620; Connolly et al., 1982, J. Biol. Chem., 257, 939-945] 참조).

[0278] 갈락토스 유도체는 간세포의 표면 상에서 발현되는 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 것을 통해 분자를 간세포로 생체내 표적화하는데 사용되어 왔다. 아시알로당단백질 수용체 리간드가 아시알로당단백질 수용체(들)에 결합하는 것은 간세포로의 세포-특이적 표적화 및 분자의 간세포 내로의 세포내이입을 용이하게 한다. 아시알로당단백질 수용체 리간드는 단량체 (예를 들어, 단일 갈락토스 유도체를 가짐, 또한 1가 또는 한자리로도 지칭됨) 또는 다량체 (예를 들어, 다중 갈락토스 유도체를 가짐)일 수 있다. 갈락토스 유도체 또는 갈락토스 유도체 클러스터는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 RNAi 작용제의 센스 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 부착될 수 있다. 표적화 리간드, 예컨대 갈락토스 유도체 클러스터의 제조는, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2018/044350 (애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드(Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.)), 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/156012 (애로우헤드 파마슈티컬스 인코포레이티드)에 기재되어 있고, 둘 다의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0279] 본원에 사용된 갈락토스 유도체 클러스터는 2 내지 4개의 말단 갈락토스 유도체를 갖는 분자를 포함한다. 말단 갈락토스 유도체는 그의 C-1 탄소를 통해 분자에 부착된다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 삼량체 (또한 3-안테나 갈락토스 유도체 또는 3가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 3개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 사량체 (또한 4-안테나 갈락토스 유도체 또는 4가 갈락토스 유도체로도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 4개의 N-아세틸-갈락토사민을 포함한다.

[0280] 본원에 사용된 갈락토스 유도체 삼량체는 각각 중심 분지점에 연결된 3개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 본원에 사용된 갈락토스 유도체 사량체는 각각 중심 분지점에 연결된 4개의 갈락토스 유도체를 함유한다. 갈락토스

유도체는 사카라이드의 C-1 탄소를 통해 중심 분지점에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 링커 또는 스페이서를 통해 분지점에 연결된다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 가요성 친수성 스페이서, 예컨대 PEG 기이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,885,968; 문헌 [Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546] 참조). 일부 실시양태에서, PEG 스페이서는 PEG₃ 스페이서이다. 분지점은 3개의 갈락토스 유도체의 부착을 허용하고 추가로 RNAi 작용제에 대한 분지점의 부착을 허용하는 임의의 소분자일 수 있다. 분지점 기의 예는 디-리신 또는 디-글루타메이트이다. RNAi 작용제에 대한 분지점의 부착은 링커 또는 스페이서를 통해 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커 또는 스페이서는 비제한적으로 PEG 스페이서와 같은 가요성 친수성 스페이서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 경질 링커, 예컨대 시클릭 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체는 N-아세틸-갈락토사민을 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는 갈락토스 유도체 사량체로 구성되고, 이는 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 사량체일 수 있다.

[0281] 본 개시내용의 실시양태는 HSD17B13 RNAi 작용제를 간 세포로 생체내 전달하기 위한 제약 조성물을 포함한다. 이러한 제약 조성물은, 예를 들어, 갈락토스 유도체 클러스터에 접합된 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 갈락토스 유도체 클러스터는, 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 삼량체일 수 있는 갈락토스 유도체 삼량체, 또는 예를 들어 N-아세틸-갈락토사민 사량체일 수 있는 갈락토스 유도체 사량체로 구성된다.

[0282] 표적화 리간드 또는 표적화 기는 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 연결될 수 있다.

[0283] 표적화 리간드는 표 6에 정의된 바와 같은 (NAG13), (NAG13)s, (NAG18), (NAG18)s, (NAG24), (NAG24)s, (NAG25), (NAG25)s, (NAG26), (NAG26)s, (NAG27), (NAG27)s, (NAG28), (NAG28)s, (NAG29), (NAG29)s, (NAG30), (NAG30)s, (NAG31), (NAG31)s, (NAG32), (NAG32)s, (NAG33), (NAG33)s, (NAG34), (NAG34)s, (NAG35), (NAG35)s, (NAG36), (NAG36)s, (NAG37), (NAG37)s, (NAG38), (NAG38)s, (NAG39), 및 (NAG39)s를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 갈락토스 클러스터 표적화 리간드를 포함한 다른 표적화 기 및 표적화 리간드가 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0284] 일부 실시양태에서, 연결 기가 RNAi 작용제에 접합된다. 연결 기는 작용제가 표적화 기, 전달 중합체, 또는 전달 비히클에 공유 연결되는 것을 용이하게 한다. 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 및/또는 5' 단부에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥에 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 또는 3' 단부에 접합된다. 일부 실시양태에서, 연결 기는 RNAi 작용제 센스 가닥의 5' 단부에 접합된다. 연결 기의 예는 반응성 기 예컨대 1급 아민 및 알킨, 알킬 기, 무염기성 뉴클레오티드, 리비톨 (무염기성 리보스), 및/또는 PEG 기를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0285] 일부 실시양태에서, 표적화 기는 RNAi 작용제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 상의 뉴클레오티드에 내부에서 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 링커를 통해 RNAi 작용제에 연결된다.

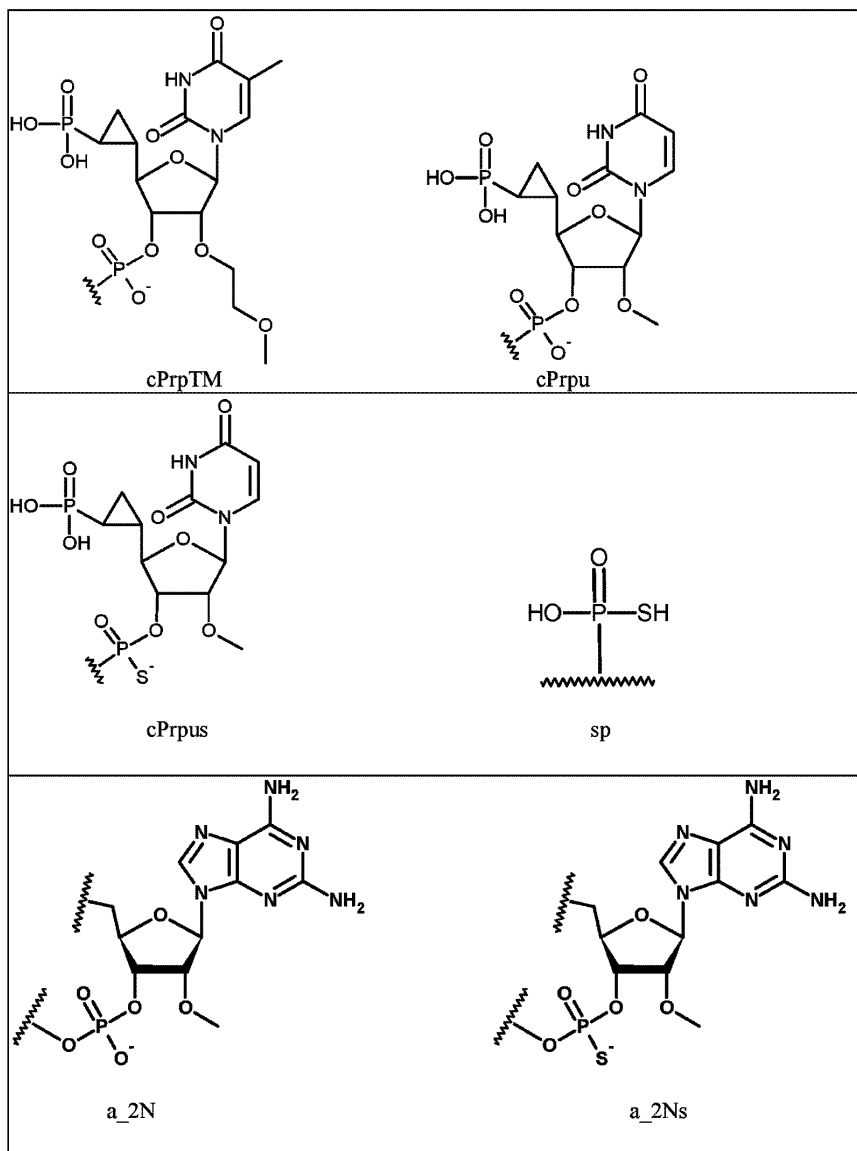
[0286] 링커 또는 연결 기는 하나의 화학적 기 (예컨대 RNAi 작용제) 또는 관심 절편을 또 다른 화학적 기 (예컨대 표적화 기 또는 전달 중합체) 또는 관심 절편에 1개 이상의 공유 결합을 통해 연결하는 2개의 원자 사이의 이음이다. 불안정성 연결은 불안정성 결합을 함유한다. 연결은 2개의 결합된 원자 사이의 거리를 증가시키는 스페이서를 임의로 포함할 수 있다. 스페이서는 연결에 가요성 및/또는 길이를 추가로 부가할 수 있다. 스페이서는 알킬 기, 알케닐 기, 알키닐 기, 아릴 기, 아르알킬 기, 아르알케닐 기, 및 아르알키닐 기를 포함하나 이에 제한되지는 않고; 이들 각각은 1개 이상의 헤테로원자, 헤테로사이클, 아미노산, 뉴클레오티드, 및 사카라이드를 함유할 수 있다. 스페이서 기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 상기 목록은 설명의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다.

[0287] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 RNAi 작용제가 단일 조성물에 포함되는 경우에, 각각의 RNAi 작용제는 동일한 표적화 기 또는 2개의 상이한 표적화 기 (즉, 상이한 화학 구조를 갖는 표적화 기)에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 기는 추가의 링커를 사용하지 않고 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 표적화 기 그 자체가 링커 또는 다른 부위를 갖도록 설계되어 접합이 용이하게 존재하게 한다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제가 단일 조성물에 포함되는 경우에, 각각의 RNAi 작용제는 동일한 링커 또는 상이한 링커 (즉, 상이한 화학 구조를 갖는 링커)를 사용할 수 있다.

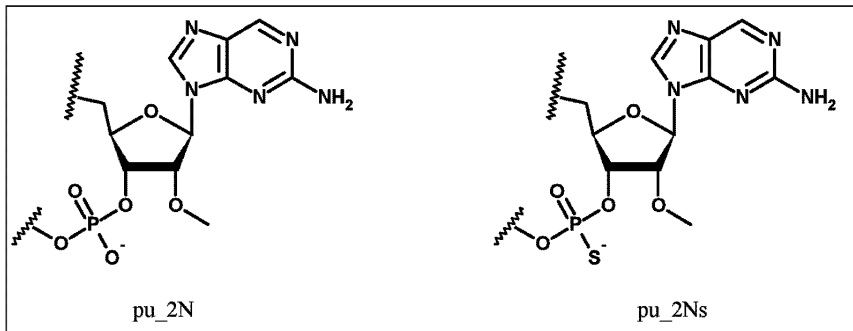
[0288] 표 2, 3, 또는 4에 열거된 HSD17B13 RNAi 작용제 뉴클레오티드 서열 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 3' 및/또는 5' 표적화 기(들) 또는 연결 기(들)를 함유할 수 있다. 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하는, 표 3 또는 4에 열거되거나 본원의 다른 곳에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 서열 중 임의의 것은 대안적으로 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유하지 않을 수 있거나, 또는 표 6에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 상이한 3' 또는 5' 표적화 기 또는 연결 기를 함유할 수 있다. 표 5에 열거된 HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스 중 임의의 것은, 변형된 것이든 또는 비변형된 것이든, 표 6에 도시된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적화 기 또는 연결 기를 추가로 포함할 수 있고, 표적화 기 또는 연결 기는 HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3' 또는 5' 말단에 부착될 수 있다.

[0289] 표적화 기 및 연결 기 (조합될 경우 표적화 리간드를 형성할 수 있음)의 예가 표 6에 제공된다. 표 4는 5' 또는 3' 단부에 연결된 표적화 기 또는 연결 기를 갖는 HSD17B13 RNAi 작용제 센스 가닥의 여러 실시양태를 제공한다.

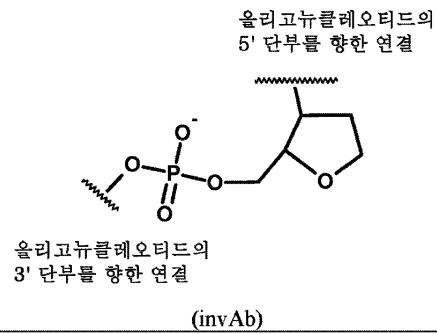
[0290] 표 6. 다양한 변형된 뉴클레오티드, 표적화 리간드 또는 표적화 기, 캡핑 잔기, 및 연결 기를 나타내는 구조



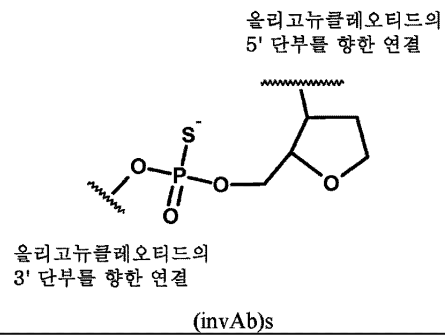
[0291]



올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:



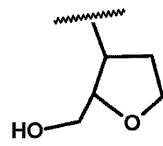
올리고뉴클레오타이드에서 내부에 위치하는 경우:



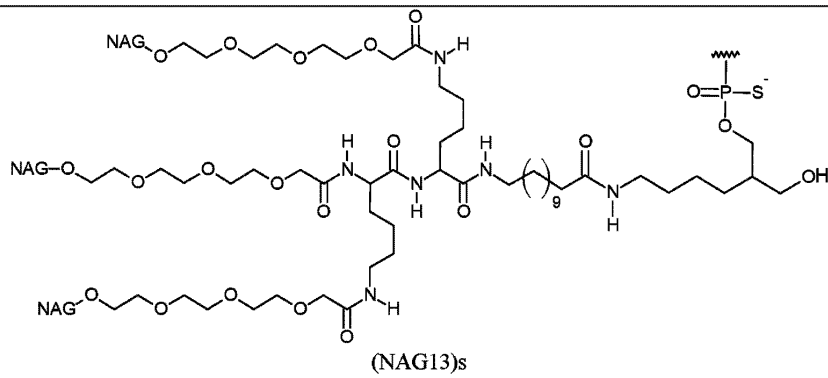
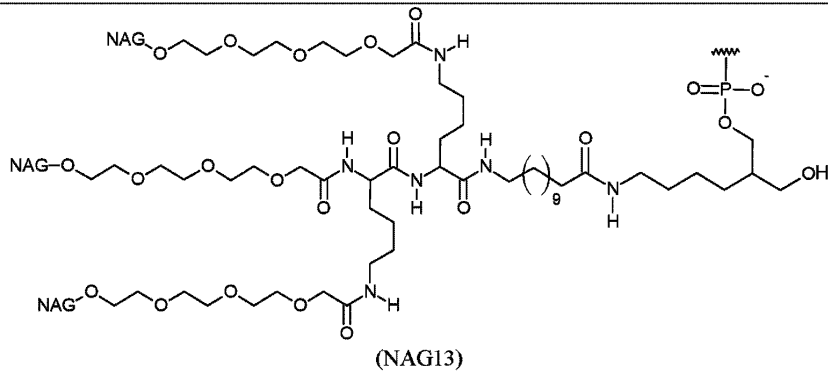
[0292]

올리고뉴클레오타이드의 3' 말단 단부에 위치하는 경우:

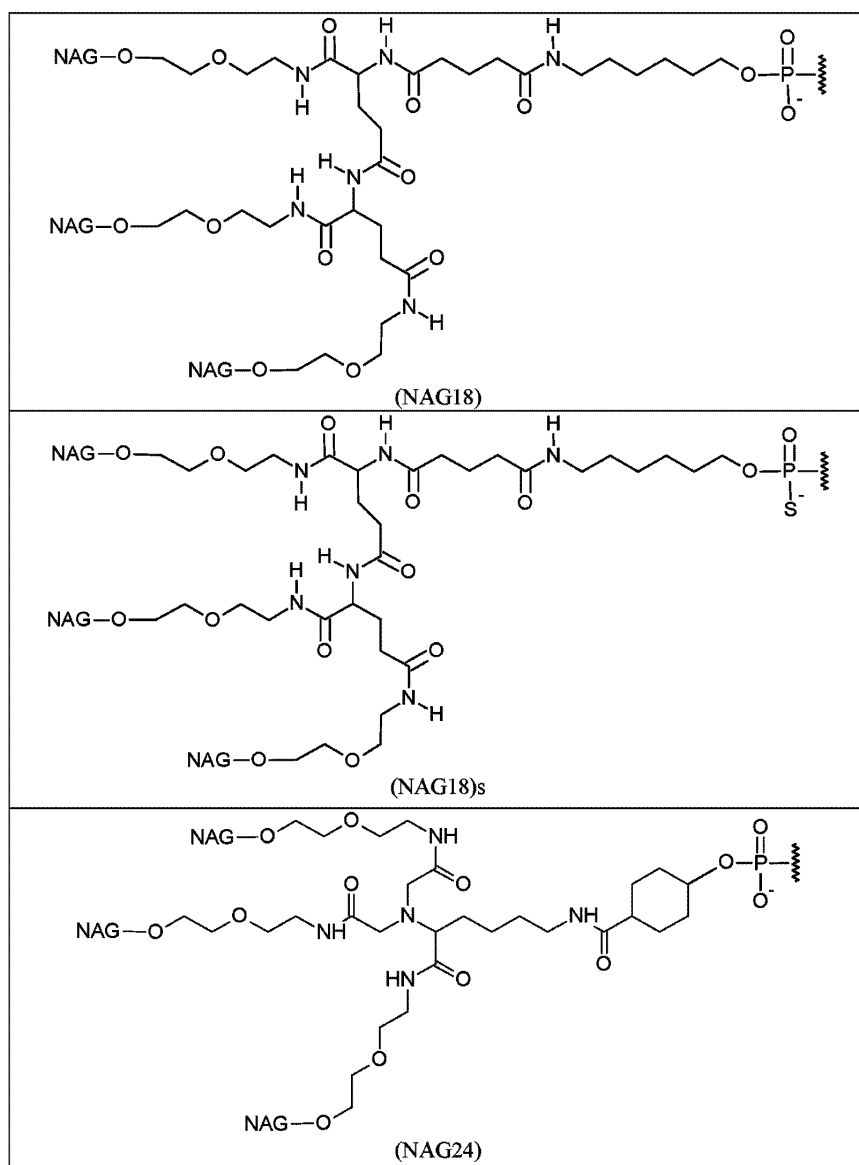
올리고뉴클레오타이드의
5' 단부를 향한 연결



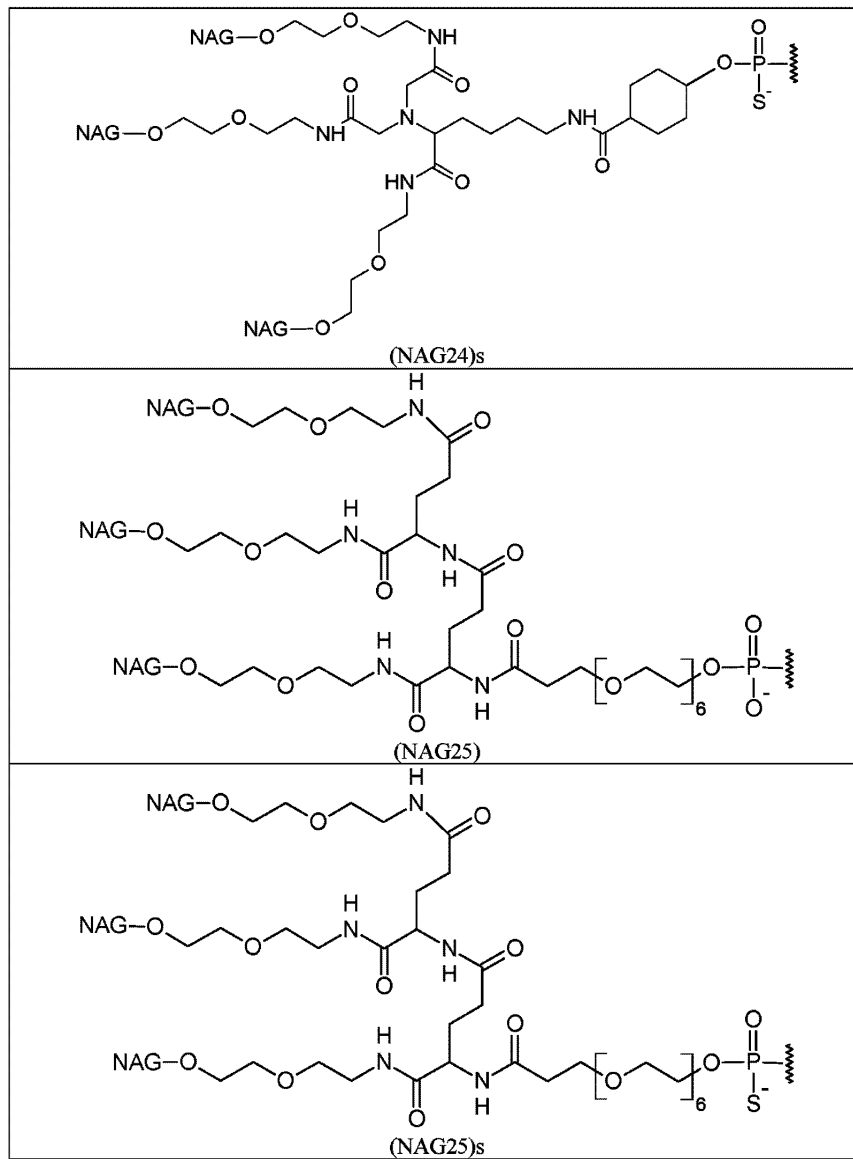
(invAb)



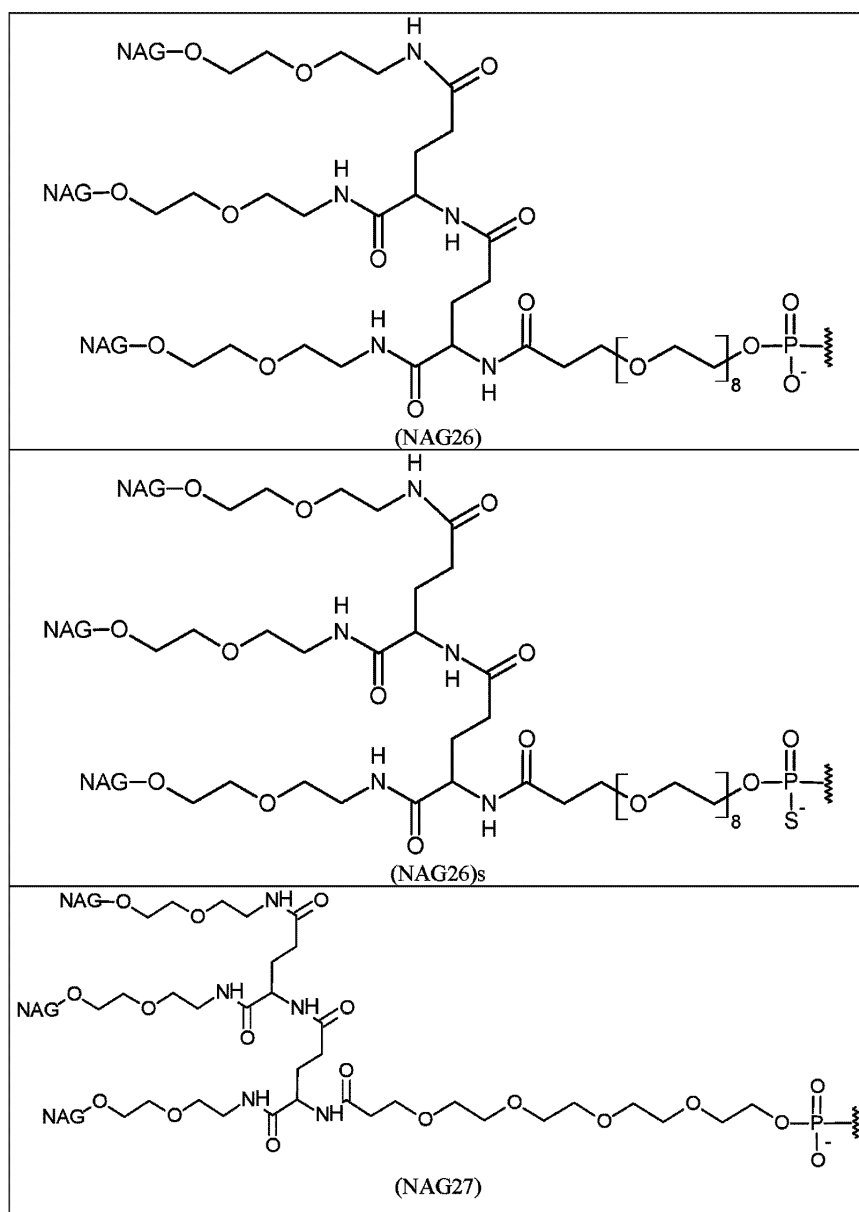
[0293]



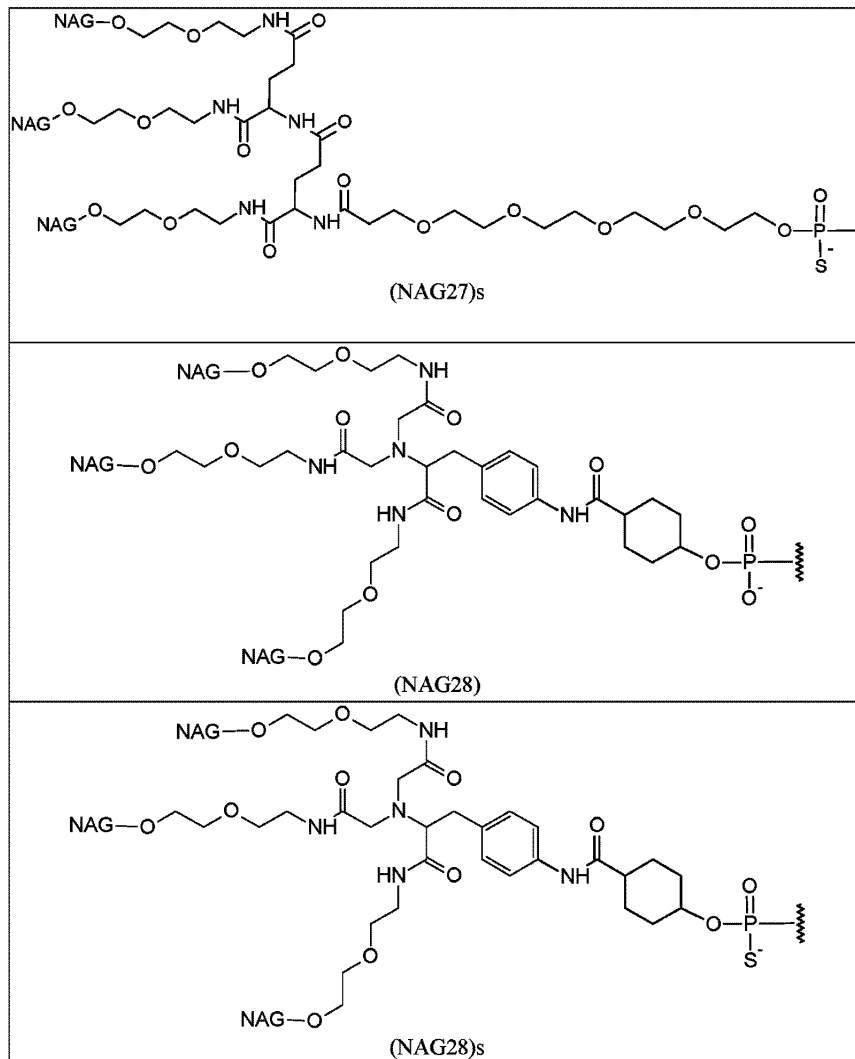
[0294]



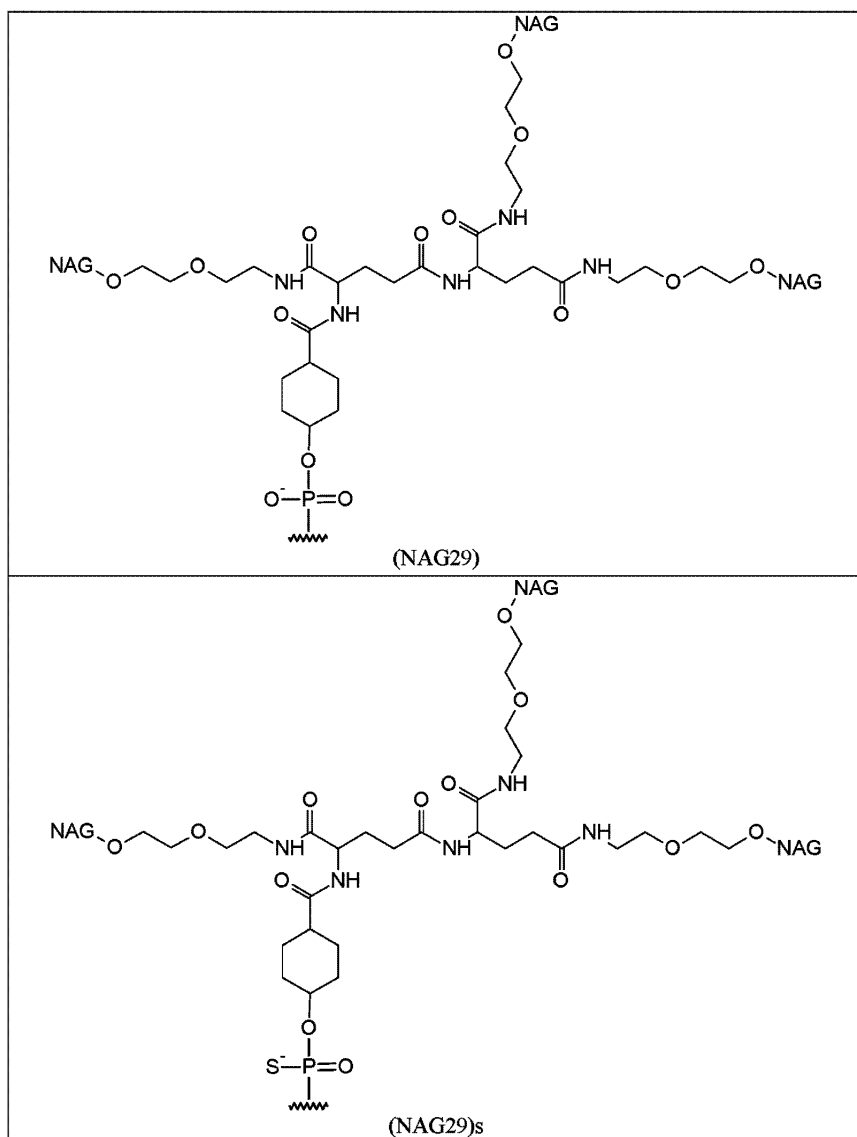
[0295]



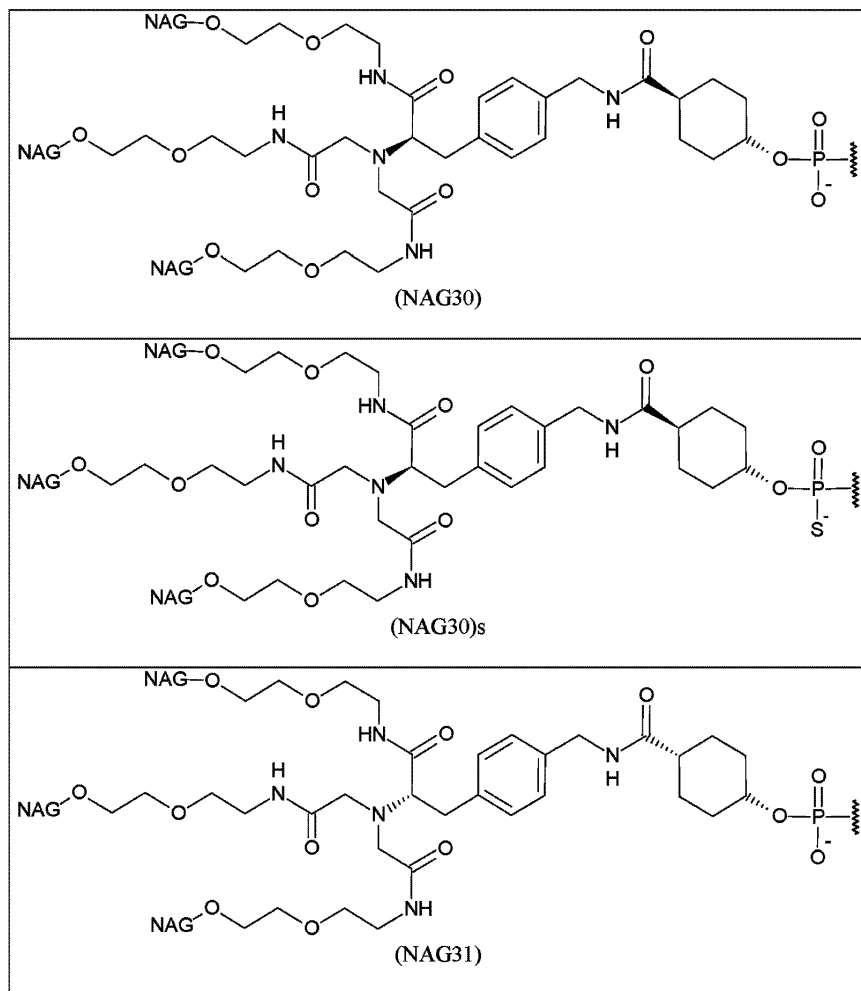
[0296]



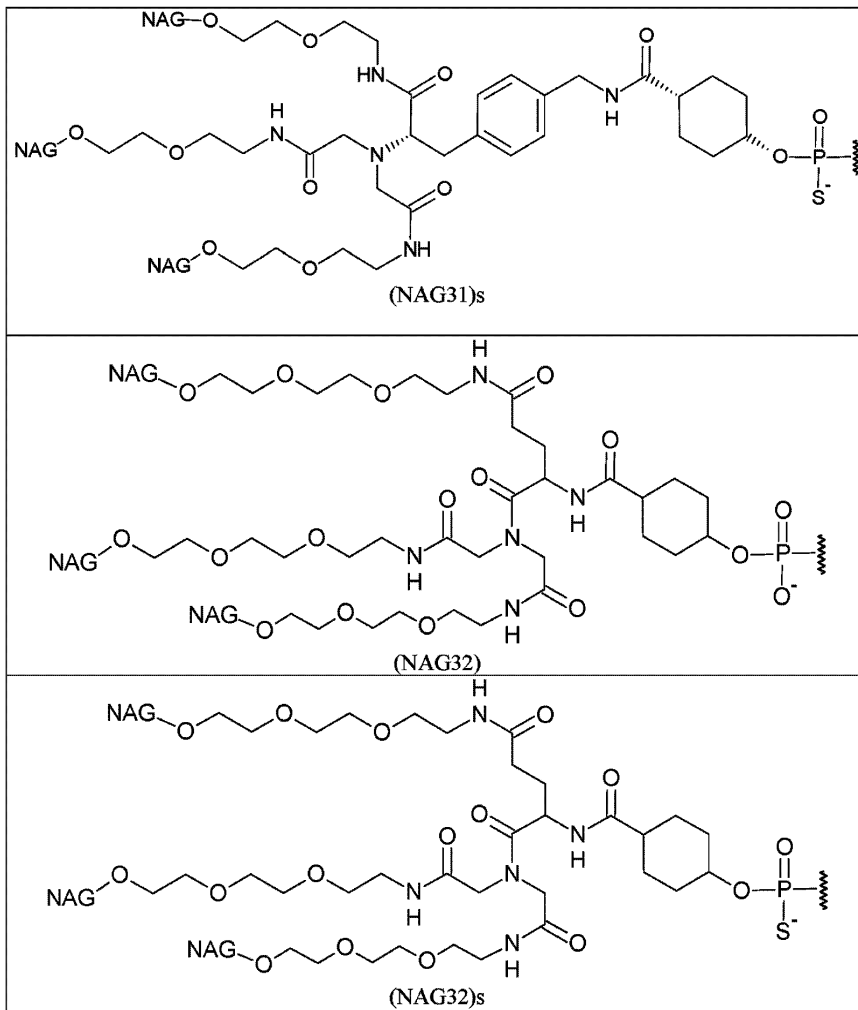
[0297]



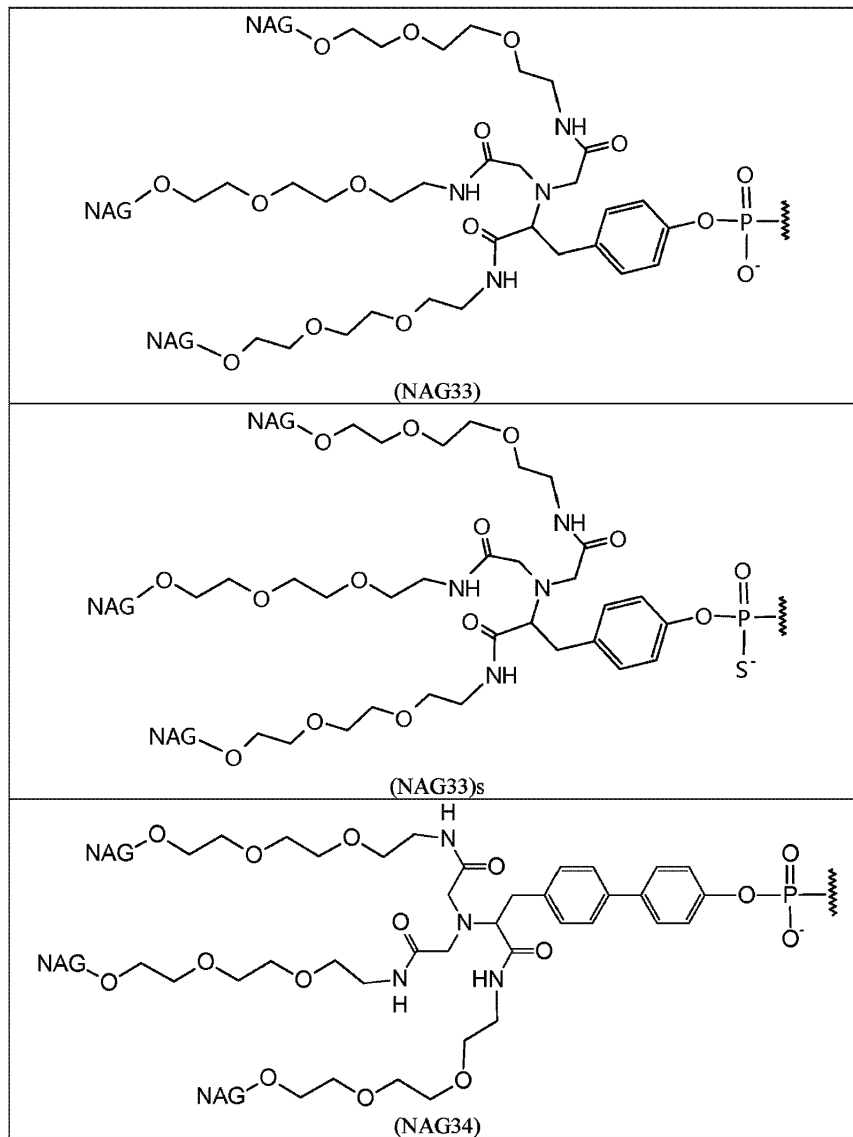
[0298]



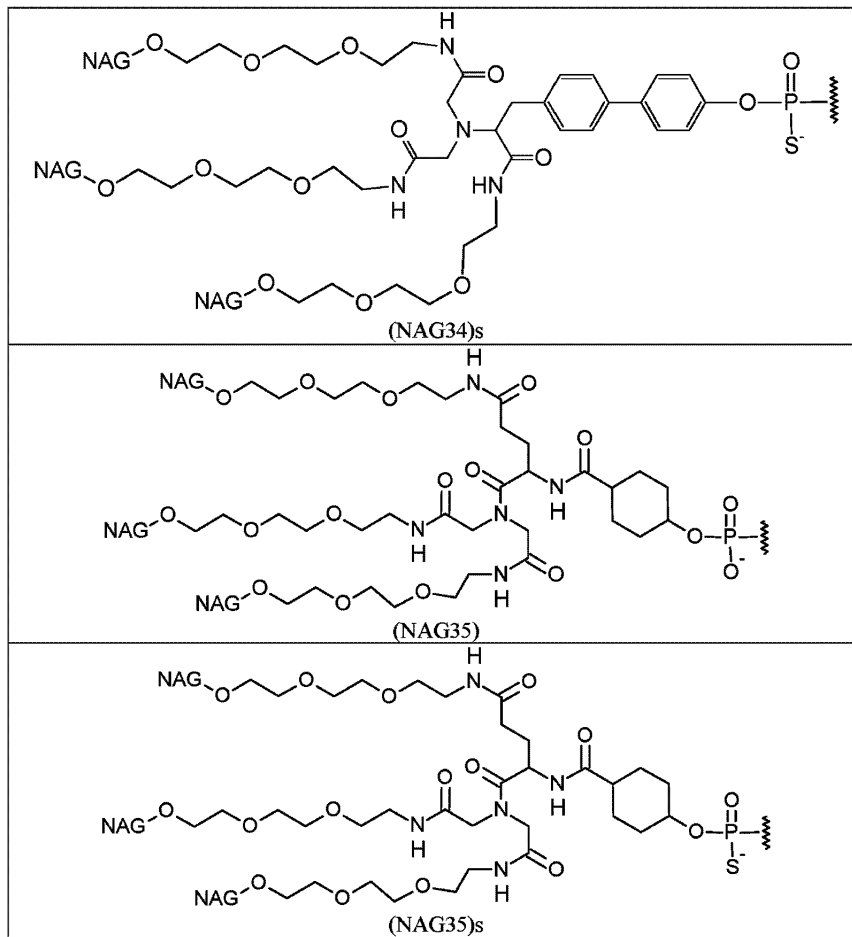
[0299]



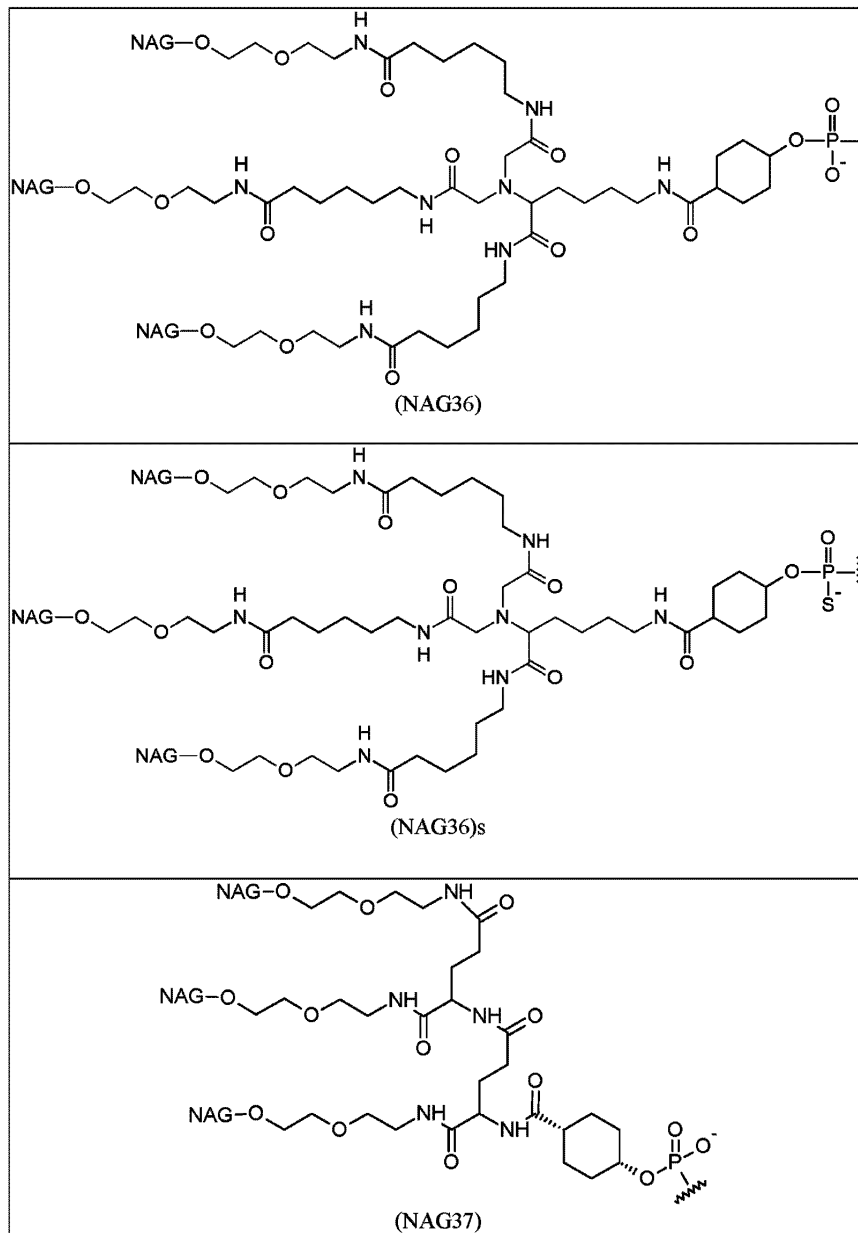
[0300]



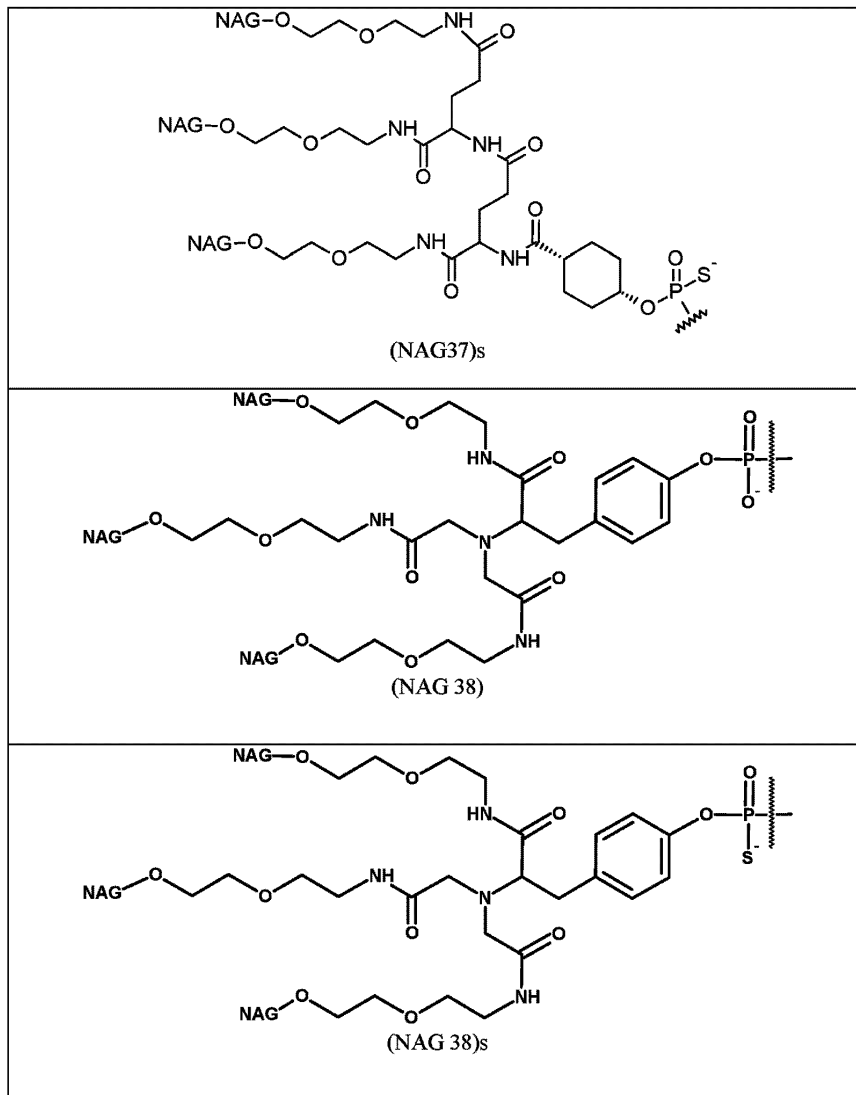
[0301]



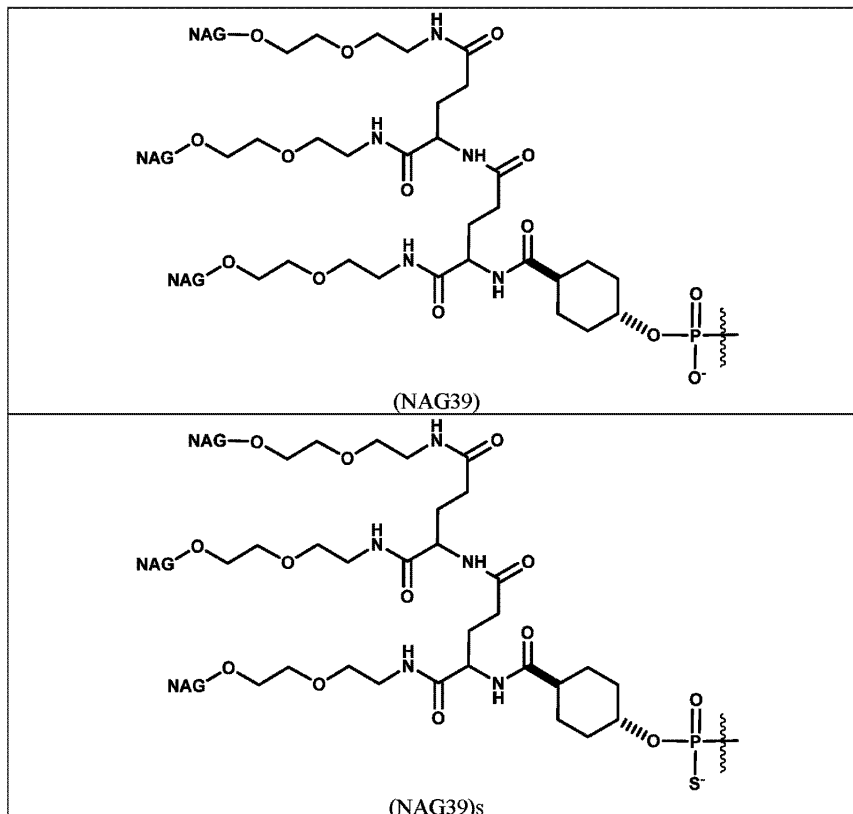
[0302]



[0303]



[0304]



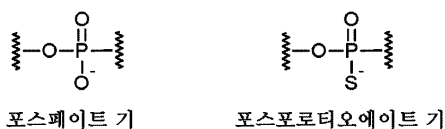
[0305]

[0306]

표 6의 상기 구조 각각에서, 상기 구조 및 본원에 제공된 설명의 관점에서 부착에 대해 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, NAG는 N-아세틸-갈락토사민 또는 또 다른 갈락토스 유도체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제공된 구조 내의 NAG는 N-아세틸-갈락토사민이다.

[0307]

각각의 (NAG_x)는 포스페이트 기 ((NAG25), (NAG30), 및 (NAG31)에서와 같음), 또는 포스포로티오에이트 기 ((NAG25)_s, (NAG29)_s, (NAG30)_s, (NAG31)_s, 또는 (NAG37)_s에서와 같음), 또는 또 다른 연결 기를 통해 HSD17B13 RNAi 작용제에 부착될 수 있다.



[0308]

관련 기술분야에 공지되어 있는 다른 연결 기가 사용될 수 있다.

[0309]

일부 실시양태에서, 전달 비히클이 RNAi 작용제를 세포 또는 조직으로 전달하는데 사용될 수 있다. 전달 비히클은 RNAi 작용제를 세포 또는 조직으로 전달하는 것을 개선시키는 화합물이다. 전달 비히클은 중합체, 예컨대 양친매성 중합체, 막 활성 중합체, 펩티드, 멜리틴 펩티드, 멜리틴-유사 펩티드 (MLP), 지질, 가역적으로 변형된 중합체 또는 펩티드, 또는 가역적으로 변형된 막 활성 폴리아민을 포함하거나 그로 이루어질 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, RNAi 작용제는 지질, 나노입자, 중합체, 리포솜, 미셀, DPC 또는 관련 기술분야에서 이용가능한 다른 전달 시스템과 조합될 수 있다. RNAi 작용제는 또한 표적화 기, 지질 (콜레스테롤 및 콜레스테릴 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않음), 나노입자, 중합체, 리포솜, 미셀, DPC (예를 들어, WO 2000/053722, WO 2008/0022309, WO 2011/104169, 및 WO 2012/083185, WO 2013/032829, WO 2013/158141 참조, 이는 각각 본원에 참조로 포함됨), 히드로겔, 시클로덱스트린, 생분해성 나노캡슐, 및 생체 접착제 마이크로구체, 단백질성 벡터, 또는 관련 기술분야에 공지되어 있고 이용가능한 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드 전달에 적합한 다른 전달 시스템에 화학적으로 접합될 수도 있다.

[0311]

제약 조성물 및 제제

[0312]

본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 제약 조성물 또는 제제 (또한 본원에서 "의약"으로도 지칭됨)로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 1종의 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함한다. 이들 제약

조성물은 표적 세포, 세포 군, 조직 또는 유기체에서의 표적 mRNA의 발현의 억제에서 특히 유용하다.

- [0313] 제약 조성물은 표적 HSD17B13 mRNA의 수준의 감소 또는 표적 유전자의 발현의 억제가 이로울 질환, 장애, 또는 상태를 갖는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 제약 조성물은 표적 mRNA의 수준의 감소 또는 표적 유전자의 발현의 억제가 이로울 질환, 장애, 또는 상태가 발생할 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 표적화 리간드에 연결된 HSD17B13 RNAi 작용제를 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 (비히클, 담체, 희석제, 및/또는 전달 중합체 포함)가 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물에 첨가되고, 그에 의해 인간을 포함한 대상체로의 생체내 전달에 적합한 제약 제제 또는 의약이 형성된다.
- [0314] HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물, 및 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량을 대상체에게 투여하여 대상체에서 HSD17B13 mRNA의 발현을 억제하는 것에 의하는 것을 포함하는 본원에 개시된 방법은 세포, 세포 군, 세포 군, 조직, 기관, 또는 대상체에서 표적 mRNA의 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 표적화된 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 병원성 상향조절을 갖는 것으로서 확인 또는 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 NAFLD, NASH, 간 섬유증 및/또는 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환, 예컨대 간경변증을 갖는 것으로서 확인 또는 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환, 예컨대 간경변증과 연관된 증상을 앓았다.
- [0315] 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 대상체에서 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환, 및/또는 HSD17B13의 과다발현과 연관된 임상 제시를 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 1종 이상의 치료 (예방 포함) 유효량이 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제 중 임의의 것의 투여는 대상체에서 질환 증상의 수, 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0316] HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 기재된 제약 조성물은 HSD17B13 mRNA의 발현의 감소 또는 억제가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 1종 이상의 제약 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 증상이 치료된다. 다른 실시양태에서, 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제의 예방 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지되거나 억제된다.
- [0317] 투여 경로는 HSD17B13 RNAi 작용제가 신체와 접촉되는 경로이다. 일반적으로, 포유동물의 치료를 위해 약물 및 올리고뉴클레오타이드 및 핵산을 투여하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 기재된 조성물의 투여에 적용될 수 있다. 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 특정한 경로에 적절하게 맞춰진 제제 중에서 임의의 적합한 경로를 통해 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 제약 조성물은 주사에 의해, 예를 들어, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 피하로, 관절내로, 또는 복강내로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 피하 주사를 통해 투여된다.
- [0318] 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 제약 조성물은 관련 기술분야에 공지되어 있는 올리고뉴클레오타이드 전달 기술을 사용하여 세포, 세포 군, 조직, 또는 대상체로 전달될 수 있다. 일반적으로, 핵산 분자를 (시험관내 또는 생체내) 전달하기 위해 관련 기술분야에 인지되어 있는 임의의 적합한 방법이 본원에 기재된 조성물과 함께 사용하기 위해 개조될 수 있다. 예를 들어, 전달은 국부 투여 (예를 들어, 직접 주사, 이식, 또는 국소 투여), 전신 투여, 또는 피하, 정맥내, 복강내, 또는 비경구 경로, 예컨대 두개내 (예를 들어, 뇌실내, 실질내 및 척수강내), 근육내, 경피, 기도 (에어로졸), 비강, 경구, 직장 또는 국소 (협착 및 설하 포함) 투여에 의해 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 피하 또는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 대상체에게 투여하기 위해 제제화된다.
- [0320] 본원에 사용된 바와 같이, 제약 조성물 또는 의약은 약리학상 유효량의 기재된 치료 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제 (부형제)는 약물 전달 시스템에 의도적으로 포함되는, 활성 제약 성분 (API, 치료 제품, 예를 들어, HSD17B13 RNAi 작용제) 이외의 물질이다. 부형제는 의도된 투여량에서 치료 효과를 발휘하지 않거나 또는 발휘하도록 의도되지 않는다. 부형제는 a) 제조 동안 약물 전달 시스템의 가공을 돕고/거나, b) API의 안정성, 생체이용률 또는 환자 허용성을 보호, 지지 또는 증진시키고/거나, c) 제품 식별을 보조하고/거나, d) 저장 또는 사용 동안 API의 전반적인 안전성, 유효성 또는 전달의 임의의 다른 속성을 증진시키는 작용을 할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제는 불활성 물질일 수 있거나

나 또는 불활성 물질이 아닐 수 있다.

- [0321] 부형제는 흡수 증진제, 부착방지제, 소포제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 색소, 전달 증진제, 전달 중합체, 세제, 텍스트란, 텍스트로스, 희석제, 봉해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향미제, 활택제, 합습제, 윤활제, 오일, 중합체, 보존제, 염수, 염, 용매, 당, 계면활성제, 현탁화제, 지속 방출 매트릭스, 감미제, 증점제, 장성 작용제, 비히클, 발수제, 및 습윤제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0322] 주사가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박 테리아수, 크레모포르(Cremophor)® ELTM (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 적합한 담체는 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하고, 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해, 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜 예컨대 만니톨, 소르비톨 및 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직한 것이다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써, 주사가능한 조성물의 지속 흡수가 이루어질 수 있다.
- [0323] 필요한 양의 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합물과 함께 적절한 용매 중에 혼입시킨 후 여과 멸균함으로써 멸균 주사가능한 용액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으로써 분산액이 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말이 그의 사전 멸균-여과된 용액으로부터 산출되는 진공 건조 및 동결 건조를 포함한다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 피하 투여에 적합한 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 제약 제제는 수성 인산나트륨 완충제 중에서 제조될 수 있다 (예를 들어, 물 중 0.5 mM 일염기성 인산나트륨, 0.5 mM 이염기성 인산나트륨 중에서 제제화된 HSD17B13 RNAi 작용제).
- [0325] 관절내 투여에 적합한 제제는 미세결정질 형태, 예를 들어, 수성 미세결정질 현탁액의 형태일 수 있는 약물의 멸균 수성 제제의 형태일 수 있다. 리포솜 제제 또는 생분해성 중합체 시스템이 관절내 및 안구적 투여 둘 다를 위한 약물을 제시하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0326] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제의 경구 투여에 적합한 제제가 또한 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 경구 투여용 캡슐로 제제화된다.
- [0327] 활성 화합물은 신체로부터의 급속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체, 예컨대 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 리포솜 현탁액 또한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0328] HSD17B13 RNAi 작용제는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위 형태의 조성물 중에 제제화될 수 있다. 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 일으키도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 개시내용의 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성될 치료 효과, 및 이러한 활성 화합물을 개체의 치료를 위해 배합하는 분야에 고유한 제한사항에 의해 좌우되고, 이에 직접적으로 의존적이다.
- [0329] 제약 조성물은 제약 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 추가의 성분을 함유할 수 있다. 이러한 추가의 성분은 항소양제, 수렴제, 국부 마취제, 진통제, 항히스타민제 또는 항염증제 (예를 들어, 아세트아미노펜, NSAID, 디펜히드라민 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 정의된 RNAi 작용제를 발현하거나 또는 포함하는 세포, 조직, 또는 단리된 기관이 "제약 조성물"로서 사용될 수 있는 것으로 또한 구상된다. 본원에 사용된 "약리학상 유효량", "치료 유효량", 또는 간단히 "유효량"은 약리학적, 치료 또는 예방 결과를 일으키는 RNAi 작용제의 양을 지칭한다.

- [0330] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 RNAi 작용제를 투여하는 것에 더하여 제2 치료제 또는 치료를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 치료제는 또 다른 HSD17B13 RNAi 작용제 (예를 들어, HSD17B13 표적 내의 상이한 서열을 표적화하는 HSD17B13 RNAi 작용제)이다. 다른 실시양태에서, 제2 치료제는 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 또는 압타머일 수 있다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제(들)는 임의로 1종 이상의 추가의 치료제와 조합된다. HSD17B13 RNAi 작용제 및 추가의 치료제(들)는 단일 조성물로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 개별적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 RNAi 작용제와 개별 투여 형태로 개별적으로 투여된다 (예를 들어, HSD17B13 RNAi 작용제는 피하 주사에 의해 투여되는 한편, 치료 투여 요법의 방법에 수반되는 추가의 치료제는 경구로 투여됨). 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제(들)는 피하 주사를 통해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 1종 이상의 임의적인 추가의 치료제는 경구로 투여되며, 이는 함께 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환과 연관된 질환 및 상태에 대한 치료 요법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제(들)는 피하 주사를 통해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되고, 1종 이상의 임의적인 추가의 치료제는 개별 피하 주사를 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제 및 1종 이상의 추가의 치료제는 단일 투여 형태 (예를 들어, 피하 주사용 단일 조성물로 제제화된 "카테일")로 조합된다. HSD17B13 RNAi 작용제는, 1종 이상의 추가의 치료제의 존재 또는 부재 하에, 1종 이상의 부형제와 조합되어 제약 조성물을 형성할 수 있다.
- [0332] 일반적으로, HSD17B13 RNAi 작용제의 유효량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중/용량, 예를 들어, 약 1.0 내지 약 50 mg/kg 체중/용량의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물의 유효량은 용량당 약 0.25 내지 약 5 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 일부 실시양태에서, 활성 성분의 유효량은 용량당 약 0.5 내지 약 4 mg/kg 체중의 범위일 것이다. 투약은 투여되는 HSD17B13 RNAi 작용제의 용량, 특정한 HSD17B13 RNAi 작용제의 활성 수준, 및 특정한 대상체에 대한 목적하는 억제 수준에 따라 매주, 격주, 매월, 또는 임의의 다른 간격으로 이루어질 수 있다. 본원의 실시에는 특정 동물 종에서의 억제에 적합한 수준을 보여준다. 투여되는 양은 또한 환자의 전반적 건강 상태, 전달되는 화합물의 상대적 생물학적 효능, 약물의 제제, 제제 내의 부형제의 존재 및 유형, 및 투여 경로와 같은 변수에 의존적일 수 있다. 또한, 목적하는 혈액 수준 또는 조직 수준을 신속하게 달성하기 위해 상기의 상위 수준 너머로 증가될 수 있거나, 또는 초기 투여량이 최적값보다 더 적을 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0333] 질환 치료를 위해, 또는 질환 치료를 위한 의약 또는 조성물의 형성을 위해, HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 부형제와, 또는 제2 또는 다른 RNAi 작용제, 소분자 약물, 항체, 항체 단편, 펩티드 및/또는 압타머를 포함하나 이에 제한되지는 않는 제2 치료제 또는 치료와 조합될 수 있다.
- [0334] 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는, 제약상 허용되는 부형제 또는 아주반트에 첨가되는 경우, 키트, 용기, 팩 또는 분배기 내로 포장될 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 사전-충전된 주사기 또는 바이알에 포장될 수 있다.
- [0335] 치료 방법 및 발현 억제
- [0336] 본원에 개시된 HSD17B13 RNAi 작용제는 RNAi 작용제의 투여가 이로울 질환 또는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간 또는 다른 포유동물)를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 RNAi 작용제는 HSD17B13 mRNA의 발현 및/또는 HSD17B13 (대안적으로 본원에서 17 β -HSD13으로 지칭됨) 단백질 수준의 감소 및/또는 억제로부터 이익을 얻을 대상체 (예를 들어, 인간), 예를 들어 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환을 진단받았거나 또는 그와 관련된 증상을 앓고 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 어느 1종 이상의 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 대상체의 치료는 치유적 및/또는 예방적 치료를 포함할 수 있다. 어느 1종 이상의 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 대상체는 인간, 환자, 또는 인간 환자일 수 있다. 대상체는 성인, 청소년, 아동 또는 유아일 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 인간 또는 동물에 대해 이루어질 수 있다.
- [0338] 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 HSD17B13-관련 질환 또는 장애를 갖거나, 또는 적어도 부분적으로 HSD17B13 유전자 발현에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 갖는 대상체에서 적어도 1종의 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, HSD17B13 RNAi 작용제는 적어도 부분적으로 HSD17B13 mRNA의 감소로부터 이

익을 얻거나 또는 그에 의해 매개되는 질환 또는 증상을 갖는 대상체의 임상 제시를 치료하거나 관리하기 위해 사용된다. 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 또는 HSD17B13 RNAi 작용제-함유 조성물 중 1종 이상의 치료 유효량이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제를 포함하는 조성물을 치료될 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 중 어느 1종 이상의 예방 유효량을 대상체에게 투여하고, 그에 의해 적어도 1종의 증상이 방지되거나 억제됨으로써 대상체가 치료된다.

[0339] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 적어도 부분적으로 HSD17B13 유전자 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 중 임의의 것을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 적어도 부분적으로 HSD17B13 유전자 발현에 의해 매개되는 질환, 장애, 상태 또는 병리학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0340] 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제가 투여되는 대상체에서의 HSD17B13 유전자의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 HSD17B13 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 HSD17B13 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 유전자 발현 수준 및/또는 mRNA 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 및/또는 조직에서 감소될 수 있다.

[0341] 일부 실시양태에서, 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제가 투여된 대상체에서의 HSD17B13 단백질 수준은 HSD17B13 RNAi 작용제가 투여되기 전의 대상체 또는 HSD17B13 RNAi 작용제가 제공되지 않은 대상체에 비해 적어도 약 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 대상체에서의 단백질 수준은 대상체의 세포, 세포 군, 조직, 혈액 및/또는 다른 체액에서 감소될 수 있다.

[0342] HSD17B13 mRNA 수준 및 HSD17B13 단백질 수준의 감소는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, HSD17B13 mRNA 수준 및/또는 단백질 수준의 감소 또는 저하는 본원에서 HSD17B13의 감소 또는 저하 또는 HSD17B13의 발현을 억제하거나 감소시키는 것을 총괄적으로 지칭한다. 본원에 제시된 실시예는 HSD17B13 유전자 발현의 억제를 평가하기 위한 공지된 방법을 예시한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 생체내 및/또는 시험관내에서 HSD17B13 유전자 발현의 억제를 평가하기 위한 적합한 방법을 추가로 알 것이다.

[0343] 일부 실시양태에서, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환, 장애 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함)를 필요로 하는 대상체에게 표 1의 서열을 갖는 HSD17B13 mRNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환, 장애 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함)를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함)를 필요로 하는 대상체에게 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환에 의해 유발된 질환 또는 증상의 치료 (예방적 또는 방지적 치료 포함) 방법이 본원에 개시된다.

[0344] 일부 실시양태에서, 표 1의 서열을 갖는 HSD17B13 mRNA의 부분에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥, 및 안티센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 HSD17B13 유전자의

발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 표 2 또는 4의 서열 중 임의의 것을 포함하는 센스 가닥, 및 센스 가닥에 대해 적어도 부분적으로 상보적인 표 2 또는 3의 서열 중 임의의 것의 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에 개시된다.

[0345] HSD17B13 RNAi 작용제의 사용은 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환, 및/또는 증진된 또는 상승된 HSD17B13 발현과 연관된 질환/장애의 치료적 (예방적 포함) 치료를 위한 방법을 제공한다. 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제는 RNA 간섭을 매개하여 HSD17B13 단백질의 생산에 필요한 1종 이상의 유전자의 발현을 억제한다. HSD17B13 RNAi 작용제는 또한 NAFLD, NASH, 간 섬유증, 및/또는 간경변증을 포함한 알콜성 또는 비-알콜성 간 질환을 포함한 다양한 질환, 장애, 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 또한, HSD17B13 RNAi 작용제를 간 세포에 생체내 전달하기 위한 조성물이 기재된다.

[0346] 세포, 조직, 기관 및 비-인간 유기체

[0347] 본원에 기재된 HSD17B13 RNAi 작용제 중 적어도 1종을 포함하는 세포, 조직, 기관, 및 비-인간 유기체가 고려된다. 세포, 조직, 기관, 또는 비-인간 유기체는 RNAi 작용제를 세포, 조직, 기관, 또는 비-인간 유기체로 전달함으로써 만들어진다.

[0348] 상기 제공된 실시양태 및 항목이 이제 하기의 비제한적 예와 함께 예시된다.

[0349] 실시예

[0350] 실시예 1. HSD17B13 RNAi 작용제의 합성.

[0351] 상기 표 5에 제시된 HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스를 하기 일반적 절차에 따라 합성하였다:

[0352] A. 합성.

[0353] RNAi 작용제의 센스 및 안티센스 가닥을 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용되는 고체 상 상에서 포스포르아미다이트 기술에 따라 합성하였다. 이러한 표준 합성은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 규모에 따라, 머메이드96E(MerMade96E)® (바이오오토메이션(Bioautomation)), 머메이드12® (바이오오토메이션), 또는 OP 파일럿 100(OP Pilot 100) (지이 헬스케어(GE Healthcare))를 사용하였다. 제어된 세공 유리 (CPG, 500 Å 또는 600 Å, 미국 펜실베이니아주 애스턴 소재의 프라임 신테시스(Prime Synthesis)로부터 수득됨)로 제조된 고체 지지체 상에서 합성을 수행하였다. 각각의 가닥의 3' 단부에 위치하는 단량체를 합성을 위한 출발점으로서 고체 지지체에 부착시켰다. 모든 RNA 및 2'-변형된 RNA 포스포르아미다이트는 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific) (미국 위스콘신주 밀워키) 또는 혼진 바이오테크(Hongene Biotech) (상하이, PRC)에서 구입하였다. 2'-O-메틸 포스포르아미다이트는 하기를 포함하였다: (5'-O-디메톡시트리틸-N⁶-(벤조일)-2'-O-메틸-아데노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, 5'-O-디메톡시-트리틸-N⁴-(아세틸)-2'-O-메틸-시티딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필-아미노) 포스포르아미다이트, (5'-O-디메톡시트리틸-N²-(이소부틸릴)-2'-O-메틸-구아노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트, 및 5'-O-디메톡시트리틸-2'-O-메틸-우리딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트. 2'-데옥시-2'-플루오로-포스포르아미다이트는 2'-O-메틸 아미다이트와 동일한 보호기를 보유하였다. 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-2',3'-세코-우리딘, 2'-벤조일-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트를 또한 써모 피셔 사이언티픽 또는 혼진 바이오테크에서 구입하였다. 5'-디메톡시트리틸-2'-O-메틸-이노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 글렌 리서치(Glen Research) (버지니아) 또는 혼진 바이오테크에서 구입하였다. 역전된 무염기성 (3'-O-디메톡시트리틸-2'-데옥시리보스-5'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스(ChemGenes) (미국 매사추세츠주 윌밍톤) 또는 SAFC (미국 미주리주 세인트루이스)에서 구입하였다. 5'-O-디메톡시트리틸-N²,N⁶-(페녹시아세테이트)-2'-O-메틸-디아미노퓨린-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포르아미다이트는 켐진스 또는 혼진 바이오테크에서 입수하였다.

[0354] 표적화 리간드 함유 포스포르아미다이트를 무수 디클로로메탄 또는 무수 아세트니트릴 (50 mM)에 용해시킨 한편, 모든 다른 아미다이트를 무수 아세트니트릴 (50 mM) 또는 무수 디메틸포름아미드에 용해시키고, 분자체 (3Å)를 첨가하였다. 5-벤질티오-1H-테트라졸 (BTT, 아세트니트릴 중 250 mM) 또는 5-에틸티오-1H-테트라졸 (ETT, 아세트니트릴 중 250 mM)을 활성화제 용액으로서 사용하였다. 커플링 시간은 12분 (RNA), 15분 (표적화

리간드), 90초 (2'OMe), 및 60초 (2'F)였다. 포스포로티오에이트 연결을 도입하기 위해, 무수 아세트니트릴 중 3-페닐 1,2,4-디티아졸린-5-온 (POS, 미국 매사추세츠주 레민스터 소재의 폴리오그, 인크.(PolyOrg, Inc.)로부터 입수함)의 100 mM 용액을 사용하였다. 어떠한 표적화 리간드도 존재하지 않는 "네이키드" RNAi 작용제로서 구체적으로 확인되지 않는 한, 하기 실시예에서 합성되고 시험된 HSD17B13 RNAi 작용제 듀플렉스 각각은 표 6에 나타내어진 표적화 리간드 화학 구조의 "NAG"로서 N-아세틸-갈락토사민을 사용하였다. 본원에 보고된 실시예에서 사용된 특정 듀플렉스의 화학 구조는 도 1a 내지 10d에서 찾아볼 수 있다.

[0355] B. 지지체 결합된 올리고머의 절단 및 탈보호.

[0356] 고체 상 합성의 종료 후, 건조된 고체 지지체를 40 중량%의 물 중 메틸아민 및 28% 수산화암모늄 용액 (알드리치(Aldrich))의 1:1 부피 용액으로 1.5시간 동안 30℃에서 처리하였다. 용액을 증발시키고, 고체 잔류물을 물 중에 재구성시켰다 (하기 참조).

[0357] C. 정제.

[0358] 조 올리고머를 TSK겔 슈퍼Q-5PW 13 μ m 칼럼 및 시마즈(Shimadzu) LC-8 시스템을 사용하는 음이온 교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충제 A는 20 mM 트리스, 5 mM EDTA, pH 9.0이었고, 20% 아세트니트릴을 함유하였으며, 완충제 B는 1.5 M 염화나트륨이 첨가된 완충제 A와 동일한 것이었다. 260 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 적절한 분획을 폴링한 후, 여과된 DI수 또는 100mM 중탄산암모늄, pH 6.7 및 20% 아세트니트릴의 구동 완충제와 함께 세파덱스 G-25 파인(Sephadex G-25 fine)이 패키징된 지이 헬스케어 XK 26/40 칼럼을 사용하여 크기 배제 HPLC 상에서 실행시켰다.

[0359] D. 어닐링.

[0360] 1x포스페이트 완충 염수 (코닝(Corning), 셀그로(Cellgro)) 중에서 등물 RNA 용액 (센스 및 안티센스)을 조합함으로써 상보적 가닥을 혼합하여 RNAi 작용제를 형성하였다. 일부 RNAi 작용제를 동결건조시키고, -15 내지 -25℃에서 저장하였다. 1x포스페이트 완충 염수에서 UV-Vis 분광계 상에서 용액 흡광도를 측정함으로써 듀플렉스 농도를 결정하였다. 그 후, 260 nm에서의 용액 흡광도에 전환 인자 및 희석 배율을 곱하여 듀플렉스 농도를 결정하였다. 사용된 전환 인자는 0.050 mg/(mL·cm)이었거나, 또는 실험적으로 결정된 흡광 계수로부터 이를 계산하였다.

[0361] 실시예 2. 래트에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0362] HSD17B13 유전자 상의 상이한 위치를 표적화하도록 설계된 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 제1일에, 각각의 래트에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 500 μ l/200 g 동물 체중의 단일 피하 주사를, 표 7에 언급된 투여 군에 따라 투여하였다.

[0363] 표 7. 실시예 2의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06079	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06080	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06081	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06082	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD06083	단일 주사, 제1일
7	3.0 mg/kg AD06084	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD06085	단일 주사, 제1일

[0364]

[0365] 각각의 RNAi 작용제는 변형된 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형된 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06079, AD06080, 및 AD06081 (군 2, 3, 및 4)은 각각 유전자의 위치 488에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06082 및 AD06083 (군 5 및 6)은

각각 유전자의 위치 492에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06084 및 AD06085 (군 7 및 8)는 각각 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (예를 들어, 언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열 식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0366] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 3마리의 래트를 시험하였다 (n=3). 제15일에 모든 래트를 희생시켰다. 간을 수거하고, 대략 100 mg 간 샘플을 수집하고, RNA 단리를 위해 액체 질소 중에서 순간-동결시켰다. 각각의 처리군으로부터의 동물의 HSD17B13 mRNA 발현 수준을 군 1 (비히클 대조군, RNAi 작용제 부재)의 동물에 대해 정규화함으로써 ($\Delta \Delta C_T$ 분석) qRT-PCR에 의해 HSD17B13 RNAi 작용제 각각의 상대적 발현을 결정하였고, 그 결과를 하기 표 8에 제시한다:

[0367] 표 8. 실시예 2로부터의 대조군에 대해 정규화된 제15일의 상대적 HSD17B13 mRNA 수준

군 ID	제15일		
	상대적 HSD17B13 mRNA	낮은 분산 (오차)	높은 분산 (오차)
군 1 (염수 비히클)	1.000	0.057	0.060
군 2 (3.0 mg/kg AD06079)	0.247	0.064	0.086
군 3 (3.0 mg/kg AD06080)	0.214	0.006	0.006
군 4 (3.0 mg/kg AD06081)	0.155	0.016	0.017
군 5 (3.0 mg/kg AD06082)	0.543	0.090	0.108
군 6 (3.0 mg/kg AD06083)	0.484	0.037	0.040
군 7 (3.0 mg/kg AD06084)	0.179	0.054	0.077
군 8 (3.0 mg/kg AD06085)	0.131	0.034	0.045

[0368]

[0369] 상기 표 8에 제시된 바와 같이, 제15일에, 군 2 내지 8의 각각의 RNAi 작용제는 비히클 대조군과 비교하여 HSD17B13 mRNA 수준의 감소를 나타내었다. 예를 들어, 3.0 mg/kg의 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06085의 단일 피하 투여는 제15일에 HSD17B13 mRNA의 대략 87% (0.131)의 감소를 나타내었다.

[0370] 실시예 3. 래트에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0371] 추가의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 제1일에, 각각의 래트에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 500 μ l/200 g 동물 체중의 단일 피하 주사를, 표 9에 언급된 투여 군에 따라 투여하였다.

[0372] 표 9. 실시예 3의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06081	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06079	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06177	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06178	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD06179	단일 주사, 제1일
7	3.0 mg/kg AD06180	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD06181	단일 주사, 제1일
9	3.0 mg/kg AD06182	단일 주사, 제1일
10	3.0 mg/kg AD06183	단일 주사, 제1일

[0373]

[0374] 각각의 RNAi 작용제는 변형된 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형된 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3-6 참조). 시험된 모든 HSD17B13 RNAi 작용제 (군 2 내지 10)는 유전자의 위치 488에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (예를 들어, 언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0375]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 래트를 시험하였다 (n=4). 제15일에 모든 래트를 희생시켰다. 간을 수거하고, 대략 100 mg 간 샘플을 수집하고, RNA 단리를 위해 액체 질소 중에서 순간-동결시켰다. 각각의 처리군으로부터의 동물의 HSD17B13 mRNA 발현 수준을 군 1 (비히클 대조군, RNAi 작용제 부재)의 동물에 대해 정규화함으로써 ($\Delta\Delta C_T$ 분석) qRT-PCR에 의해 HSD17B13 RNAi 작용제 각각의 상대적 발현을 결정하였고, 그 결과를 하기 표 10에 제시한다:

[0376]

표 10. 실시예 3으로부터의 대조군에 대해 정규화된 제15일의 상대적 HSD17B13 mRNA 수준

군 ID	제15일		
	상대적 HSD17B13 mRNA	낮은 분산 (오차)	높은 분산 (오차)
군 1 (염수 비히클)	1.000	0.113	0.128
군 2 (3.0 mg/kg AD06081)	0.248	0.039	0.046
군 3 (3.0 mg/kg AD06079)	0.196	0.062	0.091
군 4 (3.0 mg/kg AD06177)	0.317	0.057	0.070
군 5 (3.0 mg/kg AD06178)	0.316	0.085	0.116
군 6 (3.0 mg/kg AD06179)	0.308	0.106	0.161
군 7 (3.0 mg/kg AD06180)	0.326	0.100	0.145
군 8 (3.0 mg/kg AD06181)	0.295	0.038	0.043
군 9 (3.0 mg/kg AD06182)	0.800	0.070	0.077
군 10 (3.0 mg/kg AD06183)	0.348	0.018	0.019

[0377]

[0378]

상기 표 10에 제시된 바와 같이, 군 2 내지 10의 각각의 RNAi 작용제는 제15일에 비히클 대조군과 비교하여 HSD17B13 mRNA 수준의 감소를 나타내었다. 군 9 (AD06182)는 제15일에 HSD17B13 mRNA의 단지 대략 20% (0.800) 감소를 나타내었다. 그러나, 시험된 나머지 HSD17B13 RNAi 작용제 (즉, 군 2-8 및 10) 각각은 단일 피하 투여 후 제15일에 HSD17B13 mRNA의 대략 65% (군 10, 0.348)에서 대략 81% (군 3, 0.196)의 감소를 나타

내었다.

[0379] 실시예 4. 래트에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0380] 특정의 추가의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 활성을 평가하기 위해, 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 제1일에, 각각의 래트에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 500 μ l/200 g 동물 체중의 단일 피하 주사를, 표 11에 언급된 투여 군에 따라 투여하였다.

[0381] 표 11. 실시예 4의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06085	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06184	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06185	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06186	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
7	3.0 mg/kg AD06188	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD06189	단일 주사, 제1일
9	3.0 mg/kg AD06190	단일 주사, 제1일
10	3.0 mg/kg AD06082	단일 주사, 제1일
11	3.0 mg/kg AD06191	단일 주사, 제1일

[0382]

[0383] 각각의 RNAi 작용제는 변형된 서열 및 센스 가닥의 5' 말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드를 포함하였다. (변형된 서열 및 표적화 리간드 구조에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06085, AD06184, AD06185, AD06186, AD06187, AD06188, AD06189, 및 AD06190 (군 2 내지 9)은 각각 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06082 및 AD06191은 유전자의 위치 492에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (예를 들어, 언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0384] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 래트를 시험하였다 (n=4). 제15일에 모든 래트를 희생시켰다. 간을 수거하고, 대략 100 mg 간 샘플을 수집하고, RNA 단리를 위해 액체 질소 중에서 순간-동결시켰다. 각각의 처리군으로부터의 동물의 HSD17B13 mRNA 발현 수준을 군 1 (비히클 대조군, RNAi 작용제 부재)의 동물에 대해 정규화함으로써 ($\Delta \Delta C_T$ 분석) qRT-PCR에 의해 HSD17B13 RNAi 작용제 각각의 상대적 발현을 결정하였고, 그 결과를 하기 표 12에 제시한다:

[0385] 표 12. 실시예 4로부터의 대조군에 대해 정규화된 제15일의 상대적 HSD17B13 mRNA 수준

군 ID	제15일		
	상대적 HSD17B13 mRNA	낮은 분산 (오차)	높은 분산 (오차)
군 1 (염수 비히클)	1.000	0.151	0.178
군 2 (3.0 mg/kg AD06085)	0.211	0.080	0.128
군 3 (3.0 mg/kg AD06184)	0.153	0.029	0.035
군 4 (3.0 mg/kg AD06185)	0.113	0.025	0.032
군 5 (3.0 mg/kg AD06186)	0.133	0.041	0.059
군 6 (3.0 mg/kg AD06187)	0.099	0.014	0.016
군 7 (3.0 mg/kg AD06188)	0.682	0.090	0.104
군 8 (3.0 mg/kg AD06189)	0.142	0.027	0.033
군 9 (3.0 mg/kg AD06190)	0.477	0.060	0.068
군 10 (3.0 mg/kg AD06082)	0.526	0.053	0.059
군 11 (3.0 mg/kg AD06191)	0.774	0.089	0.101

[0386]

[0387] 상기 표 12에 제시된 바와 같이, 군 2 내지 11의 각각의 RNAi 작용제는 제15일에 대조군과 비교하여 HSD17B13 mRNA 수준의 감소를 나타내었다. 보다 구체적으로, 제15일에, HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187은 단일 피하 투여 후에 HSD17B13 mRNA의 대략 90% (0.099) 감소를 나타내었고, HSD17B13 RNAi 작용제 AD06085는 HSD17B13 mRNA의 대략 79% (0.211) 감소를 나타내었다.

[0388] 실시예 5. 시노몰구스 원숭이에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0389] HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078을 시노몰구스 원숭이에서 평가하였다. 제1일 및 제22일에, 2마리의 시노몰구스 마카크 (마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis)) 영장류 (또한 본원에서 "시노"로도 지칭됨)에게 염수 중에 제제화된 4.0 mg/kg의 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078을 함유하는 0.4 mL/kg (동물 질량에 따라 대략 3 mL 부피)의 피하 주사를 투여하였다. HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078은 표 3-6에 제시된 바와 같이, 변형된 뉴클레오타이드 및 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드 ((NAG37)s)를 포함하였다. HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078은 유전자의 위치 1501에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오타이드 서열을 포함하였다. (예를 들어, 언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0390] 제-8일 (투여전), 제15일, 제29일, 및 제43일에 간 생검을 채취하였다. 각각의 생검 수집일에, 시노를 마취시키고, 초음파-가이드 간 생검을 행하여 대략 1 mm x 2 mm 크기의 2 또는 3개의 간 조직 샘플을 추출하였다. 이어서, 생검 샘플을 균질화하고, 시노 간에서의 HSD17B13 mRNA의 수준을 RT-qPCR에 의해 측정하였다. 이어서, 생성된 값을 투여전 (이 경우, 제-8일) HSD17B13 mRNA 측정치에 대해 정규화하였다. 생성된 mRNA 데이터를 하기 표 13 및 14에 반영하였다:

[0391] 표 13. 시노 #1 (cy0595)의 실시예 5로부터의 투여전에 대해 정규화된 HSD17B13 mRNA 수준

제15일			제43일		
상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차	상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차
0.570	0.035	0.037	0.576	0.050	0.055

[0392]

[0393] ** 시노 #1의 경우 제29일의 생검 샘플은 정상보다 더 작았고, 과도하게 연한 색의 외관에 기초하여 이는 지방 조직이고 간 조직은 아닌 것으로 의심되었다. 따라서 제29일의 분석은 폐기하였다.

[0394] 표 14. 시노 #2 (cy0471)의 실시예 5로부터의 투여전에 대해 정규화된 HSD17B13 mRNA 수준

제15일			제29일		
상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차	상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차
0.416	0.010	0.010	0.383	0.015	0.015
제43일					
상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차			
0.335	0.019	0.020			

[0395]

[0396]

AD06078이 투여된 둘 다의 시노는 제43일까지 처리전 측정치와 비교하여 간-특이적 HSD17B13 mRNA의 감소를 나타내었다. 제43일에, 예를 들어, 제2 시노는 투여전 수준과 비교하여 대략 67% (0.335)의 HSD17B13 mRNA의 감소를 가졌다.

[0397]

실시예 6. HSD17B13-SEAP 마우스 모델.

[0398]

특정의 추가의 HSD17B13 RNAi 작용제를 평가하기 위해, HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 6- 내지 8-주령의 암컷 C57BL/6 알비노 마우스를 HSD17B13 RNAi 작용제 또는 대조군을 투여하기 적어도 29일 전에 투여된 유체역학적 꼬리 정맥 주사에 의해 플라스미드로 일시적으로 생체내 형질감염시켰다. 플라스미드는 SEAP (분비된 인간 태반 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자의 3' UTR 내로 삽입된 HSD17B13 cDNA 서열 (진뱅크 NM_178135.4 (서열식별번호: 1))을 함유한다. 동물의 체중의 10%의 총 부피로 링거 용액 중에 HSD17B13 cDNA 서열을 함유하는 플라스미드의 50 μ g을 마우스에게 꼬리 정맥을 통해 주사하여 HSD17B13-SEAP 모델 마우스를 생성하였다. 용액을 이전에 기재된 바와 같이 5-7초 내에 27-게이지 바늘을 통해 주사하였다 (Zhang G et al., "High levels of foreign gene expression in hepatocytes after tail vein injection of naked plasmid DNA." Human Gene Therapy 1999 Vol. 10, p1735-1737.). HSD17B13 RNAi 작용제에 의한 HSD17B13의 발현의 억제 SEAP 발현의 동반 억제를 발생시키며, 이를 측정한다. 처리의 투여 전 (투여전 제-7일 내지 제1일)에, 혈청 내의 SEAP 발현 수준을 포스파-라이트(Phospha-Light)TM SEAP 리포터 유전자 검정 시스템 (인비트로젠 (Invitrogen))에 의해 측정하고, 평균 SEAP 수준에 따라 마우스를 그룹화하였다.

[0399]

마우스를 2-3% 이소플루란으로 마취시키고, 하악하 영역으로부터의 혈액 샘플을 혈청 분리 튜브 (자르슈테트 아게 운트 코.(Sarstedt AG & Co.), 독일 뉘브레히트) 내로 수집하였다. 혈액을 주위 온도에서 20분 동안 응고되도록 하였다. 튜브를 8,000 xg에서 3분 동안 원심분리하여 혈청을 분리하고, 4℃에서 저장하였다. 혈청을 수집하고, 포스파-라이트TM SEAP 리포터 유전자 검정 시스템 (인비트로젠)에 의해 제조업체의 지침에 따라 측정하였다. 이 모델에 의해 HSD17B13 발현의 비-처리 관련 감소를 설명하기 위해 각각의 동물에 대한 혈청 SEAP 수준을 비히클 대조군으로 주사된 마우스의 대조군에 대해 정규화할 수 있다. 이를 위해, 먼저, "처리-전에 대해 정규화된" 발현의 비를 결정하기 위해, 한 시점에서의 각각의 동물에 대한 SEAP 수준을 그러한 동물에서의 처리-전 발현 수준 (제-1일)으로 나누었다. 이어서, 개별 동물에 대한 "처리-전에 대해 정규화된" 비를 정상 비히클 대조군의 모든 마우스의 평균 "처리-전에 대해 정규화된" 비로 나누어 특정 시점에서의 발현을 대조군에 대해 정규화하였다. 대안적으로, 각각의 동물에 대한 혈청 SEAP 수준을 처리-전 수준에 대해서만 정규화하여 평가하였다.

[0400]

실시예 7. HSD17B13-SEAP 마우스에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0401]

상기 실시예 6에 기재된 HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 200 μ l/ 20 g 동물 체중의 단일 피하 투여를, 하기 표 15에 따라 제공하였다.

[0402] 표 15. 실시예 7의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06078	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06081	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06084	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06085	단일 주사, 제1일

[0403]

[0404]

각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같이 변형된 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 접합된 변형된 뉴클레오티드를 포함하였다. (HSD17B13 RNAi 작용제에 관한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078 (군 2)은 유전자의 위치 1501에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06081 (군 3)은 유전자의 위치 488에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06084 및 AD06085는 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0405]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 제-2일 (처리전), 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일에 혈청을 수집하고, 상기 실시예 6에 제시된 절차에 따라 SEAP 발현 수준을 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 16 및 17에 제시한다:

[0406] 표 16. 실시예 7로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-2일)에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비히클)	0.852	0.189	0.524	0.220	0.481	0.168	0.440	0.118
군 2 (3.0 mg/kg AD06078)	0.516	0.133	0.264	0.119	0.316	0.198	0.223	0.097
군 3 (3.0 mg/kg AD06081)	0.629	0.098	0.389	0.110	0.487	0.163	0.381	0.075
군 4 (3.0 mg/kg AD06084)	0.213	0.139	0.082	0.017	0.122	0.030	0.129	0.031
군 5 (3.0 mg/kg AD06085)	0.168	0.022	0.053	0.013	0.083	0.022	0.083	0.016

[0407]

[0408] * 상기 실시예 6에 제시된 바와 같이, 시간 경과에 따른 비히클 대조군 (군 1)에서의 SEAP의 점진적 감소는 동물에서의 천연 세포 복제로 인한 마우스의 세포에서의 SEAP 리포터 유전자의 상실로 인한 것이고, 임의의 억제 화합물의 결과는 아니다.

[0409] 표 17. 실시예 7로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-2일) 및 비히클 대조군에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비히클)	1.000	0.221	1.000	0.419	1.000	0.349	1.000	0.267
군 2 (3.0 mg/kg AD06078)	0.606	0.156	0.504	0.228	0.657	0.412	0.507	0.221
군 3 (3.0 mg/kg AD06081)	0.738	0.115	0.741	0.210	1.012	0.340	0.865	0.169
군 4 (3.0 mg/kg AD06084)	0.250	0.163	0.156	0.033	0.254	0.063	0.293	0.070
군 5 (3.0 mg/kg AD06085)	0.197	0.025	0.101	0.025	0.173	0.047	0.189	0.037

각각의 투여 군 (즉, 군 2 내지 5)의 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 제8일 및 제15일에 비히클 대조군 (군 1)과 비교하여 SEAP의 감소를 나타내었다. 추가로, 둘 다 HSD17B13 유전자의 위치 499에서 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06084 및 AD06085는 제22일 측정을 통해 특히 높은 수준의 녹다운을 나타내었다. (군 4 및 5를 군 1과 비교함).

실시예 8. 시노물구스 원숭이에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078, AD06187, AD06278, 및 AD06280을 시노물구스 원숭이에서 평가하였다. 제1일 및 제30일에, 각각의 군의 3마리의 시노 (n=3)에 염수 중에 제제화된 3.0 mg/kg의 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제를 함유하는 0.3 mL/kg (동물 질량에 의존하여 대략 3 mL 부피)의 피하 주사를 투여하였다. HSD17B13 RNAi 작용제는 표 3-6에 제시된 바와 같이, 변형된 뉴클레오티드 및 센스 가닥의 5'-말단 단부에 접합된 세자리 N-아세틸-갈락토사민-함유 표적화 리간드 ((NAG37)s)를 포함하였다. HSD17B13 RNAi 작용제 AD06078 (군 1)은 유전자의 위치 1501에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187 (군 2)은 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06278 (군 3)은 유전자의 위치 513에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06280 (군 4)은 유전자의 위치 791에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (예를 들어, 언급

된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0414] 제-7일 (투여전), 제15일, 제29일, 및 제43일에 간 생검을 채취하였다. 각각의 생검 수집일에, 시노를 마취시키고, 복강경검사를 사용하여 각각 대략 80 mg 내지 120 mg의 2개의 간 조직 샘플을 추출하였다. 이어서, 생검 샘플을 균질화하고, 시노 간에서의 HSD17B13 mRNA의 수준을 RT-qPCR에 의해 측정하였다. 이어서, 생성된 값을 투여전 (이 경우, 제-7일) HSD17B13 mRNA 측정치에 대해 정규화하였다. 생성된 mRNA 데이터를 하기 표 18에 반영하였다:

[0415] 표 18. 각각의 군 (n=3)에 대한 실시예 8로부터의 투여전 (제-7일)에 대해 정규화된 HSD17B13 mRNA 수준

	제15일			제29일		
	상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차	상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차
군 1: AD06078	1.339	0.368	0.507	1.355	0.364	0.498
군 2: AD06187	0.806	0.233	0.328	0.540	0.217	0.362
군 3: AD06278	1.137	0.193	0.233	0.802	0.120	0.141
군 4: AD06280	0.343	0.098	0.137	0.235	0.077	0.115
	제43일					
	상대적 HSD17B13 mRNA 발현	낮은 오차	높은 오차			
군 1: AD06078	0.506	0.078	0.092			
군 2: AD06187	0.396	0.069	0.083			
군 3: AD06278	1.091	0.074	0.079			
군 4: AD06280	0.265	0.111	0.191			

[0416]

[0417] 실시예 9. HSD17B13-SEAP 마우스에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0418] 상기 실시예 6에 기재된 HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부제 하의 염수 완충제)을 함유하는 200 μ l/ 20 g 동물 체중의 단일 피하 투여를, 하기 표 19에 따라 제공하였다:

[0419] 표 19. 실시예 9의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부제)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06210	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06211	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06212	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06213	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD06214	단일 주사, 제1일
7	3.0 mg/kg AD06217	단일 주사, 제1일
8	3.0 mg/kg AD06218	단일 주사, 제1일

[0420]

[0421] 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같이 변형된 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 접합된 변형된 뉴클레오티드를 포함하였다. (HSD17B13 RNAi 작용제에 관한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06210 (군 2)은 유전자의 위치 513에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06211 (군 3)은 유전자의 위치 645에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06212 (군 4)는 유

전자의 위치 649에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06213 (군 5)은 유전자의 위치 759에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214 (군 6)는 유전자의 위치 791에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06217 (군 7)은 유전자의 위치 1505에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06218 (군 8)은 유전자의 위치 2185에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0422]

주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 제-1일 (처리전), 제8일, 제15일, 및 제22일에 혈청을 수집하고, 상기 실시예 6에 제시된 절차에 따라 SEAP 발현 수준을 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 20에 제시한다:

[0423]

표 20. 실시예 9로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-1일)에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비히클)	0.965	0.263	0.586	0.283	0.506	0.249
군 2 (3.0 mg/kg AD06210)	0.409	0.132	0.157	0.068	0.210	0.086
군 3 (3.0 mg/kg AD06211)	0.983	0.638	0.340	0.223	0.397	0.266
군 4 (3.0 mg/kg AD06212)	0.505	0.228	0.241	0.105	0.264	0.100
군 5 (3.0 mg/kg AD06213)	0.533	0.125	0.167	0.070	0.230	0.145
군 6 (3.0 mg/kg AD06214)	0.468	0.063	0.151	0.028	0.171	0.022
군 7 (3.0 mg/kg AD06217)	0.678	0.221	0.325	0.150	0.345	0.186
군 8 (3.0 mg/kg AD06218)	0.903	0.230	0.451	0.143	0.440	0.206

[0424]

[0425]

* 상기 실시예 6에 제시된 바와 같이, 시간 경과에 따른 비히클 대조군 (군 1)에서의 SEAP의 점진적 감소는 동물에서의 천연 세포 복제로 인한 마우스의 세포에서의 SEAP 리포터 유전자의 상실로 인한 것이고, 임의의 억제 화합물의 결과는 아니다.

[0426]

각각의 투여 군 (즉, 군 2 내지 8)의 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 제15일 및 제22일에 비히클 대조군 (군 1)과 비교하여 SEAP의 감소를 나타내었다. 추가로, HSD17B13 유전자의 위치 513에서 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 HSD17B13 RNAi 작용제 AD06210 (군 2), 및 HSD17B13 유전자의 위치 791에서 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 AD06214 (군 6)는 시험된 다른 RNAi 작용제와 비교하여 특히 높은 수준의 녹다운을 나타내었다. 예를 들어, 제15일에, AD06210 (군 2)은 대략 84% (0.157)의 감소를

나타낸 반면에, AD06214 (군 6)는 대략 85% (0.151)의 감소를 나타내었다. (예를 들어, 대조군 (군 1)보다 단지 약간 더 큰 녹다운 수준을 나타낸 AD06218 (군 8)과 비교함). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214 (군 6)는 또한 제22일에 대략 83% 녹다운 (0.171)을 나타내었다.

[0427] 실시예 10. HSD17B13-SEAP 마우스에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0428] 상기 실시예 6에 기재된 HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3.0 mg/kg (mpk)의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 200 μ l / 20 g 동물 체중의 단일 피하 투여를, 하기 표 21에 따라 제공하였다.

[0429] 표 21. 실시예 10의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	3.0 mg/kg AD06185	단일 주사, 제1일
3	3.0 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
4	3.0 mg/kg AD06210	단일 주사, 제1일
5	3.0 mg/kg AD06213	단일 주사, 제1일
6	3.0 mg/kg AD06214	단일 주사, 제1일

[0430]

[0431] 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같이 변형된 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 접합된 변형된 뉴클레오티드를 포함하였다. (HSD17B13 RNAi 작용제에 관한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06185 (군 2) 및 AD06187 (군 3)은 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06210 (군 4)은 유전자의 위치 513에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06213 (군 5)은 유전자의 위치 759에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06214 (군 6)는 유전자의 위치 791에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0432] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 제-1일 (처리전), 제8일, 제15일, 및 제22일에 혈청을 수집하고, 상기 실시예 6에 제시된 절차에 따라 SEAP 발현 수준을 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 22에 제시한다:

[0433] 표 22. 실시예 10으로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-1일)에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비히클)	0.735	0.042	0.751	0.063	0.651	0.200
군 2 (3.0 mg/kg AD06185)	0.233	0.045	0.136	0.061	0.111	0.054
군 3 (3.0 mg/kg AD06187)	0.191	0.028	0.097	0.067	0.080	0.039
군 4 (3.0 mg/kg AD06210)	0.256	0.038	0.201	0.062	0.195	0.079
군 5 (3.0 mg/kg AD06213)	0.315	0.054	0.235	0.045	0.163	0.015
군 6 (3.0 mg/kg AD06214)	0.417	0.099	0.344	0.050	0.304	0.100

[0434]

[0435] * 상기 실시예 6에 제시된 바와 같이, 시간 경과에 따른 비히클 대조군 (군 1)에서의 SEAP의 점진적 감소는 동물에서의 천연 세포 복제로 인한 마우스의 세포에서의 SEAP 리포터 유전자의 상실로 인한 것이고, 임의의 억제 화합물의 결과는 아니다.

[0436] 각각의 투여 군 (즉, 군 2 내지 6)의 각각의 HSD17B13 RNAi 작용제는 모든 측정된 시점에서 비히클 대조군 (군 1)과 비교하여 SEAP의 감소를 나타내었다.

[0437] 실시예 11. HSD17B13-SEAP 마우스에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0438] 상기 실시예 6에 기재된 HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 mg/kg (mpk) 용량의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 200 μ l / 20 g 동물 체중의 단일 피하 투여를, 하기 표 23에 따라 제공하였다.

[0439] 표 23. 실시예 11의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부재)	단일 주사, 제1일
2	0.625 mg/kg AD06280	단일 주사, 제1일
3	1.25 mg/kg AD06280	단일 주사, 제1일
4	2.5 mg/kg AD06280	단일 주사, 제1일
5	5.0 mg/kg AD06280	단일 주사, 제1일
6	0.625 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
7	1.25 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
8	2.5 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
9	5.0 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일

[0440]

[0441] 둘 다의 HSD17B13 RNAi 작용제는 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같이 변형된 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 접합된 변형된 뉴클레오티드를 포함하였다. (HSD17B13 RNAi 작용제에 관한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 3-6 참조).

[0442] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 단지 2마리의 마우스만을 갖는 비히클 대조군을 제외하고, 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 제-1일 (처리전), 제8일, 제15일, 제22일, 및 제29일에 혈청을 수집하고, 상기 실시예 6에 제시된 절차에 따라 SEAP 발현 수준을 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 24에 제시한다:

[0443] 표 24. 실시예 11로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-1일) 및 대조군에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일		제29일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비히클)	1.000	0.079	1.000	0.231	1.000	0.284	1.000	0.105
군 2 (0.625 mg/kg AD06280)	1.000	0.186	0.827	0.177	0.767	0.338	0.741	0.271
군 3 (1.25 mg/kg AD06280)	0.889	0.161	0.585	0.102	0.477	0.128	0.406	0.099
군 4 (2.5 mg/kg AD06280)	0.813	0.103	0.579	0.151	0.558	0.283	0.517	0.277
군 5 (5.0 mg/kg AD06280)	0.214	0.098	0.109	0.047	0.080	0.024	0.081	0.028
군 6 (0.625 mg/kg AD06187)	0.605	0.132	0.525	0.187	0.520	0.209	0.522	0.182
군 7 (1.25 mg/kg AD06187)	0.656	0.152	0.514	0.176	0.569	0.130	0.600	0.109
군 8 (2.5 mg/kg AD06187)	0.480	0.124	0.223	0.114	0.203	0.123	0.177	0.107
군 9 (5.0 mg/kg AD06187)	0.203	0.056	0.050	0.015	0.045	0.008	0.054	0.014

[0444]

[0445] 시험된 HSD17B13 RNAi 작용제 (즉, AD06280 및 AD06187) 둘 다는 비히클 대조군 (군 1)과 비교하여 SEAP의 감소를 나타내었다.

[0446] 실시예 12. HSD17B13-SEAP 마우스에서의 HSD17B13 RNAi 작용제의 생체내 시험.

[0447] 상기 실시예 6에 기재된 HSD17B13-SEAP 마우스 모델을 사용하였다. 제1일에, 각각의 마우스에게 제약상 허용되는 염수 완충제 중에 제제화된 3 mg/kg (mpk) 용량의 HSD17B13 RNAi 작용제, 또는 비히클 대조군 (RNAi 작용제의 부재 하의 염수 완충제)을 함유하는 200 μ l/ 20 g 동물 체중의 단일 피하 투여를, 하기 표 25에 따라 제공하였다.

[0448] 표 25. 실시예 12의 투여 군

군	RNAi 작용제 및 용량	투여 요법
1	염수 (RNAi 작용제 부제)	단일 주사, 제1일
2	3 mg/kg AD06187	단일 주사, 제1일
3	3 mg/kg AD06208	단일 주사, 제1일
4	3 mg/kg AD06209	단일 주사, 제1일
5	3 mg/kg AD06215	단일 주사, 제1일
6	3 mg/kg AD06216	단일 주사, 제1일
7	3 mg/kg AD06219	단일 주사, 제1일

[0449]

[0450] 모든 HSD17B13 RNAi 작용제는 본원의 듀플렉스 구조에 제시된 바와 같이 변형된 서열을 갖는 3개의 N-아세틸-갈락토사민 기를 포함하는 표적화 리간드 (세자리 리간드)에 센스 가닥의 5' 말단 단부에서 접합된 변형된 뉴클레오티드를 포함하였다. (HSD17B13 RNAi 작용제에 관한 구체적인 변형 및 구조 정보에 대해서는 표 3-6 참조). HSD17B13 RNAi 작용제 AD06187 (군 2)은 유전자의 위치 499에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06208 (군 3)은 유전자의 위치 92에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06209 (군 4)는 유전자의 위치 417에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06215 (군 5)는 유전자의 위치 1418에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06216 (군 6)은 유전자의 위치 1502에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였고; HSD17B13 RNAi 작용제 AD06219 (군 7)는 유전자의 위치 2195에서 HSD17B13 유전자의 발현을 억제하도록 설계된 뉴클레오티드 서열을 포함하였다. (언급된 HSD17B13 유전자에 대해서는 서열식별번호: 1 및 표 2 참조).

[0451] 주사는 목 및 어깨 영역 위의 느슨한 피부 내로 피부와 근육 사이 (즉, 피하 주사)에 수행하였다. 각각의 군에서 4마리의 마우스를 시험하였다 (n=4). 제-1일 (처리전), 제8일, 제15일, 및 제22일에 혈청을 수집하고, 상기 실시예 6에 제시된 절차에 따라 SEAP 발현 수준을 결정하였다. 실험으로부터의 데이터를 하기 표 26에 제시한다:

[0452] 표 26. 실시예 12로부터의 HSD17B13-SEAP 마우스에서의 처리전 (제-1일) 및 대조군에 대해 정규화된 평균 SEAP

군 ID	제8일		제15일		제22일	
	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)	평균 SEAP	표준 편차 (+/-)
군 1 (염수 비허클)	1.000	0.29	1.000	0.112	1.000	0.207
군 2 (3 mg/kg AD06187)	0.288	0.156	0.205	0.131	0.186	0.151
군 3 (3 mg/kg AD06208)	0.393	0.048	0.323	0.088	0.268	0.054
군 4 (3 mg/kg AD06209)	0.614	0.106	0.481	0.146	0.315	0.06
군 5 (3 mg/kg AD06215)	0.790	0.355	0.662	0.281	0.578	0.202
군 6 (3 mg/kg AD06216)	0.962	0.556	0.867	0.681	0.612	0.404
군 7 (3 mg/kg AD06219)	0.878	0.425	0.848	0.479	0.688	0.352

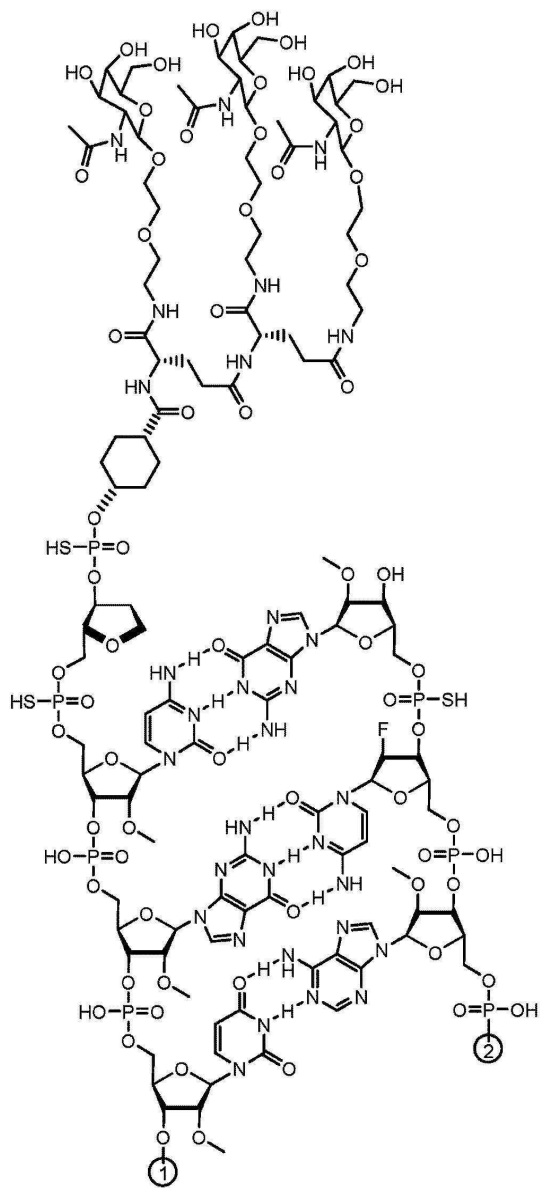
[0453]

[0454] 다른 실시양태

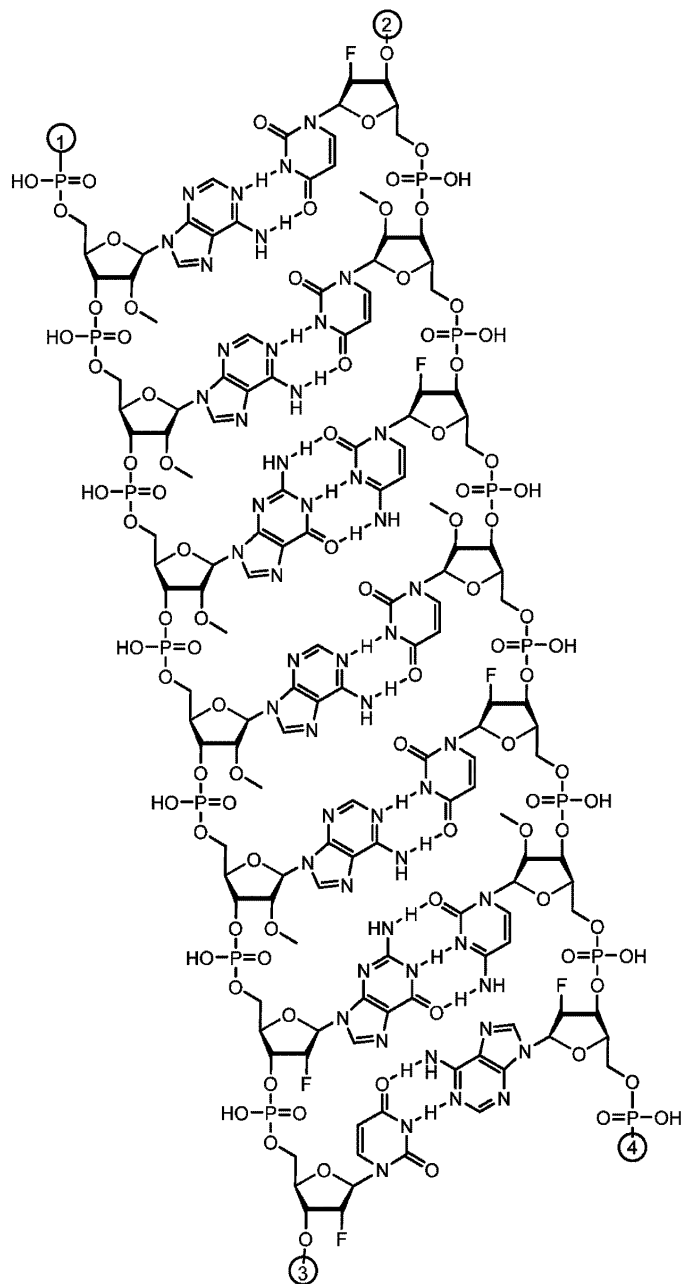
[0455] 본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 기재는 첨부된 청구범위의 범주에 의해 정의되는 본 발명의 범주를 예시하는 것으로 의도되고 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 다른 측면, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

도면

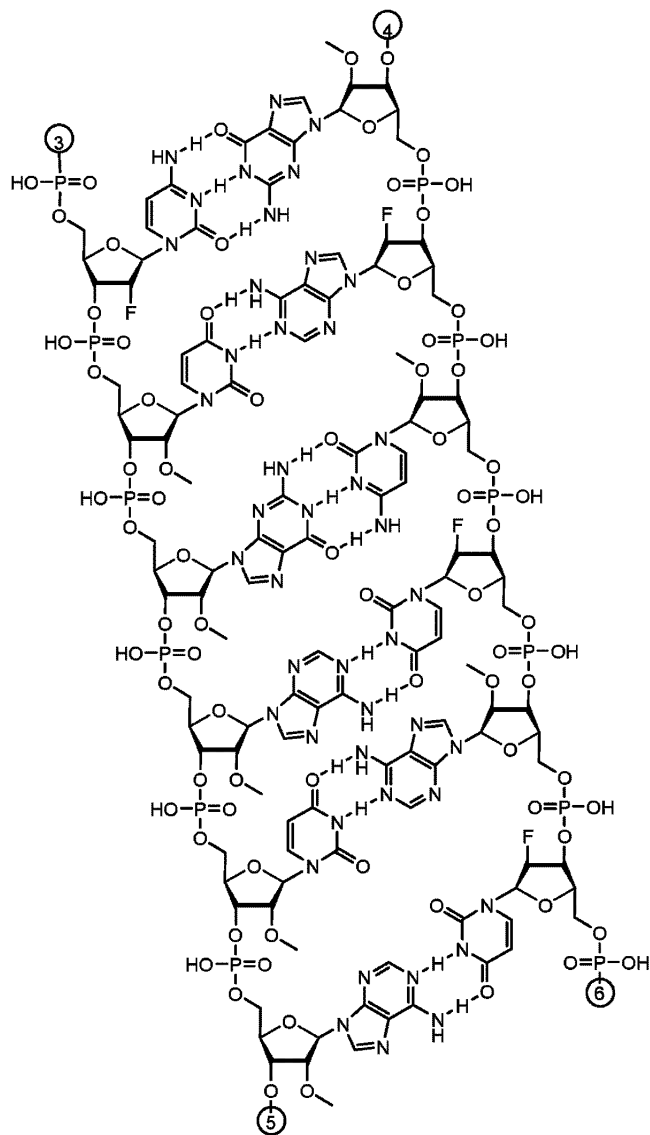
도면1a



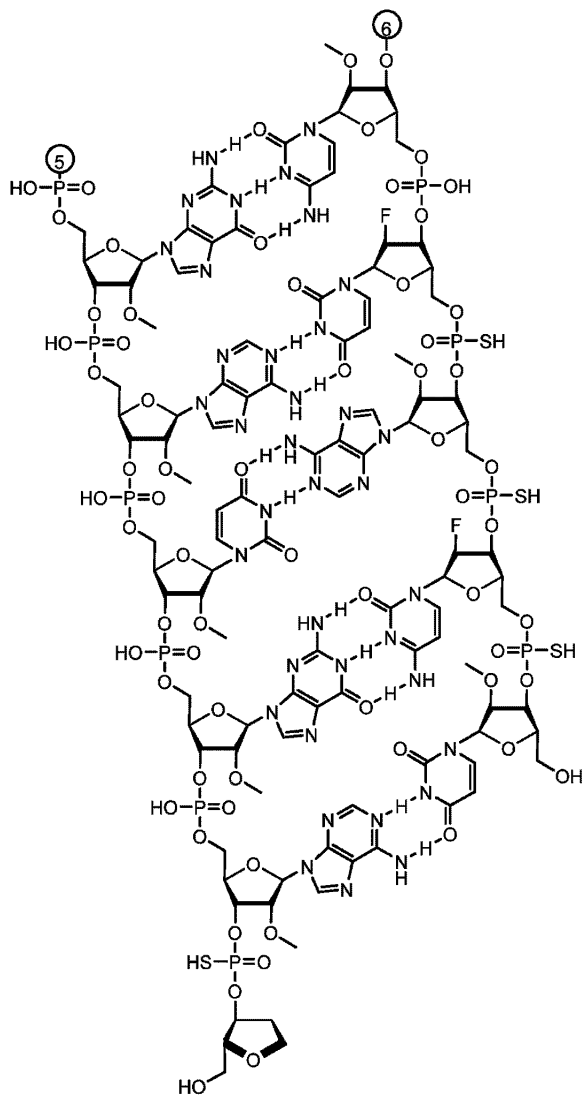
도면1b



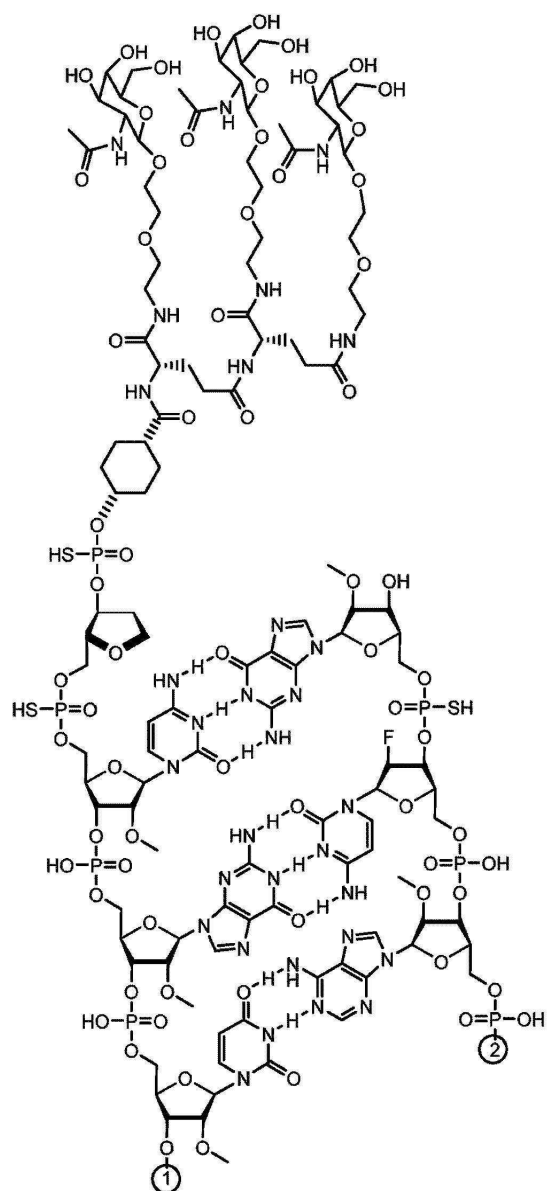
도면1c



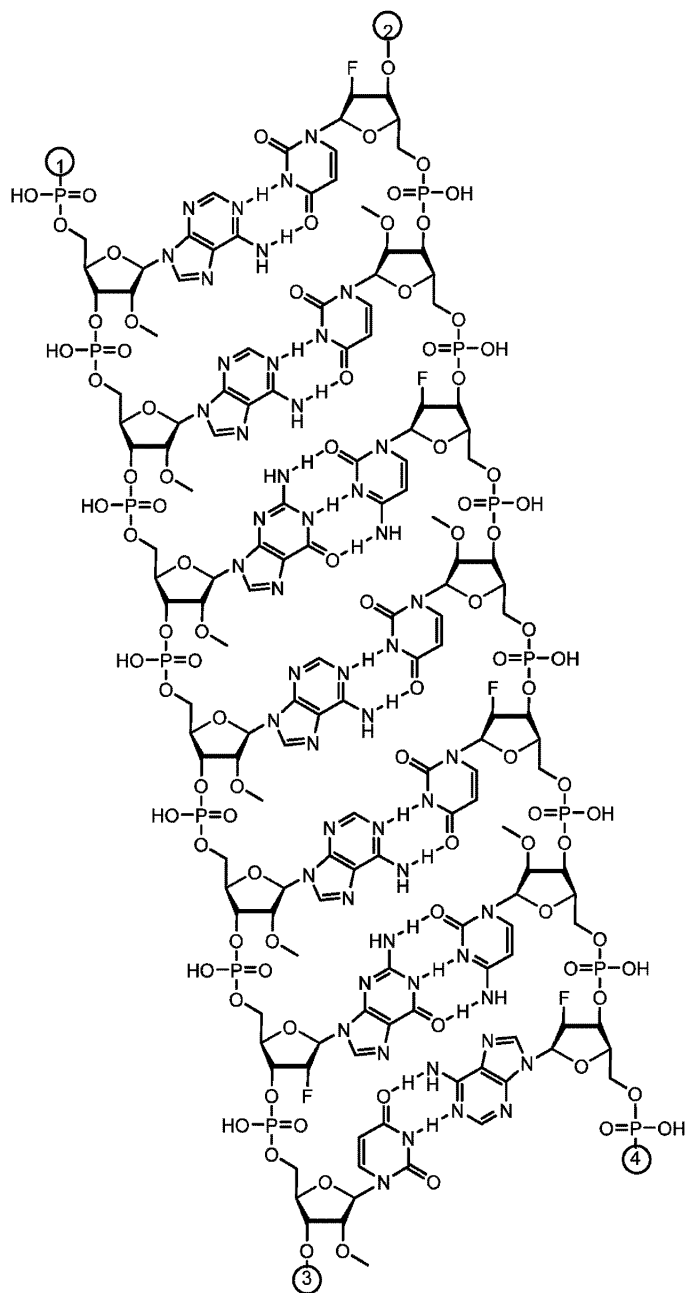
도면1d



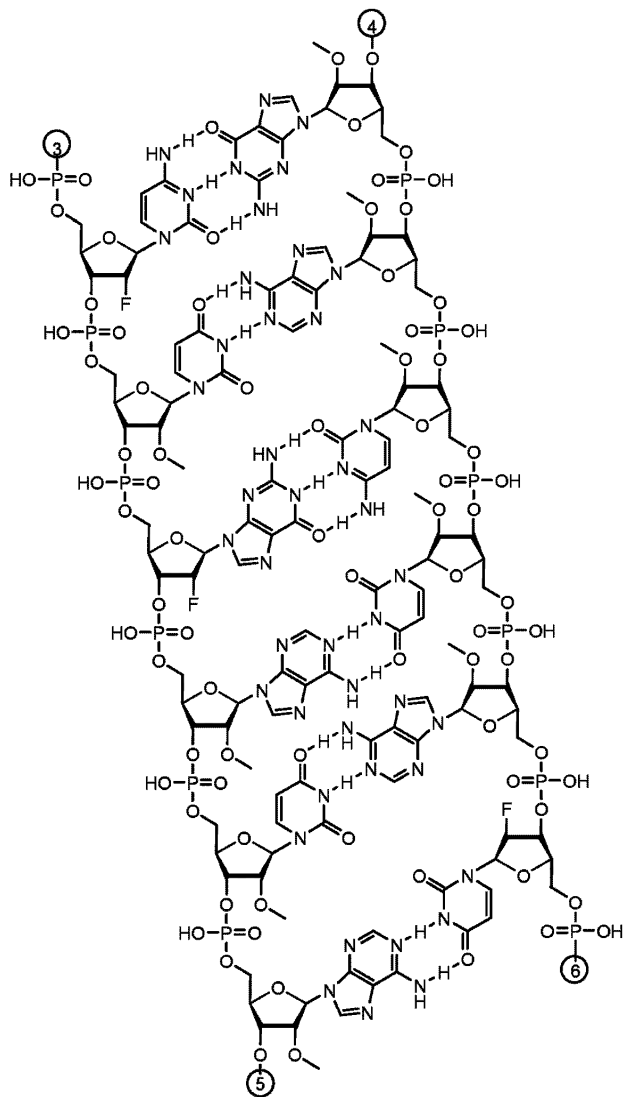
도면2a



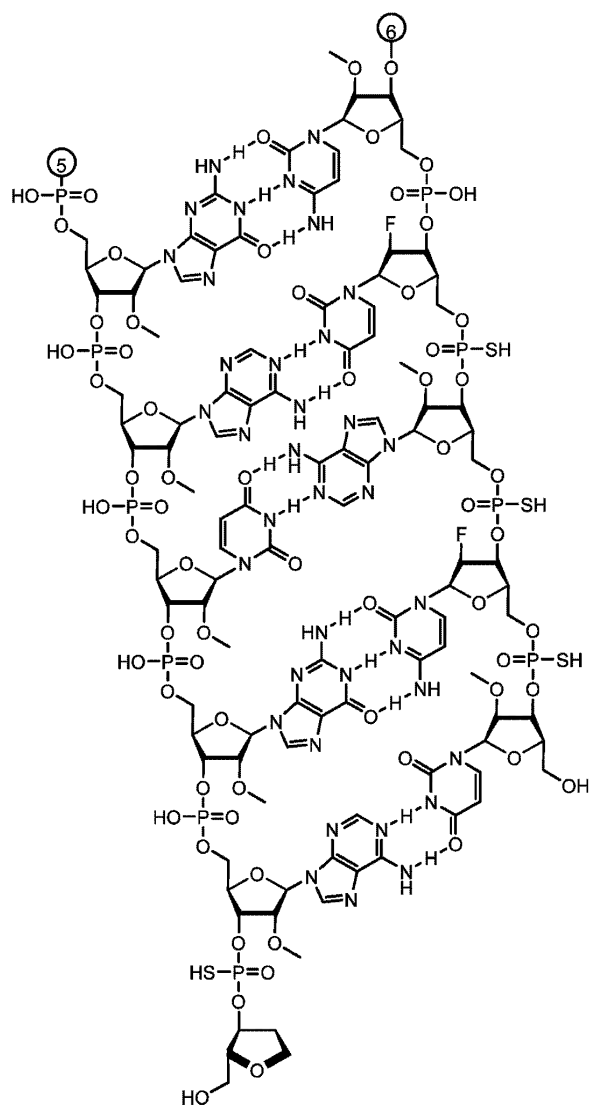
도면2b



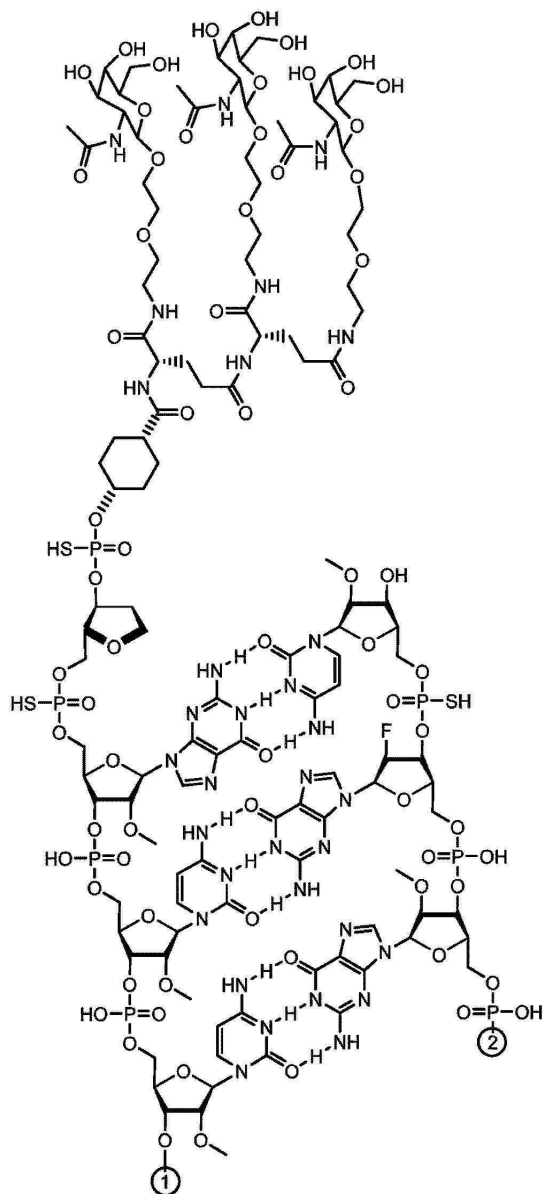
도면2c



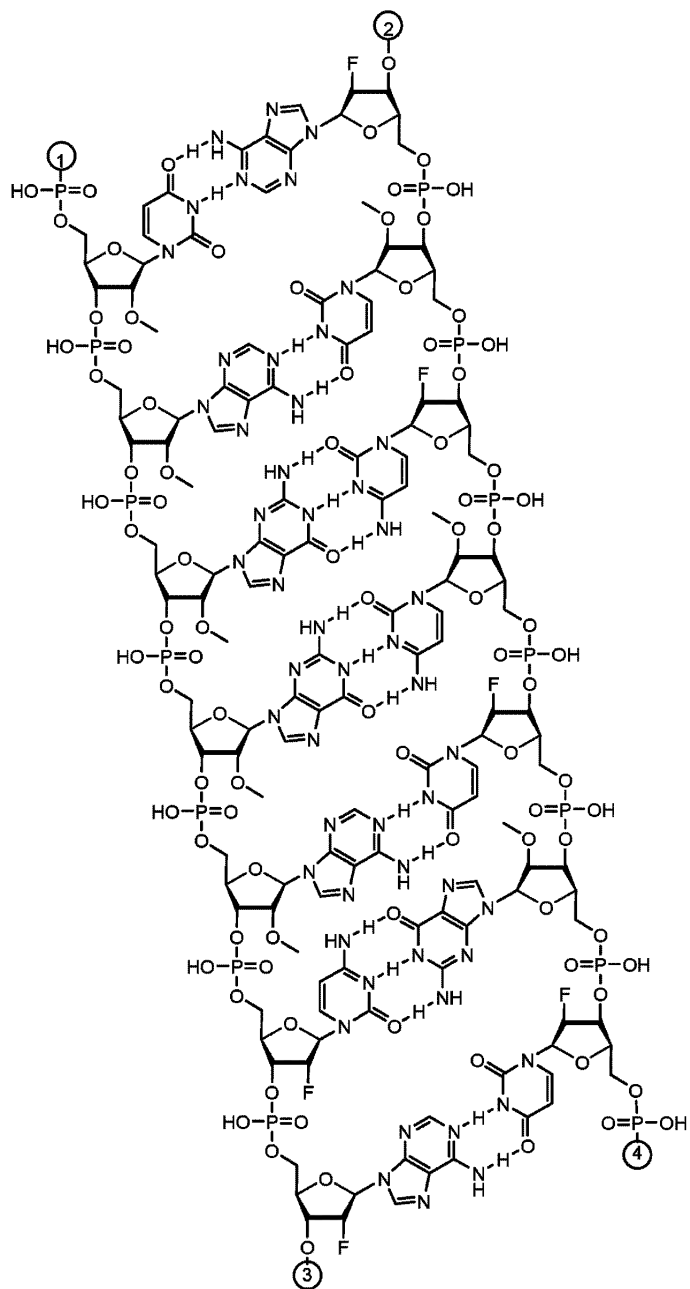
도면2d



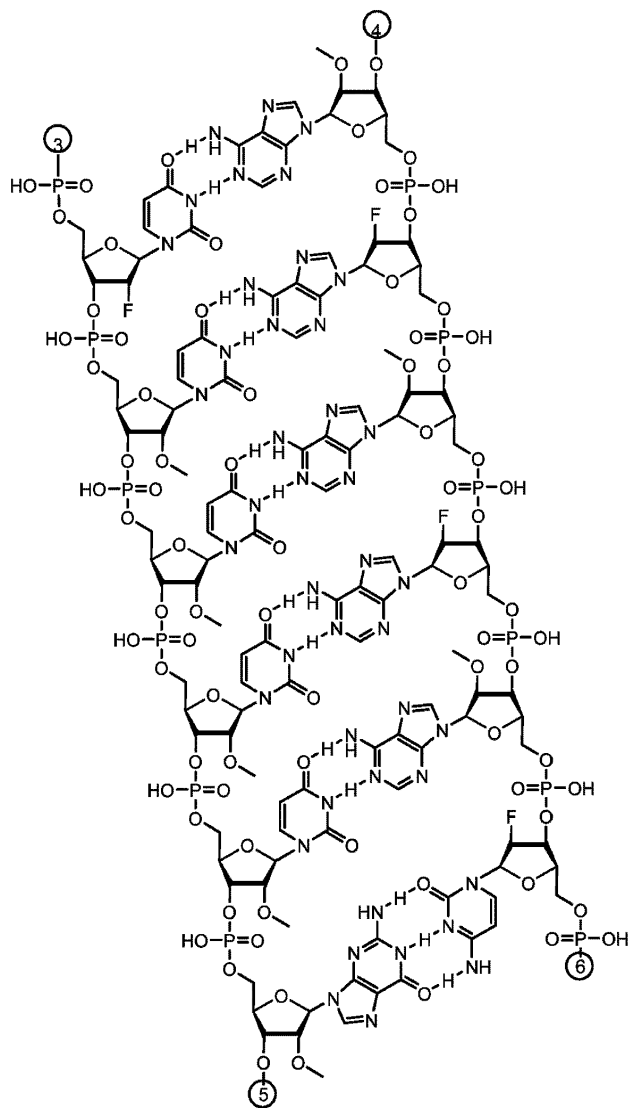
도면3a



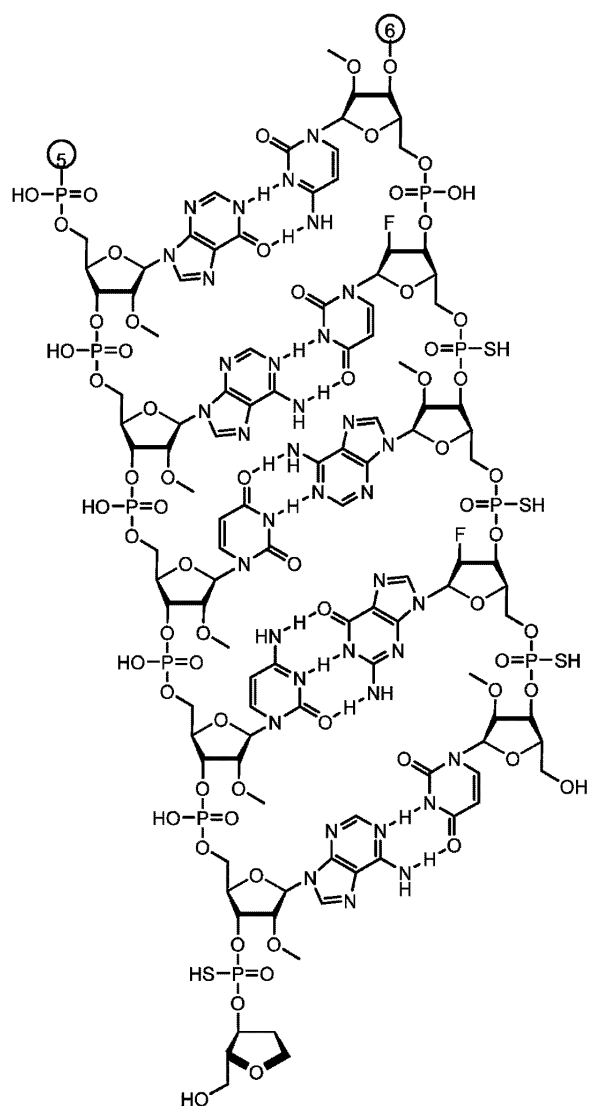
도면3b



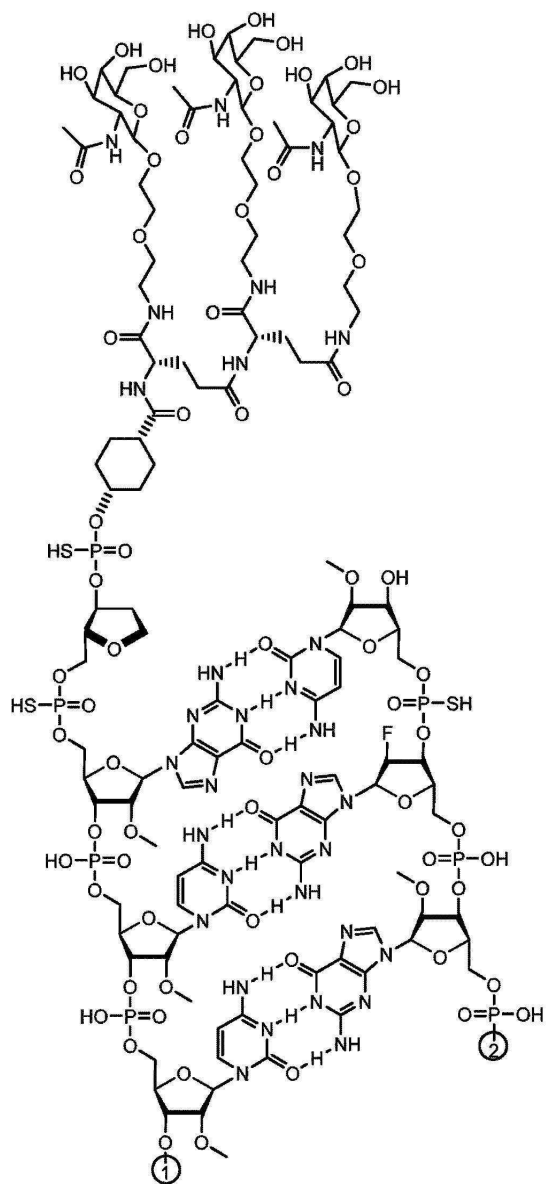
도면3c



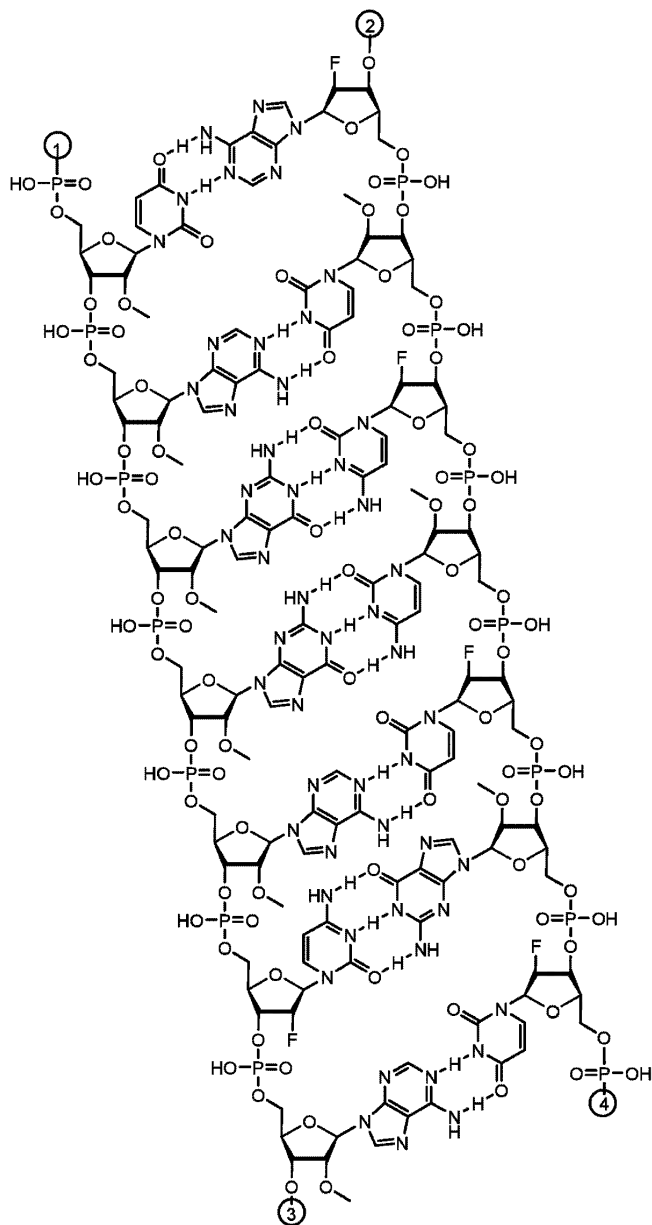
도면3d



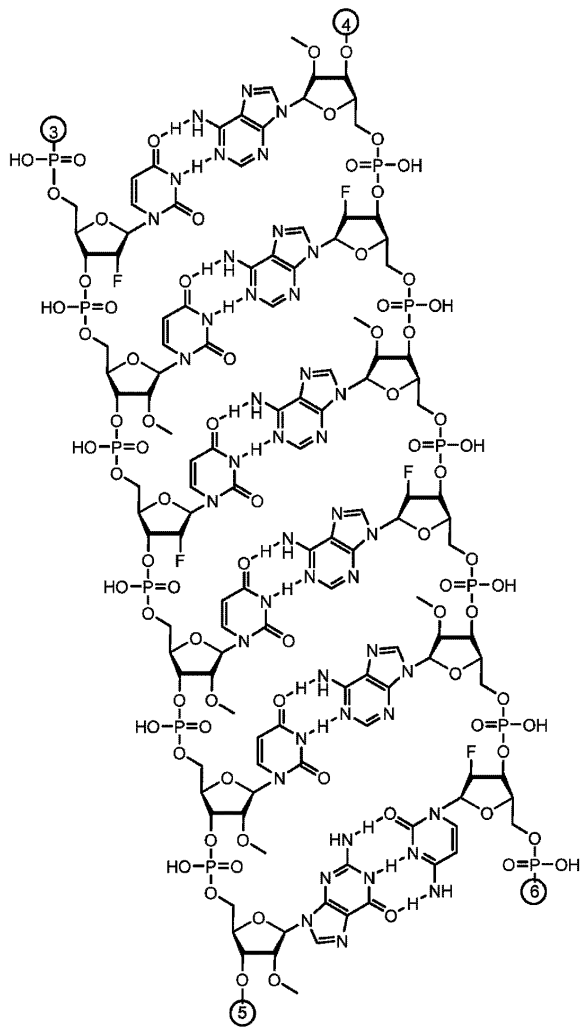
도면4a



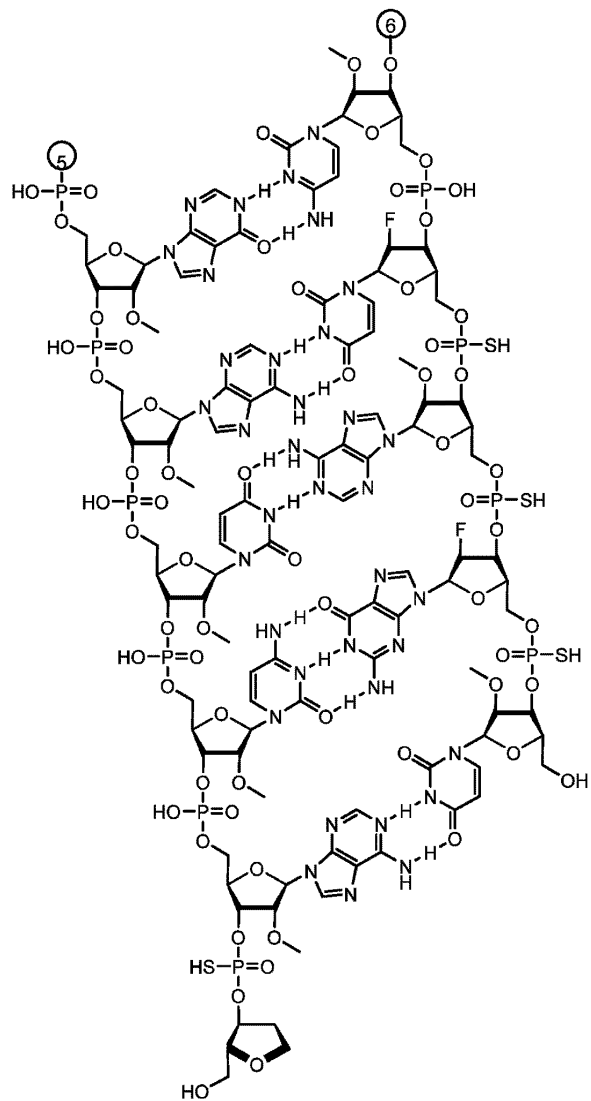
도면4b



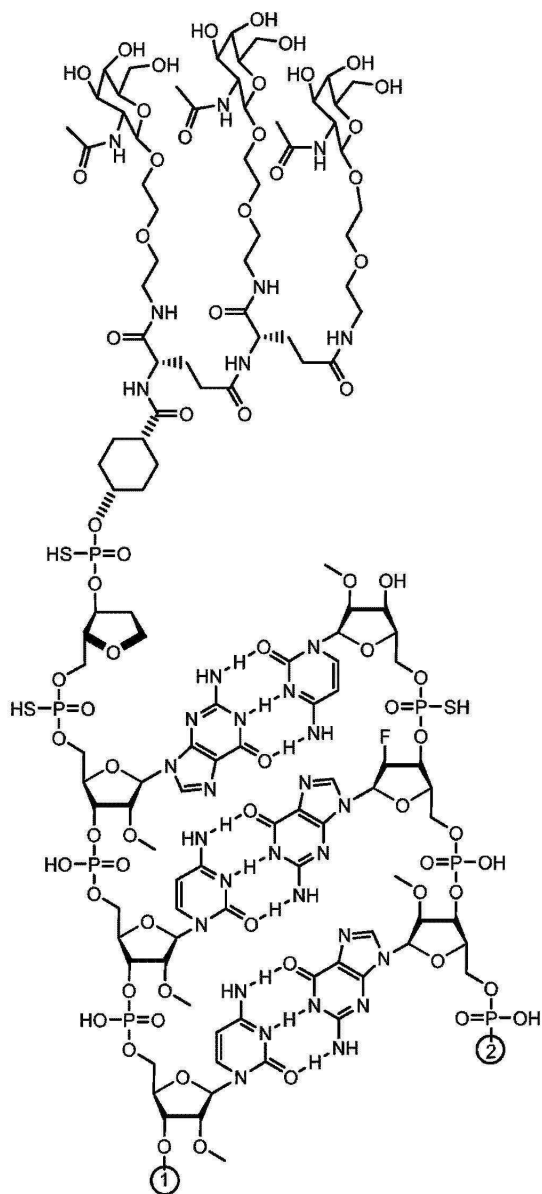
도면4c



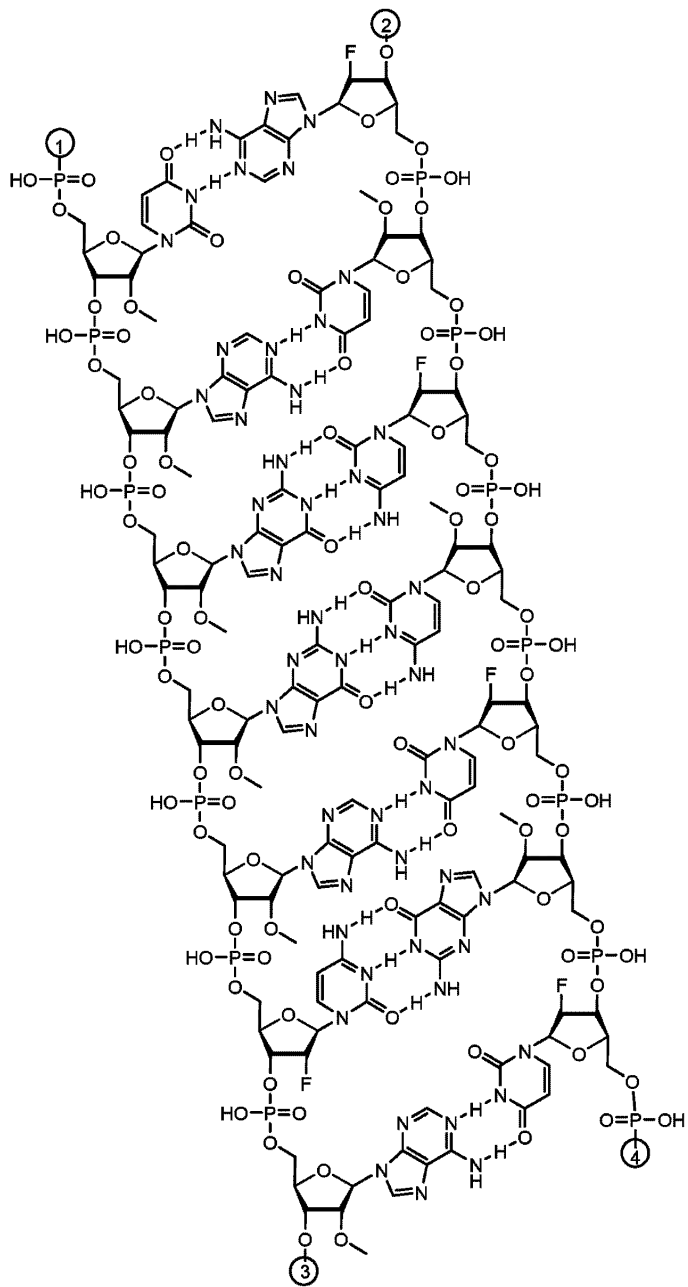
도면4d



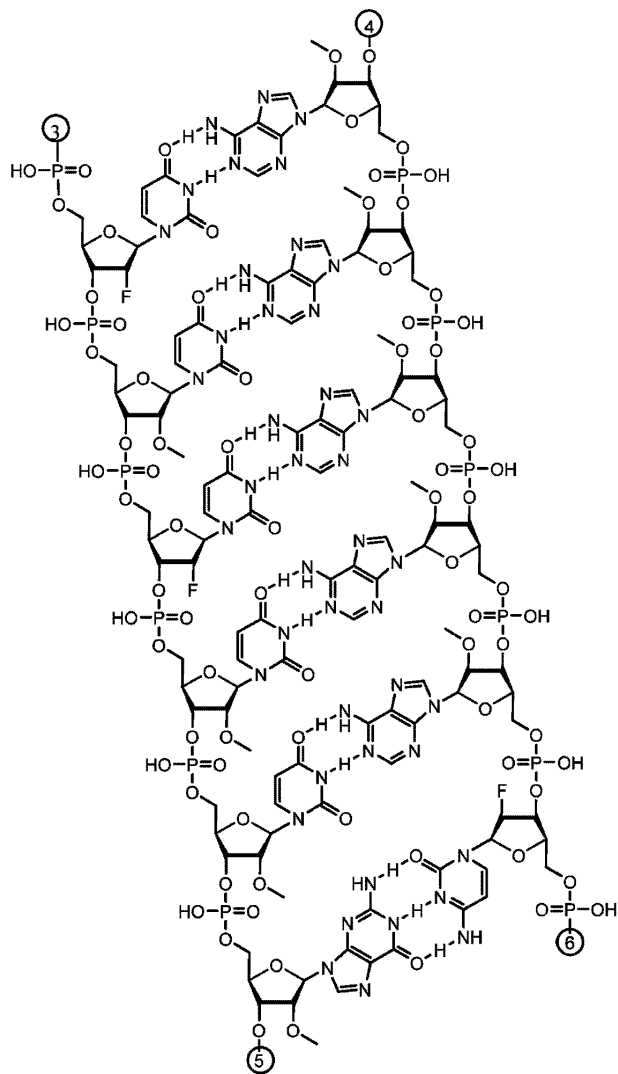
도면5a



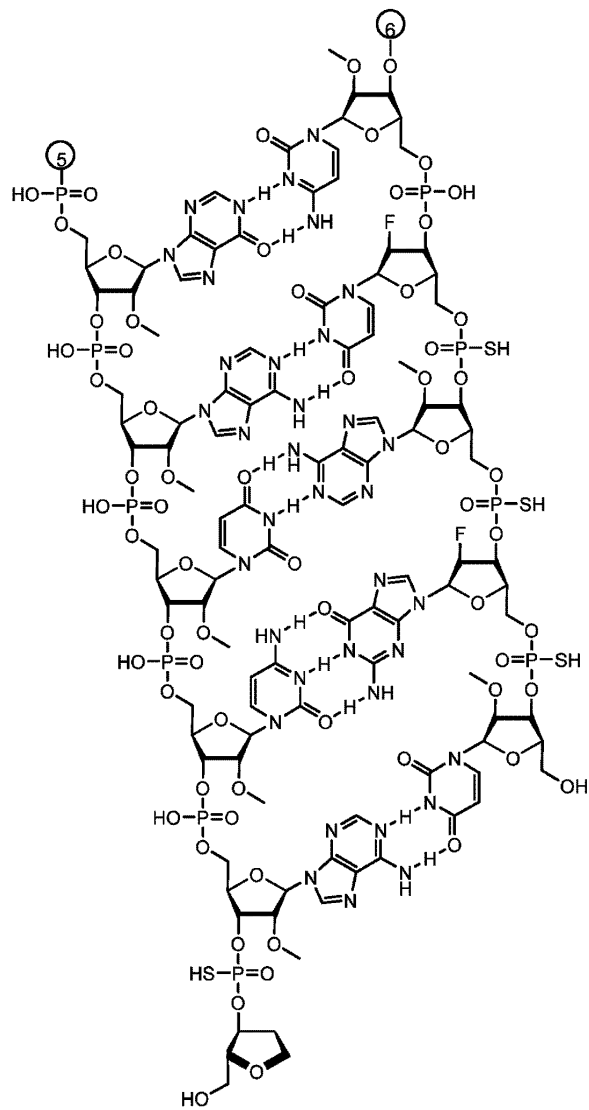
도면5b



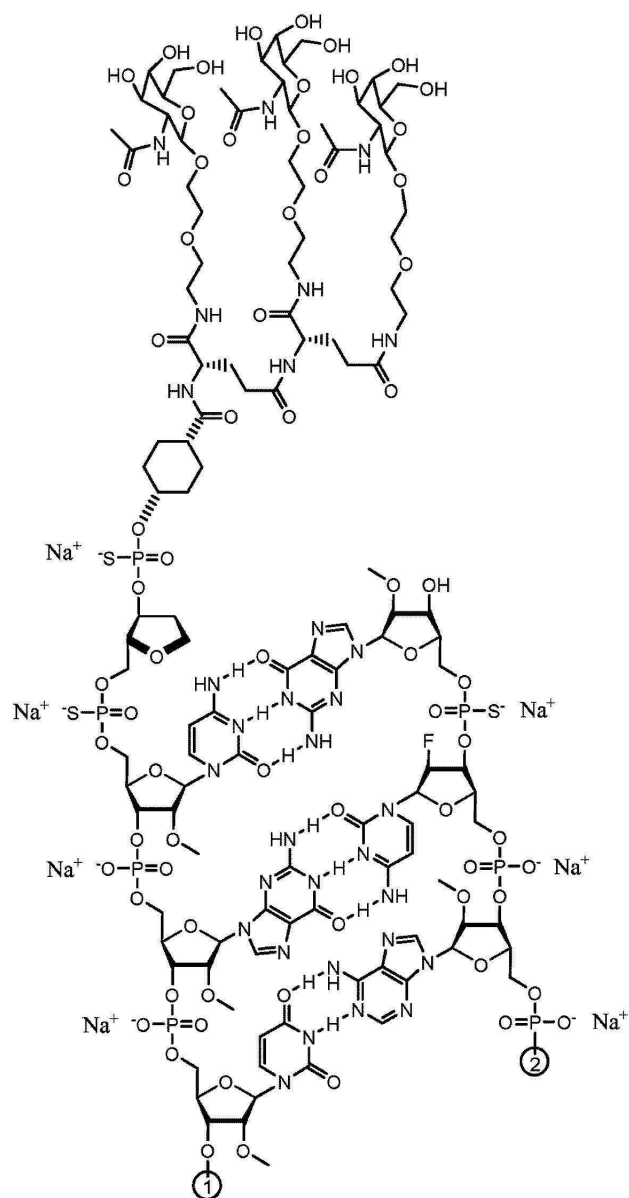
도면5c



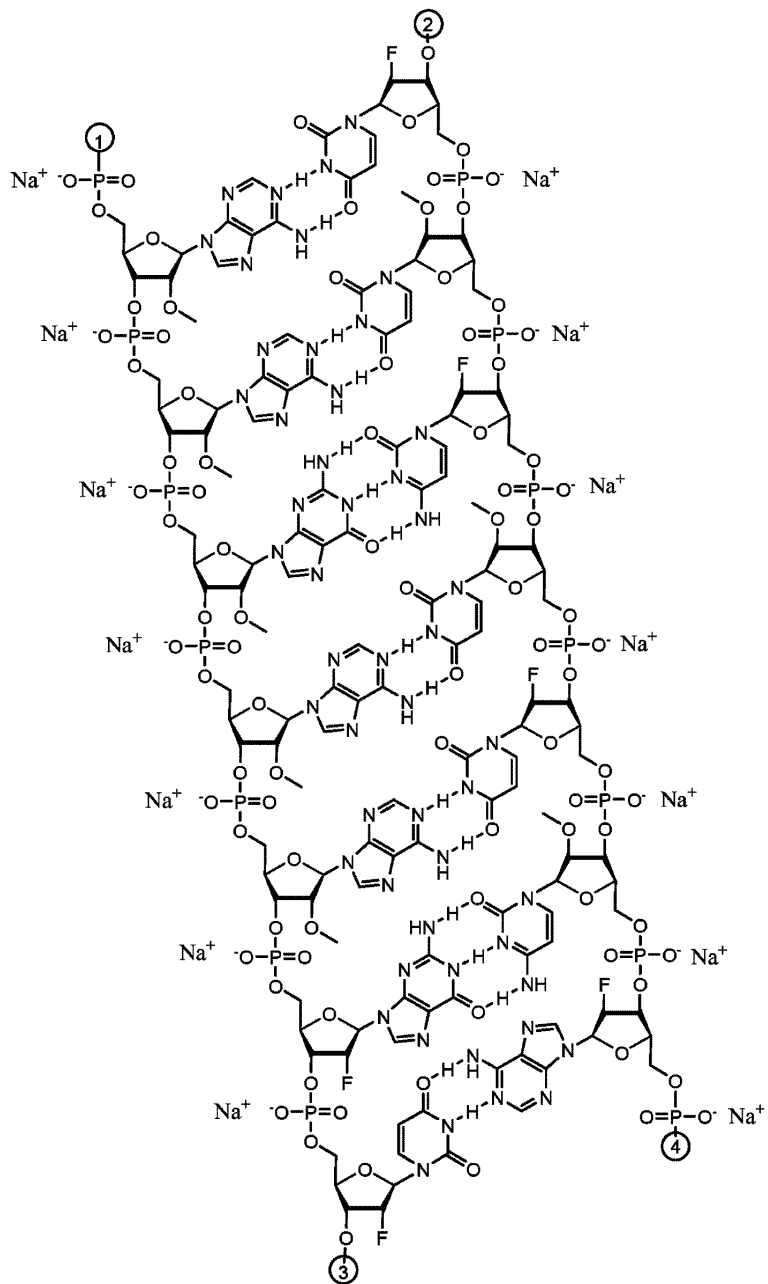
도면5d



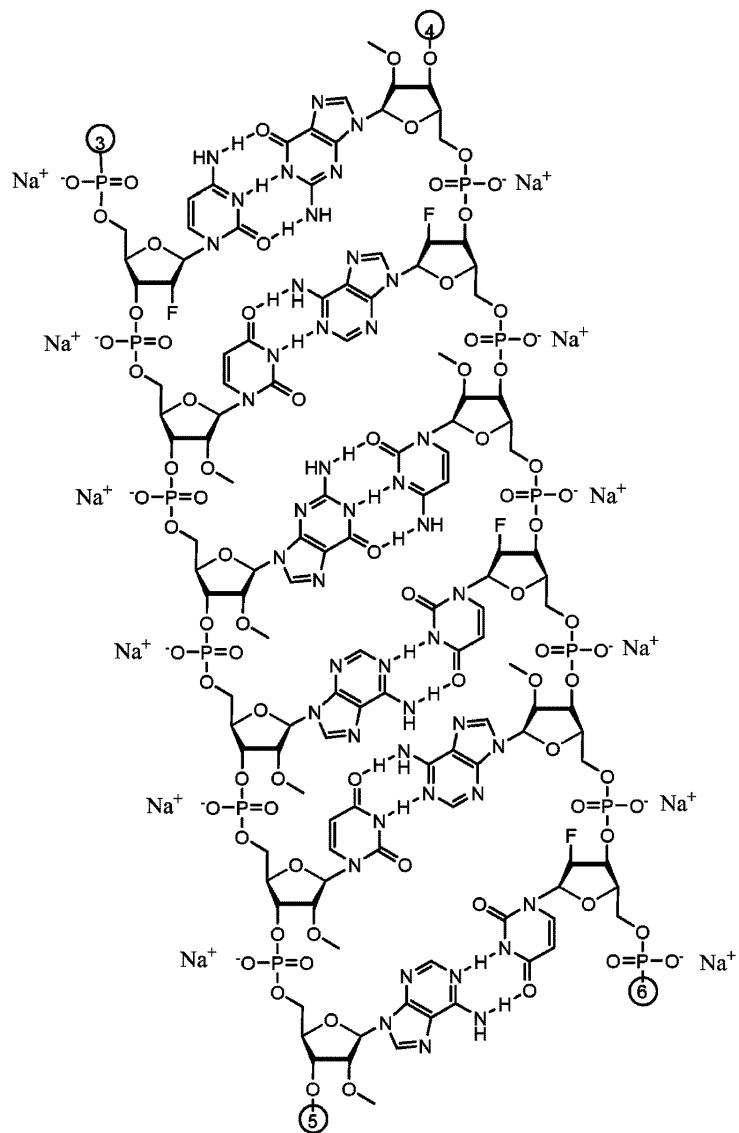
도면6a



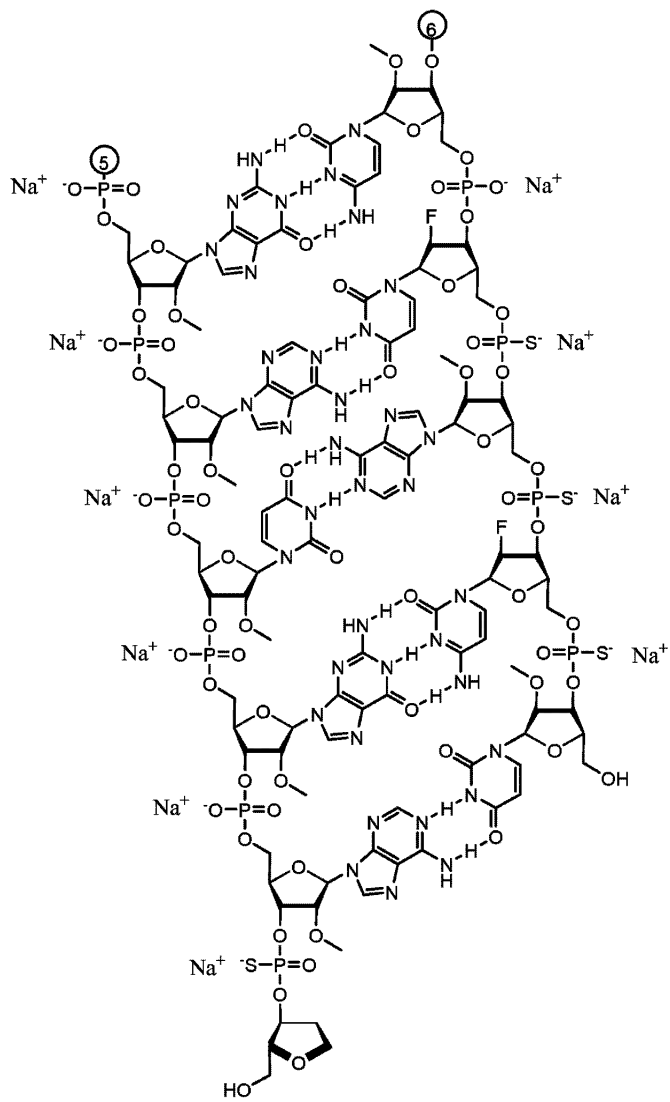
도면6b



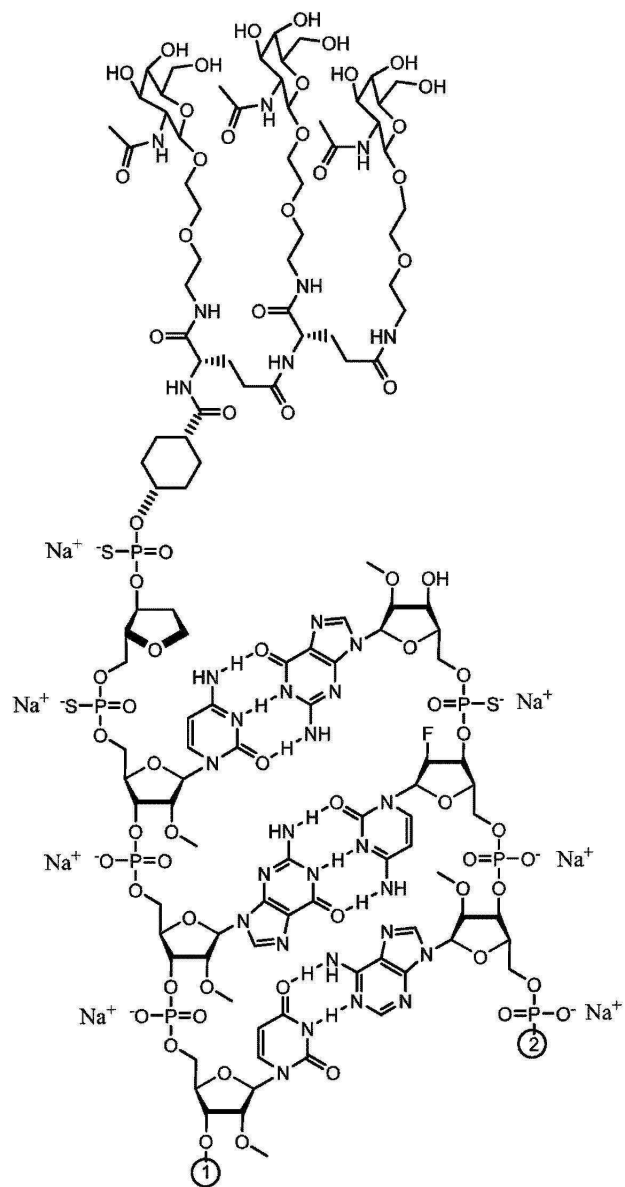
도면6c



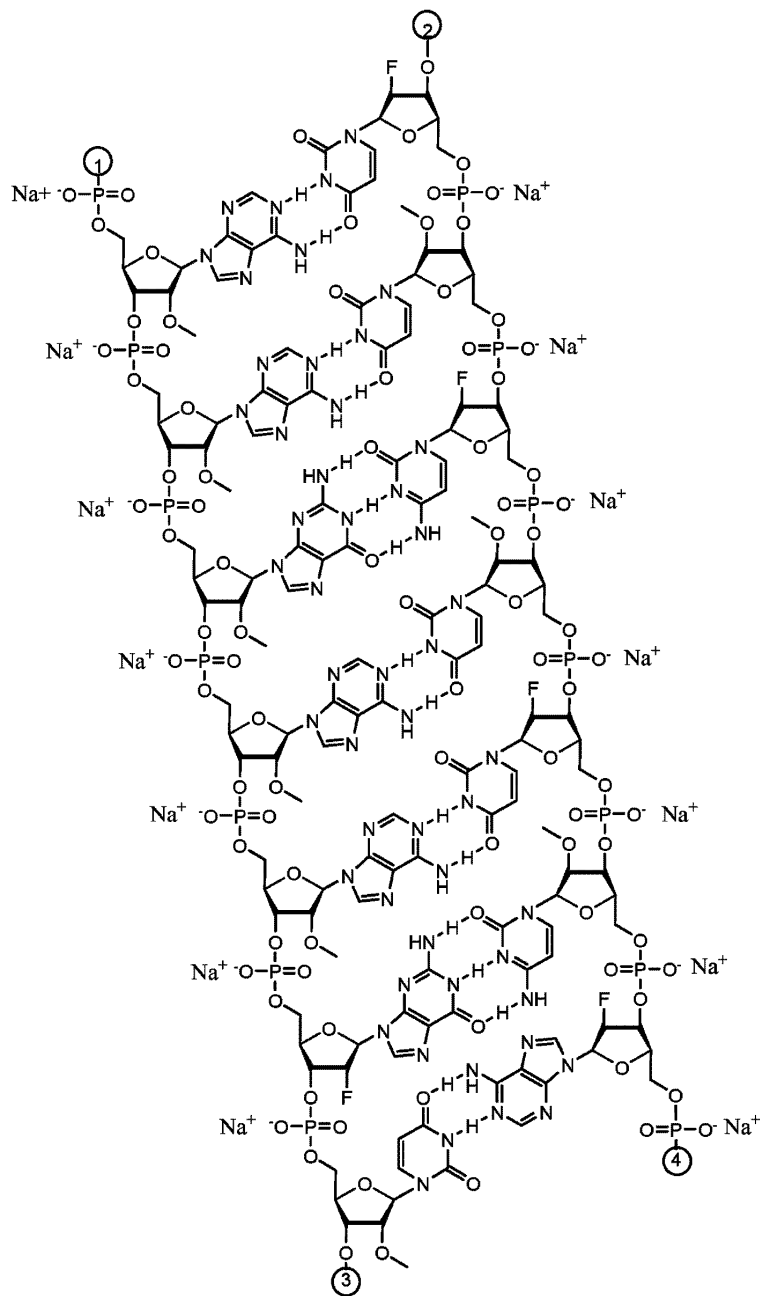
도면6d



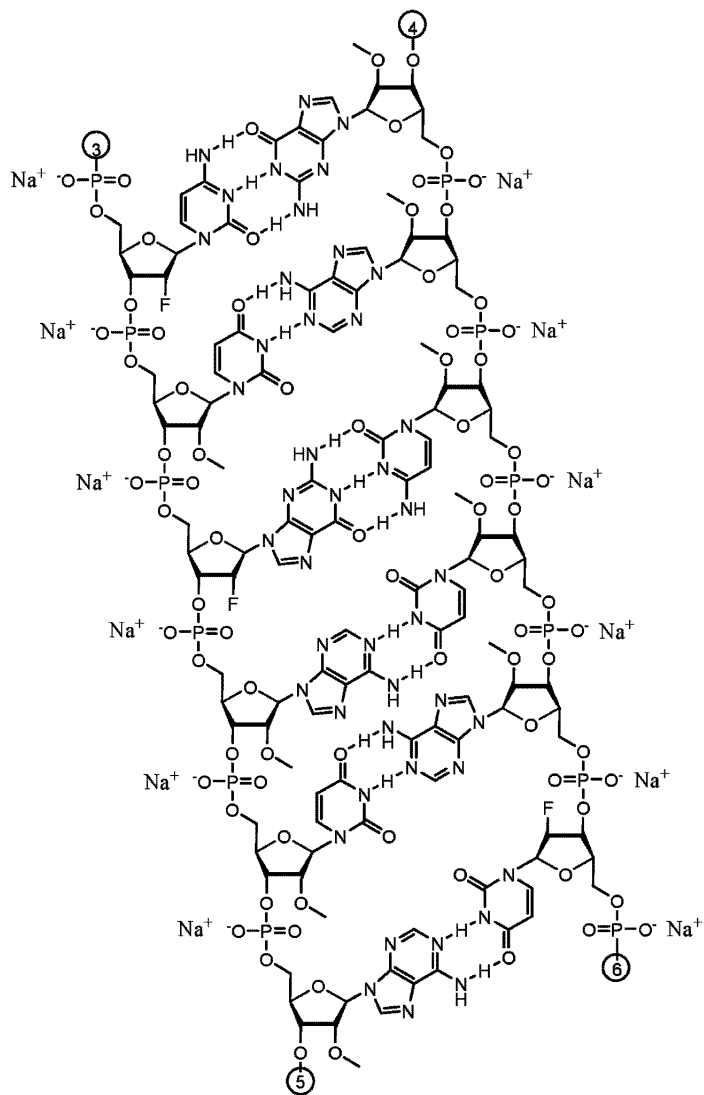
도면7a



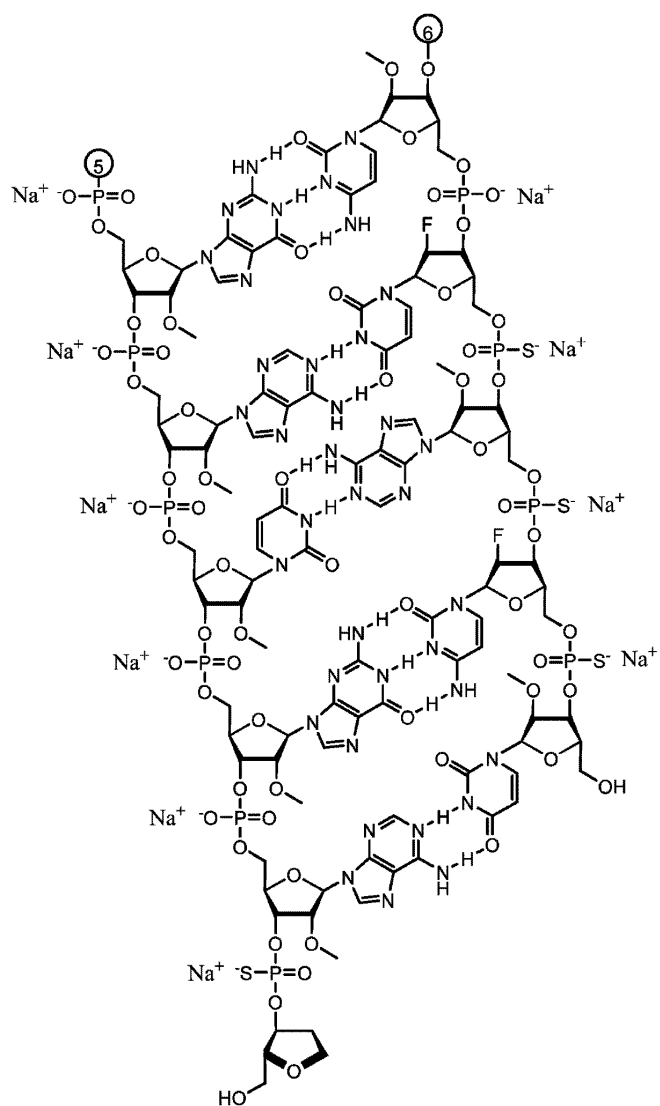
도면 7b



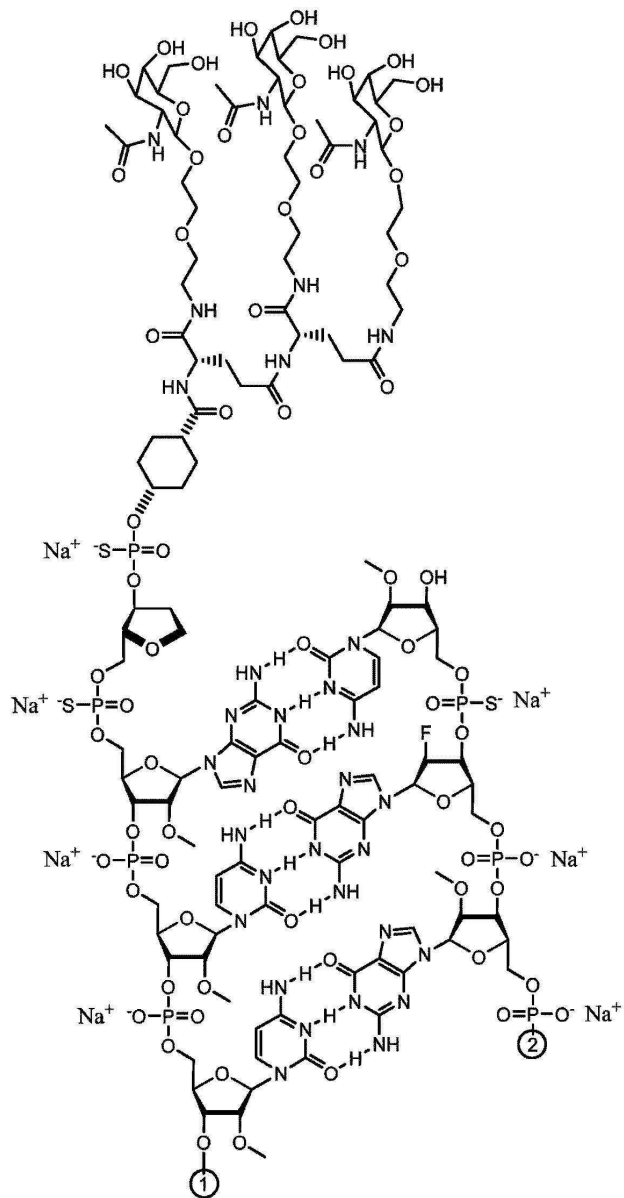
도면7c



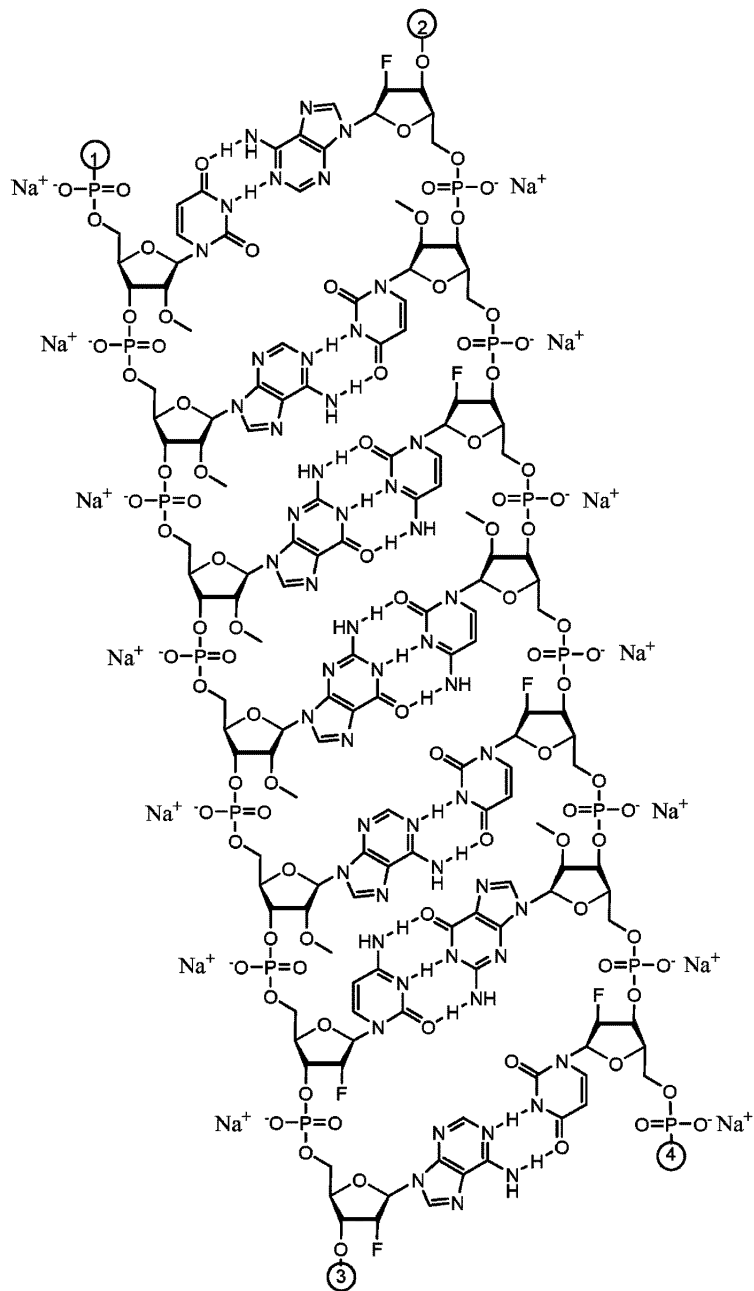
도면 7d



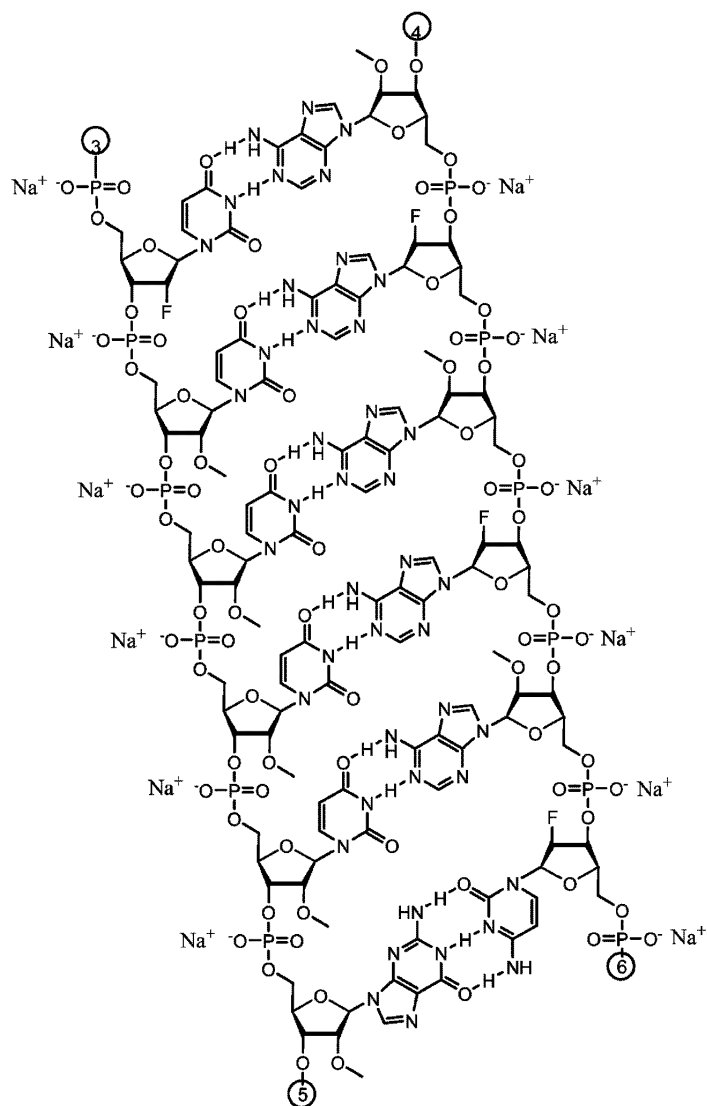
도면8a



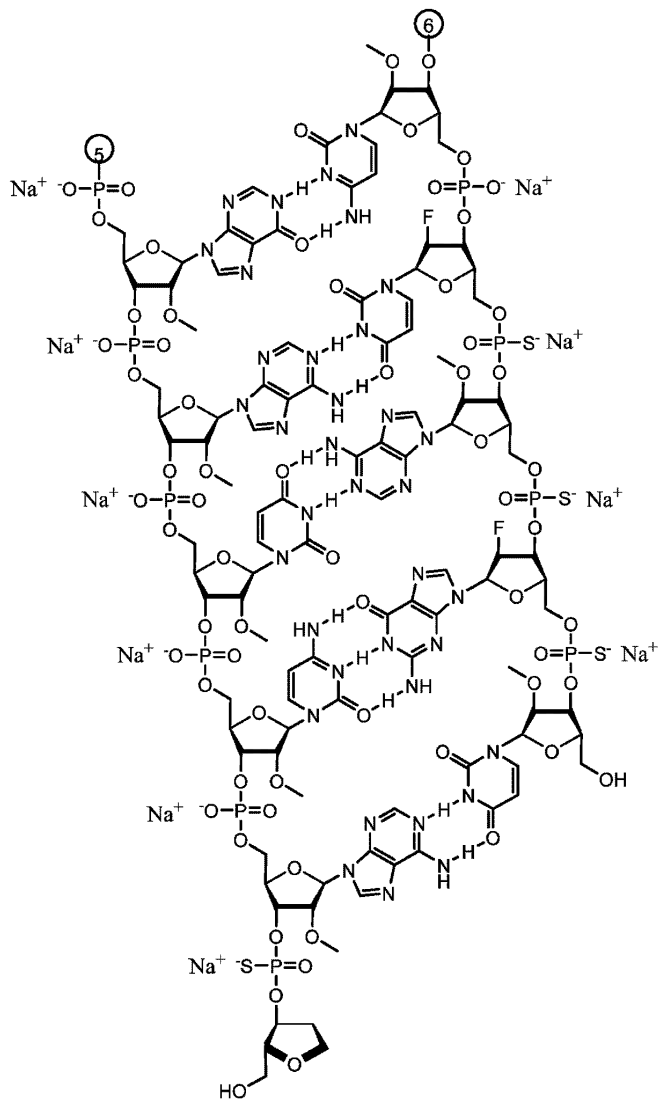
도면8b



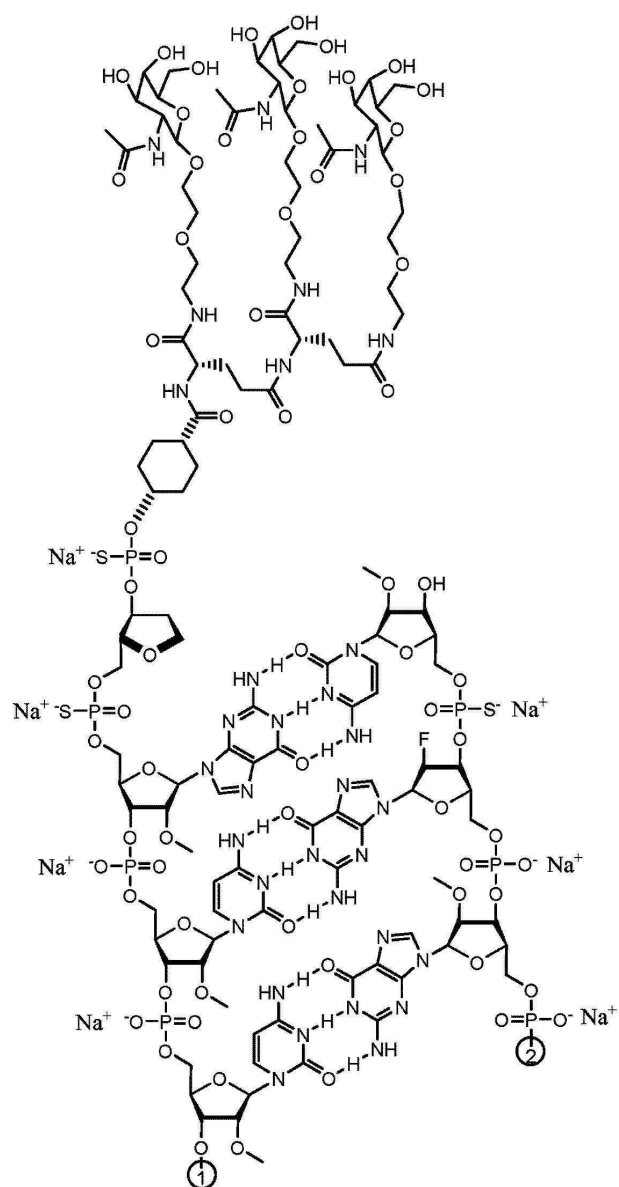
도면8c



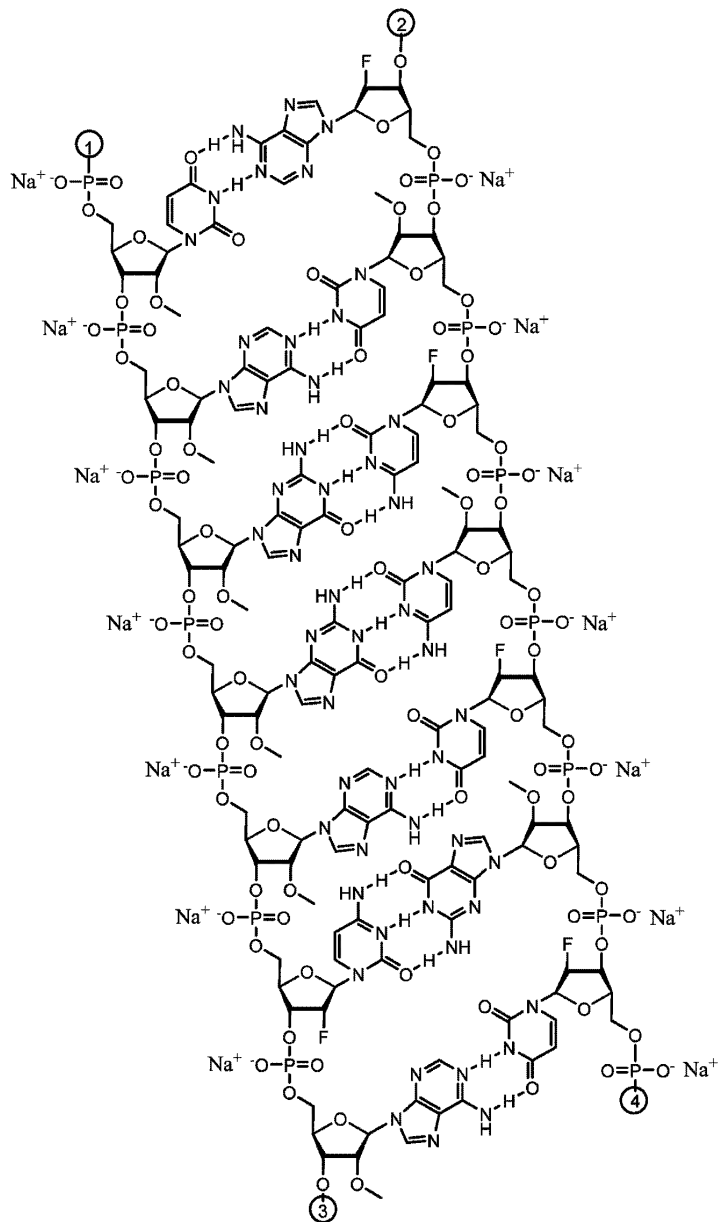
도면8d



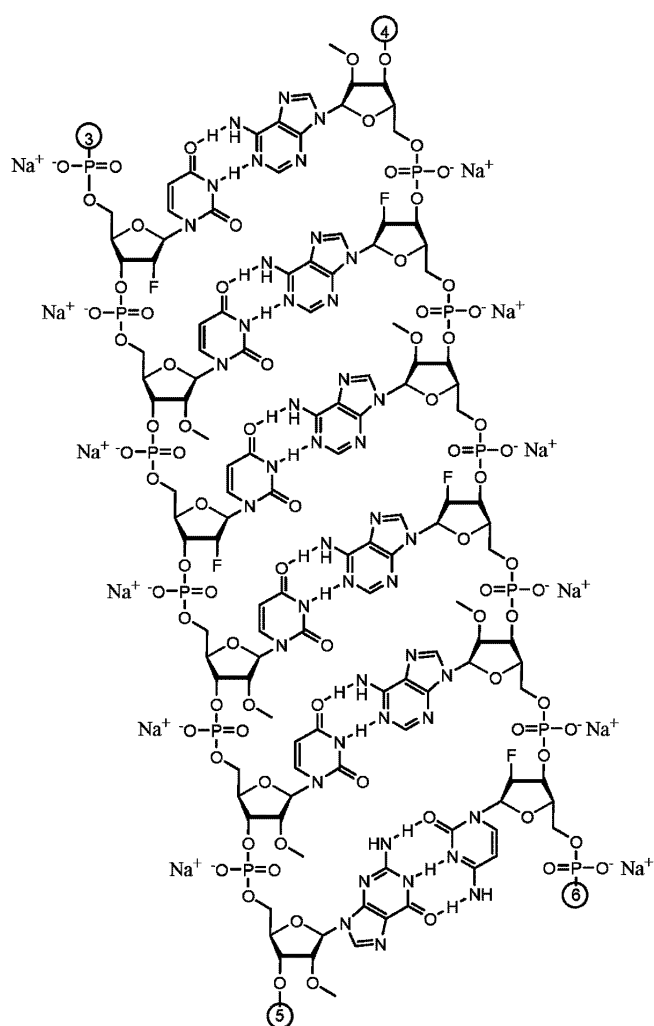
도면9a



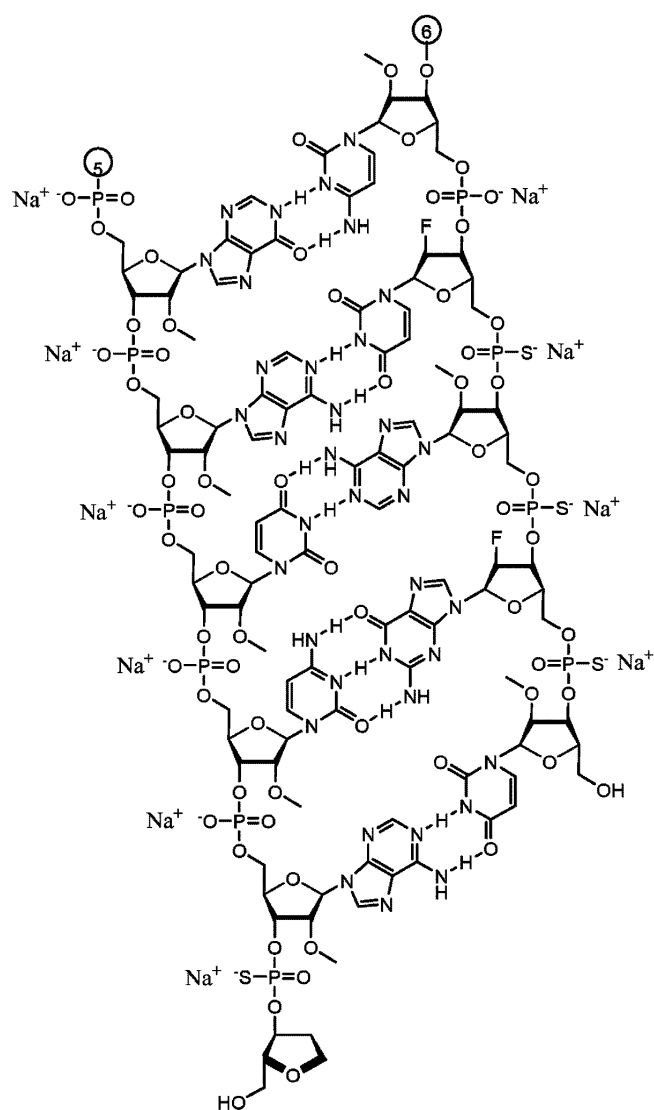
도면9b



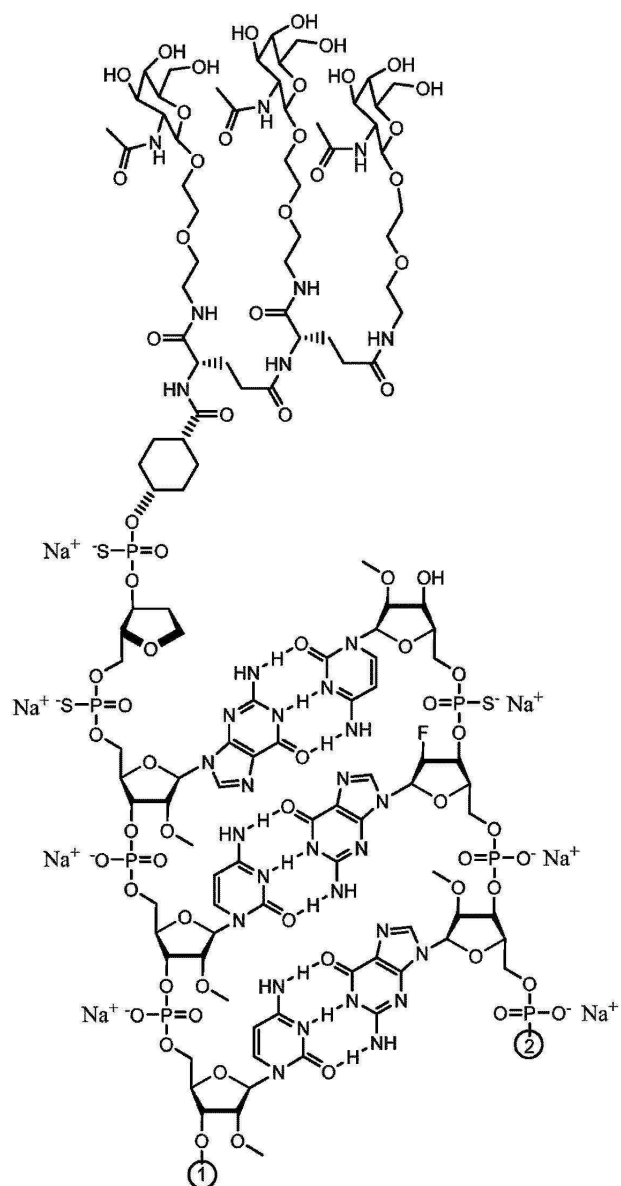
도면9c



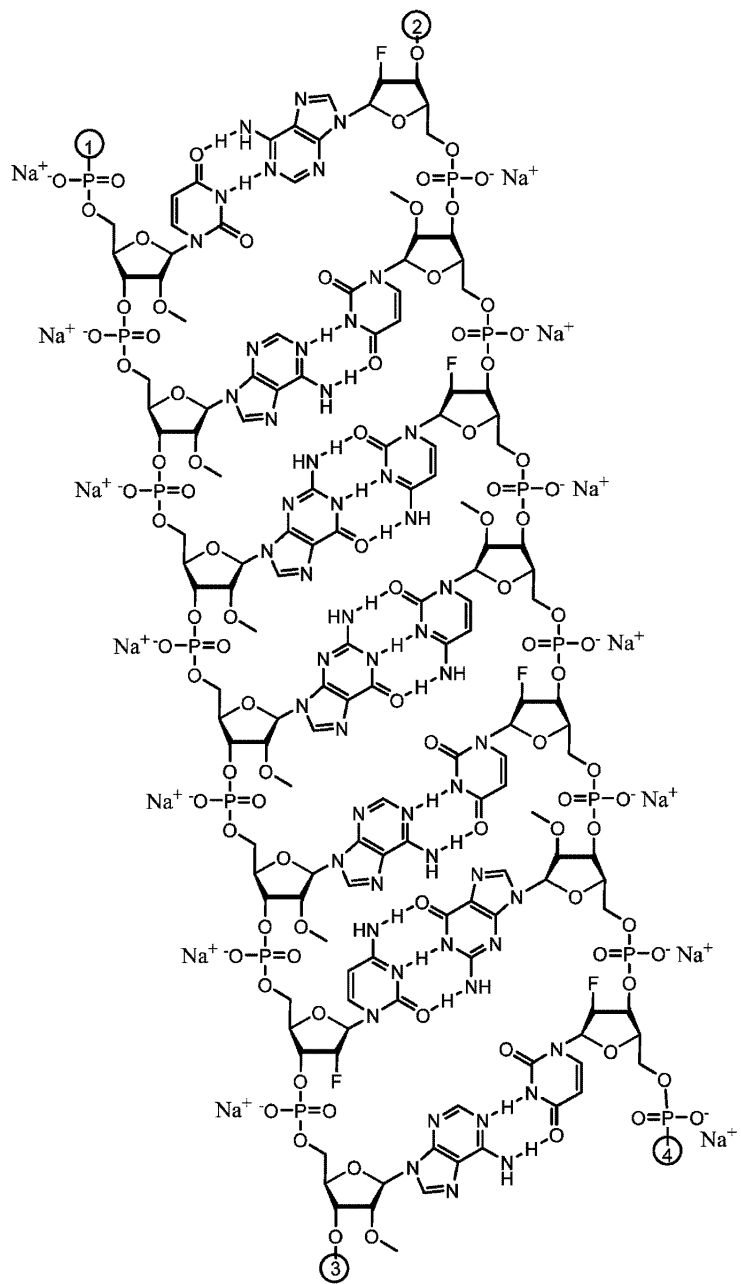
도면9d



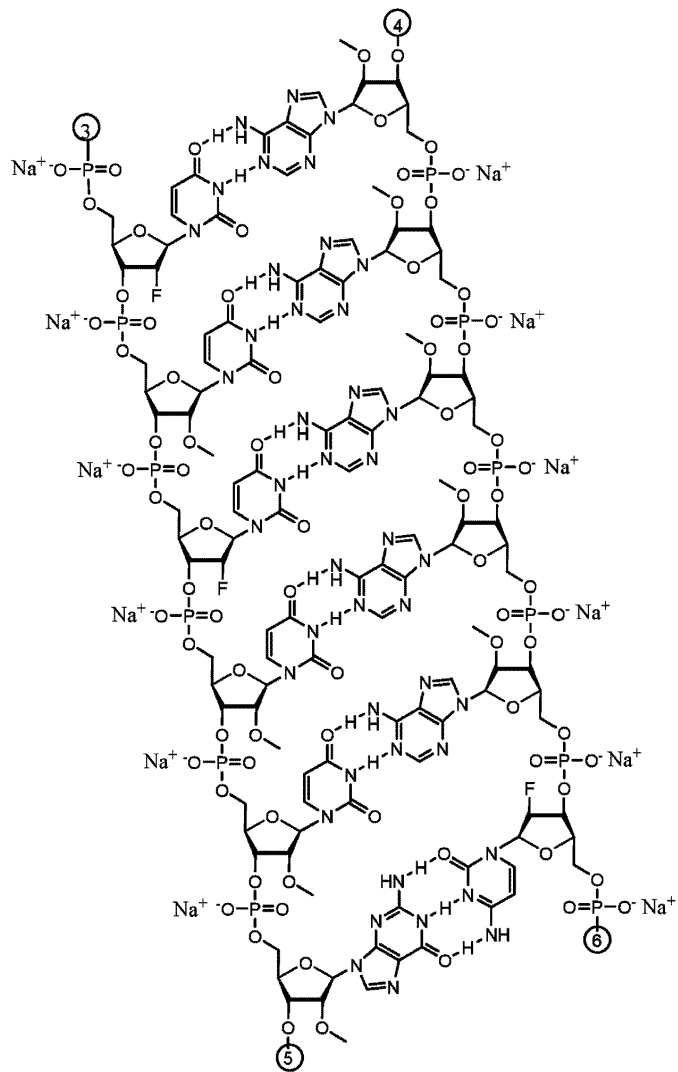
도면10a



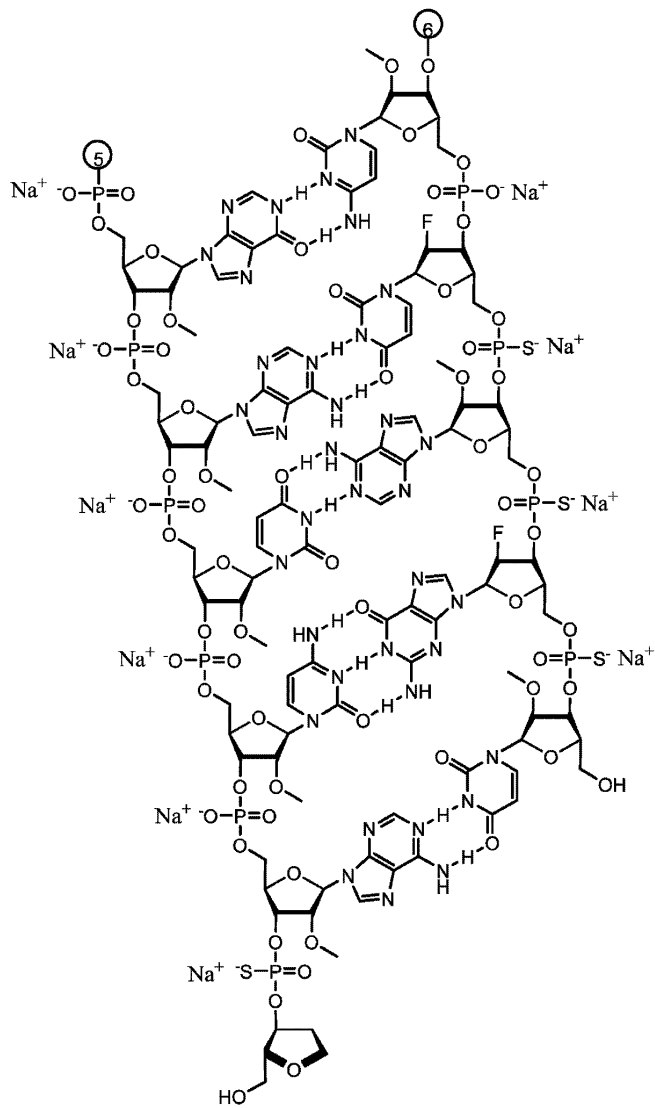
도면10b



도면10c



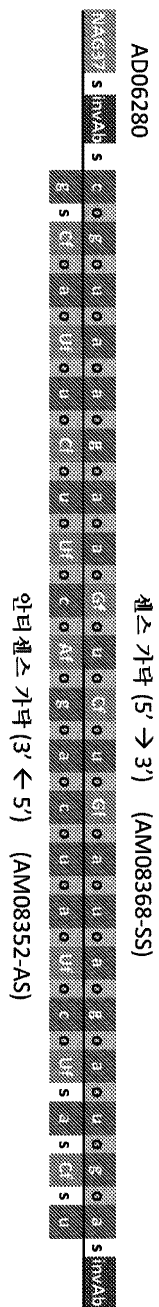
도면10d



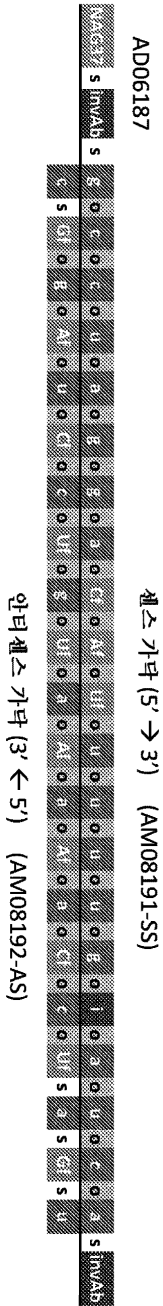
도면 11a

[illegible]

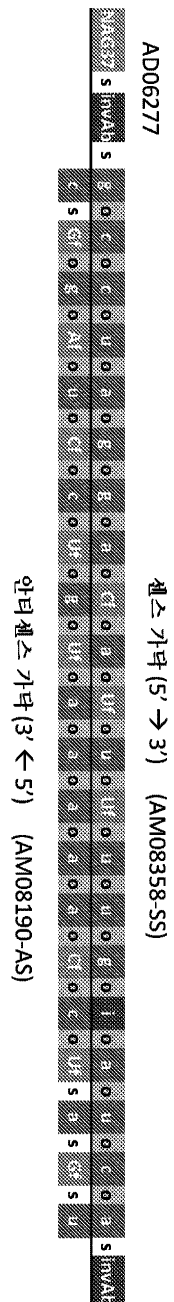
도면11b



도면11c



도면11e



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.

<120> RNAi Agents for Inhibiting Expression of 17beta-HSD Type 13

(HSD17B13), Compositions Thereof, and Methods of Use

<130> 30667-W01

<150> 62/890,220

<151> 2019-08-22

<150> 62/773,707
 <151> 2018-11-30
 <150> 62/733,320
 <151> 2018-09-19
 <160> 309
 <210> 1
 <211> 2397
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens
 <220><223> Artificial Sequence hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13
 (HSD17B13), transcript variant A, NM_178135.4

<400> 1
 agacagtacc tcctccctag gactacacaa ggactgaacc agaaggaaga ggacagagca 60
 aagccatgaa catcatccta gaaatccttc tgcttctgat caccatcatc tactcctact 120
 tggagtcgtt gggaagttt ttcatcctc agaggagaaa atctgtggct ggggagattg 180
 ttctcattac tggagctggg catggaatag gcaggcagac tacttatgaa ttgcaaaac 240
 gacagagcat attggttctg tgggatatta ataagcgcgg tgtggaggaa actgcagctg 300
 agtgccgaaa actaggcgtc actgcgcgtg cgtatgtggt agactgcagc aacagagaag 360
 agatctatcg ctctctaaat caggtgaaga aagaagtggg tgatgtaaca atcgtggtga 420

 ataatgctgg gacagtatat ccagccgatc ttctcagcac caaggatgaa gagattacca 480
 agacatttga ggtcaacatc ctaggacatt ttggatcac aaaagcactt cttccatcga 540
 tgatggagag aaatcatggc cacatcgtca cagtggcttc agtgtgcggc cacgaaggga 600
 ttccttacct catccatat tgttcagca aatttgccgc tgttggcttt cacagaggtc 660
 tgacatcaga acttcaggcc ttgggaaaaa ctggtatcaa aacctcatgt ctctgccag 720
 tttttgtgaa tactgggttc accaaaaatc caagcacaag attatggcct gtattggaga 780
 cagatgaagt cgtaagaagt ctgatagatg gaatacttac caataagaaa atgatttttg 840
 ttccatcgta tatcaatata ttctgagac tacagaagtt tcttcctgaa cgcgcctcag 900

 cgattttaaa tcgtatgcag aatattcaat ttgaagcagt ggttggccac aaaatcaaaa 960
 tgaaatgaat aaataagctc cagccagaga tgtatgcatg ataagatat gaatagtctc 1020
 gaatcaatgc tgcaaagctt tatttcacat tttttcagtc ctgataatat taaaaacatt 1080
 ggtttggcac tagcagcagt caaacgaaca agattaatta cctgtcttcc tgtttctcaa 1140
 gaatatctac gtagtttttc ataggtctgt ttttccttc atgcctctta aaaacttctg 1200

tgcttacata aacataactta aaaggttttc ttttaagatat tttatttttc catttaaagg 1260
 tggacaaaag ctacctccct aaaagtaa at acaaagagaa cttattttaca cagggaaggt 1320
 ttaagactgt tcaagtagca ttccaatctg tagccatgcc acagaatatc aacaagaaca 1380

cagaatgagt gcacagctaa gagatcaagt ttcagcaggc agctttatct caacctggac 1440
 atattttaag attcagcatt tgaaagattt ccttagcctc ttcctttttc attagcccaa 1500
 aacggtgcaa ctctattctg gactttatta cttgattctg tcttctgtat aactctgaag 1560
 tccacaaaa gtggaccctc tataatttct ccttttttat agtcttataa gatacattat 1620
 gaaaggtgac cgactctatt ttaaactctca gaattttaag ttctagcccc atgataacct 1680
 ttttctttgt aatttatgct ttcatatata cttgggtcca gagatgttta gacaatttta 1740
 ggctcaaaaa ttaaagctaa cacaggaaaa ggaactgtac tggctattac ataagaaaca 1800
 atggacccaa gagaagaaaa ggaagaaaga aaggtttttt gggtttttgt ttgtttttgt 1860

ttgttttttg tttttttgag atggagtctc actctttcgc ccaggctgga gtgcagtggg 1920
 atgatctcag ctactgcaa gctccacctc ccgggttcac gccattctcc tgcctcagcc 1980
 tcctgagtag ctgggactac aggcgccccg caccacaccc ggctaatttt ttgtattttt 2040
 tgtagagacg gggtttcacc atgttagcca agatgggtctc gatctcctga cctcgtgac 2100
 cacctgcctc ggcctcccaa agtgcgtgga ttacgggtgt gagccaccgt gcccagcctt 2160
 ttttttttta atagaaaaaa taatccgact ccactacat caagactaat cttgtttttg 2220
 gtgtttttca catgtattat agaatgcttt tgcatggact atcctcttgt ttttattaaa 2280
 aacaaatgat ttttttaaaa gtcacaaaaa caattcacta aaaataaata tgtcattgtg 2340

ctttaaaaaa ataacctctt gtagttataa aataaaacgt ttgacttcta aactctg 2397

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

ucaucuauca gacuucuuac g 21

<210> 3

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3
ucaucauca gacuucuac g 21
<210> 4
<211> 21

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
<400> 4
ucaucauca gacuucuac g 21
<210> 5
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
<400> 5
ugaucacaaa auguccuagg c 21
<210> 6
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 6
ugaucacaaa auguccuagg c 21
<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
<400> 7
ugaucacaaa auguccuagg c 21
<210> 8
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 9

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 10

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

cguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 11

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 17

<223> n = insosine (hypoxanthine)

<400> 11

gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 12

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 12
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 13
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 13
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 14
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 14
 cguaagaagu cugauagaug a 21
 <210> 15
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <400> 15
 cguaagaagu cugauagaug a 21
 <210> 16
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 16
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 17
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 17
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 18
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence
 <400> 18
 uaagaagucu gauagaugg 19
 <210> 19
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence
 <400> 19
 gaucacaaaa gcacuucuu 19

 <210> 20
 <211> 19
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence

<400> 20

cuaggacauu uuuggauca 19

<210> 21

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence

<400> 21

aggucaacau ccuaggaca 19

<210> 22

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence

<400> 22

cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 23

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence

<400> 23

caacauccua ggacauuuu 19

<210> 24

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HSD17B13 mRNA (gene transcript) target sequence

<400> 24

auuauggccu guauuggag 19

<210> 25

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 25
 ccaucuauc gacuucuua 19
 <210> 26
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 26
 ucaucuauc gacuucuua 19
 <210> 27
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 27
 ncaucuauc gacuucuua 19
 <210> 28
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 28
 ncaucuauc gacuucuun 19
 <210> 29

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 29
 ccaucuauc gacuucuua 19
 <210> 30
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 30
 ucaucuauc gacuucuua 19
 <210> 31
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 31
 ncaucuauc gacuucuua 19
 <210> 32
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 32
 ncaucuauc gacuucuun 19

<210> 33
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

 <400> 33
 ccaucuauca gacuucuua 19
 <210> 34
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 34
 ucaucuauca gacuucuua 19
 <210> 35
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 35

 ncaucuauca gacuucuua 19
 <210> 36
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 36

ncaucuauca gacuucuun 19

<210> 37

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

aagaagugcu uuugugauc 19

<210> 38

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

uagaagugcu uuugugauc 19

<210> 39

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase

<400> 39

nagaagugcu uuugugauc 19

<210> 40

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 40
nagaagugcu uuugugaun 19
<210> 41
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<400> 41
ugaucacaaa auguccuag 19
<210> 42
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<400> 42
agaucacaaa auguccuag 19
<210> 43
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 1
<223> n = any nucleobase
<400> 43
ngaucacaaa auguccuag 19
<210> 44
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase
 <400> 44
 ngaucacaaa auguccuan 19
 <210> 45
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 45
 ugaucacaaa auguccuag 19
 <210> 46
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 46
 agaucacaaa auguccuag 19
 <210> 47
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 47
 ngaucacaaa auguccuag 19
 <210> 48
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base

<222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 48
 ngauccaaaa auguccuan 19
 <210> 49
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 49
 uguccuagga uguugaccu 19
 <210> 50
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 50

 aguccuagga uguugaccu 19
 <210> 51
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 51
 nguccuagga uguugaccu 19
 <210> 52
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 52

nguccuagga uguugaccn 19

<210> 53

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

ccagaaauaga guugcaccg 19

<210> 54

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

ucagaaauaga guugcaccg 19

<210> 55

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

acagaaauaga guugcaccg 19

<210> 56

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 1

<223> n = any nucleobase
 <400> 56
 ncagaauaga guugcaccg 19
 <210> 57

 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 57
 ncagaauaga guugcaccn 19
 <210> 58
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 58
 aaaauguccu aggauguug 19
 <210> 59
 <211> 19

 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 59
 uaaauguccu aggauguug 19
 <210> 60
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base

<222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 60
 naaauguccu aggauguug 19
 <210> 61
 <211> 19
 <212> RNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 61
 naaauguccu aggauguun 19
 <210> 62
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 62
 cuccaauaca ggccauaau 19
 <210> 63
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence
 <400> 63
 uuccauaca ggccauaau 19
 <210> 64
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base
 <222> 1
 <223> n = any nucleobase
 <400> 64
 nuccaauaca ggccauaau 19
 <210> 65
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 65
 nuccaauaca ggccauaan 19
 <210> 66
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 66
 uaagaagucu gauagaugg 19
 <210> 67
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 67
 uaagaagucu gauagauga 19

 <210> 68
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 68
 uaagaagucu gauagaugn 19
 <210> 69
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 69
 naagaagucu gauagaugn 19

 <210> 70
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 70
 uaagaagucu gauagaung 19
 <210> 71
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = inosine (hypoxanthine)

<400> 71
uaagaagucu gauagauna 19

<210> 72
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base
<222> 18
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<220><221> modified_base
<222> 19
<223> n = any nucleobase

<400> 72
uaagaagucu gauagaunn 19

<210> 73
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
<220><221> modified_base

<222> 1, 19
<223> n = any nucleobase
<220><221> modified_base
<222> 18
<223> n = inosine (hypoxanthine)
<400> 73

naagaagucu gauagaunn 19

<210> 74
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 74
 uaagaagucu gauanaugg 19
 <210> 75
 <211> 19

 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 75
 uaagaagucu gauanauga 19
 <210> 76
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223>
 > n = any nucleobase
 <400> 76
 uaagaagucu gauanaugn 19
 <210> 77
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

<220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 77
 naagaagucu gauanaugn 19
 <210> 78
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 78
 gaucacaaaa gcacuucuu 19
 <210> 79
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 79
 gaucacaaaa gcacuucua 19
 <210> 80
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 80
 gaucacaaaa gcacuucun 19
 <210> 81

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 81
 naucacaaaa gcacuucun 19
 <210> 82
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

 <400> 82
 cuaggacauu uuuggauca 19
 <210> 83
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 83
 cuaggacauu uuuggaucu 19
 <210> 84
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 84
 cuaggacauu uuuggaucn 19

<210> 85
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 85
 nuaggacauu uuuggaucn 19
 <210> 86
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 86
 cuaggacauu uuugnaucn 19
 <210> 87
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 87
 cuaggacauu uuugnaucu 19
 <210> 88
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <220><221> modified_base

 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 88
 cuaggacauu uuugnaucn 19
 <210> 89
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <220><221> modified_base
 <222> 15
 <223> n = inosine (hypoxanthine)
 <400> 89
 nuaggacauu uuugnaucn 19
 <210> 90
 <211> 19
 <212> RNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 90
 aggucaacau ccuaggaca 19
 <210> 91
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 91

aggucaacau ccuaggacu 19

<210> 92

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 92

aggucaacau ccuaggacn 19

<210> 93

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 93

nggucaacau ccuaggacn 19

<210> 94

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

cggugcaacu cuauucugg 19

<210> 95

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

cggugcaacu cuauucuga 19

<210> 96

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

cggugcaacu cuauucugu 19

<210>

> 97

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 19

<223> n = any nucleobase

<400> 97

cggugcaacu cuauucugn 19

<210> 98

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 1, 19

<223> n = any nucleobase

<400> 98

nggugcaacu cuauucugn 19

<210> 99

<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 99
 caacauccua ggacauuuu 19
 <210> 100
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 100
 caacauccua ggacauuuu 19
 <210> 101
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 101
 caacauccua ggacauuun 19
 <210> 102
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 102
 naacauccua ggacauuun 19
 <210> 103
 <211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 103
 auuauggccu guauuggag 19
 <210> 104
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <400> 104
 auuauggccu guauuggaa 19
 <210> 105
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 105
 auuauggccu guauuggan 19
 <210> 106
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand core 19-mer base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 1, 19
 <223> n = any nucleobase
 <400> 106
 nuuauggccu guauuggan 19
 <210> 107

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

<400> 107
 ucagaaauaga guugcacccgu c 21
 <210> 108
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 108
 uguccuagga uguugaccuc a 21
 <210> 109
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 109
 uguccuagga uguugaccuc a 21
 <210> 110

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

<400> 110
 aaaauguccu aggauguuga c 21
 <210> 111
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 111

ugaucacaaa auguccuagg a	21
<210> 112	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 112	
uguccuagga uguugaccuc c	21
<210> 113	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 113	
uguccuagga uguugaccuc u	21
<210> 114	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 114	
uguccuagga uguugaccuc c	21
<210> 115	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 115	
uguccuagga uguugaccuc c	21
<210> 116	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

<400> 116

uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

ugaucacaaa auguccuagg u 21

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

ugaucacaaa auguccuagg c 21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 121
 ugaucacaaa auguccuagg c 21
 <210> 122
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 122
 ugaucacaaa auguccuagg c 21
 <210> 123
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 123
 ugaucacaaa auguccuagg c 21
 <210> 124
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 124
 ugaucacaaa auguccuagg c 21
 <210> 125

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 125
 aaaauguccu aggauguuga c 21

<210> 126
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 126
 uagaugaugg ugaucagaag c 21
 <210> 127
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 127
 uacuguccca gcuuuuuua c 21
 <210> 128
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 128
 aagaagugcu uuugugaucc a 21
 <210> 129
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 129
 ugucagaccu cugugaaaag c 21
 <210> 130
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

<400> 130	
uugaugucag accucuguga c	21
<210> 131	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 131	
uuccaaauaca ggccauaauc c	21
<210> 132	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 132	
ucaucuauca gacuucuuac g	21
<210> 133	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 133	
ucagguugag aaaaagcugc c	21
<210> 134	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 134	
uccagaaug aguugcaccg u	21
<210> 135	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 140

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 140
 ucagaaauaga guugcaccgu g 21
 <210> 141
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 141
 ucagaaauaga guugcaccgg u 21
 <210> 142
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 142
 ucagaaauaga guugcaccgu c 21
 <210> 143
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 143
 ucagaaauaga guugcaccgc c 21
 <210> 144
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 144
 ucagaaauaga guugcaccgg c 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

ucagaauaga guugcaccgu c 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

agugacucca gguaggagua g 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

aagaacuuua ccagugacuc c 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

aagaacuuua ccagugacuc g 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149	
uugcagucca ccacaaacac g	21
<210> 150	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 150	
ucagcaucga uggaaggagu g	21
<210> 151	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 151	
agaguuucuu cucagcaucg a	21
<210> 152	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 152	
ucaguauuca cgaacacagg g	21
<210> 153	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 153	
ucaguauuca cgaacacagg c	21
<210> 154	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 154
 ugaagaucau uuucuuguug g 21
 <210> 155

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 155
 aagaagugcu uuugugauc g 21
 <210> 156
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 156
 aagaagugcu uuugugauc c 21
 <210> 157
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 157
 uagaagugcu uuugugauc c 21
 <210> 158
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 158
 aagaagugcu uuugugauc c 21
 <210> 159

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 159
 aagaagugcu uuugugaucc c 21
 <210> 160

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 160
 uagaagugcu uuugugaucc c 21
 <210> 161
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 161
 ucaucuauca gacuucuuac g 21
 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence

 <400> 162
 ucaucuauca gacuucuuac c 21
 <210> 163
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence
 <400> 163

ucaucuauca gacuucuac c	21
<210> 164	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 164	
aagaagugcu uuugugauc g	21
<210> 165	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand modified sequence	
<400> 165	
aagaagugcu uuugugauc c	21
<210> 166	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 166	
gacggugcaa cucuauucug a	21
<210> 167	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 167	
ugaggucaac auccuaggac a	21
<210> 168	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 168
 ugaggucaac auccuagnac a 21
 <210> 169
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 169
 gucaacaucc uaggacauuu u 21
 <210> 170
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methyl-2-aminoadenosine-3'-phosphate
 <400> 170
 gucaacaucc uaggacnuuu u 21
 <210> 171
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 171
 uccuaggaca uuuuuggauc a 21
 <210>
 > 172
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 172

uccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

ggaggucaac auccuaggac a 21

<210> 174

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

agaggucaac auccuaggac a 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 18

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 175

ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 176

accuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

gccuaggaca uuuuuggauc a 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 17

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 178

gccuaggaca uuuuugnauc a 21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

gcuucugauc accaucauc a 21

<210> 180

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

 <400> 180
 gugaauaaug cugggacagu a 21
 <210> 181
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 181
 uggaucacaa aagcacuucu u 21
 <210> 182
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 182
 ggcuuucaca gaggucugac a 21
 <210> 183
 <211>
 > 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 183
 gucacagagg ucugacauca a 21
 <210> 184
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 184

ggauuauggc cuguauugga a	21
<210> 185	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 185	
cguaagaagu cuguauaug a	21
<210> 186	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 186	
ggcagcuua ucuaaccug a	21
<210> 187	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 187	
acggugcaac ucuaaucugg a	21
<210> 188	
<211>	
> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence	
<400> 188	
gugcaacucu auucuggacu u	21
<210> 189	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

<400> 189

ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

cuacaucaag acuaaucuug u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

cggugcaacu cuauucugau u 21

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

agcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 193

<211>

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

cacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <400> 194
 accggugcaa cucuauucug a 21
 <210> 195
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 7
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 195
 gacgguncaa cucuauucug a 21
 <210> 196
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 5
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 196
 gacgnugcaa cucuauucug a 21
 <210> 197
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 197
gacggugcaa cucuauucun a 21
<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 198
ggcggugcaa cucuauucug a 21
<210> 199
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 199
gccggugcaa cucuauucug a 21
<210> 200
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 200
cuacuccuac cuggagucac u 21
<210> 201
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 201
ggagucacug guaaaguucu u 21
<210> 202
<211>
> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

cgagucacug guaaaguucu u 21

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

cguguuugug guggacugca a 21

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

cacuccuucc aucgaugcug a 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

ucgaugcuga gaagaaacuc u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 207

<211

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 212

<211>

> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

gggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

gggaucacaa aagcacuucu a 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate

<400> 214

cguaagaagu cugauagaun a 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

gguaagaagu cugauagaug a 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base

 <222> 20
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 216
 gguaagaagu cugauagaun a 21
 <210> 217
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 217
 gguaagaagu cugauanaug a 21
 <210> 218
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2'-O-methylinosine-3'-phosphate
 <400> 218
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 219
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand modified sequence

<400> 219
cggaucacaa aagcacuucu u 21
<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent sense strand modified sequence
<400> 220
cguaagaagu cugauagaug a 21
<210> 221
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
<400> 221
ucagaauaga guugcaccgu c 21
<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
<400> 222
uguccuagga uguugaccuc a 21
<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
RNAi agent antisense strand underlying base sequence
<400> 223
aaaauguccu aggauguuga c 21
<210> 224
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

ugaucacaaa auguccuagg a 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

uguccuagga uguugaccuc c 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

uguccuagga uguugaccuc u 21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

ugaucacaaa auguccuagg u 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 228

ugaucacaaa auguccuagg c 21

<210> 229

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 229
 uagaugaugg ugaucagaag c 21
 <210> 230
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 230
 uacuguccca gcgauuuuca c 21

 <210> 231
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 231
 aagaagugcu uuugugauc a 21
 <210> 232
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 232
 ugucagaccu cugugaaaag c 21
 <210> 233
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 233

uugaugucag accucuguga c	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 234	
uuccaauaca ggccaauaac c	21
<210> 235	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 235	
ucaucuauc gacuucuac g	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 236	
ucagguugag auaaagcugc c	21
<210> 237	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence	
<400> 237	
uccagaauag aguugcacgc u	21
<210> 238	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223>	

RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 238

aaguccagaa uagaguugca c 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

ucuugaugua gugggagucg g 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

acaagauuag ucuugaugua g 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

ucagaauaga guugcaccgu u 21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

ucagaauaga guugcaccgc u 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 243

ucagaauaga guugcaccgu g 21

<210> 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

ucagaauaga guugcaccgg u 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

ucagaauaga guugcaccgc c 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

ucagaauaga guugcaccgg c 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

agugacucca gguaggagua g 21

<210> 248

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 248
 aagaacuuua ccagugacuc c 21
 <210> 249
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 249
 aagaacuuua ccagugacuc g 21
 <210> 250
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 250
 uugcagucca ccacaaacac g 21
 <210> 251
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 251
 ucagcaucga uggaaggagu g 21
 <210> 252
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent antisense strand underlying base sequence
 <400> 252

agaguuuuuu cucagcaucg a 21

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 253

ucaguauuca cgaacacagg g 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

ucaguauuca cgaacacagg c 21

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

ugaagaucau uuucuuguug g 21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

aagaagugcu uuugugaucg g 21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

aagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

RNAi agent antisense strand underlying base sequence

<400> 258

uagaagugcu uuugugaucc c 21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

ucaucuauca gacuucuuac c 21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

gacggugcaa cucuauucug a 21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

ugaggucaac auccuaggac a 21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 262
 ugaggucaac auccuagnac a 21
 <210> 263

 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 263
 gucaacaucc uaggacauuu u 21
 <210> 264
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = 2-aminoadenine
 <400> 264
 gucaacaucc uaggacnuuu u 21
 <210> 265
 <211> 21
 <212>
 RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 265
 uccuaggaca uuuuuggauc a 21
 <210> 266

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 266
 uccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 267
 <211> 21
 <212> RNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 267
 ggaggucaac auccuaggac a 21
 <210> 268
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 268
 agaggucaac auccuaggac a 21
 <210> 269
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

 <220><221> modified_base
 <222> 18
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 269
 ggaggucaac auccuagnac a 21

<210> 270
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 270
 accuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 271
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 271
 gccuaggaca uuuuuggauc a 21
 <210> 272
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 17
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 272
 gccuaggaca uuuuugnauc a 21
 <210> 273
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 273

gcuucugauc accaucaucu a	21
<210> 274	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 274	
gugaauaaug cugggacagu a	21
<210> 275	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 275	
uggaucacaa aagcacuucu u	21
<210> 276	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 276	
ggcuuucaca gaggucugac a	21
<210> 277	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence	
<400> 277	
gucacagagg ucugacauca a	21
<210> 278	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

<400> 278

ggauuauggc cuguauugga a 21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

cguaagaagu cugauagau a 21

<210> 280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

ggcagcuuuu ucuaaccug a 21

<

210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

acggugcaac ucuaaucugg a 21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

gugcaacucu auucuggacu u 21

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

ccgacuccca cuacaucaag a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

cuacaucaag acuaauucug u 21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

cggugcaacu cuauucugau u 21

<

210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

agcggugcaa cucuaauucug a 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

cacggugcaa cucuaauucug a 21

<210> 288
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

 <400> 288
 accggugcaa cucuauucug a 21
 <210> 289
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 7
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 289
 gacgguncaa cucuauucug a 21
 <210> 290
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221>
 > modified_base
 <222> 5
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 290
 gacgnugcaa cucuauucug a 21
 <210> 291
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base

<222> 20

<223> n = insosine (hypoxanthine)

<400> 291

gacggugcaa cucuauucun a 21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

<400> 292

ggcggugcaa cucuauucug a 21

<210> 293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

gccggugcaa cucuauucug a 21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

cuacuccuac cuggagucac u 21

<210> 295

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

ggagucacug guaaaguucu u 21

<210> 296

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 296
 cgagucacug guaaaguucu u 21
 <210> 297
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence

 <400> 297
 cguguuugug guggacugca a 21
 <210> 298
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 298
 cacuccuucc aucgaugcug a 21
 <210> 299
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 299
 ucgaugcuga gaagaaacuc u 21
 <
 210> 300
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 300

cccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

gccuguguuc gugaauacug a 21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

ccaacaagaa aaugaucuuc a 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

cggaucacaa aagcacuucu u 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

gggaucacaa aagcacuucu u 21

<

210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 305
 gggaucacaa aagcacuucu a 21
 <210> 306
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 306
 cguaagaagu cugauagaun a 21
 <210> 307
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <400> 307
 gguaagaagu cugauagaug a 21
 <210> 308
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> RNAi agent sense strand underlying base sequence
 <220><221> modified_base
 <222> 20
 <223> n = insosine (hypoxanthine)
 <400> 308
 gguaagaagu cugauagaun a 21
 <210> 309
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> 17

<223> n = insosine (hypoxanthine)

<400> 309

gguaagaagu cugauanaug a

21